

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

**HIDROGENAÇÃO DE ALILAMINAS E ALILÁLCOOIS
NA SÍNTESE DE FÁRMACOS**

THIAGO DE SOUZA CLAUDINO

Tese de Doutorado

Porto Alegre, janeiro de 2018.

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

THIAGO DE SOUZA CLAUDINO

**HIDROGENAÇÃO DE ALILAMINAS E ALILÁLCOOIS
NA SÍNTESE DE FÁRMACOS**

Tese de Doutorado apresentada como requisito parcial
para a obtenção do grau de Doutor em Química

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro
Orientador

Prof. Dr. Jackson Damiani Scholten
Co-orientador

Porto Alegre, janeiro de 2018.

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2013 e dezembro de 2017, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Adriano Lisboa Monteiro e Co-orientação do Professor Doutor Jackson Damiano Scholten. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Marcus Seferin – PUCRS

Profª. Dra. Sabrina Madruga Nobre – FURG

Profª. Dra. Angélica Venturini Moro – PPGQ/UFRGS

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider – PPGQ/UFRGS

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro

Orientador

Prof. Dr. Jackson Damiani Scholten

Co-Orientador

Thiago de Souza Claudino

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro, pela orientação, pelos ensinamentos e pelas ideias ao longo deste trabalho, sempre estimulando para que eu explorasse a fundo o mundo da Catálise.

Ao Prof. Dr. Jackson Damiani Scholten, pela co-orientação, pelos ensinamentos e por despertar em mim o interesse pela Nanocatálise.

Aos professores Marcus Seferein, Sabrina Madruga Nobre, Angélica Venturini Moro e Paulo Henrique Schneider, pelas contribuições para este trabalho durante a defesa da tese.

Aos colegas, ex-colegas e amigos do LAMOCA 104: André, Leonardo, Louise, Flávia, Henrique, Cristiane, Raoni, Mateus, Gabriela, Pedro, Iago, Guilherme, Vitória e Nathália, pelo coleguismo, troca de experiências e de conhecimentos e por tornarem o laboratório um lugar prazeroso.

À Prof. Dra. Liane Marcia Rossi, do Laboratório de Nanomateriais e Catálise do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pela realização das análises por ICP-MS.

À minha família, por sempre acreditar no meu esforço e torcer pelas minhas conquistas. Aos meus amigos por sempre estarem do meu lado em diferentes etapas da minha vida.

LISTA DE TRABALHOS GERADOS DURANTE O DOUTORADO

Artigos completos publicados em periódicos

Claudino, T. S.; Scholten, J. D.; Monteiro, A. L. Selective Pd-catalyzed hydrogenation of 3,3-diphenylallyl alcohol: Efficient synthesis of 3,3-diarylpropylamine drugs diisopromine and feniprane. *Catal. Commun.*, **2017**, *102*, 53.

Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S. ; Monteiro, A. L. Recent progress in the use of Pd-catalyzed C-C cross-coupling reactions in the synthesis of pharmaceutical compounds. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2014**, *25*, 2186.

Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. Stereoselective synthesis of (*E*)-3,3-diaryl and (*E*)-3-aryl-3-aryloxy allylamines and allyl alcohols from trans-cinnamyl chloride and alcohol. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 45558.

Resumos publicados em anais de congressos

Claudino, T. S.; Limberger, J.; Scholten, J. D.; Monteiro, A. L. Synthesis of 3,3-diphenylcinnamyl alcohol, a versatile scaffold for the synthesis of bioactive compounds. *8th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry*, **2016**, Búzios – RJ.

Claudino, T. S.; Limberger, J.; Scholten, J. D.; Monteiro, A. L. Hydrogenation of trisubstituted allylic alcohol. *16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, **2015**, Búzios – RJ.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS..... | 1 |
| 1.1 INTRODUÇÃO | 2 |
| 1.2 OBJETIVOS | 5 |
| 1.2.1 Objetivo Geral..... | 5 |
| 1.2.2 Objetivos Específicos..... | 5 |
| 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 6 |
| 2.1 HIDROGENAÇÃO DE ALCENOS | 7 |
| 2.2 NANOCATÁLISE EM LÍQUIDO IÔNICO..... | 22 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 30 |
| 3.1 SÍNTESE DE 3,3-DIARILPROPILAMINAS | 31 |
| 3.1.1 Síntese de 3,3-diarilpropilaminas a partir da hidrogenação de alilaminas..... | 31 |
| 3.1.2 Síntese de 3,3-diarilpropilaminas a partir da hidrogenação de alilálcoois..... | 43 |
| 3.1.3 Síntese da diispromina por aminação redutiva | 52 |
| 4. CONCLUSÕES | 58 |
| 5. PARTE EXPERIMENTAL..... | 60 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 69 |
| ANEXOS..... | 74 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina. | 2 |
| Figura 2: Complexos de rutênio 24a-i empregados na hidrogenação de alcenos e alcinos. | 18 |
| Figura 3: Cátions mais empregados na síntese de líquidos iônicos. | 24 |
| Figura 4: Cromatograma (CG) obtidos na hidrogenação de 26 | 37 |
| Figura 5: Estrutura do líquido iônico [(BCN)MI][NTf ₂]. | 40 |
| Figura 6: Análise por TEM e histograma de distribuição de tamanho para Pd NP. | 41 |
| Figura 7: Cromatograma (CG) obtidos na hidrogenação de 34 | 45 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|--|----|
| Esquema 1: Exemplos de reações de acoplamento catalisadas por paládio. | 3 |
| Esquema 2: Síntese de alilálcoois e alilaminas pelo grupo de pesquisa. | 4 |
| Esquema 3: Mecanismo da hidrogenação heterogênea de alcenos através da interação covalente carbono-metal. | 8 |
| Esquema 4: Mecanismo da hidrogenação heterogênea de alcenos através da interação π carbono-metal. | 8 |
| Esquema 5: Reações de hidrogenação e hidrogenólise do guaiacol catalisadas por paládio. | 9 |
| Esquema 6: Mecanismo da hidrogenação homogênea de alcenos empregando o catalisador de Wilkinson. | 14 |
| Esquema 7: Síntese da levodopa 21 via hidrogenação catalítica. | 16 |
| Esquema 8: Reações possíveis para álcoois alílicos, na presença de hidrogênio e catalisadores metálicos. ^{34,45} | 21 |
| Esquema 9: Hidrogenação da alilamina com HS- β -CD Pd ou Pt NP. | 25 |
| Esquema 10: Reagentes de partida da síntese de 3,3-diarilpropilaminas. | 31 |
| Esquema 11: Síntese da diisopromina 27 , a partir do cloreto de cinamila. | 32 |
| Esquema 12: Formação de 3a a partir do cloreto de cinamila. | 32 |
| Esquema 13: Formação do produto dibromado anti 4a | 33 |
| Esquema 14: Formação da olefina 5a e seu regioisômero. | 34 |
| Esquema 15: Ciclo catalítico para o acoplamento de Suzuki. | 35 |
| Esquema 16: Hidrogenação de 26 , empregando complexos de metais de transição. | 36 |
| Esquema 17: Hidrogenação de 26 , empregando Pd/C e metanol. | 36 |
| Esquema 18: Hidrogenação de 31 , na síntese de agonistas/antagonistas de canais de cálcio. | 38 |
| Esquema 19: Hidrogenação de 32 , na síntese do antagonistas de receptores NMDA. | 39 |
| Esquema 20: Mecanismo sugerido para hidrogenólise de 26 | 39 |
| Esquema 21: Hidrogenação de 26 , empregando Pd NP isoladas. | 42 |
| Esquema 22: Síntese, alternativamente proposta, para a diisopromina 27 | 43 |
| Esquema 23: Hidrogenação de 34 , empregando Pd/C e metanol. | 45 |
| Esquema 24: Hidrogenação de 36 na síntese de difenilcumarinas. | 46 |
| Esquema 25: Formação da diisopromina 27 e do fenpiprano 38 a partir de 35 | 49 |
| Esquema 26: Mecanismo das etapas de mesilação e substituição. | 50 |
| Esquema 27: Hidroaminometilação na síntese de 3,3-diarilpropilaminas. | 51 |

| | |
|---|----|
| Esquema 28: Mecanismo para aminação redutiva de álcoois cinâmicos. | 54 |
| Esquema 29: Síntese da diisopromina 27 a partir da aminação redutiva de 34 | 55 |

LISTA DE TABELAS

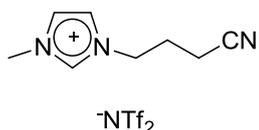
| | |
|---|----|
| Tabela I. Hidrogenação do 5-hidroximetilfurfural com CO ₂ -água supercrítico. | 10 |
| Tabela II. Hidrogenação do cinamaldeído com diferentes catalisadores metálicos. | 12 |
| Tabela III. Hidrogenação do cinamaldeído com diferentes catalisadores de Pd. | 13 |
| Tabela IV. Hidrogenação de alcenos com RhCl(PPh ₃) ₃ e 1,1,3,3-tetrametilguanidina. | 15 |
| Tabela V. Hidrogenação de alilaminas empregando o catalisador 22 | 17 |
| Tabela VI. Hidrogenação empregando o catalisador Rh ₄ (O ₂ CPr ⁿ) ₄ Cl ₄ (CH ₃ CN) ₄ | 17 |
| Tabela VII. Hidrogenação de alcenos com complexos 23a-d | 18 |
| Tabela VIII. Hidrogenação de alcenos com complexos de rutênio 24a-i | 19 |
| Tabela IX. Hidrogenação de álcoois alílicos com complexo 25 | 20 |
| Tabela X. Obtenção de álcoois saturados por isomerização e transferência de hidrogênio. | 22 |
| Tabela XI. Hidrogenação de álcoois alílicos com NPs estabilizadas por lignina. | 26 |
| Tabela XII. Efeito da atmosfera gasosa na hidrogenação do álcool alílico com Pd NP preparadas em S-dodeciltiosulfato. | 27 |
| Tabela XIII. Efeito do solvente na hidrogenação do álcool alílico com Pd NP preparadas em S-dodeciltiosulfato. | 27 |
| Tabela XIV. Hidrogenação do álcool alílico com NPs estabilizadas por líquidos iônicos. | 28 |
| Tabela XV. Hidrogenação de álcoois alílicos com NPs imobilizadas em boemita. | 28 |
| Tabela XVI. Hidrogenação de 26 , empregando Pd/C. | 38 |
| Tabela XVII. Hidrogenação de 26 , empregando Pd NP obtidas <i>in situ</i> com Pd(OAc) ₂ em [(BCN)MI][NTf ₂]. | 42 |
| Tabela XVIII. Hidrogenação de 34 , empregando Pd/C. | 46 |
| Tabela XIX. Hidrogenação de 34 , empregando Pd NP obtidas <i>in situ</i> com Pd(OAc) ₂ em [(BCN)MI][NTf ₂]. | 47 |
| Tabela XX. Hidrogenação de 34 , empregando Pd NP isoladas. | 48 |
| Tabela XXI. Limites para metais em fármacos. | 51 |
| Tabela XXII. Aminoação redutiva de álcoois alílicos catalisada por rutênio. | 53 |
| Tabela XXIII. Efeito da temperatura na aminoação redutiva de 34 | 55 |
| Tabela XXIV. Efeito do tempo na aminoação redutiva de 34 | 56 |
| Tabela XXV. Efeito da quantidade relativa entre reagentes na aminoação redutiva de 34 | 56 |
| Tabela XXVI. Efeito do ligante na aminoação redutiva de 34 | 57 |

LISTA DE ABREVIATURAS

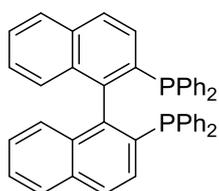
Ac: acetila.

Ar: arila.

[(BCN)MI][NTf₂]: 1-butironitrila-3-metilimidazólio-*N*-bis(trifluorometanosulfonil)imida.

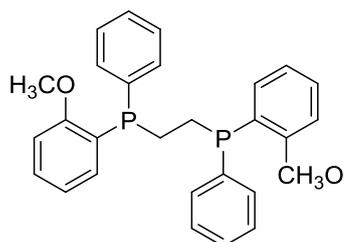


BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila.



cod: 1,5-ciclo-octadieno.

DIPAMP: 1,2-Bis[(2-metoxifenil)(fenilfosfino)]etano.



HS-β-CD: *per*-6-tio-β-ciclodextrina.

ICP-MS: espectrometria de massa por plasma acoplado indutivamente (*inductively coupled plasma mass spectrometry*).

*i*Pr: isopropila.

M: metal.

MCM: sílica mesoporosa.

Me: metila.

MePh: tolueno.

MsCl: cloreto de mesila.

NMeBn: *N*-metilbenzilamina.

Pd NP: nanopartícula de paládio.

Ph: fenila.

RMN: Ressonância Magnética Nuclear.

S: solvente.

*t*BuOH: *terc*-butanol.

RESUMO

Diversos métodos de síntese empregando reações catalisadas por metais vêm sendo desenvolvidos para a síntese de fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina. Reações de acoplamento catalisadas caracterizam-se como um importante método para formação regio- e estereosseletiva de ligações carbono-carbono. Outra importante reação catalítica, com aplicações acadêmicas e industriais, é a hidrogenação de alcenos catalisada por metais de transição. Reações de acoplamento cruzado visando à obtenção de precursores insaturados para 3,3-diarilpropilaminas já foram realizadas com sucesso por nosso grupo de pesquisa, porém a hidrogenação das olefinas substituídas caracteriza-se como um desafio, devido à dificuldade para realiza-la quando estes grupos são muito substituídos ou impedidos. O objetivo desse trabalho consiste em estudar a hidrogenação de alilaminas e alilálcoois, a fim de se obter fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina. As olefinas trissubstituída (3,3-difenilalil)diisopropilamina e álcool 3,3-difenilalílico foram obtidas por acoplamento de Suzuki. Efetuando-se a hidrogenação da (3,3-difenilalil)diisopropilamina sob diferentes sistemas catalíticos (Pd/C em metanol, Pd NP em [(BCN)MI][NTf₂] e Pd NP em metanol) foi observada uma maior seletividade para a reação de hidrogenólise, com baixa conversão para o produto de hidrogenação desejado. Na hidrogenação desta alilamina, os melhores resultados (98% de conversão e 35% de seletividade) foram obtidos empregando-se Pd/C, 4 bar H₂, 40 °C e 3 horas de reação. Com o álcool 3,3-difenilalílico, observou-se excelente seletividade para a reação de hidrogenação com os sistemas catalíticos empregados (Pd/C em metanol, Pd NP em [(BCN)MI][NTf₂] e Pd NP em metanol). Obteve-se 100% de conversão e seletividade na hidrogenação deste álcool alílico empregando-se Pd NPs a 25 °C, após 3 horas de reação, com rendimento de 92% após purificação. O álcool hidrogenado foi utilizado na obtenção dos fármacos diisopromina e fempiprano, com rendimentos de 74 e 88%, respectivamente, na última etapa, contendo teores de paládio residual <1 ppm. O álcool 3,3-difenilalílico foi empregado em reações de aminação redutiva, observando-se baixas conversões e seletividades nas diferentes condições empregadas. Assim, alilálcoois se mostraram substratos mais atrativos para reações de hidrogenação, com 100% de seletividade com o emprego de nanocatálise, podendo-se adaptar a última etapa da rota sintética para que se obtenham diferentes fármacos com a estrutura 3,3-difenilpropilamina.

ABSTRACT

Several methods of synthesis employing metal catalyzed reactions have been developed for the synthesis of drugs containing the 3,3-diarylpropylamine structure. Catalyzed coupling reactions are characterized as an important method for regio- and stereoselective formation of carbon-carbon bonds. Another important catalytic reaction with academic and industrial applications is the hydrogenation of alkenes catalysed by transition metals. Unsaturated precursors for 3,3-diarylpropylamines have already been obtained by our research group through cross coupling reactions, but the hydrogenation of the substituted olefins is characterized as a challenge. This work aims to study the hydrogenation of allylamines and allyl alcohols in order to obtain drugs containing the 3,3-diarylpropylamine structure. The trisubstituted olefins (3,3-diphenylallyl)diisopropylamine and 3,3-diphenylallyl alcohol were obtained by Suzuki coupling. Hydrogenation of (3,3-diphenylallyl)diisopropylamine under different catalytic systems (Pd/C in methanol, Pd NP in [(BCN)MI][NTf₂] and Pd NP in methanol) showed higher selectivity for hydrogenolysis reaction, with low conversion to the desired hydrogenation product. In the hydrogenation of this allylamine, the best results (98% conversion and 35% selectivity) were obtained using Pd/C, 4 bar H₂, 40 ° C and 3 hours of reaction. With the 3,3-diphenylallyl alcohol, excellent selectivity for the hydrogenation reaction was observed with the catalytic systems used (Pd/C in methanol, Pd NP in [(BCN)MI][NTf₂] and Pd NP in methanol). the hydrogenation of this allylic alcohol obtained 100% conversion and selectivity using Pd NPs at 25 ° C after 3 hours of reaction in 92% yield after purification. The hydrogenated alcohol was used to obtain the drugs diisopromine and fenpiprano, with yields of 74 and 88%, respectively, in the last step, with contents of residual palladium <1 ppm. 3,3-diphenylallyl alcohol was used in reductive amination reactions, observing low conversions and selectivities in the different conditions employed. Thus, allyl alcohols were shown to be more attractive substrates for hydrogenation reactions, with 100% selectivity with the use of nanocatalysis, being able to adapt the last step of the synthetic route to obtain different drugs with the 3,3-diphenylpropylamine structure.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 INTRODUÇÃO

As 3,3-diarilpropilaminas apresentam importantes atividades biológicas, sendo que pequenas alterações em suas estruturas permitem a obtenção de diferentes fármacos (Figura 1). Vários métodos de síntese empregando reações catalisadas por metais vêm sendo desenvolvidos para a síntese de fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina.¹⁻⁷

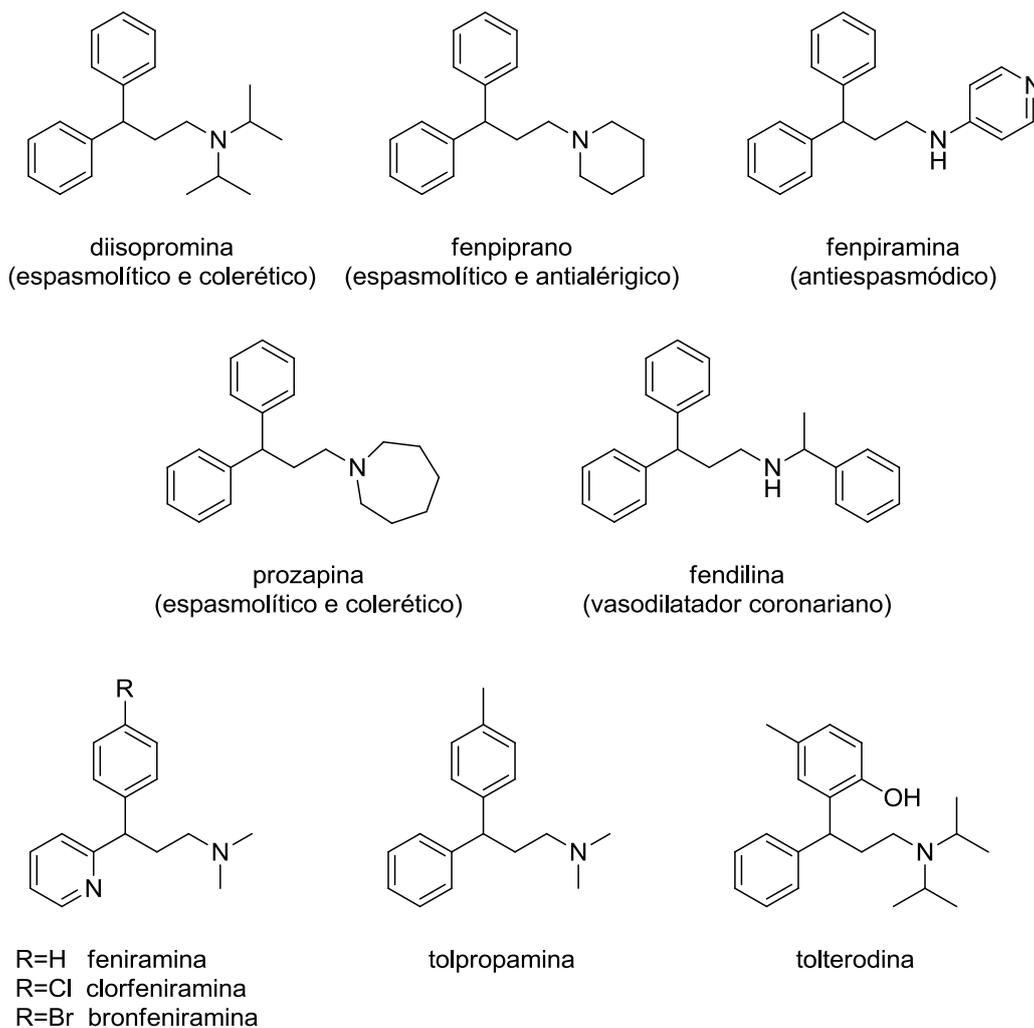
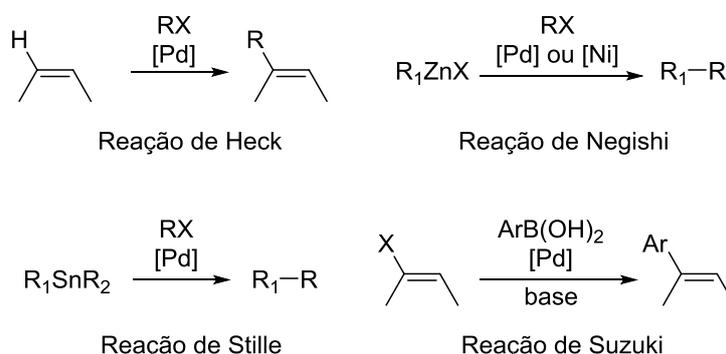


Figura 1: Fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina.¹⁻⁷

Reações de acoplamento catalisadas por paládio (Esquema 1) são estratégias amplamente empregadas na síntese de fármacos e candidatos a fármacos, inclusive em escala industrial, caracterizando-se como um importante método para formação regio- e estereosseletiva de ligações carbono-carbono.⁸⁻¹² Além do paládio, mais frequentemente empregado devido a sua alta eficiência catalítica, também são empregados complexos de metais de transição a base de platina, níquel, cobre e ferro.¹³ A importância desse tipo de

reação rendeu, em 2010, o Prêmio Nobel em Química aos pesquisadores Akira Suzuki, Ei-ichi Negishi e Richard Heck.^{9,12,14}



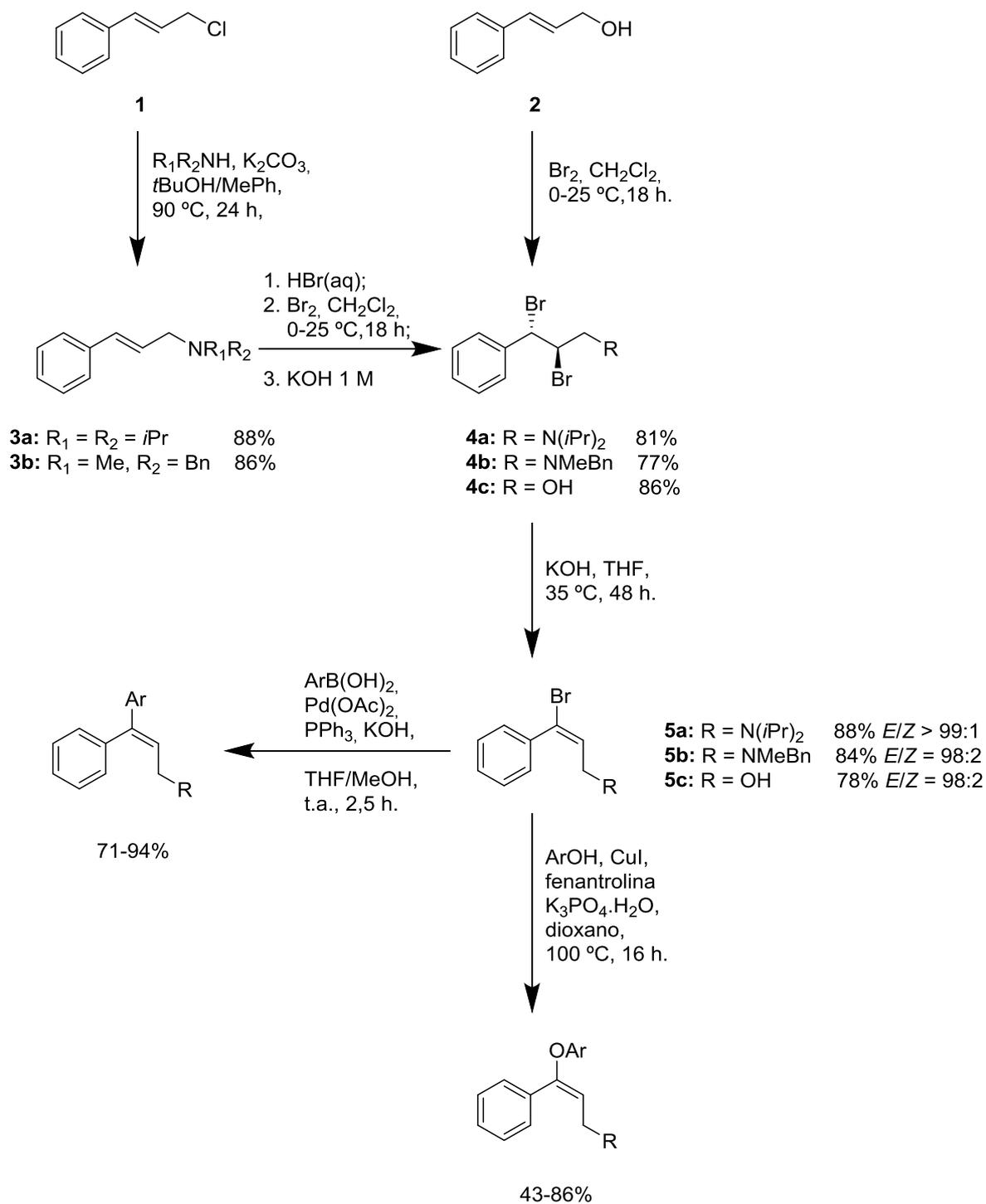
Esquema 1: Exemplos de reações de acoplamento catalisadas por paládio.

A utilização de reações de acoplamento para obtenção de olefinas altamente substituídas mostra-se um desafio sintético interessante e tem sido alvo de pesquisa de nosso grupo.¹⁵⁻²³ Empregando-se o álcool cinâmico **2** e cinamilaminas (**3a-b**), foram obtidos os brometos de vinila **5a-c** com régio- e estereosseletividade, que foram empregados como substratos para reações de Suzuki e Ullmann, fornecendo os produtos de acoplamento com bons a excelentes rendimentos (Esquema 2).²³

Outra importante reação catalítica, com aplicações acadêmicas e industriais, é a hidrogenação de alcenos catalisada por metais de transição (paládio, platina, níquel, rutênio, ródio e irídio).^{24,25} A contribuição dos pesquisadores William S. Knowles e Ryoji Noyori levou-os a receberem o Prêmio Nobel da Química em 2001, em razão do desenvolvimento de métodos de hidrogenação catalítica assimétrica.²⁶⁻²⁸

O emprego dessas reações caracteriza-se como estratégia no desenvolvimento de novas rotas sintéticas, aliando-se a formação de olefinas substituídas por reações de acoplamento, posteriormente utilizadas em reações de hidrogenação catalítica para a obtenção de 3,3-diarilpropilaminas.

Reações de acoplamento cruzado visando à obtenção de precursores insaturados para 3,3-diarilpropilaminas já foram realizadas com sucesso por nosso grupo de pesquisa.^{23,29} Entretanto, a hidrogenação de olefinas substituídas caracteriza-se como um desafio, tendo em vista que, embora alcenos sejam grupos funcionais submetidos facilmente à hidrogenação, a reação pode ser dificultada quando estes grupos são muito substituídos ou impedidos.²⁴



Esquema 2: Síntese de alilálcoois e alilaminas pelo grupo de pesquisa.²³

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Desenvolver uma rota sintética a partir de alilaminas e alilálcoois visando à obtenção de fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina.

1.2.2 Objetivos Específicos

Efetuar a síntese de alilaminas e alilálcoois a fim de serem empregadas como intermediários para a síntese de 3,3-diarilpropilaminas.

Realizar a hidrogenação de alilaminas para obtenção direta de fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina.

Realizar a hidrogenação de um álcool alílico substituído para obtenção de um intermediário para a síntese de fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina.

Obter fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina a partir do produto de hidrogenação de um álcool alílico substituído.

Realizar a aminação redutiva de um álcool alílico substituído para obtenção direta de fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina.

Determinar o teor de paládio residual presente em intermediários de síntese e em produtos finais na síntese de fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina.

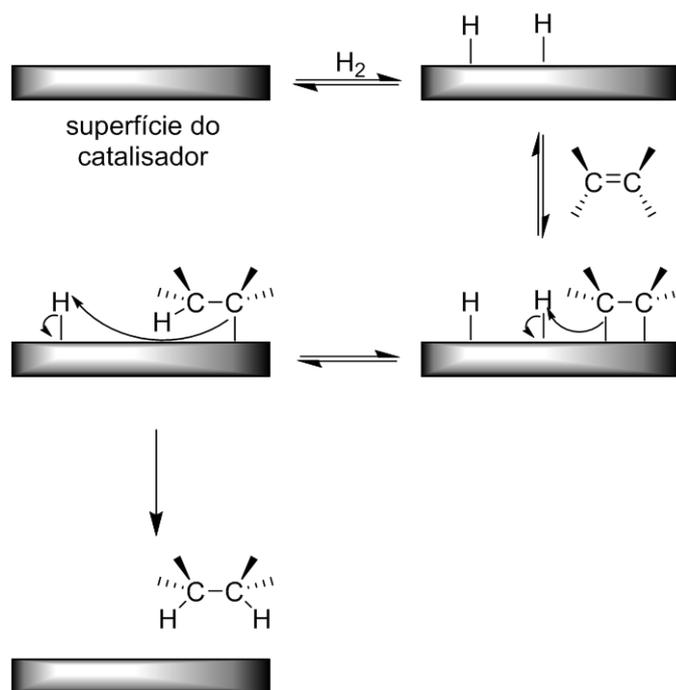
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 HIDROGENAÇÃO DE ALCENOS

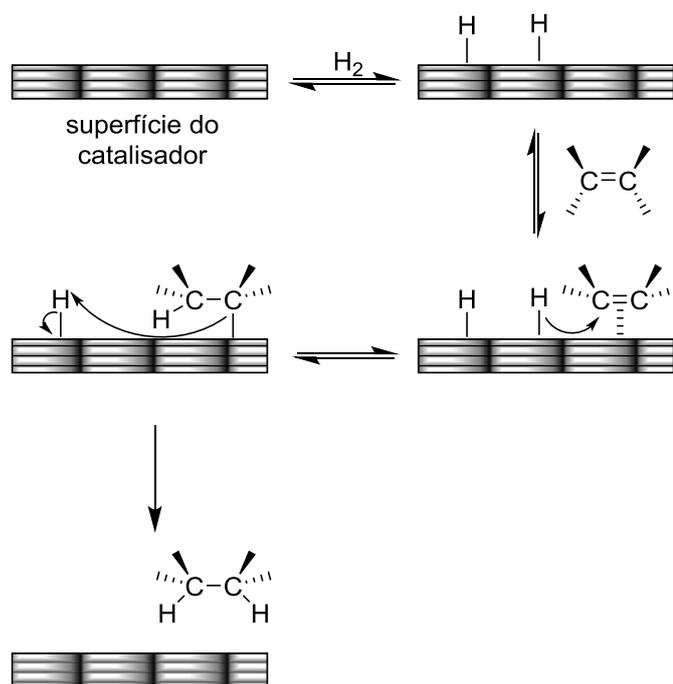
Uma importante reação catalítica, com aplicações acadêmicas e industriais, é a hidrogenação de alcenos, homogênea ou heterogênea, catalisada por metais de transição (paládio, platina, níquel, rutênio, ródio e irídio).^{24,25}

A reatividade e a seletividade da reação de hidrogenação estão condicionadas ao catalisador metálico selecionado. O paládio apresenta boa reatividade para hidrogenação de ligações C=C, C≡C, C=N e C=O e olefinas conjugadas com anéis aromáticos, porém pode levar a reações de hidrogenólise (ligações C-O, C-N, N-N, N-O e O-O), isomerização de ligação dupla e migração. A platina é altamente reativa para ligações C=C, C≡C, C=N e C=O, mantendo a seletividade na presença de haletos orgânicos e álcoois alílicos ou benzílicos. O ródio é altamente reativo na hidrogenação de anéis aromáticos e de ligações C=C e C≡C. O níquel apresenta boa reatividade para ligações C=C, C≡C e C=O, com seletividade para dienos não-conjugados.²⁴

A hidrogenação heterogênea de alcenos inicia com a adsorção do hidrogênio na superfície do catalisador, quando a superfície do metal exerce um papel-chave ao facilitar a dissociação do hidrogênio em átomos de hidrogênio adsorvidos. Em seguida, ocorre a interação entre o catalisador e o alceno. Com relação à adsorção do substrato, dois tipos de interações são possíveis: uma forte ligação σ - σ , em que a dupla ligação C=C se re-hibridiza formando duas ligações covalente carbono-metal (Esquema 3); uma fraca interação entre um orbital vazio do metal e o orbital π preenchido do alceno, o que necessita apenas de um rearranjo mínimo na distribuição eletrônica. (Esquema 4) Ocorre então a adição sin do hidrogênio na dupla ligação e o produto é desorvido do catalisador.^{24,30}



Esquema 3: Mecanismo da hidrogenação heterogênea de alcenos através da interação covalente carbono-metal.

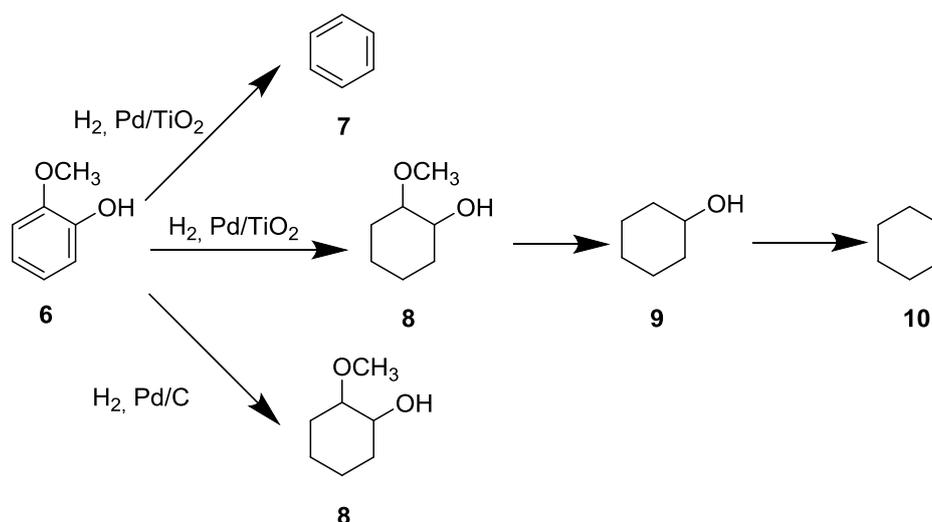


Esquema 4: Mecanismo da hidrogenação heterogênea de alcenos através da interação π carbono-metal.

A hidrogenação heterogênea permite fácil remoção dos catalisadores, geralmente metais empregados como pós finamente divididos ou dispersos em um suporte inorgânico, que previne a agregação e permite um aumento da área superficial do catalisador. O suporte, por sua vez, pode interagir com o substrato, por alteração da polaridade ou acidez da reação, efeito este negligenciável se não existem grupos adicionais suscetíveis à hidrogenação ou à hidrogenólise.²⁴

A hidrogenólise é a reação paralela mais comum em reações de hidrogenação, sendo favorecida em meio ácido ou em solventes polares.²⁴ No caso de reações empregando paládio sob carbono (Pd/C), é observada baixa seletividade na presença de outros grupos funcionais, efeito que pode ser minimizado com o uso de aditivos, como aminas, amônia, piridina, acetato de amônio ou sulfetos, levando à redução das duplas ligações sem redução concomitante de grupos benzila, carbonilas aromáticas, halogênios aromáticos, *N*-carboxibenzil e epóxidos.³¹

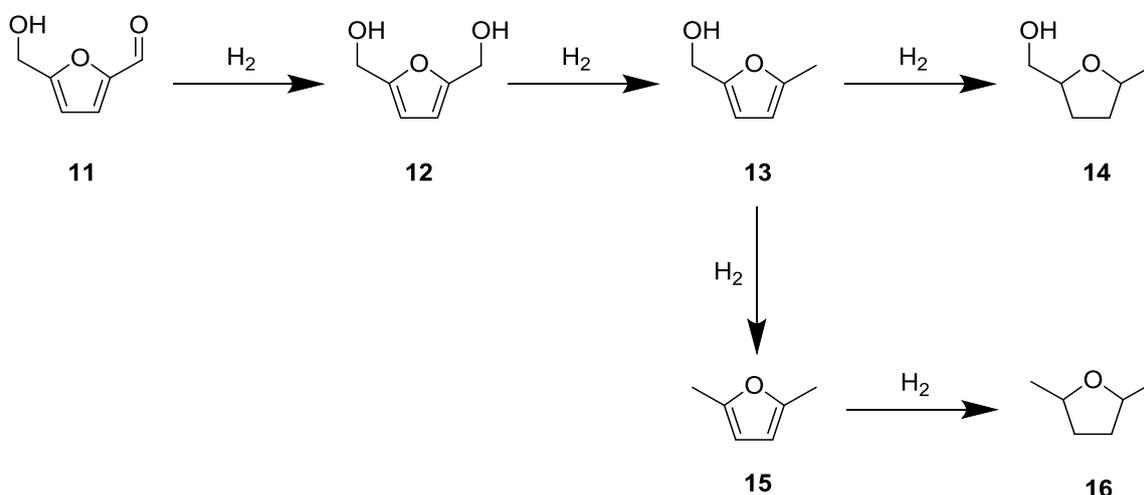
Avaliando-se o efeito do catalisador Pd/TiO₂ nas reações de hidrogenação e hidrogenólise do guaiacol **6** (Esquema 5), observou-se a formação do produto de hidrogenação **8** como produto majoritário em temperaturas mais baixas (200 °C), ocorrendo a hidrogenólise deste a ciclo-hexanol (**9**) em temperaturas maiores (220-240 °C), que posteriormente sofre hidrogenólise para ciclo-hexano (**10**). Com este mesmo catalisador, também foi observada a formação minoritária de benzeno (**7**) a partir da hidrogenólise de **6**. Empregando-se Pd/C, **6** foi convertido quase que completamente em **8**, sugerindo uma forte capacidade de hidrogenação para este catalisador.³²



Esquema 5: Reações de hidrogenação e hidrogenólise do guaiacol catalisadas por paládio.³²

Outro estudo avaliou a seletividade de dióxido de carbono-água supercrítico na hidrogenação e hidrogenólise do 5-hidroximetilfurfural. Empregando-se diferentes catalisadores metálicos em diferentes suportes (carbono ativado, sílica mesoporosa – MCM e alumina – Al₂O₃) (Tabela I), observou-se a formação dos produtos **13**, **14**, **15** e **16**.³³ Utilizando-se carbono como suporte, observou-se a reatividade Pd > Rh > Pt > Ru, com 100% de seletividade para o produto de hidrogenólise **15** com Pd e Pt. Modificando-se o suporte para MCM-41, a conversão e a seletividade foram alteradas, sendo que os catalisadores de Pt e Rh foram inativos. Empregando-se alumina como suporte, obteve-se maior seletividade para o produto de hidrogenólise **13**, com baixa conversão.

Tabela I. Hidrogenação do 5-hidroximetilfurfural com CO₂-água supercrítico.³³



| Catalisador | Conversão (%) | Seletividade (%) | | | |
|-----------------------------------|---------------|------------------|------|------|-----|
| | | 13 | 14 | 15 | 16 |
| Pt/C | 4,6 | 0,0 | 0,0 | 100 | 0,0 |
| Pd/C | 100 | 0,0 | 0,0 | 100 | 0,0 |
| Rh/C | 23,9 | 0,0 | 9,1 | 65,0 | 2,0 |
| Ru/C | 1,5 | 0,0 | 13,4 | 86,6 | 0,0 |
| Pt/MCM-41 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Pd/ MCM-41 | 41,0 | 100 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Rh/ MCM-41 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Ru/ MCM-41 | 47,0 | 2,6 | 95,7 | 1,7 | 0,0 |
| Pt/Al ₂ O ₃ | 6,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Pd/Al ₂ O ₃ | 2,2 | 92,8 | 0,0 | 5,0 | 2,2 |
| Rh/Al ₂ O ₃ | 14,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Ru/Al ₂ O ₃ | 13,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

Condições reacionais: catalisador 20 mol% , CO₂ 10 MPa, H₂ 1 MPa, 80 °C, 2 h.

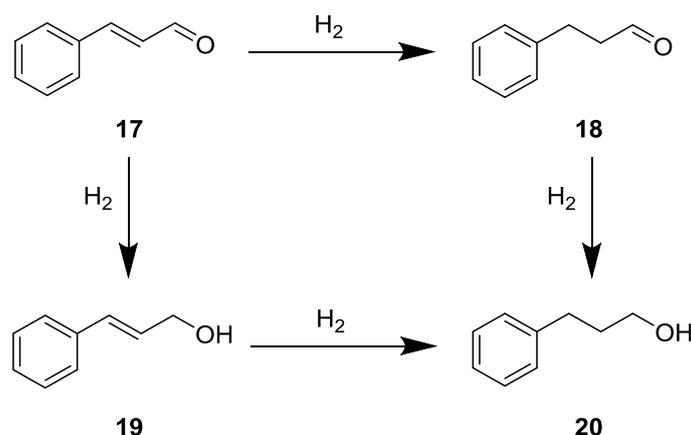
A hidrogenação heterogênea de alcenos é facilmente realizada, a menos que estes sejam muito substituídos, muito impedidos ou apresentem outros grupos suscetíveis à hidrogenação ou à isomerização. Na hidrogenação de alcenos, o paládio é o metal mais empregado, embora platina, ródio e níquel Raney também sejam utilizados, com a reatividade obedecendo a ordem $Pt > Pd > Rh > Ru \gg Ni$.²⁴

A hidrogenação seletiva de ligações C=C na presença de outros grupos funcionais também pode ser controlada por outros parâmetros, como natureza do metal catalisador, catálise bimetálica, tamanho das partículas e natureza do suporte (efeitos eletrônicos do ligante, interações suporte-solvente).³⁴ Por exemplo, a hidrogenação de aldeídos α,β -insaturados favorece cinética e termodinamicamente a redução da ligação C=C sobre a ligação C=O. No caso do cinamaldeído, a seletividade para redução da ligação C=C é mais promissora com catalisadores de Pd, podendo a seletividade ser controlada por catálise bimetálica, modificações no suporte, diferentes meios reacionais e tamanho da partícula do metal.³⁵

O cinamaldeído tem sido utilizado como modelo para avaliação da seletividade de reações de hidrogenação catalítica. Em geral, catalisadores de Pd mostram-se mais seletivos para a redução da ligação C=C, enquanto que catalisadores de Pt, Ru, Au, Ir e Ni-Co mostram-se mais seletivos para a redução da ligação C=O.³⁶

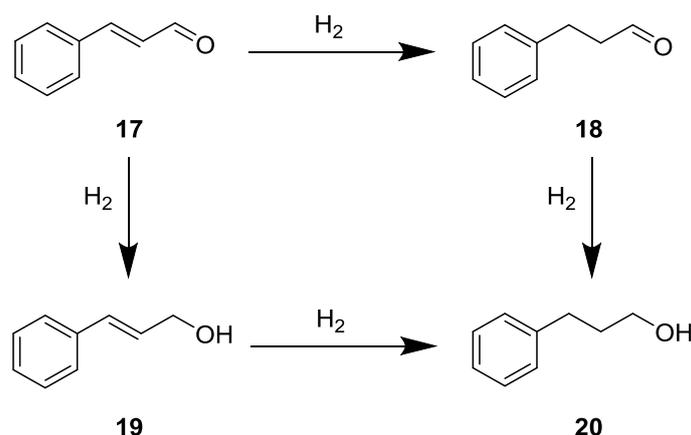
A Tabela II mostra a influência do metal na seletividade, com maior seletividade do paládio para redução da ligação C=C.³⁷ Observa-se também que platina levou à baixa seletividade da reação, mas quando este metal está associado a cobalto ocorre aumento da seletividade na redução de C=O e quando associado ao níquel há aumento da seletividade para redução de C=C.

Tabela II. Hidrogenação do cinamaldeído com diferentes catalisadores metálicos.³⁷



| Catalisador | Conversão (%) | Seletividade (%) | | |
|--|---------------|------------------|------|------|
| | | 18 | 19 | 20 |
| 5%Pd/C | 98,3 | 40 | 0 | 60 |
| Pd/MWCNT | 100 | 80 | 0 | 20 |
| 5%Pd/CNF | 97,5 | 94 | 0 | 6 |
| 0,3%Pt/ZrO ₂ | 49,9 | 25,5 | 42,2 | 21,7 |
| 0,3%Pt-0,1%Co/ZrO ₂ | 90,2 | 5,3 | 88,0 | 6,7 |
| 0,3%Pt-0,1%Ni/ZrO ₂ | 70,6 | 64,3 | 7,8 | 11,8 |
| 0,5%Pt/GRA | 83,6 | 39,7 | 28,0 | 7,2 |
| 05%Pt/CNT | 48,0 | 57,0 | 43,0 | --- |
| 0,5%Pt-0,17%Co/CNT | 86,9 | 5,4 | 93,0 | 1,6 |
| 0,5%Pt-0,17%Ni/CNT | 77,6 | 74,0 | 20,3 | 5,7 |
| 37%Co/Al ₂ O ₃ | 55 | 0 | 99,3 | 0 |
| 10%Ni/SiO ₂ | 97,6 | 98,8 | --- | --- |
| 10%Ni/γ-Al ₂ O ₃ | 74,2 | 80,2 | --- | 0,8 |
| 10%Co-10%Ni/SiO ₂ | 63 | 59 | 0 | 34 |

A seletividade na hidrogenação do cinamaldeído **17** também foi avaliada com diferentes catalisadores de Pd (Tabela III). A seletividade para a redução da ligação C=C foi acima de 70% para todos os catalisadores, embora as conversões tenham sido baixas para Pd/SiC e Pd/C. Pd NPs mostraram conversões semelhantes àsquelas obtidos com alguns catalisadores suportados (Pd/TiO₂ e Pd/GO), mas com maior seletividade.³⁵

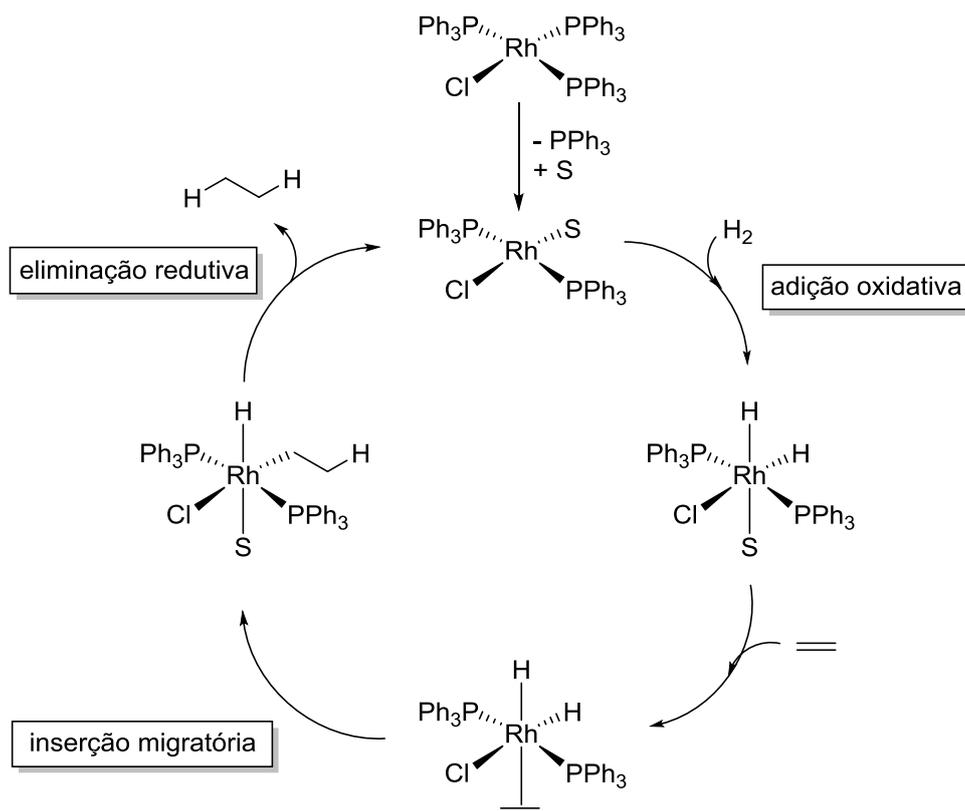
Tabela III. Hidrogenação do cinamaldeído com diferentes catalisadores de Pd.³⁵

| Catalisador | Conversão (%) | Seletividade (%) | |
|--|---------------|------------------|------|
| | | 18 | 20 |
| Pd/ γ -Al ₂ O ₃ | 100 | 92,2 | 7,8 |
| Pd/SiO ₂ | 100 | 81,6 | 18,4 |
| Pd/SiC | 35,5 | 84,0 | 16,0 |
| Pd/C | 31,8 | 87,1 | 12,9 |
| Pd/TiO ₂ | 61,7 | 72,7 | 27,3 |
| Pd/GO | 64,0 | 79,8 | 20,2 |
| Pd NPs | 64,3 | 86,2 | 13,8 |

17 10 g, Pd 0,5 mg, 80 °C, 6 h, H₂ 2 MPa.

A hidrogenação homogênea emprega diversos metais e complexos, como por exemplo, o catalisador de Wilkinson [RhCl(PPh₃)₃], um dos mais empregados na hidrogenação de alcenos não-conjugados.²⁵ Na hidrogenação homogênea, complexos de ródio e irídio são comumente utilizados, embora o custo e a alta toxicidade desses metais despertem o interesse na busca de alternativas.³⁸

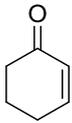
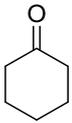
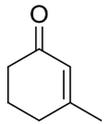
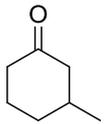
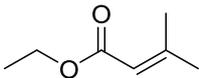
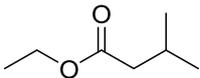
A hidrogenação de alcenos com o catalisador de Wilkinson (Esquema 6) inicia com a adição oxidativa do hidrogênio ao centro do ródio(I), gerando um ródio(III) di-hidreto. Ocorre então a coordenação entre o complexo de 16 elétrons e a olefina, passando pela etapa de inserção migratória. Por fim, há a eliminação reductiva gerando o produto de hidrogenação e regenerando catalisador para o ciclo catalítico.³⁸



Esquema 6: Mecanismo da hidrogenação homogênea de alcenos empregando o catalisador de Wilkinson.

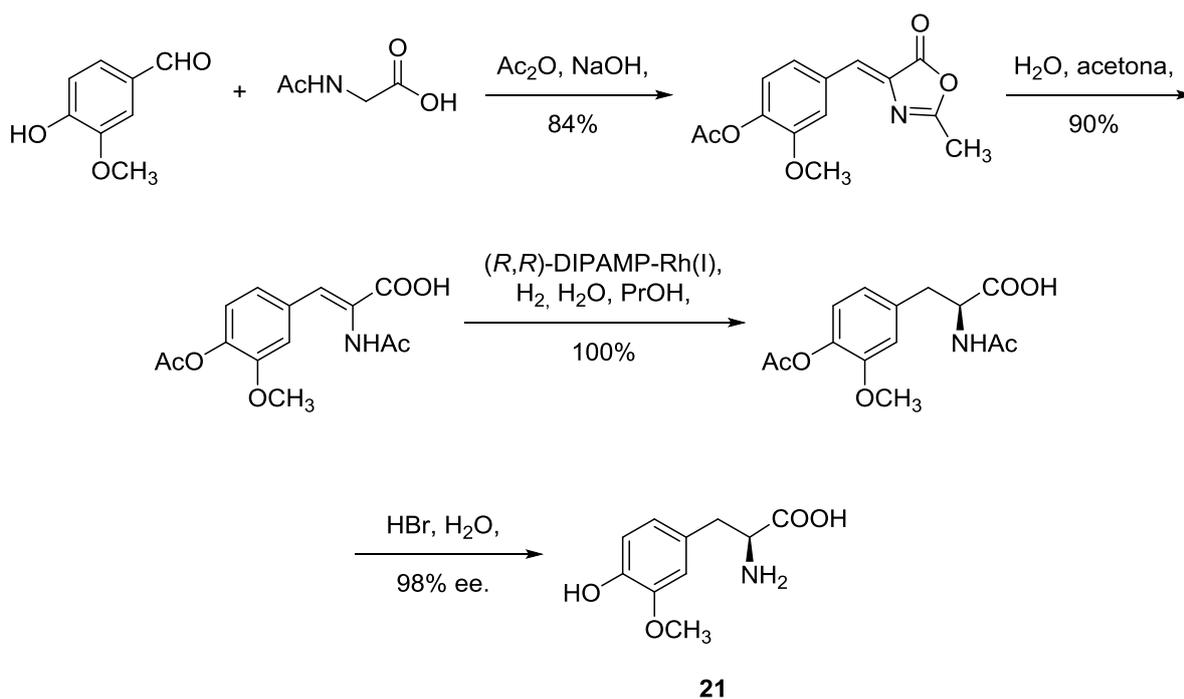
Com o objetivo de aumentar o potencial catalítico de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, verificou-se o efeito da base 1,1,3,3-tetrametilguanidina na hidrogenação de alcenos (Tabela IV). Em condições clássicas, a atividade catalítica foi menor do que com o emprego da base.³⁸ A adição de uma base externa geralmente causa a desprotonação gradual do intermediário $\text{M}-\eta^2\text{-H}_2$ ou das espécies di-hidreto correspondentes. Para o catalisador de Wilkinson, vários fatores estruturais impedem a estabilização da ligação $\text{M}-\eta^2\text{-H}_2$, necessitando-se de uma base mais forte e condições de reação drásticas para desprotonar as ligações $\text{Rh}-\text{H}$ mais fortes apresentadas nos intermediários di-hidreto resultantes.

Tabela IV. Hidrogenação de alcenos com $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ e 1,1,3,3-tetrametilguanidina.³⁸

| Substrato | Produto | pH_2 (bar) | t (h) | Rendimento (%) | |
|---|---|---------------------|-------|----------------|----------|
| | | | | sem base | com base |
|  |  | 1,0 | 3 | 84 | 87 |
|  |  | 0,5 | 8 | 13 | 79 |
|  |  | 1,5 | 24 | 27 | 90 |

Na hidrogenação homogênea é observada uma maior seletividade na hidrogenação assimétrica de alguns substratos aquirais.²⁵ A notável contribuição dos pesquisadores William S. Knowles, K. Barry Sharpless e Ryoji Noyori para a área de catálise assimétrica levou-os a receber o Prêmio Nobel da Química em 2001, em razão do desenvolvimento de métodos de hidrogenação catalítica assimétrica (Knowles e Noyori) e de epoxidação e di-hidroilação assimétricas (Sharpless).²⁶⁻²⁸

Essa reação é base do primeiro processo industrial envolvendo catálise assimétrica para a produção do antiparkinsoniano levodopa **21**. Knowles, trabalhando na divisão de produtos para a agricultura da Monsanto, utilizou catalisadores de Wilkinson modificados por fosfinas opticamente ativas para efetuar uma hidrogenação assimétrica com enantiosseletividade (Esquema 7). Para tanto, várias fosfinas quirais foram examinadas, sendo os melhores resultados obtidos com o ligante (*R,R*)-DIPAMP.²⁶



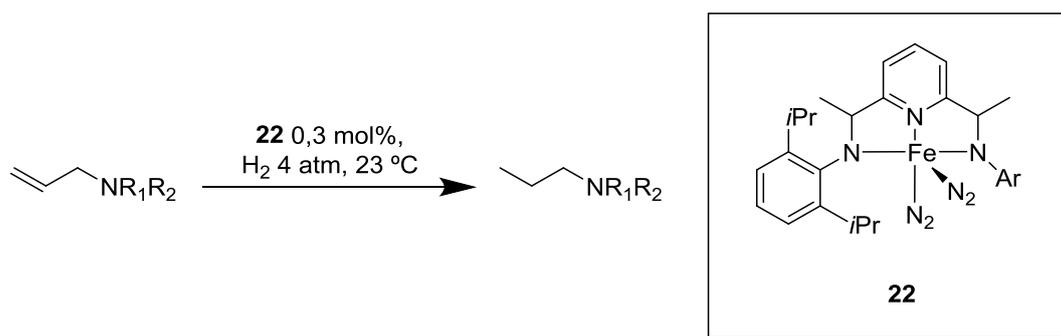
Esquema 7: Síntese da levodopa **21** via hidrogenação catalítica.²⁶

Assim, a hidrogenação catalítica mostra-se uma estratégia adequada para a redução de ligações C=C, embora tenha-se que avaliar os efeitos decorrentes da presença de outros grupos funcionais, que podem levar à sua redução concomitante ou à ocorrência de reações paralelas, como hidrogenólise e isomerização.

2.1.1 Hidrogenação de alilaminas e alilálcoois

A hidrogenação de alcenos funcionalizados, como alilaminas e alilálcoois, são descritos na literatura, principalmente para avaliar a conversão e seletividade da reação. A tolerância de alilaminas disponíveis comercialmente para o catalisador de ferro **22** foi avaliada, com maior atividade para as aminas mais substituídas (Tabela V). Utilizando-se deutério e alilamina, verificou-se a adição apenas na dupla ligação, observando-se que a adição oxidativa da amina não é competitiva no processo.³⁹

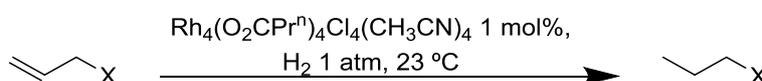
Tabela V. Hidrogenação de alilaminas empregando o catalisador **22**.³⁹



| | Tempo (h) | Conversão (%) |
|--|-----------|---------------|
| $\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{H}$ | 24 | 20 |
| $\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{CH}_3$ | 1 | 95 |
| $\text{R}_1 = \text{CH}_3; \text{R}_2 = \text{CH}_3$ | 0,25 | 95 |

O complexo $\text{Rh}_4(\text{O}_2\text{CPr}^n)_4\text{Cl}_4(\text{CH}_3\text{CN})_4$ foi empregado na hidrogenação de alcenos funcionalizados em meio aquoso (Tabela VI).⁴⁰ Na hidrogenação da alilamina obteve-se propilamina com 71% de rendimento após uma hora de reação. Para o álcool alílico, obteve-se 100% de conversão em 2 horas de reação, porém com baixa seletividade (40% de hidrogenação e 60% de isomerização).

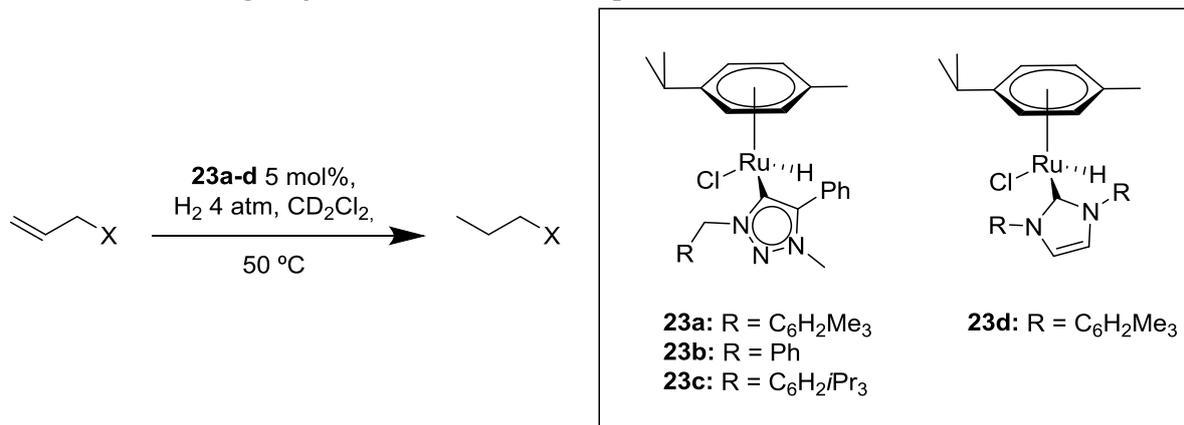
Tabela VI. Hidrogenação empregando o catalisador $\text{Rh}_4(\text{O}_2\text{CPr}^n)_4\text{Cl}_4(\text{CH}_3\text{CN})_4$.⁴⁰



| X | Tempo (h) | Conversão (%) |
|---------------|-----------|---------------|
| NH_2 | 1 | 71 |
| OH | 2 | 100 |

Empregando-se complexos de rutênio com complexos carbenos *N*-heterocíclicos **23a-d** na hidrogenação de alcenos, como 1-hexeno, alilamina e álcool alílico (Tabela VII), a hidrogenação da alilamina foi mais lenta, mas completa após 24 horas de reação. Para as demais olefinas, como o álcool alílico, a hidrogenação foi mais rápida. A atividade dos complexos **23a-c** deve-se à capacidade doadora dos ligantes triazólio aos grupos estéricos próximos ao centro de metal.⁴¹

Tabela VII. Hidrogenação de alkenos com complexos **23a-d**.⁴¹



| | Tempo (h) / Rendimento (%) | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|------------|------------|------------|
| | 23^a | 23b | 23c | 23d |
| X = C ₃ H ₇ | 4 / 100 | 4 / 100 | 3 / 100 | 8 / 100 |
| X = OH | 4 / 100 | 4 / 100 | 3 / 100 | 6 / 100 |
| X = NH ₂ | 8 / 49 | 8 / 42 | 8 / 63 | 24 / 91 |

A atividade catalítica dos complexos de rutênio **24a-i** (Figura 2) na hidrogenação de alkenos e alcinos foi investigada. Empregando-se os complexos **24d-i** e pressão mais alta (H₂ 50 atm), após 3 horas de reação, foi observada 83-97% de conversão para a alilamina e 100% de conversão para 1-hexeno e diversos alkenos funcionalizados, como o álcool alílico.⁴²

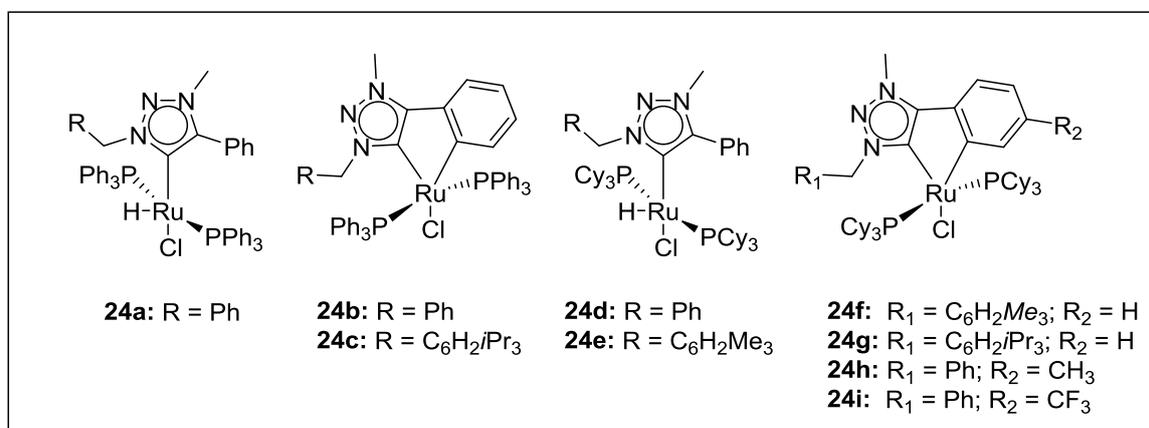
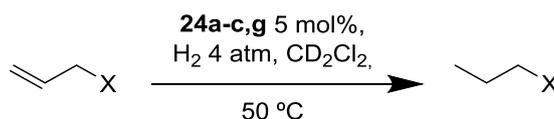


Figura 2: Complexos de rutênio **24a-i** empregados na hidrogenação de alkenos e alcinos.⁴²

Para os complexos **24a**, **24b** e **24c** observou-se uma atividade catalítica mais lenta para alguns substratos, como alilamina e álcool alílico (Tabela VIII). No caso do complexo **24g**, a 2 mol%, observou-se a tolerância destes na presença de alkenos contendo grupos funcionais, como o álcool alílico, mas mais lenta para substratos contendo grupos doadores de elétrons, como a alilamina.⁴²

Tabela VIII. Hidrogenação de alcenos com complexos de rutênio **24a-i**.⁴²

| | Tempo (h) / Rendimento (%) | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|----------|----------|------------------|
| | 24 ^a | 24b | 24c | 24g ^a |
| X = C ₃ H ₇ | 6 / 100 | 6 / 100 | 5 / 100 | 2 / 100 |
| X = OH | 12 / 100 | 12 / 100 | 10 / 100 | 3 / 100 |
| X = NH ₂ | 20 / 100 | 20 / 100 | 16 / 100 | 8 / 100 |

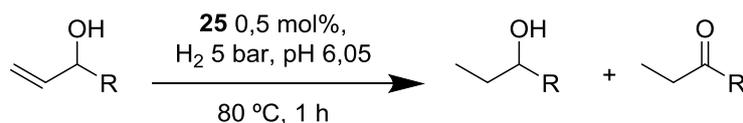
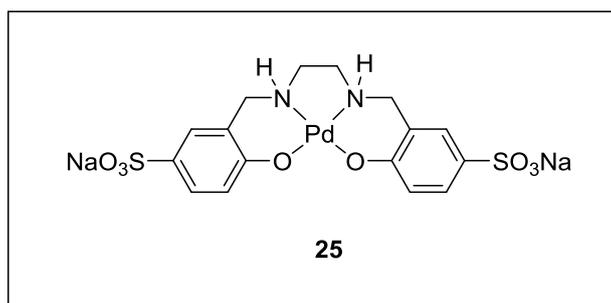
^a Catalisador 2 mol%

Os melhores resultados para **24d-i** devem-se à proteção estérica adicional do centro metálico pelo substituinte e à maior capacidade doadora de elétrons de PCy₃ em comparação com PPh₃.⁴²

Os complexos de carbenos *N*-heterocíclicos representam um grupo de complexos organometálicos que podem catalisar reações importantes. O complexo [RuCl₂L(C₁₀H₁₄)] (L = 1-butil-3-metilimidazol-2-ilideno, C₁₀H₁₄ = *p*-cimeno) foi empregado na hidrogenação de ligações C=C e C=O (H₂ 4 atm), sob condições homogênea e heterogênea (suportado em Al₂O₃). A hidrogenação da ligação C=C do álcool alílico foi rápida, com 100% de conversão em catálise homogênea, porém em torno de 25% para catálise heterogênea, independentemente do solvente empregado (etanol ou água).⁴³

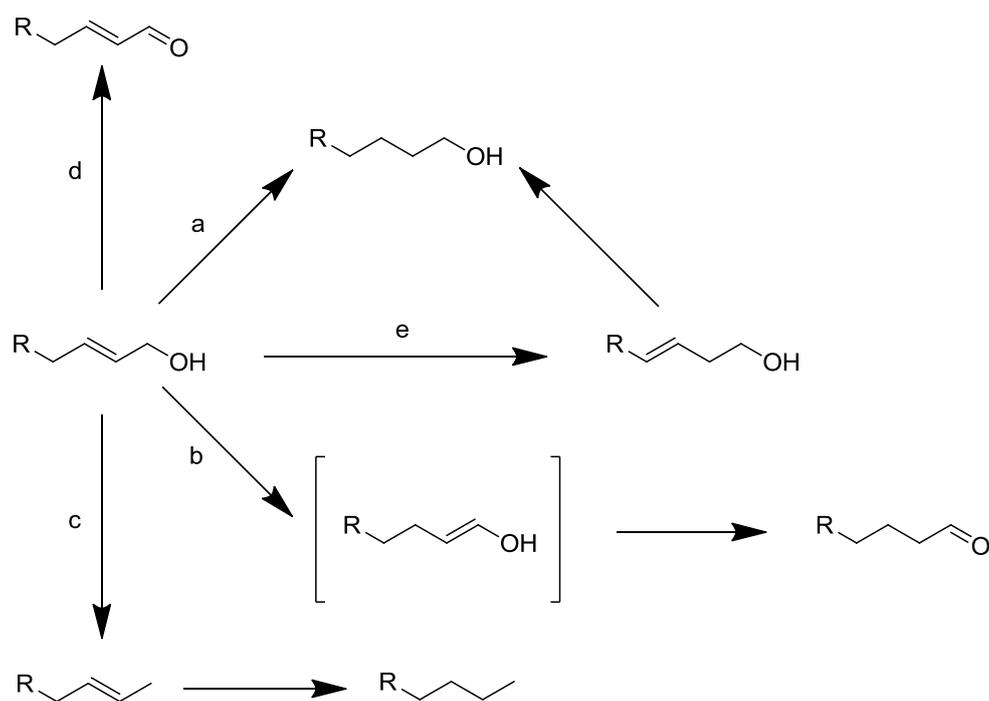
A catálise organometálica tem sido dominada pelos complexos de fosfinas ou carbenos *N*-heterocíclicos. Porém, ligantes multidentados doadores de nitrogênio e oxigênio também podem ser úteis em catálise. O complexo sulfosalano **25** (Tabela IX), solúvel em água, mostrou maior atividade e seletividade na hidrogenação em relação à isomerização de diferentes álcoois alílicos, como melhores resultados com o aumento da cadeia carbônica.⁴⁴

Tabela IX. Hidrogenação de álcoois alílicos com complexo **25**.⁴⁴



| | Rendimento (%) | |
|------------------------------------|----------------|--------------|
| | Hidrogenação | Isomerização |
| R = H | 19 | 2 |
| R = CH ₃ | 26 | 6 |
| R = C ₂ H ₅ | 54 | 17 |
| R = C ₃ H ₇ | 70 | 16 |
| R = C ₄ H ₉ | 70 | 17 |
| R = C ₅ H ₁₁ | 71 | 19 |

Deve-se levar em consideração que, na presença de hidrogênio e catalisadores metálicos, algumas reações são possíveis para os álcoois alílicos (Esquema 8): (a) redução da dupla ligação, (b) isomerização para aldeídos saturados, (c) hidrogenólise para hidrocarbonetos, (d) desidrogenação oxidativa para aldeídos insaturados e (e) isomerização da dupla ligação.^{34,45} Em solventes apolares, a formação do aldeído é favorecida, passando previamente pela formação de um enol. Em solventes polares, a hidrogenação da ligação C=C é favorecida.⁴⁶

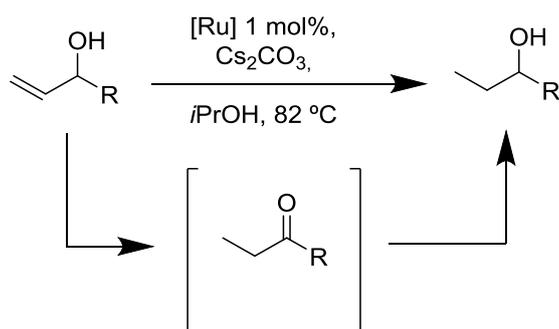


Esquema 8: Reações possíveis para álcoois alílicos, na presença de hidrogênio e catalisadores metálicos.^{34,45}

Hidretos de metais de transição (principalmente complexos de ferro, rutênio e ródio) são capazes de realizar a isomerização de álcoois alílicos aos correspondentes compostos carbonilados. Adicionalmente, hidretos de metais de transição (principalmente complexos de rutênio, ródio e irídio) são espécies catalíticas ativas em reações de transferência de hidrogênio para redução de compostos carbonílicos a álcoois. Dessa forma, é possível a isomerização inicial de álcoois alílicos seguida da transferência de hidrogênio, empregando catalisadores de rutênio. A combinação destas reações possibilita uma alternativa para a hidrogenação catalítica, que emprega hidrogênio gasosos, inflamável e perigoso.⁴⁷

Empregando-se os catalisadores $[RuCl(\mu-Cl)(\eta^6-C_6Me_6)]_2$ e $[RuCl_2(\eta^3:\eta^2:\eta^3-C_{12}H_{18})]$ (Tabela X), observou-se conversões superiores a 99% e alta seletividade para os álcoois alílicos. Para álcoois alílicos di e trissubstituídos, os rendimentos foram superiores a 90%, chegando a 99% para o álcool cinâmico **2**. A reação realizada em meio aquoso, com necessidade de uso do aditivo NaO_2CH , também ocorreu com ótimos rendimentos para os álcoois alílicos, chegando a 99% para os álcoois alílico e cinâmico.^{47,48}

Tabela X. Obtenção de álcoois saturados por isomerização e transferência de hidrogênio.^{47,48}



| | Tempo (h) / Rendimento (%) | |
|---|---|--|
| | [[RuCl(μ-Cl)(η ⁶ -C ₆ Me ₆)] ₂] | [RuCl ₂ (η ³ :η ² :η ³ -C ₁₂ H ₁₈)] |
| R = H | 5,5 / 99 | 8 / 98 |
| R = CH ₃ | 5,5 / 98 | 5,5 / 99 |
| R = C ₂ H ₅ | 3 / 97 | 8,5 / 93 |
| R = C ₃ H ₇ | 3,5 / 99 | 8,5 / 93 |
| R = C ₄ H ₉ | 3 / 97 | 9 / 91 |
| R = CH ₂ C ₆ H ₅ | 22 / 98 | 24 / 98 |
| R = C ₆ H ₅ | 10 / 97 | 23 / 99 |

Na literatura, são descritos um maior número de estudos envolvendo a hidrogenação de álcoois alílicos do que envolvendo a hidrogenação de alilaminas. Os álcoois alílicos, na presença de hidrogênio, sofrem principalmente reações de hidrogenação e de isomerização. Esta, por sua vez, pode ser utilizada associada à transferência de hidrogênio para obtenção do álcool saturado.

2.2 NANOCATÁLISE EM LÍQUIDO IÔNICO

As nanopartículas então surgem como uma alternativa aos métodos convencionais, combinando o aumento da área superficial exposta do catalisador, que aumenta o contato entre os reagentes e o catalisador, como na catálise homogênea, com a insolubilidade no meio, que possibilita a sua separação, como na catálise heterogênea.⁴⁹

A catálise empregando nanopartículas de metais tem recebido atenção por seu grande potencial de uso em processos industriais. O aumento na área superficial das nanopartículas tem influência sobre as propriedades físico-químicas, como por exemplo, nas propriedades catalíticas, sofrendo influência de tamanho, forma, funcionalização, tipo de agente estabilizante e composição presente. Para evitar a agregação entre as nanopartículas metálicas,

ocasionada pelas forças atrativas de van der Waals, são empregados agentes estabilizantes, que proporcionam forças repulsivas opostas às forças de van der Waals, conferindo estabilidade às nanopartículas. A estabilização das nanopartículas metálicas pode ser eletrostática, estérica ou ambas.⁵⁰

O controle do tamanho das nanopartículas não é fácil devido à possibilidade de agregação, que reduz a atividade catalítica, problema este que vem sendo solucionado com o uso de suportes sólidos ou com a modificação da superfície pelo emprego de agentes estabilizantes, como polímeros, ligantes, tensoativos, dendrímeros ou líquidos iônicos.⁵¹⁻⁵⁵

Os líquidos iônicos são fluidos muito investigados em química, devido à maioria de suas propriedades físico-químicas (densidade, viscosidade, mobilidade iônica, hidrofobicidade, miscibilidade com diferentes compostos, baixa pressão de vapor e inflamabilidade), o que os torna meios ideais para transformações em solução. As propriedades dos líquidos iônicos estão relacionadas à sua organização nas fases gasosa e condensada e ao fato de serem fluidos supramoleculares, formados por redes de ligações de hidrogênio e forças de dispersão.^{56,57}

Nanopartículas de metais de transição solúveis e estáveis podem ser preparadas em líquidos iônicos por: redução de compostos do íon metálico dissolvidos em líquido iônico, decomposição de complexos organometálicos dissolvidos em líquido iônico para o estado de oxidação zero, bombardeamento de precursores do metal com decomposição em líquido iônico, transferência de fase da nanopartícula pré-formada de água ou solventes orgânicos para o líquido iônico.⁵⁷

Na redução de compostos do íon metálico e na decomposição de complexos organometálicos, o tamanho e a forma da nanopartícula é dependente das condições reacionais, do metal precursor, do agente redutor e da natureza do líquido iônico. O tamanho relativo das nanopartículas depende do volume da nanoregião do líquido iônico, sendo que precursores iônicos metálicos se concentram no domínio polar (ânion imidazólio) e precursores metálicos neutros no domínio apolar (cadeia *N*-alquila). No bombardeamento de precursores do metal, o tamanho e a forma estão relacionados com a concentração de domínios não-polares do líquido iônico na superfície e com a intensidade da corrente utilizada durante o processo. As nanopartículas preparadas em água ou solventes orgânicos apresentam formas e tamanhos dependentes do método empregado.⁵⁷

Um dos problemas enfrentados na catálise com líquidos iônicos é a baixa miscibilidade dos gases, como hidrogênio e monóxido de carbono. Cabe observar que, muitas

vezes, a cinética das reações de hidrogenação e de carbonilação dependem da difusão dos reagentes no meio. Dependendo do ânion presente no líquido iônico, pode ocorrer a modulação da solubilidade do gás. Outra alternativa é o emprego de líquidos iônicos como agentes estabilizantes, ao invés de solventes, em que uma fina película do mesmo pode conferir as propriedades desejadas, reduzindo-se o problema da transferência de massa.⁵⁷

O emprego de líquidos iônicos na síntese de nanopartículas como agentes estabilizantes, também pode ser efetuado com o líquido iônico ligado covalentemente a um suporte de natureza orgânica ou inorgânica, como nanotubos de carbono multicamada, sílica gel, carbono ativado, resinas poliméricas, peneiras moleculares e celulose. A presença do suporte sólido promove a catálise heterogênea e aumenta a reciclabilidade e reuso do sistema catalítico. Combinando as propriedades características dos polímeros e dos líquidos iônicos, tem-se os poli-(líquidos iônicos), polímeros catiônicos com aplicação diversificada, como por exemplo, como agentes estabilizantes para nanopartículas metálicas.⁵⁰

Os líquidos iônicos mais frequentemente utilizados como agentes estabilizantes na síntese de nanopartículas são aqueles contendo cátions imidazólio, piridínio, amônio, fosfônio e sulfônio (Figura 3) e ânions inorgânicos haleto, tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, bis(trifluorometanosulfonil)imida e trifluorometanosulfonato.⁵⁰

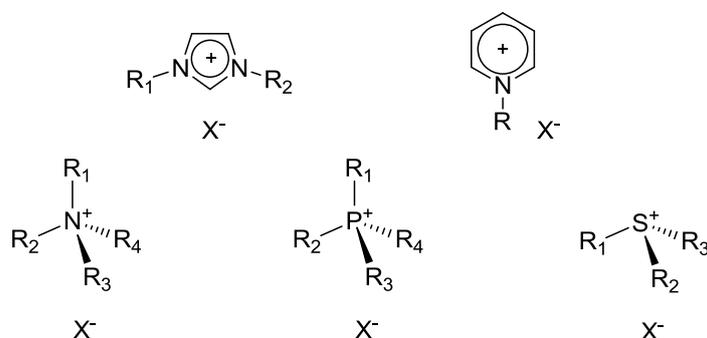


Figura 3: Cátions mais empregados na síntese de líquidos iônicos.

Os cátions do tipo 1,3-dialquilimidazólio têm sido empregados como agentes estabilizantes para metais de transição precursores de catalisadores, devido à fácil separação do produto e sua reciclabilidade. Os líquidos iônicos imidazólio possuem alta organização estrutural tridimensional, contendo anéis virtualmente rígidos e planares e pelo menos três sítios de hidrogênios ácidos que direcionam as ligações de hidrogênio e outras forças fracas. Esta organização estrutural funciona como um *driver* entrópico para a formação de nanoestruturas definidas e ordenadas, como por exemplo as nanopartículas de metais de transição. A organização estrutural de líquidos iônicos imidazólio os tornam meios adequados

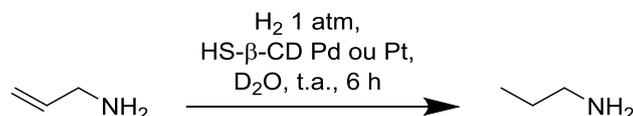
para a geração e estabilização de nanopartículas de metais de transição, com tamanhos pequenos, distribuição limitada de tamanho e diferentes formas.^{56,57}

Nanopartículas de paládio são estudadas frequentemente devido à sua versatilidade e às suas propriedades catalíticas, podendo ser empregadas em reações de acoplamento C-C, redução do nitrofenol, hidrogenação de olefinas e oxidação de álcoois.⁵⁸⁻⁶⁰ Líquidos iônicos funcionalizados com grupos nitrila oferecem o meio adequado para a formação de nanopartículas de paládio, porque estabilizam o metal ao ligar-se em sua superfície e permitem a coordenação com os substratos. Nanopartículas de paládio (Pd NPs) preparadas empregando o precursor Pd(OAc)₂ disperso em 1-butironitrila-3-metilimidazólio-*N*-bis(trifluorometanosulfonil)imida – [(BCN)MI][NTf₂] levam à formação de Pd NPs estáveis e altamente monodispersas.⁵⁶

Nanopartículas de paládio podem ser empregadas na hidrogenação de alcenos, mas sua seletividade frente à alcenos funcionalizados deve ser avaliada. Dessa forma, pode-se verificar se a nanocatálise constitui uma estratégia mais promissora na hidrogenação de alcenos, quando comparada aos métodos tradicionais.

2.2.1 Nanocatálise na hidrogenação de alilaminas e alilálcoois

Nanopartículas metálicas já foram empregadas na hidrogenação de alilaminas e alilálcoois. Nanopartículas preparadas com *per*-6-tio-β-ciclodextrina (HS-β-CD) e empregadas na hidrogenação da alilamina em solução aquosa (Esquema 9), possibilitaram conversões acima de 95% para platina e de 100% para paládio.⁶¹



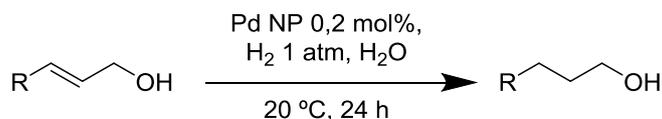
Esquema 9: Hidrogenação da alilamina com HS-β-CD Pd ou Pt NP.⁶¹

O emprego de nanopartículas de paládio na hidrogenação do álcool alílico aparece com maior frequência, tendo em vista que uma variedade de materiais tem sido utilizada em sua síntese e sua eficiência catalítica vem sendo avaliada neste substrato. Na maioria dos estudos, observa-se uma maior seletividade para a hidrogenação.^{51-54,59,60,62-71} Porém, também foram encontrados resultados com maior seletividade para a isomerização.^{34,46,55,72,73} Menos

numerosos são os estudos envolvendo a hidrogenação do álcool alílico empregando-se nanopartículas de outros metais (platina, níquel ou ródio) ou nanopartículas bimetálicas (prata-paládio, ouro-paládio ou ferro-platina).^{34,55,60,63,74-82}

Nanopartículas de paládio e de platina estabilizadas por lignina foram empregadas na hidrogenação de diferentes álcoois alílicos. Para o álcool alílico (2-propen-1-ol) e 2-buten-1-ol, a hidrogenação com nanopartículas de platina, as conversões foram baixas, embora não tenham sido observados os produtos de isomerização (aldeído saturado), de desidrogenação oxidativa (aldeído insaturado) e de hidrogenólise (alcano e alceno). Com os demais álcoois, os subprodutos foram observados, mas foram minoritários. Empregando-se nanopartículas de paládio (Tabela XI), as conversões foram quantitativas, mas para o propen-1-ol (álcool alílico), o produto de isomerização foi majoritário. Para os demais álcoois, as conversões foram altas dependendo da lignina utilizada, porém com baixa seletividade e formação do álcool saturado, aldeído insaturado e aldeído insaturado, sem a formação de hidrocarbonetos.³⁴

Tabela XI. Hidrogenação de álcoois alílicos com NPs estabilizadas por lignina.³⁴



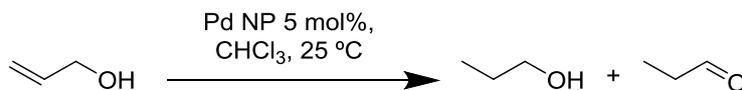
| Catalisador ^a | Conversão (%) / Rendimento ^b (%) | | | |
|--------------------------|---|--------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | 2-propen-1-ol | 2-buten-1-ol | <i>trans</i> -2-penten-1-ol | <i>cis</i> -2-penten-1-ol |
| Pd CaLig NPs | 100 (11, 0, 74) | 38 (21, 8, 9, 0) | 87 (37, 0, 8, 33) | 85 (37, 0, 11, 37) |
| Pd CaROLig NPs | 100 (28, 0, 72) | 80 (24, 7, 21, 0) | 86 (48, 0, 6, 27) | 92 (58, 0, 7, 18) |
| Pd AmLig NPs | 100 (24, 0, 66) | 80 (18, 0, 20, 0) | 95 (42, 0, 8, 23) | 100 (58, 0, 13, 27) |
| Pd KrLig NPs | 100 (39, 0, 55) | 50 (17, 6, 12, 0) | 74 (39, 0, 8, 28) | 95 (49, 0, 11, 20) |
| Pd NaLig NPs | 55 (16, 0, 39) | 23 (20, 0, 0, 0) | 100 (51, 0, 11, 20) | 40 (17, 0, 10, 10) |
| Pd NaROLig NPs | 100 (24, 0, 63) | 77 (15, 16, 16, 0) | 91 (55, 0, 8, 28) | 100 (87, 0, 7, 0) |

^a Lig: ligninossulfato; ROLig: ligninossulfonato e o correspondente açúcar.

^b (álcool saturado, aldeído 2-insaturado, aldeído saturado, álcool 3-insaturado)

A seletividade de reações catalisadas por nanopartículas de paládio contendo alcanotiolatos em sua superfície foi estudada para o álcool alílico. Utilizando-se 12 mmol de hidrogênio gasoso, a reação foi seletiva para isomerização (95%), enquanto que em quantidades não significativas deste gás, ao ar, a reação resulta em conversões negligenciáveis, evidenciando a necessidade de hidrogênio para a reação, e com excesso de hidrogênio, por fluxo contínuo, há perda da seletividade (Tabela XII).⁴⁶

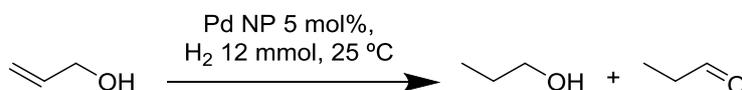
Tabela XII. Efeito da atmosfera gasosa na hidrogenação do álcool alílico com Pd NP preparadas em *S*-dodeciltiosulfato.⁴⁶



| Gás | Tempo (h) | Conversão (%) | Seletividade (%) | |
|--|-----------|---------------|------------------|--------------|
| | | | Hidrogenação | Isomerização |
| 12 mmol H ₂ | 4 | 100 | 5 | 95 |
| 12 mmol H ₂ + jato N ₂ | 4 | 0 | 0 | 0 |
| H ₂ fluxo contínuo | 4 | 85 | 35 | 50 |
| Ar | 48 | 5 | 2 | 3 |

Com relação à influência dos solventes nas reações do álcool alílico catalisadas por nanopartículas de paládio contendo alcanotiolatos (Tabela XIII), a seletividade para isomerização foi alta em solventes apolares (benzeno e clorofórmio) e moderada em solventes polares apróticos (acetona e DMSO). Em solventes polares próticos (água e metanol) observou-se seletividade para a hidrogenação.⁴⁶

Tabela XIII. Efeito do solvente na hidrogenação do álcool alílico com Pd NP preparadas em *S*-dodeciltiosulfato.⁴⁶



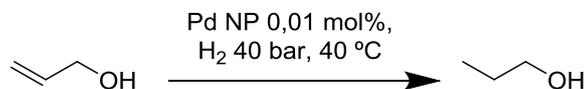
| Solvente | Tempo (h) | Conversão (%) | Seletividade (%) | |
|-------------------------------|-----------|---------------|------------------|--------------|
| | | | Hidrogenação | Isomerização |
| C ₆ H ₆ | 24 | 64 | 0 | 100 |
| CHCl ₃ | 4 | 100 | 5 | 95 |
| Acetona | 24 | 46 | 30 | 70 |
| DMSO | 24 | 39 | 21 | 79 |
| CH ₃ OH | 24 | 47 | 100 | 0 |
| H ₂ O | 24 | 65 | 74 | 26 |

Poli-1,2,3-triazolil-dendrimeros são capazes de complexar com Pd(II), estabilizar PdNPs e produzir catalisadores altamente ativos para hidrogenação. A atividade destes catalisadores para hidrogenação de olefinas foi estudada, sendo que a conversão para o álcool alílico foi completa, com alta seletividade.⁵¹

Complexos de Pd(II)-líquidos iônicos do tipo imidazólio imobilizados em sílica mesoporosa foram preparados e empregados na hidrogenação de alcenos e do álcool alílico. Para a hidrogenação do álcool alílico, a seletividade foi consideravelmente maior do que com Pd/C, e a seletividade aumentou com o aumento no comprimento da cadeia alquílica dos

líquidos iônicos (Tabela XIV), possivelmente pelo efeito estérico favorável ao aumento da seletividade.⁶⁸

Tabela XIV. Hidrogenação do álcool alílico com NPs estabilizadas por líquidos iônicos.⁶⁸

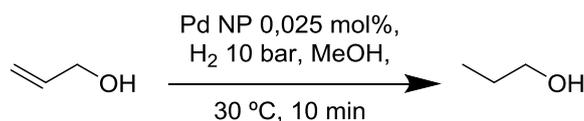


| Catalisador ^a | Tempo (min) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|--------------------------|-------------|---------------|------------------|
| Pd/C | 40 | 100 | 74 |
| IMM-1 | 35 | 100 | 80 |
| IMM-4 | 37 | 100 | 80 |
| IMM-10 | 40 | 100 | 84 |
| IMM-16 | 41 | 100 | 84 |

^a IMM: Pd-líquidos iônicos imidazólicos imobilizados em sílica, sendo que os números representam o tamanho da cadeia lateral.

Nanopartículas imobilizadas em boemita contendo ácido tânico como aditivo foram sintetizadas e empregadas na hidrogenação de olefinas (Tabela XV). Para o álcool alílico, a seletividade e a conversão foram maiores do que empregando apenas as nanopartículas imobilizadas em boemita, sem a presença de ácido tânico. O uso de ácido tânico aumentou a área superficial específica da boemita e reduziu a distribuição dos poros, levando à alta atividade do catalisador. Além disso, o ácido tânico pode atuar como um estabilizador para ligar nanopartículas Pd e boemita.⁶⁹

Tabela XV. Hidrogenação de álcoois alílicos com NPs imobilizadas em boemita.⁶⁹



| Catalisador | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|---------------|---------------|------------------|
| Pd-TA-boemita | 89 | >99 |
| Pd-boemita | 59 | 93 |

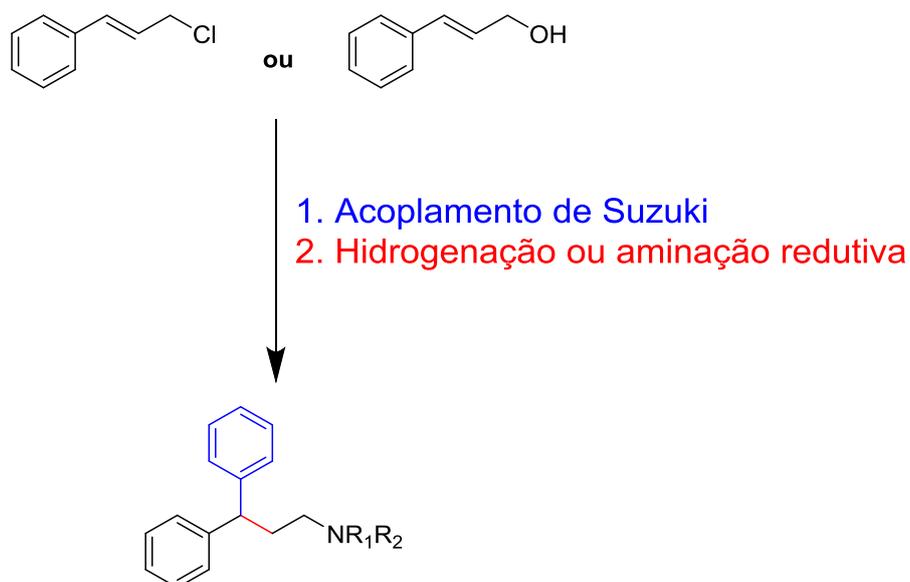
A reatividade de nanopartículas de paládio peptídeos-modelo na hidrogenação de olefinas contendo hidroxilas foi explorada. Para o álcool alílico, os produtos de hidrogenação e de isomerização foram observados, mas este último foi totalmente convertido no álcool. Para álcoois secundários e terciários, a atividade catalítica foi maior, devido à menor influência da isomerização.⁷⁰

Os estudos envolvendo a nanocatálise na hidrogenação de alcenos funcionalizados também são mais numerosos empregando-se o álcool alílico como substrato, quando se compara aos estudos com alilaminas. O emprego de nanocatálise pode aumentar a seletividade para hidrogenação ou isomerização, dependendo de diversos fatores, como a natureza da nanopartícula e o solvente empregado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SÍNTESE DE 3,3-DIARILPROPILAMINAS

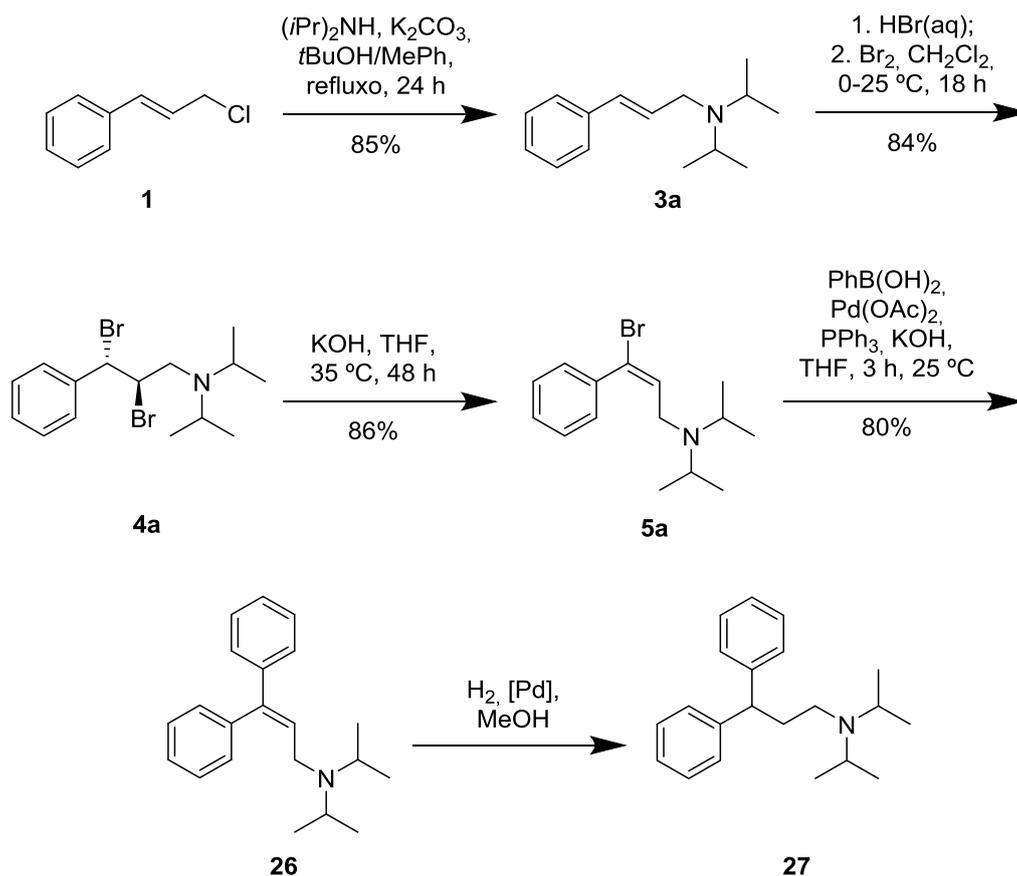
Para a síntese de fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina, foram planejadas rotas sintéticas que iniciam a partir de dois reagentes distintos, obtidos comercialmente: cloreto de cinamila e álcool cinâmico (Esquema 10). Ambas as rotas sintéticas passam por um acoplamento de Suzuki, para obtenção da olefina trissubstituída (alilamina ou alilálcool) que será utilizada como substrato para reações de hidrogenação catalítica ou aminação reductiva, obtendo-se no final as 3,3-diarilpropilaminas desejadas.



Esquema 10: Reagentes de partida da síntese de 3,3-diarilpropilaminas.

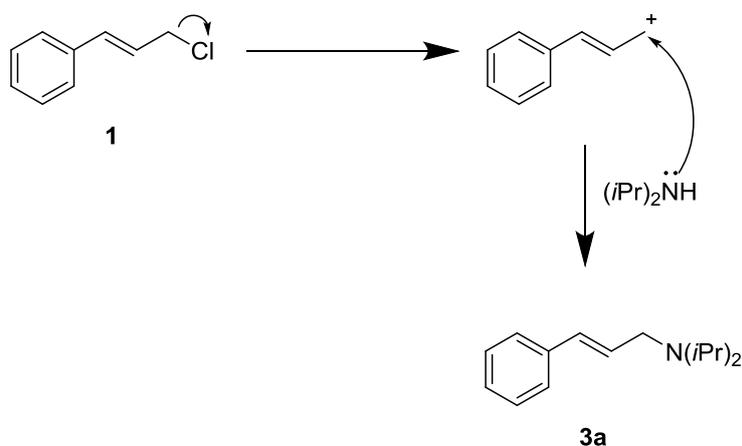
3.1.1 Síntese de 3,3-diarilpropilaminas a partir da hidrogenação de alilaminas

A rota sintética proposta para a diisopromina foi realizada conforme o Esquema 11, em que o fármaco **27** pode ser obtido a partir da olefina trissubstituída correspondente (**26**), sintetizada por acoplamento de Suzuki do brometo de vinila adequado (**5a**). O brometo de vinila **5a** pode ser obtido da olefina dissustituída **3a**, sintetizada a partir do cloreto de cinamila **1** e da diisopromilamina, reagentes que são disponíveis comercialmente.



Esquema 11: Síntese da diisopromina **27**, a partir do cloreto de cinamila.

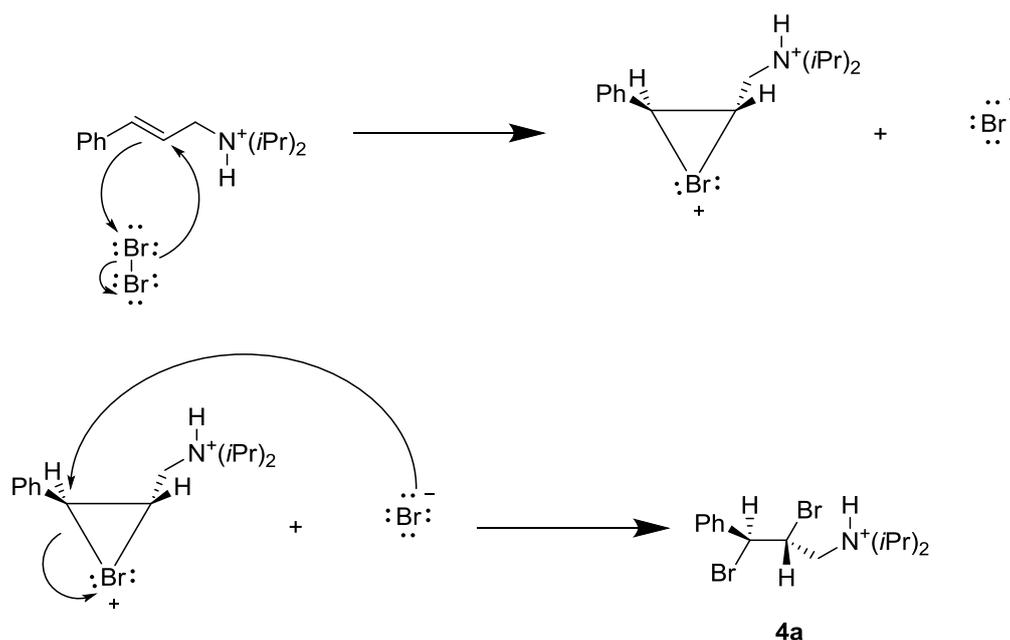
A amina **3a** foi obtida, com rendimento de 85%, da reação entre o cloreto de cinamila **1** e a diisopropilamina, empregando-se tolueno e *terc*-butanol como solventes, este último um solvente prótico e pouco nucleofílico, necessário para estabilização do carbocátion no mecanismo unimolecular (Esquema 12).^{23,29}



Esquema 12: Formação de **3a** a partir do cloreto de cinamila.

A análise da amina **3a** por RMN ^1H demonstrou a presença dos sinais característicos das isopropilas (dubleto em 1,05 ppm referente a doze hidrogênios e septeto em 3,11 ppm referente a dois hidrogênios). Também foram observados os sinais em 3,30 ppm (duplo dubleto) para o carbono metilênico, 6,25 (duplo tripleto) e 6,50 ppm (dubleto) dos hidrogênios da ligação C=C e os hidrogênios aromáticos como multipletto em 7,15-7,39 ppm.

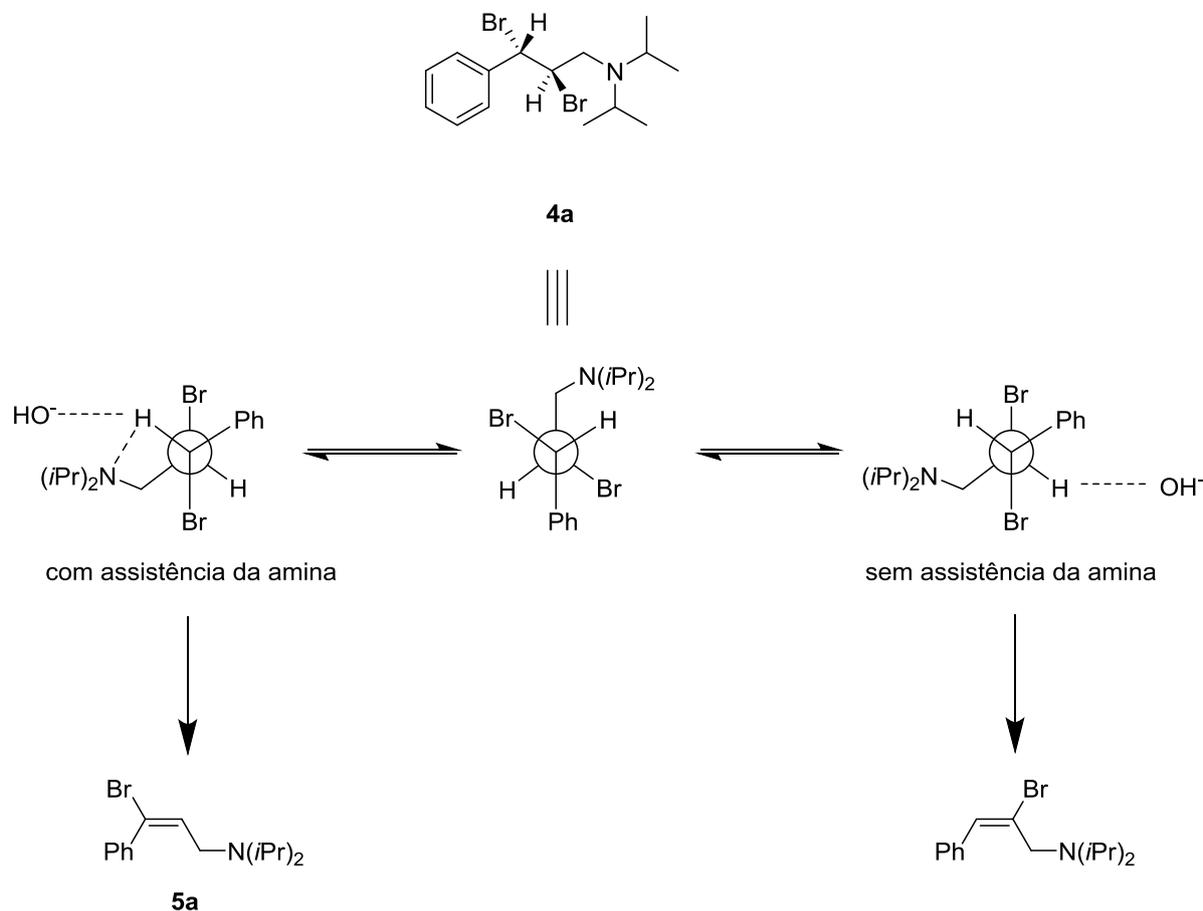
A amina **3a** foi então protonada com ácido bromídrico e submetido à reação de bromação, obtendo-se o sólido cristalino dibromado **4a** com 84% de rendimento, após a etapa de recristalização. A proximidade entre a ligação dupla e a molécula de bromo leva à polarização desta molécula, tornando mais eletrofílico o átomo de bromo mais próximo, ocorrendo a reação entre a ligação dupla e este átomo, gerando o íon bromônio (Esquema 13). O íon bromônio sofre a adição do íon brometo no carbono com maior densidade eletrônica positiva, ataque este que ocorre por no lado de trás do intermediário em ponte, através de uma adição *anti*. A protonação prévia do grupo amino é necessária, evitando que este atue como nucleófilo e ataque o íon bromônio formado.



Esquema 13: Formação do produto dibromado anti **4a**.

A reação de eliminação, otimizada em trabalhos anteriores, foi realizada empregando-se THF como solvente e KOH com base, obtendo-se a olefina monobromada **5a** com rendimento de 86% e razão *E:Z* de 98:2, esta determinada por cromatografia gasosa. Ressalta-se que, para esta reação, apenas foi necessária uma filtração e evaporação do solvente para obtenção do produto, não sendo necessários outros procedimentos de

purificação, como cromatografia em coluna. A regioseletividade da reação para os α -regioisômeros, únicos observados, pode ser justificada pela possível assistência do grupo amino na abstração do hidrogênio benzílico, durante o estado de transição, que não é possível no caso do outro regioisômero (Esquema 14).^{23,29}

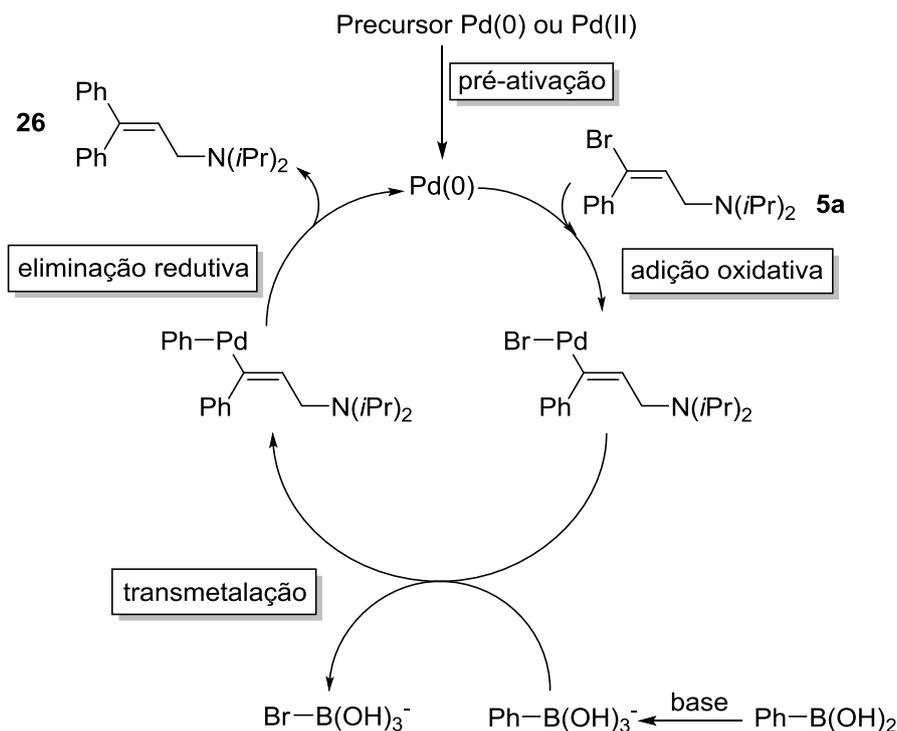


Esquema 14: Formação da olefina **5a** e seu regioisômero.^{23,29}

O espectro de RMN ^1H da olefina monobromada **5a** apresentou os sinais das isopropilas (dubleto em 0,91 ppm referente a doze hidrogênios e septeto em 2,98 ppm referente a dois hidrogênios). Também foi observado um dubleto em 3,06 ppm do carbono metilênico e um tripleto em 6,27 do hidrogênio da ligação C=C, este com constante de acoplamento de 6,6 Hz, comprovando a formação do regioisômero desejado. Os hidrogênios aromáticos aparecem como um multipletto em 7,28-7,36 ppm.

A olefina monobromada **5a** foi submetida ao acoplamento de Suzuki, utilizando ácido fenilborônico e condições já utilizadas por nosso grupo, obtendo-se a (3,3-difenilalil)diisopropilamina **26** com rendimento de 80%. No ciclo catalítico para a reação de Suzuki (Esquema 15), inicialmente ocorre a formação da espécie ativa de Pd(0) a partir do

precursor de Pd(0) ou Pd(II), sendo que para esta reação foi utilizado Pd(OAc)₂, um precursor de Pd(II). Segue-se então a etapa de adição oxidativa do haleto de vinila no paládio, gerando o intermediário Pd-vinil. Após a adição oxidativa, ocorre a transmetalção entre o intermediário Pd- vinil com o composto organoboro, formado a partir da reação do ácido fenilborônico com uma base (KOH), que gera um ânion boronato mais reativo para esta etapa. Por fim, ocorre a eliminação redutiva, gerando o produto de acoplamento e recuperando a espécie ativa de Pd(0).^{23,29}



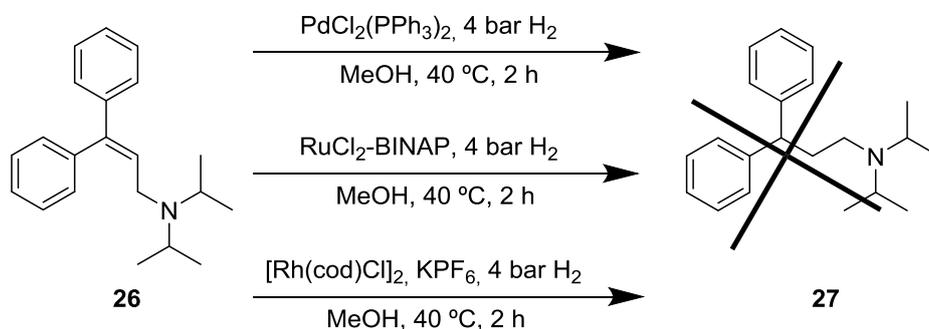
Esquema 15: Ciclo catalítico para o acoplamento de Suzuki.

A olefina trissubstituída **26** foi analisada por RMN ¹H, apresentando os sinais das isopropilas (dubleto em 0,98 ppm referente a doze hidrogênios e septeto em 3,08 ppm referente a dois hidrogênios). Os hidrogênios metilênicos aparecem como um dubleto em 3,19 ppm, o hidrogênio da ligação C=C aparecem como um tripleto em 6,20 e os hidrogênios dos dois anéis aromáticos como multipletto em 7,14-7,41 ppm.

Os rendimentos obtidos na síntese de **26** foram semelhantes aqueles obtidos em trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisa, com pequenas variações que podem ser decorrentes da escala empregada.^{23,29}

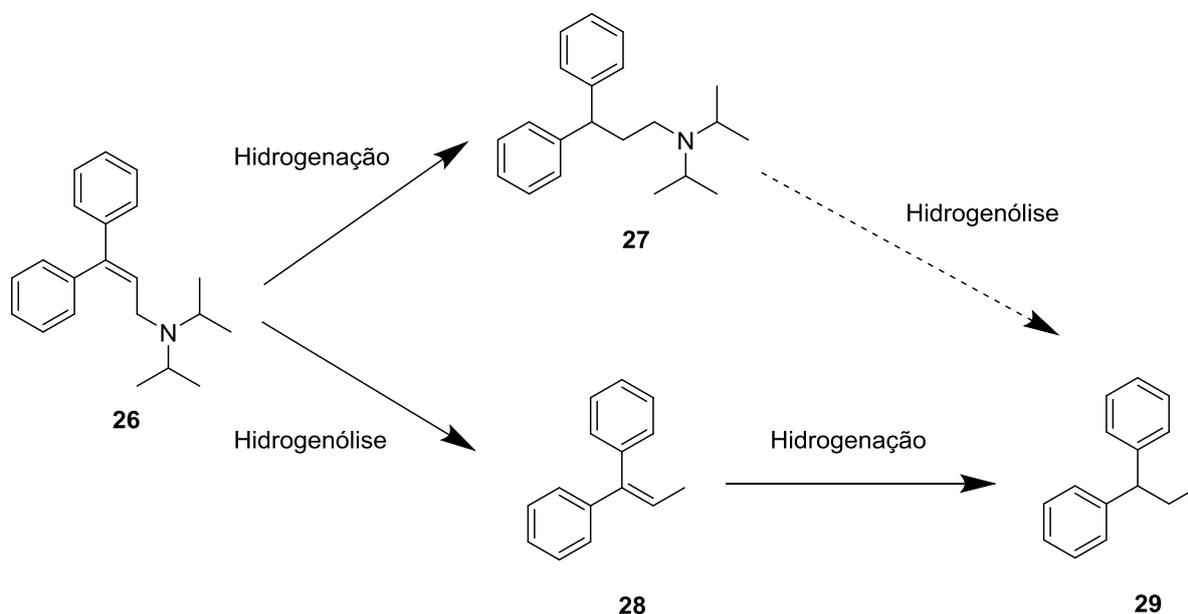
A etapa final para a síntese da diisopromina **27** consiste da hidrogenação do produto de acoplamento **26**. Inicialmente, empregaram-se complexos de diferentes metais de

transição. Empregando-se uma condição padrão e complexos de paládio, rutênio ou ródio (5 mol%), não foi observada a formação de **27**, observando-se no final apenas o substrato **26** (Esquema 16).



Esquema 16: Hidrogenação de **26**, empregando complexos de metais de transição.

Posteriormente, a hidrogenação de **26** foi realizada empregando-se Pd/C, sendo observada a formação do produto de hidrogenação **27** e dos produtos de hidrogenólise **28** e **29** (Esquema 17 e Figura 4). O produto **28** pode ser obtido por hidrogenólise do substrato alílico **26**, e posteriormente gerar **29** por hidrogenação. A formação de **29** a partir do produto de hidrogenação **27**, embora menos provável para um substrato não-alílico, também foi estudada.



Esquema 17: Hidrogenação de **26**, empregando Pd/C e metanol.

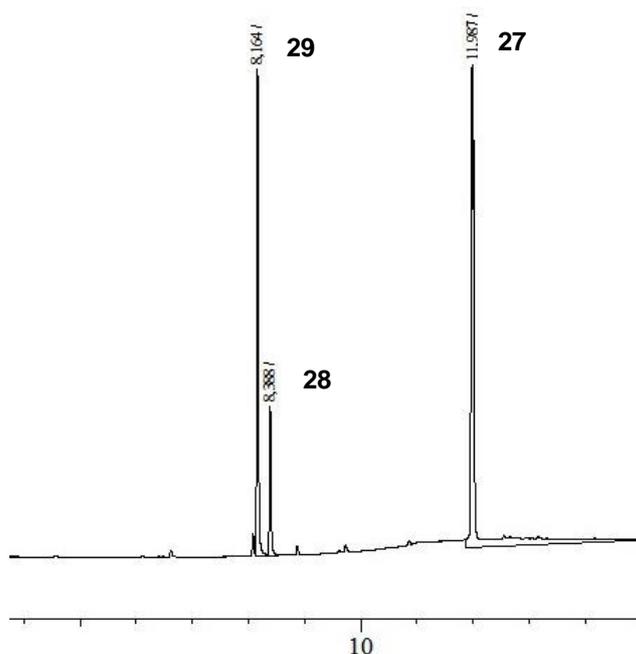
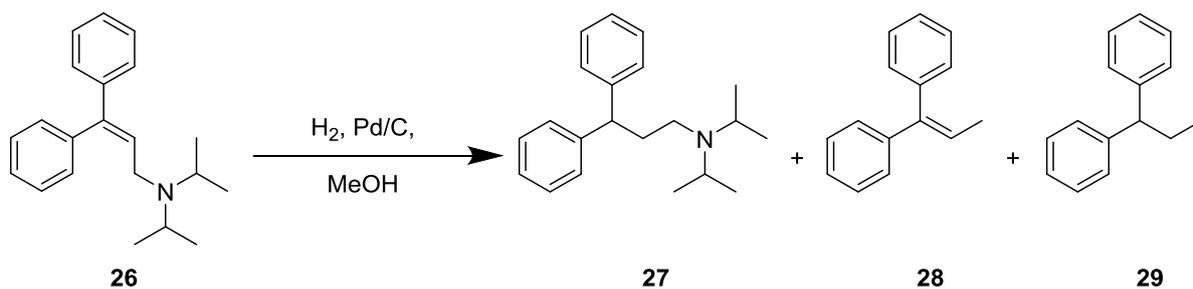


Figura 4: Cromatograma (CG) obtidos na hidrogenação de **26**.

Diversas condições foram testadas (Tabela XVI), sendo que inicialmente, efetuou-se a hidrogenação com 0,5 mol% de Pd/C (entrada 1), mas a conversão foi de apenas 2% após 24 horas de reação. O aumento na quantidade de catalisador (entradas 1, 3, 5 e 8) reduziu o tempo necessário para conversão do substrato, mas houve aumento da formação de produtos de hidrogenólise, com conseqüente redução da formação dos produtos de hidrogenação. O aumento da temperatura levou a maiores conversões em menor tempo de reação, sem alterações significativas na seletividade (entradas 2 e 3; 5 e 6). O tempo reacional influenciou na conversão, porém também influenciou na hidrogenólise do substrato e do produto de hidrogenação (entradas 6 e 7). Logo, o emprego de Pd/C mostrou-se uma estratégia inadequada para a hidrogenação de **26**, em função da ocorrência das reações de hidrogenólise.

Para descartar a formação de **29** a partir de **27**, esta última foi submetida condições de hidrogenação (Pd/C 5 mol%, 40 °C) e após 18 horas de reação, apenas 2% de conversão foi observada, evidenciando que a hidrogenólise ocorre a partir do substrato alílico. No caso de reações empregando paládio sob carbono (Pd/C), é conhecida a baixa quimiosseletividade na presença na presença de outros grupos funcionais.³¹

Tabela XVI. Hidrogenação de **26**, empregando Pd/C.



| | [Pd] (mol%) | pH ₂ (bar) | Temp. (°C) | Tempo (h) | Conversão (%) ^a | Seletividade (%) ^a | | |
|---|----------------|--------------------------|---------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|----|----|
| | | | | | | 27 | 28 | 29 |
| 1 | 0,5 | 4 | 40 | 24 | 2 | 35 | 0 | 65 |
| 2 | 1 | 4 | 25 | 24 | 11 | 18 | 48 | 34 |
| 3 | 1 | 4 | 40 | 5 | 60 | 19 | 43 | 38 |
| 4 | 5 | 1 | 25 | 2 | 76 | 10 | 37 | 53 |
| 5 | 5 | 4 | 40 | 3 | 98 | 35 | 3 | 62 |
| 6 | 5 | 4 | 80 | 2 | 100 | 33 | 0 | 67 |
| 7 | 5 | 4 | 80 | 24 | 100 | 22 | 0 | 78 |
| 8 | 10 | 4 | 40 | 1 | 100 | 10 | 0 | 90 |

^a Conversão e seletividade determinadas por Cromatografia Gasosa, empregando undecano como padrão interno.

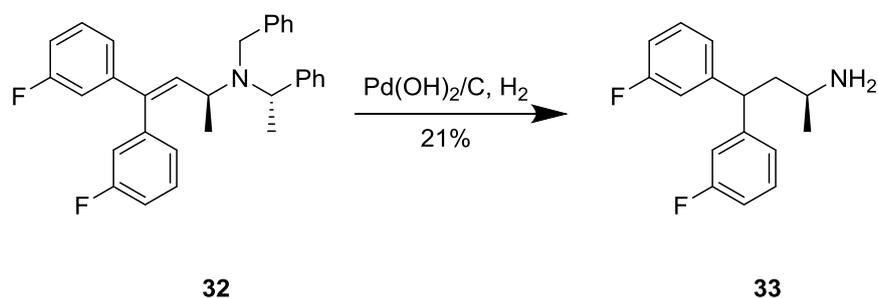
Na literatura, são escassos os estudos que descrevem a hidrogenação de 3,3-diarilpropilaminas, e geralmente empregam catalisadores de paládio suportados, com baixos rendimentos obtidos. Na síntese de agonistas/antagonistas de canais de cálcio tipo T foi efetuada a hidrogenação da 3,3-diarilpropilamina **30** com Pd(OH)₂/C, levando ao produto de hidrogenação **31** com 53% de rendimento após purificação (Esquema 18).⁸³



Esquema 18: Hidrogenação de **31**, na síntese de agonistas/antagonistas de canais de cálcio.⁸³

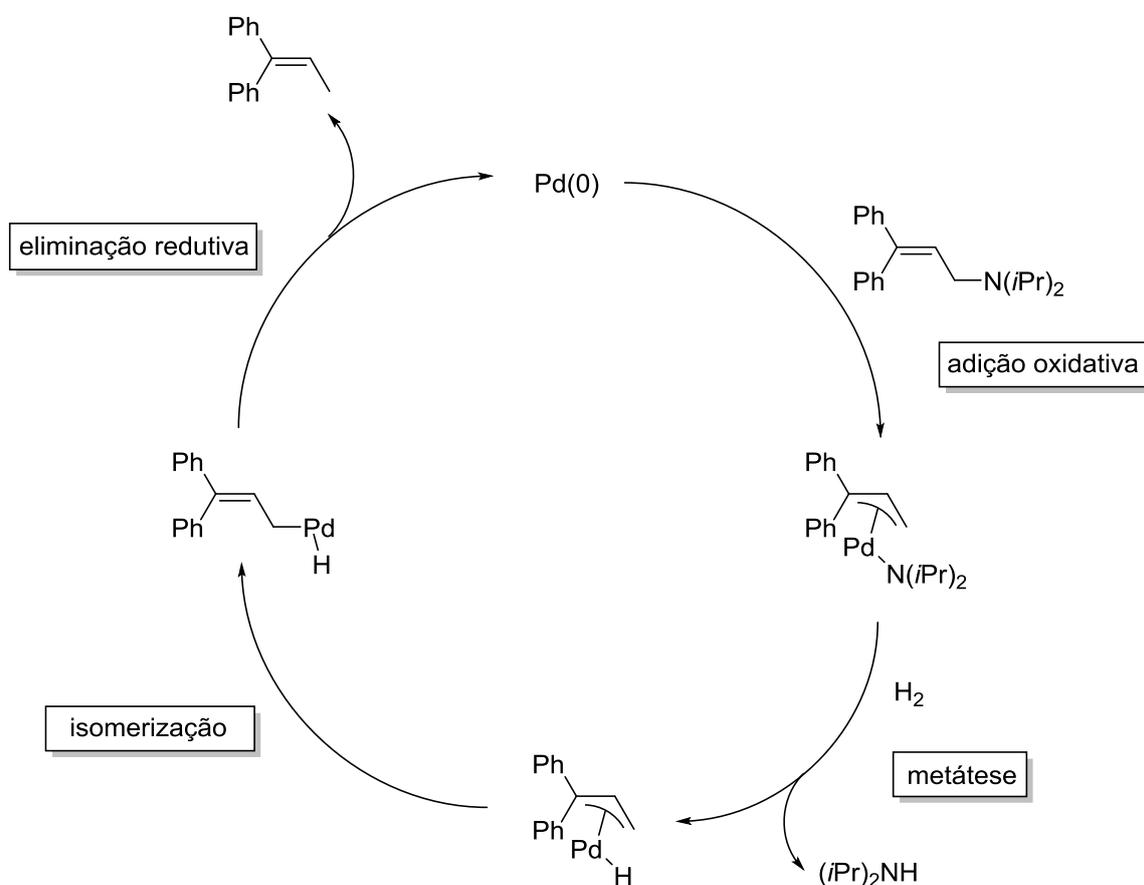
Há também o emprego de Pd(OH)₂/C na hidrogenação e debenzilação da 3,3-fluorodifenilpropilamina **32**, obtendo-se o antagonista dos receptores NMDA **33** com 21% de rendimento (Esquema 19).⁸⁴ Comparando-se o rendimento obtido nestes trabalhos e as

conversões descritas na Tabela XV, verifica-se que os resultados foram semelhantes, embora tenha sido utilizados catalisadores de paládio diferentes com o mesmo suporte.



Esquema 19: Hidrogenação de **32**, na síntese do antagonistas de receptores NMDA.⁸⁴

A hidrogenólise da alilamina **26** pode ser explicada pelo mecanismo proposto no Esquema 20, em que ocorre a coordenação do paládio com o nitrogênio. Compostos alílicos sofrem facilmente reações passando pela adição oxidativa, formando o complexo π -alquilpaládio. Na presença de excesso de hidrogênio ocorre a metátese para a forma hidreto π -alilpaládio, que após isomerização sofre a eliminação redutiva, liberando o alceno.^{85,86}



Esquema 20: Mecanismo sugerido para hidrogenólise de **26**.^{85,86}

As nanopartículas então surgem como uma alternativa aos métodos convencionais, combinando o aumento da área superficial exposta do catalisador, que aumenta o contato entre os reagentes e o catalisador, como na catálise homogênea, com a insolubilidade no meio, que possibilita a sua separação, como na catálise heterogênea.⁴⁹

Os líquidos iônicos são fluidos muito investigados devido às suas propriedades físico-químicas, que os tornam meios ideais para transformações em solução. Os cátions do tipo 1,3-dialquilimidazólio têm sido empregados como agentes imobilizantes para metais de transição precursores de catalisadores, devido à fácil separação do produto e sua reciclabilidade. A organização estrutural de líquidos iônicos imidazólio permitem a geração e a estabilização de nanopartículas de metais de transição, com tamanhos pequenos, distribuição limitada de tamanho e diferentes formas. Os líquidos iônicos podem formar uma camada adjacente à superfície da nanopartícula, protegendo contra agregação e/ou aglomeração.^{56,57}

Líquidos iônicos contendo nitrilas funcionalizadas oferecem o meio adequado para a formação de nanopartículas de paládio. Nanopartículas de paládio (Pd NPs) preparadas empregando o precursor Pd(OAc)₂ disperso em 1-butironitrila-3-metilimidazólio-*N*-bis(trifluorometanosulfonil)imida – [(BCN)MI][NTf₂] (Figura 5) levam à formação de Pd NPs estáveis e altamente monodispersas. Líquidos iônicos funcionalizados com grupos nitrila são considerados meios ótimos para geração de nanopartículas de paládio, porque estabilizam o metal ao ligar-se em sua superfície e permitem a coordenação com os substratos, dispensando o emprego de ligantes para estabilização.⁵⁶

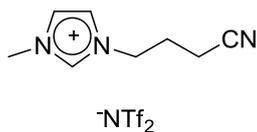


Figura 5: Estrutura do líquido iônico [(BCN)MI][NTf₂].

Pd NPs obtidas a partir de Pd(OAc)₂ em [(BCN)MI][NTf₂] mediante tratamento térmico levam à formação de nanopartículas estáveis e altamente monodispersas, tendo sido empregadas na hidrogenação de alcinos, com alta seletividade para a hidrogenação parcial gerando *Z*-alcenos.⁵⁶

Em função das reações de hidrogenólise observadas, a hidrogenação de **26** foi realizada empregando-se nanocatálise, com nanopartículas de paládio formadas em líquido iônico. As nanopartículas foram preparadas utilizando-se hidrogênio como agente redutor, o que, na maioria casos, leva à rápida redução do metal, podendo ocasionar rápida aglomeração

do metal devido à concentração local de Pd(0) alta. As nanopartículas apresentaram diâmetro médio de $7,4 \pm 2,0$ nm e distribuição unimodal (Figura 6), ou seja, mesmos tamanho e distribuição obtidos com o protocolo experimental utilizado.⁵⁶

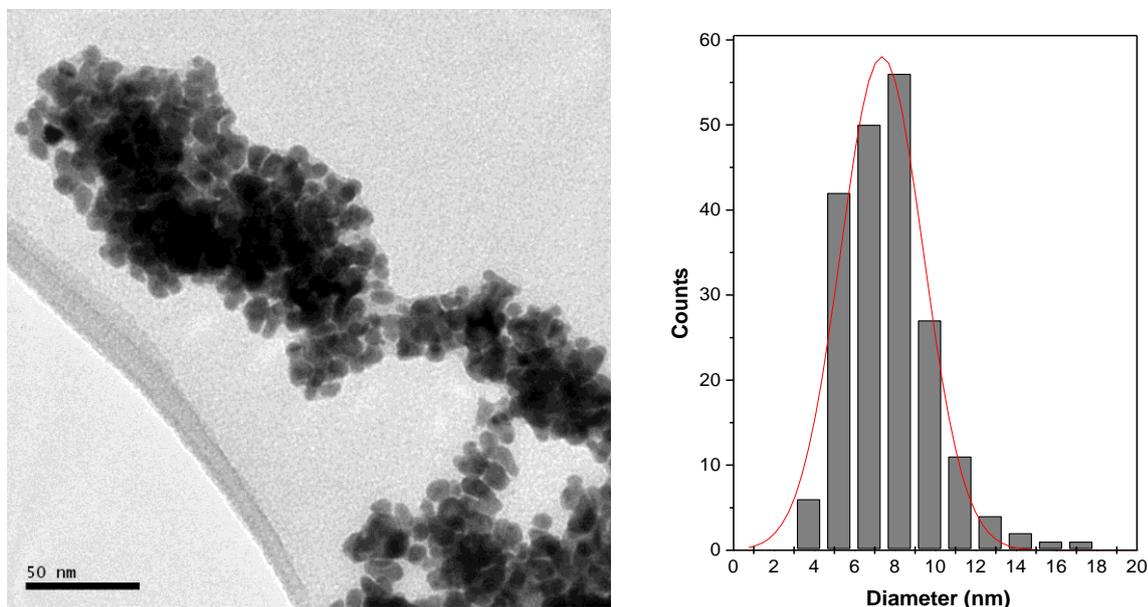
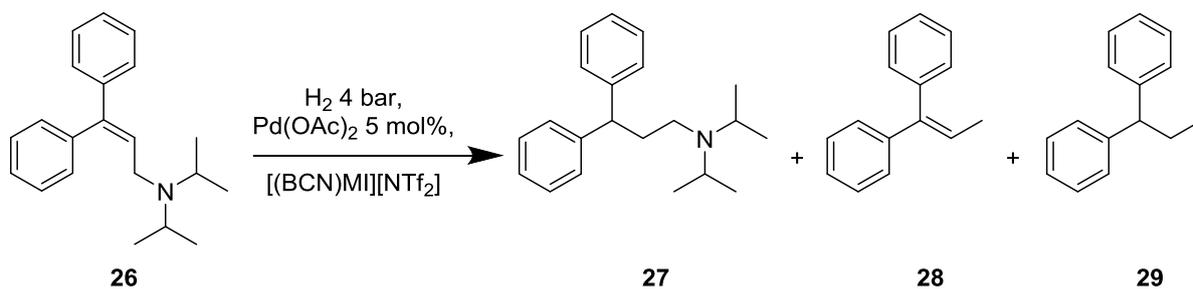


Figura 6: Análise por TEM e histograma de distribuição de tamanho para Pd NP.

O emprego da reação em líquido iônico (Tabela XVII) levou à necessidade de maiores tempos reacionais do que aqueles obtidos empregando Pd/C (entradas 2, 3 e 4), sem grandes alterações na seletividade. A baixa miscibilidade do hidrogênio em líquidos iônicos é um problema para esta reação, embora possa ser utilizada no controle da seletividade de determinadas reações.⁵⁶ Não foi observado aumento da conversão com o aumento da temperatura (entradas 1 e 4), sendo observada baixa seletividade nas temperaturas empregadas.

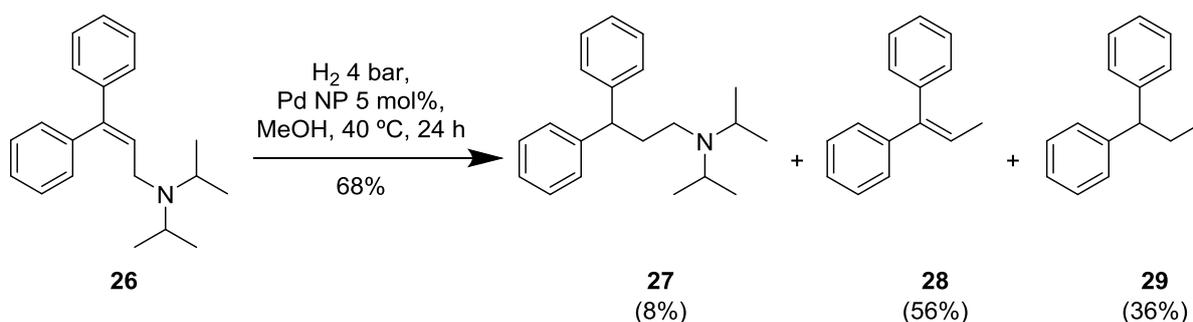
Tabela XVII. Hidrogenação de **26**, empregando Pd NP obtidas *in situ* com Pd(OAc)₂ em [(BCN)MI][NTf₂].



| | Temp. (°C) | Tempo (h) | Conversão (%) ^a | Seletividade (%) ^a | | |
|---|------------|-----------|----------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|
| | | | | 27 | 28 | 29 |
| 1 | 25 | 18 | 53 | 20 | 23 | 57 |
| 2 | 40 | 3 | 41 | 18 | 33 | 49 |
| 3 | 40 | 5 | 55 | 21 | 34 | 45 |
| 4 | 40 | 22 | 56 | 15 | 41 | 44 |

^a Conversão e seletividade determinadas por Cromatografia Gasosa, empregando undecano como padrão interno.

Por fim, foram empregadas nanopartículas de paládio isoladas (Esquema 21), obtendo-se baixa seletividade para o produto de hidrogenação **27** e com maior seletividade para o produto de hidrogenólise **28**. Comparando-se com os outros métodos, as Pd NPs permitiram um maior controle na formação de **29** a partir de **28**. A baixa conversão obtida indica a necessidade de novos experimentos, para a obtenção do produto desejado **27** com maior rendimento.

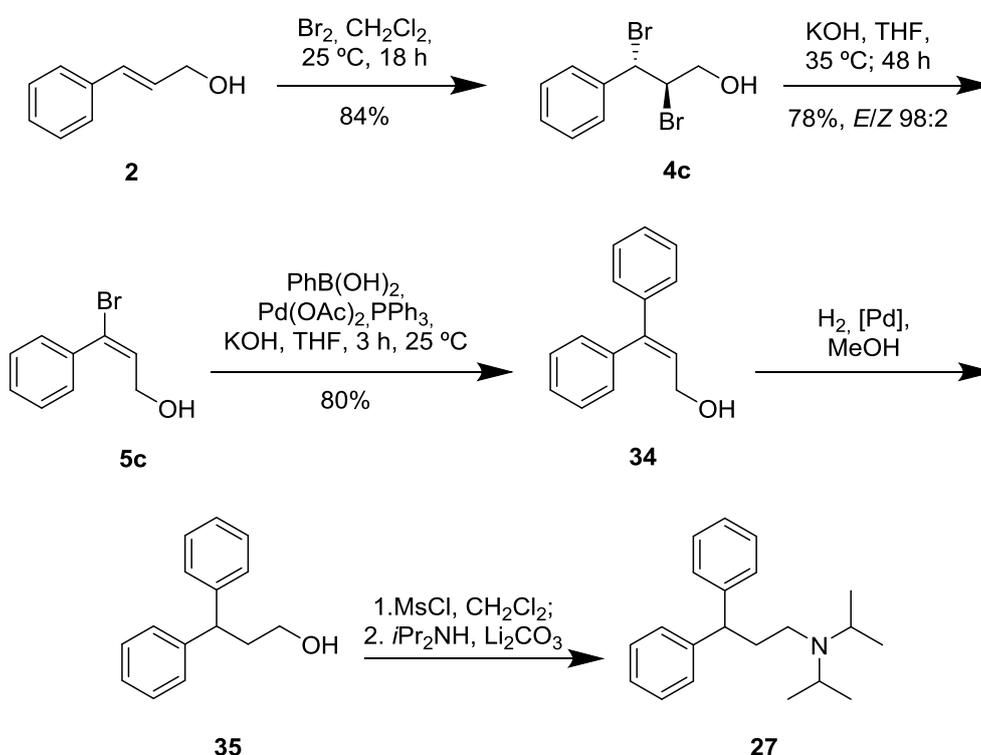


Esquema 21: Hidrogenação de **26**, empregando Pd NP isoladas.

Verifica-se que a catálise empregando Pd/C apresentou os melhores resultados em termos de conversão. Entretanto, as três metodologias apresentaram baixa seletividade, com predomínio dos produtos de hidrogenólise.

3.1.2 Síntese de 3,3-diarilpropilaminas a partir da hidrogenação de alilálcoois

Em função da dificuldade enfrentada para realizar a hidrogenação do intermediário **26**, devido à ocorrência de reações de hidrogenólise, decidiu-se utilizar o álcool cinâmico **2** como material de partida. Assim, a rota sintética alternativa para a diisopromina foi realizada conforme o Esquema 22, na qual que esta molécula pode ser obtida a partir da olefina trissubstituída correspondente **34**, que pode ser sintetizada por acoplamento de Suzuki do brometo de vinila adequado (**5c**). O brometo de vinila **5c** pode ser obtido do álcool cinâmico **2**, disponível comercialmente.



Esquema 22: Síntese, alternativamente proposta, para a diisopromina **27**.

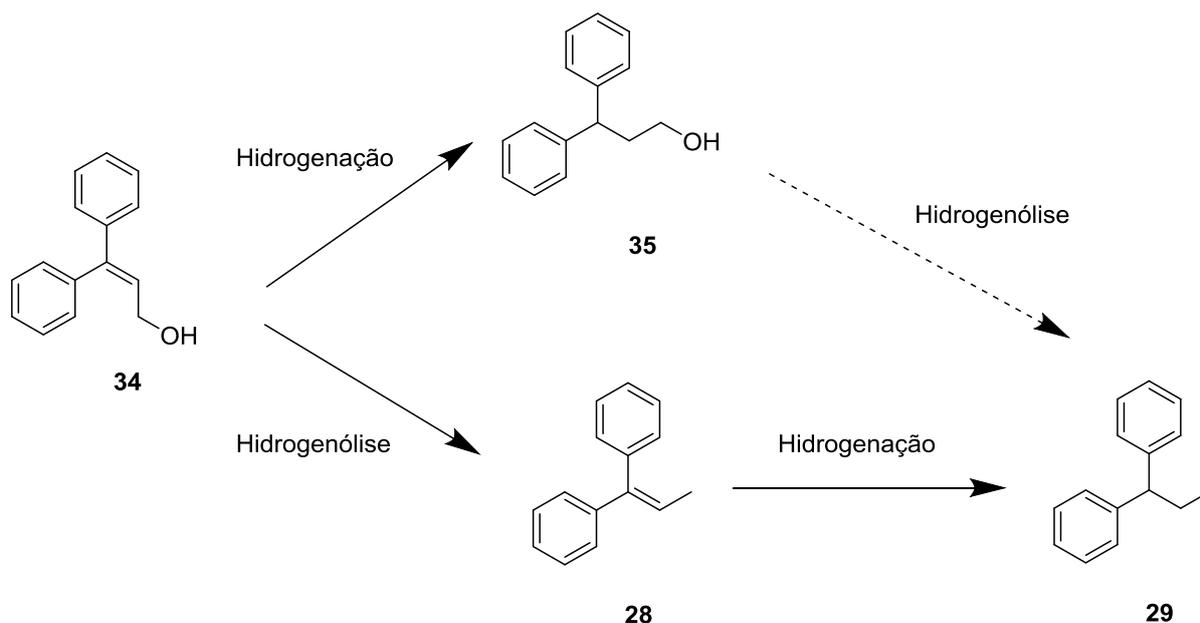
Para tanto, o álcool cinâmico **2** foi submetido a reações de bromação, fornecendo o produto **4c** com rendimento de 84% após etapa de recristalização. O álcool dibromado **4c** foi analisado por RMN ^1H , apresentando um singleto em 2,09 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila, um multiplete em 4,23-4,39 ppm referente aos hidrogênios metilênicos, um multiplete em 4,67-4,77 ppm e um dubleto em 5,30 ppm referentes aos hidrogênios das ligações C-Br e um multiplete em 7,31-7,47 ppm referente aos hidrogênios do anel aromático.

O produto **4c** foi utilizado na etapa de desidrobromação, obtendo-se a olefina monobromada **5c** obtida com aproximadamente 10% do regioisômero indesejado. Neste caso,

o grupo álcool, menos básico do que o grupo amino, é que realizaria a assistência na abstração do hidrogênio benzílico, no estado de transição. Ao contrário do ocorrido com a amina **4a**, nesta etapa foi necessária a realização de purificação cromatográfica para eliminação do regioisômero, obtendo-se no final a olefina **5c** com rendimento de 78% e razão *E/Z* 98:2. O espectro de RMN ¹H da olefina monobromada **5c** apresentou um singlete em 2,16 ppm (hidrogênio da hidroxila), um dubleto em 4,05 ppm (hidrogênios metilênicos), um tripleto em 6,40 ppm (hidrogênio da ligação C=C) e um multiplete em 7,29-7,31 ppm (hidrogênios do anel aromático).

A olefina monobromada **5c** foi submetida ao acoplamento de Suzuki, obtendo-se o álcool 3,3-difenilalílico **34** com rendimento de 80%. A olefina trissubstituída **34** apresentou um espectro de RMN ¹H contendo um singlete em 1,94 ppm (hidrogênio da hidroxila), um dubleto em 4,19 ppm (hidrogênios metilênicos), um tripleto em 6,22 ppm (hidrogênio da ligação C=C) e um multiplete em 7,11-7,38 ppm (hidrogênios dos anéis aromáticos). Os rendimentos das etapas para obtenção de **34** também foram semelhantes a trabalhos anteriores.^{23,29}

A olefina dissubstituída **34** foi então submetida a condições de hidrogenação. Deve-se levar em consideração que, na presença de hidrogênio e catalisadores metálicos, algumas reações são possíveis para os álcoois alílicos: redução da dupla ligação, isomerização para aldeídos saturados, hidrogenólise para hidrocarbonetos, desidrogenação oxidativa para aldeídos insaturados e isomerização da dupla ligação.^{34,45} No presente estudo, foi observada a formação do produto de hidrogenação **35** e de um dos produtos de hidrogenólise (**29**) (Esquema 23 e Figura 7).



Esquema 23: Hidrogenação de **34**, empregando Pd/C e metanol.

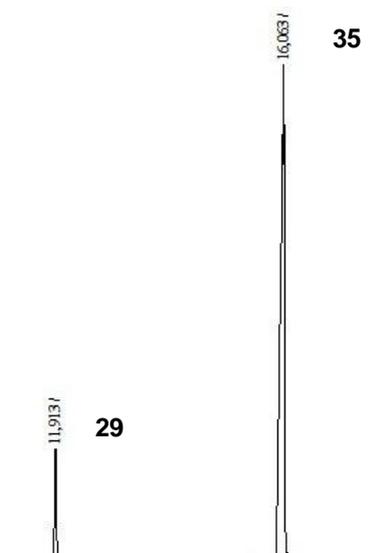
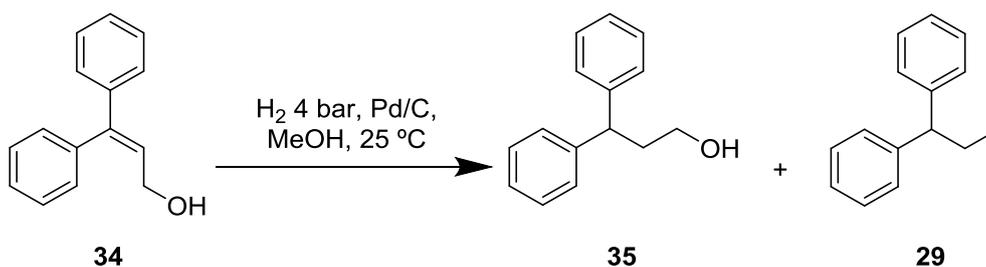


Figura 7: Cromatograma (CG) obtidos na hidrogenação de **34**.

Para este substrato, a seletividade foi muito superior para o álcool alílico **34** em relação à alilamina **26**. Empregando-se Pd/C (Tabela XVIII), foram observadas altas taxas de conversão, com excelente seletividade para o produto de hidrogenação (entradas 1 a 6). O aumento na quantidade de catalisador reduziu o tempo reacional, sem alterar significativamente a seletividade (entradas 2 e 3; 5 e 6). A fim de descartar a formação de **29** a partir de **35**, este álcool foi submetido condições de hidrogenação (Pd/C 5 mol%, 40 °C) e após 18 horas de reação, não foi observada conversão.

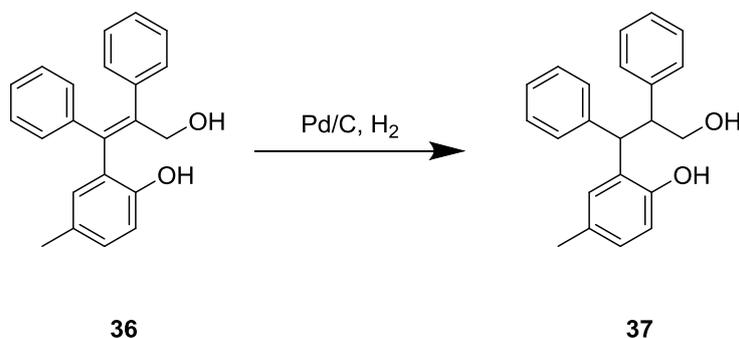
Tabela XVIII. Hidrogenação de **34**, empregando Pd/C.



| | [Pd] (mol%) | Tempo (h) | Conversão (%) ^a | Seletividade (%) ^a | |
|---|----------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|----|
| | | | | 35 | 29 |
| 1 | 0,5 | 2 | 19 | 96 | 4 |
| 2 | 0,5 | 3 | 19 | 93 | 7 |
| 3 | 0,5 | 19 | 100 | 90 | 10 |
| 4 | 1 | 1 | 100 | 91 | 9 |
| 5 | 5 | 0,08 | 100 | 87 | 13 |
| 6 | 5 | 1 | 100 | 88 | 12 |

^a Conversão e seletividade determinadas por Cromatografia Gasosa, empregando undecano como padrão interno.

Estudos envolvendo a redução da dupla ligação em álcoois alílicos 3,3-arylsubstituídos não são muito descritos na literatura. Para a síntese de 3,4-difenilcumarinas, o álcool alílico 2,3,3-trissubstituído **36** teve sua dupla ligação reduzida a pressão de hidrogênio de 1 bar, empregando-se Pd/C como catalisador. Porém, em tal estudo, não se relatou o rendimento da formação de **37** e nem os subprodutos formados (Esquema 24).⁸⁷

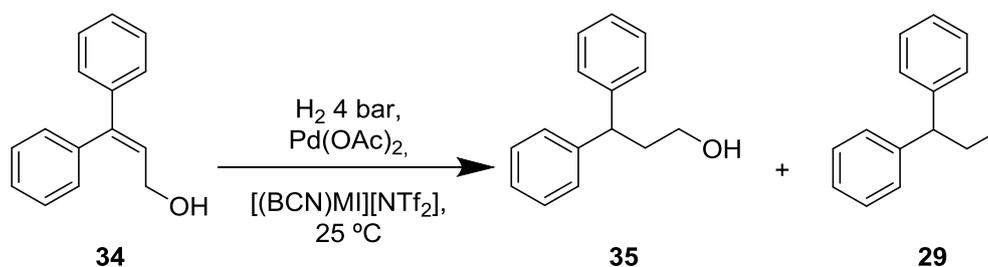


Esquema 24: Hidrogenação de **36** na síntese de difenilcumarinas.⁸⁷

Posteriormente, foi avaliado o efeito da nanocatálise na reação, com a formação de nanopartículas de paládio em líquido iônico e posterior adição do substrato e realização da hidrogenação (Tabela XIX). O emprego do líquido iônico [(BCN)MI][NTf₂] funcionalizado com nitrila, oferece o meio adequado para a formação de Pd NPs estáveis e altamente monodispersas,⁵⁶ sendo também empregadas nesta etapa do estudo. Após 24 horas de reação, observou-se alta conversão e seletividade (entrada 2). O emprego de nanocatálise, em líquido

iônico, embora necessite de maior tempo reacional, evitou a formação de produtos de hidrogenólise (entradas 1 e 2), o que pode ser atribuído à baixa miscibilidade do hidrogênio em líquidos iônicos, possibilitando o controle da seletividade das reações.⁵⁶

Tabela XIX. Hidrogenação de **34**, empregando Pd NP obtidas *in situ* com Pd(OAc)₂ em [(BCN)MI][NTf₂].

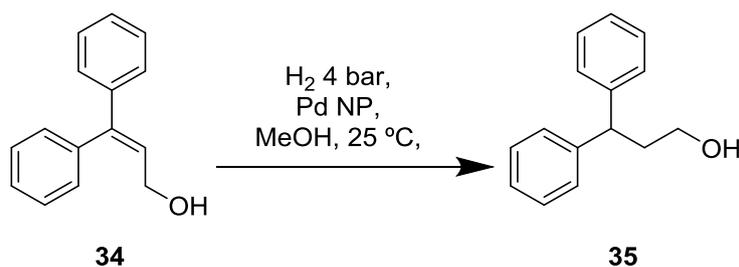


| | [Pd] (mol%) | Tempo (h) | Conversão (%) ^a | Seletividade (%) ^a | |
|---|----------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|----|
| | | | | 35 | 29 |
| 1 | 1 | 22 | 64 | 100 | 0 |
| 2 | 5 | 24 | 96 | 97 | 3 |

^a Conversão e seletividade determinadas por Cromatografia Gasosa, empregando undecano como padrão interno.

Por fim, realizou-se o isolamento de Pd NPs do líquido iônico, e empregou estes catalisadores na hidrogenação de **34** (Tabela XX), levando a 100% de conversão e seletividade após uma hora de reação com 5 mol% de Pd NP (entrada 4). O tempo de reação acarretou no aumento de conversão, mantendo-se a seletividade de 100% (entradas 2, 3 e 4). Em Pd NPs isoladas, o líquido iônico atua como agente imobilizante, formando uma fina película, que confere as propriedades desejadas ao catalisador, como a interação com os reagentes e com as partículas ativas.⁵⁶ O emprego de Pd NPs para álcoois alílicos geralmente apresenta a isomerização favorecida em solventes apolares e a hidrogenação em solventes polares, sendo utilizado um solvente polar (metanol) nesse estudo.⁴⁶

Tabela XX. Hidrogenação de **34**, empregando Pd NP isoladas.



| | [Pd] (mol%) | Tempo (h) | Conversão (%) ^a | Seletividade (%) ^a 35 |
|---|----------------|--------------|-------------------------------|--|
| 1 | 1 | 20 | 7 | 100 |
| 2 | 5 | 0,25 | 14 | 100 |
| 3 | 5 | 0,5 | 55 | 100 |
| 4 | 5 | 1 | 100 | 100 |

^a Conversão e seletividade determinadas por Cromatografia Gasosa, empregando undecano como padrão interno.

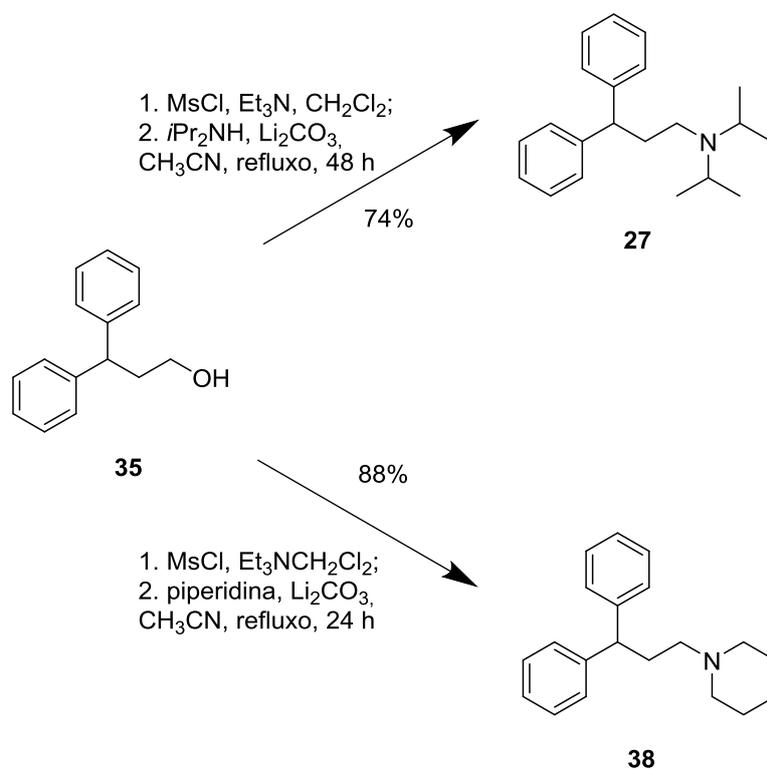
A hidrogenação de **34** com 5 mol% de Pd NP, uma hora de reação e metanol como solvente (Tabela XX, entrada 4) levou ao produto final **35** com rendimento de 92% após purificação. O 3,3-diarilálcool **35** foi analisado por espectro de RMN ¹H, sendo observados os sinais do hidrogênio da hidroxila (singlete em 1,44 ppm), hidrogênios metilênicos (quadripleto em 2,30 ppm e tripleto em 3,58 ppm), hidrogênio metínico (tripleto em 4,12 ppm) e hidrogênios dos anéis aromáticos (multiplete em 7,13-7,31 ppm).

Tanto com o emprego de Pd/C quanto com o emprego de nanocatálise, a seletividade para hidrogenação foi em torno de 100%. Os melhores resultados foram obtidos empregando nanopartículas de paládio isoladas, devido a maior seletividade do que na catálise heterogênea e necessidade de menores tempos reacionais do que realizando a reação em líquido iônico.

As nanopartículas de paládio foram separadas do meio reacional e reutilizadas mais três vezes consecutivas, obtendo-se 97% de conversão para o primeiro e segundo ciclo e 95% para o terceiro. Dessa forma, verifica-se que as nanopartículas utilizadas mantêm excelente atividade catalítica após seu emprego na reação em estudo. A aplicabilidade da reação, empregando-se as condições da Tabela XIX, entrada 4, em outro substrato foi avaliada, sendo que, para o (*E*)-3-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ol, obtiveram-se 100% de conversão e de seletividade após 1 hora de reação, reforçando a aplicabilidade das nanopartículas na hidrogenação seletiva de duplas ligações em 3,3-diarilálcoois.

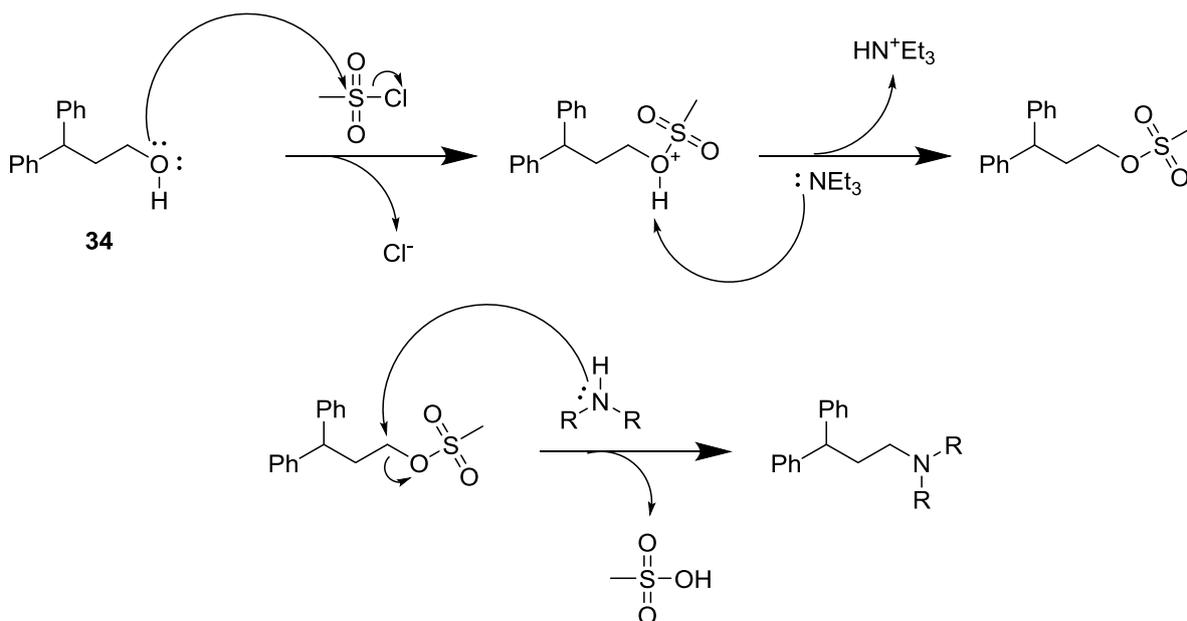
A conversão do álcool **35** na diisopromina **27** foi efetuada passando pela mesilação do álcool, seguido da reação de substituição nucleofílica bimolecular com diisopropilamina em solvente aprótico,⁸⁸ com 74% de rendimento (Esquema 25). Outra amina utilizada foi a

piperidina, obtendo-se o fempirano **38** com 88% de rendimento, demonstrando a aplicabilidade da rota sintética na síntese de diferentes 3,3-diarilpropilaminas.



Esquema 25: Formação da diisopromina **27** e do fempirano **38** a partir de **35**.

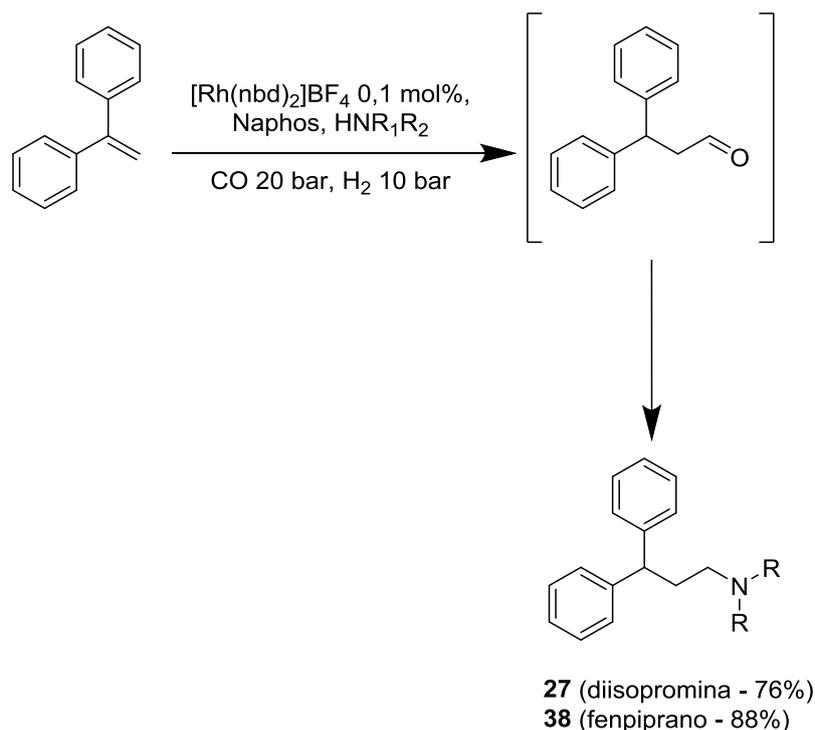
Como a hidroxila alcóolica não é um bom grupo de saída para substituição nucleofílica, foi necessária a conversão por reação entre o álcool **34** e cloreto de mesila no correspondente mesilato, melhor grupo de saída. Este mesilato atua posteriormente como substrato para substituição nucleofílica bimolecular, realizada em solvente polar aprótico, gerando como produto a amina desejada (Esquema 26).



Esquema 26: Mecanismo das etapas de mesilação e substituição.

A diisopromina **27** foi analisada por RMN ^1H , apresentando os sinais dos hidrogênios da isopropila (dubleto em 0,89 ppm e septeto em 2,96 ppm), hidrogênios metilênicos (multipletos em 2,11-2,20 e 2,29-2,35 ppm), hidrogênio metínico (triplete em 3,86 ppm) e hidrogênios dos anéis aromáticos (multiplete em 7,06-7,21 ppm). Para o fempiprano **38**, o RMN ^1H apresentou os sinais dos hidrogênios do anel piperidínico (multipletos em 2,28-2,38 e 1,39-1,53 ppm e quinteto em 1,64 ppm), hidrogênios metilênicos (multiplete em 2,38-2,53 ppm), hidrogênio metínico (multiplete em 3,96-4,03 ppm) e hidrogênios dos anéis aromáticos (multiplete em 7,18-7,34 ppm).

Outras rotas sintéticas empregando catálise por metais de transição também são descritas na literatura para a síntese de 3,3-diarilpropilaminas. A hidroaminometilação, consistindo da hidroformilação de um alceno para aldeído com posterior condensação com uma amina para formar enamina ou imina seguido por hidrogenação, foi empregada na síntese de 3,3-diarilpropilaminas (Esquema 27). Empregando-se 1,1-difeniletano **39**, ródio como catalisador e Naphos como ligante, os fármacos **27** e **38** foram obtidos com rendimentos isolados de 76 e 88%, respectivamente.⁶ Estudos semelhantes, empregando hidroaminometilação também são relatados na literatura.^{1,5}



Esquema 27: Hidroaminometilação na síntese de 3,3-diarilpropilaminas.⁶

Um problema significativo para a indústria farmacêutica é o potencial para que paládio residual permaneça em insumos farmacêuticos ativos após o isolamento, podendo, após ingestão, coordenar com macromoléculas biológicas, além de exercer outros efeitos ainda desconhecidos. Limites de concentrações em fármacos para uma diversidade de metais utilizados em síntese orgânica foram determinados (Tabela XXI), sendo que, para o grupo dos platinoídeos, a soma dos metais deve estar abaixo de 5 ppm para uso oral. Se dois ou mais metais pesados estiverem presentes, o limite para administração oral deve ser inferior a 20 ppm, enquanto para a administração parenteral deve ser inferior a 2 ppm.⁸⁹

Tabela XXI. Limites para metais em fármacos.⁸⁹

| Elemento | Limite de Concentração – Oral (ppm) | Limite de Concentração – Parenteral (ppm) |
|------------------------|-------------------------------------|---|
| Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os | 5 (grupo) | 0,5 (grupo) |
| Mo, V, Ni, Cr | 10 | 1,0 |
| Cu, Mn | 15 | 1,5 |
| Zn, Fe | 20 | 2,0 |

Considerando que o metal foi utilizado em duas etapas da síntese (formação de **34** por acoplamento de Suzuki e formação de **35** por hidrogenação catalítica) tornou-se necessário verificar o teor de paládio residual nos fármacos **27** e **38**. Amostras do intermediário **34** e dos produtos **27** e **38** foram enviadas ao Laboratório de Nanomateriais e

Catálise do Instituto de Química da Universidade de São Paulo para determinação do teor de paládio por espectrometria de massa por plasma acoplado indutivamente (*inductively coupled plasma mass spectrometry* – ICP-MS).

O substrato **34**, obtido por acoplamento de Suzuki catalisada por paládio, apresentou teor de paládio residual relativamente alto (156 ppm). O potencial para o paládio permanecer no produto, mesmo após isolamento, é maior na catálise homogênea do que na catálise heterogênea.⁸⁹ Considerando que o acoplamento de Suzuki utiliza catálise homogênea, é esperado que os níveis de paládio residual no produto de acoplamento 34 seja alto.

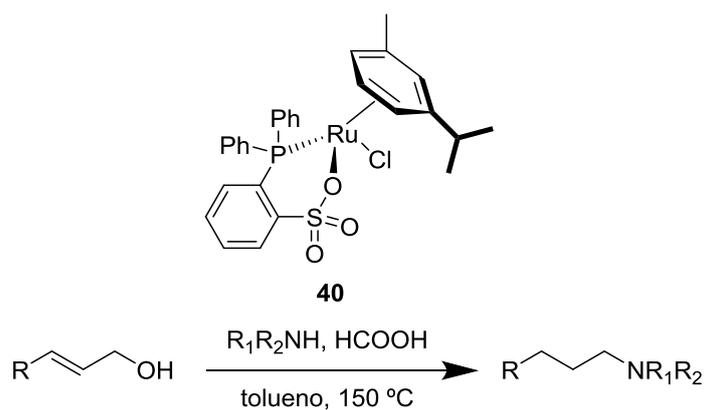
Para os fármacos diisopromina **27** e fenpiprano **38**, os teores de paládio residual encontrados foram <1 ppm. Assim, a realização das etapas de hidrogenação, mesilação e substituição com as amins adequadas, juntamente com os procedimentos cromatográficos de purificação realizados, levaram à redução do teor de paládio nos produtos finais quando comparado ao intermediário obtido na primeira reação catalisada pelo metal da rota sintética.

Através dessa rota sintética, torna-se possível a obtenção de diferentes fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilamina modificando-se apenas a última etapa, com o emprego de diferentes amins. Os produtos obtidos apresentam teor de paládio residual adequado para o emprego na fabricação de medicamentos.

3.1.3 Síntese da diisopromina por aminação redutiva

A fim de reduzir o número de etapas, minimizando as etapas de purificação e indo de encontro aos princípios da Química Verde, Sahli et al. descreveram a aminação redutiva de álcoois alílicos na presença de diferentes amins (Tabela XXII).⁹⁰

Tabela XXII. Aminoação redutiva de álcoois alílicos catalisada por rutênio.⁹⁰

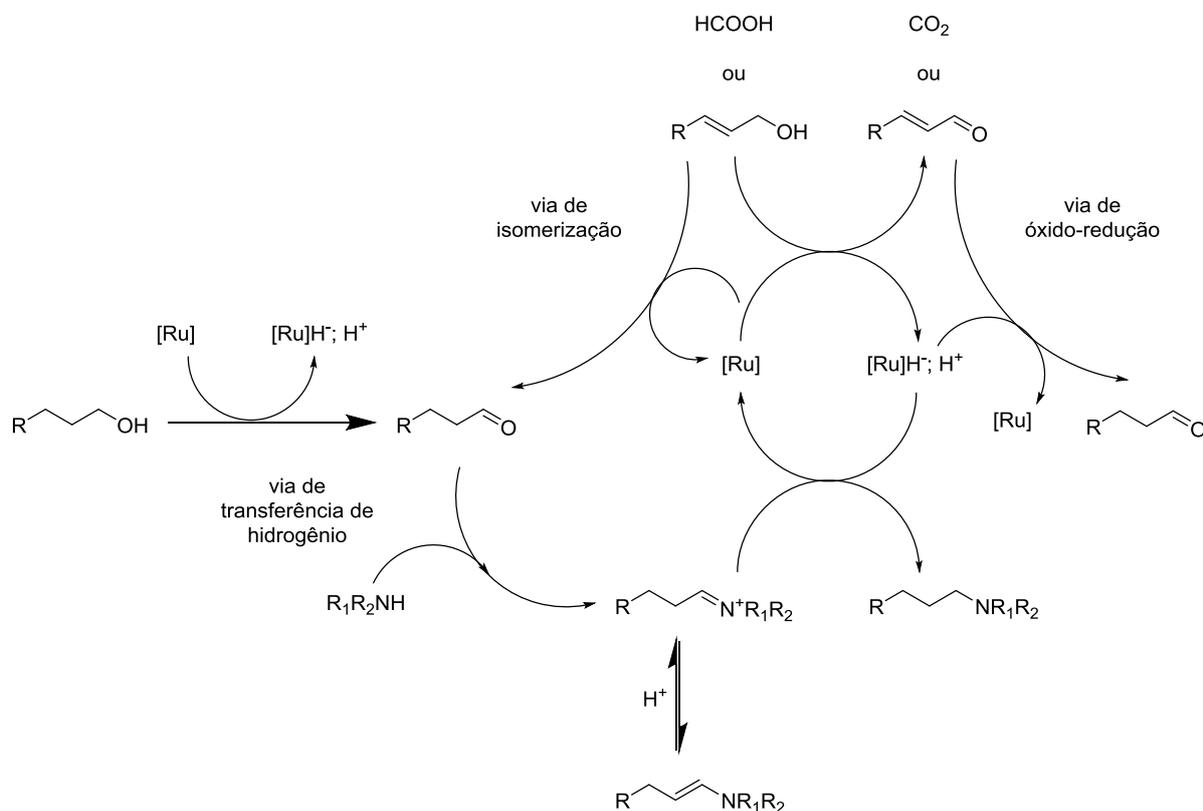


| Álcool alílico | Amina | Produto | Rendimento (%) ^a |
|----------------|-------|---------|-----------------------------|
| | | | 59 |
| | | | 77 |
| | | | 87 |
| | | | 66 |
| | | | 82 |
| | | | 59 |
| | | | 52 |
| | | | 66 |
| | | | 48 |

^a Rendimento isolado.

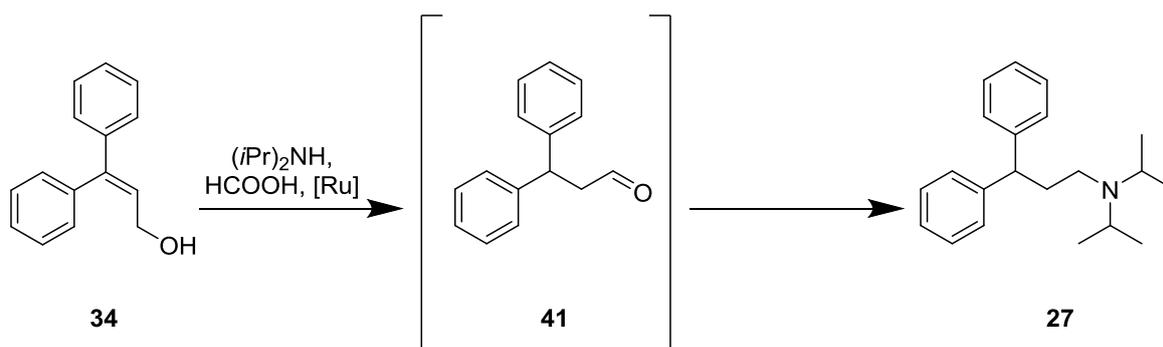
Na presença de catalisador de rutênio (Esquema 28), um álcool alílico pode ser convertido no correspondente aldeído saturado por isomerização redox catalisada por rutênio. O álcool cinâmico, bem como o ácido fórmico, podem atuar como doador de hidrogênio gerando as espécies de rutênio-hidreto. O aldeído saturado pode reagir com aminas formando

iminas ou intermediários imínio, facilmente reduzidos a aminas saturadas pelas espécies rutênio-hidreto geradas *in situ*. O uso de ácido fórmico pode atuar na obtenção do aldeído saturado por duas reações concomitantes: redução do aldeído insaturado e isomerização do álcool cinâmico. Por fim, o álcool saturado possibilita a obtenção das aminas por autotransferência de hidrogênio catalisada por rutênio.



Esquema 28: Mecanismo para aaminação redutiva de álcoois cinâmicos.⁹⁰

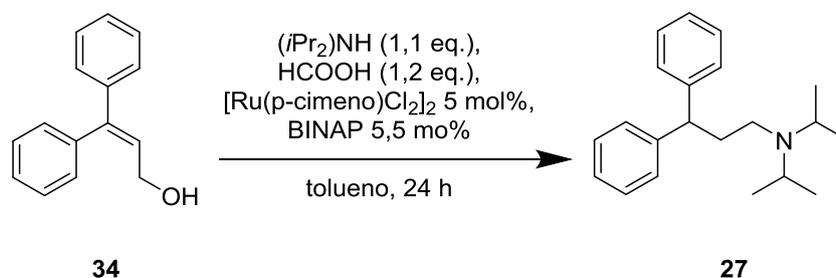
Na aaminação redutiva de álcoois cinâmicos, foram obtidos ótimos resultados com o complexo de rutênio com o ligante fosfinobenzeno sulfonato **40**.⁹⁰ Assim, buscou-se verificar a possibilidade de emprego desta reação utilizando complexos obtidos comercialmente, de mais fácil obtenção. Baseando-se nestes estudos, a olefina **34** foi submetida a condições para aaminação redutiva, a fim de obter diretamente o produto desejado **27** (Esquema 29).



Esquema 29: Síntese da diisopromina **27** a partir da aminação redutiva de **34**.

O substrato **34** foi colocado em meio reacional com diisopropilamina, ácido fórmico, $[Ru(p\text{-cimeno})Cl_2]_2$ (5 mol%), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (BINAP) (5,5 mol%) e tolueno como solvente, avaliando-se o efeito da temperatura após 24 horas (Tabela XXIII). Foi verificada a influência da temperatura na reação. Nas temperaturas de 35 e 80 °C, a conversão foi nula (entradas 1 e 2), enquanto que na temperatura de 110 °C, a seletividade foi baixa e diversos subprodutos foram formados (entrada 3). Um dos subprodutos observados foi o aldeído **41**, o que evidencia a etapa de transferência de hidrogênio. Entretanto, observou-se maior ocorrência de hidrogenólise (entrada 4). Assim, devido à conversão total obtida a 150 °C (entrada 4), selecionou-se esta temperatura para os experimentos seguintes.

Tabela XXIII. Efeito da temperatura na aminação redutiva de **34**.

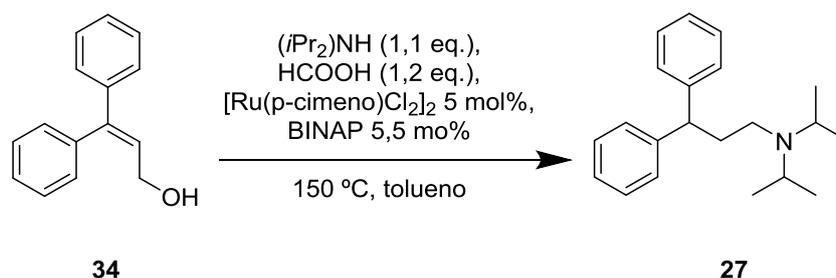


| Temperatura (°C) | Conversão (%) ^a | Seletividade (%) ^a | | | |
|------------------|----------------------------|-------------------------------|-----|-----|-----|
| | | 27 | 41 | 28 | 29 |
| 1 | 35 | 0 | --- | --- | --- |
| 2 | 80 | 0 | --- | --- | --- |
| 3 | 110 | 38 | 2 | 19 | 0 |
| 4 | 150 | 100 | 6 | 0 | 7 |

^a Conversão e seletividade determinadas por cromatografia gasosa, empregando undecano como padrão interno. Os percentuais se referem aos principais produtos formados.

Considerando que a baixa seletividade pode estar relacionada ao tempo reacional, realizou-se a reação em diferentes tempos reacionais (Tabela XXIV). Verificou-se que a conversão total ocorre após 12 horas de reação, sem alterações significativas na seletividade.

Tabela XXIV. Efeito do tempo na aminação reductiva de **34**.

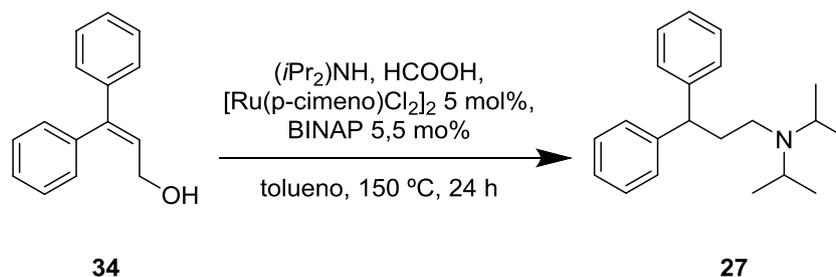


| Tempo (h) | Conversão (%) ^a | Seletividade (%) ^a | | | |
|-----------|----------------------------|-------------------------------|-----|-----|-----|
| | | 27 | 41 | 28 | 29 |
| 1 | 2 | 0 | --- | --- | --- |
| 2 | 8 | 43 | 9 | 3 | 0 |
| 3 | 12 | 95 | 11 | 0 | 0 |
| 4 | 18 | 100 | 10 | 0 | 3 |
| 5 | 24 | 100 | 6 | 0 | 7 |

^a Conversão e seletividade determinadas por cromatografia gasosa, empregando undecano como padrão interno. Os percentuais se referem aos principais produtos formados.

Posteriormente, verificou-se a influência da quantidade relativa de substrato **34** e diisopropilamina (Tabela XXV). Utilizando-se excesso de álcool em relação à amina levou à melhores resultados. Este resultado se justifica pela atuação do álcool cinâmico como fonte de hidreto, embora o aumento na quantidade deste pode levar à formação de produtos de condensação aldólica, o que justifica o emprego de ácido fórmico como segunda fonte de hidreto.⁹⁰

Tabela XXV. Efeito da quantidade relativa entre reagentes na aminação reductiva de **34**.

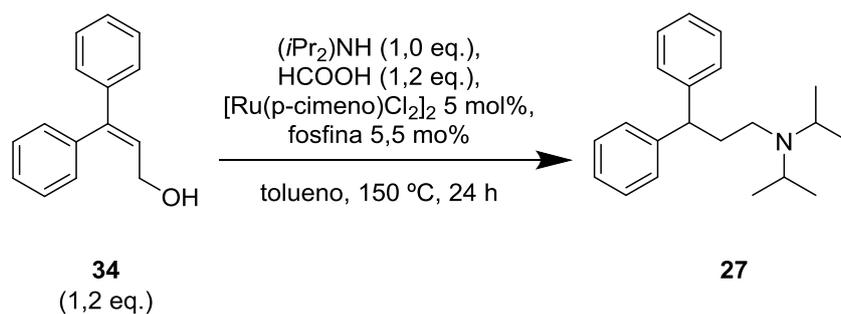


| | 34 (eq.) | $(iPr)_2NH$ (eq.) | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|---|----------|-------------------|---------------|------------------|
| | | | | 27 |
| 1 | 1,0 | 1,0 | 100 | 6 |
| 2 | 1,0 | 1,2 | 100 | 11 |
| 3 | 1,2 | 1,0 | 100 | 19 |

^a Conversão e seletividade determinadas por cromatografia gasosa, empregando undecano como padrão interno.

Empregando-se outras fosfinas [trifenilfosfina (PPh_3) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF)], com temperatura reacional de 150 °C, ocorreu conversão total do substrato apenas com BINAP, após 24 horas (Tabela XXVI).

Tabela XXVI. Efeito do ligante na aminação redutiva de **34**.



| | Ligante | Conversão (%) | Seletividade (%) |
|---|------------------|---------------|------------------|
| | | | 27 |
| 1 | BINAP | 100 | 19 |
| 2 | PPh ₃ | 43 | 16 |
| 3 | DPPF | 39 | 15 |

^a Conversão e seletividade determinadas por Cromatografia Gasosa, empregando undecano como padrão interno.

Os resultados estão de acordo com Sahli et al., que obtiveram ótimos resultados com o complexo de rutênio com um ligante fosfinobenzeno sulfonato, mas relataram baixas conversões e rendimentos empregando outros ligantes.⁹⁰ Nosso estudo foi realizado com a finalidade de verificar a possibilidade de emprego desta reação utilizando reagentes comerciais, de mais fácil obtenção, o que infelizmente não ocorreu.

4. CONCLUSÕES

Neste trabalho, buscou-se o desenvolvimento de uma rota sintética para fármacos contendo a estrutura 3,3-diarilpropilaminas, passando por uma etapa de hidrogenação de alilaminas e alilálcoois. Os substratos para a etapa de hidrogenação foram obtidos empregando-se metodologias já estudadas por nosso grupo de pesquisa, obtendo-se rendimentos semelhantes aos resultados publicados anteriormente.

A hidrogenação de alilaminas mostrou-se inadequada para a síntese proposta, devido à ocorrência de reações de hidrogenólise quando se submetem estes substratos a condições de hidrogenação. Comparando-se os diferentes métodos empregados para hidrogenação (Pd/C, NP em líquido iônico e NP isoladas), em todos observou-se maior seletividade para a reação de hidrogenólise, sendo que os melhores resultados foram obtidos com Pd/C, 40 °C e 3 horas de reação.

Por outro lado, os alilálcoois apresentaram melhores resultados, devido a menor ocorrência de hidrogenólise. Comparando-se os diferentes métodos (Pd/C, NP em líquido iônico e NP isoladas), o emprego de nanocatálise mostrou-se uma estratégia adequada para a hidrogenação destas olefinas, com seletividade de 100% para o produto de hidrogenação. Quando se empregam nanopartículas isoladas como catalisador, este resultado é obtido após 1 hora de reação.

A rota sintética utilizando álcool cinâmico como substrato inicial apresentou, além de excelente conversão e seletividade na etapa de hidrogenação, maior versatilidade para a obtenção de fármacos. Nesta rota, diferentes fármacos 3,3-diarilpropilaminas podem ser obtidos modificando-se apenas a última etapa. Neste trabalho, realizou-se a síntese da diisoproamina, um colerético e espasmolítico, e do fenpiprano, um espasmolítico e antialérgico. Os fármacos obtidos apresentaram níveis de paládio menores do que 1 ppm, estando adequados para a utilização na fabricação de medicamentos.

O alilálcool sintetizado poderia ser utilizado para obtenção de 3,3-diarilpropilaminas, porém observou-se baixas conversões e seletividades nas condições executadas.

Assim, alilálcoois se mostraram substratos mais atrativos para reações de hidrogenação, sendo a seletividade aumentada quando se utilizam nanopartículas isoladas. A rota sintética pode ser adaptada para que se obtenham diferentes fármacos com a estrutura 3,3-difenilpropilamina. Os resultados deste trabalho foram publicados no periódico *Catalysis Communications*.

5. PARTE EXPERIMENTAL

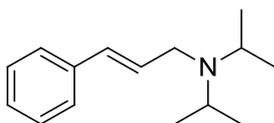
5.1 METODOLOGIA

As reações catalíticas foram realizadas mediante atmosfera de argônio e em tubos de Schlenck. Para estas reações, foram empregados solventes desaerados mediante fluxo de argônio. Para o estudo das reações de hidrogenação, foi utilizado undecano como padrão interno. As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em cromatógrafo Shimadzu 2010 Plus munidos de coluna DB-17 30 m com detector FID, enquanto que as análises por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas foram realizadas em equipamento QP2010SE (EI, 70 eV), com coluna DB-5 30 m. As análises por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram efetuadas em equipamentos Ascend-400, Bruker-400 ou Varian-400. As análises por Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM) foram realizadas em microscópio JEOL JEM 1200 ExII operando com acelerador de voltagem de 80 kV. As análises de espectrometria de emissão óptica por plasma indutivamente acoplado (ICP-OES) foram realizadas em espectrômetro Spectro Arcos, no Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

5.2.1 Síntese de 3,3-diarilpropilaminas

5.2.1.1 Reação entre cloreto de cinamila e diisopropilamina

Em um balão de 100 mL foram adicionados 5,0 g (33 mmol) de cloreto de cinamila, 13,3 mL (131 mmol) de diisopropilamina, 9,1 g (66 mmol) de carbonato de potássio, 20 mL de tolueno e 20 mL de *tert*-butanol. A mistura reacional foi aquecida a refluxo por 24 h, filtrada e o solvente evaporado. O produto **3** foi obtido como um óleo castanho com rendimento de 85% e analisado por CG, CG-MS, ¹H-RMN e ¹³C-RMN.

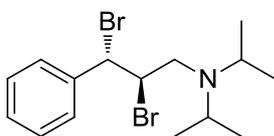


***E*-N,N-diisopropil-3-fenilprop-2-en-1-amina (3a):** Óleo castanho, rendimento: 85%. MS (IE 70 eV): *m/z* (int.rel.): 217 (14, M⁺), 203 (6), 202 (44), 126 (6), 118 (19), 117 (100), 116 (9), 115 (37), 91 (17). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 12H); 3,11 (sept, *J* = 6,4 Hz, 2H); 3,30 (dd, *J* = 6,4; 1,6 Hz, 2H); 6,25 (dt, *J* = 15,6; 6,4 Hz, 1H); 6,50 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); 7,15-7,39 (m, 5H). ¹³C-RMN APT (100

MHz, CDCl₃) δ ppm 20,7; 47,7; 48,4; 126,2; 127,0; 128,5; 130,2; 131,2; 137,6.

5.2.1.2 Bromação da cinamilamina 3a

Em um balão de 100 mL foram adicionados 6,5 g (30 mmol) da cinamilamina **3a** e 30 mL de uma solução de HBr 1 mol/L. A mistura foi agitada por alguns minutos e a água removida em evaporador rotatório. A amina protonada foi dissolvida em 100 mL de diclorometano, seca com sulfato de magnésio anidro e filtrada para um balão de 500 mL. A esta solução adicionou-se, gota à gota, com funil de adição, 1,8 mL (36 mmol) de bromo em 30 mL de diclorometano, a 0 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, durante 18 horas, para então se adicionar bissulfito de sódio 10%, e NaOH 1 mol/L até pH neutro. A fase orgânica foi separada em funil de separação, lavada com água, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado. O sólido amarelado obtido foi recristalizado com etanol, filtrado, lavado com porções de etanol gelado, seco em bomba de vácuo, para posterior análise do sólido branco obtido por CG, ¹H-RMN e ¹³C-RMN.

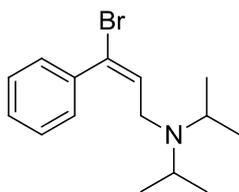


2,3-dibromo-*N,N*-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (4a):

Sólido branco, rendimento: 84%. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 3,45-3,67 (m, 2H), 3,83-3,99 (m, 2H), 5,22 (td, J = 9,9; 2,7 Hz; 1H), 5,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,30-7,54 (m, 5H). ¹³C-RMN APT (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 18,2; 19,3; 40,0; 49,9; 54,0; 128,4; 129,2; 129,5; 139,7.

5.2.1.3 Desidrobromação de 4a

Em um balão de 250 mL foram adicionados 6,9 g (18 mmol) de **4a**, 2,0 g (36 mmol) de KOH e 60 mL de THF. A mistura reacional foi agitada a 40 °C por 48 horas, posteriormente filtrada e o solvente evaporado. O produto foi dissolvido em hexano, filtrado novamente e o solvente evaporado. O produto foi obtido como um óleo levemente amarelado, com rendimento de 86% e razão *E:Z* 98:2. O produto foi analisado posteriormente por CG, CG-MS, ¹H-RMN e ¹³C-RMN.

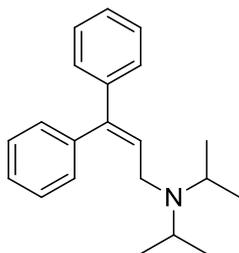


***E*-3-bromo-*N,N*-diisopropil-3-fenilprop-2-en-1-amina (5a):**

Óleo levemente amarelado, rendimento: 86%. MS (IE 70 eV): m/z (int.rel.): 297 (5, $M^+ + 2$), 295 (5, M^+), 282 (36), 280 (37), 197 (40), 195 (42), 116 (64), 115 (100), 114 (20), 117 (11), 102 (11), 72 (9), 70 (7), 56 (12). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 12 H); 2,98 (sept, $J = 6,6$ Hz, 2H); 3,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H); 6,27 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 7,28-7,36 (m, 5H). ^{13}C -RMN APT (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 20,7; 44,8; 48,5; 119,8; 128,1; 128,4; 129,0; 136,2; 138,6.

5.2.1.4 Acoplamento de Suzuki entre 5a e ácido fenilborônico

Em um tubo de Schlenk foram adicionados 708 mg (2,4 mmol) de **5a**, 350 mg (2,9 mmol) de ácido fenilborônico, 3 mg (0,5 mol%) de acetato de paládio, 6 mg (1 mol%) de trifenilfosfina, 268 mg (4,8 mmol) de hidróxido de potássio. Após cinco ciclos de vácuo/argônio, uma mistura contendo 10 mL de MeOH:THF 1:1 foi adicionada, sob atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas e o produto analisado por CG e CG-MS. O produto final foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 80:20), obtendo-se um óleo castanho, com rendimento de 80%, analisado por CG, CG-MS, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN.

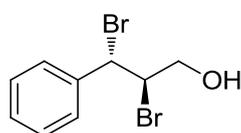


***N,N*-diisopropil-3,3-difenilprop-2-en-1-amina (26):** Óleo

castanho, rendimento: 80%. MS (IE 70 eV): m/z (int.rel.): 293 (8, M^+), 278 (12), 250 (5), 194 (16), 193 (100), 191 (7), 178 (20), 167 (7), 165 (7), 126 (41), 116 (8), 115 (75), 91 (20), 84 (5), 70 (9). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 12H); 3,08 (sept, $J = 6,4$ Hz, 2H); 3,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); 6,20 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H); 7,14-7,41 (m, 10H). ^{13}C -RMN APT (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 29,7; 32,2; 46,4; 49,3; 54,6; 126,9; 127,7; 128,8; 142,8.

5.2.1.5 Bromação do álcool cinâmico

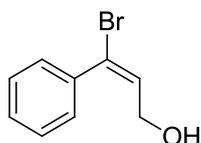
Em um balão de 500 mL foram adicionados 4,0 g (30 mmol) de álcool cinâmico e 100 mL de diclorometano. Foram adicionados, gota à gota, em funil de adição, 1,8 mL de bromo em 30 mL de diclorometano, à 0 °C. A mistura reacional foi agitada durante 18 horas e então foi adicionado bissulfito de sódio 10%. A fase orgânica foi separada em funil de separação, lavada com água, seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado. O sólido amarelado obtido foi recristalizado com hexano/tolueno (1:1), filtrado, lavado com porções de hexano gelado e secos em bomba de vácuo. O sólido branco obtido foi analisado por CG, CG-MS, ¹H-RMN e ¹³C-RMN.



2,3-dibromo-3-fenilpropan-1-ol (4c): Sólido branco, rendimento: 84%. MS (IE 70 eV): *m/z* (int.rel.): 215 (14), 212 (14), 185 (31), 182 (31), 133 (28), 115 (34), 105 (77), 104 (64), 103 (100), 102 (24), 92 (26), 91 (59), 78 (35), 79 (21), 77 (88), 75 (16), 63 (23), 55 (17), 51 (63), 50 (30). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,09 (s, 1H); 4,23-4,39 (m, 2H); 4,67-4,77 (m, 1H); 5,30 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H); 7,31-7,47 (m, 5H). ¹³C-RMN APT (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 52,3; 59,3; 65,9; 127,8; 128,8; 129,0; 139,9.

5.2.1.6 Desidrobromação de 4c

Em um balão de 250 mL foram adicionados 6,7 g (23 mmol) de **4c**, 2,6 g (46 mmol) de KOH e 60 mL de THF. A mistura reacional foi agitada a 35 °C por 48 horas, posteriormente filtrada e o solvente evaporado. O produto foi dissolvido em hexano, filtrado novamente e o solvente evaporado. O produto **5c** foi obtido como um óleo amarelado, com razão *E:Z* 90:10, sendo purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 90:10) e analisado posteriormente por CG, CG-MS, ¹H-RMN e ¹³C-RMN.

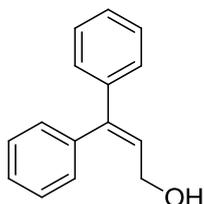


E-3-bromo-3-fenilprop-2-en-1-ol (5c): Óleo amarelado, rendimento: 78%. MS (IE 70 eV): *m/z* (int.rel.): 214 (2, M⁺ + 2), 212 (2, M⁺ + 2), 177 (30), 133 (58), 115 (26), 105 (100), 104 (11), 103 (48), 102 (20), 79 (10), 76 (10), 63 (7), 55 (16),

51 (12), 50 (6). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,16 (s, 1H); 4,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 6,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,29-7,38 (m, 5H). ^{13}C -RMN APT (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 60,6; 124,7; 128,3; 128,9; 129,1; 132,7; 137,8.

5.2.1.7 Acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico **5c** e ácido fenilborônico

Em um tubo de Schlenk foram adicionados 2,1 g (10 mmol) de **5c**, 1,5 g (12 mmol) de ácido fenilborônico, 11 mg (0,5 mol%) de acetato de paládio, 26 mg (1 mol%) de trifenilfosfina, 1,1 g (20 mmol) de hidróxido de potássio. Após cinco ciclos de vácuo/argônio, uma mistura contendo 50 mL de MeOH:THF 1:1 foi adicionada, sob atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas e o produto analisado por CG e CG-MS. O produto final foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 90:10), obtendo-se um sólido levemente amarelado, analisado por CG, CG-MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN e ICP-OES.



3,3-difenilprop-2-en-1-ol (34): Sólido levemente amarelado, rendimento: 80%. MS (IE 70 eV): m/z (int.rel.): 210 (7, M^+), 207 (21), 193 (16), 192 (100), 191 (61), 190 (11), 189 (25), 179 (8), 177 (13), 167 (13), 165 (28), 115 (14), 105 (8), 103 (8), 94 (13), 77 (9). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,94 (s, 1H); 4,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H); 6,22 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H); 7,11-7,38 (m, 10H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 60,7; 127,6; 127,7; 128,2; 129,8; 139,1; 141,8; 144,1.

5.2.1.8 Hidrogenação das olefinas dissubstituídas **26** ou **34** com Pd/C

Em um reator de Fischer Porter foram adicionados 0,2-0,5 mmol da olefina trissubstituída **26** ou **34**, Pd/C (0,5, 1, 5 ou 10 mol%) e metanol (1 mL/0,1 mmol de olefina). Após cinco ciclos de vácuo/argônio, o meio reacional foi mantido sob atmosfera inerte e pressurizado com hidrogênio (1 ou 4 bar). A mistura reacional foi submetida à agitação em temperatura (25, 40 ou 80 °C) e, após o tempo determinado, o reator foi despressurizado. Uma alíquota da reação foi filtrada, para remoção de Pd/C, e analisada por CG e CG-MS.

5.2.1.9 Hidrogenação das olefinas dissubstituídas 26 ou 34 com NP Pd em [(BCN)MI][NTf₂]

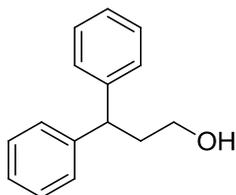
Em um reator de Fischer Porter foram adicionados 0,2 mmol da olefina trissubstituída **26** ou **34**, acetato de paládio (1 ou 5 mol%), 0,5 mL de [(BCN)MI][NTf₂] e 1 mL de diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação, durante 5 minutos, para a dispersão da olefina e do acetato de paládio, e posteriormente o diclorometano foi evaporado sob vácuo. Após remoção do diclorometano, foram realizados cinco ciclos de vácuo/argônio e o meio reacional foi pressurizado com hidrogênio (1 ou 4 bar). A mistura reacional foi submetida à agitação por temperatura (25 ou 40 °C) e tempo determinados, e no final o reator foi despressurizado. Para a realização de cada análise por CG e CG-MS, foi retirada uma alíquota da reação, realizada extração com éter etílico, para separação do líquido iônico, e analisada a fase etérea.

5.2.1.10 Obtenção das nanopartículas isoladas

Em um reator de Fischer Porter foram adicionados 30 mg de acetato de paládio, 0,5 mL de [(BCN)MI][NTf₂] e 1 mL de diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação, durante 5 minutos, para a dispersão do acetato de paládio, e posteriormente o diclorometano foi evaporado sob vácuo. Após remoção do diclorometano, foram realizados cinco ciclos de vácuo/argônio e o meio reacional foi mantido sob atmosfera inerte e pressurizado com hidrogênio (4 bar). A mistura reacional foi submetida à agitação à 25 °C por duas horas, e no final o reator foi despressurizado. Adicionou-se 10 mL de diclorometano à suspensão e centrifugou-se, descartando-se o sobrenadante. O procedimento de centrifugação com diclorometano foi repetido mais quatro vezes. Ao final, as nanopartículas foram secas em bomba de vácuo. Para análise por microscopia eletrônica, uma gota da suspensão contendo nanopartículas de paládio no líquido iônico foi dispersa em acetona e uma pequena quantidade desta dispersão foi colocada sobre uma grade de cobre revestida de carbono, sendo o diâmetro das partículas estimado a partir de conjuntos de 100 partículas (200 contagens) escolhidos em áreas arbitrárias das micrografias.

5.2.1.11 Hidrogenação das olefinas dissustituídas 26 ou 34 com NP Pd isoladas

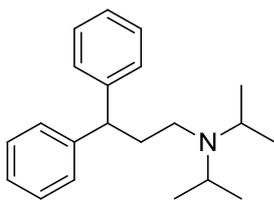
Em um reator de Fischer Porter foram adicionados a olefina trissustituída **26** ou **34**, nanopartículas de paládio e metanol. Após cinco ciclos de vácuo/argônio, o meio reacional foi mantido sob atmosfera inerte e pressurizado com hidrogênio. A mistura reacional foi submetida à agitação pelo tempo determinado, e no final o reator foi despressurizado, realizando-se análise por CG e CG-MS.



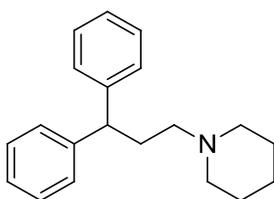
3,3-difenilpropan-1-ol (35): Óleo incolor, rendimento: 92%. MS (IE 70 eV): m/z (int. rel.): 212 (5, M⁺), 195 (5), 194 (31), 193 (17), 179 (8), 178 (6), 168 (16), 167 (100), 166 (16), 165 (44), 153 (5), 152 (28), 116 (11), 115 (11), 103 (11), 91 (7), 89 (6), 78 (5), 77 (15), 51 (8). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (s, 1H); 2,30 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H); 3,58 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 4,12 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,13-7,31 (m, 10H). ¹³C-RMN APT (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 38,2; 47,4; 61,1; 126,3; 127,9; 128,6; 144,5.

5.2.1.12 Formação da diisopromina 27 e do fempirano 38 a partir do álcool 35

Em um tubo de Schlenk contendo uma solução contendo 150 mg (0,71 mmol) de **35** e 118 μ L (0,85 mmol) de trietilamina em 2 mL de diclorometano seco, mantida a 0 °C, foi adicionado 60 μ L (0,77 mmol) de cloreto de mesila, gota a gota. A reação foi mantida a 0°C por uma hora, seguindo-se de agitação vigorosa, a temperatura ambiente, por três horas, sob atmosfera de argônio. Ao término, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 \times 15 mL), as frações orgânicas foram agrupadas, lavadas com solução de HCl 10% e secas com sulfato de magnésio, filtrando-a e evaporando o solvente em evaporador rotatório. O sólido formado foi transferido para outro tubo de Schlenk com 8 mmol de amina, 104 mg de carbonato de lítio (1,4 mmol) e 8 mL de acetonitrila. A reação foi mantida sob refluxo e agitação vigorosa, sob atmosfera de argônio, para obtenção e produto analisado por CG e CG-MS. O produto final foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 50:50), obtendo-se um óleo levemente amarelado, analisado por CG, CG-MS, ¹H-RMN, ¹³C-RMN e ICP-OES.



***N,N*-diisopropil-3,3-difenilpropan-1-amina (27):** Óleo castanho, rendimento: 74%. MS (IE 70 eV): m/z (int.rel.): 295 (5, M⁺), 280 (15), 167 (5), 165 (6), 115 (12), 114 (100), 100 (20), 91 (9), 72 (21), 58 (16), 56 (5). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 12H); 2,11-2,20 (m, 2H); 2,29-2,35 (m, 2H); 2,96 (sept, $J = 6,4$ Hz, 2H); 3,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,06-7,21 (m, 10H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 29,7; 32,2; 46,4; 49,3; 54,6; 126,9; 127,7; 128,8; 142,8.



1-(3,3-diphenilpropil)piperidina (38): Óleo castanho, rendimento: 88%. MS (IE 70 eV): m/z (int.rel.): 279 (5, M⁺), 165 (6), 152 (3), 105 (3), 99 (8), 98 (100), 96 (3), 91 (3), 77 (3), 70 (5), 55 (6). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,39-1,53 (m, 2H); 1,64 (quint, $J = 5,6$ Hz, 4H); 2,28-2,38 (m, 4H); 2,38-2,53 (m, 4H); 3,96-4,03 (m, 1H), 7,18-7,34 (m, 10H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 19,6; 21,1; 27,9; 44,7; 49,9; 53,0; 121,4; 123,1; 123,7; 140,1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Botteghi, C.; Cazzolato, L.; Marchetti, M.; Paganelli, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6612.
2. Andersson, P. G.; Schink, H. E.; Osterlund, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8067.
3. Baek, G. H.; Cho, S. J.; Jung, Y. S.; Seong, C. -M.; Lee, C. -W.; Park, N.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 232.
4. Lee, J.; Kang, S.-U.; Lim, J.-O.; Choi, H.-K.; Jin, M.-K.; Toth, A.; Pearce, L.V. Tran, R.; Wang, Y.; Szabo, T.; Blumberg, P. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 371.
5. Ahmed, M.; Buch, C.; Routaboul, L.; Jackstell; Klein, H.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1594.
6. Li, S.; Huang, K.; Zhang, J.; Wu, W.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1036.
7. Prediger, P.; Silva, A. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3333.
8. Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186.
9. Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723.
10. Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83.
11. Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54.
12. Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6739.
13. Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A.C. *Rev. Virtual Quím.* **2012**, *4*, 840.
14. Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
15. Lando, V. R.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2891.
16. Silveira, P. B.; Monteiro, A. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *247*, 1.
17. Nunes, C. M.; Steffens, D.; Monteiro, A.L. *Synlett* **2007**, 103.
18. Nunes, C. M.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1443.
19. Nunes, C. M.; Limberger, J.; Poersch, S.; Seferin, M.; Monteiro, A. L. *Synthesis* **2009**, *16*, 2761.
20. Nobre, S. M.; Muniz, M. N.; Seferein, M.; Silva, W. M.; Monteiro, A. L. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 289.
21. Limberger, J.; Poersch, S.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1389.
22. Limberger, J.; Leal, B. C.; Back, D. F.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1429.
23. Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 45558.
24. Thomas, S. P.; Greenhalgh, M. D. In *Comprehensive Organic Synthesis II*. Elsevier: Amsterdam, 2014, *8*, p. 564.

25. Ager, D. In *Comprehensive Organic Synthesis II*. Elsevier: Amsterdam, 2014, 8, p. 605.
26. Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
27. Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
28. Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
29. Limberger, J. *Tese de Doutorado*. PPG em Química/UFRGS. 2012.
30. Zaera, F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4947
31. Callis, N. M.; Thiery, E.; Le Bras, J.; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8128.
32. Lu, M.; Du, H.; Wei, B.; Zhu, J.; Li, M.; Shan, Y.; Song, C. *Energy Fuels* **2017**, *31*, 10858.
33. Chatterjee, M.; Ishizakaa, T.; Kawanami, H. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1543.
34. Pietrantonio, K. D.; Coccia, F.; Tonucci, L.; d'Alessandro, N.; Bressan, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 68493.
35. Jiang, F.; Cai, J.; Liu, B.; Xua, Y.; Liu, X. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 75541.
36. Das, D.; Pal, K.; Llorca, J.; Dominguez, M.; Colussi, S.; Trovarelli, A.; Gayen, A. *Reac. Kinet. Mech. Cat.* **2017**, *122*, 135.
37. Malobela, L. J.; Heveling, J.; Augustyn, W. G.; Cele, L. M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 13910.
38. Perea-Buceta, J. E.; Fernández, I.; Heikkinen, S.; Axenov, K.; King, A. W. T.; Niemi, T.; Nieger, M.; Leskelä, M.; Repo, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14321.
39. Trovitch, R. J.; Lobkovsky, E.; Bill, E.; Chirik, P. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 1470.
40. Yang, Z.; Ebihara, M.; Kawamura, T. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *158*, 509.
41. Bagh, B.; Stephan, D. W. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15638.
42. Bagh, B.; McKinty, A. M.; Lough, A. J.; Stephan, D. W. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 2712.
43. Zsigmond, A.; Undrala, S.; Notheisz, F.; Papp, G.; Joo, F. *Catal. Lett.* **2007**, *115*, 163.
44. Voronova, K.; Purgel, M.; Udvardy, A.; Bényei, A. C.; Kathó, A.; Joó, F. *Organometallics* **2013**, *32*, 4391.
45. Musolino, M. G.; De Maio, P.; Donato, A.; Pietropaolo, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *208*, 219.
46. Sadeghmoghaddam, E.; Gu, H.; Shon, Y.-S. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1838.
47. Cadierno, V.; Crochet, P.; Francos, J.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J.; Nebra, N. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1992.
48. Cadierno, V.; Francos, J.; Gimeno, J.; Nebra, N. *Chem. Commun.* **2007**, 2536.
49. Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2010**, *12*, 743.

50. Manojkumar, K.; Sivaramakrishna, A. Vijayakrishna, K. *J. Nanopart. Res.* **2016**, *18*, 103.
51. Ornelas, C.; Aranzaes, J. R.; Salmon, L.; Astruc, D. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 50.
52. Wu, T.; Jiang, T.; Hu, B.; Han, B.; He, J.; Zhou, X. *Green Chem.* **2009**, *11*, 798.
53. Wu, H.; Wu, C.; He, Q.; Liao, X.; Shi, B. *Mater. Sci. Eng. C* **2010**, *30*, 770.
54. Wang, Y.; Lee, J.-K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *263*, 163.
55. Moreno, M.; Kissell, L. N.; Jasinski, J. B.; Zamborini, F. P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2602.
56. Venkatesan, R.; Prechtel, M. H. G.; Scholten, J. D.; Pezzi, R. P.; Machado, G.; Dupont, J. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 3030.
57. Scholten, J. D.; Leal, B. C.; Dupont, J. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 184.
58. Desforges, A.; Backov, R.; Deleuze, H.; Mondain-Monval, O. *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 1689.
59. Chen, C.; Lv, G.; Huang, X.; Liao, X. P.; Zhang, W. H.; Shi, B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 403.
60. Bhandari, R.; Pacardo, D. B.; Bedford, N. M.; Naik, R. R.; Knecht, M. R. *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 18053.
61. Alvarez, J.; Liu, J.; Román, E.; Kaifer, A. E. *Chem. Commun.* **2000**, 1151.
62. Niu, Y.; Yeung, L. K.; Crooks, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6840.
63. Miao, S.; Zhang, C.; Liu, Z.; Han, B.; Xie, Y.; Ding, S.; Yang, Z. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 774.
64. Xing, R.; Liu, Y.; Wu, H.; Li, X.; He, M.; Wu, P. *Chem. Commun.* **2008**, 6297.
65. Huang, X.; Wang, Y.; He, Q.; Liao, X.; Shi, B. *Catal. Lett.* **2009**, *133*, 192.
66. Wang, H.; Wang, J.-G.; Shen, Z.-R.; Liu, Y.-P.; Ding, D.-T.; Chen, T.-H. *J. Catal.* **2010**, *275*, 140.
67. Golubevaa, N. D.; Dyusenalinb, B. K.; Selenovab, B. S.; Pomogailoa, S. I.; Zharmagambetovab, A. K.; Dzhardimalievaa, G. I.; Pomogailoa, A. D. *Kinet. Catal.* **2011**, *52*, 242.
68. Liu, G.; Hou, M.; Wu, T.; Jiang, T.; Fan, H.; Yang, G.; Han, B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 2062.
69. Liu, J.; Liao, X.; Shi, B. *Res. Chem. Intermed.* **2014**, *40*, 249.
70. Pacardo, D. B.; Ardman, E.; Knecht, M. R. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 2518.
71. Huang, J.; Cheng, F. Binks, B. P.; Yang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15015.
72. Sadeghmoghaddam, E.; Gäieb, K.; Shon, Y.-S. *Appl. Catal. A* **2011**, *405*, 137.
73. Gavia, D. J.; Shon, Y.-S. *Langmuir* **2012**, *28*, 14502.

74. Ecklund, S. E.; Clifffel, D. E. *Langmuir* **2004**, *20*, 6012.
75. Maity, P.; Basu, S.; Bhaduri, S.; Lahiri, G. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 117.
76. Mori, K.; Yoshioka, N.; Kondo, Y.; Takeuchi, T.; Yamashita, H. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1337.
77. Wu, H.; Tang, R.; He, Q.; Liao, X.; Shi, B. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2009**, *84*, 1702.
78. Hu, Y.; Yu, Y.; Hou, Z.; Yang, H.; Feng, B.; Li, H.; Qiao, Y.; Wang, X.; Hua, L.; Pan, Z.; Zhao, X. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1178.
79. Huang, X.; Li, L.; Liao, X.; Shi, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *320*, 40.
80. Calver, C. F.; Dash, P.; Scott, R. W. *J. ChemCatChem.* **2011**, *3*, 695.
81. Ma, J.; Huang, X.; Liao, X.; Shi, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *366*, 8.
82. MacLennan, A.; Banerjee, A.; Scott, R. W. *J. Catal. Today* **2013**, *207*, 170.
83. McCalmont, W. F.; Patterson, J. R.; Lindenmuth, M. A.; Heady, T. N.; Haverstick, D. M. Grayb, L. S.; Macdonalda, T. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3821.
84. Moe, S. T.; Smith, D. L.; DelMar, E. G.; Shimizu, S. M.; Van Wagenen, B. C.; Balandrin, M. F.; Chien, Y. E.; Raszkievicz, J. L.; Artman, L. D.; Whitec, H. S.; Mueller, A. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2411.
85. Tsuji, J.; Mandai, T. *Synthesis* **1996**, 1.
86. Tsuji, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6330.
87. Arora, P. K.; Ray, S. *J. Prakt. Chem.* **1981**, *5*, 850.
88. Romeiro, L. A. S.; Ferreira, M. S.; Silva, L. L.; Castro, H. C.; Miranda, A. L. P.; Silva, C. L. M.; Noël, F.; Nascimento, J. B.; Araújo, C. V.; Tibiriçá, E.; Barreiro, E. J.; Fraga, Carlos A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3000.
89. Garrett, C. E.; Prasad, K. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 889-900.
90. Sahli, Z.; Sundararaju, B.; Achard, M.; Bruneau, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3964.

ANEXOS

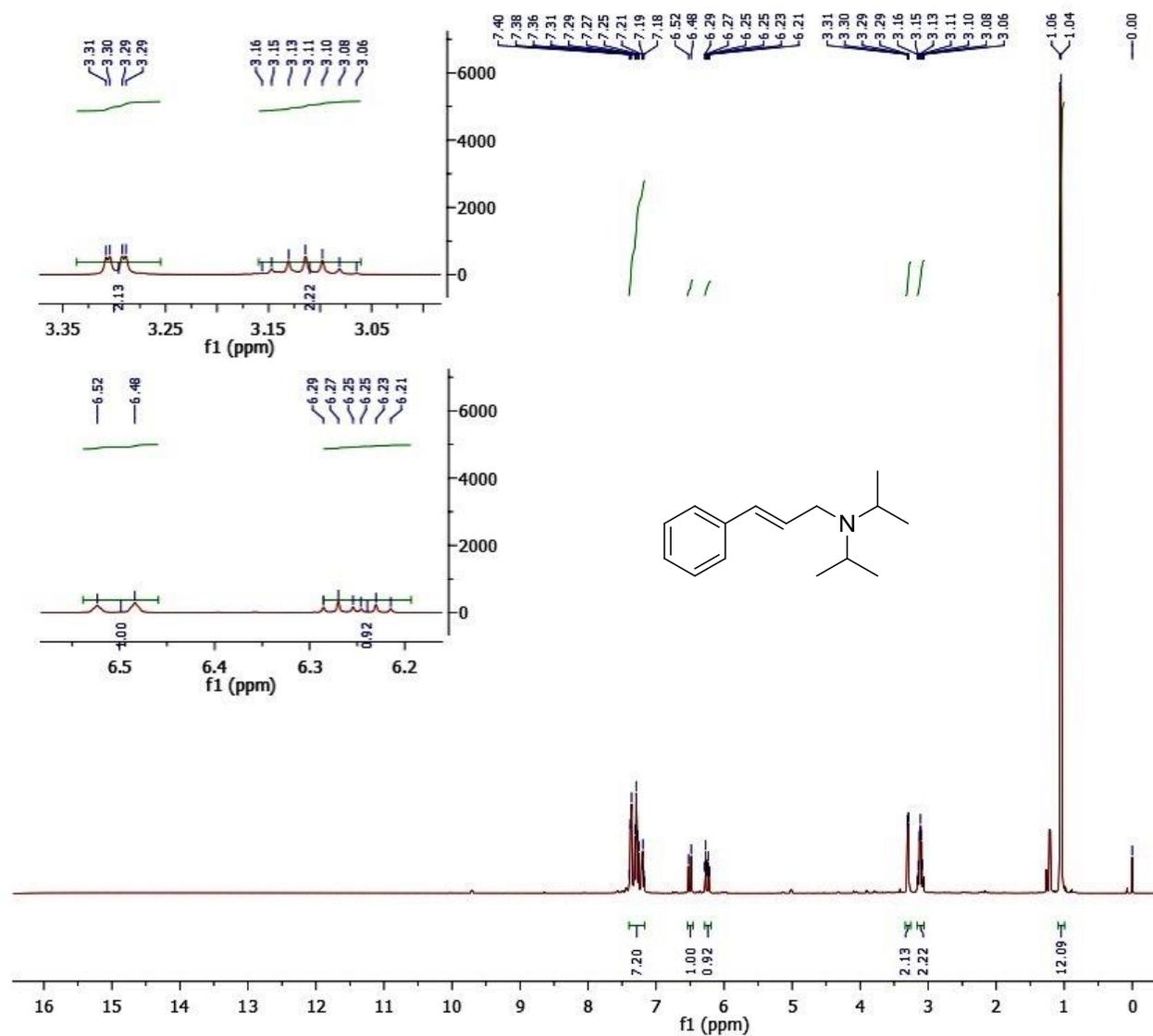


Figura S1: Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

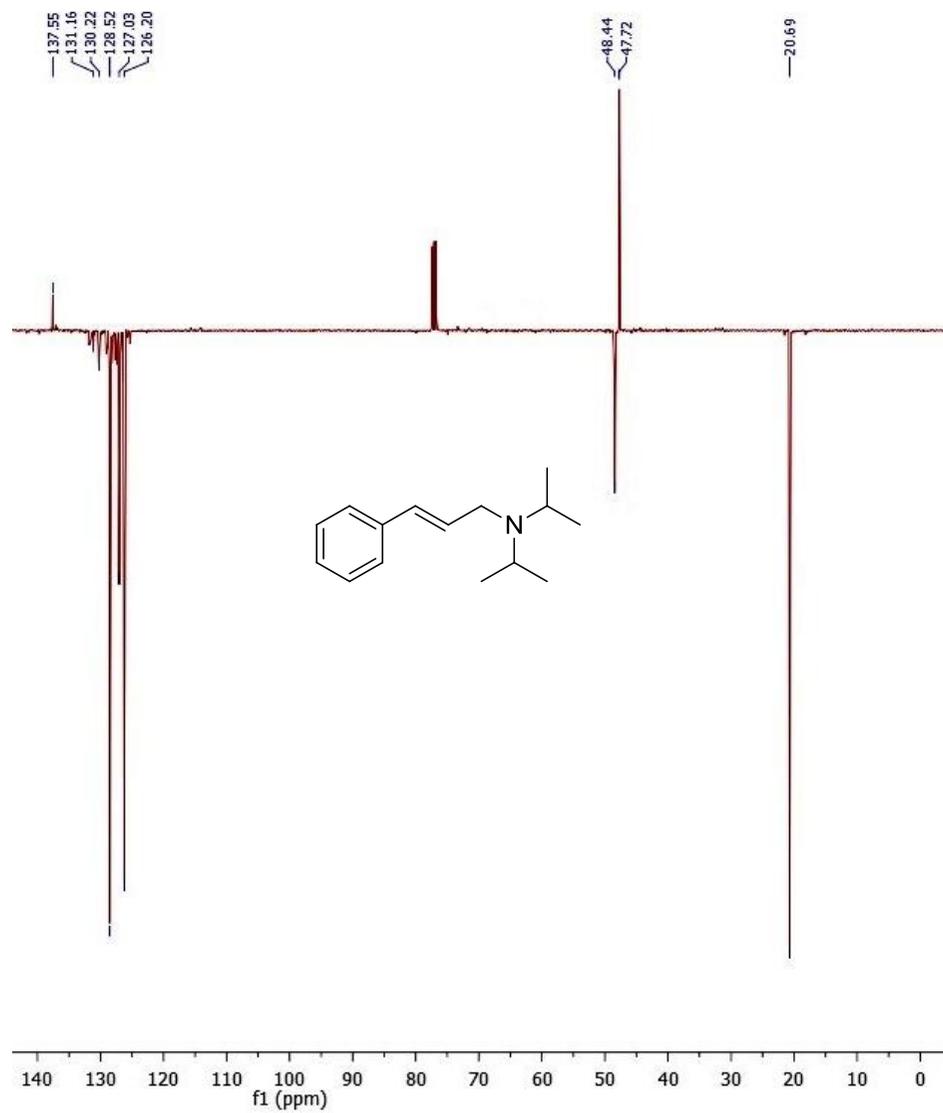


Figura S2: Espectro de ^{13}C -RMN APT (100 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

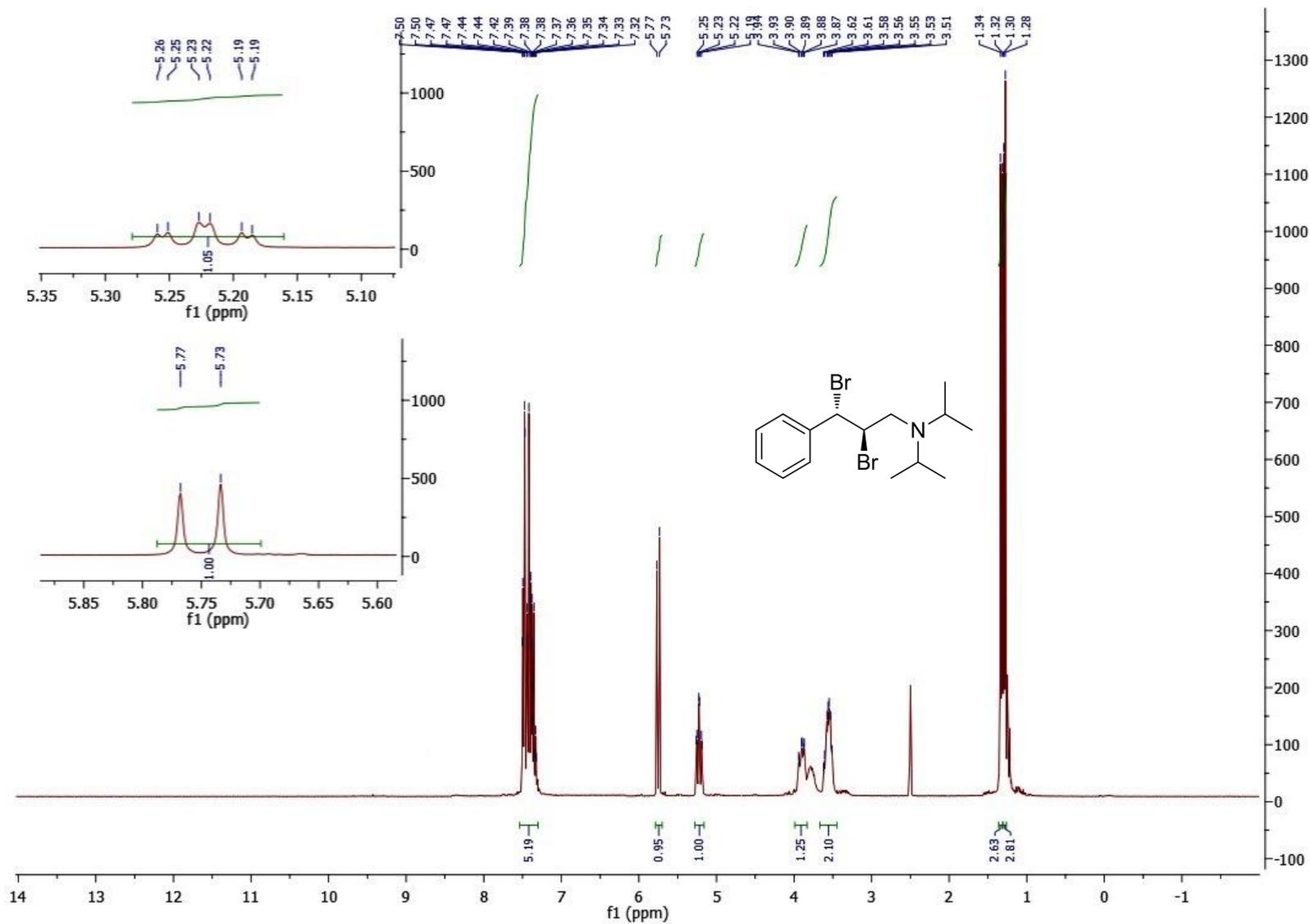


Figura S3: Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6) do composto **4a**.

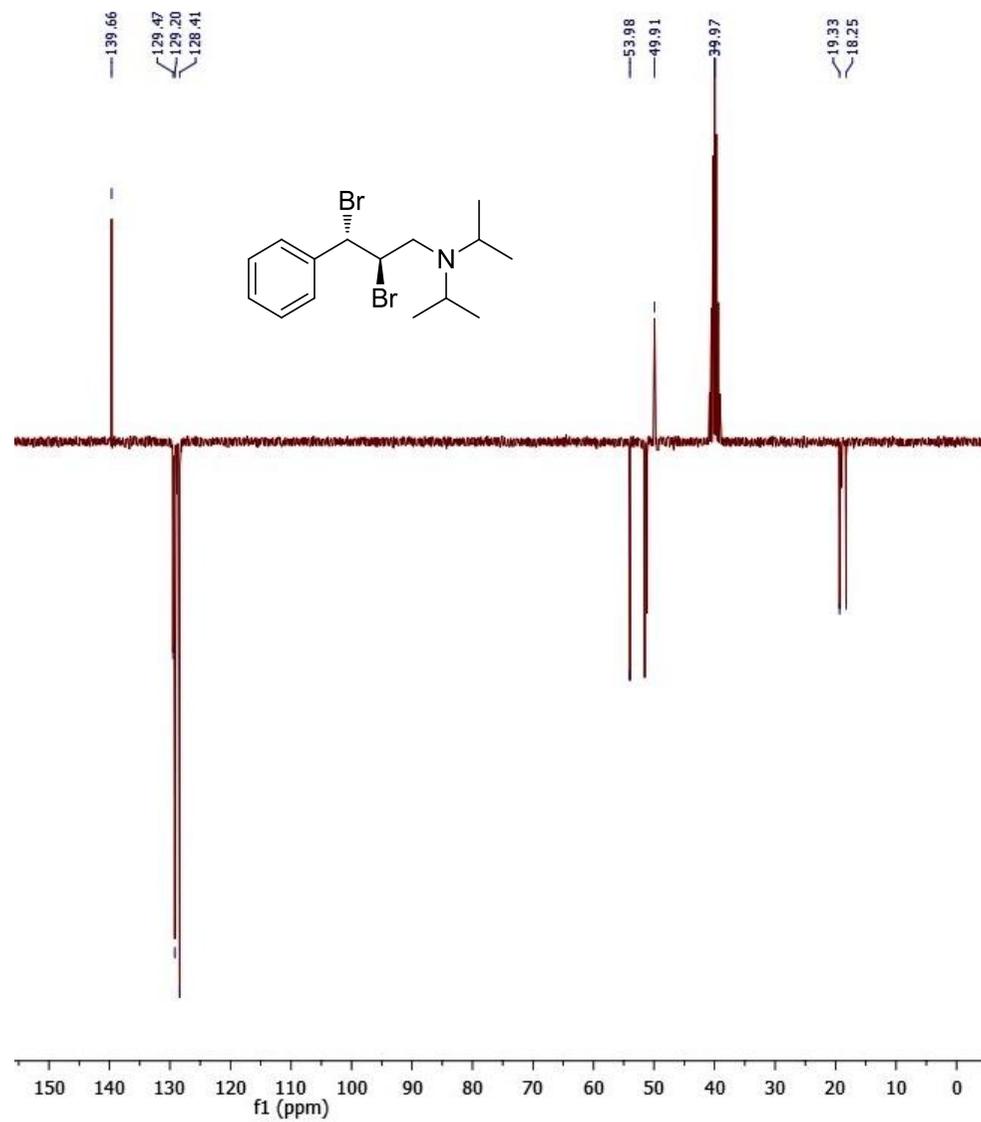


Figura S4: Espectro de ^{13}C -RMN APT (75 MHz, DMSO- d_6) do composto **4a**.

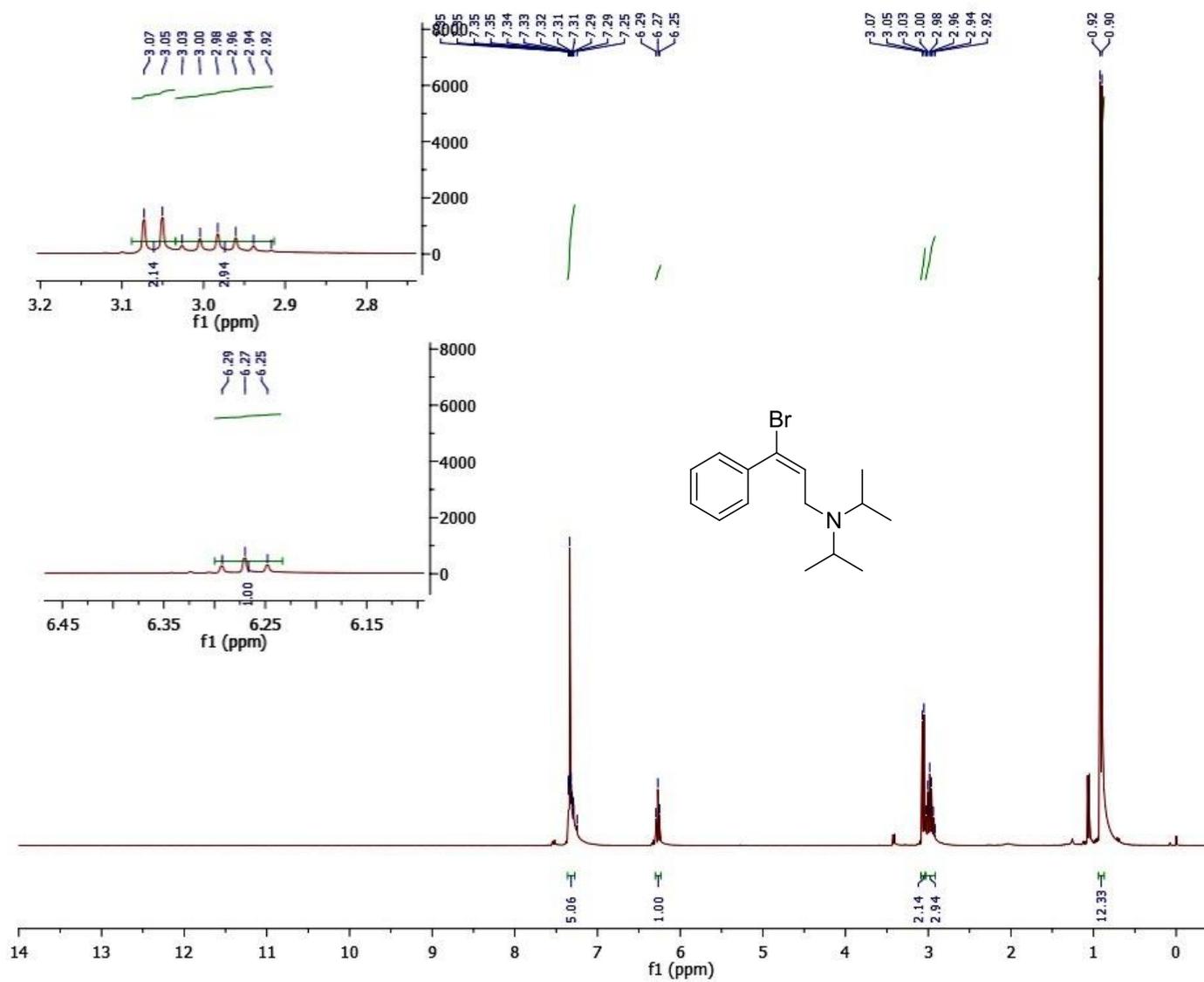


Figura S5: Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) do composto **5a**.

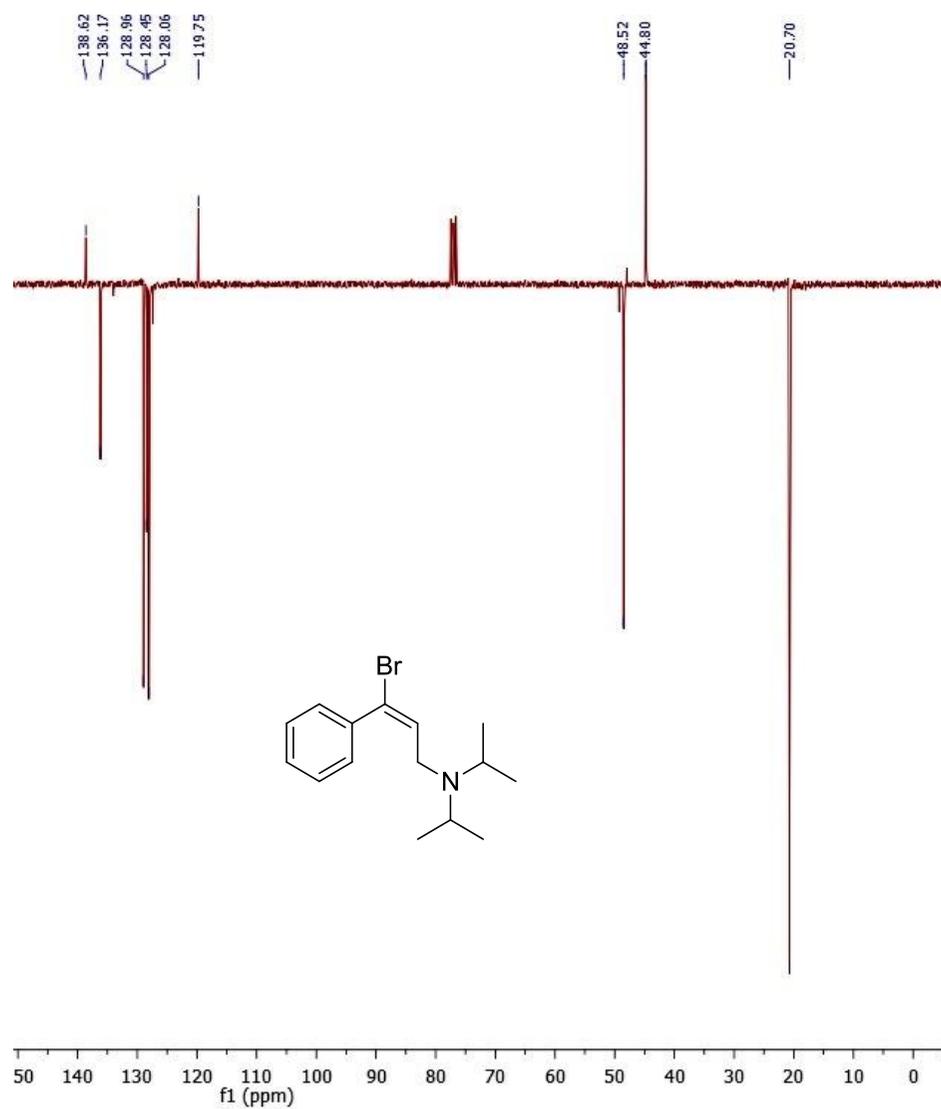


Figura S6: Espectro de ^{13}C -RMN APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

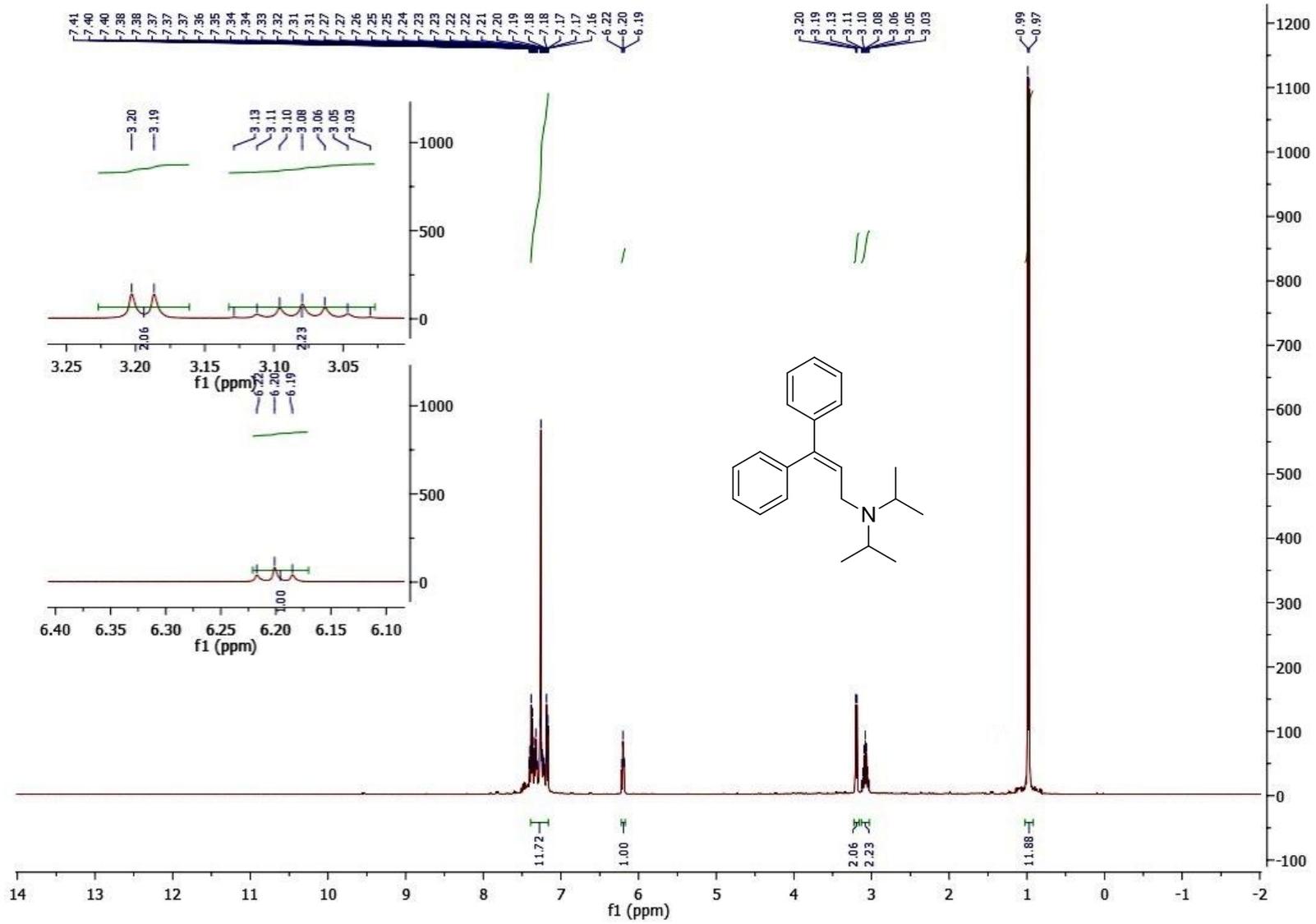


Figura S7: Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto **26**.

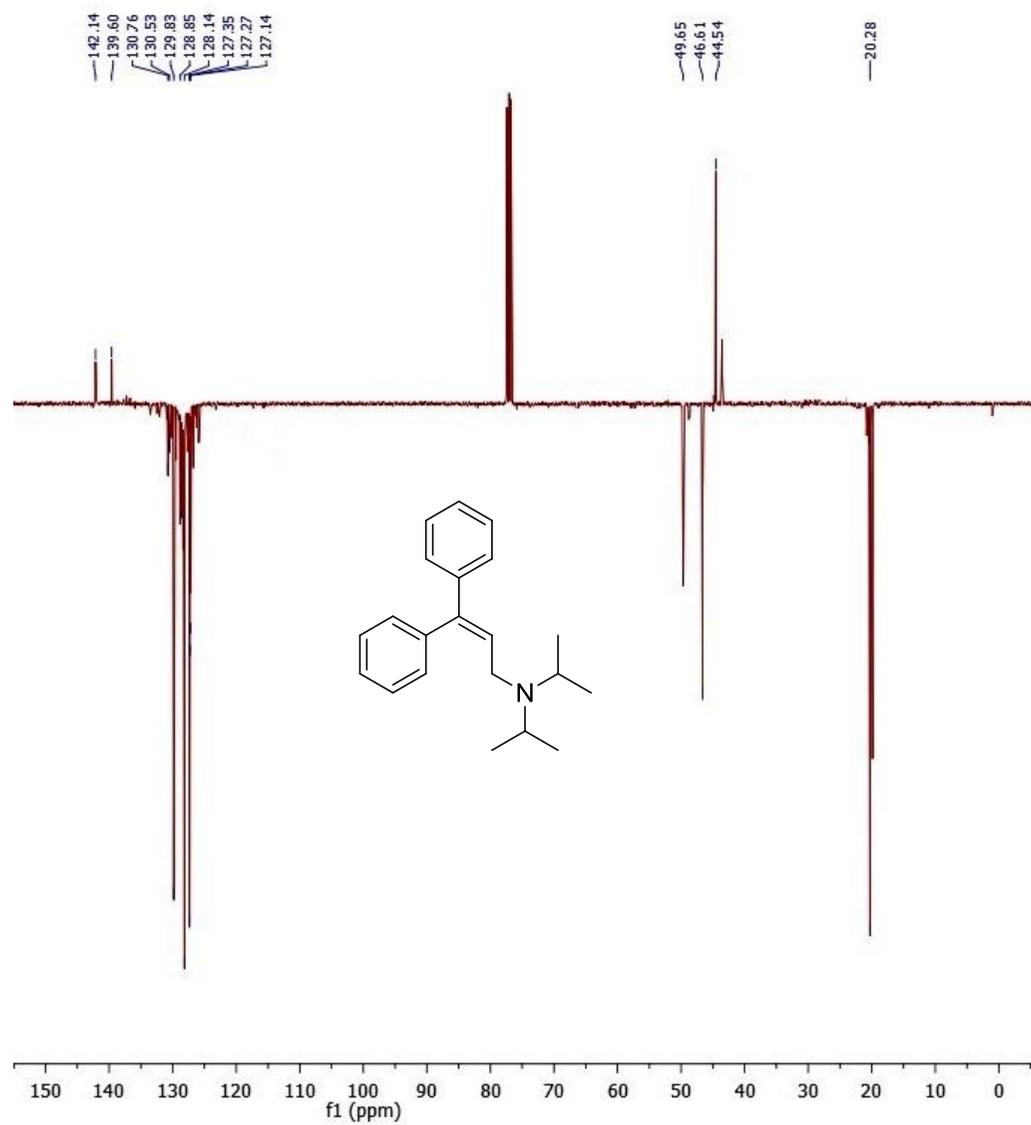


Figura S8: Espectro de ^{13}C -RMN APT (100 MHz, CDCl_3) do composto **26**.

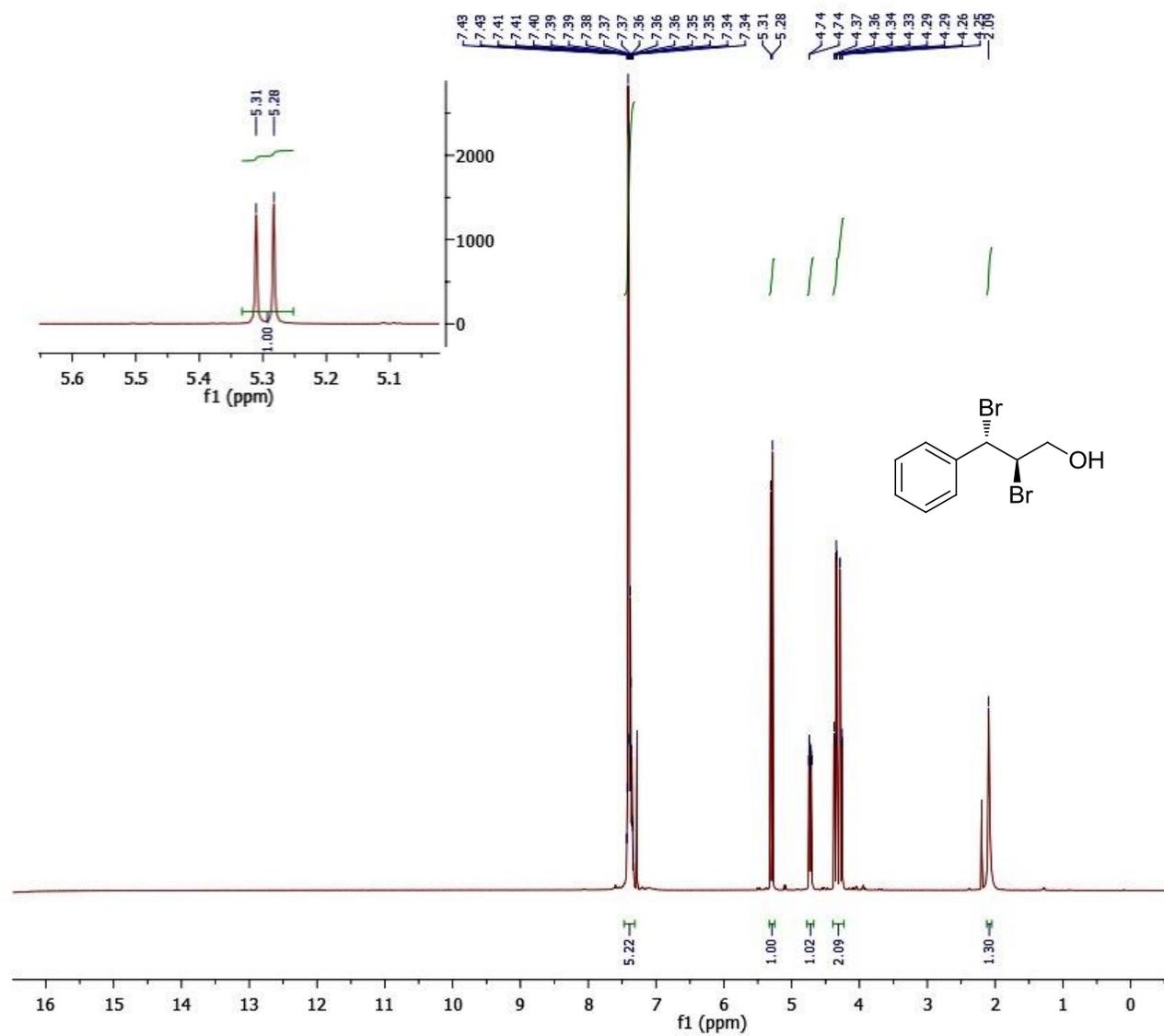


Figura S9: Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDC₃) do composto 4c.

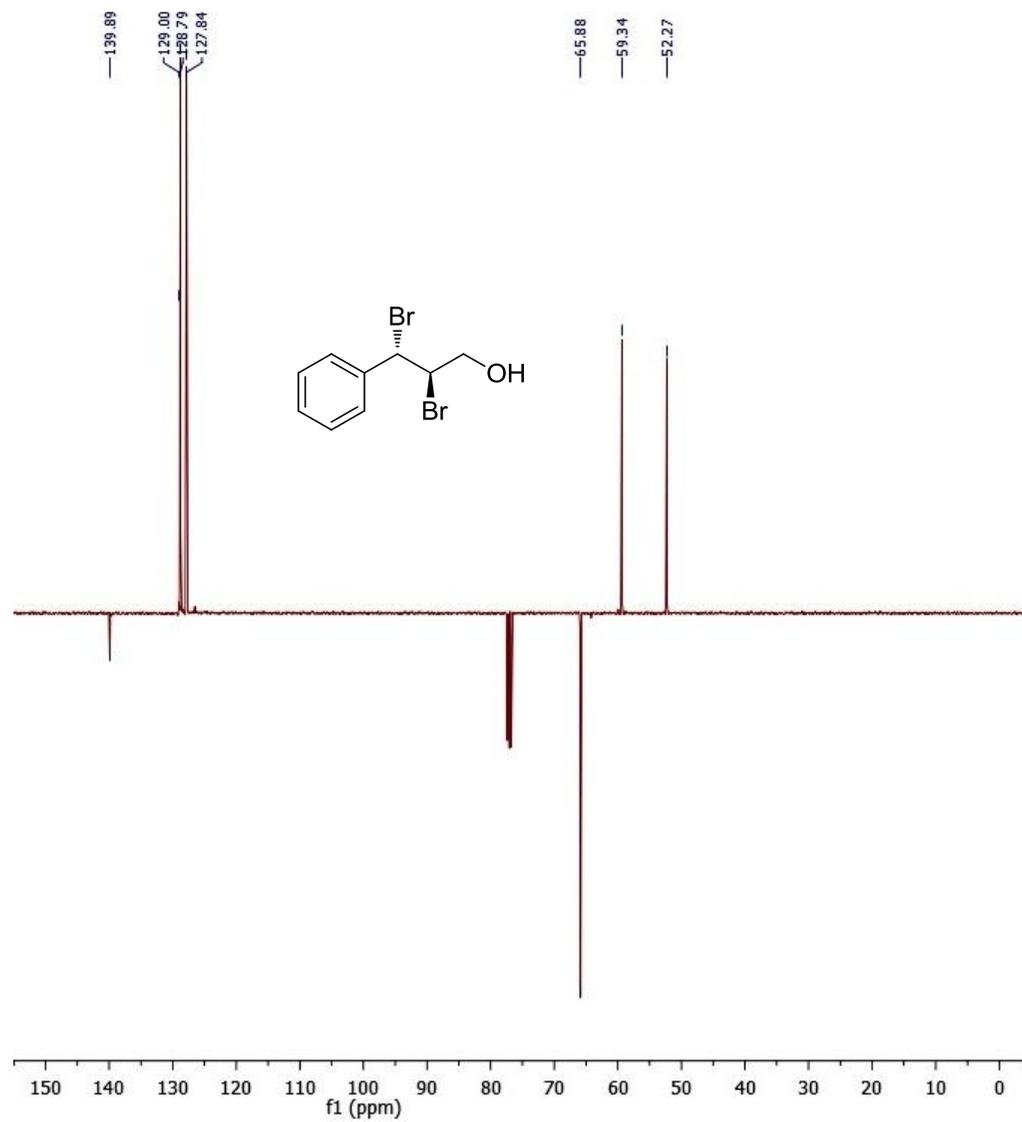


Figura S10: Espectro de ^{13}C -RMN APT (100 MHz, CDCl_3) do composto **4c**.

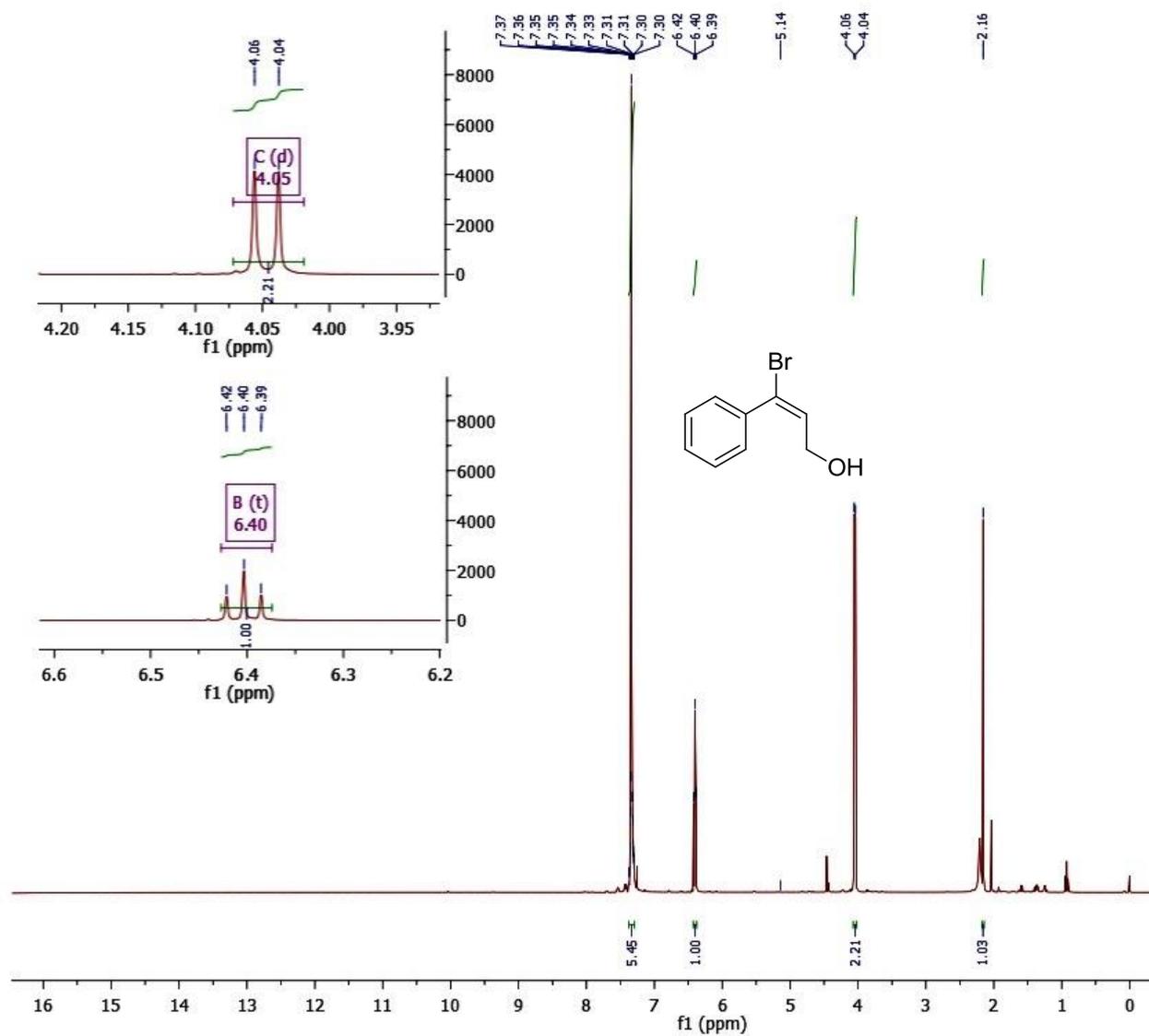


Figura S11: Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto **5c**.

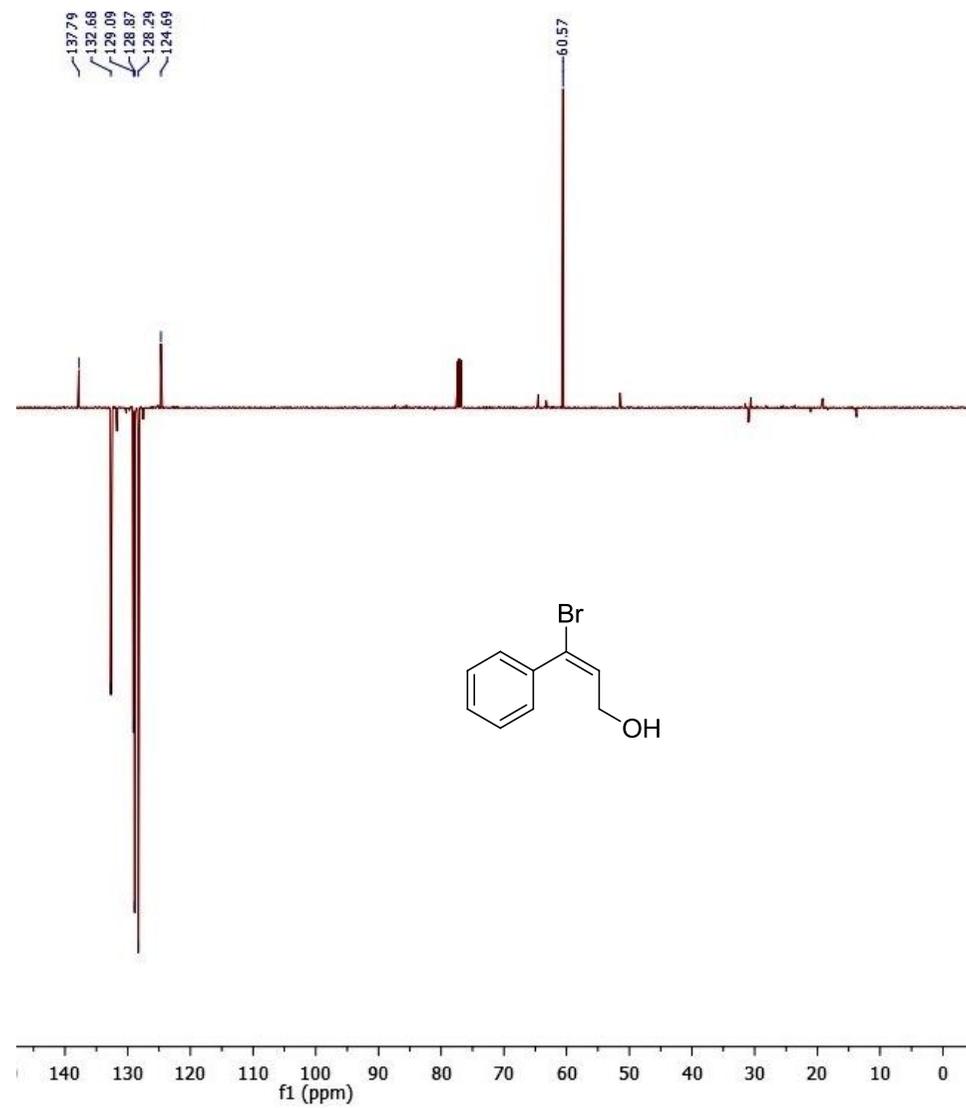


Figura S12: Espectro de ^{13}C -RMN APT (100 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

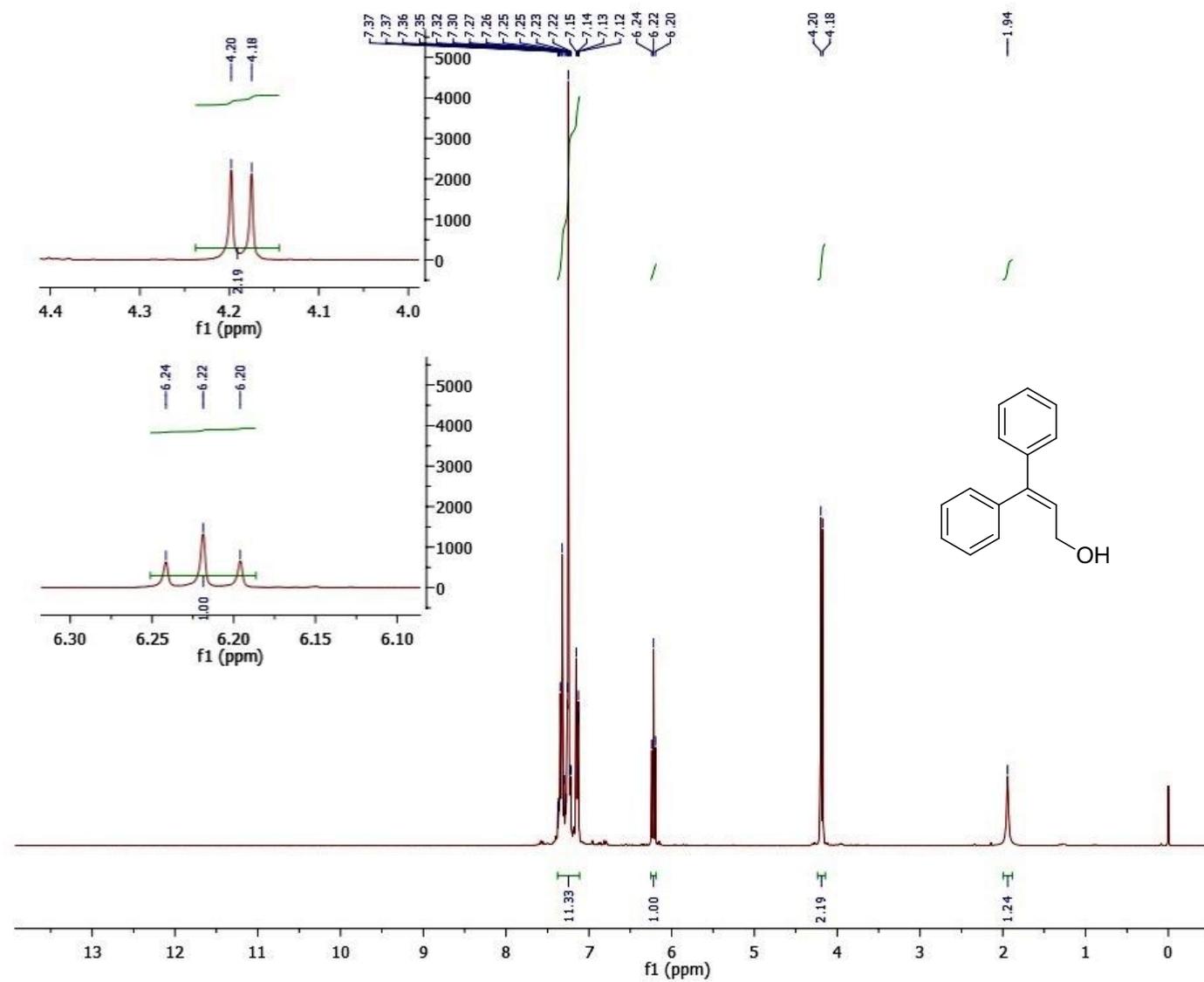


Figura S13: Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) do composto **34**.

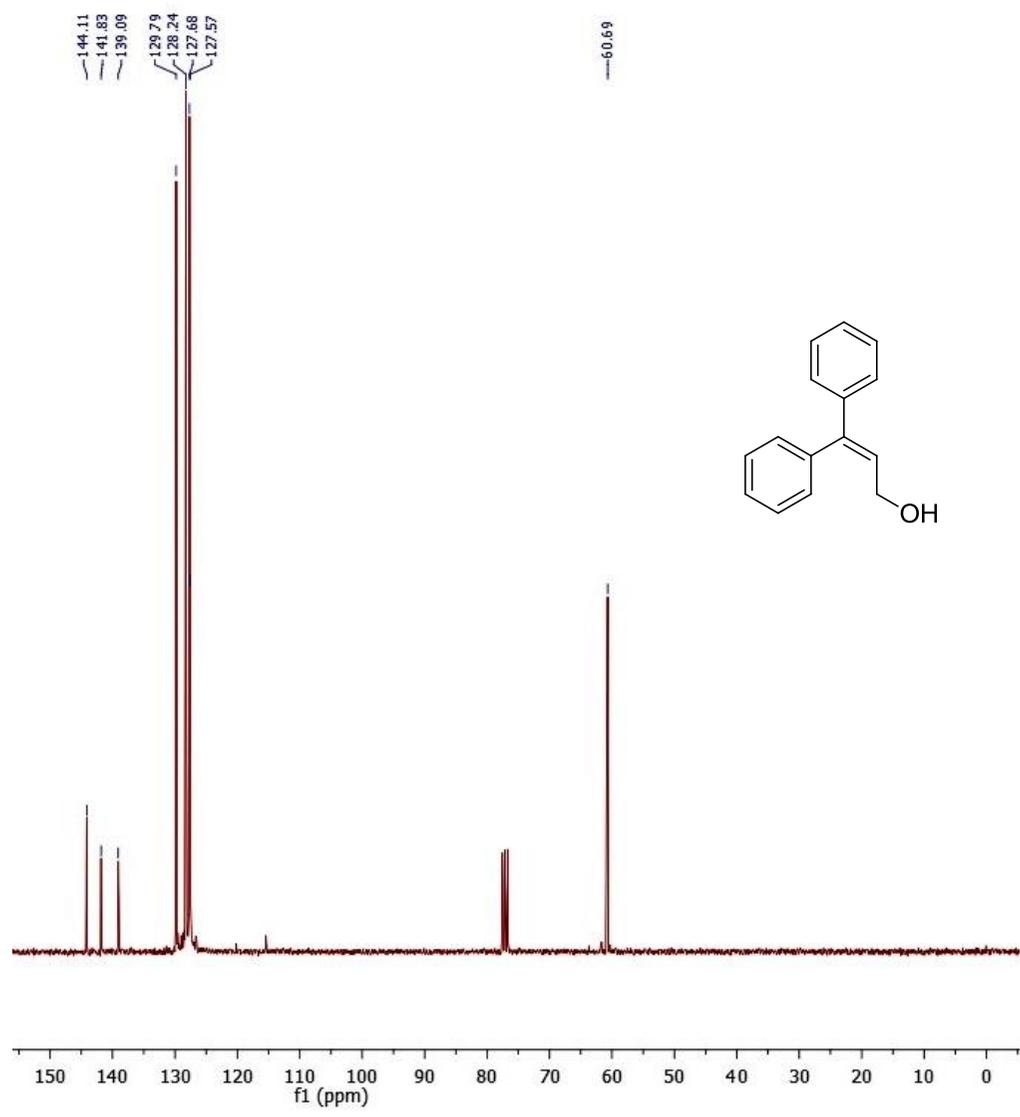


Figura S14: Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto **34**.

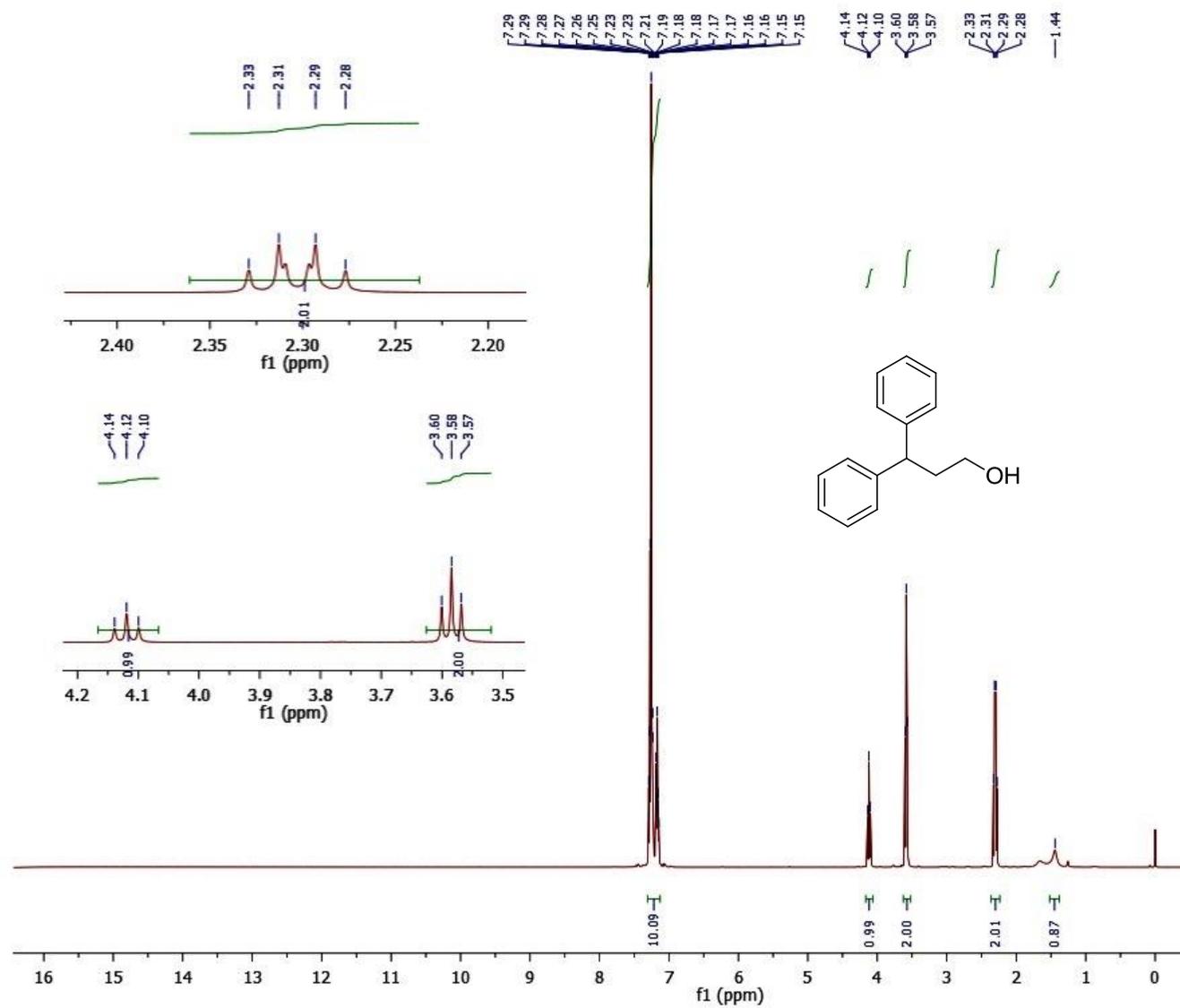


Figura S15: Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) do composto 35.

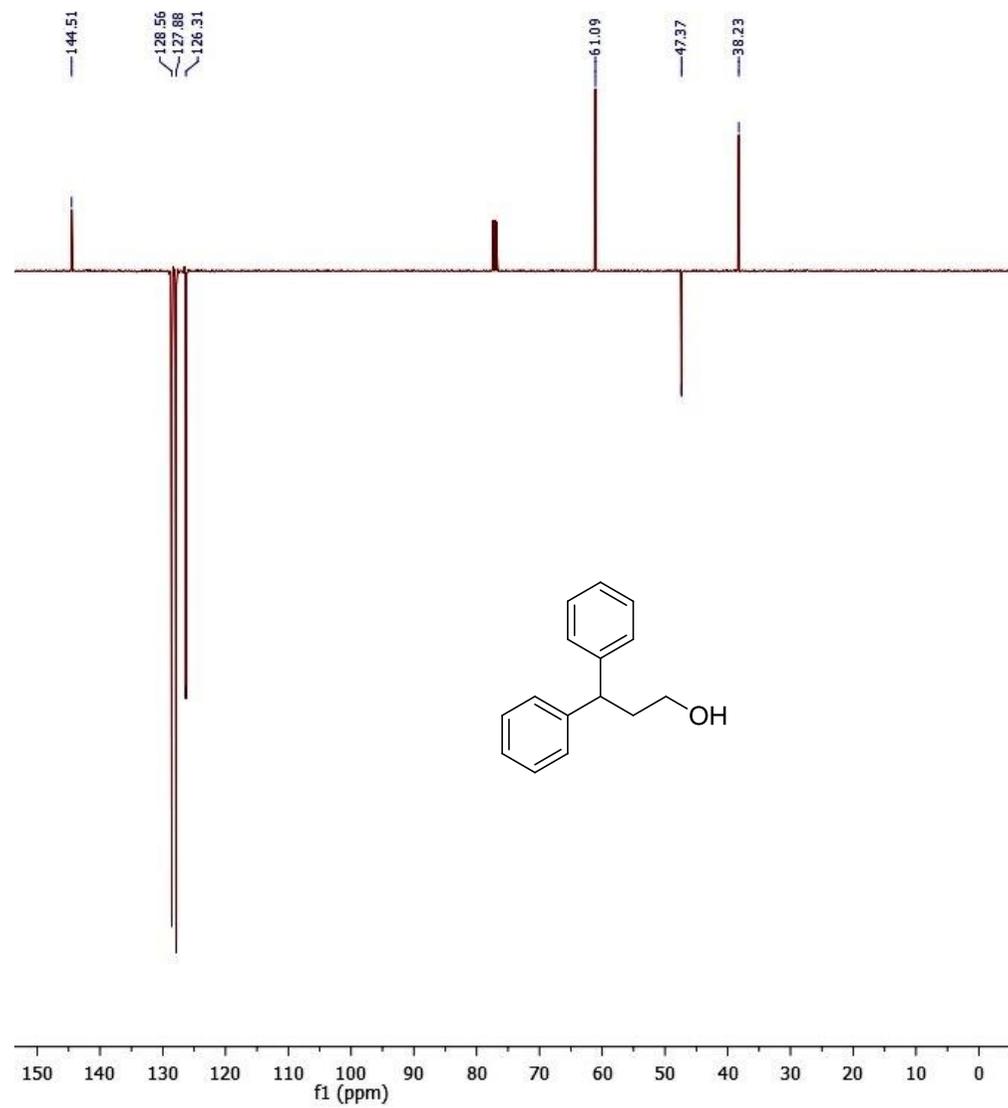


Figura S16: Espectro de ^{13}C -RMN APT (100 MHz, CDCl_3) do composto **35**.

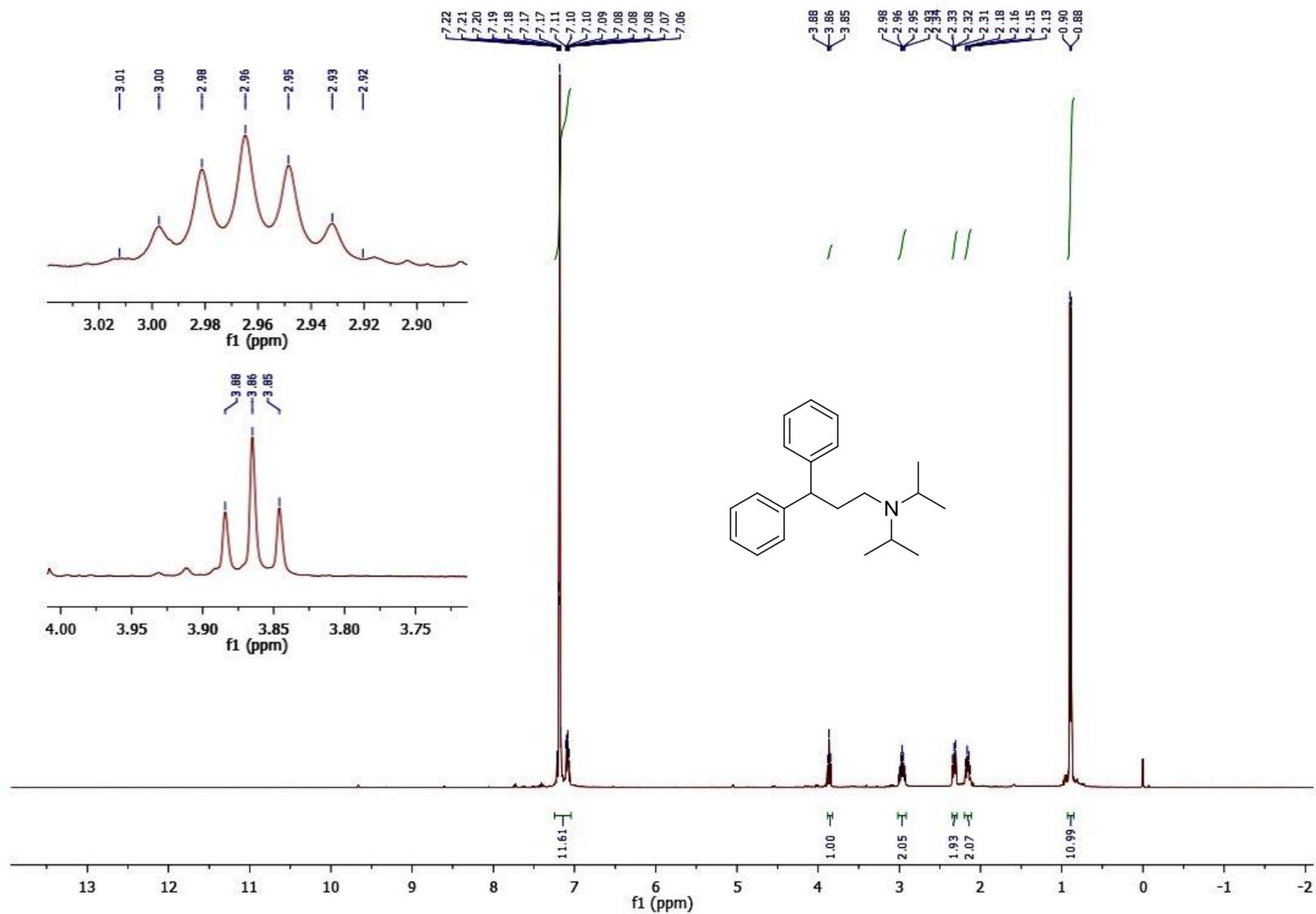


Figura S17: Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) do composto **27**.

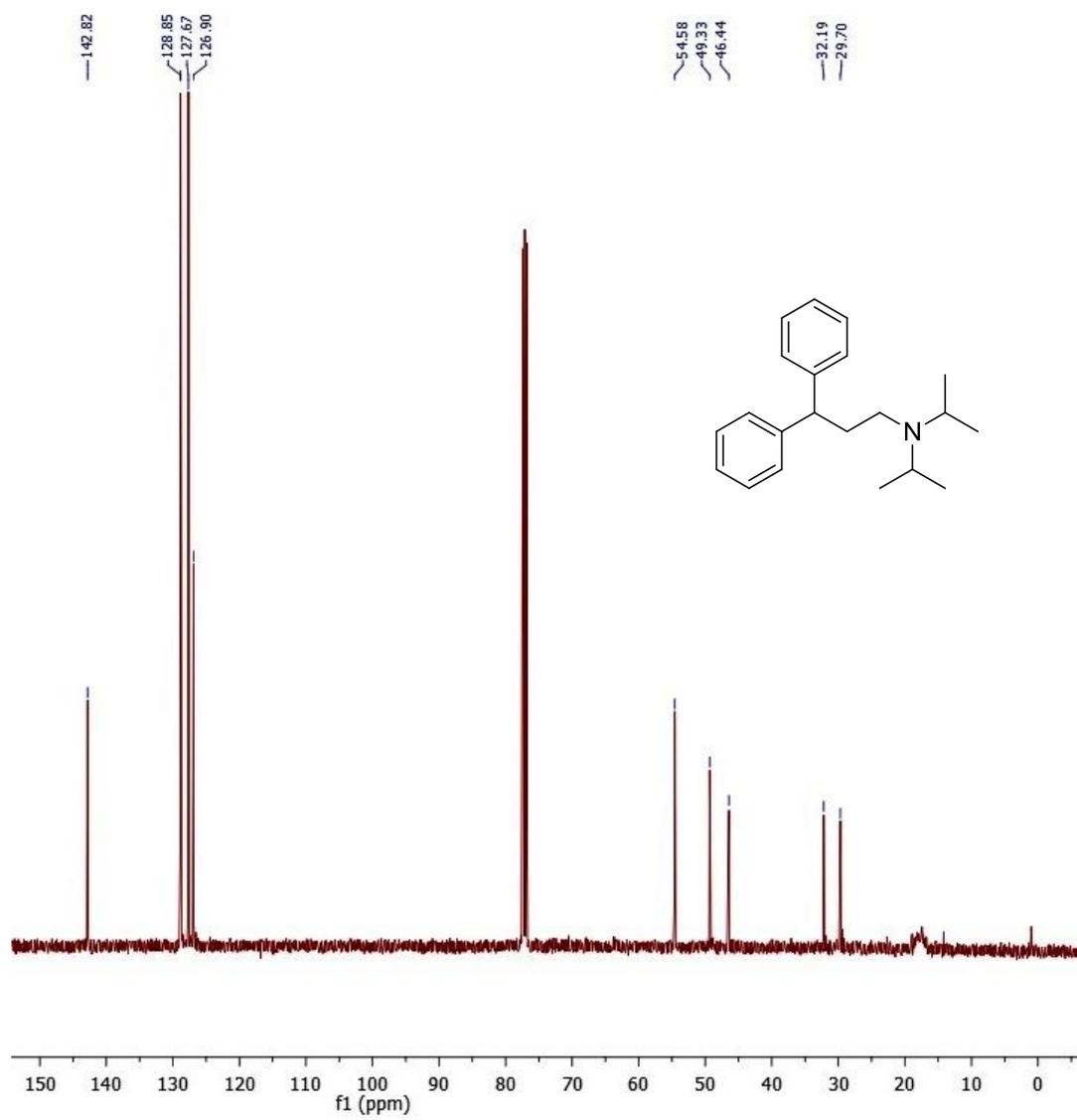


Figura S18: Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto 27.

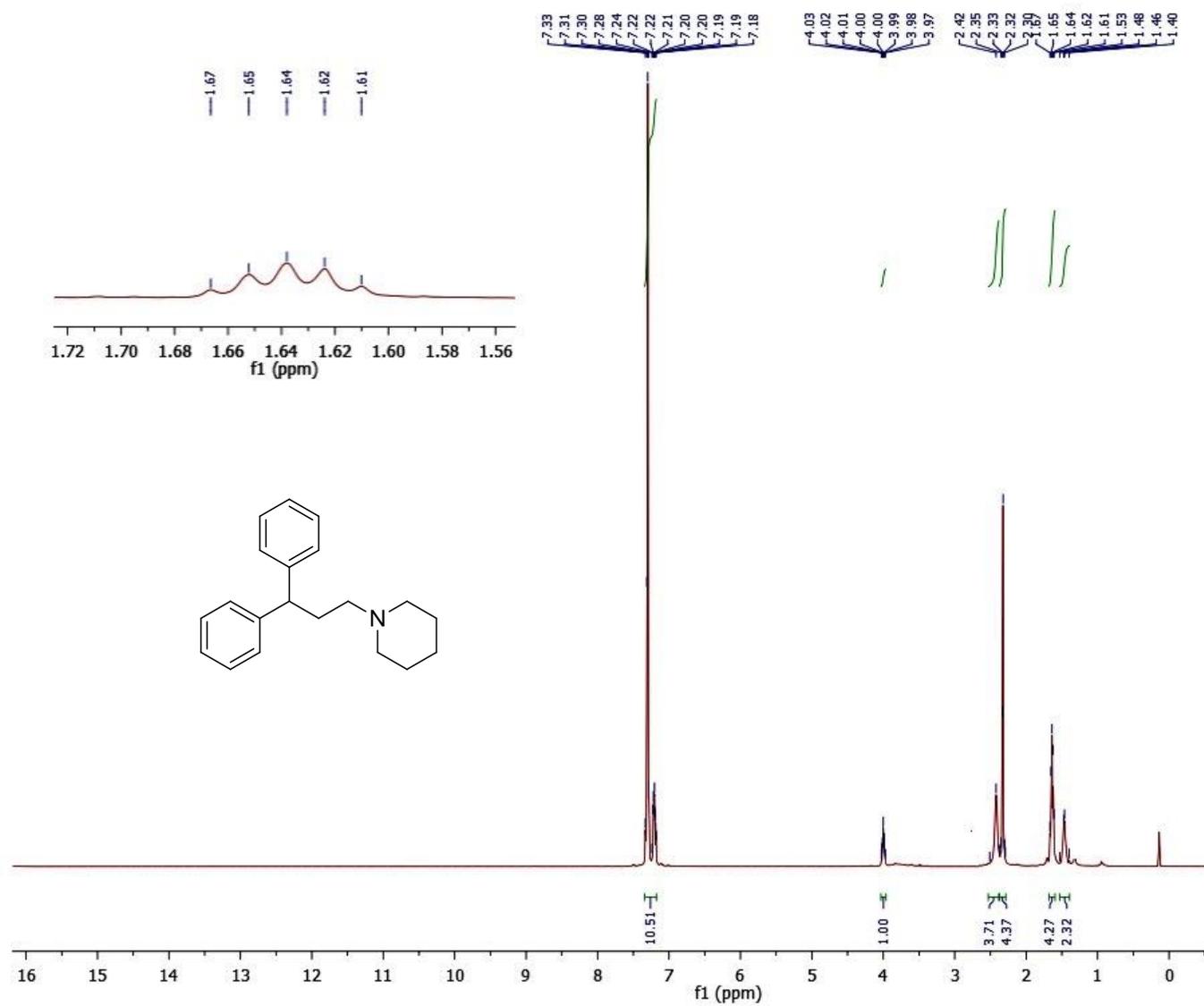


Figura S19: Espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) do composto **38**.

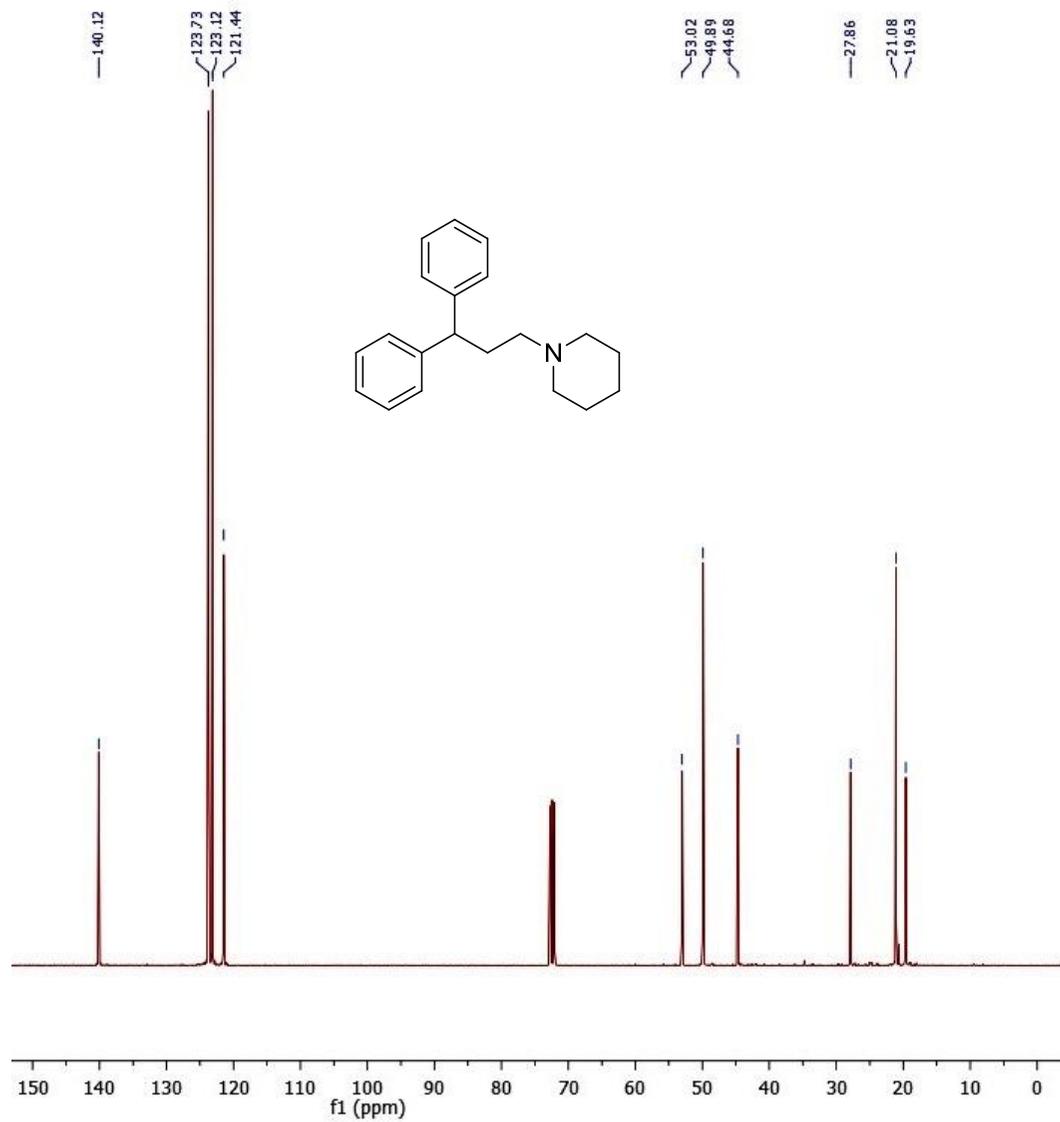


Figura S20: Espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) do composto **38**.