

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA**

SABRINA PORCIÚNCULA DA SILVA

**HIDROGENAÇÃO DE ALCINOS EM MEIO BIFÁSICO: SISTEMAS
RECICLÁVEIS PARA APLICAÇÃO INDUSTRIAL**

Porto Alegre, 2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA**

SABRINA PORCIÚNCULA DA SILVA

**HIDROGENAÇÃO DE ALCINOS EM MEIO BIFÁSICO: SISTEMAS
RECICLÁVEIS PARA APLICAÇÃO INDUSTRIAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado junto à atividade de ensino “Projeto Tecnológico” do curso de Química Industrial, como requisito parcial para a obtenção do grau de Químico Industrial.

Prof. Dr. Jairton Dupont

Orientador

Prof. Dr. Jackson D. Scholten

Co-orientador

Porto Alegre, 2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha mãe, por estar sempre ao meu lado dando todo suporte necessário para a superação de cada etapa da minha vida.

Ao Prof. Dr. Jairton Dupont e ao Prof. Dr. Jackson D. Scholten pela confiança e orientação.

À Bárbara Leal e ao Guilherme Aydos por toda ajuda, paciência, ensinamentos e apoio, essenciais para a realização deste trabalho.

Ao Bruno Oliveira que está presente desde o começo da jornada UFRGS, obrigada por todo amor, cumplicidade, companheirismo e principalmente paciência.

Aos colegas do Laboratório de Catálise Molecular, em especial à Graciane Marin que me introduziu (muito bem) ao mundo dos líquidos iônicos, Gabriela Matiello, Cristina Biehl, Janine Viscardi e Luciana Kray pela ajuda, companhia e amizade dentro e fora do laboratório.

Às minhas amigas Carina Drescher e Eduarda Gomes que mesmo abandonando a química continuaram ao meu lado e à Daiane Schmitz pela amizade e risadas em todos os momentos.

RESUMO

Combretastatinas são uma classe de moléculas que apresentam importante atividade biológica como antiangiogênicos. Nesse contexto, a hidrogenação parcial de alcinos mostra-se uma alternativa promissora para a síntese dessa molécula e apresenta grande potencial científico e econômico. Neste trabalho estudou-se a hidrogenação seletiva do difenilacetileno como molécula modelo, utilizando nanopartículas de paládio estabilizadas em diferentes líquidos iônicos. Para isso foram sintetizados e caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C cinco líquidos iônicos: MOEMI·NTf₂, MOEMI·N(CN)₂, BMI·NTf₂, BMI·N(CN)₂ e (BCN)MI·NTf₂. As nanopartículas foram sintetizadas através da redução com hidrogênio molecular do composto Pd(OAc)₂ nos LIs. Os sistemas apresentaram diferentes seletividades para o produto *cis*-estilbeno, sendo que a hidrogenação utilizando MOEMI·NTf₂ apresentou o melhor conjunto de resultados com 100% de conversão e seletividade de até 98% para o produto *cis*, mantendo esse resultado até mesmo sem o uso de solvente. O LI MOEMI·N(CN)₂ apresentou os melhores resultados na reciclagem do catalisador, não apresentando perda significativa de atividade por até três cargas de substrato.

Palavras-chave: combretastatina, nanopartículas de paládio, hidrogenação seletiva, alcinos.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------------------------------|---|
| (BCN)MI | 1-butironitrila-3-metil-imidazólio |
| BMI | 1- <i>n</i> -butil-3-metil-imidazólio |
| CaH₂ | Hidreto de Cálcio |
| CG | Cromatografia Gasosa |
| CH₃SO₃ | Metanossulfonato |
| DAI | 1,3-dialquil-imidazólio |
| ESI/MS | Espectrometria de Massas por Ionização por Electrospray |
| LI | Líquido Iônico |
| MgSO₄ | Sulfato de Magnésio |
| MOEMI | 1-(2-metóxietyl)-3-metil-imidazólio |
| NP | Nanopartícula |
| N(CN)₂ | Dicianamida |
| NTf₂ | Bis(trifluorometanosulfonil)imidato |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Mecanismo de hidrogenação com ativação via hidreto | 11 |
| Figura 2. Exemplo do mecanismo proposto para reação de hidrogenação catalítica heterogênea..... | 12 |
| Figura 3. Líquido iônico baseado no cátion 1,3-dialquilimidazólio..... | 14 |
| Figura 4. Arranjo supramolecular dos LIs baseados no cátion DAI. | 14 |
| Figura 5. Estrutura da Combretastatina A4. | 16 |
| Figura 6. Número de artigos publicados com as palavras-chave nanoparticles and ionic liquids | 18 |
| Figura 7. Número de artigos publicados com a palavra-chave combretastatin..... | 19 |
| Figura 8. Rota sintética para a síntese da combretastatina A-4..... | 22 |
| Figura 9. Reator com o sistema bifásico NP/Líquido Iônico. | 22 |
| Figura 10. Líquidos iônicos empregados neste trabalho. | 24 |
| Figura 11. Síntese do metanossulfonato de 2-metóxieta..... | 25 |
| Figura 12. Alquilação entre o metanossulfonato de 2-metóxieta e o 1-metil-imidazólio. | 25 |
| Figura 13. Reator contendo o sistema NP/líquido iônico..... | 27 |
| Figura 14. Cromatograma típico para a reação de hidrogenação do difenilacetileno. | 27 |
| Figura 15. Produtos formados na hidrogenação do difenilacetileno. | 28 |
| Figura 16. Formação de duas fases na reação sem solvente..... | 30 |
| Figura 17. Gráfico mostrando a conversão e seletividade no produto cis na hidrogenação do difenilacetileno em MOEMI·NTf ₂ a 75 °C durante a reciclagem do catalisador..... | 31 |
| Figura 18. Gráfico mostrando a conversão e seletividade no produto cis na hidrogenação do difenilacetileno em MOEMI·NTf ₂ a 120 °C durante a reciclagem do catalisador | 32 |
| Figura 19. Gráfico mostrando a conversão e seletividade no produto cis na hidrogenação do difenilacetileno em MOEMI·N(CN) ₂ a 120 °C durante a reciclagem do catalisador. | 33 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Resultados catalíticos para a hidrogenação do difenilacetileno. ^a | 29 |
| Tabela 2. Resultados catalíticos para as recargas na hidrogenação do difenilacetileno. ^a | 31 |
| Tabela 3. Relação de reagente e custos para síntese do LI MOEMI·N(CN) ₂ | 34 |
| Tabela 4. Relação de custos para a síntese do (fenil-3,4,5-tri-metóxi)-2-(fenil-3-hidroxi-4-metoxi)-acetileno. | 35 |
| Tabela 5. Relação de custos de reagentes para a reação de hidrogenação. | 35 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | APRESENTAÇÃO | 9 |
| 2 | ESTADO DA ARTE | 10 |
| 2.1 | HIDROGENAÇÃO | 10 |
| 2.1.1 | Hidrogenação Catalítica Homogênea | 10 |
| 2.1.2 | Hidrogenação Catalítica Heterogênea | 11 |
| 2.2 | HIDROGENAÇÃO SELETIVA DE ALCINOS | 12 |
| 2.3 | LÍQUIDOS IÔNICOS | 13 |
| 2.4 | NANOPARTÍCULAS METÁLICAS EM LÍQUIDOS IÔNICOS | 14 |
| 2.5 | APLICAÇÃO INDUSTRIAL..... | 15 |
| 2.5.1 | Catálise bifásica | 15 |
| 2.5.2 | Indústria Farmacêutica | 16 |
| 2.5.2.1 | <i>Combretastatina A4</i> | 16 |
| 3 | SITUAÇÃO ATUAL | 18 |
| 4 | OBJETIVOS | 20 |
| 4.1 | OBJETIVO GERAL | 20 |
| 4.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 20 |
| 5 | PROPOSTA TECNOLÓGICA | 21 |
| 6 | PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS | 23 |
| 6.1 | MATERIAIS..... | 23 |
| 6.2 | ANÁLISES E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS | 23 |
| 6.2.1 | Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) | 23 |
| 6.2.2 | Espectrometria de Massas por Ionização por Electrospray (ESI/MS) | 23 |
| 6.2.3 | Cromatografia Gasosa (CG) | 23 |
| 6.3 | PREPARAÇÃO DOS LÍQUIDOS IÔNICOS | 24 |
| 6.3.1 | Síntese do MOEMI·MeSO₃ | 24 |
| 6.3.2 | Síntese do MOEMI·N(CN)₂ | 25 |
| 6.3.3 | Síntese do MOEMI·NTf₂ | 26 |
| 6.4 | SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO | 26 |
| 6.5 | REAÇÕES DE HIDROGENAÇÃO..... | 26 |
| 7 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 28 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 8 | AVALIAÇÃO DE CUSTOS..... | 34 |
| 8.1 | CUSTO DAS MATERIAS-PRIMAS..... | 34 |
| 8.1.2 | Síntese do MOEMI·N(CN) ₂ | 34 |
| 8.1.3 | Síntese do (fenil-3,4,5-tri-metóxi)-2-(fenil-3-hidroxi-4-metoxi)- acetileno | 34 |
| 8.1.3 | Reação de Hidrogenação | 35 |
| 8.2 | CUSTO TOTAL | 35 |
| 9 | CONCLUSÃO | 36 |
| 10 | REFERÊNCIAS | 37 |

1 APRESENTAÇÃO

De acordo com estatísticas atuais, o câncer é responsável por cerca de 13% das mortes no mundo, com estimativa em torno de 13,1 milhões de mortes até 2030. Esses números preocupantes tornam importante a busca por abordagens terapêuticas que aumentem a chance de sobrevivência dos pacientes. A descoberta e síntese de novos fármacos, capazes de tratar, e até mesmo curar, doenças antigamente mortais, fornece uma visão esperançosa para esse assunto.

As plantas contribuíram e contribuem imensamente no desenvolvimento de drogas e compostos naturais, os quais ainda são largamente utilizados na medicina terapêutica. Nesse contexto, os estilbenos (1,2-diaril etilenos) atraem muita atenção dos pesquisadores por exibirem uma série de ativos biológicos.

A combretastatina A4, um hidróxi-estilbeno proveniente da árvore *Combretum caffrum*, tornou-se de grande interesse para os químicos medicinais, pois além de apresentar características defensivas antifúngicas para a planta, uma vez isolada pode agir como antioxidante, inibidor do crescimento de tumores e de apoptose celular. Devido ao grande potencial antiangiogênico, essa molécula encontra-se em diversos fármacos em potencial contra o câncer, de forma que métodos cada vez mais eficazes para sua síntese e de seus análogos estão sendo empregados.

Um método bastante eficiente é a semi-hidrogenação do alcino correspondente para formar o alceno. Porém, um dos primeiros obstáculos para este sistema está no fato da combretastatina A4 ser um estilbeno *cis*, uma vez que o isômero *trans* é termodinamicamente mais estável e menos ativo biologicamente. Dessa forma, um catalisador que seja altamente seletivo, a fim de evitar custos com separação e purificação de produtos, é muito desejável.

Alguns catalisadores heterogêneos e homogêneos foram desenvolvidos e cumpriam bem esse propósito (LI, J., 2010; WANG, G., 2014)D. Porém, com as atuais preocupações ambientais e com o propósito de uma química mais verde, alternativas que não utilizem substâncias tóxicas e solventes orgânicos têm sido amplamente exploradas. Baseado nessa proposta, este trabalho objetiva a otimização de um sistema catalítico bifásico utilizando nanopartículas de paládio estabilizadas em líquidos iônicos, propondo assim um sistema reciclável para a síntese de moléculas como a combretastatina A4.

2 ESTADO DA ARTE

2.1 HIDROGENAÇÃO

Criar ligações entre o hidrogênio e outros átomos é o primeiro passo para converter um grupo funcional em outro (SMITH; NOTHEISZ, 1999). A reação de adição de hidrogênio a uma dupla ou tripla ligação é conhecida como hidrogenação. Devido à barreira energética para quebrar a ligação H-H, essa reação ocorre preferencialmente na presença de um catalisador, sendo chamada de hidrogenação catalítica (BRUICE, 2006).

Uma grande quantidade de processos na indústria química envolve o uso do hidrogênio, desde melhorias no refino do petróleo até a química fina, como por exemplo, o princípio ativo de fármacos, onde a síntese do L-DOPA, através da hidrogenação assimétrica, recebeu reconhecimento mundial com o prêmio Nobel de Química em 2001 (KNOWLES, 1986). Por essa razão, a busca por seletividade despertou o interesse de muitos pesquisadores e uma vasta gama de catalisadores foi desenvolvida, a fim de aliar seletividade e rendimento para essas reações.

Nesse contexto, a hidrogenação pode ser dividida em dois grandes grupos dependendo do tipo de catálise empregada: homogênea e heterogênea.

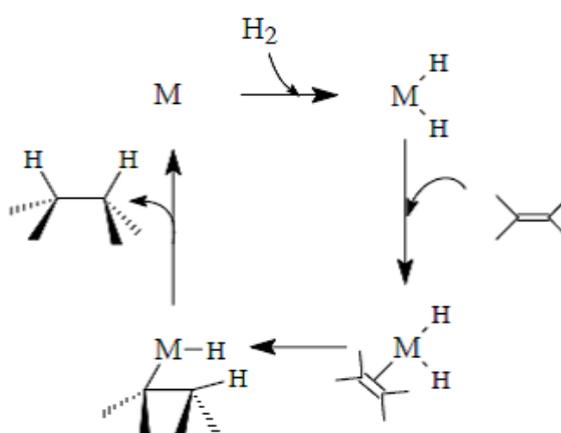
2.1.1 Hidrogenação Catalítica Homogênea

Neste tipo de hidrogenação, catalisador e substrato encontram-se na mesma fase, o que permite uma alta interação entre os componentes resultando em altos rendimentos (DUPONT, 2000). Além disso, é possível ter um maior controle de estereo e quimiosseletividade em condições reacionais mais brandas (TANI et al., 1993).

Em geral, utilizam-se complexos organometálicos como precursores catalíticos, necessitando ou não de um co-catalisador. O mecanismo de reação é determinado de acordo com o complexo metálico utilizado, iniciando pela ativação do hidrogênio que pode ser feita de quatro formas: via hidreto (Figura 1), via olefina, via ruptura da ligação metal-metal e por quebra heterolítica da ligação H-H. As etapas elementares envolvidas nos mais diversos mecanismos de hidrogenação são, por consequência, adições oxidativas, deslocamentos-1,2 (inserções) e eliminações redutivas (SOUZA, 2005).

Sistemas homogêneos são utilizados onde um controle alto de seletividade é requerido, como, por exemplo, hidrogenações assimétricas (KNOWLES, 1986) e na hidrogenação de óleos poli-insaturados (ANDRADE et al., 2012). Contudo, esse tipo de catálise gera um grande custo devido à necessidade de um processo de separação do catalisador do meio reacional, além das dificuldades de reciclagem do catalisador, sendo esses fatores determinantes que limitam o seu uso em processos de grande escala industrial (ATTARD et al., 2013).

Figura 1: Mecanismo de hidrogenação com ativação via hidreto



FONTE: SOUZA, 2005.

2.1.2 Hidrogenação Catalítica Heterogênea

Nesta reação, catalisador e substrato se encontram em fases diferentes. Dessa forma a separação dos produtos é facilitada, o que torna o processo viável do ponto de vista econômico (RYLANDER, 1985). Outra grande vantagem é a estabilidade do catalisador, o que permite seu uso por vários ciclos.

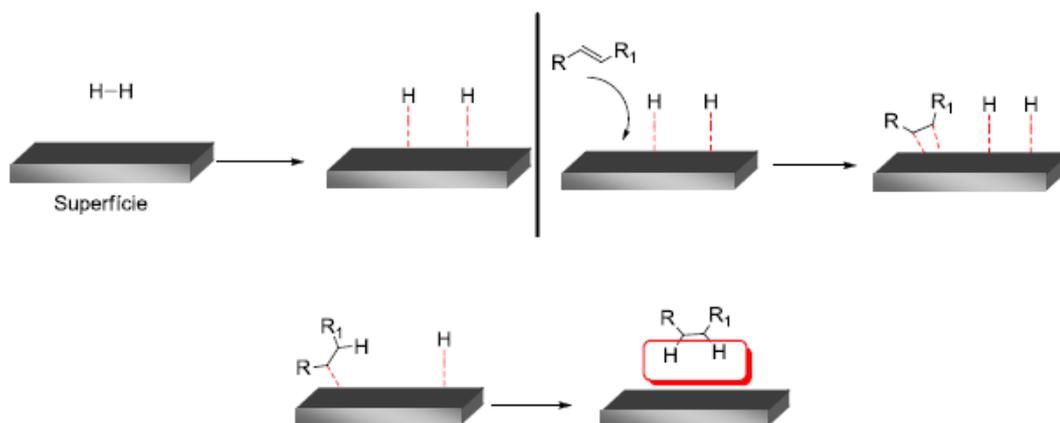
Contudo, a hidrogenação catalítica heterogênea pode apresentar problemas quanto à seletividade e atividade do catalisador, uma vez que os sítios ativos encontram-se somente na superfície, ocorrendo a desativação dos sítios por sinterização ou envenenamento. Apesar disso, as vantagens econômicas prevalecem, sendo esse o método mais utilizado para hidrogenação (GIESHOFF et al., 2014).

O catalisador, em geral um metal de transição, é suportado em uma superfície sólida de algum óxido inorgânico, de forma a aumentar a área superficial em contato com o substrato (CHEN et al., 2005). O mecanismo das reações de superfície não é totalmente conhecido.

Genericamente, pode-se dizer que o hidrogênio é adsorvido na superfície do catalisador, ocorre a quebra da ligação H-H e formação de ligação metal-H. As mesmas etapas podem ocorrer com o substrato. A transferência dos átomos de hidrogênio não é simultânea, mas ocorre na mesma face da ligação dupla caracterizando uma adição *syn* (DIAS; FERREIRA; CUNHA, 2012) (Figura 2).

As aplicações industriais mais importantes da hidrogenação catalítica heterogênea estão vinculadas à indústria petroquímica (processos de hidrotreamento) e à indústria alimentícia na hidrogenação de óleos vegetais (FERNÁNDEZ *et al.*, 2007).

Figura 2. Exemplo do mecanismo proposto para reação de hidrogenação catalítica heterogênea.



MODIFICADA: (DIAS *et al.*, 2012).

2.2 HIDROGENAÇÃO SELETIVA DE ALCINOS

A hidrogenação de alcinos internos é uma importante transformação da indústria química, essencial na remoção de traços de alcinos na indústria polimérica e, especialmente, na obtenção de *cis*-alcenos (HORI *et al.*, 2009; LUO *et al.*, 2010; TANI *et al.*, 1993). Como ambos os casos envolvem a hidrogenação de apenas uma ligação π , é comumente chamada de hidrogenação parcial ou semi-hidrogenação (MOLNÁR; SÁRKÁNY; VARGA, 2001).

É sabido que alcinos se coordenam à superfície do catalisador mais fortemente que alcenos (SMITH; NOTHEISZ, 1999), porém com o andamento da reação e consumo de substrato, o hidrogênio rapidamente liga-se ao alceno formado, de forma que dificilmente a reação pare nessa etapa. Sendo assim, o produto comumente formado na presença de um catalisador heterogêneo típico é um alceno (HORI *et al.*, 2009).

Outro empecilho é a isomerização do produto *cis* para o *trans*. Com o aumento do tamanho dos substituintes na dupla ligação, há um aumento na estabilidade termodinâmica do isômero *trans* (mais estável). Para dispensar o uso de métodos de separação, tanto entre os isômeros *cis* e *trans*, quanto do alcano correspondente, um método que seja altamente seletivo é desejável (MILIOVSKY et al., 2013).

O desenvolvimento de uma solução para esse impasse foi iniciado por Herbert Lindlar em 1952, ao criar um catalisador metálico parcialmente desativado, preparado a partir da precipitação de paládio em carbonato de cálcio. A partir disso, ocorre uma etapa de “envenenamento” com acetato de chumbo e quinolina, que se acredita ser o fator determinante da seletividade. Este processo mostrou seletividades de até 97% para o produto *cis* em substratos como hidrocarbonetos, porém apresentou uma queda em cadeias com substituintes do tipo hidroxila (RYLANDER, 1985).

Embora a catálise homogênea não seja a mais frequentemente adotada, alguns catalisadores se mostraram eficientes na obtenção de alcenos *cis* utilizando doadores de hidrogênio como trietilsilano (LUO et al., 2010) e dimetilformamida (DMF) (LI; HUA; LIU, 2010). Nos dois trabalhos, o metal escolhido foi o paládio devido à sua reconhecida atividade e seletividade para esse tipo de reação, o que foi comprovado novamente com seletividades de até 99% nos dois casos.

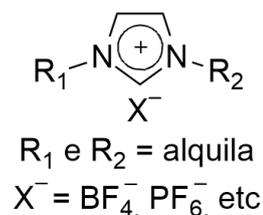
Em razão do grande interesse farmacológico, é de suma importância que os produtos obtidos nas reações de hidrogenação sejam pouco suscetíveis à contaminação. Métodos alternativos sem a utilização de chumbo ou solventes são os mais adequados e tem estimulado o interesse de muitos pesquisadores (BELGER; PLIETKER, 2012; ILIES; YOSHIDA; NAKAMURA, 2012). Nessa busca, nanopartículas metálicas em líquidos iônicos tem se mostrado uma alternativa promissora.

2.3 LÍQUIDOS IÔNICOS

Por definição, líquidos iônicos (LIs) são sais fundidos com ponto de fusão abaixo de 100 °C, apresentam baixa pressão de vapor e baixa inflamabilidade, características que permitem diversas aplicações, inicialmente direcionadas para eletroquímica (DUPONT; DE SOUZA; SUAREZ, 2002) mas logo expandidas as mais diversas áreas, como solventes em reações de síntese e catálise (SONG, 2004), lubrificantes (MINAMI, 2009) e fase estacionária para cromatografia (ANDERSON; ARMSTRONG, 2003).

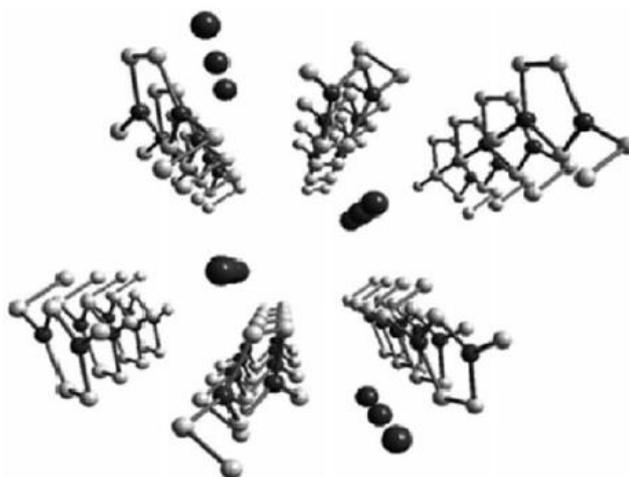
Além disso, os LIs tem sido amplamente investigados, em particular os derivados do cátion 1,3-dialquilimidazólio (DAI) (Figura 3), por possuírem propriedades moduláveis tais como densidade, viscosidade, polaridade e hidrofobicidade/hidrofilicidade, de acordo com a combinação entre cátion e ânion e ramificações nas cadeias laterais.

Figura 3. Líquido iônico baseado no cátion 1,3-dialquilimidazólio.



Estruturalmente, líquidos iônicos imidazólios são descritos como estruturas poliméricas supramoleculares, uma vez que formam arranjos estendidos de ligações de hidrogênio, característica que os diferencia dos sais clássicos (Figura 4) (DUPONT; SCHOLTEN, 2010).

Figura 4. Arranjo supramolecular dos LIs baseados no cátion DAI.



FONTE: DUPONT; SCHOLTEN, 2010.

Por conta disso, os LIs tem se mostrado excepcionalmente eficazes na estabilização e formação de nanopartículas (NPs) metálicas, visto que sua estrutura altamente organizada age como um direcionador para um ordenamento espontâneo de nanoestruturas (DUPONT, 2011).

2.4 NANOPARTÍCULAS METÁLICAS EM LÍQUIDOS IÔNICOS

Nanopartículas metálicas com pequenos diâmetros e distribuição estreita de tamanho têm recebido acentuada atenção no meio científico e industrial, em virtude de suas propriedades

únicas baseadas em sua grande área superficial. Contudo, é reconhecido que NPs de metais de transição são somente cineticamente estáveis e devem ser estabilizadas no intuito de evitar sua aglomeração e formação de *bulk* metálicos (SCHOLTEN; LEAL; DUPONT, 2011). Como já mencionado, os LIs cumprem de forma satisfatória a função de estabilização desses nanomateriais.

Dentre os métodos conhecidos para a síntese de NPs, um muito simples e amplamente utilizado, inclusive neste trabalho, é a redução de precursores metálicos em LI na presença de um agente redutor, como hidrogênio. Esse método permite a obtenção de NPs de diferentes formas e diâmetros, de acordo com as condições reacionais, natureza do precursor, agentes redutores e líquido iônico empregado. Em geral, são obtidas partículas com tamanho de 2-10 nm e formas aproximadamente esféricas (DUPONT; FONSECA; et al., 2002).

2.5 APLICAÇÃO INDUSTRIAL

2.5.1 Catálise bifásica

A maioria dos processos de produção atuais utiliza a catálise em pelo menos uma das etapas de fabricação, desde a indústria de combustíveis à alimentícia. Nesse contexto, a busca por um sistema catalítico que possa combinar as vantagens da catálise homogênea (seletividade e atividade) e heterogênea (fácil separação dos produtos) é um dos grandes desafios da química moderna, alavancado principalmente pelo desenvolvimento de sistemas bifásicos. (DUPONT; FONSECA; et al., 2002). Conceitos simples, como a homogeneização de um catalisador heterogêneo e vice-versa, são o ponto de partida para o entendimento dessa questão.

Assim, o método utilizando NPs metálicas e LIs tem se mostrado eficaz nessa proposta. Como as NPs apresentam uma grande área superficial, é possível obter catalisadores com alta atividade e através do controle de forma e tamanhos, é possível ajustar a seletividade dos produtos formados.

Outro diferencial é a reciclabilidade do sistema, dado que o substrato encontra-se em outra fase podendo facilmente ser separado sem a necessidade de processos de purificação ou extração. Isso faz com que o procedimento de recargas seja facilitado, podendo-se reutilizar a fase catalítica diversas vezes dependendo do sistema empregado.

2.5.2 Indústria Farmacêutica

Grande parte dos medicamentos encontrados no mercado é derivada direta ou indiretamente de vegetais, micro-organismos, organismos marinhos, vertebrados e invertebrados terrestres (NEWMAN; CRAGG; SNADER, 2000). Muitos dos medicamentos disponibilizados no mercado possuem princípios ativos isolados de produtos naturais e, em igual proporção, sintéticos baseados nessas estruturas.

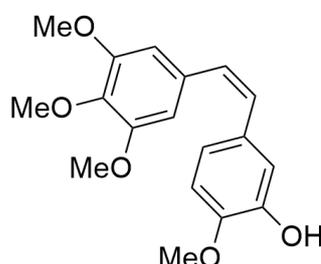
Metodologias recentes cada vez mais modernas de isolamento e identificação de compostos de fontes naturais têm propiciado aumento no número de novas estruturas químicas bioativas para inúmeras indicações terapêuticas (BRANDÃO et al., 2010). Nessa linha, *cis*-alcenos têm sido muito utilizados na construção de moléculas bioativas e produtos naturais, uma vez que essas estruturas existem em diversas moléculas biológicas importantes (YANG; CHEN; BAO, 2012).

Uma classe que tem recebido grande atenção é a dos estilbenóides devido à sua diversidade química e vasta gama de efeitos biológicos. Nessa linha, uma molécula se destaca por possuir inúmeras propriedades preventivas e terapêuticas para doenças crônicas, em geral vinculadas ao envelhecimento (PAWLUS et al., 2012).

2.5.2.1 Combretastatina A4

A combretastatina A4 (Figura 5) é uma molécula orgânica da classe dos estilbenos proveniente da casca da árvore *Combretum caffrum*, encontrada especificamente na África do Sul. Ela foi isolada pela primeira vez em 1982 pelo professor George Pettit (PETTIT, 1987).

Figura 5. Estrutura da Combretastatina A4.



Essa estrutura apresenta diversas formas de ação, podendo agir como agente antioxidante, inibidor de morte celular (apoptose), além de influenciar na atividade de algumas

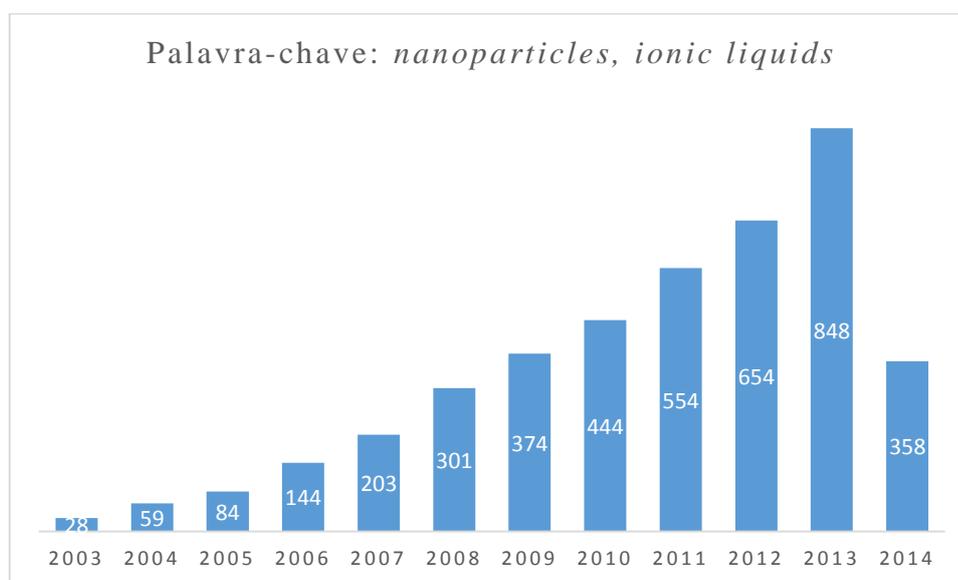
enzimas (MILIOVSKY et al., 2013). No entanto, a principal área de pesquisa na qual essa molécula está envolvida é no tratamento do câncer.

O grande interesse nesta molécula está na sua dupla ação antineoplásica, citotóxica, que combate as células cancerígenas e antivascular, que impede a formação de novos vasos que alimentam o tumor, e afeta os que já existem. O desenvolvimento de análogos, mais ativos e solúveis também é alvo de investigação (LIU, Y.-Q. et al., 2013; PARIHAR et al., 2013).

3 SITUAÇÃO ATUAL

Os gráficos abaixo mostram o número de artigos publicados nos últimos dez anos. Estes dados foram compilados usando a base de dados do *SciFinder*, com as palavras chaves descritas na Figura 6 e Figura 7.

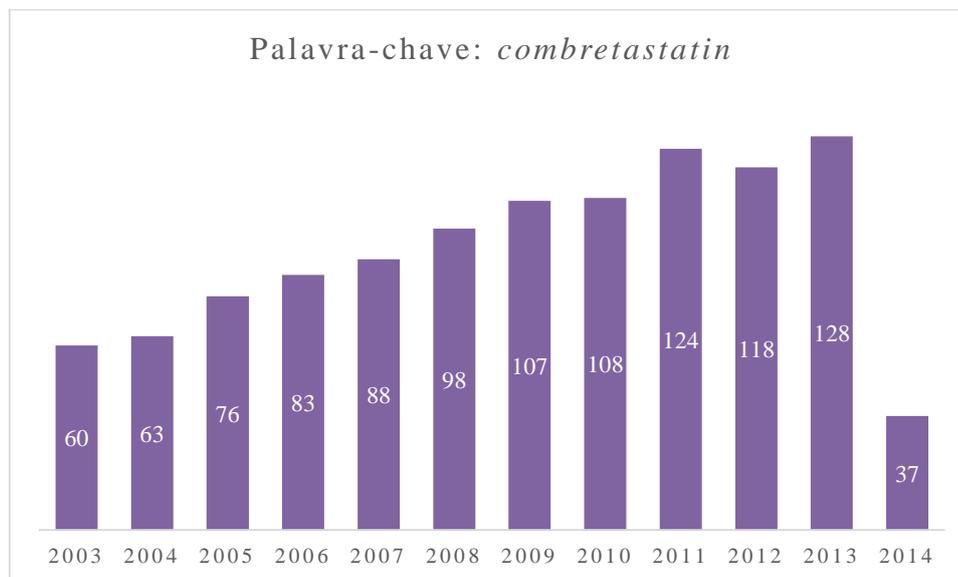
Figura 6. Número de artigos publicados com as palavras-chave *nanoparticles and ionic liquids*



De acordo com a Figura 6, pode-se observar que o número de artigos nessa área apresenta uma tendência de crescimento, com um aumento significativo a partir de 2010. Isso pode ser associado ao fato dos LIs estarem inseridos em uma ciência multidisciplinar, e cada vez mais, aplicações nas mais diversas áreas de conhecimento estão sendo desenvolvidas.

Inicialmente, o foco de pesquisa estava na síntese, caracterização e estudos sobre a morfologia de NPs em LIs, bem como a aplicação desse sistema em diversas reações e elucidação de mecanismos. Com isso, foi possível o desenvolvimento de sistemas seletivos e recicláveis para diferentes tipos de reações catalíticas.

Atualmente, o desenvolvimento de novos materiais e métodos engloba a maior parte das publicações. Além disso, sistemas “verdes” (sem o uso de solventes orgânicos) também tem sido alvo de inúmeros estudos.

Figura 7. Número de artigos publicados com a palavra-chave *combretastatin*

De acordo com a Figura 7, é possível perceber que o número de publicações relacionados à combretastatina duplicou nos últimos dez anos impulsionado principalmente pelo segmento farmacêutico, que tem empenhado grande esforço para o estudo das propriedades biológicas destas substâncias. Dentre esses números, foram encontradas oitenta patentes envolvendo principalmente a síntese de análogos mais solúveis e ativos, tais como derivados fosfatados.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um sistema bifásico, reutilizável, capaz de realizar a hidrogenação seletiva do difenilacetileno com alta seletividade para o produto *cis*-estilbeno.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a influência de cinco diferentes líquidos iônicos na hidrogenação seletiva do difenilacetileno;
- Analisar a influência da temperatura na reação de hidrogenação;
- Avaliar os sistemas propostos em termos de seletividade e conversão;
- Verificar a reciclabilidade do sistema catalítico através de sucessivas recargas de substrato.

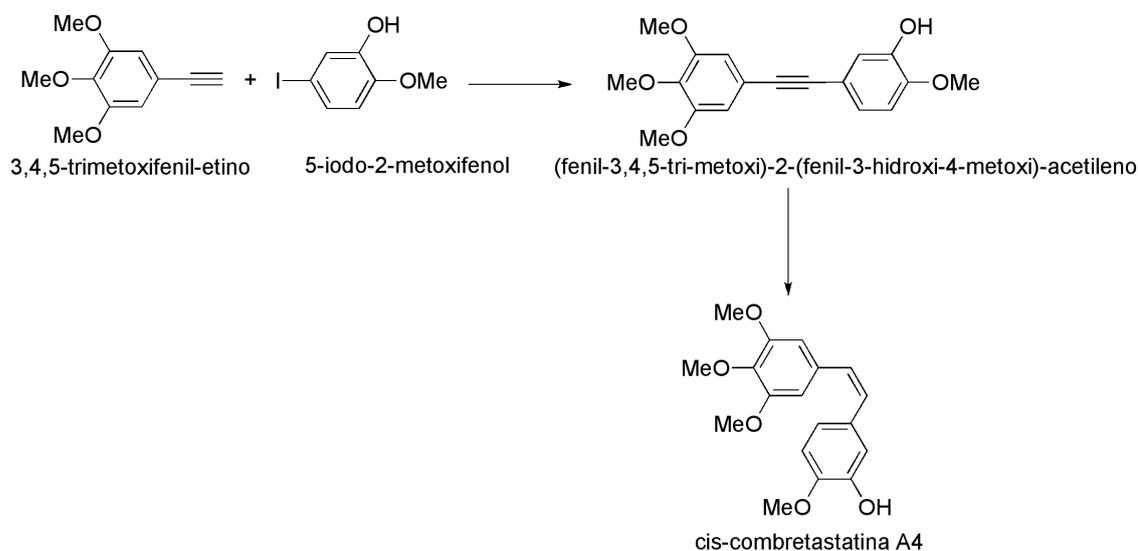
5 PROPOSTA TECNOLÓGICA

O câncer é uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos. Ensaios clínicos preliminares indicam que, especificamente, a *cis*-combretastatina A4 (CA4) é um precursor com elevado potencial para o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de diversos tipos de câncer (TRON et al., 2006). Devido à dificuldade de obtenção de grandes quantidades da fonte natural, o uso de métodos sintéticos e eficientes é bastante especulado no meio científico.

Uma das etapas mais importantes na síntese destes complexos é a redução parcial de alcinos ou semihidrogenação para alcenos. Normalmente, esta etapa é realizada por catalisadores do Tipo Pd-CaCO₃-PbO conhecidos como catalisadores de Lindlar (RAJARAM et al., 1983) ou através de sistemas contendo uma espécie doadora de hidrogênio como, por exemplo, sistemas com DMF/KOH (LI et al., 2010) em presença de Pd(OAc)₂. A segunda estratégia tem se mostrado mais interessante devido à maior facilidade no controle da estereo e quimiosseletividade da reação, mas depende da utilização de solventes, de temperaturas de cerca de 145 °C e precisam ser realizadas sob atmosfera inerte.

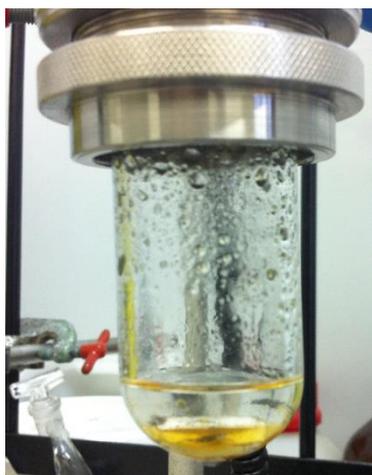
Neste sentido, processos mais eficientes para a hidrogenação parcial e estereosseletiva de alcinos internos para a síntese de combretastatinas permanecem um desafio científico e apresentam grande potencial econômico no desenvolvimento de novos medicamentos. Neste trabalho estudou-se a hidrogenação parcial do difenilacetileno para *cis*-estilbeno através de sistemas catalisados por NPs de paládio em LIs. A viabilidade econômica destes sistemas será avaliada neste trabalho através de um projeto tecnológico para a obtenção da *cis*-combretastatina A4 a partir do 1-(fenil-3,4,5-*tri*-metoxi)-2-(fenil-3-hidroxi-4-metoxi)-acetileno (LARA-OCHOA; ESPINOSA-PÉREZ, 2007). Esta etapa se insere no desenvolvimento de novos medicamentos conforme a **Figura 8**.

Figura 8. Rota sintética para a síntese da combretastatina A-4.



Para o desenvolvimento deste projeto será utilizado um reator catalítico que irá operar em sistema bifásico com LIs (**Figura 9**). As principais vantagens desta tecnologia é que a fase catalítica (nanopartícula/líquido iônico) pode ser reaproveitada em diversos ciclos reacionais, não é necessária a utilização de solventes, as condições de processo são relativamente brandas e os produtos reacionais estão em uma fase distinta a do catalisador e, conseqüentemente, os custos relacionados à produção e purificação da *cis*-combretastatina A4 são minimizados.

Figura 9. Reator com o sistema bifásico NP/Líquido Iônico.



6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1 MATERIAIS

A acetonitrila (Panreac) utilizada foi previamente seca em CaH_2 (Sigma Aldrich) e destilada sob atmosfera de argônio. O diclorometano (Vetec), acetona (Vetec), ciclohexano (Nuclear), éter etílico (Tedia), trietilamina (Vetec), cloreto de metanossulfonila (Sigma Aldrich), 2-metóxietanol (Aldrich, 99,3%), bis(trifluorosulfonil)imidato de lítio (Sigma Aldrich), difenilacetileno (Aldrich, 98%), acetato de paládio (Sigma Aldrich), cloreto 2,2,2-trifluorometanossulfonila (Sigma Aldrich), dicianamida de sódio (Aldrich, 96%) e o sulfato de magnésio (Impex) foram utilizados sem nenhum tratamento prévio. O carbonato de sódio (Vetec, 99,5%) e a cianamida (Aldrich, 99%) foram utilizados após 30 minutos sob vácuo. O 1-metilimidazólio (Sigma Aldrich) foi previamente destilado.

6.2 ANÁLISES E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

6.2.1 Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

As análises de RMN de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) foram realizadas em um aparelho RMN 400 MHz, Varian 400MR.

6.2.2 Espectrometria de Massas por Ionização Electrospray (ESI/MS)

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos utilizando o equipamento Micromass Q-Tof microTM (ESI, *Electrospray Ionization*).

6.2.3 Cromatografia Gasosa (CG)

O equipamento utilizado foi um cromatógrafo Shimadzu modelo AOC-20i, equipado com uma coluna Rtx-1 (30m x 0,25mm x 0,25 μm). As análises foram realizadas utilizando hidrogênio como gás de arraste, com fluxo de 1 mL/min, temperatura inicial de 100°C e rampa de 10°C/min até 250°C, mantendo-se nessa temperatura por 10 minutos. As alíquotas foram diluídas em éter etílico.

A conversão e seletividade foram determinadas através dos parâmetros abaixo:

$$\text{Conversão (\%)} = \frac{\sum A_p}{\sum A_T} \times 100$$

$$\text{Seletividade (\%)} = \frac{\sum A_{pi}}{\sum A_T} \times 100$$

Onde:

$\sum A_p$ = somatório das áreas dos produtos

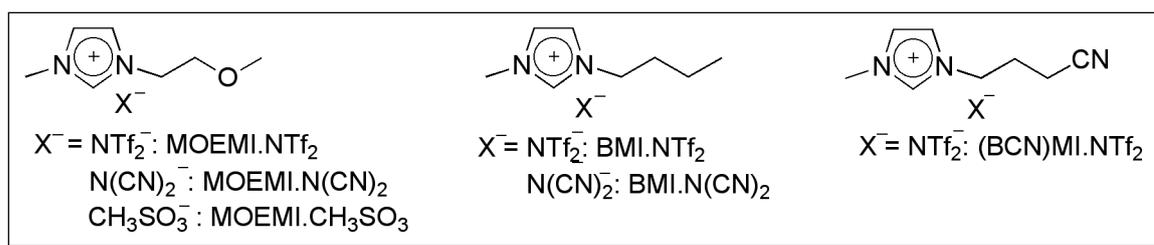
$\sum A_T$ = somatório da área total (produtos + substrato)

$\sum A_{pi}$ = somatório da área do produto de interesse

6.3 PREPARAÇÃO DOS LÍQUIDOS IÔNICOS

Os LIs sintetizados neste trabalho estão apresentados na Figura 10. Os LIs BMI·NTf₂ (CASSOL et al., 2006), (BCN)MI·NTf₂ (ZHAO et al., 2004) e BMI·N(CN)₂ (LIU, Q. et al., 2005) foram sintetizados de acordo com a literatura. Os demais LIs empregados neste trabalho foram sintetizados conforme procedimentos descritos a seguir.

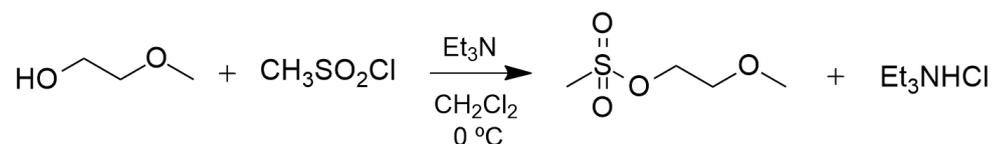
Figura 10. Líquidos iônicos empregados neste trabalho.



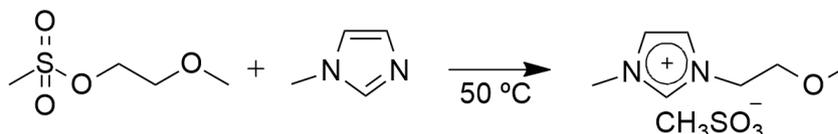
6.3.1 Síntese do MOEMI·MeSO₃

Esta síntese foi realizada em duas etapas: a síntese do metanossulfonato de 2-metóxi-etila (alquilante) e a reação de alquilação do 1-metil-imidazólio.

Em um balão foram adicionados 5,33 g (70 mmol) de 2-metóxi-etanol, 7,1 g (70 mmol) de trietilamina e 70 mL de diclorometano. Sob agitação, através de um funil de adição, foram adicionados gota a gota 7,9 g (70 mmol) de cloreto de metanossulfonila. Após 24 h, adicionou-se água a fim de solubilizar o sal formado (cloreto de trietilamônio) e manteve-se sob agitação por mais 30 minutos. A formação de duas fases pode ser observada. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com 3 porções de 25 mL de água destilada e MgSO₄ seco foi adicionado à fase orgânica para retirada de água residual. A solução foi filtrada e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. O produto foi analisado por RMN de ¹H e ¹³C. Rendimento: 78%.

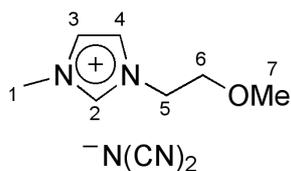
Figura 11. Síntese do metanossulfonato de 2-metóxieta.

Em um balão foram adicionados 4,93 g (32 mmol) de metanossulfonato de 2-metóxieta e 2,62 g (32 mmol) de 1-metil-imidazólio, previamente destilado. Manteve-se sob agitação e aquecimento a temperatura de 50 °C por 72 h. O produto foi analisado por RMN de ^1H e ^{13}C . Rendimento: 73%.

Figura 12. Alquilação entre o metanossulfonato de 2-metóxieta e o 1-metil-imidazólio.

6.3.2 Síntese do MOEMI·N(CN)₂

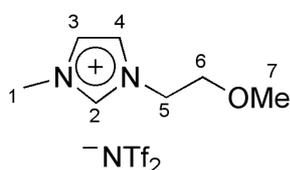
Em um balão foram adicionados 6,49 g (31,4 mmol) de metanossulfonato de 1-(2-metóxieta)-3-metil-imidazólio e 2,80 g (32,3 mmol) de dicianamida de sódio. Manteve-se sob agitação e aquecimento a temperatura de 30°C por 30 minutos. Em seguida, 15 mL de diclorometano foram adicionados mantendo a agitação por mais 10 minutos. A solução foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Na solução obtida, foram adicionados mais 1,30 g (15,0 mmol) de dicianamida de sódio e o procedimento foi repetido. Isso foi feito por pelo menos duas vezes para garantir a troca total do ânion. O produto obtido foi analisado por RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI/MS). Rendimento: 65%.



^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6): δ ppm 9,13 (s, H2), 7,76 (s, H3 ou H4), 7,72 (s, H3 ou H4), 4,54 (t, H5), 4,08 (s, H1), 3,82 (t, H6), 3,36 (s, H7). ^{13}C RMN (400 MHz, acetona- d_6): δ ppm 136,0, 124,5, 123,9, 120,6, 70,8, 58,9 50,4, 36,7. ESI/MS(+): m/z calculado $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2]^+$ 141,1022, experimental 141,1098.

6.3.3 Síntese do MOEMI·NTf₂

Em um balão foram adicionados 5,00 g (21,2 mmol) de metanossulfonato de 1-(2-metóxiethyl)-3-metil-imidazólio e 6,80 g (23,3 mmol) de LiNTf₂. Manteve-se sob agitação a temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, 15 mL de diclorometano foram adicionados mantendo a agitação por mais 10 minutos. A solução foi filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Na solução obtida, foram adicionados mais 3,30 g de LiNTf₂ e o procedimento foi repetido. Isso foi feito por pelo menos duas vezes para garantir a troca total do ânion. O produto obtido foi analisado por RMN de ¹H e ¹³C. Rendimento: 68 %.



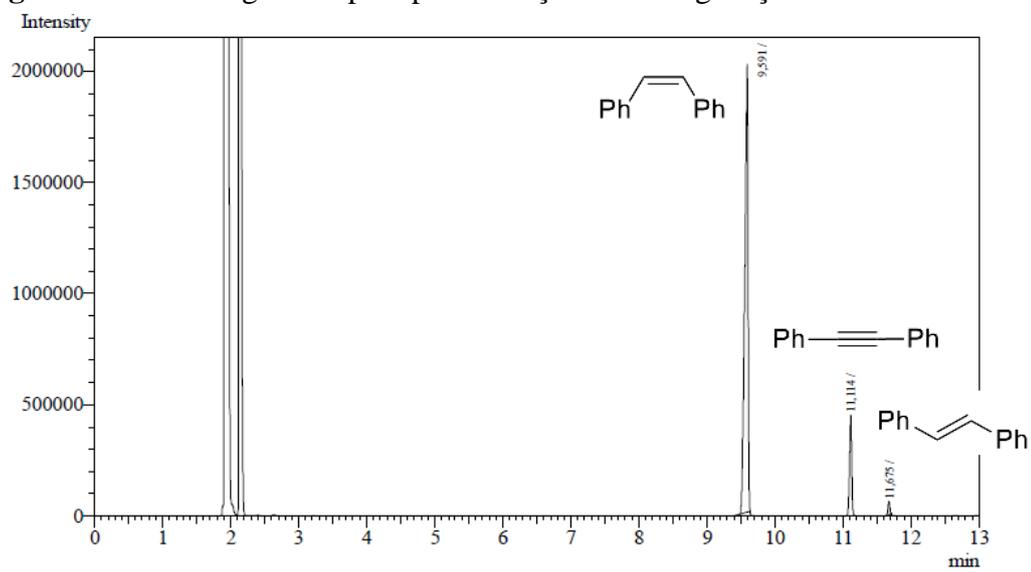
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,66 (s, H2), 7,40 (s, H3 ou H4), 7,28 (s, H3 ou H4), 4,33 (t, H5), 3,93 (s, H1), 3,70 (t, H6), 3,36 (s, H7). ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 136,5, 124,8, 123,5, 123,4, 121,6, 118,4, 115,2, 70,0, 59,1 50,1, 36,5.

6.4 SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE PALÁDIO

Em um reator Fischer-Porter, foram adicionados 0,0044g (0,02 mmol) de acetato de paládio, aproximadamente 2,78 mmol do LI desejado e 2 mL de acetona, manteve-se sob agitação por 5 minutos à temperatura ambiente e em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O reator foi pressurizado com pressão relativa de H₂ de 4 bar e aquecido a 120°C, sob agitação, por 1h.

6.5 REAÇÕES DE HIDROGENAÇÃO

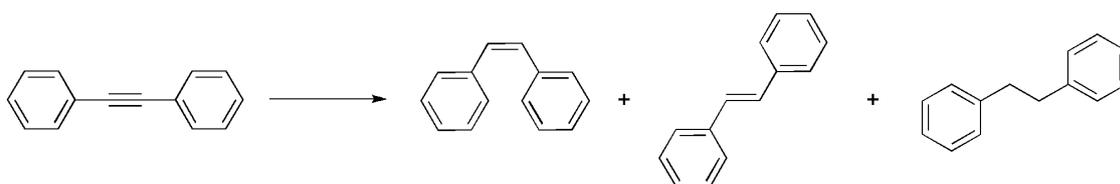
Foram testados cinco diferentes LIs (Figura 10). Todos os testes foram realizados em um reator Fischer-Porter contendo as NPs recém preparadas (Figura 13). Uma vez sintetizadas as NPs, foi adicionado ao reator aproximadamente 0,36 g (2,0 mmol) de difenilacetileno e 2 mL de ciclohexano. O reator foi pressurizado com pressão relativa de H₂ de 4 bar e mantido sob agitação e aquecimento (75 °C, 100 °C ou 120 °C) por 24 h. Os produtos foram analisados por cromatografia gasosa (Figura 14). Nas reações de recarga a fase superior foi removida com pipeta Pasteur e o reator foi colocado sob agitação no vácuo por 30 min. A seguir, foi adicionado novamente o difenilacetileno (2,0 mmol) em ciclohexano (2 mL) para a realização de uma nova corrida.

Figura 13. Reator contendo o sistema NP/líquido iônico**Figura 14.** Cromatograma típico para a reação de hidrogenação do difenilacetileno.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os testes catalíticos foram realizados utilizando as nanopartículas descritas anteriormente na reação de hidrogenação do difenilacetileno. Essa reação resulta na formação de 3 produtos: o *cis*-estilbeno, o *trans*-estilbeno e o 1,2-difeniletano (Figura 15). Conforme ilustrado abaixo, pode-se observar que a formação do produto *cis* (produto cinético) é característica de reação de superfície, já que a transferência dos hidrogênios para o alcino se dá do mesmo lado da molécula. O produto *trans* (produto termodinâmico) é resultado da isomerização do produto *cis*. A formação do 1,2-difeniletano pode acontecer não só através da hidrogenação direta dos produtos *cis* e *trans* mas, também, através da hidrogenação direta do alcino a alcano. Cabe ressaltar que nas reações realizadas não foi observada a formação do 1,2-difeniletano.

Figura 15. Produtos formados na hidrogenação do difenilacetileno.



Inicialmente, fez-se o estudo da melhor temperatura para a reação de hidrogenação do difenilacetileno utilizando NPs de paládio em LI. Foram realizados ensaios a 75 °C, 100 °C e 120 °C utilizando o líquido iônico MOEMI·N(CN)₂ (entradas 1, 2 e 3, Tabela 1). Conversões superiores a 99% foram obtidas nas 3 temperaturas, sendo que a melhor seletividade no produto *cis*-estilbeno foi obtida a 75 °C (entrada 3, Tabela 1).

Dessa forma, estabeleceu-se a temperatura de 75 °C como temperatura padrão a ser utilizada nos demais ensaios. Em seguida, foi realizado um experimento trocando o cátion do LI empregado, passou-se de MOEMI para BMI (entrada 4, Tabela 1). Após 24 h de reação observou-se conversão de 100% do substrato em produtos e seletividade no isômero *cis* de 92%.

Tabela 1. Resultados catalíticos para a hidrogenação do difenilacetileno.^a

| Entrada | LI | T (°C) | Conversão (%) | Seletividade (%) | |
|----------------|--------------------------|-----------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| | | | | <i>cis</i> -estilbeno | <i>trans</i> -estilbeno |
| 1 | MOEMI·N(CN) ₂ | 120 | 100 | 93 | 7 |
| 2 | MOEMI·N(CN) ₂ | 100 | 100 | 95 | 5 |
| 3 | MOEMI·N(CN) ₂ | 75 | 99 | 96 | 4 |
| 4 | BMI·N(CN) ₂ | 75 | 100 | 92 | 8 |
| 5 | MOEMI·NTf ₂ | 75 | 100 | 97 | 3 |
| 6 | BMI·NTf ₂ | 75 | 87 | 98 | 2 |
| 7 | (BCN)MI·NTf ₂ | 75 | 100 | 96 | 4 |
| 8 ^b | MOEMI·NTf ₂ | 75 | 99 | 97 | 3 |

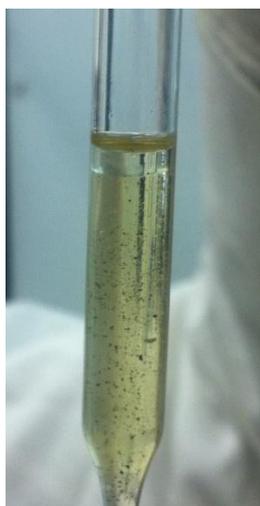
^a Condições reacionais: difenilacetileno (2 mmol), Pd(OAc)₂ (0,02 mmol), LI (2,78 mmol), solvente: 2 mL de ciclohexano, P = 4 bar H₂, t = 24 h. ^b Sem solvente.

A seguir, manteve-se constante o cátion MOEMI do LI e variou-se o ânion, utilizando-se o ânion NTf₂ (entrada 5, Tabela 1). Para o LI MOEMI·NTf₂ observou-se conversão de 100% e uma alta seletividade no produto de interesse (97%). Comparando-se as reações utilizando LIs com o ânion NTf₂ e diferentes cátions MOEMI, BMI e (BCN)MI (entradas 5, 6 e 7, Tabela 1), observou-se que os LIs contendo uma cadeia lateral funcionalizada apresentaram os melhores resultados em termos de conversão, sendo que as seletividades mantiveram-se constantes. Isso indica que, provavelmente, os LIs com cadeia lateral funcionalizada conseguem estabilizar melhor as NPs formadas, tornando-as mais ativas frente a hidrogenação, o que não ocorre com LIs com cadeia lateral não funcionalizada como o BMI·NTf₂. Já para os LIs MOEMI·N(CN)₂ e BMI·N(CN)₂ esse padrão não foi observado, já que ambos apresentaram a mesma conversão em 24 h. Isso indica que, provavelmente, nesse caso, o ânion N(CN)₂ acaba exercendo uma influência significativa no que diz respeito à estabilização das NPs formadas, o que não foi observado para o ânion NTf₂.

Dessa forma, considerando-se todos os experimentos realizados e todos os LIs empregados, pôde-se observar que os LIs que apresentaram as melhores conversões e seletividades para a reação de hidrogenação do difenilacetileno foram o MOEMI·N(CN)₂, o MOEMI·NTf₂ e o (BCN)MI·NTf₂. Assim, optou-se por utilizar o LI MOEMI·NTf₂ para realizar o experimento sem solvente e o estudo de reutilização do catalisador através de recargas. Com relação ao experimento de hidrogenação sem a utilização de ciclohexano como solvente (entrada 8, Tabela 1), observou-se que não houve interferência na conversão e seletividade do

sistema, o que é um resultado muito importante, visto que o sistema se torna mais interessante do ponto de vista industrial. Nesse caso, observou-se a formação de duas fases (superior-produto e inferior-LI) (Figura 16).

Figura 16. Formação de duas fases na reação sem solvente.



Os experimentos de recarga estão apresentados na Tabela 2. Inicialmente foram realizados ensaios a 75 °C utilizando o líquido iônico MOEMI·NTf₂. Observou-se que apesar da seletividade nos 4 reciclos ter se mantido elevada (> 94%), houve um decréscimo na conversão após o primeiro reciclo (100% para 83%), indicando a desativação do catalisador (Figura 17). Esse mesmo experimento foi realizado a 120 °C, onde se observou uma queda bastante acentuada na conversão já no segundo reciclo (100% para 43%) (Tabela 2 e Figura 18). Este comportamento pode ser explicado considerando que em temperaturas mais altas as NPs podem apresentar uma tendência de se aglomerarem acarretando, assim, em uma desativação do catalisador.

Tabela 2. Resultados catalíticos para as recargas na hidrogenação do difenilacetileno.^a

| Recarga | LI | T (°C) | Conversão (%) | Seletividade (%) | |
|---------|--------------------------|-----------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| | | | | <i>cis</i> -estilbeno | <i>trans</i> -estilbeno |
| 1 | MOEMI·NTf ₂ | 75 | 100 | 97 | 3 |
| 2 | MOEMI·NTf ₂ | 75 | 83 | 97 | 3 |
| 3 | MOEMI·NTf ₂ | 75 | 55 | 97 | 3 |
| 4 | MOEMI·NTf ₂ | 75 | 35 | 94 | 6 |
| 1 | MOEMI·NTf ₂ | 120 | 100 | 98 | 2 |
| 2 | MOEMI·NTf ₂ | 120 | 43 | 98 | 2 |
| 3 | MOEMI·NTf ₂ | 120 | 25 | 97 | 3 |
| 4 | MOEMI·NTf ₂ | 120 | --- | --- | --- |
| 1 | MOEMI·N(CN) ₂ | 120 | 100 | 95 | 5 |
| 2 | MOEMI·N(CN) ₂ | 120 | 100 | 95 | 5 |
| 3 | MOEMI·N(CN) ₂ | 120 | 97 | 95 | 5 |
| 4 | MOEMI·N(CN) ₂ | 120 | 71 | 95 | 5 |

^a Condições reacionais: difenilacetileno (2 mmol), Pd(OAc)₂ (0,02 mmol), LI (2,78 mmol), solvente: 2 mL de ciclohexano, P = 4 bar H₂, t = 24 h.

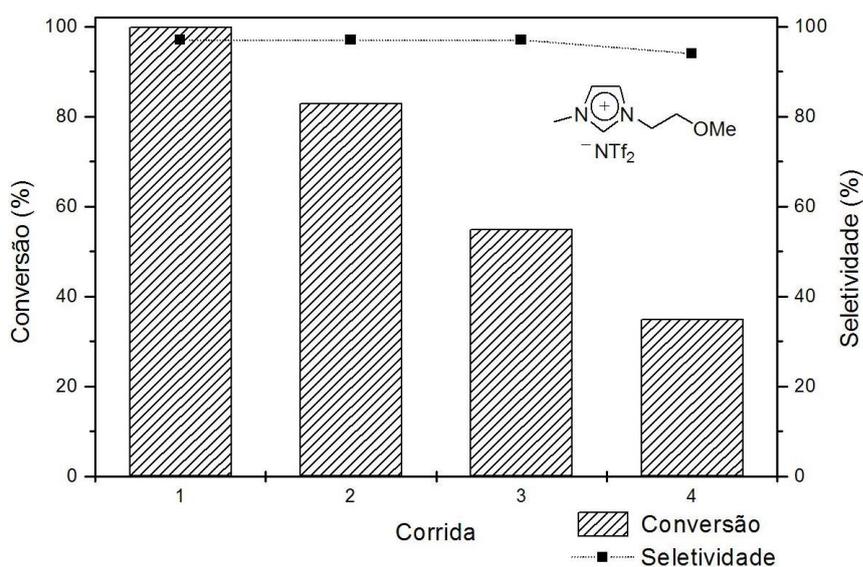
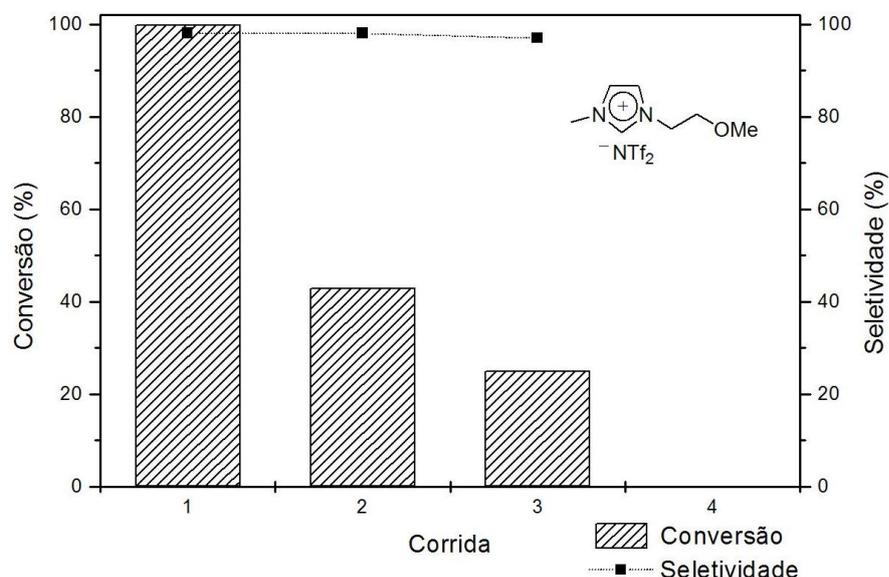
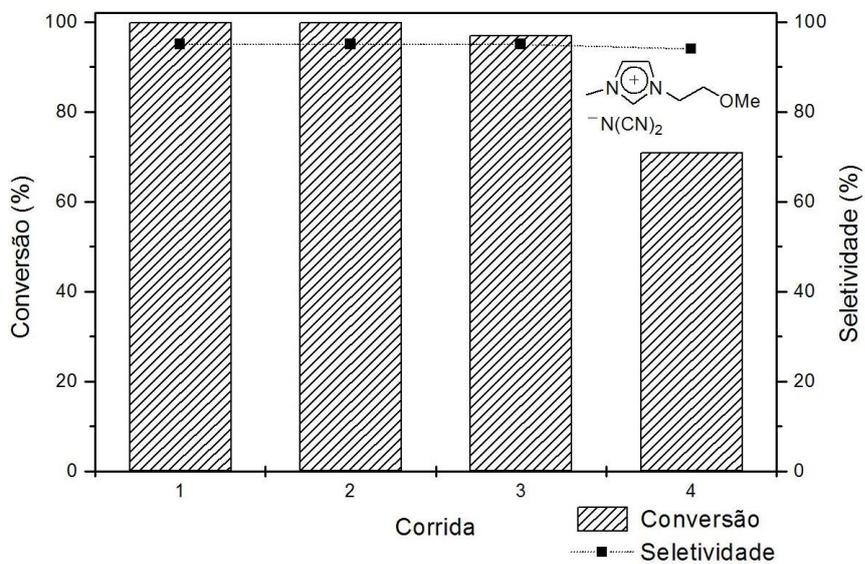
Figura 17. Gráfico mostrando a conversão e seletividade no produto *cis* na hidrogenação do difenilacetileno em MOEMI·NTf₂ a 75 °C durante a reciclagem do catalisador.

Figura 18. Gráfico mostrando a conversão e seletividade no produto *cis* na hidrogenação do difenilacetileno em MOEMI·NTf₂ a 120 °C durante a reciclagem do catalisador



Além disso, foram realizados experimentos de recarga utilizando o líquido iônico MOEMI·N(CN)₂ a 120 °C (Figura 19) para se observar o comportamento do sistema para o LI contendo o ânion N(CN)₂. O resultado obtido foi bastante interessante, já que conversões superiores a 97% foram obtidas até a terceira recarga, mesmo a 120 °C, e a seletividade no produto de interesse manteve-se em 95% até a quarta recarga. Isso indica, novamente, que o LI contendo o ânion dicianamida permite uma boa estabilização das NPs formadas, mesmo a temperaturas elevadas.

Figura 19. Gráfico mostrando a conversão e seletividade no produto *cis* na hidrogenação do difenilacetileno em MOEMI·N(CN)₂ a 120 °C durante a reciclagem do catalisador.



8 AVALIAÇÃO DE CUSTOS

A avaliação de custos será baseada no sistema que se mostrou mais eficiente quanto à seletividade e recargas. Será estimado um sistema para a produção de 10 g de combretastatina.

8.1 CUSTO DAS MATERIAS-PRIMAS

8.1.2 Síntese do MOEMI·N(CN)₂

Para obter 10 g de produto será necessária a utilização de 16 g (7,8 mmol) de LI.

Tabela 3. Relação de reagente e custos para síntese do LI MOEMI·N(CN)₂.

| Reagentes | Quantidade | Custo | Quantidade utilizada | Custo para produzir 16 g de LI |
|----------------------------|------------|-------------|----------------------|--------------------------------|
| 1-Metil-imidazólio | 1 L | R\$ 1070,00 | 1,27 mL | R\$ 1,40 |
| 2-Metóxi-etanol | 1 L | R\$ 389,00 | 1,65 mL | R\$ 0,65 |
| Cloreto de Metanosulfonila | 1 L | R\$ 817,00 | 1,60 mL | R\$ 1,31 |
| Diclorometano | 4 L | R\$ 72,00 | 115 mL | R\$ 2,10 |
| Trietilamina | 1 L | R\$ 277,00 | 0,95 mL | R\$ 0,30 |
| Dicianoamida de Sódio | 100 g | R\$ 874,00 | 6 g | R\$ 52,44 |
| MgSO ₄ | 500 g | R\$ 318,00 | 10 g | R\$ 6,36 |
| Total | | | | R\$ 64,56 |

8.1.3 Síntese do (fenil-3,4,5-tri-metóxi)-2-(fenil-3-hidroxi-4-metoxi)-acetileno

De acordo com a Figura 8, a síntese do (fenil-3,4,5-tri-metóxi)-2-(fenil-3-hidroxi-4-metoxi)-acetileno é uma das etapas para a síntese da combretastatina. Os dados da Tabela 4 baseiam-se em um rendimento estimado de 80% (LARA-OCHOA; ESPINOSA-PÉREZ, 2007).

Tabela 4. Relação de custos para a síntese do (fenil-3,4,5-tri-metóxi)-2-(fenil-3-hidroxi-4-metoxi)-acetileno.

| Reagente | Quantidade utilizada | Custo para produzir 10 g* |
|----------------------------|----------------------|---------------------------|
| 3,4,5-trimetoxifenil-etino | 8 g | R\$ 4391,20 |
| 5-iodo-2-metoxifenol | 10 g | R\$ 5000,00 |
| Total | | R\$ 9391,20 |

*Os valores foram estimados através de uma cotação no site *AMBINTER*.

8.1.3 Reação de Hidrogenação

Para a reação de hidrogenação é necessário um reator do tipo Fischer-Porter que suporte uma pressão de no mínimo 6 bar de H₂, por questões de segurança. O preço estimado para um volume de 50 mL é de R\$ 2200,00.

Tabela 5. Relação de custos de reagentes para a reação de hidrogenação.

| Reagente | Quantidade | Preço | Quantidade utilizada | Custo para produzir 10 g de fármaco |
|-----------------------------|--------------------|------------|----------------------|-------------------------------------|
| Acetato de Paládio | 0,5 g | R\$ 315,00 | 0,123 g | R\$ 77,50 |
| Ciclohexano | 1 L | R\$ 244,00 | 2 mL | R\$ 0,50 |
| Hidrogênio 5.0 ^a | 7,2 m ³ | R\$ 558,14 | 55 cm ³ | R\$ 0,50 |
| Total | | | | R\$ 78,50 |

^a Cotação realizada pela empresa White Martins.

8.2 CUSTO TOTAL

Considerando todas as etapas temos:

- Etapa de síntese do líquido: R\$ 64,56
- Etapa de síntese da combretastatina: R\$ 9391,20
- Etapa da reação de hidrogenação: R\$ 2278,50

O custo inicial do projeto totaliza em R\$ 11734,26. Visto que duas recargas podem ser feitas sem alteração na conversão e seletividade, o custo das próximas duas bateladas de 10g de combretastatina fica em R\$ 9391,70.

9 CONCLUSÃO

Neste trabalho realizou-se a hidrogenação do difenilacetileno como molécula modelo para um sistema de hidrogenação visando a síntese da combretastatina A4. Para isso foram sintetizados cinco diferentes LIs, os quais foram utilizados como estabilizadores na síntese de NPs de paládio através da redução do complexo Pd(OAc)₂, na presença de hidrogênio molecular.

Inicialmente foi feita a otimização da temperatura reacional. Ensaios feitos a 75 °C, 100 °C e 120 °C utilizando o LI MOEMI·N(CN)₂, demonstraram que a 75 °C é possível obter a melhor combinação de resultados (conversão e seletividade). Uma vez estabelecida a temperatura, ensaios foram realizados a fim de determinar o melhor LI para a reação de hidrogenação seletiva.

O LI MOEMI·NTf₂ demonstrou excelentes resultados, com >99% de conversão e seletividade de até 97% para o produto *cis*, inclusive na reação sem a utilização sem solvente, o que é muito interessante de acordo com a proposta do projeto. Esse mesmo LI foi utilizado para testar a reciclabilidade do catalisador, apresentando quedas de seletividade logo na segunda recarga de substrato. O LI MOEMI·N(CN)₂ também foi utilizado para esse fim, não apresentando perdas significativas de atividade até a terceira recarga. Em trabalhos posteriores, caberá analisar o tamanho das NPs formadas nos diferentes sistemas através de análises de microscopia eletrônica de transmissão e difração de raios-X. Com estas informações, será possível obter um melhor entendimento sobre a atividade catalítica das NPs formadas nos diferentes LIs.

O custo inicial do projeto foi estimado em R\$ 11734,26, um valor aceitável visto que é o princípio ativo de um remédio em potencial para o tratamento do câncer. É possível perceber também que o maior gasto está associado a importação dos reagentes para a síntese do (fenil-3,4,5-tri-metóxi)-2-(fenil-3-hidroxi-4-metóxi)-acetileno, dessa forma seria interessante em um próximo momento, avaliar a possibilidade de síntese desses substratos. Outro ponto interessante a ser analisado é a quantidade de líquido iônico e metal presentes no produto final, visto que a legislação para produtos farmacêuticos é extremamente rígida nesse quesito.

10 REFERÊNCIAS

- ANDERSON, J. L.; ARMSTRONG, D. W. High-Stability Ionic Liquids. A New Class of Stationary Phases for Gas Chromatography. **Analytical Chemistry**, v. 75, n. 18, p. 4851-4858, 2003/09/01 2003.
- ANDRADE, M. A. et al. Óleos essenciais de *Cymbopogon nardus*, *Cinnamomum zeylanicum* e *Zingiber officinale*: composição, atividades antioxidante e antibacteriana. **Revista Ciência Agronômica**, v. 43, p. 399-408, 2012.
- ATTARD, G. A. et al. Semi-hydrogenation of alkynes at single crystal, nanoparticle and biogenic nanoparticle surfaces: the role of defects in Lindlar-type catalysts and the origin of their selectivity. **Faraday Discussions**, v. 162, n. 0, p. 57-75, 2013.
- BELGER, C.; PLIETKER, B. Aryl-aryl interactions as directing motifs in the stereodivergent iron-catalyzed hydrosilylation of internal alkynes. **Chemical Communications**, v. 48, n. 44, p. 5419-5421, 2012.
- BRANDÃO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, p. 1359-1369, 2010.
- BRUCE, P. Y. **Química Orgânica**. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.
- BURWELL, R. L. STEREOCHEMISTRY AND HETEROGENEOUS CATALYSIS. **Advances in Catalysis**, v. 9, p. 13-14, 1957.
- CASSOL, C. C. et al. A Simple and Practical Method for the Preparation and Purity Determination of Halide-Free Imidazolium Ionic Liquids. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 348, n. 1-2, p. 243-248, 2006.
- CHEN, B. et al. New developments in hydrogenation catalysis particularly in synthesis of fine and intermediate chemicals. **Applied Catalysis A: General**, v. 280, n. 1, p. 17-46, 2/25/ 2005.
- DIAS, F.; FERREIRA, F.; CUNHA, C. Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese. **Revista Virtual da Química**, v. 4, p. 840-871, 2012.
- DUPONT, J. Economia de átomos, engenharia molecular e catálise organometálica bifásica: conceitos moleculares para tecnologias limpas. **Química Nova**, v. 23, p. 825-831, 2000.
- DUPONT, J. From Molten Salts to Ionic Liquids: A "Nano" Journey. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, n. 11, p. 1223-1231, 2011/11/15 2011.
- DUPONT, J.; DE SOUZA, R. F.; SUAREZ, P. A. Z. Ionic Liquid (Molten Salt) Phase Organometallic Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 10, p. 3667-3692, 2002/10/01 2002.
- DUPONT, J. et al. Transition-Metal Nanoparticles in Imidazolium Ionic Liquids: Recyclable Catalysts for Biphasic Hydrogenation Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 16, p. 4228-4229, 2002/04/01 2002.
- DUPONT, J.; SCHOLTEN, J. D. On the structural and surface properties of transition-metal nanoparticles in ionic liquids. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 5, p. 1780-1804, 2010.

FERNÁNDEZ, M.; TONETTO, G.; CRAPISTE, G.; DAMIANI D. Revisiting the hydrogenation of sunflower oil over a Ni catalyst, **Journal of Food and Engineering**, v. 82, p. 199-208, 2007.

GIESHOFF, T. N. et al. Stereoselective iron-catalyzed alkyne hydrogenation in ionic liquids. **Chemical Communications**, v. 50, n. 18, p. 2261-2264, 2014.

HORI, J. et al. Highly Active and Selective Semihydrogenation of Alkynes with the Palladium Nanoparticles-Tetrabutylammonium Borohydride Catalyst System. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 351, n. 18, p. 3143-3149, 2009.

ILIES, L.; YOSHIDA, T.; NAKAMURA, E. Iron-Catalyzed Chemo- and Stereoselective Hydromagnesiation of Diarylalkynes and Diynes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 41, p. 16951-16954, 2012/10/17 2012.

KNOWLES, W. S. Application of organometallic catalysis to the commercial production of L-DOPA **Journal of Chemical Education** v. 63, p. 222-225, 1986.

LARA-OCHOA, F.; ESPINOSA-PÉREZ, G. A new synthesis of combretastatins A-4 and AVE-8062A. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 39, p. 7007-7010, 9/24/ 2007.

LI, J.; HUA, R.; LIU, T. Highly Chemo- and Stereoselective Palladium-Catalyzed Transfer Semihydrogenation of Internal Alkynes Affording cis-Alkenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 9, p. 2966-2970, 2010/05/07 2010.

LIU, Q. et al. Room-temperature ionic liquids that dissolve carbohydrates in high concentrations. **Green Chemistry**, v. 7, n. 1, p. 39-42, 2005.

LIU, Y.-Q. et al. Synthesis and mechanistic studies of novel spin-labeled combretastatin derivatives as potential antineoplastic agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 5, p. 1248-1256, 3/1/ 2013.

LUO, F. et al. Palladium-catalyzed reduction of alkynes employing HSiEt₃: stereoselective synthesis of trans- and cis-alkenes. **Tetrahedron**, v. 66, n. 6, p. 1399-1403, 2/6/ 2010.

MILIOVSKY, M. et al. A novel one-pot synthesis and preliminary biological activity evaluation of cis-restricted polyhydroxy stilbenes incorporating protocatechuic acid and cinnamic acid fragments. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 0, p. 185-192, 8// 2013.

MINAMI, I. Ionic Liquids in Tribology. **Molecules**, v. 14, p. 2286-2305, 2009.

MOLNÁR, Á.; SÁRKÁNY, A.; VARGA, M. Hydrogenation of carbon-carbon multiple bonds: chemo-, regio- and stereo-selectivity. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 173, n. 1-2, p. 185-221, 9/10/ 2001.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. The influence of natural products upon drug discovery. **Natural Product Reports**, v. 17, n. 3, p. 215-234, 2000.

PARIHAR, S. et al. Synthesis of combretastatin A4 analogues on steroidal framework and their anti-breast cancer activity. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 137, n. 0, p. 332-344, 9// 2013.

PAWLUS, A. et al. Stilbenoid Chemistry From Wine and The Genus Vitis, A Review. **Journal International des Sciences de la Vigne et du Vin**, v. 46, p. 57-111, 2012.

PETTIT, G. R.; SINGH, S. B.; NIVEN, M. L.; HAMEL, E.; SCHMIDT, J. M. **Journal of Natural Products**, v. 50, p. 119, 1987.

RAJARAM, J. et al. Semihydrogenation of acetylenes : Modified lindlar catalyst. **Tetrahedron**, v. 39, n. 13, p. 2315-2322, // 1983.

RYLANDER, P. N. **Hydrogenation Methods**. Londres: Academic Press, 1985.

SCHOLTEN, J. D.; LEAL, B. C.; DUPONT, J. Transition Metal Nanoparticle Catalysis in Ionic Liquids. **ACS Catalysis**, v. 2, n. 1, p. 184-200, 2012/01/01 2011.

SMITH, G. V.; NOTHEISZ, F. Chapter 2 - Hydrogenations. In: SMITH, G. V. e NOTHEISZ, F. (Ed.). **Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry**. San Diego: Academic Press, 1999. p.29-96. ISBN 978-0-12-651645-6.

SONG, C. E. Enantioselective chemo- and bio-catalysis in ionic liquids. **Chemical Communications**, n. 9, p. 1033-1043, 2004.

SOUZA, R. F. D. **Catálise de Coordenação - Conceitos Fundamentais e Aplicação**. Porto Alegre: UFRGS, 2005.

TANI, K. et al. Palladium(0)-catalysed transfer hydrogenation of alkynes to cis-alkenes with HCO₂H-NEt₃. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 4, p. 386-387, 1993.

TRON, G. C. et al. Medicinal Chemistry of Combretastatin A4: Present and Future Directions. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3033-3044, 2006/06/01 2006.

WANG, G.; BIN, H.; SUN, M.; CHEN, S.; LIU, J.; ZHONG, C. **Tetrahedron**, v. 70, p. 2175-2179, 2014

YANG, J.; CHEN, D.; BAO, W. Stereo-selective synthesis of cis-alkenes/halo-alkenes by reaction of diphenylmethane with ethynylbenzenes via sp³ C-H bond activation promoted by iron salts. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 31, p. 3984-3989, 8/1/ 2012.

ZHAO, D. et al. Synthesis and Characterization of Ionic Liquids Incorporating the Nitrile Functionality. **Inorganic Chemistry**, v. 43, n. 6, p. 2197-2205, 2004/03/01 2004.