



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Engenharia Química

JULIANA OTAVIA BAHÚ

**FUNCIONALIZAÇÃO DO ÁCIDO LEVULÍNICO VIA REAÇÃO DE
WITTIG PARA OBTENÇÃO DE BIOMONÔMEROS**

CAMPINAS

2017

JULIANA OTAVIA BAHÚ

FUNCIONALIZAÇÃO DO ÁCIDO LEVULÍNICO VIA REAÇÃO DE WITTIG PARA
OBTENÇÃO DE BIOMONÔMEROS

*FUNCTIONALIZATION OF LEVULINIC ACID VIA WITTIG REACTION TO OBTAIN
BIOMONOMERS*

Dissertação apresentada à Faculdade de Engenharia
Química da Universidade Estadual de Campinas
como requisito obrigatório para obtenção do título de
Mestra em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. Rubens Maciel Filho

Coorientadora: Dr.^a Maria Ingrid Rocha Barbosa

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA JULIANA
OTAVIA BAHÚ, E ORIENTADA PELO PROF. DR. RUBENS
MACIEL FILHO

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES, 33003017034P8; FUNCAMP, 130932-15

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Área de Engenharia e Arquitetura
Luciana Pietrosanto Milla - CRB 8/8129

Bahú, Juliana Otavia, 1990-
B148f Funcionalização do ácido levulínico via reação de Wittig para obtenção de biomonomeros / Juliana Otavia Bahú. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Rubens Maciel Filho.

Coorientadora: Maria Ingrid Rocha Barbosa.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química.

1. Hidrólise ácida. 2. Biomassa. 3. Química verde. I. Maciel Filho, Rubens, 1958-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Functionalization of levulinic acid via Wittig reaction to obtain biomonomers

Palavras-chave em inglês:

Acid hydrolysis

Biomass

Green chemistry

Área de concentração: Desenvolvimento de Processos Químicos

Titulação: Mestra em Engenharia Química

Banca examinadora:

Rubens Maciel Filho [Orientador]

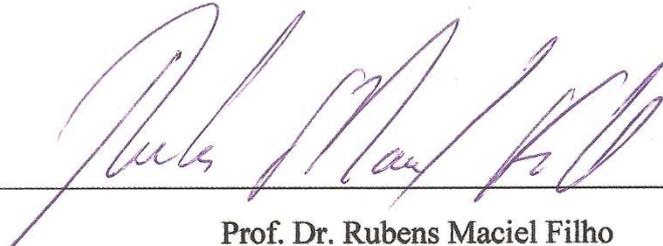
Viktor Oswaldo Cárdenas Concha

Tassia Lopes Junqueira

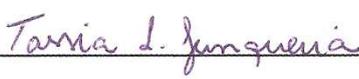
Data de defesa: 12-12-2017

Programa de Pós-Graduação: Engenharia Química

Dissertação de mestrado defendida por Juliana Otavia Bahú e aprovada em 12 de dezembro de 2017 pela banca examinadora constituída pelos doutores:


Prof. Dr. Rubens Maciel Filho


Prof. Dr. Viktor Oswaldo Cárdenas Concha


Dra. Tassia Lopes Junqueira

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da Comissão Examinadora.
Consta no processo de vida acadêmica da aluna.

Agradecimentos

A Deus, por me permitir realizar este trabalho mesmo com tantas dificuldades pelo caminho, e me dar fortaleza e fé para alcançar este sonho, e pelas pessoas incríveis que colocou no meu percurso.

Aos meus pais maravilhosos, Maria e Mário Bahú, que sempre me ensinaram a nunca desistir e a me entregar ao desânimo perante as dificuldades. Por me mostrarem que o trabalho é algo pelo qual as pessoas nos reconhecem e por isso a ele devemos dedicar todo o nosso esforço e empenho para que possamos ser o exemplo que muitos seguirão. A vocês o meu eterno respeito e amor.

Ao meu querido amigo e sempre mestre, Dr. And Bonon, o meu eterno agradecimento por ter sido minha fonte de inspiração e guia na vida acadêmica desde a minha iniciação científica.

A minha coorientadora, Ingrid, a pessoa que me concedeu a alegria de participar do grupo de pesquisa do Biofabris quando me possibilitou realizar a minha iniciação científica e assim começar a vida acadêmica. Obrigada, por sempre me ajudar deliberadamente e a me influenciar a ter uma boa escrita e fundamento para o árduo trabalho da escrita científica, pela amizade sincera e conselhos de mãe científica.

Ao prof. Dr. Rubens Maciel Filho, por sua gentileza, cordialidade e solícita disposição em sempre colaborar para que tudo ocorresse bem no meu projeto de pesquisa. Obrigada professor, por sempre me motivar e confiar nos meus propósitos.

Aos meus fiéis companheiros de vida acadêmica, Suellen CRM e Roniel AS, não sei o que seria da minha vida na FEQ sem vocês. Pela diária companhia no bandeco, na hora do café, e até mesmo nas análises sensoriais da FEA (só para conseguir o doce e alegrar a tarde). Por me ouvirem lamentar que não estava conseguindo dar prosseguimento ao meu projeto de pesquisa e por comemorarem o sucesso comigo depois de tantas lamentações. A amizade que tenho com vocês, tenho certeza que é para a vida toda.

Aos funcionários da FEQ por me auxiliarem nessa jornada, ao Disney Thomazelli, que no período de 2013 a 2015 conseguiu me transformar em uma estagiária que corre atrás do que precisa e que não foge das discussões científicas com os mestres e doutores, obrigada por me fazer ser uma pessoa respeitada pelo meu trabalho, e a todos os meus momentos de desânimo em que você nunca me permitiu esquecer que Deus está no comando e por isso tudo dará certo. A dona Carmem, uma pessoa com a qual compartilhei as mais prazerosas prosas nos corredores

da FEQ e com a qual pude crer que trabalhar na FEQ não significa estar em um local em que apenas trabalhamos, mas que é o local da nossa segunda casa.

Aos companheiros do LOPCA, em especial o Daniel CA, que sempre colocou a mão na massa comigo para juntos tornarmos o nosso local de trabalho um lugar melhor; ao Pablo AAG, Pablito, com o qual pude compartilhar as mais ricas argumentações e momentos de descontração durante o nosso longo dia juntos em frente ao computador, em que sempre nos empenhamos para nos esforçar a cumprir nosso jargão “foco na pesquisa”. A Dra. Laura PT e Marcele FP, por seus conselhos de pessoas experientes no grupo e por me incentivarem que tudo podemos quando queremos e nos aplicamos. Ao Luan FCO do laboratório Thomson, por me permitir realizar as análises de espectrometria de massas e me ajudar com os mecanismos de fragmentação.

Ao André Jardini por toda a sua colaboração no meu projeto de pesquisa.

A CAPES, FAEPEX e CNPQ pelo financiamento do projeto.

A todos, a minha profunda gratidão.

RESUMO

O ácido levulínico, derivado da hidrólise ácida da biomassa lignocelulósica proveniente das biorrefinarias, pode ser convertido a vários produtos com amplas aplicações, devido a sua bifuncionalidade que lhe confere elevada reatividade, tornando-o uma atrativa plataforma química. Dentre as aplicações possíveis, o ácido levulínico pode ser funcionalizado para obtenção de biomônômeros, assunto investigado nesta pesquisa. Para tanto, o ácido levulínico foi funcionalizado via reação de Wittig com os sais brometo de trifeniletil fosfônio (BTFEF) e brometo de trifenilpropil fosfônio (BTFPF), para formação da ligação olefínica (C=C) que será passível de derivatizações, visando a obtenção de biomônômeros com diferentes funcionalidades. Para a síntese dos sais de Wittig foi realizado um mapeamento exploratório, mediante diferentes temperaturas e solventes (apolares, polares próticos e apróticos), com o qual observou-se que os melhores rendimentos (> 55 %) foram para o isopropanol, acetonitrila e MIBK, em temperaturas maiores que 120° C. Os sais de Wittig obtidos foram caracterizados utilizando-se técnicas espectroscópicas (FTIR, UV-Vis e RMN-¹H) e análises térmicas (DSC e TGA), que puderam confirmar o sucesso da reação. Uma avaliação exploratória da olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig foi realizada mediante a presença de diferentes bases (NaHCO₃, Na₂CO₃ e NaOH) e isopropanol, um solvente verde (reduzida toxicidade) promissor para a reação pelo método *one-pot*. Os produtos obtidos na etapa de olefinação foram identificados por espectrometria de massas, onde observou-se resultados positivos para a base NaHCO₃. Os mecanismos de fragmentação propostos para os íons dos ácidos alcenóicos de interesse (ácido 4-metil-hex-4-enóico e ácido 4-metil-hept-4-enóico) vieram a confirmar a sua obtenção mediante a metodologia proposta.

Palavras-chave: ácido levulínico, reação de Wittig, biomônômeros, química verde.

ABSTRACT

Levulinic acid, derived from the acid hydrolysis of lignocellulosic biomass from biorefineries, can be converted to several products with wide applications due to its bifunctionality that gives it a high reactivity, making it an attractive chemical platform. Among the possible applications, levulinic acid can be functionalized to obtain biomonomers, subject that will be investigated in this research. For this, levulinic acid was functionalized via Wittig reaction with the ethyltriphenylphosphonium bromide (ETPB) and propyltriphenylphosphonium bromide (PTPB) salts, to form the olefinic bond ($C = C$), which will be susceptible to derivatization in order to obtain biomonomers with different functionalities. For the synthesis of the Wittig salts, an exploratory mapping was performed using different temperatures and solvents (non-polar, polar protic and aprotic). As a result, it was observed that the best yields ($> 55\%$) were for isopropanol, acetonitrile and MIBK, with temperatures higher than $120^\circ C$. The Wittig salts obtained were characterized using spectroscopic techniques (FTIR, UV-Vis and NMR- 1H) and thermal analyzes (DSC and TGA), which confirmed the success of the reaction. An exploratory evaluation of the levulinic acid olefination via Wittig reaction was performed by the presence of different bases ($NaHCO_3$, Na_2CO_3 and $NaOH$) and isopropanol, a promising green solvent (reduced toxicity) for one-pot reaction. The products obtained in the olefination step were identified by mass spectrometry, where positive results were observed for $NaHCO_3$. The proposed fragmentation mechanisms for the alkenoic acid ions of interest (4-methyl-hex-4-enoic acid and 4-methyl-hept-4-enoic acid) confirmed their achievement by the proposed methodology.

Keywords: levulinic acid, Wittig reaction, biomonomers, green chemistry.

Índice de Figuras

Figura 1. Principais produtos de valor agregado derivados a partir da conversão do AL e suas aplicações [8, 9].....	17
Figura 2. Esquema genérico da síntese de biomônômeros derivados do ácido levulínico: A) Formação dos sais de Wittig e, B) Olefinação do AL via reação de Wittig.....	18
Figura 3. Plataforma química derivada dos ácidos alcenóicos obtidos a partir da olefinação do AL (adaptado de Carey) [17].....	21
Figura 4. Pré-tratamento da biomassa lignocelulósica [24].	25
Figura 5. Processo Biofíne de obtenção do AL (adaptado de Souza et al., 2014) [32].....	26
Figura 6. Mecanismo proposto para a formação de AL a partir da biomassa (adaptado de Kai Yan et al., 2015) [3].....	27
Figura 7. Mecanismo de reação de obtenção do AL a partir de pentoses [34].....	28
Figura 8. Estrutura molecular do AL.....	30
Figura 9. Enolização do AL [22].	31
Figura 10. Reatividade do AL [22].	32
Figura 11. Síntese convencional do ácido δ -aminolevulínico [21].	33
Figura 12. Reação de obtenção do ácido difenólico (DPA) [7, 44].	33
Figura 13. Mecanismo de reação de obtenção do ácido succínico [46].	34
Figura 14. Reação de obtenção do ácido 5-bromo levulínico [47].	34
Figura 15. Reação de obtenção do levulinato de sódio de acordo com o método de Proskouriakoff [48].	34
Figura 16. Reação de obtenção da angelicalactona [50].	35
Figura 17. Reação de obtenção do ácido acrílico a partir do AL (adaptado de Maska et al. 2007 e Becer et al. 2005) [44, 52].	35
Figura 18. Reação de obtenção do THF a partir do AL [54].....	35
Figura 19. Biocombustíveis e aditivos obtidos a partir do AL [41, 53, 55-62].....	36
Figura 20. Síntese do ácido 4-metil-hept-3-enodióico à partir da olefinação do AL via reação de Wittig [64].	37
Figura 21. Ácidos pentenóicos derivados do AL [65].....	38
Figura 22. Reação genérica de Wittig.	38
Figura 23. Reação de formação do sal de Wittig e seu ílideo.	39
Figura 24. Mecanismo de formação dos isômeros E e Z do alceno a partir da formação de oxafosfetana como intermediário na reação de Wittig (adaptado de Meier et al.) [66].	40
Figura 25. Reação de Wittig catalisada baseada na redução in situ do óxido de fosfina [69].	42
Figura 26. Reação de Wittig em meio aquoso [11].	43
Figura 27. Síntese de coumarina em meio aquoso via reação de Wittig intramolecular a temperatura ambiente [78].....	43
Figura 28. Metodologia experimental utilizada no desenvolvimento do projeto de pesquisa.	47
Figura 29. Sistema reacional para a obtenção dos sais de Wittig; (A) BTFEF e (B) BTFPF.	50
Figura 30. Sistemas reacionais para olefinação do AL via reação de Wittig; A) Obtenção do ácido 4-metil-hex-4-enóico e B) Obtenção do ácido 4-metil-hept-4-enóico.....	52
Figura 31. Mecanismo de reação de obtenção dos sais de Wittig: A) BTFEF e B) BTFPF...	57

Figura 32. Formação do estado de transição pentacoordenado no mecanismo de reação Sn2.	59
Figura 33. Espectros de infravermelho dos sais de Wittig: A) BTFEF e B) BTFPF.	62
Figura 34. Espectro de absorção no UV-Vis dos sais de Wittig em metanol: A) BTFEF e B) BTFPF.	64
Figura 35. Curvas de DSC: A) BTFEF e B) BTFPF.	65
Figura 36. Curvas de TGA e DTG: A) BTFEF, B) BTFPF e C) curva de comparação do comportamento térmico do BTFEF e BTFPF.	66
Figura 37. Espectros de RMN- ¹ H dos sais de Wittig: A) BTFEF e B) BTFPF (CDCl ₃ , 500 MHz).	68
Figura 38. Mecanismo de olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig para obtenção dos ácidos alcenóicos: A) ácido 4-metil-hex-4-enóico e, B) ácido 4-metil-hept-4-enóico.	71
Figura 39. Cromatogramas das análises qualitativas da olefinação do AL via reação de Wittig.	73
Figura 40. Cromatograma da reação de olefinação do AL com BTFEF e Na ₂ CO ₃ em isopropanol a 80° C após purificação (cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas).	75
Figura 41. Espectros de massas das amostras referentes a olefinação do AL via reação de Wittig com BTFEF (varredura de massa = 50 – 500 Da).	77
Figura 42. Espectros de massas das amostras referentes a olefinação do AL via reação de Wittig com BTFPF (varredura de massa = 50 – 500 Da).	78
Figura 43. Espectros de massas sequencial das amostras referentes a olefinação do AL via reação de Wittig com BTFEF.	80
Figura 44. Proposição do mecanismo de fragmentação do íon 127 m/z.	81
Figura 45. Espectros de massas sequencial das amostras referentes a olefinação do AL via reação de Wittig com BTFPF.	82
Figura 46. Mecanismo de fragmentação do íon 141 m/z.	83

Índice de Tabelas

Tabela 1. Referências encontradas na literatura com as palavras-chave deste projeto de pesquisa (período: 1950 – 2017).	19
Tabela 2. Principais características físico-químicas do AL [22, 41].	31
Tabela 3. Lista de materiais utilizados na etapa de síntese dos sais de Wittig.	48
Tabela 4. Lista de materiais utilizados na etapa de síntese dos ácidos alcenóicos derivados do AL.	51
Tabela 5. Mapeamento exploratório da reação de obtenção do sal BTFFPF para a resposta rendimento quanto as variáveis temperaturas e solventes empregados.	58
Tabela 6. Mapeamento exploratório da reação de obtenção do sal BTFFEF para a resposta rendimento quanto as variáveis temperaturas e solventes empregados.	59
Tabela 7. Atribuição das bandas de absorção no infravermelho do BTFFEF [87-90].	63
Tabela 8. Atribuição das bandas de absorção no infravermelho do BTFFPF [87, 88, 90].	63
Tabela 9. Análise de CHNS dos sais de Wittig.	67
Tabela 10. Mapeamento exploratório da reação de olefinação do AL via reação de Wittig com diferentes bases.	70
Tabela 11. Estrutura dos íons detectados nas análises de espectrometria de massas.	79

Lista de Siglas

1,4-BDO – 1,4-butanodiol

1,4-PDO – 1,4-pentanodiol

AL – ácido levulínico

BHT – butil hidróxi tolueno

BTFEF – brometo de trifeniletilfosfônio

BTFPF – brometo de trifenilpropilfosfônio

BPA – bisfenol-A

CG – cromatografia gasosa

CSTR – *continuous stirring tank reactor* (reator com agitação contínua)

DALA – ácido δ -aminolevulínico

DBK – dibutilcetona

DIBANET – Development of Integrated Biomass Approaches NETwork

DMF – dimetilformamida

DMSO – dimetilsulfóxido

DPA – ácido difenólico

DSC – calorimetria exploratória diferencial

DTG – termogravimetria derivada

FAME – fatty acid methyl esters

FTIR – espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

GVL – γ -valerolactona

HMF – 5-hidroxi metilfurfural

HPA – ácido 3-hidróxi propanóico

HPPA – ácido 3-hidroperóxido propanoico

MIBK – metil isobutil cetona

MS – mass spectrometry (espectrometria de massas)

MTHF – metiltetrahydrofurano

PMMA – polimetilmetacrilato

PTMEG – politetrametileno éter glicol

RMN – ressonância magnética nuclear

TGA – análise termogravimétrica

THF – tetrahydrofurano

US DOE – *United States Department of Energy* (Departamento de Energia dos Estados Unidos)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	15
1.1. Introdução	16
1.2. Justificativa	19
1.3. Objetivos	20
1.4. Principais Contribuições deste Trabalho	21
CAPÍTULO 2: REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1. Ácido Levulínico	23
2.1.1. Métodos de Obtenção do AL	23
2.1.2. Produção do AL no conceito de biorrefinaria	24
2.1.3. Propriedades do AL	29
2.1.4. Produtos derivados do AL	32
2.2. Reação de Wittig	38
2.2.1. Preparação de alcenos via reação de Wittig	38
2.2.2. Estereoquímica e mecanismo de reação	39
2.2.3. Métodos de preparação	41
2.3. Conclusões	45
CAPÍTULO 3: METODOLOGIA EXPERIMENTAL	46
3.1 Metodologia Experimental	47
3.2. Síntese dos Sais de Wittig	47
3.2.1. Materiais	47
3.2.2. Reações de Obtenção dos Sais de Wittig	48
3.2.2.1. Obtenção do sal brometo de trifeniletilfosfônio (BTFFEF)	48
3.2.2.2. Obtenção do sal brometo de trifenilpropilfosfônio (BTFFPF)	49
3.3. Olefinação do AL	50
3.3.1. Materiais	50
3.3.2. Reações de Olefinação do AL via Reação de Wittig	51
3.3.2.1. Obtenção do ácido 4-metil-hex-4-enóico	51
3.3.2.2. Obtenção do ácido 4-metil-hept-4-enóico	51
3.4. Análises dos produtos obtidos	52
3.4.1. Caracterização dos Sais de Wittig	52
3.4.1.1. <i>Espectroscopia de Infravermelho</i>	52
3.4.1.2. <i>Espectroscopia UV-VIS</i>	52
3.4.1.3. <i>Calorimetria Exploratória Diferencial</i>	52
3.4.1.4. <i>Termogravimetria</i>	53
3.4.1.5. <i>Análise Elementar</i>	53
3.4.1.6. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética de Hidrogênio (RMN-¹H)</i>	53
3.4.2. Monitoramento da formação do ilídeo	53
3.4.2.1. <i>Cromatografia de Camada Delgada</i>	53

3.4.2.2.	<i>Espectroscopia UV-VIS</i>	54
3.4.3.	Purificação dos produtos olefinados.....	54
3.4.4.	Identificação dos produtos olefinados	54
3.4.4.1.	<i>Cromatografia Gasosa</i>	54
3.4.4.2.	<i>Espectrometria de Massas</i>	54
CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÕES		56
4.1.	Síntese dos sais de Wittig	57
4.1.1.	Mapeamento Exploratório dos Sais de Wittig.....	57
4.1.2.	Caracterização dos sais de Wittig.....	61
4.1.3.	Conclusões Referentes à Etapa de Síntese dos Sais de Wittig	68
4.2.	Síntese dos Ácidos Alcenóicos.....	69
4.2.1.	Mapeamento Exploratório da Reação de Olefinação	70
4.2.2.	Monitoramento da formação do ilídeo de Wittig.....	71
4.2.3.	Monitoramento de formação dos ácidos alcenóicos.....	72
4.2.4.	Identificação dos produtos por espectrometria de massas	75
4.2.5.	Conclusões Referentes a Etapa de Olefinação do AL	84
CAPÍTULO 5: CONCLUSÕES GERAIS E SUGESTÕES PARA ESTUDOS FUTUROS		86
5.1.	CONCLUSÕES GERAIS	87
5.2.	SUGESTÕES PARA ESTUDOS FUTUROS	88
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		89

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Neste capítulo são apresentadas a introdução referente ao tema estudado, a justificativa desta pesquisa e os objetivos definidos para esta dissertação, assim como as principais contribuições deste trabalho.

1.1.Introdução

A biomassa tem sido amplamente estudada para atender aos desafios do apelo ambiental que a sociedade atual exige, já que é um material alternativo renovável, rico em carbono e amplamente disponível no planeta, e vem a substituir recursos fósseis para a produção de produtos químicos [1, 2]. Os recursos fósseis são *commodities* amplamente utilizadas nas indústrias dos setores de combustíveis, de energéticos, de produtos químicos, de polímeros, entre outros; no entanto, este recurso não renovável está limitado ao seu esgotamento, aos conflitos socioeconômicos provenientes do seu atual uso e aos problemas ambientais relacionados a emissão de gases do efeito estufa [3]. Neste cenário, o Brasil possui potencial para contribuir de forma significativa com produtos de fontes renováveis, uma vez que é um grande produtor agrícola e possui extensas áreas cultivadas em seu território, gerando aproximadamente 330 milhões de toneladas de resíduos de biomassa por ano [4].

Um dos principais resíduos agroindustriais no Brasil, o bagaço de cana-de-açúcar tem sido visto como matéria-prima para as biorrefinarias, que tem como objetivo converter biomassa em produtos químicos de maior valor agregado por meio de uma combinação de tecnologias e processos. Dos diversos componentes químicos que são gerados a partir da biorrefinaria, o ácido levulínico (AL) destaca-se como uma versátil plataforma química. O AL é obtido através da hidrólise ácida da biomassa lignocelulósica que gera hexoses a partir da celulose, por meio das quais sucessivas desidratações levam à produção de 5-hidroxiacetilfurfural (5-HMF) que finalmente é hidratado e gera ácido levulínico e ácido fórmico como produtos [5, 6]. Cabe ressaltar a importância desses processos, pois estão fundamentados no conceito *cradle-to-grave* de sustentabilidade, que consiste na produção da matéria-prima derivada de recurso renovável a partir da captação do dióxido de carbono por meio da fotossíntese, e do mesmo modo, libera CO₂ durante a sua utilização industrial, criando-se assim um círculo vicioso de uma tecnologia benigna para o meio ambiente [7].

O ácido levulínico foi considerado como um dos doze compostos químicos mais promissores para a obtenção de uma plataforma química renovável, segundo o relatório DOE/NREL do programa de biomassa do Departamento de Energia dos EUA em 2004, intitulado “*Top Value Added Chemicals from Biomass*” [8]. Segundo este relatório, os derivados do AL podem ser classificados em três famílias, de acordo com a sua reação de obtenção: redução, oxidação e condensação. A atual plataforma química gerada a partir do AL por meio de tecnologias conhecidas tem várias aplicações em diversos segmentos da indústria

química, tais como: resinas, polímeros, fármacos, flavorizantes, aditivos para combustíveis, agentes anticongelamento, solventes, herbicidas e plastificantes (Figura 1).

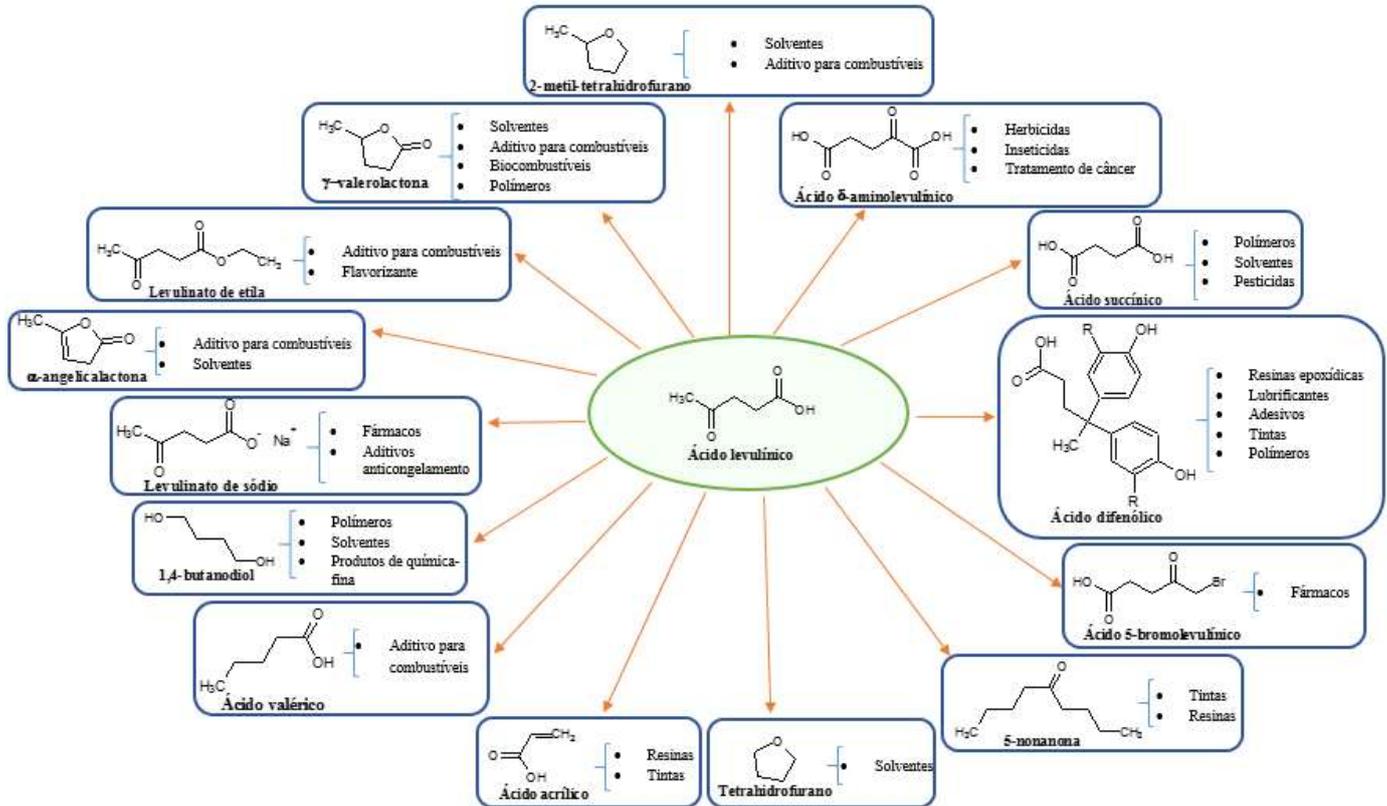


Figura 1. Principais produtos de valor agregado derivados a partir da conversão do AL e suas aplicações [8, 9].

Levando em consideração o supracitado, o ácido levulínico se apresenta como uma importante fonte renovável para a obtenção de novos bioprodutos. Deste modo, propõem-se nesta pesquisa a obtenção de biomonômeros por meio de um sistema de olefinação do ácido levulínico, via reação de Wittig, que utiliza insumos químicos de menor toxicidade comparada a metodologia clássica. Para que isso seja possível, duas etapas devem ser consideradas, as quais são propostas na Figura 2. O primeiro processo é a síntese dos sais de Wittig através da reação de haletos de alquila (brometo de etila e propila) com a trifenilfosfina para a formação dos sais brometo de trifeniletilfosfônio (BTFEF) e brometo de trifenilpropilfosfônio (BTFPF) (Figura 2-A), visando encontrar a melhor condição para a olefinação *one-pot*. A segunda etapa envolve a funcionalização do ácido levulínico através da conversão do grupo carbonila em alceno via reação de Wittig, fornecendo os ácidos 4-metil-hex-4-enóico e 4-metil-hept-4-enóico (Figura 2-B).

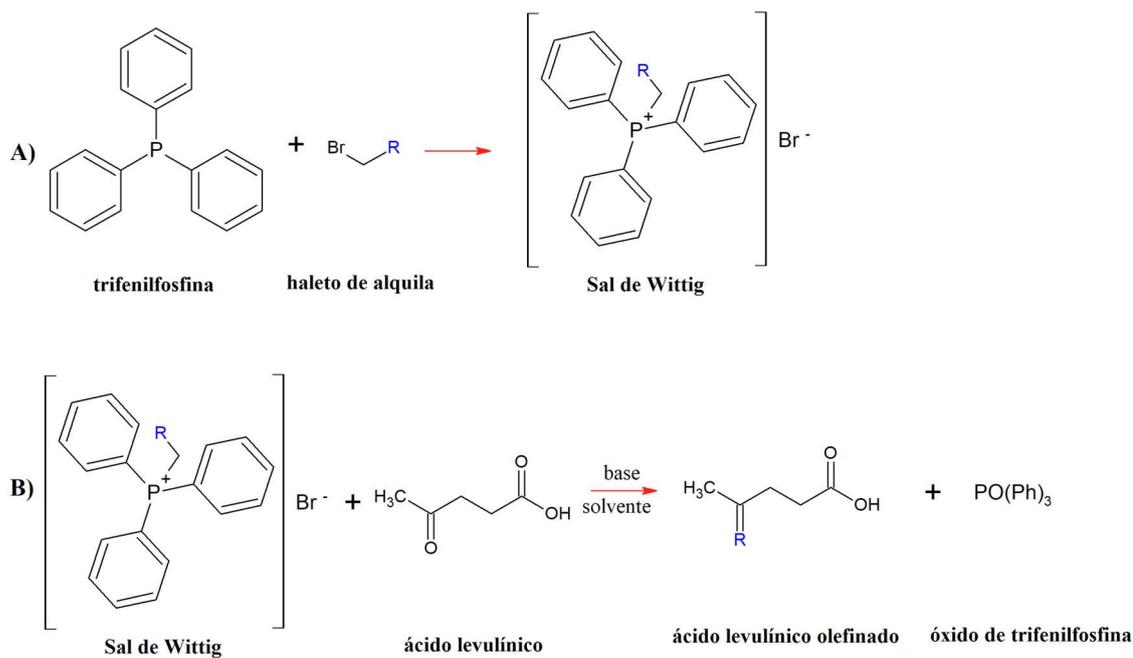


Figura 2. Esquema genérico da síntese de biomônômeros derivados do ácido levulínico: A) Formação dos sais de Wittig e, B) Olefinação do AL via reação de Wittig.

Esta reação consiste da adição nucleofílica do ílide de fósforo ao grupo cetona do ácido levulínico. Como características principais, a reação de Wittig é altamente regioseletiva e, portanto, alcenos são preferencialmente formados como produtos. Muitos estudos relatam que a reação de Wittig tem grande potencial de ser realizada em um sistema aquoso [10-13]. A razão disso deve-se ao fato de que a água está aliada ao conceito de química verde, por ser um solvente disponível em grandes proporções, muito barato e que não representa danos à saúde e ao meio ambiente. Porém, estudos preliminares realizados nesta pesquisa mostraram que há separação de fases em meio aquoso com consequente não formação do BTFPF.

Dentro da proposta desta pesquisa, buscou-se por solventes de menor toxicidade e que também possibilitem a substituição das bases usualmente utilizadas no método clássico (bases organolíticas e hidretos metálicos) de Wittig por bases como NaHCO_3 , Na_2CO_3 e NaOH , que são de fácil manipulação e não oferecem risco ao meio ambiente, já que podem ser descartadas após neutralização. Desta maneira, a substituição dos solventes e das bases comumente usadas nas reações de Wittig pelos insumos químicos propostos nesta pesquisa, tem impacto sobre a busca por um processo reacional de menor risco ambiental, bem como proporcionar um ambiente reacional favorável a olefinação em única etapa por método *one-pot*, visando a minimização de etapas, redução do uso de solventes, tempo de vida útil de equipamentos, e energia; o que é atrativo do ponto de vista ambiental e econômico.

A combinação de processos com aspectos verdes proposta nesta pesquisa vislumbra a obtenção de biomônmeros derivados a partir da olefinação do ácido levulínico por meio da reação de Wittig, mediante um sistema reacional ainda não apresentado na literatura atual. O levantamento bibliográfico realizado para desenvolvimento da pesquisa revelou a existência de poucos estudos referentes aos tópicos aqui abordados, cujas palavras-chaves pesquisadas podem ser encontradas na Tabela 1, evidenciando o caráter inovador desta pesquisa. Os biomônmeros passíveis de serem obtidos por esta metodologia, podem ser utilizados como matéria-prima para futuras reações de funcionalização que levam a obtenção de uma plataforma química para a produção de biopolímeros com várias funcionalidades.

Tabela 1. Referências encontradas na literatura com as palavras-chave deste projeto de pesquisa (período: 1950 – 2017).

	Web of Science	Taylor & Francis Online	Questel Orbit	ACS Publications	Scopus
LA, Wittig Reaction	1	10	67	1	2
LA, Olefination	1	2	31	0	0
LA, Carbon Double Bond	4	72	0	7	0
LA, C-C Formation	18	374	589	0	0
LA, Monomers	69	76	2798	119	58
4-methyl-4-hexenoic acid	5	2	0	9	6
4-methyl-4-heptenoic acid	0	0	0	0	0

*Obs. : LA = levulinic acid

1.2. Justificativa

O Brasil possui extensas áreas de cultivos, sendo um grande produtor de biomassa, o que impulsiona a expansão da implantação de biorrefinarias, que promovem a conversão da biomassa em bioprodutos de maior valor agregado. Além disso, é crescente a aceitação de processos e produtos baseados nos conceitos da sustentabilidade e da química verde, e que são comercialmente viáveis, já que poluem menos, e, portanto, podem propiciar a obtenção de produtos com possível biodegradabilidade e biocompatibilidade.

Diante deste cenário, este projeto de pesquisa tem como caráter essencial a colaboração e contribuição com o desenvolvimento de bioprodutos baseados em matérias-primas de fontes

renováveis por meio de processos simples, eficientes e com aspecto verde para a obtenção de produtos potencialmente biodegradáveis. Espera-se com o presente trabalho, a partir da elaboração de metodologias e aplicação destas para a execução deste projeto, contribuir para a obtenção de biomônmeros derivados do ácido levulínico funcionalizado por meio da reação de Wittig. Os produtos olefinados obtidos deverão apresentar aplicações promissoras em diversos setores industriais (plásticos, farmacêutico, química fina, etc.) devido à bifuncionalidade adquirida, o que permite a derivatização destes biomônmeros por várias rotas.

1.3. Objetivos

O objetivo principal desta pesquisa é estudar a síntese de sais de Wittig para o seu uso na olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig em meio contendo solvente verde e bases brandas, a fim de produzir biomônmeros por um processo mais limpo, de acordo com os princípios da química verde. A pesquisa, no domínio deste trabalho, compreende os seguintes objetivos específicos:

1. Obtenção dos sais de Wittig:

- 1.1. Sintetizar os sais de Wittig utilizando os haletos de alquila (bromoetano e 1-bromopropano) e;
- 1.2. Mapeamento exploratório da reação de obtenção dos sais de Wittig e caracterização dos sais obtidos.

2. Funcionalização do ácido levulínico:

- 2.1. Mapeamento exploratório do processo reacional de funcionalização do ácido levulínico por meio do estudo com diferentes bases;
- 2.2. Identificação dos produtos olefinados obtidos.

1.4. Principais Contribuições deste Trabalho

Este trabalho compreende a produção de ácidos alcenóicos derivados da funcionalização do ácido levulínico, matéria-prima proveniente de recursos renováveis, por meio da sua olefinação via reação de Wittig, baseando-se em um procedimento com aspecto verde, que busca a utilização de solventes e bases de toxicidade reduzida, fácil manipulação e menos agressivas ao meio ambiente, bem como explora as condições para a olefinação por método *one-pot*, visando a minimização de etapas [14].

Os ácidos alcenóicos obtidos são passíveis de sofrerem funcionalizações e serem utilizados como uma plataforma química de intermediários de síntese para a produção de biopolímeros com diversas funcionalidades e aplicações, podendo levar à produção de poliéteres, poliésteres, polinitrilas, poliamidas, etc. [15]. Em especial o ácido 4-metil-4-hex-4-enóico é usado como precursor da síntese do ácido micofenólico, um fármaco utilizado para prevenir a rejeição à transplante de órgãos [16]. Assim, este trabalho contribui especialmente com a proposição de uma rota verde alternativa para a olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig, por meio de uma metodologia não mencionada na literatura, para a obtenção de novos biomônmeros passíveis de formarem uma nova plataforma química (Figura 3).

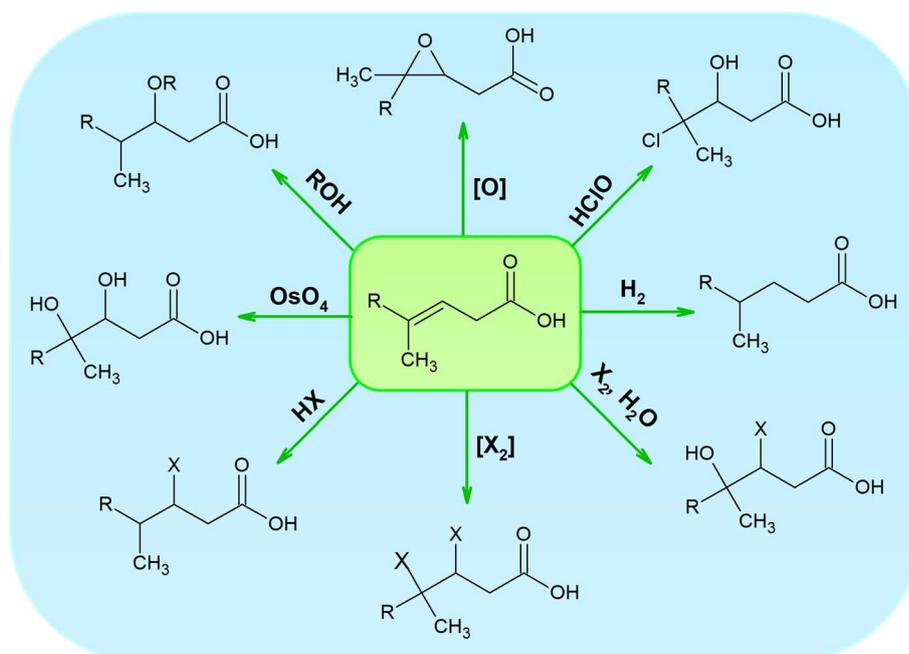


Figura 3. Plataforma química derivada dos ácidos alcenóicos obtidos a partir da olefinação do AL (adaptado de Carey) [17].

CAPÍTULO 2: REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo encontra-se a revisão da literatura referente aos processos de obtenção do ácido levulínico, seus derivados e suas aplicações, bem como os principais aspectos relacionados a olefinação de compostos carbonílicos via reação de Wittig.

2.1. Ácido Levulínico

2.1.1. Métodos de Obtenção do AL

A síntese do AL é realizada a partir de diversas matérias-primas como alguns derivados do petróleo e, principalmente, de recursos renováveis como a biomassa rica em lignocelulose, resíduos (lama de celulose, dejetos municipais e agroindustriais), monossacarídeos e os precursores do 5-hidroximetilfurfural. A hidrólise ácida da biomassa, que é um processo químico relativamente simples, é a rota mais utilizada para a produção de AL.

A produção de AL foi primeiramente reportada em 1840 pelo holandês G. J. Mulder, a partir do aquecimento da sacarose com ácidos minerais como catalisadores [3]. Em 1931, Thomas e Schuette realizaram estudos para a obtenção de AL a partir de vários carboidratos em meio ácido catalisado por HCl [18]. Em 1940, foi realizada a primeira síntese do AL utilizando uma autoclave, conduzida por A. E. Staley, nos Estados Unidos [19]. A resina de troca ácida catiônica, patenteada por Redmon (1956), permitiu a produção de AL com a minimização da formação de subprodutos insolúveis. Já em 1962, Carlson patenteou o HCl como o catalisador mais eficiente para a produção de AL a partir de carboidratos, pois, o HCl era recuperado e reciclado, e o AL era purificado por uma simples destilação à vácuo [18].

A expansão na produção do AL se deu em 2006, com a síntese a partir da hidrólise ácida da biomassa pelo processo *Biofine* desenvolvido pela empresa *Biofine Renewables* (Caserta, Itália). Recentemente, em 2013, a Segetis (Minnesota, EUA) construiu uma planta piloto de produção de AL, que promove a hidrólise ácida de xarope de milho rico em frutose. Outra iniciativa, o projeto DIBANET (*Development of Integrated Biomass Approaches NETWORK*) da Universidade de Limerick (Irlanda) visa à produção de tecnologia que otimize a conversão do AL a partir da biomassa (resíduos orgânicos), para a formação de levulinato de etila, com a finalidade de uso como aditivo de combustíveis (biodiesel) [20].

Além destas, diversas rotas para a produção de AL têm sido desenvolvidas [18, 21, 22]:

- Adição conjugada de nitroetano a acroleína para a formação de 4-nitropentanal, que é subsequentemente oxidado a AL pelo sistema $H_2O_2-K_2CO_3$
- Carbonilação de cetonas como a 4-hidroxi-2-butanona, catalisada por Pd em meio ácido e etanólico
- Clivagem do anel furano

- Hidrólise de ésteres succinato de acetila
- Oxidação de cetonas com ozônio ou com $Mn(OAc)_3$
- Oxidação do 5-metilfurfural com peróxido de hidrogênio (28%) a 60° C na presença de ácido fórmico com produção de AL e ácido 4-oxopent-2-enóico
- Ozonólise de hidrocarbonetos insaturados
- Redução de 4-(difenilmetilsilil)butirolactona com o reagente de Grignard H_3CMgI
- Tratamento ácido de pentoses seguido de redução

No entanto, estas rotas levam à formação de uma quantidade expressiva de subprodutos, que são de difícil remoção e ocasiona elevado custo para purificação do AL, aliado ao alto custo dos reagentes, ao número de etapas do processo e disponibilidade dos reagentes, o que acaba inviabilizando a utilização dessas rotas para produção do AL, tornando a hidrólise ácida da biomassa a técnica mais atrativa para a sua produção e comercialização [21].

2.1.2. Produção do AL no conceito de biorrefinaria

A biomassa tem um teor composicional diversificado para cada espécie que a origina, mas basicamente é composta de polissacarídeos nas formas de celulose (38-50%), hemicelulose (23-32%) e lignina (15-25%), com alguma pequena quantidade de compostos inorgânicos e cinzas [18]. A matéria-prima lignocelulósica é muito atrativa devido ao seu custo relativamente baixo, ampla disponibilidade e apelo ecológico, já que resíduos podem ser ricas fontes desta matéria.

A priori, a biomassa necessita de pré-tratamento para que ocorra a sua hidrólise em hexoses e pentoses que são os intermediários-chave na produção de AL. Existem inúmeros tipos de pré-tratamento da biomassa, podendo ser classificados como físico, químico, físico-químico, biológico e a combinação destes. Estes processos atuam no rompimento das ligações de hidrogênio da estrutura cristalina da celulose, na separação da lignina e hemicelulose da matriz, aumentando a área superficial da celulose para favorecer a sua hidrólise (Figura 4) [23].

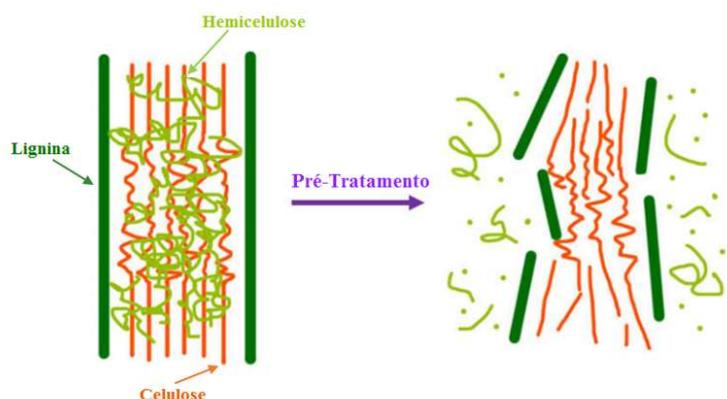


Figura 4. Pré-tratamento da biomassa lignocelulósica [24].

As fontes mais comuns de lignocelulose incluem o bagaço de cana-de-açúcar, palha de milho, pó de serra, lamas de celulose, resíduos urbanos, florestais e de agricultura, que são consideradas resíduos de baixo valor agregado e sem destino alimentício. No entanto, o crescente uso da biomassa gera a necessidade da produção rápida desta matéria-prima, portanto, várias plantas de crescimento rápido e gramíneas têm sido avaliadas como fontes promissoras de produção da biomassa. As plantas em potencial estudadas incluem as gramíneas *miscanthus*, *water hyacinth* (*Eichhornia crassipes*), a alga *Gelidium amansii*, e a árvore de eucalipto, entre outros [3, 25, 26].

A produção de etanol de 2^a geração leva à formação de AL na sua unidade de biorrefinaria durante a hidrólise ácida da biomassa, o que torna este processo concorrente às rotas alcoolquímicas, do ponto de vista econômico e químico, devido à potencialidade de aplicações mais nobres e de maior valor agregado que os derivados de AL podem apresentar [27]. Assim, a produção de AL tem sido um processo de crescente interesse industrial e concorrente à alcoolquímica, no entanto, novas tecnologias devem ser desenvolvidas para o isolamento e purificação do AL gerado a partir das correntes de saída da hidrólise ácida da biorrefinaria. A seleção adequada de um método de pré-tratamento para a unidade de biorrefinaria é necessária, pois ela afeta diretamente a sua configuração e o custo global do processo (é responsável por aproximadamente 33% do custo operacional total), sendo a etapa de maior consumo energético na produção de etanol de 2^a geração [28-30]. O Brasil é promissor para produção do AL a partir do conceito de biorrefinaria, já que é um grande produtor de cana-de-açúcar e exportador de etanol combustível. O uso do etanol combustível no Brasil foi impulsionado em 2003 através da inserção de veículos flex no mercado, o que tornou o etanol o biocombustível mais utilizado em 2011 (80% do total) devido ao seu preço competitivo à gasolina [1].

O processo *Biofine* usa H_2SO_4 como catalisador para a hidrólise da biomassa lignocelulósica, sendo o processo mais comumente empregado para a produção em ampla escala do AL, furfural e ácido fórmico. Este processo envolve dois estágios que operam em alta temperatura ($195 - 230^\circ C$) durante o processo de hidrólise ácida (H_2SO_4) da biomassa lignocelulósica. O primeiro estágio do processo consiste de um reator tubular operado no regime de fluxo pistonado que opera a uma temperatura de $210-230^\circ C$, na presença de cerca de 1-5% de ácido mineral, que hidrolisa a celulose e outros polissacarídeos em intermediários solúveis no meio (HMF) em um curto intervalo de tempo (12-25 segundos). O HMF produzido no 1º reator é continuamente removido para o 2º reator que é do tipo CSTR (*continuous mixed flow reactor*), operado a $195-215^\circ C$ em um tempo de residência maior (15-30 minutos), e realiza a conversão do HMF em AL, ácido fórmico e outros produtos [21]. Em condições ótimas de produção, o rendimento teórico em AL é entre 70-80%, o que corresponde a 50% do rendimento mássico baseado nos açúcares C6, e o restante produzido é ácido fórmico (20% de rendimento mássico) e substâncias húmicas [3]; enquanto o uso de carboidratos C5 levam a um rendimento mássico de 50% de furfural, que pode ser convertido em AL [18, 31]. Ao final do processo, a mistura reacional é filtrada para remover os compostos húmicos concentrados. O AL é isolado da mistura por destilação a pressão reduzida ou extração com éter, acetato de etila ou MIBK [22, 32]. O AL produzido tem uma pureza de 98%, e o ácido sulfúrico usado como catalisador é recuperado e reciclado. A Figura 5 representa o processo *Biofine* de produção do AL a partir da biomassa lignocelulósica.

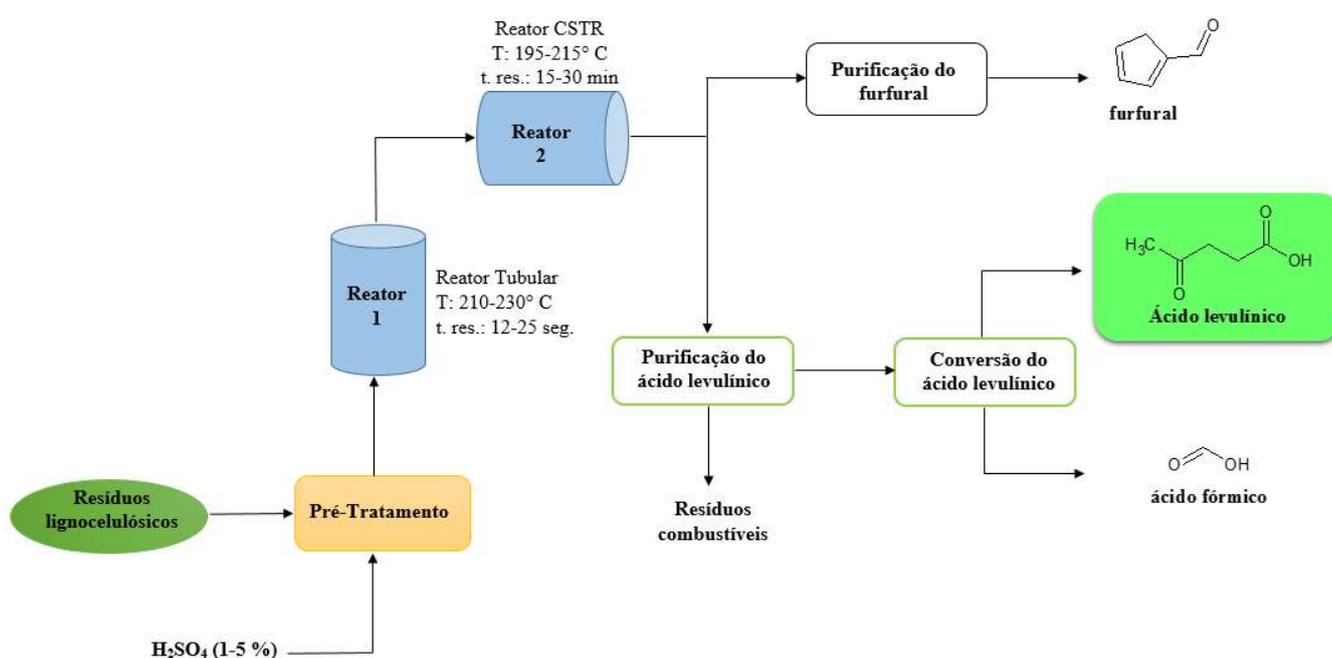


Figura 5. Processo *Biofine* de obtenção do AL (adaptado de Souza *et al.*, 2014) [32].

A biomassa contém um teor de 75% de polissacarídeos na forma de celulose e hemicelulose, e a sua hidrólise resulta na conversão desses polissacarídeos em monossacarídeos, que são empregados na obtenção de uma plataforma química. A taxa de hidrólise da biomassa e sua conversão em AL dependem de vários parâmetros reacionais como: tipo de biomassa utilizada, tamanho de partícula, concentração de ácido, razão sólido-líquido, temperatura e pressão [3]. Algumas vantagens do processo *Biofine* frente a outras tecnologias são: o curto tempo de residência, flexibilidade composicional das matérias-primas utilizadas no processo (exemplo: resíduos municipais, agroindustriais, etc.), não emprega microrganismos, baixo custo dos reagentes, recuperação do ácido mineral, possíveis contaminantes presentes na matéria-prima não afetam a reação (processo robusto) e o processo é energeticamente autossuficiente (a polpa de biomassa remanescente do processo pode ser incinerada para geração de calor e energia) [31, 33].

Resumidamente, assume-se que a produção de AL a partir de hexoses ocorre por meio da isomerização da hexose em frutose no meio reacional ácido, seguido de três desidratações sucessivas da frutose, formando o 5-HMF, o precursor da formação do AL, que acaba sendo hidratado e levando a produção de quantidades equimolares de AL e ácido fórmico [3]. O mecanismo para a produção de AL, de acordo com a literatura está descrito na Figura 6. A conversão do 5-HMF em AL é resultado da adição de uma molécula de água na ligação C2=C3 do seu anel furano [22, 32]. O 5-HMF formado no meio ácido pode sofrer recombinação com açúcares ou entre si via condensação aldol, resultando na formação de substâncias húmicas [3].

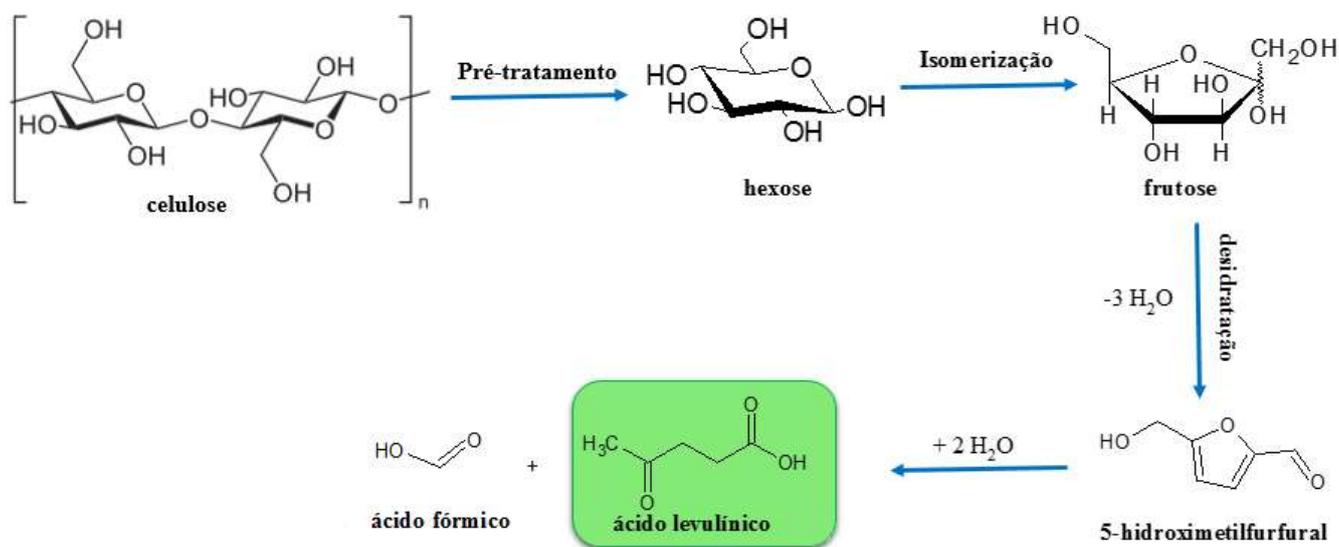


Figura 6. Mecanismo proposto para a formação de AL a partir da biomassa (adaptado de Kai Yan *et al.*, 2015) [3].

O ácido fórmico, que é produzido simultaneamente ao AL, pode ser purificado por destilação e vendido como *commodity*. É utilizado como intermediário na produção de fármacos, refrigerantes, inseticidas e corantes. Um mercado em potencial para o ácido fórmico é o setor de preparação e regeneração de catalisadores, em especial a regeneração de catalisadores metálicos contaminados com enxofre.

Os açúcares contendo 5 carbonos também são usados na produção de AL (Figura 7); isto ocorre via desidratação ácido-catalisada da xilose para a produção de furfural. Este furfural sofre hidrogenação catalisada por metal, gerando álcool furfurílico. Finalmente, a hidrólise ácido-catalisada do álcool furfurílico gera o AL [32].

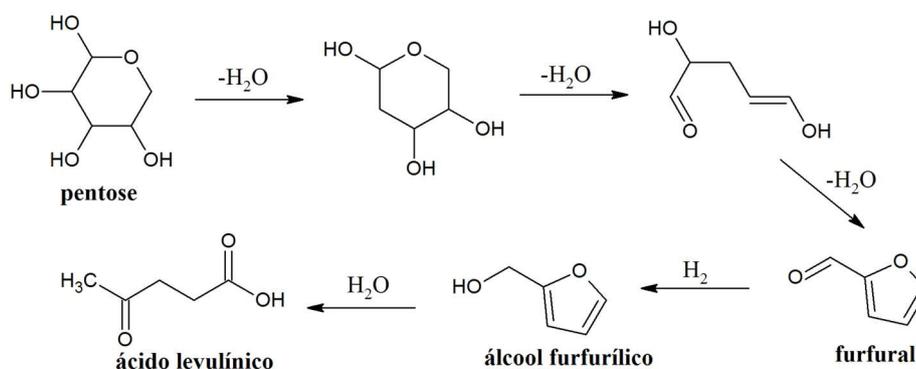


Figura 7. Mecanismo de reação de obtenção do AL a partir de pentoses [34].

Estudos têm sido realizados para a isomerização da glicose em frutose e consequente produção de AL. Óxidos metálicos (exemplo: TiO_2 e ZrO_2) que possuem sítios que atuam como bases de Lewis podem catalisar a isomerização da glicose em frutose, e os seus sítios ácidos de Lewis podem atuar na conversão da frutose produzida em HMF e AL. Alternativamente, a enzima glicose isomerase pode ser imobilizada nestes catalisadores, o que propicia a isomerização da glicose em frutose em meio ácido, e a conversão desta em HMF [18].

O emprego de catalisadores heterogêneos na produção do AL a partir da biomassa lignocelulósica tem sido crescente, devido a maior estabilidade térmica deste tipo de catalisador, o que permite o seu uso em elevadas temperaturas, diminuindo o tempo de reação para a formação de HMF o que minimiza a sua decomposição. Além disso, a acidez da superfície do catalisador pode ser modificada para melhorar a seletividade do sistema, e o fato de utilizar um catalisador heterogêneo facilita a sua recuperação, permitindo a sua reutilização. No entanto, após o catalisador ser reutilizado algumas vezes a sua atividade catalítica pode diminuir devido à deposição dos subprodutos da reação, como as substâncias húmicas na sua

superfície, ou devido a lixiviação de espécies cataliticamente ativas. Os métodos de regeneração dos catalisadores incluem a sua calcinação entre 400-500° C, e sua lavagem em solventes (H₂O₂, NaOH, etanol, etc); assim eles são recuperados para a sua reinserção no processo de produção do AL [18, 35, 36].

Sistemas não catalíticos que ocorrem em longos períodos reacionais, elevadas temperaturas e pressões, podem promover a autocatálise, o que leva a produção de AL. Jing e Lü (2015) produziram HMF com rendimento superior a 32% a partir da glicose em água a 220° C e pressão de 10 MPa através de um processo autocatalítico [18]. A Segetis patenteou o processo de produção do AL a partir do tratamento da biomassa com água supercrítica para a formação de glicose, por meio do qual a glicose passa por diversas etapas até a formação de AL [37].

Shen *et al.* (2015) desenvolveu um método em uma única etapa de produção de AL a partir da celulose usando o líquido iônico hidrogenossulfato de 1-butil-3-metilimidazólio ([BSMim]HSO₄), isto porque neste caso o líquido iônico atua com duas funcionalidades, como solvente e como ácido de Lewis para a hidrólise [38]. Do mesmo modo, Ren *et al.* (2015) trabalhou com líquidos iônicos acidificados, funcionalizados com o grupo H-SO₃ ([C₃SO₃Hmim]HSO₄), sob condições hidrotérmicas com elevada capacidade para a recuperação e reciclagem dos líquidos iônicos; este método gerou um rendimento 86% para o AL a partir da celulose [39].

Girisuta *et al.* (2013), conduziu estudos cinéticos e de otimização da conversão de AL a partir da hidrólise do bagaço da cana-de-açúcar, variando-se as temperaturas e concentrações de ácido no sistema reacional. O máximo de rendimento encontrado para o AL foi de 63% molar, a 150° C e 0,55 M H₂SO₄, o que corresponde a produção de 194 kg de AL a partir de 1 tonelada de bagaço seco de cana-de-açúcar [40].

2.1.3. Propriedades do AL

O ácido levulínico (AL) (Figura 8), com fórmula C₅H₈O₃, é também conhecido como ácido 4-oxo pentanóico, ácido γ -cetovalérico ou ácido 3-acetilpropiónico. Os grupos funcionais, ácido carboxílico (COOH) e cetona (C=O), presentes na sua estrutura proporcionam características únicas ao AL. A bifuncionalidade do AL aliada à presença dos hidrogênios ácidos (α -H a carbonila e carboxila) lhe confere alta potencialidade de síntese perante diversos

grupos funcionais, e o torna um potencial precursor de uma plataforma química para a produção de uma ampla gama de bioprodutos químicos de alto valor agregado com aplicações para os mais variados setores da indústria química. [7]

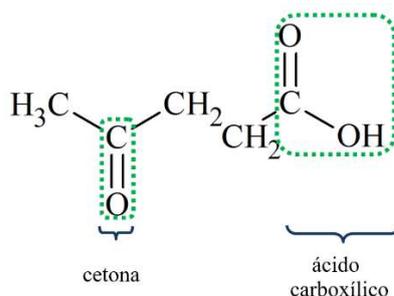


Figura 8. Estrutura molecular do AL.

Analisando-se a estrutura química do AL, a ligação dupla entre o carbono e o oxigênio possui alta polaridade devido a diferença de eletronegatividade entre esses átomos. O átomo de oxigênio é mais eletronegativo que o átomo de carbono, e, portanto, possui maior habilidade de atrair elétrons para si em comparação com o átomo de carbono; assim os elétrons π da ligação C=O tendem a transferir uma maior densidade eletrônica para o átomo de oxigênio, levando a criação de uma carga positiva no átomo de carbono [22]. O centro eletrofílico do átomo de carbono é de importância fundamental para as reações químicas do grupo carbonila, pois, um ataque nucleofílico é favorecido nestas condições [41].

A tendência do átomo de oxigênio do grupo carbonila em receber elétrons, confere ao AL uma constante de dissociação maior que os ácidos graxos saturados pequenos comuns ($pK_a = 4,59$). Além do mais, o AL pode sofrer isomerização em seu enol, devido a existência do hidrogênio adjacente ao grupo carbonila (H- α) que sofre transferência para o oxigênio da carbonila formando o composto enol (Figura 9). Mas, o motivo pelo qual a forma enólica do AL é encontrada em pequenas quantidades, é porque há transferência intramolecular do próton do grupo ácido carboxílico para o oxigênio do grupo cetona, o que leva à formação predominante de 5-hidroxi- γ -valerolactona.

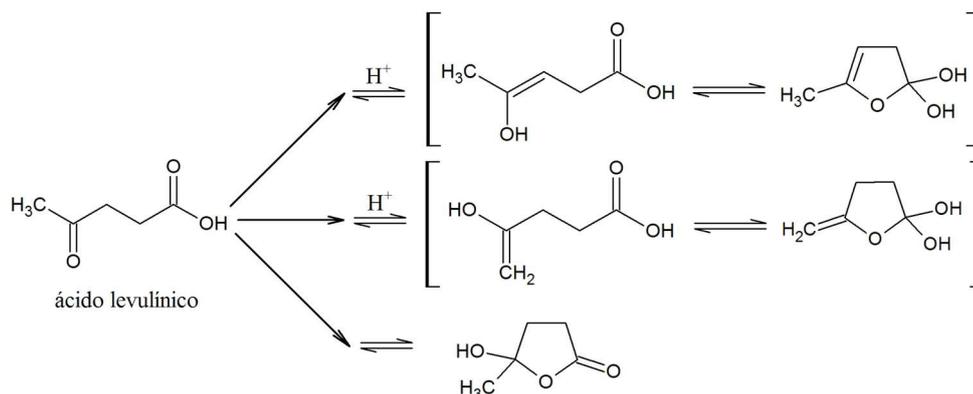


Figura 9. Enolização do AL [22].

Como um menor efeito de blindagem dos elétrons ao redor de um átomo leva ao aumento do deslocamento químico, isto pode indicar a acidez de um hidrogênio. Os prótons do grupo β -metileno em relação ao grupo carboxila do AL são mais ácidos ($\delta = 2,71$ ppm) que os prótons do grupo α -metileno (2,47 ppm), de acordo com estudos de RMN de ^1H e ^{13}C . Do mesmo modo, estudos com AL em meio acidificado contendo $\text{D}_2\text{O}/\text{D}_2\text{SO}_4$, revelaram que os H- α ao grupo carbonila sofrem troca rápida com os átomos de deutério, comprovando a elevada acidez desses prótons, favorecendo, assim, as formas enólicas do AL (Figura 9).

Sob condições normais, o AL é um composto cristalino, com coloração que varia de branco a amarelo, prontamente solúvel em água e em alguns solventes orgânicos comuns como etanol, acetato de etila, acetona, entre outros. As principais propriedades físico-químicas do AL estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Principais características físico-químicas do AL [22, 41].

Propriedades Físicas	Valores
Cor	Amarelada
pKa	4,59
Temperatura de Fusão	33-37° C
Temperatura de Ebulição	246° C
Densidade	1,14 g cm ⁻³
Solubilidade em água e solventes orgânicos	Solúvel
Índice de refração (20° C)	1,447
Tensão Superficial (25° C)	39,7 dinas cm ⁻¹
Calor de Vaporização (150° C)	0,58 kJ mol ⁻¹
Calor de fusão	79,8 J mol ⁻¹

Outras propriedades físico-químicas do AL podem ser encontradas no trabalho de Lomba *et al.* [42].

2.1.4. Produtos derivados do AL

A estrutura bifuncional do AL lhe confere elevada reatividade, o que o torna promissor de uma plataforma química derivada de recursos renováveis; assim as reações possíveis de acontecerem com o ácido levulínico (Figura 10) levam a formação de diversos derivados comercialmente atrativos (Figura 1).

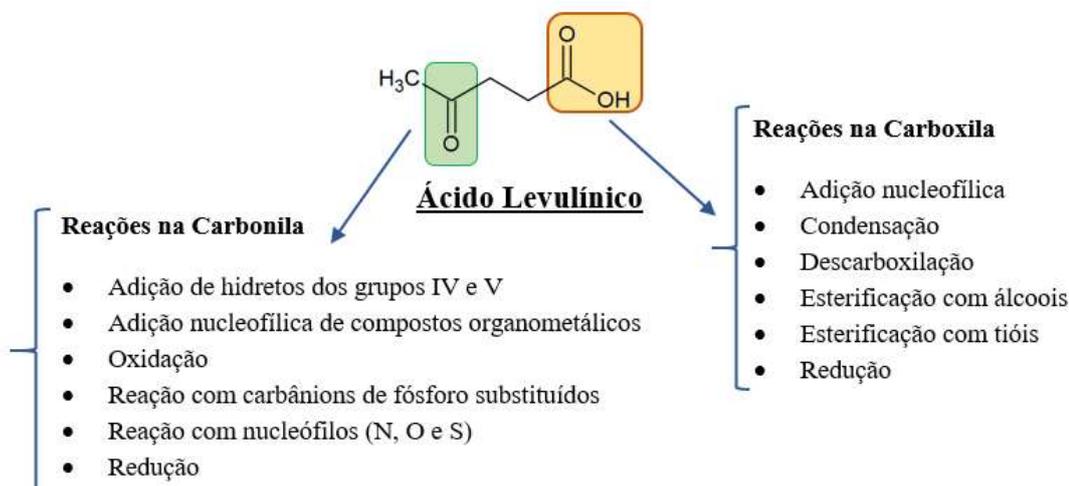


Figura 10. Reatividade do AL [22].

O ácido δ -aminolevulínico (DALA) é obtido através da introdução de uma amina na metila do AL (Figura 11) utilizando-se ftalimida de potássio em meio ácido. O DALA apresenta-se como um herbicida de amplo espectro, altamente seletivo, biodegradável e benigno para o meio-ambiente [8].

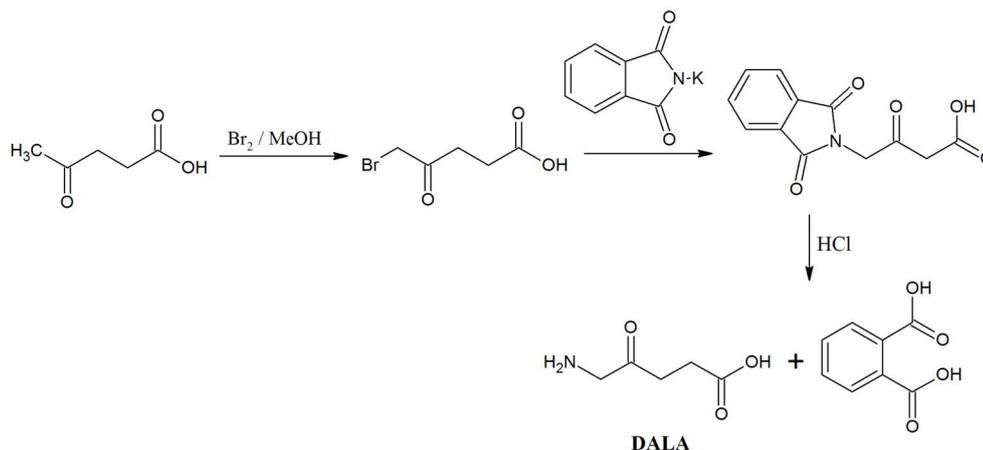


Figura 11. Síntese convencional do ácido δ -aminolevulinico [21].

O ácido difenólico (DPA) que é obtido da condensação do AL com duas moléculas de fenol (Figura 12) pode vir a substituir o uso de bisfenol-A (BPA) como plastificante [43] e monômero, pois, apresenta excelentes características de comercialização, já que é mais barato que o BPA e introduz a função ácido carboxílico no polímero, o que intensifica a sua reatividade. Assim, a tecnologia de produção do DPA poderá lucrar cerca 5,8 bilhões \$/ano devido a sua aplicação como substituto do BPA, e ao seu uso como lubrificantes, adesivos e tintas [8].

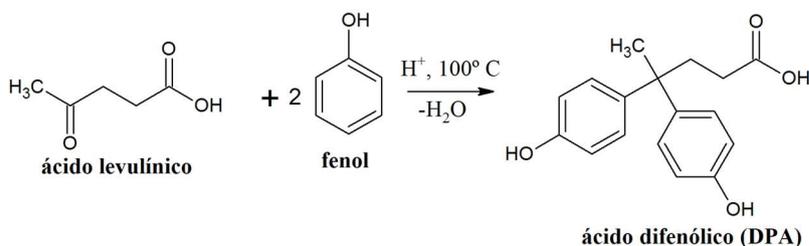


Figura 12. Reação de obtenção do ácido difenólico (DPA) [7, 44].

A larga produção de ácido succínico a partir de processos envolvendo hidrocarbonetos poderá ser substituída pelo método que envolve a oxidação do AL (Figura 13) [31]. As aplicações do ácido succínico incluem o seu uso como aditivo alimentar e como precursor para a obtenção de fármacos, polímeros, solventes e pesticidas. Seu consumo mundial é de aproximadamente 270 kt/ano, sendo comercializado a \$2,8/kg [31, 45].

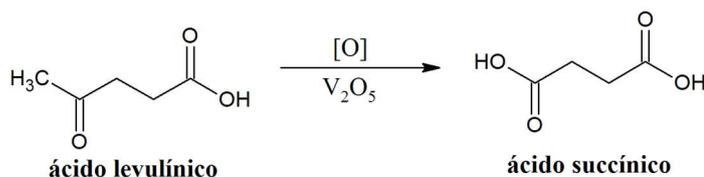


Figura 13. Mecanismo de reação de obtenção do ácido succínico [46].

O AL sofre halogenação empregando-se brometo, o que leva a formação de ácido 5-bromolevulínico (Figura 14), utilizado como fármaco para o tratamento de câncer e como precursor do DALA [47].

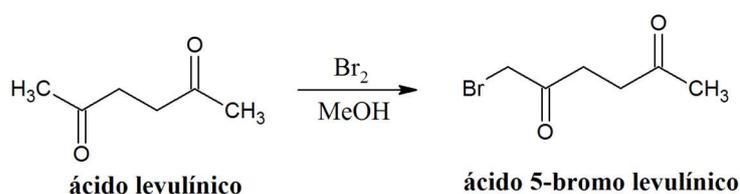


Figura 14. Reação de obtenção do ácido 5-bromo levulínico [47].

O levulinato de sódio e o levulinato de cálcio são empregados como fármacos e como aditivos alimentares anticongelamento, já que não são tóxicos e são facilmente digeridos por microrganismos. A síntese do levulinato de sódio é simples, de acordo com o método de Proskouriakoff, e envolve a aquecimento do AL em solução aquosa na presença de carbonato de sódio (Figura 15) [48].

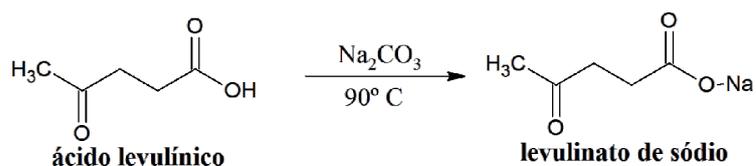


Figura 15. Reação de obtenção do levulinato de sódio de acordo com o método de Proskouriakoff [48].

A angelicalactona (do tipo α ou β) é produzida via desidrogenação endotérmica do AL, usando catalisador heterogêneo e aquecimento (Figura 16). Suas aplicações consistem no seu uso como solvente e como intermediário químico na produção de γ -valerolactona e ésteres levulinato [49, 50].

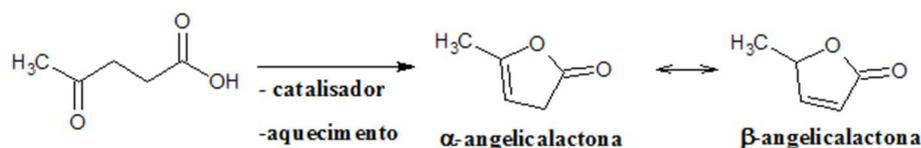


Figura 16. Reação de obtenção da angelicalactona [50].

O ácido acrílico é usado como monômero para polimerizações, seja através da reação entre as suas moléculas ou com outros monômeros (vinílicos, estireno, acrilamidas e butadieno), possuindo diversas aplicações (plásticos, adesivos, tintas, elastômeros, etc.). Em 2013 o seu preço de mercado foi \$2.500,00/ton, com uma produção total de 5×10^6 toneladas, sendo que a principal aplicação foi na produção de ésteres acrilatos, que utiliza ácido acrílico glacial [51]. O ácido 3-hidroxiopropanóico (HPA) obtido da reação de redução do AL é um precursor do ácido acrílico (Figura 17).

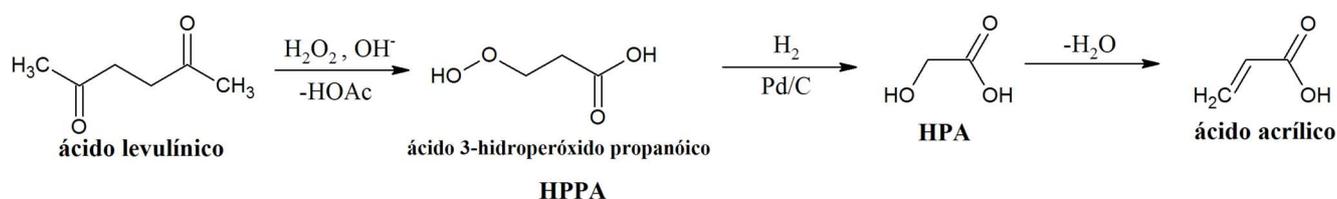


Figura 17. Reação de obtenção do ácido acrílico a partir do AL (adaptado de Maska *et al.* 2007 e Becer *et al.* 2005) [44, 52].

O 1,4-butanodiol (1,4-BDO) pode ser obtido através da hidrogenação do AL. Estes dióis podem ser empregados como comonômeros na produção de novos poliésteres. O 1,4-BDO é muito utilizado como solvente para polimerizações [53].

O THF é formado por meio da ciclização do ácido succínico gerado a partir da oxidação do AL, formando o ácido succínico anidro que em seguida é reduzido e desidratado a tetrahydrofurano; ou por uma rota envolvendo GVL como intermediário (Figura 18). Suas aplicações incluem o uso como solvente de colas para PVC, e como monômero na produção de politetrametileno éter glicol (PTMEG) usado na formulação das fibras extensíveis de poliuretano Spandex® [31].

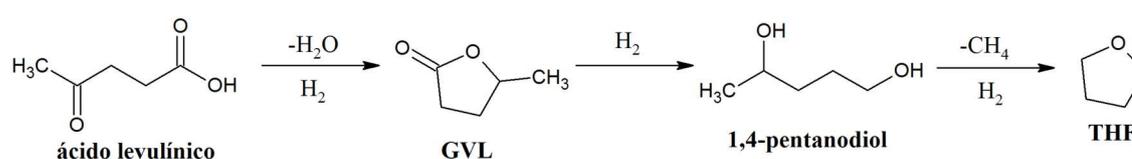


Figura 18. Reação de obtenção do THF a partir do AL [54].

O mercado de biocombustíveis e aditivos movimenta cerca de 300 – 450 milhões de \$/ano [8] e possui grande potencial de utilização dos derivados do AL, como apresentado na Figura 19.

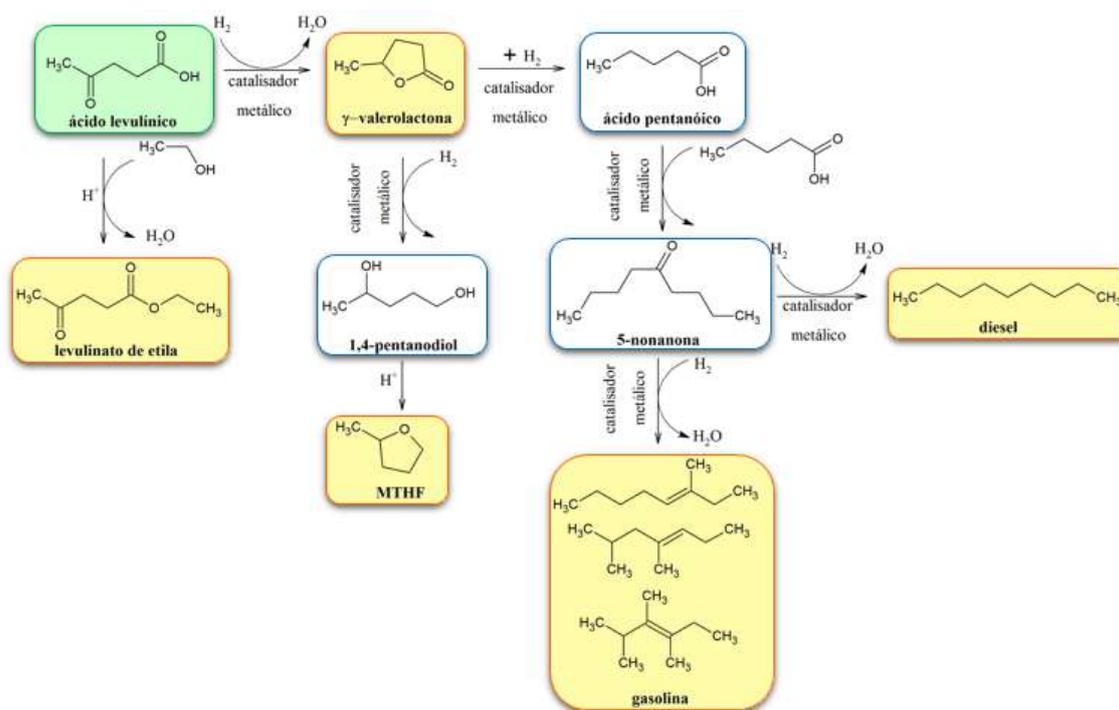


Figura 19. Biocombustíveis e aditivos obtidos a partir do AL [41, 53, 55-62].

A γ -valerolactona (GVL) é obtida através da hidrogenação do AL. Esta síntese geralmente é realizada sob catálise heterogênea utilizando-se metais nobres (Pt, Ru, Re, Cu, Rh, Ir e Pd) na presença de $H_2(g)$; outra forma de obtenção é através da reação do AL com o ácido fórmico. Suas aplicações incluem o uso como aditivo para combustíveis, solventes, polímeros e como intermediário para a síntese de produtos de química fina [55].

O ácido pentanóico ou ácido valérico é preparado via redução do AL e formação de GVL. Este ácido é um precursor da 5-nonanona que leva a formação de hidrocarbonetos combustíveis, e dos ésteres valéricos que são usados como biodiesel [56].

A completa redução do AL gera o álcool 1,4-pentanodiol (1,4-PDO), a rota mais viável envolve a formação de GVL como intermediário [57, 58].

O metiltetrahidrofurano (MTHF) pode compor 60% do volume de um combustível derivado de recurso petrolífero sem causar danos no desempenho do motor. A sua conversão ocorre durante a hidrogenação do 1,4-pentanodiol na presença de um catalisador metálico a

250° C. O MTHF faz parte da série P de combustíveis que é aprovada pelo Departamento de Energia dos Estados Unidos (*US DOE*) para uso como agente de mistura em combustíveis (gasolina e etanol), e também é usado como solvente em substituição aos processos que utilizam THF e necessitam do uso de solvente em temperaturas superiores [59-61]. A expectativa para a demanda mundial de MTHF em 2020 é de 20×10^6 toneladas [63].

Os ésteres levulinato derivados da esterificação do AL com um álcool, geralmente metanol e etanol na presença de ácido mineral, possuem propriedades físico-químicas similares com o biodiesel *FAME* (*fatty acid methyl esters*); portanto, são usados na formulação do diesel, e apresentam como vantagens a menor emissão de enxofre em comparação com o diesel convencional, baixa toxicidade e alta capacidade lubrificante [41].

A 5-nonanona ou dibutilcetona (DBK) é utilizada como plataforma para a obtenção de hidrocarbonetos líquidos usados como combustíveis. É usada industrialmente como solvente na formulação de tintas e resinas. A sua rota química de obtenção envolve a redução do AL na presença de H_2 e Ru/C como catalisador, gerando γ -valerolactona, que em seguida sofre abertura do anel e outra hidrogenação na presença do catalisador bifuncional Pd/Nb₂O₅, com a produção do seu intermediário, o ácido valérico [62].

Nakayama *et al.* [64] reportou a obtenção do ácido 4-metil-hept-3-enodióico (Figura 20), produto utilizado como fragrância na indústria de perfumaria, pois, possui odor característico de jasmim (*cis*-jasmone); por meio da olefinação do AL via reação de Wittig. A metodologia empregada pelos pesquisadores consiste de um método clássico da reação de Wittig, onde se utiliza como solvente, a mistura DMSO-THF (1:1), extremamente tóxica; e hidreto de sódio (NaH) como base, que é de difícil manipulação; em um sistema contendo o sal brometo de 2-carboxi-trifeniletilfosfônio, sob atmosfera inerte (N₂) e resfriamento, o tempo total de reação leva 1 noite.

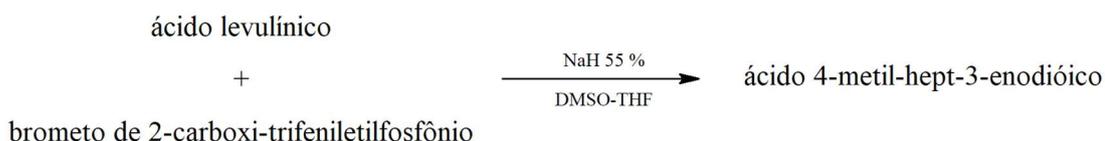


Figura 20. Síntese do ácido 4-metil-hept-3-enodióico à partir da olefinação do AL via reação de Wittig [64].

Ácidos pentenóicos podem ser obtidos através de destilação reativa ácido-catalisada com GVL (obtida através da hidrólise seguida da hidrogenação do AL) (Figura 21). Eles podem ser utilizados como precursores para a produção de monômeros da poliamida, tais como o ácido

ligação entre carbonos, já que somente o grupo carbonila é especificamente substituído durante a reação; e a sua estereosseletividade é previsível, ou seja, a reação fornece um isômero preferencial [67]. O sal de Wittig é formado através da reação da trifenilfosfina com um haleto de alquila, e o seu ílideo, que é a espécie ativa na formação da ligação dupla entre carbonos pode ser formado *in situ*, através da adição de uma base que irá remover o hidrogênio do grupo alquila adjacente ao átomo de fósforo do sal de Wittig. Um ílideo é definido como uma substância que contém um carbânion ligado diretamente a um heteroátomo carregado positivamente, ou seja, carga positiva e negativa são adjacentes (Figura 23). No entanto, algumas desvantagens estão associadas a esse método, como a produção de isômeros *E* e *Z* que são de difícil separação. Além disso, como óxido de fosfina é formado como subproduto em quantidade equimolar a trifenilfosfina usada, tem-se uma baixa economia atômica, o que também implica na necessidade de tratamento dos resíduos gerados, mas estudos têm sido realizados para a regeneração do óxido de fosfina para reaproveitar o seu uso no processo de olefinação [66, 69].

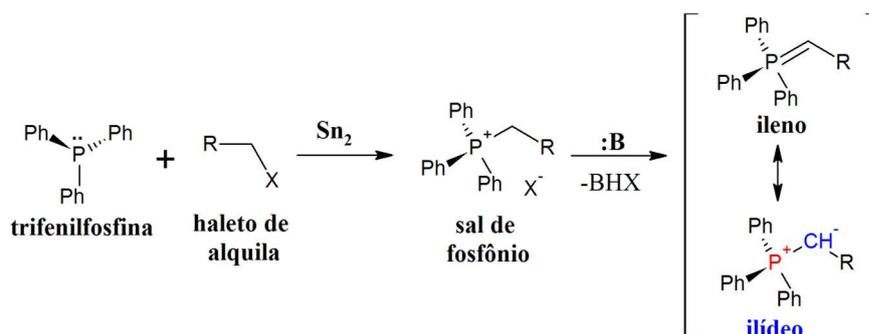


Figura 23. Reação de formação do sal de Wittig e seu ílideo.

2.2.2. Estereoquímica e mecanismo de reação

Apesar da reação de Wittig, proposta em 1953 ser bem estabelecida, diversas investigações têm sido realizadas para a elucidação do mecanismo de formação do seu intermediário que expliquem a estereosseletividade do produto formado. Sabe-se que a estereosseletividade do alceno produzido durante a reação de Wittig depende de uma série de fatores como: i) estrutura do ílideo de fósforo precursor, ii) estrutura do composto carbonílico (aldeído ou cetona), iii) meio reacional (base e polaridade do solvente), iv) temperatura e v) presença de cátions metálicos [70].

Vedejs [71] propôs a formação de oxafosfetana durante a reação de Wittig, levando a decomposição do intermediário no alceno (produto) e óxido de fosfina, mas o intermediário formado é muito instável. Assim, Vedejs propôs a formação de oxafosfetana como intermediário através de uma reação de cicloadição, que foi observada em estudos de RMN em temperaturas baixas. Já a betaína, outro intermediário proposto, foi observado apenas em estudos com condições especiais de retardo da etapa de ciclização e eliminação. A Figura 24 apresenta uma proposta mecanística de formação dos isômeros *Z* e *E*, considerando apenas a formação de oxafosfetana como intermediário a partir do processo estereoespecífico da reação de Wittig. O carbono do ílideo de fósforo, carregado negativamente e contendo um grupo α -alquila, pode realizar um ataque nucleofílico no carbono da carbonila da cetona, com formação da oxafosfetana *cis*, que propicia a formação de alceno *Z* devido à ausência de grupos estabilizantes da carga negativa do ílideo, de acordo com um mecanismo controlado pela cinética do processo. Por outro lado, a presença de grupos retiradores de elétrons (exemplos: CO_2R , SO_2R , CN , COR) no ílideo de fósforo, ou seja, que contenham o grupo π -acceptor alfa ao carbono propiciará a formação da oxafosfetana *trans*, mais estável, com menos impedimento estérico, controlada pela termodinâmica, levando a formação do alceno *E* [66, 70].

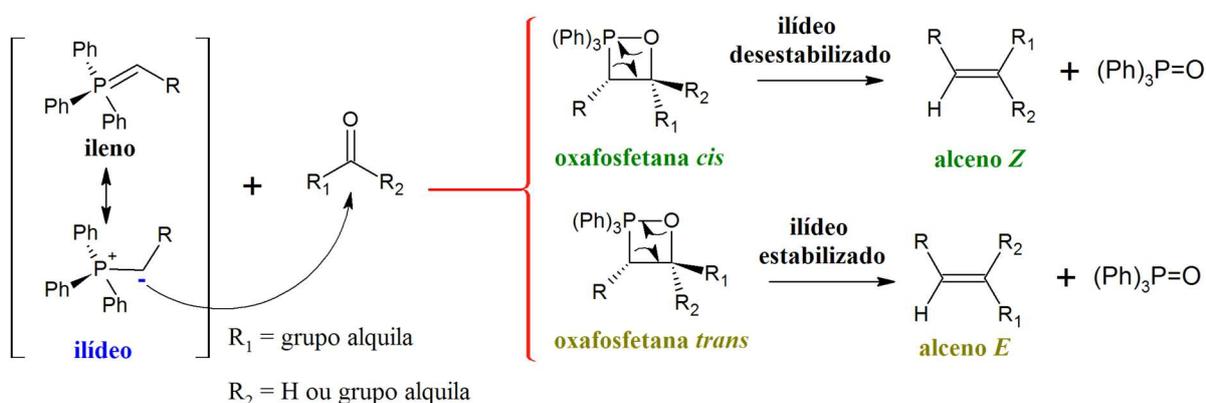


Figura 24. Mecanismo de formação dos isômeros *E* e *Z* do alceno a partir da formação de oxafosfetana como intermediário na reação de Wittig (adaptado de Meier *et al.*) [66].

A natureza do grupo carbonila presente na reação de Wittig influencia a estereosseletividade do produto, de modo que aldeídos alifáticos sem carbonos terciários e aril alquil cetonas favorecem a formação de alcenos *Z*, enquanto aldeídos α,β -insaturados diminuem a seletividade *Z*. Ligantes volumosos que promovem o impedimento estérico do ílideo favorecem a formação de alceno *Z*, enquanto ligantes cíclicos e/ou pequenos favorecem a formação de alceno *E* [72].

Condições apróticas e/ou com ácido benzóico como catalisador, geralmente favorecem a formação de alcenos *E*, do mesmo modo que o uso dos íons Li^+ e Mg^{2+} em meio contendo DMF como solvente favorece a formação de alceno *E* [72].

A modificação de *Schlosser* pode induzir ao aumento da estereosseletividade da reação para a formação de alcenos *E* a partir de aldeídos e ilídeos não estabilizados. Este processo é realizado por meio da formação de complexos haleto de lítio que irão reagir com o aldeído a baixas temperaturas. Posteriormente, o complexo reage com equivalente de uma base forte como fenil-lítio para formar um β -óxido ilídeo e, por fim, um equivalente de álcool *terc*-butílico protona o β -óxido ilídeo, gerando o alceno *E* por eliminação *syn* [67].

Wang *et al.* [73] avaliou o efeito da temperatura na estereoquímica da reação de Wittig e observou que a razão *Z/E* do produto alceno aumenta com o decréscimo da temperatura da reação contendo o ilídeo benziltrifenilfosfônio semiestabilizado [73].

Maiores razões dos produtos *E/Z* são obtidas em reações contendo ilídeos de Wittig semiestabilizados na presença dos íons Na^+ e K^+ . Já uma diminuição da estereosseletividade é esperada ao se utilizar bases alquil-lítio no meio. A formação preferencial do isômero *Z* pode ser explicada pela solubilidade dos íons Li^+ em compostos orgânicos, o que favorece a formação de complexos de Li^+ com o composto carbonílico, que reage rapidamente com o ilídeo produzindo o isômero *Z* [73, 74].

2.2.3. Métodos de preparação

Solventes polares apróticos (exemplo: THF, DMSO, DMF, CCl_4 , CHCl_3 e C_6H_6) e bases fortes (exemplo: organometálicas, hidretos, NaHMDS, PhLi, BuLi e NaNH_2), sob condições inertes e anidras, são comumente empregados no método clássico da reação de Wittig. No entanto, a aplicação em escala industrial é difícil, pois, torna o processo mais trabalhoso devido ao tratamento dos reagentes e inserção de gases no meio reacional para se alcançar uma atmosfera inerte e anidra, o que também implica em aumento de custos. Várias condições reacionais têm sido reportadas na literatura para otimizar a reação de Wittig, como o emprego de radiação de micro-ondas ou luz, água, líquidos iônicos, catálise heterogênea, por transferência de fase, método *one-pot* e até mesmo reação sem solvente [11].

Wu *et al.* [75] avaliou a regioseletividade da reação de Wittig de ciclohexanonas 4-substituídas com ilídeos de fósforo estabilizados sob aquecimento de radiação micro-ondas na

ausência de base. Bons rendimentos foram observados para a reação em um curto período de tempo (≤ 10 minutos); a melhor resposta ocorreu usando-se ciclohexanona como substrato, $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ como sal de Wittig, obtendo um rendimento de 71% a uma potência de 300 W em apenas 4,5 minutos.

A reação de Wittig assistida por radiação micro-ondas tem sido estudada por melhorar os rendimentos dos alcenos obtidos. Werner *et al.* [69] realizou a catálise da reação de Wittig usando óxidos de fosfina como pré-catalisador, com incidência de radiação micro-ondas (Figura 25). Assim, os estudos de Werner mostraram um método eficiente de regeneração do óxido de fosfina, uma substância inerte que geralmente é descartada após a reação de Wittig, já que o seu método de redução mais comum requer condições drásticas de operação e o emprego de fosfênio que é altamente tóxico. O óxido de tributilfosfina mostrou-se o mais eficiente para a olefinação, com boa seletividade *E/Z* para as olefinas aromáticas, heteroaromáticas e alifáticas.

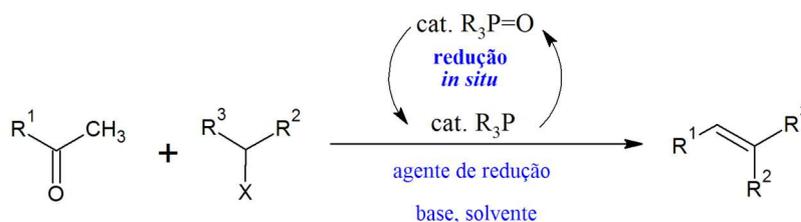


Figura 25. Reação de Wittig catalisada baseada na redução *in situ* do óxido de fosfina [69].

Brien *et al.* [76] trabalhou com a redução quimiosseletiva do óxido de fosfina (1-óxido-3-metil-1-fenilfosfolana) com difenilsilano e fenilsilano para a sua regeneração, sendo estes reagentes suficientemente brandos para não reagirem com os outros grupos funcionais presentes no meio da reação de Wittig. A redução do pré-catalisador 1-óxido-3-metil-1-fenilfosfolana ocorreu em meio contendo uma variedade de aldeídos alquilas e aromáticos. O resultado mais expressivo foi obtido na reação contendo Ph_2SiH_2 , com carbonato de sódio como base, que gerou um rendimento de 75% para o alceno com razão *E/Z* > 95/5.

A reação de Wittig tem grande potencial de ser realizada em meio aquoso, de acordo com diversos estudos [10, 11, 77]. A água, que possui caráter anfótero tem se mostrado como excelente solvente, mesmo em sistemas que inicialmente apresentam-se insolúveis neste solvente [11]. A água pode ser considerada como um componente que irá melhorar a reatividade da reação de Wittig, devido a sua capacidade de estabilizar o estado de transição do intermediário formado, um fenômeno que é menos facilitado em um meio não polar. Além

disso, a água pode participar da reação de Wittig devido a sua natureza prótica. Assim, reagentes hidrossolúveis têm sido desenvolvidos como: fosfinas solúveis em água, hidretos de estanho, poliéteres substituídos e complexos porfirínicos de manganês [77].

Dambacher *et al.* [11] reportou a reação de Wittig em meio aquoso contendo sais de Wittig estabilizados e não hidrossolúveis. O sistema mais expressivo forneceu um rendimento de 67% a 90° C, em 2 horas (Figura 26). O estudo contemplou o uso de diversos sais de Wittig ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}-\text{COR}$) e aldeídos aromáticos substituídos como substratos, sem afetar a razão isomérica *E/Z* esperada.

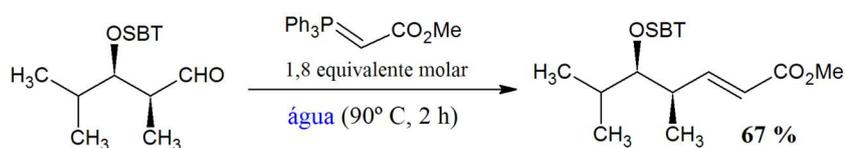


Figura 26. Reação de Wittig em meio aquoso [11].

Belavagi *et al.* [78] realizou a síntese de coumarina por método *one pot* usando-se a reação de Wittig intramolecular em meio aquoso a temperatura ambiente, contendo uma base aquosa e 2-bromoacetato-2-formalfenil substituído. A fosforana é preparada *in situ* em água por um curto período de reação (2 horas), em seguida a base é adicionada. A otimização da reação foi realizada com respeito a base, ao tempo e a temperatura empregada, sendo que o ótimo reacional foi obtido com a solução saturada de NaHCO_3 , que forneceu um rendimento de 70% para a coumarina em apenas 30 minutos a uma temperatura de 25° C (Figura 27).



Figura 27. Síntese de coumarina em meio aquoso via reação de Wittig intramolecular a temperatura ambiente [78].

Russell *et al.* [77] desenvolveu sais de trifenilbenzilfosfônio com grupos hidrossolúveis ligados ao anel fenila (substituintes *p*-COOH e hidroxilas) para a reação de Wittig em meio aquoso. Estas espécies têm a solubilidade favorecida em meio básico, através da formação de espécies iônicas após desprotonação ($-\text{COO}^-$ e O^-), o que lhe confere solubilidade em água.

Boulaire e Greé [79] reportaram o tetrafluorborato-1-butil-3-metilimidazólio [bmim][BF₄] como um líquido iônico atrativo para ser usado como solvente da reação de Wittig, permitindo a fácil separação dos produtos olefinados do óxido de fosfina com recuperação do solvente, além do sistema ser útil para uma variedade de aldeídos e o [bmim][BF₄] poder ser reutilizado.

Hwang *et al.* [80] realizou um estudo sobre a reação de Wittig em duas fases, orgânica e aquosa (NaOH), que também é denominada reação de catálise de transferência de fase. O sal trifenilfosforana benzilideno e benzaldeído foram utilizados para a avaliação da reação de transferência de fase em diferentes solventes. Observou-se que solventes polares (CHCl₃ e CH₂Cl₂) são mais favoráveis para a formação de estilbenos com seletividade Z que os solventes apolares (n-C₆H₁₄, C₆H₆ e CCl₄), o mesmo foi concluído para os benzaldeídos ortossustituídos (CF₃ > (Cl, Br) > MeO > F > NO₂).

Onitsuka *et al.* [81] avaliou a utilidade da sílica-gel na reação de Wittig de aldeídos, e constatou a sua atuação como um catalisador da reação de Wittig de aldeídos com ílideos de fósforo estabilizados. Esse estudo envolveu o uso de trifenilfosfina, cloroacetato de etila, benzaldeído e diversas bases em meio contendo sílica-gel; observou-se um aumento na velocidade de reação mesmo sem a adição de solvente. Este aumento na velocidade reacional pode ser explicado devido ao fato da sílica poder atuar na remoção de óxido de fosfina formado no meio o que favorece a formação do alceno. O ótimo de reação foi obtido usando-se i-Pr₂Net como base, o rendimento foi de 99%, em 6 horas de reação com razão E/Z 93/7. Nas mesmas condições ao se trocar P(Ph)₃ por n-Bu₃P obteve-se um rendimento de 99% com 95/5 de razão E/Z.

Balema *et al.* [82], fez um estudo inovador, para este tipo de reação, aplicando o conceito de mecanoquímica para a obtenção de sais de Wittig via reação livre de solventes, em um moinho de bolas sob atmosfera de hélio, com a adição de carbonato de potássio anidro. Os rendimentos para os alcenos obtidos foram maiores que 70%.

A primeira reação de Wittig catalisada livre da adição de base foi reportada por Schirmer *et al.* [83]. Este estudo é baseado em três etapas: primeiramente, faz-se a adição de Michael da fosfina (Bu₃P) a um aceptor (alceno substituído – maleato ou succinato), para formação do ílideo; em seguida, o aldeído é olefinado com formação de óxido de fosfina e a etapa final consiste da redução/regeneração da fosfina usando silano como agente de redução. O ótimo de reação foi obtido usando Bu₃P (5% mol) como catalisador, 1 mol equivalente de

PhSiH₃ como agente de redução, maleato de etila e acetofenona como substratos a 125° C, fornecendo um rendimento de 84% para o alceno com razão isomérica 96/4 (*E/Z*).

2.3. Conclusões

Foram apresentados neste capítulo a revisão bibliográfica com os principais conceitos dos assuntos referentes a área dessa pesquisa. Embora a literatura já tenha apresentado um método de olefinação do ácido levulínico, não há nenhum trabalho divulgado sobre a olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig nas condições propostas (utilizando-se insumos menos tóxicos e que avaliem a melhor condição para realizar a olefinação por método *one-pot*), mencionadas no Capítulo 1.

Este trabalho compreende o mapeamento exploratório da reação de obtenção dos sais de Wittig (BTFFEF e BTFFPF) e da olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig para avaliação da melhor condição de olefinação pelo método *one-pot* de acordo com uma metodologia ainda não publicada na literatura e com aspecto verde, com a finalidade de produção de ácidos alcenóicos.

CAPÍTULO 3: METODOLOGIA EXPERIMENTAL

Neste capítulo são apresentados os materiais e métodos usados para o desenvolvimento deste trabalho.

3. Metodologia Experimental

3.1 Metodologia Experimental

O desenvolvimento deste projeto de pesquisa foi realizado de acordo com uma metodologia alinhada aos objetivos propostos no Capítulo 1 (Figura 28).

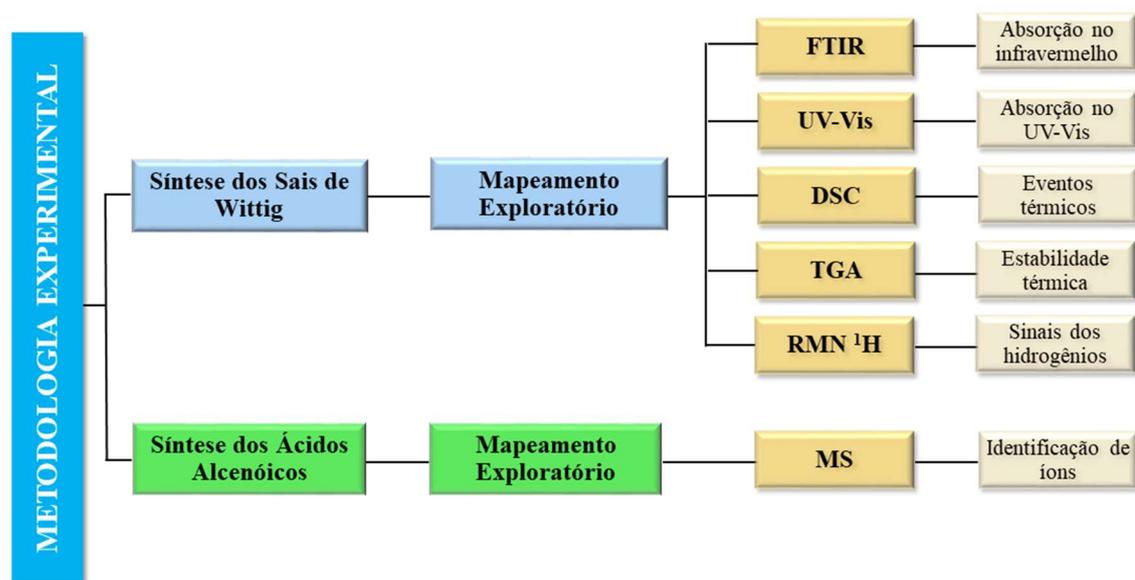


Figura 28. Metodologia experimental utilizada no desenvolvimento do projeto de pesquisa.

3.2. Síntese dos Sais de Wittig

3.2.1. Materiais

Para a realização da etapa de síntese dos sais de Wittig desta pesquisa foram utilizados os materiais listados na Tabela 3.

Tabela 3. Lista de materiais utilizados na etapa de síntese dos sais de Wittig.

Substância	Origem	Pureza
Acetato de Etila	Êxodo Científica	99,5%
Acetona	Synth	99,5%
Acetonitrila	Vetec	99,9%
Bromoetano	Sigma-Aldrich	99%
Bromopropano	Sigma-Aldrich	99%
Etanol	Nuclear	99,5%
Hexano	Sigma-Aldrich	95%
Isopropanol	Synth	99,5%
Metanol	Synth	99%
MIBK	Synth	98,5%
Tolueno	Sigma-Aldrich	99,8%
THF	Vetec	99,5%
Trifenilfosfina	Sigma-Aldrich	99%

3.2.2. Reações de Obtenção dos Sais de Wittig

3.2.2.1. Obtenção do sal brometo de trifeniletilfosfônio (BTFFEF)

As reações de substituição nucleofílica (S_N2) foram realizadas em um reator termostaticado ($T = 85 - 140^\circ \text{C}$), em sistema com refluxo ($T_{\text{condensador}} = 10^\circ \text{C}$) e sob agitação, como ilustrado na Figura 29-A. As temperaturas de estudo foram definidas a partir das reações exploratórias para a formação do BTFFPF, com as quais se pode observar formação de produto em $T \geq 80^\circ \text{C}$. Uma quantidade estequiométrica de bromoetano (6,5 mmol - centro eletrófilo) e trifenilfosfina (6,5 mmol - centro nucleófilo), foi utilizada para a obtenção do sal brometo de trifeniletilfosfônio (BTFFEF), em meio contendo solvente (volume = 15 mL), proveniente dos estudos de mapeamento exploratório (Tabela 3). Após a reação ocorrer, evaporou-se o solvente e o BTFFEF foi finalmente lavado em acetato de etila para o cálculo do rendimento molar da reação estequiométrica (Equação 1).

$$\text{Rendimento (\%)} = \frac{(m_{(\text{sal de Wittig})}/MM_{(\text{sal de Wittig})})}{(m_{(TFF)}/MM_{(TFF)})} \times 100 \quad \text{Equação 1}$$

Onde $m_{(\text{sal de Wittig})}$ é a massa do sal de Wittig obtido, $MM_{(\text{sal de Wittig})}$ é a massa molar do sal de Wittig obtido ($MM_{(\text{BTFFEF})} = 371,25 \text{ g/mol}$ e $MM_{(\text{BTFFPF})} = 385,28 \text{ g/mol}$), $m_{(\text{TFF})}$ é a massa da trifenilfosfina utilizada na reação e $MM_{(\text{TFF})}$ é a massa molar da trifenilfosfina ($MM_{(\text{TFF})} = 262,29 \text{ g/mol}$).

3.3.2.2. Obtenção do sal brometo de trifenilpropilfosfônio (BTFFPF)

O mapeamento exploratório começou a partir do BTFFPF, explorando uma maior faixa de temperatura que a síntese do BTFFEF, já que o 1-bromopropano estava disponível em maior quantidade. As reações de substituição nucleofílica (S_N2) foram realizadas em um reator termostaticado ($T = 60 - 150^\circ \text{ C}$), em sistema com refluxo ($T_{\text{condensador}} = 10^\circ \text{ C}$) e sob agitação, como ilustrado na Figura 29-B. Uma quantidade estequiométrica de 1-bromopropano e trifenilfosfina foi utilizada para a obtenção do sal brometo de trifenilpropilfosfônio (BTFFPF). Deste modo, adicionou-se 13 mmol de trifenilfosfina, 13 mmol de 1-bromopropano e 25 mL de solvente, proveniente dos estudos de mapeamento exploratório (Tabela 3). Após a reação ocorrer, evaporou-se o solvente e o BTFFPF foi finalmente lavado em acetato de etila para o cálculo do rendimento da reação (Equação 1).

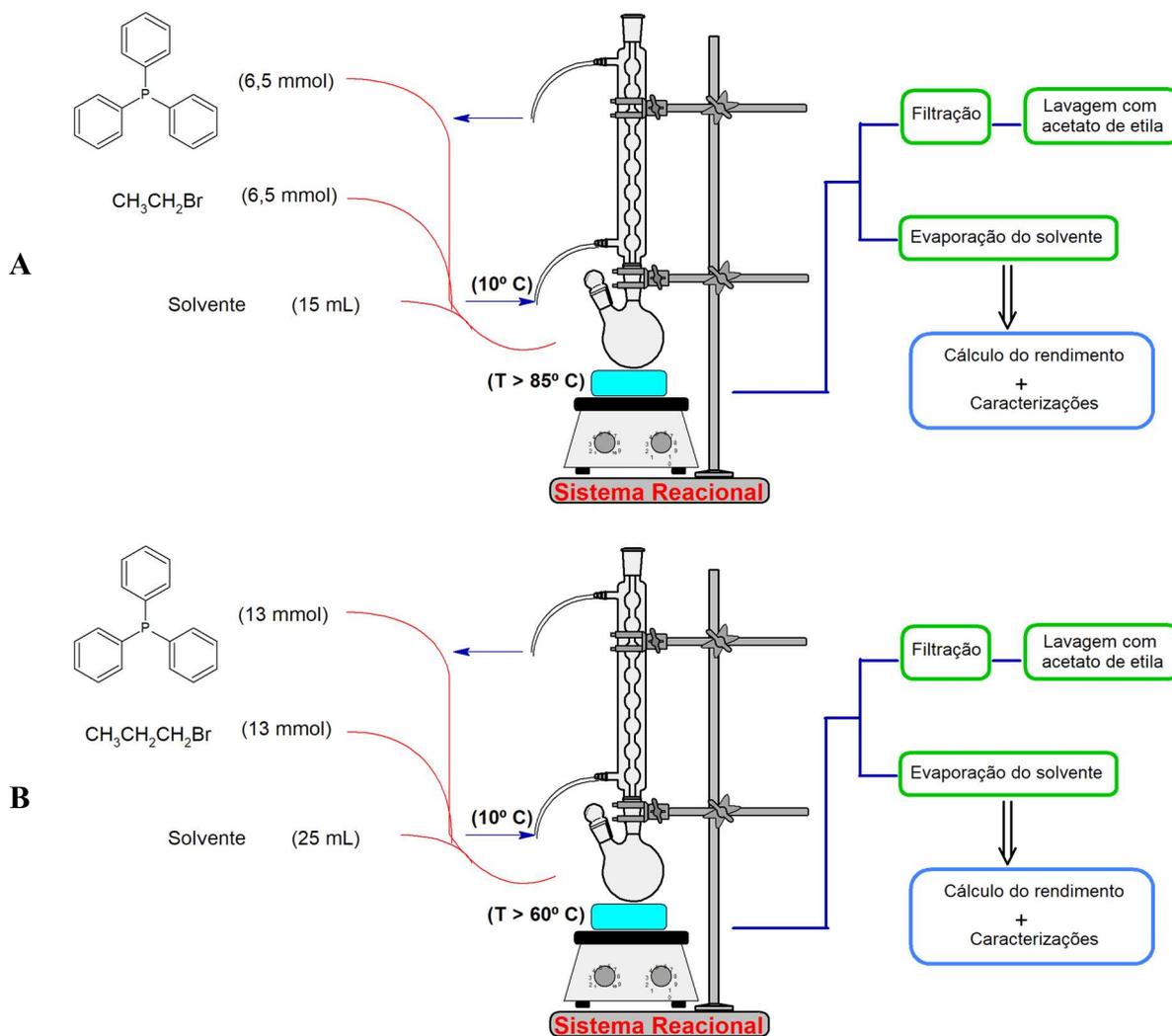


Figura 29. Sistema reacional para a obtenção dos sais de Wittig; (A) BTFEF e (B) BTFPF.

3.3. Olefinação do AL

3.3.1. Materiais

Para a realização da etapa de síntese dos derivados olefinados do AL foram utilizados os materiais listados na Tabela 4.

Tabela 4. Lista de materiais utilizados na etapa de síntese dos ácidos alcenóicos derivados do AL.

Substância	Origem	Pureza
Ácido levulínico	Sigma-Aldrich	99%
Bicarbonato de sódio	Sigma-Aldrich	≥99,7%
Carbonato de sódio	Ecibra	99,5%
Hidróxido de sódio	Sigma-Aldrich	98%
Isopropanol	Synth	99,5%

3.3.2. Reações de Olefinação do AL via Reação de Wittig

3.3.2.1. Obtenção do ácido 4-metil-hex-4-enóico

As reações de Wittig para a olefinação do AL com BTFFEF foram realizadas em reator termostaticado a 80° C em meio contendo isopropanol na presença de uma base, em sistema com refluxo ($T_{\text{condensador}} = 15^{\circ} \text{C}$) e sob agitação, como ilustrado na Figura 30-A. Nesta etapa de estudo das condições reacionais, foram empregadas diferentes bases (NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaOH), que estão apresentadas na Tabela 4. Após 5 h de reação para a formação do ilídeo, adicionou-se o AL ao meio reacional e a reação foi conduzida a 80° C por mais 20 horas. Estes tempos reacionais foram escolhidos levando-se em consideração estudos que usam as mesmas bases para a formação do ilídeo e os estudos exploratórios gerais de olefinação via reação de Wittig [66, 78].

3.3.2.2. Obtenção do ácido 4-metil-hept-4-enóico

As reações de Wittig para a olefinação do AL com BTFFPF foram realizadas nas mesmas condições apresentadas no item 3.3.2.1, como ilustrado na Figura 30-B, usando as bases - NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaOH - apresentadas na Tabela 4.

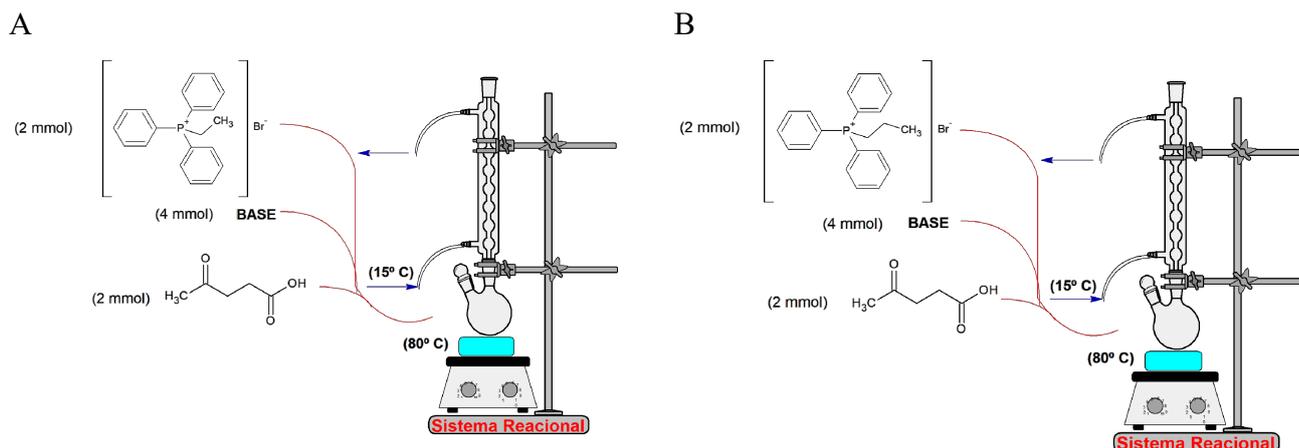


Figura 30. Sistemas reacionais para olefinação do AL via reação de Wittig; A) Obtenção do ácido 4-metil-hex-4-enóico e B) Obtenção do ácido 4-metil-hept-4-enóico.

3.4. Análises dos produtos obtidos

3.4.1. Caracterização dos Sais de Wittig

3.4.1.1. Espectroscopia de Infravermelho

As análises de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas no Laboratório de Recursos Analíticos e de Calibração (LRAC) da FEQ/UNICAMP. O equipamento utilizado foi um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier da Thermo Scientific, modelo Nicolet 6700 (Madison, EUA). As amostras sólidas foram analisadas no modo transmitância por meio da preparação de pastilhas de KBr, numa faixa de varredura de 4000 a 400 cm^{-1} , com velocidade de $4\text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$, sendo o espectro final uma média de 32 leituras.

3.4.1.2. Espectroscopia UV-VIS

As análises de espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) foram realizadas utilizando-se um espectrofotômetro UV-Vis da Agilent, modelo Cary 60. As amostras foram diluídas em metanol e analisadas numa faixa de varredura de 200 a 800 nm .

3.4.1.3. Calorimetria Exploratória Diferencial

As análises de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foram realizadas no Laboratório de Caracterização de Materiais (LACAM), da FEQ/UNICAMP. O equipamento utilizado foi o DSC modulado da *TA Instruments*, modelo 2920. A massa das amostras analisadas foi em torno de 5 mg e foram pesadas em uma balança analítica modelo AND HM

202. Utilizou-se cadinhos de alumina não herméticos com furo na tampa em atmosfera inerte (fluxo de nitrogênio = 100 mL/min). As curvas de DSC foram obtidas mediante análises dinâmicas, com um método que consistiu em aquecer os sais de Wittig da temperatura ambiente até 400° C, a uma taxa de aquecimento a 10° C/min. As temperaturas das transições envolvidas no aquecimento foram obtidas através dos pontos de máximo dos picos endotérmicos.

3.4.1.4. Termogravimetria

As análises de termogravimetria (TGA) foram realizadas no LRAC da FEQ/UNICAMP. O equipamento utilizado foi o analisador termogravimétrico da Shimadzu, modelo TGA-50M (Kyoto, Japão). A massa das amostras analisadas foi em torno de 10 mg e foram pesadas em uma balança microanalítica da Mettler Toledo, modelo MX5 (Zurich, Suíça). As curvas de TGA foram obtidas mediante o aquecimento da amostra a partir da temperatura ambiente até 600° C, a uma taxa de 10° C/min, sob uma atmosfera inerte (fluxo de nitrogênio = 100 mL/min). Utilizou-se massas de aproximadamente 10 mg de amostra em cadinho de alumina (volume = 70 µL). As curvas de DTG foram obtidas através da derivada da curva de TGA.

3.4.1.5. Análise Elementar

As análises elementares foram realizadas no LRAC da FEQ/UNICAMP. O equipamento utilizado foi um analisador elementar CHNS, modelo Vario Macro Cube (Hanau, Alemanha). Utilizaram-se massas de aproximadamente 1 mg dos sais de Wittig que foram pesadas em uma balança microanalítica da Mettler Toledo, modelo MX5 (Zurich, Suíça).

3.4.1.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética de Hidrogênio (RMN-¹H)

As análises de espectroscopia de ressonância magnética nuclear foram realizadas na Central Analítica (CA) do Instituto de Química (IQ) da UNICAMP. O equipamento utilizado foi um espectrômetro Bruker Avance 500 MHz. As amostras foram diluídas em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$).

3.4.2. Monitoramento da formação do ilídeo

3.4.2.1. Cromatografia de Camada Delgada

Para avaliar a formação do ilídeo de Wittig foi realizada cromatografia de camada delgada. Para esta análise, utilizaram-se placas recobertas com sílica gel e indicador de

fluorescência (60 F254, Merck), testando-se as fases móveis 50:50 (acetato de etila e hexano) e 20:80 (acetato de etila e hexano) [78], a revelação foi em câmara de luz UV.

3.4.2.2. Espectroscopia UV-VIS

As análises de espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) foram realizadas utilizando-se um espectrofotômetro UV-Vis da Agilent, modelo Cary 60. As amostras foram diluídas em metanol e analisadas numa faixa de varredura de 200 a 800 nm.

3.4.3. Purificação dos produtos olefinados

A purificação dos produtos foi realizada por meio da solubilização da mistura reacional em éter etílico gelado, em que o óxido de fosfina apresenta reduzida solubilidade, como descrito na literatura [84]. Primeiramente, fez-se uma filtração simples para remover os sólidos do meio reacional, em seguida fez-se a evaporação do solvente (isopropanol) à 60° C e a 250 mbar. O restante foi diluído em éter etílico sob agitação e em banho de gelo; posteriormente fez-se a filtração dos sólidos em uma pequena coluna de sílica e por fim, a evaporação do éter etílico a 40° C e pressão atmosférica.

3.4.4. Identificação dos produtos olefinados

3.4.4.1. Cromatografia Gasosa

A análise qualitativa do estudo de olefinação do AL via reação de Wittig foi realizada preparando-se misturas dos componentes presentes nos meios reacionais, a fim de encontrar os tempos de retenção dos componentes das amostras. As misturas reacionais foram analisadas por cromatografia gasosa (GC), utilizando-se um cromatógrafo Agilent 6850, equipado com uma coluna de poli-(cianopropilfenil-50%)-dimetilsiloxano (25 m x 320 µm x 0,25 µm), acopladas a um detector de ionização de chamas. As amostras foram filtradas em membranas descartáveis de PTFE de 0,45 µm. Injetou-se 1 µL das amostras, partindo-se do modo *splitless* com fluxo de purga de 1 mL/min, $T_{inj} = 250^{\circ} C$, com rampa de aquecimento partindo de 50° C até 250° C a uma taxa de 25° C/min e $T_{detector} = 300^{\circ} C$.

3.4.4.2. Espectrometria de Massas

As misturas reacionais da etapa de olefinação do AL foram analisadas por espectrometria de massas usando um espectrômetro de massas da Shimadzu, modelo LC-MS 2010 EV, cuja ionização é por *electrospray* (ESI). As amostras foram diluídas em isopropanol

(1:100). Primeiramente foi realizada uma análise com o espectrômetro operando no modo negativo, fazendo-se uma varredura de massa de 50 – 500 Da, com um fluxo de gás de nebulização a 3,0 L/min, fluxo de gás de secagem a 15 L/min, temperatura de 250° C e voltagem do detector de 1,4 kV. Ao final, fez-se uma varredura de ± 50 Da na faixa de massa dos produtos de interesse (ácido 4-metil-hex-4-enóico, 127 Da; e ácido 4-metil-hept-4-enóico, 141 Da) por meio de uma infusão direta e seleção dos íons de interesse, utilizando-se acetonitrila como fase móvel (NH₄OH como aditivo), a uma voltagem de -3,5 kV, com temperatura do capilar a 250° C, a um volume de injeção de 1 μ L e vazão 0,4 mL/min.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo estão expostas as investigações referentes às sínteses e caracterizações dos sais de Wittig (BTFFEF e BTFFPF) e dos ácidos alcenóicos derivados do ácido levulínico.

4.1. Síntese dos sais de Wittig

Esta seção apresenta os resultados obtidos dos estudos de mapeamento exploratório da síntese dos sais de Wittig mediante o emprego de diferentes solventes e temperaturas, a fim de se encontrar a melhor condição para a realização da olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig pelo método *one-pot*. Para tanto, o estudo foi realizado utilizando-se brometo de etila e brometo de propila para a obtenção de BTFEF e BTFPF, respectivamente, em diferentes solventes apolares, polares apróticos e próticos, a temperaturas acima de 60° C. A caracterização espectroscópica e térmica dos sais foi realizada para comprovar a sua síntese. Os resultados obtidos estão de acordo com o objetivo 1 descrito no Capítulo 1.

4.1.1. Mapeamento Exploratório dos Sais de Wittig

A fim de se avaliar o ótimo reacional para a resposta rendimento da reação de formação dos sais de Wittig, fez-se um estudo variando os solventes utilizados e as temperaturas empregadas no processo. Os sistemas avaliados continham solventes apolares (hexano e tolueno), polares apróticos (acetato de etila, acetona, acetonitrila, MIBK e THF) e polares próticos (etanol, isopropanol e metanol). Também foi avaliada a influência do aquecimento na reação. A Figura 31 apresenta o mecanismo reacional para obtenção dos sais de Wittig.

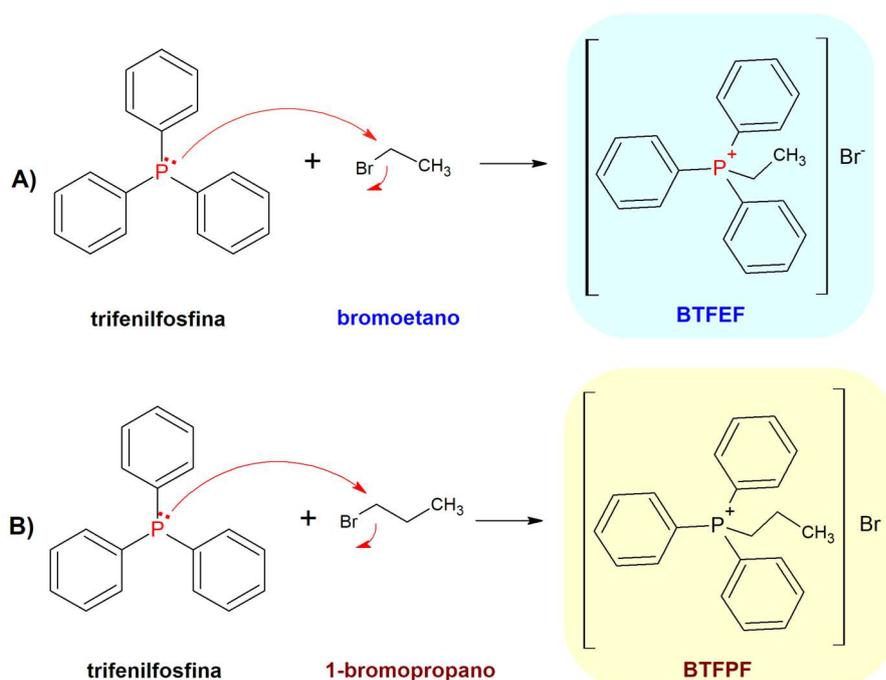


Figura 31. Mecanismo de reação de obtenção dos sais de Wittig: A) BTFEF e B) BTFPF.

Foram realizados estudos iniciais da reação de obtenção do BTFPF em água, mas observou-se separação de fases (aquosa e orgânica), sem a formação das bandas de absorção no infravermelho de grupos alquilas (APÊNDICE A), o que inviabilizou os estudos em meio aquoso para síntese dos sais de Wittig e conseqüentemente os estudos futuros de olefinação por método *one-pot* em meio aquoso. Dessa forma, os experimentos foram conduzidos de acordo com a metodologia apresentada no Capítulo 3, seção 3.2.2.

As Tabelas 5 e 6 apresentam os valores dos rendimentos e as condições dos sistemas de obtenção dos sais de Wittig, BTFPF e BTFFEF, respectivamente, já o APÊNDICE B apresenta os valores para todas as condições avaliadas da síntese do BTFPF. Os melhores rendimentos para a obtenção de BTFPF (Tabela 5) foram para o isopropanol (entrada 17), a acetonitrila (entrada 9) e MIBK (entrada 22), etanol (entrada 12), acetato de etila (entrada 5) e acetona (entrada 6). O THF, tolueno, metanol e acetato de etila (APÊNDICE B) apresentaram os menores rendimentos, seguido do hexano, que não formou produto em quantidades mensuráveis (a solução apresentou-se levemente esbranquiçada, mas não houve precipitação do BTFPF). O BTFPF é insolúvel em acetato de etila, MIBK, THF e tolueno, ou seja, após a reação não há necessidade de processo de purificação. A olefinação via reação de Wittig pelo método *one-pot* é mais propícia em meios onde o sal de Wittig é solúvel, de modo que para o sistema avaliado, álcoois e acetonitrila são atrativos para a olefinação com este método.

Tabela 5. Mapeamento exploratório da reação de obtenção do sal BTFPF para a resposta rendimento quanto as variáveis temperaturas e solventes empregados.

Solvente	Entrada	Temperatura (° C)	Rendimento (%)	Tempo (h)
Acetato de Etila	1	60	(-)	20
	2	70	7,4	20
	3	80	11,2	20
	4	100	11	12,5
	5	140	15,3	20
Acetonitrila	9	120	69,9	20
	10	140	50,5	22
Etanol	11	80	29,7	20
	12	120	43,7	20
Isopropanol	15	60	27,9	22
	17	120	71,8	20
MIBK	21	120	43,9	22
	22	140	55,3	20

Após a investigação das melhores condições de operação da reação de obtenção do sal brometo de trifenilpropilfosfônio, foi realizado o mesmo estudo para a reação de obtenção do sal brometo de trifeniletilfosfônio. Os haletos de alquila avaliados no sistema devem apresentar reatividade similar devido à similaridade estrutural e de polaridade, o que pode ser observado na Tabela 6.

Tabela 6. Mapeamento exploratório da reação de obtenção do sal BTFEF para a resposta rendimento quanto as variáveis temperaturas e solventes empregados.

Solvente	Entrada	Temperatura (° C)	Rendimento (%)	Tempo (h)
Acetato de Etila	1	100	28,5	20
	2	120	28	20
Acetonitrila	3	85	73	20
	4	120	81	20
Etanol	5	120	64,5	20
Isopropanol	6	120	65,2	20
MIBK	7	140	63,2	20

O estudo da reação de obtenção do BTFEF mostrou que há um bom rendimento para a formação deste sal de Wittig, especialmente em acetonitrila a 120° C (entrada 4 – 81%), o que torna viável o estudo da olefinação do AL via reação de Wittig pelo método *one-pot*.

A reação de substituição nucleofílica (Sn2) envolve um ataque nucleofílico a um substrato (agente eletrófilo) por meio da formação de um estado de transição pentacoordenado em que seu carbono ligado ao haleto sofre mudança de hibridização sp^3 para sp^2 (Figura 32).

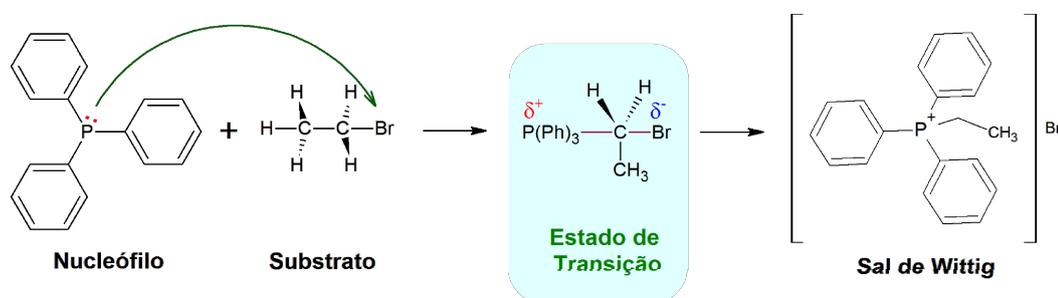


Figura 32. Formação do estado de transição pentacoordenado no mecanismo de reação S_N2 .

Solventes polares próticos tendem a solvatar melhor o agente de saída na reação de obtenção do sal de Wittig (ion brometo), de maneira que seus hidrogênios estão orientados a estabilizar o Br^- que está sendo formado pelo mecanismo S_N2 . Solventes com menor

impedimento estérico proporcionam uma boa solvatação do haleto de alquila, tornando o agente eletrófilo menos disponível, o que desfavorece a reação. Por outro lado, pode ocorrer solvólise em competição com a reação de substituição nucleofílica (S_N2); assim o metanol pode atuar como nucleófilo e levar a formação de éter e HBr no meio reacional. O isopropanol, agente nucleófilo fraco, tem um maior impedimento estérico o que desfavorece a sua atuação na camada de solvatação do substrato, tornando-o mais disponível ao ataque nucleofílico da trifenilfosfina, o que favorece a reação. Deste modo, os resultados obtidos para os solventes polares próticos estão de acordo com o esperado:



Teoricamente, os solventes polares apróticos são melhores solventes em comparação com os solventes polares próticos, dado que não formam interações de hidrogênio com as moléculas de substrato e atuam como bons agentes de solvatação de cátions, portanto, permitem uma maior acessibilidade ao átomo de carbono ligado ao haleto do substrato. A polaridade do solvente é fator crucial para o sucesso de reações do tipo S_N2 em meios contendo solventes polares apróticos, já que uma maior polaridade da molécula de solvente tende a estabilizar melhor as cargas formadas no estado de transição da reação S_N2 . O momento de dipolo de uma molécula é uma medida indireta de sua polaridade, devendo-se também considerar outros fatores para essa medida [85, 86]. Os resultados obtidos estão de acordo com essa premissa, de modo que o rendimento reacional foi maior para o meio com solventes com maiores momentos de dipolo:

Solvente	Acetonitrila	MIBK	Acetona	THF	Acetato de Etila
Momento de dipolo (D)	3,9	> 2,8	≈ 2,9	> 1,6	≈ 1,8

A MIBK e a acetona apresentam valores próximos de momento dipolo, mas a MIBK mostrou um rendimento maior para a formação do BTFPF. Isso ocorreu, pois, apesar da MIBK possuir um bom momento de dipolo (estabiliza bem o estado de transição formado na reação S_N2), ela possui um volume estérico maior, o que torna o 1-bromopropano mais susceptível ao ataque nucleofílico da trifenilfosfina, e assim favorece a formação do sal de Wittig. O mesmo caso ocorreu para o THF e o acetato de etila.

Os solventes apolares (exemplo: hexano, tolueno) possuem carga resultante igual a zero sem apresentar expressiva distribuição pontual de carga, ou seja, possuem momento de dipolo desprezível; portanto, este não é um solvente apropriado para a solvatação e estabilização do

estado de transição formado na reação do tipo Sn2, já que suas interações intermoleculares são desfavorecidas, o que reflete no baixo rendimento da reação como um todo.

4.1.2. Caracterização dos sais de Wittig

A caracterização espectroscópica dos sais de Wittig (BTFFEF e BTFFPF), sintetizados em acetato de etila a 100° C (solvente de partida para os estudos exploratórios), foi realizada a partir das técnicas de espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) e na região do ultravioleta-visível (UV-Vis), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TGA), análise elementar (CHNS) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H), para avaliação do método de síntese proposto.

A espectroscopia de absorção no infravermelho (IV) tem como fundamento a absorção na região no IV das ligações da molécula que possuem variação de momento de dipolo. As vibrações dos grupos funcionais são características de cada molécula, o que permite a elucidação da sua estrutura molecular. Fatores como propriedades atômicas (massa do átomo, eletronegatividade e diâmetro) e, conseqüentemente, força de ligação, influenciam as absorções no infravermelho. Os derivados da trifenilfosfina apresentam absorção no infravermelho na região de 1100-1000 cm⁻¹ devido aos estiramentos da ligação P-C[87], e na região de 3070-3000, 2000-1700, 1600-1400 e 750-700 cm⁻¹, que são característicos de compostos aromáticos [88]. Os radicais alquilas (etil e propil) presentes nos sais BTFFEF e BTFFPF, respectivamente, são principalmente identificados pela absorção dos grupos CH₂ e CH₃ em 3000-2850 cm⁻¹. A presença da absorção no infravermelho da água (3430 cm⁻¹) deve-se a higroscopicidade inerente dos sais de Wittig. A completa atribuição das bandas de absorção no infravermelho para o BTFFEF e BTFFPF (Figura 33) estão nas Tabelas 7 e 8, respectivamente.

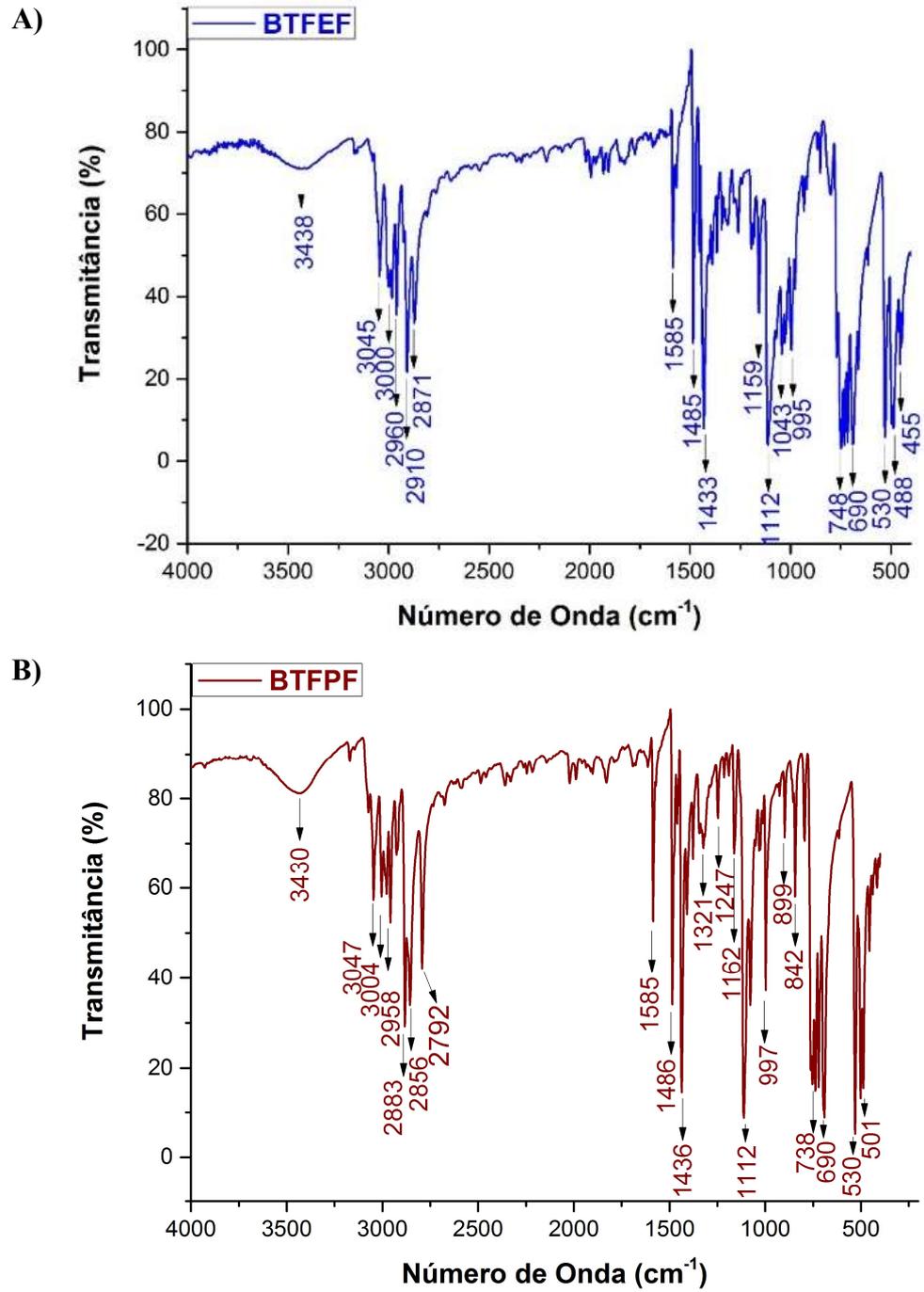


Figura 33. Espectros de infravermelho dos sais de Wittig: A) BTFEF e B) BTFPF.

Tabela 7. Atribuição das bandas de absorção no infravermelho do BTFFEF [87-90].

Número de Onda (cm ⁻¹)	Ligações	FTIR
3438	O-H	Estiramento da ligação O-H da água
3045, 3000	C-H	Estiramento da ligação C _{sp} ² -H de aromáticos
2960	C-H	Deformação axial assimétrica do grupo CH ₃ em que duas ligações C-H se estendem enquanto a terceira se contrai (v _{as} CH ₃)
2910	C-H	Estiramento da ligação C _{sp} ³ -H de CH ₂ e CH ₃ do grupo etila
2871	C-H	Deformação axial simétrica do grupo CH ₃ em que as três ligações C-H se estendem e se contraem em fase (v _s CH ₃)
1585, 1485, 1433	C-C	Estiramento das ligações C=C de aromáticos
1159	C-H	Deformação da ligação C _{sp} ² -H de compostos aromáticos
1112, 1043, 995	P-C	Estiramento da ligação P-C
748, 690	C-H	Deformação das ligações C _{sp} ² de compostos aromáticos
530, 488, 455	C-H	Deformação angular fora do plano das ligações C-H de compostos aromáticos

Tabela 8. Atribuição das bandas de absorção no infravermelho do BTFFPF [87, 88, 90].

Número de Onda (cm ⁻¹)	Ligações	FTIR
3430	O-H	Estiramento da ligação O-H da água
3047, 3004	C-H	Estiramento da ligação C _{sp} ² -H de aromáticos
2958, 2883, 2856, 2792	C-H	Estiramento da ligação C _{sp} ³ -H de CH ₂ e CH ₃ do grupo propila
1585, 1486, 1436	C-C	Estiramento das ligações C=C de aromáticos
1321, 1247	C-H	Deformação angular fora do plano de ligações C-H do anel de compostos aromáticos
1162	C-H	Deformação angular das ligações C _{sp} ² -H no plano do anel aromático
1112, 997	P-C	Estiramento da ligação P-C
899, 842, 738, 690	C-H	Deformação angular fora do plano das ligações C _{sp} ² -H do anel aromático
530, 501	C-H	Deformação angular fora do plano das ligações C-H do anel de compostos aromáticos

A espectroscopia na região do UV-Vis fornece informações quanto à estrutura molecular da amostra analisada por meio das absorções da luz no UV-Vis que promovem a excitação dos elétrons dos orbitais σ e π do estado fundamental (menor energia) para um estado de maior energia e fornecem a energia da transição eletrônica. Os espectros de UV-Vis dos sais BTFEF e BTFPF (Figura 34), possuem absorção máxima em 260 nm ($\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ nm}$), ou seja, a mesma absorção que o seu composto de partida (trifenilfosfina). A absorção destes sais de Wittig em 260 nm é devido a presença de grupos aromáticos que são cromóforos e possuem um sistema em ressonância que absorve fortemente na região do UV-Vis devido a transição $\pi \rightarrow \pi^*$.

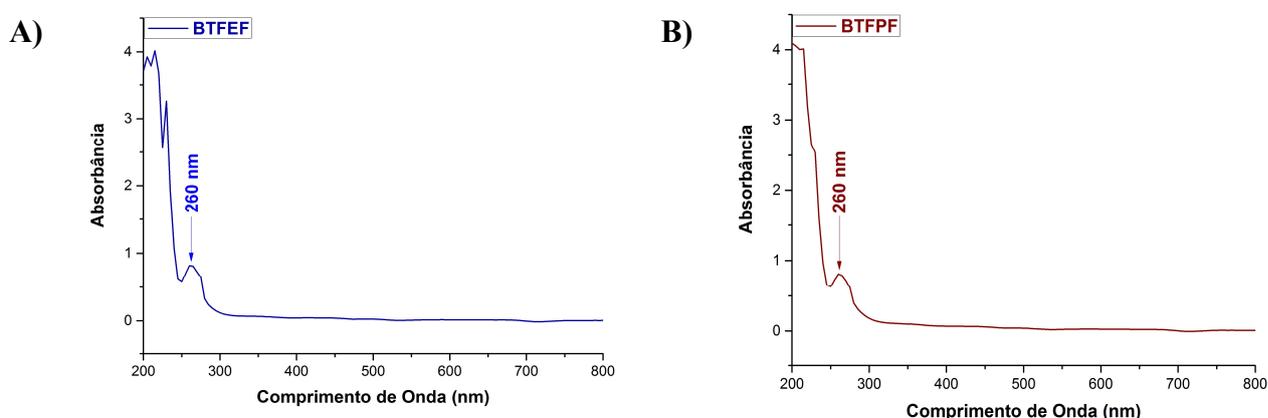


Figura 34. Espectro de absorção no UV-Vis dos sais de Wittig em metanol: A) BTFEF e B) BTFPF.

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) por fluxo de calor é uma técnica que mede a diferença de temperatura entre a amostra e um material de referência ($\Delta T = T_a - T_r$) enquanto ambos são submetidos a uma programação controlada de temperatura. Deste modo, essa técnica permite a avaliação de eventos térmicos que geram modificações nas curvas de DSC [91]. As transições de primeira ordem são características de sólidos cristalinos, como os sais de Wittig, e são representadas por picos que são relacionados com a variação de entalpia da amostra. Estes picos podem ser endotérmicos (ex. fusão, dessorção e perda de massa) ou exotérmicos (ex. adsorção e oxidação).

As curvas de DSC dos sais de Wittig (Figura 35) mostram um pequeno evento endotérmico em 80°C aproximadamente. Isto pode ser explicado pelo fato da amostra analisada ainda conter resquícios de trifenilfosfina que apresenta temperatura de fusão a 80°C . A Figura 35-A, referente ao BTFEF apresenta um evento endotérmico em $59,7^\circ \text{C}$ possivelmente devido à presença de solvente ocluído nos cristais de BTFEF (acetato de etila). A temperatura de fusão do BTFEF ($201,6^\circ \text{C}$) também encontra-se próxima da literatura ($T_f = 203 - 205^\circ \text{C}$). O BTFPF

(Figura 35-B) apresenta temperatura de fusão a 239,2° C e temperatura de ebulição a 332,8° C, o que está próximo da literatura ($T_{f \text{ BTFPF}} = 235 - 238^\circ \text{ C}$).

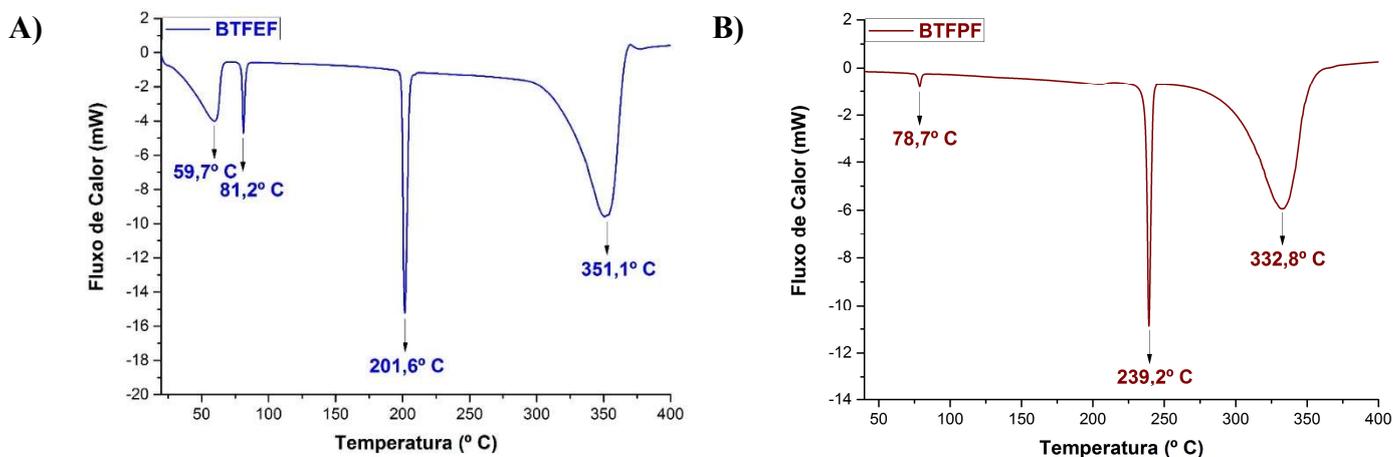


Figura 35. Curvas de DSC: A) BTFEF e B) BTFPF.

As curvas de TGA dos sais de Wittig são apresentadas na Figura 36. As pequenas variações de massa que ocorreram a 215° C e 241° C são respectivas as temperaturas de fusão dos sais BTFEF e BTFPF, apresentadas na Figura 35. O máximo de degradação térmica corresponde às temperaturas de ebulição seguida da volatilização dos sais de Wittig em 366° C e 354° C para o BTFEF e BTFPF, respectivamente. O evento endotérmico pouco pronunciado a $T < 250^\circ \text{ C}$ revela a fraca interação intermolecular das moléculas dos sais de Wittig, já que o P^+ que forma um tetraedro com os grupos arilas e alquila deve possuir fraca interação com os íons Br^- .

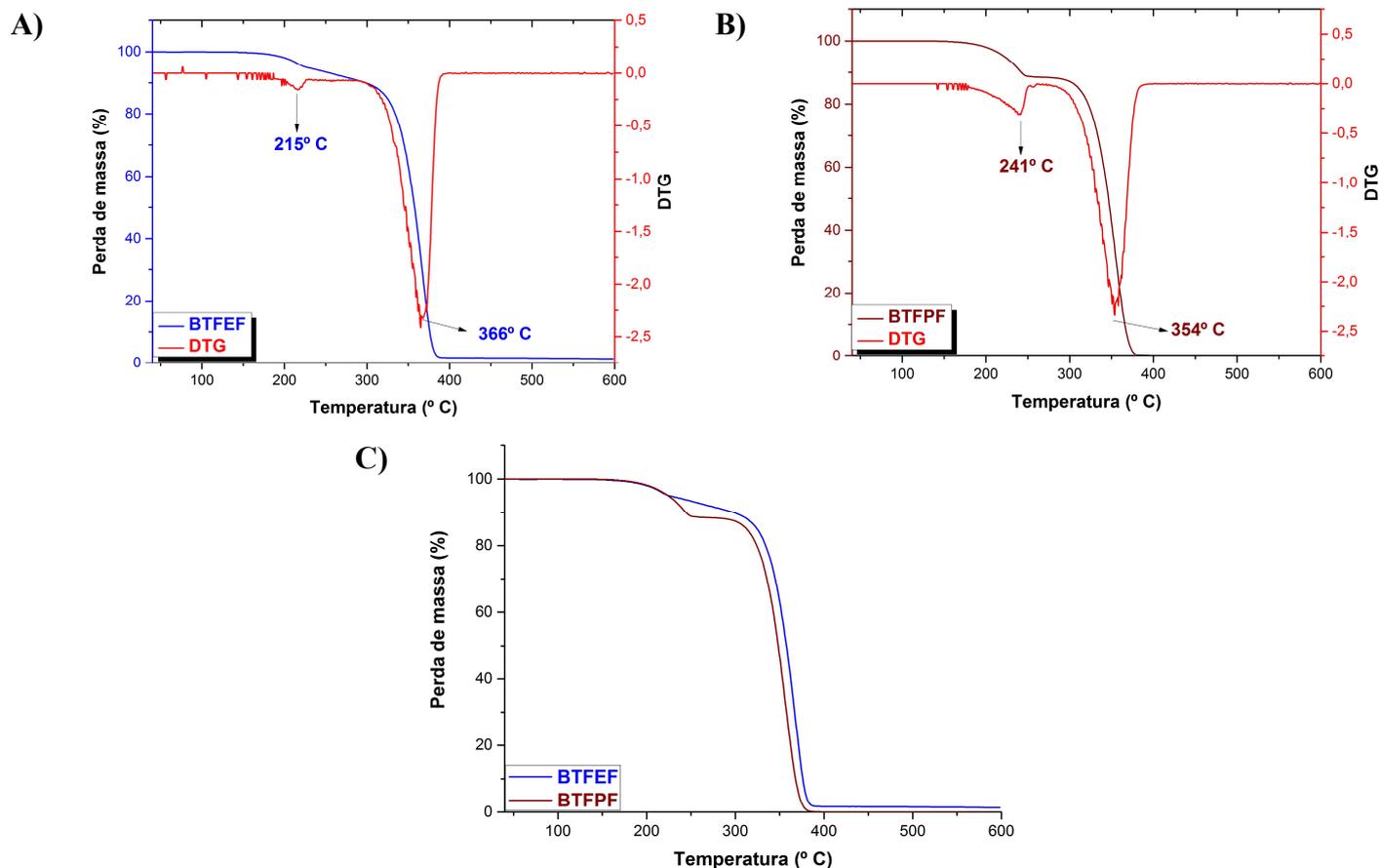


Figura 36. Curvas de TGA e DTG: A) BTFEF, B) BTFPF e C) curva de comparação do comportamento térmico do BTFEF e BTFPF.

As análises de CHNS foram realizadas a fim de se verificar o teor composicional dos sais de Wittig sintetizados nesta pesquisa, de modo que os valores observados são a média das análises realizadas em duplicata. Este tipo de análise consiste no aquecimento da amostra a uma temperatura acima de 1000° C no qual há decomposição oxidativa das espécies orgânicas, com formação de dióxido de carbono (CO₂) e água (H₂O), com redução simultânea do enxofre e do nitrogênio, formando as suas espécies elementares (S e N₂), os sinais são obtidos por meio do detector de condutividade térmica [92]. A Tabela 9 apresenta os teores de carbono (C) e hidrogênio (H) presentes nos sais BTFEF e BTFPF sintetizados. Observa-se que os teores de C e H obtidos são próximos aos valores teóricos, mas apresentam maior teor de C que o esperado; isto pode ser justificado devido à presença remanescente de trifenilfosfina no produto formado na reação de obtenção do sal de Wittig.

Tabela 9. Análise de CHNS dos sais de Wittig.

	BTFEF		BTFPF	
	Valor teórico	Valor observado	Valor teórico	Valor observado
%C	64,73	58,81	65,5	67,03
%H	5,39	5,43	5,71	6,02

Os espectros de RMN-¹H dos sais de Wittig (BTFEF e BTFPF) encontram-se na Figura 37. A ressonância magnética nuclear é baseada na variação de momento magnético nuclear com conseqüente mudança na população de estados de spin da estrutura eletrônica após a molécula ser submetida a um forte campo magnético (excitação). Esta transição ocorre apenas se os núcleos dos átomos forem irradiados com fótons de energia igual ao *gap* de energia necessária para a transição entre os estados de spin nucleares ($\Delta E = h \cdot \gamma$) [93]. A interação de um spin com a sua vizinhança também ocasiona perturbações na população de estado de spin de uma molécula. Os núcleos excitados emitem um sinal magnético denominado FID (*free induction decay*), que é transformado em sinal do tipo amplitude versus frequência (deslocamento químico). A princípio, quanto maior a blindagem eletrônica de um átomo, menor deverá ser o seu deslocamento químico, uma vez que maior será a sua resistência em alinhar seus spins com o campo magnético aplicado. A estrutura do sal brometo de trifeniletilfosfônio foi confirmada por RMN-¹H (Figura 37-A) através dos sinais do grupo metila em δ 1,40 ppm, do grupo metileno em δ 3,82 ppm e dos hidrogênios aromáticos em δ 7,77 ppm. O sal brometo de trifenilpropilfosfônio apresenta sinais no espectro de RMN-¹H (Figura 37-B) em δ 7,78 ppm devido aos hidrogênios ligados ao grupo aromático, em δ 3,73 ppm devido ao grupo metileno diretamente ligado ao átomo de fósforo, em δ 1,71 ppm referente ao grupo metileno 2 e em δ 1,24 ppm dos hidrogênios do grupo metila, o que confirma a sua síntese. As análises de RMN-¹H também confirmaram a presença de trifenilfosfina remanescente nos sais de Wittig devido à presença dos sinais em δ 7,32 ppm e δ 7,5 ppm do BTFEF e BTFPF, respectivamente.

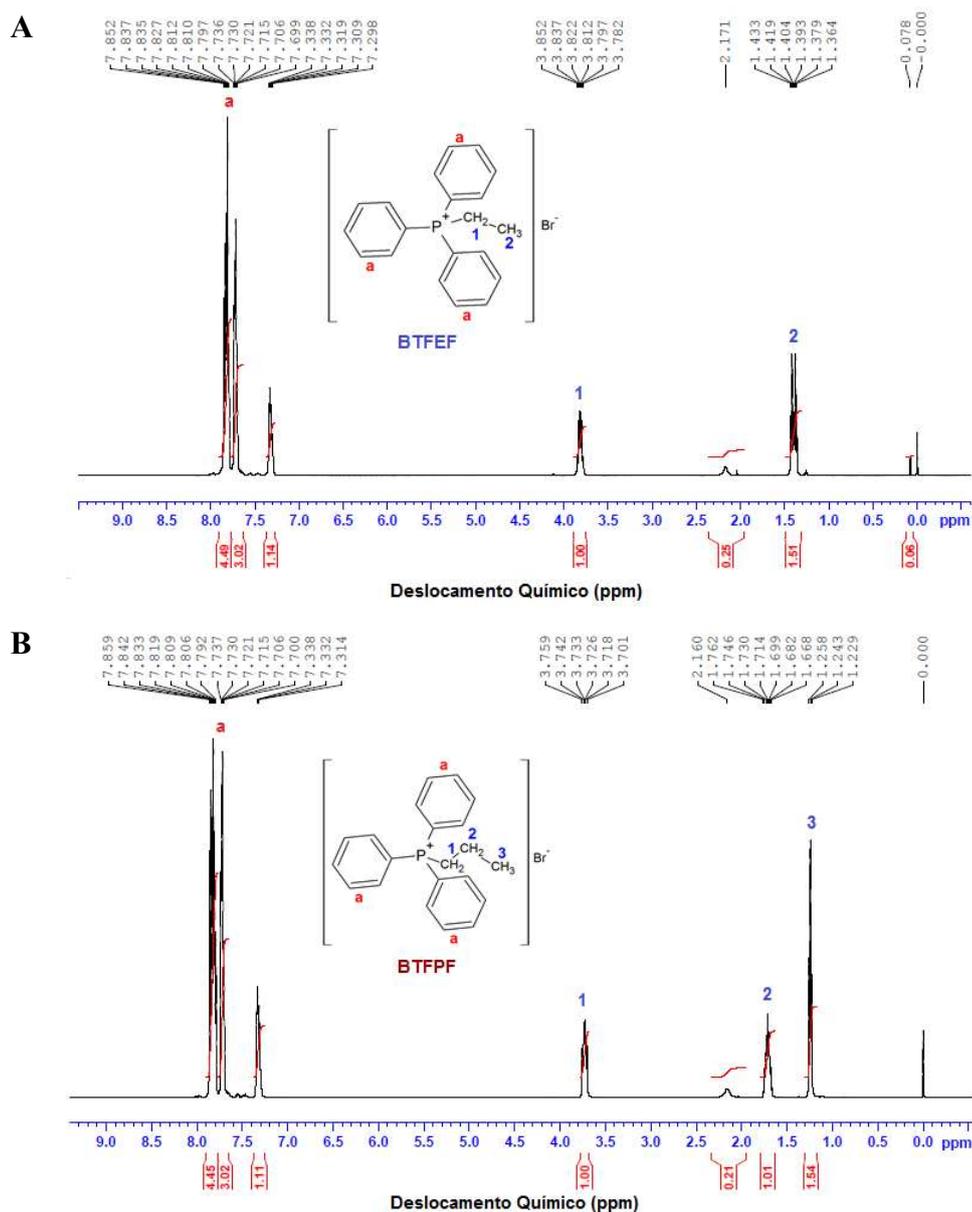


Figura 37. Espectros de RMN- ^1H dos sais de Wittig: A) BTFEF e B) BTFPF (CDCl_3 , 500 MHz).

4.1.3 Conclusões Referentes à Etapa de Síntese dos Sais de Wittig

A síntese dos sais de Wittig foi realizada mediante um mapeamento exploratório sob diferentes temperaturas e solventes para se verificar a melhor resposta para o rendimento, de modo a também se encontrar a condição mais propícia para a realização da olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig pelo método *one-pot*.

Os sais de Wittig (BTFEF e BTFPF) sintetizados em acetato de etila a 100°C foram caracterizados por FTIR, UV-Vis, DSC, TGA, CHNS e RMN- ^1H . Os resultados obtidos comprovam que a metodologia de obtenção dos sais de Wittig (BTFEF e BTFPF) proposta neste trabalho é eficiente, mediante os dados obtidos para o sistema reacional utilizando o

acetato de etila. Os demais solventes estudados no mapeamento exploratório (acetona, etanol, MIBK e THF – APÊNDICE B) tiveram os seus sais de Wittig caracterizados pelas técnicas de FTIR e DSC (APÊNDICE C), estes dados mostram que a metodologia aqui proposta também é eficiente para a obtenção destes sais de Wittig com o uso de solventes polares próticos e apróticos.

Quantidades expressivas destes sais foram produzidas a temperaturas superiores a 100° C. Os melhores resultados foram para a acetonitrila e isopropanol a 120° C. Deste modo o isopropanol foi escolhido para a etapa de olefinação, devido ao seu caráter verde (reduzida toxicidade) e promissor para a realização da reação de olefinação por método *one-pot*. Vale ressaltar que a literatura não apresenta dados detalhados quanto a caracterização dos sais de Wittig e muitos dos métodos apresentados são realizados em condições drásticas de pressão e temperatura.

4.2. Síntese dos Ácidos Alcenóicos

Esta seção apresenta os resultados obtidos dos estudos de mapeamento exploratório da síntese dos ácidos alcenóicos derivados do AL a partir da sua funcionalização via reação de Wittig com os sais brometo de trifeniletilfosfônio (BTFEF) e brometo de trifenilpropilfosfônio (BTFPF). As reações foram conduzidas em isopropanol, a 80° C e na presença de diferentes bases (NaHCO₃, Na₂CO₃ e NaOH). Estes ácidos alcenóicos são bifuncionais e introduzem a possibilidade de formação de uma nova plataforma química que vem a levar a produção de novos biomônômeros, biolubrificantes, biopolímeros, entre outros derivados que ainda podem ser explorados.

A escolha destes sais de Wittig como materiais de partida foi baseada na intenção de se utilizar os biomônômeros de cadeias curtas para a produção futura de polímeros lineares. A identificação dos ácidos alcenóicos de interesse foi realizada utilizando a técnica de espectrometria de massas, por meio da qual possibilitou-se fazer as hipóteses das ocorrências no meio reacional proposto e as rotas de fragmentação dos ácidos alcenóicos.

4.2.1. Mapeamento Exploratório da Reação de Olefinação

A fim de se encontrar uma melhor condição reacional para a obtenção dos ácidos alcenóicos, foi realizado um mapeamento exploratório do sistema reacional (Tabela 10) utilizando-se os sais de Wittig obtidos em isopropanol – entrada 17 (Tabela 5).

Tabela 10. Mapeamento exploratório da reação de olefinação do AL via reação de Wittig com diferentes bases.

Entrada	Base	Sal de Wittig
R1	NaHCO ₃	
R2	Na ₂ CO ₃	BTFEF
R3	NaOH	
R4	NaHCO ₃	
R5	Na ₂ CO ₃	BTFPF
R6	NaOH	

*Obs.: As reações foram realizadas em isopropanol (V = 15 mL) a 80° C, com 4 mmol de base, 2 mmol de sal de Wittig e 2 mmol de AL.

O mecanismo reacional para obtenção dos ácidos alcenóicos derivados da funcionalização do AL via reação de Wittig é apresentado na Figura 38. A primeira etapa do mecanismo envolve a formação de um ílideo proveniente da remoção de um hidrogênio do grupo alquila do sal de Wittig por uma base; o ílideo formado possui uma carga positiva (P⁺) e uma carga negativa (C⁻) adjacentes na molécula. A etapa subsequente envolve o ataque nucleofílico do carbânion ao grupo carbonila da cetona do AL, formando oxafosfetana como intermediário da reação. Esta etapa é crucial para a estereoquímica do produto formado, dado que a literatura prediz que os produtos formados terão configuração Z devido ao ílideo utilizado não ser estabilizado. Finalmente ocorre a formação do óxido de fosfina que é favorecida devido à grande afinidade do fósforo pelo oxigênio (P=O 137 kcal); e o ácido alcenóico que apresenta uma ligação dupla entre carbonos.

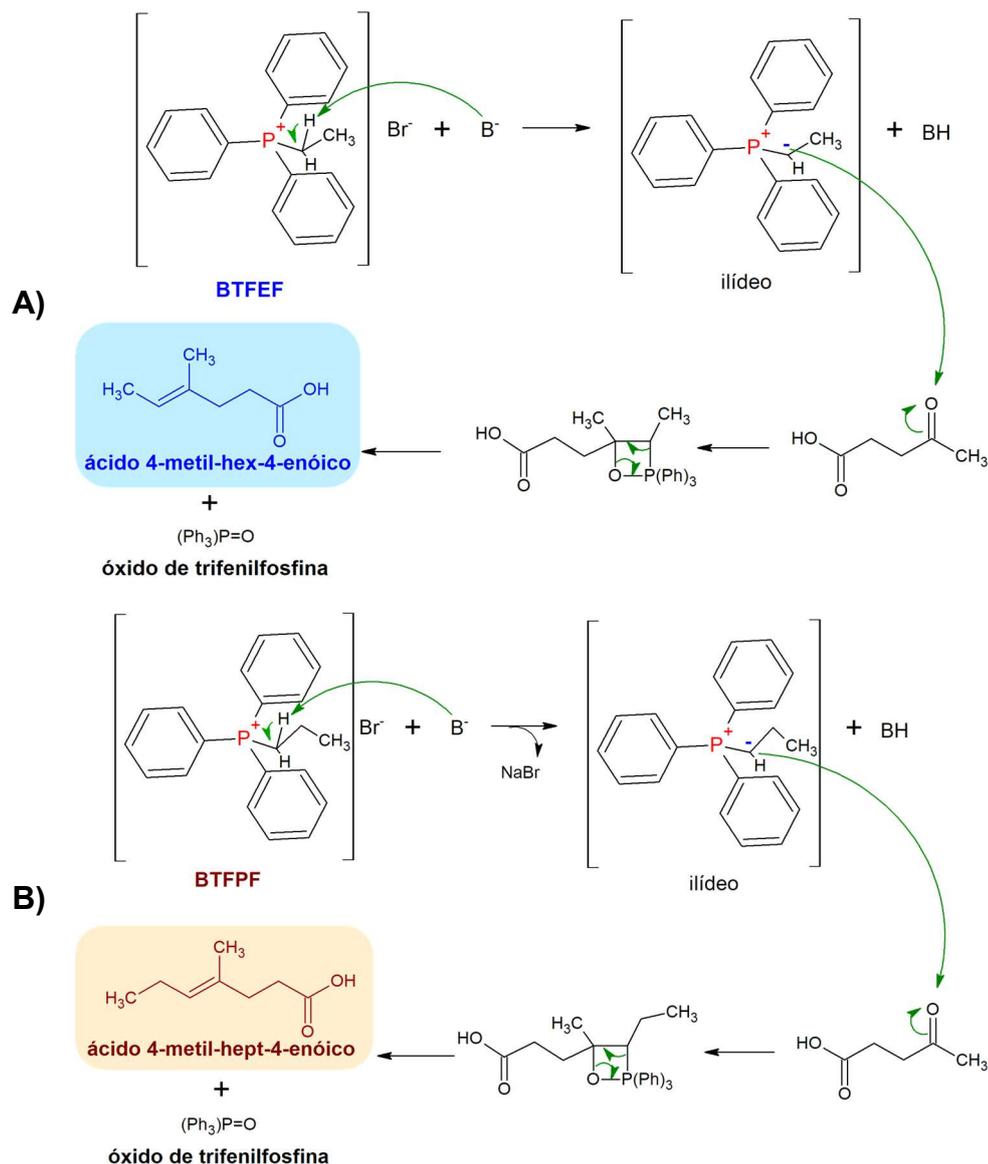


Figura 38. Mecanismo de olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig para obtenção dos ácidos alcenóicos: A) ácido 4-metil-hex-4-enóico e, B) ácido 4-metil-hept-4-enóico.

4.2.2. Monitoramento da formação do ilídeo de Wittig

Para monitorar a formação dos ilídeos de Wittig a serem obtidos após a adição das bases (NaHCO_3 , Na_2CO_3 e NaOH) nos respectivos meios contendo BTFEF e BTFPF, foram realizadas análises por cromatografia de camada delgada e por UV-vis.

Usando a metodologia descrita no Capítulo 3 para a análise de Cromatografia de Camada Delgada (seção 3.4.2.1), não foi possível observar uma diferença nos tempos de retenção dos sais de Wittig e dos possíveis ilídeos formados, mesmo coletando as amostras nos tempos de 2, 5 e 20 h, observando-as com luz UV e mediante revelação com iodo e, mudando-

se a fase móvel (hexano / acetato de etila - 1:1 e 8:2). Isso se deve, possivelmente, aos componentes da reação possuírem tempos de retenção similares, o que gera a necessidade de revelação química a fim de se determinar a diferenciação nos tempos de retenção dos sais de Wittig e dos ilídeos ou ainda que não houve formação dos ilídeos desejados em quantidade suficiente para ser detectado qualitativamente, o que leva a necessidade de uma técnica analítica de maior sensibilidade para análise dos ilídeos.

Também se fez a tentativa de acompanhar a formação dos ilídeos de Wittig utilizando-se a espectroscopia UV-Vis, mas os componentes possuem forte absorção dos grupos aromáticos em 260 nm, o que mascarou a presença dos ilídeos e tornou esta técnica não adequada para avaliar a formação dos ilídeos de Wittig.

Como as tentativas de monitoramento da formação dos ilídeos para otimizar o tempo reacional não tiveram sucesso, partiu-se para técnicas de análise do meio reacional.

4.2.3. Monitoramento de formação dos ácidos alcenóicos

Primeiramente, optou-se por realizar análises de cromatografia gasosa com detector de ionização de chama para verificar a formação dos ácidos alcenóicos provenientes da olefinação do AL via reação de Wittig.

Os cromatogramas obtidos encontram-se na Figura 39:

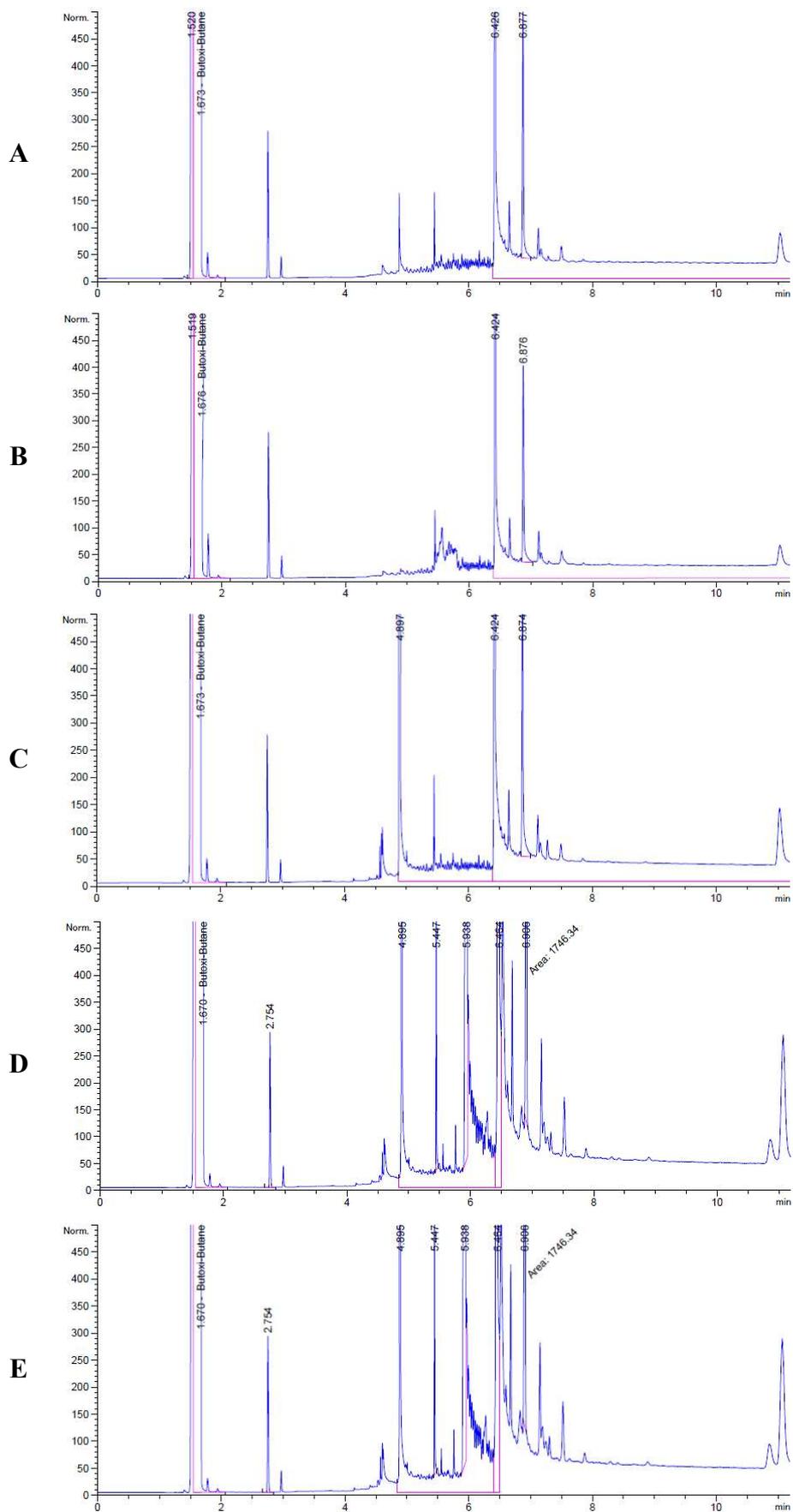


Figura 39. Cromatogramas das análises qualitativas da olefinação do AL via reação de Wittig.

Obs.: A) BTFEF diluído em isopropanol; B) NaHCO₃ diluído em isopropanol; C) AL diluído em isopropanol; D) Olefinação do AL com BTFEF e NaHCO₃ (1 eq.) em isopropanol a 80° C (Branco: Aliquota retirada logo após adição de AL ao meio reacional) e; E) Aliquota retirada após 2 horas da adição de AL ao meio reacional. Concentrações utilizadas: 7,5 mmol em 5 mL de isopropanol (reação); Diluições: 1 mL de amostra em 1,5 mL de isopropanol.

A partir da Figura 39, é possível observar os cromatogramas das amostras contendo BTFEF em isopropanol e NaHCO₃ em isopropanol (Figuras 39-A e 39-B), já o AL possui tempo de retenção de 4,89 min (Figura 39-C). Com esses dados qualitativos é possível avaliar a formação de produtos e consumo de reagentes na reação. As quantidades de AL foram similares para diferentes tempos reacionais. Porém, com o surgimento de picos com diferentes tempos de reação (5,44 min e 5,93 min), optou-se por realizar as análises em um cromatógrafo gasoso acoplado a um espectrômetro de massas e ter a possibilidade de elucidar a estrutura química dos produtos sintetizados. Para tanto, resolveu-se eliminar o óxido de fosfina produzido na reação de Wittig, um composto polar, diferentemente do seu precursor, a trifenilfosfina que é apolar; portanto, além de possuir uma elevada temperatura de ebulição, ele é solúvel nos meios reacionais propostos nesta pesquisa, de modo que a sua remoção do meio não pode ser realizada por simples filtração ou evaporação de solvente. Assim é necessária uma purificação eficiente dos produtos olefinados para seu uso em quaisquer futuras aplicações [94]. Segundo Byrne *et al.* [95], o cloreto de oxalila é uma alternativa viável para a remoção de óxido de fosfina no meio reacional da reação de Wittig.

A purificação do produto foi feita por meio de sua solubilização em éter etílico gelado, como descrito no Capítulo 3 (seção 3.4.3), em que o óxido de trifenilfosfina apresenta reduzida solubilidade [84]. A metodologia adotada para o processo de purificação não se mostrou eficiente, observando-se apenas o butil hidróxi tolueno (BHT - conservante do éter etílico) (Figura 40) após confirmação com padrão químico, e, portanto, optou-se pela identificação das amostras via espectrometria de massas sem prévia purificação, somente diluição. O ocorrido possivelmente deve-se ao fato de que durante a filtração (simples e em coluna de separação) houve adsorção dos componentes ácidos de interesse (AL e ácidos alcenóicos) nos sólidos presentes no meio reacional (bases, brometo de sódio, derivados de fosfina) e, a evaporação eliminou o isopropanol da amostra.

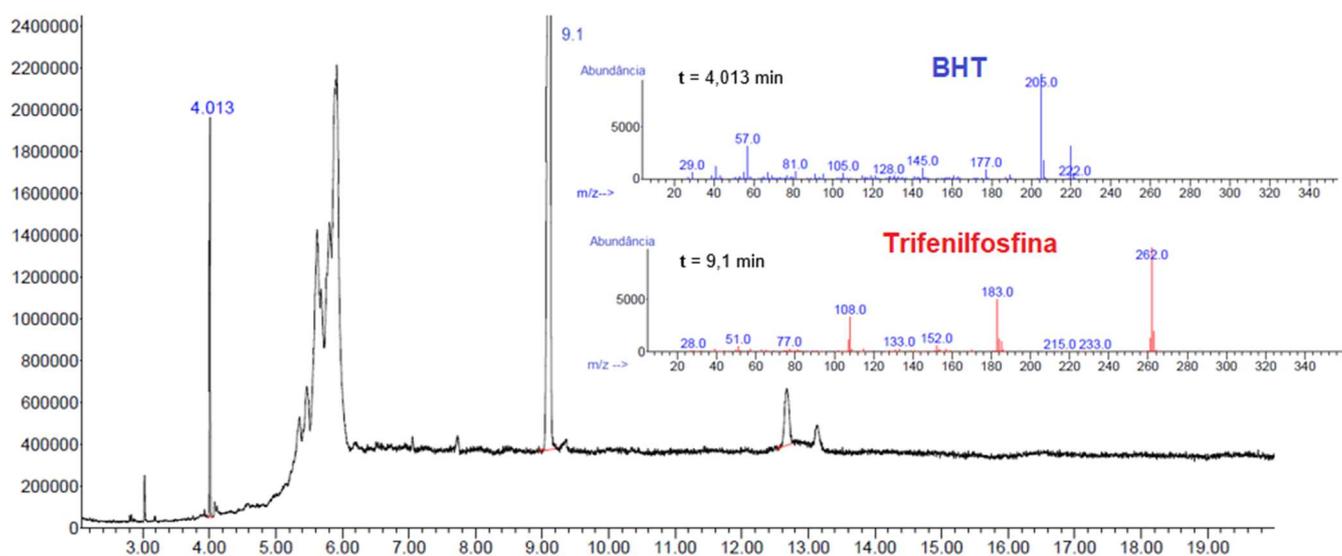


Figura 40. Cromatograma da reação de olefinação do AL com BTFEF e Na_2CO_3 em isopropanol a 80°C após purificação (cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas).

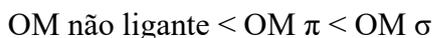
4.2.4. Identificação dos produtos por espectrometria de massas

A espectrometria de massas é a técnica que analisa íons e os seus fragmentos pela sua razão massa/carga (m/z), deste modo o seu princípio consiste na ionização das moléculas das amostras, a sua identificação e a medida da sua abundância (m/z) [96]. Já com um espectrômetro de massas sequencial é possível ainda se obter informações acerca da fragmentação de um íon de interesse (produto) e assim poder elucidar a estrutura química deste produto. Isto é possível através dos dois analisadores que um espectrômetro de massas sequencial possui, onde ocorre a varredura dos íons do produto no primeiro analisador e os seus fragmentos são separados/selecionados no segundo analisador.

Os íons fornecem informações acerca da natureza da sua molécula precursora, sendo que seus padrões de fragmentação são únicos. No espectro de um composto puro, o íon molecular deverá aparecer com o maior valor de m/z (seguido de íons contendo isótopos mais pesados) e fornecer a massa molecular do composto.

A interpretação do espectro de massas e as hipóteses de fragmentação do analito de interesse têm algumas regras que nos direcionam para a correta interpretação do espectro de massas. A regra de Stevenson afirma que a fragmentação de maior probabilidade é aquela que produz íons com menor energia de ionização, ou seja, que são mais estáveis. A fragmentação de íons leva a perda de um elétron, assim é mais provável que elétrons que estejam em um

orbital molecular de maior energia potencial seja ejetado, já que estão mais fracamente ligados a molécula:



Levando em consideração tais conceitos, é possível fazer hipóteses acerca da fragmentação dos ácidos alcenóicos de interesse neste estudo e afirmar a síntese dos biomônômeros de interesse, uma vez que um dos princípios da espectrometria de massas diz que as rotas de fragmentação de cada molécula são peculiares, sendo um registro somente delas.

As análises deste projeto foram operadas no modo negativo, devido a característica do produto de interesse, um ácido alcenóico. Portanto, inicialmente fez-se uma varredura da faixa de massa (50 – 500 Da) correspondente aos componentes das amostras de olefinação do AL (Tabela 10), cujos espectros de massas desta etapa estão representados nas Figuras 41 e 42.

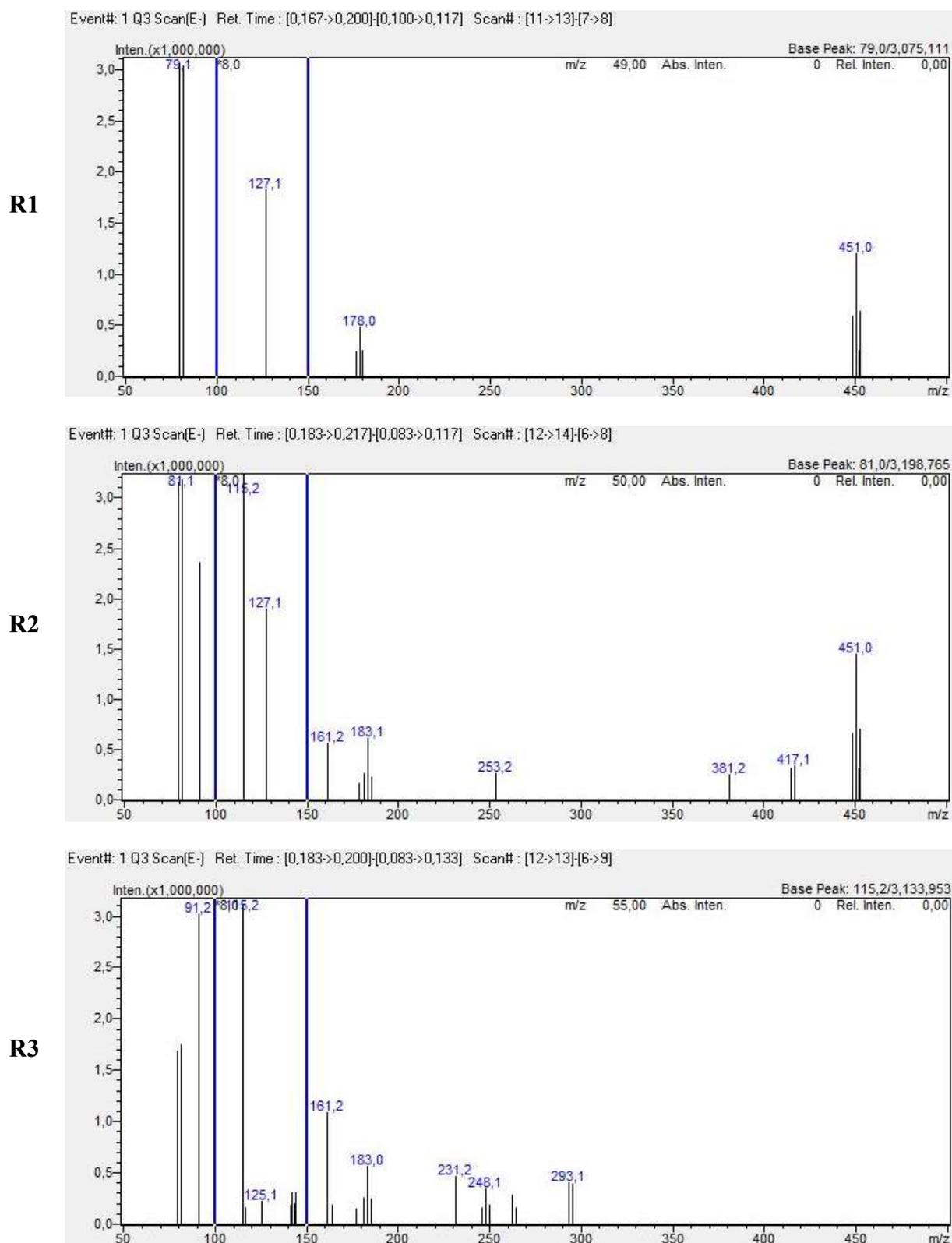


Figura 41. Espectros de massas das amostras referentes a olefinação do AL via reação de Wittig com BTFEF (varredura de massa = 50 – 500 Da).

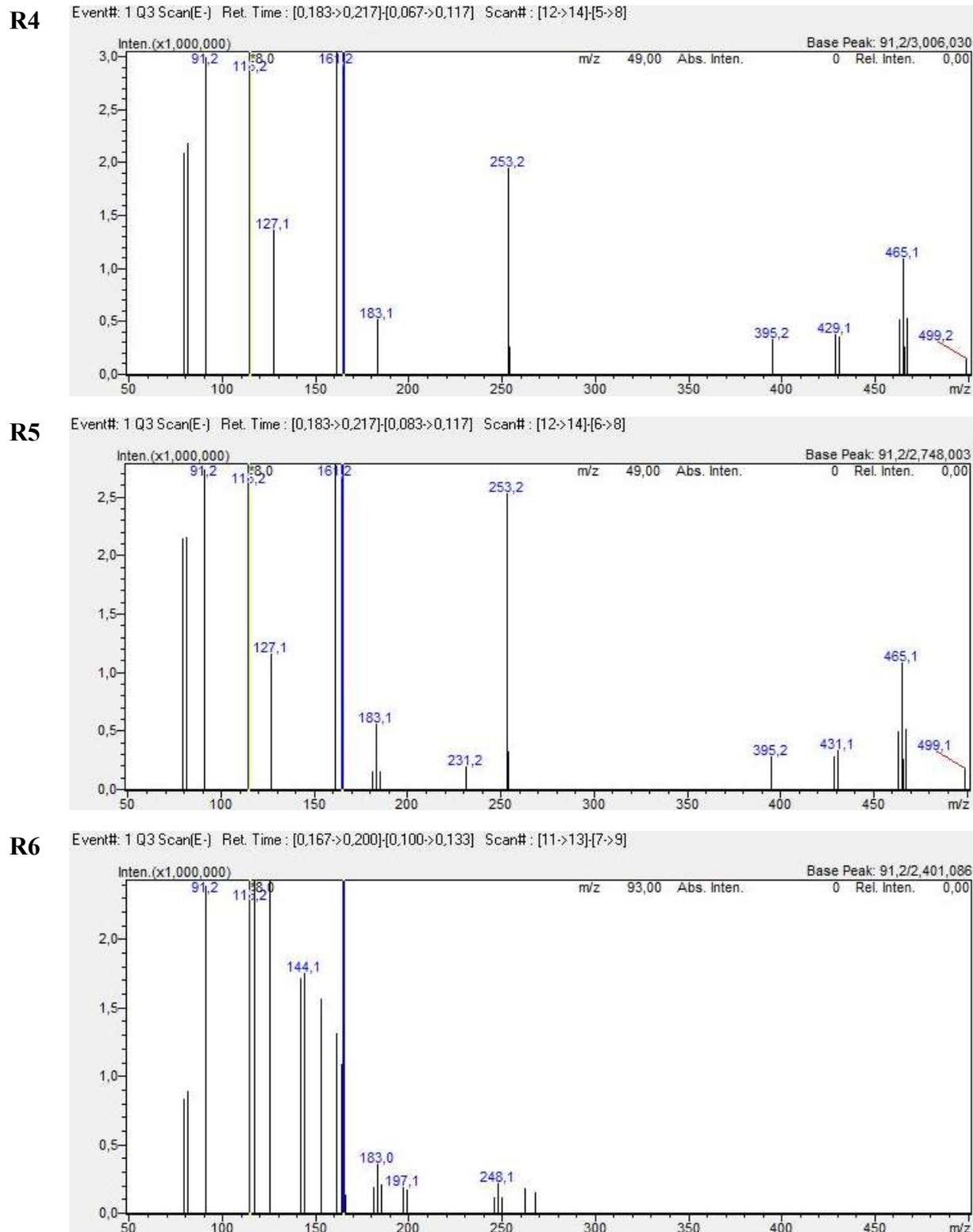
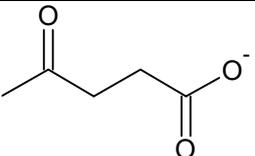
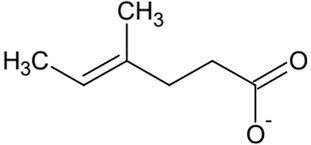
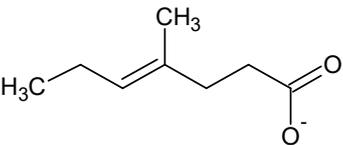
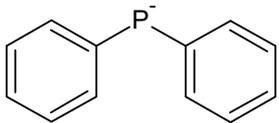


Figura 42. Espectros de massas das amostras referentes a olefinação do AL via reação de Wittig com BTFFP (varredura de massa = 50 – 500 Da).

A partir dos espectros de massas das amostras correspondentes à olefinação do AL com BTFFP e BTFFP (Figuras 41 e 42), é possível se observar a detecção dos íons dos produtos de interesse em 127 Da (ácido 4-metil-hex-4-enóico) e 141 Da (ácido 4-metil-hept-4-enóico). Os

sinais de massas 79 e 81 Da correspondem aos brometos provenientes dos sais de Wittig e do brometo de sódio formado nas reações. O sinal em 115 Da corresponde ao ácido levulínico ($C_5H_7O_3^-$) que não reagiu no sistema proposto ou que é proveniente da formação de levulinato de sódio. O sinal em 183 Da é referente a estrutura do sal de Wittig que perdeu seu radical alquila e radical benzila, e teve abstração de próton. Algumas das estruturas dos sinais observados nos espectros de massas encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11. Estrutura dos íons detectados nas análises de espectrometria de massas.

Massa	Íon
115	
127	
141	
183	

A fim de se afirmar a estrutura química dos produtos de interesse por meio dos seus perfis de fragmentação, selecionou-se as massas dos íons de interesse (127 Da e 141 Da) no espectrômetro de massas sequencial para se investigar as suas fragmentações e assim elucidar as estruturas químicas dos íons analisados.

A Figura 43 apresenta os espectros de massas sequencial das amostras de olefinação do AL com BTFEF (Tabela 10) a partir da massa do produto de interesse (ácido 4-metil-hex-4-enóico, 127 Da). É possível observar a presença do sinal do íon de interesse, o que vem a afirmar a formação do ácido alcenóico, mesmo que em pequena extensão.

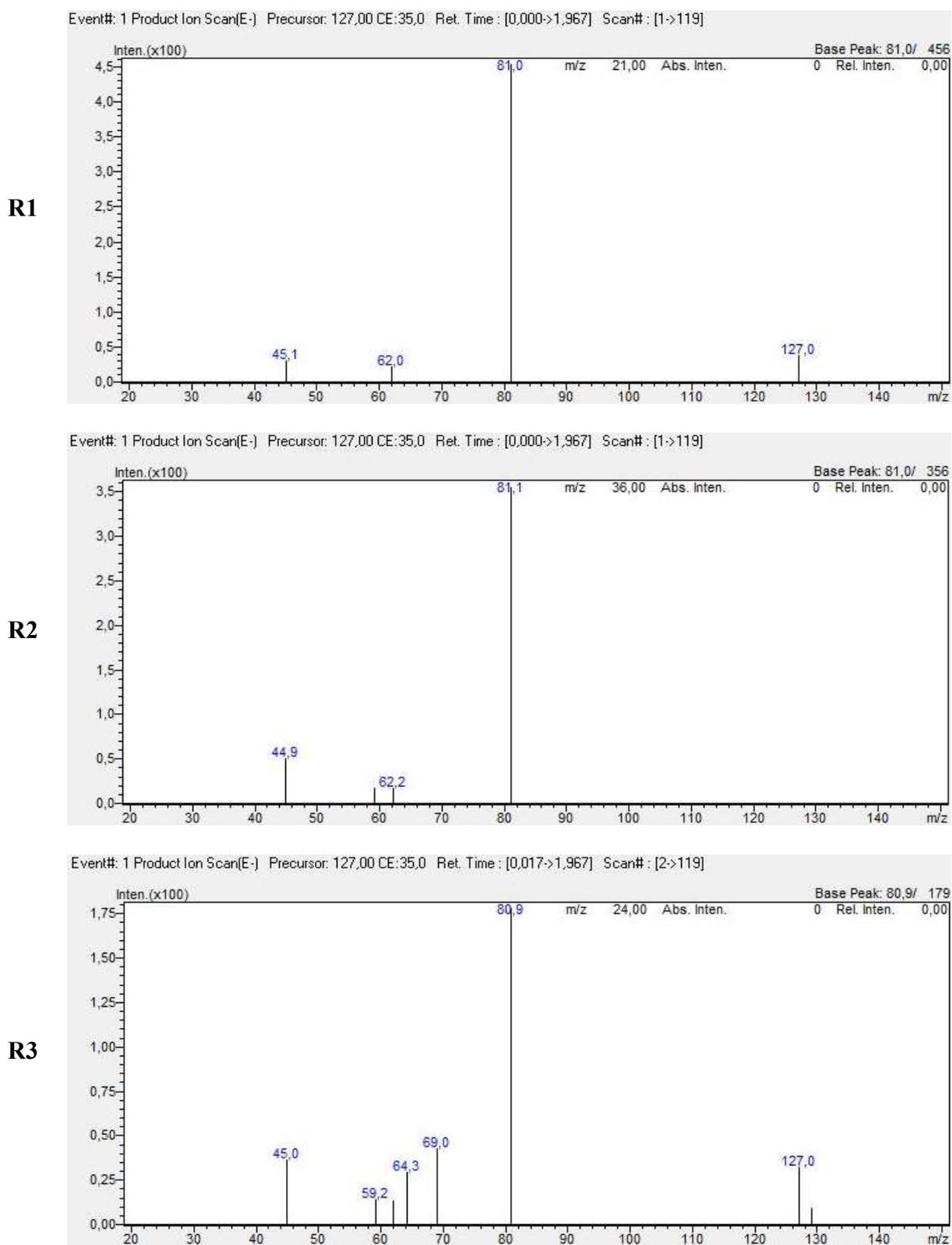


Figura 43. Espectros de massas sequencial das amostras referentes a olefinação do AL via reação de Wittig com BTFEF.

O sinal de m/z 81 na Figura 43 é característico para os íons precursores de m/z 127; essa fragmentação é explicada pelo mecanismo proposto na Figura 44, sendo justificada pela regioseletividade da reação de Wittig que produz um composto preferencialmente com configuração *Z*, o que vem a afirmar a síntese do ácido 4-metil-hex-4-enóico.

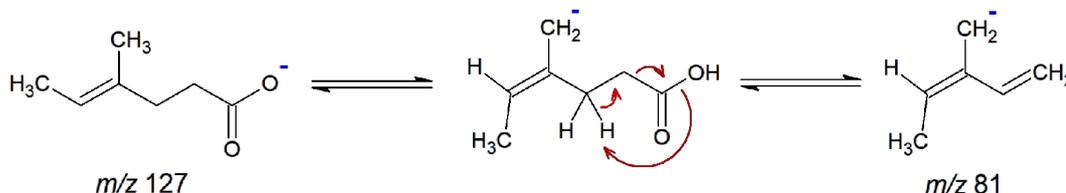


Figura 44. Proposição do mecanismo de fragmentação do íon 127 m/z .

Os espectros de massas para as reações de olefinação do AL com o BTFFEF mostraram diferentes comportamentos para os sistemas com diferentes bases, deste modo, nas reações R1 e R3 (Tabela 10) foi observada a presença do sinal do íon de interesse (m/z 127) referentes às bases NaHCO_3 e NaOH , respectivamente. Já para a base Na_2CO_3 (R2) não se observou a formação do sinal do íon de interesse.

A reação de Wittig é governada pela formação do ilídeo, que é dependente da base empregada no sistema reacional. Assim, uma boa base para a reação de Wittig deve ser forte o suficiente para promover a remoção do próton ligado ao radical alquila adjacente ao fósforo do sal de Wittig, no caso o BTFFEF e o BTFFPF. O comportamento esperado para esta reação seria que o carbonato de sódio apresentaria uma melhor resposta para a formação do produto de interesse, visto que a ordem da basicidade das bases empregados no sistema são: $\text{NaOH} > \text{Na}_2\text{CO}_3 > \text{NaHCO}_3$. No entanto, o esperado não foi observado, e pode-se concluir que para o sistema contendo Na_2CO_3 seria melhor a utilização de solventes mais polares (maiores constantes dielétricas) que o isopropanol e com grupos de menor volume estérico para não impedir a formação do aduto ácido-base (precursor do ilídeo de Wittig), tais como: acetonitrila (ϵ 37,5) > metanol (ϵ 33) > etanol (ϵ 30).

A Figura 45 apresenta os espectros de massas sequencial das amostras de olefinação do AL com BTFFPF (Tabela 10) a partir da massa do produto de interesse (ácido 4-metil-hept-4-enóico, 141 Da). É possível observar a presença do sinal do íon de interesse, o que vem a afirmar a formação do ácido alcenóico mesmo que em pequena extensão.

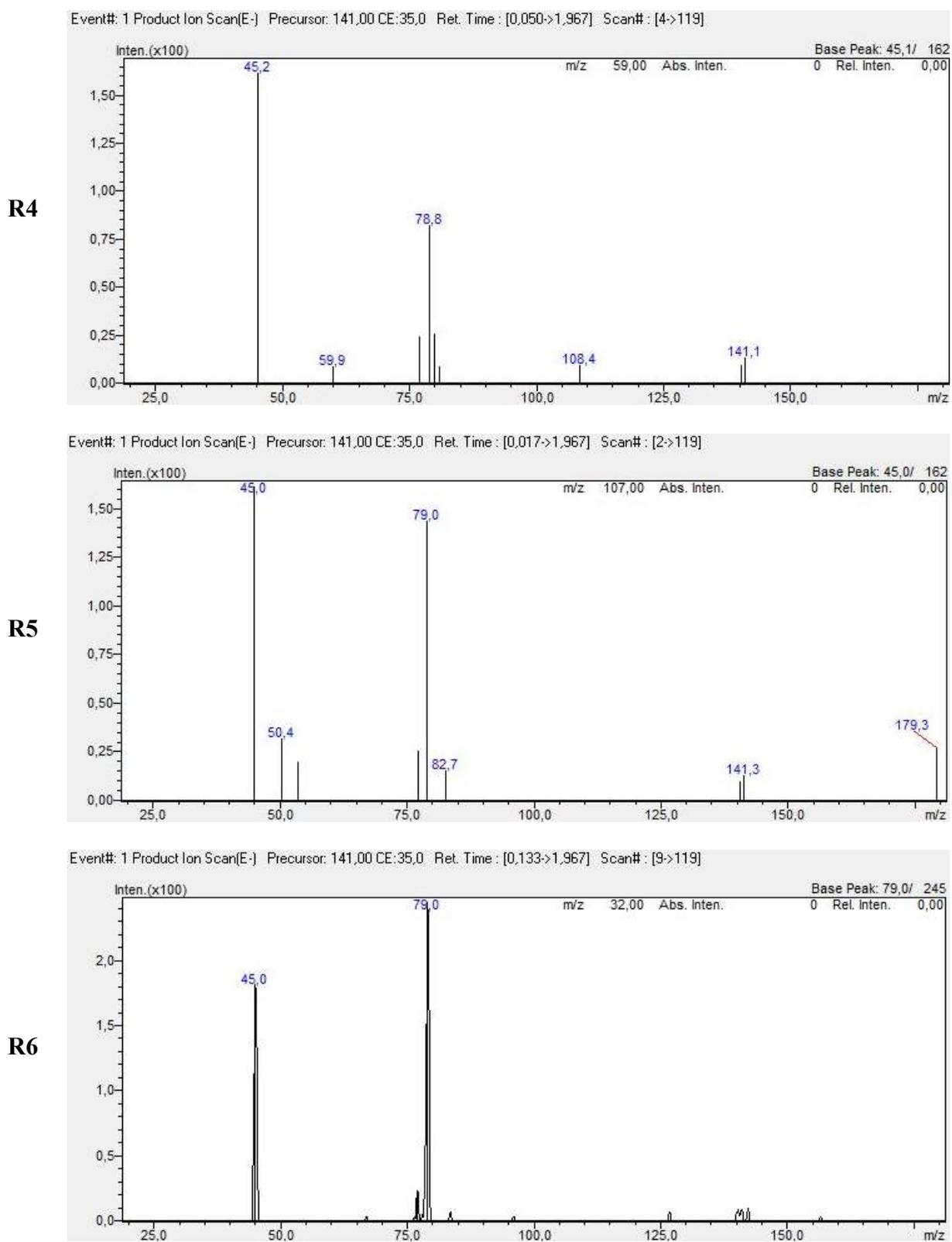


Figura 45. Espectros de massas sequencial das amostras referentes a olefinação do AL via reação de Wittig com BTFPF.

O sinal de m/z 79 na Figura 45 é bem característico para o íon precursor de m/z 141, essa fragmentação é explicada pelo mecanismo da Figura 46, que só é possível por conta da regioselectividade da reação de Wittig (ilídeos não estabilizados fornecem produtos olefinados de configuração *Z*), o que vem a afirmar a síntese do composto de interesse (ácido 4-metil-hept-4-enóico).

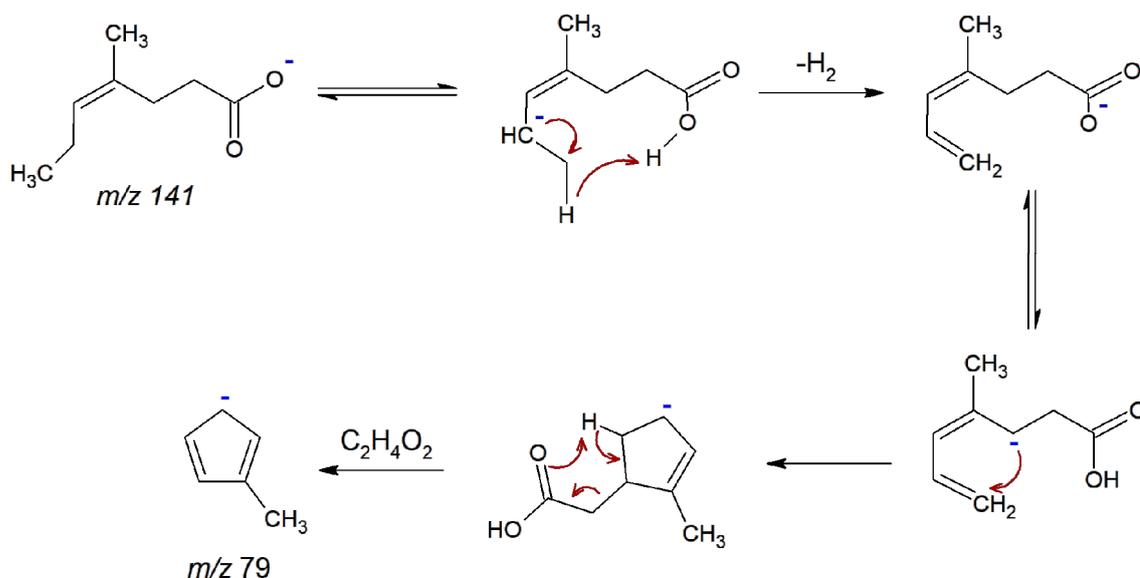


Figura 46. Mecanismo de fragmentação do íon 141 m/z .

A partir da Figura 45 é possível observar que as reações R4 e R5 (Tabela 10), ou seja, os sistemas contendo as bases $NaHCO_3$ e Na_2CO_3 foram bem sucedidas, enquanto o que era esperado era o ótimo funcionamento do hidróxido de sódio ($NaOH$) visto que é a melhor base para a abstração de prótons, pois, possui o menor valor de pK_b e, portanto, é mais hábil para abstração de prótons entre as bases estudadas ($pK_b = NaOH - 0,2$; $Na_2CO_3 - 4,67$; $NaHCO_3 - 7,63$). Deste modo, pode-se presumir que o $NaOH$ ao ser introduzido no sistema reacional reagiu rapidamente com o AL, o que prontamente formou levulinato de sódio, dado que logo após a adição do AL a solução se tornou turva e branca, com aspecto de gel, característico do brometo de sódio e levulinato de sódio em solução, dado o excesso de $NaOH$ no sistema, o que pode ser evidenciado pelo sinal em 115 Da.

As bases mais brandas e com caráter verde levaram a formação dos ácidos alcenóicos de interesse, o que viabiliza a utilização do sistema proposto neste projeto para a produção ácidos alcenóicos via reação de Wittig, no entanto, bases fortes como o hidróxido mostraram-se eficientes na remoção de prótons do AL ao invés do sal de Wittig, o que contribuiu para o

insucesso da reação, o que gera a necessidade de se criar grupos protetores para o grupo ácido carboxílico do AL.

Além disso, uma técnica excelente para o acompanhamento da reação de olefinação do AL via reação de Wittig seria a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada com espectrômetro de massas sequencial; isto porque ela é ideal para a análise de compostos não voláteis, atuando na separação dos componentes da amostra através da cromatografia líquida, e analisando-os por espectrometria de massas com elevada seletividade e sensibilidade. Neste caso, o monitoramento da reação de Wittig deverá ser realizado com a seleção da massa dos sinais de interesse (127 e 141 Da) e do AL (115 Da), deste modo é possível observar a formação dos ácidos alcenóicos e consumo do AL. Uma análise quantitativa deverá ser realizada utilizando-se butóxi-butano como padrão interno. A realização desta análise não foi possível devido ao tempo levado para conhecer todos os mecanismos da reação, visto que não há descrição na literatura desses produtos, sendo estes resultados precursores dessa rota de síntese de ácidos alcenóicos a partir da olefinação do AL via reação de Wittig.

4.2.5. Conclusões Referentes a Etapa de Olefinação do AL

A reação de Wittig mostra-se um método de olefinação de cetonas eficiente mediante o sistema reacional proposto, como confirma as análises de espectrometria de massas. No entanto, a etapa crucial da reação, a formação do ilídeo, deve ser melhor investigada para contribuir com um melhor rendimento reacional. Deste modo, sugere-se o estudo do sistema reacional empregando-se solventes com moléculas de volumes menores que o isopropanol e de maior constante dielétrica, tal como a acetonitrila, a fim de criar um meio de melhor solvatação para os ilídeos e os íons formados. Não foram realizados estudos da olefinação do ácido levulínico em meio contendo acetonitrila, pois, a utilização deste solvente não abrange o escopo desta pesquisa (utilizar insumos de toxicidade reduzida), já que a acetonitrila tem uma toxicidade superior ao isopropanol e etanol.

Como é inevitável a formação de levulinato de sódio no sistema proposto, sugere-se a proteção do grupo ácido carboxílico do ácido levulínico a fim de se evitar a formação do sal no sistema e promover um melhor ambiente químico para a olefinação do seu grupo cetona (quimiosseletividade). A proteção do grupo ácido carboxílico é possível por meio da esterificação do ácido levulínico com metanol na presença de diazometano. Posteriormente a

reação de olefinação, deve-se realizar uma hidrólise básica para a formação do ácido alcenóico de interesse.

Os ácidos alcenóicos, que são os biomônômeros propostos nesta pesquisa, são compostos bifuncionais importantes em reações químicas, sendo uma plataforma química para a síntese de diversos produtos incluindo polímeros, fármacos, lubrificantes, entre outros, que aliado a processos verdes fornecem produtos de interesse no mercado.

CAPÍTULO 5: CONCLUSÕES GERAIS E SUGESTÕES PARA ESTUDOS FUTUROS

Neste capítulo são apresentadas as conclusões gerais referentes à pesquisa desenvolvida e as sugestões para estudos futuros.

5.1. CONCLUSÕES GERAIS

A partir dos resultados obtidos por esta pesquisa, vários fatos contribuem para a inovação desta:

- A síntese dos sais de Wittig, BTFEF e BTFPF, foi realizada com sucesso. As condições foram avaliadas visando-se se obter a melhor condição reacional para a olefinação em método *one-pot*, a fim de se verificar uma condição que utilizasse um solvente menos agressivo, em condições menos drásticas (menores temperaturas) e que resultasse em rendimentos satisfatórios. Os melhores resultados foram para a acetonitrila, isopropanol e MIBK, o que mostra a viabilidade destes solventes para a olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig por método *one-pot*. A caracterização dos sais de Wittig mostraram a eficiência dos sistemas reacionais utilizados nas sínteses do BTFEF e BTFPF.
- Os estudos dos sistemas de olefinação do ácido levulínico com BTFEF e BTFPF na presença de bases (NaHCO_3 , Na_2CO_3 e NaOH) mostraram-se satisfatórios, sendo o NaHCO_3 a base mais promissora, apresentando resultados bem fundamentados para dar prosseguimento a linha de pesquisa. A exploração das condições reacionais por meio da espectrometria de massas ainda possibilitou elucidar os mecanismos de fragmentação das moléculas dos produtos de interesse, o que veio a confirmar o sucesso da síntese dos biomônômeros.
- Pela análise da literatura atual, é a primeira vez que é estudada a síntese de ácidos alcenóicos (ácido 4-metil-hex-4-enóico e 4-metil-hept-4-enóico) a partir da olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig utilizando-se as condições propostas (sais de Wittig = BTFEF e BTFPF, solvente = isopropanol, $T = 80^\circ \text{C}$, bases = NaHCO_3 , Na_2CO_3 e NaOH) com uma abordagem de acordo com a química verde. Deste modo, esta pesquisa atua como ponto de partida para estudos posteriores de obtenção de ácidos alcenóicos a partir do ácido levulínico, através de um aprimoramento das condições reacionais e dos estudos de aplicação e derivatização destes ácidos alcenóicos.

5.2. SUGESTÕES PARA ESTUDOS FUTUROS

- Pesquisar um método de monitoramento da formação dos sais de Wittig e seus ílideos a fim de se proporcionar o total controle sobre essas etapas reacionais e otimizar o tempo de reação;
- Estudar a etapa de olefinação na presença de solventes mais propícios a solvatação dos componentes presentes na reação de Wittig (acetonitrila, metanol, etanol), diferentes bases (hidreto de sódio, amideto de sódio, alcóxidos, e bases organolítio) e temperaturas (40 – 120° C), a fim de se encontrar o maior rendimento para o menor tempo reacional;
- Realizar o estudo da reação mediante a proteção do grupo ácido carboxílico do ácido levulínico via esterificação;
- Pesquisar uma forma viável para a purificação dos produtos derivados da olefinação do ácido levulínico via reação de Wittig;
- Verificar o progresso da reação através de um cromatógrafo líquido acoplado ao espectrômetro de massas em tandem utilizando-se padrão interno para obter dados quantitativos da reação;
- Avaliar a possibilidade de realização das reações de olefinação em escala maior a fim de se obter quantidades expressivas dos biomônômeros para os estudos futuros de polimerização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] J.A.R. Rodrigues, Do engenho à biorrefinaria. A usina de açúcar como empreendimento industrial para a geração de produtos bioquímicos e biocombustíveis, *Química Nova*, 34 (2011) 1242-1254.
- [2] S. Hirose, E.G. Rachman Putra, S. Hirose, T. Hatakeyama, H. Hatakeyama, The International Conference on Innovation in Polymer Science and Technology Novel Epoxy Resins Derived from Biomass Components, *Procedia Chemistry*, 4 (2012) 26-33.
- [3] K. Yan, C. Jarvis, J. Gu, Y. Yan, Production and catalytic transformation of levulinic acid: A platform for speciality chemicals and fuels, *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 51 (2015) 986-997.
- [4] F.F. Felfli, J.M. Mesa P, J.D. Rocha, D. Filippetto, C.A. Luengo, W.A. Pippo, Biomass briquetting and its perspectives in Brazil, *Biomass and Bioenergy*, 35 (2011) 236-242.
- [5] R.D. Ashby, D.K. Solaiman, G.D. Strahan, C. Zhu, R.C. Tappel, C.T. Nomura, Glycerine and levulinic acid: renewable co-substrates for the fermentative synthesis of short-chain poly(hydroxyalkanoate) biopolymers, *Bioresour Technol*, 118 (2012) 272-280.
- [6] S.P. Verevkin, V.N. Emel'yanenko, Renewable platform-chemicals and materials: Thermochemical study of levulinic acid, *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 46 (2012) 94-98.
- [7] A. Morone, M. Apte, R.A. Pandey, Levulinic acid production from renewable waste resources: Bottlenecks, potential remedies, advancements and applications, *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 51 (2015) 548-565.
- [8] T. Werpy, G. Petersen, Top Value Added Chemicals from Biomass: Volume I - Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas, in, 2004, pp. 76 pages.
- [9] D.W. Rackemann, W.O.S. Doherty, The conversion of lignocellulosics to levulinic acid, *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, 5 (2011) 198-214.
- [10] L.D. Layne A. Morsch, Dyllan Tiburzi, Harrison Schuster, Brittney Meyer, Green aqueous Wittig reaction: Teaching green chemistry in organic teaching laboratories, *Journal of Chemical Education*, 91 (2014) 611-614.
- [11] W.Z. Jesse Dambacher, Amer El-Batta, Robert Anness, Changchun Jiang, Mikael Bergdahl, Water is an efficient medium for Wittig reactions employing stabilized ylides and aldehydes, *Tetrahedron Letters*, 46 (2005) 4473-4477.
- [12] J. McNulty, P. Das, Aqueous Wittig reactions of semi-stabilized ylides. A straightforward synthesis of 1,3-dienes and 1,3,5-trienes, *Tetrahedron Letters*, 50 (2009) 5737-5740.
- [13] J. McNulty, D. McLeod, A scalable process for the synthesis of (E)-pterostilbene involving aqueous Wittig olefination chemistry, *Tetrahedron Letters*, 54 (2013) 6303-6306.
- [14] P. Anastas, N. Eghbali, *Green Chemistry: Principles and Practice*, Chemical Society Reviews, 39 (2010) 301-312.
- [15] A.D. Pomogailo, V.N. Kestelman, G.I. Dzhardimalieva, Monomeric and Polymeric Carboxylic Acids, in: *Macromolecular Metal Carboxylates and Their Nanocomposites*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2010, pp. 7-25.
- [16] J.E. Silverman Kitchin, M.K. Pomeranz, G. Pak, K. Washenik, J.L. Shupack, Rediscovering mycophenolic acid: A review of its mechanism, side effects, and potential uses, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 37 (1997) 445-449.

- [17] F.A. Carey, Organic chemistry, Boston: McGraw-Hill, 6th ed., 2006.
- [18] M.-J.D. Agneev Mukherjee, Vijaya Raghavan, Review: Sustainable production of hydroxymethylfurfural and levulinic acid: Challenges and opportunities, *Biomass and Bioenergy*, 72 (2015) 143-183.
- [19] M.A.H. J. Y. Cha, Levulinic acid production based on extrusion and pressurized batch reaction, *Industrial Crops and Products*, 16 (2002) 109-118.
- [20] F.D. Pileidis, M.-M. Titirici, Levulinic Acid Biorefineries: New Challenges for Efficient Utilization of Biomass, *ChemSusChem*, 9 (2016) 562-582.
- [21] J.J. Bozell, L. Moens, D.C. Elliott, Y. Wang, G.G. Neuenschwander, S.W. Fitzpatrick, R.J. Bilski, J.L. Jarnefeld, Production of levulinic acid and use as a platform chemical for derived products, *Resources, Conservation and Recycling*, 28 (2000) 227-239.
- [22] B. V. Timokhin, V. A. Baransky, G. D. Eliseeva, Levulinic acid in organic synthesis, *Russian Chemical Reviews*, 68 (1999) 73-84.
- [23] S. Haghighi Mood, A. Hossein Golfeshan, M. Tabatabaei, G. Salehi Jouzani, G.H. Najafi, M. Gholami, M. Ardjmand, Lignocellulosic biomass to bioethanol, a comprehensive review with a focus on pretreatment, *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 27 (2013) 77-93.
- [24] X. Liu, S. Li, Y. Liu, Y. Cao, Formic acid: A versatile renewable reagent for green and sustainable chemical synthesis, *Chinese Journal of Catalysis*, 36 (2015) 1461-1475.
- [25] B. Girisuta, B. Danon, R. Manurung, L.P.B.M. Janssen, H.J. Heeres, Experimental and kinetic modelling studies on the acid-catalysed hydrolysis of the water hyacinth plant to levulinic acid, *Bioresource Technology*, 99 (2008) 8367-8375.
- [26] S.W.K. Minsu Kang, Jin-Woo Kim, Tae Hyun Kim, Jun Seok Kim, Optimization of levulinic acid production from *Gelidium amansii*, *Renewable Energy*, 54 (2013) 173-179.
- [27] S.K. Maity, Opportunities, recent trends and challenges of integrated biorrefinery: Part I, *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 43 (2015) 1427-1445.
- [28] H. Rabemanantsoa, S. Saka, Various pretreatments of lignocellulosics, *Bioresource Technology*, 199 (2016) 83-91.
- [29] A. Limayem, S.C. Ricke, Lignocellulosic biomass for bioethanol production: Current perspectives, potential issues and future prospects, *Progress in Energy and Combustion Science*, 38 (2012) 449-467.
- [30] D. Chiamonti, M. Prussi, S. Ferrero, L. Oriani, P. Ottonello, P. Torre, F. Cherchi, Review of pretreatment processes for lignocellulosic ethanol production, and development of an innovative method, *Biomass and Bioenergy*, 46 (2012) 25-35.
- [31] J.R. Daniel J. Hayes, M. H. B. Hayes, Steve Fitzpatrick, *The Biofine Process: Production of Levulinic Acid, Furfural and Formic Acid from Lignocellulosic Feedstocks*, Weinheim, Germany, 2008.
- [32] R.O.M.A. de Souza, L.S.M. Miranda, R. Luque, Bio(chemo)technological strategies for biomass conversion into bioethanol and key carboxylic acids, *Green Chemistry*, 16 (2014) 2386-2405.
- [33] B. Kamm, M. Gerhardt, G. Dautzenberg, Chapter 5 - Catalytic Processes of Lignocellulosic Feedstock Conversion for Production of Furfural, Levulinic Acid, and Formic Acid-Based Fuel Components A2 - Suib, Steven L, in: *New and Future Developments in Catalysis*, Elsevier, Amsterdam, 2013, pp. 91-113.

- [34] D.R.W. DOHERTY, A review on the production of levulinic acid and furanics from sugars, *Proc Aust Soc Sugar Cane Technol*, 34 (2012) 1-9.
- [35] N.Y.a.N.A.S.A.M. Asmadi, Optimization of levulinic acid from lignocellulosic biomass using a new hybrid catalyst, *Bioresource Technology*, 116 (2012) 58-65.
- [36] N.A.S.R.N.A.S. Amin, Optimization of renewable levulinic acid production from glucose conversion catalyzed by Fe/HY zeolite catalyst in aqueous medium, *Energy Conversion and Management*, 95 (2015) 10-19.
- [37] B.D. Mullen, C.M. Leibig, L.A. Kapicak, D.L. Bunning, S.M. Strand, D.J. Brunelle, D.M. Rodwogin, R.P. Shirtum, A.J. Louwagie, D.J. Yontz, Process to prepare levulinic acid, in: Segetis (Ed.), Patent number WO 2013078391 A1, 2013.
- [38] J.-K.S. Yue Shen, Yu-Xuan Yi, Bo Wang, Feng Xu, Run-Cang Sun, One-pot synthesis of levulinic acid from cellulose in ionic liquids, *Bioresource Technology*, 192 (2015) 812-816.
- [39] B.G. Huifang Ren, Yonggui Zhou, Li Liu, Selective and recyclable depolymerization of cellulose to levulinic acid catalyzed by acidic ionic liquid, *Carbohydrate Polymers*, 117 (2015).
- [40] B. Girisuta, K. Dussan, D. Haverty, J.J. Leahy, M.H.B. Hayes, A kinetic study of acid catalysed hydrolysis of sugar cane bagasse to levulinic acid, *Chemical Engineering Journal*, 217 (2013) 61-70.
- [41] S.W. Jun Zhang, Bo Li and HongDan Zhang, Advances in the catalytic production of valuable levulinic acid derivatives, *ChemCatChem* 4(2012) 1230-1237.
- [42] L. Lomba, B. Giner, I. Bandres, C. Lafuente, M.a.R. Pino, Physicochemical properties of green solvents derived from biomass, *Green Chemistry*, 13 (2011) 2062-2070.
- [43] J.C. Ronda, G. Lligadas, M. Galià, V. Cádiz, A renewable approach to thermosetting resins, *Reactive and Functional Polymers*, 73 (2013) 381-395.
- [44] F.H. Isikgor, C.R. Becer, Lignocellulosic biomass: a sustainable platform for the production of bio-based chemicals and polymers, *Polym. Chem.*, 6 (2015) 4497-4559.
- [45] A. Cukalovic, C.V. Stevens, Feasibility of production methods for succinic acid derivatives: a marriage of renewable resources and chemical technology, *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, 2 (2008) 505-529.
- [46] A.P. Dunlop, S. Shelbert, Preparation of succinic acid, in, Patent number US2676186 A, USA, 1954.
- [47] Y. Ohgari, Y. Miyata, T. Miyagi, S. Gotoh, T. Ohta, T. Kataoka, K. Furuyama, S. Taketani, Roles of Porphyrin and Iron Metabolisms in the δ -Aminolevulinic Acid (ALA)-induced Accumulation of Protoporphyrin and Photodamage of Tumor Cells, *Photochemistry and Photobiology*, 87 (2011) 1138-1145.
- [48] G.M. Campbell, C. Webb, S.L. KcKee, *Cereals: Novel Uses and Processes*, Springer, 1997.
- [49] M.G. Al-Shaal, W. Ciptonugroho, F.J. Holzhauser, J.B. Mensah, P.J.C. Hausoul, R. Palkovits, Catalytic upgrading of [small alpha]-angelica lactone to levulinic acid esters under mild conditions over heterogeneous catalysts, *Catalysis Science & Technology*, 5 (2015) 5168-5173.
- [50] K. Yan, Y. Yang, J. Chai, Y. Lu, Catalytic reactions of gamma-valerolactone: A platform to fuels and value-added chemicals, *Applied Catalysis B: Environmental*, 179 (2015) 292-304.
- [51] R. Taylor, L. Nattrass, G. Alberts, P. Robson, C. Chudziak, A. Bauen, I.M. Libelli, G. Lotti, M. Prussi, R. Nistri, D. Chiaramonti, A.M. López-Contreras, H.H. Bos, G. Eggink, J. Springer, R. Bakker, R.v. Ree, From the Sugar Platform to biofuels and biochemicals : Final

report for the European Commission Directorate-General Energy, in, E4tech/ReCORD/Wageningen UR, 2015.

[52] L. Wu, S. Dutta, M. Mascal, Efficient, Chemical-Catalytic Approach to the Production of 3-Hydroxypropanoic Acid by Oxidation of Biomass-Derived Levulinic Acid With Hydrogen Peroxide, *ChemSusChem*, 8 (2015) 1167-1169.

[53] J. Clark, T. Farmer, A. Hunt, J. Sherwood, Opportunities for Bio-Based Solvents Created as Petrochemical and Fuel Products Transition towards Renewable Resources, *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (2015) 17101.

[54] P.P. Upare, M. Lee, S.-K. Lee, J.W. Yoon, J. Bae, D.W. Hwang, U.H. Lee, J.-S. Chang, Y.K. Hwang, Ru nanoparticles supported graphene oxide catalyst for hydrogenation of bio-based levulinic acid to cyclic ethers, *Catalysis Today*, 265 (2016) 174-183.

[55] C.A. Anna Maria Raspolti Galletti, Valentina De Luise and Marco Martinelli, A sustainable process for the production of γ -valerolactone by hydrogenation of biomass-derived levulinic acid, *Green Chem.*, 14 (2012) 688-694.

[56] A. Corma, B. Oliver-Tomas, M. Renz, I.L. Simakova, Conversion of levulinic acid derived valeric acid into a liquid transportation fuel of the kerosene type, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 388–389 (2014) 116-122.

[57] D.M. Alonso, J.Q. Bond, J.A. Dumesic, Catalytic conversion of biomass to biofuels, *Green Chemistry*, 12 (2010) 1493-1513.

[58] C. Ortiz-Cervantes, J.J. García, Hydrogenation of levulinic acid to γ -valerolactone using ruthenium nanoparticles, *Inorganica Chimica Acta*, 397 (2013) 124-128.

[59] J.C. Serrano-Ruiz, A. Pineda, A.M. Balu, R. Luque, J.M. Campelo, A.A. Romero, J.M. Ramos-Fernández, Catalytic transformations of biomass-derived acids into advanced biofuels, *Catalysis Today*, 195 (2012) 162-168.

[60] K. Yan, G. Wu, T. Lafleur, C. Jarvis, Production, properties and catalytic hydrogenation of furfural to fuel additives and value-added chemicals, *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 38 (2014) 663-676.

[61] G. Centi, P. Lanzafame, S. Perathoner, Analysis of the alternative routes in the catalytic transformation of lignocellulosic materials, *Catalysis Today*, 167 (2011) 14-30.

[62] A.D. Patel, J.C. Serrano-Ruiz, J.A. Dumesic, R.P. Anex, Techno-economic analysis of 5-nonanone production from levulinic acid, *Chemical Engineering Journal*, 160 (2010) 311-321.

[63] G.V. Research, Levulinic acid market to grow at 5,7% CAGR from 2014 to 2020, <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-levulinic-acid-market>, (2015).

[64] M. Nakayama, S. Ohira, S. Shinke, S. Hayashi, A Short Synthesis of 2-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-2-cyclopenten-1-one, *Agricultural and Biological Chemistry*, 42 (1978) 2399-2400.

[65] J.D. Nobbs, N.Z.B. Zainal, J. Tan, E. Drent, L.P. Stubbs, C. Li, S.C.Y. Lim, D.G.A. Kumbang, M. van Meurs, Bio-based Pentenoic Acids as Intermediates to Higher Value-Added Mono- and Dicarboxylic Acids, *ChemistrySelect*, 1 (2016) 539-544.

[66] L. Meier, Preparação de sais de fósforo alílicos multifuncionalizados e sua aplicação na síntese de (E)-2-metilalcenoatos, ácidos (E)-2-metilalcenóicos e dienos substituídos como precursores de carbo- e heterociclos, in: Tese de doutorado, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis - SC, 2011, pp. 283.

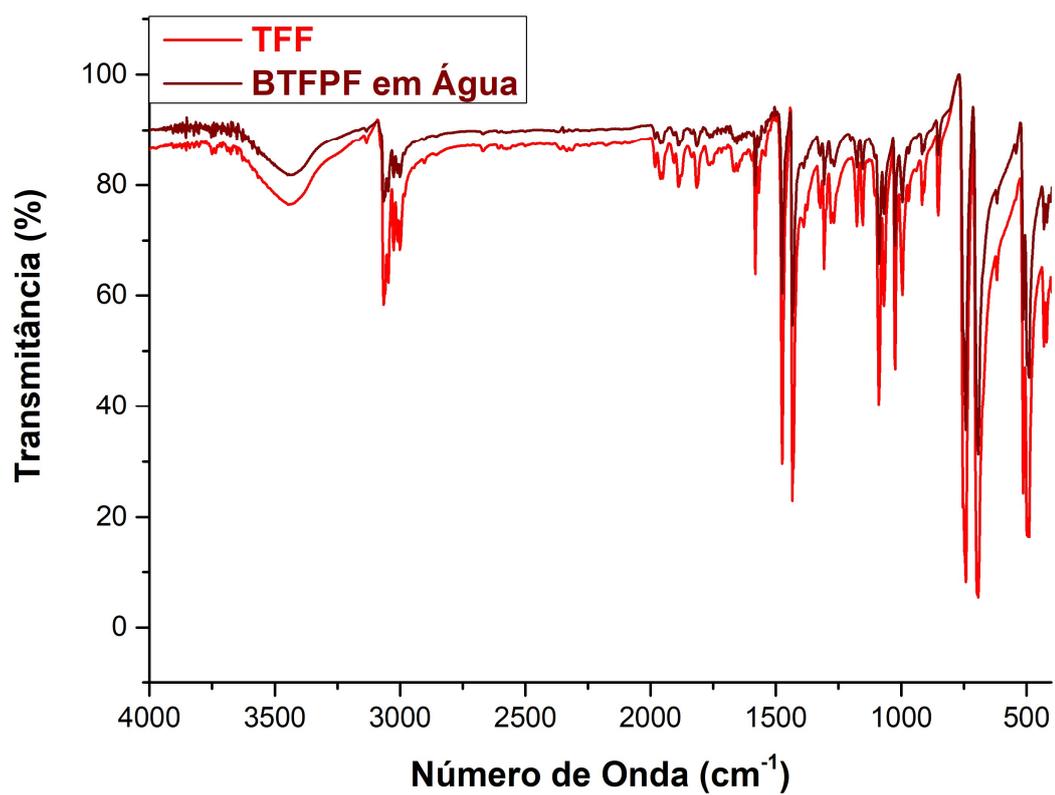
- [67] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Reactions of Carbon Nucleophiles with Carbonyl Compounds*, in, Springer US, Boston, MA, 2007, pp. 63-214.
- [68] S. Shah, J.D. Protasiewicz, 'Phospha-variations' on the themes of Staudinger and Wittig: phosphorus analogs of Wittig reagents, *Coordination Chemistry Reviews*, 210 (2000) 181-201.
- [69] T. Werner, M. Hoffmann, S. Deshmukh, First Microwave-Assisted Catalytic Wittig Reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, (2014) 6873-6876.
- [70] Z.W.a.J.G. Verkade, PhCH=P(MeNCH₂CH₂)₃N: A Novel Ylide in the Wittig Reaction, *Tetrahedron Letters*, 39 (1998) 9331-9334.
- [71] E. Vedejs, K.A.J. Snoble, Direct observation of oxaphosphetanes from typical Wittig reactions, *Journal of the American Chemical Society*, 95 (1973) 5778-5780.
- [72] T. Takeda, *Modern Carbonyl Olefination: Methods and Applications*, Wiley-VCH, US, 2006.
- [73] Z. Wang, G. Zhang, I. Guzei, J.G. Verkade, PhCHP(MeNCH₂CH₂)₃N: A Novel Ylide for Quantitative E Selectivity in the Wittig Reaction, *The Journal of Organic Chemistry*, 66 (2001) 3521-3524.
- [74] M. Ackermann, S. Berger, Wittig reactions of moderate ylides with heteroaryl substituents at the phosphorus atom, *Tetrahedron*, 61 (2005) 6764-6771.
- [75] J. Wu, H. Wu, S. Wei, W.-M. Dai, Highly regioselective Wittig reactions of cyclic ketones with a stabilized phosphorus ylide under controlled microwave heating, *Tetrahedron Letters*, 45 (2004) 4401-4404.
- [76] C.J. O'Brien, J.L. Tellez, Z.S. Nixon, L.J. Kang, A.L. Carter, S.R. Kunkel, K.C. Przeworski, G.A. Chass, Recycling the Waste: The Development of a Catalytic Wittig Reaction, *Angewandte Chemie International Edition*, 48 (2009) 6836-6839.
- [77] S.W. Matthew G. Russell, Wittig reactions in water. Synthesis of a new water-soluble phosphonium salts and their reactions with substituted benzaldehydes, *Tetrahedron Letters*, 39 (1998) 7995-7998.
- [78] N.D. Ningaraddi S. Belavagi, Manjunath G. Sunagar, Imtiyaz Ahmed M. Khazi, A practical one-pot synthesis of coumarins in aqueous sodium bicarbonate via intramolecular Wittig reaction at room temperature, *RSC Advances*, 4 (2014) 39667-39671.
- [79] V. Le Boulaire, R. Gree, Wittig reactions in the ionic solvent [bmim][BF₄], *Chemical Communications*, (2000) 2195-2196.
- [80] J.-J. Hwang, R.-L. Lin, R.-L. Shieh, J.-J. Jwo, Study of the Wittig reaction of benzyltriphenylphosphonium salt and benzaldehyde via ylide-mediated phase-transfer catalysis: Substituent and solvent effects, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 142 (1999) 125-139.
- [81] S. Onitsuka, Y.Z. Jin, A.C. Shaikh, H. Furuno, J. Inanaga, Silica Gel-Mediated Organic Reactions under Organic Solvent-Free Conditions, *Molecules*, 17 (2012) 11469.
- [82] V.P. Balema, J.W. Wiench, M. Pruski, V.K. Pecharsky, Mechanically Induced Solid-State Generation of Phosphorus Ylides and the Solvent-Free Wittig Reaction, *Journal of the American Chemical Society*, 124 (2002) 6244-6245.
- [83] M.-L. Schirmer, S. Adomeit, T. Werner, First Base-Free Catalytic Wittig Reaction, *Organic Letters*, 17 (2015) 3078-3081.
- [84] M. Sugiura, M. Nakajima, Triphenylphosphine Oxide, in: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, 2001.

- [85] C. Reichardt, Empirical Parameters of Solvent Polarity as Linear Free-Energy Relationships, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 18 (1979) 98-110.
- [86] L.B. Kier, Quantitation of solvent polarity based on molecular structure, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70 (1981) 930-933.
- [87] P. Larkin, Chapter 8 - Illustrated IR and Raman Spectra Demonstrating Important Functional Groups, in: *Infrared and Raman Spectroscopy*, Elsevier, Oxford, 2011, pp. 135-176.
- [88] P. Larkin, Chapter 6 - IR and Raman Spectra-Structure Correlations: Characteristic Group Frequencies, in: *Infrared and Raman Spectroscopy*, Elsevier, Oxford, 2011, pp. 73-115.
- [89] M. Parthasarathy, R. Gopalakrishnan, Growth, photoluminescence, thermal and mechanical behaviour of Ethyltriphenylphosphonium bromide dihydrate crystal, *Optical Materials*, 35 (2013) 2056-2061.
- [90] R.M. Silverstein, F.X. Webster, D.J. Kiemble, R.B.d. Alencastro, *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*, Livros Técnicos e Científicos, Rio de Janeiro, RJ, 2006.
- [91] S.V. Canevarolo Júnior, *Técnicas de caracterização de polímeros*, Artliber, São Paulo, SP, 2004.
- [92] V.P. Fadeeva, V.D. Tikhova, O.N. Nikulicheva, Elemental analysis of organic compounds with the use of automated CHNS analyzers, *Journal of Analytical Chemistry*, 63 (2008) 1094-1106.
- [93] J.H. Simpson, Chapter 1 - Introduction, in: *Organic Structure Determination Using 2-D NMR Spectroscopy (Second Edition)*, Academic Press, Boston, 2012, pp. 1-20.
- [94] S.P. Marsden, Organic synthesis: The Wittig reaction cleans up, *Nat Chem*, 1 (2009) 685-687.
- [95] P.A. Byrne, K.V. Rajendran, J. Muldoon, D.G. Gilheany, A convenient and mild chromatography-free method for the purification of the products of Wittig and Appel reactions, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10 (2012) 3531-3537.
- [96] E.d. Hoffmann, V. Stroobant, *Mass spectrometry: principles and application*, Chichester: John Wiley, 2007, 3rd edition., 2007.

APÊNDICE A

Caracterização do sal de Wittig – BTFPF

Espectro de infravermelho do produto obtido na reação de obtenção do BTFPF em água a 85° C.



APÊNDICE B**Mapeamento exploratório – BTFFP**

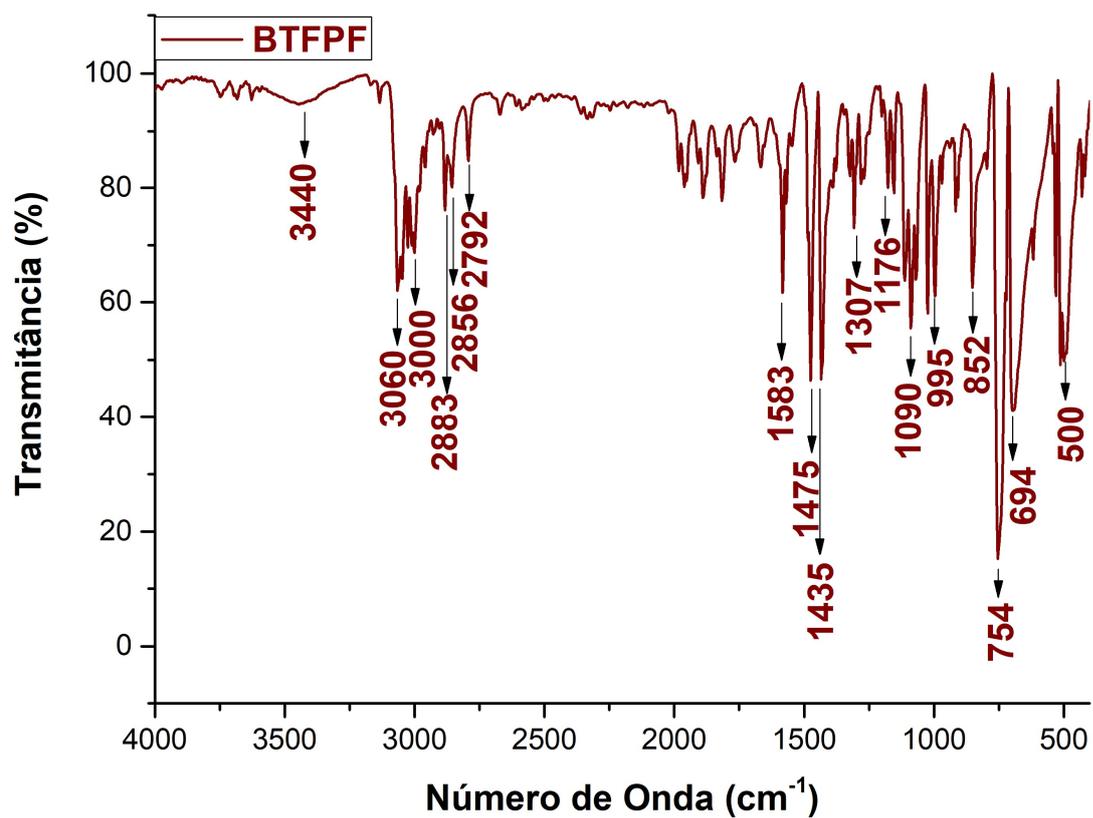
Mapeamento exploratório da reação de obtenção do sal BTFFP para a resposta rendimento quanto as variáveis temperaturas e solventes empregados.

Solvente	Entrada	Temperatura (° C)	Rendimento (%)	Tempo (h)
Acetato de Etila	1	60	(-)	20
	2	70	7,4	20
	3	80	11,2	20
	4	100	11	12,5
	5	140	15,3	20
Acetona	6	100	27	20
	7	140	13,4	20
Acetonitrila	8	85	51,0	12,5
	9	120	69,9	20
	10	140	50,5	22
Etanol	11	80	29,7	20
	12	120	43,7	20
Hexano	13	100	-	20
	14	150	-	10
Isopropanol	15	60	27,9	22
	16	80	50,6	10
	17	120	71,8	20
	18	140	48,6	10
Metanol	19	80	-	10
	20	120	4,8	10
MIBK	21	120	43,9	22
	22	140	55,3	20
THF	23	100	16,5	20
Tolueno	24	140	11,2	20

APÊNDICE C

Caracterização do sal de Wittig – BTFPF

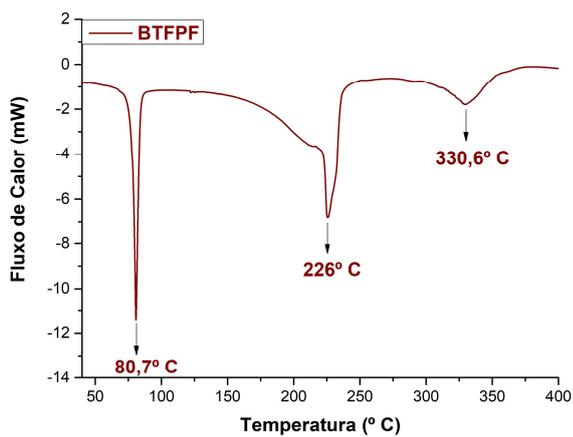
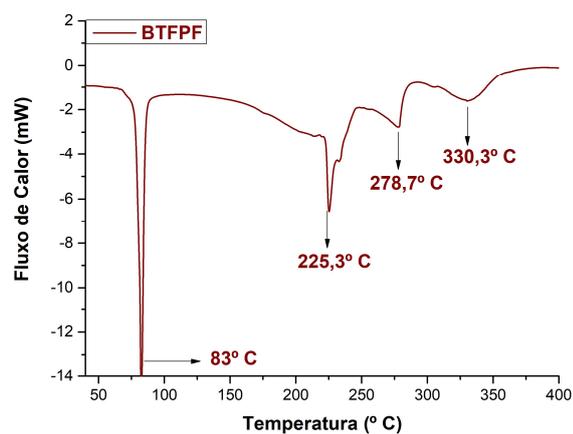
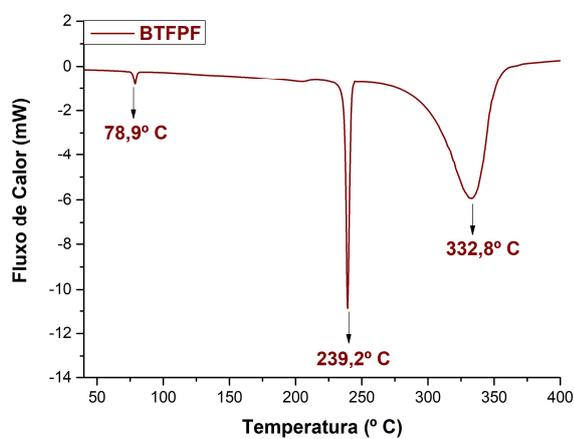
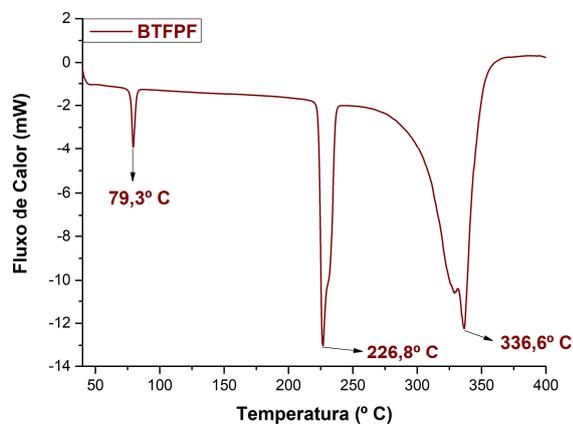
Espectro de infravermelho do BTFPF sintetizado em etanol a 80° C.



APÊNDICE C

Caracterização do sal de Wittig – BTFPF

Análises de DSC do BTFPF sintetizado em: A) Acetona a 55° C, B) Etanol a 80° C, C) MIBK a 120° C e, D) THF a 100° C.

**A****B****C****D**