

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ISOMERIZAÇÃO DO ESTRAGOL SOB CONDIÇÕES
HOMOGÊNEAS E BIFÁSICAS: UMA REAÇÃO CATALÍTICA
SIMPLES COM UMA CINÉTICA COMPLEXA**

Bárbara Caroline Leal

Tese de Doutorado

Porto Alegre, 2016

O trabalho descrito na presente tese foi realizado entre março de 2012 e dezembro de 2015, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a orientação do professor Doutor Jairton Dupont, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que aparecerão no texto e julgado adequado para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Jairton Dupont (orientador) UFRGS

Prof. Dr. Alexandre Perez Umpierre UnB

Prof. Dr. Marcos Alexandre Gelesky FURG

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro UFRGS

Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa UFRGS

Bárbara Leal

Artigos publicados durante o período de doutoramento:

Aydos, G. L. P.; Leal, B. C.; Perez-Lopez, O. W.; Dupont, J. Ionic-tagged catalytic systems applied to the ethenolysis of methyl oleate. *Catalysis Communications*, **2014**, 53, 57-61.

Limberger, J.; Leal, B. C.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. Charge-tagged ligands: useful tools for immobilising complexes and detecting reaction species during catalysis. *Chemical Science*, **2015**, 6, 77-94.

Leal, B. C.; Consorti, C. S.; Machado, G.; Dupont, J. Palladium Metal Nanoparticles Stabilized by Ionophilic Ligands in Ionic Liquids: Synthesis and Application in Hydrogenation Reactions. *Catalysis Science & Technology*, **2015**, 5, 903-909.

Leal, B. C.; Scholten, J. D.; Alves, M. C. M.; Morais, J.; de Pedro, I.; Fernandez-Barquin, L.; Dupont, J. Interacting Superparamagnetic Iron(II) Oxide Nanoparticles: Synthesis and Characterization in Ionic Liquids. *Inorganic Chemistry*, **2016**, 55, 865-870.

Artigos submetidos durante o período de doutoramento:

Leal, B. C.; Aydos, G. L. P.; Netz, P. A.; Dupont, J. Estragole Isomerisation Under Homogeneous and Ionic Liquid Biphasic Conditions: A Simple Catalytic Reaction with a Complex Kinetics. *ACS Catalysis*, **2016**.

Trabalhos publicados em congressos:

Leal, B. C.; Pazini, A.; Dupont, J. Selective Estragole to *trans*-anethole Isomerization in Ionic Liquids. Em: 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2013, Campos do Jordão. Book of Abstracts of the 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2013.

*Não é que eles não consigam ver a solução,
eles não conseguem é ver o problema.*

G. K. Chesterton

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Jairton Dupont, pela oportunidade de poder trabalhar em seu grupo de pesquisa, e por ter sido responsável por grande parte da minha formação científica.

Ao professor Roberto Fernando de Souza por todos os ensinamentos passados e que carregarei comigo ao longo de toda a minha carreira científica.

Aos professores Adriano Lisboa Monteiro, Jackson Damini Scholten e Ricardo Gomes da Rosa pela presença constante e solícita dando valiosas sugestões e colaborações na elaboração deste trabalho.

Aos professores Paulo Henrique Schneider, Francisco Paulo dos Santos e Günter Ebeling pela disponibilidade e atenção sempre dispensadas.

Aos professores membros da banca examinadora desta tese: Alexandre Perez Umpierre, Marcos Alexandre Gelesky, Adriano Lisboa Monteiro e Ricardo Gomes da Rosa, por gentilmente aceitarem nosso convite.

À Crestina Consorti por ter influenciado grandiosamente na minha formação científica.

Ao Guilherme Aydos por todo o tempo dispensado às nossas discussões e incessante ajuda na bancada, que certamente foram essenciais para a execução e elaboração desta tese.

À minha família.

Ao CNPq pelo apoio financeiro concedido.

ÍNDICE GERAL

LISTA DE ABREVIATURAS	xiv
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 ORIGEM E OBJETIVO DO TRABALHO	3
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
2.1 FENILPROPENÓIDES	6
2.2 MECANISMOS DE ISOMERIZAÇÃO	10
2.2.1 MECANISMO MEDIADO POR BASES	10
2.2.2 MECANISMO MEDIADO POR COMPLEXOS DE METAIS DE TRANSIÇÃO	11
2.3 METAIS DE TRANSIÇÃO APLICADOS À ISOMERIZAÇÃO DE ALILBENZENOS	15
2.3.1 ISOMERIZAÇÕES CATALISADAS POR PALÁDIO	15
2.3.2 ISOMERIZAÇÕES CATALISADAS POR RÓDIO	19
2.3.3 ISOMERIZAÇÕES CATALISADAS POR RUTÊNIO	21
2.4 SISTEMAS BIFÁSICOS CONTENDO LÍQUIDOS IÔNICOS E LIGANTES MARCADOS IONICAMENTE	26
2.5 CINÉTICA DE REAÇÕES HOMOGÊNEAS	29
2.5.1 DETERMINAÇÃO DA LEI DE VELOCIDADE DE REAÇÕES COMPLEXAS	31
2.5.2 BALANÇO MOLAR DE REATORES EM BATELADA	33
2.5.3 CÁLCULO DA ORDEM PARCIAL DA REAÇÃO EM RELAÇÃO AOS REAGENTES	34
2.5.3.1 <i>Método Diferencial</i>	34
2.5.3.2 <i>Método Integral</i>	35
2.5.3.3 <i>Método das Velocidades Iniciais</i>	37
2.5.4 APROXIMAÇÃO DE BODENSTEIN (ESTADO ESTACIONÁRIO)	38
2.5.5 CINÉTICA DE MICHAELIS-MENTEN	39
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
3.1 PRECURSORES MONOMETÁLICOS APLICADOS À ISOMERIZAÇÃO DO ESTRAGOL	41
3.1.1 ESTUDO DAS ESPÉCIES EM SOLUÇÃO NA ISOMERIZAÇÃO DO ESTRAGOL VIA ESI-MS	56
3.2 PRECURSORES BIMETÁLICOS APLICADOS À ISOMERIZAÇÃO DO ESTRAGOL ...	60

3.2.1 SÍNTESE DOS FOSFITOS IONOFÍLICOS	68
3.3 MODELAGEM CINÉTICA PARA A ISOMERIZAÇÃO DO ESTRAGOL	73
4 PARTE EXPERIMENTAL	90
4.1 METODOLOGIA	91
4.2 OBTENÇÃO DO PADRÃO EXTERNO 1-METÓXI-4-PROPILBENZENO	91
4.3 SÍNTESE DO BIS(TRIFLUOROMETANOSULFONIL)IMIDATO DE 1-(3-HIDROXIPROPIL)-2,3-DIMETILIMIDAZÓLIO	92
4.4 SÍNTESE DO BIS(TRIFLUOROMETANOSULFONIL)IMIDATO DE 1-(3-HIDROXIHEXIL)-2,3-DIMETILIMIDAZÓLIO	92
4.5 SÍNTESE DO FOSFITO L4	93
4.6 SÍNTESE DO FOSFITO L5	94
4.7 SÍNTESE DO FOSFITO L6	94
4.8 EXPERIMENTO TÍPICO PARA A REAÇÃO DE ISOMERIZAÇÃO EM SISTEMA HOMOGÊNEO	95
4.9 EXPERIMENTO TÍPICO PARA A REAÇÃO DE ISOMERIZAÇÃO EM SISTEMA HOMOGÊNEO BIFÁSICO	96
4.10 DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DO ESTRAGOL E ANETOL EM LÍQUIDOS IÔNICOS	96
4.11 PROCEDIMENTO EMPREGADO NOS EXPERIMENTOS CINÉTICOS	97
4.12 DETERMINAÇÃO DO TEOR DE METAL NAS AMOSTRAS	98
4.13 COMANDOS UTILIZADOS PARA O AJUSTE DAS CONSTANTES DE VELOCIDADE COM O SIMULADOR DYNAFIT	99
4.14 COMANDOS UTILIZADOS PARA A DEDUÇÃO DO MODELO REACIONAL UTILIZANDO A APROXIMAÇÃO DE BONDENSTEIN COM O SOFTWARE MATEMÁTICO MAPLE	101
5 CONCLUSÕES	103
6 REFERÊNCIAS	106

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos da transformação de alilbenzenos em seus respectivos isômeros conjugados.	2
Figura 2. Reação de isomerização do estragol.....	3
Figura 3. Exemplos de fenilpropenóides.	6
Figura 4. Produtos naturais contendo o esqueleto propenilbenzeno e suas atividades biológicas.	7
Figura 5. Anetol para a síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas e indols.....	8
Figura 6. Produtos naturais contendo o fragmento propenilaril.	9
Figura 7. Interações que conduzem às relações <i>trans/cis</i> observadas.	11
Figura 8. Etapas elementares típicas de reações catalisadas por organometálicos. Adaptado referência ⁶³	12
Figura 9. Mecanismo de isomerização de 2-propenilbenzenos via mecanismo alquílico, onde M = metal de transição; [L] _n = ligante do tipo X; [L] ₀ = ligante do tipo L.....	13
Figura 10. Mecanismo de isomerização de 2-propenilbenzenos via mecanismo alílico, onde M = metal de transição; [L] _n = ligante do tipo X; [L] ₀ = ligante do tipo L.....	14
Figura 11. Alilbenzenos isomerizados pelo precursor [PdCl ₂ (MeCN) ₂]......	16
Figura 12. Alilbenzenos isomerizados pelo precursor [PdCl ₂ (PhCN) ₂]......	17
Figura 13. Isomerização do alilfenol S11 utilizando [PdCl ₂].	18
Figura 14. Isomerização de alilbenzenos utilizando o precursor [Pd(dba) ₂].	18
Figura 15. Substratos isomerizados pelo precursor [RhCl ₃ ·H ₂ O]......	20
Figura 16. Transformação dos alilarenos S15 nos respectivos produtos <i>E</i> e <i>Z</i>	21
Figura 17. Isomerização do substrato S16 utilizando o precursor [RuCl ₃ ·3H ₂ O].	22
Figura 18. Isomerização do alilbenzeno em sistemas bifásicos.	23
Figura 19. Precursores de rutênio aplicados à isomerização do estragol em sistemas homogêneos e bifásicos. TPPMS = 3-difenilfosfinobenzenosulfonato de sódio, PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decano, PTA-Bn = cloreto de 1-benzil-3,5-diaza-1-azonia-7-fosfatriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decano.....	25
Figura 20. Sistema <i>tandem</i> isomerização-metátese do <i>trans</i> -3-hexeno em sistemas bifásicos contendo LIs.	27
Figura 21. Sistema bifásico utilizado na metátese de fechamento de anel do 1,7-octadieno.	28

Figura 22. Diferentes representações para a conversão catalítica de A_1 e A_2 em A_3 através dos intermediários X_1 e X_2	31
Figura 23. Gráficos do método integral para as ordens (a) zero; (b) um e (c) dois.....	36
Figura 24. Complexos organometálicos empregados na reação de isomerização do estragol.....	41
Figura 25. Espectro de ^1H RMN em CDCl_3 mostrando os produtos <i>trans</i> -anetol (majoritário) e <i>cis</i> -anetol (minoritário).....	42
Figura 26. Comparativo dos experimentos 1 e 7, Tabela 1.....	44
Figura 27. Gráfico mostrando a conversão e a seletividade em <i>trans</i> -anetol em função do tempo utilizando o precursor C1 com solvente e sem solvente.....	45
Figura 28. Gráficos TON \times tempo e TOF \times tempo (Experimento 4, Tabela 3).....	49
Figura 29. Diagrama de energia genérico para a isomerização do estragol.....	51
Figura 30. Experimento 1 (esquerda) e Experimento 3 (direita), Tabela 7.....	55
Figura 31. Espectro de ESI(+)-MS. Amostra: C1 : 0,02 mmol; L1 : 2 equivalentes; Tolueno: 0,5 mL; $t = 1$ h; $T = 80$ °C. Amostra dissolvida em MeCN para análises de ESI.	56
Figura 32. Espectros de ESI(+)-MS/MS das espécies (a)-(f). Condições Reacionais: C1 : 0,02 mmol; L1 : 2 equivalentes; Tolueno: 0,5 mL; $t = 1$ h; $T = 80$ °C. Amostra dissolvida em MeCN para análises de ESI.	57
Figura 33. Gráficos TON \times tempo e TOF \times tempo (Experimento 4, Tabela 12).....	64
Figura 34. Síntese dos fosfitos ionofílicos L4 e L5	69
Figura 35. Espectro de ^{31}P RMN-NOE em acetona- d_6 do produto obtido no Experimento 1, Tabela 17.	70
Figura 36. Esquema da hidrólise ácida do fosfito ionofílico.....	70
Figura 37. Espectro de ^{31}P RMN-NOE em acetona- d_6 do produto obtido no Experimento 1, Tabela 17. Produto de interesse P(OR)_3 assinalado com *.....	70
Figura 38. Espectro de ^{31}P RMN-NOE em acetona- d_6 do produto obtido no Experimento 3, Tabela 17.	71
Figura 39. Espectro de ^{31}P RMN-NOE em acetona- d_6 do produto obtido no Experimento 4, Tabela 17. Produto de interesse P(OR)_3 assinalado com *.....	71
Figura 40. Espectro de ^{31}P RMN-NOE em acetona- d_6 do produto obtido no Experimento 5, Tabela 17. Produto de interesse P(OR)_3 assinalado com *.....	71
Figura 41. Síntese do fosfito ionofílico L6	72

Figura 42. Curva sigmoidal da concentração relativa de estragol (%) em função do tempo reacional. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ C1 = 10000; T = 40 °C.....	74
Figura 43. Curva da concentração relativa de estragol (%) de zero a 15 minutos de reação. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ C1 = 10000; T = 40 °C.	74
Figura 44. Gráfico da concentração relativa de estragol (%) de 15 a 50 minutos de reação. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ C1 = 10000; T = 40 °C.	75
Figura 45. Gráfico do $\ln([E]_0/[E])$ em função do tempo. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ C1 = 10000; T = 40 °C.	75
Figura 46. Modelo monomolecular proposto para a isomerização do estragol.....	76
Figura 47. Ajuste do modelo monomolecular para a isomerização do estragol utilizando o precursor $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$. Condições reacionais conforme Tabela 18. Temperaturas: (a) 40 °C; (b) 60 °C; (c) 80 °C; (d) Sistema bifásico a 80 °C. Dados experimentais: ■ Estragol; ▲ <i>trans</i> -anetol; ○ <i>cis</i> -anetol. Predição do modelo: — Estragol; — <i>trans</i> -anetol; — <i>cis</i> -anetol.....	78
Figura 48. Gráfico para determinação da E_a da isomerização do estragol segundo o postulado de Arrhenius. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$: 10000.....	79
Figura 49. Mecanismo metal-hidreto.....	81
Figura 50. Modelo mecanístico simplificado proposto para a isomerização catalítica do estragol.....	81
Figura 51. Ajuste do modelo mecanístico simplificado para a isomerização do estragol utilizando o precursor $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$. Condições reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/C1: 10000. Temperaturas: (a) 40 °C; (b) 60 °C; (c) 80 °C. Dados experimentais: ■ Estragol; ▲ <i>trans</i> -anetol; ○ <i>cis</i> -anetol. Predição do modelo: — Estragol; — <i>trans</i> -anetol; — <i>cis</i> -anetol.....	83
Figura 52. Ampliação do ajuste dos modelos propostos para a isomerização do estragol. Condições Reacionais: Entrada 1, Tabela 20. Acima: Ajuste do modelo mecanístico simplificado. Abaixo: Ajuste do modelo monomolecular. Dados experimentais: ■ Estragol; ▲ <i>trans</i> -anetol; ○ <i>cis</i> -anetol. Predição do modelo: — Estragol; — <i>trans</i> -anetol; — <i>cis</i> -anetol.....	85
Figura 53. Gráfico para determinação da E_a da isomerização do estragol segundo a equação de Eyring. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$: 10000.....	87

Figura 54. Gráfico para determinação da E_a da isomerização do estragol segundo a equação de Eyring. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/[RuHClCO(PPh ₃) ₃]: 10000.....	87
Figura 55. Diagrama de energia para a isomerização do estragol conforme energias de ativação relativas calculadas através dos resultados experimentais obtidos.....	88
Figura 56. Aproximação de Bodenstein para a isomerização do estragol utilizando o precursor [RuHClCO(PPh ₃) ₃]. Condições reacionais: Estragol: 52 mmol; Estragol/C1: 10000; T = 40 °C. Dados experimentais: ■ Estragol; ▲ <i>trans</i> -anetol; ○ <i>cis</i> -anetol. Predição do modelo: — Estragol; — <i>trans</i> -anetol; — <i>cis</i> -anetol.....	89
Figura 57. Cromatograma típico obtido na reação de isomerização do estragol.....	96
Figura 58. Reator de vidro provido de camisa externa de aquecimento utilizado para os testes de solubilidade.	97

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Reação de isomerização do estragol catalisada pelos complexos C1 , C2 , C3 e C4 . ^a	43
Tabela 2. Estudo da reatividade do complexo C1 em função da quantidade de precursor empregada. ^a	46
Tabela 3. Estudo da reatividade do complexo C1 em função da quantidade de precursor empregada. Substrato filtrado em óxido de alumina. ^a	48
Tabela 4. Estudo da reatividade do complexo C1 em função da temperatura. ^a	50
Tabela 5. Solubilidade do estragol e do anetol em líquidos iônicos. ^a	52
Tabela 6. Isomerização do estragol em sistemas bifásicos contendo líquidos iônicos. ^a	53
Tabela 7. Isomerização do estragol em sistemas bifásicos contendo BMI-PF ₆ e ligantes ionofílicos. ^a	54
Tabela 8. Testes de reciclabilidade do sistema bifásico contendo BMI-PF ₆ . ^a	55
Tabela 9. Estudo da reatividade do complexo C1 em função da adição de fosfina ionofílica ao sistema homogêneo contendo tolueno. Substrato tratado em óxido de alumina. ^a	58
Tabela 10. Sistema reacional analisado pela técnica de ESI(+)-MS. ^a	59
Tabela 11. Isomerização do estragol utilizando precursores bimetálicos de rutênio. ^a	61
Tabela 12. Estudo da reatividade do sistema C6 /P(OEt) ₃ em função da quantidade de precursor empregada.	63
Tabela 13. Influência do tipo e da quantidade de líquido iônico na isomerização do estragol utilizando o sistema C6 /ligantes fosforados.	65
Tabela 14. Isomerização do estragol em sistemas bifásicos contendo ligantes ionofílicos.	66
Tabela 15. Estudo da reutilização do sistema bifásico. ^a	67
Tabela 16. Estudo da reutilização do sistema bifásico com extração dos produtos com ciclohexano. ^a	68
Tabela 17. Metodologias utilizadas na síntese dos fosfitos ionofílicos. ^a	69
Tabela 18. Valores da soma dos quadrados dos resíduos e das constantes de velocidade relativas fitadas para o modelo monomolecular em diferentes temperaturas. ^a	78
Tabela 19. Massa específica do estragol determinada experimentalmente para diferentes temperaturas.	84
Tabela 20. Constantes de velocidade relativas fitadas para o modelo mecanístico simplificado em diferentes temperaturas. ^a	84

Tabela 21. Parâmetros cinéticos calculados para cada etapa da reação de isomerização...88

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac: grupo acetila

Ar: argônio

BMI: 1-*n*-butil-3-metilimidazólio

Bn: benzila

CDCl₃: clorofórmio deuterado

CH₂Cl₂: diclorometano

CG: cromatografia gasosa (*Gas Chromatography*)

CG-MS: cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (*Gas Chromatography Mass Spectrometry*)

dba: dibenzilidenoacetona

ESI-MS: espectrometria de massas por ionização electrospray (*Electrospray Ionisation Mass Spectrometry*)

ESI-MS/MS: espectrometria de massas por ionização electrospray em tandem com espectrometria de massas

FID: detector por ionização em chama (*Flame Ionisation Detector*)

ICP-OES: espectrometria de emissão óptica com plasma

LI: líquidos iônicos

MAD: digestão assistida por microondas

MeCN: acetonitrila

NEt₃: trietilamina

NOE: efeito nuclear Overhauser (*Nuclear Overhauser Effect*)

¹Hex(OH)MMI: 1-(3-hidroxi-hexil)-2,3-dimetilimidazólio

¹Pr(OH)MMI: 1-(3-hidroxi-propil)-2,3-dimetilimidazólio

NTf₂: bis(trifluorometanosulfonil)imidato

PhCN: benzonitrila

PF₆: hexafluorofosfato

P(OEt)₃: trietilfosfito

PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

PTA-Bn = cloreto de 1-benzil-3,5-diaza-1-azonia-7-fosfatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano

PPh₃: trifenilfosfina

RMN: ressonância magnética nuclear

TOF: frequência de rotação (*Turnover Frequency*)

TON: número de rotação (*Turnover Number*)

TPPMS: 3-difenilfosfinobenzenosulfonato de sódio

SOFTWARE UTILIZADOS NA ELABORAÇÃO DESTE TRABALHO

Origin 7.0 (OriginLab Corporation), 2002.

ChemDraw 8.0 (CambridgeSoft), 2007.

MestReNova 9.1 (Mestrelab Research), 2014.

Dynafit 4.06.015 2015.

Maple 15.00 2011.

RESUMO

A isomerização do estragol para *trans*-anetol é uma reação de grande interesse em diversos segmentos, tais como, o alimentício e de higiene pessoal. Industrialmente esta reação é realizada em processos com baixa seletividade, elevadas temperaturas e excesso de NaOH ou KOH em etanol. Neste trabalho, mostrou-se que catalisadores de metais de transição sob condições homogêneas, bifásicas em líquidos iônicos e sem solvente podem executar essa reação de forma eficiente. A seletividade destes sistemas foi mais sensível ao solvente/líquido iônico utilizado do que aos ligantes fosforados empregados em associação ao catalisador metálico.

Em condições reacionais otimizadas, obteve-se conversão total de estragol em anetol com apenas 4×10^{-3} mol% (40 ppm) de $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ em tolueno, o que reflete um número de rotação total (TON) de 25000 e uma frequência de rotação (TOF) de até 500 min^{-1} . Ao utilizar o precursor bimetálico $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$ em etanol associado com $\text{P}(\text{OEt})_3$ observou-se conversão de 100% do estragol com seletividade de 99% para o isômero *trans*-anetol com um TON de 9800 e um TOF de até 125 min^{-1} . Estes dois sistemas catalíticos de Ru foram transpostos para sistemas bifásicos contendo líquidos iônicos empregando ligantes fosforados ionofílicos, tais como bis(trifluorometanosulfonil)imidato de 1-(3-(difenilfosfanil)propil)-2,3-dimetilimidazólio imobilizado em bis(trifluorometanosulfonil)imidato de 1-(3-hidroxipropil)-2,3-dimetilimidazólio com até 99% de seletividade e conversões quase completas em estragol. No entanto, a reação em sistemas bifásicos é mais lenta do que a realizada na ausência de líquidos iônicos.

O uso de ligantes marcados ionicamente em sistemas com $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ reduziu significativamente a lixiviação de Ru para a fase orgânica e permitiu a utilização da fase catalítica em dois ciclos reacionais sem perda significativa de atividade. Já nos sistemas com o precursor $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$ a utilização de ligantes ionofílicos permitiu a utilização da fase catalítica em até cinco ciclos reacionais. Estudos com ESI-MS comprovaram que a fixação do catalisador na fase iônica deve-se à substituição de ligantes neutros do precursor catalítico pelos ligantes ionofílicos adicionados *in situ*.

A investigação cinética da reação catalisada por $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ indicou que um modelo cinético simplificado (composto de reações monomoleculares reversíveis de primeira ordem) é suficiente para descrever a reação de isomerização a $80 \text{ }^\circ\text{C}$ inclusive sob condições bifásicas. Por outro lado, maior exatidão foi obtida pela utilização de um modelo

mecanístico que considera a etapa de formação da espécie cataliticamente ativa principalmente quando a reação é realizada a temperaturas de 40 °C e de 60 °C, sugerindo que em temperaturas mais baixas esta etapa é lenta quando comparada com as etapas subsequentes. A lei de velocidade foi determinada para o mecanismo, utilizando-se a aproximação de Bodenstein como sendo:

$$\frac{d[E]}{dt} = - \left(\frac{(k_5 k_{-6} + k_5 k_{-7})[E] - k_{-5} k_6 [C] - k_{-5} k_7 [T]}{k_5 [E] + k_6 [C] + k_7 [T] + k_{-5} + k_{-6} + k_{-7}} \right) [X_T]$$

A energia de ativação para a reação de isomerização do estragol considerando o modelo monomolecular foi determinada, com base na equação de Arrhenius, como sendo igual a 81,9 kJ.mol⁻¹. Este valor coincidiu (diferença de apenas 1,8%) com o valor de entalpia de ativação da reação calculado pela equação de Eyring considerando o modelo mecanístico simplificado. O estudo do modelo mecanístico face à teoria do complexo ativado mostrou que, uma vez a espécie ativa sendo formada, a reação de isomerização depende exclusivamente da transposição da barreira energética relacionada à etapa de coordenação/inserção do substrato ao centro metálico.

ABSTRACT

The isomerisation of estragole to *trans*-anethole is a reaction of great interest in many sectors such as the food and personal care products. Industrially this reaction is performed in process with low selectivity, high temperatures and excess of NaOH or KOH in ethanol. In this study it was shown that transition-metal catalysts under homogeneous, ionic liquid biphasic and “solventless” conditions could perform this reaction efficiently. The selectivity of this reaction is more sensitive to the solvent/ionic liquid employed than to the ligands used in association with metal catalyst.

Under the optimized reaction conditions complete conversion of estragole in anethole was achieved using as little as 4×10^{-3} mol% (40 ppm) of $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ in toluene, reflecting a total turnover number (TON) of 25000 and turnover frequencies (TOF) up to 500 min^{-1} . By using a bimetallic Ru precursor $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$ in ethanol associated with $\text{P}(\text{OEt})_3$ a conversion of 100% and selectivity of 99%, with a TON of 9800 and TOF up to 125 min^{-1} , were obtained. These two Ru-catalytic systems were transposed to biphasic ionic liquid systems employing ionic-tagged P-ligands such as 1-(3-(diphenylphosphanyl)propyl)-2,3-dimethylimidazolium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide immobilised in 1-(3-hydroxypropyl)-2,3-dimethylimidazolium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide with up to 99% selectivity at almost complete estragole conversions. However, these systems are slower than those performed in the absence of ionic liquids.

The use of *in situ* ionic tagged ligands in $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ systems reduced significantly the Ru leaching to the organic phase and allowed the use of the catalytic phase in two reaction cycles without significant loss of activity. The use of ionophilic ligands in the systems with the precursor $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$ allowed the recycle of the catalyst phase five times. ESI-MS studies showed that the attachment of the catalyst in the ionic phase is due to the substitution of neutral catalyst precursor ligands by the ionic-tagged ligands added.

Detailed kinetic investigations of the reaction catalysed by $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ indicate that a simplified kinetic model (monomolecular reversible first-order reaction) is adequate to describe the isomerisation reaction performed at $80 \text{ }^\circ\text{C}$, including under biphasic conditions. Furthermore, greater accuracy is obtained by using a mechanistic model that considers the step of formation of the catalytically active species, especially when the reaction is carried out at temperatures of $40 \text{ }^\circ\text{C}$ and $60 \text{ }^\circ\text{C}$, suggesting that at

low temperatures this step is slower when compared to the subsequent steps. The rate law was given to the mechanism, using the approach of Bodenstein as:

$$\frac{d[E]}{dt} = - \left(\frac{(k_5 k_{-6} + k_5 k_{-7})[E] - k_{-5} k_6 [C] - k_{-5} k_7 [T]}{k_5 [E] + k_6 [C] + k_7 [T] + k_{-5} + k_{-6} + k_{-7}} \right) [X_T]$$

The activation energy of the estragole isomerisation reaction considering the monomolecular model was determined based on the Arrhenius equation, as being equal to 81.9 kJ.mol⁻¹. This value coincided (only 1.8% difference) with the value of reaction enthalpy of activation calculated by Eyring equation considering the simplified mechanistic model. The mechanistic model study based on activated complex theory showed that, once active species is formed, the isomerisation reaction depends exclusively on the transposition of the energy barrier related to coordinations/insertion step of the substrate to the metal center.

1 INTRODUÇÃO

As reações de isomerização são, atualmente, ferramentas indispensáveis na Química Orgânica Sintética e têm sido intensivamente estudadas por representarem métodos versáteis de transformação de uma molécula em outra molécula, que apresenta exatamente os mesmos átomos, porém com arranjos diferentes (isômeros).¹⁻³ Um exemplo claro da utilidade sintética desta reação é a migração da ligação dupla de olefinas que permite, por exemplo, a transformação de alilbenzenos nos correspondentes derivados de 1-propenilbenzenos (Figura 1),⁴ sendo estes produtos materiais de partida nas indústrias de sabor e fragrâncias.⁵⁻⁸

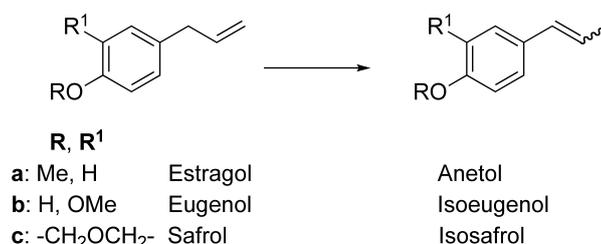


Figura 1. Exemplos da transformação de alilbenzenos em seus respectivos isômeros conjugados.

O *trans*-anetol, proveniente da isomerização do estragol, apresenta importantes aplicações nas indústrias de bebidas e de alimentos,^{5,9} e na formulação de produtos de higiene bucal.¹⁰ Além disso, é um intermediário valioso para a síntese de produtos farmacêuticos¹¹⁻¹³ e de perfumaria.⁶ Trata-se de um produto de ocorrência natural, que tem sido, tradicionalmente, extraído a partir de anis ou óleo de funcho, embora com proporções variáveis de seu isômero *cis* como uma impureza. No entanto, a crescente demanda industrial fez a extração de fontes naturais não ser suficiente para abastecer o mercado, e daí a necessidade de produzi-lo sinteticamente. Dessa forma, tornou-se necessário o desenvolvimento de rotas sintéticas alternativas para a obtenção do *trans*-anetol.

Do ponto de vista acadêmico, várias metodologias têm sido descritas utilizando diferentes reações de acoplamento para a obtenção do anetol,^{14,15} no entanto, essas metodologias não são financeiramente viáveis. O processo industrial para a obtenção desse produto é baseado na isomerização do estragol promovida por um excesso de KOH ou NaOH em etanol.^{16,17} Existem várias desvantagens associadas a este procedimento: (i) elevada temperatura necessária (> 200 °C), (ii) baixa conversão em anetol (~ 60%), (iii) processo não estereosseletivo e (iv) enorme quantidade de resíduos básicos gerados. Efetivamente, apenas o isômero *trans* é interessante para a indústria, uma vez que o isômero *cis* apresenta uma maior toxicidade e odor e sabor desagradáveis.¹⁸⁻²⁰ De acordo

com os limites estabelecidos por unidades alimentares reguladoras, a quantidade de *cis*-anetol permitida em alimentos é de no máximo 1%.²¹ O processo comercial atual gera o anetol com uma relação *trans/cis* de 82:18, portanto, tornando necessário um passo adicional de separação dos isômeros.

Para superar todas essas limitações, vários protocolos de catálise homogêneos²²⁻²⁵ e heterogêneos^{26,27} utilizando catalisadores de metais de transição têm sido desenvolvidos. Os melhores resultados foram obtidos utilizando precursores de rutênio (IV) em sistemas homogêneos (conversões e seletividades em *trans*-anetol de até 99%).²⁵ Por outro lado, os sistemas heterogêneos mostraram apenas seletividades moderadas no isômero *trans* (85-88%) com conversões em torno de 86-98%.^{26,27} Dentro deste contexto, a busca por sistemas mais eficientes e seletivos capazes de aderir aos critérios de sustentabilidade estabelecidos pelos princípios da Química Verde²⁸⁻³⁰ continua sendo um desafio para a comunidade científica. De fato, estudos sobre a isomerização do estragol utilizando meios de reação verdes como etanol-glicerol e H₂O-glicerol já foram relatados.²⁵ Nesse sentido, líquidos iônicos têm emergido como um dos solventes mais importantes e investigados para várias transformações químicas.³¹⁻³⁴ A combinação desses líquidos com ligantes marcados ionicamente tem sido uma ferramenta valiosa na catálise organometálica.³⁵ A modificação iônica desses ligantes confere um perfil de solubilidade particular ao catalisador, permitindo a recuperação do produto e, muitas vezes, melhorando a atividade catalítica em comparação ao análogo não iônico.³⁶ Além disso, novos processos seletivos também podem ser desenvolvidos alterando-se a solubilidade e a difusão dos substratos e produtos na fase ativa da reação.³⁷

1.1 ORIGEM E OBJETIVO DO TRABALHO

A isomerização do estragol^a gera o *cis*-anetol^b e o *trans*-anetol^b (Figura 2). O produto *trans* é um composto de elevado valor industrial e a crescente demanda nesse isômero torna o desenvolvimento de novas rotas de síntese necessário.

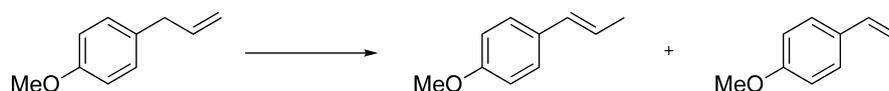


Figura 2. Reação de isomerização do estragol.

^a Nomenclatura IUPAC: 1-alil-4-metóxi-benzeno.

^b Nomenclatura IUPAC: *cis*-1-metóxi-4-(1-propenil)benzeno e *trans*-1-metóxi-4-(1-propenil)benzeno.

O interesse deste trabalho está centrado no estudo da seletividade desta reação de isomerização utilizando precursores de metais de transição com o objetivo de desenvolver sistemas catalíticos simples e eficientes.

Apesar da extensa literatura existente sobre a isomerização do estragol, pouco se sabe sobre a lei de velocidade e a cinética desta reação aparentemente simples, em que o produto desejado (isômero *trans*) é o produto termodinâmico. O conhecimento básico sobre a cinética de reação e os processos de ativação e desativação envolvidos nesta transformação são de fundamental importância para o planejamento de sistemas catalíticos mais eficientes e catalisadores mais ativos e seletivos em condições tanto homogêneas quanto multifásicas. Nosso objetivo, dentro deste tema, é de investigar em detalhes a cinética de isomerização do estragol utilizando precursores metálicos em sistemas sem solvente e imobilizados em líquidos iônicos, tentando obter uma visão global sobre o processo. Para este fim, foram planejados estudos sobre a natureza do precursor e do sistema catalítico empregado (homogêneo e homogêneo bifásico), que permitam a obtenção de um sistema seletivo e eficiente do ponto de vista industrial.

O capítulo de revisão bibliográfica envolve uma revisão sobre os precursores catalíticos mais utilizados, bem como, alguns aspectos sobre a isomerização de alilbenzenos: as condições reacionais, os sistemas catalíticos mais empregados (com ênfase em precursores de rutênio) e as propostas mecanísticas mais atuais. Além disso, serão revisados os principais aspectos relacionados ao estudo cinético de reações homogêneas para fundamentar as metodologias utilizadas ao longo do trabalho.

Os resultados apresentados neste trabalho mostram a síntese de novos ligantes ionofílicos fosforados, bem como, o estudo da reatividade dos complexos monometálicos de Ru, Rh e Pd e bimetálicos de Ru na isomerização do estragol.

No capítulo resultados e discussão será apresentado o desenvolvimento de sistemas homogêneos com e sem solvente para a isomerização do estragol em *trans*-anetol e a transposição direta para sistemas bifásicos contendo líquidos iônicos e ligantes marcados ionicamente. Além disso, aspectos cinéticos desta reação em sistemas homogêneos e homogêneos bifásicos serão investigados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 FENILPROPENÓIDES

Os fenilpropenóides são um conjunto bem conhecido de compostos naturais obtidos principalmente a partir de plantas.^{38,39} Deste grupo, os 2-propenilbenzenos e 1-propenilbenzenos, conforme mostrado na Figura 3, são compostos muito importantes, tendo ampla aplicação na indústria de sabor e fragrâncias,⁴⁰ cosméticos, produtos farmacêuticos e também como intermediários em sequências de síntese para a construção de produtos complexos.³⁹

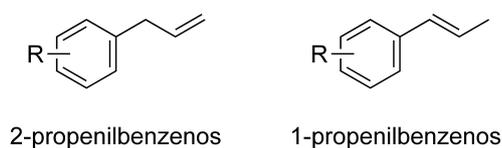


Figura 3. Exemplos de fenilpropenóides.

Inúmeros são os protocolos empregados para a transformação de 2-propenilbenzenos em 1-propenilbenzenos, devido a vasta aplicação acadêmica e industrial destes compostos, sendo eles facilmente acessíveis através de uma simples isomerização (Figura 4). No ramo da química sintética esses grupamentos alila são tidos como “grupos protetores” para uma variedade de grupos funcionais. Os 2-propenilbenzenos incluem diversos compostos aromáticos bem conhecidos, podendo-se citar o eugenol, o safrol e o estragol, enquanto que os seus correspondentes derivados de 1-propenilbenzenos (isoeugenol, isosafrol e anetol) são produtos obtidos pela simples isomerização da dupla ligação. Estes arilpropenóides são membros importantes de um grupo de compostos bioativos,⁴¹ podendo-se verificar exemplos da atividade biológica destes produtos na Figura 4. Dentre todos os compostos apresentados, pode-se destacar o anetol, produto obtido através da isomerização do estragol, o qual apresenta atividades biológicas bem diversificadas como, por exemplo, a atividade anti-inflamatória, antifungo, pesticida e antioxidante.⁴²⁻⁴⁵

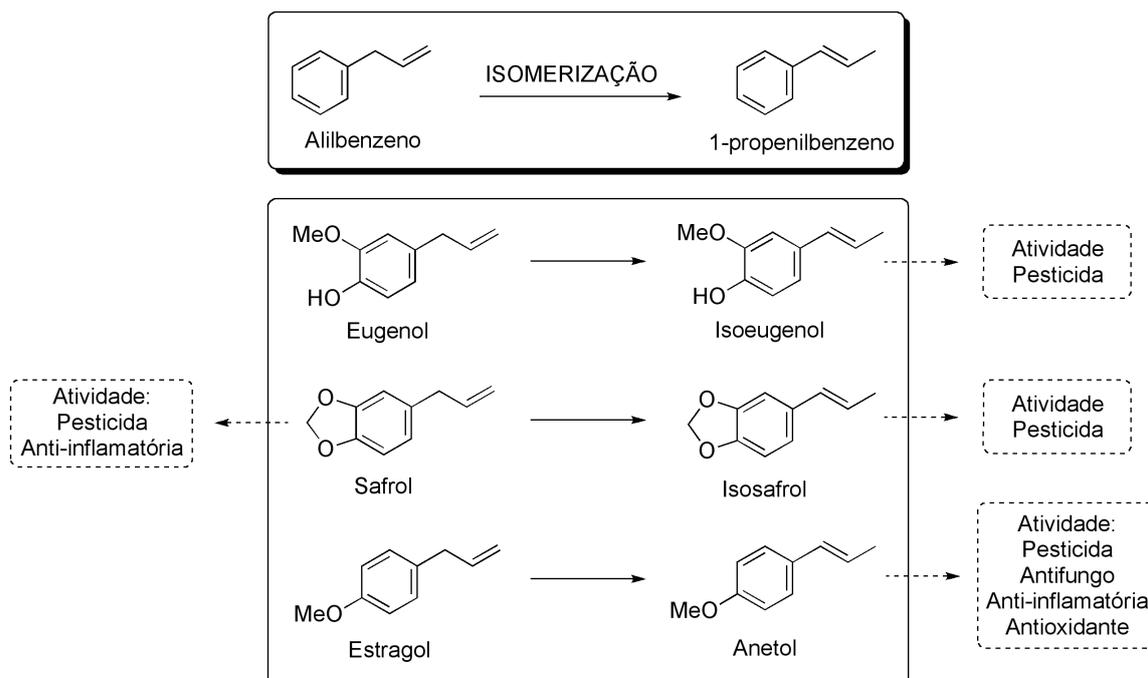


Figura 4. Produtos naturais contendo o esqueleto propenilbenzeno e suas atividades biológicas.

Inúmeros esforços, no que diz respeito à gestão dos recursos naturais existentes atualmente, vêm sendo realizados, tentando-se assim encontrar opções “renováveis” com relação aos compostos utilizados industrialmente.⁴⁶ Neste contexto, os fenilpropenóides têm um papel importante a desempenhar, já que muitos deles são obtidos a partir de fontes naturais ou de culturas cultivadas e são bastante utilizados nas indústrias de sabor, fragrância e farmacêutica. Como exemplo, podemos citar o isômero *trans* do anetol, o qual é um componente importante encontrado em diversos óleos essenciais como o óleo de semente de anis (80-90%), o óleo de anis estrelado (> 90%) e o óleo de erva doce (80%).⁴⁷ A Organização Mundial da Saúde reconheceu o valor dos arilpropenóides como aditivos alimentares tanto para o consumo humano quanto para o consumo animal,⁴⁸ e desenvolveu um banco de dados *on-line* que contém informações relativas ao uso aceitável destes compostos.²¹

Devido à crescente demanda em arilpropenóides, novas abordagens sintéticas têm se tornado cada vez mais necessárias. Neste contexto, é importante que essas rotas sintéticas utilizem matérias primas renováveis como, por exemplo, a biomassa.^{49,50} Além da utilização direta destes 1-propenilbenzenos, estes compostos também vêm sendo utilizados em diversas outras transformações⁵¹ como, por exemplo, a conversão química de isosafrol, isoeugenol e anetol em piperonal, vanilina, e *p*-anisaldeído, respectivamente.⁵²

Os compostos 1-propenilbenzenos têm sido também utilizados como materiais de partida em várias sínteses multietapas. Muitos 1-propenilbenzenos que ocorrem naturalmente têm sido diretamente isolados de óleos essenciais e, em seguida, transformados sinteticamente para gerar uma grande gama de produtos, muitos apresentando bioatividades interessantes. Como exemplo, pode-se citar o uso de anetol para a síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas e indols (Figura 5).⁵³

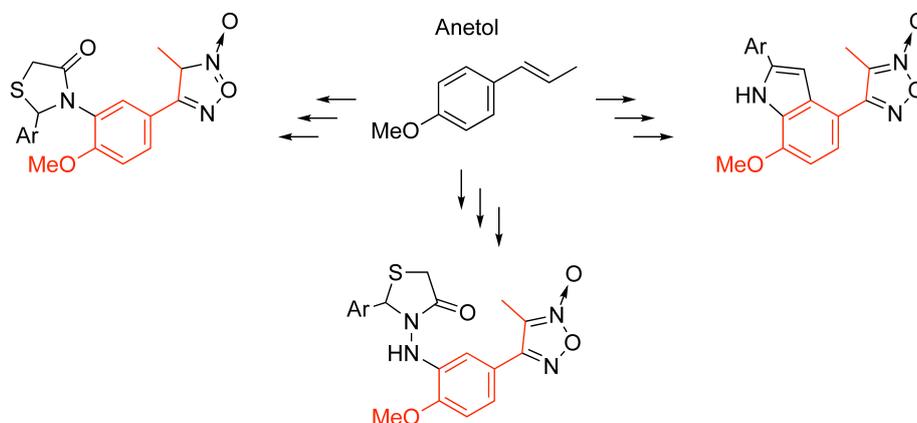


Figura 5. Anetol para a síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas e indols.

Também deve ser mencionado que os 1-propenilbenzenos têm sido substratos muito utilizados para o desenvolvimentos de novo métodos sintéticos, utilizados, em particular, na síntese de compostos *cis* e *trans* puros (por exemplo, na hidroboração assimétrica de vinilarenos substituídos⁵⁴).

Por fim, a maior motivação para o desenvolvimento de métodos eficientes de isomerização é o fato de que o esqueleto 2-propenilaril ocorre em uma enorme gama de produtos naturais como, por exemplo, na licarina A,⁵⁵ na polisforina,⁵⁶ na fumimicina⁵⁷ e na nigerloxina⁵⁸ (Figura 6). Como consequência direta, a síntese destes compostos envolve o desenvolvimento de métodos para gerar os grupos funcionais alilarilas e a subsequente isomerização destes grupamentos.

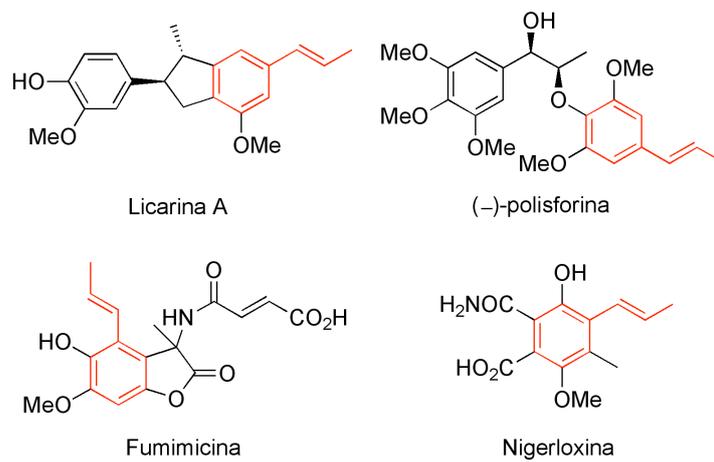


Figura 6. Produtos naturais contendo o fragmento propenilaril.

2.2 MECANISMOS DE ISOMERIZAÇÃO

Os mecanismos para a isomerização de 2-propenilbenzenos nos mais termodinamicamente favorecidos 1-propenilbenzenos foram cuidadosamente estudados devido à importância desta transformação como já mencionado anteriormente. Estes mecanismos são dependentes dos reagentes e condições utilizadas e têm sido exaustivamente estudados em todas as circunstâncias possíveis. A seguir, serão abordados alguns dos principais temas mecanísticos existentes. Comum a todos os mecanismos, no entanto, é o reconhecimento de que a isomerização de alcenos leva à obtenção dos isômeros *E* e *Z*.

2.2.1 MECANISMO MEDIADO POR BASE

O mecanismo mediado por base foi cuidadosamente estudado em um artigo publicado a cerca de 50 anos atrás.⁵⁹ Utilizando dados de cinética de reação e experiências de marcação isotópica sob uma ampla variedade de condições de solvente e de base, uma interpretação mecanística para o rearranjo alílico do 3-fenil-1-buteno foi desenvolvido. Neste trabalho, os autores observaram a ocorrência de dois caminhos reacionais: um deles intramolecular, no qual a base facilita a movimentação do próton dentro da mesma molécula, e outro intermolecular, no qual a base transfere o próton de uma molécula para outra. Apesar desses dois caminhos serem possíveis, os autores puderam demonstrar que o grau em que eles ocorrem é extremamente dependente da base e do solvente empregados. Além disso, a relação *trans/cis* para o produto 2-fenil-2-buteno obtida foi de 60, um valor extremamente alto se comparado ao valor de equilíbrio para diastereoisômeros (4,2) e quando comparado a outros sistemas. Por exemplo, a isomerização do alilbenzeno em 1-propenilbenzeno tem uma relação *trans/cis* de 44 ao utilizar *t*-butóxido de potássio em DMSO.⁶⁰ A razão para esta relação mais elevada do que a relação encontrada no equilíbrio para diastereoisômeros é demonstrada na Figura 7. Duas “conformações” do alceno quiral são adequadas para a desprotonação e conduzirão aos ânions alílicos *trans* e *cis*, como mostrado. A taxa de “rotação conformacional” deve ser várias ordens de grandeza maior do que as taxas de desprotonação (k_{trans} e k_{cis}) e, portanto, a relação *trans/cis* no produto deve ser relacionada com a proporção k_{trans}/k_{cis} . O estado de transição que conduz ao ânion alílico *cis* deve, assim, ser mais elevado em energia do que aquele que conduz ao ânion alílico *trans*, presumivelmente devido às interações-1,3 desfavorecidas, o que tornaria a estabilização de carga através de uma conjugação mais

dificultada. Cram relatou isso com mais detalhes, incluindo uma análise das razões de colapso (ou seja, relação de protonação de qualquer carbono no ânion alílico),⁶⁰ a estabilidade estereoquímica de ânions alílicos e vinílicos,⁶¹ e as estabilidades termodinâmicas e cinéticas dos produtos olefinicos formados por protonação de ânions alílicos.⁶²

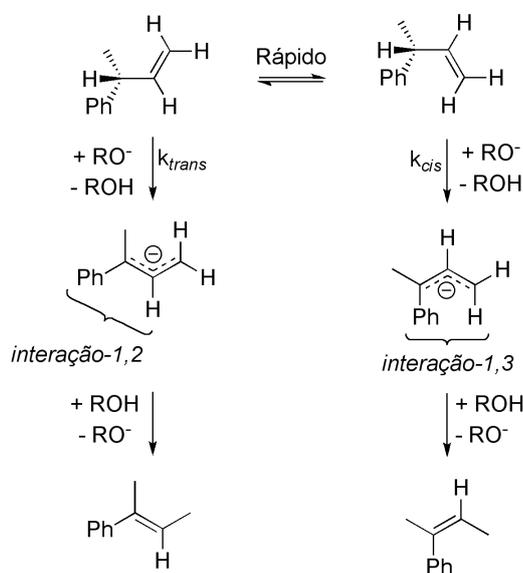


Figura 7. Interações que conduzem às relações *trans/cis* observadas.

2.2.2 MECANISMOS MEDIADOS POR COMPLEXOS DE METAIS DE TRANSIÇÃO

As reações catalisadas por organometálicos são formadas por etapas elementares típicas, sendo elas (Figura 8): 1 → 2 Formação do catalisador [M] a partir do pré-catalisador [M']; 2 → 3 Ativação do substrato S_n pela formação de complexos [M]- S_n ; 3 → 4 Transformação do complexo metal substrato [M]- S_n em um complexo [M]-I; 4 → 2 Formação do produto P a partir da espécie [M]-I com a regeneração do catalisador [M]. Além das etapas: 3 → 5 Formação reversível do complexo cataliticamente inativo [M]-S' (formação que leva à redução da atividade catalítica); 4 → 6 Decomposição irreversível do complexo intermediário [M]-I (formação que leva à desativação do catalisador, diminuindo a produtividade).⁶³

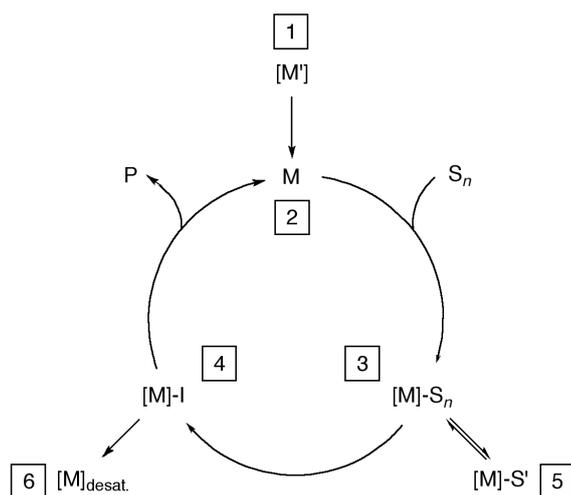


Figura 8. Etapas elementares típicas de reações catalisadas por organometálicos. Adaptado referência ⁶³.

O mecanismo para a isomerização mediada por metais de transição, em alguns casos, deve ser cuidadosamente determinado, enquanto que em muitos casos assume-se que eles ocorrem por um ou dois caminhos geralmente aceitos (Figura 9 e Figura 10).^{64,65} O primeiro deles envolve uma espécie catalítica metal-hidreto e a posterior formação de um intermediário de transição metal-alquila, enquanto que o segundo mecanismo envolve a formação de uma espécie metal- η^3 -alila. Cada um dos mecanismos descritos abaixo baseia a sua premissa no fato de que cada etapa elementar é reversível e, assim, a composição final da reação está sob o controle de equilíbrio termodinâmico. A abordagem a seguir será direcionada mais especificamente para os compostos 2-propenilbenzenos.

Mecanismo Alquílico. Para este mecanismo ocorrer, o catalisador de metal de transição deve ter um local de coordenação vazio ou sítio vacante (por exemplo, através de dissociação de um ligante do tipo L) e uma ligação metal hidreto, que é tipicamente gerada *in situ* (Figura 9). Inicialmente ocorre a coordenação da olefina ao centro metálico, seguida por uma reação de inserção para gerar um intermediário metal-alquila primário através de uma adição 2,1 ou secundário através de uma adição 1,2. O metal-alquila primário é geralmente formado mais rapidamente por muitos catalisadores, mas é um beco sem saída mecanístico, voltando ao material de partida através de uma β -eliminação e é assim uma via não produtiva. O intermediário metal-alquila secundário pode, contudo, produzir tanto o *cis*- quanto o *trans*-1-propenilbenzeno na etapa de β -eliminação, o que é claramente favorecido termodinamicamente devido à formação de uma olefina interna e também à conjugação da dupla ligação ao anel aromático.

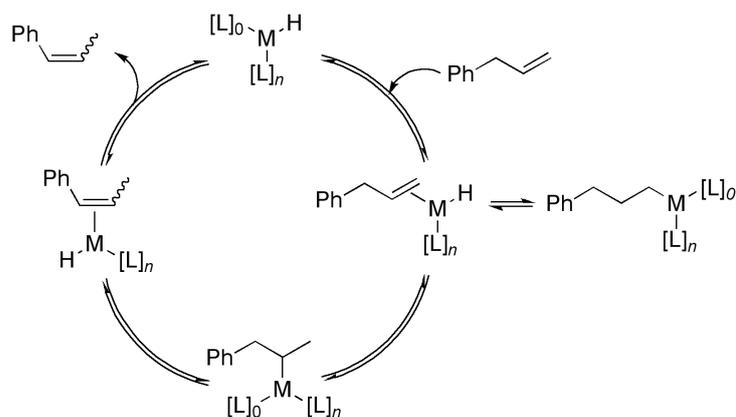


Figura 9. Mecanismo de isomerização de 2-propenilbenzenos via mecanismo alquílico, onde M = metal de transição; $[L]_n$ = ligante do tipo X; $[L]_0$ = ligante do tipo L.

Mecanismo Alílico. O mecanismo alílico, entretanto, necessita de um metal de transição capaz de fornecer dois sítios vacantes de coordenação e, mais especificamente, sem a presença de nenhuma espécie metal hidreto ou ocorrerá a reação via mecanismo alquílico (Figura 10). A primeira etapa envolve a coordenação dos elétrons π do alilbenzeno a um dos sítios vacantes do metal de transição. A seguir ocorre uma adição oxidativa gerando um complexo η^3 -alílico metal hidreto, o qual pode fornecer tanto o material de partida ou se rearranjar e gerar o alceno mais estável. O complexo η^3 pode também se rearranjar no complexo η^1 . Em virtude do intermediário alílico, esse mecanismo pode ter um efeito dramático sobre a relação *cis/trans*, proporcionando quantidades elevadas do isômero *trans* que, nesse caso, é favorecido tanto cineticamente quanto termodinamicamente.⁶⁶

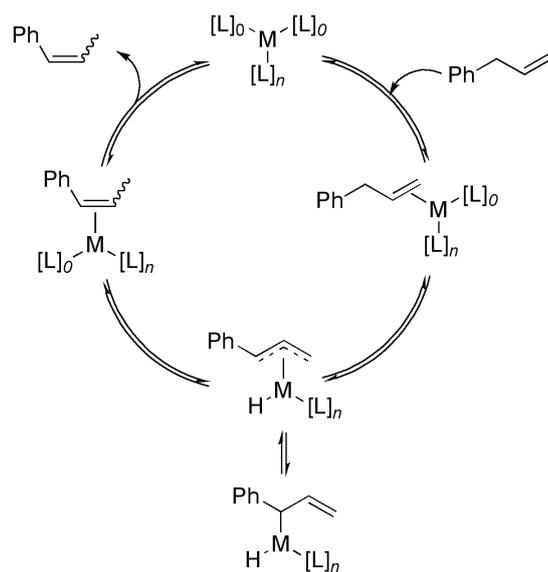


Figura 10. Mecanismo de isomerização de 2-propenilbenzenos via mecanismo alílico, onde M = metal de transição; $[L]_n$ = ligante do tipo X; $[L]_0$ = ligante do tipo L.

2.3 METAIS DE TRANSIÇÃO APLICADOS À ISOMERIZAÇÃO DE ALILBENZENOS

Como descrito anteriormente, as reações de isomerização dos 2-propenilbenzenos são promovidas principalmente por dois métodos: (i) utilização de bases ou (ii) utilização de complexos de metais de transição. Nesta revisão, será abordada a isomerização promovida por metais de transição sendo destacados diversos protocolos utilizados na produção de versões isoméricas dos 2-propenilbenzenos. Substratos de interesse serão apresentados, com um cuidado especial na informação de dados experimentais importantes, tais como rendimentos, relações *cis/trans* obtidas e quaisquer outras informações que se julgue relevantes.

Mesmo antes da década de 1970, muitos exemplos da isomerização de alilbenzenos mediada por metais de transição foram descritos, utilizando complexos de rutênio, ródio, irídio e platina.⁶⁷⁻⁶⁹ Desde então, inúmeros trabalhos têm sido publicados utilizando os mais diversos metais de transição para a isomerização de alilbenzenos como, por exemplo, paládio,⁷⁰⁻⁷⁸ ferro,⁷⁹⁻⁸⁴ cobalto,⁸⁵⁻⁸⁸ níquel⁸⁹⁻⁹² e ouro.⁹³⁻⁹⁶ Contudo, esta revisão se resumirá à abordagem mais detalhada das reações de isomerização mediadas pelos metais de transição utilizados neste trabalho. Esta seção será dividida em subseções de acordo com o tipo de metal empregado, com foco nos diferentes complexos metálicos que podem ser utilizados para a isomerização de fenilpropenóides. Também deve ser salientado que a isomerização por complexos de metais de transição, particularmente dentro do tópico catálise homogênea, tem sido amplamente descrita em diversos capítulos de livros.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Apesar disso, é importante destacar que embora a extensa literatura sobre este tipo de transformação esta área ainda é considerada importante, como apropriadamente descrito em um artigo recentemente publicado por Hilt.¹⁰¹

2.3.1 ISOMERIZAÇÕES CATALISADAS POR PALÁDIO

Os complexos de paládio são conhecidos como excelentes catalisadores para a isomerização de compostos alílicos¹⁰²⁻¹⁰⁵ e, como resultado, inúmeros capítulos de livros^{99,106,107} e revisões¹⁰⁸ contendo relatos detalhados da utilização destes precursores têm sido publicados. Químicos orgânicos têm frequentemente utilizado complexos de paládio para a isomerização de alilbenzenos contendo grupos funcionais. Os exemplos mais conhecidos incluem os complexos de $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, $[\text{PdCl}_2]$, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ e $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ (alguns requerem a adição de coreagents para gerar o catalisador de isomerização real). Dentre estes, o cloreto de

bis(acetonitrila)dicloropaládio(II) $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ tem sido, provavelmente, o catalisador de paládio mais utilizado para a isomerização de alilbenzenos e é frequentemente utilizado em temperatura ambiente.^{72-75,109-112} Na Figura 11 são apresentados alguns compostos isomerizados (**S1-S6**) pelo precursor $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$. Koning e colaboradores publicaram a isomerização do substrato **S1** contendo o esqueleto 2-propenilbenzeno em sua estrutura utilizando temperaturas brandas (35 °C) em diclorometano durante 3 h de reação com bons rendimentos (98%). No entanto, as relações *cis/trans* obtidas não foram reportadas neste trabalho.¹⁰⁹

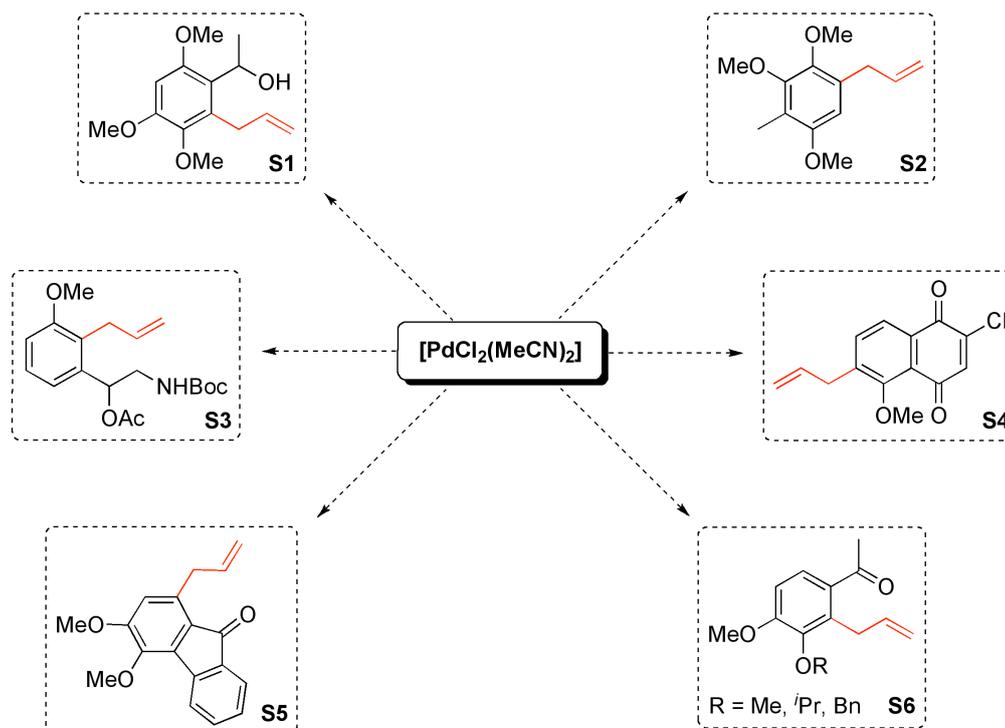


Figura 11. Alilbenzenos isomerizados pelo precursor $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$.

Hegedus e colaboradores descreveram o primeiro exemplo envolvendo a transformação de benzenos pentasubstituídos **S2**.⁷² Apesar do trabalho não descrever detalhadamente o procedimento experimental para esta transformação os autores relatam que obtiveram rendimentos quantitativos no respectivo produto isomerizado. O substrato **S3** foi convertido em uma mistura de isômeros *E/Z* 3,5:1 com 100% de rendimento utilizando metanol como solvente.¹¹¹ Os autores relatam que a isomerização catalisada por base foi problemática para este tipo de substrato. O substrato **S4** foi isomerizado utilizando diclorometano com solvente sob refluxo. Após 12 h obteve-se o produto desejado com 93% de rendimento.¹¹² Kaufman e colaboradores utilizaram com sucesso este precursor de paládio (II) na isomerização do substrato **S5** em diclorometano sob refluxo, obtendo após

60 h um rendimento de 90% e a formação apenas do produto isomerizado *trans* correspondente.⁷⁵ Green descreveu a isomerização do substrato **S6** em diclorometano a 35 °C durante 72 h.^{73,74} Rendimentos variando de 81% a 94% dependendo do grupamento presente no anel aromático.

Embora o precursor de paládio $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ apresente inúmeras aplicações em reações de isomerização, o seu análogo $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ também apresenta uma vasta aplicação no que diz respeito à isomerização de alilbenzenos, podendo também ser aplicado com sucesso na isomerização de substratos como os apresentados na Figura 12 (**S7-S10**). Golborn e Sheinmann observaram que o composto 2-alilfenol **S7** e eugenol **S8** na presença do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ em benzeno sob refluxo permitiram a isomerização quantitativa dos grupamentos alila, predominantemente para os respectivos isômeros *trans*.¹¹³ Ford e colaboradores também aplicaram com sucesso este precursor para a isomerização do alilbenzeno **S9** utilizando 2 mol% de catalisador em tolueno, sob refluxo, obtendo em 20 h de reação 90% de rendimento. As relações *E/Z* não foram fornecidas.¹¹⁴ Outra isomerização realizada com sucesso foi descrita por Ferreira e colaboradores que realizaram a transformação do substrato **S10** na presença do precursor bis(benzonitrila)dicloropaládio(II) utilizando benzeno como solvente reacional.¹¹⁵

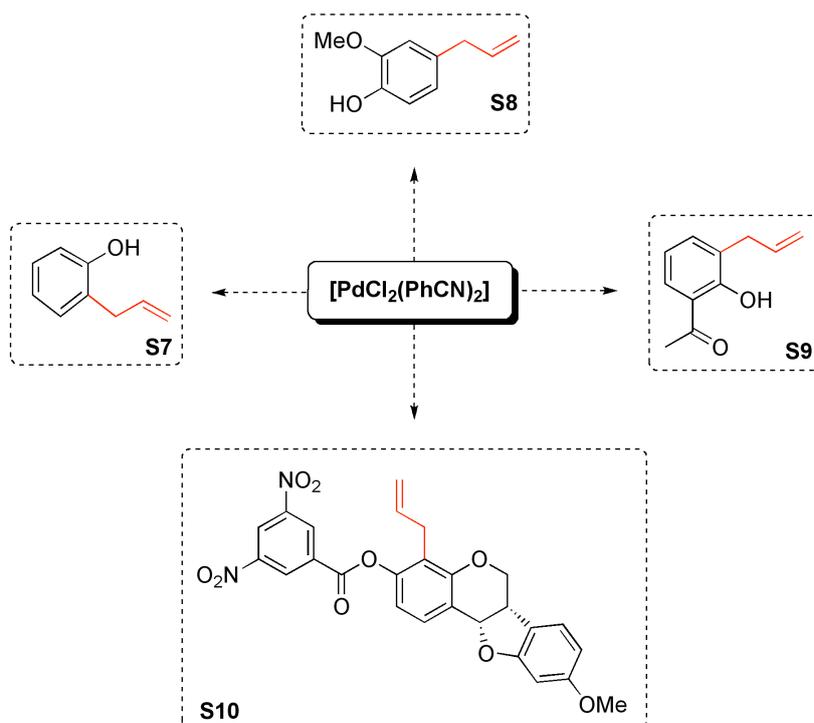


Figura 12. Alilbenzenos isomerizados pelo precursor $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$.

O alilfenol **S7** também pode ser isomerizado por um sistema composto por $[\text{PdCl}_2]$, $[\text{AgOTf}]$ e $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]$ porém apenas um baixo rendimento no produto isomerizado foi obtido (23%).¹¹⁶ Este mesmo precursor na presença de metanol foi utilizado por Casiraghi e colaboradores na isomerização do alilfenol substituído **S11** e bons rendimentos foram obtidos (90%) utilizando 5 mol% de precursor (Figura 13).¹¹⁷

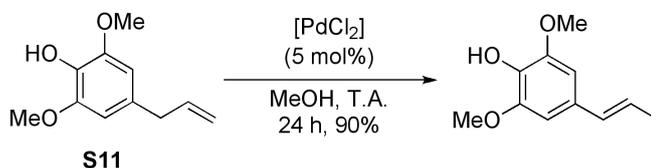


Figura 13. Isomerização do alilfenol **S11** utilizando $[\text{PdCl}_2]$.

Em pesquisas recentes, o sistema catalítico Lindhardt–Skrydstrup,¹¹⁸ composto por $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$, $\text{P}(\text{tBu})_3$, e cloreto de isobutirila (Figura 14), e o catalisador Gooßen¹¹⁹ $[\text{Pd}(\mu\text{-Br})(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2]$, parecem ser excelentes reagentes. Estes complexos facilitam a isomerização de uma vasta gama de alilbenzenos, para os desejados 1-propenilbenzenos, com excelentes seletividades e em quantidades baixas de catalisador (inferiores a 0,5 mol%). Lindhardt and Skrydstrup também demonstraram que através da utilização do precursor de paládio $[\text{PdHCl}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2]$ (0,01 mol%) bons rendimentos puderam ser obtidos na isomerização do safrol (98%) resultando em números de rotação (TON) em torno de 10000.

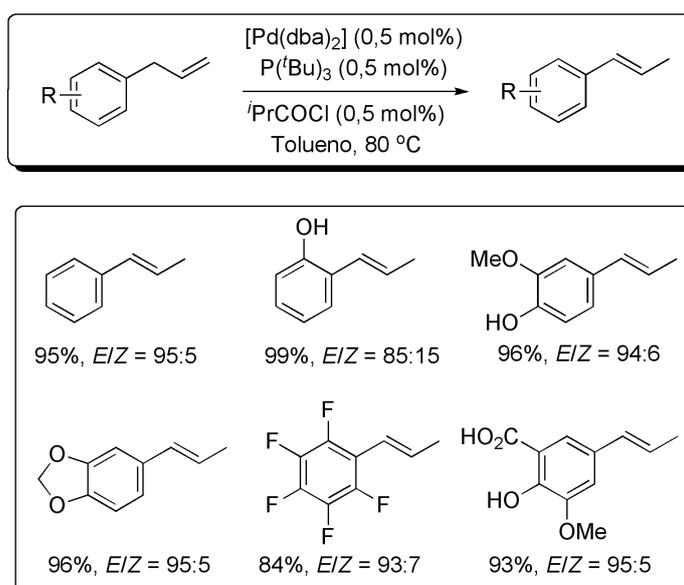


Figura 14. Isomerização de alilbenzenos utilizando o precursor $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$.

Os sistemas contendo catalisadores de paládio (II) suportados em nanotubos de titânio, como descrito por Lapkin e colaboradores,⁷¹ mostraram-se promissores para a isomerização de 2-propenilbenzenos. Os autores depositaram partículas de paládio em nanotubos de titânio obtendo na melhor condição reacional uma quantidade de metal de 8% em massa. Bons rendimentos no produto *E*-1-propenilbenzeno (95%) foram obtidos quando utilizou-se como substrato o alilbenzeno. Além disso, os autores relatam que a utilização de solventes próticos, como metanol ou etanol, aumentaram a velocidade de migração da dupla ligação.

2.3.2 ISOMERIZAÇÕES CATALISADAS POR RÓDIO

Dentre os precursores de ródio utilizados para a isomerização de alilbenzenos o $[\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ é sem dúvida um dos precursores mais empregados para este tipo de transformação.¹²⁰⁻¹²³ Na Figura 15 estão representados alguns dos substratos (**S12-S14**) que podem ser facilmente isomerizados utilizando quantidades de $[\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ entre 3 mol% e 5 mol% e obtendo-se rendimentos de 95% a 97% com relações *E/Z* variando de 9:1 até 14:1. Adicionalmente, o precursor de Wilkinson $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ também tem se mostrado promissor para a isomerização de compostos derivados do alilbenzeno. Gol'dfrab e colaboradores observaram a isomerização destes compostos durante a reação de hidrogenação de 2-propenilbenzenos.¹²⁴ Sob condições padrão de hidrogenação a quantidade total de produtos isomerizados não excedeu 3%. No entanto, quando o substrato alilbenzeno foi tratado previamente com borohidreto de sódio os autores observaram uma quantidade significativa de produtos isomerizados após 30 minutos de reação (cerca de 20% de *trans* e 3% de *cis*). Bergman e pesquisadores também observaram a isomerização de alilbenzenos na presença do precursor de Wilkinson (5 mol%) em tolueno, durante 1 h a 125 °C.^{125,126} Os autores reportaram a obtenção de 24% de produto isomerizado, sem destacar a relação *cis/trans* obtida.

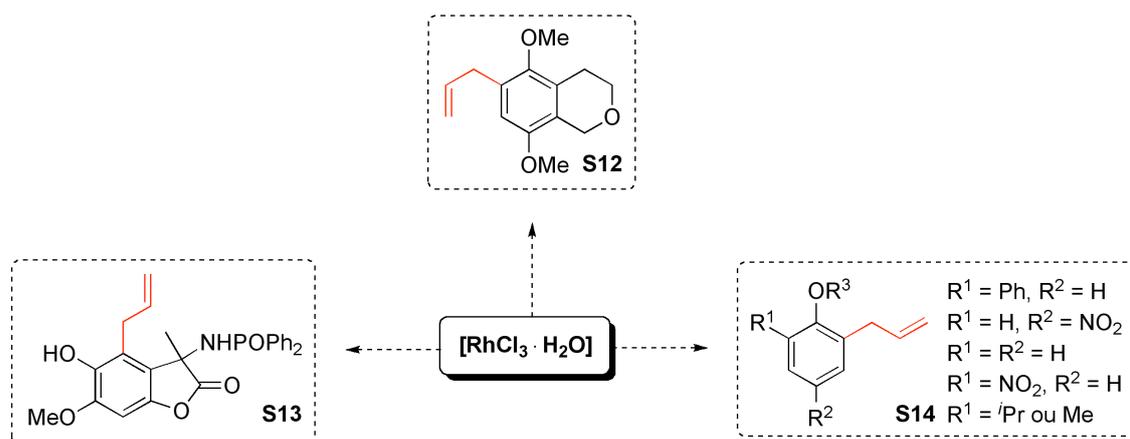


Figura 15. Substratos isomerizados pelo precursor $[\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}]$.

Os precursores de ródio descritos anteriormente também foram utilizados com sucesso em sistemas suportados.^{127,128} Estes sistemas foram preparados utilizando os precursores $[\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ e $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ imobilizados em sílica gel modificada com grupos aminofosfino. Os autores observaram que a velocidade de isomerização do alilbenzeno em propenilbenzeno aumentou quando utilizou-se atmosfera de H_2 no meio reacional. Além disso, a utilização de hidróxido de potássio como aditivo também foi descrito como responsável pela isomerização do alilbenzeno sob as condições reacionais estudadas. Blum e colaboradores também utilizaram o precursor $[\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ em um sistema sol-gel. Catalisadores recicláveis puderam ser desenvolvidos e sistemas mais eficientes foram obtidos quando comparados ao sistema empregando o tricloreto de ródio não suportado.¹²⁹ Em termos de reciclabilidade, estes precursores suportados quando aplicados na isomerização do alilbenzeno não apresentaram conversão completa na primeira corrida. Somente na segunda e terceira corrida o sistema atingiu o equilíbrio em 2 h de reação obtendo-se uma distribuição de produtos de *trans*-1-propenilbenzeno (89,3%), *cis*-1-propenilbenzeno (8,1%) e o substrato alilbenzeno (2,6%). Os autores relatam que em termos de reciclabilidade além do problema de lixiviação do precursor catalítico, há também uma diminuição da eficiência do sistema devido ao bloqueio dos poros que contém as espécies ativas. Dessa forma o material deve ser previamente tratado com ultrassom antes de cada recarga com a finalidade de abrir os poros que contém as espécies cataliticamente ativas e, assim, manter a eficiência do sistema catalítico.

Este mesmo grupo de pesquisa também realizou a isomerização do substrato alilbenzeno em temperaturas variando de 50 °C a 70 °C em 92% de uma solução de etanol com o precursor $[\text{RhCl}_3]$ suportado em poliestireno (0,57 mol% de Rh).¹³⁰ Os autores

obtiveram 7,7% do produto *cis* e 92,0% do produtos *trans*-1-propenilbenzeno em 20 min de reação, com apenas 0,3% do substrato não reagido. Com o intuito de solucionar os problemas de transferência de massa tipicamente associados à reações envolvendo alilbenzenos hidrofóbicos e sistemas catalíticos tipicamente hidrofílicos Blum e colaboradores desenvolveram um sistema bifásico contendo tricloreto de ródio hidratado e um sal quaternário de amônio (Aliquat 336) utilizado como um agente de transferência de fase.¹³¹ Sob condições reacionais brandas (80 °C) substratos como o alilbenzeno e o estragol puderam ser isomerizados com rendimentos entre 70-89% em 3 h de reação e relações *trans/cis* de 5,5:6. Adicionalmente, os autores relatam que a recuperação do catalisador pôde ser realizada através da adição de perclorato à mistura reacional, no entanto, este procedimento teve que ser realizado diversas vezes para uma recuperação eficiente do catalisador. Mais recentemente foi reportado por este grupo um sistema mais aceitável do ponto de vista ambiental para a transformação de alilarenos nos seus produtos isomerizados *E* e *Z* (Figura 16).¹³² Neste trabalho, os autores utilizaram novamente o precursor [RhCl₃] e Aliquat 336 só que neste caso em microemulsões aquosas. Sob condições reacionais moderadas (140 °C) os autores obtiveram após 20 h de reação ótimos rendimentos (> 99%) e seletividades *E* e *Z* de 91,6% e 7,5%, respectivamente. Além disso, após o término da reação o catalisador pôde ser facilmente recuperado e pôde ser reutilizado por pelo menos cinco recargas sem mudança significativa na atividade catalítica (em 3 h aproximadamente 70% de conversão).

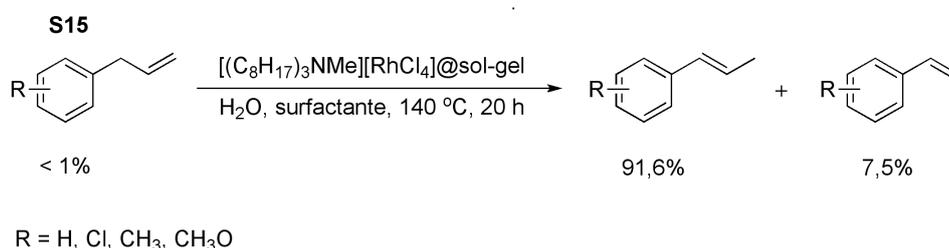


Figura 16. Transformação dos alilarenos **S15** nos respectivos produtos *E* e *Z*.

2.3.3 ISOMERIZAÇÕES CATALISADAS POR RUTÊNIO

A isomerização de alilbenzenos nos seus isômeros mais estáveis, através da utilização de complexos de rutênio, também é bastante utilizada.¹³³ Os aspectos mecanísticos dessa reação mediada por complexos de rutênio e a habilidade destes precursores de facilitar este tipo de transformação é descrita em diversos trabalhos.¹³⁴ Nesta subseção, as estratégias de isomerização utilizando precursores de rutênio serão

apresentadas, em especial para a isomerização de compostos alilbenzeno. Inicialmente será abordada a utilização de catalisadores homogêneos de rutênio para a isomerização de alilbenzenos, seguida de abordagens apresentando precursores suportados e sistemas recicláveis. O uso de hidretos de rutênio será apresentado, seguido de uma breve discussão sobre a isomerização na presença destes precursores.

O sistema catalítico contendo o complexo $[\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ é provavelmente um dos sistemas catalíticos mais simples e versáteis utilizados. Castonguay e Brassard utilizaram o precursor $[\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$ na isomerização do substrato **S16** em 1,3-dihidroxi-2-*trans*-propen-1-il-antraquinona em etanol absoluto a 75 °C (Figura 17). O produto foi obtido com um bom rendimento (73%), enquanto que o isômero *E* foi empregado na síntese total dos compostos (\pm)-averufina e (\pm)-bipolarina. Os autores relatam que o grupamento alila presente no composto **S16** revelou-se “surpreendentemente” resistente a procedimentos de isomerização conhecidos o que pode ser contornado através da utilização do tricloreto de rutênio trihidratado.

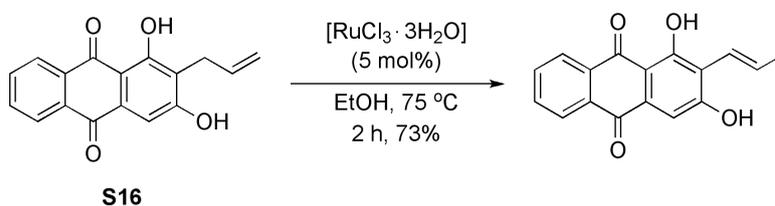


Figura 17. Isomerização do substrato **S16** utilizando o precursor $[\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$.

Este mesmo precursor foi utilizado por Wang e colaboradores para a isomerização de 2-propenilbenzenos. Um método eficiente foi desenvolvido utilizando uma mistura contendo líquido iônico e metanol (5% de $\text{BMI} \cdot \text{PF}_6$) na presença de 2 mol% de rutênio, a 80 °C, durante 8 h. Nestas condições reacionais rendimentos entre 36% e 94% e boas seletividades no isômero *E* puderam ser obtidos.¹³⁵ O catalisador pôde ser reutilizado e reciclado por 8 vezes com uma pequena diminuição na atividade catalítica se comparada à primeira corrida (6 h vs 8 h para conversão de 100%). No nono ciclo, uma conversão de apenas 57% pôde ser obtida em 48 horas de reação. Os autores atribuem a queda da atividade observada à lixiviação do catalisador que acontece durante o processo de separação e extração dos produtos e às impurezas acumuladas durante o processo de reutilização que podem afetar as propriedades eletroquímicas dos líquidos iônicos.

Sistemas utilizando catalisadores suportados também foram empregados para a isomerização de alilbenzenos. Blum e colaboradores utilizaram o precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$

sobre um suporte de poliestireno na isomerização do alilbenzeno, 1-alil-4-metilbenzeno, 1-alil-4-clorobenzeno e estragol.¹³⁶ O catalisador suportado mostrou-se mais eficiente para estas transformações do que o catalisador homogêneo.¹³⁷ No entanto, foi observada uma diminuição da eficiência do catalisador suportado após a reutilização do sistema devido à lixiviação do rutênio do suporte polimérico. Em termos da relação *trans/cis* observada nos produtos, verificou-se que houve uma variação na formação do produto *cis* utilizando o sistema contendo o precursor de rutênio heterogeneizado quando comparado com os resultados homogêneos utilizando o precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (a uma conversão de 30%, relações *trans/cis* de 2,0:2,5 para o sistema heterogêneo foram observadas e de 6,6:8,0 para o sistema homogêneo). Os autores associaram esta diferença na seletividade às restrições estruturais impostas pelo suporte do catalisador durante a isomerização. Sertchook e colaboradores realizaram a isomerização de alilbenzenos utilizando complexos lipofílicos e hidrofílicos de rutênio com ligantes fosfino em sistemas do tipo sol-gel, ou seja, os catalisadores foram aprisionados em matrizes sol-gel ao invés de serem ancorados fisicamente em suportes sólidos.¹³⁸ A ênfase deste trabalho foi a geração de catalisadores de isomerização recicláveis, sendo o melhor sistema obtido aquele composto pelo complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Ph}_2\text{P}(3\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}))_2]$ -tetrametoxisilano com conversão superior a 98% do alilbenzeno a 120 °C e relação *E/Z* de 9:1. Em termos de comparação aos sistemas contendo o precursor ligado a um polímero, verificou-se que a lixiviação dos complexos de metais de transição no sistema sol-gel foi menos problemática do que no sistema anterior, mas as reutilizações do catalisador resultaram em rendimentos mais baixos, provavelmente devido ao bloqueio dos poros, impedindo o acesso do substrato aos sítios catalíticos.

Joó e colaboradores realizaram a isomerização do alilbenzeno utilizando precursores de rutênio contendo ligantes fosfino em sistemas multifásicos.¹³⁹ Neste trabalho, o catalisador de rutênio solúvel em água $[\text{RuCl}_2(\text{TPPMS})_2]$ foi utilizado para a formação de *trans*-1-propenilbenzeno (o isômero *cis* foi observado apenas em pequenas quantidades) (Figura 18).

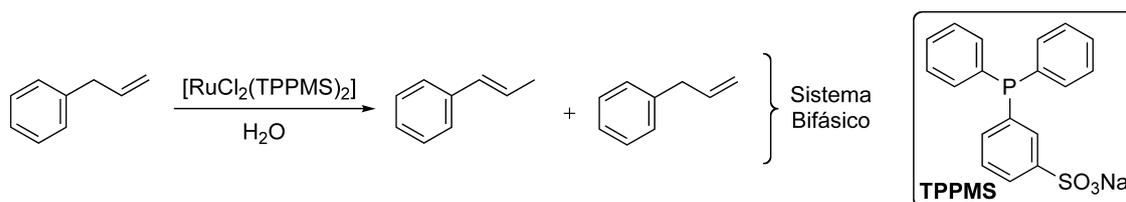


Figura 18. Isomerização do alilbenzeno em sistemas bifásicos.

Métodos mais aceitáveis ambientalmente também têm sido reportados para a isomerização de alilbenzenos. Jasra e colaboradores realizaram a isomerização do estragol em *trans*-anetol utilizando catalisadores de paládio, rutênio e ródio e sistemas sem solvente.¹⁴⁰ Neste estudo, verificou-se que o complexo $[\text{RuCl}_3(\text{AsPh}_3)_2 \cdot \text{CH}_3\text{OH}]$ mostrou a maior conversão (97%) de estragol com uma boa seletividade *trans* (87%), em comparação com outros complexos metálicos tais como $[\text{PdCl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$, $[\text{RhCl}(\text{SbPh}_3)]$, e $[\text{RuCl}_2(\text{SbPh}_3)_3]$. Em geral, os precursores de paládio e ródio mostraram uma conversão mais elevada na reação de isomerização, mas com uma seletividade *trans* muito menor. Este mesmo grupo também realizou a isomerização do eugenol em isoeugenol utilizando uma variedade de sistemas contendo solventes até a obtenção do melhor sistema para esta transformação.¹⁴¹

Em dois trabalhos recentemente descritos, relativos à aplicação de complexos de rutênio para a isomerização seletiva do estragol em *trans*-anetol, sistemas recicláveis e com menor impacto ambiental foram desenvolvidos (Figura 19).^{24,25} Neste estudo, verificou-se que os quatro complexos de rutênio apresentados na Figura 19 (0,2-1,0 mol%) foram todos efetivos para a isomerização do estragol em solventes polares (por exemplo, água, etanol, e metanol) a 80 °C, com elevada seletividade em *trans*-anetol. Verificou-se também que as reações de isomerização foram reprodutíveis numa escala maior (1 g). Além disso, sob condições de aquecimento de microondas, o tempo de reação foi reduzido para menos de 5 minutos, em comparação com condições de aquecimento tradicionais que necessitaram de tempos significativamente mais longos. O complexo bimetálico de rutênio $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$, bem como seu derivado mononuclear $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\text{P}(\text{OMe})_3]$, foram particularmente eficientes e seletivos (> 99% de seletividade em *trans*-anetol), quando utilizou-se metanol como solvente. Além disso, a excelente estereosseletividade do precursor bimetálico de rutênio e do seu derivado mononuclear foi mantida em sistemas bifásicos contendo glicerol-metanol. Testes de reciclabilidade deste sistema foram realizados e uma perda na atividade catalítica foi observada já no segundo reciclo para ambos os precursores. No sistema contendo o precursor bimetálico o tempo reacional aumentou de 30 minutos para 6 h para uma mesma conversão e seletividade e no sistema contendo o precursor mononuclear o aumento foi de 10 minutos para 30 minutos. Os autores atribuíram esta queda na atividade catalítica a lixiviação do precursor metálico para a fase orgânica. Isso foi comprovado através de análises de ICP-OES nas quais foram detectadas quantidades de Ru na fase do glicerol de 280 ppm para o sistema contendo o precursor bimetálico e 320 ppm para o sistema contendo o precursor mononuclear.

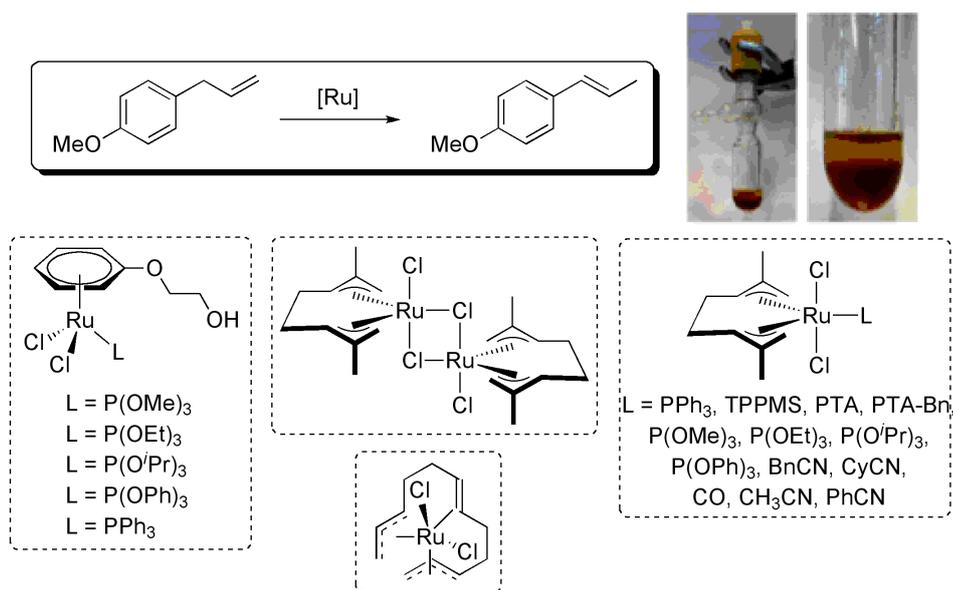


Figura 19. Precursores de rutênio aplicados à isomerização do estragol em sistemas homogêneos e bifásicos. TPPMS = 3-difenilfosfinobenzenosulfonato de sódio, PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano, PTA-Bn = cloreto de 1-benzil-3,5-diaza-1-azonia-7-fosfatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano.

Em um segundo estudo, Crochet e colaboradores otimizaram o mesmo conjunto de complexos de rutênio apresentados na Figura 19 para a isomerização do eugenol. Neste estudo particular, verificou-se que as taxas de isomerização foram aumentadas pela adição de hidróxido de sódio ou ácido sulfúrico para a reação em meio aquoso (ausência dos complexos de metais de transição, nestas condições, não resultou em qualquer isomerização). Os pesquisadores reportaram que ambos os aditivos resultaram em sítios de coordenação mais disponíveis no centro metálico, no caso do NaOH por promover a descoordenação do ligante areno η^6 coordenado e no caso do H₂SO₄ por aumentar a dissociação da ligação Ru–Cl, resultando assim em uma maior velocidade de reação.

Recentemente, Cadierno e colaboradores desenvolveram um sistema catalítico eficiente e de baixo custo para a isomerização seletiva do estragol em *trans*-anetol utilizando o dímero de rutênio (II) $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ em combinação com o ligante P(OMe)₃.¹⁴² Como exemplo, utilizando 100 mg deste complexo e 38 μL de P(OMe)₃ (2 equivalentes em relação ao precursor de Ru), 10 mL de estragol puderam ser quantitativamente convertidos em anetol com 98% de seletividade no produto *trans* a 80 °C durante 24 h. Além disso, após a separação do produto reacional por destilação, os autores realtam que o sistema catalítico pôde ser reutilizado por mais uma recarga sem perda de eficiência e seletividade.

2.4 SISTEMAS BIFÁSICOS CONTENDO LÍQUIDOS IÔNICOS E LIGANTES MARCADOS IONICAMENTE

Além da busca por opções “renováveis” com relação aos compostos utilizados industrialmente, há também uma grande preocupação no que diz respeito ao desenvolvimento de sistemas que permitam a reutilização da fase catalítica, a simples separação dos produtos do meio reacional e a menor quantidade possível de metais presentes nos produtos. Nesse contexto, a utilização de sistemas homogêneos bifásicos contendo líquidos iônicos (LIs) tem emergido como uma ferramenta útil para contornar os problemas normalmente presentes em sistemas homogêneos convencionais e como uma opção tecnológica para fornecer processos químicos sustentáveis.¹⁴³ Assim como em sistemas homogêneos,¹⁴⁴ em sistemas homogêneos bifásicos a escolha do solvente apropriado também é de grande importância.³⁵ Os meios de reação podem afetar dramaticamente o rendimento e a seletividade de uma transformação, em virtude de vários fatores, incluindo os reagentes, a solubilidade dos produtos e catalisadores, bem como a estabilização de carga. A importância desta questão é ainda maior em catálise homogênea bifásica na qual a escolha incorreta do solvente pode levar a baixas conversões de substrato, a extração pobre no produto, a separação de fases ruim e a lixiviação do catalisador.¹⁴⁵ Uma das melhores estratégias para evitar a lixiviação do catalisador é a inserção de uma cadeia lateral marcada ionicamente nos ligantes presentes nestes catalisadores, com a finalidade de aumentar a afinidade entre o catalisador e a fase iônica e, assim, ancorar estes complexos na fase do líquido iônico.^{37,146-150} A modificação iônica confere um perfil particular de solubilidade e torna possível a recuperação do catalisador e do produto e geralmente melhora a atividade das espécies catalíticas em relação ao análogo não iônico.^{36,151} Além disso, novos processos seletivos podem ser desenvolvidos alterando-se a solubilidade e a difusão de substratos e produtos na fase ativa de uma reação.³⁷ Diversas revisões sobre processos de ancoragem de catalisadores tem sido publicadas. Recentemente Toma e colaboradores reportaram a utilização de catalisadores com marcadores iônicos em LIs.¹⁴⁶ No mesmo ano McIndoe e colaboradores relataram a utilização de ligantes ionofílicos para a imobilização de catalisadores.¹⁵²

Uma das aplicações dos líquidos iônicos em reações químicas é o desenvolvimento de sistemas catalíticos bifásicos líquido/líquido com uma fase catalítica iônica imiscível na fase orgânica que contém os produtos reacionais.¹⁵³ Esse tipo de sistema bifásico apresenta inúmeras vantagens quando comparado aos sistemas homogêneos convencionais, pois

permite uma melhor separação dos produtos da mistura reacional, fácil recuperação e reutilização dos complexos catalíticos e pode dispensar a utilização de solventes orgânicos voláteis.¹⁵⁴ Geralmente, os líquidos iônicos permitem a transposição direta de reações homogêneas conhecidas para sistemas bifásicos sem a necessidade de utilização de qualquer ligante ou complexo novo.³¹ Além disso, a fase móvel contendo o LI pode ser utilizada para modular a seletividade¹⁵⁵ e/ou ativar espécies catalíticas.¹⁵⁶

Consorti e colaboradores reportaram um sistema bifásico tandem utilizando líquidos iônicos para a isomerização-metátese do *trans*-3-hexeno, utilizado para a obtenção olefinas lineares mais pesadas.³⁷ A reação foi realizada num sistema bifásico contendo o líquido iônico BMI·PF₆ e tolueno. Desta forma, o precursor ionofílico de metátese foi ancorado na fase do líquido iônico e o catalisador de isomerização [RuHClCO(PPh₃)₃] foi mantido na fase orgânica (Figura 20). O uso deste sistema bifásico foi essencial para manter as olefinas com uma maior concentração na fase do tolueno e, conseqüentemente, assegurar a taxa correta de isomerização-metátese. Desta forma, 80% do *trans*-3-hexeno inicial foi convertido em uma mistura C4-C17, com 49% das olefinas lineares superiores a C6.

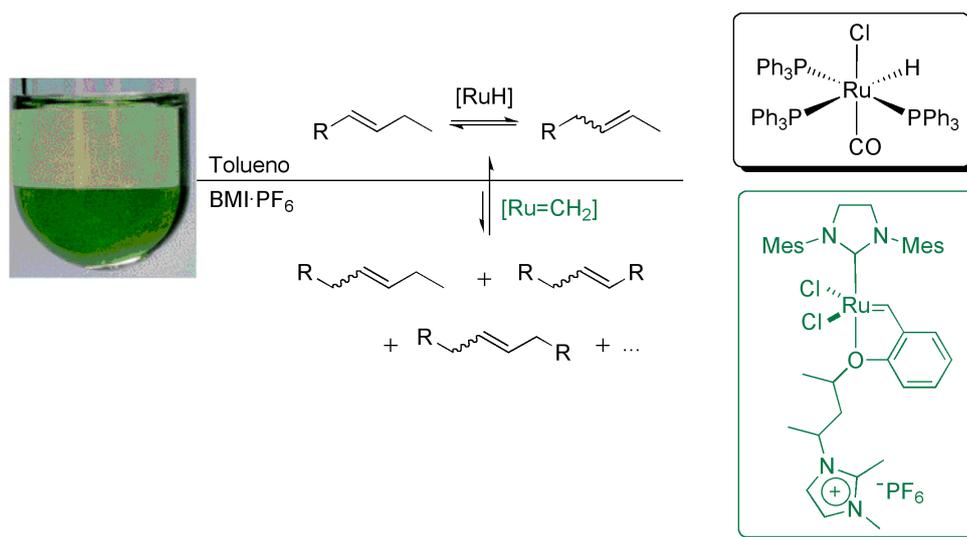


Figura 20. Sistema *tandem* isomerização-metátese do *trans*-3-hexeno em sistemas bifásicos contendo LIs.

Este mesmo grupo de pesquisa desenvolveu um sistema bifásico para a metátese de fechamento de anel do 1,7-octadieno em líquidos iônicos, utilizando precursores de Ru com e sem ligantes ionofílicos em sua estrutura (Figura 21).¹⁴⁷ Os autores observaram que quando a reação foi realizada em BMI·PF₆-tolueno um rendimento em ciclohexeno de 98% foi obtido com apenas 0,25 mol% de catalisador. Além disso, este sistema pôde ser

reciclado oito vezes sem perda de atividade. Esta reutilização foi superior ao sistema utilizando o catalisador não iônico, que exibiu uma diminuição acentuada na atividade já no segundo ciclo. Análises de absorção atômica da fase orgânica após cada reciclo indicaram que quando se utilizou o complexo ionofílico observou-se um teor de Ru abaixo dos limites de detecção da técnica (<2 ppm, ou seja, menos do que 1,5% do teor inicial de Ru).

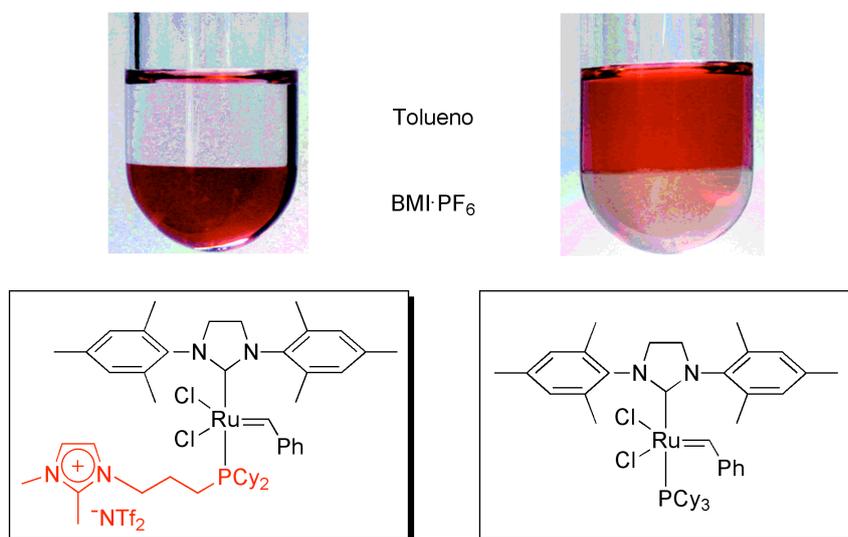


Figura 21. Sistema bifásico utilizado na metátese de fechamento de anel do 1,7-octadieno.

2.5 CINÉTICA DE REAÇÕES HOMOGÊNEAS

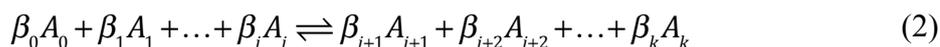
Em termos gerais, a cinética química diz respeito ao estudo de reações químicas que não estão em equilíbrio, ou seja, onde a composição química do sistema se altera com o tempo. O principal objetivo de um estudo cinético é a determinação de uma equação algébrica para a taxa da reação, que seja capaz de descrever o sistema em qualquer momento. Normalmente, a equação teórica para a taxa de reação é chamada de expressão cinética, enquanto que a expressão obtida experimentalmente é dita lei de velocidade. A lei de velocidade relaciona velocidade de consumo de uma espécie i ($-r_i$) com as propriedades dos reagentes e condições reacionais, tais como, temperatura, pressão e concentração dos participantes, e portanto pode ser generalizada pela Equação (1).

$$-r_i = [k_i(T)][função(C_1, C_2, \dots, C_i)] \quad (1)$$

Onde k_i é a velocidade específica da reação (também chamada de constante de velocidade).

A taxa de reação pode ser determinada a partir de duas abordagens: uma abordagem puramente fenomenológica ou uma abordagem a nível molecular. Devido ao fato das reações catalíticas homogêneas envolverem mecanismos complexos com diversas etapas e espécies intermediárias e, em alguns casos, sistemas multifásicos com complicadores relacionados à transferência de massa, a lei da velocidade pode ser determinada empiricamente correlacionando dados experimentais. Esta abordagem fenomenológica é relativamente mais simples, entretanto, fornece poucas informações sobre a química envolvida no sistema e, portanto, não é a mais segura.¹⁵⁷ Quando possível, é mais apropriado o emprego de equações baseadas no conhecimento do sistema ao nível molecular que correlacionem um mecanismo reacional com as observações experimentais.¹⁵⁸ As reações químicas são divididas em simples, elementares e complexas.

Reações químicas simples ocorrem em uma só etapa, sem intermediários. A generalização de uma reação simples entre os componentes A_i com coeficientes estequiométricos β_i dando origem aos produtos A_k com coeficientes β_k (para $k > i$) é dada pela Equação (2), ou de forma algébrica pela equação (3) com coeficientes ν_j .



$$\sum_j \nu_j A_j = 0 \quad (3)$$

Onde $\nu_j = -\beta_k$ para reagentes e $\nu_j = \beta_i$ para produtos.

A forma mais comum da lei da velocidade de reações simples reversível é o modelo de potência, no qual a lei da velocidade é o produto das concentrações das espécies reagentes elevados a uma potência, conforme Equação (4).

$$-r_i = k_i(T) \cdot \prod_0^i C_i^{\alpha_i} \quad (4)$$

A ordem parcial da reação refere-se às potências às quais as concentrações estão elevadas (a reação é de ordem α_i em relação ao reagente A_i), enquanto que a ordem global da reação (n) é dada pelo somatório de suas ordens parciais.

Uma reação elementar é um caso particular de reação simples no qual as ordens parciais da reação são iguais à série dos seus coeficientes estequiométricos (se diz que estas reações obedecem ao princípio de Van't Hoff), conforme Equação (5).

$$-r_i = k_i(T) \cdot \prod_0^i C_i^{\beta_i} \quad (5)$$

As velocidades da reação em relação a cada componente do sistema estão correlacionadas pela Equação (6), na qual o sinal negativo de taxa de reação indica que o componente está sendo consumido e o sinal positivo que este componente está sendo formado durante a reação.

$$-\frac{r_0}{\beta_0} = -\frac{r_1}{\beta_1} = -\frac{r_2}{\beta_2} = \dots = -\frac{r_i}{\beta_i} = +\frac{r_{i+1}}{\beta_{i+1}} = +\frac{r_{i+2}}{\beta_{i+2}} = +\frac{r_{i+3}}{\beta_{i+3}} = \dots = +\frac{r_k}{\beta_k} \quad (6)$$

Reações complexas são uma combinação de reações elementares, em paralelo, série ou as duas coisas e, portanto, a lei da velocidade apresenta um formato mais complicado intimamente ligado ao mecanismo da reação. O mecanismo de reações são todas as reações elementares que conectam reagentes e produtos através de intermediários e estados de transição que fazem parte de uma equação global que governa a transformação.

Uma reação catalítica é um caso particular de uma reação complexa na qual a espécie catalítica é consumida na primeira etapa reacional e reconstituída na última uma etapa resultando em uma rota circular chamada de ciclo catalítico. A princípio, um ciclo catalítico é formado por diversas etapas elementares, mas na prática quando a constante de equilíbrio de uma etapa for muito elevada, resultando em conversão praticamente total dos reagentes, esta etapa pode ser considerada irreversível. Uma conversão catalítica, como por exemplo das espécies A_1 e A_2 no produto A_3 através de dois intermediários X_1 e X_2 , pode ser representada de diversas formas (Figura 22). Normalmente utiliza-se o conjunto de semi-reações (Figura 22 (a)) para facilitar o equacionamento matemático do processo enquanto que os formatos apresentado na Figura 22 (b) e (c) são utilizados para representar o caráter cíclico da transformação.

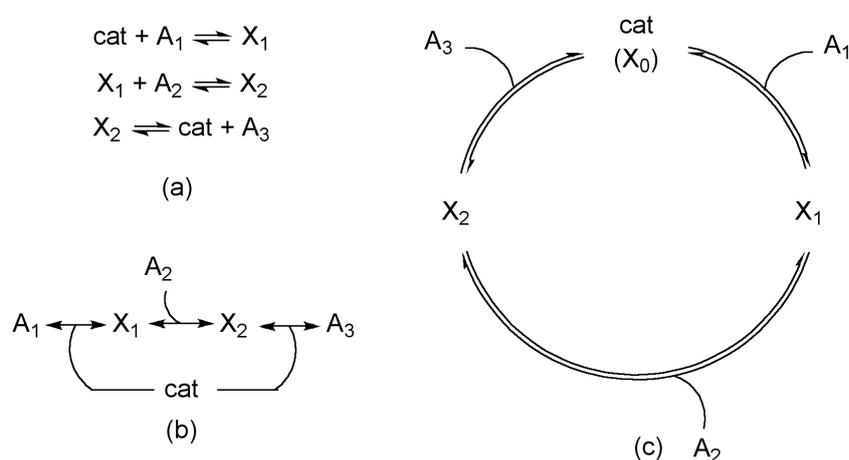


Figura 22. Diferentes representações para a conversão catalítica de A_1 e A_2 em A_3 através dos intermediários X_1 e X_2 .

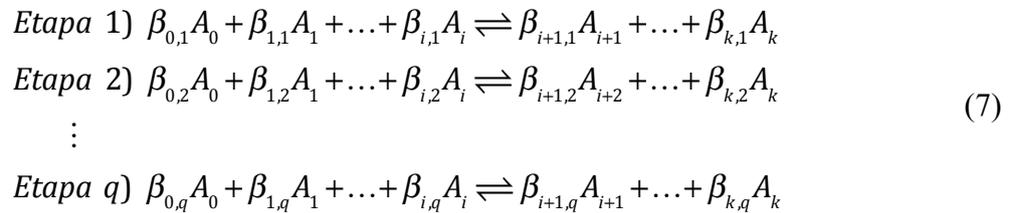
Com a finalidade de facilitar o entendimento das metodologias utilizadas no decorrer deste trabalho, nesta seção serão apresentados os principais passos para a determinação da lei de velocidade de reações homogêneas complexas e os aspectos chave para a interpretação dos resultados cinéticos de reações homogêneas catalíticas.^{159,160}

2.5.1 DETERMINAÇÃO DA LEI DE VELOCIDADE DE REAÇÕES COMPLEXAS

A metodologia normalmente utilizada para determinar a da lei de velocidade de uma reação complexa através de uma abordagem a nível molecular é apresentada a seguir:

Etapas (i) Escreve-se o balanço molar de cada espécie levando em consideração o tipo de reator utilizado para a obtenção dos dados experimentais;

Etapa (ii) Com base no maior número possível de informações sobre o sistema (ordem parcial em relação aos reagentes, determinação de possíveis intermediários em análises instrumentais e informação da literatura sobre o sistema reacional) se propõe um mecanismo para a reação no formato apresentado na Figura 22 (a):



Etapa (iii) Para cada etapa do mecanismo proposto escreve-se a taxa da reação segundo o princípio de Van't Hoff:

$$-r_{i,q} = k_{i,q}(T) \cdot \prod_0^{i,q} C_{i,q}^{\beta_{i,q}} \tag{8}$$

Etapa (iv) Relaciona-se a lei de velocidade de cada espécie conforme a Equação (6) através da estequiometria de reação em cada etapa:

$$-\frac{r_{1,q}}{\beta_{1,q}} = -\frac{r_{2,q}}{\beta_{2,q}} = \dots = -\frac{r_{i,q}}{\beta_{i,q}} = +\frac{r_{i+1,q}}{\beta_{i+1,q}} = +\frac{r_{i+2,q}}{\beta_{i+2,q}} = \dots = +\frac{r_{k,q}}{\beta_{k,q}} \tag{9}$$

Etapa (v) Escreve-se a velocidade resultante da formação de cada espécie j em cada etapa, ou seja:

$$r_j = \sum_1^q r_{j,q} \tag{10}$$

Etapa (vi) Realizam-se simplificações para encontrar a velocidade resultante da espécie desejada através da combinação das leis de velocidade individuais e/ou da aproximação de Bodenstein;

Etapa (vii) Resolve-se a equação diferencial ou o sistema de equações diferenciais obtido pela combinação do balanço de massa do reator (Etapa (i)) com as leis de velocidade obtidas na Etapa (vi). Normalmente, são utilizados *solvers* de pacotes computacionais tais como Polymath e Matlab.

Etapa (viii) Estimam-se os valores das constantes de velocidade que melhor se ajustam ao perfil experimental da concentração dos componentes reacionais e verifica-se a capacidade do modelo de prever os resultados experimentais.

Alternativamente, pode-se utilizar *software* de modelagem cinética para a solução de uma ou mais destas etapas. O *software* Dynafit, por exemplo, pode ser utilizado para a solução das Etapas (iii) a (viii) desde que não se deseje utilizar simplificações (Etapa (vi)) e que os dados cinéticos tenham sido coletados em um reator batelada.

2.5.2 BALANÇO MOLAR DE REATORES EM BATELADA

O primeiro aspecto que deve ser levado em consideração para o equacionamento de uma lei de velocidade é o tipo de reator de utilizado para a coleta dos dados experimentais. Normalmente, estudos são realizados em escala laboratorial utilizando-se reatores do tipo batelada. Estes reatores são utilizados não só pelo fato apresentarem a maior facilidade de construção e o menor custo, mas também, por bom grau de isothermicidade e eficácia no contato entre catalisador e reagente. A seguir, serão apresentadas as principais características e metodologias para o estudo cinético de reações em reatores batelada.

Em um sistema qualquer, o balanço molar de uma espécie i em um tempo t é dado pela Equação (11):

$$\left[\begin{array}{l} \text{Taxa de } A_i \text{ que} \\ \text{entra no sistema} \\ \text{(mols / tempo)} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{l} \text{Taxa de } A_i \text{ que} \\ \text{sai do sistema} \\ \text{(mols / tempo)} \end{array} \right] + \left[\begin{array}{l} \text{Taxa de } A_i \text{ que é} \\ \text{gerada no sistema} \\ \text{por reação química} \\ \text{(mols / tempo)} \end{array} \right] = \left[\begin{array}{l} \text{Taxa de acúmulo} \\ \text{de } A_i \text{ no sistema} \\ \text{(mols / tempo)} \end{array} \right] \quad (11)$$

Esta equação geral pode ser reescrita na forma apresentada na Equação (12):

$$F_{0,i} - F_i + \int_V r_i dV = \frac{dN_i}{dt} \quad (12)$$

Onde r_i é a velocidade de geração da espécie i por unidade de volume, n_i representa o número de mols da espécie i e V é o volume do sistema.

Em um reator operando em regime de batelada perfeitamente misturado, o balanço molar se reduz à expressão:

$$r_i V = \frac{dN_i}{dt} \quad (13)$$

E portanto,

$$r_i = \frac{dC_i}{dt} \quad (14)$$

Onde C_i é concentração molar da espécie i .^c

2.5.3 CÁLCULO DA ORDEM PARCIAL DA REAÇÃO EM RELAÇÃO AOS REAGENTES

O cálculo da ordem parcial da reação em relação à concentração dos reagentes é uma das ferramentas utilizadas para a elucidação de um mecanismo reacional (Etapa (ii) na determinação da taxa de uma reação complexa). A seguir serão apresentados os principais métodos utilizados para a estimativa da ordem parcial da reação em relação à concentração dos reagentes (Métodos Diferencial, Integral e das Velocidades Iniciais) a partir de dados experimentais de um reator em batelada. O ponto de partida de todos estes métodos é a combinação do balanço de massa do reator batelada (Equação (14)) com do modelo cinético de potência (Equação (4)) no qual a ordem da reação é considerada zero para todos os reagentes exceto para o reagente em estudo, ou seja:

$$-\frac{dC_i}{dt} = k_i(T) \cdot C_i^\alpha \quad (15)$$

2.5.3.1 Método Diferencial

O método diferencial se baseia na aplicação do logaritmo em ambos os lados da Equação (15), resultando em uma equação de reta (Equação (16)) que expressa a dependência de $\ln(-dC_i/dt)$ com $\ln(C_i)$ na qual o coeficiente angular é a ordem da reação (α), conforme ilustrado na Figura 23.

$$\ln\left(-\frac{dC_i}{dt}\right) = \ln k_i(T) + \alpha \ln C_i \quad (16)$$

^c Rigorosamente as velocidades de reação devem ser escritas em termos da atividade das espécies envolvidas, entretanto, na maioria dos sistemas, o coeficiente de atividade não varia significativamente ao longo da reação.¹⁶¹

Uma vez obtida a ordem da reação, o valor da constante cinética k_i pode ser calculado pela Equação (15) selecionando uma concentração qualquer. Os métodos mais comuns para a determinação de $-dC_i/dt$ são a diferenciação gráfica, a diferenciação numérica ou a diferenciação de um polinômio ajustado aos dados experimentais e não serão revisados neste trabalho.

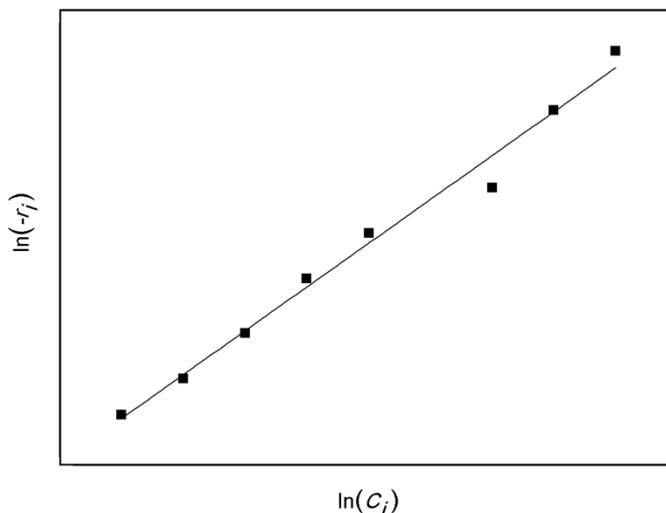


Figura 22. Gráfico utilizado para a determinação da ordem reacional pelo método diferencial.

2.5.3.2 Método Integral

O método integral é normalmente utilizado quando se deseja confirmar se a reação apresenta dependência de ordem zero, um ou dois em relação ao reagente estudado. A confirmação da ordem da reação é dada pela comparação entre o perfil dos dados experimentais e o gráfico da reta oriundo da integração do modelo fenomenológico da Equação (20), utilizando a condição inicial $C_i = C_{0,i}$, quando $t = 0$.

Se a reação for de ordem zero a integração da Equação (15) resulta na Equação (17), ou seja, o gráfico de C_i pelo tempo deve ser uma reta com coeficiente angular igual ao k (Figura 23 (a)).

$$C_i = C_{0,i} - kt \quad (17)$$

Por outro lado, se a reação apresentar ordem um em relação a C_i a integração da Equação (15) resulta na Equação (18) e, portanto, o gráfico de $\ln(C_{0,i}/C_i)$ pelo tempo deve ser uma reta com coeficiente angular igual ao k (Figura 23 (b)).

$$\ln\left(\frac{C_{0,i}}{C_i}\right) = kt \quad (18)$$

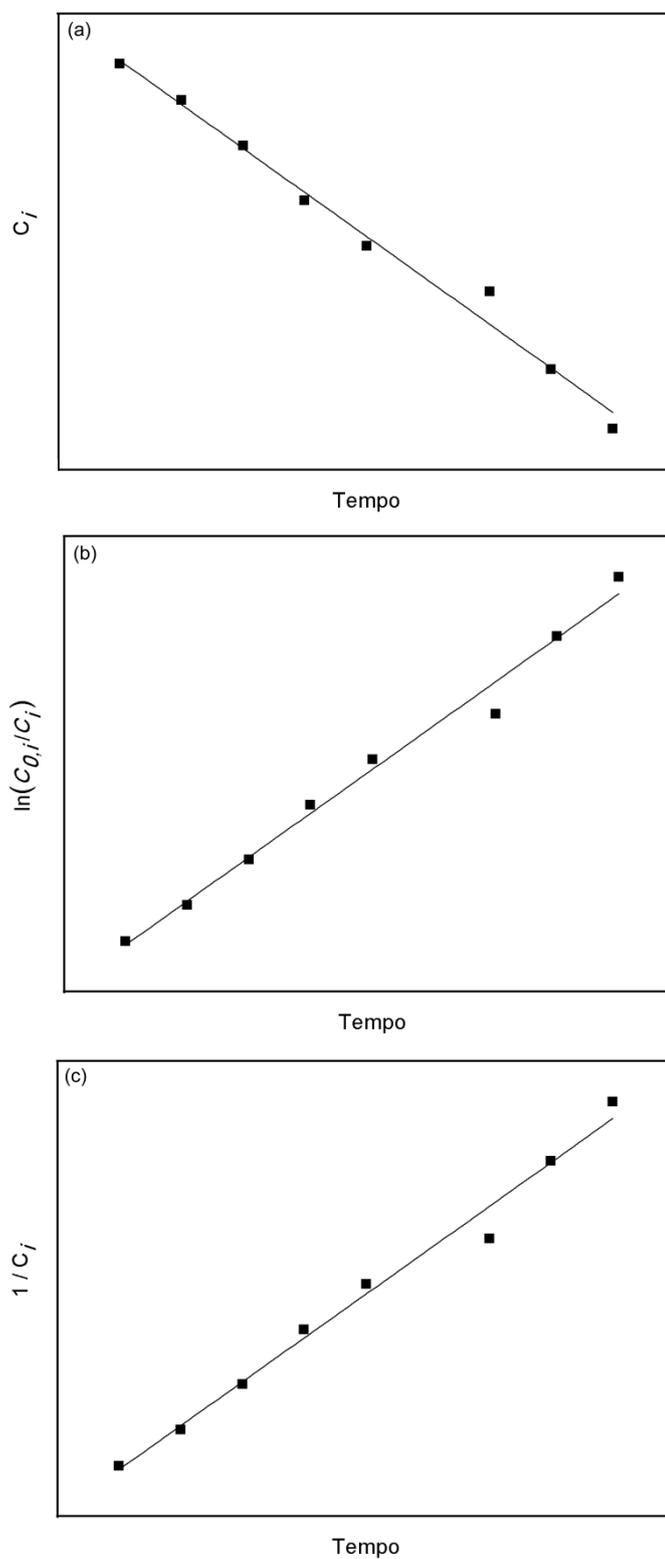


Figura 23. Gráficos do método integral para as ordens (a) zero; (b) um e (c) dois.

Por fim, se a reação apresentar dependência de ordem dois em relação à C_i , temos que:

$$\frac{1}{C_i} - \frac{1}{C_{0,i}} = kt \quad (19)$$

E, portanto, o gráfico de $1/C_i$ em função do tempo deve ser uma reta com inclinação k conforme apresentado na Figura 23 (c).

2.5.3.3 Método das Velocidades Iniciais

Como o nome sugere, o método das velocidades iniciais consiste na determinação da velocidade no início da reação (normalmente em conversão de cerca de até 2%). Este procedimento é realizado para um conjunto de experimentos com concentrações iniciais $C_{0,i}$ diferentes. Neste caso, a Equação (15) pode ser reescrita como:

$$-r_{0,i} = kC_{0,i}^\alpha \quad (20)$$

E, portanto, a ordem da reação é obtida pelo cálculo da inclinação da reta do gráfico de logaritmo da $\ln(-r_{0,i})$ em função de $\ln(C_{0,i})$ apresentado na Figura 24 segundo a Equação (21).

$$\ln(-r_{0,i}) = \ln k + \alpha \ln C_{0,i} \quad (21)$$

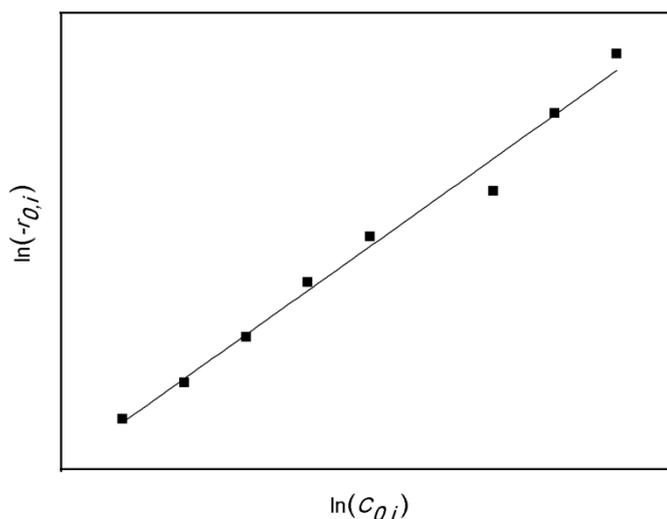


Figura 24. Gráfico utilizado para a determinação da ordem reacional pelo método das velocidades iniciais.

O método das velocidades iniciais é mais trabalhoso que os anteriormente abordados, pois necessita de mais experimentos. Por outro lado, este é o método mais indicado nos casos em que o modelo cinético de potência (Equação (15)) não é capaz de reproduzir o comportamento cinético da reação durante todo o curso reacional. Isto pode ocorrer quando, por exemplo, existem efeitos significativos de reações reversíveis.

2.5.4 APROXIMAÇÃO DE BODENSTEIN (ESTADO ESTACIONÁRIO)

Na Etapa (vi) da metodologia apresentada para a determinação da lei de velocidade de reações complexas (Subseção 2.5.1) recomenda-se a utilização de simplificações para diminuir a complexidade da equação da taxa de reação. Uma das simplificações mais importantes é a aproximação de Bodenstein. Esta aproximação considera que as concentrações dos intermediários de uma reação complexa não se modificam ao longo do tempo, ou seja, a velocidade de formação é igual à velocidade de consumo. Isto pode não ser válido para períodos iniciais muito curtos, e no final de reações com etapas bimoleculares, onde a concentração das espécies envolvidas é muito baixa. Considerando, por exemplo, uma reação entre as espécies A , B e C formando os produtos E e F onde a combinação de A com B leva a um intermediário AB que reage com C formando os produtos o sistema, é representado por:



Temos que a formação de AB é dada por:

$$\frac{d[AB]}{dt} = k_1[A][B] \quad (23)$$

E o consumo de AB é dado por:

$$-\frac{d[AB]}{dt} = k_{-1}[AB] + k_2[AB][C] \quad (24)$$

Devido à aproximação de estado-estacionário de Bodenstein é possível escrever a concentração da espécie intermediária que não se acumula em termos da concentração dos reagentes.

$$k_{-1}[AB] + k_2[AB][C] = k_1[A][B] \quad (25)$$

$$[AB] = \frac{k_1[A][B]}{k_{-1} + k_2[C]} \quad (26)$$

A taxa de formação de E é dada por:

$$\frac{d[E]}{dt} = k_2[AB][C] \quad (27)$$

Logo:

$$\frac{d[E]}{dt} = \frac{k_1 k_2 [A][B][C]}{k_{-1} + k_2 [C]} \quad (28)$$

2.5.5 CINÉTICA DE MICHAELIS-MENTEN

Um dos aspectos chave para a interpretação dos resultados cinéticos de reações homogêneas catalíticas é o comportamento cinético descrito por Michaelis-Menten. Esta abordagem foi originalmente estudada para reações catalisadas por enzimas e, posteriormente, ampliada para outras reações catalíticas nas quais o catalisador se encontra em concentrações muito baixas em relação aos substratos (em especial reações catalisadas por íons metálicos). Neste tipo de sistemas, normalmente, a aproximação de estado-estacionário é válida, entretanto as expressões cinéticas têm um formato especial, pois o precursor catalítico pode permanecer complexado por um longo período de tempo e o catalisador é regenerado como um subproduto da reação.

Uma reação catalítica que segue a cinética de Michaelis-Menten pode ser representada da seguinte forma:



Onde C é o catalisador, S o substrato, P o produto e CS é o complexo catalisador-substrato.

Concentrações baixas de substrato causarão baixa complexação catalisador-substrato (CS), enquanto que o aumento da concentração de substrato leva a um rápido aumento na velocidade de reação até um ponto em que o sistema tem a complexação catalisador-substrato completa e a velocidade de reação atinge seu máximo (o sistema é então dito saturado).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para uma discussão mais clara dos resultados obtidos nesta tese, este capítulo será dividido em três seções distintas. As duas primeiras seções apresentam os resultados e discussões para cada tipo de precursor catalítico empregado (monometálicos e bimetalícos). Dentro de cada uma destas sessões serão apresentados os sistemas homogêneos desenvolvidos para a isomerização seletiva do estragol, a transposição direta destes sistemas para sistemas homogêneos bifásicos contendo líquidos iônicos e a utilização de ligantes marcados ionicamente para a catálise nestes sistemas bifásicos e para estudos através da técnica de ESI-MS. Por fim, a última seção deste capítulo abordará a modelagem cinética realizada para a isomerização do estragol.

3.1 PRECURSORES MONOMETÁLICOS APLICADOS À ISOMERIZAÇÃO DO ESTRAGOL

Inicialmente, em nosso estudo, optamos por comparar a eficiência de alguns catalisadores de isomerização clássicos na transformação do estragol em anetol. Dessa forma, a atividade catalítica dos precursores comerciais $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ **C1**, $[\text{RuH}_2\text{CO}(\text{PPh}_3)_3]$ **C2**, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ **C3** e $[\text{PdCl}_2(\text{NCPh})_2]$ **C4** (Figura 24) foi avaliada para essa reação. As condições reacionais foram escolhidas de acordo com trabalhos previamente descritos na literatura que utilizaram precursores metálicos para a isomerização do estragol.^{49, 50} Todos os precursores foram avaliados em 1 h, 2 h, 3 h e 4 h de reação ou até atingir conversão total. Também foram realizadas análises após 24 h de reação para todos os catalisadores empregados.

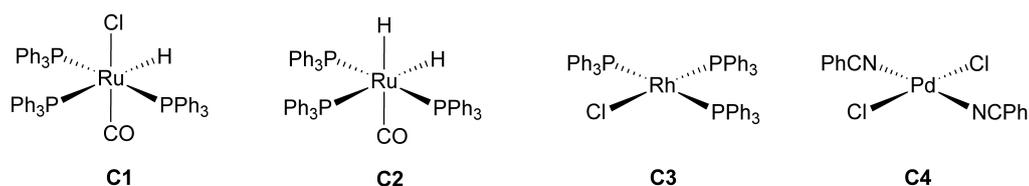


Figura 24. Complexos organometálicos empregados na reação de isomerização do estragol.

Os produtos reacionais foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H RMN) e diferenciados pelas constantes de acoplamento calculadas para os sinais dos hidrogênios olefínicos do *cis*-anetol e do *trans*-anetol. Na Figura 25 é apresentado o espectro de ^1H RMN contendo uma mistura *cis/trans* na qual observa-se que o produto majoritário é o *trans* com constante de acoplamento de 16,0 Hz e o produto minoritário é o *cis* com constante de acoplamento igual a 11,6 Hz. Na Tabela 1 estão apresentados os resultados obtidos para a isomerização do estragol na presença dos

precursores **C1**, **C2**, **C3** e **C4**. Os precursores foram avaliados de acordo com as conversões e seletividades obtidas.

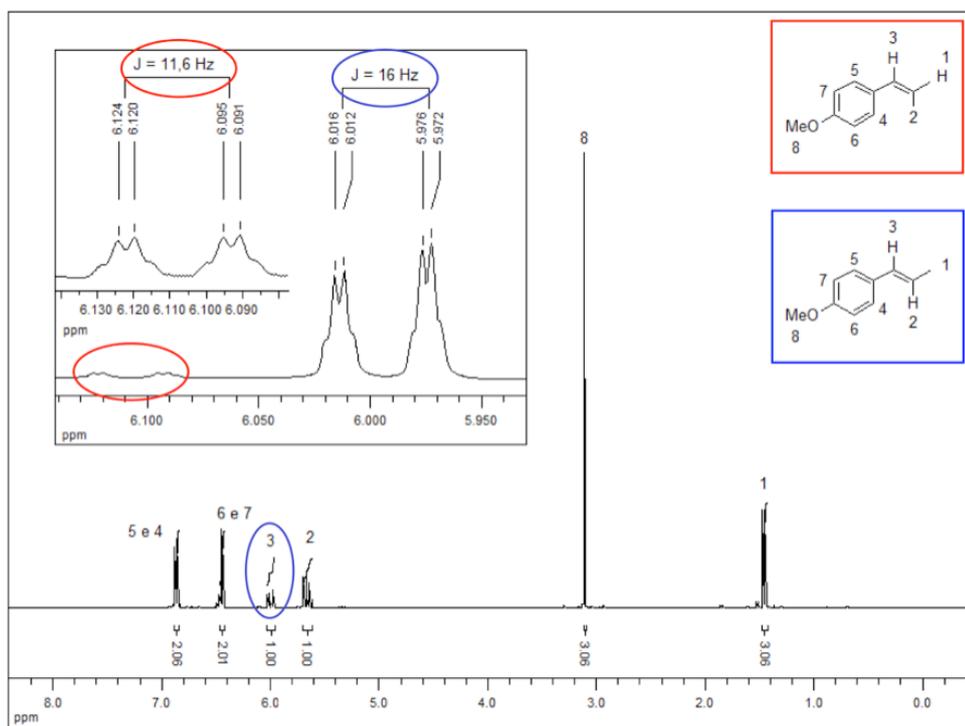
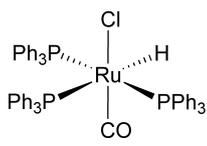


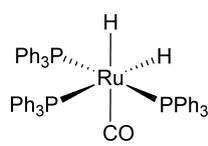
Figura 25. Espectro de ^1H RMN em CDCl_3 mostrando os produtos *trans*-anetol (majoritário) e *cis*-anetol (minoritário).

O precursor $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ **C1** foi o mais ativo para a isomerização do estragol, apresentando 100% de conversão do substrato em produtos em 1 h de reação e apresentando 95% de seletividade no produto *trans*-anetol (Experimento 1, Tabela 1). O complexo $[\text{RuH}_2\text{CO}(\text{PPh}_3)_3]$ **C2**, que difere do precursor **C1** pela troca de um ligante Cl por um ligante H, apresentando conversão de apenas 58% em 1 h de reação com seletividade no isômero *trans* de 60% (Experimento 2, Tabela 1). Isso provavelmente se deve ao fato de que a substituição dos ligantes fosfina nesse precursor é mais lenta do que no precursor **C1**,¹⁶² o que acaba dificultando a coordenação do substrato ao centro metálico. Após 4 h de reação foi atingida uma conversão de 96% para esse sistema, com seletividade no produto de interesse de 78%.

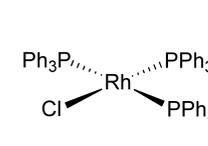
Tabela 1. Reação de isomerização do estragol catalisada pelos complexos **C1**, **C2**, **C3** e **C4**.^a



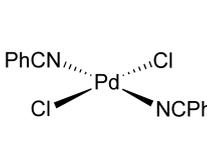
C1



C2



C3



C4

Experimento	Catalisador	Solvente	t (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)	
					<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	C1	Tolueno	1	100	95	5
			24	100	95	5
2	C2	Tolueno	1	58	60	40
			2	80	66	34
			3	90	72	28
			4	96	78	22
			24	100	96	4
3	C3	Tolueno	1	17	65	35
			2	38	66	34
			3	58	67	33
			4	74	68	32
			24	99	78	22
4	C3	Etanol	1	40	78	22
			2	89	81	19
			3	97	84	16
			4	99	84	16
			24	100	85	15
5	C3/SnCl₂	Etanol	1	99	97	3
			2	100	97	3
			24	100	97	3
6	C4	Tolueno	1	91	97	3
			2	93	96	4
			3	93	97	3
			4	94	97	3
			24	97	96	4
7 ^b	C1	Tolueno	1	100	95	5
			24	100	95	5

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Catalisador: 0,02 mmol; Solvente: 0,5 mL; T = 80 °C. Reação sob atmosfera inerte. ^b Reação ao ar.

O precursor de Wilkinson **C3** não apresentou uma boa performance em tolueno se comparado aos precursores **C1** e **C2** (Compare Experimentos 1 e 2 com Experimento 3,

Tabela 1). Por outro lado, quando a reação foi realizada na presença de um solvente prótico (etanol) ou em um sistema contendo etanol e um ácido de Lewis (SnCl_2) a atividade do sistema aumentou consideravelmente (Experimentos 4 e 5, Tabela 1). Dessa forma, podemos inferir que provavelmente a isomerização do estragol na presença do precursor de Wilkinson passa por um mecanismo metal-hidreto que acaba sendo favorecido em etanol (40% de conversão em 1 h) e, ainda mais, na presença de SnCl_2 (99% de conversão em 1 h). O precursor de paládio **C4** também foi aplicado na isomerização do estragol e apresentou conversão de 94% e seletividade no produto *trans* de 97% após 4 h de reação (Experimento 6, Tabela 1). Mesmo após 24 h não foram observados rendimentos quantitativos para este sistema.

Consorti e colaboradores já haviam observado uma maior atividade do precursor $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ para a isomerização de olefinas quando comparado a catalisadores de isomerização clássicos como o $[\text{RuHClCO}(\text{PCy}_3)_3]$, $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ e $[\text{PdCl}_2(\text{NCPH})_2]$.³⁷ Por sua atividade catalítica destacada, o complexo **C1** foi submetido a um estudo mais detalhado a fim de otimizar as condições reacionais. Inicialmente, o Experimento 1 foi realizado ao ar e nenhuma mudança na conversão e seletividade foi observada (Compare experimentos 1 e 7, Tabela 1). No entanto, alterações visuais puderam ser observadas quando a reação foi realizada ao ar, indicando uma decomposição parcial do catalisador (Figura 26). Como já reportado na literatura, apesar da elevada estabilidade do precursor **C1** em estado sólido, quando em solução ele se decompõe rapidamente se exposto ao ar.⁷⁰



Figura 26. Comparativo dos experimentos 1 e 7, Tabela 1.

A reação de isomerização na presença do precursor **C1** (Experimento 1, Tabela 1) foi avaliada em função do tempo reacional (tempos inferiores a 1 h) e os resultados obtidos estão apresentados na Figura 27. Podemos observar que em apenas 5 minutos a reação já apresentou rendimentos quantitativos e seletividade de 92% no isômero *trans*. O mesmo perfil foi observado para a reação realizada sem solvente. Altas conversões e seletividades foram obtidas através deste sistema indicando vantagens tanto econômicas quanto ambientais, já que a possibilidade de realizar este tipo de transformação em um sistema

que não necessite de uma etapa adicional de separação dos produtos é bastante interessante. Jasra e colaboradores já haviam reportado uma extensa investigação de métodos interessantes do ponto de vista ambiental para a isomerização do estragol que não necessitavam da utilização de solventes.¹⁶³ No entanto, neste trabalho os melhores resultados obtidos foram utilizando o precursor $[\text{RuCl}_3(\text{AsPh}_3)_2 \cdot \text{MeOH}]$ em temperaturas bastante elevadas ($> 200\text{ }^\circ\text{C}$) durante 5 horas de reação.

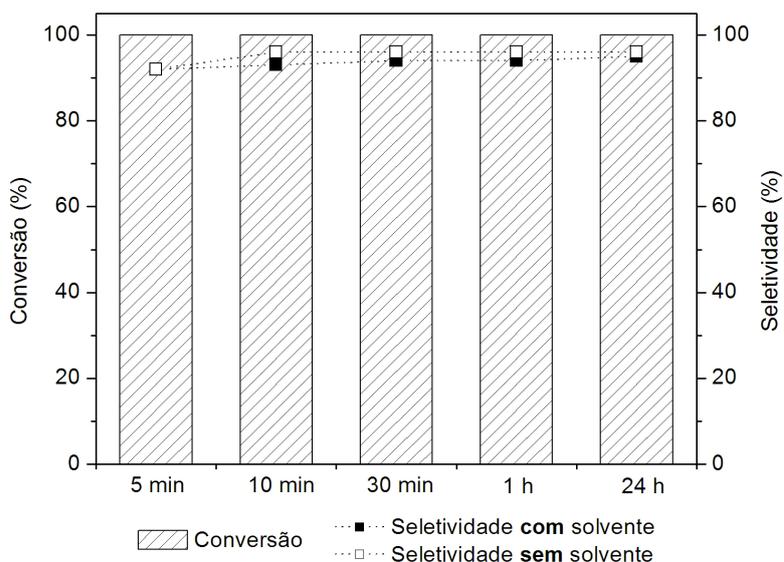


Figura 27. Gráfico mostrando a conversão e a seletividade em *trans*-anetol em função do tempo utilizando o precursor **C1** com solvente e sem solvente.

A influência da relação estragol/**C1** foi investigada para a reação de isomerização. Foram realizados ensaios com relações estragol/**C1** = 100, 1000 e 2500 e os resultados estão apresentados na Tabela 2. Para uma relação substrato/**C1** = 1000 foi obtida uma conversão de 100% em 30 minutos de reação (Experimento 2, Tabela 2). Dessa forma, podemos inferir que mesmo com 1000 ppm de precursor os resultados catalíticos obtidos foram satisfatórios. Uma quantidade ainda menor de precursor catalítico foi empregada (400 ppm; Experimento 3, Tabela 2), no entanto uma queda brusca na atividade catalítica do sistema foi observada, sendo obtida uma conversão de apenas 74% em 24 h de reação. Conforme reportado na literatura, a desativação de um catalisador pode ser ocasionada por uma desativação extrínseca e/ou intrínseca. A primeira delas deve-se a componentes externos como umidade, oxigênio ou resíduos da síntese dos complexos que atuam como veneno para a espécie catalítica e pode ser minimizada com um manuseio cuidadoso que evite a contaminação antes e durante a reação e com a correta purificação dos componentes reacionais.¹⁶⁴ Já a desativação intrínseca é consequência de mecanismos competitivos que

resultam em espécies inativas e, portanto, é mais difícil de ser eliminada (Etapas: 3 → 5 e 4 → 6; Figura 8). Por outro lado, se estes mecanismos forem conhecidos podem ser tomadas medidas que reduzam a velocidade destas reações paralelas. No nosso caso, acreditamos que trata-se de uma desativação extrínseca ocasionada possivelmente por peróxidos presentes no substrato. De acordo com a literatura, estes peróxidos podem ser facilmente removidos através da utilização de uma alumina básica que não somente absorve estes peróxidos mas que também os decompõe.¹⁶⁵

Tabela 2. Estudo da reatividade do complexo **C1** em função da quantidade de precursor empregada.^a

Experimento	Substrato/C1	Tempo	Conversão (%)	Seletividade (%)	
				<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	100	5 min	100	92	8
		10 min	100	93	7
		30 min	100	94	6
		1 h	100	94	6
		24 h	100	95	5
2	1000	5 min	79	66	34
		10 min	98	84	16
		30 min	100	93	7
		1 h	100	95	5
		24 h	100	96	4
3	2500	5 min	0	0	0
		10 min	0	0	0
		30 min	3	67	33
		1 h	7	86	14
		24 h	74	88	12
4 ^b	2500	5 min	97	86	14
		10 min	100	95	5
		30 min	100	96	4
		1 h	100	96	4
		24 h	100	96	4

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Tolueno: 0,5 mL; T = 80 °C. ^b Estragol filtrado em óxido de alumina.

Um novo experimento foi realizado utilizando o substrato previamente filtrado em óxido de alumina (Experimento 4, Tabela 2). Assim, utilizando uma relação estragol/C1 = 2500 com apenas 10 minutos de reação foi atingido rendimento quantitativo com seletividade no produto *trans* de 95%. Esse resultado experimental reforça a hipótese de

que a desativação do catalisador esteja ocorrendo devido a peróxidos presentes no substrato, através da decomposição irreversível da espécie cataliticamente ativa metal-hidreto.

Estudos utilizando o substrato previamente tratado e relações estragol/C1 ainda menores (10000 e 25000) foram realizados e os resultados estão apresentados na Tabela 3. Utilizando apenas 100 ppm (razão estragol/C1 = 10000) do precursor $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ foi atingida conversão total em apenas 10 minutos de reação. Com uma quantidade de precursor catalítico ainda menor (40 ppm) uma conversão de 99% foi atingida em 24 h de reação. Tentando minimizar os custos de aplicação deste sistema realizamos um experimento utilizando Magnesol[®] no tratamento prévio do substrato (Experimento 4, Tabela 3). O Magnesol[®] é um silicato de magnésio utilizado com sucesso na indústria de alimentos para a remoção de peróxidos em óleos e é economicamente mais vantajoso do que o óxido de alumina.¹⁶⁶ Comparando os Experimentos 3 e 4 da Tabela 3 podemos observar que a utilização do Magnesol[®] não trouxe nenhum malefício para o sistema, podendo então ser facilmente utilizado em substituição ao óxido de alumina. Sob as condições de reação otimizadas (Experimento 4, Tabela 3), 100% de conversão foi obtida na isomerização do estragol utilizando apenas 4×10^{-3} mol% (40 ppm) de C1, o que reflete um número de rotação total (TON) de 25000 e uma frequência de rotação (TOF) de até 500 min^{-1} (Figura 28).

Tabela 3. Estudo da reatividade do complexo **C1** em função da quantidade de precursor empregada. Substrato filtrado em óxido de alumina.

Experimento	Substrato/C1	Tempo	Conversão (%)	Seletividade (%)	
				<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	2500	5 min	97	86	14
		10 min	100	95	5
		30 min	100	96	4
		1 h	100	96	4
		24 h	100	96	4
2	10000	5 min	79	67	33
		10 min	100	92	8
		30 min	100	96	4
		1 h	100	96	4
		24 h	100	95	5
3	25000	5 min	0	0	0
		10 min	9	67	33
		30 min	38	68	32
		1 h	52	69	31
		2 h	61	69	31
		3 h	67	68	32
		4 h	71	70	30
		24 h	99	88	12
4 ^b	25000	5 min	1	100	0
		10 min	11	64	36
		30 min	42	64	36
		1 h	61	67	33
		2 h	76	71	29
		3 h	83	73	27
		4 h	89	75	25
		24 h	100	92	8

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Tolueno: 0,5 mL; T = 80 °C. ^b Estragol filtrado em Magnesol®.

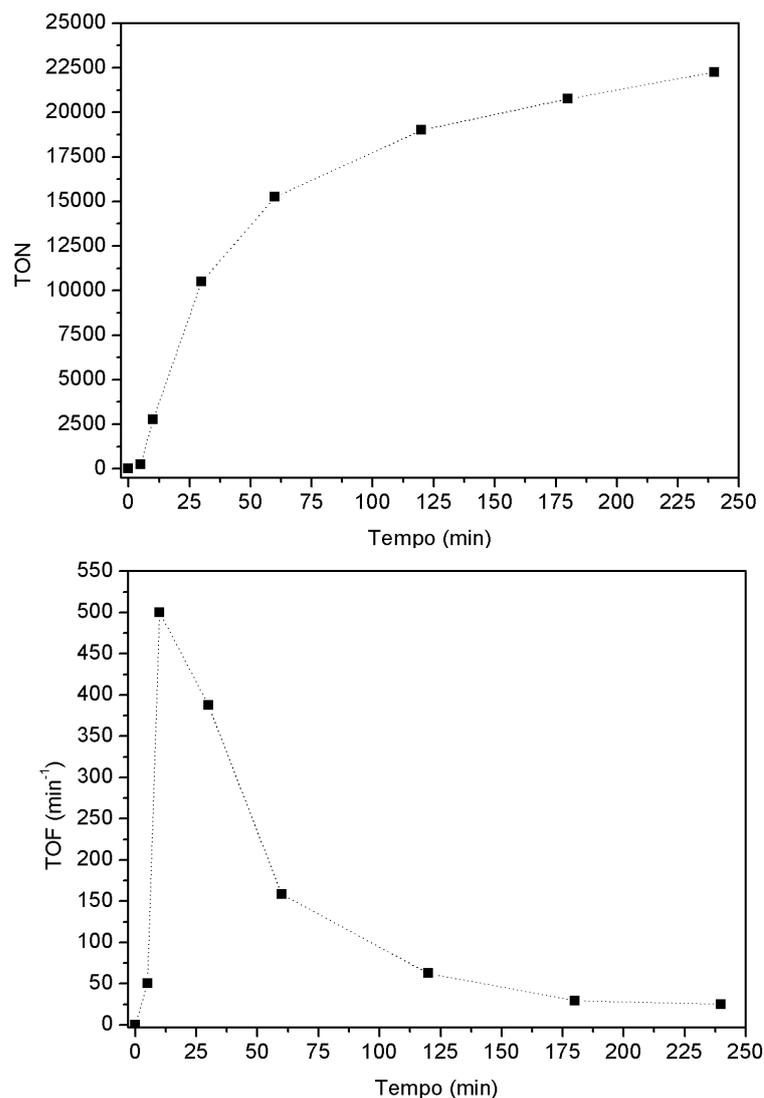


Figura 28. Gráficos TON × tempo e TOF × tempo (Experimento 4, Tabela 3).

O sistema catalítico homogêneo contendo o precursor **C1** também foi avaliado em função da temperatura reacional empregada. Experimentos a 40 °C, 60 °C e 80 °C foram realizados e os resultados catalíticos estão apresentados na Tabela 4. Mesmo em condições brandas (40 °C e 60 °C) os resultados experimentais foram satisfatórios com conversões de 100% do substrato em produtos e seletividades em *trans*-anetol de até 97%. Utilizando apenas 100 ppm de [RuHClCO(PPh₃)₃] a 40 °C foi obtida conversão de 98% em um tempo reacional de 4 h (Experimento 3, Tabela 4).

Tabela 4. Estudo da reatividade do complexo **C1** em função da temperatura.^a

Experimento	T (°C)	Tempo	Conversão (%)	Seletividade (%)	
				<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	80	5 min	79	67	33
		10 min	100	92	8
		30 min	100	96	4
		1 h	100	96	4
		24 h	100	95	5
		2	60	5 min	1
10 min	15	60		40	
30 min	86	72		28	
1 h	98	86		14	
2 h	100	93		7	
3 h	100	96		4	
24 h	100	97		3	
3	40	5 min		1	100
		10 min	3	67	33
		30 min	22	64	36
		1 h	59	66	34
		2 h	85	74	26
		3 h	95	79	21
		4 h	98	84	16
		24 h	100	97	3

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Substrato/**C1**: 10000; Tolueno: 0,5 mL. Estragol filtrado em óxido de alumina.

Através da análise qualitativa dos resultados experimentais verificamos que, mesmo a baixas conversões, o produto majoritário é o produto *trans*-anetol, indicando que, nesse caso particular, esse isômero é tanto o produto cinético como o termodinâmico. Um diagrama genérico para esta transformação na presença do precursor **C1** foi proposto e é apresentado na Figura 29. Note que o produto *trans* (produto cinético) apresenta uma energia de ativação menor do que a energia de ativação necessária para formar o produto *cis* ($E_{a1} < E_{a2}$). Com relação à interconversão $cis \rightleftharpoons trans$ podemos inferir que pelo fato do produto *trans* ser o mais estável termodinamicamente a conversão $cis \rightarrow trans$ é mais favorável energeticamente do que a conversão $trans \rightarrow cis$ ($E_{a3} < E_{a4}$).

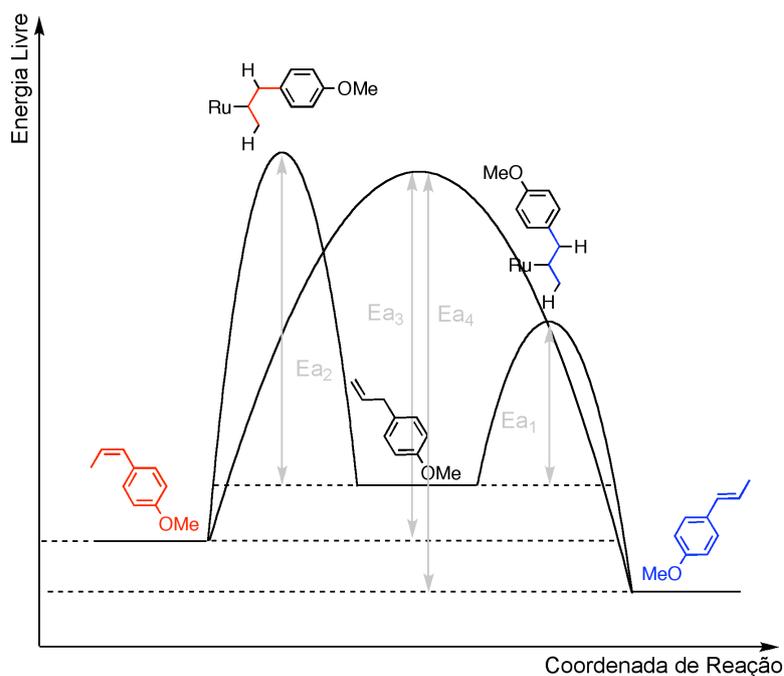
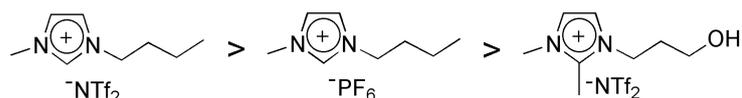


Figura 29. Diagrama de energia genérico para a isomerização do estragol.

A fim de desenvolver um sistema bifásico para a isomerização do estragol, experimentos foram conduzidos pela transposição direta do sistema homogêneo desenvolvido anteriormente para um sistema homogêneo bifásico contendo líquidos iônicos. Como descrito na Seção 2.4 a escolha do solvente em sistemas homogêneos bifásicos é muito importante para se garantir um sistema com uma boa separação de fases. Dessa forma, experimentos foram conduzidos de forma a avaliar a solubilidade do estragol e do anetol em três líquidos iônicos na temperatura de 80 °C (S₈₀). Dentre os líquidos iônicos estudados a maior solubilidade do estragol e do anetol foi observada no LI BMI·NTf₂ (Experimento 1, Tabela 5) e a menor solubilidade foi observada para o líquido iônico ⁿPr(OH)MMI·NTf₂ (Experimento 3, Tabela 5). O líquido iônico BMI·PF₆ apresentou solubilidade intermediária (Experimento 2, Tabela 5).

Tabela 5. Solubilidade do estragol e do anetol em líquidos iônicos.^a



Experimento	Líquido Iônico		S ₈₀ (g/g LI)	
	Estrutura	Abreviatura	Estragol	Anetol
1		BMI·NTf ₂	1,071 ± 0,016	> 5
2		BMI·PF ₆	0,309 ± 0,002	0,624 ± 0,015
3		ⁿ Pr(OH)MMI·NTf ₂	0,219 ± 0,003	0,436 ± 0,005

^aVide procedimento experimental apresentado na Seção 4.10.

Experimentos foram conduzidos em sistemas bifásicos formados pelos líquidos iônicos BMI·NTf₂, ⁿPr(OH)MMI·NTf₂ e BMI·PF₆. Inicialmente foi utilizado o líquido iônico BMI·NTf₂ na presença do precursor de rutênio C1 (Experimento 1, Tabela 6). Após 15 minutos de reação observou-se conversão total do substrato em produtos e seletividade no produto *trans* de 95%. O sistema inicialmente bifásico (1,9266 g de estragol/0,5 g de LI) tornou-se monofásico durante o curso da reação, o que está de acordo com os resultados de solubilidade previamente obtidos (Experimento 1, Tabela 5).

O mesmo experimento foi realizado utilizando o líquido iônico BMI·PF₆ (Experimento 2, Tabela 6). A reação se completou em 20 minutos apresentando seletividade no isômero *trans* de 96%. Além disso, este sistema manteve-se bifásico ao longo de toda reação o que o torna promissor já que permite a simples separação dos produtos do meio reacional e a reutilização da fase cataliticamente ativa. Cabe ressaltar que a isomerização bifásica do estragol na presença deste LI apresentou essencialmente a mesma conversão e seletividade obtidas no sistema homogêneo correspondente (Experimento 1, Tabela 3). No entanto, como esperado, a taxa de reação no sistema bifásico foi mais lenta do que a taxa no sistema homogêneo (Compare Experimento 1, Tabela 3 e Experimento 2, Tabela 6), provavelmente devido a limitações de transferência de massa que serão discutidos à frente (Veja Seção 3.1 Modelagem Cinética para a Isomerização do Estragol).

Quando o líquido iônico ⁿPr(OH)MMI·NTf₂ foi utilizado, a conversão de estragol foi mais lenta se comparado ao sistema com o BMI·PF₆ (conversão de 100% em 3 h e

seletividade em *trans*-anetol de 88%). Isso é devido, provavelmente, à competição deste líquido iônico funcionalizado na cadeia lateral pelo grupamento OH com o substrato, o que acaba tornando a reação mais lenta.

Tabela 6. Isomerização do estragol em sistemas bifásicos contendo líquidos iônicos.^a

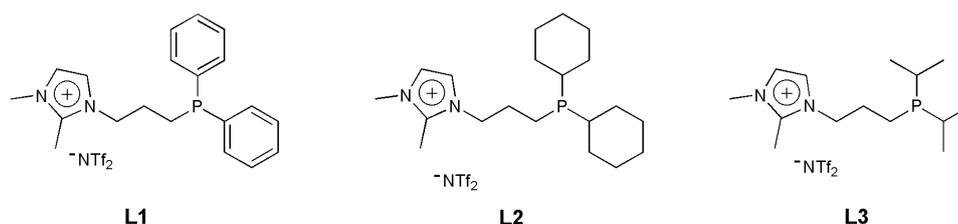
Experimento	Líquido Iônico	Tempo	Conversão (%)	Seletividade (%)		Sistema ^b
				<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol	
1	BMI·NTf ₂	15 min	100	95	5	Monofásico
2	BMI·PF ₆	20 min	100	96	4	Bifásico
3	ⁿ Pr(OH)MMI·NTf ₂	3 h	100	88	12	Bifásico

^a Condições Reacionais: Estragol: 13 mmol; Estragol/1: 2500; Líquido Iônico: 0,5 g; T = 80 °C. Estragol filtrado em óxido de alumina. ^b Sistema após conversão total.

A fase orgânica do sistema bifásico contendo o líquido iônico BMI·PF₆ foi recolhida por simples decantação no final da reação e analisada por ICP-OES para determinar o teor de Ru nos produtos. Embora um elevado teor de Ru tenha sido medido (160,0 ± 4 ppm), a fase do LI foi capaz de reter uma parte do Ru, já que um total de 216 ppm de metal estava presente na mistura reacional (0,0052 mmol Ru/2,43 g).

Uma vez que o anetol é recuperado pela simples separação de fases do sistema bifásico e o seu principal contaminante é o Ru, experimentos foram conduzidos para verificar se a adição da fosfinas ionofílicas ao sistema homogêneo bifásico melhoraria a imobilização do precursor de Ru na fase do líquido iônico (Tabela 7). Os resultados catalíticos obtidos na presença destes ligantes mostraram que a atividade do sistema diminui à medida que a quantidade de ligante é aumentada (Experimentos 1-5, Tabela 7). Quando um ou dois equivalentes de ligante foram utilizados bons resultados foram obtidos, ao passo que a adição de quatro equivalentes de fosfina inibiu completamente a atividade catalítica, uma vez que o excesso ligante apresenta efeitos prejudiciais sobre atividade de isomerização.¹⁶⁷ Alterando a natureza da fosfina ionofílica empregada (**L1**, **L2** e **L3**) não foram observadas mudanças nos resultados catalíticos (Compare Experimentos 2, 6 e 7, Tabela 7).

Tabela 7. Isomerização do estragol em sistemas bifásicos contendo BMI-PF₆ e ligantes ionofílicos.^a



Experimento	Ligante	Tempo	Conversão (%)	Seletividade (%)	
				<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	---	20 min	100	96	4
2	L1 (1 eq.)	30 min	100	96	4
3	L1 (2 eq.)	1 h	100	96	4
4	L1 (3 eq.)	1 h	91	75	15
5	L1 (4 eq.)	24 h	96	89	11
6	L2 (2 eq.)	1 h	100	96	4
7	L3 (2 eq.)	1 h	100	95	5

^a Condições Reacionais: Estragol: 13 mmol; Estragol/1: 2500; BMI-PF₆: 0,5 g; T = 80 °C. Estragol filtrado em óxido de alumina. Produtos separados por decantação.

Experimentos de ESI(+)-MS da fase orgânica do Experimento 3, Tabela 7, indicaram a substituição da fosfina PPh₃ presente no precursor **C1** pela fosfina ionofílica **L1** através da observação das espécies [RuHClCO(PPh₃)(C₂₀H₂₄N₂P)]⁺ (*m/z* = 751,1835) e [RuHClCO(C₂₀H₂₄N₂P)**L1**]⁺ (*m/z* = 1092,2117) (Para mais detalhes veja subseção 3.1.1 Observação das Espécies em Solução na Isomerização do Estragol via ESI-MS). Adicionalmente, a análise de ICP-OES da fase orgânica (Experimento 3, Tabela 7) indicaram um teor de rutênio de 61,1 ± 2,1 (Cerca de três vezes menor do que o observado no sistema sem ligante ionofílico; Experimento 1, Tabela 7), fundamentando a hipótese de que a adição de ligantes ionofílicos ao sistema bifásico aumenta a afinidade do precursor com a fase iônica diminuindo a contaminação dos produtos reacionais (Figura 30).

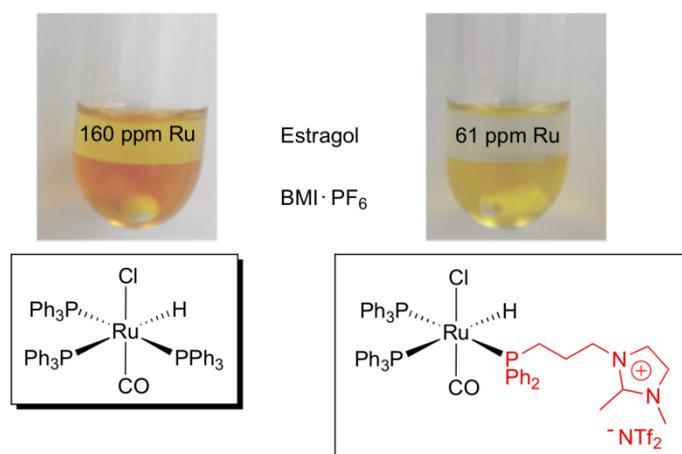
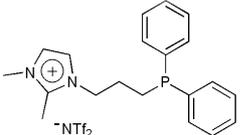


Figura 30. Experimento 1 (esquerda) e Experimento 3 (direita), Tabela 7.

Tentativas de reciclar a fase iônica foram realizadas para os sistemas com e sem a fosfina ionofílica **L1** (Tabela 8). Após a remoção da fase orgânica, uma nova carga de substrato foi adicionada à reação sem ligante ionofílico e observou-se uma notável mudança na atividade catalítica (Experimento 1, Tabela 8). A fase iônica perdeu drasticamente a atividade catalítica com uma segunda carga de substrato. Experimentos de reciclagem no sistema contendo o ligante **L1** apresentaram o mesmo comportamento (queda da atividade catalítica). No entanto, pelo fato do teor de Ru na fase orgânica ter sido cerca de três vezes menor do que o teor observado no sistema sem ligante iônico, uma queda menos pronunciada na atividade catalítica foi observada após cada ciclo (Experimento 2, Tabela 8).

Tabela 8. Testes de reciclabilidade do sistema bifásico contendo BMI-PF₆.^a

Experimento	Fosfina	Ciclo	Conversão (%)	Seletividade (%)	
				<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	---	1	100	96	4
		2	39	82	18
		3	7	86	4
2		1	100	96	4
		2	88	77	23
		3	17	82	18

^a Condições Reacionais: Estragol: 13 mmol; Estragol/C1: 2500; **L1**: 2 equivalentes; BMI-PF₆: 0,5 g; T = 80 °C; t = 20 min (Experimento 1) e t = 1 h (Experimento 2). Estragol filtrado em óxido de alumina. Produtos separados por decantação.

3.1.1 ESTUDO DAS ESPÉCIES EM SOLUÇÃO NA ISOMERIZAÇÃO DO ESTRAGOL VIA ESI-MS

Além de todas as vantagens já descritas ao longo desta tese da utilização de ligantes ionofílicos, pode-se citar ainda a capacidade que estes ligantes apresentam de facilitar a detecção das espécies presentes em solução através da técnica de ESI-MS.³⁵ Esta técnica permite apenas a detecção de espécies carregadas, sendo que espécies neutras não podem ser observadas.

Em um primeiro momento fizemos uso desta técnica para verificar se ocorre a troca *in situ* do ligante PPh₃ do precursor **C1** pelo ligante ionofílico **L1**. No espectro abaixo são destacadas as principais espécies de rutênio encontradas nesse experimento (Figura 31, espécies (a)-(f)). Os sinais com relações $m/z = 263,1158$, $m/z = 323,1639$ e $m/z = 339,1635$ encontradas, correspondem às espécies de fósforo [HPPH₃]⁺, [C₂₀H₂₄N₂P]⁺ e [C₂₀H₂₄N₂PO]⁺, respectivamente. A identificação das espécies de rutênio não são triviais e, dessa forma, a utilização da técnica de ESI-MS acoplada com espectrometria de massas (ESI-MS/MS) foi utilizada para facilitar a indentificação e confirmação destas espécies.

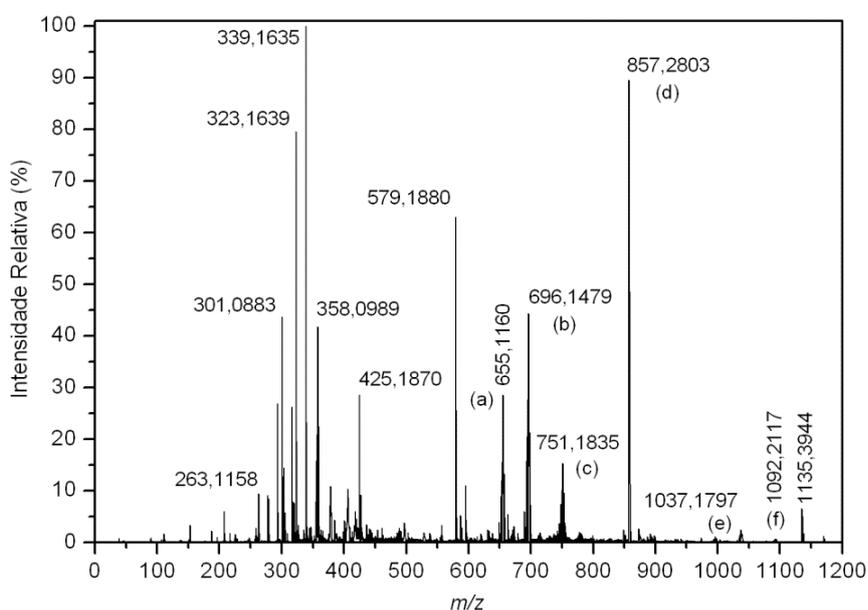


Figura 31. Espectro de ESI(+)-MS. Amostra: **C1**: 0,02 mmol; **L1**: 2 equivalentes; Tolueno: 0,5 mL; t = 1 h; T = 80 °C. Amostra dissolvida em MeCN para análises de ESI.

Na Figura 32 estão demonstrados os espectros de ESI(+)-MS/MS das espécies (a)-(f). As fragmentações correspondentes a cada sinal m/z confirmam as espécies de rutênio identificadas. Dentre essas espécies podemos destacar as espécies (c) [RuHClCO(PPh₃)(C₂₀H₂₄N₂P)]⁺ ($m/z = 751,1835$), (e) [RuHCO(PPh₃)(MeCN)**L1**]⁺

($m/z = 1037,1797$) e (f) $[\text{RuHClCO}(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{P})\text{L1}]^+$ ($m/z = 1092,2117$). Além disso, o padrão isotópico de cada sinal é característico de espécies de rutênio contendo fosfinas ionofílicas na sua estrutura. Pode-se observar que a espécie (f) contém dois ligantes marcados ionicamente em sua estrutura, indicando a troca de dois ligantes PPh_3 pelo ligante carregado. Assim, fica claro que a troca *in situ* da fosfina neutra pela fosfina carregada **L1** está ocorrendo e que esse ligante realmente acaba auxiliando na imobilização do precursor catalítico na fase iônica, evitando a sua lixiviação para a fase orgânica, como já discutido anteriormente.

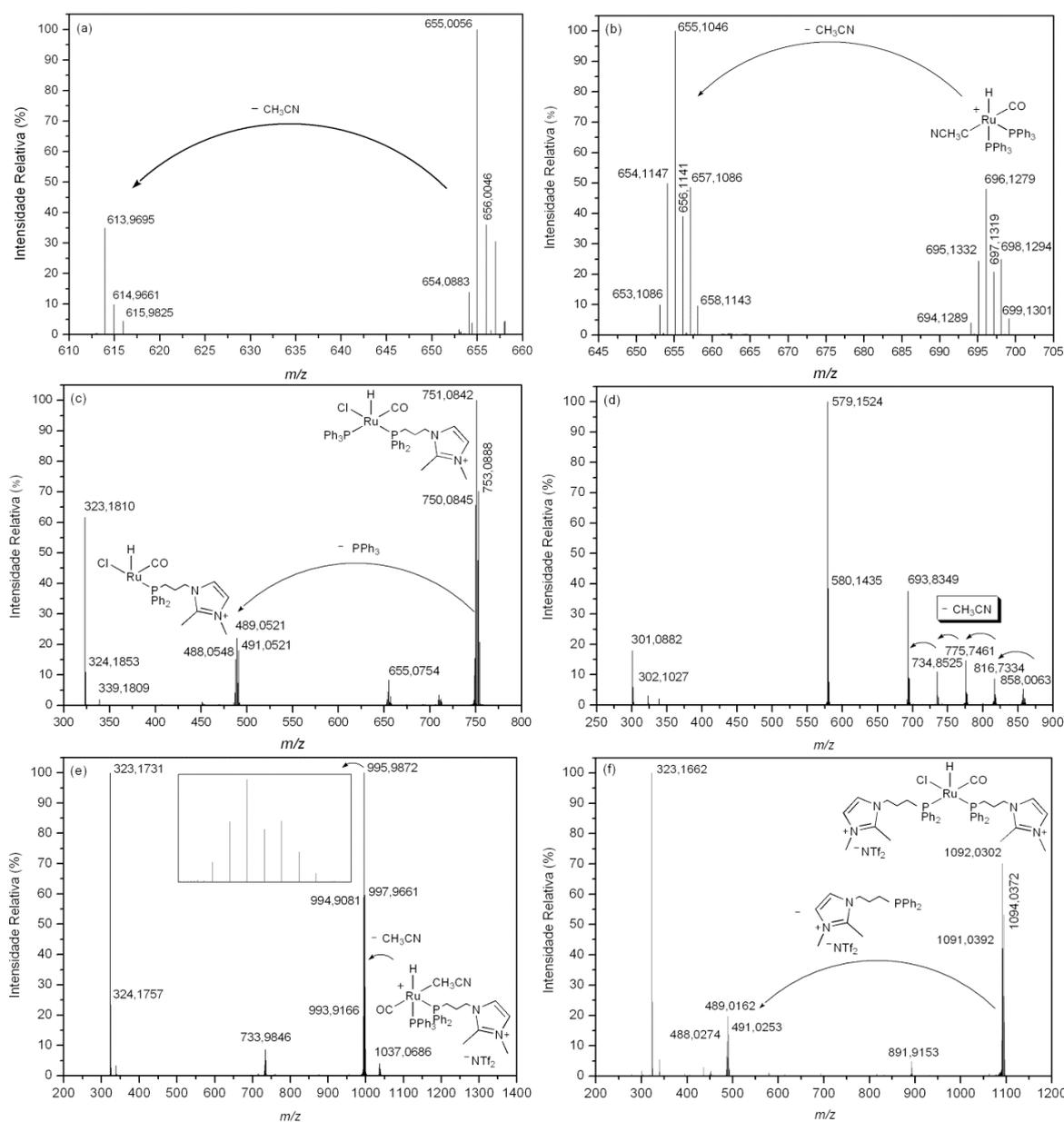
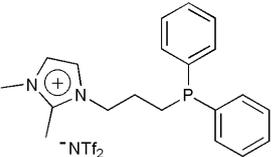


Figura 32. Espectros de ESI(+)-MS/MS das espécies (a)-(f). Condições Reacionais: **C1**: 0,02 mmol; **L1**: 2 equivalentes; Tolueno: 0,5 mL; $t = 1$ h; $T = 80$ °C. Amostra dissolvida em MeCN para análises de ESI.

Experimentos foram conduzidos adicionando a fosfina **L1** ao sistema homogêneo de isomerização do estragol visando a identificação de espécies de Ru presentes em solução ao longo do avanço reacional. Inicialmente, ensaios utilizando a relação estragol/C1 = 10000 mostraram que a adição da fosfina ionofílica **L1** não interfere na conversão e seletividade do sistema homogêneo (Tabela 9). Esse sistema ionofílico foi analisado pela técnica de ESI(+)-MS e espécies de rutênio não puderam ser observadas provavelmente devido à baixa concentração de precursor utilizada na reação.

Tabela 9. Estudo da reatividade do complexo **C1** em função da adição de fosfina ionofílica ao sistema homogêneo contendo tolueno. Substrato tratado em óxido de alumina.

Experimento	Fosfina	Tempo	Conversão (%)	Seletividade (%)	
				<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	---	5 min	79	67	33
		10 min	100	92	8
		30 min	100	96	4
		1 h	100	96	4
		24 h	100	95	5
2 ^b		5 min	49	65	35
		10 min	95	78	22
		30 min	100	90	10
		1 h	100	94	6
		24 h	100	96	4

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/C1: 10000; Fosfina: 2 equivalentes; Tolueno: 0,5 mL; T = 80 °C. ^b Sistema reacional analisado pela técnica de ESI(+)-MS.

Posteriormente, foram realizados ensaios utilizando uma relação substrato/C1 = 100 para facilitar a observação de espécies em solução (Tabela 10). No entanto, temperatura mais baixas tiveram que ser utilizadas para diminuir a velocidade da reação e conseguir observar espécies antes da conversão total do substrato em produtos. Entretanto, em temperaturas baixas (Experimentos 1 e 2, Tabela 10) não houve a solubilização de grande parte do precursor catalítico no meio reacional e não foi observada conversão do substrato em produtos mesmo após 4 h de reação. A 40 °C somente espécies mostrando a perda do ligante C1 e de um ligante fosfina foram observadas (Experimento 1, Tabela 10). Na temperatura de 50 °C algumas espécies contendo o ligante **L1** em sua estrutura já puderam ser detectadas (Experimento 2, Tabela 10). A 60 °C observou-se a solubilização do precursor no meio reacional, possivelmente devido à formação das espécies cataliticamente ativas solúveis, e o sistema apresentou 100% de conversão em 1 h

de reação (Experimento 3, Tabela 11). As espécies de Ru detectadas ao longo da reação estão apresentadas na Tabela 11. Nenhum intermediário de reação foi observado indicando que tratam-se de: (i) espécies neutras que não puderam ser detectadas pela técnica; (ii) espécies que apresentam um tempo de existência muito curto para que sua detecção ocorra e/ou (iii) espécies com uma concentração muito baixa para ser detectada por ESI-MS.

Tabela 10. Sistema reacional analisado pela técnica de ESI(+)-MS.^a

Experimento	T (°C)	Tempo	Conversão (%)	Seletividade (%) ^b	Espécies de Ru Observadas
1	40	4 h	0	0	[RuHCO(PPh ₃) ₂] ⁺
2	50	4 h	0	0	[RuHCO(PPh ₃) ₂] ⁺ [RuHCICO(PPh ₃)(C ₂₀ H ₂₄ N ₂ P)] ⁺
3	60	5 min	8	63	
		10 min	25	56	[RuHCICO(PPh ₃)(C ₂₀ H ₂₄ N ₂ P)] ⁺
		30 min	87	78	[RuHCO(PPh ₃)(MeCN)L1] ⁺
		1 h	100	95	[RuHCICO(C ₂₀ H ₂₄ N ₂ P)L1] ⁺
		24 h	100	96	

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Substrato/C1: 100; L1: 2 equivalentes; Tolueno: 0,5 mL. Estragol filtrado em óxido de alumina. Amostra dissolvida em MeCN para análise. ^b *trans*-anetol.

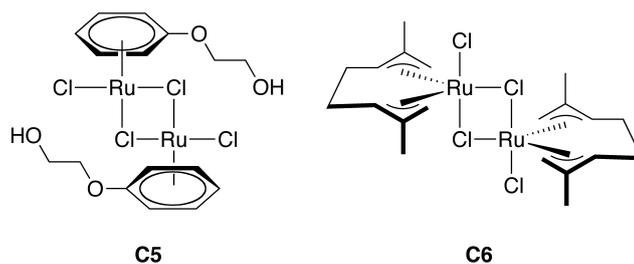
3.2 PRECURSORES BIMETÁLICOS APLICADOS À ISOMERIZAÇÃO DO ESTRAGOL

Tentativas de melhorar a seletividade da reação de isomerização foram realizadas utilizando precursoros bimetálicos de rutênio já descritos na literatura como sendo eficientes para a isomerização do estragol.^{24,25} Neste sentido, os precursoros bimetálicos de rutênio $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})]_2$ **C5** e $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})]_2$ **C6** foram explorados em condições homogêneas e os resultados são apresentados na Tabela 7. Tal como esperado, o precursor bimetálico de rutênio (II) **C5** apresentou conversão de 91% em 4 horas de reação e seletividade em *trans*-anetol de 97% (Experimento 1, Tabela 11), enquanto que o precursor bimetálico de rutênio (IV) **C6** foi o mais ativo e seletivo para esta transformação alcançando rendimentos quantitativos e seletividade de 99% no isômero *trans* em 1 h de reação (Experimento 3, Tabela 11).

A introdução de ligantes de fósforo com diferentes propriedades eletrônicas e estéricas foi realizada para os sistemas homogêneos contendo os precursoros **C5** e **C6**. O precursor **C5** na presença do ligante $\text{P}(\text{OEt})_3$ (ângulo de cone = 109° ; $\nu_{\text{CO}} = 2077 \text{ cm}^{-1}$)¹⁶⁸ apresentou uma maior velocidade de reação e seletividade, se comparado ao sistema na ausência de fosfito, atingindo conversão de 100% em 1 h e seletividade *trans* de 99% (Compare Experimentos 1 e 2, Tabela 11). A mesma tendência foi observada para o sistema contendo o precursor bimetálico **C6**. Na presença de $\text{P}(\text{OEt})_3$ a reação atingiu rendimento quantitativo e seletividade de 100% no produto *trans*-anetol em apenas 10 minutos de reação (Experimento 4, Tabela 11). Sordo e colaboradores já haviam observado este mesmo comportamento na isomerização de álcoois alílicos, sugerindo que o dímero **C6** atua apenas como precursor catalítico das espécies ativas mononucleares “[$\text{Ru}(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\text{Cl}$]”.¹⁶⁹ Estas espécies são, provavelmente, mais facilmente formadas na presença de ligantes doadores como o $\text{P}(\text{OEt})_3$.

O mesmo comportamento foi observado quando trifenilfosfina PPh_3 (ângulo de cone = 145° ; $\nu_{\text{CO}} = 2069 \text{ cm}^{-1}$)¹⁶⁸ foi empregada para a isomerização do estragol na presença do precursor **C6** (Entrada 5, Tabela 11). Rendimentos quantitativos em *trans*-anetol foram obtidos em apenas 10 minutos de reação. Ao contrário do que foi observado por Crochet e colaboradores na isomerização de álcoois alílicos,¹⁷⁰ neste estudo não foi observada influência do aumento da capacidade de doação do ligante fosforado utilizado na velocidade de reação de isomerização.

Tabela 11. Isomerização do estragol utilizando precursores bimetalicos de rutênio.^a



Experimento	Catalisador	Ligante	Tempo	Conversão (%)	Seletividade (%)	
					<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	C5	---	1 h	42	98	2
			2 h	70	97	3
			3 h	86	97	3
			4 h	91	97	3
			24 h	100	97	3
2	C5	P(OEt) ₃	5 min	5	100	1
			10 min	30	100	1
			30 min	97	100	1
			1 h	100	99	1
			24 h	100	98	2
3	C6	---	5 min	30	100	1
			10 min	70	99	1
			30 min	97	99	1
			1 h	99	99	1
			24 h	100	97	3
4	C6	P(OEt) ₃	5 min	92	100	0
			10 min	99	100	0
			30 min	100	99	1
			1 h	100	99	1
			24 h	100	96	4
5	C6	PPh ₃	5 min	93	100	0
			10 min	100	100	0
			24 h	100	99	1
6 ^b	C6	P(OEt) ₃	30 min	31	68	32
			1 h	90	87	13
			3 h	100	91	9
			24 h	100	91	9

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Catalisador: 0,02 mmol; Ligante: 0,040 mmol; Etanol: 0,5 mL; T = 80 °C. ^b Tolueno: 0,5 mL.

Experimentos foram realizados utilizando tolueno como solvente. Neste caso, a atividade e a seletividade diminuíram dramaticamente quando comparadas com o sistema com etanol, mostrando que a utilização de solventes próticos auxiliam positivamente na eficiência do sistema (Compare Experimentos 4 e 6, Tabela 11). De uma maneira geral os ligantes fosforados provaram desempenhar um papel chave na atividade catalítica destes precursores bimetálicos, no entanto, podemos descartar que as atividades e seletividades são influenciadas principalmente pela natureza do solvente empregado, provavelmente devido à dissociação mais facilitada da ligação Ru-Cl por solventes polares, o que segundo a literatura constitui a primeira etapa do processo.²⁴

Investigou-se também como o processo é afetado pela quantidade de precursor catalítico empregada (Tabela 12). Para este estudo foi escolhido o sistema formado pelo precursor **C6/P(OEt)₃**. Observou-se que a diminuição da quantidade de rutênio de 1 mol% até 0,04 mol% não modifica a proporção de *cis/trans* (Compare Experimentos 1 e 3, Tabela 12). Por outro lado, quantidades inferiores de metal (0,01 mol%) conduziram a seletividades mais baixas no isômero *trans* (Experimento 4, Tabela 12). Sob condições otimizadas de reação um TON de 9800 e TOF de até 125 min⁻¹ foram obtidos (Figura 33).

Através da análise qualitativa dos resultados experimentais, duas considerações podem ser feitas: (i) Mesmo a baixas conversões o produto majoritário é o produto *trans*-anetol, indicando que, assim como observado para o sistema Ru-H, o isômero *trans* nesse caso também é o produto cinético e termodinâmico. (ii) Provavelmente a reação ocorre através do mecanismo alílico. Esta hipótese é reforçada pela elevada seletividade (> 98%) para o isômero *trans* mesmo em baixas conversões de substrato.⁶⁶

Tabela 12. Estudo da reatividade do sistema C6/P(OEt)₃ em função da quantidade de precursor empregada.

Experimento	Substrato/C6	Tempo	Conversão (%)	Seletividade (%)	
				<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	100	5 min	92	100	0
		10 min	99	100	0
		30 min	100	99	1
		1 h	100	99	1
		24 h	100	96	4
2	1000	5 min	7	100	0
		10 min	30	100	0
		30 min	100	99	1
		1 h	100	99	1
		24 h	100	98	2
3	2500	5 min	1	100	0
		10 min	10	100	0
		30 min	90	99	1
		1 h	99	99	1
		2 h	100	99	1
		24 h	100	99	1
4	10000	5 min	0	0	0
		10 min	1	100	0
		30 min	26	100	0
		1 h	55	98	2
		2 h	78	97	3
		3 h	87	97	3
		4 h	91	97	3
		24 h	98	96	4

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Etanol: 0,5 mL; T = 80 °C. Estragol filtrado em óxido de alumina.

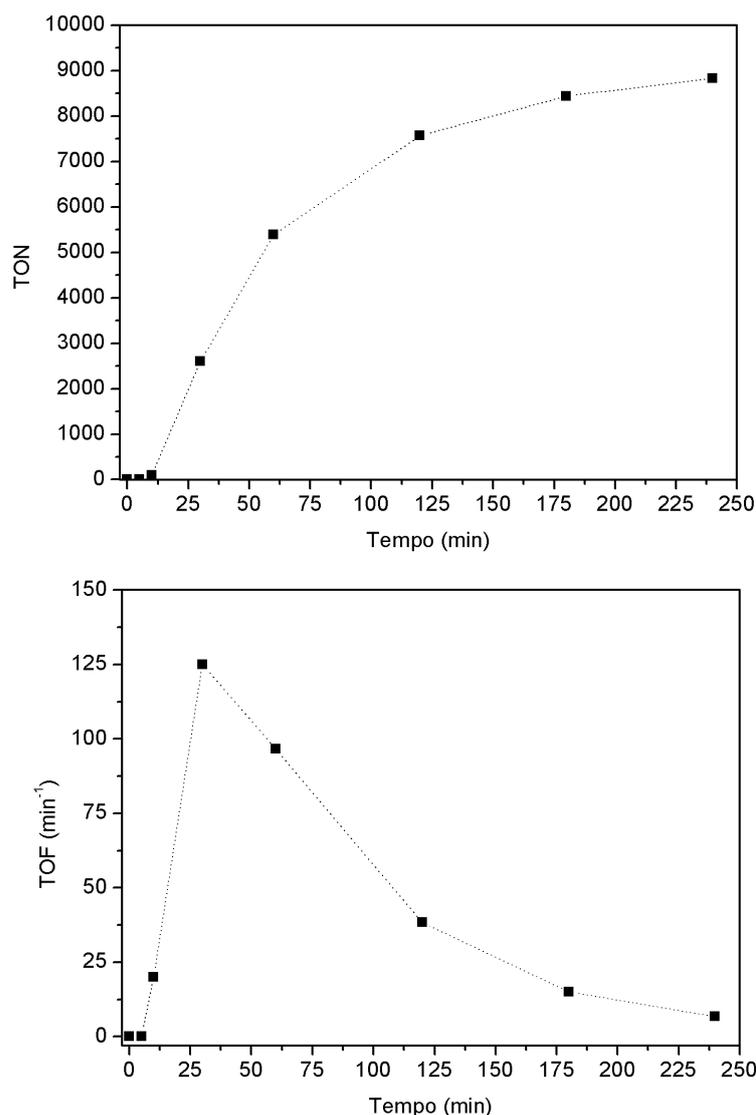


Figura 33. Gráficos TON × tempo e TOF × tempo (Experimento 4, Tabela 12).

A isomerização de estragol assistida por **C6**/ligantes fosforados também foi realizada em sistemas contendo líquidos iônicos uma vez que neste meio os produtos podem ser facilmente separados da fase iônica seja por extração, seja por simples decantação (Tabela 13). A isomerização homogênea monofásica do estragol em BMI·NTf₂ promovida por **C6**/P(OEt)₃ mostrou uma conversão de 83% em 3 horas e seletividade *trans* de 98% (Experimento 1, Tabela 13).

Tentando melhorar a atividade catalítica, decidimos utilizar um líquido iônico com características semelhantes ao etanol, já que como demonstrado anteriormente sistemas contendo etanol como solvente foram mais eficientes do que sistemas em tolueno para o precursor **C6**. Dessa forma, um experimento utilizando o líquido iônico ⁿPr(OH)MMI·NTf₂, que contém o grupamento OH na cadeia lateral, foi realizado e a

reação atingiu 99% de conversão em 30 minutos com 99% de seletividade no produto *trans*-anetol (Experimento 2, Tabela 13). Neste caso, o estragol foi apenas parcialmente miscível no líquido iônico ⁿPr(OH)MMI·NTf₂ e um sistema bifásico foi observado. Ao comparar a reação realizada em BMI·NTf₂ e a realizada em ⁿPr(OH)MMI·NTf₂ observou-se que o sistema contendo ⁿPr(OH)MMI·NTf₂, mesmo sendo bifásico, foi mais ativo e seletivo do que o sistema monofásico contendo o BMI·NTf₂.

Reações na presença dos ligantes fosforados P(OEt)₃ e PPh₃ com quantidades de líquido iônico reduzida em cinco vezes apresentaram conversões e seletividades idênticas às obtidas utilizando quantidades maiores de líquido iônico (Compare Experimentos 2 e 3 e Experimentos 4 e 5, Tabela 13). No entanto, o tempo de conversão total aumentou quando a quantidade de LI diminuiu indicando que a isomerização está provavelmente sob controle de transferência de massa.

Tabela 13. Influência do tipo e da quantidade de líquido iônico na isomerização do estragol utilizando o sistema C6/ligantes fosforados.

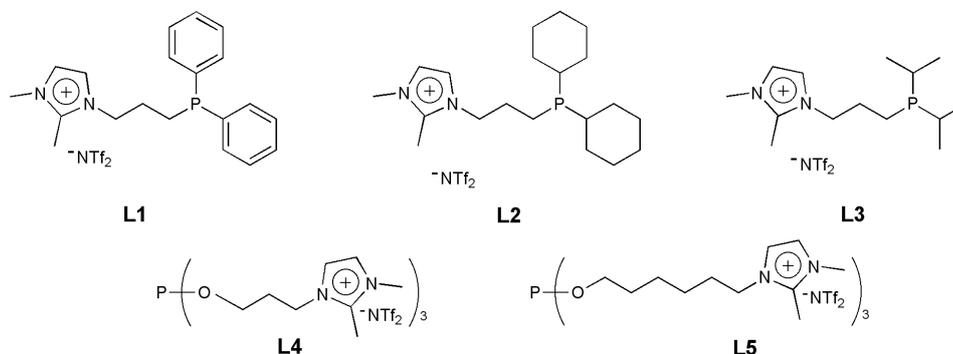
Experimento	Ligante	LI (quantidade)	Tempo	Conversão (%)	Seletividade (%)	
					<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	P(OEt) ₃	BMI·NTf ₂ (0,5 g)	3 h	83	98	2
2	P(OEt) ₃	ⁿ Pr(OH)MMI·NTf ₂ (0,5 g)	30 min	99	99	1
3	P(OEt) ₃	ⁿ Pr(OH)MMI·NTf ₂ (0,1 g)	1 h	99	99	1
4	PPh ₃	ⁿ Pr(OH)MMI·NTf ₂ (0,5 g)	30 min	99	99	1
5	PPh ₃	ⁿ Pr(OH)MMI·NTf ₂ (0,1 g)	1 h	99	99	1

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/C6: 100; Ligante: 0,04 mmol; LI: 0,5 g; T = 80 °C.

Adicionalmente, tal como anteriormente alcançado para o sistema utilizando o precursor [RuHClCO(PPh₃)₃], ligantes ionofílicos foram adicionados ao sistema a fim de diminuir a contaminação na fase dos produtos. Primeiramente, uma nova família de ligantes ionofílicos (**L4** e **L5**) que contém um fragmento imidazólio na sua estrutura e consistem em uma classe de ligantes versáteis para a catálise bifásica em LIs foi sintetizada (Detalhes sobre a síntese destes ligantes serão abordados na Subseção 3.2.1). Posteriormente, fosfinas e fosfitos ionofílicos (**L1-L5**) foram adicionados ao sistema de reação a fim de diminuir a contaminação por metais na fase final do produtos. Não foram

observadas alterações significativas nos resultados catalíticos obtidos para estes sistemas quando comparados aos sistemas análogos não iônicos (Tabela 14).

Tabela 14. Isomerização do estragol em sistemas bifásicos contendo ligantes ionofílicos.



Experimento	Ligante	Conversão (%)	Seletividade (%)	
			<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	PPh ₃	99	99	1
2	L1	99	99	1
3	L2	99	99	1
4	L3	99	99	1
5	P(OEt) ₃	99	99	1
6	L4	99	98	2
7	L5	99	98	2

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragole/C6: 100; Ligante: 0,04 mmol; ⁿPr(OH)MMI·NTf₂: 0,1 g; T = 80 °C; t = 1 h.

A reciclabilidade do sistema bifásico foi avaliada para os Experimentos 5 e 6 da Tabela 14 e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 15. Tanto o Experimento 1 e o Experimento 2 se mostraram promissores do ponto de vista de reciclabilidade, já que até 5 recargas puderam ser realizadas sem perda significativa da atividade e seletividade catalítica. No entanto, observou-se uma leve tendência à desativação do catalisador, mais pronunciada no sistema contendo o ligante neutro. Além disso, o sistema contendo o ligante ionofílico se mostrou mais interessante, pois permitiu uma melhor recuperação dos produtos reacionais (aproximadamente 43% no primeiro ciclo e 100% de recuperação nos demais). Por outro lado, o sistema contendo o ligante P(OEt)₃ permitiu a recuperação de apenas 26% dos produtos no primeiro ciclo, 100% nos ciclos 2 e 3, e no ciclo 4 não conseguimos identificar a fase orgânica (sistema monofásico). Este comportamento deve-se, provavelmente, à influência dos ligantes na solubilidade dos produtos reacionais na fase iônica.

Tabela 15. Estudo da reciclabilidade do sistema bifásico.^a

Experimento	Fosfito	Ciclo	Conversão (%)	Seletividade (%)		Massa Recuperada (%)
				<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol	
1	P(OEt) ₃	1	99	99	1	26
		2	100	96	4	100
		3	98	94	6	100
		4	96	92	8	---
		5	---	---	---	---
2	L4	1	99	98	2	43
		2	97	97	3	100
		3	98	95	5	100
		4	98	95	5	100
		5	99	94	6	100

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/C6: 100; Fosfito: 0,04 mmol; ⁿPr(OH)MMI·NTf₂: 0,1 g; T = 80 °C; t = 1 h.

Com o intuito de facilitar a separação entre a fase catalítica e a fase orgânica, foram realizados experimentos nos quais foi realizada a extração dos produtos através de ciclohexano (Tabela 16). Os resultados catalíticos obtidos foram semelhantes aos obtidos para o sistema sem extração. No entanto, o sistema contendo o ligante P(OEt)₃ mostrou uma leve queda na conversão do primeiro para o quinto reciclo (100% para 92%), enquanto que o sistema contendo o ligante ionofílico manteve a conversão ao longo dos 5 reciclos (98%, tanto no ciclo 1 quanto no ciclo 5). Dessa forma, podemos observar uma leve vantagem do sistema ionofílico frente ao sistema não-ionofílico.

Tabela 16. Estudo da reutilização do sistema bifásico com extração dos produtos com ciclohexano.^a

Experimento	Fosfito	Ciclo	Conversão (%)	Seletividade (%)	
				<i>trans</i> -anetol	<i>cis</i> -anetol
1	P(OEt) ₃	1	100	98	2
		2	99	96	4
		3	98	93	7
		4	95	92	8
		5	92	91	9
2	L4	1	98	98	2
		2	94	97	3
		3	95	95	5
		4	96	95	5
		5	98	95	5

^a Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/C6: 100; Fosfito: 0,04 mmol; ⁿPr(OH)MMI·NTf₂: 0,1 g; T = 80 °C; t = 1 h.

3.2.1 SÍNTESE DOS FOSFITOS IONOFÍLICOS

Nesta subseção, será relatada a síntese de uma nova família de ligantes fosfito que contém um fragmento imidazólio em sua estrutura e que formam uma classe de ligantes versáteis para a catálise bifásica em líquidos iônicos.^d A síntese dos fosfitos ionofílicos foi realizada como base nos procedimentos descritos na literatura para a síntese do fosfito P(OEt)₃.¹⁷¹ Neste artigo os autores obtém o trietilfosfito através da reação de tricloreto de fósforo (PCl₃) com etanol na presença de dietilanilina (PhNEt₂) em éter de petróleo com um rendimento de 83%. A síntese dos fosfitos ionofílicos foi realizada através da reação de PCl₃ com o líquido iônico adequadamente funcionalizado com um grupamento OH, conforme apresentado na Figura 34.

^d A caracterização dos fosfitos ionofílicos (¹H RMN, ¹³C RMN, ESI(+)-MS) será apresentada no Capítulo 4 Parte Experimental.

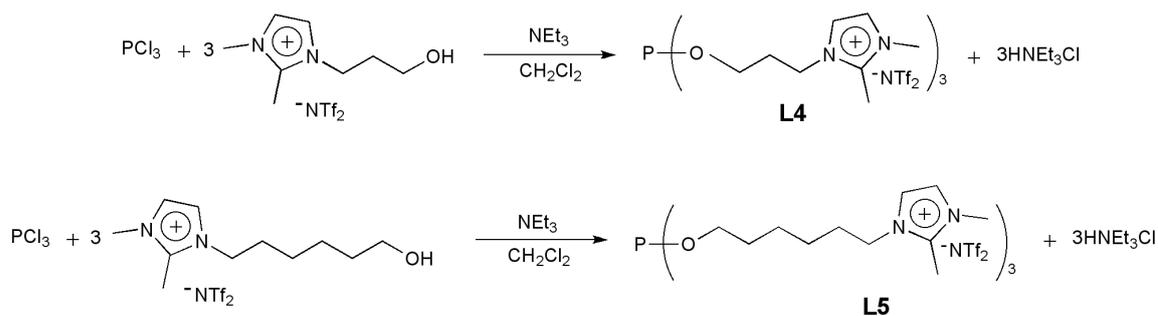


Figura 34. Síntese dos fosfitos ionofílicos **L4** e **L5**.

Utilizou-se diferentes metodologias com relação à ordem de adição dos reagentes e ao solvente de lavagem do produto. Estas metodologias estão resumidamente apresentadas na Tabela 17. Todos os procedimentos foram realizados sob atmosfera inerte e com todos os reagentes secos e desaerados. Os produtos obtidos através de cada uma dessas metodologias foram analisados por ^{31}P RMN-NOE para validação dos métodos de síntese empregados. Todos os experimentos foram realizados em uma janela de 250 ppm a -50 ppm, mas, para fins de discussão, foram apresentadas janelas de acordo com a necessidade. Os deslocamentos químicos foram determinados tomando como referência o deslocamento do fósforo de uma solução 85% de H_3PO_4 em D_2O ($\delta = 0$ ppm).

Tabela 17. Metodologias utilizadas na síntese dos fosfitos ionofílicos.^a

Experimento	Solução	Adicionado	Solvente de Lavagem	Tempo (h)	Pureza (%)
1	$^n\text{Hex}(\text{OH})\text{MMI}\cdot\text{NTf}_2 + \text{NEt}_3$	PCl_3	Água	16	0
2	$^n\text{Hex}(\text{OH})\text{MMI}\cdot\text{NTf}_2 + \text{NEt}_3$	PCl_3	Água	1	60
3	PCl_3	$^n\text{Hex}(\text{OH})\text{MMI}\cdot\text{NTf}_2$	Água	1	0
4	$^n\text{Hex}(\text{OH})\text{MMI}\cdot\text{NTf}_2 + \text{NEt}_3$	PCl_3	Acetona	1	84
5	$^n\text{Pr}(\text{OH})\text{MMI}\cdot\text{NTf}_2$	PCl_3	Acetona	1	92
6	$^n\text{Hex}(\text{OH})\text{MMI}\cdot\text{NTf}_2$	$\text{P}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2)\text{Cl}$	Acetona	1	92

^a Condições Reacionais: PCl_3 : 2 mmol; Líquido Iônico: 6 mmol; NEt_3 : 6 mmol; $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 20$ mL.

A primeira metodologia utilizada (Experimento 1, Tabela 17) consiste na preparação de uma solução contendo o líquido iônico $^n\text{Hex}(\text{OH})\text{MMI}\cdot\text{NTf}_2$, NEt_3 e de diclorometano, seguida da adição gota a gota de uma solução de PCl_3 (1 equivalente) diluído em diclorometano. A adição foi realizada sob agitação e banho de gelo. Após a adição manteve-se a reação sob refluxo por 16 h. A reação foi filtrada, o solvente evaporado e o óleo obtido foi lavado com água para a remoção do sal de trietilamônio formado (HNEt_3Cl). Através da análise de ^{31}P RMN, observou-se a formação de um sinal

com deslocamento químico (δ) em 8,1 ppm (Figura 35). Conforme deslocamentos químicos já reportados na literatura,¹⁷² trata-se de um deslocamento típico de espécies do tipo $(RO)_2POH$, produto provavelmente oriundo da hidrólise ácida do fosfito **L4** de fórmula geral $P(OR)_3$ (Figura 36).¹⁷³ Cabe salientar que não foi observado PCl_3 ($\delta = 218$ ppm)¹⁷⁴ nem o seu respectivo óxido $O=PCl_3$ ($\delta = 2$ ppm)¹⁷⁴ após a reação, indicando o consumo quantitativo do tricloreto de fósforo.

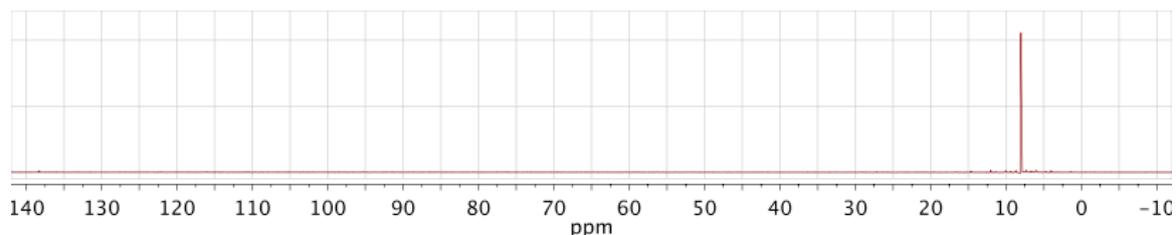


Figura 35. Espectro de ^{31}P RMN-NOE em acetona- d_6 do produto obtido no Experimento 1, Tabela 17.

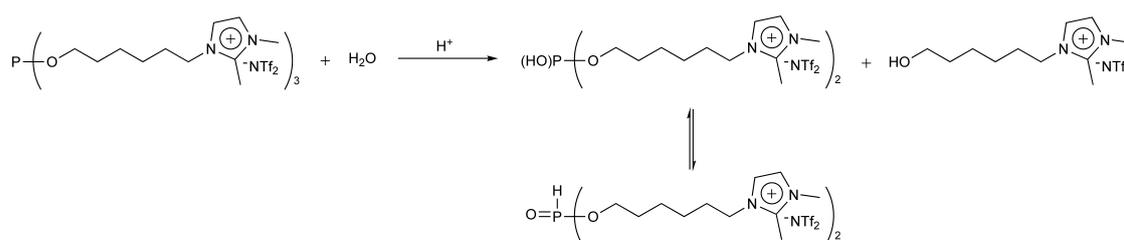


Figura 36. Esquema da hidrólise ácida do fosfito ionofílico.

Foi realizado um experimento semelhante ao Experimento 1, porém com um tempo de reação inferior a 16 h (Experimento 2, Tabela 17). Nesse ensaio foi observado o aparecimento de um novo sinal de fósforo com um deslocamento químico em 139,4 ppm (60%), típico de espécies do tipo $P(OR)_3$.¹⁷² Também foram observadas as espécies $(RO)_2POH$ em 8,0 ppm (40%) (Figura 37). Esse ensaio indica que a formação do produto de interesse é possível do ponto de vista de síntese.



Figura 37. Espectro de ^{31}P RMN-NOE em acetona- d_6 do produto obtido no Experimento 1, Tabela 17. Produto de interesse $P(OR)_3$ assinalado com *.

Dessa forma, optamos por modificar a ordem de adição dos reagentes para tentar aumentar o rendimento da síntese no produto de interesse (Experimento 3, Tabela 17). No entanto, obteve-se um único sinal de fósforo em 1,1 ppm, indicando que não houve a formação do produto de interesse (Figura 38).



Figura 38. Espectro de ^{31}P RMN-NOE em acetona- d_6 do produto obtido no Experimento 3, Tabela 17.

Por fim, optamos por manter a metodologia empregada no Experimento 2, modificando apenas o solvente de lavagem do produto final obtido (acetona ao invés de água). Dessa forma, conseguimos obter o produto desejado com uma pureza moderada (84%) (Figura 39). Nesses experimentos, fica claro que a existência de qualquer quantidade de água nos reagentes juntamente com a presença de HCl não trapeado no meio acaba promovendo a hidrólise ácida do fosfito gerado.

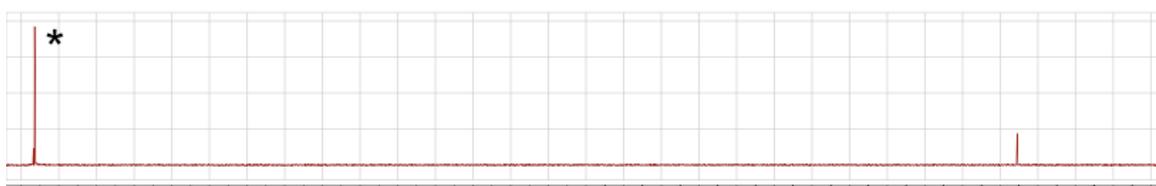


Figura 39. Espectro de ^{31}P RMN-NOE em acetona- d_6 do produto obtido no Experimento 4, Tabela 17. Produto de interesse $\text{P}(\text{OR})_3$ assinalado com *.

A seguir foi realizada a síntese do fosfito ionofílico **L5** (Experimento 5, Tabela 17). Foi adotada a melhor metodologia desenvolvida na síntese do fosfito **L4**. Através da análise de ^{31}P RMN-NOE, conseguimos o melhor resultado até o momento, obtendo o fosfito de interesse com uma pureza de 92% (Figura 40).

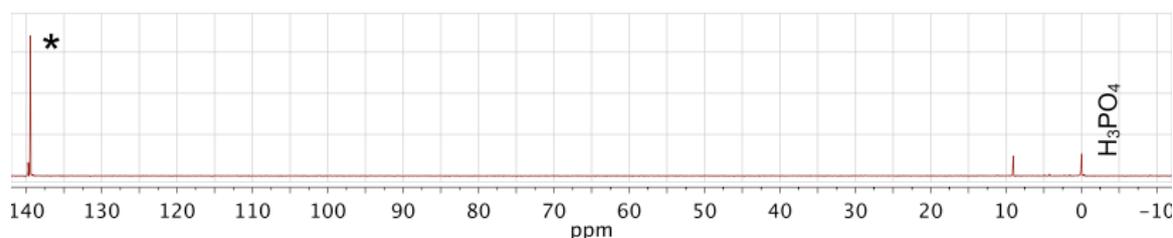


Figura 40. Espectro de ^{31}P RMN-NOE em acetona- d_6 do produto obtido no Experimento 5, Tabela 17. Produto de interesse $\text{P}(\text{OR})_3$ assinalado com *.

Considerando que um dos grandes motivos da formação do fosfonato é a hidrólise ácida do fosfito, provavelmente pela formação de HCl não trapeado no meio, optamos por utilizar uma nova metodologia, partindo do 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano ao invés do PCl_3 , de forma a diminuir a formação de HCl no meio e, assim, tentar minimizar a formação de óxidos (Experimento 6, Tabela 17). O 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano foi sintetizado de acordo com procedimento descrito na literatura.¹⁷⁵ Esse produto foi reagido com o líquido iônico $^n\text{Hex}(\text{OH})\text{MMI}\cdot\text{NTf}_2$ na presença de NEt_3 (Figura 41). Foi obtida uma pureza no produto de interesse de 92% (sinal em 135,1 ppm no RMN de ^{31}P). Considerando que água residual é sempre observada em LIs (menor do que 300 ppm), exceto nos casos em que o LI é destilado em condições muito particulares,¹⁷⁶ podemos inferir que a formação de fosfonatos na síntese destes fosfitos está mais relacionada com a presença de água nos líquidos iônicos empregados, do que propriamente à presença de HCl no meio reacional.

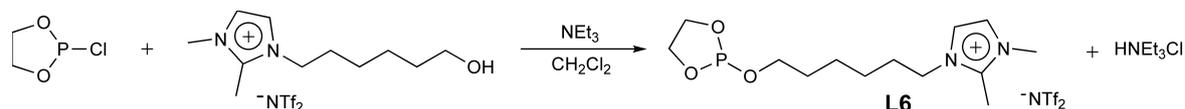


Figura 41. Síntese do fosfito ionofílico L6.

3.3 MODELAGEM CINÉTICA PARA A ISOMERIZAÇÃO DO ESTRAGOL

Investigações cinéticas foram realizadas para determinar a lei de velocidade da reação de isomerização do estragol catalisada por $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$. Foram estudados sistemas homogêneos nas temperaturas de 40 °C, 60 °C e 80 °C e sistemas homogêneos bifásicos com líquidos iônicos. Inicialmente, coletaram-se os valores de concentração relativa (%) do substrato e dos produtos *cis* e *trans* ao longo do tempo reacional em um reator batelada, via cromatografia gasosa. Posteriormente os dados experimentais foram submetidos a uma análise dos dados cinéticos para o cálculo dos parâmetros cinéticos e da ordem de reação. Embora a reação de isomerização de olefinas seja quimicamente simples, existem alguns fatores intrínsecos ao seu mecanismo reacional que dificultam sua análise cinética pelas metodologias usuais, tais como, pelo método das velocidades iniciais, método integral e método diferencial.

Os principais fatores que dificultam a análise cinética desta reação estão relacionados à provável existência de uma etapa inicial de formação de espécies cataliticamente ativas, caracterizada pelo comportamento sigmoidal do consumo de substrato (Figura 42). Esse comportamento compromete, por exemplo, a análise cinética pelo método das velocidades iniciais, pois oscilações no período de indução mascaram a influência da variação da concentração. Além disso, a presença significativa de reações reversíveis durante todo curso da reação e a ocorrência de regiões com cinética de saturação em relação ao substrato (resultando em uma mudança de ordem durante o transcorrer da reação), diminuem a aplicabilidade dos métodos diferencial e integral.

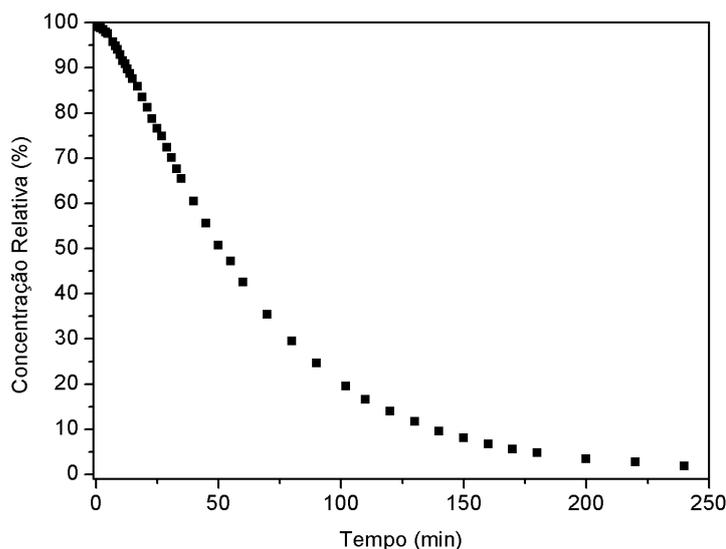


Figura 42. Curva sigmoideal da concentração relativa de estragol (%) em função do tempo reacional. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ C1 = 10000; T = 40 °C.

Por exemplo, se o modelo cinético de potência $d[E]/dt=k[E]^\alpha$, onde $[E]$ é a concentração de estragol, for utilizado na tentativa de determinar a ordem parcial da reação de isomerização do estragol com relação à $[E]$, através do método integral, observamos que o curso reacional se subdividirá em pelo menos três regiões distintas:

(1) Região entre zero e 15 minutos de reação, na qual a cinética fortemente influenciada pela formação da espécie cataliticamente ativa, não pode ser escrita apenas em termos da concentração do substrato (Figura 43).

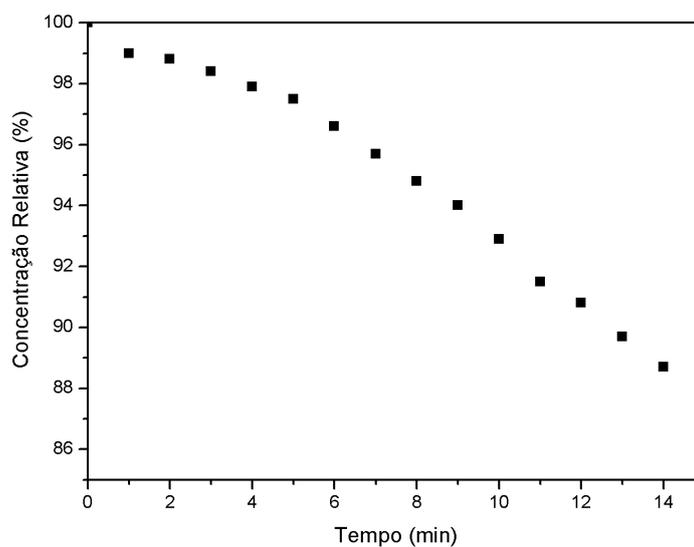


Figura 43. Curva da concentração relativa de estragol (%) de zero a 15 minutos de reação. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ C1 = 10000; T = 40 °C.

(2) Região intermediária na qual a ordem da reação é zero em relação ao substrato (cinética de saturação) e, portanto, a variação da concentração de estragol com o tempo é constante. Caracterizada pela reta no gráfico da concentração relativa de estragol em função do tempo (Figura 44).

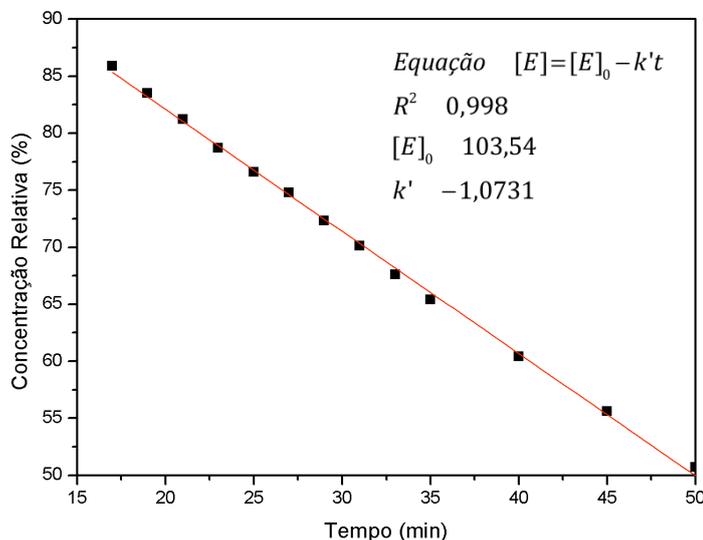


Figura 44. Gráfico da concentração relativa de estragol (%) de 15 a 50 minutos de reação. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ C1 = 10000; T = 40 °C.

(3) Região na qual a concentração relativa de estragol é inferior a 50% e a velocidade da reação apresenta dependência de ordem unitária em relação ao substrato. A dependência de primeira ordem é caracterizada pela reta no gráfico do $\ln([E]_0/[E])$ em função do tempo (Figura 45).

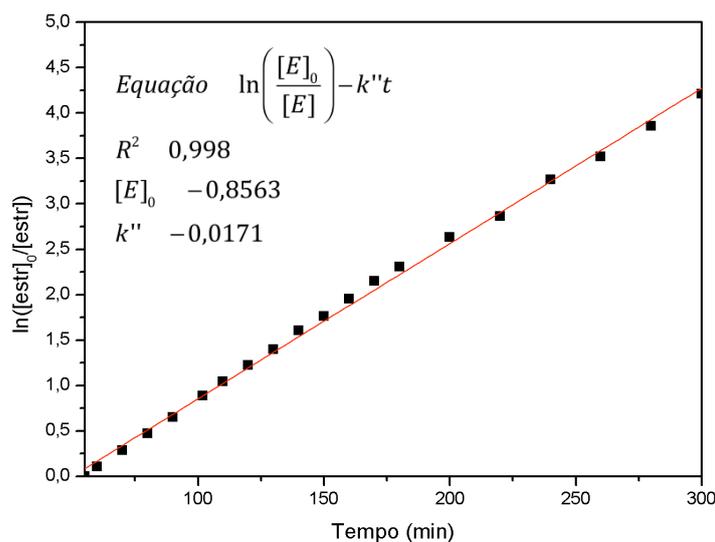


Figura 45. Gráfico do $\ln([E]_0/[E])$ em função do tempo. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ C1 = 10000; T = 40 °C.

Em face à complexidade do comportamento cinético desta reação, a melhor alternativa para a obtenção de uma lei de velocidade apropriada é o ajuste de um modelo mais completo aos dados experimentais, através de regressão não linear (método dos mínimos quadrados). Neste trabalho, foram avaliados um modelo fenomenológico e um modelo mecanístico simplificado para o processo de isomerização do estragol. As constantes cinéticas relativas a cada modelo foram calculadas pelo ajuste entre solução numérica do sistema de EDOs que descreve o cada modelo e os dados experimentais, utilizando o programa de simulação cinética Dynafit.^e Este ajuste foi calculado pelo método dos mínimos quadrados, ou seja, pela minimização do valor da soma dos quadrados dos resíduos (S), conforme equação (35).

$$S = \sum_{i=1}^N (y_i^0 - y_i)^2 \quad (35)$$

Onde:

y_i^0 = valores observados de y

y_i = valores calculados de y

Como uma primeira abordagem assumiu-se que o sistema é composto por reações monomoleculares reversíveis de primeira ordem, de acordo com trabalhos anteriores como, por exemplo, a isomerização de buteno e penteno (Figura 46).¹⁷⁹

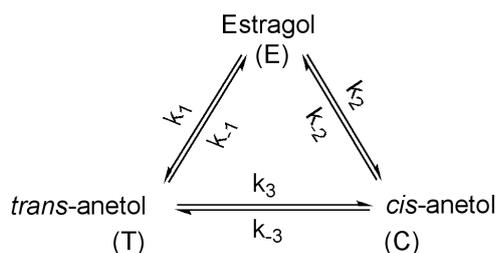


Figura 46. Modelo monomolecular proposto para a isomerização do estragol.

^e O programa Dynafit ajusta as velocidades iniciais ou o progresso de reações a um mecanismo arbitrário representado simbolicamente como um conjunto de equações químicas. Sete testes numéricos e cinco testes gráficos são utilizados para determinar a qualidade do ajuste (g.o.f.). A regressão não linear utiliza o algoritmo Levenberg-Marquardt.¹⁷⁷ O progresso das reações é computado pela integração numérica das equações diferenciais utilizando o “Livermore Solver of ODE Systems (LSODE)”¹⁷⁸.

As concentrações do substrato e dos produtos em relação ao tempo reacional foram descritas por um sistema de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) de primeira ordem definidas pelas equações de (36) a (38).

$$\frac{d[E]}{dt} = -(k_1 + k_2)[E] + k_{-2}[C] + k_{-1}[T] \quad (36)$$

$$\frac{d[T]}{dt} = -(k_1 + k_3)[T] + k_1[E] + k_{-3}[C] \quad (37)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = -(k_{-2} + k_{-3})[C] + k_2[E] + k_3[T] \quad (38)$$

Na Figura 47 são apresentados os gráficos contendo os dados experimentais e as predições calculadas pelo modelo da Figura 46 para os sistemas homogêneos nas temperaturas de 40 °C, 60 °C e 80 °C e para o sistema homogêneo bifásico contendo o líquido iônico BMI·PF₆ a 80 °C. As constantes cinéticas correspondentes a cada sistema estudado e a concordância entre os valores estimados pelo modelo e os dados experimentais (representada pelo valor S) são apresentadas na Tabela 18.

O melhor acordo entre o modelo cinético proposto e os dados experimentais foi observado para a reação em sistema homogêneo a 80 °C, na qual a soma dos quadrados dos resíduos foi de 457 (Experimento 3, Tabela 18). Este resultado foi considerado satisfatório e suporta a hipótese de que o sistema inteiro pode ser descrito em termos de reações reversíveis de primeira ordem, como proposto inicialmente. No entanto, quando a reação de isomerização foi realizada nas temperaturas de 60 °C e 40 °C a diferença entre a predição do modelo monomolecular e os dados experimentais aumentou (Experimentos 1 e 2, Tabela 18). Estes resultados sugerem que além da limitação intrínseca do modelo monomolecular (as constantes cinéticas relativas são válidas apenas para uma concentração catalítica), este modelo é menos representativo do comportamento da reação de isomerização em temperaturas inferiores a 80 °C. Provavelmente, isto se deve ao fato de que, principalmente a baixas temperaturas, etapas catalíticas importantes, tais como a formação das espécies cataliticamente ativas, não podem ser negligenciadas.

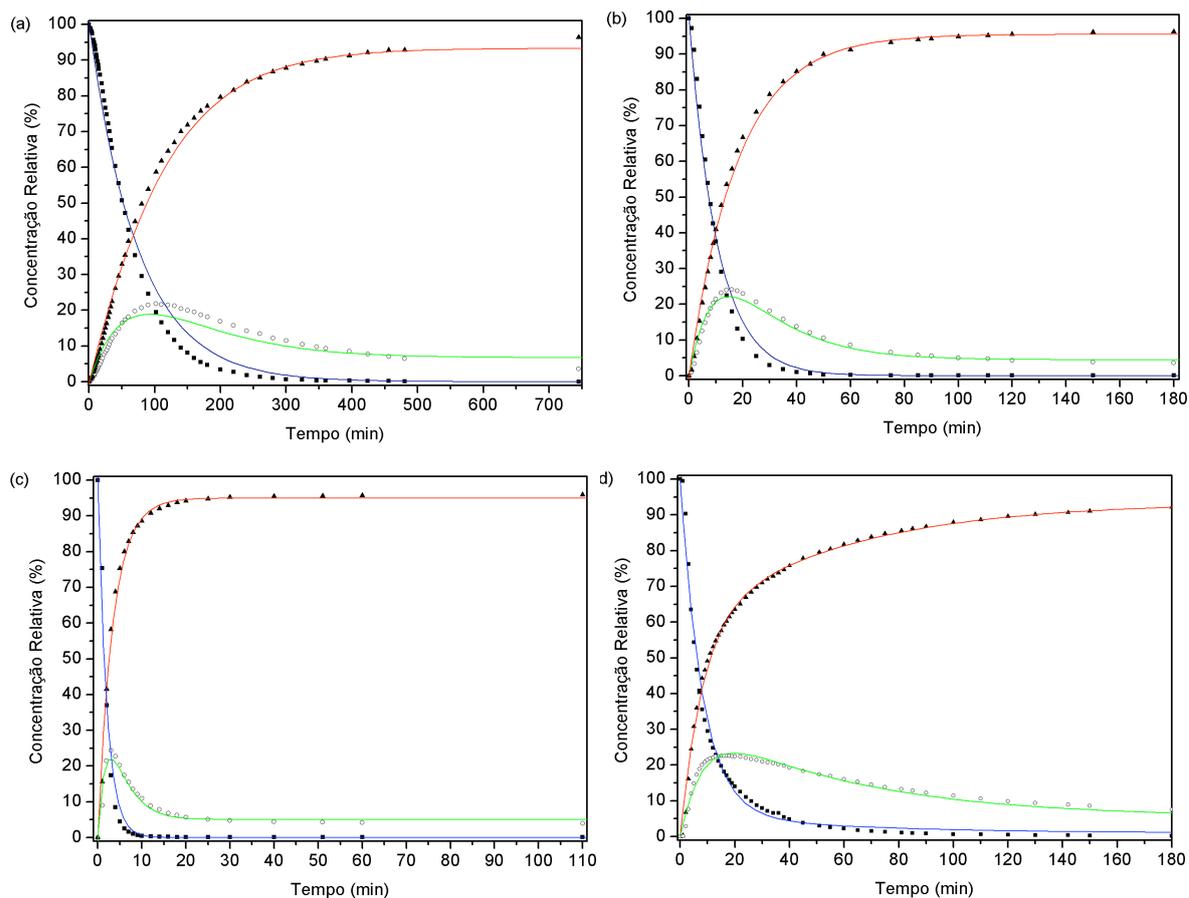


Figura 47. Ajuste do modelo monomolecular para a isomerização do estragol utilizando o precursor $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$. Condições reacionais conforme Tabela 18. Temperaturas: (a) 40 °C; (b) 60 °C; (c) 80 °C; (d) Sistema bifásico a 80 °C. Dados experimentais: ■ Estragol; ▲ *trans*-anetol; ○ *cis*-anetol. Predição do modelo: — Estragol; — *trans*-anetol; — *cis*-anetol.

Tabela 18. Valores da soma dos quadrados dos resíduos e das constantes de velocidade relativas fitadas para o modelo monomolecular em diferentes temperaturas.^a

Exp.	T (°C)	$10^4 k_1$	$10^4 k_{-1}$	$10^4 k_2$	$10^4 k_{-2}$	$10^4 k_3$	$10^4 k_{-3}$	S
1	40	75 ± 3	≈ 0	58 ± 3	≈ 0	8 ± 2	111 ± 15	1419
2	60	528 ± 21	≈ 0	417 ± 21	≈ 0	24 ± 7	514 ± 57	560
3	80	2856 ± 197	≈ 0	2130 ± 219	≈ 0	135 ± 39	2548 ± 379	457
4 ^b	80	801 ± 13	≈ 0	387 ± 11	201 ± 260	9 ± 1	36 ± 19	619

^a Condições Reacionais: Estragol filtrado em alumina: 52 mmol; Estragol/C1: 10000. ^b Sistema bifásico: L1: 2 equivalentes; BMI·PF₆ = 0,5 g. Constantes relativas k (min⁻¹).

Algumas considerações devem ser feitas acerca dos valores dos parâmetros cinéticos calculados. Por exemplo, no início da reação quando a concentração de substrato é alta e a concentração dos produtos praticamente zero a seletividade do processo é governada apenas pela proporção entre as constantes relativas k_1 e k_2 , ou seja, a

seletividade de aproximadamente 60% para a produção do isômero *trans*-anetol ($k_1/(k_2+k_1)$). A concentração do isômero *cis* ao longo do tempo é função da sua taxa líquida de formação (diferença entre a sua taxa de formação e de consumo). A taxa de formação depende principalmente da concentração do substrato e de k_2 , uma vez que $k_2 \gg k_3$. Por outro lado, a taxa de consumo do isômero *cis* está relacionada com a constante cinética k_{-3} , uma vez que $k_{-3} \gg k_2$. Portanto, no início da reação a taxa líquida de formação do isômero *cis* é elevada e à medida que o substrato é consumido essa taxa diminui devido à redução da velocidade da formação deste isômero associada ao aumento da velocidade da conversão *cis* \rightarrow *trans*, causando o aparecimento de um máximo em cerca de 25% na curva de concentração relativa do *cis*-anetol (Curva verde, Figura 47). No equilíbrio, a seletividade é controlada principalmente pela razão $K = k_{-3}/k_3$ ($K = 2548/135 \approx 19$ para entrada 3, Tabela 18 - equivale a 95% de *trans*-anetol), já que k_{-1} e k_{-2} são aproximadamente zero. Levando em conta que $k_2 < k_1$ e $K > 1$ o isômero *trans* se mostra como sendo tanto o produto cinético quanto o termodinâmico nesta reação. Essa consideração suporta essa hipótese levantada na seção 3.1.

A energia de ativação (E_a) para a reação de isomerização do estragol com o complexo $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ foi determinada com base na variação da constante cinética de isomerização (k_1+k_2) em função da temperatura reacional (Experimentos 1 a 3, Tabela 18). Na Figura 48 apresenta-se o gráfico de $\ln(k_1+k_2)$ em função de $(1/T)$ no qual inclinação da reta corresponde ao valor (E_a/R), segundo o postulado de Arrhenius.

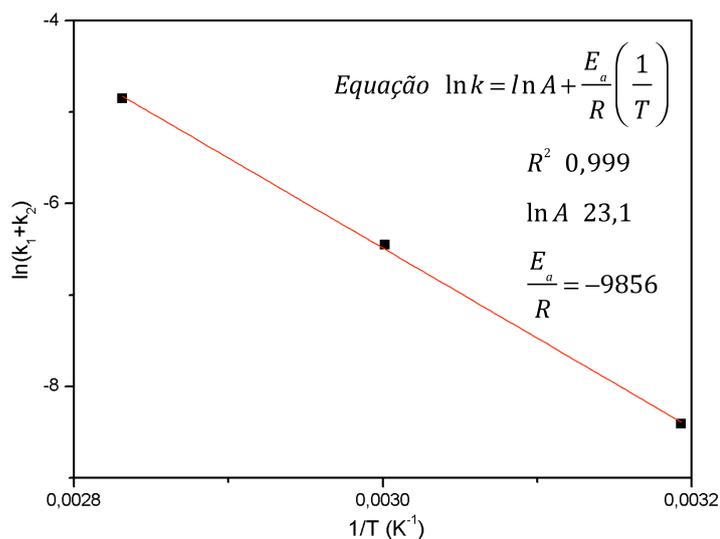


Figura 48. Gráfico para determinação da E_a da isomerização do estragol segundo o postulado de Arrhenius. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$: 10000.

O valor de E_a calculado revela uma forte dependência da velocidade da reação em função da temperatura. Este valor foi de $81,9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e está entre os valores reportados para a isomerização do estragol com os complexos $\text{Ru}(\text{AsPh}_3)_2\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ ($4,3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$),¹⁴¹ $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ($6,0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)¹⁴¹ e RhCl_3 ($42,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)¹⁸⁰ e com KOH ($94,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).¹⁸⁰

Um resultado interessante sobre este modelo é a sua boa concordância também para o sistema bifásico contendo o líquido iônico BMI- PF_6 (Experimento 4, Tabela 18). Obviamente, sistemas bifásicos são fortemente influenciados pela transferência de massa entre a fase orgânica e a catalítica¹⁸¹ e negligenciar a existência deste fenômeno pode ser arriscado. No entanto, para um ajuste preliminar da concentração dos componentes da reação ao longo do tempo, esta abordagem pode ser útil. Foi observado que a reação em sistema bifásico transcorreu em um tempo mais longo do que a reação análoga sem a presença de líquido iônico (Compare Experimentos 3 e 4, Tabela 18). Provavelmente, a reação é mais lenta devido à baixa concentração de substrato na fase catalítica do líquido iônico. Isto pode ser consequência de uma lenta difusão e/ou da baixa solubilidade do substrato nesta fase. Por outro lado, não se pode descartar a hipótese de que o sistema não esteja limitado pela transferência de massa e que a redução na velocidade da reação seja decorrente apenas de interações intermoleculares entre o líquido iônico e as espécies cataliticamente ativas. De qualquer forma, este modelo mostrou-se capaz de descrever a cinética da reação realizada em um sistema bifásico e seu complexo comportamento pode ser matematicamente condensado nas constantes cinéticas relativas.

No entanto, como já discutido anteriormente, o modelo monomolecular não se mostrou adequado para descrever os dados cinéticos experimentais obtidos em condições homogêneas a temperaturas inferiores a $80 \text{ }^\circ\text{C}$. Em face destas limitações, foi proposto um modelo mecanístico simplificado baseado no mecanismo metal-hidreto apresentado na Figura 49. Os passos IV, VII e VIII foram omitidos e as etapas monomoleculares sequenciais foram combinadas em passos individuais. As etapas de coordenação e inserção/migração II e III foram combinadas e caracterizadas pelas constantes k_5 e k_{-5} . As etapas de β -eliminação e descoordenação V e IX, foram combinadas nas constantes relativas k_7 e k_{-7} , e as etapas VI e X condensadas em k_6 e k_{-6} (Figura 50). Entretanto, o tipo de mecanismo clássico pelo qual a catálise procede (via metal-hidreto ou via intermediário π -alila) não pode ser elucidado a partir deste estudo cinético, pois a simplificação de ambos os mecanismos leva ao modelo mecanístico simplificado adotado (Figura 50).

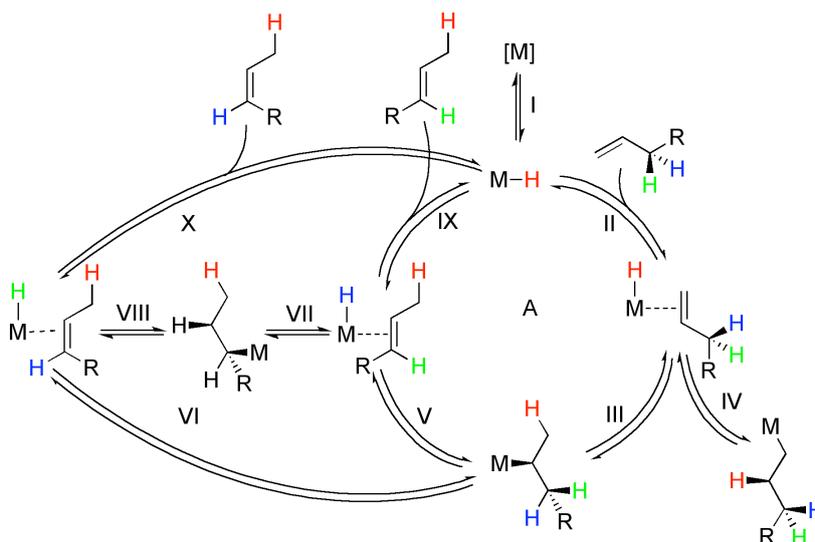


Figura 49. Mecanismo metal-hidreto.

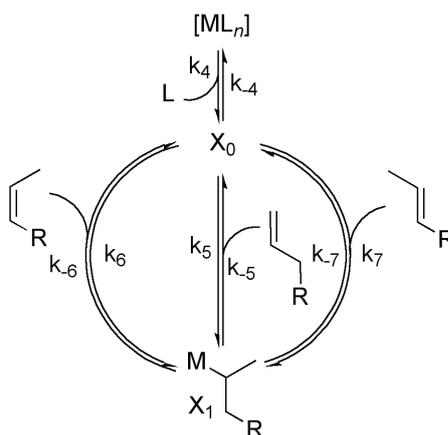


Figura 50. Modelo mecanístico simplificado proposto para a isomerização catalítica do estragol.

Assumindo que o mecanismo seja composto de reações elementares e como todas as etapas apresentam coeficientes estequiométricos unitários, a taxa da reação em cada etapa apresenta dependência de primeira ordem em relação a cada um de seus componentes reacionais. O sistema de equações diferenciais ordinárias que descreve o modelo mecanístico simplificado é definido pelas equações (39) a (45).

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_5[X_0][E] + k_{-5}[X_1] \quad (39)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = -k_6[X_0][C] + k_{-6}[X_1] \quad (40)$$

$$\frac{d[T]}{dt} = -k_7[X_0][T] + k_{-7}[X_1] \quad (41)$$

$$\frac{d[L]}{dt} = -k_{-4}[X_0][L] + k_4[ML_n] \quad (42)$$

$$\frac{d[ML_n]}{dt} = -k_4[ML_n] + k_{-4}[X_0][L] \quad (43)$$

$$\frac{d[X_0]}{dt} = -k_{-4}[X_0][L] - k_{-5}[X_0][E] - k_6[X_0][C] - k_7[X_0][T] + k_4[ML_n] + (k_{-5} + k_{-6} + k_{-7})[X_1] \quad (44)$$

$$\frac{d[X_1]}{dt} = -(k_{-5} + k_{-6} + k_{-7})[X_1] + k_5[X_0][E] + k_6[X_0][C] + k_7[X_0][T] \quad (45)$$

A Figura 51 apresenta os gráficos contendo os dados experimentais e a curva correspondente a predição do modelo mecanístico simplificado para as isomerizações realizadas nas temperaturas de 40 °C, 60 °C e 80 °C. Ao contrário do modelo monomolecular em que apenas parâmetros cinéticos de primeira ordem estão envolvidos, no modelo mecanístico simplificado também estão presentes parâmetros cinéticos de segunda ordem (k_{-4} , k_5 , k_6 , k_7). Neste caso, como as constantes cinéticas foram calculadas a partir de dados concentração relativa (%) dos componentes reacionais em função do tempo, essas constantes apresentam unidade arbitrária [%⁻¹.min⁻¹]. A conversão da unidade arbitrária para a unidade L.mol⁻¹.min⁻¹ foi realizada através da equação (46). Por outro lado, os parâmetros cinéticos de primeira ordem independe da unidade de concentração adotada.

$$k_i = k_i^* \times \frac{100}{E_0} \quad (46)$$

Onde:

k_i = parâmetro cinético com unidade [L.mol⁻¹.min⁻¹]

k_i^* = parâmetro cinético com unidade arbitrária [%⁻¹.min⁻¹]

$[E]_0$ = concentração de estragol no tempo zero [mol.L⁻¹]

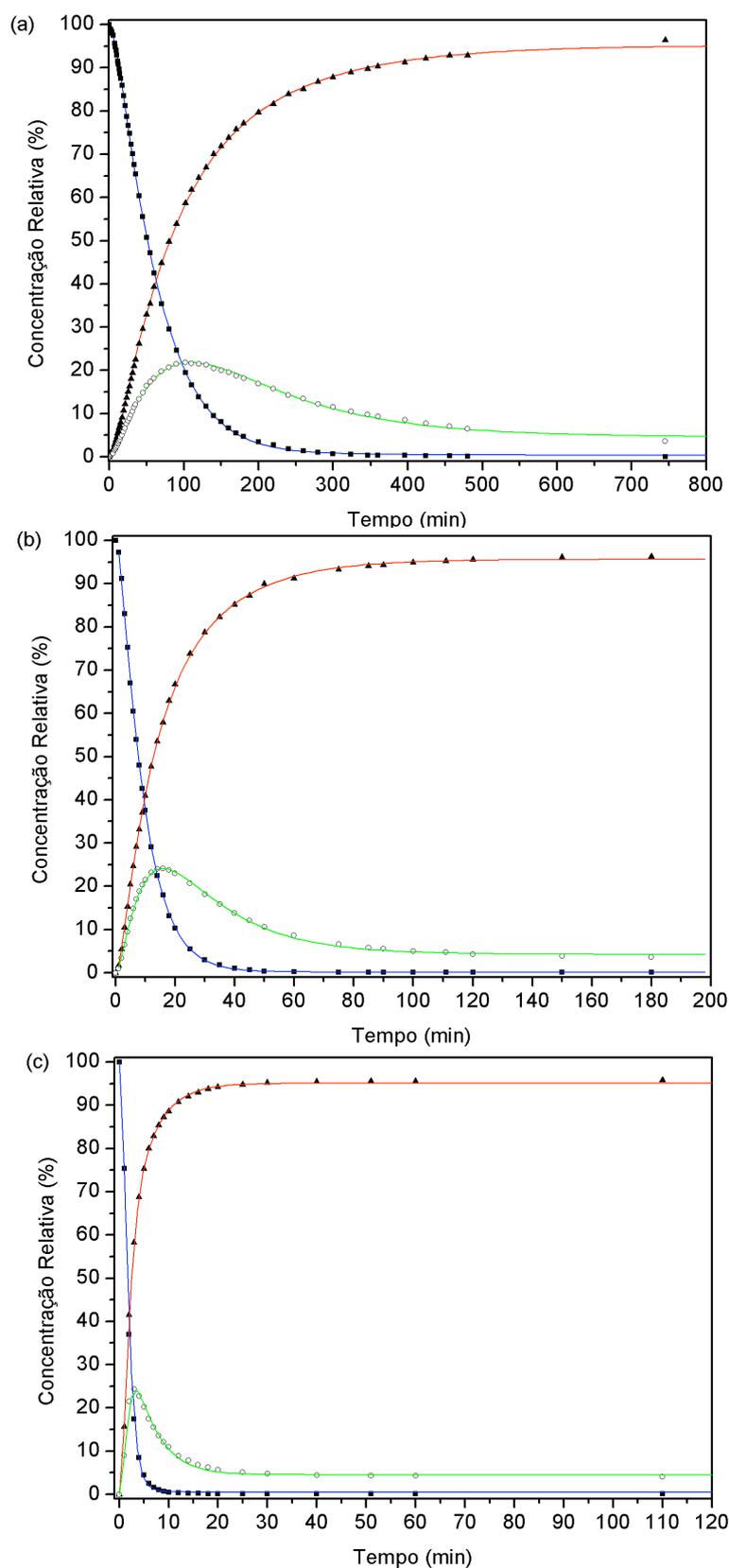


Figura 51. Ajuste do modelo mecanístico simplificado para a isomerização do estragol utilizando o precursor $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$. Condições reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/C1: 10000. Temperaturas: (a) 40 °C; (b) 60 °C; (c) 80 °C. Dados experimentais: ■ Estragol; ▲ *trans*-anetol; ○ *cis*-anetol. Predição do modelo: — Estragol; — *trans*-anetol; — *cis*-anetol.

A concentração inicial de estragol é a razão entre o número de mols de estragol no tempo zero ($mols_{E,0}$) e o volume reacional V_r . Como não se utilizou solvente, o volume reacional depende apenas da massa de estragol utilizada ($massa_{E,0}$) e da sua massa específica na temperatura reacional $\rho(T)$ (considerando a massa específica constante durante o percurso reacional). Sendo assim, a concentração inicial de estragol pode ser calculada pela razão entre sua massa específica do estragol em uma dada temperatura e sua massa molecular (\bar{M}), conforme demonstrado na equação (47). As massas específicas do estragol nas temperaturas de isomerização foram determinadas experimentalmente e são apresentadas na Tabela 19. Os valores das cinéticas calculadas para o modelo mecanístico são apresentados na Tabela 20.

$$[E]_0 = \frac{mols_{E,0}}{V_r} = \frac{(massa_{E,0} / \bar{M})}{V_r} = \frac{(massa_{E,0} / \bar{M})}{(massa_{E,0} / \rho(T))} = \frac{\rho(T)}{\bar{M}} \quad (47)$$

Tabela 19. Massa específica do estragol determinada experimentalmente para diferentes temperaturas.

Experimento	Temperatura (°C)	Massa Específica (g.L ⁻¹)
1	40	950,7
2	60	933,7
3	80	916,9

Tabela 20. Constantes de velocidade relativas fitadas para o modelo mecanístico simplificado em diferentes temperaturas.^a

T (°C)	k ₄ (min ⁻¹)	k ₄ (L.mol ⁻¹ .min ⁻¹)	k ₅ (L.mol ⁻¹ .min ⁻¹)	k ₅ (min ⁻¹)	k ₆ (L.mol ⁻¹ .min ⁻¹)	k ₆ (min ⁻¹)	k ₇ (L.mol ⁻¹ .min ⁻¹)	k ₇ (min ⁻¹)	S
40	0,139 ± 0,005	≈ 0	39,87 ± 1,63	23,01 ± 4,79	18,01 ± 0,53	129,3 ± 10,4	1,537 ± 0,124	231,0 ± 17,4	28
60	0,633 ± 0,040	≈ 0	233,3 ± 15,4	89,54 ± 43,95	125,1 ± 7,9	1796 ± 338,7	8,244 ± 0,682	2651 ± 484	8
80	0,961 ± 0,751	≈ 0	1712 ± 224	6862 ± 37270	539,1 ± 37,3	23132 ± 128448	44,52 ± 4,015	40252 ± 223026	17

^a Condições Reacionais: Estragol filtrado em alumina: 52 mmol; Estragol/C1: 10000.

Um bom ajuste foi obtido para isomerização estragol em todas as temperaturas empregadas, caracterizada por baixos valores de S (Última coluna, Tabela 20). Estes resultados reforçam a hipótese de que o passo de formação da espécie ativa deve ser considerado, especialmente a baixas temperaturas, o que sugere que esta é uma etapa lenta quando comparada com as etapas subsequentes nestas temperaturas. Isto é caracterizado,

por exemplo, pelos baixos de valores obtidos para a constante k_4 quando comparados com os valores da constantes k_5 (Tabela 20). Além disso, a existência da etapa de formação de espécies cataliticamente ativas confere às curvas de formação dos produtos um comportamento sigmoidal típico que pode observado nas ampliações apresentadas na Figura 52 para a reação de isomerização realizada a 40 °C. Embora ambos os modelos estudados sejam capazes de prever o comportamento cinético da reação e também as concentrações de equilíbrio, o modelo mecanístico simplificado é o que reproduz com maior precisão a cinética inicial da reação.

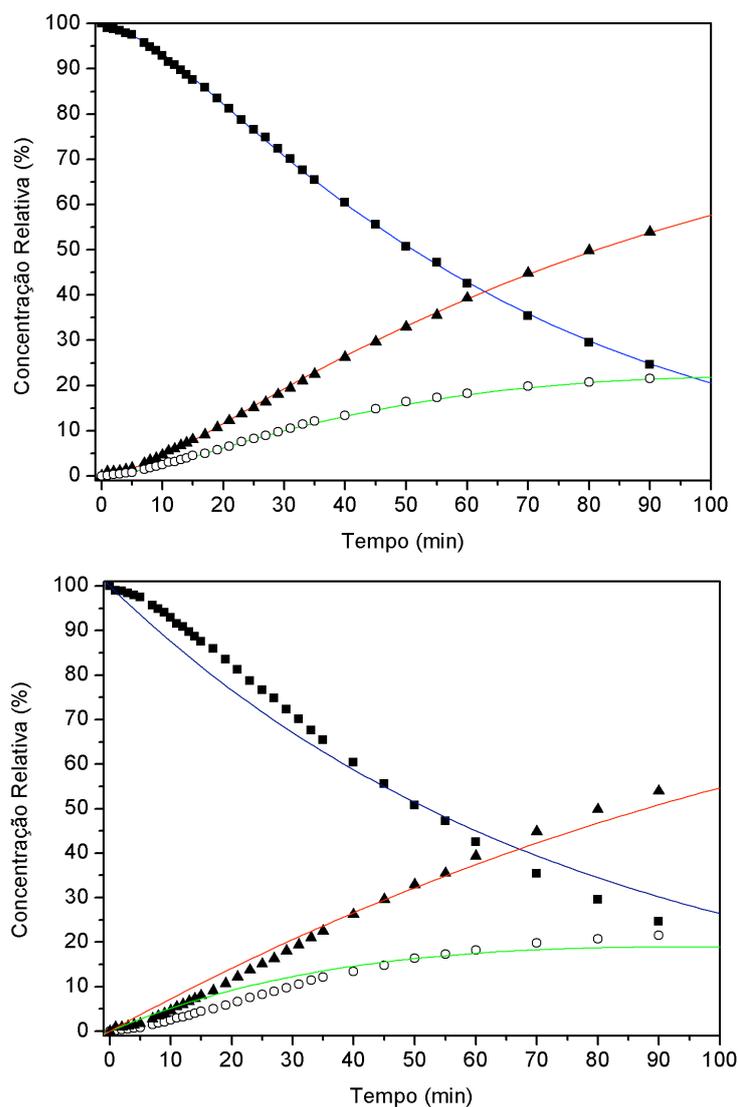


Figura 52. Ampliação do ajuste dos modelos propostos para a isomerização do estragol. Condições Reacionais: Entrada 1, Tabela 20. Acima: Ajuste do modelo mecanístico simplificado. Abaixo: Ajuste do modelo monomolecular. Dados experimentais: ■ Estragol; ▲ *trans*-anetol; ○ *cis*-anetol. Predição do modelo: — Estragol; — *trans*-anetol; — *cis*-anetol.

Outro aspecto interessante a respeito dos valores dos parâmetros cinéticos calculados para o modelo mecanístico simplificado é que os valores k_5 , k_6 e k_7 refletem o típico comportamento de coordenação de olefinas em complexos de metais de transição, ou seja, a constante cinética relativa à coordenação da olefina terminal (k_5) é maior do que as constantes cinéticas de coordenação das olefinas internas (k_6 e k_7). Além disso, como esperado, a constante de coordenação do isômero *cis* (k_6) é maior do que a de coordenação do isômero *trans* (k_7). É exatamente devido a essa maior facilidade de coordenação do isômero *cis* em relação ao *trans* que a seletividade do processo é de aproximadamente 96% para o isômero *trans*, ou seja, a alta seletividade deste processo no final da reação é decorrente da transformação *cis* → *trans*. Embora desde o início da reação o produto cinético desta reação já seja o isômero *trans* devido aos parâmetros cinéticos correspondentes às etapas de β-eliminação e descoordenação dos produtos *trans* (k_{-7}) apresentam valores superiores que os de β-eliminação e descoordenação do isômero *cis* (k_{-6}).

Os parâmetros de ativação da reação de isomerização do estragol pelo modelo mecanístico simplificado (Figura 50) foram avaliados face à teoria do complexo ativado. A partir da análise gráfica da equação de Eyring (Equação 48), foram determinados os valores de entalpia e entropia de ativação para as etapas reacionais posteriores a formação da espécie ativa X_0 . A Figura 53 e Figura 54 ilustram a metodologia utilizada para as etapas caracterizadas pelas constantes k_5 (correspondente a coordenação e inserção/migração) e a constante ($k_{-6}+k_{-7}$) (correspondente à β-eliminação e à descoordenação dos produtos reacionais).

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{k_b}{h}\right) + \left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) - \left(\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) \quad (48)$$

Onde, k_b é a constante de Boltzmann e h é a constante de Plank e, portanto, o valor de $\ln(k_b/h)$ assume o valor de 23,76.

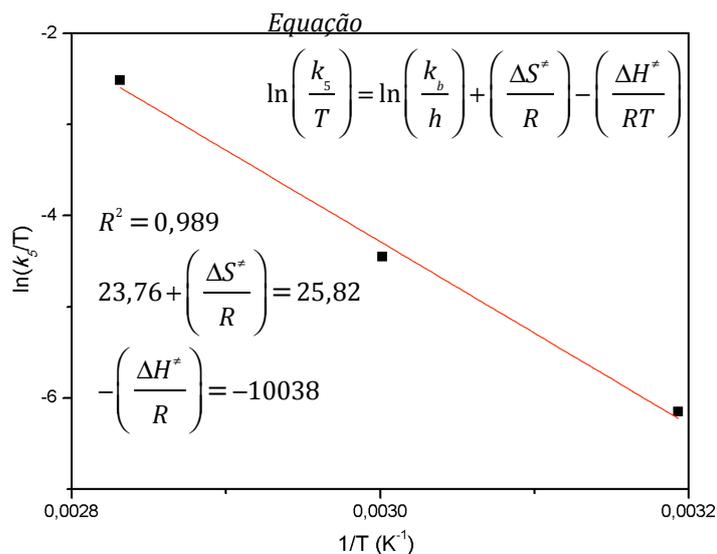


Figura 53. Gráfico para determinação da E_a da isomerização do estragol segundo a equação de Eyring. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ [RuHClCO(PPh₃)₃]: 10000.

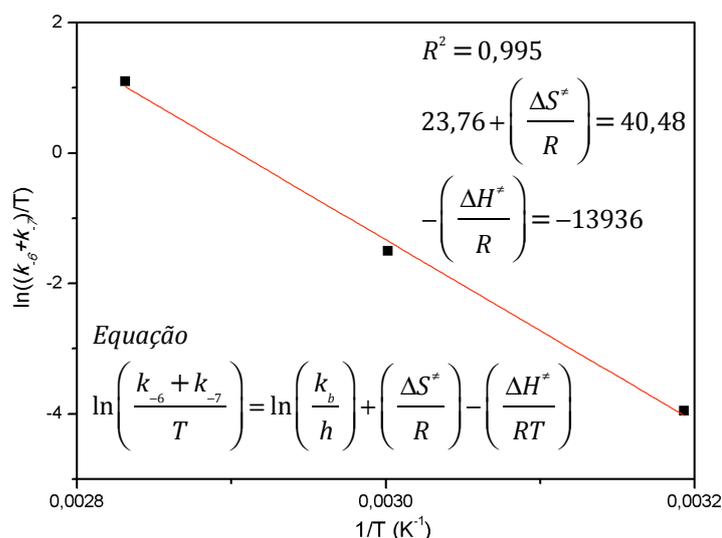


Figura 54. Gráfico para determinação da E_a da isomerização do estragol segundo a equação de Eyring. Condições Reacionais: Estragol: 2 mmol; Estragol/ [RuHClCO(PPh₃)₃]: 10000.

Os parâmetros cinéticos calculados para cada etapa da reação de isomerização são apresentados na Tabela 21. Estes valores foram utilizados para a confecção do gráfico de energia potencial dos componentes reacionais em função do avanço da reação (Figura 55). A energia de ativação global de uma reação com etapas sequenciais é calculada pela diferença entre o estado dos reagentes e o do estágio de transição com maior energia potencial. Portanto, conforme a Figura 55, a energia global da reação de isomerização do estragol com o complexo [RuHClCO(PPh₃)₃] é igual 83,5 kJ.mol⁻¹ (ΔH_5^\ddagger). Este valor difere em apenas 1,8% do valor calculado a partir do modelo monomolecular (81,9 kJ.mol⁻¹

¹⁾ apresentado na Figura 48. A partir desse resultado conclui-se que a etapa crítica da reação é a transposição da barreira energética corresponde as etapas de coordenação e inserção/migração da olefina no centro metálico.

Tabela 21. Parâmetros cinéticos calculados para cada etapa da reação de isomerização.

Constante Correspondente à Etapa	ΔH^\ddagger (J.mol ⁻¹)	ΔS^\ddagger (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
k_5	(10038).8,314 = 83455	(25,82 - 23,76).8,314 = 17,3
$k_{.5}$	(14997).8,314 = 124685	(40,72- 23,76).8,314 = 141
$(k_{.6}+k_{.7})$	(13936).8,314 = 115864	(40,48 - 23,76).8,314 = 139
(k_6+k_7)	(15237).8,314 = 126680	(41,43- 23,76).8,314 =147

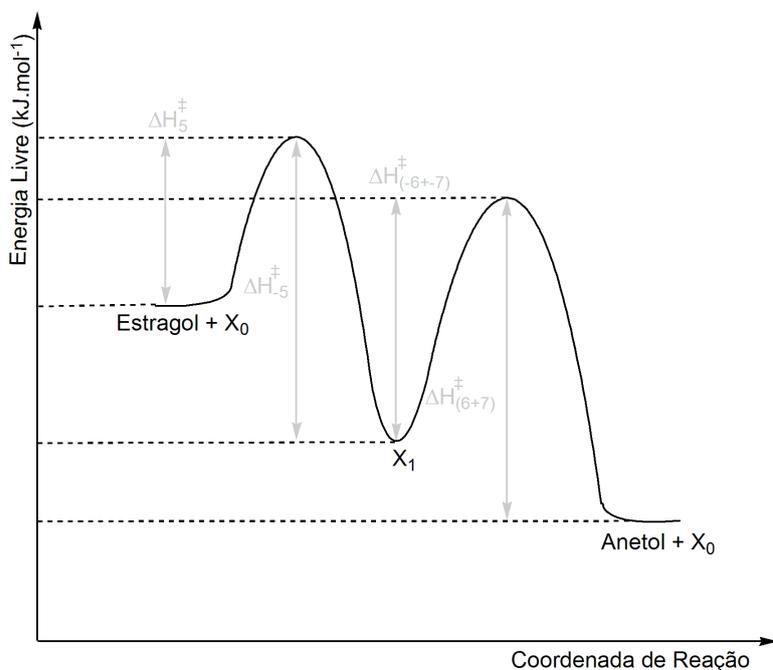


Figura 55. Diagrama de energia para a isomerização do estragol conforme energias de ativação relativas calculadas através dos resultados experimentais obtidos.

O modelo mecanístico simplificado também foi avaliado considerando a aproximação de estado estacionário para a concentração de intermediários de reação e o balanço de massa das espécies metálicas usando software matemático Maple 15.00. A partir desta metodologia é possível a obtenção de expressões simplificadas para a taxa de consumo do substrato e dos produtos. Estas expressões são independentes das concentrações de espécies metálicas intermediárias e reduzem o sistemas de 7 equações diferenciais apresentado nas equações (39) a (45) a um sistema de 3 equações diferenciais

representado pelas equações (49) a (51), nas quais as variáveis independentes são todas medidas ([E], [C], [T] e a concentração do complexo de metal utilizado $[X_T]$).

$$\frac{d[E]}{dt} = - \left(\frac{(k_5 k_{-6} + k_5 k_{-7})[E] - k_{-5} k_6 [C] - k_{-5} k_7 [T]}{k_5 [E] + k_6 [C] + k_7 [T] + k_{-5} + k_{-6} + k_{-7}} \right) [X_T] \quad (49)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = \left(\frac{k_5 k_{-6} [E] - (k_{-5} k_6 + k_6 k_{-7})[C] + k_{-6} k_7 [T]}{k_5 [E] + k_6 [C] + k_7 [T] + k_{-5} + k_{-6} + k_{-7}} \right) [X_T] \quad (50)$$

$$\frac{d[T]}{dt} = \left(\frac{k_5 k_{-7} [E] + k_6 k_{-7} [C] - (k_{-5} k_7 + k_{-6} k_7) [T]}{k_5 [E] + k_6 [C] + k_7 [T] + k_{-5} + k_{-6} + k_{-7}} \right) [X_T] \quad (51)$$

Uma boa concordância entre os dados experimentais e a velocidade da reação com base na aproximação Bodenstein foi obtida, conforme pode ser observado na Figura 56.

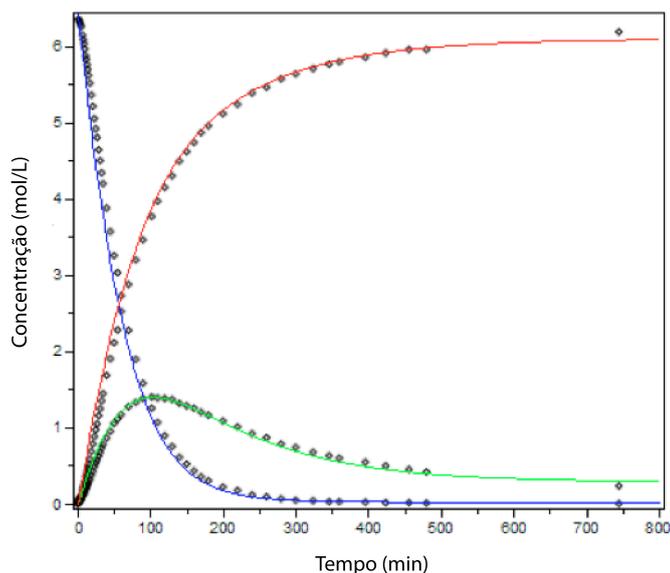


Figura 56. Aproximação de Bodenstein para a isomerização do estragol utilizando o precursor $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$. Condições reacionais: Estragol: 52 mmol; Estragol/C1: 10000; $T = 40^\circ\text{C}$. Dados experimentais: ■ Estragol; ▲ *trans*-anetol; ○ *cis*-anetol. Predição do modelo: — Estragol; — *trans*-anetol; — *cis*-anetol.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 METODOLOGIA

Todas as reações envolvendo complexos organometálicos foram efetuadas sob atmosfera de argônio utilizando técnicas de tubos Schlenk e câmara de luvas. Todas as reações catalíticas foram efetuadas sob atmosfera de argônio em tubos Schlenk selados. Todos os substratos foram utilizados sem purificação adicional, exceto os notados abaixo: estragol foi filtrado em óxido de alumina e degaseificado com três ciclos de congelamento em nitrogênio líquido (*freeze-pump-thaw techniques*)¹⁸²; etanol absoluto foi desaerado através da técnica de borbulhamento de um gás inerte (Ar);¹⁸² tolueno foi destilado sob Na/benzofenona; acetona foi destilada sob K₂CO₃ e degaseificada com três ciclos de congelamento em nitrogênio líquido; diclorometano foi destilado sob CaH₂ e degaseificado com três ciclos de congelamento em nitrogênio líquido. RuH₂CO(PPh₃)₃, RhCl(PPh₃)₃ e PdCl₂(NPh)₂ foram adquiridos da fonte comercial Aldrich. [RuHCICO(PPh₃)₃],¹⁸³ [Ru(η⁶-C₆H₅OCH₂CH₂OH)Cl₂]₂¹⁸⁴ e [Ru(η³:η³-C₆H₁₀)Cl₂]₂^{185,186} foram sintetizados conforme procedimentos descritos na literatura. As fosfinas ionofílicas **L1**,¹⁴⁷ **L2**¹⁴⁷ e **L3**¹⁸⁷ bem como os líquidos iônicos bis(trifluorometanosulfonyl)imidato e hexafluorofosfato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio (BMI·NTf₂ e BMI·PF₆)¹⁸⁸ e o 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano¹⁷⁵ foram sintetizados de acordo com métodos descritos na literatura. Espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados em um espectrômetro Varian Inova 400 MHz. As análises de cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo Shimadzu GC-2010 com detector FID e coluna RTx-50, 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno. Método: 100 °C - 1 min; 10 °C/min - 250 °C; 250 °C - 1 min; os rendimentos e conversões foram obtidos pela técnica de padronização externa utilizando como padrão o 1-metóxi-4-propilbenzeno. Espectros de massas foram obtidos em um GC-MS Shimadzu QP-2010 (EI, 70 eV). Espectros de massas de alta resolução foram obtidos utilizando o equipamento Micromass Q-Tof micro™ (ESI, *Electrospray Ionization*). As análises de densidade foram realizadas de acordo com a norma técnica ASTM D7042 em um viscosímetro Stabinger Viscosimeter modelo SVM 3000.

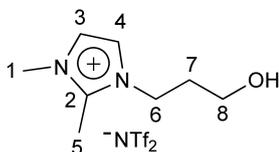
4.2 OBTENÇÃO DO PADRÃO EXTERNO 1-METÓXI-4-PROPILBENZENO

Em um reator tipo Fisher Porter de inox foram adicionados estragol (15,1 g; 102 mmol) e Pd/C 10% (0,500 g; 0,47 mmol Pd) sob temperatura de 85 °C e pressão de hidrogênio de 25 bar. Observou-se conversão total do estragol para 1-metóxi-4-propilbenzeno após 3 h de

reação. O produto foi caracterizado por CG-MS e armazenado para ser utilizado como padrão externo nas análises cromatográficas.

4.3 SÍNTESE DO BIS(TRIFLUOROMETANOSULFONIL)IMIDATO DE 1-(3-HIDROXIPROPIL)-2,3-DIMETILIMIDAZÓLIO

Em um balão foram adicionados 1,2-dimetilimidazol (3,08 g; 32 mmol) e 3-bromo-1-propanol (4,89 g; 35 mmol) e deixou-se o sistema sob agitação a 60 °C durante 72 h. Observou-se a formação de um óleo incolor. O produto foi lavado com éter etílico (3 × 25 mL) para a remoção do excesso de álcool não reagido e seco sob vácuo. Foi obtido um óleo incolor. Rendimento: 7,22 g; 96%. Ao brometo de 1-(3-hidroxi-propil)-2,3-dimetilimidazólio (7,22 g; 31 mmol) foi adicionado bis(trifluorometanosulfonil)imidato de lítio (12,3 g; 43 mmol) em água (25 mL). Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente durante 30 minutos. O produto foi extraído com diclorometano (3 × 25 mL) e adicionou-se MgSO₄ à fase orgânica. O produto foi filtrado, o solvente evaporado e seco sob vácuo a 60 °C durante 24 h. Rendimento: 11,4 g; 85%.

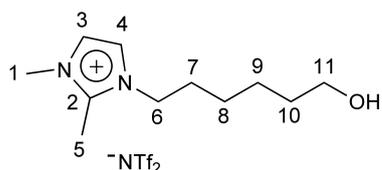


¹H RMN (400 MHz, *acetona-d*₆) δ ppm 7,60 (d, H3 e H4); 4,39 (t, H6); 3,95 (s, H1); 3,60 (t, H8); 2,79 (s, H5); 2,06 (q, H7). ¹³C RMN (100 MHz, *acetona-d*₆) δ ppm 145,7 (C2); 125,6 (NTf₂); 123,2 (C3 ou C4); 122,4 (NTf₂); 121,8 (C3 ou C4); 119,2 (NTf₂); 116,0 (NTf₂); 58,0 (C6); 45,9 (C1); 35,4 (C8); 32,8 (C5); 9,4 (C7).

4.4 SÍNTESE DO BIS(TRIFLUOROMETANOSULFONIL)IMIDATO DE 1-(3-HIDROXIHEXIL)-2,3-DIMETILIMIDAZÓLIO

Síntese do 6-clorohexanol. Em um balão foram adicionados 1,6-hexanodiol (47,2 g; 400 mmol) e HCl 37% (36,5 g; 1000 mmol) em tolueno (350 mL). A mistura foi mantida sob refluxo por 6 h. Após o término da reação a fase orgânica foi separada e lavada com uma solução de K₂CO₃ 10% (100 mL). A fase orgânica foi novamente separada e lavada com água (100 mL). A fase orgânica resultante foi seca com K₂CO₃ anidro, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi destilado sob pressão reduzida (4 mmHg) a 79 °C resultando em um líquido incolor. Rendimento: 20,5 g; 38%.

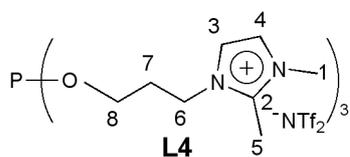
Em um balão foram adicionados 1,2-dimetilimidazol (6,44 g; 67 mmol) e 6-clorohexanol (10,1 g; 74 mmol) e o sistema foi deixado sob agitação a 60 °C durante 72 h. O produto foi lavado com éter etílico (3 × 25 mL) para a remoção do excesso de álcool não reagido e seco sob vácuo. Foi obtido um sólido branco. Rendimento: 15,1 g; 97%. Ao cloreto de 1-(3-hidroxi-hexil)-2,3-dimetilimidazólio (15,1 g; 65 mmol) foi adicionado bis(trifluorometanosulfonil)imidato de lítio (26,1 g; 91 mmol) em água (50 mL). Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente durante 30 minutos. O produto foi extraído com diclorometano (3 × 25 mL) e adicionou-se MgSO₄ à fase orgânica. O produto foi filtrado, o solvente evaporado e seco sob vácuo a 60 °C durante 24 h. Rendimento: 25,6 g; 83%.



¹H RMN (400 MHz, *acetona-d*₆) δ ppm 7,60 (d, H3 e H4), 4,28 (t, H6), 3,94 (s, H1), 3,52 (t, H11), 3,28 (OH), 2,78 (s, H5), 1,89 (q, H7), 1,51 (q, H10), 1,41 (m, H8 e H9). ¹³C RMN (100 MHz, *acetona-d*₆) δ ppm 145,3 (C2), 125,5 (NTf₂), 123,1 (C3 ou C4), 122,3 (NTf₂), 121,6 (C3 ou C4), 119,1 (NTf₂), 115,9 (NTf₂), 61,9 (C6), 48,8 (C1), 35,3 (C11), 33,1 (C5), 30,2 (C7), 26,4 (C10), 25,8 (C8), 9,5 (C9).

4.5 SÍNTESE DO FOSFITO L4

Em um frasco Schlenk foram adicionados, sob argônio, bis(trifluorometanosulfonil)imidato de 1-(3-hidroxipropil)-2,3-dimetilimidazólio (2,8 g; 4 mmol), trietilamina (0,42 g; 4 mmol) e diclorometano (20 mL) e a mistura foi resfriada a 0 °C através de um banho de gelo. A esta mistura foi adicionada gota a gota uma solução de PCl₃ recém destilado (190 mg; 1,38 mmol) em diclorometano (50 mL). Após a adição completa o banho de gelo foi removido e a reação ficou sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e o produto lavado com acetona para remoção do sal insolúvel HNEt₃Cl. Rendimento: 1,7 g; 93%.

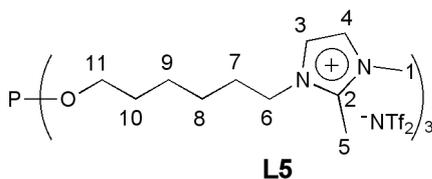


¹H NMR (400 MHz, *acetona-d*₆) δ ppm 7,60 (d, H3 e H4); 4,40 (t, H6); 3,92 (s, H1); 3,98 (q, H8); 2,78 (s, H5); 2,22 (q, H7). ³¹P NMR (162 MHz, *acetona-d*₆): δ ppm 139,5 (POR₃, 92%); 8,0 (O=POR₃, 8%). ESI(+)-

MS: m/z calculado $[C_{24}H_{42}N_6O_3P]^{3+}2[NTf_2]^-$ 1053,1402; experimental 1053,1377.

4.6 SÍNTESE DO FOSFITO L5

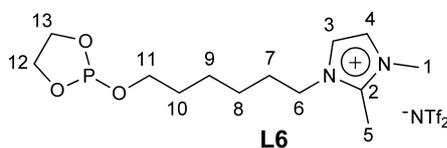
Em um frasco Schlenk foram adicionados, sob argônio, bis(trifluorometanosulfonil)imidato de 1-(3-hidroxi-hexil)-2,3-dimetilimidazólio (2,0 g; 4 mmol), trietilamina (0,42 g; 4 mmol) e diclorometano (20 mL) e a mistura foi resfriada a 0 °C através de um banho de gelo. A esta mistura foi adicionada gota a gota uma solução de PCl_3 recém destilado (190 mg; 1,4 mmol) em diclorometano (50 mL). Após a adição completa o banho de gelo foi removido e a reação ficou sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e o produto lavado com acetona para remoção do sal insolúvel $HNEt_3Cl$. Rendimento: 1,8 g; 90%.



1H NMR (400 MHz, *acetona-d_6*) δ ppm 7,60 (d, H3 e H4); 4,27 (t, H6); 3,94 (s, H1); 3,76 (q, H11); 2,76 (s, H5); 1,89 (q, H7); 1,59 (q, H10); 1,43 (m, H8 e H9). ^{13}C NMR (100 MHz, *acetona-d_6*) δ ppm 137,3 (C2); 125,6 (NTf_2); 124,7 (C3 ou C4); 123,3 (C3 ou C4); 122,4 (NTf_2); 119,2 (NTf_2); 116,0 (NTf_2); 66,0 (C6); 50,3 (C11); 48,9 (C1); 36,5 (C5); 30,5 (C7); 26,1 (C10); 25,4 (C8) e 9,2 (C9). ^{31}P NMR (162 MHz, *acetona-d_6*): δ ppm 139,2 (POR_3 , 88%); 7,8 ($O=POR_3$, 12%). ESI(+)-MS: m/z calculado $[C_{33}H_{60}N_6O_3P]^{3+}2[NTf_2]^-$ 1179,2810; experimental 1179,2748.

4.7 SÍNTESE DO FOSFITO L6

Em um balão foram adicionados, sob argônio, bis(trifluorometanosulfonil)imidato de 1-(3-hidroxi-hexil)-2,3-dimetilimidazólio (4,8 g; 10 mmol), trietilamina (1,0 g; 10 mmol) e diclorometano (50 mL) e a mistura foi resfriada a 0 °C através de um banho de gelo. A esta mistura foi adicionada gota a gota uma solução de 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano (1,3 g; 10 mmol) em diclorometano (50 mL). Após a adição completa o banho de gelo foi removido e a reação ficou sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e o produto lavado com acetona para remoção do sal insolúvel $HNEt_3Cl$. Rendimento: 4,6 g; 81%.



^1H RMN (400 MHz, *acetone- d_3*) δ ppm 7,25 (d, H3 e H4), 4,17-3,71 (m, H6, H12 e H13), 3,70 (s, H1), 3,48 (t, H11), 2,50 (s, H5), 1,76 (q, H7), 1,50 (dq, H10), 1,35 (m, H8 e H9). ^{13}C RMN (100 MHz, *acetone- d_3*) δ ppm 145,4 (C2), 125,7 (NTf₂), 123,2 (C3 ou C4), 122,5 (NTf₂), 121,8 (C3 ou C4), 119,3 (NTf₂), 116,2 (NTf₂), 65,3 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 9$ Hz, C12 e C13), 63,3 (d, C11, $^2J_{\text{C-P}} = 8$ Hz), 62,3 (C6), 46,8 (C1), 33,3 (C5), 31,6 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 4$ Hz C10), 30,2 (C7), 25,9 (C8), 9,0 (C9). ^{31}P NMR (162 MHz, *acetone- d_6*): δ ppm 135,1 (POR₃, 92%); 4,1 ppm (O=POR₃, 8%). ESI(+)-MS: m/z calculado [C₁₃H₂₄N₂O₃P]⁺ 287,1525; experimental 287,1513.

4.8 EXPERIMENTO TÍPICO PARA A REAÇÃO DE ISOMERIZAÇÃO EM SISTEMA HOMOGÊNEO

Em um tubo Schlenk selável com capacidade para 10 mL foram adicionados, sob argônio, o estragol (298 mg; 2,0 mmol), o precursor catalítico (0,020 mmol) e o solvente (0,5 g). O sistema foi aquecido a 80 °C e mantido sob agitação por tempos previamente determinados. Os produtos reacionais foram identificados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (Figura 25) e quantificados por cromatografia gasosa (Figura 57).

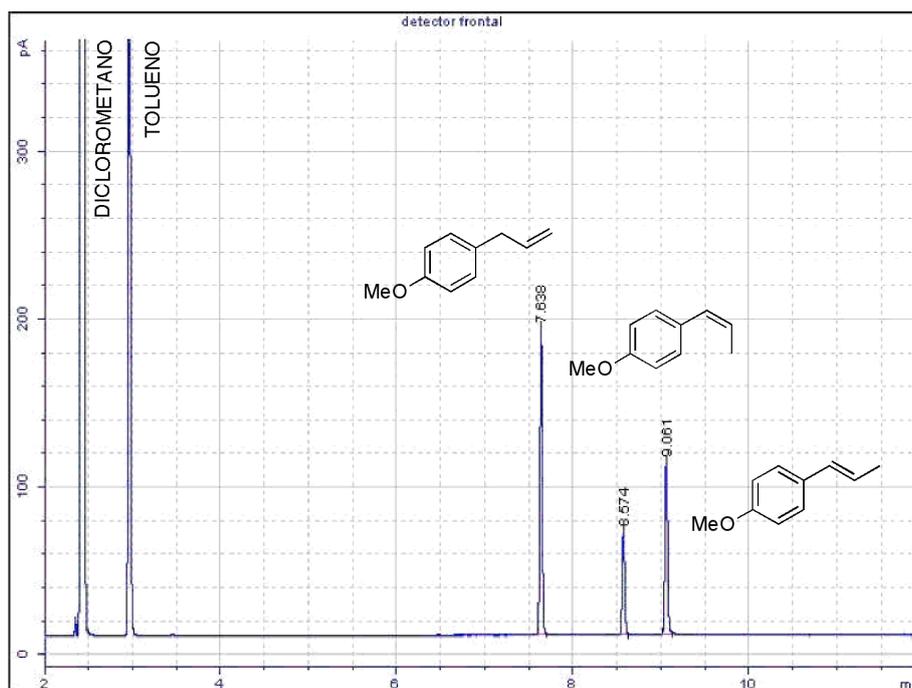


Figura 57. Cromatograma típico obtido na reação de isomerização do estragol.

4.9 EXPERIMENTO TÍPICO PARA A REAÇÃO DE ISOMERIZAÇÃO EM SISTEMA HOMOGÊNEO BIFÁSICO

Em um frasco Schlenk selável com capacidade para 10 mL foram adicionados, sob argônio, o estragol (298 mg; 2,0 mmol), o precursor catalítico (0,020 mmol) e o líquido iônico (0,5 g). O sistema foi aquecido a 80 °C e mantido sob agitação por tempos previamente determinados. Os produtos reacionais foram quantificados por cromatografia gasosa através da retirada da fase superior do sistema (fase orgânica) dissolvida em éter etílico.

4.10 DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DO ESTRAGOL E ANETOL EM LÍQUIDOS IÔNICOS

Em um reator de vidro provido de camisa externa de aquecimento conforme Figura 58 foram adicionados líquido iônico (0,7 g) e estragol ou anetol (1,5 g). A temperatura do sistema foi elevada através da circulação de água quente na camisa externa e monitorada com um termômetro inserido na mistura bifásica. Após a mistura permanecer por 10 minutos na temperatura de análise sob agitação magnética vigorosa (cerca de 600 rpm), a agitação foi reduzida e mantida em aproximadamente 60 rpm por 5 minutos para permitir a separação das fases. Com o auxílio de uma pipeta pasteur de vidro, previamente aquecida com um soprador térmico, foram removidas amostras de 200 mg da fase iônica.

Adicionou-se 100 mg do padrão externo 1-metóxi-4-propilbenzeno e foram realizadas três extrações com dietiléter ($3 \times 0,5$ mL). As frações extraídas foram reunidas e analisadas por cromatografia gasosa. A solubilidade do estragol e do anetol em líquidos iônicos foi calculada pela equação abaixo. Nos casos em que o aquecimento prévio da pipeta pasteur não foi suficiente para evitar a separação de fases no seu interior devido ao resfriamento da mistura, a pipeta contendo a amostra foi aquecida com soprador térmico até a mistura tornar-se homogênea novamente evitando perdas preferenciais de uma das fases nas paredes da pipeta. As medidas de solubilidade foram feitas em duplicata e são apresentadas no formato [média \pm desvio padrão das medidas].

$$\text{Solubilidade}(g_E / g_{LI}) = \frac{(A_{CG,E} \times m_{PE} / A_{CG,PE})}{m_{aliquota} - (A_{CG,E} \times m_{PE} / A_{CG,PE})} \quad (52)$$

Onde:

$A_{CG,E}$ é a área cromatográfica de estragol (ou anetol) contida na amostra.

$A_{CG,PE}$ é a área cromatográfica de padrão externo (1-metóxi-4-propilbenzeno).

$m_{aliquota}$ é a massa total da alíquota.

m_{PE} é a massa de padrão externo utilizada.



Figura 58. Reator de vidro provido de camisa externa de aquecimento utilizado para os testes de solubilidade.

4.11 EXPERIMENTO TÍPICO PARA REAÇÕES DE ISOMERIZAÇÃO DESTINADAS À COLETA DE DADOS CINÉTICOS

Para garantir a isothermicidade das reações de isomerização destinadas à coleta de dados cinéticos, utilizou-se um reator de vidro provido de camisa externa para aquecimento por

circulação de água (Figura 58). Em uma câmara de luvas, pesou-se no reator o catalisador (5 mg; 0,0052 mmol) e em um frasco Schlenk selável adicional o estragol (7,706 g; 52 mmol). O reator contendo o catalisador e o frasco Schlenk contendo o substrato foram levados à bancada sob atmosfera inerte e interconectados a partir de uma cânula plástica. O frasco Schlenk contendo o substrato foi pré-aquecido até a temperatura reacional através de banho maria enquanto o circulador do reator foi mantido ligado para estabilização da temperatura. A agitação interna do reator foi também ligada e mantida a 600 rpm (com barra magnética). Quando as temperaturas do reator e do substrato atingiram a temperatura reacional (estáveis por cinco minutos) o substrato foi transferido por cânula para o reator e a contagem do tempo reacional imediatamente iniciada. A temperatura do sistema foi garantida pela circulação de água quente na camisa externa do reator e monitorada com um termômetro inserido na mistura reacional. Alíquotas foram periodicamente retiradas por um septo localizado na lateral do reator. O mesmo procedimento foi adotado para as reações bifásicas sendo que, nestes casos, o líquido iônico (0,5 g) foi pesado e pré-aquecido junto com o catalisador no reator.

4.12 DETERMINAÇÃO DO TEOR DE METAL NAS AMOSTRAS

A decomposição das amostras foi assistida por microondas (MAD) utilizando forno Multiwave 3000 (Anton Paar, Austria) e frascos de quartzo. A amostra foi pesada com o auxílio de um pipetador para dentro de um pequeno recipiente de vidro, o qual foi colocado dentro do frasco de quartzo. As amostras foram decompostas em triplicata, utilizando HNO₃ (5 mL) e HCl (1 mL). A determinação de rutênio foi realizada com o uso de um equipamento de ICP-OES (Perkin Elmer Optima 4300 DV), com vazão de argônio principal de 15 L/min, argônio auxiliar de 0,2 L/min e argônio nebulizador de 0,7 L/min. Os comprimentos de onda utilizados foram: 240,272, 349,894 e 279,535 nm.

4.13 COMANDOS UTILIZADOS PARA O AJUSTE DAS CONSTANTES DE VELOCIDADE COM O SIMULADOR DYNAFIT

[task]

data = progress

task = fit

model = S

[mechanism]

CatPPh3 <====> Cat + PPh3 : km0 k0m

Cat + S <====> CatS : k01 k10

CatS <====> Cat + C : k12 k21

CatS <====> Cat + T : k13 k31

[constants] ; units: nM, min

k01 = 0.1 ?, k10 = 0.1 ?, km0 = 0.1 ?, k0m = 0.1 ?

k12 = 279 ?, k21 = 1 ?, k13 = 475 ?, k31 = 0.091?

[data]

directory ./examples/Isomerization

file ISOCIN010_subs.txt | response S = 1

file ISOCIN010_trans.txt | response T = 1

file ISOCIN010_cis.txt | response C = 1

[concentrations] ;

S = 100, CatPPh3 = 0.01

[output]

directory ./examples/Isomerization

[settings]

[Output]

BlackBackground = n

<Filter> |SetSigZero=No|TMax=200

<Simulate> |Interpolate=yes|Increment=2

<output>WriteTABFiles=Yes

[end]

4.14 COMANDOS UTILIZADOS PARA A DEDUÇÃO DO MODELO REACIONAL UTILIZANDO A APROXIMAÇÃO DE BONDENSTEIN COM O SOFTWARE MATEMÁTICO MAPLE

Derivation of the reaction model using Bondenstein approximation on MAPLE 15.00 Software

```
restart;
with(plots):
with(ExcelTools):
```

1. Formulation of the Reaction Kinetics Equation

$$\text{sys_ode1} := \frac{d}{dt} \text{Est}(t) = -k_5 \cdot XO(t) \cdot \text{Est}(t) + k_5 \cdot XI(t),$$

$$\frac{d}{dt} \text{Cis}(t) = -k_6 \cdot XO(t) \cdot \text{Cis}(t) + k_6 \cdot XI(t),$$

$$\frac{d}{dt} \text{Trans}(t) = -k_7 \cdot XO(t) \cdot \text{Trans}(t) + k_7 \cdot XI(t):$$

sys_ode2 :=

$$\frac{d}{dt} \text{MLn}(t) = -k_4 \cdot \text{MLn}(t) + k_4 \cdot XO(t) \cdot L(t),$$

$$\frac{d}{dt} XO(t) = -k_4 \cdot XO(t) \cdot L(t) - k_5 \cdot XO(t) \cdot \text{Est}(t) - k_6 \cdot XO(t) \cdot \text{Cis}(t) - k_7 \cdot XO(t) \cdot \text{Trans}(t) + k_4 \cdot \text{MLn}(t) + (k_5 + k_6 + k_7) \cdot XI(t),$$

$$\frac{d}{dt} XI(t) = -(k_5 + k_6 + k_7) \cdot XI(t) + k_5 \cdot XO(t) \cdot \text{Est}(t) + k_6 \cdot XO(t) \cdot \text{Cis}(t) + k_7 \cdot XO(t) \cdot \text{Trans}(t):$$

$$\text{BondensteinApprox} := \text{eval}\left(\text{sys_ode2}, \left[\frac{d}{dt} \text{MLn}(t) = 0, \frac{d}{dt} XO(t) = 0, \frac{d}{dt} XI(t) = 0 \right]\right):$$

MassBalance := XT = MLn(t) + XO(t) + XI(t):

AlgebraicSystem := {BondensteinApprox, MassBalance};

$$\left\{ \begin{aligned} 0 &= -k_4 \text{MLn}(t) + k_4 XO(t) L(t), \quad 0 = -(k_5 + k_6 + k_7) XI(t) + k_5 XO(t) \text{Est}(t) + k_6 XO(t) \text{Cis}(t) + k_7 XO(t) \text{Trans}(t), \quad 0 = \\ &= -k_4 XO(t) L(t) - k_5 XO(t) \text{Est}(t) - k_6 XO(t) \text{Cis}(t) - k_7 XO(t) \text{Trans}(t) + k_4 \text{MLn}(t) + (k_5 + k_6 + k_7) XI(t), \quad XT \\ &= \text{MLn}(t) + XO(t) + XI(t) \end{aligned} \right\} \quad (1.1)$$

2. Derivation of the Reaction Kinetics Model

BondensteinApproxSolution := convert(simplify(solve(AlgebraicSystem, [MLn(t), XO(t), XI(t)])), Vector):

Taxa := simplify(collect(subs([BondensteinApproxSolution(1), BondensteinApproxSolution(2), BondensteinApproxSolution(3)], [sys_ode1]), [Est(t), Cis(t), Trans(t), XT]));

$$\left\{ \frac{d}{dt} \text{Cis}(t) = \frac{k_4 (-k_6 \text{Cis}(t) k_5 - k_6 \text{Cis}(t) k_7 + k_6 k_7 \text{Trans}(t) + k_6 k_5 \text{Est}(t)) XT}{k_6 \text{Cis}(t) k_4 + k_7 \text{Trans}(t) k_4 + k_5 \text{Est}(t) k_4 + k_5 k_4 L(t) + k_6 k_4 + k_6 k_4 L(t) + k_7 k_4 + k_7 k_4 L(t)}, \right. \quad (2.1)$$

$$\left. \frac{d}{dt} \text{Est}(t) = \right.$$

$$\left. - \frac{k_4 (k_6 k_5 \text{Est}(t) + k_5 \text{Est}(t) k_7 - k_6 \text{Cis}(t) k_5 - k_5 k_7 \text{Trans}(t)) XT}{k_6 \text{Cis}(t) k_4 + k_7 \text{Trans}(t) k_4 + k_5 \text{Est}(t) k_4 + k_5 k_4 L(t) + k_6 k_4 + k_6 k_4 L(t) + k_7 k_4 + k_7 k_4 L(t)}, \right.$$

$$\left. \frac{d}{dt} \text{Trans}(t) \right.$$

$$\left. = \frac{k_4 (-k_5 k_7 \text{Trans}(t) - k_6 k_7 \text{Trans}(t) + k_6 \text{Cis}(t) k_7 + k_5 \text{Est}(t) k_7) XT}{k_6 \text{Cis}(t) k_4 + k_7 \text{Trans}(t) k_4 + k_5 \text{Est}(t) k_4 + k_5 k_4 L(t) + k_6 k_4 + k_6 k_4 L(t) + k_7 k_4 + k_7 k_4 L(t)} \right\}$$

Considering $k_4 \ll k_5, k_6, k_7$: $L(t) = XT$

TaxaApprox := simplify(collect(subs([k_4=0, L(t)=XT], Taxa), [Est(t), Cis(t), Trans(t), XT]));

$$\left\{ \frac{d}{dt} \text{Cis}(t) = \frac{(-k_6 \text{Cis}(t) k_5 - k_6 \text{Cis}(t) k_7 + k_6 k_7 \text{Trans}(t) + k_6 k_5 \text{Est}(t)) XT}{k_6 \text{Cis}(t) + k_7 \text{Trans}(t) + k_5 \text{Est}(t) + k_5 + k_6 + k_7}, \frac{d}{dt} \text{Est}(t) = \right. \quad (2.2)$$

$$\left. - \frac{(k_6 k_5 \text{Est}(t) + k_5 \text{Est}(t) k_7 - k_6 \text{Cis}(t) k_5 - k_5 k_7 \text{Trans}(t)) XT}{k_6 \text{Cis}(t) + k_7 \text{Trans}(t) + k_5 \text{Est}(t) + k_5 + k_6 + k_7}, \frac{d}{dt} \text{Trans}(t) \right\}$$

$$= \frac{(-k_{-5}k_7 \text{Trans}(t) - k_{-6}k_7 \text{Trans}(t) + k_6 \text{Cis}(t)k_{-7} + k_5 \text{Est}(t)k_{-7})XT}{k_6 \text{Cis}(t) + k_7 \text{Trans}(t) + k_5 \text{Est}(t) + k_{-5} + k_{-6} + k_{-7}}$$

3.Validation of Reaction Kinetics Model

InitialmolsMLn := 5.25e-6:

InitialmolsEst := 5.25e-2:

EstMW := 148.2:

DensityEst40C := 950.7:

SolventVolume := 0:

InitilaMassEst := *InitialmolsEst*·*EstMW*:

EstVolume := $\frac{\text{InitilaMassEst}}{950.7}$:

ReactionVolume := *EstVolume* + *SolventVolume*;

InitialEstConc := $\frac{\text{InitialmolsEst}}{\text{ReactionVolume}}$;

InitialMLnConc := $\frac{\text{InitialmolsMLn}}{\text{ReactionVolume}}$;

0.008183969708

6.414979756

0.0006414979756

(3.1)

ics := *Est*(0) = *InitialEstConc*, *Cis*(0) = 0, *Trans*(0) = 0:

Parameters := $k_4 = 0.139, k_{-4} = 0, k_5 = 39.87, k_{-5} = 23.01, k_6 = 18.0, k_{-6} = 129.3, k_7 = 1.537, k_{-7} = 231.0$:

Taxa40C := *subs*(*Parameters*, *TaxaApprox*);

$\left\{ \frac{d}{dt} \text{Cis}(t) = \frac{(-4572.180 \text{Cis}(t) + 198.7341 \text{Trans}(t) + 5155.191 \text{Est}(t))XT}{18.0 \text{Cis}(t) + 1.537 \text{Trans}(t) + 39.87 \text{Est}(t) + 383.31}, \frac{d}{dt} \text{Est}(t) = \right.$

$\left. - \frac{(14365.161 \text{Est}(t) - 414.180 \text{Cis}(t) - 35.36637 \text{Trans}(t))XT}{18.0 \text{Cis}(t) + 1.537 \text{Trans}(t) + 39.87 \text{Est}(t) + 383.31}, \frac{d}{dt} \text{Trans}(t) \right.$

$\left. = \frac{(-234.10047 \text{Trans}(t) + 4158.00 \text{Cis}(t) + 9209.970 \text{Est}(t))XT}{18.0 \text{Cis}(t) + 1.537 \text{Trans}(t) + 39.87 \text{Est}(t) + 383.31} \right\}$

(3.2)

TheoreticalConc := *dsolve*(*subs*(*XT* = *InitialMLnConc*, *Taxa40C* **union** {*ics*}), *numeric*, *output* = *procedurelist*, *maxfun* = 8000000);

proc(*x* *rkf45*) ... **end proc**

(3.3)

TheoreticalConcEst := *odeplot*(*TheoreticalConc*, [*t*, *Est*(*t*)], *t* = 0 ..800, *color* = "blue") :

TheoreticalConcCis := *odeplot*(*TheoreticalConc*, [*t*, *Cis*(*t*)], *t* = 0 ..800, *color* = "red") :

TheoreticalConcTrans := *odeplot*(*TheoreticalConc*, [*t*, *Trans*(*t*)], *t* = 0 ..800, *color* = "green") :

Experimental Data

ExcelDirectoryLocation := *cat*(*kernelopts*(*datadir*), "/Excel/") :

ExcelFilePath := *cat*(*ExcelDirectoryLocation*, "ISOMER40C.xlsx") :

ExperimentalData := *Import*(*ExcelFilePath*, "Experimental", "F2:I57") :

Time := *ExperimentalData*(1 ..56, 1) :

ExperimentalConcEst := *plots*[*pointplot*](*Time*, *ExperimentalData*(1 ..56, 2), *color* = "black") :

ExperimentalConcCis := *plots*[*pointplot*](*Time*, *Vector*(*ExperimentalData*(1 ..56, 3)), *color* = "black") :

ExperimentalConcTrans := *plots*[*pointplot*](*Time*, *Vector*(*ExperimentalData*(1 ..56, 4)), *color* = "black") :

display({ *TheoreticalConcEst*, *TheoreticalConcCis*, *TheoreticalConcTrans*, *ExperimentalConcEst*, *ExperimentalConcCis*, *ExperimentalConcTrans* }, *axes* = *boxed*, *view* = [0 ..800, 0 ..6.38], *labels* = ["Time (min)", "Concentration (mol/L)"], *labeldirections* = ["horizontal", "vertical"], *axesfont* = ["Arial", 8]);

5 CONCLUSÕES

Novos sistemas catalíticos para a reação de isomerização do estragol em *trans*-anetol foram desenvolvidos, baseados na utilização de complexos de metais de transição sob condições homogêneas, bifásicas em líquidos iônicos e sem solvente.

Os precursores empregados mostraram-se eficientes para promover a reação de isomerização seletiva do estragol. Particularmente, o precursor $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ apresentou altas seletividade e atividade catalíticas alcançando TON de 25000 e TOF de até 500 min^{-1} com conversões de 100% e seletividades em *trans*-anetol atingindo 97%.

Este precursor de rutênio (II) também promove a reação de isomerização do estragol em sistemas bifásicos contendo líquidos iônicos com as mesmas conversões e seletividades obtidas para os sistemas homogêneos monofásicos. A redução do teor de rutênio presente na fase dos produtos pôde ser reduzida significativamente através da utilização de fosfinas ionofílicas.

Os resultados experimentais de ESI-MS comprovam que ocorre a coordenação *in situ* destes ligantes ionofílicos ao precursor de rutênio, podendo ser observada a troca de até dois ligantes fosfino pelos ligantes marcados ionicamente.

Dentre os precursores estudados, o precursor de rutênio (IV) $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$ foi o mais seletivo para a isomerização do estragol, atingindo seletividades de até 100% no produto *trans*-anetol. TON de 9800 e TOF de até 125 min^{-1} foram atingidos utilizando apenas 100 ppm de precursor catalítico. Este precursor também se mostrou bastante eficiente e seletivo em sistemas bifásicos contendo líquidos iônicos funcionalizados na cadeia lateral com o grupamento OH. Até cinco recargas puderam ser realizadas sem perda significativa na atividade e seletividade do sistema.

A remoção de peróxidos presentes no substrato é essencial para evitar a desativação das espécies cataliticamente ativas, principalmente quando concentrações de catalisador inferiores a 1000 ppm são utilizadas.

A investigação cinética da reação catalisada por $[\text{RuHClCO}(\text{PPh}_3)_3]$ indicou que um modelo cinético simplificado (composto de reações monomoleculares reversíveis de primeira ordem) é suficiente para descrever a reação a $80 \text{ }^\circ\text{C}$ inclusive sob condições bifásicas. Por outro lado, maior exatidão foi obtida pela utilização de um modelo mecanístico que considera a etapa de formação da espécie cataliticamente ativa principalmente quando a reação é realizada a temperaturas de $40 \text{ }^\circ\text{C}$ e de $60 \text{ }^\circ\text{C}$, sugerindo que em temperaturas mais baixas esta etapa é lenta quando comparada com as etapas subsequentes. Adicionalmente, a lei de velocidade para a isomerização pôde ser determinada.

A energia de ativação para a reação de isomerização do estragol considerando o modelo monomolecular foi determinada, com base na equação de Arrhenius, como sendo igual a $81,9 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Este valor coincidiu (diferença de apenas 1,8%) com o valor de entalpia de ativação da reação calculado pela equação de Eyring considerando o modelo mecanístico simplificado. O estudo do modelo mecanístico face à teoria do complexo ativado mostrou que, uma vez que a espécie ativa é formada, a reação de isomerização depende exclusivamente da transposição da barreira energética relacionada à etapa de coordenação/inserção do substrato ao centro metálico.

6 REFERÊNCIAS

- (1) Brown, K. N.; Field, L. D.; Lay, P. A.; Lindall, C. M.; Masters, A. F. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1990**, 408.
- (2) Field, L.; Hambley, T.; Humphrey, P.; Lindall, C.; Gainsford, G.; Masters, A.; Stpierre, T.; Webb, J. *Australian Journal of Chemistry* **1995**, *48*, 851.
- (3) Bernard, E.; Britz-McKibbin, P.; Gernigon, N. *Journal of Chemical Education* **2007**, *84*, 1159.
- (4) Fahlbusch, K.-G.; Hammerschmidt, F.-J.; Panten, J.; Pickenhagen, W.; Schatkowski, D. *Flavors and Fragrances. In Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim: Germany, 2012.
- (5) Ashurst, P. R. *Food Flavorings*; Aspen Publishers: Maryland, 1999.
- (6) Chalk, A. J. *Flavors and Fragrances: A World Perspective*; Elsevier Science Publishers: Amsterdam, 1988.
- (7) Bauer, K.; Garbe, D.; Surburg, H. *Common Fragrance and Flavour Materials*; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.
- (8) Reineccius, G. *Flavor Chemistry and Technology*; CRC Press: Boca Raton, 2006.
- (9) Leung, A. Y.; John Wiley & Sons, N. Y., Ed. 1980.
- (10) Eirew, G. H. In *U. S. Pat. Appl.*, US 2009035229 2009.
- (11) Enan, E. In *PCT Int. Appl.*, 2008003007 2008.
- (12) Fujita, K.-I.; Fujita, T.; Kubo, I. *Phytotherapy Research* **2007**, *21*, 47.
- (13) Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D. R. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 1546.
- (14) Cabiddu, S.; Maccioni, A.; Secci, M. *Annali di Chimica* **1962**, *52*, 1261.
- (15) Buss, A. D.; Mason, R.; Warren, S. *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 5293.
- (16) Pines, H.; Stalick, W. M. *Base-Catalyzed Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds*; Academic Press Inc.: New York, 1977.
- (17) Wagner, A. P. *Manufacturing Chemist* **1952**, *23*, 56.
- (18) Boissier, J. R.; Simon, P.; Bourhis, B. L. *Therapie* **1967**, *22*, 309.
- (19) Taylor, J. M.; Jenner, P. M.; Jones, W. I. *Toxicology and Applied Pharmacology* **1964**, *6*, 378.
- (20) Caujolle, F.; Meynier, D. *Academy of Sciences* **1958**, *246*, 1465.
- (21) *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-flav>.
- (22) Erdogan, G. I.; Grotjahn, D. B. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 10354.

- (23) Scarso, A.; Colladon, M.; Sgarbossa, P.; Santo, C.; Michelin, R. A.; Strukul, G. *Organometallics* **2010**, *29*, 1487.
- (24) Lastra-Barreira, B.; Crochet, P. *Green Chemistry* **2010**, *12*, 1311.
- (25) Lastra-Barreira, B.; Francos, J.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 307.
- (26) Jinesh, C. M.; Antonyraj, C. A.; Kannan, S. *Catalysis Today* **2009**, *141*, 176.
- (27) Sharma, S. K.; Parikh, P. A.; Jasra, R. V. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2010**, *317*, 27.
- (28) Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T. *Science* **2002**, *297*, 807.
- (29) Lancaster, M. *Green Chemistry: An Introductory Text*; RSC Editions, Cambridge, 2002.
- (30) *Handbook of Green Chemistry* John Wiley and Sons.
- (31) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chemical Reviews* **2002**, *102*, 3667.
- (32) Sheldon, R. *Chemical Communications* **2001**, 2399.
- (33) Scholten, J. D.; Neto, B. A. D.; Suarez, P. A. Z.; Dupont, J. In *Environmentally Friendly Syntheses Using Ionic Liquids*; 1st ed.; Boca Raton: CRC Press, Taylor and Francis Group: 2015, p 109.
- (34) Dupont, J. In *Green Separation Processes. Fundamentals and Applications*; 1st ed.; Weinheim: Wiley-VCH: 2005, p 229.
- (35) Limberger, J.; Leal, B. C.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Chemical Science* **2015**, *6*, 77.
- (36) Oliveira, F. F. D.; dos Santos, M. R.; Lalli, P. M.; Schmidt, E. M.; Bakuzis, P.; Lapis, A. A. M.; Monteiro, A. L.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *The Journal of Organic Chemistry*, *76*, 10140.
- (37) Consorti, C. S.; Aydos, G. L. P.; Dupont, J. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 9058.
- (38) Petersen, M.; Hans, J.; Matern, U. In *Annual Plant Reviews*; Wiley-Blackwell: Oxford: 2010; Vol. 40, p 182.
- (39) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products-A Biosynthetic Approach*, 2009.
- (40) Chapuis, C.; Jacoby, D. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *221*, 93.
- (41) Adorjan, B.; Buchbauer, G. In *Flavour Fragrance J.* 2010; Vol. 25, p 407.
- (42) Passreiter, C. M.; Wilson, J.; Andersen, R.; Isman, M. B. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2004**, *52*, 2549.

- (43) Domiciano, T. P.; de Oliveira Dalalio, M. M.; Silva, E. L.; Ritter, A. M. V.; Estevão-Silva, C. F.; Ramos, F. S.; Caparroz-Assef, S. M.; Cuman, R. K. N.; Bersani-Amado, C. A. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **2013**, *386*, 331.
- (44) Freire, R. S.; Morais, S. M.; Catunda-Junior, F. E. A.; Pinheiro, D. C. S. N. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 4353.
- (45) Yutani, M.; Hashimoto, Y.; Ogita, A.; Kubo, I.; Tanaka, T.; Fujita, K.-i. *Phytotherapy Research* **2011**, *25*, 1707.
- (46) Hassam, M.; Taher, A.; Arnott, G. E.; Green, I. R.; van Otterlo, W. A. L. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 5462.
- (47) Malhotra, S. K. In *Handbook of Herbs and Spices*; Woodhead Publishing Ltd.: Cambridge: 2012; Vol. 2, p 275.
- (48) *EFSA J.* **2011**, *9*, 2440.
- (49) Marshall, A.-L.; Alaimo, P. J. *Chemistry – A European Journal*, *16*, 4970.
- (50) Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 2411.
- (51) Xu, P.; Hua, D.; Ma, C. *Trends in Biotechnology* **2007**, *25*, 571.
- (52) Alvarez, H. M.; Barbosa, D. P.; Fricks, A. T.; Aranda, D. A. G.; Valdés, R. H.; Antunes, O. A. C. *Organic Process Research & Development* **2006**, *10*, 941.
- (53) Dinh, N. H.; Trung, N. Q.; Dat, N. D.; Hien, N. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2012**, *49*, 1077.
- (54) Zhou, G.; Wong, W.-Y.; Yang, X. *Chemistry – An Asian Journal*, *6*, 1706.
- (55) Enriquez, R. G.; Chavez, M. A.; Reynolds, W. F. *Journal of Natural Products* **1984**, *47*, 896.
- (56) Zhang, H.-J.; Tamez, P. A.; Hoang, V. D.; Tan, G. T.; Hung, N. V.; Xuan, L. T.; Huong, L. M.; Cuong, N. M.; Thao, D. T.; Soejarto, D. D.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M. *Journal of Natural Products* **2001**, *64*, 772.
- (57) Kwon, Y.-J.; Sohn, M.-J.; Zheng, C.-J.; Kim, W.-G. *Organic Letters* **2007**, *9*, 2449.
- (58) Rao, K. C. S.; Divakar, S.; Babu, K. N.; Rao, A. G. A.; Karanth, N. G.; Sattur, A. P. *The Journal of Antibiotics* **2002**, *55*, 789–793.
- (59) Cram, D. J.; Uyeda, R. T. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, *86*, 5466.
- (60) Ela, S. W.; Cram, D. J. *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88*, 5791.
- (61) Hunter, D. H.; Cram, D. J. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, *86*, 5478.
- (62) Ela, S. W.; Cram, D. J. *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88*, 5777.

- (63) Steinborn, D.; Harmsen, A. *Fundamentals of Organometallic Catalysis*; Wiley-VCH, 2011.
- (64) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; 3rd ed.; Wiley: New York, 2000.
- (65) Parshall, G. W.; Ittel, S. D. *Homogeneous Catalysis*; Wiley: New York, 2004.
- (66) Turner, M.; Jouanne, J. V.; Brauer, H.-D.; Kelm, H. *Journal of Molecular Catalysis* **1979**, *5*, 433.
- (67) Blum, J.; Pickholtz, Y. *Israel Journal of Chemistry* **1969**, *7*, 723.
- (68) Ashmore, P. G.; Smith, E. B.; Bond, G. C.; Walsh, A. D.; Atherton, N. M.; Parker, A. J.; Steiner, H.; Mingins, J.; Standish, M.; Powell, D. B. *Annual Reports on the Progress of Chemistry* **1966**, *63*, 11.
- (69) Davies, N. R. *Reviews of pure and applied chemistry*. **1967**, *17*, 83.
- (70) Albeniz, A. C. E., P.; López-Fernández, R.; Sen, A. **2002**, *124*, 11278.
- (71) Torrente-Murciano, L.; Lapkin, A. A.; Bavykin, D. V.; Walsh, F. C.; Wilson, K. *Journal of Catalysis* **2007**, *245*, 272.
- (72) Danishefsky, S. O. N., B. T.; Taniyama, E.; Vaughan, K. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 4199.
- (73) de Koning, C. B.; Giles, R. G. F.; Green, I. R.; Jahed, N. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2629.
- (74) de Koning, C. B.; Giles, R. G. F.; Green, I. R.; Jahed, N. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3175.
- (75) Silveira, C. C. L., E. L.; Mendes, S. R.; Bracca, A. B. J.; Rinaldi, F.; Kaufman, T. *S. European Journal of Organic Chemistry* **2009**, 4637.
- (76) Nishiwaki, N. K., R.; Shono, K.; Kawakami, T.; Nakayama, K.; Nishino, K.; Nakayama, T.; Takahashi, K.; Nakamura, A.; Hosokawa, T. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 3590.
- (77) Gauthier, D. L., A. T.; Olsen, E. P. K.; Overgaard, J.; Skrydstrup, T. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 7998.
- (78) Du, W. G., Q.; Li, Z.; Yang, D. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 1130.
- (79) Jennerjahn, R. J., R.; Piras, I.; Franke, R.; Jiao, H.; Bauer, M.; Beller, M. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 734.
- (80) Mayer, M. W., A.; Jacobi von Wangelin, A. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1567.
- (81) Gulak, S. J. v. W., A. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 1357.

- (82) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 6217.
- (83) Pasquale, R. J. D. *Synthetic Communications* **1980**, *10*, 225.
- (84) Gieshoff, T. N.; Villa, M.; Welther, A.; Plois, M.; Chakraborty, U.; Wolf, R. *Green Chemistry* **2015**, *17*, 1408.
- (85) Chen, C.; Dugan, T. R.; Brennessel, W. W.; Weix, D. J.; Holland, P. L. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 945.
- (86) Onishi, M.; Hiraki, K.; Matsuda, M.; Fukunaga, T. *Chemistry Letters* **1983**, 261.
- (87) McCormack, W. E.; Orchin, M. *Journal of Organometallic Chemistry* **1977**, *129*, 127.
- (88) Schmidt, A.; Nodling, A. R.; Hilt, G. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 801.
- (89) Kuntz, E. G.; Godard, G.; Basset, J. M.; Vittori, O. M. *Oil & Gas Science and Technology* **2007**, *62*, 781.
- (90) Bricout, H.; Mortreux, A.; Monflier, E. *Journal of Organometallic Chemistry* **1998**, *553*, 469.
- (91) Lee, W.-C.; Wang, C.-H.; Lin, Y.-H.; Shih, W.-C.; Ong, T.-G. *Organic Letters* **2013**, *15*, 5358.
- (92) Gøgsig, T. M.; Kleimark, J.; Nilsson Lill, S. O.; Korsager, S.; Lindhardt, A. T.; Norrby, P.-O.; Skrydstrup, T. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 443.
- (93) Vasil'kov, A. Y. N., S. A.; Smirnov, V. V.; Naumkin, A. V.; Volkov, I. O.; Podshibikhin, V. L. *Mendeleev Communications* **2007**, *17*, 268.
- (94) Smirnov, V. V. L., S. N.; Vasil'kov, A. Y.; Nikolaev, S. A.; Murav'eva, G. P.; Tyurina, L. A.; Vlasenko, E. V. *Russian Chemical Bulletin* **2005**, *54*, 2286.
- (95) Tkachenko, O. P. K., L. M.; Nikolaev, S. A.; Smirnov, V. V.; Klementiev, K. V.; Naumkin, A. V.; Volkov, I. O.; Vasil'kov, A. Y.; Murzin, D. Y. *Topics in Catalysis* **2009**, *52*, 344.
- (96) Vasil'kov, A. Y.; Naumkin, A. V.; Nikolaev, S. A. *Nanotechnologies in Russia* **2007**, *2*, 58.
- (97) Leeuwen, P. W. M. N. *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*; Kluwer: Dordrecht, 2004.
- (98) Herrmann, W. A.; Prinz, M. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; Wiley-VCH: Darmstadt, 2002; Vol. 3.
- (99) Otsuke, S.; Tani, K. *Isomerization of Olefin and the Related Reactions. In Transition Metals for Organic Synthesis*; 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vol. 1.

- (100) Davies, S. G. *Organotransition Metal Chemistry - Applications to Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1982.
- (101) Hilt, G. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2484.
- (102) Cruikshank, B.; Davies, N. R. *Australian Journal of Chemistry* **1966**, *19*, 815.
- (103) Cruikshank, B.; Davies, N. R. *Australian Journal of Chemistry* **1972**, *25*, 919.
- (104) Cruikshank, B.; Davies, N. R. *Australian Journal of Chemistry* **1973**, *26*, 2635.
- (105) Cruikshank, B.; Davies, N. R. *Australian Journal of Chemistry* **1973**, *26*, 1935.
- (106) Akutagawa, S. *Isomerization of Carbon-Carbon Double Bonds. In Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer-Verlag: Berlin, 1999.
- (107) Negishi, E.-I. *Palladium-Catalyzed Isomerization of Alkenes, Alkynes and Related Compounds without Skeletal Rearrangements. In Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 2002; Vol. 2.
- (108) Guibé, F. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2967.
- (109) de Koning, C. B. G., I. R.; Michael, J. P.; Oliveira, J. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9623.
- (110) Bercich, M. D. C., R. C.; Rutledge, P. S. *Australian Journal of Chemistry* **1999**, *52*, 241.
- (111) Danishefsky, S. J.; Harrison, P. J.; W, R. R., II; O'Neill, B. T. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 1421.
- (112) Danishefsky, S. J.; Uang, B. J.; Quallich, G. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106*, 2453.
- (113) Golborn, P.; Scheinmann, F. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1973**, 2870.
- (114) Ford, R. E.; Knowles, P.; Lunt, E.; Marshall, S. M.; Penrose, A. J.; Ramsden, C. A.; Summers, A. J. H.; Walker, J. L.; Wright, D. E. *Journal of Medicinal Chemistry* **1986**, *29*, 538.
- (115) Rohwer, M. B. v. H., P. S.; Brandt, E. V.; Bezuidenhoudt, B. C. B.; Ferreira, D. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1999**, 3367.
- (116) Hori, K.; Kitagawa, H.; Miyoshi, A.; Ohta, T.; Furukawa, I. *Chemical Letters* **1998**, 1083.
- (117) Curti, C.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Sartori, A.; Rassu, G.; Pinna, L.; Casiraghi, G. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 8552.
- (118) Gauthier, D.; Lindhardt, A. T.; Olsen, E. P. K.; Overgaard, J.; Skrydstrup, T. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 7998.

- (119) Mamone, P.; Grunberg, M. F.; Fromm, A.; Khan, B. A.; GooBen, L. J. *Organic Letters* **2012**, *14*, 3716.
- (120) Boddy, I. K.; Cambie, R. C.; Dixon, G.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *Australian Journal of Chemistry* **1983**, *36*, 803.
- (121) Clive, D. L. J.; Sannigrahi, M.; Hisaindee, S. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 954.
- (122) Gross, P. J.; Furche, F.; Nieger, M.; Brase, S. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 9215.
- (123) Bujok, R.; Bieniek, M.; Masnyk, M.; Michrowska, A.; Sarosiek, A.; Stepowska, H.; Arlt, D.; Grela, K. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 6894.
- (124) Gol'dfarb, Y. L.; Klabunovskii, E. I.; Dudinov, A. A.; Sukhobok, L. N.; Pavlov, V. A.; Polkovnikov, B. D. *Russian Chemical Bulletin* **1983**, *32*, 1704.
- (125) Thalji, R. K.; Ahrendt, K. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 9692.
- (126) Thalji, R. K.; Ahrendt, K. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 6775.
- (127) Dovganyuk, V. F.; Lafer, L. I.; Isaeva, V. I.; Dykh, Z. L.; Yakerson, V. I.; Sharf, V. Z. *Russian Chemical Bulletin* **1987**, *36*, 2465.
- (128) Dovganyuk, V. F.; Isaeva, V. I.; Sharf, V. Z. *Russian Chemical Bulletin* **1988**, *37*, 1074.
- (129) Rosenfeld, A. A., D.; Blum, J. *Chemical Communications* **1993**, 583.
- (130) Setty-Fichman, M.; Blum, J.; Sasson, Y.; Eisen, M. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 781.
- (131) Blum, J.; Pri-Bar, I.; Alper, H. *Journal of Molecular Catalysis* **1986**, *37*, 359.
- (132) Meltzer, D.; Avnir, D.; Fanun, M.; Gutkin, V.; Popov, I.; Schomacker, R.; Schwarze, M.; Blum, J. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2011**, *335*, 8.
- (133) Suzuki, H.; Takao, T. *Isomerization of Organic Substrates Catalyzed by Ruthenium Complexes. In Ruthenium in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- (134) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. I. *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 2599.
- (135) Shao, M.-b.; Liu, G.-y.; Zhao, J.-j.; Wang, X.-y.; Wang, J.-h. *Chemical Research in Chinese Universities* **2012**, *28*, 67.
- (136) Zoran, A.; Sasson, Y.; Blum, J. *Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 255.
- (137) Blum, J.; Pickholtz, Y. *Israel Journal of Chemistry* **1969**, *7*, 723.

- (138) Sertchook, H.; Avnir, D.; Blum, J.; Joó, F.; Kathó, A.; Schumann, H.; Weimann, R.; Wernik, S. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1996**, *108*, 153.
- (139) Joó, F.; Papp, É.; Kathó, Á. *Topics in Catalysis* **1998**, *5*, 113.
- (140) Sharma, S. K.; Srivastava, V. K.; Pandya, P. H.; Jasra, R. V. *Catalysis Communications* **2005**, *6*, 205.
- (141) Sharma, S. K.; Srivastava, V. K.; Jasra, R. V. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, *245*, 200.
- (142) Menéndez-Rodríguez, L.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Current Green Chemistry* **2014**, *1*, 128.
- (143) Welton, T. *Green Chemistry* **2008**, *10*, 483.
- (144) Abraham, M. H.; Grellier, P. L.; Abboud, J.-L. M.; Doherty, R. M.; Taft, R. W. *Canadian Journal of Chemistry* **1988**, *66*, 2673.
- (145) Tzschucke, C. C.; Markert, C.; Bannwarth, W.; Roller, S.; Hebel, A.; Haag, R. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 3964.
- (146) Sebesta, R.; Kmentova, I.; Toma, S. *Green Chemistry* **2008**, *10*, 484.
- (147) Consorti, C. S.; Aydos, G. L. P.; Ebeling, G.; Dupont, J. *Organic Letters* **2008**, *10*, 237.
- (148) Clavier, H.; Audic, N.; Mauduit, M.; Guillemin, J.-C. *Chemical Communications* **2004**, 2282.
- (149) Audic, N.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Guillemin, J.-C. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 9248.
- (150) Thurier, C.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Olivier-Bourbigou, H.; Dixneuf, P. H. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, *268*, 127.
- (151) Lombardo, M.; Trombini, C. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 135.
- (152) Chisholm, D. M.; Scott McIndoe, J. *Dalton Transactions* **2008**, 3933.
- (153) Sledz, P.; Mauduit, M.; Grela, K. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 2433.
- (154) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Accounts of Chemical Research* **2002**, *35*, 686.
- (155) Umpierre, A. P.; Machado, G.; Fecher, G. H.; Morais, J.; Dupont, J. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, *347*, 1404.
- (156) da Costa, R. C.; Gladysz, J. A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349*, 243.
- (157) Chern, F.; Chen, T.-S.; Chern, J.-M. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2014**, *53*, 12983.
- (158) Chaudhari, R. V.; Seayad, A.; Jayasree, S. *Catalysis Today* **2001**, *66*, 371.

- (159) Lewis, E. S. *Investigations of Rate and Mechanisms of Reactions*; 3rd ed.; John Wiley & Sons, Inc.
- (160) Fogler, H. S. *Elementos de Engenharia das Reações Químicas*; 4 ed.
- (161) Kline, W. E.; Fogler, H. S. *Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals* **1981**, *20*, 155.
- (162) Geoffroy, G. L.; Bradley, M. G. *Inorganic Chemistry* **1977**, *16*, 744.
- (163) Sharma, S. K.; Srivastava, V. K.; Pandya, P. H.; Jasra, R. V. *Catalysis Communications* **2005**, *6*, 205.
- (164) Kwini, M. N.; Botha, J. M. *Applied Catalysis A: General* **2005**, *280*, 199.
- (165) *Prudent Practices in the Laboratory: Handling and Disposal of Chemicals*; National Academy Press: Washington, D. C., 1995.
- (166) Nickel, A.; Ung, T.; Mkrtumyan, G.; Uy, J.; Lee, C.; Stoianova, D.; Papazian, J.; Wei, W.-H.; Mallari, A.; Schrodi, Y.; Pederson, R. *Topics in Catalysis* **2012**, *55*, 518.
- (167) Permin, A. B.; Petrosyan, V. S. *Russian Chemical Bulletin* **1997**, *46*, 1104.
- (168) Masters, C. *Homogeneous Transition-Metal Catalysis*; Springer Netherlands, 1981.
- (169) Cadierno, V.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J.; Varela-Álvarez, A.; Sordo, J. A. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 1360.
- (170) Lastra-Barreira, B.; Diez, J.; Crochet, P. *Green Chemistry* **2009**, *11*, 1681.
- (171) Ford-Moore, A. H.; Perry, B. J. *Organic Syntheses* **1951**, *31*, 111.
- (172) Lara, N.; Barron, A. R. *P-31 NMR Spectroscopy*, 2013.
- (173) Westheimer, F. H.; Huang, S.; Covitz, F. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 181.
- (174) Kühn, O. *Phosphorous-31 NMR Spectroscopy: A Concise Introduction for the Synthetic Organic and Organometallic Chemist*, 2008.
- (175) Lucas, H. J.; Mitchell, F. W.; Scully, C. N. *Journal of the American Chemical Society* **1950**, *72*, 5491.
- (176) Armstrong, J. P.; Hurst, C.; Jones, R. G.; Licence, P.; Lovelock, K. R. J.; Satterley, C. J.; Villar-Garcia, I. J. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2007**, *9*, 982.
- (177) Seber, G. A. F.; Wild, C. J. *Nonlinear Regression*; Wiley: New York, 1989.
- (178) Hindmarsh, A. C. *ODEPACK: A Systematized Collection of ODE Solvers*; in *Scientific Computing* Noeth Holland, Amsterdam, 1983.
- (179) Ewing, D. F.; Hudson, B.; Webster, D. E.; Wells, P. B. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1972**, 1287.

- (180) Cervený, L.; Krejčíková, A.; Marhoul, A.; Ruzicka, V. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* **1987**, *33*, 471.
- (181) Wassercheid, P. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2007**, *13*, 325.
- (182) Rollie, M. E.; Patonay, G.; Warner, I. M. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1987**, *26*, 1.
- (183) Ahmad, N.; Levison, J. J.; Robinson, S. D.; Uttlky, M. F.; Wonchoba, E. R.; Parshall, G. W. *Inorganic Synthesis* **1974**, *15*, 45.
- (184) Soleimannejad, J.; White, C. *Organometallics* **2005**, *24*, 2538.
- (185) Porri, L.; Gallazzi, M. C.; Colombo, A.; Allegra, G. *Tetrahedron Letters* **1965**, *6*, 4187.
- (186) Arnáiz, F. J.; Pedrosa, M. R.; Aguado, R.; McPherson, L. D.; Béreau, V. M.; Abu-Omar, M. M.; Salzer, A.; Bauer, A.; Geysler, S.; Podewils, F.; Walker, G. W.; Nocera, D. G.; Flamini, A.; Annibale, G.; Pitteri, B.; Kukushkin, V. Y.; Izotova, Y. A.; Tudela, D.; Mendía, A.; Cerrada, E.; Laguna, M.; Reger, D. L.; Collins, J. E.; Wilkerson, M. P.; Burns, C. J.; Paine, R. T. In *Inorganic Syntheses*; John Wiley & Sons, Inc.: 2004, p 49.
- (187) Leal, B. C.; Consorti, C. S.; Machado, G.; Dupont, J. *Catalysis Science & Technology* **2015**, *5*, 903.
- (188) Cassol, C. C.; Ebeling, G.; Ferrera, B.; Dupont, J. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 243.