



Ana Rute Monteiro Rodrigues

Licenciatura em Química Aplicada

Síntese de um Herbicida Quiral: S-Metolacoloro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Química Bioorgânica

Orientador: Sónia Aparicio, Engenheira, Sapec Agro

Co-orientador: Ana Lourenço, Prof. Doutora,
Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade
Nova de Lisboa

Presidente: Prof. Doutora Paula Branco
Arguente: Prof. Doutora Maria Manuela Pereira



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Setembro, 2015

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Resumo

O S-Metolacloro é uma substância orgânica usada como princípio ativo em vários herbicidas para diferentes culturas como o milho, soja entre outras. A síntese do S-Metolacloro realizou-se em três etapas: Primeiro a condensação da 2-etil-6-metilnilina, MEA, com a 1-metoxipropan-2-ona, MOA, conduz à formação do Intermediário 1 do S-Metolacloro com um rendimento de 95 %. O segundo passo consiste na redução estereosseletiva do Intermediário 1 com o auxílio de um catalisador metálico, para obter o Intermediário 2 com um rendimento de 92 %. Por fim a amina secundária obtida na redução reage através de uma reação de cloroacetilação com o cloreto de cloroacetila, CAC, para obter S-Metolacloro com um rendimento de 96 % e um excesso em isómero S de 87 %. Obteve-se um rendimento global de 84 %. Efetuou-se *scale up* do primeiro e segundo passo da síntese tendo-se obtido no primeiro passo um rendimento de 95 % e no segundo passo um rendimento de 92 %. Os compostos sintetizados foram analisados através de cromatografia gasosa com detetor de ionização em chama, GC-FID, de cromatografia líquida de alta eficiência com detetor de arranjo de díodos, HPLC-DAD, por espectroscopia de infravermelho, IV, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogénio, ¹H-RMN e espectrometria de massa, MS.

Palavras Chave: Herbicida Quiral, Atropoisomerismo, S-Metolacloro, Imina, Redução estereosseletiva, cloroacetilação.

Abstract

S-Metolachlor is an organic substance used as active ingredient in various herbicides for different crops such as corn, soybeans and others. The synthesis of *S*-Metolachlor was performed in three steps: the first step is a condensation of 2-ethyl-6-methylaniline, MEA, with 1-methoxypropan-2-one, MOA, which leads to the formation of Intermediate 1 of *S*-Metolachlor with 95 % yield. The second step consists in a stereoselective reduction of Intermediate 1 with a metallic catalyst, obtaining Intermediate 2 with 92 % yield. Finally, the secondary amine obtained in the reduction reacted with chloroacetyl chloride, CAC, in a chloroacetylation reaction to obtain *S*-Metolachlor with 96 % yield and 87 % purity of *S* isomer. The global yield of the reaction was 84 %. The Scale up of the first two steps was done with 95 % yield in the first step and 92 % yield in the second. The compounds were analyzed by gas chromatography flame ionization detection, GC-FID, high performance liquid chromatography with diode array detection, HPLC-DAD, infrared spectroscopy, IR, proton nuclear magnetic resonance spectroscopy, ¹H-NMR, and mass spectrometry MS.

Keywords: Chiral Herbicide, Atropisomerism, *S*-Metolachlor, Imine, Stereoselective reduction, Chloroacetylation.

Índice

| | |
|--|------|
| Resumo | iii |
| Índice | vii |
| Índice de figuras | ix |
| Índice de Tabelas | xi |
| Lista de abreviaturas | xiii |
| 1. Introdução teórica | 1 |
| 1.1 Prefácio | 1 |
| 1.2 A Empresa | 1 |
| 1.3 Agroquímicos | 2 |
| 1.3.1 Herbicidas quirais | 2 |
| 1.3.2 Fenómeno do atropoisomerismo | 3 |
| 1.4 S-Metolaclo-ro | 4 |
| 1.4.1 Descoberta | 5 |
| 1.4.2 Mecanismo de ação | 9 |
| 1.4.3 Síntese | 9 |
| 2. Discussão de Resultados | 13 |
| 2.1 Análise dos materiais de partida | 13 |
| 2.2 Síntese do N-(2-etil-6-metilfenil)-1-metoxipropan-2-imina (1) | 17 |
| 2.2.1 Escala laboratorial | 18 |
| 2.2.2 Escala piloto | 22 |
| 2.3 Síntese do (S)-2-etil-N-(1-metoxipropan-2-il)-6-methilanilina | 22 |
| 2.3.1 Escala laboratorial | 23 |
| 2.3.2 Escala Piloto | 27 |
| 2.4 Síntese do N-(1'-metil-2'-metoxietil)-N-cloroacetil-2-etil-6-metilanilina | 28 |
| 3. Procedimento Experimental | 31 |
| 3.1 Material e Métodos | 31 |
| 3.1.1 Materiais utilizados | 31 |
| 3.1.2 Métodos utilizados | 31 |
| 3.1.2.1 Condições cromatográficas | 31 |
| 3.1.2.2 Preparação de amostra | 32 |
| 3.2 Compostos Sintetizados | 32 |
| 3.2.1 Síntese do N-(2-etil-6-metilfenil)-1-metoxipropan-2-imina (1) | 32 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.2.2 | Síntese do (S)-2-etil-N-(1-methoxipropan-2-il)-6-methilanilina (2)..... | 33 |
| 3.2.3 | Síntese do N-(1'-metil-2'-metoxietil)-N-cloroacetil-2-etil-6-metilanilina (3)..... | 33 |
| 4 | Conclusão e Perspetivas | 35 |
| 5 | Bibliografia | 37 |
| 6 | Anexo | 39 |

Índice de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1-1: Exemplo de equilíbrio atropoisomérico do ácido 6,6'-dinitro-2,2'-difênico..... | 3 |
| Figura 1-2: Estrutura do S-Metolacoloro. | 4 |
| Figura 1-3: Estruturas dos quatro isómeros do Metolacoloro. | 4 |
| Figura 1-4: Processo utilizado para a síntese de Metolacoloro racémico..... | 6 |
| Figura 1-5: Efeitos do rácio de aplicação na atividade dos quatro isómeros do Metolacoloro. | 6 |
| Figura 1-6: Hipóteses propostas para a Síntese enantiosseletiva do S-Metolacoloro. ^[10] | 7 |
| Figura 1-7: Labirinto usado por Blaser para descrever o processo de descoberta da síntese enantiosseletiva do S-Metolacoloro. | 8 |
| Figura 1-8: Mecanismo reacional de formação de N-(2-etil--metilfenil)-1-metoxipropan-2-imina, Intermediário 1. | 10 |
| Figura 1-9: Mecanismo reacional da formação de (S)-2-etil-N-(1-metoxipropan-2-il)-6-methilanilina, Intermediário 2..... | 11 |
| Figura 1-10: Mecanismo reacional de formação do S-Metolacoloro..... | 11 |
| Figura 2-1: Estrutura da MEA com numeração..... | 13 |
| Figura 2-2: Estruturas de ressonância da MEA. | 14 |
| Figura 2-3: fragmento com m/z 120 da molécula de MEA. | 15 |
| Figura 2-4: Mecanismo de rearranjo do anel aromático. | 15 |
| Figura 2-5: Estrutura da MOA com numeração. | 15 |
| Figura 2-6: Estruturas de ressonância responsáveis pela desblindagem dos prótons do carbono 3..... | 16 |
| Figura 2-7: Mecanismo de formação do fragmento com m/z 58..... | 16 |
| Figura 2-8: Reação de formação da N-(2-etil-6-metilfenil)-1-metoxipropan-2-imina. | 17 |
| Figura 2-9: Mecanismo de hidrólise do intermediário 1. ^[17] | 17 |
| Figura 2-10: Gráfico com a evolução da conversão de MEA em Intermediário 1 ao longo do tempo para reações a diferentes temperaturas. | 18 |
| Figura 2-11: Estruturas de ressonância do Intermediário 1. | 21 |
| Figura 2-12: Reação de formação de (S)-2-etil-N-(1-metoxipropan-2-il)-6-methilanilina..... | 23 |
| Figura 2-13: Esquema reacional para obtenção do S-Metolacoloro (3). | 28 |
| Figura 2-14: Ião correspondente ao pico m/z 162..... | 30 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1-1: Factos históricos na síntese do S-Metolaclo. ^[12] | 5 |
| Tabela 1-2: Herbicidas com S-Metolaclo ou Metolaclo na sua composição. ^[13] | 9 |
| Tabela 2-1: Resultados obtidos nas primeiras experiências..... | 18 |
| Tabela 2-2: Resultados obtidos quando se varia os equivalentes de MOA. | 19 |
| Tabela 2-3: Resultados obtidos nas experiências 6 a 8. | 20 |
| Tabela 2-4: Resultados obtidos nas experiências para síntese do Intermediário 1. | 22 |
| Tabela 2-5: Resultados obtidos na síntese do Intermediário 2..... | 23 |
| Tabela 2-6: Resultados obtidos nas experiências variando a razão S/C..... | 24 |
| Tabela 2-7: Resultados das experiências de redução estereosseletiva. | 24 |
| Tabela 2-8: Resultados das experiências de redução estereosseletiva. | 27 |
| Tabela 2-9: Resultados obtidos na reação para obtenção do S-Metolaclo. | 28 |

Lista de abreviaturas

CAC – Cloreto de cloroacetila

e.e. – Excesso enantiomérico

EI – Impacto eletrônico

GC-FID – Cromatografia Gasosa com detetor de ionização em chama

GC-MS – Cromatografia gasosa com detetor de espectrometria de massa

HPLC-DAD - Cromatografia líquida de alta eficiência com detetor de arranjo de díodos

¹H-RMN – Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton

IV – Espectroscopia de Infravermelho

MEA – 2-etil-6-metilnilina

MOA – 1-Metoxipropan-2-ona

MS – Espectrometria de massa

m/z – Massa sobre carga

S/C – Substrato catalisador

1. Introdução teórica

1.1 Prefácio

O presente trabalho tem como finalidade a dissertação de mestrado em Química Bioorgânica da Faculdade de Ciências e Tecnologias. A parte experimental desta dissertação foi realizada na empresa Sapec Agro do grupo Sapec no âmbito de um estágio profissional. O projeto consiste na síntese de um herbicida quiral, o S-Metolacoloro. A síntese deste composto é realizada em três passos, sendo o mais importante a redução estereosseletiva do Intermediário 1. Neste passo a escolha do catalisador utilizado é um ponto fulcral no sucesso da síntese.

A Sapec Agro tem neste momento um pedido de patente pendente para o processo de síntese do S-Metolacoloro. Por essa razão e de modo a proteger a propriedade intelectual da empresa as informações relativas aos procedimentos experimentais como temperatura e tempo de reação, quantidades utilizadas e os dados relativos ao catalisador utilizado estão omissos.

1.2 A Empresa

O grupo Sapec, fundado por Antoine Velge em 1926, é hoje uma holding industrial e de serviços Ibéricos. A sociedade foi constituída a 21 de Janeiro desse ano em Bruxelas com o nome "*Société Anonyme de Produits et Engrais Chimiques du Portugal*".^[1]

A empresa foi originalmente criada para explorar as minas de pirite do Lousal, no Alentejo, mas rapidamente entrou no mercado de adubos, expandindo-se posteriormente para a produção de agroquímicos, sementes e rações de animais.

O grupo gere cinco negócios de base: Fatores de produção para a agricultura, distribuição de produtos químicos e tratamento de resíduos industriais, logística, Distribuição e trading de agroalimentares e a produção de energia renovável.^[2]

A Sapec Agro, nos dias de hoje, mantêm o negócio histórico do grupo Sapec dedicando-se à produção e à comercialização de agroquímicos.^[2]

A empresa tem, hoje em dia, como missão "*Fornecer produtos e serviços de elevada qualidade, promovendo práticas standard de segurança e proteção ambiental, visando a satisfação dos seus clientes*".^[2]

1.3 Agroquímicos

Agroquímico é o termo genérico aplicado aos produtos químicos utilizados na agricultura. Este termo refere-se principalmente a pesticidas onde se incluem os herbicidas, inseticidas, fungicidas e nematicidas, mas pode-se referir também a fertilizantes e hormonas sintéticas, entre outros.

Pesticida é qualquer substância ou mistura de substâncias usadas para prevenir, destruir, repelir ou mitigar pragas incluindo insetos, roedores, fungos, bactérias, entre outros. [3]

A nível mundial, as empresas líderes na produção de agroquímicos são hoje a Syngenta, Bayer CropScience, BASF, Dow Agrosiences, Monsanto e DuPont. Sendo o Glifosato o herbicida mais usado por agricultores e particulares. [4]

1.3.1 Herbicidas quirais

Os herbicidas, palavra proveniente do grego, *herbi* de erva e *cida* de matar são produtos químicos usados na agricultura para controlo de ervas daninhas. Estes representam um tipo específico de pesticida.

Muitos herbicidas têm como base compostos quirais. A quiralidade é uma propriedade bem conhecida e está presente em quase tudo na natureza. Quando uma substância apresenta quiralidade existe na forma de, pelo menos, dois enantiómeros.

Os enantiómeros apresentam propriedades físico-químicas idênticas em ambientes aquirais, mas atividade diferentes em sistemas biológicos, [5] uma vez que os processos bioquímicos apresentam uma elevada estereosseletividade. [6]

Nos sistemas biológicos os dois enantiómeros podem apresentar efeitos diferentes, muitas vezes opostos, tendo o enantiómero ativo um efeito desejado enquanto o outro pode, por vezes, apresentar efeitos tóxicos. [7]

Os compostos quirais representam 25 % do mercado dos produtos agroquímicos mas os produtos enantiomericamente puros representam apenas 7 % desse mercado, correspondendo a restante quota a misturas racémicas. O difícil acesso a materiais de partida quirais e a dificuldade de encontrar sínteses enantiosseletivas que sejam economicamente rentáveis são as principais razões para estes números. [8]

O uso de herbicidas como uma mistura de isómeros apresenta várias desvantagens para o ambiente e também para o consumidor. A utilização de isómeros não ativos causa problemas de poluição ambientais, que poderiam ser evitados, e a utilização de isómeros tóxicos pode provocar danos nas culturas que se pretende preservar.

Por estes motivos o registo de misturas racémicas de herbicidas foram proibidos em alguns países europeus, como a Suíça e a Holanda, tendo o registo do seu enantiómero puro sido aprovado nesses mesmos países. [5]

Esta é uma das principais razões para o aumento da investigação e desenvolvimento de sínteses enantiosseletivas.

1.3.2 Fenómeno do atropoisomerismo

Alguns compostos, como é o caso da molécula de Metolacloproprato apresentam um estereoisomerismo denominado atropoisomerismo. Esta denominação provém da palavra grega *atropos*, que significa sem rotação.

O atropoisomerismo é um fenómeno estrutural característico de sistemas onde a livre rotação em torno de uma ligação sigma apresenta uma barreira energética suficientemente alta de modo a permitir o isolamento ou simplesmente a deteção dos diferentes isómeros. Um exemplo de atropoisomerismo encontra-se representado na Figura 1-1.

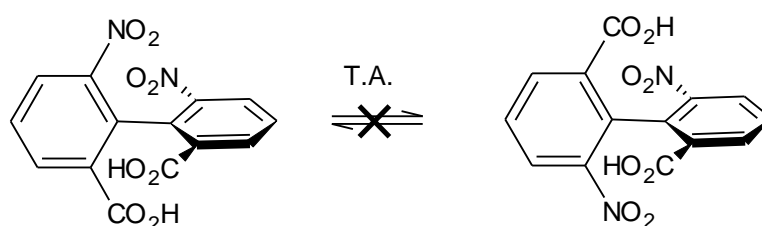


Figura 1-1: Exemplo de equilíbrio atropoisomérico do ácido 6,6'-dinitro-2,2'-difénylico.

Esta isomeria axial é caracterizada pela atividade ótica promovida por um eixo de ligação, não necessitando que a substância apresente um carbono estereogênico como centro de quiralidade. [9]

É possível encontrar exemplos de atropoisomerismo em diferentes moléculas naturais, como a molécula de vimblastina, um anticancerígeno natural, e também sintéticas com a vancomicina, um antibiótico. Este tipo de isomerismo tem a capacidade de influenciar o perfil de reconhecimento molecular de um determinado ligante pelo seu recetor-alvo, o que pode levar a diferenças no perfil de bioatividade de uma molécula. [9]

O atropoisomerismo é normalmente encontrado em sistemas onde o eixo de quiralidade é formado por sistemas sp^2-sp^2 principalmente em sistemas biarílicos com substituintes em posição *orto*, podendo ser também observado em sistemas sp^2-sp^2 não biarílicos, em sistema sp^2-sp^3 , como é o caso do Metolacloproprato e ainda em sistemas sp^3-sp^3 . [9]

1.4 S-Metolacoloro

O S-Metolacoloro, *N*-(1'-metil-2'-metoxietil)-*N*-cloroacetil-2-etil-6-metil-anilina, representado na Figura 1-2, é usado como ingrediente ativo de herbicidas para o milho, batata, soja e para muitas outras culturas. [10]

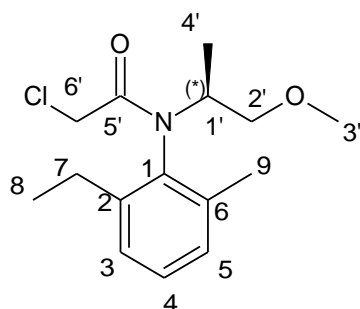


Figura 1-2: Estrutura do S-Metolacoloro.

Além do centro de quiralidade no carbono 1' da molécula do S-Metolacoloro, assinalado com (*) na Figura 1-2, que origina dois enantiômeros, *S* e *R* a molécula de Metolacoloro apresenta atropoisomerismo devido à ligação do átomo de azoto ao átomo de carbono do anel aromático, C-1, dando origem a dois atropoisômeros.

A descrição da configuração absoluta de estereoisômeros atropoisoméricos é opcional, devendo ser acompanhada pela introdução do prefixo “a”, ou seja, a*S* ou a*R*, usando as regras de prioridades de Cahn-Ingold-Prelog. [9] Na Figura 1-3 estão representados os quatro isômeros do Metolacoloro, com a respectiva designação de configuração absoluta.

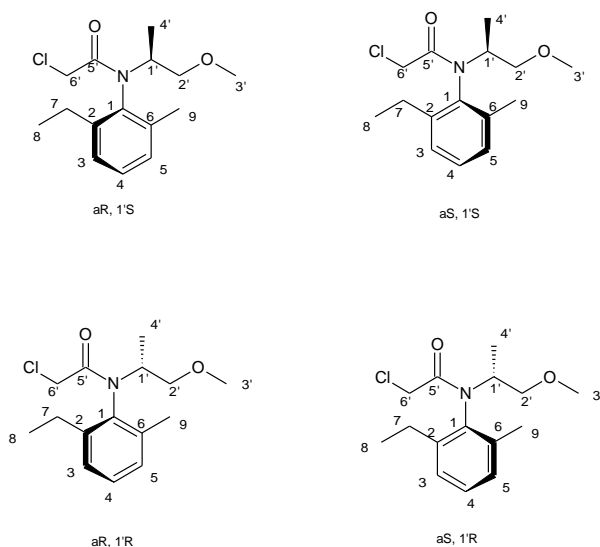


Figura 1-3: Estruturas dos quatro isômeros do Metolacoloro.

Dos quatro isómeros do Metolaclo, representados na Figura 1-3 apenas os dois isómeros S apresentam atividade como herbicida, ou seja, a sua atividade é controlada principalmente pela configuração do seu centro estereogênico e não pela quiralidade axial.^[11]

1.4.1 Descoberta

O Metolaclo foi introduzido no mercado em 1976 como uma mistura dos quatro isómeros. Só em 1982 se descobriu que 95% da sua atividade como herbicida encontrava-se nos dois isómeros S. ^[10] Com esta evidência iniciaram-se os estudos para produzir os dois isómeros S do Metolaclo através de um processo químico seletivo.

Na Tabela 1-1 estão apresentados os fatos mais importantes na evolução do S-Metolaclo.

Tabela 1-1: Factos históricos na síntese do S-Metolaclo. ^[12]

| | |
|--------|---|
| 1970 | Descoberta da atividade biológica do Metolaclo (Patente de produção e síntese) |
| 1973 | Decisão de desenvolver um processo de produção |
| 1974 | Primeiros 100 Kg de Metolaclo produzidos |
| 1975 | Operação à escala piloto (reator de 4000L) |
| 1976 | Início da comercialização como racemato |
| 1978 | Início da produção em fábrica. Capacidade de produção de mais de 10000 Ton/ano |
| 1981 | Síntese e testes biológicos aos quatro isómeros do Metolaclo |
| 1983 | Primeira tentativa de sintetizar S-Metolaclo por uma via de síntese enantiosseletiva |
| 1985 | Catalisador de Ródio utilizado com um excesso enantiomérico, e.e., de 69 % para a hidrogenação da imina |
| 1987 | Descoberta de um catalisador de Irídio com atividade superior (e.e. de 84 %) |
| 1992 | Descoberta de um ligando ferrocenil |
| 1993/4 | A patente para o Metolaclo expira |
| 1995/6 | Resultados à escala piloto para o S-Metolaclo com um e.e. de 79 % |

Quando foi introduzido no mercado, em 1976, como uma mistura racémica, o Metolaclo era sintetizado através de uma alquilação redutiva catalisada por platina da 2-etil-6-metilanelina, MEA, com a 1-metoxipropan-2-ona, MOA, na presença de traços de ácido sulfúrico seguindo-se uma cloroacetilação, como representado na Figura 1-4. ^[10]

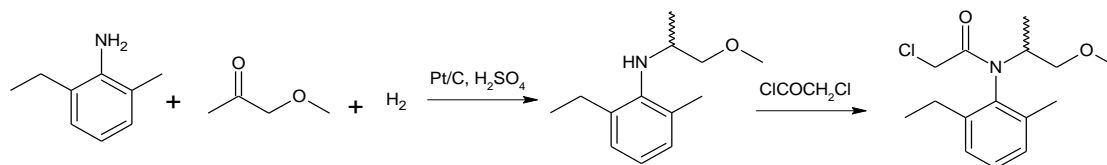


Figura 1-4: Processo utilizado para a síntese de Metolachloro racêmico.

Em 1982 foi publicado um estudo da atividade biológica dos quatro isômeros do Metolachloro, onde se relacionava o rácio de aplicação dos quatro isômeros e do Metolachloro racêmico com a sua atividade. O gráfico que acompanhava essa publicação encontra-se na Figura 1-5.

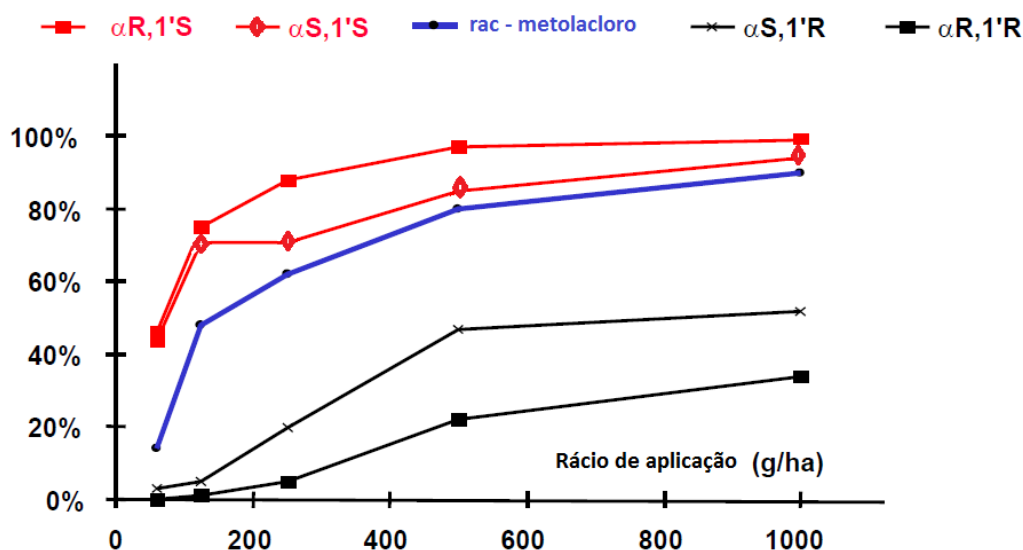


Figura 1-5: Efeitos do rácio de aplicação na atividade dos quatro isômeros do Metolachloro.

Em 1983 quando se iniciam os estudos de uma via de síntese enantiosseletiva testaram-se três hipóteses, utilizando como material de partida uma enamina, uma cetona e uma imina.^[10] As vias de síntese testadas encontram-se na Figura 1-6.

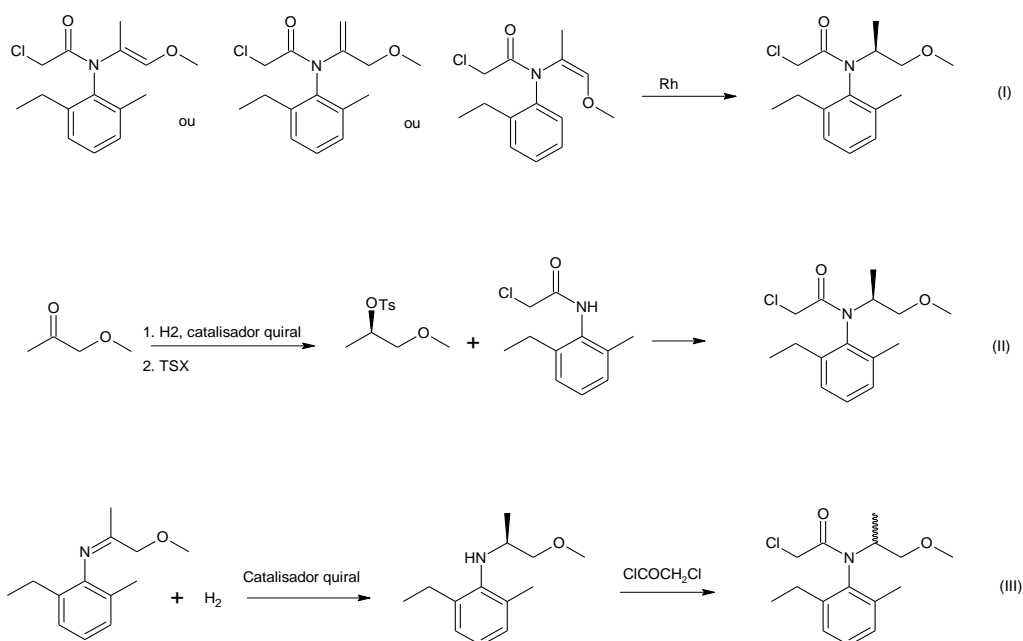


Figura 1-6: Hipóteses propostas para a Síntese enantiosseletiva do S-Metolaclo.^[10]

A hipótese (I) consiste na redução de uma das três enaminas com estrutura semelhante ao Metolaclo utilizando um catalisador de ródio. Na hipótese (II) o passo enantiosseletivo é a redução da MOA que é posteriormente condensada a uma amina. A hipótese (III) é a mais semelhante à síntese já conhecida do Metolaclo racémico. Nesta hipótese a imina resultante da condensação da MEA com a MOA é reduzida, seguindo-se depois a reação de cloroacetilação.

As quatro hipóteses foram extensamente estudadas por um grupo multidisciplinar tendo os investigadores chegado às seguintes conclusões:

- As três enaminas propostas na hipótese (I) não apresentavam qualquer conversão utilizando diferentes catalisadores;
- A MOA na hipótese (II) foi reduzida com sucesso mas o excesso enantiomérico, e.e., obtido nunca foi superior a 12 %;
- A imina na hipótese (III) era também reduzida com sucesso utilizando catalisadores de platina mas o produto obtido era completamente racémico.

Com estas conclusões os estudos para a síntese enantiosseletiva de S-Metolaclo chegaram a um beco sem saída até 1985. Nesse ano, estudos paralelos apresentaram resultados positivos na redução de uma série de iminas utilizando catalisadores de Ródio, sendo uma das iminas estudadas a utilizada na hipótese (III).^[10]

Os estudos da síntese do S-Metolaclo focaram-se então na hipótese de redução da imina e resultaram na síntese de S-Metolaclo com um e.e. de 69 %.

Nesta fase os investigadores depararam-se com mais uma série de problemas tais como a desativação do catalisador que se observava durante a reação. Assim era necessária uma quantidade de catalisador muito elevada, o que tornava a síntese economicamente inviável. [10]

Em 1996, passados mais de dez anos do início dos estudos da síntese enantiosseletiva do S-Metolaclopro os investigadores conseguiram obter um produto com um e.e. de 79 % sendo reportada na literatura um passo de purificação da imina como necessário para a obtenção de S-Metolaclopro com a pureza e o e.e. desejados. [10]

Hans-Ulrich Blaser, principal investigador da síntese do S-Metolaclopro usou, em 2001, o labirinto do Theseus à procura do Minotauro, representado na Figura 1-7, para descrever o processo e escreveu: *“No labirinto têm que se decidir em cada curva, se se vai para a esquerda ou para a direita, a maioria dos caminhos que se podem escolher são provavelmente becos sem saída ou têm mais surpresas desagradáveis e apenas um deles leva ao objetivo desejável. No processo de desenvolvimento, a situação é ainda pior, porque Theseus ao menos sabia que o Minotauro existia e nós não sabíamos de facto se existia um catalisador com as propriedades requeridas”* [10]



Figura 1-7: Labirinto usado por Blaser para descrever o processo de descoberta da síntese enantiosseletiva do S-Metolaclopro.

Hoje em dia são vários os produtos comercializados que têm como princípio ativo o S-Metolacoloro ou o Metolacoloro. Alguns desses produtos estão listados na Tabela 1-2.

Tabela 1-2: Herbicidas com S-Metolacoloro ou Metolacoloro na sua composição. [13]

| Princípio Ativo | Herbicida | Produtor |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------|
| S-Metolacoloro | Dual II magnum | Syngenta |
| | Cinch | Du Pont |
| S-Metolacoloro + Atrazina | Bicep II magnum | Syngenta |
| | Cinch ATZ | Du pont |
| S-Metolacoloro + mesotriona | Camix | Syngenta |
| S-Metolacoloro+mesotriona + Atrazina | Lumax | Syngenta |
| | Lexar | Syngenta |
| Metolacoloro | Parallel | MANA |
| | Me-too-lachlor II | Drexel |

1.4.2 Mecanismo de ação

O S-Metolacoloro pertence ao grupo químico das cloroacetaminas, classe de herbicidas mais importante e mais estudada até aos dias de hoje. [14]

Embora amplamente estudada, o seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido. As cloroacetaminas foram descritas como inibidoras da síntese de lípidos, ácidos gordos, trepenos, flavonóides e proteínas, como interferentes na regulação hormonal e como inibidores da divisão celular. [15]

Segundo a literatura, o S-Metolacoloro atua no meristema das plantas, tecido encontrado em zonas da planta onde o crescimento ocorre, sendo constituído de células indiferenciadas (células meristemáticas). A sua ação provoca nas plantas suscetíveis o rompimento da membrana celular e inibe a divisão das células, paralisando assim o crescimento das raízes e da plântula. [16]

1.4.3 Síntese

A estratégia de síntese escolhida consiste na utilização da MEA e da MOA para se obter o N-(2-etil--metilfenil)-1-metoxipropan-2-imina, Intermediário 1 através do mecanismo representado na Figura 1-8.

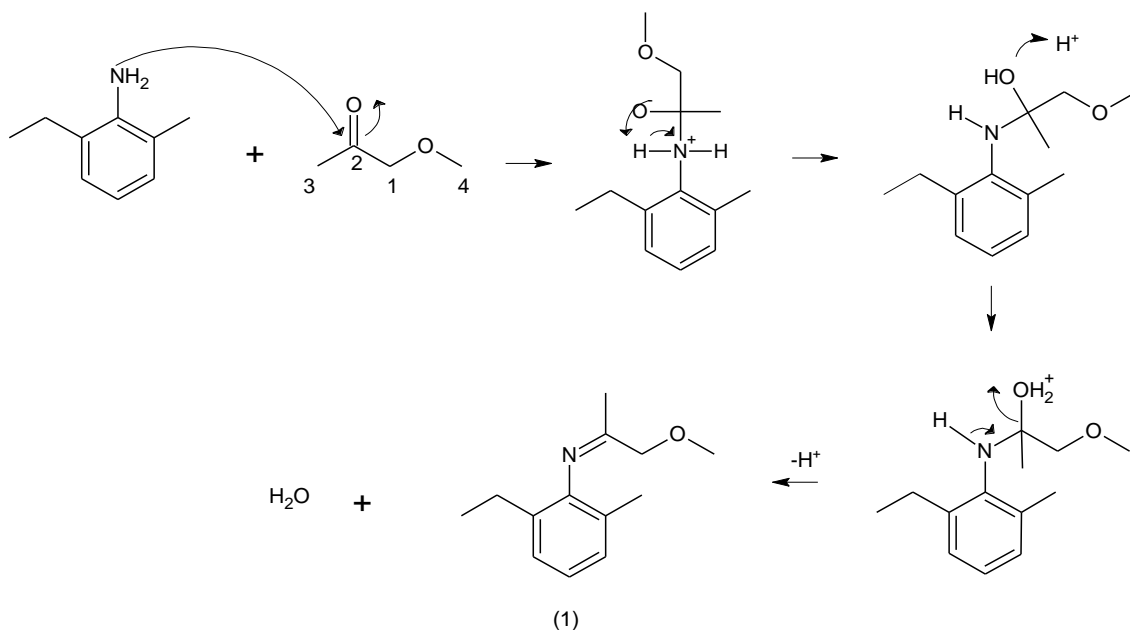


Figura 1-8: Mecanismo reacional de formação de *N*-(2-etil--metilfenil)-1-metoxipropan-2-imina, Intermediário 1.

Neste passo da reação o par de elétrons livres do átomo de azoto atua como nucleófilo atacando a MOA no seu carbono eletrodeficiente, C-2. Após condensação das duas moléculas o Intermediário 1 é formado através dum passo de eliminação de água.

As reações de formação de iminas requerem catálise ácida, uma vez que estas são muito lentas na ausência de um meio ácido. Este meio ácido é essencial no passo de protonação do grupo OH e não no passo de adição da MEA. Por outro lado o excesso de ácido torna a reação extremamente lenta uma vez que pode levar à protonação do grupo NH_2 .^[17]

Após obtenção do Intermediário 1 este tem de ser reduzido estereosseletivamente para obter o (S)-2-etil-*N*-(1-metoxipropan-2-il)-6-metilanilina, Intermediário 2.

Esta reação requer o auxílio de um catalisador de modo a obter maioritariamente um dos enantiómeros possíveis. As reações nas quais se obtêm um enantiómero maioritário em relação a dois possíveis são denominadas de estereosseletivas.

Os mecanismos reacionais das reações de redução na presença de um catalisador não são totalmente conhecidos, mas sabe-se que envolve coordenação da ligação dupla à superfície do catalisador onde se encontram os átomos de hidrogénio, que são transferidos para a ligação dupla como representado na Figura 1-9.^[17]

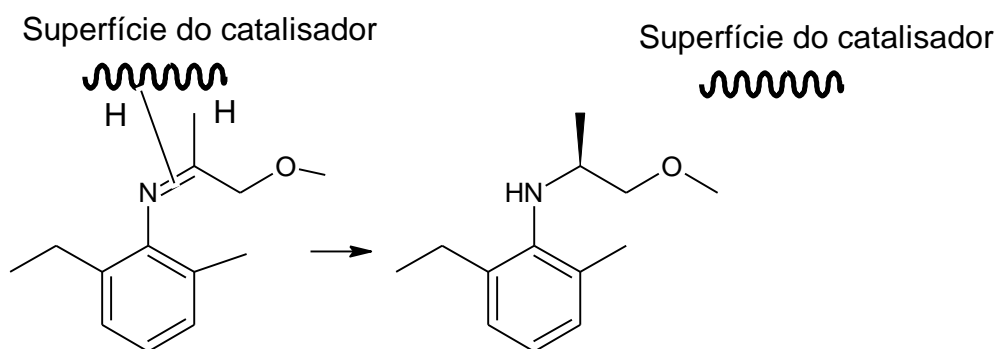


Figura 1-9: Mecanismo reacional da formação de (S)-2-etil-N-(1-metoxipropan-2-il)-6-metilanilina, Intermediário 2.

Após formação do Intermediário 2, este reage com o cloreto de cloroacetila, CAC numa reação de substituição para obter o S-Metolaclo através do mecanismo representado na Figura 1-10.

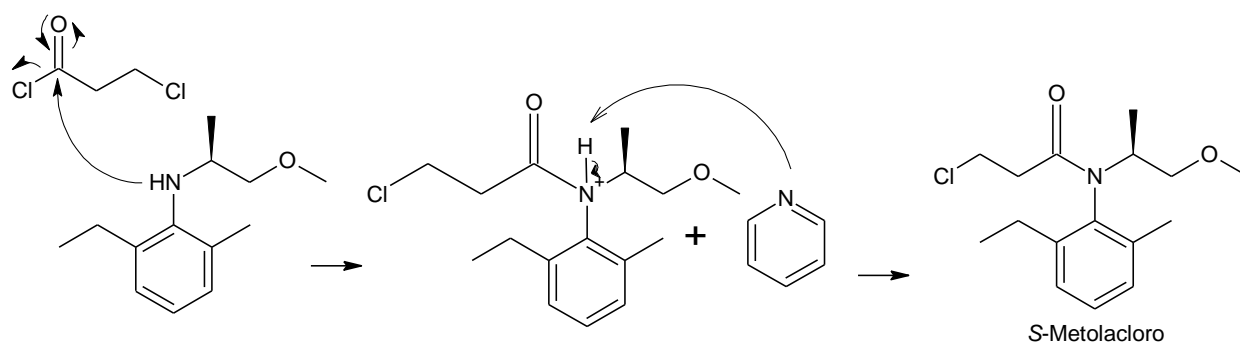


Figura 1-10: Mecanismo reacional de formação do S-Metolaclo.

Este passo consiste no ataque nucleófilo do átomo de azoto do Intermediário 2 ao CAC levando à substituição do átomo de cloro. O composto resultante apresenta um ião amónio sendo necessária uma base, neste caso a piridina, para remoção do átomo de hidrogénio ligado ao azoto. ^[17]

2. Discussão de Resultados

Como descrito anteriormente a síntese do S-Metolacloro é realizada em três passos de modo a obter um produto final de acordo com a especificação em vigor: 96 % de pureza da matéria ativa, 80 % de pureza em S-Metolacloro, e uma contaminação inferior a 1 g/kg de MEA. ^[18]

A literatura descreve um passo de purificação do Intermediário 1 através de destilação fracionada de modo a obter o produto final com a pureza pretendida. ^[10] Nos testes realizados experimentou-se essa hipótese e também a hipótese de purificação apenas do Intermediário 2.

2.1 Análise dos materiais de partida

2-Etil-6-Metil-anilina

A MEA é um líquido cor de rosa claro. A sua estrutura com respetiva numeração encontra-se representada na Figura 2-1.

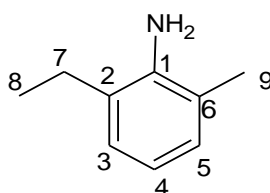


Figura 2-1: Estrutura da MEA com numeração.

Analisou-se o composto através de cromatografia gasosa com deteção de ionização em chama, GC-FID, por espectroscopia de infravermelho, IV, e de ressonância magnética nuclear de protão, ¹H-RMN e por cromatografia gasosa com deteção de espectrometria de massa, GC-MS.

Na análise por GC-FID utilizou-se dois métodos, A e B. Estes diferem apenas no gradiente de temperaturas utilizado, sendo que o método B apresenta um gradiente menor que o método A.

Utilizaram-se estes dois métodos no decorrer do trabalho, uma vez que se sentiu a necessidade de garantir, através de um gradiente de temperatura menor, a inexistência de impurezas que poderiam coeluir utilizando um gradiente maior, como no método A.

Através do cromatograma de GC-FID, Anexo 1, utilizando o método A é possível observar que a MEA elui aos 9,17 minutos e apresenta uma pureza de 99,9 %. Utilizando o método

B, Anexo 2 observa-se que o composto elui aos 12,6 minutos e apresenta uma pureza de 99,9 %.

Na análise por IV, Anexo 3, observa-se a 3473 e 3389 cm^{-1} as duas bandas de pequena intensidade características das vibrações de estiramento da ligação N-H em amins primárias. As bandas entre 3042 e 3020 cm^{-1} correspondem às vibrações C-H aromáticas e as bandas entre 2964 e 2871 cm^{-1} correspondem às vibrações C-H alifáticas. A 1619 cm^{-1} é visível a banda característica das vibrações C=C aromáticas. A banda característica das vibrações C-C aromáticas é visível a 1465 cm^{-1} . A 1270 cm^{-1} é visível a banda de grande intensidade correspondente à vibração de estiramento C-N. As bandas características das vibrações C-H aromáticas fora do plano encontram-se a 744 cm^{-1} .

No espectro de $^1\text{H-RMN}$, Anexo 4, é possível observar todos os sinais correspondentes à MEA. Na zona correspondente aos prótons mais desblindados, a campo mais baixo, observa-se a δ 6,79 ppm o multiplete correspondente aos prótons aromáticos da molécula, que integra para três prótons. Neste multiplete encontram-se sobrepostos o duplo duplete do próton CH-4 e os dupletos dos prótons CH-3 e CH-5. Observando as estruturas de ressonância da MEA, representados na Figura 2-2, é possível observar que o próton CH-4 é desblindado tanto por efeito de ressonância como por efeito indutivo dos carbonos dos grupos etil e metil do anel aromático, os prótons CH-3 e CH-5 apresentam desblindagem apenas por efeito de indução. Sendo assim o próton CH-4 é o mais desblindado dos prótons aromáticos.

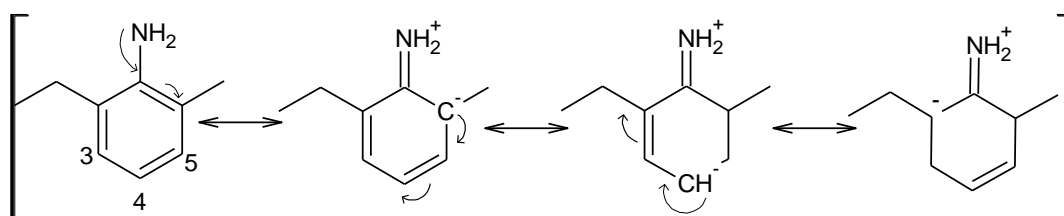


Figura 2-2: Estruturas de ressonância da MEA.

Na zona do espectro onde se observam os prótons mais blindados é visível a δ 3,56 ppm o sinal correspondente aos prótons NH_2 . O quarteto a δ 2,52 ppm corresponde aos prótons CH_2 -7. A δ 2,16 ppm observa-se o singuleto correspondente aos prótons CH_3 -9 e a δ 1,24 ppm o tripleto correspondente aos prótons CH_3 -8.

Analisando o espectro de MS, Anexo 5, observa-se a m/z 135 o íon M^+ . O íon a m/z 120 corresponde à perda de um grupo CH_3 que origina o fragmento representado na Figura 2-3.

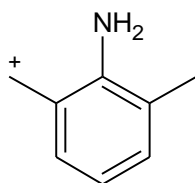


Figura 2-3: fragmento com m/z 120 da molécula de MEA.

A m/z 91 é visível o pico característico dos compostos com anéis aromáticos ramificados que resulta do rearranjo do anel aromático para obter um anel de sete membros através do mecanismo representado na Figura 2-4. [19]

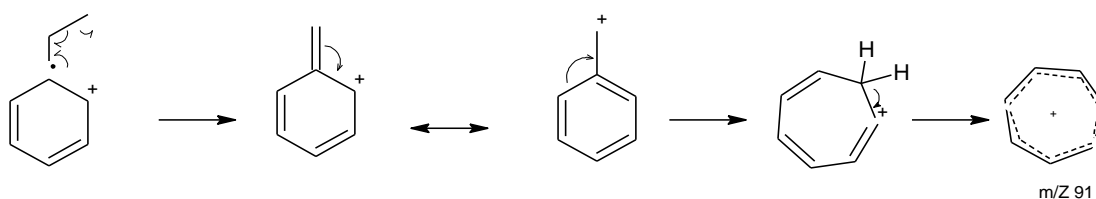


Figura 2-4: Mecanismo de rearranjo do anel aromático.

1-Metoxipropan-2-ona

A MOA é um líquido amarelo. A sua estrutura e respetiva numeração encontra-se na Figura 2-5.

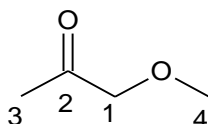


Figura 2-5: Estrutura da MOA com numeração.

Através da análise de GC-FID, Anexo 8, é possível observar que o composto elui aos 3,9 minutos e apresenta uma pureza de 91 %. No cromatograma é visível a existência de uma impureza aos 8,0 minutos correspondente a 6 % do material de partida.

A presença desta impureza requer um passo adicional de purificação da MOA. Sabendo que na técnica de cromatografia gasosa a ordem de eluição dos compostos está relacionada com o seu ponto de ebulição é possível aferir que o ponto de ebulição da impureza é bastante superior ao da MOA. Assim optou-se por uma técnica de destilação a pressão reduzida.

No cromatograma de GC-FID da MOA destilada, Anexo 7, é possível verificar que a destilação purifica o material de partida com sucesso obtendo-se o composto com uma pureza de 98 %.

Analisou-se a estrutura do composto através de IV, ¹H-RMN e de GC-MS.

Analisando o espectro de IV, Anexo 8, observam-se as bandas características das vibrações C-H alifáticas entre 2990 e 2826 cm⁻¹. A 1726 cm⁻¹ observa-se a banda de grande intensidade característica da vibração de estiramento da ligação C=O. As bandas de intensidade média a 1420 e 1356 cm⁻¹ devem-se às vibrações de estiramento C-H. A 1121 cm⁻¹ observa-se a banda de grande intensidade característica do estiramento assimétrico da ligação C-O-C do grupo éter. [19]

Analisando o espectro de ¹H-RMN, Anexo 9, observam-se os picos correspondentes a todos os prótons da molécula. A δ 2,15 ppm encontra-se o singuleto correspondente aos prótons CH₃-3, com integração para três prótons, o singuleto a δ 3,42 ppm corresponde aos prótons CH₃-4, também com integração para três prótons. A δ 4,01 ppm encontra-se o singuleto correspondente aos prótons mais desblindados da molécula, CH₂-1. Esta desblindagem deve-se às estruturas de ressonância encontradas na Figura 2-6.

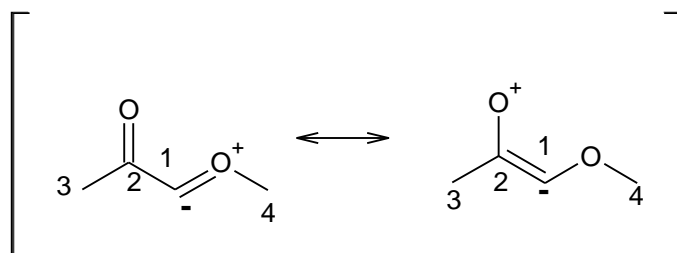


Figura 2-6: Estruturas de ressonância responsáveis pela desblindagem dos prótons do carbono 3.

Analisando o espectro de MS, Anexo 10, observa-se a *m/z* 88 o ião M⁺. A *m/z* 58 observa-se o ião correspondente à perda do grupo O-CH₃. Este ião forma-se através do mecanismo representado na Figura 2-7. [19]

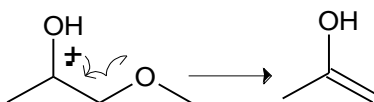


Figura 2-7: Mecanismo de formação do fragmento com *m/z* 58.

2.2 Síntese do N-(2-etil-6-metilfenil)-1-metoxipropan-2-imina (1)

O primeiro passo para a síntese do S-Metolacloro é a condensação da MEA com a MOA como representado na Figura 2-8.

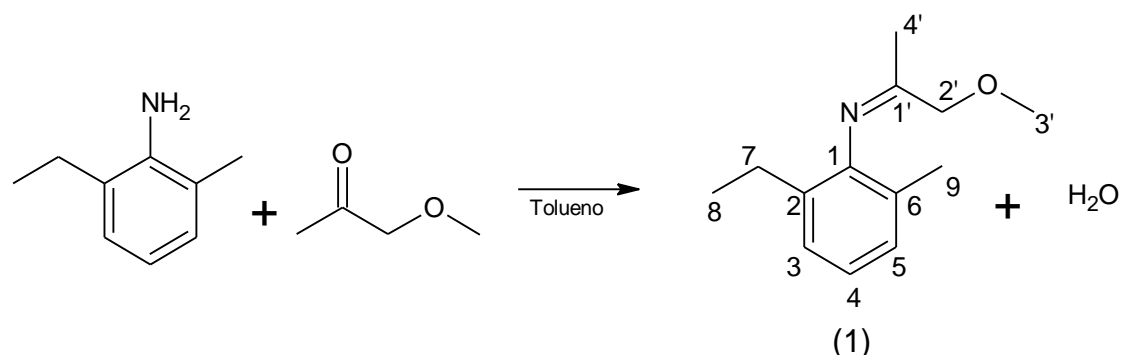


Figura 2-8: Reação de formação da N-(2-etil-6-metilfenil)-1-metoxipropan-2-imina.

Este passo ocorre com formação de água que tem de ser removida da mistura reacional de modo a impedir que ocorra hidrólise da imina através do mecanismo representado na Figura 2-9.

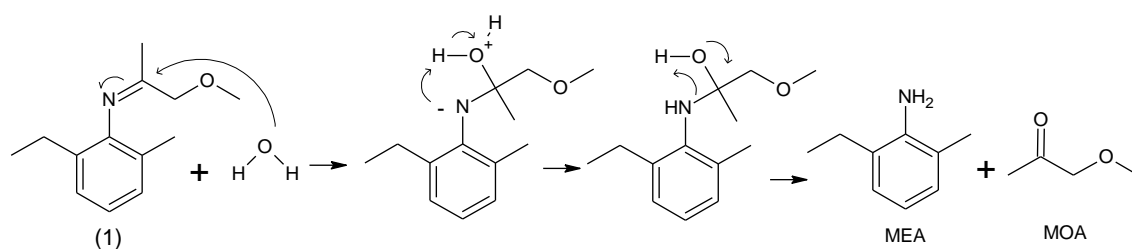


Figura 2-9: Mecanismo de hidrólise do intermediário 1. [17]

Para retirar a água da mistura reacional adaptou-se um *Dean-Stark* ao balão de reação de modo a que a água fosse recolhida no braço do *Dean-Stark*.

Usou-se tolueno como solvente para que através do azeótropo que este forma com a água esta fosse destilada com ponto de ebulição mais baixo. O azeótropo tem um ponto de ebulição de 85 °C.

O reagente limitante neste passo da reação é a MEA uma vez que, como já foi referido, esta não pode estar presente no produto final numa concentração superior a 1 g/Kg uma vez que é uma impureza toxicologicamente relevante. [18]

2.2.1 Escala laboratorial

Testes preliminares

Os primeiros testes realizados serviram para determinar as condições ideais de reação tal como os equivalentes de MOA e a temperatura. Nesta fase testou-se ainda um método adicional de purificação do produto obtido.

Na Tabela 2-1 encontram-se esquematizados os resultados obtidos nas primeiras experiências. Estas experiências foram realizadas a três temperaturas diferentes, que estão omissas de modo a proteger a propriedade intelectual da empresa.

Tabela 2-1: Resultados obtidos nas primeiras experiências.

| Experiência | Temperatura ⁽¹⁾ | Porcentagem de MEA (%) ⁽²⁾ | Pureza do Intermediário 1 (%) ⁽³⁾ |
|-------------|----------------------------|---------------------------------------|--|
| 1 | T1 | 4,4 | 70 |
| 2 | T2 | 4,2 | 73 |
| 3 | T3 | 2,0 | 86 |

⁽¹⁾ Temperaturas omissas para proteção da propriedade intelectual da empresa. T1 mais baixa e T3 mais alta. ⁽²⁾ Resultados obtidos através de análise de GC-FID. ⁽³⁾ Resultados obtidos através de GC-FID no final da reação desintegrando os compostos voláteis.

Através dos resultados obtidos a três temperaturas diferentes, sendo T3 a mais elevada e T1 a mais baixa verifica-se que a T3 se obtêm uma maior pureza de Intermediário 1. De forma a compreender a influência da temperatura reacional na conversão final de MEA o gráfico apresentado na Figura 2-10 correlaciona a conversão de MEA em Intermediário 1 em função do tempo de reação para as reações realizadas a diferentes temperaturas.

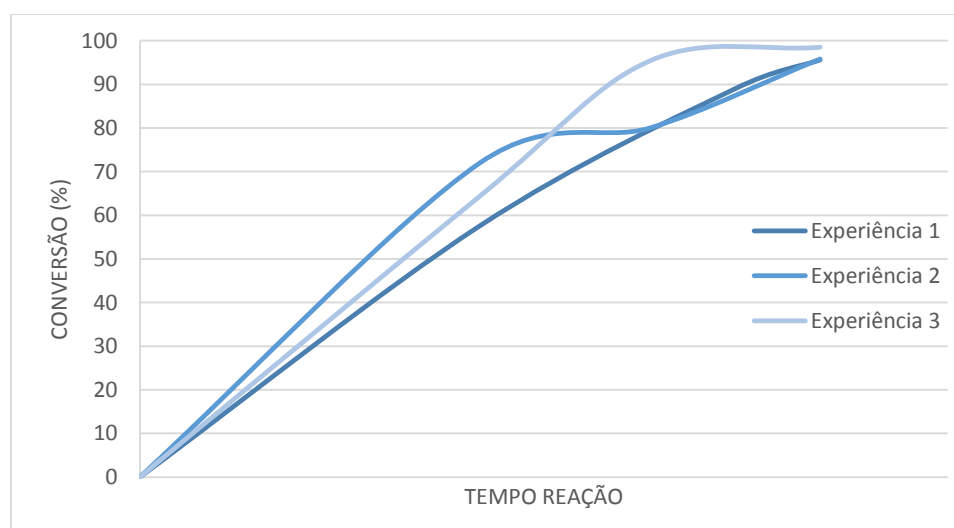


Figura 2-10: Gráfico com a evolução da conversão de MEA em Intermediário 1 ao longo do tempo para reações a diferentes temperaturas.

Observa-se que na experiência a temperatura mais elevada, experiência 3, a conversão de MEA em Intermediário 1 é superior às outras duas experiências no mesmo tempo de reação. Testou-se também uma temperatura superior a T3 mas verificou-se degradação da mistura reacional.

Com estes resultados, optou-se por realizar a reação na temperatura da experiência 3 uma vez que esta apresenta melhores resultados tendo em conta a conversão de MEA e a pureza do Intermediário 1 obtida.

De modo a compreender a influência do excesso de MOA realizaram-se testes utilizando diferentes equivalentes de MOA. Estes resultados encontram-se na Tabela 2-2.

Tabela 2-2: Resultados obtidos quando se varia os equivalentes de MOA.

| Experiência | Equivalentes de MOA | Pureza de Intermediário 1 (%) ⁽¹⁾ |
|--------------------|----------------------------|---|
| 4 | 2,0 | 89% |
| 3 | 2,5 | 87% |
| 5 | 3,0 | 84% |

⁽¹⁾ Resultados obtidos através de GC-FID no final da reação desintegrando os compostos voláteis.

Através da análise da Tabela 2-2 observa-se que quando se aumenta os equivalentes de MOA, experiência 5, a pureza do intermediário 1 diminuí, observando-se um aumento do número de impurezas através de análise por GC-FID. Este fato pode ser explicado com o aumento de impurezas da própria MOA disponíveis na mistura reacional para reagir entre elas e com a MEA.

A diminuição do número de equivalentes de MOA, experiência 4, leva a um aumento da pureza de Intermediário 1 mas verifica-se a necessidade de mais tempo de reação para obter a conversão desejada. Assim decidiu-se utilizar 2,5 equivalentes de MOA.

Nesta fase de testes preliminares investigou-se também uma técnica adicional de purificação do intermediário 1.

De modo a garantir a ausência de traços de água secou-se a mistura reacional obtida na experiência 3 com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se a mistura reacional a pressão reduzida.

No cromatograma de GC-FID do meio reacional no final da experiência, Anexo 11, observa-se o pico correspondente à MEA que elui a 9,1 minutos numa percentagem de 2,0 % e o pico correspondente ao Intermediário 1 que elui aos 10,9 minutos com uma percentagem de 87 %. O tempo de retenção do Intermediário 1 foi confirmado com injeção de padrão.

Após o *work up* analisou-se o produto através de GC-FID, Anexo 12, e verificou-se um aumento na percentagem de MEA para 10 %. Este aumento da percentagem de MEA pode ser explicado devido à humidade atmosférica que pode hidrolisar o Intermédio 1 como representado na Figura 2-9 formando novamente os materiais de partida.

O *work up* da reação não é efetuado sob atmosfera inerte e isso pode explicar o aumento da percentagem de MEA.

Resultados Experimentais

Após a otimização dos parâmetros da reação com determinação das condições ideais: temperatura T3 e 2,5 equivalentes de MOA, novos testes foram realizados de modo a verificar a robustez do processo.

Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 2-3.

Tabela 2-3: Resultados obtidos nas experiências 6 a 8.

| Experiência | Rendimento (%) | Percentagem de MEA (%) ⁽¹⁾ | Pureza do Intermediário 1 (%) ⁽²⁾ |
|--------------------|-----------------------|--|---|
| 6 | 88 | 1,1 | 94 |
| 7 | 90 | 2,4 | 97 |
| 8 | 95 | 1,2 | 97 |

⁽¹⁾ Resultados obtidos através de GC-FID. ⁽²⁾ Resultados obtidos por GC-FID no final da reação desintegramos os compostos voláteis.

Nos três testes realizados obteve-se um rendimento elevado, superior a 88 %, assim como elevada pureza do Intermediário 1 e baixa percentagem de MEA.

A mistura reacional obtida na experiência 6, por apresentar uma pureza mais baixa, foi submetida a um passo de purificação através de destilação fracionada, como descrito na literatura.^[10]

Observando o cromatograma de GC-FID obtido no final da reação, Anexo 13, observa-se a existência de pequenas impurezas com tempos de retenção entre os 16 e os 28 minutos com percentagens inferiores a 1,1 %.

Após a destilação fracionada traçou-se novamente o cromatograma de GC-FID da segunda fração recolhida, Anexo 14. No cromatograma observa-se que a destilação retira os compostos voláteis, MOA e tolueno. Verifica-se que as impurezas que eluíam dos 20 aos 28 minutos foram retiradas da mistura reacional com sucesso obtendo-se um Intermediário 1 com uma pureza de 98 %.

A destilação fracionada não é eficaz a separar as impurezas que eluem dos 16 aos 19 minutos. Apesar de várias tentativas para retirar as impurezas ainda presentes no produto tal não foi possível.

A experiência 8 foi destilada a pressão reduzida para retirar os compostos voláteis. Observando o cromatograma de GC-FID, Anexo 15, verifica-se que toda a MOA e praticamente todo o tolueno são destilado no passo de destilação.

Verificou-se a estrutura do composto através de IV, $^1\text{H-RMN}$ e GC-MS.

Através do espectro de IV, Anexo 16, observam-se as bandas características das vibrações C-H aromáticas acima dos 3000 cm^{-1} e as bandas características das vibrações C-H alifáticas entre os 2965 e os 2821 cm^{-1} . A banda característica da estrutura da imina correspondente à vibração da ligação C=N é visível a 1667 cm^{-1} . As duas bandas de intensidade média a 1495 e 1457 cm^{-1} são características das vibrações das ligações C-C em anéis aromáticos. A 1363 cm^{-1} encontra-se a banda correspondente à vibração da ligação C-N. A 1201 cm^{-1} é visível a banda característica das vibrações C-H aromáticas no plano. A banda de intensidade média a 1113 cm^{-1} corresponde à vibração assimétrica da ligação C-O-C. A 728 e 694 cm^{-1} é possível observar as bandas de grande intensidade correspondentes às vibrações C-H aromáticas fora do plano. ^{[19][20]}

Através da análise por $^1\text{H-RMN}$, Anexo 17, são visíveis os prótons correspondentes à estrutura do Intermediário 1. A δ 7,13 ppm observa-se o multiplete correspondente aos prótons aromáticos da molécula, CH-3, CH-4 e CH-5. Estes prótons aparecem como um multiplete devido à baixa frequência à qual o espectro foi traçado. A δ 4,19 ppm observa-se o singuleto correspondente aos prótons CH₂-2'. Estes prótons são os mais desblindados dos prótons alifáticos devido às estruturas de ressonância representadas na Figura 2-11.

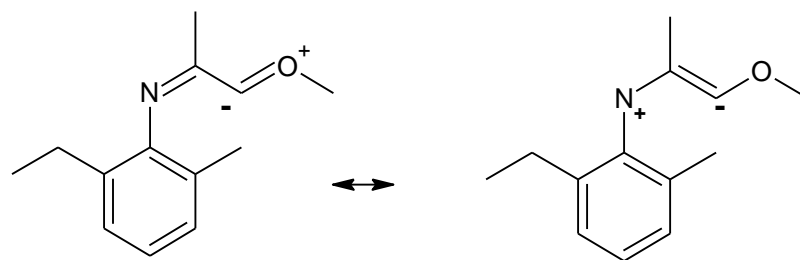


Figura 2-11: Estruturas de ressonância do Intermediário 1.

A δ 3,48 ppm encontra-se o singuleto correspondente aos prótons CH₃-3' adjacentes ao átomo de oxigénio da molécula. A δ 2,36 ppm observa-se o quarteto correspondente aos prótons CH₂-7. O sinal correspondente aos prótons CH₃-9 encontra-se no singuleto a

δ 1,99 ppm. A 1,67 ppm observa-se o singuleto correspondente aos prótons CH₃-4'. A δ 1,12 ppm encontra-se o tripleto correspondente aos prótons CH₃-8.

Observando o espectro de massa do Intermediário 1, Anexo 18 observa-se o íon M⁺ a *m/z* 205, a *m/z* 160 é possível observar o pico base, de maior intensidade, correspondente à perda do fragmento $\cdot\text{CH}_2\text{OCH}_3$. O íon a *m/z* 145 corresponde à perda do grupo etil do anel aromático e do fragmento $\cdot\text{OCH}_3$. A *m/z* 91 é visível o pico característico dos compostos com anéis aromáticos ramificados que resulta do rearranjo do anel aromático como no espectro da MEA, analisado em 2.1.

2.2.2 Escala piloto

Após a otimização da síntese do intermediário 1 à escala laboratorial realizou-se a reação num reator de 20 litros utilizando as condições otimizadas.

Os resultados obtidos encontram-se esquematizados na Tabela 2-4.

Tabela 2-4: Resultados obtidos nas experiências para síntese do Intermediário 1.

| Experiência | Rendimento (%) | Porcentagem de MEA (%) ⁽¹⁾ | Pureza do Intermediário 1 (%) ⁽²⁾ |
|-------------|----------------|---------------------------------------|--|
| 1 | 85 | 0,1 | 94 |
| 2 | 92 | 1,9 | 96 |
| 3 | 95 | 1,2 | 97 |

⁽¹⁾ Resultados obtidos por GC-FID ⁽²⁾ Resultados obtidos por GC-FID no fim da reação desintegrando os compostos voláteis.

Na escala piloto obteve-se rendimentos elevados, superiores a 85 %, com uma percentagem de MEA sempre inferior a 2 % e com purezas elevadas de Intermediário 1, superiores a 94 %.

Estes resultados estão concordantes com os obtidos na escala laboratorial o que significa que o processo de *scale-up* foi conseguido com sucesso.

2.3 Síntese do (S)-2-etil-N-(1-metoxipropan-2-il)-6-metilnilina

No segundo passo da síntese do S-Metolaclo o Intermediário 1 formado anteriormente é reduzido na presença de um catalisador para se obter o Intermediário 2 através de uma reação de redução estereosseletiva, como representado na Figura 2-12.

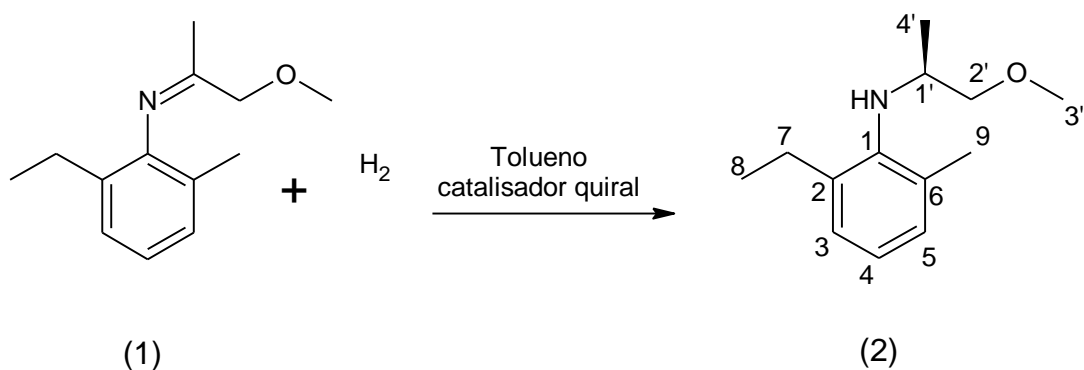


Figura 2-12: Reação de formação de (S)-2-etil-N-(1-metoxipropan-2-il)-6-metilanilina.

O Intermediário 1 formado no primeiro passo da reação não apresenta nenhum impedimento estereoquímico que favoreça o isómero S ao isómero R. Assim para que a reação se torne estereosseletiva e se obtenha o isómero S numa percentagem mínima de 80 % é necessário a utilização de um catalisador quiral.^[18]

As reações de redução estereosseletiva do Intermediário 1 foram realizadas num reator sobre pressão com alimentação contínua de hidrogénio.

2.3.1 Escala laboratorial

Testes preliminares

Na fase de testes preliminares testaram-se várias razões substrato catalisador, S/C, assim como diferentes aditivos à mistura reacional.

Testaram-se dois aditivos diferentes de modo a avaliar a sua capacidade de melhorar a performance do catalisador. Utilizou-se uma razão S/C de 300000/1 introduzindo os dois aditivos diferentes. Os resultados obtidos encontram-se resumidos na Tabela 2-5.

Tabela 2-5: Resultados obtidos na síntese do Intermediário 2.

| Experiência | Aditivo ⁽¹⁾ | Pureza do Intermediário 1 (%) ⁽²⁾ | Conversão (%) ⁽²⁾ |
|-------------|------------------------|--|------------------------------|
| 1 | A1 | 97 | 18 |
| 2 | A2 | 96 | 42 |

⁽¹⁾ Aditivos introduzidos no meio reacional de modo a melhorar a performance do catalisador.

⁽²⁾ Resultados obtidos através de análise por GC-FID.

Através da análise dos resultados verifica-se que com a razão S/C utilizada nenhum dos aditivos estudados apresenta conversões superiores a 50 %. Observa-se que o aditivo A1 apresenta conversões muito baixas, inferiores a 20 % e o aditivo A2 apresenta uma

conversão ligeiramente superior. Esta conversão é calculada com base no Intermediário 1 presente no final da reação através de análise por GC-FID.

Com base nos resultados obtidos, escolheu-se o aditivo A2 para continuar os testes de redução estereosseletivas testando diferentes razões S/C. Os resultados obtidos estão esquematizados na Tabela 2-6.

Tabela 2-6: Resultados obtidos nas experiências variando a razão S/C.

| Experiência | Razão S/C | Pureza do intermediário 1 (%) ⁽¹⁾ | Conversão (%) ⁽¹⁾ |
|--------------------|------------------|---|-------------------------------------|
| 4 | 250000/1 | 97 | 60 |
| 5 | 200000/1 | 97 | 91 |
| 6 | 100000/1 | 97 | 93 |

⁽¹⁾ Resultados obtidos através de análise por GC-FID.

Com os resultados obtidos verifica-se que utilizando uma menor quantidade de catalisador, experiência 4 obtêm-se uma conversão de apenas 60 %. Quando se utilizam quantidades superiores de catalisador, experiências 5 e 6, obtêm-se conversões superiores a 90 %.

Na experiência 6 obteve-se uma conversão de 93 % enquanto na experiência 5 obteve-se uma conversão ligeiramente mais baixa, de 91 %. No entanto por uma questão de viabilidade económica do processo optou-se pelo uso de uma razão S/C de 200000/1.

Resultados Experimentais

Após a otimização dos parâmetros experimentais realizou-se a experiência com o aditivo A2 usando uma razão S/C de 200000/1 de modo a verificar a repetibilidade do processo. Os resultados obtidos estão representados na Tabela 2-7.

Tabela 2-7: Resultados das experiências de redução estereosseletiva.

| Experiência | Rendimento (%) | Conversão (%) ⁽¹⁾ | Pureza do Intermediário 2 (%) ⁽²⁾ | e.e. S (%) ⁽³⁾ |
|--------------------|-----------------------|-------------------------------------|---|----------------------------------|
| 7 | 90 | 100 | 93 | 88 |
| 8 | 87 | 100 | 87 | 88 |
| 9 | 92 | 99 | 84 | 90 |

⁽¹⁾ Resultados obtidos através de GC-FID. ⁽²⁾ Resultado obtido através de GC-FID no final da reação desintegrando os compostos voláteis. ⁽³⁾ Resultados obtidos através de HPLC-DAD.

Nas experiências realizadas obteve-se conversões muito elevadas, superiores a 99 %, com purezas superiores a 84 %. O e.e. obtido nas três experiências foi superior a 88 %.

Na experiência 7, realizada com um Intermediário 1 purificado obteve-se uma pureza superior à obtida nas experiências 8 e 9, realizadas com Intermediário 1 diretamente da mistura reacional. Estes resultados estão de acordo com os espectáveis uma vez que os produtos obtidos nas experiências 8 e 9 apresentam ainda impurezas correspondentes ao primeiro passo da síntese que serão depois retiradas no passo de purificação.

A experiência 8 foi realizada com um Intermediário 1 que apresentava 2,4 % de MEA. Quando se analisou os resultados obtidos por GC-FID observou-se que o Intermediário 2 obtido não apresentava qualquer contaminação de MEA verificando-se também uma diminuição da percentagem de MOA de 3,4 % para 1,3 %.

Isto pode ser explicado com a possibilidade da reação de condensação que origina o Intermediário 1 ocorrer nas condições utilizadas na síntese do Intermediário 2.

Esta reação apresenta uma conversão de 100% o que significa que toda a MEA reagiu com a MOA formando Intermediário 1, que foi posteriormente reduzido para se obter o Intermediário 2.

Através da análise por GC-FID traçado no final da experiência 9, Anexo 19, verifica-se a síntese de Intermediário 2 com uma pureza de 84 %. Na mistura reacional verifica-se a existência de 0,1 % de MEA. Este resultado confirma a hipótese de condensação de MEA com a MOA no decorrer do segundo passo, uma vez que a MEA representava 3 % da mistura reacional no início da reação. O tempo de retenção do intermediário 2 foi confirmado utilizando padrão.

Na análise realizada é possível observar a existência de impurezas no meio reacional que eluem dos 16 aos 27 minutos, existindo uma impureza com tempo de retenção de 21,4 minutos que representa 8 % da mistura reacional.

Purificou-se o Intermediário 2 obtido nesta reação através da técnica de destilação fracionada.

Através do cromatograma de GC-FID, Anexo 20, observa-se que se obtêm um Intermediário 2 com uma pureza de 99 %. É possível confirmar que todos os compostos voláteis, MOA e tolueno, e também o Intermediário 1 e MEA foram retirados da mistura reacional com sucesso. Verifica-se ainda o desaparecimento de praticamente todas as impurezas com tempo de retenção superior ao do Intermediário 2.

Este resultado demonstra que o passo de purificação aplicado ao Intermediário 2 purifica o composto com sucesso.

O e.e. é obtido a partir de análise por HPLC-DAD, utilizando uma coluna quiral capaz de separar os dois enantiómeros.

Observando o cromatograma obtido do produto da experiência 9, Anexo 21, observa-se a separação dos dois picos correspondentes aos dois enantiômeros formados, o pico correspondente ao isômero *R* a 4,2 minutos e o pico correspondente ao isômero *S* aos 4,6 minutos. Através da percentagem de área obtida nos dois picos é possível observar que o isômero *S* corresponde a 95 % e o isômero *R* apenas a 5 % do Intermediário 2 sintetizado obtendo-se um e.e. de 90 %. Os tempos de retenção foram confirmados utilizando padrão.

Estes resultados possibilitam a síntese de *S*-Metolaclopro com excesso em isômero *S* dentro da especificação, uma vez que o passo de redução estereosseletiva é o passo determinante na configuração absoluta do *S*-Metolaclopro obtido.

Verificou-se a estrutura do composto obtido através de IV, ¹H-RMN e GC-MS.

Analisando o espectro de IV do Intermediário 2, Anexo 22, verifica-se que este é muito semelhante ao espectro do Intermediário 1. Observando-se na zona espectral acima dos 3000 cm⁻¹ as bandas características da vibração das ligações C-H aromáticas e na zona entre os 2966 e 2826 cm⁻¹ as bandas características da vibração da ligação C-H alifáticas. Observam-se novamente as duas bandas a 1495 e 1460 cm⁻¹ características da vibração de estiramento das ligações C-C aromáticas. A 1356 cm⁻¹ observa-se a banda de pequena intensidade correspondente à vibração da ligação C-N. A 1198 cm⁻¹ pode-se observar a banda característica da vibração das ligações C-H aromáticas no plano. A banda característica da vibração assimétrica da ligação C-O-C observa-se a 1108 cm⁻¹. A 728 e 694 cm⁻¹ são visíveis, novamente, as bandas de grande intensidade características das vibrações C-H aromáticas fora do plano.^[19]

É possível observar no espectro do Intermediário 2, o desaparecimento da banda a 1667 cm⁻¹ correspondente à vibração da ligação C=N, característica das iminas. Este resultado confirma o sucesso da reação de redução do Intermediário 1.

Através de espectroscopia de ¹H-RMN do produto obtido, Anexo 23, observa-se a campo mais baixo o multipletto a δ 6,89 ppm, correspondente aos prótons aromáticos CH-3, CH-4 e CH-5. A δ 3,33 ppm encontra-se o multipletto correspondente aos prótons CH₃-3', CH₂-2' e CH-1'. A δ 2,65 ppm observa-se o quarteto correspondente aos prótons CH₂-7. O singuleto a δ 2,27 ppm corresponde aos prótons CH₃-9. A δ 1,22 ppm encontra-se o multipletto correspondente aos prótons CH₃-8 + CH₃-4'. Neste multipletto encontram-se sobrepostos o dupletto e o triplete correspondentes a estes prótons, respetivamente CH₃-4' e CH₃-8.^[19]

Relacionando o espectro obtido com o espectro do Intermediário 1 observa-se o desvio para campos mais altos dos prótons CH₃-4' e ainda a alteração da sua multiplicidade para

um duplete. Observa-se a sobreposição dos sinais correspondentes aos prótons CH₂-2' e CH₃-3' que apareciam como dois singletos resolvidos no espectro do Intermediário 1.

Analisando o espectro de massa do Intermediário 2 obtido, Anexo 24, é possível observar que para massas inferiores a m/z 120 o espectro é semelhante ao espectro do Intermediário 1 e para massas superiores a esse valor o espectro apresenta picos a massas acrescidas de m/z 1 ou 2. Isto acontece uma vez que as massas inferiores a m/z 120 correspondem ao esqueleto do anel aromático com as suas ramificações que é igual nos dois produtos. Quando se analisam picos correspondentes a fragmentos com a ligação N-C a diferença nos dois produtos está nos dois átomos de hidrogénio introduzidos. A m/z 207 observa-se o ião M⁺. O pico base do espectro do Intermediário 2 é visível a m/z 162, enquanto no espectro do Intermediário 1 encontrava-se a m/z 160. Este ião corresponde novamente à perda de $\cdot\text{CH}_2\text{OCH}_3$. A m/z 134 encontra-se o ião correspondente à perda do fragmento $\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$. No espectro do Intermediário 2 é também visível o pico m/z 91 como no espectro do Intermediário 1.

2.3.2 Escala Piloto

Após otimização da reação na escala laboratorial realizou-se a redução num reator de 10 litros utilizando as condições otimizadas. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 2-8.

Tabela 2-8: Resultados das experiências de redução estereosseletiva.

| Experiência | Rendimento (%) | Conversão (%) ⁽¹⁾ | Pureza do Intermediário 2 (%) ⁽²⁾ | e.e. S (%) ⁽³⁾ |
|-------------|----------------|------------------------------|--|---------------------------|
| 1 | 90 | 88 | 85 | 90 |
| 2 | 92 | 87 | 87 | 90 |
| 3 | 91 | 88 | 88 | 90 |

⁽¹⁾ Resultados obtidos através de análise por GC-FID. ⁽²⁾ Resultado obtido através de GC-FID desintegrando os compostos voláteis. ⁽³⁾ Resultados obtidos através de HPLC-DAD.

Observando a Tabela 2-8 verifica-se que todas as experiências apresentam conversões de cerca de 88 %, muito diferentes das conversões de 100 % obtidos na escala laboratorial. Não sendo possível determinar a razão destes resultados, poder-se-ia tentar otimizar alguns parâmetros como a quantidade de catalisador utilizado, o tempo de reação ou a pressão de hidrogénio de modo a obter conversões superiores.

Observa-se que na escala piloto, obtêm-se o Intermediário 2 com purezas superiores a 85 % e que o e.e. é bastante elevado, de 90 % em todas as experiências realizadas o que está de acordo com os resultados obtidos na escala laboratorial.

2.4 Síntese do *N*-(1'-metil-2'-metoxietil)-*N*-cloroacetil-2-etil-6-metil-anilina

Após a redução do Intermediário 1 para obtenção do Intermediário 2, este reage com o CAC, para formar *S*-Metolacoloro, como representado na Figura 2-13.

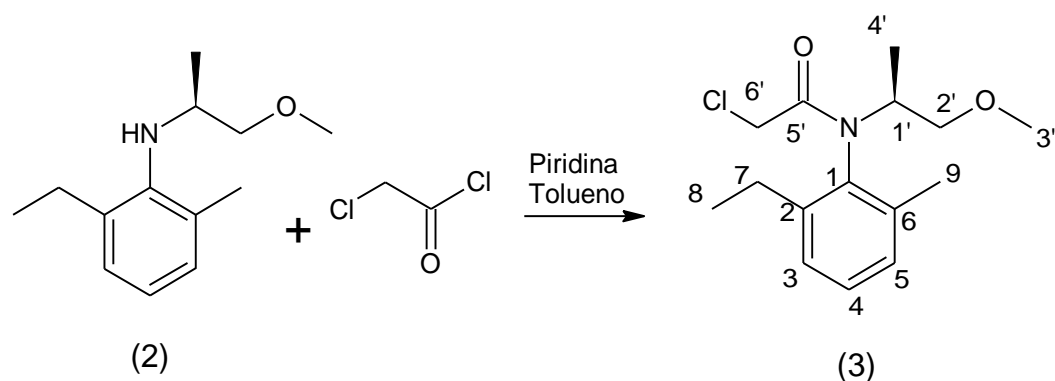


Figura 2-13: Esquema reacional para obtenção do *S*-Metolacoloro (3).

Nesta fase da síntese do *S*-Metolacoloro apenas se realizaram testes laboratoriais. As experiências foram realizadas utilizando as mesmas condições experimentais: 1,20 equivalentes de piridina e 1 equivalente de CAC.

Como já foi referido neste trabalho, na literatura está referido um passo de purificação do Intermediário 1, como necessário para a síntese de *S*-Metolacoloro na pureza desejada.^[10] Na estratégia de síntese utilizada realizou-se uma experiência com o passo de purificação referido na literatura, experiência 1, e uma outra experiência em que se purificou apenas o Intermediário 2, experiência 2. Os resultados obtidos estão esquematizados na Tabela 2-9.

Tabela 2-9: Resultados obtidos na reação para obtenção do *S*-Metolacoloro.

| Experiência | Rendimento (%) | Pureza do Metolacoloro (%) ⁽¹⁾ | Pureza de isómero <i>S</i> ⁽²⁾ |
|-------------|----------------|---|---|
| 1 | 95 | 94 | 87 |
| 2 | 96 | 97 | 87 |

⁽¹⁾ Resultado obtido por GC-FID desintegrando os compostos voláteis. ⁽²⁾ Resultado obtido através de HPLC-DAD.

Analisando a Tabela 2-9 é importante referir que o passo de purificação do Intermediário 2 permite obter Metolacoloro com uma pureza superior à obtida quando se realiza a experiência sem o passo de purificação. O rendimento obtido assim como o excesso em Isómero *S* é semelhante nas duas experiências.

Através das experiências realizadas pode-se concluir que realizando apenas o passo de purificação do Intermediário 2 é possível obter S-Metolacloro dentro das especificações não sendo necessário efetuar o passo de purificação do Intermediário 1.

A pureza em isómero S foi calculado contra padrão comercial utilizando a técnica de HPLC-DAD com um coluna quiral que separa os quatro isómeros do Metolacloro. Com as áreas obtidas no cromatograma do padrão e sabendo a sua pureza nos Isómero S calculou-se a pureza em isómero S do produto obtido através da equação 1.

$$\text{Pureza em isómero S} = \frac{\text{Pureza padrão} \times \text{Concentração padrão} \times \text{Área das amostras}}{\text{Área do padrão} \times \text{Concentração da amostra}} \quad (1)$$

Através do cromatograma de GC-FID da experiência 2, Anexo 25, é possível verificar a existência de 2 % de tolueno que não foram retirados da mistura reacional no passo de destilação a pressão reduzida. Observa-se o Metolacloro que elui aos 22,2 minutos com uma pureza de 97 %. O tempo de retenção do Metolacloro foi confirmado através de injeção de padrão comercial.

Na análise realizada por HPLC-DAD, Anexo 26, observa-se a separação dos quatro isómeros. Aos 18 e 19 minutos observam-se os dois picos correspondentes aos isómeros S e aos 22 e 24 minutos os dois picos correspondentes aos isómeros R. Através da técnica de HPLC-DAD não é possível determinar a qual dos atropoisómeros diz respeito cada pico. Os tempos de retenção foram confirmados através de injeção de padrão comercial.

Analisando o espectro de IV obtido, Anexo 27, é possível observar na zona dos 2975 a 2813 cm^{-1} as bandas características das ligações C-H alifáticas. A 1665 cm^{-1} observa-se a banda de grande intensidade correspondente à vibração de estiramento da ligação C=O do grupo carbonilo. A 1460 cm^{-1} observa-se, como nos espectros do Intermediário 1 e 2, a banda característica do estiramento das ligações C-C aromáticas. A 1360 cm^{-1} observa-se a banda característica das vibrações de estiramento C-N. A banda característica das vibrações C-H aromáticas no plano encontra-se a 1240 cm^{-1} . A banda característica da vibração assimétrica das ligações C-O-C é observada a 1110 cm^{-1} . A 787 cm^{-1} é visível a banda característica das vibrações C-H aromáticas fora do plano. ^{[19][21]}

No espectro não são visíveis as bandas características das vibrações C-H aromáticas que normalmente são observadas na zona do espectro acima dos 3000 cm^{-1} , como acontece nos espectros dos Intermediários 1 e 2. Quando se compara o espectro de IV obtido com o espectro de IV do padrão de S-Metolacloro, Anexo 28, é possível verificar que neste espectro essas bandas também não são observáveis. Comparando os dois espectros conclui-se que o produto obtido é o desejado.

Analisando o espectro de $^1\text{H-RMN}$ do produto obtido, Anexo 29, observa-se, como no espectro dos Intermediários da síntese, o multipeto a δ 7,21 ppm correspondente aos prótons aromáticos da molécula CH-3, CH-4 e CH-5. A δ 3,62 ppm observa-se o multipeto, não observado no espectro do intermediário 2, correspondente aos prótons $\text{CH}_2\text{-6'}$ do grupo cloroacetila. Este multipeto encontra-se sobreposto com o sinal do próton CH-1' que se encontra mais desblindado na molécula de S-Metolacloro do que no Intermediário 2. O resto do espectro é idêntico ao obtido no Intermediário 2.

Quando se analisa o espectro de $^1\text{H-RMN}$ obtido e o espectro do padrão comercial, Anexo 30, confirma-se que o produto obtido é o S-Metolacloro.

Quando se analisa o espectro de MS, Anexo 31, é possível observar o ião a m/z 238 correspondente à perda do fragmento $\cdot\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ do grupo éter da molécula. O pico correspondente a este ião apresenta um pico a $M+2$ com certa de 1/3 da sua intensidade devido à presença do átomo de cloro na sua estrutura que tem um isótopo estável, ^{37}Cl .^{[19][22]}

A m/z 162 observa-se, como no espectro do intermediário 2, o pico base correspondente à perda do fragmento $\cdot\text{CH}_2\text{OCH}_3$ e do fragmento $\cdot\text{CHCCOCH}_2\text{Cl}$ originando o ião representado na Figura 2-14.

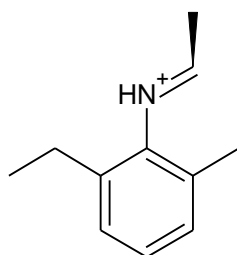


Figura 2-14: Ião correspondente ao pico m/z 162.

Este pico não apresenta distribuição isotópica como o pico a m/z 238 o que evidencia a perda do átomo de cloro.

O resto do espectro do S-Metolacloro é idêntico ao espectro do Intermediário 2 uma vez que os fragmentos de massa inferiores a m/z 207 são idênticos para as duas moléculas.

Através das análises cromatográficas, espectroscópicas e espectrométricas e da sua comparação com padrão comercial é possível concluir que o produto obtido é o S-Metolacloro e que este foi sintetizado com a pureza e com o excesso em isómero S necessário de acordo com a especificação.

3. Procedimento Experimental

3.1 Material e Métodos

3.1.1 Materiais utilizados

Utilizaram-se solventes comerciais. Utilizou-se iodo, 99,9 % – Sigma Aldrich, Ácido Sulfúrico, 96,3 % – Sigma Aldrich, Piridina, 99,9 % – Sigma Aldrich, Cloreto de Cloroacetila, 99,3 % – Sigma Aldrich, Ácido Clorídrico, 37 % - Sigma Aldrich, Padrão S-Metolacoloro, 98,2 % - Sigma Aldrich. Os materiais de partida 2-metoxipropan-2-ona 92,0 % e 2-etil-6-metilnilina 99,0 % e os padrões de Intermediário 1, 94 % e Intermediário 2, 96 % foram adquiridos a fornecedores da empresa.

Para a técnica de GC-FID utilizou-se um aparelho Agilent-6890N, para GC-MS um aparelho Perking Elmer-Clarus 600 com um espectrómetro de massa quadrupolo Clarus 600 MS e para HPLC-DAD utilizou-se um aparelho Agilent-HP1200.

Para aquisição dos espectros de FTIR-IV utilizou-se um espectrofotômetro Bruker-Alpha-P. Os espectros de IV são traçados diretamente sobre um cristal de platina.

Para a aquisição de espectros de RMN utilizou-se um aparelho Nanalysis – NMReady 60P. Os espectros de ¹H-RMN (60 MHz) foram traçados em soluções de clorofórmio. Os desvios químicos δ (em ppm) foram referenciados para os sinais residuais de TMS (δ 0,00 ppm). Os valores das constantes de acoplamento, *J*, são dados em Hertz e as abreviaturas s, t, q, m correspondem a singuleto, tripleto, quarteto e multiplete, respetivamente.

3.1.2 Métodos utilizados

3.1.2.1 Condições cromatográficas

As análises cromatográficas ao longo do trabalho foram realizados usando vários métodos e várias colunas. Os métodos utilizados encontram-se descritos em baixo:

GC-FID

Método A

Utilizou-se uma coluna capilar HP5 (30 m x 320 μ m x 0,25 μ m). O gradiente de temperatura definido foi: 50 °C (1 minuto); 20 °C/min até 260 °C (10 minutos). A injeção é realizada com o injetor a 260 °C, com um split de 10:1. O gás de arraste usado é o azoto com um fluxo de 1,2 mL. O detetor de ionização em chama encontra-se a uma temperatura de 260 °C com a chama com um fluxo de hidrogénio de 45 mL/min e um fluxo de ar de 400 mL/min.

Método B

Utilizou-se uma coluna capilar HP5 (30 m x 320 mm x 0,25 µm). O gradiente de temperatura definido foi: 50 °C (1 minuto); 10 °C/min até 260 °C (7 minutos). A injeção é realizada com o injetor a 260 °C, com um split de 10:1. O gás de arraste usado é o azoto com um fluxo de 1,2 mL. O detetor de ionização em chama encontra-se a uma temperatura de 260 °C com a chama com um fluxo de hidrogénio de 45 mL/min e um fluxo de ar de 400 mL/min.

GC-MS

Utilizou-se uma coluna capilar HP5-MS (30 m x 320 mm x 0,25 µm). O gradiente de temperatura definido foi: 50 °C (1 minuto); 20 °C/min até 260 °C (10 minutos). A injeção é realizada com o injetor a 260 °C, com um split de 10:1. O gás de arraste usado é o azoto com um fluxo de 1,2 mL. O método utilizado na espectrometria de massa foi de impacto eletrónico (EI), com uma polaridade positiva e uma energia de ionização de 70 eV. Foi feito a aquisição em modo scan com uma gama de massas entre m/z 50 e 300.

HPLC-DAD

Para a análise do Intermediário 2 utilizou-se uma coluna de empacotamento Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm x 5 µm). Para o S-Metolacoloro utilizou-se uma coluna de empacotamento Chiralpak AY-H (250 mm x 4,6 mm x 5 µm). A eluição foi feita utilizando uma mistura *n*-Heptano: Propanol (99:1) de modo isocrático com um fluxo de 1 mL/min com a coluna a 40 °C. A deteção foi feita fixando o comprimento de onda, λ , a 254 nm.

3.1.2.2 Preparação de amostra

As amostras analisadas em GC-FID e GC-MS foram preparadas com uma concentração de 10 mg/mL usando como solvente diclorometano. As amostras analisadas em HPLC-DAD foram preparadas com uma concentração de 0,02 mg/mL em *n*-Heptano.

3.2 Compostos Sintetizados

3.2.1 Síntese do *N*-(2-etil-6-metilfenil)-1-metoxipropan-2-imina (1)

Num reator equipado com um *Dean-stark*, uma sonda térmica e um condensador introduziu-se tolueno, MEA e MOA. No *Dean-stark* introduziu-se 3/4 do seu volume em tolueno. Colocou-se a mistura reacional sob atmosfera de azoto e aqueceu-se durante uma hora. Introduziu-se uma solução de iodo em tolueno e uma solução de ácido sulfúrico também em tolueno. A mistura reacional fica sobre agitação até a reação estar completa.

Obteve-se um líquido laranja, com um rendimento de 95 %. IV: ν (cm^{-1}): 3085-3026 (C-Haromáticos), 2965-2821 (C-Halifáticas), 1667 (C=N), 1495 e 1457 (C-C), 1363 (C-N), 1201 (C-H), 1113 (C-O-C), 728 e 694 (C-H). $^1\text{H-RMN}$ (60 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7,13 (m, 3H, CH-3 + CH-4 + CH-5); 4,19 (s, 2H, CH₂-2'); 3,48 (s, 3H, CH₃-3'); 2,36 (q, 2H, CH₂-7); 1,99 (s, 3H, CH₃-9); 1,67 (s, 3H, CH₃-4') 1,12 (t, 3H, J= 7,56, CH₃-8). EIMS m/z : 205 [M^+] (20); 160 [$\text{M}^-\text{CH}_2\text{OCH}_3$] (100); 145 [$\text{M}^-\text{OCH}_3 - \text{C}_2\text{H}_5$] (30), 91 [C_7H_7^+] (25).

3.2.2 Síntese do (S)-2-etil-N-(1-metoxipropan-2-il)-6-metilanilina (2)

Num reator introduziu-se Intermediário 1, tolueno e catalisador. Purgou-se o reator primeiramente com azoto e depois com hidrogénio. Aplicou-se um fluxo de hidrogénio e aqueceu-se a mistura reacional. A mistura reacional ficou sobre agitação até a reação estar completa.

Obteve-se um líquido amarelo escuro, com um rendimento de 92 %. IV: ν (cm^{-1}): 3086-3026 (C-Haromáticos), 2966-2826 (C-Halifáticas), 1495 e 1460 (C-C), 1356 (C-N), 1198 (C-H), 1108 (C-O-C), 728 e 694 (C-H). $^1\text{H-RMN}$ (60 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 6,89 (m, 3H, CH-3 + CH-4 + CH-5); 3,33 (m, 6H, CH₃-3' + CH₂-2' + CH-1'); 2,65 (q, J=7,4, 2H, CH₂-7); 2,27 (s, 3H, CH₃-9); 1,22 (m, 6H, CH₃-8 + CH₃-4'). EIMS m/z : 207 [M^+] (5); 162 [$\text{M}^-\text{CH}_2\text{OCH}_3$] (100); 134 [$\text{M}^-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$] (20), 91 [C_7H_7^+] (15).

3.2.3 Síntese do N-(1'-metil-2'-metoxietil)-N-cloroacetil-2-etil-6-metilanilina (3)

Num balão adicionou-se Intermediário 2 e tolueno. Colocou-se a mistura reacional sob atmosfera de árgon e arrefeceu-se. Adicionou-se lentamente piridina sob agitação seguido de adição de CAC. Aqueceu-se a mistura reacional e manteve-se sob agitação até a reação estar completa. Adicionou-se água à mistura reacional e separaram-se as duas fases formadas. Extraíu-se a fase aquosa duas vezes com tolueno. Juntaram-se as fases orgânicas e lavaram-se duas vezes com ácido clorídrico e água. A fase orgânica foi destilada a pressão reduzida.

Obteve-se um líquido amarelo dourado, com um rendimento de 96 %. IV: ν (cm^{-1}): 2975-2813 (C-Halifáticas), 1665 (C=O), 1460 (C-C), 1360 (C-N), 1240 (C-H), 1110 (C-O-C), 787 (C-H); $^1\text{H-RMN}$ (60 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7,21 (m, 3H, CH-3 + CH-4 + CH-5); 3,62 (m, 3H, CH₂-6' + CH-1'); 3,28 (m, 5H, CH₃-3' + CH₂-2'); 2,59 (q, J=7,4, 2H, CH₂-7); 2,24 (s, 3H, CH₃-9); 1,23 (m, 6H, CH₃-8 + CH₃-4'); EIMS m/z : 238 [$\text{M}^-\text{CH}_2\text{OCH}_3$] (40); 162 [$\text{C}_6\text{H}_3\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CH}_3^+$] (100); 91 [C_7H_7^+] (10).

4 Conclusão e Perspetivas

Neste trabalho conseguiu-se sintetizar o S-Metolacloro, um herbicida quiral, para aplicar em culturas como o milho, batata e muitas outras culturas.

A síntese realizou-se em três passos de modo a obter um produto final de acordo com a especificação em vigor: 96 % de pureza da matéria ativa, 80 % de excesso em S-Metolacloro, e uma contaminação inferior a 0,1 % de MEA.

O primeiro passo da reação permitiu a síntese do **Intermediário 1** na escala laboratorial e na escala piloto com sucesso.

Nesta fase otimizaram-se condições reacionais, tais como temperatura de reação e os equivalentes de MOA, que permitiram obter o Intermediário 1 com uma pureza de 97 % na escala laboratorial e 94 % na escala piloto. Obteve-se um rendimento de 95 % na escala laboratorial e 93 % na escala piloto.

Verificou-se a estrutura do Intermediário 1 obtido por diferentes técnicas de identificação como IV, ¹H-RMN e GC-MS.

Na redução estereosseletiva do intermediário 1 obteve-se o **Intermediário 2** com um rendimento de 92 % e uma pureza de 86 % na escala laboratorial e um rendimento de 92 % com uma pureza de 87 % na escala piloto.

Otimizaram-se parâmetros como o aditivo introduzido no meio reacional e a razão S/C o que permitiu obter um e.e. de 90 %.

Verificou-se que a purificação do Intermediário 1 previamente à hidrogenação não é necessária, uma vez que os resultados não apresentam melhorias significativas.

Verificou-se a estrutura do Intermediário 2 obtido pelas mesmas técnicas de identificação usadas no Intermediário 1 e através de uma técnica de HPLC-DAD quiral que permite a separação dos dois enantiómeros formados.

O terceiro passo da reação que leva à síntese do **S-Metolacloro**, é a etapa mais simples de todo o processo e foi realizada apenas à escala laboratorial.

Realizaram-se dois testes: um com o Intermediário 2 que provinha de um Intermediário 1 purificado e outro com Intermediário 2 purificado. Na experiência com o Intermediário 2 purificado obteve-se S-Metolacloro com um excesso em isómero S de 87 % e uma pureza de 97 % o que está de acordo com a especificação. Obteve-se um rendimento de 96 %.

Com os resultados obtidos no estudo da síntese do S-Metolacloro é possível pensar em testes que se poderão fazer, no futuro, de modo a otimizar o presente processo reacional.

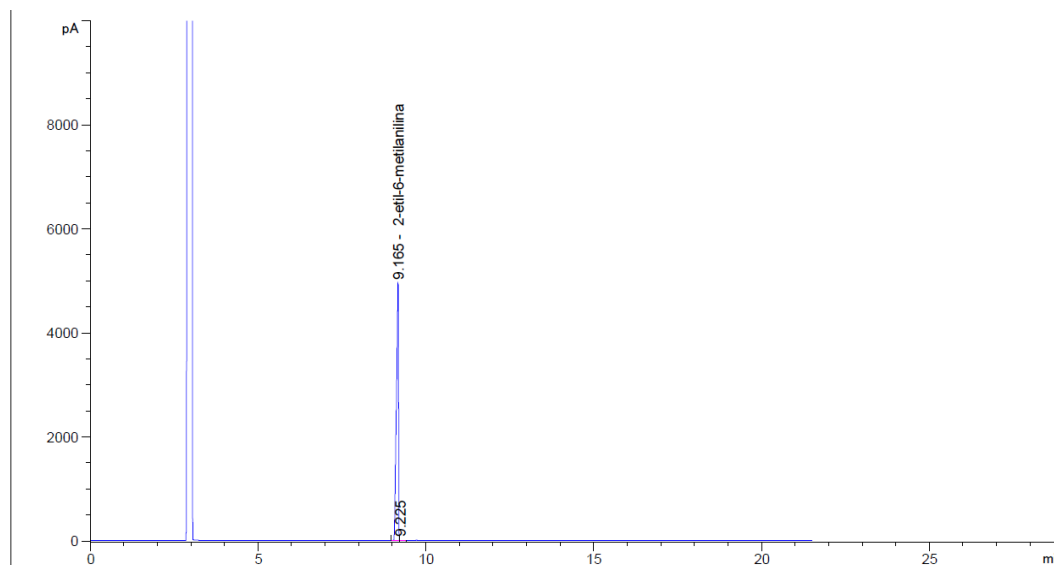
Poder-se-ia estudar uma estratégia de síntese realizada apenas em dois passos. Nessa estratégia poder-se-ia estudar a síntese do Intermediário 2 diretamente a partir da MEA e da MOA o que seria muito vantajoso em termos financeiros.

5 Bibliografia

1. Leite Pedro, "Frédéric Velge, Fotobiografia 1926-2002"; Fundação Frédéric Velge, 2009; 13-17
2. www.sapecagro.pt, acesso em 2015-06-05;
3. Rathore, H.; Nollet, L.; "Pesticides: Evaluation of Environmental Pollution", CRC Press, (2012), 4-9;
4. Nandula, V.; "Glyphosate Resistance in Crops and Weeds: History, Development, and Management", Wiley, (2010);
5. Williams, A.; "Opportunities for chiral agrochemicals", Pesticide Science, 46(1), (1996), 3 – 9;
6. Liu, W.; Ye, J.; Jin, M.; "Enantioselective Phytoeffects of chiral Pesticides", J. Agric. Food Chem., (2009), 57 (6), 2087-2095;
7. Muller, T.; Kohler, H.; "Chirality of pollutants--effects on metabolism and fate", Appl. Microbiol. Biotechnol., (2004), 64(3), 300-316;
8. Garrison, A.; "Probing the enantioselectivity of chiral pesticides", Environ Sci. Technol., (2006), 40(1),16-23;
9. Santos, A.; Pinheiro, A.; Sodero, A.; Cunha, A.; Padilha, M.; Sousa, P.; Fontes, S.; "Atropoisomerismo: O Efeito da Quiralidade Axial em Substâncias Bioativas", Quim. Nova, (2007), 30(1), 125-135;
10. Blase, H.; "The Chiral Switch of (S)-Metolachlor: A Personal Account of an Industrial Odyssey in Asymmetric Catalysis", Adv. Synth. Catal., (2002), 344(1), 17-31;
11. Dorta, R.; Brogini, D.; Kissner, R.; Togni, A.; "Iridium-Imine and -Amine Complexes Relevant to the (S)-Metolachlor Process: Structures, Exchange kinetics, and C-H Activation by Ir Causing Racemization", Chem. Eur. J., (2004), 10, 4546-4555;
12. Blaser, H; Pugin, B.; Spindler, F.; Thommen, M.; "From a Chiral Switch to a Ligand Portfolio for Asymmetric Catalysis", Acc. Chem. Res., (2007), 40, 1240-1250;
13. Kramer, W.; Schirmer, U.; Jeschke, P.; Witschel, M.; "Modern Crop Protection Compounds", Wiley-VCH, 3th ed., Vol 1, (2011), 376;
14. Kearney, P.; Kantman, D.; "Herbicides: chemistry, Degradation and Mode of Action", CRC, Vol 3, (1975), 336-367;
15. Liebl, R; "Cell growth inhibitors (cloroacetamides, cabomothioates, napropamide, bensulide)", Liebl, R. Herbicide action, West Lafayette: Purdue University, (1995), vol 1, 200-224;
16. Procópio, S.; Silva, A.; Ferreira, L.; Miranda, G.; Santos, J.; Araújo, G.; "Eficiência do s-metolachlor no controle de Brachiaria plantagínea na cultura do feijão sob dois manejos de irrigação", Planta daninha, (2001), 19(3), 427-423;
17. Clayden, J.; greeves, N.; Warren, S.; Organic chemistry; Oxford; 9th ed; (2009);
18. Food and Agriculture Organization of The United Nations, "FAO Specification for plants protection products Metolachlor (AGP: CP/302)"; Rome, (1992);
19. Silverstein, R.; Webster, F.; Kiemle, D.; "Spectrometric identification of organic compounds", Wiley, 7th ed, (2005);

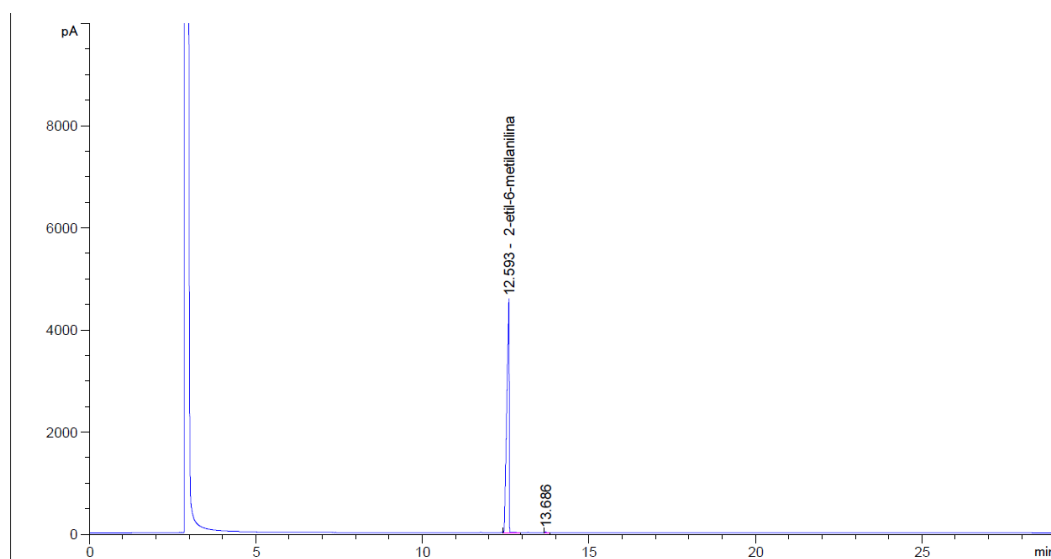
20. Pivovarov, V.; Stepanian, S.; Reva, I.; Sheina, G.; Blagoi, Y.; *"Infrared Spectra and the structure of 1-methyladenine in an argon matrix and solutions"*, Spectrochimica Acta, (1995), 51A,(5), 843-853;
21. Liu, W.; Liu, H.; Zheng, W.; Lu, J.; *"Adsorption of chloroacetanilide herbicides on soil (I) Structural influence of chloroacetanilide herbicide for their adsorption on soil and its components"*, J. Environ Sci, (2001), 13, 1, 37-45;
22. Brenton, G.; Monaghan, J.; Ashcroft, A.; *Advances in Mass Spectrometry, Volume 16: Plenary and keynote Lectures of the 16th International Mass Spectrometry Conference*, Elsevier Science, 1th ed, (2004), 64-68.

6 Anexo



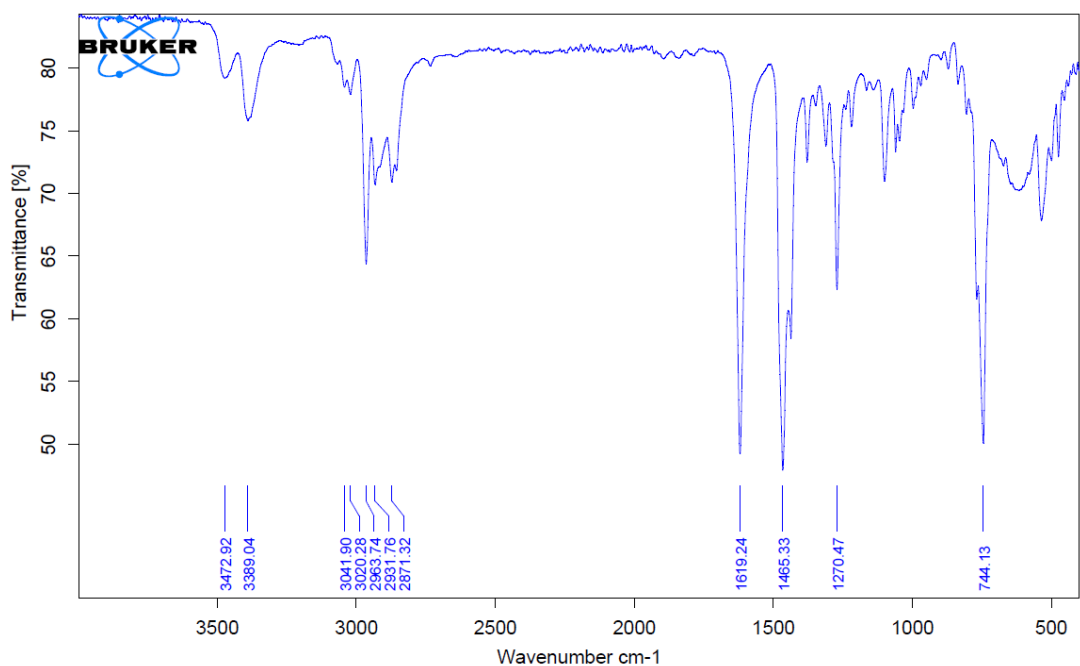
| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|----------|---------------|------|-------------|-------------|----------|-----------------------|
| 1 | 9.165 | BV | 0.0592 | 2.09916e4 | 99.93759 | 2-etil-6-metilanilina |
| 2 | 9.225 | VV | 0.0421 | 13.10940 | 0.06241 | ? |
| Totals : | | | | 2.10048e4 | | |

Anexo 1: Cromatograma de GC-FID da MEA. (Método A)

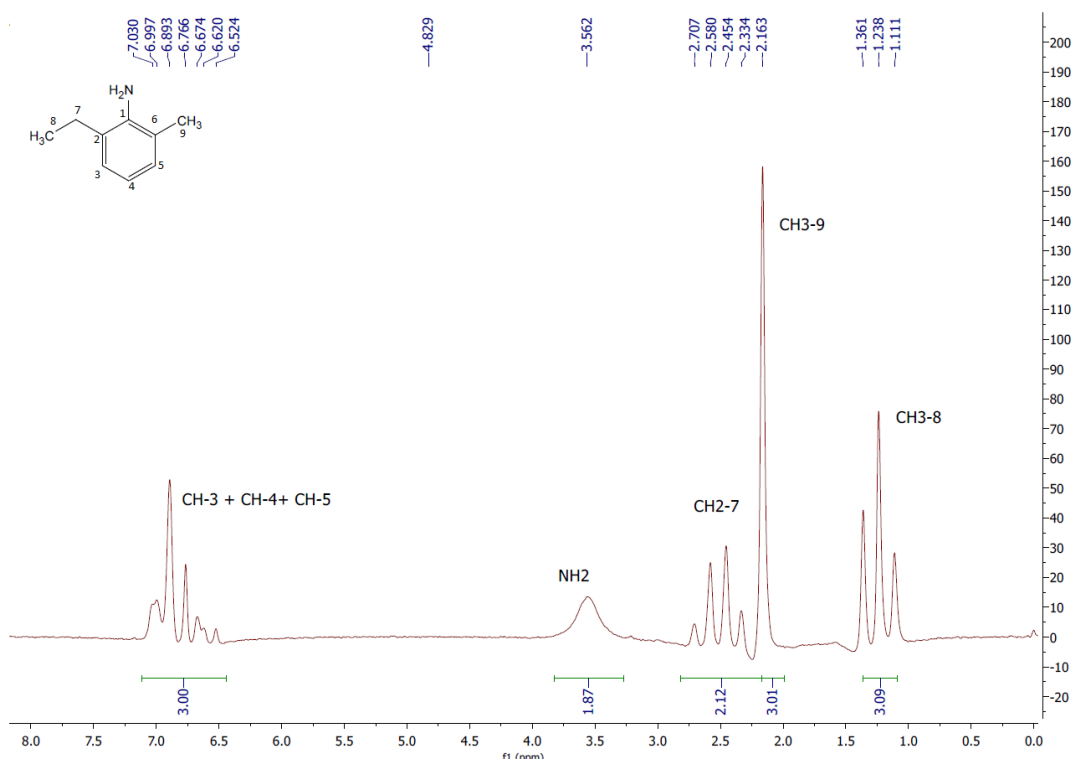


| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|----------|---------------|------|-------------|-------------|----------|-----------------------|
| 1 | 12.593 | VV | 0.0636 | 1.13491e4 | 99.87451 | 2-etil-6-metilanilina |
| 2 | 13.686 | VV | 0.0369 | 14.26043 | 0.12549 | ? |
| Totals : | | | | 1.13634e4 | | |

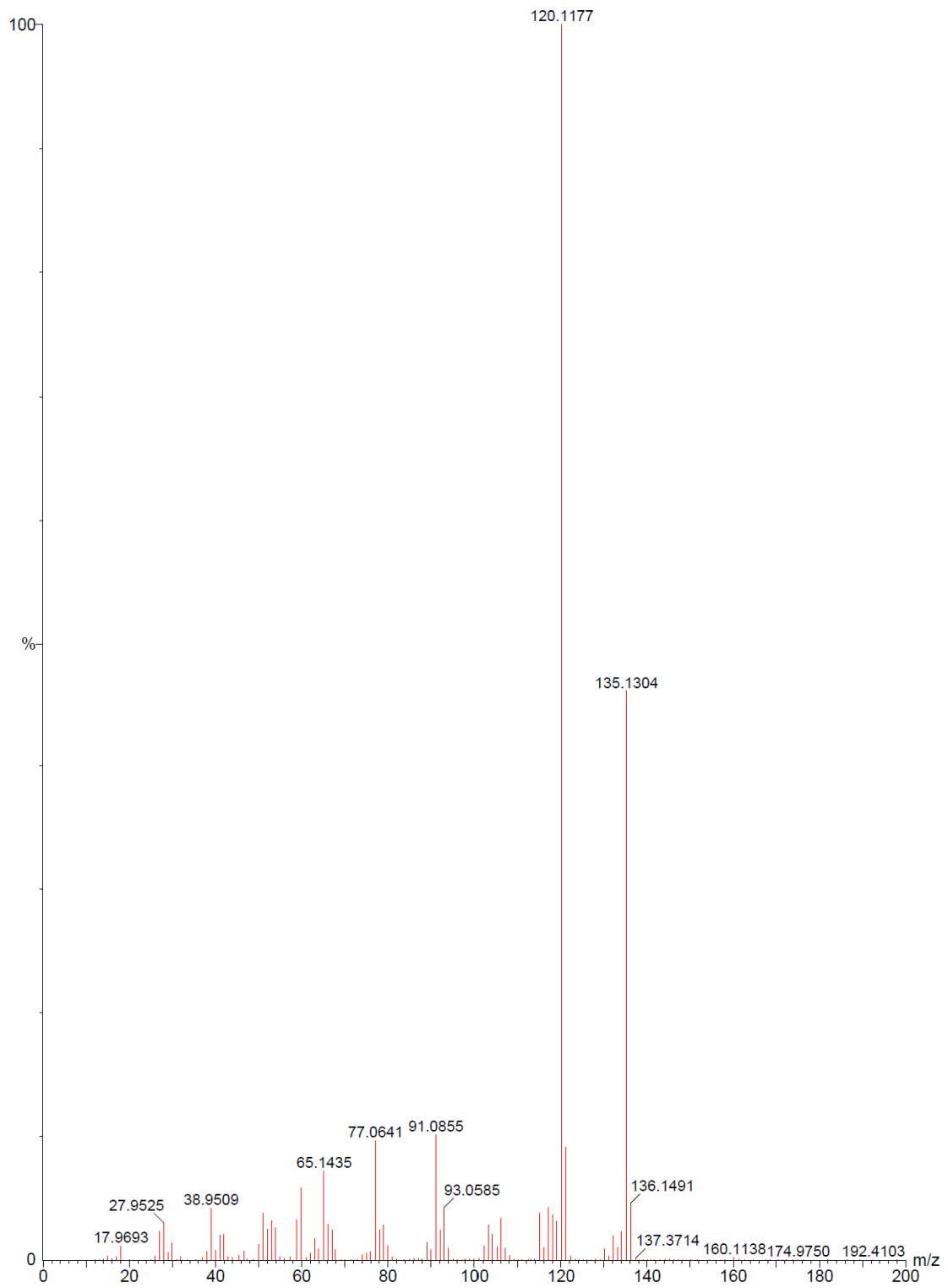
Anexo 2: Cromatograma de GC-FID da MEA. (Método B)



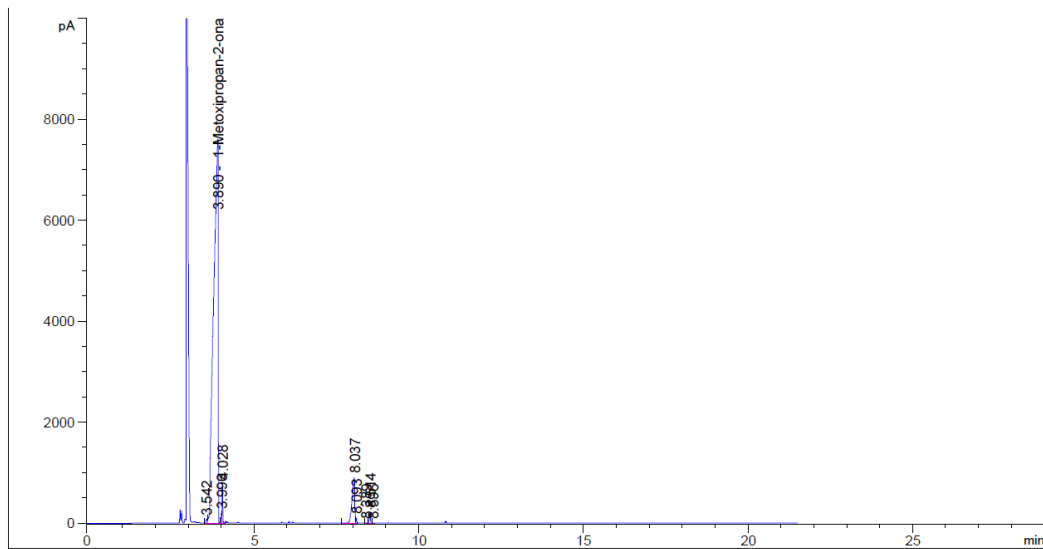
Anexo 3: Espectro de IV da MEA.



Anexo 4: Espectro ¹H-RMN da MEA. (CDCl₃; 60 MHz)



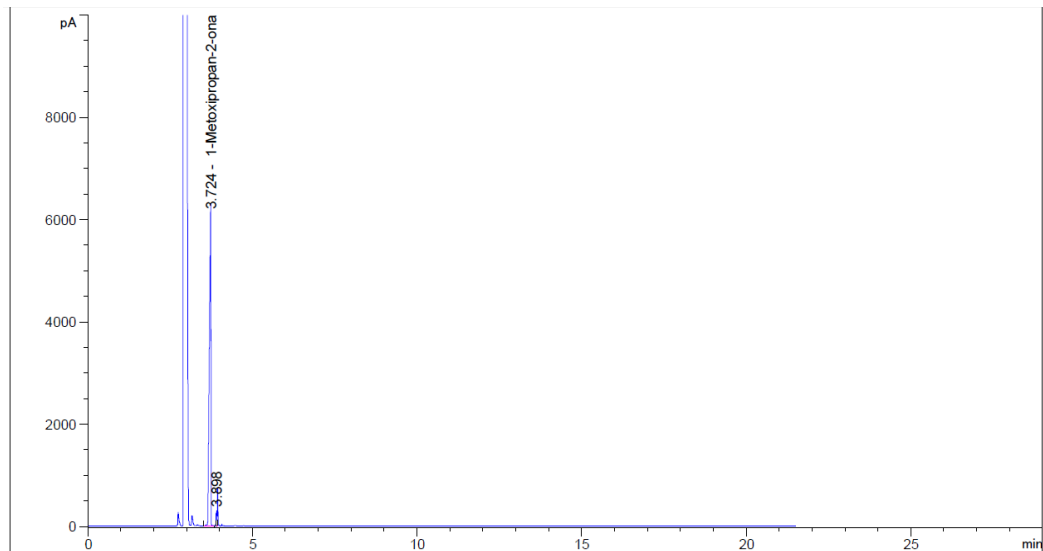
Anexo 5: Espectro de MS obtido por GC-MS da MEA. (E⁺, 70 eV)



| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|----------|----------------------|
| 1 | 3.542 | BV | 0.0261 | 251.48404 | 0.15659 | ? |
| 2 | 3.890 | VV | 0.1225 | 1.46568e5 | 91.26044 | 1-Metoxipropan-2-ona |
| 3 | 3.996 | VV | 0.0191 | 489.06549 | 0.30452 | ? |
| 4 | 4.028 | VV | 0.0194 | 2001.93689 | 1.24651 | ? |
| 5 | 8.037 | VV | 0.0726 | 9991.48535 | 6.22120 | ? |
| 6 | 8.093 | VV | 0.0234 | 314.93912 | 0.19610 | ? |
| 7 | 8.389 | VV | 0.0309 | 24.55873 | 0.01529 | ? |
| 8 | 8.514 | VV | 0.0324 | 942.57605 | 0.58689 | ? |
| 9 | 8.596 | VV | 0.0456 | 20.03177 | 0.01247 | ? |

Totals : 1.60604e5

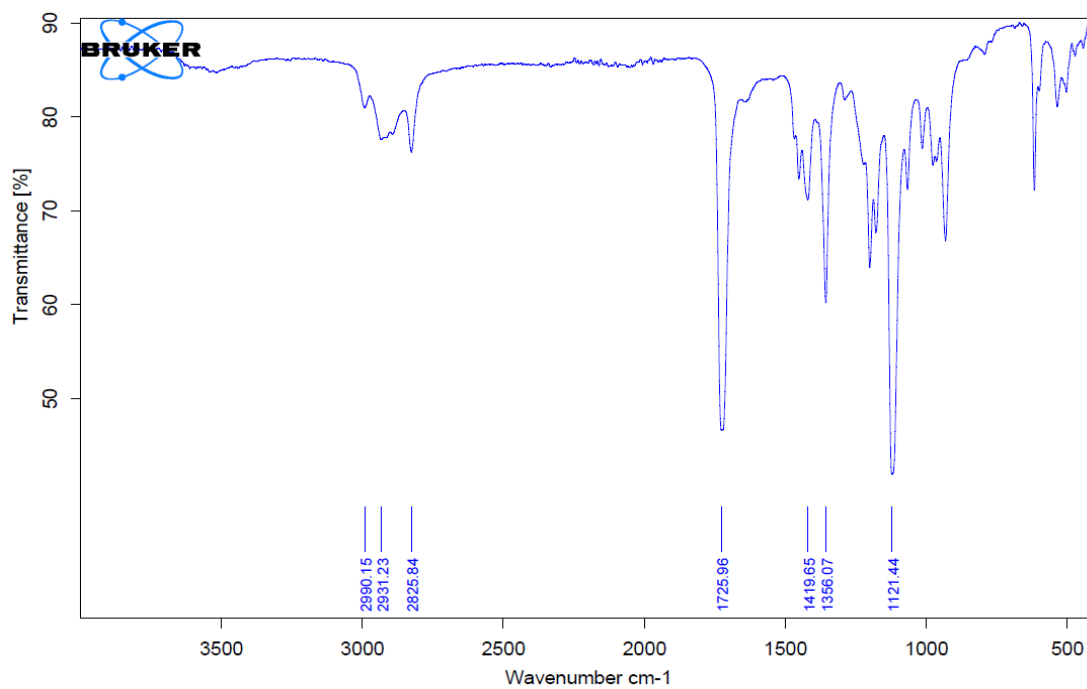
Anexo 6: Cromatograma de GC-FID da MOA. (Método A)



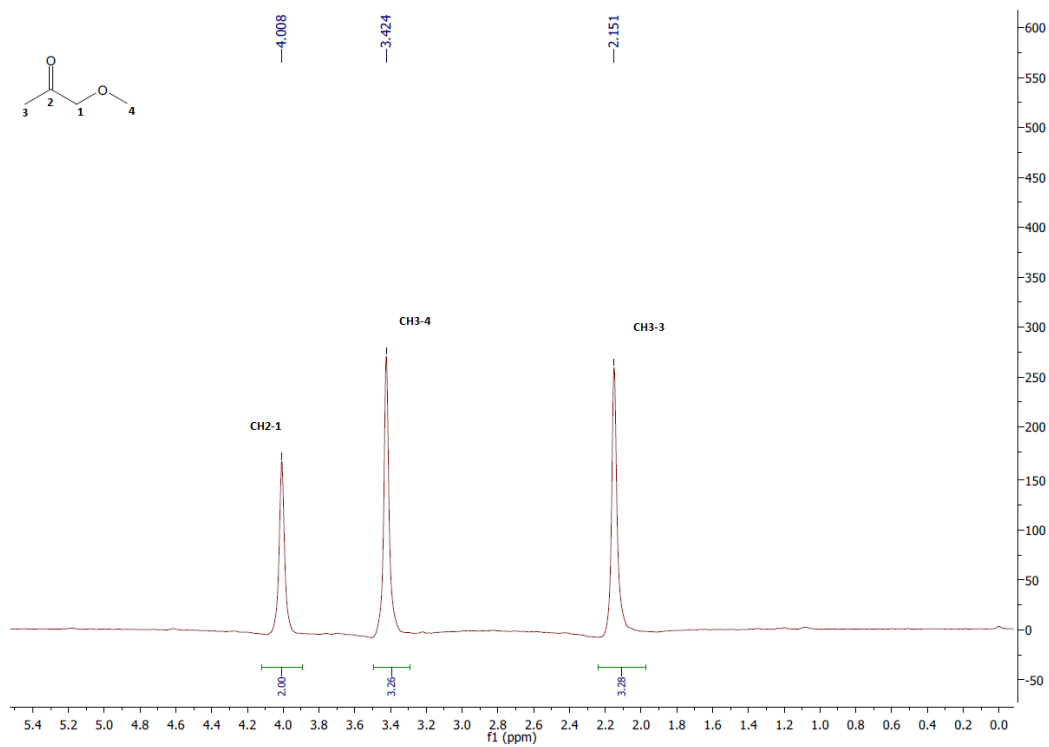
| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|----------|----------------------|
| 1 | 3.724 | VV | 0.0478 | 2.21573e4 | 98.23703 | 1-Metoxipropan-2-ona |
| 2 | 3.898 | VV | 0.0211 | 397.63614 | 1.76297 | ? |

Totals : 2.25549e4

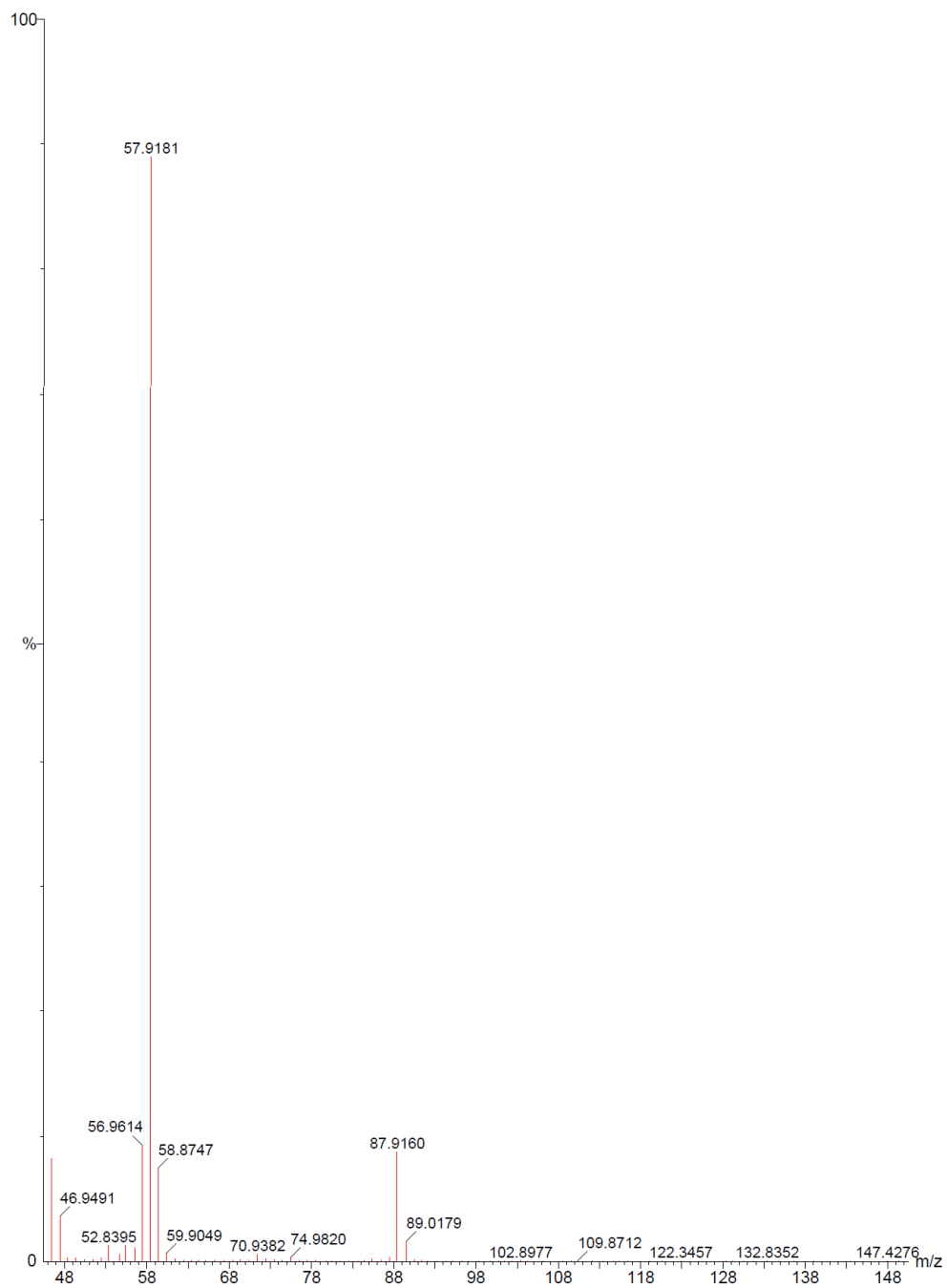
Anexo 7: Cromatograma de GC-FID da MOA após destilação. (Método A)



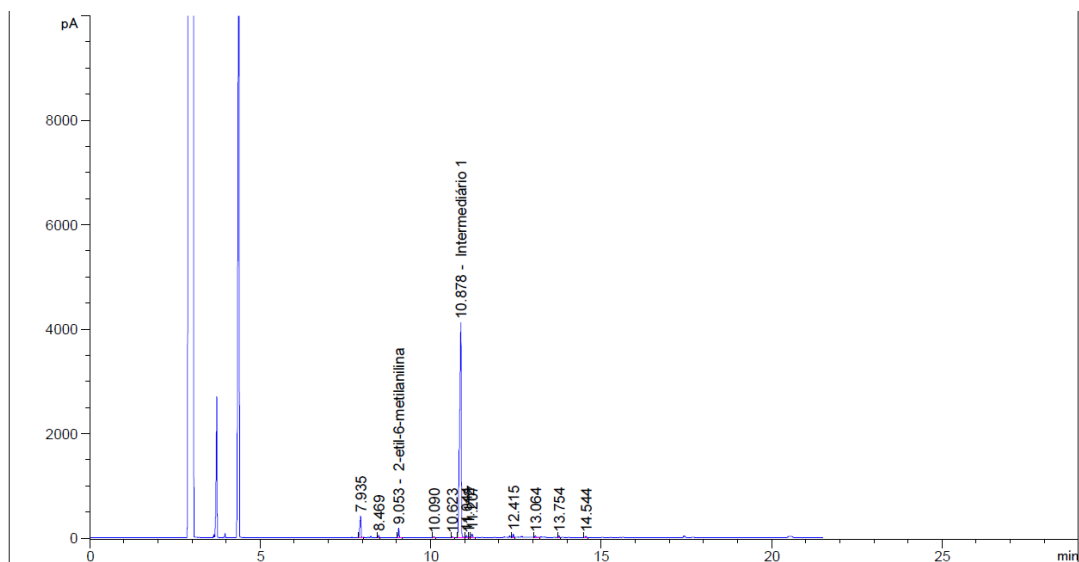
Anexo 8: Espectro de IV da MOA.



Anexo 9: Espectro de ^1H -RMN da MOA. (CDCl_3 , 60 MHz)



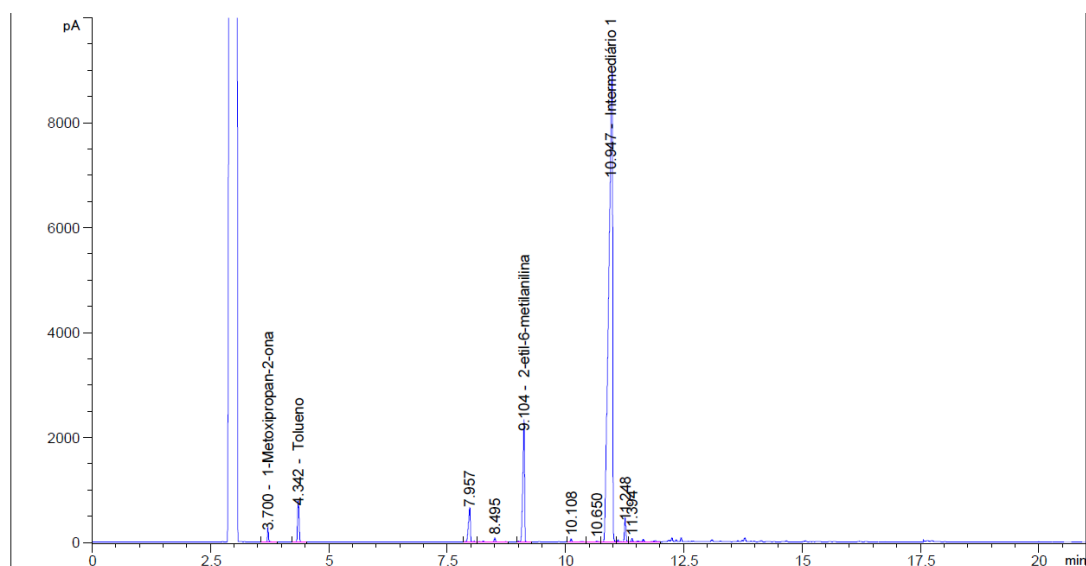
Anexo 10: Espectro de MS obtido por GC-MS da MOA. (E⁺, 70eV)



| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|----------|----------------------|
| 1 | 7.935 | VV | 0.0376 | 947.61646 | 5.91828 | ? |
| 2 | 8.469 | VV | 0.0258 | 76.80035 | 0.47965 | ? |
| 3 | 9.053 | VV | 0.0276 | 324.57449 | 2.02711 | 2-etil-6-metilnilina |
| 4 | 10.090 | VV | 0.0275 | 26.71264 | 0.16683 | ? |
| 5 | 10.623 | VV | 0.0326 | 32.03691 | 0.20008 | ? |
| 6 | 10.878 | VV | 0.0495 | 1.39074e4 | 86.85797 | Intermediário 1 |
| 7 | 11.044 | VV | 0.0291 | 73.09543 | 0.45651 | ? |
| 8 | 11.112 | VV | 0.0287 | 29.00352 | 0.18114 | ? |
| 9 | 11.207 | VV | 0.0353 | 174.98285 | 1.09284 | ? |
| 10 | 12.415 | VV | 0.0341 | 148.78372 | 0.92922 | ? |
| 11 | 13.064 | VV | 0.0473 | 121.04723 | 0.75599 | ? |
| 12 | 13.754 | VV | 0.0358 | 83.70650 | 0.52278 | ? |
| 13 | 14.544 | VV | 0.0368 | 65.90186 | 0.41159 | ? |

Totals : 1.60117e4

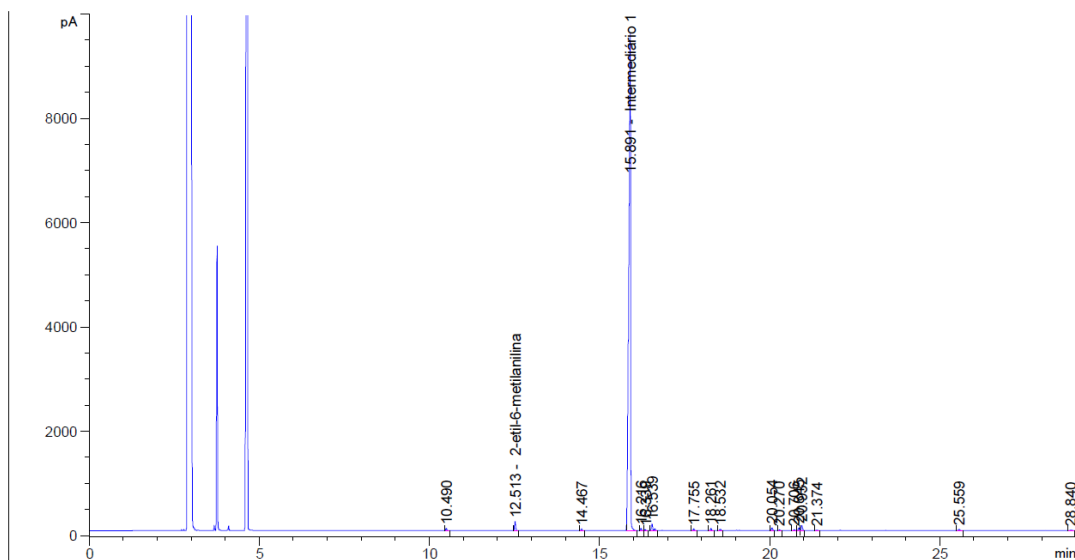
Anexo 11: Cromatograma de GC-FID obtido da mistura reacional da experiência 3. (Método A)



| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|----------|----------------------|
| 1 | 3.700 | BB | 0.0431 | 387.31174 | 0.61696 | 1-Metoxipropan-2-ona |
| 2 | 4.342 | BB | 0.0480 | 1805.08997 | 2.87540 | Tolueno |
| 3 | 7.957 | BV | 0.0608 | 1868.35901 | 2.97618 | ? |
| 4 | 8.495 | VB | 0.0671 | 230.78081 | 0.36762 | ? |
| 5 | 9.104 | BB | 0.0602 | 6314.18848 | 10.05811 | 2-etil-6-metilnilina |
| 6 | 10.108 | BV | 0.0595 | 149.98457 | 0.23892 | ? |
| 7 | 10.650 | VV | 0.0878 | 59.98982 | 0.09556 | ? |
| 8 | 10.947 | VV | 0.1016 | 5.05612e4 | 80.54094 | Intermediário 1 |
| 9 | 11.248 | VV | 0.0517 | 972.70355 | 1.54946 | ? |
| 10 | 11.394 | VV | 0.1104 | 427.41782 | 0.68085 | ? |

Totals : 6.27771e4

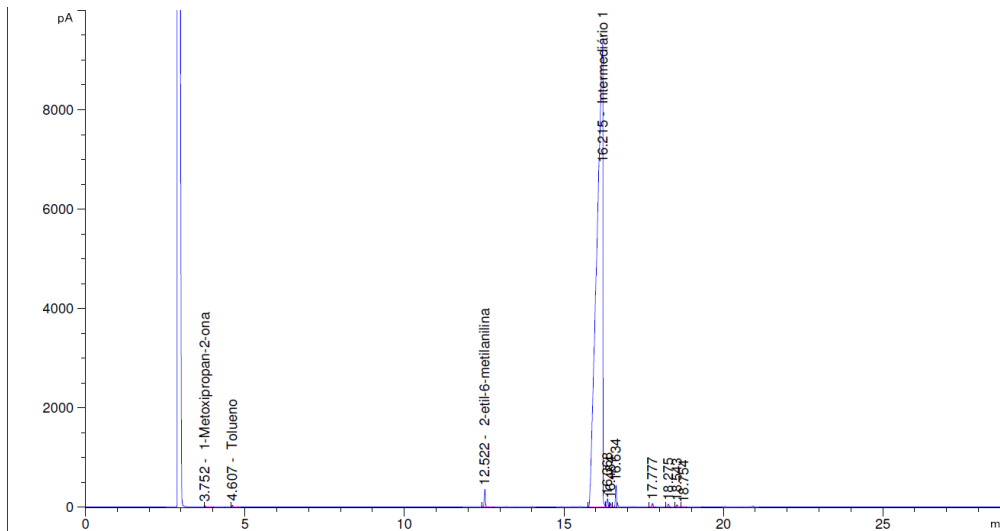
Anexo 12: Cromatograma de GC-FID da experiência 3 após work Up. (Método A)



| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|----------|-----------------------|
| 1 | 10.490 | BB | 0.0414 | 22.22535 | 0.29149 | ? |
| 2 | 12.513 | BB | 0.0396 | 81.00381 | 1.06237 | 2-etil-6-metilanelina |
| 3 | 14.467 | BB | 0.0395 | 15.49776 | 0.20325 | ? |
| 4 | 15.891 | BB | 0.0655 | 7181.09131 | 94.18023 | Intermediário 1 |
| 5 | 16.216 | BV | 0.0444 | 24.24616 | 0.31799 | ? |
| 6 | 16.339 | VB | 0.0394 | 8.62819 | 0.11316 | ? |
| 7 | 16.539 | BB | 0.0490 | 80.34662 | 1.05375 | ? |
| 8 | 17.755 | BB | 0.0398 | 14.76578 | 0.19365 | ? |
| 9 | 18.261 | BB | 0.0397 | 19.63508 | 0.25751 | ? |
| 10 | 18.532 | BB | 0.0449 | 16.74693 | 0.21964 | ? |
| 11 | 20.054 | BB | 0.0444 | 28.59708 | 0.37505 | ? |
| 12 | 20.270 | BB | 0.0400 | 6.42704 | 0.08429 | ? |
| 13 | 20.706 | BV | 0.0432 | 8.68174 | 0.11386 | ? |
| 14 | 20.845 | VV | 0.0415 | 27.07566 | 0.35510 | ? |
| 15 | 20.932 | VB | 0.0450 | 49.45853 | 0.64865 | ? |
| 16 | 21.374 | BB | 0.0492 | 9.54701 | 0.12521 | ? |
| 17 | 25.559 | BB | 0.0559 | 16.79547 | 0.22027 | ? |
| 18 | 28.840 | BB | 0.0757 | 14.06949 | 0.18452 | ? |

Totals : 7624.83903

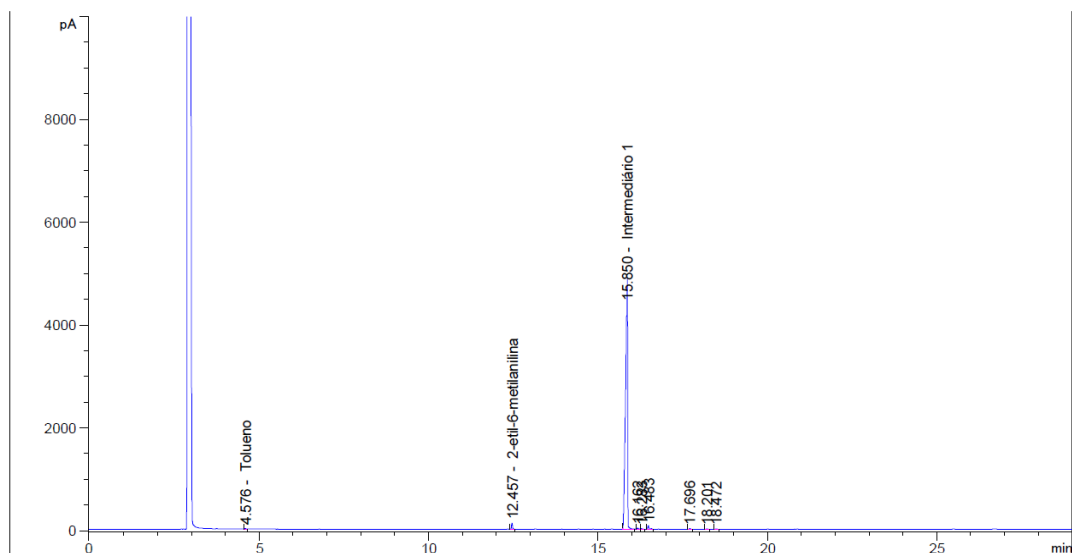
Anexo 13: Cromatograma de GC-FID da experiência 6 da síntese do Intermediário 1.
(Método B)



| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|----------|-----------------------|
| 1 | 3.752 | VB | 0.0284 | 34.15389 | 0.02720 | 1-Metoxipropan-2-ona |
| 2 | 4.607 | BB | 0.0302 | 67.48474 | 0.05374 | Tolueno |
| 3 | 12.522 | VV | 0.0360 | 807.12506 | 0.64276 | 2-etil-6-metilanelina |
| 4 | 16.215 | VV | 0.1575 | 1.22746e5 | 97.75014 | Intermediário 1 |
| 5 | 16.368 | VV | 0.0382 | 396.73889 | 0.31595 | ? |
| 6 | 16.464 | VV | 0.0321 | 153.30742 | 0.12209 | ? |
| 7 | 16.634 | VV | 0.0346 | 981.39441 | 0.78154 | ? |
| 8 | 17.777 | VB | 0.0364 | 160.59666 | 0.12789 | ? |
| 9 | 18.275 | VV | 0.0359 | 121.48495 | 0.09675 | ? |
| 10 | 18.543 | VV | 0.0363 | 92.41199 | 0.07359 | ? |
| 11 | 18.754 | VV | 0.0366 | 10.48070 | 0.00835 | ? |

Totals : 1.25571e5

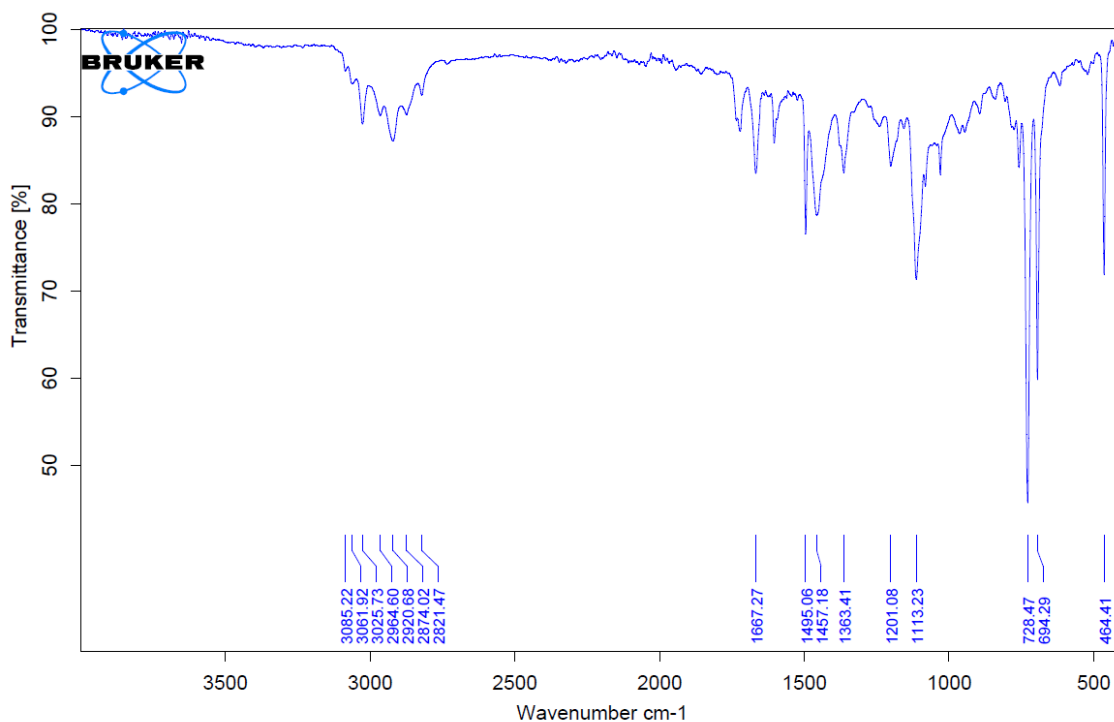
Anexo 14: Cromatograma de GC-FID da experiência 6 da síntese do Intermediário 1 após destilação fracionada. (Método B)



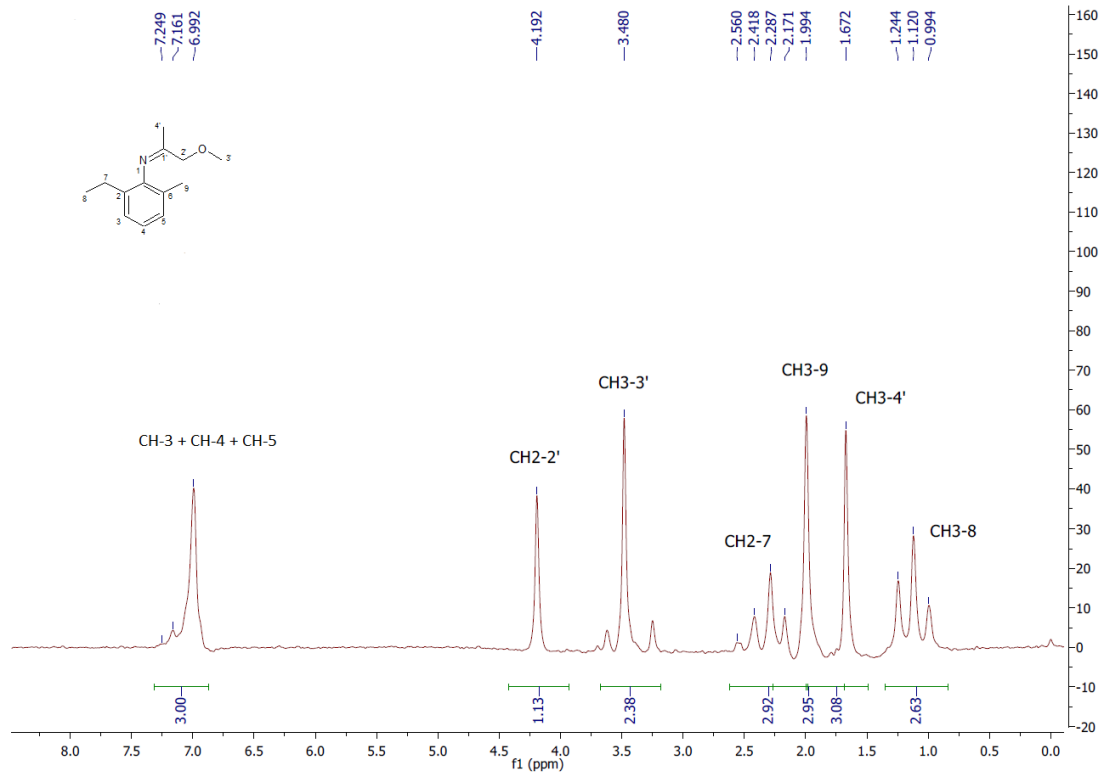
| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|----------|----------------------|
| 1 | 4.576 | BB | 0.0327 | 9.25108 | 0.08835 | Tolueno |
| 2 | 12.457 | BB | 0.0382 | 129.85555 | 1.24022 | 2-etil-6-metilnilina |
| 3 | 15.850 | BB | 0.0702 | 1.01601e4 | 97.03632 | Intermediário 1 |
| 4 | 16.162 | BV | 0.0455 | 34.64684 | 0.33090 | ? |
| 5 | 16.283 | VB | 0.0401 | 12.42012 | 0.11862 | ? |
| 6 | 16.483 | BB | 0.0446 | 94.10917 | 0.89881 | ? |
| 7 | 17.696 | BB | 0.0413 | 12.71243 | 0.12141 | ? |
| 8 | 18.201 | BB | 0.0402 | 10.10277 | 0.09649 | ? |
| 9 | 18.472 | BB | 0.0397 | 7.20993 | 0.06886 | ? |

Totals : 1.04704e4

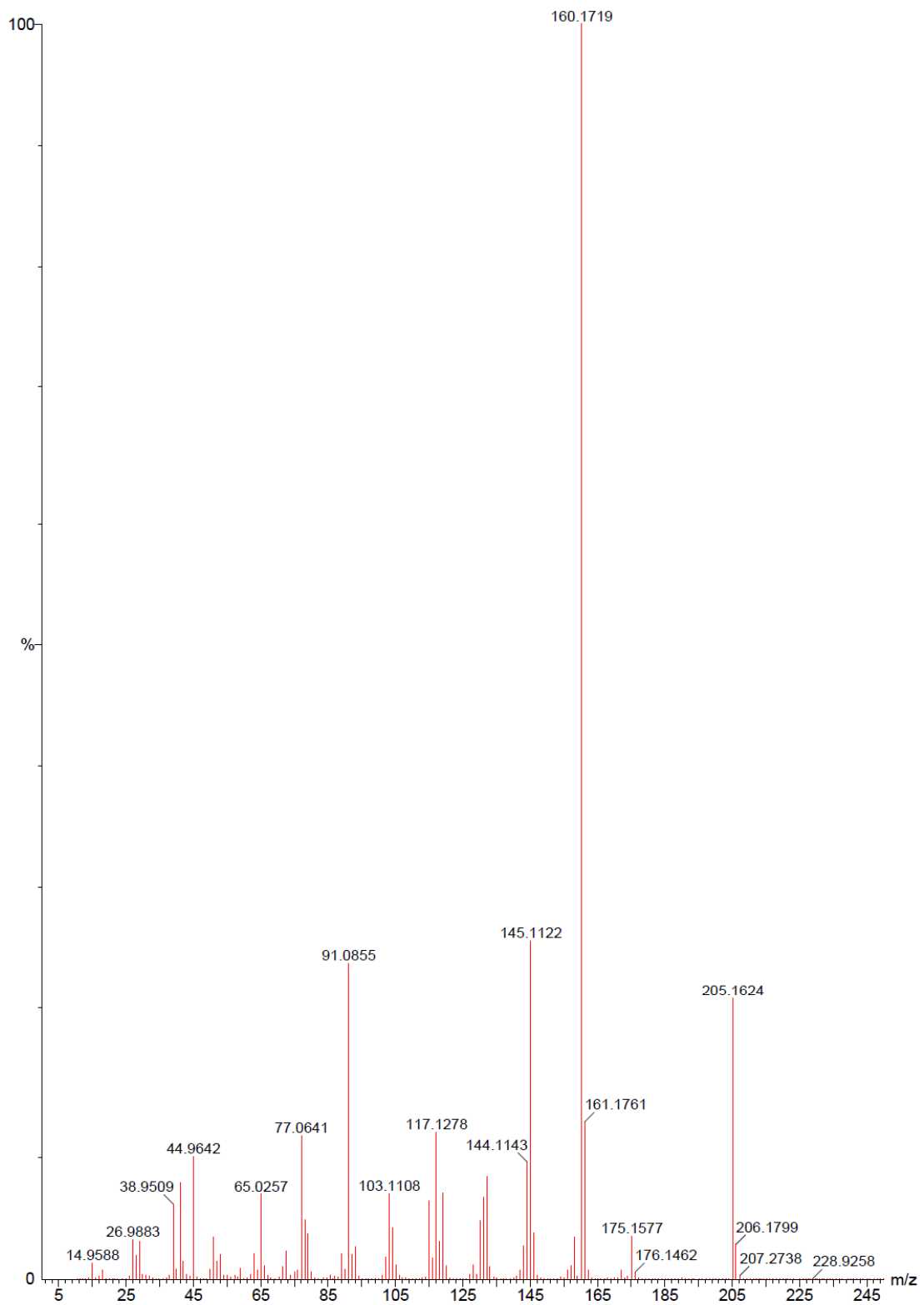
Anexo 15: Cromatograma de GC-FID da experiência 8. (Método B)



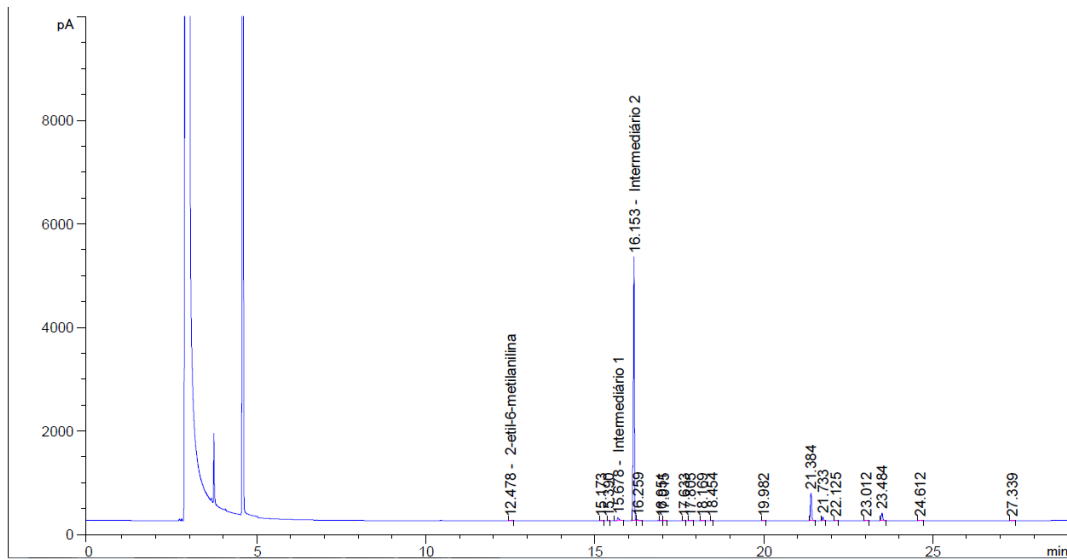
Anexo 16: Espectro de IV do Intermediário 1.



Anexo 17: Espectro de ^1H -RMN do Intermediário 1. (CDCl_3 , 690 MHz)



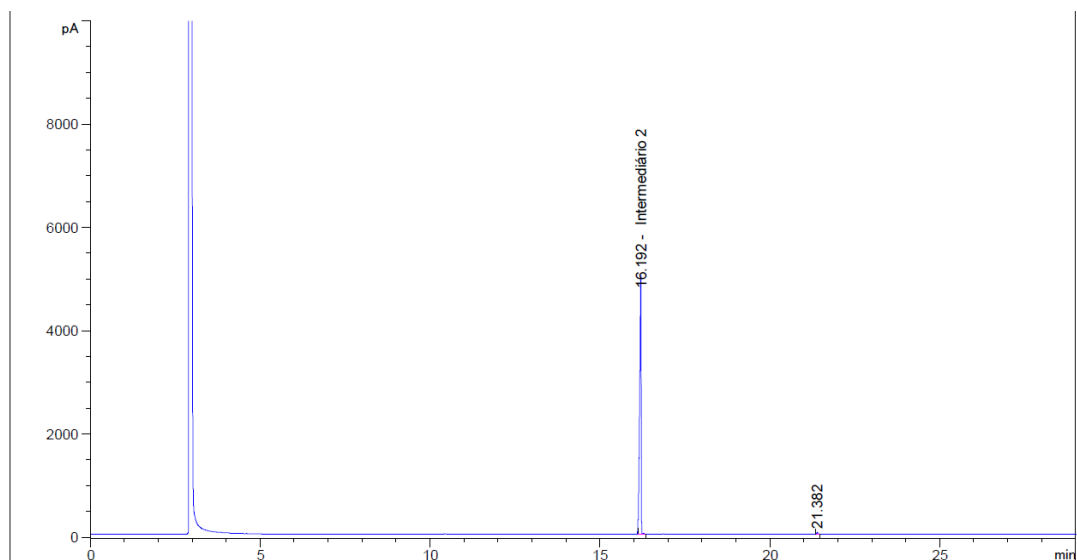
Anexo 18: Espectro de massa do Intermediário 1. (E⁺, 70eV)



| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|----------|-----------------------|
| 1 | 12.478 | BB | 0.0416 | 6.51438e-1 | 0.05635 | 2-etil-6-metilanilina |
| 2 | 15.173 | BB | 0.0375 | 3.59400e-1 | 0.03109 | ? |
| 3 | 15.390 | VB | 0.0204 | 3.09921e-1 | 0.02681 | ? |
| 4 | 15.678 | VB | 0.0463 | 14.38206 | 1.24399 | Intermediário 1 |
| 5 | 16.153 | BV | 0.0374 | 969.67474 | 83.87277 | Intermediário 2 |
| 6 | 16.259 | VB | 0.0453 | 3.97487 | 0.34381 | ? |
| 7 | 16.951 | VV | 0.0386 | 9.52406e-1 | 0.08238 | ? |
| 8 | 17.015 | VB | 0.0455 | 5.33815e-1 | 0.04617 | ? |
| 9 | 17.633 | BB | 0.0348 | 5.13538e-1 | 0.04442 | ? |
| 10 | 17.805 | BB | 0.0474 | 8.54087e-1 | 0.07387 | ? |
| 11 | 18.169 | BB | 0.0457 | 1.40475 | 0.12150 | ? |
| 12 | 18.454 | BV | 0.0361 | 1.24090 | 0.10733 | ? |
| 13 | 19.982 | BB | 0.0426 | 9.56893e-1 | 0.08277 | ? |
| 14 | 21.384 | BB | 0.0378 | 103.87344 | 8.98461 | ? |
| 15 | 21.733 | BB | 0.0380 | 13.32243 | 1.15233 | ? |
| 16 | 22.125 | BB | 0.0428 | 1.63116 | 0.14109 | ? |
| 17 | 23.012 | VB | 0.0449 | 1.96308 | 0.16980 | ? |
| 18 | 23.484 | BB | 0.0445 | 35.04749 | 3.03146 | ? |
| 19 | 24.612 | BB | 0.0525 | 3.46521 | 0.29973 | ? |
| 20 | 27.339 | BB | 0.0473 | 1.01417 | 0.08772 | ? |

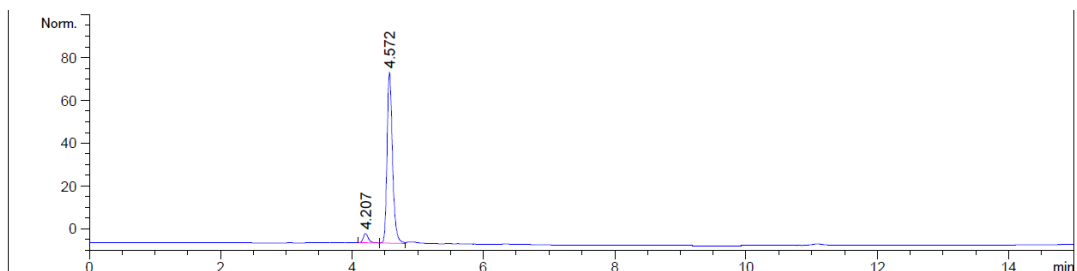
Totals : 1156.12578

Anexo 19: Cromatograma de GC-FID obtido no fim da experiência 9 da síntese do Intermediário 2. (Método B)



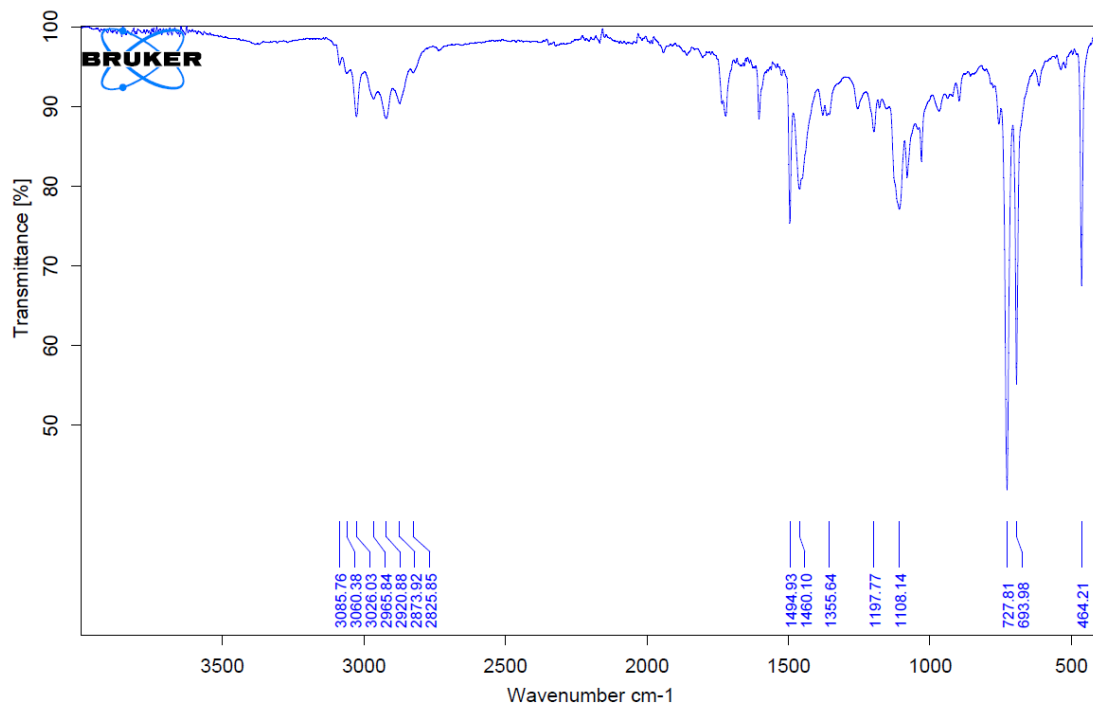
| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|----------|---------------|------|-------------|-------------|----------|-----------------|
| 1 | 16.192 | BB | 0.0525 | 4889.68555 | 99.45145 | Intermediário 2 |
| 2 | 21.382 | BB | 0.0417 | 26.97051 | 0.54855 | ? |
| Totals : | | | | 4916.65606 | | |

Anexo 20: Cromatograma GC-FID obtido após purificação da experiência 9 da síntese do Intermediário 2. (Método B)

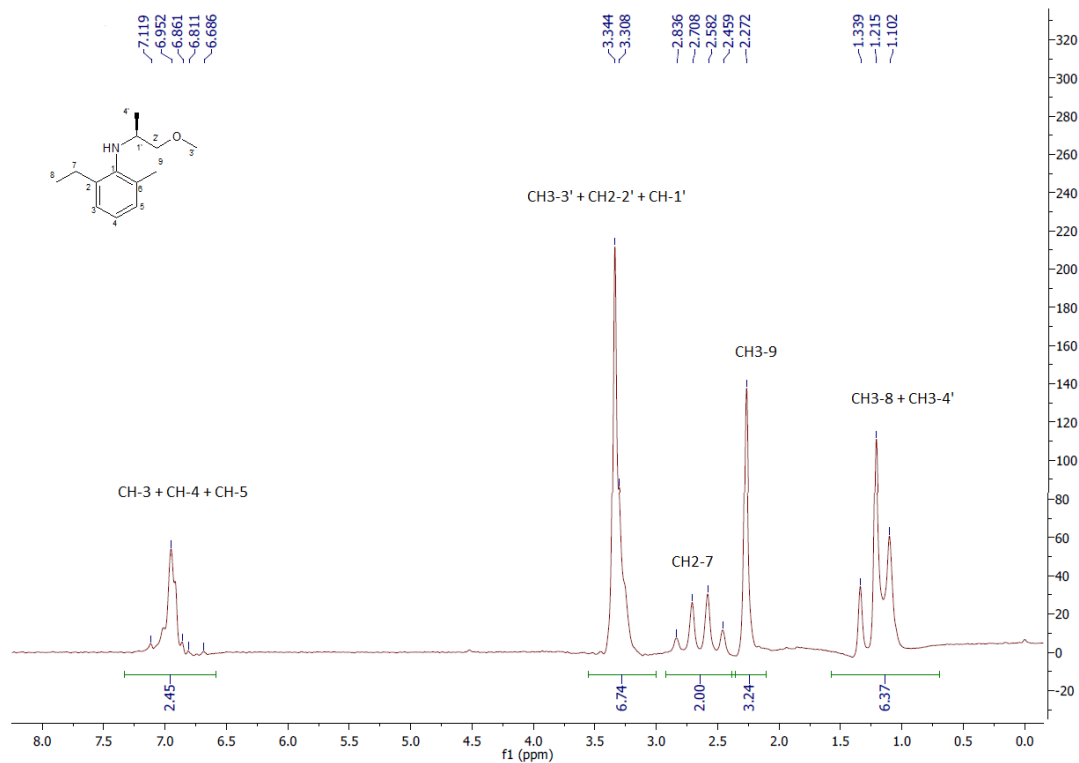


| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [mAU*s] | Area % | Name |
|----------|---------------|------|-------------|--------------|---------|-----------|
| 1 | 4.207 | BV | 0.0840 | 19.82388 | 4.9385 | Isômero R |
| 2 | 4.572 | VV | 0.0876 | 381.58920 | 95.0615 | Isômero S |
| Totals : | | | | 401.41309 | | |

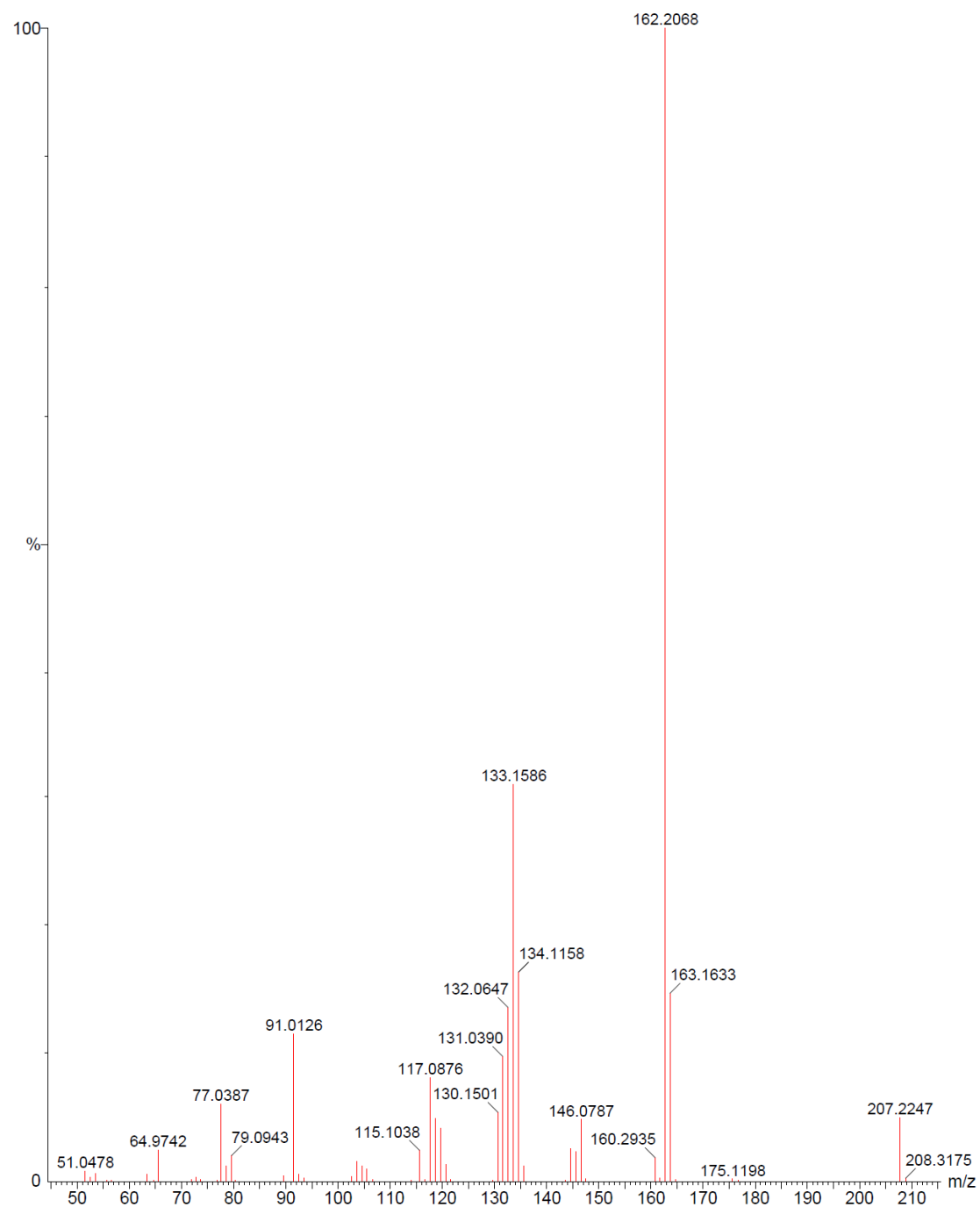
Anexo 21: Cromatograma obtido por HPLC-DAD da experiência 9 no segundo passo da reação.



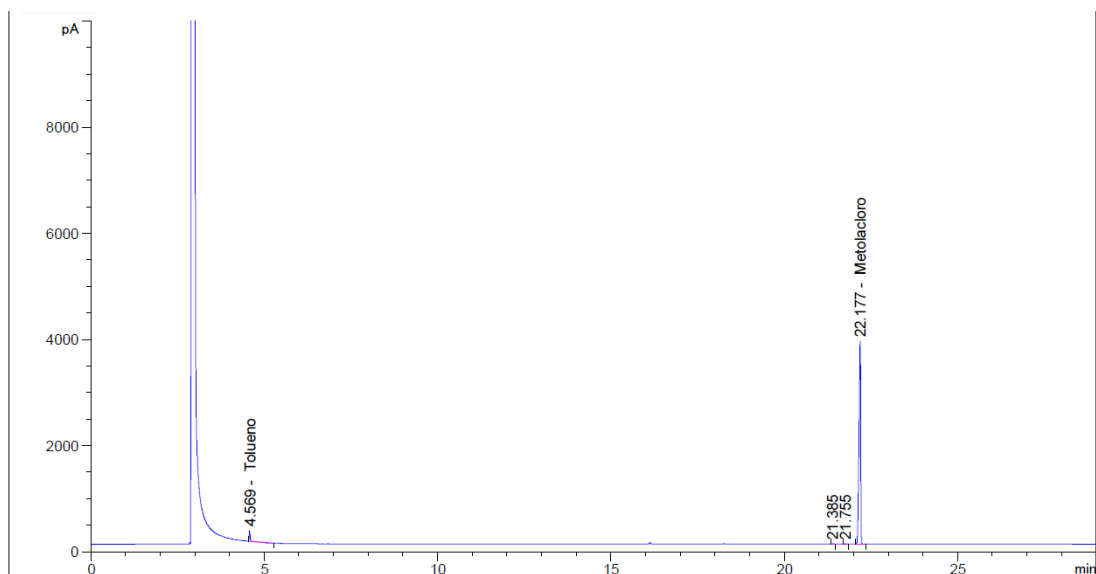
Anexo 22: Espectro de IV do Intermediário 2.



Anexo 23: Espectro de ¹H-RMN do Intermediário 2. (CDCl₃, 60 MHz)



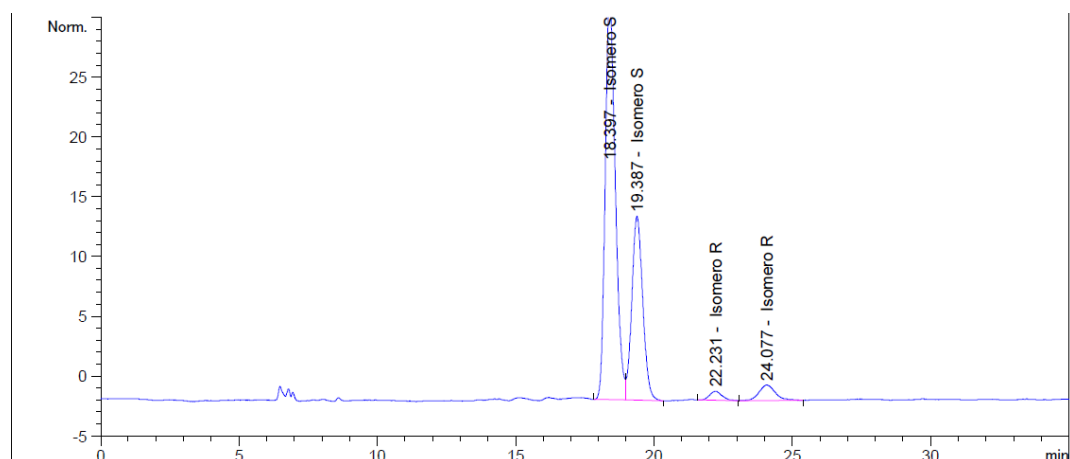
Anexo 24: Espectro de MS obtido por GC-MS do Intermediário 2. (EI⁺, 70 eV)



| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [pA*s] | Area % | Name |
|--------|---------------|------|-------------|-------------|----------|--------------|
| 1 | 4.569 | BB | 0.0258 | 49.95175 | 2.38704 | Tolueno |
| 2 | 21.385 | VB | 0.0381 | 3.93889 | 0.18823 | ? |
| 3 | 21.755 | BB | 0.0397 | 4.60885 | 0.22024 | ? |
| 4 | 22.177 | VB | 0.0502 | 2034.12073 | 97.20449 | Metolacoloro |

Totals : 2092.62022

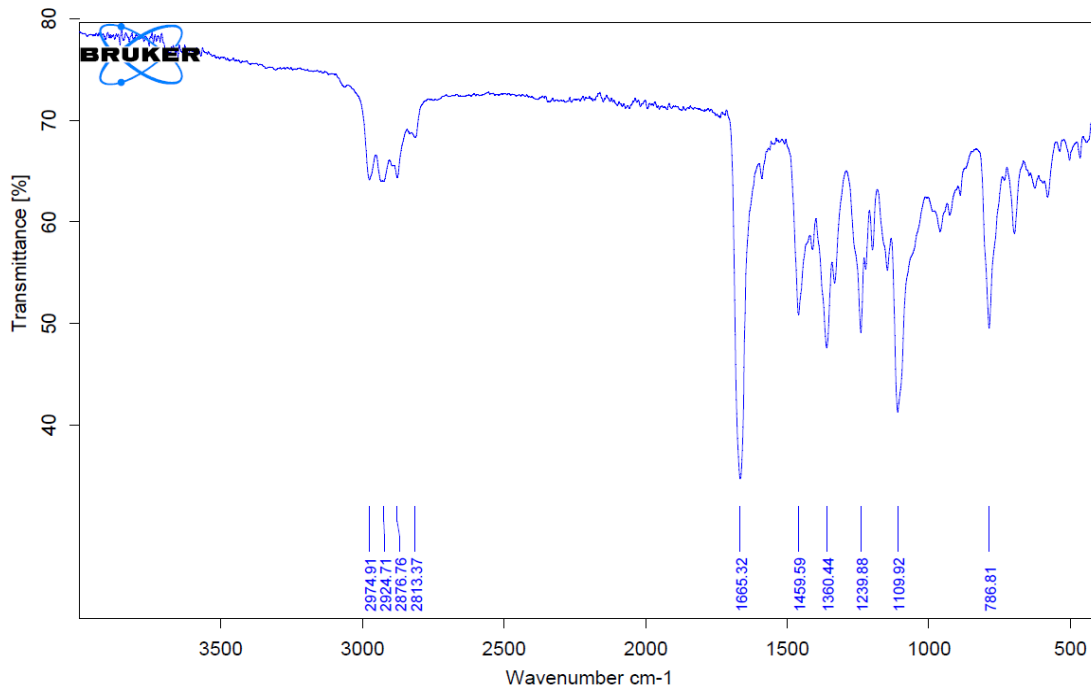
Anexo 25: Cromatograma de GC-FID da experiência 2 da síntese do S-Metolacoloro. (Método B)



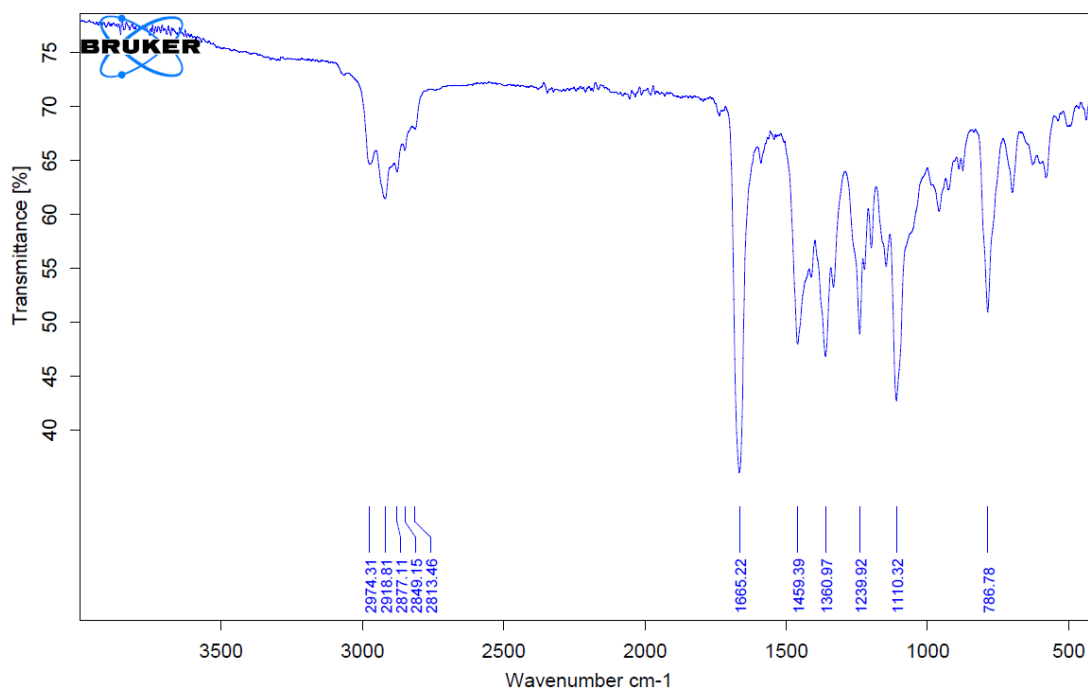
| Peak # | RetTime [min] | Type | Width [min] | Area [mAU*s] | Area % | Name |
|--------|---------------|------|-------------|--------------|---------|-----------|
| 1 | 18.397 | BV | 0.3938 | 761.42926 | 62.9803 | Isomero S |
| 2 | 19.387 | VB | 0.4334 | 379.50000 | 31.3897 | Isomero S |
| 3 | 22.231 | BB | 0.4553 | 20.64755 | 1.7078 | Isomero R |
| 4 | 24.077 | BB | 0.5978 | 47.42005 | 3.9223 | Isomero R |

Totals : 1208.99686

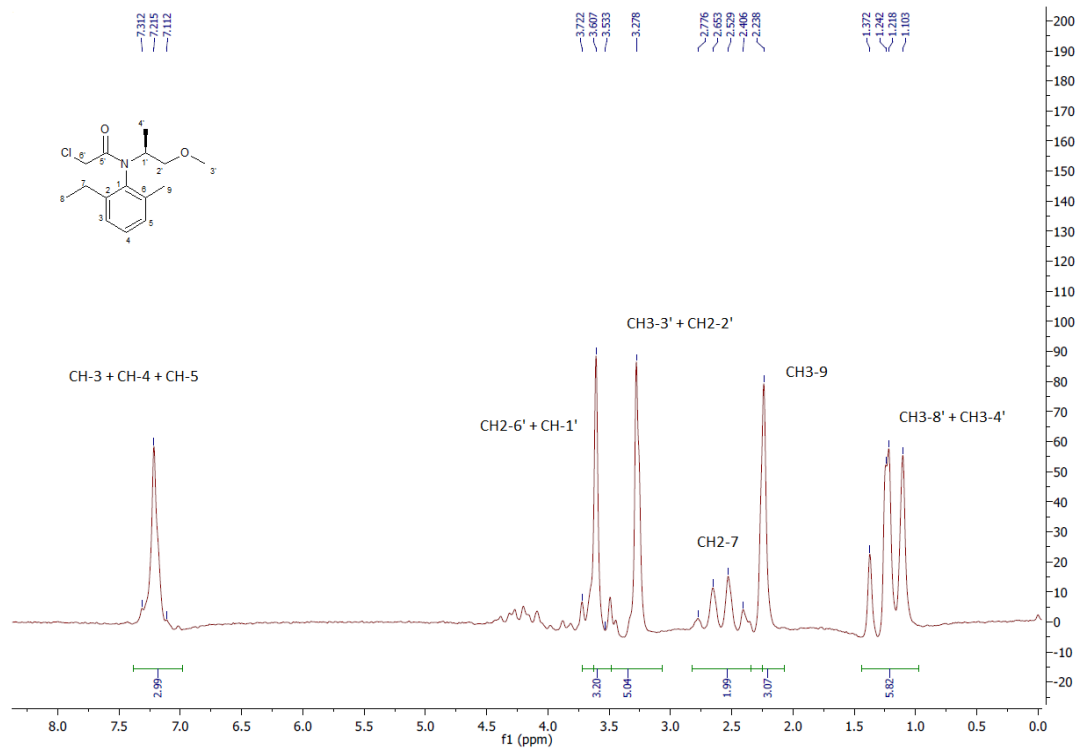
Anexo 26: Cromatograma de HPLC-DAD obtido da experiência 2 da síntese do S-Metolacoloro.



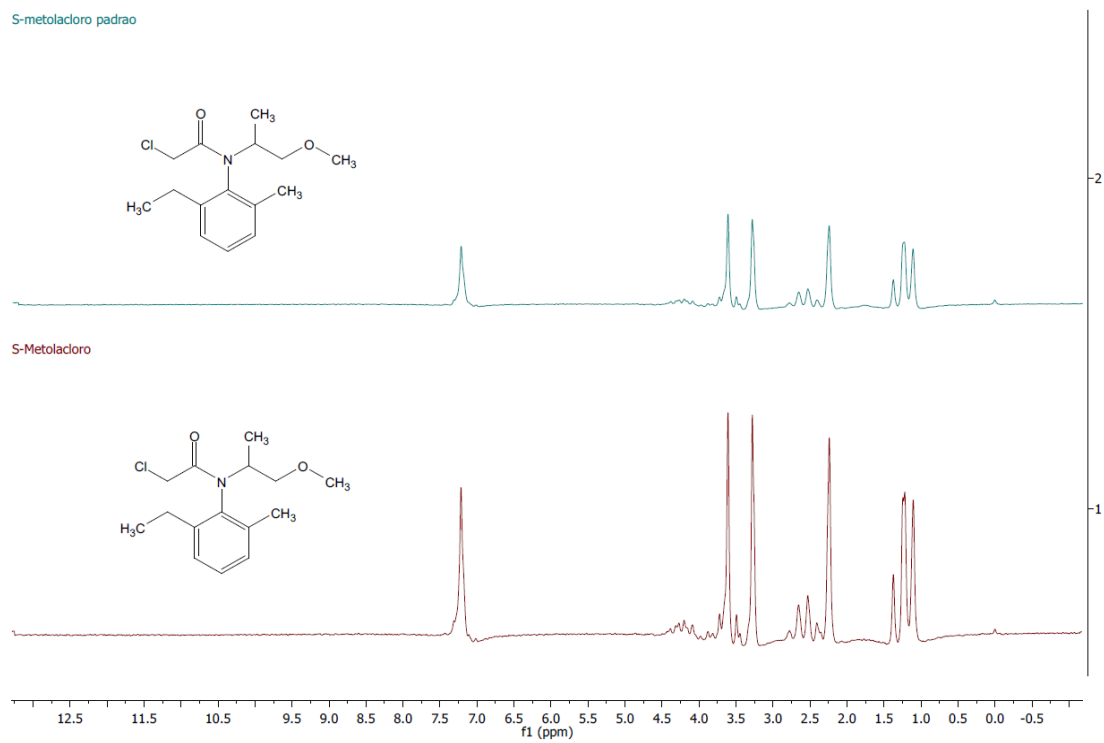
Anexo 27: Espectro de IV da experiência 2 da síntese S-Metolachloro.



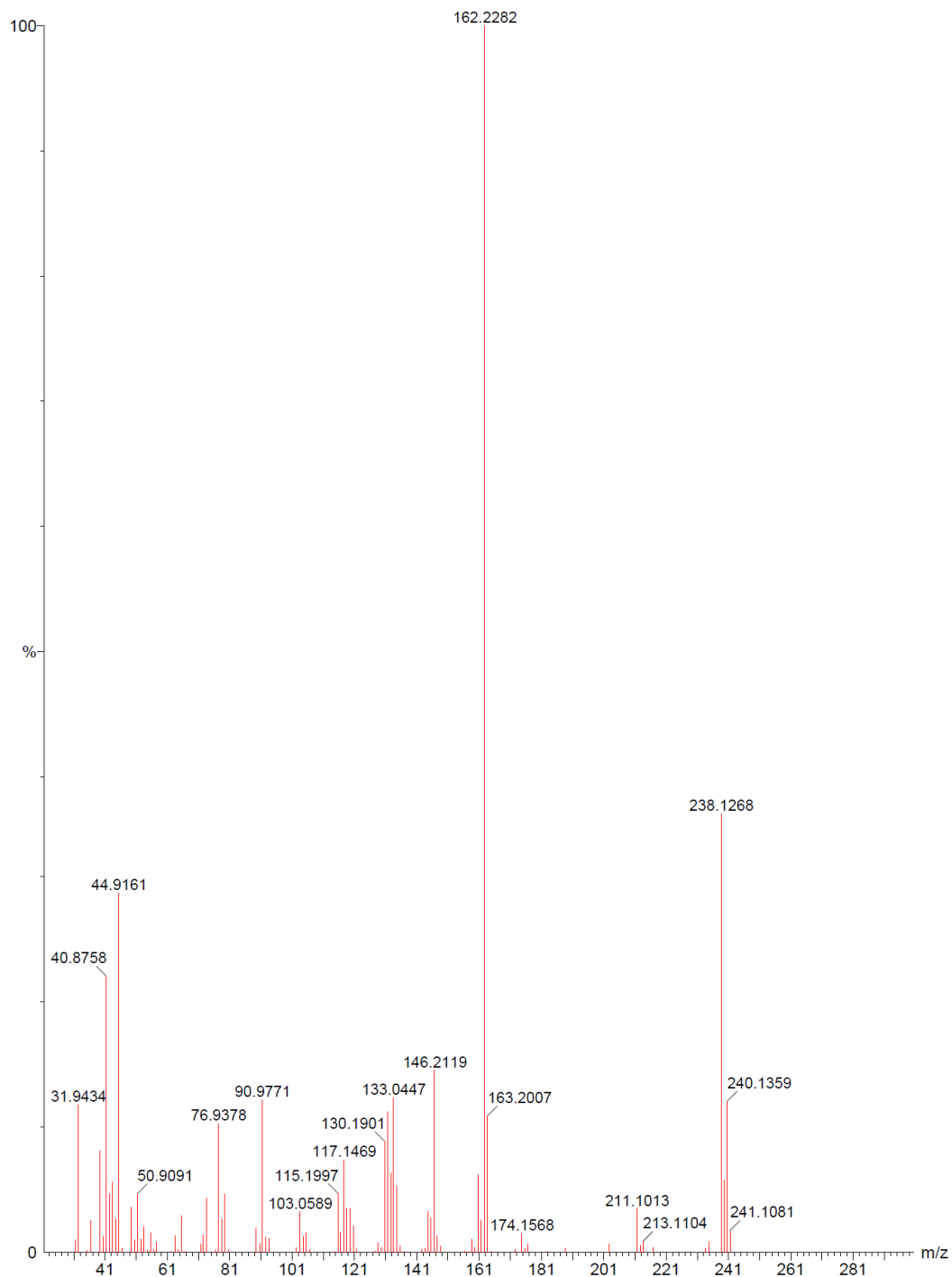
Anexo 28: Espectro de IV do padrão de S-Metolachloro.



Anexo 29: Espectro de ^1H -RMN do S-Metolaclopro. (CDCl_3 , 60 MHz)



Anexo 30: Espectro de ^1H -RMN do S-Metolaclopro padrão, em cima, e do S-Metolaclopro sintetizado, em baixo. (CDCl_3 , 60 MHz)



Anexo 31: Espectro de MS obtido por GC-MS do S-Metolachloro. (E⁺, 70 eV)