

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DO HOMODÍMERO DO TIPO BIS-1,3-BENZODIOXONA SINTETIZADO
VIA METÁTESE DE OLEFINAS DA PIPERINA MEDIADA POR PRÉ-
CATALISADORES DE Ru(II)**

KERLANE ALVES FERNANDES

ORIENTADOR(A): PROF. DR. NOUGA CARDOSO BATISTA

CO-ORIENTADOR(A): PROF. DR. JOSÉ LUIZ SILVA SÁ

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DO HOMODÍMERO DO TIPO BIS-1,3-BENZODIOXONA SINTETIZADO
VIA METÁTESE DE OLEFINAS DA PIPERINA MEDIADA POR PRÉ-
CATALISADORES DE Ru(II)**

KERLANE ALVES FERNANDES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Piauí, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Química – Área de concentração: Química Inorgânica
Orientador: Prof. Dr. Nougá Cardoso Batista
Co-Orientador: Prof. Dr. José Luiz Silva Sá

Teresina – PI

2021

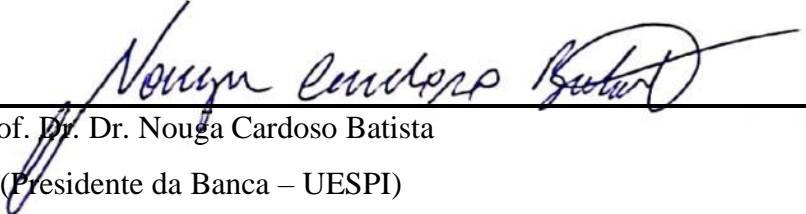
**SÍNTESE DO HOMODÍMERO DO TIPO BIS-1,3-BENZODIOXONA SINTETIZADO
VIA METÁTESE DE OLEFINAS DA PIPERINA MEDIADA POR PRÉ-
CATALISADORES DE Ru(II)**

KERLANE ALVES FERNANDES


Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Piauí, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Química – Área de concentração: Química Inorgânica

Aprovado em 15 de dezembro de 2021.

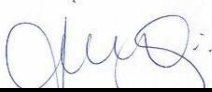
Membros da Banca:




Prof. Dr. Dr. Nougá Cardoso Batista
(Presidente da Banca – UESPI)



Prof. Dr. Gustavo de Oliveira Meira Gusmão
(Membro Titular – UESPI)



Prof. Dr. Valdemiro Pereira de Carvalho Júnior
(Membro Titular – UNESP)



Prof. Dr. José Luiz da Silva Sá
(Membro Suplente – UESPI)

Teresina – PI

2021

Dedico este trabalho aos amores da minha vida, meus pais Iolanda e Raimundo (in memoriam), ao meus irmãos Irakerley e Rilson e ao meu marido Francisco (melhor amigo e companheiro) por sempre estarem ao meu lado acreditando no meu esforço.

AGRADECIMENTOS

- ❖ À Deus por nunca me abandonar e por todo seu amor que me permitiu que eu chegasse até aqui com força e determinação.
- ❖ Aos meus pais Iolanda e Raimundo (*in memoriam*), pelo amor e compreensão, e por sempre estarem do meu lado.
- ❖ Aos meus irmãos Irakerley e Rilson, e minha avó Luiza pelo apoio e carinho.
- ❖ Ao meu marido Francisco, por todo carinho no decorrer desse percurso.
- ❖ Ao prof. Dr. José Luiz Silva Sá, agradeço por toda paciência, confiança, orientação e ensinamentos durante esses anos, os quais foram imprescindíveis para a finalização deste trabalho.
- ❖ Ao meu orientador prof. Dr. Nougá Cardoso Batista, pela orientação e incentivo.
- ❖ A todos do grupo de pesquisa (Grupo prof. Zé), pela companhia e apoio durante esses anos, especialmente Aline Aparecida e Alexandre Diogenes.
- ❖ Aos amigos que ganhei durante esse mestrado, João Paulo, Maciel, Gabriel, Antônio Neto, Ana Karina e Ana Gabriele pela força e amizade, e a todos que participaram direta ou indiretamente dessa caminhada.
- ❖ Ao Prof. Dr. Benedito pela contribuição e por ceder alguns reagentes.
- ❖ À UESPI, por ceder o laboratório GERATEC e LABGENE juntamente com todo o material, que tornaram possível o desenvolvimento deste trabalho e as agências de fomento que contribuíram com o financiamento dos projetos do grupo (ex: FAPEPI, CAPES, CNPq, etc).

*“Um leitor vive mil vidas antes de morrer, o homem que
nunca lê vive apenas uma.”
(George R. R. Martin)*

RESUMO

FERNANDES, K. A. **Observação de homodímero do tipo bis-1,3-benzodioxona sintetizado via metátese de olefinas da piperina mediada por pré-catalisadores de Ru(II).** 2021. 52 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual do Piauí. Teresina.

LN-1 e LN-2 são dois complexos de Ru(II) coordenados simultaneamente a fosfinas e aminas, com dois cloretos cada. A fosfina é a trifenilfosfina (PPh₃) e a amina é a piperidina, para LN-1, e peridrozepina, para LN-2. Os dois compostos pentacoordenados têm geometria pirâmide de base quadrada, com fosfinas trans-posicionadas aos cloretos no plano equatorial, com a amina no plano axial. LN-1 e LN-2 foram testados pela primeira vez como iniciadores na autometátese da piperina. As variáveis de sistemas escolhidas para este estudo foram o tempo reacional (24, 48, 72 e 96h), razão catalisador:substrato (1:1 e 1:10 mol) e temperatura (25 e 50°C). Os resultados foram analisados por CG-EM. Não se observou nenhum produto nos experimentos a 25 °C até 72h, em nenhuma proporção catalisador:substrato. No entanto, a 50°C houve formação de produto da metátese da piperina nos experimentos por 72h, com os dois iniciadores. LN-1 apresentou cerca de 29% de produto na mistura e LN-2 foram cerca de 39%. O produto é interessante e inédito, com dois grupos 1,3-benzildioxona, intercalados por uma cadeia carbônica insaturada. Nos ensaios com razão catalisador:substrato de 1:10 mol não houve formação de produto. Os resultados foram discutidos em termos das propriedades eletrônicas e estéricas dos ligantes ancilares de LN-1 e LN-2.

Palavras-chave: metátese de olefinas, piperina, pré-catalisadores, Rutênio.

ABSTRACT

FERNANDES, K. A. **Observation of homodimer of the type bis-1,3-benzodioxone synthesized via piperine olefin metathesis mediated by Ru(II)-base complex pre-catalysts.** 2021. 52 p. Dissertation (Masters in Chemistry) – State University of Piauí. Teresina.

LN-1 and LN-2 are two Ru(II) complexes coordinated to the phosphine and amines simultaneously, each with two chlorides. PPh₃ is the phosphine and the amine is piperidine (LN-1) and perhydroazepine (LN-2). The two compounds are complexes five-coordinated square pyramidal geometry, with the amine in the axial plane. LN-1 and LN-2 were tested for the first time as initiator for piperine self-metathesis olefin. The system variables chosen to this study were the reactional time (24, 48, 72 and 96h), catalyst:substrate ratio (1:1 and 1:10 mol) and temperature (25 e 50 °C). Results were analyzed by GC-ME. None olefin metathesis product was noted in the experiments to 25 °C for until 72h, in any catalyst:substrate ration. However, to 50 °C for 72h, olefin metathesis product from piperine was observed. LN-1 presented yield of c.a. 29% of product in the mixture and LN-2 were c.a. 39%. The product is interesting and unheard, it has have two 1,3-benzildiaxine groups, interleaved for one unsaturated carbon chain. In the experiments with catalyst:substrate ratio of 1:10 mol there was no product formation. The results were discussed in function of the electronic and steric properties of the ancillary ligands of LN1 and LN-2.

Keywords: Olefin metathesis, piperine, pre-catalyst, Ruthenium

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 2.1. Ilustração da reação de metátese entre duas olefinas. <u>Erro! Marcador não definido.</u> ¹⁸ | |
| Figura 2.2. Tipos de reações de metátese de olefina | 20 |
| Figura 2.3. Mecanismo “quase-ciclobutano” | 20 |
| Figura 2.4. Complexo metal-carbeno (M=CHR)..... | 21 |
| Figura 2.5. Formação do intermediário metalociclobutano | 21 |
| Figura 2.6. Mecanismo geral das reações de metátese de olefinas..... | 22 |
| Figura 2.7. Coordenação da olefina ao centro metálico (a) e formação do intermediário metalociclobutano em termo de orbitais moleculares | 23 |
| Figura 2.8. Mecanismo geral das reações de autometátese..... | 23 |
| Figura 2.9. Auto-metátese do 1-buteno..... | 23 |
| Figura 2.10. Exemplo de catalisadores de Schrock | 24 |
| Figura 2.11. Catalisadores de Ru(II) para reações de metátese de olefinas..... | 25 |
| Figura 2.12. Ligação- σ e ligação- π entre metal e ligantes de fosforados (retrodoação)..... | 27 |
| Figura 2.13. Fórmula estrutural da piperina..... | 28 |
| Figura 2.14. Principais atividades biológicas e farmacológicas da piperina..... | 28 |
| Figura 2.15. Pré-catalisadores do tipo $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{piperidina})]$ -LN1, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{peridroazepina})]$ -LN-2..... | 30 |
| Figura 3.1. Representação esquematizada da síntese de autometátese da piperina..... | 32 |
| Figura 4.1. Ilustração para a reação de autometátese da piperina..... | 34 |
| Figura 4.2. Cromatogramas dos resultados da metátese de olefinas da piperina com LN-1 ou LN-2 como catalisadores, por 24, 48 ou 72h, a 50°C e com razão substrato:catalisador de 1:1 mol..... | 35 |
| Figura 4.3. Esquema reacional da metátese de olefinas da piperina e obtenção do Dímero B-D catalisada por LN-1 ou LN-2 | 37 |
| Figura 4.4. Interação entre os orbitais dos complexos (espécies ativas geradas <i>in situ</i>) e o substrato | 38 |
| Figura 4.5. Análises de EM do produto da reação de metátese da piperina catalisada por LN-1. Condições reacionais: razão catalisador:substrato de 1:1 mol, 50 °C por 72h | 38 |
| Figura 4.6. Análises de EM do produto da reação de metátese da piperina catalisada por LN-2. Condições reacionais: razão catalisador:substrato de 1:1 mol, 50 °C por 72h | 38 |

| | |
|--|----|
| Figura 4.7. Proposta do mecanismo de fragmentação do Dímero B-D | 39 |
| Figura 4.8. Cromatogramas dos resultados da metátese de olefinas da piperina com LN-1 ou LN-2 como catalisadores, por 24, 48 ou 72 h, a 50°C e com razão substrato:catalisador de 1:10 mol..... | 40 |
| Figura 4.9. Cromatogramas dos resultados da metátese de olefinas da piperina com LN-1 ou LN-2, por 96h a 50°C com razão substrato:catalisador de 1:1mol..... | 41 |
| Figura 4.10. Sumário que detalha a coordenação da piperina e a descoordenação da trifenilfosfina do centro metálico, que envolve liberação/absorção de energia em kcal.mol ⁻¹ | 42 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 4.1. Porcentagem dos compostos na mistura reacional após a reação de 72h da metátese de olefinas da piperina a 50 °C. Rendimento calculado a partir das análises por CG-EM..... | 37 |
|---|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADMET- Acyclic Diene Metathesis Polimerization

CG-EM- Cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas

CM- Cross-Metathesis;

EDA – Etildíazacetato

G2- Catalisador de Grubbs segunda geração

HG1 – Catalisador de Hoveyda-Grubbs de primeira geração

HG2 – Catalisador de Hoveyda-Grubbs de segunda geração

LN-1 – Pré-catalisador do tipo $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{piperidina})]$

LN-2 – Pré-catalisador do tipo $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{peridroazepina})]$

NHC – Carbenos N-heterocíclico

PPh₃=O - Triciclohexilfosfina oxidada

PCy₃ – Triciclohexilfosfina

PPh₃ – Trifenilfosfina

PR₃ – Fosfina

RCM – Ring- Closing Metathesis

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

ROM- Ring Opening Metathesis

ROMP- Ring-Opening Metathesis Polymerization

SM- Self-Metathesis

SUMÁRIO

| | |
|---|-------------|
| CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO | 1414 |
| 1.1 Introdução Geral | 1514 |
| 1.2 Objetivos..... | 15 |
| 1.2.1 Gerais | 15 |
| 1.2.2 Específicos | 15 |
| CAPÍTULO 2 – REFERENCIAL TEÓRICO | 16 |
| 2.1 Catálise | 16 |
| 2.2 Aspectos gerais sobre Metátese de Olefinas | 17 |
| 2.2.1 Mecanismo de metátese de olefinas..... | 19 |
| 2.2.2 Autometátese (Self metathesis)..... | 18 |
| 2.3 Catalisadores utilizados em Reações de Metáteses..... | 23 |
| 2.4 Química do Rutênio..... | 24 |
| 2.5 Alguns aspectos sobre os ligantes ancilares..... | 25 |
| 2.6 Piperina..... | 26 |
| 2.7 Pesquisa no Grupo | 28 |
| CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA EXPERIMENTAL | 31 |
| 3.1 Materiais e Reagentes..... | 31 |
| 3.2 Procedimentos Gerais para Reações de Matátese de Olefinas | 31 |
| 3.3 Sínteses dos Complexos [RuCl ₂ (PPh ₃) ₂ (N)]..... | 32 |
| 3.4 Caracterizações | 33 |
| 2.4.1 <i>Análise de Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectômetro de Massas (CG EM)</i> | 33 |
| CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 34 |
| CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 45 |
| CAPÍTULO 5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 46 |
| APÊNDICE A*..... | 52 |

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1.1 Introdução Geral

A Piperina é um alcalóide amídico, e é a principal responsável pela pungência (ardor) da pimenta. É mundialmente usada como condimento e também em vários preparos tradicionais da medicina popular [47-48]. Este composto apresenta atividades biológicas e farmacológicas relatadas na literatura, inclusive em humanos. Atividades antimicrobiana, anti-inflamatória, antitumoral, antiparasitária e propriedades antioxidantes. Além disso, estudos científicos recentes apontam que a piperina pode potencializar a atividade antitumoral de outros compostos, pelo aumento da biodisponibilidade através de diferentes mecanismos bioquímicos [52-53].

Considerando que a piperina é um produto natural abundante e facilmente acessível, esta substância pode servir como matéria-prima para a síntese de novas moléculas com potencial aplicação no meio farmacológico e medicinal, por exemplo. Apesar das várias propriedades terapêuticas da piperina, suas atividades farmacêuticas são limitadas devido à sua baixa biodisponibilidade e pouca solubilidade em água. Essa substância química deve ser administrada em altas doses terapêuticas devido às suas baixas taxas de dissolução e absorção intestinal [57]. Do ponto de vista químico, torna-se interessante, a transformação desse substrato com o objetivo de se obter produtos mais ativos. Um processo que vem sendo bastante utilizado nos últimos anos para transformações de moléculas insaturadas é a metátese de olefinas, que consiste num processo de troca de grupos funcionais de olefinas mediada por um catalisador, geralmente um complexo metálico. Uma das grandes vantagens desta reação é possibilitar a obtenção de moléculas insaturadas, tendo em vista que o preparo delas por outro método seria muito difícil. Esse processo químico tem ampla aplicação em sínteses orgânicas, química medicinal e na química de polímeros [1-6, 12].

A reação de metátese de olefinas está intimamente ligada ao uso de catalisadores que não devem apresentar afinidade por grupos funcionais ou por moléculas presentes no meio reacional, e que reajam preferencialmente com a olefina do substrato. Os principais

catalisadores comerciais são complexos de W e Mo, chamados catalisares de Schrock e de Ru, os chamados catalisadores de Grubbs [1-3,14,17].

Uma alternativa aos catalisadores comerciais são os já conhecidos pré-catalisadores, compostos que geram a espécie ativa (metal-carbeno) no decorrer da reação, imediatamente antes da metátese propriamente dita. Vários destes compostos são os catalisadores de Ru, com aminas e fosfinas simultaneamente ligadas ao centro metálico do tipo $[\text{RuCl}_2(\text{P}^{\text{III}})_x(\text{N}^{\text{III}})_y]$ [62-72]. Exemplos são os complexos LN-1 e LN-2, com Ru(II) como centro metálico, dois cloretos, duas trifenilfosfinas e uma amina coordenadas. As aminas são piperidina para LN-1, e peridriazepina para LN-2. O mecanismo mais aceito para a formação da espécie ativa e a coordenação do substrato para estes compostos acontece quando a fonte do carbeno (geralmente Etildiazoacetato, EDA) aproxima-se e coordena-se liberando N_2 gasoso. Discute-se que até a etapa da formação do ciclometalobutano (intermediário da reação de metátese), nenhuma fosfina permanece no complexo. Mas, as propriedades eletrônicas e estéricas das fosfinas influenciam a coordenação e ativação do substrato [21, 63-68].

O presente trabalho propôs a reação de metátese de olefina da piperina, catalisada por LN-1 e LN-2 em ensaios variando-se temperatura, tempo reacional e razão substrato:catalisador. Os resultados foram analisados por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), e discutidos em função das características dos catalisadores.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Sintetizar e caracterizar os pré-catalisadores $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{N})]$ - N = piperidina ou peridriazepina e aplica-lós como catalisadores em reações de autometátese da piperina, para obtenção de novos produtos.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar os pré-catalisadores $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{N})]$ - N = piperidina ou peridriazepina;
- Realizar a autometátese da piperina, com os pré-catalisadores $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{N})]$ - N = piperidina ou peridriazepina;
- Analisar os produtos sintetizados por CG-EM (Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrômetro de Massas)

- Avaliar os rendimentos de cada condição de síntese realizada;
- Avaliar as atividades catalíticas dos pré-catalisadores.
- Propor mecanismo de reação para um melhor entendimento dos produtos formados;

Capítulo 2

REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Catálise

A catálise é um ramo da ciência química essencial para o desenvolvimento da indústria química, que consiste em uma reação mediada pela presença de um catalisador, uma substância capaz de aumentar a velocidade da reação química sem ser consumido durante o processo [9]. Esse catalisador acelera a reação química devido aos caminhos alternativos de menor energia de ativação que ele fornece. E uma das maiores vantagens que os processos catalíticos trazem para a indústria é o efeito puramente cinético do catalisador que aumenta a velocidade da reação, mas não altera a posição de equilíbrio da mesma, o que é definido pelas estabilidades termodinâmicas relativas entre reagentes e produtos [9]. Além disso, seu uso pode aumentar a eficiência de um processo químico e favorecer economicamente a indústria diminuindo o custo total do fabricante [4].

Os catalisadores podem ser classificados como homogêneos, se estiverem presentes na mesma fase que os reagentes, ou heterogêneos, se estiverem presentes em fases distintas aos reagentes. As principais vantagens da catálise heterogênea são: a facilidade de separação e restauração do catalisador; e a resistência à altas temperaturas. A catálise homogênea, por outro lado, tem como principais vantagens: a possibilidade de operar em condições mais suaves de temperatura e pressão; a alta seletividade; e a natureza dos centros ativos podem ser controlados por meio da troca de um ligante [4-5].

Na catálise homogênea, os catalisadores são complexos bem definidos de metais de transição. Em geral, é uma espécie gerada *in situ*, ligadas a inúmeros tipos de compostos ou átomos diferentes [6-8]. O complexo metálico ou composto de coordenação é a combinação entre o metal e os ligantes que formam uma estrutura complexa, em que a reatividade depende das características do metal e dos ligantes [9]. No ciclo catalítico o substrato coordena-se ao centro metálico, onde sofrerá transformações, levando aos produtos da reação e permitindo que a espécie inicial seja regenerada [11].

2.2 Aspectos gerais sobre Metátese de Olefinas

A metátese de olefina tornou-se uma ferramenta importante na química orgânica moderna. A palavra metátese é uma combinação das palavras gregas *meta* (troca) e *tithemi* (lugar). A olefina, é uma molécula que apresenta pelo menos uma ligação dupla entre carbonos. Assim, a reação de metátese de olefinas refere-se à troca de átomos de carbono entre o par das ligações duplas, na qual essas ligações duplas carbono-carbono são rearranjadas na presença de um catalisador, representando um método catalítico de quebra e de formação de ligações múltiplas carbono-carbono (Figura 2.1) [12-14].

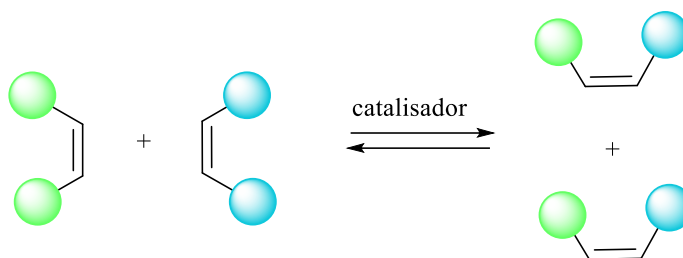


Figura 2.1. Ilustração da reação de metátese entre duas olefinas [12]

A reação de metátese de olefinas foi descoberta acidentalmente no final da década de 50, em um estudo de polimerização via processo Ziegler-Natta com catalisadores alternativos [14]. Em meados de 1950 a 1980, as reações eram realizadas a partir de multicomponentes homogêneos e sistemas catalíticos heterogêneos mal definidos, consistindo em uma mistura de sais de metais de transição e grupos alquilantes ou depositados em suportes sólidos. Em razão ao baixo custo e facilidade de preparação, esses sistemas catalíticos permitiram o desenvolvimento de compostos para aplicações comerciais, como o processo de SHOP (Shell Higher Olefin Process) utilizado na produção de longas olefinas lineares, a partir do eteno [12-14].

Nas últimas décadas trabalhos desenvolvidos na área de catálise têm sido destaques, no ano de 2001 o prêmio Nobel de Química foi oferecido a William S. Knowles e Ryoji Noyori por estudos de reações catalíticas assimétricas, compartilhado com K. Sharpless, por estudos em oxidações catalíticas assimétricas [15]. Em 2005 o prêmio foi atribuído para Yves Chauvin, Robert H. Grubbs e Richard Schock pelo desenvolvimento da reação de metátese de olefinas [16-18], e em 2010 Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki pelo

desenvolvimento das reações de acoplamento C-C catalisadas por paládio em síntese orgânica [19].

A metátese de olefinas catalisada por compostos organometálicos tornou-se uma ferramenta muito utilizada em sínteses orgânicas (fármacos, perfumaria, herbicidas, pesticidas, corantes, estabilizantes e aromatizantes para alimentos, entre outros.) e na química de polímeros [12-14]. O maior benefício dessas reações de metátese é a capacidade de obtenção de novas moléculas insaturadas difíceis de serem obtidas por outro método. Devido suas características, como a capacidade de modificar e preparar moléculas, essa reação vem sendo fundamental para o avanço da química, medicina, biologia e ciências dos materiais [10-11].

O processo catalítico que acontece em reações de metátese de olefinas ocorre por causa de uma ligação de retro-doação do complexo metálico com a olefina, que diminui a ordem da ligação dupla formando um intermediário instável e em seguida, a troca dos grupos ligados à olefina [12].

A metátese de olefinas envolve cinco tipos principais de reações químicas, na qual a classificação depende da natureza do substrato e das condições de reação: a metátese cruzada - CM (Cross-Metathesis) reação que ocorre entre duas olefinas distintas; a autometátese - SM (Self-Metathesis) é definida como a reação que ocorre entre duas olefinas iguais; metátese de fechamento de anel - RCM (Ring-Closing Metathesis) que é a versão intramolecular da metátese cruzada, que ocorre entre duas ligações duplas na mesma molécula; a metátese com abertura de anel - ROM (Ring Opening Metathesis), é a reação inversa a RCM onde ocorre formação de dienos não conjugados a partir de olefinas cíclicas; a polimerização de metátese em dienos acíclicos - ADMET (Acyclic Diene Metathesis Polymerization); a polimerização de metátese por abertura de anel - ROMP (Ring-Opening Metathesis Polymerization) (Figura 2.2) [20-22]:

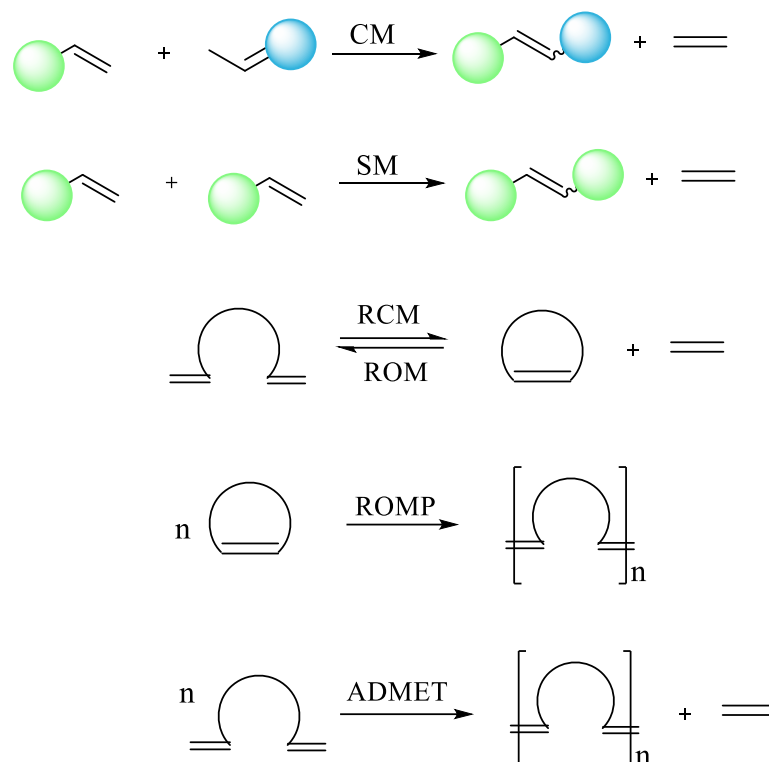


Figura 2.2. Tipos de reações de metátese de olefina [20]

2.2.1 Mecanismo de Metátese de Olefinas

Durante muitos anos, o mecanismo da reação de metátese foi objeto de estudos, com os experimentos realizados, o primeiro mecanismo proposto resultou da idéia de duas olefinas simultaneamente coordenadas ao centro metálico, em que haveria a troca dos grupos ligados à olefina, com formação de um intermediário “quase-ciclobutano” (Figura 2.3) [14,23].

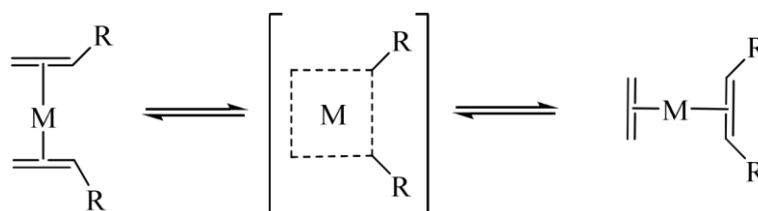


Figura 2.3. Mecanismo “quase-ciclobutano”

Em 1971 Yves Chauvin e Jean-Louis Herisson, cientistas do Instituto Francês de Petróleo, através de estudos cinéticos, constataram que o mecanismo para reação de metátese

é iniciada por um complexo metal-carbeno ($M=CHR$) que é responsável pela troca de átomos de carbono com olefinas (Figura 2.4). Os ligantes coordenados ao metal-carbeno permitem ao metal manter um balanço eletrônico e estérico que possibilite a atividade catalítica do catalisador [16-25].

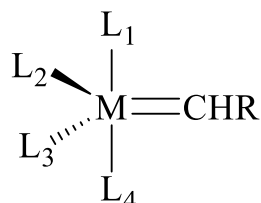


Figura 2.4. Complexo metal-carbeno ($M=CHR$)

A reação se inicia pela coordenação da olefina ao metal-carbeno formando o intermediário metalociclobutano, que se decompõe gerando uma nova olefina e um novo complexo metal-carbeno. Esse mecanismo de reação ficou conhecido como carbeno/metalociclobutano, conforme mostrado na Figura 2.5 [25].

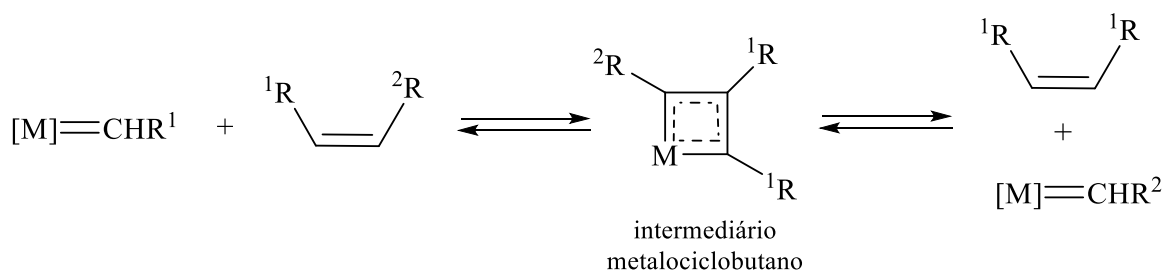


Figura 2.5. Formação do intermediário metalociclobutano [25]

A Figura 2.6 demonstra o ciclo catalítico envolvido no mecanismo da reação de metátese de olefinas. A reação é catalisada por compostos de metais de transição contendo um alquilideno na esfera de coordenação. A reação inicia-se pela coordenação de uma olefina ao complexo metálico (Figura 2.7) e a formação do intermediário metalociclobutano, um anel de quatro membros (etapa I). Uma vez formado o intermediário, na etapa seguinte há a formação de uma nova olefina e um novo metal carbeno (etapa II). Esse novo metal-carbeno reage com outra olefina formando novamente o intermediário metalociclobutano (etapa III), seguido da formação de uma nova olefina (etapa IV) e regenerando o catalisador inicial, reiniciando assim o ciclo catalítico [24].

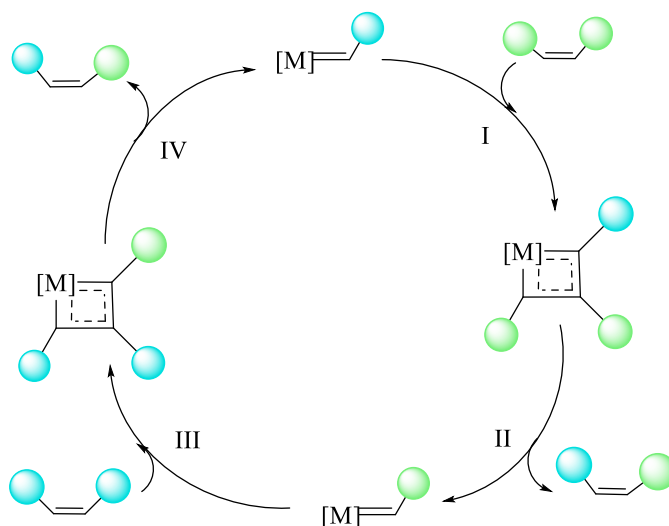


Figura 2.6. Mecanismo geral das reações de metátese de olefinas [24]

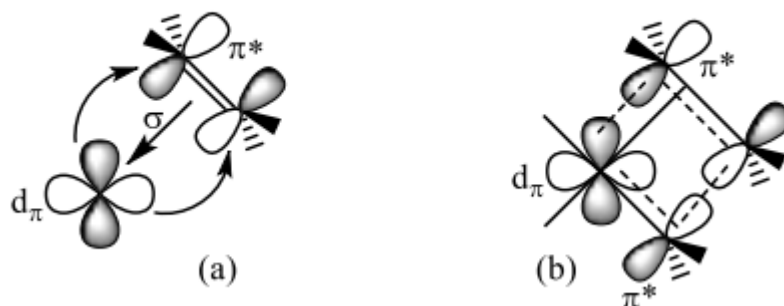


Figura 2.7. Coordenação da olefina ao centro metálico (a) e formação do intermediário metalociclobutano em termo de orbitais moleculares [32-33]

Embora o ciclo catalítico demonstre ser razoavelmente fácil, Grubbs [18] mostrou minuciosamente que cada etapa tem grande relevância no processo catalítico, além disso, os grupos ligantes é de fundamental importância para efetividade e estabilidade de um catalisador na presença de alguns compostos. Compreender o ciclo catalítico por completo das reações de metátese como também o desenvolvimento de catalisadores, tem facilitado a utilização das reações de metátese em diversas aplicações industriais [62].

2.2.2 Autometátese (*Self metathesis*)

As reações de autometátese são reações entre duas olefinas iguais, essa reação é semelhante a uma reação de metátese cruzada, no entanto os fragmentos olefínicos da metátese cruzada são oriundos de duas moléculas diferentes (Figura 2.8) [28].

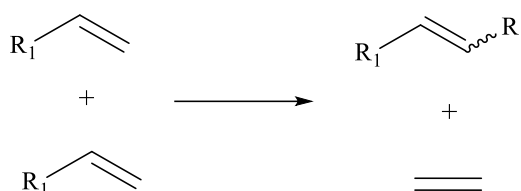


Figura 2.8. Mecanismo geral das reações de autometátese [28]

A autometátese permite a produção de olefinas de cadeias maiores e mais complexas altamente funcionalizadas, a partir do rompimento das ligações duplas das olefinas reagentes e a recombinação dos fragmentos formados, originando novas ligações carbono-carbono, essa reação pode ser catalisada por complexos organometálicos [14,27].

Um exemplo de aplicação da reação de autometátese é a metátese do 1-buteno para produzir o 3-hexeno e eteno, descrita por Guo e colaboradores (Figura 2.9) [29].

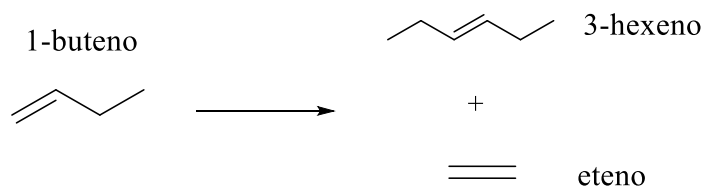


Figura 2.9. Auto-metátese do 1-buteno [29]

A autometátese é muito utilizada para produção de óleos vegetais a partir de ácidos graxos olefínicos e seus derivados, com aplicações interessantes nas indústrias de polímeros, farmacêuticas e petroquímicas [30, 31].

2.3 Catalisadores utilizados em Reações de Metáteses de Olefinas

Muitos catalisadores organometálicos são frequentemente inapropriados para serem utilizados em reações de metátese, devido a sensibilidade desses catalisadores ao oxigênio, a umidade e a alguns grupos funcionais do substrato ou do solvente que podem se ligar ao centro metálico desativando o catalisador, dificultando assim a atividade na reação de metátese de olefinas. Desse modo, um ponto relevante para melhorar a atividade catalítica na metátese de olefinas é o desenvolvimento de catalisadores que reajam especificamente com a olefina do substrato [12,14].

Os catalisadores utilizados em reações de metátese são divididos em dois tipos principais. Uma das classes compreende os catalisadores de “primeira geração”, que necessitam de um cocatalisador para iniciarem a reação, na qual a espécie ativa metal-carbeno ($M=CHR$) é gerada *in situ* [34]. E a outra classe é dos compostos de “segunda geração” em que a espécie metal-carbeno é formada *ex situ*, já possui a espécie ativa na esfera de coordenação [12].

Em 1990 Schrock e colaboradores desenvolveram complexos alquilidenos de molibdênio e tungstênio do tipo $M=CHR$ formados *ex situ* (Figura 2.10), na qual esses catalisadores apresentavam-se altamente reativos para reações de metátese dos vários substratos com diferentes variações estéricas e eletrônicas. Apesar de serem compostos bastantes ativos, apresentavam limitações de uso, pois mostram muita sensibilidade à umidade, oxigênio e impurezas presentes em solventes e reagentes [35].

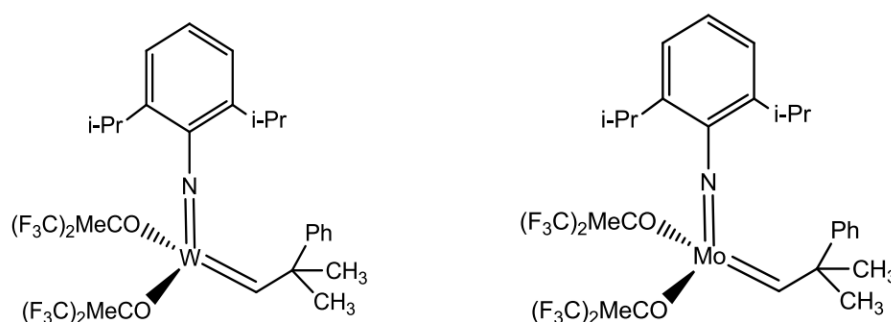


Figura 2.10. Exemplo de catalisadores de Schrock

Grubbs e colaboradores, estudaram a reatividade de complexos Ru-alkilidenos e sua estabilidade nas reações metátese e percebeu que estes compostos apresentam boas atividades e tolerância a grupos funcionais contendo O, S ou N, assim sendo, ficaram conhecidos como

catalisadores de 1ª geração de Grubbs- $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{CHR}]$. Posteriormente surgiram os catalisadores de 2ª geração de Grubbs - $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)(\text{N-heretocíclico})\text{CHR}]$, contendo ligantes carbenos N-heterocíclico (NHC), com maior ângulo de cone e maior caráter σ -doador, pois a presença de ligantes volumosos provoca uma aglomeração em torno do metal, podendo causar uma dissociação mais rápida do ligante, como consequência do alongamento da ligação metal-ligante para aliviar o bloqueio estérico no centro metálico [14]. Essa permuta de ligantes torna os complexos de segunda geração mais ativos que os de primeira geração, devido a presença do ligante NHC, um ótimo doador de densidade eletrônica, estabilizando a ligação metal-olefina o que é fundamental para a formação do intermediário metalociclobutano. E os de 3ª geração de Grubbs - $[\text{RuCl}_2(\text{py})_2(\text{N-heretocíclico})\text{CHR}]$, em que acontece a substituição da fosfina PCy_3 por piridinas, aumentando o impedimento estérico e consequentemente labilizando o complexo [26, 36, 38]. Desde então, os avanços nas pesquisas levaram à síntese de outros complexos baseados em Ru(II) de grande importância na metátese de olefinas, como HG1 (catalisador de Hoveyda-Grubbs de primeira geração) e HG2 (catalisador de Hoveyda-Grubbs de segunda geração) representados na Figura 2.11 [37].

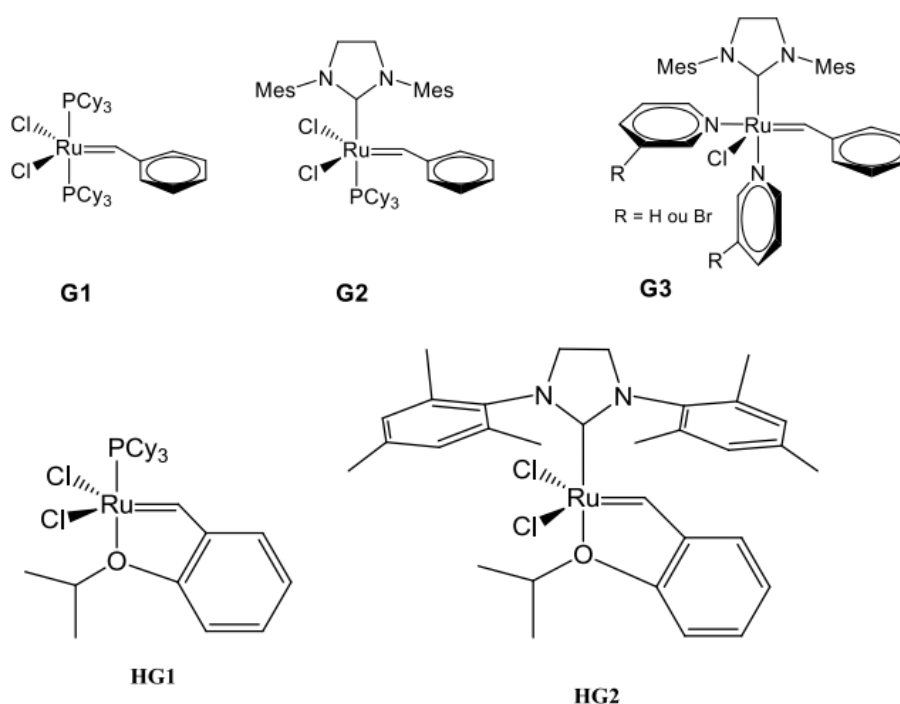


Figura 2.11. Catalisadores de Ru(II) para reações de metátese de olefinas [37]

2.4 Química do Rutênio

O rutênio foi descoberto em 1844, pelo químico russo Karl Karlovictch K., a partir de então, começaram os estudos sobre a química deste elemento. É um metal de transição com símbolo Ru, raro na natureza, encontrado normalmente em minas de platina, em temperatura ambiente encontra-se no estado sólido, duro, quebradiço, brilhante, resistente a corrosão, possui uma boa condutividade elétrica e está disponível comercialmente em várias formas, sendo o $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ o mais utilizado em síntese. Esse metal localiza-se no 5º grupo da tabela periódica, está inserido na família 8B, com número atômico 44 e configuração eletrônica $5s^1d^7$. Os estados de oxidação mais comuns observados são o II e III, com as configurações eletrônicas d^6 e d^5 , possuindo a capacidade de retrodoação e estabilizando compostos penta e hexacoordenados de baixo spin, comportando-se como moderado receptor σ e bom doador π de elétrons [39-40].

Por causa de suas propriedades particulares, o rutênio tem sido muito utilizado em síntese e em várias vertentes de estudos, como na química de coordenação, se tornando um dos catalisadores de Grubbs mais utilizados, devido sua estabilidade e reatividade, além de uma elevada tolerância a grupos funcionais presentes no meio reacional [14].

2.5 Alguns aspectos sobre os ligantes ancilares

As reações de metátese de olefinas dependem do tipo de metal utilizado como catalisador. Devido se tratar de um complexo, a atividade catalítica dos metais vai depender da sua configuração eletrônica e da natureza dos ligantes coordenados ao centro metálico que não estão envolvidos diretamente na reação, denominados ligantes ancilares. Esses ligantes são muito importantes no processo catalítico, pois são responsáveis pelo equilíbrio eletrônico e estérico que controla a atividade e seletividade dos produtos. Dessa forma, há uma relação entre os tipos de ligantes coordenados e o número de elétrons nos orbitais d de valência do metal [58-59].

Os ligantes ancilares podem modificar o processo catalítico, por exemplo, os ligantes de fósforo trivalente, como fosfina (PR_3), são ligantes ancilares que controlam os efeitos estéricos e eletrônicos na esfera de coordenação ao regular a doação σ e a retrodoação π de elétrons (Figura 2.12), influenciando assim na reatividade dos complexos metálicos, garantindo maior seletividade dos produtos. Desse modo, os ligantes ancilares são de grande relevância no rendimento e seletividade da reação [58-59].

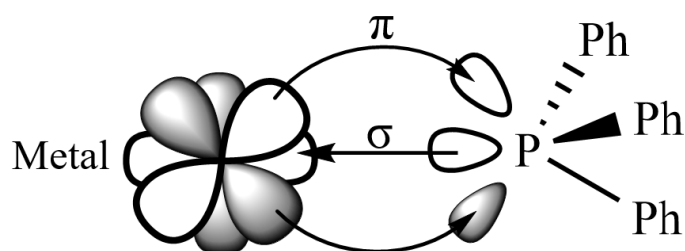


Figura 2.12. Ligação- σ e ligação- π entre metal e ligantes de fosforados (retrodoação)

Essas qualidades dos ligantes ancilares influenciam nas ligações e ativações dos substratos, assim como na descoordenação dos produtos. Em estudos acerca da reatividade dos complexos de Grubbs $[\text{RuX}_2\text{P}_2(=\text{CHR})]$ em reações de metátese de olefinas, observou-se que variando a fosfina e o haleto, a atividade catalítica aumentava quanto maior o ângulo de cone e maior o caráter doador- σ da fosfina, e quanto menor e menos elétron-doador fosse o haleto. Também foi possível observar a saída da fosfina para a coordenação do substrato [36].

Em outros estudos foram substituídos uma ou duas fosfinas por um carbeno N-heterocíclico (NHC), melhorando a atividade catalítica, já que o NHC é um forte doador- σ que proporciona um centro metálico rico em elétrons [14,36].

A utilização de aminas como: piperidina, piridina, peridrozepina, nicotinamida, dentre outras, como ligantes ancilares em complexos metálicos têm despertado grande interesse, devido sua grande variedade no mercado e baixo custo, e também por causa da sua habilidade em labilizar ligantes *cis* ou *trans* posicionados aos ligantes [36].

2.6 Piperina

A Piperina é uma amida alcalóidal que apresenta em sua estrutura três subunidades, sendo elas: (A) função amida constituída por um anel piperidina com fração carbonil α - β -insaturada, (B) uma cadeia de butadieno e (C) o ácido piperonal correspondente ao grupo 1,3-benzodioxol (Figura 2.13). É extraída principalmente da planta de *Piper nigrum* Linn (pimenta preta ou pimenta do reino), sendo seu principal princípio ativo. O primeiro isolamento da piperina foi em 1819 pelo químico e físico dinamarquês Hans Christian Oersted e determinada estruturalmente em 1984 por Landenburg e Scholtz [47,43]. É a principal responsável pela pungência (ardor) da pimenta, sendo muito utilizada em forma de tempero,

ficando atrás apenas do sal de cozinha, e também em vários preparos tradicionais da medicina popular [48].

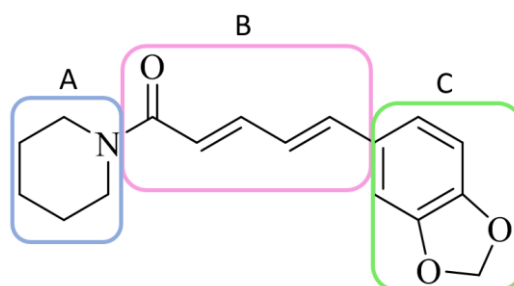


Figura 2.13. Fórmula estrutural da piperina

Outra característica relevante dessa molécula é sua abundância na natureza em um percentual superior quando comparada aos seus análogos e derivados sintéticos (fenilamida, tetraidropiperina, morfolinil amida, cinemoil amida). Sua maior ocorrência é nos frutos secos, com rendimentos de extração que podem chegar a 7%, sendo a pimenta do reino uma fonte renovável da piperina [49-51].

Conforme Figura 2.14, a piperina apresenta diversas atividades farmacológicas, além de excelentes propriedades terapêuticas já comprovadas no meio científico. Dentre elas, pode-se destacar atividade antiparasitária, antimicrobiana, antifúngica, anti-inflamatória, antitumoral, antioxidante, inseticida, analgésica, antipirética e anticarcinogênica. É também conhecida pela proteção a danos oxidativos ocasionados por radicais livres [52-53].

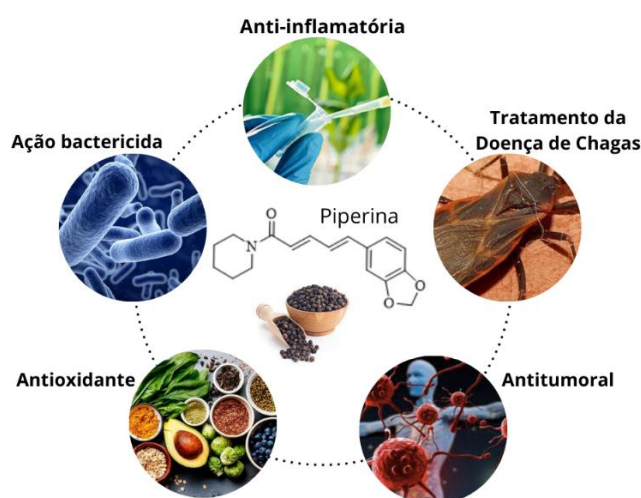


Figura 2.14. Principais atividades biológicas e farmacológicas da piperina

Uma das atividades biológicas mais interessantes da piperina, sem dúvidas, é sua capacidade de aumentar a biodisponibilidade de diversos fármacos, quando coadministrados com a mesma, e assim aumentando a concentração plasmática dos fármacos. Esse efeito promove melhor absorção dos medicamentos no intestino [41,57].

O ponto de partida para o isolamento e purificação da piperina é a extração e preparação do bruto da planta [56]. A eficiência da extração é bastante influenciada por fatores como: composição do solvente, razão solvente/sólido, temperatura, tempo e método de extração. A piperina pode ser extraída da pimenta preta na faixa de 6-13% por meio de solventes orgânicos voláteis como: etanol, acetona, éter dietílico, diclorometano ou acetato de etila, soluções hidrotrópicas e soluções iônicas, sob condições específicas de pressão e tempo [55]. A extração por solvente apresenta desvantagens como o elevado tempo de extração e/ou alta temperatura, sofrendo o risco da degradação do produto final. As técnicas modernas para extração de piperina são extração Soxhlet, extração Supercrítica de Fluidos, extração hidrotrópica e extração Assistida por Ultrassom [54].

2.7 Pesquisa no Grupo

A pesquisa de metátese de olefinas no Grupo de Química de Catálise Homogênea da UESPI, concentra-se na síntese, caracterização e aplicação de complexos de Ru(II) em reações de metátese de diferentes olefinas. Cabe ressaltar que as reações de metátese de olefinas são catalisadas por um complexo de metal de transição através da formação de um intermediário metalociclobutano, produzido a partir da interação intramolecular de uma porção de metal-carbeno ($M=CHR$) e uma olefina [14, 16-18].

Os complexos de Ru têm suas características determinadas pelos ligantes ancilares na esfera de coordenação, que favorece com suas propriedades estérica e eletrônicas no processo catalítico, na qual se destacam os ligantes contendo átomos de enxofre (II), fósforo (III) ou nitrogênio (III). Existe a preocupação no desenvolvimento de compostos que sejam fáceis de manipular, que apresentem uma boa atividade e sejam tolerantes a impurezas e a grupos funcionais [21, 62-66].

Estudos proporcionaram o desenvolvimento de complexos de R(II) não-carbênicos contendo simultaneamente ligantes ancilares de P e N trivalentes do tipo $[RuCl_2(P^{III})_x(N^{III})_y]$, ambos são complexos típicos de Ru(II) com $16e^-$ e geometria pirâmide de base quadrada. Esses complexos apresentam vantagens para atuarem como iniciadores em reações metátese de olefinas como a vacância no plano axial inerente à geometria, à influência eletrônica e

estérica da amina e o custo de produção. Esses complexos são nomeados de pré-catalisadores, pois faz-se necessário a adição de um composto diazo (EDA) para a formação da espécie metal-carbeno [62, 66].

Recentemente, Meneses et al, apresentou o estudo de autometátese da molécula de metil-eugenol (ME) aplicando dois complexos não-carbeno à base de Ru(II), o LN-1 - $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{piperidina})]$ e o LN-2 - $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{peridroazepina})]$ (Fig. 2.15) como catalisadores. Os resultados foram interpretados em função da conversão do ME, rendimento e seletividade dos produtos diméricos ME=ME, *cis* ou *trans* e iso-ME=ME de metátese, e em relação à isomerização do ME para iso-ME [46]. No entanto, a aplicação dessa classe de compostos não-carbênicos nunca foi usada em reações de metátese utilizando a molécula piperina. Os estudos estão bem mais avançados na aplicação desta classe de complexos em ROMP de diferentes monômeros.

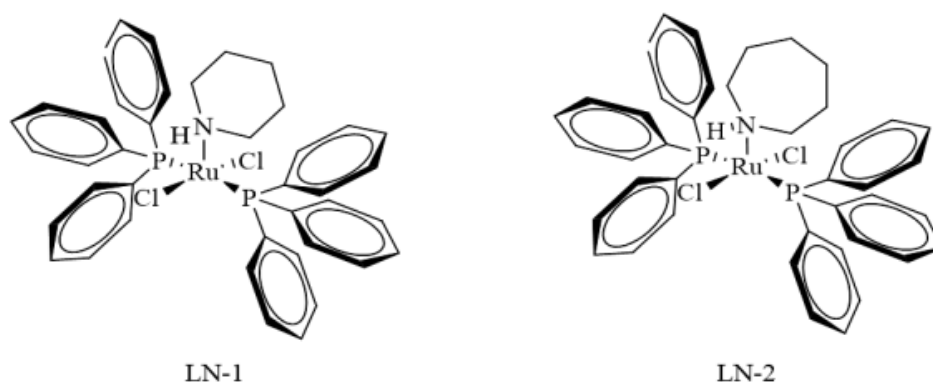


Figura 2.15. Pré-catalisadores do tipo $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{piperidina})]$ - LN1, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{peridroazepina})]$ - LN-2

Neste trabalho, apresenta o estudo da aplicação dos dois complexos não-carbeno a base de Ru(II), LN1 - $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{piperidina})]$ ou LN-2 - $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{peridroazepina})]$ como catalisadores na metátese de olefina da piperina, afim de elucidar o mecanismo de reação da obtenção de produtos cuja a biodisponibilidade seja pouca e que a extração não oferece grandes rendimentos. Os experimentos foram realizados em diferentes temperaturas, tempos reacionais e razão catalisador : substrato. Os resultados foram analisados por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), e discutidos em função das características dos pré-catalisadores.

Capítulo 3

METODOLOGIA EXPERIMENTAL

3.1. Materiais e Reagentes

- Piperina (99%), *Sigma-Aldrich*;
 - Etildiazoacetato (EDA), *Sigma-Aldrich*;
 - Etilvinil Éter, *Sigma-Aldrich*;
 - Clorofórmio (CHCl_3), *Dinâmica*;
 - Nitrogênio, 5.0 de pureza, *W. Martins*;
 - Hélio, 5.0 de pureza, *W. Martins*.
- Pré-catalisadores $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{N}]$, com N=piperidina (LN-1) ou peridrozepina (LN-2) foram sintetizados e caracterizados de acordo com a literatura.

3.2. Procedimentos Gerais para Reações de Metátese de Olefinas

Todas as reações de metátese foram realizadas e manipuladas sob atmosfera de Nitrogênio (99%). Adicionou-se a piperina em um balão de fundo redondo com 10 mL de clorofórmio, então o oxigênio do sistema foi retirado, saturando o meio de $\text{N}_2(\text{g})$ através de um sistema de transferência de gás via tube Tygon, em seguida adicionou-se o pré-catalisador LN-1 ou LN-2. 5 μL etildiazoacetato (EDA) foram adicionados à mistura como fonte de carbeno, e o sistema permaneceu sob refluxo em banho de óleo termostático com temperatura controlada sob agitação magnética constante. Após o tempo transcorrido em cada síntese foi adicionado ao sistema 3 μL de etilvinil éter, para a desativação do pré-catalisador e finalização da reação. As reações aconteceram à temperatura de 50 °C ou 25 °C, com proporção equivalente de catalisador:substrato de 1:1 e 1:10 mol, e os ensaios ocorreram nos tempos de 24, 48, 72h ou 96h. Para a análise por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM), uma alíquota foi retirada e dissolvida em clorofórmio (Figura 3.1).

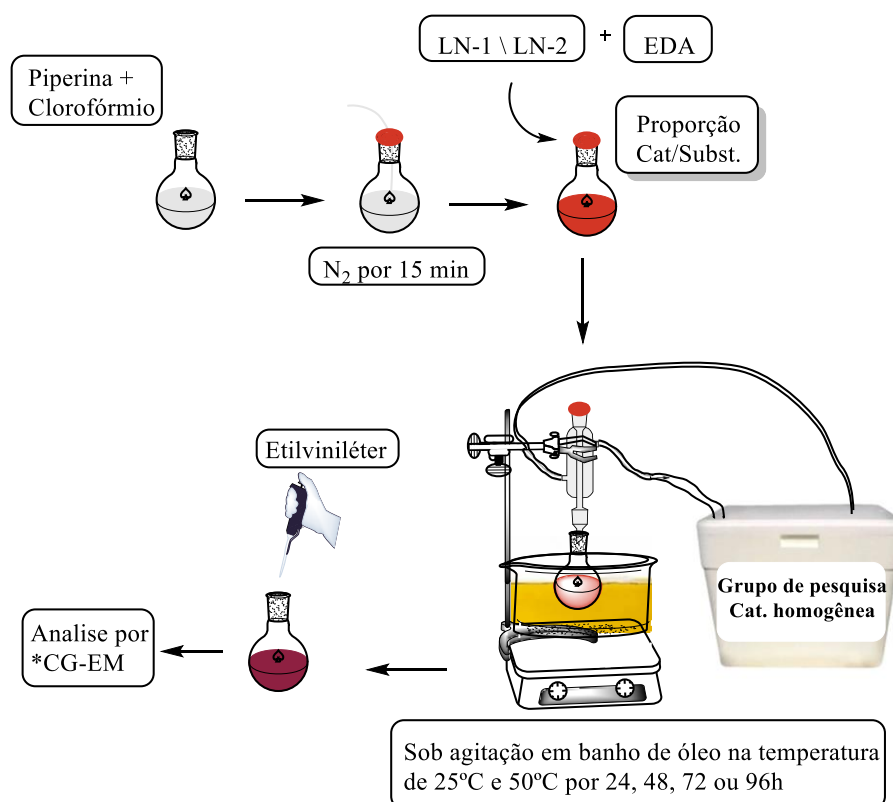


Figura 3.1. Representação esquematizada da síntese de autometátese da piperina

3.3. Sínteses dos Complexos $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{N})]$

Inicialmente $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ foi sintetizado. PPh_3 (6,0 mmol) foi dissolvido em metanol a quente (em refluxo), seguido da adição de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (1,0 mmol). A mistura permaneceu em agitação e refluxo por 4h. O precipitado observado teve coloração marrom. Após o tempo determinado, o composto foi filtrado, lavado 3 vezes com metanol quente (~30 mL) para retirada do excesso de PPh_3 e secado a vácuo. Rendimento 85% [65].

LN-1 e LN-2, foram sintetizados pela reação entre piperidina (para LN-1) ou peridrozepina (para LN-2) com $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$. Em ambos os casos 3,0 mmol da respectiva amina foi adicionado a uma solução de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (1,0 mmol) em 30 mL de acetona, com agitação por 2h a temperatura ambiente. Um precipitado verde foi observado (nos dois casos), estes foram filtrado e lavado com éter etílico gelado para retirada do excesso de PPh_3 e da amina. Os rendimentos foram de 80%, para LN-1, e 78%, para LN-2 [66].

3.4. Análise Cromatográfica

3.4.1 Cromatografia Gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (CG-EM)

As análises GC-EM foram realizadas em um cromatógrafo SHIMADZU QP2010- SE, com coluna capilar Rtx®-5MS (30m x 0.25mm x 0.25µm) e o gás de arraste utilizado foi o Hélio. Para o aquecimento do forno, a temperatura inicial foi de 50°C, aumentando para 200°C com taxa de aquecimento de 10 °C/min mantida durante 1 minuto, em seguida uma nova taxa de aquecimento de 4 °C/min por 10 minutos até chegar a 250°C. A análise com o detector de massa foi realizada, com o tempo de aquisição de 60 min, com fluxo de coluna de 1,27 mL/min, o modo split de 1,0 e o purge de 3ml/min. O equipamento pertence ao Núcleo Interinstitucional de Estudo e Geração de Novas Tecnologias – Geratec, localizado na Universidade Estadual do Piauí (UESPI).

Capítulo 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais produtos da auto-metátese da piperina estão apresentados na Figura 4.1. As propostas das estruturas são baseadas no mecanismo fundamental das reações de metátese de olefinas (Figura 2.5), em que, existe um catalisador organometálico no meio reacional com a presença da ligação metalcarbênio, “M=CR₂”, proporcionando a troca de parte da molécula (a partir da ligação dupla) com a parte metalcarbênio do catalisador. Na figura 4.1 as propostas de estruturas podem ocorrer em uma reação direta a partir da segunda espécie formada (M=parte do substrato), ou por reações consecutivas.

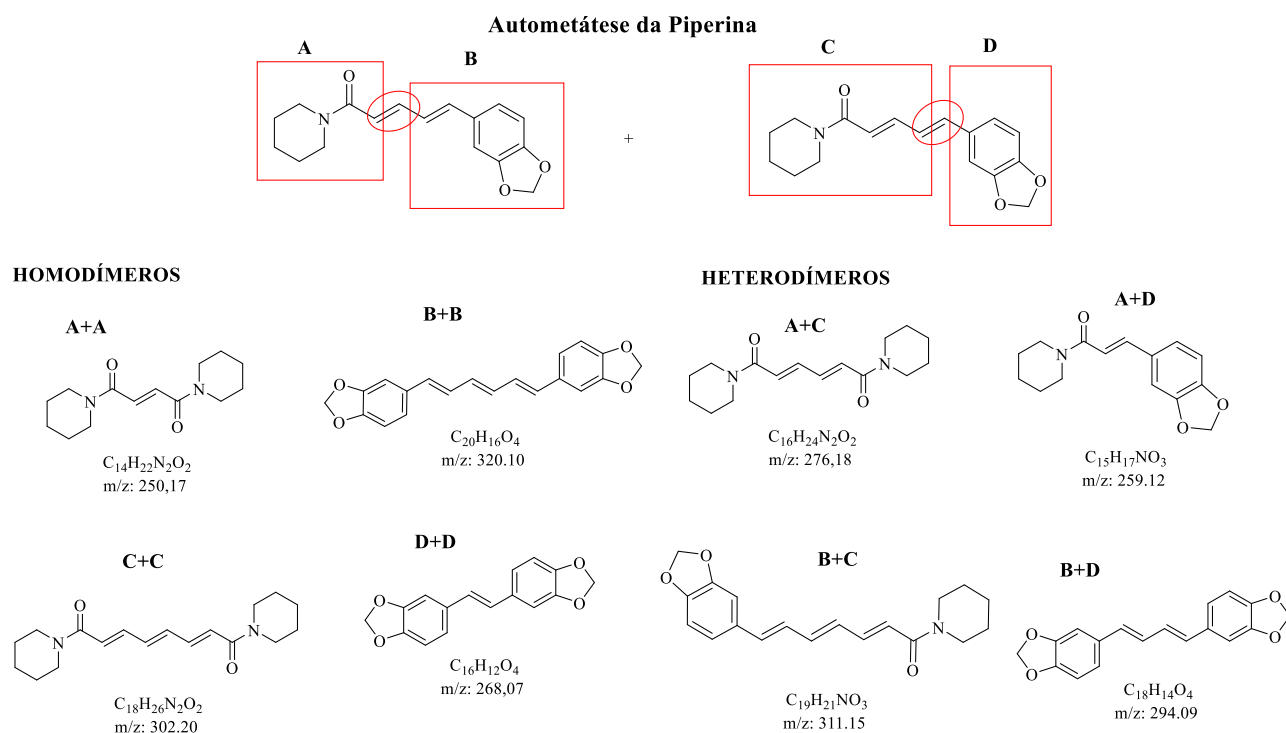


Figura 4.1. Ilustração para a reação de autometátese da piperina

A Figura 4.2 apresenta os cromatogramas dos resultados da metátese de olefinas da piperina catalisada por LN-1 e LN-2, em reações realizadas por 24, 48 ou 72h, com razão catalisador:substrato 1:1 mol, a 50 °C, e na presença de EDA. Em todos os tempos reacionais estudados e com ambos catalisadores, observa-se um pico em 20 min referente a triciclohexilfosfina oxidada (OPCy₃, m/z = 278,0 g.mol⁻¹). O último pico em cerca de 27 min é o do excesso de substrato. Em alguns casos nas repetições este sinal é pequeno, ou não é observado. No entanto, não se associa isto à conversão completa do substrato.

Por 24 ou 48h, tanto com LN-1 quanto com LN-2, nenhum pico teve a razão m/z compatível com algum produto de metátese esperado. Além dos picos referentes à fosfina livre oxidada e do substrato, apenas um pico é observado em 20,9 min, que não alcança 5% da mistura reacional, com razão m/z incompatível com algum produto de metátese da piperina. Algo que se pode descartar com relação a este pico é a formação de alguma espécie a partir da reação entre o EDA e a fosfina livre. Em experimentos realizados em condições similares às da metátese, mas com trifenilfosfina e EDA apenas, nenhum pico foi observado em 20,9 min. Somente os picos referentes a fosfina e a fosfina livre oxidada.

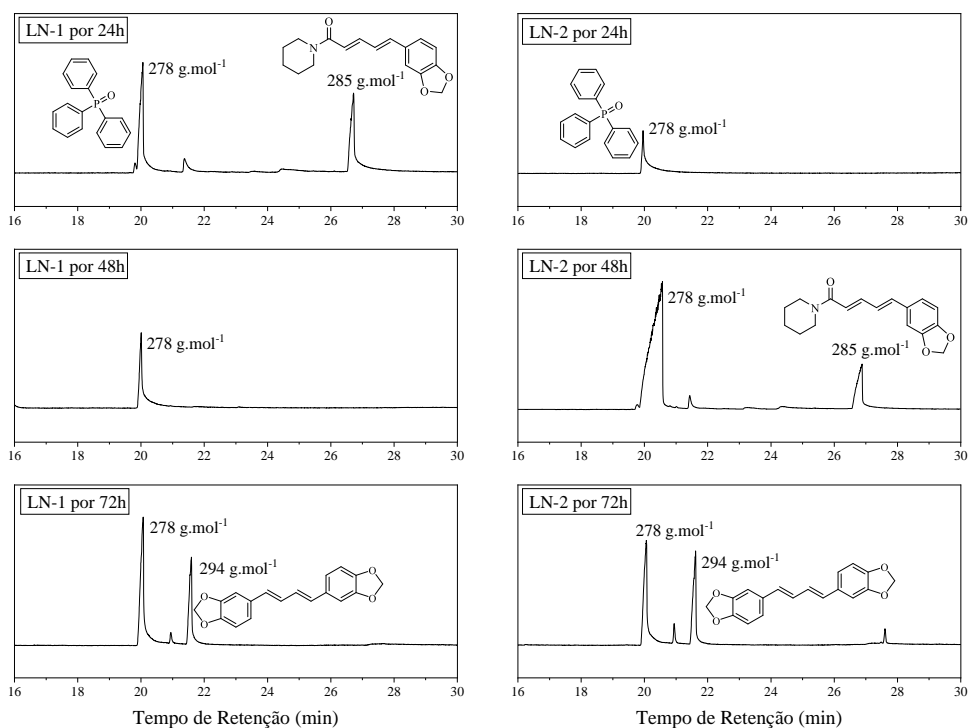


Figura 4.2. Cromatogramas dos resultados da metátese de olefinas da piperina com LN-1 ou LN-2 como catalisadores, por 24, 48 ou 72 h, a 50°C e com razão substrato:catalisador de 1:1 mol.

A partir dos experimentos realizados por 72h, nota-se produto de metátese da piperina com $m/z = 294,00 \text{ g mol}^{-1}$. O pico é observado nas reações catalisadas por LN-1 e LN-2, com porcentagem de rendimento na mistura de cerca de 29% para LN-1 e 38% para LN-2 (Tabela 4.1). Além disto, observa-se apenas o pico relativo à $\text{PPh}_3=\text{O}$, nos dois casos. No cromatograma, o pico deste produto aparece em 21,4 min e a Figura 4.3 apresenta uma proposta de sequência reacional baseada no mecanismo geral da metátese de olefinas destacando as principais etapas do processo para sua formação; denominado Dímero B-D, que é um homodímero bis-1,3-benzodioxona intercalado por uma cadeia carbônica insaturada. Para que o produto proposto seja formado, o primeiro ataque do catalisador (formado pela reação do complexo inicial com o EDA, formado o metal-carbeno, definido como “cat. 1”) deve acontecer na dupla-ligação olefínica próxima da amida e formação do intermediário metalociclobutano, 1ª etapa. O termo “butano” é uma referência à formação de um ciclo com quatro membros no qual o metal mimetiza um carbono. Na segunda etapa, a partir da troca entre os grupos do “cat. 1” e a piperina, um novo catalisador é formado “cat. 2”, que novamente forma um intermediário metalociclobutano, agora com “cat. 2”, e a troca dos grupos ligados a esta espécie e mais uma molécula de piperina, gerou o produto Dímero B-D, 2ª etapa.

Tabela 4.1: Porcentagem dos compostos na mistura reacional após a reação de 72h da metátese de olefinas da piperina a 50 °C. Rendimento calculado a partir das análises por CG-EM.

| Tempo de retenção (min) | | Rendimento (%) | Composto |
|-------------------------|------|----------------|----------------------|
| LN-1 | | | |
| 72h | 20 | 50,1 | O=PPh ₃ |
| | 20,9 | 4,4 | Subproduto |
| | 21,4 | 28,9 | bis-1,3-benzodioxona |
| | 27,6 | --- | ---- |
| LN-2 | | | |
| 72h | 20 | 49,9 | O=PPh ₃ |
| | 20,9 | 6,7 | Subproduto |
| | 21,4 | 38,2 | bis-1,3-benzodioxona |
| | 27,6 | 5,3 | Piperina |

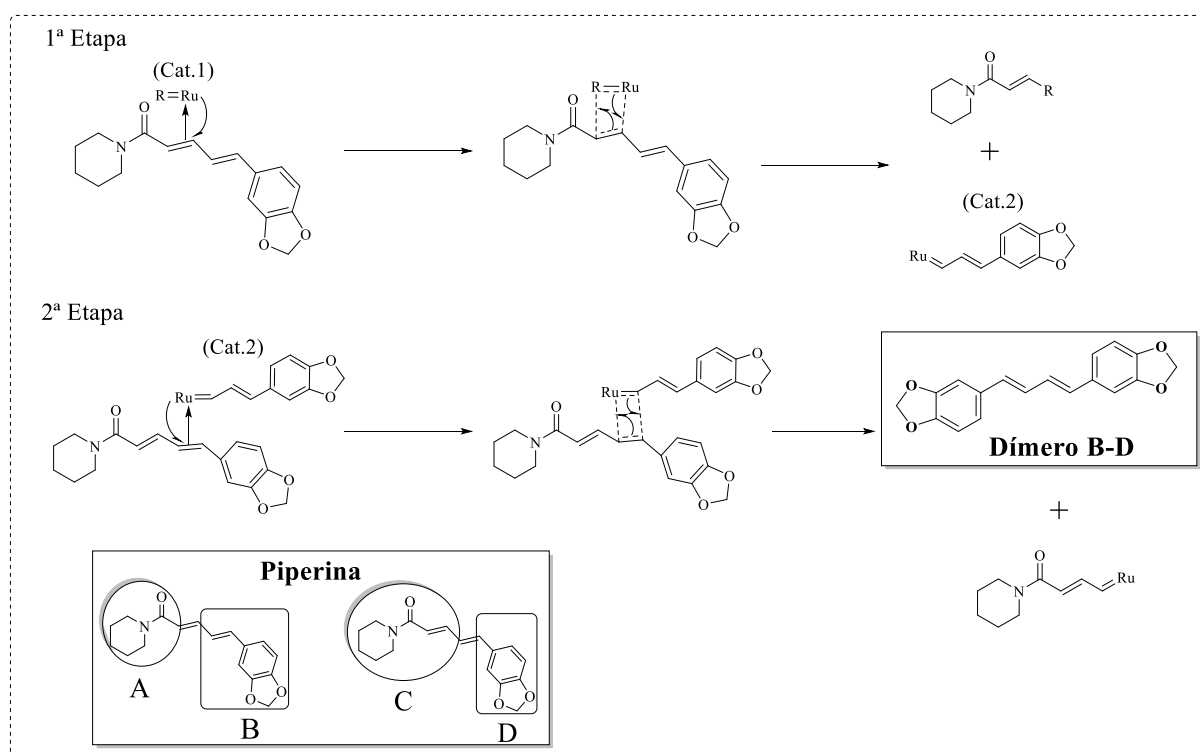


Figura 4.3. Esquema reacional da metátese de olefinas da piperina e obtenção do Dímero B-D catalisada por LN-1 ou LN-2

Durante as diferentes etapas do processo de metátese, os ciclos metálicos são formados que são dependentes das diferentes espécies catalíticas geradas *in situ*. A Figura 4.4 apresenta um esquema da interação entre os orbitais dos complexos (espécies ativas geradas *in situ*) e o substrato. A primeira aproximação substrato \rightarrow Ru é uma aproximação δ , na qual a nuvem eletrônica se aproxima do metal e não o carbono extremo da dupla. A densidade do centro metálico é transferida através de uma retrodoação- π metal \rightarrow substrato no orbital antiligante, diminuindo a ordem de ligação e formando o intermediário. A capacidade de aproximação e interação do substrato, bem como a efetividade da retrodoação são funções, especialmente, das características eletrônicas e estéricas dos ligantes ancilares no centro de Ru [68]. Em muitos casos os ligantes que exercem grande impedimento estérico impedem a aproximação do substrato ao centro metálico, isso pode afetar a síntese como um todo, especialmente o rendimento. No entanto, ligantes que não exercem impedimento estérico algum podem, em muitos casos, minimizar a seletividade dos produtos formados. Porque o substrato atacam o catalisador de forma desordenada e qualquer orbital do metal pode fazer a interação. De fato, necessita-se haver sintonia entre as propriedades eletrônicas e estéricas do complexo para que tenha formação de produto com bom rendimento e seletividade [70].

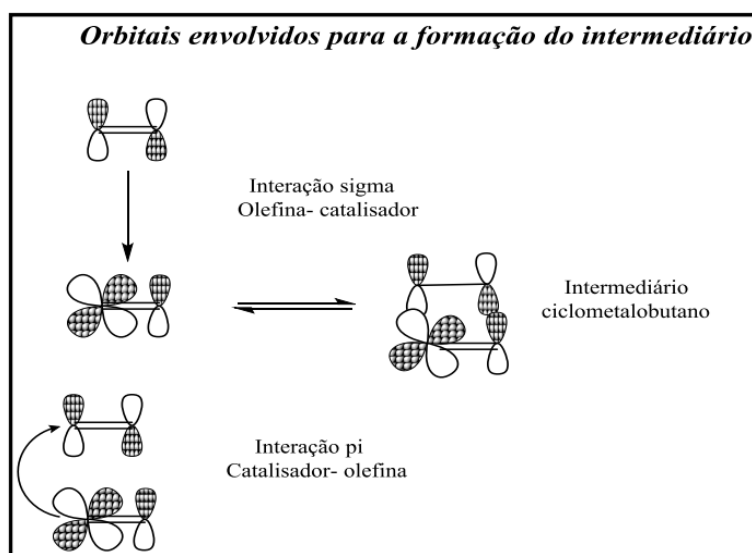


Figura 4.4. Interação entre os orbitais dos complexos (espécies ativas geradas *in situ*) e o substrato [68].

Para a complementação das análises de Cromatografia Gasosa, utilizou-se os espectros de massas das moléculas envolvidas nas reações. Os gráficos referente as

reações da piperina com LN-1 e LN-2 está demonstrado nas figuras 4.5 e 4.6. Realizou-se a proposta para o mecanismos de fragmentação do produto obtido o Dímero B-D (Figura. 4.7).

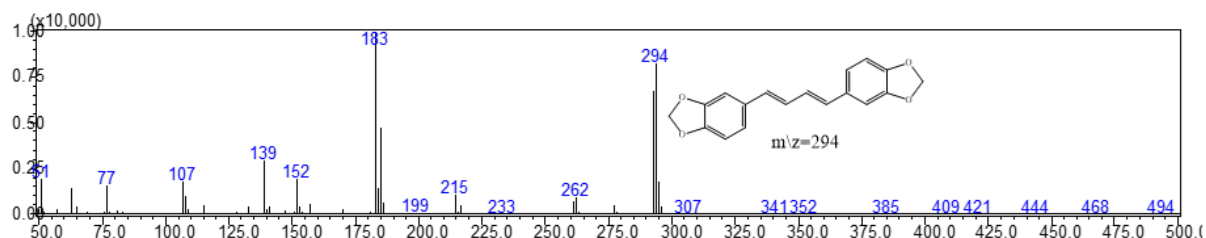


Figura 4.5. Análises de EM do produto da reação de metátese da piperina catalisada por LN-1. Condições reacionais: razão catalisador:substrato de 1:1 mol, 50 °C por 72h

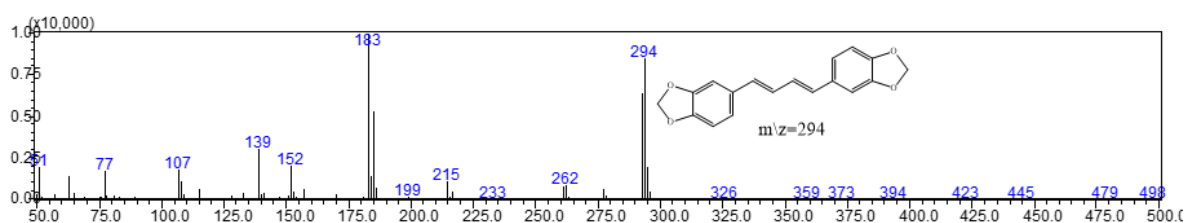


Figura 4.6. Análises de EM do produto da reação de metátese da piperina catalisada por LN-2. Condições reacionais: razão catalisador:substrato de 1:1 mol, 50 °C por 72h

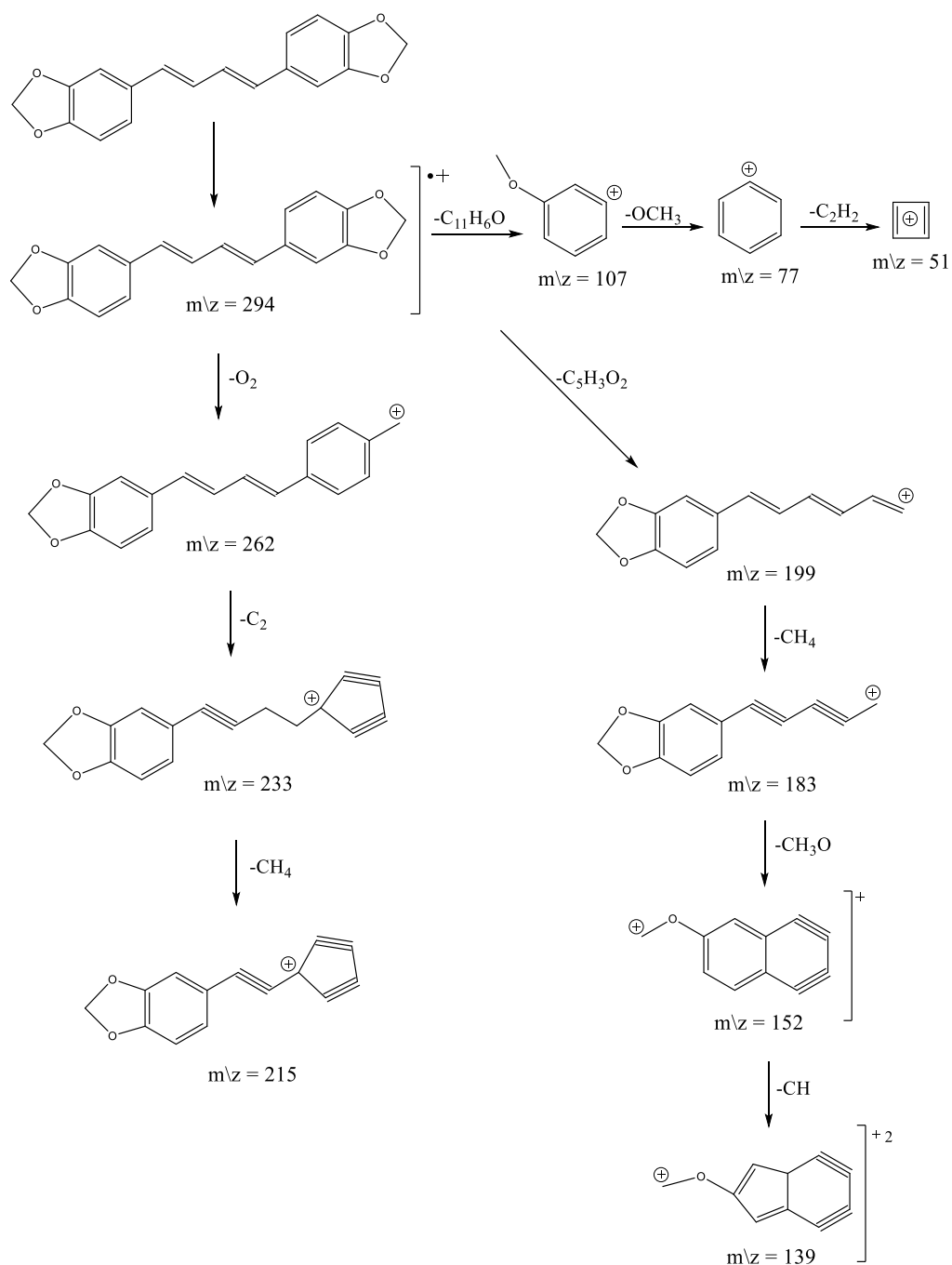


Figura 4.7. Proposta do mecanismo de fragmentação do Dímero B-D

Em outros trabalhos de aplicação LN-1 e LN-2 como catalisadores em metátese de olefinas em presença de EDA, mas com moléculas diferentes da piperina - em moléculas com apenas uma dupla ligação periférica - tiveram uma abordagem semelhante. Sousa e colaboradores em estudos da metátese de olefinas do metil-eugenol (ME), propõe a formação de diferentes dímeros desta molécula a partir do cruzamento de produtos de isomerização do metil-eugenol, com o próprio ME em solução [72]. Mesmo com catalisadores comerciais, como o catalisador de Grubbs de 1ª geração (G1), as reações sucessivas são citadas para

explicar a formação de produtos de metátese de olefinas que não são observados numa primeira reação. Vieira e colaboradores [61], em estudos de metátese de olefinas com o álcool e o acetato cinâmicos com G1, descrevem 3 etapas para a formação do produto observado por CG-EM.

LN-1 e LN-2 diferenciam-se pelo tipo de amina coordenada, LN-1 tem a piperidina e LN-2 tem a peridroazepina; esta última tem maiores ângulos de cone e capacidade de doação eletrônica [64]. No entanto, o fator estérico das aminas não influenciou a reação com a piperina, mas o maior rendimento do produto de metátese com LN-2 é um indício de que o fator eletrônico de maior basicidade foi importante. Havendo impedimento estérico como um fator relevante para a reação, uma das hipóteses é que o rendimento com LN-2 fosse menor que o rendimento do produto Dímero B-D com LN-1; já que a amina peridroazepina proporcionaria maior dificuldade na aproximação do substrato. No entanto, a ausência das fosfinas na espécie ativa deixou o fator estérico menos relevante que o eletrônico. Na literatura, existem caso em que o impedimento estérico dos ligantes ancilares são de extrema importância no rendimento do produto formado, porém com substratos diferentes da piperina, o que deixa claro a dependência desse tipo de sistema em função da olefina [61,62].

Nenhum produto de metátese, nem mesmo indícios de outros processos foram observados nos experimentos a 25 °C, com razão catalisador:substrato de 1:1 mol, até 72h. Similar ao ocorridos nos ensaios até 72h com catalisador:substrato de 1:10 mol (Figura 4.8) e nos ensaios de 96h com catalisador:substrato de 1:1 mol (Figura 4.9).

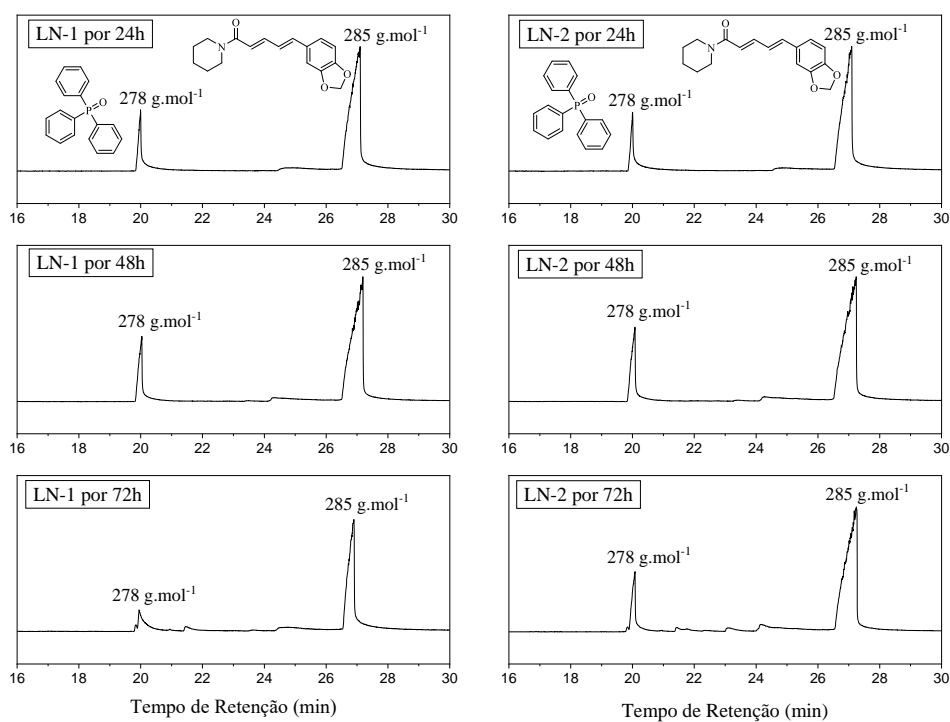


Figura 4.8. Cromatogramas dos resultados da metátese de olefinas da piperina com LN-1 ou LN-2 como catalisadores, por 24, 48 ou 72 h, a 50°C e com razão substrato:catalisador de 1:10 mol

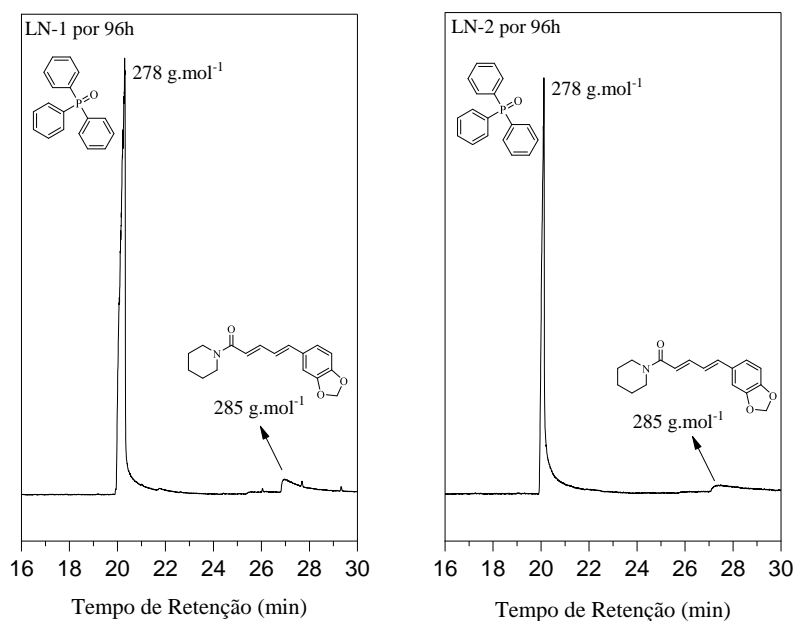


Figura 4.9. Cromatogramas dos resultados da metátese de olefinas da piperina com LN-1 ou LN-2, por 96h a 50°C com razão substrato:catalisador de 1:1 mol

Em termos mecanísticos, no trabalho denominado Estudo Teórico Sobre a Metáteses de Piperina usando $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ como pré-catalisador, por Sousa e colaboradores [73], discute-se que, a partir de LN-2, com a descoordenação de uma PPh_3 não há reação de metátese (figura 4.10). Destaca-se primeiramente a troca de uma fosfina pela peridriazepina com $\Delta G = -4,24 \text{ kcal.mol}^{-1}$, posteriormente a coordenação do EDA com $\Delta G = -54,67 \text{ kcal.mol}^{-1}$; principalmente pela formação de um complexo com 18 elétrons. No entanto, na etapa posterior, saída de uma fosfina do complexo LN-2, a partir do valor de $\Delta G = -38,69 \text{ kcal.mol}^{-1}$ é claramente observado que o impedimento estérico é um fator primordial no mecanismo. Não havendo coordenação por nenhuma das ligações duplas da piperina. Apenas pelo oxigênio, ainda com valor de $\Delta G = 14,64 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

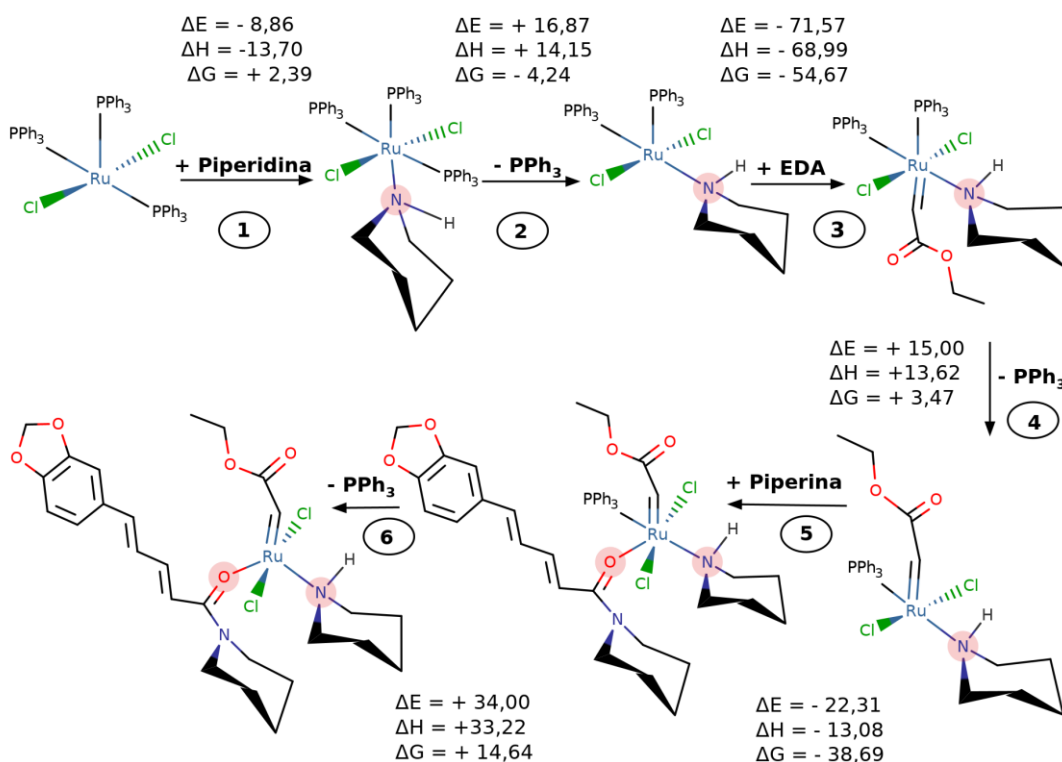


Figura 4.10. Sumário que detalha a coordenação da piperina e a descoordenação da trifetilfosfina do centro metálico, que envolve liberação/absorção de energia em kcal.mol^{-1} [71]

Em contraste, são observados valores negativos de ΔG no processo, quando a coordenação acontece por alguma das ligações duplas da piperina com o LN-2. Isto ocorre quando há descoordenação das duas fosfinas, {RuCl₂Peridroazepina}, alcançando valores de até -17.65 kcal.mol⁻¹; energia para descoordenação a partir da formação do intermediário ciclometalobutano. Os estudos teóricos de Sousa e colaboradores [73] parecem deixar claro que há necessidade de menos impedimento estérico para ocorrer a metátese de olefinas da piperina com LN-2. Este mesmo raciocínio aplica-se ao complexo LN-1. Apesar de que não há um estudo específico acerca do produto observado neste trabalho. Mas, norteia o provável mecanismo quanto à presença ou ausência de fosfina na espécie ativa.

É interessante notar que, além do volume necessário para coordenação pela ligação dupla da piperina, há influência eletrônica das aminas. Com LN-1 o rendimento do produto observado é menor.

Os estudos de RMN de ¹H não foram conclusivos acerca da formação do Dímero B-D. Os picos observados do produto foram sobrepostos aos do substrato (Dados no Apêndice A).

Capítulo 5

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dois complexos à base Ru(II) coordenados simultaneamente a amina e fosfina foram testados como iniciadores na reação de metátese de olefinas da piperina, pela primeira vez. Etildiazoacetato foi a fonte de carbeno utilizado, e a formação da espécie ativa, metal carbeno, aconteceu *in situ*, seguido da reação de metátese. Diferentes temperaturas, razão catalisador:substrato e tempo foram aplicados nos ensaios. A 50 °C, por 72h e com razão catalisador:substrato de 1:1 mol, obtivemos produto a partir da autometátese da piperina consistente com um homodímero-bis-benzodioxona insaturado. Os rendimentos foram diferentes para cada iniciador, e este fato foi discutido em função da característica dos ligantes ancilares. Concluindo-se que, a união das propriedades das aminas piperidina ou peridroazepina, com a da fosfina trifenilfosfina, gerou a sintonia eletrônica e estérica necessária para promover a metátese da piperina. No entanto, destaca-se que há um período de indução mesmo nas reações a 50 °C.

REFERÊNCIAS

1. HOVEYDA, A. H.; ZHUGRALIN, A. R.; The remarkable metal-catalysed olefin metathesis reaction. **Nature**, v. 450, p. 243-251, 2007.
2. BUFFON, R.; Catálise por Compostos de Coordenação. **Chemkeys**, v. 1, p. 1-42, 2009.
- 3- MOYA, S. A.; in: “**Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea**”, L. A. Oro, E. Sola (Eds.), Zaragoza, v.1-10, p.75-83, 2000.
- 4- BEHR A., NEUBERT P. **Applied Homogeneous Catalysis**, Wiley, New York , 2012.
- 5 – PARSHALL, G. W.; ITTEL, S. D.; **Homogeneous Catalysis: The application and chemistry of catalysis by soluble transition metal complexes**, New York, John Wiley & Sons, 1992.
- 6-, S.; RANDL, S.; BLECHERT, S. **Letras de Tetrahedron..** 41(51), 9973, 2000.
- 7- GARBER, S. B.; KINGSBURY, J. S.; GRAY, B. L.; HOVEYDA, A. H. Geléia. **Chem. Soc.**, 122 34, 8168, 2000.
- 8- VOUGIOUKALAKIS, G. C.; GRUBBS, R. H. **Chem. Rev.**, 110 (3): 1746, 2010.
- 9- SÁ, J. L. S.; LIMA NETO, B. S. **Ability of Ru complexes for ROMP of norbornene catalyzed by amine Ru complexes.** Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. 304, 187, 2009.
- 10- RYBAK, A.; FOKOU, P. A.; MEIER, M. A. R.; **Eur. J. Lipid Sci. Technol**, v.110, p.797, 2008.
- 11- BUFFON, R. Catálise por Compostos de Coordenação. **ChemKeys**, v.1, p-142, 2002.
- 12- IVIN, K. J.; Mol, J. C.; Olefin metathesis and metathesis polymerization, **Academic Press: New York**, 1997.
- 13- MOL, J. C. **Industrial applications of olefin metathesis.** Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, v. 213, n. 1, p. 39-45, 2004.
- 14- GRUBBS, R. H. Olefin metathesis. **Tetrahedron.** v. 60, p. 7117-7140, 2004.
- 15 -LOHRAY, B.B.; **Current Science**; v. 81; p. 1519, 2001.
- 16- CHAUVIN, Y. Olefin metathesis: the early days (Nobel lecture). **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, p. 3740-3747, 2006.
- 17- SCHROCK, R. R.; Multiple metal-carbon bonds for catalytic metathesis reactions (Nobel lecture). **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, p. 3760-3765, 2006.

- 18- GRUBBS, R. H.; Olefin-metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, p. 3760-3765, 2006.
- 19- COLACOT, T. J.; **Platinum Metals Review**, v. 55, 2, p. 84, 2011
- 20 - FREDERICO, D.; BROCKSOM, U.; BROCKSOM, T. J. A reação de metátese de olefinas: reorganização e ciclização de compostos orgânicos. **Química Nova**, v. 28, p. 692-702, 2005
- 21 - MATOS, J. M. E; BATISTA, N. C.; CARVALHO, R. M.; SANTANA, S. A. A.; PUZZI, P. N.; SANCHES, M.; LIMA-NETO, B. S. Metátese de olefinas no Brasil: -“BRAZIL IS ROMPING IT!”. **Química Nova**, v. 30, p. 431-435, 2007.
- 22 - SANTOS, A. G. **Produtos da química fina através da metátese de propenilbenzenos de origem vegetal empregando catalisadores rutênio-alquilideno**. 2017. 183 f. Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.
- 23 - CHEN, Y.; ABDELLATIF, M. M.; NOMUR, K. Olefin metathesis polymerization: Some recent developments in the precise polymerizations for synthesis of advanced materials (by ROMP, ADMET). **Tetrahedron**, v.74, p. 619-643, 2018.
- 24 -SILVA, C. P.; LIMA, F. C. A.; LEAL, R. C.; NETO, J. M. N. Investigação do mecanismo de catálise romp do norborneno utilizando métodos de funcional de densidade. **Quim. Nova**, v. 33, n. 7, p 1444-1448, 2010.
- 25 - HÉRISSON, J. L.; CHAUVIN, Y. Catalyse de transformation de olefines par les complexes du tungsténe. **Makromol Chemistry**, v. 141, n. 1, p. 161-176, 1971.
- 26 - SANDFORD, M. S.; LOVE, J. A.; GRUBBS, R. H. Mechanism and activity of ruthenium olefin metathesis catalysts. *Journal of the American Chemical Society*, v. 123, n. 27, p. 6543–6554, 2001.
- 27 - JOHNS, A. M.; AHMED, T. S.; JACKSON, B. W.; GRUBBS, R. H.; PEDERSON, R. L. High Trans Kinetic Selectivity in Ruthenium-based Olefin Cross Metathesis Through Stereoretention. **Organic Letters**, p. 772-775, 2016.
- 28 - DERAEDT, C.; D’HALLUIN, C. M; ASTRUC, D., Metathesis Reactions: Recent Trends and Challenges, **Eur. J. Inorg. Chem.**, p. 4881–4908, 2013.
- 29 - GUO, C. et al. Self-metathesis of 1-butene to ethene and hexene over molybdenum-based heterogeneous catalysts. *Chinese Journal of Catalysis*, v. 39, n. 1, p. 37–46, 2018.
- 30 - MOL, J. C. Catalytic metathesis of unsaturated fatty acid esters and oils: catalytic

conversion of renewables. **Topics in Catalysis**, v. 27, p. 97-104, 2004.

31 - MOL, J. C. Applications of olefin metathesis in oleo chemistry: an example of green chemistry. **Green Chemistry**, v.4, p. 5-13, 2002.

32 – CHERUMUTTATHU, H. S.; NOBUAKI, K. Orbital Interactions in the Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts. **Organometallics**, v.23, p. 76-80, 2004.

33 – ROSSI, A. R.; EISENSTEIN, O.; HOFFMANN, R. Some Geometrical and Electronic Features of the Intermediate Stages of Olefin Metathesis. **Journal of American Chemical Society**, v. 103, p. 5582-5584, 1981.

34 - BAIBICH, I. M.; GREGÓRIO, J. R. Metátese Catalítica de Olefinas. **Química Nova**, v. 16, n. 2, 1993.

35 - SCHROCK, R. R.; MURDZEK, J. S.; BAZAN, G.C.; ROBBINS, J.; DIMARE, M.; O. REGAN, M. Synthesis of molybdenum imido alkylidene complexes and some reactions involving acyclic olefins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 10, p. 3875- 3886, 1990.

36 - TRNKA, T. M.; GRUBBS, R. H. The development of L₂X₂Ru=CHR olefin metathesis catalysts: An organometallic success story. **Accounts of Chemical Research**, v. 34, n. 1, p. 18–29, 2001.

37 – ALLAERT, B.; DIELTIENS, N.; LEDOUX, N.; VERCAEMST, C.; VAN DER VOORT, P.; STEVENS, C. V.; LINDEN, A.; VERPOORT, F. Synthesis and activity for ROMP of bidentate Schiff base substituted second generation Grubbs catalysts. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, V.260, P. 221-226, 2006.

38 - HIGMAN, C. S.; LUMMISS, J. A. M.; FOGG, D. E. Olefin Metathesis at the Dawn of Implementation in Pharmaceutical and Special-Chemicals Manufacturing. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 55, n. 11, p. 3552–3565, 2016.

39 - SHRIVER, D. F., ATKINS, P. W., **Química Inorgânica**, 4^a Ed. Bookman: Porto Alegre, 2008.

40 - SANTOS, E. D. A. **Sínteses de monômeros derivatizados com 3-aminopiridina contendo complexos polipiridínicos de Ru(II) do tipo cis-(RuCl₂(α -diimina)] onde α -diimina: 2,2'-bipiridina e 1,10-fenantrolina e 5-Cl-1,10-fenantrolina**. 2009. 86f. Dissertação (Mestrado em Ciências – Química Analítica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2009.

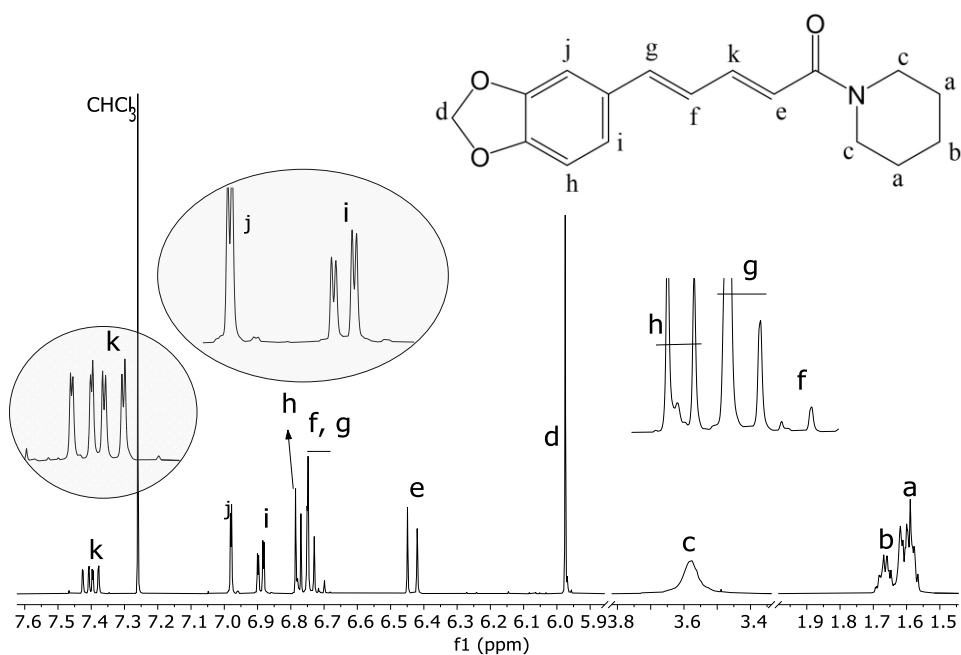
41 - SRINIVASAN, K. **Black pepper and its pungent principle-piperina: A review of diverse physiological effects**. *Reviews in Food Science and Nutrition*, v.8, p. 735-748, 2007.

- 42 - HUA, S. LIU, J. ZHANG, Y. LI, J. ZHANG. X. DONG, L. ZHAO, Y. FU, X. **Piperine as a neuroprotective functional componente in rats with cerebral ischemic injury.** Food Science e nutrition, 2019.
- 43 - PISSINANTE, K. **Avaliação citotóxica de *Piper nigrum* e *Struthanthus marginatus*. Estudo preliminar da correlação entre a citotoxicidade e hidrofobicidade da piperina e derivados.** Dissertação de mestrado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica – RJ, 2006.
- 44 - FORMAN, G. S.; Tooze, R. P. **Journal of Organometallic Chemistry**, 690, 5863-5866, 2005.
- 45 - CALDERON, N.; Ofstead, E.; Ward, S. P.; Judy, W. A.; Scott, K. W. **Journal of American Chemical Society**. 1968, 90, 4133.
- 46 - MENESES, P. S. Rodrigues. **Complexos não-carbênicos a base de Ru promovendo a transformação do metil-eugenol através de reações de metátese de olefinas;** Departamento de pós-graduação UESPI; Teresina; 2017.
- 47 - . OLIVEIRA, R. G.; ALENCAR FILHO, E. B.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. **Química Nova**, 2014, 37, 69-73.
- 48 - BONTEMPO, M. **Pimenta e seus benefícios à saúde.** São Paulo: Alaúde Editorial, 2007.
- 49 - IKAN, R.; **Natural Products: A Laboratory Guide**, 2a. ed., Academic Press: London, 1991.
- 50 - FERREIRA, W. S.; FRANKLIM, T. N.; LOPES, N. D.; DE LIMA, M. E. F. **Piperina, seus Análogos e Derivados: Potencial como Antiparasitários.** Rev. Virtual Quim., v. 4, n. 3, p. 208-224, 2012.
- 51 - FERREIRA, C.; SOARES, D. C.; BARRETO-JUNIOR, C. B.; NASCIMENTO, M.T.; de Lima, L.; DELORENZI, J.C.; LIMA, M.E.F.; ATELLA, G.C.; FOLLY, E.; CARVALHO, T.M.U.; Saraiva, E.M.; da-Silva, L.H. P. **Leishmanicidal effects of piperine, its derivatives, and analogues on *Leishmania amazonenses*.** Phytochemistry, 2011, 72, 2155.
- 52 - SHITYAKOV, S.; BIGDELIAN, E.; HUSSEIN, A. A.; HUSSAIN, M. B.; TRIPATHI, Y. C.; KHAN, M. U.; SHARIATI, M. A. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **2019**, 149-161.
- 53 - FRANÇA, A. A. C.; PEREIRA, A. D.; FERNANDES, K. A.; COSTA, A. K. B.; RAMOS, M. A.; MARTINS, F. A.; BATISTA, N. C.; MATOS, J. M. E.; SÁ, J. L. S. **Rev. Virtual Quim.**, **2021**, 13, 310-322.

- 54 - GORGANI L; MOHAMMADI, M; NAJAFPOUR, G. D; NIKZAD, M. **Sequential Microwave-Ultrasound-Assisted Extraction for Isolation of Piperine from Black Pepper (*Piper nigrum* L.)**. Food Bioprocess Technol, 2017.
- 55 - SHITYAKOV, S; BIGDELIAN, E; HUSSEIN A. A; HUSSAIN, M. B; TRIPATHI Y. C; KHAN, M. U. SHARIATI, M. A. **Phytochemical and pharmacological attributes of piperine: A bioactive ingredient of black pepper**. European Journal of Medicinal Chemistry, p. 149-161, 2019.
- 56 - SUBRAMANIAN, R; SUBBRAMANIYAN, P; AMEEN, J. N; RAJ V. **Double bypasses soxhlet apparatus for extraction of piperine from *Piper nigrum***. Arabian Journal of Chemistry, 2011.
- 57 - VASCONCELLOS, M. L. A. A; OLIVEIRA, R. G.; FILHO, E. B. A. **A influência da piperina na biodisponibilidade de fármacos: Uma abordagem molecular**. Revista *Quim. Nova*, Vol 37. João Pessoa, 2013.
- 58- COTTON, F. A.; WILKINSON, G.; MURILLO, C. A.; BOCHMANN, M. **Advanced inorganic chemistry**. New York: wiley, 1999.
- 59- PIGNOLET, L. H. **Homogeneous catalysis with metal phosphine complexes**. New York: Plenum, 1993.
- 60 – DIAS, E. L.; NGUYEN, T.; GRUBBS, R. H. **Well-defined ruthenium olefin metathesis catalysts: mechanism and activity**. Journal of American Chemical Society, v. 119, p. 3887-3897, 1997.
- 61 - VIEIRA, V. B.; SILVA, E. A. da; CARVALHO JR., V. P.; LIMA-NETO, B. S.; Sá, J. L. S. *Quim. Nova*, **2020**, 1, 43, 24-31.
- 62 - MATOS, J. M. E.; LIMA NETO, B. S. **Benefits of donor solvents as additive on ROMP of norbornene catalyzed by amine Ru complexes**. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. 2005, 240, 233.
- 63 - CRUZ, T. R.; BORIM, P.; GOI, B. E.; SÁ, J. L. S.; LIMA-NETO, B. S.; CARVALHO JR, V. P. *J. Polym. Res.*, **2017**, 24, 196.
- 64 - CARVALHO Jr., V. P.; FERRAZ, C. P.; LIMA-NETO, B. S. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2010**, 333, 46–53.
- 65 - MATOS, J. M. E.; LIMA NETO, B. S. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2004**, 222, 81-85
- 66 - SÁ, J. L. S.; VIEIRA, L. H. EDUARDO, E. S. P.; Lima Neto, B. S. **The influence of perhydroazepine and piperidine as further ancillary ligands on Ru-PPh₃-based catalysts**

- for ROMP of norbornene and norbornadiene** Applied Catalysis A: General. 374, 194-200, 2010.
- 67 - BRAGA, S. D.; VIEIRA, V. B.; SILVA-NETA, C. V.; BATISTA, N. C.; FONSECA, L. R.; LIMA-NETO, B. S.; LUZ JR., G. E.; SÁ, J. L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, 6, 29, 1344-1348.
- 68 - FONSECA, L. R.; BERGMAN, J. A.; KESSLER, M. R.; Madbouly, S. A. ; Lima-Neto, B. S. *Macromolecular Symposia*, **2016**, 368, 30-39.
- 69 - FERNANDES, R. J. ; SILVA, T. B. ; LIMA-NETO, B. S. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2015**, 410, 58-65.
- 70 - SÁ, J. L. S.; Nascimento, E. S. P. ; Fonseca, L. R.; Lima-Neto, B. S. *Journal of Applied Polymer Science*. **2013**, 127, 3578-3585.
- 71 - SÁ, J. L. S.; LIMA-NETO, B. S. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2009**, 304, 187-190.
- 72 - SOUSA, D. A.; MENESES, P. S.; GOIS, P. D.S.; SILVA, E. A.; CARVALHO. JR., V. P.; LIMA-NETO; B. S.; SÁ, J. L. S. *Letters in Organic Chemistry*, **2020**, 17, 596-602.
- 73 - SOUSA, J. dos S. **Estudo Teórico Sobre a Metáteses de Piperina usando [RuCl₂(PPh₃)₃] como pré-catalisador**. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual do Piauí. Teresina, p. 60, 2021.

Apêndice A*

RMN DE ^1H APÊNDICE A – Os estudos de RMN de ^1H do Dímero B-D

Daniele-kerlane05-1H-10-07-2020

