

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“SÍNTESE DE ACIL FOSFODIÉSTERES POR
MECANOQUÍMICA: uma metodologia de química verde”**

Katiana Lima do Patrocínio*

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA INORGÂNICA.

Orientadora: Profa. Dra. Caterina Gruenwaldt Cunha Marques Netto

Coorientador: Prof. Dr. André Farias de Moura

*** bolsista CAPES**

**São Carlos – SP
2019**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

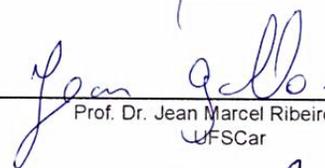
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

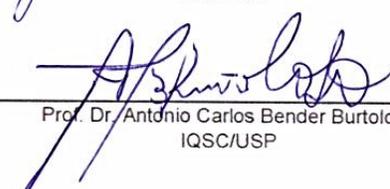
Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Katiana Lima do Patrocínio, realizada em 22/08/2019:



Profa. Dra. Caterina Gruenwaldt Cunha Marques Netto
UFSCar



Prof. Dr. Jean Marcel Ribeiro Gallo
UFSCar



Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso
IQSC/USP

AGRADECIMENTOS

À toda a minha família, por sempre me apoiarem, mesmo com o receio da distância da minha cidade natal. Em especial, ao meu pai (falecido), mesmo não estando presente neste momento tão engrandecedor, mas nunca saiu do meu coração.

À Universidade Federal de São Carlos pela possibilidade de executar o presente trabalho através do Programa de Pós-graduação em Química.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Código de Financiamento 001.

À Profa. Dra. Caterina Gruenwaldt Cunha Marques Netto, por toda paciência, dedicação, confiança e ensinamentos, na orientação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. André Farias de Moura, por toda paciência, pela cumplicidade na realização dos experimentos teóricos e a disponibilidade de um computador para a execução do presente trabalho.

Ao Dr. Felipe Mariano Colombari, por todo conhecimento repassado de Dinâmica Molecular, além disso, por toda a paciência de ensinar o programa e tirar todas as minhas inúmeras dúvidas.

À todos os amigos do Laboratório de Metaloenzimas e Biomiméticos da UFSCar, Caio, Letícia, Milena e Eduardo, por aguentarem minhas crises de riso, meus choros, o mau humor, pelo apoio e ensinamentos, em especial, a Letícia por sempre ser prestativa e repassar seus conhecimentos.

Ao Laboratório de Estrutura e Reatividade de Compostos Inorgânicos da UFSCar que participaram diretamente e/ou indiretamente na execução deste trabalho.

Ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da UFSCar, pela disponibilidade de horários para os experimentos deste trabalho.

Ao Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), pelo o uso do supercomputador Santos Dumont.

Muito obrigada!

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AFD	Acetil fosfodiéster
BFD	Benzoil fosfodiéster
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
CFD	Ciclohexano fosfodiéster
D_2O	Água deuterada
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
EA	Economia atômica
EATOS	<i>Environmental Assessment tool for organic syntheses</i>
EC	Eficiência de carbono
ECO-92	Conferência das Nações Unidas sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento
ERM	Eficiência da reação de massa
ESI	<i>Electrospray</i>
FE	Fator-E
HSQC	Correlação heteronuclear de ligação simples
IFD	Isovaleril fosfodiéster
IM	Intensidade de massa
K_2HPO_4	Fosfato de potássio dibásico
K_3PO_4	Fosfato de potássio tribásico
KBr	Brometo de potássio
KCl	Cloreto de potássio
KH_2PO_4	Fosfato de potássio monobásico
MVQ	Métricas de química verde
Na_2HPO_4	Fosfato de sódio dibásico
Na_3PO_4	Fosfato de sódio tribásico

NaH ₂ PO ₄	Fosfato de sódio monobásico
NBu ₄ Br	Brometo de tetrabutilamônio
PFD	Palmitoil fosfodiéster
PMI	Processo de intensidade de massa
PyFD	Pivaloil fosfodiéster
QA	Quociente ambiental
QV	Química verde
RMN	Ressonância magnética nuclear
NBu ₄ ⁺	Íon tetrabutilamônio
δ	Deslocamento químico

LISTA DE TABELAS

TABELA 3. 1 - Otimização para a síntese de alquil fosfodiéster. (Arquivo pessoal).....	18
TABELA 3. 2 - Comparação das densidades dos sólidos periódicos.	24
TABELA 3. 3 - Comparação das densidades dos cloretos de acila.	24
TABELA 3. 4 - Sistemas estudados com e sem brometo de tetrabutilamônio (NBu ₄ Br). ..	25
TABELA 4.1 - Rendimentos dos compostos (2) e (3) com a variação de quantidade de aditivo (NBu ₄ ⁺).	30
TABELA 4. 2 - Rendimentos obtidos para os compostos (2) e (3) com a variação de quantidade de cloreto de acila. Nestas reações foram utilizadas as seguintes condições: 3 minutos de maceração; 425 mg de fonte de fosfato (2 mmol); lavado com 25 mL de clorofórmio.	31
TABELA 4. 3 - Rendimentos dos compostos (2) e (3) com a variação da quantidade de K ₃ PO ₄	31
TABELA 4. 4 - Rendimentos dos compostos (2) e (3) no uso de diferentes solventes para o isolamento do produto (25 mL).	32
TABELA 4. 6 - Rendimentos dos compostos (2) e (3) com a variação do tempo de reação.	32
TABELA 4. 5 - Rendimentos dos compostos (2) e (3) com a variação da fonte de fosfato (tri-, di- e mono-).	33
TABELA 4. 7 - Atribuições dos sinais no espectro de RMN ¹ H para os compostos (1), (2), (3), (4) e (6).	36
TABELA 4. 8 - Sinais do RMN ³¹ P dos acil fosfodiésteres.	39
TABELA 4. 9 - Comparações entre os picos em m/z (Teórico/Experimental).	42
TABELA 4. 10 - Análise elementar dos compostos (1) a (3).	44
TABELA 4. 11 - Análise da sustentabilidade com base nas métricas de química verde e Eco-Scale em sínteses no estado sólido.	52
TABELA 4. 12 Toxicidade dos produtos químicos envolvidos nas sínteses no estado sólido de acordo com a ficha de segurança.	53
TABELA 4. 13 - Análise da sustentabilidade com base nas métricas de química verde e Eco-Scale entre sínteses no estado sólido e em solução.	54

TABELA A. 1 - Classificação e categorias dos produtos químicos de acordo com a toxicidade à saúde humana.....	75
TABELA A. 2 - Penalizações da Eco-Scale.....	76

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. 1 - Síntese do complexo trisalumínio em (i) solução e (ii) via mecanoquímica. ²¹	3
FIGURA 1. 2 - Formação de complexos Cu-carbeno. (i) rendimento em solução de 19%; (ii) rendimento sob ação mecânica de 80%. ^{13,14}	4
FIGURA 1. 3 - Síntese de funcionalização de fulerenos (C-60) por mecanoquímica. ²²	4
FIGURA 1. 4 - Síntese de N-sulfonilguanidina. (a) em solução não ocorreu a formação do produto e (b) por mecanoquímica que obteve um rendimento entre 88-99%. ¹⁵ R ₁ = aril; R ₂ e R ₃ = alquil ou aril	5
FIGURA 3.3 - Caixa de simulação contendo (a) sal inorgânico, (b) cloreto de acila e (c) brometo de tetrabutilamônio.....	24
FIGURA 4. 1 - Espectro RMN ¹ H ampliado na região alifática do composto éstermonofosfato baseado na síntese de acilfosfato proposta por Lehninger, em CDCl ₃	26
FIGURA 4. 2 - Espectro de ³¹ P RMN ampliado na região alifática do composto éstermonofosfato baseado na síntese de acil fosfato proposta por Lehninger, em CDCl ₃ ..	27
FIGURA 4. 3 - Espectro de RMN ³¹ P do composto (1), em CDCl ₃	28
FIGURA 4. 4 - Espectro RMN ³¹ P do alquilfosfodiéster.	30
FIGURA 4. 5 - Espectro de RMN ¹ H do composto (1) na presença do íon NBu ₄ ⁺ , em CDCl ₃	35
FIGURA 4. 6 - Espectro de RMN ¹ H do composto (4) na presença do íon NBu ₄ ⁺ , em CDCl ₃	36
FIGURA 4. 7 - Espectro de RMN ¹ H do composto (5) na presença do íon NBu ₄ ⁺ , em CDCl ₃	37
FIGURA 4. 8 - Espectros de RMN ³¹ P dos compostos (1) a (6), em CDCl ₃	38
FIGURA 4. 9 - Espectro de RMN ¹³ C ampliado na região da carbonila, em CDCl ₃	39
FIGURA 4. 10 - Espectro de massas (ESI/MS) ampliado do composto (1).	41
FIGURA 4. 11 - Espectro de massas (ESI ⁺ /MS) ampliado do íon NBu ₄ ⁺).	41
FIGURA 4.12 - Comparação dos espectros na região do infravermelho do composto (2) (vermelho) e do precursor cloreto de isovalerila (preto).	43

FIGURA 4. 13 - Espectros de RMN ^{13}P , durante 24 horas, da estabilidade do alquilfosfodiéster na presença de 25% de H_2O em (i) pH 1.5 e (ii) pH 10, em D_2O	45
FIGURA 4.14 - Espectro de RMN ^{31}P , nos tempos de 24, 48 e 72h, da estabilidade de.....	46
FIGURA 4.15 - Espectro de RMN ^{31}P , nos tempos de 0, 5, 30, 1440 e 1728 min, da estabilidade de acilfosfatos em 25% de água em pH baixo (<1.5), em D_2O	47
FIGURA 4.16 - Espectro de RMN ^{31}P , nos tempos de 24, 48 e 72h, da estabilidade de acilfosfatos em 50% de água em (i) pH 1.5 e (ii) pH 10, em D_2O	48
FIGURA 4. 17 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (2) por moagem via úmida, em CDCl_3	49
FIGURA 4. 18 - Espectro de RMN ^{13}C ampliado na região da carbonila do acil fosfodiéster. (a) síntese no estado sólido e (b) síntese em solução.	50
FIGURA 4. 19 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (2) em CDCl_3	51
FIGURA 4. 20 - Caixa de simulação contendo cloreto de acila (centro) e fonte de fosfato (laterais).	55
FIGURA 4.21 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acila em uma simulação contendo K_3PO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $18,84 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $26,09 \text{ nm}^{-3}$. 56	56
FIGURA 4.22 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acila em uma simulação contendo K_3PO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $17,71 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $23,50 \text{ nm}^{-3}$	57
FIGURA 4. 23 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do brometo de tetrabutilamônio em uma simulação contendo K_3PO_4 e cloreto de acila. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $2,15 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $0,44 \text{ nm}^{-3}$	57
FIGURA 4.24 – Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de benzoíla em uma simulação contendo K_3PO_4 . Curva preta: átomo de cloro, com densidade máxima de $13,93 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $20,94 \text{ nm}^{-3}$	58
FIGURA 4.25 – Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de benzoíla em uma simulação contendo K_3PO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade	

máxima de 14,45 nm ⁻³ ; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de 20,89 nm ⁻³	58
FIGURA 4. 26 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do brometo de tetrabutílamônio em uma simulação contendo K ₃ PO ₄ e cloreto de benzoíla. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de 0,20 nm ⁻³ ; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de 0,20 nm ⁻³	59
FIGURA 4.27 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de palmitoíla em uma simulação contendo K ₃ PO ₄ . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de 17,01 nm ⁻³ ; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de 15,65 nm ⁻³	60
FIGURA 4.28 – Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de palmitoíla em uma simulação contendo K ₃ PO ₄ e NBu ₄ Br. Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de 16,31 nm ⁻³ ; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de 15,01 nm ⁻³	61
FIGURA 4. 29 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do brometo de tetrabutílamônio em uma simulação contendo K ₃ PO ₄ e cloreto de palmitoíla. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de 0,22 nm ⁻³ ; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de 0,53 nm ⁻³	61
FIGURA 4. 30 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acetila em uma simulação contendo Na ₂ HPO ₄ . Curva preta: átomos de cloro, densidade máxima de 10,85 nm ⁻³ ; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de 13,12 nm ⁻³ . 62	62
FIGURA 4. 31 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acetila em uma simulação contendo Na ₂ HPO ₄ e NBu ₄ Br. Curva preta: átomos de cloro, densidade máxima de 10,18 nm ⁻³ ; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de 10,45 nm ⁻³	63
FIGURA 4. 32 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do brometo de tetrabutílamônio em uma simulação contendo Na ₂ HPO ₄ e cloreto de acila. Curva preta: átomos de bromo, densidade máxima de 1,98 nm ⁻³ ; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de 0,76 nm ⁻³	63
FIGURA 4.33 - Perfil do potencial elétrico ao longo da trajetória (Z) perpendicular à interface. (a) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar (O=C-Cl) do cloreto de acetila	

no sistema na ausência do íon NBu_4^+ ; (b) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar do cloreto de acetila no sistema na presença do íon NBu_4^+	65
FIGURA 4.34 - Perfil do potencial elétrico ao longo da trajetória (Z) perpendicular à interface. (a) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar (O=C-Cl) do cloreto de benzoíla no sistema na ausência do íon NBu_4^+ ; (b) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar do cloreto de acetila no sistema na presença do íon NBu_4^+	66
FIGURA 4. 35 - Perfil do potencial elétrico ao longo da trajetória (Z) perpendicular à interface. (a) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar (O=C-Cl) do cloreto de palmitoíla no sistema na ausência do íon NBu_4^+ ; (b) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar do cloreto de acetila no sistema na presença do íon NBu_4^+	66
FIGURA AP. 1 - Espectro de RMN ^1H do composto (2) na presença do íon TBA^+ , em CDCl_3	78
FIGURA AP. 2 - Espectro de RMN ^1H do composto PFD (3) na presença do íon TBA^+ , em CDCl_3	78
FIGURA AP. 3 - Espectro de RMN ^1H do composto BFD (6) na presença do íon TBA^+ , em CDCl_3	79
FIGURA AP. 4 - Espectro de RMN ^{13}P do composto (1), em CDCl_3	79
FIGURA AP. 5 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (2), em CDCl_3	80
FIGURA AP. 6 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (3), em CDCl_3	80
FIGURA AP. 7 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (4), em CDCl_3	81
FIGURA AP. 8 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (5), em CDCl_3	81
FIGURA AP. 9 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (6), em CDCl_3	82
FIGURA AP. 10 - Espectro de RMN ^{13}C do composto (1), em CDCl_3	82
FIGURA AP. 11 - Espectro de RMN ^{13}C do composto (2), em CDCl_3	83
FIGURA AP. 12 - Espectro de RMN ^{13}C do composto (3), em CDCl_3	83
FIGURA AP. 13 - Espectro de RMN ^{13}C do composto (4), em CDCl_3	84
FIGURA AP. 14 - Espectro de RMN ^{13}C do composto (5), em CDCl_3	84
FIGURA AP. 15 - Espectro de RMN ^{13}C do composto (6), em CDCl_3	85
FIGURA AP. 16 - Espectro de massas (ESI/MS) do composto (1).	85
FIGURA AP. 17 - Espectro de massas (ESI/MS) do composto (2).	86
FIGURA AP. 18 - Espectro de massas (ESI/MS) do composto (3).	86

FIGURA AP. 19 - Espectro de massas (ESI-/MS) do composto (5).....	86
FIGURA AP. 20 - Espectro de massas (ESI-/MS) do composto (6).....	87
FIGURA AP. 21 - Infravermelho do composto (2).....	87
FIGURA AP. 22 - Infravermelho do composto (3).....	87
FIGURA AP. 23 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de ciclohexil em uma simulação contendo K_3PO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $14,25 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $19,10 \text{ nm}^{-3}$	88
FIGURA AP. 24 – Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de ciclohexil em uma simulação contendo K_3PO_4 . Curva preta: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $29,19 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de cloro, com densidade máxima de $23,13 \text{ nm}^{-3}$	88
FIGURA AP. 25 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do brometo de tetrabutílamônio em uma simulação contendo K_3PO_4 e cloreto de ciclohexil. Curva preta: átomo de bromo, com densidade máxima de $0,27 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $0,27 \text{ nm}^{-3}$	88
FIGURA AP. 26 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acetila em uma simulação contendo K_2HPO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $14,94 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $21,06 \text{ nm}^{-3}$	89
FIGURA AP. 27 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acetila em uma simulação contendo K_2HPO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $12,33 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $16,45 \text{ nm}^{-3}$	89
FIGURA AP. 28 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do tetrabutílamônio em uma simulação contendo K_2HPO_4 e cloreto de acetila. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $3,37 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $1,28 \text{ nm}^{-3}$	89
FIGURA AP. 29 - Perfil de densidade do cloreto de benzoíla em uma simulação contendo K_2HPO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $9,57 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $13,56 \text{ nm}^{-3}$	90

- FIGURA AP. 30 - Perfil de densidade do cloreto de benzoíla em uma simulação contendo K_2HPO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $9,29 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $13,22 \text{ nm}^{-3}$ 90
- FIGURA AP. 31 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do tetrabutylamônio em uma simulação contendo K_2HPO_4 e cloreto de benzoíla. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $0,15 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $0,14 \text{ nm}^{-3}$ 90
- FIGURA AP. 32 - Perfil de densidade do cloreto de ciclohexil em uma simulação contendo K_2HPO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $8,15 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $11,29 \text{ nm}^{-3}$ 91
- FIGURA AP. 33 - Perfil de densidade do cloreto de ciclohexil em uma simulação contendo K_2HPO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $8,15 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $11,29 \text{ nm}^{-3}$ 91
- FIGURA AP. 34 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do tetrabutylamônio em uma simulação contendo K_2HPO_4 e cloreto de ciclohexil. Curva preta: átomos de bromo, $0,29 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $0,33 \text{ nm}^{-3}$. . 91
- FIGURA AP. 35 - Perfil de densidade do cloreto de palmitoíla em uma simulação contendo K_2HPO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $16,02 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $10,76 \text{ nm}^{-3}$ 92
- FIGURA AP. 36 - Perfil de densidade do cloreto de ciclohexil em uma simulação contendo K_2HPO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $14,41 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $13,01 \text{ nm}^{-3}$ 92
- FIGURA AP. 37 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do tetrabutylamônio em uma simulação contendo K_2HPO_4 e cloreto de palmitoíla. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $0,44 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio com densidade máxima de $0,44 \text{ nm}^{-3}$ 92
- FIGURA AP. 38 - Perfil de densidade do cloreto de palmitoíla em uma simulação contendo Na_2HPO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $12,75 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $10,65 \text{ nm}^{-3}$ 93

FIGURA AP. 39 - Perfil de densidade do cloreto de palmitoíla em uma simulação contendo Na_2HPO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $12,39 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $12,28 \text{ nm}^{-3}$	93
FIGURA AP. 40 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do tetrabutílamônio em uma simulação contendo K_2HPO_4 e cloreto de palmitoíla. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $1,98 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $1,78 \text{ nm}^{-3}$	93
FIGURA AP. 41 - Espectro de RMN de ^{31}P do composto (2) com 7,5mol% de aditivo.....	94
FIGURA AP. 42 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (2) com 15 mol% de aditivo.	94
FIGURA AP. 43 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (2) com 22,5mol% de aditivo.....	95

RESUMO

“SÍNTESE DE ACIL FOSFODIÉSTERES POR MECANOQUÍMICA: UMA METODOLOGIA DE QUÍMICA VERDE” A química verde tem grande preocupação com a sustentabilidade de reações químicas, em que um dos objetivos, que na formulação/remodelação de rotas sintéticas consiga substituir solventes tóxicos por solventes de menor toxicidade, podendo-se destacar as metodologias que utilizam nenhum ou um mínimo de solventes. Nesta categoria está inserida a mecanoquímica, em que reagentes são macerados mecanicamente sem a presença de solventes, obtendo-se excelentes resultados em baixos tempos reacionais. A mecanoquímica pode melhorar reações tradicionais que possuem baixos rendimentos de produtos de elevado valor agregado, como por exemplo, os acil fosfatos. Os ésteres de fosfatos possuem diversas aplicações como substratos enzimáticos, surfactantes e pró-drogas e as suas sínteses costumam envolver várias etapas reacionais e uma grande quantidade de solventes e reagentes de toxicidade elevada. Desta forma, neste trabalho objetivou-se a síntese de acil fosfatos via mecanoquímica de maneira a aumentar a sustentabilidade destes processos. A metodologia foi otimizada e envolveu o uso de cloretos de acila e uma fonte de fosfato na presença de brometo de tetrabutilamônio, eliminando o excesso de solventes e diminuindo o tempo reacional de horas para minutos. O brometo de tetrabutilamônio se mostrou essencial para aumentar a seletividade do processo de síntese do diéster de fosfato e o seu papel na reação foi avaliado por simulações de dinâmica molecular. A partir das simulações, foi possível observar que o tamanho da cadeia carbônica do cloreto de acila tem influência direta para a formação do produto em que o brometo de tetrabutilamônio auxilia no ordenamento do cloreto de acila na matriz sólida. De forma comparativa, observou-se que a metodologia empregada neste trabalho apesar de obter rendimentos de apenas 50%, apresentou melhores valores de fator E e quociente ambiental que as metodologias descritas na literatura, mostrando-se uma metodologia de grande potencial de aplicação na síntese sustentável de acil fosfatos.

ABSTRACT

"SYNTHESIS OF RENT PHOSPHODESTERS BY MECHANOCHEMISTRY: A METHODOLOGY OF GREEN CHEMISTRY" Green chemistry is very concerned with the sustainability of chemical reactions, where one of the objectives, which in the formulation/remodeling of synthetic routes can replace toxic solvents with solvents of lower toxicity, can be highlighted the methodologies that use none or a minimum of solvents. Mechanochemistry is a technique that employs the mechanical maceration of reagents without solvents, achieving excellent results in less reaction time. This technique can improve traditional reactions that have low yields of products with high value, such as acyl phosphates. Phosphate esters have a wide application such as enzymatic substrates, surfactants, and prodrugs, and their synthesis employs several steps with highly toxic reagents and solvents. Therefore, in this work, we aimed at the synthesis of acyl phosphates via mechanochemistry to improve the sustainability of these processes. The methodology was optimized and involved the use of acyl chloride and a phosphate source in the presence of tetrabutylammonium bromide, eliminating excess solvents and decreasing reaction time from hours to minutes. Tetrabutylammonium bromide was shown to be essential for the selectivity towards the phosphate diester, and its role in the reaction was evaluated by molecular dynamics simulations. From the simulations, it was evident that the size of the carbonic chain from the acyl chloride had a major influence in the reaction outcome, in which the tetrabutylammonium bromide was needed to order the acyl chloride in the solid matrix. Comparatively, despite its low yields (maximum 50%), the methodology of this work presented better values of E-factor and environmental coefficient than the ones described in the literature, exhibiting great potential in the sustainable synthesis of acyl phosphates.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 – A inseção da Química Verde	1
1.2 – Química Verde	2
1.3 – Mecanismos de rotas mecanoquímicas	5
1.4 – Acil fosfatos	8
1.5 – Métricas de Química Verde	9
1.6 – Fundamentos de simulação por dinâmica molecular	10
2 – OBJETIVOS	14
2.1 – Objetivo geral	14
2.2 – Objetivos específicos	14
3 – METODOLOGIA	15
3.1 – Solventes e Reagentes	15
3.2 – Síntese dos acil fosfodiésteres	15
3.3 – Moagem por via úmida	19
3.4 – Em solução	19
3.5 – Teste com brometo de benzila	20
3.6 – Teste de estabilidade	20
3.6 – Caracterização dos alquil fosfodiésteres	21
3.6.1 – <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	21
3.6.2 – <i>Espectrometria de massas</i>	21
3.6.3 – <i>Análise Elementar</i>	21
3.6.4 – <i>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho</i>	22
3.7 – Etapas para a simulação de Dinâmica molecular	22

3.7.1 – Obtenção das estruturas	22
3.7.2 – Obtenção dos parâmetros de simulação	22
3.7.4 – Etapa de equilibração dos compostos puros	23
3.7.5 – Sistemas estudados	24
4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
4.1 – Avaliação de substratos e da pureza do produto	34
4.1.1 – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio	34
4.1.2 – Ressonância magnética nuclear de fósforo	37
4.1.3 – Ressonância magnética nuclear de carbono ¹³ C	39
4.2 – Espectrometria de massas	40
4.3 – Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	42
4.4 – Análise Elementar	43
4.5 – Estudo da estabilidade do acil fosfodiéster em água	44
4.6 – Variações operacionais	48
4.7 – Análise da sustentabilidade a partir das métricas de química verde	51
4.8 – Estudos dos sistemas por simulações de dinâmica molecular	54
4.8.1 – Perfil de densidade ao longo do eixo Z	55
4.8.2 – Potencial eletrostático	64
5 – CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS	68
ANEXOS	74
APÊNDICES	78

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – A inseção da Química Verde

No final da década de 50, Rachel Louise Carson uma bióloga marinha, escritora, cientista e ecologista norte-americana, começou um estudo sobre os pesticidas sintéticos, no qual comprovou que as aplicações de DDT (diclorodifeniltricloroetano) não matavam apenas as pragas indesejadas, mas também outras espécies, ocasionado em um desequilíbrio ambiental, além de causar problemas à saúde. O resultado dessa pesquisa foi publicado no livro *Silent Spring* (1962), desencadeando em uma onda de estudos e questionamentos sobre a preservação ambiental em vários países.¹ O uso do DDT no Brasil, foi proibido pela Lei nº. 11.936 de 14 de maio de 2009, onde teve a sua fabricação, importação, exportação, manutenção em estoque, comercialização e uso interdito por lei.²

Com isto, o tema de preservação ambiental, foi inserido nas pautas das reuniões dos líderes mundiais com o intuito de alertar o impacto do uso demasiado dos recursos naturais e das atividades humanas desmedidas visando promover a substituição por ações mais sustentáveis. Assim, a Conferência de Estocolmo de 1972, alertou o mundo sobre os danos que a deterioração acelerada do ecossistema ocasionaria à humanidade. Em 1992 ocorreu a Conferência³ das Nações Unidas sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento, conhecida como ECO-92, na qual foi elaborada a Agenda 21, em que os 179 países integrantes se comprometeram em zelar ao desenvolvimento sustentável.³

O capítulo 30 da Agenda 21, esclarece o papel do Comércio e da Indústria, para atingir estes objetivos de sustentabilidade, em que propõe-se, a incentivação da produção limpa em conjunto com a responsabilidade empresarial.⁴ Dessa maneira, a Química Verde (QV) ganhou destaque, por visar desenvolver metodologias e/ou processos e produtos químicos que minimizem o impacto ambiental.

Diante disso, foram criados princípios de química verde que norteiam os profissionais da área de química, para formular processos e produtos químicos benéficos ao homem e ao meio ambiente. Porém, para que um processo químico seja considerado sustentável é necessário que haja uma quantificação desta sustentabilidade e as métricas de

química verde são utilizadas para auxiliar na visualização da melhoria de um processo quando há alterações de metodologias sintéticas.

1.2 – Química Verde

Na década de 90, a química verde ganhou destaque através das publicações de alguns pesquisadores como, por exemplo, Paul T. Anastas e John C. Warner.⁵ Estes pesquisadores propuseram, doze princípios de química verde, em que incluem instruções destinadas aos profissionais químicos para utilização de metodologias com menor impacto ambiental. Estes princípios focam na prevenção de resíduos, economia atômica, síntese de produtos menos perigosos, no desenvolvimento de produtos seguros, no uso de solventes e auxiliares químicos mais seguros, na minimização de gastos energéticos, emprego de fontes renováveis, na redução de derivados, catálise, na síntese de produtos químicos que degradem em materiais inofensivos ao meio ambiente, na prevenção da poluição e de acidentes.^{3,5-9}

Baseando-se nestes princípios, inúmeros grupos de pesquisas e empresas iniciaram estudos sobre a aplicação da química verde. Destaca-se, por exemplo, o professor Yi Tang e colaboradores da UCLA (Universidade da Califórnia em Los Angeles), que elaboraram uma nova rota sintética para a produção de sinvastatina, uma droga usada para o tratamento de colesterol ruim, utilizando enzimas e materiais de baixo custo, que posteriormente a Codexis (Empresa de Biocatálise), otimizou o processo químico, resultando em uma redução de riscos e desperdícios em relação a síntese tradicional (reagentes perigosos e inúmeras etapas).¹⁰

Outras empresas como, *Nature Works*, visam obter matéria-prima de produtos agrícolas para a produção de uma resina tão resistente quanto ao plástico à base de petróleo. A *Procter&Gamble* e a *Cook Composites and Polymers*, criaram uma mistura (óleo de soja e açúcar) que substituem resina de tintas e solventes, assim, reduzindo o uso de compostos voláteis em 50%, conseqüentemente, minimizando o impacto ambiental.¹¹ Diante disso, verifica-se que as empresas tentam aplicar alguns dos princípios de química verde, como por

exemplo, o uso de fonte renováveis, minimização da poluição, de acidentes e de gastos energéticos.

Atualmente há também um grande foco na substituição do solvente reacional por solventes menos tóxicos em rotas sintéticas. Os solventes possuem um papel importante em reações, sendo utilizados para solubilizar os reagentes, influenciando na reatividade e associações moleculares. A troca de um solvente por outro pode acarretar em diferentes velocidades de reação devido às distintas estabilidades dos reagentes em diferentes meios.

Por outro lado, reações no estado sólido podem ser uma alternativa, visto a simplicidade de seus processos, redução da poluição e dos recursos financeiros. Ademais, como não há necessidade de excesso de reagentes, a purificação do produto não é obrigatória e a maioria das reações é rápida quando comparada com as reações em solução, sendo realizadas em temperatura e pressão ambiente. Esta eficiência das reações no estado sólido pode ser exemplificada com trisalilalumínio em que o tempo reacional foi diminuído de 12 horas para 15 minutos com um rendimento de 88%, sem gerar subprodutos (Figura 1.1).¹² Outro exemplo de síntese de complexos é a de complexos Cu-carbeno de sais de N, N-diarilimidazólio e cobre metálico (Figura 1.2). Estes complexos puderam ser sintetizados com maior rendimento quando comparada à mesma reação promovida na presença de solventes, sendo observado um aumento de 61% no rendimento.^{13,14}

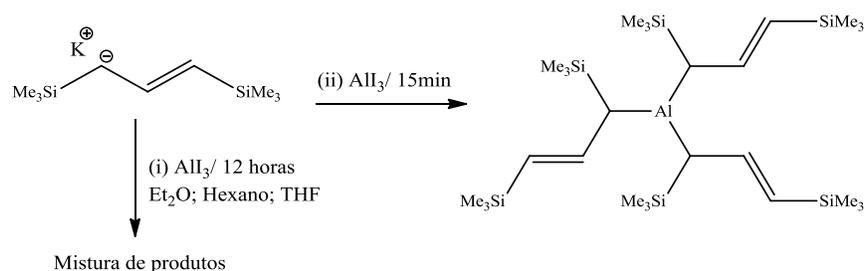


FIGURA 1. 1 - Síntese do complexo trisalumínio em (i) solução e (ii) via mecanoquímica.¹²

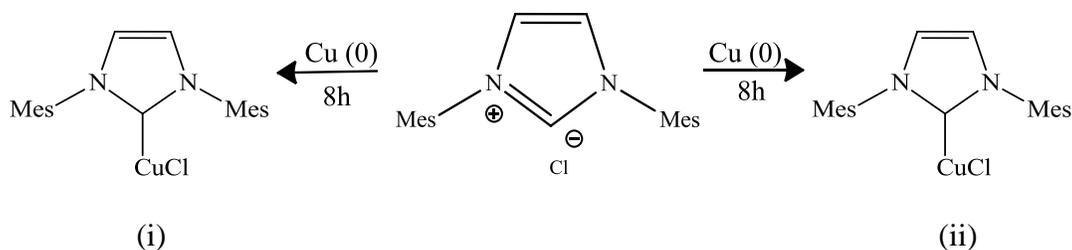


FIGURA 1. 2 - Formação de complexos Cu-carbeno. (i) rendimento em solução de 19%; (ii) rendimento sob ação mecânica de 80%.^{13,14}

Nestes procedimentos demonstra-se o potencial da técnica de mecanoquímica para procedimentos sintéticos de organometálicos, sem a preocupação com a solubilidade ou a interação do solvente com o produto formado, além disso, mostra que para uma reação ocorrer, não há a necessidade da mudança de estado físico.

A mecanoquímica pode ser ainda mais favorável para reagentes que possuem baixa ou nenhuma solubilidade em solventes orgânicos e água, como no caso dos fulerenos. Neste caso, a mecanoquímica demonstrou vantagens na funcionalização de fulerenos, como por exemplo o baixo tempo reacional (1 hora) e a formação do produto com rendimentos de 15-45%¹⁵ (Figura 1.3).

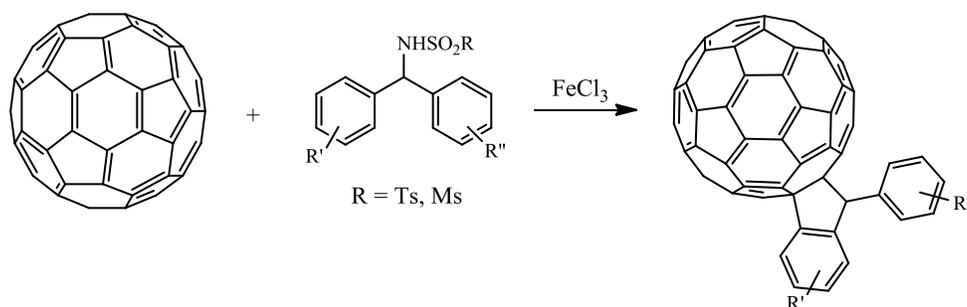


FIGURA 1. 3 - Síntese de funcionalização de fulerenos (C-60) por mecanoquímica.¹⁵

Outro exemplo descrito na literatura, é a síntese de N-sulfonilguanidinas que têm potencial para herbicidas e produtos farmacêuticos, sintetizadas através de arilsulfonamidas, carbodiimidas e catalisado por cobre. O procedimento (Figura 1.4) foi

realizado em solução (a) como também por via mecanoquímica assistida por um líquido (b). A rota sintética por mecanoquímica obteve a formação do produto após duas horas, ao contrário da síntese em solução que não resultou na formação do produto, mesmo a reação sob refluxo durante a noite.¹⁶

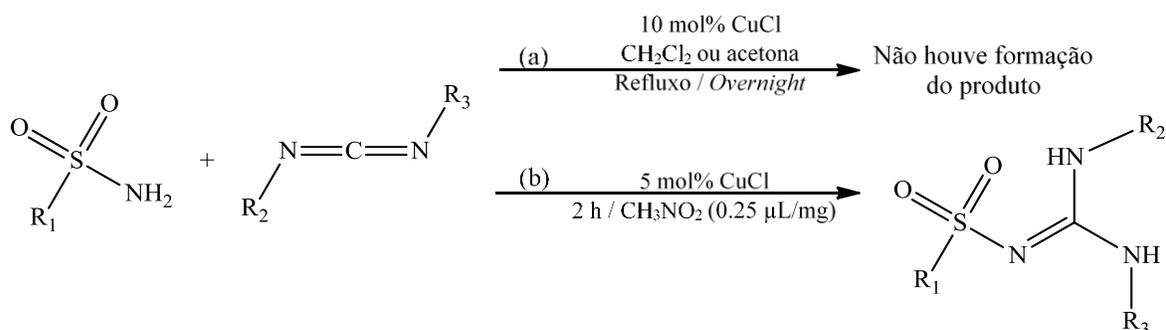


FIGURA 1.4 - Síntese de N-sulfonilguanidina. (a) em solução não ocorreu a formação do produto e (b) por mecanoquímica que obteve um rendimento entre 88-99%.¹⁶ R₁ = aril; R₂ e R₃ = alquil ou aril

Verifica-se portanto, diversos exemplos de reações que puderam ser favorecidas pelo aumento de rendimento e diminuição de tempo reacional. Entretanto, como toda técnica, há vantagens e desvantagens, e as desvantagens da mecanoquímica são o empiricismo da técnica, a falta de controle da temperatura e variação da ação mecânica manual com diferentes operadores. Apesar destes fatores, o seu uso é válido na tentativa de buscar novas estratégias ou remodelar antigos processos químicos com o intuito de minimizar o uso de solventes, evitando, conseqüentemente, a contaminação do meio ambiente.

1.3 – Mecanismos de rotas mecanoquímicas

As reações químicas provenientes de ação mecânica não são uma descoberta atual, visto que antigamente já havia o processo de maceração (algo como um almofariz e pistilo).¹⁷⁻¹⁹ O estudo das reações químicas induzidas por energia mecânica é chamado mecanoquímica¹⁷, sendo definido por Fridrich Wilhelm Ostwald (1853-1932), prêmio Nobel de 1909. Ostwald estudou a correlação entre a química e energia mecânica, criando o termo

mecanoquímica. Entretanto, foi apenas a partir dos anos 20, que estudos foram observados utilizando tal técnica.^{17,19}

Há inúmeras teorias que almejaram uma explicação coerente sobre as transformações químicas induzidas por ação mecânica, como por exemplo, o modelo Magma-Plasma, a teoria *Hot-Spot* e o modelo Esférico. O modelo Magma-Plasma propõe que uma grande quantidade de energia é liberada no ponto de colisão entre as partículas.¹⁸ Esta energia é responsável pela formação do estado plasmático caracterizado por emitir fragmentos excitados da amostra sólida, em uma determinada escala de tempo.^{17,18}

A teoria *Hot-Spot* proposta por Bowdene Yoffe em 1948 e posteriormente por Bowden e Tabor em 1958. Durante as pesquisas, estes pesquisadores observaram que a fricção de duas amostras sólidas gerava altas temperaturas em um intervalo de tempo (10^{-4} a 10^{-3} s) em pontos da superfície.²⁰ Com o aumento da temperatura localizada nas pontas das fissuras formadas há a condução das reações químicas em que os sólidos devem ser termicamente instáveis.²¹

Já o modelo esférico propõe que o estresse do impacto na superfície do sólido combinado com triboplasma¹ inicia as reações químicas, sendo ativada no momento do impacto com os demais processos físicos de ordem temporal como, por exemplo, triboeletrificação, formação e migração de defeitos de rede, formação de novas superfícies, transições de material entre sólidos e dentre outros. Além disso, esta ativação é denominada tribológica sendo definida como um acúmulo de energia.^{17,22}

Apesar da existência de diversas teorias sobre a mecanoquímica, a produção de novas moléculas em síntese orgânica por esta metodologia, ainda não é de todo compreendida, sendo necessário o uso de cálculos teóricos para a visualização das reações e seus mecanismos.

¹ É uma descarga de gás gerada na ativação tribológica, ou seja, a geração de uma “bolha de energia” na área de deformação que induz as transformações químicas, assim, podendo ser usado para modificação de superfícies de materiais.²²

1.3.1 – Mecanismos assistidos por líquido em Reações Mecanoquímicas

O aumento da taxa de reação em solução depende de alguns fatores como a superfície de contato em que uma solução homogênea há a colisão com elevada frequência entre partículas, no entanto, o número de colisões depende da concentração e da temperatura. Já em uma solução heterogêneas, seus reagentes se encontram em estados físicos distintos (p.e. sólido e líquido) e as colisões entre as partículas ocorre nas interfaces, assim, a taxa de reação aumenta à medida que a área superficial aumenta.²³

Nas reações no estado sólido os reagentes estão compactados devido a sua estrutura cristalina, e qualquer mecanismo assistido por líquido proposto para tais reações é abordado como transporte de massa, em que há a formação de uma fase intermediária (vapor, líquido ou um sólido amorfo) que exibe uma maior mobilidade para que ocorra maior interação entre os reagentes levando a formação do produto.²⁴ Dentre as possibilidades de fase intermediária, a fase líquida promove um mecanismo mais eficiente, podendo ser transporte de massa por convecção² ou difusão³.

Ambos os mecanismos mencionados acima, dependem da quantidade de líquido utilizado na reação no estado sólido. Diante disso, em uma reação mecanoquímica, a quantidade de líquido usado é tão pequena que o transporte de massa por convecção não exerce um papel tão significativo, e o transporte de massa por difusão torna-se mais preponderante.¹⁹ Neste caso, o fato do transporte de massa por difusão ser eficaz pode ser atribuído ao aprisionamento do líquido nos vazios gerados durante a maceração, consequentemente, ocorre a formação de uma fase intermediária. Desta maneira, evita-se que a transferência de massa por convecção seja efetiva. Além disso, outros dois fatores colaboram para que a transferência de massa por difusão seja exercida: (i) o aumento da

²O mecanismo ocorre através de um líquido em movimento podendo ser natural, movimento provocado por densidades distintas, ou forçado, promovida pelo uso de um agente externo (p.e. centrífuga).

³É a transferência de massa através da diferença de concentrações espaciais, ou seja, o fluxo ocorre das regiões de alta para baixa concentração num dado sistema.

superfície de contato e (ii) a redução da distância de difusão ocorre devido ao uso mínimo de líquido e a diminuição do tamanho das partículas.¹⁹

1.4 – Acil fosfatos

Os acil fosfatos são uma classe importante de compostos químicos²⁵ tanto na área da química, atuando como grupos acila ativados²⁶⁻²⁸, quanto na área biológica, atuando como substratos²⁹ e inibidores de proteínas.³⁰ A sua ação biológica fez com que surgissem também algumas classes de acil fosfatos que são utilizadas como pró-drogas^{31,32}. Desta forma, diversos trabalhos tem sido reportados na literatura para a síntese de acil fosfatos^{25,33-36}. Verifica-se entretanto, que as rotas utilizadas na literatura não são sustentáveis devido ao elevado tempo reacional, múltiplas etapas e uso de reagentes tóxicos.

Na síntese de benzoil fosfodiésteres^{37,38}, por exemplo, é utilizada piridina em solução, sendo este, um reagente com elevado grau de toxicidade.³⁹ Enquanto que na síntese de acetil fosfodiésteres⁴⁰, usa-se um total de 530 mL de éter dietílico na reação e purificação, sendo tal solvente altamente inflamável⁴¹ e considerado altamente perigoso para o meio ambiente e ao ser humano pela GSK (*GlaxoSmithKline*).⁴²

Outros métodos relatados na literatura, são baseados no procedimento de Avison^{35,43} para a obtenção de acil fosfatos. A sua rota sintética consiste em várias etapas, dentre elas pode-se destacar o uso de atmosfera inerte, e reagentes carcinogênicos como o benzeno⁴⁴. Estes procedimentos, demonstram uma menor eficiência energética, várias etapas para a formação do produto, além da exposição a reagentes com toxicidade elevada^{41,44} e o uso de uma grande quantidade de solventes.

Dentre os métodos encontrados, o único que utiliza mecanoquímica é o de Kaboudin⁴⁵, empregando magnésia e clorofosfato de dietila na presença de diferentes ácidos carboxílicos. Tal metodologia obteve 70-90% de rendimento de compostos fosfatados de acila, no entanto, são descritas poucas informações referentes à caracterização, adicionando incertezas acerca da pureza dos produtos obtidos e portanto, de seus rendimentos.

1.5 – Métricas de Química Verde

Como foi visto anteriormente, quando se faz uma alteração na rota sintética de um produto químico com o intuito de promover a sustentabilidade do processo é importante que haja uma quantificação desta melhoria. Desta maneira, existem métricas de química verde que verificam a eficiência sustentável do novo processo, podendo-se comparar com o processo antigo. Dentre estas métricas, as mais utilizadas são o Fator-E e Economia Atômica.⁴⁶ O fator-E (FE) é a razão do peso dos resíduos gerados em uma reação química sobre o peso total do produto (Equação 1, inserindo 10% do volume dos solventes utilizados), sendo o valor ideal de FE igual a zero (0), indicando o grau de resíduos sólidos gerados no processo químico.^{46,47}

$$FE = \frac{\text{Massa total dos resíduos}}{\text{Massa total do produto}} \quad (1)$$

Entretanto, há uma limitação nesta métrica, visto que os resíduos podem impactar o meio ambiente em maior ou menor grau. Desta forma, na tentativa de obter um valor mais significativo ambientalmente, criou-se outra métrica chamada Quociente Ambiental (QA) (Equação 2). Esta métrica multiplica o FE pelo quociente ambientalmente perigoso Q dos resíduos gerados. Atribui-se aos resíduos mais inócuos, como, por exemplo, NaCl (Cloreto de Sódio), o valor Q igual a um, enquanto que para metais pesados, o valor Q pode variar de 100 a 1000, dependendo da sua toxicidade.⁴⁸

$$QA = \text{Fator-E} \times Q \quad (2)$$

Durante muito tempo, o valor de Q era dado de forma arbitrária⁴⁸ e, em vista disso, há 15 anos foi desenvolvido um *software* chamado EATOS (*Environmental Assessment Tool for Organic Syntheses*) que facilita a medição do impacto ambiental com base no FE e Processo de Intensidade de Massa (PMI). O software é gratuito e está disponível na seguinte página: <http://www.metzger.chemie.uni-oldenburg.de/eatos/>.⁴⁹ Outro *software*

também foi desenvolvido pela AEPA (*Environmental Protection Agency*) chamado GCES (*Green Chemistry Expert System*), para quantificar a sustentabilidade.⁵⁰ Van Aken e colaboradores⁴⁸, elaboraram uma outra ferramenta para análise de rotas sustentáveis chamada Eco-Scale, a qual baseia em penalizações em seis parâmetros (rendimento, custo, riscos de segurança, configuração, condições de reação e facilidade de processamento), no qual, a soma das penalidades é subtraída por 100 pontos. A tabela de pontuação encontra-se no Anexo 4, página 71.

Outra métrica bastante utilizada na química verde é a Economia atômica (EA), a qual visa quantificar o desperdício dos reagentes. A EA é a razão entre a massa molar do produto desejado e a somatória das massas molares dos reagentes (Equação 3), em que se deseja uma economia atômica ideal para um processo químico igual a 100 %.⁷

$$EA (\%) = \frac{\text{Massa total do produto}}{\Sigma \text{ massa total dos reagentes}} \times 100 \quad (3)$$

Com base no FE e EA, foram criadas outras métricas na tentativa de melhorar a quantificação da sustentabilidade, na qual encontram-se no Anexo 1, página 69. Os princípios e as métricas de química verde foram criadas para alertar o uso de recursos e produção de resíduos, fazendo parte de uma pequena parte significativa da sustentabilidade.

1.6 – Fundamentos de simulação por dinâmica molecular

Como mencionado anteriormente, os mecanismos de reações no estado sólido ainda não são muito conhecidos e nesse aspecto, a química computacional pode ser uma ferramenta importante para uma melhor compreensão de tais mecanismos. Dentre os métodos computacionais mais utilizados para obter informações termodinâmicas e estruturais de dado sistema, estão as simulações de dinâmica molecular (DM), definida como uma técnica computacional que obtém a evolução temporal das partículas do sistema, utilizando dado potencial de interação entre partículas e resolvendo as equações de movimento.⁵¹

Nas simulações de DM clássicas desprezam-se quaisquer efeitos quânticos, de modo que o sistema em estudo deve considerar potenciais clássicos em sua descrição. Vale destacar que tal tratamento é válido para sistemas cuja distância média entre as partículas ($\sim \rho^{-1/3}$), onde ρ a densidade numérica da substância, seja maior que o comprimento térmico de Broglie (Λ)⁵² (Equação 4), onde m é massa do átomo, k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta, h é a constante de Planck.

$$\Lambda = \left(\frac{2\pi h^2}{mk_B T} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (4)$$

Uma das etapas essenciais para o estudo de um sistema na DM, é a escolha dos potenciais de interação intra- e intermoleculares, pois os mesmos estabelecem as forças que atuam em cada partícula. A energia potencial total do sistema é dada pela soma dos potenciais de interações intramoleculares e intermoleculares (Equação 5).⁵¹

$$V_{\text{total}} = \sum V_{\text{intra}} + \sum V_{\text{inter}} \quad (5)$$

Estes potenciais ainda podem ser subdivididos em mais contribuições: a equação 6, mostra o potencial intramolecular subdividido em potencial de estiramento de ligação química ($V_{\text{lig.}}$), potencial de deformações angulares ($V_{\text{ang.}}$) e potencial de torção de de diedros ($V_{\text{die.}}$).^{51,53}

$$V_{\text{intra}} = \sum V_{\text{lig.}} + \sum V_{\text{ang.}} + \sum V_{\text{die.}} \quad (6)$$

Os potenciais de ligação e de deformação angular são representado por um oscilador harmônico que vibra ao redor de um valor de equilíbrio (equações 7 e 8, onde r_0 e θ_0 são os valores de equilíbrio da distância e ângulo de ligação, e os diferentes k_r e k_θ representam as constantes de força dos osciladores harmônicos para os respectivos potenciais).^{51,54}

$$V_r = \frac{1}{2} \sum_{\text{ligações}} k_r (r - r_0)^2 \quad (7)$$

$$V_\theta = \frac{1}{2} \sum_{\text{ângulos}} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (8)$$

O potencial de torção de diedros, pode ser representado pela função de Ryckaert-Bellemans (Equação 9), onde \varnothing é o ângulo de diedro e os diferentes valores de C_n são os parâmetros do campo de força.⁵³

$$V_{\varnothing RB} = \sum_0^5 C_n (\cos(\varnothing - 180))^n \quad (9)$$

Os potenciais intermoleculares representam as interações entre átomos não ligados (aqueles separados por três ou mais ligações químicas em uma mesma molécula, ou as interações entre átomos de moléculas distintas). São usualmente subdivididos em dois potenciais: (a) de Coulomb, sendo as interações eletrostáticas entre os átomos com cargas q_i e q_j , onde r_{ij} a distância entre os sítios i e j (Equação 10); (b) de Lennard-Jones, que são as interações de van der Waals entre pares, sendo σ_{ij} é a distância da qual a interação entre as partículas i e j deixa de ser atrativa e passa a ser repulsiva e ϵ_{ij} corresponde ao mínimo de energia entre i e j (Equação 11)⁵⁴.

$$V_{Coulomb} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_i \sum_{j<i} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (10)$$

$$V_{LJ} = \sum_i \sum_{j<i} 4\epsilon_{ij} \left(\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right) \quad (11)$$

Após cálculo de todas as interações em uma dada configuração, calcula-se a força resultante através do gradiente da energia potencial e então pode-se obter a aceleração da partícula de acordo com a Segunda lei de Newton (Equação 12), onde F_i é a força resultante sobre a partícula i , o potencial U_i é a soma de todas as interações de pares entre a partícula i e as demais partículas do sistema, m_i é a massa da partícula e r_i é o vetor posição da partícula i no tempo t .^{51,53,54}

$$F_i = -\nabla U_i = m_i \left(\frac{\partial^2 r_i}{\partial t^2} \right) \quad (12)$$

A partir das integrações da aceleração e da velocidade, no qual fornecem as novas posições e velocidades da partícula, obtém-se uma sequência de configurações em função do tempo (uma trajetória).⁵³ Este processo de integração pode ser repetido até atingir um equilíbrio mecânico no sistema em estudo.

Assim, as simulações DM clássica torna possível o estudo de propriedades macroscópicas de um sistema com a sua estrutura a nível microscópico. Vale ressaltar ainda que podem ser estudados desde sistemas homogêneos a heterogêneos como gases, fluidos supercríticos, líquidos, soluções e misturas, filmes de Langmuir-Blodgett, biomembranas, zeólitos, argilas, nanomateriais, dentre outros.⁵¹ Neste trabalho, tal técnica foi empregada no estudo da influência do aditivo de brometo de tetrabutilamônio na seletividade de reação para os acil fosfodiésteres. Além disso,

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivo geral

O objetivo geral desta dissertação foi de propor uma metodologia sustentável para a produção de acil fosfodiésteres, visto que as metodologias descritas na literatura contém poucas informações sobre a caracterização, como também visando otimizar as condições reacionais e estudar a influência do aditivo (NBu₄Br) na seletividade reacional.

2.2 – Objetivos específicos

- Sintetizar por mecanoquímica acil fosfodiésteres derivados dos cloretos de acila de palmitoil, isovaleril, pivaloil, acetil, ciclohexil e benzoil;
- Otimizar os parâmetros reacionais, tais como fonte de fosfato, solvente de lavagem, tempo de maceração e proporção entre os reagentes;
- Caracterizar os produtos obtidos pelas técnicas de análise elementar, espectrometria de massa, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de ³¹P, ¹H e ¹³C;
- Calcular as métricas de química verde para uma melhor comparação entre o método proposto em relação as metodologias da literatura;
- Analisar a influência do NBu₄Br na síntese em estado sólido com o auxílio das simulações de dinâmica molecular.

3 – METODOLOGIA

3.1 – Solventes e Reagentes

Todos os solventes e reagentes (grau analítico) e foram utilizados sem prévia purificação.

3.2 – Síntese dos acil fosfodiésteres

A síntese foi realizada através da técnica de ação mecânica manual (maceração) assistida por um reagente líquido (cloreto de acila) (Figura 3.2). Em um almofariz de porcelana, foram adicionados em sínteses independentes, variando: uma fonte de fosfato (K_3PO_4 ; K_2HPO_4 ; KH_2PO_4 ; Na_3PO_4 ; Na_2HPO_4 ; NaH_2PO_4), um sal quaternário de amônio (NBu_4Br e $N(CH_3)_3BF_4$) e um cloreto de acila (Palmitoíla, isovalerila, pivaloíla, acetila, ciclohexano e benzoíla), afim de observar os melhores reagentes para tal metodologia, com base no rendimento. Esta mistura foi marcerada por 3 minutos, seguida, da diluição com 25 mL de solvente, no qual também houve variação (clorofórmio; acetato de etila; hexano; diclorometano; dimetilcarbonato). Em seguida, foi filtrada sob uma camada de celite para o isolamento do produto, e por fim, o meio reacional foi evaporado até a secura em rotaevaporador. A síntese foi realizada em temperatura e pressão ambiente.

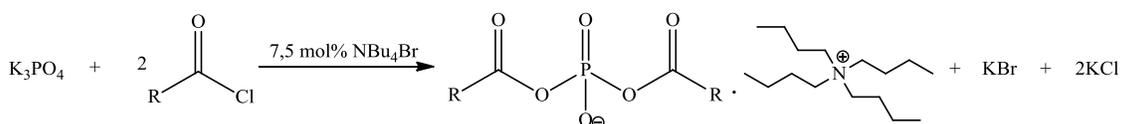
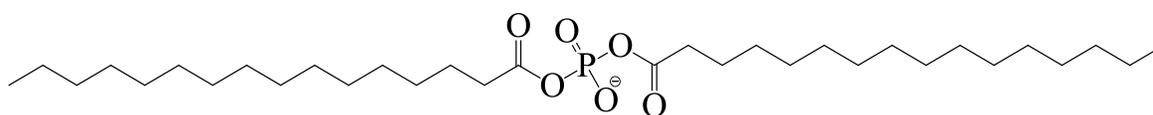


FIGURA 3. 1 - Síntese geral dos acil fosfodiésteres.

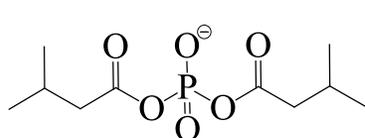
Utilizou-se as seguintes quantidades de cada reagente: K_3PO_4 (2 mmol), K_2HPO_4 (2,4 mmol), KH_2PO_4 (3,1 mmol), Na_3PO_4 (2,6 mmol), Na_2HPO_4 (2,9 mmol) e NaH_2PO_4 (3,5 mmol). A quantidade mínima de sal quaternário de amônio foi de 7,5 mol%,

exceto para a síntese com cloreto de palmitoíla que foi de 3 mol% de NBu_4Br , e, posteriormente, a quantidade de aditivo foi aumentada graduaamente chegando ao máximo de 13,7 mol%, afim de analisar a influência do mesmo. As quantidades de cloreto de acila são: Palmitoil (1 mmol), Isovaleril (2 mmol), Pivaloil (2 mmol), Acetil (2 mmol), Ciclohexil (3 mmol) e Benzoil (3 mmol), sendo que estas quantidades foram obtidas a partir de testes, sendo observado que a mobilidade da matriz sólida influenciou na quantidade de cada substrato.

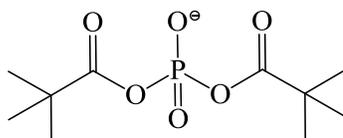
As sínteses foram replicadas com a finalidade de validar o método, tendo obtido as seguintes propostas estruturais (Figura 3.2), quando variou-se apenas o cloreto de acila, sendo eles: palmitoil, isovaleril, pivaloil, acetil, ciclohexano e benzoil, formando os compostos (1) a (6), respectivamente.



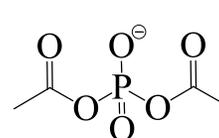
(1) Palmitoíla fosfodiéster [PFD]



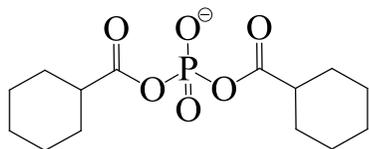
(2) Isovalerila fosfodiéster
[IFD]



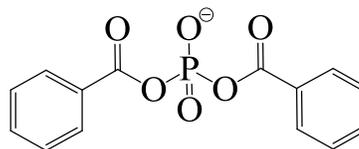
(3) Pivaloíla fosfodiéster
[PyFD]



(4) Acetila fosfodiéster
[AFD]



(5) Ciclohexano fosfodiéster
[CFD]



(6) Benzoíla fosfodiéster
[BFD]

FIGURA 3.2 - Propostas estruturais dos alquil fosfodiésteres na ausência do íon tetrabutilamônio (NBu_4^+).

Composto (1):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, 6H), 1.25 (s, 48H), 1.65 (q, 4H), 2.44 ppm (t, 4H).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 13,24; 22,04; 24,00; 28,46; 28,46; 28,71; 28,74; 28,91; 29,01; 31,27; 34,64; 168,96 ppm.

RMN ³¹P (400 MHz, CDCl₃): - 17,79 ppm.

MS/MS ESI (*m/z*): 573.54.

Rendimento: 50% (0,232 mg).

Composto (2):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0.70 (d, 12H), 1.86 (m, 2H), 1.94 ppm (d, 4H).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 22.36; 25,63; 46.39; 177.20 ppm.

RMN ³¹P (400 MHz, CDCl₃): - 17,71 ppm.

MS/MS ESI (*m/z*): 265,22

Rendimento: 39,5 % (0,090 mg)

Composto (3):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0.44 ppm (s, 18H).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 27.36; 37.74; 181.14 ppm.

RMN ³¹P (400 MHz, CDCl₃): - 17.48 ppm.

MS/MS ESI (*m/z*): 265,08

Rendimento: 15% (0,040 mg)

Composto (4):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0.44 ppm (s, 18H).

RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ 127.39; 127.70; 127.85; 128.23; 128.31; 128.79; 129.35; 129.60; 129.96; 130.26; 130.52; 131.79; 132.09; 133.55; 134.04; 134.88; 161.62; 166.52; 167.63 ppm.

RMN ^{31}P (400 MHz, CDCl_3): -18.82 ppm.

Sem rendimento

Composto (5):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (q, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.80 ppm (d, 2H).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 127.39; 127.70; 127.85; 128.23; 128.31; 128.79; 129.35; 129.60; 129.96; 130.26; 130.52; 131.79; 132.09; 133.55; 134.04; 134.88; 161.62; 166.52; 167.63 ppm.

RMN ^{31}P (400 MHz, CDCl_3): -17,54 ppm.

MS/MS ESI (m/z): 305.18; 358.22; 402.13.

Sem rendimento

Composto (6):

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (m, 10H), 1.53 (m, 10H), 1.87 ppm (m, 2H)

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3): δ 25.53; 25.81; 29.47; 44.46; 171.51 ppm.

RMN ^{31}P (400 MHz, CDCl_3): - 18.37 ppm.

MS/MS ESI (m/z): 317.41

Sem rendimento

Posteriormente, a metodologia foi otimizada de acordo com a Tabela 3.1, utilizando apenas um substrato, afim de observar as melhores condições em cada variante e, posteriormente, realizar com os demais substratos.

TABELA 3. 1 - Otimização para a síntese de acil fosfodiéster. (Arquivo pessoal)

Fosfato	Variações	
		K_3PO_4
	K_2HPO_4	Na_2HPO_4
	KH_2PO_4	NaH_2PO_4

Sal quaternário de amônio	Brometo de tetrabutilamônio/NBu ₄ Br	Tetrafluoroborato de tetrametilamônio/N(CH ₃) ₃ BF ₄
Substrato	Cloreto de Isovalerila	
Lavagem	Acetato de Etila	Diclorometano
	Clorofórmio	Dimetil Carbonato
	Hexano	
Tempo de reação	3 minutos	6 minutos
	12 minutos	

3.3 – Moagem por via úmida

A síntese proposta também foi realizada em um moinho esférico com a finalidade de comparar o tempo de reação entre as sínteses sob maceração e no moinho esférico. Em um frasco de vidro com tampa (1 mL) contendo microesferas de porcelana, foram adicionados: fonte de fosfato (2 mmol), 7.5 mol% (50 mg) brometo de tetrabutilamônio, cloreto de acila (2 mmol) e 500 µL de acetato de etila. Esta mistura foi colocada no moinho de bola e rotacionada por 3 minutos. Em seguida, filtrada e o meio reacional foi evaporado até a secagem rotaevaporador.

3.4 – Em solução

A síntese em solução foi realizada nas mesmas condições que a síntese sob ação mecânica manual (maceração), a fim de observar se com mesmo tempo de reação, todos os reagentes envolvidos em solução seriam consumidos. Em balão de 5 mL, foi adicionado: 1 mL de diclorometano, fonte de fosfato (2 mmol), 7.5 mol% (50 mg) brometo de tetrabutilamônio e cloreto de acila (2 mmol). A mistura foi deixada sob agitação por 3 minutos, em seguida, filtrada e o meio reacional foi evaporado até a secagem.

3.5 – Teste com brometo de benzila

Em um almofariz de porcelana, foram adicionados: a fonte de fosfato (2 mmol), o sal quaternário de amônio (7,5 mol%) e o brometo de benzila (2 mmol). Esta mistura foi macerada por 3 minutos, seguida, da diluição com 25 mL de solvente (Clorofórmio) e filtrada sob uma camada de celite para o isolamento do produto, e por fim, o meio reacional foi evaporado até a secagem em rotaevaporador.

3.6 – Teste de estabilidade

Os estudos de estabilidade foram acompanhados por RMN de ^{31}P durante 72 horas com (a) 25% e (b) 50% de água em pH ácido (1.5) e básico (10), no qual, foi utilizado o THF (tetraidrofurano) como solvente na presença de um tubo capilar com água deuterada (D_2O) para a obtenção dos espectros.

3.7 – Teste em ambiente inerte

Em balão de 5 mL, previamente flambado sob atmosfera inerte, foram adicionados: a fonte de fosfato (2 mmol), o sal quaternário de amônio (7,5 mol%) e o brometo de benzila (2 mmol). Em seguida, foi deixada sob agitação por 3 minutos, posteriormente, foi diluído com 25 mL de solvente (Clorofórmio) e filtrada sob uma camada de celite para o isolamento do produto, e por fim, o meio reacional foi evaporado até a secagem em rotaevaporador.

3.6 – Caracterização dos alquil fosfodiésteres

3.6.1 – *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear*

As análises de Ressonância Magnética Nuclear foram feitas em um espectrômetro BRUKER DRX (400 MHz) pertencente ao departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, pelas quais foram analisados os núcleos de ^{31}P , ^1H , ^{13}C e HSQC (^{13}C - ^1H) para melhor entendimento das estruturas. Foi utilizado o tetraidrofurano como solvente na presença de um tubo capilar com água deuterada (D_2O) para a obtenção dos espectros de ^{31}P para estudo de estabilidade. Os demais experimentos foram realizados em clorofórmio deuterado. Os deslocamentos químicos (σ) são reportados em ppm e são referentes ao TMS (^1H RMN), ao H_3PO_4 (^{31}P) e ao clorofórmio (^{13}C).

3.6.2 – *Espectrometria de massas*

Os espectros de massas foram obtidos na Central Analítica do IQ-USP. As amostras foram dissolvidas em diclorometano e diluídas em metanol, sendo analisadas por injeção direta por electrospray ESI^+ e ESI^- por um analisador de massas do tipo íon trap (*LC-MS/MS(n) – Bruker Amazon Speed ETD*).

3.6.3 – *Análise Elementar*

A porcentagem de carbono, hidrogênio e nitrogênio foi determinada em dois analisadores CHN, no modelo (i) 1108 da FISONNS, no laboratório de análise elementar do departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, e no modelo (ii) EAGER 200 CE *Instruments*, obtidos na Central Analítica do IQ-USP.

3.6.4 – Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

As análises foram realizadas em um espectrofotômetro - BOMEN-MICHELSON FT modelo MB-102 na faixa de 200 a 4000 cm^{-1} . As amostras foram dispersas em uma pastilha de KBr para a análise.

3.7 – Etapas para a simulação de Dinâmica molecular

3.7.1 – Obtenção das estruturas

As estruturas correspondentes às células unitárias do fosfato de potássio tribásico (K_3PO_4)⁵⁵, do fosfato de potássio dibásico (K_2HPO_4)⁵⁶, do fosfato de sódio dibásico (Na_2HPO_4)⁵⁷ e do brometo de tetrabutilamônio (NBu_4Br) foram obtidas a partir de dados experimentais de cristalografia. As estruturas iniciais dos cloretos de acila foram obtidas através do editor molecular Molden⁵⁸ e suas geometrias de equilíbrio foram obtidas via química quântica no nível MP2/6-31+G(2df,2pd) com o *software Firefly 8.0*.⁵⁹

3.7.2 – Obtenção dos parâmetros de simulação

As interações intermoleculares do sistema em estudo, depende da adequação dos parâmetros q (cargas atômicas parciais) e aos parâmetros σ (sigma) e ϵ (epsilon) que estão relacionados com o empacotamento molecular, sendo eles, obtidos diretamente de estruturas moleculares similares de acordo com o campo de forças OPLSAA (*Optimized Potentials for Liquid Simulations All Atom*)⁶⁰, sendo a soma de termos de diferentes interações.

Já a descrição das cargas atômicas parciais para os ânions PO_4^{3-} e HPO_4^{2-} foram obtidas com a utilização do método geodésico de Spackman⁶¹ no nível MP2/6-31+G(2df,2pd) considerando-se suas geometrias nas células unitárias. Tal metodologia também foi utilizada recalculando as cargas atômicas parciais para as estruturas de equilíbrio dos cloretos de acila.

3.7.3 – Simulações de dinâmica molecular

As simulações foram realizadas utilizando o algoritmo LINCS⁶² para fixar os comprimentos de ligação, de modo a utilizar maior passo de integração (2 fs). Os diferentes sistemas descritos na TABELA 3.4 foram submetidos à minimização de energia através do algoritmo do gradiente conjugado até a obtenção de um valor de gradiente menor que 50 kJ/mol/nm. Na sequência, foi realizada uma etapa de equilíbrio, correspondendo a 25 ns de simulação no *ensemble* NpT (T = 300 K e p = 1 bar) com a utilização do algoritmo de Berendsen⁶³ para o controle de temperatura e pressão (ambos com constante de acoplamento de 1,0 ps).

Para a etapa de produção de dados, foram realizadas simulações de 100 ns no *ensemble* NpT nas mesmas condições termodinâmicas descritas acima mas utilizando-se os algoritmos de Nosè-Hoover^{64,65} e Parrinello-Rahman⁶⁶ para o controle de temperatura e pressão, respectivamente. Em todas as etapas foram calculadas as interações entre pares atômicos em um raio de 1.1 nm, sendo as interações eletrostáticas de longo alcance corrigidas pelo método PME^{67,68} e o truncamento das interações dispersivas foi corrigido analiticamente.⁶⁹ Condições periódicas de contorno padrão (3D) foram utilizadas em todas as etapas. Para os sistemas envolvendo sólidos periódicos, foi utilizado acoplamento de pressão anisotrópico em XX, YY e ZZ.

3.7.4 – Etapa de equilíbrio dos compostos puros

Inicialmente, simulações de dinâmica molecular foram realizadas para as substâncias puras de modo a equilibrar tais estruturas e também validar os parâmetros de campo de forças utilizados. Foram descartados os 5 ns iniciais de cada simulação e os valores de densidade obtidos foram comparados com os valores experimentais. Assim, uma caixa contendo uma supercélula periódica foi simulada no *ensemble* NpT, e os valores de densidade foram comparados com os valores experimentais (Tabela 3.2). Para a validação dos parâmetros de simulação utilizados para os cloretos de acila, uma caixa contendo 500

moléculas foi simulada no *ensemble* NpT, e os valores de densidade foram comparados com os valores experimentais (Tabela 3.3).

TABELA 3.2 - Comparação das densidades dos sólidos periódicos.

Cristal	Densidade teórica (g/cm³)	Densidade experimental (g/cm³)
K ₃ PO ₄ ⁵⁵	2,681	2,564 ⁷⁰
K ₂ HPO ₄ ⁵⁶	2,634	2,300 ⁷¹
Na ₂ HPO ₄ ⁵⁷	2,219	2,54 ⁵⁷

TABELA 3.3 - Comparação das densidades dos cloretos de acila.

Cloreto de acila	Densidade teórica (g/cm³)	Densidade experimental (g/cm³)
Acetila (Ac)	1,037	1,104 ⁷²
Benzoila (Bzy)	1,191	1,211 ⁷³
Ciclohexil (Chex)	1,070	1,096 ⁷⁴
Palmitoila (Palm)	0,998	0,906 ⁷⁵

3.7.5 – Sistemas estudados

Os diferentes sistemas estudados, correspondendo à diferentes misturas de sólidos e cloretos de acila (com ou sem o aditivo NBu₄Br) são descritos na Tabela 3.4. O sólido inorgânico foi adicionado à caixa de simulação de modo que sua face permanecesse perpendicular ao eixo cartesiano Z (a). Em seguida, foram adicionadas as moléculas de cloreto de acila (b) e, para os sistemas contendo moléculas de NBu₄Br, estas foram adicionadas na porção central da região contendo as moléculas de cloreto de acila (c) (Figura 3.2).

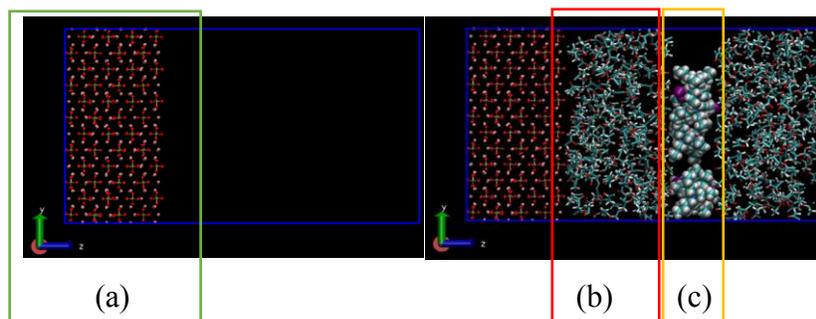


FIGURA 3.1 - Caixa de simulação contendo (a) sal inorgânico, (b) cloreto de acila e (c) brometo de tetrabutilamônio.

TABELA 3.4 - Sistemas estudados com e sem brometo de tetrabutílamônio (NBu₄Br).

Sistema	Sólido	Moléculas de Cloreto	Moléculas de NBu ₄ Br
1	K ₃ PO ₄	500 Ac	0
2			10
3		500 Bzy	0
4			10
5		500 CHex	0
6			10
7		150 Palm	0
8			10
9	K ₂ HPO ₄	500 Ac	0
10			10
11		500 Bzy	0
12			10
13		500 CHex	0
14			10
15		150 Palm	0
16			10
17	Na ₂ HPO ₄	500 Ac	0
18			10
19		500 Bzy	0
20			10
21		500 CHex	0
22			10
23		150 Palm	0
24			10

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método mais conhecido e citado na literatura para a síntese de acil fosfatos é o método de Lehninger. Neste método é utilizado fosfato de prata (Ag_3PO_4), ácido fosfórico, éter etílico e cloreto de palmitoíla. O produto é recristalizado em benzeno, em que o autor descreve obter uma mistura do éstermonofosfato e do ácido derivado do éster com um rendimento de 20% (baseado no peso da mistura de produtos). Devido ao fato de ser o método mais conhecido, inicialmente foi feita uma reação controle do método do Lehninger, trocando-se apenas o benzeno por tolueno. Observa-se que apesar do espectro de ^1H RMN (Figura 4.1) apresentar um sinal sem ruídos, o espectro de ^{31}P (Figura 4.2) obtido após a purificação em tolueno apresenta um sinal muito baixo de fósforo em -12,77 ppm, indicando que provavelmente há maior concentração de ácido palmitítico do que do éster de fosfato no produto purificado.

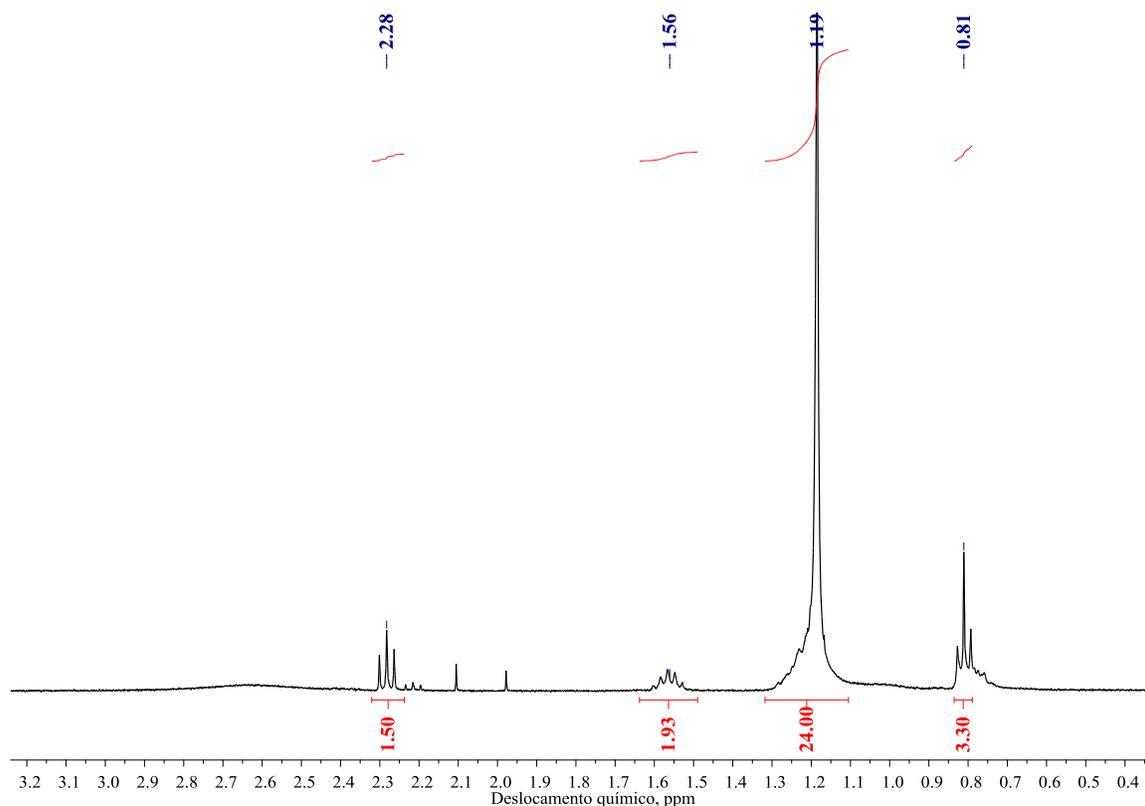


FIGURA 4. 1 - Espectro RMN ^1H ampliado na região alifática do composto éstermonofosfato baseado na síntese de acilfosfato proposta por Lehninger, em CDCl_3 .

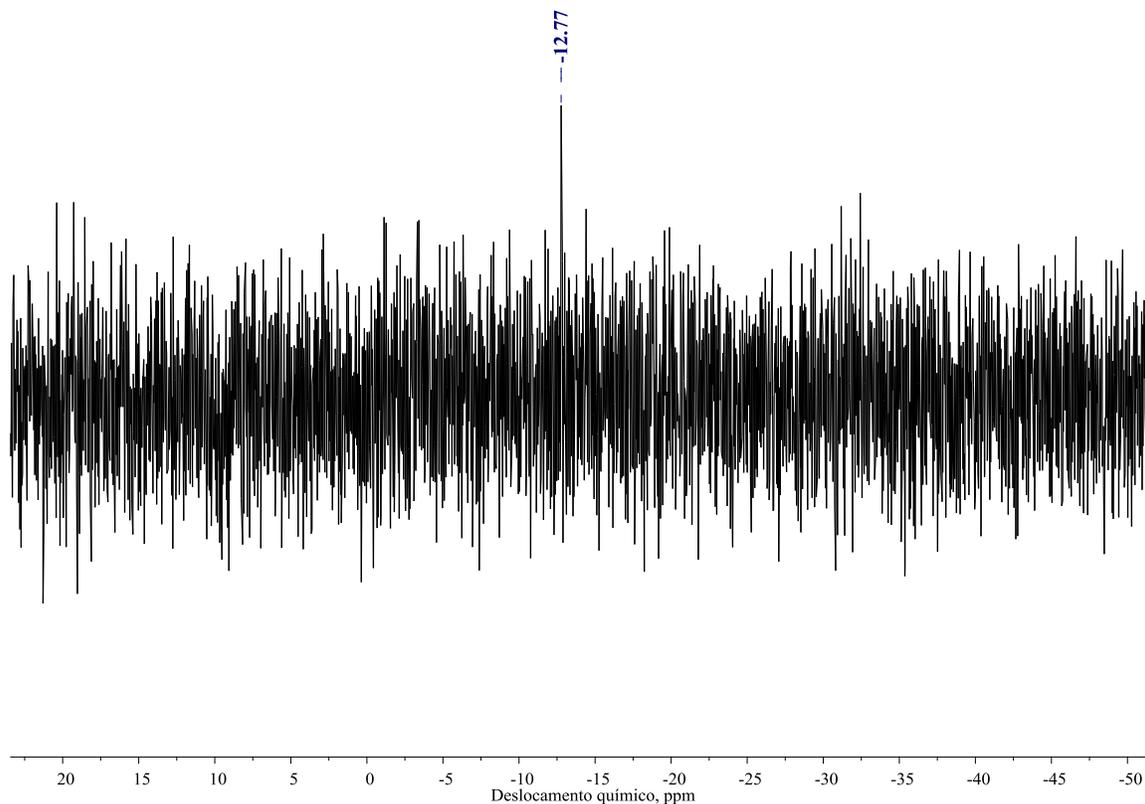


FIGURA 4. 2 - Espectro de ^{31}P RMN ampliado na região alifática do composto éstermonofosfato baseado na síntese de acil fosfato proposta por Lehninger, em CDCl_3 .

Tendo em vista que o método de Lehninger apresenta baixos rendimentos e uma mistura de produtos, o presente trabalho propôs-se em trocar o fosfato de prata por fosfato de potássio e adicionar um transferidor de fase na reação, fazendo uma reação no estado sólido. Para isto, utilizou-se o cloreto de palmitoíla (1 mmol) e K_3PO_4 (2 mmol) na presença de 3 mol% de brometo de tetrabutylamônio. Estas condições iniciais foram escolhidas arbitrariamente. O produto foi obtido após filtração sob celite e lavagem com clorofórmio e foi analisado por ^1H e ^{31}P RMN. Observou-se que o produto apresentava os sinais desejados no ^1H RMN e um único sinal intenso em -17,8 ppm no ^{31}P RMN (Figura 4.3), indicando que houve seletividade quanto ao produto formado, sem a necessidade de recristalização. Na literatura está descrito que o monoéster de fosfato apresenta sinais próximos a -5 ppm, enquanto o diéster e o triéster em -17 e -25 ppm, respectivamente.^{37,38,76}

Desta forma, verificou-se que o produto que estava sendo formado seletivamente era o palmitoíla fosfodiéster.

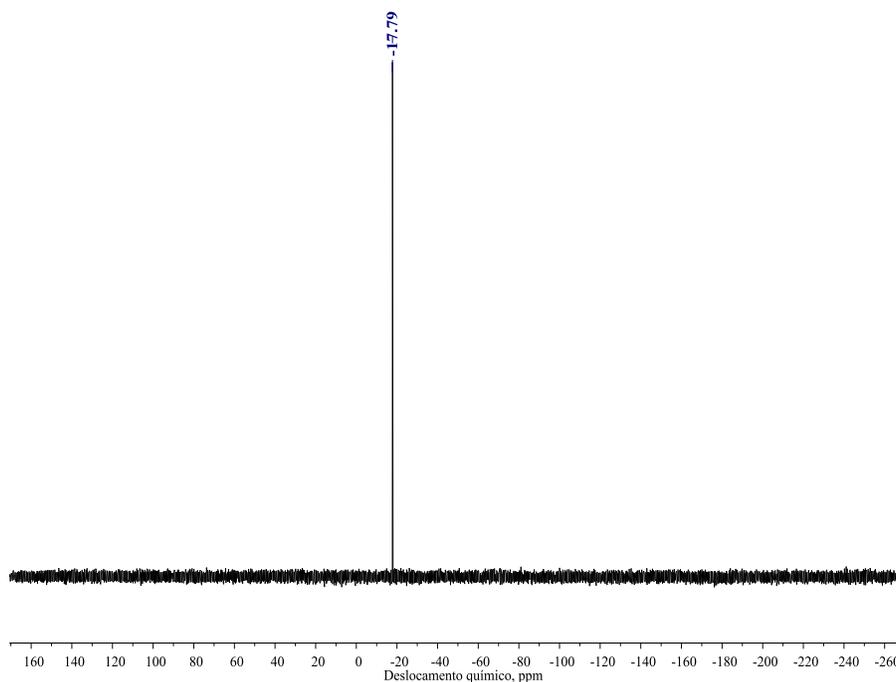


FIGURA 4. 3 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (1), em CDCl_3 .

A presença do transferidor de fase foi avaliada e observou-se que na ausência de brometo de tetrabutilamônio formavam-se diversos subprodutos, em que se observava sinais no espectro de ^{31}P RMN 3, -5, -18, -19 ppm. Com isto, avaliou-se também a importância do contraíon, utilizando-se iodeto, cloreto e brometo de tetrabutilamônio. Para todos estes sais foi observada a formação seletiva do palmitoíla fosfodiéster, indicando que a porção responsável pela seletividade é dada pela cadeia carbônica.

Verificando-se que a reação de fato ocorria e com elevada seletividade, buscou-se otimizar as condições reacionais, entretanto, durante as otimizações foi necessário comprar outro lote de cloreto de palmitoíla e verificou-se que dependendo do lote comercial do cloreto de acila, havia a obtenção de misturas de produtos. Este fato pode ser atribuído à presença de ácido clorídrico como impureza do lote comercializado. Tendo em vista esta problemática, tentou-se purificar o cloreto de palmitoíla por passagem do cloreto de acila em coluna de bicarbonato, congelando e deixando a amostra em alto-vácuo por diversas horas

(>6h) e por destilação à vácuo em sistema de vidraria comum e por kugelrohr. Todas as tentativas de purificação do cloreto de palmitoíla foram frustradas, dificultando a reprodução da síntese, pois resquícios ácidos favorecem a reação de hidrólise e formação do monoéster de fosfato como subproduto. Dessa maneira, a otimização para o palmitoíla fosfodiéster não foi realizada devido ao excesso de ácido clorídrico disponibilizado comercialmente. Portanto, a otimização reacional foi feita com os cloretos de acila que mostraram seus espectros de RMN (^1H , ^{31}P e ^{13}C) sem a presença de subprodutos, sendo estes os compostos (2) e (3) (Figura 3.1).

Para a otimização foram realizados testes de variação das quantidades de i) aditivo, ii) cloreto de acila e iii) K_3PO_4 . Estudou-se também a variação do solvente de lavagem, do tempo de maceração e da fonte de fosfato (Na_3PO_4 , Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , K_3PO_4 , K_2HPO_4 e KH_2PO_4). A seguir os resultados obtidos para cada uma destas variáveis.

a) Variação da quantidade de aditivo

Os sais quaternários de amônio são conhecidos como agentes direcionadores de estrutura, pois contribuem na formação de redes estruturais e podem adquirir diferentes conformações dentro de poros.^{77,78} Diante disso, para o composto (2) (Tabela 4.1), observa-se que o aumento da quantidade de aditivo é proporcional ao seu rendimento, sugerindo que o íon NBu_4^+ tem uma grande influência no ordenamento dos reagentes durante a síntese, proporcionando um aumento na formação do alquilfosfodiéster.

Já para o composto (3), nota-se que não houve a formação do produto com o acréscimo de aditivo e supõe-se que seja devido à fracas interações intermoleculares do cloreto de pivaloíla com o íon NBu_4^+ devido à um maior impedimento estérico. Observa-se também que tanto para o isovaleril, quanto para o pivaloíla, quantidades menores que 50 mg de aditivo acarretaram na formação de misturas de produtos, evidenciada pela presença de três sinais no RMN de ^{31}P centrados em -5,40, -16,25 e -19 ppm (Figura 4.4), de maneira similar com os resultados obtidos inicialmente para o cloreto de palmitoíla. Desta forma, para todas as variantes foi utilizado o mínimo de aditivo para a otimização (7,5 mol%) (50 mg), devido à pureza de seus produtos no RMN de ^{31}P (Figura 4.4).

TABELA 4.1 - Rendimentos dos compostos (2) e (3) com a variação de quantidade de aditivo (NBu₄⁺).

Atidivo	Compostos	
	(2)	(3)
3 mol% (20 mg)	-	-
7,5 mol% (50 mg)	13,8 %	-
10 mol% (70 mg)	24,9%	2,6%
15 mol% (100 mg)	35,8%	5,5%

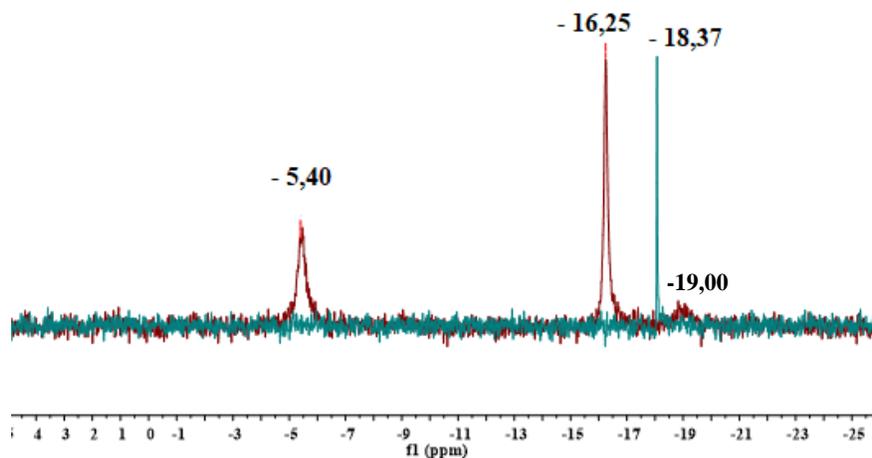


FIGURA 4. 4 - Espectro RMN ³¹P do alquilfosfodiéster. Síntese com NBu₄Br (linha verde) e sem NBu₄Br (linha vermelha), em CDCl₃.

b) Variação na quantidade de cloreto de acila

Como mencionado anteriormente, as condições reacionais iniciais envolviam a proporção de 1mol de cloreto de acila para 2 mol de fosfato, entretanto, como a seletividade da reação é para o fosfodiéster, espera-se que a variação da concentração do cloreto de acila na reação, tenha grande influência no rendimento final, esperando-se que maiores concentrações deste, tenham maior rendimento do produto. Entretanto, ao variar a proporção de 1:1 para 2:1, não foi observada uma diferença significativa do rendimento, como pode ser visto na Tabela 4.2.

TABELA 4. 2 - Rendimentos obtidos para os compostos (2) e (3) com a variação de quantidade de cloreto de acila. Nestas reações foram utilizadas as seguintes condições: 3 minutos de maceração; 425 mg de fonte de fosfato (2 mmol); lavado com 25 mL de clorofórmio.

Quantidade de cloreto de acila	Compostos	
	(2)	(3)
2 mmol	13,8 %	2,6%
4 mmol	13,9 %	-

c) Variação na quantidade de K_3PO_4

Seguindo a mesma lógica da quantidade de cloreto de acila, resolveu-se variar a quantidade de fosfato de potássio adicionada à reação. Na TABELA 4.7, pode ser visto um aumento de 2,5% no rendimento para o composto (2) com o uso de 3 mmol de K_3PO_4 na síntese, no entanto, este aumento torna-se irrelevante em relação a quantidade de reagente utilizado. Por outro lado, verifica-se que para o composto (3), houve um decréscimo no rendimento, reafirmando que não há necessidade de excesso deste reagente nesta metodologia.

TABELA 4. 3 - Rendimentos dos compostos (2) e (3) com a variação da quantidade de K_3PO_4 .

Quantidade de substrato	Compostos	
	(2)	(3)
2 mmol	13,8 %	2,6 %
4 mmol	16,0 %	1,3 %

d) Variação do solvente de lavagem

A síntese sob ação mecânica manual (maceração), utiliza o mínimo de solvente orgânico para o isolamento do produto e inicialmente era utilizado clorofórmio como solvente de lavagem devido à elevada solubilidade do fosfodiéster de palmitoíla neste solvente. Entretanto, a metodologia descrita tem como proposta aumentar os parâmetros de química verde, portanto, foi feito um estudo do solvente de lavagem. Encontra-se na literatura uma lista de solventes classificados em a) altamente prejudiciais e não são recomendados para o uso em sínteses; (b) solventes com pontos negativos e positivos, e (c) sustentáveis.^{42,79}

Segundo esta classificação o clorofórmio é classificado como altamente prejudicial, enquanto que o acetato de etila e dimetilcarbonato são classificados como solventes sustentáveis, portanto, testou-se a lavagem com acetato de etila e dimetilcarbonato. O acetato de etila não só aumentou a sustentabilidade do processo como também aumentou o rendimento para 39,5%, como pode ser visto na Tabela 4.4 sendo favorável de utilização nesta metodologia. Já utilizando o dimetilcarbonato na lavagem, ocorreu uma dificuldade no processo de secagem do produto, mesmo utilizando bomba de alto vácuo durante vários dias, o produto ainda exibia sinais do solvente no espectro de ^1H RMN, dessa maneira, o seu rendimento não mostrou-se confiável.

TABELA 4. 4 - Rendimentos dos compostos (2) e (3) no uso de diferentes solventes para o isolamento do produto (25 mL).

Solventes	Compostos	
	(2)	(3)
Clorofórmio	13,8 %	2,6%
Acetato de etila	39,5%	-

e) Variação do tempo de reação

O tempo reacional pode ou não ter grande influência em uma reação, desta forma, foi avaliado o tempo de maceração de 2 a 12 minutos, em que se observou o melhor rendimento com apenas 3 minutos (Tabela 4.6). Após um longo tempo macerando, a fase intermediária pastosa torna-se líquida, assim, sendo um bom indicativo que há uma absorção da umidade do ar durante a síntese. Além do mais, obteve-se um decréscimo do rendimento até a ausência do produto com o aumento do tempo de reação.

TABELA 4. 5 - Rendimentos dos compostos (2) e (3) com a variação do tempo de reação.

Tempo de reação	Compostos	
	(2)	(3)
2 min	10,0 %	-
3 min	13,8 %	2,6%
6 min	8,89%	-
12 min	-	-

f) Variação na fonte de fostato

A princípio, a fonte de fosfato escolhida para a síntese no estado sólido em discussão, seria apenas o K_3PO_4 , pois apresenta três sítios para formar ligações. Além disso, o raio do potássio é maior que o sódio, assim, tendo uma menor interação eletrostática em comparação com Na_3PO_4 , favorecendo a formação da ligação. Entretanto, a síntese foi realizada com fontes de fosfato de potássio e de sódio (tri-, di- e mono-), a título de comparação.

Na Tabela 4.5, verifica-se que o rendimento do composto (2), tornou-se maior com o uso do fosfato de potássio dibásico (K_2HPO_4), sendo que esta matriz sólida contém apenas dois sítios para formar ligações. No entanto, observa-se que dependendo do substrato utilizado como, cloreto de pivaloíla para a produção do composto (3), apresentou misturas. Diante disso, supõe-se que a ligação O-H possa interferir no ordenamento dos reagentes, devido ao seu momento dipolo e ao substrato por apresentar uma cadeia carbônica pequena, assim, difundindo-se com mais facilidade sem uma orientação preferível. Já utilizando o Na_2HPO_4 e NaH_2PO_4 , obteve misturas em ambos os compostos, possivelmente seja devido a maior interação eletrostática entre os átomos de sódio (Na) e oxigênio (O), assim, dificultando o ataque nucleofílico do oxigênio no carbono da carbonila presente no cloreto de acila, assim, liberando o grupo de saída.

TABELA 4. 6 - Rendimentos dos compostos (2) e (3) com a variação da fonte de fosfato (tri-, di- e mono-).

Compostos					
	(2)	(3)		(2)	(3)
K_3PO_4	13,8 %	2,6%	Na_3PO_4	16,2%	**
K_2HPO_4	41,6%	*	Na_2HPO_4	*	**
KH_2PO_4	*	**	NaH_2PO_4	*	**

*Formação de acil fosfodiésteres e fosfomonoésteres; **Não obteve a formação do produto.

A partir dos resultados da tabela 4.5, notou-se que o rendimento do produto aumentava quando utilizou o K_2HPO_4 na metodologia proposta. Sendo assim, foi resolvido reproduzir as melhores condições da otimização realizada com o K_3PO_4 para o K_2HPO_4 . Dessa maneira, na tabela 4.6, manteve-se as proporções dos reagentes (K_2HPO_4 1 mmol; cloreto de acila 2 mmol; aditivo 7,5 e 15 mol%), lavando-o com acetato de etila e macerado

por 3 minutos. A formação do produto foi analisada por espectro de RMN de ^{31}P , no qual encontra-se no apêndice 41 ao 43.

Tabela 4.6 – Melhores condições para a síntese com K_2HPO_4 . (K_2HPO_4 1 mmol; cloreto de isovalerila 2 mmol; Lavagem com acetato de etila; tempo de maceração: 3 minutos)

Aditivo	Rendimento
4 mol%	Mistura de produtos
7,5 mol%	41 %
15 mol %	47 %
22,5 mol%	45 %
30 mol%	Mistura de produtos

4.1 – Avaliação de substratos e da pureza do produto

Após a otimização da reação, verificou-se o escopo de substratos que esta reação pode apresentar. Selecionou-se os seguintes cloretos de acila: acetil, pivaloil, isovaleril, palmitoil, ciclohexil e benzoil. Entretanto, para a correta avaliação da seletividade da reação, faz-se necessária a caracterização dos produtos reacionais por RMN de ^1H , ^{31}P e ^{13}C , visto que o ácido carboxílico pode estar presente como impureza e não ser detectado por apenas análises de ^{31}P . A estrutura proposta de serem alquil fosfodiésteres foi embasado nos resultados da espectrometria de massas e nas integrais dos sinais referentes ao RMN de ^1H .

4.1.1 – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

Os espectros de RMN ^1H dos alquil fosfodiésteres foram obtidos em CDCl_3 . Em todos eles foi possível observar na região dos hidrogênios alifáticos (Figura 4.5) a presença do acil fosfodiéster, como também do íon tetrabutílamônio. Nota-se uma diferença no deslocamento químico entre ambos, onde pode ser visto que os prótons da metila do acil fosfodiéster estão mais blindados do que os hidrogênios da metila do íon tetrabutílamônio (NBu_4^+). As atribuições dos hidrogênios do íon NBu_4^+ , já se encontram na literatura⁸⁰, estando de acordo com o obtido experimentalmente. Vale ressaltar que possivelmente o alquil fosfodiéster tenha uma mistura de contraíons, K^+ e NBu_4^+ , visto que nas tentativas de

remoção dos mesmos foram frustradas, pois o Nbu_4^+ consegue interagir com as cadeias carbônicas do fosfodiéster e o K^+ continua interagindo com o oxigênio da ligação O-P.

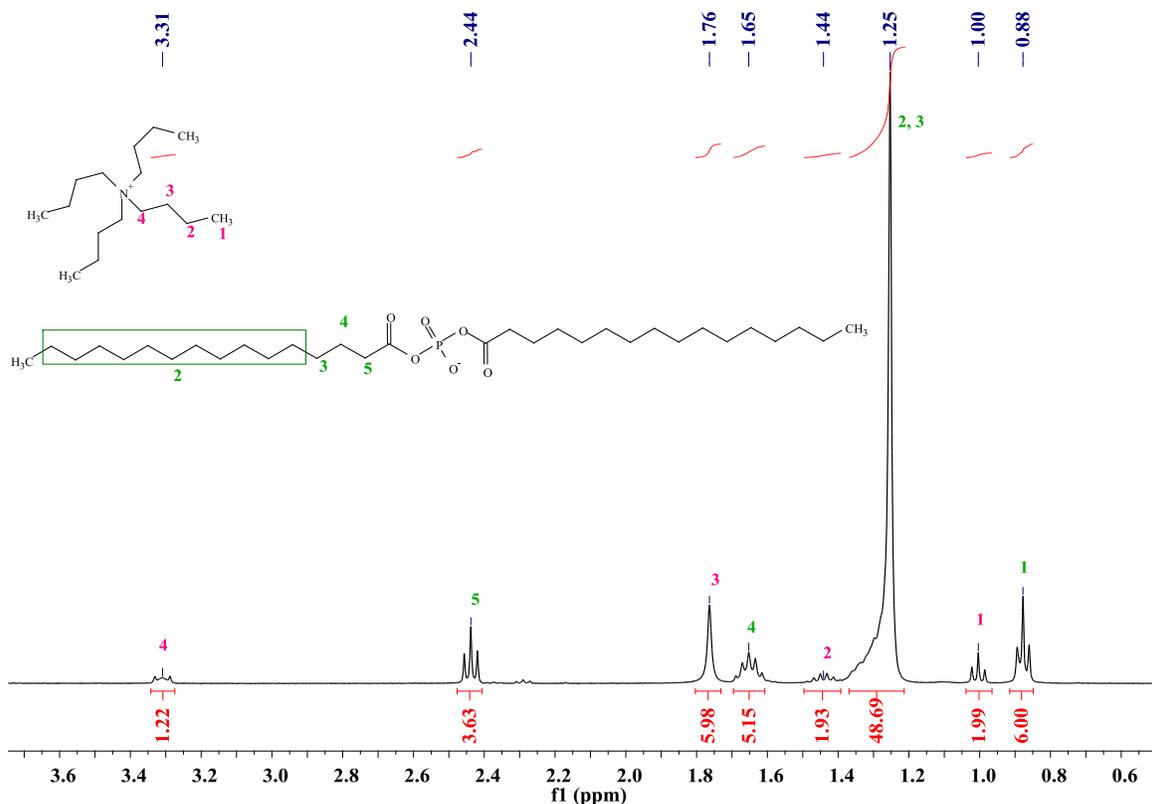


FIGURA 4. 5 - Espectro de RMN ^1H do composto (1) na presença do íon Nbu_4^+ , em CDCl_3 .

Devido à simetria do composto (1), não é esperado um desdobramento de seus sinais, diante disso, observa-se em 0,88 ppm ($-\text{CH}_3$) um tripleto referente aos 6 hidrogênios, em 1,25 ppm ($-\text{CH}_2$) um singlete alargado referente aos 48 hidrogênios devido ao mesmo ambiente químico, em 1,65 ppm ($-\text{CH}_2$) um multiplete referente aos 4 hidrogênios do carbono *beta*, e finalmente em 2,44 ppm ($-\text{CH}_2$) referente aos 4 hidrogênios do carbono *alpha*. Os rendimentos e atribuições pode ser visto na seção 3.2, como também na Tabela 4.7, e os espectros dos compostos (2), (3) e (6) podem ser vistos no Apêndice 1 a 3, página 73 a 74.

TABELA 4. 7 - Atribuições dos sinais no espectro de RMN ^1H para os compostos (1), (2), (3), (4) e (6).

Compostos	(1)				(2)			(3)	(4)	(6)		
Hidrogênios	1	2,3	4	5	1	2	3	1	1	1	2	3
δ	0,88	1,25	1,65	2,44	0,74	1,89	1,97	1,19	1,26	7,86 7,80	7,46	7,29
Integral	6	48	4	4	12	2	4	18	6	4	2	4
Multiplicidade	t	s	m	t	D	m	d	s	s	d	M	Q
J (Hz)	6,7	-	-	7,44	6.5	-	*	-	-	7,3	-	7,8

*está sobreponível ao multipeto, assim, dificultando o J (Hz).

Ressalta-se aqui a dificuldade de obtenção do acetila fosfodiéster, a qual também pode ser evidenciada pelo espectro de RMN ^1H do composto (4) (Figura 4.6), em que se nota que, o singlete referente ao grupo metila ($\delta = 1.26\text{ppm}$) é pouco intenso com relação aos sinais do tetrabutilamônio. Além disso, nota-se que o produto estar com excesso de contraíons NBu_4^+ , na proporção de 1:15, embasados nas integrais.

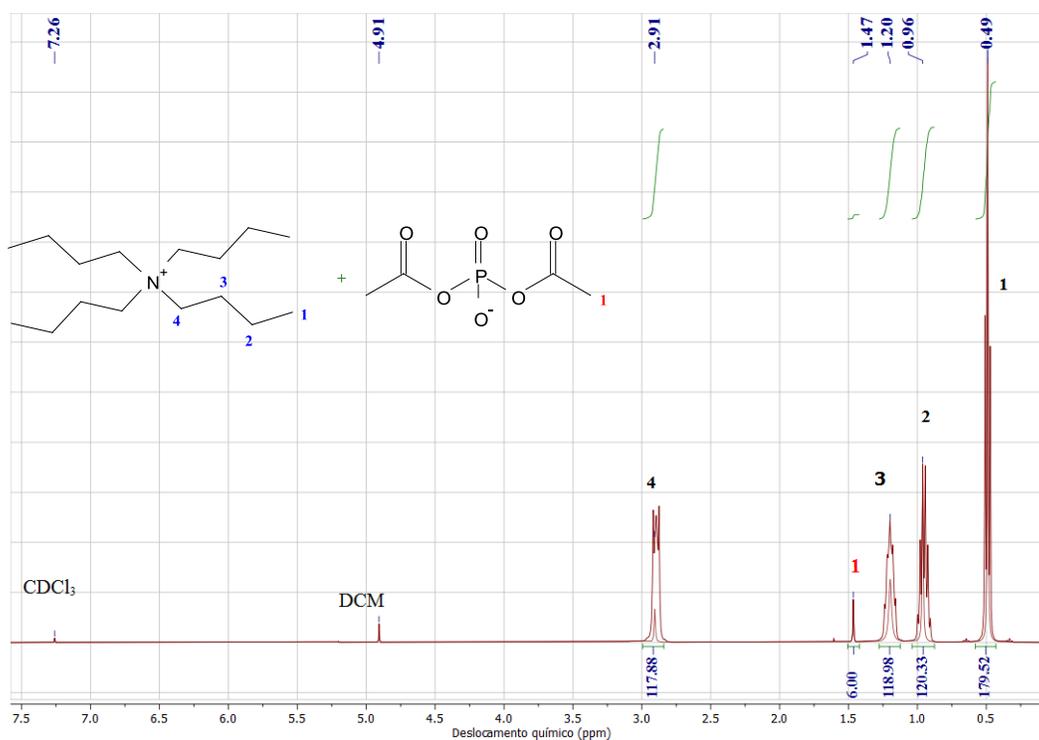


FIGURA 4. 6 - Espectro de RMN ^1H do composto (4) na presença do íon NBu_4^+ , em CDCl_3 .

Interessantemente, para o composto (5), observa-se uma dificuldade na atribuição do espectro do composto, visto que na região alifática do espectro de RMN ^1H os sinais de hidrogênios ($-\text{CH}_2$) referente ao íon NBu_4^+ estão alargados e com ombros (indicado nas setas, Figura 4.7), assim, possivelmente sobrepõe-se aos sinais do composto CFD. Desta maneira, nota-se que o número total de hidrogênios após a integração (15 hidrogênios) não confere com a estrutura proposta (20 hidrogênios).

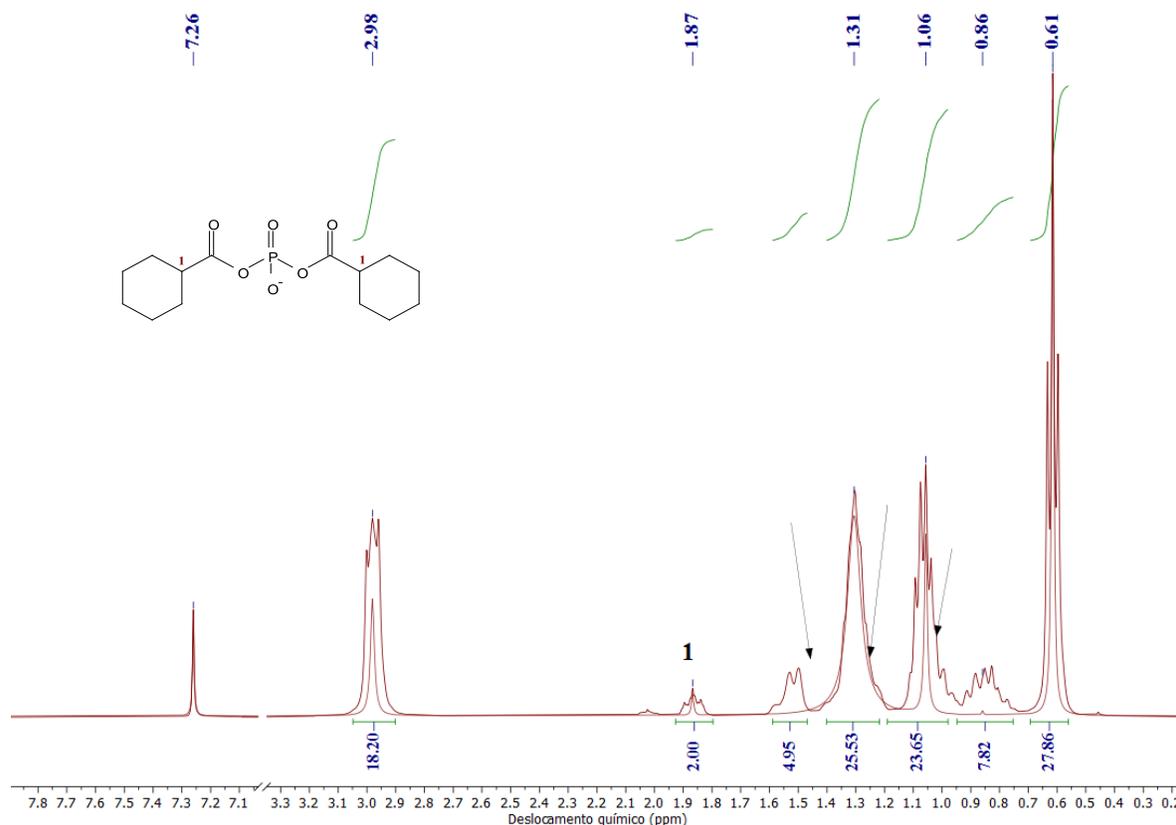


FIGURA 4. 7 - Espectro de RMN ^1H do composto (5) na presença do íon NBu_4^+ , em CDCl_3 .

4.1.2 – Ressonância magnética nuclear de fósforo

Uma característica significativa na ressonância magnética nuclear de fósforo é o fato que pequenas mudanças estruturais ao redor do núcleo ^{31}P resultam em um deslocamento químico expressivo.⁸¹ Além disso, os grupos funcionais ao redor do núcleo

apresentam-se em determinadas regiões da faixa espectral já descritas na literatura, por exemplo, os fosfomonoésteres (-5 a -10 ppm), fosfodiésteres (-15 a -20 ppm) e fosfotriésteres (-25 a -50 ppm).^{37,38,76}

A Figura 4.8 mostra os espectros RMN ³¹P dos compostos (1) a (6), apresentando em cada, um sinal em -18 ppm, região característica de fosfodiésteres. O núcleo P está localizado em campo alto no espectro, isto é, um núcleo blindado em relação ao seu precursor, K₃PO₄, em 4,2 ppm. Esta blindagem pode ser atribuída (a) à ressonância⁸² e (b) a presença do íon NBu₄⁺, que além disso gera estabilidade a carga negativa do grupo fosfato (Figura 4.4).⁸¹

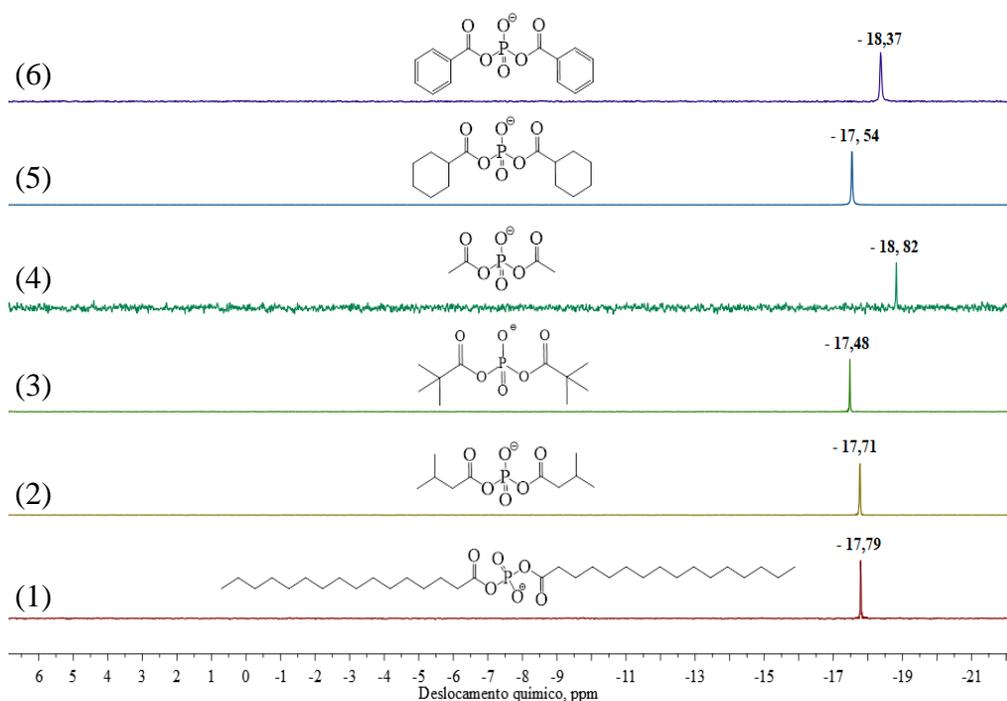


FIGURA 4. 8 - Espectros de RMN ³¹P dos compostos (1) a (6), em CDCl₃.

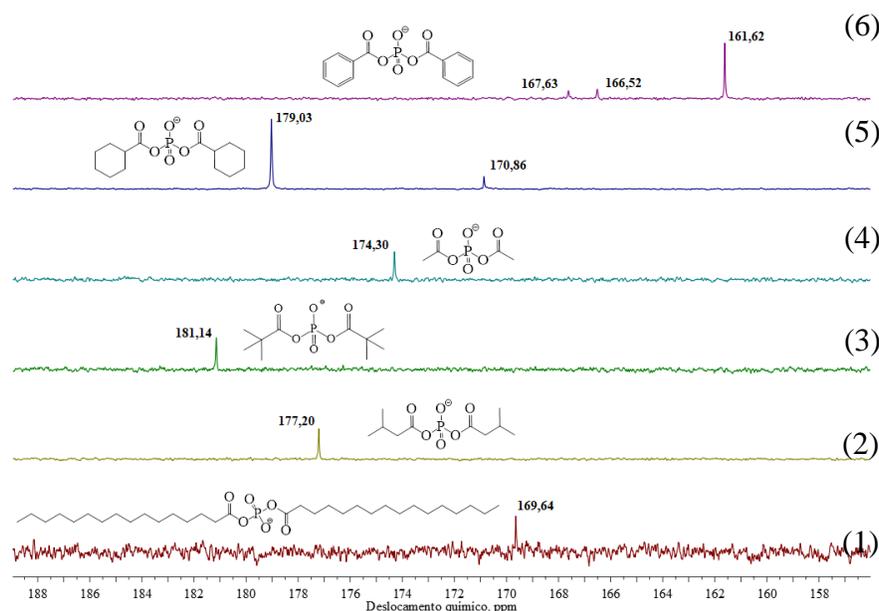
A atribuição dos sinais de fósforo (Tabela 4.8) segue abaixo e os espectros de RMN ³¹P sem ampliação de todos os compostos, encontra-se no Apêndice 4 a 9, pag 74 a 77. Observa-se que para todos os substratos foi possível obter um espectro de ³¹P RMN em que o produto com o fósforo é obtido seletivamente.

TABELA 4. 8 - Sinais do RMN ^{31}P dos acil fosfodiésteres.

Compostos	Integral	δ	Multiplicidade
1	1	- 17,79	s
2	1	- 17,71	s
3	1	- 17,48	s
4	1	- 18,82	s
5	1	- 17,54	s
6	1	- 18,37	s

4.1.3 – Ressonância magnética nuclear de carbono ^{13}C

Como mencionado anteriormente, o espectro RMN ^{13}C na região da carbonila (Figura 4.9) para os compostos em estudo possibilita a verificação se há ou não presença de impurezas na amostra. Caso haja presença de ácidos carboxílicos como impureza, espera-se observar sinais referentes ao carbono da carbonila na região de 172 a 182 ppm⁸³, estando oposto aos seus derivados fosfatados, pois são menos sensíveis às diferenças de polaridade e observados entre 165 a 170 ppm.⁸⁴ Entretanto, vale ressaltar que estes valores são referentes aos compostos puros, assim, a presença de um contraíon pode possibilitar um ambiente químico diferente e algum deslocamento.

FIGURA 4. 9 - Espectro de RMN ^{13}C ampliado na região da carbonila, em CDCl_3 .

Como os compostos em estudo são simétricos, ignorando o fator rotacional, não há um desdobramento do sinal no carbono da carbonila presente nas estruturas propostas (1) a (4) (Figura 4.9). Entretanto, nota-se a presença de sinais extras na região da carbonila nos compostos (5) e (6). No espectro de RMN ^{13}C do composto (5), refere-se ao alquil fosfodiéster (179,03 ppm) e ao seu anidrido ciclohexanocarboxílico (170,86 ppm), já os três picos extras presente no espectro do composto (6), refere-se ao ácido benzóico (167,63 ppm), ao anidrido benzoíco (166,52 ppm) e ao alquil fosfodiéster (161,62 ppm). Todos os espectros de RMN ^{13}C sem ampliação encontram-se no Apêndice 10 a 15, página 77 a 80.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram de suma de importância para atribuições dos hidrogênios e carbonos na região alifática, como também a identificação estrutural do núcleo de fósforo. A partir disso, partiu-se para outras técnicas de caracterização das amostras, como espectrometria de massas, análise elementar e infravermelho.

4.2 – Espectrometria de massas

A técnica de ionização por *electrospray* (ESI) pode ser utilizada em três condições de amostra: (i) alto peso molecular, (ii) compostos lábeis e (iii) não voláteis. O processo usa um tubo capilar com potencial de alto voltagem em sua superfície contendo amostra em solução, em seguida, levando-a para dentro de uma câmara de ionização aquecida para que as gotículas carregadas sejam expulsas e, logo após sofrerem um contrafluxo de nitrogênio para retirar qualquer solvente remanescente das gotículas. O processo continua até que as gotículas fique no estado gasoso.⁸⁴

As cargas dos íons gerados nos ESI podem ser positivas ou negativas, por causa do ganho ou perda de um próton na amostra, respectivamente. Como o composto PFD trata-se de um íon, na Figura 4.10, observa-se o produto intacto em 200 °C com o pico em m/z igual a 573,54, assim, indicando novamente a existência do fosfodiéster (massa teórica de 573,43g/mol). No modo positivo, foi possível observar a presença do íon tetrabutylamônio, como mostrado na Figura 4.11, (m/z 242,25).

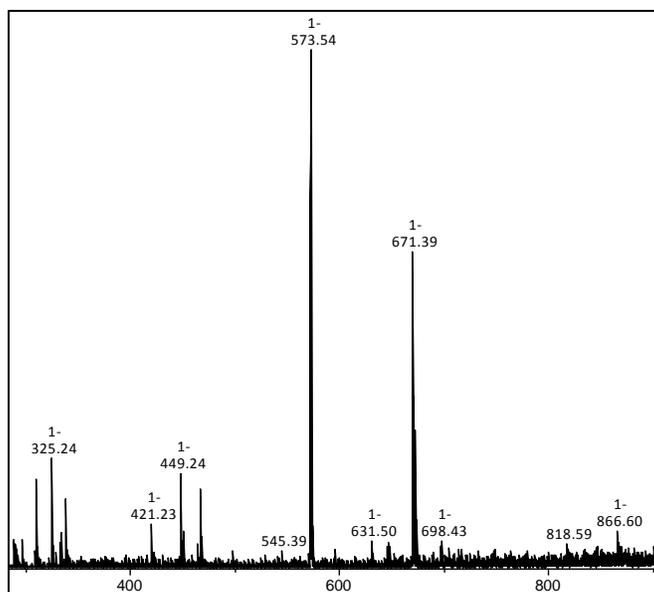


FIGURA 4. 10 - Espectro de massas (ESI-/MS) ampliado do composto (1).

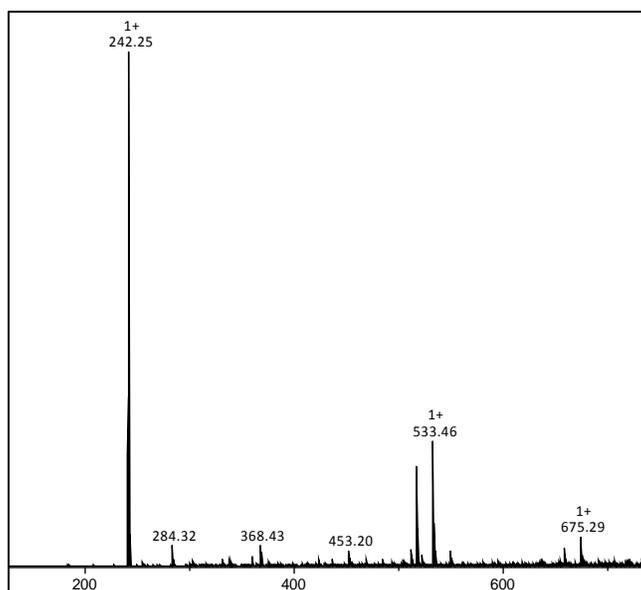


FIGURA 4. 11 - Espectro de massas (ESI+/MS) ampliado do íon NBu₄⁺.

Para os demais compostos, obtiveram-se também os sinais referentes aos fosfodiéster esperado, como estão reportados na Tabela 4.9 e mostrados no Apêndice 16 a 20, página 80 a 82.

TABELA 4. 9 - Comparações entre os picos em m/z (Teórico/Experimental).

Compostos	m/z (g/mol) (Teórico)	m/z (g/mol) (Experimental)
1	573,43	573,54
2	265,08	265,11
3	265,08	265,23
5	317,30	317,41
6	305,19	305,18

4.3 – Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Como a estrutura proposta para os alquil fosfodiésteres apresenta duas carbonilas (C=O), assim, a análise sobre as bandas dos estiramentos da ligação (C=O) podem validar a estrutura apresentada. Diante disso, os cloretos de acila alifáticos apresentam uma banda forte do grupo C=O (1810 a 1775 cm^{-1}), o estiramento C=O para os ácidos carboxílicos mostra uma banda larga que ocorre entre 1730 a 1700 cm^{-1} , para os ésteres alifáticos o estiramento C=O aponta na faixa de 1750 a 1735 cm^{-1} , e por fim, os anidridos alquil-substituídos exibe duas bandas fortes dos grupos C=O entre 1820 a 1750 cm^{-1} .⁸⁴⁻⁸⁶

Na figura 4.12 estão apresentados os espectros vibracionais na região do infravermelho do alquil fosfodiéster e do seu precursor de síntese cloreto de acila. Dessa maneira, observa-se o deslocamento das bandas atribuídas ao estiramento da ligação C=O para menor frequência, quando comparados os espectros do cloreto de acila e do alquil fosfodiéster, sendo de 1810 cm^{-1} para 1728 cm^{-1} respectivamente. Tal diminuição da frequência vibracional indica o alongamento da ligação C=O, ou seja, a diminuição do caráter de dupla ligação da carbonila, que pode estar associado à geração de uma estrutura de ressonância pela inserção ao grupo fosfato. Além disso, sugere-se ocorreu a formação do alquil fosfodiéster, em que observa-se a presença dos estiramentos referentes às ligações C-H em 2965 cm^{-1} , e do grupo fosfato pela presença dos estiramentos das ligações P=O (1292 cm^{-1}) e P-O (732 cm^{-1}). No entanto, observa-se uma banda em 1700 cm^{-1} no espectro do precursor, referente ao ácido isovalérico.

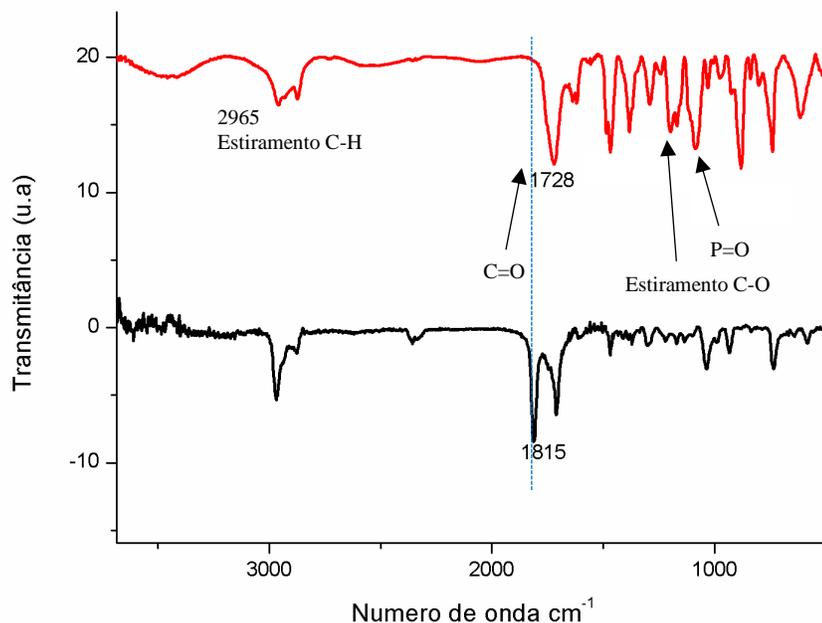


FIGURA 4.12 - Comparação dos espectros na região do infravermelho do composto (2) (vermelho) e do precursor cloreto de isovalerila (preto).

Para os demais alquil fosfodiésteres sintetizados neste trabalho foram observado estiramentos semelhante ao analisado para o composto (3). Já para o composto (1), observa-se a presença de duas bandas no estiramento da ligação C=O, 1802 cm^{-1} e 1739 cm^{-1} , com diferentes intensidades, possivelmente resultando em estiramentos assimétricos e simétricos mais pronunciados, supõe-se que seja devido a sua longa cadeia carbônica. Para os demais compostos (5 e 6), tal análise não foi realizada, em virtude de apresentarem subprodutos nos espectros de RMN ^{13}C . Os espectros encontram-se no Apêndice X, p. Y.

4.4 – Análise Elementar

Esta técnica é responsável por determinar a porcentagem de carbono, nitrogênio e oxigênio em uma determinada amostra, avaliando-se a pureza dos compostos sintetizados. Para todos os compostos analisados por análise elementar foi necessário adicionar tetrabutilamônio, pois como foi verificado nos espectros de RMN, este íon estava presente em todas as amostras. Verifica-se na tabela 4.10, por exemplo, que o composto (1)

está na forma de seu dímero, tendo uma mistura 1:1 dos seus sais de potássio e TBA, com uma pequena presença de água.

TABELA 4. 10 - Análise elementar dos compostos (1) a (3).

Compostos	Teores (%)					
	C _{EXP}	H _{EXP}	N _{EXP}	C _{TEO}	H _{TEO}	N _{TEO}
(1) (Dímero+TBA ⁺). (Dímero+K ⁺).0.3H ₂ O	64,47	10,67	0,66	64,18	10,96	0,67
(2) (Dímero+K ⁺). (TBA ⁺ Cl ⁻). 0.2H ₂ O	61,70	11,62	3,75	61,21	11,52	3,86
(3) (Dímero+K ⁺). (TBA ⁺ Cl ⁻). 0.3H ₂ O	60,60	11,48	3,90	60,46	11,52	3,81

4.5 – Estudo da estabilidade do acil fosfodiéster em água

Como já relatado, os acil fosfatos são importantes tanto na área química como na área biológica, sendo assim, os compostos alquilfosfodiésteres propostos foram monitorados durante 72 horas em diferentes pH afim de observar a sua estabilidade.

a) 25% de água em pH ácido e básico

Nota-se que na Figura 4.13 – (i) e (ii), apresentam-se inalterados durante as 24 horas, mostrando apenas um leve deslocamento no sinal ao adicionar água em pH ácido, caracterizado pela mudança de ambiente químico (i). De acordo com a literatura, a hidrólise de fosfodiésteres ocorre em pH<1.5 com a clivagem da ligação C-O e em pH acima de 1.5, a hidrólise processa-se na clivagem da ligação P-O⁸⁷.

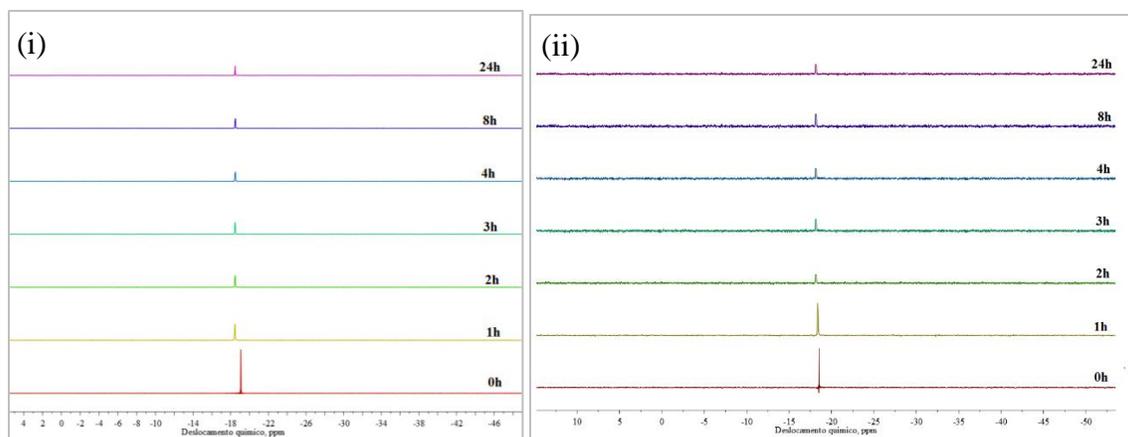
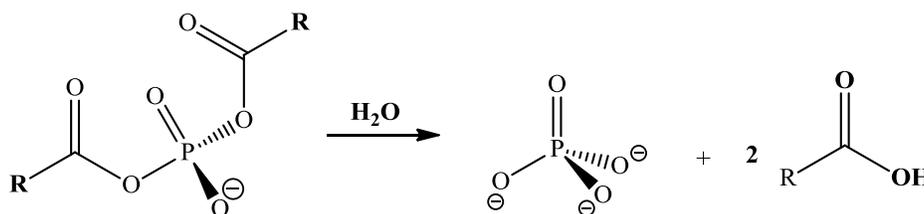


FIGURA 4. 13 - Espectros de RMN ^{13}P , durante 24 horas, da estabilidade do alquilfosfodiéster na presença de 25% de H_2O em (i) pH 1.5 e (ii) pH 10, em D_2O .

No entanto, a ligação P-O em fosfodiésteres são consideradas estáveis, ocorrendo a hidrólise lentamente, deste modo, são utilizados nucleófilos detentores de efeito α que aceleram a hidrólise através da clivagem quantitativa da ligação P-O. Dentre eles, a hidroxilamina, a hidrazina, o ânion hipoclorito, os ácidos hidroxâmicos, as oximas, os hidroperóxidos, o nitrito e o sulfito.⁸⁸ Sendo assim, observou-se mais atentamente as estabilidades em água em pH ácido, visto que em meio básico a hidrólise iria ocorrer lentamente.

Tendo isto em vista, observou-se um sinal em 0.29 ppm⁸⁹, região característica do grupo fosfato livre após as 24 horas (Figura 4.14), sendo este um indicativo que uma pequena porção do fosfodiéster teve a quebra da ligação (C-O) em pH ácido, onde o grupo de saída é o ácido fosfórico livre.



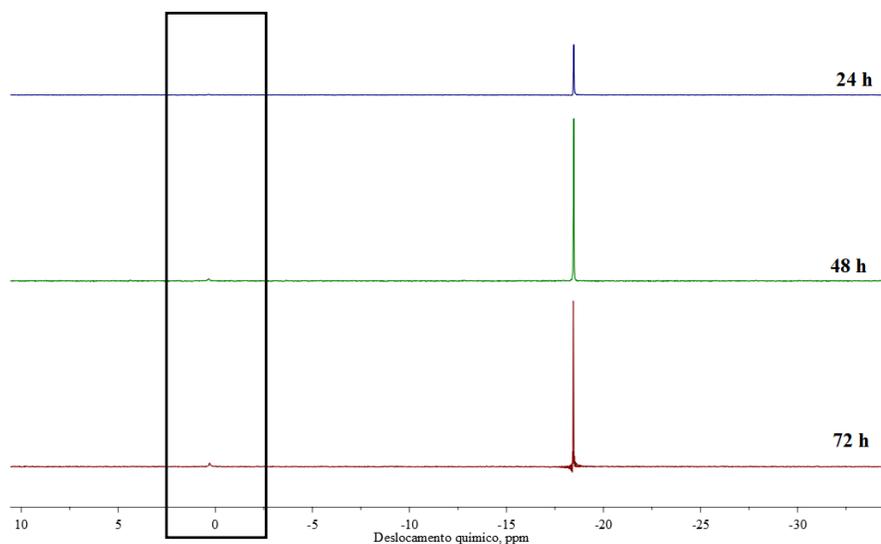
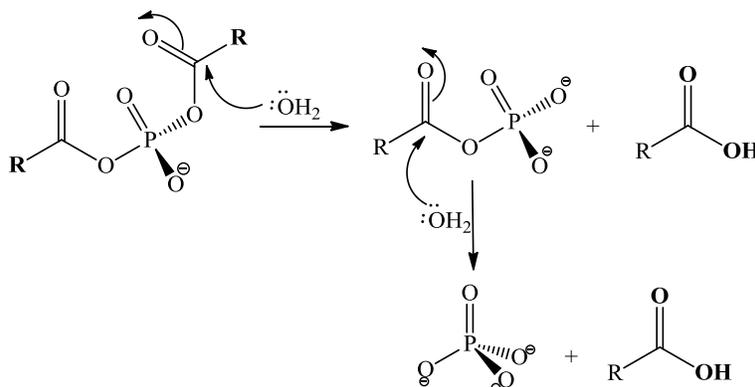


FIGURA 4.14 - Espectro de RMN ^{31}P , nos tempos de 24, 48 e 72h, da estabilidade de acilfosfatos em 25% de água em pH 1.5, em D_2O .

Entretanto, de acordo com a literatura, a hidrólise de acilfosfatos em meio ácido ocorre em pH baixo (<1.5), assim, ocorrendo a predominância da clivagem na ligação C-O.^{87,90,91} Diante disso, para uma melhor visualização desta clivagem, optou-se em testar a hidrólise com 25% de água com pH extremamente baixo. Verifica-se que nos primeiros 5 min após a adição, são observados sinais em -8.34 e -0.29 ppm, referentes ao fosfomonoésterer e ao grupo fosfato, respectivamente (Figura 4.15). Após 24 horas (1140 min), observa-se que o sinal do fosfodiéster (-18,27 ppm) diminuiu e os sinais em -8.34 e -0.29 ppm foram intensificados. No espectro referente a 72 horas (1728 min), nota-se que o sinal do fosfodiéster está praticamente ausente em relação aos demais sinais.



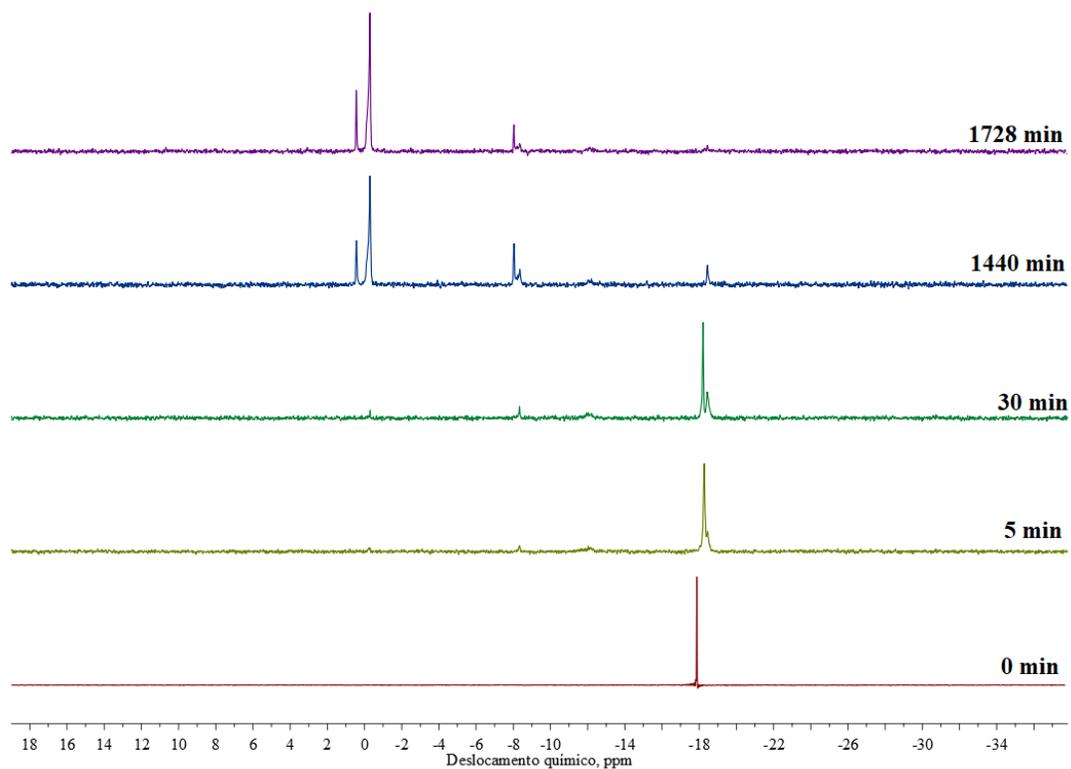
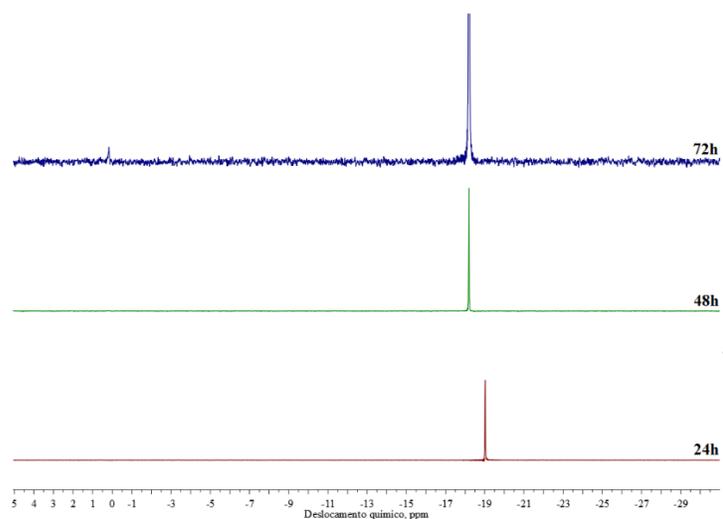


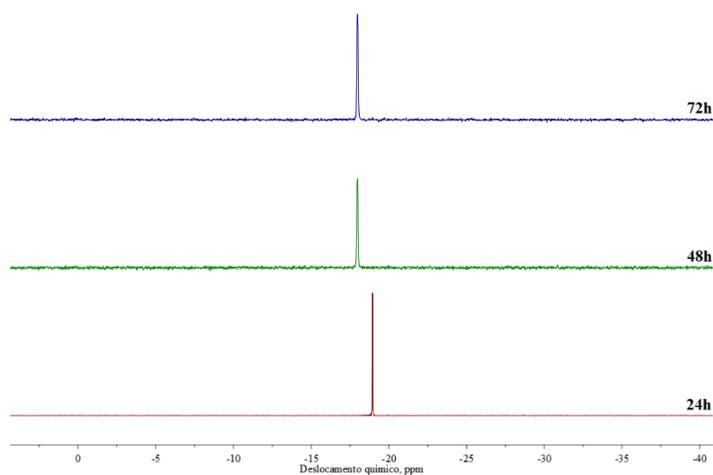
FIGURA 4.15 - Espectro de RMN ^{31}P , nos tempos de 0, 5, 30, 1440 e 1728 min, da estabilidade de acilfosfatos em 25% de água em pH baixo (<1.5), em D_2O .

b) 50% de água em pH ácido e básico

Com uma maior porcentagem de água, observa-se ainda uma elevada estabilidade dos fosfodiésteres tanto em soluções alcalinas quanto em soluções ácidas, como pode ser visto na figura 4.16.



(i)



(ii)

FIGURA 4.16 - Espectro de RMN ^{31}P , nos tempos de 24, 48 e 72h, da estabilidade de acilfosfatos em 50% de água em (i) pH 1.5 e (ii) pH 10, em D_2O .

4.6 – Variações operacionais

Tendo a reação otimizada e todas as caracterizações realizadas, decidiu-se analisar a influência do operador para verificar se a reação era reprodutível, visto que a mecanoquímica por maceração manual depende da força do operador. Verificou-se que com

quatro operadores distintos, obteve-se sempre a formação do alquil fosfodiéster seletivamente com rendimentos próximos (diferenças menores que 10%). Os produtos foram analisados por RMN de ^{31}P e ^{13}C . Diante disso, pode-se afirmar que o procedimento é reprodutível independente do operador.

Outra possível alteração operacional da mecanoquímica é a troca do operador por um moinho de bola. Neste caso, observou-se no espectro de RMN ^{31}P a presença de dois sinais, grupo fosfato livre (0.86 ppm) e o alquilfosfodiéster (-16.97 ppm), como mostrado na figura 4.17. Este resultado indica que o tempo de reação em 3 minutos por moagem por via úmida não é suficiente para converter todos os reagentes em produto.

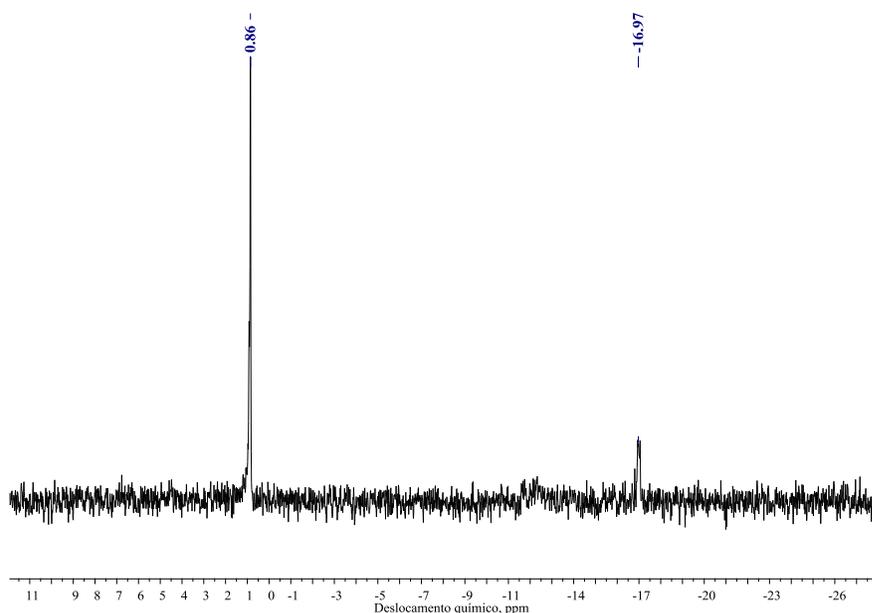


FIGURA 4. 17 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (2) por moagem via úmida, em CDCl_3 .

Foi feito também um teste da reação em solução, em que se observa no espectro de RMN ^{13}C , Figura 4.18 (b), a presença do sinal do carbono da carbonila referente ao cloreto de acila (168,83 ppm)⁸³, indicando a necessidade de um maior tempo de reação em comparação com a síntese no estado sólido (Figura 4.18 (a)).

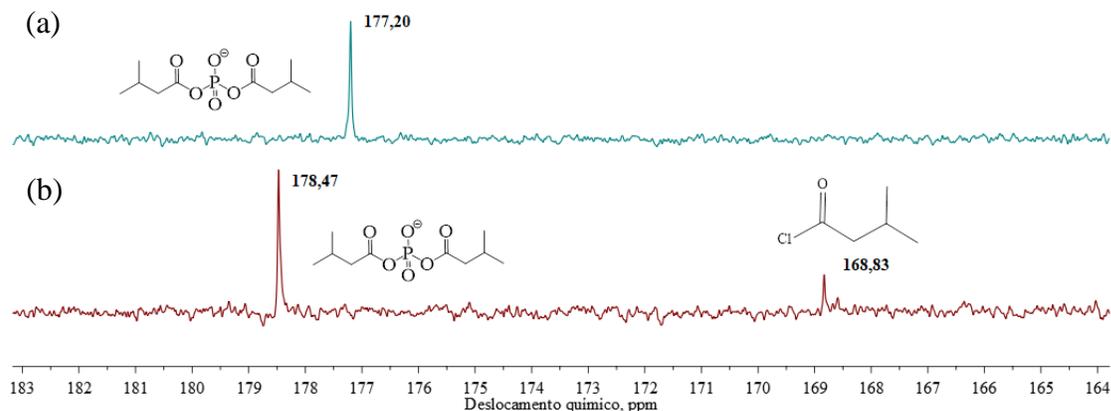


FIGURA 4. 18 - Espectro de RMN ^{13}C ampliado na região da carbonila do acil fosfodiéster. (a) síntese no estado sólido e (b) síntese em solução.

Os testes no moinho esférico e em solução foram realizados em 3 minutos, sendo observada a necessidade do aumento no tempo (1h 27 min) e reação para a conversão dos reagentes em produto, deste modo, a síntese sob ação mecânica manual apresentou uma maior eficiência neste ponto, convertendo os reagentes em produtos em 3 minutos de reação.

Finalmente, decidiu-se testar trocar o cloreto de acila por um haleto de alquila, para verificar se a reação ocorreria em uma cadeia carbônica sem carbonila. Utilizou-se brometo de benzila e não se observou a reação entre este e o fosfato de potássio, indicando que há de fato uma seletividade da reação por haletos de acilas.

Por fim, foi realizado o teste em ambiente inerte, afim de verificar se com o mínimo de energia mecânica a reação ocorreria. Neste caso, a energia mecânica provém da barra magnética (peixinho) sob agitação. O espectro de RMN ^{31}P (Figura 4.19) apresenta três sinais, sendo eles, o grupo fosfato livre (1,78 ppm), ao alquilfosfomonoéster (-6,63 ppm) e ao alquilfosfodiéster (-17,52), sendo assim, a energia provida do peixinho não foi necessária para a conversão seletiva dos reagentes em alquilfosfodiéster, ao contrário, quando ocorre a síntese sob ação mecânica manual (maceração) com a conversão total em alquilfosfodiéster.

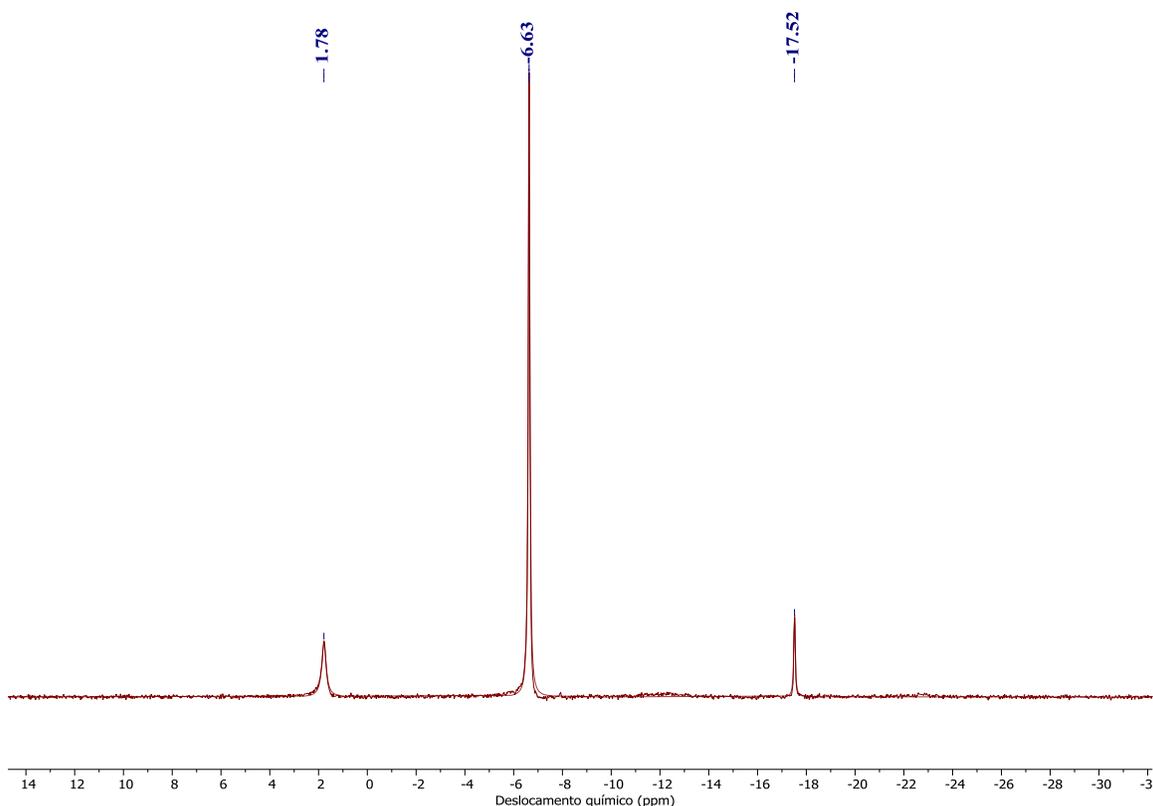


FIGURA 4. 19 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (2) em CDCl_3 .

4.7 – Análise da sustentabilidade a partir das métricas de química verde

As métricas de química verde proporcionam uma análise da sustentabilidade no processo químico. Além disso, existem ferramentas que auxiliam esta avaliação, utilizando softwares e penalidades tabeladas. Desse modo, utilizou-se o programa EATOS para calcular o valor Q, a Eco-Scale para analisar a qualidade do processo e as métricas de química verde (Fator-E - FE, Economia atômica - EA e Quociente ambiental - QA), para uma melhor visualização da sustentabilidade entre a metodologia proposta e outras descritas na literatura.

Os cálculos dos FE, QA e EA foram baseados nas equações (1) a (3), mencionados na Seção 1.3, e seus valores ideais de referência iguais a 0, 1 e 100%, respectivamente. O valor Q para todas as metodologias analisadas foram igual a 1 e o valor

da Eco-Scale foi obtido através da subtração dos parâmetros tabelados no Anexo 4, página 71.

Como o presente trabalho visou-se em propor uma metodologia sustentável na produção de alquilfosfodiésteres por mecanoquímica e para uma melhor visualização desta sustentabilidade, optou-se comparar as métricas de química verde e Eco-Scale entre a metodologia proposta e a metodologia de Kaboudin. Sendo esta, a única metodologia descrita na literatura no estado sólido para a produção de acilfosfatos, no qual emprega magnésia e clorofosfato de dietila na presença de vários ácidos carboxílicos. Dessa maneira, a partir dos valores descritos na Tabela 4.11, observa-se que ambas as metodologias apresentaram valores relativamente similares, ou seja, uma rota sustentável semelhante. Deste modo, vale analisar a toxicidade dos produtos químicos à saúde referente as metodologias, sendo os riscos classificados em classes e categorias (Anexo 3, página 70).

TABELA 4. 11 - Análise da sustentabilidade com base nas métricas de química verde e Eco-Scale em sínteses no estado sólido.

Autor/Ano	EA	Fator-E	QA	Eco-Scale
Metodologia proposta	76 %	16,3	16,3	70,05
Kaboudin (2006)	72 %	15,5	15,5	67,0

Na tabela 4.12, foram analisadas a toxicidade dos reagentes entre ambas as metodologias com base na ficha de segurança. Na metodologia de Kaboudin utiliza-se dietil clorofosfato ($C_4H_{10}ClO_3P$), o qual apresenta toxicidade alta em relação ao K_3PO_4 . O doador de acila da metodologia de Kaboudin é o ácido carboxílico, enquanto que na metodologia proposta nesta dissertação é o cloreto de acila, ambos apresentam toxicidade na mesma classe. Quanto aos catalisadores, verifica-se que o MgO é considerado um leve irritante, enquanto que o NBu_4Br possui uma toxicidade moderada. Assim, a metodologia apresentada por Kaboudin não há uma caracterização completa dos produtos, desta forma, pode-se dizer que apesar desta metodologia aparentar ser eficiente e sustentável, pouco se sabe acerca da pureza de seus produtos, podendo-se ter uma mistura de subprodutos. Isto é possível visto que os produtos e subprodutos apresentam similaridades muito elevadas em seus espectros de RMN de 1H , podendo haver misturas sem que seja detectado.

TABELA 4. 12 Toxicidade dos produtos químicos envolvidos nas sínteses no estado sólido de acordo com a ficha de segurança.

		Classes			
Autor/ano	Reagentes	Toxicidade (oral e cutânea)	Irritação e corrosão dérmica	Lesões oculares graves	Penetração em vias respiratórias
		Categorias			
Metodologia proposta	K ₃ PO ₄	-	-	1	-
	CH ₃ (CO)Cl	-	1B	-	*
	NBu ₄ Br	-	2	2	-
Kaboudin (2006)	C ₄ H ₁₀ ClO ₃ P	2 e 1	1B	-	2
	CH ₃ (CO)OH**	-	1A	1	-
	MgO	-	***	***	***

* pode provocar irritações nas vias respiratórias; ** líquido e vapores inflamáveis; ***ligeira irritação.

Na tabela 4.13, mostra comparações entre as sínteses no estado sólido e em solução para a produção de acilfosfatos gerais, deste modo, dos critérios analisados, a metodologia de Naixin e Pratt para a produção de arilfosfodiéster, apresentam bons resultados (Rendimento, Fator-E e Quociente ambiental) em relação a metodologia do presente trabalho. Deve-se ao fato que a metodologia em discussão, depende das colisões entre as partículas na interface líquido/sólido, sendo que o aumento da área superficial favorece o aumento da taxa de reação. Além disso, mesmo o reagente líquido gerando uma maior mobilidade entre os reagentes na síntese no estado sólido, os reagentes em solução homogênea as suas partículas colidem com maior frequência, possibilitando a quebra e a formação das ligações de forma mais efetiva.

Entretanto, se for comparar os valores da Eco-Scale sem contar com a penalização referente ao rendimento, a síntese no estado sólido do trabalho, apresentaria 92 pontos de qualidade no processo, em relação a 82 pontos da metodologia de Naixin e Pratt, pois este, utiliza reagentes e solventes tóxicos/inflamáveis. Para os demais procedimentos sintéticos para variados acilfosfatos, como por Ramirez (1973) a sua metodologia gera isômero e envolve várias etapas, sendo que utiliza CuSO₄ a 100° C na etapa final para a formação do acil fosfato. Outros autores como Neels (1982) e Avison (1955), não apresentam metodologias detalhadas em relação as quantidades de reagentes e solventes utilizados, assim, dificultando a análise em alguns critérios. Vale ressaltar que a síntese de alquil/aril

fosfodiésteres na literatura encontra-se com fontes mínimas para uma correlação direta com a metodologia proposta.

TABELA 4. 13 - Análise da sustentabilidade com base nas métricas de química verde e Eco-Scale entre sínteses no estado sólido e em solução.

	Autor/Ano	Rend. (%)	EA (%)	Fator-E	QA	Eco-Scale
Sínteses no estado sólido	Metodologia proposta	50,1	76	16,3	16,3	70,1
	Kaboudin (2006)	76,0	72	15,5	15,5	67,0
Sínteses em solução	Kofron (1990)	15	55	16,1	16,1	40,5
	Naixin e Pratt (1997)	95	55	2,5	2,5	79,5
	Neels (1982)*	-	95	-	-	-
	Ramirez (1973)*	-	59	-	-	-
	Avison (1955)*	80	90	-	-	59,0
	Lipmann e Tutte (1944)	35	37	3,5	3,5	44,5
	Lehninger (1945)	20	43	29,5	29,5	38,0

*sem descrição de todas as quantidades dos reagentes e solventes envolvidos, assim, não entram no cálculo. Valores ideais: EA (100%); Fator-E (0); QA (0); Eco-Scale (100); Rendimento (100%).

Observa-se finalmente, que apesar da metodologia desta dissertação apresentar valores moderados em relação ao valor de referência do Fator-E e Quociente ambiental e um rendimento mediano, esta metodologia é a melhor metodologia descrita até hoje para a síntese de ésteres de fosfato, devido aos seus melhores valores de Economia atômica e qualidade do processo baseado na Eco-Scale em relação às outras metodologias.

4.8 – Estudos dos sistemas por simulações de dinâmica molecular

Como pôde ser visto na seção 4(a), o uso do brometo de tetrabutilamônio foi necessário para alcançar a seletividade desejada. Além disto, também foi observado que substratos cíclicos e aromáticos não foram bons substratos para esta reação, visto que favoreceram a formação de subprodutos. A influência do substrato e do tetrabutilamônio na seletividade reacional pode ser estudada com o auxílio da dinâmica molecular, com a qual

pode ser observado o papel essencial do ordenamento entre os reagentes envolvidos na síntese em estado sólido. Após transcorrida a simulação, observa-se o acúmulo de grupos polares nas duas interfaces líquido/sólido. Análises dos perfis de densidade e dos potenciais elétricos dos cloretos de acila na presença e ausência do NBu_4Br foram realizadas e possibilitaram observar a orientação preferencial dos cloretos de acila em relação à direção da interface. Vale ressaltar que cada caixa de simulação contém quantidades diferentes de átomos (conforme mencionado na seção 3.7.5), o que impossibilita a sobreposição dos gráficos. Para ilustrar o ordenamento observado, a caixa de simulação contendo K_3PO_4 e cloreto de acila é mostrada na Figura 4.19.

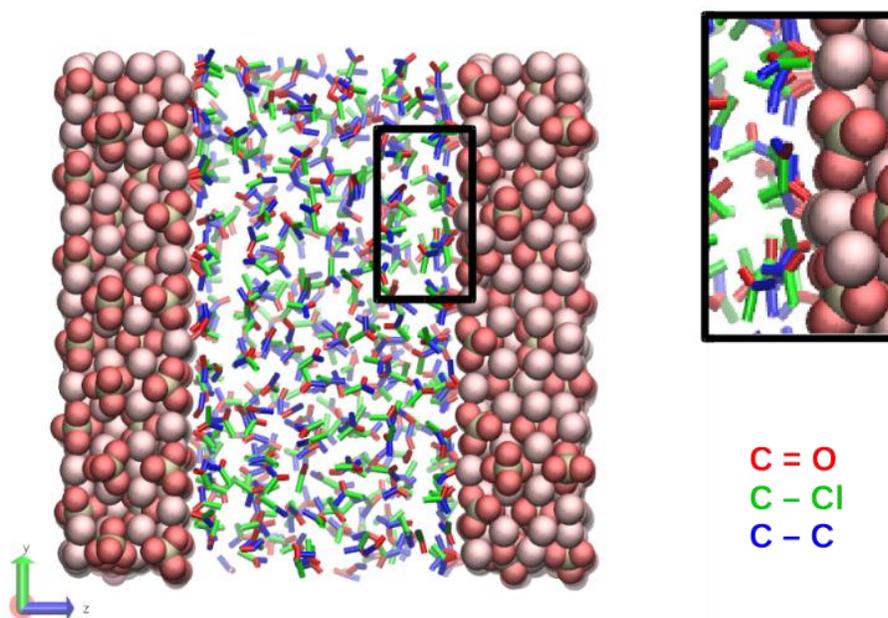


FIGURA 4. 20 - Caixa de simulação contendo cloreto de acila (centro) e fonte de fosfato (laterais).

4.8.1 – Perfil de densidade ao longo do eixo Z

Os perfis de densidades dos cloretos de acila, foram calculados para os átomos eletronegativos da região do grupamento polar ($\text{C}=\text{O}-\text{Cl}$) ao longo do eixo Z (perpendicular às faces expostas dos cristais inorgânicos). Assim, é possível obter as concentrações de tais átomos ao longo de tal eixo.

a) Sistemas contendo: K_3PO_4 ; Cloreto de acetila; com e sem a presença de NBu_4Br .

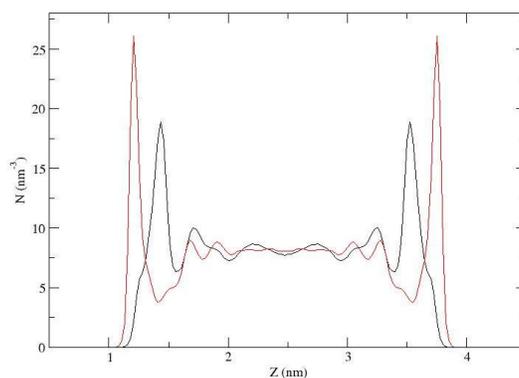


FIGURA 4.21 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acila em uma simulação contendo K_3PO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $18,84 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $26,09 \text{ nm}^{-3}$.

Na figura 4.20, observa-se uma maior concentração de átomos de oxigênio na interface do sólido, ou seja, o oxigênio interage mais fortemente com a superfície sólida comparativamente aos átomos de cloro. Além disso, observam-se camadas relativamente estruturadas além da interface, isto pode ser atribuído ao fato das interações dipolo-dipolo do substrato serem acentuadas, no entanto, ainda encontram-se relativamente desorganizados em relação a interface, visto que o substrato é pequeno e consegue se difundir com facilidade. A partir disso, supõe-se que uma maior interação do oxigênio com a superfície do sólido, do que com o grupo de saída, diminua a disponibilidade da interface reagir, conseqüentemente, afetando o seu rendimento.

Já as simulações contendo o cloreto de acetila na presença de NBu_4Br , observa-se um comportamento similar do cloreto de acila sem a presença do aditivo. A figura 4.21, apresenta uma maior interação do oxigênio com a superfície, além disso, ocorre a interação mais forte do Br^- na superfície do sólido em relação ao seu cátion NBu_4^+ (Figura 4.22). Logo, deixando que o seu cátion se concentre mais no centro da caixa, assim, diminuindo a sua orientação na superfície da matriz sólida, desse modo, impossibilitando o auxílio no ordenamento do cloreto de acila na superfície. Este tipo de comportamento pode ser estendido, para os cloretos de pivaloila e isovalerila, pois as caudas $-C(CH_3)_3$ e $-(CH_2C(CH_3)_2)$, respectivamente, são pequenas e com ramificações. Desse modo, pode ser relacionado com os rendimentos mencionados na Seção 4(b), especialmente, no uso do

cloreto de pivaloíla na síntese, gerando rendimentos baixíssimos. Entretanto, quando se utiliza o cloreto de isovalerila no procedimento, observa-se um aumento no rendimento, este fato pode ser devido a cadeia carbônica seja um pouco maior, assim, tendo uma maior interação com NBu_4^+ , ocasionando uma reorganização do cloreto na interface.

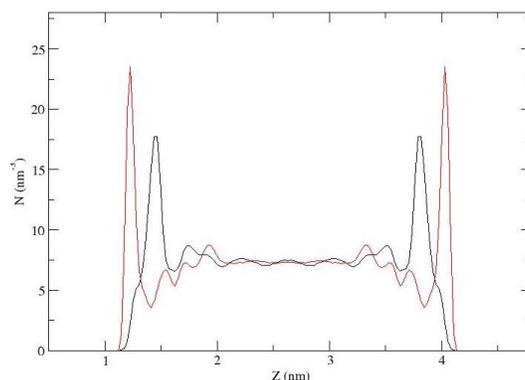


FIGURA 4.22 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acila em uma simulação contendo K_3PO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $17,71 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $23,50 \text{ nm}^{-3}$.

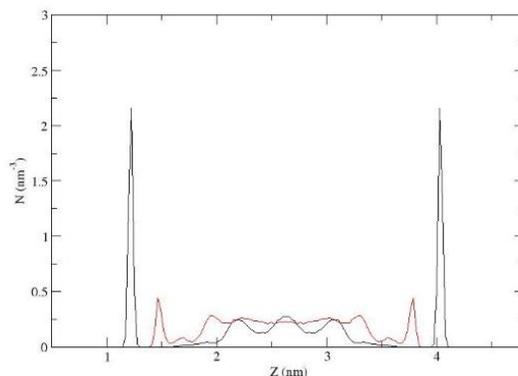


FIGURA 4. 23 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do brometo de tetrabutilamônio em uma simulação contendo K_3PO_4 e cloreto de acila. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $2,15 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $0,44 \text{ nm}^{-3}$.

b) Sistemas contendo: K_3PO_4 ; Cloreto de benzoíla; com e sem a presença de NBu_4Br .

Nas figuras 4.23 e 4.24, observa-se comportamento similar dos sistemas contendo cloreto de benzoíla com os sistemas contendo cloreto de acila (com e sem a presença do aditivo), ou seja, o oxigênio interagindo mais fortemente com a superfície que o grupo de saída.

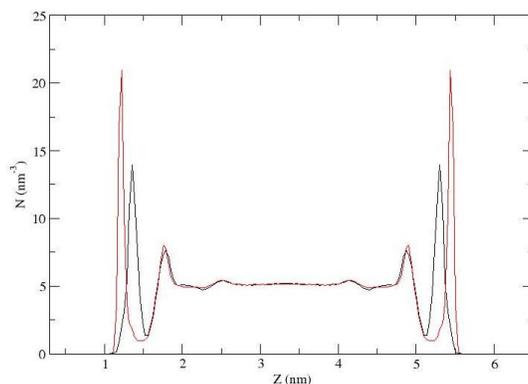


FIGURA 4.24 – Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de benzoíla em uma simulação contendo K_3PO_4 . Curva preta: átomo de cloro, com densidade máxima de $13,93 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $20,94 \text{ nm}^{-3}$.

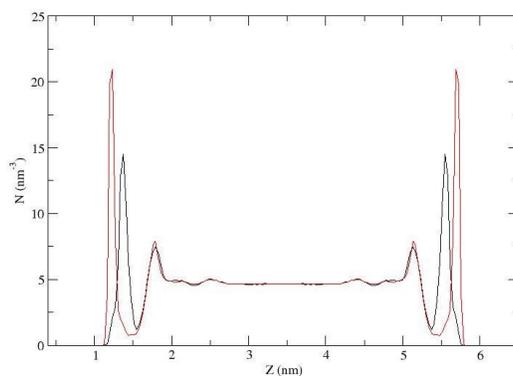


FIGURA 4.25 – Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de benzoíla em uma simulação contendo K_3PO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $14,45 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $20,89 \text{ nm}^{-3}$.

Na figura 4.25, observa-se que o NBu_4Br concentra-se relativamente de forma estruturada no centro da caixa, supõe-se que seja devido as diferentes conformações que o sal pode apresentar. Este mesmo desempenho também é observado quando utiliza-se o cloreto de ciclo-hexil na síntese.

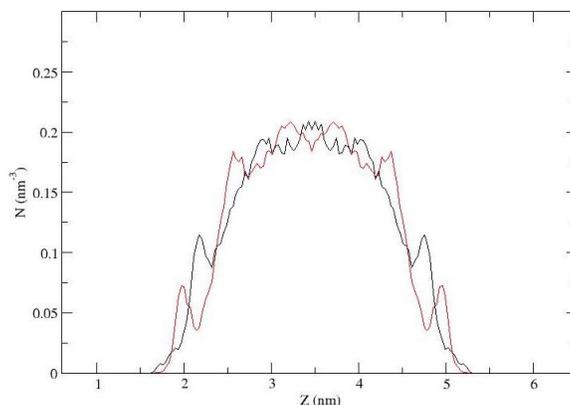


FIGURA 4. 26 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do brometo de tetrabutílamônio em uma simulação contendo K_3PO_4 e cloreto de benzoíla. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $0,20 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $0,20 \text{ nm}^{-3}$.

Este comportamento (Figura 4.25) pode ser atribuído a interação intermolecular menos favorável entre o NBu_4Br e os cloretos orgânicos $\text{C}_7\text{H}_5\text{OCl}$ ou $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{OCl}$, devido a impedimentos estéricos. Isto possivelmente faz com que haja o favorecimento do ataque nucleofílico da água (umidade do ar) aos cloretos das camadas mais externas, ocasionando a sua hidrólise e, conseqüentemente, formando seus respectivos ácidos. Desse modo, os resultados obtidos nas simulações podem ser relacionados com os resultados obtidos dos espectros de RMN ^{13}C (Seção 4.1.3) que mostram os subprodutos formados a partir do uso dos cloretos de benzoíla e ciclohexil na síntese. As técnicas de purificação como recristalização, precipitação e extração foram utilizadas mas, sabidamente, tais métodos podem também favorecer a formação destes subprodutos, a partir da hidrólise dos cloretos orgânicos.

c) Sistemas contendo: K_3PO_4 ; Cloreto de palmitoíla; com e sem a presença de NBu_4Br

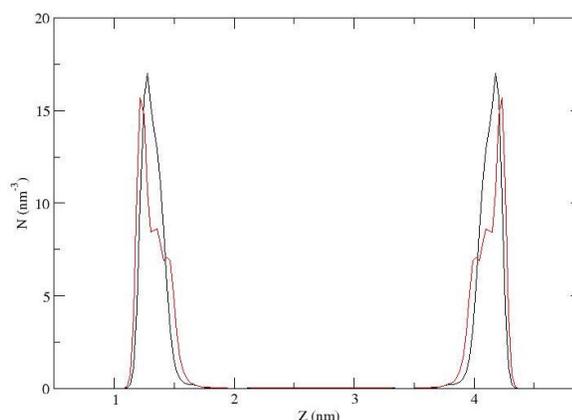


FIGURA 4.27 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de palmitoíla em uma simulação contendo K_3PO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $17,01 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $15,65 \text{ nm}^{-3}$.

A figura 4.26, demonstra um comportamento diferente dos sistemas contendo cloreto de palmitoíla em relação aos sistemas mencionados anteriormente. Neste, observa-se uma interação mais pronunciada do cloro na superfície da matriz sólida, formando uma monocamada estável na interface, o que pode indicar um favorecimento da reação.

Comparando as figuras 4.26 e 4.27, nota-se que a presença de NBu_4Br não interfere significativamente na orientação do cloreto de acila na superfície sólida. Isto deve-se ao fato de o cloreto de palmitoíla apresentar uma cadeia carbônica longa, possibilitando um empacotamento natural⁹² e uma orientação preferencial à interface. Dessa maneira, observa-se que o NBu_4Br , Figura 4.28, concentra-se no centro da caixa com um ambiente altamente organizado, além disso, nota-se um decréscimo de $0,7 \text{ nm}^{-3}$ no perfil de densidade do cloro na superfície sólida na presença do aditivo, supondo-se que, por ser volumoso, desfavoreça a organização natural do substrato. Sendo assim, o NBu_4Br não influencia no ordenamento deste substrato e possivelmente influencia na seletividade pois, como mostrado na Figura 4.4, quando a síntese é realizada com o aditivo, ocorre a formação apenas do alquil fosfodiéster, enquanto sem o aditivo, observa-se a formação de misturas de produtos (fosfomonoéster e fosfodiéster).

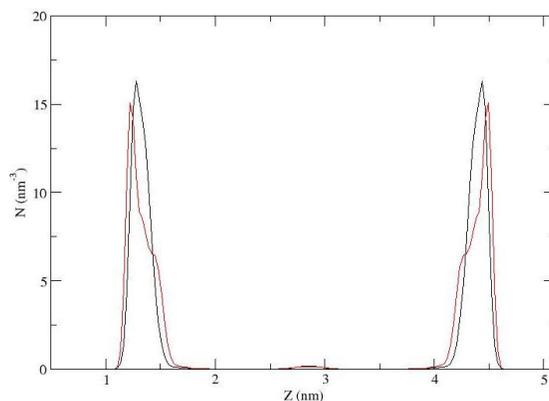


FIGURA 4.28 – Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de palmitoíla em uma simulação contendo K_3PO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $16,31 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $15,01 \text{ nm}^{-3}$.

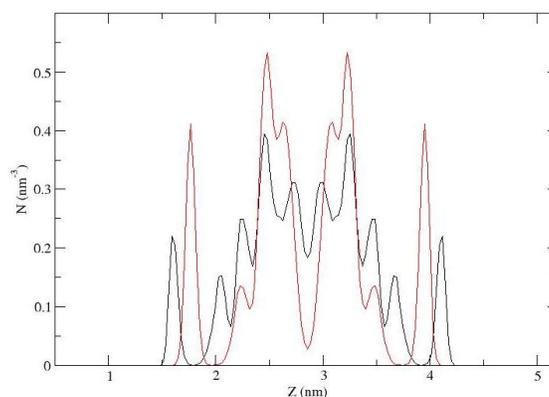


FIGURA 4. 29 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do brometo de tetrabutilamônio em uma simulação contendo K_3PO_4 e cloreto de palmitoíla. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $0,22 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $0,53 \text{ nm}^{-3}$.

Os sistemas contendo K_2HPO_4 sem e com a presença do NBu_4Br , demonstraram resultados similares com os obtidos contendo K_3PO_4 . Assim, podemos correlacionar com a Seção 4(e), que apresenta a formação do fosfodiéster utilizando ambas as fontes de fosfato, no entanto, observa-se que não houve formação do produto quando se utiliza o cloreto de pivaloíla. Supõe-se que alguns fatores possa influenciar na reação, como:

a) a matriz sólida apresenta dois sítios de formação de ligação, assim, diminuindo a

concentração do substrato na interface do sólido; b) a presença de uma ligação covalente, pode levar a diferentes arranjos dos íons na interface do sólido; c) o substrato tem uma cadeia carbônica pequena e volumosa, que pode diminuir o empacotamento na superfície da matriz sólida. Todos os gráficos apresentam-se no Apêndice 26 a 37, página 84 a 87.

d) Sistemas contendo: Na_2HPO_4 ; Cloreto de acetila; com e sem a presença de NBu_4Br .

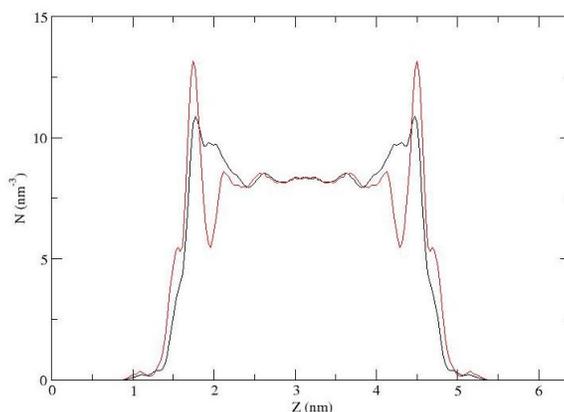


FIGURA 4. 30 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acetila em uma simulação contendo Na_2HPO_4 . Curva preta: átomos de cloro, densidade máxima de $10,85 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $13,12 \text{ nm}^{-3}$.

A simulação contendo o fosfato de sódio dibásico (Figura 4.29), exibe uma maior concentração dos átomos de cloro no centro da caixa, sem uma estrutura definida na interface, em relação aos resultados obtidos na simulação da figura 4.20, utilizando o fosfato de potássio tribásico. Este fato possivelmente pode ser atribuído por dois fatores, sendo eles, (a) o Na^+ tem maior poder de polarização do que o K^+ , exercendo uma atração mais forte sobre os elétrons do oxigênio (O-P) e (b) a ligação de hidrogênio (H-O-P) presente no sal inorgânico, deixa a interface sólida com menos sítios de formação de ligação, assim, diminuindo a orientação do cloreto de acila na superfície. Além disso, o arranjo dos íons na interface do sólido, pode interferir na orientação do substrato contribuindo para a formação de fosfodiésteres e fosfomonoésteres. Estes fatores possivelmente podem ser relacionados com os resultados discutidos na seção 4 (e), pois apresentam a formação de dois produtos (fosfodiésteres e fosfomonoésteres) quando se utiliza substratos de cadeias curtas (cloreto de isovalerila e pivaloíla). A simulação do sistema na presença do aditivo (Figura 4.30),

apresentou concentrações entre os átomos de oxigênio ($10,45 \text{ nm}^{-3}$) e cloro ($10,18 \text{ nm}^{-3}$) na interface relativamente similares, no entanto, tendo o átomo de oxigênio orientado preferencialmente na superfície da matriz sólida.

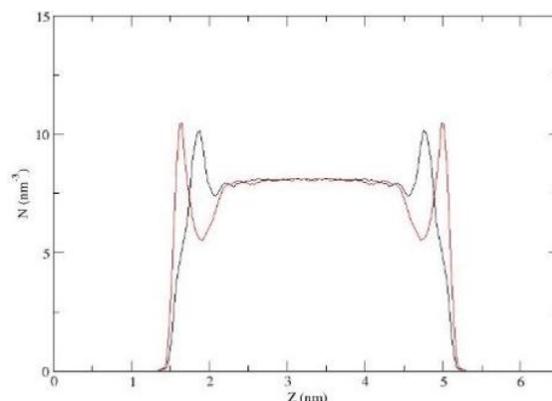


FIGURA 4. 31 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acetila em uma simulação contendo Na_2HPO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, densidade máxima de $10,18 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $10,45 \text{ nm}^{-3}$.

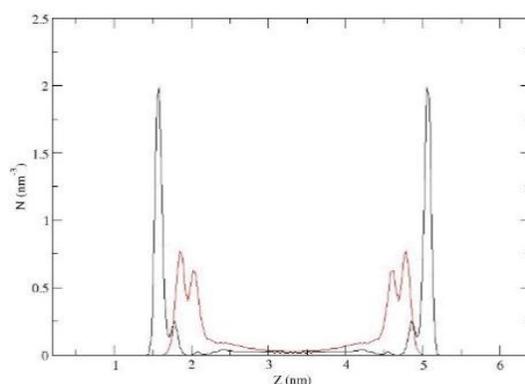


FIGURA 4. 32 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do brometo de tetrabutilamônio em uma simulação contendo Na_2HPO_4 e cloreto de acila. Curva preta: átomos de bromo, densidade máxima de $1,98 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $0,76 \text{ nm}^{-3}$.

A figura 4.31, exibe uma concentração de Br^- mais estruturada na superfície da matriz, devido a interação mais forte entre os átomos de Br^- e K^+ , desse modo, diminuindo a concentração do íon NBu_4^+ na interface, conseqüentemente, diminuindo o seu efeito de empacotador para o substrato em questão para a reação.

Os resultados das simulações contendo os cloretos de benzoila e de ciclohexil, ambos apresentaram resultados semelhantes da seção 4.8.1 (b), este fato deve-se aos impedimentos estéricos.

Já as simulações contendo o cloreto de palmitoíla na presença e ausência do aditivo na interface do sólido (Na_2HPO_4), apresentou resultados semelhantes quando utilizou-se outras fontes de fosfatos, ou seja, a orientação preferencial do cloro na interface da matriz sólida persistiu, contribuindo no processo reacional. Infelizmente, a parte experimental não foi realizada devido a problemas já mencionados nesta dissertação sobre a contaminação do substrato em questão. Dessa maneira, impossibilitando a discussão entre o resultado teórico e experimental, mas os gráficos resultante das simulações encontram-se no Apêndice 38 a 40, página 88.

Portanto, de acordo com os perfis de densidades estudados, observa-se que para esta reação em estudo, o sólido mais aconselhado é o K_3PO_4 , pois apresenta três sítios de formação de ligação que leva a organizar uma maior concentração do substrato, assim, levando uma disponibilidade muito grande para reagir. Já o substrato mais indicado são os cloretos de acila com cadeia carbônica longa, pois apresentam uma orientação preferencial na superfície do sólido e um empacotamento natural, assim, tendo a necessidade do mínimo de aditivo apenas para gerar seletividade na formação do produto.

4.8.2 – Potencial eletrostático

O potencial eletrostático é calculado a partir das densidades de cargas média ao longo do eixo cartesiano (Z) da caixa de simulação. Com base nisso, o potencial eletrostático produzido a longo dessa seção, refere-se a carga parcial negativa do átomo de cloro na presença e na ausência de NBu_4Br . Sendo assim, espera-se que haja uma concentração do átomo de cloro na interface do sólido que contém grupos positivamente carregados. Esta interação preferencial pode levar ao favorecimento do ataque do nucleófilo ($^-\text{O}-\text{P}$) ao carbono da carbonila, liberando o grupo abandonador.

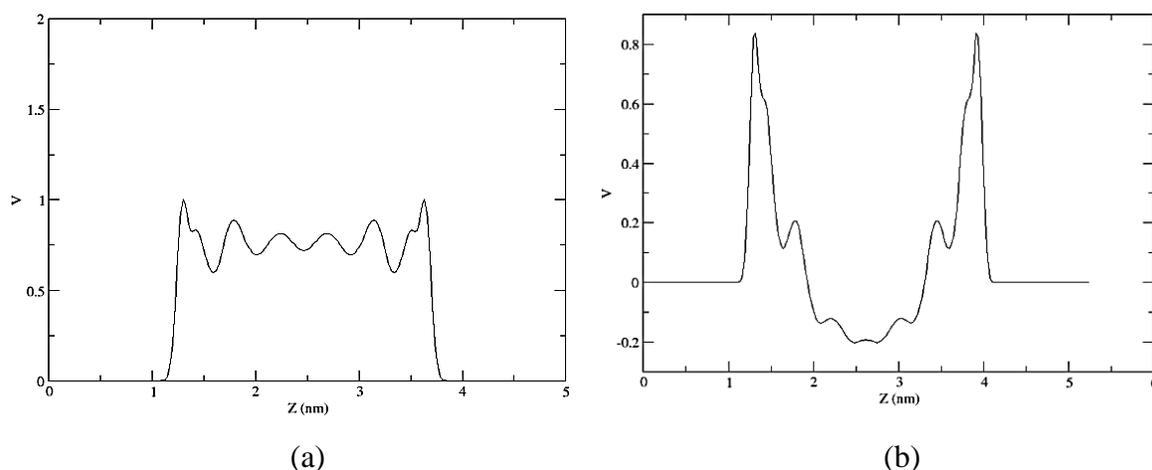


FIGURA 4.33 - Perfil do potencial elétrico ao longo da trajetória (Z) perpendicular à interface. (a) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar ($O=C-Cl$) do cloreto de acetila no sistema na ausência do íon NBu_4^+ ; (b) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar do cloreto de acetila no sistema na presença do íon NBu_4^+ .

O perfil do potencial eletrostático produzido da figura 4.32 (a) apresenta valores variando de V_{\min} a V_{\max} , exibindo picos ligeiramente mais intensos na interface com o potencial de +1V, além disso, as intensidades dos picos ao longo do eixo Z positivo apresentam similaridades. No potencial eletrostático (b), observa-se uma queda no potencial com profundidade de -0,2V na presença de NBu_4Br , isto pode ser atribuído a interação do átomo de cloro mais preferencialmente na interface do sólido, ao invés do íon NBu_4^+ . Dessa maneira, a presença de NBu_4Br , torna-se importante para orientar o cloreto de acetila, mesmo sendo mínima, a superfície do sólido.

A figura 4.33 (a) e (b), em ambas apresentam contribuições positivas mínimas ao potencial eletrostático, sendo que a presença do NBu_4^+ não influenciou de forma significativa, exibindo interações não específicas.

O potencial eletrostático exibido na Figura 4.34, é positivo e com contribuições maiores à interface em relação aos potenciais discutidos anteriormente. A presença de NBu_4^+ não influencia, devido a orientação natural do cloreto de palmitoíla à interface.

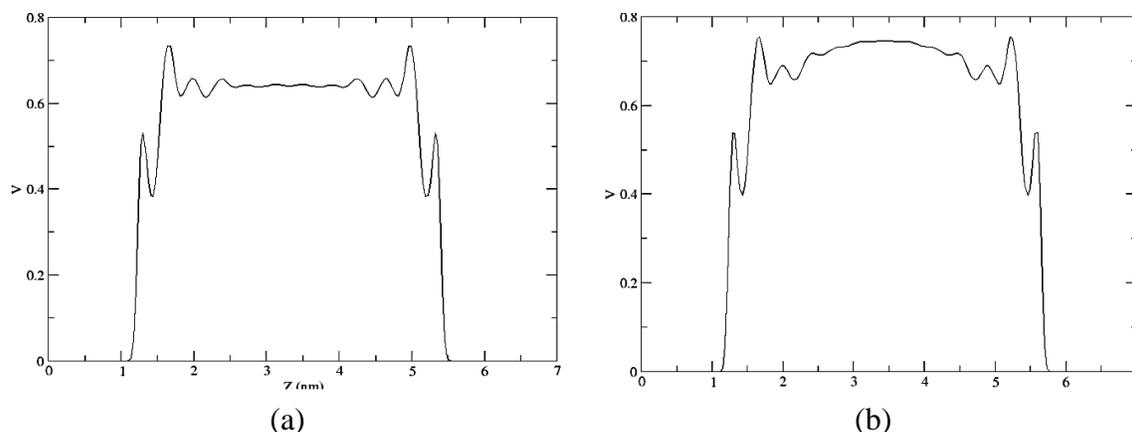


FIGURA 4.34 - Perfil do potencial elétrico ao longo da trajetória (Z) perpendicular à interface. (a) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar ($O=C-Cl$) do cloreto de benzoíla no sistema na ausência do íon NBu_4^+ ; (b) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar do cloreto de acetila no sistema na presença do íon NBu_4^+ .

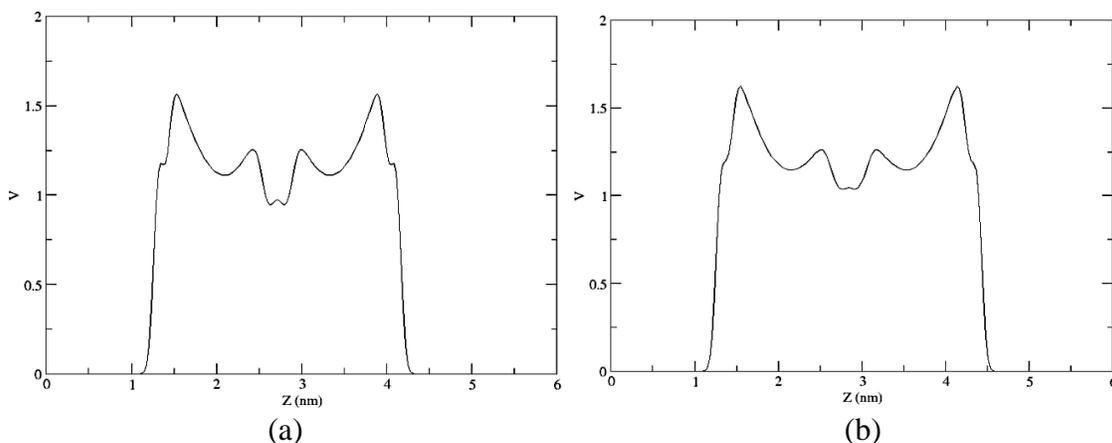


FIGURA 4.35 - Perfil do potencial elétrico ao longo da trajetória (Z) perpendicular à interface. (a) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar ($O=C-Cl$) do cloreto de palmitoíla no sistema na ausência do íon NBu_4^+ ; (b) Contribuição do potencial elétrico do grupo polar do cloreto de acetila no sistema na presença do íon NBu_4^+ .

5 – CONCLUSÃO

A proposta da síntese no estado sólido teve por finalidade mostrar que podemos sair da “caixa” e olhar com mais cautela aos desperdícios e prejuízos causados pelos produtos químicos no meio ambiente e à saúde humana. Preservar o meio ambiente é um papel de todos e, especialmente, os profissionais em química, devem tentar remodelar ou formular estratégias sintéticas mais verdes. A síntese demonstrou-se rápida, prática e seletiva para a formação de acil fosfatos. Entretanto, os substratos com cadeias carbônicas longas são mais indicadas para a síntese proposta desta dissertação, com base nos resultados das simulações por dinâmica molecular. Infelizmente, a síntese produz subprodutos que não são tão benignos ao meio ambiente, mas em relação a qualidade do processo e sua economia atômica, demonstrou-se mais sustentável. Dessa forma, a metodologia discutida no presente trabalho, é uma boa opção para a produção de acilfosfatos, no entanto, é necessário buscar sempre estratégias de rotas sintéticas que apresentem uma maior sustentabilidade.

REFERÊNCIAS

1. Carson, R. *The Silent Spring*. 368 (1962). doi:10.1016/0160-9327(88)90109-3
2. Saldanha, G., Macado Torres, J. P., Rodrigues Bastos, W. & D'amato, C. Diclorodifeniltricloroetano (Ddt) No Tecido Muscular De Peixes Capturados Na Bacia Do Rio Madeira, Rondônia. *Rev. Desenvolv. e Inovação* **1**, 18–29 (2013).
3. Da Silva, F. M., De Lacerda, P. S. B. & Jones, J. Desenvolvimento sustentável e química verde. *Quim. Nova* **28**, 103–110 (2005).
4. Globalmente, P. Genda 21. (1992).
5. Chemical, C. & Challenges, E. *Pharmaceutical Process Development. Current Chemical and Engineering Challenges*. (2011). doi:10.1039/9781849733076
6. Wardencki, W., Curylo, J. & Namiesnik, J. Green chemistry-current and future issues. *Polish J. Environ. Stud.* **14**, 389–395 (2005).
7. Trost, B. M. Atom Economy-A Challenge for Organic Synthesis : Homogeneous Catalysis Leads the Way. 259–281 (1995).
8. Manuel, C. & Chaves, M. Novas metodologias em química sustentável. (2015).
9. Sheldon, R. A., Arends, I. W. C. E. & Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis. Green Chemistry and Catalysis* (2007). doi:10.1002/9783527611003
10. Codexis, I. & Professor Yi Tang of the University of California, L. A. An Efficient Biocatalytic Process to Manufacture Simvastatin. (2012). Available at: <https://www.epa.gov/greenchemistry/presidential-green-chemistry-challenge-2012-greener-synthetic-pathways-award>. (Accessed: 17th April 2019)
11. ACS Green Chemistry Institute. Green Chemistry Examples. Available at: <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/examples.html>. (Accessed: 17th April 2019)
12. Analogue, I. S., Rightmire, N. R., Hanusa, T. P. & Rheingold, A. L. Mechanochemical Synthesis of [1,3-(SiMe₃)₂C₃H₃]₃(Al,Sc), a Base-Free Tris(allyl)aluminum Complex and Its Scandium Analogue. *Organometallics* **3**, 3–6 (2014).
13. Howard, J. L., Cao, Q. & Browne, D. L. Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer? *R. Soc. Chem.* **9**, 3080–3094 (2018).
14. Beillard, A., Métro, T. X., Bantreil, X., Martinez, J. & Lamaty, F. Cu(0), O₂ and mechanical forces: a saving combination for efficient production of Cu-NHC complexes. *Chem. Sci.* **8**, 1086–1089 (2017).
15. Su, Y. & Wang, G. FeCl₃ - Mediated Cyclization of [60] Fullerene with N - Benzhydryl Sulfonamides under High-Speed Vibration Milling Conditions. (2013). doi:10.1039/c3cs35494f.(2)

16. Tan, D., Mottillo, C., Katsenis, A. D., Štrukil, V. & Frišič, T. Development of C-N coupling using mechanochemistry: Catalytic coupling of arylsulfonamides and carbodiimides. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **53**, 9321–9324 (2014).
17. Peter, B. *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering*. (Springer, 2008).
18. Takacs, L. The historical development of mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 7649–7659 (2013).
19. Beyer, M. K. & Clausen-Schaumann, H. Mechanochemistry: The mechanical activation of covalent bonds. *Chem. Rev.* **105**, 2921–2948 (2005).
20. Sc.D., F. R. Bowden, F.P., YOFFE, A. Hot Spots and The Initiation of Explosion. doi:10.1016/S1062-2896(49)80074-2
21. Fox, P. G. & Soria-Ruiz, J. Fracture-Induced Thermal Decomposition in Brittle Crystalline Solids. *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **317**, 79–90 (2006).
22. Kusano, Y., Taormina, S., Michelsen, P. K. & Nakayama, K. Triboplasma – its generation and application for surface modification. *4th Mikkeli Int. Ind. Coat. Semin.* (2008).
23. Chemistry LibreTexts. Factors That Affect Reaction Rates. (2014). Available at: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Kinetics/Reaction_Rates/Factors_That_Affect_Reaction_Rates](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Kinetics/Reaction_Rates/Factors_That_Affect_Reaction_Rates).
24. Bowmaker, G. A. Solvent-assisted mechanochemistry. *Chem. Commun.* **49**, 334–348 (2013).
25. Sumita, A., Otani, Y. & Ohwada, T. Chemoselective generation of acyl phosphates, acylium ion equivalents, from carboxylic acids and an organophosphate ester in the presence of a Brønsted acid. *Chem. Commun.* **53**, 1482–1485 (2017).
26. Tiniversity, P., Skhool, M. & Ii, R.-. The synthesis phosphates.
27. Di Sabato, G. & Jencks, W. P. Mechanism and Catalysis of Reactions of Acyl Phosphates. II. Hydrolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4400–4405 (1961).
28. Pal, M. & Bearne, S. L. Synthesis of coenzyme A thioesters using methyl acyl phosphates in an aqueous medium. *Org. Biomol. Chem.* **12**, 9760–9763 (2014).
29. Ramponi, G., Treves, C. & Guerritore, A. Aromatic acyl phosphates as substrates of acyl phosphatase. *Arch. Biochem. Biophys.* **115**, 129–135 (1966).
30. Majumdar, S. & Pratt, R. F. Inhibition of class A and C β -lactamases by diaroyl phosphates. *Biochemistry* **48**, 8285–8292 (2009).
31. Pradere, U., Garnier-Amblard, E. C., Coats, S. J., Amblard, F. & Schinazi, R. F. Synthesis of nucleoside phosphate and phosphonate prodrugs. *Chem. Rev.* **114**, 9154–9218 (2014).

32. Online, V. A. & Swaroop, K. RSC Advances. (2016). doi:10.1039/C5RA21479C
33. Camici, G., Manao, G., Cappugi, G. & Ramponi, G. A new synthesis of benzoyl phosphate: A substrate for acyl phosphatase assay. *Experientia* **32**, 535–536 (1976).
34. Chem, J. B., York, N. & Chem, J. B. Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase with Aliphatic Aldehydes*. **9**, 4064–4067 (1967).
35. Synthesis, T., Synthesis, T., Phosphates, A. & Solution, A. Avisosz : The Synthesis. (1939).
36. Kofron, J. L. & Reed, G. H. Synthesis of oxalyl phosphate and processing of the acyl phosphate by phosphoenolpyruvate-dependent enzymes. *Arch. Biochem. Biophys.* **280**, 40–44 (1990).
37. Li, N. & Pratt, R. F. Inhibition of serine b-lactamases by acyl phosph(on)ates: A new source of inert acyl[phosphoryl] enzymes. *J Am Chem Soc* **120**, 4264–4268 (1998).
38. Adediran, S. A., Nukaga, M., Baurin, S., Frère, J. M. & Pratt, R. F. Inhibition of class D β -lactamases by Acyl phosphates and phosphonates. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 4410–4412 (2005).
39. Anidrol. Ficha de informação de segurança de produto químico: Piridina PA. 1–9 (2015). Available at: <http://www.anidrol.com.br/fispq/PIRIDINA COD. A-2166.pdf>. (Accessed: 10th December 2018)
40. Neels, J. & Grunze, H. Darstellung und Reaktionsverhalten Monomerer Acetylphosphate des Ammoniums und der Alkalimetalle. *ZAAC ??? J. Inorg. Gen. Chem.* **495**, 65–72 (1982).
41. Um, R. & Chemicals, M. Ficha de dados de segurança: Éter dietílico. 1–23 (2017).
42. Alder, C. M. *et al.* Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem.* **18**, 3879–3890 (2016).
43. Fife, T. H.; Phillips, D. R. Polar and Steric Effects in Acyl Phosphate Monoanion and Dianion Reactions. **571**, 2710–2714 (1955).
44. Sigma-Aldrich, S. Ficha de dados de segurança: Benzeno. *VITA Zahnfabrik* 1–7 (2012). doi:10.1017/CBO9781107415324.004
45. Kaboudin, B. Preparation of acyl phosphates on the surface of magnesia. *Synth. Commun.* **32**, 637–640 (2002).
46. Sheldon, R. A. Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and Future. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **6**, 32–48 (2018).
47. Rana, K. K. & Rana, S. Fundamentals, Representative Applications and Future Perspectives of Green Chemistry: A Short Review. *OALib* **01**, 1–16 (2014).
48. Van Aken, K., Streckowski, L. & Patiny, L. EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein J. Org. Chem.* **2**, 1–7 (2006).

49. Eissen, M. & Lenoir, D. Mass Efficiency of Alkene Syntheses with Tri- and Tetrasubstituted Double Bonds. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **5**, 10459–10473 (2017).
50. Calvo-Flores, F. G. Sustainable chemistry metrics. *ChemSusChem* **2**, 905–919 (2009).
51. Martínez, L; Borin, I. A.; Skaf, M. S. *Fundamentos de simulação por dinâmica molecular.* (2007).
52. McQuarrie, D. A. . S. J. D. Physical Chemistry_ A Molecular Approach. in (ed. Books, U. S.) (1997).
53. Bernardino, K. Estudo do potencial eletrostático e da termodinâmica de agregação de surfactantes por simulações de dinâmica molecular. in *Tese de Doutorado* 69 (2018).
54. Namba, A. M., Da Silva, V. B. & Da Silva, C. H. T. P. Dinâmica molecular: Teoria e aplicações em planejamento de fármacos. *Eclét. Quim.* **33**, 13–24 (2008).
55. Detail Information of Acineto Bactor.Pdf.
56. Lis, T. Isomorphous crystals: K₂HPO₄ and K₅Na(HPO₄)₃. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **50**, 484–487 (2002).
57. Na, K. Von & Jansen, M. Kristallstruktur von wasserfreiem Na₂HPO₄. **101**, 95–101 (1983).
58. Schaftenaar, G. & Noordik, J. H. Molden : a pre- and post-processing program for molecular and electronic. 123–134 (2000).
59. A., A. Granovsky, Firefly version 8.
60. Jorgensen, W. L., Maxwell, D. S. & Tirado-rives, J. Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids. **7863**, 11225–11236 (1996).
61. Spackman, M. A. Geodesic Point Selection Scheme. (1995).
62. Hess, B., Bekker, H., Berendsen, H. J. C. & Fraaije, J. G. E. M. LINCS : A Linear Constraint Solver for Molecular Simulations. **18**, 1463–1472 (1997).
63. Berendsen, H. J. C. *et al.* Molecular dynamics with coupling to an external bath Molecular dynamics with coupling to an external bath. **3684**, (1984).
64. Nosé, S. A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics. **511**, (1984).
65. Hoover, W. G. Canonical dynamics: equilibrium phase-space distributions. **31**, 1695–1697 (1985).
66. Parrinello, M. & Rahman, A. Polymorphic transitions in single crystals : A new molecular dynamics method Polymorphic transitions in single crystals : A new molecular dynamics method. **7182**, (2012).
67. Darden, T. *et al.* Particle mesh Ewald : An Nlog (N) method for Ewald sums in large systems Particle mesh Ewald : An N -log (N) method for Ewald sums in large

- systems. **10089**, (1993).
68. Essmann, U. *et al.* A smooth particle mesh Ewald method A smooth particle mesh Ewald method. **8577**, (1995).
 69. ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. *Computer simulation of liquids*. (1989).
 70. Sigma-Aldrich, S. K3PO4.
 71. Sigma-Aldrich, S. HK2PO4.
 72. Sigma-Aldrich, S. Acetyl Chloride. doi:10.1055/s-0030-1259092
 73. Sigma-Aldrich, S. Benzoyl Chloride.
 74. Sigma-Aldrich, S. Cyclohexanecarbonyl Chloride.
 75. Sigma-Aldrich, S. Palmitoyl Chloride.
 76. Smyth, T. P. & Corby, B. W. Toward a clean alternative to Friedel-Crafts acylation: In situ formation, observation, and reaction of an acyl bis(trifluoroacetyl)phosphate and related structures. *J. Org. Chem.* **63**, 8946–8951 (1998).
 77. Li, J., Corma, A. & Yu, J. Synthesis of new zeolite structures. *Chem. Soc. Rev.* (2015). doi:10.1039/C5CS00023H
 78. Yu, J. Introduction of Zeolite Science and practice. in (ed. F. Schuth) 39–103 (2007).
 79. Welton, T. & Welton, T. Solvents and sustainable chemistry. (2015).
 80. Supporting Information. *R. Soc. Chem.* **1**, 2105–2106 (2001).
 81. Williams, A. *PRACTICAL INTERPRETATION OF P-31 NMR SPECTRA AND COMPUTER ASSISTED STRUCTURE VERIFICATION*. (ADVANCED CHEMISTRY DEVELOPMENT, 2004).
 82. Olaf Kühl. *Phosphorus-31 NMR Spectroscopy: a concise introduction for the synthetic organic and organometallic chemist*. *Phosphorus-31 NMR Spectroscopy* (2008). doi:10.1007/978-3-540-79118-8
 83. Hoffman, R. V. *Structure Determination of Organic Compounds*. *Organic Chemistry* (2005). doi:10.1002/0471648736.ch11
 84. Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. & Vyvyan I N T R O D U Ç Ã O À Espectroscopia, J. R. *Introdução à Espectroscopia*. (2013).
 85. Index, S. *et al.* Topic 2 - Index of slides on IR.
 86. Tables, S. Infrared Tables (short summary of common absorption frequencies) The values given in the tables that follow are typical values . Specific bands may fall over a range of wavenumbers , cm ⁻¹ . Specific substituents may cause variations in absorption frequ. **2620**,
 87. Domingos, J. B., Longhinotti, E., Machado, V. G. & Nome, F. A química dos ésteres de fosfato. *Quim. Nova* **26**, 745–753 (2003).

88. Edwards, J. O. & Pearson, R. G. The Factors Determining Nucleophilic Reactivities. *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 16–24 (1962).
89. Fuloria, N. K. & Fuloria, S. Analytical & Bioanalytical Structural Elucidation of Small Organic Molecules by 1D , 2D and Multi. *Anal. Bioanal.* 1–8 (2013). doi:10.4172/2155-9872.S1
90. Phillips, D. R. & Fife, T. H. The Acid-Catalyzed Hydrolysis. **732**, 6803–6809 (1968).
91. Sperow, J. W. & Butler, L. G. Hydrolysis of acyl phosphates by alkaline phosphatases. *Arch. Biochem. Biophys.* **146**, 175–180 (1971).
92. Mukhopadhyay, P., Monticelli, L. & Tieleman, D. P. Molecular Dynamics Simulation of a Palmitoyl-Oleoyl Phosphatidylserine Bilayer with Na⁺ Counterions and NaCl. *Biophys. J.* **86**, 1601–1609 (2004).
93. Tobiszewski, M., Marć, M., Gałuszka, A. & Namieśnik, J. Green chemistry metrics with special reference to green analytical chemistry. *Molecules* **20**, 10928–10946 (2015).

ANEXOS

A.1 – Outras métricas

Há uma variedade de métricas criadas com base nas duas métricas mais antigas, Fator-E e Economia atômica, podendo assim serem divididos em dois grupos. Abaixo segue alguns exemplos em suma destas métricas:⁴⁶

- Grupo I (Fator-E)

- a) Intensidade de Massa (IM) é razão entre a massa total do processo e a massa do produto. O valor ideal igual a 1. ⁹

- b) Processo de Intensidade de Massa (PMI) é razão entre a massa total do processo (incluindo H₂O) e a massa do produto. ⁴⁶

- Grupo II (Economia Atômica)

- a) Eficiência da Reação de Massa (ERM) é a razão entre a massa total do produto e massa total dos reagentes estequiométricos multiplicado por 100. O valor ideal é 100 %.⁹

- b) Eficiência de Carbono (EC) é a razão entre a quantidade de carbono do produto e o total de carbono dos reagentes. O valor mais próximo de 100 % melhor o processo. ⁹³

A.2 – Sustentabilidade, princípios e métricas de química verde

As métricas baseadas em massa são apenas um indicativo de sustentabilidade de um processo químico, especialmente, na prevenção de resíduos químicos e o uso dos recursos. O termo sustentabilidade é definido como o desenvolvimento que atende às necessidades da geração atual sem comprometer as gerações futuras das suas próprias necessidades. ^{3,46}

A partir da definição de sustentabilidade, uma tecnologia sustentável deve satisfazer duas condições: (a) os recursos devem ser usados à taxas que não finde a longo prazo e (b) os resíduos devem ser gerados à taxas inferiores que o meio ambiente seja capaz de degradar. Estas condições, traduzem a necessidade do controle no uso dos recursos naturais e no desenvolvimento, ou seja, um equilíbrio entre econômico, ambiental e social, para que gerações futuras possam usufruir os recursos.

Em resumo, a química verde está inserida na sustentabilidade visando a geração de produtos químicos menos tóxicos/benignos ao meio ambiente e ao ser humano. As métricas de eficiência de massa estão relacionadas a cinco dos doze princípios: (i), (ii), (v), (viii) e (ix). Entretanto, é necessária uma análise do quão verde é o processo químico referente aos demais princípios (iii, vi, vii, xi e xii)⁴⁶, pois faltam métricas baseadas nestes princípios.

Por fim, os princípios e as métricas foram criadas para alertar o uso de recursos e produção de resíduos, fazendo parte de uma pequena parte significativa da sustentabilidade.

A3 – Classes e categorias de toxicidade dos produtos químicos

Os produtos químicos são classificados em dez classes de toxicidade à saúde (TABELA A.1) baseadas em categorias, sendo mais tóxicas as da categoria 1 e menos tóxicas as da categoria 5. Além disso, cada categoria pode estar subdividida em letras (A, B e C), sendo mais tóxicas a letra A e menos tóxica a letra C.

TABELA A. 1 - Classificação e categorias dos produtos químicos de acordo com a toxicidade à saúde humana.

Classes	Categorias
1. Toxicidade Aguda	1, 2, 3, 4 e 5
2. Irritação e corrosão dérmica	1A, 1B, 1C, 2 e 3
3. Irritação de olhos/lesões oculares graves	1 e 2
4. Periculosidade por ingestão e penetração em vias respiratórias (“aspiração”).	1
5. Sensibilização dérmica ou respiratória	-

6. Toxicidade específica de órgãos alvo para exposição única	1, 2 e 3
7. Toxicidade específica de órgãos alvo para exposições repetidas.	1, 2 e 3
8. Mutagenicidade de células germinativas	1A, 1B e 2
9. Carcinogenicidade	1A, 1B e 2
10. Toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento	1A, 1B e 2 e efeitos sobre os lactantes

A4 – Eco-Scale

A Eco-Scale é uma ferramenta de análise pós-sintética a nível de bancada. A rota sintética inicia com 100 pontos e de acordo com as penalizações sofridas nas seis categorias (Tabela A.2) são subtraídas. Sendo o valor ideal para a Eco-Scale igual a 100.

TABELA A. 2 - Penalizações da Eco-Scale.

Parâmetros	Penalização
1. Rendimento	$\frac{100 - \text{rendimento (\%)}}{2}$
2. Preço dos Componentes da Reação (para obter 10 mmol de produto final)	
❖ Valor razoável (\$ 10)	0
❖ Caro (> \$10 e < \$50)	3
❖ Muito caro (>\$50)	5
3. Segurança	
❖ Perigoso para o meio ambiente	5
❖ Tóxico	5
❖ Altamente inflamável	5
❖ Explosivo	10
❖ Extremamente inflamável	10
❖ Extremamente explosivo	10
4. Técnica	
❖ Configuração comum	0
❖ Instrumentos para a adição controlada de produtos químicos	1
❖ Ativação da técnica não convencional	2
❖ Equipamento de pressão	3
❖ Qualquer material de vidro especial adicional	1
❖ Atmosfera inerte	1
❖ Caixa de luvas	3

5. Temperatura/Tempo	
❖ Temperatura ambiente <1 h	0
❖ Temperatura ambiente <24 h	1
❖ Aquecimento <1 h	2
❖ Aquecimento >1 h	3
❖ Arrefecimento a 0°C	4
❖ Arrefecimento <0°C	5
6. Workup e Purificação	
❖ Nenhum	0
❖ Arrefecimento para temperatura ambiente	0
❖ Adição de solvente	0
❖ Filtração simples	0
❖ Remoção do solvente com bomba de pressão <150°C	0
❖ Cristalização e filtração	1
❖ Remoção do solvente com bomba de pressão >150°C	2
❖ Extração de fase sólida	2
❖ Destilação	3
❖ Sublimação	3
❖ Extração líquido-líquido	3
❖ Cromatografia	10

APÊNDICES

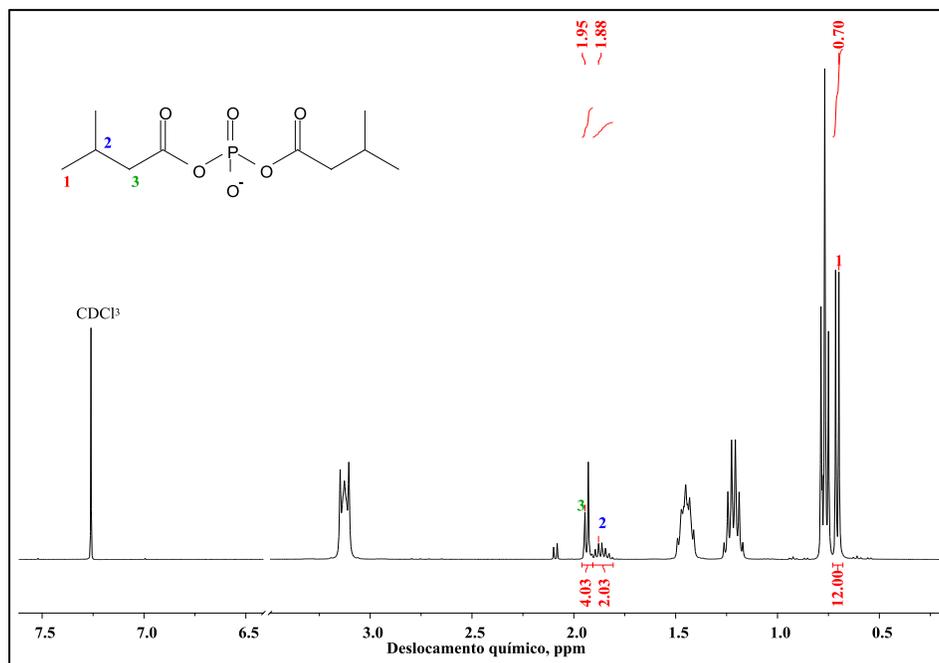


FIGURA AP. 1 - Espectro de RMN ^1H do composto (2) na presença do íon TBA^+ , em CDCl_3 .

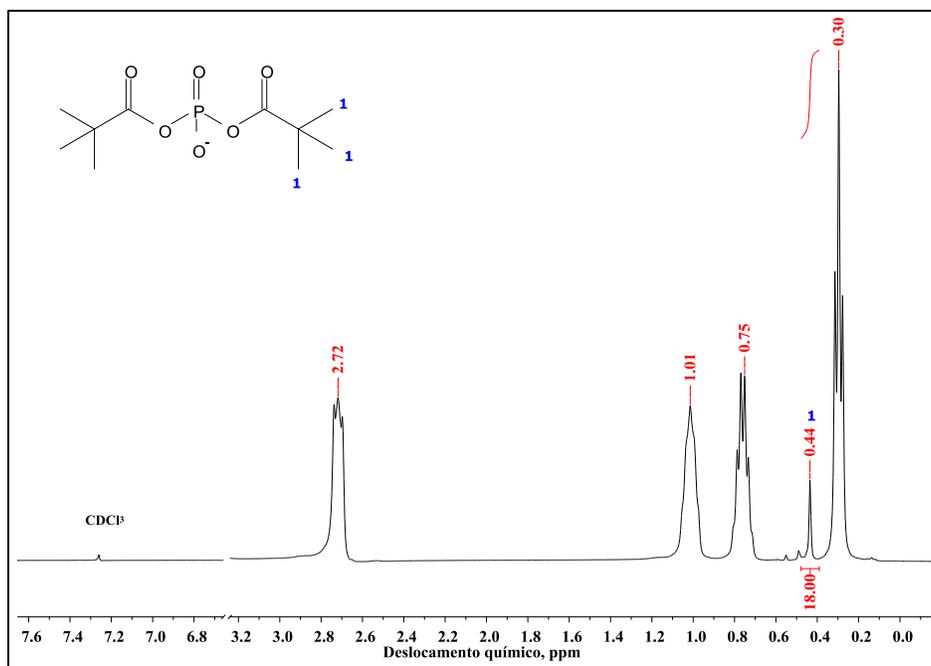


FIGURA AP. 2 - Espectro de RMN ^1H do composto PFD (3) na presença do íon TBA^+ , em CDCl_3 .

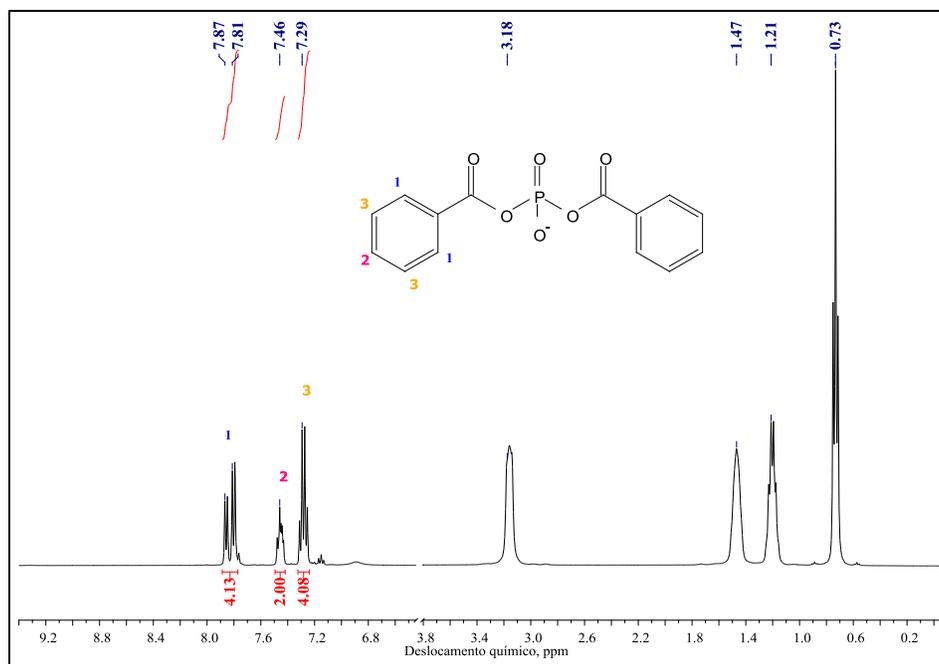


FIGURA AP. 3 - Espectro de RMN ^1H do composto BFD (6) na presença do íon TBA^+ , em CDCl_3 .

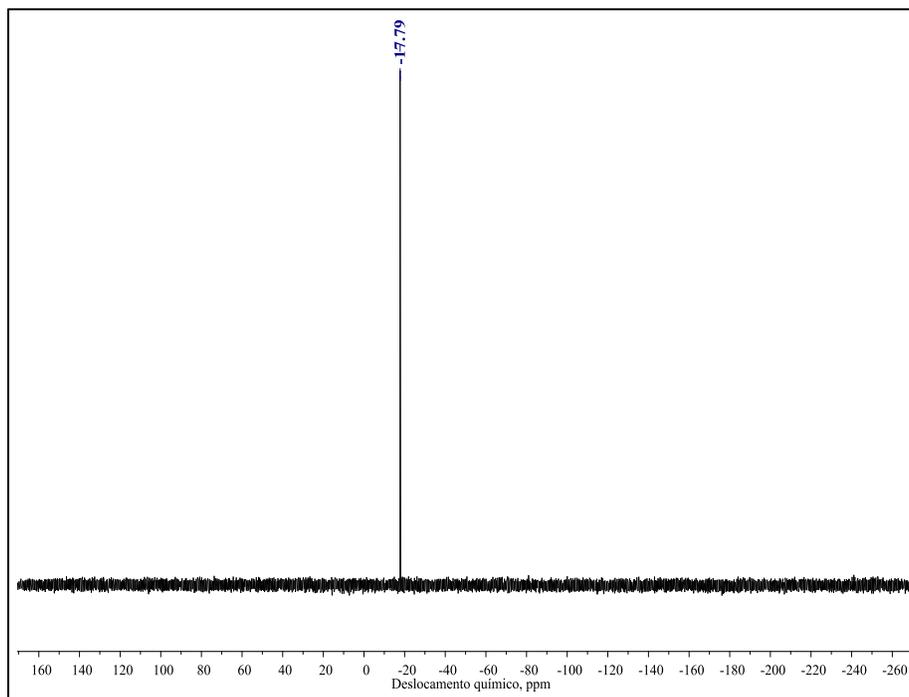


FIGURA AP. 4 - Espectro de RMN ^{13}P do composto (1), em CDCl_3 .

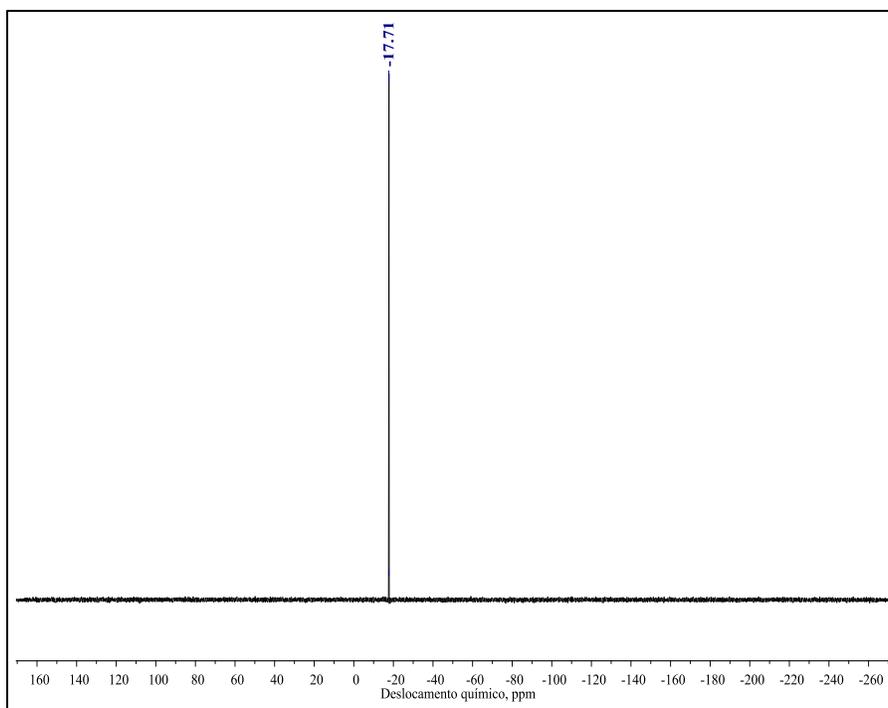


FIGURA AP. 5 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (2), em CDCl_3

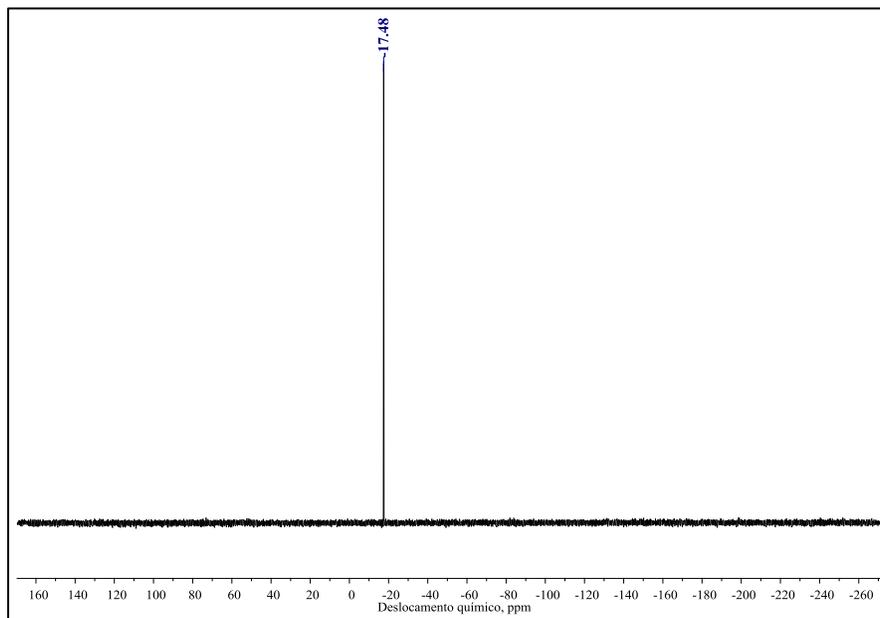


FIGURA AP. 6 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (3), em CDCl_3 .

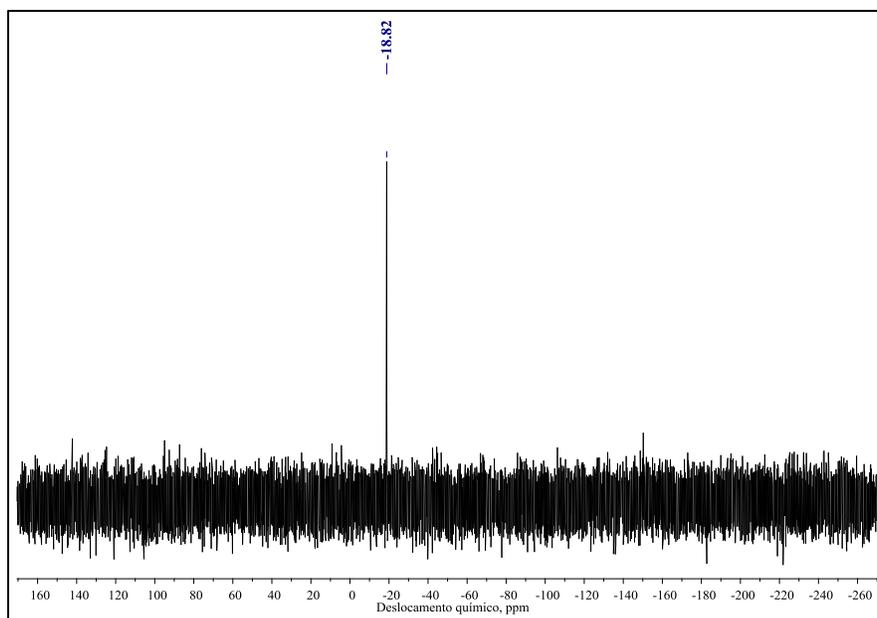


FIGURA AP. 7 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (4), em CDCl_3 .

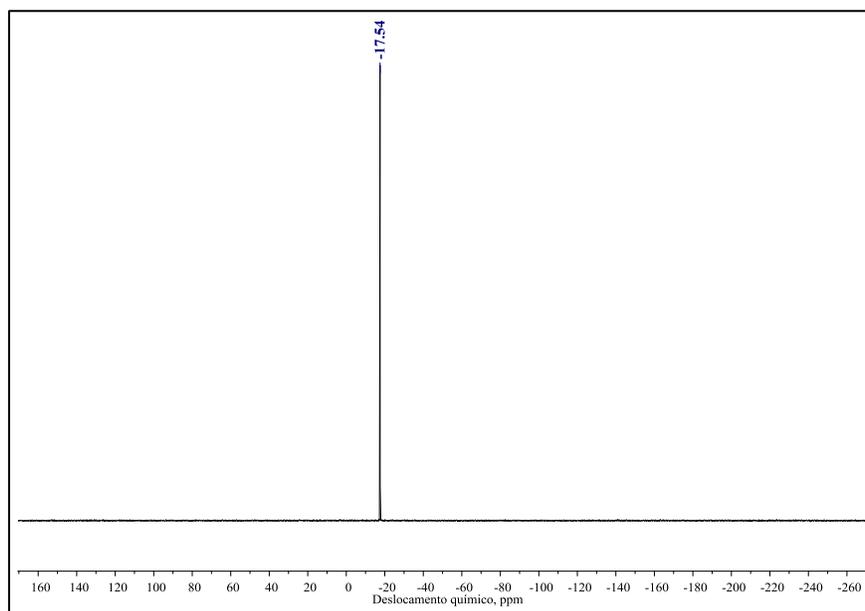
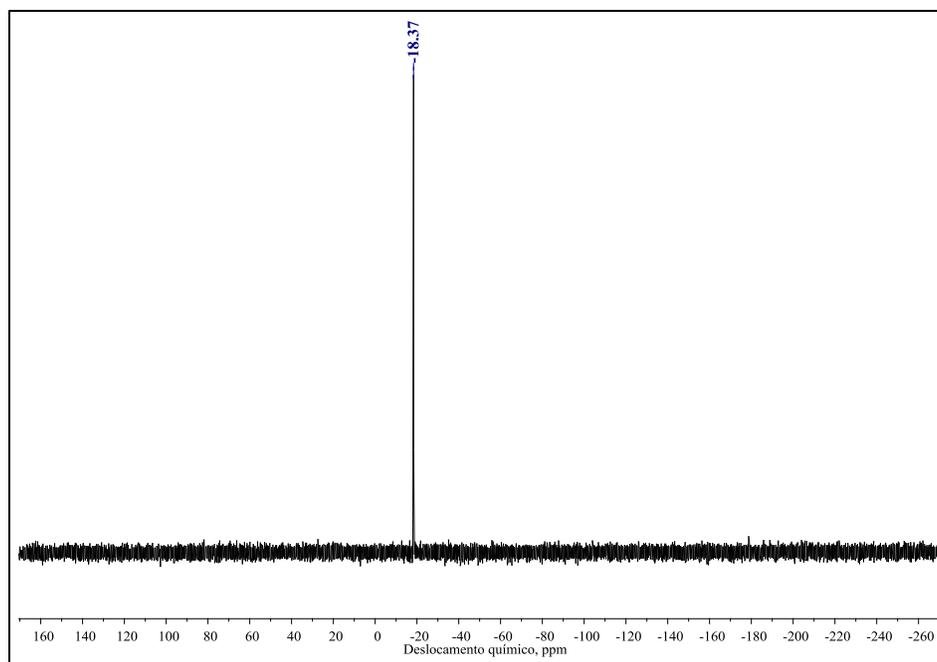
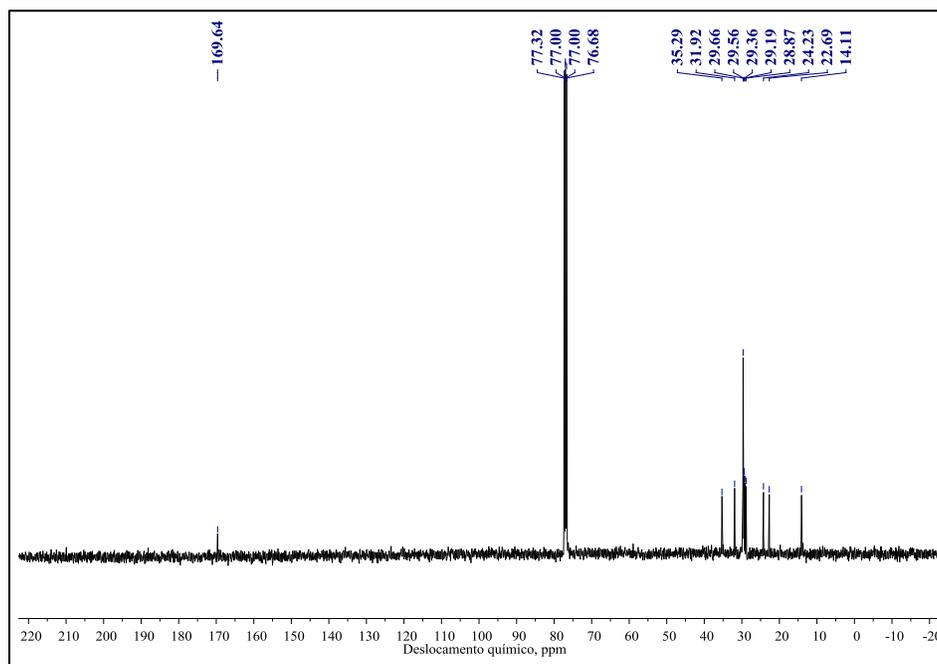
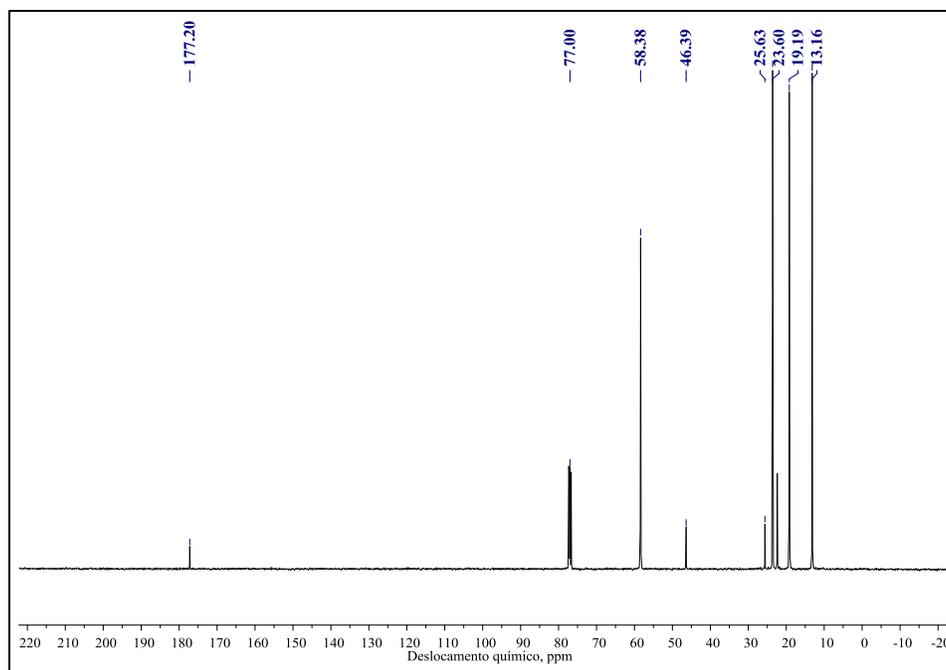
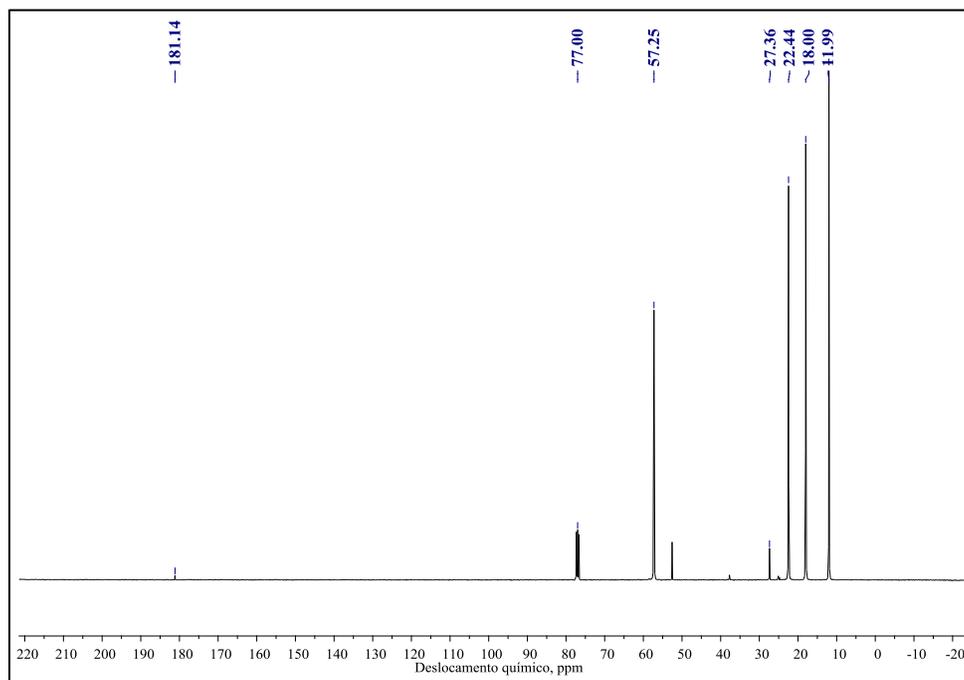


FIGURA AP. 8 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (5), em CDCl_3 .

FIGURA AP. 9 - Espectro de RMN ³¹P do composto (6), em CDCl₃.FIGURA AP. 10 - Espectro de RMN ¹³C do composto (1), em CDCl₃.

FIGURA AP. 11 - Espectro de RMN ¹³C do composto (2), em CDCl₃.FIGURA AP. 12 - Espectro de RMN ¹³C do composto (3), em CDCl₃.

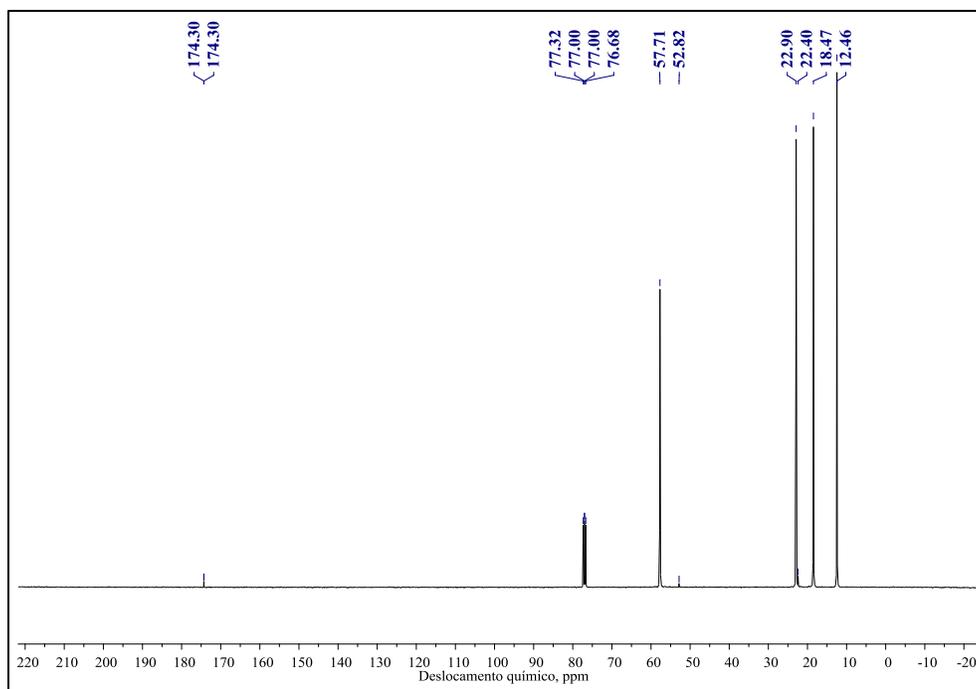


FIGURA AP. 13 - Espectro de RMN ^{13}C do composto (4), em CDCl_3 .

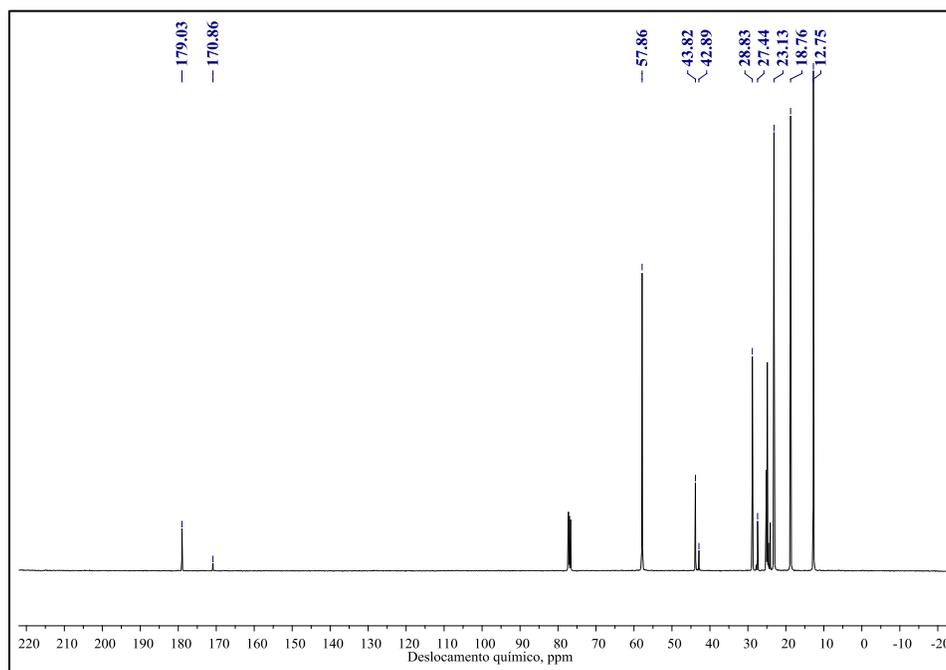


FIGURA AP. 14 - Espectro de RMN ^{13}C do composto (5), em CDCl_3 .

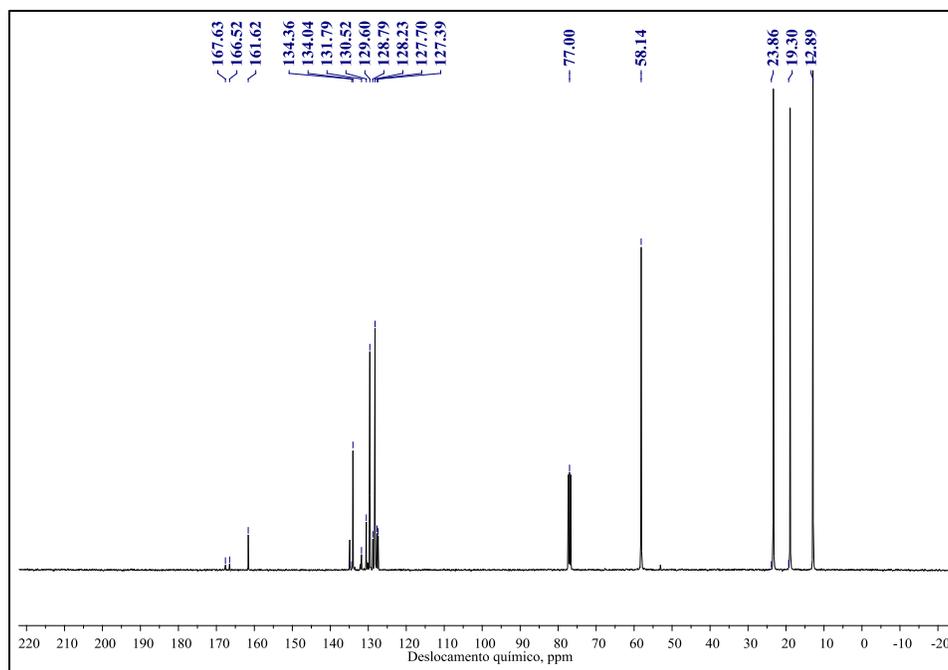


FIGURA AP. 15 - Espectro de RMN ^{13}C do composto (6), em CDCl_3 .

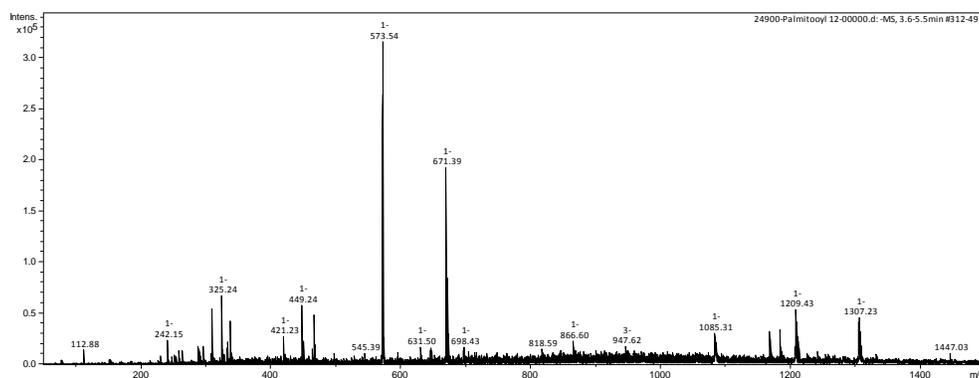


FIGURA AP. 16 - Espectro de massas (ESI/MS) do composto (1).

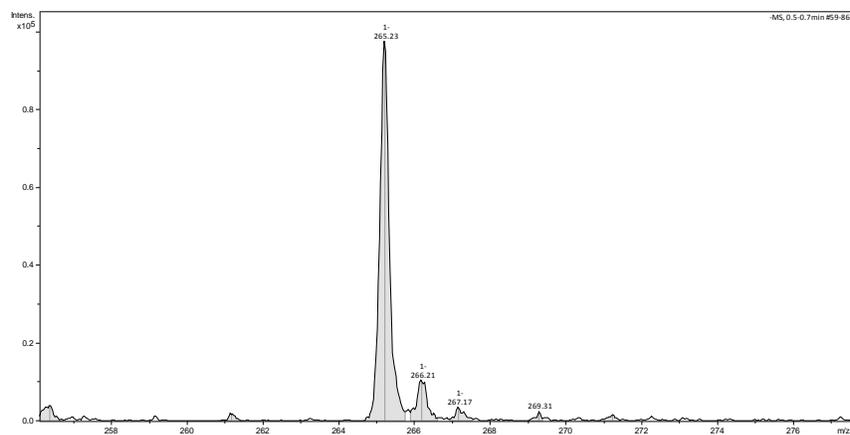


FIGURA AP. 17 - Espectro de massas (ESI-MS) do composto (2).

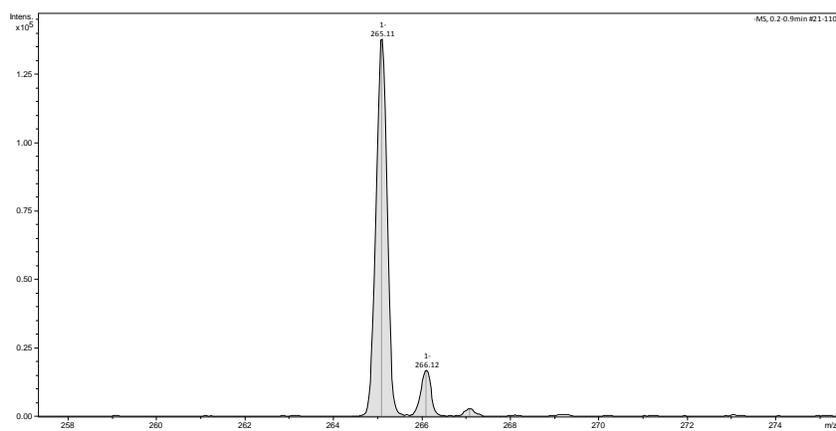


FIGURA AP. 18 - Espectro de massas (ESI-MS) do composto (3).

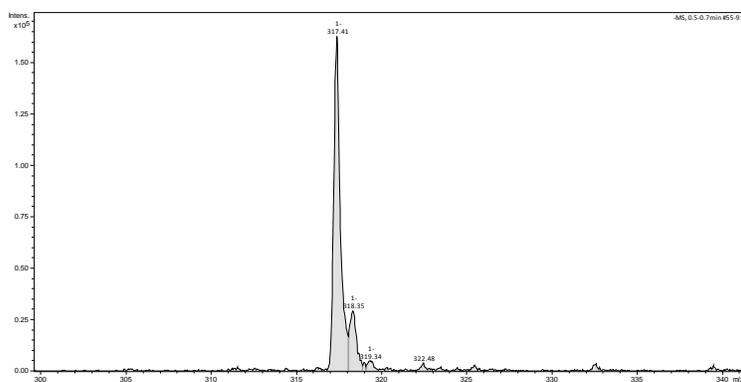


FIGURA AP. 19 - Espectro de massas (ESI-MS) do composto (5).

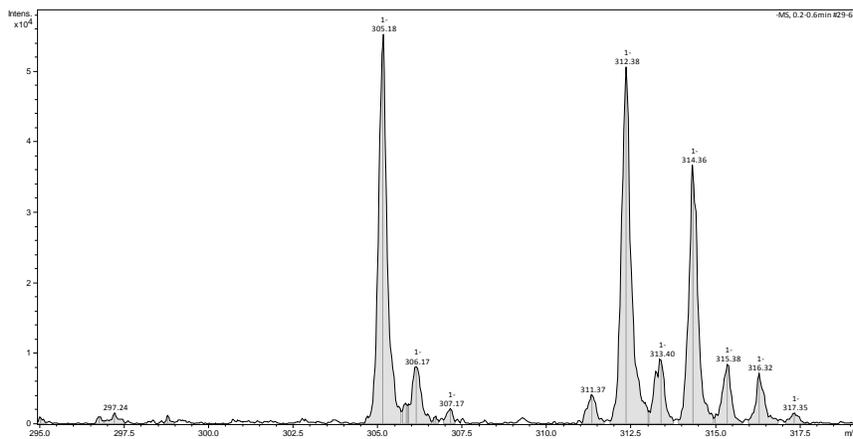


FIGURA AP. 20 - Espectro de massas (ESI-MS) do composto (6).

FIGURA AP. 21 - Infravermelho do composto (2)

FIGURA AP. 22 - Infravermelho do composto (3)

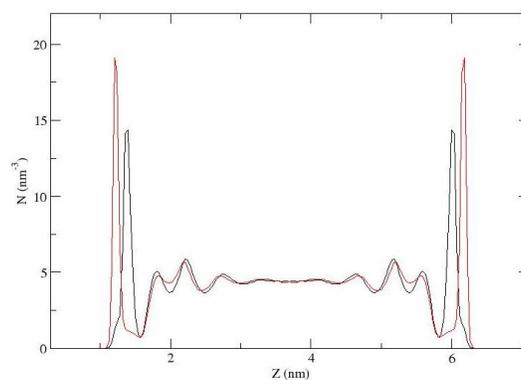


FIGURA AP. 23 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de ciclohexil em uma simulação contendo K_3PO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $14,25 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $19,10 \text{ nm}^{-3}$.

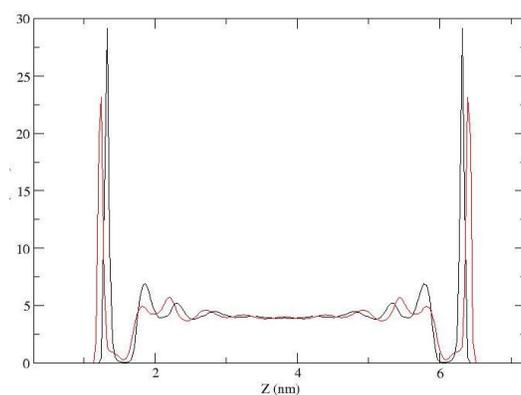


FIGURA AP. 24 – Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de ciclohexil em uma simulação contendo K_3PO_4 . Curva preta: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $29,19 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de cloro, com densidade máxima de $23,13 \text{ nm}^{-3}$.

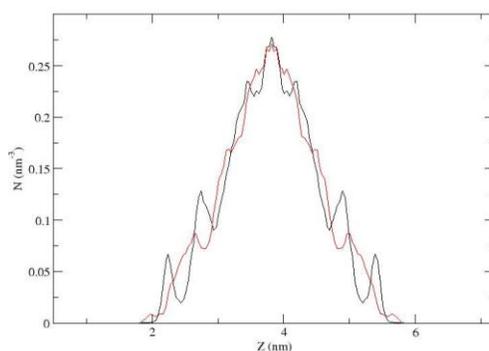


FIGURA AP. 25 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do brometo de tetrabutilamônio em uma simulação contendo K_3PO_4 e cloreto de ciclohexil. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $0,27 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $0,27 \text{ nm}^{-3}$.

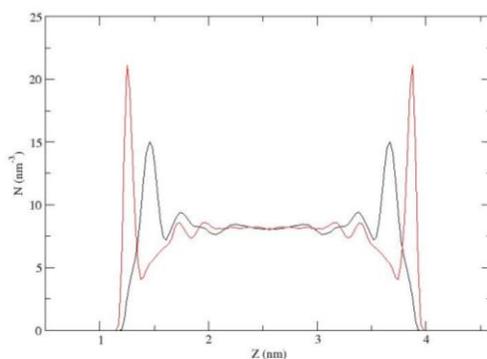


FIGURA AP. 26 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acetila em uma simulação contendo K_2HPO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $14,94 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $21,06 \text{ nm}^{-3}$.

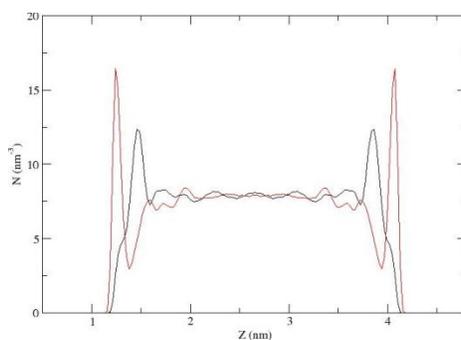


FIGURA AP. 27 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do cloreto de acetila em uma simulação contendo K_2HPO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $12,33 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $16,45 \text{ nm}^{-3}$.

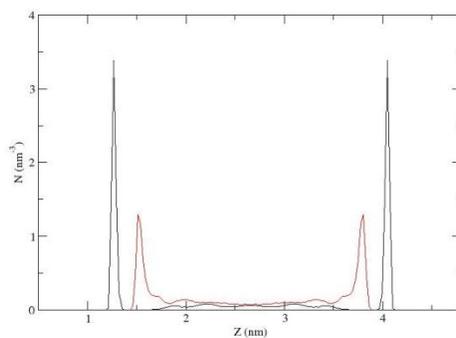


FIGURA AP. 28 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do tetrabutílamônio em uma simulação contendo K_2HPO_4 e cloreto de acetila. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $3,37 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $1,28 \text{ nm}^{-3}$.

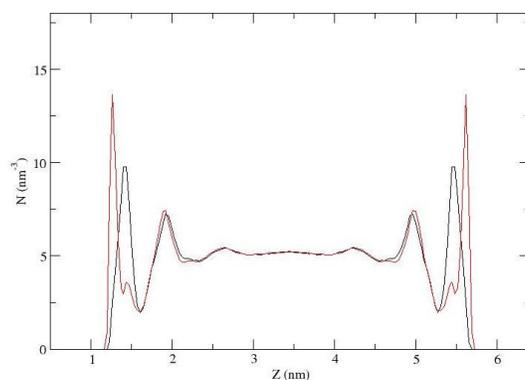


FIGURA AP. 29 - Perfil de densidade do cloreto de benzoíla em uma simulação contendo K_2HPO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $9,57 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $13,56 \text{ nm}^{-3}$.

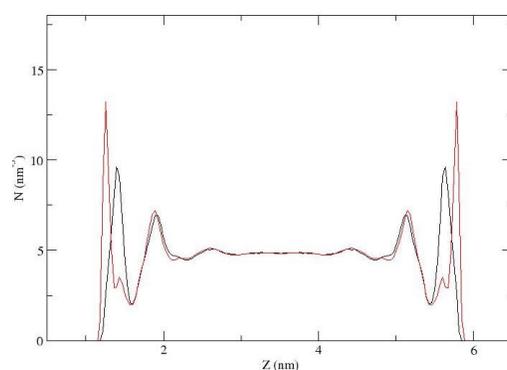


FIGURA AP. 30 - Perfil de densidade do cloreto de benzoíla em uma simulação contendo K_2HPO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $9,29 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $13,22 \text{ nm}^{-3}$.

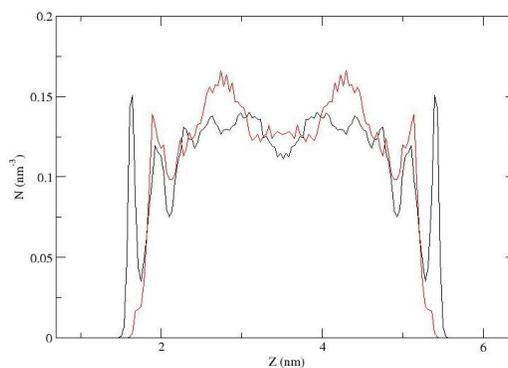


FIGURA AP. 31 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do tetrabutilamônio em uma simulação contendo K_2HPO_4 e cloreto de benzoíla. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $0,15 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $0,14 \text{ nm}^{-3}$.

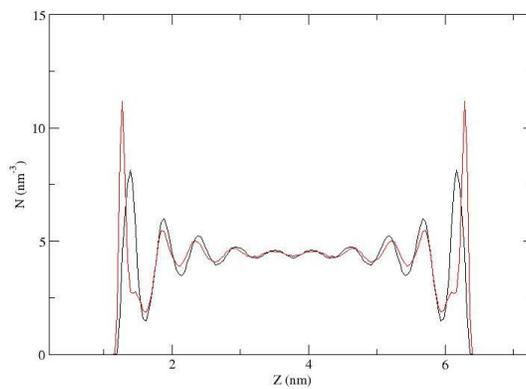


FIGURA AP. 32 - Perfil de densidade do cloreto de ciclohexil em uma simulação contendo K_2HPO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $8,15 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $11,29 \text{ nm}^{-3}$.

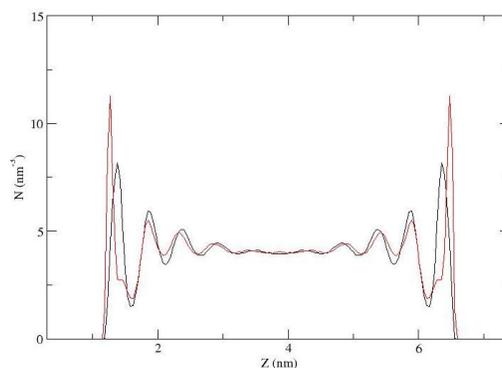


FIGURA AP. 33 - Perfil de densidade do cloreto de ciclohexil em uma simulação contendo K_2HPO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $8,15 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $11,29 \text{ nm}^{-3}$.

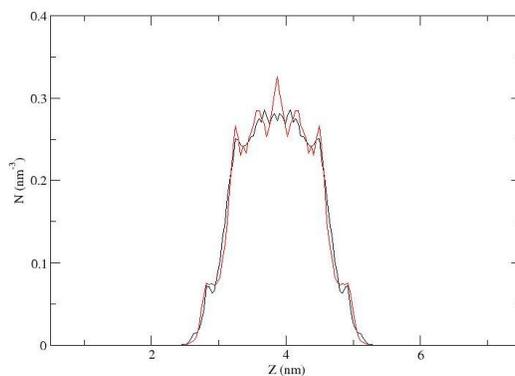


FIGURA AP. 34 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do tetrabutilamônio em uma simulação contendo K_2HPO_4 e cloreto de ciclohexil. Curva preta: átomos de bromo, $0,29 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $0,33 \text{ nm}^{-3}$.

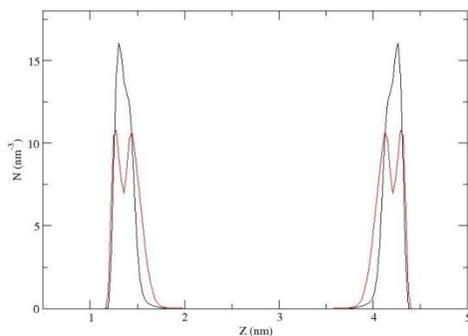


FIGURA AP. 35 - Perfil de densidade do cloreto de palmitoíla em uma simulação contendo K_2HPO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $16,02 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $10,76 \text{ nm}^{-3}$.

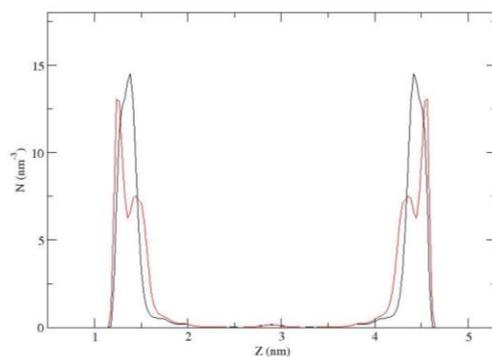


FIGURA AP. 36 - Perfil de densidade do cloreto de ciclohexil em uma simulação contendo K_2HPO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $14,41 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $13,01 \text{ nm}^{-3}$.

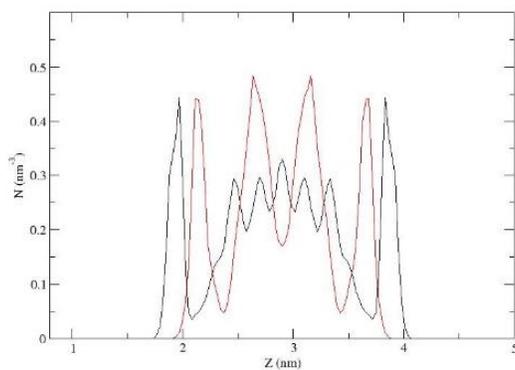


FIGURA AP. 37 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do tetrabutilamônio em uma simulação contendo K_2HPO_4 e cloreto de palmitoíla. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $0,44 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio com densidade máxima de $0,44 \text{ nm}^{-3}$.

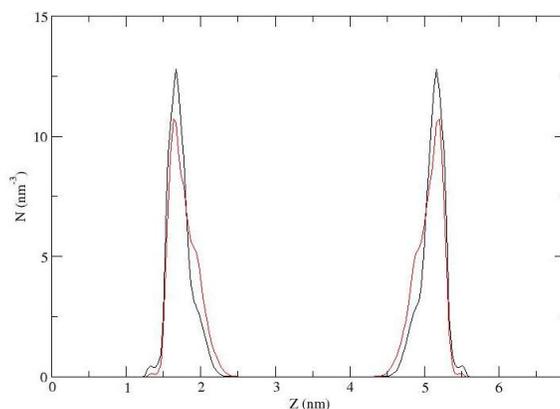


FIGURA AP. 38 - Perfil de densidade do cloreto de palmitoíla em uma simulação contendo Na_2HPO_4 . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $12,75 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $10,65 \text{ nm}^{-3}$.

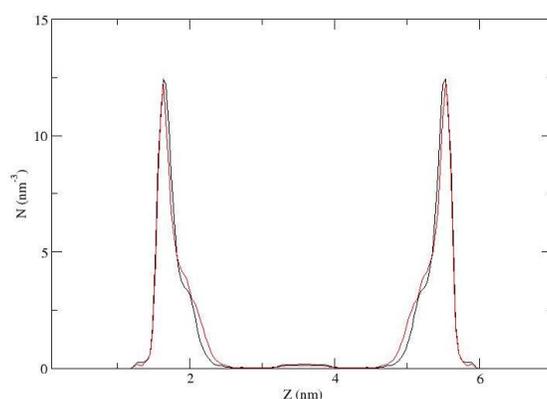


FIGURA AP. 39 - Perfil de densidade do cloreto de palmitoíla em uma simulação contendo Na_2HPO_4 e NBu_4Br . Curva preta: átomos de cloro, com densidade máxima de $12,39 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de oxigênio, com densidade máxima de $12,28 \text{ nm}^{-3}$.

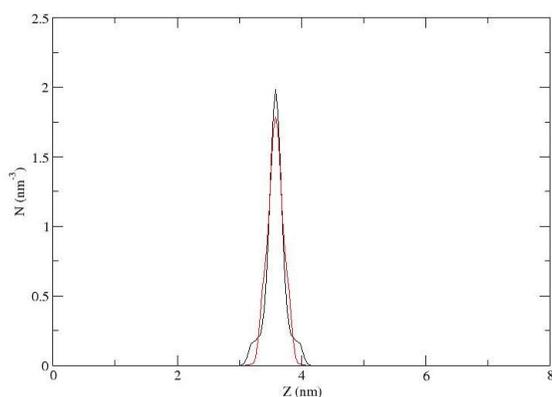


FIGURA AP. 40 - Perfil de densidade para os átomos eletronegativos do tetrabutilamônio em uma simulação contendo K_2HPO_4 e cloreto de palmitoíla. Curva preta: átomos de bromo, com densidade máxima de $1,98 \text{ nm}^{-3}$; Curva vermelha: átomos de nitrogênio, com densidade máxima de $1,78 \text{ nm}^{-3}$.

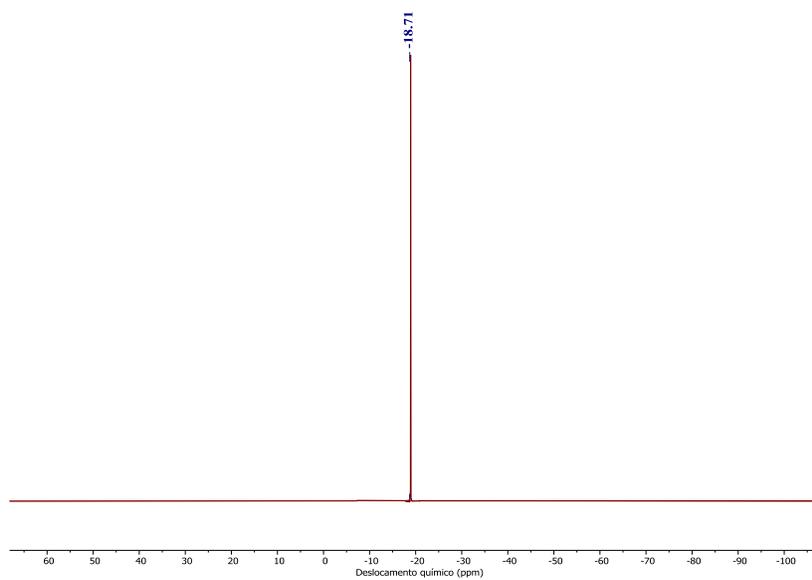


FIGURA AP. 41 - Espectro de RMN de ^{31}P do composto (2) com 7,5mol% de aditivo.

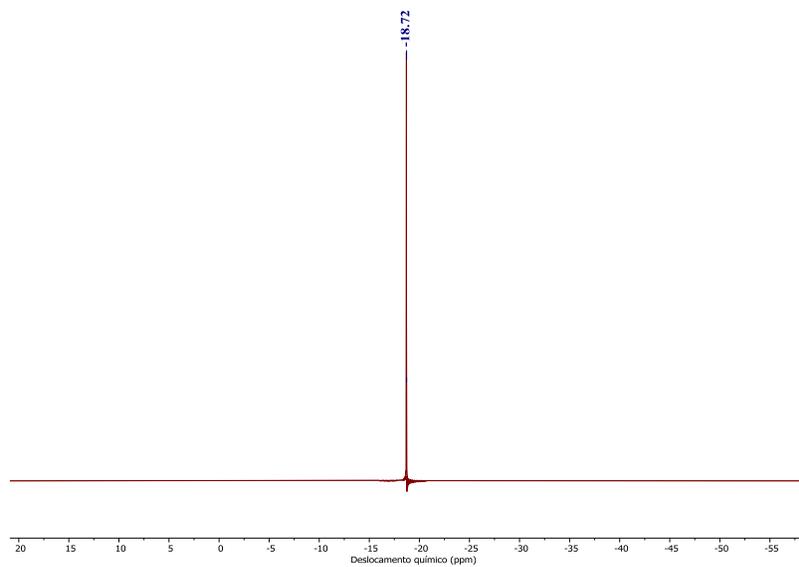


FIGURA AP. 42 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (2) com 15 mol% de aditivo.

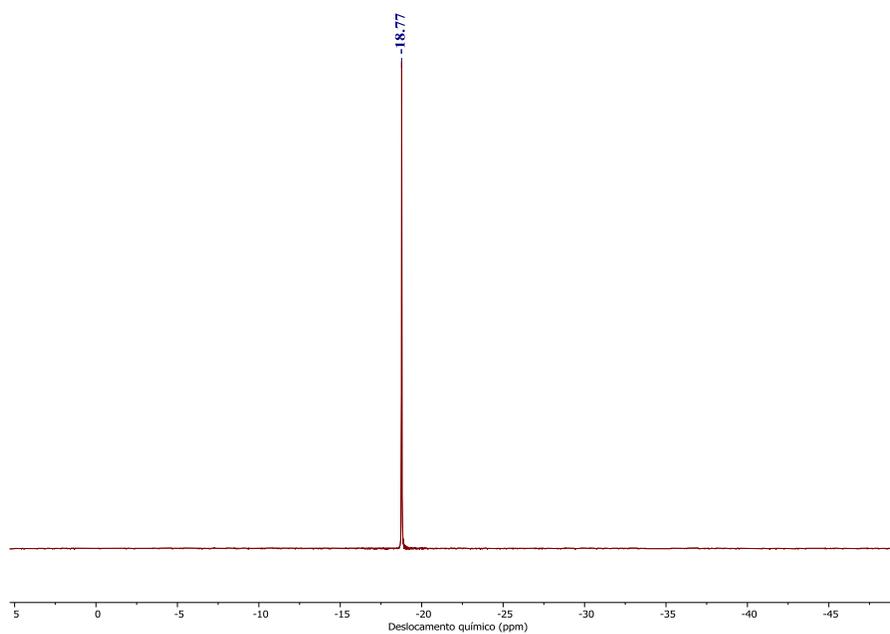


FIGURA AP. 43 - Espectro de RMN ^{31}P do composto (2) com 22,5mol% de aditivo.