



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

THIAGO MUNIZ DE SOUZA

**SÍNTESE ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS DE DERIVADOS
DE PIRRÓIS N- SUBSTITUÍDOS E ESTUDO DA REAÇÃO DE
REFORMATSKY MEDIADA POR ZINCO METÁLICO VIA
MECANOQUÍMICA**

**Recife
2018**

THIAGO MUNIZ DE SOUZA

**SÍNTESE ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS DE DERIVADOS
DE PIRRÓIS N- SUBSTITUÍDOS E ESTUDO DA REAÇÃO DE
REFORMATSKY MEDIADA POR ZINCO METÁLICO VIA
MECANOQUÍMICA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química da Universidade
Federal de Pernambuco como parte dos requisitos
para obtenção do título de Doutor em Química.
Área de Concentração: Química Orgânica

ORIENTADORA: PROF^A. DRA. IVANI MALVESTITI

CO - ORIENTADOR: PROF. DR. LOTHAR BIEBER

Recife

2018

Catálogo na fonte
Bibliotecária Leonice Cavalcante CRB4-1996

S719s Souza, Thiago Muniz de
Síntese assistida por micro-ondas de derivados de pirróis N-substituídos e estudos da reação de Reformatsky mediada por zinco metálicos via mecanoquímica / Thiago Muniz de Souza. – 2018.
162 f. fig., tab.

Orientadora: Ivani Malvestiti
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN.
Química. Recife, 2018.
Inclui referências e apêndices.

1. Pirrois N-substituídos 2. Reação de Reformatsky. 3. Micro-ondas. 4. Mecanoquímicas. I. Malvestiti, Ivani (Orientadora). II. Título.

547 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2018-82

THIAGO MUNIZ DE SOUZA

***Síntese Assistida por Micro-ondas de derivados de Pirróis N-substituídos e Estudo da
Reação de Reformatsky Mediada por Zinco Metálicos via Mecanoquímica***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

Aprovado em: 08/02/2018

BANCA EXAMINADORA

Profa. Ivani Malvestiti (Orientadora)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. João Rufino de Freitas Filho
Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dalci José Brondani
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Marcelo Navarro
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Roberta Ayres de Oliveira
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

*Dedico este trabalho a Deus, autor da minha fé, pois
Nele tenho paz e vivo em segurança (Sl 4:8).*

*Aos meus pais pela motivação e paciência. E por fim, a
minha querida esposa, Elaine Muniz, pela compreensão
nas minhas ausências.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Prof^a. Dra. Ivani Malvestiti pela orientação, compreensão, disponibilidade e paciência.

Agradeço ao Professor Dr. Lothar W. Bieber pela Co orientação e conselhos.

Agradeço ao Professor Dr. Ricardo Longo pelas discussões esclarecedoras sobre a temática proposta por essa tese.

Aos meus amigos do Laboratório de Metodologia e Síntese (LMS) agradeço, e em especial, Cristiane Kelly de Oliveira, o mestrando Rodolfo Rodrigues, a Viviane de Souza, a Cristiane Marcovicz, ao Arthur Bernardo, a Dayane Caroline, o Cristiano e o Gilson Bezerra pela ajuda e companhia.

Agradeço a minha amiga Wiviane Kassia pela companhia e amizade desde do vestibular até a pós-graduação.

Agradeço ao Prof. Dr. Marcelo Navarro por disponibilizar o cromatógrafo gasoso, equipamento fundamental para a conclusão do trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Walter Menezes e ao Prof. Severino A. Junior por disponibilizar o equipamento de micro-ondas.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pelo apoio financeiro.

Agradeço à Central Analítica UFPE/dQF e em especial a Eliete, pela disponibilidade na obtenção dos espectros.

Agradeço a todos os professores e amigos do dQF – UFPE pela companhia e motivação.

“Eu acredito no Cristianismo como acredito que o sol nasce todo dia. Não porque o vejo, mas porque através dele eu vejo tudo ao meu redor.¹”

C.S. Lewis

¹ (a) Lewis, C.S. Cristianismo puro e simples, 3ª edição – São Paulo: Editora WHF Martins Fontes, 2009. (b) McGrath, A. Conversando com C.S Lewis. 1ª Edição – São Paulo: Editora Planeta, 2014.

RESUMO

O desenvolvimento de reações e processos químicos sustentáveis tanto em relação as matérias-primas e produtos gerados quanto do ponto de vista energético é importante para a química orgânica no âmbito acadêmico e industrial. A busca por métodos de síntese livres de solventes ou que utilizem solventes verdes tem incluído técnicas como: micro-ondas, ultrassom e mecanoquímica, que têm demonstrado potencial na redução de resíduos, bem como eficiência energética. Nesse contexto, foi desenvolvida a síntese assistida por micro-ondas de pirróis *N*-substituídos em água, cujos melhores resultados foram obtidos com 1 hora de reação, 100 W e 80 °C para aminas primárias e *cis*-1,4-diclorobuteno na presença de carbonato de potássio, iodeto de potássio e 50% mol de iodo molecular. A reação apresentou rendimentos entre 75% e 90% para uma variedade de aminas, aromáticas e alifáticas, com exceção de anilinas contendo grupos fortemente retiradores de elétrons. Os pirróis *N*-substituídos são obtidos via oxidação branda do intermediário 2,5-dihidro-1*H*-pirrol com KI/I₂ na presença de oxigênio do ar. O método permitiu a formação seletiva do pirrol ou do 2,5-dihidro-1*H*-pirrol através da adição de um agente oxidante (KI/I₂) ou de um redutor (Na₂SO₃). A reação de Reformatsky mediada por zinco metálico com diferentes α -bromo ésteres e aldeídos via mecanoquímica apresentou como melhores condições: frequência de 25 Hz, utilização de jarro do tipo eppendorf de 2 mL com esferas de aço de 3 mm, ou jarro de teflon de 10 mL com esfera de aço de 10 mm, sem uso de auxiliar de moagem ou aditivos. O tipo e o número de esferas utilizados influenciaram de forma significativa no tempo reacional. No método desenvolvido a reação de 2-bromo-2-metilpropanoato de etila, 2-bromopropanoato de etila e bromoacetato de etila com diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos apresentou rendimentos de bons a excelentes (76-98%), com exceção do 3-hidróxi-benzaldeído (40%). O método mecanoquímico para a reação com 2-bromopropanoato de etila, apesar de gerar ótimos rendimentos, não apresentou diastereosseletividade *anti/syn*. O uso de iniciadores e inibidores radiculares, como o peróxido de benzoíla e o 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol (BHT), não influenciaram significativamente nos rendimentos da reação para os diferentes bromo-ésteres utilizados. A moagem assistida por solvente (LAG) utilizando água ou soluções-tampão desfavoreceu a formação dos β -hidróxi-ésteres, sendo observada praticamente a supressão da reação para o bromoacetato de etila e 2-bromopropanoato de etila. Esses resultados corroboram a proposta de um mecanismo envolvendo uma espécie organometálica.

Palavras-Chaves: Pirróis *N*-substituídos. Reação de Reformatsky. Micro-ondas. Mecanoquímica.

ABSTRACT

The development of sustainable chemical reactions and processes regarding the nature of starting materials and products as well as the energy efficiency is especially important at laboratory and industrial manufacturing level. The search for solvent-free or green solvent synthetic methods has included techniques such as: microwave, ultrasound and mechanochemistry, which have demonstrated potential in waste reduction as well as energy efficiency. In this context, the microwave-assisted synthesis of *N*-substituted pyrroles in water was developed, with the best results being 1 hour, 100 W and 80 °C for primary amines with *cis*-1,4-dichlorobutene in the presence of potassium carbonate, potassium iodide and 50 mol% of molecular iodine. The reaction showed yields in the range of 75-90% for a variety of aromatic and aliphatic amines, with the exception of anilines substituted with strong electron-withdrawing groups. *N*-Substituted pyrroles were obtained via mild oxidation of the intermediate 2,5-dihydro-1*H*-pyrrole with KI/I₂ in the presence of oxygen from air. The method allows the selective formation of pyrrole or 2,5-dihydro-1*H*-pyrrole by adding a mild oxidizing (KI/I₂) or reducing agent (Na₂SO₃). The Reformatsky reaction mediated by metallic zinc with different α -Bromo esters and aldehydes via mechanochemistry presented the best conditions: frequency of 25 Hz, use of 2 mL Eppendorf-type jar with 3 mm stainless steel balls, or 10 mL Teflon jar with 10 mm stainless steel ball, without the need of auxiliary grinding or additives. The nature and number of balls had a significant influence on the reaction times. The method developed for ethyl 2-bromo-2-methylpropanoate, ethyl 2-bromopropanoate and ethyl bromoacetate with different aromatic and aliphatic aldehydes presented good to excellent yields (76-98%), except for 3-hydroxy -benzaldehyde (40%). The mechanochemical method for the reaction between ethyl 2-bromopropanoate, did not show *anti/syn* diastereoselectivity, despite the β -hydroxyesters being obtained in excellent yields. The use of radical initiator and inhibitor, such as benzoyl peroxide and 2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenol (BHT), did not influence significantly the reaction yields for the different Bromo-esters used. Solvent-assisted milling (LAG) using water or buffer solutions did not favor the formation of β -hydroxy esters, in fact it practically suppressed the reaction for ethyl bromoacetate and ethyl 2-bromopropanoate. These results corroborate the proposal of a mechanism involving an organometallic species.

Keywords: *N*-substituted pyrroles. Reformatsky reaction. Microwave. Mechanochemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Trabalhos Publicados sobre Pirróis durante os últimos 10 anos.....	29
Figura 2 Pirróis com atividade biológica	30
Figura 3 Calcimicina	31
Figura 4 1- Metil-3-(4-sulfobutil) -1 <i>H</i> -imidazol-3-ium (MIMBS)	35
Figura 5 Espectro de RMN ¹ H (300MHz) de <i>N</i> -(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrol em CDCl ₃	46
Figura 6 Espectro de RMN ¹³ C (75MHz) de <i>N</i> -(4-metoxifenil) -1 <i>H</i> -pirrol em CDCl ₃	47
Figura 7 Proposta do Mecanismo Polar para Aromatização Oxidativa	55
Figura 8 Proposta de via radicalar para reações de Reformatsky.....	61
Figura 9 Provável estado de transição.	64
Figura 10 Espectro de 3-hidróxi-3-(3-hidróxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de etila.....	76
Figura 11 Espectro de de 3-hidróxi-3-(3'-hidróxifenil) -2,2-dimetil-propanoato de etila.....	77
Figura 12 Espectro de RMN ¹ H do 3-hidróxi-3-(4-metoxifenil) propanoato de etila.....	87
Figura 13 Espectro de RMN ¹³ C do 3-hidróxi-3-(4-metoxifenil) propanoato de etila....	88
Figura 14 Extrato bruto do 3-(4-fluorofenil) -3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila	95
Figura 15 Espectro de 3-hidróxi-3- (4-metoxifenil) -2-metillpropanoato de etila..	96
Figura 16 Moinho de bolas Retsch.....	105
Figura 17 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de <i>N</i> -Fenil-2,5- <i>dihidro-1H</i> -pirrol.	126
Figura 18 RMN ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) de <i>N</i> -Fenil-2,5- <i>dihidro-1H</i> -pirrol.	126
Figura 19 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -Fenil-1 <i>H</i> -pirrol.	127
Figura 20 RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -Fenyl-1 <i>H</i> -pirrol.	127
Figura 21 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -(4-Clorofenil)-1 <i>H</i> -pirrol.....	128
Figura 22 RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -(4-Clorofenil)-1 <i>H</i> -pirrol.....	128
Figura 23 RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -(3,4-Dimetilfenil)-1 <i>H</i> -pirrol.....	129
Figura 24 RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -(3,4-Dimetilfenil)-1 <i>H</i> -pirrol.....	129
Figura 25 RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrol.	130
Figura 26 RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrol.	130
Figura 27 RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do 3-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)fenol.	131
Figura 28 RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do 3-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-fenol.	131
Figura 29 RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)-1 <i>H</i> -pirrol.....	132
Figura 30 RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -([1,1'-bifenil]-2-il)-1 <i>H</i> -pirrol.	132
Figura 31 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) do <i>N</i> -(Feniletil)-1 <i>H</i> -pirrol.	133

Figura 32 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do <i>N</i> -(Feniletil)-1 <i>H</i> -pirrol.	133
Figura 33 CG/EM do <i>N</i> -(Feniletil)-1 <i>H</i> -pirrol.	134
Figura 34 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do <i>N</i> -(3-fenilpropil)-1 <i>H</i> -pirrol.	134
Figura 35 RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do <i>N</i> -(3-fenilpropil)-1 <i>H</i> -pirrol.	135
Figura 36 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do <i>N</i> -(3,3-Difenilpropil)-1 <i>H</i> -pirrol.	135
Figura 37 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do <i>N</i> -(3,3-Difenilpropil)-1 <i>H</i> -pirrol.	136
Figura 38 CG/EM do <i>N</i> -(3,3-Difenilpropil)-1 <i>H</i> -pirrol.....	136
Figura 39 HR/MS ([<i>M</i> +1]) <i>N</i> -(3,3-Difenilpropil)-1 <i>H</i> -pirrol.....	137
Figura 40 RMN ^1H do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-fenilpropanoato de etila.	138
Figura 41 RMN ^{13}C do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-fenilpropanoato de etila.....	138
Figura 42 RMN ^1H do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(3,4,5-trimetoxifenil) propanoato de etila	139
Figura 43 RMN ^{13}C do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(3,4,5 trimetoxifenil) propanoato de etila. .	139
Figura 44 RMN ^1H do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(<i>o</i> -tolil)propanoato de etila.....	140
Figura 45 RMN ^{13}C do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(<i>o</i> -tolil)propanoato de etila	140
Figura 46 RMN ^1H de 3-(4-cianofenil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila.	141
Figura 47 RMN ^{13}C de 3-(4-cianofenil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila.	141
Figura 48 RMN ^1H de 3-(4-fluorofenil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila.	142
Figura 49 RMN ^{13}C de 3-(4-fluorofenil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila.	142
Figura 50 RMN ^1H de 3-(4-bromofenil)-3-hidróxi-2,2 -dimetilpropanoato de etila.	143
Figura 51 RMN ^{13}C do 3-(4-bromofenil)-3-hidróxi-2,2 -dimetilpropanoato de etila.....	143
Figura 52 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-5-fenilpentanoato de etila.....	144
Figura 53 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-5-fenilpentanoato de etila.....	144
Figura 54 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-2,2-dimetilnonanoato de etila.	145
Figura 55 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-2,2-dimetilnonanoato de etila.	145
Figura 56 RMN ^1H de 3-ciclohexil-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila.....	146
Figura 57 RMN ^{13}C de 3-ciclohexil-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila.	146
Figura 58 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-3-fenilpropanoato de etila.	147
Figura 59 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-3-fenilpropanoato de etila.....	147
Figura 60 RMN ^1H de 3-hidróxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanoato de etila.	148
Figura 61 RMN ^{13}C de 3-hidróxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil) propanoato de etila.	148
Figura 62 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-3-(<i>o</i> -tolil) propanoato de etila.	149
Figura 63 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-3-(<i>o</i> -tolil) propanoato de etila.	149
Figura 64 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-cianofenil)-3-hidróxi-3-propanoato de etila. .	150

Figura 65 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-cianofenil)-3-hidróxiopropanoato de etila.	150
Figura 66 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-bromofenil)-3-hidróxiopropanoato de etila.....	151
Figura 67 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-bromofenil)-3-hidróxiopropanoato de etila.	151
Figura 68 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-5-fenilpentanoato de etila.....	152
Figura 69 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-5-fenilpentanoato de etila.....	152
Figura 70 RMN ^1H dos diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-3-fenilpropanoato de etila.....	153
Figura 71 RMN ^{13}C dos Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-3-fenilpropanoato de etila... ..	153
Figura 72 RMN ^1H dos Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-3-(o-tolil)propanoato de etila.	154
Figura 73 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-3-(o-tolil)propanoato de etila.	154
Figura 74 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-(4-bromofenil)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.	155
Figura 75 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-(4-bromofenil)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.	155
Figura 76 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-(4-fluorfenil)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.....	156
Figura 77 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-(4-fluorfenil)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.	156
Figura 78 RMN ^{19}F (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-(4-fluorfenil)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.	157
Figura 79 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metilnonanoato de etila.....	157
Figura 80 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metilnonanoato de etila.....	158
Figura 81 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-ciclohexil-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.....	159
Figura 82 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-ciclohexil-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.	159

Figura 83 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-5-fenilpentanoato de etila.....	160
Figura 84 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-5-fenilpentanoato de etila.....	160

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Efeito do Solvente na formação de lactona mediada por radical.....	17
Tabela 2 Condições Reacionais de obtenção de <i>N</i> -fenil-pirrol	41
Tabela 3 Efeito do iodo molecular na obtenção de 1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol	42
Tabela 4 Estudos da presença de agentes oxidantes.....	43
Tabela 5 Reações de obtenção de derivados de 1 <i>H</i> -pirróis em aquecimento.....	45
Tabela 6 Reações em aquecimento na obtenção de pirróis.	48
Tabela 7 Síntese de <i>N</i> -fenil-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol em Micro-ondas	50
Tabela 8 Reações assistidas por micro-ondas para obtenção de derivados de pirróis.....	51
Tabela 9 Sistematização das reações assistidas por micro-ondas.....	52
Tabela 10 Estudos preliminares da reação de Reformatsky.	68
Tabela 11 Reação de Reformatsky utilizando o 2-bromo-2-metilpropanoato de etila.....	71
Tabela 12 Resultados preliminares da reação de Reformatsky para 3-hidróxibenzaldeído	74
Tabela 13 Avaliação da influência do meio de moagem (jarros e esferas)	78
Tabela 14 Estudos iniciais de sistematização de dados	80
Tabela 15 Reação de Reformatsky com o 2-bromo-2-metil-propanoato de etila.....	82
Tabela 16 Estudo das condições reacionais para o bromoacetato de etila.	86
Tabela 17 Avaliação do escopo da reação com bromoacetato de etila.....	89
Tabela 18 Reação de Reformatsky com cloro acetato de etila.	92
Tabela 19 Reação de Reformatsky com o 2 - bromo propanoato de etila.....	94
Tabela 20 Avaliação do escopo da Reação de Reformatsky com 2-bromopropanoato de etila.	97
Tabela 21 Resultados da reação de Reformatsky por diferentes métodos.....	100

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 Formação de lactona.	17
Esquema 2 Reação aldólica assimétrica.	18
Esquema 3 <i>N</i> -Alquilação de triazol assistido por Micro-ondas.	21
Esquema 4 Reação de Condensação de Knoevenagel.....	22
Esquema 5 Equilíbrio da reação entre dissulfetos distintos em solução e sobre moagem.	24
Esquema 6 Síntese de álcoois homoalílicos via mecanoquímica.	23
Esquema 7 Reação de substituição aromática via moagem.	26
Esquema 8 Reações de obtenção de pirróis assistidas por ultrassom.....	33
Esquema 9 Obtenção de pirróis via solventes eutéticos.	34
Esquema 10 Reação de Pall-Knorr visando obtenção de pirróis.....	34
Esquema 11 Reação de síntese de pirróis livre de solventes.....	35
Esquema 12 Síntese de pirróis via Oximas.	35
Esquema 13 Mecanismo de Reação de síntese de Pirróis via Oximas.....	36
Esquema 14 Síntese assistida por micro-ondas visando obtenção de núcleos pirrólicos.....	36
Esquema 15 Proposta de síntese de pirróis com nanopartícula de CuFe ₂ O ₄	37
Esquema 16 Reações de ciclização eletrofílicas como via de obtenção de pirrol.....	37
Esquema 17 Obtenção de pirróis com catalise por selênio metálico.	38
Esquema 18 Oxidação da pirrolina por DDQ.	38
Esquema 19 Alquilação e oxidação <i>in situ</i> da pirrolina.	38
Esquema 20 <i>N, N</i> -dialquilação de aminas.	40
Esquema 21 Oxidação da pirrolina ao pirrol.....	54
Esquema 22 Reação tipo-Reformatsky	59
Esquema 23 Métodos Clássicos de Reação Reformatsky	60
Esquema 24 Reação de Reformatsky irradiada por micro-ondas.....	62
Esquema 25 Reação de Reformatsky promovida por ultrassom de alta eficiência.....	63
Esquema 26 Síntese de β-amino ésteres via reação de Reformatsky	63
Esquema 27 Síntese assimétrica de derivados de β-Amino ésteres	64
Esquema 28 Reação de Reformatsky com um auxiliar quiral.....	64
Esquema 29 Reação de Reformatsky de 2-bromopropanoato de etila e benzaldeído.....	65
Esquema 30 Reação de Reformatsky em um moinho planetário.	66

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	SÍNTESE DERIVADOS DE PIRRÓIS N- SUBSTITUÍDOS.....	28
2.1	OBJETIVOS.....	28
2.2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	29
2.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
2.4	CONCLUSÃO.....	56
2.5	PERSPECTIVAS.....	57
3	ESTUDO DA REAÇÃO DE REFORMATSKY VIA MECANOQUÍMICA	58
3.1	OBJETIVOS.....	58
3.2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	59
3.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	67
3.4	CONCLUSÃO.....	102
3.5	PERSPECTIVAS.....	103
4	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	104
4.1	REAGENTES UTILIZADOS.....	104
4.2	EQUIPAMENTOS.....	104
4.3	QUANTIFICAÇÃO DOS PRODUTOS POR CG.....	105
	REFERÊNCIAS.....	111
	APÊNDICE A - PIRRÓIS.....	126
	APÊNDICE B - REFORMATSKY.....	138
	APÊNDICE C - ARTIGOS PUBLICADOS.....	161

1 INTRODUÇÃO

A preocupação com o impacto ambiental dos processos químicos levou ao desenvolvimento da Química Verde que se baseia em um conjunto de doze princípios para nortear o planejamento e síntese de produtos químicos.²

O uso de solventes é um tema importante na química verde, pois em geral os solventes são os responsáveis por grande parte do rejeito produzido nos processos químicos, além de serem tóxicos e inflamáveis o aumenta o risco de exposição dos trabalhadores e também de acidentes. Eles também podem contribuir para a poluição do ar, da água e do solo. Portanto, uma alternativa no desenvolvimento de sínteses limpas seria realizar reações na ausência de solventes, ou pelo menos, reduzir ao mínimo o uso de solventes³, e quando necessário, utilizar solventes mais amigáveis como água, líquidos iônicos, etc.⁴

Água tem sido amplamente utilizada em síntese devido as suas vantagens, como: baixo custo, não ser toxica nem inflamável. Ou seja, o uso da água, como solvente, é atraente tanto do ponto de vista econômico quanto de segurança. Além disso, o uso da água como solvente em reações orgânicas pode gerar diferente reatividade, simplificar os procedimentos reacionais, reduzir etapas de proteção de grupos funcionais, etc.⁵

Oshima et al⁶ descrevem um bom exemplo da aplicação do uso da água como solvente como protocolo de síntese sustentável. Partindo do α -iodo acetato, e livre de metal, eles realizaram uma reação de ciclização via transferência de iodo em diversos solventes orgânicos, conforme tabela 1, com o uso de trietilborana como um iniciador radicalar à temperatura ambiente. No entanto, a sua melhor condição foi em meio aquoso com rendimento de 78%, esquema 1, que exemplifica uma boa alternativa de síntese limpa, segura e verde.

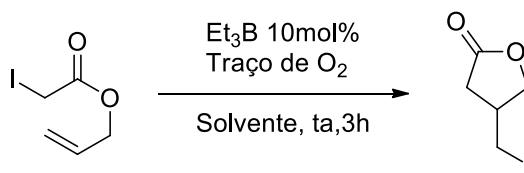
² Anastas, P; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301

³ D. J. C. Constable, A. D. Curzons and V. L. Cunningham, *Green Chem.*, **2002**, 4, 521.

⁴(a) Jessop, P. G; Heldebrant, D. J; Li, X; Eckert, C.A; Liotta, C.L. *Nature*, **2005**, 436, 1102.
(b) Rogers, R. R; Seddon, K. R. *Science*, **2003**, 302, 792.

⁵ Simon, M-C.; Li, C. H., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41,1415

⁶ Yorimitsu, H; T. Nakamura, T; Shinokubo, H; Oshima, K; Omoto, K; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11041.



Esquema 1: Formação de lactona.

Tabela 1: Efeito do Solvente na formação de lactona mediada por radical.

Solvente	Rendimento
Hexano	<1
Benzeno	<1
Diclorometano	<1
THF	<1
Metanol	6
DMSO	37
Água	78

Outro tema de interesse é a catálise⁷ em reações orgânicas, que muitas vezes emprega metais de transição como catalisadores, o que requer uso de condições anidras e atmosfera inerte.⁸ Esses catalisadores, em geral, apresentam alto custo e geralmente são tóxicos. Hoje, se estimula o uso de catalisadores heterogêneos de baixa toxicidade e, se possíveis biodegradáveis,⁹ que por serem sólidos podem ser facilmente recuperados e reutilizados.

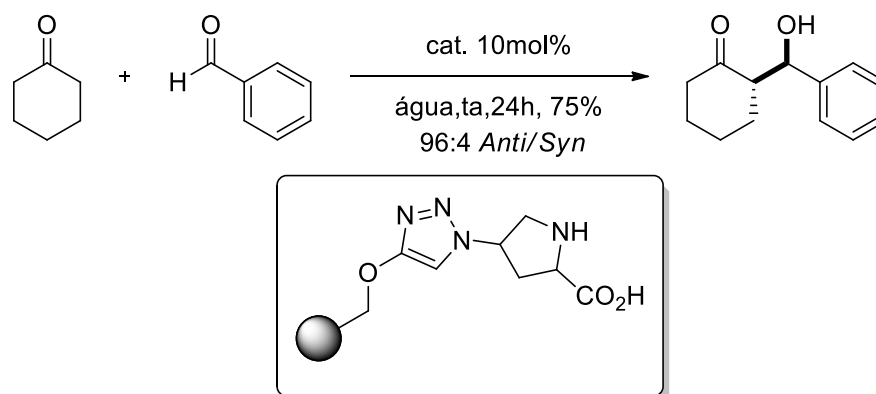
O uso da água, em catálise, também tem sido tópico relevante na literatura. Um exemplo que indica a possibilidade de realizar catálise em meio aquoso é na reação aldólica assimétrica.¹⁰ Tais reações foram realizadas com um derivado de prolina com rendimentos moderados e com excesso diastereoisômeros de 98%, esquema 2. Esse catalisador foi reutilizado pelo menos cinco vezes sem redução significativa de rendimento e seletividade. Tal exemplo, indica o potencial de aplicação de catalisadores heterogêneos, reutilizáveis em meio aquoso.

⁷ Anastas, P.T; Kirchoff, M. M. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 686.

⁸ Moulijn, J.A. van Leeuwen, P.W.N.M. van Santen. R.A. *An Integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis. Studies in Surface Science and Catalysis*, **1993**, 79, 3.

⁹(a) Matsushita, M; Kamata, K; Yamaguchi, K; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 6632. (b) Firouzabadi, H; Iranpoor, N; Gholinejad, M. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 7079. (c) Argyle, M. D; Bartholomew, C.H. *Catalysts* **2015**, 5, 145

¹⁰Font, D; Sayalero, S; Bastero, A; Jimeno, C; Perica, M.A. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 337.



Esquema 2: Reação aldólica assimétrica.

Um dos recursos utilizados para reduzir o tempo de reações químicas é o uso de técnicas alternativas em protocolos de síntese, a saber: o uso da irradiação de micro-ondas, ultrassom e utilização de forças mecânicas para ativação de reações químicas.³

Muitos laboratórios de pesquisa e farmacêuticos têm empregado métodos de aquecimento assistidos por micro-ondas em suas rotinas. A síntese de compostos heterocíclicos,¹¹ reações de acoplamento¹² e dentre outras¹³, já são bastante discutidos na literatura.

A energia emitida pelo micro-ondas fornece um impulso necessário para superar a barreira energética da reação visando finalizar a reação mais rapidamente quando comparado aos métodos tradicionais. O aquecimento por micro-ondas é uma ferramenta atraente para a química, uma vez que, há diminuição do tempo reacional em relação aos métodos tradicionais de aquecimento, como exemplo as reações em refluxo.¹⁴

A eficiência das reações assistidas por micro-ondas¹⁵ está relacionada com a forma de aquecimento dessas reações, pois que ocorre em nível molecular, o que produz curtos tempos reacionais. A polarização eletrônica e iônica é gerada pelo campo magnético do micro-ondas e o alinhamento das moléculas polares ocorre pelo efeito do campo elétrico gerado. Por esse motivo, o uso dessa tecnologia não é apenas uma fonte simples de aquecimento.

¹¹ Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083.

¹² Negishi, E; Anastasia, L. *Chem.Rev.* **2003**, 103, 1979.

¹³ Gawande, M.B; Shelke, S.N; Zboril, R; Varma, R.S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1338.

¹⁴ Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.

¹⁵ Horikoshi, S; Serpone, N. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2011**, 8, 299.

As soluções com eletrólitos são aquecidas em micro-ondas por condução iônica, onde o calor é gerado por fricção através da migração dos íons dissolvidos na presença de um campo eletromagnético. O aquecimento depende do tamanho, carga e condutividade dos íons dissolvidos e principalmente da interação desses íons com o solvente. Em campos elétricos alternados, os dipolos elétricos das moléculas revertem seus sentidos vetoriais produzindo calor por atrito molecular na medida com que colidem com outras moléculas.¹⁶ Para alguns autores, a principal fonte de calor em sistemas orgânicos está associada com a constante dielétrica do solvente quando irradiados por micro-onda¹⁷, por esse motivo é atraente a realização de reações químicas em meio aquoso. Os solventes apolares (não iônicos) por apresentar dipolo nulo e baixa constante dielétrica não são bons solventes a serem utilizados em micro-ondas¹⁸.

Desde 1986¹⁹ a irradiação por micro-ondas tem sido amplamente utilizada em processos químicos, e em particular em síntese orgânica. A grande parte dessas discussões centrou-se sobre os efeitos de aquecimentos observados e a problemática, na época, era se os fenômenos eram puramente térmicos. O efeito térmico é associado pela alta temperatura da reação atingida pela reação devido ao aquecimento dielétrico do solvente por micro-ondas. Enquanto o efeito cinético, ou não térmicos, se associa aos choques e/ou vibrações, provocados pela frequência de onda.¹⁷

No entanto, nem toda a comunidade científica concorda com os aspectos verdes do uso de micro-ondas. A discussão foi centrada na eficiência energética do uso do micro-ondas. Moseley *et al*²⁰ justificavam que apenas a utilização da tecnologia não é suficiente para considerar o processo ou reação verde. A hipótese inicial, desses pesquisadores, em relação ao efeito do micro-ondas nas reações foi racionalizada como efeito puramente térmico. Considerando que a reação química via micro-ondas pode ser reproduzida em uma temperatura similar pelos métodos clássicos de aquecimento.

Problemas de reprodutibilidade a partir do aumento da escala já foram detectados na literatura com o uso desta tecnologia.²¹ Dentre os motivos, as reações em grande escala

¹⁶ Sanseverino, A. N.; *Quim. Nova*, **2002**, 25, 4, 660

¹⁷ Zurer, P. *Chem. Eng. News* **2000**, 78, 26

¹⁸ Abramovich, R.; *A. Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, 23, 683.

¹⁹ (a) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, W.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279 (b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.

²⁰ Moseley, J. D.; Kappe, C.O.; *Green Chem.*, **2011**, 13, 794

²¹ (a) Barnard, T. M.; Leadbeater, N. E.; Boucher, M. B.; Stencel, L. M.; Wilhite, B. A.; *Energy Fuels* **2007**, 21, 1777; (b) Howarth, P.; Lockwood, M.; *The Chemical Engineer* **2004**, 756, 29. (c) Stadler, A.;

requerem maiores tempos reacionais, podendo gerar menores rendimentos, com formação de impurezas ou produtos secundários indesejáveis e por último não ser eficiente energeticamente.

Em síntese orgânica, é urgente a atenção sobre a questão da eficiência energética e de tempo reacional, além dos custos. Reações orgânicas em grande escala, irradiadas por micro-ondas, com elevado tempo (~48 horas) podem gerar produtos de degradação, aumentando o risco de contaminação da amostra e promovendo dificuldades no processo de purificação.²² Consequentemente é necessário o aumento da quantidade de solvente nessa etapa, diminuindo o caráter verde do processo. Segundo Strauss²³ todas as reações irradiadas por micro-ondas devem ser realizadas no modelo clássico de aquecimento, em refluxo. Caso haja melhoras significativas (de rendimentos, tempo, custos, etc.) na reação irradiada, nesse caso, e somente nesse caso, a técnica é de fato necessária e recomendada. Meredith *et al*²⁴ indicaram que o aquecimento por micro-ondas é mais eficiente em comparação aos procedimentos clássicos, sendo estimado que o custo do aquecimento por esta técnica é oito vezes maior que o método térmico tradicional (refluxo).

Em termos de seletividade, as reações orgânicas assistidas por micro-ondas têm também chamado a atenção. Estudos na seletividade na reação de alquilação de 1,2,4- triazol por 2,2',4'-tricloraacetofenona assistida por micro-ondas e na ausência dela é descrita no esquema 3.²⁵ A reação foi realizada na ausência de solvente em duas condições: O primeiro método de síntese foi assistido por micro-ondas por 20 minutos a 140°C. Enquanto o segundo método de síntese foi realizado em refluxo na mesma temperatura e no mesmo período. Foi observado claramente na reação irradiada por micro-ondas, um produto foi obtido seletivamente, porém na reação via aquecimento clássico houve mistura de produtos. Os dados obtidos nesse experimento mostram a importância das reações orgânicas irradiadas por micro-ondas em termos de rendimento e seletividade.

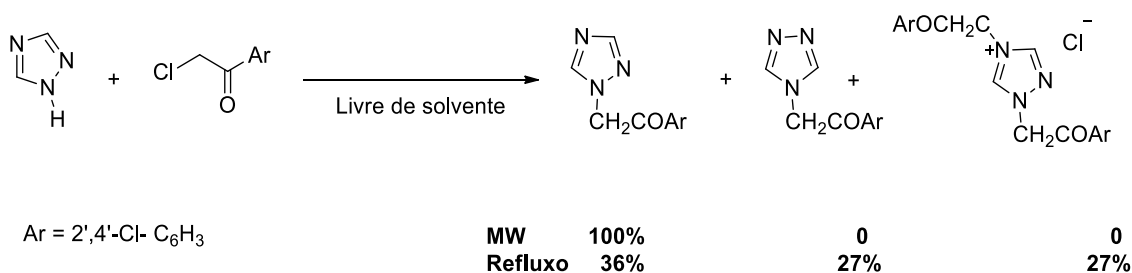
Yousefi, B. H.; Dallinger, D.; Walla, P.; van der Eycken, E.; Kaval, N.; Kappe, C. O.; *Org. Process Res. Dev.*, **2003**, 7, 707. (d) Marquie, J.; Salmoria, G.; Poux, M.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Roques, N. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, 40, 4485; (e) Gronnow, M. J.; White, R. J.; Clark, J.; Macquarrie, D.; *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 516.

²² Bowden, S. A; Burke, J. N; Gray, F; McKown, J. D; Moseley, W; Moss, O; Murray, P. M; Welham, M. J; Young, M. J.; *Org. Process Res. Dev.*, **2004**, 8, 33.

²³ Strauss, C.R.; *Org. Process. Res. Dev.*, **2009**, 13, 915.

²⁴ (a) Jones, D.A; Lelyveld, T. P.; Mavrofidis, S.D; Kingman, S.W; Miles, N. J. *Resources, Conservation and Recycling*, **2002**, 34, 75; (b) Meredith, R. J. *Engineers Handbook of Industrial Microwave Heating*, Institute of Electrical Engineers, London, **1998**, 85.

²⁵ Loupy, A.; Perreux, L.; Liagre, M.; Burle, K.; Moneuse, M.; *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 161.



Esquema 3: N-Alquilação de triazol assistido por Micro-ondas.

Tendo em vista as vantagens e desvantagens do uso da micro-ondas em síntese orgânica, muitos trabalhos ainda têm sido publicados utilizando esta técnica, que inidica a sua relevância.²⁶ No entanto, ainda são necessárias novas tecnologias que aumentem o escopo de técnicas limpas, rápidas e seguras de síntese visando diminuir subprodutos indesejáveis.

Dentre as novas abordagens de síntese que visam complementar os métodos sintéticos já descritos na literatura, como micro-ondas e ultrassom, pode-se citar o uso da mecanoquímica.²⁷ A mecanoquímica utiliza energia mecânica para induzir reações químicas, e em especial, reações orgânicas. Inicialmente essa terminologia, mecanoquímica, foi atribuída a um conjunto de reações químicas promovidas por meio da fricção de reagentes sólidos.²⁸ O método mecanoquímico é muito mais eficiente, em termos de consumo energético, uma vez que o processo mecânico pode produzir grandes superfícies de contato sem que ocorra uma elevação drástica de temperatura, principalmente quando comparado a técnica de irradiação por micro-ondas²⁹.

A técnica mecanoquímica apresenta um conjunto de parâmetros que precisa ser otimizado na preparação do composto químico de interesse, entre eles, os mais importantes são: frequência de moagem, moagem assistida por líquido (LAG do inglês *liquid - assisted grinding*), número de esferas, tipos de esferas, jarros (ou meios de moagens) e auxiliares de moagem. Além dos parâmetros clássicos de síntese, tais como: estequiometria dos reagentes e tempo.

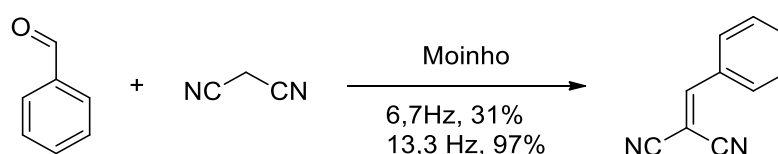
²⁶(a) Baghbanzadeh, M.; Pilger, C.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, pp 8138. (b) Kumar, R.; Ermolat'ev, R.S.; Van der Eycken, E. V.; *J. Org. Chem.*, **2013**, 78,5737.

²⁷ (a) Cravotto, G; Cintas, P.; *Chem. Eur. J.*, **2007**,13, 1909 (b) Jaques, B. J.; Osterberg, D. D.; Alanko, G.A; Tamrakar, S; Smith, C. R.; Hurley, F.M; Butt, D.P.; *J. Alloys Compounds*, **2015**, 619, 253

²⁸ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (The "Gold Book"). Traduzido por McNaught A. D.; Wilkinson A. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Versão on-line em XML: <https://goldbook.iupac.org/html/M/MT07141.html>, utilizando palavra-chave: mechano-chemical reaction, acessado em 17/10/2018.

²⁹ (a) Baig, R. B.; Varma, R.V.; *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, pp 1559; (b) Stolle, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S.; Ondruschka, B. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, pp 2317.

Um dos parâmetros de síntese mecanoquímica orgânica é a frequência de moagem. Trotzki *et al* ³⁰ realizaram a reação de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e malonodinitrila por uma hora, em um moinho de bola planetário variando apenas a frequência de moagem (6,7 Hz e 13,3Hz), conforme o esquema 4. Nota-se, nesse experimento, que a frequência do moinho foi relevante no rendimento do produto desejado. Exemplo este, que mostra a importância do parâmetro frequência nas reações mecanoquímica. As observações experimentais indicam que a frequência tem um papel fundamental no rendimento da reação, influenciando diretamente na reatividade dos componentes, bem como, na cinética das reações.³²



Esquema 4: Reação de Condensação de Knoevenagel

Outro parâmetro comum nas reações via mecanoquímica é o uso da moagem assistida por líquido (LAG), pois é um aditivo catalítico muito explorado no controle de reatividade. O LAG é usado em pequenas quantidades para acelerar a reação, bem como, habilitar e direcionar transformações químicas não ativadas apenas com a moagem mecânica. Em termos gerais, as reações mecanoquímicas com LAG apresentam uma razão entre volume do aditivo líquido, em microlitros, e massa total dos reagentes, em miligramas, denominada de η , na faixa de 0 - 1 $\mu\text{L}/\text{mg}$.³¹ Devido à alta eficiência, a técnica tem sido amplamente utilizada na formação de co-cristais,³² sais³³ e em síntese orgânica.³⁴ Tal recurso é uma alternativa viável à síntese em solução e tem usada em rotas de múltiplas etapas para alvos biológicos e farmacêuticos.³⁵

A escolha e a quantidade de aditivos são baseadas no processo de tentativa e erro, mas alguns estudos sistemáticos têm sido descritos.³⁶ A escolha do LAG inclui algumas de suas propriedades, tais como: polaridade, volatilidade e estabilidade sob moagem. Solventes com baixa pressão de vapor podem criar dificuldades para ser removido da mistura reacional após

³⁰ Trotzki, R.; Hoffmann, M. M.; Ondruschka, B.; *Green Chem.*, **2008**, 10, 767.

³¹ Frišić, T.; Childs, S. L.; Rizvi, S. A. A.; Jones, W. *CrystEngComm*. **2009**, 11, 418.

³² Weyna, D. R.; Shattock, T.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J. *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 1106.

³³ André, V.; Duarte, M. T.; Braga, D.; Grepioni, F. *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 3082.

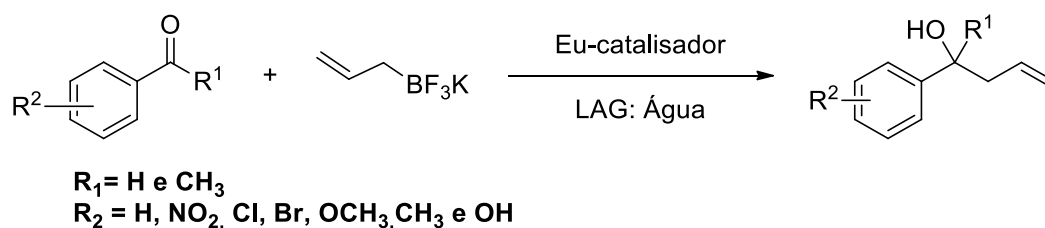
³⁴ Hardacre, C.; Huang, H.; James, S. L.; Migaud, M. E.; Norman, S. E.; Pitner, W. R.; *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5846.

³⁵ (a) Frišić, T.; Jones, W. *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 1621; (b) Bonnamour, J.; Métro, T.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Green Chem.*, **2013**, 15, 1116.

³⁶ Bowmaker, G. A.; *Chem. Commun.* **2013**, 49, 334.

moagem e finalização da reação. Entretanto, o uso de solventes muito voláteis poderá gerar perdas durante o processo de moagem. De um modo geral, os líquidos escolhidos são álcoois (metanol, etanol, 1-propanol), acetato de etila, acetonitrila, nitrometano, água e algumas cetonas.³⁷

De Souza et al³⁸ apresentaram um protocolo robusto de síntese de derivados de álcoois homoalílicos utilizando aldeídos e cetonas e alitrifluorborato de potássio como agente alilante, e na presença de água, utilizando LAG (7µL de água), em modo mecanoquímico com rendimentos de 50 a 100%, conforme o esquema 5. Essa alilação mostra a aplicabilidade da reação mecanoquímica com o uso da água como LAG, bem como, a utilização de esferas de vidro de 1mm em jarros tipo-eppendorf, como meio de moagem, como uma alternativa viável de síntese mecanoquímica limpa, rápida e verde.



Esquema 5: Síntese de álcoois homoalílicos via mecanoquímica.

Já existem exemplos de reações indicando aumento de reatividade de compostos orgânicos com excelentes rendimentos de produtos via técnica mecanoquímica. Muitas dessas transformações são finalizadas sem solventes e na ausência de qualquer solvatação. Reações induzidas mecanicamente envolvem a formação de componentes orgânicos idênticos ao observado em solução. Porém, em alguns casos já se observam alterações no perfil reacional.³⁹ Por exemplo, Belenguer *et al*.⁴⁰ descreveram uma reação entre sólidos, visando o controle termodinâmico da formação de ligações covalentes de dissulfetos em solução com o uso da mecanoquímica. Eles investigaram a troca dos grupos aromáticos de dois dissulfetos simétricos (com substituintes NO₂- e Cl-) gerando um composto não-simétrico, conforme o esquema 6. Em solução foi observado um equilíbrio com 1:1:2 (dímero-NO₂: dímero-Cl: dímero com substituintes diferentes) com o uso de acetonitrila como solvente. Enquanto, com o uso da

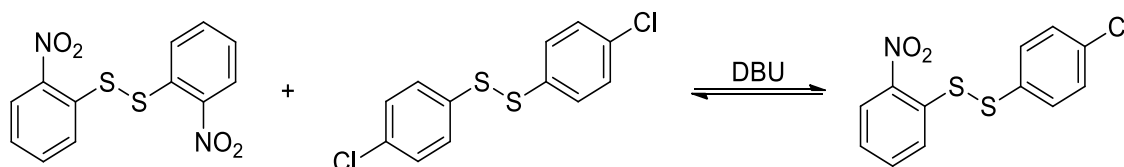
³⁷ Hernández, J; Bolm, C.; *J. Org. Chem.*, **2017**, 82 (8), 4007.

³⁸ de Souza V.P, Oliveira, C.K.; de Souza, T. M, Menezes, P.H.; Junior, S.A; Longo, R. L.; Malvestiti, I., *Molecules* **2016**, 21, 1539.

³⁹ (a) Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025. (b) Walsh, P. J.; Li, H.; Anaya de Parrodi, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2503. (b) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4140; (c) Sarkar, A.; Santra, S.; Kundu, S. K.; Hajra, A.; Zyryanov, G. V.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Majee, A. *Green Chem.* **2016**, 18, 4475.

⁴⁰ Belenguer, A. M.; Frišćić, T.; Day, G. M.; Sanders, J. K. M.; *Chem. Sci.* **2011**, 2, 696.

mecanoquímica, com a utilização de LAG (MeCN) foi observado seletividade de 96% do composto não-simétrico. Esse exemplo mostra a importância do uso do LAG em condição mecanoquímica, com o objetivo de estudar a reatividade e a seletividade das reações. Essa diferença de reatividade entre a reação mecanoquímica e em solução é particularmente relevante.



Esquema 6: Equilíbrio da reação entre dissulfetos distintos.

A moagem dos reagentes de partida pode ser feita de diferentes formas, onde o processo mecânico mais simples é com o uso de almofariz e pistilo. Essa moagem pode gerar uma variedade de reações químicas, porém não é capaz de fornecer energia suficiente para romper todas as barreiras energéticas. Outra maneira de realizar moagem é com o uso de moinho de bolas: vibratório e/ou planetário. Muitos laboratórios têm usado esse tipo de moinho de maneira efetiva, pois por meio dele, reações químicas são promovidas mesmo com elevadas barreiras energéticas. Além de contribuir para a ativação das reações químicas por gerar maiores áreas de contato entre os sólidos de partida.⁴¹

Alguns autores⁴² explicam o mecanismo de contato entre os materiais de partida durante a moagem e formação do produto. Para eles, o contato entre os reagentes é auto limitante, ou seja, à medida que os produtos são formados, os reagentes precisam se difundir em distâncias cada vez maiores para encontrar-se. Esse distanciamento dos materiais de partidas é explicado pelo processo de moagem, onde produto é formado *in situ*, gera uma camada que impede o contato dos materiais de partida da mistura reacional. Por outro lado, o atrito produzido pelas esferas de moagem remove a camada de produto, que impedia a aproximação dos reagentes de partida, permitindo o reencontro dos reagentes, e consequentemente, promovendo a geração de novas superfícies de contato e a continuação da reação química.

⁴¹ (a) Frišćić, T.; *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, pp 3493 (b) Boldyrev, V. V. *Solid State Ionics*, **1993**, 63, pp 537; (c) Rodriguez, A. Bruckmann, T; Bolm, R. C *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, pp 2213; (d) Kauppa, G. *J. Phys. Org. Chem.*, **2008**, 21, pp 630; (e) Stolle, A.; Szuppa, T; Leonhardt, S. E. S.; Ondruschka, B. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, pp 2317.

⁴² Ma, W.; Yuan, W.; Bell, S. E. J.; James, S. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 1585

Os reatores ou jarros mecanoquímico são produzidos em uma variedade de materiais como: zircônia, polipropileno, teflon, aço inox e até em jarros transparentes feito de poli(metil)metacrilato (PMMA) para o monitoramento *in situ*.⁴³ Os tipos de esferas (ou bolas) de moagem são feitas usualmente de aço inox ou zircônia de diâmetros variando de 3 mm até 30 mm. Do ponto de vista experimental, as esferas de menores diâmetros são preferencialmente utilizadas em detrimento das esferas de maiores diâmetros, pois as de menores diâmetros proporcionam melhor a homogenização da mistura dos substratos, e também, porque a literatura sugere que o preenchimento do jarro com as esferas, em volume, deve ser de 30% no reator no moinho planetário e entre 30 - 45%, em volume, no moinho vibracional, pois a transferência de massa é mais eficiente e consequentemente melhores rendimentos são obtidos.⁴⁴

Uma das limitações do uso da técnica mecanoquímica, em reações químicas, é o estudo mecanístico das reações devido à dificuldade de monitoramento das transformações químicas provocado pela elevada velocidade dos jarros e contínuo impacto das esferas de moagem. Tais limitações levaram a introduzir técnicas de monitoramento *in situ* que permite acompanhar a reação em tempo real. O monitoramento permite a investigação dos aspectos fundamentais de reatividade que já são bem entendidos em solução, no entanto, ainda precisam ser explorados na mecanoquímica na reatividade, a saber: tanto os efeitos cinéticos quanto de temperatura.⁴⁵ Com o objetivo de superar essas limitações foi inicialmente introduzido o monitoramento *in situ* em tempo real, com o uso jarros transparentes de PMMA, por difração de raios-X utilizando luz síncrotron; Frišćić *et al*⁴⁶ obtiveram zeólitas (ZIF-8) através da reação entre o óxido de zinco e o 2-metilimidazol via monitoramento de raios-X de pó.

A necessidade de luz síncrotron limitava os estudos de reatividade e do acompanhamento das reações mecanoquímicas. Nesse sentido foi desenvolvido o monitoramento por espectroscopia Raman permitindo a combinação das técnicas de espectroscopia Raman com a difração de raios-X de pó. Em particular, a espectroscopia Raman

⁴³ (a) Halasz, I.; Kimber, S. A. J.; Beldon, P. J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Honkimäki, V.; Nightingale, R. C.; Dinnebier, R. E.; Frišćić, T.; *Nat. Protoc.* **2013**, 8, 1718; (b) Štefanić, G.; Krehula, S.; Štefanić, I.; *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9245.

⁴⁴ Schmidt, R.; Burmeister, C.F.; Matej Baláz, M.; Kwade, A.; Stolle, A., *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 427.

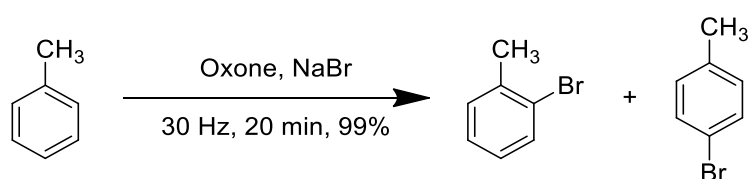
⁴⁵ Do, J-L.; Frišćić, T. *ACS Cent. Sci.*, **2017**, 3, pp 13

⁴⁶ Frišćić, T.; Halasz, I.; Beldon, P.J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Kimber, S. A.; Honkimäki, V.; Dinnebier, R.E. Real-time and in situ monitoring of mechanochemical milling reactions. *Nat Chem.* **2013**, 5, p. 145.

tornará mais acessível o monitoramento *in situ* de reações mecanoquímicas, sendo essa uma técnica interessante para reações orgânicas, visto que permite avaliar grupos funcionais.⁴⁷

Apesar da mecanoquímica envolver reações no estado sólido, em síntese orgânica muitos reagentes são líquidos o que irá influenciar nas propriedades mecânicas da mistura reacional. O uso de força mecânica, em misturas de moléculas orgânicas de baixo ponto de fusão, tem sido atrativo pois ocorre a formação de misturas eutéticas que aumentam a reatividade dos substratos.⁴⁸ Tais misturas é uma das vantagens de utilizar a mecanoquímica em síntese orgânica, por proporcionar o aumento de reatividade dos substratos insolúveis, algo não observado em reações clássicas em solução. Ou seja, nas reações em solução tais substratos não seriam reativos, no entanto, quando os substratos insolúveis são moídos no mesmo jarro mecanoquímico, pode ocorrer a formação de misturas eutéticas que favorece a reatividade dos componentes insolúveis.

O uso de reagente líquido tem sido descrito em reações mecanoquímicas, sendo em geral, necessário o uso de sólido inerte como auxiliares de moagem.⁴⁹ Stolle *et al*^{48b} descreveram reações mecanoquímica de halogenação de anéis aromáticos, reação de substituição aromática, com substratos líquidos e uso de oxone (KHSO₅), como agente oxidante, com NaX (X= Cl e Br). Um dos substratos de partida líquido utilizado foi o tolueno para obter o bromotolueno com rendimento de 99% e seletividade (*orto/para*) de um para três, respectivamente, conforme o esquema 7. Esse exemplo mostra a relevância da técnica mecanoquímica, pois apresenta versatilidade tanto para reagentes sólidos quanto para líquidos.



Esquema 7: Reação de substituição aromática via moagem.

Não somente a indústria, mas também grupos acadêmicos de síntese orgânica tem o interesse pela técnica mecanoquímica. Reações de halogenação, esterificação, acetilação,

⁴⁷ (a) Frišćić, T.; Halasz, I.; Beldon, P. J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Kimber, S. A. J.; Honkimäki, V.; Dinnebier, R. E. *Nat. Chem.* **2013**, 5, pp 66. (b) Gracin, D.; Štrukil, V.; Frišćić, T.; Halasz, I.; Užarević, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, pp 6193. (c) Batzdorf, L.; Fischer, F.; Wilke, M.; Wenzel, K.-J.; Emmerling, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, pp1799.

⁴⁸ Kaupp, G. *Top. Curr. Chem.* **2005**, 254, 95.

⁴⁹ a) Boldyreva, E.; *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, pp 7719. b) Schmidt, R; Stolle, A; Ondruschka, B. *Green Chem.*, **2012**, 14, 1673.

dentre outras, têm sido induzidas via mecanoquímica⁵⁰. Além de outras áreas correlatas da química, a mecanoquímica também é utilizada na química biológica,⁵¹ na supramolecular,⁵² na produção de polímeros,⁵³ etc.

De um modo geral, a proposta mecanoquímica em síntese orgânica é descrita pelo efeito de moagem, isto é, a redução do tamanho dos materiais de partida, e consequentemente, a mistura dos reagentes via superfície de contato é gerada e ativada pelo processo de moagem.

Nesse sentido, o foco deste presente trabalho foi a preparação de compostos orgânicos derivados de pirróis via irradiação por micro-ondas e síntese de derivados de β -hidróxi-ésteres por meio da reação de Reformatsky via moagem mecânica, visando descrever uma metodologia de síntese alternativa, verde, sustentável e eficiente.

⁵⁰ (a) Wang, G.W. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, pp 7668 (b) Boldyrev, V. V, *J. Mater. Sci.*, **2004**, 39, pp 5117.

⁵¹ Tan, D.; Loots, L.; Friščić, T. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7760.

⁵² Hsu, C.-C.; Chen, N.-C.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7475.

⁵³ (a) Ravnsbæk, J. B.; Swager, T. M. *ACS Macro Lett.* **2014**, 3, 305. (b) Grätz, S.; Borchardt, L. *RSC Adv.* **2016**, 6, 64799.

2 SÍNTESE ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS DE DERIVADOS DE PIRRÓIS *N*- SUBSTITUÍDOS.

2.1 OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Estudo metodológico, em química verde, para preparação eficiente de pirróis *N*-Substituídos em água.

Objetivos Específicos

- Desenvolver *N, N*- dialquilação de aminas aromáticas e alifáticas em meios reacionais verde.
- Descrever métodos de obtenção de derivados de pirróis via irradiação de micro-ondas.
- Determinar as estruturas dos compostos pelas técnicas de RMN ^1H e ^{13}C e CG/EM.

2.2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O interesse no estudo de rotas sintéticas verdes para obtenção de derivados de pirrol foi motivado pelo grande número de publicações em periódicos nos últimos 10 anos e mais de mil publicações apenas em 2018 conforme a figura 1⁵⁴, bem como pelo interesse das propriedades biológicas⁵⁵ que tais compostos apresentam, como exemplo: antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória, antitumoral e atividades antioxidantes bem como aplicação na ciência de materiais.⁵⁶

Figura 1: Trabalhos Publicados sobre Pirróis durante os últimos 10 anos.



FONTE: Web of Science, 2018

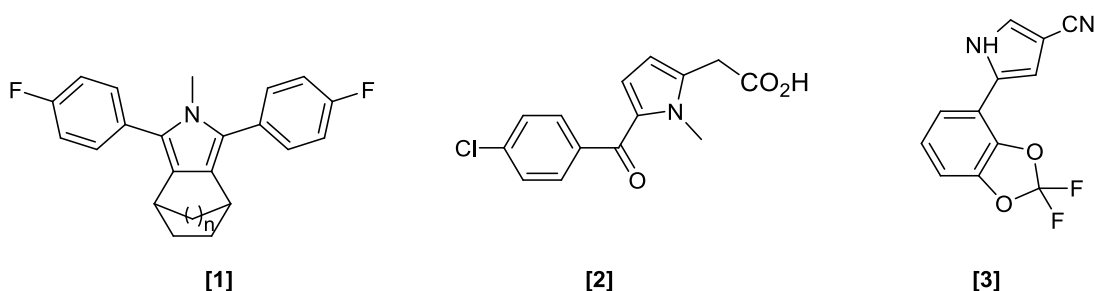
⁵⁴ Bando de dados da web of science com palavra-chave: Pyrrole, site: <http://appswebofknowledge.ez16.periodicos.capes.gov.br>, acessado em 20/10/2018.

⁵⁵ a) Jacobi, P. A.; Coult, L. D.; Guo, J. S.; Leung, S. I.; *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, pp 205. b) Fürstner, A.; *Angew. Chem.*, **2003**, 115, pp 3706; (b) Meyer, E.A; Castellano, R. K.; Diederich, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 3528

⁵⁶ Goff, A.L; Cosnier, S.; *J. Mater. Chem.*, **2011**, 21, 3910.

Alguns pirróis têm sido amplamente utilizados como materiais de partida, ou intermediários sintéticos, na síntese de produtos naturais e na química medicinal.⁵⁷ O composto **1**, inibidor enzimático COX-2, zomepirac (**2**) e fludioxonil (**3**) (figura 2) são exemplos de pirróis com atividades biológicas.⁵⁸

Figura 2: Pirróis com atividade biológica



FONTE: (Toh, K.K et al, 2011; Pan, B et al, 2013; Rakshit, S, 2010)

No contexto de combate ao câncer, grupos de pesquisa vêm utilizando pirróis, como substratos, por ser uma importante estrutura presente em várias classes de medicamentos de tratamento quimioterápico.⁵⁹ Os pirróis também estão presentes em moléculas biológicas como: porfirinas, pigmentos biliares, coenzimas e alcaloides.⁶⁰ Outros exemplos de compostos com atividade biológica e aplicabilidade dos pirróis são descritos na literatura, dentre eles: na

⁵⁷ (a) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264; (b) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 7213.

⁵⁸ (a) Toh, K. K.; Wang, Y.-F.; Ng, E. P. J.; Chiba, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13942. (b) Pan, B.; Wang, C.; Wang, D.; Wu, F.; Wan, B. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5073. (c) Rakshit, S.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9585. (d) Trost, B. M.; Lumb, J.-P.; Azzarelli, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 740. (e) Zhao, M.; Wang, F.; Li, X. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1412. (f) Li, Q.; Fan, A.; Lu, Z.; Cui, Y.; Lin, W.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2010**, 18, 4006. (g) Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11260. (h) Zhang, M.; Fang, X.; Neumann, H.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11348. (i) Xin, X.; Wang, D.; Li, X.; Wan, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1693

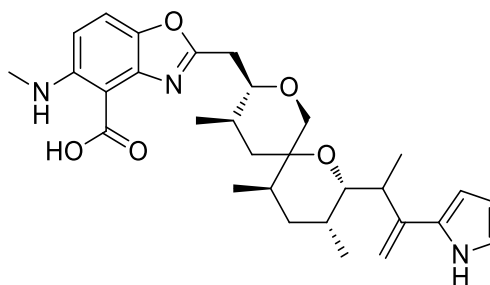
⁵⁹ (a) Fuerstner, A. *Synlett*, **1999**, pp 1523. (b) Higgins, S. J., *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 247

⁶⁰ (a) Boger, D.L.; Boyce, C.W.; Labroli, M.A.; Sehon, C.A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 54. (b) Gupton, J.T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, 2, 53. (c) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M.T; Hu, J.-F.; *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264.

presença na vitamina B₁₂,⁶¹ em drogas imunossupressoras,⁶² e em derivados de quinoxalino, que é uma importante classe de compostos *N*-heterocíclicos. Usualmente os pirróis são utilizados como intermediários sintéticos,⁶³ com foco na preparação de compostos com atividades antimicrobianas.⁶⁴

Algumas drogas contendo pirróis já estão no mercado farmacêutico. Dentre essas drogas pode-se citar o calcimicina, figura 3, que é produzido a partir da fermentação do *Streptomyces chartreusensis*.⁸⁴

Figura 3: Calcimicina



FONTE: Bhardwaj, V *et al*, 2015.

A indústria farmacêutica e a indústria alimentícia têm interesse nos estudos dos compostos nitrogenados e em especial, os pirróis. Os componentes do café torrado, por exemplo, é uma fonte de pirróis.⁶⁵ O aroma do café torrado na verdade é uma mistura de mais de mil componentes orgânicos detectados por GC/MS, a saber: furano e seus derivados, pirróis e seus derivados, tiofenos, oxazóis, tiazóis, dentre outros.⁶⁶ Foram detectados 32 pirróis dentre os componentes voláteis do café torrado, entre eles os mais abundantes são: o pirrol, o metil-

⁶¹ (a) De Leon, C. Y.; Ganem, B. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 7731; (b) Di Santo, R.; Costi, R.; Artico, M.; Massa, S.; Lampis, G.; Deidda, D.; Rompei, R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **1998**, 8, 2931; (c) Ragno, R.; Marshall, G. R.; Di Santo, R.; Costi, R.; Massa, S.; Rompei, R.; Artico, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2000**, 8, 1423.

⁶²(a) Muchowski, J. M. *Adv. Med. Chem*, **1992**, 1, 109; (b) Cozzi, P.; Mongelli, N. *Curr. Pharm. Des.* **1998**, 4, 181. (c)

⁶³ (a) Gazit, A.; App, H.; McMahon, G.; Chen, J.; Levitzki, A.; Bohmer, F. D. *J. Med. Chem*, **1996**, 39, 2170. (b) Sehlstedt, U.; Aich, P.; Bergman, J.; Vallberg, H.; Norden, B.; Graslund, A. *J. Mol. Biol.* **1998**, 278, 3.

⁶⁴ Castro, A. J.; Gale, G. R.; Means, G. E.; Tertzakian, G.; *J. Med. Chem.*, **1967**, 10, 29.

⁶⁵ De Maria, C.A.; Moreira, R. F.; Trugo, L.C.; *Quím. Nova*, **1999**, 22, 206.

⁶⁶ Reichstein, T.; Staudinger, H.; Holscher, I.; Vitzthum, O.G.; Steinhart, H.; *Café cacao thé*, **1990**, 34, 205.

pirrol, os alquil-pirróis, os acetil-pirróis, alquil-formil pirróis, o furil-pirróis, etc. A formação dos pirróis ocorre a partir da pirólise dos aminoácidos presentes no café em uma abundância em torno de 9 a 12%.

O interesse no estudo dos pirróis em alimentos se deve ao aroma e/ou odores diferenciados. Foi observado que os alquil- e os acil - pirróis apresentam odores desagradáveis no café torrado. No entanto, em baixas concentrações os alquil-pirróis apresentam aroma doce e levemente queimado.⁶⁷ Também foi verificado que ao 2-acetil-pirrol se deve o odor suave de caramelo nas carnes bovinas. Enquanto o *N*- furil -pirrol está presente no aroma do café torrado envelhecido, tornando um componente de interesse no estudo do aroma do café torrado.⁶⁸

A utilização de pirróis vem se expandindo em outras áreas da química, dentre eles no estudo de novos materiais. Dentre as aplicações podem-se apontar alguns exemplos gerais onde são encontrados polímeros pirrólico tais como: polímeros condutores para diodos emissores de luz,⁶⁹ polímeros para capacitores⁷⁰ e em componentes de dispositivos para óptica não linear,⁷¹ etc. Dentre os interesses na síntese de polímeros, a condutividade elétrica vem ganhando a atenção de alguns grupos.⁷² *N*-Arl-1*H*-pirróis (NARPY) são de particular interesse na química dos polímeros devido ao efeito do anel aromático nas propriedades eletrônica e elétrica dos seus polímeros correspondentes, os [poli (NarPY)].⁷³

A importância e a aplicabilidade dos núcleos pirrólicos na indústria alimentícia, na ciência dos materiais e em compostos bioativos torna o estudo de preparação desse núcleo relevante, especialmente quando se obtém maneiras sustentáveis de produzir tais substâncias. Dentre os métodos de síntese de pirróis descritos na literatura as reações multicomponentes

⁶⁷Shigematsu, H.; Kurata, T.; Katu, H.; Fugimaki, M. *Agric Bio chem*, **1972**, 36, pp. 1631

⁶⁸ Watanabe, K.; Sato, Y.; *J. Agric Food Chem.*, **1972**, 20, 174

⁶⁹ Yu, G.; Cao, Y.; Andersson, M.; Gao, J.; Heeger, A.; *J. Adv. Mater*, **1998**, 10, 385.

⁷⁰ (a) Conway, B. E.; *J. Electrochem. Soc.* **1991**, 138, 1539. b) Nalwa, H. S.; *Handbook of Organic Conductive Molecules and Polymers*; Ed.; John Wiley & Sons, Chichester, **1997**.

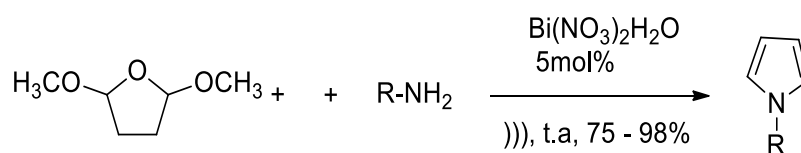
⁷¹ (a) Wung, C. J.; Wijekoon, W. M. K. P.; Prasad, P. N.; *Polymer*, **1993**, 34, 1174; (b) He, G. S.; Wung, C. J.; Xu, G. C.; Prasad, P. N.; *Appl. Opt.* **1991**, 30, 3810.

⁷² Maia, D.J.; De Paoli, M.A.; Alves, O.L.; *Quím. Nova*, **2000**, 23, 204

⁷³ Diaw, A. Yassar, D; Gningue-Sall, J.-J. Aaron, *Arkivoc*, **2008**, 122–144.

como a reação de Hantzsch e Barton–Zard,^{74a-c} em síntese tipo dominó,⁷⁵ em reações de aromatização oxidativa de 2,5-dihidro-1*H*-pirróis⁷⁶ são comumente empregadas.

No entanto, reações de preparação de pirróis, assistida por ultrassom, tem ganhado espaço na literatura, pode-se destacar o trabalho de Bandyopadhyay *et al*⁷⁷ que obtiveram 22 pirróis *N*-substituídos com rendimentos satisfatórios. Nesse trabalho esses compostos foram avaliados em relação a atividades citotóxicas no combate ao câncer. Eles partiram de aminas primárias com 2,5-dimetoxitetrahydrofurando catalisado por 5%mol de nitrato de bismuto a temperatura ambiente, conforme o esquema 8. O grupo de Bandyopadhyay também utilizou da técnica de micro-ondas no lugar do ultrassom obtendo resultados superiores a 75% com catálise por iodo.⁷⁸



Esquema 8: Reações de obtenção de pirróis assistidas por ultrassom.

A busca por solventes verdes⁷⁹, ou seja, não tóxicos, não inflamáveis, biodegradáveis, recicláveis e de baixo custo, levou também ao uso de misturas de solventes eutéticos. Essa classe de solvente foi utilizada por Zhang e colaboradores⁸⁰ que prepararam pirróis a partir de aminas primárias, em uma mistura eutética: ácido tartárico e cloreto de colina. Essa mistura de solvente teve o intuito de ativar a reação de Clauson-Kass, entre a amina de partida com 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, obtendo as séries de pirróis a 90°C com rendimentos entre 75- 95%, conforme o esquema 9.

⁷⁴ a) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 4633; b) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 4402; c) Bhattacharya, A.; Cherukuri, S.; Plata, R. E.; Patel, N.; Tamez Jr.; V., Grosso, J. A.; Peddicord, M.; A. Palaniswamy, V. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5481.

⁷⁵ Li, G.; Tang, L.; Liu, H.; Wang, Y.; Zhao, G.; Tang, Z.; *Org. Lett.* **2016**, 18, 4526.

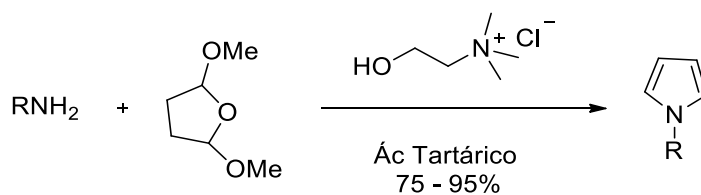
⁷⁶ a) Wurz, R. P.; Charette, A. B.; *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2313, b) Aydogan, F.; Basarir, M.; Yolacana, C.; Demir, A.; *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9746, c) Chen, W.; Wang, J.; *Organometallics*, **2013**, 32, 1958; d) Sai, M.; Matsubara, S.; *Org. Lett.*, **2011**, 13, 4676. e) Ko, K.-Y.; Lee, K.-I.; Kim, J. H.; Jung, M. H.; Kim, W.-J.; *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1990**, 11, 83, e) Xu, Z.; Lu, X.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5031.

⁷⁷ Bandyopadhyay, D.; Mukherjee, S.; Granados, J. C.; Short, J. D.; Banik, B. K.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 50, 209.

⁷⁸ Bandyopadhyay, D; Mukherjee, S; Bimal, K., Banik, B; *Molecules*, **2010**, 15, 2520

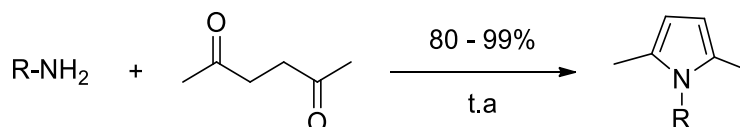
⁷⁹ Zhang, Q.H.; De Oliveira K.; Royer, S.; Jérôme, F. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 7108.

⁸⁰ Wang, P.; Ma, F.P.; Zhang, Z.H.; *J. Molecular Liquids*, **2014**, 198, 259



Esquema 9: Obtenção de pirróis via solventes eutéticos.

Uma metodologia clássica para obtenção de pirróis é ainda atualmente descrita na literatura, a reação de Paal-Knorr.⁸¹ Por exemplo, Cho *et al*⁸² obtiveram uma variedade de pirróis a partir da hexano- 2,5- diona com várias aminas primárias em ótimos rendimentos (80-99%) na temperatura ambiente livre de catalisadores e solventes, segundo o esquema 10. Tal trabalho mostra a relevância e a necessidade de obter vias sintéticas alternativas, verde e eficiente.



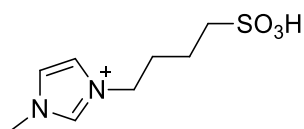
Esquema 10: Reação de Paal-Knorr visando obtenção de pirróis.

Outros grupos também utilizaram a reação de Paal-Knorr para obtenção de pirróis. Ou seja, utilização de aminas primárias frente a um composto 1,4- dicarbonilado, como agente alquilante, mediante um catalisador metálico.⁸³ Inicialmente, é obtido um composto híbrido inorgânico- orgânico ([MIMBS]₃PW₁₂O₄₀) que é usado como catalisador. Em seguida o híbrido, com o ligante (figura 4), é adicionado à mistura reacional (amina primária mais o γ -dicarbonilado) durante duas horas na intenção de ativar a carbonila, obtendo semelhantes rendimentos comparados ao atual trabalho com rendimentos de 64 – 90% em acetonitrila por 2 – 2,5 horas em meio orgânico.

⁸¹ Amarnath, V.; Anthony, D.C.; Amarnath, K.; Valentine, W.M.; Wetterau, L.A; Graham, D.G.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6924

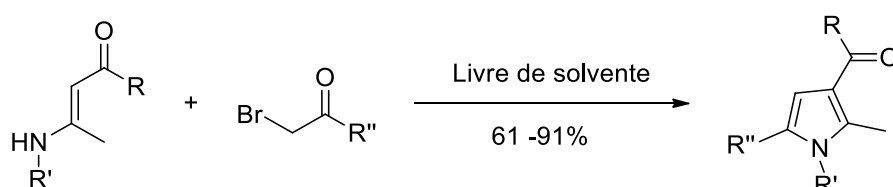
⁸² Cho, H.; Madden, R.; Nisanci, B.; Török, B.; *Green Chem.* **2015**, 17, 1088.

⁸³ Gao, L.; Bing, L.; Zhang, Z.; Kecheng, H.; Xiaoyun, H.; Deng, K.; *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 735, 26.

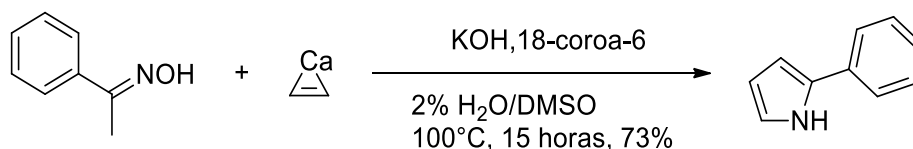
Figura 4: 1- Metil-3-(4-sulfobutil) -1H-imidazol-3-ium (MIMBS)

FONTE: Bhardwaj, V *et al*, 2015.

Outros exemplos de metodologia de síntese de pirróis *N*-substituídos, com foco compostos com atividades biológicas são amplamente discutidos na literatura.⁸⁴ A síntese a com α -halocetonas e enaminonas em condições livre de solvente, em 3 horas, sem a necessidade de nenhum catalisador com rendimentos de 61 – 91%,⁸⁵ conforme o esquema 11.

**Esquema 11: Reação de síntese de pirróis livre de solventes.**

Outro grupo de pesquisa apresentou a metodologia de obtenção de derivados de pirróis via reação com carbeto de cálcio e oximas,⁸⁶ com rendimentos de moderados a bons (49% - 88%). No entanto, este método apresenta limitações por necessitar de alta temperatura e longos tempos reacionais, segundo o esquema 12.

**Esquema 12: Síntese de pirróis via Oximas.**

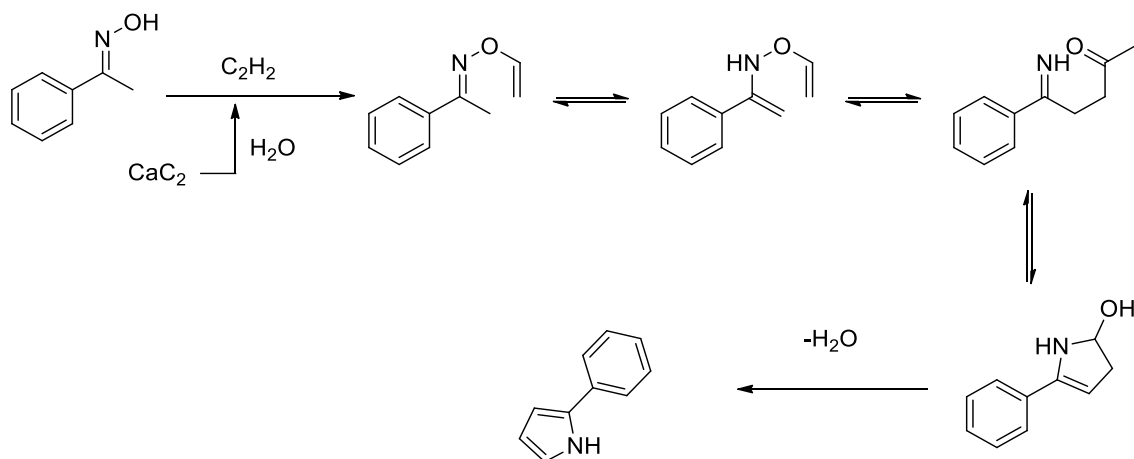
Na proposta mecanística descrita a reação é iniciada pela hidrólise do CaC_2 produzindo o gás acetileno. Em seguida, ocorre a adição do acetileno e tautomerização por meio da reação de Trofimov gerando a enamida. O intermediário nitrogenado sofre um rearranjo sigmatrópico

⁸⁴ Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; *RSC Adv.*, **2015**, 5, 15233

⁸⁵ Yavari, I.; Ghazvini, M.; Azad, L.; Sanaeishoar, T.; *Chinese Chem. Lett.*, **2011**, 1219.

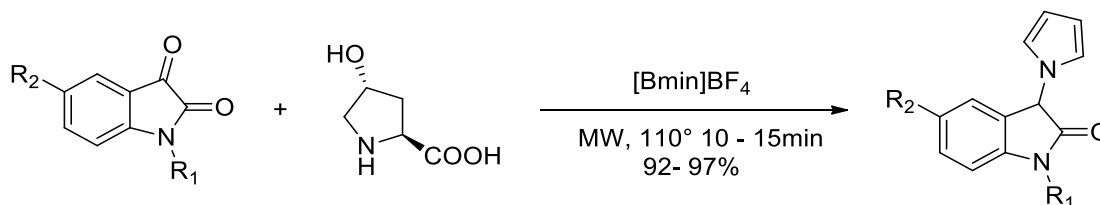
⁸⁶ Kaewchangwat, N.; Sukato, R.; Vchirawongkwin, V.; Vilaivan, T.; Sukwattanasinitt, M.; Sumrit Wacharasindhu, S.; *Green Chem.*, **2015**, 17, 460.

seguida de uma etapa de desidratação produzindo finalmente o derivado pirrólico, segundo o esquema 13.



Esquema 13: Mecanismo de Reação de síntese de Pirróis via Oximas.

Síntese de derivados de pirróis *N*-substituídos assistida por micro-ondas também tem sido bastante discutidas por Meshram *et al*⁸⁷. Eles descreveram uma metodologia de reação de 4-hidróxiprolina com isatinas em líquidos iônicos como solvente com excelentes rendimentos, conforme o esquema 14.

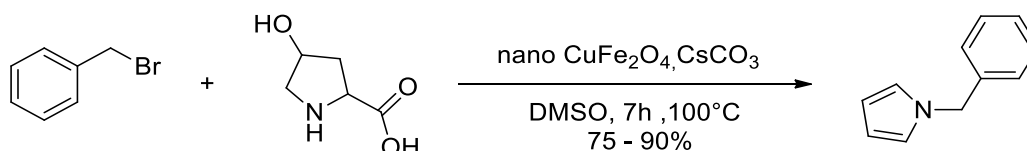


Esquema 14: Síntese assistida por micro-ondas visando obtenção de núcleos pirrólicos.

Uma alternativa para obtenção de pirróis é a utilização de quantidade catalítica de nanopartículas magnética reciclável de $CuFe_2O_4$ em DMSO a $100^\circ C$,⁸⁸ conforme o esquema 15. A reação, com rendimentos em torno de 75-90%, ocorre entre uma variedade de haletos orgânicos ($X = Br$ e I) e um derivado da prolina em meio orgânico por 7 horas.

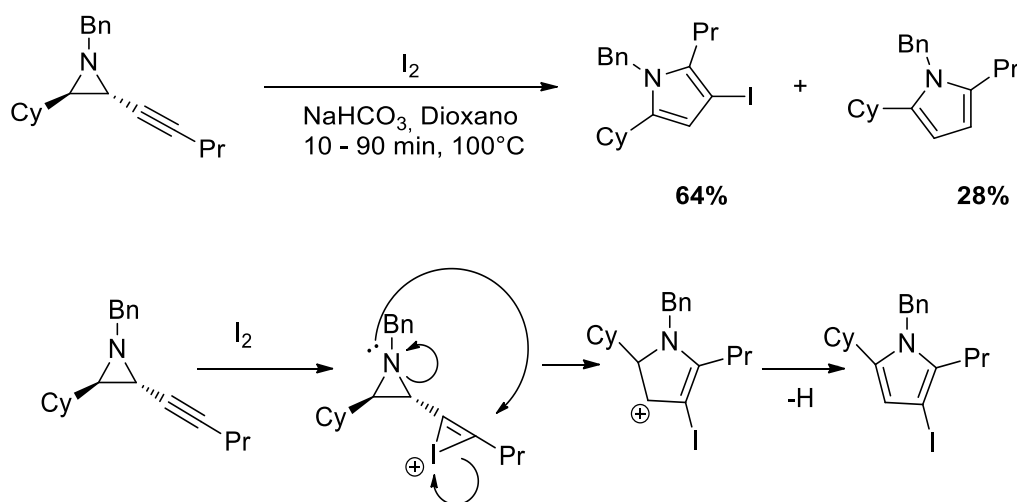
⁸⁷ Meshram, H. M; Prasad, B. R.; Aravind Kumar, D.; *Tetrahedron Lett*, **2010**, 51, 3477

⁸⁸ Satish, G; Reddy, K.H.V.; Ramesh, K; Kumar, B.S.P.; Nageswar, A.; *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 2596.



Esquema 15: Proposta de síntese de pirróis com nanopartícula de CuFe_2O_4 .

Iodo molecular em reações de catálise orgânica vem ganhando espaço na literatura.⁸⁹ Tal abrangência ao uso do iodo se justifica por sua simplicidade em ser manipulado, possuir baixo custo de aquisição e ter grande potencial em funcionalizar vários substratos orgânicos.⁹⁰ Yoshida *et al*⁹¹ abordaram uma série de reações de ciclização eletrofílicas catalisadas por iodo para obtenção de pirróis *N*-substituídos. A síntese envolve aziridinas propargílicas que na presença de iodo molecular e bicarbonato de potássio levou a uma variedade de pirróis entre 10 a 90 minutos, segundo o esquema 16. A reação é iniciada com a coordenação do iodo com ligação tripla formando o cátion de Iodo. O intermediário sofre ataque nucleofílico do nitrogênio da aziridina gerando o intermediário iônico, que finalmente sofre aromatização.



Esquema 16: Reações de ciclização eletrofílicas como via de obtenção de pirrol.

Umeda *et al*⁹² desenvolveram um método de obtenção de pirróis em dimetilformamida utilizando selênio metálico como agente redutor do grupo nitro, em meio básico e presença de

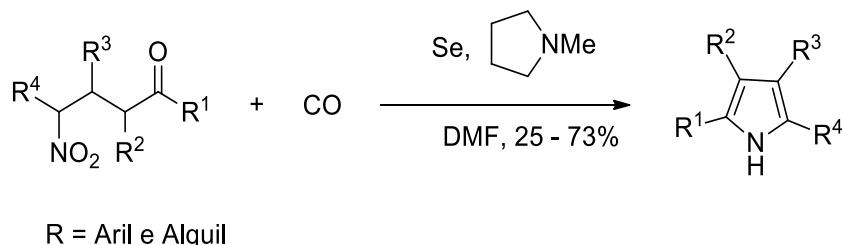
⁸⁹ Stang, P.J.; *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 2997

⁹⁰ Jereb, M; Zupanab, M; Stavverb, S. Effective and selective iodofunctionalisation of organic molecules in water using the iodine–hydrogen peroxide tandem. *Chem. Commun.*, **2004**, 0, 2614.

⁹¹ Yoshida, M.; Easmin, S.; Al-Amin, M.; Hirai, Y.; Shishido, K; *Tetrahedron*, **2011**, 67, 3194.

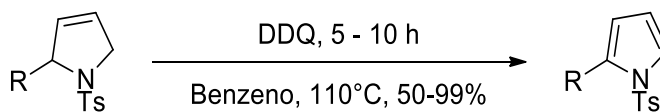
⁹² Umeda, R; Mashino, T; Nishiyama, Y. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 4395

monóxido de carbono, conforme o esquema 17. Nessas condições há redução do grupo nitro para amino que frente à carbonila forma a base de Schiff para, em seguida, ocorrer a aromatização do anel obtendo o pirróis.



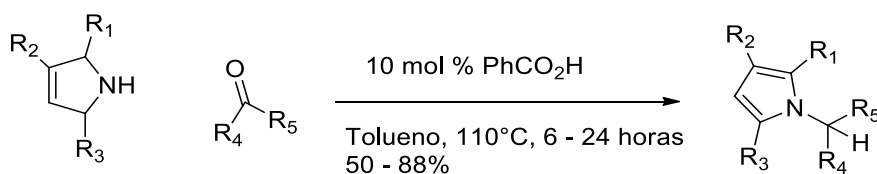
Esquema 17: Obtenção de pirróis com catalise por selênio metálico.

Em relação aos métodos de preparação de pirróis via oxidação de pirrolinas a pirróis, foi observado que Shin *et al*⁹³ oxidaram a pirrolina em pirróis usando benzeno, como solvente, com DDQ (2,3-Dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona) em condição solvothermal por 5 a 10 horas em rendimentos de moderado a excelente, conforme o esquema 19.



Esquema 18: Oxidação da pirrolina por DDQ.

Por outro lado, Tunge *et al*⁹⁴ alquilaram e oxidaram a pirrolina via reação de amina catalisada por ácido em tolueno com rendimentos de moderados a bons e tempo reacional 6 a 24 horas conforme o esquema 20. A partir da pirrolina reagindo com o composto carbonilado, a reação segue a rota de uma amina reativa formando a imina reativa. Que em seguida, por meio de uma isomerização, gera o pirróis através da aromatização do anel.



Esquema 19: Alquilação e oxidação *in situ* da pirrolina.

⁹³Shin, Y.H; Maheswara, M; Hwang, J.Y; Kang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2305

⁹⁴ Pahadi, N.K; Paley, M; Jana, R; Waetzig, S.R; Tunge, J.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 16626

Em outros trabalhos, o pirrol tem sido obtido via oxidação da pirrolina com o oxigênio como agente oxidante. Wang et al⁹⁵ desenvolveram a síntese de derivado do pirrol partindo de dialilaminas via reação de fechamento de anel por metáteses mediada por metal, sob atmosfera de oxigênio. O mecanismo proposto envolve a ciclização de anel, catalisado complexo de Rutênio, para obter a pirrolina que em seguida sofre a desidrogenação na presença de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sob atmosfera de O_2 .

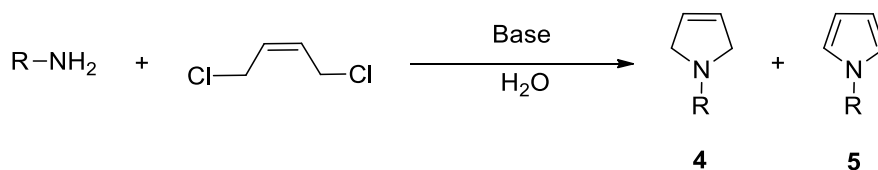
Considerando os resultados anteriores de nosso grupo na preparação de pirrolinas⁹⁶ passamos a estudar a preparação de pirróis *N*-substituídos.

⁹⁵ Chen, W; Wang, J. *Organometallics*, **2013**, 32, 1958.

⁹⁶ Souza, T. M. Síntese de derivados de 2,5-dihidro-1H-pirrol via reações de ciclização de dihaleto funcional. Recife. Dissertação (mestrado) – UFPE, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Pós-graduação em Química, **2013**.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

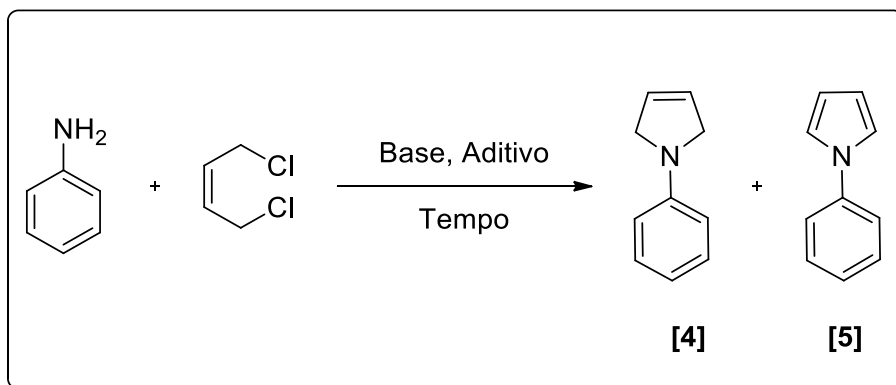
Os trabalhos anteriores do grupo visaram estudar a *N, N*-dialquilação de aminas aromáticas e alifáticas com *cis*-1,4-diclorobuteno em diferentes solventes. Neste primeiro estudo metodológico na obtenção do composto *N*-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol foram realizados diversos experimentos, em meio aquoso e a temperatura ambiente, variando diferentes bases com ou sem aditivos, de acordo com o esquema 20 e especificado na tabela 2.



Esquema 20: *N, N*-dialquilação de aminas.

Os melhores resultados obtidos foram com DBU e com carbonato de sódio com rendimentos de 58% e 96% respectivamente, onde traços de *N*-fenilpirrol (**5**) foram observados em ambos os casos. A adição de iodeto de potássio diminuiu o rendimento de **4** e aumentou significativamente a formação do subproduto, **5**, passando de 1% para 13%.

O presente trabalho almeja aperfeiçoar a formação do produto **5**, seletivamente em relação ao composto **4**. Inicialmente foram agrupados os melhores resultados onde ambos os compostos de interesse (pirrolina **4** e pirrol **5**) foram obtidos com rendimento quantitativo para **4** e moderado para **5** em meio aquoso, tabela 2.

Tabela 2: Condições Reacionais de obtenção de *N*-fenil-pirrol

Ensaio	Base	Aditivo	[4]	[5]	Anilina
1	Na ₂ CO ₃	-	96%	1%	3%
2	K ₂ CO ₃	-	88%	2%	10%
3	Na ₂ CO ₃	Na ₂ SO ₃	91%	-	7%
4	K ₂ CO ₃	Na ₂ SO ₃	91%	4%	5%
5	-	Na ₂ SO ₃	90%	-	3%
6	Na ₂ CO ₃	KI	77%	13%	10%
7	Na ₂ CO ₃	KI / I ₂ ^a	13%	65%	10%

Condições experimentais: 0,25mmol de anilina, 0,2 mmol de haletto, 0,5mmol da base, 0,5mmol de aditivo e 1,0mL de água por 24 horas na temperatura ambiente. ^a30%mol de iodo.

FONTE: o autor.

Os ensaios foram realizados utilizando o dihaletto como agente limitante. Nos ensaios 1 ao 5 os resultados foram seletivos para a pirrolina com traços do pirrol. A presença do iodeto de potássio levou a diminuição do rendimento do produto **4** e um aumento do subproduto **5**. Alguns trabalhos da literatura⁹⁷ trazem uma variedade de exemplos utilizando iodo molecular como agente oxidante brando. Tais exemplos, levaram a utilização de iodo molecular em 30% mol no ensaio 7 (tabela 2). A adição de iodo molecular em 30% mol levou majoritariamente ao composto **5** com baixo rendimento de **4**.

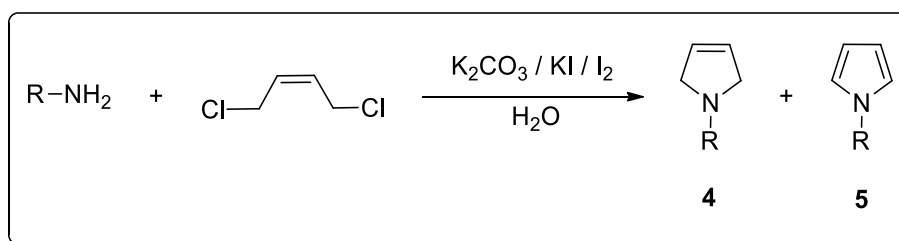
⁹⁷ (a) Gogoi, P.; Konwar, D.; *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 79. (b) Beukeaw, D.; Udomsasporn, K.; Yotphan, S.; *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 3447.

Algumas hipóteses podem ser consideradas a partir desses ensaios:

1. A primeira etapa da reação envolve a formação do derivado 2,5-dihidro-1H-pirrol (pirrolina).
2. A segunda etapa da reação envolve a oxidação da pirrolina ao pirrol.
3. O iodo deve catalisar a formação do pirrol.

A tabela 3 mostra os estudos iniciais com o objetivo de fundamentar as hipóteses geradas.

Tabela 3: Efeito do iodo molecular na obtenção de 1-fenil-1H-pirrol



Ensaio	Iodo	[4]	[5]	Amina partida
1	16%mol	68%	28%	4%
2	30% mol	31%	62%	6%
3	50%mol	17%	80%	3%
4	75%mol	10%	40%	20%
5	100%mol	-	29%	23%

Condições experimentais: 0,25 mmol de anilina, 0,2 mmol de haleto, 0,5mmol da K₂CO₃, 0,5 mmol de KI e 1,0mL de água por 24 horas na temperatura ambiente.

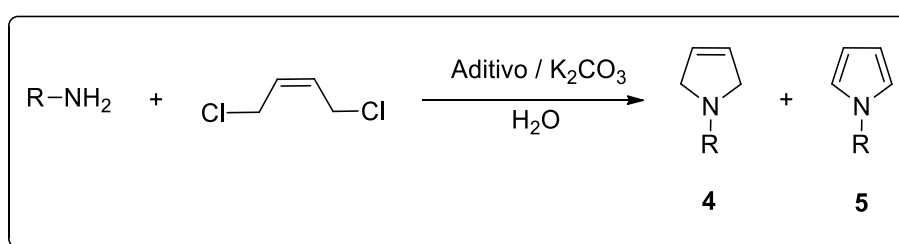
FONTE: o autor.

A preocupação inicial era o comportamento reacional na presença do iodo molecular e o seu efeito em termos de concentração. Iniciou-se, no ensaio 1, com a presença de 16%mol de I₂, onde foram obtidos seletividade para a pirrolina em 68% de rendimento. No ensaio 2, ao duplicar a concentração de iodo para 30%mol, a reação produziu o produto oxidado em 62% de rendimento de 5. Aumentando a concentração do iodo para 50%, ensaio 3, a reação obteve 80% de 5, 17% da pirrolina e com consumo quase total da amina de partida. Os ensaios 4 e 5 sugerem que concentrações acima de 50%mol, geram subprodutos desconhecidos tornando a reação pouca seletiva (ensaio 4) e com vários subprodutos desconhecidos (ensaio 5). Esses

resultados iniciais corroboram com a hipótese inicial, onde o iodo molecular atua como catalisador nesse estudo.

Considerando os dados promissores de formação do pirrol, resolveu-se estudar sistematicamente a formação desse produto. Nesse sentido, iniciou-se os testes com agentes oxidantes, uma vez que a literatura descreve que iodo molecular pode ser gerado *in situ* a partir de iodeto na presença de hipoclorito.⁹⁸ Outros agentes oxidantes foram testados na ausência do iodeto de potássio, na intenção de aperfeiçoar a etapa de oxidação, tabela 4.

Tabela 4: Estudos da presença de agentes oxidantes.



Ensaio	Aditivos	Pirrolina [4]	Pirrol [5]	Amina partida
1	NaClO (0,2mmol)	20%	63%	15%
2	NaClO (0,4mmol)	13%	75%	12%
3	NaClO (0,6mmol)	11%	76%	13%
4	NaIO ₄ (0,2mmol)	5%	27%	34%
5	NaIO ₄ (0,4mmol)	12%	16%	44%
6	NaIO ₄ (0,6mmol)	-	51%	35%
7	NaIO ₄ (0,2mmol), I ₂	50%	40%	-
8	NaIO ₄ (0,4mmol), I ₂	-	83%	13%
9	Oxone (0,5mmol)	20%	20%	8%
10	Salcomina (0,5mmol)	45%	45%	10%

Condições experimentais: 0,25mmol de anilina, 0,2mmol de haleto, 0,5mmol de K₂CO₃, aditivos, 1,0mL de solvente por 24 horas na temperatura ambiente.

FONTE: o autor.

⁹⁸ (a) Kometani, T.; Watt, D.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5384; (b) Emmanuvel, L.; Shukla, R; Arumugam Sudalai, A.; Gurunath, S.; Sivaram, S.; *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4793.

Aydogan *et al*⁹⁹ afirmam que os derivados do 2,5-dihidro-1*H*-pirrois são facilmente oxidados pelo ar atmosférico. No entanto, ar sintético foi borbulhado em uma solução orgânica com *N*-fenil-2,5dihidro-1*H*-pirrol e não foi observado produto de oxidação após uma hora.

Foi observado que a presença de hipoclorito de sódio no meio reacional não oxida de modo desejável a pirrolina ao pirrol. Nos ensaios 1 ao 3, ao usar o hipoclorito de sódio em diversas concentrações não houve mudanças significativas de rendimento de **5**, sendo observados rendimentos na faixa de 63 a 76%.

No ensaio 4, o periodato de sódio provocou a formação de diversos subprodutos. No ensaio 5, com o dobro da concentração de periodato, a reação não foi seletiva ao produto **5**. A reação 6, com o triplo da concentração do periodato do ensaio 4, levou ao produto oxidado em 51%, porém a reação contém muitos outros subprodutos. Ou seja, analisando-se os ensaios 4 ao 6, ao aumentar a concentração do periodato de sódio há dificuldade de formação de **4** e um sensível aumento de **5**. Entretanto, a cada aumento de NaIO₄ há formação de vários subprodutos inviabilizando o uso desse oxidante.

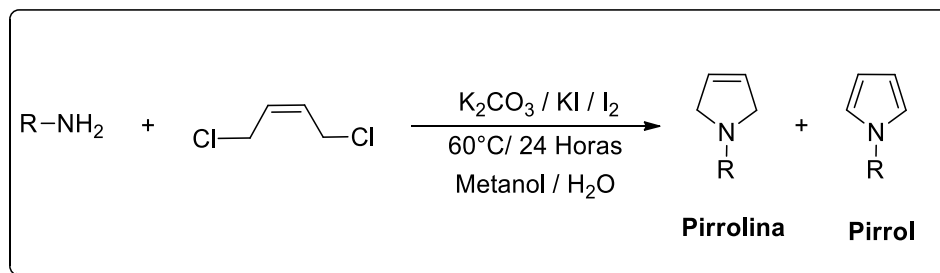
O ensaio 7 e 8 mostram resultados intrigantes, seletividade ao produto oxidado com periodato, na presença de I₂, no ensaio 8, no entanto, as reações geram emulsão dificultando o processo de extração do produto, motivo pelo qual não se investiu nessa via sintética.

Outros reagentes oxidantes foram utilizados, também sem a presença do iodo ou iodeto de potássio, tais como oxone (ensaio 9) e salcomina (ensaio 10). Ambos não obtiveram seletividade ao produto **5**, com formação de subprodutos.

No intuito de aumentar o escopo da metodologia de preparação de derivados de pirróis foi necessário estudar o efeito da temperatura. Inicialmente o meio reacional foi aquecido a uma temperatura fixa de 60 °C e com o objetivo de descrever uma rota sintética verde, todos os experimentos foram realizados em meio alcoólico visando facilitar a solubilidade do iodo, conforme tabela 5.

⁹⁹ Aydogan, M. Basarir, C. Yolacana, A. Demir, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9746.

Tabela 5: Reações de obtenção de derivados de 1H-pirróis em aquecimento



Ensaio	Amina	Co solvente	Pirrolina	Pirrol	Amina de partida
1	Anilina	n/d	10%	85%	5%
2	Anilina	MeOH	3%	90%	7%
3	<i>p</i> -metoxianilina	MeOH	15%	80%	5%
4	<i>o</i> -Aminofenol	MeOH	5%	85%	10%
5	Benzilamina	MeOH	17%	71%	12%
6	Hexilamina	MeOH	38%	61%	1%
7	Ciclo-hexilamina	MeOH	16%	83%	1%
8	2-feniletilamina	MeOH	11%	75%	13%
9	3-fenilpropilamina	MeOH	5%	90%	5%
10	<i>p</i> -aminonitrobenzeno	-	n/d	n/d	100%
11	<i>p</i> -aminonitrobenzeno	MeOH	n/d	n/d	100%

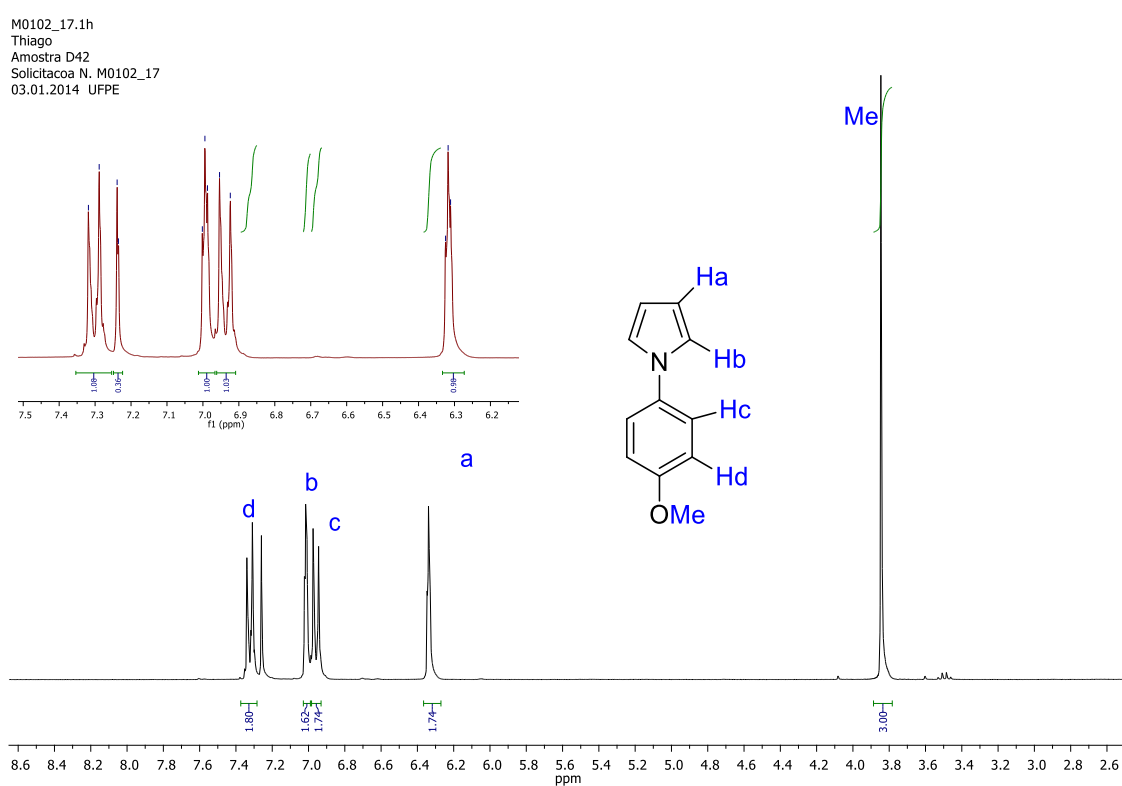
Condições experimentais: 0,25mmol de amina, 0,2mmol de haleto, 0,5mmol de K₂CO₃, aditivos, 1,0mL de solvente, 0,2 mL de metanol em 60°C por 24 horas.

FONTE: o autor.

No ensaio 1, o *N*-fenil-1*H*-pirrrol foi obtido seletivamente em bom rendimento com consumo quase total da amina de partida e pirrolina em 10%. O uso do metanol com o objetivo de promover uma maior solubilidade do iodo com seletividade ao produto oxidado em 90% e apenas traços do subproduto e do material de partida. Comparando tais resultados com o ensaio 3 (tabela 03), o ensaio 1 (tabela 5) obteve resultado semelhante ao realizado na temperatura ambiente. Por outro lado, o ensaio 2 mostrou ser mais interessante por apresentar seletividade e consumo da anilina de partida. O resultado com metanol - como co-solvente - e K₂CO₃/KI/ I₂ em refluxo a 60°C (ensaio 2) foi o melhor resultado em relação aos mostrados anteriormente.

Após observar a melhor condição otimizada no ensaio 2, a metodologia foi expandida para aminas aromáticas e alifáticas. No ensaio 3 foi obtido 80% de produto utilizando *p*-metoxianilina e 15% de subproduto. O espectro de RMN ^1H do *N*-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrólo (figura 5) mostra um simpleto característico da metoxila em 3,8 ppm, dois multipletos na faixa de 6,3 ppm e 7,1 ppm dos hidrogênios vinílicos do anel pirrólico e os dupletos em 6,8 – 7,0 ppm e em 7,3 - 7,6 ppm característicos dos prótons aromáticos, ambos com constante de acoplamento de 12Hz.

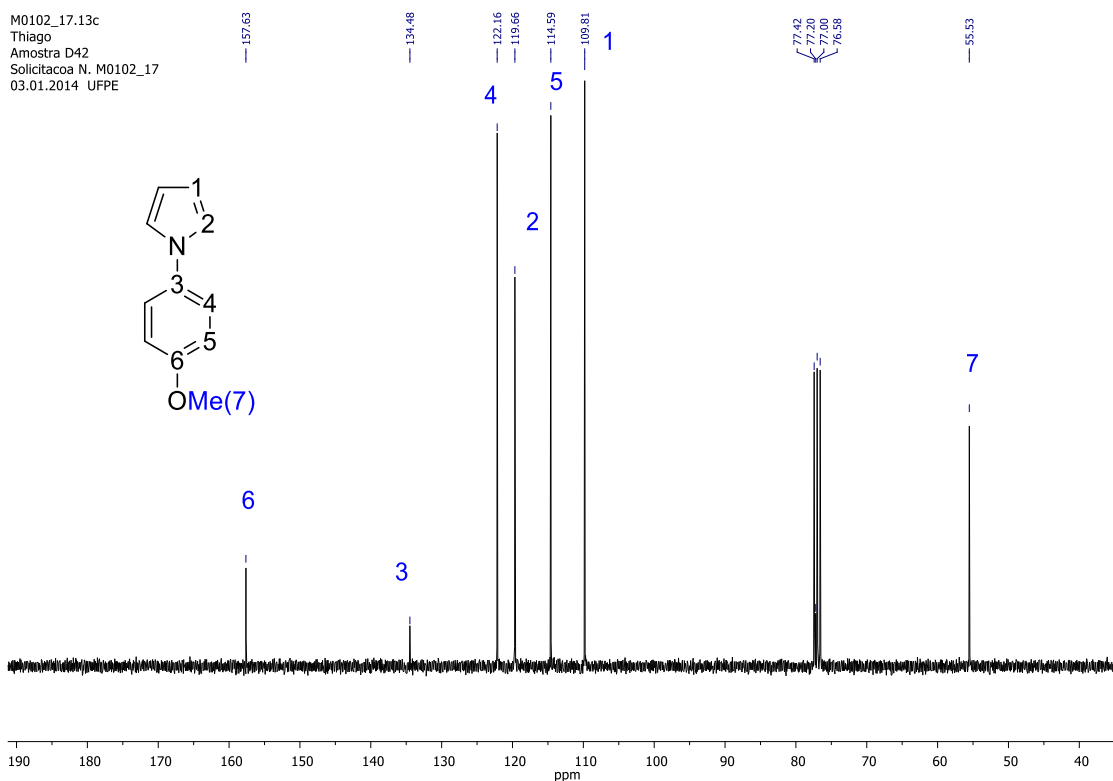
Figura 5: Espectro de RMN ^1H (300MHz) de *N*-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrólo em CDCl_3 .



FONTE: o autor.

O espectro de RMN ^{13}C do *N*-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrólo apresentou o sinal em 55 ppm do carbono da metoxila, e os sinais 109 ppm e 119 ppm característicos dos carbonos do anel pirrólico, conforme as figuras 6.

Figura 6: Espectro de RMN¹³C (75MHz) de *N*-(4-metoxifenil) -1H-pirrol em CDCl₃.



FONTE: o autor.

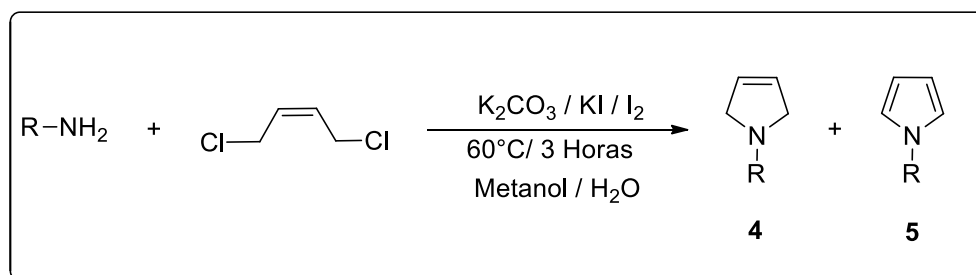
No ensaio 4 (tabela 5), *o*-aminofenol foi alquilado, gerando o produto oxidado em 85% de rendimento. Também foi observada uma quimiosseletividade da reação, pois não foi observado o produto de O-alkilação. No ensaio 5 foram obtidos 71% do pirrol quando se utilizou a benzilamina. No ensaio 6, com a hexilamina foi obtido o produto oxidado em 61% em rendimento. No ensaio 7, ciclo-hexilamina foi utilizada como substrato de partida obtendo 83% do produto oxidado. Tal produto, também apresenta problemas na fase de isolamento por ser volátil em temperatura ambiente.

Nos ensaios 8 e 9 obtiveram resultados de bom a excelente com seletividade ao produto oxidado e consumo do material de partida.

Entretanto, foi verificada a limitação da metodologia quanto ao uso de substratos com substituintes fortemente retiradores de elétrons como, por exemplo, o grupo nitro (ensaio 10 e 11), ou seja, não ocorreu a reação. Em uma análise dos resultados até o momento, substratos aromáticos são mais efetivos em termos de rendimento quando comparados aos alifáticos.

Após definir a melhor condição em termos de temperatura, foi continuado o estudo visando o menor gasto de energia e nessa perspectiva foi iniciada a avaliação do efeito do tempo reacional. A reação foi acompanhada por TLC sendo observado o consumo do haleto de partida com 3 horas de reação a temperatura de 60°C com o uso de co-solvente, conforme a tabela 6.

Tabela 6: Reações em aquecimento na obtenção de pirróis.



Ensaio	Amina	Pirrolina (4)	Pirrol (5)	Amina de partida
1	Anilina	13%	87%	n/d
2	<i>p</i> -cloroAnilina	11%	85%	4%
3	<i>p</i> -flúor anilina	10%	87%	3%
4	<i>o</i> -Aminofenol	12%	80%	7%
5	3,4-Dimetilanilina	15%	75%	10%
6	3,3-Difenilpropilamina	10%	73%	12%

Condições experimentais: 0,25mmol de aminas, 0,2mmol de haleto, 0,5mmol da base, 0,5mmol de KI, 50%mol de iodo, 1,0mL de solvente e 0,2mL de MeOH e aquecimento (60°C) por 3 horas.

FONTE: o autor.

Com a utilização da anilina como substrato, ensaio 1 (tabela 6), foi obtido o pirrol almejado em 87%, resultado similar a reação a temperatura ambiente, e com co-solvente, com 24 horas conforme o ensaio 1 e 2 (tabela 4). A redução de tempo de 24 para 3 horas foi uma observação relevante em termos de otimização da reação. Nos ensaios 2 e 3, com substratos halogenados, o produto oxidado foram obtidos rendimentos em 85% e 87%, respectivamente, com consumo do material de partida. Resultado similar foi observado no ensaio 4, ao utilizar o *o*-aminofenol obtendo 80% do produto oxidado, resultado similar observado no ensaio 4 (tabela 5 -tabela 4) a temperatura ambiente. No ensaio 5, a 3,4-*dimetilanilina* foi utilizada obtendo rendimento moderado com 75% de rendimento do composto oxidado e 15% da pirrolina. Com

o objetivo de avaliar a abrangência do método, foram utilizadas aminas alifáticas, por exemplo, a 3,3-difenilpropilamina, ensaio 6, que levou a formação do pirrol com rendimento de 73%.

Considerando os resultados obtidos até o momento, tem-se a obtenção de pirróis em rendimentos na faixa de 75- 93%, a temperatura de 60°C com um tempo de reação de 3h para aminas aromática e alifáticas em meio aquoso com auxílio de um co-solvente alcóolico.

Reações orgânicas assistidas por micro-ondas são descritas na literatura por ser um método atraente e principalmente uma alternativa verde. Muitos afirmam que reações irradiadas por micro-ondas reduzem custos, tempo, materiais, energia, riscos e rejeitos.¹⁰⁰

Considerando que a formação do pirrol *N*-substituído deve envolver o intermediário 2,5-dihidro-1H-pirrol, a reação de formação desse composto foi inicialmente testada sob irradiação com micro-ondas.

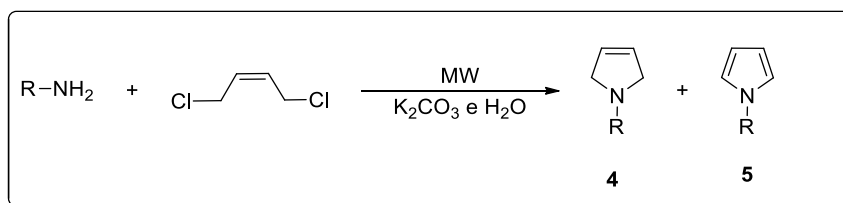
Em busca de métodos na literatura de *N*, *N*-alquilação de aminas verificou-se grande variedade temperaturas e potência aplicada para reações de *N*-alquilações.¹⁰¹

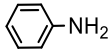
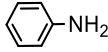
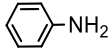
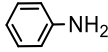
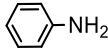
Inicialmente, foram utilizadas condições reacionais brandas com 80°C, 100 W em meia hora para a síntese da pirrolina. A reação da anilina com o *cis*-1,4-diclorobuteno foi submetido à irradiação de micro-ondas (100W e 80°C) por 30 minutos obtendo a pirrolina com 95% de rendimento. Como essas condições no micro-ondas se mostrou bem eficiente com a diminuição significativa de tempo reacional, de 24 horas para 30 minutos, foi desenvolvida a otimização do método com o uso dessa técnica, conforme a tabela7.

O aumento da potência irradiada e/ou o aumento da temperatura não levou a aumento do rendimento de **4**, porem aumentou o rendimento do subproduto **5** (ensaio 2 ao 3). A metodologia também foi realizada em aquecimento convencional sob atmosfera de nitrogênio com rendimento de **4** em 80% e **5** em 2% e anilina com 10%, conforme o ensaio 4.

¹⁰⁰Varma, R.S. *Green Chem.* **1999**, 1, 43.

¹⁰¹ Ju, Y; Varma, R.S. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 135.

Tabela 7: Síntese de *N*-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol em Micro-ondas ^a

Ensaio	Amina	Tempo (minutos)	4	5 ^[b]
1		30	95 ^[g]	2
2 ^[c]		30	91	8
3 ^[d]		30	95	5
4 ^[e]		60	80	2
5 ^[f]		45	98	2

^[a] 1.0 mmol de amina, 1,1 mmol de *cis*-1,4-dicloro-2-buteno, 0,5 mmol de K₂CO₃ em 1,5 ml de água a 80 °C e 100 W. ^[b] Rendimento de conversão usando 1,3,5-trimetóxi-benzeno como padrão interno. ^[c] 300 W a 80 °C. ^[d] 300 W a 95 °C. ^[e] reação em refluxo a 80 °C sobre N₂ com excesso de 10%. ^[f] Adição de Na₂SO₃. ^[g] rendimento isolado 85%.

FONTE: o autor.

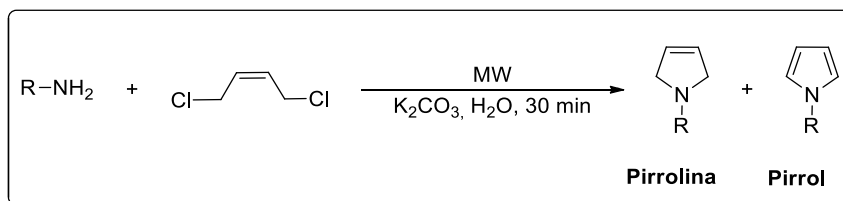
A adição de um agente redutor brando, o sulfito de sódio, na intenção de impedir a oxidação da pirrolina a pirrol, levou a um aumento de rendimento da pirrolina para 98 %, mas necessitou um aumento do tempo reacional de 30 minutos para 45 minutos, ensaio 5. O efeito do agente redutor foi mais importante para as aminas alifáticas, onde a seletividade da pirrolina frente ao pirrol foi maior.

A redução do tempo reacional na síntese da *N*-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol nos levou a testar a irradiação por micro-ondas nas reações de obtenção de derivados de 1*H*-pirrol para adequar o presente trabalho aos princípios da química verde, almejando a diminuição do tempo reacional.

A redução do tempo bem como o aumento de rendimento de **4** levou a ser testada o método de micro-onda para obtenção de derivados de **5**. Inicialmente foram aplicadas às

mesmas condições realizadas com I₂/KI em meio aquoso sem a necessidade do metanol, como co-solvente, conforme a tabela 8.

Tabela 8: Reações assistidas por micro-ondas para obtenção de derivados de pirróis



Ensaio	Amina	Pirrol	Pirrolina	Amina de partida
1	Anilina	45%	45%	10%
2	<i>p</i> -flúor anilina	45%	26%	29%
3	<i>p</i> -metoxianilina	60%	30%	15%
4	Hexilamina	82%	15%	3%
5	3,3-Difenilpropilamina	50%	50%	-
6	Ciclohexilamina	60%	38%	2%
7	2-Feniletillamina	64%	36%	-

Condições experimentais: 0,25mmol de amina, 0,2mmol de haleto, 0,5mmol de K₂CO₃, 0,5mmol de KI, 50%mol de iodo e 1,0mL de água por 30 minutos em 80°C com 100W.

FONTE: o autor.

No ensaio 1 foi observada a formação tanto do pirrol quanto da pirrolina com consumo quase total do material de partida. Então foram aplicadas outras aminas primárias, a fim de compreender o comportamento reacional da metodologia estuda.

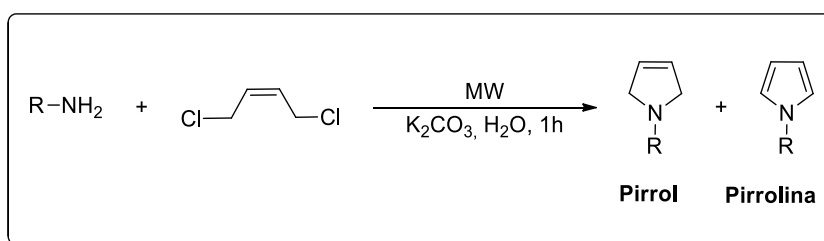
No ensaio 2 o substrato halogenado apresentou comportamento análogo ao observado no ensaio 1 com rendimento de 45%. Foram testadas aminas alifáticas, em maior número, porque os resultados anteriores indicarem que tais substratos tanto na temperatura ambiente quanto em refluxo, apresentaram rendimentos inferiores aos aromáticos.

No entanto, os resultados vistos com as aminas alifáticas foram de fato interessantes pelos bons rendimentos em apenas meia hora, pois em temperatura ambiente era necessário alto tempo reacional. No ensaio 4, a hexilamina obteve-se 82% do produto oxidado e 15% da pirrolina, comparando tal resultado com a tabela 5 (ensaio 6 e 60°C) onde foi obtido 61% do

produto oxidado em 24 horas, a metodologia é atraente por não necessitar de co-solvente e por ser em menor tempo. Aplicando essa mesma condição em 3,3-difenilpropilamina, ensaio 5, houve consumo total da amina de partida, no entanto não foi observado seletividade para o produto oxidado. Nos ensaios 6 e 7, observa-se seletividade para produto pirrólico em rendimentos na faixa de 60 - 64%.

Esses resultados iniciais indicam que o uso de micro-ondas foi atrativo, principalmente para as aminas alifáticas. Com o intuito de otimizar a metodologia aplicada, foi dobrado o tempo reacional para 1h, com os resultados descritos na tabela 9.

Tabela 9: Sistematização das reações assistidas por micro-ondas.



Ensaio	Amina	Pirrol	Pirrolina	Amina de partida
1	Anilina	90%	4%	6%
2 ^a	Anilina	35%	42%	-
3	<i>p</i> -flúor anilina	85%	5%	10%
4	<i>p</i> -cloro anilina	80%	13%	7%
5	<i>p</i> -aminofenol	88%	9%	3%
6	<i>p</i> -metoxianilina	98%	-	2%
7	3,4- Dimetilanilina	83%	10%	7%
8	3,3-Difenilpropilamina	75%	15%	10%
9	Ciclohexilamina	75%	23%	2%
10	3-Fenilpropilamina	98%	-	2%
11	2-Feniletillamina	98%	2%	-
12	[1,1'-difenil]-2-amina	82%	9%	12%

Condições experimentais: 0,25mmol de amina, 0,2mmol de haleto, 0,5mmol de K₂CO₃, 0,5mmol de KI, 50%mol de iodo em 1,0mL de água por 1 hora em 80°C com 100W. ^a A solução aquosa foi parcialmente desoxigenada por um fluxo de N₂ por 10 minutos.

FONTE: o autor.

No ensaio 1, o produto oxidado foi obtido em 90% e com 4% da pirrolina e 6% da anilina de partida foi excelente resultado quando comparado aos resultados anteriores, pois apresentou rendimento um pouco superior aos métodos em refluxo ou a temperatura ambiente e mais rápida, apenas 1h de reação. No entanto, no ensaio 2, foi realizado um experimento onde foi borbulhado gás nitrogênio por 10 minutos na solução aquosa que seria utilizada na reação na tentativa de tirar parcialmente o oxigênio dissolvido na água. Nesse caso, foi obtido apenas 35% do pirrol de interesse e 42% da pirrolina o que indica que o oxigênio atmosférico também participa do processo oxidativo.

Com as condições ótimas para obtenção do produto oxidado, foram realizados outros testes com diferentes aminas primárias aromáticas e alifáticas. Nos ensaios 3 e 4, aminas aromáticas halogenadas apresentaram rendimentos similares em torno de 80-85%. No ensaio 5, *p*-aminofenol, foi alquilado e oxidado obtendo o pirrol desejado em 88% com traço de pirrolina. No ensaio 6, usando a *p*-metoxianilina o produto oxidado foi obtido em 98% com 100% de seletividade do produto oxidado. O substrato, 3,4-dimetilanilina, foi testado com rendimentos de 83% do produto oxidado, conforme o ensaio 7.

Expandindo a metodologia para aminas alifáticas primárias, nos ensaios 8 e 9, resultados semelhantes foram observados, a 3,3-difenilpropilamina e a ciclohexilamina, ambas com 75% do produto oxidado. Tanto a 3-fenilpropilamina (ensaio 10) quanto a 2-feniletilamina (ensaio 11) foram obtidos em rendimentos excelentes em 98% do pirrol. E por fim, com [1,1'-difenil]-2-amina (ensaio 12) foi obtido com 89% de rendimento.

Varma *et al*¹⁰² desenvolveram a síntese direta de aminas terciárias assistida por micro-ondas via *N*-alquilação de aminas por haleto de alquila em meio aquoso (80 – 100°C e 250W) com o propósito de diminuir o tempo reacional e obter altos rendimentos em relação aos trabalhos anteriores sob condições convencional de aquecimento. No entanto, o método desenvolvido por Varma *et al*¹⁰³ de síntese de *N*-Arl azacicloalcanos e *N*-substituído 2,3-dihidro-1*H*-isoindole via dupla alquilação de aminas primárias com *di*haleto de alquila e α,α -bishalo-o-xileno em meio aquoso assistido do micro-ondas necessitou de condições drásticas, 120°C, 80 – 100W e pressão entre 40 – 60 psi, considerada hidrotermal.

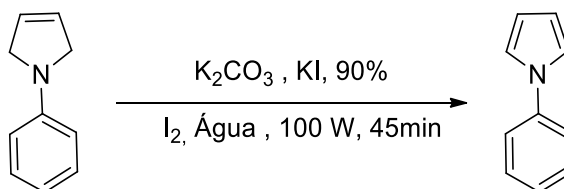
¹⁰² Ju, Y; Varma, R.S. *Green Chem.*, **2004**, 6, 219.

¹⁰³ Ju, Y; Varma, R.S, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2409–2411; b) Ju, Y; Varma, R.S, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 135.

Este presente trabalho apresentou rendimentos de moderados a bons para a síntese de pirróis *N*-substituídos sob aquecimento convencional em água, e nas reações assistida por micro-ondas a *dialquilação* de aminas primárias apresentou melhores resultados. O uso do micro-ondas reduziu significativamente o tempo reacional de 24 horas, em temperatura ambiente, e de 3 horas, em refluxo, para apenas uma hora, em micro-ondas, sendo as condições utilizadas brandas quando comparadas com as de Varma *et al*^{101 e 102}.

Ao comparar os dados da literatura sobre a oxidação da pirrolina a pirrol foi elaborado um experimento com a *N*-fenil-pirrolina (*N*-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol) na presença de iodeto de potássio e iodo, para a obtenção pirrol. Com o objetivo de confirmar essa proposta, a pirrolina foi preparada e isolada e em seguida submetida à reação nas condições empregadas para a obtenção do pirrol. Foi observado a conversão quase quantitativa da pirrolina para o pirrol confirmando a hipótese que o intermediário sintético *in situ* para a formação do pirro é o derivado da pirrolina.

Nesse sentido, este trabalho descreve uma metodologia para oxidação da pirrolina em água em 45 min com resultados em termos de rendimentos semelhantes aos da literatura, o que torna esse método interessante, pois reduz o uso de solventes e o tempo de reação, além de mostrar ser mais eficiente e verde, conforme o esquema 21.



Esquema 21: Oxidação da pirrolina ao pirrol.

O iodo molecular é conhecido por ser um moderado agente oxidante, possuir baixa toxicidade e fácil manipulação. Konwar *et al*¹⁰⁴ descreveram a oxidação seletiva de álcoois para aldeídos em água usando I_2 -KI- K_2CO_3 . Sínteses de 1,3,4-oxadiazóis foi também estabelecido por Wu *et al*¹⁰⁵ via anelação de hidrazidas com cetonas na presença de I_2 -KI- K_2CO_3 .

A reação padrão da anilina com *cis*-1,4-dicloro-2-butenos assistida por micro-ondas foi otimizada com I_2 -KI- K_2CO_3 . A proposta mecanística envolve a eficiência do I_2 comparado aos

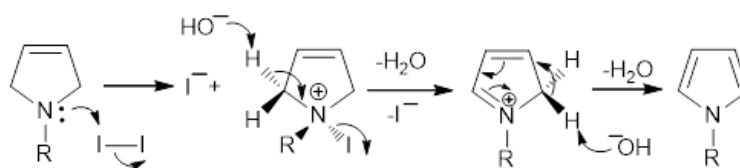
¹⁰⁴ a) Gogoi, P.; Konwar, D. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 3473, b) Gogoi, P.; Konwar, D. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 79.

¹⁰⁵ Gao, Q.; Liu, S.; Wu, X.; Zhang, J.; Wu, A. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 2960.

outros agentes oxidantes (p.ex. NaOCl e Oxone), pois o iodo molecular reage via um mecanismo polar que torna efetivo em solventes polares como a água, enquanto os outros agentes oxidantes reagem via mecanismo radicalar. De fato, o I_2 é adequado para um mecanismo polar, pois a ligação I-I é fraca (149 KJ/mol), o iodo possui um orbital molecular desocupado de menor energia que reage com uma espécie neutra que torna o próprio iodeto um bom grupo de saída. O hipoclorito de sódio poderia ser um candidato para esse mecanismo polar via um intermediário com os grupos $-OH$ ou $-Cl$. Porém, a solução básica utilizada na oxidação dificulta a formação destes intermediários, pois a natureza aniônica do oxidante (ClO^-) e a ligação Cl-O (203 kJ/mol) é mais forte que a ligação I-I.

Este mecanismo pode explicar o uso de quantidade sub estequiométrica de I_2 , porque a presença de I^- no equilíbrio $2I^-(aq) \rightleftharpoons I_2(aq) + 2e^-$ pode ser estabelecido nas condições da reação. E à medida que o I_2 é consumido, ele é restaurado pela meia reação $\frac{1}{2}O_2(g) + H_2O(l) + 2e^- \rightarrow 2OH^-(aq)$. O que explica o papel do oxigênio atmosférico, como descrito na figura 7.

Figura 7: Proposta do Mecanismo Polar para Aromatização Oxidativa



FONTE: o autor.

Este trabalho descreve um método alternativo em meio aquoso, sem nenhum auxílio de catalisador metálico e sem nenhum solvente orgânico visando complementar outras metodologias que são apresentadas na literatura. Entre elas, os pirróis obtidos em micro-ondas também mediados por iodo e as reações em sondas-ultrassônica, onde apresentam rendimentos similares ao nosso trabalho. A desvantagem dessas metodologias da literatura é a condição experimental drástica com 300 W de potência em micro-ondas, alto tempo reacional e altas temperaturas o que torna o atual trabalho relevante.

2.4 CONCLUSÃO

Nesse capítulo foram observadas duas condições que levaram a formação do *N*-fenilpirrol em rendimentos de moderados a bons, a primeira na presença de iodo (50%mol), carbonato de potássio e iodeto e a segunda com periodato de sódio e iodo (50%mol). No entanto, a reação na presença de I₂, K₂CO₃ e KI se mostrou mais eficiente por ser mais rápido e fácil de obter o produto na extração.

A quantidade ótima do iodo molecular, agente oxidante brando, foi de 50%mol, sendo que a seletividade da reação pirrol/pirrolina diminuiu com a adição de menores porcentagens do oxidante, enquanto adição acima de 50%mol geraram subprodutos indesejáveis.

As reações foram submetidas ao aquecimento (60°C) com melhores resultados obtidos em uma faixa de rendimentos entre 61- 90% em apenas 3 horas. Que indica que o efeito da temperatura é importante diminuindo de 24 horas para 3 horas o tempo reacional.

Numa perspectiva verde visando à diminuição do tempo reacional e principalmente a eliminação de subprodutos não desejados, foi utilizada a técnica de micro-ondas. Foi observado que as reações irradiadas por micro-ondas em uma potência de 100W, 80°C por 1 hora obtiveram resultados de bons a ótimos. O tempo reacional foi um fator importante na seletividade pirrol/pirrolina. Os rendimentos na faixa de 75 – 98% e a seletividade pirrol/pirrolina foram superiores às reações a temperatura ambiente e em aquecimento. Em termos gerais, as aminas aromáticas geraram rendimentos superiores as aminas alifáticas e os efeitos eletrônicos dos substituintes no anel aromático não foram determinantes.

O método desenvolvido de síntese de 2,5-dihidro-1*H*-pirroles *N*-substituídos e de 1*H*-pirroles *N*-substituídos assistido por micro-ondas em meio aquoso básico é versátil e robusto e está de acordo com alguns dos princípios de química verde. Os compostos 1*H*-pirrol foram obtidos num meio aquoso básico na presença de um agente oxidante brando (I₂ / KI), onde 2,5-*di*-hidro-1*H*-pirrol é o intermediário. O método apresentou bons a ótimos rendimentos para uma variedade de aminas, aromáticas e alifáticas, com exceção de anilinas substituídas por fortes grupos retiradores de elétrons.

2.5 PERSPECTIVAS

Testes biológicos com os derivados de pirróis sintetizados nesse trabalho estão sendo realizados e os isolamentos dos subprodutos desconhecidos são as nossas futuras perspectivas.

3 ESTUDO DA REAÇÃO DE REFORMATSKY MEDIADA POR ZINCO METÁLICO VIA MECANOQUÍMICA.

3.1 OBJETIVOS

Objetivo geral

Estudar a reação de Reformatsky via mecanoquímica e comparar com os métodos em meio orgânico, aquoso e eletroquímico.

Objetivos Específicos

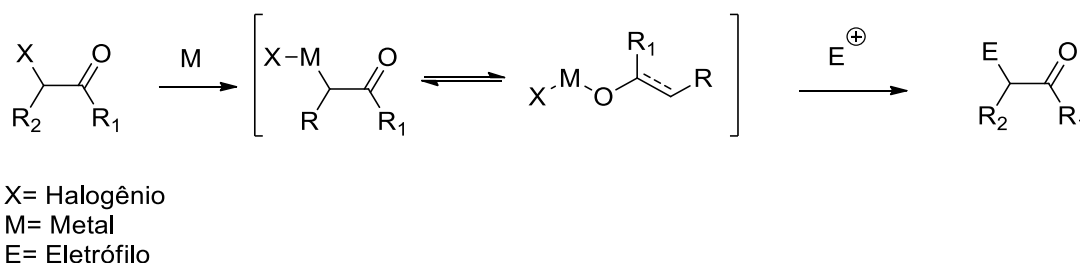
- Avaliar os parâmetros mecanoquímico tais como: meio de moagem (jarros e esferas), LAG, auxiliar de moagem, tempo de reação e aditivos.
- Investigar a reatividade de α -halo ésteres primários, secundários e terciários frente a compostos carbonílicos.
- Observar a seletividade nas reações com α -bromo ésteres secundários.

3.2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Métodos de formação de ligação C-C são destaque na literatura por serem uma ferramenta básica em síntese orgânica. Dentre os diferentes métodos vale destacar: reação aldólica,¹⁰⁶ reação de Reformatsky,¹⁰⁷ a reação de Wittig,¹⁰⁸ o acoplamento pinacol,¹⁰⁹ o acoplamento de Heck,¹¹⁰ reações de Diels–Alder¹¹¹ e reação de alilação,¹¹² etc.

A reação de Reformatsky, descoberta em 1887, é uma alternativa importante de formação de ligação C-C, e tem sido utilizado em síntese orgânica¹¹³ devido sua reatividade com diferentes eletrófilos, tais como; aldeídos, cetonas, nitrilas, amidas, iminas, compostos α , β - insaturados, o que permite gerar uma gama de intermediários sintéticos. Motivos estes, de fato, mostram a grande relevância dessa reação.

Os adutos tipo-Reformatsky, intermediários organometálicos preparados a partir de compostos α -halo carbonílicos com um metal, em geral zinco, mas outros metais também estão descritos (p.ex. M = Sn, Ti, Co, In ou Fe), são bastante reativos e reagem com eletrófilos, conforme o esquema 22.



Esquema 22: Reação tipo-Reformatsky

¹⁰⁶ Maya, V.; Raj, M.; Singh, V. K. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2593.

¹⁰⁷ a) Furstner, A. *Synthesis*, **1989**, 571. b) Babu, S. A.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A.; *J. Org. Chem.*; **2005**, 70, 10408.

¹⁰⁸ Shimojoh, N.; Imura, Y.; Moriyama, H.; Togo, H.; *Tetrahedron*, **2011**, 67, 951.

¹⁰⁹ Kitajima, K.; Nagatomo, R.; Fujimoto, T.; *Tetrahedron*, **2015**, 71, 977

¹¹⁰ Liu, P.; Pan, Y.; Hu, K.; Huang, X.; Liang, Y.; Wang, H. *Tetrahedron*, **2013**, 7925

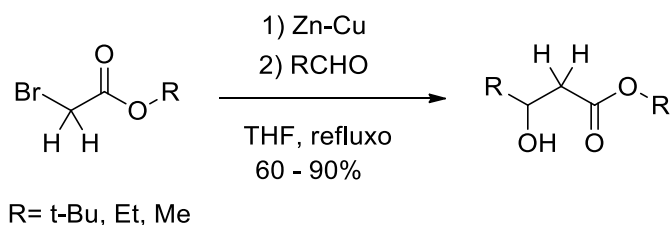
¹¹¹ Baruah, B.; Bhuyan, P. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 7099.

¹¹² Freitas, J.C.R.; Oliveira, C.K.; Cunha, E.C; Malvestiti, I; Alves Jr, S; Longo, R.L.; Menezes, P. H.; *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 1558.

¹¹³ Ocampo, R.; Dolbier, W.R. Jr.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9325.

Nas reações de Reformatsky o metal mediador, em geral, requer ativação sendo os métodos descritos na literatura, a saber são: lavagem do metal por uma solução ácida, uso de iodo, uso de haletos (1,2-dibromoetano) e preparação de ligas metálicas de cobre ou prata (Zn-Cu ou Zn-Ag).¹¹⁴

O método tradicional de síntese de β -hidróxi-ésteres ocorre por meio da formação do intermediário reativo organometálico em solventes orgânicos (THF ou tolueno). Emmerson *et al*¹¹⁵ obtiveram uma variedade de derivados de β -hidróxi-ésteres seletivamente em bons rendimentos, 60 – 90% via formação de uma liga metálica zinco-cobre conforme o esquema 23.



Esquema 23: Métodos Clássicos de Reação Reformatsky

O desenvolvimento da Química Verde no final do século passado levou a busca de métodos alternativos para reações clássicas em química orgânica, sendo o uso da água um tópico bastante explorado até os atuais dias.¹¹⁶

Em 1997 Bieber *et al*¹¹⁷ descreveram a reação de Reformatsky em meio aquoso de diferentes bromo-ésteres e aldeídos aromáticos na presença do iniciador radicalar, peróxido de benzoíla, em quantidade catalítica. A partir dos resultados obtidos, Bieber propôs um mecanismo radicalar em cadeia, conforme a figura 8.

¹¹⁴ (a) Werner, T.; Bauer, M.; Riahi, A.; Schramm, H., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4876; (b) Erdik, E. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 2203.

¹¹⁵ Emmerson, D.; Hemsb, W.; Davis, B.; *Tetrahedron: Asymm.*, **2005**, 16, 213.

¹¹⁶ da Silva, F.M.; Jones Jr., J.; *Quim. Nova*, **2001**, 24, 646.

¹¹⁷ Bieber, L. W.; Malvestiti, I.; Storch, E.; *J. Org. Chem.*; **1997**, 62, 9061.

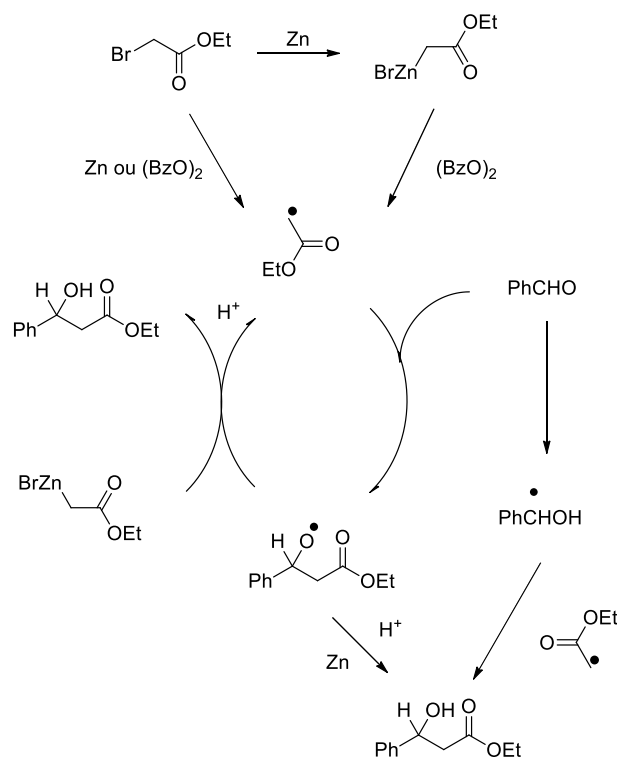


Figura 8: Proposta de via radicalar para reações de Reformatsky

Os resultados obtidos segundo Bieber *et al*¹¹⁷ motivaram o estudo eletroquímico da reação de Reformatsky. Areias *et al*¹¹⁸ avaliaram o escopo da reação de Reformatsky eletroquímica utilizando α -halo ésteres e α -halocetonas com compostos carbonílicos em cátodo de grafite em pó em meio aquoso. A reação se mostrou bastante eficiente apenas para o 2-bromo-2-metilpropanoato de etila, sendo que os dados obtidos sugerem que o mecanismo, na maioria dos casos, ocorre via um intermediário radicalar gerado a partir do bromo-éster. Em relação as α -halocetonas, os melhores rendimentos do produto aldol foram obtidos com as α -cloro-cetonas. Alto rendimento foi obtido a partir de 2-cloropinacolona na presença de quantidades catalíticas de prata. Os resultados observados com α -halocetonas sugerem a formação de intermediário carbaniónico gerado por processo de transferência de dois elétrons.

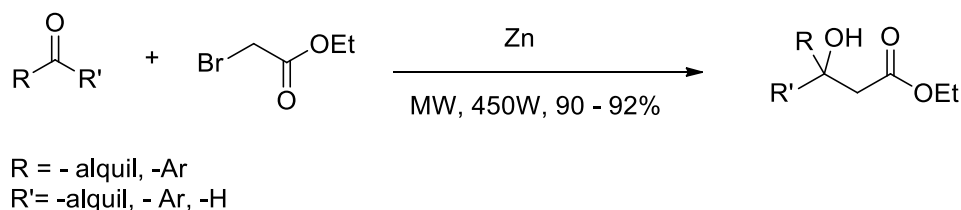
Reações secundárias também foram observadas em ambas as metodologias. Bieber *et al*¹¹⁷ observaram, em solvente aquoso, competição com a reação de Baeyer- Villiger quando foram utilizados outros iniciadores radiculares como, por exemplo, o ácido 3-cloroperbenzóico

¹¹⁸ a) Arreias, M.C.C.; Navarro, M.; Bieber, L.W.; Diniz, F.; Leonel, E.; Cachet-Vivier, C.; Nedelec, J.; *Electrochimica Acta*, **2008**, 53, 6477; b) de Souza, C.A.; Navarro, M.; Bieber, L.W.; Areias, M.C.C.; *Electrochimica Acta*, **2014**, 132, 118; c) de Souza, C.A.; de Souza, R.F.M.; Navarro, M.; Malvestiti, I.; da Silva, A.P.F.; Bieber, L.W.; Areias, M.C.C., *Electrochimica Acta*, **2013**, 89, 631.

causando baixos rendimentos. E na metodologia eletroquímica foi observada a dimerização do halo-ésteres via acoplamento de Wurtz.

Em termos de rendimentos de reação, tanto a metodologia eletroquímica quanto a em meio aquoso, α -halo ésteres substituídos, em especial os haletos secundários e terciários, levaram a rendimentos moderados, enquanto os rendimentos com os haletos primários ainda necessitam de otimização das condições por apresentar baixos rendimentos.

Gholap et al¹¹⁹ desenvolveram protocolos de sínteses de β -hidróxi-ésteres a partir do halo-ésteres com cetonas ou aldeídos, na ausência de solvente, utilizando micro-ondas a 450W, entre 50 – 60 segundos, e obtiveram o composto desejado com rendimento acima de 90%, conforme o esquema 24.

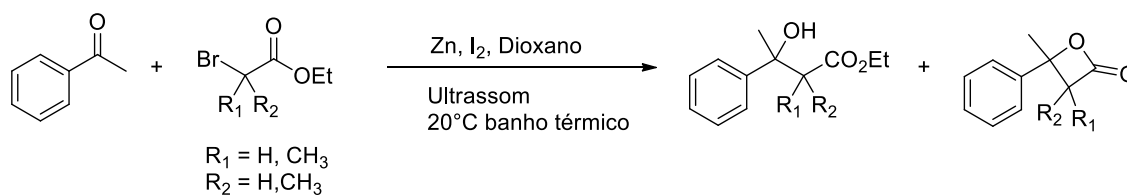


Esquema 24: Reação de Reformatsky irradiada por micro-ondas.

Já a reação de Reformatsky promovida por ultrassom foi descrita na literatura como uma alternativa para aumentar eficiência da reação levando à formação de β -hidróxi-ésteres em rendimentos quantitativos. Nesse caso, Ross et al¹²⁰ relataram a reação realizada com zinco em pó, ativado por iodo molecular, reagindo cetonas com bromo ésteres (primários, secundários e terciários). Os rendimentos excelentes (90- 100%) foram observados em todos os bromos-ésteres, com tempos reacionais de 5 – 60 minutos, no entanto os autores observaram traços (subproduto) de β -lactona, conforme o esquema 25. O mecanismo proposto para a reação envolve a formação de organozinco.

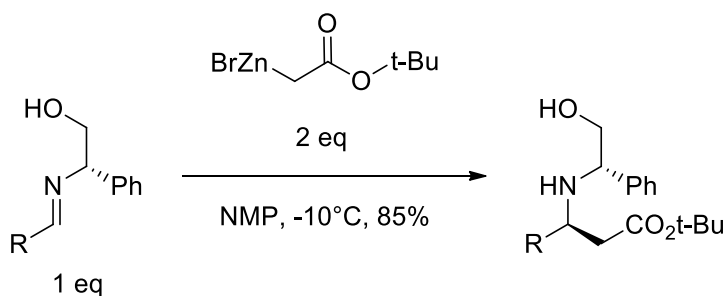
¹¹⁹ Gholap, A; Chavani, A. J.; *Chem. Research (S)*, **2003**, 374.

¹²⁰ Ross, N.A.; Bartsch, R., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 360.



Esquema 25: Reação de Reformatsky promovida por ultrassom de alta eficiência

Reações de Reformatsky com alta diastereosseletividade têm sido descritas utilizando eletrófilos quirais, como iminas. Como exemplo, reações mediadas por zinco são usualmente utilizadas para preparar β -amino ésteres que são intermediários sintéticos de compostos bioativos. Awasthi *et al*¹²¹ descreveram a síntese de derivados de β -amino ésteres mediados por zinco utilizando um α -bromo éster e uma imina quiral com excelentes rendimentos e estereosseletividade, conforme o esquema 26. A preparação do organozinco foi realizada reagindo bromoacetato de *t*-butila com zinco ativado por *dibromoetano* em NMP a baixa temperatura.

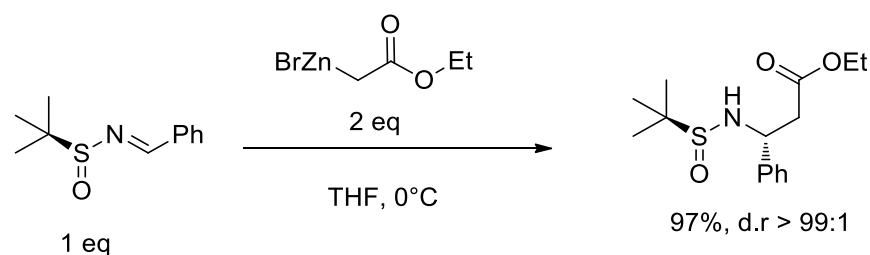


Esquema 26: Síntese de β -amino ésteres via reação de Reformatsky

Em 2009, Brinner *et al*¹²² estudaram as reações do tipo-Reformatsky envolvendo organozinco e iminas. E realizaram a reação entre *N*-*terc*-butil-sulfinilaldimina e um enolato de zinco e obteve, em condições brandas, diastereosseletividade acima de 99:1, conforme o esquema 27. O grupo *t*-butilsulfinil apresentou maior seletividade além de ser mais facilmente removido em uma solução ácida (HCl 1M).

¹²¹ Awasthi, A. K.; Boys, M. L.; Cain-Janicki, K. J.; Colson, P.J.; Doubleday, W. W.; Duran, J. E.; Farid, P. N. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 5387.

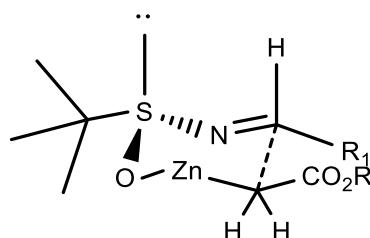
¹²² Brinner, K.; Doughan, B.; Poon, D. J.; *Synlett* **2009**, 991.



Esquema 27: Síntese assimétrica de derivados de β -Amino ésteres

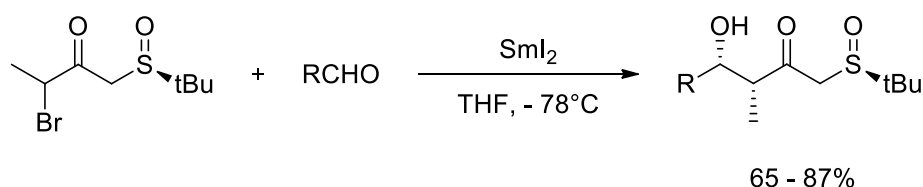
A seletividade foi justificada via estado de transição de seis membros envolvendo o *E*-sulfinilaldimina com o ataque do enolato na face *si* do eletrófilo com o grupo *t*-butila na posição pseudo-equatorial segundo a figura 9.

Figura 9: Provável estado de transição.



FONTE: Brinner, K; Doughan, B; Poon, D. J, 2009.

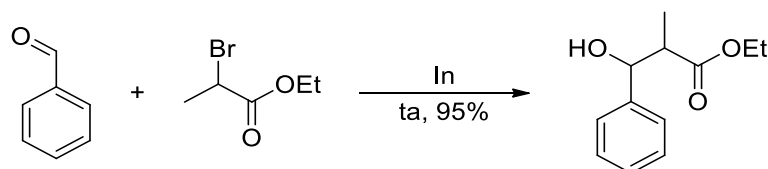
Reações partindo de nucleófilos assimétricos também estão descritas, como por exemplo, reações mediadas por samário, em THF e a -78°C , utilizando 3-bromo-1-((*R*)-tert-butilsulfinil)butan-2-ona com aldeídos obtendo β -hidróxi-ésteres em bons rendimentos e com excessos diastereoméricos (*syn*)¹²³ maiores de 85%, conforme o esquema 28.



Esquema 28: Reação de Reformatsky com um auxiliar quiral.

¹²³ (a) Yang, R.; Pasunooti, K. K.; Li, F.; Liu, X. W.; Liu, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 13592.
 (b) Obringer, M.; Colobert, F.; Neugnot, B.; Solladie', G.; *Org. Lett.*, **2003**, 5, 629.

Reações mediadas por índio são descritas na literatura com boa seletividade, Chen *et al*¹²⁴ descreveram uma metodologia verde e livre de solvente para uma variedade de β -hidróxi-ésteres partindo apenas do 2-bromo-propanoato de etila com rendimento global de 95% e seletividade para o composto *anti*, 61:21, conforme o esquema 29.



Esquema 29: Reação de Reformatsky de 2-bromopropanoato de etila e benzaldeído.

Reações orgânicas realizadas em fluxo¹²⁵ e em mecanoquímica¹²⁶ tem despertado o interesse nos últimos anos.

Poucos exemplos de reações de Reformatsky em fluxo estão descritos na literatura. Em 2017, Huck *et al*¹²⁷ descreveram uma metodologia de reações em fluxo para obtenção de β -hidróxi-ésteres utilizando cetonas e nitrilas como eletrófilos de partidas com o bromoacetato de etila e zinco metálico por 10 minutos em THF. Os rendimentos foram bastante interessantes, entre 50 e 95% com as cetonas e entre 48 e 93% com nitrilas, o que mostra que a reação de Reformatsky ainda se enquadra dentro do estado da arte da síntese orgânica.

Em 1991 Tanaka *et al*¹²⁸ utilizaram almofariz e pistilo na reação mediada por zinco de benzaldeído e outros quatro aldeídos sólidos e bromoacetato de etila (em excesso) obtendo-se rendimentos na faixa de 80 e 90%. Enquanto, Falenczyk *et al*¹²⁹ utilizando a técnica mecanoquímica via moinho planetário obtiveram apenas 38% do β -hidróxi-éster com o objetivo de preparar materiais de partida para o rearranjo de Achmatowicz, conforme o esquema 30.

¹²⁴ Chen, W.; Zhang, C.; Yu, X., Su, W., Cheng, J.; *Synthesis*, **2007**, 20, 3239.

¹²⁵ a) Paul, J.; Presset, M.; Gall, E. L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2386; B) Wiles, C.; Watts, P.; *Green Chem.*, **2012**, 14, 38; c) Ingham, R. J.; Battilocchio, C.; Fitzpatrick, D. E.; Sliwinski, E.; Hawkins, J. M.; Ley, S.V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 144.

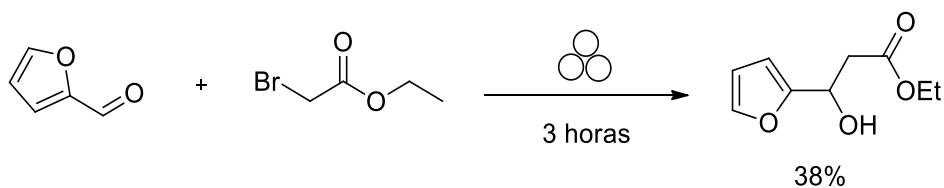
¹²⁶ a) Do, J.-L.; Frišćić, T.; *Synlett*, **2017**, 28, 2066. B) Lavalley, P.; Boulmedais, F.; Pierre Schaaf, P.; Jerry, L.; *Langmuir*, **2016**, 32, 7265. c) Hernández, J.G.; *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, 13, 2372.

¹²⁷ (a) Huck, L.; Berton, M.; Hoz, A.; Díaz-Ortizb, A.; Alcázar, J.; *Green Chem.*, **2017**, 19, pp 1420; (b) Loh, R.; Tanigawara, R.; Shaik, S.M.; Sa-ei, K.; Wong, L.; Sharratt, P.N.; *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 958.

¹²⁸ Tanaka, K.; Kishigami, S; Toda, F. *J. Org. Chem.*, **1991**, 4333.

¹²⁹ Falenczyk, C.; Pölloth, B.; Hilgers, P.; Königa, B.; *Synthetic Commun.*, **2015**, 45, 348.

Entretanto, apenas um único ensaio foi descrito sem nenhum comentário sobre eventuais subprodutos.



Esquema 30: Reação de Reformatsky em um moinho planetário.

Os poucos resultados na literatura descrevem reações Reformatsky via mecanoquímica, observação essa, que indica que tal tópico tem potencial para ser estudado de modo mais detalhado nessas condições. Nesse intuito, o presente trabalho tem o objetivo geral de desenvolver um método de síntese (livre ou assistida por solvente) de derivados de β -hidróxi-ésteres via mecanoquímica, bem como avaliar o mecanismo da reação na ausência de solvente visando comparar com os mecanismos possíveis, organozinco e radicalar em cadeia.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO:

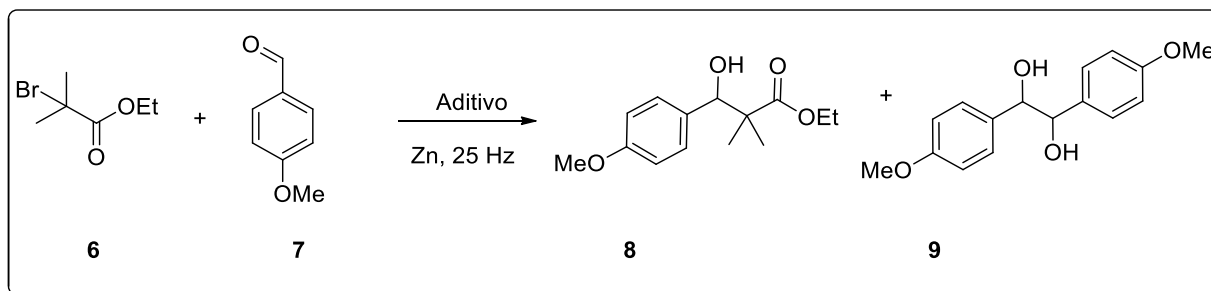
Tomando como ponto de partida as condições reacionais descritas por Bieber *et al*,¹¹⁷ os experimentos iniciais realizados via mecanoquímica foram realizados com substratos que obtiveram os melhores rendimentos em meio aquoso. Foi escolhido inicialmente o 2-bromo-2-metil-propanoato de etila (**6**) e o 4-metoxibenzaldeído (**7**), que em meio aquoso apresentou rendimento superior a 70%.

Os testes preliminares foram realizados utilizando um moinho vibratório Restch MM 200 em eppendorf de 2 mL como jarro e esferas de vidro de 1 mm, condições reacionais pouco empregadas na literatura. Os resultados obtidos anteriormente em nosso grupo utilizando eppendorf como reator e esferas de vidro de 1 mm na reação de alilação¹¹⁷ nos estimularam a testar também na reação de Reformatsky, uma vez que permite a realização de até 10 reações simultâneas.

Nas reações mediadas por zinco metálico de 2-metil-propanoato de etila (**6**) com aldeído **7**, reagente limitante, o aldeído foi praticamente consumido em 4 horas com o uso das esferas de vidro de 1 mm utilizando o eppendorf. As condições iniciais envolveram dois equivalentes de bromo éster, **6**, e um equivalente do aldeído, **7**, mediada por zinco metálico, na ausência e na presença de diferentes aditivos. A escolha do α -bromo éster, **6**, ocorreu devido à sua maior reatividade nas reações em meio aquoso e o zinco metálico por ser o metal mais utilizado na reação de Reformatsky.

A partir dos testes preliminares foi iniciado o estudo sistemático da quantidade estequiométrica do zinco metálico, bem como, a presença e/ou ausência de aditivos. Todos os experimentos foram realizados em eppendorf com 200mg de esferas de vidro, conforme a tabela 10.

Tabela 10: Estudos preliminares da reação de Reformatsky.



Entrada	Zn (mmol)	Aditivos (100mg) Ou LAG	8	9	7
1	0,5	-	20%	3%	75%
2	1,0	-	90%	-	7%
3	1,5	-	85%	10%	5%
4	2,0	-	85%	10%	5%
5	0,5	NH ₄ Cl	60%	-	40%
6	1,5	NH ₄ Cl	85%	-	13%
7	2,0	NH ₄ Cl	90%	-	3%
8	1,5	(NH ₄) ₂ SO ₄	90%	1%	3%
9	1,5	NH ₄ CO ₃	35%	1%	52%
10	1,5	K ₂ CO ₃	50%	1%	48%
11	1,5	NaHCO ₃	15%	5%	70%
12	1,5	Na ₂ SO ₃	5%	2%	90%
13	1,5	BHT	45%	-	55%
14	1,5	(BzO) ₂	90%	-	5%
15	1,5	50 µL pH4	15%	1%	76%
16	1,5	50 µl H ₂ O	77%	1%	20%

Condições reacionais: 0,5mmol de 4-metoxibenzaldeído, 1,0mmol de 2-bromo-2-metilpropanoato de etila, 200 mg de esferas de vidro com frequência vibracional de 25 Hz por 4 horas. Conversão determinada por CG utilizando 1,2,5-trimetoxibenzene (TMB) como padrão interno (adicionado após extração).

FONTE: o autor.

Os experimentos iniciais (tabela 10, entradas 1 a 2) indicam que foi necessário um excesso de zinco metálico na mistura reacional, pois um aumento significativo do rendimento do produto alvo **8** foi observado. As reações com quantidades acima de 1,5 mmol de zinco metálico (entradas 3 e 4) e na ausência de aditivos também apresentaram ótimos rendimentos

do produto **8** (85%), mas foi observado também formação do produto secundário resultante do acoplamento pinacol do aldeído de partida. A presença de cloreto de amônio (entradas 5 – 7) foi significativo, atuando como um ácido de Bronsted, ativando o metal, com os melhores resultados na presença de excesso de zinco metálico (entrada 6 e 7) com rendimentos superiores a 85%.

Ao comparar sistemas equimolares de metal e aldeídos, entradas 1 e 5, a presença do sal de amônio (NH₄Cl) aumentou o rendimento de **8** em três vezes, ou seja, de 20% (entrada 1) para 60% (entrada 5) de **8**, e, inibiu a formação do subproduto **9**, característico do acoplamento tipo Wurtz.

Um ponto importante que a literatura descreve é o uso de auxiliares de moagem, em geral sais inertes, que tem a função de melhorar as propriedades mecânicas da mistura reacional.¹³⁰ O uso de auxiliar de moagem pode ser importante, principalmente, em reações que envolvem reagentes líquidos.

Considerando que os melhores resultados na presença de aditivos, entradas 7 e 8, outros sais de amônio foram testados. O sulfato de amônio obteve o melhor resultado com 90 % de produto desejado **8** (entrada 8) enquanto o carbonato de amônio (entrada 9) gerou dificuldade na extração, acarretando em baixos rendimentos. Outros aditivos testados, como carbonato de potássio e bicarbonato de sódio (entradas 10-11) levaram ao produto **8** em 50 % e 15% rendimento respectivamente.

Por outro lado, o sulfito de sódio (entrada 12) apresentou uma inibição quase total da reação gerando o produto **8** em apenas 5 %, algo ainda não entendido.

Bieber *et al*¹¹⁷ observaram que em água o uso de peróxido levou a um aumento de rendimento do **8** e a presença de um inibidor radicalar, o 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol (BHT), levou a redução significativa de rendimento de **8**.

Portanto, foi adicionado no sistema mecanoquímico o inibidor radicalar, o BHT (entrada 13) provocando queda de rendimento quando comparado a entrada 3. Na tentativa de compreender o mecanismo reacional foi adicionado a mistura reacional, um iniciador radicalar,

¹³⁰(a) Schneider, F., Ondruschka, B.; *ChemSusChem*, **2008**, 1, 622; (b) Bernhardt, F., Trotzki, R., Szuppa, T., Stolle, A., Ondruschka, B. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6, 1.

o peróxido de benzoíla, entrada 14, e foi verificado um comportamento semelhante às entradas 2, 3, 7, e 8.

De acordo com a literatura uma reação mecanoquímica pode ser acelerada, em alguns casos, com a presença de quantidades estequiométricas ou sub estequiométricas de um líquido, em geral um solvente.¹³¹ Essas reações são chamadas de reações mecanoquímica assistidas por líquido (liquid-assisted grinding - LAG). A utilização da LAG oferece mais um parâmetro para a otimização de uma reação sob condições de moagem, e pode ser um meio simples de conseguir reatividade em uma série de sistemas reacionais, sem a utilização de grandes quantidades de solventes e mantendo a reatividade independentemente da solubilidade. Nesse sentido, foi utilizada uma solução tampão ácida (pH = 4), conforme a entrada 15. Essa solução foi adicionada a mistura reacional com o objetivo de ativar o metal mediador, no entanto, baixos rendimentos foram observados. No entanto, quando 50 µL de água foram adicionados, entrada 16, rendimento moderado de **8** foi observado e 20% de aldeído de partida.

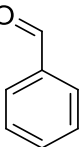
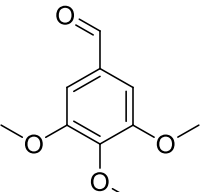
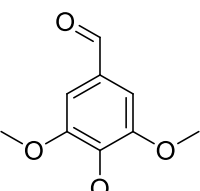
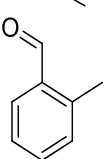
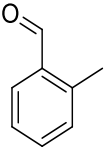
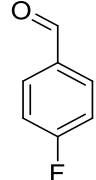
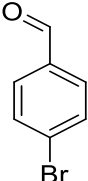
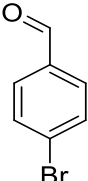
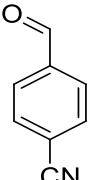
A rigor, as reações utilizando o 2-bromo-2-metilpropanoato de etila (**6**) e o aldeído aromático, **7**, possibilitou rendimentos acima de 80%, como mostrado na tabela 10. E em termos comparativos, esses resultados obtidos foram similares aos descrito por Bieber *et al*¹¹⁷, em meio aquoso, e Areias *et al*¹¹⁸ por via eletroquímica.

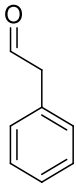
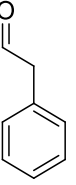
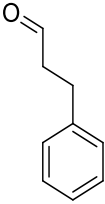
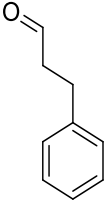
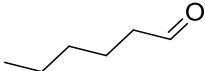
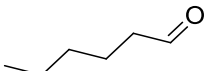
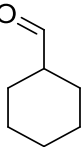
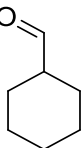
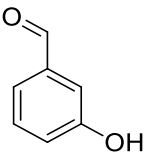
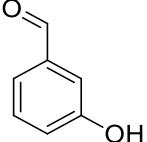
Com o objetivo de comparar a reação de Reformatsky via mecanoquímica com a mesma reação clássica sem solvente. Foi elaborado um experimento, realizado em um tubo de ensaio, com o α -bromo-éster **6** (1mmol) e com o 4-metoxibenzaldeído (**7**) (0,5mmol), na ausência de solvente, na mesma condição ótima padrão (entrada 3 – tabela 10). Nesse ensaio, foi obtido um rendimento de 57% de **8** (produto desejado), 27% de **7** e traços de **9**. Os resultados obtidos pelo meio clássico foram moderados, que aponta que o método mecanoquímico é atraente pois em termos de rendimentos foi melhor. Ou seja, com o processo mecanoquímico quando a reação obtém 90% do produto **8** (entrada 2 – tabela 10), enquanto no método clássico apenas 57% de **8**.

Na tentativa de expandir a metodologia para outros aldeídos aromáticos e alifáticos, tanto sólido quanto líquidos, foram realizadas várias reações na melhor condição experimental testada (entrada 2, tabela 10), conforme a tabela 11.

¹³¹ Shan, N., Toda, F., Jones, W.; *Chem. Commun.*, **2002**, 2372.

Tabela 11: Reação de Reformatsky utilizando o 2-bromo-2-metilpropanoato de etila.

Entrada	Aldeído	Aditivo	Produto	Pinacol	Aldeído
1		-	90%	1%	5%
2		-	50%	9%	30%
3		(BzO) ₂	60%	2%	4%
4		-	67%	4%	5%
5		(BzO) ₂	90%	-	7%
6		-	89%	-	3%
7		-	60%	-	40%
8		(BzO) ₂	89%	-	3%
9		-	90%	1%	6%

10		-	2%	35%	15%
11		(BzO) ₂	10%	25%	10%
12		-	2%	-	90%
13		(BzO) ₂	29%	-	40%
14		-	78%	1%	2%
15		(BzO) ₂	89%	1%	10%
16		-	70%	2%	5%
17		(BzO) ₂	92%	-	1%
18		-	1%	-	98%
19		(BzO) ₂	40%	-	60%

Condições reacionais: 0,5 mmol de aldeído, 1,0 mmol de bromo-éster, 100 mg de Zinco em pó, 200 mg de esferas de vidro, 25 Hz por 4 horas e 10 mg de aditivo.

FONTE: o autor

Ao analisar os dados da tabela 11, verificou-se que benzaldeído, entrada 1, nas condições ótimas testadas, apresentou rendimento excelente de 90%. O 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (entrada 2), com substituintes fortemente doadores de elétrons, apresentou rendimento moderado de 50% na ausência de aditivos e na presença de um iniciador radicalar houve um discreto aumento de rendimento para 60%, entrada 3. O 2-metil-benzaldeído, reagente líquido, na ausência de aditivos, foi obtido o produto desejado com rendimento de 67% (entrada 4) e na presença de $(\text{BzO})_2$ obteve rendimento de 90%, entrada 5. Com o 4-fluorbenzalaldeído, entrada 6, rendimento de 85% foi observado. Enquanto, com o 4-bromobenzaldeído, entradas 7 e 8, o produto almejado foi obtido com 60 % de rendimento, na ausência de aditivos, e 89% de rendimento na presença de $(\text{BzO})_2$. O 4 –formilbenzonitrila, entrada 9, foi obtido o produto em 90% de rendimento. A presença de grupos retiradores e doadores de elétrons nos aldeídos aromáticos não parece ter um efeito significativo na reação de Reformatsky, mas foi observado que o uso de peróxido de benzoíla levou a um aumento do rendimento (tabela 10, entrada 2; tabela 11 entradas 2-5 e 7-8).

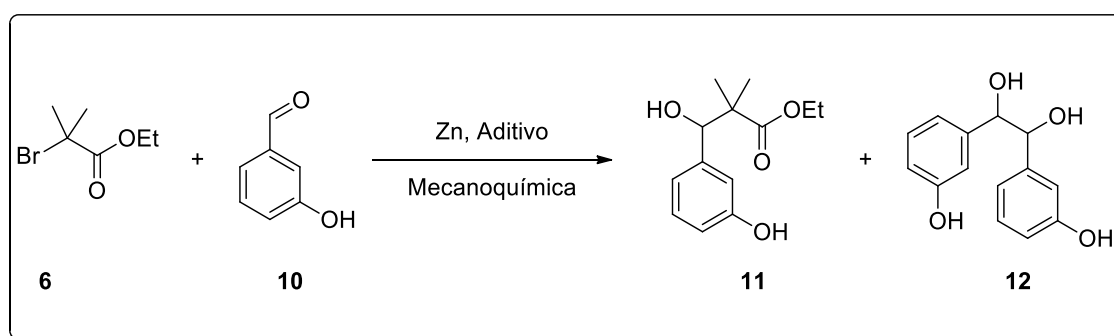
As entradas 10 e 11, com o 2-fenilacetaldeído, baixos rendimentos foram observados, com o subproduto pinacol em maior quantidade mesmo na presença ou ausência do peróxido de benzoíla. A alta viscosidade desse aldeído pode ser um fator que justifique este comportamento, o que pode dificultar o processo de mistura dos reagentes durante a moagem. Nas entradas 12 e 13, as reações entre o bromo-éster e o 3-fenilpropanal foram observados baixos rendimentos. Além de ser uma mistura líquida, exceto o zinco, que dificulta o processo de mistura reacional, também foi observado o mesmo problema de viscosidade das entradas 10 e 11. Aldeídos totalmente alifáticos também foram testados, a saber, o heptanal (entradas 14 e 15) e o ciclohexanocarbaldeído (entradas 16 e 17). Com o heptanal, rendimentos de 78%, na ausência de aditivos, e de 89% na presença de $(\text{BzO})_2$. Enquanto com o ciclohexanocarbaldeído, rendimentos de 70% na ausência de aditivos e de 92% na presença de $(\text{BzO})_2$. Em geral, a presença do peróxido apenas foi um pouco melhor nos aldeídos aromáticos com grupos doadores de elétrons e nos aldeídos alifáticos.

Barbier *et al*¹¹⁷ também observaram que o 3-hidróxibenzaldeído gera rendimentos baixos a moderados devido a dificuldades de extração, baixa reatividade e solubilidade em meio aquoso. Como esperado, foi verificado nas entradas 18 e 19, baixos rendimentos justamente pela baixa reatividade do aldeído de partida e pela dificuldade de extração.

Na busca de condições experimentais mais eficientes para os aldeídos aromáticos hidróxilados foi alterado a estequiometria, visando reduzir o excesso de bromo-éster. Foi utilizado 0,5mmol de aldeído para 0,55mmol de bromo-ésteres. Foi testado, também, outro auxiliar de moagem, cujos resultados são apresentados na tabela 12.

Foram realizados dois métodos de extração, o primeiro uma extração com uma solução 20%v/v de ácido clorídrico, no entanto, esse método acarretou maior formação do subproduto secundário, via acoplamento pinacol do aldeído de partida. No segundo método utilizado foi adicionada uma solução saturada de cloreto de amônio seguido por agitação vigorosa. Essa última alternativa, embora mais lenta, foi observada uma quantidade inferior do acoplamento pinacol tornando-o padrão para o estudo sistemático do método.

Tabela 12: Resultados preliminares da reação de Reformatsky para 3-hidróxibenzaldeído



Entradas	Auxiliar de moagem	Aditivo	6	10	11	12
1	NaCl	-	11%	8%	81%	-
2	NH ₄ Cl/CaCl ₂	-	13%	7	80%	-
3	NaCl	(BzO) ₂	-	-	94%	-
4	NaCl	BHT	77%	-	-	23%
5	NaCl	pH= 4 (50μL)	-	-	98%	-
6	NaCl	pH= 7 (50μL)	6%	-	86%	-
7	NaCl	pH= 10 (50μL)	7%	44%	47%	-

Condições reacionais: 0,5 mmol de 3-hidróxiabenzaldeído, 0,55 mmol de 2-bromo-2-metilpropanoato de etila, 2 mmol de Zinco em pó, 2,00 mmol de NaCl, 200 mg de esferas de vidro de 1 mm com frequência vibracional de 25 Hz por 4 horas. ^a Rendimentos de conversão por GC.

FONTES: o autor

Na entrada 1, tabela 12, foi verificado conversão de 81 % de **11**. Considerando que Bieber *et al*¹¹⁷ utilizaram NH₄Cl/CaCl₂ como aditivo na reação de Reformatsky em meio aquoso, a combinação desses dois sais também foi testada, como auxiliares de moagem, entrada

2, e observamos que os resultados são similares aos obtidos utilizando NaCl. No entanto, a extração se mostrou mais difícil com a mistura $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{CaCl}_2$, o que nos levou a utilizar apenas o NaCl como auxiliar de moagem.

Nesse sistema, tabela 12, foram obtidas três condições com conversões boas ou excelentes, entradas 1,3 e 5. O uso do BHT inibe completamente a reação o que é bem interessante, entrada 4. No entanto, o subproduto pinacol só foi observado nessa na reação.

Nesse caso, ao se comparar a entrada 18 (tabela 11) com a entrada 1 (tabela 12), pode ser observado influência do auxiliar de moagem, o NaCl, com relevante aumento de rendimento de 1 % para 81% o que significa que a presença do cloreto de sódio melhorou as propriedades mecânicas de moagem acarretando maiores contatos entre os reagentes de partida. Na entrada 3, na reação utilizando NaCl e peróxido, observamos um aumento na conversão do produto **11** para 94%.

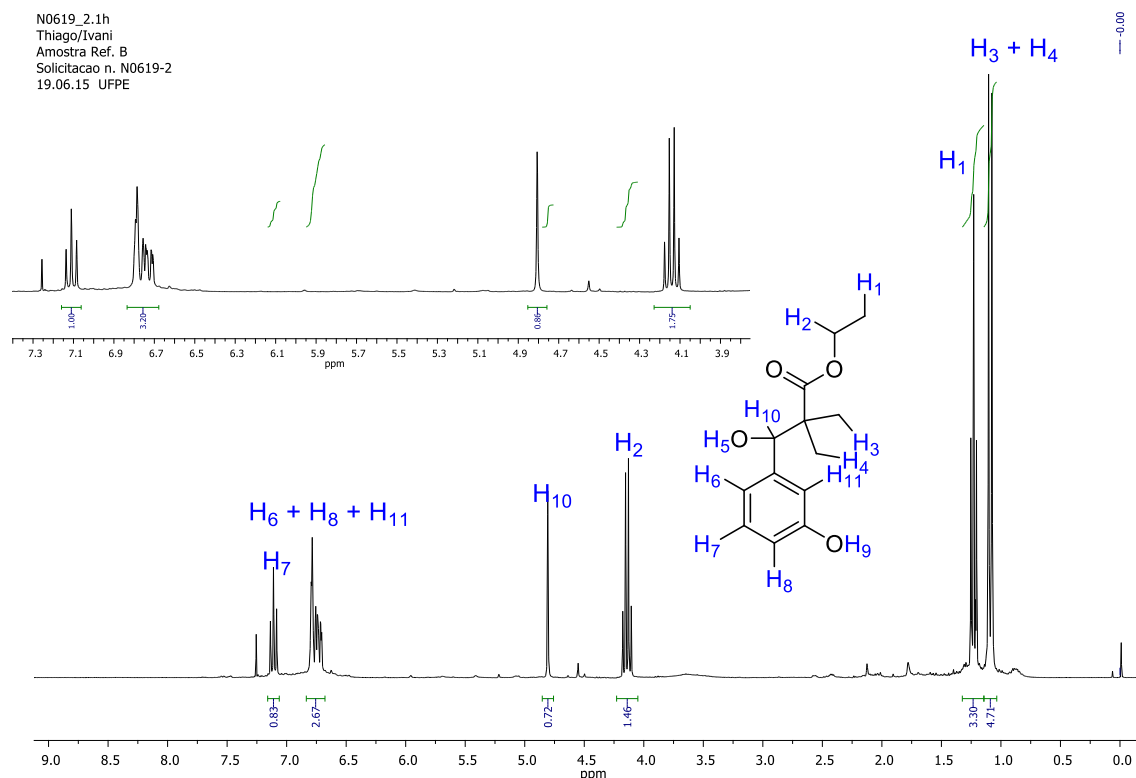
O uso de um inibidor BHT foi testado, sendo observado o bromo-éster e o pinacol, na entrada 4. Esse resultado é bastante interessante, pois indica que o BHT foi capaz de inibir a formação do produto de Reformatsky, composto **11**. Por outro lado, o produto de acoplamento do aldeído, pinacol **12**, foi observado com conversão significativa.

Reações também foram realizadas na presença de soluções tampão em pHs ácido, neutro e básico, entradas 5 a 7. Observamos que a conversão da reação em pH básico (entrada 8) apresentou o pior resultado, pela provável abstração de próton ácido do fenol. Por outro lado, o resultado em pH ácido e neutro, entradas 5 e 6, apresentaram bons rendimentos.

Segundo os dados obtidos, a reação de Reformatsky, via método mecanoquímico, com o uso do 2-bromo-2-metilpropanoato de etila parece descrever, à princípio, um caminho reacional via organozinco, com materiais de partida reativos, sem a necessidade do iniciador radicalar.

Encontrada a melhor condição de obtenção do composto **11** (entrada 3- tabela 12), o produto então foi isolado por placa preparativa de sílica gel e caracterizado por RMN ^1H e RMN ^{13}C , conforme a figura 10 e 11.

Figura 10: Espectro de RMN ^1H (300MHz) do 3-hidróxi-3-(3-hidróxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de etila em CDCl_3 .

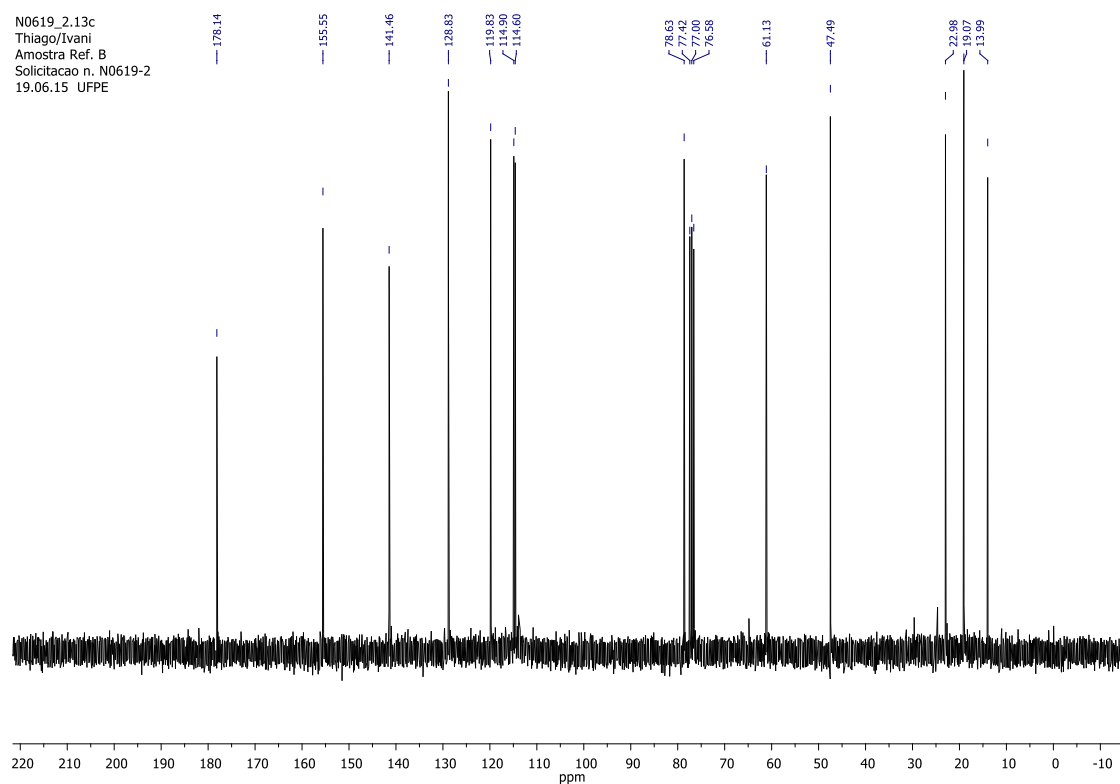


FONTE: o autor.

No espectro de RMN ^1H , figura 10, foram observados dois simpletos em 1,09 ppm e 1,12 ppm característicos das metilas (H_3 e H_4), um triplete em 1,21 - 1,28 ppm, com constante de acoplamento de 6 Hz, característico da metila (H_1), um quarteto em 4,15 ppm característico do metileno (H_2) com $J = 7,1$ Hz, um simpleto em 4,28 ppm característico do hidrogênio (H_{10}) e dois multipletos característicos aos hidrogênios aromáticos em 6,71 - 6,83 ppm e em 7,09 - 7,16 ppm.

No espectro de RMN ^{13}C - figura 11 - foram observados os sinais que apresentam a formação do produto, como em 155,5 ppm, do carbono aromático substituído pela hidroxila, em 78,6 ppm sinal característico do carbono alifático substituído pela hidroxila, além dos sinais em 13,9 ppm, 19,0 ppm e 22,9 ppm das metilas, o sinal em 47,5 ppm do carbono sp^3 substituído pelas metilas.

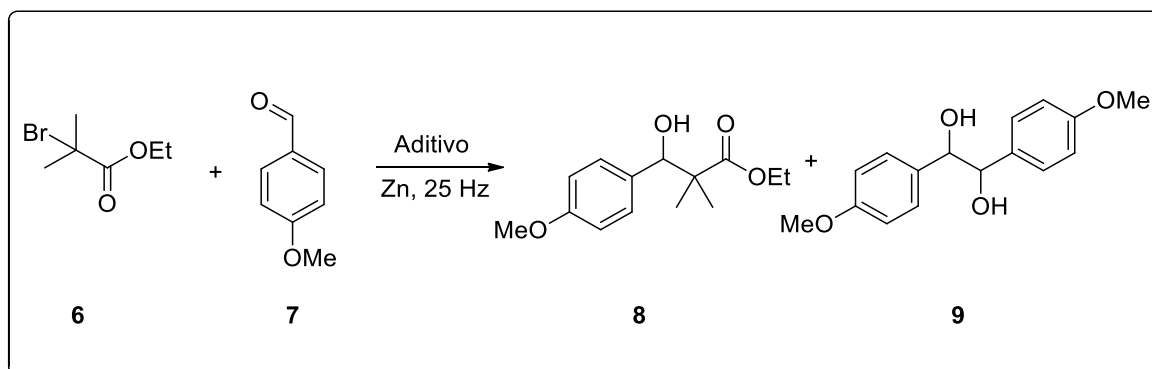
Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C (75MHz) de 3-hidróxi-3-(3'-hidróxifenil) -2,2-dimetilpropanoato de etila em CDCl_3 .



FONTE: o autor.

Embora os resultados anteriormente descritos são promissores com rendimentos de bons a excelentes foi necessário avaliar a influência do meio de moagem (jarros e esferas) de acordo com a tabela 13, com o objetivo de compreender que parâmetros mecanoquímicos, tais como, tipo de esferas e jarros são importantes na otimização da a reação de Reformatsky.

Tabela 13: Avaliação da influência do meio de moagem (jarros e esferas)



Entrada	Tempo (horas)	Esferas	Jarro	8	9	7
1	4	2 esferas de aço de 3mm	Eppendorf	85%	5%	-
2	4	3 esferas de aço de 3mm	Eppendorf	80%	5%	-
3	2	1 esfera de aço de 3mm	Eppendorf	65%	14%	4%
4	2	2 esferas de aço de 3mm	Eppendorf	85%	5%	3%
5	1,5	2 esferas de aço de 3mm	Eppendorf	85%	6%	5%
6	4	100mg de esferas de vidro 1mm	Eppendorf	85%	1%	5%
7	4	300mg de esferas de vidro 1mm	Eppendorf	70%	8%	-
8	1,5	37 esferas de aço de 3mm	Aço 10 ml	80%	5%	3%
9	1,5	10 esferas de aço de 3mm	Aço 10 ml	75%	5%	5%
10	1,5	1 esfera aço de 10mm	Aço 10 ml	85%	2%	3%
11	1,5	2 esferas aço de 10mm	Aço 10 ml	81%	5%	-
12	1,5	2 esferas aço de 10mm	Teflon 10 ml	88%	3%	-
13	1,5	1 esfera aço de 10mm	Teflon 10 ml	80%	3%	-

Condições reacionais: 0,5 mmol de aldeído, 1,0 mmol de 2-bromo-2-metilpropanoato de etila, 100mg de Zinco em pó com frequência vibracional de 25 Hz.

FONTE: o autor.

Observando as entradas de 1 a 4 (tabela 13), nas reações em eppendorf, foi observado que o uso de apenas 2 esferas de 3mm foi suficiente para obter o melhor resultado (entrada 4), com 85% de produto **8** e ausência do produto secundário **9** (pinacol). Tal resultado é interessante, pois ao comparar com os resultados das esferas de vidro utilizadas anteriormente, os rendimentos são similares e com a metade de tempo reacional. Ou seja, com as esferas de

vidro foi obtido em 90% de **8** após quatro horas (tabela 10) enquanto com 2 esferas de aço de 3 mm foi obtido 85% do produto **8** em duas horas (tabela 13). Tal observação é um indicativo que o uso da esfera de aço de 3 mm é melhor que as esferas de vidro no eppendorf, o que pode estar relacionado com o impacto e/ou a eficiência da mistura dos reagentes, ou seja, ao comparar os rendimento, e tempo da reação, das esferas de vidro com de aço percebe-se que as de aço tiveram rendimentos maiores em tempos de reação menores indicando que a mistura reacional, ou transferência de massa, foi melhor no aço do que nas esferas de vidro. Utilizando as esferas de aço foi possível reduzir um pouco mais o tempo reacional sem alteração do rendimento da reação, entrada 5.

Na tentativa de investigar o efeito da quantidade de esferas de vidro (em massa) foram realizadas duas reações (entrada 6 e 7). O primeiro teste (entrada 6) com 100 mg, a metade de esferas utilizadas anteriormente (tabela 8), foi obtido rendimento similar com 85% de **8** em 4 horas. E por fim, com o 300mg de esferas de vidro, onde foi observado queda de produto almejado com 70% de **8** em 4 horas. Essa observação aponta que a partir de 300 mg de esferas de vidro de 1 mm o rendimento começa a diminuir provavelmente pela dificuldade de homogeneidade de mistura reacional.

Na intenção de ampliar os tipos de meio de moagem foi utilizado o reator de aço inox de 10 ml utilizando diferentes números de esferas de 3 mm. Na entrada 8 foi obtido 80% de rendimento de **8** com o uso de 37 esferas de aço de 3mm, enquanto na entrada 9 foi obtido 75% de **8**, ambas as entradas foram realizadas em uma hora e meia. Esse resultado indica que a quantidade de esferas de aço de 3 mm no meio reacional não é tão significativa. Talvez seja um indicativo que a metodologia seja realizada pela mistura mecânica e não apenas pelos efeitos energéticos de moagem.

Também foi utilizada uma esfera de aço de 10 mm a qual em massa representaria 37 esferas de aço de 3 mm. Na entrada 10, por exemplo, foi obtido 85% de **8** com o uso de apenas uma esfera de aço de 10 mm no jarro de aço, em 1,5 h. Na entrada 11, com duas esferas de 10 mm rendimento similar também foi observado com 81% de **8** também em uma hora e meia.

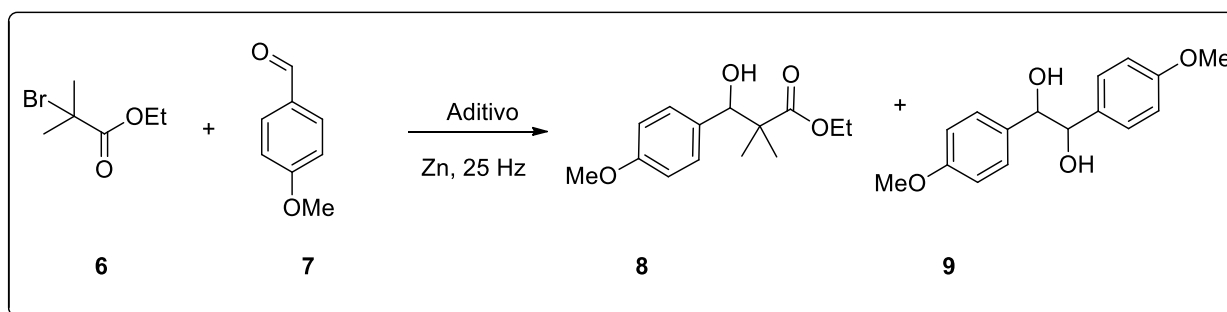
A literatura indica que o uso de jarro de aço, com as esferas de aço, tem o intuito de aumentar o impacto na mistura mecânica transferindo mais energia ao meio reacional. No entanto, a atual metodologia necessita de aditivos ácidos e a etapa de extração com pH inferior 7 o que provocaria ao passar do tempo corrosão do jarro de aço inox, portanto, foi utilizado o

jarro de teflon de 10 ml como uma melhor alternativa, conforme as entradas 12 e 13. Nesses experimentos foram observados rendimentos superiores a 80% de **8**.

De um modo geral, foram obtidas duas melhores condições, ambas em uma hora e meia de reação: uma em eppendorf com 2 esferas de 3 mm e a outra em um jarro de teflon com duas esferas de 10 mm. No entanto, foi escolhida a primeira opção, em tubo eppendorf, pois o processo de extração foi mais prático, fácil e com menores perdas. Nas reações realizadas no jarro de teflon o processo de retirada da mistura reacional é lento e requer maiores volumes de solvente para extrair o produto. Por outro lado, no jarro de polietileno (eppendorf) não quer muito o uso de solvente (acetato de etila) e o processo de extração é rápido e fácil. Outra vantagem de usar o eppendorf, como jarro de moagem, é que no equipamento é permitido realizar dez reações simultaneamente tornando o processo experimental mais rápido.

Com o propósito de estudar sistematicamente essa nova condição – eppendorf com 2 esferas de aço – foram realizadas novas reações com as melhores condições observadas anteriormente (tabela 13), conforme a tabela 14.

Tabela 14: Estudos iniciais de sistematização de dados



Entrada	Aditivos Ou LAG	8	9	7
1	-	85%	6%	5%
2	(NH ₄) ₂ SO ₄ ^a	78%	7%	10%
3	BHT ^b	78%	7%	8%
4	(BzO) ₂ ^b	75%	-	11%
5	50 µL H ₂ O	50%	3%	40%

Condições reacionais: 2esferas de aço 3 mm com frequência vibracional de 25 Hz, 100 mg de Zn por 1,5 h. Os rendimentos de conversão foram determinados por CG utilizando TMB como padrão.

^a100mg de aditivo. ^b 10mg de aditivo.

FONTE: o autor.

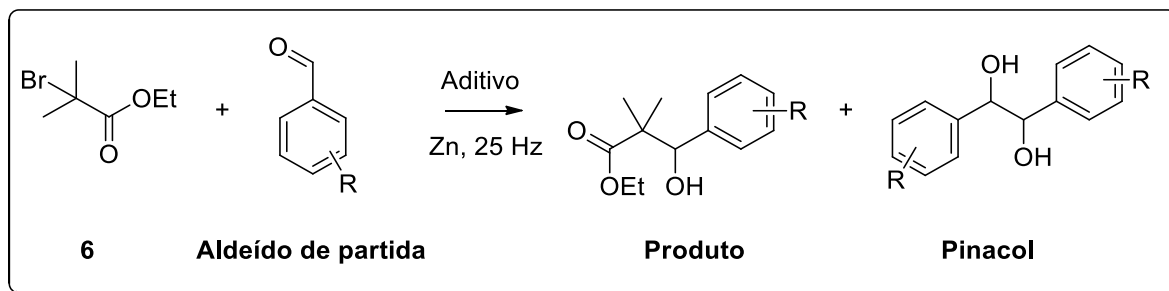
Na entrada 1, a condição padrão sem nenhum aditivo, foi obtido novamente resultado similar ao observado na entrada 3 da tabela 10 com 85% de **8**, traços do aldeído de partida e do subproduto de acoplamento pinacol. Com o uso de sulfato de amônio (entrada 2), um sal mais ácido que o cloreto de sódio, bom rendimento foi observado. Nas entradas 3 e 4, tanto o inibidor radicalar, o BHT, quando o iniciador radicalar, o peróxido de benzoíla, não apresentaram alterações significativas dos resultados, com rendimentos similares do produto **8** de 75 e 78%, respectivamente. Esse resultado é significativo, haja vista que com o uso de esferas de vidro o efeito desse aditivo (inibidor/iniciador) foi bastante diferenciado com rendimento de 90% de **8** com o iniciador e 45% de **8** com o inibidor, conforme visto nas entradas 13 e 14 da tabela 10. Essa observação sugere que o efeito de mistura mecânica com as esferas de aço é mais eficaz e consequentemente supera a necessidade de aditivos.

A água como LAG também foi testado, com uma redução significativa do rendimento de **8**, conforme a entrada 5. Nesse sentido, tanto com as esferas de vidro quanto de aço, a presença de água no meio reacional diminui drasticamente o rendimento de **8**.

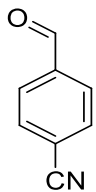
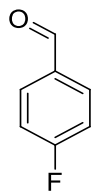
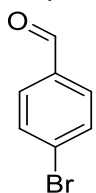
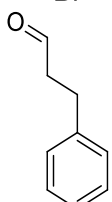
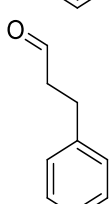
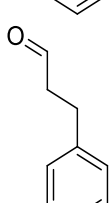
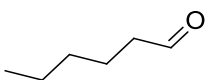
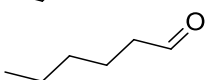
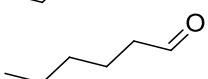
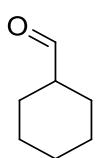
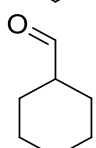
Ao comparar os resultados das reações com o uso das esferas de vidro (tabela 11, em 4 horas) com o uso das esferas de aço (tabela 15, em 1,5 hora) mostra que a força mecânica promovida pelas esferas de aço é bastante significativa com rendimentos similares com menor tempo reacional.

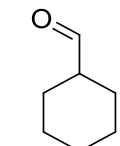
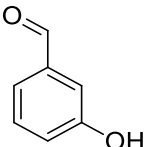
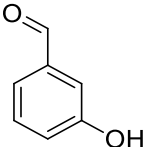
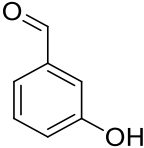
A princípio, foi obtido a melhor condição da metodologia na reação entre 4-metoxibezanaldeído e o 2-bromo-2-metil-propanoato de etila, via mecanoquímica, utilizando jarro de eppendorf de 2 mL, com duas esferas de aço de 3mm, em uma hora e meia de reação sem nenhum aditivo. Logo, essa condição foi estendida para diversos aldeídos aromáticos e alifáticos realizando testes com e sem aditivos, conforme a tabela 15.

Tabela 15: Reação de Reformatsky com o 2-bromo-2-metil-propanoato de etila.



Entrada	Aldeído	Aditivo (10 mg)	Produto	Pinacol	Aldeído
1		-	88%	6%	2%
2		-	77%	2%	8%
3		(BzO) ₂	65%	2%	-
4		NaCl ^a	75%	2%	-
5		-	86%	5%	6%
6		-	60%	15%	5%
7		NaCl ^a	80%	10%	6%

8		(BzO) ₂	65%	10%	10%
9		-	90%	5%	-
10		-	90%	5%	2%
11		-	65%	12%	10%
12		(BzO) ₂	81%	2%	10%
13		NaCl ^a	50%	36%	5%
14		-	76%	7%	10%
15		(BzO) ₂	79%	8%	7%
16		NaCl ^a	80%	10%	5%
17		-	76%	6%	10%
18		(BzO) ₂	80%	6%	2%

19		NaCl ^a	70%	6%	15%
20		-	25%	5%	80%
21		(BzO) ₂	50%	10%	30%
22		NaCl ^c	40%	20%	30%

Condições reacionais: 0,5 mmol de aldeído, 1,0 mmol de bromo ésteres, 100mg de Zinco em pó com frequência vibracional de 25 Hz com 2 esferas de aço no eppendorf por 1,5h. Os rendimentos de conversão foram determinados por CG utilizando TMB como padrão interno. ^a 100 mg de NaCl.

FONTE: o autor.

Na entrada 1, tabela 15, benzaldeído foi usado como material de partida obtendo 88% de produto e traços do subproduto. Nas entradas 2 a 4, foi utilizado o 3,4,5-trimetoxibenzaldeído em 3 condições distintas: Na ausência de aditivo com rendimento do produto com 77%, com o peróxido de benzoíla com rendimento de 65%, e com NaCl com rendimento de 75%, ou seja, de um modo geral os aditivos não foram efetivos na otimização. Na entrada 5, com o 2-metilbenzaldeído, foi obtido 86% de produto de interesse sem aditivos. A 4-formilbenzonitrila foi utilizada em três condições distintas conforme as entradas 6, 7 e 8: Sem nenhum aditivo foi obtido apenas 60% de produto almejado e 20% do pinacol, com cloreto de sódio (auxiliar de moagem) foi obtido 80% de produto e consumo quase total do aldeído de partida e, por fim, foi utilizado o peróxido de benzoíla, no entanto, moderado rendimento foi observado. Nesse caso, com o 4-formilbenzonitrila, o uso do auxiliar de moagem foi relevante no processo de mistura mecânica.

Aldeídos aromáticos halogenados (-F e -Br) levou a formação do produto alvo com rendimentos excelentes em 90%, conforme as entradas 9 e 10. Nas entradas 11 a 13, foi testado o aldeído alifático, o 3-fenilpropanal, nas três condições: sem aditivos, com NaCl e com (BzO)₂. Onde a presença do iniciador radical foi vital para a reação com rendimento de 81% do produto. Enquanto na ausência de aditivos e com NaCl o rendimento da reação não foi satisfatório.

Outro aldeído alifático foi avaliado, o heptanal, conforme as entradas 14 a 16. Em tais experimentos foram obtidos resultados similares com rendimento em torno de 76- 80% mesmo utilizando aditivos distintos e ausência deles.

Com o ciclohexanocarbaldeído, entradas 17 a 19, a tendência do efeito do iniciador radicalar também foi observado, com maior rendimento 80% de produto e consumo de quase total do material de partida.

Por fim, o 3-hidróxibenzaldeído foi utilizado, entradas 20 a 22, independente das condições empregadas, baixos rendimentos foram observados sendo o melhor resultado na presença do iniciador radicalar, com um rendimento de 50% do produto.

De um modo geral, a presença do iniciador radicalar foi apenas efetivo nos aldeídos alifáticos e 3-hidroxi-benzaldeído. Enquanto com os aldeídos aromáticos, a melhor condição foi na ausência de aditivos.

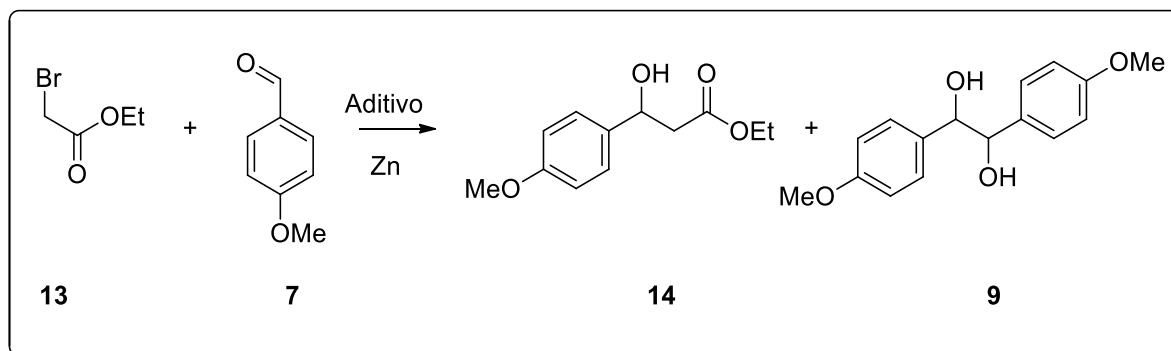
Comparando os dados obtidos com a literatura, os resultados expostos são bastante interessantes, com aldeídos aromáticos foram obtidos rendimentos na faixa de 77- 90%, enquanto Bieber *et al*¹¹⁷ em meio aquoso, e com o uso de peróxido de benzoíla, obtiveram rendimentos 18 – 85%, Areias *et al*^{118a} utilizando células eletroquímicas obtiveram rendimentos entre 62 – 86% e do mesmo modo de Souza *et al*^{118b-c} obtiveram rendimentos entre 65 – 96%. Baseado nesses dados, a atual metodologia é atraente com rendimentos competitivos frente os demais métodos.

Os rendimentos com aldeídos alifáticos foram obtidos na faixa de 50 – 80%. Apenas Bieber *et al*¹¹⁷ e de Souza *et al*^{118b-c} discutiram métodos para esse tipo de substrato. Em meio aquoso, os rendimentos foram em torno de 50%. Por meio eletroquímico foram observados baixíssimos rendimentos na faixa de 0,7 - 10,2%. Os baixos rendimentos observados utilizando o 3-feniletanal foram justificados pela diminuição da estabilidade do intermediário radicalar por via eletroquímica, não podendo observar, e nem justificar, os caminhos reacionais (organometálico ou via radicalar), segundo de Souza *et al*^{118b-c}.

Por fim, ao comparar os rendimentos obtidos com o 3-hidróxibenzaldeído, foram observados rendimentos entre 25 – 50% modificando as condições e aditivos. A condição ótima para esse tipo de substrato foi de 50% de rendimento na presença de (BzO)₂. De um modo geral, a limitação desse atual trabalho, a princípio, é obter uma melhor condição reacional para os aldeídos hidróxilados.

Foi iniciado, na tabela 16, portanto, os testes para a reação de Reformatsky como outro α -bromo-éster, o 2-bromo-acetato de etila, com as condições testadas anteriormente.

Tabela 16: Estudo das condições reacionais para o bromoacetato de etila.



Entrada	Aditivos Ou LAG	14	9	7
1	-	96%	0	4%
2	(NH ₄) ₂ SO ₄ ^a	84%	0	10%
3	(BzO) ₂ ^b	95%	0	3%
4	BHT ^b	85%	0	10%
5	50 μ L H ₂ O	3%	10%	68%

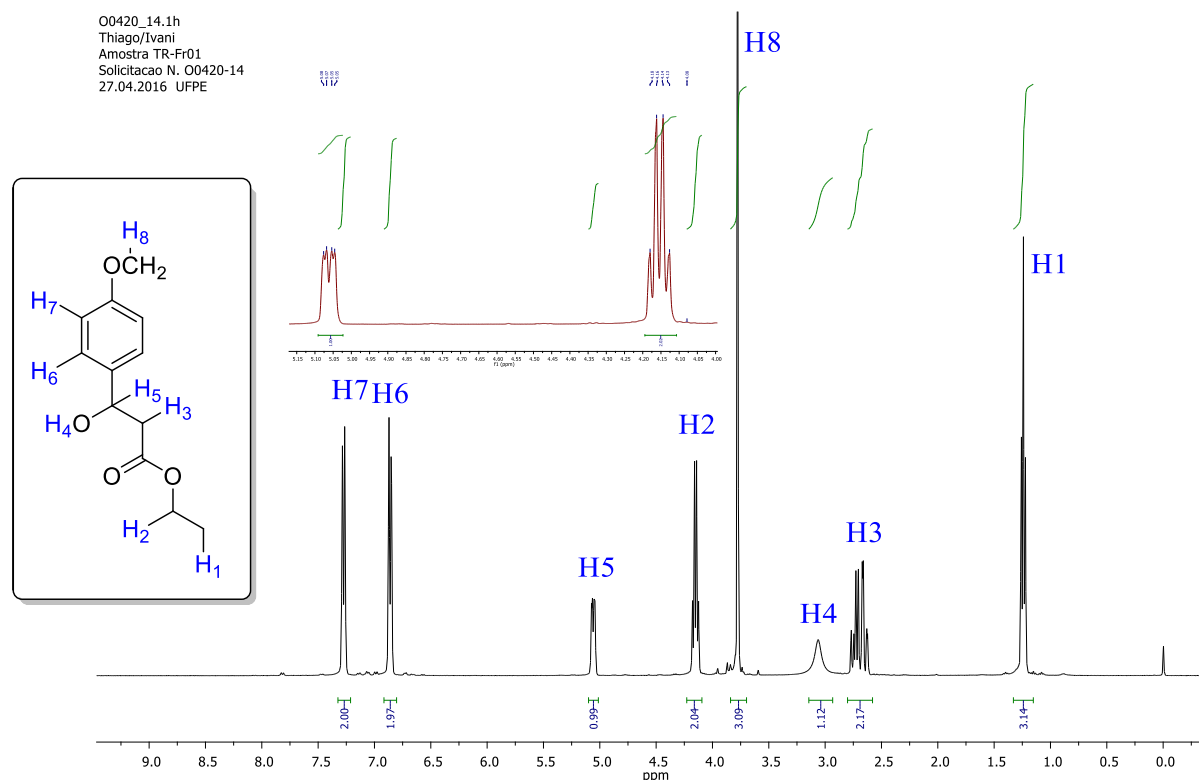
Condições reacionais: 2 esferas de aço de 3 mm, frequência vibracional de 25 Hz com 100 mg de zinco em pó por 1,5 horas utilizando TMB como padrão interno. ^a 100mg de aditivo. ^b 10mg de aditivo.

FONTE: o autor.

A partir da condição ótima obtida nas tabelas 11 e 15, foi iniciado o estudo com o bromoacetato de etila. Na condição de ausência de aditivos (entrada 1) foi obtido em 96% e com sulfato de amônio (entrada 2) foi observado 84% de **14**. O uso do peróxido de benzoíla, iniciador radicalar (entrada 3) forneceu um rendimento de 95%, rendimento equivalente ao da reação sem aditivo. Ao utilizar o inibidor radicalar (entrada 4) o produto **14** foi obtido em 85% de rendimento, uma pequena redução no rendimento. Uma observação importante é que na presença de água a reação praticamente não acontece, conforme a entrada 5, sendo observado 10% do pinacol **9** que não havia sido observado anteriormente nas entradas de 1 ao 4. O efeito do inibidor ou iniciador radicalar, entradas 3 e 4 respectivamente, e a reação assistida por água como, entrada 5, sugerem um caminho reacional via organozinco.

Depois da otimização do método, o produto **14** (entrada 1- tabela 16) foi isolado por coluna com sílica gel e caracterizado por RMN ^1H e RMN ^{13}C , conforme as figuras 13 e 14.

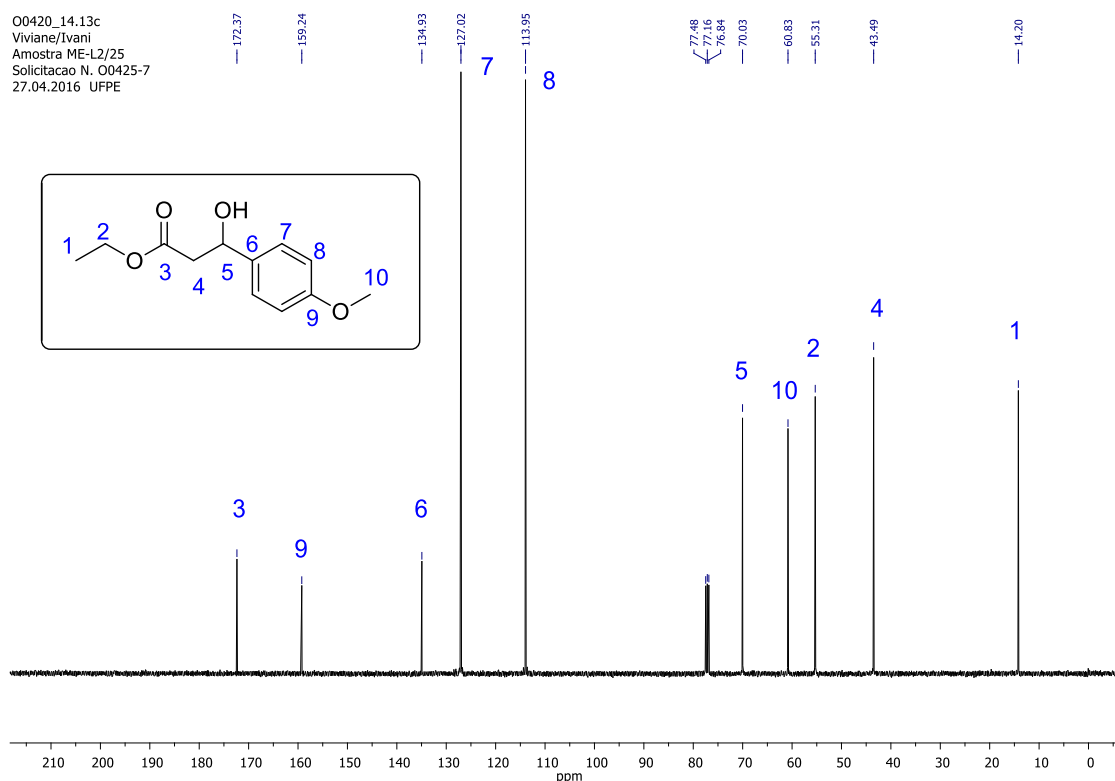
Figura 12: Espectro de RMN ^1H do 3-hidróxi-3-(4-metoxifenil) propanoato de etila em CDCl_3 .



FONTE: o autor.

O experimento de ressonância de hidrogênio, figura 12, foi realizado em um equipamento de 400 MHz, e foram observados os seguintes multiplicidades e deslocamentos: um tripleto em 1,24 ppm com $J = 7,1$ Hz característico do hidrogênio metílico H1, um multiplete em 2,80 -2,59 ppm do hidrogênios metilênico H3, um simpleto largo em 3,0 ppm da hidróxila (-OH), um simpleto em 3,75 ppm característico da metoxila H8, um quarteto em 4,15 ppm com $J = 7,1$ Hz aos hidrogênios metilênicos H2 ,um duplo duplete do hidrogênio H5 em 5,06 ppm com $J = 8,9; 3,2$ Hz, e os sinal dos hidrogênios aromáticos, um duplete em 6,86 ppm com $J = 7,6$ Hz característico ao H6 e um duplete, do H7, em 7,27 ppm com $J = 7,6$ Hz.

Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C do 3-hidróxi-3-(4-metoxifenil) propanoato de etila em CDCl_3 .

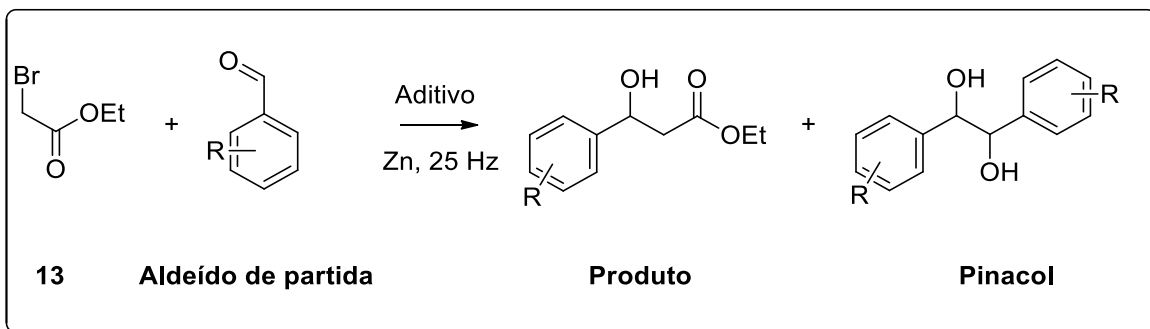


FONTE: o autor.

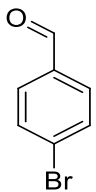
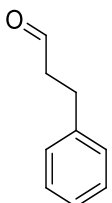
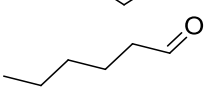
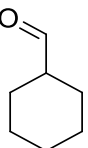
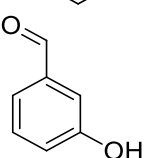
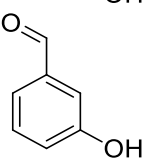
O experimento de ressonância de carbono, figura 13, foi realizado em uma frequência de 100 MHz, e os descolamentos observados foram: O sinal do carbono 1 metílico em 14,0 ppm, o sinal do carbono metilênico 4 em 43,3 ppm, o sinal do carbono 10 da metoxila em 55,6 ppm, o sinal do carbono metilênico 2 em 60,7 ppm, o sinal do carbono metilênico 5 em 70,0 ppm, o sinal dos carbonos aromáticos em 113,8 ppm (C8), 126,9 ppm (C7), 134,8 ppm (C6), 159,1 ppm (C9) e por fim o sinal do carbono do carboxilato (C3) em 172,2 ppm.

A partir da análise dos dados da tabela 16 foram obtidas duas condições ótimas para a extensão do método, uma na ausência de aditivos e outra na presença do peróxido de benzoíla. Em seguida, foram realizados vários experimentos com diversos aldeídos de partidas aromáticos e alifáticos, conforme a tabela 17.

Tabela 17: Avaliação do escopo da reação com bromoacetato de etila



Entrada	Aldeído	Aditivo (10mg)	Produto	Pinacol	Aldeído
1		-	89%	5%	-
2		-	93%	-	-
3		-	90%	6%	-
4		-	80%	4%	2%
5		NaCl ^a	35%	15%	40%
6		(BzO) ₂	3%	10%	50%
7		-	91%	-	5%

8		-	90%	-	2%
9		-	80%	2%	10%
10		-	85%	5%	10%
11		-	83%	3%	10%
12		-	55%	5%	34%
13		(BzO) ₂	80%	15%	4%

Condições reacionais: 0,5 mmol de aldeído, 1,0 mmol de bromoacetato de etila, 100mg de Zinco em pó com frequência vibracional de 25 Hz com 2 esferas de aço de 3mm no eppendorf em 1,5h. Os rendimentos de conversão foram determinados por CG utilizando TMB como padrão interno. ^a100 mg de NaCl.

FONTE: o autor

Como teste inicial foi utilizado o benzaldeído, entrada 1- tabela 16, com 89% de rendimento do produto alvo e consumo do aldeído de partida. Em seguida foram testados aldeídos aromáticos com substituintes doadores de elétrons, começando pelo o 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (entrada 2) o produto foi obtido com 93% de rendimento. Em seguida foi utilizado o 2-metilbenzaldeído com 90% de rendimento do produto, como visto na entrada 3.

Nas entradas 4, 5 e 6 foram realizados os experimentos com aldeídos com grupos retiradores de elétrons, inicialmente foi utilizado a 4-formilbenzonitrila na ausência de aditivos, com o uso do auxiliar de moagem (NaCl) e com peróxido de benzoíla (entradas 4 a 6). O melhor resultado foi obtido com o auxiliar de moagem (entrada 4) com 80% de rendimento e o pior na

presença do peróxido. Substituintes halogenados (-F e -Br) foram testados sem aditivos, ambos com 90% de rendimento do β - hidróxi ésteres, conforme entradas 7 e 8.

Aldeídos alifáticos testados foram o 3-fenilpropanal, entrada 9, com 80% de rendimento do produto; heptanal, entrada 10, com 85% de rendimento e o ciclohexanocarbaldeído, entrada 11, com 83% de rendimento na ausência de aditivos. De um modo geral, os aldeídos alifáticos e aromáticos frente ao bromoacetato de etila não necessitaram de peróxido de benzila.

No entanto, o único aldeído de partida que teve influência do iniciador radicalar foi o 3-hidróxibenzaldeído. Neste caso, o produto foi obtido com rendimento de 80% com o $(\text{BzO})_2$ e sem nenhum aditivo o rendimento 55% e presença em quantidade de materiais de partidas, conforme entradas 12 e 13.

O método descrito por Chen *et al* para reações de Reformatsky livre de solvente utilizando índio metálico, com o bromoacetato de etila, apresentou com rendimentos na faixa de 65 – 97%, sendo a maioria do substratos aromáticos com tempos de reação de 3 a 4h. Comparando os resultados obtidos, nesse trabalho, com os descritos por Chen *et al* temos rendimentos equivalentes, para uma gama maior de aldeídos, e um tempo reacional um pouco menor.

Enquanto Souza *et al*^{118b-c} obtiveram 2 % de rendimento para aldeídos alifáticos, Gholap *et al*¹¹⁹ obtiveram excelentes rendimentos na faixa de 90 – 95% para a reação de Reformatsky assistida micro-ondas para aldeídos aromáticos com tempo reacional de 1 minuto. No entanto, Gholap *et al*¹¹⁹ utilizaram grandes maiores excessos de bromoacetato de etila e zinco.

O atual trabalho descreve um método alternativo e eficiente com rendimentos similares ou superiores aos encontrados na literatura, além de apresentar protocolos para a reação com aldeídos alifáticos, cujos produtos foram poucos discutidos nos métodos anteriormente descritos. Por exemplo, Bieber *et al*¹¹⁷ não observaram o produto para a reação do 3-feniletanal, enquanto no presente trabalho o 3-hidróxi-5-fenilpentanoato de etila (entrada 9, tabela 17) foi obtido 80%. No método mecanoquímico, os três aldeídos alifáticos testados apresentaram bons rendimentos na faixa de 80-85%.

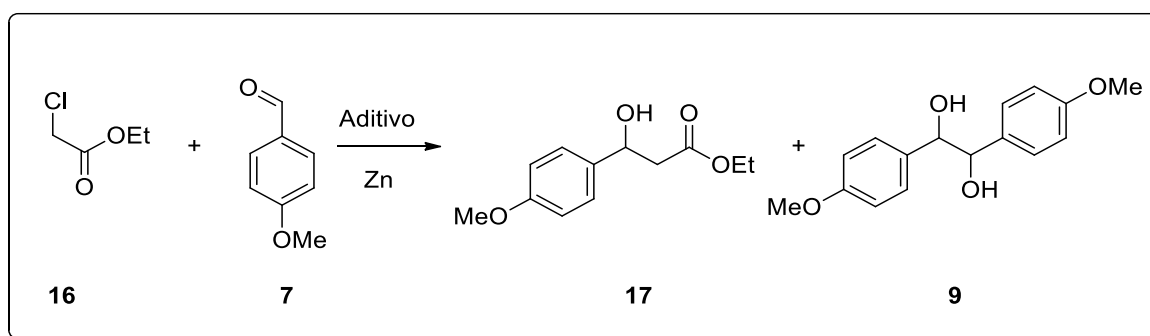
Poucos exemplos da literatura discutem protocolos de síntese de Reformatsky partindo de aldeídos hidroxilados, Bieber *et al*¹¹⁷ partindo do 3-hidróxibenzaldeído obtiveram 36% de rendimento do produto almejado sob aquecimento por 1 hora, enquanto o método

mecanoquímico, desenvolvido no presente trabalho, obteve 80% de rendimento em uma hora e meia mostrando a eficiência do método.

Em meio eletroquímico, Areias *et al*^{118a}, Bieber *et al*¹¹⁷ e de Souza *et al*^{118b-c} discutiram os possíveis caminhos reacionais da reação de Reformatsky, radicalar em cadeia ou via formação de íon carbânion. Tais caminhos reacionais dependem do tipo do halo-ésteres de partida e o meio reacional (aquoso ou eletroquímico).

Nesse sentido foram realizados experimentos com o cloro acetato de etila visando compreender os caminhos reacionais, conforme a tabela 18.

Tabela 18: Reação de Reformatsky com cloro acetato de etila.



Entrada	Aditivos Ou LAG	17	9	7
1*	-	6%	1%	85%
2	BHT ^a	3%	-	82%
3	(BzO) ₂ ^a	15%	3%	72%
4*	H ₂ O 50 µL	0%	10%	75%
5	Ag _(s) ^a	1%	1%	80%

Condições reacionais: 2 esferas de aço 3 mm com frequência vibracional de 25 Hz com 100mg de zinco em por 1,5 horas. Determinação do rendimento de conversão por CG utilizando TMB como padrão interno. ^a10 mg de aditivos. *subprodutos desconhecidos.

FONTE: o autor

Primeiramente foi realizado o experimento na ausência de aditivo, sendo observado apenas 6% do produto **17**, 85% do aldeído de partida **7** e subprodutos, conforme entrada 1 da tabela 18. Tanto com inibidor radicalar quanto na presença do iniciador radicalar baixos rendimentos foram observados, conforme entradas 2 e 3. Na presença de água (LAG) não ocorre reação. Por fim foi realizado um experimento na presença de prata (entrada 5), pois

de Souza *et al*^{118b-c} sugerem que prata metálica promove a reação quando se parte de um α -cloro-éster, no entanto, apenas traços de **17** foram observados.

Ao comparar os dados da tabela 16 com a tabela 18, é fácil notar a diferença de reatividade entre o bromoacetato de etila e o cloro acetato de etila. Há uma grande probabilidade da reação com o cloro acetato seguir a proposta mecanística via íon carbânion, uma vez que os aditivos (ativadores ou inibidores) radicalares não tiveram resultados significativos e na presença de água não ocorreu reação.

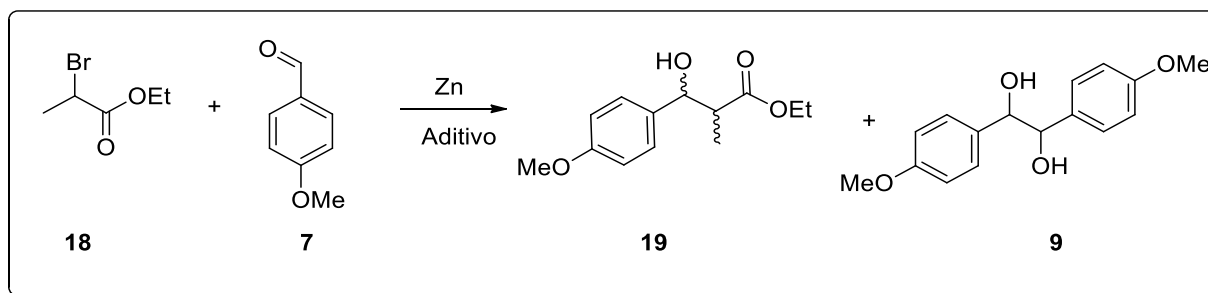
Ao comparar os dados obtidos com o cloro- e bromoacetato de etila com a literatura, foi verificado que Souza *et al*^{118b-c} obtiveram rendimentos em torno 5,6% utilizando o cloro-acetato de etila, via meio eletroquímico.

O método mecanoquímico apresentou com cloro acetato de etila um rendimento de 15% do produto **17**, rendimento superior ao método eletroquímico, no entanto, o atual método ainda não é eficaz para o cloro-éster.

Visando ampliar o escopo da metodologia, foi testado o 2- bromo propanoato de etila com o objetivo de avaliar a diastereosseletividade. Areias *et al*^{118a} e de Souza *et al*^{118b-c} propuseram que esse tipo de reagente, em meio eletroquímico, sofre reação de Reformatsky por um mecanismo via íon carbânion.

A seguir, na tabela 19, serão discutidos os resultados obtidos com o 2- bromo propanoato de etila (**18**) com as melhores condições experimentais vistos até o momento.

Tabela 19: Reação de Reformatsky com o 2 - bromo propanoato de etila.



Entrada	Aditivos (100mg) Ou LAG	19 <i>syn</i> ^a	19 <i>anti</i> ^a	9	7
1	-	48%	42%	-	1%
2	(NH ₄) ₂ SO ₄ ^b	44%	42%	1%	3%
3	BHT ^c	51%	35%	4%	-
4	(BzO) ₂ ^c	51%	38%	2%	-
5	H ₂ O 50 μL	2%	1%	10%	65%

Condições reacionais: 2 esferas de aço 3 mm com frequência vibracional de 25 Hz com 100mg de zinco por 4 horas utilizando. Os rendimentos de conversão foram determinados por CG utilizando TMB como padrão interno. ^a Proporção *syn/anti* foi determinada por RMN ¹H via constante de acoplamento dos espectros das amostras brutas. ^b100mg de aditivo. ^c 10mg de aditivo.

FONTE: o autor

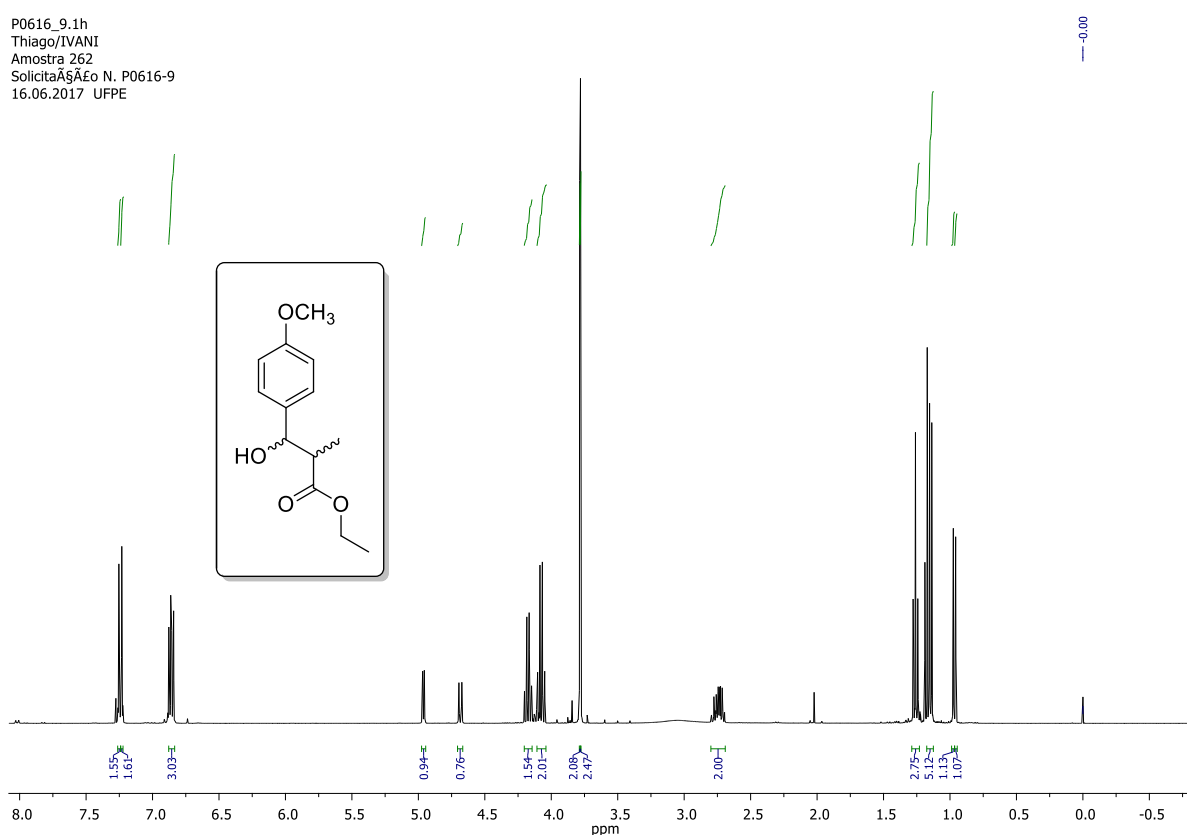
A primeira condição testada foi a ausência de aditivos, entrada 1 da tabela 19, com rendimento global de 90% do hidróxi-éster **19** sem praticamente nenhuma seletividade *anti/syn*. Com sulfato de amônio, entrada 2, foi obtido rendimento global de 86% de **19** sem nenhuma seletividade. Resultados bastante similares foram obtidos na presença do BHT e do peróxido, entradas 3 e 4, respectivamente, com rendimento global de 86% de **19** com baixa seletividade 1,4:1 (*syn/anti*), entrada 3, e 1,3:1 (*syn /anti*) na entrada 4. E na presença de água (LAG) praticamente não houve reação.

Em termos gerais, na maioria das reações, não houve seletividade. No entanto, o rendimento global (*syn + anti*) foi excelente acima de 88% de **19**. Em termos mecanístico, os resultados sugerem uma reação via intermediário organometálico, uma vez que a formação do produto não ocorre na presença de água (LAG) e o iniciador e inibidor radicalar não interferem na formação do produto. A falta de efetividade dos aditivos é um dado interessante, pois quando

comparado aos outros α -bromo-ésteres, o 2-bromopropionato de etila, foi o único que não sofreu influência desses aditivos. Por outro lado, na presença de 50 μ L de água, entrada 5, não houve reação, o que aponta para um caminho via organozinco.

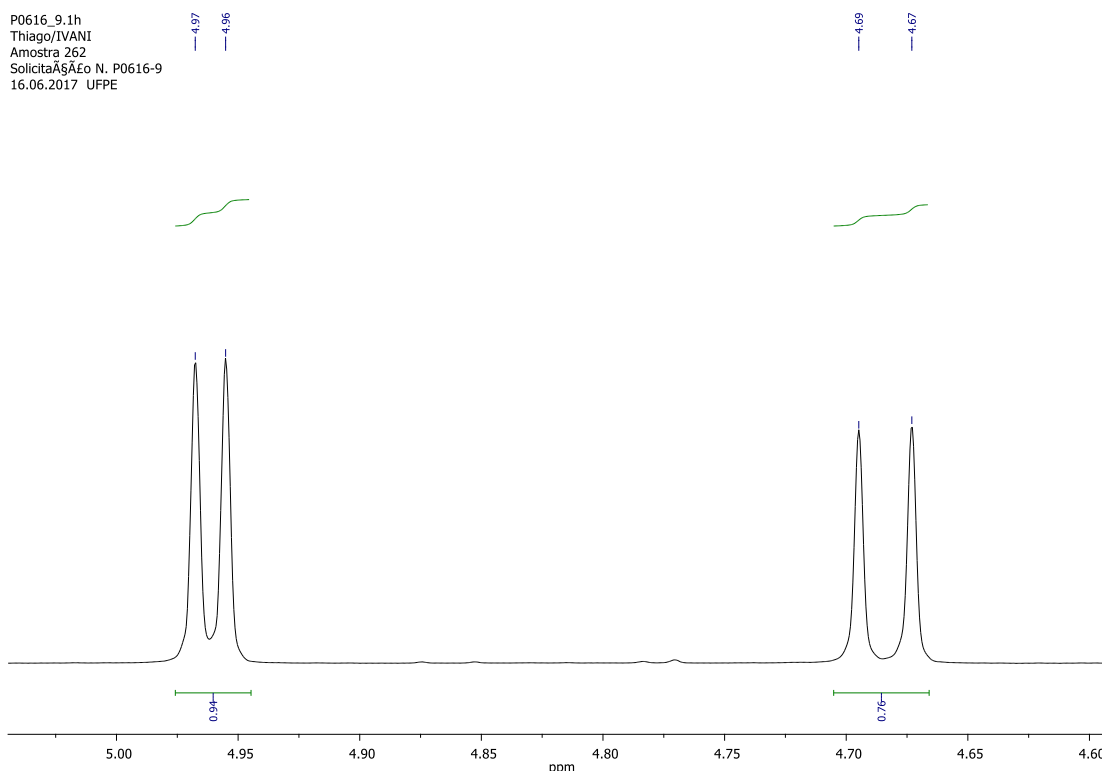
Foi obtido o extrato bruto da entrada 1 - tabela 18 para determinação da proporção *syn/anti* dos produtos. A partir desse extrato foi obtido o espectro de RMN de próton, conforme a figura 15.

Figura 14: RMN ^1H (400Hz) do extrato bruto do 3-(4-fluorofenil) -3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila em CDCl_3 .



FONTE: o autor.

Figura 15 : Expansão do espectro de RMN ^1H 400MHz do extrato bruto do 3-hidróxi-3-(4-metoxifenil) -2-metilpropanoato de etila em CDCl_3 .



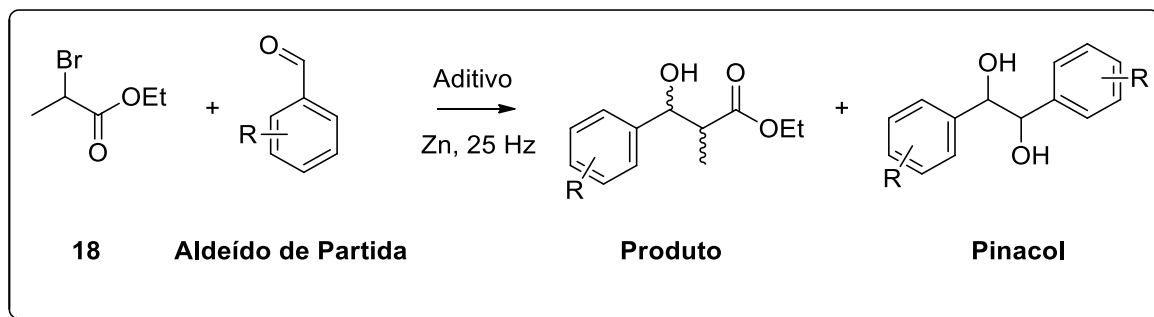
FONTE: o autor.

Verifica-se claramente a mistura dos diastereoisômeros no espectro de ressonância na figura 15. O cálculo da proporção (*syn* + *anti*) foi obtido pela diferença das integrais e as atribuições foram realizadas pelas constantes de acoplamentos¹³². Nesse caso, foi observado o deslocamento do hidrogênio metilênico, do carbono quaternário (H-C-OH), e verificado as constantes de acoplamento J_{syn} e J_{anti} . São observados dois sinais, um duplete em 4,68 ppm com $J = 8,7$ Hz, característico aduto *anti*, com integração de 0,76, e outro duplete em 4,96 ppm com $J = 5,0$ Hz, característico do aduto *syn*, com integração de 0,94. Observando as integrais temos a proporção 55/45 de *syn/anti*, respectivamente.

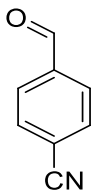
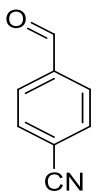
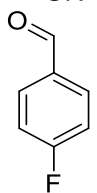
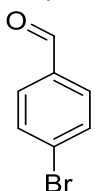
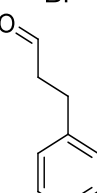
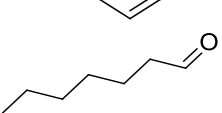
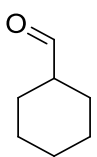
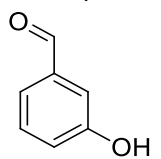
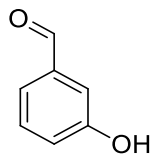
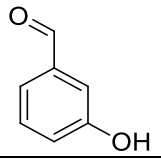
Em seguida foram testados vários aldeídos aromáticos e alifáticos na intenção de estudar as propriedades eletrônicas dos substituintes, conforme a tabela 20. Os rendimentos indicados na tabela são rendimentos globais devido a não seletividade do método.

¹³² Silverstein, R. M.; Webster, F.X.; The Spectrometric Identification of Organic Compounds, 6th, John Wiley and Sons Ltd, **1999**.

Tabela 20: Avaliação do escopo da Reação de Reformatsky com 2-bromopropanoato de etila.



Entrada	Aldeído	Aditivo (10mg)	Produto (syn + anti)	Proporção (syn + anti)	Pinacol	Aldeído
1		-	95%	54/45 ^a	2%	-
2		-	64%	48/51 ^a	3%	-
3		(BzO) ₂	88%	47/52 ^b	3%	-
4		-	92%	48/51 ^a	-	2%
5		-	45%	46/54 ^b	-	18%

6		(BzO) ₂	95%	40/60 ^b	2%	-
7		NaCl ^c	65%	45/55 ^b	-	10%
8		-	98%	56/43 ^a	-	-
9		-	93%	53/46 ^a	-	5%
10		-	80%	50,5/49,5 ^a	5%	7%
11		-	90%	56/43 ^a	-	-
12		-	90%	50,5/49,5 ^a	-	5%
13		-	10%	49/51 ^b	-	80%
14		(BzO) ₂	15%	42/56 ^b	-	79%
15		NaCl ^c	10%	45/55 ^b	4%	68%

Condições reacionais: 0,5 mmol de aldeído, 1,0 mmol de bromo ésteres, 100mg de Zinco em pó com frequência vibracional de 25 Hz com 2 esferas de aço no eppendorf por 1,5h. Rendimento de conversão utilizando TMB como padrão interno. ^a Determinação da proporção *syn/anti* por RMN ¹H. ^b Determinação da proporção *syn/anti* por cromatografia gasosa (amostra diluída). ^c 100 mg de NaCl.

FONTE: o autor.

Na entrada 1 – tabela 20 - foi obtido rendimento de 95% de produto com o benzaldeído. Utilizando 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, na ausência de peróxido, foi obtido 64% de produto (entrada 2) enquanto na presença do iniciador radicalar o produto foi obtido em 88% de rendimento (entrada 3) o que mostra que a presença do peróxido favoreceu a formação do produto. Excelente rendimento foi observado com o 2-metilbenzaldeído, 92% de produto na entrada 4.

Em seguida foram testados aldeídos com substituintes retiradores de elétrons, a começar pelo o 4-formilbenzonitrila, entradas 5 a 7. Nesse caso, o melhor rendimento foi na presença do peróxido com 95% (entrada 6) e o pior na ausência de aditivos com 45%, conforme a entrada 4. Excelentes rendimentos foram observados com o 4-fluorbenzalaldeído e com 4-bromobenzaldeído de 98% e 93% respectivamente, entradas 8 e 9, na ausência de aditivos.

Após finalizar as séries de aldeídos aromáticos, foram testados alguns aldeídos alifáticos. Na entrada 10 foi utilizado o 3-fenilpropanal com bom rendimento de 80% de produto. Com o heptanal, entrada 11, foi obtido rendimento de 90%. Rendimento similar foi obtido, também, com o ciclohexanocarbaldeído na entrada 12.

O 3-hidróxibenzaldeído foi a substância que até o momento não foi possível aperfeiçoar as condições sintéticas. Baixos rendimentos foram observados em diversas condições (com e sem aditivos), conforme entradas 13 a 15.

De um modo geral, os rendimentos foram bons a excelentes tanto com aldeídos aromáticos quanto com os alifáticos sem nenhum aditivo. A presença do iniciador radicalar foi apenas relevante nos substratos aromáticos com substituintes retiradores de elétrons (entrada 6 - tabela 19).

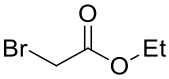
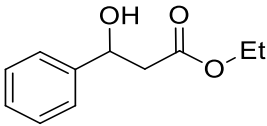
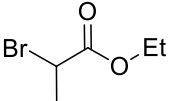
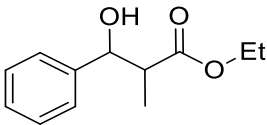
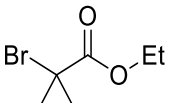
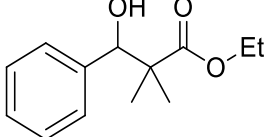
Em comparação com os dados da literatura, em geral, foram utilizados aldeídos aromáticos, Areias *et al*^{118a} e de Souza *et al*^{118b-c} não comentaram a seletividade *anti/syn* das estruturas, no entanto, em rendimentos globais estão na faixa de 6 a 47%. Por outro lado, Chen *et al*¹²⁴ obtiveram seletividade 39/61(*syn/anti*) para reação sem solvente entre benzaldeído e 2-bromopropionato de etila mediada por índio com rendimento global de 97%.

A atual metodologia apresenta rendimentos de moderados a excelentes, utilizando diversos aldeídos aromáticos e alifáticos bem como diversos α -bromo-ésteres. Rendimentos de

moderados e excelentes foram obtidos, e com o 2-bromopropionato de etila. Os rendimentos foram bons, mas com a limitação da falta de seletividade, os diastereoisômeros estão na proporção aproximadamente de 1:1 (*syn/anti*).

Em termos comparativos foram relacionadas as melhores condições do método mecanoquímico em relação às condições ótimas dos outros métodos (meio aquoso e eletroquímico) conforme a tabela 21.

Tabela 21: Resultados da reação de Reformatsky por diferentes métodos

Entrada	Bromo-ésteres	Produto	Rendimentos (%) ^a			
			MEC ^b	EL ^c	MA ^d	MAC ^e
1			89	0	8	52
2			95	47	51	53
3			88	86	76	80

Condição: Todos em experimentos foram realizados com benzaldeído e excesso de bromo-éster. ^a Rendimentos obtidos por CG com padrão interno TMB, ^b Rendimento do método mecanoquímico sem (BzO)₂. ^c Rendimento método eletroquímico. ^d Rendimento método em meio aquoso. ^e Rendimento em meio aquoso catalisado por (BzO)₂.

FONTE: o autor.

Em termos comparativos, o método mecanoquímico apresentou os melhores rendimentos (entradas 1 a 3 - tabela 21) em relação ao método eletroquímico e ao meio aquoso. Tanto o bromoacetato quanto o 2-bromo-2-metilpropanoato de etila tiveram reatividades similares no presente método, com rendimento em torno de 88%. Entretanto, o 2-bromopropionato de etila foi pouco mais reativo que os restantes α -bromo-ésteres com rendimentos de 95%, conforme a entrada 2. Diferentemente do observado nos métodos eletroquímico e em solução, em que o α -bromo-ésteres terciário teve a maior reatividade enquanto o α - halo-éster não substituído teve a menor reatividade.

Em termos de dados da literatura, os resultados em meio orgânico para a reação de bromoacetato de etila e benzaldeído mediada por zinco descrito variam bastante, sendo por exemplo observado em THF, com aquecimento com Zn ativado, foi observado um rendimento

de 68% do produto de Reformatsky¹³³. Com Zn, em pó, e refluxo de benzeno foi obtido apenas 61% do β -hidróxi-ésteres, com liga metálica Zn-Cu, em refluxo de THF, foi observado rendimento de 82% e com Rieke-Zn em éter etílico 98% do β -hidróxi-ésteres^{107a}. A reação mediada por zinco e catalisada por dicloreto de zirconoceno (Cp_2ZrCl_2) levou ao β -hidróxi éster em 86%¹³⁴. Em relação aos métodos mediados por zinco para bromoacetato de etila em meio orgânico, o método mecanoquímico apresentou rendimentos superiores ou equivalentes, inferior apenas ao método utilizando Rieke-Zn.

Estes dados mostram que o método mecanoquímico é um protocolo de síntese de β -hidróxi-ésteres interessante, por ser simples, reduzir o uso de solventes orgânicos, não necessitar de ativação do metal e apresentar rendimentos de bom a excelentes para diferentes bromo-ésteres.

¹³³ Shin, E-K.; Kim, H. J.; Kim, Y.; Park, Y.S.; *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, pp 1933.

¹³⁴ Chouhan, M.; Sharma, R.; Nair, V. A. *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, 25, 470.

3.4 CONCLUSÃO

O presente trabalho testou o método mecanoquímico para reação de Reformatsky de α -halo-ésteres com aldeídos aromáticos e alifáticos mediada por zinco metálico. Diferentes parâmetros mecanoquímico foram avaliados, tais como, tempo de reação, tipos de jarros e esferas de moagem, uso de LAG, uso de auxiliares de moagem e de aditivos.

Os diferentes tipos de jarros empregados, eppendorf, teflon e aço inox, não influenciaram de modo significativo nos rendimentos dos β -hidróxi-ésteres. Por outro lado, o tipo e o número, de esferas utilizados influenciaram de forma significativa no tempo reacional e na necessidade de aditivos. O uso esferas de vidro de 1mm necessitou um tempo reacional maior para levar a rendimentos similares aos obtidos com as esferas de aço. As diferentes esferas irão influenciar na eficiência da mistura dos reagentes bem como na energia do impacto.

O auxiliar de moagem, de uma forma geral, não influenciou significativamente na formação do produto, mesmo para reações envolvendo aldeídos e halo-ésteres líquidos. O uso de cloreto de sódio favoreceu, no caso particular do 3-fenilpropanal, a formação do pinacol.

As melhores condições experimentais envolveram a utilização de eppendorf com esferas de aço de 3 mm, ou teflon com esfera de aço de 10 mm, excesso de zinco metálico sem uso de auxiliar de moagem ou aditivos com rendimentos na faixa de 40 a 98%. O uso de peróxido de benzoíla levou a um aumento de rendimento do produto apenas para o 3-fenilpropanal e o 3-hidróxi-benzaldeído.

Tendo em vista as pequenas diferenças nos rendimentos dos produtos de acoplamentos entre os diferentes α -bromo-ésteres testados com o benzaldeído e também uma pequena interferência do peróxido de benzoíla nos rendimentos dos produtos, podemos sugerir um mecanismo via intermediário organozinco.

O uso de LAG, água ou soluções tampão, desfavoreceu a formação do β -hidróxi-ésteres, sendo observado que, para o bromoacetato de etila e 2-bromopropanoato de etila, a reação foi praticamente suprimida. Esse resultado também corrobora a sugestão de um mecanismo envolvendo uma espécie organometálica.

O método mecanoquímico para a reação entre 2-bromoprapanoato de etila e aldeídos aromáticos e alifáticos, apesar de fornecer altos rendimentos, não apresentou diastereosseletividade *anti/syn*.

3.5 PERSPECTIVAS

Como perspectivas futuras, será ampliada a atual metodologia para outros substratos orgânicos, tais como, cetonas, iminas e halo-cetonas.

4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

4.1 Reagentes Utilizados

Os reagentes utilizados nesse trabalho foram comprados pelos seguintes fornecedores: Sigma-Aldrich, Riedel-de-Haen e Alfa Aesar e os solventes Dinâmica, Vetec e Cinética e usados sem nenhuma purificação prévia.

Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel (70-230 mesh ASTM, Macherey-Nagel) ou alumina neutra (Sigma-Aldrich). Para revelação dos compostos sintetizados usou-se placas de cromatográfica de camada delgada de sílica com auxílio de uma lâmpada ultravioleta, solução etanólica de ácido fosfomolibídico ou solução etanólica de vanilina.

4.2 Equipamentos

As amostras dos produtos de reação foram analisadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental, da Universidade Federal de Pernambuco, através dos equipamentos:

- Cromatográfico a gás (VARIAN 3300 e HP 5890 Séria II com detector de ionização de chamas (FID), equipado com coluna HP-1 25 m x 0,32 mm x 0,32 micron. Temperaturas: Injetor 200°C, Detector 290°C, Forno de 60°C até 280°C (taxa de 10°C/min). Split 1:100. Hidrogênio como gás de arraste com fluxo igual a 1 mL/min.
- Espectrômetros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN): VARIAN UNITY PLUS-300, que opera na frequência de 299,9MHz para ^1H e 75,5MHz para ^{13}C e VARIAN VNMR-400, que opera na frequência de 399,7MHz para ^1H e 100,5MHz para o ^{13}C .
- Moinho de bolas Retsch MM 200 com 25 Hz, conforme a figura 16.

Moinho de bolas Retsch MM 200 e acessórios



Equipamento de Moagem

Reatores e Esferas de moagem

Figura 16: Moinho de bolas Retsch

4.3 Quantificação dos produtos por CG

Utilizou-se o método de quantificação por cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (FID) por apresentar alta sensibilidade de detecção de compostos orgânicos, especificamente para hidrocarbonetos¹³⁵. Já se tem muitos trabalhos na literatura utilizando o FID para quantificação de misturas orgânicas complexas.

Resolveu-se utilizar a técnica de adição de padrão interno para obtenção do fator resposta teórico do produto, que segue na equação abaixo:

Onde:

F = fator resposta

$$F = \frac{\left(\frac{A_p}{C_p}\right)}{\left(\frac{A_{pi}}{C_{pi}}\right)}$$

A_p = Área do Produto

C_p = Concentração conhecida do Produto

A_{pi} = Área do Padrão Interno (1,2,4-trimetoxibenzeno ou 1,2,3-trimetoxibenzeno)

C_{pi} = Concentração conhecida do Padrão Interno.

¹³⁵ (a) Heeres, H.; Minnaard, A.; Hessen, B.; Heeres, H.; *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 400. (b) Selva, M.; Tundo, P.; Perosa, A.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 677. (c) Pedras, M.S.; Sarma - Mamillapalle, V. K.; *J. Agric. Food Chem.* **2012**, 60, 4222 (d) Jorgensen, A. D.; Picel, K. C.; Stamoudis, V.C.; *Anal. Chem.*, 1990, 62, 683. (e) Yieru, H.; Ou, Q.; Yu, W.; *Anal. Chem.* **1990**, 62, 2063.

Com o fator resposta, calculou-se a concentração do composto de interesse conforme a fórmula abaixo:

Onde:

$$Cx = \frac{(Ax \cdot C_{pi})}{(F_x \cdot A_{pi})}$$

C_{pi} = Concentração do Padrão interno (em geral 0,05mmol/ 1,0 mL de Solvente)

A_x = Área do Produto de Interesse

F_x = Fator resposta do produto de interesse

A_{pi} = Área do Produto interno

Os dados apresentados nas tabelas são a média de pelo menos dois experimentos cujos rendimentos foram determinados por CG utilizando um padrão interno.

4.4 Procedimento geral para preparação dos derivados dos pirróis

No reator de micro-ondas de 10 mL foram adicionados: 0,25 mmol de amina, 0,20 mmol de *cis*-1,4-dicloro-2-butenos, 0,5 mmol de carbonato de potássio, 0,50 mmol de iodeto de potássio, 0,10 mmol de iodo molecular (50mol%) em 1,0 mL de água destilada. O tubo foi irradiado em um micro-onda automático CEM a uma potência de 100W e a 80°C por uma hora sob vigorosa agitação. Após término da reação, a solução orgânica foi extraída com éter etílico e solução aquosa 10% NH₄OH. A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente orgânico removido sobre vácuo. O produto foi isolado por coluna cromatográfica com sílica com o uso de uma mistura de solvente de éter de petróleo/ acetato de etila 7/3 ou 8/2, respectivamente.

A seguir estão a caracterização dos produtos pirrólicos isolados:

N-Fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol: rendimento 95%, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,24 – 7,34 (m, 2H) 6,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H) 6,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H) 6,0 (s, 2H) 6,15 (s, 4H) , RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm:147,0; 129,3; 126,3; 115,5 ; 111,1; 54,4.

N-Fenil-1H-pirrol. 90% de rendimento, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H) 6,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H) 6,98–7,10 (m, 2 H) 7,23–7,30 (m, 2 H), 7,39 (s, 1H), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 129,5; 125,6; 120,5; 119,3; 110,4; 100,7.

N-(4-Clorofenil)-1H-pirrol. 80% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H) 7,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H) 7,22–7,42 (m, 4 H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 139,2; 130,9; 129,5; 121,5; 119,2; 110,8.

N-(3,4-Dimetilfenil)-1H-pirrol. 83% de rendimento. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,26 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 6,28–6,35 (m, 2 H) 7,01–7,06 (m, 2 H) 7,10–7,18 (m, 3 H), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 137,8; 134,0; 130,4; 122,2; 121,9; 119,4; 117,9; 109,8; 19,9; 19,1.

N-4-Metoxifenil-1H-pirrol. 98% de rendimento. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,35–7,24 (m, 2 H), 7,01–6,97 (m, 2 H), 6,97–6,91 (m, 2 H), 6,35–6,25 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 157,6; 134,5; 122,2; 119,7; 114,5; 109,8; 55,5.

3-(1H-pirrol-1-il) fenol. 88% de rendimento. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5,04 (br, s, 1H) 6,28–6,37 (m, 2 H) 6,63–6,73 (m, 1 H) 6,84–6,90 (m, 1 H) 6,92–7,01 (m, 1H) 7,03–7,11 (m, 2 H) 7,19–7,28 (m, 1 H), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 156,5; 142,0; 130,6; 119,4; 112,9; 112,6; 110,5; 107,8.

N-([1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirrol. 82% de rendimento. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,10–6,15 (m, 2 H) 6,54–6,58 (m, 2 H) 7,03–7,13 (m, 1 H) 7,20–7,29 (m, 2 H) 7,35–7,47 (m, 4 H), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 138,8; 137,1; 131,2; 128,4; 128,3; 128,2; 127,2; 126,4; 122,0; 109,0.

N-Feniletil-1H-pirrol. 98% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,37–2,61 (m, 2 H) 3,78–3,87 (m, 2 H) 6,08–6,18 (m, 2 H) 6,55–6,64 (m, 2H) 7,08–7,35 (m, 5 H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 138,4; 128,6; 128,5; 126,6; 120,4; 107,9; 51,1; 38,4.

N-(3-Fenilpropil)-1H-pirrol. 98% de rendimento. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,01–2,19 (m, 1 H) 2,53–2,66 (m, 2 H) 3,83–3,96 (m, 2 H) 6,15 (t, $J = 2,0$ Hz, 2 H) 6,62–6,72 (m, 2 H) 7,13–7,37 (m, 5 H), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 141,0; 128,4; 128,3; 126,0; 120,5; 107,9; 48,7; 32,8; 32,7.

N-(3,3-Difenilpropil)-1H-pirrol : 75% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,01–2,15 (m, 2 H) 2,55–2,62 (m, 2 H) 3,83–3,91 (m, 1 H) 6,15 (t, $J = 2,0$ Hz, 5 H) 6,62–6,67 (m, 2 H) 7,11–7,33 (m, 2 H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 143,8; 128,6; 127,8; 126,5; 120,5; 108,0; 48,0; 47,6; 37,1. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 261,1578$.

Procedimento geral para preparação dos produtos de Reformatsky via mecanoquímica.

Foram adicionados no jarro de polietileno (eppendorf) de 2,0 mL: 0,5 mmol (aldeído), 1,5 mmol de α -bromo ésteres, 100 mg de zinco em pó, 2 de esferas de aço de 3mm com frequência vibracional de 25 Hz por uma hora e meia. Foram adicionados acetato de etila e uma solução saturada de NH_4Cl para a transferência todo material dentro do jarro para um tubo de ensaio. Em seguida a parte orgânica foi extraída, removida e concentrada a vácuo. Após o processo cromatográfico, em placa preparativa ou sílica gel com n-hexano/acetato de etila (7/3), os produtos foram isolados. As caracterizações estão descritas a seguir:

3-Hidróxi-2,2-dimetil-3-fenilpropanoato de etila. 88% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,23 (m, 5H), 4,97 – 4,80 (qt, $J = 12$, 4 Hz, 2H), 4,29 – 4,03 (m, 2H), 1,30 – 1,23 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 1,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177,8, 139,9, 127,7, 127,7, 78,7, 60,87, 47,5, 23,0, 19,0, 14,1.

3-Hidróxi-2,2-dimetil-3-(3,4,5-trimetoxifenil) propanoato de etila: 77% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,49 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,13 (qt, $J = 6,3$, 2,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 1,27 – 1,19 (t, $J = 16\text{Hz}$, 3 H), 1,13(s, 3H), 1,09 (s, 3H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 152,5, 137,3, 135,8, 104,8, 78,6, 60,9, 60,7, 55,9, 47,5, 22,8, 19,4, 13,9.

3-Hidróxi-2,2-dimetil-3-(o-tolil)propanoato de etila: 86% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,21 – 7,07 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 4,22 – 4,15 (qt, $J = 16$, 8Hz, 2H), 2,37 – 2,31 (m, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177,9, 138,5, 135,8, 130,1, 127,5, 127,2, 125,5, 73,4, 60,8, 48,3, 23,1, 20,1, 18,8, 13,9.

3-(4-Cianofenil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila: 80% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,20 – 4,13 (m, 2H), 1,29 – 1,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177,3, 145,4, 131,5, 128,5, 118,8, 111,5, 77,8, 61,1, 47,4, 22,7, 19,1, 14,0.

3-(4-Fluorofenil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila: 90% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 – 7,20 (m, 2H), 6,98 – 6,92 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,16 – 4,06 (m, 2H), 1,24 – 1,19 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H) RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 163,4, 160,9, 135,9, 129,2, 114,5, 77,7, 60,8, 35,3, 22,6, 18,9, 13,9.

3-(4-Bromofenil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila: 90% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 – 7,35 (m, 2H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 1,30 – 1,18 (m, 3H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 139,0, 130,7, 129,3, 121,5, 77,9, 60,9, 47,3, 22,7, 18,9, 14,0.

3-Hidróxi-2,2-dimetil-5-fenilpentanoato de etila: 81% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23(m, 5H), 4,19 – 4,10 (m, 2H), 3,62 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 2H), 2,72 – 2,59 (m, 2H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,25 (dd, $J = 8,3, 5,9$ Hz, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 0,91 – 0,80 (m, 3H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177,7, 142,1, 128,5, 128,4, 125,8, 76,0, 60,7, 46,9, 33,6, 32,9, 22,4, 20,4, 14,1.

3-Hidróxi-2,2-dimetilnonanoato de etila: 80% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,21 – 4,07 (m, 2H), 3,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,50 – 2,40 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 10H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,94 – 0,77 (m, 3H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177,7; 76,7, 60,5, 47,0, 31,8, 31,7, 29,2, 26,6, 22,6, 22,2, 20,4, 14,12, 14,0.

3-Hidróxi-3-(3-hidróxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de etila : 50% de rendimento. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,78 – 6,70 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,28 – 1,21 (m, 4H), 1,12 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 178,1, 155,5, 141,4, 128,8, 119,8, 114,9, 114,6, 78,6, 61,1, 47,5, 22,9, 19,1, 13,9.

3-Hidróxi-3-fenilpropanoato de etila: 89% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 – 7,19 (m, 5H), 5,20 – 5,04 (m, 1H), 4,18 (qt, $J = 9,3, 4,7$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 2,83 – 2,64 (m, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,35 – 1,22 (m, 3H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172,4, 142,5, 128,5, 127,9, 125,7, 70,3, 60,9, 43,3, 14,1.

3-Hidróxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanoato de etila: 93% de rendimento.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,59 (s, 2H), 5,07 – 5,03 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,83 – 3,80 (m, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 2H), 1,28 – 1,24 (t, J = 8Hz, 3H) RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172,3, 153,3, 138,3, 137,3, 102,7, 70,44, 60,9, 60,7, 56,0, 43,5, 14,1.

3-Hidróxi-3-(o-tolil)propanoato de etila: 90% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,25 – 7,11 (m, 3H), 5,35 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 2H), 3,22 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,66 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,32 – 1,23 (m, 3H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172,5, 140,4, 134,2, 130,4, 127,5, 126,3, 125,2, 66,9, 60,7, 42,1, 18,3, 14,1.

3-(4-Fluorofenil)-3-hidróxiopropanoato de etila: 91% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz,

CDCl_3) δ 7,39 – 7,22 (m, 2H), 7,16 – 6,84 (m, 2H), 5,18 – 4,96 (m, 1H), 4,28 – 4,07 (m, 2H), 3,39 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 2,83 – 2,56 (m, 2H), 1,22 (td, J = 7,1, 1,3 Hz, 3H) RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172,2, 163,4, 161,0, 138,3, 138,3, 127,4, 127,3, 115,4, 115,2, 69,6, 60,88, 43,3, 14,1.

3-(4-Bromofenil) -3-hidróxiopropanoato de etila: 90% de rendimento. RMN ^1H (300 MHz,

CDCl_3) δ 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,25 – 4,10 (m, 2H), 2,70 (ddd, J = 8,6, 4,1, 1,0 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 172,2, 141,5, 131,6, 127,4, 121,5, 69,6, 60,9, 43,1, 14,1.

3-Hidróxi-5-fenilpentanoato de etila: 80% de rendimento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ

7,31 – 7,14 (m, 5H), 4,20 – 4,12 (m, 2H), 4,01 (qd, J = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 2H), 2,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,78 – 1,68 (m, 2H), 1,29 – 1,23 (m, 3H), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172,9, 141,7, 128,4, 128,4, 125,9, 67,2, 60,7, 41,3, 38,1, 31,7, 14,1.

REFERÊNCIAS

1. (a) Lewis, C.S. Cristianismo puro e simples, 3ª edição – São Paulo: Editora WHF Martins Fontes, 2009. (b) McGrath, A. Conversando com C.S Lewis. 1ª Edição – São Paulo: Editora Planeta, 2014.
2. Anastas, P; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.*, v. 39, p. 301, 2010.
3. Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. Metrics to ‘green’ chemistry—which are the best? *Green Chem.*, v. 4, p. 521, 2002.
4. (a) Jessop, P. G; Heldebrant, D. J; Eckert, C.A; Liotta, C. L. Green chemistry: Reversible nonpolar-to-polar solvent. *Nature*, v 436, p 1102, 2005. (b) Rogers, R. R; Seddon, K. R. Ionic Liquids--Solvents of the Future? *Science*, v 302, p. 792, 2003.
5. Simon, M-C; Li, C. H. Green chemistry oriented organic synthesis in water. *Chem. Soc. Rev.*, v. 41, p. 1415, 2012.
6. Yorimitsu, H; Nakamura, T; Shinokubo, H; Oshima, K; Omoto, K; Fujimoto, H. Powerful Solvent Effect of Water in Radical Reaction: Triethylborane-Induced Atom-Transfer Radical Cyclization in Water. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 122, p. 11041, 2000.
7. Anastas, P.T; Kirchhof, M. M. Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry. *Acc. Chem. Res.*, v. 35, p. 686, 2002.
8. Moulijn, J.A. van Leeuwen, P.W.N.M. van Santen. R.A. An Integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis. *Studies in Surface Science and Catalysis*, v.3, p.79, 1993.
9. (a) Matsushita, M; Kamata, K; Yamaguchi, K; Mizuno, N. Heterogeneously Catalyzed Aerobic Oxidative Biaryl Coupling of 2-Naphthols and Substituted Phenols in Water. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 127, p. 6632, 2005. (b) Firouzabadi, H; Iranpoor, N; Gholinejad, M. 2-Aminophenyl diphenylphosphinite as a new ligand for heterogeneous palladium-catalyzed Heck–Mizoroki reactions in water in the absence of any organic co-solvent *Tetrahedron*, v. 65, p. 7079, 2009.
10. Font, D; Sayalero, S; Bastero, A; Jimeno, C; Perica, M. A. Toward an Artificial Aldolase. *Org. Lett.*, v.10, p. 337, 2008.
11. Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions. *Chem Rev.*, v.112, p. 3083 2012.

12. Negishi, E; Anastasia, L. Palladium-Catalyzed Alkynylation. *Chem. Rev.* v. 103, p. 1979, 2003.
13. Gawande, M. B; Shelke, S. N; Zboril, R; Varma, R. S. Microwave-Assisted Chemistry: Synthetic Applications for Rapid Assembly of Nanomaterials and Organics. *Acc. Chem. Res.*, v. 47, p. 1338 2014.
14. Kappe, C. O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 43, p. 6250, 2004.
15. Horikoshi, S; Serpone N. Microwave Frequency Effect(s) in Organic Chemistry. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, v.8, p. 299, 2011.
16. Sanseverino, A. N. Micro-ondas em síntese orgânica. *Quim. Nova*, v. 25, p. 660, 2002.
17. Zurer, P. Surprisingly little research exists on the potential environmental effects of pharmaceuticals and personal care products. *Chem. Eng. News*, v. 78, p. 51, 2000.
18. Abramovich, R. A. Applications of microwave energy in organic synthesis. *Org. Prep. Proced. Int.*, v. 23, p. 683, 1991.
19. (a) Gedye, R; Smith, F; Westaway, K; Ali, H; Baldisera, L.; Laberge, L; Rousell, J. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* v. 27, p. 279, 1986. (b) Giguere, R. J.; Bray, T. L; Duncan, S. M; Majetich, G. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* v. 27, p. 4945, 1986.
20. Moseley, J. D.; Kappe, C.O. Microwave-assisted organic synthesis. *Green Chem.*, v. 13, p. 794 2011.
21. (a) Barnard, T. M.; Leadbeater, N. E.; Boucher, M. B.; Stencel, L. M.; Wilhite, B. A.; Continuous-Flow Preparation of Biodiesel Using Microwave Heating. *Energy Fuels*, v.21, p. 1777, 2007. (b) Howarth, P.; Lockwood, M. Microwave Methods in Organic Synthesis. *The Chemical Engineer*, v.756, p. 29, 2004. (c) Stadler, A.; Yousefi, B. H.; Dallinger, D.; Walla, P.; van der Eycken, E.; Kaval, N.; Kappe, C. O.; Scalability of Microwave-Assisted Organic Synthesis. From Single-Mode to Multimode Parallel Batch Reactors. *Org. Process Res. Dev.*, v. 7, p. 707, 2003. (d) Marquie, J.; Salmoria, G.; Poux, M.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Roques, N. Acylation and Related Reactions under Microwaves. 5. Development to Large Laboratory Scale with a Continuous-Flow Process. *Ind. Eng. Chem. Res.*, v. 40, p. 4485, 2001. (e) Gronnow, M. J.; White, R. J.; Clark, J.; Macquarrie, D.; Energy Efficiency in Chemical Reactions: A Comparative Study of Different Reaction Techniques. *Org. Process Res. Dev.*, v. 9, p. 516, 2005.

22. Bowden, S. A; Burke, J. N; Gray, F; McKown, J. D; Moseley, W; Moss, O; Murray, P. M; Welham, M. J; Young, M. J.; A New Approach to Rapid Parallel Development of Four Neurokinin Antagonists. Part 4. Synthesis of ZD2249 Methoxy Sulfoxide. *Org. Process Res. Dev.* v. 8, p 33, 2004.
23. Strauss, C.R.; On Scale Up of Organic Reactions in Closed Vessel Microwave Systems. *Org. Process. Res. Dev.*, v. 13, p. 915, 2009.
24. (a) Jones, D.A; Lelyveld, T. P.; Mavrofidis, S.D; Kingman, S.W; Miles, N. J. Microwave heating applications in environmental engineering—a review. *Resources, Conservation and Recycling*, v.34, p. 75, 2002. (b) Meredith, R. J. *Engineers Handbook of Industrial Microwave Heating*, Institute of Electrical Engineers, London, p. 85, 1998.
25. Loupy, A.; Perreux, L.; Liagre, M.; Burle, K.; Moneuse, M.; Reactivity and selectivity under microwaves in organic chemistry. Relation with medium effects and reaction mechanisms. *Pure Appl. Chem.*, v. 73, p. 161, 2001.
26. (a) Baghbanzadeh, M.; Pilger, C.; Kappe, C. O. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Heteroaromatic Compounds: Improved Conditions Utilizing Controlled Microwave Heating. *J. Org. Chem.*, v. 76, p. 8138, 2011. (b) Kumar, R.; Ermolatev, R.S.; Van der Eycken, E. V.; Synthesis of Differentially Substituted 2-Aminoimidazolidines via a Microwave-Assisted Tandem Staudinger/Aza-Wittig Cyclization. *J. Org. Chem.*, v.78, p. 5737, 2013.
27. (a) Cravotto, G; Cintas, P.; The Combined Use of Microwaves and Ultrasound: Improved Tools in Process Chemistry and Organic Synthesis. *Chem. Eur. J.*, v.13, p. 1909, 2007. (b) Jaques, B. J.; Osterberg, D. D.; Alanko, G.A; Tamrakar, S; Smith, C. R.; Hurley, F.M; Butt, D.P.; *In situ* characterization of the nitridation of dysprosium during mechanochemical processing. *J. Alloys Compounds*, v. 619, p. 253, 2015.
28. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (The “Gold Book”). Traduzido por McNaught A. D.; Wilkinson A. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Versão on-line em XML: <https://goldbook.iupac.org/html/M/MT07141.html>, utilizando palavra-chave: mechano-chemical reaction, acessado em 17/10/2018.
29. (a) Baig, R. B.; Varma, R.V.; Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.*, v. 41, p. 1559 2012. (b) Stolle, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S.; Ondruschka, B. Ball milling in organic synthesis: solutions and challenges. *Chem. Soc. Rev.*, v. 40, p. 2317, 2011.
30. Trotzki, R.; Hoffmann, M.M; Ondruschka, B.; Studies on the solvent-free and waste-free Knoevenagel condensation. *Green Chem.*, v. 10, p. 767, 2008.

31. Friščić, T.; Childs, S. L.; Rizvi, S. A. A.; Jones, W. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. *CrystEngComm.*, v. 11, p. 418, 2009.
32. Weyna, D. R.; Shattock, T.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J. Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. *Cryst. Growth Des.*, v. 9, p. 1106, 2009.
33. André, V.; Duarte, M. T.; Braga, D.; Grepioni, F. Crystal Forms of the Antibiotic 4-Aminosalicylic Acid: Solvates and Molecular Salts with Dioxane, Morpholine, and Piperazine. *Cryst. Growth Des.*, v. 12, p. 3082, 2012.
34. Hardacre, C.; Huang, H.; James, S. L.; Migaud, M. E.; Norman, S. E.; Pitner, W. R. Overcoming hydrolytic sensitivity and low solubility of phosphitylation reagents by combining ionic liquids with mechanochemistry. *Chem. Commun.*, v. 47, p. 5846, 2011.
35. (a) Friščić, T.; Jones, W. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding. *Cryst. Growth Des.*, v. 9, p. 1621, 2009. (b) Bonnamour, J.; Métro, T.; Martinez, J.; Lamaty, F. Environmentally benign peptide synthesis using liquid-assisted ball-milling: application to the synthesis of Leu-enkephalin. *Green Chem.*, v. 15, p. 1116, 2013.
36. Bowmaker, G. A.; Solvent-assisted mechanochemistry. *Chem. Commun.*, v. 49, p. 334, 2013.
37. Hernández, J; Bolm, C. Altering Product Selectivity by Mechanochemistry. *J. Org. Chem.*, v. 82, p. 4007, 2017.
38. de Souza V. P, Oliveira, C. K.; de Souza, T. M, Menezes, P. H.; Junior, S. A; Longo, R. L.; Malvestiti, I. A Green Approach for Allylations of Aldehydes and Ketones: Combining Allylborate, Mechanochemistry and Lanthanide Catalyst. *Molecules*, v. 21, p. 1539, 2016.
39. (a) Tanaka, K.; Toda, F. Solvent-free organic synthesis. *Chem. Rev.*, v. 100, p. 1025, 2000. (b) Walsh, P. J.; Li, H.; Anaya de Parrodi, C. A Green Chemistry Approach to Asymmetric Catalysis: Solvent-Free and Highly Concentrated Reactions. *Chem. Rev.*, v.107, p. 2503, 2007. (b) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D N.; Buriol, L.; Machado, P. Solvent-Free Heterocyclic Synthesis. *Chem. Rev.* v. 109, p. 4140, 2009. (c) Sarkar, A.; Santra, S.; Kundu, S. K.; Hajra, A.; Zyryanov, G. V.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Majee, A. A decade update on solvent and catalyst-free neat organic reactions: a step forward towards sustainability. *Green Chem.* v. 18, p. 4475, 2016.
40. Belenguer, A. M.; Friščić, T.; Day, G. M.; Sanders, J. K. M. Solid-state dynamic combinatorial chemistry: reversibility and thermodynamic product selection in covalent mechanosynthesis. *Chem. Sci.*, v. 2, p. 696, 2011.

41. (a) Friščić, T.; Supramolecular concepts and new techniques in mechanochemistry: cocrystals, cages, rotaxanes, open metal-organic frameworks. *Chem. Soc. Rev.*, v. 41, p. 3493, 2012. (b) Boldyrev, V. V. Mechanochemistry and mechanical activation of solids. *Solid State Ionics*, v. 63, p. 537, 1993. (c) Rodriguez, A. Bruckmann, T; Bolm, R. C. Solvent-Free Carbon-Carbon Bond Formations in Ball Mills. *Adv. Synth. Catal.*, v. 349, p. 2213, 2007. (d) Kaupp, G. Waste-free synthesis and production all across chemistry with the benefit of self-assembled crystal packings. *J. Phys. Org. Chem.*, v. 21, p. 630, 2008.
42. Ma, X.; Yuan, W.; Bell, S. E. J.; James, S. Better understanding of mechanochemical reactions: Raman monitoring reveals surprisingly simple ‘pseudo-fluid’ model for a ball milling reaction. *Chem. Commun.*, v. 50, p. 1585, 2014.
43. (a) Halasz, I.; Kimber, S. A. J; Beldon, P. J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Honkimäki, V.; Nightingale, R. C.; Dinnebier, R. E.; Friščić, T. *In situ* and real-time monitoring of mechanochemical milling reactions using synchrotron X-ray diffraction. *Nat. Protoc.*, v. 8, p. 1718, 2013. (b) Štefanić, G.; Krehula, S.; Štefanić, I.; *Chem. Commun*, v. 49, p. 9245, 2013.
44. Schmidt, R, Burmeister, C.F; Matej Baláz, M, Kwade, A; Stolle, A. The Suzuki–Miyaura Reaction under Mechanochemical Conditions. *Org. Process Res. Dev.*, v.19, p. 427, 2015.
45. Do, J-L.; Friščić, T. Mechanochemistry: A Force of Synthesis. *ACS Cent. Sci.*, v. 3, p.13, 2017.
46. Friščić, T; Halasz, I; Beldon, PJ; Belenguer, A. M; Adams, F; Kimber, S. A; Honkimäki, V; Dinnebier, R.E. Real-time and in situ monitoring of mechanochemical milling reactions. *Nat Chem*. 2013 ,5, p. 145.
47. (a) Friščić, T.; Halasz, I.; Beldon, P. J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Kimber, S. A. J.; Honkimäki, V.; Dinnebier, R. E. Real-time and in situ monitoring of mechanochemical milling reactions. *Nat. Chem.*, v. 5, p. 66, 2013. (b) Gracin, D.; Štrukil, V.; Friščić, T.; Halasz, I.; Užarević, K. Laboratory real-time and in situ monitoring of mechanochemical milling reactions by Raman spectroscopy. *Angew. Chem., Int. Ed.* v. 53, p. 6193, 2014. (c) Batzdorf, L.; Fischer, F.; Wilke, M.; Wenzel, K.-J.; Emmerling, F. Direct in situ investigation of milling reactions using combined X-ray diffraction and Raman spectroscopy. *Angew. Chem., Int. Ed.* v. 54, p. 1799, 2015.
48. Kaupp, G. Solvent-Less Organic Synthesis. *Top. Curr. Chem.*, v. 254, p. 95, 2005.
49. a) Boldyreva, E.; Mechanochemistry of inorganic and organic systems: what is similar, what is different? *Chem. Soc. Rev.*, v. 42, p. 7719, 2013. b) Schmidt, R; Stolle, A; Ondruschka, B. Aromatic substitution in ball mills: formation of aryl chlorides and bromides using potassium peroxomonosulfate and NaX. *Green Chem.*, v.14, p. 1673, 2012.

50. (a) Wang, G.W. Mechanochemical organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.*, v. 42, p. 7668, 2013. (b) Boldyrev, V. V. Mechanochemical modification and synthesis of drugs. *J. Mater. Sci.*, v. 39, p. 5117, 2004.
51. Tan, D.; Loots, L.; Frišćić, T. Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Chem. Commun.*, v. 52, p.7760, 2016.
52. Hsu, C.-C.; Chen, N.-C.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H. Solvent-free synthesis of the smallest rotaxane prepared to date. *Angew. Chem., Int. Ed.*, v. 47, p. 7475, 2008.
- 53.(a)Ravnsbæk, J. B.; Swager, T. M. Mechanochemical Synthesis of Poly (phenylene vinylenes). *ACS Macro Lett.* 2014, 3, 305. (b) Grätz, S.; Borchardt, L. Mechanochemical polymerization – controlling a polycondensation reaction between a diamine and a dialdehyde in a ball mill. *RSC Adv.*, v. 6, p. 64799, 2016.
54. Bando de dados da web of science com palavra-chave: Pyrrole, site: <http://appswebofknowledge.ez16.periodicos.capes.gov.br>, acessado em 20/10/2018.
55. a) Jacobi, P. A.; Coult, L. D.; Guo, J. S.; Leung, S. I.; New Strategies for the Synthesis of Biologically Important Tetrapyrroles. The “B, C + D + A” Approach to Linear Tetrapyrroles. *J. Org. Chem.*, v. 65, p. 205 2000. b) Fürstner, A.; *Angew. Recent Developments in the Synthesis and Utilization of Chiral Sulfoxides. Chem.*, 2003, 115, pp 3706. (b) Meyer, E.A; Castellano, R. K.; Diederich, F. Pyrrole Syntheses by Multicomponent Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 42, p. 3528, 2003.
56. Goff, A. L; Cosnier, S. Amine-oxide hybrid materials for acid gas separations. *J. Mater. Chem.*, v. 21, p. 3910, 2011.
57. (a) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. Lamellarins and Related Pyrrole-Derived Alkaloids from Marine Organisms. *Chem. Rev.*, v. 108, p. 264, 2008. (b) Bellina, F.; Rossi, R. Synthesis and biological activity of pyrrole, pyrroline and pyrrolidine derivatives with two aryl groups on adjacent positions. *Tetrahedron*, v. 62, p. 7213, 2006.
58. (a) Toh, K. K.; Wang, Y.-F.; Ng, E. P. J.; Chiba, S. Copper-Mediated Aerobic Synthesis of 3-Azabicyclo [3.1.0] hex-2-enes and 4-Carbonylpyrroles from *N*-Allyl/Propargyl Enamine Carboxylates. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 133, p. 13942, 2011. (b) Pan, B.; Wang, C.; Wang, D.; Wu, F.; Wan, B. Nickel-catalyzed [3 + 2] cycloaddition of diynes with methyleneaziridines via C–C bond cleavage. *Chem. Commun.*, v. 49, p. 5073, 2013. (c) Rakshit, S.; Patureau, F. W.; Glorius, F. Pyrrole Synthesis via Allylic sp³ C–H Activation of Enamines Followed by Intermolecular Coupling with Unactivated Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 132, p. 9585, 2010. (d) Trost, B. M.; Lumb, J.-P.; Azzarelli, J. M. An Atom-Economic Synthesis of Nitrogen

Heterocycles from Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 133, p. 740, 2011. (e) Zhao, M.; Wang, F.; Li, X. Cross-Dehydrogenative Coupling between Enamino Esters and Ketones: Synthesis of Tetrasubstituted Pyrroles. *Org. Lett.*, v. 14, p. 1412, 2012. (f) Li, Q.; Fan, A.; Lu, Z.; Cui, Y.; Lin, W.; Jia, Y. Stereospecific Synthesis of Highly Substituted Skipped Dienes through Multifunctional Palladium Catalysis. *Org. Lett.*, v. 18, p. 4006, 2010. (g) Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Acetylenic Schmidt Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 127, p. 11260, 2005. (h) Zhang, M.; Fang, X.; Neumann, H.; Beller, M. Acid-Catalyzed Cyclization of Vinylsilanes Bearing a Hydroxy Group: A New Method for Stereoselective Synthesis of Disubstituted Tetrahydrofurans. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 135, p. 11348, 2013. (i) Xin, X.; Wang, D.; Li, X.; Wan, B. Highly Regioselective Migration of the Sulfonyl Group: Easy Access to Functionalized Pyrroles. *Angew. Chem., Int. Ed.*, v. 51, p. 1693, 2012.

59. (a) Fuerstner, A. Venturing into Catalysis Based Natural Product Synthesis. *Synlett*, p. 1523, 1999. (b) Higgins, S. Conjugated polymers incorporating pendant functional groups-synthesis and characterization. *J. Chem. Soc. Rev.*, v. 26, p. 247, 1997.

60. (a) Boger, D.L.; Boyce, C.W.; Labroli, M.A.; Sehon, C.A.; Jin, Q. Total Syntheses of Ningalin A, Lamellarin O, Lukianol A, and Permethyl Storniamide a Utilizing Heterocyclic Azadiene Diels–Alder Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 121, p. 54, 1999. (b) Gupton, J.T. Pyrrole Natural Products with Antitumor Properties. *Top. Heterocycl. Chem.*, v. 2, p. 53, 2006. (c) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M.T.; Hu, J.-F. Lamellarins and Related Pyrrole-Derived Alkaloids from Marine Organisms. *Chem. Rev.*, v. 108, p. 264, 2008.

61. (a) De Leon, C. Y.; Ganem, B. A new approach to porphobilinogen and its analogs. *Tetrahedron*, v. 53, p. 7731, 1997. (b) Di Santo, R.; Costi, R.; Artico, M.; Massa, S.; Lampis, G.; Deidda, D.; Rompei, R.; Pyrrolnitrin and related pyrroles endowed with antibacterial activities against *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 8, p. 2931, 1998. (c) Ragno, R.; Marshall, G. R.; Di Santo, R.; Costi, R.; Massa, S.; Rompei, R.; Artico, M. Antimycobacterial pyrroles: synthesis, anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and QSAR studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 8, p. 1423, 2000.

62. (a) Muchowski, J. M. *Adv. Med. Chem.*, v. 1, p. 109, 1992. (b) Cozzi, P.; Mongelli, N. Cytotoxics derived from distamycin A and congeners. *Curr. Pharm. Des.*, v. 4, p. 181, 1998.

63. (a) Gazit, A.; App, H.; McMahon, G.; Chen, J.; Levitzki, A.; Bohmer, F. D. Tyrphostins. Potent Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase: Structure–Activity Relationships in Quinoxalines, Quinolines, and Indole Tyrphostins. *J. Med. Chem.*, v. 39, p. 2170, 1996. (b) Sehlstedt, U.; Aich, P.; Bergman, J.; Vallberg, H.; Norden, B.;

- Graslund, A. Interactions of the antiviral quinoxaline derivative 9-OH-B220 {2,3-dimethyl-6-(dimethylaminoethyl)-9-hydroxy-6H-indolo-[2,3-b]quinoxaline} with duplex and triplex forms of synthetic DNA and RNA. *J. Mol. Biol.*, v. 278, p. 31, 1998.
64. Castro, A. J.; Gale, G. R.; Means, G. E.; Tertzakian, G.; Antimicrobial Properties of Pyrrole Derivatives. *J. Med. Chem.*, v. 10, p. 29, 1967.
65. De Maria, C.A.; Moreira, R.F.; Trugo, L.C.; Componentes voláteis do café torrado. Parte I: compostos heterocíclicos. *Quím. Nova*, v. 22, p. 206, 1999.
66. Reichstein, T.; Staudinger, H.; Holscher, I.; Vitzthum, O.G.; Steinhart, H.; Comprendre la crise du cacao. *Café cacao thé*, v. 34, p. 205, 1990.
67. Shigematsu, H.; Kurata, T.; Katu, H.; Fugimaki, M. Volatile Compounds Formed on Roasting DL- α -Alanine with D-Glucose. *Agric Bio chem*, v. 36, p.1631, 1972.
68. Watanabe, K.; Sato, Y.; J. Shallow-fried beef. Additional flavor components. *Agric Food Chem.*, v. 20, p. 174, 1972.
69. Yu, G.; Cao, Y.; Andersson, M.; Gao, J.; Heeger, A.; Polymer Light-Emitting Electrochemical Cells with Frozen p-i-n Junction at Room Temperature. *J. Adv. Mater*, v. 10, p. 385, 1998.
70. (a) Conway, B. E.; Transition from “supercapacitor” to “battery” behavior in electrochemical energy storage. *J. Electrochem. Soc.*, v. 138, p. 1539, 1991. b) Nalwa, H. S.; *Handbook of Organic Conductive Molecules and Polymers*. Editora John Wiley & Sons, Chichester, 1997.
71. (a) Wung, C. J.; Wijekoon, W. M. K. P.; Prasad, P. N. Characterization of sol-gel processed poly(*p*-phenylenevinylene) silica and V₂O₅ composites using waveguide Raman, Raman and FTi.r. spectroscopy. *Polymer*, v. 34, p. 1174, 1993. (b) He, G. S.; Wung, C. J.; Xu, G. C.; Prasad, P. N.; Two-dimensional optical grating produced on a poly-*p*-phenylene vinylene/V₂O₅-gel film by ultrashort pulsed laser radiation. *Appl. Opt.* v. 30, p. 3810, 1991.
72. Maia, D.J.; De Paoli, M.A.; Alves, O.L. Conductive polymer synthesis in solid host matrices. *Quím. Nova*, v. 23, p. 204, 2000.
73. Diaw, A.K.D; Yassar, A; Gningue-Sall, D; Aaron, J.-J. New synthesis routes, characterization, electrochemical and spectral properties of *p*-substituted *N*-phenylpyrroles. Substituent effects. *Arkivoc*, p. 122, 2008.
74. a) Estévez, V; Villacampa, M; Menéndez, J. C. Recent advances in the synthesis of pyrroles by multicomponent reactions. *Chem. Soc. Rev.*, v. 43, p. 4633, 2014. b) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C, Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles *Chem. Soc. Rev.*, v. 39, p. 4402, 2010. c) Bhattacharya, A.; Cherukuri, S.; Plata, R. E.; Patel, N.; Tamez

- Jr.; V., Grosso, J. A.; Peddicord, M.; A. Palaniswamy, V. Remarkable solvent effect in Barton–Zard pyrrole synthesis: application in an efficient one-step synthesis of pyrrole derivatives. *Tetrahedron Lett.*, v. 47, p. 5481, 2006.
75. Li, G.; Tang, L.; Liu, H.; Wang, Y.; Zhao, G.; Tang, Z. Investigation and Application of Amphoteric α -Amino Aldehyde: An in Situ Generated Species Based on Heyns Rearrangement *Org. Lett.*, v. 18, p. 4526, 2016.
76. a) Wurz, R. P.; Charette, A. B. Doubly Activated Cyclopropanes as Synthetic Precursors for the Preparation of 4-Nitro- and 4-Cyano-dihydropyrroles and Pyrroles. *Org. Lett.*, v. 7, p. 2313, 2005. b) Aydogan, F.; Basarir, M.; Yolacana, C.; Demir, A. New and clean synthesis of N-substituted pyrroles under microwave irradiation. *Tetrahedron*, v. 63, p. 9746, 2007. c) Chen, W.; Wang, J.; *Organometallics*, v. 32, p.1958, 2013. d) Sai, M.; Matsubara, S. Silver-Catalyzed Intramolecular Chloroamination of Allenes: Easy Access to Functionalized 3-Pyrroline and Pyrrole Derivatives. *Org. Lett.*, v. 13, p. 4676, 2011. e) Ko, K.-Y.; Lee, K.-I.; Kim, J. H.; Jung, M. H.; Kim, W.-J. N-Protecting Group Dependent Aromatization of 3-Pyrroline Systems to Pyrroles. *Bull. Korean Chem. Soc.*, v. 11, p. 83 1990. e) Xu, Z.; Lu, X. A Novel [3+2] Cycloaddition Approach to Nitrogen Heterocycles via Phosphine-Catalyzed Reactions of 2,3-Butadienoates or 2-Butynoates and Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Imines: A Convenient Synthesis of Pentabromopseudilin. *J. Org. Chem.*, v. 63, p. 5031, 1998.
77. Bandyopadhyay, D.; Mukherjee, S.; Granados, J. C.; Short, J. D.; Banik, B. K. Ultrasound-assisted bismuth nitrate-induced green synthesis of novel pyrrole derivatives and their biological evaluation as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 50, p. 209, 2012.
78. Bandyopadhyay, D; Mukherjee, S; Bimal, K., Banik, B. An Expeditious Synthesis of N-substituted Pyrroles via Microwave-Induced Iodine-Catalyzed Reactions under Solventless Conditions. *Molecules*, v. 15, p. 2520, 2010.
79. Zhang, Q. H.; De Oliveira, K.; Royer, S.; Jérôme, F. Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chem. Soc. Rev.*, v. 41, p. 7108, 2012.
80. Wang, P.; Ma, F. P.; Zhang, Z. H. 1 - (+)-Tartaric acid and choline chloride based deep eutectic solvent: An efficient and reusable medium for synthesis of N-substituted pyrroles via Clauson-Kaas reaction. *J. Molecular Liquids*, v. 198, p. 259, 2014.
81. Amarnath, V.; Anthony, D.C.; Amarnath, K.; Valentine, W.M.; Wetterau, L. A; Graham, D. G. Intermediates in the Paal-Knorr synthesis of pyrroles. *J. Org. Chem.*, v.56, p. 6924, 1991.
82. Cho, H.; Madden, R; .Nisanci, B.; Török, B. The Paal–Knorr reaction revisited. A catalyst and solvent-free synthesis of underivatized and N-substituted pyrroles. *Green Chem.*, v. 17, p. 1088, 2015.

83. Gao, L.; Bing, L.; Zhang, Z.; Kecheng, H.; Xiaoyun, H.; Deng, K. Efficient synthesis of *N*-substituted pyrroles catalyzed by a novel an organic–inorganic hybrid solid acid catalyst. *J. Organometallic Chem.*, v. 735, p. 26, 2013.
84. Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics. *RSC Adv.*, v. 5, p. 15233, 2015.
85. Yavari, I.; Ghazvini, M.; Azad, L.; Sanaeishoar, T. A solvent-free synthesis of 1,2,3,5-tetrasubstituted pyrroles from enaminones and α -haloketones. *Chinese Chem. Lett.*, p. 1219, 2011.
86. Kaewchangwat, N.; Sukato, R.; Vchirawongkwin, V.; Vilaivan, T.; Sukwattanasinitt, M.; Sumrit Wacharasindhu, S. Direct synthesis of aryl substituted pyrroles from calcium carbide: an underestimated chemical feedstock. *Green Chem.*, v. 17, p. 460, 2015.
87. Meshram, H. M.; Prasad, B. R.; Aravind Kumar, D. A green approach for efficient synthesis of *N*-substituted pyrroles in ionic liquid under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.*, v. 51, p. 3477, 2010.
88. Satish, G.; Reddy, K. H. V.; Ramesh, K.; Kumar, B.S.P.; Nageswar, A. An elegant protocol for the synthesis of *N*-substituted pyrroles through C–N cross coupling/aromatization process using CuFe_2O_4 nanoparticles as catalyst under ligand-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, v. 55, p. 2596, 2014.
89. Stang, P.J. Polyvalent Iodine in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.*, v. 68, p. 2997, 2003.
90. Jereb, M.; Zupanab, M.; Stavberb, S. Effective and selective iodofunctionalisation of organic molecules in water using the iodine–hydrogen peroxide tandem. *Chem. Commun*, p. 2614, 2004.
91. Yoshida, M.; Easmin, S.; Al-Amin, M.; Hirai, Y.; Shishido, K. Synthesis of substituted 3-iodopyrroles by cycloisomerization of propargylic aziridines with iodine. *Tetrahedron*, v. 67, p. 3194, 2011.
92. Umeda, R.; Mashino, T.; Nishiyama, Y. Synthesis of multisubstituted 1H-pyrrole: selenium-catalyzed reaction of γ -nitro substituted carbonyl compounds and carbon monoxide. *Tetrahedron*, v. 70, p. 4395, 2014.
93. Shin, Y.H.; Maheswara, M.; Hwang, J.Y.; Kang, J. Copper-Catalyzed Domino Homologation and Cycloisomerization Reactions for 3-Pyrroline Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.*, v. 11 p. 2305, 2014.
94. Pahadi, N. K.; Paley, M.; Jana, R.; Waetzig, S. R.; Tunge, J. A. Formation of *N*-Alkylpyrroles via Intermolecular Redox Amination. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 131, p.16626, 2009.

95. Chen, W; Wang, J. Synthesis of Pyrrole Derivatives from Diallylamines by One-Pot Tandem Ring-Closing Metathesis and Metal-Catalyzed Oxidative Dehydrogenation. *Organometallics*, v. 32, p. 1958, 2013.
96. Souza, T. M. Síntese de derivados de 2,5-dihidro-1H-pirrol via reações de ciclização de dihaleto funcional. Recife. Dissertação (mestrado) – UFPE, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Pós-graduação em Química, 2013.
97. (a) Gogoi, P.; Konwar, D.; An efficient and one-pot synthesis of imidazolines and benzimidazoles via anaerobic oxidation of carbon–nitrogen bonds in water. *Tetrahedron Lett.*, v. 47, p. 79, 2006. (b) Beukeaw, D.; Udomsasporn, K.; Yotphan, S. Iodine-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Indoles and Azoles: Regioselective Synthesis of N-Linked 2-(Azol-1-yl) indole Derivatives. *J. Org. Chem.*, v. 80, p. 3447, 2015.
98. (a) Kometani, T.; Watt, D. An improved procedure for the iodination of phenols using sodium iodide and tert-butyl hypochlorite. *J. Org. Chem.*, v. 50, p. 5384, 1985. (b) Emmanuvel, L.; Shukla, R; Arumugam Sudalai, A.; Gurunath, S.; Sivaram, S. NaIO₄/KI/NaCl: a new reagent system for iodination of activated aromatics through *in situ* generation of iodine monochloride. *Tetrahedron Lett.*, v. 47, p. 4793, 2006.
99. Aydogan, M. Basarir, C. Yolacana, A. Demir. New and clean synthesis of *N*-substituted pyrroles under microwave irradiation. *Tetrahedron*, v. 63, p. 9746, 2007.
100. Varma, R. S. Solvent-free organic syntheses. using supported reagents and microwave irradiation. *Green Chem.*, v. 1, p. 43, 1999.
101. Ju, Y; Varma, R. S. Aqueous *N*-Heterocyclization of Primary Amines and Hydrazines with Dihalides: Microwave-Assisted Syntheses of *N*-Azacycloalkanes, Isoindole, Pyrazole, Pyrazolidine, and Phthalazine Derivatives. *J. Org. Chem.*, v.71, p. 135, 2006.
102. Ju, Y; Varma, R. S. Aqueous *N*-alkylation of amines using alkyl halides: direct generation of tertiary amines under microwave irradiation. *Green Chem.*, v. 6, p. 219, 2004.
103. Ju, Y; Varma, R. S. An Efficient and Simple Aqueous *N*-Heterocyclization of Aniline Derivatives: Microwave-Assisted Synthesis of *N*-Aryl Azacycloalkanes. *Org. Lett.*, v. 7, p. 2409, 2005. b) Ju,Y; Varma, R. S. Aqueous *N*-Heterocyclization of Primary Amines and Hydrazines with Dihalides: Microwave-Assisted Syntheses of *N*-Azacycloalkanes, Isoindole, Pyrazole, Pyrazolidine, and Phthalazine Derivatives. *J. Org. Chem.*, v. 71, p. 135, 2006.
104. a) Gogoi, P.; Konwar, D. Transition-metal- and organic-solvent-free: a highly efficient anaerobic process for selective oxidation of alcohols to aldehydes and ketones in water. *Org. Biomol. Chem.*, v.3, p. 3473, 2005. b) Gogoi, P.; Konwar, D. An efficient and one-pot synthesis

of imidazolines and benzimidazoles via anaerobic oxidation of carbon–nitrogen bonds in water. *Tetrahedron Lett.*, v. 47, p. 79, 2006.

105. Gao, Q.; Liu, S.; Wu, X.; Zhang, J.; Wu, A. Direct Annulation of Hydrazides to 1,3,4-Oxadiazoles via Oxidative C(CO)–C(Methyl) Bond Cleavage of Methyl Ketones. *Org. Lett.*, v.17, p. 2960, 2015.

106. Maya, V.; Raj, M.; Singh, V. K. Highly Enantioselective Organocatalytic Direct Aldol Reaction in an Aqueous Medium. *Org. Lett.*, v. 9, p. 2593, 2007.

107. a) Furstner, A. Recent Advancements in the Reformatsky Reaction *Synthesis*, p. 571, 1989.
b) Babu, S. A.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A.; In (I) -Employed Tailoring of the Stereogenic Centers in the Reformatsky-Type Reactions of Simple Ketones, α -Alkoxy Ketones, and β -Keto Esters. *J. Org. Chem.*, v. 70, p. 10408, 2005.

108. Shimojoh, N.; Imura, Y.; Moriyama, H.; Togo, H. Wittig reaction with ion-supported Ph_3P . *Tetrahedron*, v. 67, p. 951, 2011.

109. Kitajima, K.; Nagatomo, R.; Fujimoto, T. Diastereoselective imino-pinacol coupling of chiral imines promoted by Mg (0) and a Grignard reagent *Tetrahedron*, v. 71, p. 977, 2015.

110. Liu, P.; Pan, Y.; Hu, K.; Huang, X.; Liang, Y.; Wang, H. Ligand-free indium (III)-catalyzed Heck reaction. *Tetrahedron*, v. 69, p. 7925, 2013.

111. Baruah, B; Bhuyan, P. Synthesis of some complex pyrano[2,3-b]- and pyrido[2,3-b] quinolines from simple acetanilides via intramolecular domino hetero Diels–Alder reactions of 1-oxa-1,3-butadienes in aqueous medium. *Tetrahedron*, v. 65, p. 7099, 2009.

112. Freitas, J.C.R.; Oliveira, C.K.; Cunha, E.C; Malvestiti, I; Alves Jr, S; Longo, R.L.; Menezes, P. H. Allylation of aldehydes with potassium allyltrifluoroborate catalyzed by lanthanide-based metal-organic framework. *Tetrahedron Lett.*, v. 54, p. 1558, 2013.

113. Ocampo, R.; Dolbier, W. R. Jr. The Reformatsky reaction in organic synthesis. Recent advances *Tetrahedron*, v. 60, p. 9325, 2004.

114. (a) Werner, T.; Bauer, M.; Riahi, A.; Schramm, H. A Catalytic System for the Activation of Diorganozinc Reagents. *Eur. J. Org. Chem.*, p. 4876, 2014. (b) Erdik, E. Use of activation methods for organozinc reagents. *Tetrahedron*, v. 43, p. 2203, 1987.

115. Emmerson, D.; Hemsb, W.; Davis, B. Carbohydrate-derived aminoalcohol ligands for asymmetric Reformatsky reactions. *Tetrahedron: Asymm.*, v. 16, p. 213, 2005.

116. da Silva, F.M.; Jones Jr., Reações Orgânicas em Meio Aquoso. *J. Quim. Nova*, v.24, p. 646, 2001.

117. Bieber, L. W.; Malvestiti, I.; Storch, E. Reformatsky Reaction in Water: Evidence for a Radical Chain Process. *J. Org. Chem.*, v. 62, p. 9061, 1997.

- 118.** a) Arreias, M. C. C.; Navarro, M.; Bieber, L. W.; Diniz, F.; Leonel, E.; Cachet-Vivier, C.; Nedelec, J. A novel electrosynthesis cell with a compressed graphite powder cathode and minimal organic solvent content: Application to the Reformatsky reaction. *Electrochimica Acta*, v. 53, p. 6477, 2008. b) de Souza, C. A.; Navarro, M.; Bieber, L. W.; Areias, M. C. C. Scope and mechanism of the electrochemical Reformatsky reaction of α -haloesters on a graphite powder cathode in aqueous anolyte. *Electrochimica Acta*, v. 132, p. 118, 2014. c) de Souza, C. A.; de Souza, R. F. M.; Navarro, M.; Malvestiti, I.; da Silva, A. P. F.; Bieber, L. W.; Areias, M. C. C. Electrochemical dimerization of benzyl chloride on a powder cathode of silver, graphite or silver-graphite mixture. *Electrochimica Acta*, v. 89, p. 631, 2013.
- 119.** Gholap, A.; Chavani, A. Microwave-promoted synthesis of beta-hydroxyesters by the Reformatsky reaction in the absence of solvent. *J. Chem. Research (S)*, p. 374, 2003.
- 120.** Ross, N. A.; Bartsch, R. High-Intensity Ultrasound-Promoted Reformatsky Reactions. *J. Org. Chem.*, v. 68, p. 360, 2003.
- 121.** Awasthi, A. K.; Boys, M. L.; Cain-Janicki, K. J.; Colson, P. J.; Doubleday, W. W.; Duran, J. E.; Farid, P. N. Practical Enantioselective Synthesis of β -Substituted- β -amino Esters. *J. Org. Chem.*, v. 70, p. 5387, 2005.
- 122.** Brinner, K.; Doughan, B.; Poon, D. J. ChemInform Abstract: Scalable Synthesis of β -Amino Esters via Reformatsky Reaction with *N*-tert-Butanesulfinyl Imines. *Synlett*, p. 991, 2009.
- 123.** (a) Yang, R.; Pasunooti, K. K.; Li, F.; Liu, X. W.; Liu, C. F. Dual Native Chemical Ligation at Lysine. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 131, p. 13592, 2009. (b) Obringer, M.; Colobert, F.; Neugnot, B.; Solladie', G. Reformatsky-Type Reaction of Chiral Nonracemic α -Bromo- α' -sulfinyl Ketones with Aldehydes. Synthesis of Enantiomerically Pure 2-Methyl-1,3-diol Moieties. *Org. Lett.*, v. 5, p. 629, 2003.
- 124.** Chen, W.; Zhang, C.; Yu, X.; Su, W.; Cheng, J. Solvent-Free Synthesis of β -Hydroxy Esters and β -Amino Esters by Indium-Mediated Reformatsky Reaction. *Synthesis*, v. 20, p. 3239, 2007.
- 125.** a) Paul, J.; Presset, M.; Gall, E. L. Multicomponent Mannich-Like Reactions of Organometallic Species. *Eur. J. Org. Chem.*, p. 2386, 2017. b) Wiles, C.; Watts, P. Continuous flow reactors: a perspective. *Green Chem.*, v. 14, p. 38, 2012. c) Ingham, R. J.; Battilocchio, C.; Fitzpatrick, D. E.; Sliwinski, E.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. A Systems Approach towards an Intelligent and Self-Controlling Platform for Integrated Continuous Reaction Sequences. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 54, p. 144, 2015.

- 126.** a) Do, J-L.; Friščić, T. Chemistry 2.0: Developing a New, Solvent-Free System of Chemical Synthesis Based on Mechanochemistry. *Synlett*, v. 28, p. 2066, 2017. b) Lavalle, P.; Boulmedais, F.; Pierre Schaaf, P.; Jierry, L. Soft-Mechanochemistry: Mechanochemistry Inspired by Nature *Langmuir*, v. 32, p. 7265, 2016. c) Hernández, J.G. Mechanochemistry. *Beilstein J. Org. Chem.*, v. 13, p. 2372, 2017.
- 127.** (a) Huck, L.; Berton, M.; Hoz, A.; Díaz-Ortizb, A.; Alcázar, J. Reformatsky and Blaise reactions in flow as a tool for drug discovery. One pot diversity-oriented synthesis of valuable intermediates and heterocycles. *Green Chem.*, v. 19, p. 1420, 2017. (b) Loh, R.; Tanigawara, R.; Shaik, S.M.; Sa-ei, K.; Wong, L.; Sharratt, P. N. Manufacture of a β -Hydroxyester via a Continuous Reformatsky Process. *Org. Process Res. Dev.*, v. 16, p. 958, 2012.
- 128.** Tanaka, K; Kishigami, S; Toda, F. Reformatsky and Luche reaction in the absence of solvante. *J. Org. Chem.*, v. 56, p. 4333, 1991.
- 129.** Falencyk, C.; Pölloth, B.; Hilgers, P.; Königa, B. Mechanochemically Initiated Achmatowicz Rearrangement. *Synthetic Commun.*, v. 45, p. 348, 2015.
- 130.** (a) Schneider, F., Ondruschka, B. Mechanochemical Solid-State Suzuki Reactions Using an In Situ Generated Base. *ChemSusChem*, v.1, p. 622, 2008. (b) Bernhardt, F., Trotski, R., Szuppa, T., Stolle, A., Ondruschka, B. A review of new developments in the Friedel–Crafts alkylation – From green chemistry to asymmetric catalysis. *Beilstein J. Org. Chem.*, v. 6, p. 1, 2010.
- 131.** Shan, N., Toda, F., Jones, W. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics. *Chem. Commun.*, p.2372, 2002.
- 132.** Silverstein, R. M.; Webster, F.X.; The Spectrometric Identification of Organic Compounds, 6th, John Wiley and Sons Ltd, 1999.
- 133.** Shin, E-K.; Kim, H. J.; Kim, Y.; Park, Y. S. d-Phg-l-Pro Dipeptide-derived prolinol ligands for highly enantioselective Reformatsky reactions. *Tetrahedron Lett.*, v. 47, p. 1933, 2006.
- 134.** Chouhan, M.; Sharma, R.; Nair, V. A. Cp₂ZrCl₂-induced Reformatsky and Barbier reactions on isatins: an efficient synthesis of 3-substituted-3-hydroxyindolin-2-ones. *Appl. Organometal. Chem.*, v. 25, p. 470, 2011.
- 135.** (a) Heeres, H.; Minnaard, A.; Hessen, B.; Heeres, H. Optimization Studies on the Hydroacylation of 1-Alkenes to α -Methylketones using a Homogeneous Palladium/Josiphos Catalyst. *Org. Process Res. Dev.*, v. 16, p. 400, 2012. (b) Selva, M; Tundo, P.; Perosa, A. Reaction of Primary Aromatic Amines with Alkyl Carbonates over NaY Faujasite: A Convenient and Selective Access to Mono-N-alkyl Anilines. *J. Org. Chem.*, v. 66, p. 677, 2001. (c) Ishida, Y;

Honda, T; Mabuchi, S; Sueno, O. Validation of Thermally Assisted Hydrolysis and Methylation–Gas Chromatography Using a Vertical Microfurnace Pyrolyzer for the Compositional Analysis of Fatty Acid Components in Microalgae. *J Agric. Food Chem.*, v. 60, p. 4222, 2012. (d) Jorgensen, A. D.; Picel, K. C.; Stamoudis, V.C. Prediction of gas chromatography flame ionization detector response factors from molecular structures. *Anal. Chem.*, v. 62, p. 683, 1990. (e) Yieru, H.; Ou, Q.; Yu, W. Characteristics of flame ionization detection for the quantitative analysis of complex organic mixtures. *Anal. Chem.*, v. 62, p. 2063, 1990.

APÊNDICE A – PIRRÓIS

Figura 17: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de *N*-Fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol.

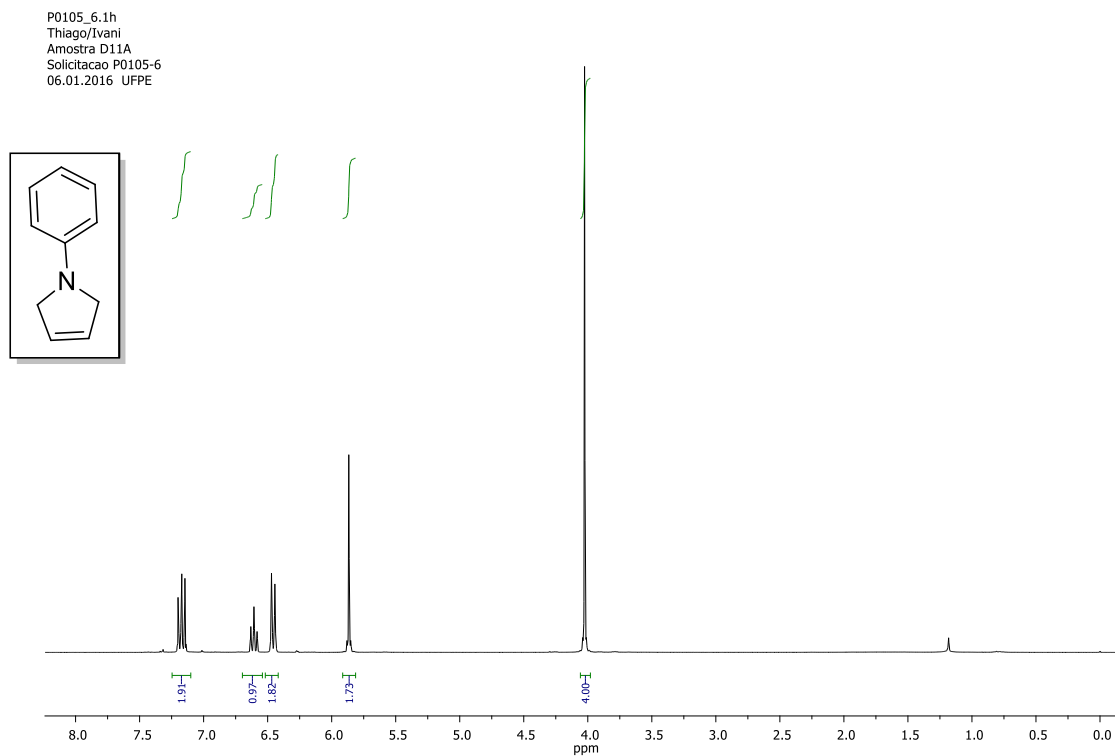


Figura 18: RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de *N*-Fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol.

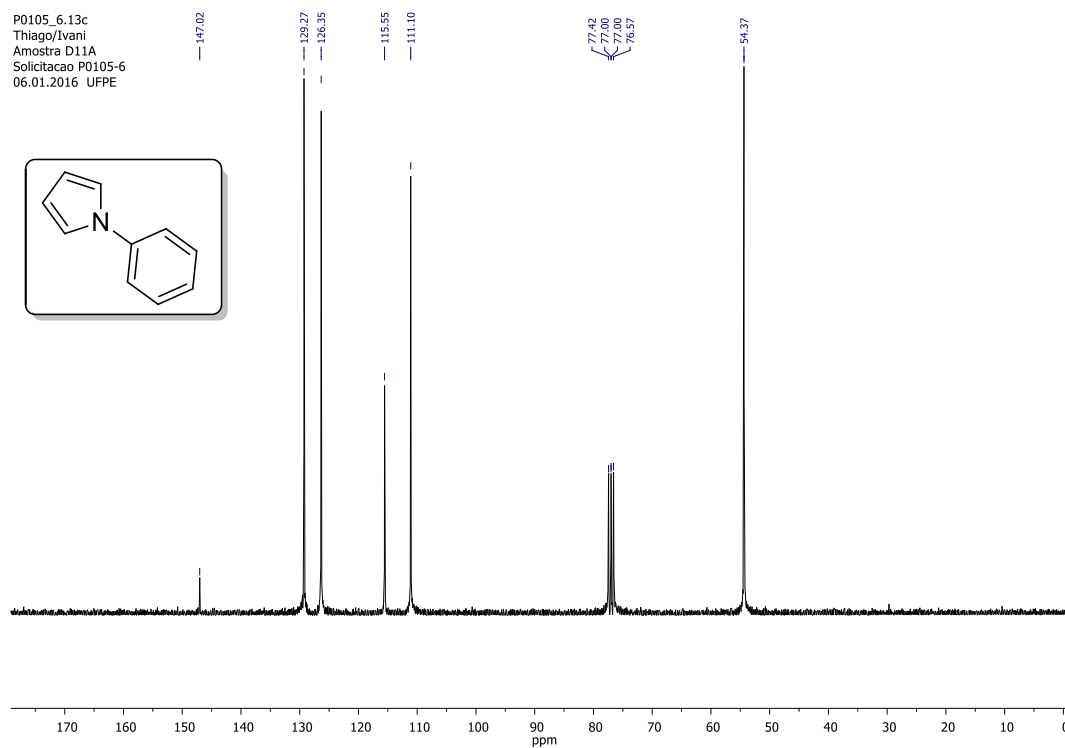


Figura 19: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do *N*-Fenil-1*H*-pirrol.

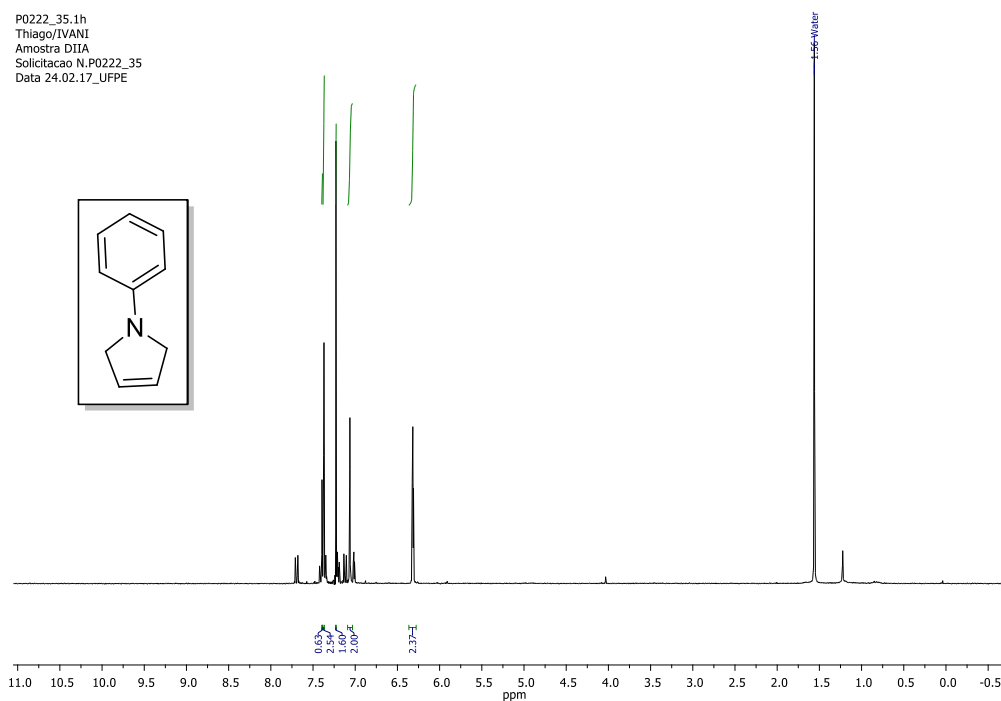


Figura 20: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do *N*-Fenil-1*H*-pirrol.

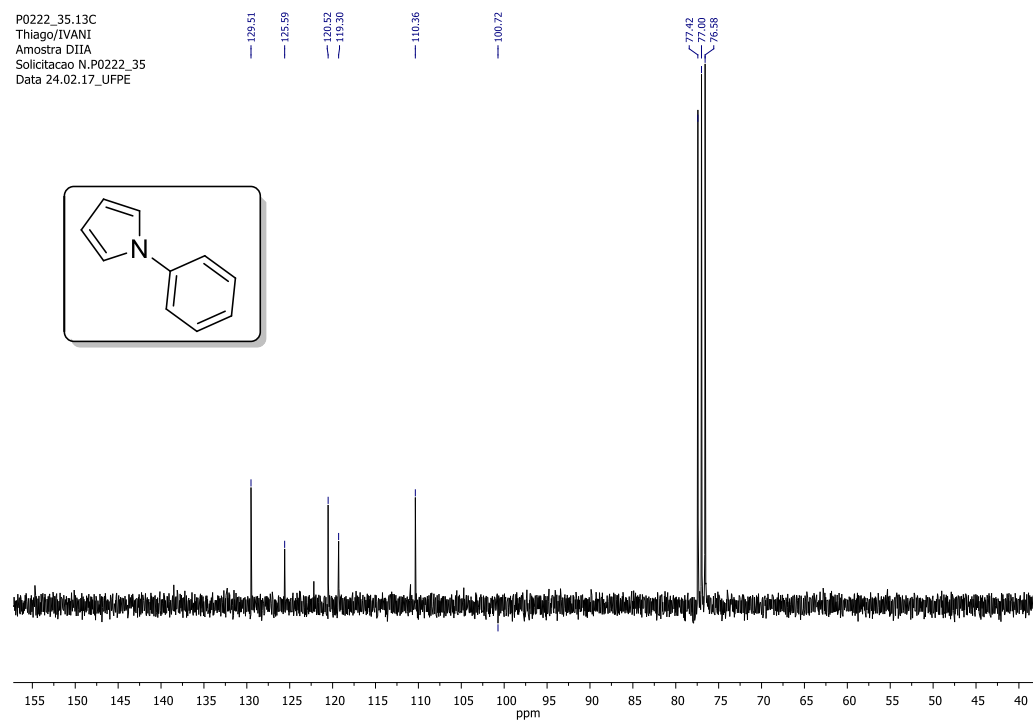


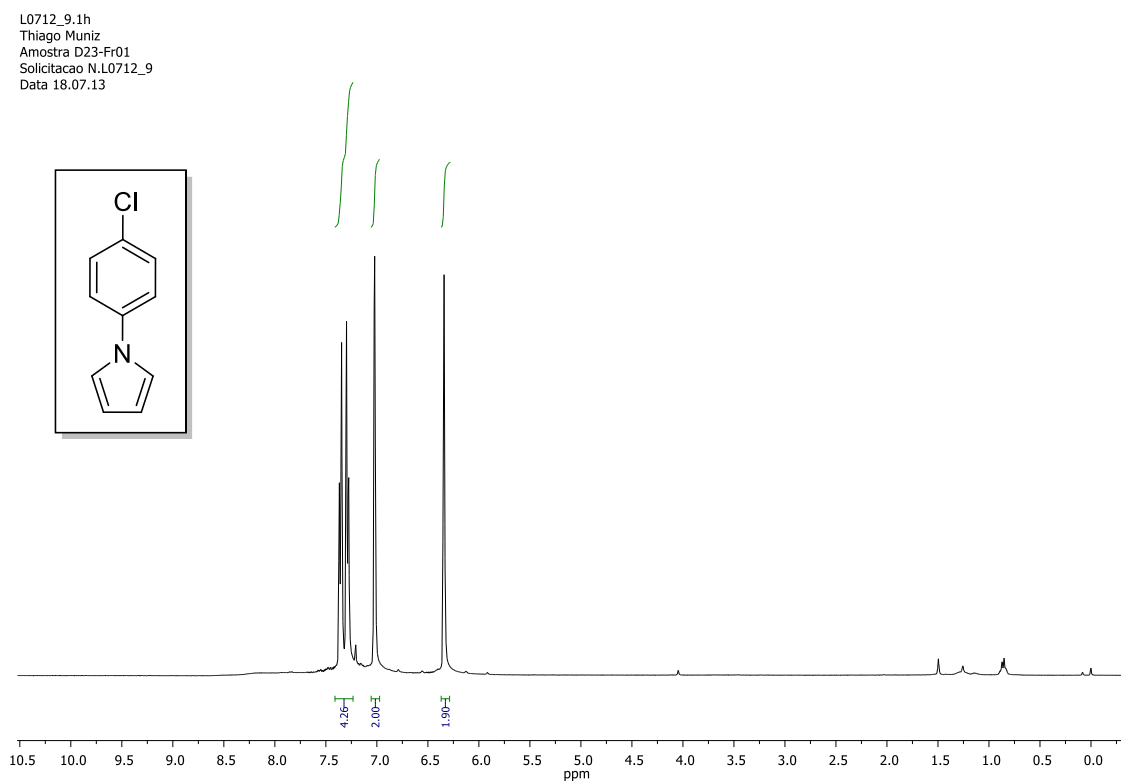
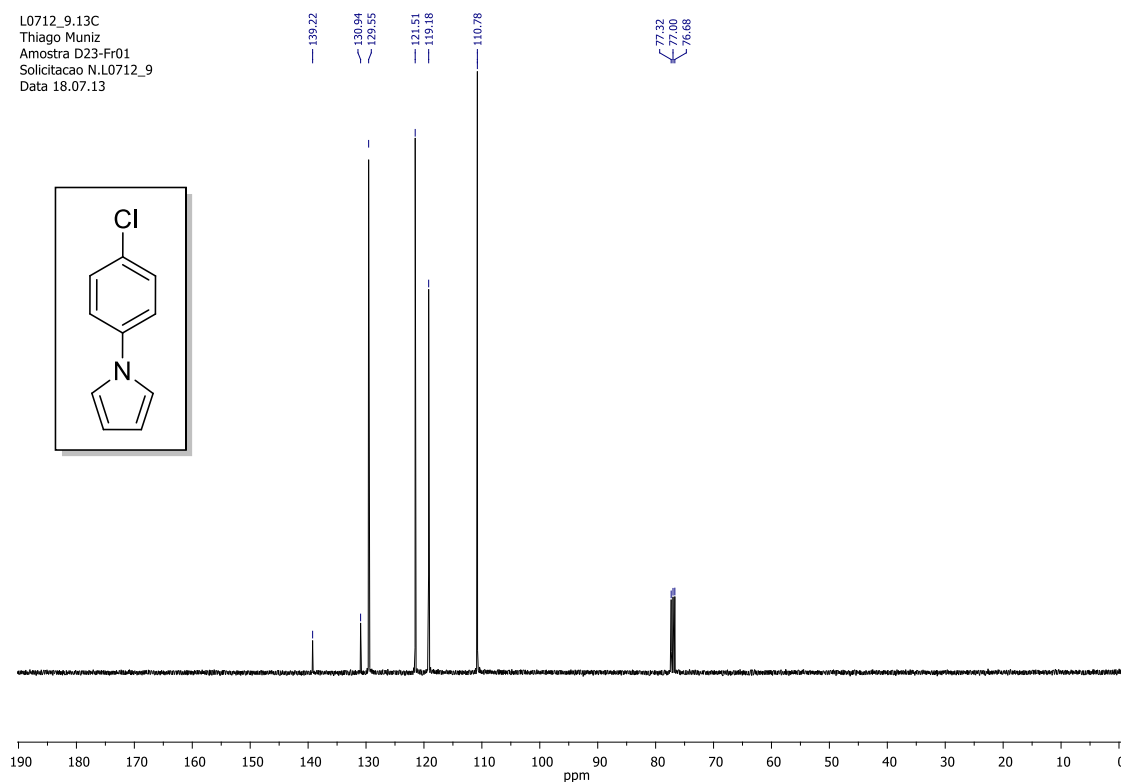
Figura 21: RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrol.Figura 22: RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do *N*-(4-Clorofenil)-1*H*-pirrol.

Figura 23: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) do *N*-(3,4-Dimetilfenil)-1*H*-pirrol.

M0529_10.1h
Thiago Muniz
Amostra D84
Solicitacao N. M0529-10
30.05.2015 UFPE

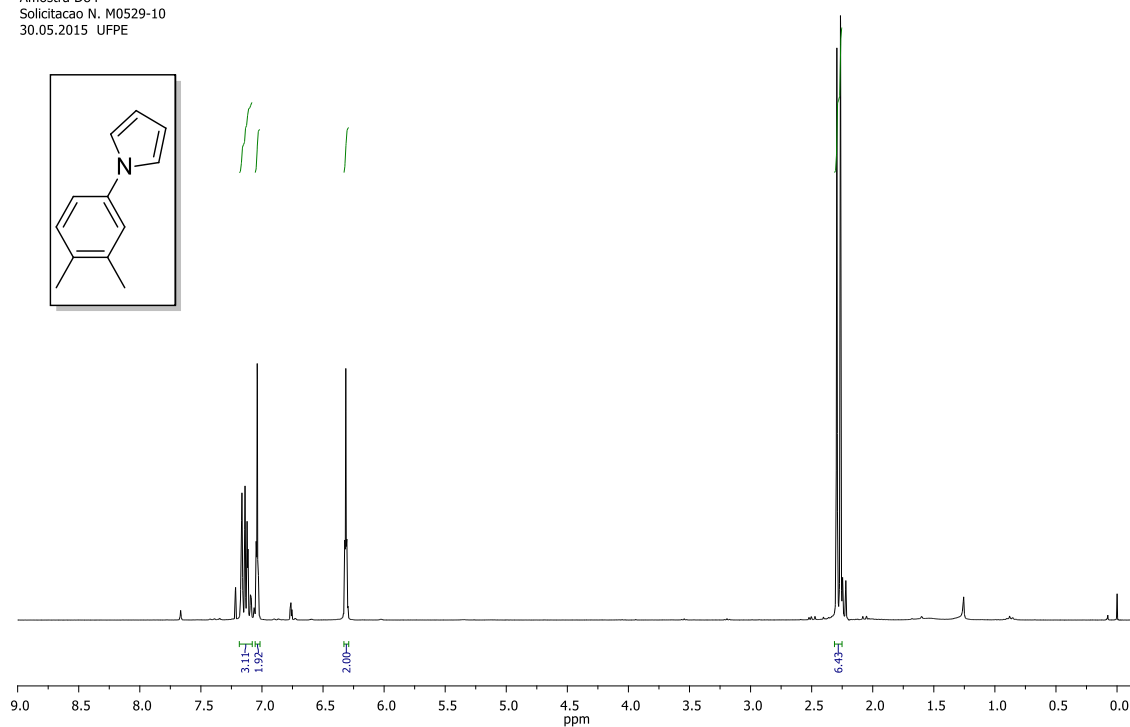


Figura 24: RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do *N*-(3,4-Dimetilfenil)-1*H*-pirrol.

M0529_10.13c
Thiago Muniz
Amostra D84
Solicitacao N. M0529-10
30.05.2015 UFPE

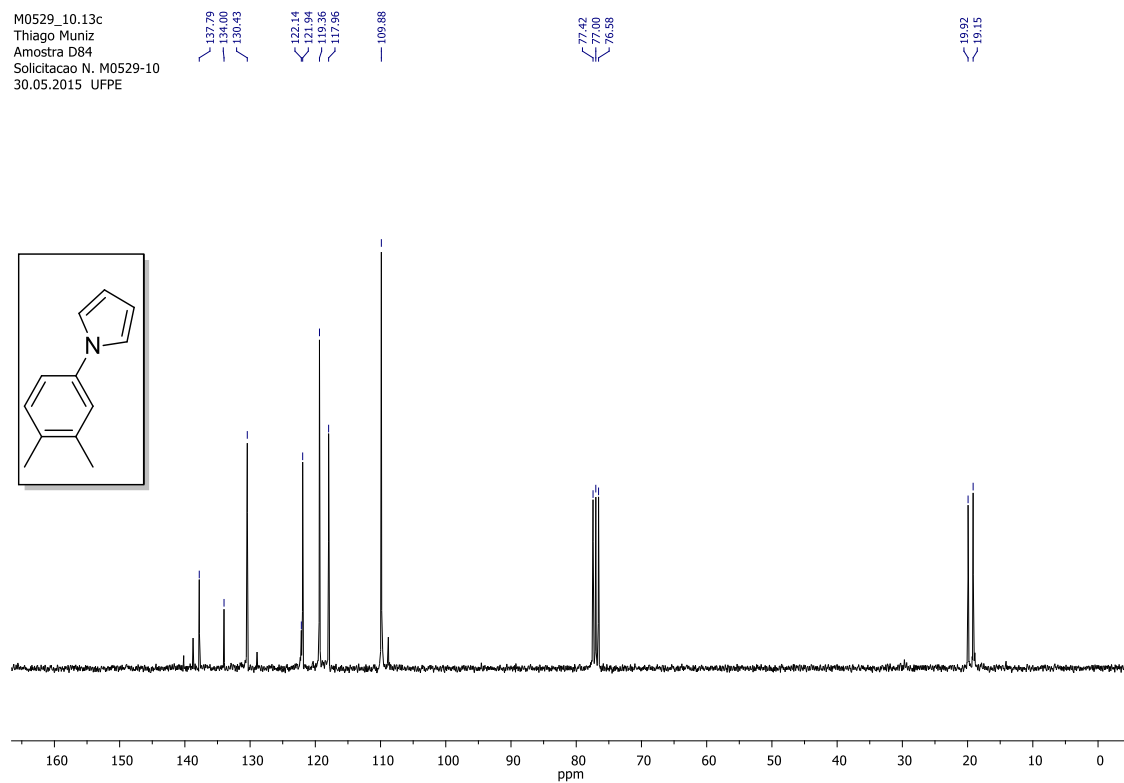


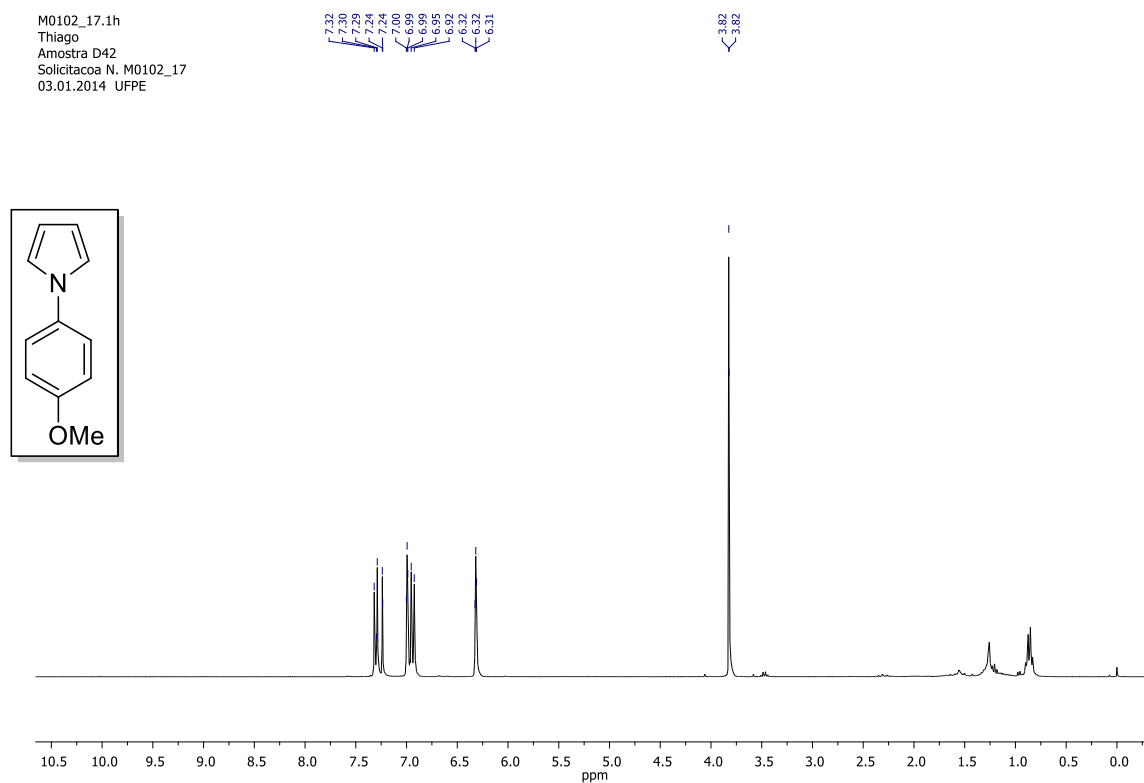
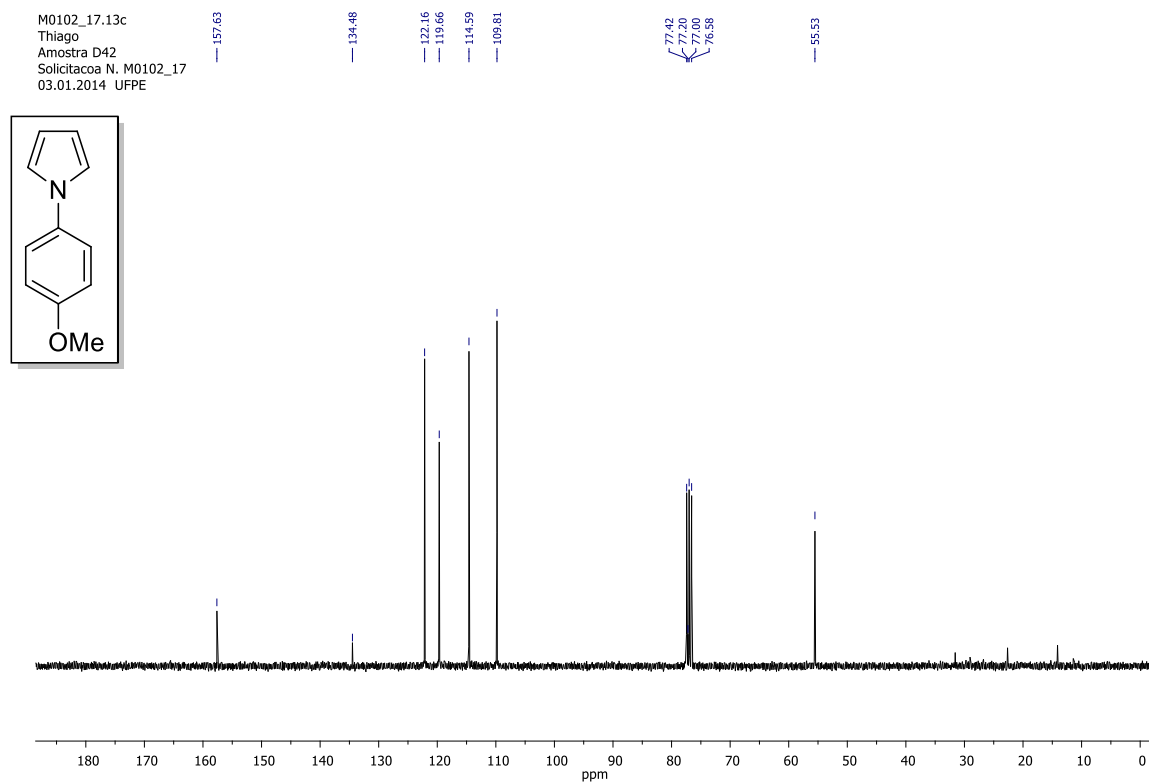
Figura 25: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) do *N*-(4-Metoxifenil)-1*H*-pirrol.Figura 26: RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do *N*-(4-Metoxifenil)-1*H*-pirrol.

Figura 27: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) do 3-(1*H*-pirrol-1-il)fenol.

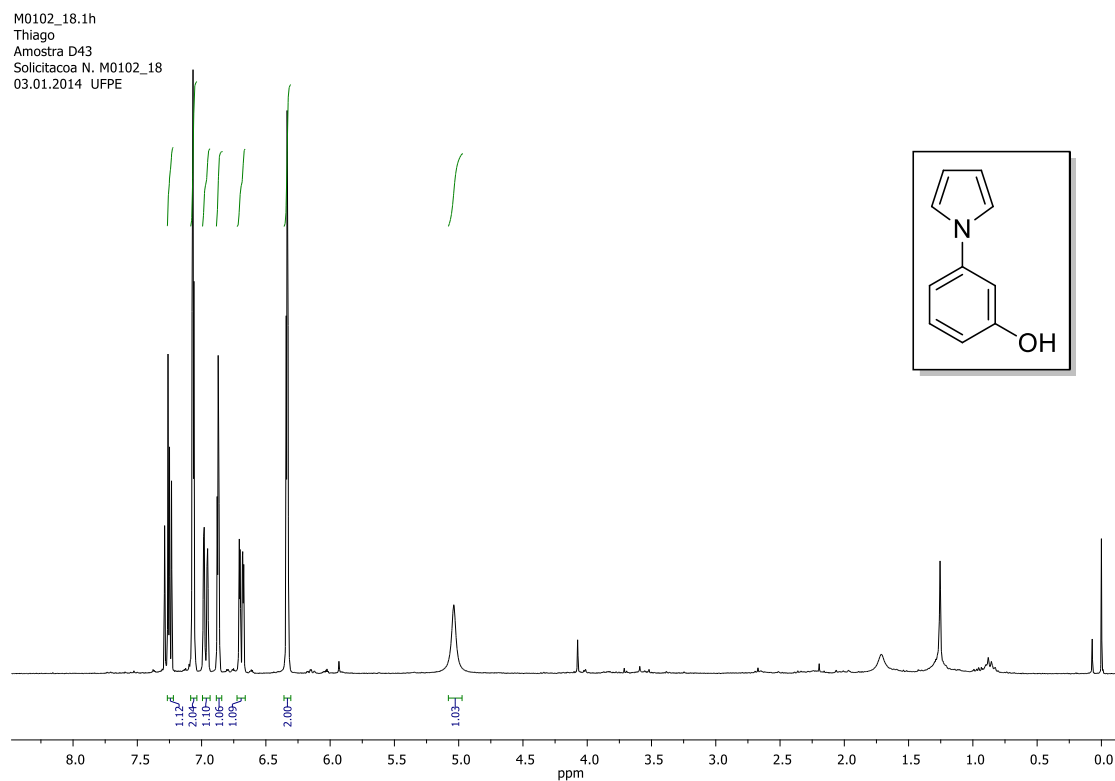


Figura 28: RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do 3-(1*H*-pirrol-1-il)-fenol.

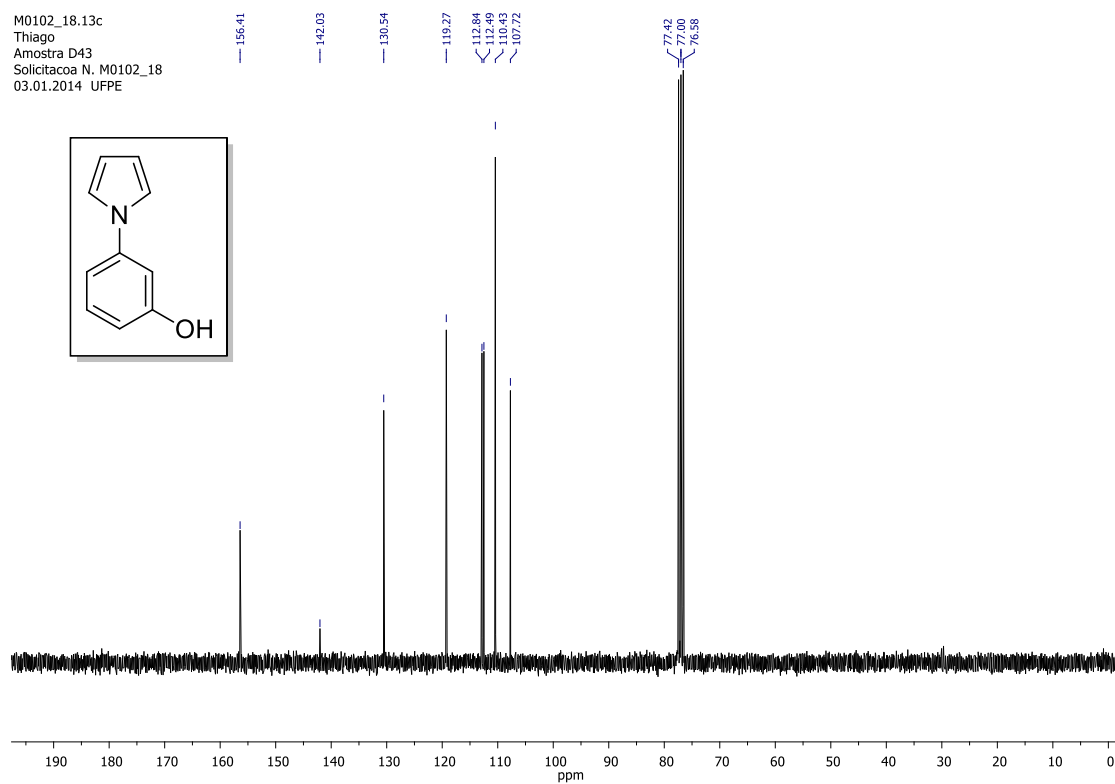


Figura 29: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) do *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirrol.

M1113_2.1h
Thiago Muniz
Amostra D105
Solicitacao N.M1113-2
Data 13.11.14_UFPE

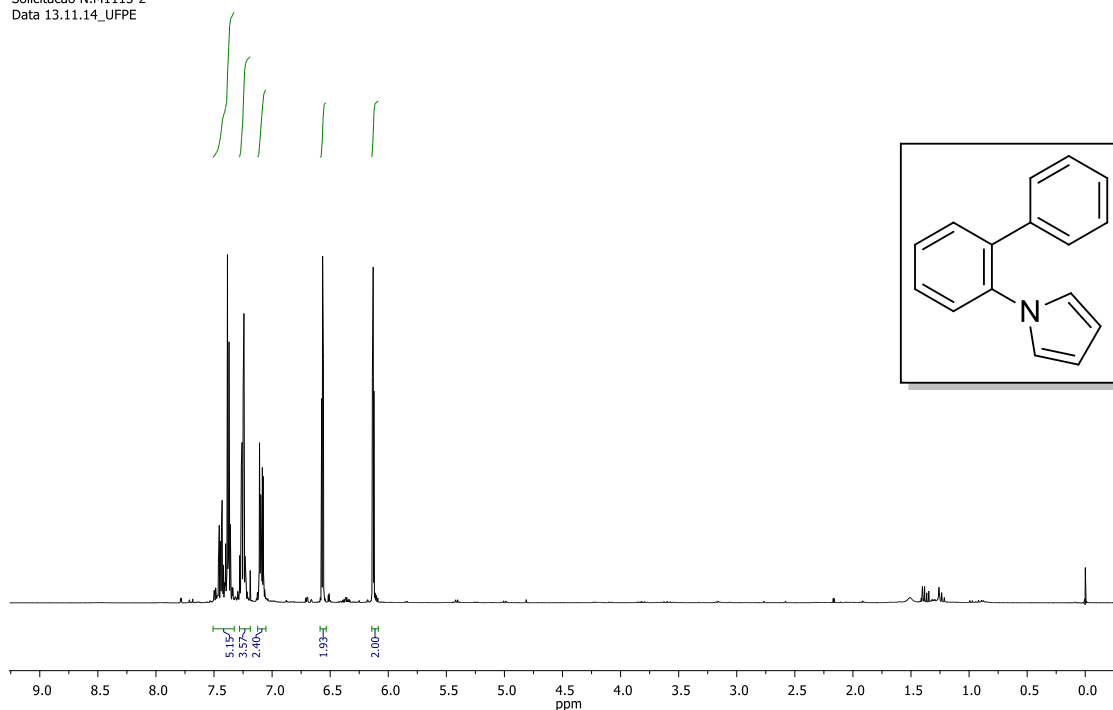


Figura 30 :RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirrol.

M1113_2.13c
Thiago Muniz
Amostra D105
Solicitacao N.M1113-2
Data 13.11.14_UFPE

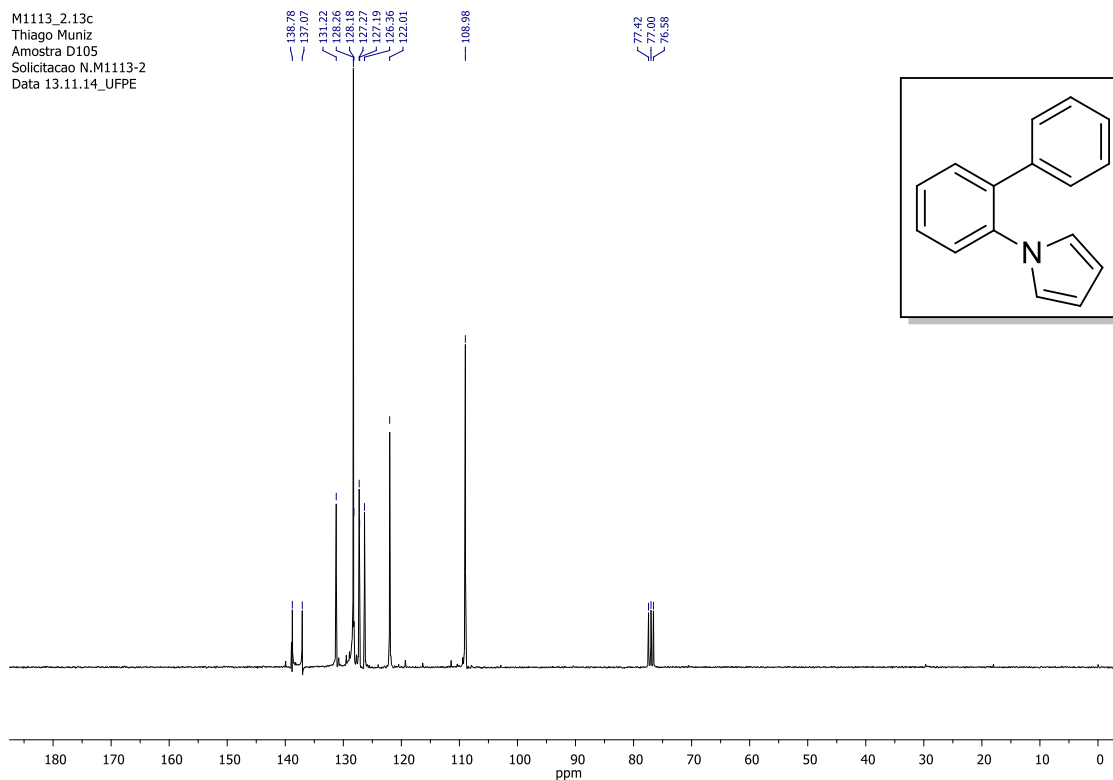


Figura 31: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) do *N*-(Feniletil)-1*H*-pirrol.

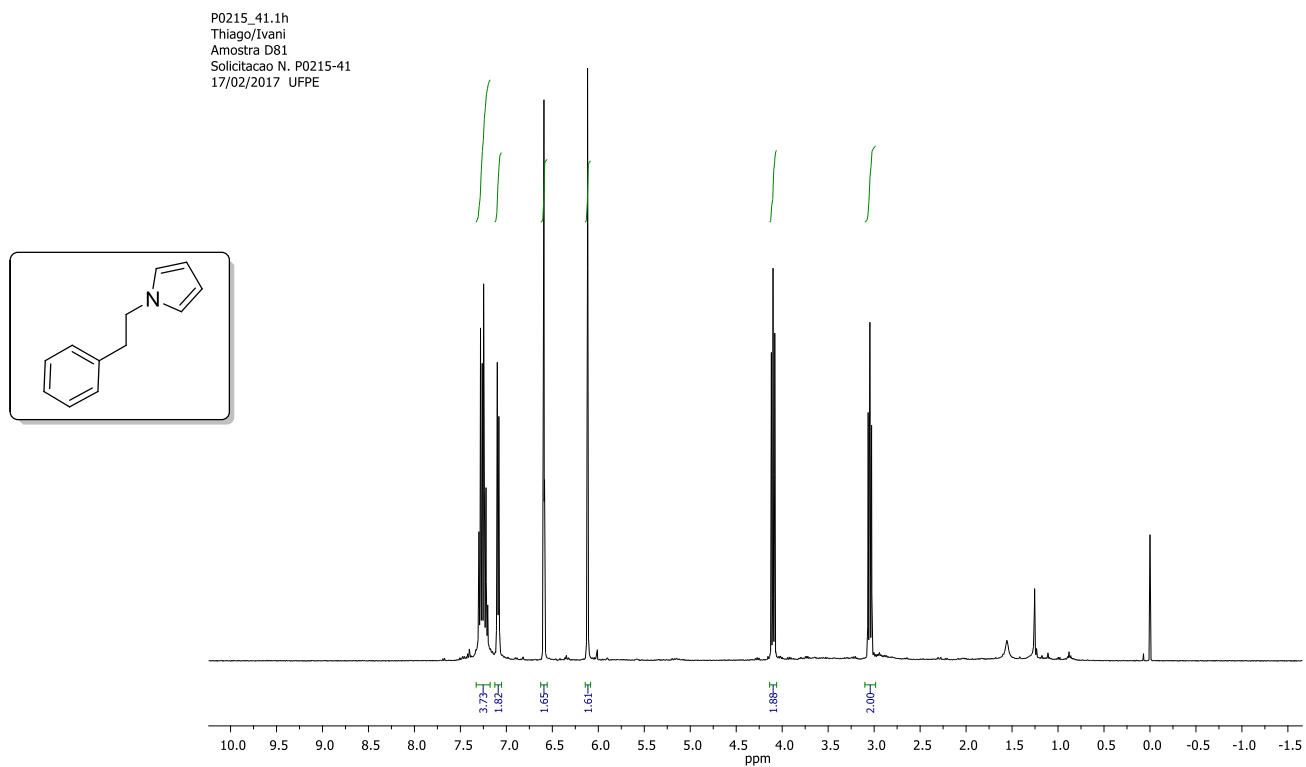


Figura 32: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do *N*-(Feniletil)-1*H*-pirrol.

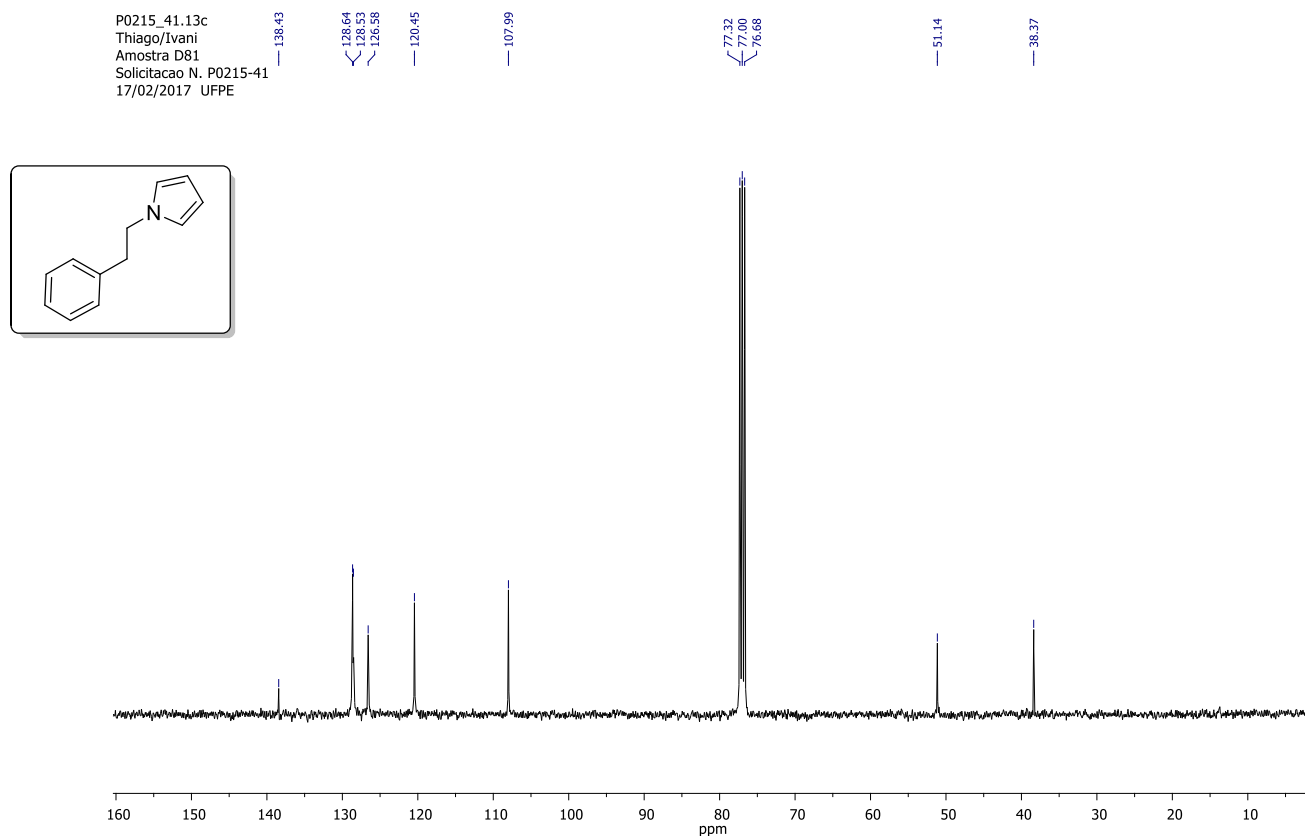


Figura 33: CG/EM do *N*-(Feniletil)-1*H*-pirrol.

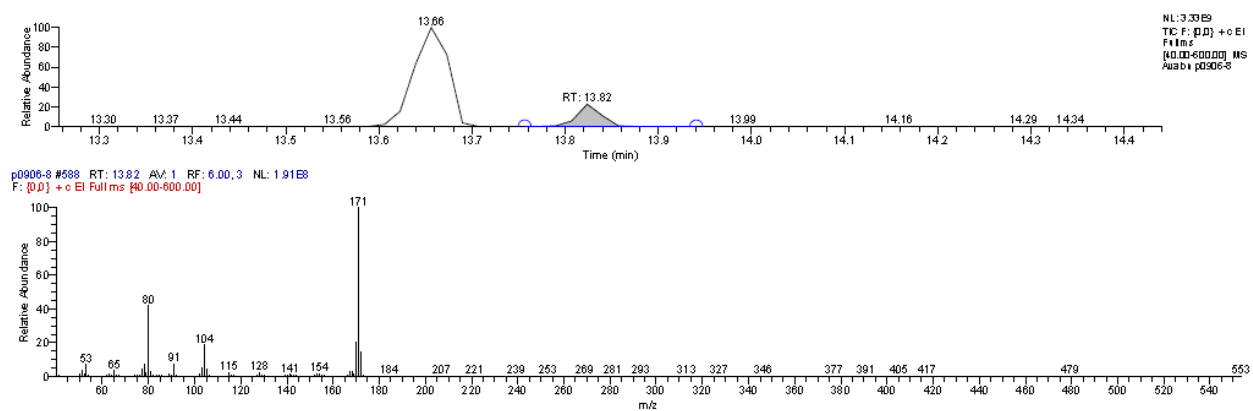


Figura 34: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do *N*-(3-fenilpropil)-1*H*-pirrol.

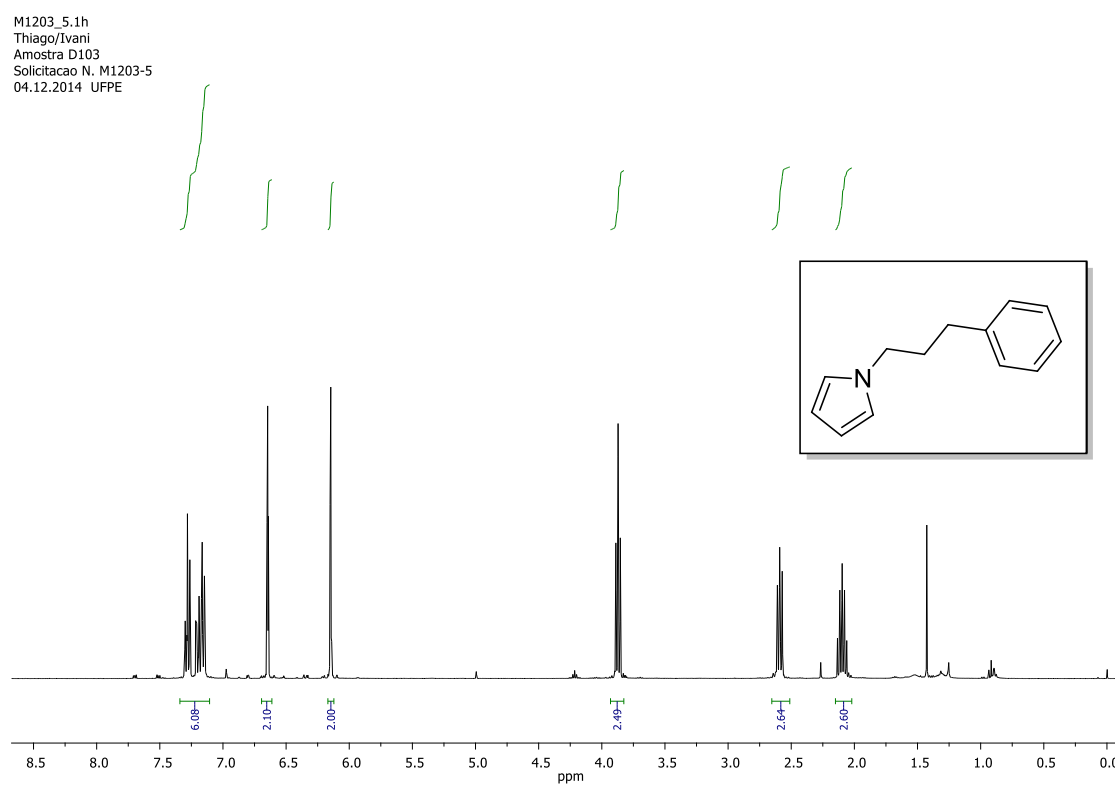


Figura 35: RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do *N*-(3-fenilpropil)-1*H*-pirrol.

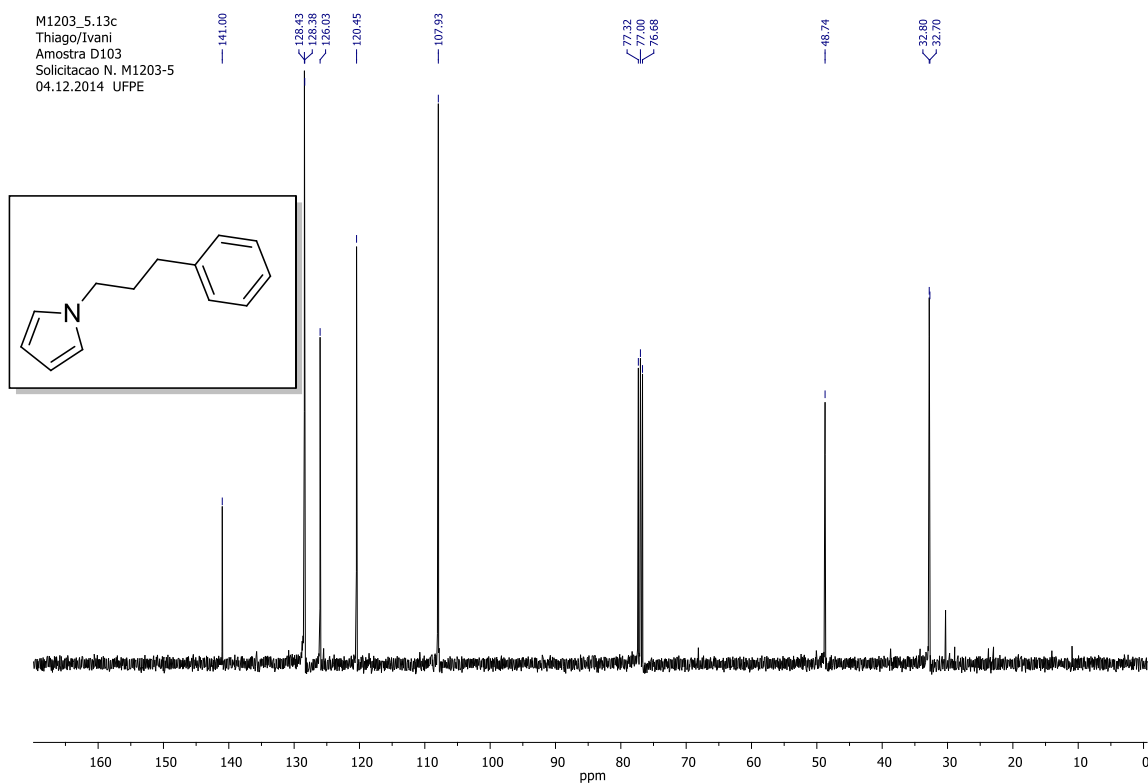


Figura 36: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do *N*-(3,3-Difenilpropil)-1*H*-pirrol.

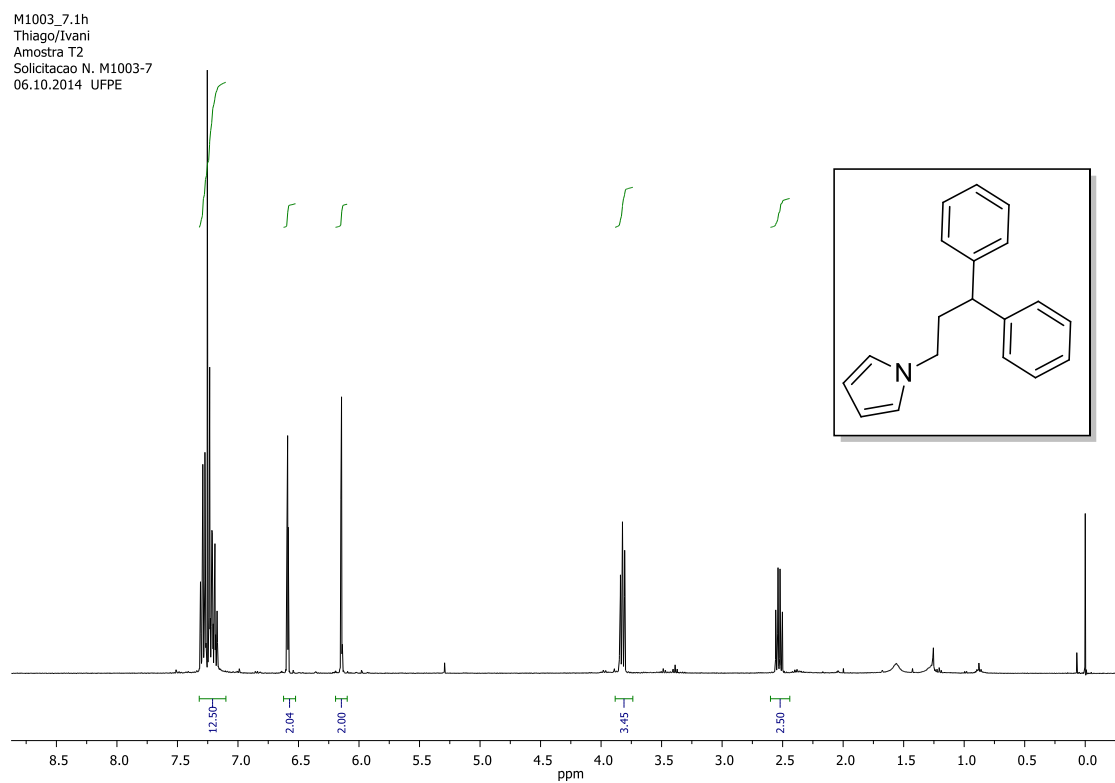


Figura 37: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do *N*-(3,3-Difenilpropil)-1*H*-pirrol.

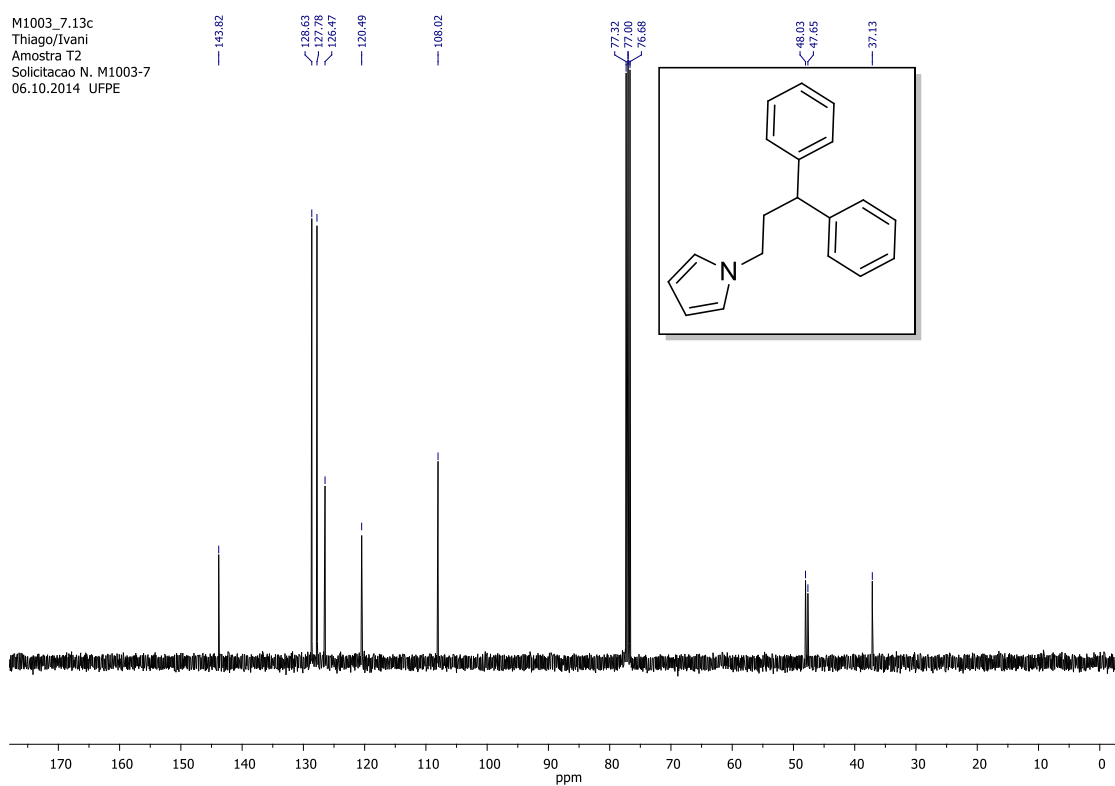


Figura 38: CG/EM do *N*-(3,3-Difenilpropil)-1*H*-pirrol.

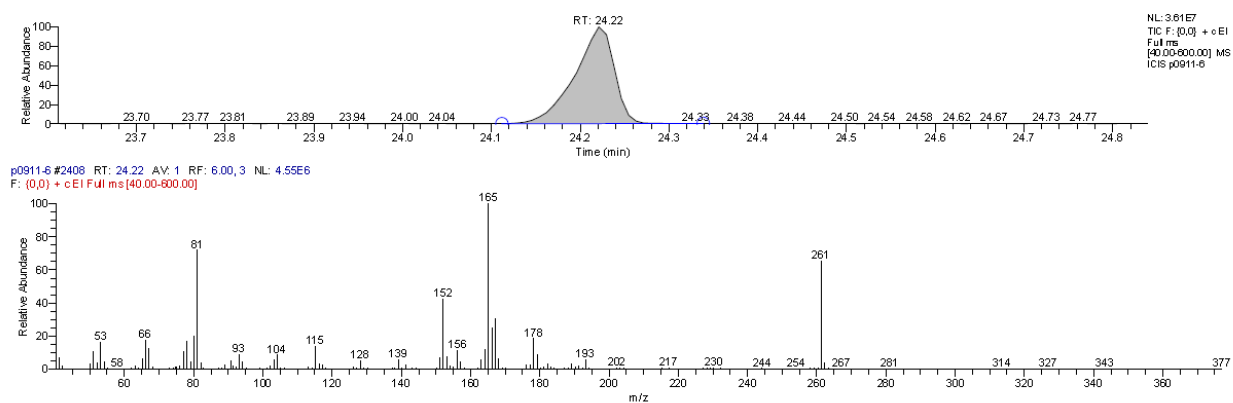
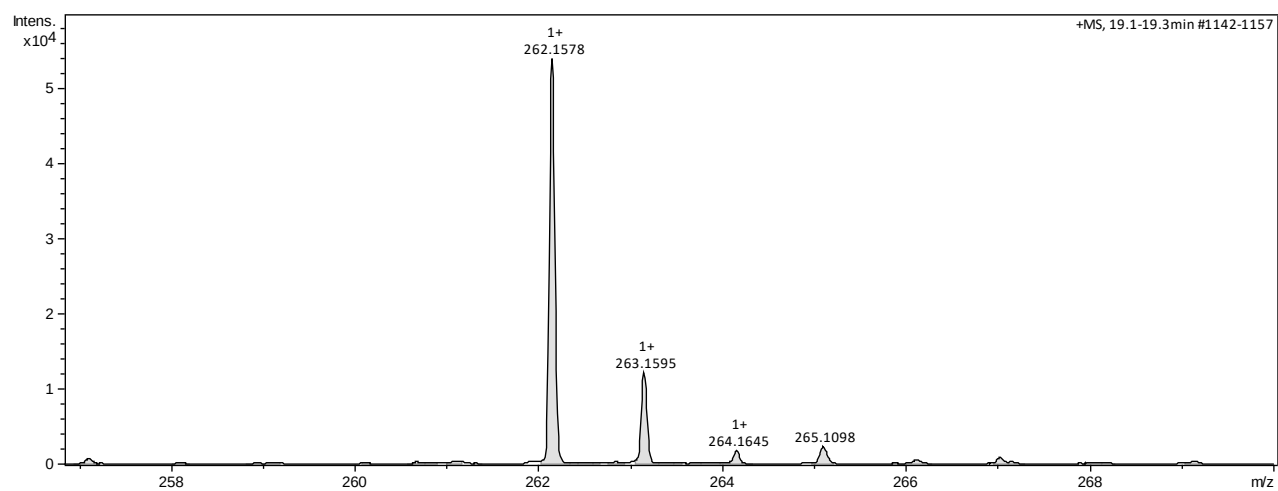


Figura 39: HR/MS ([M+1]) *N*-(3,3-Difenilpropil)-1*H*-pirrol.

APÊNDICE B – REFORMATSKY

Figura 40 :RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-fenilpropanoato de etila.

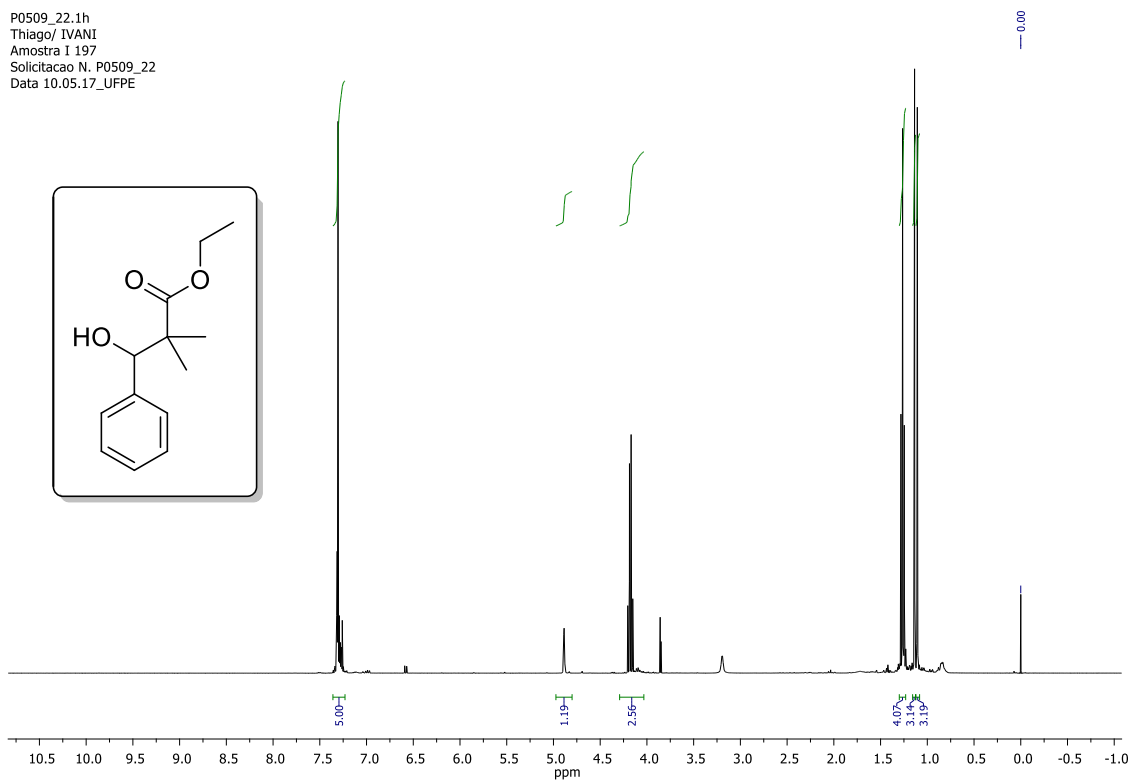


Figura 41: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-fenilpropanoato de etila.

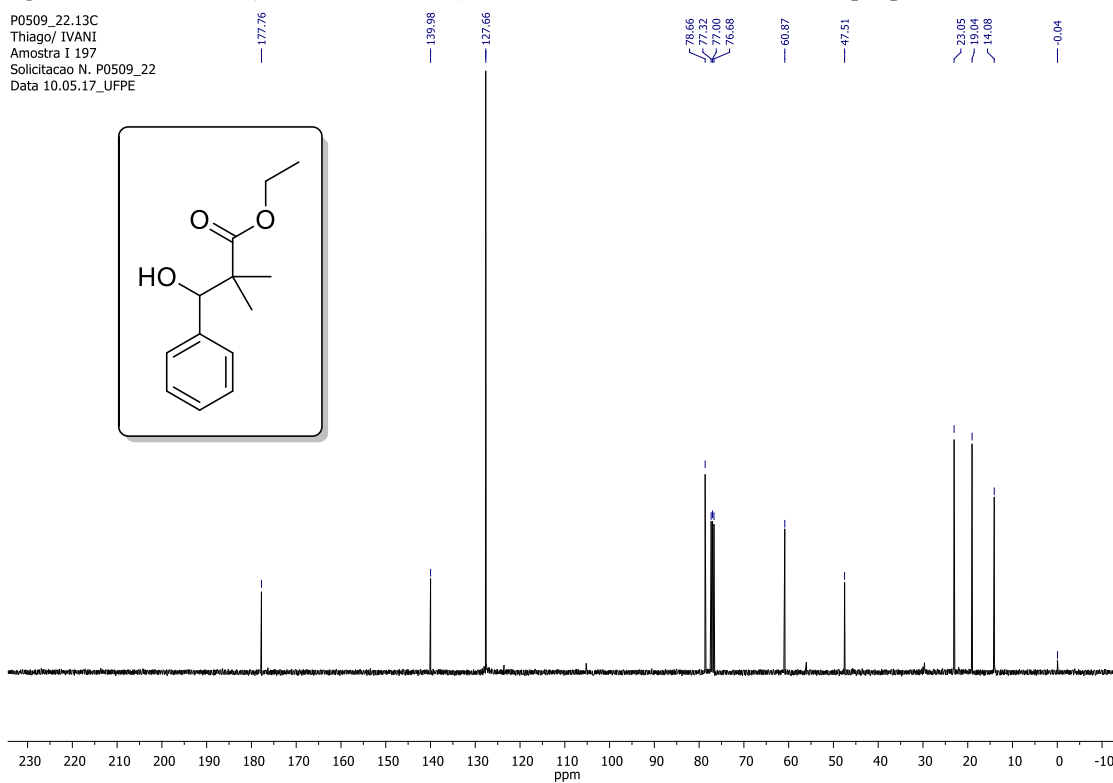


Figura 42: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(3,4,5-trimetoxifenil) propanoato de etila.

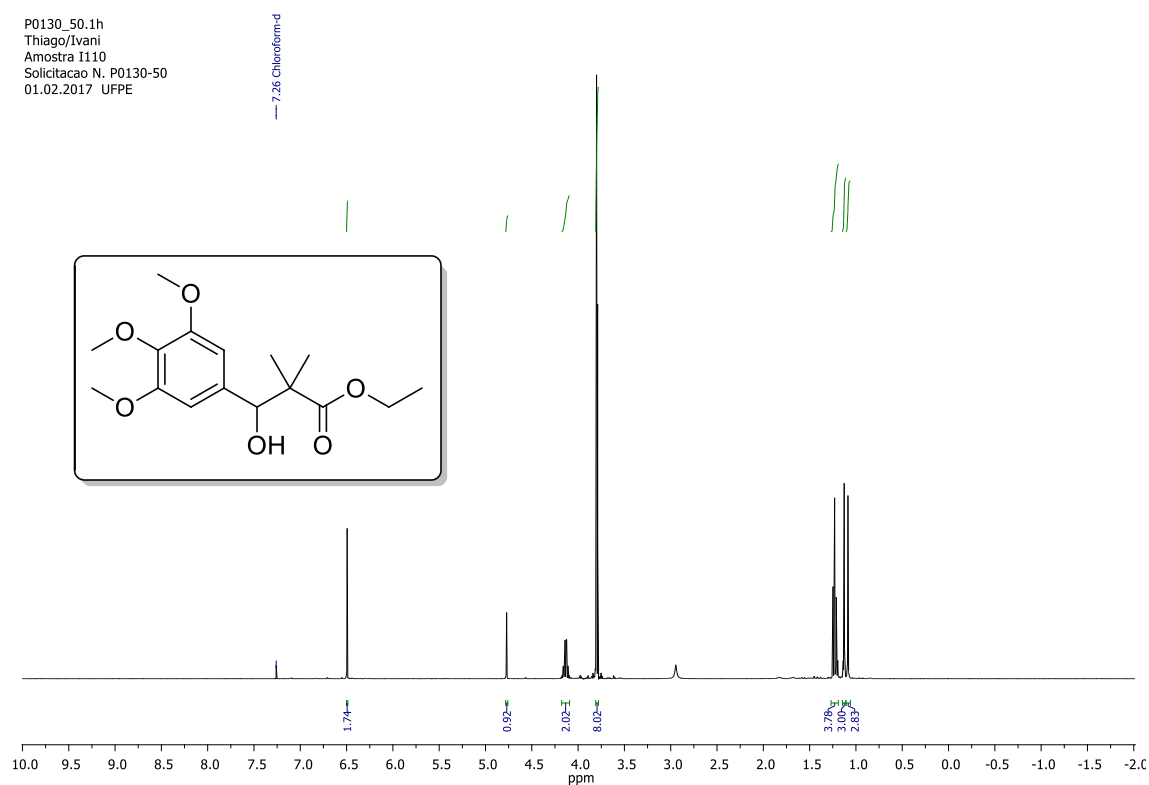


Figura 43: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(3,4,5 trimetoxifenil) propanoato de etila.

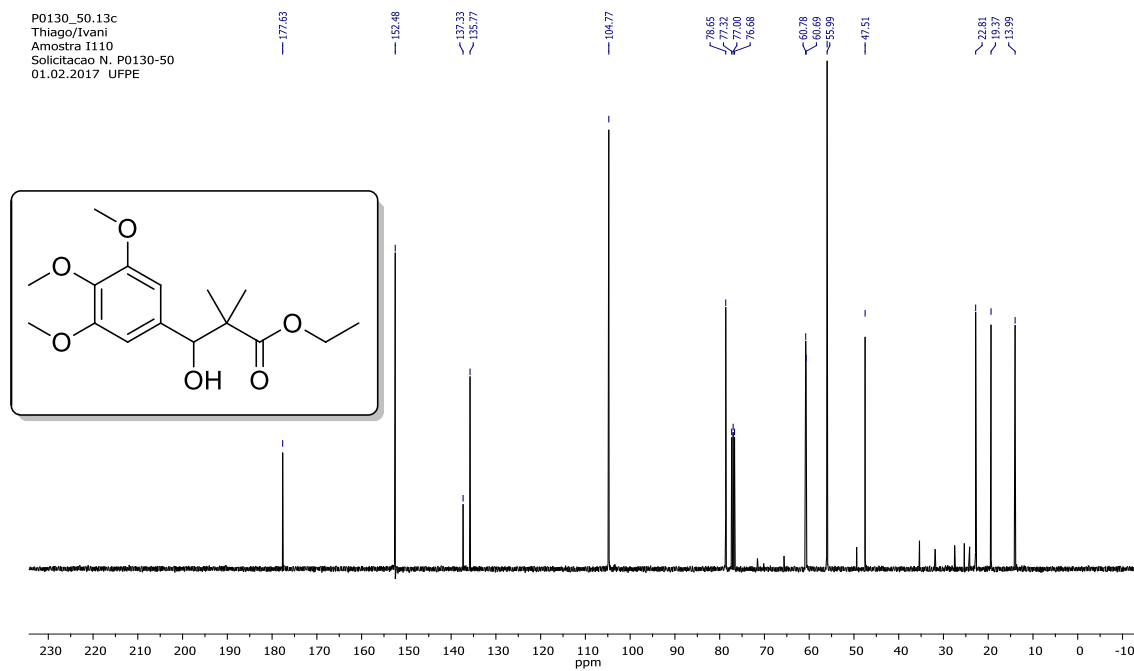


Figura 44: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(o-tolil)propanoato de etila.

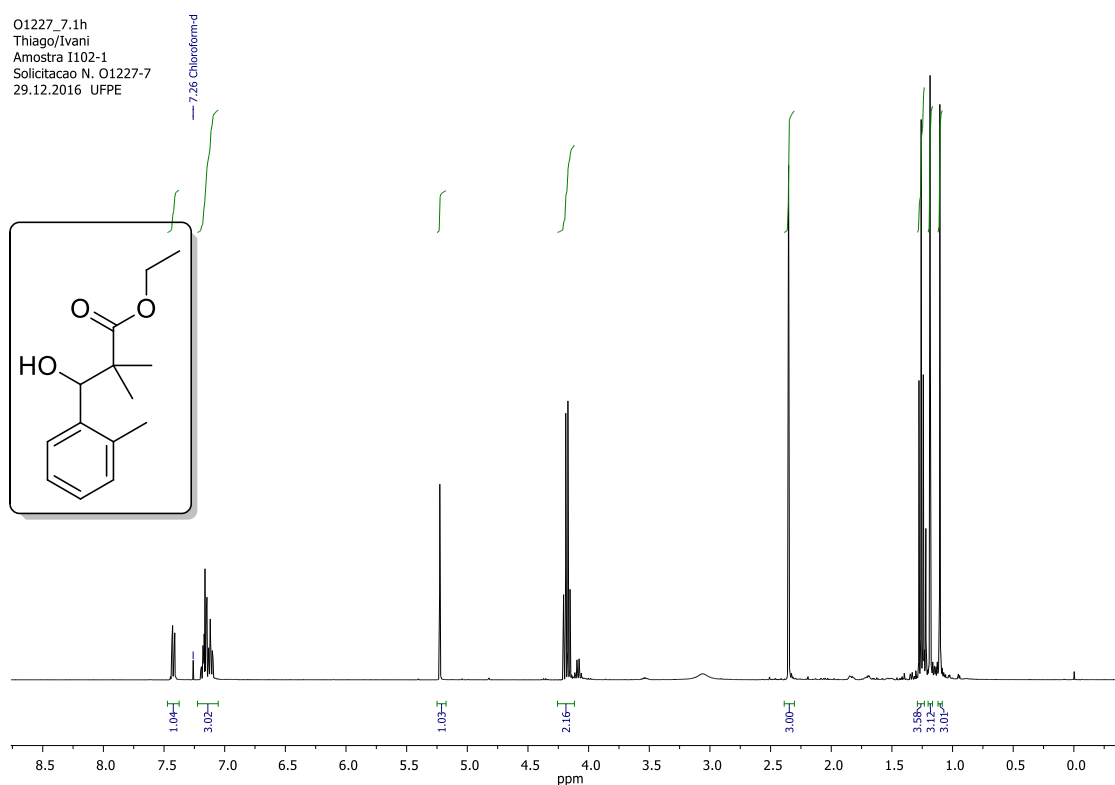


Figura 45: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-2,2-dimetil-3-(o-tolil)propanoato de etila.

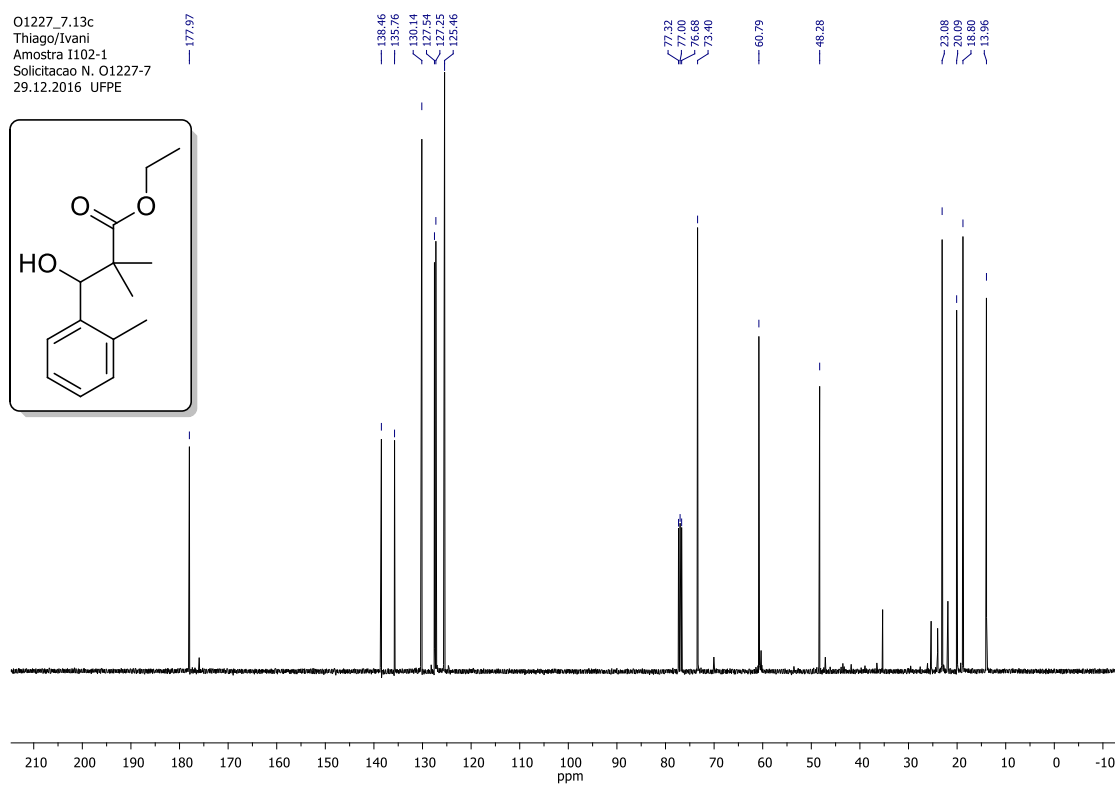


Figura 46: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-cianofenil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila.

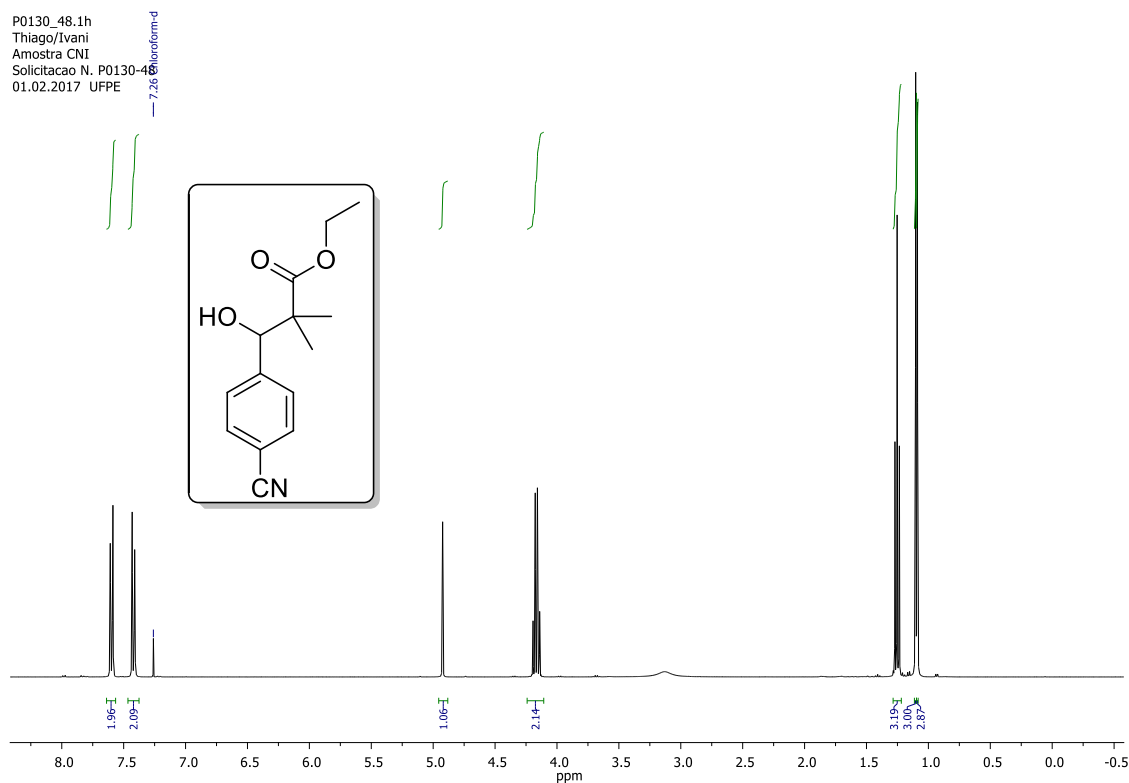


Figura 47: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-cianofenil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila.

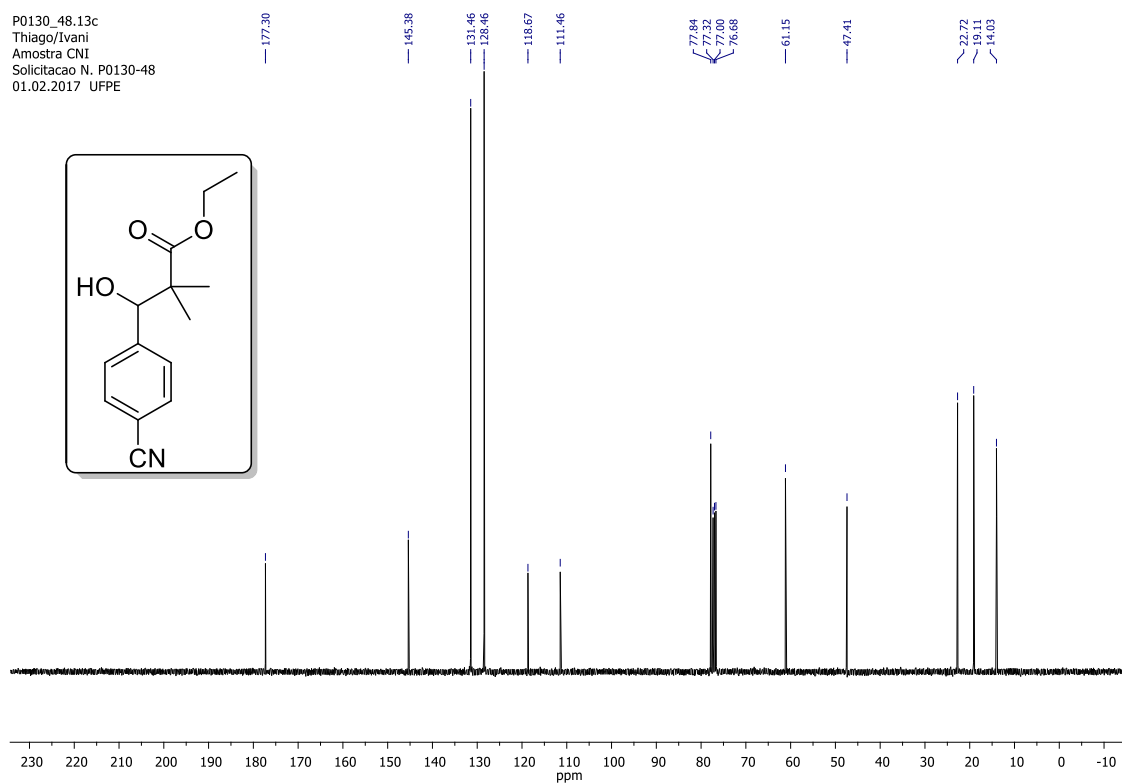


Figura 48: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-fluorofenil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila.

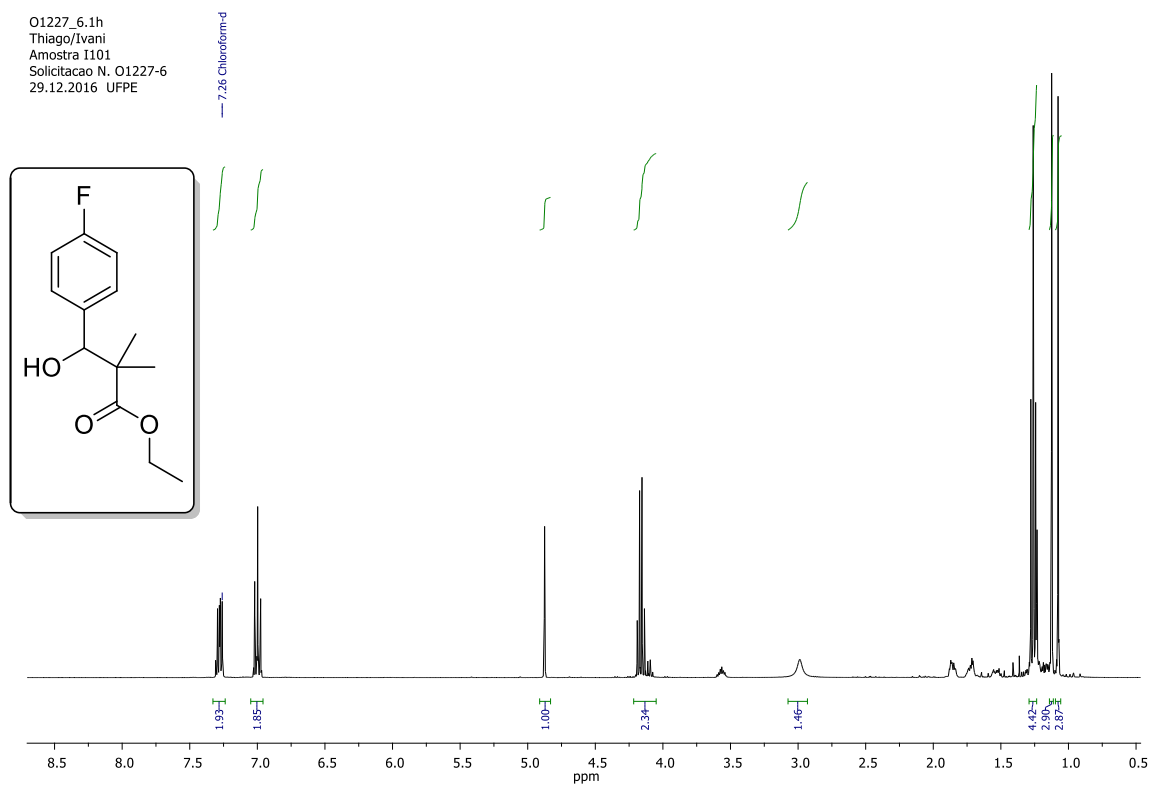


Figura 49: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-fluorofenil)-3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoato de etila.

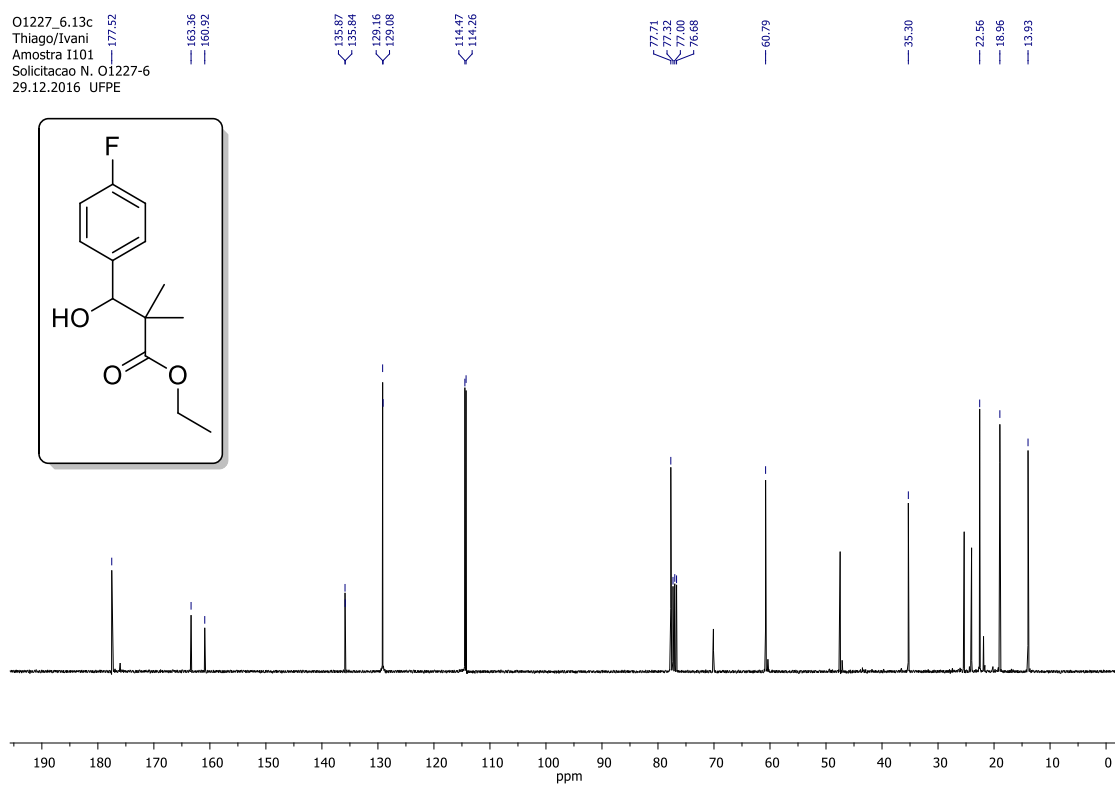


Figura 50: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-bromofenil)-3-hidróxi-2,2 -dimetilpropanoato de etila.

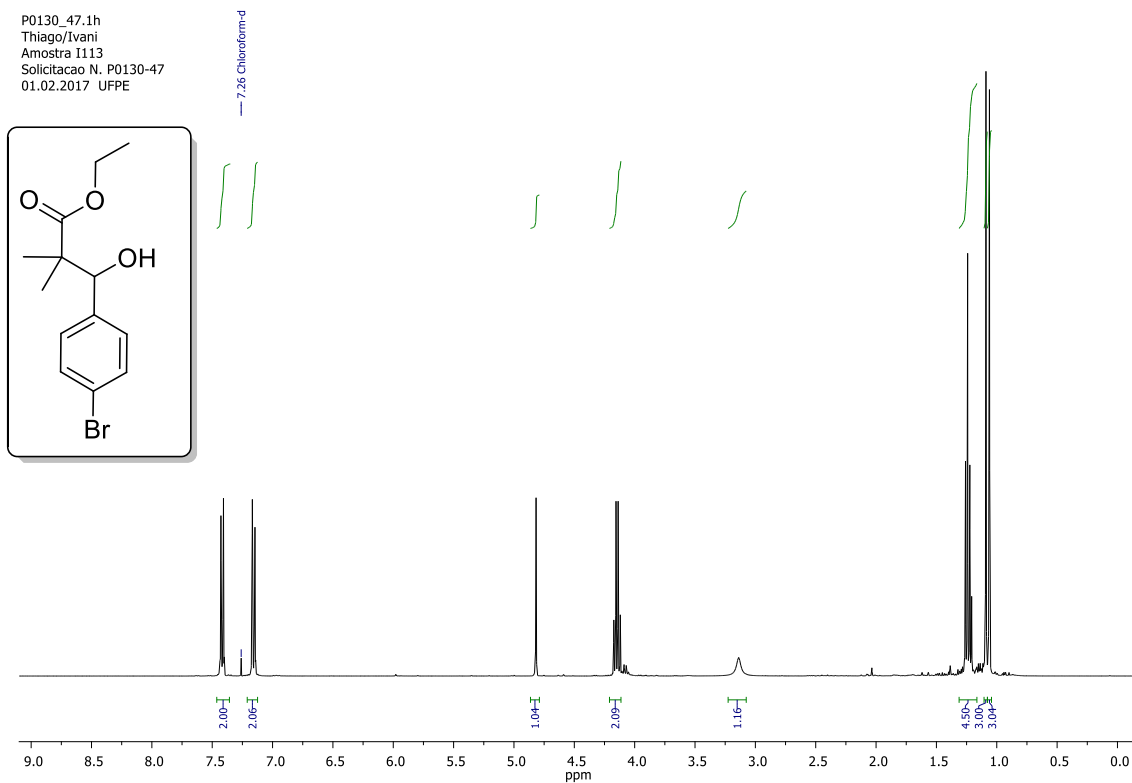


Figura 51: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-bromofenil)-3-hidróxi-2,2 -dimetilpropanoato de etila.

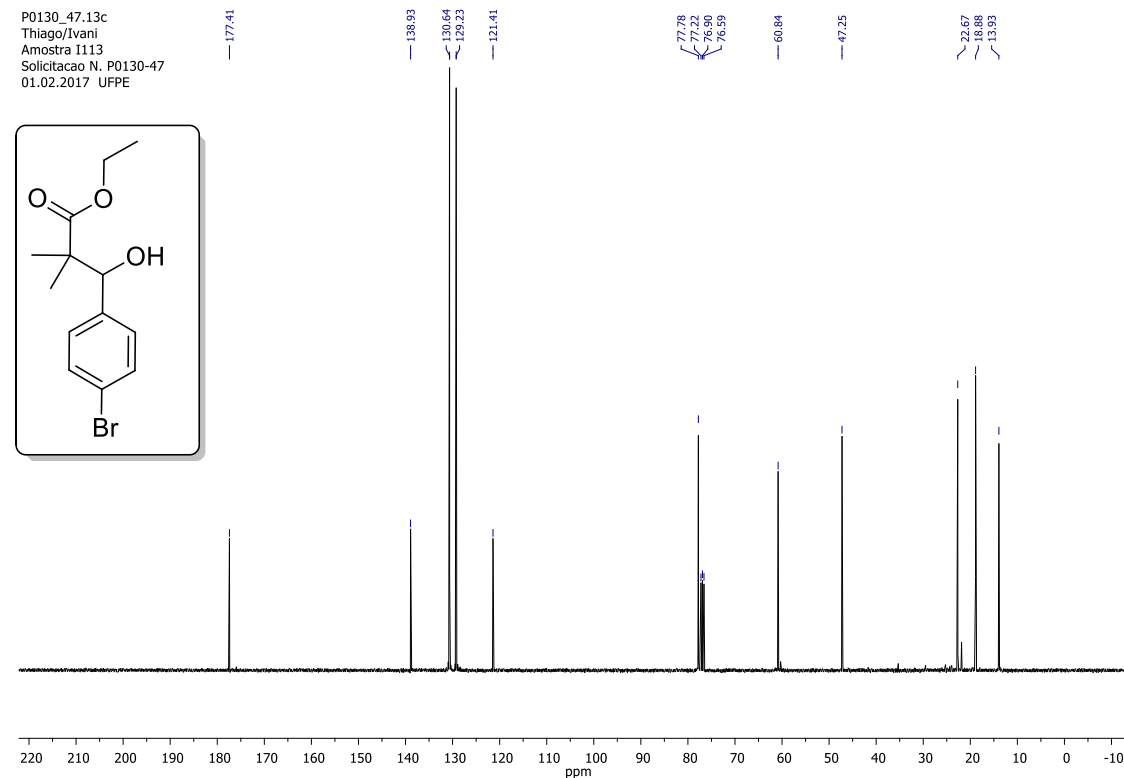


Figura 52: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-5-fenilpentanoato de etila.

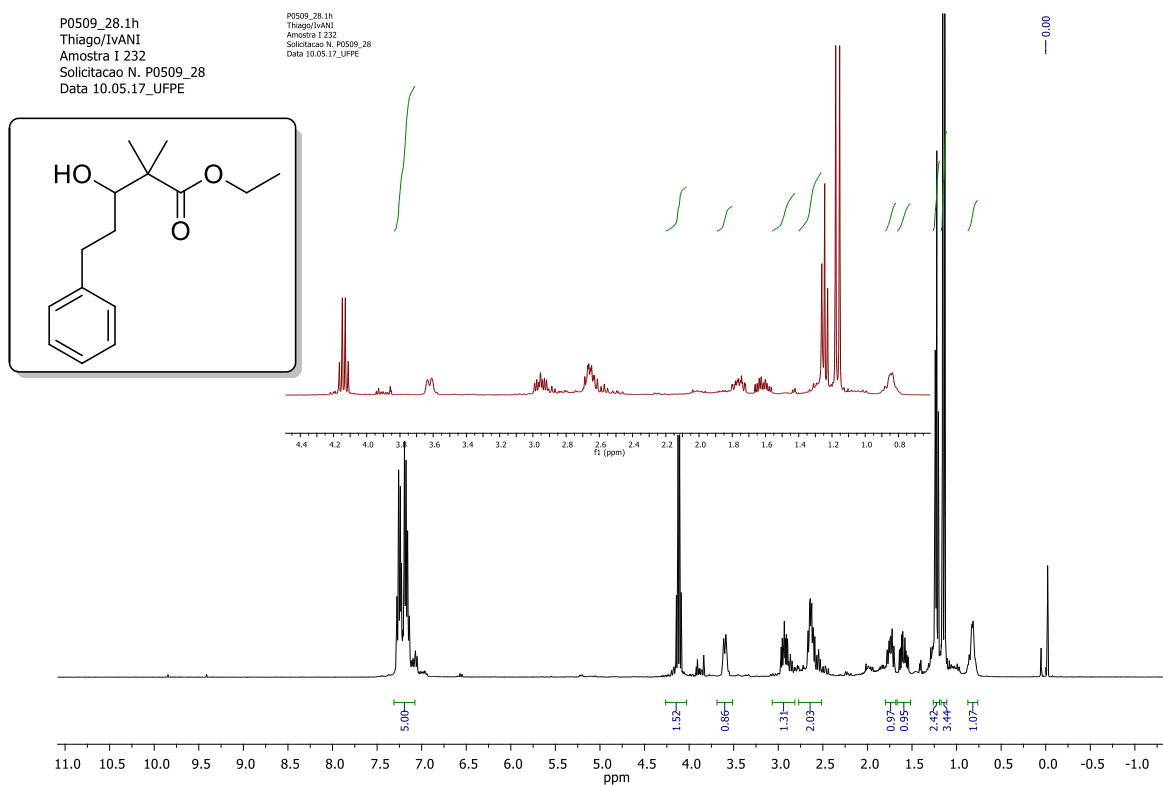


Figura 53: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-5-fenilpentanoato de etila.

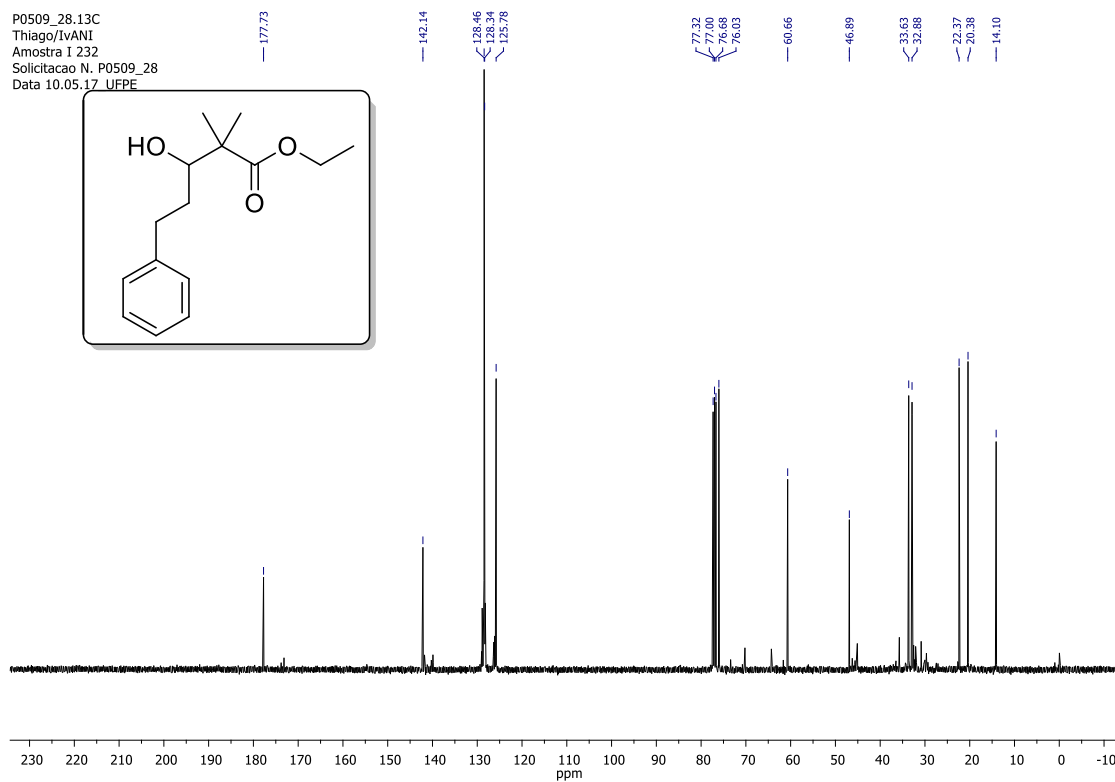


Figura 54: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-2,2-dimetilnonanoato de etila.

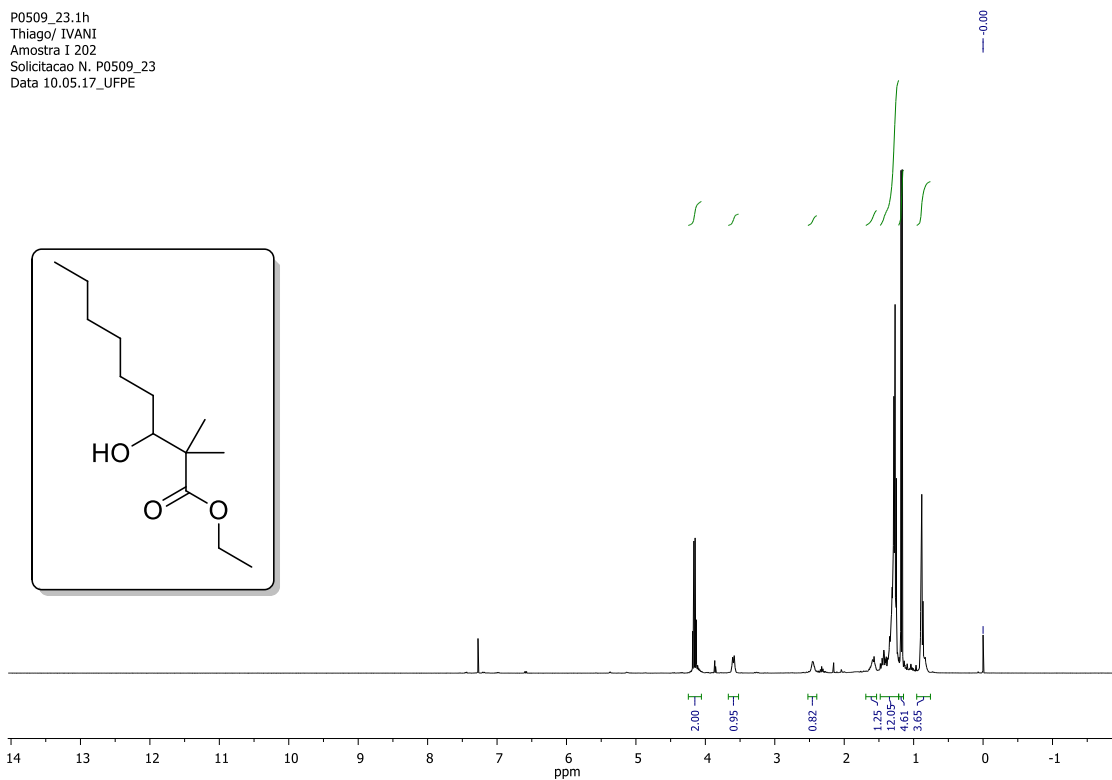


Figura 55: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-2,2-dimetilnonanoato de etila.

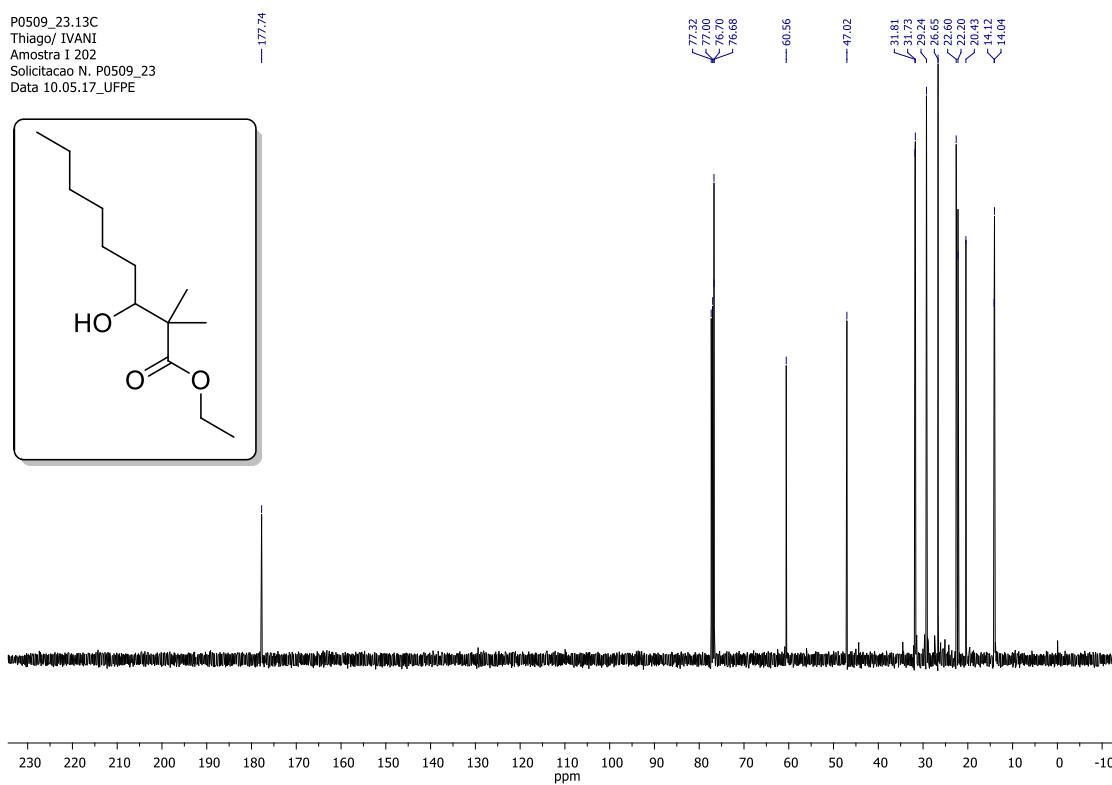


Figura 56: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 3-ciclohexil-3-hidr3xi-2,2-dimetilpropanoato de etila

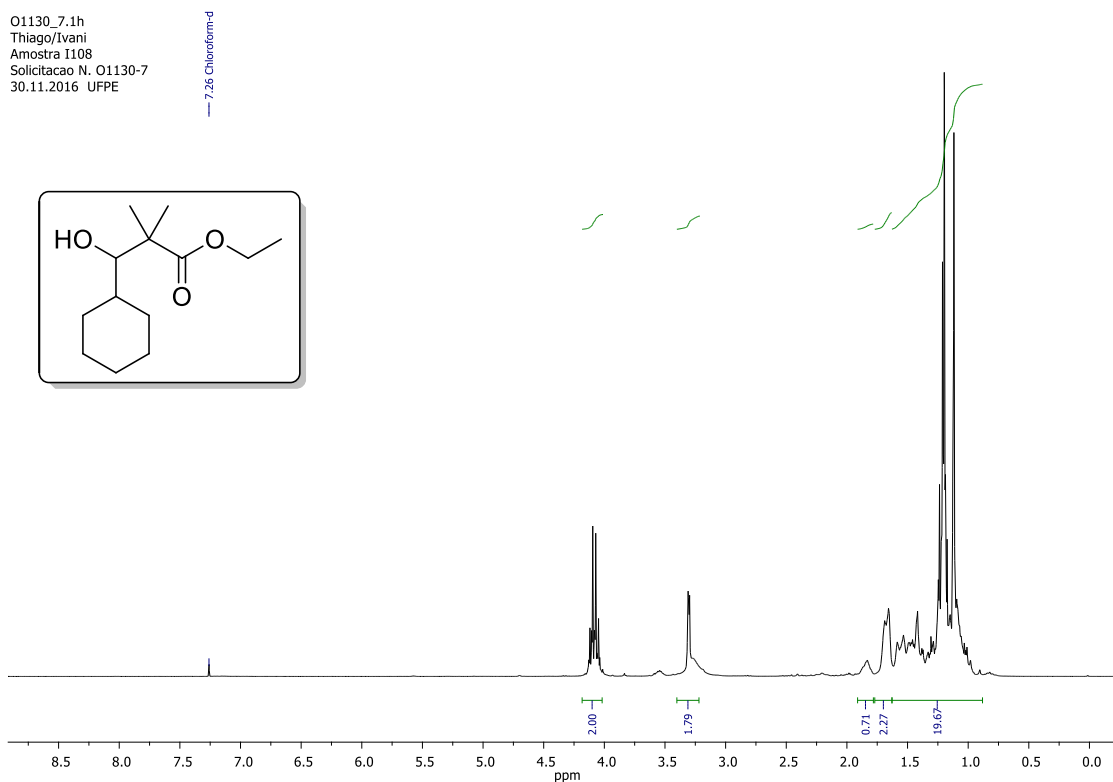


Figura 57: RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 3-ciclohexil-3-hidr3xi-2,2-dimetilpropanoato de etila.

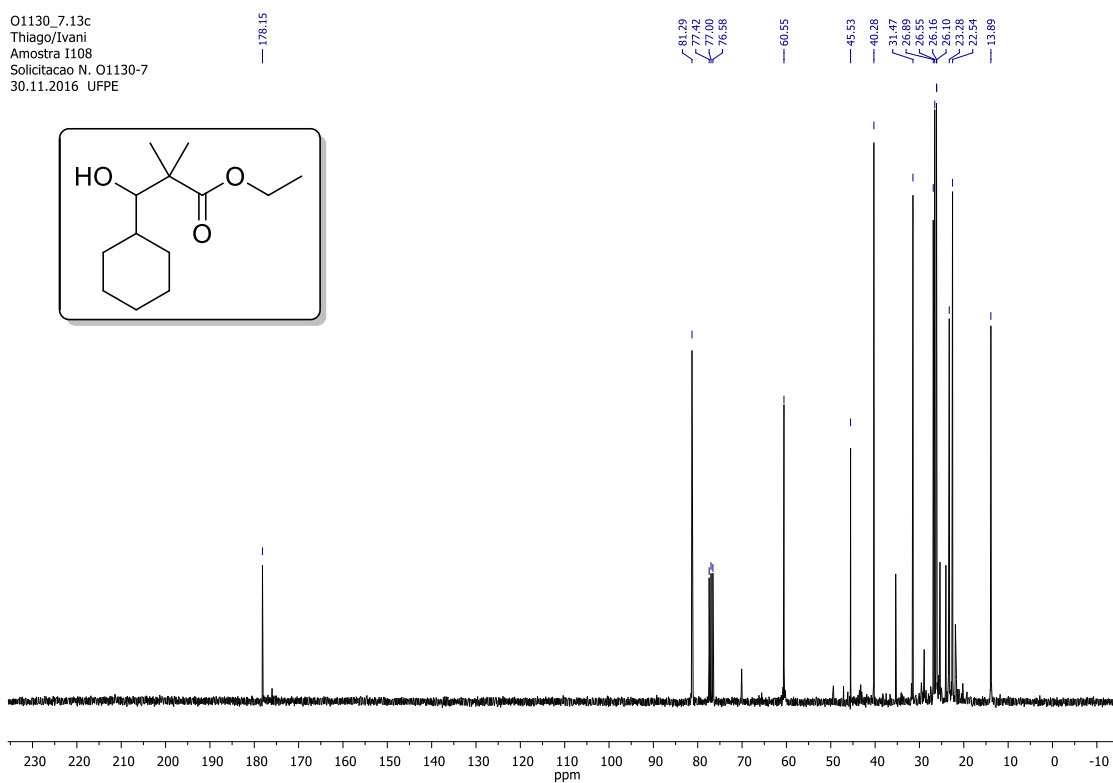


Figura 58: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-3-fenilpropanoato de etila.

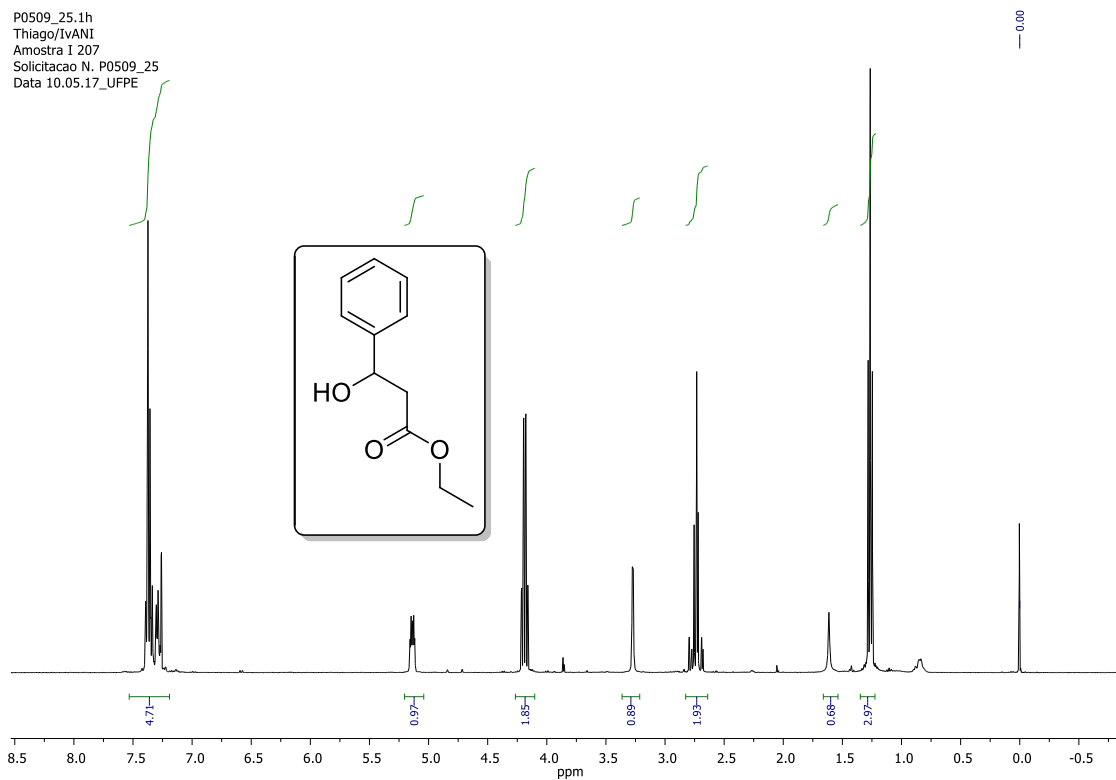


Figura 59: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-3-fenilpropanoato de etila.

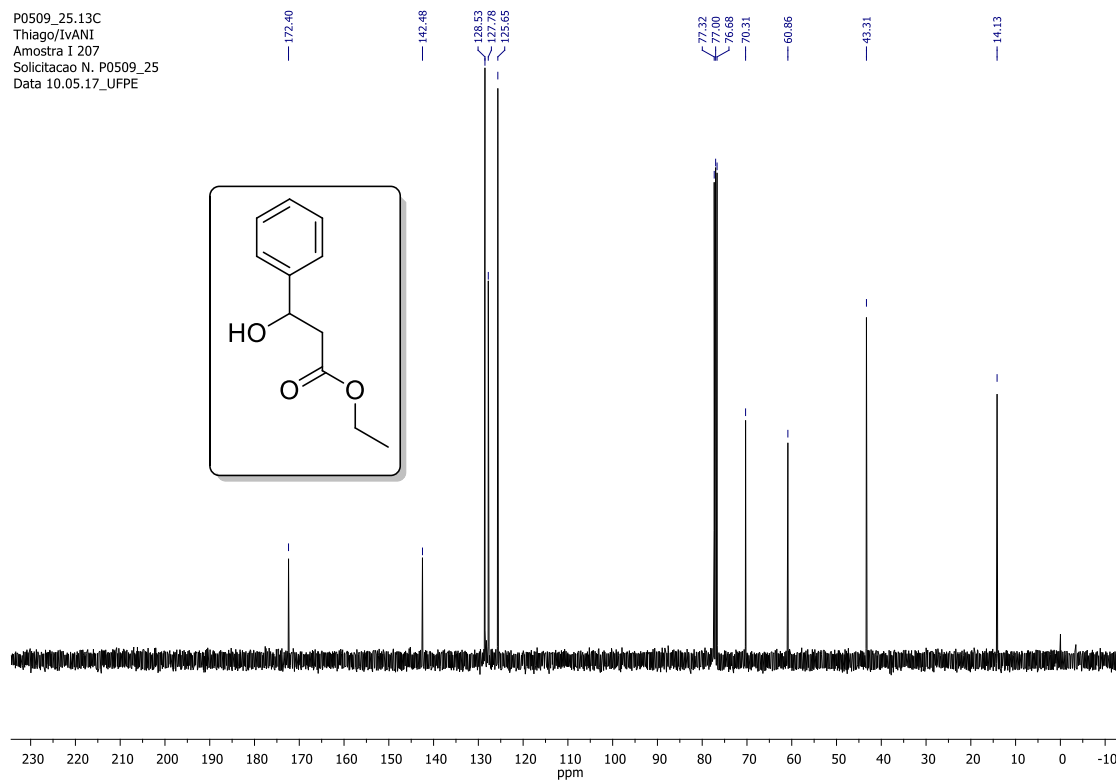


Figura 60: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanoato de etila.

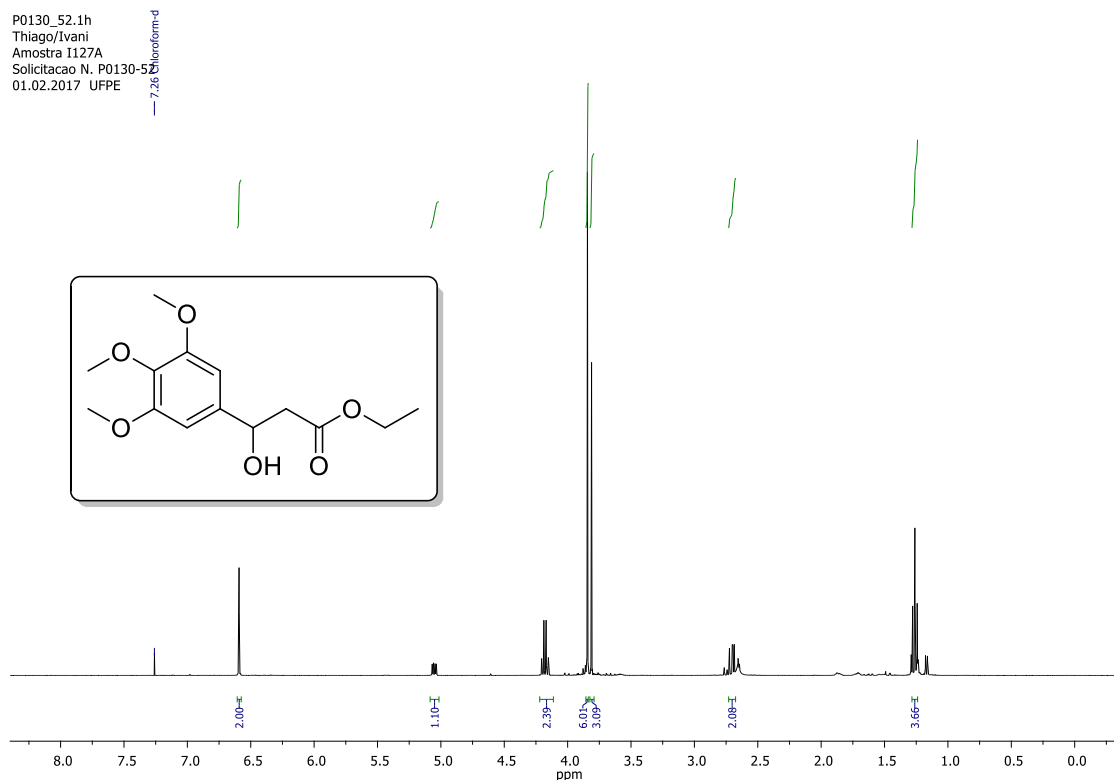


Figura 61: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil) propanoato de etila.

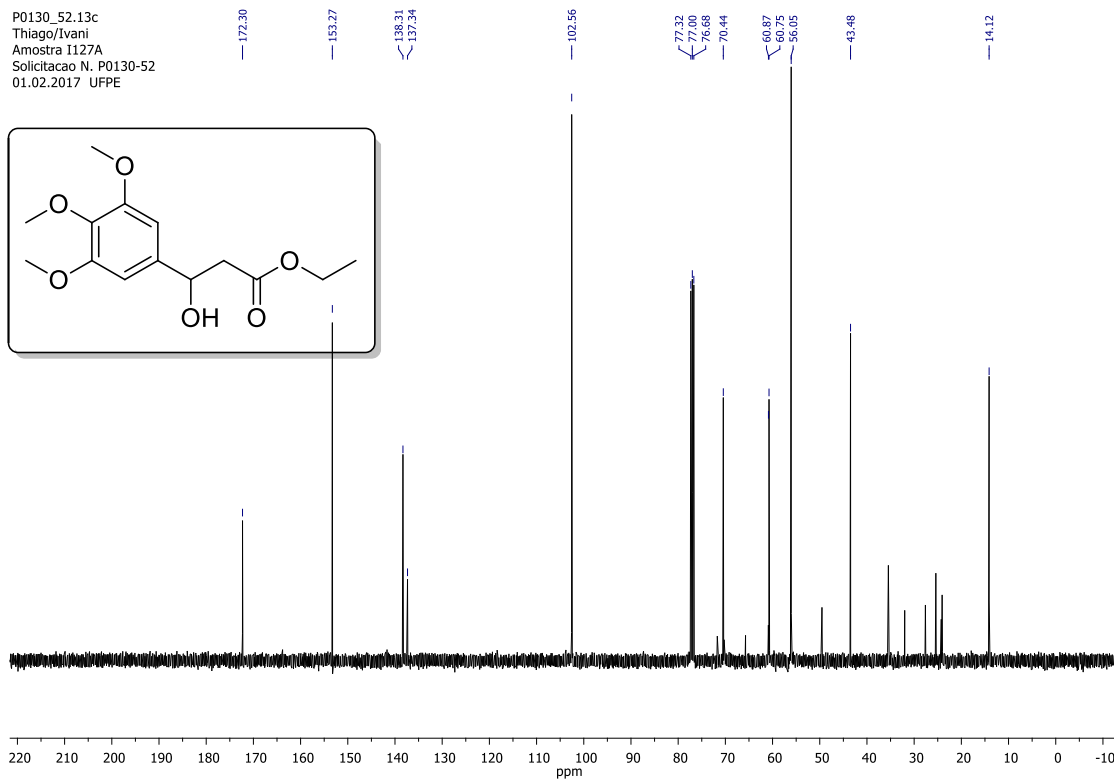


Figura 62: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-3-(o-tolil) propanoato de etila.

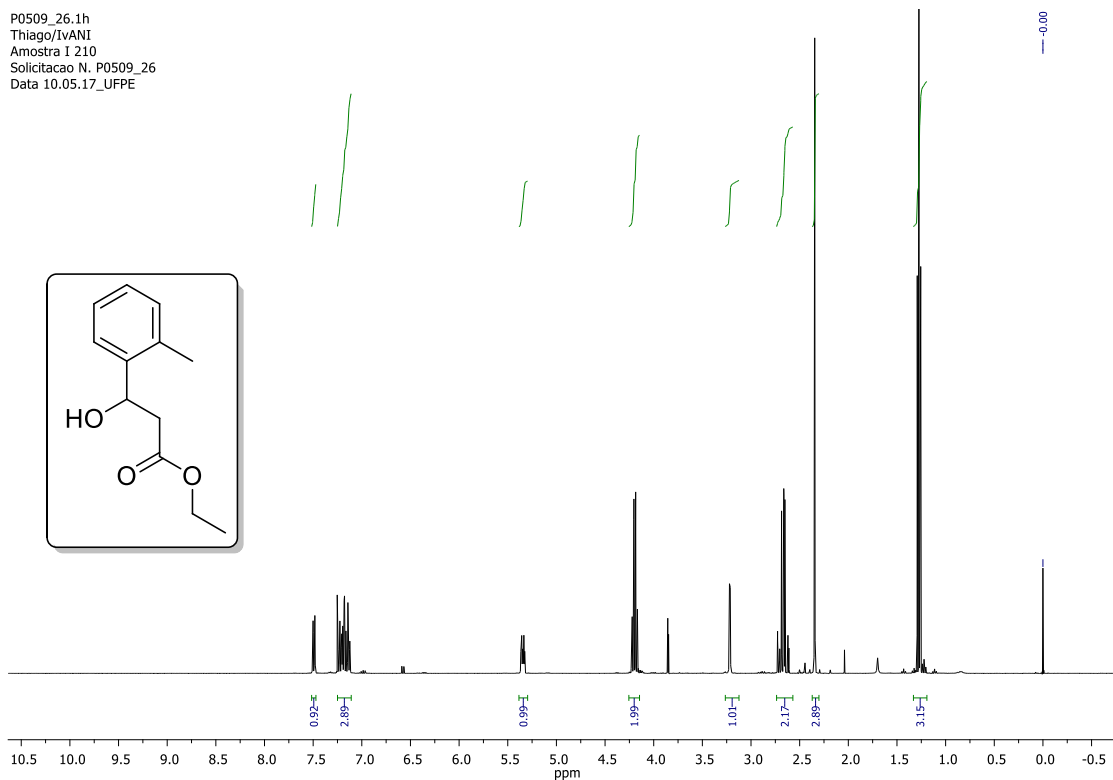


Figura 63: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-3-(o-tolil) propanoato de etila.

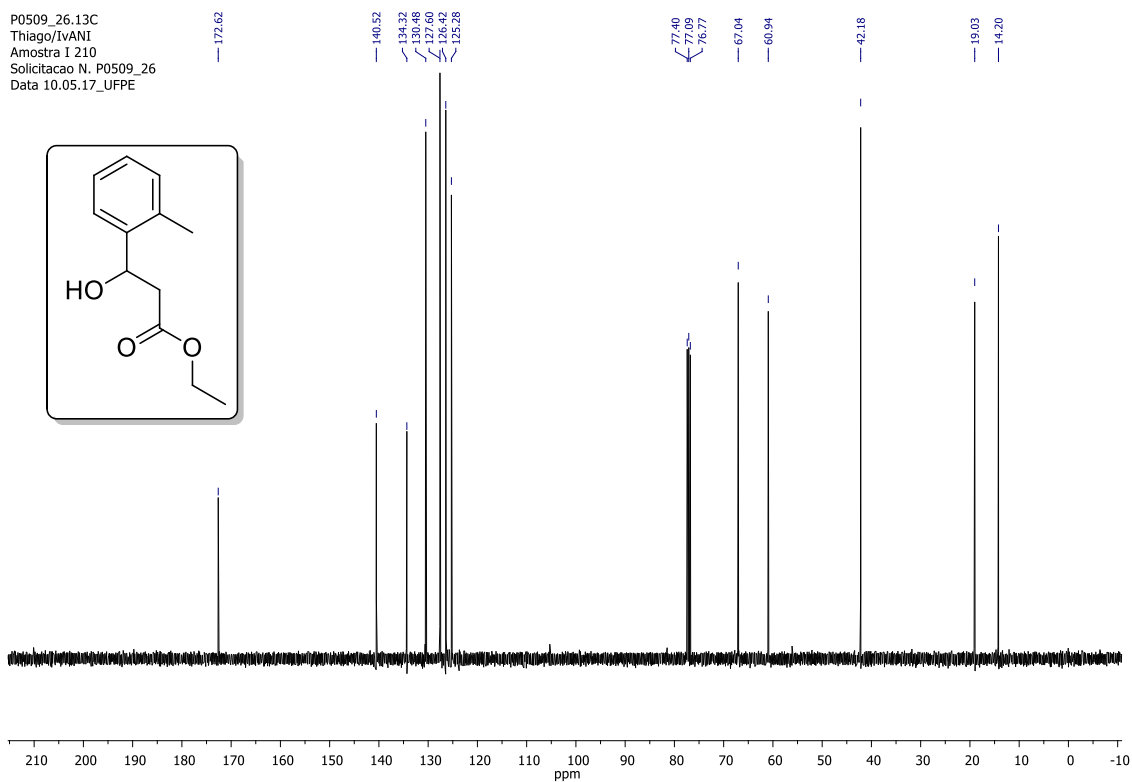


Figura 64: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-cianofenil)-3-hidróxiopropanoato de etila.

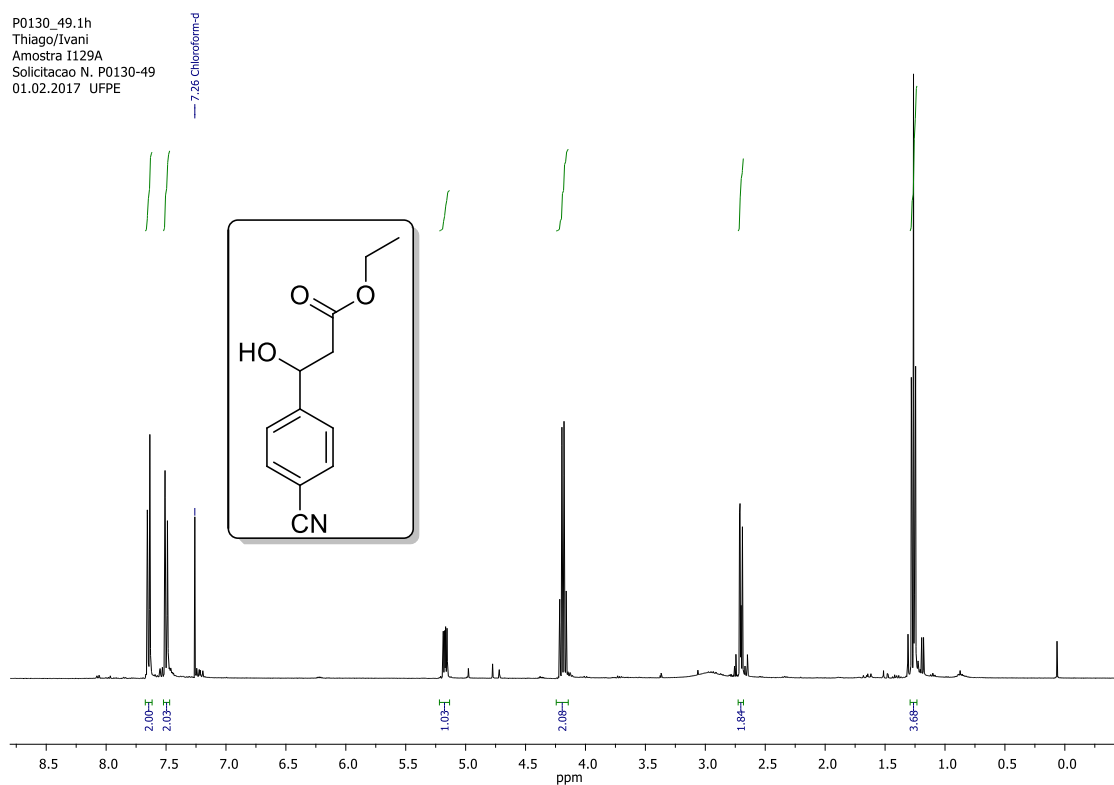


Figura 65: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-cianofenil)-3-hidróxiopropanoato de etila.

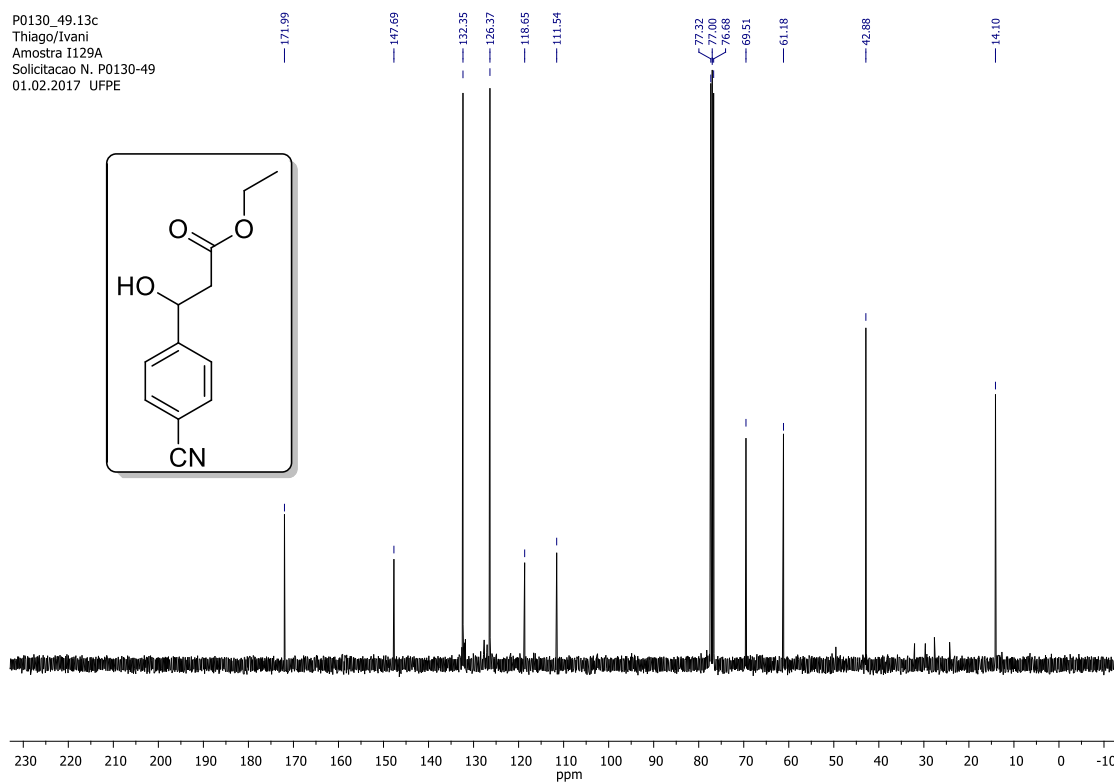


Figura 66: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-bromofenil)-3-hidróxipropanoato de etila.

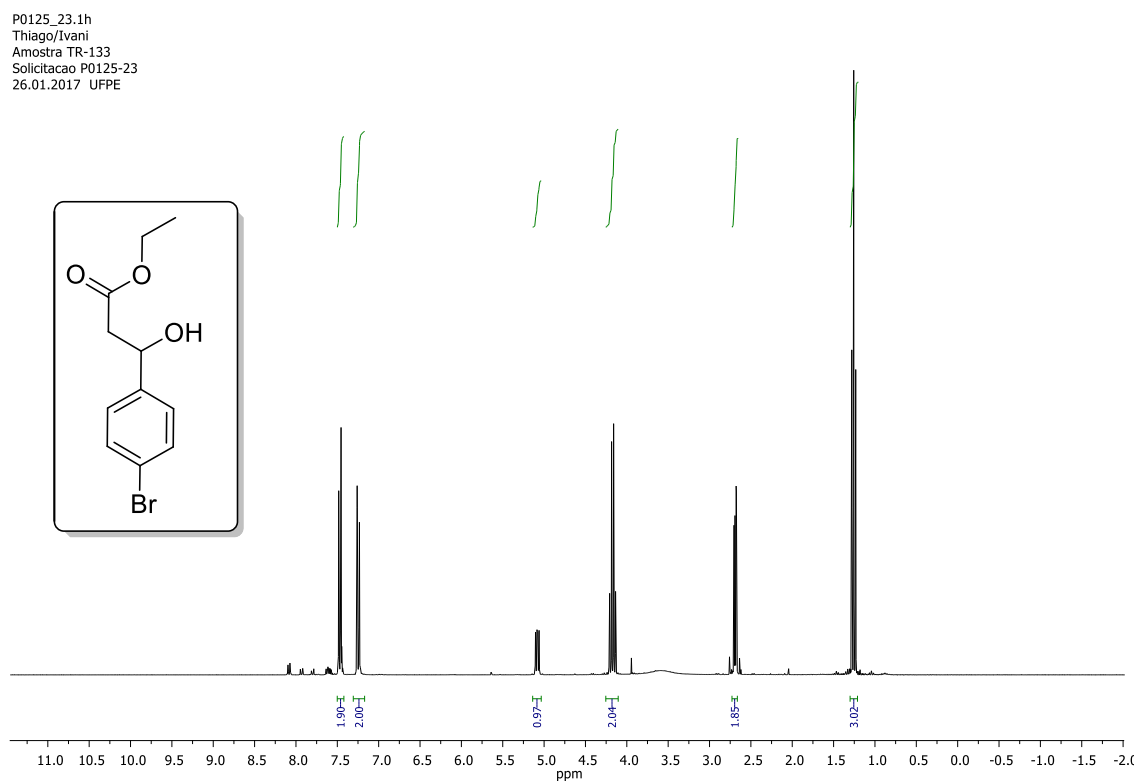


Figura 67: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-bromofenil)-3-hidróxipropanoato de etila.

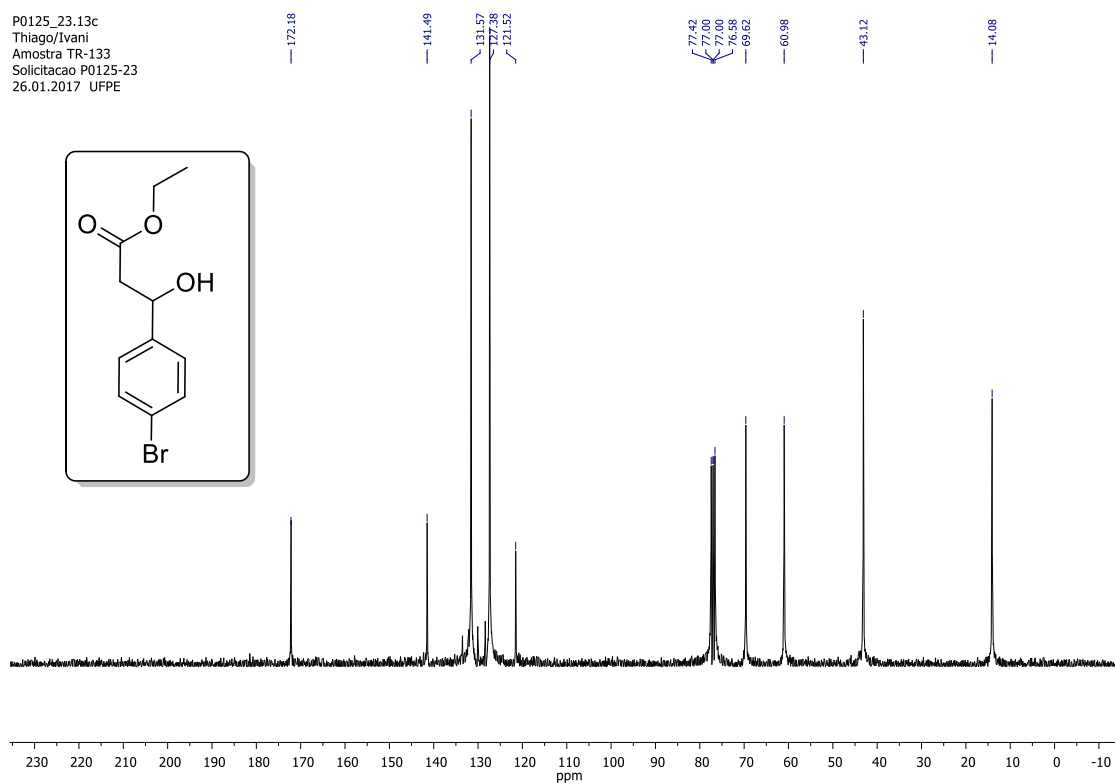


Figura 68: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-5-fenilpentanoato de etila.

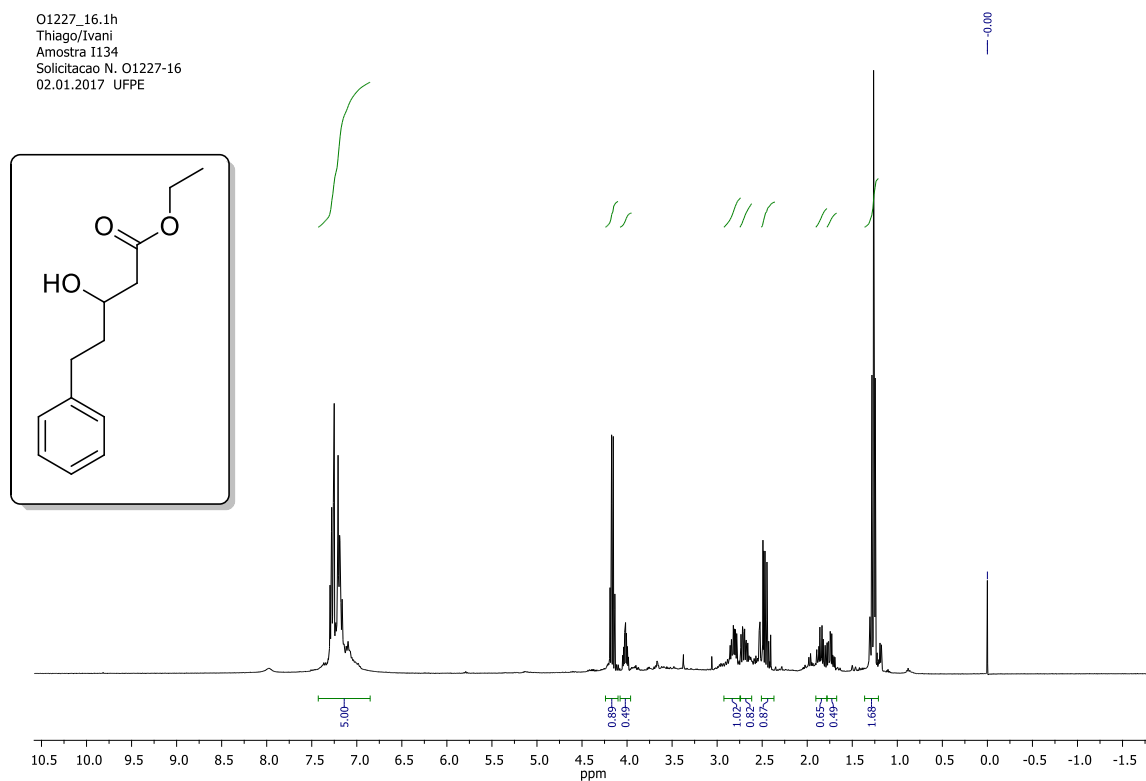


Figura 69: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-hidróxi-5-fenilpentanoato de etila.

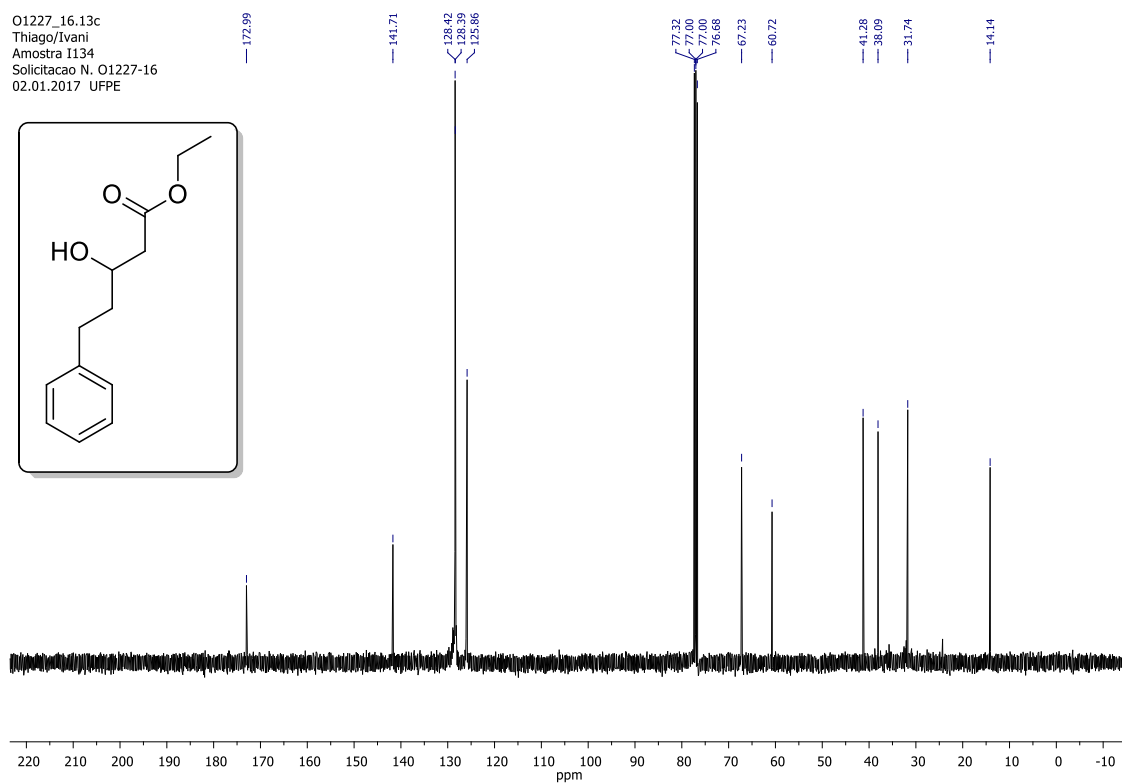


Figura 70: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da mistura de diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-3-fenilpropanoato de etila.

P0705_15.1h
Thiago/Ivani
Amostra I216
Solicitacao N. P0705-15
Data 12.07.17_UFPE

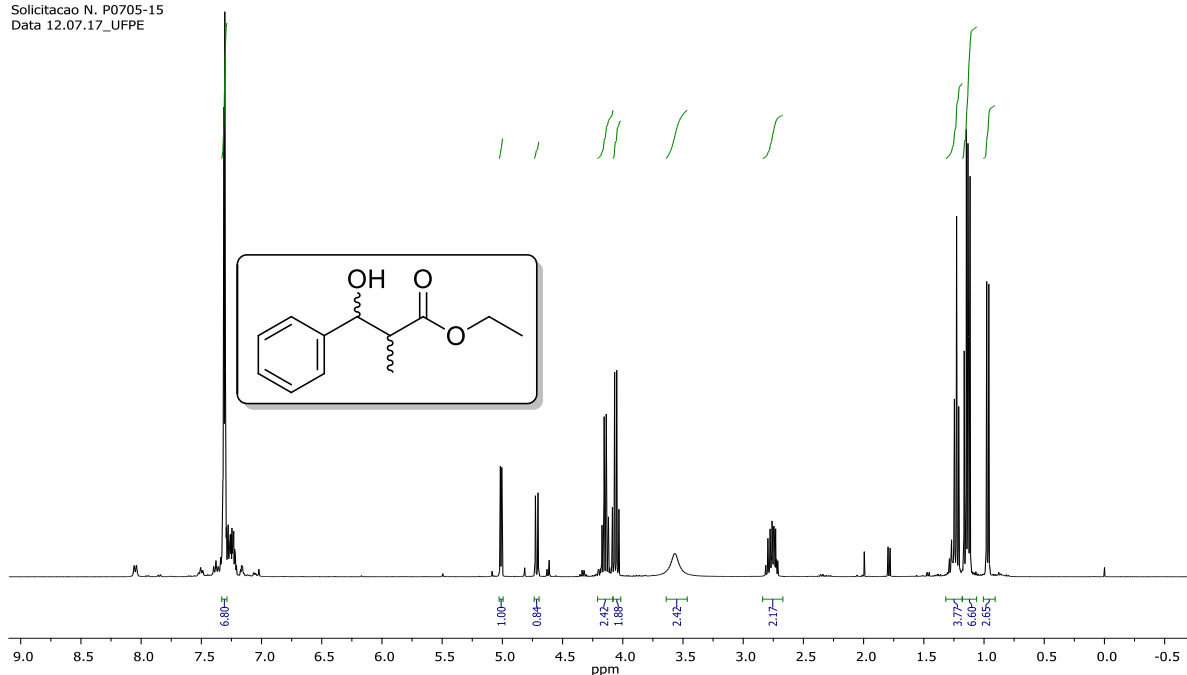


Figura 71: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-3-fenilpropanoato de etila.

P0705_15.13c
Thiago/Ivani
Amostra I216
Solicitacao N. P0705-15
Data 12.07.17_UFPE

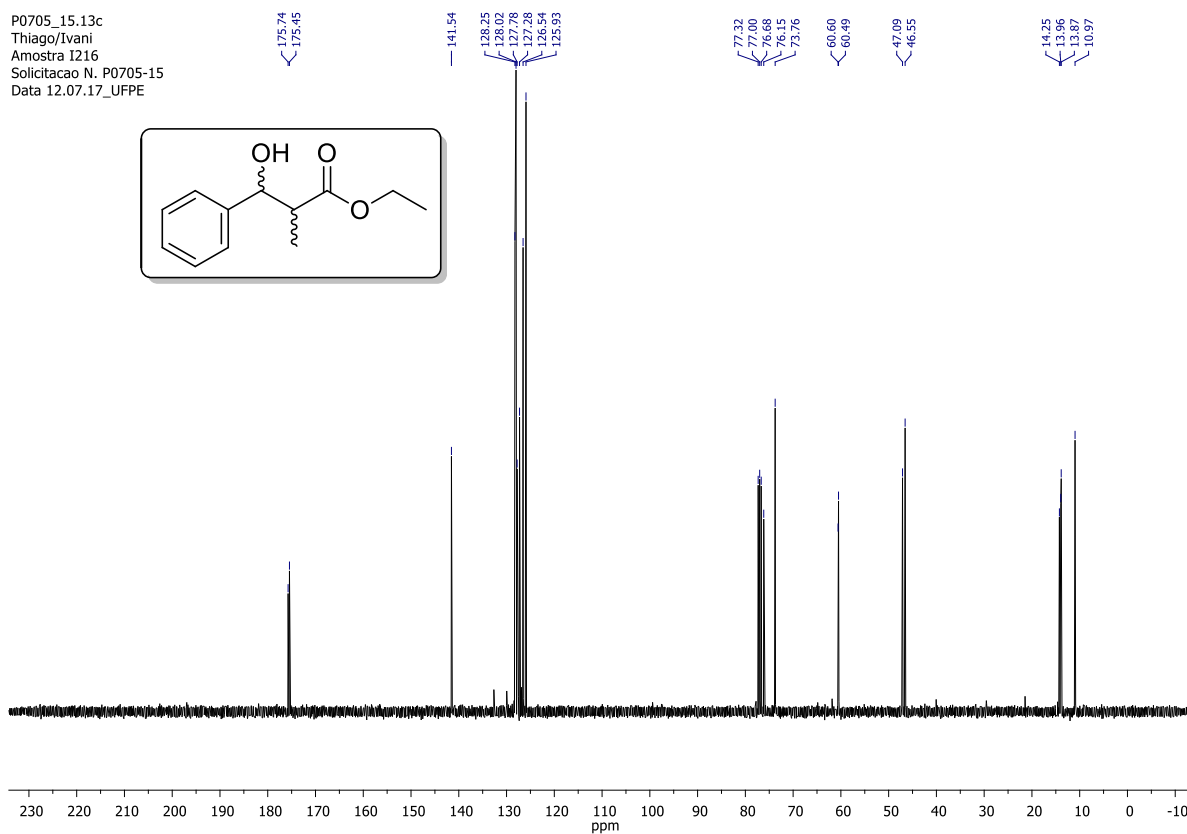


Figura 72: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-3-(o-tolil)propanoato de etila.

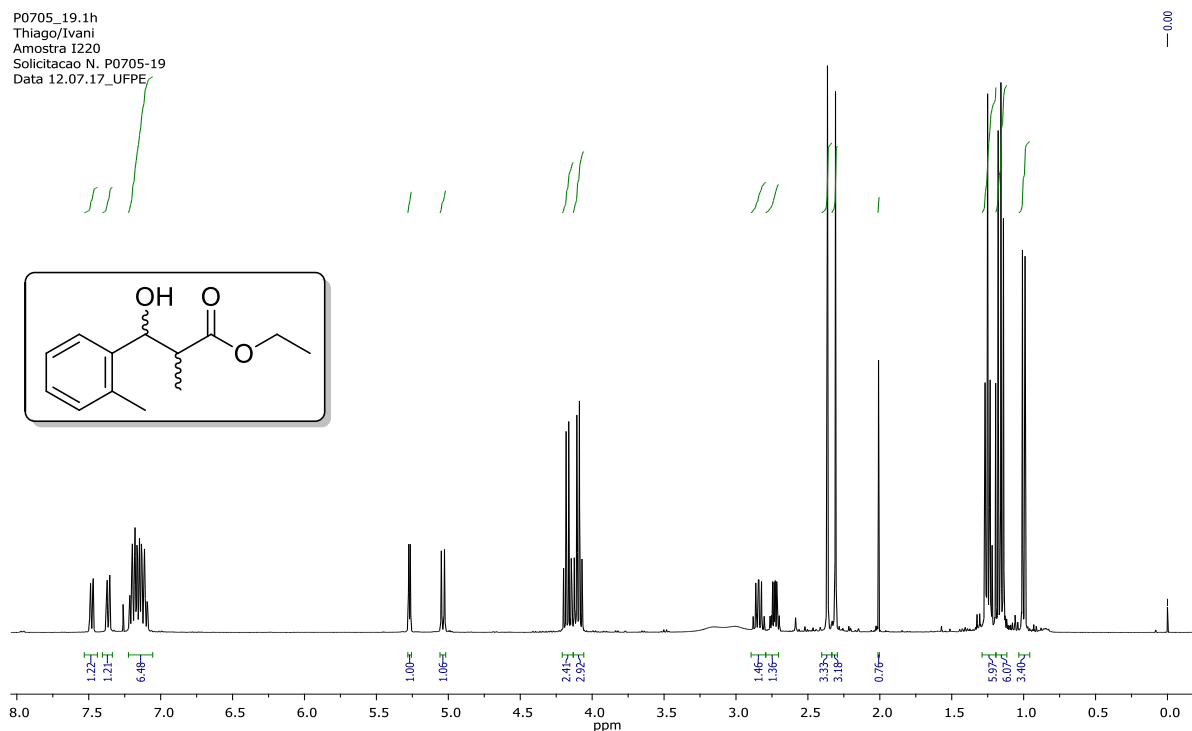


Figura 73: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-3-(o-tolil)propanoato de etila.

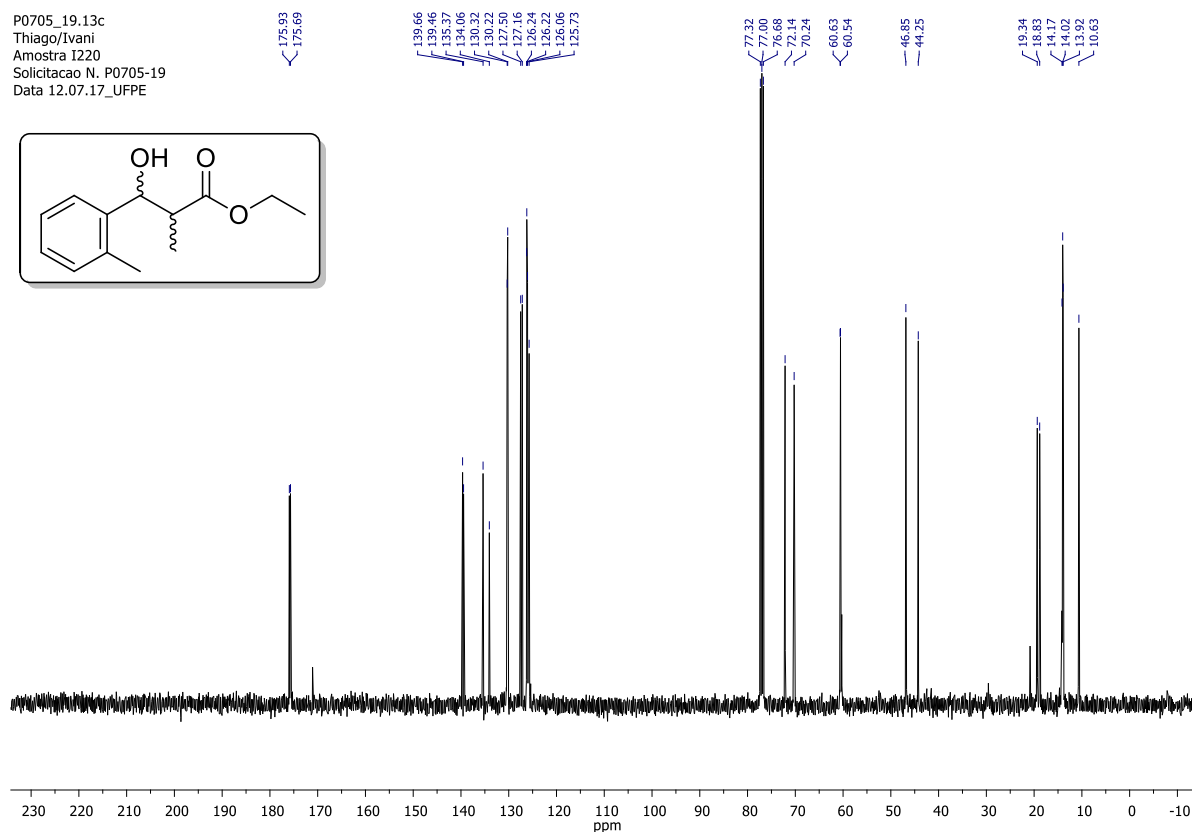


Figura 74: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-(4-bromofenil)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.

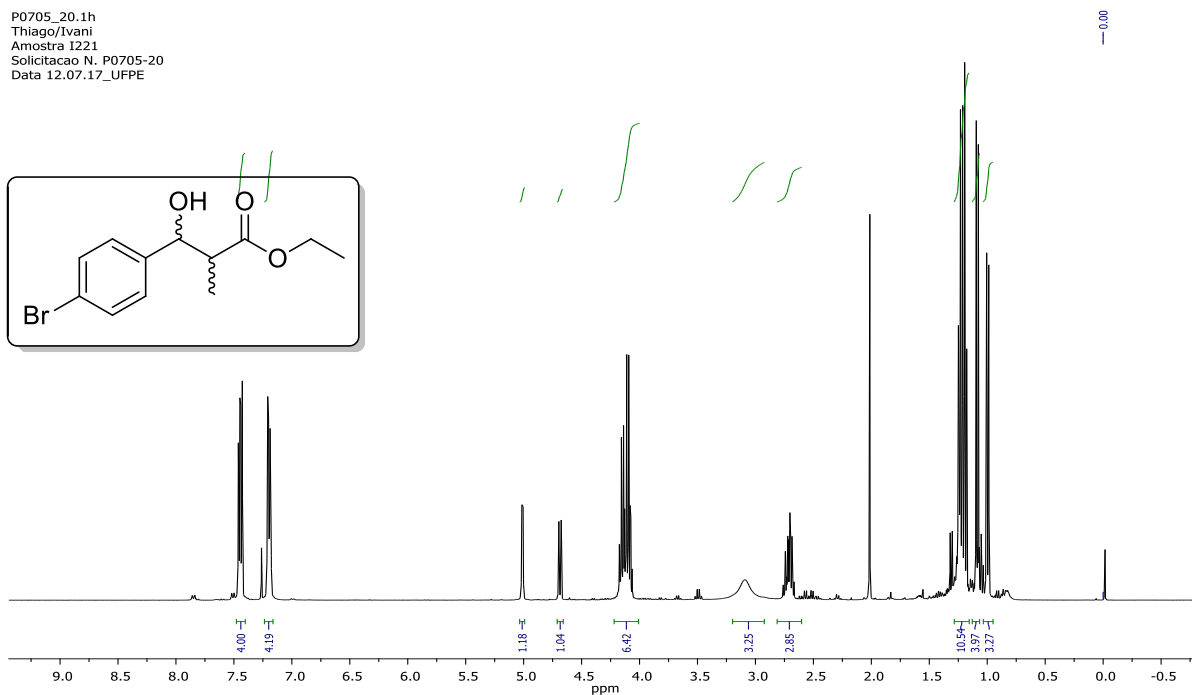


Figura 75: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-(4-bromofenil)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.

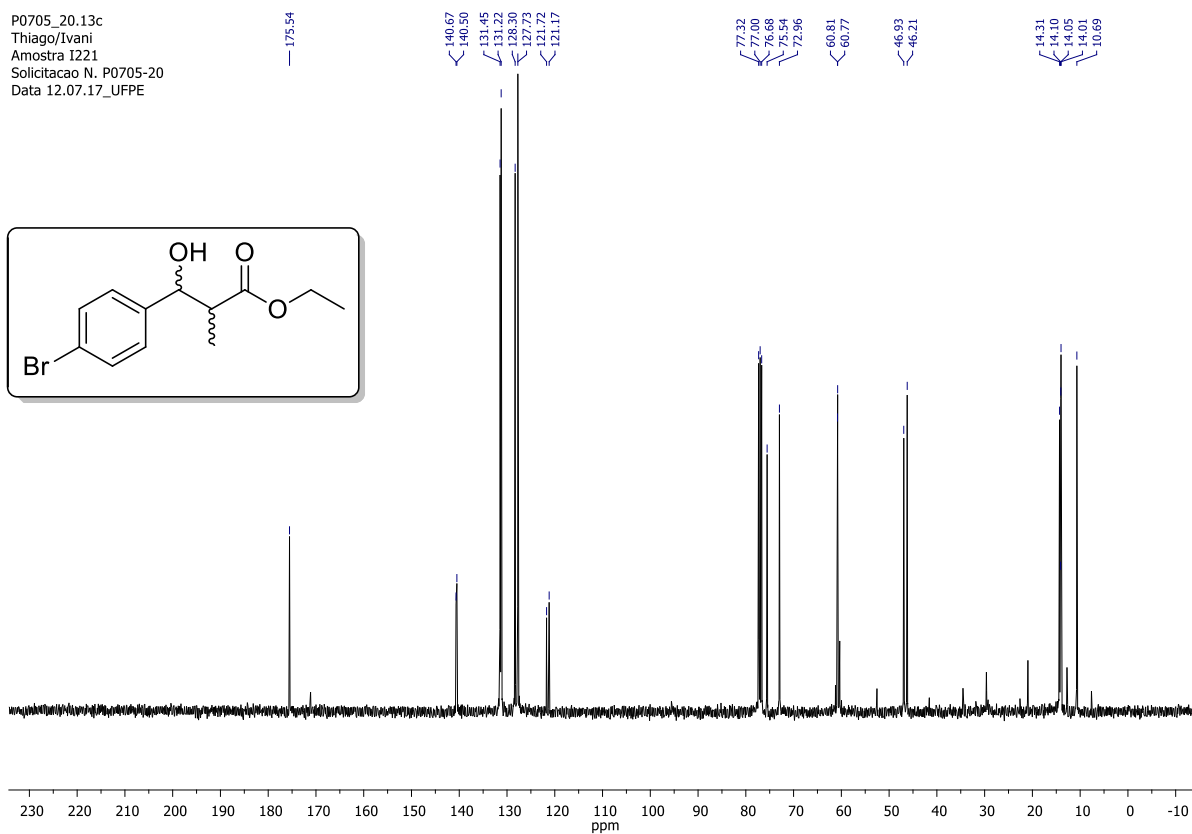


Figura 76: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-(4-fluorfenil)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.

P0705_18.1h
Thiago/Ivani
Amostra I219
Solicitacao N. P0705-18
Data 12.07.17_UFPE

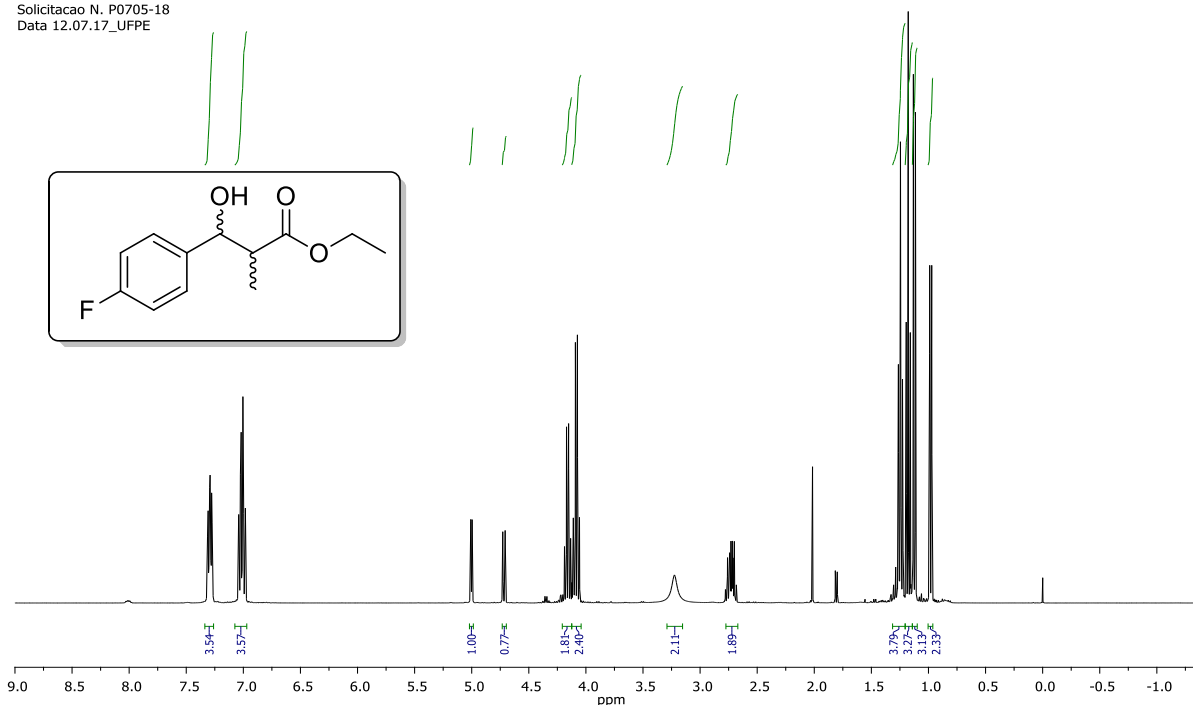


Figura 77: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-(4-fluorfenil)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.

P0705_18.13c
Thiago/Ivani
Amostra I219
Solicitacao N. P0705-18
Data 12.07.17_UFPE

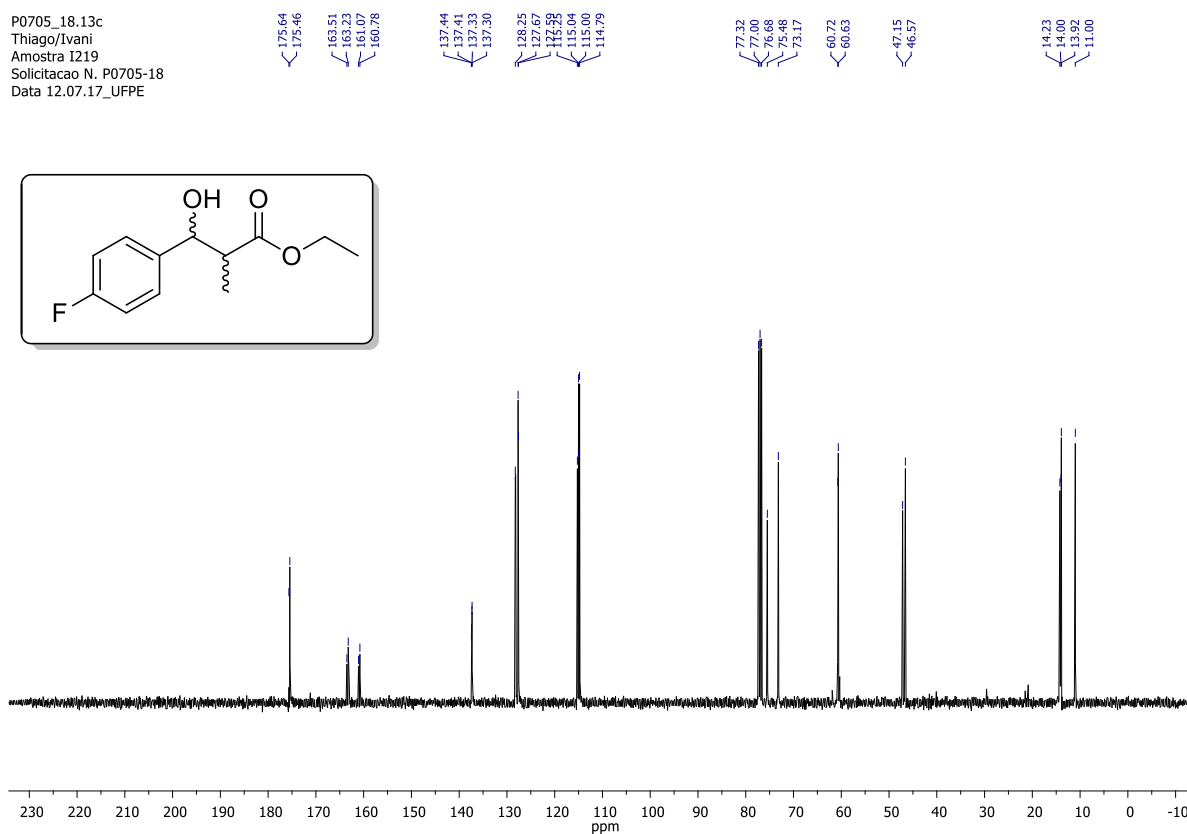


Figura 78: RMN ^{19}F (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-(4-fluorfenil)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.

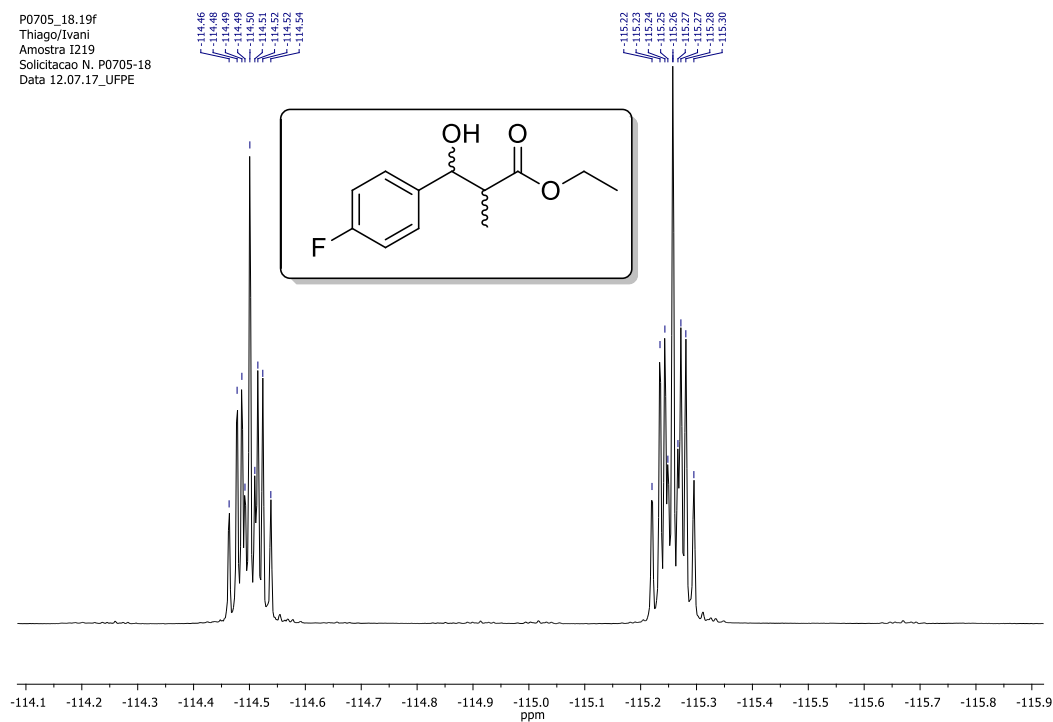


Figura 79: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metilnonanoato de etila.

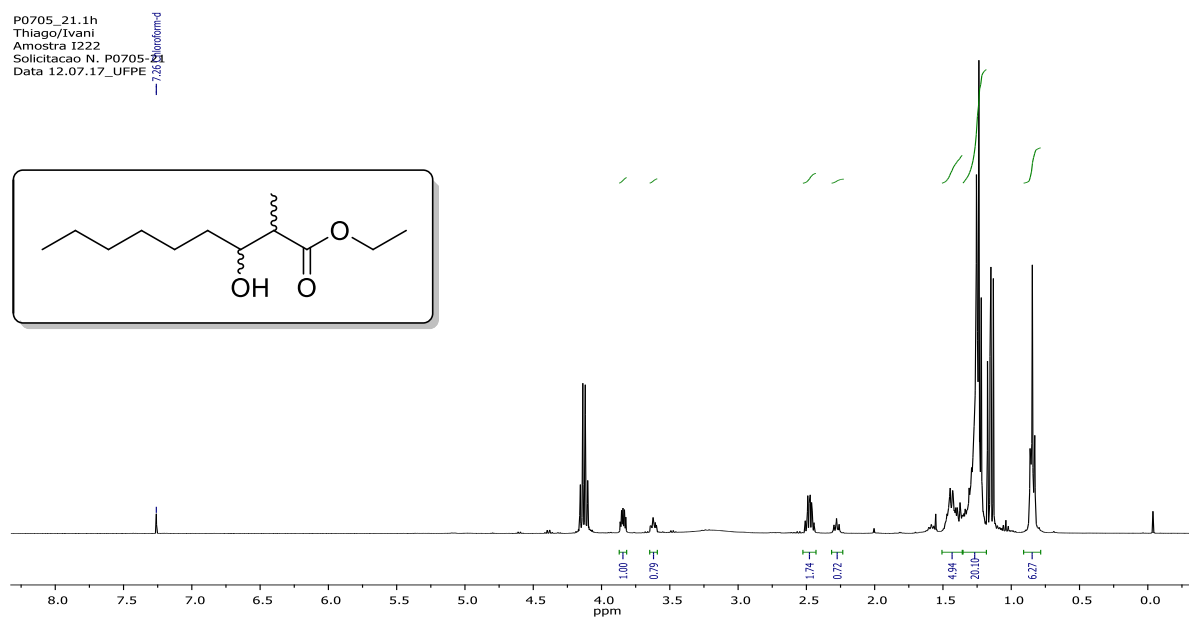


Figura 80: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metilnonanoato de etila.

P0705_21.13c
Thiago/Ivani
Amostra I222
Solicitacao N. P0705-21
Data 12.07.17_UFPE

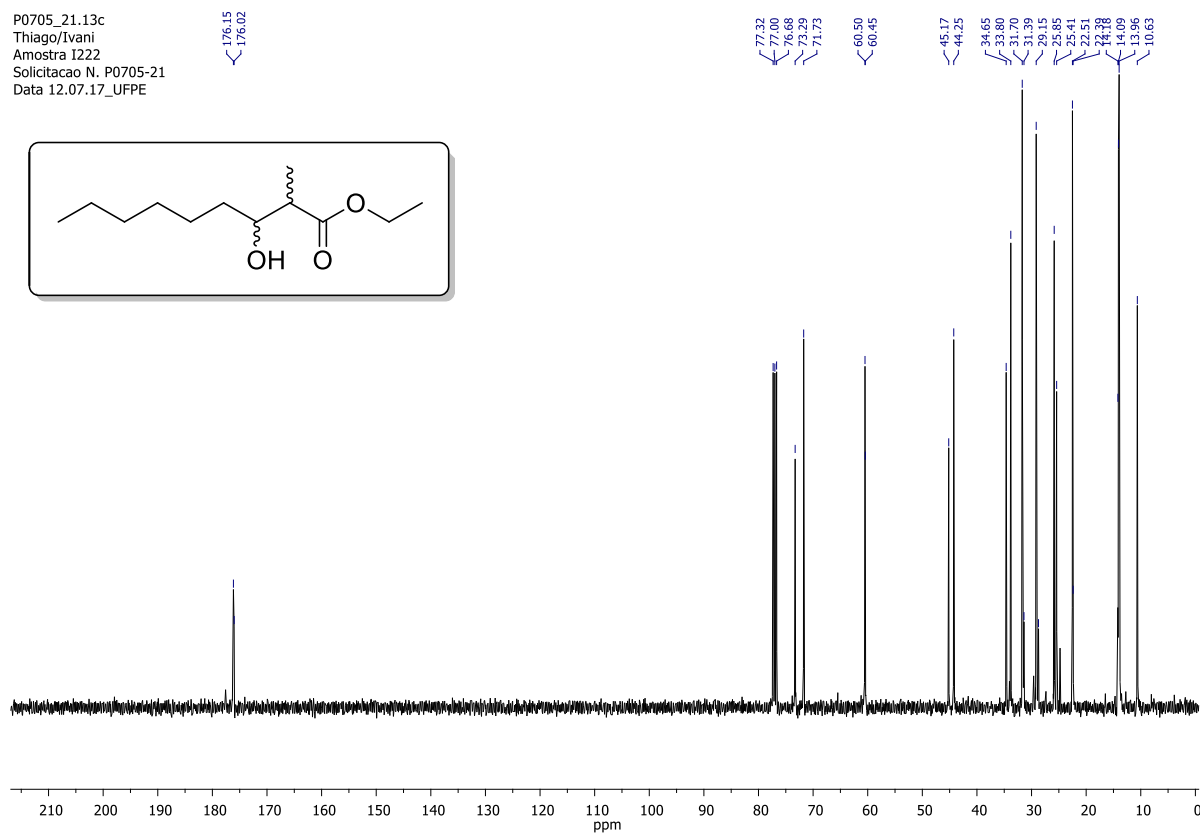
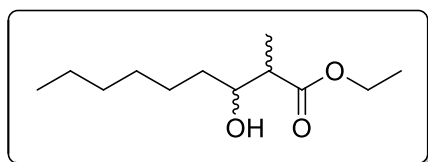


Figura 81: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-ciclohexil-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.

P0705_22.1h
Thiago/Ivani
Amostra I224
Solicitacao N. P0705-22
Data 12.07.17_UFPE

7.26 Chloroform-d

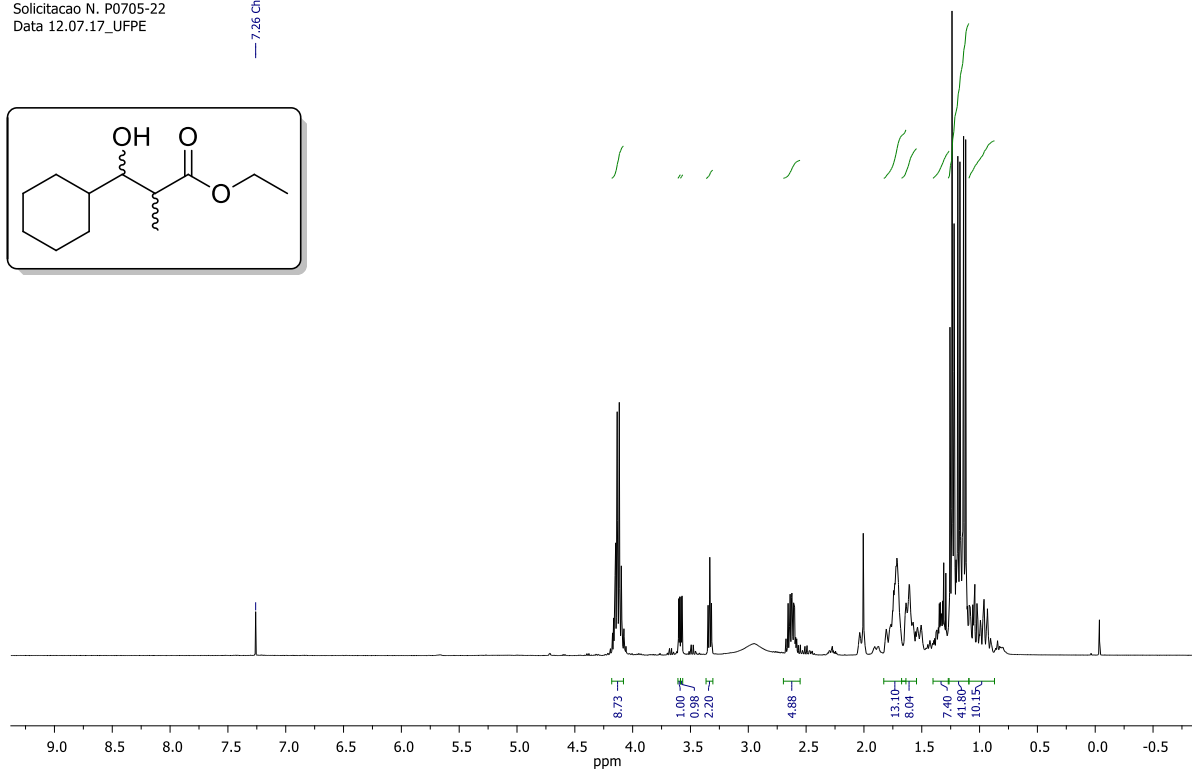
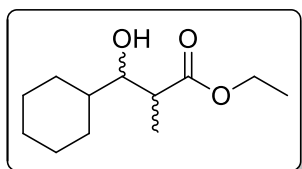


Figura 82: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-ciclohexil-3-hidróxi-2-metilpropanoato de etila.

P0705_22.13c
Thiago/Ivani
Amostra I224
Solicitacao N. P0705-22
Data 12.07.17_UFPE

176.45

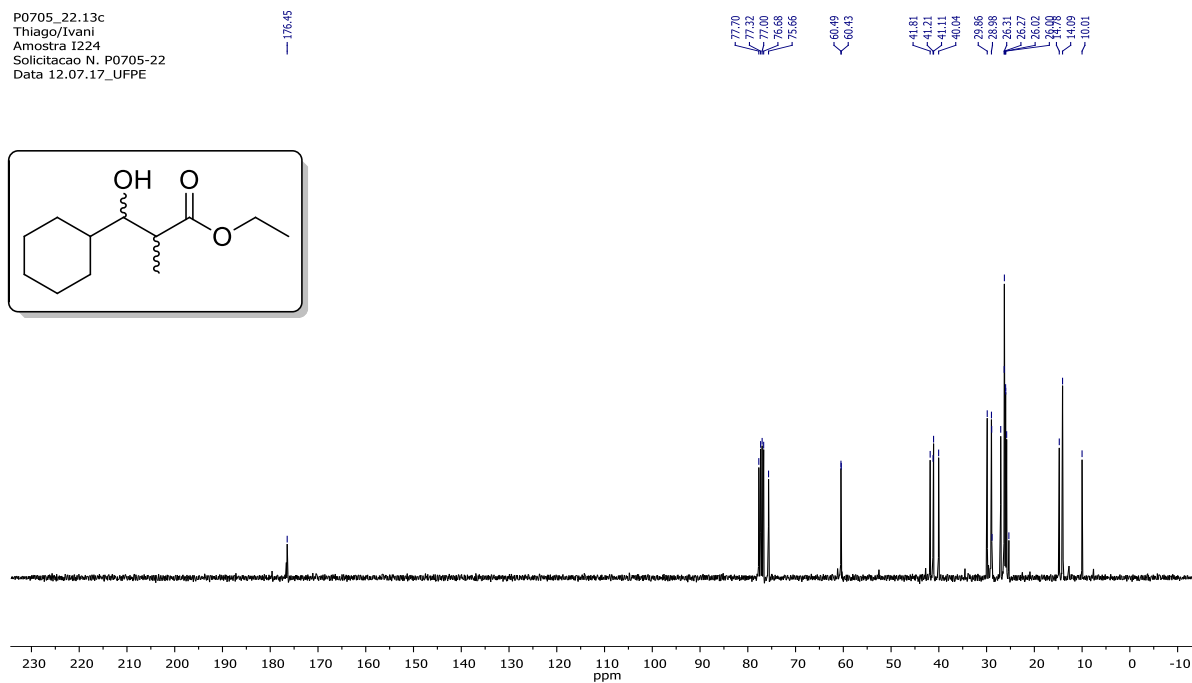
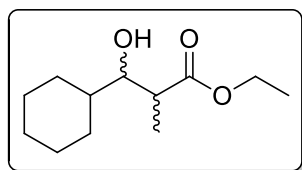


Figura 83: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-5-fenilpentanoato de etila.

P0705_23.1h
Thiago/Ivani
Amostra I225
Solicitacao N. P0705-23
Data 12.07.17_UFPE

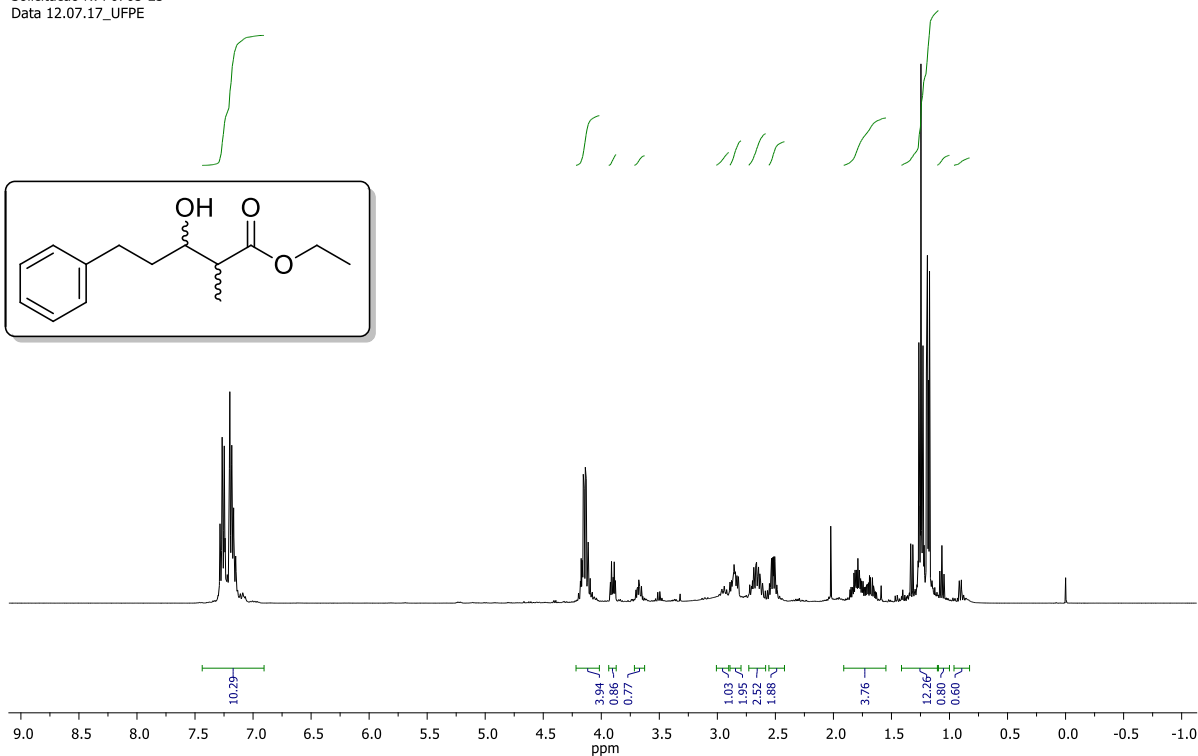
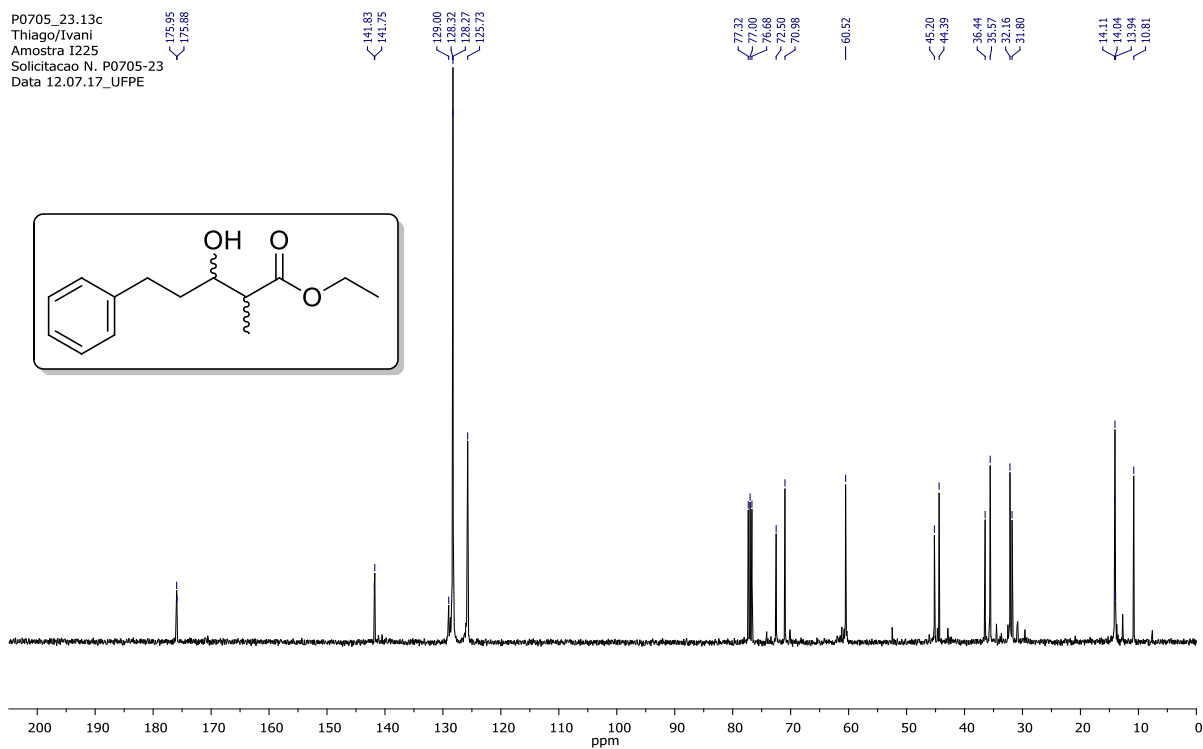


Figura 84: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da Mistura de Diastereoisômeros do 3-hidróxi-2-metil-5-fenilpentanoato de etila.

P0705_23.13c
Thiago/Ivani
Amostra I225
Solicitacao N. P0705-23
Data 12.07.17_UFPE



APÊNDICE C – ARTIGO PUBLICADOS

Artigo (*ChemistrySelect* 2018, 3, 12093 – 12098; DOI: 10.1002/slct.201702325)

DOI: 10.1002/slct.201702325



Sustainable Chemistry

Microwave-Assisted Synthesis of *N*-Substituted-2,5-dihydro-1*H*-pyrroles and *N*-Substituted-1*H*-pyrroles in WaterThiago M. De Souza, Lothar W. Bieber, Ricardo L. Longo, and Ivani Malvestiti*^[a]

A novel, versatile and robust methodology for the synthesis of *N*-substituted-2,5-dihydro-1*H*-pyrroles and *N*-substituted-1*H*-pyrroles in mild basic (carbonate) aqueous media assisted by microwave was successfully developed using amines and *cis*-1,4-dichloro-2-butene. The 1*H*-pyrrole compounds were obtained in a slightly oxidizing (I_2/KI) basic aqueous media, where the corresponding *N*-substituted-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole is an

intermediate, which also makes the methodology controllable. This method has a wide scope of amine substrate, providing good to high yields, except for anilines substituted with strong electron-withdrawing groups. A detailed mechanism was proposed and it can explain the observed features of these reactions.

Introduction

2,5-Dihydro-1*H*-pyrroles and 1*H*-pyrroles are important building blocks and subunits in many natural products and biologically active compounds.^[1–4] In addition to their applications in pharmaceutical industries and agribusiness, pyrrole and its derivatives are used in polymers, dyes, and several other technological products.^[5] *N*-Aryl-1*H*-pyrroles (NArPY) are of particular interest in polymer chemistry due to the aromatic ring effects on the (electric and electronic) properties of the corresponding polymers [poly(NArPY)].^[6] Several methods have been described for the synthesis of 2,5-dihydro-1*H*-pyrroles, such as ring-closing metathesis of *N,N*-diallylamines,^[6a] palladium-catalyzed cyclization of amino allenes,^[6b] copper-catalyzed domino homology and cycloisomerization,^[7] intermolecular redox amination,^[8] reaction of amines and *cis*-1,4-dichloro-2-butene^[9] or *cis*-2-butene-1,4-diol dimesylate,^[10] amongst others.

Regarding the synthesis of pyrroles, multicomponent reactions such as Hantzsch and Barton–Zard,^[11] domino synthesis,^[12] ligand-free metal C–N cross-coupling of aryl halides/benzyl bromides with *trans*-4-hydroxy-L-proline,^[13] tandem allylic substitution/cycloisomerization reactions of Morita–Baylis–Hillman (MBH) acetates with amine,^[14] substitution and cyclization reactions of 1-aryl propargylic alcohols,^[15] oxidative aromatization of 2,5-dihydro-1*H*-pyrroles,^[16] etc., are commonly employed. Amongst these methods, the Paal–Knorr synthesis of pyrroles^[17] is the most used with different catalysts such as $FeCl_3 \cdot 7H_2O$,^[18] $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$,^[19] molecular iodine,^[20] functional-

ized multi-walled carbon nanotubes,^[21] and modified magnetic nanoferrites.^[22]

Despite the number of synthesis of 2,5-dihydro-1*H*-pyrroles and 1*H*-pyrroles available, there are still the need for simple and efficient methods that comply with the green chemistry principles.

In this context, an approach based on microwave assisted synthesis of *N*-substituted-2,5-dihydro-1*H*-pyrroles in water is described herein by reacting readily available chemicals, *cis*-1,4-dichloro-2-butene with aromatic and aliphatic amines, as well as the one pot synthesis of *N*-substituted-1*H*-pyrroles via oxidative aromatization of dihydropyrroles promoted by I_2/KI in the presence of a base (carbonate).

Results and Discussion

Initially the reaction of aniline (1a) with *cis*-1,4-dichloro-2-butene (2) in water at room temperature was employed as a model system to explore the synthesis of *N*-phenyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole (3a) with different bases. The best results were obtained with DBU in 58% (Table 1, entry 1) and with sodium carbonate in 96% (Table 1, entry 3) yields, where traces of the 1-phenyl-1*H*-pyrrole (4a) was observed for both cases. Addition of potassium iodide decreased the yield of 3a (Table 1, entries 2 and 4); however, it increased significantly the formation of the by-product (4a) from 1% to 13%, when carbonate was used as a base (Table 1, entry 4).

It should be emphasized that these reaction conditions were simple and the yields were excellent for aniline (Table 1, entry 3) and for other amines, such as 4-methoxy-aniline (90%), 3,4-dimethyl-aniline (83%), 4-fluoro-aniline (86%), 4-chloro-aniline (84%), 3,3-diphenylpropan-1-amine (90%) and 3-phenylpropan-1-amine (90%). However, the reaction time was too long and the yields were lower for aliphatic amines such as, 33% for cyclohexylamine and 46% for 2-phenylethanamine.

[a] T. M. De Souza, Prof. L. W. Bieber, Prof. R. L. Longo, Prof. I. Malvestiti
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco
Av. Jornalista Aníbal Fernandes, s/n • Cidade Universitária, Recife • PE,
Brazil, 50740-560
Tel.: +55-81-2126-7471
E-mail: ivani@ufpe.br

Supporting information for this article is available on the WWW under
<https://doi.org/10.1002/slct.201702325>



Article

A Green Approach for Allylations of Aldehydes and Ketones: Combining Allylborate, Mechanochemistry and Lanthanide Catalyst

Viviane P. de Souza, Cristiane K. Oliveira, Thiago M. de Souza, Paulo H. Menezes, Severino Alves Jr., Ricardo L. Longo and Ivani Malvestiti *

Departamento de Química Fundamental—Universidade Federal de Pernambuco, Av. Jornalista Aníbal Fernandes, s/n—Cidade Universitária, Recife—PE 50740-560, Brazil; psouza.viviane@gmail.com (V.P.d.S.); ckoliveira@gmail.com (C.K.O.); tmsmuniz@gmail.com (T.M.d.S.); pmenezes@ufpe.br (P.H.M.); salvesjr@ufpe.br (S.A.J.); longo@ufpe.br (R.L.L.)

* Correspondence: ivani@ufpe.br; Tel.: +55-81-2126-7471; Fax: +55-81-2126-8442

Academic Editor: Wei Zhang

Received: 1 September 2016; Accepted: 1 November 2016; Published: 16 November 2016

Abstract: Secondary and tertiary alcohols synthesized via allylation of aldehydes and ketones are important compounds in bioactive natural products and industry, including pharmaceuticals. Development of a mechanochemical method using potassium allyltrifluoroborate salt and water, to successfully perform the allylation of aromatic and aliphatic carbonyl compounds is reported for the first time. By controlling the grinding parameters, the methodology can be selective, namely, very efficient for aldehydes and ineffective for ketones, but by employing lanthanide catalysts, the reactions with ketones can become practically quantitative. The catalyzed reactions can also be performed under mild aqueous stirring conditions. Considering the allylation agent and its by-products, aqueous media, energy efficiency and use of catalyst, the methodology meets most of the green chemistry principles.

Keywords: potassium allyltrifluoroborate; mechanochemistry; selectivity; alcohols; catalysis; lanthanide

1. Introduction

Allylations of carbonyl compounds are important synthetic tools because they form homoallylic alcohols that are fundamental building blocks for many natural products, including bioactive molecules as well as pharmaceuticals [1–3]. Therefore, many methods using different allylation agents, reaction media and activation process have been and are still being developed or improved for these transformations [1–9]. For instance, allyl-stannanes, -silanes, and -boranes are some of the allylation agents being explored [1–7,10–13] as well as Barbier-type allylation using different metals, e.g., Zn, In, Sn, Mn, Sb, Mg, Bi, and Al [9]. In addition, distinct activation or mediated processes have been employed, such as ultrasound [14,15], microwave [16–19], mechanochemistry [20,21], heterogeneous catalysts [22–26], and phase transfer [27,28], as well as green media (water) and even solvent-free processes [29–31]. Most of the recent developments attempt to target less reactive carbonyl compounds such as ketones, and are steered toward greener processes, especially by reducing or eliminating hazardous by-products, (halide) solvents, expensive and demanding separation processes, and by employing greener and cheaper catalysts [4–6]. Mechanochemical methods are solid state processes that employ mechanical energy to induce chemical reactions and transition phase changes [32–34]. Thus, they have great potential to provide greener processes [35] and have already been employed in the allylations of aldehydes by allyltributylstannane catalyzed by phosphotungstic acid under solvent-free conditions upon grinding with a pestle in a mortar [20] and in the Barbier-type allylations of aromatic carbonyl compounds by allyl halide mediated by bismuth under solvent-free conditions