



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Thyago Silva Rodrigues

**Reações Multicomponentes com
Líquidos Iônicos e um Estudo de Caso Sobre a
Origem dos seus Efeitos**

Orientador: Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

Coorientador: Prof. Dr. Fabricio Machado Silva

Brasília – DF

2015

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
INSTITUTO DE QUÍMICA
LABORATÓRIO DE QUÍMICA MEDICINAL E TECNOLÓGICA

Thyago Silva Rodrigues

**Reações Multicomponentes com
Líquidos Iônicos e um Estudo de Caso Sobre a
Origem dos seus Efeitos**

Tese apresentada como parte dos requisitos exigidos à obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

Coorientador: Prof. Dr. Fabricio Machado Silva

Brasília – DF

2015



COMUNICADO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Tese de Doutorado do (a) aluno (a) **Thyago Silva Rodrigues**, matrícula nº **13/0163180**, intitulada “**Reações Multicomponentes com Líquidos Iônicos e um Estudo de Caso Sobre a Origem dos seus Efeitos**”, apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 14 de agosto de 2015.

Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto
Presidente de Banca (IQ/UnB)

Prof. Dr. Alexandre Augusto Moreira Lapis
Membro Titular (UFFS/Chapecó)

Profa. Dra. Patrícia Verardi Abdelnur
Membro Titular (EMBRAPA)

Prof. Dr. Paulo Anselmo Ziane Suarez
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof. Dr. Leonardo Giordano Paterno
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof. Dr. Marcelo Oliveira Rodrigues
Membro Suplente (IQ/UnB)

Em 14 de agosto de 2015.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus.

Agradeço à minha mãe, Suely, que sempre me apoiou em todos os momentos difíceis e nunca deixou de acreditar nos meus sonhos. Muito obrigado. Aos meus irmãos também, Thays e Thalyson, que, mesmo sendo chatos, sempre me incentivaram. Obrigado, Tripas.

Aos meus tios Lucas, Hellen e Lúcio pelo apoio incondicional e pelas belas palavras ditas em momentos únicos. E também aos meus primos. Ao meu padrinho Antônio (tio Toin), que sempre soube me incentivar a continuar nessa carreira acadêmica. A minha toda a família, sempre me apoiando.

Ao meu orientador, professor e amigo Brenno, que, mesmo fazendo suas brincadeiras e piadas ruins, apoiou-me e aconselhou-me, ao longo desses 5 anos (Doutorado, Mestrado e Iniciação científica), a me tornar um pesquisador e ser humano melhor. Obrigado, guri.

Ao coorientador e professor Fabricio, que me ensinou muito sobre polímeros e me ajudou a compreender a grandiosidade desse universo. Ao professor Peter Bakusis pelas contribuições e observações. Ao professor Heibbe pela realização dos cálculos de DFT.

Aos amigos do laboratório de pesquisa LaQuiMeT Raquel, Gisele, Haline, Pedro, Betinho, Alberto, Ingrid, Mixaria, Taynara, Marcelo, Baby (Renata), Rômulo, Júlia, Marina, Pedro Guilherme, Isabella e Felipe. Obrigado por me aguentarem tanto tempo e espero que nosso convívio dure mais alguns anos. Cada momento único será lembrado com muito carinho. Obrigado a todos.

Aos meus amigos presentes e ausentes Flor, Bitoka (Vitor), Kika, Colega (Rodrigo), Medicu, Oz (Gabriel) e Felipe (mata cunhado). Obrigado por fazerem parte desta minha conquista e dos momentos de descontração.

Aos funcionários e técnicos do IQ, principalmente a Inó, que me ajudaram durante a Graduação e Pós-Graduação.

Agradeço profundamente à minha linda namorada Raquel (amorzinho), que sempre esteve presente nos momentos de alegria e dificuldades. E por contagiar meus dias com sua alegria indispensável. Obrigado, linda.

Resumo

O presente trabalho descreve a aplicação do líquido iônico, cloreto de 1-*N*-metil-3-*N*-carboximetilimidazólio (MAI.Cl), como catalisador na reação de Mannich, uma reação multicomponente muito utilizada para a síntese de produtos β -aminocarbonilados. O desenvolvimento da reação é uma proposta experimental voltada aos alunos de graduação, consistindo no desenvolvimento de uma aula prática de ensino de química, cujos os princípios da Química Verde são abordados por meio das vantagens que as reações multicomponentes e líquidos iônicos apresentam. O capítulo seguinte apresenta o estudo da possível origem do efeito do líquido iônico utilizando a reação de Morita-Baylis-Hillman como modelo reacional. Para desenvolver esse estudo, sintetizou-se um derivado de acrilato contendo uma etiqueta de carga (derivado imidazólio). A reação foi monitorada por espectrometria de massas com ionização electrospray (ESI-MS/MS). Os resultados obtidos mostram a formação de intermediários complexos eletrostáticos únicos, com uma pseudo energia de ativação negativa aparente no estado de transição, em que se observa a formação de agregados supramoleculares. Devido à presença dos pares iônicos existente dos cátions e dos ânions, esses complexos corroboram para o efeito benéfico que os LI apresentam nas reações químicas.

Abstract

This paper describes, in the first chapter, the application of net ionic chloride, 1-*N*-methyl-3-*N*-carboxymethylimidazolium chloride (MAI.Cl) as a catalyst in the Mannich reaction, a multicomponent reaction widely used for the synthesis of β -amino carbonyl products. The reaction was developed as a proposal for a practical undergraduate experiment to illustrate the principles of Green Chemistry of using ionic liquids and multicomponent reactions. The next chapter presents the study of the possible origin of the effect of ionic liquid using the Morita-Baylis-Hillman reaction as a model. To develop this study, an acrylate derivative containing a charge tag (derived from imidazolium) was synthesized. The reaction was monitored by electrospray mass spectrometry (ESI-MS/MS). The results show the formation of singular electrostatic complex intermediates with apparent pseudo negative energies for the transition states, in which it is observed the formation of supramolecular aggregates. Due to the presence of existing ion pairs of cations and anions, these complexes corroborate the beneficial effect that the IL present in chemical reactions.

Sumário

Resumo	v
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas e Acrônimos	vii
Lista de Figuras	viii
Lista de Tabelas	x
Lista de Esquemas	xi
Introdução	2
Líquidos Iônicos	2
Líquidos Iônicos Funcionalizados	6
1 Princípios da Química Verde	9
1.1 Reações multicomponentes	11
1.2 Reação de Mannich	15
1.2.1 Histórico da Reação de Mannich	15
1.2.2 Mecanismo da Reação de Mannich.....	17
1.3 Objetivos	19
1.3.1 Objetivos Gerais	19
1.3.2 Objetivos Específicos	19
1.4 Parte experimental	20
1.4.1 Síntese do líquido iônico.....	20
1.4.2 Reação de Mannich.....	21
1.5 Resultados e Discussão.....	22
1.6 Conclusão do Capítulo I	31
2 Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	33
2.1 Histórico sobre a Reação de Morita-Baylis-Hillman	33
2.2 Estudo Mecanístico da Reação de Morita-Baylis-Hillman	35
2.3 Objetivos	39
2.3.1 Objetivos Gerais	39
2.3.2 Objetivos Específicos	40
2.4 Parte Experimental.....	40
2.4.1 Síntese da molécula com etiqueta de carga hexafluorofato de 3- N-(2-acrilóila de etila)-1-N-metilimidazólio	40

2.4.2	Síntese da molécula com etiqueta de carga hexafluorofosfato de 3- <i>N</i> -(2-hidróxietil)-1- <i>N</i> -metilimidazólio.....	42
2.4.3	Condições de Análises por ESI-MS e ESI-MS/MS	43
2.4.4	Condições para os Cálculos da Teoria do Funcional da Densidade 44	
2.5	Resultados e Discussão.....	44
2.6	Conclusão do Capítulo II.....	69
	Considerações Finais e Perspectivas	70
	Referência Bibliografia	71
	Anexo I.....	74
	Anexo II.....	75

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

ALM_PF ₆	álcool marcado com ânion PF ₆ (hexafluorofosfato de 3- <i>N</i> -(2-hidróxietyl)-1- <i>N</i> -metilimidazólio)
ALM_Cl	álcool marcado com ânion Cl (cloreto de 3- <i>N</i> -(2-hidróxietyl)-1- <i>N</i> -metilimidazólio)
AM_PF ₆	acrilato marcado com ânion PF ₆ (hexafluorofosfato de 3- <i>N</i> -(2-acriloíla de etila)-1- <i>N</i> -metilimidazólio)
BACs	β-aminocarbonilados
BMI.Cl	cloreto de 1- <i>N</i> -butil-3- <i>N</i> -metilimidazólio
C-C	ligação carbono-carbono
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DFT	teoria do funcional da densidade (<i>density functional theory</i>)
ESI	ionização por electrospray
ESI-MS	espectrometria de massas com ionização por electrospray
GPC	cromatografia de permeação em gel
GRE	grupo retirador de elétrons
ILE	efeito do líquido iônico (<i>ionic liquid effect</i>)
IRC	coordenada intrínseca da reação (<i>intrinsic reaction coordinate</i>)
LIs	líquidos iônicos
m/z	razão massa carga
MAI.Cl	cloreto de 1- <i>N</i> -metil-3- <i>N</i> -carboximetilimidazólio
MBH	Morita-Baylis-Hillman
MCR	reação multicomponente (<i>multicomponent reaction</i>)
MS	espectrometria de massas (<i>mass spectrometry</i>)
PCM	modelo contínuo de polarização (<i>polarizable continuum model</i>)
Q-Tof	quadrupolo-tempo de voo (<i>quadrupole-time of flight</i>)
QV	química verde
RMN	ressonância magnética nuclear
TMSP	ácido trimetilsilil propanóico (trimethylsilyl propionate)
TSIL	líquido iônico de função específica (<i>tag specific ionic liquid</i>)
VOCs	compostos orgânicos voláteis (volatile organic compounds)

Lista de Figuras

Figura 1. Algumas combinações possíveis de composição dos pares iônicos dos líquidos iônicos.....	3
Figura 2. Representação da interação dos cátions e dos ânions em duas dimensões. Observe as ligações de hidrogênio (representadas em verde): para cada cátion, há três ânions; e, para cada ânion, há três cátions.....	3
Figura 3. Representação da estrutura dos LIs em três dimensões (3D), evidenciando a formação dos canais iônicos (sequências de cátions e ânions) consecutivos (esquerda) ou intercalados (direita).	4
Figura 4. Fórmula estrutural de líquidos iônicos comumente usados como solventes reacionais.....	5
Figura 5. Exemplos de líquidos iônicos funcionalizados de função específica. .	6
Figura 6. Espectro de ¹ H RMN (acima) e ¹³ C RMN (abaixo) do líquido iônico MAI.Cl em solução aquosa, referenciado externamente com uma solução de TMSP.	23
Figura 7. Vidrarias usadas para o desenvolvimento da reação de Mannich (A) e para a separação do produto BAC sintetizado e a recuperação do catalisador MAI.Cl (B).....	25
Figura 8. Modelo de rótulo para descarte de resíduos químicos.	28
Figura 9. Exemplos de aminas terciárias usadas por Baylis e Hillman no desenvolvimento de sua patente.....	34
Figura 10. Moléculas contendo etiqueta de carga usadas nesse estudo.	44
Figura 11. Espectro de ESI(+)-MS/MS da espécie AM_Pf ₆	45
Figura 12. Espectro de ESI(+)-MS/MS da espécie ALM_Pf ₆	45
Figura 13. Espectro de massas por ESI(+)-MS da reação em solução de acetonitrila contendo AM_Pf ₆ , <i>p</i> -nitrobenzaldeído e DABCO após 5 minutos (A e B) e após 60 minutos (C e D) de tempo reacional, conduzidas na ausência (A e C) e na presença (B e D) de tioureia.....	47
Figura 14. Produto da reação de MBH com sinal de <i>m/z</i> 332.	48
Figura 15. ESI(+)-MS/MS do produto da reação de MBH de <i>m/z</i> 332.....	48
Figura 16. Interação dos hidrogênios da tioureia presente no meio reacional com o centro carbonílico da espécie AM_Pf ₆ com <i>m/z</i> 257.	49

Figura 17. ESI(+)-MS/MS da espécie de m/z 257 – referente à interação da tioureia com a espécie AM_PF ₆	50
Figura 18. Estrutura supramolecular de m/z 453.....	50
Figura 19. ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 453.....	51
Figura 20. Espécies duplamente carregadas, as quais são provenientes do próprio intermediário carregado (DABCO ⁺) gerado durante o ciclo catalítico da reação de MBH e da marcação iônica da espécie AM_PF ₆ (imidazólio ⁺).	52
Figura 21. ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 147.	53
Figura 22. ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 237. Nota-se a dupla carga presente na estrutura a qual é proveniente da segunda reação de adição de Michael.	54
Figura 23. Interação do ânion PF ₆ ⁻ com a espécie duplamente carregada de m/z 147.	55
Figura 24. ESI(+)-MS/MS do agregado supramolecular de m/z 439.	56
Figura 25. ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 444, sendo o intermediário-chave para o produto da reação de MBH, proveniente da condensação aldólica.	57
Figura 26. ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 298 com carga dupla. Note que este intermediário está de acordo com a proposta de McQuade.	58
Figura 27. ESI(+)-MS/MS da espécie alcoólica deuterada com etiqueta de carga.	59
Figura 28. Estruturas otimizadas por cálculos de DFT dos estados de transição das propostas de McQuade (esquerda) e Aggarwal (direita). (A) e (C) na ausência e (B) e (D) na presença do ânion PF ₆ ⁻ . A presença do ânion proporciona uma conformação mais estável ao sistema.....	65

Lista de Tabelas

Tabela 1. Condições experimentais testadas na síntese de BAC promovidas pela reação de Mannich catalisada por MAI.Cl.	26
Tabela 2. Barreira energética dos estados de transição observados nos Esquemas 22 e 23.	67
Tabela 3. Valores termodinâmicos calculados por DFT dos estados de transição observados nos Esquemas 22 e 23.	68

Lista de Esquemas

Esquema 1. Exemplos de TSILs aplicados para diferentes funcionalidades.....	7
Esquema 2. Exemplos de reações multicomponentes utilizando três (3-CR), quatro (4-CR) e cinco (5-CR) reagentes.	12
Esquema 3. Comparação entre a síntese linear e a convergente.	13
Esquema 4. Representação geral das principais reações multicomponentes.	14
Esquema 5. Síntese da amina terciária desenvolvida por Tollen e von Marle.	15
Esquema 6. Síntese da amina terciária desenvolvida por Mannich.	16
Esquema 7. Reagentes comumente usados na reação de Mannich para a síntese de produtos β -aminocarbonilados.....	16
Esquema 8. Ciclo catalítico da reação de Mannich em meio ácido.....	18
Esquema 9. Ciclo catalítico da reação de Mannich em meio básico.	19
Esquema 10. Síntese do cloreto de 1- <i>N</i> -metil-3- <i>N</i> -carboximetilimidazólio.	20
Esquema 11. Síntese de derivados de β -aminocarbonilados promovidos pela reação de Mannich.....	21
Esquema 12. Síntese do produto α -metileno- β -hidróxi característico da reação de Morita-Baylis-Hillman.....	33
Esquema 13. Representação das reações de Rauhut e Currier (esquerda) e Morita (direita).	34
Esquema 14. Proposta mecanística da reação de Morita-Baylis-Hillman apresentada por Hoffmann.....	36
Esquema 15. Proposta de transferência intramolecular do hidrogênio para a reação de Morita-Baylis-Hillman. Observe o estado de transição ET1 formando o anel de quatro membros.....	36
Esquema 16. Proposta de McQuade para a transferência de hidrogênio na reação de Morita-Baylis-Hillman. Evidencia-se o anel de seis membros pela adição do segundo equivalente de aldeído para ocorrer a transferência de hidrogênio no ET2.	37
Esquema 17. Proposta de Aggarwal para a transferência de hidrogênio na reação de Morita-Baylis-Hillman. Evidencia-se a interação do solvente prótico para ocorrer a transferência de hidrogênio no ET3.	38
Esquema 18. Obtenção do produto AM_PF ₆ contendo etiqueta de carga.	41
Esquema 19. Síntese do produto ALM_PF ₆ contendo etiqueta de carga.....	43

Esquema 20. Reação de Morita-Baylis-Hillman realizadas na ausência (A e C) e presença (B e D) de tioureia.....	46
Esquema 21. Formação da espécie de m/z 237, após a segunda adição de Michael.....	54
Esquema 22. Energia relativa (kcal mol^{-1}) calculada pelo método M06-2X/6-311G(d,p) para a proposta de McQuade na fase gasosa e considerando o efeito do solvente (acetonitrila e metanol), além da presença do ânion PF_6^-	61
Esquema 23. Energia relativa (kcal mol^{-1}) calculada pelo método M06-2X/6-311G(d,p) para a proposta de Aggarwal na fase gasosa e considerando o efeito do solvente (acetonitrila e metanol) , além da presença do ânion PF_6^-	62

INTRODUÇÃO

Introdução

Líquidos Iônicos

Os Líquidos Iônicos (LIs) são compostos iônicos conhecidos desde 1914, quando Paul Walden sintetizou o nitrato de etilamônio ($\text{EtNH}_3\cdot\text{NO}_3$), o qual possuía propriedades físico-químicas de outros sais, como o baixo valor de ponto de ebulição. Embora conhecidos desde o início do século XX, o uso de LIs em reações químicas teve início na década de 1950, quando surgiram os LIs cloroaluminados,¹ e somente a partir da década de 1990, os LIs foram aplicados em diversas áreas da Química e Materiais.² Devido à grande aplicabilidade, os LIs foram amplamente investigados e atualmente encontram-se estudos que mostram as propriedades³ (volatilidade, densidade, dentre outros) e as aplicações dos LIs⁴ (ligantes quirais, catalisadores e outros).

Os LIs são compostos por pares iônicos, nos quais normalmente a estrutura catiônica é formada por derivados de moléculas orgânicas, enquanto a aniônica é formada por derivados de moléculas inorgânicas.

Destaca-se que os principais cátions que compõem os LIs são os imidazólios, piridínios, amônios e fosfônios. Os ânions que compõem esses pares iônicos são, em geral, ânions halogenados, tais como: cloretos, brometos, tetracloretos de alumínio e derivados halogenados. Contudo, é possível encontrar ânions de composição orgânica, como, por exemplo, íons carboxilatos e sulfônicos.⁵ A Figura 1 representa algumas possíveis combinações dos pares iônicos encontrados nos LIs.

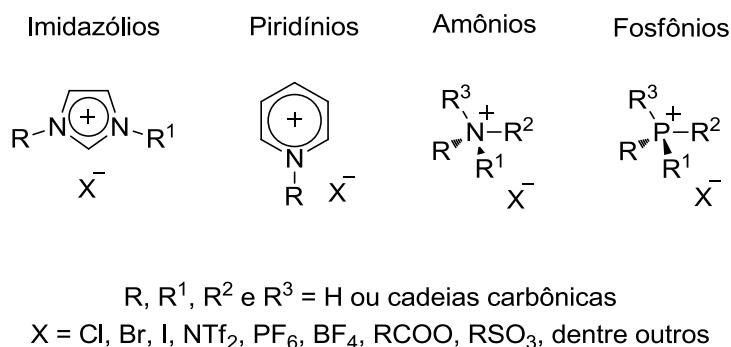


Figura 1. Algumas combinações possíveis de composição dos pares iônicos dos líquidos iônicos.

Apesar de serem formados por pares iônicos, assim como os sais fundidos, os LIs são definidos como eletrólitos que possuem o ponto de fusão com valores abaixo de 100 °C (valor arbitrário) e possuem uma forma organizacional 3D distinta.⁶

Em especial, os LIs contendo o cátion imidazólio possuem uma organização diferenciada. No estado sólido, observa-se uma composição de três ânions interagindo com um cátion e vice-versa, o que evidencia uma estrutura altamente organizada. A Figura 2 apresenta as interações existentes entre os cátions e os ânions, observando-se a composição de três ânions para cada cátion e três cátions para cada ânion em duas dimensões (2D).

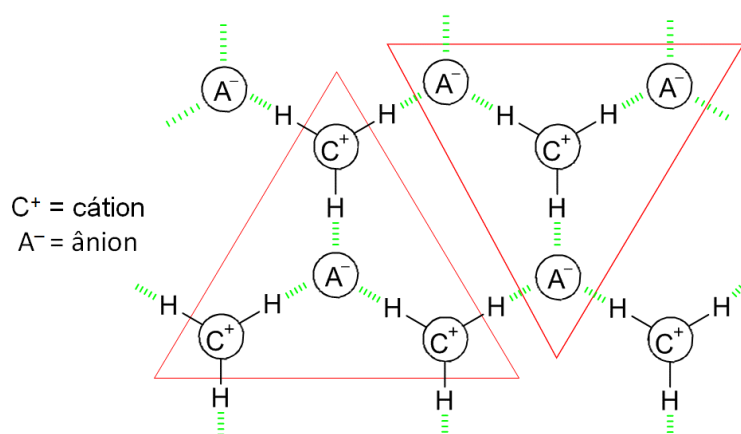


Figura 2. Representação da interação dos cátions e dos ânions em duas dimensões. Observe as ligações de hidrogênio (representadas em verde): para cada cátion, há três ânions; e, para cada ânion, há três cátions. (Adaptada da referência 7)

Ao se analisar a estrutura dos LIs imidazólios em três dimensões (3D), observa-se a formação de uma rede polimérica de cátions e ânions, surgindo assim, as estruturas supramoleculares auto-organizadas tridimensionalmente, segundo a definição proposta por Dupont.⁷ Nessa organização, nota-se uma sequência de cátions e ânions, consecutivos ou intercalados.

A Figura 3 representa os canais iônicos formados de cátions e ânions consecutivos (esquerda) e intercalados (direita). Os canais iônicos proporcionam um elevado grau organizacional para os LIs, por isso, os LIs são conhecidos como direcionadores entrópicos.

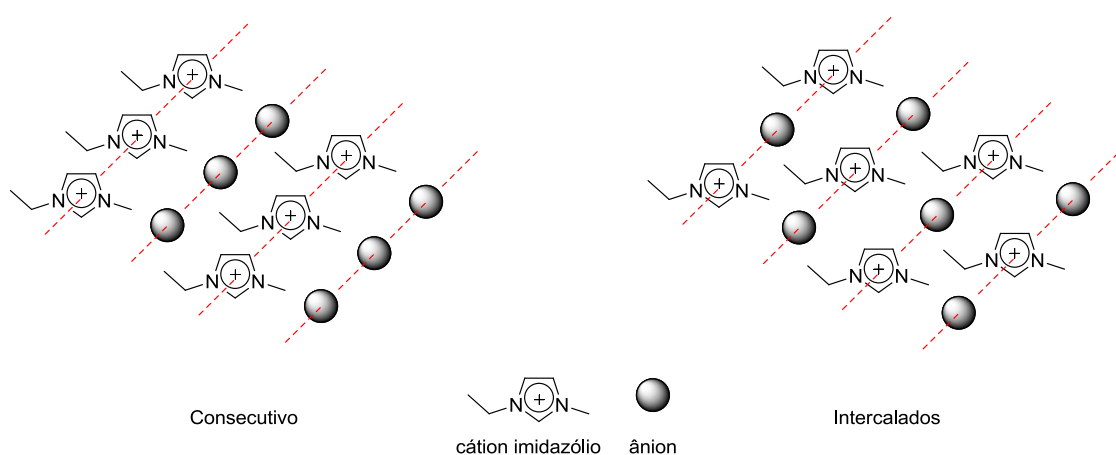


Figura 3. Representação da estrutura dos LIs em três dimensões (3D), evidenciando a formação dos canais iônicos (sequências de cátions e ânions) consecutivos (esquerda) ou intercalados (direita). (Adaptada da referência 7)

A organização estrutural dos LIs imidazólios deve-se às diferentes interações existentes entre seus pares. Destaca-se a força de atração existente entre os cátions e ânions e observam-se também outras formas de interações, como as ligações de hidrogênio, que são notadas por meio da interação dos ânions com os hidrogênios do anel imidazólio, conforme representado na Figura 2, e das interações do tipo π -stacking, presentes nas interações dos imidazólios.⁸

As diversas características que os LIs imidazólios possuem fazem deles excelentes compostos para serem aplicados em reações químicas. A seguir, destacam-se algumas características dos LIs:

- i) são vistos como ecologicamente amigáveis quando comparados com os solventes orgânicos, pois possuem pressão de vapor desprezível;^{9,10}
- ii) apresentam vantagens significativas quando substituem solventes orgânicos clássicos, conseguindo promover reações que são difíceis de serem realizadas em solventes clássicos;¹¹
- iii) possuem boa estabilidade térmica e química,^{12,13} além de apresentarem valores elevados de viscosidade;¹⁴
- iv) podem ser desenvolvidos especificamente, funcionalizando-os ou não, para atuarem em reações específicas de interesse, como solventes reacionais, pois solubilizam muitos compostos orgânicos e inorgânicos.¹⁵ Isso se deve às regiões de domínio polares e apolares¹⁶ que podem ser projetadas de acordo com a composição dos pares iônicos, o que torna a mistura de ambos, no meio reacional, uma possibilidade viável.

Entre as diversas aplicações que os LIs desempenham, destaca-se a sua utilização dos mesmos como solventes reacionais. A Figura 4 apresenta LIs, comumente usados em reações químicas, atuando como solventes. O cátion que compõe esses LIs é chamado de 1-*N*-butil-3-*N*-metilimidazólio (BMI) com diferentes ânions. Esses LIs são usados como solventes em sistemas reacionais contendo catalisadores derivados de LIs.¹⁷ A presença dos pares iônicos contribui, de forma significativa, para a estabilização de intermediários carregados ou polares.

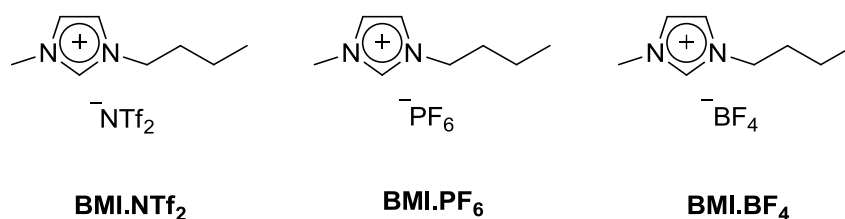


Figura 4. Fórmula estrutural de líquidos iônicos comumente usados como solventes reacionais. (adaptado da referência 11)

Líquidos Iônicos Funcionalizados

Os LIs podem ser projetados de acordo com o interesse desejado, pois possuem uma grande variedade de composição, uma vez que é possível a modificação e a substituição dos pares iônicos. A funcionalização dos LIs¹⁸ (chamados LIs de função específica, ou *Task Specific Ionic Liquid* - TSIL) está relacionada à modificação estrutural do par iônico, em que se encontra alguma função orgânica, sendo normalmente encontrada na estrutura do cátion.

Devido às características que os LIs imidazólios possuem, a sua funcionalização dos mesmos tem atraído grande interesse da academia e da indústria. De forma geral, a incorporação da estrutura do LI em uma função orgânica faz com que essa estrutura possua uma marcação iônica, ou seja, são chamados de estruturas com etiquetas de carga. A Figura 5 apresenta alguns exemplos de LIs funcionalizados.

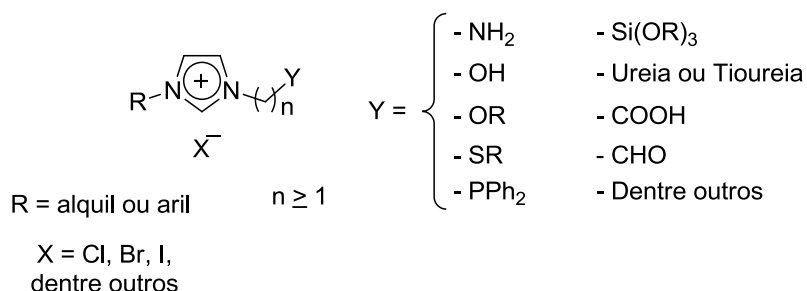


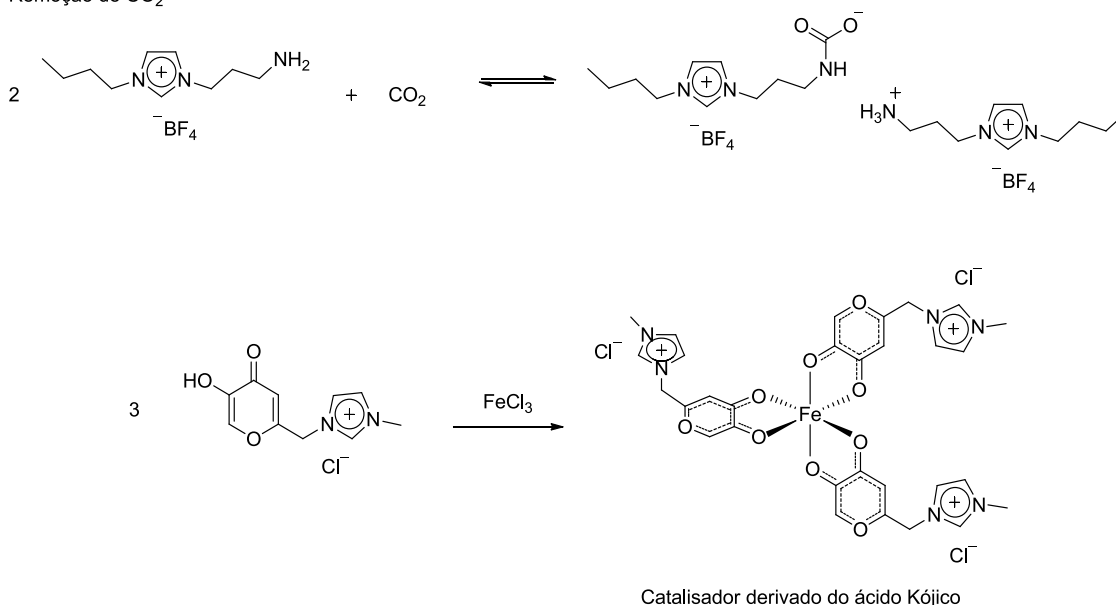
Figura 5. Exemplos de líquidos iônicos funcionalizados de função específica. (Adaptada da referência 19)

Um exemplo de aplicação dos LIs funcionalizados é a complexação com metais.²⁰ Esses novos complexos com etiquetas de cargas são testados como catalisadores em diversas reações, apresentando elevado potencial catalítico. A etiqueta de carga presente na estrutura do catalisador os torna atrativos, pois eles podem ser facilmente recuperados do meio reacional para serem reutilizados. A recuperação ocorre devido à interação da etiqueta de carga com o solvente LI presente no meio. Destaca-se que muitos desses catalisadores são recuperados e reutilizados sem perderem sua atividade catalítica.²¹

Assim, a reutilização de catalisadores tem sido vista como uma forma de contribuir para a diminuição de rejeitos, gerados na síntese de novos catalisadores. Catalisadores com etiqueta de carga são comumente recuperados quando são utilizados em reações conduzidas na presença de LIs como solventes, e a recuperação do catalisador do meio reacional ocorre devido à interação iônica presente em ambos.²²

Atualmente, encontram-se diversos trabalhos que mostram a utilização de LIs com etiqueta de carga. Destaca-se a utilização de um LI funcionalizado com um grupo amina, o qual foi aplicado para a remoção de CO₂ em um sistema de fluxo de gases, com elevada eficiência.²³ Em um outro trabalho, dos Santos et al.²² sintetizou-se um LI derivado do ácido Kójico para complexação com ferro, sendo utilizado como catalisador em reação de redução e oxidação de olefinas. A seguir, o Esquema 1 mostra os exemplos supracitados de LIs funcionalizados.^{22,23}

Remoção de CO₂



Esquema 1. Exemplos de TSILs aplicados para diferentes funcionalidades.

CAPÍTULO I

Capítulo I – Abordagem Experimental para o Ensino de Química em Reações Multicomponentes

1 Princípios da Química Verde

Considerando questões de sustentabilidade, o desenvolvimento de novas metodologias reacionais deve ser analisado em todos os âmbitos, destacando-se: fatores energéticos (utilização de temperaturas baixas); economicamente viável (utilização de reagentes baratos, além da economia de átomos); baixo impacto ambiental (utilização de metodologias ambientalmente amigáveis, ou seja, que gerem quantidade baixas ou nulas de rejeitos). Todos esses fatores são importantes para enquadrar o processo nos preceitos estabelecidos pela Química Verde (QV), assim, o custo operacional também deve diminuir.

A Química Verde, ou Química Limpa, é desenvolvida em uma linha de pensamento que tem se difundido cada vez mais. Introduzida por Anastas e colaboradores (2000), a QV é conceitualmente definida como: “a criação, o desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias tóxicas”.²⁴ Nesse sentido, a QV apresenta alguns princípios, os quais devem ser seguidos para que o processo seja considerado verde:²⁵

- i) Os produtos devem ser projetados para maximizar a incorporação de toda a massa dos reagentes no produto. Introduzida por Trost, essa ideia é conhecida como “Economia Atômica”;²⁶
- ii) Na medida do possível, as metodologias sintéticas devem usar e gerar substâncias com baixos níveis de toxicidade à vida humana e ao meio ambiente;
- iii) O uso de substâncias adicionais (solventes, agentes de separação, dentre outros) deve, sempre que possível, ser desnecessário, não tóxico e, se possível recuperados, e tais substâncias devem ser recuperadas;
- iv) As reações devem ser conduzidas em temperatura ambiente e baixas pressões;
- v) Devem-se usar matérias primas provenientes de fontes renováveis;

- vi) Deve-se manter a eficiência nos processos químicos;
- vii) Devem ser usados catalisadores mais eficientes, sendo possível a sua recuperação e reutilização dos mesmos.

Nesse cenário, um fator que contribui para promover uma síntese limpa de acordo com os princípios da QV é o desenvolvimento de novos catalisadores, os quais têm sido empregados com o intuito de aumentar os rendimentos globais e diminuir o tempo reacional. Nesse sentido, os LIs merecem destaque, pois são usados como catalisadores em diversas reações químicas, apresentando características vantajosas e em conformidade com os princípios da QV.

A utilização de LIs como catalisadores em diversas metodologias sintéticas torna o processo viável,⁶ pois eles possuem elevada reatividade e seletividade,⁴ o que mostra sua grande versatilidade em reações químicas, principalmente quando se utilizam LI funcionalizados.

As características peculiares aos LIs fazem deles uma alternativa atrativa e viável para o desenvolvimento de novas metodologias (como apresentado anteriormente), pois promovem, na maioria dos casos, um aumento expressivo do rendimento reacional. Se comparado com os solventes orgânicos clássicos, os LIs possuem pressões de vapor desprezíveis. Assim, contribuem para a diminuição da poluição ocasionada pelos compostos orgânicos voláteis (*Volatile Organic Compounds* - VOCs) na atmosfera. Além disso, são comumente recuperados ao final do processo e reutilizados, o que diminui a quantidade de resíduos gerados e o custo do processo, características que se adequam aos princípios da QV.²⁷

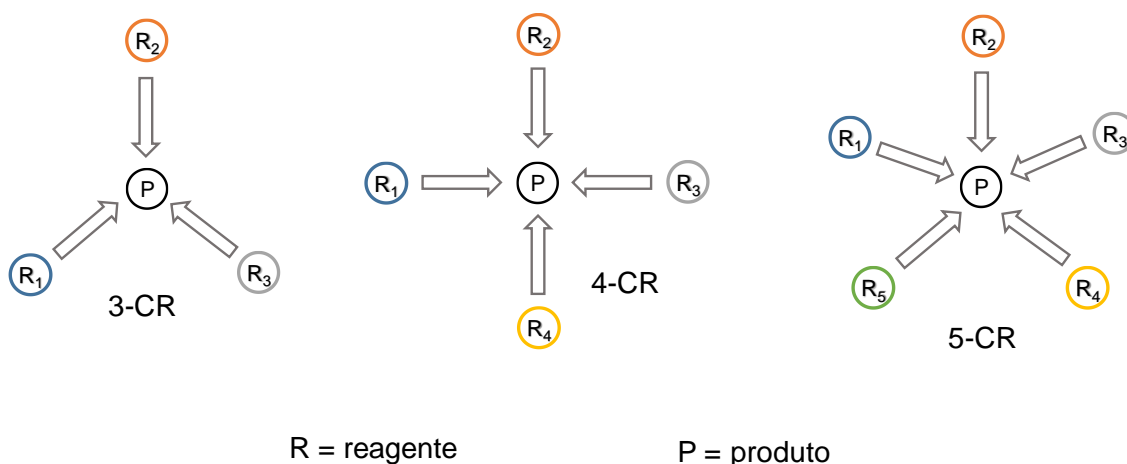
Em conformidade com alguns princípios da QV, as reações multicomponentes (*Multicomponent Reaction* - MCR), quando comparadas às sínteses lineares, contribuem significativamente para a diminuição de rejeitos gerados, visto que são realizadas em uma única etapa reacional. Sendo assim, a utilização das MCRs na síntese orgânica possibilita a diminuição dos gastos com tratamento de resíduos. Além disso, o consumo de solventes e catalisadores também é menor

1.1 Reações multicomponentes

Ao longo dos anos, tem-se buscado o desenvolvimento de novas ferramentas, as quais visam aprimorar as metodologias das reações químicas. Para tanto, tem-se o *design* de novos catalisadores e a busca de melhores condições experimentais. Nesse sentido, a MCR vem se destacando desde a década de 1990,²⁸ devido às suas características (bons rendimentos, elevada convergência e baixos tempos reacionais) e às suas diversidades reacionais que as mesmas são aplicadas.

As MCRs são utilizadas na síntese de moléculas e intermediários reacionais, com diversas metodologias,^{29,30} sendo possível a síntese de diferentes estruturas moleculares, tais como: moléculas heterocíclicas,³¹ assimétricas³² e bioativas, o que cria uma biblioteca de moléculas orgânicas, devido à elevada possibilidade de se utilizar distintos substratos. Além disso, as MCRs também são aplicadas na química medicinal,³³ dentre outras aplicações biológicas.

É importante que se entenda que as MCRs se definem como reações que utilizam, ao mesmo tempo e no mesmo recipiente reacional (conhecido como processo *one-pot*, que é realizado em vidrarias simples) três ou mais reagentes (chamado de 3-CR, 4-CR, 5-CR, dentre outros, de acordo com o número de componentes da reação) para a formação de apenas um produto, contendo, quase em sua totalidade, os átomos dos reagentes envolvidos, além de agregar características estruturais de cada um dos reagentes envolvidos,^{34,35} conforme representado no Esquema 2.



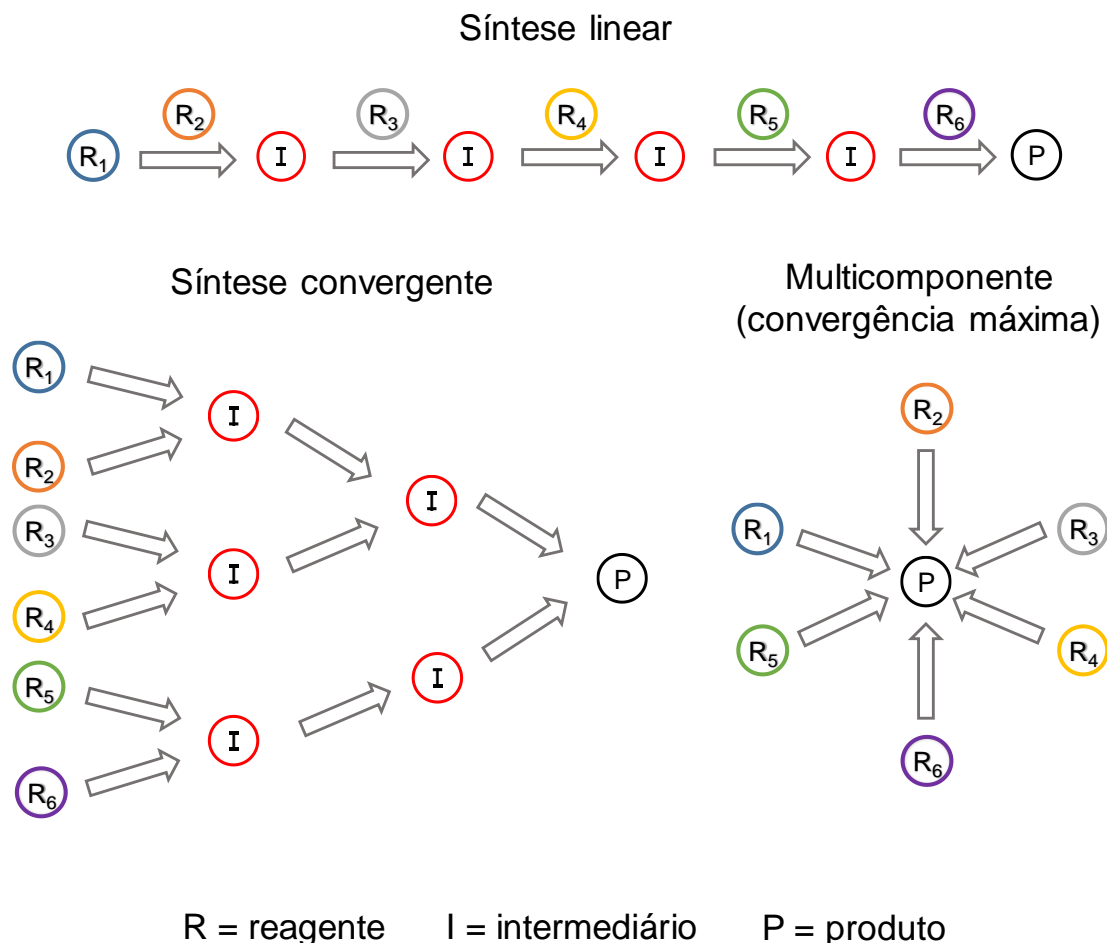
Esquema 2. Exemplos de reações multicomponentes utilizando três (3-CR), quatro (4-CR) e cinco (5-CR) reagentes. (Adaptado da referência 36)

As MCRs fizeram crescer o número de estudos, utilizando-a na síntese de intermediários e produtos de interesse, visto a ampla aplicabilidade sintética, elevada eficiência e características atrativas, as quais serão apresentadas a seguir.³⁷

As MCRs oferecem significativas vantagens quando comparadas à síntese linear, em que se destaca a síntese de moléculas em uma etapa reacional e diminuição drástica das etapas reacionais. As reações lineares são realizadas, tradicionalmente, pela reação entre dois reagentes, e uma consequência disso são os baixos rendimentos globais das reações que possuem várias etapas reacionais.³⁸ Outra característica das reações lineares que merece ser destacada é a quantidade de etapas de purificação dos intermediários e produtos gerados, o que torna necessário o uso de grande quantidade de solventes, além de diferentes espécies catalíticas aplicadas em cada etapa reacional.

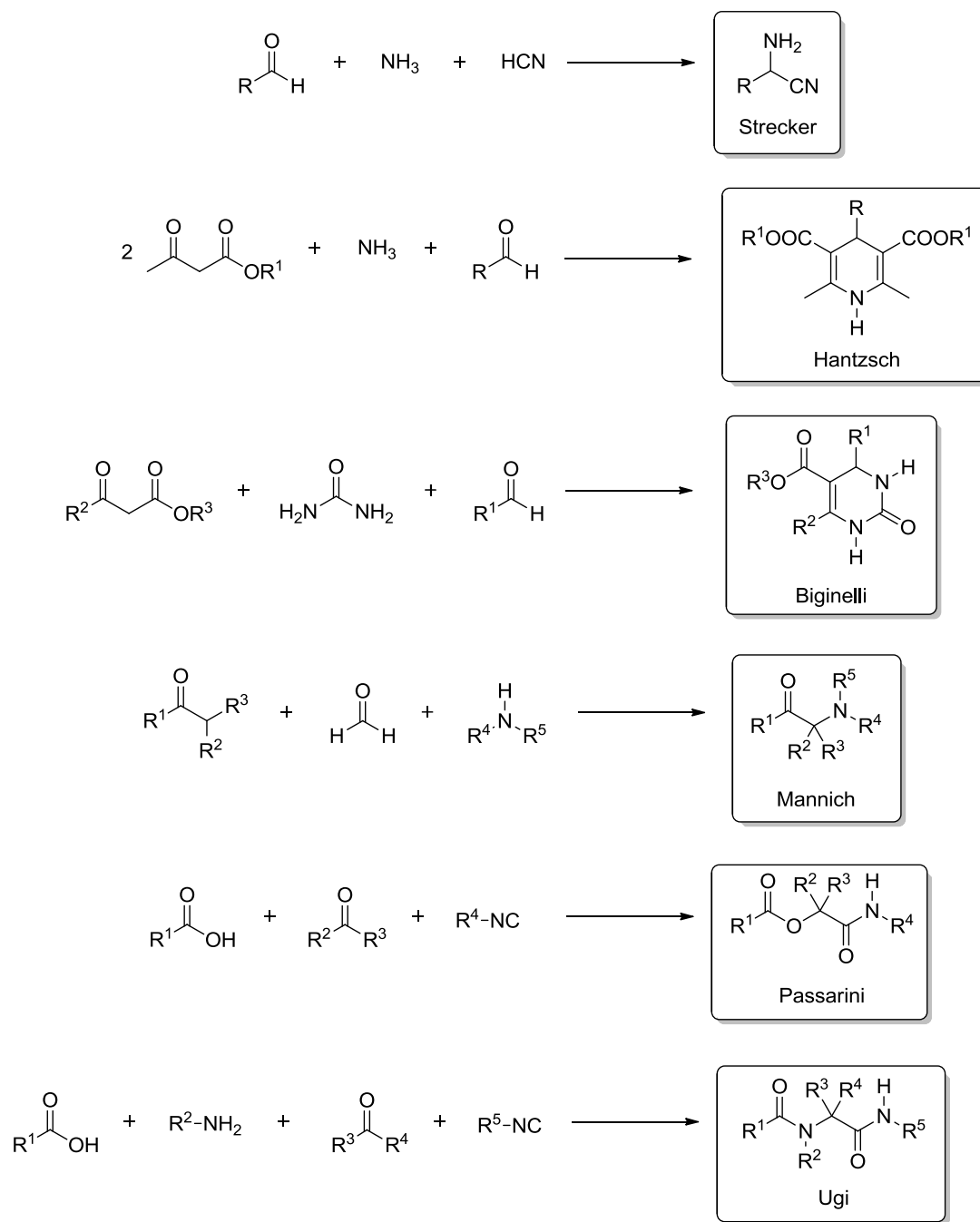
As reações MCRs são conhecidas por apresentarem elevada convergência e possuem, de forma geral, bons rendimentos reacionais. Soma-se a isso, o fato de que não há a necessidade do uso de grande quantidade de solventes, visto que o produto é sintetizado em uma única etapa com a utilização de vidraria simples. Dessa forma, a utilização das MCRs apresenta como vantagem a simplicidade da técnica, pois há uma diminuição drástica de etapas

reacionais, o que evidencia os benefícios econômicos e ambientais. O Esquema 3 apresenta as reações lineares e reações convergentes, em que se enquadram as reações MCRs pelas características destacadas.



Esquema 3. Comparação entre a síntese linear e a convergente. (Adaptado da referência 36)

As MCRs são conhecidas há bastante tempo. A primeira reação foi desenvolvida por Strecker (1850) e, a partir dessa data, desenvolveram-se as principais MCRs, as quais são conhecidas pelo nome dos criadores: a reação de Hantzsch³⁹ (1882), de Biginelli⁴⁰ (1891), de Mannich⁴¹ (1912), de Passerini⁴² (1921) e de Ugi⁴³ (1959). O Esquema 4 representa as principais MCRs com seus reagentes característicos e o produto sintetizado.



Esquema 4. Representação geral das principais reações multicomponentes. (Adaptado da referência 32)

Uma característica observada nos produtos das MCRs é a formação de moléculas potencialmente bioativas, ou seja, que possuem atividades biológicas, sendo desenvolvidas para diversas aplicações: usadas, por exemplo, em atividades terapêuticas e farmacológicas.^{33,44} Nesse contexto, as reações de Mannich merecem destaque pela formação de produtos que possuem um

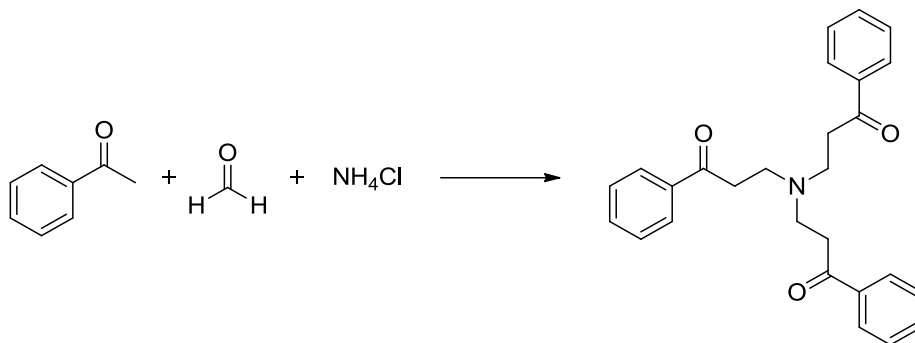
elevado número de aplicações. Assim, tais reações são usadas na síntese de alcalóides e de produtos potencialmente bioativos e farmacêuticos.

1.2 Reação de Mannich

A reação de Mannich se enquadra na classe de reações multicomponentes (MCRs), uma vez que é conduzida com a utilização de três (ou mais) reagentes, obtendo a formação de um único produto e em uma única etapa reacional, conforme a definição e as características apresentadas.

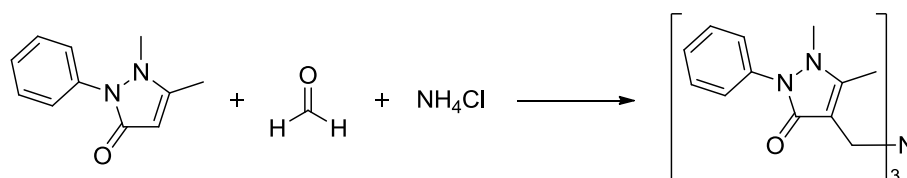
1.2.1 Histórico da Reação de Mannich

No início do século XX, Tollen e von Marle⁴⁵ desenvolveram uma nova rota sintética para a síntese de amina terciária, partindo de uma reação que contém três reagentes: acetofenona, formaldeído e cloreto de amônio (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese da amina terciária desenvolvida por Tollen e von Marle.

Mannich (1912) sintetizou uma amina terciária, conforme representado no Esquema 6. A síntese dessa amina terciária foi conduzida sob as mesmas condições utilizadas por Tollen e von Marle, porém, a acetofenona foi substituída por antipirina.⁴⁶

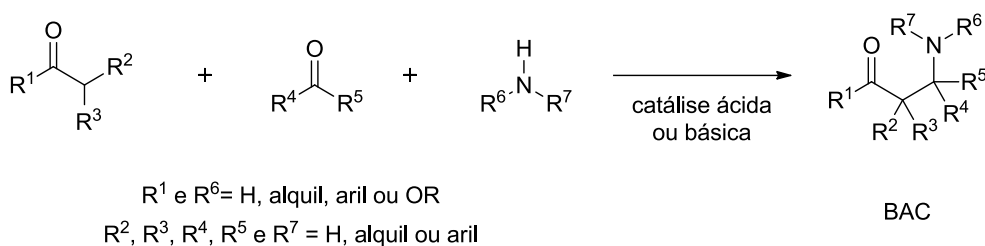


Esquema 6. Síntese da amina terciária desenvolvida por Mannich.

Após diversos estudos,^{47,48} Mannich (1917) desenvolveu uma metodologia para a síntese de compostos β -aminocarbonilados (BACs), os quais são sintetizados, a partir da utilização de três reagentes com as seguintes características:

- i) moléculas contendo ativação de ligações C-H (usualmente derivados de aldeídos ou cetonas);
- ii) aldeídos ou cetonas não enoláveis, ou seja, que não assumem a sua forma tautomérica;
- iii) aminas primárias ou secundárias.

O Esquema 7 representa a metodologia clássica da reação de Mannich, catalisada em meio ácido ou básico para a síntese dos produtos BACs. Assim, observe-se a variedade de substratos que podem ser usados para a síntese de diferentes produtos.

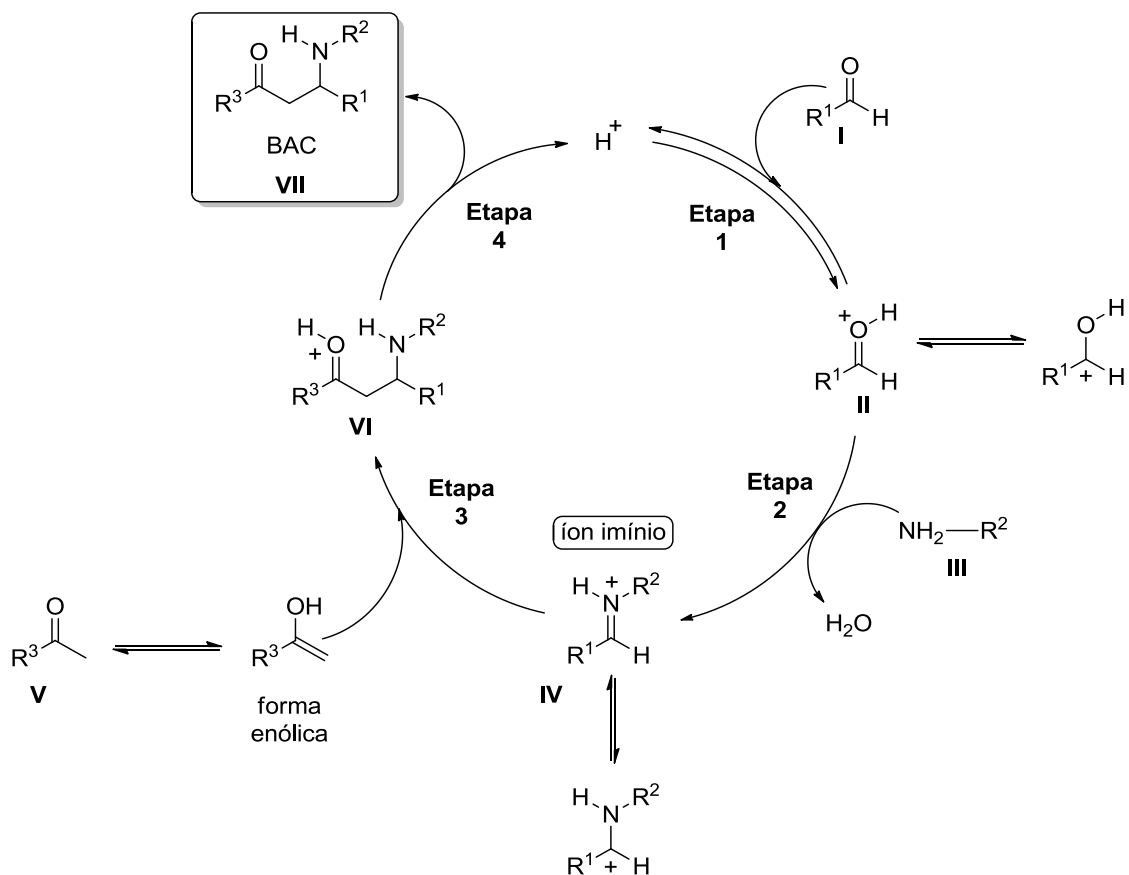


Esquema 7. Reagentes comumente usados na reação de Mannich para a síntese de produtos β -aminocarbonilados.

1.2.2 Mecanismo da Reação de Mannich

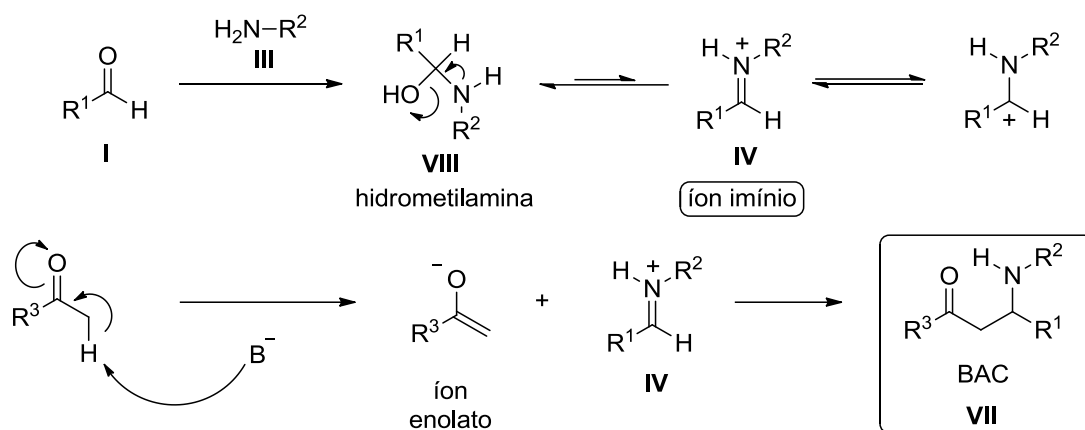
Os produtos BACs produzidos a partir da reação de Mannich são sintetizados em diferentes condições. As reações são conduzidas em meio ácido⁴⁹ (mais relevante e amplamente utilizado) ou básico.⁵⁰ Destaca-se a formação do íon imínio, intermediário importante (encontrado tanto em meio ácido quanto básico) para a formação do produto BAC, uma vez que esse intermediário é essencial para a continuidade da reação.

A catálise ácida é caracterizada pela presença de íons H^+ provenientes do catalisador ácido (normalmente ácido de Brønsted). Inicialmente, a espécie **I** é protonada (etapa 1), o que é seguido do ataque da amina **III** ao centro carbonílico, gerando o íon imínio **IV**, carregado positivamente, o qual é formado *in situ* (etapa 2). Esse íon imínio é conhecido como a base de Mannich. O composto **V** (forma enólica) ataca o íon imínio (etapa 3) para a formação do intermediário **VI**. A etapa 4 é caracterizada pela decomposição da espécie **VI**, gerando o produto BAC **VII**, característico da reação de Mannich, e regenerando o íon H^+ , o qual retorna ao ciclo catalítico, conforme representado no Esquema 8.⁴⁹



Esquema 8. Ciclo catalítico da reação de Mannich em meio ácido. (Adaptado da referência 49)

Considerando-se os estudos envolvendo a catálise básica (Esquema 9) da reação de Mannich, observa-se que ainda existe um número pequeno de trabalhos nessa área. Acredita-se que inicialmente exista a formação da hidrometilamina **VIII**, proveniente do ataque da amina **III** ao composto carbonilado não enolável, para a obtenção do íon imínio **IV** formado *in situ*, assim como na catálise ácida. Assim, rapidamente o íon imínio reage com o íon enolato, formando o produto BAC **VII** característico da reação de Mannich.



Esquema 9. Ciclo catalítico da reação de Mannich em meio básico. (Adaptado da referência 50)

Essa catálise não é muito utilizada para a síntese de BACs, visto que sua reação é reversível. Destaca-se que a formação do íon imínio (**VI**) é determinante para a reação prosseguir no caminho reacional e formar o produto BAC. Contudo a reação está deslocada para a formação da hidrometilamina (**VIII**), o que dificulta a formação do íon imínio (**IV**).

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivos Gerais

O presente trabalho visa a apresentar aulas experimentais para alunos de graduação em Química (principalmente), abordando conceitos da Química Verde, os quais estão apresentados por meio dos temas MCRs e LIs. Objetivava-se também desenvolver, por parte do aluno, a capacidade de aprimoramento na busca por informações científicas relevantes, tais como: Química Verde, reações multicomponentes, líquidos iônicos e catálise.

1.3.2 Objetivos Específicos

- (i) Compreender os princípios da Química Verde;
- (ii) Compreender o *design* do catalisador;

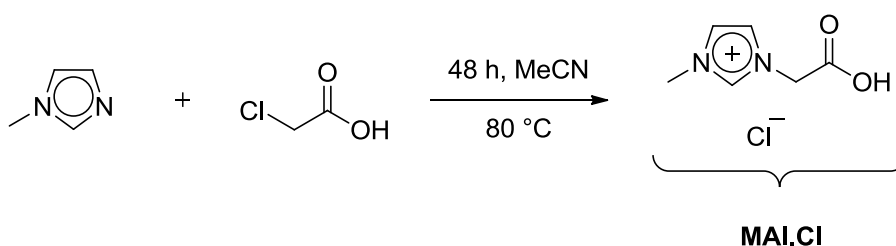
- (iii) Sintetizar o catalisador;
- (iv) Aplicar o catalisador em reações MCRs em condições amenas e ecologicamente amigáveis;
- (v) Purificar o produto final, bem como descartar corretamente os subprodutos e rejeitos gerados;
- (vi) Recuperar o catalisador utilizado na reação de Mannich.

1.4 Parte experimental

Os reagentes utilizados para a realização da aula experimental podem ser adquiridos comercialmente e, quando necessários, foram purificados. Todos os reagentes líquidos usados nesse experimento foram previamente destilados a vácuo (metilimidazol - 90 °C, benzaldeído - 70 °C, acetofenona - 75 °C e anilina - 70 °C).

1.4.1 Síntese do líquido iônico

A síntese do cloreto de 1-*N*-metil-3-*N*-carboximetilimidazólio (MAI.Cl) foi conduzida reagindo *N*-metilimidazol com ácido cloroacético, conforme o Esquema 10.



Esquema 10. Síntese do cloreto de 1-*N*-metil-3-*N*-carboximetilimidazólio.

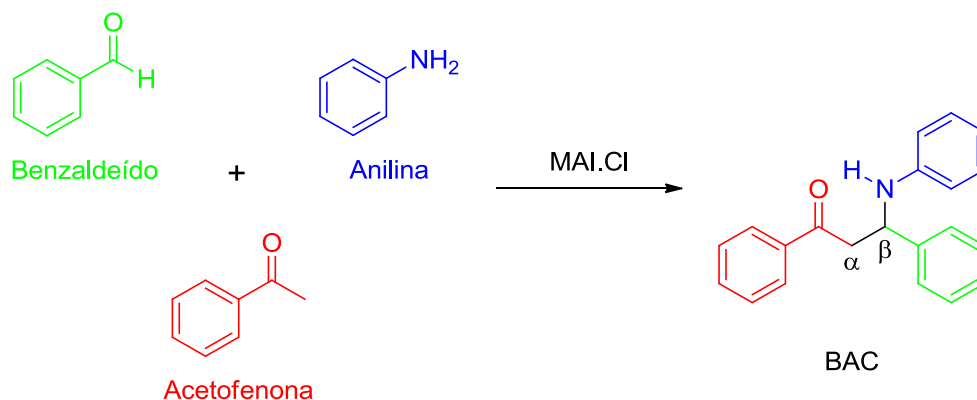
A reação foi conduzida em um balão de duas bocas com capacidade de 100 mL, acoplado a um condensador e a um funil de adição contendo *N*-metilimidazol. Foram adicionados 15,00 g (182 mmols) de ácido cloroacético e

50 mL de acetonitrila. Aqueceu-se o sistema a uma temperatura de 80 °C e adicionaram-se lentamente 25,90 g (270 mmols) de *N*-metilimidazol a solução de ácido cloroacético. A reação foi mantida por 48 h, com agitação magnética, em atmosfera inerte.

Após o término da reação, o produto MAI.Cl foi lavado com acetato de etila em excesso. Posteriormente, em pequenas frações, o MAI.Cl foi lavado com acetonitrila (3x), obtendo-se um sólido branco com 96% de rendimento. O produto foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C .

1.4.2 Reação de Mannich

A reação de Mannich foi conduzida em tubos de ensaio com tampa de rosca, com agitação magnética, permanecendo por 5 h na temperatura de 30 °C em atmosfera inerte. Adicionaram-se, inicialmente, 50 mg de catalisador (aproximadamente 10 mol%), seguidos da adição de 318 mg de benzaldeído (3 mmol), 360 mg de acetofenona (3 mmol) e 279 mg de anilina (3 mmol), conforme representado no Esquema 11.



Esquema 11. Síntese de derivados de β -aminocarbonilados promovidos pela a reação de Mannich.

Após o término da reação de Mannich, adicionou-se etanol gelado, induzindo-se a precipitação do produto, o qual foi filtrado à vácuo em funil, e obteve-se um sólido branco com 90% de rendimento.

A recuperação do catalisador foi realizada por precipitação adicionando-se acetato de etila à solução etanólica restante. Com o auxílio de um kitassato e um funil, recuperou-se a espécie catalítica.

1.5 Resultados e Discussão

Após a síntese do MAI.Cl, foram realizados experimentos de RMN de ^1H e ^{13}C . Os sinais obtidos nos espectros da Figura 6 evidenciam a síntese do LI. Utilizou-se o solvente deuterado D_2O para solubilizar o LI e realizar os experimentos de RMN. A solução foi referenciada externamente por um capilar selado contendo solução de D_2O de ácido trimetilsilil propanóico (*trimethylsilyl propionate* - TMSP).

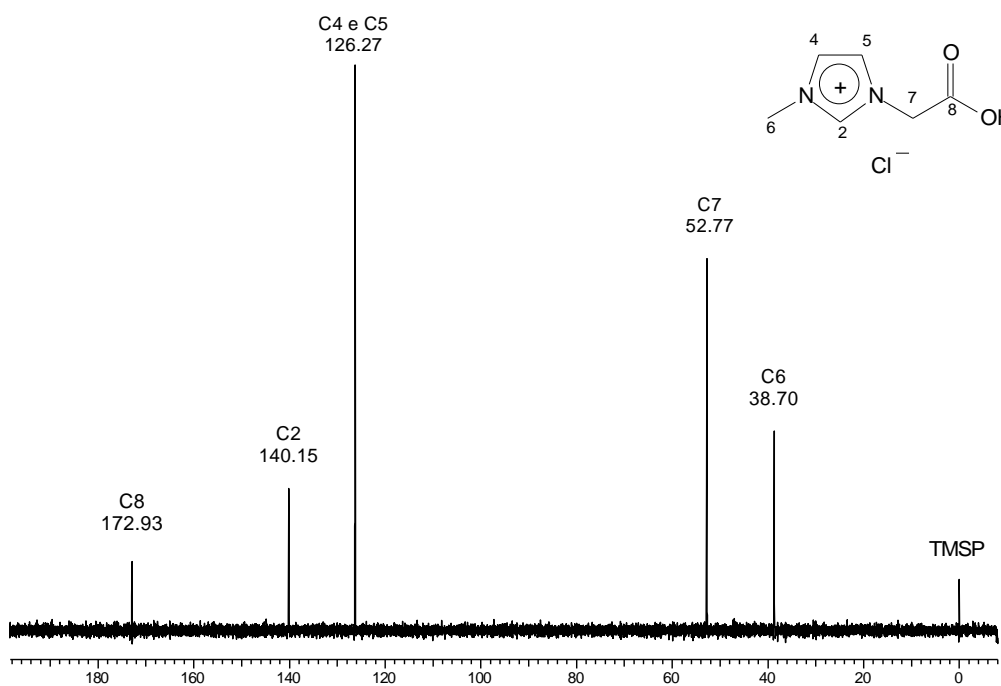
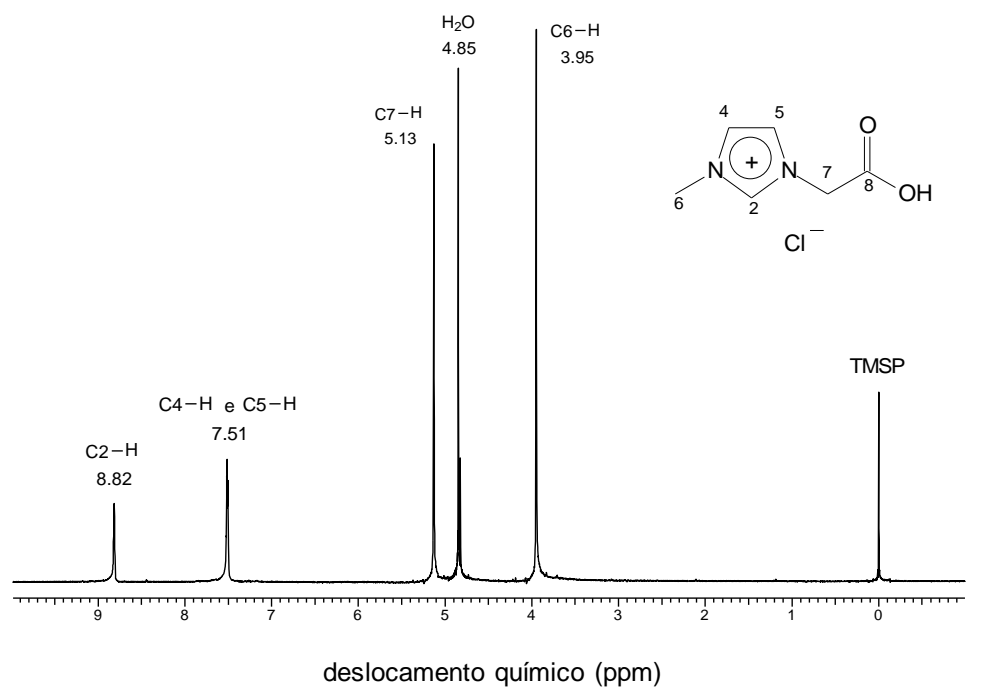


Figura 6. Espectro de ^1H RMN (acima) e ^{13}C RMN (abaixo) do líquido iônico MAI.Cl em solução aquosa, referenciado externamente com uma solução de TMSP.

Princípios para um Processo Verde: da Concepção à Aplicação

A racionalização de propostas experimentais que levam em consideração os preceitos da QV é importante para o desenvolvimento de sínteses mais limpas, isto é, sínteses que promovem um baixo impacto ambiental. Dessa forma, é importante despertar, desde o início da vida acadêmica (durante a graduação), o desenvolvimento de metodologias reacionais utilizando conceitos da QV. Por isso, foi proposta a utilização da MCR (reação de Mannich) em conjunto com os benefícios que os LIs apresentam (elevada atividade e recuperação).

A aplicação de MCRs em aulas experimentais tem sido pouco relatada na literatura, embora bons exemplos possam ser encontrados.⁵¹⁻⁵³ Há relatos da utilização das MCRs de Mannich, Passerini e Biginelli aplicada em aulas experimentais para alunos de graduação. Em um deles, encontra-se a utilização de LIs atuando como solvente em reações de Mannich.⁵⁴

Vidrarias Utilizadas

Como dito anteriormente, uma das grandes vantagens das MCRs é a utilização de vidrarias simples. No desenvolvimento desse experimento, utiliza-se um tubo de ensaio com tampa de rosca (recipiente reacional que contém os substratos e o catalisador) e um agitador magnético. Para a remoção do produto formado (BAC) e a recuperação da espécie catalítica (MAI.Cl), realiza-se uma filtração sob vácuo com auxílio de um kitassato e um funil. A Figura 7 apresenta as vidrarias utilizadas.

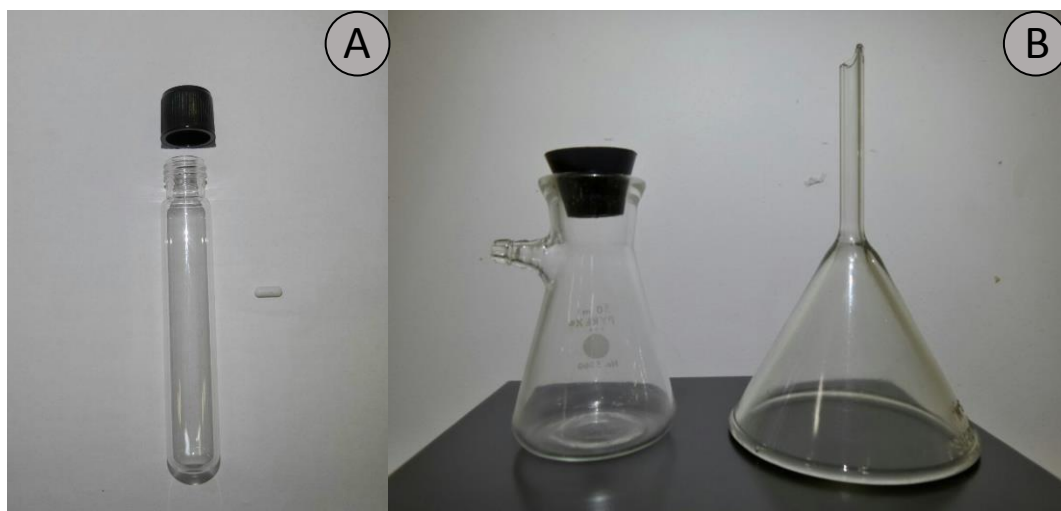
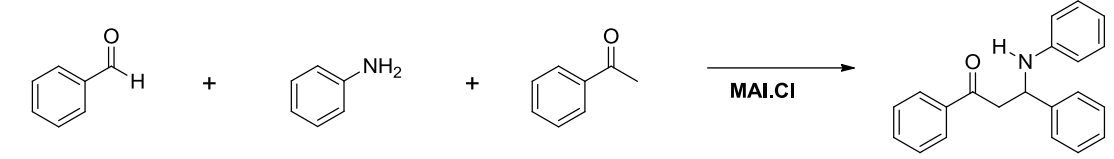


Figura 7. Vidrarias usadas para o desenvolvimento da reação de Mannich (A) e para a separação do produto BAC sintetizado e a recuperação do catalisador MAI.Cl (B).

Realização do Experimento

O grupo de estudantes (dois ou três estudantes por grupo) deve preparar a reação de Mannich utilizando 1 mmol de cada um dos seguintes reagentes: acetofenona (ativação de ligação C-H), benzaldeído (aldeído não enolável) e anilina (amina primária), conforme apresentando no Esquema 11. Os alunos devem aplicar o catalisador MAI.Cl (previamente sintetizado) na síntese de produtos BACs. Nessa etapa do experimento, os grupos de estudantes podem aplicar diferentes condições reacionais, e ao final da aula, os mesmos podem comparar os resultados obtidos, sendo o professor o mediador dessa discussão. A Tabela 1 mostra os resultados das condições testadas, que podem ser desenvolvidas pelos grupos de alunos durante a aula experimental.

Tabela 1. Condições experimentais testadas na síntese de BAC promovidas pela reação de Mannich catalisada por MAI.Cl.



Entrada ^[a]	Solvente	Catalisador (mg) ^[b]	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	água	50	24	38
2	-	50	4-5	85-90 (68) ^[c]
3	-	-	24	Traços

[a] 1 mmol de reagente a 30 °C. [b] aproximadamente 10 mol%. [c] sem agitação o rendimento diminui significativamente.

A água pode ser usada como solvente para a reação de Mannich, assim, evita-se o uso de solventes orgânicos (voláteis e caros), o que adéqua o experimento aos princípios da QV. Nesse sentido, observa-se o baixo rendimento reacional da reação de Mannich quando conduzida em meio aquoso (Entrada 1, Tabela 1). Tal característica pode ser explicada pela inativação da espécie catalítica, visto que recentemente Gawande e colaboradores descreveram que a utilização de água como solvente inativa transformações químicas quando catalisada por ácidos de Brønsted e Lewis.⁵⁵

A importância do desenvolvimento de novos catalisadores para as MCRs tem sido recentemente discutida em diferentes abordagens. O elevado número de estudos envolvendo o tema requer atualizada leitura, assim, os alunos de graduação se mantêm informados sobre essas novas pesquisas, aprofundando-se sobre o tema. Os rendimentos obtidos na síntese de BACs (Entrada 2, Tabela 1) evidenciam a importância do catalisador na reação de Mannich. O catalisador MAI.Cl promove a catálise da reação de Mannich com bons rendimentos (85-90%) em poucas horas (4 e 5 h), além de respeitar os princípios da QV.

Nota-se que a reação conduzida na ausência do catalisador (Entrada 3, Tabela 1) apresenta rendimentos baixos (traços), uma vez que não existem hidrogênios ácidos disponíveis para promover a reação (normalmente provenientes do catalisador). A espécie catalítica MAI.Cl possui um hidrogênio ionizável (ácido de Brønsted) que é fundamental para catalisar a reação de Mannich, como observado no Esquema 8.

Outro fator que merece destaque é a temperatura de reação. Sabe-se que, para promover MCRs com rendimentos satisfatórios, empregam-se usualmente elevadas temperaturas. Entretanto, nesse experimento utilizou-se a temperatura de 30 °C (próxima à temperatura ambiente), condição essa favorável para a síntese de derivados de BACs com a vantagem de respeitar os princípios da QV.

Após o relato dos rendimentos obtidos pelos grupos, os alunos devem pesquisar e propor o ciclo catalítico da reação de Mannich (pesquisas sobre o tema são importantes para o amadurecimento científico, além de desenvolver habilidades com programas computacionais, (tais como *ChenDraw* e *Chenwin* na elaboração do ciclo catalítico). A representação adequada do ciclo catalítico é de fundamental importância para a compreensão das etapas que compõem a reação química em questão. Com a elaboração do ciclo catalítico, os alunos podem compreender, de maneira didática, o papel do catalisador na reação de Mannich, assim como rever os conceitos fundamentais de química orgânica estudados anteriormente.

Purificação do Produto e o Descarte dos Rejeitos

A purificação dos produtos também deve ser levada em consideração, para que a síntese seja considerada verde. A busca por metodologias de purificação de produtos visando à diminuição de geração de resíduos tem atraído cada vez mais o interesse da comunidade científica.⁵⁶ Dessa forma, é importante se abordar esse tema com os profissionais em formação.

Após o término da reação, os estudantes deverão adicionar etanol gelado a ela, observando a precipitação de um sólido branco, o produto da reação de Mannich. O produto é removido do meio reacional com a realização de uma filtração a vácuo e com a utilização de um kitassato e um funil. Após a efetivação desse procedimento, obtém-se o produto de interesse. Na solução etanólica restante, encontram-se o catalisador – o qual será recuperado – e os compostos que não reagiram.

Embora a discussão não seja sobre a recuperação dos reagentes, os estudantes podem analisar a solução etanólica por meio da técnica de

cromatografia de camada delgada (CCD) e comprovar a presença dos reagentes. E, se necessário, os reagentes poderiam ser recuperados.

Supondo-se que a recuperação seja inviabilizada, os alunos devem descartar os rejeitos (solução etanólica com os materiais de partida que não reagiram) em recipientes adequados e devidamente identificados. Os estudantes devem criar rótulos de identificação para os resíduos gerados, assim, o descarte é realizado de forma cuidadosa e correta. A Figura 8 representa um modelo de rótulo de identificação de descarte de resíduo químico, o qual pode ser utilizado pelos alunos.



	 Universidade de Brasília				
	Laboratório de Ensino de Química				
	RESÍDUO QUÍMICO				
	Responsável:				
Departamento:					
Email:		Data: / /			
Composição do resíduo:		Quantidade Estimada:			
Estudante:					
Solvente orgânico halogenado	Solvente orgânico não halogenado	Compostos orgânicos	Compostos inorgânicos	Solução contendo metais	Outros compostos

Figura 8. Modelo de rótulo para descarte de resíduos químicos. (Adaptada da referência 57)

Após a realização da reação de Mannich e o processo de purificação do produto, os alunos de graduação podem obter rendimentos inferiores (cerca de 8-15% menores), visto que o aprendizado e as habilidades laboratoriais estão em fase desenvolvimento. Essa observação pode ser levada em consideração para a discussão sobre a diferença dos rendimentos obtidos, buscando-se possíveis hipóteses para os diferentes rendimentos encontrados.

Recuperação do Catalisador

Ao longo do trabalho, foi ressaltada a importância do catalisador em sistemas reacionais, uma vez que ele promove significativas melhorias nas metodologias. No entanto, a importância não está somente na sua utilização, mas também em sua recuperação para possível reciclo reacional, característica que favorece a diminuição de insumos orgânicos, o que respeita os princípios da QV.

Nessa proposta experimental, a espécie catalítica, MAI.Cl, é removida do meio reacional adicionando-se acetato de etila à solução etanólica, que contém o catalisador e o material de partida que não reagiu (acetofenona, benzaldeído e anilina). O catalisador é precipitado após a adição do acetato de etila, sendo necessária uma pequena quantidade de solvente orgânico. Assim recupera-se o MAI.Cl removendo-o da solução etanólica após a realização de uma filtração a vácuo. Em seguida, o catalisador é levado à bomba de vácuo para secagem, recuperando-se acima de 90% da espécie catalítica. Uma amostra pura do MAI.Cl foi obtida, e analisada por RMN de ^1H e ^{13}C (os sinais adquiridos nos espectros são semelhantes aos apresentados na Figura 6 e corroboram a pureza do catalisador recuperado).

O catalisador é reutilizado somente após a sua purificação. Nesse sentido, o catalisador recuperado pode ser reutilizado em novas reações de Mannich, visto que continuar ativo, embora fornecendo rendimentos menores (4-7% em média). Ressalta-se que foi necessário adicionar quantidades extras de MAI.Cl (em reações MCRs que utilizaram o catalisador recuperado) para manter a mesma condição reacional inicial (50 mg de catalisador).

Nesse procedimento experimental em específico, o catalisador pode ser reutilizado sem o procedimento de recuperação, pois a reação é conduzida com a utilização dos mesmos reagentes (acetofenona, benzaldeído e anilina). Entretanto, sabe-se que esse tipo de procedimento inativa a espécie catalítica após poucas reações e diminui sua atividade catalítica.

Análise Crítica do Experimento

A MCR desenvolvida durante a aula experimental apresenta conformidade com os princípios da QV, destacando-se: baixo tempo reacional (5 h), baixa temperatura (30 °C), elevados rendimentos (90%), economia de átomos (observada pela utilização de MCRs) e recuperação e reutilização da espécie catalítica (MAI.Cl), além dos efeitos benéficos que a presença do LI proporciona. No entanto, na etapa de recuperação e purificação do catalisador, utiliza-se solvente orgânico (acetato de etila), etapa considerada não verde. Os princípios da QV relatam a importância de se recuperar o catalisador e ressaltam a pequena quantidade de solvente orgânico utilizada (gerando resíduo em uma proporção mínima).

A aplicação do catalisador na reação de Mannich é o passo mais importante para o desenvolvimento do processo. Nesse experimento, o produto é obtido com elevado rendimento e purificado por meio do uso de etanol gelado, solvente verde (baixa toxicidade). Os resíduos gerados podem ser recuperados – o que não foi testado nesse experimento – e reutilizados.

A utilização da MCR, devido às suas características, promove uma síntese verde e a geração de pouco resíduo, visto que a maioria dos átomos dos reagentes encontra-se no produto, além de proporcionar condições reacionais amenas na obtenção de produto desejado.

Questionamentos Motivadores para os Alunos de Graduação

- 1) Por que a reação de Mannich desenvolvida nesse experimento é considerada um processo verde? Explique fornecendo evidências.
- 2) Represente o ciclo catalítico da reação de Mannich, utilizando os reagentes usados nesse experimento.
- 3) Quais são os reagentes comumente usados na reação de Mannich? Explique a importância de cada um deles.
- 4) Calcule o rendimento obtido e compare com o teórico. Caso o rendimento seja inferior ao teórico, explique o(s) possível(eis) motivo(s).
- 5) Determine o ponto de fusão do produto obtido e compare com o valor encontrado na literatura.

1.6 Conclusão do Capítulo I

A experimentação é uma valiosa experiência de aprendizagem, consistindo na construção do conhecimento do aluno. Assim, espera-se que os alunos de graduação em formação aprendam sobre os princípios da Química Verde por meio do desenvolvimento do experimento, com a utilização dos benefícios e com o conhecimento das características que as MCRs e os LIs proporcionam em reações químicas. Espera-se também que se obtenha a compreensão da função desempenhada pelo catalisador, comparando-se os rendimentos obtidos em MCRs realizadas na ausência/presença do catalisador e enfatizando-se uma análise mais detalhada do ciclo catalítico da reação de Mannich.

A experimentação deve ser realizada de forma simples, de acordo com a inexperiência do aluno em um ambiente laboratorial. Assim requer o uso de vidrarias simples e de fácil manuseio, além da praticidade da técnica usada no experimento. Na aula experimental apresentada, usam-se vidrarias de uso cotidiano em um laboratório, tais como balão (meio reacional), funil e kitassato (filtração a vácuo). A reação de Mannich foi conduzida em um tubo de ensaio com tampa de rosca e, na purificação do produto, utilizou-se filtração a vácuo, o que evidencia a simplicidade no desenvolvimento da aula, característica encontrada nas MCRs.

É importante que os alunos se conscientizem dos problemas inerentes proporcionados pelo descarte inapropriado dos rejeitos químicos. Para tal, espera-se que, após a término da experimentação, os estudantes descartem os rejeitos gerados de forma correta, utilizando o rótulo de resíduo químico proposto. Dessa forma, demonstrarão compreensão dos princípios da Química Verde e de sua importância para o meio ambiente.

Os questionamentos, expostos ao final da aula, visam ao enriquecimento da atividade experimental desenvolvida. Dessa forma, os alunos podem consolidar os tópicos apresentados durante o experimento (princípios da Química Verde, reações multicomponentes, líquidos iônicos e catálise), além de obterem aprofundamento complementares sobre o tema por meio de pesquisas e leituras

CAPÍTULO II

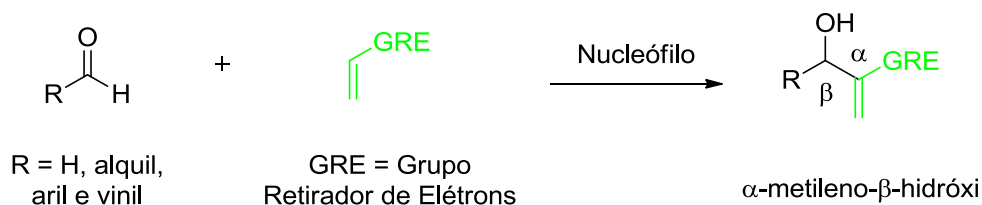
Capítulo II – A Reação de Morita-Baylis-Hillman como Modelo para Estudos da Origem do Efeito do Líquido Iônico

2 Reação de Morita-Baylis-Hillman

2.1 Histórico sobre a Reação de Morita-Baylis-Hillman

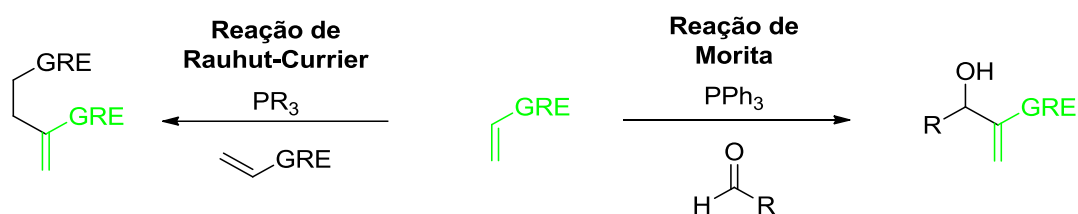
A formação de ligações carbono-carbono (C-C) é fundamentalmente importante para a síntese de moléculas orgânicas, sendo um desafio em determinadas sínteses. No entanto, embora complexas em determinadas sínteses, há diversas metodologias que conseguem promover com êxito a formação de ligações C-C. Surge, assim, um grande número de trabalhos em tal âmbito.⁵⁸

Nesse contexto, destaca-se a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH), a qual evidencia a formação de ligações C-C em moléculas derivadas de α -metileno- β -hidróxi. A reação de MBH é definida como uma reação de condensação utilizando uma molécula contendo carbonos eletrofílicos sp^2 , tais como moléculas carboniladas (geralmente derivados de aldeído), e uma olefina contendo um grupo retirador de elétrons (GRE) na posição α , tais como: CN, COR, COOR, CONR₂ e derivados de acrilatos, conforme representado no Esquema 12.



Esquema 12. Síntese do produto α -metileno- β -hidróxi característico da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Apresentada inicialmente pelo japonês Ken-ichi Morita (1968), a reação de MBH foi desenvolvida após a divulgação dos resultados obtidos pelos cientistas Rauhut e Currier (1963). Nesse trabalho, foram sintetizados dímeros de olefinas, os quais continham grupos GRE, catalisados por nucleófilos fosfinados.⁵⁹ Impulsionado pelos resultados publicados por Rauhut e Currier, Morita sintetizou moléculas orgânicas utilizando as mesmas condições reacionais. Substituiu uma olefina por um aldeído, visto que ambos possuem o centro eletrofílico necessário para promover a reação e utilizou trifenilfosfina como nucleófilo da reação.⁶⁰ O Esquema 13 mostra a diferença entre as duas reações.



Esquema 13. Representação das reações de Rauhut e Currier (esquerda) e Morita (direita).

Embora conhecida desde 1968, a reação desenvolvida por Morita foi difundida no meio científico após o depósito de patente, em 1972, por Anthony Baylis e Melville Hillman, reportando a síntese de moléculas orgânicas multifuncionalizadas e incluindo as obtidas por Morita. Essas reações eram catalisadas por aminas terciárias cíclicas, tais como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), indolizina, quinuclidina e 3-hidroxiquinuclidina, como representado na Figura 9.

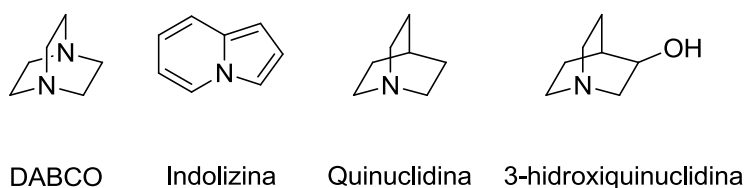


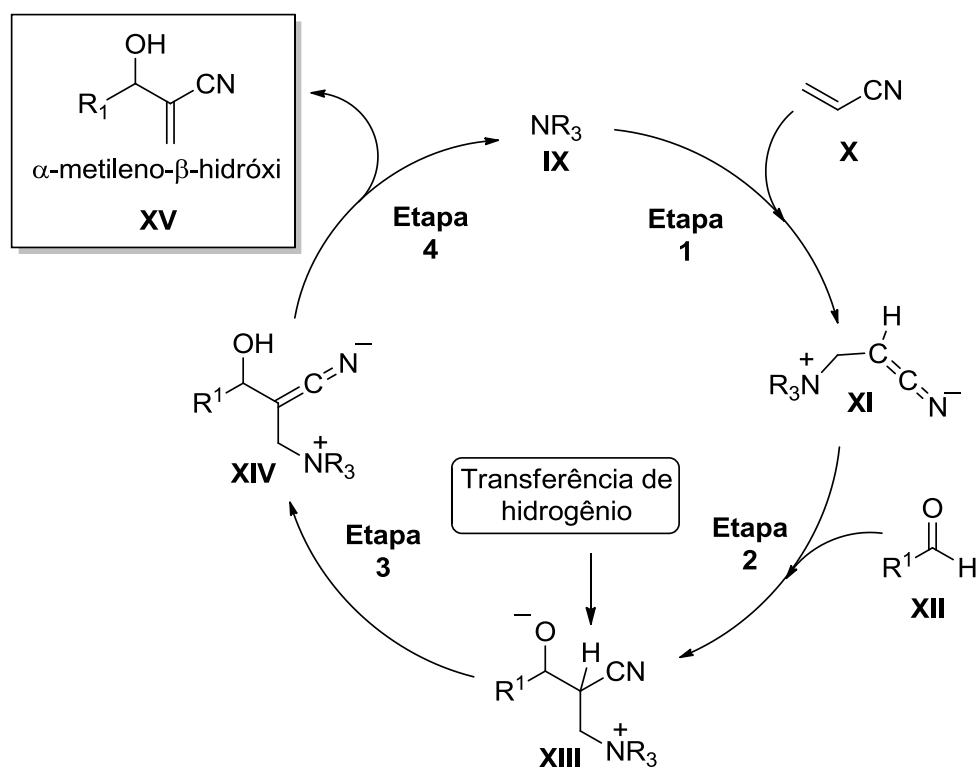
Figura 9. Exemplos de aminas terciárias usadas por Baylis e Hillman no desenvolvimento de sua patente.

A reação de MBH apresenta algumas vantagens que são encontradas nas MCRs, apesar de não ser classificada como tal. Dessa forma, destacam-se algumas vantagens na síntese de moléculas orgânicas derivadas de α -metileno- β -hidróxi: *i)* economia de átomos, ou seja, os átomos dos reagentes encontram-se, quase em sua totalidade, nos respectivos produtos; *ii)* obtenção de moléculas orgânicas diferentes, o que possibilita a obtenção de uma biblioteca de compostos; *iii)* diferentes solventes, que podem ser utilizados para promover a reação de MBH, inclusive em meio aquoso; *iv)* permissão da obtenção de moléculas orgânicas multifuncionalizadas; *v)* condições reacionais brandas, tais como temperaturas baixas, incluindo temperaturas ambientes; *vi)* compostos com potencial biológico e farmacológico.^{61,62}

2.2 Estudo Mecanístico da Reação de Morita-Baylis-Hillman

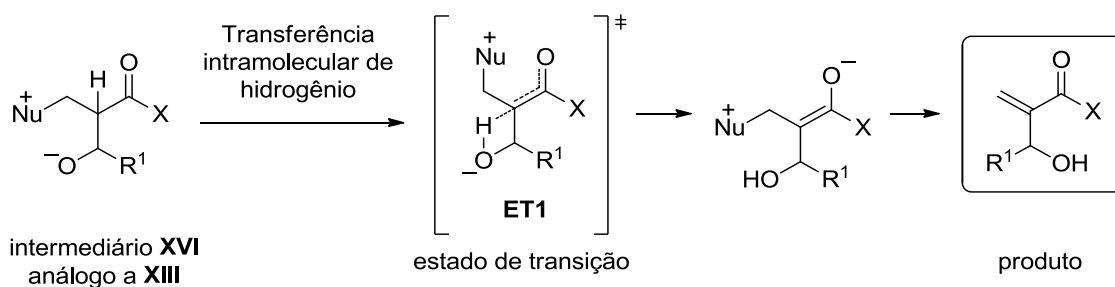
A compreensão das etapas reacionais que ocorrem durante a transformação de reagentes em produtos mostra-se importante para o melhor controle e aperfeiçoamento da reação. Contudo, a compreensão do caminho reacional em todas as etapas nem sempre é uma tarefa fácil. Na tentativa de se compreender melhor o ciclo catalítico da reação de MBH, incluindo as etapas reacionais, Hoffmann⁶³ foi o primeiro a propor um estudo mecanístico plausível.

O Esquema 14 mostra o ciclo catalítico da reação de MBH, o qual é dividido em quatro etapas, identificando alguns intermediários importantes. A etapa 1 se inicia pela a reação de Michael do nucleófilo **IX** (catalisador) ao centro eletrofílico da olefina ativada **X** que contém o GRE, obtendo-se a espécie zwitteriônica **XI**. Em seguida, ocorre a reação de condensação aldólica (etapa 2) entre a espécie zwitteriônica **XI** e o aldeído **XII**, gerando-se a espécie **XIII**. Uma etapa importante nesse ciclo catalítico é a transferência de hidrogênio da espécie **XIII**, evidenciado pela etapa 3, que será discutido posteriormente. A etapa 4 é caracterizada pela decomposição da espécie **XIV**, o que gera o produto da reação de MBH **XV**, e regenera o nucleófilo **IX**, o qual retorna ao ciclo catalítico.



Esquema 14. Proposta mecanística da reação de Morita-Baylis-Hillman apresentada por Hoffmann. (Adaptado da referência 64)

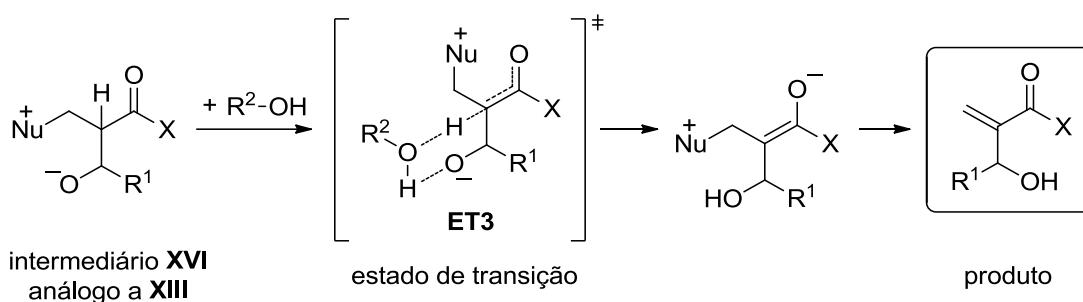
Hill e Isaacs, interessados no processo de transferência de hidrogênio (etapa 3, Esquema 14), realizaram estudos cinéticos de troca isotópica.⁶⁵ Acreditava-se que essa transferência poderia acontecer atingindo-se um estado de transição, com a formação de um anel de quatro membros. O Esquema 15 apresenta a proposta de transferência de hidrogênio intramolecular a partir do intermediário **XVI** (análogo a **XIII**, Esquema 14), identificando o estado de transição (ET1), em que se observa a formação do anel de quatro membros.



Esquema 15. Proposta de transferência intramolecular do hidrogênio para a reação de Morita-Baylis-Hillman. Observe o estado de transição ET1 formando o anel de quatro membros.

A literatura reporta que a reação de MBH pode ser conduzida na presença de solventes próticos e apróticos.⁶⁸ Em 2007, Aggarwal e colaboradores⁶⁹ realizaram estudos teóricos para a reação de MBH. Observaram que, na ausência de solventes próticos, a formação do estado de transição ET2 (Esquema 16) proposto por McQuade assume níveis de energia que viabilizam a formação desse estado de transição. Em contrapartida, na presença de solventes próticos – por exemplo metanol –, cálculos teóricos indicam um estado de transição diferente e de menor energia do proposto por McQuade.

Então, Aggarwal propôs um estado de transição diferente para a transferência de hidrogênio. As etapas iniciais (1 e 2, Esquema 14) são as mesmas propostas por Hoffman. A etapa 3, referente à transferência de hidrogênio, o intermediário **XVI** (análogo a **XIII**, Esquema 14) interage com o solvente prótico que auxilia no processo de transferência de hidrogênio ao invés do segundo aldeído, como relatado por McQuade. A presença do solvente modifica o estado de transição, acarretando a diminuição energética se houver a comparação com o ET2 (Esquema 16) proposto por McQuade. O Esquema 17 representa a etapa de transferência de hidrogênio, mostrando o estado de transição (ET3) proposto por Aggarwal e evidenciando a interação do solvente prótico com o intermediário **XVI** na formação do estado de transição (ET3) de menor energia.



Esquema 17. Proposta de Aggarwal para a transferência de hidrogênio na reação de Morita-Baylis-Hillman. Evidencia-se a interação do solvente prótico para ocorrer a transferência de hidrogênio no ET3. (Adaptado da referência 64)

Conforme descrito na literatura, a transferência de hidrogênio poderia seguir três caminhos diferentes: *i*) transferência intramolecular de hidrogênio pela formação do anel de quatro membros; *ii*) na ausência de solventes próticos, a transferência ocorre devido à presença de um segundo aldeído, que é responsável pela transferência de hidrogênio, como propôs McQuade e *iii*) na presença de solventes próticos, a transferência de hidrogênio ocorre pelo hidrogênio ionizável presente na estrutura do solvente.

Dessas três possibilidades de transferência de hidrogênio para a reação de MBH, descarta-se a formação do anel de quatro membros, devido a sua elevada restrição geométrica e tensão conformacional. Assim, a transferência de hidrogênio para a reação de MBH deve seguir a proposta de McQuade ou a de Aggarwal.

Uma característica observada nos mecanismos reacionais da reação de MBH é a presença dos intermediários carregados. Dessa forma, essas espécies podem ser detectadas e identificadas com a utilização da técnica de espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS), amplamente empregada para auxiliar na identificação de espécies iônicas.⁷⁰

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivos Gerais

O trabalho tem como objetivo identificar e caracterizar os intermediários da reação de MBH utilizando estrutura ionicamente marcada derivada do acrilato (olefina contendo GRE), com a utilização de novos líquidos iônicos de função específica, os chamados TSILs.

Devido à presença do cátion imidazólio na estrutura do TSIL, também se pretende estudar a origem do efeito do líquido iônico (*Ionic Liquid Effect* - ILE) utilizando cálculos de Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory* - DFT).

2.3.2 Objetivos Específicos

- (i) Sintetizar um derivado do acrilato contendo marcador iônico proveniente da estrutura do LI.
- (ii) Acompanhar por ESI-MS a reação de MBH utilizando acrilato marcado.
- (iii) Analisar o efeito do LI (marcação iônica) na reação de MBH.
- (iv) Realizar cálculos teóricos de DFT para compreensão do efeito do LI na reação de MBH.

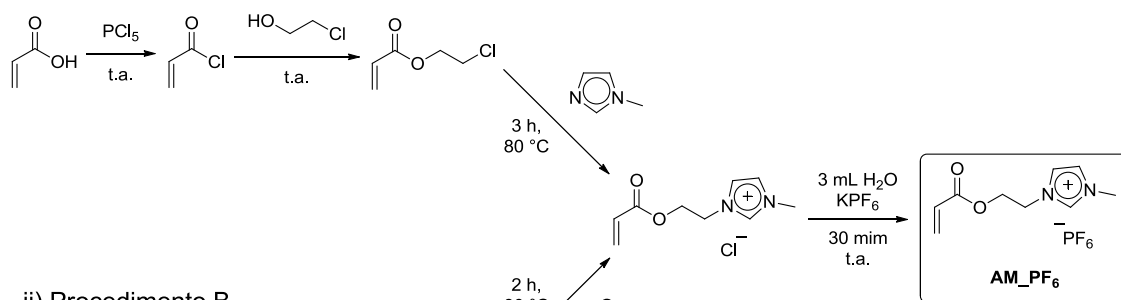
2.4 Parte Experimental

Os reagentes utilizados na reação de Morita-Baylis-Hillman são disponíveis comercialmente e, quando necessários, foram purificados. Destilou-se a vácuo o metilimidazol (90 °C) para a síntese do TSIL.

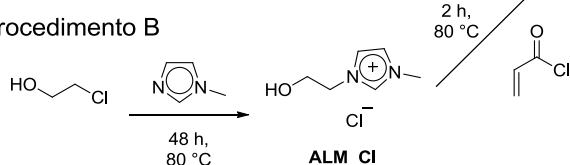
2.4.1 Síntese da molécula com etiqueta de carga hexafluorofosfato de 3- *N*-(2-acrilóila de etila)-1-*N*-metilimidazólio

A síntese do produto hexafluorofosfato de 3-*N*-(2-acrilóila de etila)-1-*N*-metilimidazólio (acrilato marcado com ânion PF₆ - AM_PF₆) foi realizada seguindo os procedimentos reacionais A e B, representados no Esquema 18.

i) Procedimento A



ii) Procedimento B



Esquema 18. Obtenção do produto AM_{PF₆} contendo etiqueta de carga.

i) Procedimento A:

Em um balão de 50 mL e fundo redondo, contendo 30 g (146 mmol) de pentacloreto de fósforo sob agitação magnética e temperatura ambiente, adicionou-se, gota a gota, 19 mL (277 mmol) de ácido acrílico com a utilização de um funil de adição. Após o término da adição do ácido acrílico, destilou-se imediatamente o produto e obteve-se um líquido incolor qualitativamente, o cloreto de acrilóila. O produto não foi isolado e caracterizado devido à sua elevada reatividade.

Em um balão de 50 mL e fundo redondo contendo em excesso 30 mL (370 mmol) de cloreto de acrilóila sob agitação magnética e temperatura ambiente, adicionaram-se lentamente 12 mL (178 mmol) de 2-cloroetanol com a utilização de um funil de adição e obteve-se a espécie acrilato de 2-cloroetil. Essa espécie foi separada por uma coluna cromatográfica de 2 cm de diâmetros, com acetato de etila e diclorometano (3:1), obtendo-se um líquido incolor, acrilato de 2-cloroetil, com 40% de rendimento. O produto acrilato de 2-cloroetil foi caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C (Anexo I).

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo 0,50 mg (4 mmol) de acrilato de 2-cloroetil, onde se adicionou lentamente 328 mg (4 mmol) de *N*-metilimidazol, a reação permaneceu por 3 h sob agitação magnética a 80 °C. Após o término da reação, adicionaram-se ao sistema reacional 3 mL de água e

736 mg (4 mmol) de hexafluorofosfato de potássio, que permaneceu sob agitação por 30 min, para a troca do ânion. O produto desejado AM-PF₆ foi obtido em rendimentos quantitativos, como observado no Esquema 18.

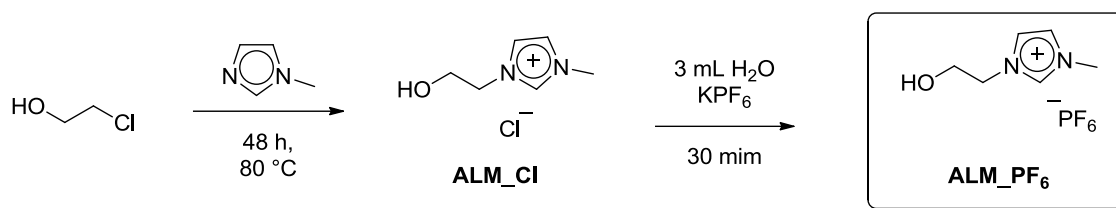
ii) Procedimento B

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo 12 mL (178 mmol) de 2-cloroetanol sob agitação magnética e temperatura de 80 °C, adicionaram-se, gota a gota, 14 mL (178 mmol) de *N*-metilimidazol com a utilização de um funil de adição. A reação permaneceu reagindo por 48 h, onde se obteve-se um sólido branco, o ALM-Cl (álcool marcado com ânion cloreto) com 95% de rendimento. O sólido obtido foi lavado com acetato de etila (10x).

Em seguida, reagiu-se o cloreto de 3-*N*-(2-hidróxi-*etil*)-1-*N*-metilimidazol (álcool marcado com ânion Cl - ALM-Cl) com o cloreto de acrilóila, o qual foi produzido reagindo 30 g (146 mmol) de pentacloreto de fósforo e 19 mL (277 mmol) de ácido acrílico, como mostrado anteriormente. Em um balão de 50 mL e fundo redondo, contendo 1 g (6 mmol) de ALM-Cl, adicionaram-se rapidamente 1,5 mL (18 mmol) de cloreto de acrilóila (previamente sintetizado). A reação permaneceu por 2 h reagindo sob temperatura ambiente. Após o término da reação, adicionou-se ao sistema reacional 3 mL de água e 1,1 g (6 mmol) de hexafluorofosfato de potássio, que permaneceu sob agitação por 30 min. Após a troca do ânion, o produto desejado AM-PF₆ foi obtido em rendimentos quantitativos, como observado no Esquema 18.

2.4.2 Síntese da molécula com etiqueta de carga hexafluorofosfato de 3-*N*-(2-hidróxi-*etil*)-1-*N*-metilimidazólio

A síntese do produto hexafluorofosfato de 3-*N*-(2-hidróxi-*etil*)-1-*N*-metilimidazol (álcool marcado com ânion PF₆ - ALM-PF₆) foi realizada conforme o Esquema 19.



Esquema 19. Síntese do produto ALM_{PF₆} contendo etiqueta de carga.

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo 12 mL (178 mmol) de 2-cloroetanol sob agitação magnética e temperatura de 80°C, adicionaram-se gota a gota, 14 mL (178 mmol) de *N*-metilimidazol com a utilização de um funil de adição. A reação permaneceu reagindo por 48 h e obteve-se como produto o LI ALM_{Cl}. Após o término da reação, o sólido branco foi lavado com acetato de etila (10 x 5 mL). Em seguida, solubilizou-se 1 g (6 mmol) de ALM_{Cl} em 3 mL de água e adicionou-se 1,1 g (6 mmol) de hexafluorofosfato de potássio, que permaneceu sob agitação por 30 mim. Após a troca do ânion, o produto desejado AM_{PF₆} foi obtido em rendimentos quantitativos, como observado no Esquema 19.

2.4.3 Condições de Análises por ESI-MS e ESI-MS/MS

As medidas de ESI-MS e ESI-MS/MS foram realizadas no modo positivo (m/z 50 - 2000), utilizando-se um espectrômetro de massa com analisador do tipo Q-Tof (Synapt HDMS G2). As amostras foram preparadas na concentração final de 100 μ M utilizando acetonitrila como solvente e sendo infundidas a um fluxo de 10 μ L/mim. As condições de ionização foram: voltagem do capilar de 3.0 kV, voltagem do cone de 20 V, voltagem do cone de extração de 3 V. As energias de colisão na câmara de ionização (utilizando-se CID) foram otimizadas de acordo com cada analito, a fim de se obter os espectros de MS/MS.

2.4.4 Condições para os Cálculos da Teoria do Funcional da Densidade

Todas as geometrias e estados eletrônicos moleculares calculados neste trabalho se basearam nas análises de DFT, em que foi utilizado o método M06-2X com a uma função de base de Pople mais extensa 6-311g(d,p). Os estados de transição foram localados usando o método “*synchronous transit-guided quase-Newton QST2 method*”. O ponto zero das energias e as funções termodinâmicas foram calculados a 298,15 K e 1 atm. A inclusão dos solventes envolvidos (acetonitrila e metanol) nos cálculos foi desenvolvida com a utilização do modelo contínuo de polarização (*Polarizable Continuum Model - PCM*). Os cálculos foram efetuados utilizando-se o programa Gaussian 09.

2.5 Resultados e Discussão

As espécies com etiqueta de carga que foram utilizadas nesse estudo estão representadas na Figura 10. A espécie AM_PF₆ é um derivado da estrutura do acrilato e a espécie ALM_PF₆ contém um álcool terminal, sendo utilizado com uma marcação isotópica (deutério), a qual será discutida posteriormente.

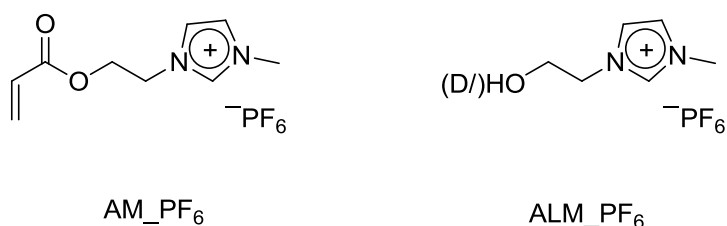


Figura 10. Moléculas contendo etiqueta de carga usadas nesse estudo.

As espécies AM_PF₆ e ALM_PF₆ foram submetidas aos experimentos de ESI-MS/MS, obtendo-se os espectros a seguir. A Figura 11 e a Figura 12 representam, respectivamente, o espectro ESI(+)-MS/MS da espécie AM_PF₆ e ALM_PF₆.

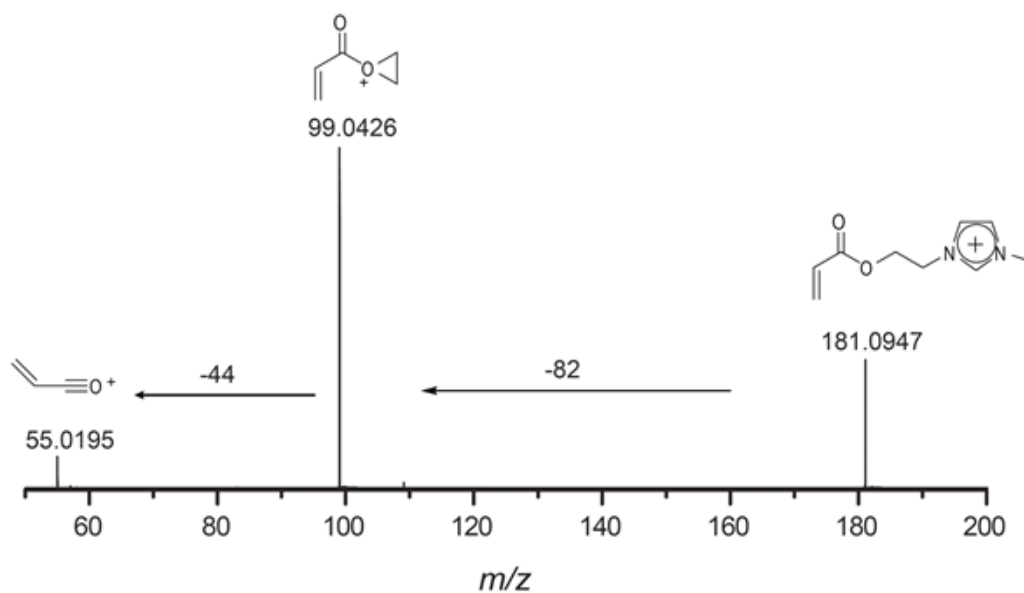


Figura 11. Espectro de ESI(+)-MS/MS da espécie AM₆PF₆.

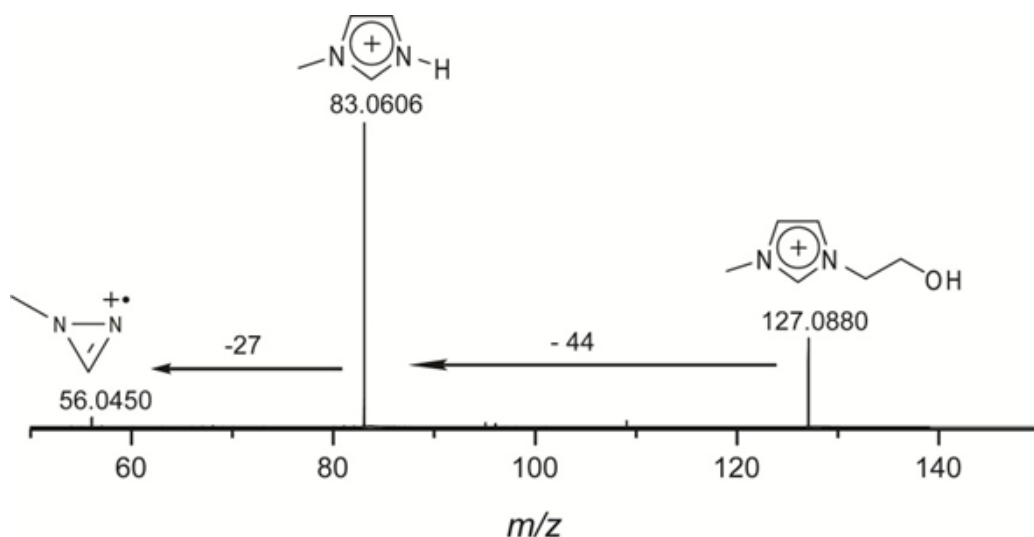
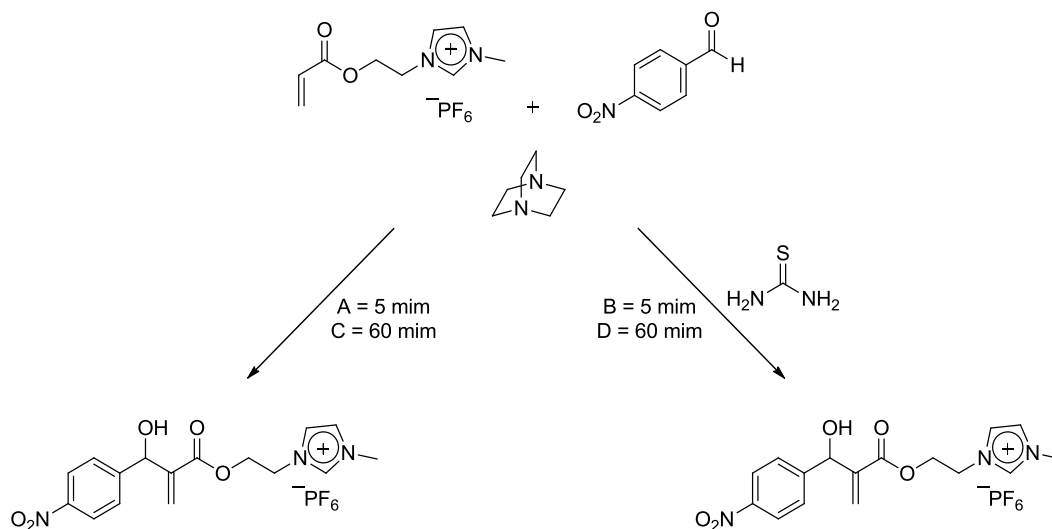


Figura 12. Espectro de ESI(+)-MS/MS da espécie ALM₆PF₆.

Estudos encontrados na literatura mostram que moléculas de tiourea e derivadas usadas em reações de MBH atuam como ativadores dos centros carbonílicos, favorecendo a reação.⁷¹ Em outras reações, também é possível observar essa ativação dos centros carbonílicos por derivados de tioureas.⁷²⁻⁷⁴

As reações de MBH usadas neste trabalho foram conduzidas utilizando o AM₆PF₆ (derivado de acrilato), o *p*-nitrobenzaldeído e o DABCO em soluções de acetonitrila com concentração de 100 μM, como mostra o Esquema 20. As

reações possuem tempos e condições reacionais diferentes. Foram realizados experimentos de ESI-MS, após decorrer 5 minutos (A e B) e 60 minutos (C e D) de reação na ausência (A e C) e na presença (B e D) de tiourea.



Esquema 20. Reação de Morita-Baylis-Hillman realizadas na ausência (A e C) e presença (B e D) de tiourea.

Após o tempo reacional, as reações foram analisadas por ESI(+)-MS, obtendo-se os espectros A, B, C e D, conforme representação da Figura 13. Os resultados adquiridos mostram sinais de m/z relevantes, os quais serão identificados e discutidos.

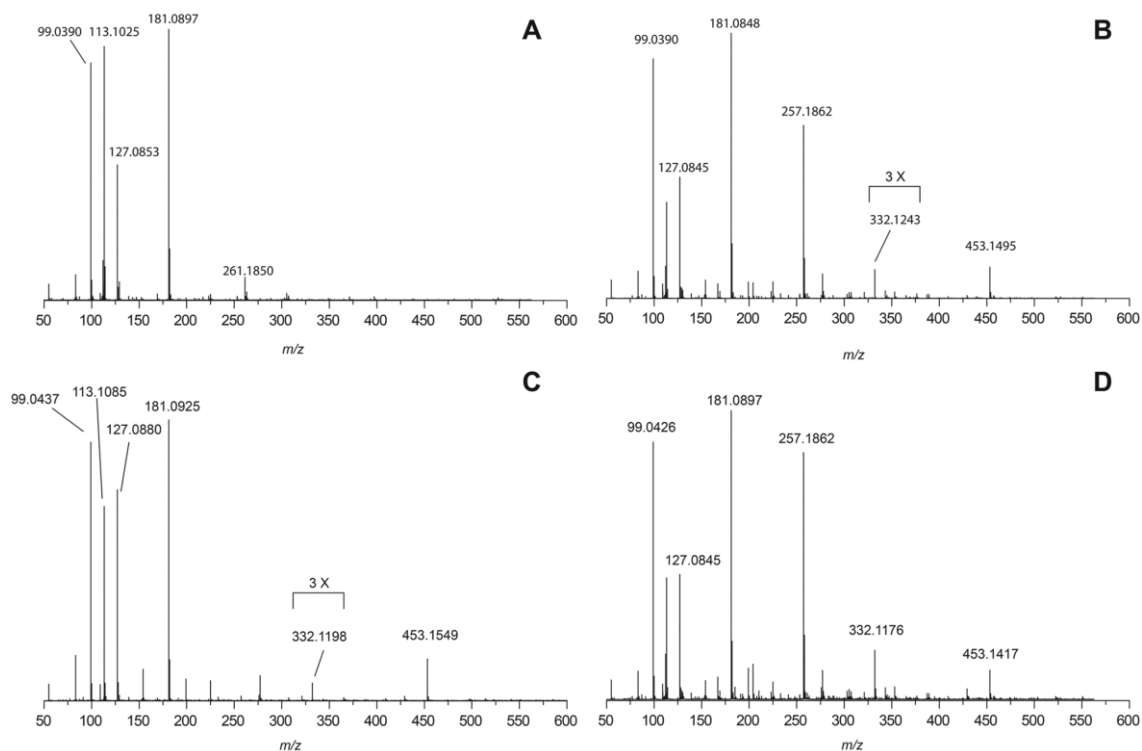


Figura 13. Espectro de massas por ESI(+)-MS da reação em solução de acetonitrila contendo AM_PF₆, *p*-nitrobenzaléido e DABCO após 5 minutos (A e B) e após 60 minutos (C e D) de tempo reacional, conduzidas na ausência (A e C) e na presença (B e D) de tiourea.

Nos espectros A, B, C e D da Figura 13, observa-se o íon de m/z 113 corresponde ao íon de DABCO protonado. Nota-se também que, nos espectros B, C e D, o sinal m/z 332 (C₁₆H₁₈N₃O₅⁺), o qual é referente ao produto característica da reação de MBH (Figura 14). Vale ressaltar que os produtos da reação de MBH são espécies neutras e, dessa forma, não podem ser detectados por experimentos por ESI-MS. Destaca-se que alguns desses produtos possuem baixa basicidade, o que torna o processo de protonação trabalhoso. Contudo, é possível detectar os produtos após ajuste de pH, pois os produtos serão protonados, tornando-se espécies carregadas.

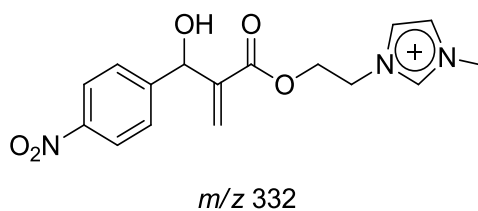


Figura 14. Produto da reação de MBH com sinal de m/z 332.

Na tentativa de facilitar a identificação dos produtos da reação de MBH, utilizou-se uma marcação iônica natural proveniente da espécie do AM₆PF₆, o qual possui uma etiqueta de carga em sua estrutura. Com isso, a detecção dessa molécula por ESI-MS é facilitada, sem requerer a necessidades de ajuste de pH, além de não modificar a reatividade da espécie analisada.

Após a detecção do produto da reação de MBH de sinal m/z 332, foi realizado o ESI-MS/MS. A Figura 15 representa o ESI(+)-MS/MS desse produto contendo etiqueta de carga.

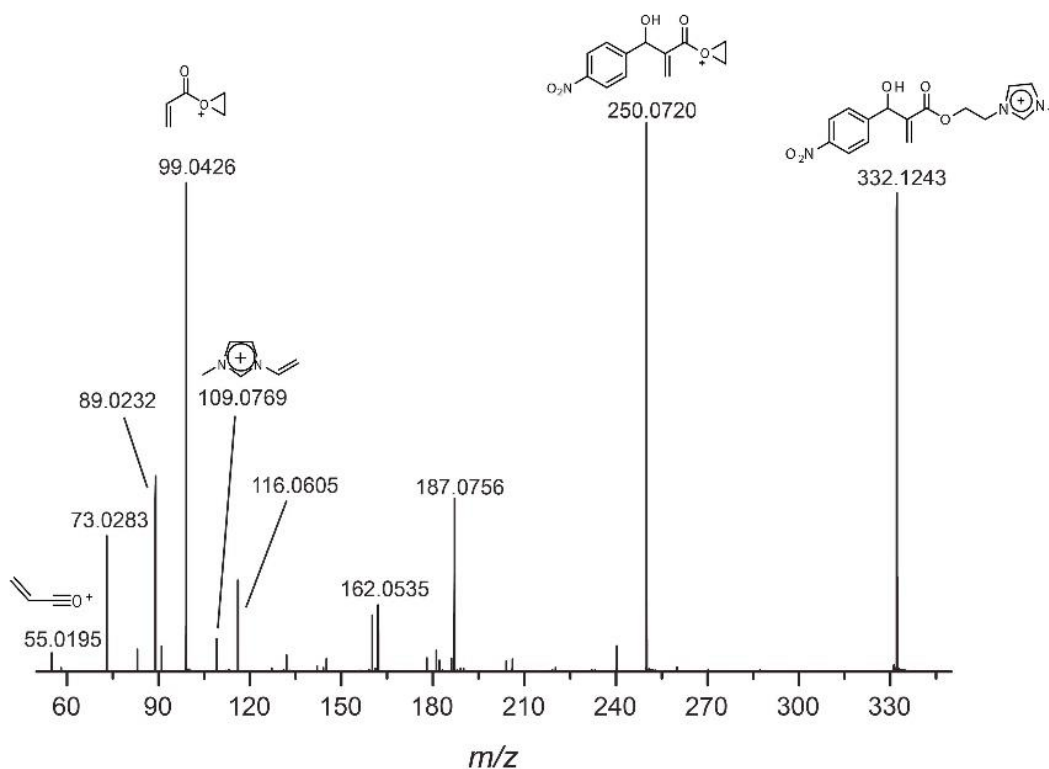


Figura 15. ESI(+)-MS/MS do produto da reação de MBH de m/z 332.

O sinal m/z 332 não foi observado no espectro A, pois não houve tempo reacional suficiente para a formação do produto. Porém, ao se realizar uma reação na presença de tioureia, observa-se a formação do produto em apenas 5 min (ver espectro B da Figura 13), o que evidencia a ativação do centro carbonílico pela tioureia, obtendo-se, assim, o produto de forma mais rápida, como observado pelo baixo tempo reacional. A Figura 16 representa a interação dos hidrogênios da tioureia com o centro carbonílico presente na espécie AM_PF₆.

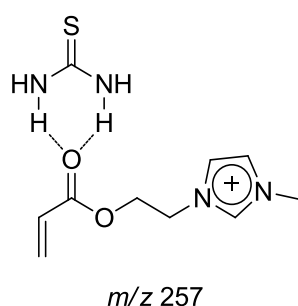


Figura 16. Interação dos hidrogênios da tioureia presente no meio reacional com o centro carbonílico da espécie AM_PF₆ com m/z 257.

O sinal m/z 257 observado nos espectros B e D demonstra a interação dos hidrogênios da tioureia com a espécie AM_PF₆, ativando o centro carbonílico (C=O) e tornando, assim, a reação mais rápida por facilitar o ataque nucleofílico do DABCO na espécie AM_PF₆, como observado no ciclo catalítico da reação de MBH (etapa 1 do Esquema 14). Foi realizado também um experimento de ESI(+)-MS/MS do sinal m/z 257, conforme representado na Figura 17, evidenciando a interação da tioureia com o AM_PF₆.

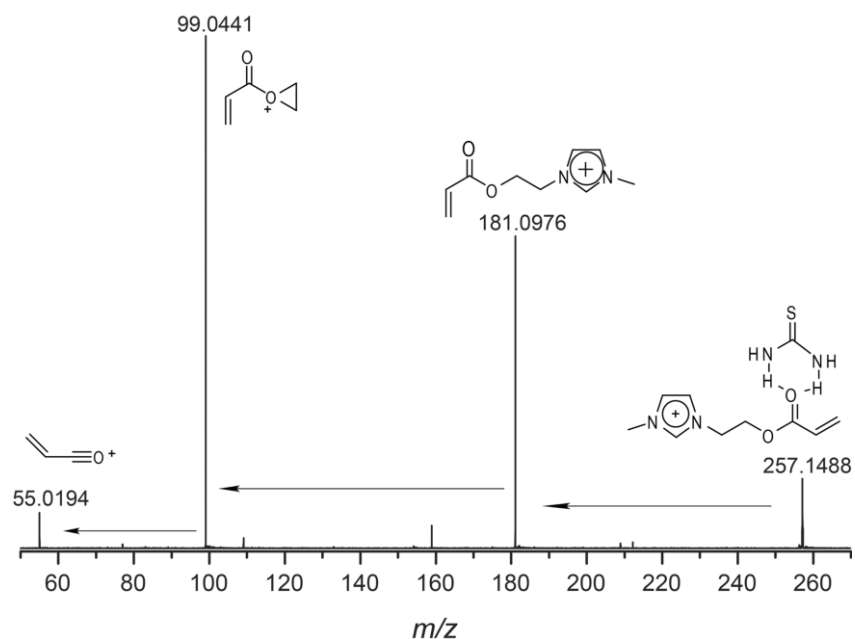


Figura 17. ESI(+)-MS/MS da espécie de m/z 257 – referente à interação da tiourea com a espécie AM- PF_6 .

O sinal m/z 453 é encontrado nos espectros B, C e D da Figura 13. Ele é referente a um agregado supramolecular dos pares iônicos do LI existentes no meio reacional, formado por dois cátions e um ânion (Figura 18). Nesse agregado, observa-se a interação dos cátions das espécies AM- PF_6 e ALM- PF_6 com o ânion PF_6^- .

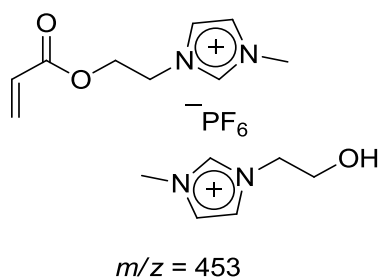


Figura 18. Estrutura supramolecular de m/z 453.

Após a detecção desse íon de m/z 453, foi realizado o ESI(+)-MS/MS, representado na Figura 19. A espécie ALM-PF₆ não foi utilizada no meio reacional, sendo formada pela reação de hidrólise, promovida pela água presente na acetonitrila utilizada como solvente reacional.

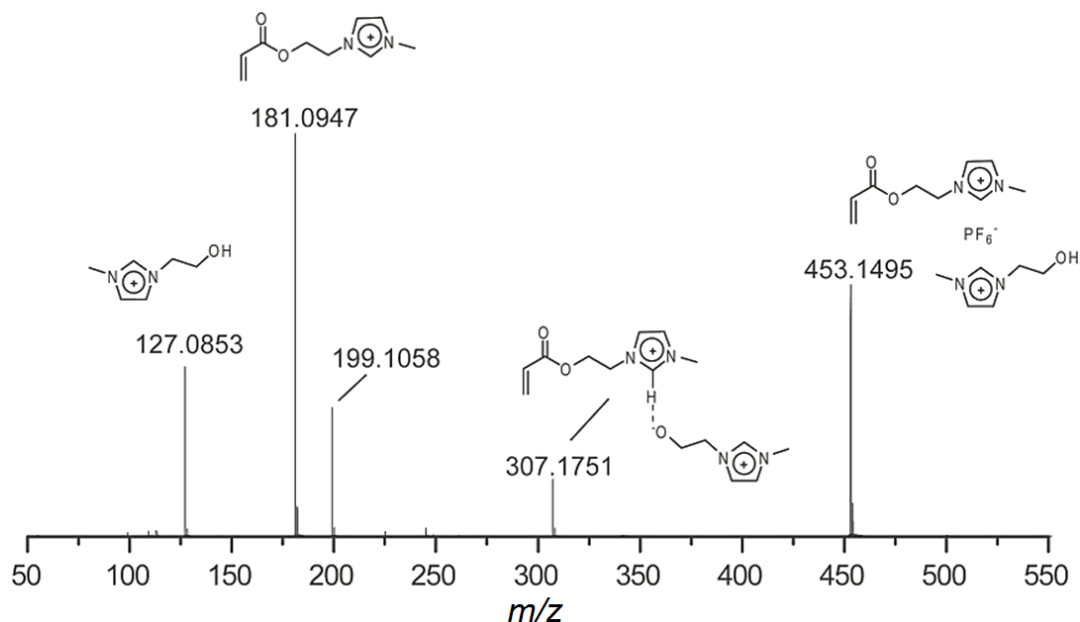


Figura 19. ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 453.

Outro íon de m/z 127 presente nos espectros A, B, C e D corresponde ao cátion da espécie ALM-PF₆, como representado na Figura 10. Foi realizado o ESI(+)-MS/MS desse íon e evidenciaram-se os mesmos sinais de m/z existentes na Figura 12, corroborando o espectro ser referente à espécie ALM-PF₆.

Durante as aquisições dos espectros (A, B, C e D), detectaram-se dois íons de m/z 147 e 237 (Figura 20) em menor intensidade. Eles foram investigados na tentativa de se identificar as estruturas correspondentes. Nesse sentido, foi observado que ambas as razões de m/z são duplamente carregadas, as quais são provenientes do intermediário carregado e da marcação iônica presente na estrutura do LI (cátions imidazólios).

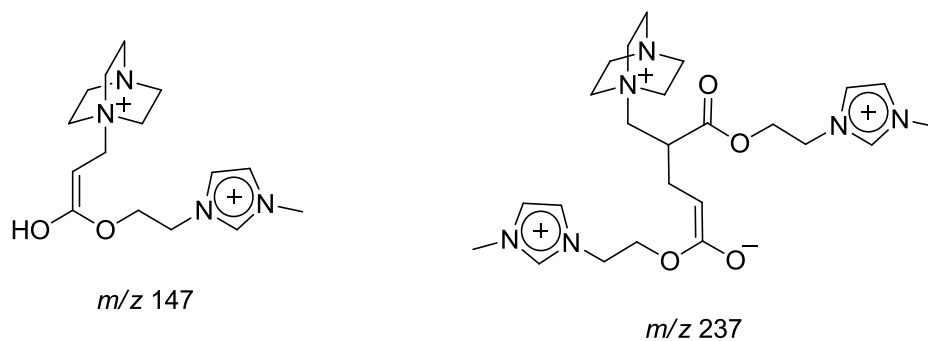


Figura 20. Espécies duplamente carregadas, as quais são provenientes do próprio intermediário carregado (DABCO⁺) gerado durante o ciclo catalítico da reação de MBH e da marcação iônica da espécie AM₆PF₆ (imidazólio⁺).

Durante o ciclo catalítico da reação de MBH, observa-se que o derivado de acrilato, AM₆PF₆, sofre uma reação de adição de Michael, como representado na etapa 1 do Esquema 14. O cátion de m/z 147 representa a adição de Michael do DABCO à estrutura do derivado de acrilato. A Figura 21 mostra o ESI(+)-MS/MS desse íon.

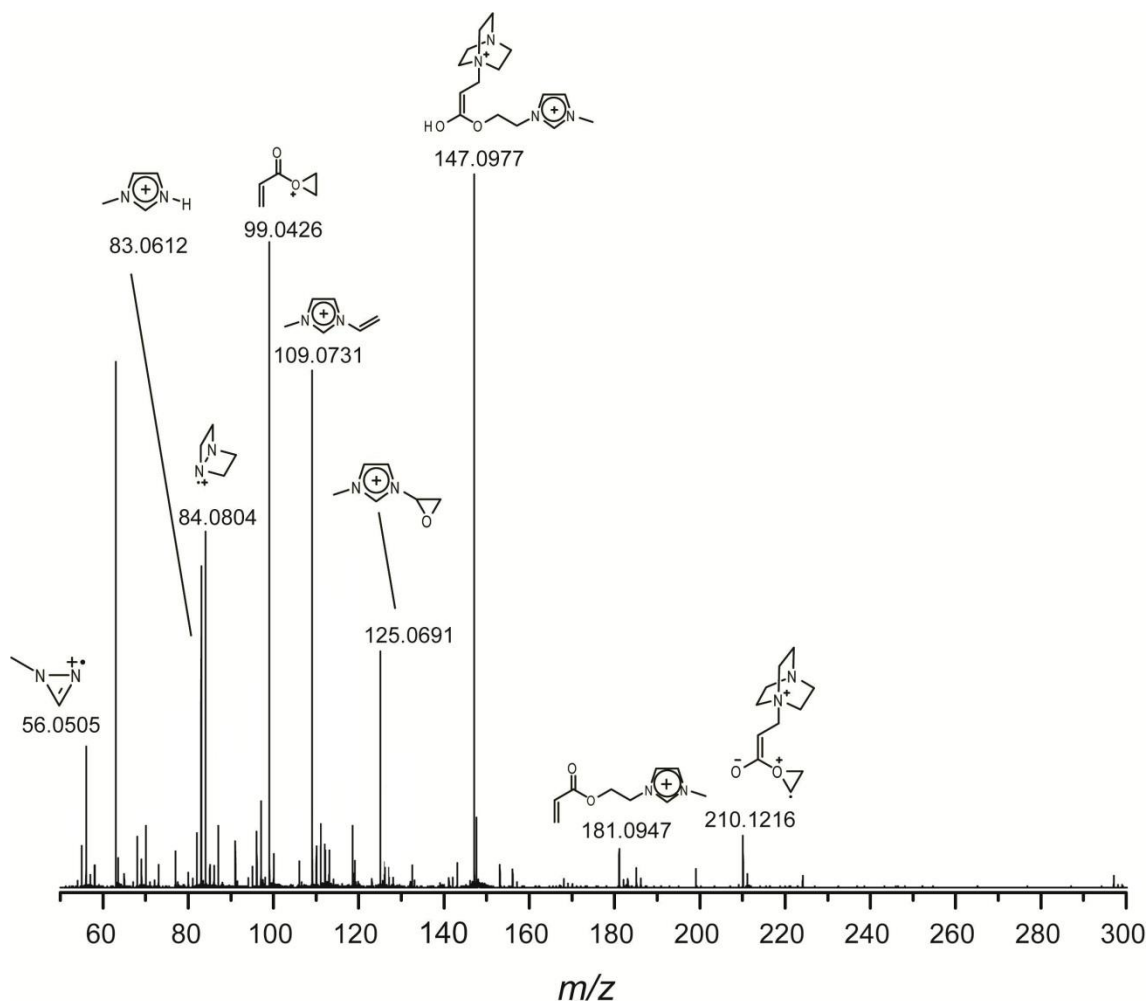


Figura 21. ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 147.

O cátion m/z 237 refere-se a uma estrutura que sofreu duas adições de Michael. A Figura 22 representa o ESI(+)-MS/MS desse sinal. Note as cargas presentes nesse intermediário. Essa espécie é duplamente carregada, como observado na Figura 20.

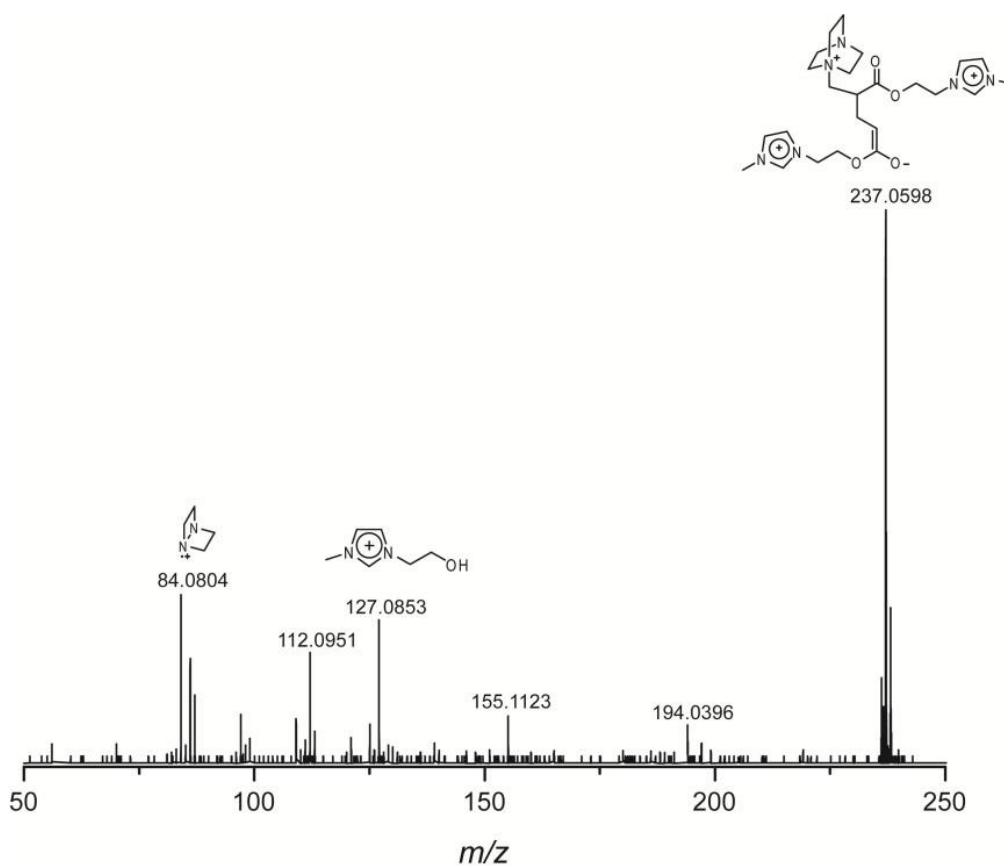
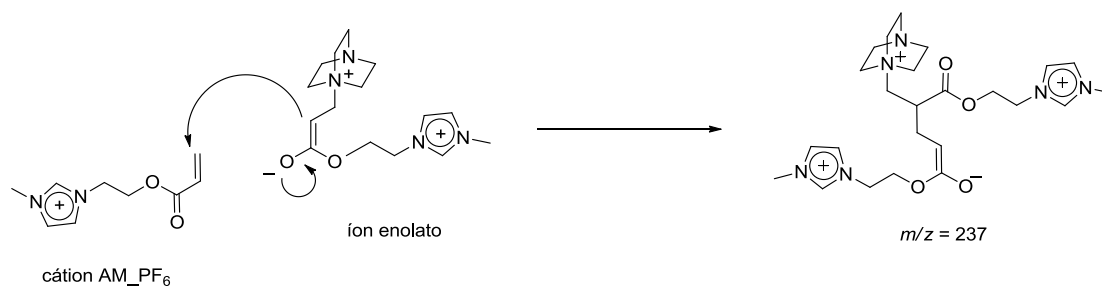


Figura 22. ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 237. Nota-se a dupla carga presente na estrutura a qual é proveniente da segunda reação de adição de Michael.

O íon de m/z 147, ao sofrer uma desprotonação, forma o íon enolato, que reage com centro eletrofílico da segunda espécie AM_Pf₆, evidenciando a segunda adição de Michael, conforme o Esquema 21.



Esquema 21. Formação da espécie de m/z 237, após a segunda adição de Michael.

Outro sinal foi observado em menor intensidade de m/z 439, o qual foi atribuído à interação da espécie duplamente carregada (m/z 147) interagindo com o ânion PF_6^- , conforme representado na Figura 23.

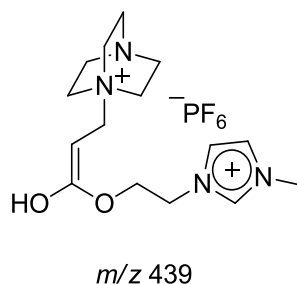


Figura 23. Interação do ânion PF_6^- com a espécie duplamente carregada de m/z 147.

Observa-se que a interação do ânion PF_6^- com as estruturas catiônicas corrobora a formação de um agregado supramolecular, mostrando uma organização estrutural própria, característica encontrada nas estruturas dos LIs. A forma organizacional que os pares iônicos dos LIs possuem já foi abordada anteriormente e segue a teoria organizacional proposta por Dupont.^{7,75} Nela, observa-se a interação dos cátions e dos ânions seguindo uma organização polimérica tridimensional, como representado na Figura 3.

A formação dos agregados supramoleculares mostra que o sistema tende a atingir um estado mais organizado e, para compensar esse ganho entrópico (ΔS), faz-se necessária uma estabilização pela entalpia (ΔH), resultando em um sistema de menor energia (ΔG). Dessa forma, evidencia-se o efeito benéfico que os LIs ocasionam nas reações químicas, o qual será investigado por cálculo teóricos.

Foi realizado um experimento de ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 439 (Figura 24), que mostra a interação do ânion PF_6^- com os cátions presentes na estrutura, o que deriva do intermediário (DABCO⁺) e da marcação iônica (imidazólio⁺).

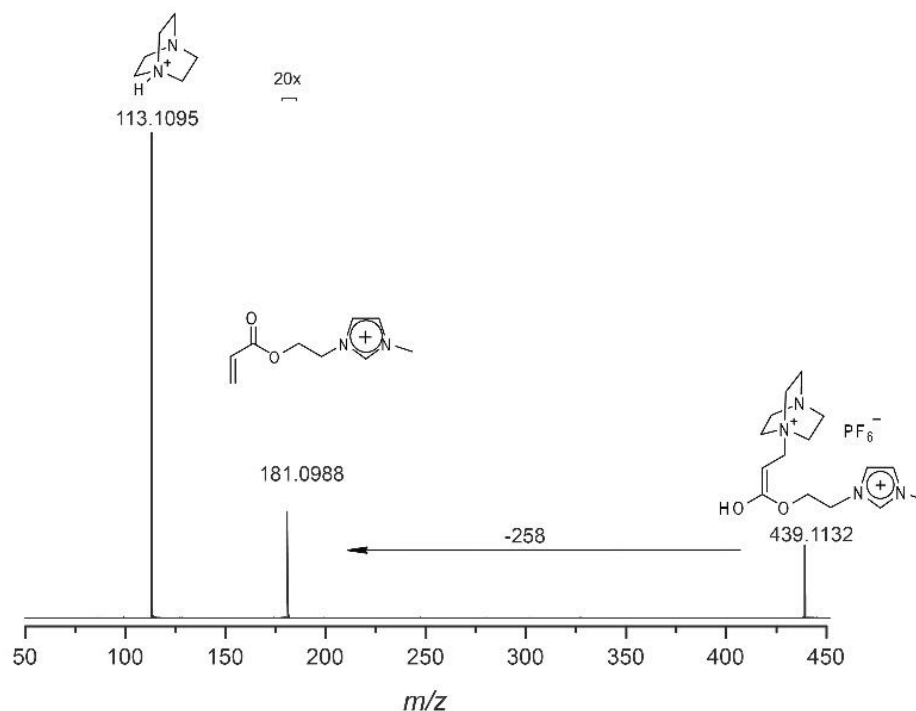


Figura 24. ESI(+)-MS/MS do agregado supramolecular de m/z 439.

Além da detecção de íons característicos da reação de MBH, foram identificados íons referentes aos intermediários carregados da referida reação. Nesse sentido, foi realizado um ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 444 (Figura 25) identificado em menor intensidade nos espectros A, B, C e D da Figura 13. Esse íon é referente à reação de aldol, representada pela etapa 2 do ciclo catalítico da reação de MBH, observado no Esquema 14.

Vale ressaltar a importância da marcação iônica proveniente do cátion imidazólio na estrutura derivada do acrilato presente desde o início da reação, pois, na sua ausência, seria improvável a detecção dessa espécie, visto que esse intermediário é uma espécie zwitteriônica (neutra). Sem a marcação iônica presente na estrutura AM- PF_6 , a detecção dessa espécie seria possível após ajuste do valor de pH do meio.

É conhecido que o ajuste de pH pode modificar a reatividade das espécies, quando protonadas ou desprotonadas, assim, os resultados adquiridos poderiam não estar em conformidade com a realidade reacional, corroborando resultados distintos. Ressalta-se que a marcação iônica presente na estrutura do

reagente não necessita de ajuste de pH, dessa forma, a reatividade do reagente não é alterada, encontrando-se a mesma espécie na solução e na fase gasosa.

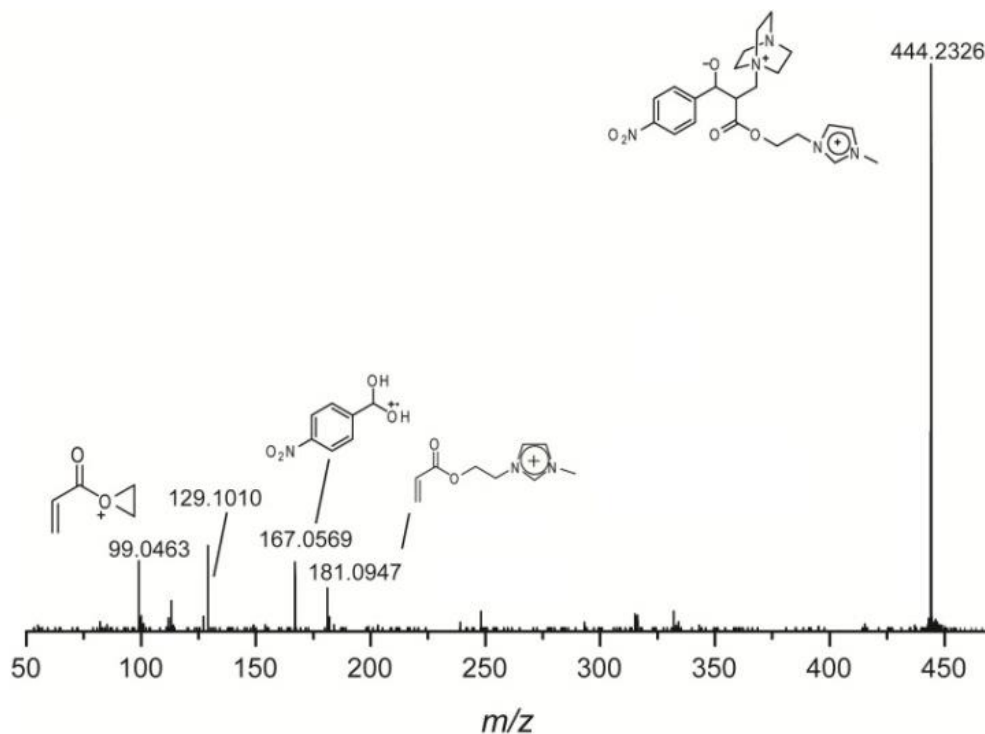


Figura 25. ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 444, sendo o intermediário-chave para o produto da reação de MBH, proveniente da condensação aldólica.

Como reportado anteriormente, a etapa importante para a reação de MBH é a transferência de hidrogênio. Existem três propostas que reportam essa transferência: *i*) transferência intramolecular de hidrogênio; *ii*) Proposta de McQuade e colaboradores^{66,67} – transferência de hidrogênio pela ação do segundo aldeído e *iii*) Aggarwal e colaboradores⁶⁹ – transferência de hidrogênio pelo solvente prótico.

Nesse experimento, detectou-se o intermediário característico da proposta de McQuade, o qual possui razão de m/z 298 e o mesmo foi caracterizado por ESI(+)-MS/MS (Figura 26). Essa espécie de m/z 298 é análoga à espécie encontrada no Esquema 16. Nota-se que esse intermediário possui duas cargas, provenientes da etiqueta de carga e do intermediário carregado da reação de MBH.

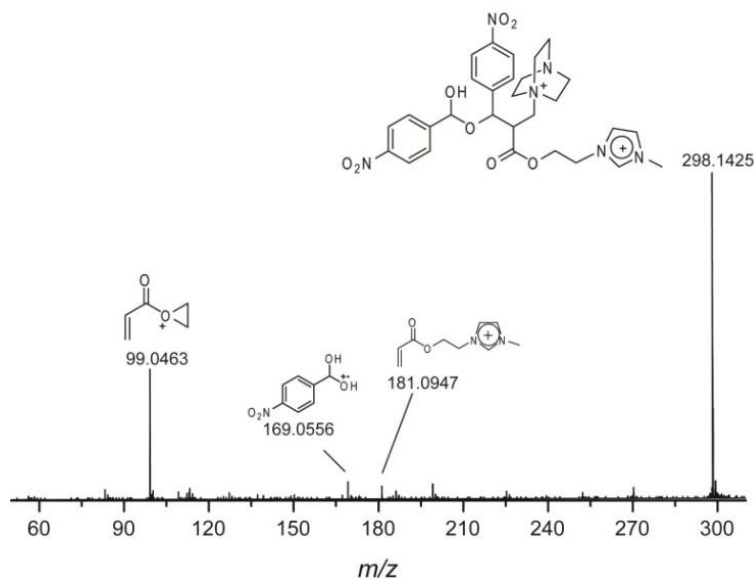


Figura 26. ESI(+)-MS/MS do íon de m/z 298 com carga dupla. Note que este intermediário está de acordo com a proposta de McQuade.

O intermediário característico da reação de Aggarwal não foi detectado, devido à ausência de solvente prótico no meio reacional, pois os experimentos foram realizados em soluções preparadas em acetonitrila (solvente aprótico). Com o intuito de identificar os intermediários referentes à proposta de Aggarwal, utilizou-se metanol como solvente em substituição à acetonitrila, mas nenhum íon que pudesse se relacionar a essa proposta foi detectado.

Na tentativa de elucidar melhor as duas propostas existentes para a reação de MBH encontrada neste estudo, por meio da detecção dos seus intermediários, utilizou-se a espécie ALM_PF_6 no meio reacional, a qual possui um hidrogênio ionizável, reportando uma característica prótica para essa espécie. Entretanto, mais uma vez, não foi observado nenhum intermediário característico presente na proposta de Aggarwal.

Como nenhum intermediário da proposta de Aggarwal foi detectado, mesmo com a substituição do solvente aprótico (acetonitrila) por solvente prótico (metanol) e com a utilização da espécie ALM_PF_6 no meio reacional, que também é uma espécie prótica, realizou-se a marcação isotópica da espécie ALM_PF_6 , para se observar se a transferência de hidrogênio poderia ser proveniente da espécie ALM_PF_6 , mesmo sem ocorrer a detecção desse

intermediário. A Figura 27 representa o espectro de ESI(+)-MS/MS da espécie ALM_PF₆ deuterada.

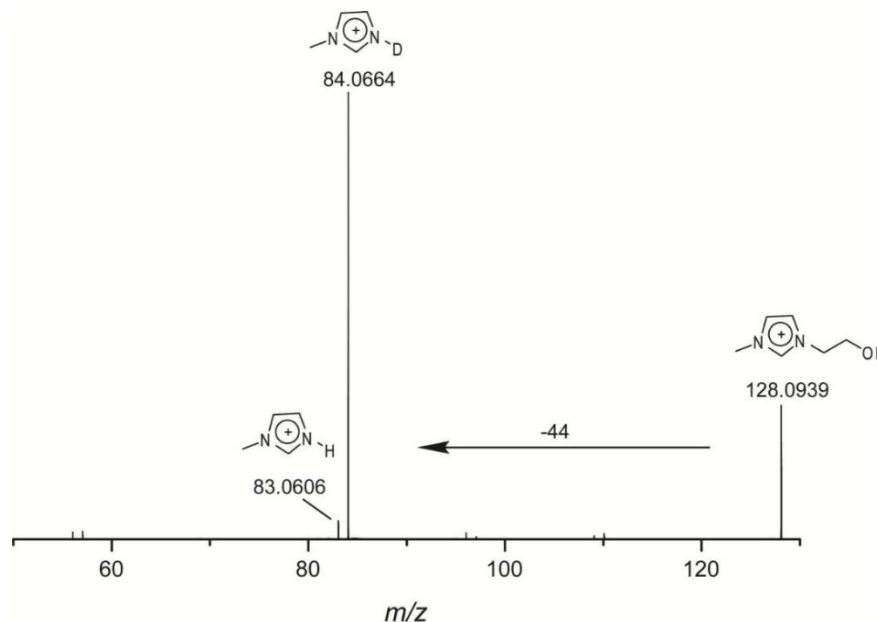


Figura 27. ESI(+)-MS/MS da espécie alcoólica deuterada com etiqueta de carga.

Embora diversas modificações tenham sido realizadas na tentativa de detectar o intermediário característico da proposta de Aggarwal, não foi possível se observar evidências que comprovariam essa transferência de hidrogênio, ou seja, não se identificou o deutério na estrutura do intermediário característico da reação de MBH.

Observada essa característica, uma explicação para não ser detectada a transferência de hidrogênio proveniente da espécie ALM_PF₆ para o intermediário característico da reação de MBH (espécie análoga a **XIII**) é relativa à própria natureza desse intermediário, que deve possuir um curto tempo de meia vida.

Após realização os estudos de ESI-MS, buscaram-se outras análises, na tentativa de compreender melhor os resultados obtidos, tanto nas propostas apresentadas (McQuade e Aggarwal), quanto no efeito do LI para a reação de MBH. Esses efeitos foram estudados por meio da Química computacional, sendo calculados os efeitos dos LIs em meio reacional, bem como a estabilização dos

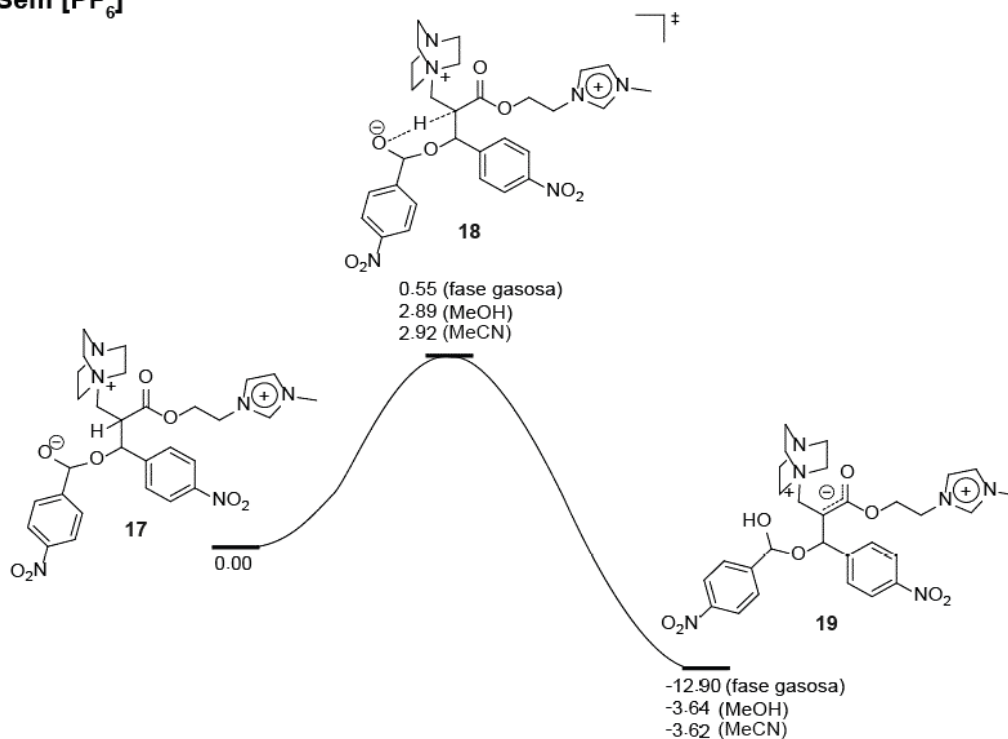
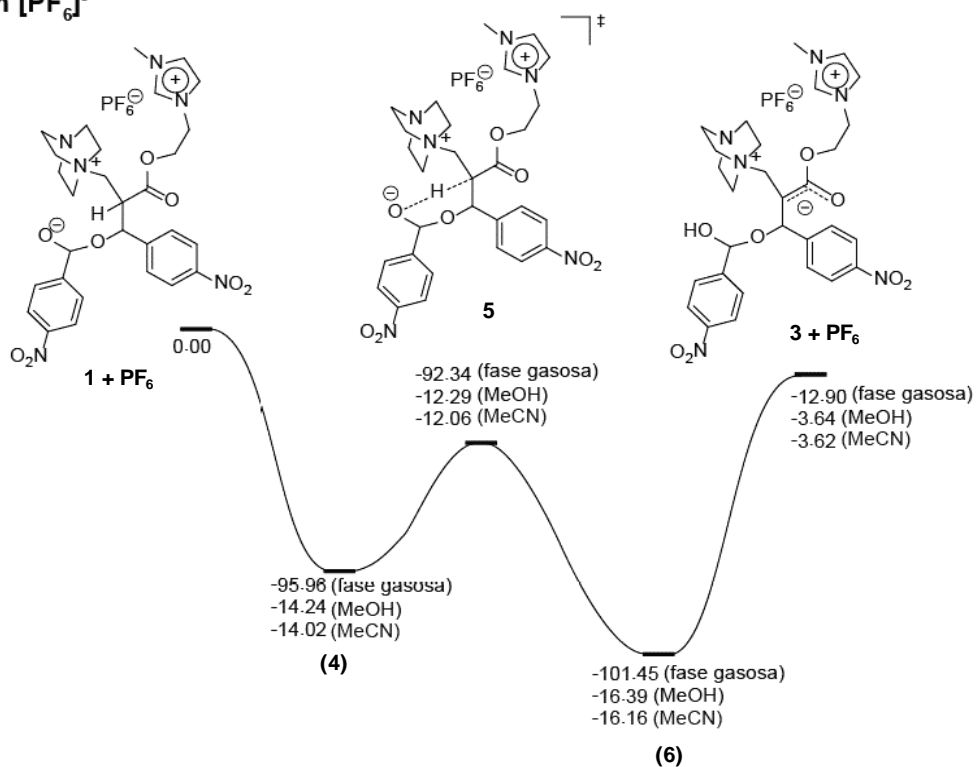
intermediários carregados característicos da reação. Nesse sentido, foram realizados cálculos de DFT para se determinar as energias envolvidas no sistema como um todo, bem como em cada intermediário.

Realizaram-se experimentos de DFT utilizando-se o método M06-2X e a função de base 6-311g(d,p) na etapa de transferência de hidrogênio da reação de MBH, a qual pode seguir dois caminhos conforme as propostas desenvolvidas por McQuade e Aggarwal.

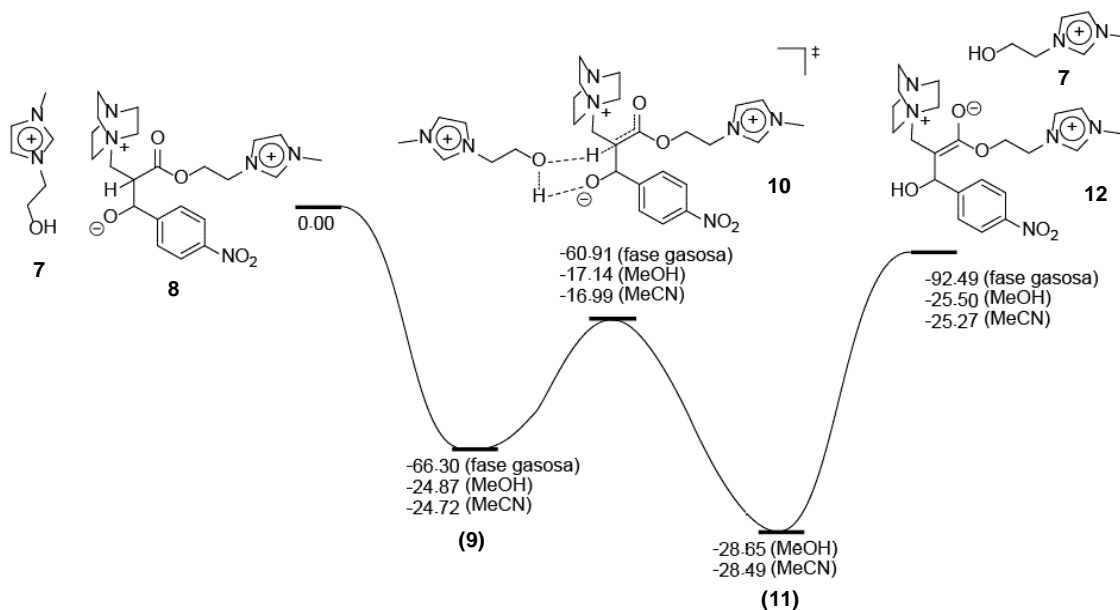
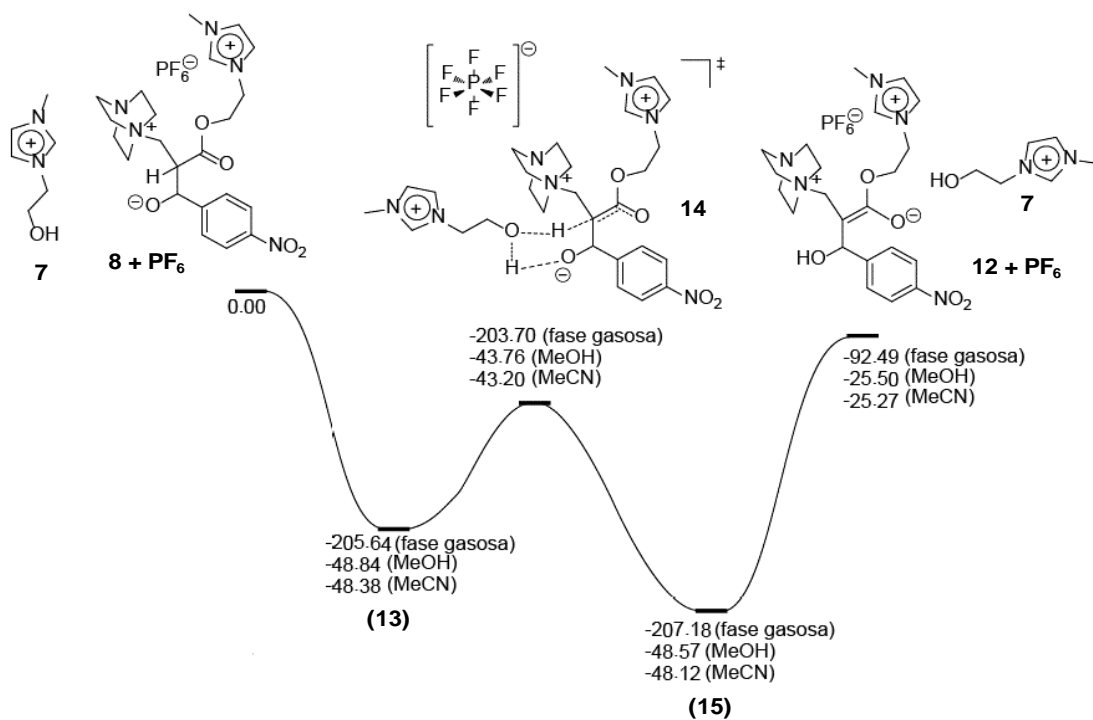
Embora seja possível a formação do estado de transição de anel de quatro membros (ver ET1 no Esquema 15), ele deve ser improvável, pois sua formação requer elevadas energias. Valores dos cálculos obtidos por DFT mostram a elevada energia desse estado de transição (anexo II), então, descarta-se essa proposta de transferência de hidrogênio.

Seguindo investigações teóricas (por cálculos de DFT), as duas propostas de transferência de hidrogênio mais aceitas na literatura, calcularam-se as energias dos intermediários envolvidos na transferência de hidrogênio em diferentes condições: em fase gasosa e na presença de solvente aprótico (acetonitrila) e prótico (metanol) para investigar qual proposta mecanística é favorecida. E, também, calcularam-se as energias envolvidas desses intermediários sob as mesmas condições na presença e na ausência do ânion PF_6^- , uma vez que foi detectado um intermediário (ver m/z 439 da Figura 23) durante as aquisições dos espectros de ESI.

Os Esquemas 28 e 29 mostram os valores energéticos obtidos, após se realizarem os cálculos referente às estruturas dos intermediários detectados nos espectros de ESI-MS na fase gasosa, além dos estados de transição, uma vez que eles são conhecidos. Observa-se que os solventes e o ânion PF_6^- modificam as energias envolvidas nas estruturas dos intermediários e dos estados de transição presentes na reação de MBH.

Sem $[\text{PF}_6]^-$ Com $[\text{PF}_6]^-$ 

Esquema 22. Energia relativa (kcal mol^{-1}) calculada pelo método M06-2X/6-311G(d,p) para a proposta de McQuade na fase gasosa e considerando o efeito do solvente (acetonitrila e metanol), além da presença do ânion PF_6^- .

Sem $[\text{PF}_6]^-$ Com $[\text{PF}_6]^-$ 

Esquema 23. Energia relativa (kcal mol⁻¹) calculada pelo método M06-2X/6-311G(d,p) para a proposta de Aggarwal na fase gasosa e considerando o efeito do solvente (acetonitrila e metanol), além da presença do ânion PF_6^- .

Vale ressaltar que as energias obtidas são distintas devido às diferentes interações existentes entre o solvente e o intermediário. É conhecido que os solventes causam um profundo efeito na reação de MBH, modificando as energias envolvidas em intermediários e estados transientes.⁶⁸

Destaca-se que a diferença energética calculada no sistema com a presença ânion PF_6^- é diferente quando calculada na sua ausência, o que se observa tanto na posposta de McQuade quanto na de Aggarwal. Esses valores energéticos podem ser relacionados com a característica encontrada nos LIs em solução,⁷ ou seja, a formação de pares iônicos, os quais podem contribuir para a estabilização dos intermediários. Ao analisar os resultados obtidos nos cálculos teóricos realizados com a presença do ânion PF_6^- , é notório o efeito benéfico do LI, pois há uma diminuição energética considerável das espécies intermediárias da reação, uma vez que é possível a formação de agregados iônicos e, assim, a molécula consegue se organizar, estabilizando-se, característica observada pelas disposições das estruturas catiônicas nos intermediários interagindo com o ânion. Na ausência do ânion, observam-se as estruturas catiônicas afastadas uma das outras devido à repulsão eletrônica das cargas positivas.

A presença do ânion PF_6^- faz a energia envolvida na espécie transiente reacional ser menor que o intermediário anterior, essa observação é chamada de energia negativa aparente do estado de transição,⁷⁶ observada na coordenada intrínseca da reação (*Intrinsic Reaction Coordinate* - IRC). Isso ocorre pelo fato o ânion PF_6^- “organizar” o sistema. Essa característica de organizar o sistema já é observada nos LIs (ver Figura 2), conhecida como direcionadores entrópicos.⁷⁵

A formação dessa energia negativa aparente encontrada nos transientes da reação de MBH deve-se à formação de estruturas conhecidas como complexos intermediários eletrostáticos (ou complexos intermediários), as quais possuem energia menor que as observadas no estado inicial dos reagentes (**4**, **6**, **9**, **11**, **13** e **15** nos Esquema 22 e Esquema 23). Tais intermediários podem ser observados antes e depois do estado de transição, contribuindo para que

esse estado transiente possua uma energia negativa aparente, sendo uma plausível explicação para essa característica observada.

Nesse sentido, dependendo da formação dos complexos intermediários eletrostáticos na IRC, eles podem influenciar o caminho reacional, como, por exemplo, em reações de adição/substituição encontradas na literatura.⁷⁷

Estados de transição que possuem energia aparente negativa já são conhecidos.^{78,79} Atualmente, essa discussão voltou a ser relevante como uma tentativa de se compreender e explicar melhor alguns efeitos observados em reações químicas.

A marcação iônica presente nas estruturas dos intermediários favorece a formação dos pares iônicos, que podem formar agregados supramoleculares, devido à formação das interações eletrostáticas (como as observadas na estrutura dos anéis imidazólios com o ânion PF_6^-). Além da formação das interações eletrostáticas (forças coulombianas), há a presença de outras interações, tais como as ligações de hidrogênio, existentes entre os hidrogênios provenientes do anel imidazólio e o ânion. As interações favorecem por efeito de compensação entálpica, a formação de um estado mais compacto e organizado, que são os intermediários complexos.

A configuração espacial observada nos estados de transição é diferente quando analisada na ausência e presença do ânion PF_6^- , como representado nos Esquema 22 e Esquema 23. A Figura 28 mostra as estruturas dos estados de transição calculadas por DFT no nível de menor energia.

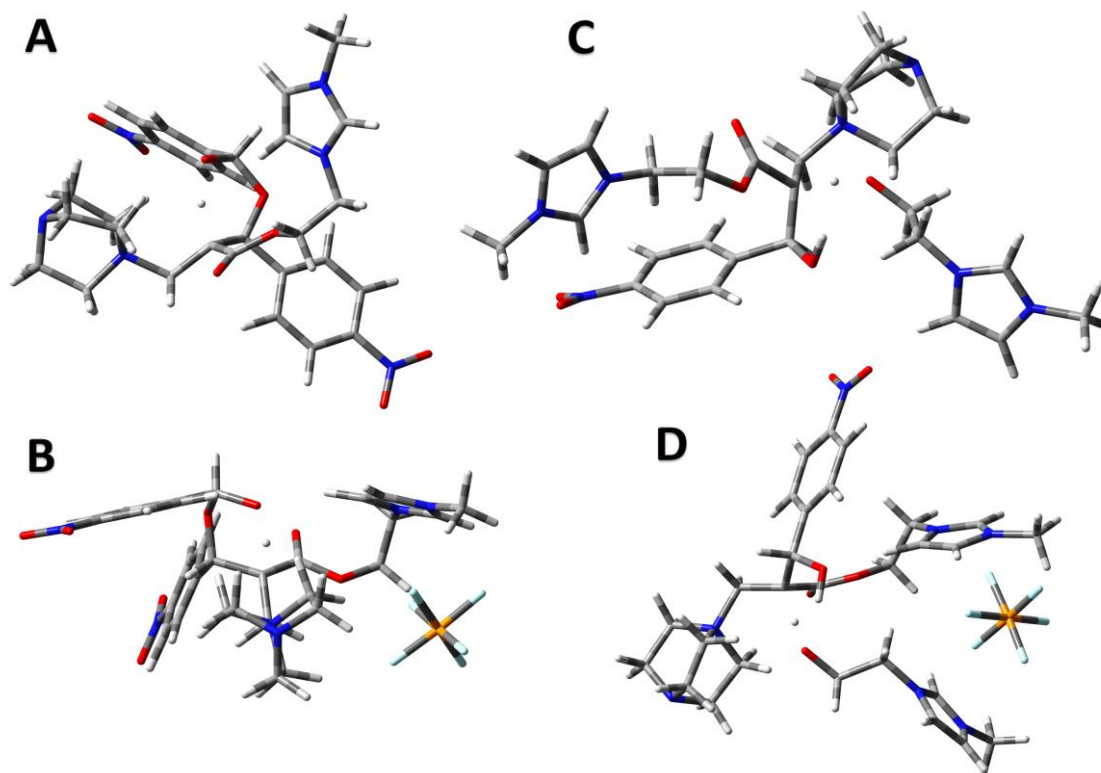


Figura 28. Estruturas otimizadas por cálculos de DFT dos estados de transição das propostas de McQuade (esquerda) e Aggarwal (direita). (A) e (C) na ausência e (B) e (D) na presença do ânion PF_6^- . A presença do ânion proporciona uma conformação mais estável ao sistema.

O arranjo especial observado na ausência do ânion deve-se à repulsão eletrostática das cargas positivas encontradas no DABCO (intermediário característico da reação de MBH) e no anel imidazólio (marcação iônica natural dos LIs). Entretanto, a molécula se organiza na presença do ânion, aproximando as estruturas carregadas – efeito conhecido como direcionador entrópico. Além das outras interações observadas, como as ligações de hidrogênio – existentes na interação do ânion com os hidrogênios do anel imidazólio, essa interação está relacionada com as energias entálpicas, assim, é chamada compensação entálpica.

A organização molecular pode ser explicada pelas novas interações atrativas existentes, tais como: *i*) atração eletrostática das cargas positivas (DABCO^+ e imidazólio^+) e negativa (PF_6^-) e *ii*) presença de ligações de hidrogênios na estrutura do LI. A presença do ânion PF_6^- é determinante para a organização molecular, o que evidencia o efeito positivo que os LIs fornecem nas

reações químicas. Além da presença das novas interações, os LIs possuem uma organização tridimensional, de acordo com a teoria de Dupont, que contribui para a diminuição energética desse sistema.

É importante se considerar que as interações acima discutidas criam uma organização do sistema bem definida, e essa organização pode ser associada à formação de agregados moleculares presentes nas estruturas dos LIs, justificando a formação dos intermediários complexos eletrostáticos – que são as espécies que contribuem para a formação do estado de transição com a chamada energia aparente negativa, conforme representado nos Esquema 22 e Esquema 23.

Os intermediários que seguem a proposta de transferência de hidrogênio de Aggarwal também foram calculados por DFT e mostram resultados interessantes. A presença da espécie ALM-PF₆ proporciona uma interação supramolecular com o intermediário de Aggarwal, o que se observa como agregados supramoleculares maiores. No Esquema 23, a espécie **7**, referente ao cátion do ALM-PF₆, agrega-se à molécula **8**, levando à formação de um estado de menor energia, o chamado complexo intermediário eletrostático **9**. Nesse sentido, observa-se que a energia aparente dos estados intermediários assume valor negativo. Então, vale ressaltar o efeito benéfico causado pela presença do TSIL que, junto ao efeito do solvente, contribui para diminuir substancialmente a barreira energética.

A Tabela 2 mostra, de forma resumida, as barreiras energéticas da reação de MBH, comparando os caminhos de McQuade e Aggarwal para a etapa de transferência de hidrogênio. Observa-se que a barreira energética, a qual possui valores relativamente baixos, é ultrapassada com energias menores que 8 kcal mol⁻¹. Por se apresentar essa pequena diferença de barreira energética entre os intermediários encontrados nos dois caminhos reacionais, não é conclusivo afirmar qual caminho preferencialmente deve ser seguido, tanto na ausência como na presença do ânion PF₆⁻. Quanto a isso, a diminuição da barreira energética pode ser observada pelo efeito do LI, evidenciando o efeito direcionador entrópico dos LIs.

Tabela 2. Barreira energética dos estados de transição observados nos Esquemas 22 e 23.

Proposta	Ânion	Etapa	Solvente	Barreira Energética (kcal mol ⁻¹)
McQuade	-	1 → 2 (Esquema 22)	-	0.55
			Metanol	2.89
Aggarwal	-	9 → 10 (Esquema 23)	Acetonitrila	2.92
			-	5.39
			Metanol	7.73
Aggarwal	-	9 → 10 (Esquema 23)	Acetonitrila	7.73
			-	3.62
			Metanol	1.95
McQuade	PF ₆ ⁻	4 → 5 (Esquema 22)	Acetonitrila	1.96
			-	1.94
Aggarwal	PF ₆ ⁻	13 → 14 (Esquema 23)	Metanol	5.08
			Acetonitrila	5.18

A formação desses complexos intermediários eletrostáticos sugerem a origem do efeito positivo que os LIs fornecem às reações, visto que os pares dos LIs auxiliam na estabilização de intermediários e estados transientes polares ou carregados (característica observada na reação de MBH). Dessa forma, os LIs contribuem para a diminuição da barreira energética envolvendo o intermediário e o estado de transição, pois atuam direcionando os pares iônicos presentes no sistema. Os LIs atuam como agentes direcionadores estruturais, como sugeridos em outros trabalhos.^{80,81}

A Tabela 3 mostra os valores termodinâmicos calculados das etapas de transferência de hidrogênio, presente na reação de MBH para as propostas mecanística de McQuade e Aggarwal. De acordo com os valores calculados, a presença do ânion contribui para a estabilização das espécies envolvidas na reação, bem como a presença do solvente, visto que ambos proporcionam um efeito positivo para a formação dos produtos da reação de MBH.

Tabela 3. Valores termodinâmicos calculados por DFT dos estados de transição observados nos Esquemas 22 e 23.

Proposta Mecanística	Ânion	Etapa	Solvente	ΔH (kcal mol ⁻¹)	ΔG (kcal mol ⁻¹)
McQuade	-	1 → 2 (Esquema 22)	-	-13.15	-11.16
Aggarwal	-	9 → 10 (Esquema 23)	-	-2.25	-3.15
McQuade	-	1 → 2 (Esquema 22)	Metanol	-3.75	-1.61
Aggarwal	-	9 → 10 (Esquema 23)	Metanol	-3.79	-2.59
McQuade	-	1 → 2 (Esquema 22)	Acetonitrila	-3.71	-1.51
Aggarwal	-	9 → 10 (Esquema 23)	Acetonitrila	-3.79	-2.49
McQuade	PF ₆ ⁻	1 → 2 (Esquema 22)	-	-	-5.56
Aggarwal	PF ₆ ⁻	9 → 10 (Esquema 23)	-	-1.06	-2.46
McQuade	PF ₆ ⁻	1 → 2 (Esquema 22)	Metanol	-2.06	-1.64
Aggarwal	PF ₆ ⁻	9 → 10 (Esquema 23)	Metanol	0.81	0.17
McQuade	PF ₆ ⁻	1 → 2 (Esquema 22)	Acetonitrila	-2.05	-1.63
Aggarwal	PF ₆ ⁻	9 → 10 (Esquema 23)	Acetonitrila	0.81	0.09

Considerando-se apenas o efeito do ânion, na proposta de Aggarwal, observam-se valores positivos para a energia livre de Gibbs e, mesmo assumindo esses valores positivos, esse caminho reacional não pode ser descartado, pois as energias de Gibbs envolvidas na transformação são baixas quando realizadas na presença do solvente (0.17 kcal mol⁻¹ em metanol e 0.09 kcal mol⁻¹ em acetonitrila, da etapa **9 → 10** encontrados na Tabela 3).

Os resultados obtidos evidenciam o efeito positivo que os LIs fornecem às reações, características observadas pela diferença energética existente na ausência e presença do ânion, sugerindo que os intermediários e os estados transientes são estabilizados pelos pares iônicos dos LIs através do emparelhamento dos íons e da formação de agregados supramoleculares maiores, conforme a teoria organizacional de Dupont. Os cálculos teóricos para os valores das energias corroboram para essa característica observada, provavelmente, devido à formação dos complexos intermediários eletrostáticos, conduzindo assim estados transientes com barreiras energéticas menores e, assim, facilitando a transformação química, na presença do cátion imidazólio como do ânion PF₆⁻.

A presença do ânion proporciona um efeito benéfico, pois há uma diminuição dos valores calculados, principalmente nos intermediários de McQuade. Entretanto, como é observada uma pequena diferença energética

entre as duas propostas de transferência de hidrogênio, os dois caminhos reacionais podem ser seguidos devido à baixa energia envolvidas nos dois processos analisados.

2.6 Conclusão do Capítulo II

Na tentativa de se compreender os efeitos positivos que os LIs proporcionam em reações químicas, realizou-se estudos utilizando TSIL, sendo um derivado de acrilato ionicamente marcado (AM-PF₆) na reação de Morita-Baylis-Hillman. A reação foi monitorada por ESI-MS/MS, onde a espécie de *m/z* 439 foi identificada, evidenciando a formação de um par iônico (ou agregados supramoleculares maiores) entre o intermediário carregado (DABCO⁺) e o LI (imidazólio⁺), que por sua vez interagem com o ânion PF₆⁻. Para melhor compreensão desse sistema, realizou-se cálculos de DFT que forneceram evidências para o efeito positivo dos LIs. A formação de agregados supramoleculares (com observado pelo MS) fornece um estado de transição com energia negativa aparente como consequência da formação de complexos intermediários eletrostáticos.

Na etapa de transferência de hidrogênio, observa-se o efeito do LI e do solvente (prótico e aprótico) na estabilização dos intermediários, observando uma diminuição energética. Dessa forma é plausível afirmar que a reação de MBH estudada tende a seguir os dois caminhos mecanísticos existentes (McQuade ou Aggarwal), dada a baixa energia existente nos intermediários gerados no meio reacional, ou ainda pode ocorrer concomitante às duas propostas, pois os valores energéticos observados são próximos

Por fim, os resultados obtidos, abrem uma possibilidade de melhor compreensão dos intermediários gerados na reação de MBH conduzidos na presença de LIs e de derivados com etiqueta de carga no meio reacional, bem como na utilização dos LIs em outras reações que possuem intermediários carregados, comprovando os efeitos benéficos que os LIs apresentam em transformações químicas.

Considerações Finais e Perspectivas

No presente trabalho, foi desenvolvido a síntese de LI (MAI.Cl) para a aplicação como catalisadores em reações de Mannich. Assim, objetiva-se a modificação estrutural do cátion imidazólio, incorporando um caráter mais ácido de Brønsted (ácidos sulfônicos) para analisar a atividade catalítica, bem como o comportamento desses novos catalisadores.

Considerando-se a importância do desenvolvimento de novos catalisadores e o potencial tecnológico de sistemas catalíticos a base de LI, novos estudos serão realizados, com ênfase na síntese de novos catalisadores, visando à modificação de sua estrutura aniônica (ácidos de Lewis) para a aplicação em outras MCRs (Hantzsch, Mannich, Passerini e Ugi), visto o elevado potencial biológico que seus produtos apresentam.

A formação de pares iônicos (ou agregados supramoleculares maiores), detectada por MS na reação de Morita-Baylis-Hillman apresentada nesse trabalho, sugere a formação de espécies que contribuem para a formação de estados transientes com energia negativa aparente como consequência da formação de complexos intermediários eletrostáticos. Assim, é possível estender esses resultados para outras reações que possuem intermediários carregados ou polares, a fim de se detectar essas observações.

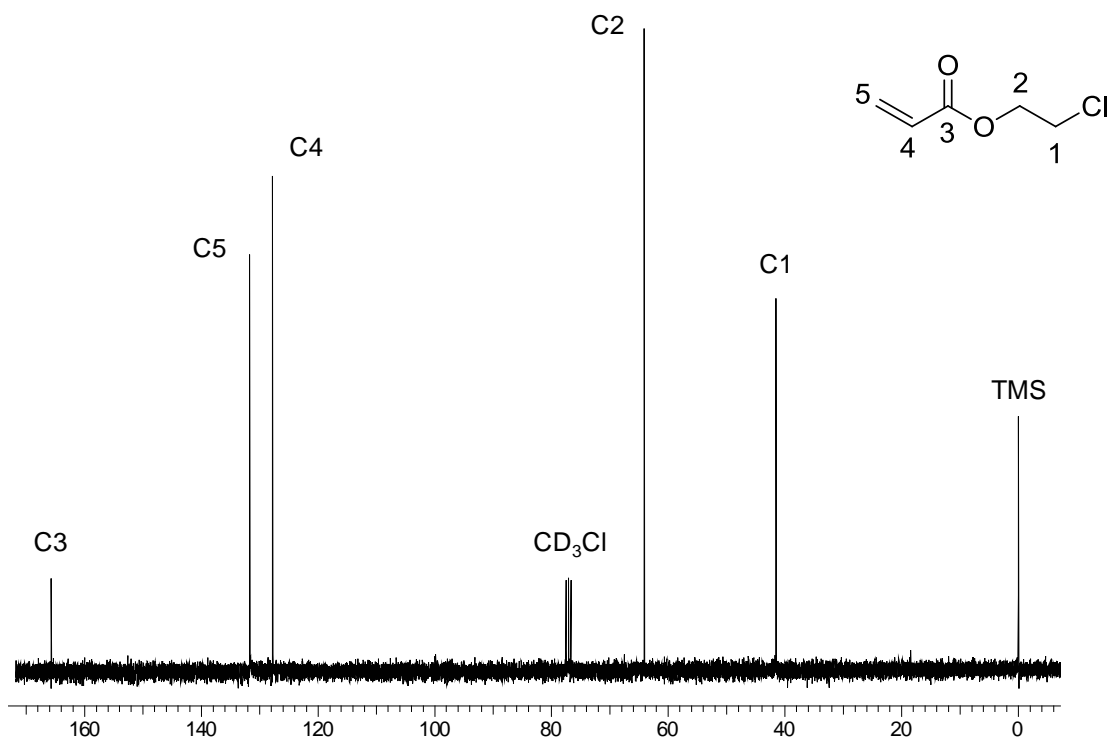
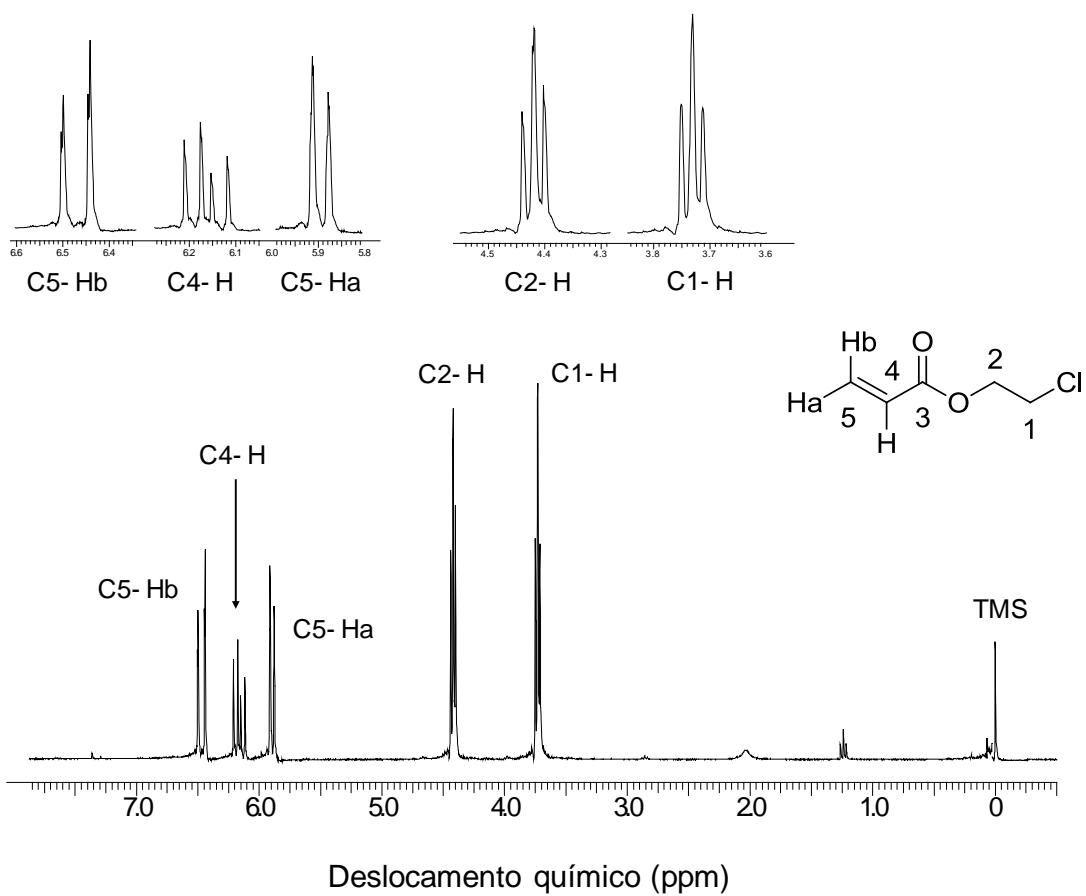
Referência Bibliográfica

- (1) Hurley, F. H.; Wier, T. P. *J. Electrochem. Soc.* **1951**, *98*, 207.
- (2) Chauvin, Y.; Gilbert, B.; Guibard, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1715.
- (3) Zhong, C.; Sasaki, T.; Jimbo-Kobayashi, A.; Fujiwara, E.; Kobayashi, A.; Tada, M.; Iwasawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 2365.
- (4) Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. *Appl. Catal. A: Gen.* **2010**, *373*, 1.
- (5) Zhang, S.; Qi, X.; Ma, X.; Lu, L.; Deng, Y. *J. Phys. Chem. B.* **2010**, *114*, 3912.
- (6) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.
- (7) Dupont, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 341.
- (8) Peppel, T.; Roth, C.; Fumino, K.; Paschek, D.; Kockerling, M.; Ludwig, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6661.
- (9) Wasserscheid, P. *Nature* **2006**, *439*, 797.
- (10) Yoshizawa, M.; Xu, W.; Angell, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15411.
- (11) Pilli, R. A.; Robello, L. G.; Camilo, N. S.; Dupont, J.; Lapis, A. A. M.; Neto, B. A. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1669.
- (12) Sowmiah, S.; Srinivasadesikan, V.; Tseng, M. C.; Chu, Y. H. *Molecules* **2009**, *14*, 3780.
- (13) Bhatt, A. I.; Bond, A. M.; MacFarlane, D. R.; Zhang, J.; Scott, J. L.; Strauss, C. R.; Iotov, P. I.; Kalcheva, S. V. *Green Chem.* **2006**, *8*, 161.
- (14) Cabeza, O.; Vila, J.; Rilo, E.; Dominguez-Perez, M.; Otero-Cernadas, L.; Lopez-Lago, E.; Mendez-Morales, T.; Varela, L. M. *J. Chem. Thermodyn.* **2014**, *75*, 52.
- (15) Parnham, E. R.; Morris, R. E. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1005.
- (16) Ab Rani, M. A.; Brant, A.; Crowhurst, L.; Dolan, A.; Lui, M.; Hassan, N. H.; Hallett, J. P.; Hunt, P. A.; Niedermeyer, H.; Perez-Arlandis, J. M.; Schrems, M.; Welton, T.; Wilding, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 16831.
- (17) Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 123.
- (18) Lee, S. G. *Chem. Commun.* **2006**, 1049.
- (19) Ratti, R. *Adv. Chem.* **2014**, *2014*, 16.
- (20) Oliveira, F. F. D.; dos Santos, M. R.; Lalli, P. M.; Schmidt, E. M.; Bakuzis, P.; Lapis, A. A. M.; Monteiro, A. L.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10140.
- (21) dos Santos, M. R.; Diniz, J. R.; Arouca, A. M.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; Tamborim, S. M.; Parize, A. L.; Suarez, P. A. Z.; Neto, B. A. D. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 716.
- (22) dos Santos, M. R.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; Suarez, P. A. Z.; Neto, B. A. D. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 2383.
- (23) Bates, E. D.; Mayton, R. D.; Ntai, I.; Davis, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 926.

- (24) Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D. S.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1207.
- (25) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. *Appl. Cat. A: Gen.* **2001**, *221*, 3.
- (26) Trost, B. *Science* **1991**, *254*, 1471.
- (27) Ludwig, R.; Kragl, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6582.
- (28) Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371.
- (29) Toure, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439.
- (30) Aron, Z. D.; Overman, L. E. *Chem. Commun.* **2004**, 253.
- (31) Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, *2003*, 1471.
- (32) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969.
- (33) Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1189.
- (34) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.
- (35) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- (36) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.
- (37) Strübing, D.; Neumann, H.; Klaus, S.; Hübner, S.; Beller, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11333.
- (38) Ugi, I.; Dömling, A.; Horl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115.
- (39) Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. *J. Sci. Ind. Res.* **2008**, *67*, 95.
- (40) Tron, G. C.; Minassi, A.; Appendino, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5541.
- (41) Arya, K.; Rajesh, U. C.; Rawat, D. S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3344.
- (42) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
- (43) Bienayme, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.
- (44) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- (45) Tollens, B.; Marley, B. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1903**, *36*, 1351.
- (46) Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647.
- (47) Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261.
- (48) Mannich, C. *J. Chem. Soc. Abstr.* **1917**, *112*, 634.
- (49) Alvim, H. G. O.; Bataglioni, G. A.; Ramos, L. M.; de Oliveira, A. L.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; de Macedo, J. L.; da Silva, W. A.; Neto, B. A. D. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3306.
- (50) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791.
- (51) Aktoudianakis, E.; Chan, E.; Edward, A. R.; Jarosz, I.; Lee, V.; Mui, L.; Thatipamala, S. S.; Dicks, A. P. *J. Chem. Educ.* **2009**, *86*, 730.
- (52) Hooper, M. M.; DeBoef, B. *J. Chem. Educ.* **2009**, *86*, 1077.
- (53) Holden, M. S.; Crouch, R. D. *J. Chem. Educ.* **2001**, *78*, 1104.
- (54) Mak, K. K. W.; Siu, J.; Lai, Y. M.; Chan, P.-k. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 943.
- (55) Gawande, M. B.; Bonifacio, V. D. B.; Luque, R.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5522.
- (56) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273.

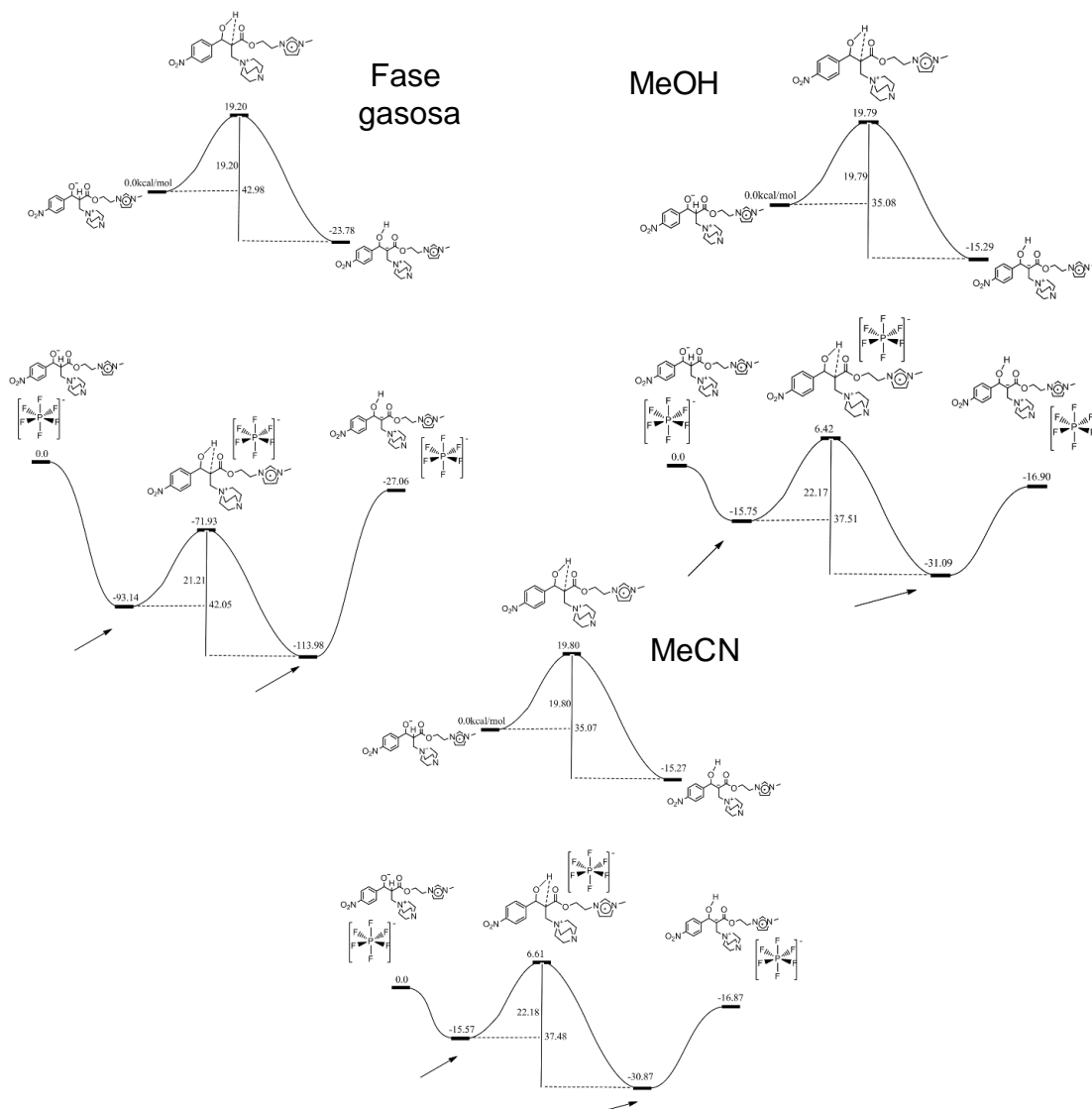
- (57) Botton, S. R. Tesedissertação de Mestrado, Título: Destinação de Resíduo Químico de um Laboratório de Análises Clínicas: uma Proposta de Modelo de Gestão, 2011, Universidade Federal de Santa Maria.
- (58) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- (59) Aroyan, C. E.; Dermenci, A.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4069.
- (60) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
- (61) Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581.
- (62) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.
- (63) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1983**, *22*, 795.
- (64) Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3031.
- (65) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285.
- (66) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147.
- (67) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980.
- (68) Cantillo, D.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8615.
- (69) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.
- (70) Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330.
- (71) Amarante, G. W.; Benassi, M.; Milagre, H. M. S.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 12460.
- (72) Connon, S. J. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.
- (73) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217.
- (74) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 407.
- (75) Dupont, J.; Scholten, J. D. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1780.
- (76) Ess, D. H.; Wheeler, S. E.; Iafe, R. G.; Xu, L.; Çelebi-Ölçüm, N.; Houk, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7592.
- (77) Itoh, S.; Yoshimura, N.; Sato, M.; Yamataka, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8294.
- (78) Wolfgang, R. *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 248.
- (79) Wolfgang, R. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 48.
- (80) Taubert, A.; Li, Z. *Dalton Trans.* **2007**, 723.
- (81) Antonietti, M.; Kuang, D.; Smarsly, B.; Zhou, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4988.

Anexo I



Espectro de ^1H e ^{13}C do intermediário acrilato de 2-cloroetil.

Anexo II



Energias envolvidas na transferência intramolecular de hidrogênio no estado de transição (anel de quatro membros) da reação de Morita-Baylis-Hillman.

