

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

ESTUDOS DE APLICAÇÕES DE CATÁLISE POR
TRANSFERÊNCIA DE FASES

HÉLIO ARAGÃO DOS SANTOS

SOB ORIENTAÇÃO DOS PROFESSORES:

DR. VITOR FRANCISCO FERREIRA (U.F.F.)

DR. AURÉLIO BAIRD BUARQUE FERREIRA (U.F.R.R.J.)


Tese submetida como requisito
parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências em Química,
Área de Concentração em
Química Orgânica.

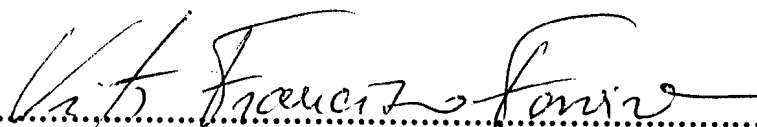
Itaguaí, Rio de Janeiro
Agosto de 1993

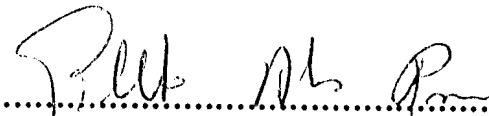
ESTUDOS DE APLICAÇÕES DE CATÁLISE POR
TRANSFERÊNCIA DE FASES

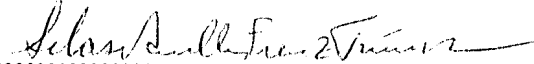
HÉLIO ARAGÃO DOS SANTOS

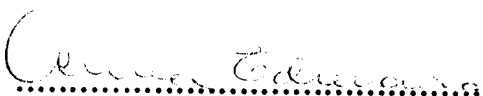
Aprovada em/...../1993


.....
Prof. Dr. Aurélio Baird Buarque Ferreira (U.F.R.R.J.)


.....
Prof. Dr. Vitor Francisco Ferreira (U.F.F.)


.....
Prof. Dr. Gilberto Alves Romeiro (U.F.F.)


.....
Prof. Dr. Silas Varella Fraiz Jr. (U.F.R.R.J.)


.....
Prof. Dra. Aurea Echevarria (U.F.R.R.J.)

FICHA CATALOGRÁFICA

Autor:

SANTOS, Hélio Aragão

Tese:

Estudos de Aplicações de Catálise por
Transferência de Fases.

Título:

Mestre em Ciências (Química Orgânica)

Palavras-chaves:

- | | |
|------------------|-----------------|
| 1- alquilação | 2- malonato |
| 3- eletroxidação | 4- antraquinona |

Biografia

Hélio Aragão dos Santos, filho de José Aragão dos Santos e Catarina Vitorino dos Santos, nasceu no Rio de Janeiro a 05 de outubro de 1947.

É Licenciado e Bacharel em Química pela Universidade Federal Fluminense, em 1985.

Atualmente é Químico da Divisão de Síntese Orgânica do Instituto Nacional de Tecnologia.

AGRADECIMENTOS

A todos que me auxiliaram nesta caminhada:

Aos professores Vitor Francisco Ferreira e Aurélio Baird Buarque Ferreira, pelo incentivo e ensinamentos consolidados durante este período, apesar das dificuldades encontradas.

Ao apoio irrestrito nos momentos mais difíceis, dado por Takeko Nakamura.

A Mônica Sardinha Ferreira, Jefferson Alves da Gama e Lodson Espíndola, pela valiosa contribuição técnica.

A Claudete N. Kunigami e Mirian S. Santos pelos espectros de infravermelho e RMN ^1H na Central Analítica do INT.

A Áurea de Almeida e Aldir Paes de Jesus por espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C e a Eli Baldez Siqueira pelos espectros de infra-vermelho da Central Analítica do DEQUIM-UFRRJ.

Aos amigos Francisco de Assis da Silva, Lúcia Helena de Souza Santos, Darí Cesarin Sobrinho, Panlo Roberto Dias dos Santos, Viviane Rodrigues Braz, Beatriz Grosso Fleury e Ana Cristina Souza Santos, pela convivência e companheirismo durante este período.

Ao funcionário da UFRRJ, Osmar Goulart Cunha.

Aos colegas da Divisão de Síntese Orgânica do INT, pelo incentivo constante.

Impossível agradecer a todos com palavras as manifestações positivas irradiadas durante este trabalho. Só me resta usar esta expressão de agradecimento:

Muito Obrigado

Dedico este trabalho
aos meus pais,
meus familiares,
e especialmente aos meus
filhos,
Hélio Gustavo e Elton.

A B S T R A C T

Two synthetic application involving phase transfer catalysis were studied. The first application involved eletrooxidation of anthracene to anthraquinone using low cost ghraphite eletrodes and tetrabutylammonium dicromate as catalyst. The electroxidation was run in a new electrolyc cell equipped with a rotatory cylindrical cathode; the desired product was obtained in yield superior to 90%. The second study included the alkylaton of diethyl malonate using tetra-*n*-butylammonium hydrogensulphate as catalyst to obtain an important intermediate for the preparation of barbiturates.

R E S U M O

Foram desenvolvidas duas aplicações sintéticas envolvendo Catálise por transferência de fases.(CTF).

A primeira aplicação envolveu a eletroxidação de antraceno a antraquinona, utilizando-se eletrodos de grafite de baixo custo e dicromato de tetrabutylamônio como catalisador de transferência de fases. A eletroxidação foi realizada em um novo tipo de célula eletrolítica, constando de catodo cilíndrico móvel, obtendo-se rendimentos superiores a 90%. Na outra, foi estudada a alquilação de malonato de etila usando hidrogenossulfato de tetra-*n*-butylamônio como catalisador, para obter um importante intermediário para a preparação de barbituratos.

Í N D I C E

	pág.
Capítulo 1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Química fina e catálise por transferência de fases.	02
1.2. Mecanismo proposto para CTF.	04
1.3. Catalisadores de transferência de fases	06
1.4. Condições reacionais	10
1.4.1. Solvente	11
1.4.2. Velocidade de agitação	12
1.4.3. Estabilidade do catalisador	12
1.4.4. Escolha do catalisador	13
1.5. Aplicações	14
1.5.1. Reações de deslocamento nucleofílico	14
1.5.2. Reações de substituição nucleofílica aromática	15
1.5.3. Reações envolvendo ligações múltiplas carbono-carbono.	15
1.5.4. Eliminação do tipo β	17
1.5.5. Reações com organometálicos	17
1.5.6. Catálise quirál de alquilações	18
1.5.7. Oxidação	19
1.5.7.1. Oxidação com permanganato	20
1.5.7.2. Oxidação com peróxidos	20
1.5.7.3. Oxidação com dicromato	21
1.5.7.4. Oxidação com hipoclorito	21
1.5.8. Reduções	22
1.5.9. Alquilações	23
1.5.9.1. N-Alquilações	23
1.5.9.2. C-Alquilações	24

1.5.10.	Reações eletroquímicas com CTF	24
1.6.	Os objetivos deste trabalho" oxidação eletroquímica de antraceno e alquilação de éster malônico e fenilacetoneitrila com CTF	26
1.6.1.	Oxidação eletroquímica de antraceno	26
1.6.2.	Alquilação de éster malônico derivados	29
Capítulo 2. EXPERIMENTAL		32
2.1.	Solventes e reagentes	33
2.2.	Instrumentação e métodos analíticos	33
2.3.	Análises quantitativas	34
2.3.1.	Antraceno/antraquinona	34
2.3.2.	Alquilações de éster malônico fenilacetoneitrila	34
2.4.	Aparelhagens empregadas	35
2.4.1.	Experiências de oxidação de antraceno e relacionadas	35
2.4.2.	Alquilações de éster malônico, fenilacetoneitrila e derivados	35
2.5.	Preparações	35
2.5.1.	Preparação do dicromato de tetrabutylamônio	36
2.5.2.	Preparação de antraquinona com dicromato de tetrabutylamônio pelo método tradicional	36
2.5.3.	Preparação de antraquinona com dicromato de tetrabutylamônio por eletroxidação em eletrodos retangulares de carbono.	36
2.5.4.	Preparação de antraquinona com dicromato de tetrabutylamônio por eletroxidação em cilindro rotativo de grafite	37
2.5.5.	Recristalização de antraquinona	40
Capítulo 3. RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÕES		41
3.1.	Antraquinona de antraceno	42
3.2.	Alquilações	46
3.2.1.	Etilação de fenilacetoneitrila	46
3.2.2.	Tentativas de carbo-etoxilação de 2-fenilbutironitrila (e relacionadas)	46
3.2.3.	Etilação de malonato de dietila.	49
BIBLIOGRAFIA		54
Espectros		58

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Mecanismo de Starks para CTF	05
Esquema 2.	Modos de decomposição de hidróxidos de amônio quaternários	12
Esquema 3.	Formação de éter dibenzílico	13
Esquema 4.	Deslocamentos nucleofílicos com CTF	14
Esquema 5.	Reações de substituição nucleofílica aromática com CTF	15
Esquema 6.	Algumas adições a C=C em condições de CTF	16
Esquema 7.	Desidroalogações em condições de CTF	17
Esquema 8.	Isomerizações catalisadas por organometálicos em condições de CTF	18
Esquema 9.	Reações de carbonilas metálicas em condições de CTF	18
Esquema 10.	Indução de quiralidade em alquilação, por CTF	19
Esquema 11.	Oxidações com permanganato em CTF	20
Esquema 12.	Oxidações por hipoclorito em condições de CTF	22
Esquema 13.	Mudança de estereosseletividade em redução com NaBH ₄	22
Esquema 14.	Reduções por liga Na-K em THF com CTF	23
Esquema 15.	Substituições anódicas em aromáticos com CTF	25
Esquema 16.	Eletroxidação mediada por hipobromito, com CTF	26
Esquema 17.	Produção da alizarina	27
Esquema 18.	Processos industriais de produção de antraquinona	27
Esquema 19.	Síntese de antraquinona pelo Processo Holliday	28
Esquema 20.	Oxidação eletroquímica de antraceno com CTF	28
Esquema 21.	A síntese malônica de ácidos carboxílicos	29
Esquema 22.	Síntese de barbituratos	

Esquema 23. Proposta mecanística para produto nos espectros 3 e 4.	48
Esquema 24. Racionalização dos espectros 3 e 4.	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Efeito da concentração do catalisador brometo de cetiltrimetilamônio sobre a velocidade da Reação 1	08
Figura 2.	Éteres de coroa:, criptato e ionóforo acíclico	11
Figura 3.	Reator eletroquímico de 2 placas.	37
Figura 4.	Reator eletroquímico de 3 placas.	38
Figura 5.	Reator eletroquímico cilíndrico, anodo rotativo.	39
Figura 6.	Aparelhagem c do item 2.4.2.	50
Figura 7.	Variação de velocidade de agitação.	51
Figura 8.	Variação de conversão para mesmas condições.	52
Figura 9.	Variação de conversão com temperatura	

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.	Constantes de velocidade para a Reação 1	07
Tabela 2.	Efeito do solvente sobre a velocidade da Reação 1	08
Tabela 3.	Efeito da variação do catalisador sobre a Reação 2	09
Tabela 4.	Eletroxidação do antraceno a antraquinona em dois eletrodos paralelos	43
Tabela 5.	Eletroxidação do antraceno a antraquinona em dois eletrodos paralelos com tempos maiores	44

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1.	Infravermelho de antraquinona.	58
Espectro 2.	^1H RMN de antraquinona.	59
Espectro 3.	^1H RMN de 2-fenilbutironitrila.	60
Espectro 4.	^1H RMN de 2-fenil-2-clorometilbutiro-nitrila.	61
Espectro 5	^1H RMN de 2,4-difenil-2,4-diciano-1-clorohexano.	62
Espectro 6.	EM de 2,4-difenil-2,4-diciano-1-cloro-hexano.	63
Espectro 7.	^1H RMN de mistura feacional de etilação de malonato de dietila.	64
Espectro 8.	^1H RMN de etil-malonato de dietila.	65
Espectro 9.	IV de etil-malonato de dietila.	

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CTF	catálise por transferência de fases
DMF	dimetilformamida
DMSO	di metilsulfóxido
TEBACI	cioreto de benzirietilamônio
RMN	ressonância magnética nuclear
TMS	tetrametilsilano
CG	cromatografia em fase gasosa
EM	espectroscopia de massas
CLAE	cromatografia líquida alta eficiência
CCF	cromatografia em camada fina
AcOH	ácido acético
IV	espectroscopia no infravermelho

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1.1. Química fina e catálise por transferência de fases.

A química fina¹ é um segmento industrial ainda incipiente no País, caracterizado por escalas média ou pequena de produção, alto valor agregado e tecnologia avançada. Acidulantes e conservantes para alimentos, compostos para cosméticos, limpeza, antioxidantes e estabilizantes para plásticos e borrachas, princípios ativos para corantes e produtos farmacêuticos, pertencem a esta classificação. Estes produtos apresentam características comuns: são difíceis de se obter, têm composição química definida, são comercializados contra especificações rígidas (muitas vezes são sujeitos ao controle governamental de uso e aplicação), são obtidos em várias etapas de fabricação, absorvem bastante mão de obra qualificada e, como dito, apresentam pequenos volumes de produção se comparados com os segmentos a montante no complexo químico, além de possuírem alto valor unitário.

No aspecto tecnológico, em relação à química de base, no setor de química fina costuma ser difícil obter licenciamento de tecnologia; a pesquisa e desenvolvimento de processos devem ser de rápida maturação; e quanto aos processos industriais é desejável que as condições de temperatura e pressão sejam brandas. Predominam os processos unitários, ao contrário da química de base, em que predominam as operações unitárias.

Por estas razões, surge a necessidade de se explorar a grande potencialidade dos produtos de química fina em nosso País. O Brasil apesar de ter possuído a fábrica pioneira de corantes do hemisfério sul e das Américas, no início do século, participa atualmente com somente cerca de 1% da produção mundial. Esta participação é muito pequena, tendo em conta a dimensão da economia brasileira que, no caso da área têxtil, por

exemplo, grande consumidora de produtos de química fina, responde por 7% do valor da produção das indústrias de transformação. A produção interna é quase totalmente internacionalizada (97%), apresenta baixa verticalização e quase completa dependência das matérias primas importadas. Quanto a medicamentos, o mercado apresenta faturamento superior a US\$ 1,8 bilhões. Este número significa que o Brasil é o maior mercado da América Latina e o sétimo do mundo capitalista, apesar do consumo per capita ser o 18º neste mesmo, universo.

O baixo consumo per capita, que evidencia a inacessibilidade de grande parte da população a medicamentos, indica a enorme potencialidade deste mercado. Para que se pudesse atender a um consumo igual ao argentino, seria preciso quase triplicar a produção, o que implicaria em importação de matérias primas farmacêuticas superiores a US\$ 1 bilhão/ano, o que é impraticável, mesmo em condições cambiais mais favoráveis.

Dentro deste quadro as perspectivas mais claras para uma política industrial devem ser definidas, com a intensificação da capacitação tecnológica, principalmente no segmento químico de produção interna de fármacos, essências e corantes.

É premente a necessidade de se obter produtos de química fina em processos que tenham baixo custo e alta eficiência e a exigência de se ajustar estes processos a estratégias sintéticas tais que se possam obter produtos em condições mais brandas, a temperaturas mais baixas e com procedimentos operacionais relativamente simples. Estes requisitos importantes qualificam a catálise por transferência de fases (CTF)², como uma técnica versátil e ferramenta valiosa para aplicação em química fina.

(O termo "catálise por transferência de fase" foi criado por Starks²; Makosza, o grande pioneiro na área³ usa termos como "alquilação catalítica", enquanto que Brandstrom, outro dos iniciadores⁴, emprega "extração alquilativa" - termo que descreve o uso de quantidades equimolares de catalisador, e deve ser reservado a este caso. Trabalhos anteriores⁵ empregaram CTF sem reconhecimento da generalidade da técnica.)

1.2. Mecanismo proposto para CTF.

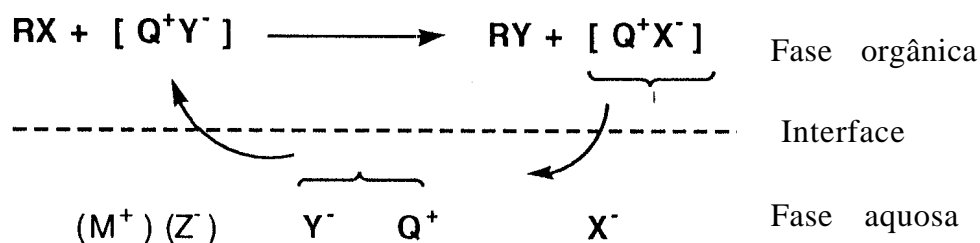
A CTF acelera ou torna possível a execução de reações químicas com espécies localizadas em fases diferentes. Em presença do catalisador de transferência de fases, reagentes presentes em um meio aquoso ou em forma sólida reagem com um substrato no meio orgânico, sem solventes ou com solventes não polares. Esta técnica apresenta vantagens sobre os métodos tradicionais em síntese orgânica.⁶ Em algumas reações tradicionais, onde se tem duas fases, aquosa e orgânica, o reagente é solúvel em água e o substrato insolúvel na mesma, o contato é dificultado entre reagente e substrato, em virtude de formação de pontes de hidrogênio e interações dipolo-dipolo entre o reagente e a água, o que interfere na transferência de massa, no estado de transição e, conseqüentemente, na velocidade de reação. Parte destes problemas foi resolvido com o uso, nestas reações, de solventes apróticos polares, como DMF, DMSO, acetonitrila, etc. Estes apresentam algumas vantagens, como polaridade derivada dos grupos funcionais ciano, sulfóxido ou amida, apresentam metilas, sendo, portanto, solúveis em água e, também, em alguns compostos orgânicos, como hidrocarbonetos e clorocarbonos, além de não formarem pontes de hidrogênio, e solvatarem bem cátions. Mas apresentam desvantagens substanciais, como alto ponto de ebulição proporcionando problemas de remoção da mistura reacional, além de dificuldades na purificação e, também, por serem substancialmente mais caros do que solventes comuns, o que é muito importante, do ponto de vista de escala industrial.

A CTF, mesmo quando usa solventes, não requer que eles sejam polares apróticos ou anidros e pode ser aplicada a grande variedade de reações químicas⁷, que vão desde as substituições nucleofílicas à geração de carbenos, oxidações, etc.

Na maioria dos casos os rendimentos são altos e as reações são de curta duração. Hidróxidos de metais alcalinos podem ser empregados como bases, em vez de alcóxidos, sodamida, hidreto de sódio, ou sódio metálico; além disso as reações podem ser realizadas a baixas temperaturas, e os produtos obtidos costumam ser de purificação mais fácil.

O mecanismo proposto por Starks² para a atuação destes catalisadores é exemplificado abaixo (Esq. 1) para o caso

de uma substituição nucleofílica em que um ânion inorgânico, Y^- , sob forma de um sal solúvel em água (MY ; $NaCN$, por exemplo), reage com um substrato, RX (um haloalcano, por exemplo), em presença de um sal de amônio quaternário (QZ , catalisador).



Esquema 1. Mecanismo de Starks para CTF.

Um par de íons, $[Q^+Y^-]$, formado pela extração do ânion Y^- da fase aquosa pelo cátion do sal de amônio Q^+ , passa para a fase orgânica, onde a nucleofilidade de Y^- se encontra exacerbada; aqui, Y^- promove deslocamento em RX e liberação de X^- . O novo par iônico, $[Q^+X^-]$, então retorna à fase aquosa, onde X^- se dissolve e Q^+ fica liberado para formar mais um par iônico $[Q^+Y^-]$ e reiniciar o ciclo.

Visto que catalisadores de transferência de fases são, muitas vezes, semelhantes a tensoativos ou surfactantes, surge a possibilidade das reações se darem na interface entre as fases, em alternativa ao seio da fase orgânica.

A influência da velocidade de agitação sobre cinética para reações interfaciais é bem pronunciada⁸. Sabe-se que a velocidade de uma reação tipicamente interfacial é proporcional à velocidade de agitação quando a velocidade está entre 600 e 1700 rpm.

Em contraste, reações de CTF não são influenciadas pela velocidade de agitação, a partir de um valor mínimo, entre 80 e 800 rpm, necessário para destruir gradientes de concentração em ambos os lados da interface⁹.

O sucesso do efeito catalítico em CTF depende do coeficiente de partição do par iônico $[Q^+Y^-]$, comparado com o valor correspondente para o outro par iônico, $[Q^+X^-]$, ou seja, o coeficiente de distribuição de $[Q^+Y^-]$ e $[Q^+X^-]$ entre a fase orgânica e a aquosa e a concentração de M^+Y^- (sal de metal alcalino) na fase aquosa. Para melhores resultados a concentração de M^+Y^- na fase aquosa deve ser a mais alta possível. A magnitude do coeficiente de distribuição depende do solvente orgânico usado

da natureza de Q^+ e Y^- . A velocidade da reação aumenta com o aumento da polaridade do solvente. Clorofórmio, diclorometano e 1,2 dicloroetano são frequentemente usados e solventes aromáticos, como benzeno, o-diclorobenzeno e tolueno também têm sido utilizados. O contra-íon também é importante, visto que ele influencia na forma de ligação com o cátion, o que, por sua vez, modifica o coeficiente de partição. Este efeito está relacionado diretamente com a dureza do ânion¹⁰.

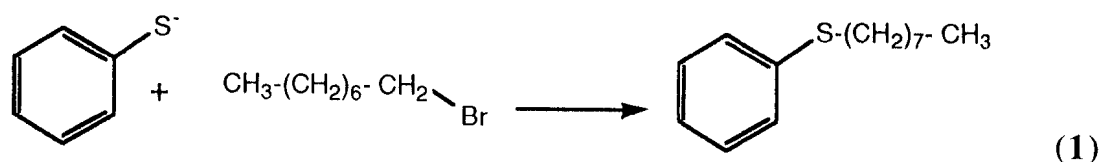
1.3. Catalisadores de transferência de fases

Os mais variados tipos de sais de amônio, fosfônio, arsônio, antimônio, bismutônio, sulfônio terciário e criptatos, têm sido patenteados como catalisadores. Na prática, somente um número limitado de sais de amônio, fosfônio e éteres de coroa são usados. O catalisador mais barato foi comercializado em 1977 com o nome de Adogen 464 ou Aliquat 336 (e corresponde ao cloreto de metiltri-*n*-ocililamônio de grau técnico de pureza). A preparação em laboratório da maior parte destes catalisadores é fácil, visto que a quaternização de aminas terciárias é rápida, especialmente em acetonitrila. Por exemplo, para a preparação de cloreto de benziltributilamônio em alto rendimento (86%), basta manter tributilamina e cloreto de benzila em refluxo em acetonitrila por uma semana¹¹.

Estes sais são catalisadores eficazes somente se o ânion que acompanha o cátion ônio não está distribuído na fase orgânica em quantidade muito maior do que o ânion a se reagido. Os mais comuns são hidrogenossulfato e cloreto. São os mais desejáveis Brometo é razoavelmente bom. Brometo em alguns casos e, iodeto especialmente, podem causar o que se chama envenenamento do catalisador^{6a}, especialmente se a reação é realizada com o iodeto de alquila, o qual libera mais um íon iodeto durante a reação. A interação mole-mole, favorável, entre o ânion iodeto e o cátion ônio torna preferencial a extração do iodeto para a fase orgânica, efetivamente diminuindo ou anulando a disponibilidade do cátion catalisador.

Herriot e Picker¹² realizaram um trabalho no qual relacionaram concentração, estrutura do catalisador e efeito do

solvente sobre a velocidade da reação, tendo como modelo a reação S_N^2 do íon tiofenóxido com 1-bromooctano:



Observou-se influência na velocidade de reação com variação sistemática na estrutura do íon quaternário. Esses dados foram obtidos para um sistema benzeno/água e estão mostrados na Tabela 1:

Tabela 1. Constantes de velocidade para a Reação 1.

Catalisador ^a	$k_{obs} \times 10^3 \cdot M^{-1} s^{-1b}$	Mol cat.	K $\times 10^3 \cdot M^{-1} s^{-1c}$
1 Me ₄ NBr	<0,0016	0,00137	<0,0016
2 Pr ₄ NBr	0,011	0,00275	0,0056
3 Bu ₄ NBr	0.52	0,000133	5.2
4 Bu ₄ NI	0.72	0,0001326	7.4
5 (C ₈ H ₁₇) ₃ NMeCl	4,0	0,000176	31
6 C ₆ H ₅ CH ₂ NEt ₃ Br	<0,0016	0,00137	<0,0016
7 C ₅ H ₅ NBuBr	<0,0016	0,00137	<0,0016
8 C ₅ H ₅ NC ₇ H ₁₅ Br	0,025	0,00138	0,023
9 C ₅ H ₅ NC ₁₂ H ₂₅ Br	0,094	0,00139	0,092
10 C ₆ H ₁₃ NEt ₃ Br	0,044	0,00407	0,015
11 C ₈ H ₁₇ NEt ₃ Br	0,16	0,00136	0,16
12 C ₁₀ H ₂₁ NEt ₃ Br	0,25	0,00144	0.24
13 C ₁₂ H ₂₅ NEt ₃ Br	0,29	0,00138	0,28
14 C ₁₆ H ₃₃ NEt ₃ Br	0,48	0,00138	0,48
15 C ₁₆ H ₃₃ NMe ₃ Br	0.16	0,00141	0,15
16 (C ₆ H ₅) ₄ PBr	0,25	0,000142	2,5
17 (C ₆ H ₅) ₄ PCl	0,27	0,000136	2,7
18 (C ₆ H ₅) ₃ PCH ₂ Br	0,17	0,000136	1,7
19 Bu ₄ PCl	3,5	0,000132	37
20 (C ₈ H ₁₇) ₃ PEtBr	0,35	0,0000134	37
21 C ₁₆ H ₃₃ PEt ₃ Br	1,8	0,00137	1,8
22 (C ₆ H ₅) ₄ AsCl	0,14	0,000143	1,4
23 éter de coroa ^d	0,62	0,0000207	4.1

(a: todas as alquilas são lineares; b: const. de vel. observada com a conc. de catal. indicada; c: const. de vel. extrapolada para 0,00137 moles de catal.; d: dicitioexil-18-coroa-6)

Mudanças no solvente orgânico têm pronunciado efeito sobre a velocidade da reação, o que está mostrado na Tabela 2, para a Reação 1:

Catalisador	Solvente	$K \times 10^3 \cdot M^{-1} \cdot sec^{-1}$
1 Bu ₄ Ni	heptano	0,02
2 Bu ₄ Ni	C ₆ H ₄ Cl ₂	88
3 Pr ₄ NBr	C ₆ H ₄ Cl ₂	0,45
4 C ₆ H ₅ CH ₂ NEt ₃ Br	C ₆ H ₄ Cl ₂	0.04
5 C ₈ H ₁₇ Et ₃ Br	C ₆ H ₄ Cl ₂	28
6 C ₁₀ H ₂₁ NEt ₃ Br	C ₆ H ₄ Cl ₂	75
7 (C ₆ H ₅) ₄ PBr	heptano	0,0093
8 (C ₆ H ₅) ₄ PBr	C ₆ H ₄ Cl ₂	47
9 Bu ₄ PCl	C ₆ H ₄ Cl ₂	180

Tabela 2. Efeito do solvente sobre a velocidade da Reação I (const. de vel. extrapoladas para 0,00137 moles de catal.).

O efeito de alteração da concentração do sal está mostrado na Figura 1:

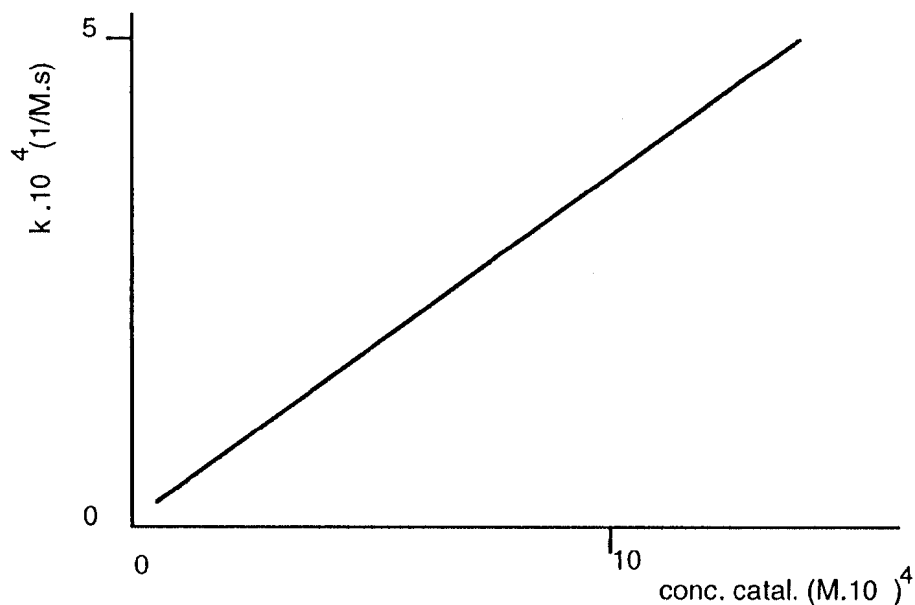
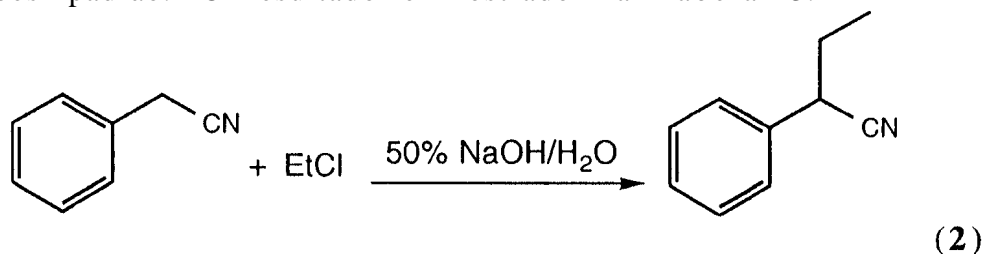


Figura 1. Efeito da concentração do catalisador brometo de cetiltrinaetilamônio sobre a velocidade da Reação I

Além disso foi observado que dois fatores favoreciam a eficiência do catalisador: um grande número de átomos de carbono na cadeia (alta lipofilicidade), e uma disposição simétrica

destes átomos de carbono sobre o heteroátomo. Aparentemente quanto mais protegida é a carga positiva, mais efetivo será o catalisador. Makosza¹³ comparou vários catalisadores na etilação do cianeto de benzila por cloreto de etila (Reação 2) sob condições padrão. O resultado é mostrado na Tabela 3.



Catalisador	Rendimento (%)
$N(C_6H_5CH_2)Me_3Cl$	32
$N(C_6H_5CH_2)Me_2EtCl$	40
$N(C_6H_5CH_2)MeEt_2Cl$	45
$N(C_6H_5CH_2)Et_3Cl$	50
$N(C_6H_5CH_2)Et_2PrCl$	47
$N(C_6H_5CH_2)EtPro_p_2Cl$	44
$N(C_6H_5CH_2)MeEtPrCl$	43
$N(C_6H_5CH_2)Et_2BuCl$	45
$N(C_6H_5CH_2)Pr_3Cl$	43
$N(C_6H_5CH_2)_2Et_2Cl$	15
$p-H_3CO-C_6H_5CH_2-NEt_3Cl$	54
$p-Cl-C_6H_5CH_2-NEt_3Cl$	38
$N(C_6H_5CH_2)Et_2(CH_2-CH=CH_2)Cl$	8
[N-alil-N-benzil piperidínio] Cl	5
$H_2C=CH-CH_2-NEt_3Cl$	23
$H_2C=CH-CH_2-NPr_3Cl$	6
$N(C_6H_5CH_2)Et_3Br$	35
NEt_4Cl	51

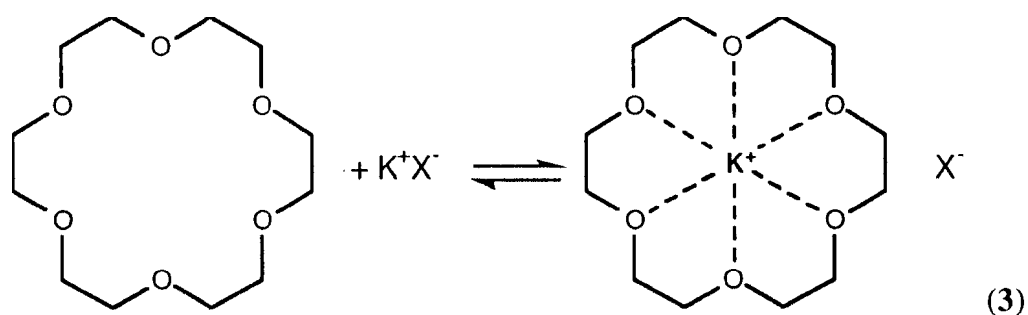
Tabela 3. Efeito da variação do catalisador sobre a Reação 2.

Estes resultados mostram que o cloreto de benziltriethylamônio (TEBACl) é um bom catalisador. Qualquer outro composto na Tab. 3 que tenha performance próxima à do TEBACl é muito higroscópico ou então muito caro. É interessante observar que os rendimentos são mais baixos com os homólogos superiores do TEBACl. Aparentemente é por causa de interações específicas entre cátion e ânion no par de íons $[R_4N^+PhC(CN)H^-]$

que ocorre esta subida abrupta de rendimento para um máximo e queda com o aumento da lipofilicidade do catalisador. Tal efeito é encontrado frequentemente.

Outros sistemas são usados como reagentes de transferência de fases, como sais de fosfônio e arsônio quaternários. O uso de compostos de fosfônio quaternário é mais difundido do que o uso de compostos de arsônio. Os sais de fosfônio são mais caros do que compostos de amônio, mas têm a vantagem de serem mais estáveis do que os últimos².

Como alternativa para o uso destes catalisadores são usados os éteres de coroa e os criptatos.^{6h} Estes compostos complexam com cátions de um metais alcalinos, solvatando-os, e a parte exterior lipofílica é solvatada por meios orgânicos. A principal diferença entre o uso de criptatos e éteres de coroa, é que os primeiros são melhores complexantes, mas como são mais caros que os éteres de coroa são usados menos comumente. Éteres de coroa de diferentes tamanhos, complexam muito fortemente cátions com diâmetros iônicos aproximadamente igual ao seu próprio. Desta maneira 12-coroa-4, 15-coroa-5 e 18-coroa-6, ligam-se, respectivamente, a Li^+ , Na^+ e K^+ . A complexação entre um haleto de potássio e 18-coroa-6 está ilustrada abaixo (Reação 3):



Na Figura 2 vemos as estruturas de alguns éteres de coroa (a-f) e criptatos (g-h) mais comuns.

1.4. Condições reacionais

A influência da estrutura do catalisador sobre a velocidade e rendimentos, já foi abordada mais atrás. Variáveis como solvente, velocidade de agitação, estabilidade do catalisado e

outros parâmetros relevantes para a escolha do catalisador serão explicitados aqui.

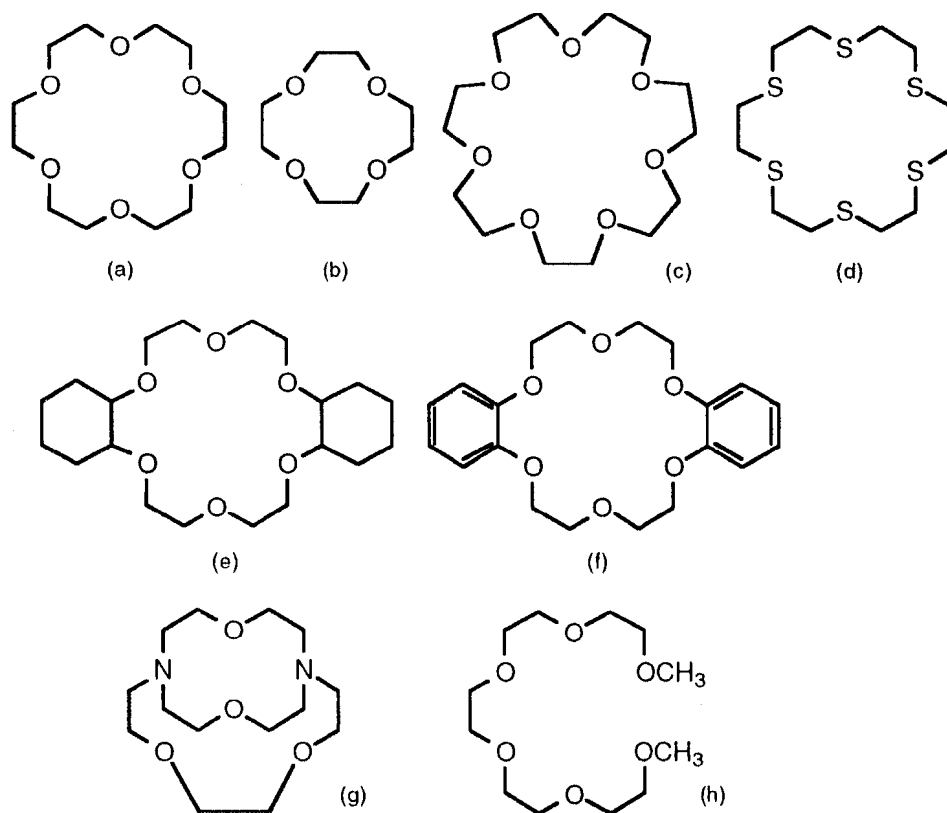


Figura 2. Éteres de coroa: (a)-(f); criptato: (g); ionóforo acíclico: (h).

1.4.1. Solvente

Substratos líquidos são frequentemente usados puros como fase orgânica, sem solvente.

Se um solvente for usado, um dos pré-requisitos é que ele seja totalmente imiscível com água, para proteger o par de íons de hidratação excessiva. Por outro lado, solventes muito apolares, como heptano ou benzeno, podem falhar, devido à baixa solubilidade do par iônico, que permanece preferencialmente na fase aquosa, exceto se for bastante lipofílico. TEBACI, por exemplo, é muito ineficiente com benzeno/água ou com diclorometano/água. Íons grandes, como tetra-*n*-butilamônio, tetra-*n*-pentilamônio, tetra-*n*-hexilamônio ou Aliquat 336, são recomendados para uso com estes solventes. Em geral quanto mais favorável for a partição do par de íons à fase orgânica,

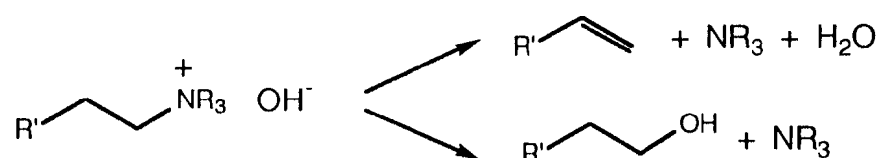
maiores serão as velocidades de reação; isto é observado em solventes como diclorometano, 1,2-dicloroetano e clorofórmio. Embora muitas alquilações sejam mais rápidas do que reações via carbeno, se estas últimas forem indesejáveis, clorofórmio não deve ser usado em presença de soluções aquosas de hidróxido de sódio. Com outros solventes clorados, a escolha do catalisado é menos crítica, apesar de nucleófilos muito fortes poderem causar problemas em alquilações (principalmente se o agente alquilante é fraco), por exemplo, com diclorometano.

1.4.2. Velocidade de agitação

Em CTF líquido-líquido, sob condições de laboratório, com agitação magnética, comportamento cinético reproduzível é encontrado quando a velocidade de agitação é de mais de 200 rpm, sob condições normais em soluções diluídas e, mais de 750 rpm na presença de soluções aquosas concentradas de hidróxido de sódio. Nas reações feitas em ausência de solvente (líquido-sólido) o efeito da agitação não está tão bem estudado.

1.4.3. Estabilidade do catalisador

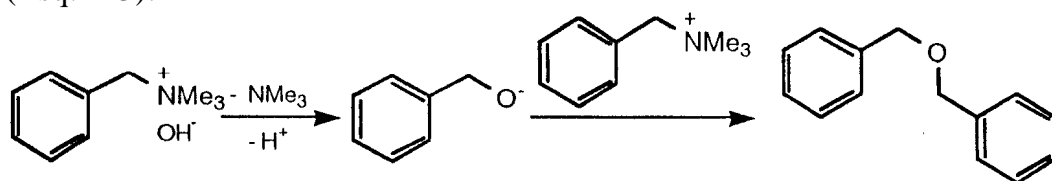
Apesar dos catalisadores funcionarem normalmente bem, em alguns pontos eles mostram-se ineficientes. Este comportamento às vezes está associado à destruição de sais de amônio e fosfônio sob algumas condições reacionais. Hidróxidos quaternários sofrem eliminação de Hoffmann não somente a temperaturas elevadas mas também, dependendo da estrutura e das condições reacionais, à temperatura ambiente; as seguintes reações (Esq. 2) são possíveis:



Esquema 2. Modos de decomposição de hidróxidos de amônio quaternários.

Desalquilações em condições brandas, com valor sintético, são descritas na literatura¹⁴, porém é sabido que na maior parte das condições reacionais, os catalisadores comumente usados são razoavelmente estáveis por dias à temperatura ambiente.

Temperaturas elevadas podem causar decomposição: por exemplo, após 7 horas a 60°C ou 100°C, sais de tetrabutylamônio dão 52 a 92% de tributylamina, respectivamente, na presença de hidróxido de sódio concentrado. TEBA dá di-etilbenzilamina em alto rendimento. Cloreto de benziltrimetilamônio dá igual quantidade de éter dibenzílico e dimetilbenzilamina. O primeiro composto provavelmente é formado pelo mecanismo abaixo^{1b} (Esq. 3):



Esquema 3. Formação de éter dibenzílico.

Sais de fosfônio quaternário são mais estáveis, mas estão sujeitos a sofrer reação de Wittig, após desprotonação e, se têm fenilas, produzem óxido de trifenilfosfina.

Em reações de alquilação a degradação dos sais de amônio e fosfônio é amenizada pela requartenização da amina ou fosfina.

1.4.4. Escolha do catalisador

Em meios neutros, um bom catalisador deve ter 15 ou mais átomos de carbono.

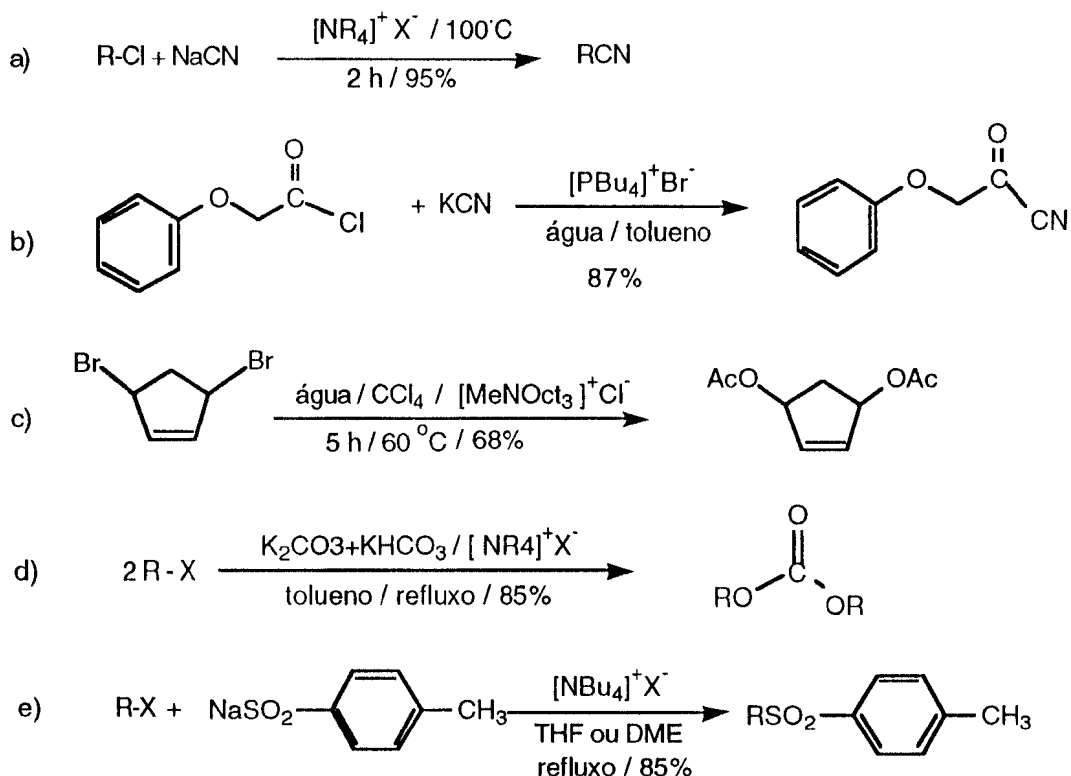
Para estudos preliminares de uma reação via CTF em meios neutros ou ácidos, sais de tetrabutylamônio, em particular hidrogenossulfato e Aliquat 336, são recomendados. Na presença de bases aquosas concentradas $n\text{-Bu}_4\text{NX}$, Aliquat 336 e TEBACI devem ser testados primeiro. Algumas citações da literatura mais antiga afirmam que para CTF sólido-líquido é requerido um éter de coroa, apesar dos sais deônio também serem bons. Catalisadores menos ortodoxos são também indicados: polialminas, poliéteres de cadeia aberta, sais de 2-dialquil-amino-piridínio, fosforamidas, etc. Os sais de benziltributylamônio, são

catalisadores convencionais que podem ser preparados em laboratórios.

1.5. Aplicações

1.5.1. Reações de deslocamento nucleofílico

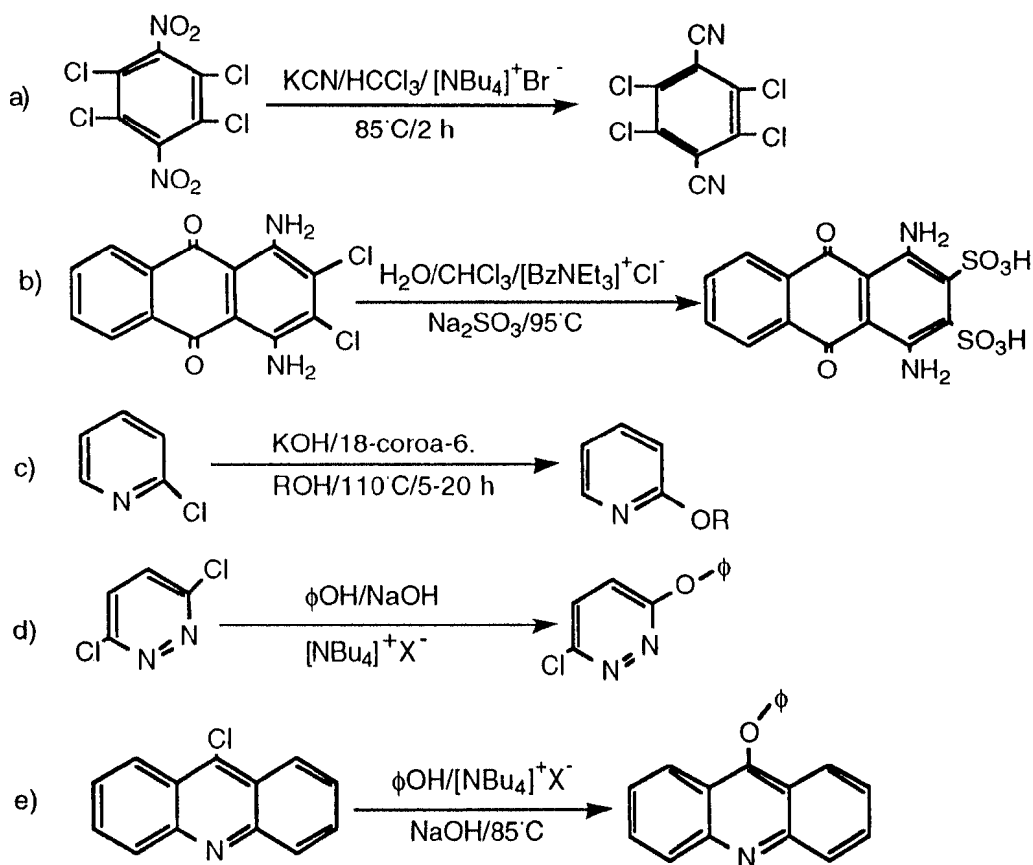
Este tipo de reação pode ser realizado muito facilmente. Os grupos de saída mais comuns são mesilatos, cloreto, brometo, e iodeto e os mais variados nucleófilos, orgânicos e inorgânicos podem ser usados. Compostos óticamente inativos podem se transformados em produtos com alto excesso enantiomérico. Com substratos secundários eliminação pode competir com substituição porque muitos nucleófilos comportam-se como bases fortes sobre condições de CTF. Neste caso o uso de um grupo de saída melhor é necessário. No quadro abaixo (Esq. 4) estão relacionadas algumas reações de deslocamento nucleofílico realizadas por CTF^{2,15,16,17,18} (veja, também os itens 1.5.7. e 1.5.10)



Esquema 4. Deslocamentos nucleofílicos com CTF.

1.5.2. Reações de substituição nucleofílica aromática

Devido ao grande interesse industrial, muitas reações desta classe têm sido descritas. Abaixo (Esq. 5) estão representadas algumas destas reações realizadas através de CTF^{19,20,21,22,23}.



Esquema 5. Reações de substituição nucleofílica aromática com CTF.

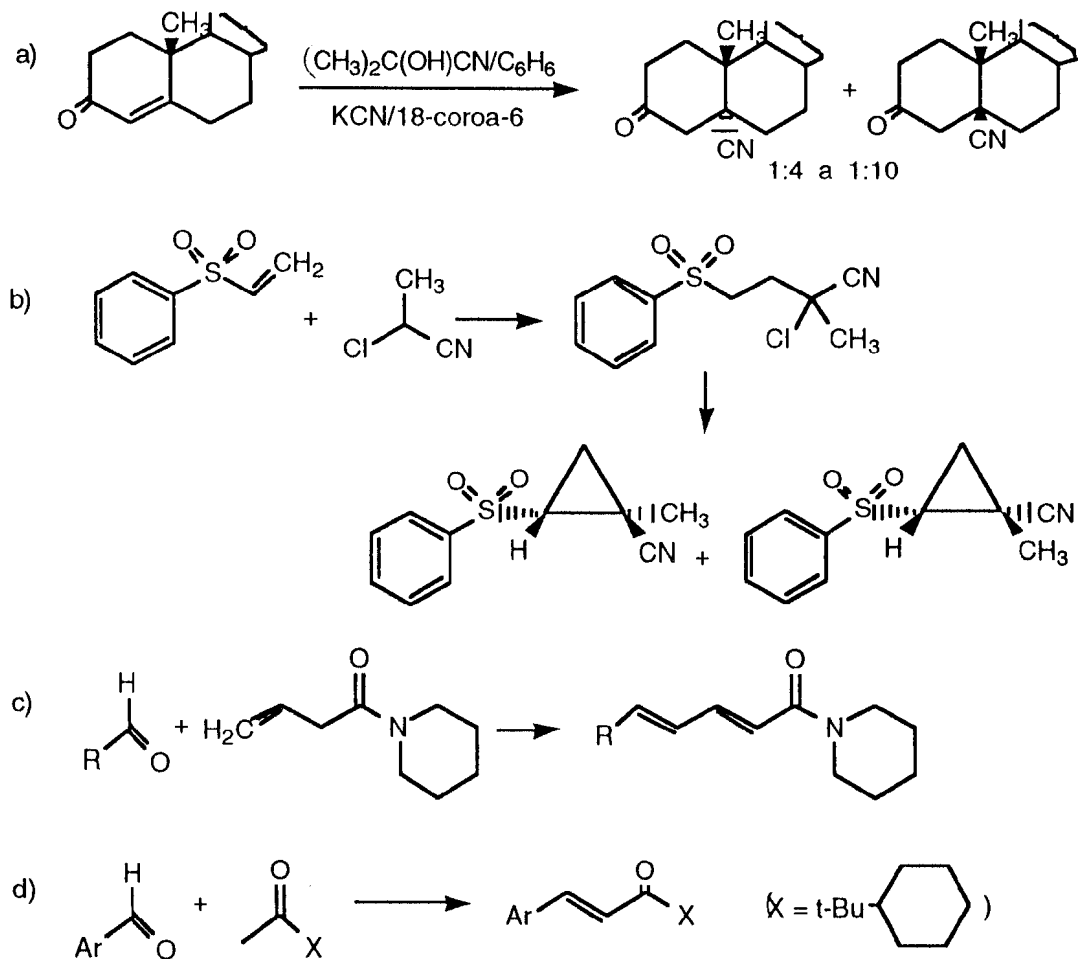
1.5.3. Reações envolvendo ligações múltiplas carbono-carbono.

Adição de Michael e reações similares são bem processadas sob condições de CTF; hidróxido de sódio concentrado, fluoreto de potássio (que é uma base forte sob condições de CTF) ou carbonato de potássio podem ser utilizados.

Cianeto de potássio, catalisador e a cianidrina da acetona constitui uma mistura hidrocianante, simples e estereosseletiva para cetonas insaturadas (Esq. 6.a)²⁴.

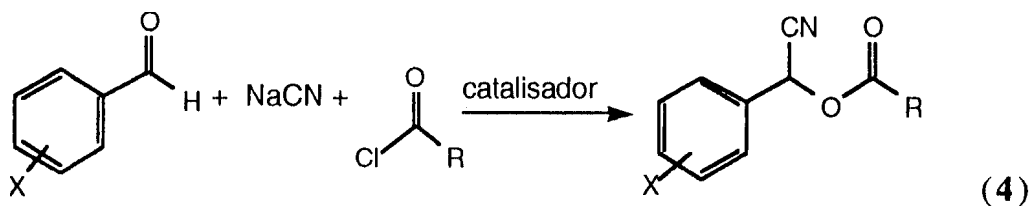
Em alguns casos a adição de Michael leva a fechamento de anel (Esq. 6.b)25.

Nas adições ao grupo carbonila encontram-se as condensações benzoínicas e aldólicas. As reações²⁶ c e d (Esq. 6) mostradas abaixo foram realizadas com carbonato de potássio e cloreto de metiltrioctilamônio em tolueno. O grupo R ligado à carbonila deve ser uma *t*-alquila ou resíduo aromático, ou seja, não enolizável.

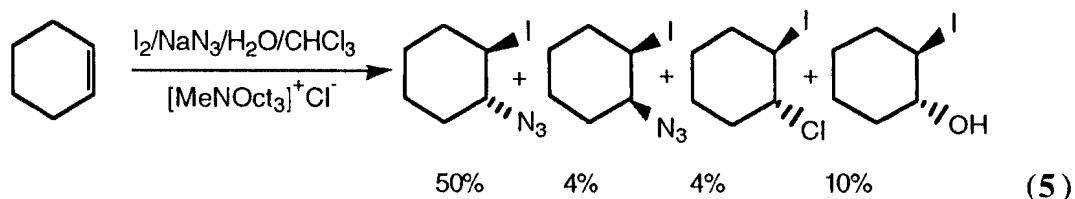


Esquema 6. Algumas adições a C=C em condições de CTF.

No caso de formação de cianidrina, um tipo mais complexo de conversão pode ocorrer, como é mostrado abaixo (Reação 4)²⁷:

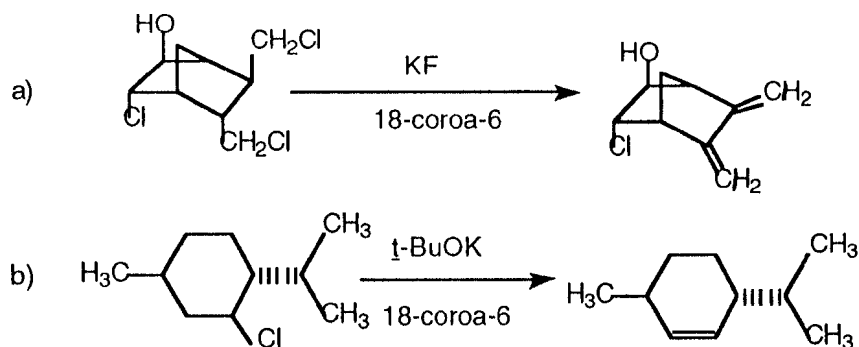


A reação de iodo e azida de sódio (adição de azida de iodônio) em água/clorofórmio, catalisada por cloreto de metiltriocetilamônio, é mostrada abaixo (Reação 5)²⁶.



1.5.4. Eliminação do tipo β

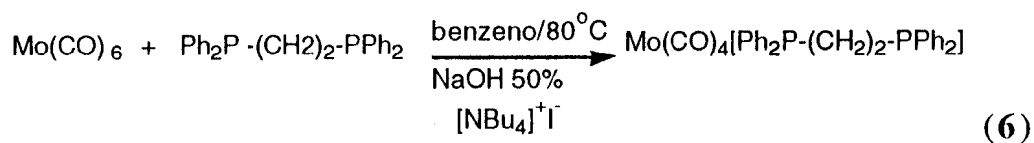
Hidróxido de sódio concentrado é a base usada mais frequentemente para esses tipos de eliminação. Compostos sensíveis foram preparados por eliminação com fluoreto de potássio e pequena quantidade de 18-coroa-6. Exemplos típicos são mostrados nas reações abaixo (Esq. 7)^{28,29}:



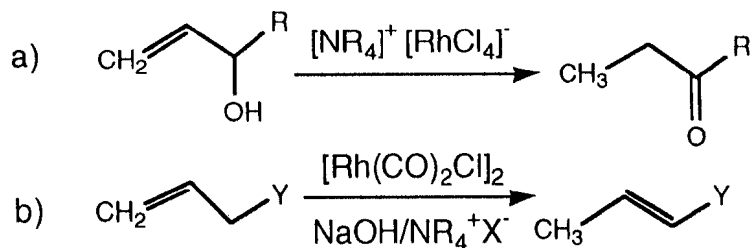
Esquema 7. Desidroalogenações em condições de CTF.

1.5.5. Reações com organometálicos.

Nesse campo a CTF tem-se expandindo rapidamente e as aplicações são as mais diversas possíveis. A extração do organometálico para a fase orgânica tem apresentado bons resultados e um exemplo³⁰ é representado a seguir (Reação 6):

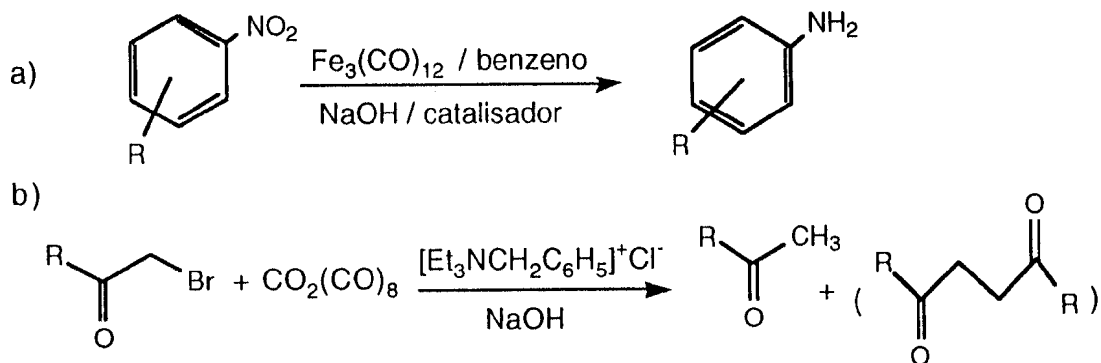


Isomerizações catalisadas por ródio também podem ser realizadas em condições de CTF (Esq. 8)³¹:



Esquema 8. Isomerizações catalisadas por organometálicos em condições de CTF.

Ferroceno pode ser preparado em THF, à temperatura ambiente, a partir de cloreto ferroso, ciclopentadieno, hidróxido de potássio sólido e pequena quantidade de éter de coroa 18-coroa-6³². $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ ou $\text{Co}(\text{CO})_8$, hidróxido de sódio concentrado e um catalisador de transferência de fases, produzem um intermediário, que foi utilizado para redução de compostos nitroaromáticos³³ ou para desalogenação de α -bromocetonas³⁴, como exemplificado abaixo (Esq. 9):

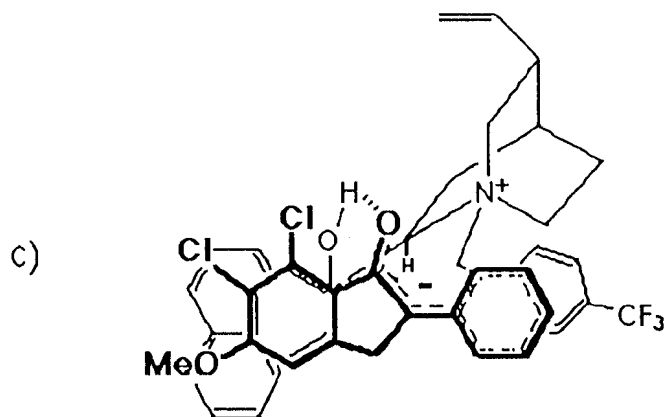
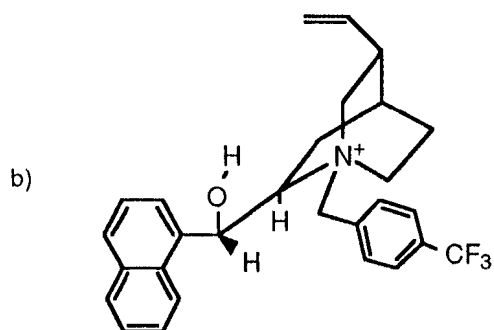
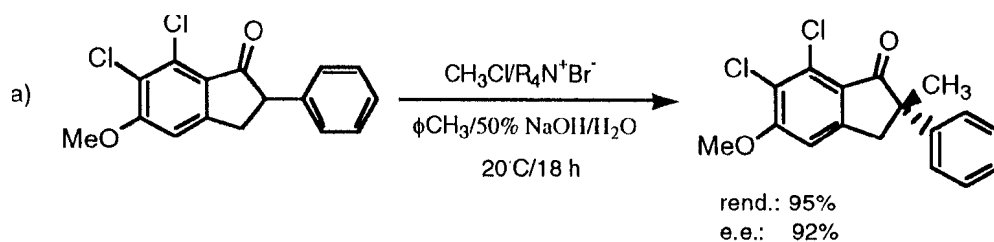


Esquema 9. Reações de carbonilas metálicas em condições de CTF.

1.5.6. Catálise quiral de alquilações

É possível induzir quiralidade em alquilações pelo uso de catalisadores de CTF quirais. Apesar dos primeiros resultados³⁵ relatarem excessos enantioméricos (e.e.) modestos e terem sido depois contestados³⁶, trabalhos posteriores confirmaram de modo espetacular o potencial da técnica. O resultado abaixo³⁷ (Esq. 10.a) foi conseguido empregando-se como catalisador o brometo de N-(*p*-(trifluorometil)benzil)cinchoínio (Esq. 10.b) e foi proposto um par iônico (Esq. 10c), formado pelo cátion do

catalisador e o ânion do substrato, como responsável pela indução quiral.



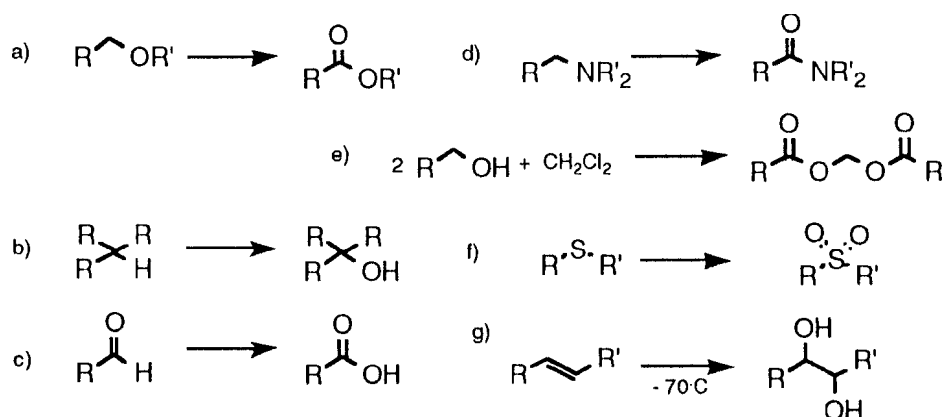
Esquema 10. Indução de quiralidade em alquilação, por CTF.

1.5.7. Oxidação

Muitos oxidantes inorgânicos podem ser transferidos para o interior da fase orgânica por um catalisador transferência de fases, o que, geralmente, aumenta em muito sua eficiência.

1.5.7.1. Oxidação com permanganato

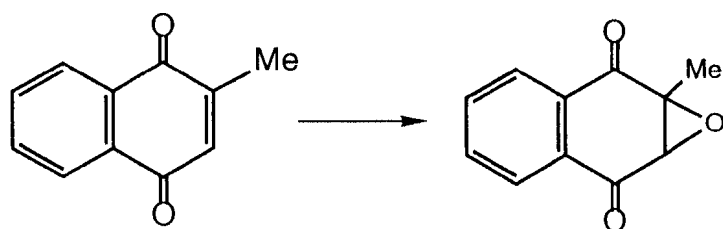
Permanganato de potássio em solução aquosa é um ótimo oxidante para muitas substâncias. Na maior parte dos casos de oxidação sem CTF, um grande excesso de permanganato é necessário. É conhecido que KMnO_4 é decomposto sob certas condições em dióxido de manganês, com evolução de oxigênio. Uma solução de KMnO_4 em ácido sulfúrico 0,04 N decompõe-se cerca de 20 vezes mais rápido do que em solução neutra, como usada em CTF. Em meio alcalino esta decomposição também é acelerada. Portanto uso de KMnO_4 em condições de CTF supera estas dificuldades. O Esq. 11 (abaixo) apresenta alguns tipos de oxidações realizadas com KMnO_4 sob CTF³⁸:



Esquema 11. Oxidações com permanganato em CTF.

1.5.7.2. Oxidação com peróxidos

Peróxido de hidrogênio forma um aduto instável, através de ligação de hidrogênio com o CTF, tendo a seguinte estrutura: $\text{NR}_4^+\text{X}^-\dots\text{HOOH}$. Este pode ser extraído e usado como oxidante, por exemplo na epoxidação de olefinas α,β -insaturadas³⁹, como mostrado abaixo (Reação 7):



(7)

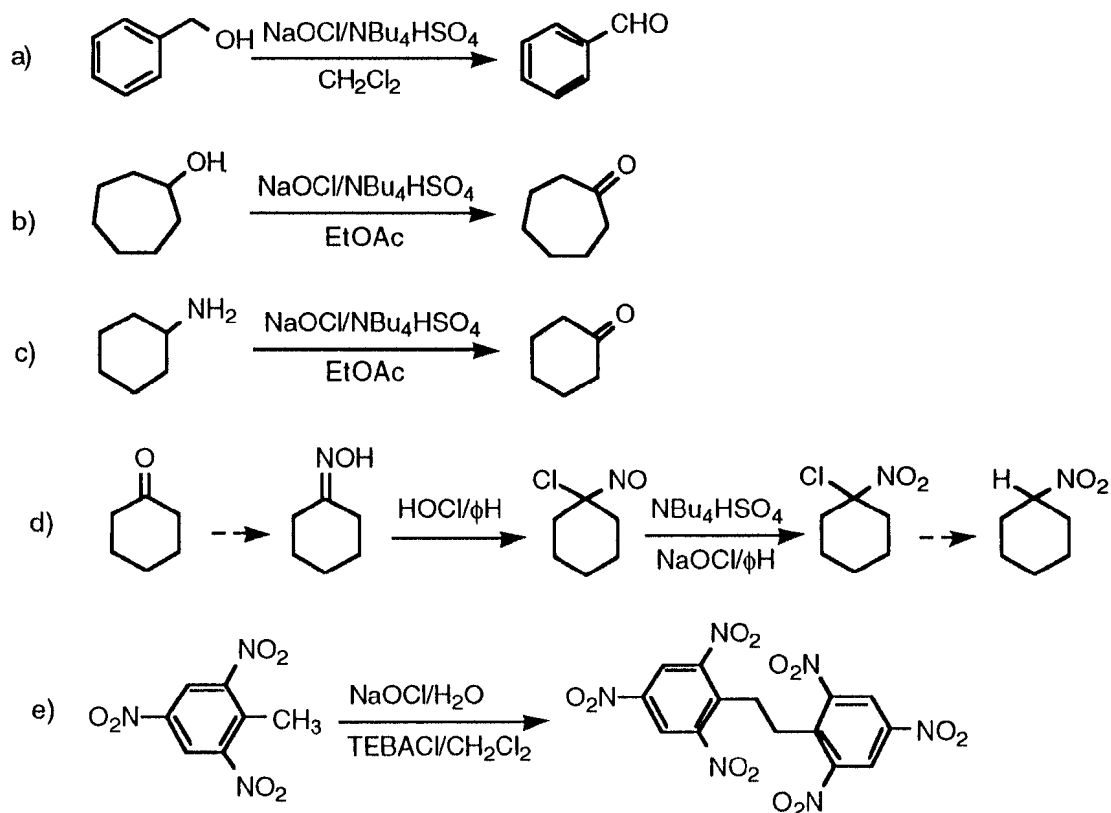
1.5.7.3. Oxidação com dicromato

Gibson e colaboradores⁴⁰ prepararam soluções de dicromato em clorofórmio ou nitrobenzeno usando metil-trifenilarsônio como fonte de contra-íons. Ao contrário de $\text{AsMePh}_3^+\text{MnO}_4^-$, dicromato não foi um agente oxidante ativo no caso de álcoois. A razão para este fato, é que na primeira etapa da oxidação do álcool, há formação de ésteres cromatos e a reação não prossegue sem o meio ácido. Recentemente, Hutchins⁴¹ e colaboradores extraíram $\text{Cr}_2\text{O}_7^{-2}$ com Adogen 464 em benzeno, CCl_4 , HCCl_3 , ou CH_2Cl_2 . Estas soluções foram capazes de oxidar lentamente álcoois benzílicos a aldeídos ou cetonas (15-18 horas a 55°C). De fases aquosas contendo H_2SO_4 3-10 M, as espécies podem ser extraídas com hidrogenossulfato de tetrabutilamônio em CH_2Cl_2 e oxidam álcoois rapidamente⁴². Adição de cloreto de tetrabutilamônio a uma solução aquosa de CrO_3 , resulta na formação de um precipitado descrito como $\text{NBu}_4^+\text{HCrO}_4^-$. Em clorofórmio, sob refluxo, este reagente oxida álcoois secundários a cetonas (3-12 h) e álcoois primários alílicos e benzílicos a aldeídos⁴³ (1-4 h).

1.5.7.4. Oxidação com hipoclorito

Lee e Freedman⁴⁴ relataram que arilcarbinóis são convertidos em aldeídos ou cetonas agitando-se um excesso de hipoclorito de sódio 10% em clorofórmio contendo 5% de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, por 1-3 h, à temperatura ambiente. Quase nenhuma reação é notada na ausência de catalisador. Um interessante efeito do solvente foi observado para este oxidante: benzeno, tetracloreto de carbono, clorofórmio e diclorometano, são todos aceitáveis como solventes, mas acetato de etila em particular aumenta a velocidade de oxidação, desta maneira permitindo a oxidação até de álcoois secundários.

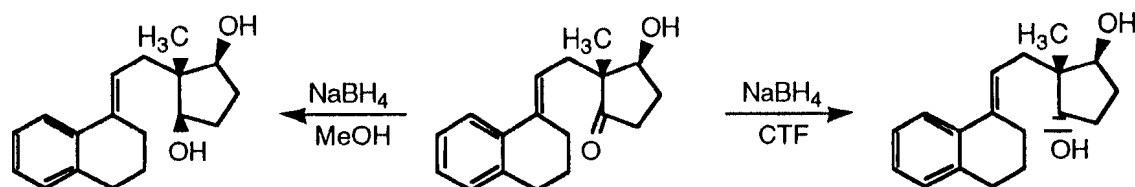
O Esquema 12 mostra algumas oxidações realizadas por hipoclorito, as três primeiras⁴⁴ (Esq. 12.a, b e c) são transformações convencionais, as outras duas⁴⁵, menos - sendo que a do Esq. 12.d é atraente para conversão de cetonas em nitro-compostos^{45a}:



Esquema 12. Oxidações por hipoclorito em condições de CTF.

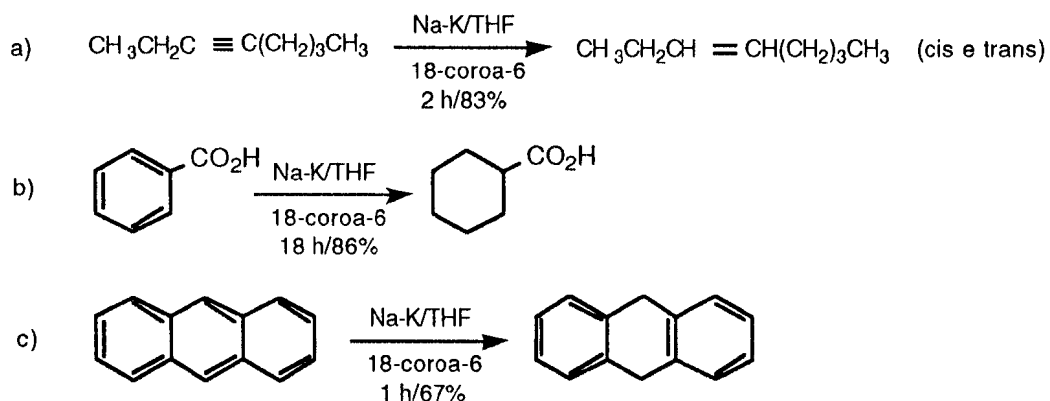
1.5.8. Reduções

Boroidretos de tetralquilamônio são agentes redutores solúveis em solventes não polares, que podem ser preparados por neutralização de soluções aquosas de hidrogenosulfato de tetrabutilamônio, adicionando-se um excesso de boroidreto de sódio. Um exemplo interessante de redução, onde se observa mudança de estereoseletividade com o uso de CTF, é mostrado no esquema abaixo (Esq. 13)⁴⁶:



Esquema 13. Mudança de estereoseletividade em redução com NaBH₄.

Redução de compostos orgânicos por metais, como liga de Na-K, pode ser realizada em THF através da presença catalítica de 18-coroa-6; alguns exemplos são mostrados a seguir⁴⁷ (Esq. 14):



Esquema 14. Reduções por liga Na-K em THF com CTF.

1.5.9. Alquilações

Devido à importância destas reações para este trabalho, elas merecerão este ítem específico (indução quiral em uma alquilação foi vista no Item 1.5.6).

1.5.9.1. N-Alquilações

Na versão clássica, N-alkilações são realizadas em sistemas de duas fases contendo carbonato ou hidróxido alcalino, cujo papel é deprotonar o íon amônio formado. A velocidade da reação é determinada pela nucleofilicidade da amina, que normalmente é suficiente para dispensar deprotonação prévia ao ataque nucleofílico.

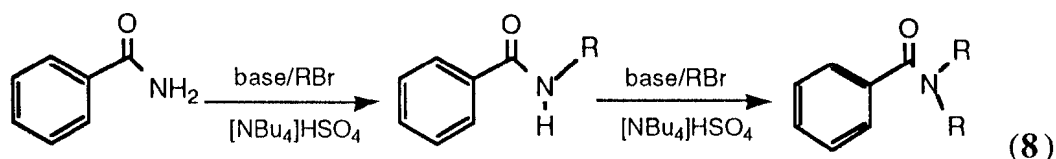
No caso de compostos em que o nitrogênio está ligado a substituintes retiradores de elétrons ocorre, simultaneamente, uma diminuição da nucleofilicidade e um aumento da acidez do N-H (caso das amidas):

$$\text{pK}_a: \text{NH}_3 = 34-36, \text{ArCONH}_2 = 25, \text{PhSO}_2\text{NH}_2 = 10$$

Soluções aquosas de hidróxido de sódio não são bases bastante fortes para deprotonar aminas comuns. Quando os grupos NH_2 são suficientemente acidificados por grupos vizinhos retiradores de elétrons, a deprotonação torna-se possível⁴⁸. O

ânion poderá, então, ser extraído por CTF para a fase orgânica e lá alquilado.

Deprotonação e alquilação de ligações N-H por hidróxido de sódio é possível quando o pKa do substrato está entre 22 e 23. Esta faixa inclui numerosos heterocíclicos, aziridinas, difenil hidrazina, aril-hidrazonas, acil-anilinas, sulfonamidas, etc. A seleção de concentrações e tipos de base permite mono ou bis-alquilação seletivas⁴⁹:



Monoalquilação: NaOH e KOH conc.

Dialquilação: NaOH e KOH pulverizados e supersaturados
Misturas de NaOH/K₂CO₃ e NaOH/KF sólidos

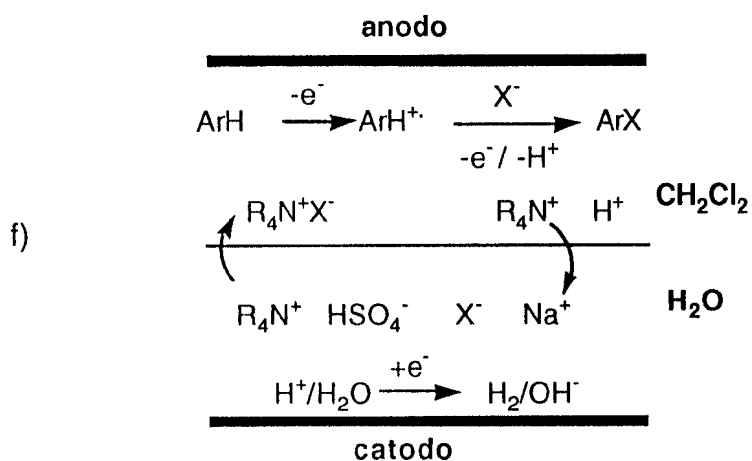
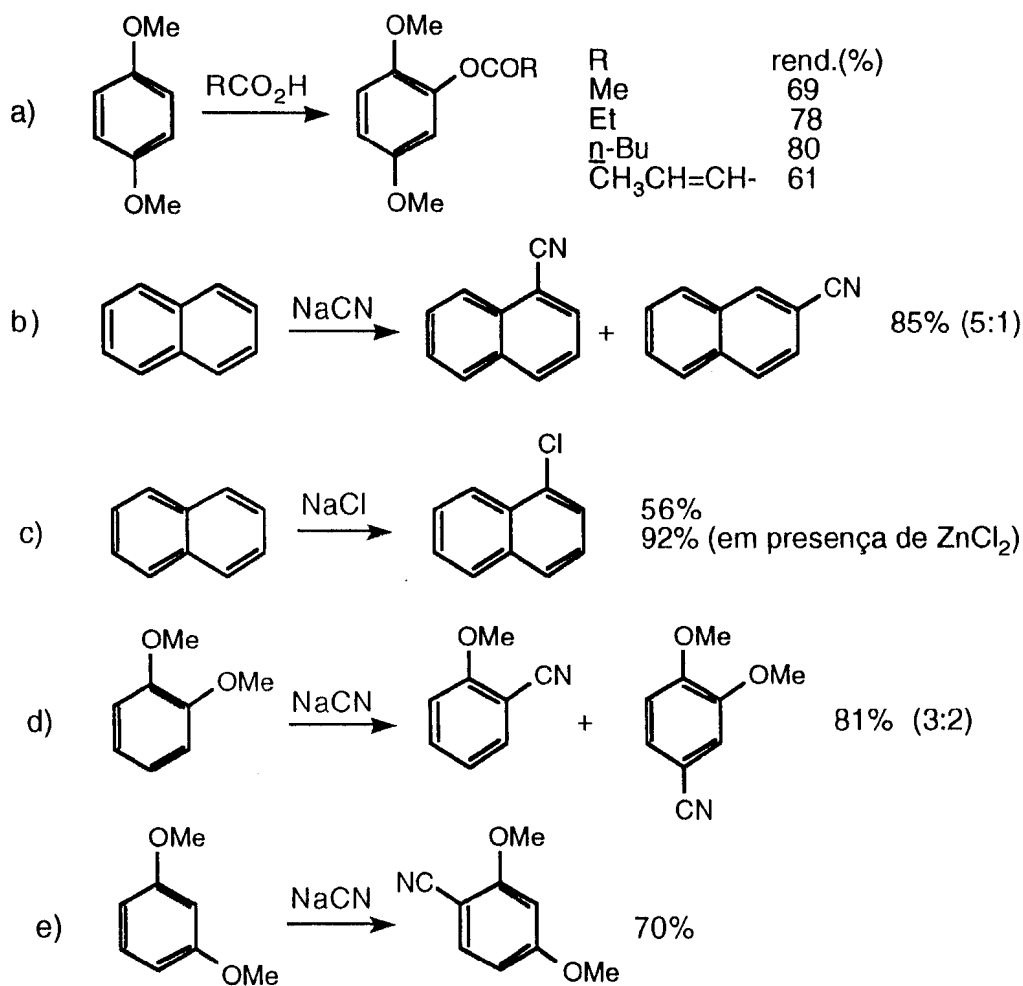
1.5.9.2. C-Alquilações

Por causa do seu grande interesse sintético, a alquilação de carbanions está entre as reações de CTF estudadas mais intensamente⁷. Em 1951, Jarousse⁵ constatou que fenilacetonitrila poderia ser alquilada por cloretos de etila e de benzila, em presença de TEBA. Esta reação foi desenvolvida e otimizada por Makosza³ e ficou patente que o método CTF tem muitas vantagens sobre procedimentos convencionais.

1.5.10. Reações eletroquímicas com CTF

As reações eletroquímicas em substratos orgânicos normalmente exigem solventes lipofílicos (para dissolver o substrato). O uso de CTF permite o emprego de sistemas bifásicos (água-solvente orgânico imiscível) e leva a várias vantagens potenciais: a) evita-se o uso de solventes (como acetonitrila) e eletrólitos (como tetrafluoroboratos) caros e que, ainda assim, resultam em altas resistências ôhmicas; b) passa-se a dispor de reação limpa no contra-eletródo (evolução catódica de H₂ para reações anódicas); c) em geral, os rendimentos são mais altos⁵⁰.

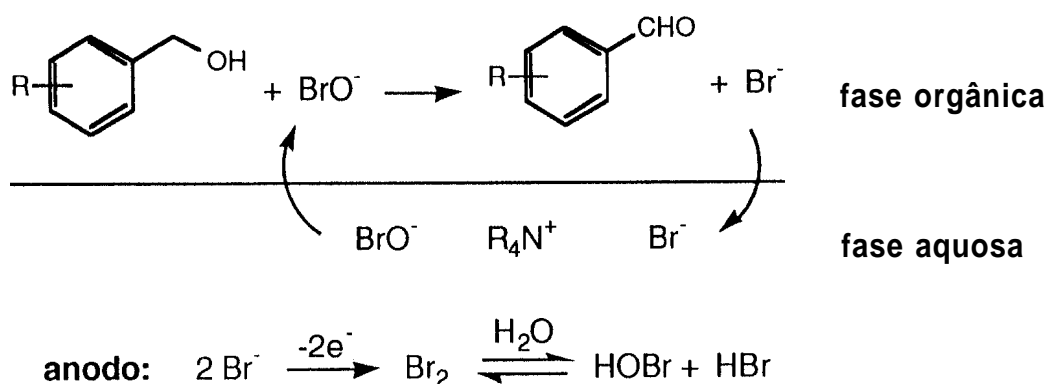
Sistemas como diclorometano/água (saturada com Na_2SO_4) contendo sal de amônio quaternário ($n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$) em células sem membrana, com anodo de platina, foram usados nas primeiras três das reações exemplificadas abaixo;^{51,52,53} nas outras duas,⁵⁰ o catalisador é Adogen 336 e NaCN funciona como reagente e eletrólito (Esq. 15).



Esquema 15. Substituições anódicas em aromáticos com CTF.

O mecanismo proposto⁵² para estas reações também está mostrado (Esq. 15f).

Na reação abaixo⁵⁴ (Esq. 16) a etapa eletroquímica permite a regeneração contínua de um oxidante relativamente caro (BrO^-) e o catalisador facilita a sua transferência para a fase orgânica, onde ocorre o processo principal:

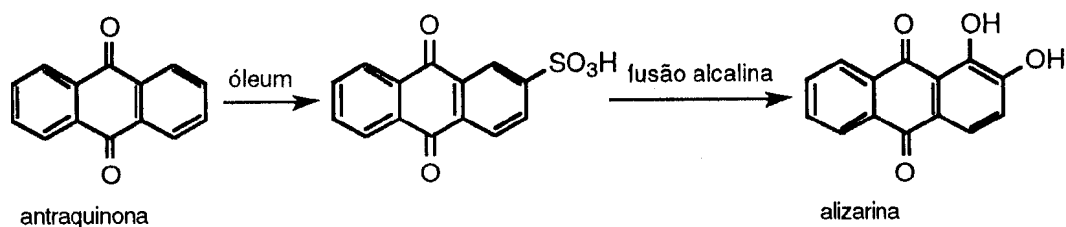


Esquema 16. Eletroxidação mediada por hipobromito, com CTF.

1.6. Os objetivos deste trabalho: oxidação eletroquímica de antraceno e alquilação de éster malônico com CTF

1.6.1. Oxidação eletroquímica de antraceno

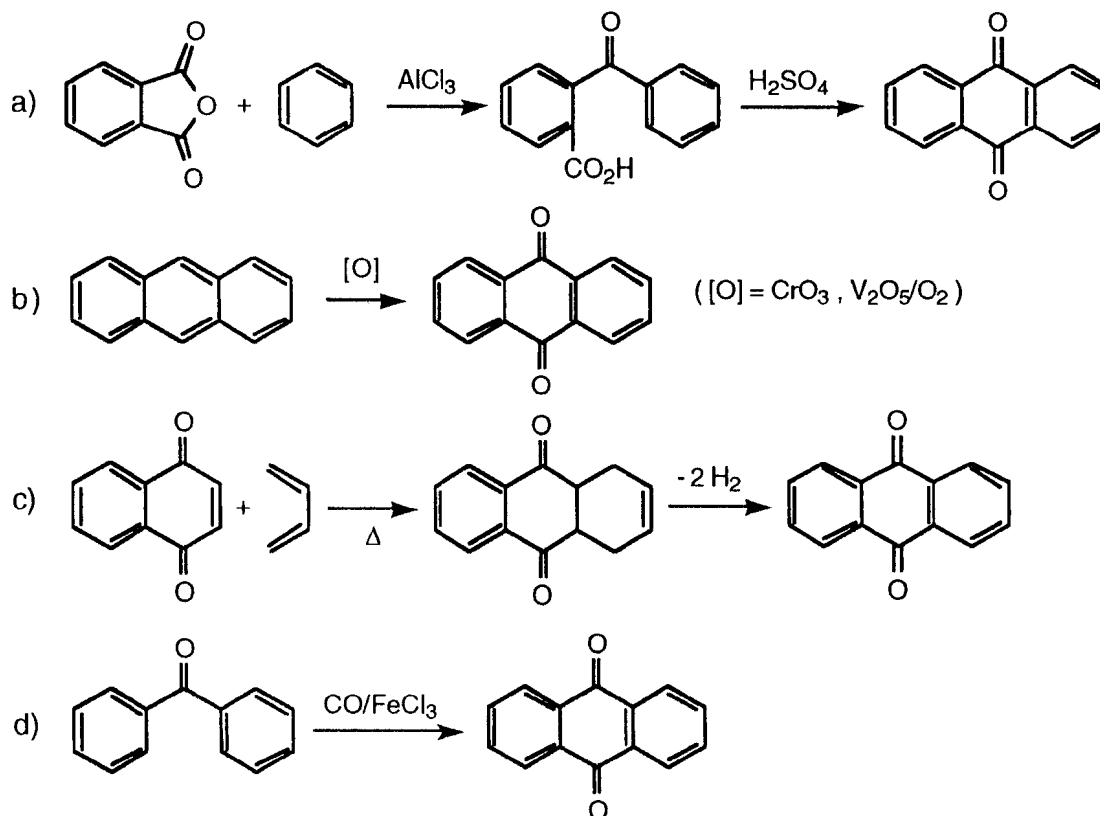
A antraquinona, produto da oxidação do antraceno, é um típico produto da química fina, amplamente usada na indústria de corantes e na de produção de água oxigenada⁵⁵; os corantes baseados na antraquinona representavam cerca de 23% da produção total norte-americana em 1977, perdendo apenas para os do grupo azo⁵⁶. Como exemplo vemos abaixo (Esq. 17) as etapas para a fabricação da alizarina:



Esquema 17. Produção da alizarina.

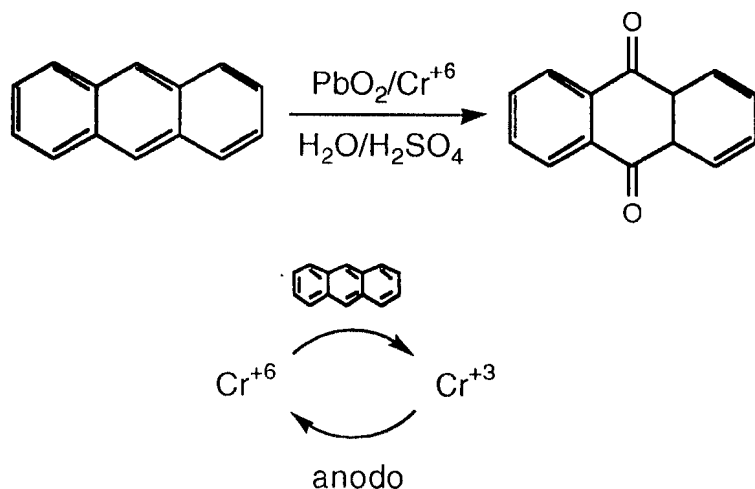
Em laboratório, a antraquinona pode ser sintetizada por reação de Friedel-Crafts entre benzeno e anidrido ftálico⁵⁷, ou por oxidação do antraceno por dicromato⁵⁸ ou pentóxido de vanádio/clorato de sódio⁵⁹.

Industrialmente, a síntese pode ser feita por processos análogos aos de laboratório e outros⁵⁵ (Esq. 18):



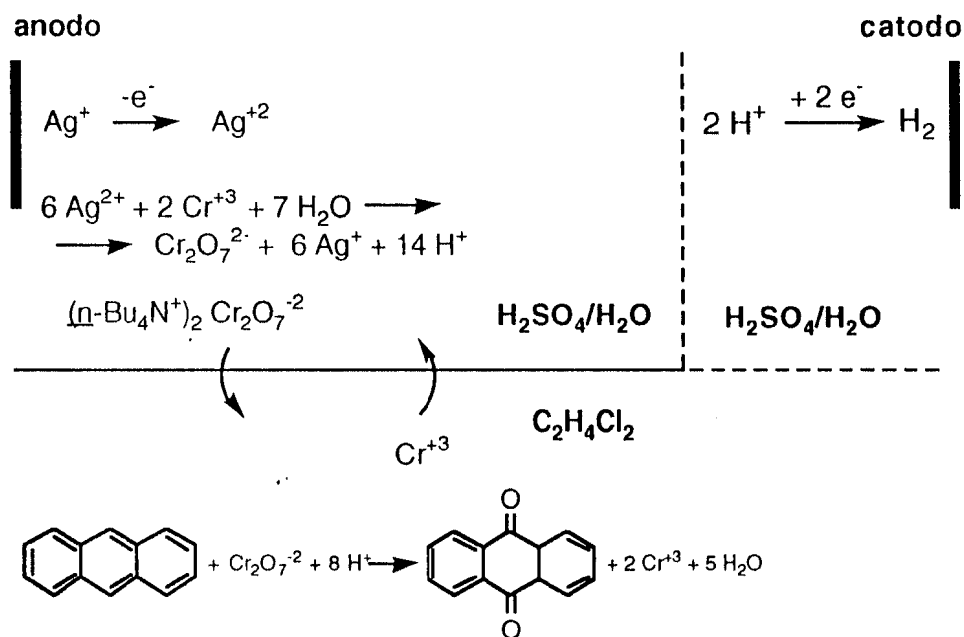
Esquema 18. Processos industriais de produção de antraquinona.

Além destes métodos, a antraquinona é preparada industrialmente pela Holliday (Reino Unido) em processo eletroquímico^{60,54} (Esq. 19):



Esquema 19. Síntese de antraquinona pelo Processo Holliday.

Pletcher e colaboradores investigaram⁶¹ a oxidação eletroquímica de antraceno, mediada por dicromato, em célula H, com compartimentos anódico (dotado de um agitador magnético) e catódico separados por placa de vidro sinterizado, eletrodos de platina, água e 1,2-dicloroetano como sistema solvente, H_2SO_4 , $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$ como agente de transferência de fase e presença de sal de prata (I) para catalisar a conversão $\text{Cr}^{+3}/\text{Cr}^{+6}$ (Esq. 20).



Esquema 20. Oxidação eletroquímica de antraceno com CTF.

A conversão eletroquímica $\text{Cr}^{+3} \rightarrow \text{Cr}^{+6}$ é comumente feita com eletrodos de PbO_2 ; entretanto, este material é facilmente contaminado por compostos orgânicos. Platina não sofre este

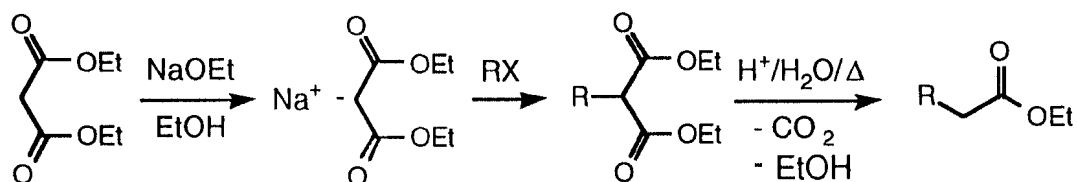
problema, porém a eficiência de corrente é muito baixa; o emprego de quantidades catalíticas de Ag^+ permite superar esta limitação. O sal de amônio quaternário facilita o acesso do dicromato à fase orgânica, onde o antraceno se encontra dissolvido.

Este sistema mostrou desempenho bem superior ao conseguido com uso de eletrodos de PbO_2 ou em ausência do sal de prata. Altas eficiências de corrente foram conseguidas: 100% a baixas conversões, caindo para 70% quando passou corrente suficiente para 100% de conversão. Para aplicações em maior escala, os autores sugerem eletrodos de titânio platinado ou de carbono, devido ao custo da platina.

Um dos objetivos do presente trabalho foi obter antraquinona eletroquimicamente, a partir do antraceno, utilizando eletrodos de grafite e catalisadores de transferência de fases.

1.6.2. Alquilação de éster malônico e derivados

A alquilação do éster malônico (malonato de dietila) é uma das etapas da tradicional "síntese malônica" de ácidos carboxílicos⁶² (Esq. 21):

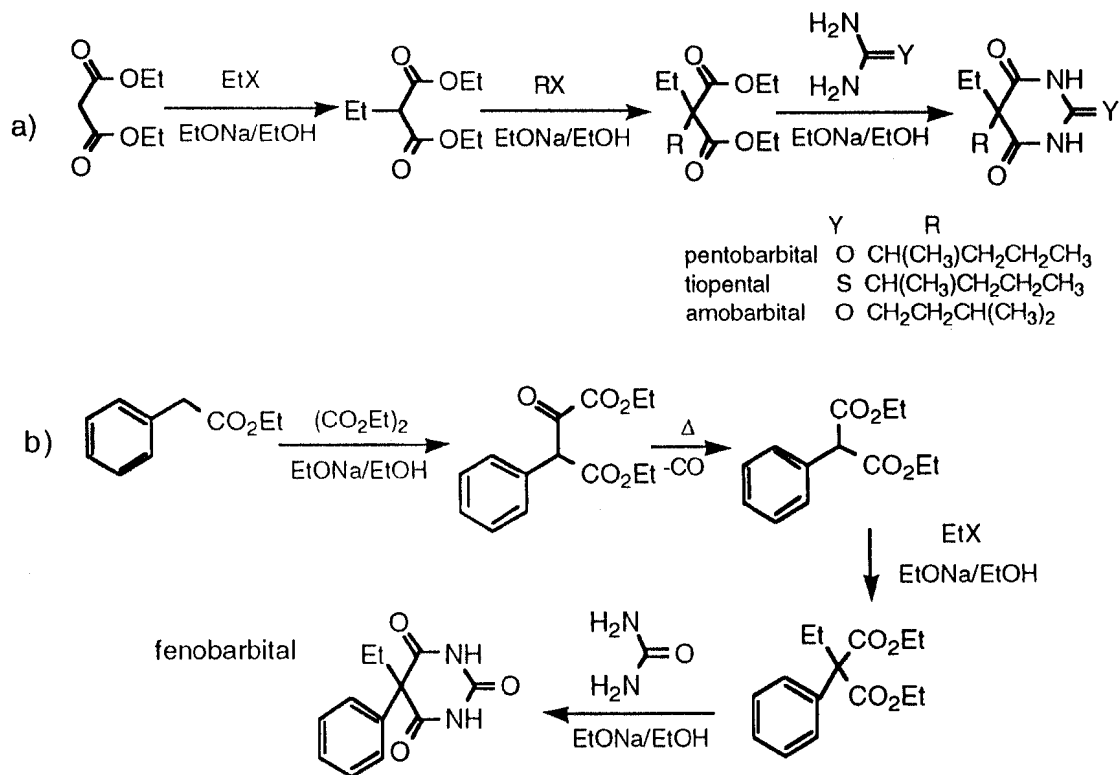


Esquema 21. A síntese malônica de ácidos carboxílicos.

Outra aplicação importante do éster malônico é na preparação de barbituratos, fármacos⁶³ empregados como soníferos, sedativos e anti-convulsivos. Por criarem dependência e por sua dose letal ser relativamente próxima da terapêutica, os barbituratos já não são hoje tão amplamente empregados, porém alguns deles ainda constam da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, principalmente para uso como anti-convulsivos.

A síntese de muitos barbituratos se inicia com duas alquilações sucessivas do éster malônico (Esq. 22a); o

fenobarbital, necessita uma rota diferente (Esq. 22b). Observe-se que, em praticamente todos os barbituratos empregados como fármacos, um dos substituintes é uma etila.



Esquema 22. Síntese de barbituratos.

Variações nestas rotas sintéticas são possíveis⁶⁴, mas as alquilações (de éster malônico ou fenilacético, ou derivados, como éster cianacético e fenilacetonitrila) são necessariamente etapas essenciais.

Em 1954 Babayan⁶⁵ alquilou malonato de etila com cloreto de alquila em presença de sais de amônio quaternário e hidróxido de potássio 40%. Mais tarde, Brandstron⁴ aplicou sua técnica de alquilação extrativa usando quantidade molar ou pequeno excesso de hidrogenossulfato de tetra-butilamônio, hidróxido de sódio 2M e diclorometação na alquilação de ésteres malônicos, com iodeto de alquila (conseguindo 86% de monoalquilação (3% de dialquilação) no caso de EtI e 45% para *i*-PrI). Com o método Makosza⁶⁶. (TEBA/NaOH conc.), reações exotérmicas entre malonato de di-*t*-butila, brometos de etila e benzila ou cloreto de alila são observadas. Agentes alquilantes menos ativos, por exemplo, *n*-bromoetano, dão melhores rendimentos se DMSO é

adicionado à mistura reacional; quando excesso de reagente é utilizado, di-alkilação é possível.

A hidrólise dos grupamentos éster do malonato pode ser evitada, também, trabalhando-se em ausência de água. Bram⁶⁷ empregou *t*-BuOK como base e *n*-Bu₄NBr (3%) como catalisador para obter, em 24 h, 96% de mono-etilmalonato de dietila a partir de malonato de dietila e bromoetano, sem qualquer solvente (com *i*-PrBr, o rendimento, em 48 h, chega a 100%).

Makosza relata, numa comunicação sucinta⁶⁸, que a mono-alkilação de malonato de dietila pode ser conseguida com K₂CO₃ e *n*-Bu₄NBr (93% em 1 h a 110°C, para *n*-BuBr); 2-fenilbutironitrila tratada com excesso de cloroformato de etila e K₂CO₃, em presença de dibenzo-18-coroa-6, a 150°C, em 1 h, fornece 43% de etil-fenilcianoacetato de etila (2-ciano-2-fenilbutirato de etila).

A etilação de fenilacetoneitrila por bromoetano, com NaOH/H₂O 50%, em presença de 1% de cloreto de trietilbenzilamônio, é um processo estabelecido⁶⁹. A 2-fenilbutironitrila resultante reage com diclorometano, nas mesmas condições, para dar 2-fenil-2-clorometil-butironitrila⁷⁰.

Capítulo 2

EXPERIMENTAL

2.1. Solventes e reagentes

Todos os reagentes e solventes são produtos comerciais P.A. Herquat 16:50, produto técnico, gentilmente fornecido pela Herga Indústria Química S.A. (Campo Grande, Rio de Janeiro, RJ), é uma solução contendo principalmente cloreto de trimetilhexadecilamônio e foi liofilizado antes de ser usado. O bromoetano foi fornecido pela Grupo Química Ind. Ltda.

2.2. Instrumentação e métodos analíticos

Os pontos de fusão (p.f) foram determinados em aparelho Mettler FP 61 e não são corrigidos.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (^1H RMN) a 200 MHz (^{13}C a 50,29 MHz) foram registrados em espectrômetro Bruker AC-200. O padrão usado como referência interna foi tetrametilsilano (TMS) e o solvente foi deuteroclorofórmio (CDCl_3) de qualidade Uvasol (Merck). Foram usados os seguintes símbolos para definir as feições dos sinais: s= singleto, d= dubleto, t= tripleto, dd= duplo dubleto, m= multipletto, l= largo. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades δ (delta). Os valores das constantes de acoplamento (J) foram registrados em Hz (hertz).

Os espectros de massa (EM) foram registrados em espectrômetro acoplado a cromatógrafo de fase gasosa (CG/EM) com coluna capilar SE-54, marca Hewlett-Packard.

Os espectros no infravermelho foram feitos em aparelho Perkin-Elmer 1420 (filme líquido ou pastilhas com KBr).

As análises cromatográficas em fase gasosa foram feitas em aparelho Varian 3300 (ionização de chama) dotado de

registrador Cole-Parmer ou registrador/integrador Perkin Elmer LCI-100. Foram usadas colunas empacotadas de 3 m x 1/4 pol. de vidro, com 3% de OV-1 em Chromosorb W, ou capilar Alltech AT-5 (correspondente a SE-54 ou SE-52), de 15 m x 0,25 mm, com espessura de filme 0,2 μ m.

As análises cromatográficas quantitativas com cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), foram feitas em aparelho Perkin Elmer LC 75, utilizando-se coluna RP-18 de fase reversa. As misturas eluentes foram filtradas através de sistema Millipore a vácuo em filtro de papel de 20 μ m.

Para as separações por cromatografia em camada fina (CCF) utilizou-se cromatofolhas Merck Kiesegel F254 e as revelações foram efetuadas por luz ultra violeta de 254 nm.

Nas cromatografias em coluna foi empregada sílica gel 60 mesh.

A concentração das soluções orgânicas foi realizada destilando-se o solvente sob pressão reduzida, pelo emprêgo de evaporador rotativo a vácuo marca Janke-Kunkel.

2.3. Análises quantitativas

2.3.1. Antraceno/antraquinona

Antes da análise quantitativa o produto passou por coluna (CC), tendo como eluente a mistura de hexano/acetato de etila (1:1). Em seguida, foi feita análise por CLAE, tendo como eluente acetonitrila/água 65: 35, com fluxo de 1,0 ml/min.

Para avaliações semi-quantitativas usou-se CCF com mistura de éter de petróleo/acetato de etila (53: 1).

2.3.2. Alquilações de éster malônico e fenilacetoneitrila

Alíquotas de reação foram analisadas diretamente por CG ou tratadas e, então, analisadas; os picos cromatográficos foram integrados eletronicamente ou, em alguns casos, recortados do papel e pesados (foi assumido que o fator de resposta do malonato de dietila e do etil-malonato de dietila são iguais). Algumas amostras reacionais foram simplesmente filtradas e

analisadas por ^1H RMN, com integração. No caso da etilação do malonato de dietila, é fácil separar os sinais referentes ao éster simples do etilado (e de bromoetano residual); a concordância com as análises cromatográficas fica dentro de 5-10%. As tentativas de di-alkilação de éster malônico foram avaliadas por CG/EM.

2.4. Aparelhagens empregadas

2.4.1. Experiências de oxidação de antraceno e relacionadas

Estas aparelhagens estão descritas abaixo, no item 2.5.

2.4.2. Alquilações de éster malônico, fenilacetnitrila e derivados

As seguintes aparelhagens foram usadas, em diferentes experiências:

a) Tubo de pyrex de 15x1,5 cm, com parede espessa e tampa hermética, dotado de pequeno agitador magnético, colocado em banho-maria ou de óleo, aquecido sobre placa de agitação e aquecimento.

b) Balão de 2 ou 3 bocas, com condensador de refluxo, dotado de agitador magnético, colocado em banho-maria ou de óleo, aquecido sobre placa de agitação e aquecimento.

c) Balão de 250 ml, 2 bocas, ligado hermeticamente a condensador de refluxo de alta eficiência com circulação de água gelada encimado por tubo de proteção contra umidade com CaCl_2 , com agitador magnético oval grande (38x17 mm), movido por um ímã de 5 cm de entre-pólos, preso a um agitador mecânico invertido sob o banho de aquecimento, mantido à temperatura desejada por um banho termostático dotado de bomba de circulação.

2.5. Preparações

2.5.1. Preparação do dicromato de tetrabutilamônio

1 g (10 mmoles) de trióxido de cromo, foi adicionado a 2,98 g (10,78 mmoles) de cloreto de tetrabutilamônio e agitados durante 5 min, à temperatura ambiente. Após 5 minutos de reação o produto foi resfriado a 0°C e lavado cuidadosamente com água destilada a 10°C. A água do produto foi removida em um liofilizador durante duas horas, obtendo-se 2,88 g (75%).

2.5.2. Preparação de antiquinona com dicromato de tetrabutilamônio pelo método tradicional

Uma solução de 0,44 g (2,5 mmoles) de antraceno, 0,179 g (0,50 mmoles) de dicromato de tetrabutilamônio em 25 ml de diclorometano e 25 ml de ácido sulfúrico, contida em balão de 250 ml adaptado a um condensador de refluxo, foi aquecida sob refluxo, em banho de água a 43°C, durante cinco h. Ao final, a mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de carbonato de sódio, seca com sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida, produzindo 0,344 g de antraquinona (67%).

2.5.3. Preparação de antraquinona com dicromato de tetrabutilamônio por eletroxidação em eletrodos retangulares de carbono.

Um reator cilíndrico de vidro (bécher) com 50 cm de altura e 15 cm de diâmetro, contendo duas (ou três) placas de grafite (cada uma com 5 cm de largura, 1 cm de espessura e cerca de 10 cm de altura, dos quais 6,5 cm imersos no eletrólito) como anodo e catodo foi utilizado (Figs. 3 e 4). A emulsão eletrolítica foi formada, misturando-se 0,44g (2,5 mmoles) de antraceno, 40 ml de diclorometano, 40 ml de ácido sulfúrico 10 M e 0,179 g de dicromato de tetrabutilamônio. O eletrólito foi agitado por um magneto. A fonte de corrente contínua utilizada foi um potenciostato Omnimetro Inst. Mod. PG-01.

O reator foi imerso em um banho de água, o qual foi controlado para manter a temperatura a 32°C. A eletrólise foi realizada a potencial constante 1 V, correspondendo a uma

corrente de 0,5 A. Considerando-se ativas somente as faces internas dos eletrodos, isto dá uma densidade de corrente de cerca de $15,4 \text{ mA/cm}^2$ no anodo. A fase orgânica foi periódicamente analisada por CCF e a análise quantitativa foi realizada por CLAE. Após 2 h de eletrólise a fase orgânica foi separada e neutralizada com bicarbonato de sódio, extraída com diclorometano e purificada por CC, usando sílica-gel como adsorvente e hexano-acetato de etila (1:1) como eluente.

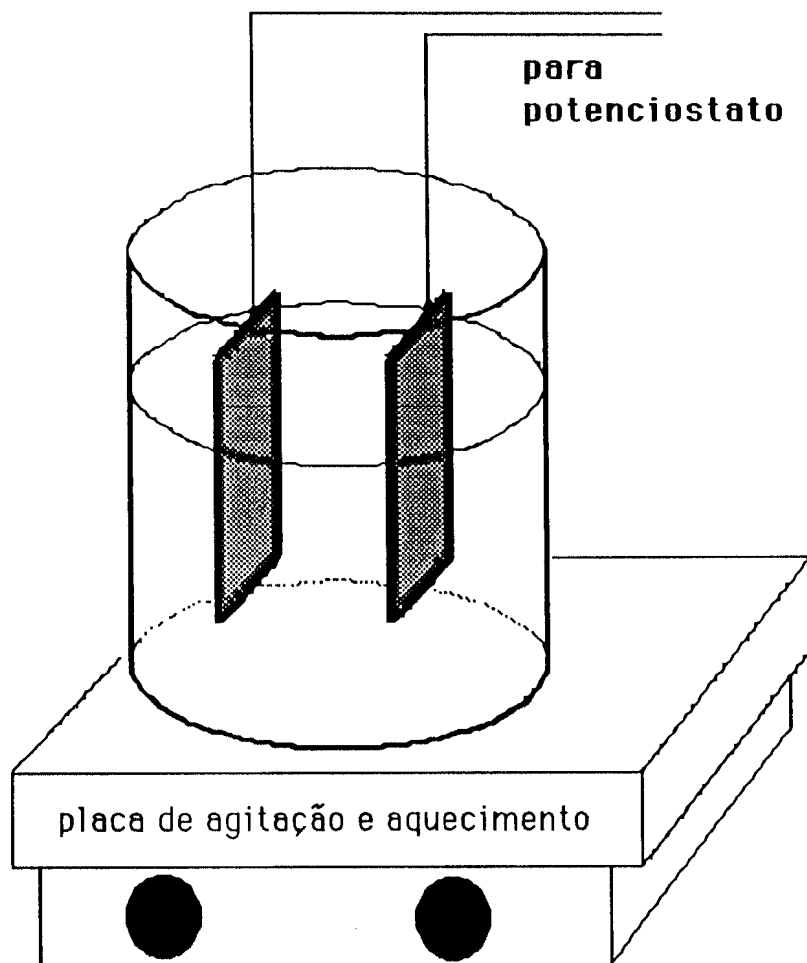


Figura 3. Reator eletroquímico de 2 placas.

2.5.4. Preparação de antraquinona com dicromato de tetrabutylamônio por eletroxidação em cilindro rotativo de grafite

Usou-se um reator constituído por um cilindro oco de grafite, de 8 cm de altura, 5 cm de diâmetro externo e 3 cm diâmetro interno, com 6 filas verticais de orifícios horizontais, de

0,5 cm de diâmetro (cada fila com 4 orifícios), funcionando como anodo e um eixo concêntrico maciço, rotativo, de grafite, de 10 cm de altura e 1,7 cm de diâmetro, equipado com contato elétrico móvel, como catodo (Fig. 5). O reator ficava imerso na solução eletrolítica, que era aquecida externamente. A emulsão eletrolítica foi formada misturando-se quantidades iguais de soluções aquosa e orgânica. O eletrólito foi agitado pelo próprio eixo móvel de grafite. A fonte de corrente contínua utilizada foi um potenciostato Omnimetro hist. Mod. PG-01.

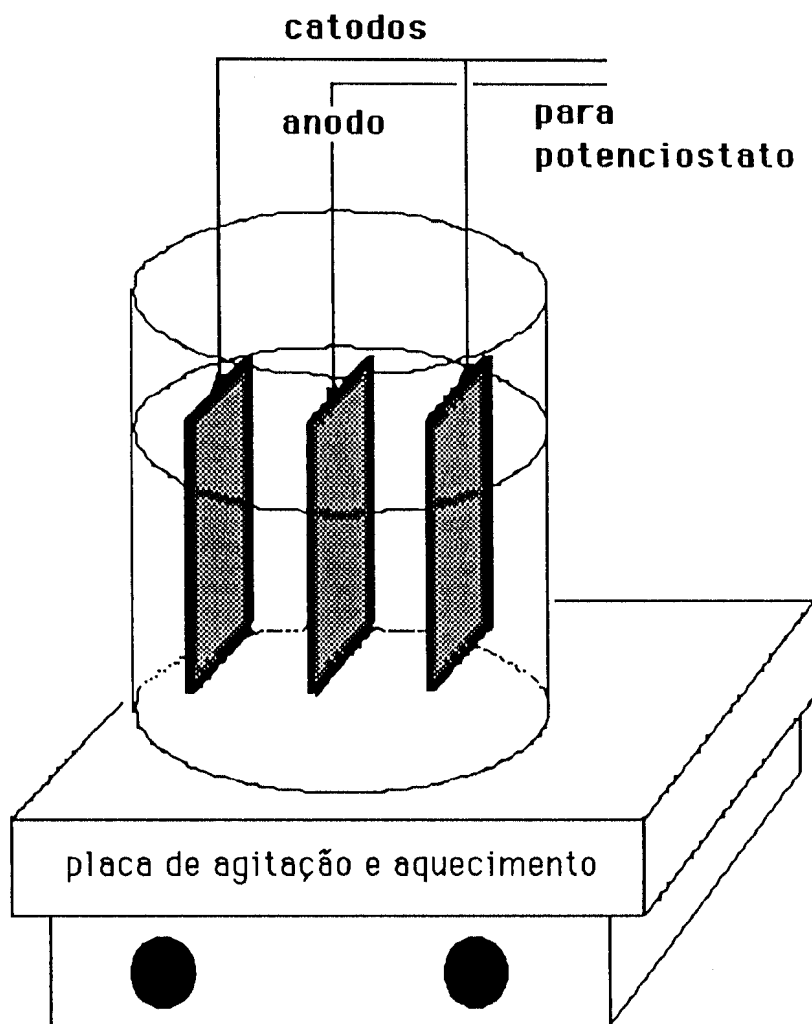


Figura 4. Reator eletroquímico de 3 placas.

O procedimento da eletrólise é descrito como se segue: a emulsão foi formada misturando-se 0,44 g (2,5 mmoles) de antraceno, 40 ml de 1,2 dicloroetano, 50 ml de ácido sulfúrico 10M e 0,025 g (0,25 moles) de trióxido de cromo e 0,084 g (0,25 moles) de hidrogenossulfato de tetrabutylamônio. O reator foi imerso em banho de água, o qual foi controlado para manter a

temperatura a 32°C. A eletrólise foi realizada a potencial constante no valor de 4V, correspondendo a corrente de de 0,3 A e densidade de corrente igual a 2 mA/cm² (considerando-se 146 cm² a área ativa do anodo). A fase orgânica foi periodicamente analisada por CCF, isolada, purificada e analisada como descrito anteriormente.

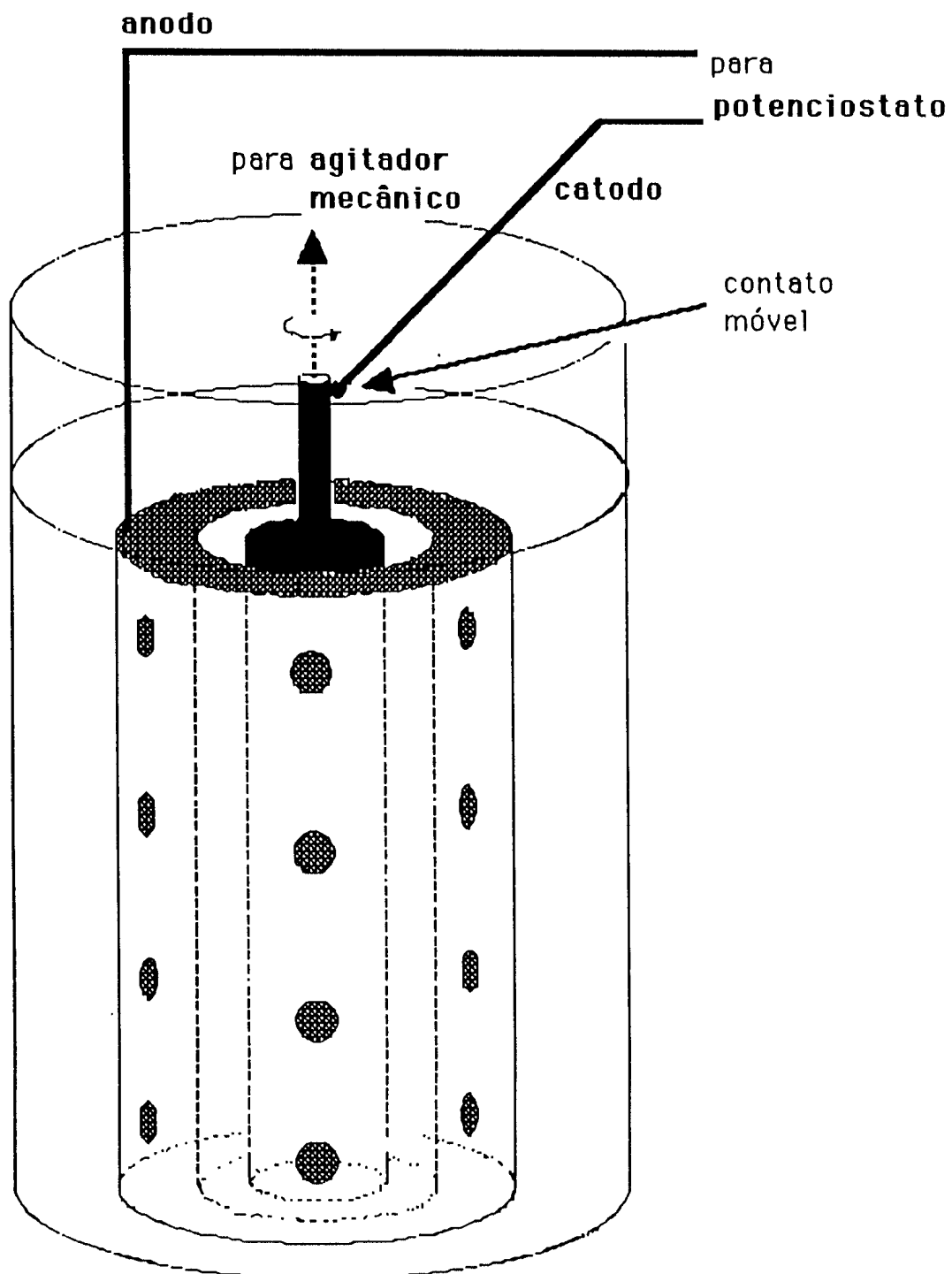


Figura 5. Reator eletroquímico cilíndrico, catodo rotativo.

2.5.5. Recristalização de antraquinona

A mistura de antraceno, antraquinona e ácido acético glacial foi colocada em balão de 250 ml adaptado a condensador de refluxo sobre manta aquecedora. A mistura foi aquecida até ebulição do acético glacial (118°C), e mantida por 10 min. Após resfriamento da solução os cristais purificados foram filtrados a vácuo, lavados com álcool etílico e secos a 110°C.

Capítulo 3

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Antraquinona de antraceno

Um dos objetivos deste trabalho foi obter antraquinona a partir do antraceno utilizando eletrodos de grafite e catalisadores de transferência de fases.

Inicialmente a antraquinona foi sintetizada por vias não eletroxidativas com o objetivo de acompanhamento do comportamento da reação. Fez-se reagir antraceno com dicromato de tetrabutylamônio, preparado antes da reação, em H_2SO_4 10 M, com variação do tempo de reação entre 2 e 20 horas, sendo usado como solvente diclorometano e a reação mantida sob refluxo. Os rendimentos máximos alcançados ficaram em torno de 67% em cinco horas de reação.

A concentração de H_2SO_4 10 M foi mais eficiente em relação a concentração 3 M do mesmo, o que confirma o trabalho de Pletcher e Tait⁷¹, segundo o qual a velocidade da reação diminui quando diminui a concentração de H_2SO_4 .

Após as experiências preliminares por vias não eletroxidativas, passamos às vias eletroxidativas.

A primeira experiência de eletroxidação do antraceno foi realizada com densidade de corrente de $15,4 \text{ mA/cm}^2$ em um reator com dois eletrodos paralelos de grafite (Fig. 3), utilizando dicromato de tetrabutylamônio, com diclorometano e solução 10 M de H_2SO_4 como meio reacional, a 32°C .

A antraquinona foi obtida com rendimento médio de 40%, após purificação e posterior cristalização em AcOH glacial (Tab. 4, entrada 1).

(Espectros de infravermelho (I.V.) e ^1H RMN de antraquinona sintetizada e purificada: Esp. 1 e Esp. 2, respectivamente.)

Com o resultado apresentado fez-se necessário estudar outras variáveis e começamos pela variação de temperatura além de optamos pelo 1,2-dicloroetano que, assim como o diclorometano, possui constante dielétrica adequada e permite serem utilizadas temperaturas mais elevadas sem problemas. Os resultados deste experimento estão mostrados na Tab. 4 (entrada 2), onde se vê que não ocorreu aumento no rendimento da reação.

Houve um perda de pequena quantidade de massa dos eletrodos de grafite utilizados durante a eletrólise, que poderia ser uma das causas do baixo rendimento; então repetimos a experiência anterior em carvão vitrificado, com 1 hora de reação, o que não causou alteração no rendimento e está mostrado na entrada 3 (Tab. 4).

Tabela 4. Eletroxidação do antraceno a antraaquinona em dois eletrodos paralelos.

	condições de eletólise ^a	tempo (h)	temp.(°C)	solv.	rend.(%)
1	E= 1,0 V I=15,4 mA/cm ²	1	32	CH ₂ Cl ₂	40,0
2	E= 1,0 V I=15,4 mA/cm ²	1	70	C ₂ H ₄ Cl ₂	39,0
3 ^b	E= 1,0 V I=15,4 mA/cm ²	1	70	C ₂ H ₄ Cl ₂	40,0

(a) catalisador: dicromato de tetrabutylamônio; b) eletrodo vitrificado)

Todas as reações anteriores foram executadas em uma hora, tempo utilizado na maioria dos trabalhos descritos na literatura. Resolvemos então aumentar esse tempo, e repetimos as experiências a 70°C em 1,2 dicloroetano. Os resultados estão mostrados na Tabela 5.

A provável eletrólise da água poderia estar competindo com a eletroxidação do antraceno e a diminuição da densidade de corrente seria o próximo passo, conseguida pelo aumento da superfície dos eletrodos; para esta finalidade construímos uma cuba eletrolítica com três eletrodos paralelos (Fig. 4), com a qual foi conseguida uma densidade de corrente de cerca de 7,7 mA/cm² (1V, 0,5A). Os resultados foram inferiores.

Tabela 5. Eletroxidação do antraceno a antraquinona em dois eletrodos paralelos com tempos maiores.

	condições de eletrólise ^a	tempo (h)	temp.(°C)	solv.	rend.(%)
1	E= 1,0 V I=15,4 mA/cm ²	6	70	C ₂ H ₄ Cl ₂	98,0
2	E= 1,0 V I=15,4 mA/cm ²	6	70	C ₂ H ₄ Cl ₂	66,0
3 ^b	E= 1,0 V I=15,4 mA/cm ²	6	70	C ₂ H ₄ Cl ₂	44,0
4	E= 1,0 V I=15,4 mA/cm ²	5	70	C ₂ H ₄ Cl ₂	84,0
5	E= 1,0 V I=15,4 mA/cm ²	5	70	C ₂ H ₄ Cl ₂	55,0
6 ^b	E= 1,0 V I=15,4 mA/cm ²	1	70	C ₂ H ₄ Cl ₂	34,0

(a) catalisador: dicromato de tetrabutílamônio; b) eletrodo vitrificado)

Como a última experiência com 3 eletrodos paralelos não surtiu o efeito desejado, voltamos a analisar as Tabelas 4-5, em que alguns resultados mostraram-se satisfatórios. A inconstância apresentada nos resultados nos levou a observar alguns parâmetros importantes como agitação e transporte de massa entre os eletrodos. Como a primeira era constante e extremamente controlada, só nos restava a outra alternativa. E observamos que o fluxo de massa entre os eletrodos retangulares era irregular.

Já foi visto que altas velocidades de reação são obtidas em discos ou eletrodos cilíndricos rotativos, proporcionais à raiz quadrada da frequência angular de rotação.

Foi, então, produzido um reator com um cilindro perfurado de grafite como anodo e um eixo móvel de grafite, equipado com contato elétrico móvel, funcionando como catodo e agitador (Fig.5). Neste reator o problema da transferência de massas deveria ser minimizado pelos orifícios no corpo cilíndrico da parte externa.

Experiências foram realizadas reagindo antraceno com trióxido de cromo, hidrogenossulfato de tetrabutílamônio, H₂SO₄

10M e 1,2-dicloroetano, durante 4 h a 70°C, com densidade de corrente de 7 mA/cm².

Obtivemos rendimentos reprodutíveis em torno de 90-97%.

Em conclusão podemos resumir:

1- Efeito da agitação

A cinética de troca rápida no sistema redox dos íons entre a fase aquosa e fase orgânica representa um importante dado na caracterização deste tipo de reação. De modo geral agitação pode efetuar mudanças no coeficiente de transferência de massa e na área interfacial de transferência de massa em sistema de duas fases. Realizou-se experiências com agitação de 900 a 1200 rpm, e observou-se que o rendimento da reação não foi afetado. Este fato pode significar que o sistema não sofreu influência da velocidade de troca dos íons entre as duas fases.

2- Efeitos dos tipos de catalisadores de transferência de fases utilizados

Foram utilizados dois catalisadores: dicromato de tetrabutylamônio preparado previamente e *in situ*, a partir de trióxido de cromo e hidrogenossulfato de tetrabutylamônio. Não se obteve diferenças de rendimento do produto com o uso de qualquer um dos catalisadores, o que demonstra que ambos tem a mesma capacidade de transferir anions de uma a outra fase.

3- Efeito da densidade de corrente

Não houve qualquer variação de rendimento ocasionado pela mudança de densidade de corrente.

4- Efeito do solvente

Nenhum dos solventes usados, 1,2-dicloroetano e diclorometano, apresentou diferença em relação ao rendimento de reação alcançado, o que confirma o fato já conhecido de outros trabalhos, que solventes clorados apresentam alta capacidade de extração.

5- É possível obter-se antraquinona por via eletrooxidativa com bom rendimento (90-97%) em processo de custo relativamente baixo, utilizando eletrodos de grafite.

6- O reator de corpo cilíndrico perfurado apresentou o melhor resultado, o que representou um avanço no *design* de células eletrolíticas.

3.2. Alquilações

3.2.1. Etilação de fenilacetnitrila

Foi empregada a técnica de Makosza e Jonczyk⁶⁹ porém com 100ml (101,5g, 0,87 mol) de fenilacetnitrila, 60 ml (87,6g, 0,80mol) de bronaoetano, 215 ml de NaOH 50% em água e 2 g de TEBAC1, usando a aparelhagem b (ver ítem 2.4.2) com circulação de água gelada no condensador, termômetro lendo dentro do balão e funil de adição com bravo equalizador de pressão; a temperatura foi mantida em 30-35°C, o tempo de adição do EtBr foi de 50 min, após o que a reação foi mantida por mais 2,5 h. Ao final, 8 ml de benzaldeído foram adicionados e a agitação continuada à temp. amb. por mais 1h. Após adição de água e extração com benzeno, secagem e evaporação do solvente, destilação a vácuo forneceu 70g de produto que, por CG mostrou 90% de pureza (rend.: 54%, sendo os 10% restantes fenilacetnitrila). Este produto foi redestilado e analisado por ¹H RMN (Esp. 3).

Foram feitas várias experiências, empregando a aparelhagem a e 1 ml de fenilacetnitrila (outros reagentes nas proporções acima), com temperaturas próximas a 100°C (banho-maria), mas os resultados, além de não passarem do descrito acima, foram bastante erráticos.

Experiências empregando 15 ml de fenilacetnitrila e *n*-Bu₄NHSO₄ ou Herquat 16:50 como catalisador (aparelhagem b) deram resultados piores (22% e 5% de rendimento, respectivamente).

3.2.2. Tentativas de carbo-etoxilação de 2-fenilbutironitrila (e relacionadas)

A reação de 2-fenilbutironitrila com cloroformiato de etila, usando K₂CO₃ anidro como base e dibenzo-18-coroa-6 como

catalisador, é mencionada por Makosza *et al.*, em comunicação sem detalhes experimentais⁶⁸. Foram feitas várias tentativas neste sentido, empregando a aparelhagem a (para permitir o uso de temperaturas da ordem de 100-150°C), com 2-3g de 2-fenilbutironitrila. Além do éter de coroa, foram também empregados TEBACl e Herquat como catalisadores. Só conseguimos recuperar nitrila não reagida em todos os casos.

(Foram também feitas várias tentativas de carbo-etoxilação da fenilacetionitrila, usando a aparelhagem a e os catalisadores acima e, inclusive, adicionando DMF ou polipropileno glicol como solventes, além de testar carbonato de dietila (no lugar de cloroformiato), também sem resultados apreciáveis.)

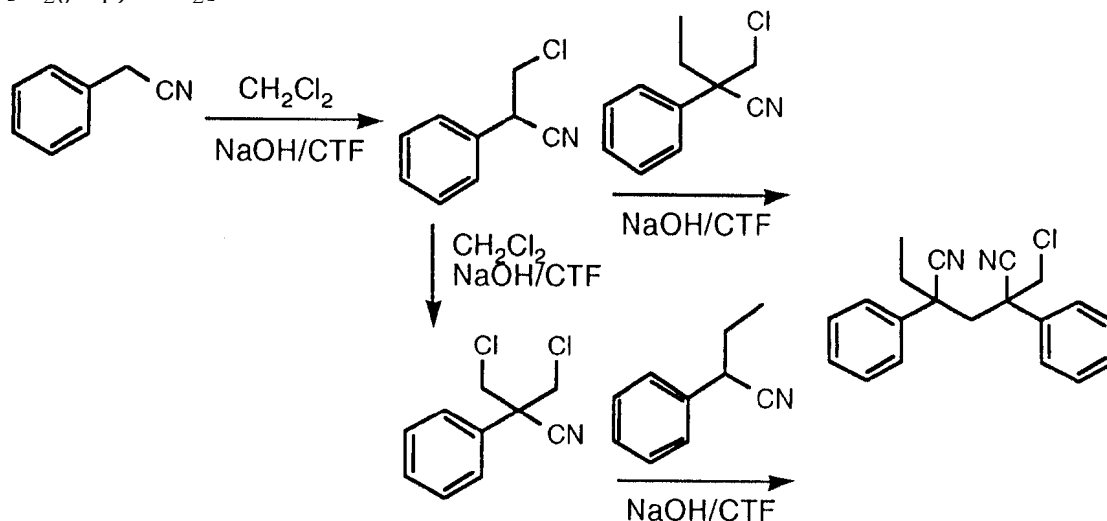
Foi feita, ainda, a cloroetilação de 2-fenilbutironitrila com diclorometano, na expectativa de tentar a conversão do grupamento CH_2Cl do produto (2-fenil-2-ciano-1-clorobutano) a carboxilato, caso a reação inicial fosse conseguida em bom rendimento.

Esta reação foi feita em aparelhagem b: 25 ml (172 mmol) de 2-fenilbutironitrila, 25 ml de diclorometano, 40 ml de NaOH aquoso a 50% e 0,4 g de TEBACl foram agitados a 40°C por 10 h. Foi conseguida uma conversão de 50%, havendo ainda evidência de um outro produto (10%), com tempo de retenção maior (CG). Tentativas posteriores não resultaram em melhoria considerável do rendimento. O produto foi isolado por destilação a vácuo (¹H RMN: Esp. 4); o resíduo da destilação, sólido oleoso, quando extraído com hexano, forneceu, após evaporação, um produto que foi analisado por ¹H RMN e EM (Esp. 5 e 6, respectivamente), que era o de longo tempo de retenção.

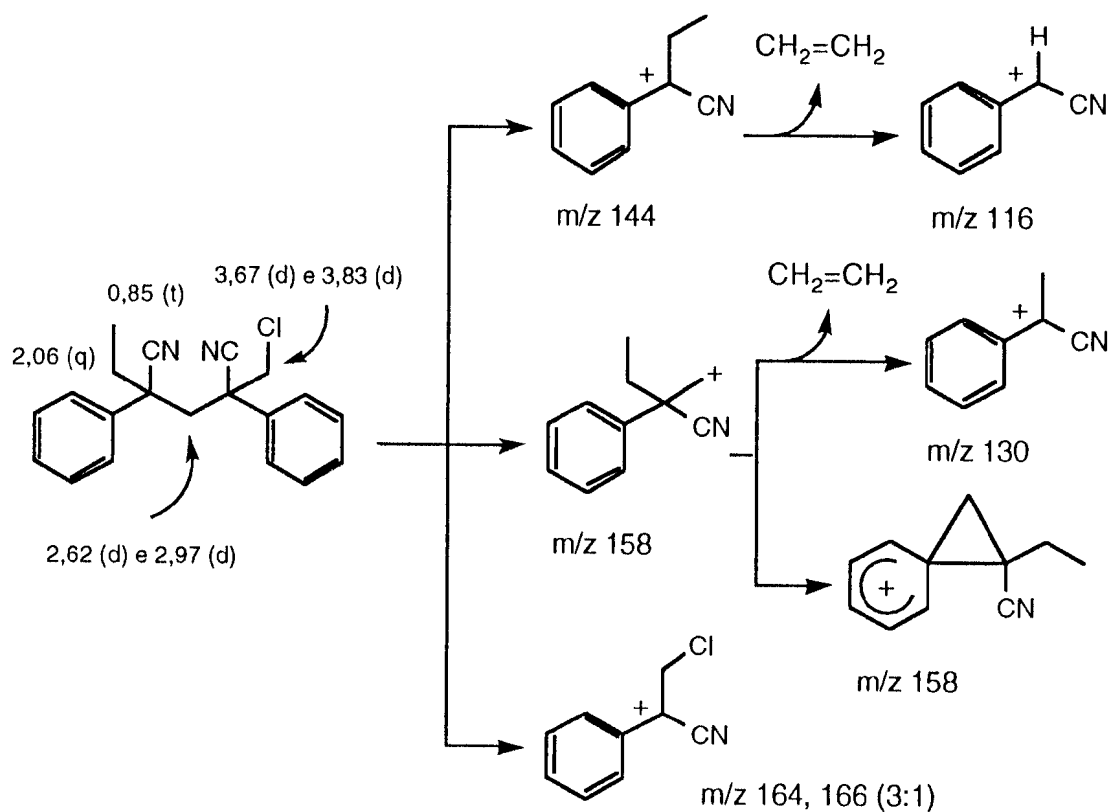
No espectro 4 (2-fenil-2-ciano-1-clorobutano) chama a atenção um par de multipletos (centrados em 2,0 e 2,38) correspondentes aos 2 prótons do metileno da etila (que são magneticamente não-equivalentes, devido ao carbono assimétrico adjacente); no caso do metileno adjacente ao cloro, apenas um dubleto mal resolvido (centrado em 3,8δ) é visto.

A interpretação do espectro 5 (¹H RMN) é um pouco mais complicada: um quarteto a 2,05δ e o correspondente triplete a 0,88δ podem ser atribuídos a grupo etila; sobram mais dois pares de dubletos em campo mais baixo, um deles próximo de onde

aparece o grupo CH_2Cl no composto acima. Pela integração (considerando que o quarteto a $2,05\delta$ é um CH_2), os dois pares de dubletes também correspondem a 2H cada um; mas o multipeto aromático, neste caso, integra a 10H. O espectro 6 (EM) fornece m/e 322 e 324 como íons moleculares, com intensidades relativas 3:1, correspondendo à abundância relativa de ^{35}Cl e ^{37}Cl em $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2]^+$.



Esquema 23. Proposta mecanística para produto nos espectros 5 e 6.



Esquema 24. Racionalização dos espectros 3 e 4.

A fórmula estrutural proposta, assim como a racionalização do EM vai dada acima (Esq. 24). Este produto deve se originar da presença de fenilacetoneitrila impurificando a 2-fenilbutironitrila (Esq. 23).

3.2.3. Etilação de malonato de dietila.

Makosza *et al.*⁶⁸ mencionam a *n*-butilação de éster malônico por *n*-bromobutano com K_2CO_3 e brometo de tetra-*n*-butilamônio, como ocorrendo com 93% de rendimento em 1 h a 110°C. Passamos, então, a investigar a reação de etilação com bromoetano, em condições análogas.

Como já vínhamos enfrentando dificuldades quanto à reprodutibilidade dos resultados ao empregar as aparelhagens a e b (acima), particularmente quanto ao controle da velocidade de agitação, montamos a aparelhagem c (Fig. 6), em que um imã externo grande, movido por um agitador mecânico preciso (cuja velocidade de rotação era medida com um tacômetro) tinha acoplamento magnético forte com um imã interno, também de bom tamanho. (O uso normal de agitador mecânico com pá de teflon e selo de mercúrio, não permitiu velocidades superiores a 300 rpm sem que a montagem vibrasse excessivamente; nestas condições, os rendimentos foram muito baixos (12%).)

Decidimos, portanto, estudar sistematicamente esta reação quanto a 3 parâmetros: velocidade de agitação, temperatura e catalisador.

As quantidades dos reagentes foram fixadas em: 19 ml (20,0g, 0,125 mol) de malonato de dietila (destilado), 10,5 ml (15,3g, 0,14 mol) de bromoetano (seco sobre $CaCl_2$), 20,8 g (0,15 mol) de K_2CO_3 e 2,9 mmol (2,3%; 1 g no caso de $n-Bu_4NHSO_4$, que foi geralmente usado) de catalisador.

Alíquotas foram retiradas durante as reações e analisadas por CG e/ou 1H RMN. De um modo geral a concordância entre os dois tipos de análise foi muito boa. (Veja Esp. 7: espectro de 1H RMN de uma mistura de malonato de dietila, etil-malonato de dietila e bromoetano.)

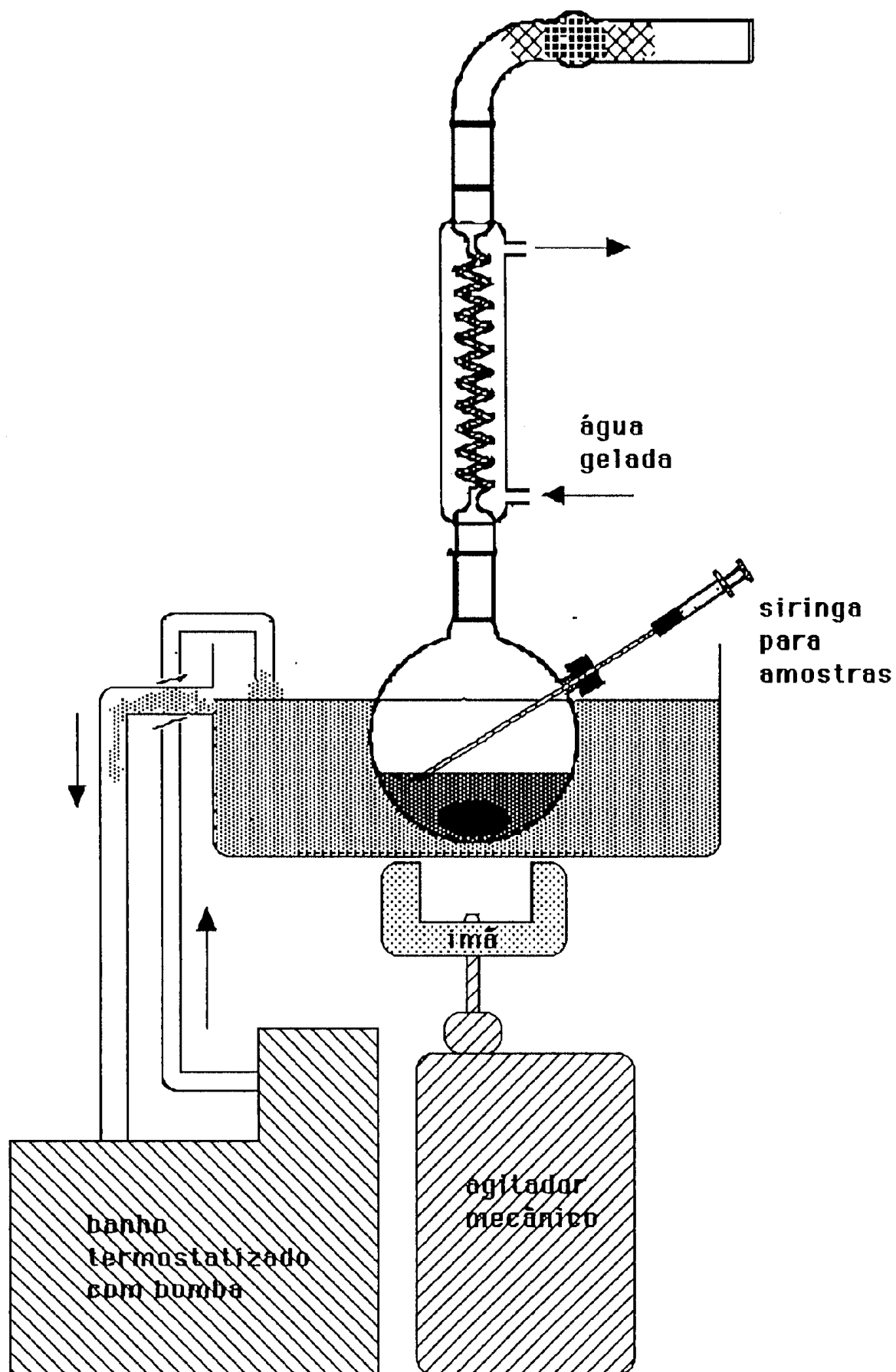


Figura 6. Aparelhagem c do item 2.4.2.

Foram feitas experiências a 750, 1250 e 2050 rpm. Os resultados de três destas experiências feitas em sequência estão mostrados na Figura 7.

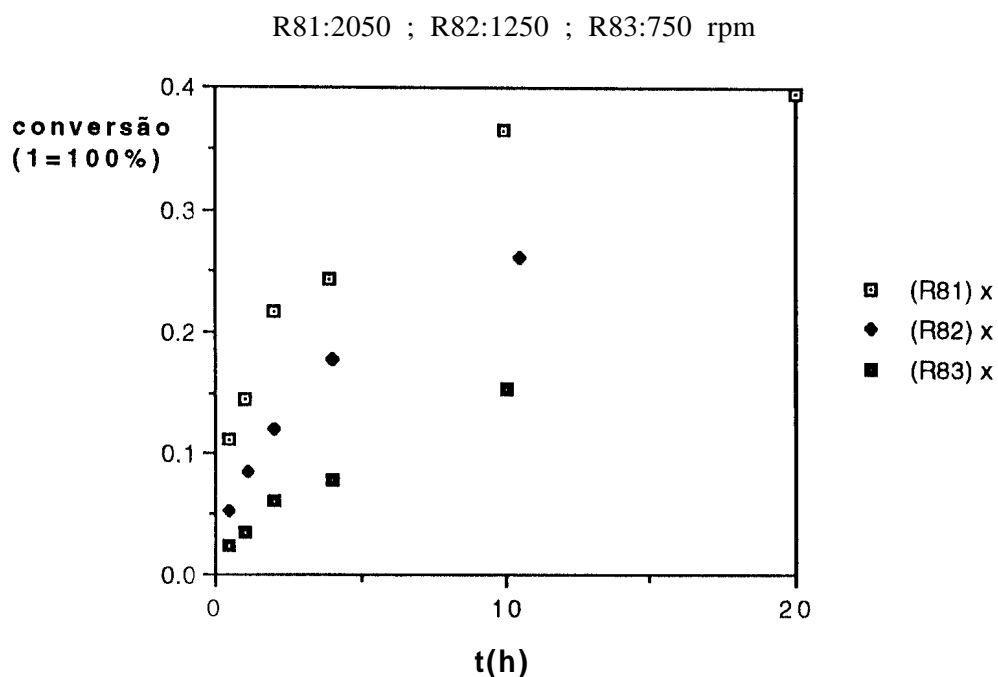


Figura 7. Variação de velocidade de agitação.

Apesar da tendência ao aumento da conversão com a velocidade de agitação ser nítida, tivemos sérios problemas de reprodutibilidade, como pode ser visto na Figura 8, que mostra os resultados de várias corridas experimentais, sempre a 1250 rpm, $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$, 55°C, aparelhagem e quantidades como descrito acima.

Uma constatação surpreendente é que, aparentemente, das 3 temperaturas que foram estudadas (55, 35 e 25°C), os melhores resultados parecem ser obtidos a 35 e 25°C (Fig. 9)!

Uma explicação possível é que, dado o ponto de ebulição do bromoetano ser de 40°C somente, este reagente poderá ficar preferencialmente na parte superior do balão, longe da base e do malonato, no fundo.

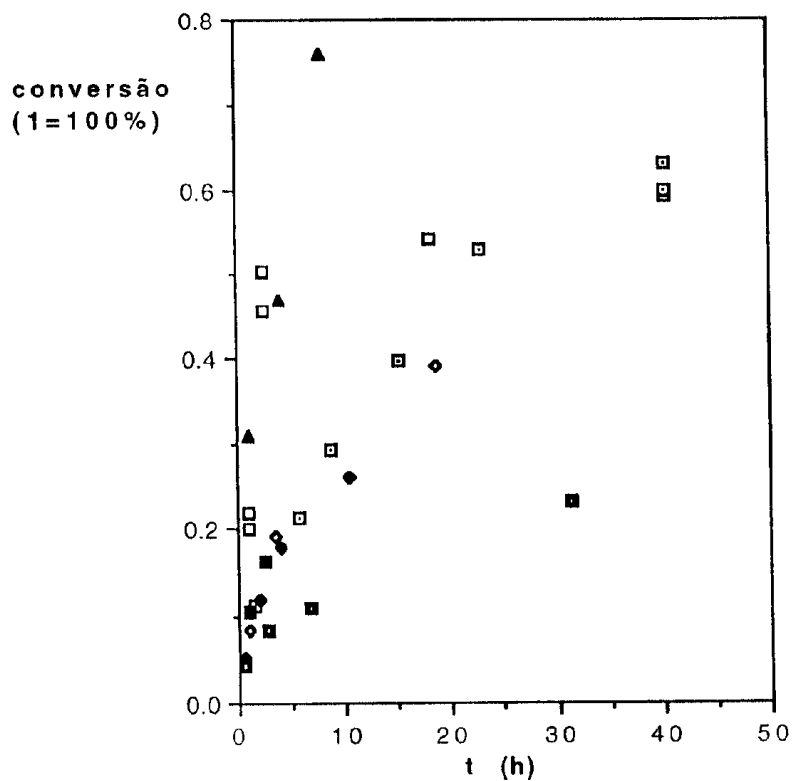


Figura 8. Variação de conversão para mesmas condições.

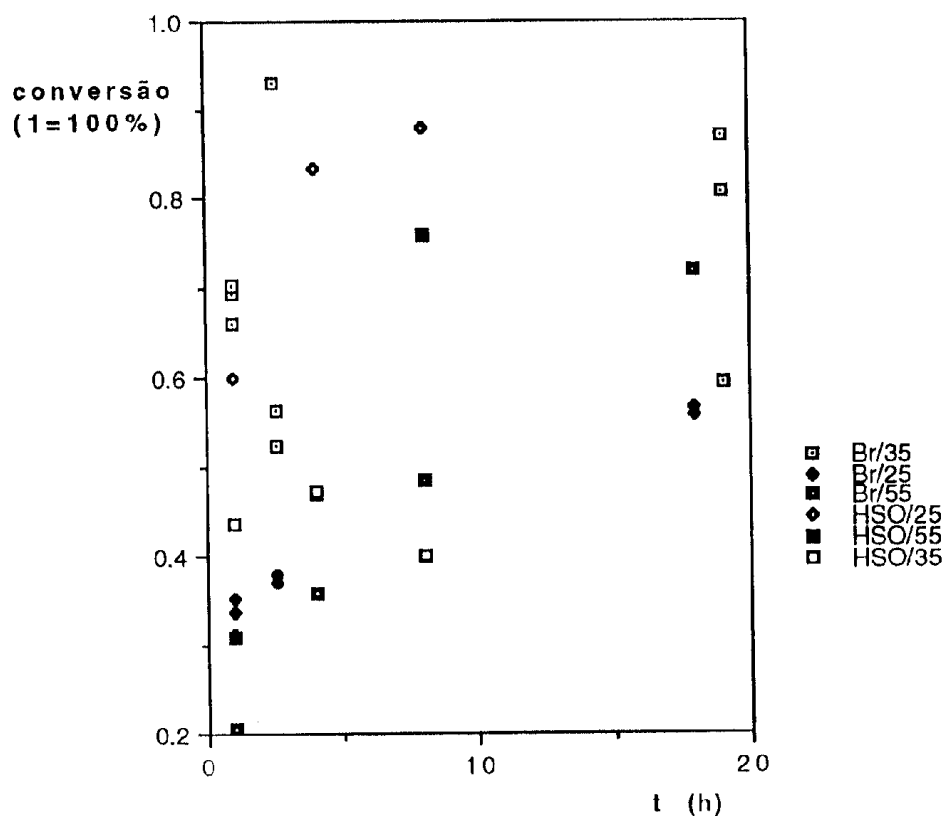


Figura 9. Variação de conversão com temperatura (Br: n - Bu_4NBr ; HSO: n - Bu_4NHSO_4 ; 25, 35 e 55 são as temp. em $^{\circ}C$.)

Devido aos problemas de reprodutibilidade, foi difícil avaliar qual dos 3 catalisadores testados (*n*-Bu₄NHSO₄, *n*-Bu₄NBr ou Herquat) foi o melhor; nenhum é muito pior que os outros, mas os melhores resultados obtidos o foram com o *n*-Bu₄NBr.

As misturas de malonato e etil-malonato de dietila puderam ser parcialmente purificadas por reação com benzaldeído, em presença de acetato de amônio, em benzeno contendo gotas de ácido acético, empregando refluxo por 3 h com aparelho de Dean-Stark para retirada de água. Uma mistura inicial contendo 1:1 de malonato e etil-malonato, após tratamento e destilação a vácuo, forneceu etil-malonato com a contaminação de malonato reduzida a menos de 10%. (Espectros de ¹H RMN e I.V. de uma amostra purificada de etil-malonato de dietila: Esp. 7 e Esp. 8, respectivamente.)

Tentativas de efetuar a segunda alquilação no etil-malonato de dietila (com brometo de iso-amila), em condições análogas às empregadas acima, porém com as temperaturas mais altas permitidas por este brometo (100°C) forneceram apenas traços de produto di-alquilado (detetados por CG/EM); entretanto a quantidade de malonato presente no reagente foi eficientemente alquilada.

Em resumo: o controle das condições de reação, no que se refere à agitação das misturas heterogêneas de carbonato sólido e reagentes orgânicos, se mostrou difícil de superar com as condições disponíveis. Apesar da baixa reprodutibilidade, verificou-se a possibilidade de fazer a etilação do malonato de etila com rendimentos de bons a ótimos.

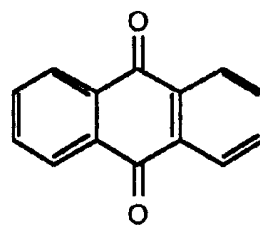
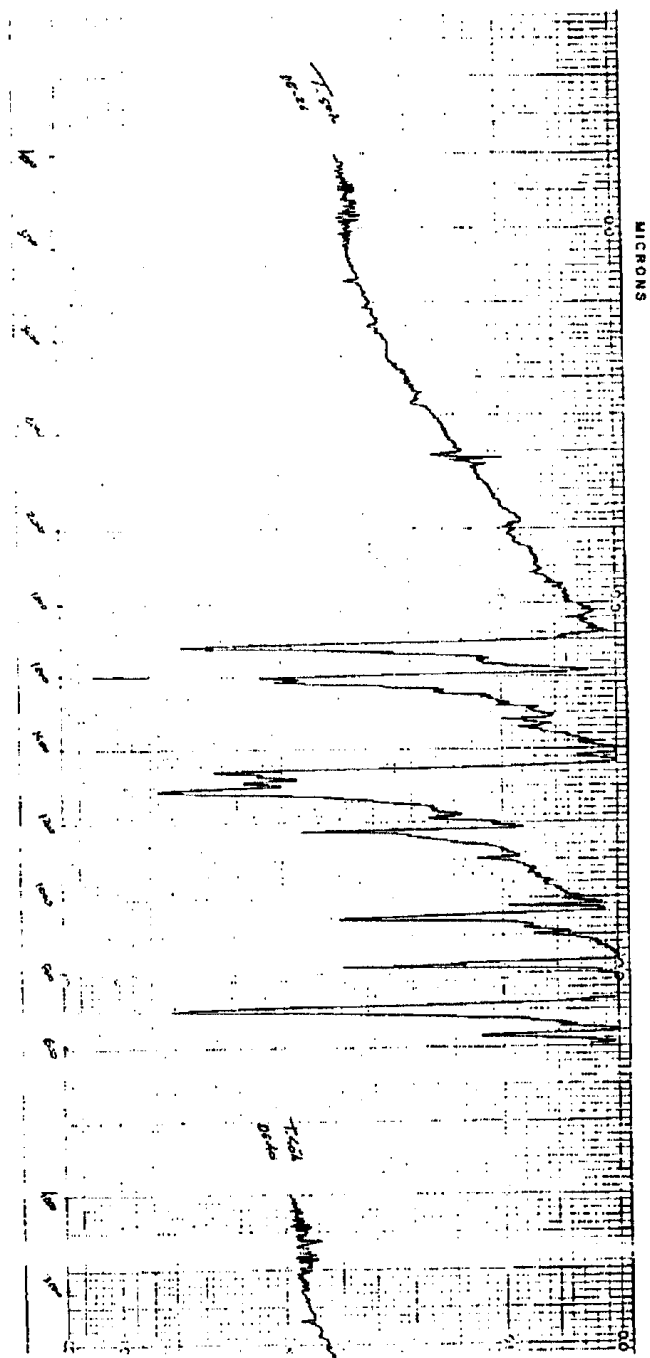
BIBLIOGRAFIA

1. a) GILBERT, B., *Revista de Química Industrial*, **57**, 16 (1989);
b) *Cadernos CODETEC*, no.2, CODETEC, Campinas, SP, 1987.
2. STARKS, C.M., *J. Amer. Chem. Soc.*, **93**, 195 (1971)
3. MAKOSZA, M. *et al.*, *Rocz. Chem.*, **39**, 1223, 1401, 1595, 1799, 1805 (1965), **40**, 1647, 1839 (1966); *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 673, 677.
4. BRANDSTROM, A. e Junggren, U., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 473
5. JARROUSSE, J., *C. R. Acad. Sci. Paris*, **232**, 1424 (1951)
6. a) DOCKX, J., *Synthesis*, **1973**, 441
b) DEHMLow, E.V., *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **13**, 170 (1974), **16**, 493 (1977)
c) MONTANARI, F., *La Chimica e L'Industria*, **87**, 17 (1975)
d) MCINTOSH, J.M., *J. Chem. Educ.*, **55**, 235 (1978);
e) GOKEL, G.W. e Weber, G.W., *J. Chem. Educ.*, **55**, 350, 429 (1978);
f) SJOBERG, K., *Aldrichimica Acta*, **13**, 248 (1980)
g) *Isr. J. Chem.*, **26**, 211-298 (1985) - todo o volume
h) DEHMLow, E.V., *Phase Transfer Catalysis, Properties and Applications*, Merck-Schuchardt, Darmstadt, Alemanha 1992
7. KELLER, W.E. (ed.), *Compendium of Phase-Transfer Reactions and Related Synthetic Methods*, Fluka AG, Georg Thieme Verlag, Nova Iorque, Vol. **1**, 1986, Vol. **2**, 1987
8. MAKOSZA, M. e Wawrzyniewicz, W., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4659.

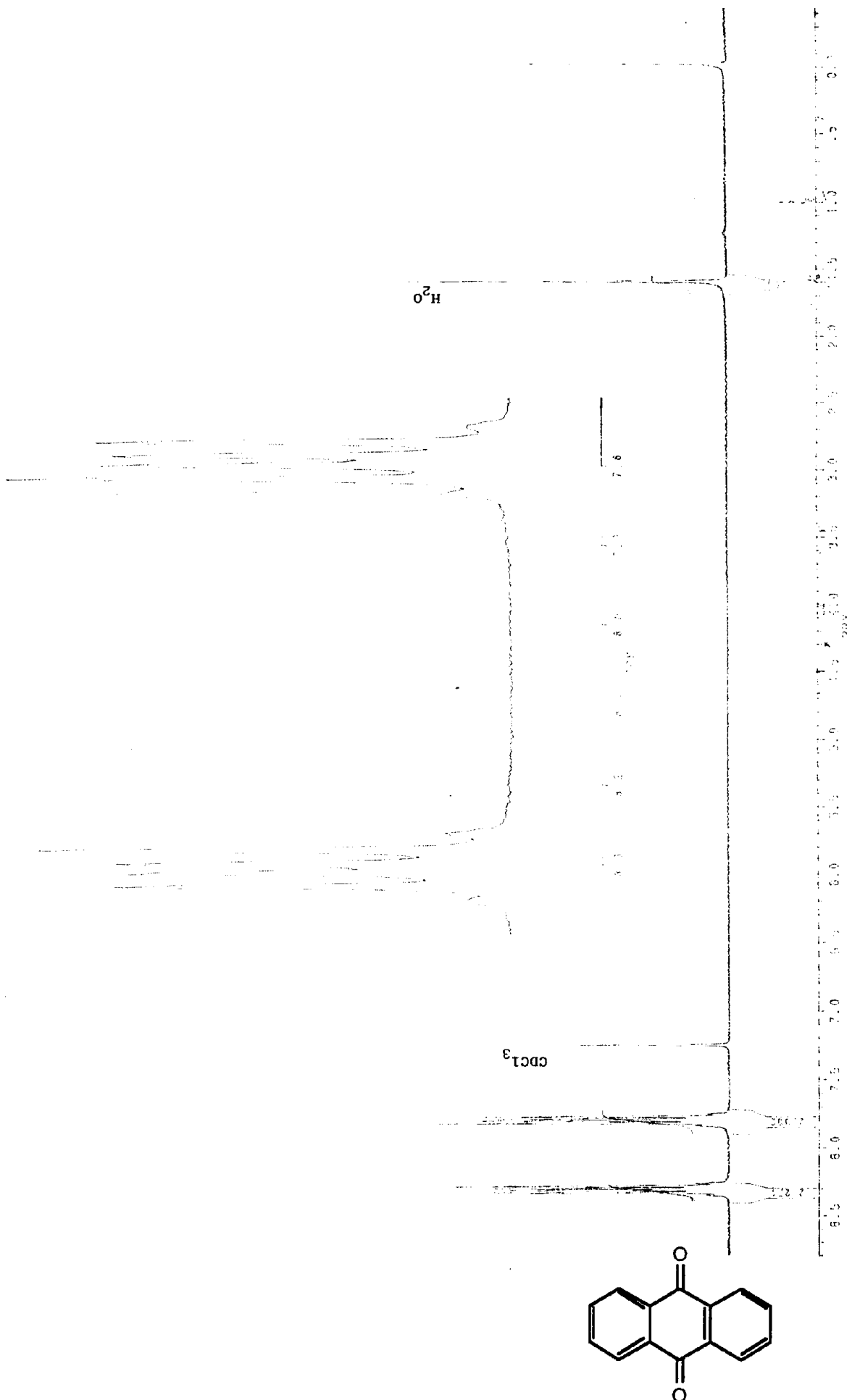
9. a) WONG, K.H., Bourgoïn, M. e Smid, J., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1974**, 715;
b) FENDLER, J.H., *Acc. Chem. Res.*, **9**, 153 (1976)
10. PEARSON, G., *J. Amer. Chem. Soc.*, **85** 3533 (1963)
11. BRANDSTROM, A. e Lamm, B., *Acta Chim. Scand. Ser. B*, **28**, 590 (1974)
12. HERRIOT, W.A. e Picker, D., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4521.
13. MAKOSZA, M., comunicação pessoal mencionada na Ref. 6a
14. a) HUTCHINS, R.O. e Dux, F.J., *J. Org. Chem.*, **38**, 1961 (1973);
b) HO, T.-L., *Synth. Commun.*, **3**, 99 (1973)
15. NII, Y. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2517
16. TORU, T. *et al.*, *Synthesis*, **1974**, 867
17. LISSEL, M. e Dehmlow, E.V., *Chem. Ber.*, **114** (1981)
18. WILDEMAN, A.M., *Synthesis*, **1979**, 733
19. MILNER, D.J., *Synth. Comm.*, **15**, 479 (1985)
20. HATTORI, M. *et al.*, Pat. alemã 3.400.747 (1984), *Chem. Abstr.*, **101**, 173037 (1984)
21. KANEKO, C. e Momose, Y., *Synthesis*, **1982**, 465
22. HENNING, D. *et al.*, *et al.*, Pat. alemã 280.612 (1984), *Chem. Abstr.*, **101**, 211160 (1984)
23. VLASSA, M. e Kezdi, M., *Rev. Roum. Chim.*, **29**, 461 (1984), *Chem. Abstr.*, **102**, 6171 (1985)
24. LIOTTA, C.L., Dabdoub, A.M. e Zalkow, L.H., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1117
25. JONCZYK, A. e Makosza, M., *Synthesis*, **1976**, 387
26. DEHMLOW, E.V. e Shamout, A.R., *J. Chem. Res.*, **1981**, (S) 106, (M) 1178
27. JULIA, S. e Ginebreda, A., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2093
28. CHOLLET, A., Hagenbuch, J.-P. e Vogel, P., *Helv. Chim. Acta*, **62**, 511 (1979)
29. DEHMLOW, E.V. e Lissel, M., *Synthesis*, **1979**, 372
30. HUI, K.Y. e Shaw, B.L., *J. Organomet. Chem.*, **124**, 262 (1977)
31. a) SASSON, Y. e Zoran, A., *J. Mol. Cat.*, **11**, 293 (1981)
b) ALPER, H. e Hachem, K., *Transition Metal Chem.*, **6**, 219 (1981)
32. SALISOVA, H. e Alper, H., *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 792 (1979)
33. DES ABBAYES, H. e Alper, H., *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 98 (1977)

34. ALPER, H., Logbo, K.D. e des Abbayes, H., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2861
35. FIAUD, J.-C., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3495
36. DEMHLOW, E.V. e Heider, J., *J. Chem. Res., Synop.*, **1981**, 292
37. DOLLING, U.-H., Davis, P e Grabowski, E.J.J., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 446
38. a) SCHMIDT, H.-J. e Schafer, H.J., *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 78 (1979);
b) SCHMIDT, H.-J. e Schafer, H.J., *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 77 (1979);
c) SCHOLZ, D., *Monatsh. Chem.*, **110**, 1471 (1979);
d) SCHMIDT, H.-J. e Schafer, H.J., *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 109 (1981);
e) SCHMIDT, H.-J. e Schafer, H.J., *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 104 (1981);
f) SCHOLZ, D., *Monatsh. Chem.*, **112**, 241 (1981);
g) REISCHL, W. e Zbiral, E., *Tetrahedron*, **35**, 1109 (1979)
39. HELDER, R. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1831
40. GIBSON, N.A. e Hosking, J.W., *Aust. J. Chem.*, **18**, 123 (1965)
41. HUTCHINS, R.O., Natale, N.R. e Cook, W.J., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4167
42. PLETCHER, D. e Tait, S.J.D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1979**, 788
43. CACCHI, S., La Torre, F. e Misiti, *Synthesis*, **1979**, 356
44. LEE, G.A. e Freedman, H.H., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1641
45. a) COREY, E.J. e Estreicher, H., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 1117;
b) MAKOSZA, M. *et al.*, *Chem. Abstr.*, **92**, 76091 (1980)
46. SCHICK, H. *et al.*, *Chem. Abstr.*, **86**, 72996 (1977)
47. MATHRE, D.J. e Guida, W.C., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 4773
48. MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4^a ed. Wiley, Nova Iorque, 1992, pág. 248
49. DEHLOW, E.V. e Lipka, B., *J. Chem. Res.*, **1985**, (S) 107, (M) 1418
50. LAURENT, E., Rauniyar, G. e Thomalla, M., *J. Appl. Electrochem.*, **14**, 741 (1984)
51. ELLIS, S.R., Pletcher, D., Gamlen, P.H. e Healy, K.P., *J. Appl. Electrochem.*, **12**, 693 (1982)
52. ELLIS, S.R., Pletcher, D., Gough, P. e Korn, S.R., *J. Appl. Electrochem.*, **12**, 687 (1982)

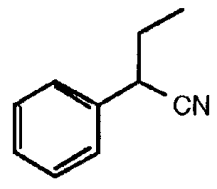
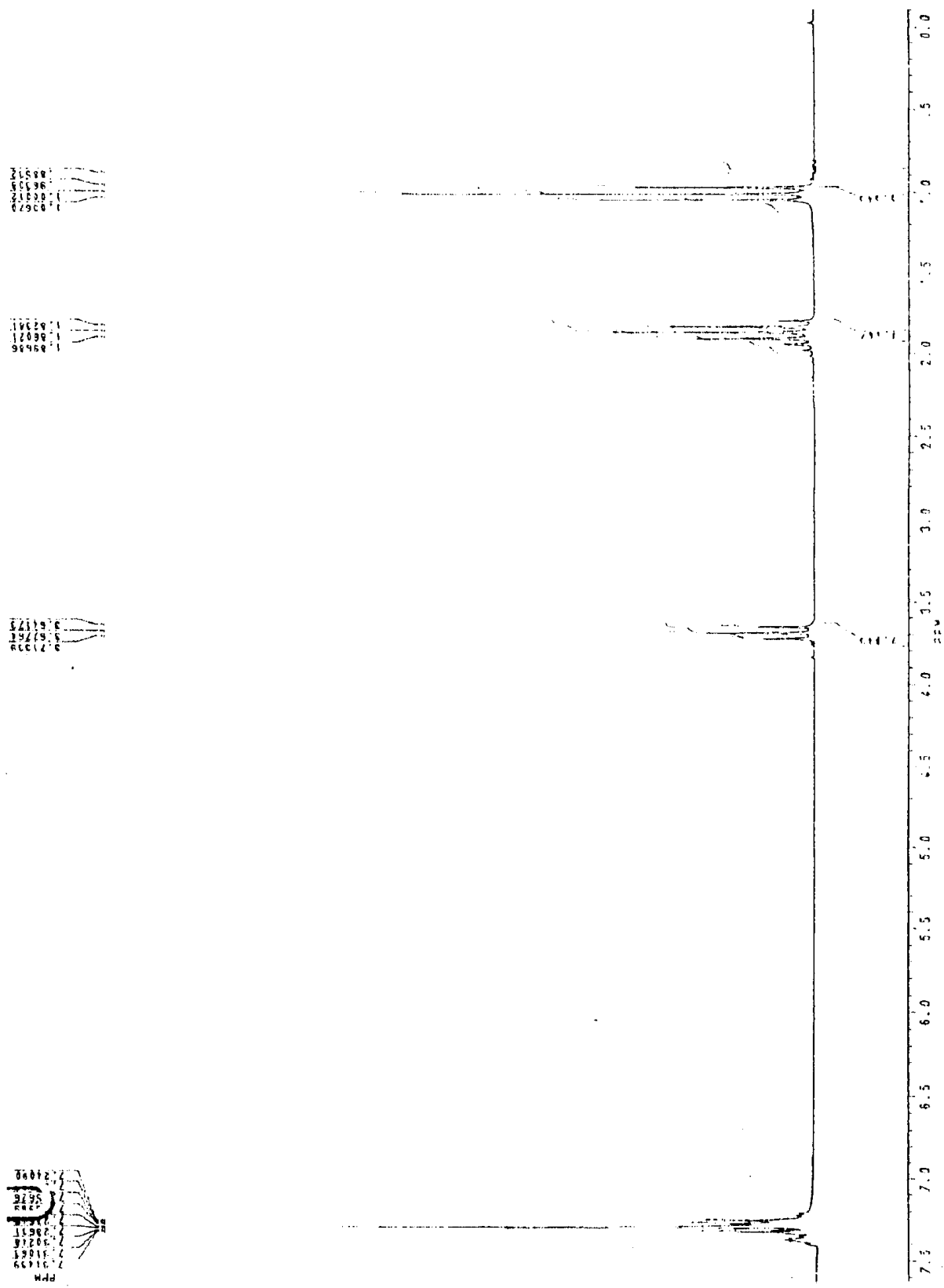
- @53. a) ELLIS, S.R., Pletcher, D., Brooks, W.N. e Healy, K.P., *J. Appl. Electrochem.*, **13**, 735 (1983);
b) IBRISAGIC, Z., Pletcher, D., Brooks, W.N. e Healy, K.P., *J. Appl. Electrochem.*, **15**, 719 (1985)
54. JANSSON, R., *Chem. Eng. News*, **62**(47), 43 (1984)
55. WEISSERMEL, K. e Arpe, H.-J., *Química Orgânica Industrial*, Reverté, Madri, 1981 (trad. da ed. alemã, Verlag Chemie, Weinheim, 1978), pág. 308
56. WITTCOFF, H.A. e Reuben, B.G., *Industrial Organic Chemicals in Perspective, Part 2*, Wiley, Nova Iorque, 1980.
57. VOGEL, A.I., *Química Orgânica*, Ao Livro Técnico, Rio de Janeiro, 1996 (trad. da ed. inglesa, Longman, Green, Londres, 1966), pág. 780
58. MANO, E.B. e Seabra, A.P., *Práticas de Química Orgânica*, Edart, São Paulo, 1969, pág. 58
59. *Org. Syn.*, Coll. vol. 2, 554 (1943)
60. KYRIACOU, D.K. e Jannakoudakis, D.A., *Electrocatalysis for Organic Synthesis*, Wiley, Nova Iorque, 1986, pág. 92
61. LIN-CAI, H. e Pletcher, D., *J. Electroanal. Chem.*, **152**, 157 (1983)
62. HOUSE, H.O., *Modern Synthetic Reactions*, 2^a ed., Benjamin, California, 1972, pág. 510, 756.
63. KOROKOLVAS, A. e Burckhalter, J.H., *Química Farmacêutica*, Guanabara Dois, Rio de Janeiro, 1982 (trad. da ed. norte-americana, Wiley, 1976), pág. 140, 150.
64. LEDNICER, D. e Mitscher, L.A., *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley, Nova Iorque, 1977, pág. 267.
65. BABAYAN, A.T., Gambarayan, N. e Gambarayan, N.P., *Zh. Obshch. Khim.*, **24**, 1887 (1954), *Chem. Abstr.*, **49**, 10879 (1955)
66. JONCZYK, A. Ludwikow, M. e Makosza, M., *Rocz. Chem.*, **47**, 89 (1973)
67. BRAM, G., Loupy, A. e Sansoulet, J., *Israel J. Chem.*, **26**, 291 (1985)
68. MAKOSZA, M. *et al.*, *J. Org. Chem.*, **43**, 4682 (1978)
69. MAKOSZA, M. e Jonczyk, A., *Org. Synth.*, **55**, 91 (1976)
70. MAKOSZA, M. *et al.*, *Rocz. Chem.*, **40**, 1839 (1966), *Chem. Abstr.*, **66**, 115435 (1967)
71. PLETCHER, D. e Tait, S.J.D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1979**, 788



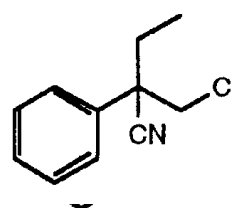
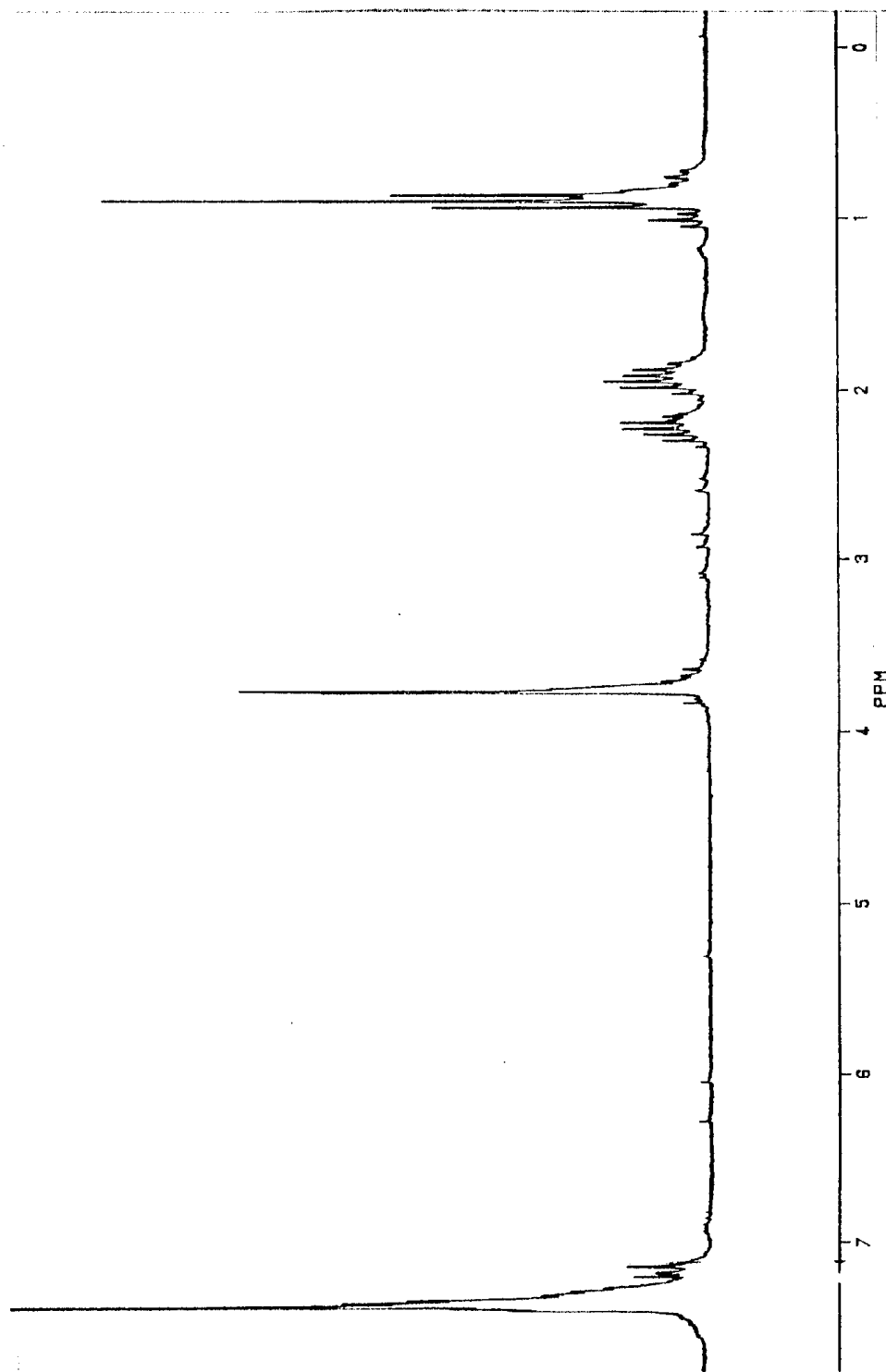
Espectro 1. Infravermelho de antraquinona.



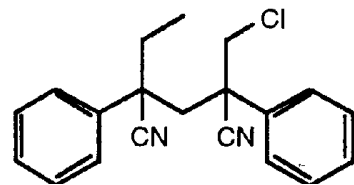
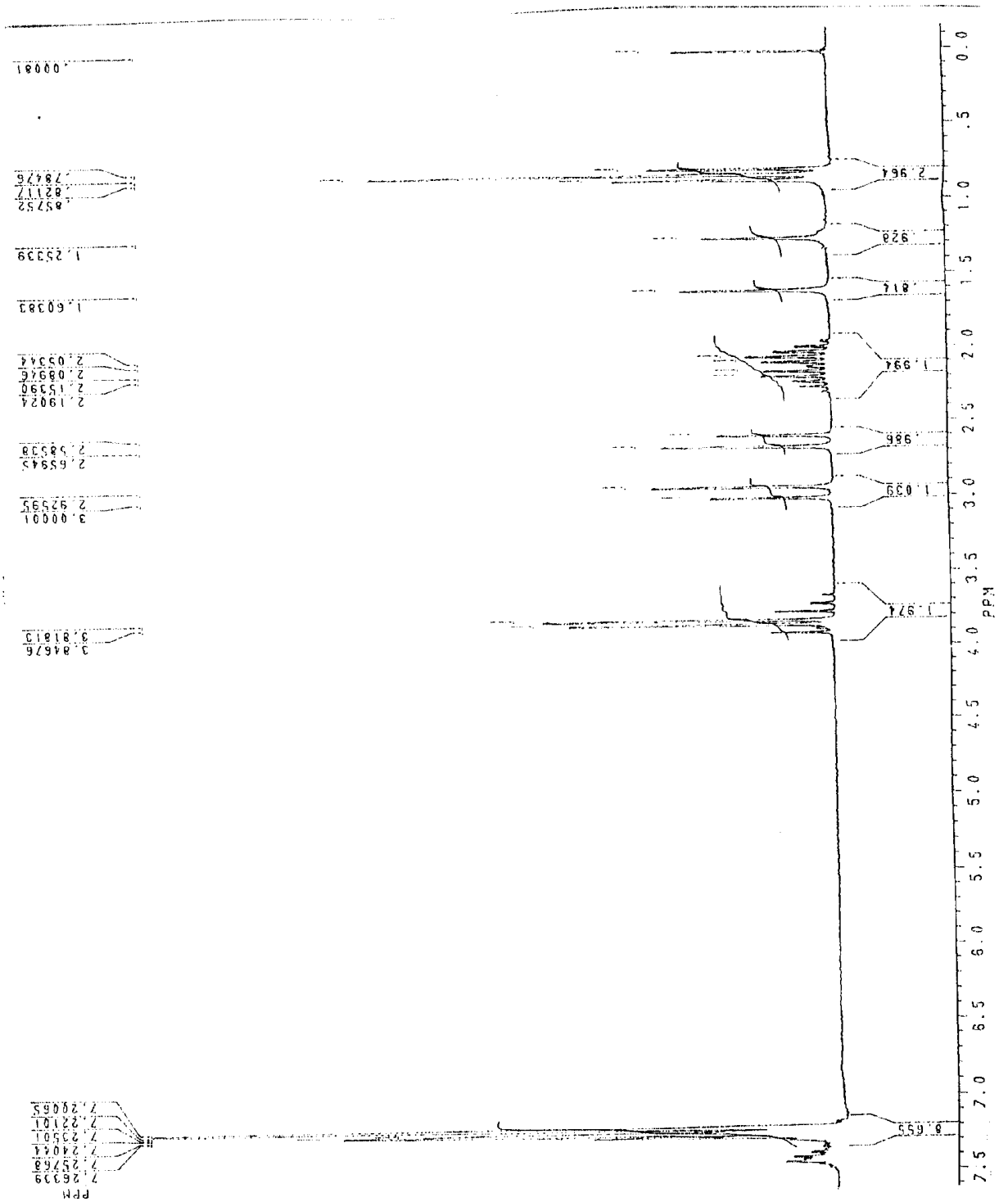
Espectro 2. ^1H RMN de antraquinona.



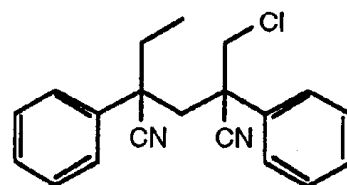
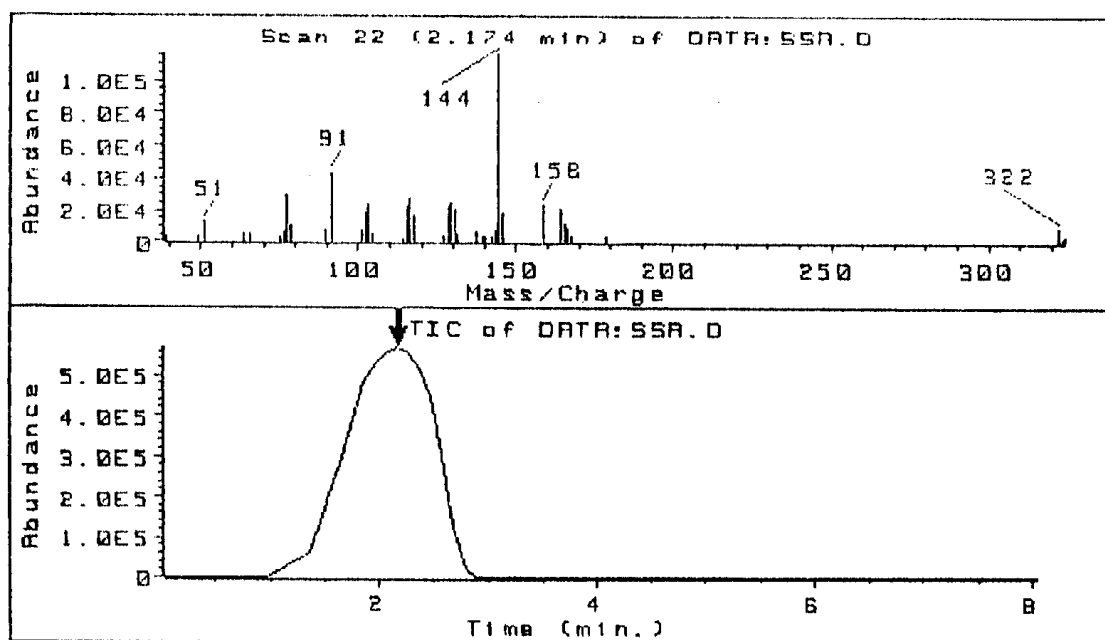
Espectro 3. ¹H RMN de 2-fenilbutironitrila.



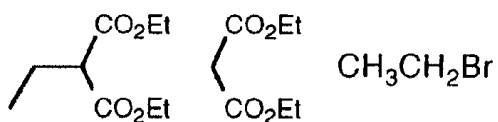
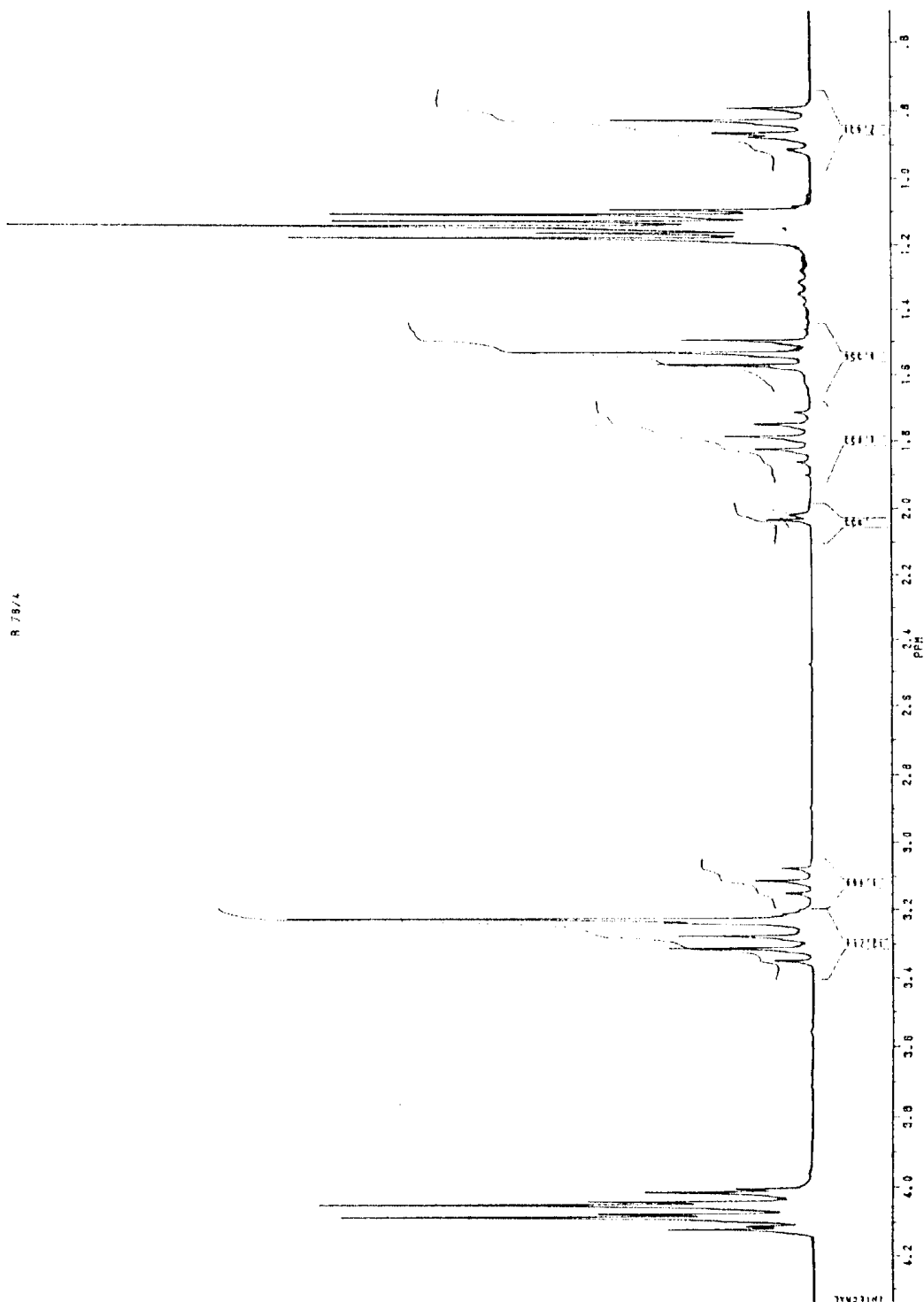
Espectro 4. ^1H RMN de 2-fenil-2-clorometil-butironitrila.



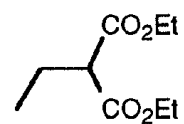
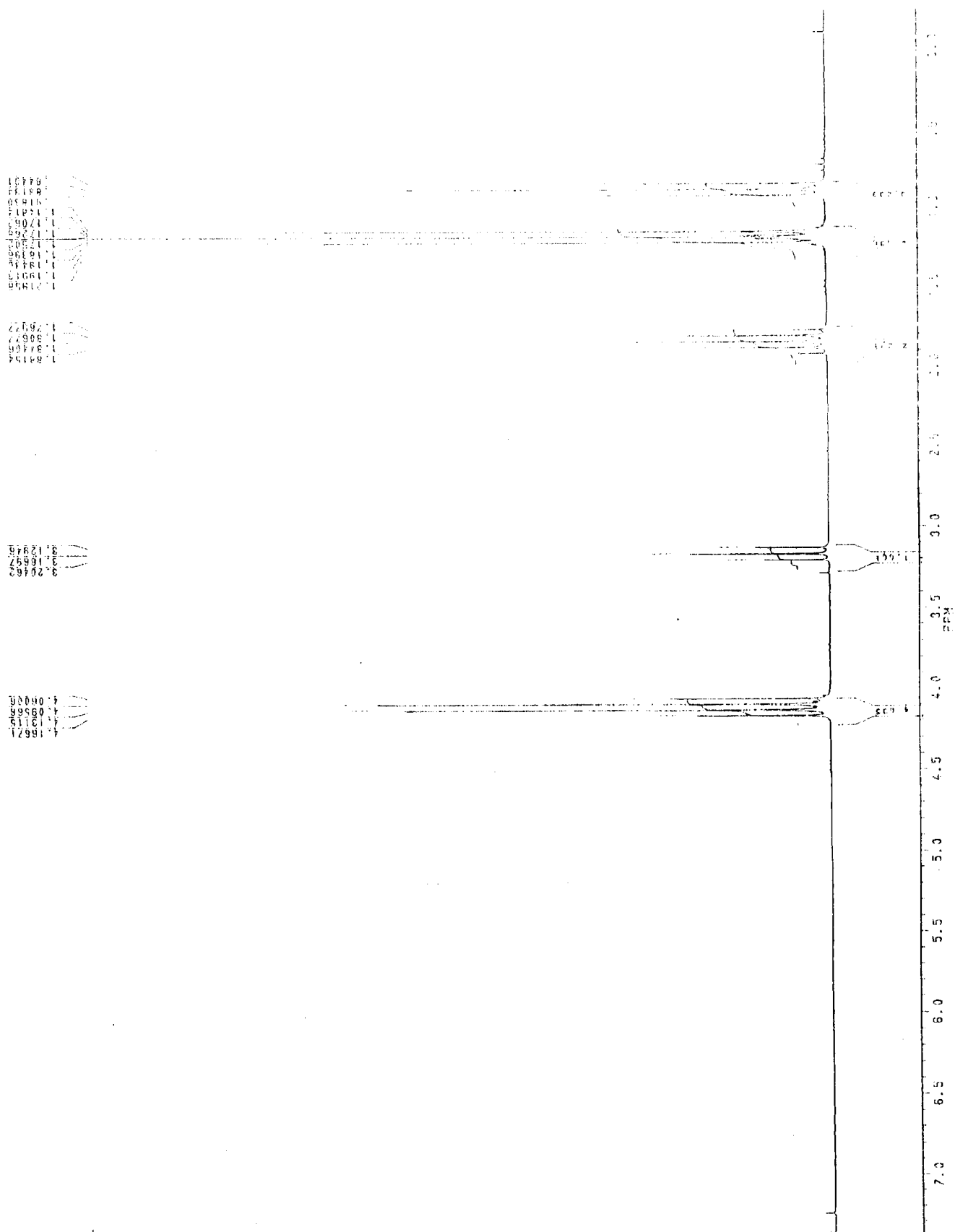
Espectro 5. ^1H RMN de 2,4-difenil-2,4-diciano-1-clorohexano.



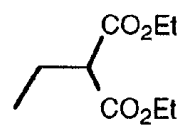
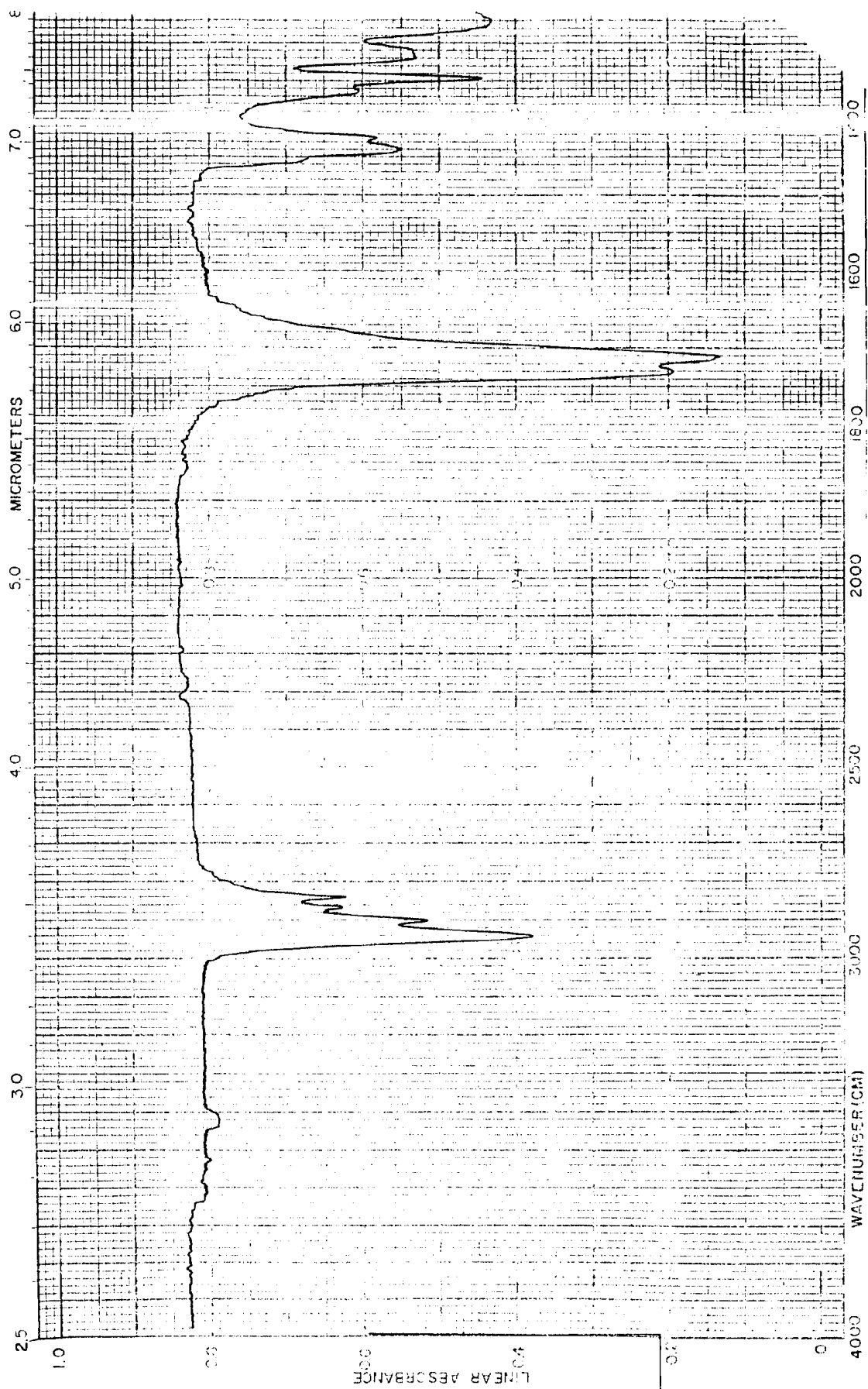
Espectro 6. EM de 2,4-difenil-2,4-diciano-1-cloro-hexano.



Espectro 7. ^1H RMN de mistura reacional de etilação de malonato de dietila.



Espectro 8. ^1H RMN de etil-malonato de dietila.



Espectro 9. IV de etil-malonato de dietila.