

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS MATEMÁTICAS E DA NATUREZA
INSTITUTO DE QUÍMICA

ROBSON FRANCISCO SILVA NAVEGANTES

SÍNTESE DE DERIVADOS DE ÁCIDO GÁLICO CANDIDATOS A INIBIDORES DE
INCRUSTAÇÃO INORGÂNICA PARA APLICAÇÃO NA PRODUÇÃO DE PETRÓLEO

Rio de Janeiro

2019

ROBSON FRANCISCO SILVA NAVEGANTES

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE ÁCIDO GÁLICO CANDIDATOS A INIBIDORES DE
INCRUSTAÇÃO INORGÂNICA PARA APLICAÇÃO NA PRODUÇÃO DE
PETRÓLEO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientadora: Michelle Jakeline Cunha Rezende

Orientadora: Bárbara Vasconcellos da Silva

Orientador: Brenno Danho Veras Evangelista

Rio de Janeiro

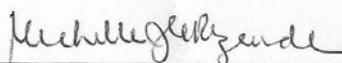
2019

ROBSON FRANCISCO SILVA NAVEGANTES

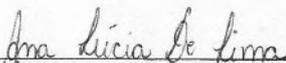
**SÍNTESE DE DERIVADOS DE ÁCIDO GÁLICO CANDIDATOS A INIBIDORES DE
INCRUSTAÇÃO INORGÂNICA PARA APLICAÇÃO NA PRODUÇÃO DE PETRÓLEO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Bacharelado em Química da
Universidade Federal do Rio de Janeiro, como
requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Química.

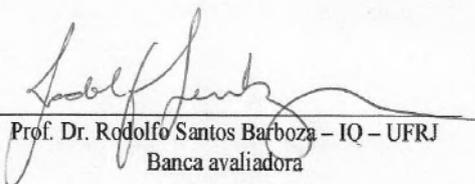
Rio de Janeiro, 06 de agosto de 2019.



Profª. Drª. Michelle Jakeline Cunha Rezende – IQ – UFRJ
Orientador (a)



Profª. Drª. Ana Lúcia de Lima – IQ – UFRJ
Banca avaliadora



Prof. Dr. Rodolfo Santos Barboza – IQ – UFRJ
Banca avaliadora

Dedico este trabalho a minha família e a todos aqueles que acreditam na ciência como ferramenta a ser usada em prol da humanidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ser minha maior fonte de fé. Fé essa que considero necessária para todo ser humano saber lidar com as dificuldades, chorar nas derrotas, se alegrar nas vitórias e nunca desistir. A Deus devo tudo o que tenho e o que sou.

À minha família que tanto amo e que cultivo uma saudade que aumenta a cada dia, devido aos mais de 3000 quilômetros que separam Belém e Rio de Janeiro. Ao meu querido pai José Navegantes, que durante toda a minha vida fez eu me sentir privilegiado tendo a segurança de sempre que chegasse em casa teria o que comer, o que beber, roupa para vestir, uma escola e tantas outras coisas que ele, com muita garra, trabalhou para dar à família. À minha querida mãe Ana Cláudia, por ser a mãe mais carinhosa que já conheci e a melhor e mais gentil dona de casa, que sempre nos serviu tão bem fazendo o trabalho que nunca acaba, que é cuidar do lar, e que só fui entender a real dificuldade nos 5 anos que já passei morando sozinho e longe dela. À minha querida irmã Natalia Navegantes, por sempre ser o motivo de alegria da casa, cuidado e ser aquela que sempre olharei até os últimos dias de minha vida. Ao meu querido irmão Vítor Navegantes, que pouco convivi, mas que pude carregar no colo quando bebê e que desejo toda a felicidade do mundo, longe ou perto de mim.

À minha namorada Lohrene da Silva por ser minha amiga e companheira durante toda a faculdade, por me fazer dar risadas e esquecer os problemas quando estes parecem não querer deixar em paz. Agradeço também a toda sua família – que considero como minha também – e que me adotaram durante os anos de faculdade.

Às minhas orientadoras, professoras Michelle Rezende e Bárbara Vasconcellos, pela paciência, cuidado e dedicação no que fazem, tanto nos aspectos técnicos quanto humanos de suas funções. Sou grato por ter encontrados elas e, nelas, a área da química que me senti à vontade. Também agradeço imensamente aquele que chamo de meu orientador experimental, Brenno Danho, que chegou como mestrando em um projeto com dificuldades e que não mediu esforços para me ajudar dentro do laboratório e fazer o projeto caminhar. Muito do que sei veio das mãos dele e o sou extremamente grato por isso. Também agradeço a todo corpo docente do IQ por me proporcionarem aulas que fizessem enxergar a beleza da química, em especial ao professor João Augusto Gouveia por me apresentar à professora Bárbara, na época eu não imaginava que isso daria sustento para o que viria a ser meu projeto final de curso. Agradeço também aos funcionários, vendedores, “tias” do bandeirão e aos demais que tornam nossas vidas um pouco mais fáceis.

Por último, mas não menos importante, agradeço ao Frederico. Gato da minha vizinha que me recebe todas as noites quando chego em casa e me faz relaxar por bem ou por mal, subindo na mesa e deitando em cima do teclado do computador sem dar a mínima para o que estou fazendo. Impossível não sorrir!

“Hoje, ainda almejamos saber por que estamos aqui e de onde viemos. O desejo profundo da humanidade pelo conhecimento é justificativa suficiente para nossa busca contínua.”
(Stephen Hawking, *Uma Breve História do Tempo*).

RESUMO

NAVEGANTES, Robson Francisco Silva. Síntese de derivados de ácido gálico candidatos a inibidores de incrustação inorgânica para aplicação na produção de petróleo. Rio de Janeiro, 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Bacharelado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A incrustação inorgânica é um problema de natureza química que afeta tubulações, dutos, separadores e outros componentes que atuam no processo de extração de petróleo, trazendo problemas de redução da taxa de vazão, limitando trocas de calor, aumentando custos de manutenção, entre outros. Uma das propostas de solução para o problema da incrustação é a aplicação de inibidores químicos, que são moléculas de natureza orgânica ou inorgânica e atuam por diferentes mecanismos nos ambientes de supersaturação, evitando a formação de sais ou impedindo a incrustação deles. Neste trabalho, apresenta-se três produtos derivados de ácido gálico, dois ésteres e uma amida, que, por possuírem características químicas adequadas para tal, são candidatos a inibidores de incrustação inorgânica. Para alcançar os produtos alvo, foi necessária inserção de grupo de proteção das hidroxilas fenólicas. Com isso, sintetizou-se cinco produtos intermediários. Todos os produtos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono. Os produtos intermediários e os produtos alvo foram discutidos detalhadamente em função de sua obtenção, caracterização e necessidade de otimização a partir dos rendimentos observados.

Palavras-chave: Inibidores de Incrustação Inorgânica, Síntese Orgânica, Ácido Gálico.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. A HISTÓRIA DO PETRÓLEO	10
1.2. INCRUSTAÇÃO INORGÂNICA	12
1.3. INIBIDORES DE INCRUSTAÇÃO INORGÂNICA	14
2. OBJETIVO	19
3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	20
3.1. PREPARO DO GALATO DE METILA (PRODUTO INTERMEDIÁRIO 1).....	20
3.2. OBTENÇÃO DO GALATO DE METILA PROTEGIDO (PRODUTO INTERMEDIÁRIO 2).....	21
3.3. OBTENÇÃO DO ÁCIDO GÁLICO PROTEGIDO (PRODUTO INTERMEDIÁRIO 3).....	22
3.4. SÍNTESE DO PRODUTO A1	23
3.5. SÍNTESE DO PRODUTO A2	25
3.5.1. Esterificação do Produto Intermediário 3 com Etilenoglicol	25
3.5.2. Hidrogenólise do Produto Intermediário 4	26
3.6. SÍNTESE DO PRODUTO B1	27
3.6.1. Amidação do Produto Intermediário 2 com Etanolamina	27
3.6.2. Hidrogenólise do Produto Intermediário 5	28
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO GALATO DE METILA (PRODUTO INTERMEDIÁRIO 1).....	29
4.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO GALATO DE METILA PROTEGIDO (PRODUTO INTERMEDIÁRIO 2).....	32
4.3. SÍNTESE DO PRODUTO INTERMEDIÁRIO 3.....	35
4.4. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO A1	36
4.4.1. Subproduto de Reação de A1.....	39
4.5. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO A2	40
4.5.1. Síntese e Caracterização do Produto Intermediário 4	40
4.5.2. Desproteção e Caracterização Final do Produto A2.....	42
4.6. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO B1	43

4.6.1. Síntese e Caracterização do Produto Intermediário 5	43
4.6.2. Desproteção e Caracterização Final do Produto B1	47
5. CONCLUSÃO	48
6. PERSPECTIVAS	49
7. REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE A – Tabela de Códigos e Estruturas Moleculares	52
APÊNDICE B – Esquemas Gerais das Rotas Sintéticas	54
APÊNDICE C – Espectros de Ressonância Magnética Nuclear	58

1. INTRODUÇÃO

1.1. A HISTÓRIA DO PETRÓLEO

A importância da indústria petrolífera nas diversas esferas da sociedade já é conhecida há muitos anos. Os primeiros registros de utilização do petróleo são relatados desde a antiguidade, quando era usado basicamente para colar ladrilhos, pedras e engraxar couros. A história também revela o uso do petróleo para fins medicinais, como laxante, cicatrizante e anti-séptico. Mesmo no século XIX, essa aplicação terapêutica um tanto quanto curiosa em relação ao que se conhece hoje, era mantida em certos tratamentos, sendo este o início da comercialização do petróleo (SHAH, 2007).

Por volta de 1850, Samuel Kier, um boticário americano da Pensilvânia, iniciou a comercialização do chamado “*American Oil Medicinal*”, receitado pelo médico da família para tratamento da tuberculose de sua esposa. O negócio acabou sendo valorizado com o passar do tempo e Kier restringiu a comercialização do óleo diretamente às farmácias. Nesse cenário, à figura do advogado George Bissel e do ex-maquinista Edwin Laurentine Drake – conhecido como Coronel Drake – são atribuídas as primeiras tentativas de extração do petróleo em larga escala, com o desenvolvimento de grandes torres de perfuração. O sucesso da empreitada se deu em 1859, seis meses após o início dos trabalhos, com a observação de um fluido escuro junto à água (SHAH, 2007).

Encontra-se na história do petróleo nomes muito conhecidos, como o bilionário John Rockefeller – fundador da *Standard Oil Company* – responsável pelo grande salto econômico atrelado ao petróleo e também pela própria adaptação do petróleo ao mercado. No início do século XX, o petróleo era utilizado, basicamente, como fonte de geração de energia luminosa através do querosene. No entanto, com o desenvolvimento da lâmpada elétrica por Thomas Edison, os negócios de Rockefeller se viram ameaçados pela chegada de uma tecnologia eficiente, capaz de iluminar cidades inteiras. Contudo, na mesma época, o nome de Henry Ford surgia trazendo consigo a grande ideia do setor automobilístico, o que deu ao petróleo uma aplicação combustível diretamente ligada ao setor de transportes. O “império” de Rockefeller se renovava, tornando-se indústria base de uma nova tecnologia, o que trouxe ao empresário lucros ainda maiores (MBP-COPPE/UFRJ, 2014).

Aos irmãos Nobel – o qual Alfred é famoso pela criação do primeiro Nobel e por importantes trabalhos no campo de explosivos – é atribuído o desenvolvimento de uma sofisticada tecnologia em território russo para extração do petróleo. Os irmãos, de origem Sueca e filhos de engenheiros, foram responsáveis pela implementação de grandes centros de produção de petróleo, construção das primeiras refinarias privadas, assentamento do primeiro oleoduto e construção de navios petroleiros para distribuição do petróleo russo. Nesse cenário, o petróleo já havia “rompido” com as barreiras americanas e passava a ganhar espaço pelo mundo (MBP-COPPE/UFRJ, 2014).

Em um contexto nacional, o Brasil passou a se lançar na busca por petróleo nos anos de 1860, ainda no período imperial. A exploração se dava a partir de decretos e concessões dadas a pessoas e/ou companhias. Destes, um dos primeiros que se tem registro é o decreto nº 3.352-A de 30 de junho de 1864, concedido a Thomas Denny Sargent, que dava a ele a permissão de extrair petróleo e minerais das comarcas de Camamu e Ilhéus, na então província da Bahia. Se tratava de um documento aparentemente sem investigações sobre as condições geológicas da região e também não especificava as técnicas que poderiam ser utilizadas. No entanto, era notável os detalhes quanto a cumprimento de prazos, à lavra e direitos e deveres do concessionário. Na realidade, o fato era que essas se tratavam das primeiras tentativas mais profundas de conhecer o potencial do solo brasileiro para desempenhar atividades relacionadas ao petróleo (DIAS & QUAGLINO, 1993).

Por volta da década de 1920, uma importante figura do cenário nacional começou a mostrar interesse pelos derivados do petróleo. O escritor Monteiro Lobato, entre idas e vindas aos Estados Unidos, apoiava veementemente que o Brasil investisse na produção petrolífera, isso porque o escritor observava o grande desenvolvimento norte-americano pelos investimentos em petróleo, ferro e transportes. Isso levou-o, inclusive, a criar empresas, como a Companhia Petróleos do Brasil, primeira tentativa de incentivo e organização à exploração do petróleo brasileiro. O seu envolvimento com a questão petrolífera foi tão grande que levou à sua prisão durante o primeiro governo de Vargas, fruto de desentendimentos e sabotagem dos órgãos governamentais nas empresas e ações de Lobato (MBP-COPPE/UFRJ, 2014).

Entre outras questões, o grande embate político na primeira metade do século XX no país, no que diz respeito à questão do petróleo, se deu por uma frente nacionalista, que apoiava o total controle das ações referentes ao petróleo por empresas e órgãos brasileiros e outro grupo que apoiava o uso de capital e interferência estrangeira para as ações vinculadas ao petróleo. Toda essa polarização levou a campanhas como “O Petróleo é Nosso”, ao estabelecimento do monopólio do petróleo e a criação de órgãos nacionais reguladores, como

a Agência Nacional do Petróleo (atual Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis - ANP) e a Petrobras (MBP-COPPE/UFRJ, 2014).

Seja por perspectivas históricas, econômicas ou de qualquer outra natureza, o fato é que especialmente a partir do século passado, o desenvolvimento exorbitante de produtos combustíveis, têxteis, cosméticos, fertilizantes, tintas, plásticos, etc. reafirmam a relevância de abordar as questões referentes à produção de petróleo. Dessa forma, todos os problemas de natureza química, operacional, logística, entre outros, ganham destaque e necessitam de soluções para promover eficácia nas ações que tangem a atividade petrolífera (ANP, 2019).

1.2. INCRUSTAÇÃO INORGÂNICA

Dentre os diversos problemas que podem afetar a extração de petróleo, pode-se citar a incrustação causada pela deposição de sais inorgânicos. Na rocha reservatório comumente estão presentes três fases (oleosa, aquosa e gasosa). A fase aquosa, chamada de água de formação, possui diversos sais solubilizados e é extraída junto com o petróleo passando a ser chamada de água produzida. A incrustação é o resultado da precipitação de determinados sais ao longo da linha de produção, podendo ocorrer em tubulações metálicas, válvulas, bombas, tanques, separadores, etc (Figura 1). Além disso, as incrustações inorgânicas podem prejudicar o escoamento, danificar instalações de produção e transformação e podem levar à interrupção do fluxo contínuo em regiões próximas aos reservatórios, levando à baixa produtividade e aumento de custos para manutenções (SANDERS, HU *et al.*, 2014). Na maioria dos casos, a incrustação reduz a taxa de vazão, limita as trocas de calor e algumas vezes pode até mesmo levar ao desligamento total da instalação (MARTINOD, EUVRARD *et al.*, 2008).



Figura 1 – Exemplo de incrustação em tubulação de descarte de água.

Fonte: (Gomes & Costa, 2009)

As incrustações mais comuns são as de sulfato de bário, sulfato de cálcio, sulfato de estrôncio e carbonato de cálcio (MENGER, 2015). Este último é um tipo de incrustação formada a partir das alterações termodinâmicas que ocorrem ao longo do poço produtor, desde a rocha reservatório até a plataforma. As três fases se encontram naturalmente em um ambiente de alta pressão na rocha reservatório, no qual as espécies mostradas na Equação 1 são encontradas em equilíbrio na fase aquosa:



Equação 1 - Equilíbrio carbonato-bicarbonato.

Com a perfuração e instalação do poço produtor, a pressão interna do sistema diminui à medida que o fluido escoar em direção a superfície. O CO_2 anteriormente dissolvido na fase aquosa sai de solução, deslocando o equilíbrio para o sentido de formação de mais CO_2 e, conseqüentemente, aumenta a concentração de CO_3^{2-} que, ao atingir a constante de solubilidade, precipita no meio na forma de CaCO_3 .

Para compreender a natureza das incrustações inorgânicas constituídas por sulfatos é necessário primeiramente uma breve abordagem sobre os diferentes tipos de águas presentes no ambiente de extração do petróleo. A água de formação, já citada anteriormente, é aquela que se encontra diretamente em contato com o petróleo na rocha reservatório, refletindo em uma composição rica em metais alcalinos e alcalinos terrosos, como bário, estrôncio e cálcio, assim como uma considerável salinidade. Uma das teorias para a sua origem é que esta água

foi formada no momento da deposição dos sedimentos que compõem o reservatório, juntamente com as rochas que confinam o óleo (REIS, SILVA *et al.*, 2011).

Outro tipo de água é a denominada água de injeção. Esse tipo de água é constituinte principal do mecanismo chamado recuperação secundária, que é implementado a partir do momento em que o poço começa a produzir óleo com muita dificuldade, fato proveniente da queda de pressão interna do reservatório com o passar do tempo. Assim, para pressurizar novamente o ambiente e reestabelecer o fluxo de óleo, um fluido externo é injetado na rocha reservatório, que funciona como uma esponja: absorve tal fluido e pressuriza novamente o sistema, fazendo o óleo jorrar mais facilmente. Na maioria das vezes, essa água de injeção é a água do mar, rica em íons sulfato que, ao encontrar a água de formação, leva à precipitação de sulfatos. Comumente, diz-se que a incompatibilidade entre as águas de formação e de injeção proporcionam a precipitação e incrustação de tais sais.

1.3. INIBIDORES DE INCRUSTAÇÃO INORGÂNICA

Sendo a incrustação um problema que pode vir a danificar sistemas de extração, causando diversos outros problemas de natureza operacional e econômica, surge a necessidade de solução. Dentre as propostas de resolução, encontram-se duas frentes possíveis: a de inibir a formação da incrustação ou a de remover as incrustações geradas.

No que tange às ações de remoção das incrustações inorgânicas, os ácidos – de natureza orgânica ou inorgânica – geralmente são utilizados juntamente com agentes surfactantes na tentativa de remover a incrustação inorgânica gerada principalmente por carbonatos. Quando usados para remover incrustações, esses ácidos ganham características altamente corrosivas e, em laboratório, parâmetros como metalurgia, temperatura, duração do contato ácido-metal, concentração do ácido necessária e etc são avaliados antes da aplicação em campo. Em geral, incrustações formadas por sulfeto de zinco são frequentemente tratadas com ácidos (FINK, 2013).

No caso de ácidos de natureza inorgânica, como o ácido fluorídrico (HF), sua aplicação é constante em ambientes de incrustação formados por arenito – material sedimentar e compacto, composto por grãos agregados à base de sílica, calcário ou ferruginoso. Cerca de 70% do arenito é formado por sílica ligada a outros materiais, como argila, carbonatos e dolomitas. Uma prática comum é a injeção de ácido fluorídrico diretamente no poço, já que ele apresenta alta reatividade com materiais silicosos,

proporcionando a reação deste com o incrustante e aumentando a permeabilidade e a extração do óleo. O uso do ácido fluorídrico pode ser otimizado em temperaturas acima de 65 °C quando sua aplicação é realizada em incrustações de material argiloso também. Por outro lado, o tratamento com HF sob incrustações que contém metais como sódio, potássio, cálcio e magnésio pode levar à formação de precipitados indesejados de forma que, para evitar esse tipo de problema, o HF passa a ser utilizado em combinação com outros compostos como, por exemplo, aqueles a base de fosfonatos (FINK, 2013).

Uma outra alternativa para o problema de incrustação inorgânica é o uso de inibidores químicos que são, basicamente, moléculas de natureza orgânica ou inorgânica com potencial para agir nos ambientes de supersaturação, evitando a precipitação de sais indesejados ou levando à mudança morfológica dos cristais formados, afim de diminuir a ocorrência de incrustação. Ou seja, nesse caso, objetiva-se primordialmente solucionar a questão da incrustação antes mesmo dela ser gerada.

Essas substâncias são conhecidas como inibidores de incrustação inorgânica (*mineral scale inhibitors*). Não se trata de um tratamento barato quando se consideram os produtos químicos utilizados, no entanto, levando-se em conta fatores como as perdas de produção, custos com manutenção e outros causados pelo problema da incrustação, passa a ser uma solução economicamente viável. No geral, são substâncias que atuam em concentrações que variam na ordem de dezenas de mg/L e são consideradas versáteis, já que podem ser utilizadas para o tratamento de água com diferentes composições salinas e propriedades físico-químicas (REIS, SILVA *et al.*, 2011).

De maneira geral, os inibidores químicos de incrustação podem ser divididos em variadas classes, destacando-se os que possuem grupos funcionais com potencial de quelação. Os agentes quelantes são, em geral, substâncias que possuem sítios ativos para a complexação com cátions metálicos. Assim, um inibidor de incrustação inorgânica deve possuir determinadas características para garantir sua efetividade ao atuar como inibidor via mecanismo de quelação. Alguns desses aspectos são: considerável solubilidade em meio aquoso, eficiência e estabilidade térmica, deve ser compatível com o íon cálcio e ter considerável faixa de efetividade em função do pH (REIS, SILVA *et al.*, 2011).

Dessa forma, pode-se pensar, analogamente, em um “crivo químico”, com substâncias em potencial que atendem a requisitos específicos para atuarem como candidatas a inibidores de incrustação inorgânica via mecanismo de quelação. Dentre essas substâncias, pode-se citar aquelas que contenham grupos ácidos carboxílicos, sulfônicos e fosfônicos, bem como grupos que possuem átomos com pares de elétrons livres, tais como hidroxilas e aminas. As

substâncias derivadas de ácidos fosfônicos e fosfonatos são comumente aplicadas na indústria para solução do problema de incrustação via mecanismo de quelação (REIS, SILVA *et al.*, 2011). Algumas são apresentadas na Figura 2.

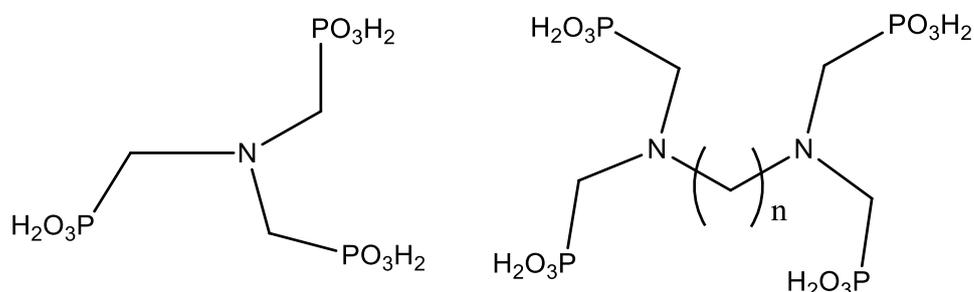


Figura 2 - Moléculas derivadas de ácidos fosfônicos.

Na família dos agentes de quelação também são encontradas moléculas cujo sítio ativo para ligação e formação do complexo são carboxilas. Em geral, essas moléculas são hidroxiácidos ou ácidos orgânicos multifuncionais. Dentre elas, a mais comum e utilizada em larga escala é o EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) (Figura 3), utilizado na forma de sais de potássio. Substâncias semelhantes tais como o EDTMP (ácido etilenodiaminotetrametilenofosfônico) também podem atuar como inibidor de incrustação pelo mesmo mecanismo do EDTA (REIS, SILVA *et al.*, 2011; FINK, 2013).

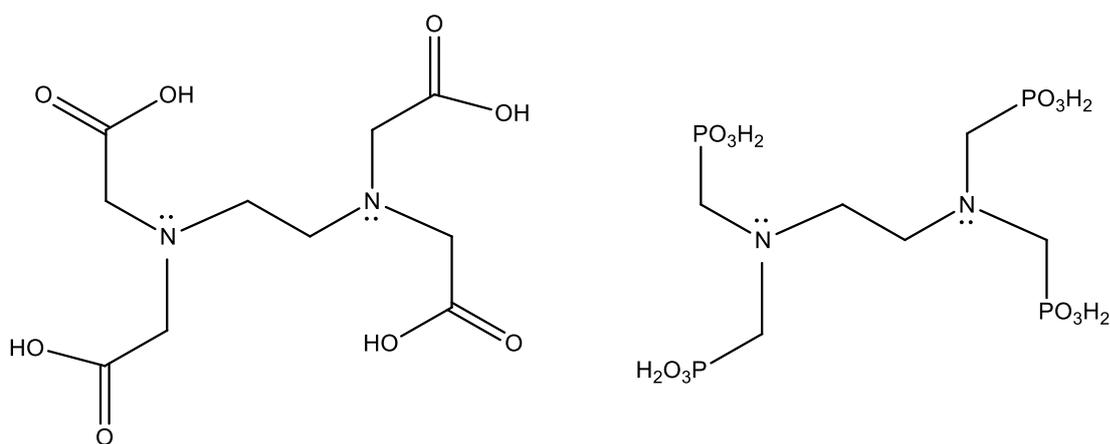


Figura 3 – EDTA e EDTMP: moléculas que atuam como inibidores de incrustação via mecanismo de quelação.

Conforme citado anteriormente, também é possível que o mecanismo de atuação da molécula candidata a inibidor de incrustação inorgânica atue no sentido da modificação morfológica dos cristais precipitados no meio, diminuindo o efeito de incrustação. Conforme

apresentado por SENTHILMURUGAN, GHOSH *et al.* (2010), a morfologia de cristais de incrustação por sulfato pode ser influenciada pela presença de inibidores poliméricos, que podem interferir ou simplesmente bloquear o processo de crescimento desses cristais, em um mecanismo que envolve a adsorção irreversível dos polímeros no local propício ao crescimento dos cristais de incrustação. De qualquer forma, são necessários testes específicos para levar à conclusão do mecanismo real de atuação dos inibidores de incrustação.

A popularidade das moléculas derivadas de ácidos fosfônicos e fosfonatos é grande ainda hoje. No entanto, órgãos reguladores de determinados países já expuseram a necessidade de a indústria iniciar a aplicação de produtos menos nocivos ao meio ambiente, já que o uso amplo dessas espécies químicas pode causar problemas associados à qualidade da água e ao desequilíbrio ecológico. Com isso, substâncias como poliacídicos orgânicos vêm ganhando força no campo de inibidores químicos (ZHOU, SUN & WANG, 2011).

Conforme pode ser observado na Figura 4, os inibidores de incrustação inorgânica que são de natureza orgânica possuem certa diversidade estrutural, que vão desde moléculas simples e pequenas até aquelas com maiores quantidades de átomos, passando por compostos alifáticos e outros que possuem ciclos. A presença de diferentes funções orgânicas em uma mesma molécula também é encontrada (KUMAR, VISHWANATHAM & KUNDU, 2010; (CHAUSSEMIER, POURMOHTASHAM *et al.*, 2015)

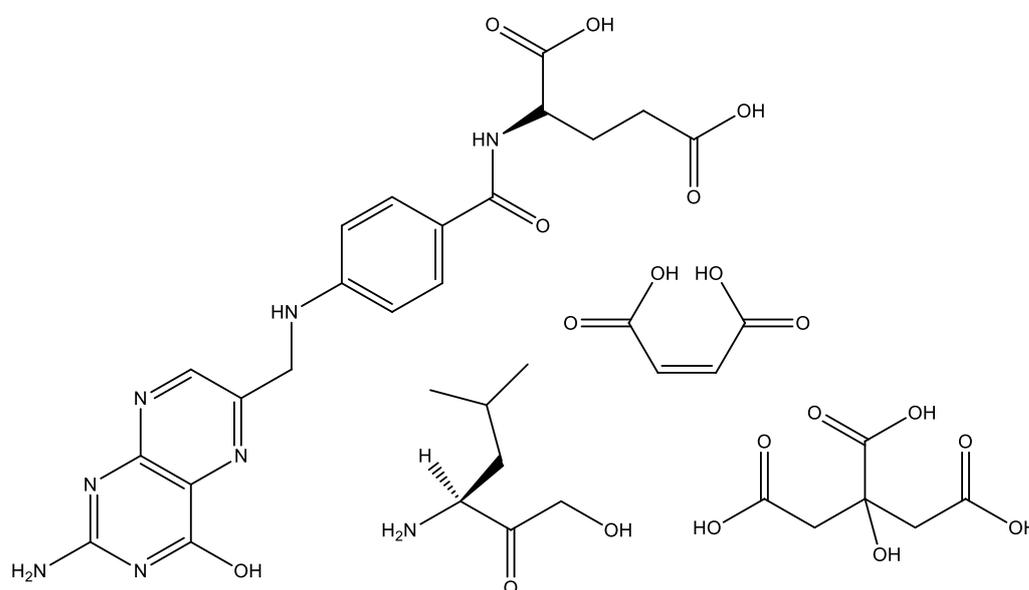


Figura 4 – Alguns inibidores de incrustação de natureza orgânica.

Assim, apresenta-se o ácido gálico (Figura 5), molécula empregada como precursora para a síntese de produtos candidatos à inibidores de incrustação inorgânica neste trabalho.

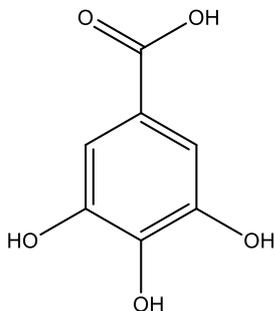


Figura 5 - Ácido gálico: molécula precursora dos candidatos a inibidores de incrustação inorgânica.

O ácido gálico (IUPAC: Ácido 3,4,5-triidroxibenzoico), é uma molécula de natureza orgânica, possui um grupo carboxila ligado ao carbono 1 do anel aromático e três grupos hidroxila ligados aos carbonos 3, 4 e 5, respectivamente. E, com a crescente necessidade de se obter inibidores de incrustação inorgânica menos agressivos ao meio ambiente, o ácido gálico surge como opção de molécula precursora. Ele pode ser encontrado em alimentos tais como frutas vermelhas, rabanete preto e cebolas (NOWAK, OLECH & NOWACKA, 2014).

As três hidroxilas fenólicas ligadas ao anel aromático do ácido gálico podem atuar, teoricamente, como grupos de quelação. Além disso, elas podem proporcionar maior solubilidade em água dos produtos sintetizados a partir deste substrato, devido à interação por ligação de hidrogênio com a água. Essas características estão em conformidade com os requisitos apresentados por Reis *et al.* (2011) para substâncias com potencial para atuarem como inibidores de incrustação por quelação, enclausurando cátions metálicos, afim de evitar a precipitação. Outros polifenóis, tais como o ácido húmico (Figura 6) são encontrados na literatura como inibidores de incrustação inorgânica (CHAUSSEMIER, POURMOHTASHAM *et al.*, 2015).

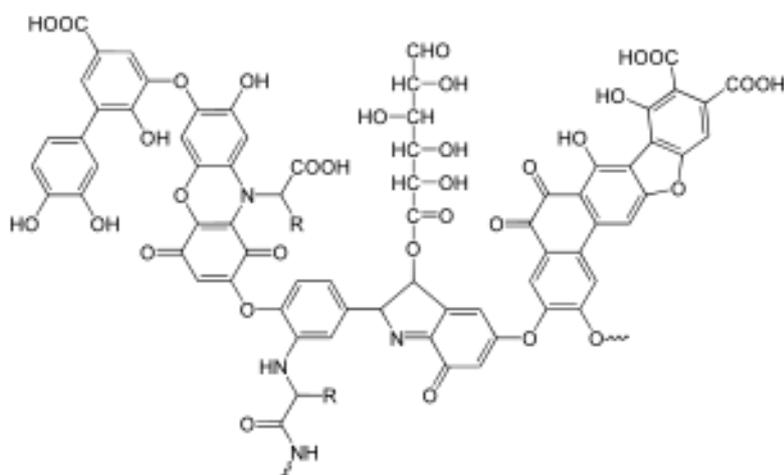


Figura 6 – Ácido húmico: polifenol utilizado como inibidor de incrustação inorgânica.

2. OBJETIVO

O principal objetivo desse trabalho de conclusão de curso é a síntese e caracterização de compostos oxigenados e nitrogenados derivados de ácido gálico, que podem ser potenciais candidatos à inibidores de incrustação inorgânica para aplicação na extração de petróleo.

Dessa forma, apresenta-se na Figura 7 o conjunto de substâncias alvo, sendo as moléculas **A1** e **A2** ésteres e **B1** amida.

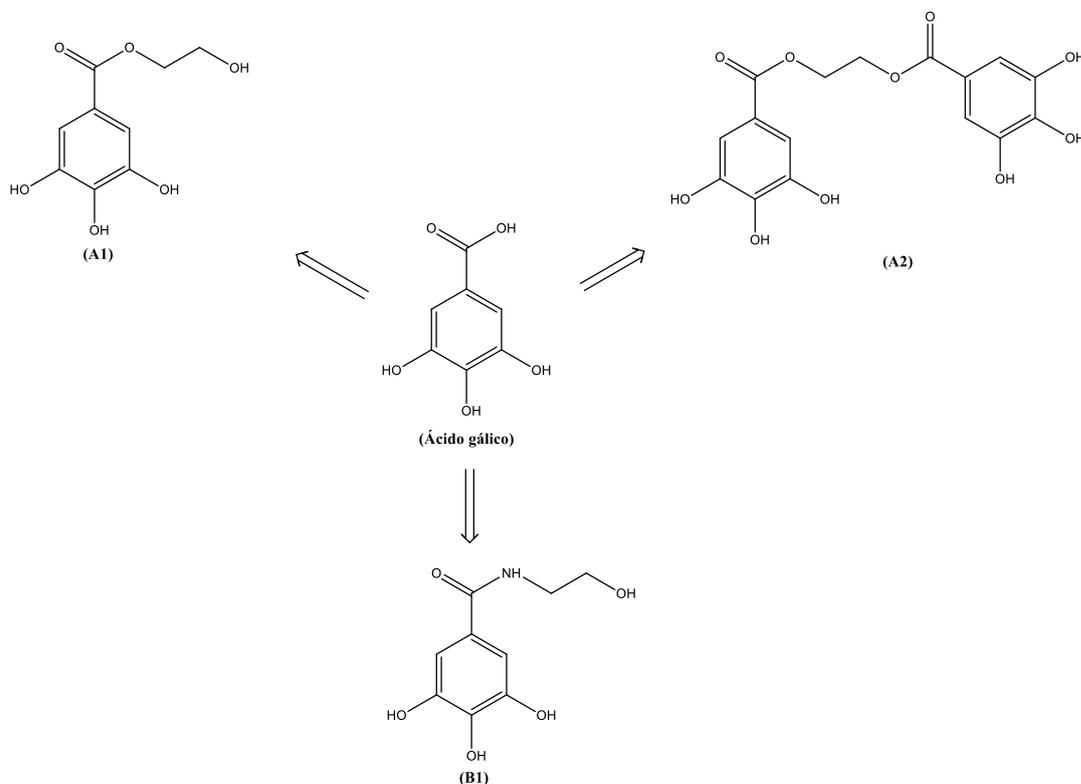


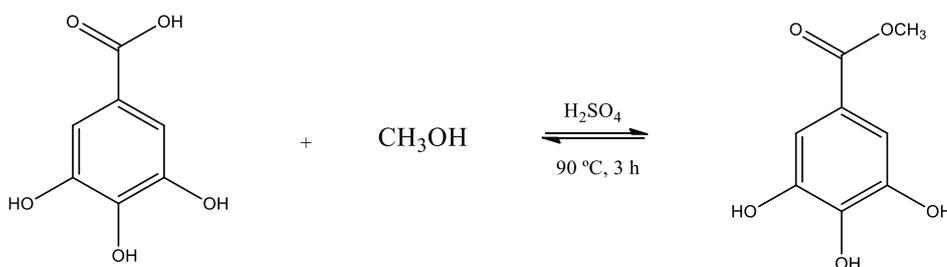
Figura 7 – Produtos alvo do projeto.

3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Para sintetizar os produtos alvo, utilizou-se procedimentos experimentais baseados em diferentes referências e a partir de rotas sintéticas distintas. Dessa forma, para facilitar o entendimento dos procedimentos realizados, apresenta-se primeiramente a síntese dos produtos intermediários **1**, **2** e **3** e, logo após, os procedimentos para obtenção dos produtos alvo **A1**, **A2** e **B1** sintetizados ao longo de um ano e meio de projeto.

3.1. PREPARO DO GALATO DE METILA (PRODUTO INTERMEDIÁRIO 1)

O produto intermediário **1** é comum a todas as rotas sintéticas utilizadas para obtenção dos produtos alvo. Assim, descreve-se a seguir sua obtenção:



Esquema 1 – Síntese do galato de metila.

Em um balão de fundo redondo de capacidade 10 mL, adicionou-se 0,5000 g (2,94 mmol) de ácido gálico adquirido comercialmente e 0,70 mL (17,3 mmol) de metanol (MeOH). A mistura foi levada para agitação em ultrassom por cerca de 10 minutos e, então, colocada para aquecimento em banho de óleo à 90 °C, sob refluxo e agitação magnética. Após observar a completa solubilização do ácido gálico, foram adicionados 0,02 mL (0,376 mmol) de ácido sulfúrico concentrado (H₂SO₄) ao meio de reação.

A reação foi monitorada a cada uma hora por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) usando cromatoplaça comercial contendo sílica como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH) como eluente, em proporção v/v 65% de AcOEt e 35% de MeOH (6,5:3,5), e lâmpada UV 254 nm para revelação do perfil cromatográfico. A reação foi finalizada após 3 horas.

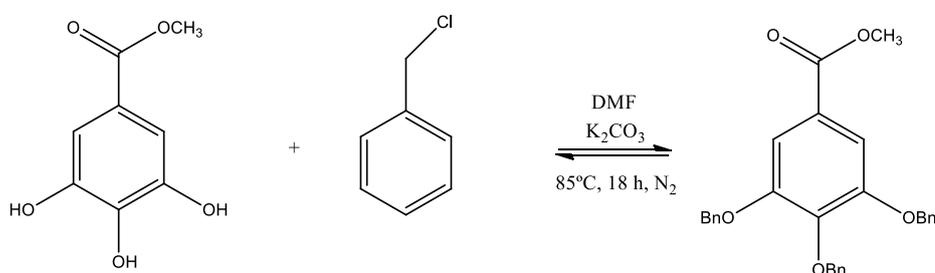
Na etapa de isolamento, o material contido no balão de reação foi transferido para um Erlenmeyer de 125 mL e nele foram adicionados 10 mL de AcOEt, a solução foi transferida

para um funil de separação. O material foi, então, lavado uma vez com água e duas vezes com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl). A fase aquosa foi descartada e na fase orgânica foi gotejada solução de carbonato de sódio (Na₂CO₃) 1 M até pH em torno de 4. Em seguida, adicionou-se sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) na fase orgânica resultante, agitou-se manualmente e filtrou-se em algodão. A solução resultante foi levada ao rotaevaporador para remoção do solvente. O sólido branco foi mantido em sistema de alto vácuo para secagem completa.

O produto final desta etapa foi levado para caracterização por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono (RMN ¹H e ¹³C). As mesmas técnicas de caracterização foram aplicadas ao ácido gálico – material de partida – para fins de comparação com os espectros do galato de metila.

3.2. OBTENÇÃO DO GALATO DE METILA PROTEGIDO (PRODUTO INTERMEDIÁRIO 2)

Presente nas rotas sintéticas para obtenção dos produtos **A2** e **B1**, é de interesse a obtenção do galato de metila com proteção de suas hidroxilas fenólicas (**2**), utilizando benzila (Bn) como grupo de proteção. A seguir, tem-se a descrição para obtenção do produto:



Esquema 2 – Proteção do galato de metila: obtenção do produto intermediário **2**.

Em um balão de reação com duas bocas e capacidade 50 mL, foram adicionados 2,0024 g (10,9 mmol) de **1**, 4,9180 g (35,6 mmol) de carbonato de potássio (K₂CO₃) anidro e 16 mL de dimetilformamida (DMF). A mistura foi levada para agitação em aparelho de ultrassom durante 1 hora. Após isso, foi levada para aquecimento em banho de óleo à 85 °C sob refluxo e agitação magnética em atmosfera inerte de N₂.

Aos poucos foram adicionados 4,0 mL (34,9 mmol) de cloreto de benzila ao balão de reação por intermédio de uma cânula metálica. No período de adição do cloreto de benzila, a

entrada de N_2 se deu pelo balão que o armazenava, permitindo a transferência do reagente para o balão contendo o meio reacional. A Figura 8 mostra o aparato montado:



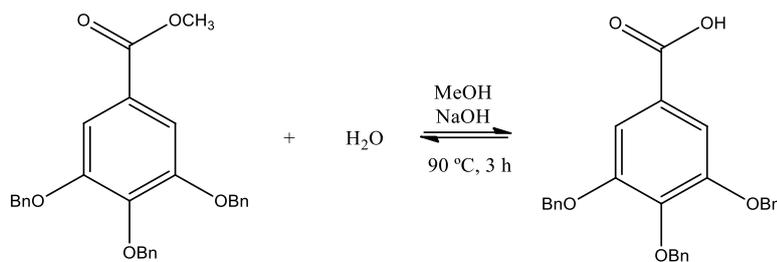
Figura 8 – Aparato para reação de proteção do galato de metila.

Ao finalizar a adição de cloreto de benzila, a reação ficou conectada somente à linha de N_2 e permaneceu em agitação e aquecimento durante 18 horas. A CCD realizada após esse período mostrou a presença de somente uma mancha – eluente: Hexano:AcOEt (7:3) - que, por comparação com o material de partida, levou à conclusão da proteção total das hidroxilas fenólicas do galato de metila, assumindo-se a reação como finalizada.

Para isolamento do produto intermediário **2**, o material de reação foi solubilizado em clorofórmio ($CHCl_3$) e transferido para um funil de separação. O material foi, então, lavado uma vez com água e duas vezes com solução saturada de cloreto de sódio ($NaCl$). A fase aquosa foi descartada. A fase orgânica foi então seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e levada para o evaporador rotatório. O sólido branco obtido após a evaporação do solvente foi mantido em sistema de alto vácuo para retirada dos resquícios de solvente. O sólido resultante foi caracterizado por RMN de 1H e ^{13}C .

3.3. OBTENÇÃO DO ÁCIDO GÁLICO PROTEGIDO (PRODUTO INTERMEDIÁRIO 3)

A síntese do produto alvo **A2** foi realizada a partir do ácido gálico protegido. Para isso realizou-se a hidrólise do produto intermediário **2**. A seguir, tem-se a descrição para obtenção do produto:

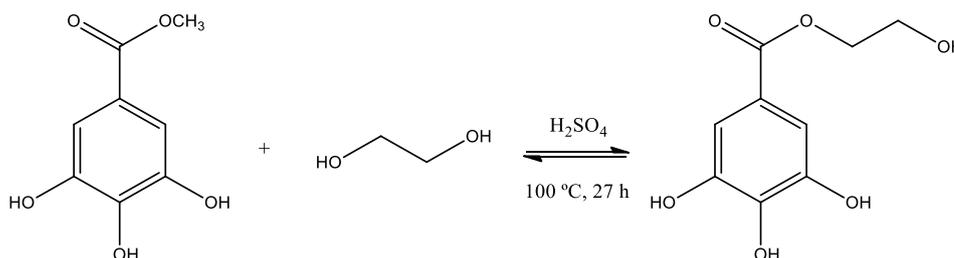


Esquema 3 – Síntese do produto intermediário **3**.

Em um balão de reação de capacidade 50 mL, foram adicionados 1,0041 g (2,21 mmol) de galato de metila protegido **2**, 0,3808 g (9,52 mmol) de hidróxido de sódio (NaOH), 21,0 mL de MeOH e 1,10 mL (61,1 mmol) de água destilada. A mistura foi levada para aquecimento em banho de óleo à 90 °C, sob refluxo e agitação magnética durante 3 horas. Após esse período, uma CCD comparando a amostra de reação com o material de partida foi realizada, utilizando Hex:AcOEt (1:1) como eluente. Observou-se o consumo completo do material de partida e o aquecimento foi finalizado.

O meio de reação foi, então, acidificado com HCl concentrado até pH 4, onde observou-se a precipitação do produto de reação. O sólido branco obtido foi lavado com água destilada e filtrado sob pressão reduzida. Após isso, foi mantido em sistema de alto vácuo durante 2 horas. Por se tratar de uma hidrólise e ser um procedimento já tradicional descrito na literatura, a etapa de caracterização por RMN não foi utilizada.

3.4. SÍNTESE DO PRODUTO **A1**



Esquema 4 – Síntese do produto **A1**.

Para a síntese do produto **A1**, realizou-se a transesterificação de galato de metila (produto intermediário **1**) com etilenoglicol. Assim, 1,0273 g (5,58 mmol) de **1** foram adicionados em um balão de reação de capacidade 10 mL juntamente com 4,0 mL (71,6 mmol) de etilenoglicol. A mistura foi levada para agitação em ultrassom durante 15 minutos

e, logo após, para aquecimento em banho de óleo à 100 °C, condensador a ar e agitação magnética. Após observar o meio de reação translúcido - cerca de 5 minutos após o início do aquecimento - foram adicionados 0,05 mL (0,939 mmol) de H₂SO_{4 conc.} A reação permaneceu em aquecimento durante um período de 9 horas e somente agitação por um período de 18 horas, sendo monitorada por CCD, utilizando CH₂Cl₂:MeOH (9:1) como eluente.

Após monitorar a reação por 27 horas, verificou-se pelos perfis de CCD que não houve mudanças no sentido de maior consumo do material de partida, ainda presente na placa. Assim, optou-se por isolar o produto obtido, mesmo sem a conversão total do material de partida.

Para isolar o produto obtido, foi realizada uma extração líquido-líquido com AcOEt e água destilada. A fase orgânica foi lavada com água duas vezes, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada em evaporador rotativo. Observou-se a formação de um óleo espesso com partículas sólidas dispersas no meio. Por isso, o material foi levado para secagem em linha de alto vácuo por duas horas utilizando banho Maria à 60 °C para auxiliar na secagem completa do material. Ao final do procedimento, o material obtido ainda possuía aspecto pastoso e a CCD (dimensões da cromatoplaça: 2,0 cm x 4,0 cm) revelou a presença de 4 manchas, sendo uma delas majoritária (Figura 9). Também foi possível notar a presença de uma mancha com mesmo Fator de Retenção (RF) do material de partida e outra próxima à origem da aplicação (*spot*), ambas com baixa intensidade:

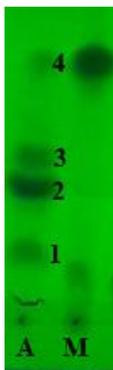


Figura 9 – Perfil de CCD do produto bruto da reação (A: amostra de reação. M: material de partida).

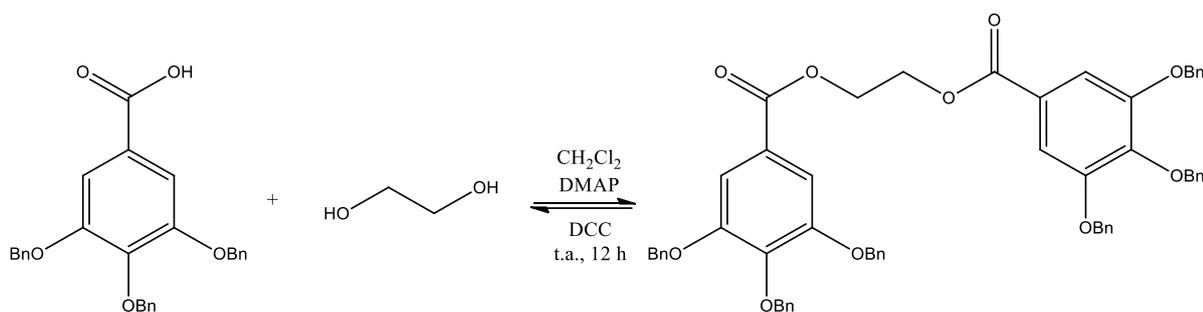
Dessa forma, realizou-se uma separação por cromatografia líquida em coluna aberta. O procedimento foi realizado em coluna de sílica gel 60 (0,063 – 0,200 mm) de 15 cm de altura e 4,0 cm de diâmetro eluída em gradiente: CH₂Cl₂, CH₂Cl₂:MeOH (9,5:0,5) e CH₂Cl₂:MeOH (9:1). Ao final da eluição foi possível obter separadamente as substâncias referentes às manchas 2 e 3 assinaladas na placa de CCD, acreditando-se tratar do produto alvo da reação e

de um subproduto, respectivamente. Os dois sólidos brancos e de aspecto seco (diferentemente do aspecto do sólido impuro isolado), foram analisados por RMN de ^1H e ^{13}C .

3.5. SÍNTESE DO PRODUTO A2

A síntese do produto **A2** foi alcançada em duas etapas. Inicialmente foi realizada a esterificação do produto intermediário **3**, que consiste no ácido gálico com as hidroxilas fenólicas protegidas, levando a formação do diester protegido **4**. Em seguida, procedeu-se a remoção dos grupos benzila resultando no produto alvo **A2**.

3.5.1. Esterificação do Produto Intermediário 3 com Etilenoglicol



Esquema 5 – Primeira etapa da síntese do produto **A2**: obtenção do produto intermediário **4**.

Em um balão de reação de capacidade 25 mL, adicionou-se 28,9 mg (0,466 mmol) de etilenoglicol, 502,1 mg (1,14 mmol) de **3**, 118 mg (0,967 mmol) de dimetilaminopiridina (DMAP) e 217 mg (1,05 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC). Também foram adicionados 4,0 mL de CH₂Cl₂ ao balão de reação e a mistura foi mantida em agitação durante 15 minutos em ultrassom. Após observar a solubilização completa no meio reacional, a mistura permaneceu 12 horas sob agitação magnética a temperatura ambiente. Após esse período, verificou-se a formação de um sólido branco no meio de reação.

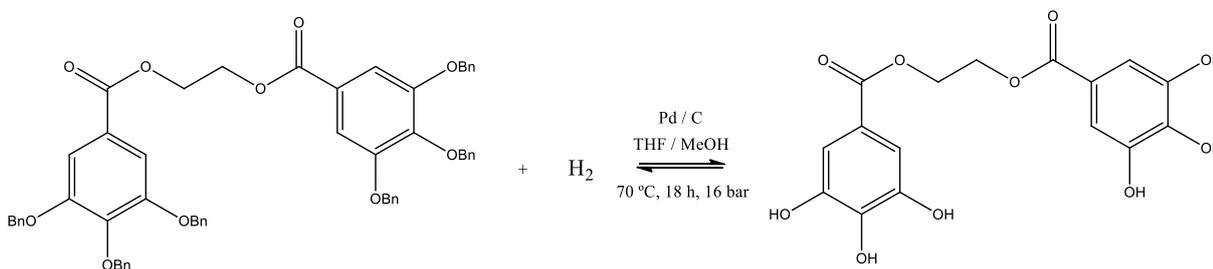
A reação foi monitorada por CCD, onde foi possível observar a presença de uma mancha com RF semelhante ao do material de partida e também de uma nova mancha – provável produto de reação. A reação permaneceu sob agitação por mais 12 horas, quando uma nova CCD apresentou o mesmo perfil. A reação foi, então, finalizada e o material sólido foi filtrado. Como a mesma reação já era conhecida pelo grupo de pesquisa do laboratório, o

sólido filtrado foi guardado como subproduto da reação (uréia) e o procedimento seguiu com o tratamento da solução sobrenadante, onde o provável produto de interesse estaria presente (hipótese validada pela CCD do sobrenadante).

A solução foi, então, levada ao evaporador rotativo para remoção do solvente e o sólido obtido foi submetido a cromatografia líquida em coluna aberta, a fim de obter somente o produto de interesse. O procedimento foi realizado em coluna de sílica gel 60 (0,063 – 0,200 mm) de 8,0 cm de altura e 4,0 cm de diâmetro e eluída em gradiente: Hexano (Hex.), Hex.:AcOEt (9:1), Hex.:AcOEt (8:2), Hex.:AcOEt (7:3), Hex.:AcOEt (6:4) e Hex.:AcOEt (1:1). Ao final da eluição foi possível obter separadamente a substância que acreditava-se ser o produto de reação. O sólido branco foi levado para análise por RMN de ^1H e ^{13}C .

Até essa etapa, a substância obtida se encontrava na sua forma protegida (produto intermediário **4**). Assim, para obtenção do produto de interesse **A2**, foi realizada uma reação de hidrogenólise, afim de reestabelecer as hidroxilas fenólicas do anel aromático.

3.5.2. Hidrogenólise do Produto Intermediário 4



Esquema 6 – Etapa de hidrogenólise levando ao produto **A2**.

Solubilizou-se 73,2 mg (0,0808 mmol) do intermediário **4** em 30,0 mL de uma mistura tetraidrofurano e metanol (THF:MeOH) (7,5:2,5). Também foram adicionados 50 mg (0,472 mmol) do catalisador paládio (10%) suportado em carvão (Pd/C 10%) à mistura, um catalisador comercial heterogêneo. A suspensão foi transferida para um reator Parr e mantida sob agitação magnética constante com 16 bar de pressão de hidrogênio durante 18 horas, sendo as primeiras 2 horas e 30 minutos acompanhadas de aquecimento em banho-maria à 70 °C sobre uma placa de aquecimento e agitação. Após esse período a suspensão permaneceu apenas sob pressão de hidrogênio e agitação constante à temperatura ambiente.

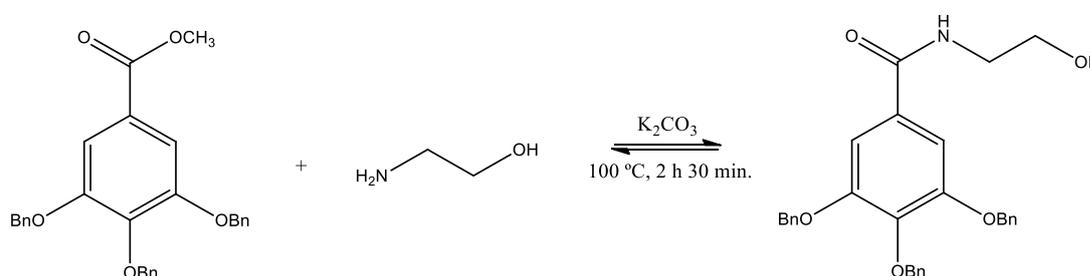
Ao fim do período de hidrogenólise, foi realizada uma CCD para verificar a formação do produto, com reestabelecimento das hidroxilas fenólicas. Foi possível verificar o consumo

completo da substância **4**. Dessa forma, o produto de hidrogenólise foi isolado, separando-se o catalisador da solução por meio de filtração simples, após isso, o produto foi concentrado em evaporador rotativo e seco em alto vácuo. Obteve-se um sólido preto de aspecto brilhante e seco. O produto foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C .

3.6. SÍNTESE DO PRODUTO B1

A síntese do produto **B1** foi realizada a partir da amidação do produto intermediário **2** com etanolamina, seguida da remoção dos grupos benzila.

3.6.1. Amidação do Produto Intermediário 2 com Etanolamina



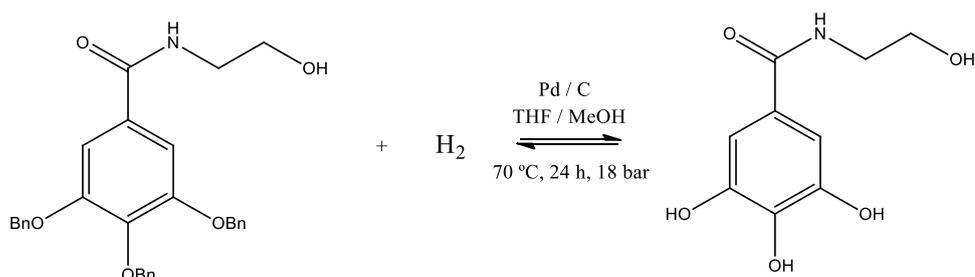
Esquema 7 – Primeira etapa da síntese do produto **B1**: obtenção do produto intermediário **5**.

Em um balão de reação de capacidade 25 mL, adicionou-se 500,7 mg (1,10 mmol) de **2** e 5,0 mL (82,8 mmol) de etanolamina. O balão foi levado para agitação em aparelho de ultrassom por 15 minutos. Após isso, a mistura foi levada para aquecimento e agitação magnética em banho de óleo a 100 °C. Poucos minutos após o início do aquecimento, observou-se a homogeneização do meio reacional, então, adicionou-se 100,8 mg (0,730 mmol) de K_2CO_3 ao balão de reação. A mistura permaneceu em aquecimento, agitação constante e com condensador a ar durante 2 horas e 30 minutos. A CCD mostrou consumo completo de material de partida após esse período.

O isolamento do produto de interesse foi realizado adicionando-se CHCl_3 ao balão de reação até solubilizar completamente o sólido formado. A fase orgânica foi, então, transferida para um funil de separação e lavada com água destilada por três vezes. A fase aquosa foi lavada pelo menos mais duas vezes com CHCl_3 para evitar perda do produto na fase aquosa. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica foi tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e levada para evaporação rotativa, resultando em um sólido branco. O sólido foi, então, seco em alto vácuo e caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C .

Até essa etapa foi obtido o produto intermediário **5**. Assim, para obtenção do produto de interesse **B1**, foi realizada uma reação de hidrogenólise afim de reestabelecer as hidroxilas fenólicas do anel aromático.

3.6.2. Hidrogenólise do Produto Intermediário 5



Esquema 8 – Hidrogenólise do produto intermediário **5** levando ao produto **B1**.

2,0000 g (4,14 mmol) do intermediário **5** foram solubilizados em 40,0 mL de uma mistura de THF:MeOH (7,5:2,5), onde também foram adicionados 530 mg (5,00 mmol) de Pd/C 10%. A suspensão foi transferida para reator Parr, mantida sob 16 bar de pressão de hidrogênio, em agitação magnética, durante 24 horas. As primeiras 7 horas foram acompanhadas de aquecimento em banho-maria à 70 °C. Após esse período, o aquecimento foi cessado e a suspensão permaneceu sob pressão, agitação constante a temperatura ambiente.

Ao fim de 24 horas, foi realizada uma CCD e foi possível verificar o consumo completo de **5**. Dessa forma, o produto de hidrogenólise foi isolado, separando-se o catalisador do restante da solução por meio de filtração simples. Após, o produto foi concentrado em evaporador rotativo e seco em alto vácuo. Obteve-se um sólido vermelho de aspecto pastoso. O produto foi levado para análise por RMN de ^1H e ^{13}C .

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os produtos intermediários **1** e **2** são comuns para a síntese dos produtos alvo **A2** e **B1**. Assim, será apresentado primeiramente os resultados e a discussão pertinente a obtenção desses produtos intermediários. Em seguida, serão apresentados os resultados e discussão do

intermediário **3**. Logo após, a abordagem dos produtos de interesse juntamente com os intermediários que levaram a obtenção de cada um deles.

Todos os produtos desse trabalho possuem como sítio reativo de interesse a carbonila ligada ao anel aromático e estudar o comportamento químico dessa região da molécula é fundamental para a compreensão das transformações propostas. A caracterização dos produtos foi realizada por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e de Carbono (RMN ^{13}C). Para a interpretação dos espectros, utilizou-se como base os conceitos descritos por Pavia, Lampman *et al.* (2010) e o recurso de simulação de espectros de RMN disponibilizado pelo programa Chemdraw. Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos produtos intermediários e dos produtos alvo estão no apêndice C. Para facilitar a leitura também foram incluídos nesse mesmo apêndice alguns espectros com os principais sinais destacados, que auxiliam na análise das transformações químicas citadas ao longo do texto.

4.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO GALATO DE METILA (PRODUTO INTERMEDIÁRIO 1)

A síntese do galato de metila foi realizada segundo o procedimento descrito no trabalho de Dodo, Minato & Hashimoto (2009) e pode ser entendida a partir da Teoria da Ligação de Valência (TLV), conforme abordado em Costa, Pilli *et al.* (2003). A reação proposta se trata de uma esterificação clássica de Fisher catalisada por um ácido forte (H_2SO_4), onde a eletrofilicidade do carbono carbonílico do ácido gálico é aumentada, levando à maior reatividade frente ao nucleófilo (MeOH). Para compreender melhor o comportamento químico da molécula, vale a análise das formas canônicas de ácidos carboxílicos e derivados (Figura 10).

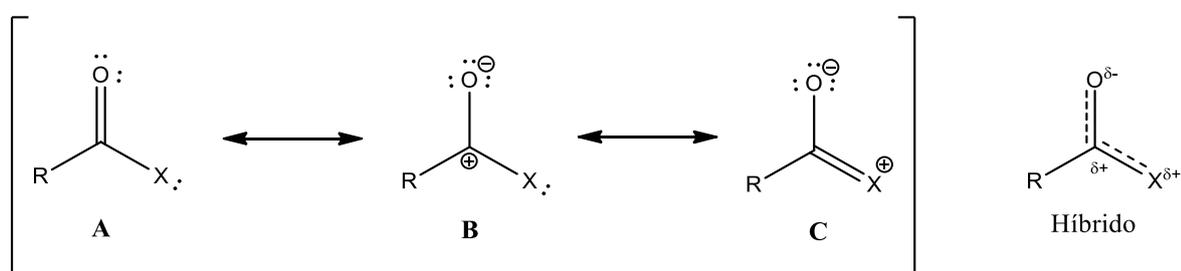


Figura 10 – Formas canônicas de ácidos carboxílicos e derivados.

Em geral, a contribuição de cada uma das estruturas canônicas **A**, **B** e **C** torna o sítio carbonílico da molécula mais ou menos reativo, dependendo do meio reacional. A estrutura canônica **A** é aquela de maior contribuição para o híbrido de ressonância, pois se trata de uma forma neutra, onde todos os átomos possuem octeto completo, segundo a teoria de Lewis. O mesmo comportamento para o octeto completo é encontrado na estrutura canônica **C**, mesmo se tratando de uma forma dipolar. A estrutura **B** é aquela que contribui de maneira mais incisiva para a reatividade do substrato frente a nucleófilos ou, no caso, maior é a reatividade do carbono carbonílico do ácido gálico frente ao metanol quando a estrutura canônica **B** prevalece em relação a **A** e a **C**, onde ambas contribuem para uma menor reatividade do sítio carbonílico da molécula. Sendo assim, os esforços se dão no sentido de aumentar a reatividade do carbono da carbonila do ácido gálico o que, indiretamente, se refere a maior contribuição da estrutura canônica **B** frente às demais. Uma das formas que se tem para isso é promover a reação de interesse em meio ácido. A presença de um ácido forte no meio reacional (no caso, o H_2SO_4) leva à protonação do oxigênio da carbonila e o rearranjo eletrônico da molécula leva à concentração de carga positiva no carbono, aumentando a sua eletrofilicidade e tornando esse sítio passível de ataque da espécie nucleofílica, conforme observado na Figura 11.

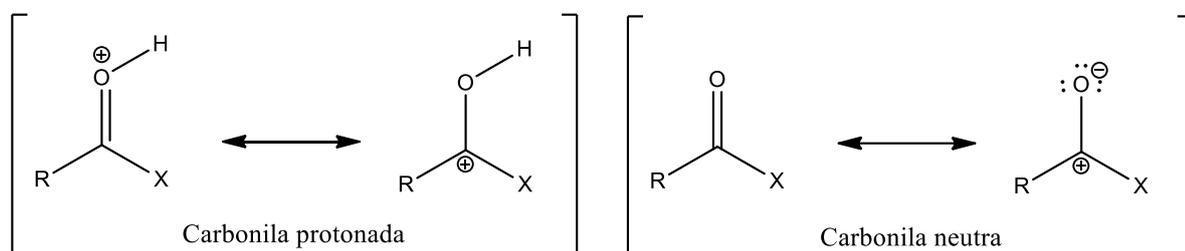


Figura 11 – Formas canônicas em ácidos carboxílicos e seus derivados protonados.

Também é possível compreender a maior reatividade do substrato em meio ácido pela Teoria do Orbital Molecular (TOM). Nela, basicamente ocorre uma maior proximidade entre as energias dos orbitais HOMO (orbital molecular ocupado por elétrons de maior energia) do nucleófilo e LUMO (orbital molecular vazio de menor energia) do eletrófilo quando o substrato se encontra protonado. A protonação leva à diminuição de energia do orbital LUMO e, como o HOMO do nucleófilo permanece no mesmo nível energético, a diferença de energia é menor e torna a adição nucleofílica mais viável do ponto de vista energético (Figura 12). A Figura 13 mostra o esquema mecanístico para formação do galato de metila.

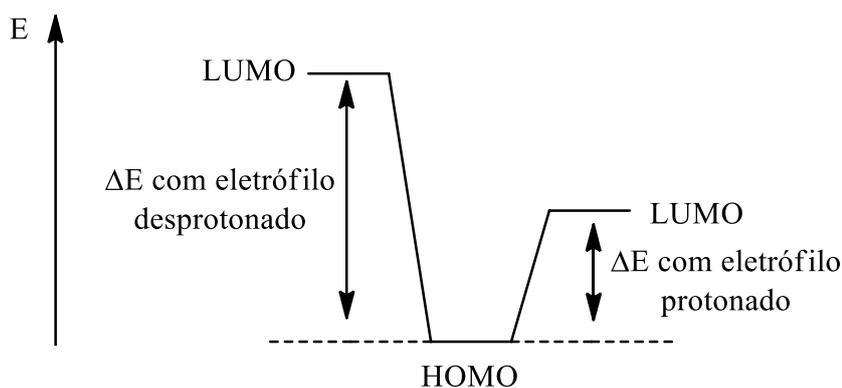


Figura 12 – Diferença energética do eletrófilo protonado e desprotonado frente ao nucleófilo.

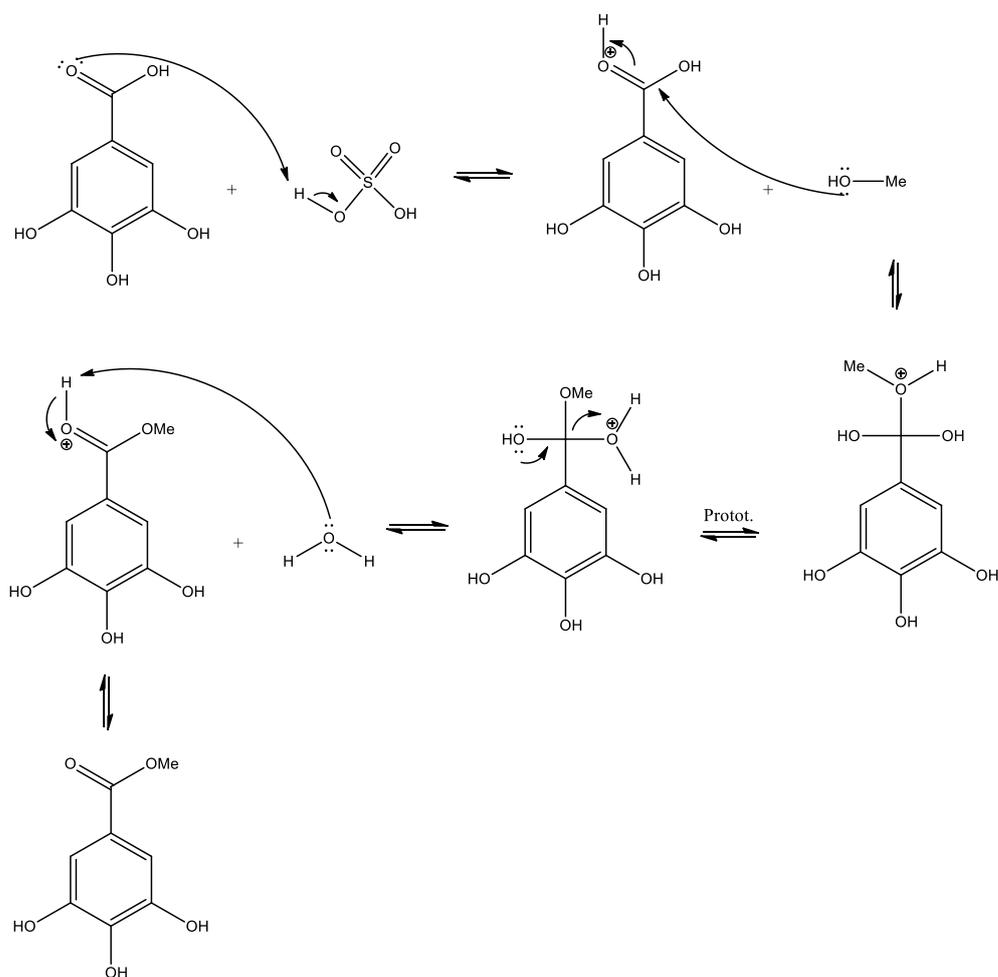


Figura 13 – Esquema mecanístico de formação do galato de metila.

O produto de esterificação obtido foi um sólido seco de coloração branca. O rendimento foi de 93% e, como foi observado o consumo completo do material de partida na placa de CCD durante o monitoramento da reação, as perdas de material são resultantes da manipulação nas etapas de extração, filtração e secagem do material. No entanto, o valor de rendimento parece viável para a utilização do procedimento proposto. Vale ressaltar também

que os cálculos de rendimento para todas as reações deste trabalho foram realizados a partir da quantidade em mols do produto e do material de partida.

A formação do galato de metila pode ser verificada pela comparação entre os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C do ácido gálico (material de partida) e do produto intermediário sintetizado, todas as análises por Ressonância Magnética Nuclear deste trabalho foram realizadas em um aparelho de 400 MHz de frequência. Nos espectros de RMN ^1H de ambas as substâncias, observa-se um sinal em 6,94 ppm referente aos hidrogênios do anel aromático. É importante mencionar que o sinal em 2,50 ppm em ambos os espectros é proveniente do dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6), solvente utilizado no preparo das amostras para a análise. Outro sinal interferente é resultante da presença de água no solvente deuterado. No caso do espectro de RMN ^1H do ácido gálico esse sinal aparece com deslocamento químico de 3,54 ppm e no espectro do galato de metila ele é observado em 3,61 ppm. O sinal relativo a hidrogênios de grupos hidroxila não costuma ser utilizado como referência em caracterização de produtos, já que o mesmo pode surgir em regiões distintas do espectro, ou seja, podem apresentar deslocamentos químicos diferentes. No espectro de RMN ^1H do éster metílico, observa-se o sinal em 3,73 ppm referente aos hidrogênios do grupo metoxila, resultante da transformação química de interesse. As integrações dos sinais parecem confirmar os dois hidrogênios aromáticos e os três hidrogênios do grupo metóxi. O espectro de RMN ^{13}C do galato de metila apresenta o sinal característico do carbono do grupo metóxi em 51,88 ppm, sinal não observado no espectro do ácido gálico. Os demais sinais são coincidentes, já que não houve outras modificações na estrutura molecular. O sinal em 39,51 ppm nos espectros do ácido gálico e do galato de metila pertence ao DMSO. A análise por RMN ^1H e RMN ^{13}C permitiu concluir a formação do intermediário **1** – galato de metila – a partir da reação de esterificação proposta.

4.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO GALATO DE METILA PROTEGIDO (PRODUTO INTERMEDIÁRIO 2)

A síntese do intermediário **2** não foi planejada no início do projeto. A necessidade de proteção das hidroxilas fenólicas do galato de metila se deu por conta de tentativas anteriores de obter o produto de amidação, sem sucesso. Verificou-se experimentalmente que a reação proposta de amidação do galato de metila utilizando K_2CO_3 ocasiona à desprotonação das hidroxilas fenólicas do galato de metila. Apesar de fenóis possuírem fraco caráter ácido, devem reagir com carbonato em pequena extensão liberando anions fenóxido no meio de

reação. O fenóxido, por sua vez, tem maior potencial doador de elétrons para o anel aromático por efeito de ressonância, levando a diminuição da eletrofilicidade do carbono da carbonila. Além disso, o fenóxido pode estar formando um sal orgânico com a amina presente no sistema, eliminando, por ambas as possibilidades, que a reação aconteça de maneira apreciável na carbonila. Optou-se, então, por uma busca mais detalhada na literatura a fim de se obter rotas sintéticas mais eficientes para a reação ocorrer somente no sítio de interesse da molécula. E, assim, as rotas mais comuns encontradas envolviam a proteção das hidroxilas fenólicas do produto intermediário **1**, como no trabalho de Dodo, Minato *et al.* (2008), utilizado como base para o procedimento realizado.

Conforme descrito por Smith (1994) o procedimento de proteção de um determinado grupo funcional é utilizado quando ele interfere de maneira indesejada no planejamento reacional da síntese, o que foi verificado na tentativa de conversão do intermediário **1**. Segundo a própria referência, a presença de hidroxilas fenólicas na molécula pode prejudicar o planejamento sintético por conta da acidez do hidrogênio, sendo necessário a conversão do grupo $-OH$ à grupos $O-X$, onde X atua como grupo de proteção.

No entanto, é necessário que o procedimento satisfaça alguns requisitos, a fim de promover a proteção e a posterior desproteção da molécula de maneira eficiente. Assim, Smith (1994) cita que a proteção de grupos OH deve envolver um alto rendimento do produto, o grupo de proteção deve ser pouco reativo em relação aos reagentes utilizados em etapas posteriores da rota sintética e deve ser facilmente removível. Também deve apresentar altos rendimentos após a desproteção e o grupo de proteção não deve ser reativo com outros grupos funcionais da própria molécula. Essas características são observadas no cloreto de benzila, citado pelo próprio autor, que se mostra estável na presença de diversos nucleófilos, agentes de oxidação, organometálicos etc. justificando, assim, a utilização deste como reagente proposto para a reação de proteção e obtenção do produto intermediário **2**.

O esquema mecanístico (Figura 14) mostra a transformação, que ocorre via Substituição Nucleofílica de Ordem 2 (S_N2). A título de ilustração, representou-se a proteção de somente uma das hidroxilas fenólicas, mas a sequência é a mesma para as três hidroxilas.

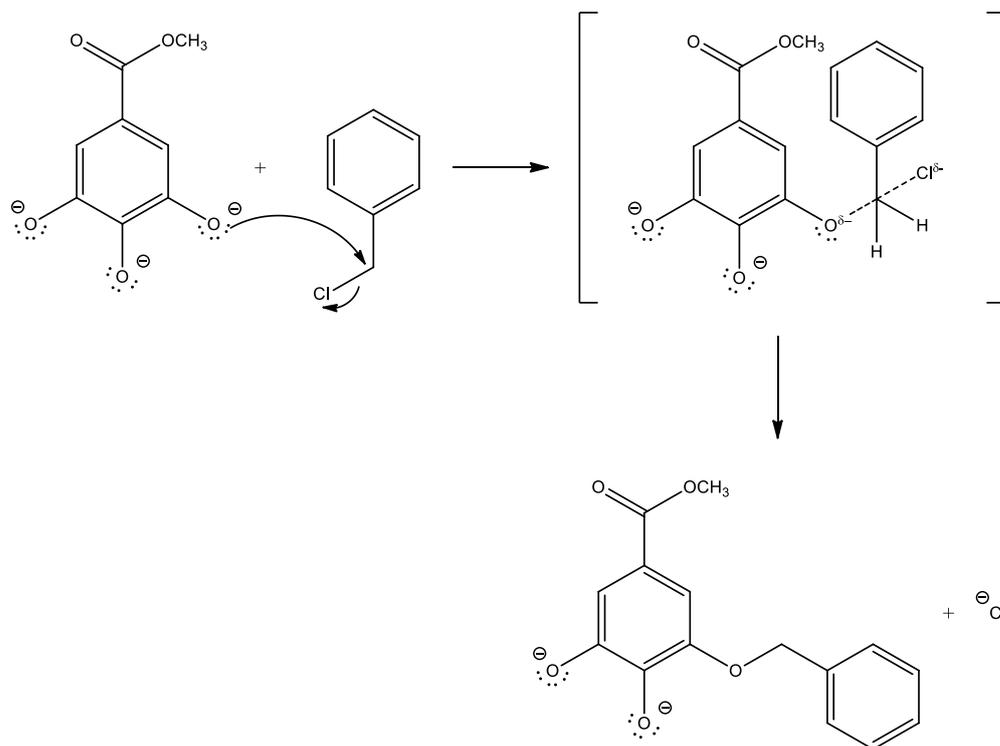


Figura 14 – Esquema mecanístico de proteção do galato de metila.

O produto intermediário obtido foi um sólido seco de coloração branca. O rendimento foi de 91%, valor considerado adequado para o procedimento proposto, já que o perfil de CCD observado durante a reação mostrou consumo completo do material de partida. Podem ter ocorrido pequenas perdas de material nas etapas de extração, filtração e secagem.

Também é importante citar que o monitoramento da reação via CCD foi fundamental para a obtenção do intermediário **2**, pois o procedimento proposto envolveu a proteção de três hidroxilas fenólicas e observou-se no decorrer da reação que a proteção das três hidroxilas não ocorre ao mesmo tempo. Assim, a presença de 4 manchas na placa de CCD, por exemplo, indicou a presença simultânea do galato de metila na sua forma desprotegida, mono, di e tri-protegida. Com essa observação, foi possível realizar ajustes ao longo da reação, como aumento de temperatura, inserção de quantidades adicionais de cloreto de benzila ao meio reacional e a permanência da reação por períodos prolongados ou menores que aquele citado por Dodo, Minato *et al.* (2008).

A principal transformação esperada para a obtenção do produto intermediário **2** se refere a inserção dos grupos benzila de proteção às hidroxilas fenólicas. Conforme observado no espectro de RMN ^1H do produto intermediário **2**, tem-se a presença de vários sinais entre 7,37 e 7,46 ppm e de dois simpletos em 5,18 e 5,05 ppm. Os primeiros se referem aos

hidrogênios aromáticos do grupo benzila e o valor de integração de área em torno de 15 é condizente com o esperado: os 15 hidrogênios referentes aos três grupos de proteção. O sinal em 5,18 ppm e área em torno de 4 se refere aos hidrogênios dos grupos metilênicos ($-\text{CH}_2$) pertencentes aos grupos de proteção inseridos nas posições meta. Já o sinal em 5,05 ppm, com área 2, se refere aos hidrogênios de $-\text{CH}_2$ do grupo de proteção localizado na posição para. Os demais deslocamentos químicos praticamente se mantiveram inalterados: o sinal em 7,28 ppm referente aos hidrogênios do anel aromático do galato e em 3,83 ppm o sinal referente aos hidrogênios do grupo metoxila. Em 3,35 e 2,50 ppm, sinais de hidrogênio da água e do DMSO, respectivamente. No espectro de RMN ^{13}C , observa-se a presença dos sinais característicos do grupo de proteção benzila em 136,72 e 137,27 ppm, relativos aos carbonos 1 do anel aromático ligado ao $-\text{CH}_2$ da posição meta e da posição para, respectivamente. Os sinais pertencentes aos carbonos aromáticos dos grupos de proteção estão entre 127 e 128 ppm. Os sinais em 70,30 e 74,23 ppm se referem aos carbonos do grupo $-\text{CH}_2$ nas posições meta e para, respectivamente. Os demais sinais mantiveram-se praticamente inalterados, confirmando a transformação química referente a proteção do galato de metila.

Vale ressaltar que se observou uma baixa solubilidade de todos os produtos intermediários protegidos em água. Dessa forma, eles, provavelmente, não devem atuar efetivamente como moléculas candidatas a inibidores de incrustação inorgânica por não seguirem o requisito de solubilidade em meio aquoso mencionado na introdução deste trabalho.

4.3. SÍNTESE DO PRODUTO INTERMEDIÁRIO 3

A obtenção do produto intermediário **3** foi possível através de uma reação de hidrólise básica, via mecanismo de substituição nucleofílica acílica abordado por McMurry (2011) utilizando o trabalho de Lee, Song *et al.* (2012) como base para o procedimento experimental.

Em tal mecanismo, o íon hidróxido atua como nucleófilo, atacando o carbono da carbonila e gerando um intermediário tetraédrico. A fim de reestabelecer a ligação dupla da carbonila, o grupo $^-\text{OCH}_3$ (alcóxido) é eliminado no meio, gerando o ácido carboxílico. No entanto, o próprio alcóxido gerado desprotona o ácido carboxílico, que permanece no meio reacional na forma de íon carboxilato. A adição posterior de solução concentrada de HCl ao meio reacional protona o carboxilato e forma o ácido carboxílico livre que precipita no meio. A Figura 15 mostra o esquema mecanístico que ilustra a formação do ácido gálico protegido.

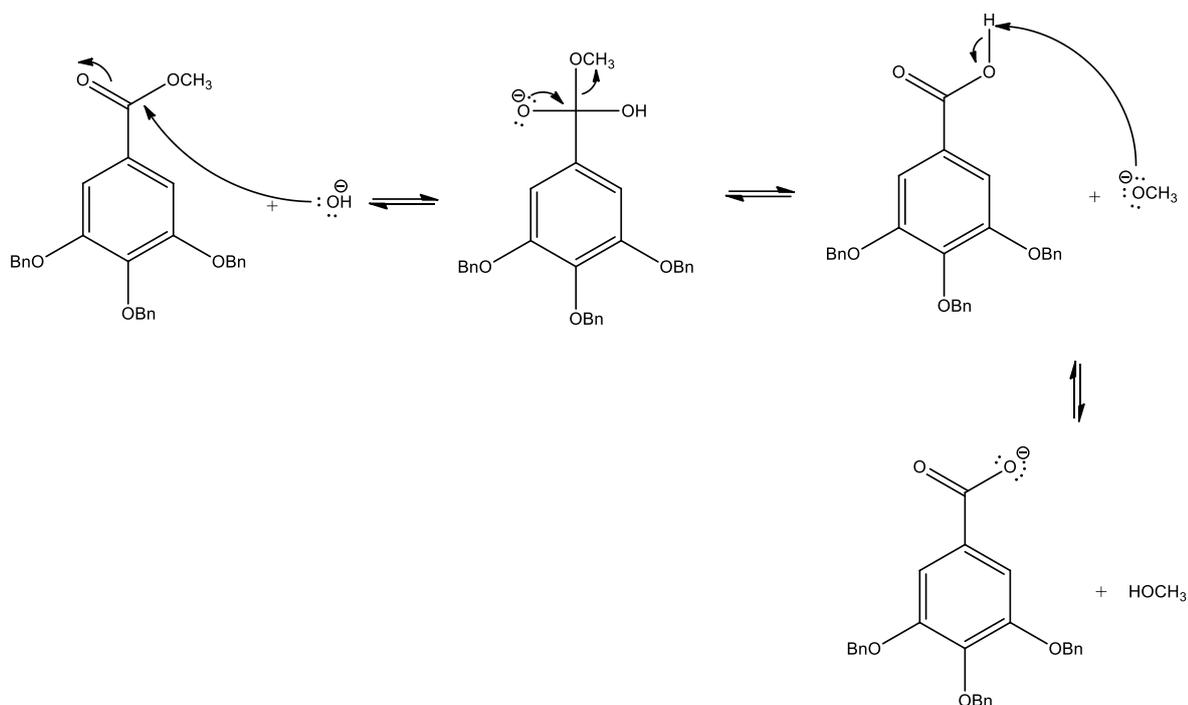


Figura 15 – Esquema mecanístico de formação do intermediário **3**.

Ao final do procedimento foi obtido um sólido branco e seco. A reação teve rendimento em torno de 90%, valor razoável para o procedimento proposto. Os 10% de perda podem ter sido da manipulação do material nas etapas de filtração e secagem, já que o perfil de CCD mostrou consumo completo do material de partida.

É importante ressaltar que a etapa de eliminação do mecanismo de hidrólise ocorre pela quebra da ligação C–OCH₃ e não da ligação CO–CH₃ (onde C é o carbono da carbonila). Essa informação foi comprovada por um procedimento de marcação isotópica no éster conforme descrito por Costa, Pilli, *et al.* (2003). O oxigênio do grupo éster, ligado ao carbono da carbonila, foi o isótopo ¹⁸O. Após o choque molecular que leva à formação do ácido carboxílico, foi verificada a presença de ¹⁸O no produto de eliminação, e o oxigênio ligado ao carbono da carbonila foi proveniente do nucleófilo da reação (¹⁶O).

4.4. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO **A1**

O produto **A1** foi obtido a partir de um procedimento experimental sugerido pelo próprio grupo de pesquisa. A proposta foi que se obtivesse o produto **A1** a partir de uma reação de transesterificação ácida, conforme descrito por Vollhardt & Schore (2013) para reações genéricas de transesterificação.

A reação de transesterificação permite que haja a conversão de um éster em outro sem a necessidade da formação da espécie ácida para isso. O mecanismo de transformação química é semelhante àquele que permite a esterificação do ácido gálico (conforme verificado para a formação do intermediário **1** na Figura 13). Desse modo, o oxigênio da carbonila é protonado em meio ácido, aumentando a eletrofilicidade do carbono e tornando mais viável o ataque nucleofílico do álcool (no caso, o etilenoglicol). Após o prototropismo, metanol é liberado no meio reacional e a ligação dupla reestabelecida forma o produto de interesse juntamente com a regeneração do catalisador ácido.

Após finalizar todo o procedimento experimental, o rendimento foi de 6,0 % para a obtenção do produto **A1**, de aspecto sólido, seco e coloração branca. Algumas circunstâncias levaram ao baixo valor de rendimento. Uma delas é que o procedimento foi realizado uma única vez, então os erros e adequações foram realizados sem a oportunidade de repetir a experimentação com maiores cuidados. Em virtude disso, é provável que em uma segunda tentativa, já tendo conhecimento de todos os aspectos do procedimento, o rendimento venha a ser maior do que este obtido na primeira vez. Um desses erros associados a primeira tentativa de obter o produto diz respeito ao fracionamento na coluna cromatográfica utilizada para purificar as substâncias referentes às manchas **2** e **3** da placa de CCD da Figura 9, bem próximas e, portanto, difíceis de serem separadas individualmente sem perdas. Na ocasião, foi observado que boa parte da amostra separada na coluna ainda permaneceu na forma de mistura, indicando que seria necessário um fracionamento maior e mais cuidadoso ao separar as substâncias referentes às manchas **2** e **3**. Com isso, ambas foram separadas, no entanto, como grande parte ainda permaneceu na forma de mistura, o rendimento de ambas individualmente foi reduzido. É provável que, pelo procedimento utilizado, realmente seja difícil separar por completo as duas substâncias sem que haja perdas, já que a proximidade entre as duas é grande. Mas certamente a repetição do procedimento levaria a um rendimento maior para a obtenção de **A1** desde que sejam tomados maiores cuidados com relação a separação da mistura.

Outro motivo para o baixo rendimento do produto é o fato de também ser formado o coproduto de reação e de ainda haver material de partida no momento em que a reação foi finalizada. Nesse caso, os esforços para a melhoria do procedimento experimental se dão no sentido de verificar uma condição que leve a maior consumo do material de partida como, por exemplo, aumentando a quantidade de nucleófilo na reação e, também, de adequações que levem à obtenção majoritária de **A1** em detrimento do subproduto dele.

No espectro de RMN ^1H , os sinais principais para a obtenção do produto são os sinais de 4,17 e 3,65 ppm, referente aos hidrogênios ligados aos carbonos da cadeia alifática. Conforme esperado, ambos os sinais apareceram na forma de tripletos, como observado no destaque abaixo (Figura 16), retirado do espectro:

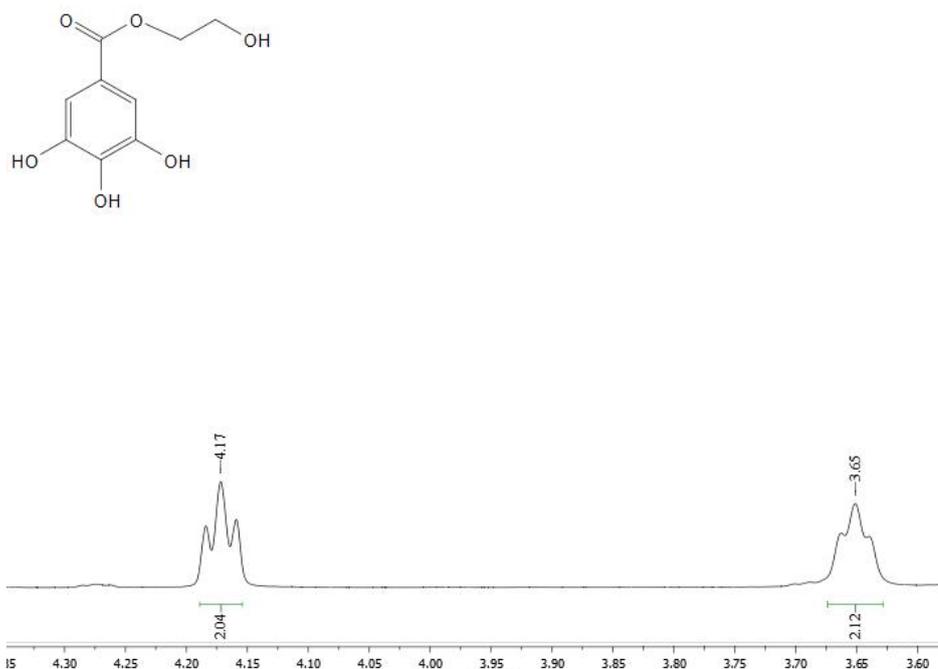


Figura 16 – Região ampliada do espectro de RMN ^1H de **A1**.

O sinal em 4,17 ppm, referente ao hidrogênio do carbono ligado ao grupo éster, aparece com perfil de tripleto bem definido por acoplar com os hidrogênios vizinhos do carbono ligado ao grupo $-\text{OH}$. Já o sinal em 3,65 ppm tem perfil de tripleto menos acentuado e seus hidrogênios acoplados aos hidrogênios do carbono ligado ao grupo éster. Outra observação importante do espectro de RMN ^1H é a ausência do sinal na região de 3,70 a 3,80 ppm, referente aos hidrogênios do grupo metoxila e que aparece no espectro do produto intermediário **1**. Apesar da proximidade dos valores de deslocamento químico, o sinal de 3,65 ppm do produto **A1** aparece na forma de tripleto – conforme já mencionado –, diferente do sinal que seria da metoxila de **1**, com perfil de simpleto. Já no espectro de RMN ^{13}C , os sinais principais para diferenciar o produto obtido do intermediário **1** são aqueles observados em 65,99 e 59,29 ppm, sendo o primeiro referente ao carbono ligado ao grupo éster e o segundo ao carbono ligado ao $-\text{OH}$ da molécula. A ausência de sinal em torno de 51,00 a 52,00 ppm também é importante para concluir que houve a conversão no produto **A1**, já que o sinal nessa região se refere ao carbono do grupo metoxila.

4.4.1. Subproduto de Reação de A1

Conforme observado na Figura 9, a CCD da amostra de reação revelou a presença de 4 manchas que permaneceram até a etapa de purificação. Sendo que, por comparação, as manchas 1 e 4 são provenientes do material de partida da reação e não foi consumido por completo. As manchas 2 e 3 são resultantes da reação.

Assim, como foi utilizada a técnica de cromatografia em coluna aberta para a purificação do produto de reação, o fracionamento resultante da separação na coluna permitiu o isolamento das substâncias referentes às manchas 2 e 3. Pela análise de RMN foi possível observar que a mancha 2 é o produto (A1) – descrito anteriormente – de interesse e que a mancha 3 se refere a um subproduto, a priori, não esperado para o procedimento e que possui a seguinte estrutura (Figura 17):

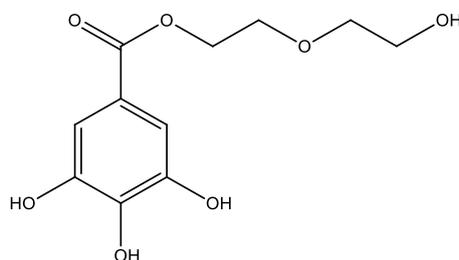


Figura 17 – Subproduto da reação de A1.

É interessante ressaltar, conforme observado na Figura 17, que o subproduto em questão é formado pela combinação de dois equivalentes do nucleófilo etilenoglicol, utilizado para promover a reação de interesse. Assim, o questionamento em pauta é se realmente esse subproduto é gerado na própria reação – *in situ* – ou se existe a possibilidade do frasco de etilenoglicol utilizado para o procedimento possuir uma mistura prévia do que seriam “mono e di” etilenoglicol. Seria necessário repetir o procedimento experimental com um frasco de reagente diferente (e de preferência novo) para ter conclusões mais assertivas.

Também vale ressaltar a possibilidade da utilização do subproduto obtido para as finalidades do projeto. Como todas as substâncias sintetizadas terão de passar por etapas posteriores de testes de incrustação, seria de interesse enviar tal subproduto e verificar sua atividade como anti-incrustante. Afinal, com a obtenção desse coproduto, abriu-se a possibilidade de, com um mesmo procedimento experimental, ser possível obter duas moléculas distintas que podem ter a mesma finalidade: atuarem como inibidores de incrustação inorgânica. Nesse caso, seria válido também a investigação mais profunda de

ajustes de condições experimentais, como estequiometria, por exemplo, para a obtenção majoritária do produto **A1** ou do subproduto obtido.

Ao final do procedimento experimental, o rendimento do subproduto da reação foi de 2,0 %, um sólido seco de coloração branca. Os motivos para o baixo rendimento do subproduto obtido são os mesmos apontados para o produto **A1**, já que ambos são oriundos do mesmo procedimento experimental. E, conforme esperado, o rendimento do coproduto de **A1** é inferior ao próprio produto **A1**, já que as condições de montagem, quantidades etc. do procedimento priorizaram a obtenção do produto **A1** e não do subproduto aqui observado. A menor intensidade da mancha 2 (subproduto) na placa de CCD também levaram a esperar que o rendimento deste fosse menor em relação a **A1**.

No espectro de RMN ^{13}C do coproduto obtido, é possível encontrar os quatro sinais característicos dos carbonos da região alifática, entre 60,00 e 73,00 ppm. Os valores de tais sinais estão em conformidade com as simulações consultadas no programa Chemdraw. Além disso, a região em torno de 3,50 ppm no espectro RMN ^1H parece mais povoada do que a mesma região observada no espectro RMN ^1H do produto **A1**, indicando a presença de uma quantidade maior de átomos de hidrogênio. Infelizmente dois fatores tornam essa região do espectro inconclusiva para a maior presença de hidrogênios, a primeira é o deslocamento químico desses hidrogênios entre o grupo $-\text{OH}$ e o oxigênio éter da cadeia alquílica, todos possuem deslocamentos muito próximos e a identificação deles individualmente não é viável. Mas a segunda, e talvez principal dificuldade, é o fato de serem encontrados em uma região onde o sinal de hidrogênio da água costuma estar presente, o que torna a integração da área do sinal mais imprecisa, assim como o perfil do sinal observado. Já os sinais em 4,28 e 3,69 ppm são referentes, respectivamente, ao sinal do hidrogênio do carbono ligado ao grupo éster e ao sinal de hidrogênio do carbono ligado diretamente ao oxigênio éter.

4.5. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO A2

4.5.1. Síntese e Caracterização do Produto Intermediário 4

O procedimento experimental foi baseado no trabalho de Lamoral-Theys, Pottier *et al.* (2010). Para a síntese do produto intermediário **4**, utilizou-se uma estequiometria de cerca de 2,5:1 de ácido gálico protegido como material de partida (produto intermediário **3**) e etilenoglicol (nucleófilo), já que a proposta de transformação química sugere uma reação de esterificação em cada uma das extremidades de uma molécula de etilenoglicol, sendo

necessário, portanto, o mínimo de duas moléculas de material de partida para reagirem com os sítios nucleofílicos de interesse. Por se tratar de uma reação de esterificação, o esquema mecanístico proposto é semelhante àquele da Figura 13 observado para a esterificação do ácido gálico.

Após finalizar o procedimento experimental, foi obtido um sólido seco de coloração amarelada e o rendimento ficou em torno de 7,0 %. Assim como discutido no produto **A1**, o isolamento do intermediário **4** foi o principal motivo para um baixo rendimento ao final do processo. Como esse procedimento também foi realizado uma única vez, é bem provável que haja um aumento no rendimento, já que boa parte do material não foi separado adequadamente. É provável também que o rendimento não seja tão elevado devido ao aparecimento de mais de uma mancha observada por CCD, indicando a presença de material de partida ou de um possível subproduto da reação. No caso, a substância referente a segunda mancha observada na CCD não chegou a ser purificada e caracterizada. Assim, além de repetir o procedimento com isolamento adequado, também é necessário avaliar a possibilidade de otimizar a reação, seja pelo maior consumo do material de partida, seja pela formação majoritária do produto intermediário **4** em detrimento de um possível subproduto da reação.

Especificamente para este intermediário, foi utilizado clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente no preparo da amostra para análise por RMN por conta da baixa solubilidade dessa substância em DMSO, solvente utilizado em todas as outras análises. Sendo assim, vale ressaltar os sinais em torno de 5,10 ppm no espectro de RMN ^1H e 77,23 ppm no espectro de RMN ^{13}C referentes ao deslocamento químico de hidrogênio e carbono, respectivamente, para o solvente utilizado para solubilizar a amostra. Assim, na obtenção do produto di-éster na sua forma protegida (produto intermediário **4**), a principal diferenciação no espectro de RMN ^1H se refere a presença de um sinal único em 4,61 ppm pertencente aos hidrogênios da cadeia alquílica. É um forte indício da formação do di-éster, já que para esse produto espera-se que os 4 hidrogênios possuam o mesmo deslocamento químico. Conforme discutido na caracterização do produto **A1**, no espectro de RMN ^1H do mono-éster, com grupo hidroxila terminal, observa-se a presença de sinais distintos para os hidrogênios dos carbonos 1' e 2' da cadeia alquílica, entre 3 e 5 ppm. Os demais hidrogênios da molécula mantiveram seus deslocamentos químicos, já observados anteriormente. Com a ressalva de que as áreas dos hidrogênios pertencentes ao anel gálico e aos grupos de proteção dobraram, corroborando a incorporação de dois equivalentes do material de partida ao etilenoglicol. Observou-se a presença de impurezas na amostra, com o surgimento de sinais não esperados na faixa de 1,25

ppm e abaixo de 1,0 ppm. No espectro de RMN ^{13}C , o sinal diferenciador se dá em 62,62 ppm, referente aos dois carbonos da cadeia alquílica com o mesmo deslocamento químico. Os sinais restantes permaneceram inalterados, com a ressalva daquele em 29,59 ppm, impureza não identificada.

4.5.2. Desproteção e Caracterização Final do Produto A2

Como a rota de obtenção do produto **A2** envolveu a utilização do produto intermediário protegido **2** para formação do produto intermediário **4**, após a esterificação no sítio de interesse da molécula foi necessário reestabelecer as hidroxilas fenólicas a partir de uma reação de desproteção das mesmas. Conforme mencionado por Smith (1994) a hidrogenólise é o tipo de reação adequada para a remoção de grupos de proteção benzila. Segundo a própria referência, a utilização de paládio como catalisador da reação é comum para a clivagem da ligação Bn–O, reestabelecendo as hidroxilas fenólicas em um meio de H_2 a alta pressão e formando tolueno como um segundo produto de reação, que é retirado na etapa de secagem do produto sob pressão reduzida e aquecimento.

Optou-se por utilizar o aquecimento controlado em banho-maria nas primeiras horas da reação de hidrogenólise. O meio reacional permaneceu sob pressão de hidrogênio durante toda a noite e, por questões de segurança, o aquecimento foi desligado e o meio permaneceu somente em agitação magnética. A análise por CCD realizada posteriormente mostrou somente uma mancha com polaridade oposta em relação ao produto intermediário **4**, foi possível concluir que a reação caminhou no sentido da obtenção do produto **A2**, hipótese validada pelo espectro de RMN da substância. A etapa posterior de isolamento e secagem do produto também é fundamental para a retirada do solvente e também do tolueno, oriundo da reação de hidrogenólise, já que ambos podem interferir na caracterização da molécula alvo.

Para a molécula **A2**, a principal transformação requerida é a saída dos grupos benzila de proteção às hidroxilas fenólicas, já que a formação do di-éster já foi realizada para a obtenção do intermediário **4**. Assim, após o procedimento de hidrogenólise realizado, obteve-se um sólido preto de aspecto brilhante e seco, com rendimento de cerca de 98 % para o processo, valor considerado aceitável para a rota de desproteção utilizada.

Assim, no espectro de RMN ^1H , observa-se claramente a região entre 7,00 e 7,50 ppm sem a presença dos sinais referentes aos hidrogênios do grupo de proteção, que eram observados no espectro de RMN ^1H de **4**. Também é possível notar a presença de novos sinais no espectro de hidrogênio de **A2**, como aqueles observados em 9,27, 8,96, 2,87 e 2,70 ppm.

Esses podem representar os hidrogênios das hidroxilas reestabelecidas, apesar dos valores de integração parecerem aleatórios. O sinal de 6,94 ppm se refere aos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos e, em conformidade com o observado para o espectro de RMN ^1H de **4**, o sinal único em 4,43 ppm e a integração de área 4 indicam os hidrogênios dos carbonos alifáticos que ligam os dois ésteres. Novamente, observa-se a presença de impurezas na região abaixo de 2,50 ppm do solvente. O sinal em 3,41 ppm é referente aos hidrogênios da água presente no solvente deuterado. No espectro de RMN ^{13}C , a região anteriormente povoada pelos grupos de proteção, entre 127,00 e 130,00 ppm, encontra-se sem a presença de sinais após a obtenção de **A2**. Além disso, o único sinal para o carbono em 62,04 ppm indica a presença dos dois carbonos alifáticos de mesmo deslocamento químico que conectam os ésteres, outro indício para a formação de **A2**. Também é observada uma impureza em 30,04 ppm, provavelmente a mesma observada no espectro de RMN ^1H .

4.6. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO B1

4.6.1. Síntese e Caracterização do Produto Intermediário 5

A formação da amida (produto intermediário **5**) ocorre a partir de uma reação de adição nucleofílica sofrida pelo éster **2** seguida de uma etapa de eliminação, gerando um álcool como coproduto, segundo descrito por Solomons & Fryhle (2013). No caso da reação proposta, a etanolamina age como nucleófilo e o alcóxido ou metanol como grupos abandonadores, segundo as duas propostas de mecanismo que serão apresentadas posteriormente. Nos dois casos, há a formação de MeOH como coproduto de reação. A utilização da temperatura de reação acima do ponto de ebulição do metanol também colabora para o deslocamento do equilíbrio para formação de produto, uma vez que o coproduto (metanol) está sendo retirado do meio de reação. Por se tratar de uma reação de solvólise, a amina permaneceu em grande quantidade durante toda a reação.

Tradicionalmente, a síntese de amidas via cloreto de acila costuma ser mais utilizada do que rotas a partir de ésteres por conta da cinética da reação (o cloreto de acila utilizado como substrato é mais reativo comparado com os ésteres). No entanto, utilizar um procedimento via cloreto de acila significaria empregar mais duas etapas na rota sintética. Dessa forma, optou-se pela obtenção da amida a partir do produto intermediário **2** – um éster – como substrato.

Outro aspecto importante a ser mencionado é a formação preferencial da amida em relação ao éster que poderia ser formado pela adição do mesmo nucleófilo, que possui um grupo –OH ligado à cadeia carbônica. A formação da amida pode ser explicada por alguns fatores estruturais. O primeiro, conforme mencionado em Costa, Pilli *et al.* (2003), é o diferente comportamento reativo de amidas e ésteres. Como visto na Figura 10, a estrutura canônica **C** colabora para menor reatividade da espécie, no entanto, essa estrutura é afetada pelas diferentes eletronegatividades do átomo X ligado ao carbono. No caso da comparação entre ésteres e amidas, o nitrogênio possui menor eletronegatividade em relação ao oxigênio, por isso, o nitrogênio comporta melhor a carga positiva da estrutura canônica **C** quando comparado com o oxigênio aumentando, assim, a contribuição de **C** e estabilizando mais a amida. Dessa forma, pode-se dizer que, pela análise das formas canônicas do éster e da amida, a formação da amida leva à um produto menos reativo, portanto, mais estável do que o éster. Um segundo fator, também diretamente relacionado com a eletronegatividade do átomo de nitrogênio e oxigênio do nucleófilo, é a formação preferencial da ligação química. Por ser mais eletronegativo que o átomo de nitrogênio, o oxigênio tem uma menor tendência em doar seus pares de elétrons livres para a formação da ligação com o carbono da carbonila. Já comparado com o oxigênio, a formação da ligação C–N é mais viável, pois a menor eletronegatividade do nitrogênio leva à uma possibilidade maior da doação do seu par de elétrons livres para formar a ligação com o carbono. Por fim, o fato das aminas serem mais nucleofílicas que os álcoois, conforme abordado por Vollhardt & Schore (2013), torna viável a adição da etanolamina ao substrato sendo, tanto o íon alcóxido quanto o metanol, considerados grupos de saída razoáveis, transformando o éster de **2** na amida, produto intermediário **5**.

Dessa forma, com a presença de carbonato no meio reacional, são fornecidas duas propostas de esquemas mecanísticos: a Figura 18 ilustra um esquema que leva em conta o prototropismo e a saída direta de metanol no meio reacional como grupo abandonador. Já a Figura 19 ilustra a possibilidade do íon alcóxido atuar como grupo abandonador e posteriormente abstrair o próton do bicarbonato, levando a formação de metanol em uma etapa posterior.

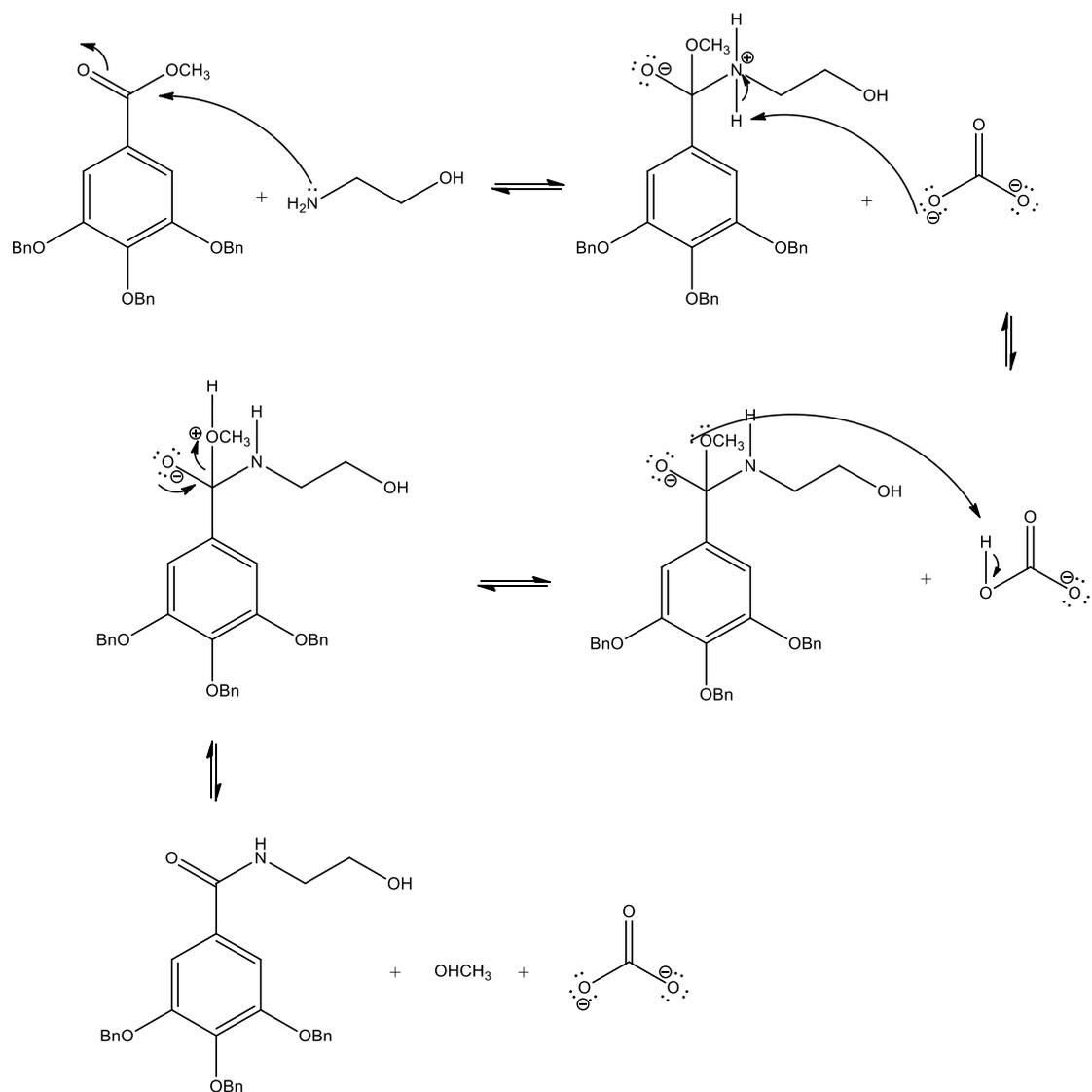


Figura 18 – Esquema mecanístico da reação de amidação com saída direta de metanol como grupo abandonador.

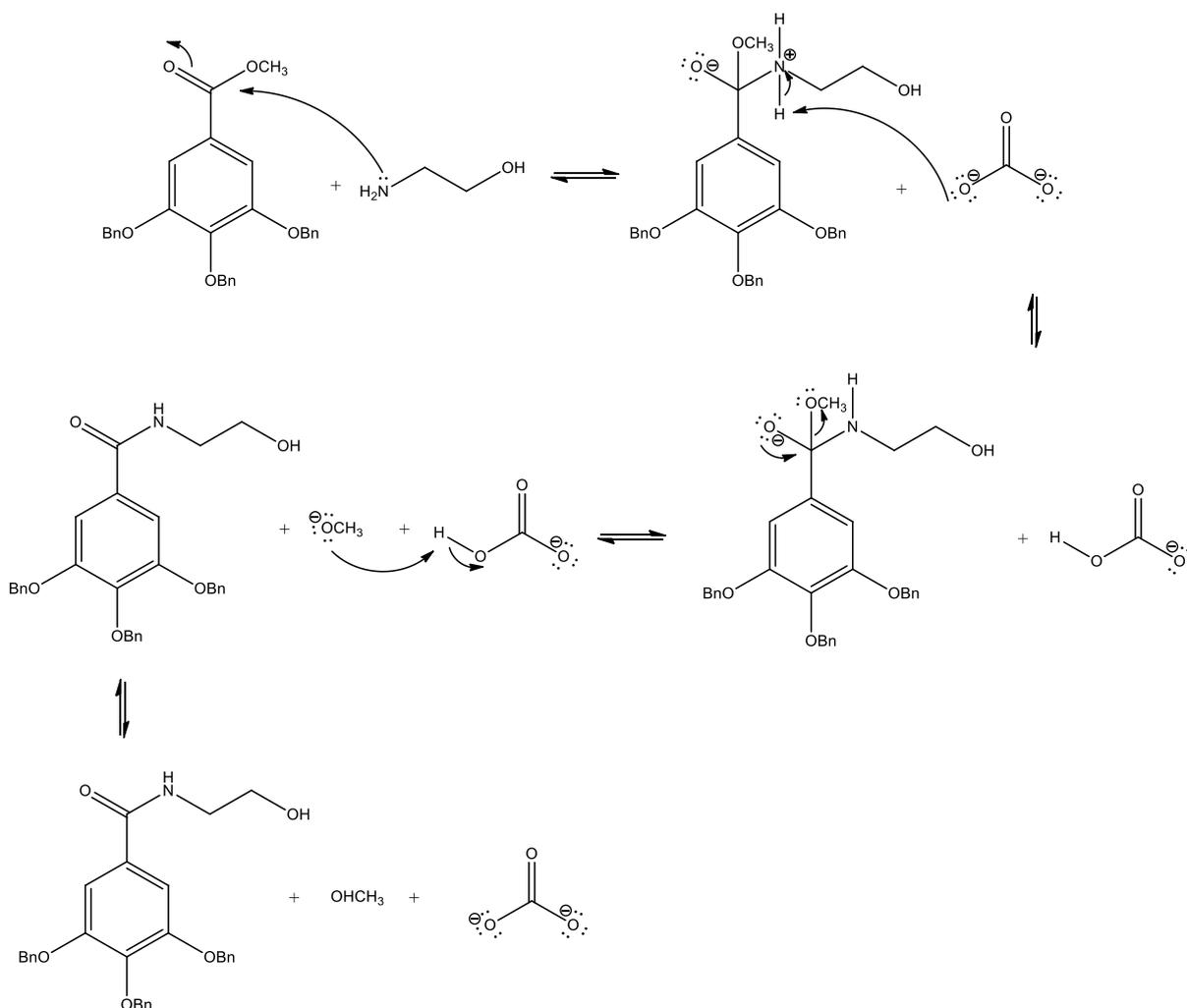


Figura 19 – Esquema mecânico da reação de amidação com saída de íon alcóxido como grupo abandonador.

Após finalizar o procedimento, a reação apresentou rendimento em torno de 91%, com possíveis perdas de material durante as manipulações das etapas de extração, filtração e secagem, já que a CCD mostrou conversão completa do material de partida. O produto intermediário obtido possuía aspecto sólido, seco e coloração branca.

O produto intermediário **5** é resultante da amidação do galato de metila protegido. Sendo assim, as alterações observadas nos espectros de RMN devem refletir a presença da carbonila amídica e sinais referentes aos carbonos e hidrogênios do nucleófilo utilizado na reação. No espectro de RMN ^1H , é possível notar a presença de sinais característicos em 8,45 ppm (área 1), 3,53 ppm (área 2) e 3,36 ppm (área 2), referentes, respectivamente, ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da função amida, e aos hidrogênios ligados aos carbonos alquílicos. Pelo valor de integração próximo de 1, é possível inferir, também, que o sinal em 4,80 ppm, corresponde ao hidrogênio do grupo $-\text{OH}$. Os demais sinais mantiveram-se constantes, exceto a presença de dois sinais entre 5 e 5,5 ppm, não esperados para a reação. É

possível que sejam sinais referentes a impurezas ou algum resquício de solvente utilizado durante o isolamento, mas, por se tratar de um subproduto, optou-se por seguir com a rota sintética, a fim de utilizar um procedimento de purificação somente ao obter o produto final, caso necessário. Já no espectro de RMN ^{13}C , os sinais em 165,75 ppm, 59,90 ppm e 42,35 ppm são referentes, respectivamente, ao carbono da carbonila amídica, ao carbono ligado ao grupo $-\text{OH}$ e ao carbono ligado a função amida. O restante dos sinais permaneceu inalterado, com exceção do sinal em 54,88 ppm, não esperado para a transformação, provavelmente da impureza.

4.6.2. Desproteção e Caracterização Final do Produto B1

A principal transformação química para alcançar o produto **B1** se refere a amidação do galato de metila protegido para obtenção do produto intermediário **5**. A amida resultante é então submetida ao procedimento de hidrogenólise para remoção dos grupos de proteção benzila.

Após a hidrogenólise, o produto **B1** obtido tinha aspecto sólido, pastoso e de coloração avermelhada. O rendimento dessa última etapa da rota sintética foi de 97%, com pequenas perdas nas etapas de filtração e secagem do produto pós hidrogenólise. O rendimento é adequado, segundo o esperado para as reações de desproteção.

Assim, as alterações esperadas para os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C se referem a ausência de sinais dos hidrogênios e dos carbonos do grupo benzila. No espectro de RMN ^1H é possível notar a eliminação quase por completa dos sinais entre 7,0 e 7,5 ppm, região característica de hidrogênios do grupo benzila. Também é possível notar uma quantidade mais relevante de sinais na região entre 3,0 e 3,5 ppm, o que pode significar a presença dos hidrogênios das hidroxilas fenólicas reestabelecidas. No entanto, conforme já mencionado, esses sinais costumam aparecer em deslocamentos químicos variados, sendo difícil apontá-los. Além disso, os hidrogênios da água costumam aparecer nessa região, tornando a análise pouco precisa. Também vale ressaltar a presença de sinais de impurezas em regiões de deslocamento químico abaixo do sinal do solvente (2,50 ppm). No espectro de RMN ^{13}C , a ausência de sinais em torno de 128 e 129 ppm e as ausências dos sinais em 139,51 ppm, 137,50 ppm, 74,28 ppm e 70,41 ppm indicam a saída do grupo de proteção. Os sinais em 30,74 e 25,18 ppm se devem a presença de impurezas e, nesse caso, acredita-se que podem vir a ser resquícios de solvente, já que a bomba de alto vácuo utilizada para secagem da amostra

não estava com uma redução de pressão eficiente. A presença do sinal não esperado em 161,30 ppm mostra a presença de uma provável impureza que deve possuir carbonila em sua estrutura, evidenciando a necessidade de purificação do produto obtido, apesar da CCD do mesmo apresentar somente uma mancha, o que pode sugerir que as impurezas presentes na amostra devem estar em baixas concentrações.

5. CONCLUSÃO

A partir do trabalho aqui apresentado, conclui-se que foi possível obter três produtos alvo dos cinco almejados para o projeto. Além disso, obteve-se um subproduto de reação devidamente caracterizado e que também pode ser de interesse para atuar como candidato a inibidor de incrustação inorgânica.

A utilização de reações de proteção às hidroxilas fenólicas é fundamental em procedimentos onde é possível haver a desprotonação das mesmas, como no caso da reação de amidação. Sendo assim, é possível concluir que tais hidroxilas possuem caráter reativo na presença de determinadas bases e que essa reatividade pode dificultar a transformação química na carbonila, sítio de interesse na molécula.

A obtenção dos produtos **A1** e **A2** se mostrou viável, mas é necessário que ambos os procedimentos sejam refeitos e os rendimentos sejam novamente calculados para analisar a viabilidade real da obtenção das moléculas pelas metodologias propostas, o que inclui o intermediário **4**, já que a síntese deste é necessária para a obtenção de **A2**. Já o produto **B1** apresentou características gerais aceitáveis, tanto para a obtenção da molécula quanto no rendimento obtido. Os intermediários **1**, **2**, **3** e **5** também apresentaram rendimentos satisfatórios.

A utilização da técnica de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para caracterização das moléculas alvo e dos produtos intermediários se mostrou conclusiva e adequadamente aplicada. No entanto, em alguns espectros foi observada a presença de impurezas. Embora não tenham interferido na análise dos sinais característicos dos produtos, é necessário utilizar técnicas de purificação adequadas ou revisar a forma de preparo das amostras enviadas para análise, já que não se conhece a natureza das impurezas observadas.

6. PERSPECTIVAS

A seguir, apresentam-se algumas perspectivas que visam dar continuidade ao projeto:

- Repetir os procedimentos referentes a obtenção dos produtos **A1** e **A2** para validar os métodos propostos e avaliar os rendimentos obtidos;
- Avaliar a necessidade de maior purificação dos produtos alvo e produtos intermediários obtidos;
- Promover novos procedimentos de amidação com outros nucleófilos tais como etilenodiamina a fim de obter uma quantidade maior de produtos alvo verificando a viabilidade de síntese por cloreto de acila, conforme já encontrado na literatura;
- Encaminhar os produtos para testes de inibição de incrustação inorgânica, avaliando a real atuação e eficiência deles.

7. REFERÊNCIAS

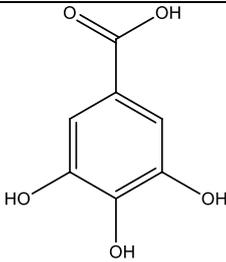
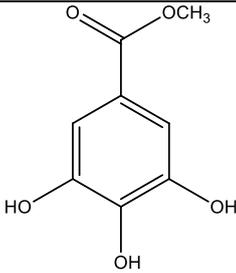
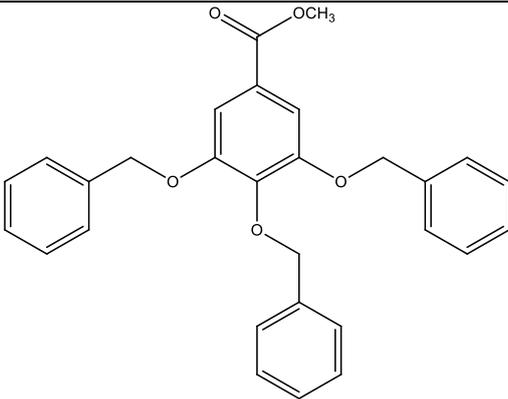
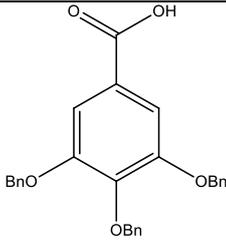
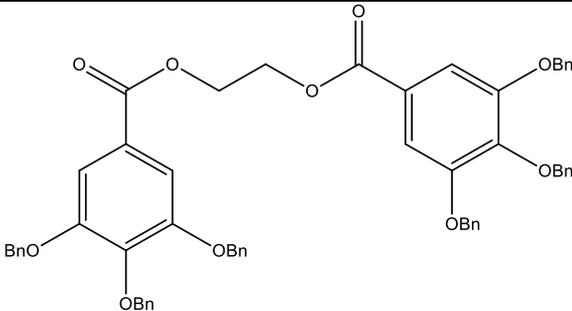
- ANP. (15 de 05 de 2019). *Produção de Derivados de Petróleo e Processamento de Gás Natural*. Fonte: ANP - Agência Nacional de Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis: <http://www.anp.gov.br/producao-de-derivados-de-petroleo-e-processamento-de-gas-natural>.
- CHAUSSEMIER, M., POURMOHTASHAM, E., GELUS, D., PÉCOUL, N., PERROT, H., LÉDION, J., CHEAP-CHARPENTIER, H.; HORNER, O. (2015). State of Art of Natural Inhibitors of Calcium Carbonate Scaling. A Review Article. *Desalination*, 47-55.
- COSTA, P., PILLI, R., PINHEIRO, S., & VASCONCELLOS, M. (2003). *Substâncias Carboniladas e Derivados*. Porto Alegre: Bookman.
- DIAS, J. L., & QUAGLINO, M. A. (1993). *A Questão do Petróleo no Brasil: Uma História da Petrobras*. Rio de Janeiro: CPDOC/SERINST - FGV.
- DODO, K., MINATO, T., & HASHIMOTO, Y. (2009). Structure–Activity Relationship of Bis-Galloyl Derivatives Related to (-)-Epigallocatechin Gallate. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 190-194.
- DODO, K., MINATO, T., NOGUCHI-YASHIDE, T., SUGANUMA, M., & HASHIMOTO, Y. (07 de 2008). Antiproliferative and Apoptosis-inducing Activities of Alkyl Gallate

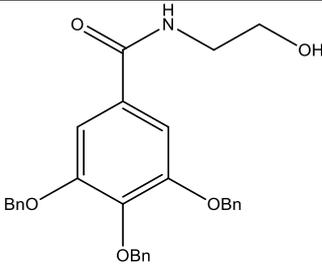
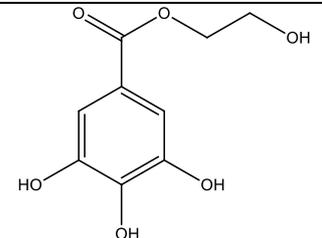
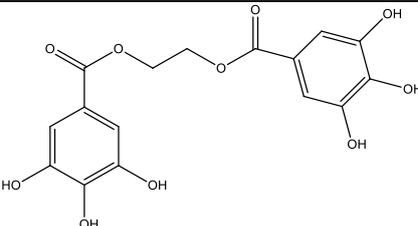
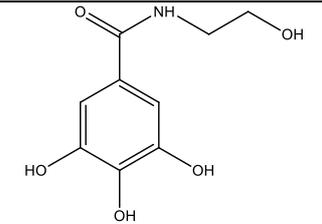
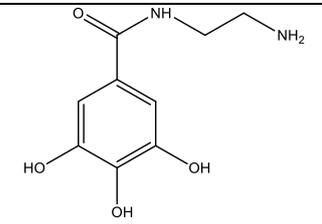
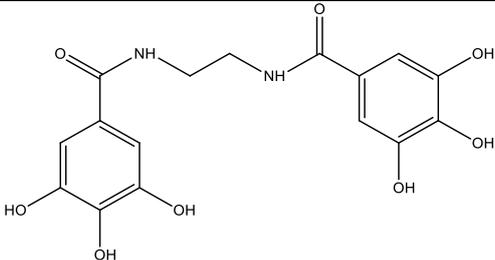
and Gallamide Derivatives Related to (-)-Epigallocatechin Gallate. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 7975-7982.

- FINK, J. (2013). *Hydraulic Fracturing Chemicals and Fluids Technology* (1^a ed.). Waltham: Gulf Professional Publishing.
- GOMES, R. M., & COSTA, R. F. (2009). *Garantia de Escoamento: Incrustações Inorgânicas*. Universidade Petrobras, Salvador.
- KUMAR, T., VISHWANATHAM, S., & KUNDU, S. S. (2010). A Laboratory Study on Pteroyl-L-Glutamic Acid as a Scale Prevention Inhibitor of Calcium Carbonate in Aqueous Solution of Synthetic Produced Water. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 1-7.
- LAMORAL-THEYS, D., POTTIER, L., KERFF, F., DUFRASNE, F., PROUTIÈRE, F., WAUTHOZ, N., NEVEN, P., INGRASSIA, L., ANTWERPEN, P. V., LEFRANC, F., GELBCKE, M., PIROTTE, B., KRAUS, J., NÈVE, J., KORNIENKO, A., KISS, R., DUBOIS, J. (2010). Simple di- and trivanillates exhibit cytostatic properties toward cancer cells resistant to pro-apoptotic stimuli. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 3823-3833.
- LEE, Y.-G., SONG, J.-H., LEE, E.-J., LEE, D.-H., JUNG, D.-I., & HAHN, J.-T. (2012). Synthesis of Poly(3,4,5-trihydroxybenzoate amide) and Poly(3,4,5-trihydroxybenzoate ester) Dendrimers from Polyphenols and Their Chemiluminescence. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2051-2054.
- MARTINOD, A., EUVRARD, M., FOISSY, A., & NEVILLE, A. (2008). Progressing the Understand of Chemical Inhibition of Mineral Scale by Green Inhibitors. *Desalination*, 345-352.
- MBP-COPPE/UFRJ. (17 de 02 de 2014). *História do Petróleo*. Acesso em 15 de 05 de 2019, disponível em Petróleo - COPPE/UFRJ: <http://petroleo.coppe.ufrj.br/historia-do-petroleo/>
- McMURRY, J. (2011). *Química Orgânica* (7^a ed.). São Paulo: Cengage Learning.
- MENGER, R. K. (2015). *Síntese e Caracterização de Poli (Ácido Lático-co- Ácido Glutâmico) Para Uso Como Inibidor de Incrustações Inorgânicas*. Dissertação, Dissertação (Dissertação de Mestrado em Química) - UFRGS, Porto Alegre.
- NOWAK, R., OLECH, M., & NOWACKA, N. (2014). Plant Polyphenols as Chemopreventive Agents. Em R. R. Watson, V. R. Preedy, & S. Zibadi, *Polyphenols in Human Health and Disease* (pp. 1289-1307). Lublin: Elsevier.

- PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., & VYVYAN, J. R. (2010). *Introdução à Espectroscopia*. São Paulo: Cengage Learning.
- REIS, M. I., SILVA, F. d., ROMEIRO, G. A., ROCHA, A. A., & FERREIRA, V. F. (03 de 2011). Deposição Mineral em Superfícies: Problemas e Oportunidades na Indústria do Petróleo. *Revista Virtual de Química*, 3, 2-13.
- SANDERS, L., HU, X., MAVREDAKI, E., EROINI, V., BARKER, R., & NEVILLE, A. (2014). Assessment of Combined Scale/Corrosion Inhibitors – a Combined Jar Test/Bubble Cell. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 126-139.
- SENTHILMURUGAN, B., GHOSH, B., KUNDU, S. S., HAROUN, M., & KAMESHWARI, B. (2010). Maleic Acid Based Scale Inhibitors for Calcium Sulfate Scale Inhibition in High Temperature Application. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 189-195.
- SHAH, S. (2007). *A História do Petróleo*. Porto Alegre: L&PM.
- SILVA, M. F., MALTA, M. S., ZAPPAROLLI, L., & SILVA, P. (2007). Integrated Management in a Mature Field in the Brazilian Continental Margin. *Latin American & Caribbean Petroleum Engineering Conference*, (p. 6). Buenos Aires.
- SMITH, M. B. (1994). *Organic Synthesis*. Singapura: McGraw-Hill.
- SOLOMON, T. G., & FRYHLE, C. B. (2013). *Química Orgânica*. Rio de Janeiro: LTC.
- VOLLHARDT, P., & Schore, N. (2013). *Química Orgânica - Estrutura e Função*. Porto Alegre: Bookman.
- WOOD, R. D. (1971). J. B. Reade, F.R.S., and the early history of photography. *Annals of Science*, 47-83.
- ZHOU, X., SUN, Y., & WANG, Y. (2011). Inhibition and Dispersion of Polyepoxysuccinate as a Scale Inhibitor. *Journal of Environmental Sciences*, 159-161.

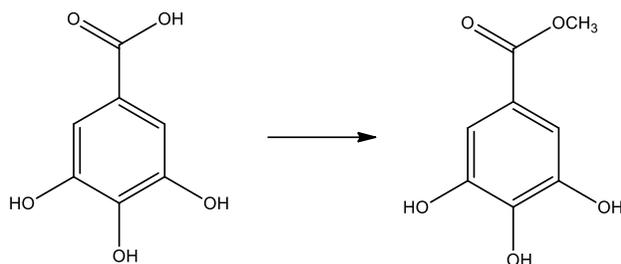
APÊNDICE A – Tabela de Códigos e Estruturas Moleculares

Código	Estrutura Molecular	Nomenclatura IUPAC (Convencional)
-		<p align="center">Ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (Ácido gálico)</p>
(1)		<p align="center">Metil-3,4,5-trihidroxibenzoato (Galato de metila)</p>
(2)		<p align="center">Metil-3,4,5- tri(benziloxi)benzoato</p>
(3)		<p align="center">Ácido 3,4,5- tris(benziloxi)benzoico</p>
(4)		<p align="center">Etano-1,2-diilbis(3,4,5- tris(benziloxi)benzoato)</p>

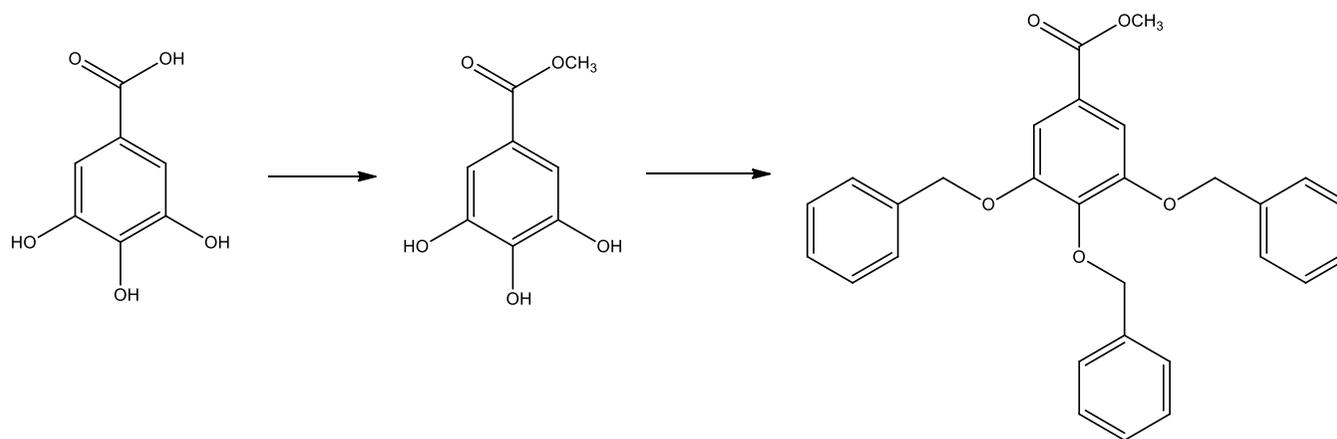
(5)		3,4,5-Tris(benziloxi)-N-(2-hidroxietyl)benzamida
(A1)		2-Hidroxietyl-3,4,5-trihidroxi benzoato
(A2)		Etano-1,2-diil-bis(3,4,5-trihidroxi benzoato)
(B1)		3,4,5-Trihidroxi-N-(2-hidroxietyl)benzamida
(B2)		N-(2-aminoetyl)-3,4,5-trihidroxi benzamida
(B3)		N,N'-(etano-1,2-diil)bis(3,4,5-trihidroxi benzamida)

APÊNDICE B – Esquemas Gerais das Rotas Sintéticas

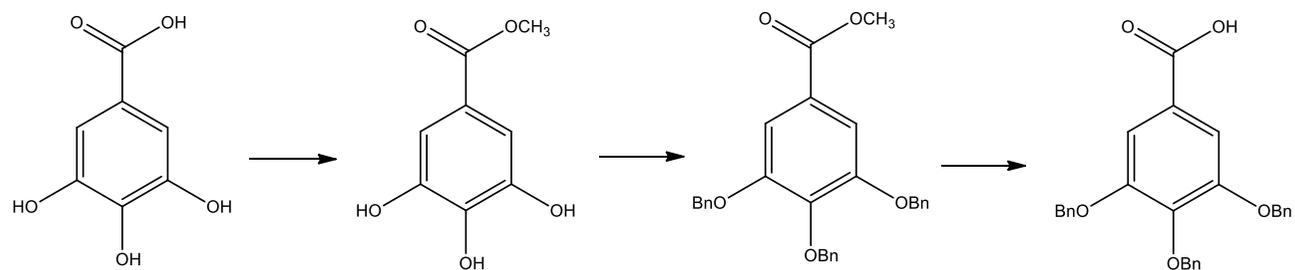
- Síntese do produto intermediário 1



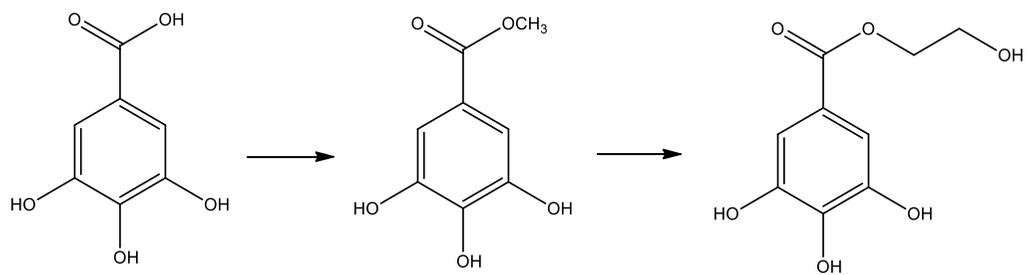
- Síntese do produto intermediário 2



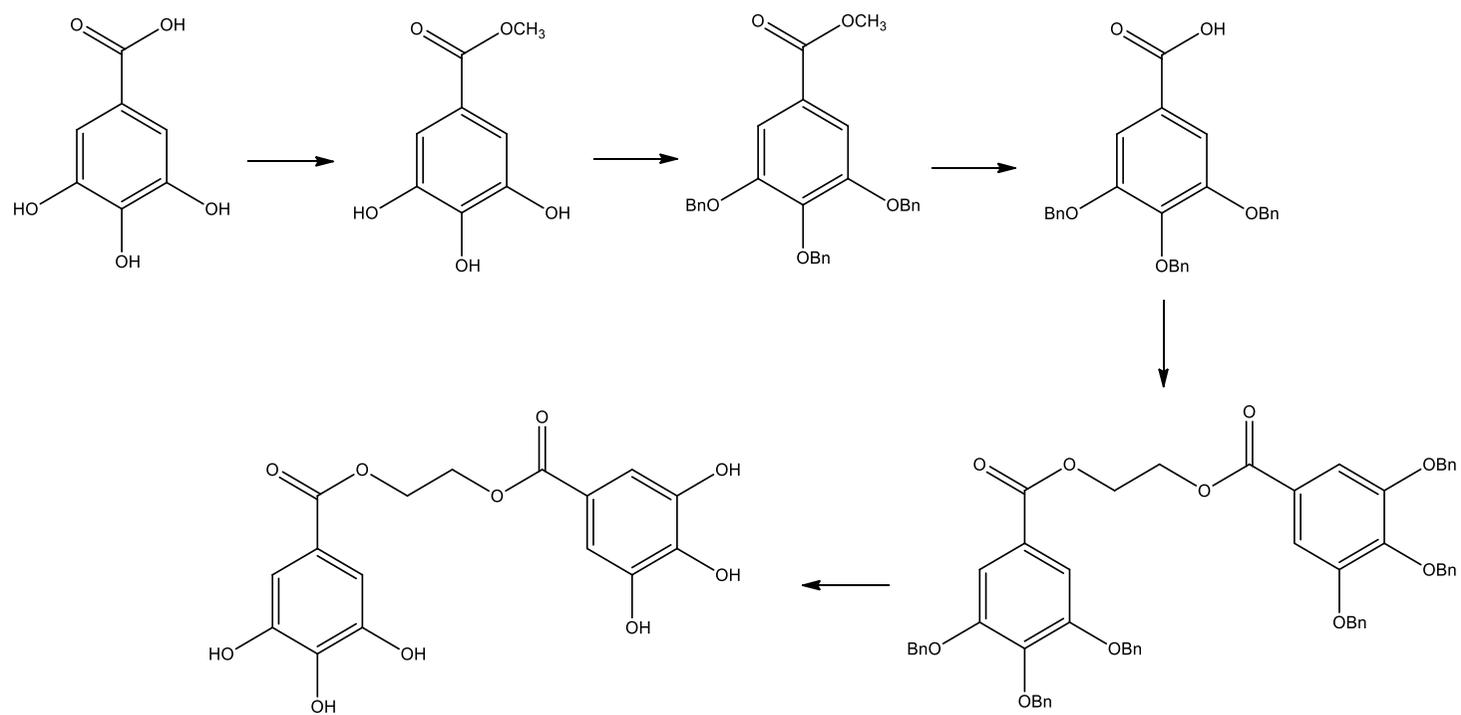
- Síntese do produto intermediário 3



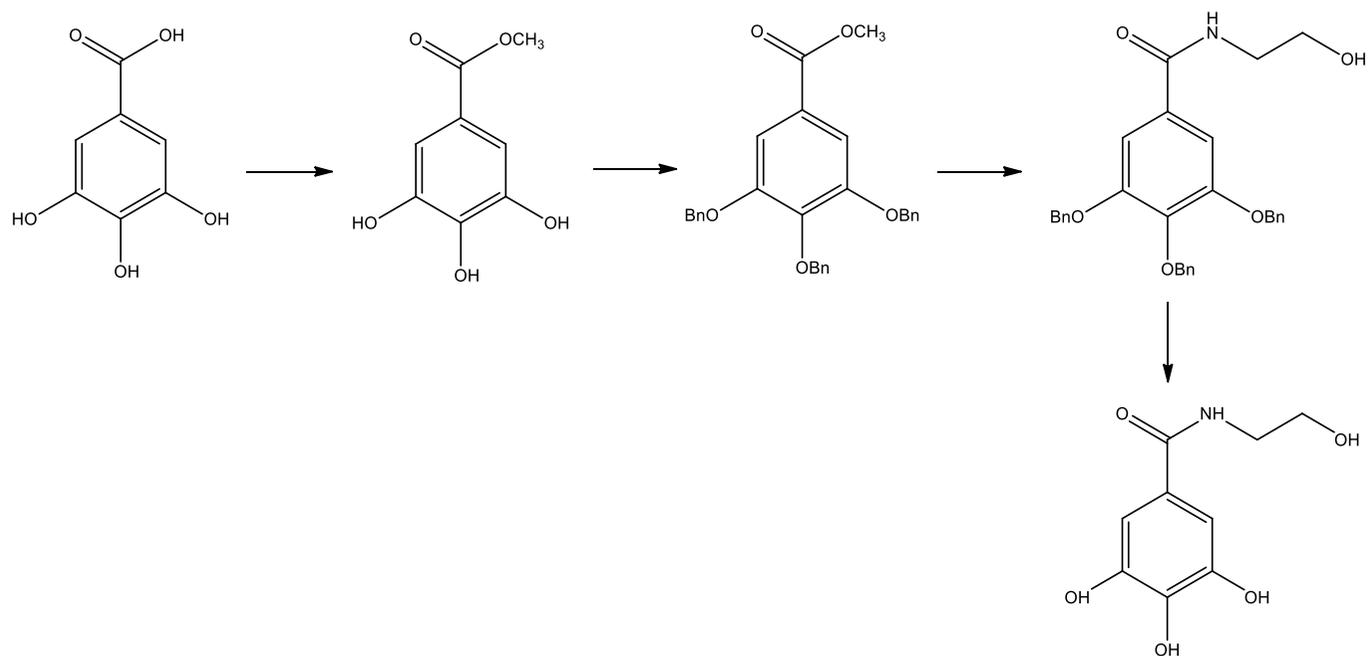
- Síntese do produto alvo A1



- Síntese do produto alvo A2

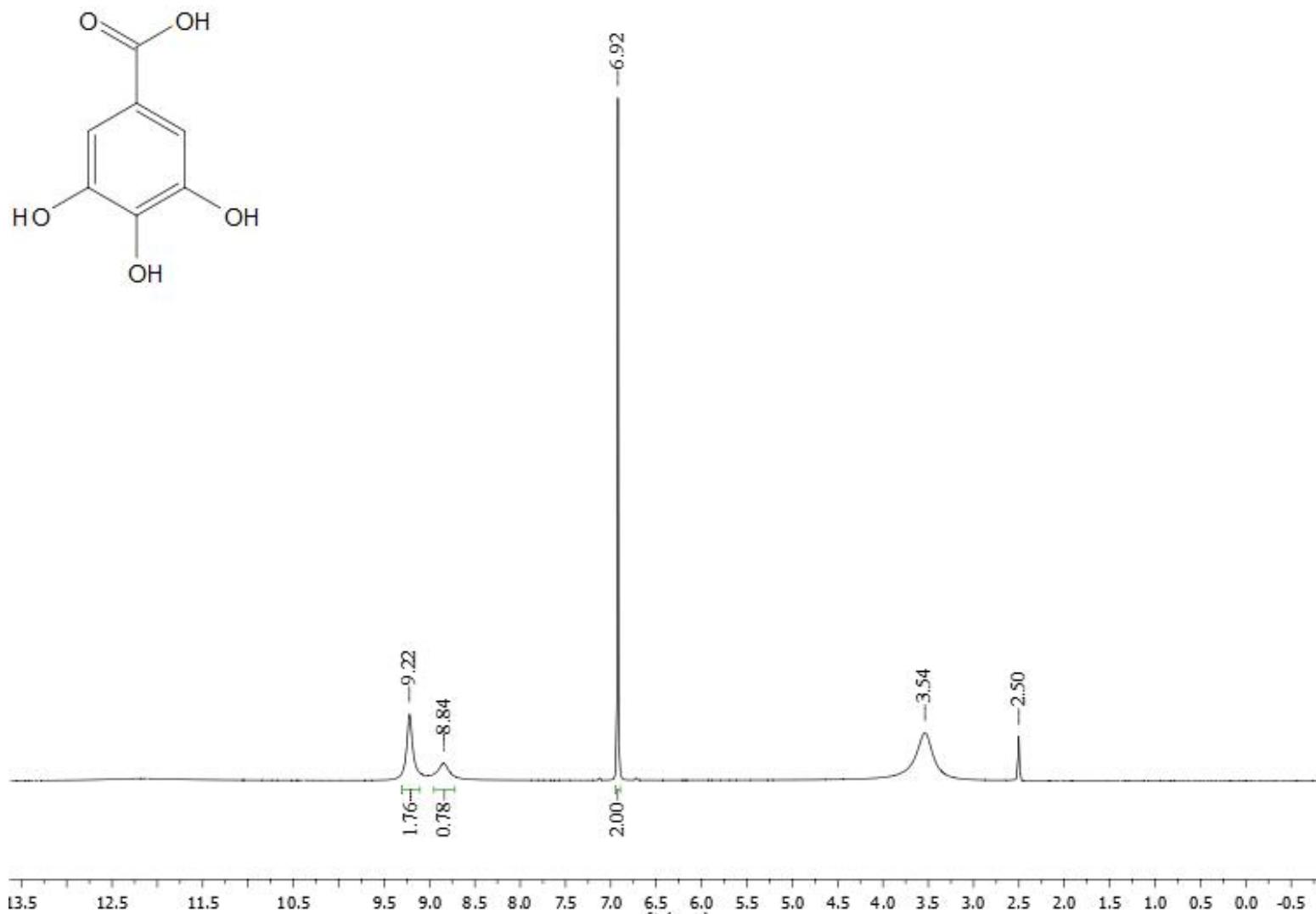


- Síntese do produto alvo B1

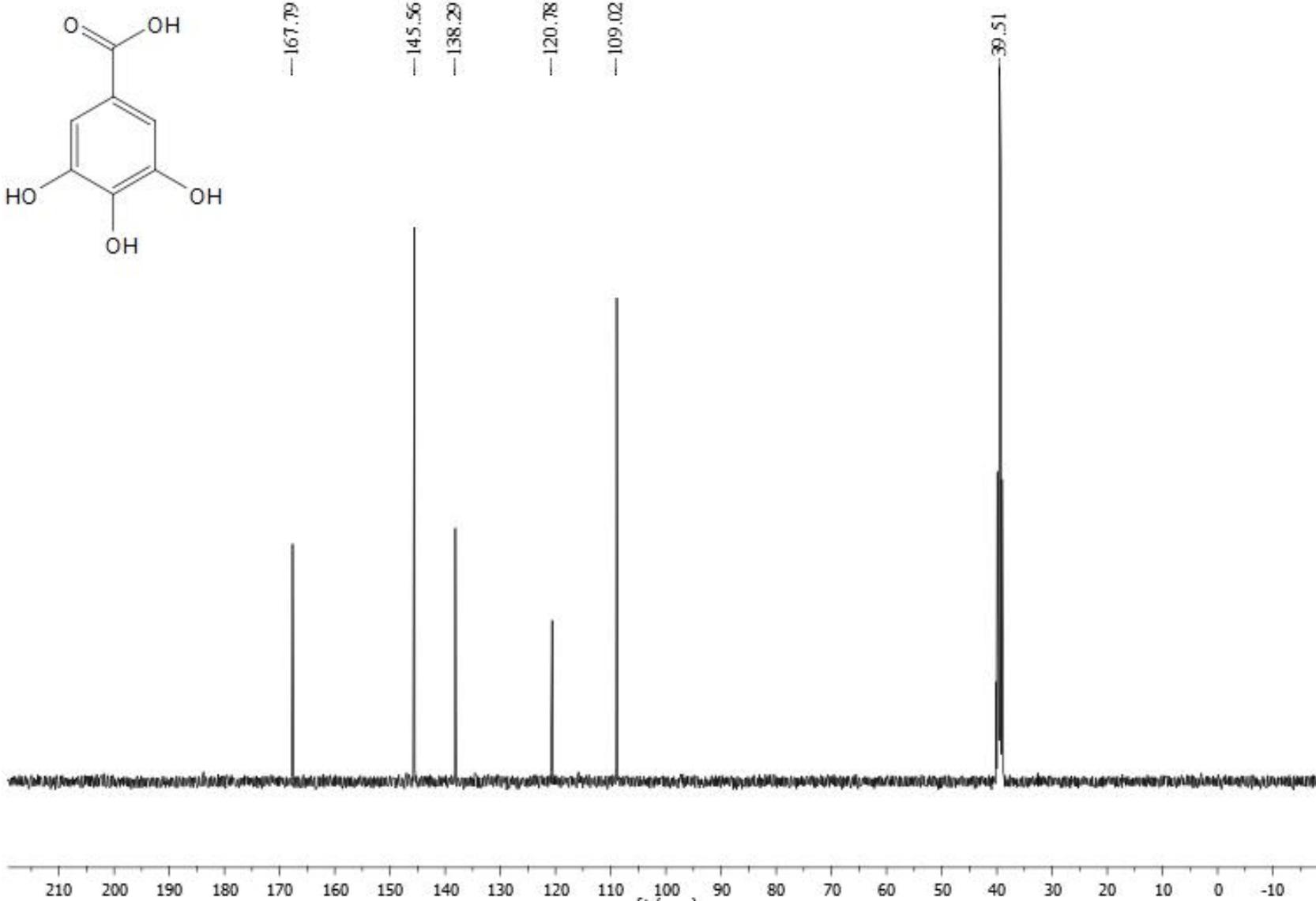


APÊNDICE C – Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

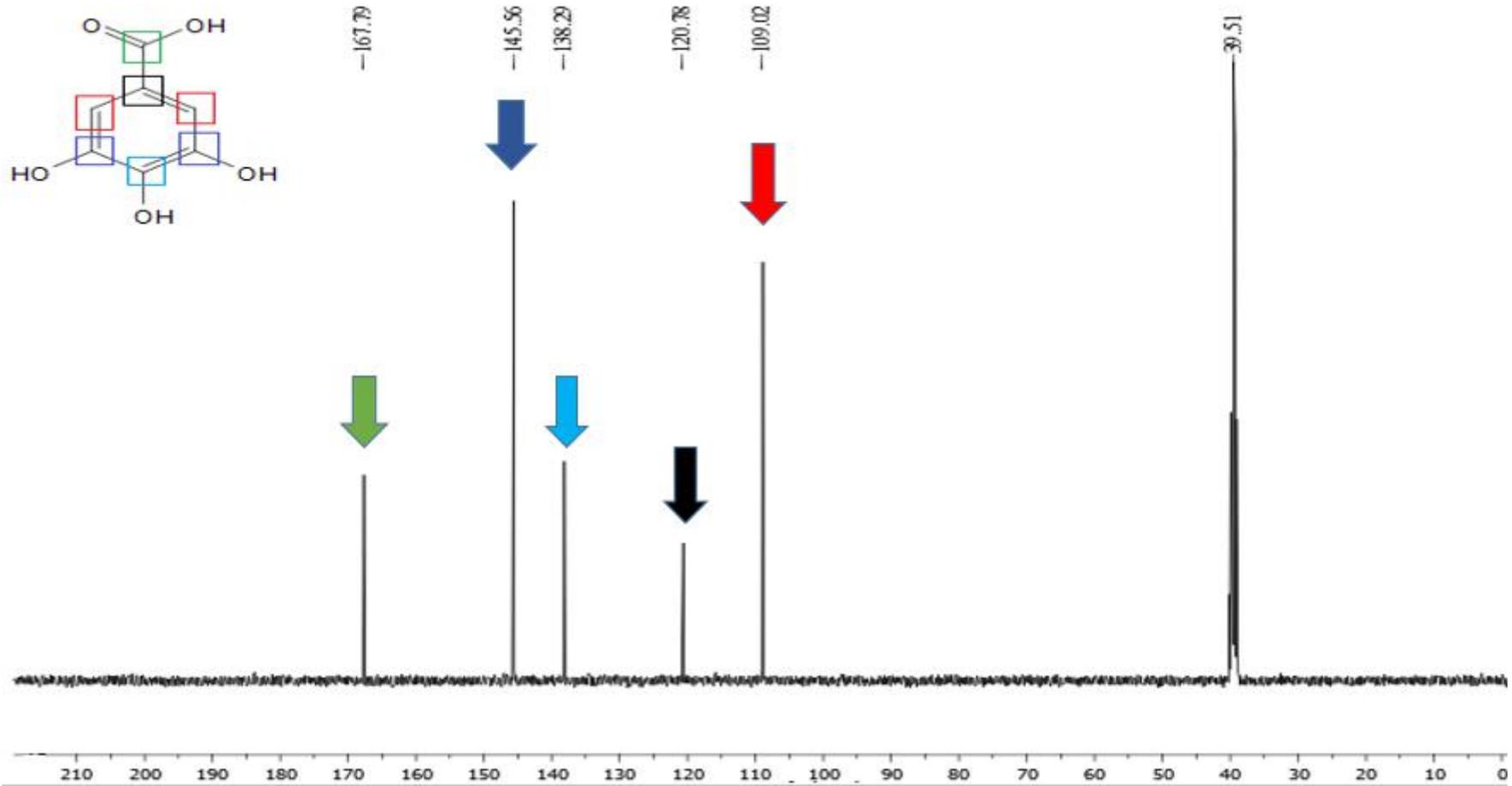
- Espectro de RMN ^1H do ácido gálico



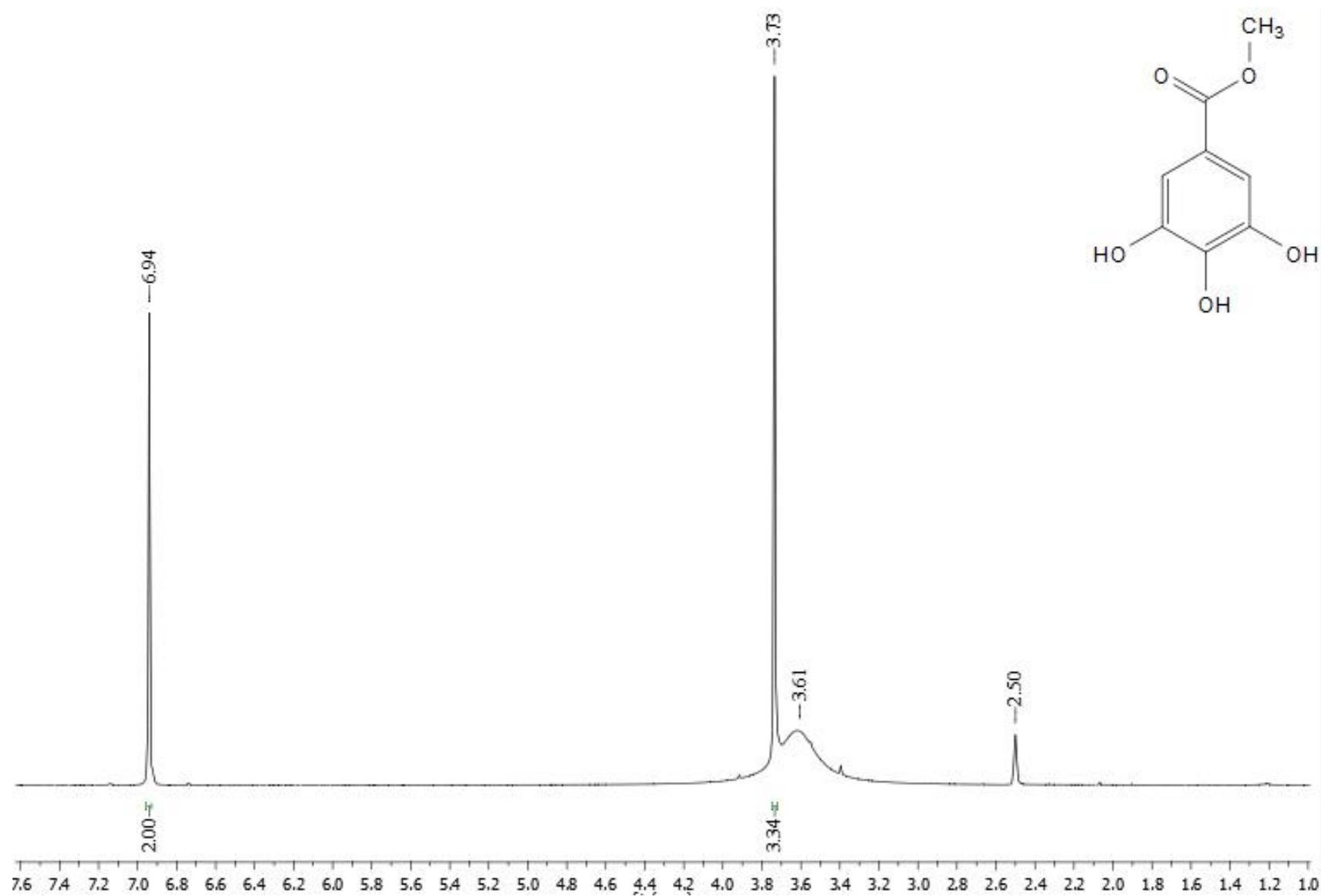
• Espectro de RMN ¹³C do ácido gálico



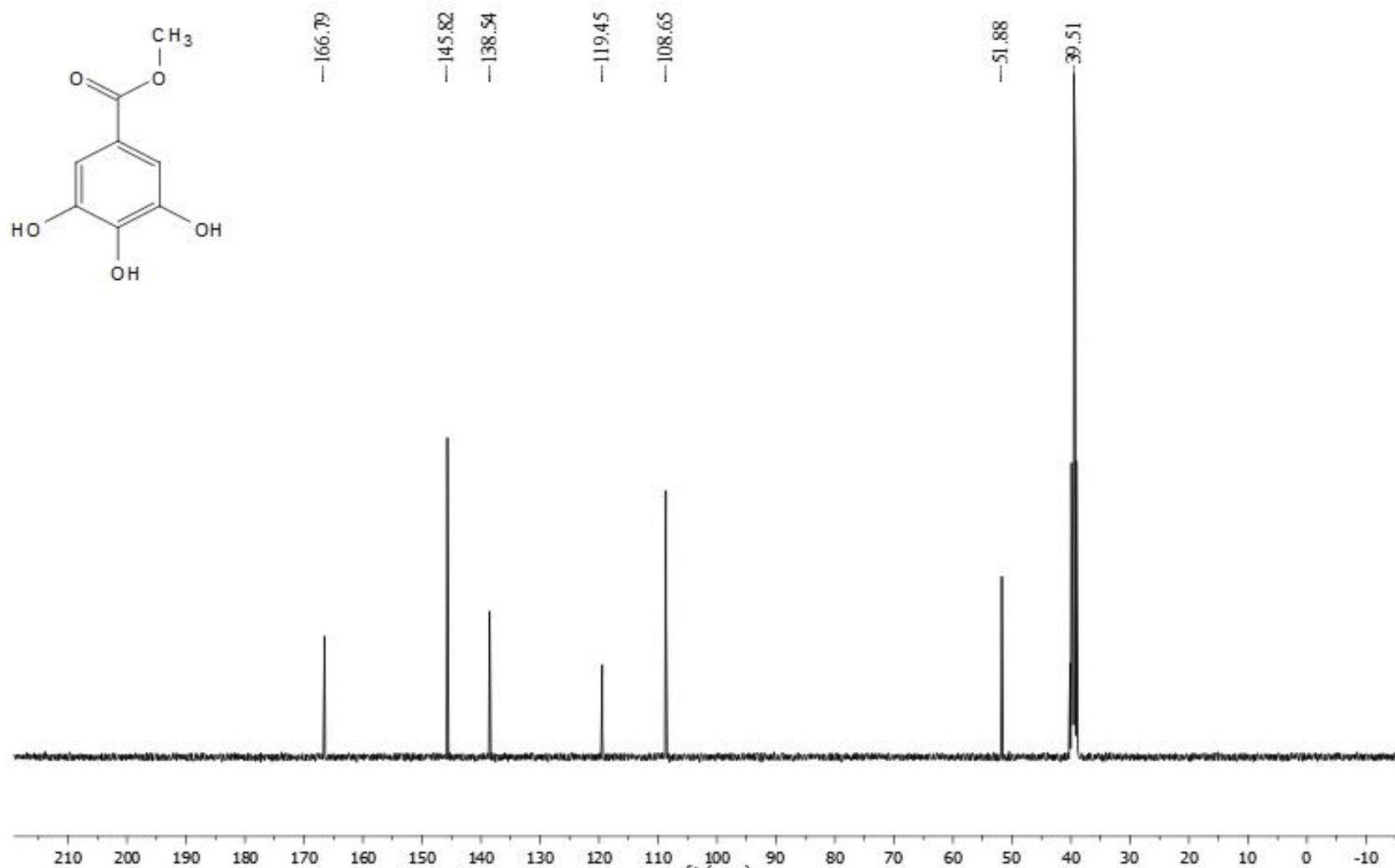
- Espectro de RMN ^{13}C do ácido gálico (principais sinais)



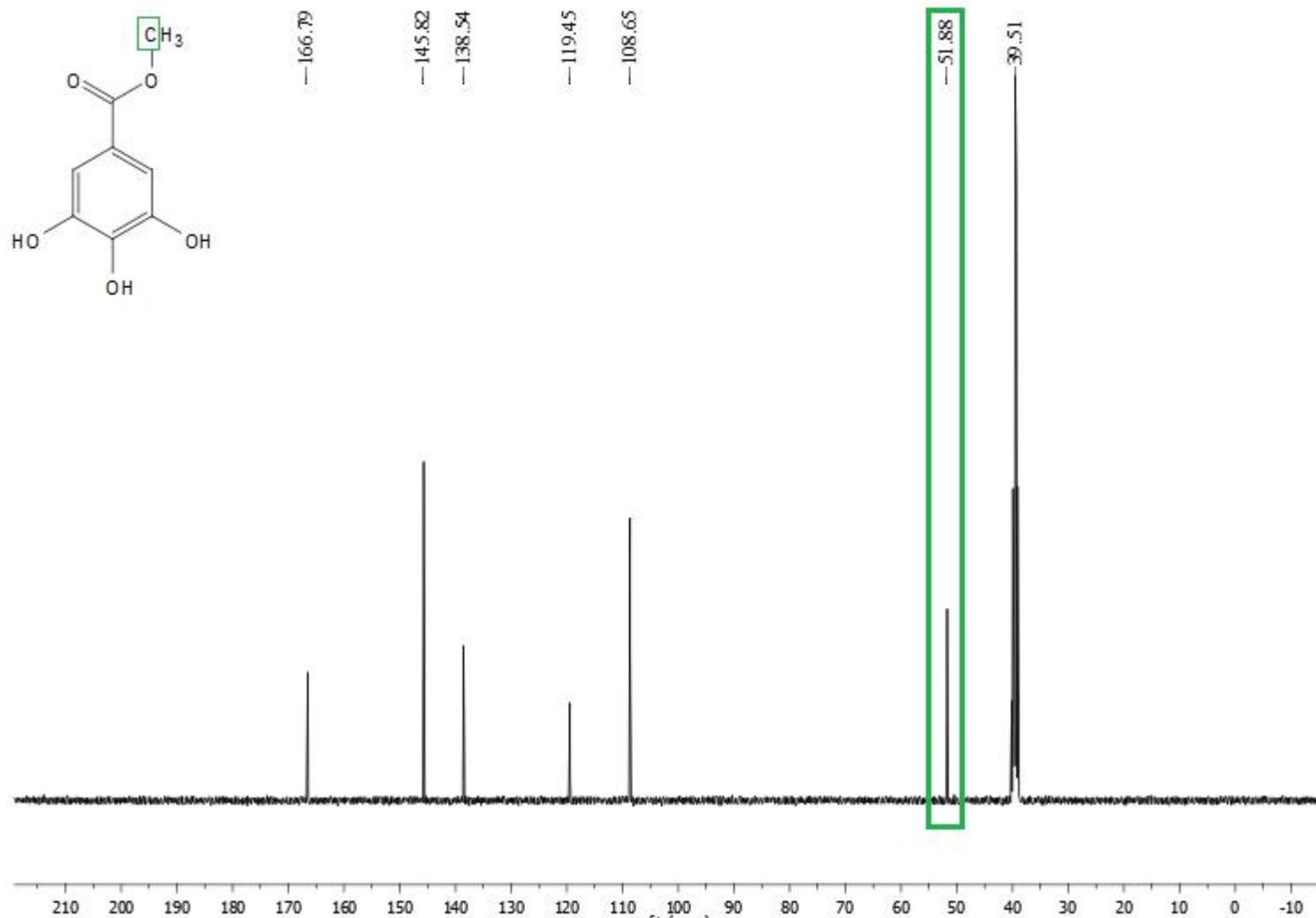
- Espectro de RMN ^1H do produto intermediário 1



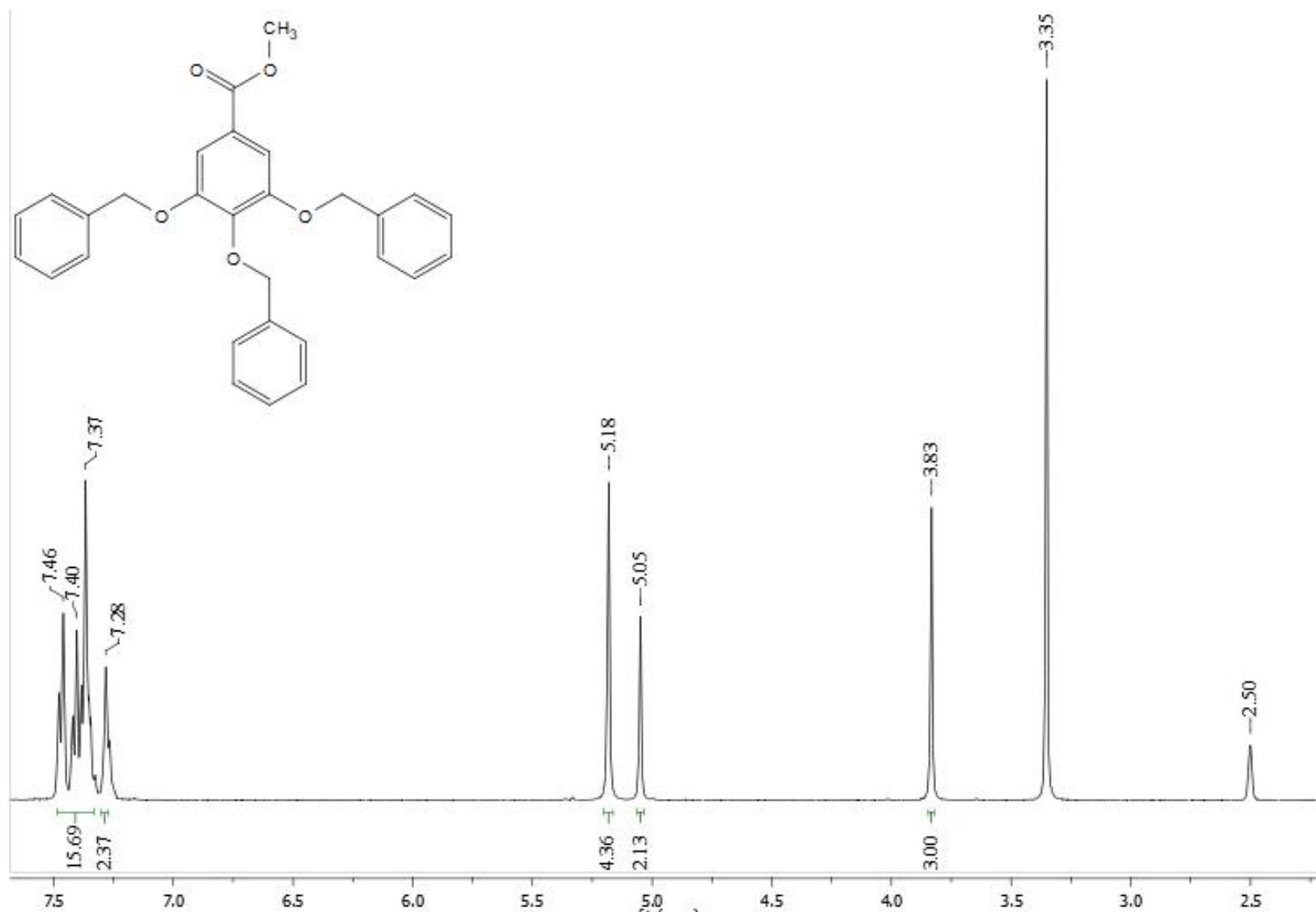
- Espectro de RMN ^{13}C do produto intermediário 1



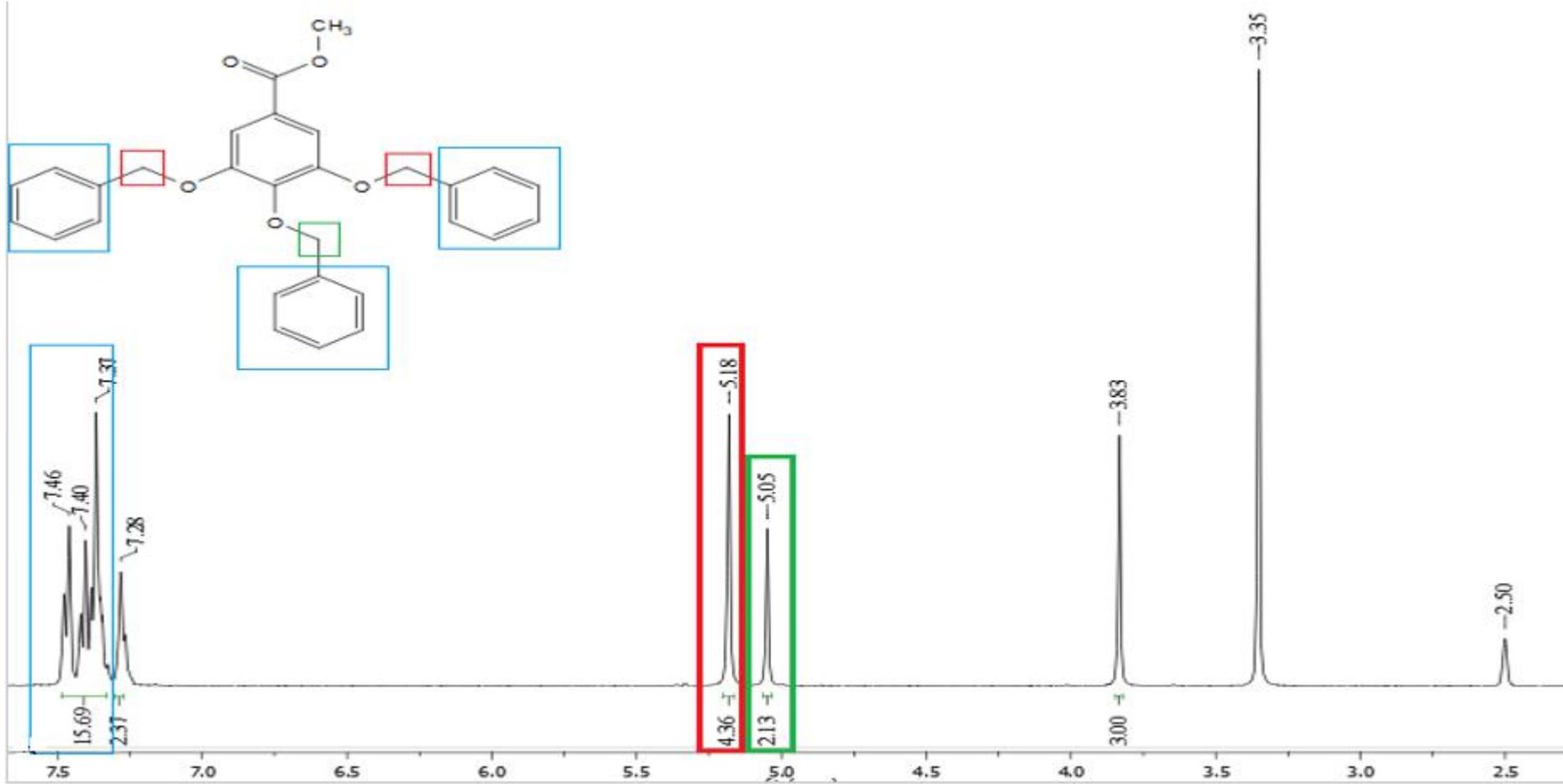
- Espectro de RMN ^{13}C do produto intermediário 1 (principais sinais)



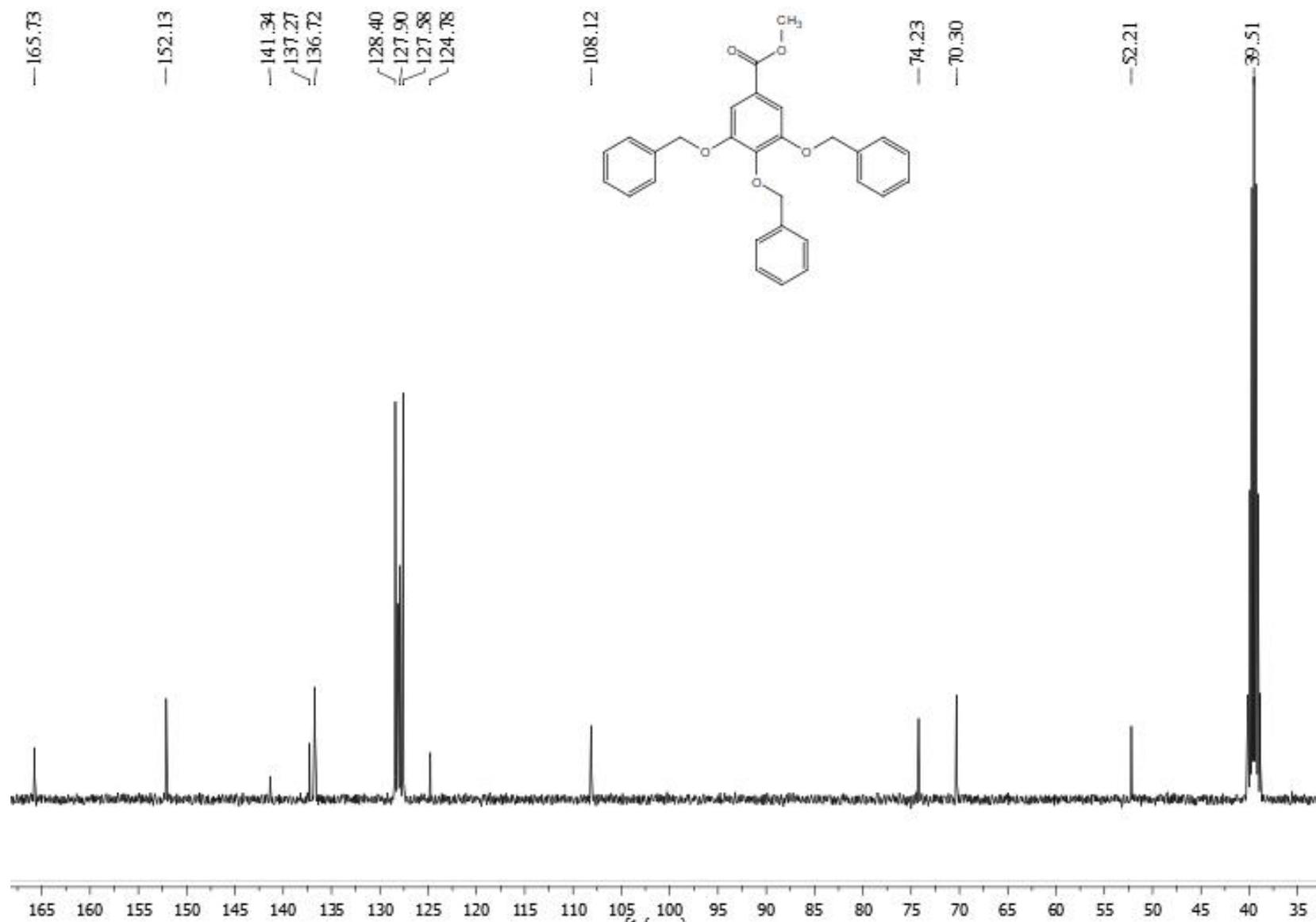
- Espectro de RMN ^1H do produto intermediário 2



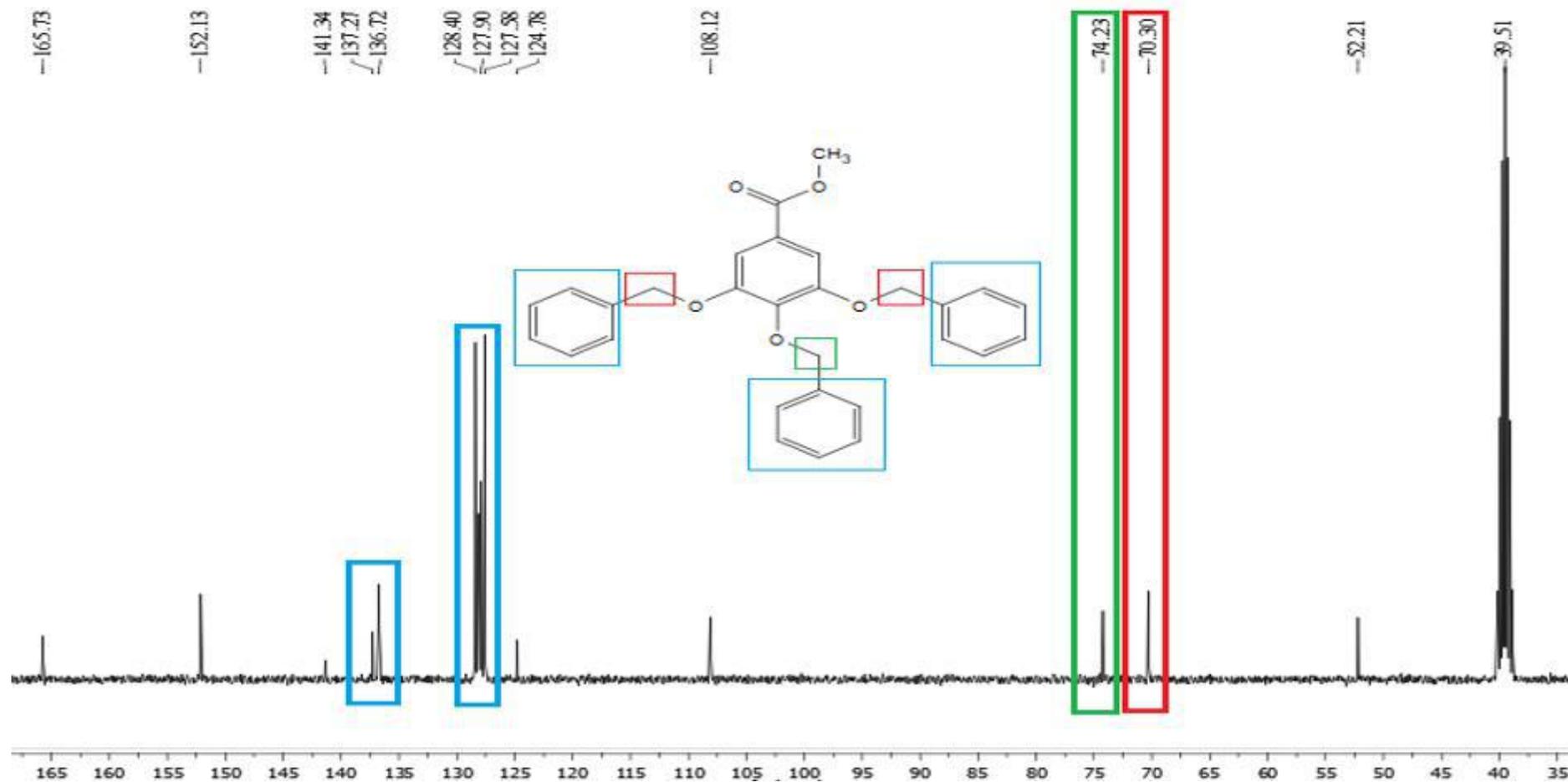
- Espectro de RMN ^1H do produto intermediário 2 (principais sinais)



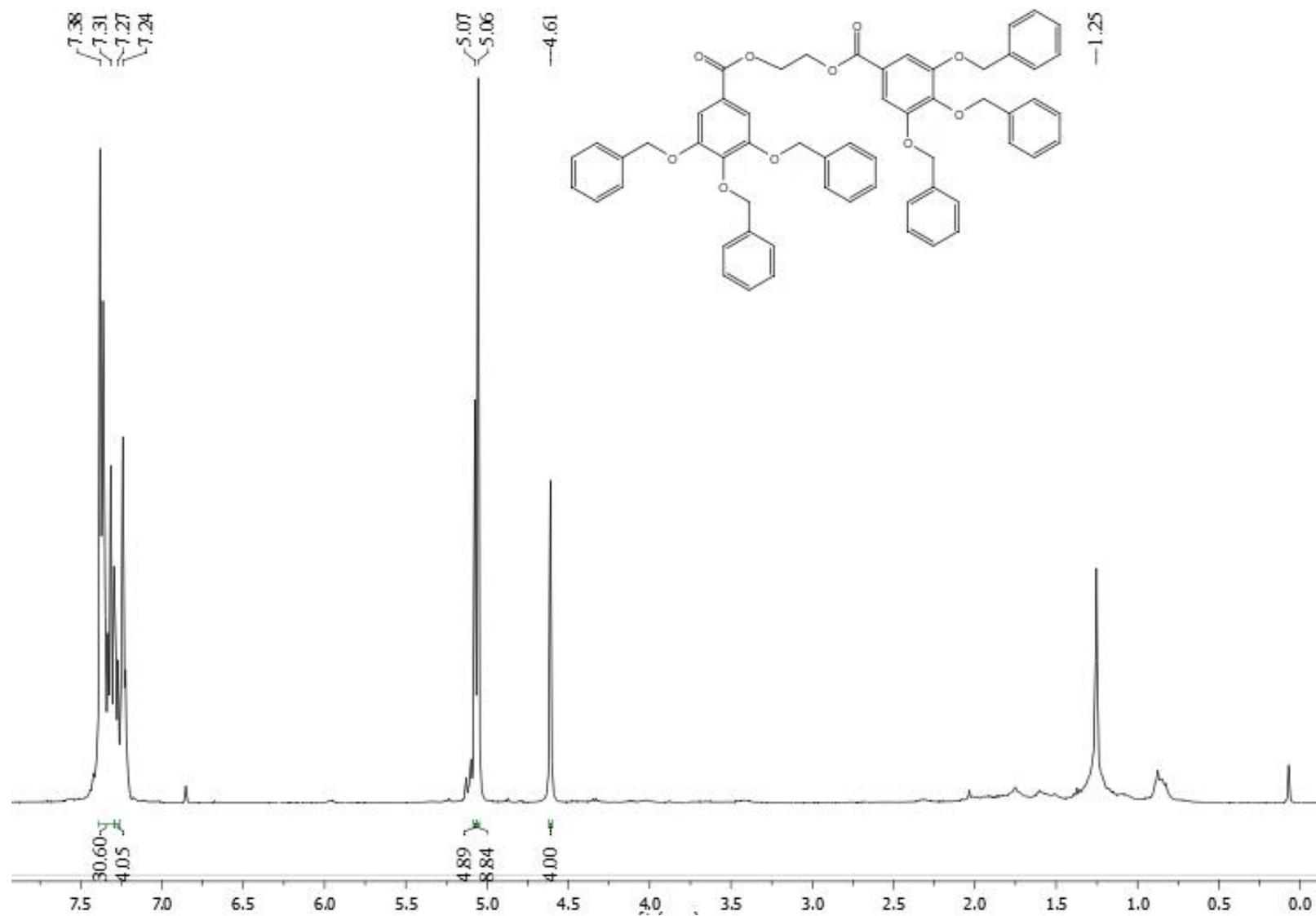
- Espectro de RMN ^{13}C do produto intermediário 2



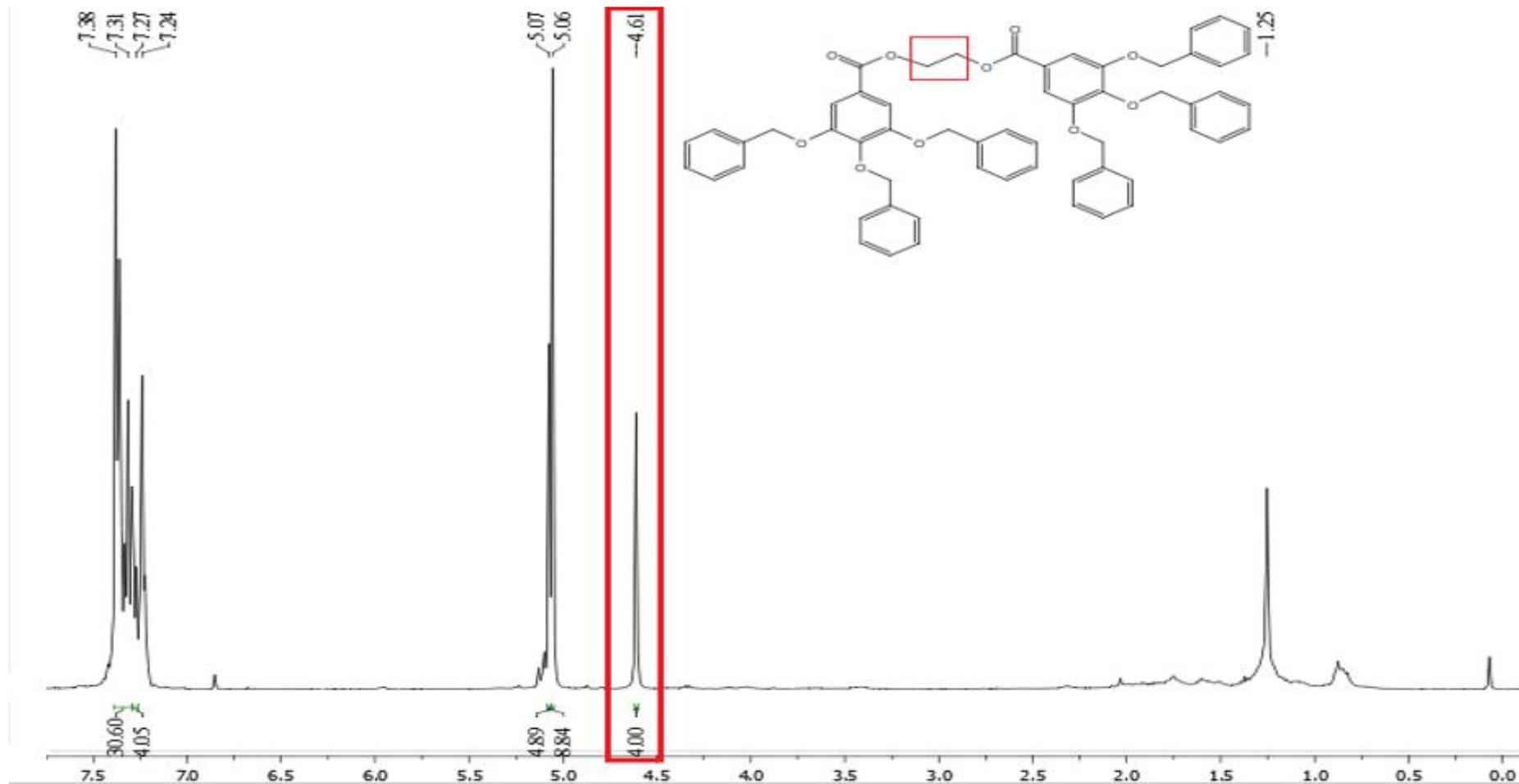
- Espectro de RMN ^{13}C do produto intermediário 2 (principais sinais)



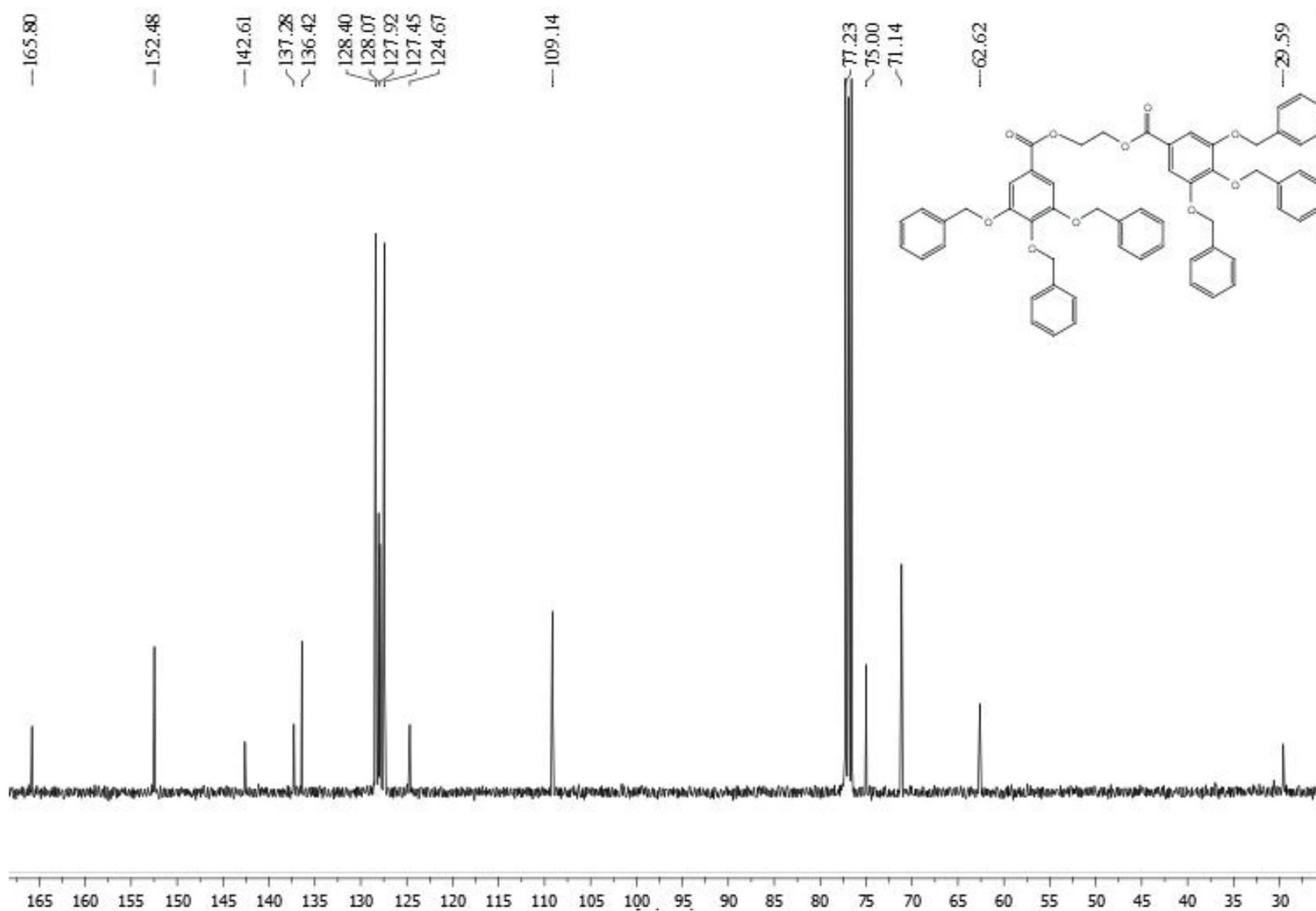
- Espectro de RMN ^1H do produto intermediário 4



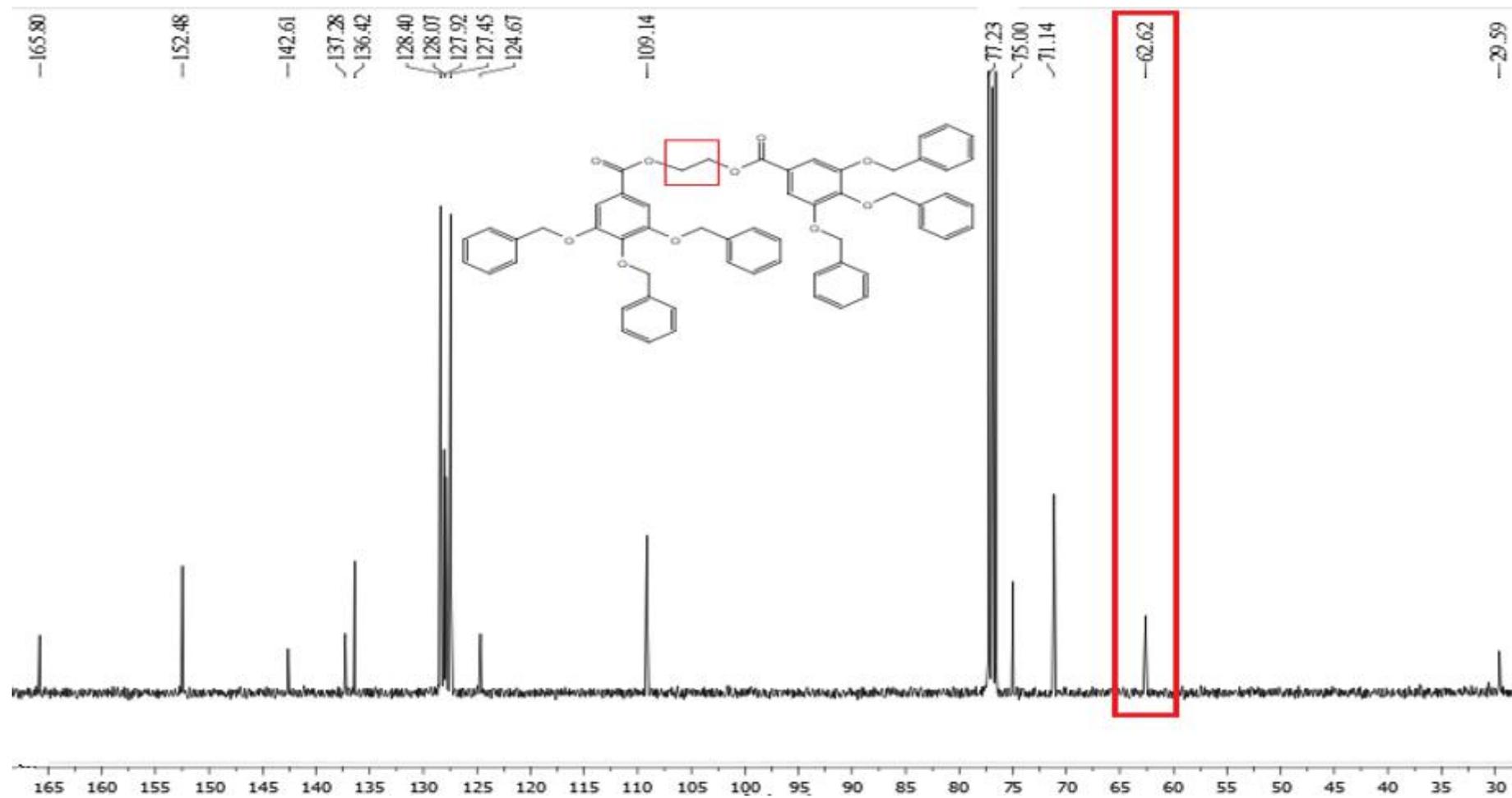
- Espectro de RMN ^1H do produto intermediário 4 (principais sinais)



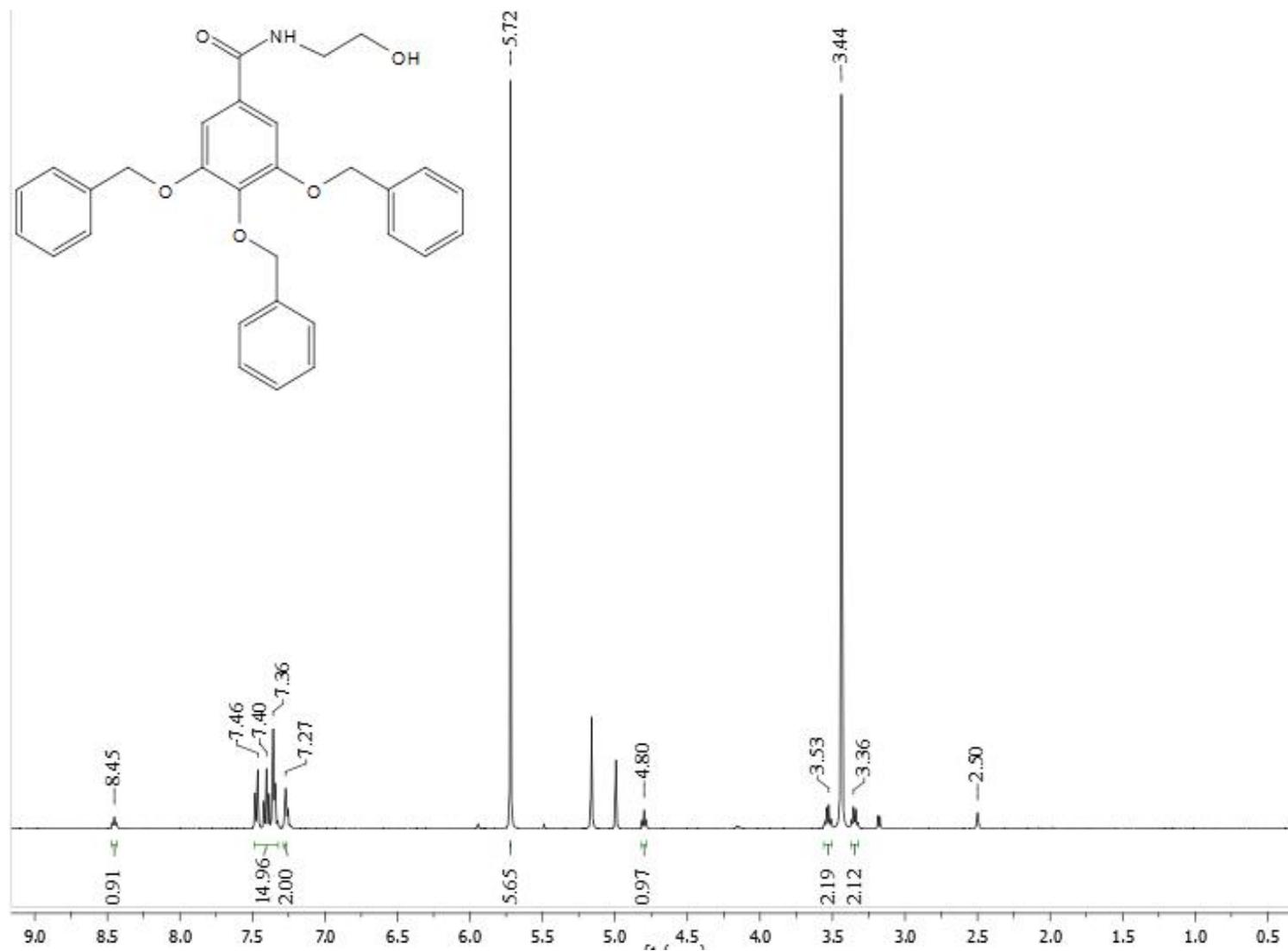
- Espectro de RMN ^{13}C do produto intermediário 4



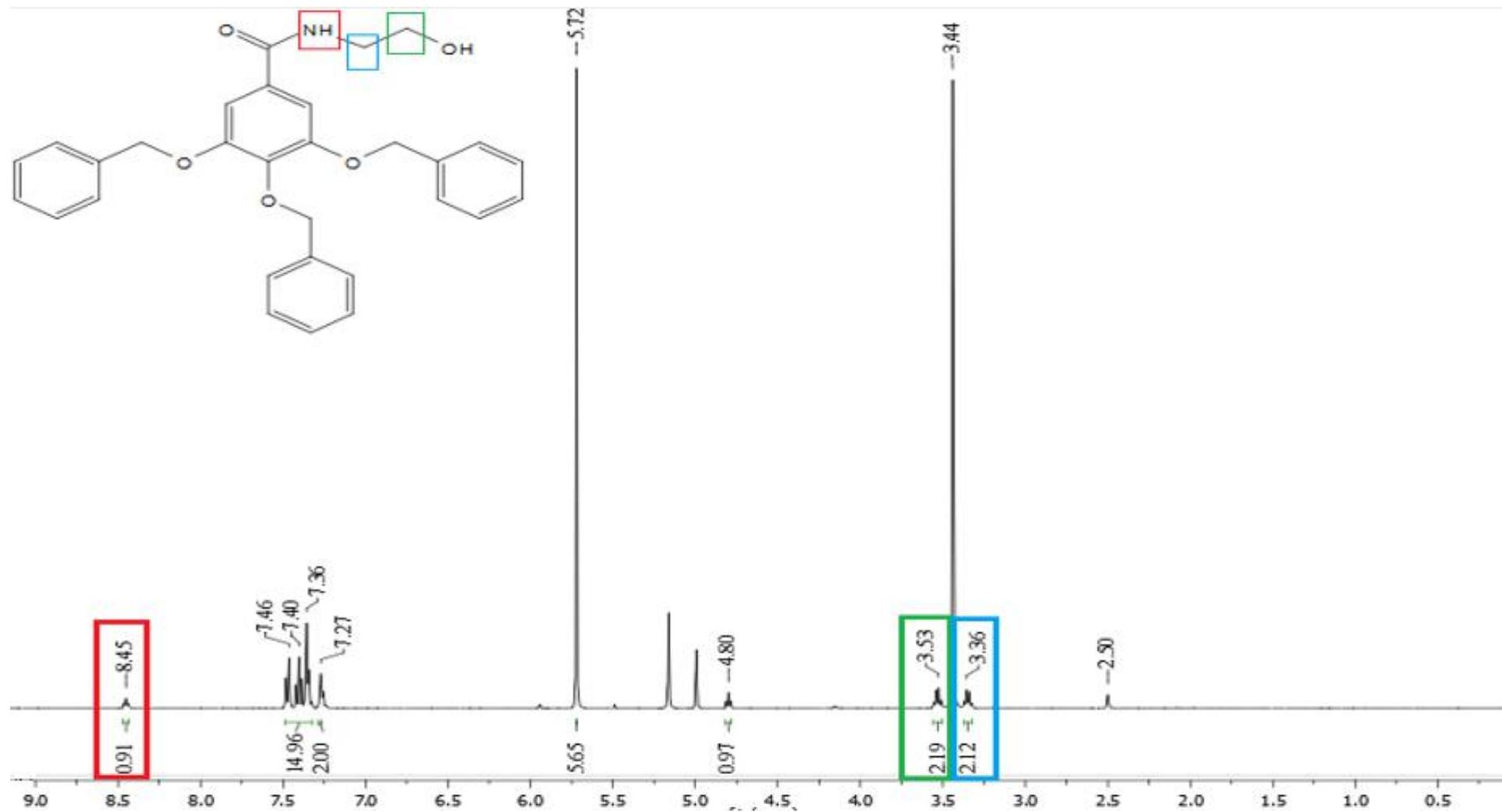
- Espectro de RMN ^{13}C do produto intermediário 4 (principais sinais)



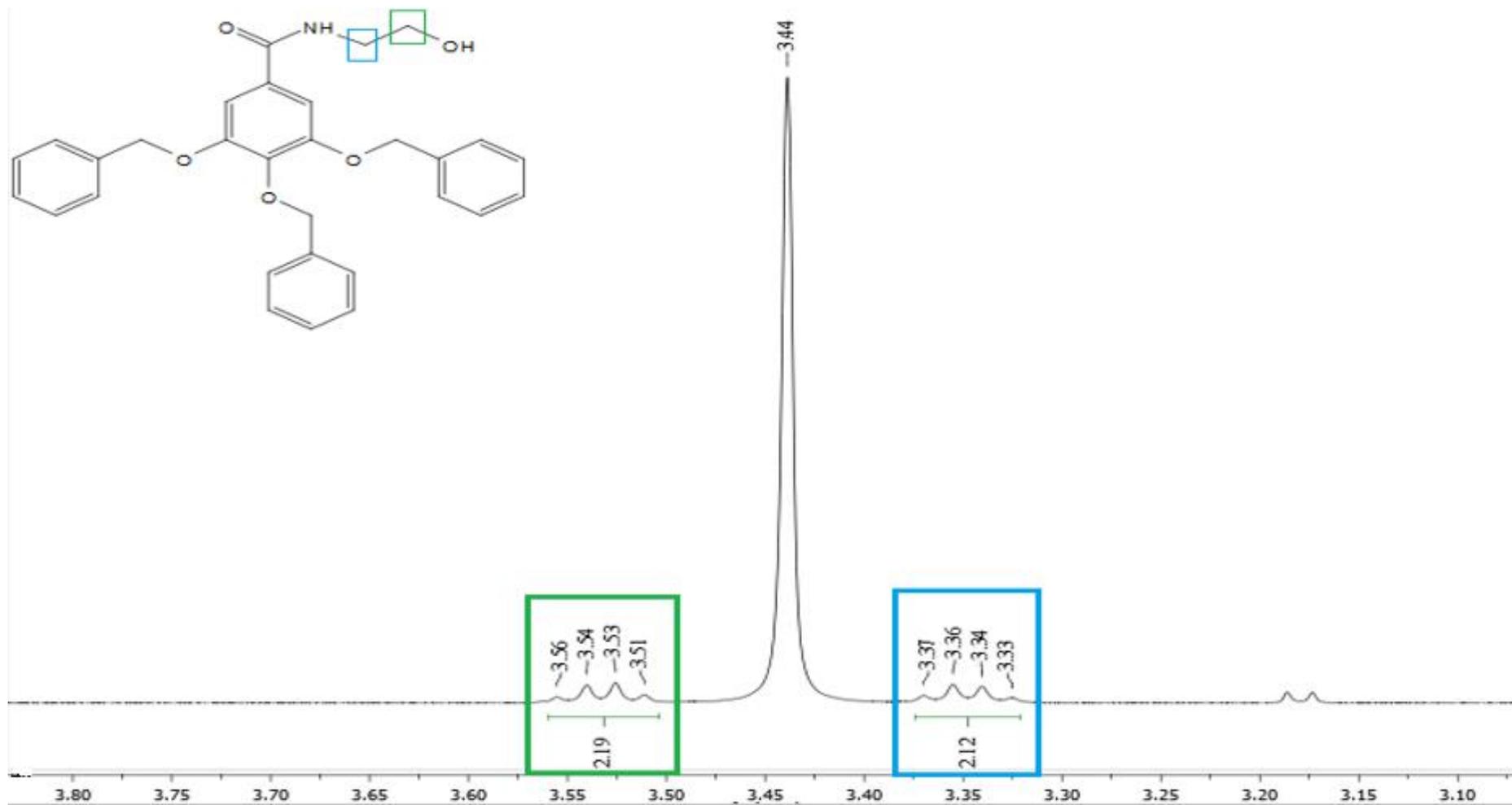
- Espectro de RMN ^1H do produto intermediário 5



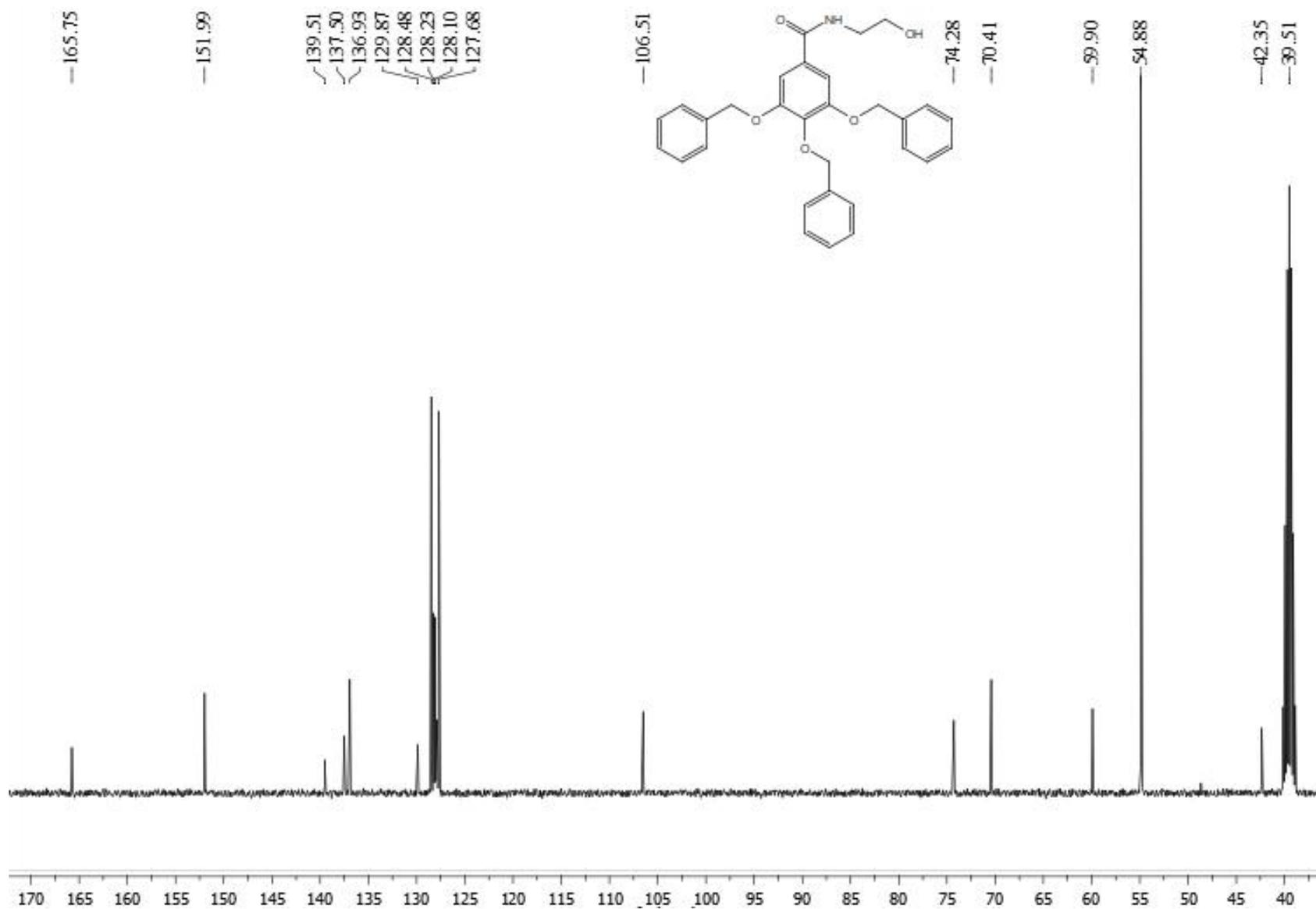
- Espectro de RMN ^1H do produto intermediário 5 (principais sinais)



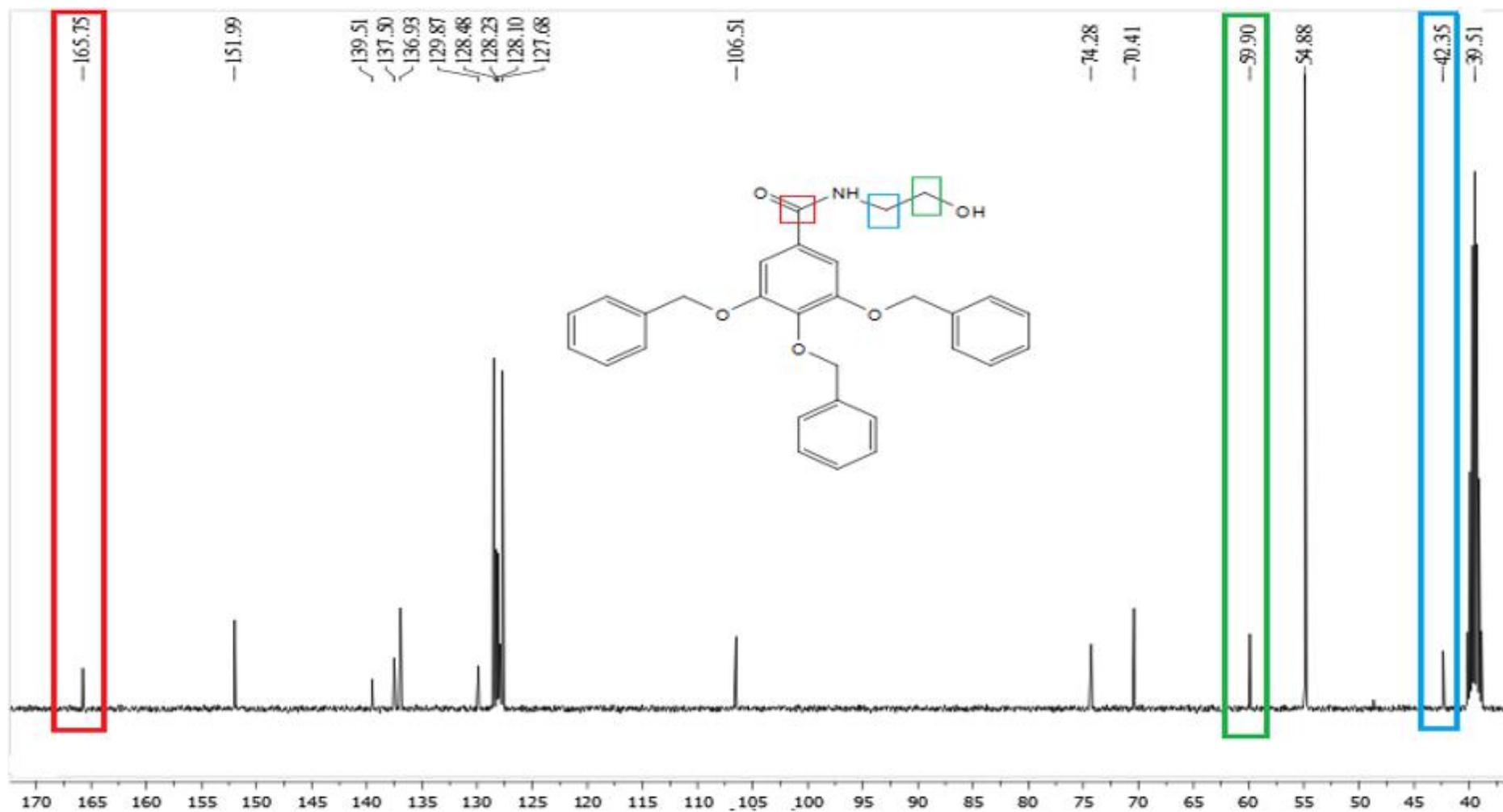
- Espectro de RMN ^1H do produto intermediário 5 (principais sinais - expansão)



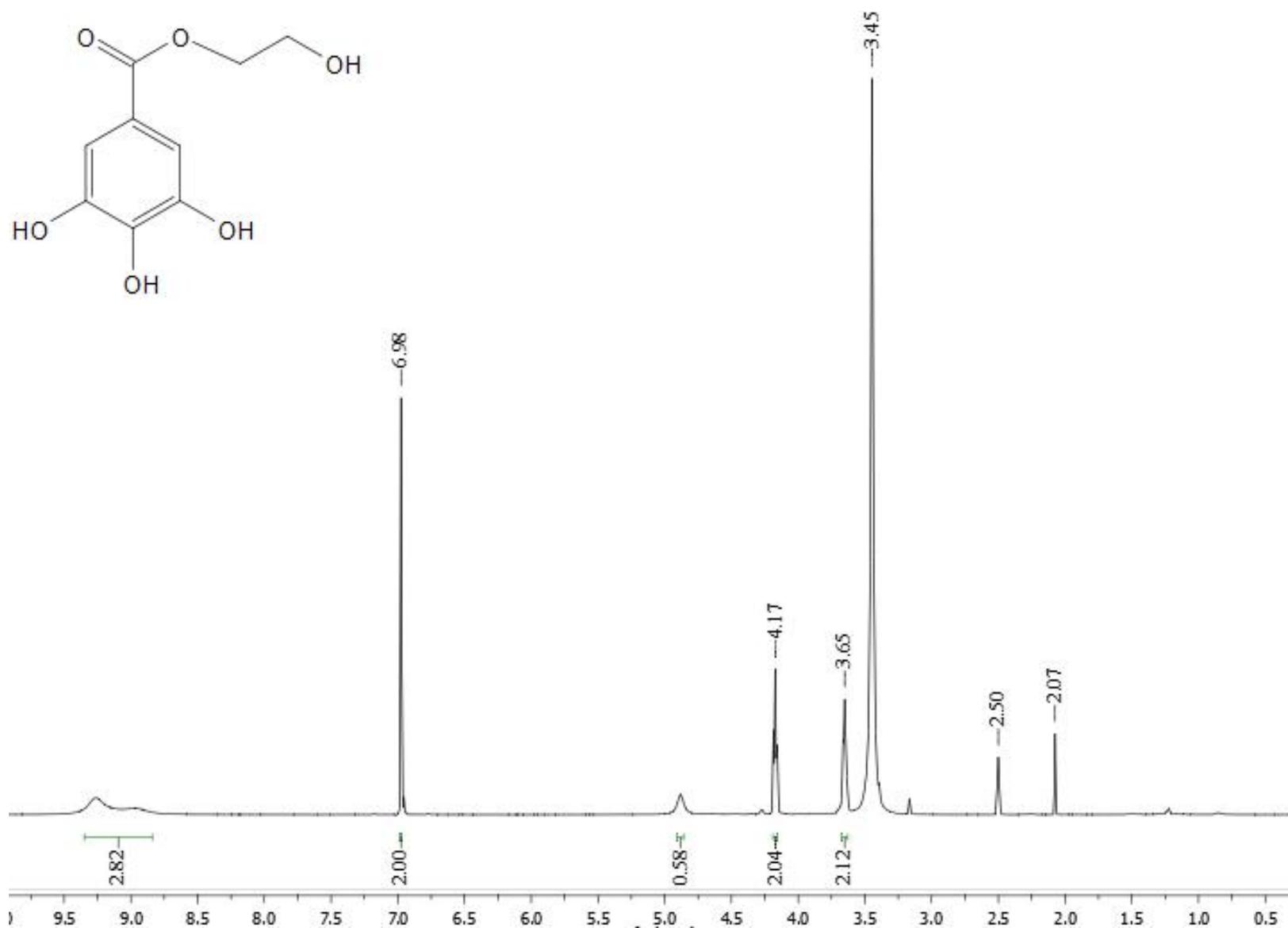
- Espectro de RMN ^{13}C do produto intermediário 5



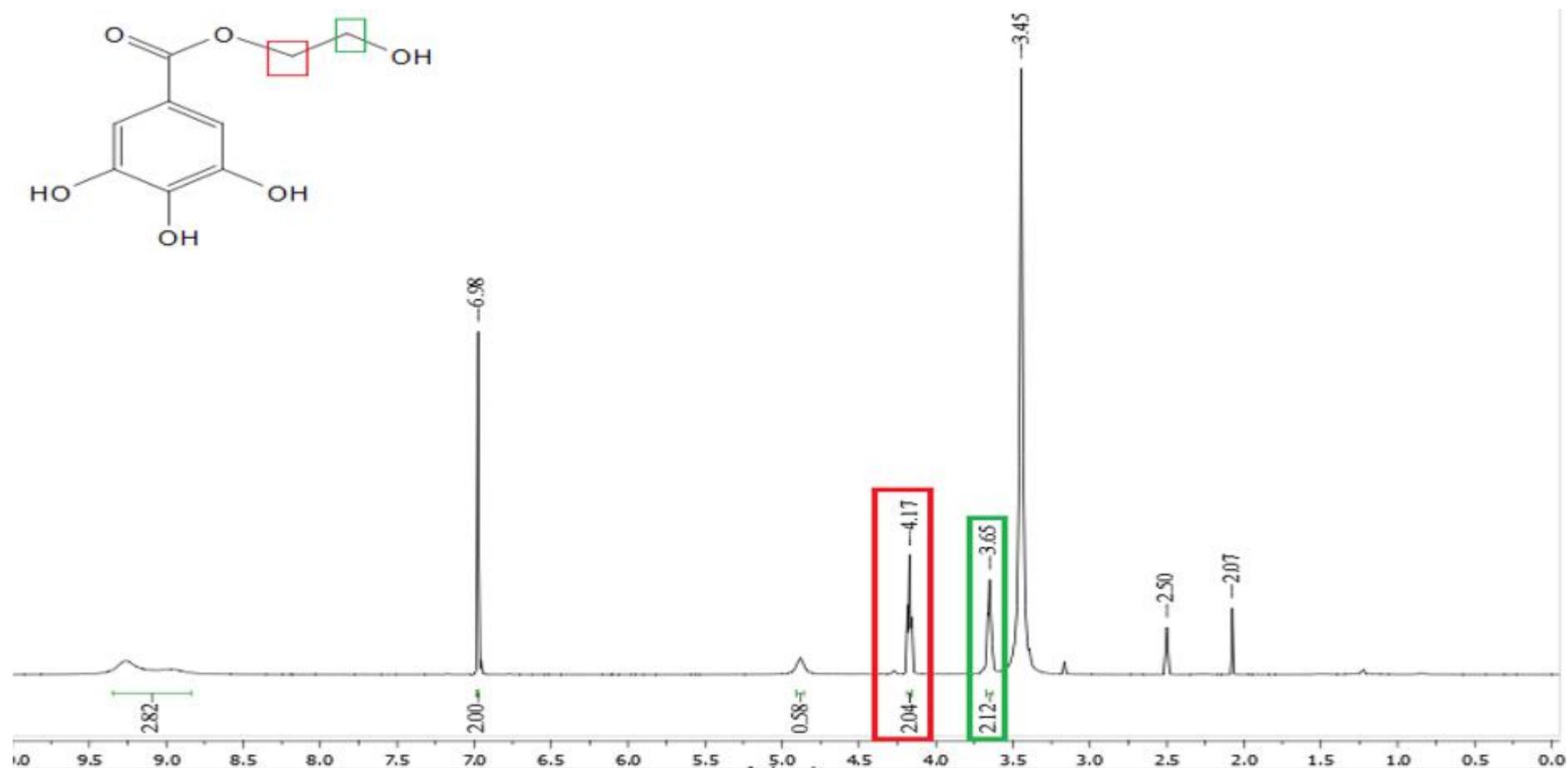
- Espectro de RMN ^{13}C do produto intermediário 5 (principais sinais)



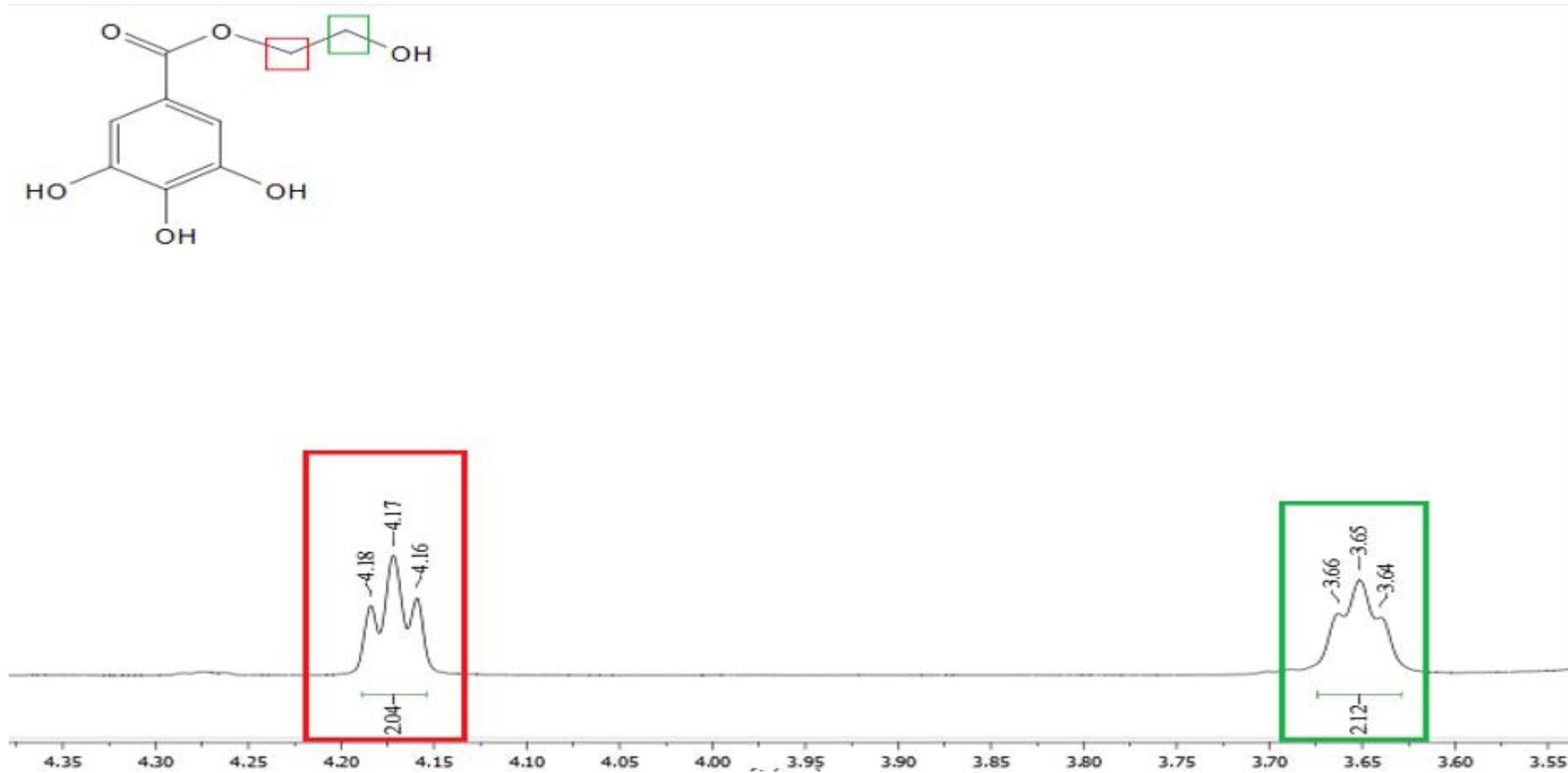
- Espectro de RMN ^1H do produto alvo A1



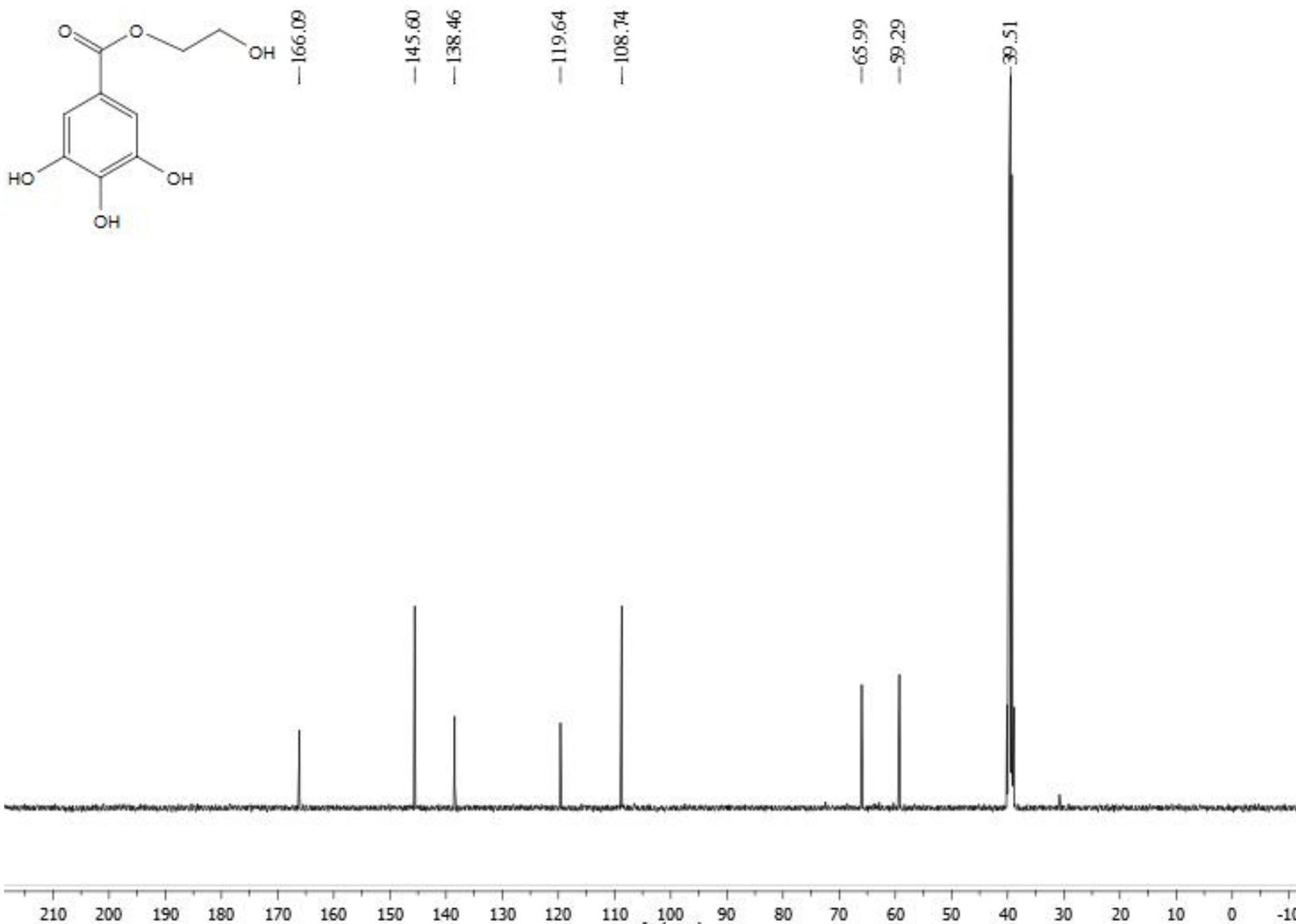
- Espectro de RMN ^1H do produto alvo A1 (principais sinais)



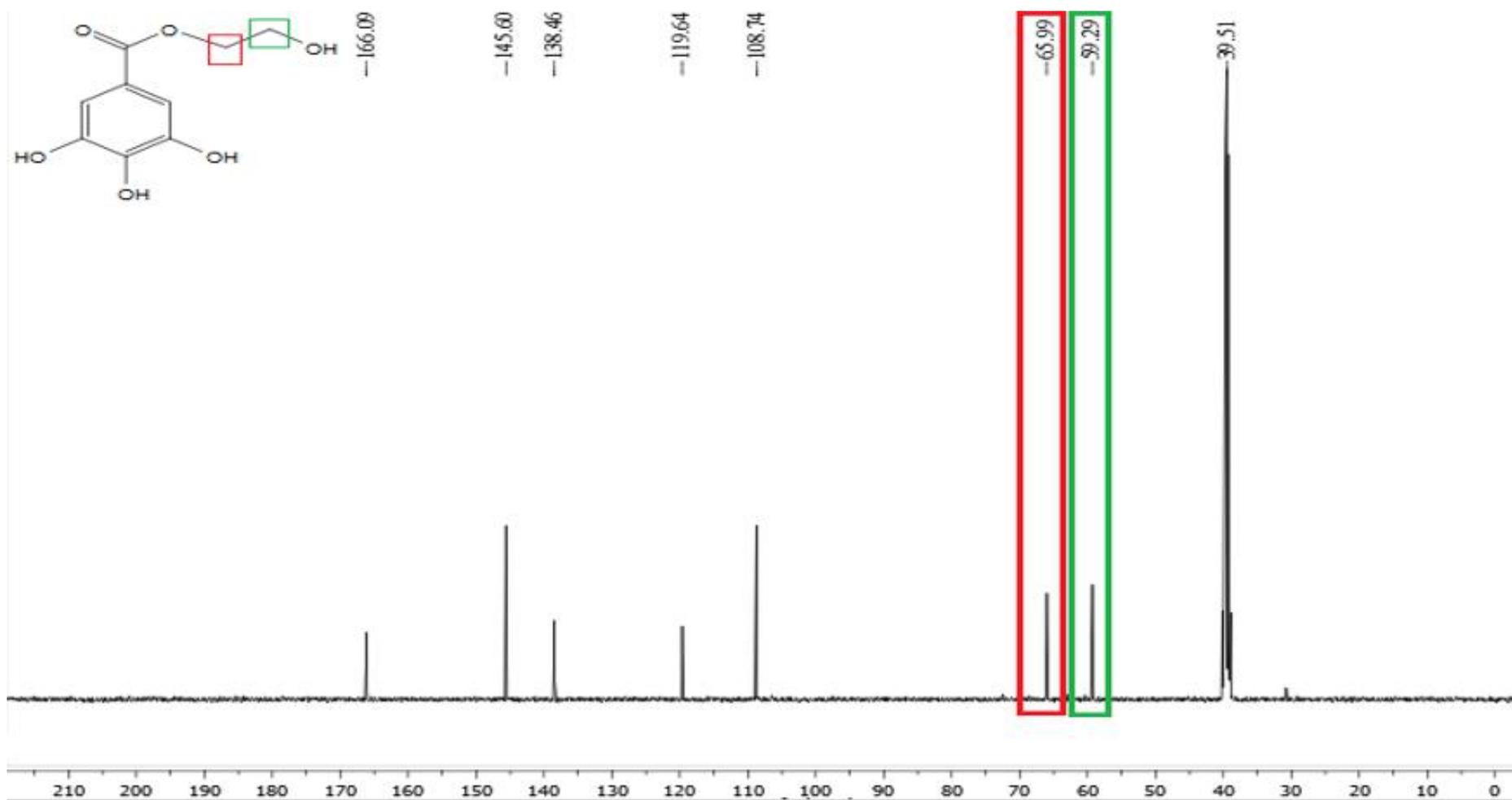
- Espectro de RMN ^1H do produto alvo A1 (principais sinais - expansão)



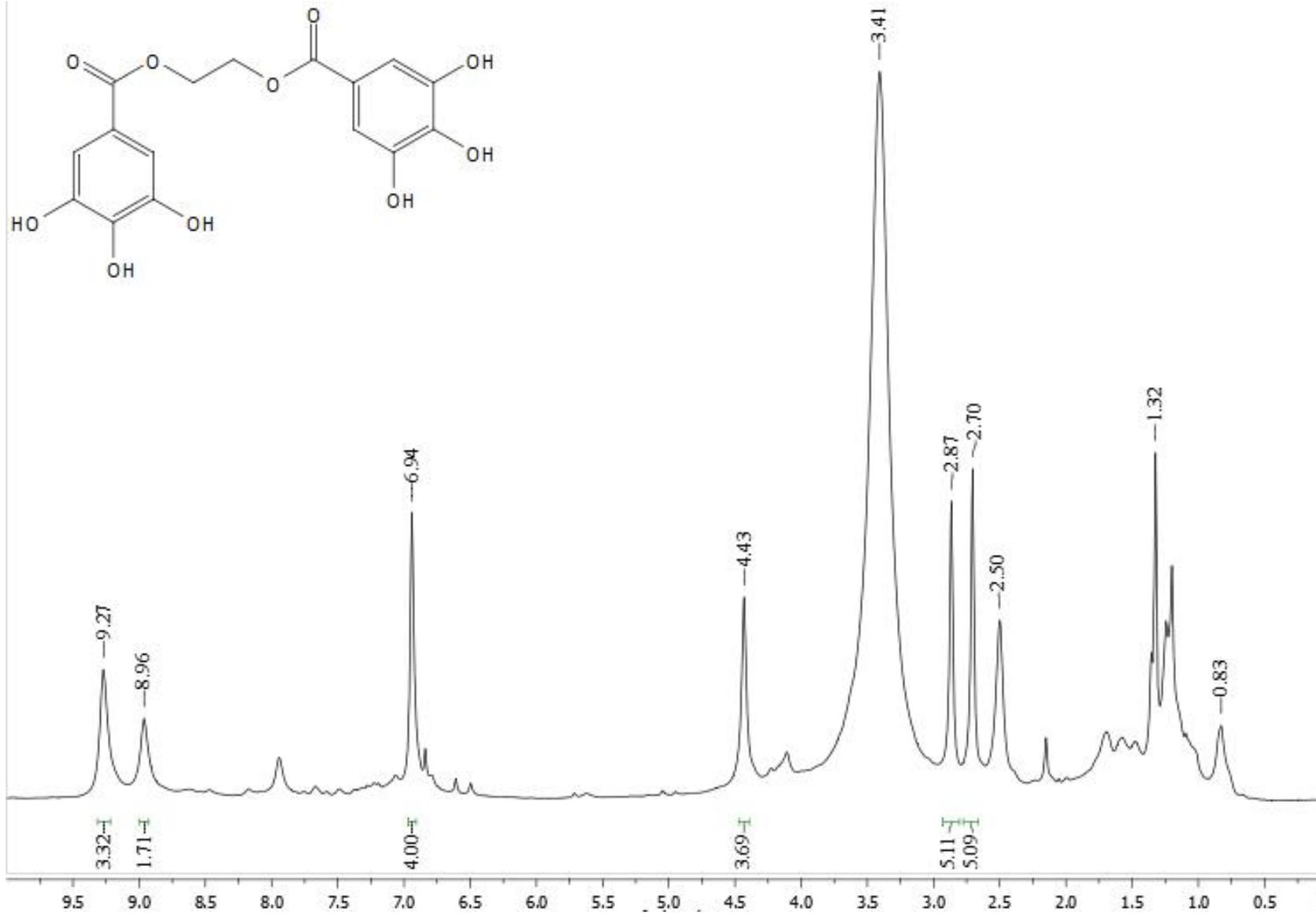
- Espectro de RMN ^{13}C do produto alvo A1



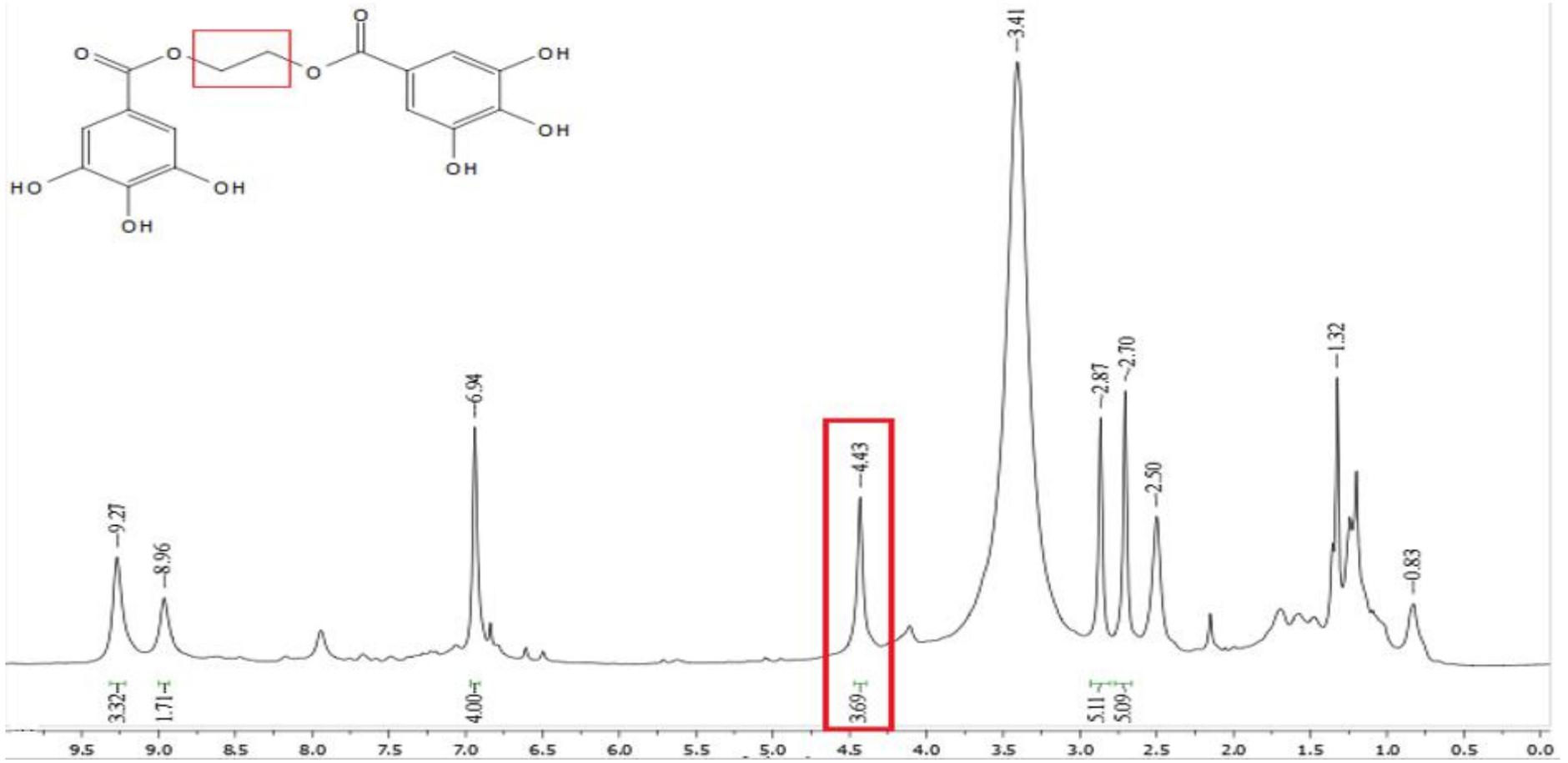
- Espectro de RMN ^{13}C do produto alvo A1 (principais sinais)



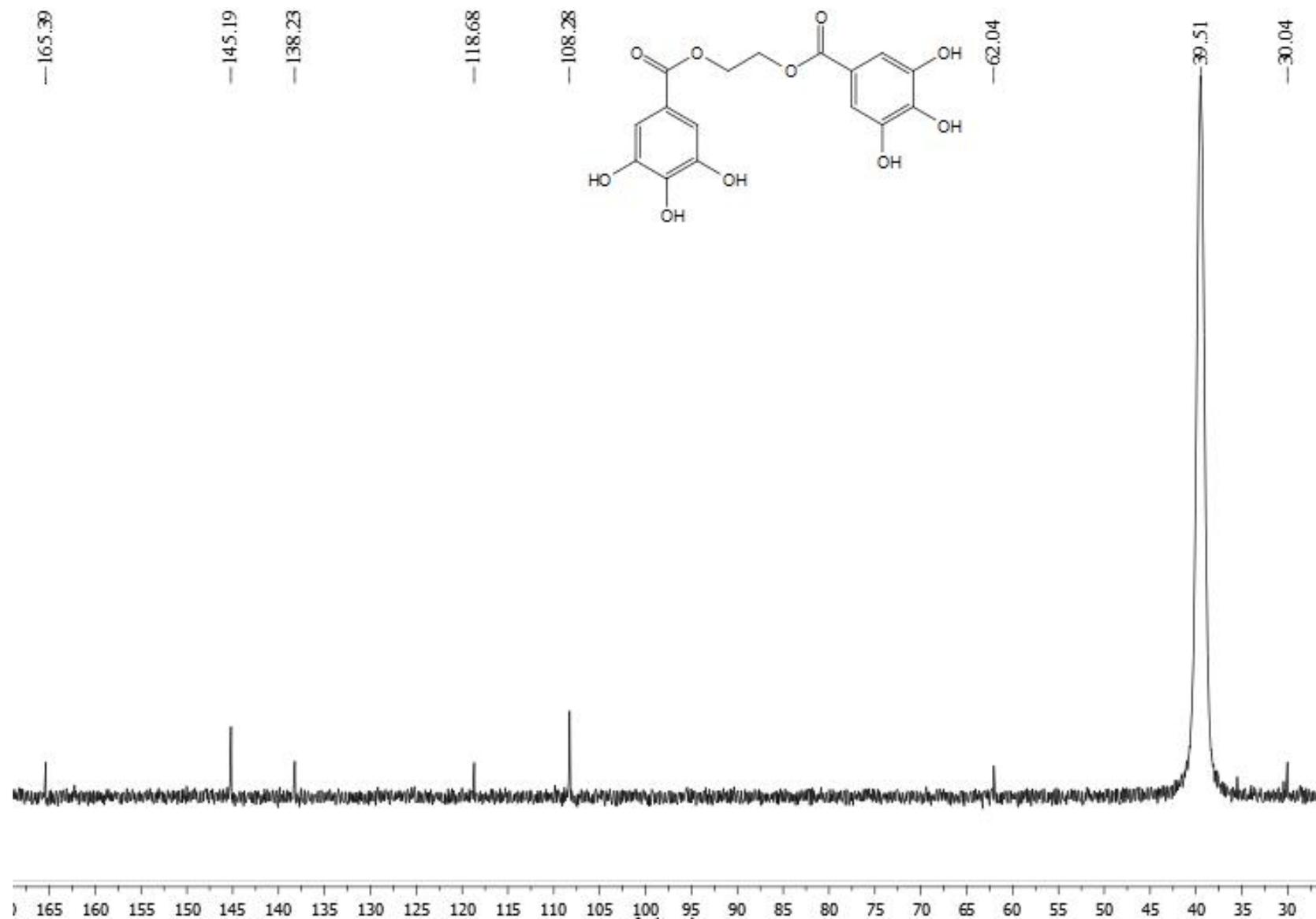
- Espectro de RMN ^1H do produto alvo A2



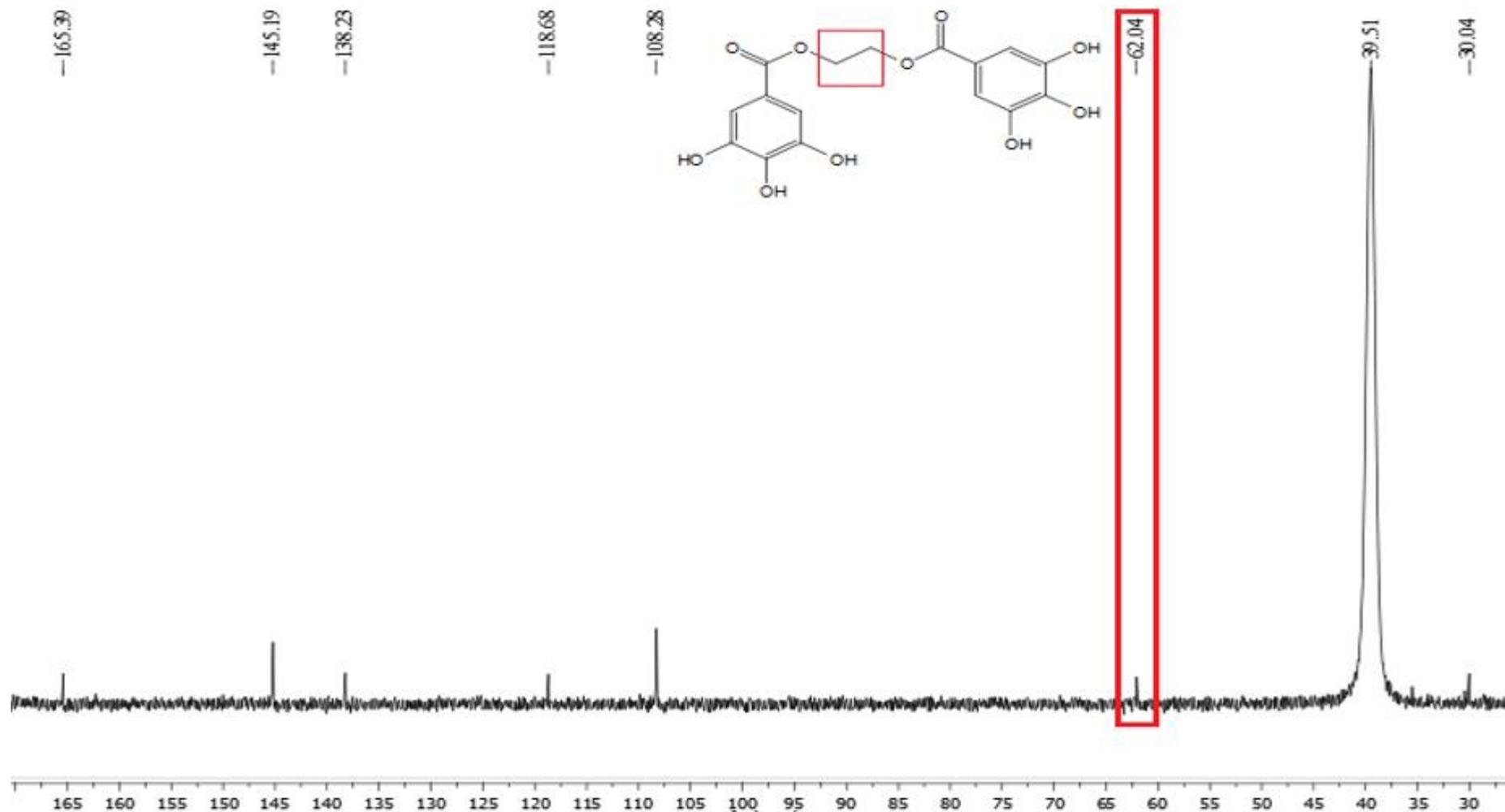
- Espectro de RMN ^1H do produto alvo A2 (principais sinais)



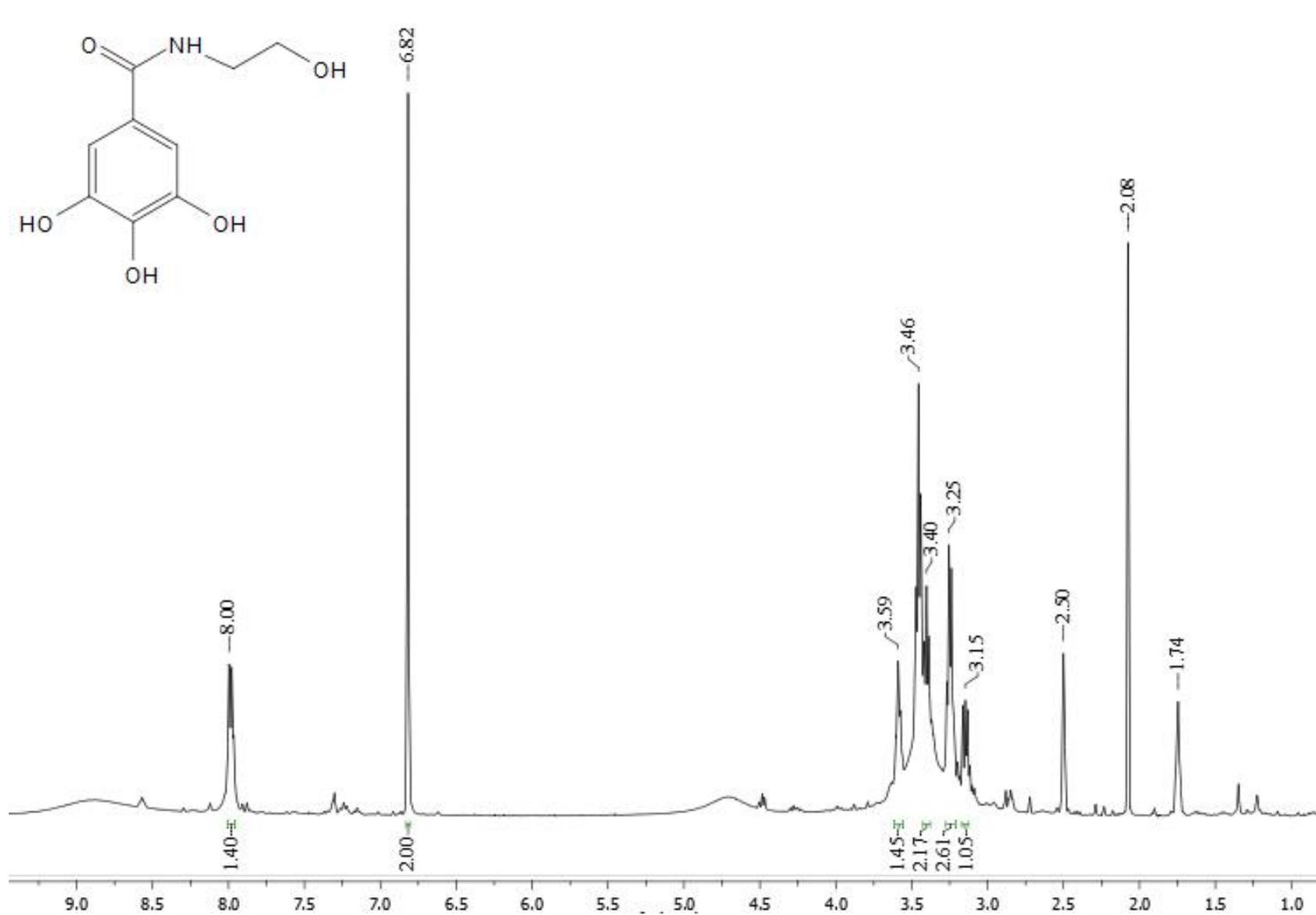
- Espectro de RMN ^{13}C do produto alvo A2



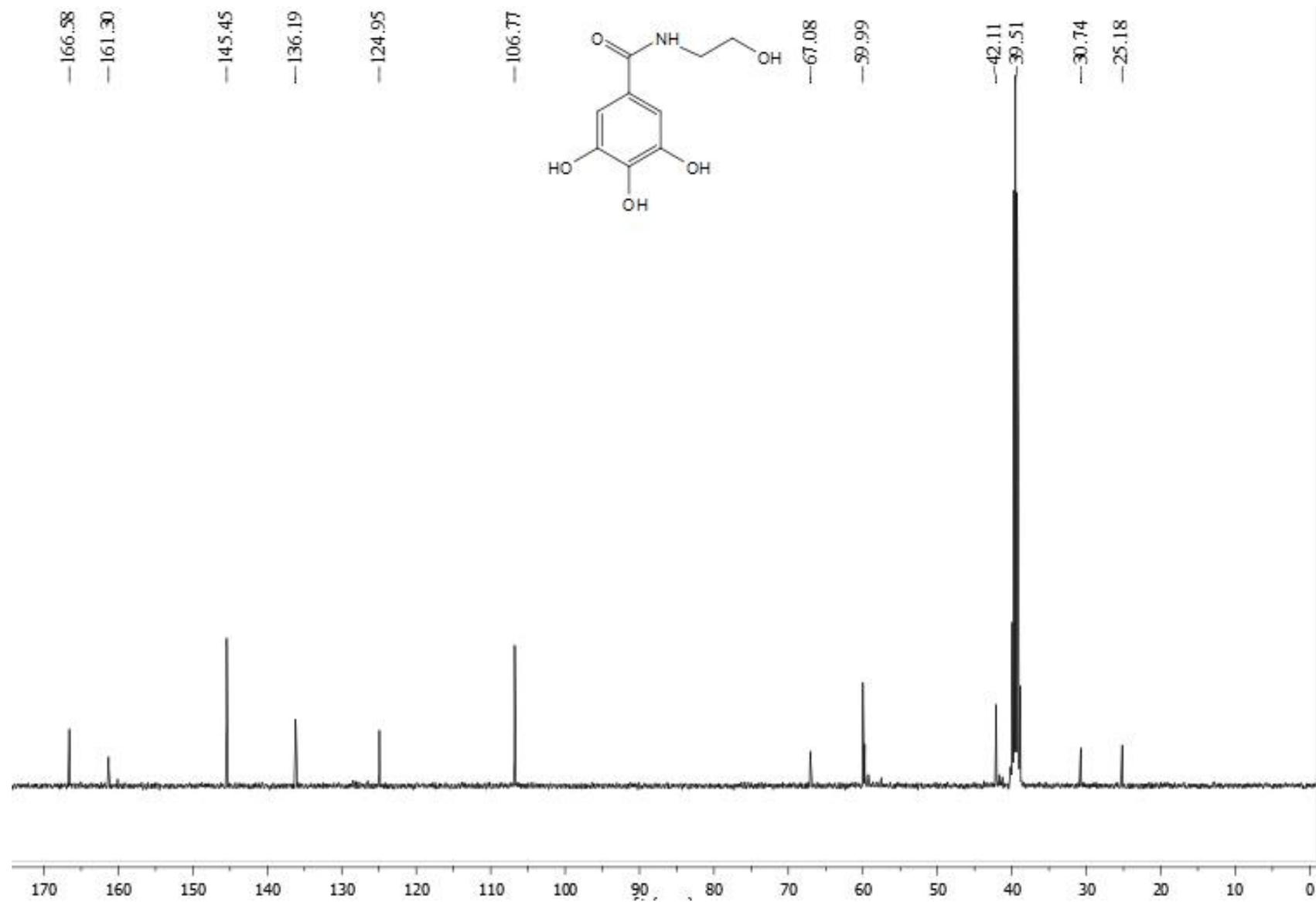
- Espectro de RMN ^{13}C do produto alvo A2 (principais sinais)



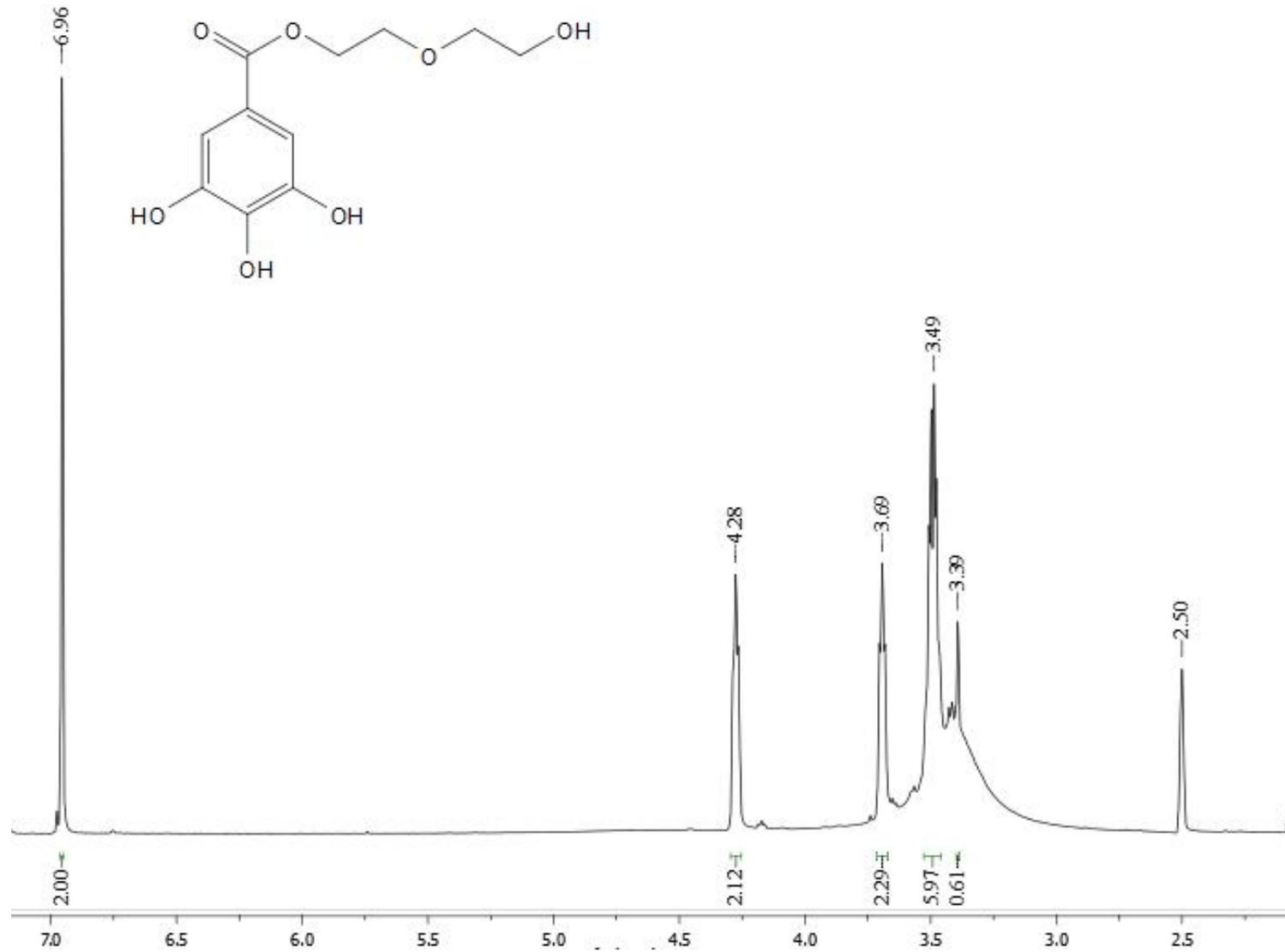
- Espectro de RMN ^1H do produto alvo B1



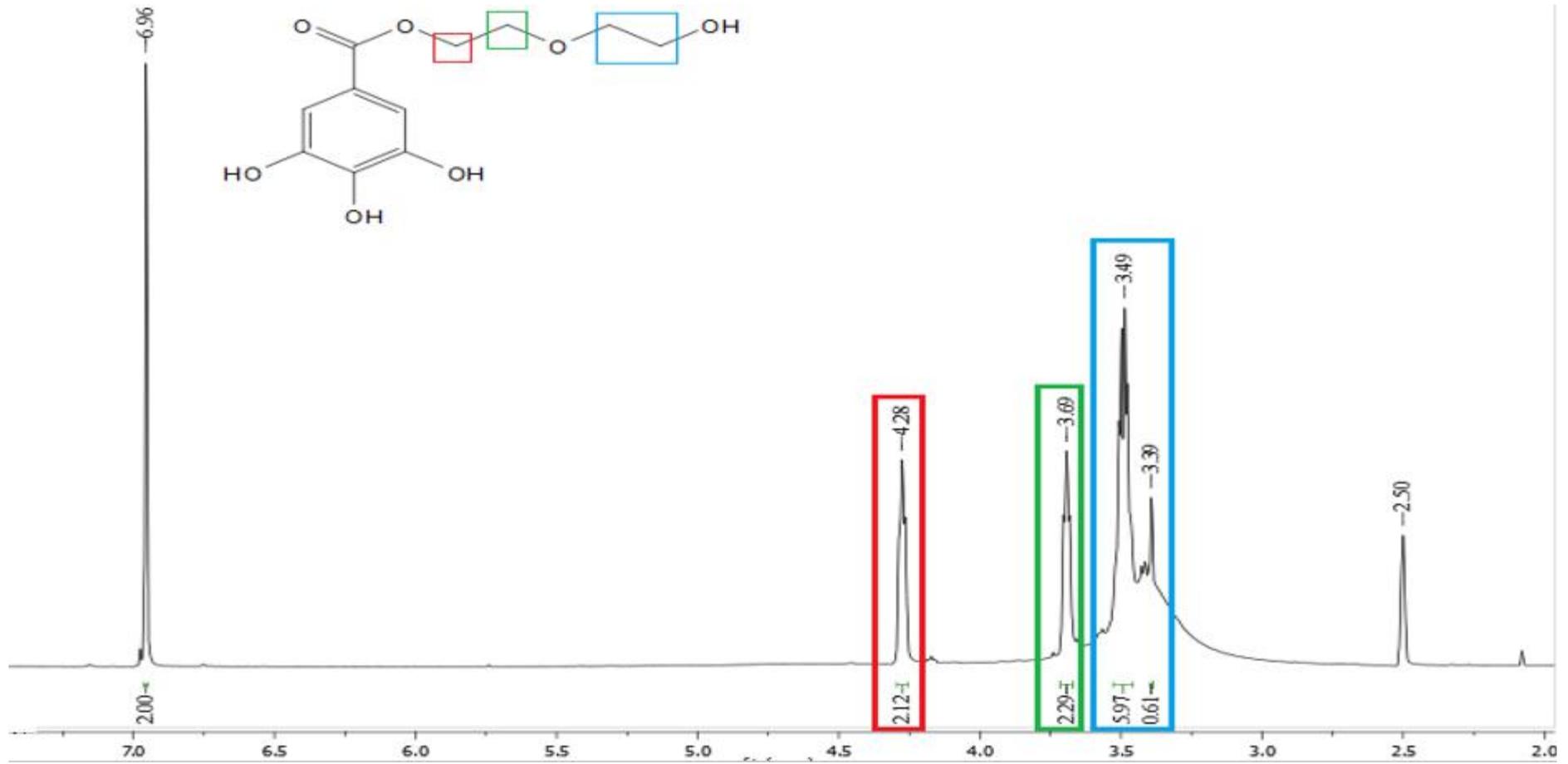
- Espectro de RMN ^{13}C do produto alvo B1



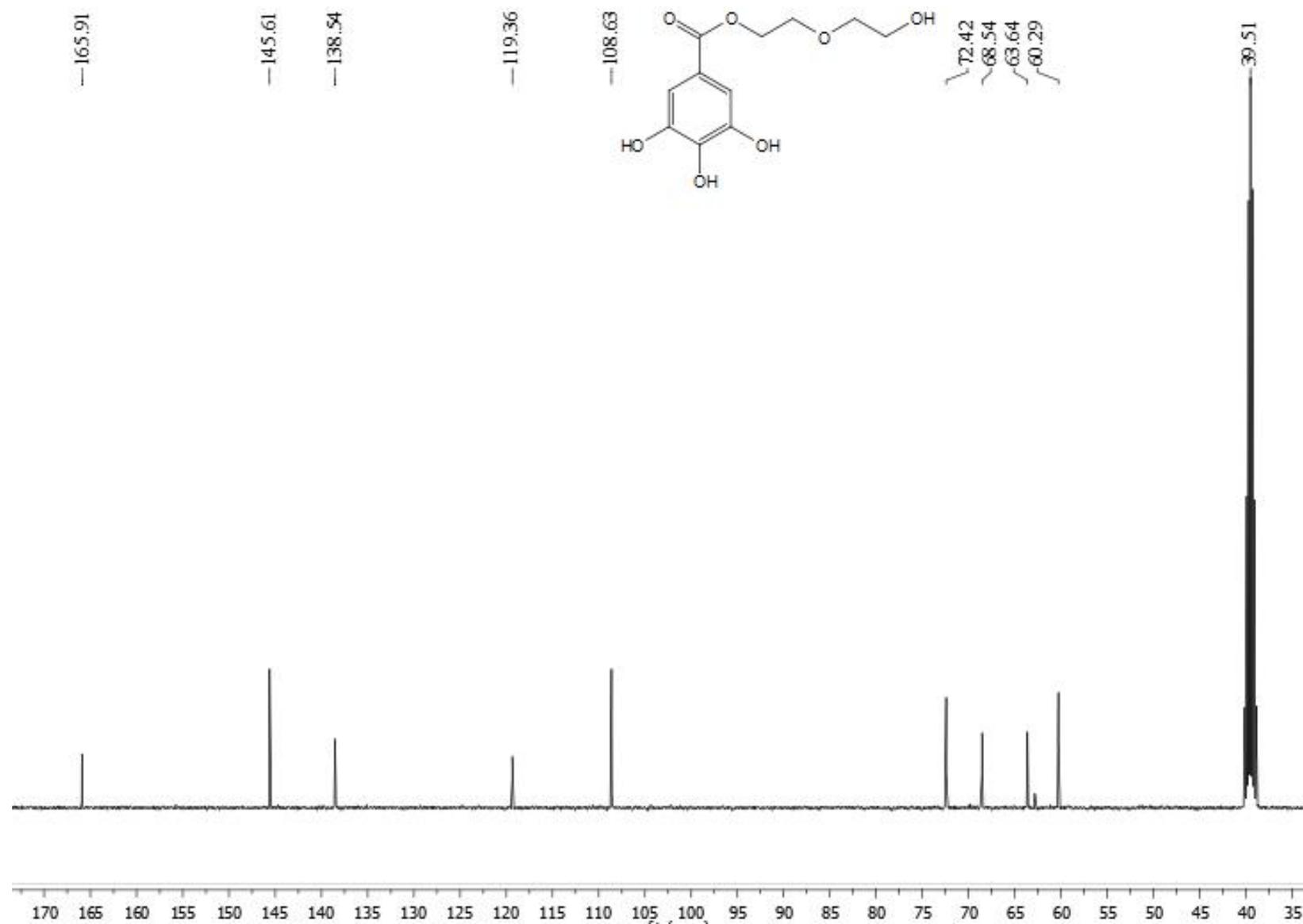
- Espectro de RMN ^1H do subproduto de A1



- Espectro de RMN ^1H do subproduto de A1 (principais sinais)



- Espectro de RMN ^{13}C do subproduto de A1



- Espectro de RMN ^{13}C do subproduto de A1 (principais sinais)

