



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS NITROGENADOS E
APLICAÇÃO DA QUIMIOMETRIA PARA MAIOR
EFICIÊNCIA DA MECANOQUÍMICA NA SÍNTESE DE
INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS**

Tese de Doutorado

Daniel Moreira Araújo

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador – BA, outubro de 2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA
SUSTENTÁVEL E APLICADA

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS NITROGENADOS E
APLICAÇÃO DA QUIMIOMETRIA PARA MAIOR EFICIÊNCIA DA
MECANOQUÍMICA NA SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS
SINTÉTICOS

Daniel Moreira Araújo

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química.

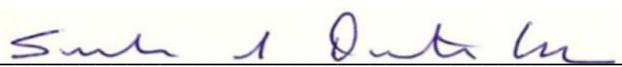


TERMO DE APROVAÇÃO

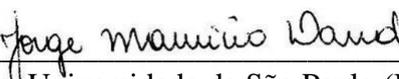
DANIEL MOREIRA ARAÚJO

“PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS NITROGENADOS E APLICAÇÃO DA QUIMIOMETRIA PARA MAIOR EFICIÊNCIA DA MECANOQUÍMICA NA SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS”

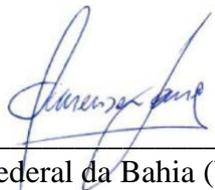
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor(a) em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Sergio Luis Costa Ferreira 
Doutorado em Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Jorge Mauricio David 
Doutorado em Química Orgânica, Universidade de São Paulo (USP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Bruno Oliveira Moreira 
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Amenson Trindade Gomes 
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Salvador, 05 de outubro de 2021.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de
Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI - UFBA.

A663 Araújo, Daniel Moreira

Preparação de compostos nitrogenados e aplicação da
quimiometria para maior eficiência da mecanoquímica na
síntese de intermediários sintéticos / Daniel Moreira
Araújo. – Salvador, 2021

161 f.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto
de Química, 2021.

1. Quimiometria. 2. Química Orgânica. 3. Mecanoquímica.
I. Cunha, Silvio do Desterro. II. Universidade Federal da Bahia.
III. Título.

CDU 547

Agradecimentos

Obrigado GPSQ! Afinal, foram as pessoas que compõe o GPSQ na minha era, que eu convivi mais nesses anos de doutoramento. Sendo assim, meu obrigado vai para Iva vulgo Ivanov, Joana vulgo Ruanita, Glauber vulgo Graubs, Alba vulgo Albany, Marina vulgo Mari, Jamile vulgo Diemili, Caio vulgo Caião, Samia vulgo Samis, Davi, Danilo, Rarê bô, Mariana, Fernando vulgo Fê, Geise vulgo Geisiêni, Lucas vulgo Luquetchelo, Igor vulgo Igão, Talita vulgo Talitinha, Leo vulgo Leonard, Bruna vulgo Bruninha e Batata vulgo Edson (nunca vi a identidade de Edson, mas tenho certeza que o nome dele é Batata). Um agradecimento não mais importante, mas mais atencioso para Rose (Rosinha), pois foi a primeira pessoa que me ajudou com a minha pouca experiência em um laboratório de síntese orgânica. O grande amigo Wilson (Wilsonlin) com sua grande destreza no laboratório me ajudou muito, fora nossas agradáveis conversas sobre química. Cada um contribuiu com uma parcela para meu crescimento como ser humano. Essa é a consequência do convívio. :). As aventuras com essas pessoas (que não foram poucas) vou me recordar com muita alegria.

Agradecimentos especiais:

- Um “Obrigado” especial para minha família, que não estão aqui apenas pelo sangue, mas por contribuírem muito nessa minha odisséia. Meu pai (papu), minha mãe (minha coroinha), minhas irmãs Débora (Dieba) e Alice (Alicinha), meu cunhado Jaime (Cunha), minha dinda Eveline (Dindinha) e minha querida e amada avó Maria José (Zézé farofa) que nos deixou durante o Doutorado, mas como a vida só vai para frente durante essa estrada veio Luck (nosso cão), que contribuiu muito para minha saúde mental.

- Para minha amada esposa Giuliany que sempre esteve ao meu lado, graças aos seus conselhos, seu exemplo e nossas conversas profundas tudo isso foi possível. Obrigado Querida!

- Um grande obrigado para o Professor Silvio do Desterro Cunha, uma pessoa peculiar (são meus tipos de pessoas preferidas), onde acabo de receber a notícia que foi convidado para ser membro titular da Academia de Ciências da Bahia. Digo isso, pois a sua competência nos inspira professor, obrigado por todo seu tempo de estudo e leituras, todo o conhecimento químico e da vida, obrigado por ser Professor.

Como diz a palavra de origem africana Ubuntu = “Eu sou, porque você é”. Eu sou hoje o que sou, porquê vocês são o que são. Obrigado.

Sumário

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 1 |
| Abstract | 2 |
| Prólogo | 3 |
| Parte 1 - Síntese de compostos Nitrogenados | 5 |
| Introdução | 5 |
| Tiocarbo-idrazonas | 5 |
| Tetrazóis e Bistetrazóis..... | 11 |
| Guanilhidrazonas | 19 |
| Objetivos | 26 |
| Resultados e Discussão | 27 |
| 1. Síntese de Tiocarbo-idrazonas | 27 |
| 2. Síntese de Bistetrazóis | 35 |
| 3. Síntese de complexos de Bismuto | 42 |
| 4. Proposta mecanística para a formação do Bistetrazol | 47 |
| 5. Síntese de Tetrazóis, mudando de estratégia | 48 |
| 5.1. Aldeídos aromáticos | 49 |
| 5.2. A partir de dicarbonílico | 51 |
| 5.3. A partir de cetona | 52 |
| 6. Síntese de Guanilhidrazonas | 54 |
| Conclusão | 57 |
| Parte 2 - Aplicação da Quimiometria na síntese de intermediários sintéticos. | 59 |
| Introdução | 59 |
| Cápítulo 1. Quimiometria e síntese orgânica | 64 |
| 1. Reações de Oxidação | 68 |
| 2. Formação de ligação C-C | 70 |
| 3. Ciclização | 72 |
| 4. Redução | 75 |
| 5. Polimerização | 77 |
| 6. Reações de Glicolisação | 79 |
| 7. Desidratação | 81 |
| 8. Hidrólise | 83 |
| 9. Outras Reações | 86 |
| 10. Reações Multicomponente | 87 |
| Conclusão | 89 |

| | |
|--|------------|
| Capítulo 2. Avaliação Quimiométrica à produção limpa: cloração de acetanilidas com ácido tricloroisocianúrico | 90 |
| Introdução | 90 |
| Objetivos | 93 |
| Resultados e Discussão | 94 |
| Otimização do método da síntese da <i>p</i>-cloroacetanilida | 95 |
| Conclusão | 106 |
| Experimental | 107 |
| Materiais e métodos..... | 107 |
| Parte 1 - Síntese de compostos Nitrogenados..... | 107 |
| Procedimento Geral para a síntese de Tiocarbo-idrazonas via úmida.... | 108 |
| Procedimento Geral para a síntese de Tiocarbo-idrazonas via Mecanoquímica..... | 109 |
| Procedimento Geral para a síntese de 1,5-bistetrazóis..... | 110 |
| Procedimento Geral para a síntese dos complexos de Bismuto..... | 112 |
| Parte 2 - Capítulo 2 - Avaliação Quimiométrica à produção limpa: cloração da acetanilida com ácido tricloroisocianúrico..... | 115 |
| Procedimento geral para cloração mecanoquímica via Moinho de bolas planetário..... | 116 |
| Apêndice | 117 |
| Parte 1 - Síntese de compostos Nitrogenados..... | 117 |
| Tiocarbo-idrazonas..... | 117 |
| Síntese de 1,5-Bistetrazóis..... | 122 |
| Síntese de complexos de Bismuto..... | 128 |
| Parte 2 - Aplicação da Quimiometria na síntese de intermediários sintéticos..... | 141 |
| Capítulo 1 – Quimiometria e síntese orgânica..... | 141 |
| Capítulo 2 - Avaliação Quimiométrica à produção limpa: cloração da acetanilida com ácido tricloroisocianúrico..... | 142 |
| Anexos | 145 |
| Parte 1 - Síntese de compostos Nitrogenados..... | 145 |
| Referências | 146 |

Resumo

Neste trabalho, foram preparados compostos nitrogenados como a nova tiocarbo-hidrazona (*N,N*-Bis(alfa-metil-cinamal)tiocarbo-hidrazona) obtida por via úmida com 74% de rendimento. Além disso, bistiocarbo-hidrazonas foram preparadas via mecanoquímica, que alcançou rendimentos de 54% a quantitativo, tempo reacional menor e fator-E 225 vezes menor do que trabalhos anteriores. A partir das bistiocarbo-hidrazonas foram preparados três novos bistetrazóis usando bismuto como tiófilo inorgânico. A aplicação da Quimiometria na síntese orgânica foi avaliada pelo número de publicações de 2014 a 2020, onde observou-se como o número de publicações ainda é insipiente neste tema. Para contribuir com este tema derivados clorados da acetanilida foram obtidos via mecanoquímica e emprego da quimiometria para otimização do processo. Este tipo de abordagem tem mostrado um emprego crescente em síntese orgânica, devido a sua eficácia nas otimizações de rendimento de produtos.

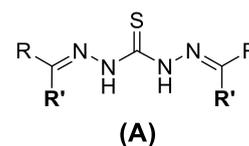
Abstract

In this work, nitrogen compounds were prepared such as the new thiocarbohydrazone (N,N-Bis(alpha-methyl-cinnamal)thiocarbohydrazone) obtained by wet method with 74% yield. Furthermore, bithiocarbohydrazones were prepared via mechanochemistry, which achieved yields of 54% to quantitative, shorter reaction time, and E-factor 225 times lower than previous works. From the bithiocarbohydrazones three new bistetrazoles were prepared using bismuth as the inorganic thiophile. The application of chemometry in organic synthesis was evaluated by the number of publications from 2014 to 2020, where it was observed that the number of publications is still incipient in this topic. To contribute to this theme, chlorinated derivatives of acetanilide were obtained via mechanochemistry and the use of chemometry to optimize the process. This type of approach has shown increasing use in organic synthesis, due to its effectiveness in product yield optimization.

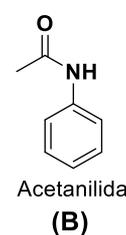
Prólogo

Compostos nitrogenados são encontrados onde quer que haja vida, muitas vezes como compostos heterocíclicos. A síntese destes compostos pode ser realizada a partir de blocos construtores também nitrogenados como as bistiocarbo-idrazonas (A) e amidas (B).

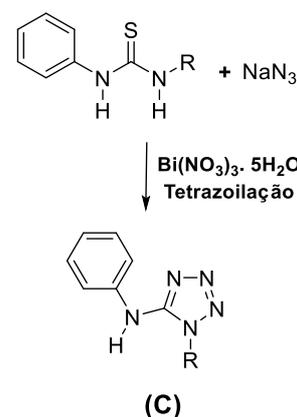
A bistiocarbo-idrazona é um substrato que pode ser amplamente funcionalizado e possui em sua estrutura a função tiouréia e imina que pode participar de várias reações frente a nucleófilos.



Substratos com a função tiouréia já são exploradas neste grupo de pesquisa. Uma reação em particular é a reação de Tetrazoilação com sais de bismuto (C). O Tetrazol a partir deste substrato é pouco explorado na literatura principalmente a funcionalização na porção imina.



Para a síntese destes compostos heterocíclicos ou qualquer outro composto nitrogenado uma reação com eficiência e “amigavelmente verde” é buscada por qualquer químico orgânico sintético.



É de conhecimento geral que a mecanoquímica é uma proposta para reações verdes, por se tratar de uma técnica que fornece energia mecânica aos reagentes e não necessita de grandes quantidades de solvente.

Em relação a eficiência na mecanoquímica, o modo de otimização tradicional das reações de forma univariada nos traria pouca informação. Ainda mais, a síntese de compostos em um tipo de reator onde a influência das suas variáveis é desconhecida na preparação de muitos compostos. Uma ferramenta estatística como a Quimiometria nos traria evidentemente mais informações para compreender melhor como essas variáveis influenciam em uma reação.

Desse modo, para melhor compreensão, este trabalho será dividido em duas partes: Parte 1 - A síntese de compostos nitrogenados; e Parte 2 - Aplicação da Quimiometria na síntese orgânica.

- **Aspectos gerais da mecanoquímica**

As reações via mecanoquímica são reações induzidas por energia mecânica. No reator mecânico a reação acontece através do choque das esferas dentro do reator com os reagentes. Em um equipamento de moinho planetário o reator está fixo em um disco de suporte que rotaciona (V_2) enquanto o reator gira no próprio eixo na direção oposta (V_1) ao mesmo tempo. Pela semelhança do movimento de um planeta no nosso sistema solar o equipamento leva esse nome.[1]



Imagem [1]

Os dois mecanismos principais de transferência de energia mecânica aos reagentes são o Modo de fricção (Quando as esferas e o material a ser moído é acelerado por uma força centrífuga e desliza na parte interna das paredes do reator) e o Modo de impacto (Quando a esfera do reator sai da trajetória centrífuga e viaja livremente pelo reator até colidir com a parede oposta junto com os reagentes).[1]

Os materiais das esferas e do reator em um moinho planetário são normalmente de aço inoxidável, aço endurecido, corindo sinterizado, carbeto de tungstênio, nitreto de silício, óxido de zircônio, ágata e poliamida plástica.[1]

Os parâmetros de moagem em um moinho planetário são o nº de esferas (dependente do volume do reator que vai de 12 – 500 mL), Tamanho das esferas (5 a 50 mm), Frequência de rotação (30 – 650 RPM), Tempo e Tipos de material (esferas e reator).[1]

Parte 1 - Síntese de compostos Nitrogenados

Introdução

Tiocarbo-idrazonas

As tiocarbo-idrazonas (TCH) são estruturalmente homólogas as tiosemicarbazonas (Figura 1) que são muito conhecidas por ser um bloco construtor com alta capacidade de funcionalização e seus complexos metálicos, ao contrário das TCH que são menos conhecidas nestes aspectos.[2], [3]

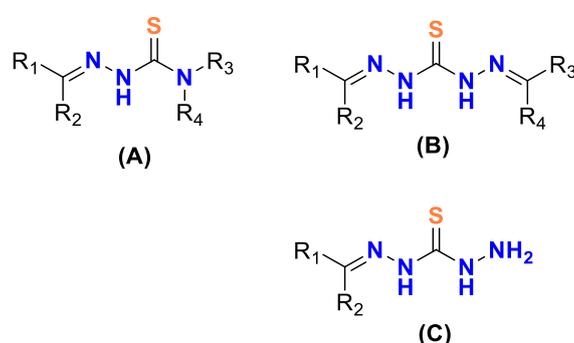
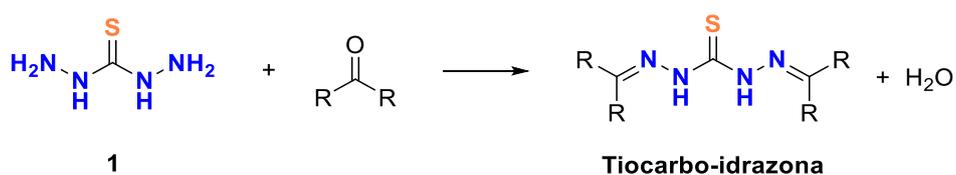


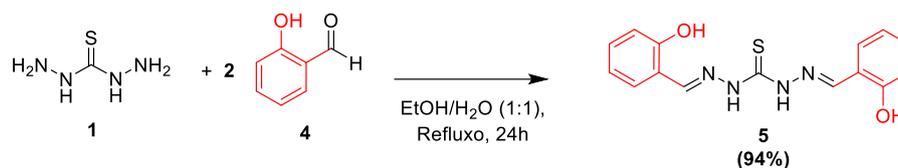
Figura 1. Estrutura geral da tiosemicarbazona (A) e tiocarbo-idrazonas (B) e (C).

A primeira síntese de tiocarbo-idrazonas foi relatada em 1925 e descreve a condensação de cetonas e aldeídos com tiocarbo-idrazida 1.[4]

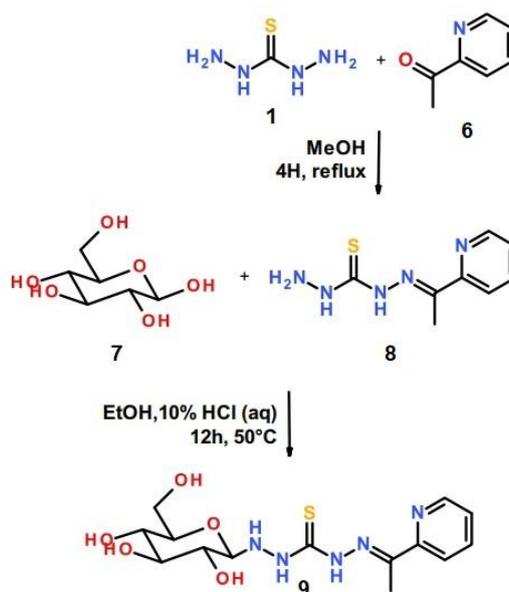


Esquema 1. Síntese geral da tiocarbo-idrazona.

A tiocarbo-idrazida é um bloco construtor muito versátil na síntese de compostos heterocíclicos.[5] Um processo verde para sua preparação foi descrito por Jangale *et alii*,[6] a partir da reação de dissulfeto de carbono com hidrato de hidrazina usando água como solvente em temperatura ambiente.

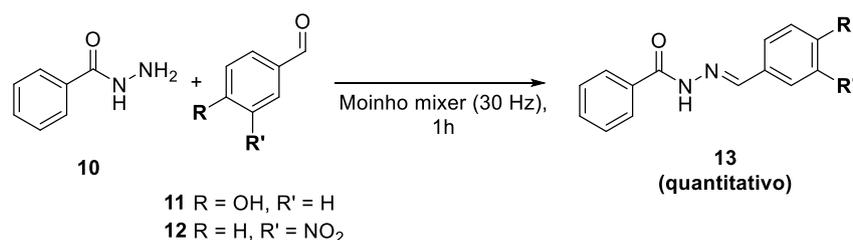


Esquema 5. Tiocarbo-idrazona derivado do salicilaldeído. Apresenta atividade antioxidante.[8]



Esquema 6. Síntese de tiocarbo-idrazona glicose-funcionalizada. Apresenta efeitos citotóxicos em células tumorais.[9]

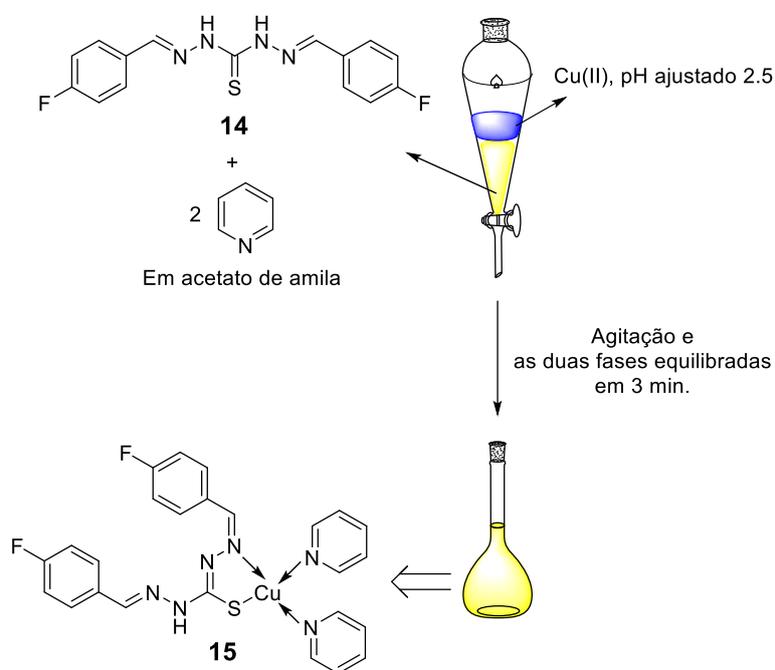
As reações de TCH são realizadas por via úmida, geralmente usando etanol ou metanol como solvente. Uma alternativa que ainda não foi explorada para a síntese destes ligantes é via mecanoquímica. Reações via mecanoquímica em um moinho de bolas são normalmente execuções estequiométricas, que são isentas de desperdícios e não requerem *workup* dispendioso.[10] Com o uso da mecanoquímica na síntese de TCH, a catálise ácida e o solvente pode ser dispensável, e reações com tempos elevados podem ser evitados, como mostra o Esquema 7 na reação de formação de hidrazonas.



Esquema 7. Síntese de Hidrazonas via Mecanoquímica.[10]

Outras aplicações das TCH é a utilização como reagentes analíticos em espectrofotometria, fluorimetria e também como indicadores visuais.[11]

Um método espectrofotométrico foi desenvolvido para a determinação do cobre (II) usando o reagente, ditiocarbo-idrazona 1,5-bis(4-fluorobenzaldeído) Esquema 8. O reagente forma complexo ternário de cor amarela com cobre (II) na presença de piridina, com composição 1:1:2 (M:L:Py) na faixa de pH ácido. O método desenvolvido é simples, reprodutível, rápido, altamente sensível, seletivo e utilizado para a separação e determinação do cobre (II) em amostras reais e mistura sintética de íons metálicos associados.[12]

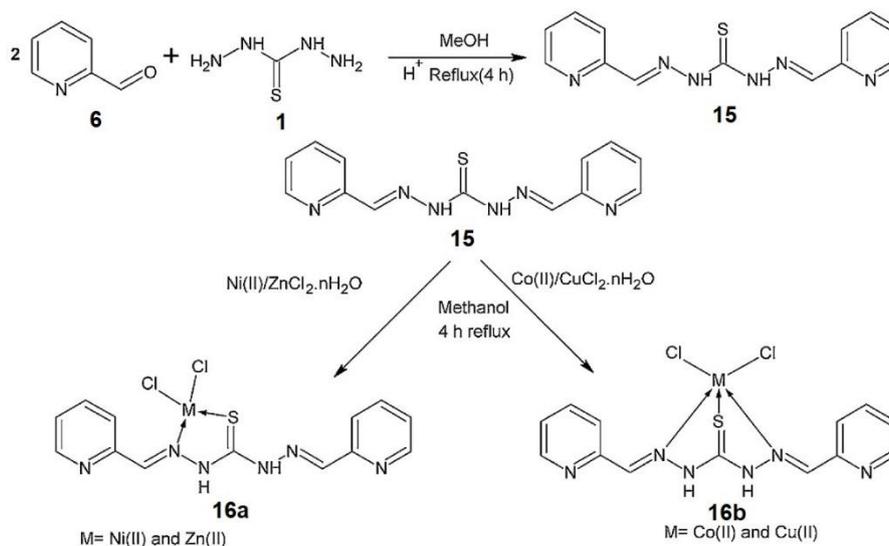


Esquema 8. Síntese do complexo de cobre com ditiocarbo-idrazona 1,5-bis(4-fluorobenzaldeído).

Como foi visto, os ligantes tiocarbo-idrazonas com base de Schiff têm uma ampla atividade biológica, e essa atividade tende a aumentar nos complexos metálicos da base Schiff.[13] Embora os compostos orgânicos respondam por mais de 99% dos medicamentos clínicos atualmente aprovados, o uso da cisplatina no câncer ou auranofina na artrite reumatóide abriu caminho para várias iniciativas de pesquisa para identificar medicamentos à base de metal para uma ampla gama de doenças humanas.[3]

Os ligantes doadores de nitrogênio e enxofre têm sido a tendência nos últimos anos na pesquisa em química de coordenação. Entre os compostos de nitrogênio/enxofre, ainda pouco se sabe sobre TCH.[3]

Um dos exemplos são os complexos com o ligante base de Schiff de tiocarbo-idrazona de Ni (II), Zn(II), Co(II) e Cu(II) (Esquema 9). A atividade biológica do ligante e dos complexos sintetizados foram investigados usando o DNA de *Escherichia coli* como alvo.[13]



Esquema 9. Síntese do complexo de base de Schiff de metal (II).

O estudo mostrou que não houve interação do ligante com o DNA. No entanto, todos os quatro complexos de metal (II) de base de Schiff com grupos funcionais TCH mostraram interação com o DNA mostrando ser promissores como agentes anticâncer.[13]

Além dos metais já citados, a coordenação de Bi(III) pode ser uma estratégia interessante para o aumento da citotoxicidade.[3] Complexos com sais de bismuto já foram usados para erradicação da infecção por *Helicobacter pylori*. [3] Outras aplicações deste complexo metálico é o complexo de bismuto (III) com a tiocarbo-idrazona (Esquema 10) na preparação de medicamentos antineoplásicos, que é especialmente utilizado na preparação de medicamentos contra o câncer de fígado, colorretal e cervical.[14]



Esquema 10. Síntese do complexo tiocarbo-idrazona Bi (III).

Em comparação às tiosemicarbazonas, a porção extra de hidrazina na tiocarbo-idrazona fornece mais átomos ligantes de ligação de metal, diversidade estrutural e implicações biológicas promissoras. A química de coordenação de TCH tem se concentrado principalmente em derivados simétricos, que são relativamente simples de sintetizar, enquanto poucos exemplos de ligantes não-simétricos foram relatados.[3]

Tetrazóis e Bistetrazóis

Os tetrazóis são compostos heterocíclicos de ocorrência exclusivamente sintética constituídos por um anel de cinco membros com quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono, como pode ser observado no Figura 2 (i). A partir do número de substituintes, os tetrazóis são divididos em três categorias Figura 2: (ii) tetrazóis monossubstituídos, (iii) tetrazóis dissubstituídos, e (iv) sais de tetrazólio trissubstituídos.[15]

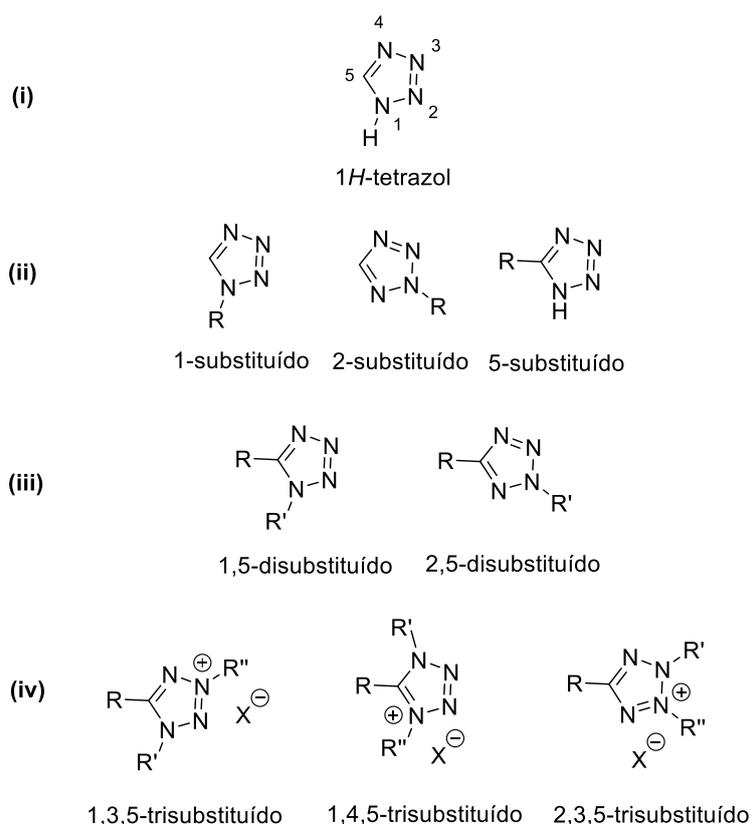
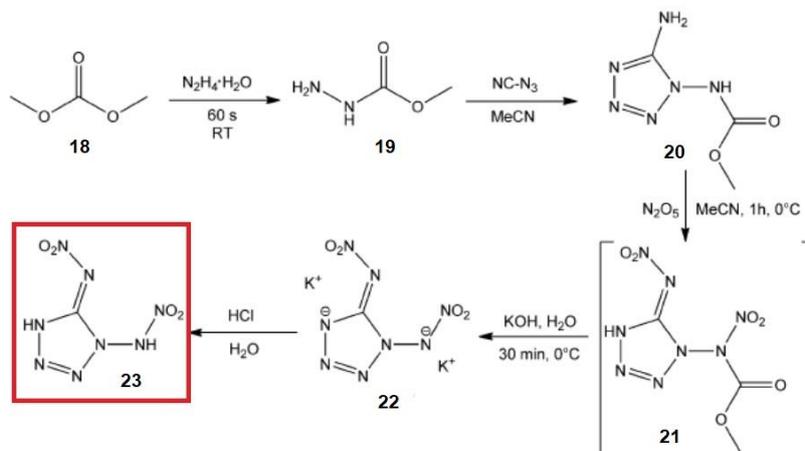


Figura 2. Classificação dos tetrazóis.[15]

Os tetrazóis são estáveis em uma ampla faixa de pH e também são estáveis a vários agentes oxidantes e redutores.[15] Embora muitos tetrazóis sejam relativamente estáveis, alguns são explosivos, por isso a química de heterociclos contendo três ou mais nitrogênios, a estabilidade e a segurança devem sempre ser levados em consideração, particularmente para tetrazóis.

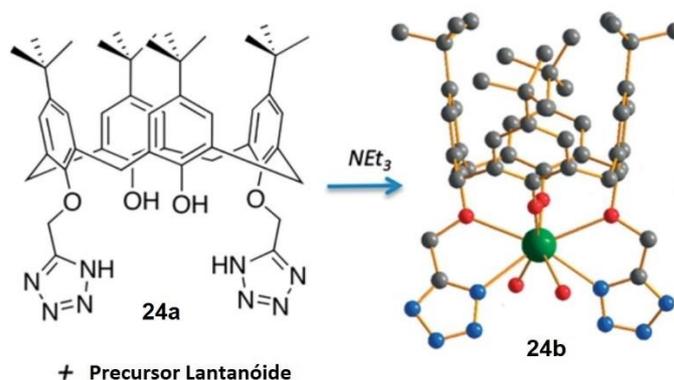
A decomposição e as propriedades explosivas de certos derivados do tetrazol são muito importantes do ponto de vista de aplicações,[16] embora, os tetrazóis também sejam componentes importantes (e estáveis) na aplicação em vários campos, como na medicina, bioquímica, farmacologia e na indústria como

materiais, por exemplo, em fotografia, produtos químicos para imagem e em aplicações militares. Os derivados de tetrazol são investigados também tanto como explosivos em potencial quanto como componentes propulsores de foguetes com base em suas propriedades de alta energia (Esquema 11).[17]



Esquema 11. Síntese do 1,5-Di(nitroamino)tetrazol 23.[18]

Os Tetrazóis também são estudados em aplicações na química de coordenação.



Esquema 12. Complexo de Bis-Tetrazol Calixareno.[18]

No entanto, a aplicação mais importante e frutífera dos tetrazóis é sua utilidade na química medicinal.[17] Os tetrazóis 1,5-dissubstituídos por exemplo são bioisómeros para a ligação cis-amida em peptídeos (Figura 3). Esses substituintes apresentam tipos semelhantes de atividade biológica por causa de suas propriedades físico-químicas, embora sejam estruturalmente diferentes. Além disso, a substituição da ligação cis-amida por 1,5-tetrazol aumenta a estabilidade metabólica.[19]

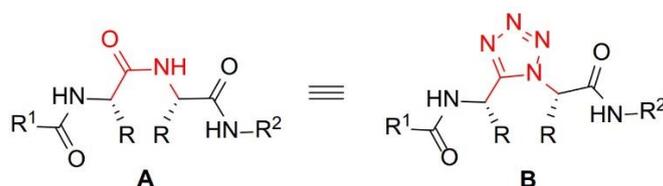


Figura 3. A cis-amida e B o seu bioisómero 1,5-tetrazol.[19]

O núcleo tetrazol 1,5-disubstituído são encontradas em substâncias com vários tipos de propriedades biológicas, como atividade anti-inflamatória, antiviral contra o HIV (Figura 4, **25a**), antibióticos (Figura 4, **25b**), antiúlcera, ansiedade, anti-tuberculoso, e agentes anti-hipertensivos.[19]

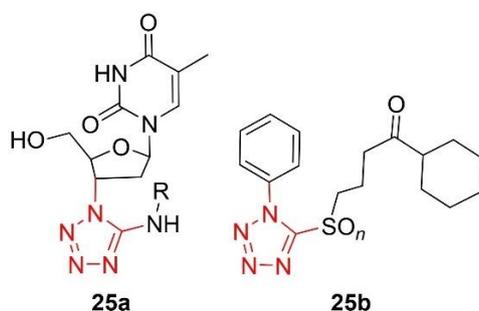
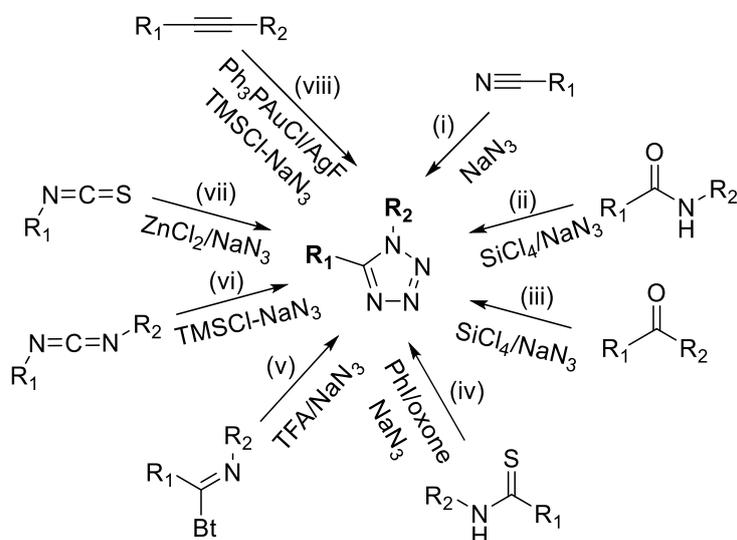


Figura 4. tetrazóis 1,5-disubstituído com atividade biológica, 25a = antiviral, 25b = antibiótico.[20]

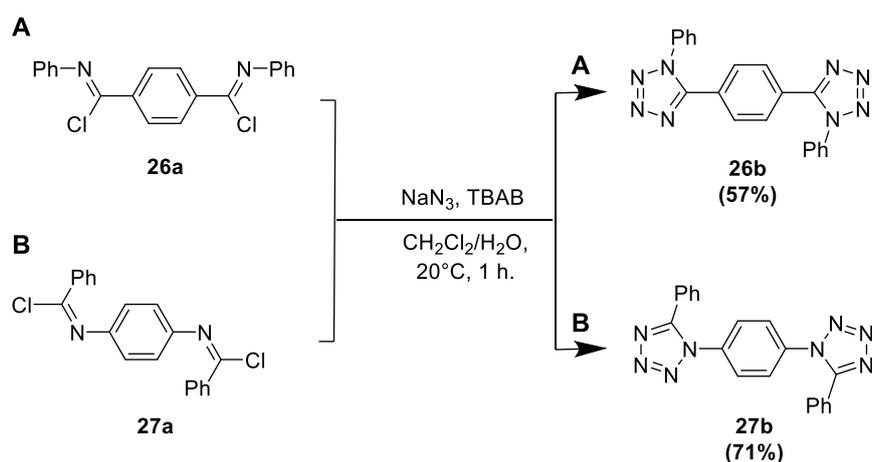
Em função da ampla aplicação dos compostos tetrazólicos, há um natural interesse dos pesquisadores em desenvolver rotas sintéticas para este composto heterocíclico.[20] Neste contexto os tetrazóis 1,5-disubstituído foram recentemente sintetizados a partir das seguintes reações (Esquema 13).[19]



Esquema 13. Métodos da literatura para a síntese de 1,5-disubstituído tetrazóis.

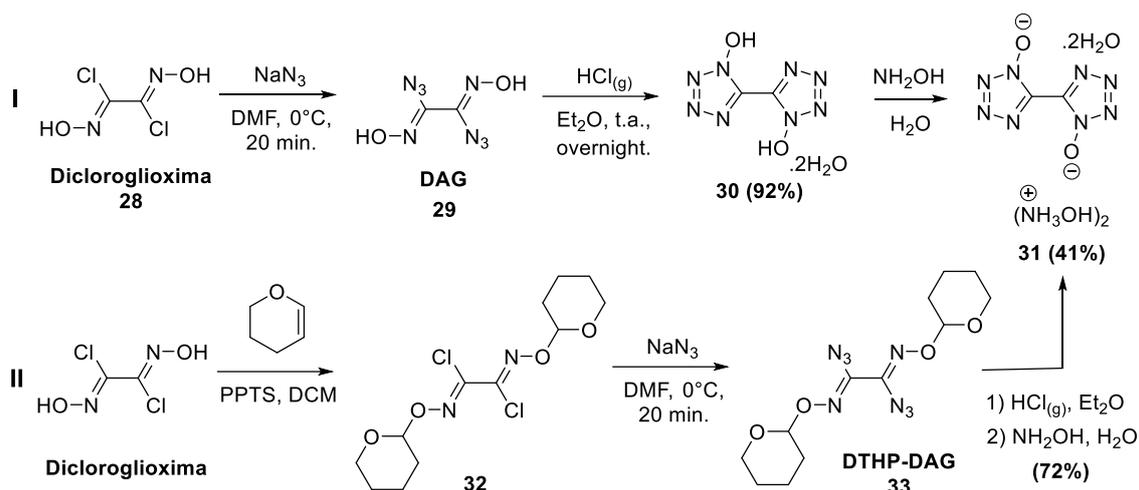
Reação de nitrilas com azida de sódio (i); amidas (ii) e cetonas (iii) promovidas por tetracloreto de silício com azida de sódio; a partir de tioureias com azida de sódio usando uma espécie dessulfurizante formada *in situ* pela reação de iodobenzeno e oxone® (iv); reações de imidoílas, mais especificamente benzotriazol (Bt) imidoílas com azida de sódio e ácido trifluoroacético (v); a partir de heteroalenos como a carbodiimida com trimetilsilil azida (vi) e isotiocianatos com a azida inorgânica formada *in situ*, $ZnClN_3$ (vii) [21]; e a reação a partir de alcinos com excesso de trimetilsilil azida foram alcançadas por catálise de ouro (viii) [22].

Os bis-tetrazóis, por exemplo, são sintetizados usando a mesma química de preparação dos monotetrazóis, no entanto a partir de dois sítios eletrofílicos do substrato que são normalmente atacados por uma azida (orgânica ou inorgânica).



Esquema 14. Síntese de bistetrazóis a partir de cloretos de imidoíla A e B.

Artamonova *et alii* [23] sintetizaram bistetrazóis a partir de diferentes cloretos de imidoíla usando as mesmas condições, como mostra o Esquema 14. A baixa solubilidade das azidas inorgânicas em solventes com baixa constante dielétrica causavam um aumento no tempo e baixo rendimento dos tetrazóis, assim eles decidiram realizar esta reação o brometo de tetrabutilamônio (TBAB) como catalisador de transferência de fase em meio a mistura de solventes na proporção 1:1 de diclorometano e água. Obtiveram desta forma bistetrazóis 1,5-dissubstituídos.



Esquema 15. Sínteses do Bistetrazol TKX-50 a partir de cloreto de imidoíla.

O bistetrazol TKX-50 **31** (Esquema 15) é um material energético com aplicação civil e militar. A busca por novos métodos e novos cátions para este sal bistetrazólico se dá principalmente por ele ser considerado um material energético “verde”. A sua decomposição libera principalmente nitrogênio gasoso, enquanto outros materiais energéticos, como nitroaminas cíclicas e acíclicas liberam quantidades significativas de produtos de reação tóxica, como o dióxido de nitrogênio e nitrosoaminas.[24]

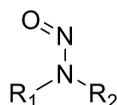


Figura 5. Estrutura geral de uma nitrosamina

Conforme mostrado no Esquema 15 (I) o bistetrazol TKX-50 foi sintetizado através da dicloroglioxima que reage com azida de sódio formando a diazidoglioxima (DAG), que é uma substância que apresenta sensibilidade semelhante à de explosivos. Para evitar o isolamento desta substância Klapötke *et alii* [24] apenas separaram o NaCl da reação entre dicloroglioxima e azida de sódio, e adicionou éter diétilico para prosseguir com a etapa de formação do bistetrazol diol em 92% de rendimento e o TKX-50 em 41%.

Já que o DAG pode facilmente reagir a pequenos estímulos externos e causar acidentes relacionados à segurança, em 2019 Lee e Kwon relataram uma rota segura para a síntese de TKX-50 usando um intermediário seguro em vez do intermediário sensível DAG (Esquema 15, II).[25] Esta rota baseia-se na

proteção do diol da diclorogloxima com diidropirano, que reage com azida de sódio formando o intermediário estável ditetrahidropiranyl diazidoglyoxima (DTHP-DAG) chegando assim ao TKX-50 com 72% de rendimento.

Ainda em 2019 uma série de bistetrazóis 1,5-dissubstituídos foram sintetizadas através de uma reação multicomponente azida-Ugi (Esquema 16) por Kutovaya *et alii*.^[26]



Esquema 16. Síntese multicomponente de Bistetrazóis 1,5-dissubstituídos.^[26]

A síntese multicomponente foi realizada a partir de isocianetos, trimetilsilil azida, aminas primárias e aldeídos. Variando a amina foram obtidos 10 bistetrazóis com rendimento entre 42-81%, variando o isocianeto formaram 4 bistetrazóis (43-76%) e variando os aldeídos chegaram a 2 bistetrazóis com rendimentos de 70 e 91% (Figura 6).

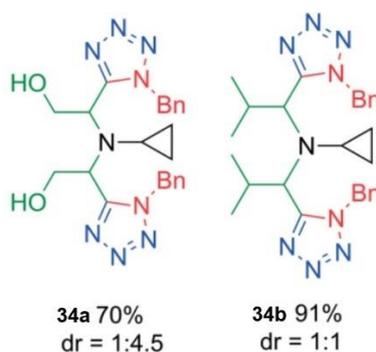
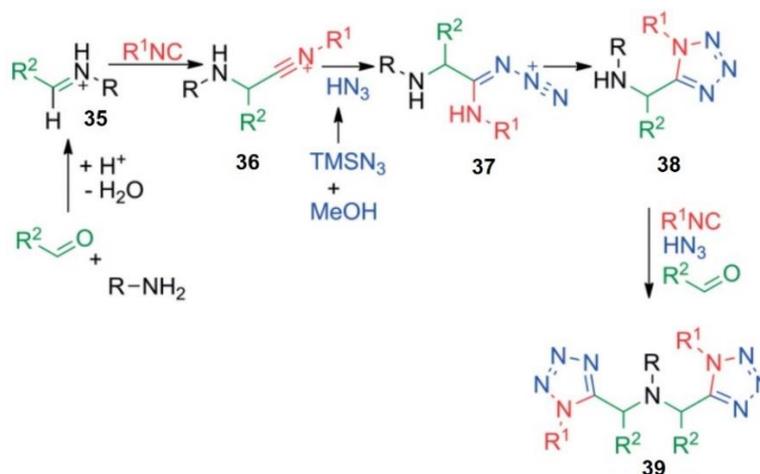


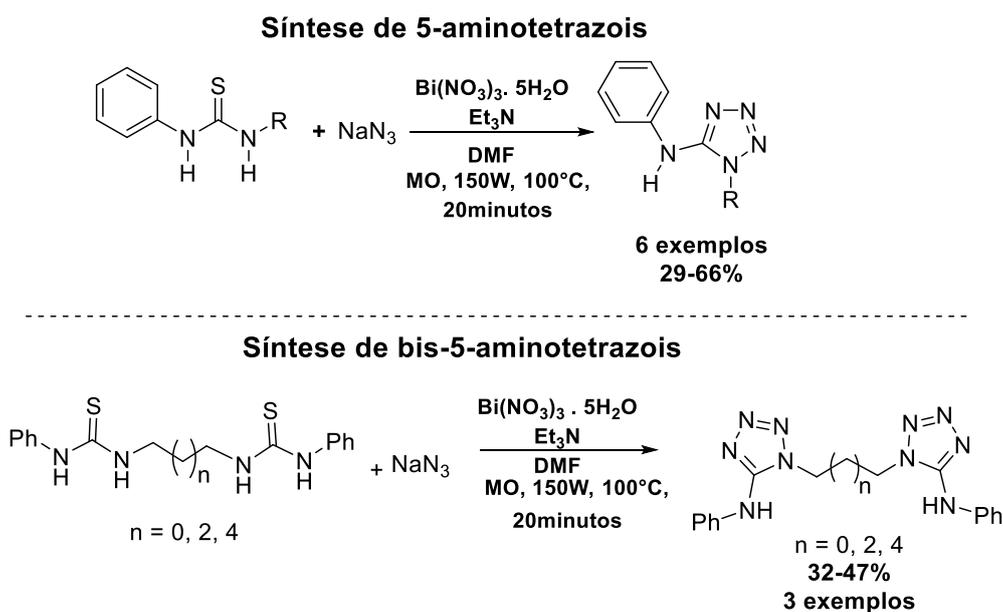
Figura 6. Bistetrazóis via azida-Ugi variando os aldeídos em verde. 34a = 2-hidroxiacetaldeído, 34b = isobutiraldeído.^[27]

O mecanismo desta reação (Esquema 17) transcorre com a formação do imínio **35** na primeira etapa, em seguida o ataque do isocianeto formando o intermediário **36**. Após a formação do ácido hidrazóico *in situ* a partir da reação da TMSN₃ e do MeOH forma-se o intermediário **37** que fornece o monotetrazol **38**. A nucleofilicidade da amina de **38** tem um papel crucial para a formação do bistetrazol **39**, onde procederá a reação da mesma forma do fragmento de formação de **38**.



Esquema 17. Mecanismo da reação azida-Ugi para a formação de bistetrazóis.

No GPSQ, desde 2014, já havia um protocolo da síntese de 1,5-disubstituído tetrazóis realizada por Gomes[27] a partir de tioureias usando nitrato de bismuto como tiófilo (**Esquema 18**).

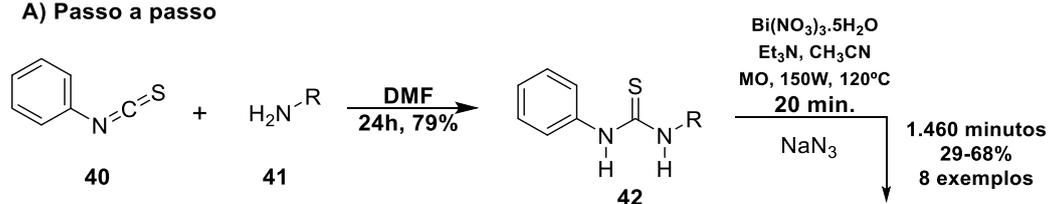


Esquema 18. Síntese de 1,5 dissubstituído tetrazóis por Gomes.

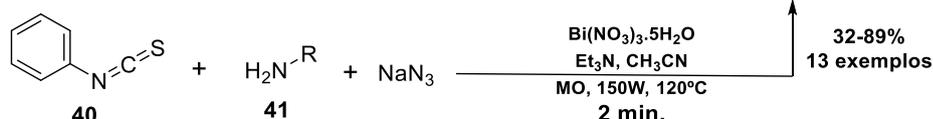
O método realizado por Gomes foi aperfeiçoado em 2016 por de Jesus[28] onde foi possível alcançar 5-aminotetrazóis e seus análogos bis-5-aminotetrazóis a partir da tiouréia isolada e a partir da tiouréia formada *in situ* na síntese tricomponente (Esquema 19).

Síntese de 5-aminotetrazois

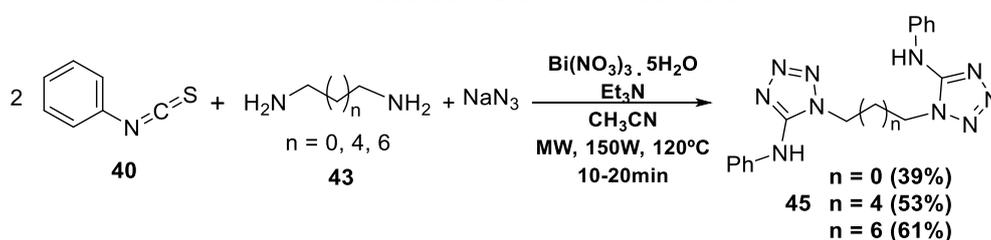
A) Passo a passo



B) Tricomponente

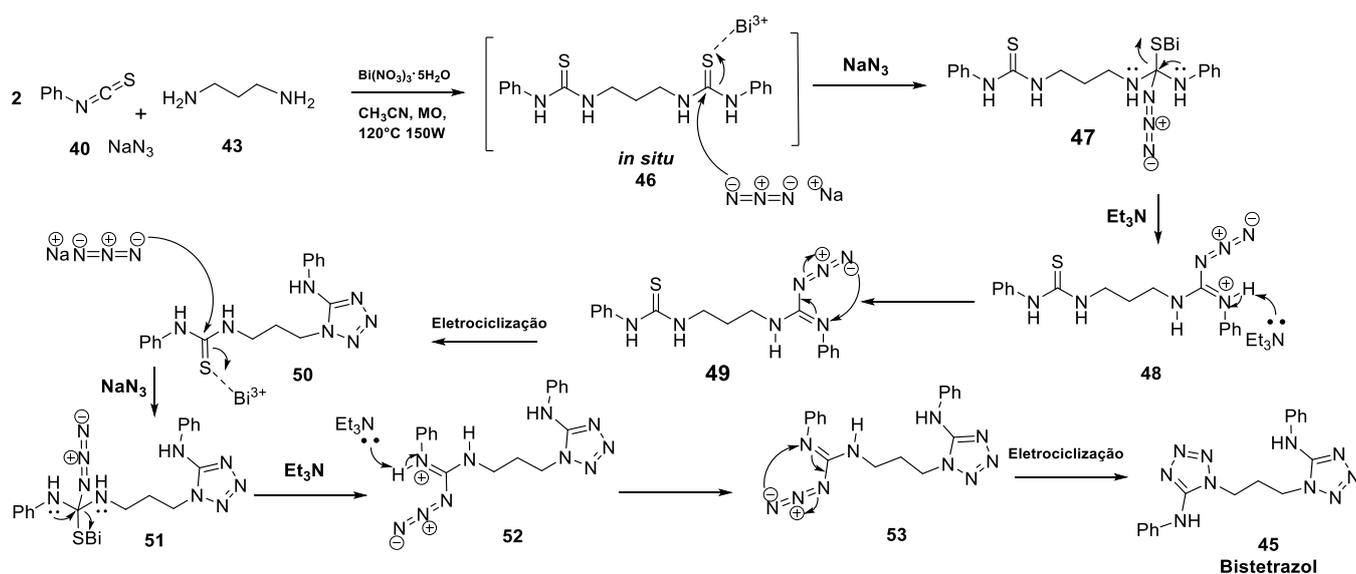


Síntese de bis-5-aminotetrazois



Esquema 19. Síntese de 1,5 dissubstituído tetrazóis por de Jesus.

O mecanismo para a síntese de bistetrazóis segundo de Jesus procedeu segundo o esquema abaixo.



Esquema 20. Mecanismo da formação do 1,5 dissubstituído aminotetrazol.

A primeira etapa é a formação da bistiourea **46** *in situ*, a partir da reação entre o isotiocianato de fenila e a diamina. Uma vez formada, a tiourea é ativada pelo bismuto, em seguida, o ataque nucleofílico do ânion azida conduz a formação do

intermediário tetraédrico **47** que leva a eliminação do sal de enxofre com bismuto. Este ataque acontece via formação da carbodiimida, já que reações controle com tiouréias cíclicas não formaram tetrazóis. No entanto, a análise da reação entre a carbodiimida e a azida via mecanismo 1,3-dipolar não são favoráveis de acordo com a Teoria do Orbital Molecular (Figura 7).

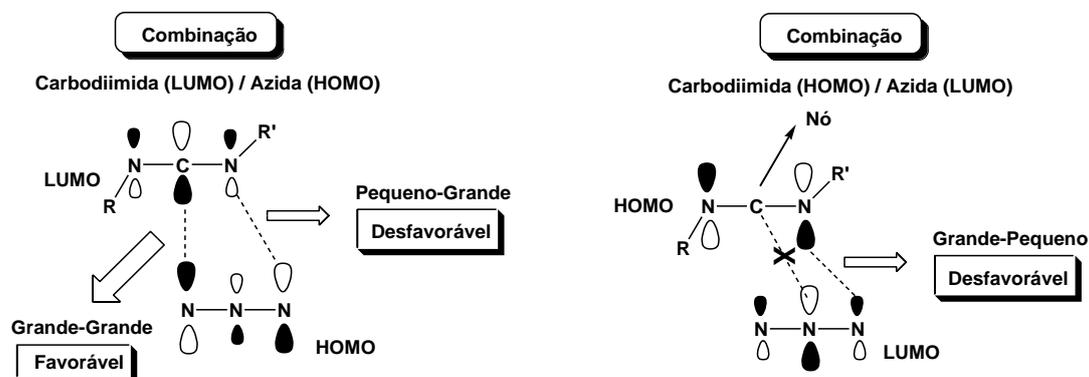


Figura 7. Possíveis combinações dos orbitais de fronteira entre o ânion azida e carbodiimida.[28]

A etapa seguinte do mecanismo é a abstração do próton pela trietilamina, que resulta na formação do intermediário **49** onde acontece a eletrociclicização para a formação do monotetrazol. O caminho da reação se repete no outro fragmento tiouréia fornecendo o bis-5-aminotetrazol **45**.

Guanilhidrazonas

As guanilhidrazonas são compostos nitrogenados que contêm estruturalmente um grupo amidina (guanil) ligado ao grupo hidrazona (Figura 8 (A)).[29] Elas também podem ser vistas também sob outra perspectiva estrutural como derivados de aldimina-guanidina (B).

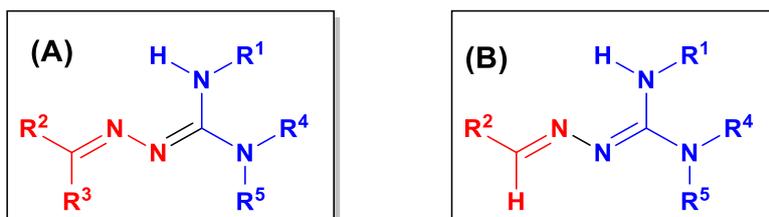


Figura 8. Estrutura da guanilhidrazona. (A) Vermelho = porção hidrazona; Azul = porção amidina ou guanil; (B) Vermelho = porção aldimina; Azul = porção guanidina.

Ademais, as guanilhidrazonas são compostos que apresentam variada importância biológica, devido às atividades como agente antisséptico neonatal,[30] atividade antiproliferativa celular,[31] antibacteriana/antiviral,[32] antitumoral[33] e contra a doença de Alzheimer.[34]

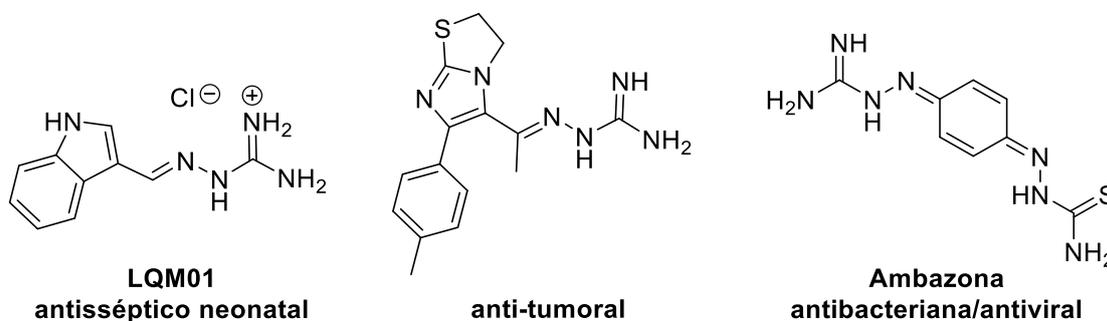
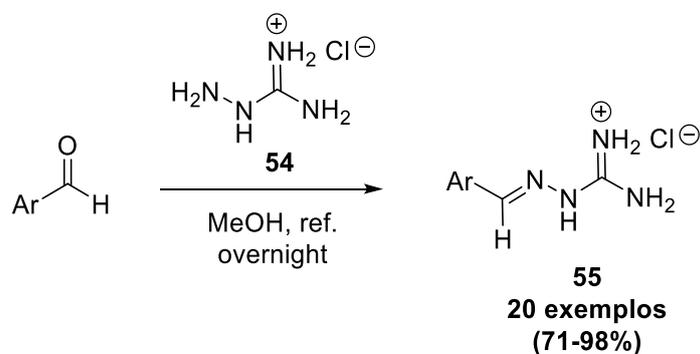


Figura 9. Atividade biológica de algumas guanilhidrazonas.

Apesar dessas importantes propriedades farmacológicas, as recentes sínteses para novas guanilhidrazonas são bastante limitadas por permitir variação estrutural apenas na porção aldimina. Como mostra o trabalho de França *et alii*[35] em 2016 (Esquema 21).

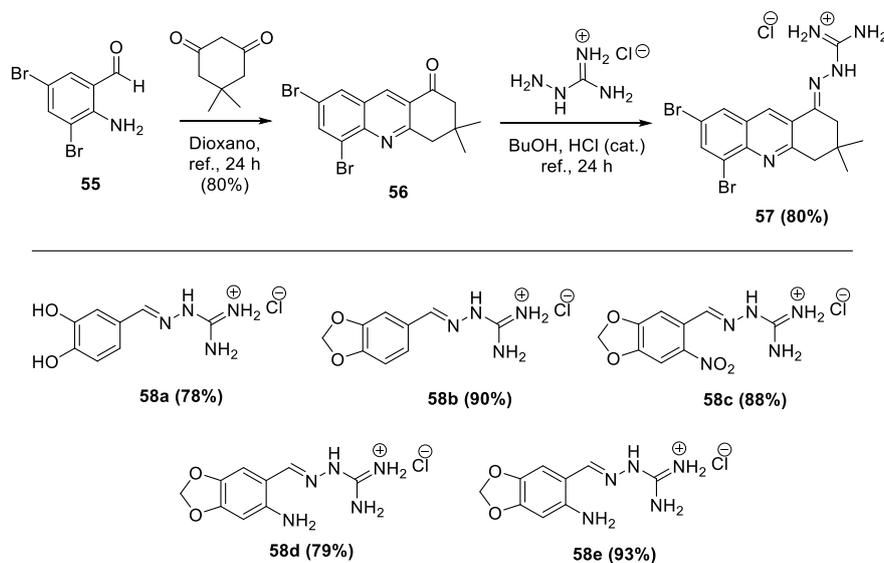


Esquema 21. Síntese de guanilhidrazonas via reação de adição com aldeídos aromáticos.

Neste trabalho, os cloretos de guanilhidrazonas **55** foram sintetizados a partir da reação de condensação de diferentes aldeídos aromáticos com cloreto de aminoguanidina **54** com rendimentos acima de 70%. Apesar do extenso número de derivados preparados, apenas uma parte da estrutura do produto foi funcionalizada.

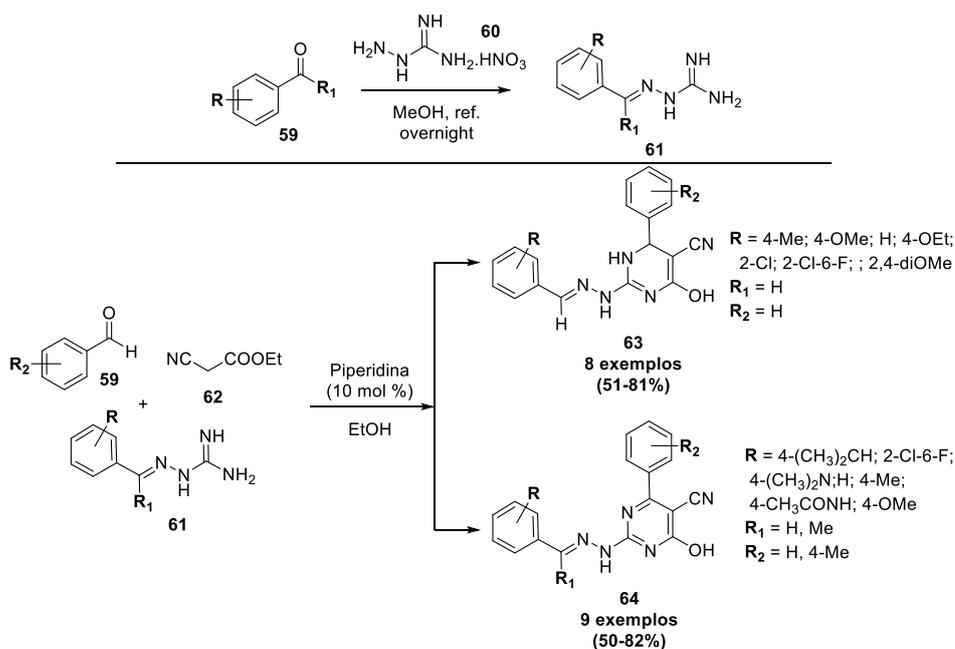
No ano seguinte Figueroa Villar *et alii* [34] publicaram um trabalho onde obteve o composto **57** (Esquema 22) a partir da cetona **56** com 80% de rendimento, a

qual mostrou atividade bastante significativa no tratamento da doença de Alzheimer.



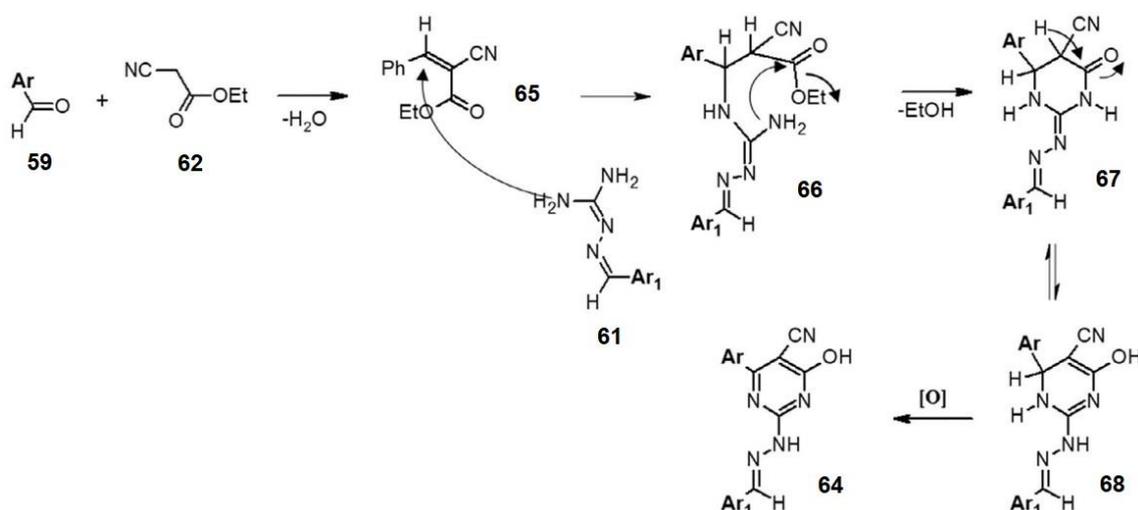
Esquema 22. Síntese de guanilhidrazonas por Figueroa Villar et alii.

Afim de alcançar maior funcionalização às guanilhidrazonas, em 2020 Yavuz *et alii* [31] obtiveram uma biblioteca de compostos a partir da guanilhidrazona **61** (Esquema 23), obtida através da reação de aldeídos aromáticos com nitrato de aminoguanidina.



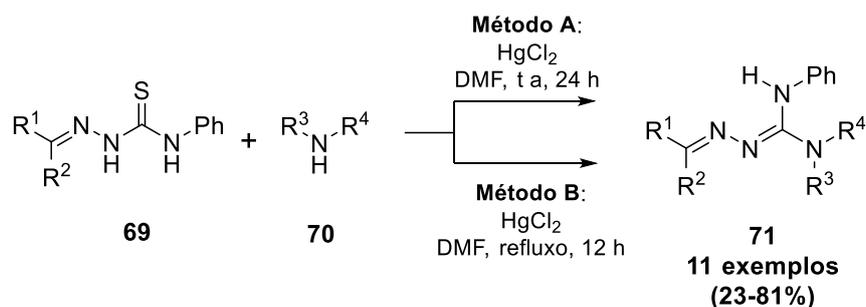
Esquema 23. Síntese tricomponente de guanilhidrazonas funcionalizadas na porção aldimina-guanidina.

A funcionalização da porção guanidina na guanilhidrazona **61** foi realizada via reação tricomponente com aldeídos aromáticos **59**, cianoacetato de etila **62**, com 10mol% da base piperidina, em etanol produzindo dois tipos de produtos de guanilhidrazonas *N*-substituídas. O mecanismo proposto desta reação foi dado no **Esquema 24**. O mecanismo da reação tipo Biginelli está diretamente relacionado a ordem da adição dos reagentes. Primeiro, foram adicionados o aldeído aromático, cianoacetato de etila e quantidade catalítica de piperidina. Uma vez que os H- α entre o grupo carbonila e o grupo nitrila são muito ativos, o cianoéster formou um éster insaturado passando por uma reação de Knoevenagel. Na próxima etapa, as guanilhidrazonas cíclicas foram obtidas por reação de fechamento de anel entre o derivado de guanilhidrazona nucleofílico e o éster insaturado.



Esquema 24. Mecanismo da reação tipo Biginelli das guanilhidrazonas cíclicas.[31]

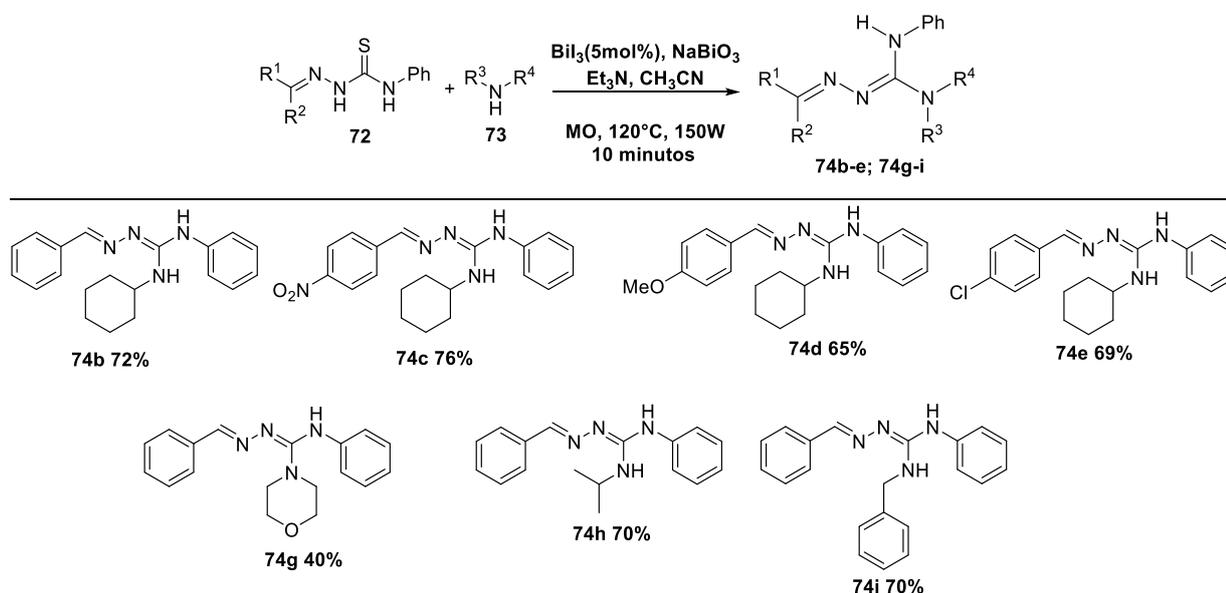
No GPSQ, o trabalho de Cunha *et alii* [2] mostrou uma alternativa para o aumento da funcionalização das guanilhidrazonas usando como substrato eletrofílico as tiosemicarbazonas **69**, que através da reação de guanilação usando aminas e $HgCl_2$ como tiófilo obteve guanilhidrazonas polifuncionalizadas **71** (Esquema 25).



Esquema 25. Síntese de Guanilhidrazonas a partir de tiossemicarbazonas.

Este método mostra amplas possibilidades de funcionalização tanto na porção aldimina quanto na porção guanidina.

Recentemente, de Jesus[28] aprimorou a síntese elaborada por Cunha *et alii*. Seu método foi capaz de substituir o uso do tiófilo HgCl_2 , que é um sal tóxico, por sais de bismuto que possuem baixa toxicidade, com o uso do micro-ondas como fonte de aquecimento. Este método foi capaz de obter rendimentos equivalentes ao método de Cunha *et alii* e tempo reacional bem mais curtos (Esquema 26).



Esquema 26. Síntese de Guanilhidrazonas a partir de tiossemicarbazonas catalisadas por bismuto.

A Tabela 1 compara o método utilizado por Cunha com o método aprimorado de de Jesus em relação aos rendimentos alcançados.

Tabela 1. Comparação dos métodos de Cunha (A e B) e de Jesus na síntese das guanilhidrazonas.[28]

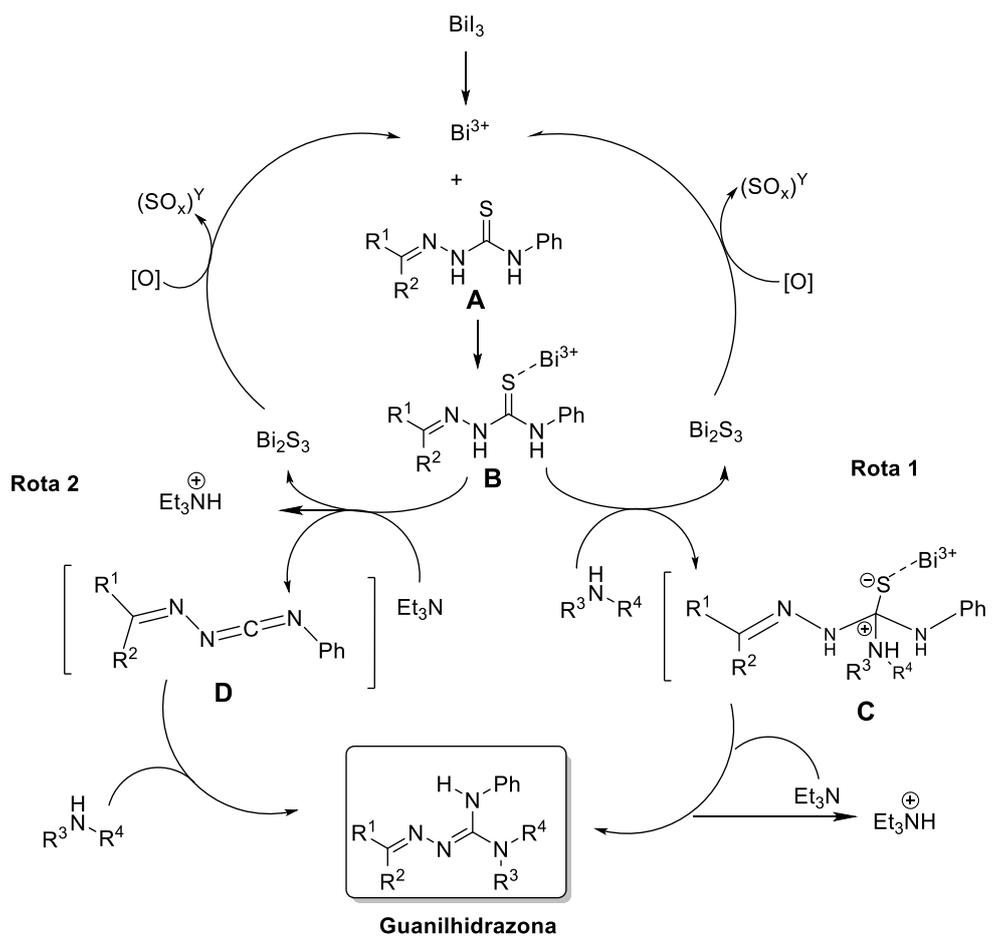
| Produto | Método A ^a % | Método B ^a % | Método de Jesus ^b % |
|------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| 74b | 60 | 62 | 72 |
| 74c | 26 | 67 | 76 |
| 74d | 81 | 65 | 65 |
| 74e | 62 | - | 69 |
| 74g | 45 | 36 | 40 |
| 74h | 33 | 40 | 62 |
| 74i | 66 | 62 | 70 |

^a**MÉTODO A:** HgCl₂, DMF, temperatura ambiente, 24horas; **MÉTODO B:** HgCl₂, DMF, refluxo, 12horas. ^b**MÉTODO de Jesus:** BiI₃/NaBiO₃, CH₃CN, micro-ondas; 10minutos, 150W, tempo de rampa: 2 minutos.

O mecanismo proposto por de Jesus para reação de guanilação (Esquema 27) na síntese de guanilhidrazonas acontece via ativação da tiosemicarbazona pelo Bi(III) na primeira etapa, levando à formação de **B** e Bi₂S₃ um sal preto insolúvel no meio reacional. O Bi₂S₃ então é oxidado a um sal mais solúvel pelo oxidante NaBiO₃, liberando Bi(III) para continuar o ciclo catalítico.

Na rota 1, a espécie **B** sofre reação de substituição, via o intermediário **C** formando o produto. Alternativamente, a espécie **B** pode sofrer desprotonação, seguida de dessulfurização, levando a formação do intermediário carbodiimida **D**, que em seguida é interceptada pela amina nucleofílica, gerando assim a guanilhidrazona (rota 2).

Esses trabalhos mostram a importância da busca deste composto nitrogenado com objetivo de alcançar novas moléculas funcionalizadas devido a ampla aplicabilidade biológica deste núcleo. Além disso, a similaridade estrutural das tiosemicarbazonas e tiocarbo-idrazonas nos aponta como um possível substrato para reações de guanilação e de tetrazoilação.



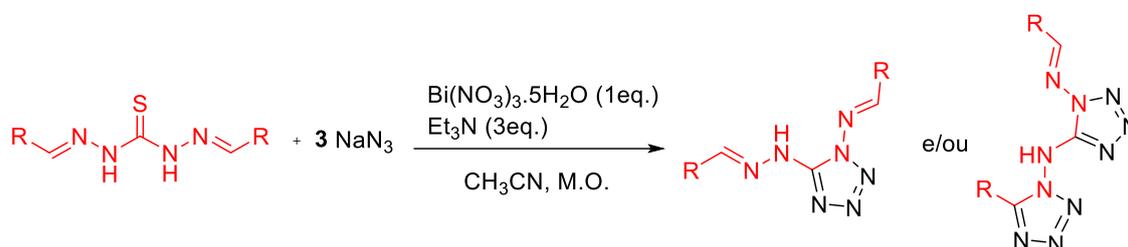
Esquema 27. Mecanismo da síntese da guanilhidrazona via reação de guanilação catalisada por bismuto.

Objetivos

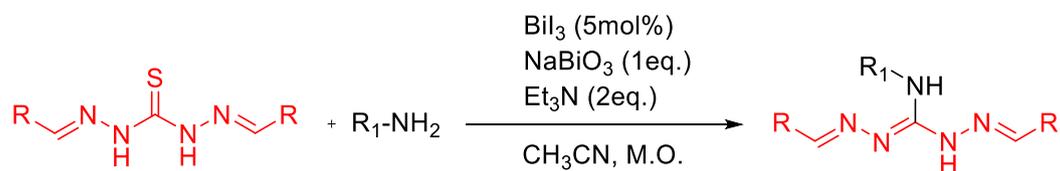
- ✓ Sintetizar tiocarbo-idrazonas via mecanoquímica como uma alternativa para síntese desta classe de compostos de maneira verde.



- ✓ Usar as tiocarbo-idrazonas como substrato para a síntese de núcleos tetrazólicos.



- ✓ Aplicar as tiocarbo-idrazonas como uma alternativa de substrato para a síntese de Guanilhidrazonas polifuncionalizadas.

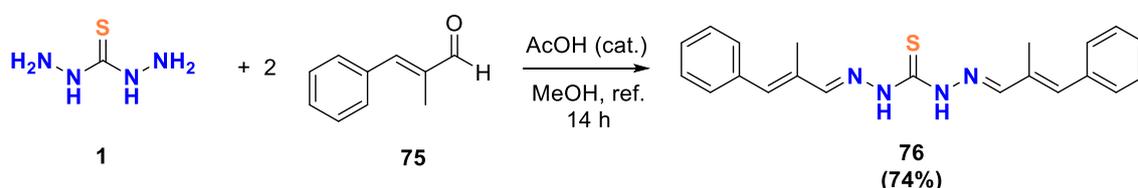


Resultados e Discussão

1. Síntese de Tiocarbo-idrazonas

A preparação das bisticarbo-idrazonas foi realizada via úmida de acordo com a literatura, como vimos na introdução.

Dentre as bis-tiocarbo-idrazonas que foram preparadas como substrato para a reação de tetrazoilação e guanilação, a bis(α -metil cinamal)tiocarbo-idrazona **76** foi obtida como mostra o esquema abaixo.



Esquema 28. Síntese da bis-tiocarbo-idrazona **76** a partir do α -metil cinamaldeído **75**.

Essa é a primeira vez que essa bisticarbo-hidrazona é sintetizada. A pureza do produto pode ser verificado pelo ponto de fusão (P.F.= 197,8-198,9°C), e sua estrutura foi elucidada usando ressonância magnética nuclear de ^1H e as técnicas 2D HSQC e HMBC. Analisando o espectro de RMN ^1H (Figura 10) nota-se um singlete integrado para seis hidrogênios referente a duas metilas em 2,23 ppm; os hidrogênios metínicos adjacente aos grupos fenila em 6,87 ppm; os hidrogênios em 8,04 e 8,17 dos hidrogênios metínicos da porção imina e os dois hidrogênios em 10,58 e 10,90 ligados ao nitrogênio deslocados a campo baixo típicos de bis-tiocarbo-idrazonas.

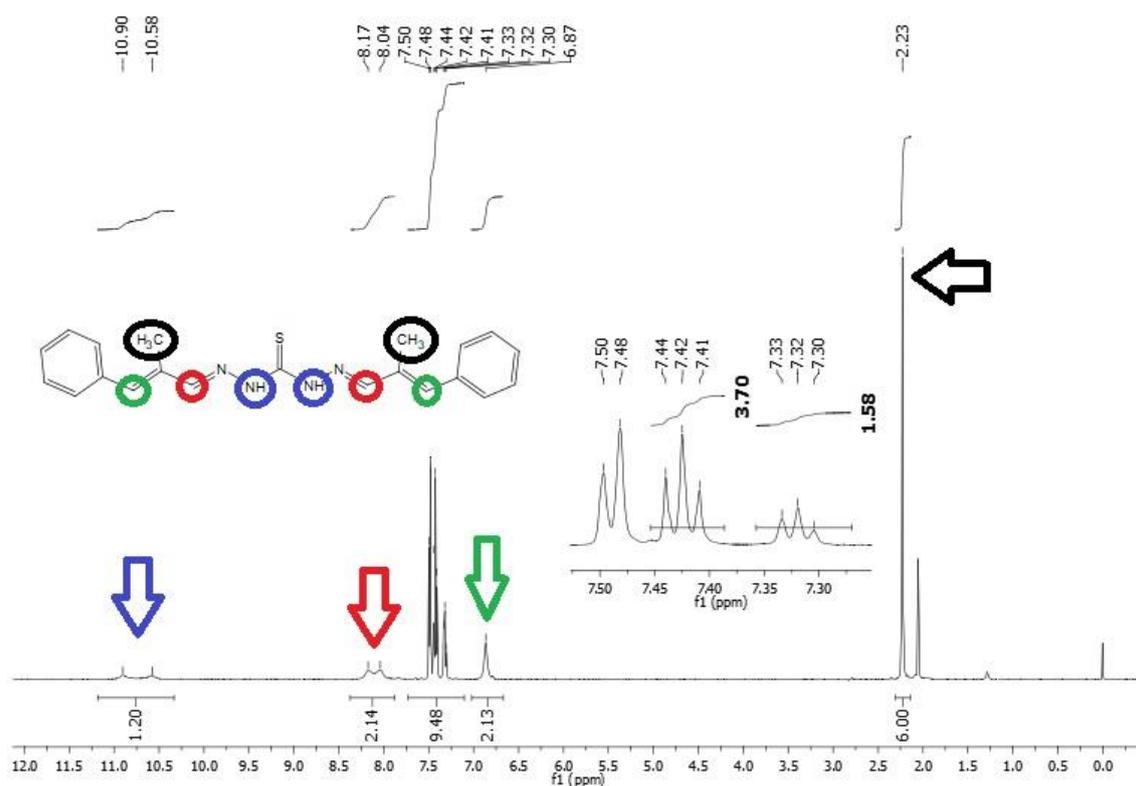


Figura 10. Espectro de RMN ^1H (acetona- d_6) da bis-tiocarbo-idrazona derivada do alfa-metil cinamaldeído.

A análise do RMN de ^1H leva-nos a crer que a conformação que mais explica os sinais observados são o da Figura 11. Estes sinais mais deslocados e separados dos hidrogênios ligados aos nitrogênios podem estar relacionados com a ligação de hidrogênio que é formada com o nitrogênio da porção imina (em azul, Figura 11) e com a interação intermolecular através da ponte de hidrogênio com o enxofre (em laranja), e os hidrogênios metínicos da porção imina não se equivalem devido ao diferente ambiente químico gerado pela ligação de hidrogênio formada com o enxofre (em vermelho).

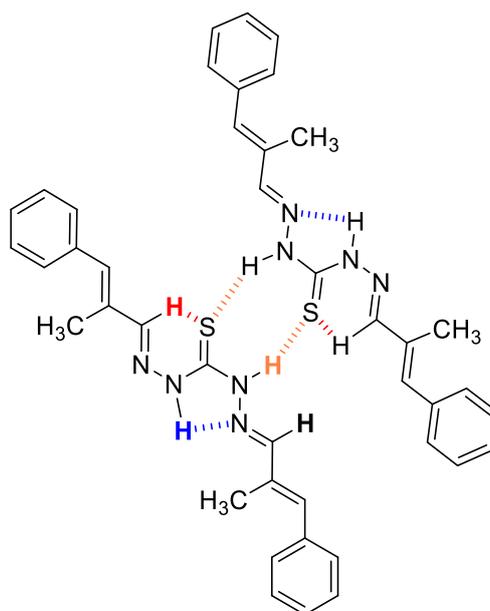


Figura 11. Proposta conformacional de 76.

A proposta da Figura 11 está de acordo com os dados de RMN ^1H e da cristalografia de **77** Figura 12 e Figura 13 adquiridos por Zhang.[36]

Os dados de Zhang et alii da RMN ^1H (Figura 12) mostram também que os hidrogênios ligados aos nitrogênios e os hidrogênios azometínicos não se equivalem devido as interações intra e intermoleculares respectivamente.

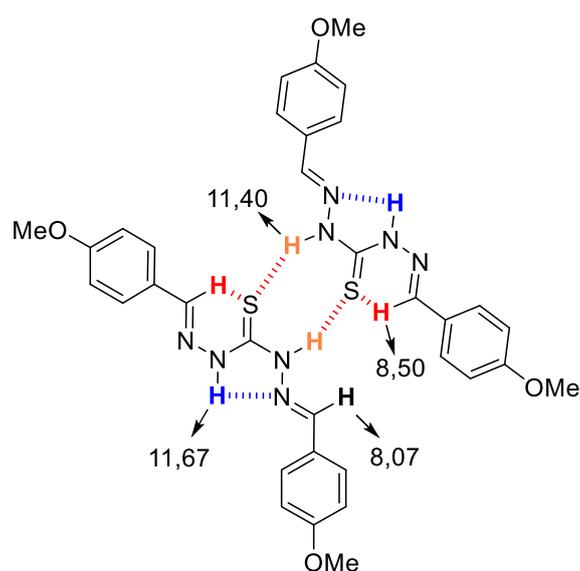


Figura 12. RMN ^1H (ppm) em DMSO- d_6 de **77**, espectrômetro Bruker Avance-300.

Os dados de raios X, mostram o confôrmero da ditiocarbo-idrazona **77** existe como um dímero na seguinte estrutura (Figura 13) contendo uma molécula do solvente usado na formação do cristal.

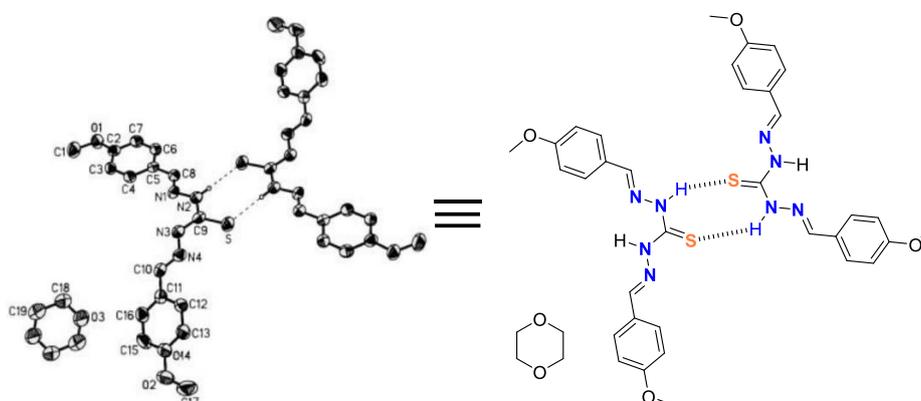


Figura 13. Cristalografia de raios X da ditiocarbo-idrazona **77**.

Usando a técnica bidimensional HSQC em **76** é possível observar na Figura 14 a correlação do hidrogênio da metila (2,23 ppm) com o carbono diretamente ligado em 13,1 ppm.

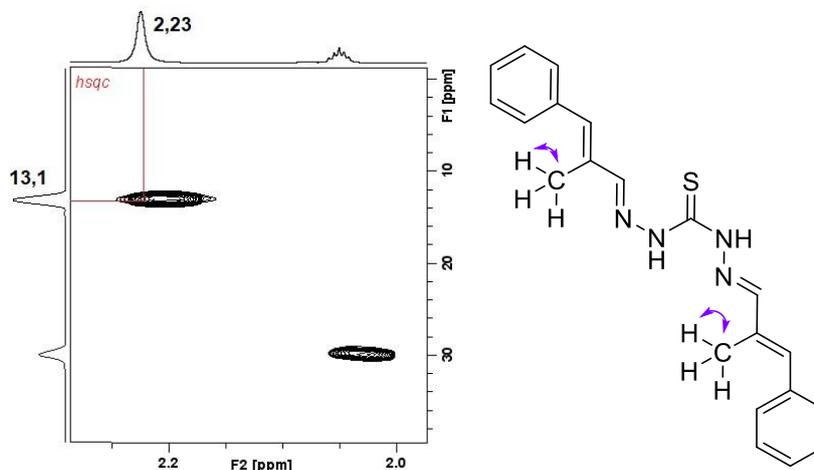


Figura 14. Espectro 2D de RMN HSQC (acetona-d6) mostrando a correlação H da metila com o carbono adjacente.

Outras correlações importantes são a do hidrogênio metínico em 6,87 ppm com dois carbonos em 137,41 e 138,6 ppm (Figura 15, **(A)** correlação em verde) e dos hidrogênios da porção imina com os carbonos adjacentes (**(B)** correlação em vermelho) ^1H 8,06 ppm com ^{13}C 149,09 ppm e ^1H 8,16 ppm com ^{13}C 153,75 ppm.

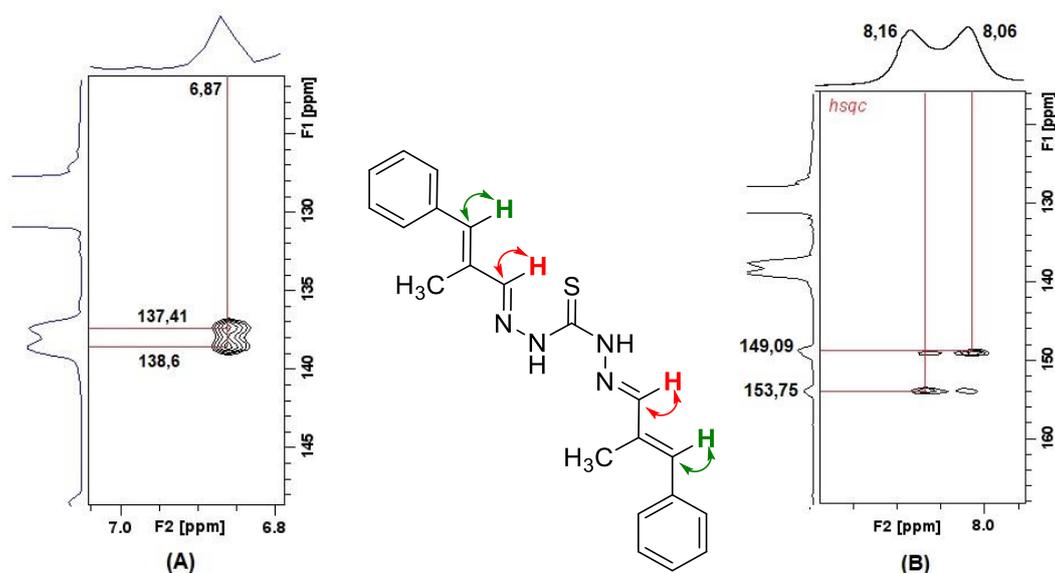


Figura 15. Correlação HSQC dos hidrogênios em verde no espectro 2D (A) e dos hidrogênios em vermelho no espectro 2D (B).

Na área do espectro dos hidrogênios aromáticos a correlação com cada respectivo carbono é visualizada na Figura abaixo. O hidrogênio preto (d; 7,49 ppm) está correlacionado com o carbono em 130,1 ppm; o tripleto mais desprotegido em 7,42 ppm (azul) correlaciona com o carbono em 129,1 e o hidrogênio roxo que é o tripleto mais protegido (7,32 ppm) está correlacionando com o carbono em 128,3 ppm.

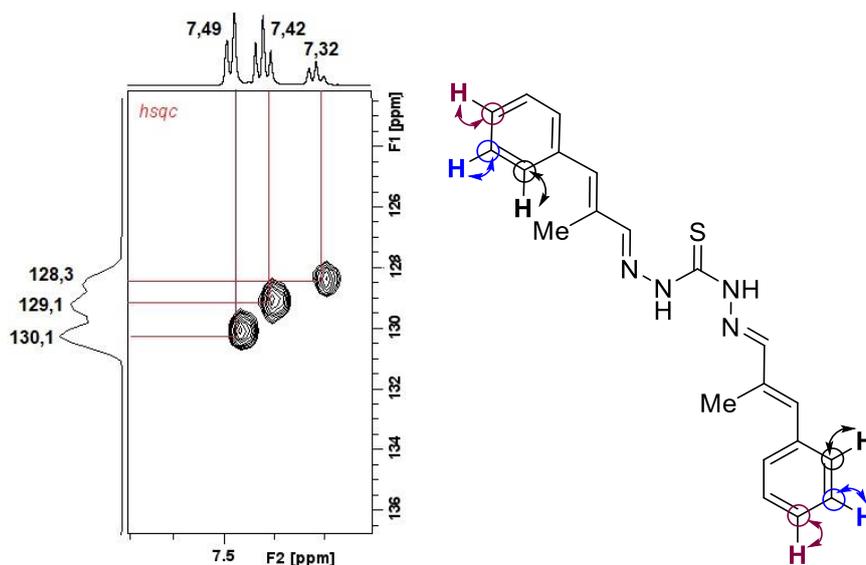


Figura 16. Correlação HSQC dos hidrogênios do anel aromático.

Na análise do experimento HMBC na Figura 17 observa-se uma correlação (preta) dos hidrogênios da metila (2,23 ppm) com o carbono do anel aromático

(130,14; J5); a correlação (laranja) em 135,3 referente ao carbono não hidrogenado (J2); a correlação (verde) J3 na faixa entre os carbonos 137,4 ppm e 138,6 ppm correspondentes ao carbono monohidrogenado olefínico adjacente a metila e a correlação (vermelho) com os carbonos da imina (J3) em 149,1 e 153,7 ppm.

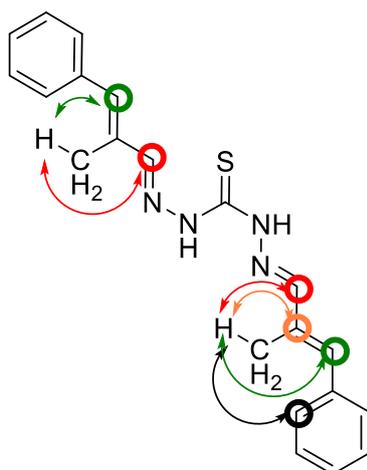
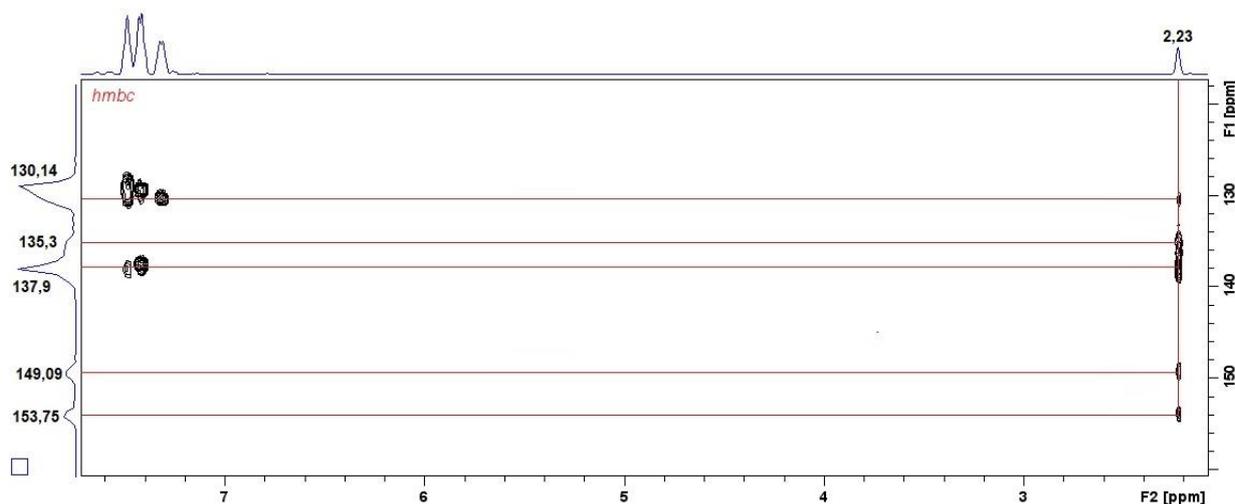
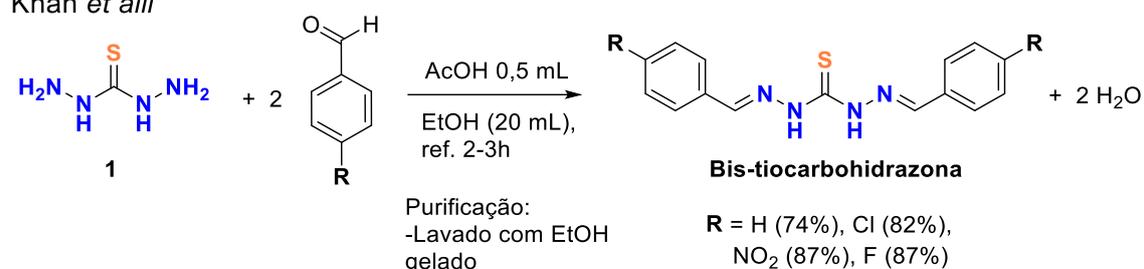


Figura 17. Análise HMBC da correlação dos hidrogênios das metilas com os carbonos em J2 (laranja), J3 (vermelho e verde), J5 (preto).

Como podemos observar, as bis-tiocarbo-idrazonas derivadas de aldeídos aromáticos são obtidas via úmida usando por exemplo, o metanol como solvente, que é uma substância que possui toxicidade aguda por via dérmica, inalatória e oral, o que demanda um grau de risco elevado ao operador desta substância.[37] Recentemente as bis-tiocarbo-idrazonas foram preparadas como mostra o Esquema 29.

Tiwari *et alii*Khan *et alii*

Esquema 29. Métodos via úmida de Tiwari [13] e Khan [7] para a preparação de bis-tiocarbo-idrazonas.

Na tentativa de obter estes compostos com um método alternativo para inserir parâmetros da química verde, reações com maior eficiência e ausência de solvente, a mecanoquímica se torna uma candidata. O equipamento de moinho de bolas planetário foi utilizado para este método, com reator de aço inox, frequência de 500 rpm e 3 esferas de aço inox de 10 mm. As seis bis-tiocarbohidrazonas sintetizadas via mecanoquímica com respectivo tempo reacional e rendimentos são descritas na Tabela 2. Na purificação apenas a lavagem do sólido obtido com etanol gelado fornece os produtos puros. As bis-tiocarbohidrazonas foram caracterizadas por ponto de fusão e infravermelho, que foram comparados e validados de acordo com os dados da literatura.

Tabela 2. Síntese de bis-tiocarbo-idrazonas simétricas via mecanoquímica em comparação com o método via úmida.



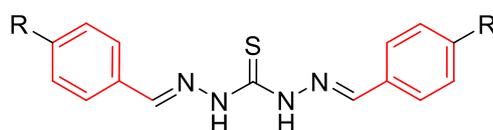
| Ent. | R | Tempo | Rend. | Tempo Lit. | Rend. Lit. | Ent. | R | Tempo | Rend. | Tempo Lit. | Rend. Lit. |
|------|-----------|--------------|------------|------------|------------------|------|-----------|------------|---------------|------------|------------------|
| 1 | | 0,5 h | 65% | 3 h | 87% ^a | 4 | | 1 h | 89% | 3 h | 74% ^a |
| | 78 | | | | | | 79 | | | | |
| 2 | | 1,5 h | 52% | 3 h | 87% ^a | 5 | | 1 h | Quant. | 4 h | 80% ^b |
| | 14 | | | | | | 80 | | | | |
| 3 | | 1,5 h | 82% | 3 h | 82% ^a | 6 | | 1 h | 97% | 4h | 80% ^c |
| | 3 | | | | | | 15 | | | | |

^a Método de Khan.[7] ^b Método de Bo Tang.[38] ^c Método de Tiwari.[13]

Os resultados obtidos via mecanoquímica são superiores a literatura em relação ao tempo de obtenção do produto, reação na ausência de solvente, isenção de ácido, além dos rendimentos serem equivalentes. O Fator E, que é uma métrica da química verde que avalia a quantidade de rejeitos levando em conta todas as substâncias utilizadas na reação (exceto água), foi escolhida para dimensionar o quão verde são o método por via úmida e mecanoquímica para a reação de tiocarbo-idrazidas com aldeídos aromáticos.

Analisando o método de Khan (entrada 1, Tabela 3) que alcançaram rendimentos equivalentes, chama atenção o quanto o impacto de um método que usa solvente na reação gera uma quantidade de rejeitos elevada. Quanto maior o valor do Fator E, maior a massa de rejeito gerada e menos aceitável o processo, do ponto de vista ambiental.[39]

Tabela 3. Comparação dos métodos para obtenção de bis-tiocarbo-idrazonas em relação ao Fator E.



| Entrada | R | Método Khan | | <i>Neste trabalho</i> | |
|---------|----|-------------|---------|-----------------------|---------|
| | | Rend. | Fator E | Rend. | Fator E |
| 1 | Cl | 82% | 54,11 | 82% | 0,24 |
| 2 | F | 87% | 56,19 | 52% | 1,04 |

Mesmo a comparação do produto que obteve menor rendimento via mecanoquímica (entrada 2, Tabela 3) com o método via úmida, o Fator E do método sem solvente é 54 vezes menor do que o método que usa etanol como solvente. Já comparando o produto com o mesmo rendimento (entrada 1) o Fator E via mecanoquímica foi 225 vezes menor do que via úmida. Isso mostra um impacto econômico e ambiental de grande relevância para a busca de métodos reacionais cada vez mais verdes.

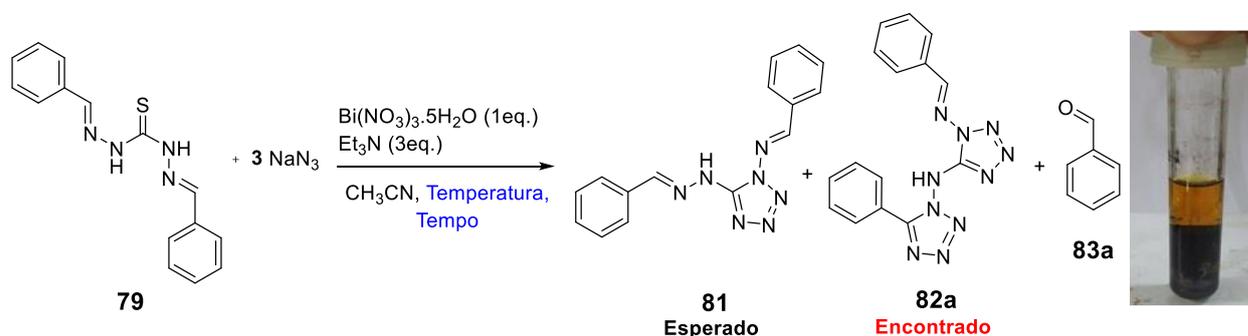
2. Síntese de Bistetrazóis

2.1. A partir de aldeídos aromáticos.

Os primeiros experimentos realizados para entender como o substrato bis-tiocarbo-hidrazona se comporta na reação de tetrazoilação é apresentado na Tabela 4. Foi escolhido o método desenvolvido por de Jesus na síntese de 5-aminotetrazóis e 1,5-bistetrazóis, que é realizado em um reator de micro-ondas a 120°C. O nitrato de bismuto pentahidratado como tiófilo e acetonitrila como solvente. Foram variados o método de fornecimento de energia, o tempo e a temperatura. Na **entrada 1**, pode-se observar que nestas condições houve a formação de uma mistura complexa analisada pela CCD, no entanto a presença de um sólido insolúvel preto (Bi_2S_3) na reação nos mostra que houve a dessulfurização do substrato. Este comportamento é idêntico ao fim da reação

nas sínteses de tetrazóis de de Jesus e uma imagem deste comportamento pode ser observada na Tabela 4.

Tabela 4. Reações de tetrazoilação preliminar.



| Entrada | FE* | Tempo | Purificação | Rend. | Observação |
|----------------|------------|---------|----------------------------------|-------|---|
| 1 | M.O. 120°C | 10 min. | - | - | Mistura complexa |
| 2 | t.a. | 7 dias | - | - | Não reagiu |
| 3 | refluxo | 4 h | ^a CC SiO ₂ | 6% | Subproduto 83a |
| 4 | M.O.100°C | 30 min. | ^a CC SiO ₂ | 14% | Subproduto 83a |
| ^b 5 | M.O.100°C | 30 min. | - | - | Subproduto 83a |
| 6 | 550 RPM | 6 h | - | - | Traços de 82a , CCD 83a |
| ^c 7 | M.O. 100°C | 15 min. | - | - | HgCl ₂ , novo produto e 83a |

*Fornecimento de energia. ^aCC = Coluna cromatográfica. ^b Reagentes adicionados em **banho de gelo** para evitar a formação do benzaldeído. ^cMudou-se o tiófilo obteve-se outro produto (aguardando análise de RMN), mas o subproduto benzaldeído foi detectado.

Para evitar reações laterais, reações em temperatura menores foram realizadas (**entradas 2, 3 e 4**). Quando foi realizado em um reator de micro-ondas com 30 minutos a 100°C foi possível obter 14 % de rendimento do produto bistetrazol **82a**, mas foi detectado benzaldeído como subproduto de hidrólise da reação por RMN ¹H e ¹³C. Foi observado também, que ao adicionar a trietilamina no reator, fumos eram desprendidos da reação. Pensando nisso, as mesmas condições a 100°C foram realizadas com a adição dos reagentes em banho de gelo (**entrada 5**) na tentativa de evitar reações laterais principalmente a reação de hidrólise do substrato, o que não foi alcançado, pois foi detectado a presença de benzaldeído por CCD. Outra forma de evitar o subproduto indesejado foi a realização da reação sem solvente via mecanoquímica (**entrada 6**), contudo a reação se procedeu de forma muito lenta e ainda assim foi detectado a presença do produto da hidrólise por CCD. Com a mudança de tiófilo para o HgCl₂ (**entrada 7**), um novo produto foi detectado por CCD, mas com esta medida, não foi possível evitar a formação do benzaldeído.

A purificação até aqui para obtenção do bistetrazol foi realizada em coluna de sílica, com a suspeita da sílica estar promovendo a hidrólise durante a purificação, a purificação foi realizada em coluna cromatográfica de florisil na tentativa de eliminar a formação do subproduto, entretanto ainda foi detectado a

formação do produto de hidrólise, evidenciando assim que a purificação em coluna cromatográfica de sílica não é responsável pela formação da hidrólise.

O subproduto da hidrólise na **entrada 4** foi separado e identificado por um exame preliminar de odor (adocicado, característico do benzaldeído) e por RMN ^1H e ^{13}C . A formação do bistetrazol **82a** foi confirmada pela comparação dos espectros de infravermelho bis-tiocarbo-idrazona **79** (Figura 18) e do produto **82a** (Figura 19), com o desaparecimento da banda do infravermelho C=S em 1242 cm^{-1} , das bandas C-NH de aquil amins em 1119 e 1065 cm^{-1} da bis-tiocarbo-idrazona e o aparecimento da banda de estiramento C-NH em $1274,95\text{ cm}^{-1}$ de amina aromática na Figura 19.

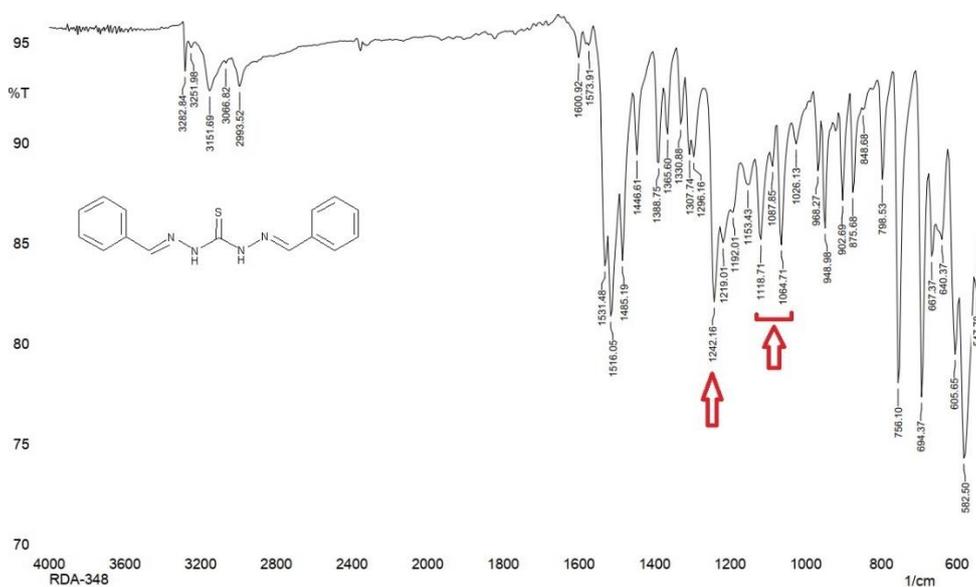


Figura 18. Espectro de infravermelho ATR do bis-tiocarbo-idrazona **79**.

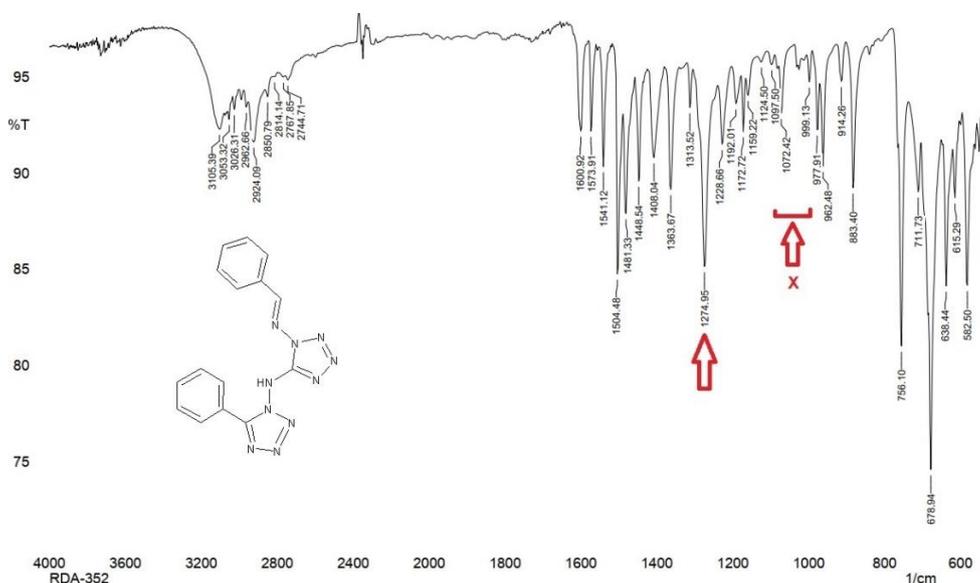


Figura 19. Espectro de infravermelho ATR do bistetrazol **82a**.

A estrutura do produto **82a** foi elucidada usando o RMN ^1H e ^{13}C . No RMN ^1H (Figura 20). Nota-se o singleto integrado para 1 hidrogênio em 9,71 ppm da porção imina (vermelho) e outro singleto integrado para 1 hidrogênio em 14,25 ppm do hidrogênio ligado ao nitrogênio (azul).

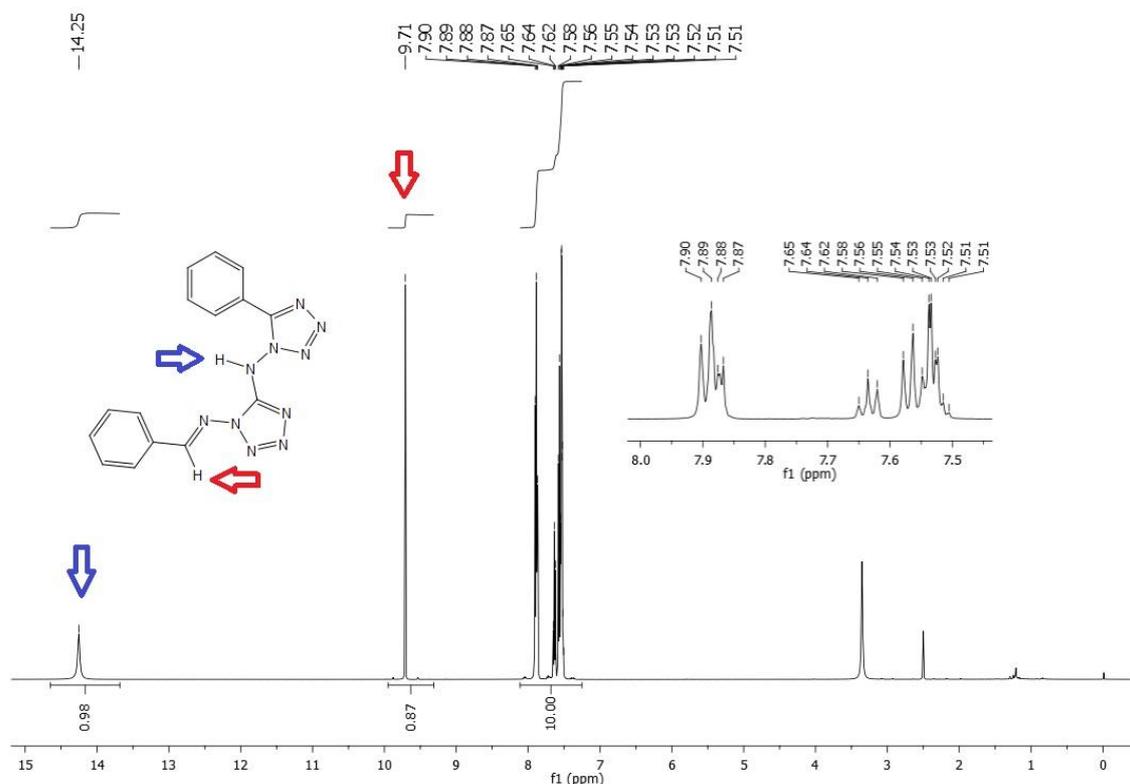


Figura 20. Espectro de RMN ^1H do produto **82a** em DMSO- d_6 .

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 21) mostra 11 sinais que correspondem ao número de sinais de carbono esperado para a molécula proposta. Os sinais dos carbonos não hidrogenados no núcleo tetrazólico são 148,5 ppm (azul), o sinal em 162,4 ppm do carbono não hidrogenado em vermelho e o sinal mais desprotegido do espectro pertence ao carbono monohidrogenado da porção imina (verde) em 166,9 ppm.

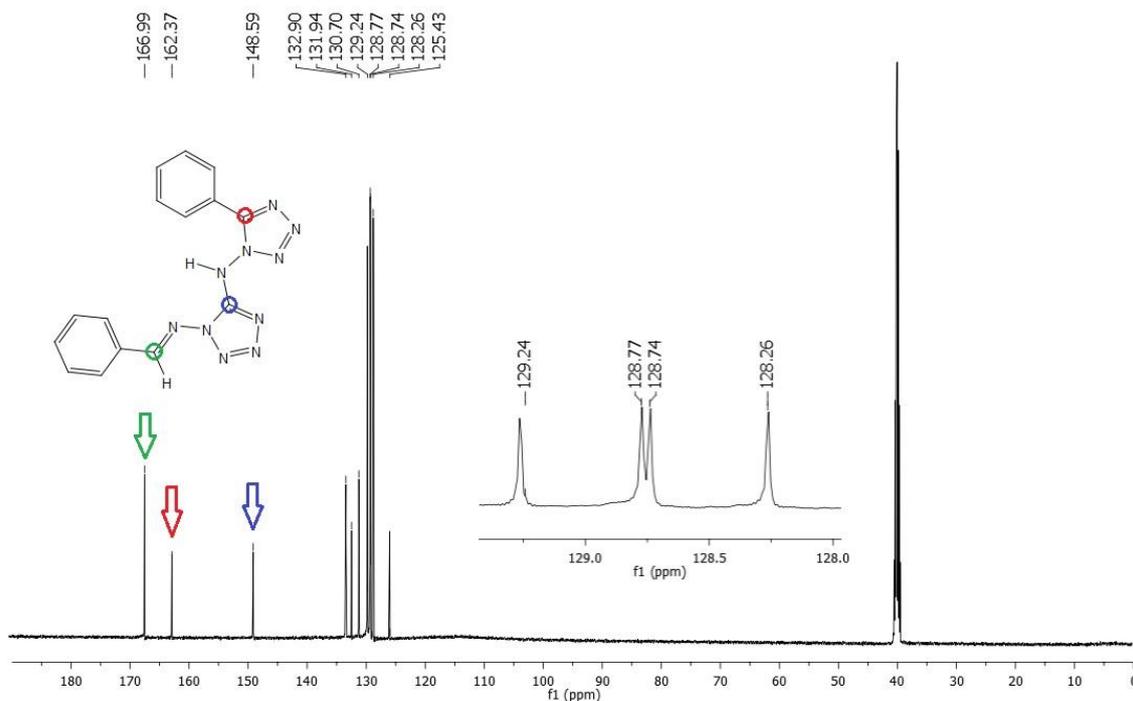


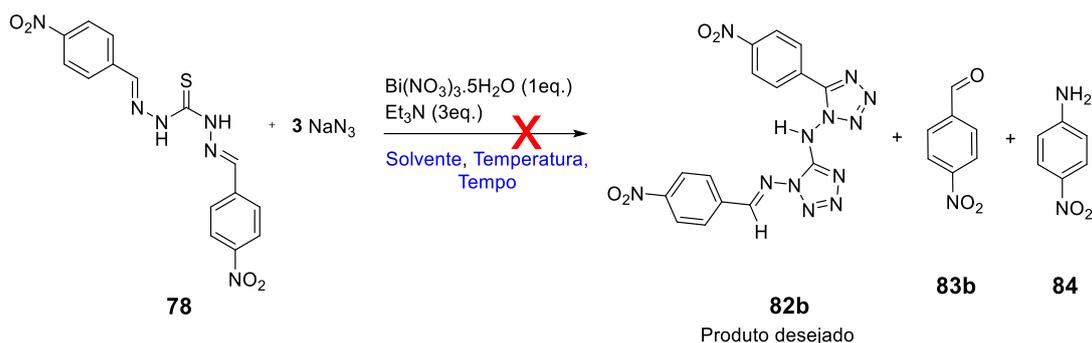
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C do produto **82a** em DMSO- d_6 .

Com base nestes resultados foi possível alcançar um novo bistetrazol **82a** a partir do bis(fenil)tiocarbo-idrazona usando nitrato de bismuto pentahidratado como tiófilo inorgânico.

O estudo da formação de bistetrazol com outras bistiocarbo-idrazonas estão expressos na Tabela 5. Seguindo os resultados da formação do bistetrazol **82a** foi realizada a reação na entrada 1 com as mesmas condições, após a adição do último reagente trietilamina o meio reacional ficou mais insolúvel e notou-se a formação de um precipitado vermelho e a CCD revelou a presença apenas do reagente de partida **78**. Ao acionar o aquecimento da mistura reacional no microondas a reação foi projetada do reator.

Desta forma, realizou a reação sob refluxo (**entrada 2**) e com 26 horas de reação não foi possível detectar nenhum produto por CCD e a formação de um precipitado vermelho também foi observada. Na tentativa de tentar melhorar a solubilidade do meio reacional optou-se por usar DMF por apresentar uma maior solubilidade do sólido vermelho (**entrada 3**), no entanto, em 5 horas de reação foi isolado um óleo castanho o qual foi detectado 4-nitroanilina **84** por RMN ^1H e ^{13}C , além disso, detectou-se a formação do produto de hidrólise o 4-nitrobenzaldeído **83b**.

Tabela 5. Síntese do bistetrazol a partir da bistiocarbo-idrazona 4.

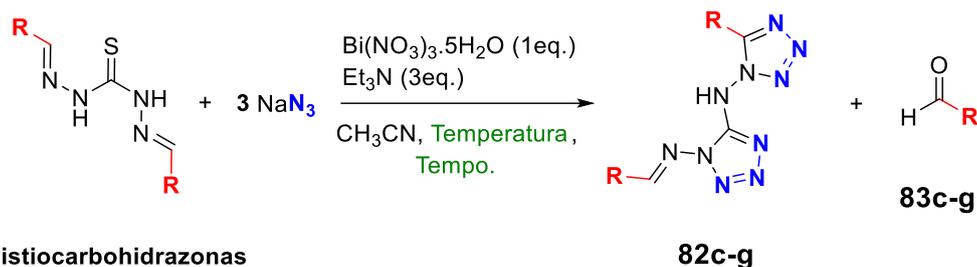


| Entrada | Solvente | Temperatura | Tempo | Rend. | Observação |
|---------|--------------------|-------------|-------|-------------|----------------------------------|
| 1 | CH ₃ CN | M.O. 100°C | - | - | Sólido vermelho; Reação projetou |
| 2 | CH ₃ CN | refluxo | 26 h | - | Sólido vermelho |
| 3 | DMF | refluxo | 5 h | 2% em massa | 83b e 84 |

Desse modo, com o comportamento diferente em cada substrato, com o risco de a reação ser projetada do reator de micro-ondas e na tentativa de evitar reações laterais seguiu-se o estudo da reação com outras bistiocarbo-idrazonas. Com a bistiocarbo-idrazona derivada do anisalaldeído (Tabela 6, entrada 1) em refluxo usando acetonitrila como solvente, obteve-se o bistetrazol com 6% de rendimento, só que ainda foi detectado a presença do produto de hidrólise. Diminuiu-se a temperatura para 60°C via micro-ondas na tentativa de eliminar a formação do subproduto (entrada 2), o que não foi alcançado. Porém, a reação foi mais efetiva alcançando rendimento equivalente ao método de refluxo e com o tempo de reação 60 vezes menor.

A reação da bistiocarbo-idrazona derivada 4-(dimetilamino)benzalaldeído (entrada 3) formou dois produtos principais, além do produto de hidrólise como é possível observar no CCD (Figura 22), nota-se que tanto os produtos como o reagente apresentam fluorescência na câmera de UV e cada produto emana uma cor diferente, entretanto apenas o produto de fluorescência amarela foi isolada por coluna cromatográfica onde também foi detectado o produto de hidrólise por RMN de ¹H e ¹³C.

Tabela 6. Síntese do bistetrazol a partir de outras bisticarbo-idrazonas.



| Ent. | R | Temperatura | Tempo | Rend. | Observação |
|----------------|---|-------------|---------|-------|--|
| 1 | | refluxo | 45 h | 6% | 83c |
| 2 | | M.O. 60°C | 45 min. | 7% | 83c |
| 3 | | M.O. 60°C | 1 h | 7% | 83d |
| 4 | | M.O. 60°C | 30 min. | - | Reação projetou |
| 5 | | M.O. 60°C | 30 min. | - | ^a Não formou produto |
| 6 | | M.O. 100°C | 30 min. | - | Mistura complexa por CCD |
| 7 | | M.O. 60°C | - | - | ^b Sólido verde com chance de projetar |
| 8 ^c | | M.O. 60°C | 45 min. | 26 % | 83c |

^aApenas detectado o substrato no CCF. ^bO sólido verde muito insolúvel formou-se na adição do último reagente trietilamina. ^c6 eq. da NaN₃ foi usada na reação.

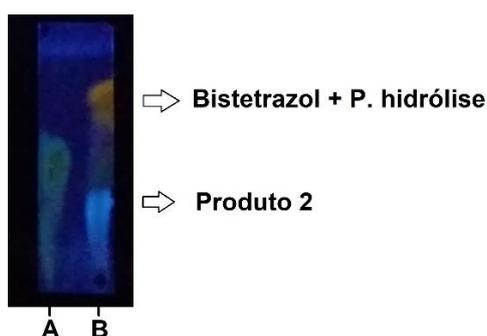


Figura 22. CCF da reação da entrada 3. A = Reagente (bisticarbo-idrazona); B = Final da reação.

Com a bisticarbo-idrazona inédita derivada do alfa-metil cinamaldeído a reação via micro-ondas a 60°C em 30 minutos não foi possível detectar o produto por CCD, no entanto a reação a 100°C detectou-se uma mistura complexa de produtos (entradas 5 e 6).

Na **entrada 4**, após a adição da trietilamina sendo o último reagente a ser adicionado, observou um comportamento similar a reação na Tabela 5 **entrada 1**, apesar de ser em menores proporções observou-se a formação de mais precipitado na mistura, já que a reação seria realizada em temperatura menor (abaixo dos 100°C) decidiu-se prosseguir a reação. Após iniciar a reação no reator de micro-ondas toda a reação foi projetada. O mesmo comportamento aconteceu na **entrada 7** (Tabela 6), no entanto maior formação do precipitado foi observado, assim foi decidido realizar a reação sob refluxo, e em 5 horas de reação obteve 10% de massa do produto em relação a soma total de massa dos reagentes (bistio-carbo-idrazona + azida de sódio) que ainda não foi caracterizado.

O método desenvolvido pelo GPSQ para a tetrazoilação por tiocompostos usando bismuto (III) como tiófilo usa 3 equivalentes de NaN_3 para cada porção da molécula contendo enxofre, como por exemplo os bis-5-aminotetrazóis do Esquema 19 preparados por de Jesus. Já que, a bistio-carbo-idrazonas mostrou dois sítios ativos na molécula para a formação de tetrazóis (porção tiouréia e porção imina) decidiu-se observar o comportamento da reação frente ao dobro de equivalentes de NaN_3 (**entrada 8**). Desta forma foi observado um aumento significativo no rendimento da reação, apresentando mais um indício de reação na porção imina.

3. Síntese de complexos de Bismuto

A formação de precipitados a partir da adição da Et_3N nas tiocarbo-idrazonas (TCH) derivadas de aldeídos, principalmente por substiuintes desativantes do anel, chamou atenção pela liberação de fumos e pelo aumento da insolubilidade do precipitado na mistura. Isso nos leva a supor que há uma forte interação das TCH com o sal de bismuto formando um complexo.

Dessa forma, foi realizada a mistura na mesma sequência de reagentes adicionados para a reação de tetrazoilação, agora em temperatura ambiente por 5 minutos e de duas formas, uma com azida de sódio (**CA**) e outra sem azida de sódio (**SA**) como é ilustrado na Figura 23. O precipitado foi filtrado e lavado com 20 mL EtOH quente, o sólido formado foi seco a temperatura ambiente.

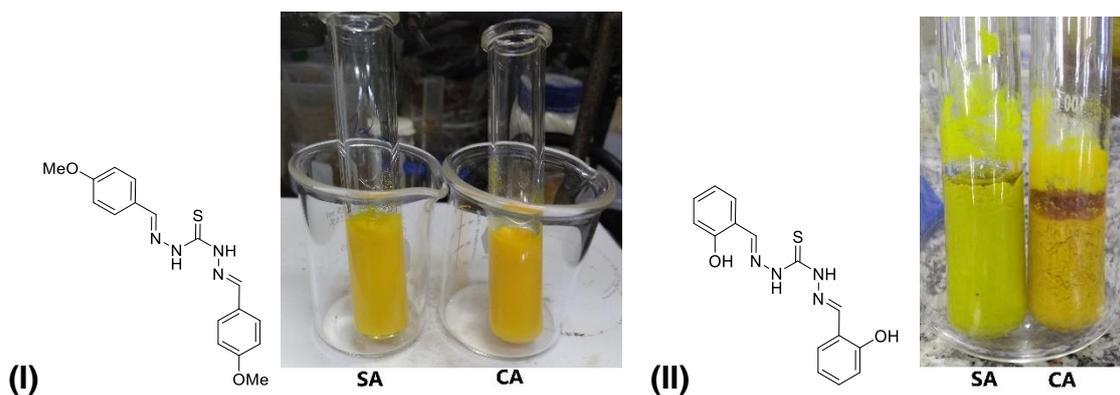
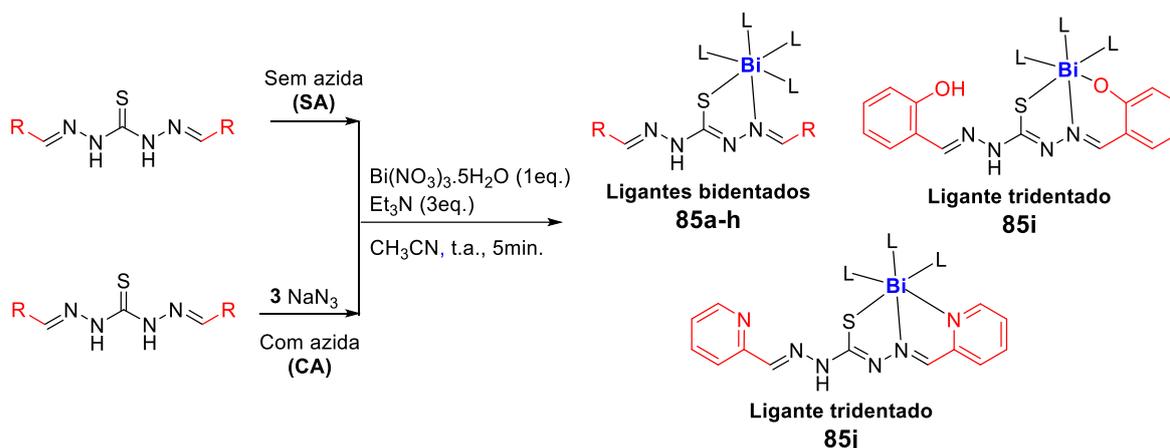


Figura 23. Síntese dos complexos de Bismuto (I) e (II).

Uma série de TCH foram submetidas a esta reação como pode-se observar na tabela abaixo.

Tabela 7. Escopo da síntese de complexos de Bismuto e a massa respectiva obtida.



| R | massa | | R | massa | |
|------------------|------------|------------|-----|------------|------------|
| | SA | CA | | SA | CA |
| ^a 85a | - | - | 85f | 0,1509 (g) | 0,1563 (g) |
| 85b | 0,1612 (g) | 0,1571 (g) | 85g | 0,0832 (g) | 0,0813 (g) |
| 85c | 0,1745 (g) | 0,1802 (g) | 85h | 0,0947 (g) | 0,1373 (g) |
| 85d | 0,1620 (g) | 0,1582 (g) | 85i | 0,1460 (g) | 0,2032 (g) |
| 85e | 0,1719 (g) | 0,1855 (g) | 85j | 0,0762 (g) | 0,1493 (g) |

A análise do ponto de fusão indica a formação do complexo nos sólidos obtidos, por exemplo, o ligante do composto **85b** bis(anisal)tiocarbo-idrazona tem P.F. = 158,7°C enquanto que o sólido obtido do composto **85b** seu P.F. não muda o estado físico à temperatura abaixo de 320°C. A maior força de interação metal-ligante gerada pelo complexo formado, comparada com as forças intermoleculares ligante-ligante pode explicar este acréscimo no ponto de fusão dos compostos.

No início da reação foi adicionado 0,100 g de cada ligante. Na Tabela 7 pode-se observar as massas obtidas de cada composto após a reação. Uma evidência importante a ser observada, é que, quanto maior a massa obtida, indica-se maior incorporação dos ligantes as espécies químicas presentes. Essa conclusão é possível, já que na solução etanólica de lavagem não foi detectado o ligante por CCD. Em contrapartida, na **entrada 85g, 85h e 85j** parte do ligante não foi incorporado.

As massas entre as condições CA e SA foram próximas na maioria dos ligantes, exceto no composto **85i**, onde SA houve uma diminuição de 28% da massa em relação ao método CA, no composto **85h** SA foi 31% menor e no **85j** SA foi quase duas vezes menor do que CA. Além disso, no espectro de infra vermelho (Figura 24) de **85i** mostra que no método CA aparece uma banda em 2102 cm^{-1} do estiramento da ligação nitrogênio/nitrogênio correspondente a azida, enquanto no SA não aparece esta banda, o que nos leva a crer que a azida faz parte da esfera de coordenação quando ela é adicionada.

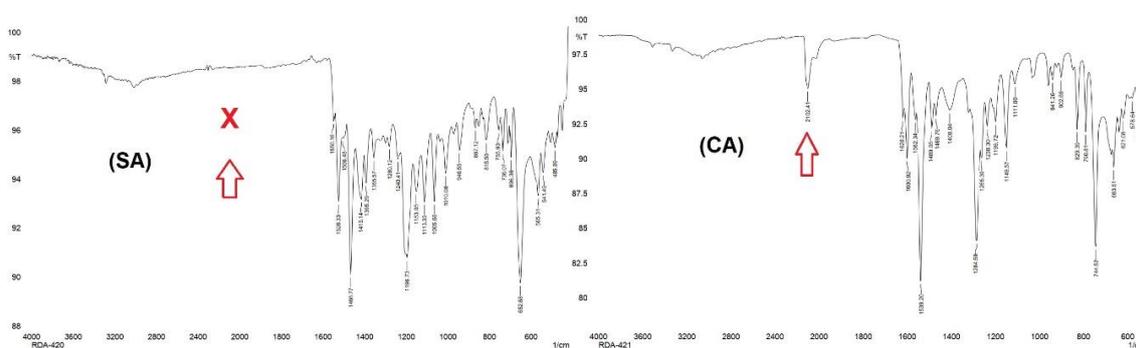


Figura 24. Espectro de infravermelho ATR de **85i**.

O composto **85b**, embora apresente massas equivalentes entre (SA) e (CA) também apresentou a mesma diferença no espectro de IV, onde aparece o sinal do estiramento da azida em 2017 cm^{-1} (Figura 25).

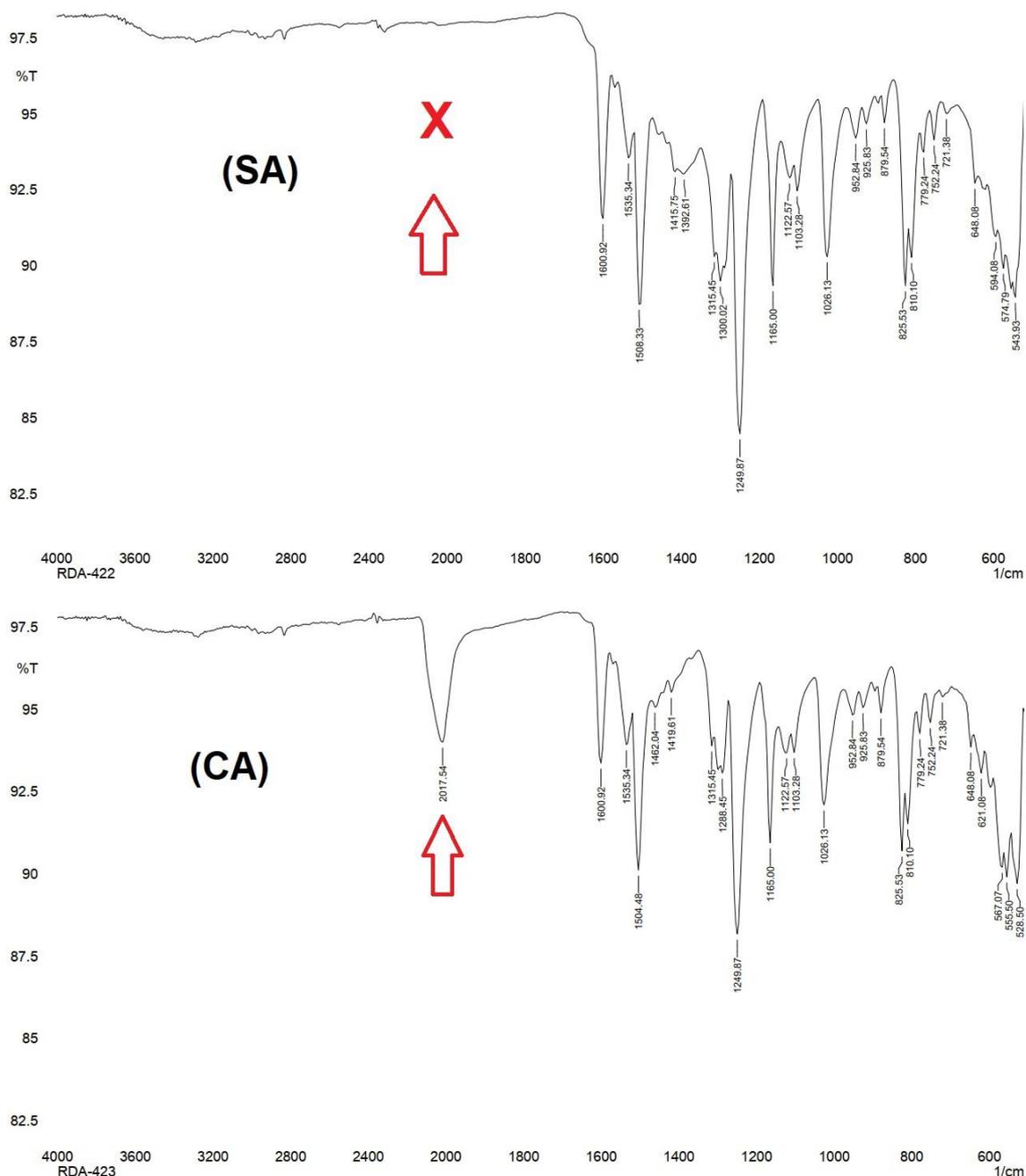


Figura 25. Espectro de infravermelho ATR da 85b.

Duas lavagens sucessivas com EtOH a quente foram realizadas no método com azida, mas não observou o desaparecimento da banda entre 2010-2200 cm^{-1} .

A análise de RMN foram realizadas em apenas alguns compostos devido a insolubilidade apresentada de alguns sólidos. A análise do espectro de RMN ^1H **85b** em comparação ao ligante evidencia os deslocamentos causados pela coordenação com o sal de bismuto (Tabela 8). Nota-se que nos dois métodos SA e CA o hidrogênio em 11,10 ppm está ausente no espectro, indicando que a Et_3N o abstraíu, o que confere com a estrutura proposta na Figura 26 (A). Já a duplicação dos sinais de dubleto na zona dos aromáticos e na metila indica que

o sal de bismuto se coordena em apenas um nitrogênio azometínico (Figura 26, B), o que confere um ambiente químico distinto, explicando desta maneira a não equivalência dos hidrogênios aromáticos e dos hidrogênios das metilas.

Tabela 8. Análise do espectro de RMN ^1H em acetona- d_6 de 85b.

| Composto | NH | NH | =C-H | =C-H | Ar | Ar | Me |
|-----------|-------|-------|------|------|-------------|-------------|-------------|
| L | 11,10 | 10,54 | 8,40 | 8,16 | 7,75 | 7,00 | 3,85 |
| SA | - | 10,56 | 8,43 | 8,12 | 7,64 / 7,57 | 6,93 / 6,78 | 3,82 / 3,78 |
| CA | - | 10,55 | 8,43 | 8,11 | 7,64 / 7,57 | 6,93 / 6,78 | 3,82 / 3,77 |

L = ligante; SA = complexo sem azida; CA = complexo com azida.

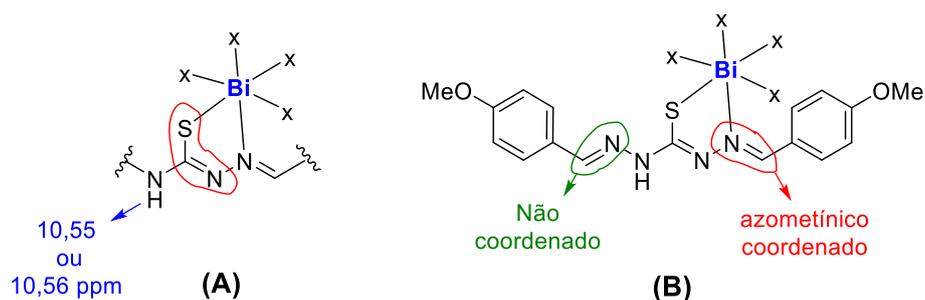


Figura 26. Estrutura proposta a partir da análise do RMN ^1H em acetona- d_6 .

A análise dos dados da técnica de RMN HSQC (Tabela 9) concorda com a estrutura da Figura 26 (B), já que a coordenação no nitrogênio azometínico diminui a densidade eletrônica no carbono adjacente provocando maior desproteção e maior deslocamento químico. Assim, é possível notar o aumento da diferença entre os sinais dos complexos comparado com a diferença destes sinais com a do ligante.

Tabela 9. HSQC do carbono azometínico de 85b.

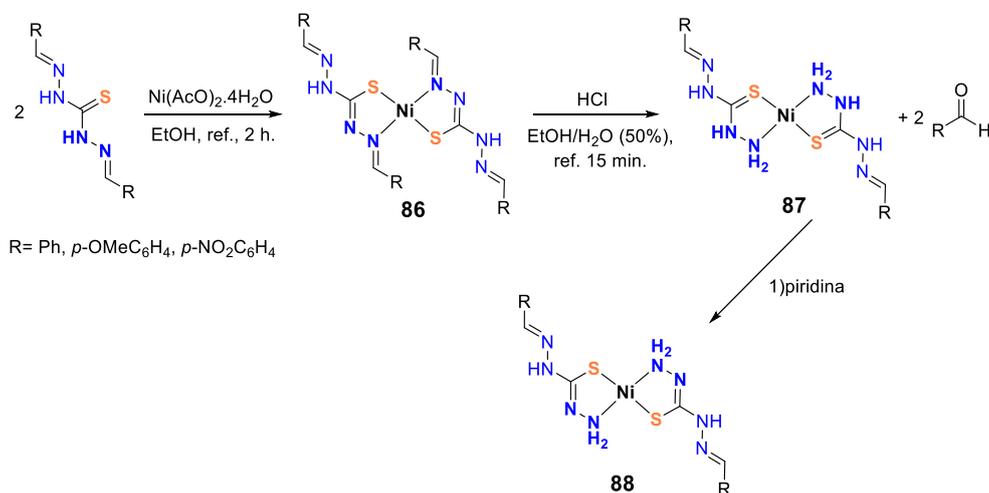
| Composto | N-N=C-H | N-N=C-H |
|-----------|---------|---------|
| L | 148,3 | 143,3 |
| SA | 151,9 | 144 |
| CA | 151,9 | 144 |

L = ligante; SA = complexo sem azida; CA = complexo com azida.

No ligante a diferença entre os carbonos azometínicos é de 5 ppm, enquanto que nos complexos a diferença é de 7,9 ppm.

A estrutura proposta está de acordo com o trabalho de Iskander *et alii*, [40] o qual demonstra que íons metálicos coordenam com um nitrogênio azometínico das TCH bidentadas e com o átomo de enxofre, o outro nitrogênio azometínico permanece descoordenado. Tal comportamento resulta em um grupo

coordenado mais suscetível ao ataque nucleofílico. O que nos leva ao fato das TCH serem facilmente hidrolisadas. Este fato foi constatado experimentalmente por Iskander, que realizou a reação com diferentes TCH com $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ em etanol aquoso e obteve seus respectivos produtos hidrolisados **87** (Esquema 30).



Esquema 30. Formação e hidrólise dos complexos TCH-Ni.

Diante destes resultados a estrutura proposta para os complexos com e sem azida é apontada na Figura 27, a esfera de coordenação segue de acordo com o trabalho de Zhang *et alii*, [41] onde grupos nitrato e a molécula de água fazem parte.

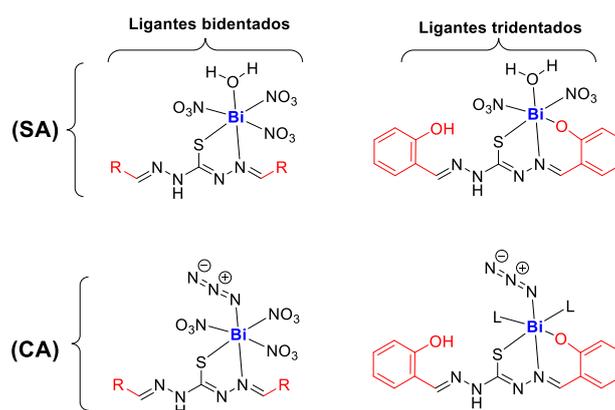
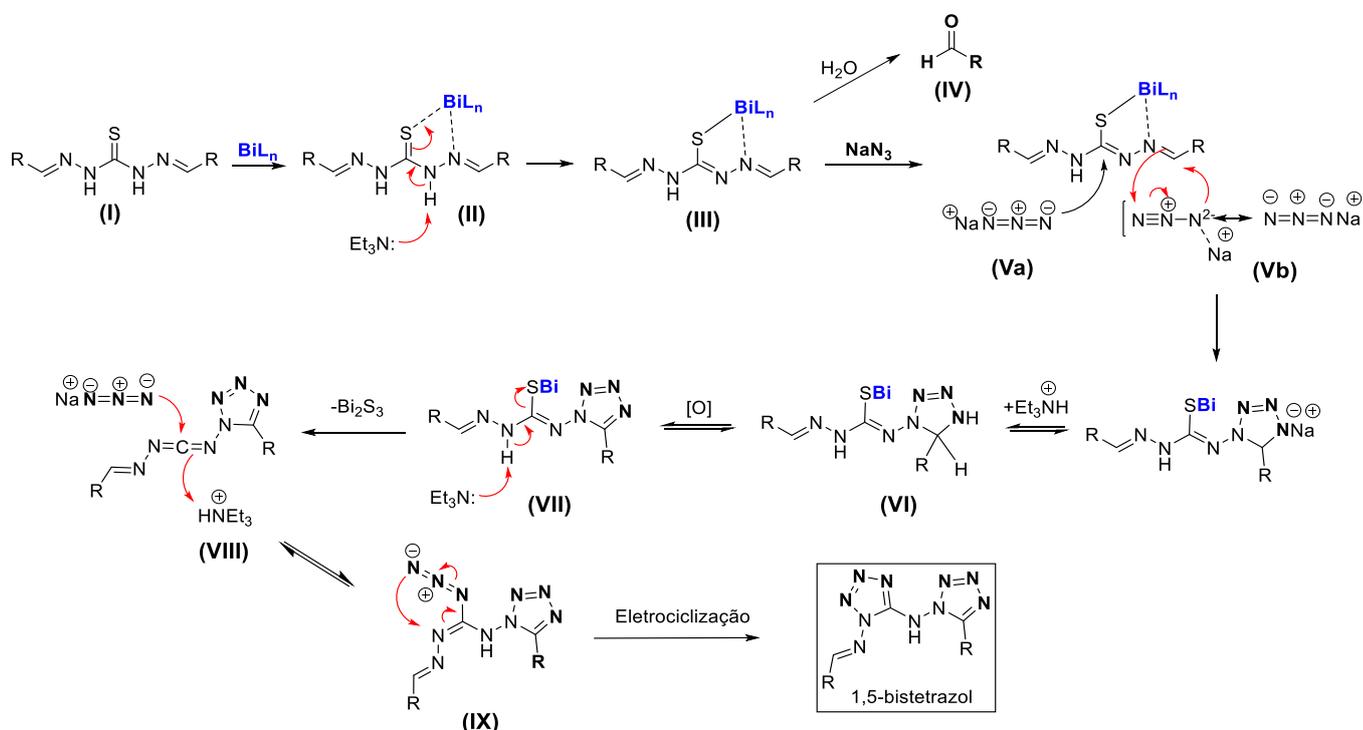


Figura 27. Proposta de estrutura e esfera de coordenação dos complexos. Com azida (CA) e sem azida (SA).

4. Proposta mecanística para a formação do Bistetrazol

Os resultados das transformações dos bistetrazóis aliado com as informações obtidas da síntese dos complexos de bismuto, chegou-se à proposta mecanística para a formação dos bistetrazóis no esquema abaixo.



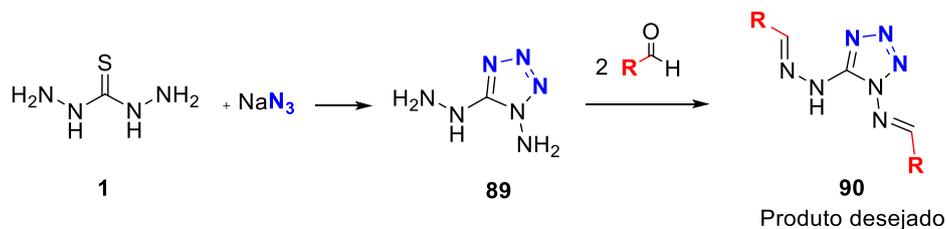
Esquema 31. Proposta mecanística para a formação dos bistetrazóis.

A primeira etapa da reação consiste na formação do complexo de bismuto (composto **III**). Como vimos anteriormente no **Esquema 30**, o complexo de bismuto é suscetível a hidrólise provocando uma competição com o ataque da azida, via **Va** que forma o tetrazol a partir da dessulfurização ou via **Vb** que forma o tetrazol a partir da cicloadição 1,3-dipolar. As duas reações **Va** e **Vb** podem ocorrer ao mesmo, devido a ativação do bismuto nos átomos de enxofre e nitrogênio (ligação enxofre-carbono e na porção imina do substrato), no entanto como a formação do tetrazol via cicloadição acontece de forma mais rápida, possivelmente ela ocorre a partir de **VI**, que sofre oxidação formando **VII**, o qual reage com a Et_3N eliminando Bi_2S_3 , levando a formação do intermediário carbodiimida **VIII**. Após o ataque da azida na carbodiimida o intermediário **IX** formado sofre uma reação de eletrociclicação, obtendo assim o 1,5-bistetrazol.

5. Síntese de Tetrazóis, mudando de estratégia

5.1. Aldeídos aromáticos

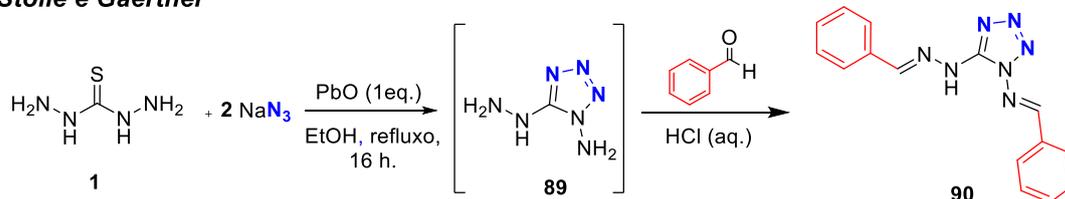
Na tentativa de obter tetrazóis de tiocarbo-idrazonas derivado de aldeídos diminuindo a possibilidade da formação do produto de hidrólise, planejou-se a reação de tetrazoilação antes da reação de condensação que forma a hidrazona como mostra o Esquema 32.



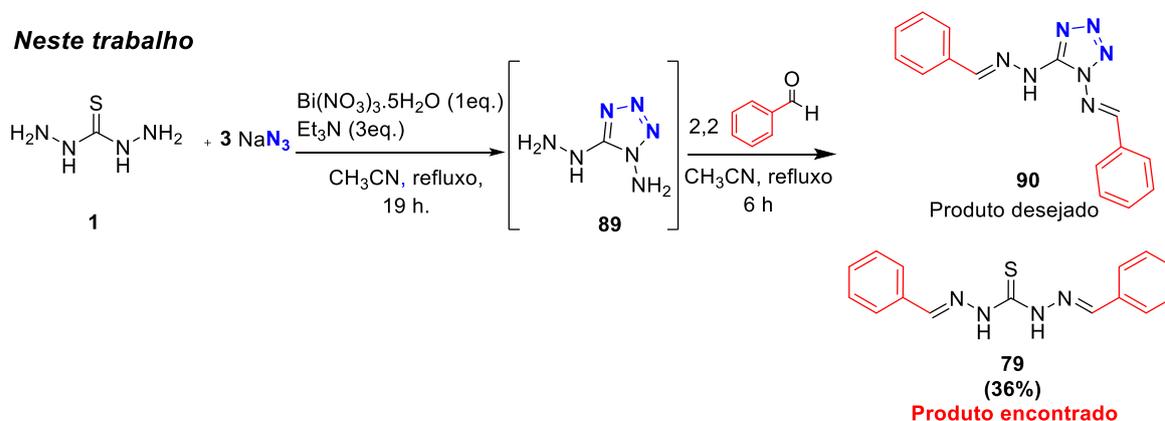
Esquema 32. Rota alternativa para síntese de tetrazóis derivados de aldeídos aromáticos.

Neste trabalho planejou a formação do tetrazol **90** seguindo o método de tetrazoilação desenvolvido por de Jesus, a partir da reação realizada por Stollé [42] que formou **90** usando óxido de chumbo como tiófilo. Contudo, o produto de condensação da reação da tiocarbo-idrazida com o benzaldeído foi obtido (Esquema 33).

Stollé e Gaertner



Neste trabalho



Esquema 33. Reação para a formação do tetrazol 90 através do intermediário 89.

A reação do **Esquema 33** foi monitorada por CCD e revelada com luz ultravioleta, após finalizar a primeira etapa da reação observou-se a formação

de um produto e o consumo total do reagente de partida tiocarbo-idrazida (Figura 28). No entanto, após um teste posterior com a ajuda de uma solução reveladora de H_2SO_4 /vanilina, na mesma CCD foi observado uma grande quantidade da tiocarbo-idrazida que ainda não tinha reagido, chegando à conclusão do porquê foi isolado a tiocarbo-idrazona **79** na reação. A segunda reação foi monitorada pelo consumo do benzaldeído.

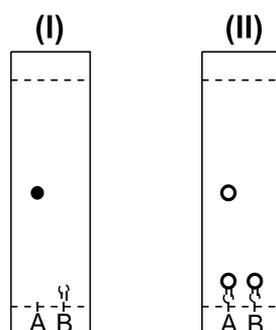
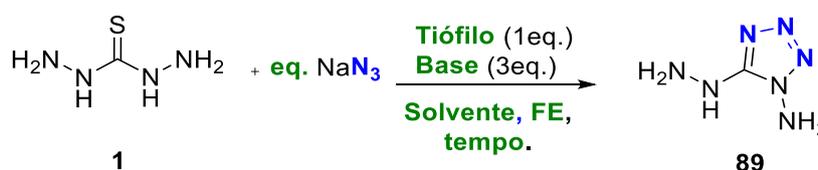


Figura 28. CCF (I) = final da 1ª etapa da reação; CCF (II) = plaquinha da CCF (I) após solução reveladora solução H_2SO_4 /Vanilina. A = reação, B = tiocarbo-idrazida

Para aumentar a eficiência na 1ª etapa da reação do Esquema 33 foi realizada o estudo da reação de formação de **89** como segue a tabela abaixo.

Tabela 10. Estudo da aprimoração da formação de **6**.



| Entr | ^a FE | Solvente | NaN_3 (eq.) | Tiófilo | Base | T | Rend. 89 | Rend. ^b (TCHi) |
|----------------|-----------------|------------------------|-------------------------|--|-----------------------|-----|-----------------------------|------------------------------|
| 1 | M.O. 100°C | CH_3CN | 3 | $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ | Et_3N | 1h | - | 34% |
| 2 | Refluxo | CH_3CN | 6 | $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ | Et_3N | 17h | ^d 8% em massa | - |
| 3 | Refluxo | EtOH | 3 | Bi_2O_3 | - | 15h | - | - |
| 4 ^c | | - | 3 | $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ | CaCO_3 | 3h | - | - |

^a (FE) Fornecimento de energia. ^b (TCHi) Tiocarbo-idrazida. ^c 550 RPM, reator de aço inox 12 mL, 10 esferas de 5 mm. ^d Produto que corresponde a 8% da massa dos reagentes.

O método escolhido para a primeira reação na preparação de **89** (entrada 1) no reator de micro-ondas com a escala da reação menor foi por segurança, devido ao risco da rápida degradação do composto **89** por apresentar uma estrutura que contém sete nitrogênios e apenas um carbono. As medidas tomadas foram

suficientes já que não houve incidentes. No entanto, este método com 1 hora de reação recuperou 34% do reagente de partida.

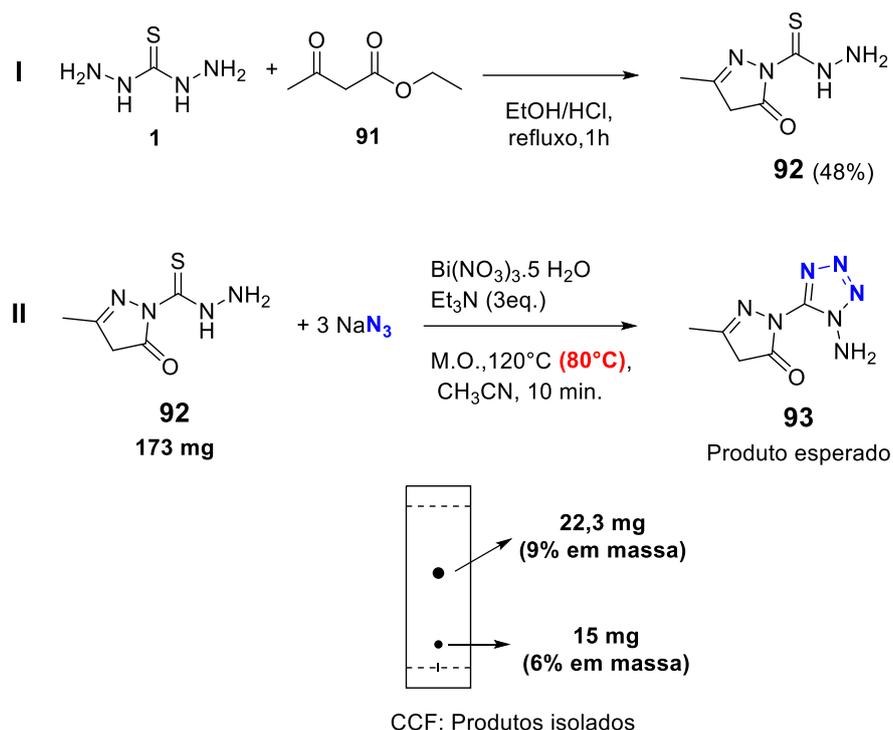
O método com o dobro de equivalentes da fonte de nitrogênio (**entrada 2**) foi possível isolar um produto que corresponde a 8% da massa dos reagentes. Entretanto, com 15 horas de reação foi observado por CCD o equilíbrio da reação e ainda havia TCH que não reagiu. O produto isolado foi um óleo azul translúcido que se tornou castanho em alguns dias e sublimou do balão em mais alguns dias.

A reação da **entrada 3** foi realizada com base no procedimento de Stollé e Gaertner modificando o tiófilo de óxido de chumbo (II) para óxido de Bismuto (III), este sal (Bi_2O_3) ainda não tinha sido testado como tiófilo na literatura, e apesar da reação formar o precipitado preto (Bi_2S_3) de forma mais lenta (em 20 minutos após o início da reação), na **entrada 2** se formava em 15 segundos, na 15ª hora de reação notou-se uma grande similaridade na plaquinha de CCF no fim da reação. Até o momento não foi possível quantificar o produto isolado na **entrada 3**.

A reação foi também realizada via mecanoquímica (**entrada 4**), a base foi substituída por CaCO_3 , pois um experimento prévio mostrou a necessidade do uso de um sólido auxiliar para melhor homogeneidade na transferência de energia mecânica aos reagentes. No entanto, não houve transformação química com este método.

5.2. A partir de dicarbonílico

A Tiocarbo-idrazida não-simétrica **92** no Esquema 34 (**I**) foi preparada a partir de um composto dicarbonílico de acordo com a literatura [43] e submetido a reação de tetrazoilação. A reação foi realizada via micro-ondas e configurada com temperatura de 120°C por 10 minutos. No entanto, ao iniciar a reação, o sistema do reator acusou “pressão elevada” onde foi constatado um valor de 250 Psi ou 17 atm a 80°C com apenas 30 segundos de reação. O que nos leva a crer que parte da azida ou do tetrazol formado se decompõem. Após 10 minutos de reação dois produtos foram isolados. Até o momento não foi possível a caracterização dos compostos isolados.

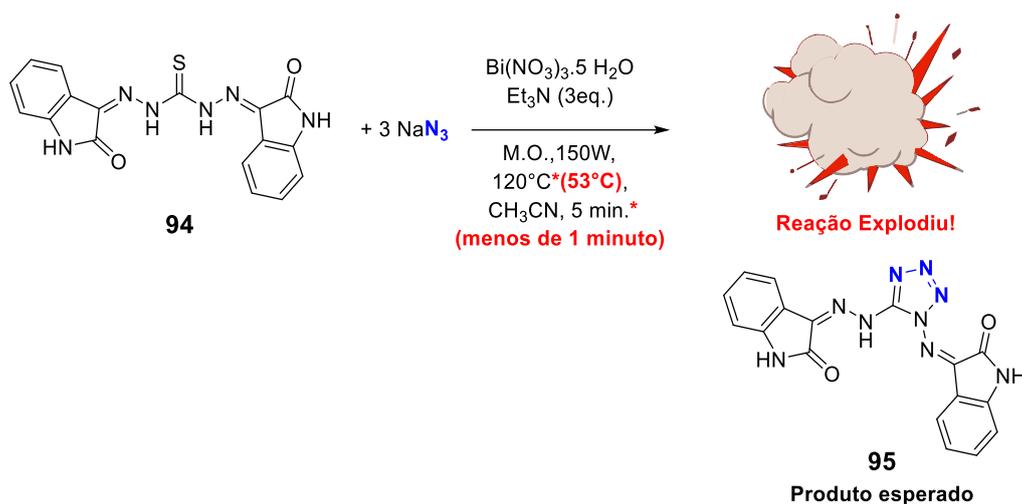


Esquema 34. (I) Preparação da tiocarbo-idrazona **92**; (II) Reação de tetrazoilação de **92**.

5.3. A partir de cetona

A síntese de compostos híbridos é uma estratégia de planejamento de fármacos, no qual a nova entidade química apresenta novas propriedades farmacológicas ou potencializa uma das subunidades farmacofóricas.[44] Pensando nisso realizou-se a reação de tetrazoilação da tiocarbo-idrazona **94** derivada da isatina (preparada de acordo com a literatura [45]) via micro-ondas (Esquema 35).

A reação foi configurada para atingir 120°C e assim iniciar a contagem de 5 minutos de reação para o monitoramento por CCD. Iniciada a reação quando a rampa de aquecimento alcançou 53°C com menos de 1 minuto a reação explodiu (Figura 29). A hipótese por trás deste comportamento deve estar ligada com a propriedade de degradação do provável composto híbrido **95** formado. Além do mais, como a reação é heterogênea pode ter criado um gradiente de temperatura no meio reacional o que pode ter ajudado na explosão.



Esquema 35. Reação da formação de tetrazol a partir da tiocarbo-idrazona 94.

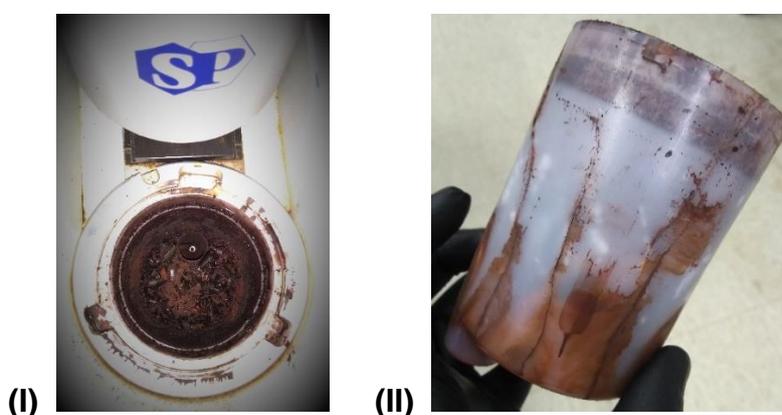
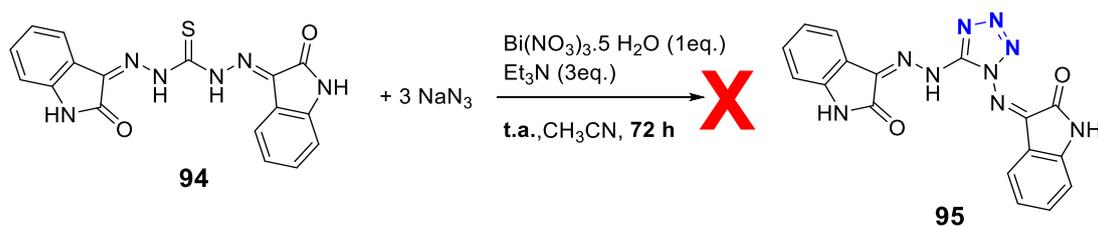


Figura 29. (I) = Reator visto por cima, estilhaços do tubo reacional de cor vinho; (II) copo de PVC para proteção do reator, dentro deste copo se encontra os estilhaços.

Uma nova tentativa para a formação do tetrazol a partir de **94** foi realizada em temperatura ambiente (**Esquema 36**). Com 72 horas de reação, não foi observado a formação do precipitado preto (Bi_2S_3) e não foi detectado por CCD nenhum produto, apenas um precipitado vermelho foi observado após a adição do último reagente Et_3N , seguido da liberação de fumos.

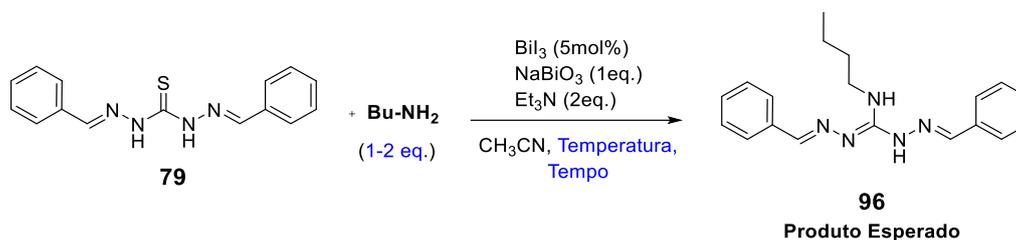


Esquema 36. Reação da formação de tetrazol a partir de 94 em temperatura ambiente.

6. Síntese de Guanilhidrazonas

O estudo prévio do comportamento da reação de guanilação frente a tiocarbohidrazonas (TCH) é necessária, visto que o produto de guanilação a partir deste substrato é inédito. Na Tabela 11 o estudo é realizado seguindo o método desenvolvido no GPSQ para reação de guanilação. O texto em azul (Tabela 11) mostra as variáveis estudadas.

Tabela 11. Estudo preliminar da reação de guanilação a partir da tiocarbo-idrazona 1.



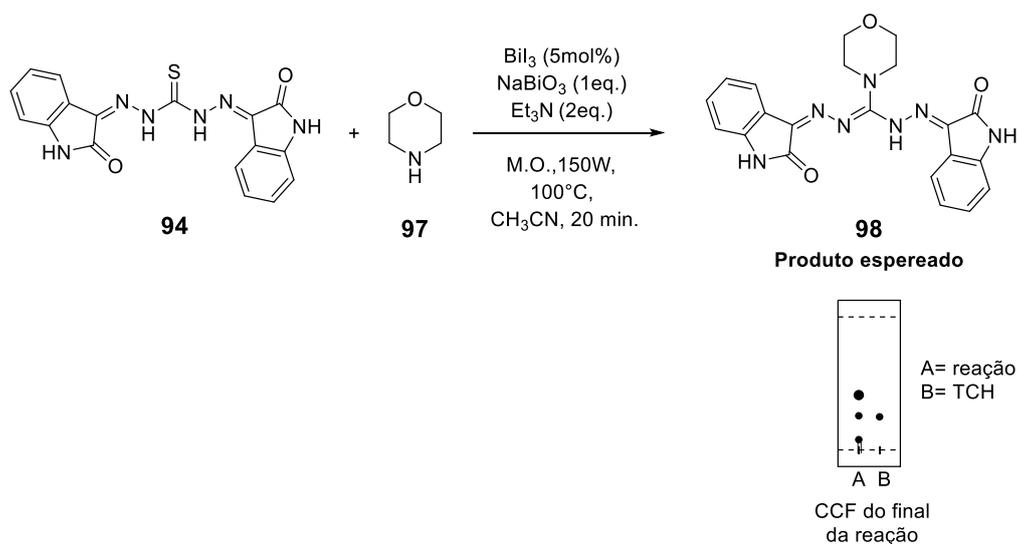
| Entrada | *FE | Tempo | Observação | CCF (A=Reação; B=TCH) |
|---------|---------------|---------|---------------------------|--------------------------|
| 1 | refluxo | 6 h | Subproduto benzaldeído | |
| 2 | M.O. 100°C | 5 min. | Subproduto benzaldeído | |
| 3 | M.O. 120°C | 50 min. | Subproduto benzaldeído | Idem entrada 2 |
| 4 | M.O. 120°C | 5 min. | (sem Bu-NH ₂) | |
| 5 | M.O. 120°C | 5 min. | 2eq de Bu-NH ₂ | |

*FE Tipo de fornecimento de energia

A reação via refluxo na **entrada 1** foi escolhida como primeira reação baseada nos resultados anteriores da formação de hidrólise que está sujeito as TCH derivadas de aldeídos aromáticos. A dessulfurização foi observada pela formação do sólido preto (Bi_2S_3), contudo após 6 horas de reação o subproduto de hidrólise benzaldeído foi isolado. Apesar do comportamento do produto de hidrólise ser detectado uma condição mais energética seria necessária para o consumo total dos reagentes, assim reações via micro-ondas a 100 e 120°C foram realizadas (**entrada 2 e 3**). Nestas reações o equilíbrio químico foi observado em 5 minutos e a presença do benzaldeído detectada por CCD, mesmo a 120°C com mais 45 minutos de reação não foi possível detectar o consumo total da TCH por CCD.

A reação controle (**entrada 4**) realizada sem a butilamina mostrou que a mancha do possível produto nas **entradas 1-3** com o mesmo Rf, não era do produto de guanilação. Assim, uma reação com dois equivalentes de butilamina foi realizada (**entrada 5**) no intuito de deslocar o equilíbrio da reação para a formação do produto de guanilação **96**, entretanto foi detectado por CCD as mesmas manchas com o mesmo Rf das entradas anteriores.

A reação com a TCH derivada de um diferente composto carbonílico como a cetona foi investigada para observar o comportamento da hidrólise na reação de guanilação (**Esquema 37**). A TCH derivada de uma cetona, como a isatina neste caso, pode ser menos reativa a hidrólise frente a TCH derivada de um aldeído devido ao impedimento estérico gerado por um segundo grupo R (que não é um hidrogênio) ligado ao carbono da porção imina coordenada ao metal da TCH **94**. A morfolina foi escolhida para esta reação por apresentar a menor reatividade na reação de guanilação frente a tiosemicarbazonas.[28] Esta menor reatividade de guanilação permite maior quantidade do complexo no meio reacional possibilitando maior formação do produto de hidrólise. Desta forma, podendo verificar o quanto o efeito estérico pode interferir na formação do produto de hidrólise.

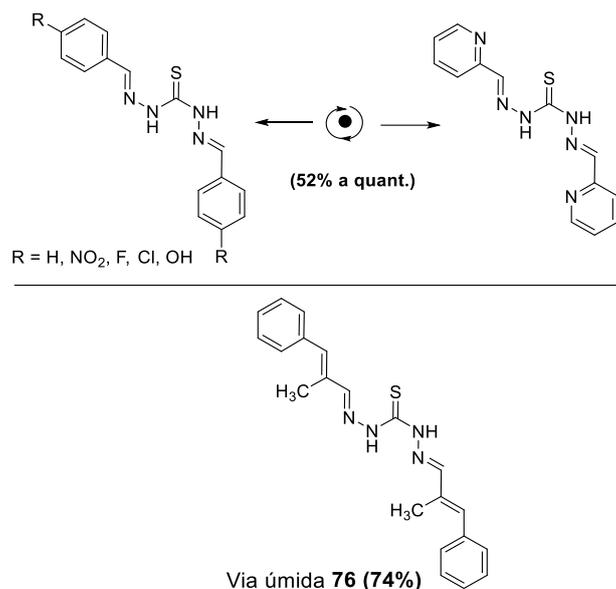


Esquema 37. Reação de guanilação da TCH derivada de cetona.

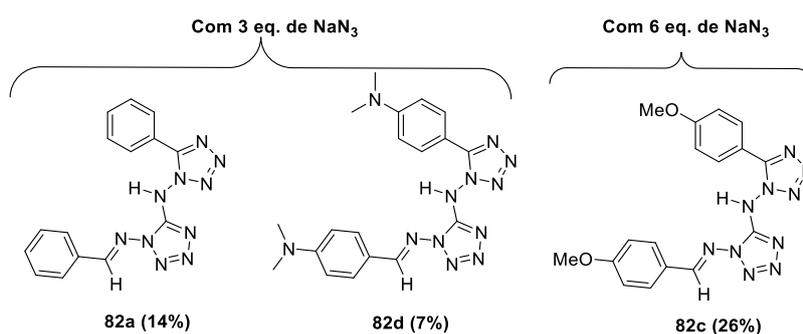
Com 20 minutos de reação foi possível detectar a formação de produto por CCD (**Esquema 37**). Apesar que não houve o consumo total da TCH, não foi possível detectar o produto de hidrólise por CCD. Portanto, esta reação é o indicativo de que TCH derivados de cetonas são menos suscetíveis a hidrólise do que as TCH derivadas de aldeídos aromáticos para reação de guanilação.

Conclusão

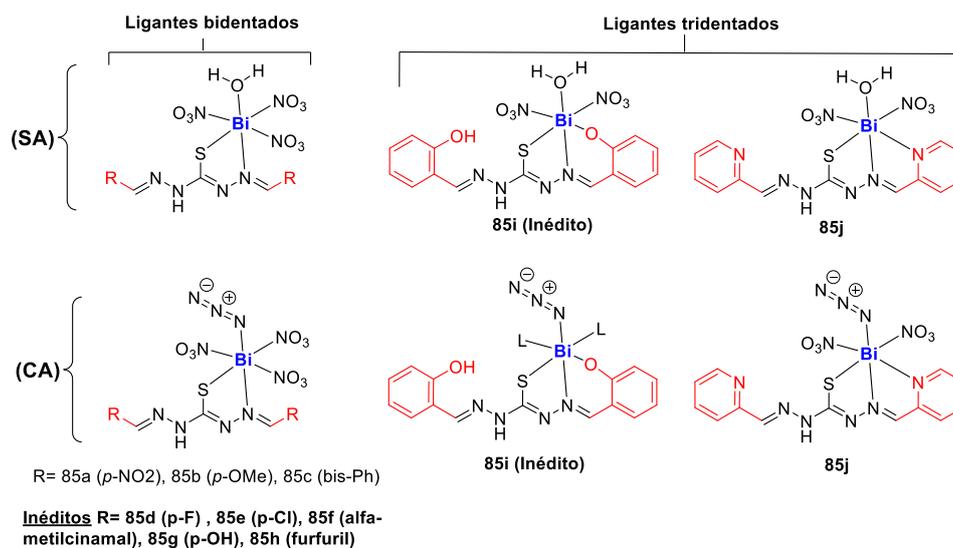
Neste trabalho foi possível desenvolver um método ambientalmente amigável para a síntese de compostos nitrogenados como as bisticarbo-idrazonas via mecanoquímica, sem solvente com tempos mais curtos e com um Fator-E que foi até 54 vezes mais “verde” do que o método tradicional via úmida. Além de obter uma bisticarbo-idrazona **76** inédita derivada do alfa-metilcinamaldeído com 74% de rendimento.



A partir do estudo realizado neste trabalho aliado ao método de tetrazoilação do GPSQ foi possível obter bistetrazóis inéditos.



O que levou a síntese de complexos de bismuto com bisticarbo-idrazonas como ligante com um método inédito a temperatura ambiente em apenas 5 minutos, onde foi possível obter 20 complexos de bismuto com e sem azida na esfera de coordenação, a partir de 10 ligantes, sendo 12 novos complexos de bismuto formados a partir de 6 ligantes.



Além do estudo preliminar para a futura obtenção de guanidinas a partir da reação guanilação com bisticarbo-idrazonas.

Parte 2 - Aplicação da Quimiometria na síntese de intermediários sintéticos.

Introdução

A otimização metodológica é um processo desafiador para um químico orgânico sintético. O seu objetivo é fornecer métodos simples e convenientes para a construção de moléculas alvo, a partir de insumos de fácil preparação ou de baixo custo. Todo o esforço do químico sintético para a otimização de reações é feito das inferências a partir das observações experimentais, quer seja desenvolver novos métodos ou melhorar os métodos já existentes, diante disso, é de grande importância que os experimentos sejam planejados de forma apropriada. Assim, o conceito de Planejamento Experimental (PE) é imprescindível para um químico orgânico sintético. [46]

Há muito tempo a Estatística auxilia pesquisadores e profissionais da química e outras áreas a entender definitivamente os resultados dos seus experimentos e também consolidar e ou rejeitar tendências ou conclusões. O emprego de princípios estatísticos é bastante frequente em Química Analítica, mesmo para os estudantes que iniciam os primeiros contatos com essa área do conhecimento. A evolução dos recursos de informática como o aprimoramento de softwares, tem auxiliado ainda mais os profissionais na associação entre a Química e a Estatística.

Nesse contexto, a Quimiometria apresenta-se como uma área cada vez mais presente nas atividades dos químicos. A Quimiometria é definida como:

Uma disciplina que emprega fundamentos matemáticos e estatísticos aliados a recursos de informática para planejar experimentos visando otimização e também avaliação de dados de origem química, com o objetivo de obter a máxima quantidade de informações. (FERREIRA, 2015, p. 17).

Em geral a Quimiometria é subdividida em: Técnicas de planejamento de experimentos, Análise multivariada e Calibração multivariada. [47]

A inserção da Quimiometria na Síntese Orgânica pode se realizar através das Técnicas de planejamento de experimentos, por se tratar de uma técnica que

propõe otimização experimental, onde o químico sintético pode obter respostas otimizadas de rendimento reacional, por exemplo.

Embora o planejamento experimental (PE) seja consolidado em campos como a química analítica e a engenharia química, seu uso em síntese orgânica principalmente na academia não tem sido muito popular. Em vez disso, a intuição do pesquisador tem sido um dos principais critérios na otimização da reação. Habitualmente, uma abordagem univariada (uma variável por vez) é seguida. [48] Essa abordagem tradicional avalia o efeito de um fator (**variável**) em particular, mantendo todas as outras condições constantes. Em seguida, esse fator é mantido em sua configuração ideal, um fator diferente é examinado e assim por diante. [49] Isso leva a muitas desvantagens. Primeiro raramente revela as condições ótimas, em grande parte devido ao fato de que os resultados são altamente dependentes do ponto de partida.

É muito difícil aplicar a abordagem tradicional eficientemente para entender o comportamento global da reação, como sugere a Figura 30. O resultado obtido é uma imagem que não responde todas as perguntas de todo “espaço do estudo” e que perde completamente quaisquer efeitos de interação entre os fatores. Além disso, contribui pouco para nossa compreensão da robustez do processo. [49]

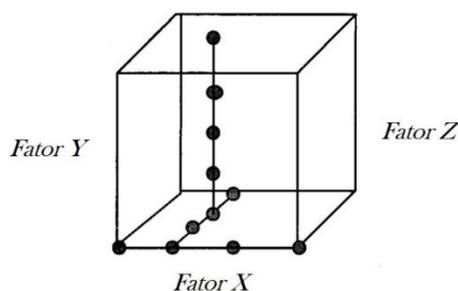


Figura 30. Diagrama de uma abordagem tradicional. (X = Tempo, Y = Concentração, Z = Equivalentes de reagente).[49]

A Figura 30 ilustra como a abordagem de um fator por vez é aplicada ao estudo de três fatores, demonstrando que manter dois fatores constantes, enquanto varia o terceiro, permite ao pesquisador obter apenas uma exploração parcial do espaço total da reação.

Em contraste, uma abordagem baseada no PE, por exemplo, a Figura 31, usa a metodologia do Desenho Composto Central (DCC) que examina todos os fatores, em vários níveis.

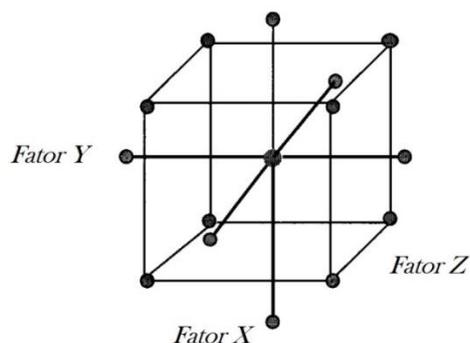


Figura 31. Diagrama da abordagem do planejamento experimental. Adaptado da Ref.[49]

A Figura 31 mostra o desenho composto central para três fatores. Existem 8 pontos cúbicos, 6 pontos estrela e 1 ponto central, totalizando 15 condições de reação diferentes. O ponto central é repetido várias vezes para obter uma estimativa do erro experimental.

Nos dados multivariados (planejamento experimental), é possível analisar mais de uma variável simultaneamente, e assim identificar a correlação entre elas. Este tipo de análise permite um entendimento mais completo e sistematizado dos resultados. [50]

A abordagem usada pelo PE elimina o viés tradicional do pesquisador e, muitas vezes, leva a condições de reação que não foram consideradas anteriormente. Mas a maior vantagem de usar o PE é a capacidade de detectar rapidamente como as interações entre os fatores podem afetar o rendimento e a qualidade do produto. Além disso, ao variar simultaneamente os fatores, a abordagem do PE pode ser mais eficiente do que a atingida pela abordagem tradicional de variar um fator/variável de cada vez. Por exemplo, se na abordagem tradicional foi investigada a influência de três fatores em uma reação (temperatura, concentração e estequiometria do reagente), oito experimentos seriam necessários; mas, mais informações poderiam ser geradas através de quatro experimentos em um Planejamento fatorial fracionário.

Usando o planejamento experimental o pesquisador pode observar quais das variáveis influenciam mais no resultado e com tratamentos estatísticos consegue encontrar o melhor rendimento no “espaço de estudo”, não necessariamente o melhor resultado é de um ponto executado experimentalmente.

Executar um PE pode parecer assustador inicialmente, já que o número de experimentos a serem realizados é definido no início, diferentemente da

abordagem tradicional. Mas, mesmo que o esforço para realizar os vários experimentos por um PE consuma tempo, a qualidade das informações obtidas superam o esforço. [51]

Quimiometria na Indústria e Academia

O planejamento de experimentos estatístico é uma abordagem poderosa para otimizar processos químicos. [51] Em 2002, Trevor Laird [52], editor da revista *Organic Process Research & Development*, expressou a opinião de que o planejamento experimental merecia ser ensinado na academia e deveria ser usado com mais frequência na indústria. No Editorial ele começa indagando:

Por que os químicos orgânicos, quando comparados a outros químicos (por exemplo, químicos analíticos) ou outros cientistas e engenheiros estão tão relutantes em usar técnicas de “planejamento de experimentos”, como projetos fatoriais e análise de superfície de resposta? É em parte devido à falta de treinamento de Planejamento Experimental que é ministrado em cursos de química? (LAIRD, 2002.)

E traz um argumento interessante:

Em minha opinião, essas metodologias devem ser parte integrante de todo o curso de graduação ou pós-graduação, pois ajudam a entender as escolhas de experimentos a serem realizados e o significado dos resultados e a expandir o conhecimento de onde residem as verdadeiras condições ideais ou até mesmo o que significa “otimização”. Muitos alunos aprendem que “mudar uma variável de cada vez” é o melhor método de otimização, enquanto os químicos industriais — e particularmente os químicos de processo — sabem que os parâmetros raramente são independentes uns dos outros. (LAIRD, 2002.)

Esse discurso mostra a importância da Quimiometria como uma ferramenta essencial no conhecimento de um químico, independente da sua área de concentração. Contudo, na Indústria desde 2003 a aplicação do PE ao desenvolvimento de processos farmacêuticos [53] aumentou muito, [54] conforme medido pelo volume de publicações relacionadas ao PE na revista *Organic Process Research & Development* (OPR&D) Figura 32. Para o período de 2003 a 2007, a média foi de 6,0 publicações/ano, mas esse número saltou

para 14,7 publicações/ano para o período de 2008 a 2013, um aumento de 145%.

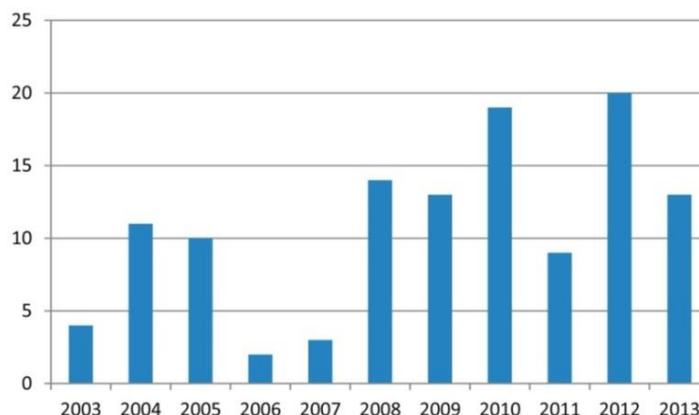


Figura 32. Número de publicações relacionadas ao planejamento experimental no OPRD anualmente de 2003 a 2013.[51]

De acordo com este estudo os motivos para essa tendência crescente na implementação do PE são:

- a) As recentes **reduções na força de trabalho** farmacêutica, significa que os cientistas de processos estão sendo solicitados a fazer mais com menos recursos. Assim, a eficiência se torna fundamental e o PE é uma ferramenta para resolver problemas de otimização.
- b) Com os **avanços Tecnológicos** a realização de reações com 19 etapas não é mais considerada uma barreira. Ferramentas de High-throughput screening (HTS) e reações químicas em fluxo têm sido amplamente adotadas.
- c) E a maior Implementação dos **Princípios da Química Verde** que regem pelo uso de menores quantidades de solventes e reagentes e pelo aumento da eficiência do processo como um meio de gerar menos resíduos químicos. O que pode ser alcançado pela capacidade do PE de aprimorar as condições ótimas de reação, o que o ajudou a obter maior aceitação.

De acordo com a tendência mostrada no número de publicações mais recentes da Figura 32, as barreiras inicialmente percebidas no uso do PE na síntese química estão sendo superadas. [51] Além disso, em 2015 Weissman publicou

um editorial na OPR&D, [55] o qual ele faz um breve pesquisa em algumas universidades dos Estados Unidos que já tem cursos voltado ao PE mostrando aos alunos e professores da academia que é possível achar na própria universidade pessoas capacitadas para dar este tipo de treinamento. Tal qual não havendo este tipo de curso pode ser sanado segundo as palavras de Weissman:

“... a chegar “do outro lado” aos seus irmãos de estatística e desenvolver um curso que possa treinar nossa próxima geração de cientistas nesta importante disciplina.”

Desta forma fica cada vez mais notável a importância da adesão desta ferramenta poderosa, o que nos levou a indagar como anda a adoção dos cientistas ao planejamento experimental depois destas provocações até o ano de 2020.

Sabe-se que em síntese orgânica, na Indústria ou na academia, em geral, há duas situações que o PE pode ser usado: Para otimizar e estudar a robustez de um reator na síntese; e otimizar condições para procedimentos estabelecidos. No último caso, pode haver um impacto financeiro considerável, minimizando as cargas de reagentes e solventes e otimizando as condições para pequenas melhorias no rendimento ou na qualidade do produto. [53]

Cápítulo 1. Quimiometria e síntese orgânica.

Este documento pretende mostrar os trabalhos mais relevantes de 2014 a 2020 de Quimiometria que esteja aplicado a síntese orgânica.

Em cada trabalho será investigado os seguintes fatos:

- ✓ Qual o problema que foi estudado.
- ✓ Que tipo de planejamento experimental foi empregado.
- ✓ Quais são os fatores que foram investigados.

A pesquisa sobre os artigos de Quimiometria aplicado na síntese orgânica foram feitos em duas plataformas de pesquisa científica Scifinder e Web of Science e em dois periódicos, o *Journal of the Brazilian Chemical Society (JBCS)* e *Organic*

Process Research & Development (OPR&D). Os termos buscados foram Response surface methodology (RSM), Design of Experiments (DoE), Experimental design Optimization (EDO), Factorial experimental design (FED), Chemometric (CHEM). Os resultados da quantidade de publicações em relação aos termos buscados são descritos na Tabela abaixo.

Tabela 12. Número de publicações anual por termo buscado.

| Ano Publicação | RSM | DoE | EDO | FED | CHEM | Total |
|----------------|-----|-----|-----|-----|------|-------|
| 2014 | 3 | 2 | 3 | 4 | | 12 |
| 2015 | 3 | 2 | 2 | 5 | | 12 |
| 2016 | 6 | | 2 | | 1 | 9 |
| 2017 | 5 | | 1 | 2 | | 8 |
| 2018 | 4 | 3 | | 4 | | 11 |
| 2019 | 4 | 3 | 3 | 3 | | 13 |
| 2020 | 8 | 1 | | 2 | | 11 |

O uso destes termos totalizou 76 artigos encontrados. No entanto, a busca pelo termo “Chemometry” traduzido do inglês para Quimiometria não foi encontrado nenhuma publicação aplicada a síntese orgânica, talvez por se tratar de um termo geral que possivelmente é pouco escolhido como palavra chave em artigos. De outro modo, termos mais específicos que indicam a metodologia do planejamento experimental usado como RSM e FED se destacam no número de publicações (Tabela 12).

Chama a atenção a tendência decrescente do número de publicações de 2014 a 2017, apesar dos anos 2014 e 2015 se manterem em um platô de número de publicações 2016 e 2017 apresentam uma oscilação decrescente (Figura 33).

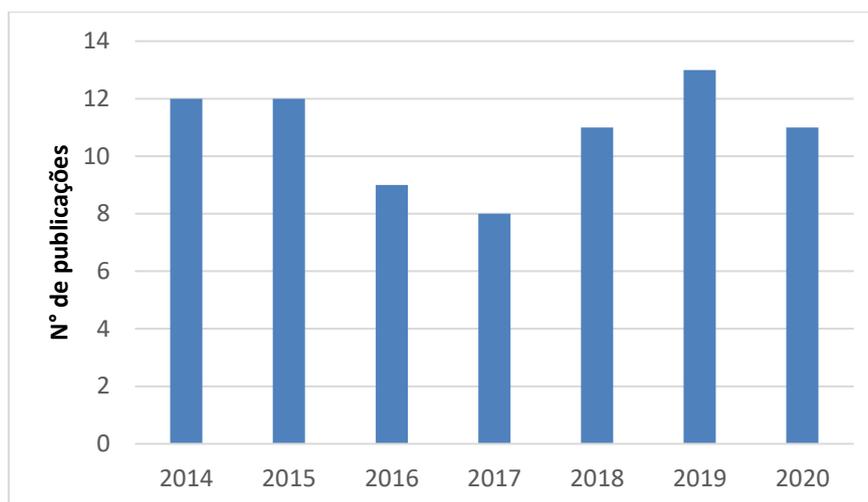


Figura 33. Gráfico do número de publicações por ano.

Na indústria um dos fatores que mais interferem no seu crescimento é a disponibilidade de financiamento, que pode ser atacada pela política ou por fatores naturais como geográficos e climáticos.[56] O que não é diferente na academia, segundo um estudo realizado no Oman Medical College e na Universidade de Calgary no Canadá que analisou os fatores que mais influenciam a qualidade da pesquisa acadêmica mostra que o suporte financeiro as universidades é influenciada na produção de conhecimento.[57]

Diante destes fatos uma possível intervenção na queda do número de publicações pode ser uma série de atentados terroristas em 2016 que deixou centenas e milhares de mortos em vários países pelo mundo que atingiu também o ano de 2017, a epidemia de Zika que atingiu 34 países e a temporada de furacões que causou danos de bilhões de dólares para o EUA que é uma das potências mundiais farmacêuticas.[58], [59] Esta análise pode nos levar a uma mesma tendência para os anos não estudados neste trabalho de 2021 e 2022 que podem ser atingidos pela Pandemia do Covid-19 que tomou todo o ano de 2020. Isto resultou no decréscimo de publicações, de 2014 a 2019 onde ouve uma média de 10,8 publicações/ano diferentemente de 14,7 publicações/ano no período de 2008 a 2013.

Na Pesquisa Bibliográfica o trabalho de revisão de Steven A. Weissman e Neal G. Anderson [51] chamou a atenção, pois esta revisão se referia as publicações entre 2003 e 2013 que se tratava de planejamento de experimentos e otimização de processos na síntese de compostos.

Eles mostraram vários tipos de reações que foram otimizadas por PE, como: hidrólise, acilações, oxidações, halogenações, hidrogenações, condensações, acoplamentos mediados por Paládio entre outras. Muitas das publicações eram de autoria de grandes empresas como AstraZeneca, Merck, Carbogen Amcis AG, Pfizer. Isso mostra a relevância da inserção da Quimiometria na síntese orgânica e a preocupação das empresas em otimizar os processos, principalmente para minimizar custos.

Neste trabalho alguns tipos de reações se destacam em número de publicações usando o planejamento experimental (Figura 34) como reações de oxidação, ciclização e reações de formação de ligação carbono-carbono.

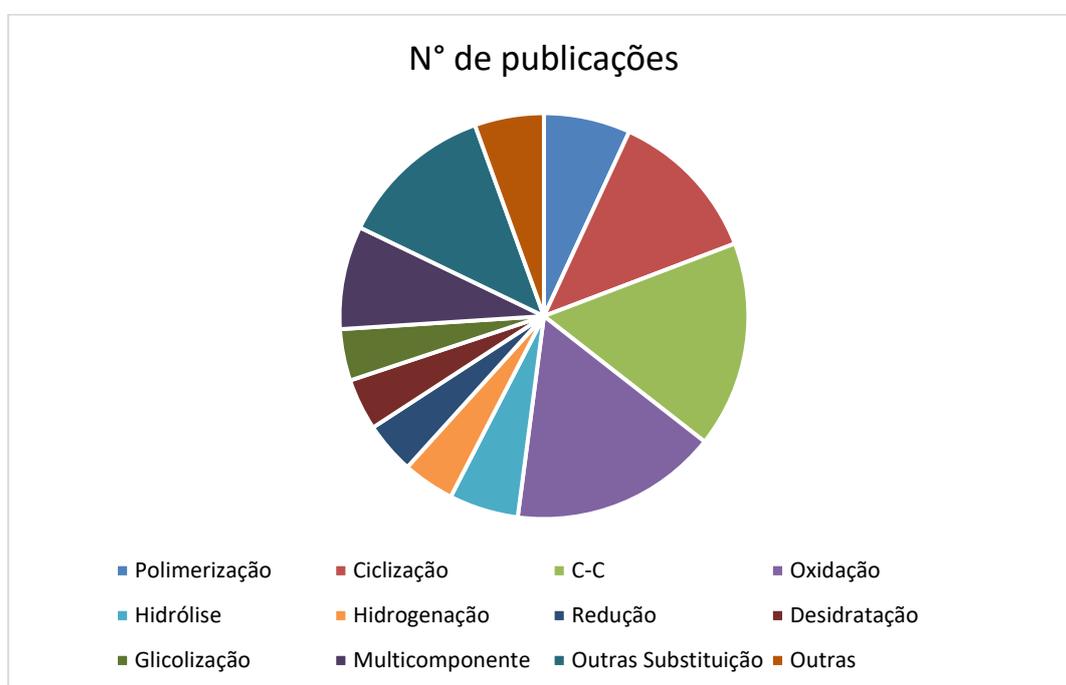


Figura 34. Número de publicações de 2014 a 2020 em relação aos tipos de reações.

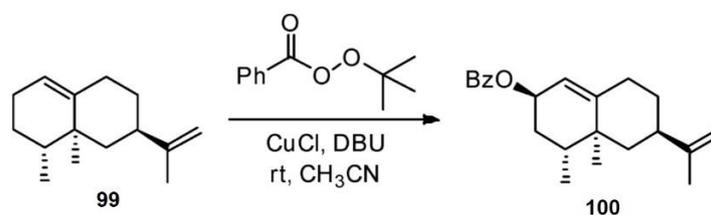
Este resultado pode indicar a tendência do uso do planejamento experimental para reações mais complexas, o que é de se esperar, já que esta ferramenta tem grande aplicabilidade em explicar os efeitos dos processos.

Todos os trabalhos pesquisados estão no apêndice Parte 2 - Capítulo 1. Os destaques destas publicações são descritos a seguir.

1. Reações de Oxidação

1.1. Oxidação de Kharasch–Sosnovsky [48]

A oxidação alílica é particularmente atraente na síntese de terpenos e a instalação de uma função oxigenada em uma posição alílica tem sido um problema recorrente. Guerra e colaboradores [48] decidiram sintetizar e otimizar esta reação (Esquema 38), usando os seguintes fatores: Equivalentes de peróxido de benzoyl de *tert*-butila (TBPB); Concentração do valenceno **99**; equivalentes de CuCl; equivalentes de DBU e Temperatura. Para o planejamento de triagem foi usado o planejamento fatorial fracionário 2^{5-1} , com domínio experimental da (Tabela 13).

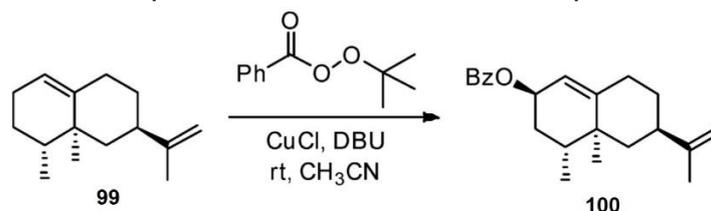


Esquema 38. Oxidação Kharasch–Sosnovsky do valenceno.

Tabela 13. Domínio Experimental para o planejamento fatorial fracionário.

| Fator | Mínimo | Máximo | Unidades |
|-------------|--------|--------|----------|
| TBPB | 1,00 | 2,5 | equiv. |
| CuCl | 0,10 | 1,00 | equiv. |
| DBU | 0,10 | 1,00 | equiv. |
| [valenceno] | 0,02 | 0,20 | M |
| temperatura | 25 | 82 | °C |

Foram realizados 19 experimentos com o domínio experimental da Tabela 13



Esquema 38. Oxidação Kharasch–Sosnovsky do valenceno.

. Os efeitos principais do planejamento fatorial fracionário demonstraram que o número de equivalentes do TBPB, concentração do valenceno **99** e a temperatura foram fatores significativos. No caso da temperatura, já que a

temperatura em seu sistema é limitada ao ponto de ebulição do solvente, decidiram manter o valor máximo de temperatura a 82°C.

Redefiniram assim um novo domínio experimental para os dois fatores: Equivalentes do TBPB [1 – 4]; Concentração (M) de Valenceno [0,01 – 0,30]. Para determinar o rendimento ótimo foi selecionado o planejamento fatorial completo de três níveis 3^2 realizaram-se 12 experimentos. Observou-se que a concentração de Valenceno e os equivalentes de TBPB são mais significativos do que as suas interações. Outra consideração é que a concentração de Valenceno tem uma influência muito maior do que os equivalentes de TBPB na reação.

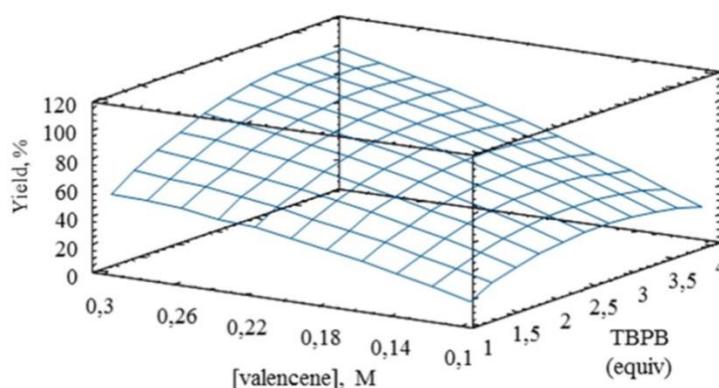
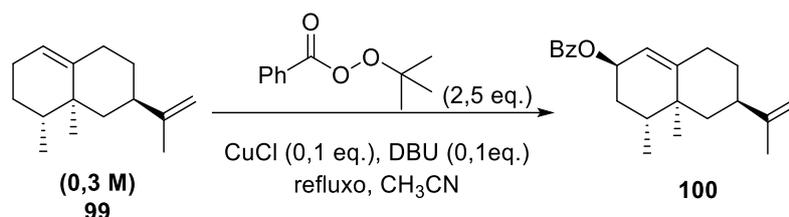


Figura 35. Superfície de resposta estimado ao rendimento de 100.

De acordo com a superfície de resposta da Figura 35 o ponto crítico máximo foi 3,54 equiv. de TBPB e 0,30 M concentração de Valenceno. Estes parâmetros levaram a um rendimento predito de 100,48% que experimentalmente alcançou um rendimento máximo de 84%

Como o Fator TBPB foi bem menos significativo do que o fator Valenceno testou-se experimentalmente diminuir os equivalentes de TBPB com as condições: 2,50 equiv. de TBPB e 0,30 M de Valenceno. Alcançando 99 % de rendimento, levando a condição otimizada (Esquema 39). Esta discrepância de 16% entre o previsto e o experimento confirmado usando menor quantidade de TBPB, pode ser explicado considerando-se que a reação de Kharasch-Sosnovsky ocorre por meio de um mecanismo complexo envolvendo múltiplas espécies, incluindo o cobre em diferentes estados de oxidação e a formação de diferentes radicais.



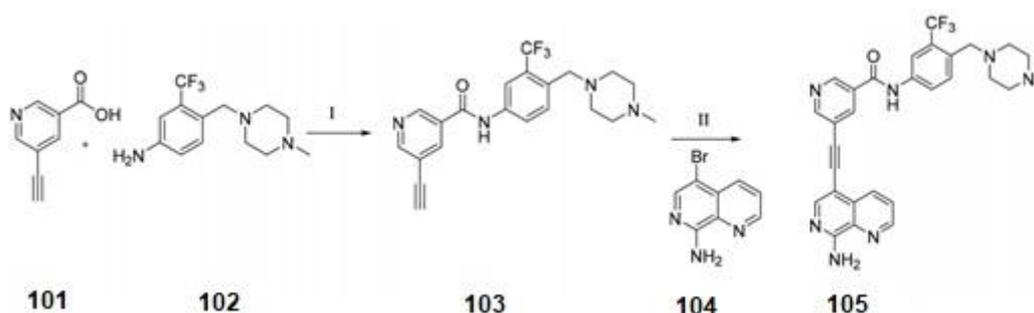
Esquema 39. Reação de otimizada Kharasch–Sosnovsky produzindo 100.

No trabalho anterior do mesmo autor foi otimizada esta mesma reação por outro método, o que levou ao rendimento máximo de 55 %, 44% a mais foi alcançado usando o planejamento experimental (99%). Essa comparação mostra a eficiência do planejamento experimental.

2. Formação de ligação C-C

2.1. Sonogashira [60]

O planejamento experimental foi utilizado para otimizar e encurtar os acoplamentos de amidação e Sonogashira para preparar o composto alvo **105** HSN608, um potente inibidor de FLT3 (Esquema 40).



Esquema 40. Etapas da reação para a síntese de 105. Reação de acoplamento de amida (I), Reação de Sonogachira (II).

O planejamento experimental para o **acoplamento de amida** em fluxo foi estudado devido a experimentos iniciais em batelada terem alcançados rendimentos pobres (<40%). Assim, foi usado um planejamento fatorial completo 2^2 em reator de fluxo contínuo. Foram escolhidos tempos de reação de 10 e 20 min e temperaturas de 50 e 90°C. Com a análise da superfície de contorno (Figura 36) as condições de 50°C, e tempo de retenção de 20 minutos alcançaram experimentalmente rendimento de 86%.

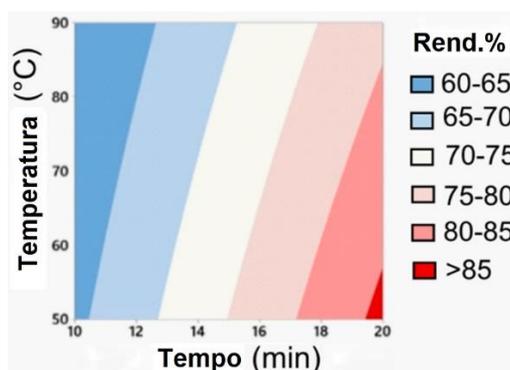
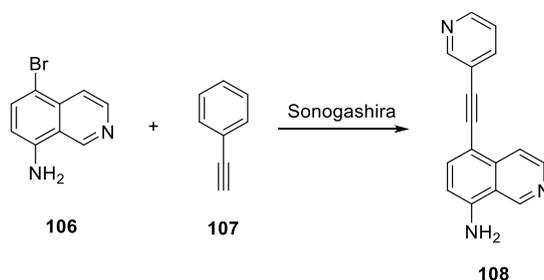


Figura 36. Gráfico de contorno da dependência do rendimento sob a temperatura e o tempo de residência.

As condições para o **acoplamento de Sonogashira** foi usando automação em um sistema em fluxo acoplado a um equipamento de espectrometria de massa de ionização por eletrospray de dessorção (DESI-MS) que é capaz de analisar até 6144 reações em uma matriz de placa única em menos de 2,5 h, sem qualquer necessidade de workup. Os substratos escolhidos **106** e **107** para a otimização são observados no esquema abaixo, eles foram escolhidos pela similaridade com **103** e **104**.



Esquema 41. Reação de acoplamento de Sonogashira otimizada usando planejamento experimental.

Sendo assim, o planejamento fatorial completo 2^3 foi usado para avaliar os fatores na faixa de estudo da Tabela 14.

Tabela 14. Domínio experimental do acoplamento Sonogashira.

| Fatores | Níveis | |
|-------------------------|--------|-------|
| | -1 | 1 |
| Tempo min. | 90 | 240 |
| Temperatura °C | 100 | 150 |
| Razão de 106:107 | 1:1 | 1:2,5 |

Este estudo foi realizado usando seis solventes diferentes (DMF, NMP, DMSO, nitrometano, DMAc e EtOH) e cinco bases diferentes (K₂CO₃, K₃PO₄,

piperidina, TEA e DIPEA) assim foram necessárias 336 reações acoplado ao DESI-MS.

A análise dos resultados mostrou que a temperatura teve o maior impacto na eficiência da reação, seguido do tempo. A partir do gráfico de contorno abaixo foi observado que a faixa de temperatura ideal é de 78-103 ° C.

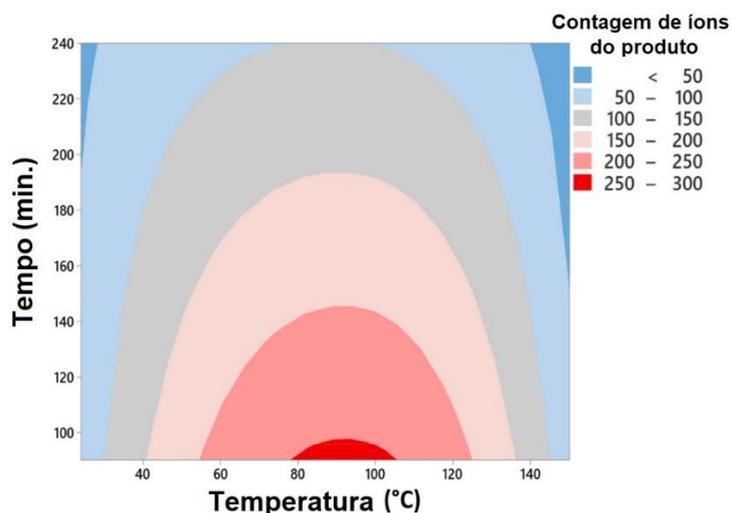


Figura 37. Gráfico de contorno das contagens de íons do produto versus tempo e temperatura.

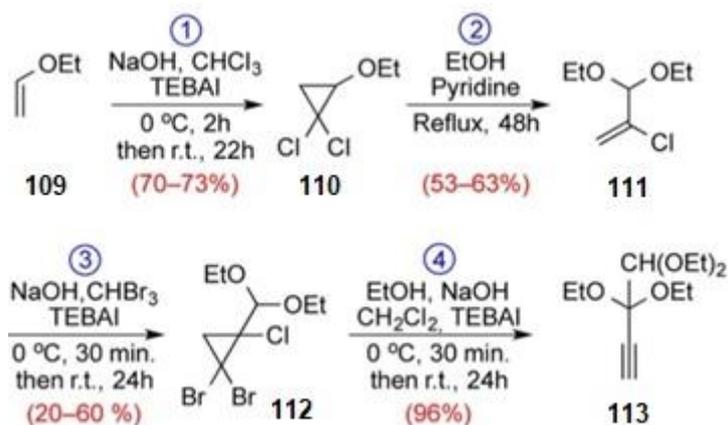
As condições ideais escolhidas foram 1% PdCl₂(PPh₃)₂/pirrolidina em DMF a 95°C, 1 equivalente de **107** em aproximadamente 80 minutos a síntese de fluxo para a formação de **108** alcançou um rendimento de 75% do produto isolado. Quando estas condições otimizadas foram usadas em grande escala para a produção de **105** a reação em fluxo alcançou um rendimento global de 54%.

3. Ciclização

3.1. Ciclopropanação – 2014 [61]

A etapa 3 (Esquema 42) da síntese do 3,3,4,4-tetraetoxibut-1-ano (TEB) **5** foi investigada, pois as etapas 1, 2 e 4 são reprodutíveis, relativamente robustas e fornecem os produtos de reação esperados (**2**, **3** e **5**) em bons rendimentos. Por outro lado, a terceira etapa da síntese, que é uma ciclopropanação **4**, sofreu muitas tentativas de otimizar e melhorar o resultado e a robustez desse passo sintético por meio de operações evolutivas envolvendo simples modificações do procedimento. Além disso, um excedente considerável de vários dos reagentes

(em relação à quantidade do alceno **3**) é usado para obter uma conversão e rendimento toleráveis. De acordo com o método de Makosza, os rendimentos variam significativamente na faixa de 20-60%.



Esquema 42. Síntese de 3,3,4,4-tetraetoxibut-1-eno (TEB) 113.

O estudo foi feito na busca de determinar um rendimento maximizado (1), projetar e estabelecer um processo robusto (2) e minimizar os insumos (3) e, assim, o custo da síntese, isto usando como resposta o rendimento.

Por meio de Planejamento Fatorial Fracionário 2^{6-2} foi realizado um projeto de seis variáveis experimentais.

Tabela 15. Domínio experimental do estudo de triagem usando Planejamento Fatorial Fracionário 2^{6-2} .

| Código | Unidades | Fatores | Níveis | | |
|----------------------|----------|-------------|--------|-------|------|
| | | | -1 | 0 | +1 |
| X₁ | °C | Temperatura | 20 | 25 | 30 |
| X₂ | equiv. | Bromofórmio | 5 | 8 | 10 |
| X₃ | h | Tempo | 12 | 24 | 36 |
| X₄ | min. | adição NaOH | 5 | 10 | 15 |
| X₅ | equiv. | NaOH | 8 | 10 | 12 |
| X₆ | equiv. | TEBA | 0,01 | 0,015 | 0,02 |

*Uma quantidade fixa de substrato **3** (3,29 g, 20 mmol) foi utilizada.

Foram avaliadas como sendo significativas as quantidades de catalisador de transferência de fase tetrabutilamônio (TEBAI), hidróxido de sódio e bromofórmio. Esta informação foi elaborada e implementada em uma investigação de MSR, usando um Desenho composto central com três variáveis, uma superfície de resposta foi graficamente produzida como mostra a Figura 38.

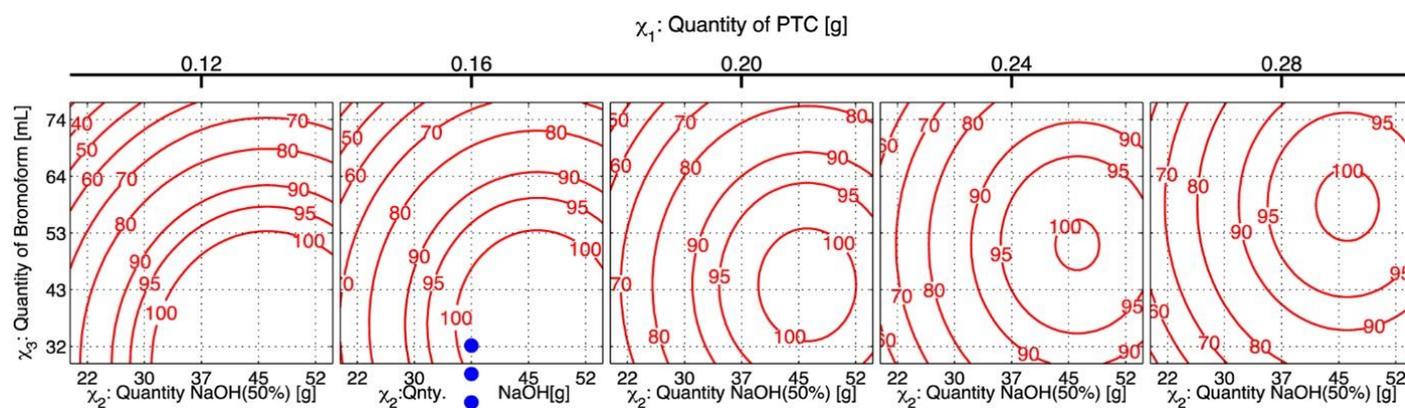


Figura 38. Gráfico de contorno da superfície de resposta.

Esse gráfico mostra a variação na quantidade do catalisador de transferência de fase PTC (X_1 eixo horizontal superior) e a variáveis hidróxido de sódio (X_2 eixo horizontal inferior) e a quantidade de bromofórmio (X_3 eixo vertical) são continuamente variados. A partir da análise deste gráfico chegou às seguintes condições otimizadas: Hidróxido de sódio aquoso (50%, 37,44 g); 2-cloro-3,3-dietoxiprop-1-eno **111** (8,00 g), bromofórmio (31,875 mL), e tetrabutilamônio (TBAI) (0,158 g).

Na Tabela 16 foram realizados experimentos que confirmam a excelente capacidade preditiva do modelo, como os três experimentos fornecidos praticamente em rendimentos quantitativos. Estes três experimentos podem ser observados como pontos azuis na Figura 38.

Tabela 16. Alguns experimentos realizados no Desenho composto central.

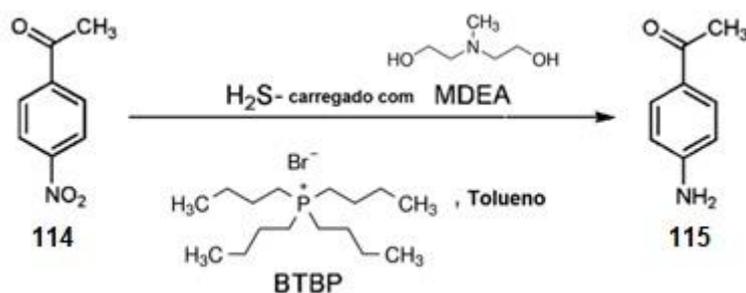
| Entrada | Variáveis | | | Rendimento (%) |
|---------|-----------|--------------------|------------------|----------------|
| | TBAI (g) | NaOH (Soluç. 50 %) | Bromofórmio (mL) | |
| 1 | 0,158 | 37,44 | 53,13 | ≈ 100 |
| 2 | 0,158 | 37,44 | 42,50 | ≈ 100 |
| 3 | 0,158 | 37,44 | 31,875 | 99,6 |

Desta forma obteve-se um processo produtivo; e um instrumento para minimizar os insumos, ou seja, o consumo de bromofórmio como um reagente crucial, que é benéfico para a economia de processo e aspectos ambientais.

4. Redução

4.1. Redução da p-nitroacetofenona [62]

A redução da p-nitroacetofenona (p-NAP) **114** a p-aminoacetofenona (p-AAP) **115** (Esquema 43) foi otimizada usando H₂S como promotor da reação, metildietanolamina (MDEA) para ajudar na solubilização do H₂S em meio aquoso e brometo de tetrabutílfosfônio (BTBP) como catalisador de transferência de fase. O problema desta reação é que alguns pesquisadores produziram p-AAP a partir de p-NAP usando catalisadores homogêneos ou heterogêneos, como nanopartículas bimetálicas Rh₃Ni, líquidos iônicos e catalisador de ródio/sílica. Existem algumas restrições relacionadas a esses processos, como a seletividade de produtos, a minimização de resíduos, a segurança ambiental e os custos operacionais gerais.



Esquema 43. Reação de redução da p-nitroacetofenona.

A fim de ampliar a atual reação de escala de laboratório para escala industrial e minimizar todos os problemas inerentes a esse processo uma vez que, o H₂S é um subproduto da indústria, um estudo de otimização estatístico é, portanto, esperado. Assim, este trabalho foi feito para propor as condições ótimas para a conversão de p-NAP usando planejamento experimental.

Estudos estatísticos preliminares do autor deste trabalho mostraram os fatores com maior significância. O efeito da velocidade de agitação e do tempo de reação na conversão de p-NAP foi insignificante. Com base nos estudos preliminares, pode-se concluir que o aumento da velocidade de agitação não ajuda a aumentar a conversão total do substrato. Assim, os parâmetros que mais influenciam são temperatura, concentração de catalisador, razão de p-NAP/sulfeto e concentração de MDEA.

Para os seguintes experimentos o desenho composto central (DCC) de 5 níveis foi empregado para o estudo, a resposta foi a conversão (%) analisada em CG-MS o domínio experimental na Tabela 17.

Tabela 17. Domínio experimental e fatores para o desenho composto central de 4 níveis 2^5 .

| Níveis | Temperatura (K) | Conc. Catalisador (kmol/m ³) | Taxa molar p-NAP/sulfeto | Conc. MDEA (kmol/m ³) |
|--------|-----------------|--|--------------------------|-----------------------------------|
| -2 | 303 | 0,006 | 0,1211 | 1,0 |
| -1 | 313 | 0,025 | 0,2422 | 2,0 |
| 0 | 323 | 0,044 | 0,3633 | 3,0 |
| 1 | 333 | 0,063 | 0,4844 | 4,0 |
| 2 | 343 | 0,082 | 0,6055 | 5,0 |

Usando o desenho composto central de 5 níveis foram realizados 30 experimentos a partir do domínio experimental escolhido. Assim, foi possível obter o gráfico de superfície de resposta para analisar as principais interações entre as variáveis e obter os parâmetros otimizados (Figura 39).

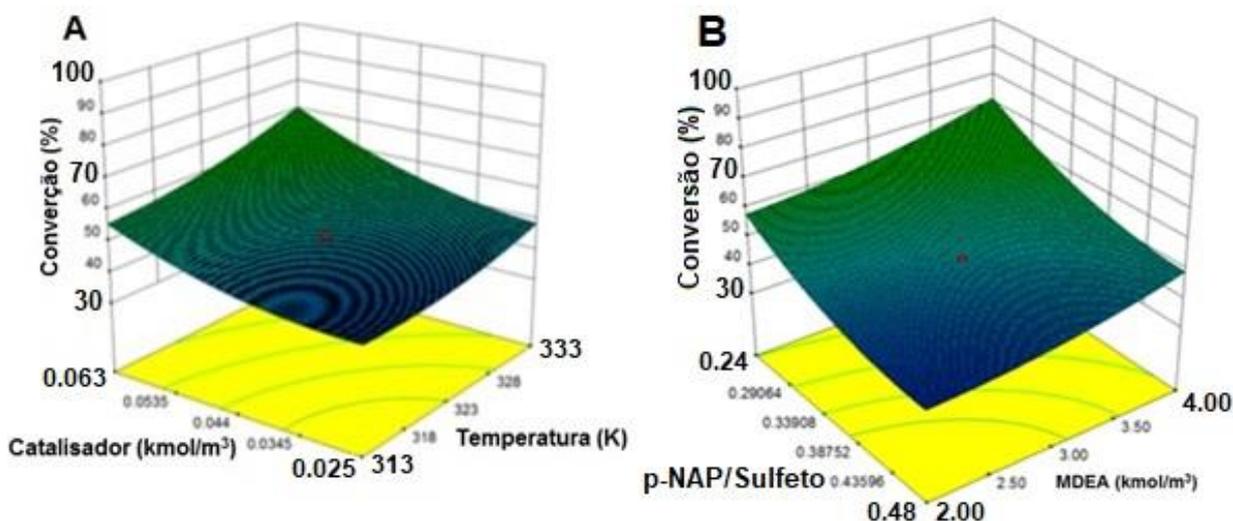


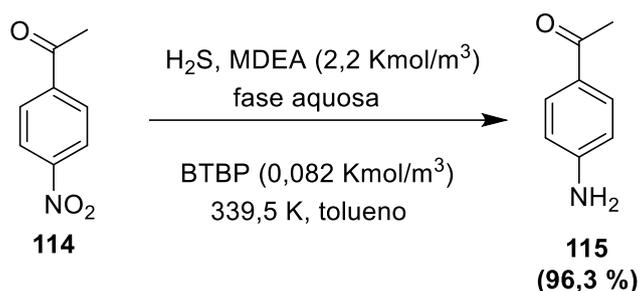
Figura 39. Superfície de resposta da conversão em relação aos fatores do gráfico A e B.

A análise da superfície de resposta mostrou que concentração do catalisador e a razão de p-NAP/sulfeto foram o principal efeito na conversão.

A maior conversão de 71% foi alcançada com a concentração de catalisador de 0,063 kmol/m³ a uma temperatura de 333 K (A). A redução da razão de p-NAP/sulfeto de 0,48 para 0,24 aumentou a conversão de 49% para 72% (B). Como a razão entre a concentração de p-NAP/sulfeto diminui o número de mols

de sulfeto por mols de *p*-NAP aumenta e isso resulta em um aumento na conversão.

As condições ótimas foram obtidas usando o tratamento estatístico função Desejabilidade. Baseado nesta análise verificou-se que a conversão máxima de *p*-NAP a *p*-AAP de 96,31% foi a uma temperatura de 339,45 K, concentração de catalisador de 0,082 kmol/m³, razão de concentração de *p*-NAP/sulfeto de 0,452 e concentração de MDEA de 2,20.



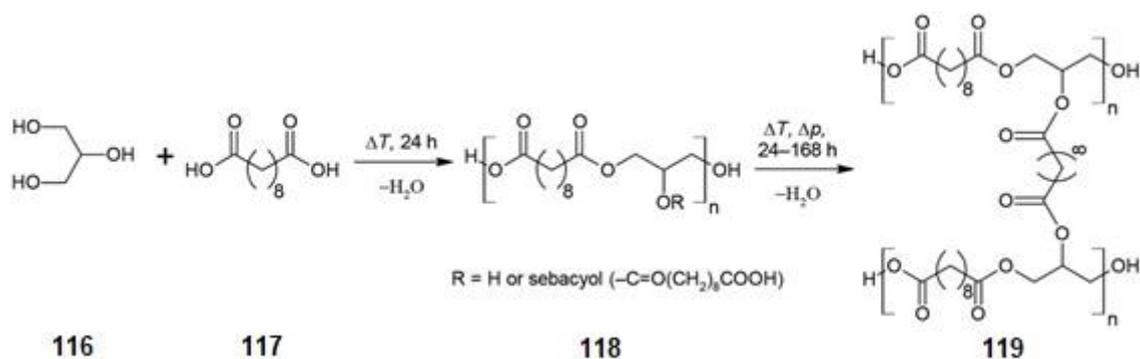
Esquema 44. Reação otimizada da redução de *p*-NAP para *p*-AAP.

Desta forma, com a otimização usando planejamento experimental foi possível otimizar uma reação muito utilizada na indústria utilizando um insumo que é subproduto da própria indústria (H₂S), sanando assim, os problemas das metodologias mais usadas, como a seletividade de produtos, a minimização de resíduos, a segurança ambiental e os custos operacionais gerais.

5. Polimerização

5.1. Polimerização com glicerol [63]

Para ser usado para fins biomédicos, o polímero Poli(sebacato de glicerol) por policondensação de glicerina e ácido sebácico não pode conter resíduos do monômero que não reagiu. Portanto, é importante obter um alto grau de sua conversão desta reação e diminuir o tempo de reação.



Esquema 45. Síntese do Poli(sebacato de glicerol).

O objetivo da otimização foi determinar a dependência do Grau de esterificação (GE) que foi calculado a partir da relação do número de ácido e número de éster (\hat{y}_1) e conversão do grupo carboxílico (\hat{y}_2) na temperatura, razão molar de glicerina/ácido sebácico e tempo de reação. Para este propósito, um planejamento Box-Behnken foi preparado.

Tabela 18. Valores máximos e mínimos do estudo usando o planejamento Box-Behnken.

| Fatores | (-1) | (0) | (+1) |
|---|------|-----|------|
| Temperatura (°C) | 130 | 140 | 150 |
| razão molar de glicerina/ácido sebácico | 1 | 2 | 3 |
| Tempo (h) | 4 | 5 | 6 |

Os critérios de otimização foram maximizar o GE de PGS, \hat{y}_1 , e maximizar a conversão de monômeros, \hat{y}_2 . O planejamento Box-Behnken de 15 experimentos foi realizado. O diagrama da influência do grau de esterificação, \hat{y}_1 , (Figura 40) mostra que os valores máximos de temperatura e tempo levam a maior resposta.

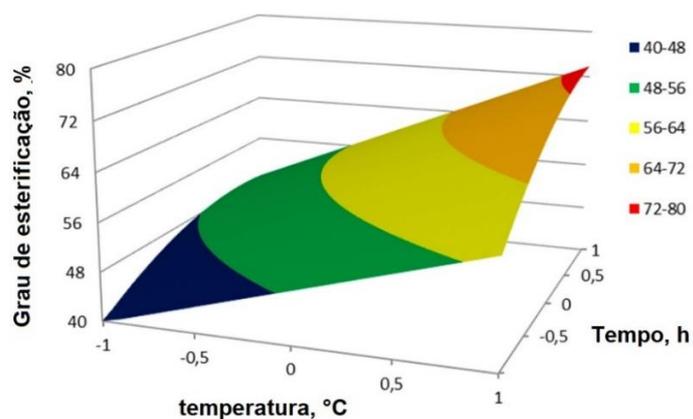


Figura 40. Dependência do grau de esterificação na temperatura e no tempo da reação.

Já na dependência da conversão do grupo carboxílico, \hat{y}_2 , (Figura 41) a maior temperatura estudada e menor razão molar glicerina/ácido sebácico corresponde a maior conversão.

A partir da análise dos resultados a condição ótima foi: $T = 150^\circ \text{C}$, razão molar = 2:1, $t = 4 \text{ h}$. Após o experimento, o polímero PGS com GE de 81,7% e 88,6% de conversão de monômeros foi obtido. Isso confirma que o modelo descreve bem o processo investigado. As respostas previstas foram GE 82,8% conv. COOH 88,1%. Assim, este método para obter o polímero pode ser usado em aplicações médicas e farmacêuticas.

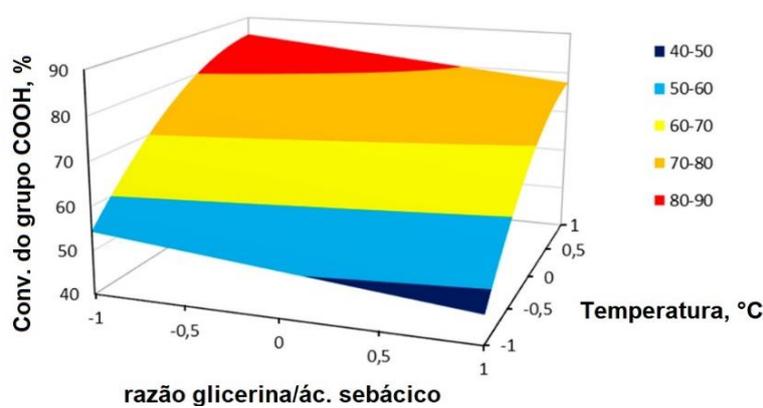


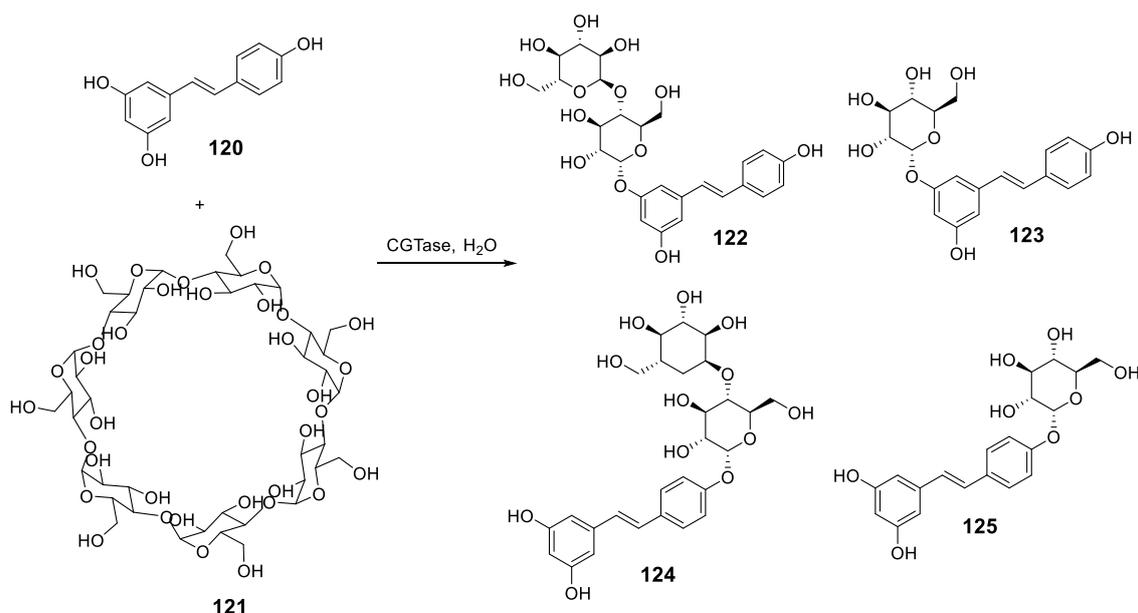
Figura 41. Dependência da conversão do grupo carboxílico na temperatura e razão molar.

6. Reações de Glicolisação

6.1. Glicolização do Reverastrol [64]

O planejamento experimental D-ótimo foi escolhido para realizar uma glicosilação enzimática sem solvente orgânico, diretamente do complexo β -ciclodextrina-resveratrol em água usando β -ciclodextrina como doador de glicosídeo.

Os efeitos combinados de cinco fatores foram estudados por planejamento experimental para maximizar o rendimento da glicosilação (Tabela 19).



Esquema 46. Glicosilação do Reverastrol 120 a partir da β -Ciclodextrina 121. Glicosídeos 122, 123, 124 e 125.

Tabela 19. Domínio experimental.

| Fatores | Níveis | | |
|---|--------|-----|-----|
| | -1 | 0 | 1 |
| Temperatura ($^{\circ}\text{C}$) | 40 | 60 | 80 |
| Quant. de CGTase (U/g ciclodextrina) | 10 | 100 | 200 |
| Quant. de ciclodextrina (mg) | 20 | 45 | 70 |
| Razão ciclodextrina/reverastrol (mol/mol) | 2 | 4 | 6 |
| pH | 5,2 | 6,2 | 7,2 |

Usando o planejamento D-ótimo 31 experimentos foram realizados. A resposta foi o rendimento molar da reação enzimática. De acordo com este planejamento experimental o fator que mais afeta a otimização é a quantidade de enzima. A interação temperatura e quantidade de enzima afeta positivamente o rendimento molar. A condição ótima pode ser vista na Tabela 20.

Tabela 20. Avaliação da resposta da condição ótima.

| Fatores | Condições | Rend. Exp. | Rend. Previsto | Rend. Lit. |
|---|-----------|------------|----------------|------------|
| Temperatura ($^{\circ}\text{C}$) | 80 | | | |
| Quant. CGTase (U/g ciclodextrina) | 157 | | | |
| Quant. de ciclodextrina (mg) | 70 | | | |
| Razão ciclodextrina/reverastrol (mol/mol) | 4:1 | 35% | 33% | 40% |
| pH | 6,2 | | | |

Sob as condições otimizadas, a glicosilação resultou em um rendimento molar de 35% com os 33% estimados pelo DoE em 2 h mostra a capacidade do modelo em prever a resposta. Em comparação com os resultados descritos anteriormente por Torres et al. (40%), as condições otimizadas levaram a rendimentos semelhantes sem o uso de co-solvente orgânico.

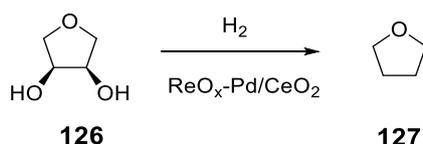
Avaliando o potencial de aumento de escala desta reação, a quantidade de reagente foi primeiro multiplicada 10 vezes e a reação prosseguiu com a mesma eficiência, resultando em um rendimento molar exatamente igual 35%. Um aumento de escala 500 vezes maior do que a reação de otimização foi realizada e mais uma vez o mesmo rendimento foi obtido, confirmando assim a robustez e reprodutibilidade da reação.

7. Desidratação

7.1. Desidratação do 1,4-anidroeritritol e do Xilitol [65]

A otimização da hidredesoxigenação (HDO) do 1,4-anidroeritritol e do Xilitol foi realizada usando um catalisador heterogêneo $\text{ReO}_x\text{-Pd/CeO}_2$. O planejamento experimental L9 Taguchi foi usado para elucidar os efeitos da temperatura, pressão e quantidade do catalisador no rendimento da reação da HDO. O objetivo do trabalho foi determinar os principais efeitos das variáveis na reação e elucidar as condições operacionais escalonáveis.

A investigação do 1,4-anidroeritritol **126** para a formação do Tetrahidrofurano **127** (Esquema 47) usando o planejamento L9 Taguchi foi selecionado para estudar os efeitos da temperatura, pressão e quantidade do catalisador.



Esquema 47. Hidredesoxigenação do 1,4-anidroeritritol 126 para a formação de Tetrahidrofurano 127.

O estudo mostrou que a temperatura é o fator mais importante para obter a melhor resposta, e como a pressão não foi significativa o menor valor estudado

de 40 bar e quantidade de catalisador de 4% em peso em 180°C obteve uma conversão de THF de 99,9% e seletividade 99,7%. A não necessidade de 80 bar ajuda no aumento da classificação de segurança de muitos reatores em escala industrial.

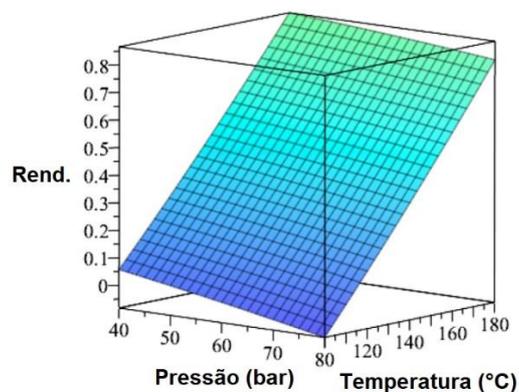
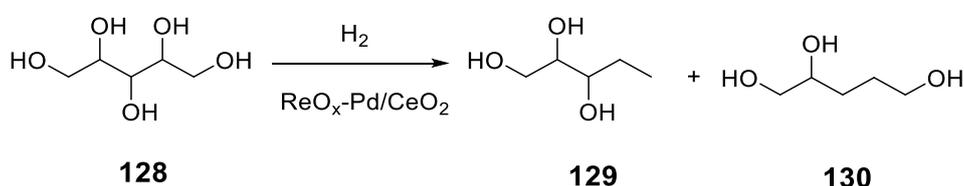


Figura 42. Superfície de resposta da HDO do 1,4-anidroeritritol em função da temperatura e pressão.

O estudo da HDO do xilitol teve os fatores como pressão variando de 5 a 10 bar H_2 , temperaturas de 140-180 ° C e recargas de 2-4% em peso, a conversão de **3** e a seletividade de **4** e **5** foram as respostas (Esquema 48).



Esquema 48. Hidrodesoxigenação do Xilitol 128; produtos: 1,2-didesoxipentitol 129; 1,2,5-pentanotriol 130.

O planejamento do xilitol elucidou que a temperatura e a pressão são significativas, a pressão tem um efeito positivo enquanto que a temperatura tem um efeito negativo para produzir a melhor resposta (Figura 43).

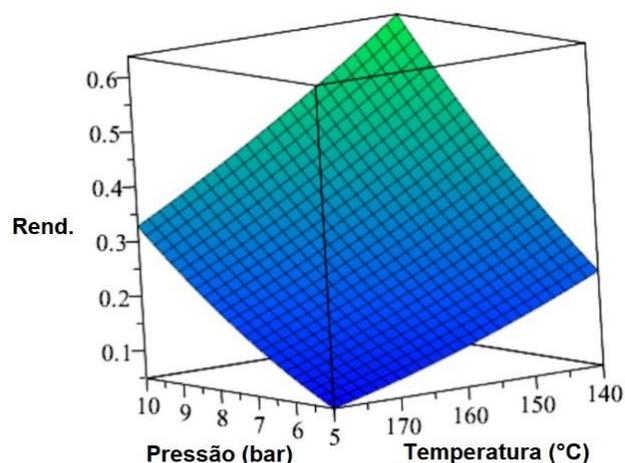


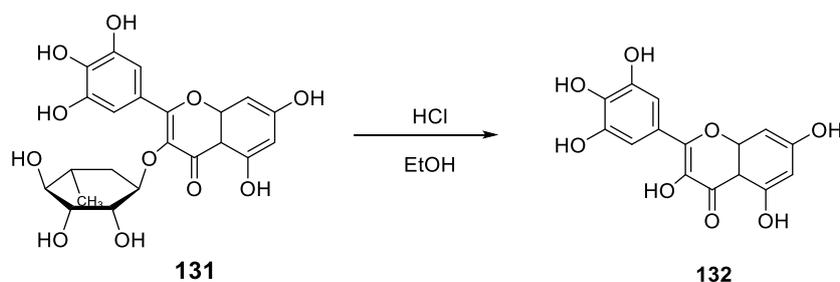
Figura 43. Superfície de resposta da HDO do Xilitol em função da temperatura e pressão.

Para o xilitol, as condições ótimas encontradas foram 140°C, 10 bar H₂ e 4% em peso de catalisador dentro do espaço do planejamento fornecendo conversão de 56,6% seletividade 88,3%. Essas condições são mais baixas do que as relatadas anteriormente na literatura de 160°C e 80 bar.

8. Hidrólise

8.1. Hidrólise de glicosídeo [66]

Os flavonoides separados dos açúcares geralmente mantêm sua atividade antioxidante e, em alguns casos, exibem novas bioatividades que não são encontradas nos compostos fenólicos originais. Para potencializar o uso de antioxidantes polifenólicos de fontes naturais, além da extração e purificação desses compostos, é necessário utilizar um processo que separe as agliconas (mais apolares) dos carboidratos, como a hidrólise ácida. Assim, foi necessário a otimização da hidrólise para degradar eficientemente o glicosídeo miricetina-3-O-ramnosídeo (M3R). Pesquisadores resolveram com o uso da quimiometria propor um processo otimizado para a hidrólise da miricetina-3-O-ramnosídeo (M3R) **131** (Esquema 49).



Esquema 49. Reação de hidrólise da miricetina-3-O-ramnosídeo 131 a miricetina 132.

A otimização foi feita através da metodologia de superfície de resposta (MSR), utilizando desenho composto central rotacional com seis repetições no ponto central.

As influências de três variáveis, concentração de ácido clorídrico (HCl), tempo de hidrólise e temperatura, foram avaliadas na variável dependente e a resposta foi pelo rendimento de miricetina (%) em HPLC. O domínio experimental utilizado neste trabalho é apresentado na Tabela abaixo.

Tabela 21. Domínio experimental.

| Fatores | Níveis | | | | |
|-------------------------|--------|-----|-----|-----|-------|
| | -1,68 | -1 | 0 | +1 | +1,68 |
| Conc. HCl (M) | 0,22 | 1,1 | 2,5 | 3,9 | 4,78 |
| Tempo (min.) | 22,2 | 60 | 120 | 180 | 217,8 |
| Temperatura (°C) | 50,5 | 60 | 75 | 90 | 99,5 |

Após a aplicação do planejamento desenho composto central observou-se que os resultados indicam que o rendimento da miricetina depende fortemente dos fatores de **HCl** e temperatura (**T**), e aumentos adicionais na concentração de **HCl** diminuem o rendimento da reação. O que pode estar ligado com a hidrólise de M3R pela protonação do meio de reação até um ponto máximo, além do qual o rendimento diminui, provavelmente devido à degradação da miricetina. O mesmo comportamento foi observado por outros trabalhos. No entanto, a análise por superfície de resposta (Figura 44) mostra que maiores quantidades de HCl e menor tempo levam a uma maior resposta.

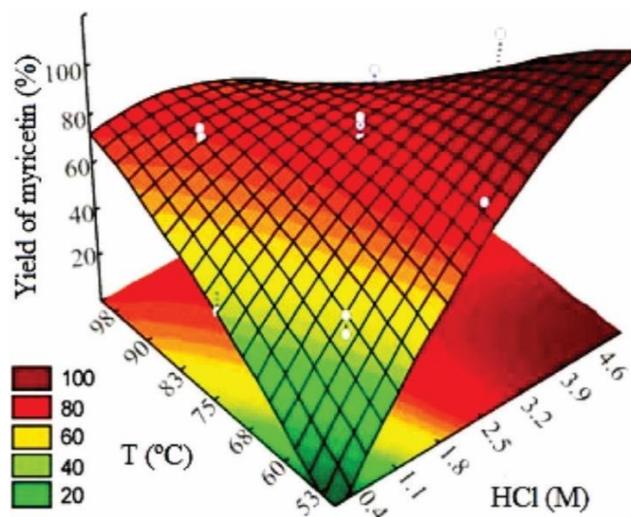
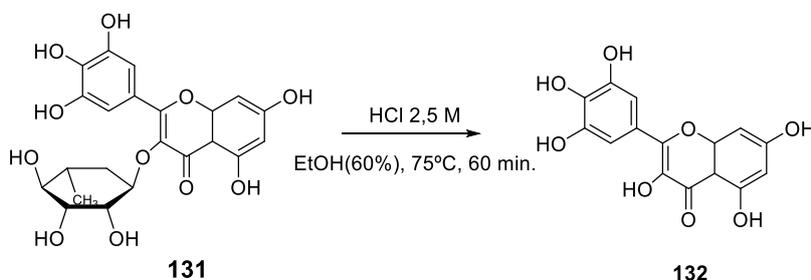


Figura 44. Superfície de resposta do rendimento percentual de miricetina formado após 120 min de hidrólise em função da interação entre a temperatura (T) e a concentração de HCl.

A escolha das condições ótimas foi realizada de acordo com a função desejabilidade (D). O processo de hidrólise pode ser otimizado em HCl 2,5 M e sob aquecimento a 75°C por 60 min (Esquema 50). Nesta condição, o rendimento previsto é de $81,2 \pm 6,68\%$. Após a realização de três hidrólises de M3R nessas condições ótimas, foi observado um rendimento de $81,15 \pm 9,97\%$.



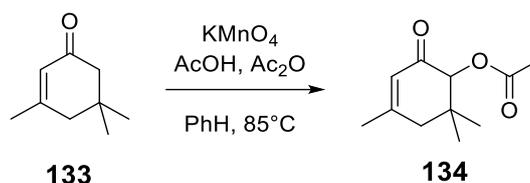
Esquema 50. Reação de hidrólise otimizada da miricetina-3-O-ramnosídeo 131 formando a miricetina 132.

Este resultado mostra a eficiência do método escolhido, tanto pelo alto rendimento que se alcançou tanto pela equivalência entre o rendimento previsto pelo modelo e o rendimento encontrado experimentalmente. O PE exibe mais uma vez ser uma ferramenta poderosa na otimização em síntese orgânica.

9. Outras Reações

9.1. Reação de α -aciloxilação [67]

A α -aciloxilação de enonas cíclicas é promovida por KMnO_4 na presença de um ácido carboxílico e seu anidrido carboxílico correspondente (Esquema 51). A otimização da reação foi realizada utilizando a metodologia estatística conhecida como planejamento experimental. O objetivo deste trabalho é chegar em uma condição experimental capaz de aumentar o escopo e obter altos rendimentos.



Esquema 51. α -Acetiloxilação da isoforona 133.

O estudo três variáveis são levadas em consideração: (i) equivalentes de KMnO_4 , (ii) equivalentes de ácido acético e (iii) equivalentes de anidrido acético.

Tabela 22. Domínio experimental da reação.

| Fatores | Níveis | | |
|------------------------------|--------|-------|------|
| | -1 | 0 | 1 |
| Eq. de KMnO_4 | 1,05 | 2,10 | 3,15 |
| Eq. de AcOH | 10 | 22,50 | 35 |
| Eq. de Ac_2O | 5 | 9,50 | 14 |

O planejamento Box – Behnken (BBD), com três níveis para cada variável foi escolhido. O estudo mostrou que maiores quantidades de ácido acético levam a maiores rendimentos como demonstra a análise de superfície de resposta.

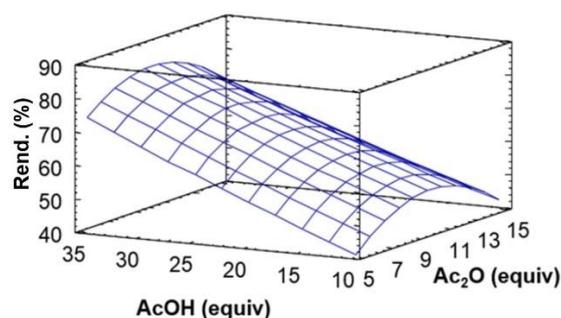


Figura 45. Superfície de resposta do rendimento de 134 em relação a equivalentes de AcOH e Ac_2O .

De acordo com os resultados, as condições ideais foram 2,10 equiv de KMnO_4 , 35,0 equiv de ácido acético e 9,50 equiv de anidrido acético, após experimento nestas condições rendimento quantitativo do produto isolado foi alcançado. Com a melhor condição em mãos o escopo da reação foi investigado. Os rendimentos variaram de bom a excelente obtendo 16 produtos com rendimentos entre 35 – 100%.

Em seguida, estudou-se a reação com substratos mais complexos Guaiane e guaianolide (Figura 46) 4 produtos de cada foram formados. Derivados de guaianolide alcançou rendimentos entre 60-71% e Guaianes 56-98%.

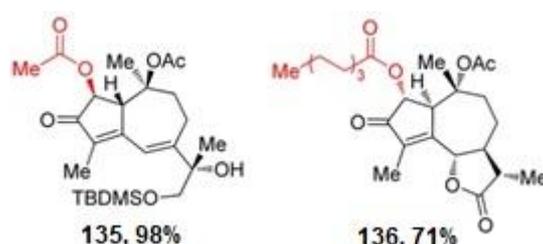
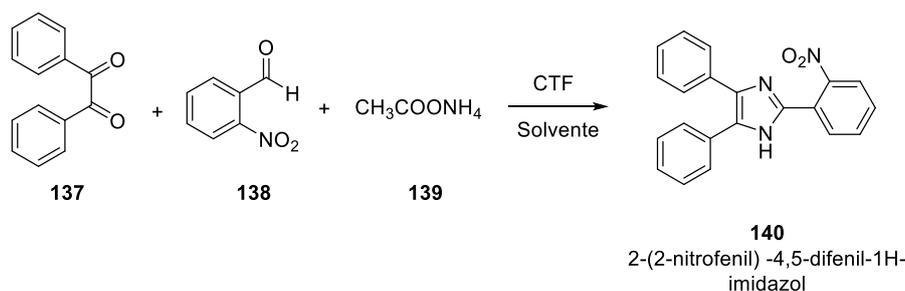


Figura 46. Produto derivado do Guaiane 135 e do Guaianolide 136.

10. Reações Multicomponente

10.1. Síntese de imidazóis [68]

A síntese convencional de imidazóis fornecem baixo rendimento, altas temperaturas e longo tempo de reação. No intuito de otimizar as condições da reação multicomponente de 2,4,5-triaril-1H imidazóis (Esquema 52), os efeitos do tempo, solvente e do catalisador de transferência de fase (CTF) foram investigados. O planejamento fatorial completo e a metodologia de superfície de resposta (MSR) foram aplicados na otimização das variáveis.



Esquema 52. Síntese do imidazol 140. Dibenzoil, 2 2-nitro benzaldeído 137, acetato de amônio 139.

No planejamento fatorial completo em dois níveis três variáveis catalisador, solvente e tempo da reação foram selecionados na tabela a seguir.

Tabela 23. Domínio experimental da reação.

| Fatores | Níveis | |
|-------------|--------|-------------|
| | -1 | 1 |
| Catalisador | BTEAC | PEG400 |
| Solvente | Etanol | Ác. acético |
| Tempo (h) | 3 | 5 |

Aplicando a função Desejabilidade a melhor condição obtida foi o catalisador PEG400, solvente ácido acético e tempo 5 minutos obtendo como resposta 97% de rendimento. As variáveis mais significativas, PEG400 e ácido acético glacial, foram otimizadas usando MSR. A quantidade de PEG400 (5, 10 e 15 mol%) e ácido acético glacial (5, 10 e 15 mL) foi a faixa estudada.

A interação entre o catalisador e o carregamento do catalisador influenciou significativamente o rendimento. Da mesma forma, a interação entre o catalisador e o volume do solvente também influenciou a resposta.

A análise da MSR mostrou que a ciclocondensação usando PEG400 a 10,61 mol% e 10,71 mL de ácido acético pode fornecer rendimento máximo (97,5%) (Figura 47).

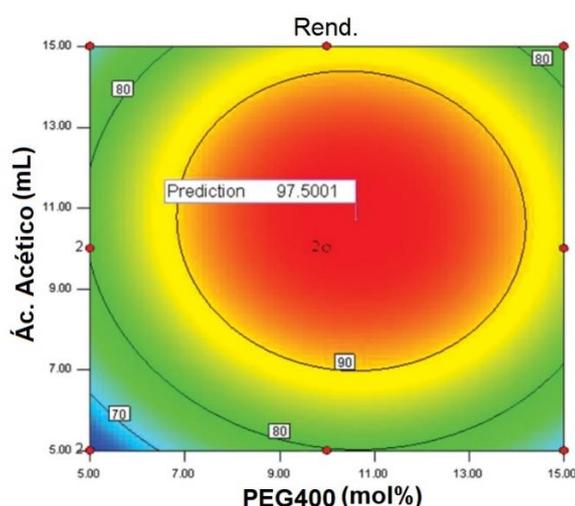


Figura 47. Superfície de contorno mostrando a resposta prevista em função dos fatores estudados.

Três experimentos adicionais foram realizados nas condições experimentais ideais para validar o valor previsto. O rendimento experimental de **140** 97% e o valor previsto de 97,5% mostra a capacidade do método de prever a resposta.

As reações de condensação foram estendidas para outros aril aldeídos contendo por meio da condição de reação otimizada 17 produtos com rendimentos entre 69-97% foram alcançados. O planejamento de experimental desenvolveu assim, bom rendimento, tempo de reação reduzido e fácil purificação.

Conclusão

Neste trabalho foi possível observar uma diminuição na média de publicações do último trabalho de revisão entre 2008 a 2013 14,7/ano com este trabalho no período de 2014 a 2020 10,9/ano, como vimos essa estagnação recente pode ser provocada por fatores externos, mas a retomada entre 2018 e 2019 mostra que o interesse da inserção do planejamento experimental nos processos está em ascensão, apesar do ano atípico de 2020 que pode influenciar no número de publicações nos anos seguintes.

Todos esses trabalhos aqui exibidos, mostrou que o planejamento experimental pode ser implementado com diferentes objetivos, seja na busca de maximizar rendimento, pureza ou seletividade do produto alvo.

O que mostra como a Quimiometria é uma ferramenta preciosa na indústria farmacêutica, por exemplo, os ganhos em reprodutibilidade, robustez e diminuição nos custos de operação e assim cada vez mais gerando adeptos na academia. Alguns conceitos e nomenclaturas estatísticas foram usados no intuito de familiarizar o químico com esta ferramenta promissora e que revela mais informações ao pesquisador do que a tradicional metodologia de otimização univariada.

Capítulo 2. Avaliação Quimiométrica à produção limpa: cloração de acetanilidas com ácido tricloroisocianúrico

Introdução

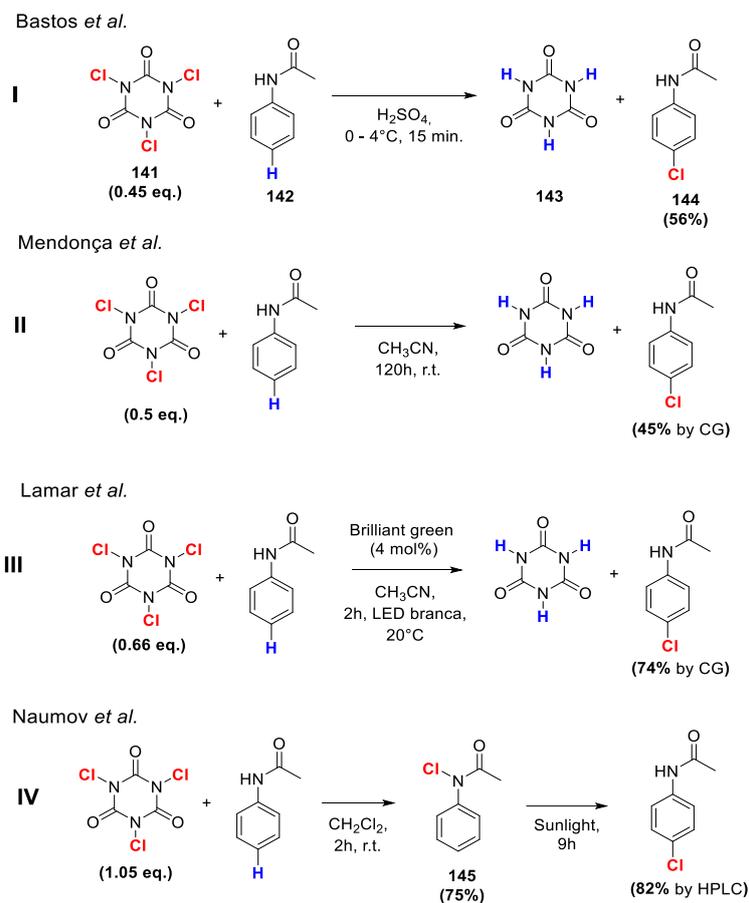
Cientistas do setor de química orgânica sintética sempre procuram a maneira mais eficaz de sintetizar compostos. Nesse sentido o planejamento estatístico de experimentos é uma abordagem poderosa para otimizar processos químicos.[51] Isso é o que chamamos de quimiometria, que é uma disciplina preocupada com a aplicação de métodos estatísticos e matemáticos para a química.[69] Uma das subdivisões da quimiometria é o planejamento experimental que utiliza ferramentas estatísticas empregadas para planejar e otimizar experimentos.[47]

Em 2002, Trevor Laird, editor da revista *Organic Process Research & Development*, publicou um editorial provocando os químicos orgânicos sintéticos, onde relata que o planejamento experimental deve ser mais amplamente utilizado pelos mesmos, pelas vantagens que esta ferramenta traz e pelos poucos trabalhos que foram publicados por esta classe de químicos.[52] Este editorial parece ter afetado pois, desde 2008, um aumento do número de publicações foi observada usando o planejamento experimental, graças à indústria farmacêutica. Esse aumento no número de publicações através da indústria farmacêutica está diretamente relacionado economia de recursos, ao uso de menos reagentes e solventes e à possibilidade de melhorias no rendimento ou na qualidade do produto.[51]

Na indústria farmacêutica, os compostos aromáticos halogenados têm aplicação como precursores chave para uma variedade de reações de acoplamentos cruzados tais como a de Suzuki, Heck, Negishi e Kumada que são amplamente utilizados em reações de síntese de fármacos.[70] Entre esses compostos aromáticos halogenados estão as acetanilidas halogenadas, que podem atuar como grupo *orto*-direcionador nas transformações de C-H para formação de ligações C-C catalisada por Pd e Rh.[71]–[75] Como vimos as acetanilidas halogenadas podem ser usadas em diferentes estratégias em reações de acoplamentos cruzados mostrando a importância deste precursor. Diante disso,

apesar da preparação da acetanilida ser eficiente e de fácil purificação,[76] o seu derivado halogenado é ainda um desafio. Acontece que, na síntese de drogas ou de qualquer outra reação uma síntese mais verde, sem solvente e eficiente é sempre necessária. Assim, a mecanoquímica se torna uma grande candidata.

O uso da mecanoquímica é uma nova fronteira da metodologia sintética.[77] Além da mecanoquímica ser amplamente estudada na transformação de compostos biologicamente ativos,[78] a sua técnica tem a vantagem de inserir os parâmetros de Química verde como reações na ausência de solventes, esta conduz a explorar a síntese de compostos com uma grande aplicação como blocos de construção. Embora muitas metodologias se esforcem para inserir mais requisitos da química verde, o uso da mecanoquímica na implementação da cloração do acetanilida é ainda mais importante, porque existem metodologias que usam solventes para sintetizá-las, atendendo aos princípios da química verde. Bastos et alii [79] (Esquema 53, entrada I), por exemplo, descreveram a formação da *p*-cloroacetanilida usando ácido sulfúrico como solvente e utilizando 0,45 equivalentes de ácido tricloroisocianúrico (ATCI) como fonte de cloro, que é uma quantidade em excesso, já que os três átomos de cloro do ATCI são ativos, onde teoricamente seria necessário apenas 0,33 equivalentes. Já Mendonça et alii [80] (entrada II) obtiveram a *p*-cloroacetanilida usando acetonitrila como solvente em 120 horas e 45% de rendimento (rendimento calculado por CG) e uma quantidade ainda maior de ATCI foi necessária para promover a cloração. Mesmo as tentativas mais recentes de tornar a reação de cloração da acetanilida mais verde usando a fotoquímica[81], [82], ainda usam solventes em pelo menos uma de suas etapas e quantidades de agente de cloração são ainda superiores ao valor correspondente à quantidade de cloro ativo "Cl⁺" disponível na molécula (Esquema 53, entradas III e IV), gerando uma grande quantidade de resíduos.



Esquema 53. 141 ácido tricloroisocianúrico, 142 acetanilida, 143 ácido isocianúrico, 144 p-cloroacetanilida.

Os estudos mais recentes envolvendo o uso da Quimiometria na mecanoquímica estão na análise de raios X ou espectroscopia infravermelha para monitorar reações[83], [84] e na análise do comportamento de materiais frente a um equipamento de moagem.[85]–[87] Assim, há uma lacuna na literatura sobre o uso da ferramenta Quimiometria na otimização de reações em mecanoquímica.

Objetivos

- ✓ Otimização usando planejamento experimental para cloração de acetanilidas em um equipamento de moinho de bolas planetário.

Otimização:



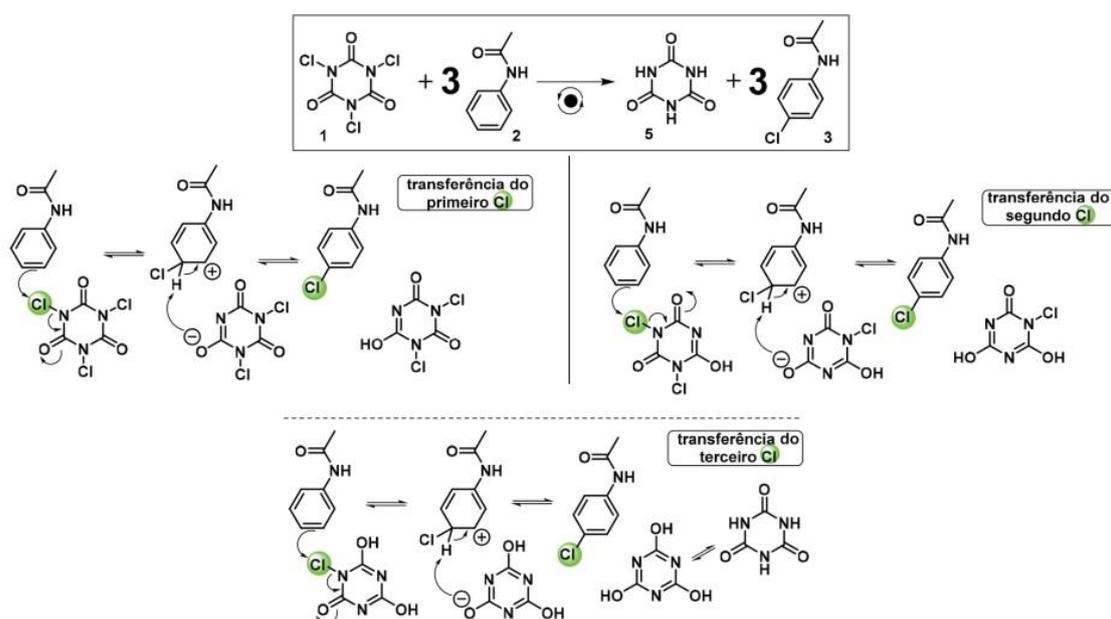
- ✓ Utilizar o método otimizado para expandir a biblioteca de compostos de derivados clorados da acetanilida. Portanto, realizando o primeiro estudo sobre a otimização de uma reação em mecanoquímica utilizando a Quimiometria como uma ferramenta de otimização.

Cloração de derivados da acetanilida:



Resultados e Discussão

No nosso trabalho anterior,[88] realizamos a cloração da acetanilida via mecanoquímica usando 0,33 equivalentes de ATCl que se aproximam do valor equivalente dos três átomos de cloro ativos da molécula de ácido tricloroisocianúrico, como esperado a partir do mecanismo proposto (Esquema 54) por Silvio Cunha *et alii* e elaborado por Vasconcellos e Junior, que mostra a cloração regioseletiva em anéis aromáticos com base em cálculos teóricos.[88], [89]



Esquema 54 . Mecanismo da cloração da acetanilida usando ATCl como fonte de cloro.

O mecanismo proposto no Esquema 54 é diferente do mecanismo proposto para uma reação em solução, como descrito nas entradas III e IV do Esquema 53, onde o mecanismo de reação e a seletividade são propostos através de uma reação radicalar[81], [82], [90]

Para tornar esta reação mais eficiente, ela foi otimizada usando planejamento experimental, a qual é uma subdivisão da quimiometria que utiliza ferramentas estatísticas para otimizar experimentos[47] como veremos a seguir.

Otimização do método da síntese da *p*-cloroacetanilida

As condições experimentais estudadas no moinho de bolas planetário foram: frequência (rpm), tempo (min) e o número total de esferas. Eles foram otimizados usando primeiro o planejamento fatorial completo de dois níveis para verificar quais dos fatores (variáveis) estudados e suas interações são mais significativos. O domínio experimental a ser estudado está na Tabela 24, onde o código (-1) corresponde ao valor mínimo estudado, (0) ao valor central e (+1) ao valor máximo a ser estudado para cada variável.

Triplicatas a partir do ponto central foram utilizados para medir o erro experimental e o teste de curvatura.

Tabela 24. Domínio ou faixa experimental a ser estudada usando o Planejamento fatorial completo de dois níveis

| Variáveis | Tempo (min.) | | | N° esferas | | | Frequência (RPM) | | | |
|-----------|--------------|----|----|------------|----|---|------------------|-----|-----|-----|
| | Níveis | -1 | 0 | +1 | -1 | 0 | +1 | -1 | 0 | +1 |
| Valores | | 30 | 60 | 90 | 1 | 5 | 9 | 350 | 425 | 500 |

A Tabela 25 mostra os resultados do estudo no domínio estabelecido na Tabela 1, 11 experimentos foram realizados em ordem aleatória. A resposta é observada em função do rendimento da *p*-cloroacetanilida.

Tabela 25. Experimentos realizados aplicando o Planejamento fatorial completo de dois níveis. Em parênteses, os códigos variando em dois níveis (+1) and (-1) máximo e mínimo respectivamente, (0) é o ponto central.

| Experimentos | Tempo (min.) | N ° esferas | Frequência (RPM) | Rendimento (%) |
|--------------|--------------|-------------|------------------|----------------|
| 1 | 30 (-1) | 1 (-1) | 350 (-1) | 18.96 |
| 2 | 30 (-1) | 1 (-1) | 500 (+1) | 36.06 |
| 3 | 30 (-1) | 9 (+1) | 350 (-1) | 24.48 |
| 4 | 30 (-1) | 9 (+1) | 500 (+1) | 37.52 |
| 5 | 90 (+1) | 1 (-1) | 350 (-1) | 33.21 |
| 6 | 90 (+1) | 1 (-1) | 500 (+1) | 40.88 |
| 7 | 90 (+1) | 9 (+1) | 350 (-1) | 39.18 |
| 8 | 90 (+1) | 9 (+1) | 500 (+1) | 43.75 |
| 9 | 60 (0) | 5 (0) | 425 (0) | 42.30 |
| 10 | 60 (0) | 5 (0) | 425 (0) | 37.00 |
| 11 | 60 (0) | 5 (0) | 425 (0) | 39.38 |

Como resultado deste experimento foi obtido o gráfico de Pareto (Figura 48), o qual mostra que apenas a frequência e o tempo foram significativos para a otimização da reação. Como a barra que está mais à direita na Figura 48 é o do fator frequência, isso significa que a frequência é o fator que mais influencia sobre a reação. Como a frequência e o tempo tem valores positivos no gráfico, esta mostra que ambos os fatores tendem a influenciar a resposta (rendimento) com maiores valores de frequência (rpm) e tempo reacional.

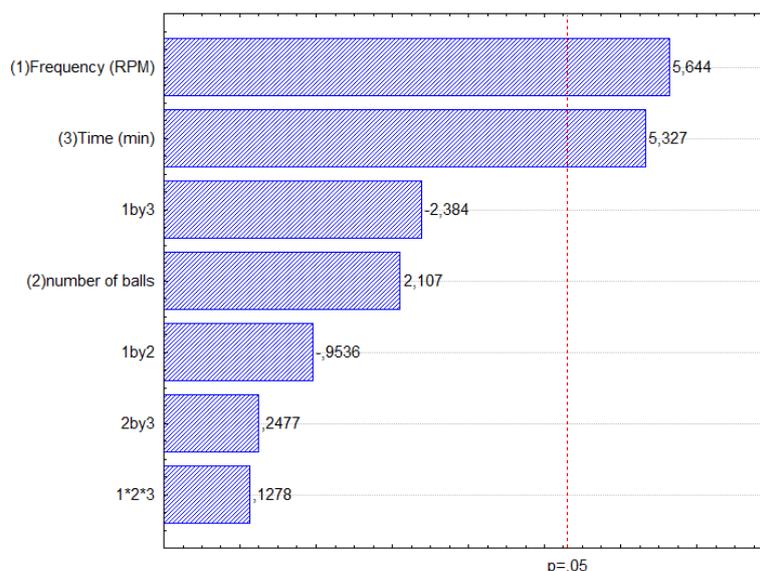


Figura 48. Gráfico de Pareto mostrando a significância dos fatores e suas interações.

Vale a pena notar que, apesar do número de esferas não ser significativo na otimização dos resultados, como pode ser visto nas entradas 2 e 4 (Tabela 2), onde o número de esferas é variável, não é difícil perceber a proximidade no rendimento da entrada 2 que tem apenas uma esfera com a entrada 4 que tem 9 esferas levando a concluir que, apenas uma esfera é suficiente para promover a transformação química. Isso reafirma que o mecanismo de moagem mais importante é o impacto. Este fenômeno é comprovado por alguns trabalhos que mostraram que a energia de uma única colisão durante as reações mecânicas tem uma influência maior do que o número de colisões.[91] Isto é denominado de “modo de impacto”, que constitui os principais mecanismos pelos quais os materiais são processados no moinho de bolas planetário.[1]

Curiosamente, há um pequeno aumento na resposta usando 9 esferas (entrada 4) em comparação com 1 esfera (entrada 2) e este fenômeno é notado em todas as reações (Tabela 25) onde apenas o número de esferas é variável. Como o erro sistemático foi minimizado realizando as reações em ordem aleatória, esse

fenômeno pode ser explicado pelo maior atrito de inserção no sistema, pois as esferas estão mais próximas (maior atrito entre esferas e reagentes), aumentando a ação do já conhecido fator no mecanismo de moagem, que é o “modo de fricção” (movimento de friccionar ao longo das paredes internas do reator).[1] No entanto, esse aumento no modo de fricção no sistema não se mostrou muito significativo, apenas um aumento entre 1-5% no rendimento da reação foi observado. Embora essa faixa de rendimento possa nos levar a acreditar que se trata apenas de uma faixa de erro experimental, o fato de essas adições ocorrerem sinergicamente entre todas as entradas 1 a 8 nos leva a apoiar a hipótese de aumento do atrito, embora não muito significativo para o sistema. Isso provavelmente só pode ser observado quando se usa um número de esferas suficientemente maior do que o número mínimo de esferas necessário para promover uma reação. Esta análise mostra que o fator de impacto é mais significativo, mas nos faz acreditar que há uma tendência do modo de atrito aumentar no mecanismo de moagem ao adicionar mais esferas.

O fenômeno é plausível porque o reator utilizado no estudo (50 mL de ágata) inclui, segundo o fabricante, no máximo 10 esferas de 10 mm. Além disso, o aumento do atrito aumenta a temperatura no copo de moagem, o que leva a um aumento de energia no sistema.[92]

Tabela 26. Resultado do Planejamento fatorial completo de dois níveis – efeito dos fatores.

| Fatores | Efeito ^a |
|------------------|---------------------|
| Frequência (RPM) | 10.59 ± 1.87 |
| Tempo (min) | 10.00 ± 1.87 |

^a Efeitos expressos com intervalos de confiança em nível de 95%.

A avaliação do planejamento fatorial desenvolvido é apresentada na Tabela 26. De acordo com os valores observados, os efeitos de ambos os fatores são significativos e positivos, o que significa que com o aumento da frequência e do tempo de reação, o rendimento do produto aumenta. Além disso, a frequência tem um efeito maior na reação do que o tempo de reação.

O teste de curvatura permite avaliar o comportamento dos fatores na região do ponto central. A curvatura é calculada pela Equação (1)

$$(1) \text{ Curvatura} = M_{\text{EXPF}} - M_{\text{EXPC}}$$

Onde M_{EXPF} é a média das respostas obtidas a partir dos experimentos através do planejamento fatorial, e M_{EXPC} é a média das respostas obtidas a partir do ponto central. Com o valor de curvatura positivo obtido pela equação 1, é sugerida uma condição de resposta mínima na região central dos fatores. Por outro lado, quando o valor da curvatura é negativo, existe uma condição de resposta máxima próxima ao ponto central e, finalmente, se essas médias são iguais, a curvatura é zero, onde se conclui que não há condições máximas ou mínimas na região do ponto central.[47]

As médias de M_{EXPF} e M_{EXPC} , calculadas usando os dados da Tabela 25, foram $34,25 \pm 5,5$ e $39,56 \pm 2,46$ respectivamente, de modo que a curvatura como eq. (1) é $-5,305$. Esse resultado sugere que existe uma condição de resposta máxima na região do ponto central, mas como o intervalo de confiança da M_{EXPF} está dentro do intervalo da M_{EXPC} não é possível chegar a esta conclusão.

A partir do resultado do Planejamento fatorial completo de dois níveis, um novo estudo com um novo domínio experimental foi realizado, entre as condições do do ponto central (PC) e dos valores máximos da frequência e tempo dos experimentos do Planejamento fatorial completo de dois níveis.

A Matriz Doehlert foi escolhida para obter as condições otimizadas para a reação de cloração da acetanilida por mecanoquímica. O novo domínio experimental é visto na Tabela 27.

Tabela 27. Novo domínio experimental para otimização da cloração de acetanilida usando a matriz Doehlert.

| | Frequência (RPM) | | | | | Tempo (min.) | | |
|----------------|------------------|------|-----|------|-----|--------------|----|--------|
| Níveis | -1 | -0.5 | 0 | +0.5 | +1 | -0.866 | 0 | +0.866 |
| Valores | 400 | 425 | 450 | 475 | 500 | 60 | 75 | 90 |

A matriz de Doehlert foi escolhida para esse novo domínio experimental, pois é um planejamento estatístico muito eficiente para o estudo de duas variáveis, uma vez que uma de suas variáveis é mais estudada do que outra, sendo razoável para otimizações onde é estatisticamente comprovado que uma variável afeta mais a resposta na otimização do que outro como pode ser visto na Tabela 27.

Uma matriz com os valores codificados e o rendimento (%) como resposta é vista na Tabela 28.

Tabela 28. Experimentos realizados aplicando a Matriz Doehlert.

| Experimentos | Frequência (RPM) | Tempo (min.) | Resposta (%) |
|--------------|------------------|--------------|--------------|
| 1 | 450 (0) | 75 (0) | 53.54 |
| 2 | 500 (+1) | 75 (0) | 41.40 |
| 3 | 475 (+0.5) | 90 (+0.866) | 49.42 |
| 4 | 400 (-1) | 75 (0) | 47.77 |
| 5 | 425 (-0.5) | 60 (-0.866) | 45.44 |
| 6 | 475 (+0.5) | 60 (-0.866) | 45.18 |
| 7 | 425 (-0.5) | 90 (+0.866) | 46.72 |

Na Figura 49, é gerada uma superfície de resposta a partir dos resultados da Tabela 5, que é um gráfico tridimensional que relaciona a frequência, tempo e rendimento, em que os valores de frequência e tempo que correspondem à resposta mais alta (% de rendimento) são as melhores condições geradas pelo modelo.

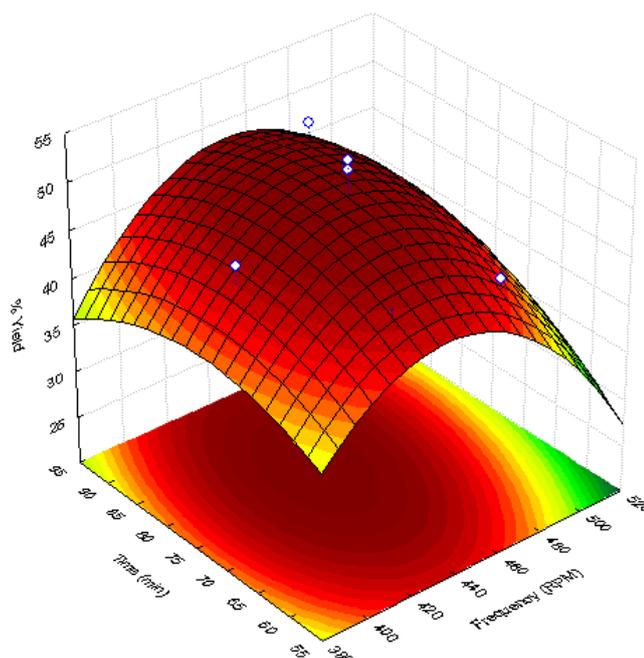
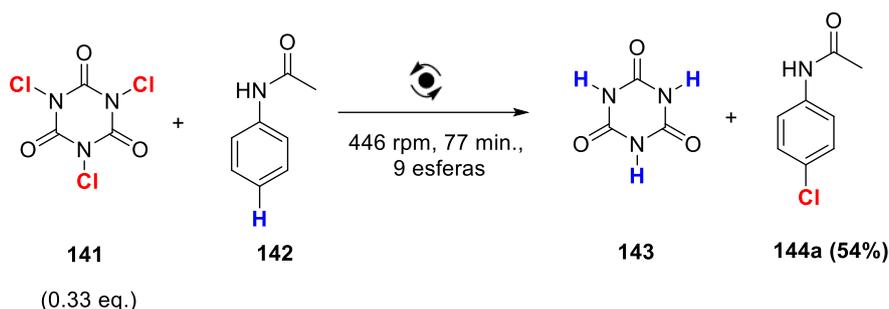


Figura 49. A superfície de resposta mostra a interação entre a Frequência e o Tempo no domínio experimental estudado.

Os dados obtidos pelo planejamento Doehlert geraram um modelo quadrático, mostrando uma condição experimental de cloração de acetanilida máxima para o ponto crítico expresso em valores reais de 446 rpm para frequência e 77 minutos para tempo. Além disso, o modelo quadrático obtido não apresentou falta de ajuste. Assim, as condições experimentais escolhidas para a cloração da acetanilida foram 446 RPM e 77 min.

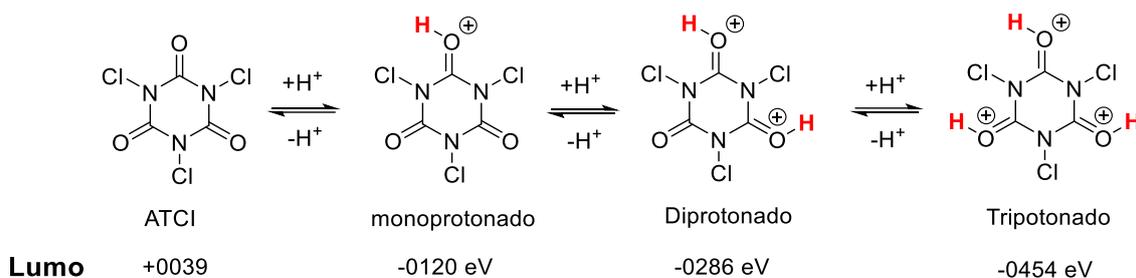
O modelo empregado foi validado através da realização de três experimentos, uma triplicata com as condições otimizadas previstas pelo ponto crítico da superfície de resposta. Com rendimento experimental máximo alcançado de 54%, o valor médio dos três experimentos foi de 50%, o rendimento previsto pelo modelo foi de 53,70%. Esses valores próximos da média revelam a credibilidade do modelo. A condição ótima foi de 446 RPM, 77 minutos com inversão do giro em 38 minutos e 30 segundos com intervalo de 1 minuto (Esquema 55).



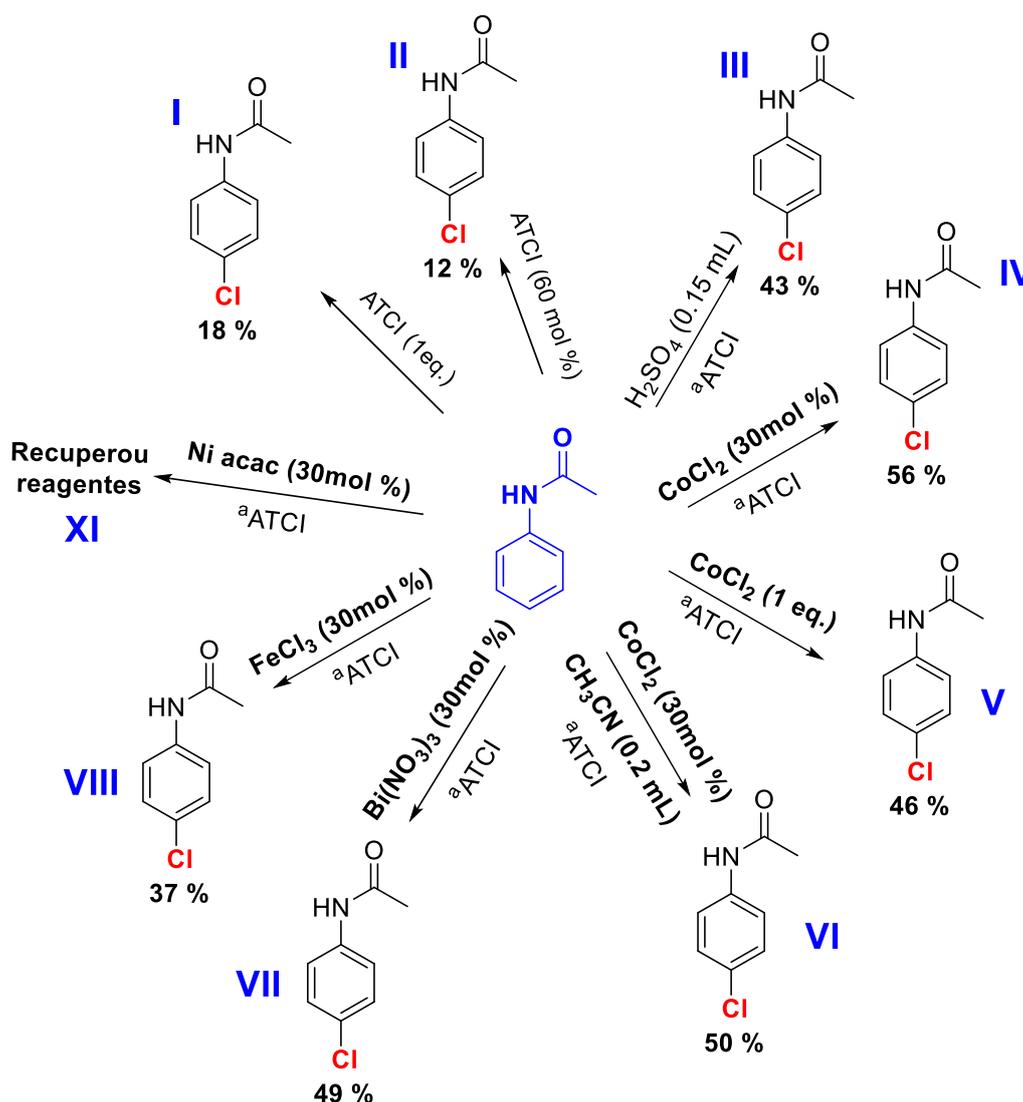
Esquema 55. Cloração da acetanilida otimizada via mecanoquímica. 141 ácido tricloroisocianúrico, 142 acetanilida, 143 ácido isocianúrico, 144a p-cloroacetanilida.

Dada a incerteza da reatividade mecanicamente induzida realizada em meio neutro, realizou-se a reação de cloração da acetanilida em diferentes quantidades de ATCl e adicionou-se os ácidos de Lewis e Bronsted ao meio reacional, visando um melhor entendimento da reatividade. O resultado desta análise é visto no Esquema 57.

A escolha da adição de ácido de Lewis ou Bronsted para avaliar o comportamento reativo na cloração da acetanilida via mecanoquímica foi motivada pelo método de Bastos (Esquema 53, entrada I) que utiliza ácido sulfúrico como solvente, onde a reação é concluída em 15 minutos. A protonação no oxigênio do ATCl pode diminuir a densidade eletrônica no anel de benzeno deixando-o menos ativado, mas o meio altamente iônico pode estabilizar o complexo σ e o "Cl⁺" do ATCl, aumentando a velocidade da reação. Além disso, um estudo baseado em cálculos teóricos de cloração usando ATCl em anéis aromáticos demonstram que o contra-íon catiônico diminui a energia do ATCl-H⁺ tornando este agente de cloração mais eficaz (Esquema 56).[89]



Esquema 56. Equilíbrio no meio de ácido de Bronsted das formas protonadas de ATCI.[89]



Esquema 57. Aditivos na cloração da acetanilida via mecanoquímica. Condições: acetanilida (0.5 mmol) ATCI (0.15 mmol); Moinho de bolas planetário 9 esferas, 446 RPM, 77 minutos; aATCI (30 mol%) or (0.33 eq.).

Na equação I no Esquema 57, observou-se que na adição de 1 equivalente de ATCI (70 mol% a mais do que a quantidade usada no esquema 3) o rendimento caiu drasticamente. O mesmo comportamento foi observado quando a quantidade de ATCI dobrou (equação II). Estas entradas analisadas por CCD mostraram a presença de vários compostos além do produto desejado na

reação. A maior concentração de ATCl no meio reacional pode ter promovido reações laterais, como cloração em outras regiões ricas em elétrons na acetanilida, como o nitrogênio da amida hidrogenada. A N-cloroacetanilida, por exemplo, tem grande possibilidade de ser um dos subprodutos principais, isto pode indicar que esta reação de cloração na mecanoquímica não segue o mecanismo radicalar proposto por Lamar[81] e Naumov[90], indicando que o mecanismo de cloração mecanoquímica da acetanilida por ATCl é mais próximo ao proposto por Cunha[88] (Esquema 54).

O uso de um ácido de Bronsted (equação III) também não foi suficiente para superar o rendimento da equação 1 do Esquema 53. Ao adicionar ácidos de Lewis (entrada IV - IX), o workup da reação não precisou ser alterado, mas a adição destes compostos não levou ao aumento na reatividade, pelo contrário, na maioria dos casos, o rendimento diminuiu. A entrada IV, V e VI que usou CoCl_2 tem uma resposta maior (56% de rendimento) em comparação com a entrada 1 do Esquema 3 (54% de rendimento), mas aproximada o suficiente para concluir que o ácido de Lewis usado não desempenhou um papel significativo na cloração, mesmo na entrada VI, onde acetonitrila foi adicionada como um líquido auxiliar de moagem na tentativa de aumentar a interação do ácido de Lewis com os reagentes.

As reações realizadas no Esquema 57 comprovaram que os aditivos adicionados na reação otimizada não alteraram significativamente a reatividade. Entretanto, a otimização utilizando a matriz Doehlert neste trabalho apresentou pontos positivos sobre alguns métodos de cloração de acetanilida (Tabela 29) como o método de Bastos *et alii*[79], embora os rendimentos equivalentes (Bastos 56%; neste trabalho 54%), eliminou o ácido sulfúrico como solvente e diminuiu a quantidade de ATCl (Bastos = 0,45 eq. Neste trabalho = 0,33 eq.). A métrica da química verde utilizada foi o fator E, que indica a quantidade de resíduos gerados em uma reação, que é interpretado como quanto maior o valor calculado maior será a quantidade de resíduos gerados, também mostrou que este método produziu dezesseis vezes mais resíduos do que a reação deste trabalho.

Já o método de cloração da acetanilida de Mendonça e Mattos[80] em relação a este trabalho apresentou pontos positivos ao eliminar o uso da acetonitrila como solvente, obter o rendimento de 54% do produto isolado comparado ao rendimento de 45% do produto não isolado calculado por GC, menor tempo de

reação de 120 horas para 77 minutos e menor quantidade de ATCl 0,5 eq. para 0,33 eq. neste trabalho.

Lamar utilizou o método fotoquimicamente induzido para a reação de cloração da acetanilida, obteve o maior rendimento entre os métodos (74%) analisados por CG, mas foi necessário utilizar solvente, o dobro da quantidade de ATCl e a presença de um aditivo (iniciador radicalar), mesmo este aditivo (Verde malaquita G) em quantidades catalíticas na reação, o fator E calculado mostrou que este método gerou a maior quantidade de resíduos dos métodos comparados na Tabela 29. Alcançando o valor de fator E cinquenta e uma vezes maior do que o método deste trabalho.

Reações fotoquímicas são reações desejáveis para a inserção de química verde, pois são reações que incorporam todos os reagentes no produto alvo. O método de Naumov conseguiu realizar a cloração da acetanilida sob a luz do sol o que elimina o uso de fontes energéticas não renováveis para promover a reação. Acontece que, como mostra o Esquema 53 (IV) este método precisa passar pelo intermediário N-chloroacetanilida que utiliza um solvente halogenado e um excesso de ATCl na primeira etapa da reação, o que alcança um valor do fator-E quarenta e quatro vezes maior do que o método que correlaciona mecanoquímica-planejamento experimental apresentado neste trabalho.

Tabela 29. Comparação dos métodos de cloração da acetanilida.

| Método | Métodos energéticos | Solvente | ATCl (eq.) | Aditivo | Tempo (min.) | Rend. (%) | Fator -E ^a |
|---------------------|---|--|------------|---------------------|--------------|-------------------|-----------------------|
| Lamar[81] | LED branca | CH ₃ CN | 0.66 | Verde de MalaquitaG | 120 | 74 ^b | 77 |
| Naumov[82] | luz solar | CH ₂ Cl ₂ ^c | 1.05 | x | 660 | 67.5 ^d | 65.6 |
| Mendonça[80] | r.t. | CH ₃ CN | 0.5 | x | 7200 | 45 ^b | 53.8 |
| Bastos[79] | 0-4°C | H ₂ SO ₄ | 0.45 | x | 15 | 56 | 23.8 |
| <i>In this Work</i> |  | x | 0.33 | x | 77 | 54 | 1.5 |

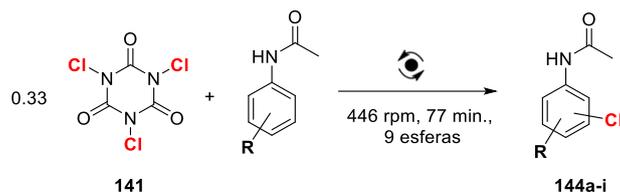
^a O cálculo do fator E não considerou as substâncias utilizadas na purificação. ^b Rendimento analisado por GC. ^c Solvente usado apenas na primeira etapa da reação, fator E calculado das duas etapas da reação. ^d Rendimento global.

A Tabela 29 mostra que o método com o melhor fator E foi o realizado neste trabalho. Isso é explicado pela menor quantidade de reagente de halogenação necessária na reação, próxima à estequiometria do mecanismo de reação (Esquema 54), associada ao planejamento experimental que forneceu um método com rendimento otimizado via mecanoquímica.

Com um método ambientalmente amigável e otimizado em mãos, a cloração usando ATCl foi aplicada a diferentes acetanilidas substituídas no anel aromático (Tabela 30).

Curiosamente, apenas substratos de derivados da acetanilida com grupos metila sofreram cloração (Tabela 30). Um segundo grupo fortemente ativador do anel na entrada 8 não sofreu cloração, o que pode sugerir uma maior contribuição do efeito estérico na *orto*-halogenação em reações mecanicamente induzidas sem solvente. No entanto, na entrada 4, a adição de um grupo de ativação fraca não foi suficiente para a cloração em posições de anel menos impedidas. Em substratos que possuem um segundo grupo no anel com propriedade desativadora, as entradas 3, 5, 7 e 9 não sofreram a reação de cloração esperada a partir dos resultados das entradas 4 e 8. Assim, nota-se a limitação desta metodologia, promovendo reação de cloração apenas em derivados da acetanilida com grupo alquila no anel aromático.

Tabela 30. Cloração dos derivados da acetanilida.



| Entrada No. | Substrato | Rend. (%) | Produto |
|-------------|-----------|-----------|-----------------------|
| 1 | | 144a (54) | |
| 2 | | 144b (41) | |
| 3 | | - | Reagentes recuperados |
| 4 | | - | Reagentes recuperados |
| 5 | | - | Reagentes recuperados |
| 6 | | 144f (18) | |
| 7 | | - | Reagentes recuperados |
| 8 | | - | Reagentes recuperados |
| 9 | | - | Reagentes recuperados |

Conclusão

O planejamento Experimental como valiosa ferramenta de otimização aliada ao moinho de bolas planetário tem mostrado ganhos em reprodutibilidade e maior eficiência na síntese da *p*-cloroacetanilida em comparação com outros autores. Além de fornecer um método com menor geração de resíduos segundo a métrica de química verde fator E.

O planejamento experimental nos ajudou a estabelecer um melhor entendimento de como os parâmetros do moinho de bolas planetário influenciam as reações, mostrando que o maior número de esferas que se esperaria produzir a maior conversão de reagentes ao produto não foi significativo para aumentar o rendimento da reação. E que o maior número de esferas utilizadas favorece o atrito, o que aumenta a temperatura do sistema, o que por outro lado contribui pouco para a conversão do produto. Poucos experimentos foram realizados para otimização gerando tanta informação, isso graças à matriz Doehlert utilizada como modelo de superfície de resposta e ao estudo de triagem utilizando o planejamento fatorial completo de dois níveis. Apesar das limitações apresentadas no aumento do escopo, mais dois derivados da acetanilida clorados foram alcançados.

A aliança Mecanoquímica-Planejamento Experimental mostrou-se uma alternativa eficiente para cloração da acetanilida via moinho de bolas planetário, eliminando o solvente na reação, diminuindo a quantidade do agente clorante, o que favoreceu a menor geração de resíduos e alcançando um bom rendimento. Desta forma, introduzindo parâmetros de química verde para reações de cloração. Graças ao primeiro estudo sobre a síntese de moléculas de blocos de construção usando planejamento experimental para otimizar parâmetros em equipamentos mecanoquímicos.

Experimental

Materiais e métodos

Parte 1 - Síntese de compostos Nitrogenados.

As separações por cromatografia em coluna (CC) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Merck (60 mesh), os eluentes utilizados foram hexano e acetato de etila, destilados previamente. As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas em placas de sílica-gel 60F254/0,2 mm suportada em alumínio da marca Merck. Os métodos de revelação utilizados em procedimentos de CCD foram os de irradiação com luz UV (254 e 366 nm).

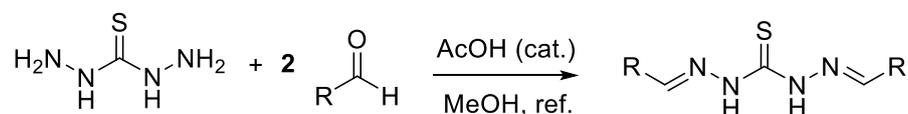
Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho de placa aquecida MQAPF 301 Microchemistry e não foram corrigidos. Os espectros na região do infravermelho foram obtidos no equipamento FT-IR Modelo IRAffinity-1 da Marca Shimadzu, as amostras foram obtidas em ATR e em pastilha de KBr.

Os espectros de RMN de ^1H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz) foram adquiridos em temperatura ambiente num aparelho Bruker Avance III. Usou-se como solvente DMSO- d_6 e Acetona- d_6 , e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno nas análises. As siglas das multiplicidades são - (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; q quarteto; m, multiplete; sl, sinal largo).

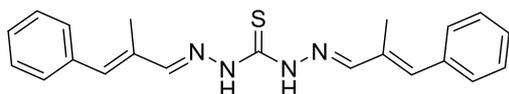
O equipamento mecanoquímico utilizado foi o moinho de bolas planetário Restch, modelo PM100, reator de 12 mL de aço inox e esferas de 10 mm de aço inox.

Os experimentos em micro-ondas foram realizados em aparelho da marca CEM Discover SP monomode usando um tubo Pyrex de 10 mL para reações fechadas sobre pressão indicada automática sob potência para manter a temperatura do meio reacional, especificado em cada caso, com controle de temperatura por infravermelho e velocidade de agitação forte usando barras cilíndricas de agitação (10 x 3 mm), e indicação de máxima potência usando refrigeração com fluxo de ar.

Procedimento Geral para a síntese de Tiocarbo-idrazonas via úmida.



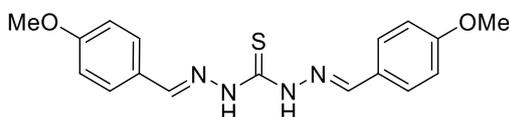
N,N-Bis(alfa-metil-cinamal) tiocarbo-idrazona



76 Rend. 74%, PF = 197,8-198,9°C. RMN ¹H (acetona-*d*₆) δ 2.23 (s, 6H); 6.87 (s, 2H); 7.32 (t, 2H, *J* = 10Hz); 7.42 (t, 4H, *J* = 10Hz); 7.49 (d, 4H, *J* = 10Hz); 8.04 (sl, 1H); 8.17 (sl, 1H); 10.58 (sl, 1H); 10.90 (sl, 1 H).

A mistura de tiocarbo-idrazida (0,537 g; 5 mmol) e metanol (15 ml) foi aquecida a refluxo, em seguida (1,4 mL; 10 mmol) de alfa-metil cinamaldeído foi adicionado lentamente e duas gotas (com pipeta de pasteur) de ácido acético. A solução formada foi refluxada durante 14 h e depois vertida sobre gelo picado. O sólido obtido foi filtrado, lavado com EtOH gelado e seco a temperatura ambiente.

N,N-Bis(4-metoxifenil) tiocarbo-idrazona



77 Rend. 88%, PF 167,8-169,5°C (158°C)[93]; IV (ATR) 3251, 3116, 2966, 1600, 1543, 1496, 1246, 1168, 1022, 821; RMN ¹H (acetona-*d*₆) δ 3.85 (s, 6H); 6.99 (d, 4H, *J* = 5Hz); 7.75 (d, 4H, *J* = 10Hz); 8.16 (sl, 1H); 8.40 (sl, 1H); 10.54 (sl, 1H); 10.54 (sl, 1H); 11.10 (sl, 1 H).

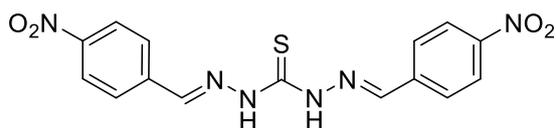
A mistura de tiocarbo-idrazida (0,5314 g; 5 mmol) e metanol (15 ml) foi aquecida a refluxo, em seguida (1,2 mL; 10 mmol) de *p*-anisaldeído foi adicionado lentamente e duas gotas (com pipeta de pasteur) de ácido acético. A solução formada foi refluxada durante 4 h e depois vertida sobre gelo picado. A sólido obtido foi filtrado, lavado com água destilada e depois recristalizado com EtOH. Adaptada de [94].

Procedimento Geral para a síntese de Tiocarbo-idrazonas via Mecanoquímica.

Em um moinho de bolas planetário com reator de aço inox de 12 mL e 3 esferas de 10 mm dentro foi adicionado a tiocarbo-idrazida (0.38 mmol) e o aldeído correspondente (0.76 mmol). A reação foi realizada em 500 RPM, inversão de sentido de 15 minutos e pausa de 3 s. A reação foi monitorada por CCD. finalizada a reação raspou-se o sólido obtido das paredes do reator para um papel filtro, onde foi lavado com 20 mL de EtOH gelado ou recristalizado em EtOH obtendo assim, a tiocarbo-idrazona correspondente.

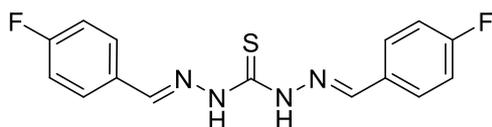


N,N-Bis(4-nitrofenil)tiocarbo-idrazona



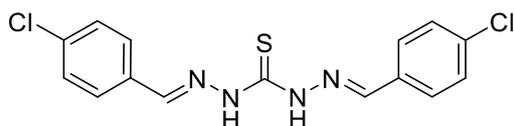
78 Sólido laranja; rend. 65%, 0,5 h; P.F. 227-228.8°C (234-237°C)[95]; IV (ATR) 3280, 3136, 2989, 1541, 1519, 1504, 1340,1323, 1255, 1105, 842, 748, 688.

N,N-Bis(4-florofenil)tiocarbo-idrazona

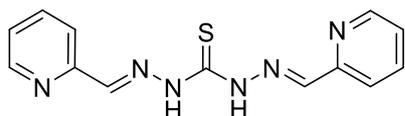


14 Sólido branco; rend. 52%, 1,5 h; IV (KBr) 3255, 3151, 2991, 1602, 1543,1506, 1230, 1153, 833.

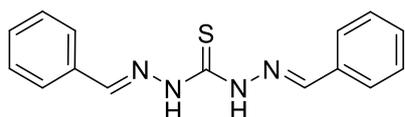
N,N-Bis(4-chlorofenil)tiocarbo-idrazona



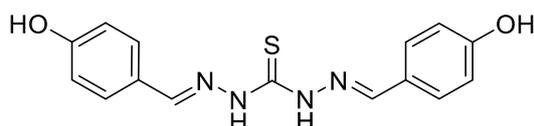
3 Sólido verde claro; rend. 82%, 1,5 h; P.F. 214-215.6°C (216°C)[7]; RMN ¹H (acetona-*d*₆) δ 7.46 (d, 2H, *J* = 5Hz); 7.82 (sl, 2H); 8.23 e 8.46 (sl, 1H); 10.84 e 11.33 (sl, 1 H).

***N,N*-Bis(2-piridil)tiocarbo-idrazona**

15 Sólido verde; rend. 97%, 1 h; P.F. 198.8–200.4°C (200°C)[13]

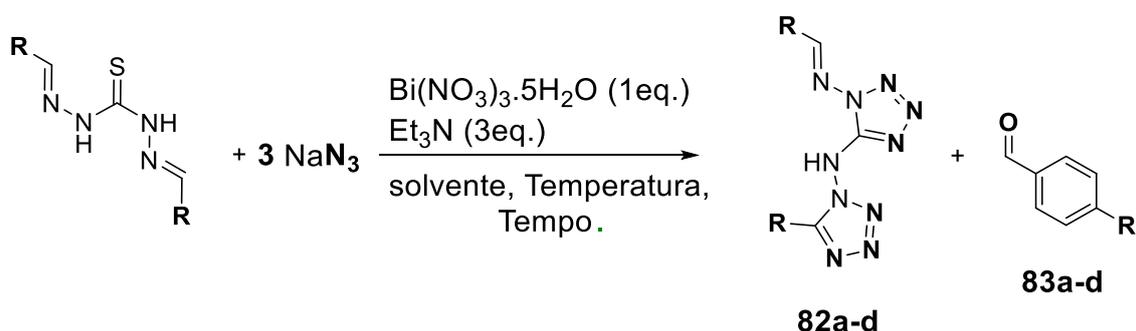
***N,N*-Bis(fenil)tiocarbo-idrazona**

79 Sólido branco; rend. 89%, 1 h; P.F. 192.4-194.2°C (198°C)[7]; IV (ATR) 3282, 3151, 2993, 1531, 1516, 1485, 1242, 1118, 1064, 756, 694.

***N,N*-Bis(4-hydroxifenil)tiocarbo-idrazona**

80 Sólido amarelo; rend. quantitativo, 1 h; P.F. 211.6-212.9°C (280°C)[38]; IV (KBr) 3356, 3283, 3148, 3001, 2908, 2816, 1608, 1585, 1551, 1512, 1254, 1223, 1165, 829.

Procedimento Geral para a síntese de 1,5-bistetrazóis



➤ No reator de micro-ondas.

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL obteve-se uma mistura da tiocarbo-idrazona (1 mmol) e o solvente (CH₃CN ou DMF, 5 mL). Nesta mistura foi adicionado NaN₃ (3 ou 6 eq.), Bi(NO₃)₃·5H₂O (1eq.) e trietilamina (3eq.). A reação foi realizada na temperatura definida, 150 W, com rampa de aquecimento de 1 minuto, pré-agitação de 15 s e Power Max On. Após o fim da reação que foi monitorada por CCD, filtrou a reação em um funil com algodão e Celite,

eliminou o solvente no evaporador rotatório e purificou o óleo obtido usando coluna cromatográfica.

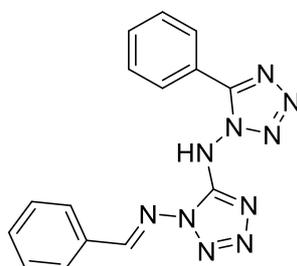
➤ Aquecimento sob-refluxo.

Substratos Bis (4-nitro) e Bis (4-Cl)

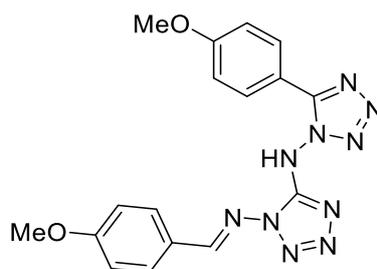
A reação foi realizada em um balão de 50 mL onde se obteve uma mistura da tiocarbo-idrazona e o volume de 20 mL de solvente (acetonitrila ou DMF).

Substratos Bis (Ph) e Bis (4-OMe)

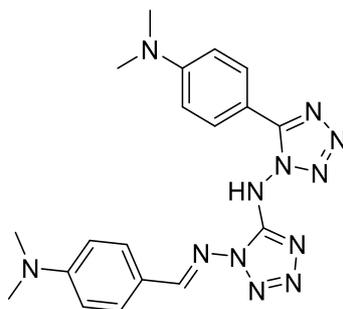
A reação foi realizada em um balão de 10 mL onde se obteve uma mistura da tiocarbo-idrazona e o volume de solvente (acetonitrila ou DMF) de 5 mL. O procedimento em seguida foi o mesmo realizado no reator de micro-ondas.



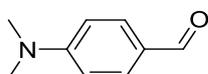
82a Sólido branco; rend. 14%, solvente CH_3CN , 100°C , 30 min.; P.F. $183.8 - 184.5^\circ\text{C}$, ^1H RMN (DMSO-d_6), δ 14.25 (s, 1H, NH), 9.71 (s, 1H, HC=N), 7.90 – 7.52 (m, 10H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), δ 166.99, 162.37, 148.59, 132.90, 131.94, 130.70, 129.24, 128.77, 128.74, 128.26, 125.43.



82c Sólido branco; rend. 26%, solvente CH_3CN , 60°C , 45 min.; ^1H RMN (DMSO-d_6), δ 14.07 (s, 1H, NH), 9.47 (s, 1H, HC=N), 7.84 (dd, 4H, $J = 10$ Hz), 7.10 (dd, 4 H $J = 10$ Hz). ^{13}C RMN (DMSO-d_6), δ 167.01, 163.04, 162.13, 160.95, 148.29, 130.79, 129.73, 124.41, 117.81, 114.75, 114.19, 55.59, 55.37.



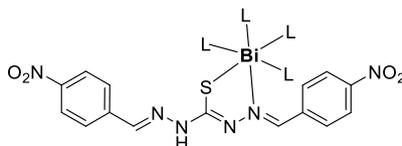
82d Sólido amarelo; rend. 7%, solvente CH₃CN, 60°C, 60 min.; ¹H RMN (DMSO-d₆), δ 8.50 (s, 1H, HC=N), 7.68 (d, 4H, *J* = 10 Hz), 6.79 (d, 4H *J* = 10 Hz), 3.04 (s, 12 H, Me). ¹³C RMN (DMSO-d₆), δ 159.8 (CH), 154.2 (C), 151.9 (C), 133.1 (C), 131.52 (CH), 129.5 (CH), 124.5 (C), 111 (CH), 39.6 (CH₃).



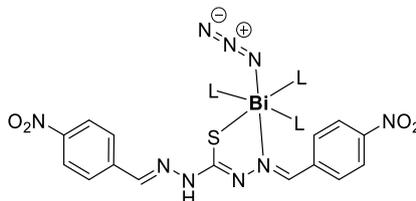
83d ¹H RMN (DMSO-d₆), 9.67 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, *J* = 10 Hz), 6.76 (d, 2H *J* = 10 Hz), 2.99 (s, 6H). ¹³C RMN (DMSO-d₆), δ 189.8, 131.5, 128.6, 111.6, 39.6.

Procedimento Geral para a síntese dos complexos de Bismuto.

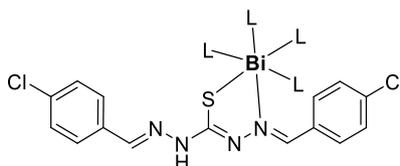
Em um tubo de micro-ondas de 10 mL obteve-se uma mistura da tiocarbodrazona (0.381 mmol) e CH₃CN (5 mL). A essa mistura adicionou NaN₃ (3 eq.), Bi(NO₃)₃·5 H₂O (1eq.) e trietilamina (3eq.). Após agitação máxima por 5 min. eliminou o solvente em um evaporador rotatório e recristalizou em EtOH.



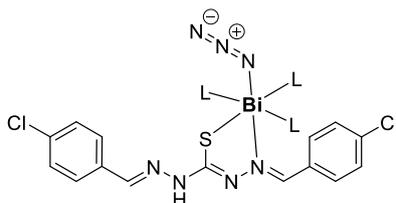
85a (SA); P.F. = > 320°C; IV (ATR) 1575, 1508, 1490, 1334, 1315, 1276, 1105, 1029, 840, 794 cm⁻¹. RMN insolúvel.



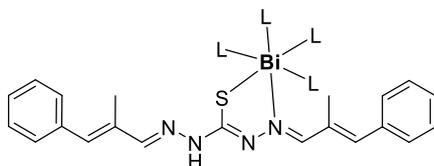
85a (CA); P.F. = > 320°C; IV (ATR) 2115, 1573, 1514, 1504, 1489, 1334, 1317, 1274, 1138, 1105, 1026, 842, 794 cm⁻¹. RMN insolúvel.



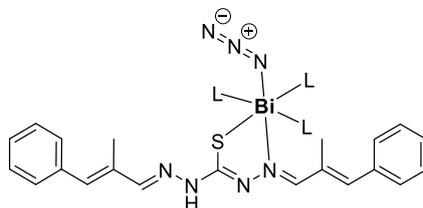
85e (SA); P.F. = > 320°C; ^1H RMN (DMSO- d_6), δ 11.34 (s, 1H, NH), 8.48 (s, 1H, HC=N), 8.31 (s, 1H, HC=N), 7.77 (d, 2H, $J=10$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J=5$ Hz), 7.50 (d, 2H, $J=10$ Hz), 7.40 (s largo, 2 H).



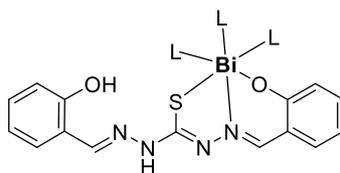
85e (CA); P.F. = > 320°C; ^1H RMN (DMSO- d_6), δ 11.33 (s, 1H, NH), 8.48 (s, 1H, HC=N), 8.31 (s, 1H, HC=N), 7.71 (dd, 4H, $J=5$ Hz), 7.44 (dd, 2H, $J=5$ Hz).



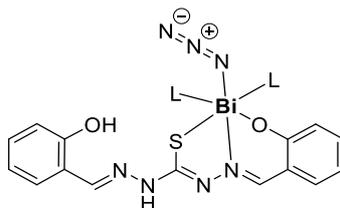
85f (SA); P.F. = > 320°C; ^1H RMN (DMSO- d_6), δ 10.87 (s, 1H, NH), 8.31 (s, 1H, HC=N), 8.10 (s, 1H, HC=N), 7.47 – 7.27 (m, 10H), 6.79 (s, 1H, HC=C), 6.75 (s, 1H, HC=C), 2.25 (s, 3 H, CH₃), 2.13 (s, 3 H, CH₃).



85f (CA); P.F. = > 320°C; ^1H RMN (DMSO- d_6), δ 10.85 (s, 1H, NH), 8.29 (s, 1H, HC=N), 8.09 (s, 1H, HC=N), 7.45 – 7.26 (m, 10H), 6.78 (s, 1H, HC=C), 6.74 (s, 1H, HC=C), 2.25 (s, 3 H, CH₃), 2.13 (s, 3 H, CH₃).



85i (SA); P.F. = > 320°C; IV (ATR) 1526, 1466, 1415, 1196, 1153, 1113, 1065, 652 cm⁻¹. RMN insolúvel.



85i (CA); P.F. = > 320°C; IV (ATR) 2102, 1600, 1539, 1284, 1265, 1149, 744 cm⁻¹. RMN insolúvel.

Parte 2 - Capítulo 2 - Avaliação Quimiométrica à produção limpa: cloração da acetanilida com ácido tricloroisocianúrico.

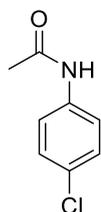
A acetanilida utilizada foi preparada por alunos de graduação da disciplina de Química orgânica experimental e purificada por recristalização em água. A síntese dos derivados da acetanilida foi realizada conforme a literatura.[96] O ácido tricloroisocianúrico (ATCI) utilizado da marca Q-Clor® (em comprimidos) foi adquirido em uma loja de piscinas, e após pulverização manual em gral e pistilo foi utilizado para as reações. Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho de placa aquecida MQAPF 301 Microchemistry e não foram corrigidos. Os espectros na região do infravermelho foram obtidos como disco KBr em um aparelho SHIMADZU IR Affinity-1.

O equipamento mecanoquímico utilizado foi o moinho planetário Restch, modelo PM100, reator de 50mL revestido com ágata e esferas de 10 mm de ágata.

O Planejamento experimental foi realizado no programa Statistica 10.0 (StatSoft®), todos os experimentos foram realizados em ordem aleatória, primeiramente foi realizado o Planejamento fatorial completo de dois níveis a partir desses resultados foi feita a análise da superfície de resposta utilizando a matriz Doehlert.

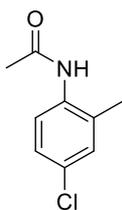
Procedimento geral para cloração mecanoquímica via Moinho de bolas planetário.

Em um reator de ágata de 50 mL do moinho planetário foi adicionado 1-9 esferas de ágata de 10 mm de diâmetro, 67,8 mg (0,5 mmol) de acetanilida e 34,8 mg (0,15 mmol) de ácido tricloroisocianúrico previamente pulverizados. Fechou-se o reator e o fixou no moinho. A rotação foi ajustada de 350-500 rpm e o tempo de 30-90 minutos, com mudança do sentido de rotação após metade do tempo da reação e pausa de 1 minuto. Após a reação ser finalizada foi adicionado 10mL e depois mais 5mL de acetato de etila no reator. Com a ajuda de uma espátula foi retirado o sólido das paredes do reator, da tampa e das bolas. A suspensão e as bolas foram vertidas através de um funil de vidro de gargalo curto para um funil de separação. Extraiu a suspensão uma vez com 5 mL de solução saturada de NaHCO₃ e duas vezes com 5 mL de água. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄, o solvente removido no evaporador rotatório e o sólido bruto foi recristalizado com uma solução 3:1 de água/etanol. A solução foi resfriada à temperatura ambiente obtendo um sólido branco em forma de agulha que foi filtrado em um funil de Buchner e seco a temperatura ambiente.



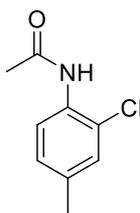
4-cloroacetanilida

144a P.F. 176,6 -177,5 ° C (Lit. ²² 178 ° C). IV (KBr) 3305, 2927, 1670, 1608, 1539, 1489, 1315, 829; ¹H RMN (500 MHz, DMSO- *d*₆) δ 2,04 (s, 3H, CH₃), 7,33 (d, 2H, *J* 8,5, CH), 7,60 (d, 2H, *J* 8,5 Hz, CH), 10,03 (s, 1H, NH); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO- *d*₆) δ 23,9, 120,4, 126,4, 128,5, 138,2, 168,4.



4-cloro-2-metilacetanilida

144b P.F. 138.3 -140.3 ° C (Lit.[97] 139 ° C) IV (KBr) 3271, 2927, 2858, 1658, 1527. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 7.11 (s, 1H, NH), 7.14 (d, 1H, *J* 8.0 Hz, CH), 7.15 (s, 1H, CH) 7.64 (d, 1H, *J* 8.0 Hz, CH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 17.8, 24.3, 124.9, 126.8, 130.4, 130.6, 131.6, 134.3, 168.7.



2-cloro-4-metilacetanilida

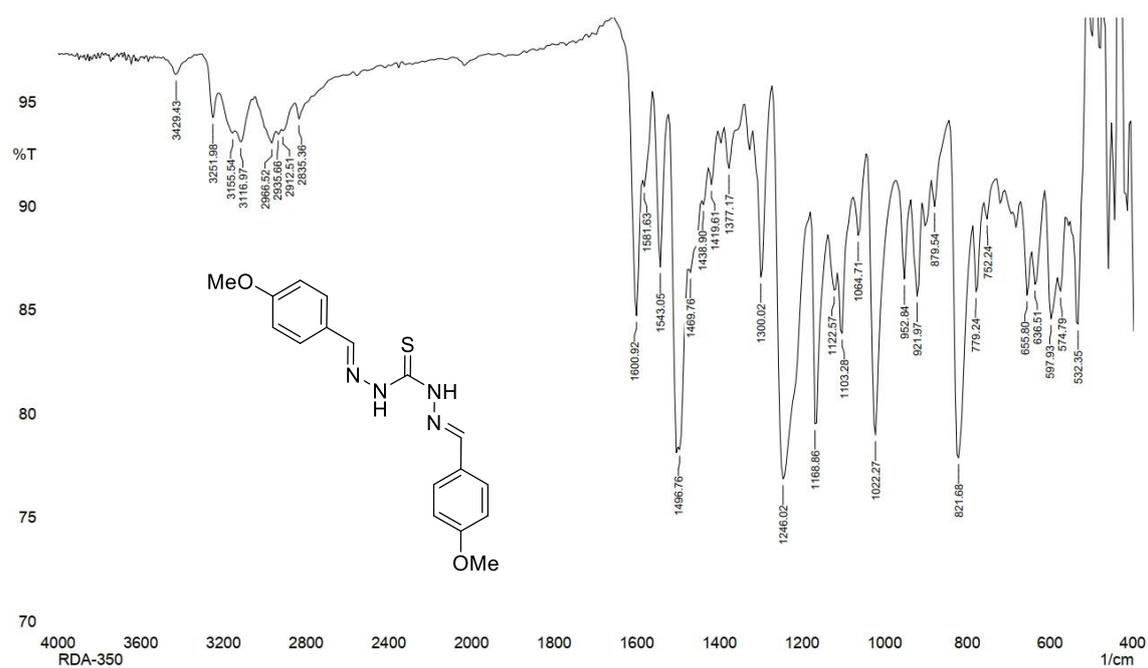
144f P.F. 99 - 100°C (Lit.[98] 109 - 113°C) IV (KBr) 3278, 2924, 2854, 1662, 1531, 1296.

Apêndice

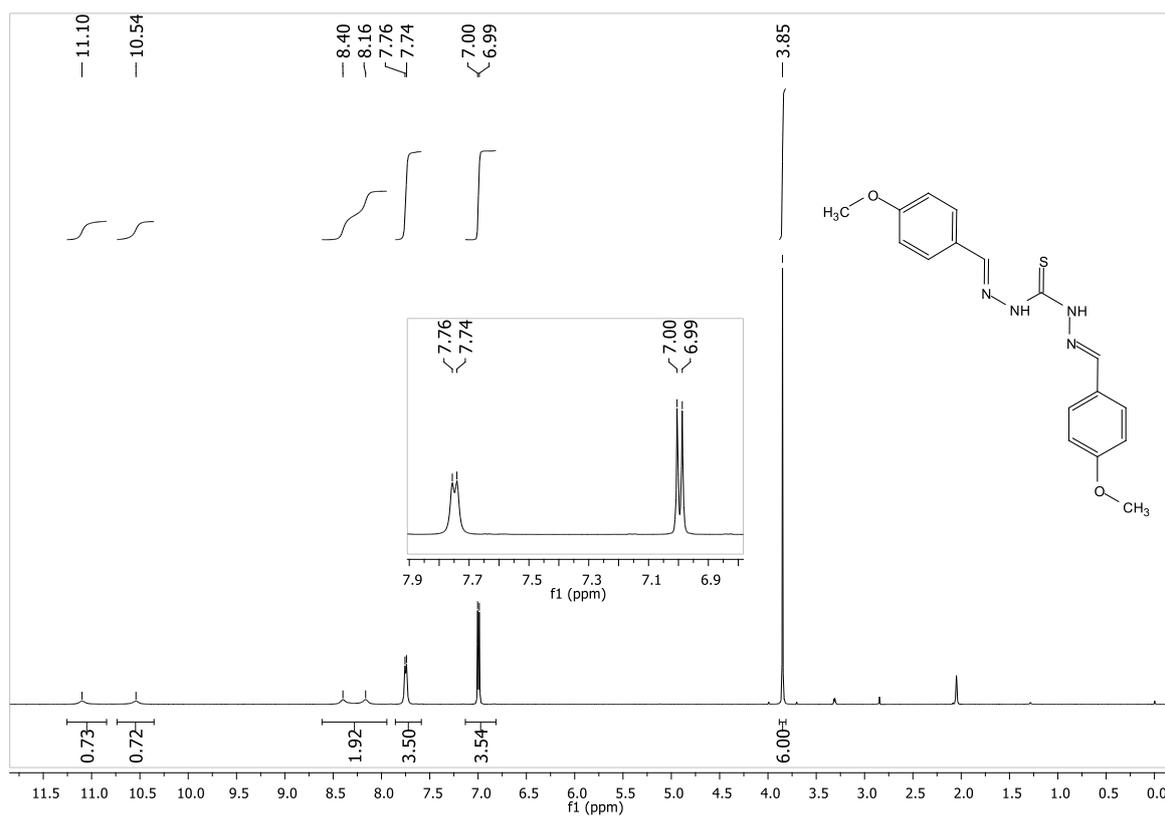
Parte 1 - Síntese de compostos Nitrogenados.

Tiocarbo-idrazonas

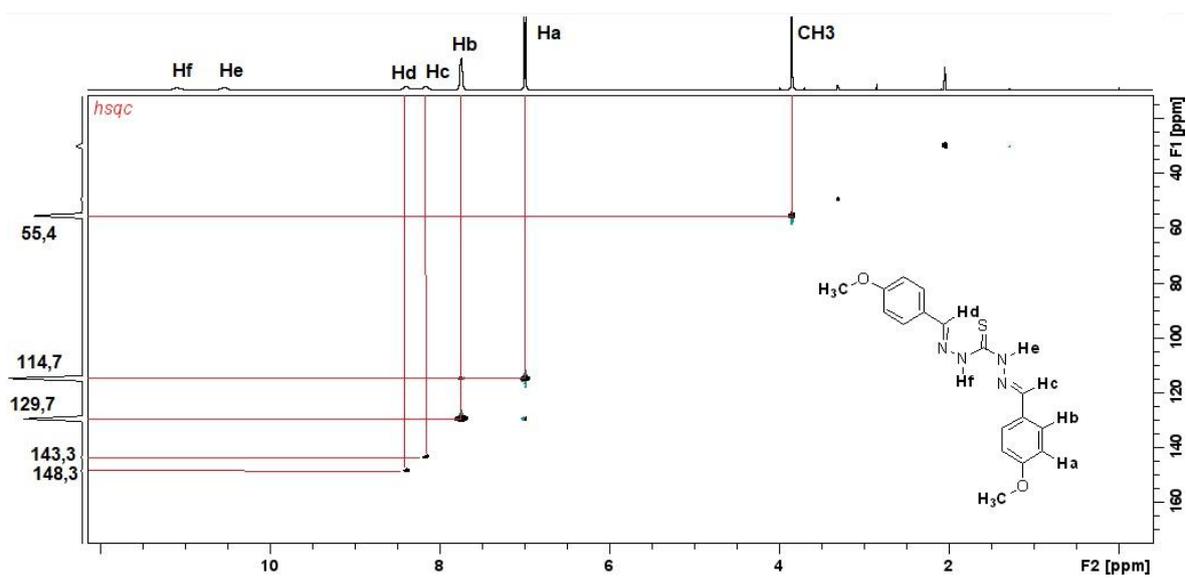
- Via úmida



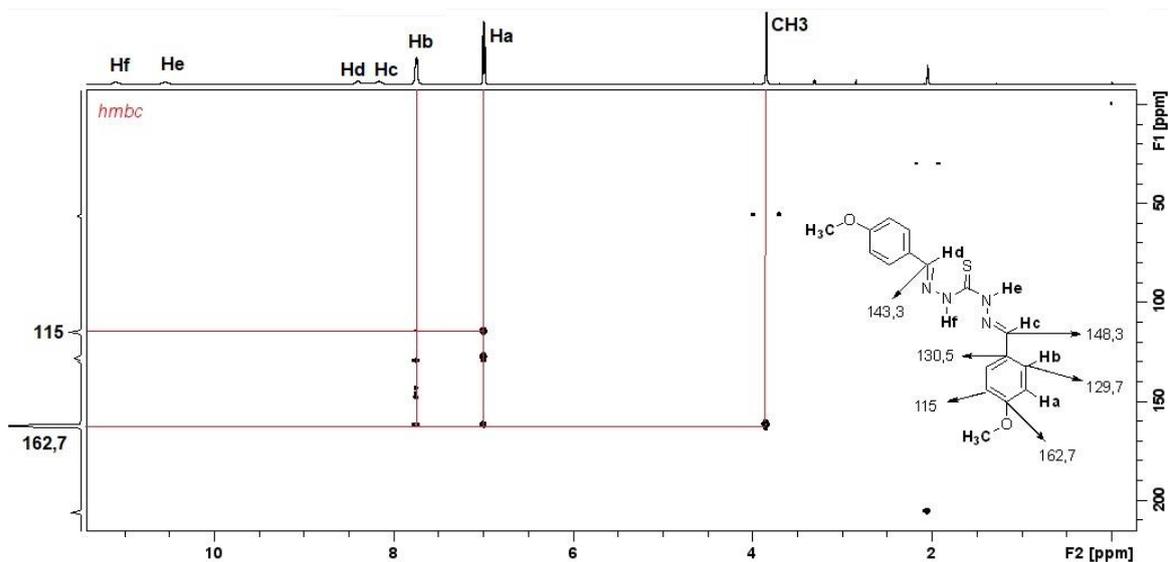
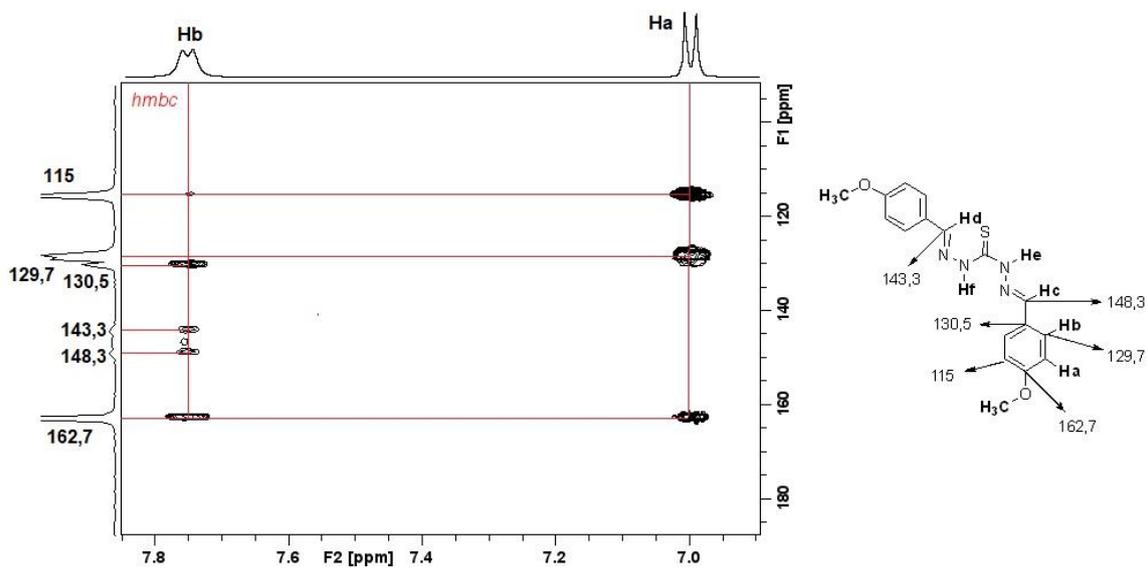
Espectro de IV (ATR) de **77**.



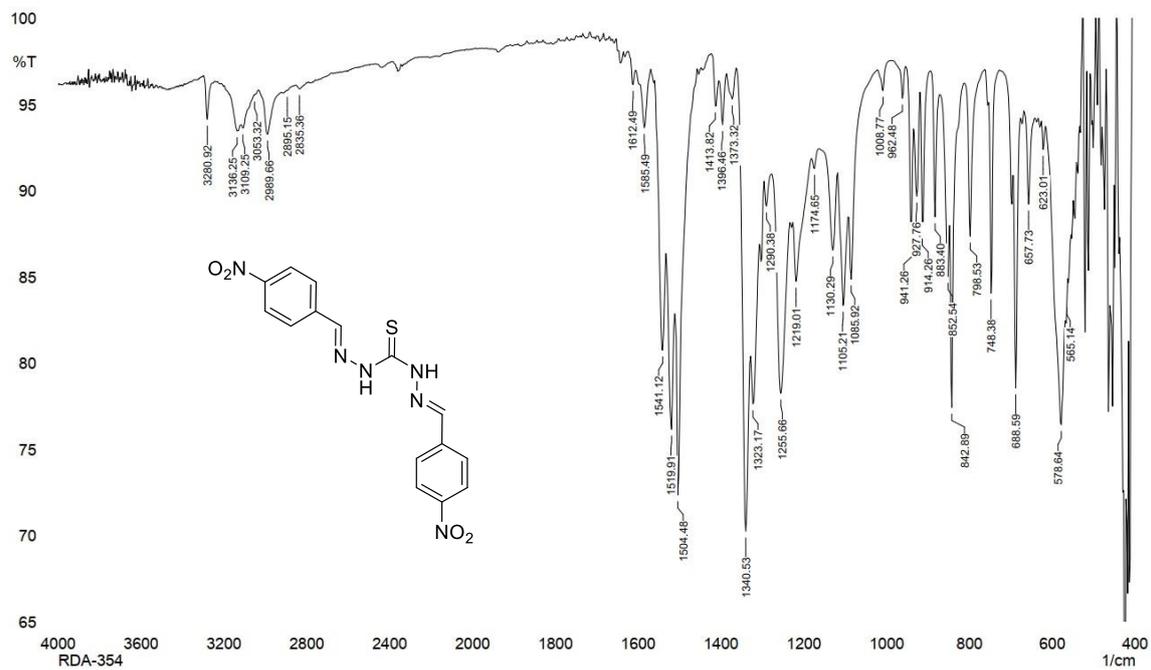
Espectro de RMN de ^1H (500MHz, acetona- d_6) de 77.



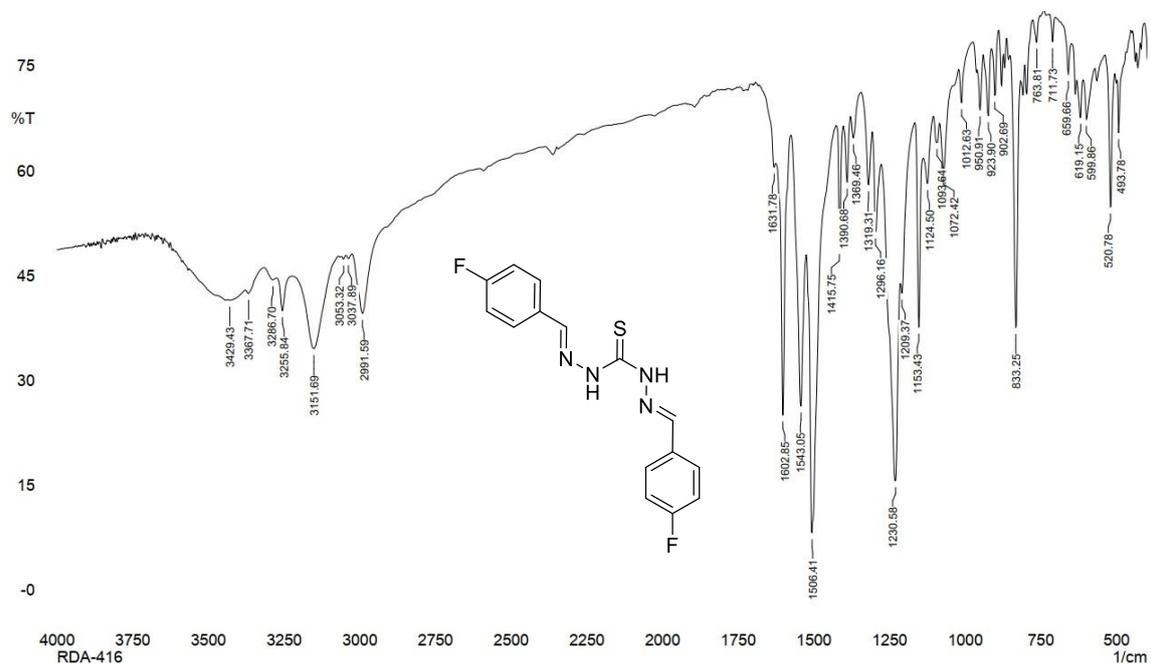
Espectro de RMN HSQC (acetona- d_6) de 77.

Espectro de RMN HMBC (acetona- d_6) de **77**.Expansão do Espectro de RMN HMBC (acetona- d_6) de **77**.

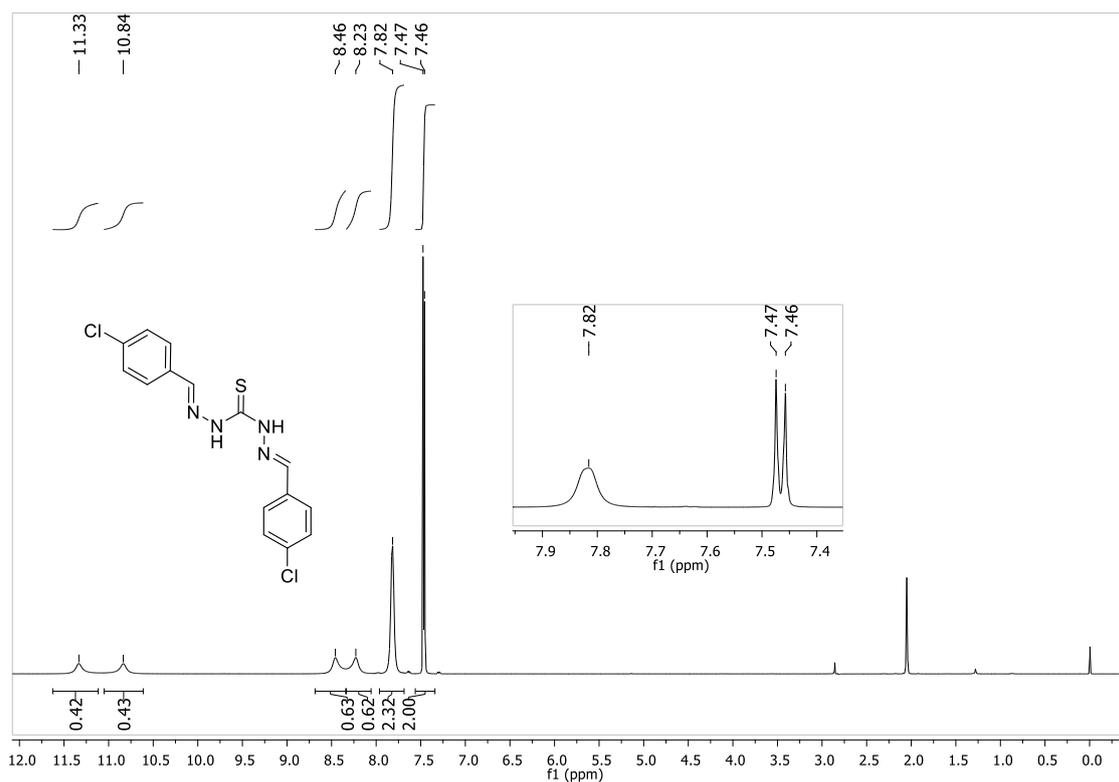
- Via mecanoquímica



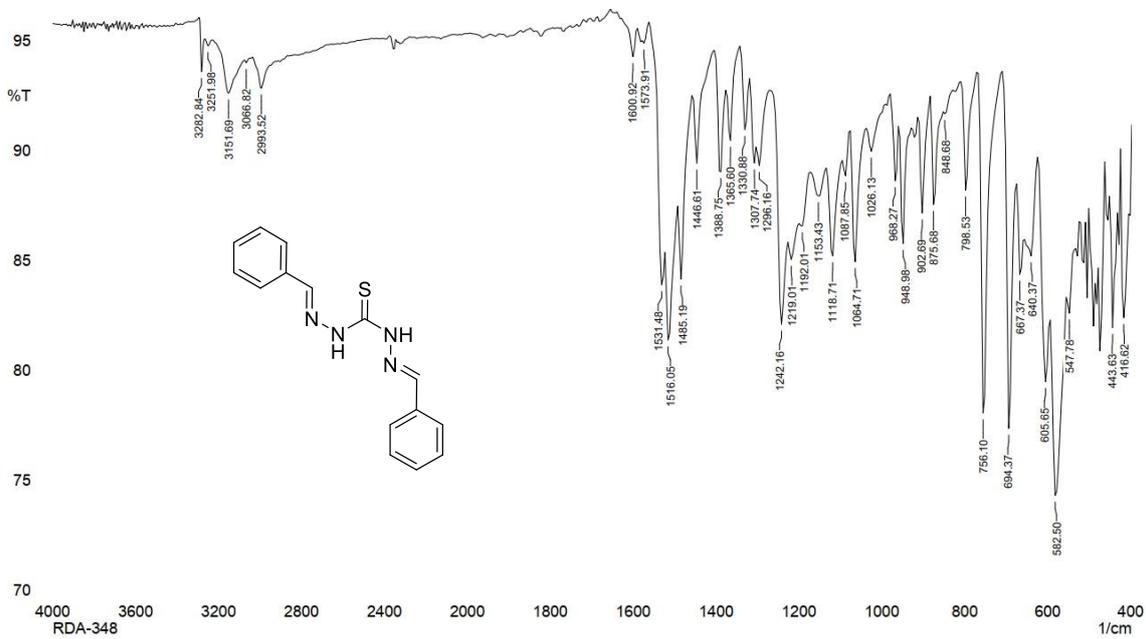
Espectro de IV (ATR) de 78.



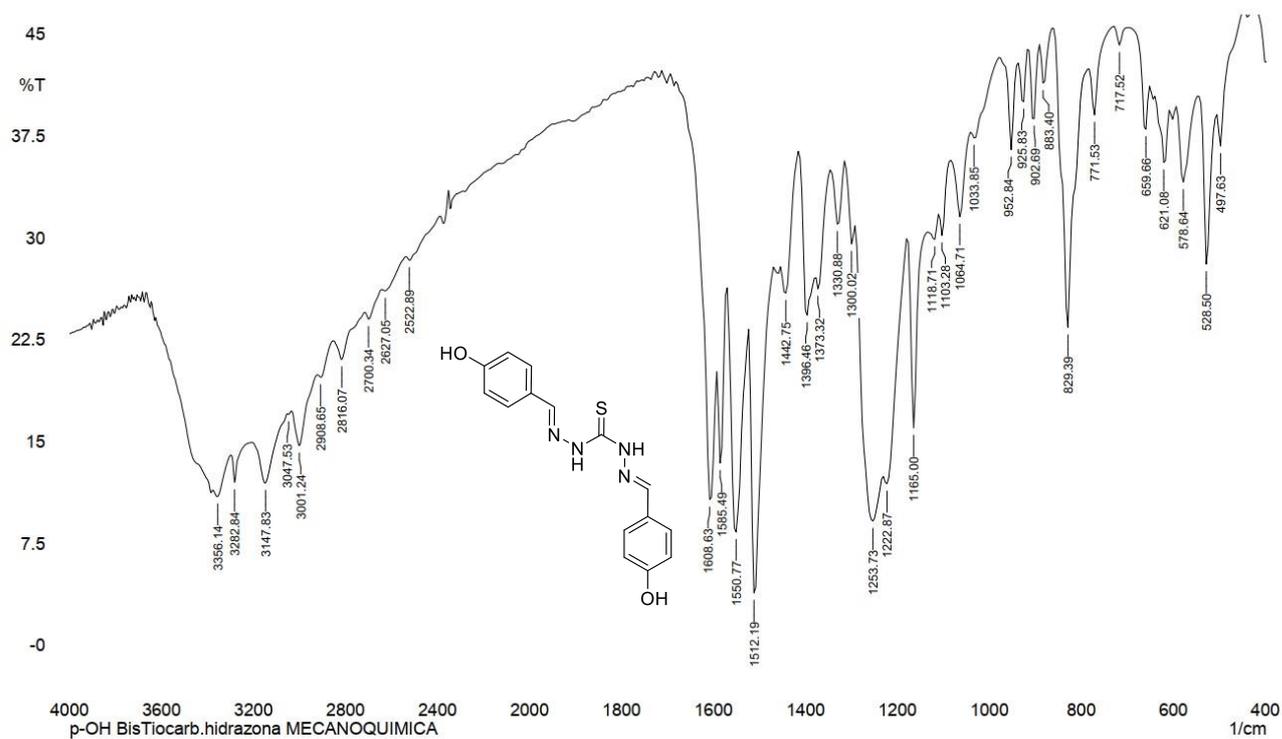
Espectro de IV (KBr) de 14.



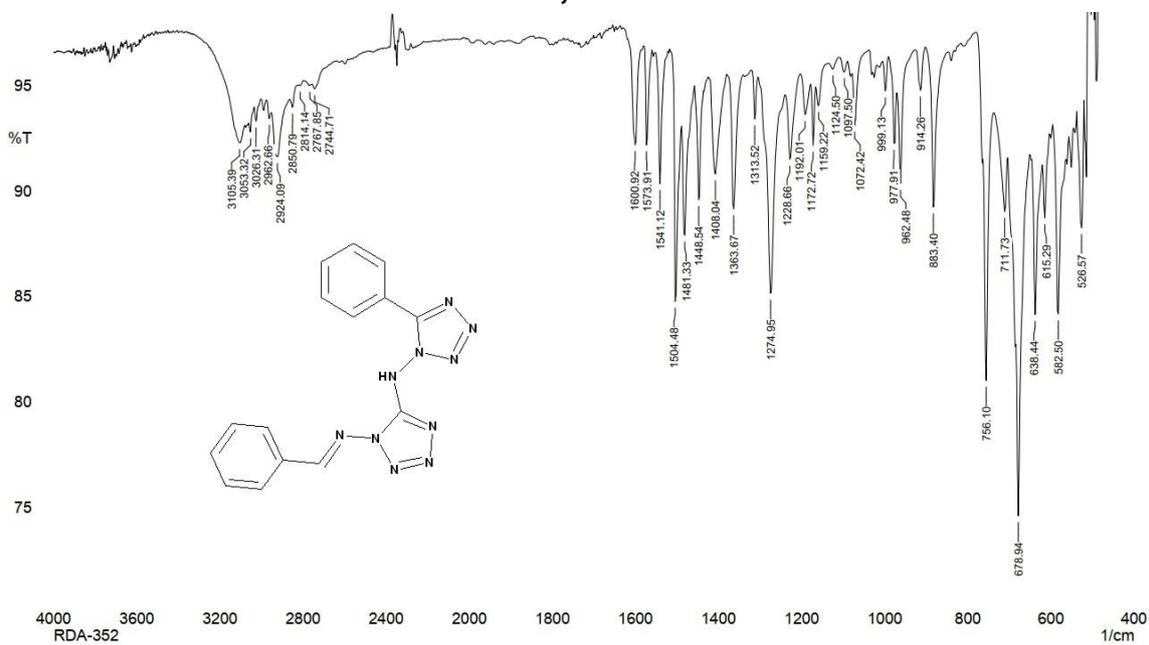
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, acetona-d₆) de **3**.

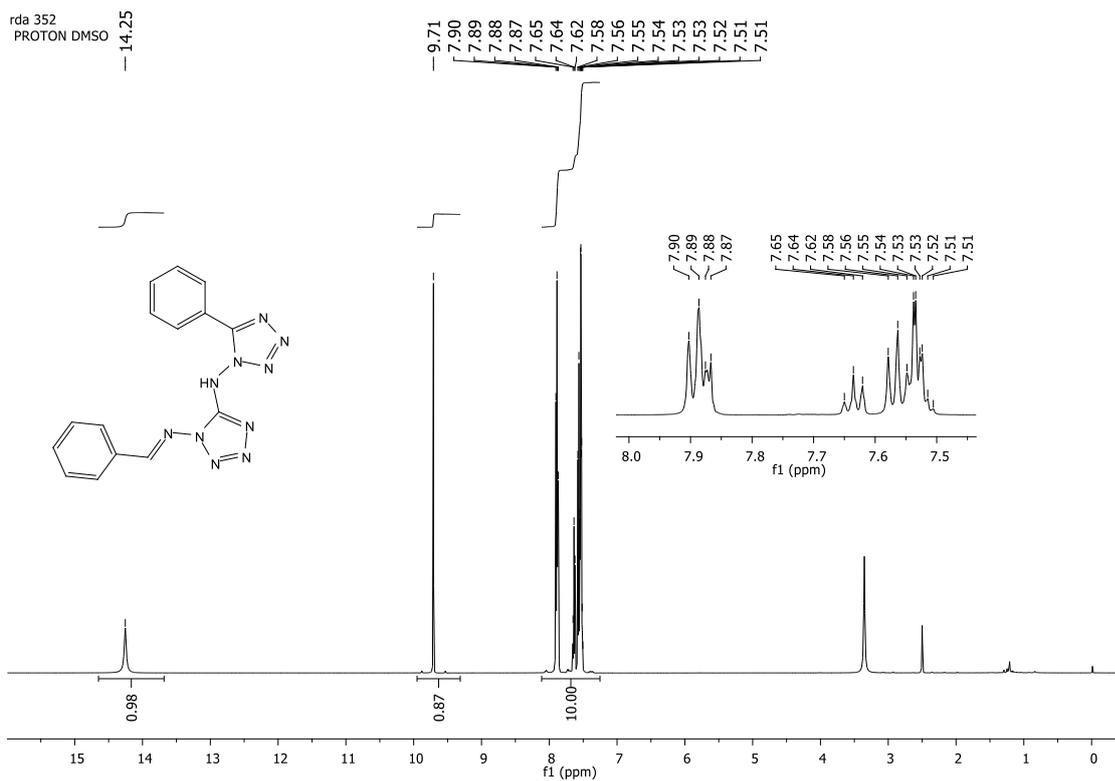


Espectro de Infravermelho (ATR) de **79**.

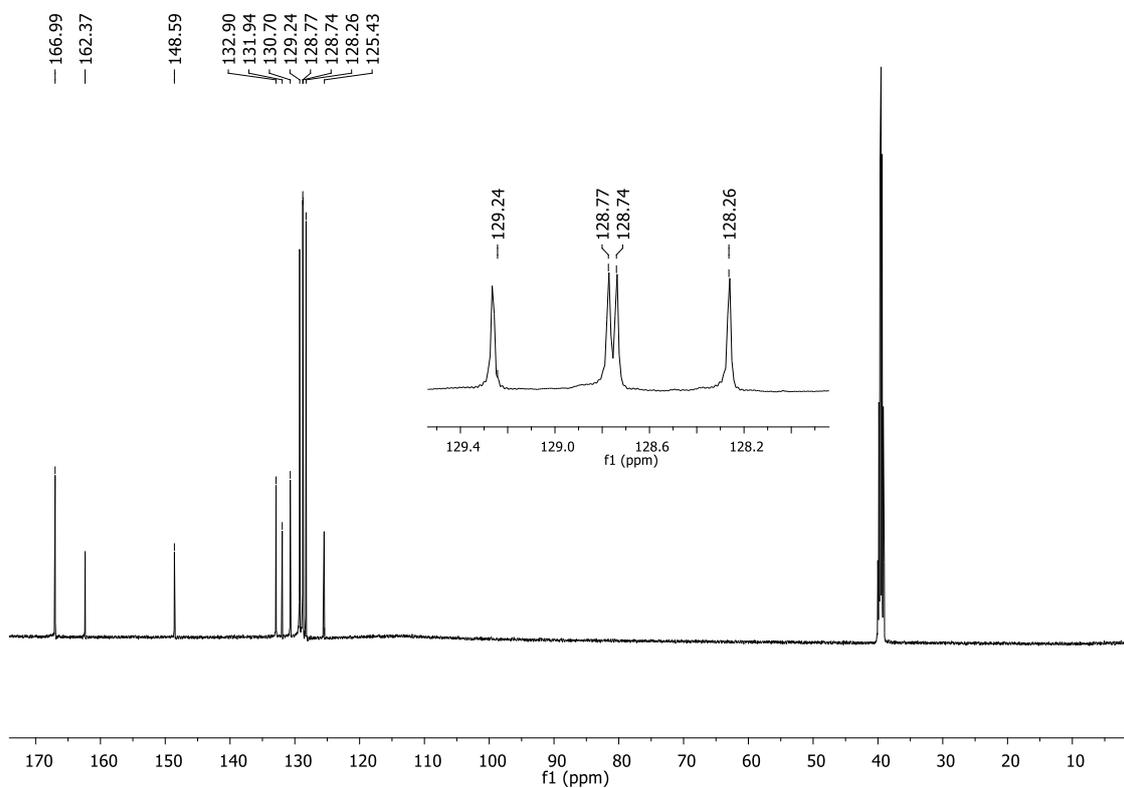
Espectro de IV (KBr) de **80**.

Síntese de 1,5-Bistetrazóis

Espectro de Infravermelho (ATR) de **82a**.

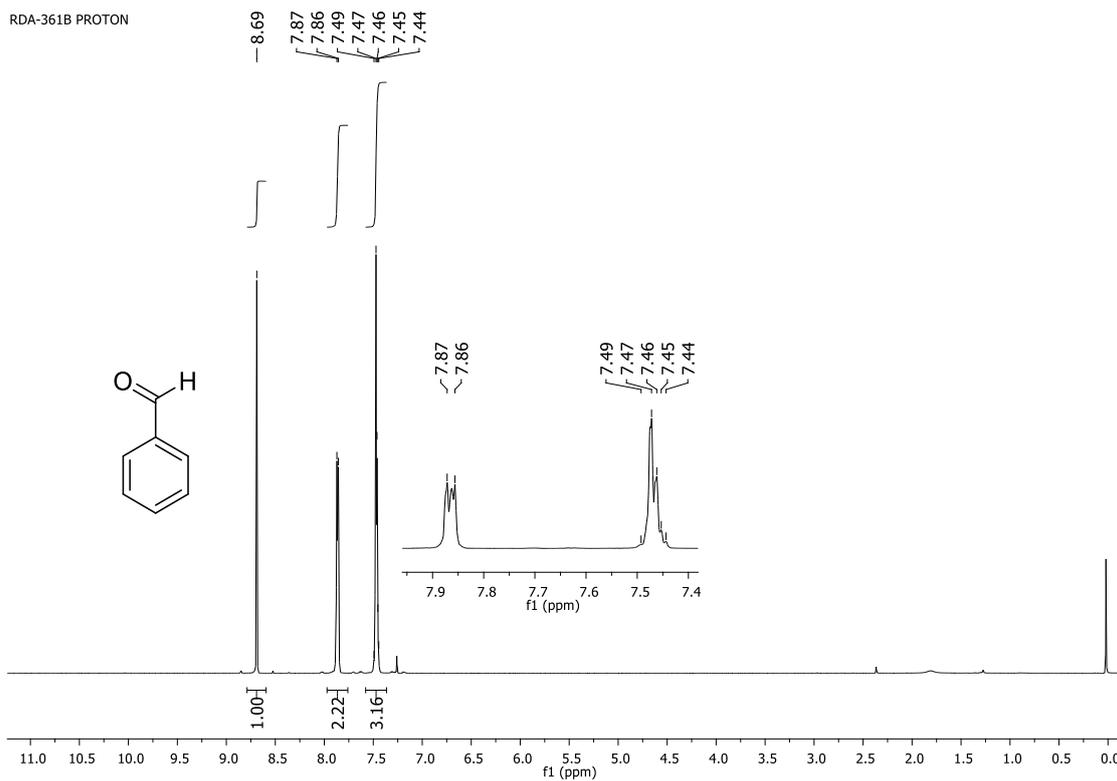
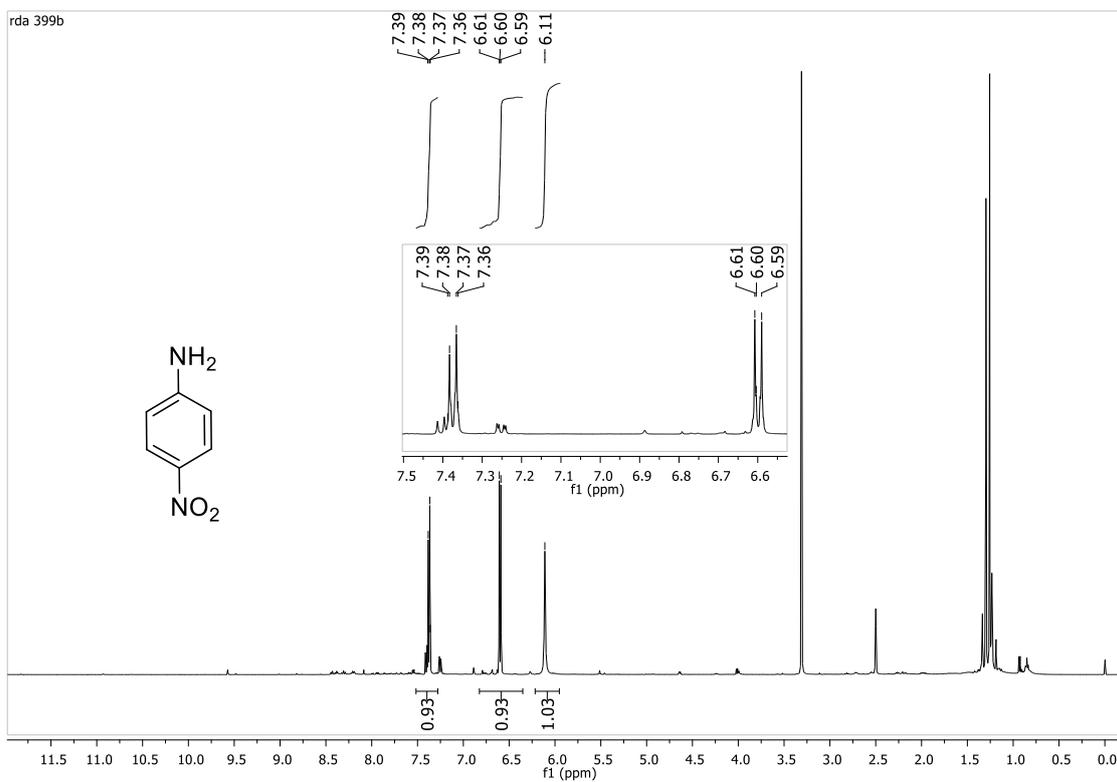


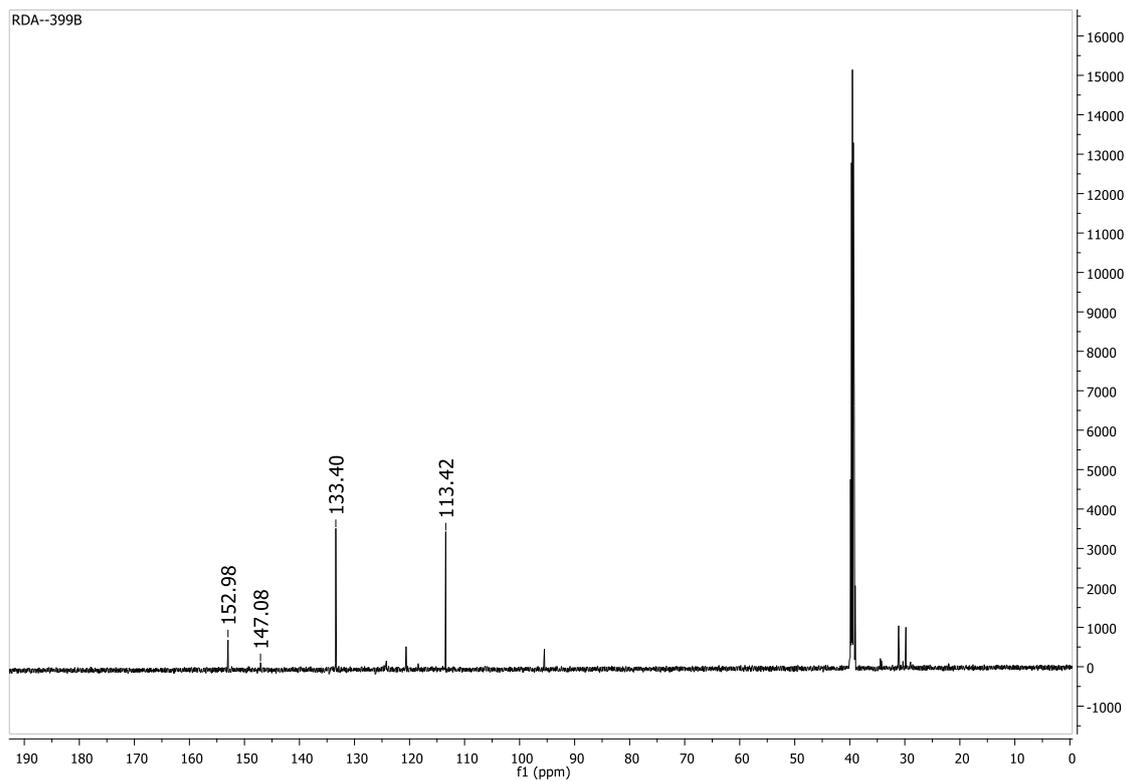
Espectro de RMN de ^1H (500MHz, DMSO- d_6) de **82a**.



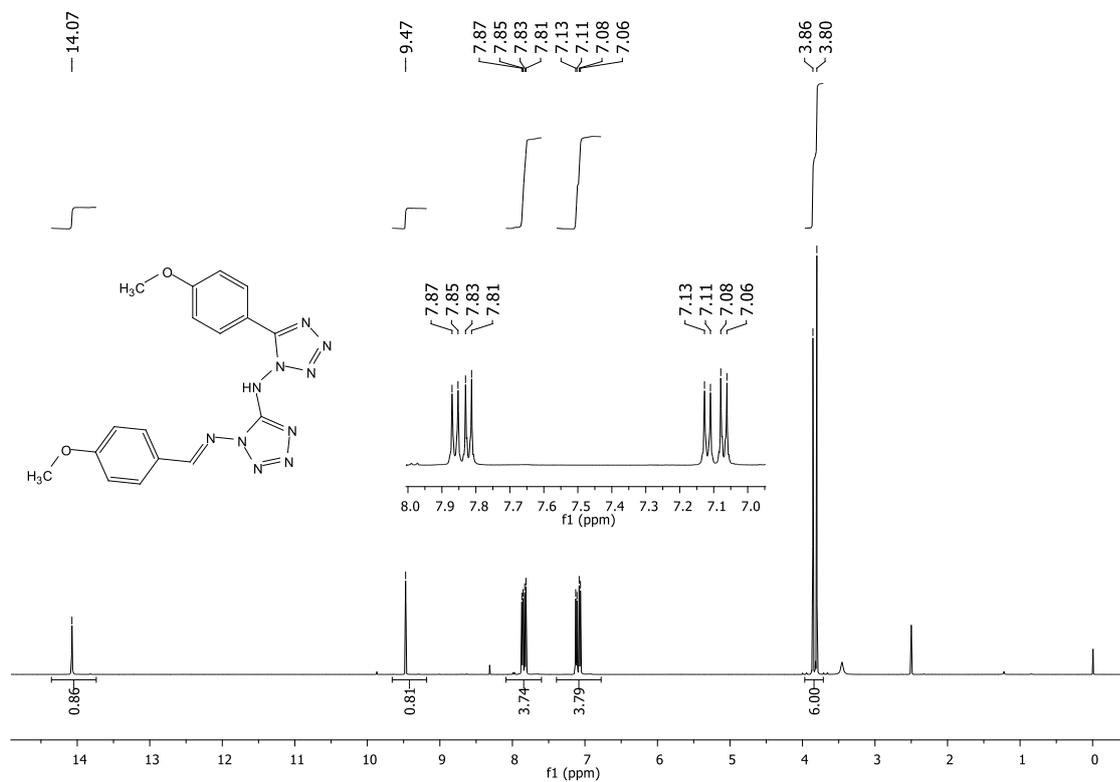
Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, DMSO- d_6) de **82a**.

RDA-361B PROTON

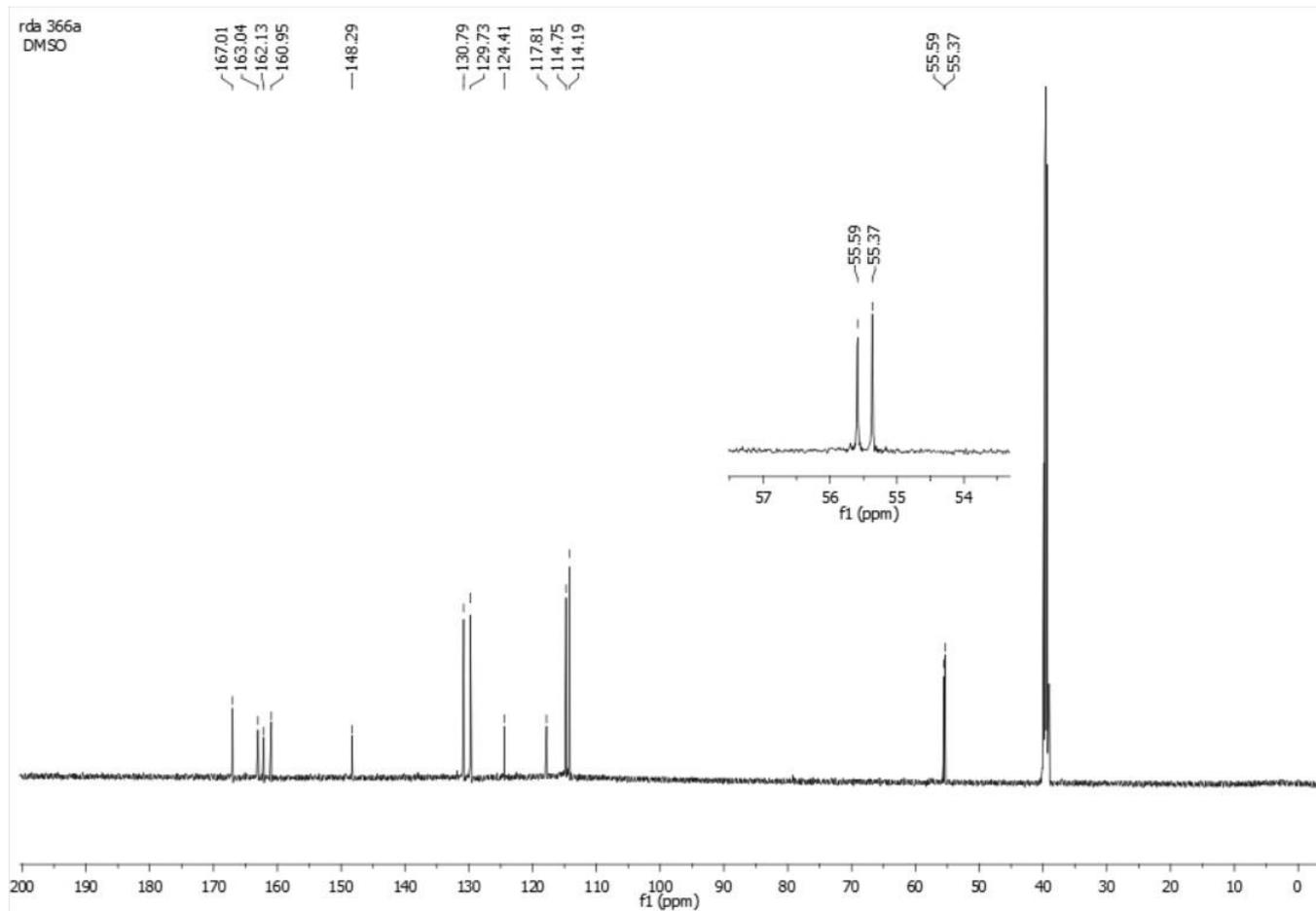
Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) de **83a**.Espectro de RMN de ^1H (500MHz, DMSO-d_6) de **84**.



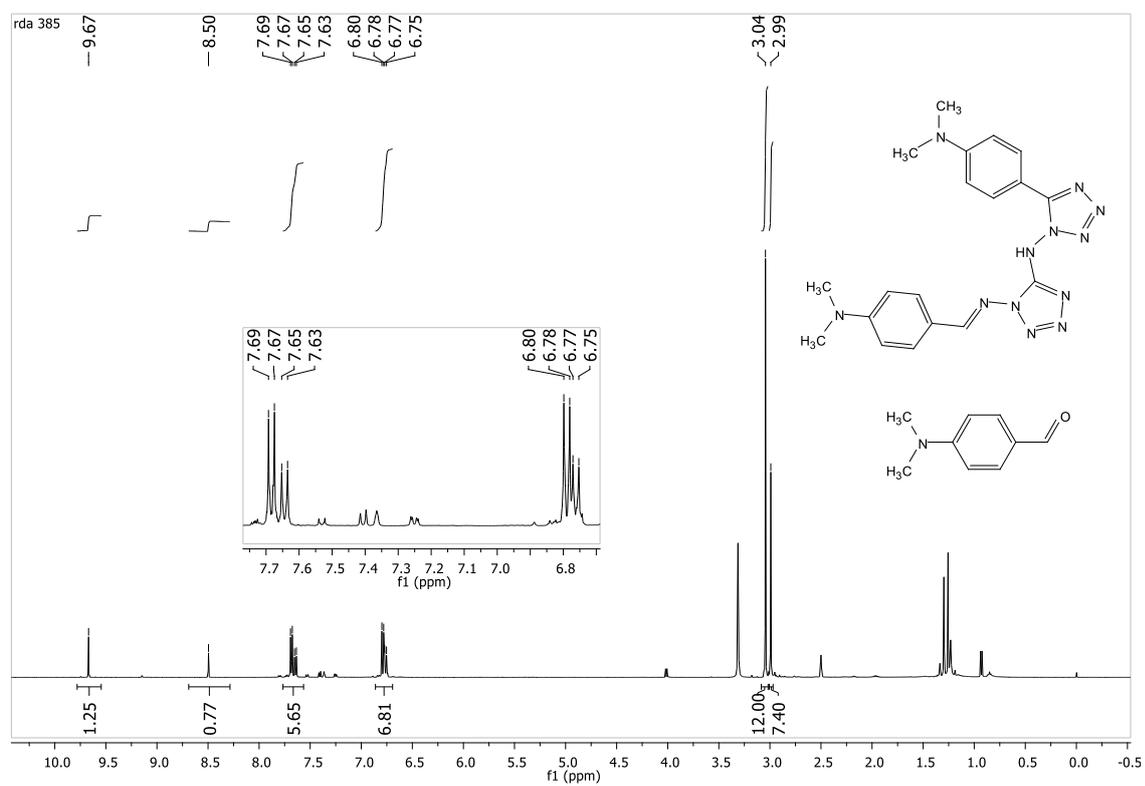
Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, DMSO- d_6) de **84**.



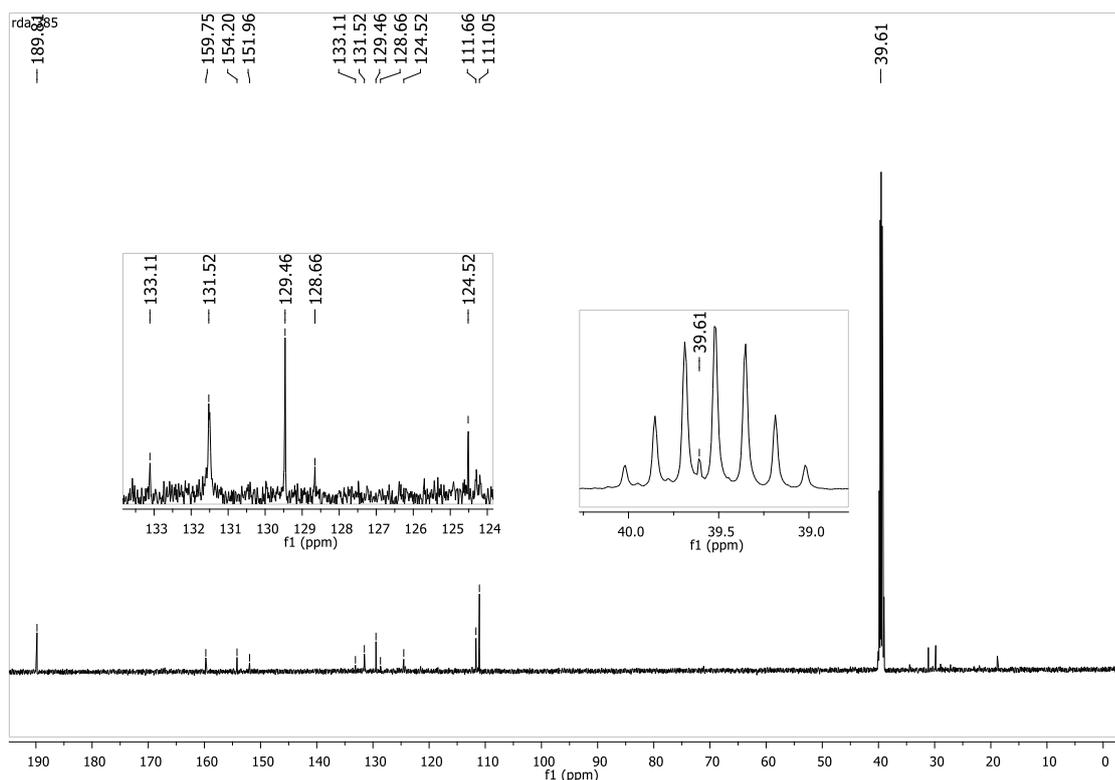
Espectro de RMN de ^1H (500MHz, DMSO- d_6) de **82c**.



Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, DMSO- d_6) de **82c**.



Espectro de RMN de ^1H (500MHz, DMSO- d_6) de **82d**.



Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, DMSO- d_6) de **82d**.

Cálculo do rendimento de **82d**:

$$P[\%] = \frac{n\text{Int}_t \cdot \text{MW}_t}{n\text{Int}_t \cdot \text{MW}_t + \sum_1^u (n\text{Int}_u \cdot \text{MW}_u)} \times 100$$

Formula geral da pureza P, onde MW é o peso molecular, u é o número de impurezas, t é o analito alvo e nInt é a integral normalizada.[99]

| | integral | nInt _t | n° H | nInt _u |
|----------|----------|-------------------|------|-------------------|
| analito | 12.00 | 1.00 | 12 | 1.00 |
| impureza | 7.40 | 0.62 | 6 | 1.24 |

$$n\text{Int}_u = 0.62 \times 2 = \underline{1.24}$$

$$P[\%] = \frac{1 \cdot (418,47)}{1 \cdot (418,47 + 1,24(149,19))} \cdot 100$$

$$\frac{418,47}{603,4656} \cdot 100 = 69,34\%$$

• **M_{Total} do sólido = 0,0415g**

69,34% de 0,0415g = 0,0288g

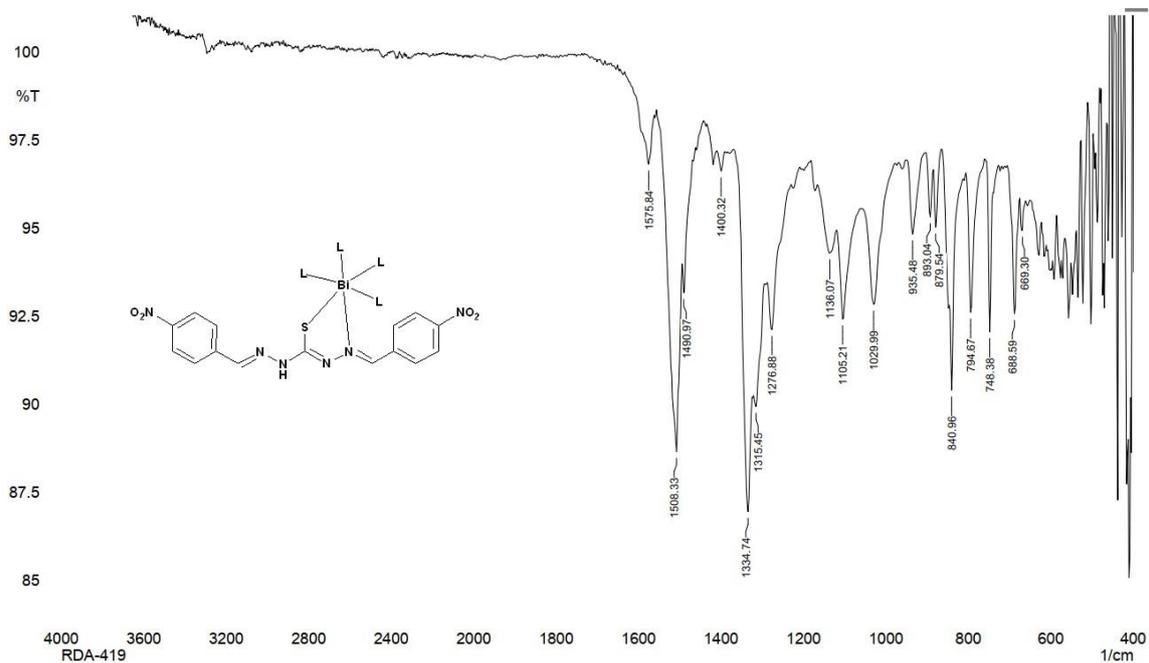
• Rendimento

0,4282g ----- 100%

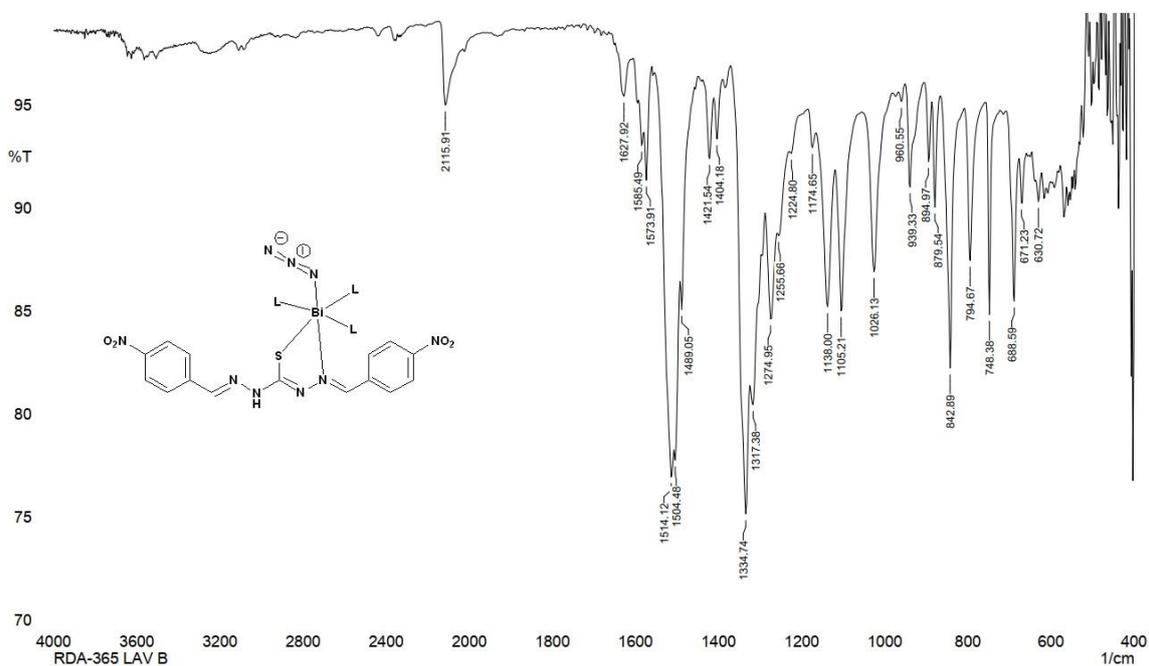
0,0288g ----- X

X = 6,72 %

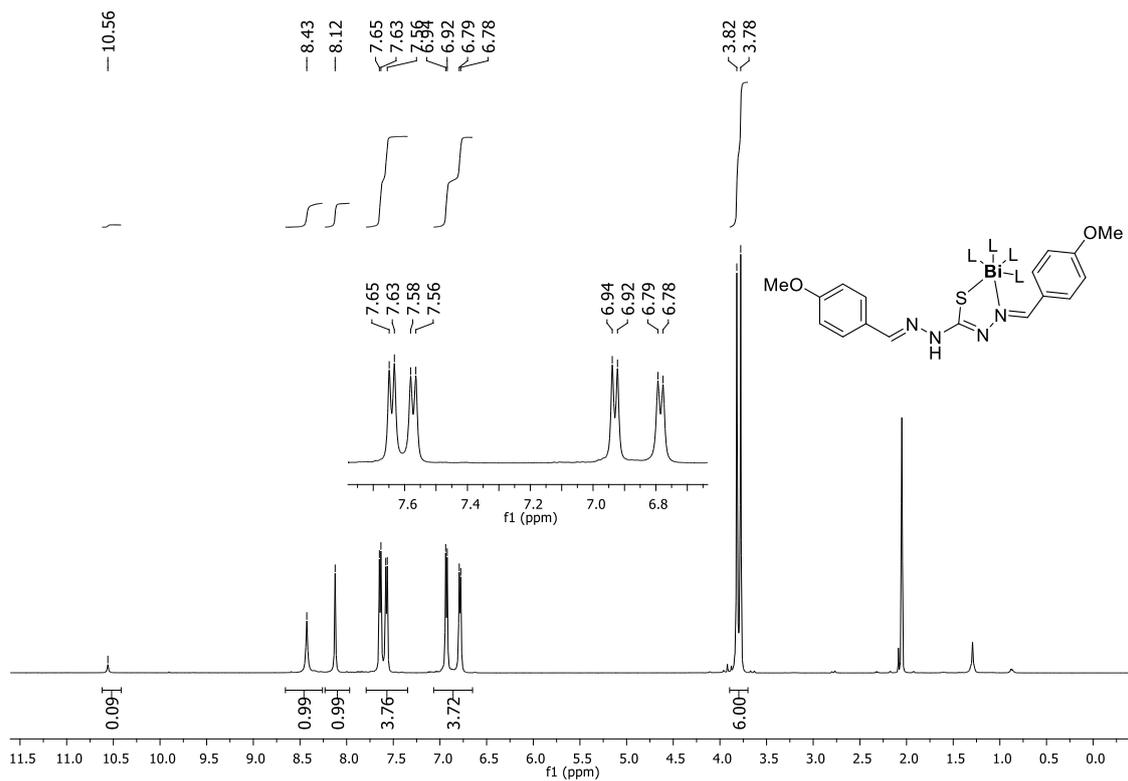
Síntese de complexos de Bismuto



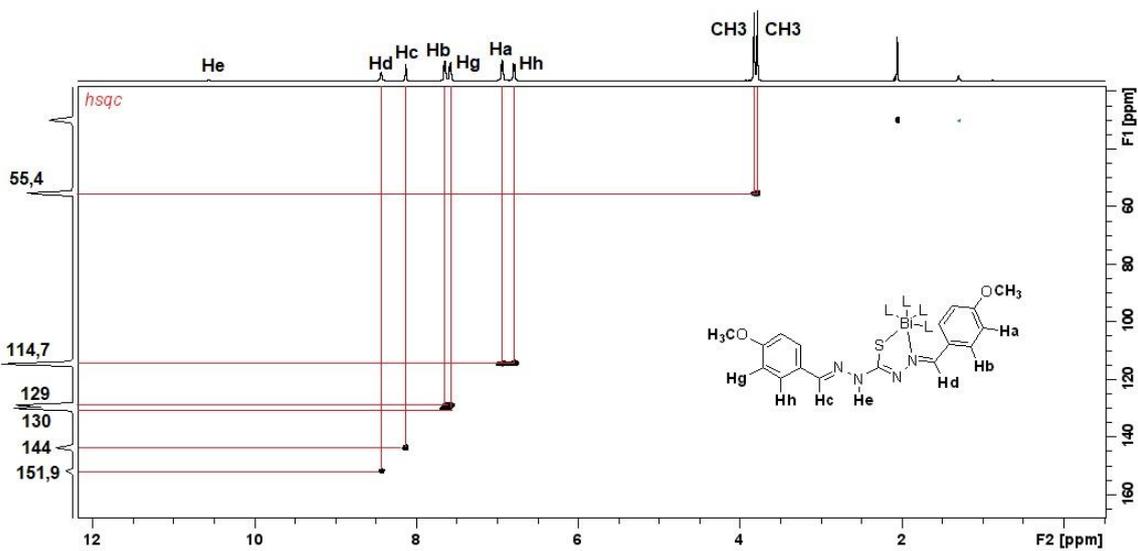
Espectro de Infravermelho (ATR) de **85a (SA)**.



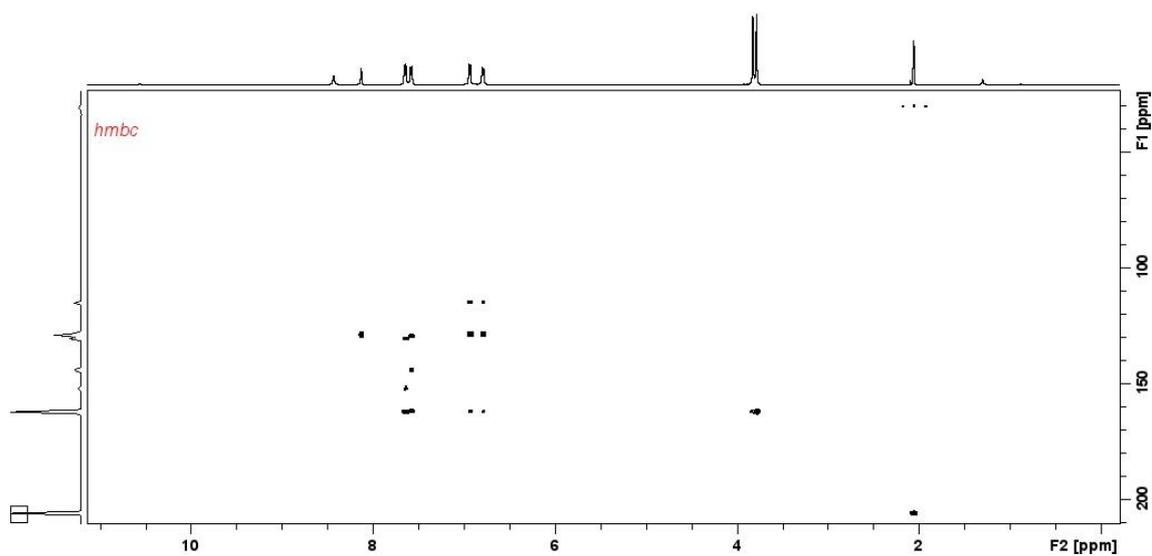
Espectro de Infravermelho (ATR) de **85a (CA)**.



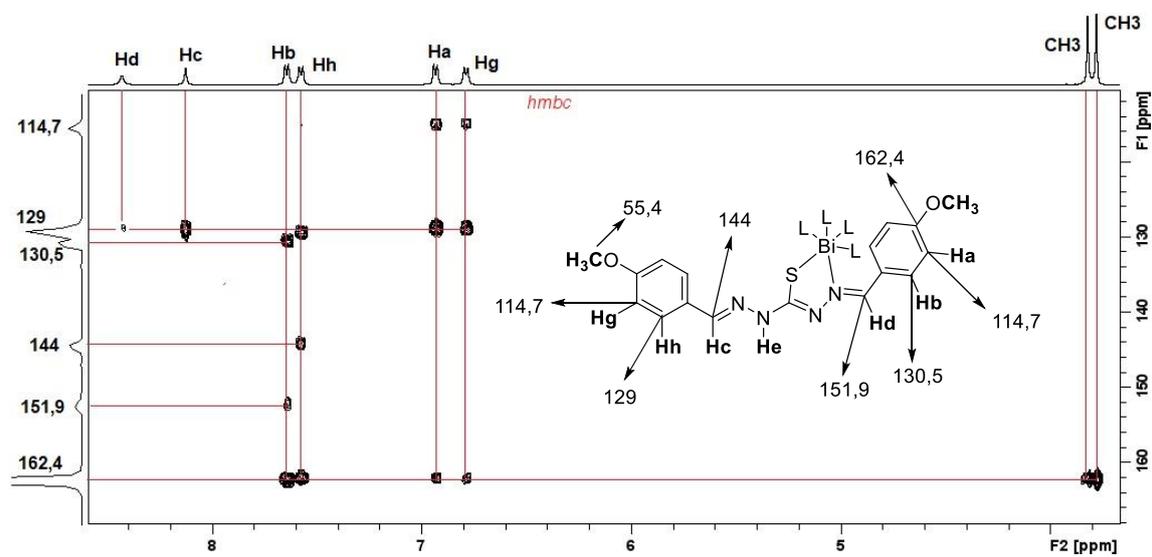
Espectro de RMN de ^1H (500MHz, acetona- d_6) de **85b (SA)**.



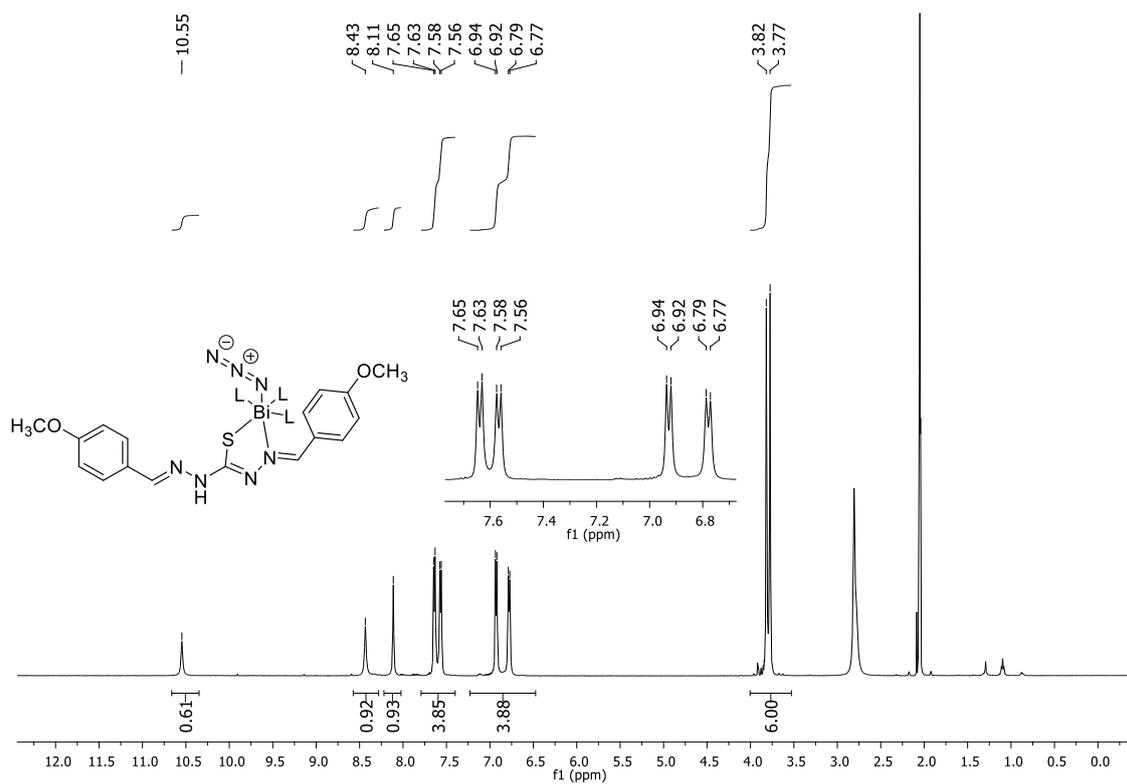
Espectro de RMN HSQC (acetona- d_6) de **85b (SA)**.



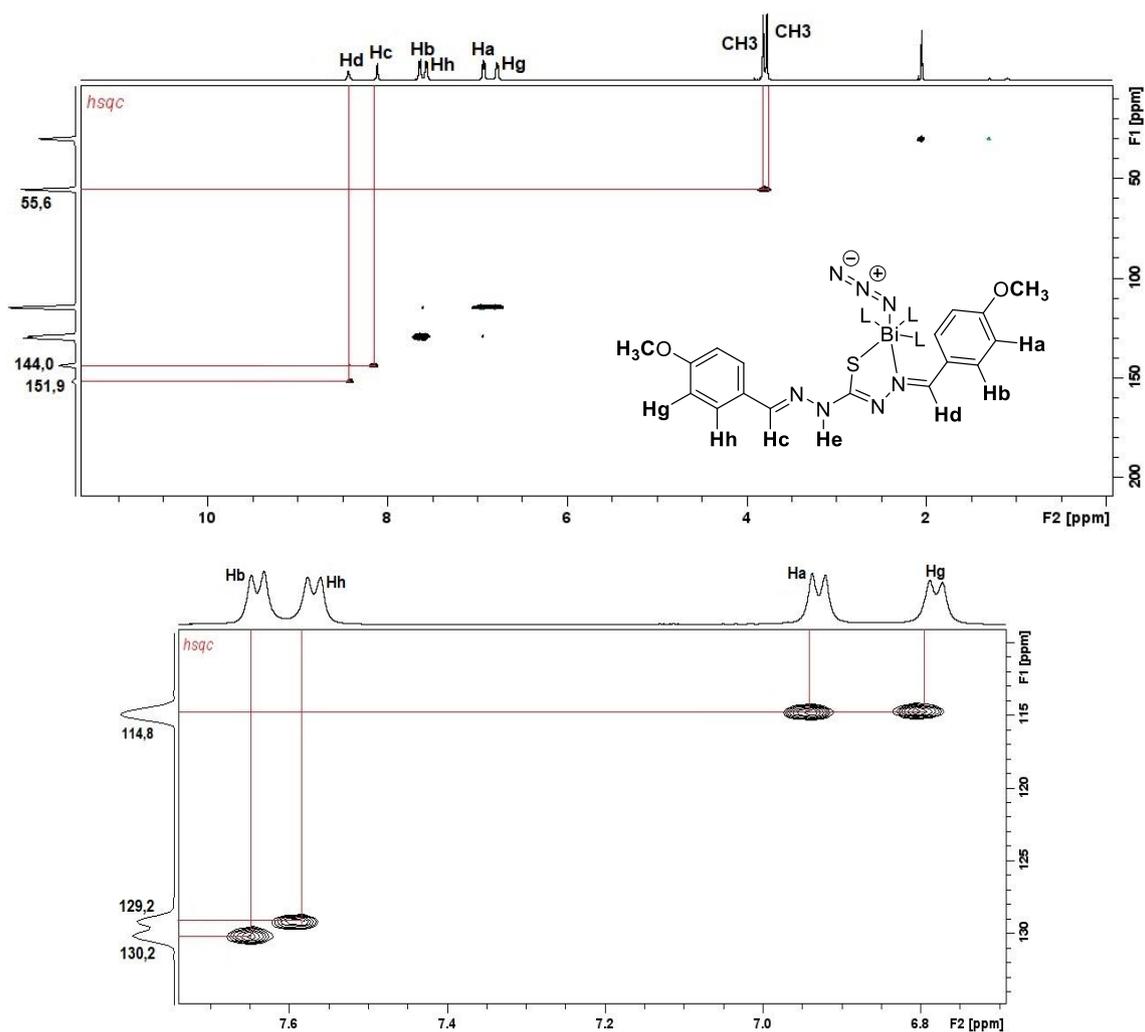
Espectro de RMN HMBC (acetona- d_6) de **85b (SA)**.



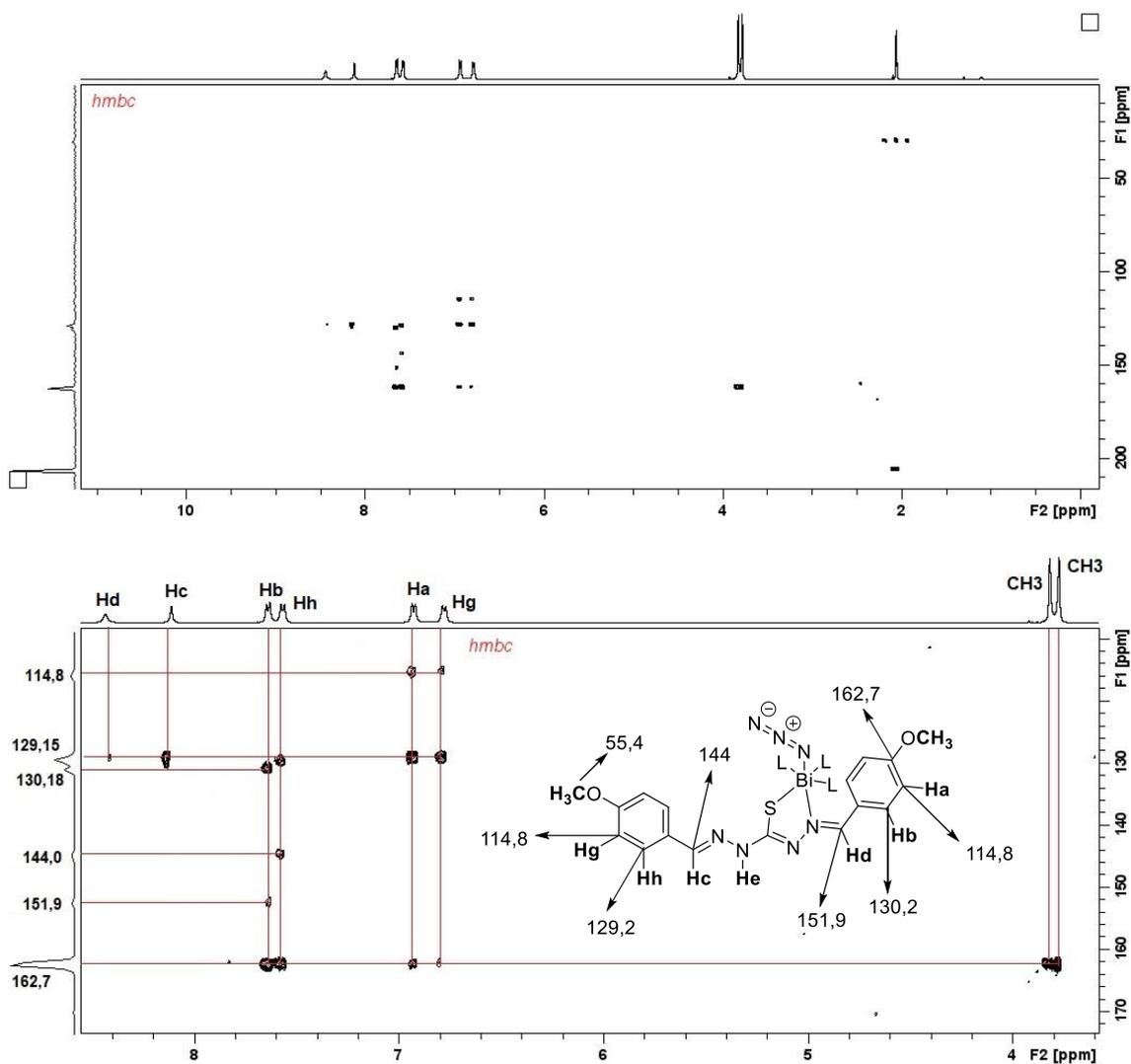
Espectro expandido de RMN HMBC (acetona- d_6) de **85b (SA)**.



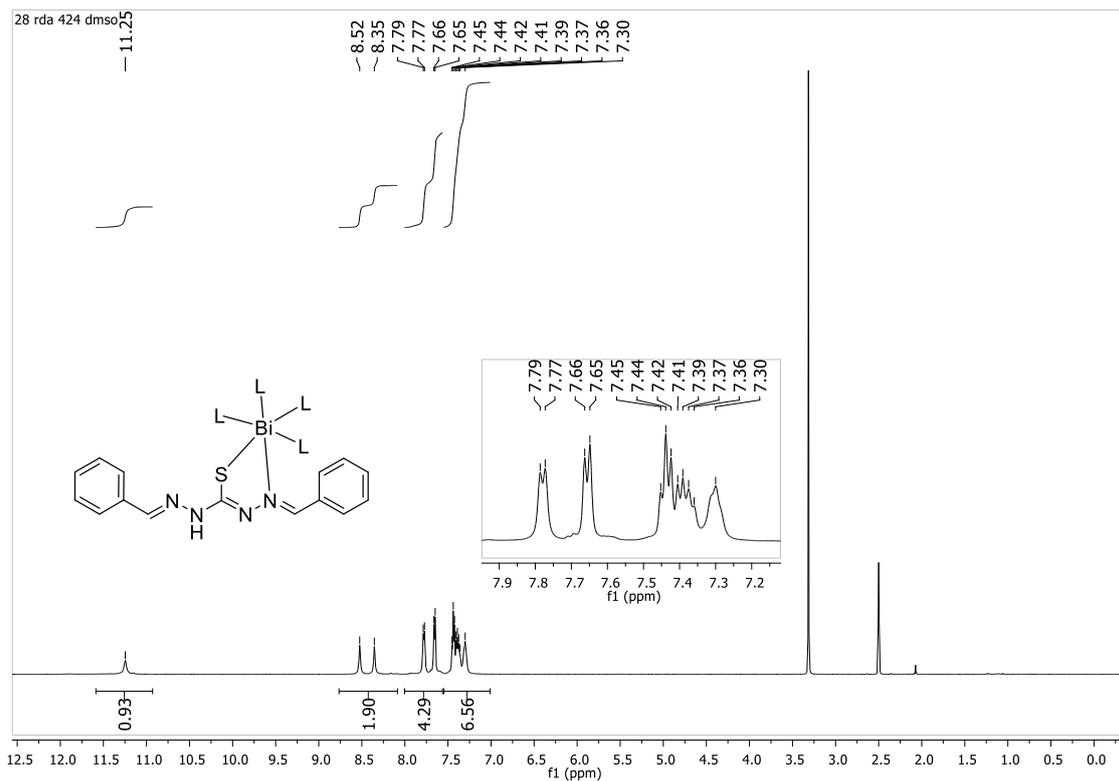
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, acetona-d₆) de **85b (CA)**.



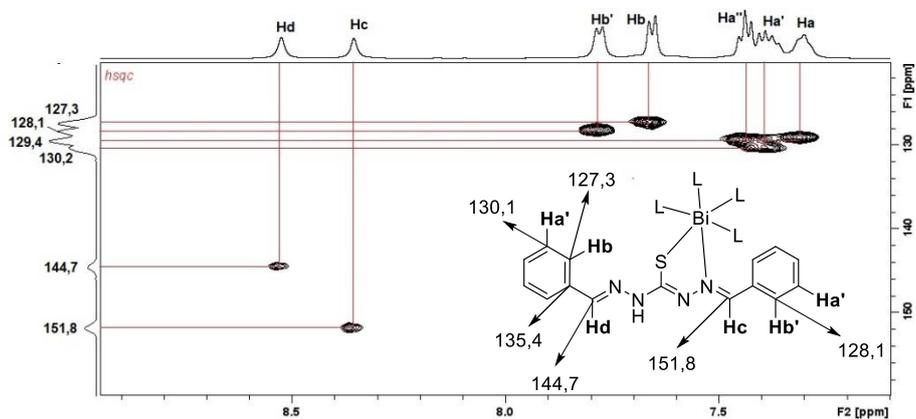
Espectro completo e expandido de RMN HSQC (acetona-d₆) de **85b (CA)**.



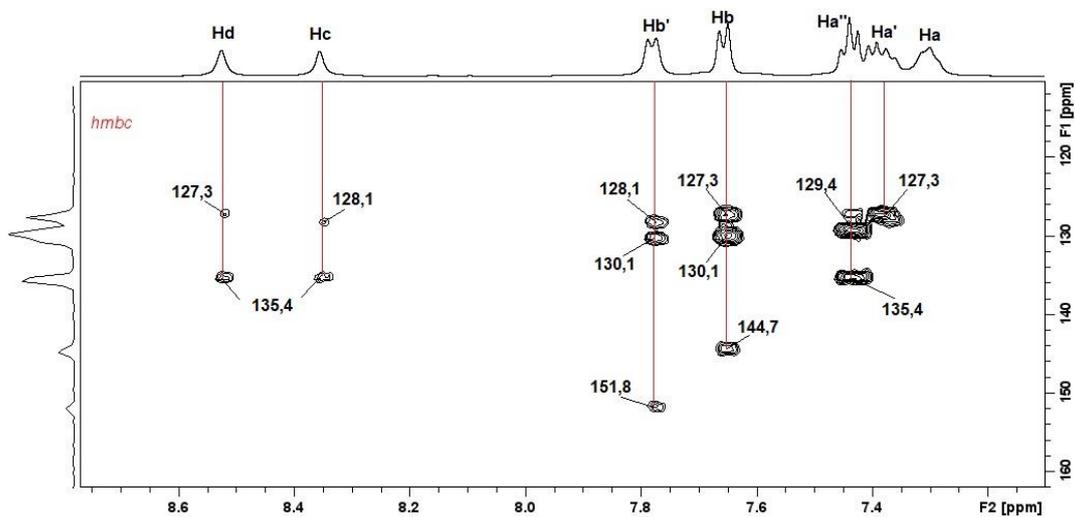
Espectro completo e expandido de RMN HMBC (acetona-d₆) de **85b** (CA).



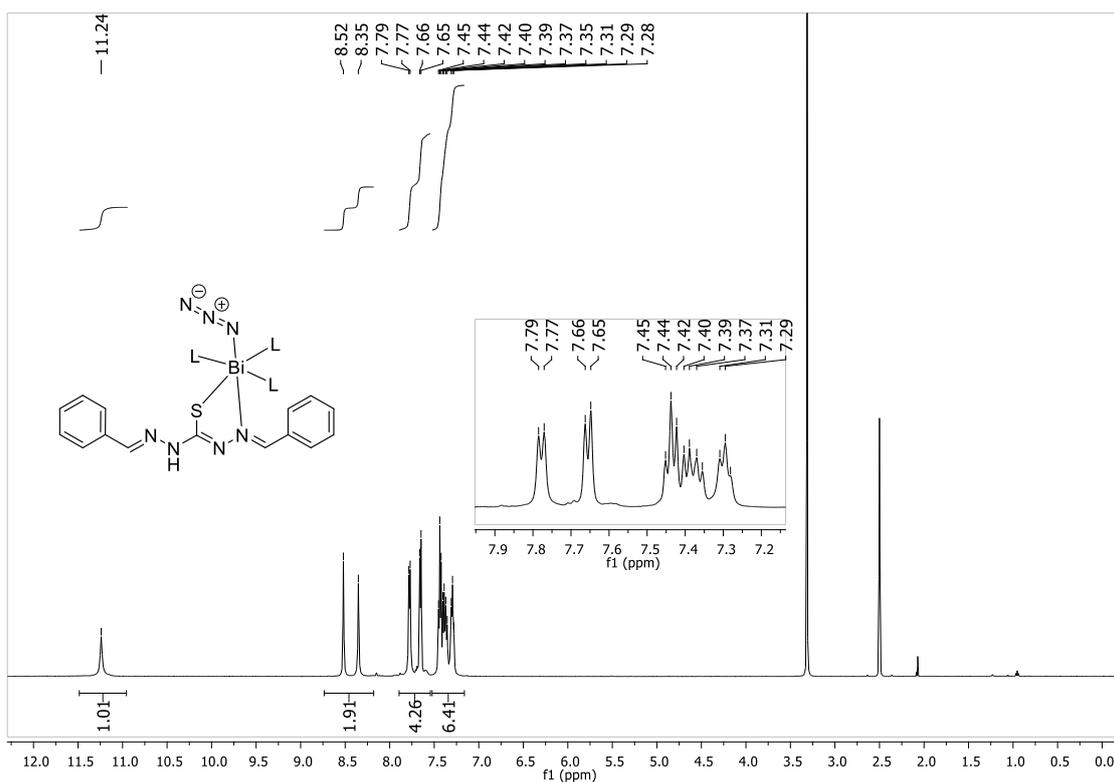
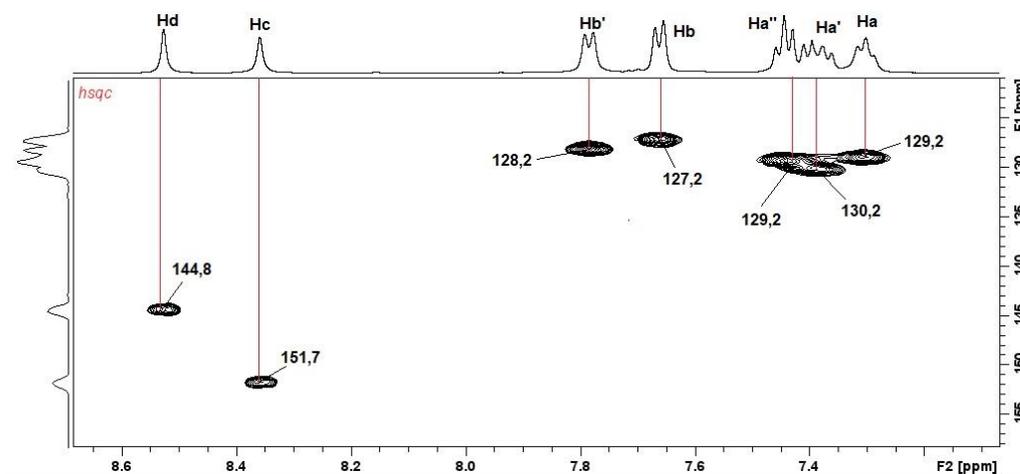
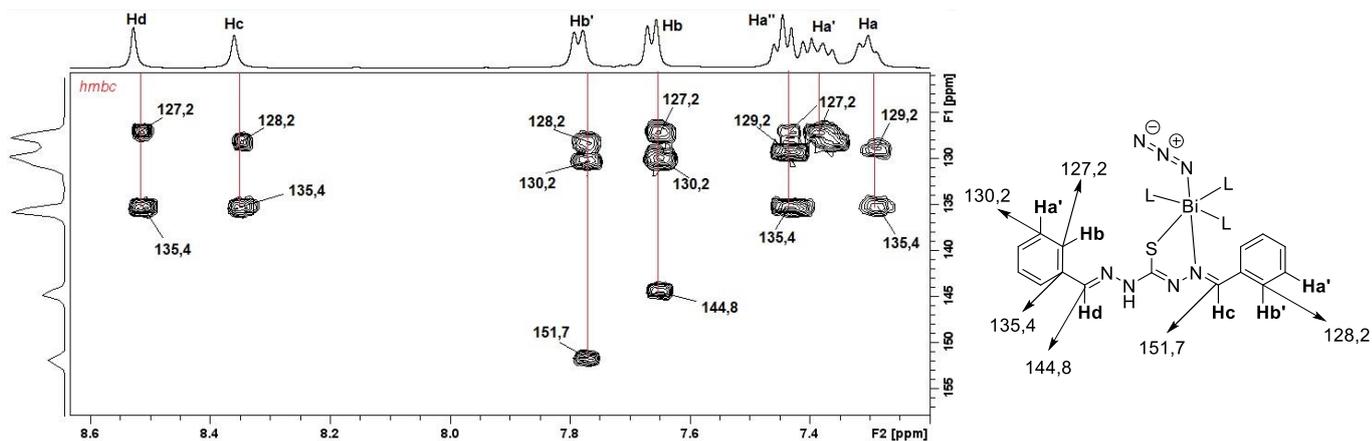
Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6) de **85c (SA)**.

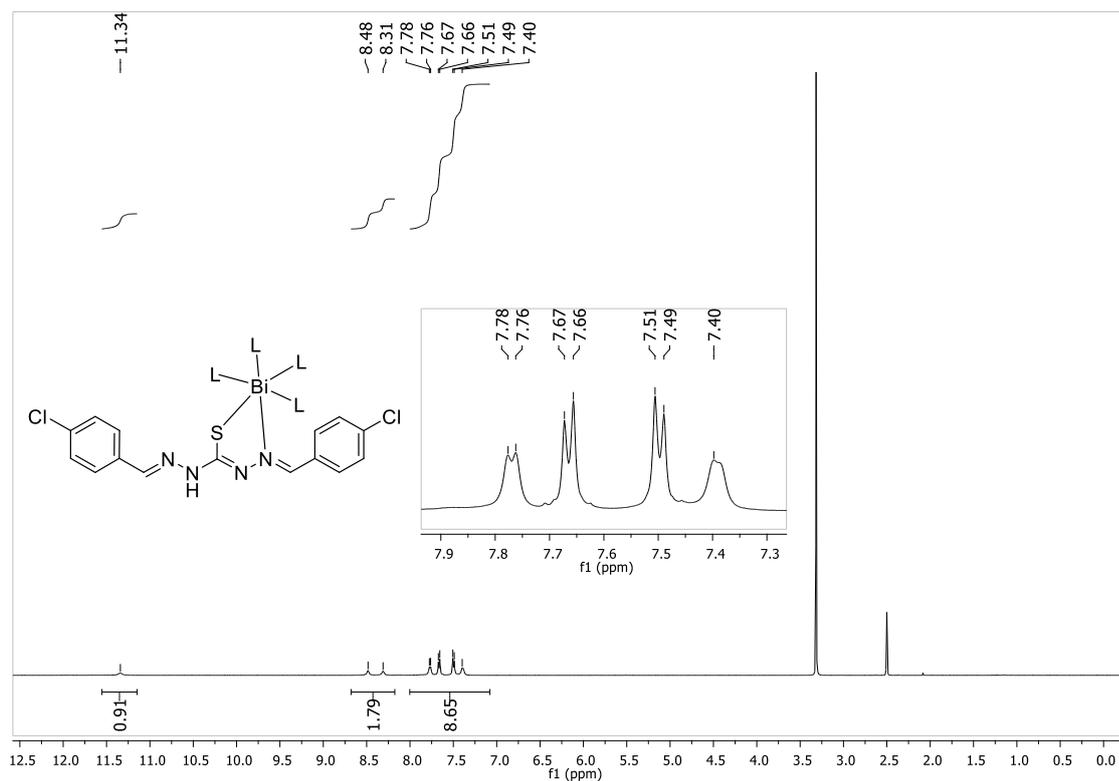


Espectro de RMN HSQC (DMSO- d_6) de **85c (SA)**.

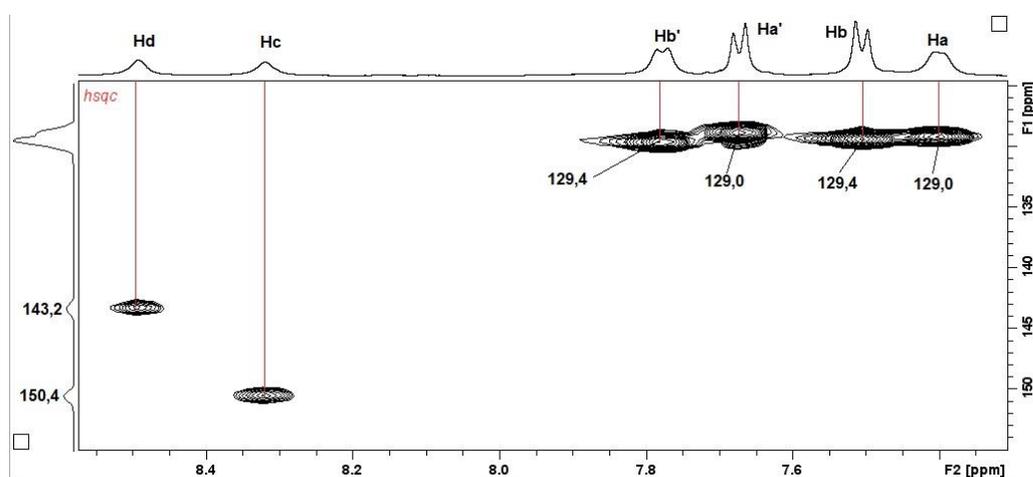


Espectro de RMN HMBC (DMSO- d_6) de **85c (SA)**.

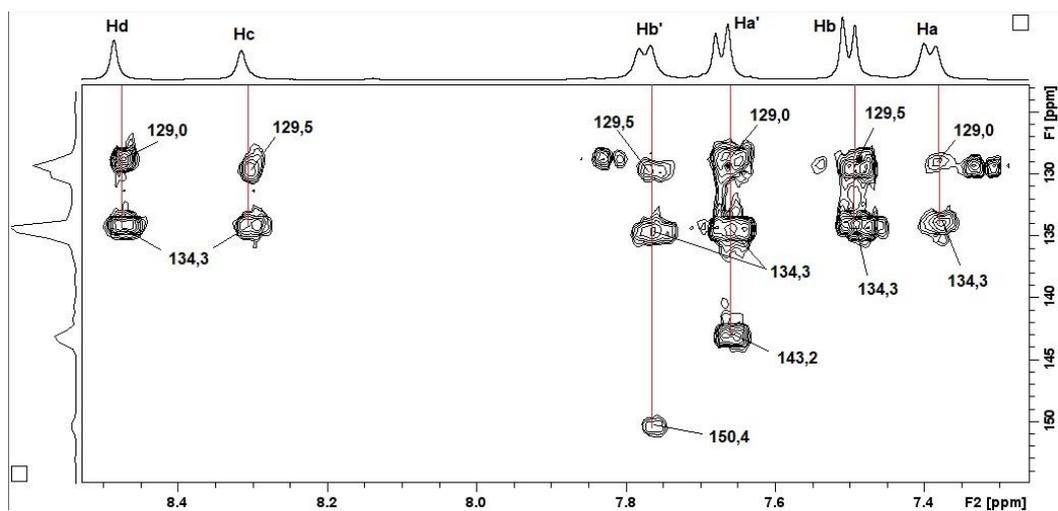
Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6) de **85c** (CA).Espectro de RMN HSQC (DMSO- d_6) de **85c** (CA).Espectro de RMN HMBC (DMSO- d_6) de **85c** (CA).



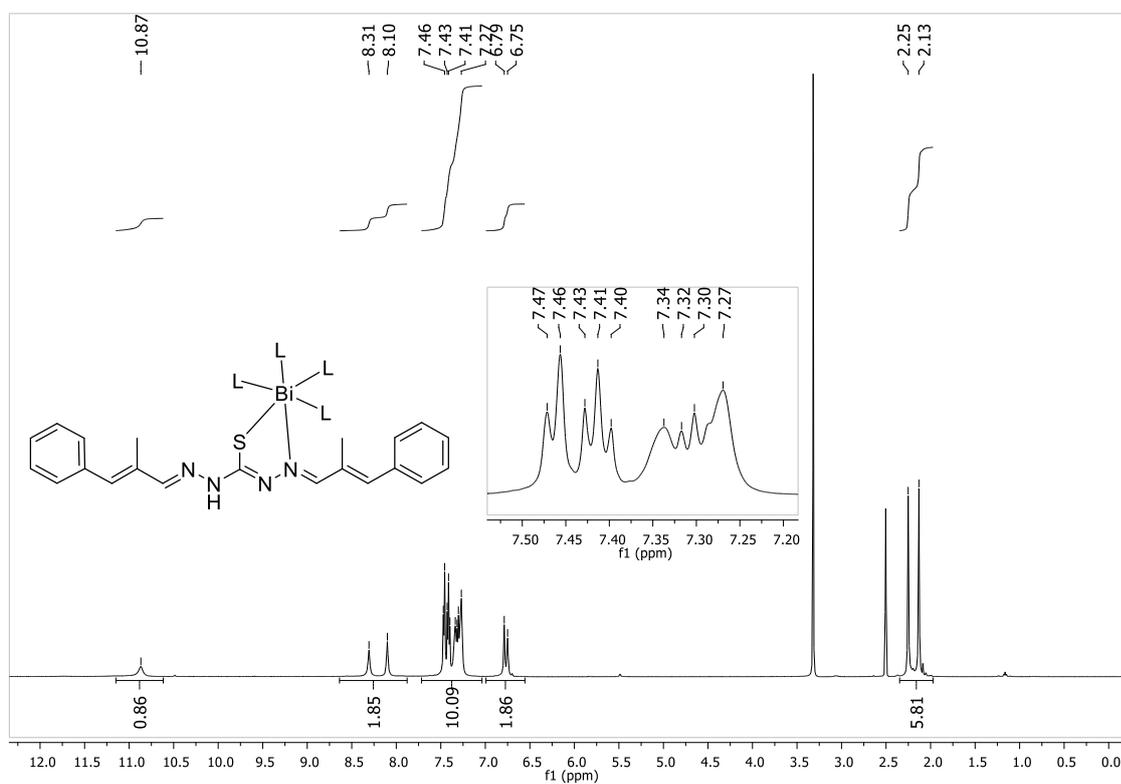
Espectro de RMN ^1H (DMSO-d₆) de **85e (SA)**.



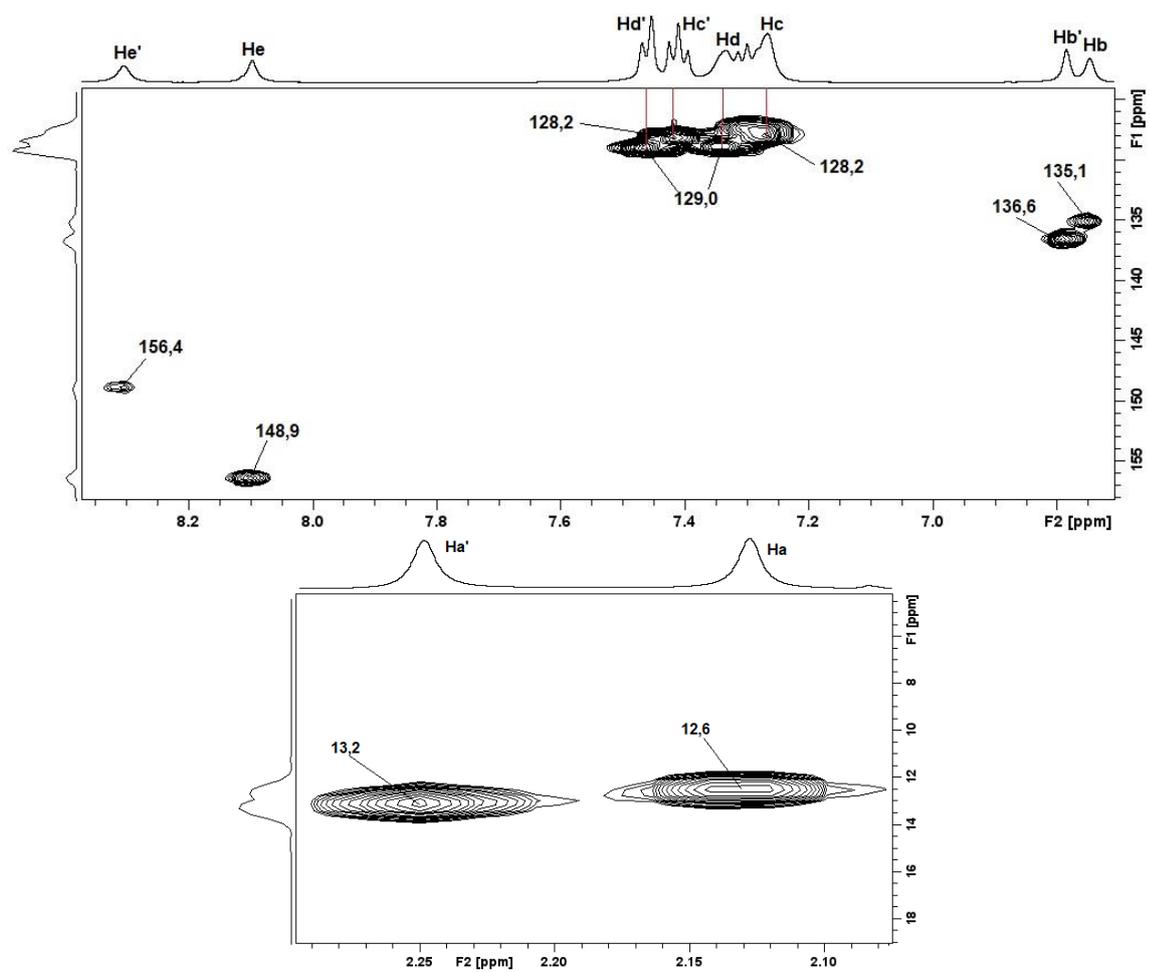
Espectro de RMN HSQC (DMSO-d₆) de **85e (SA)**.



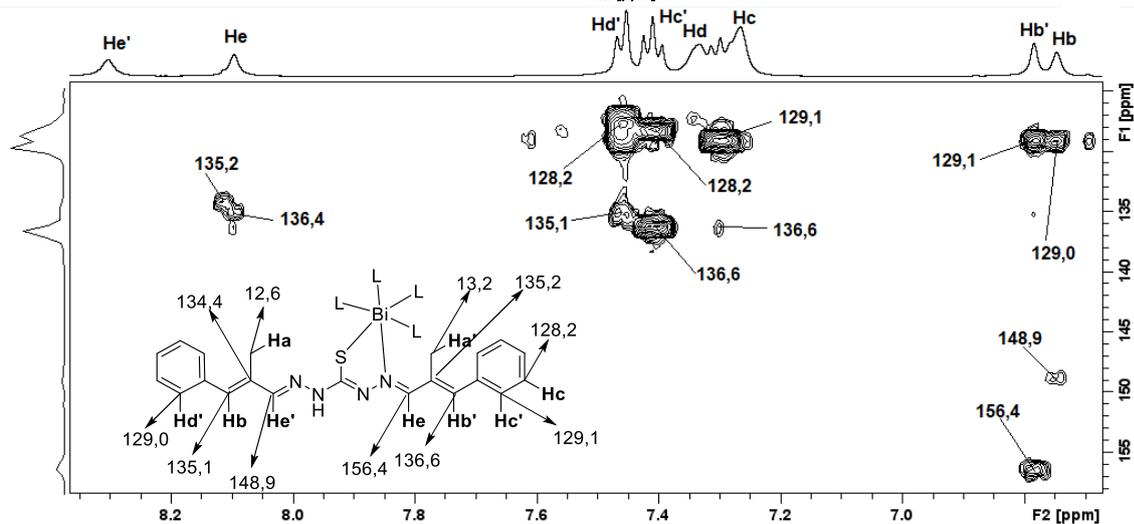
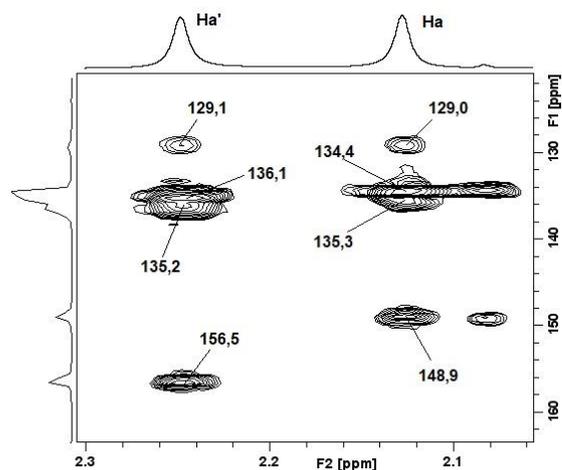
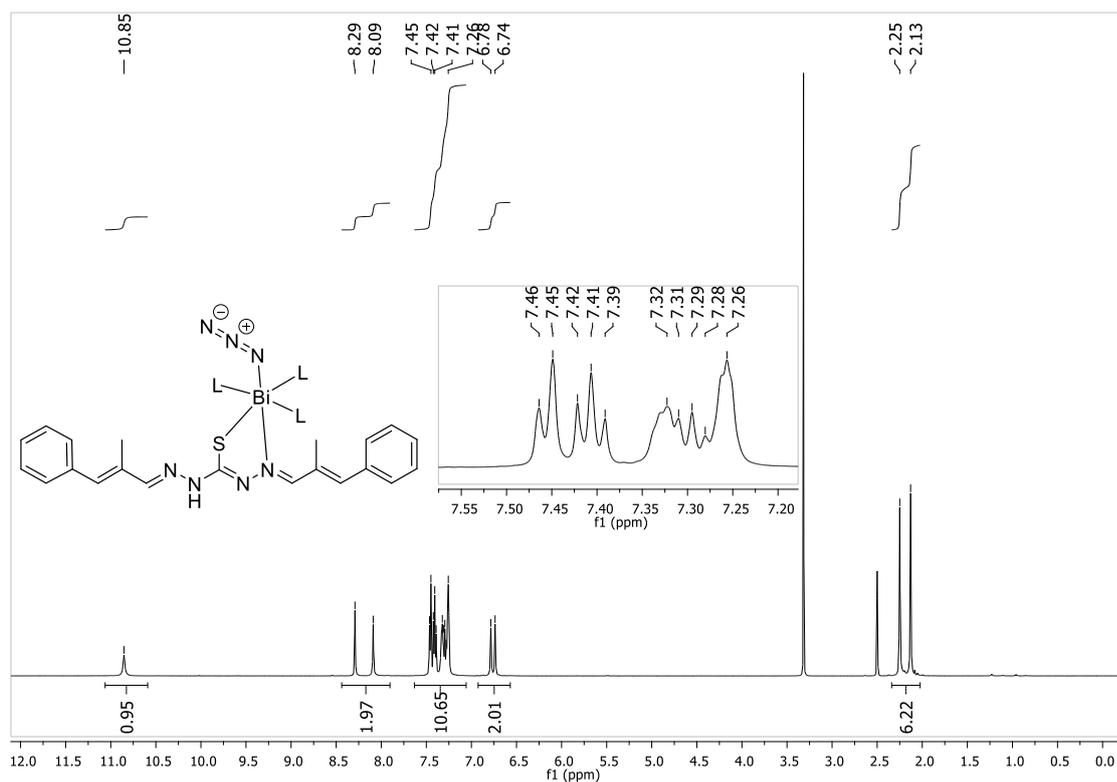
Espectro de RMN HMBC (DMSO-d₆) de **85e (CA)**

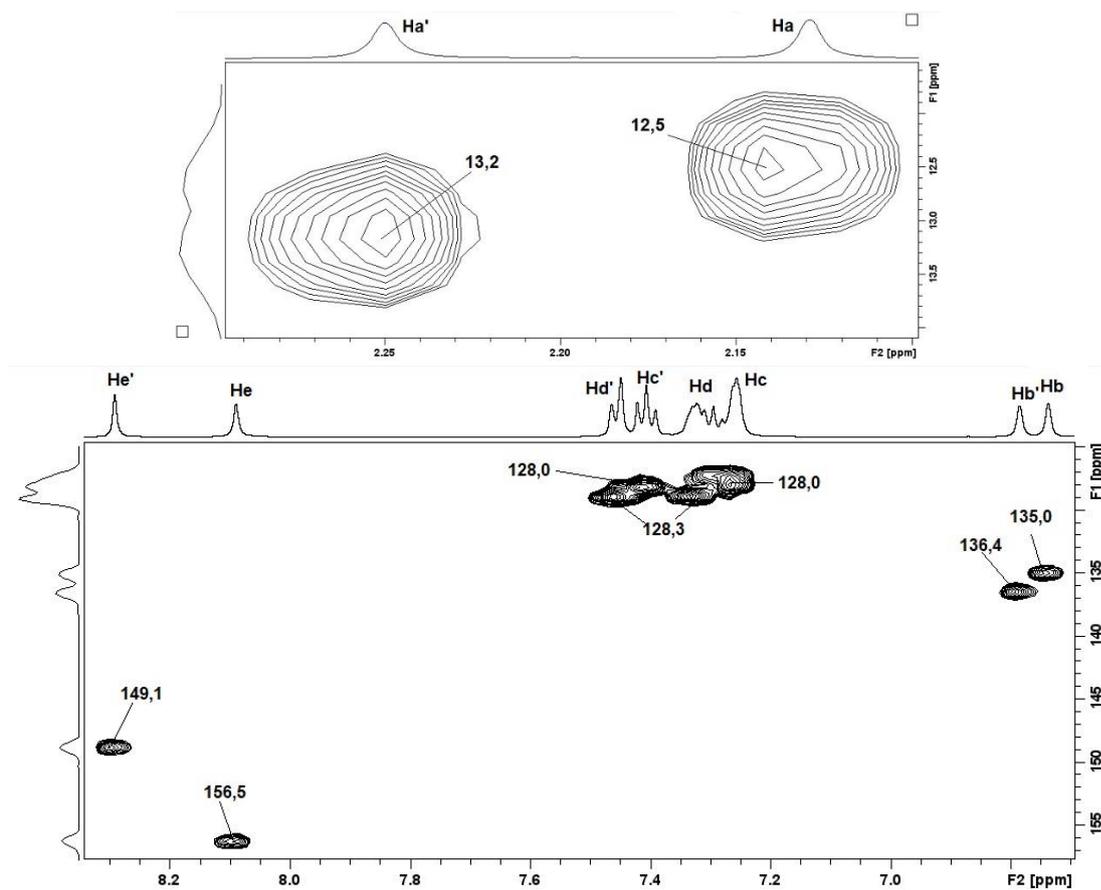
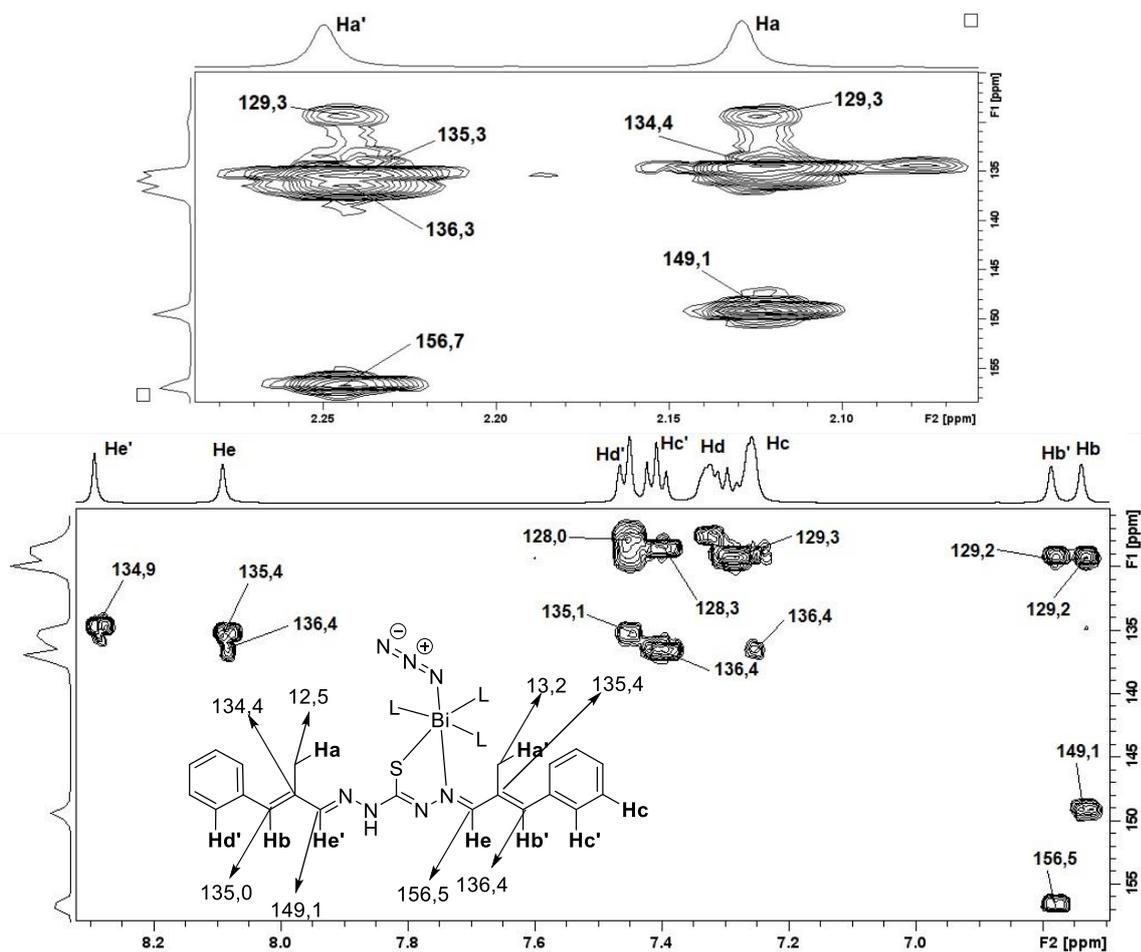


Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) de **85f (SA)**.



Espectro de RMN HSQC (DMSO-d₆) de **85f (SA)**

Espectro de RMN HMBC (DMSO-d₆) de **85f (SA)**Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) de **85f (CA)**.

Espectro de RMN HSQC (DMSO- d_6) de **85f** (CA)Espectro de RMN HMBC (DMSO- d_6) de **85f** (CA)

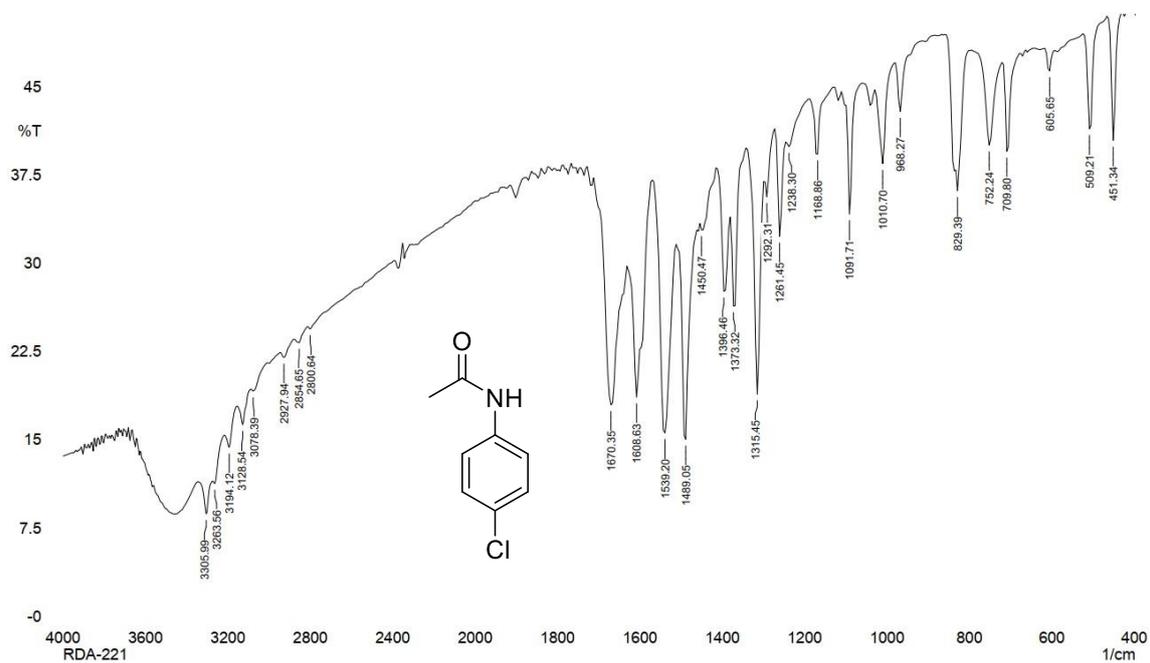
Parte 2 - Aplicação da Quimiometria na síntese de intermediários sintéticos.

Capítulo 1 – Quimiometria e síntese orgânica.

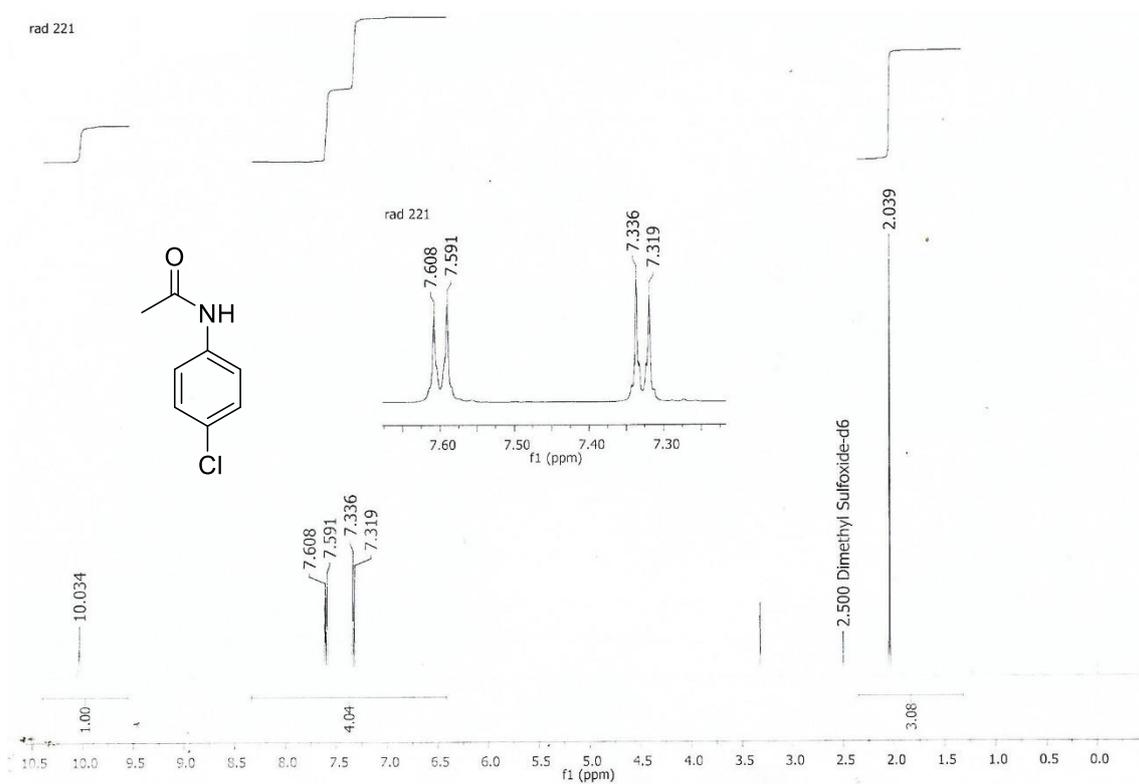
DOI das publicações separadas por ano.

| 2014 | 2015 | 2016 |
|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 10.1021/ol500198c | 10.1002/adsc.201500133 | 10.1021/acs.oprd.6b00117 |
| 10.1002/ejoc.201402684 | 10.1021/op500351q | 10.1021/acs.oprd.6b00310 |
| 10.1080/00397911.2014.893359 | 10.1021/op500295a | 10.3389/fchem.2016.00016 |
| 10.1021/op4003483 | 10.1021/op500297g | 10.1021/acs.oprd.5b00405 |
| 10.1021/jo500915r | 10.1021/op500312e | 10.1016/j.carbpol.2015.11.056 |
| 10.1021/op5002353 | 10.1021/acs.oprd.5b00214 | 10.1007/s11144-016-1013-x |
| 10.1021/op500074h | 10.1021/acs.oprd.5b00251 | 10.1016/j.cattod.2015.07.018 |
| 10.1021/op400302b | 10.1039/c5ra16102a | 10.1021/acs.oprd.6b00243 |
| 10.1039/c4nj00601a | 10.1016/j.carbpol.2015.06.067 | |
| 10.1016/j.molcatb.2014.02.002 | 10.1016/j.electacta.2015.04.160 | |
| 10.1021/op5002462 | 10.1007/s00706-015-1486-8 | |
| 10.1021/op5001012 | 10.1021/acs.oprd.5b00143 | |
| 2017 | 2018 | 2019 |
| 10.1021/acs.oprd.6b00318 | 10.1021/acs.oprd.8b00306 | 10.1021/acs.joc.8b02351 |
| 10.3762/bjoc.13.18 | 10.1021/acssuschemeng.7b04643 | 10.1021/acs.iecr.9b01463 |
| 10.1021/acs.oprd.7b00223 | 10.1021/acssuschemeng.8b00176 | 10.1021/acssuschemeng.9b00624 |
| 10.1021/acs.oprd.7b00170 | 10.1021/acs.oprd.8b00165 | 10.1021/acssuschemeng.8b05095 |
| 10.1021/acs.oprd.6b00400 | 10.1021/acs.oprd.7b00281 | 10.1021/acs.oprd.9b00123 |
| 10.1021/acs.oprd.7b00279 | 10.1021/acs.oprd.8b00011 | 10.1021/acs.oprd.9b00241 |
| 10.1021/jacs.6b12722 | 10.1021/acs.oprd.7b00266 | 10.1021/acs.oprd.9b00233 |
| 10.1021/acs.oprd.6b00287 | 10.1021/acs.oprd.8b00185 | 10.1021/acs.oprd.9b00009 |
| | issn: 0975-0304/09, vol.10, No 2 | 10.1080/10406638.2019.1666886 |
| | 10.1016/j.carbpol.2018.04.042 | 10.2174/1570179415666181113144357 |
| | 10.21577/0103-5053.20180125 | 10.1002/anie201912169 |
| | | 10.1016/j.carbpol.2019.03.063 |
| | | 10.1098/rsos.190166 |
| 2020 | | |
| | 10.1021/acs.oprd.0c00149 | |
| | 10.1021/acs.oprd.0c00289 | |
| | 10.1021/acs.oprd.9b00462 | |
| | 10.31788/RJC.2020.1325258 | |
| | 10.3390/en13030741 | |
| | 10.3390/molecules25163574 | |
| | 10.1021/acs.oprd.9b00468 | |
| | 10.1080/00397911.2020.1757112 | |
| | 10.1016/j.carbpol.2020.116091 | |
| | 10.1039/d0ra05424k | |
| | 10.1016/j.compchemeng.2020.106778 | |

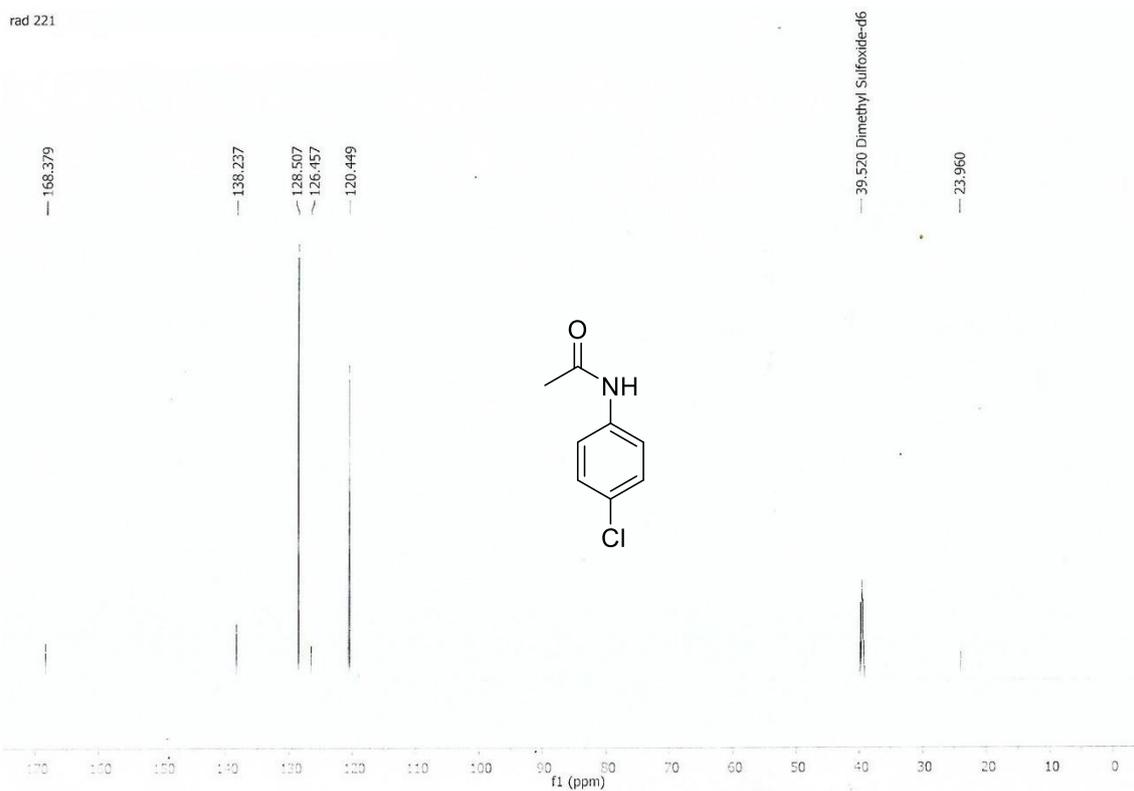
Capítulo 2 - Avaliação Quimiométrica à produção limpa: cloração da acetanilida com ácido tricloroisocianúrico.



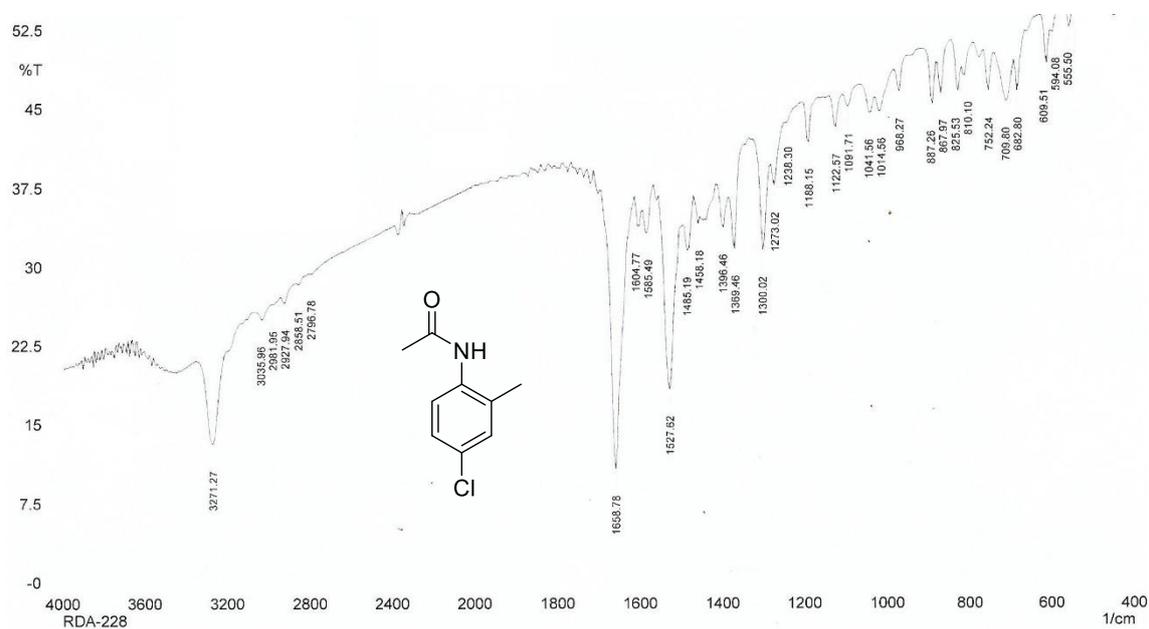
Espectro de IV (KBr) **144a**.



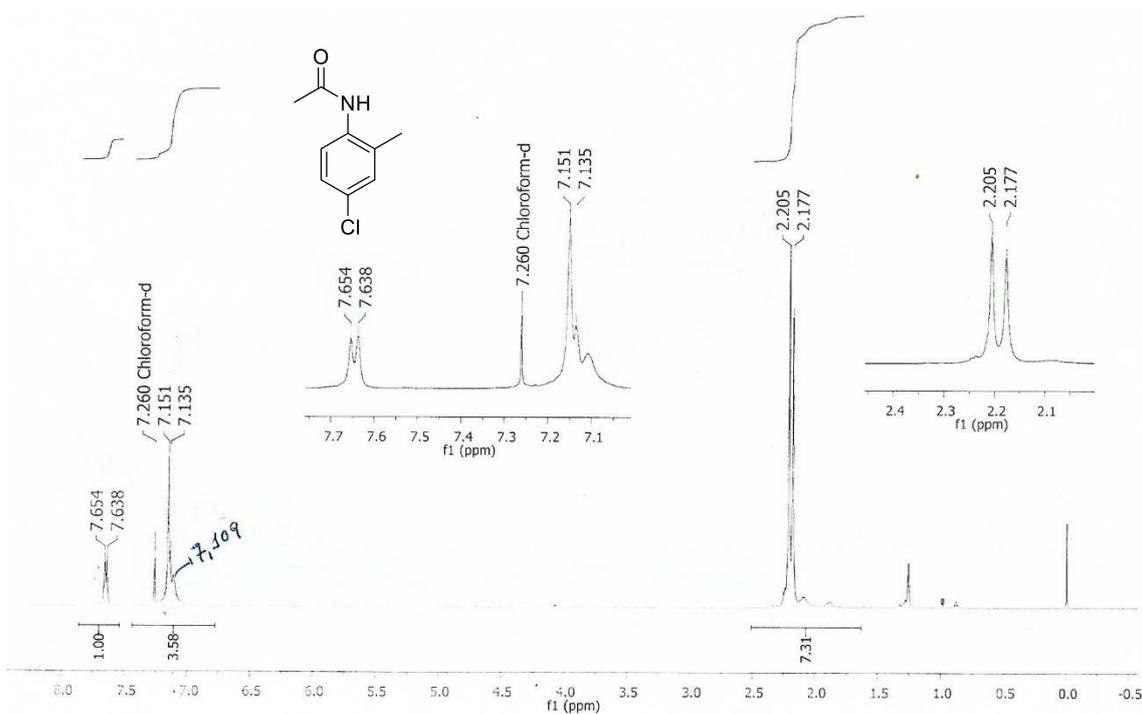
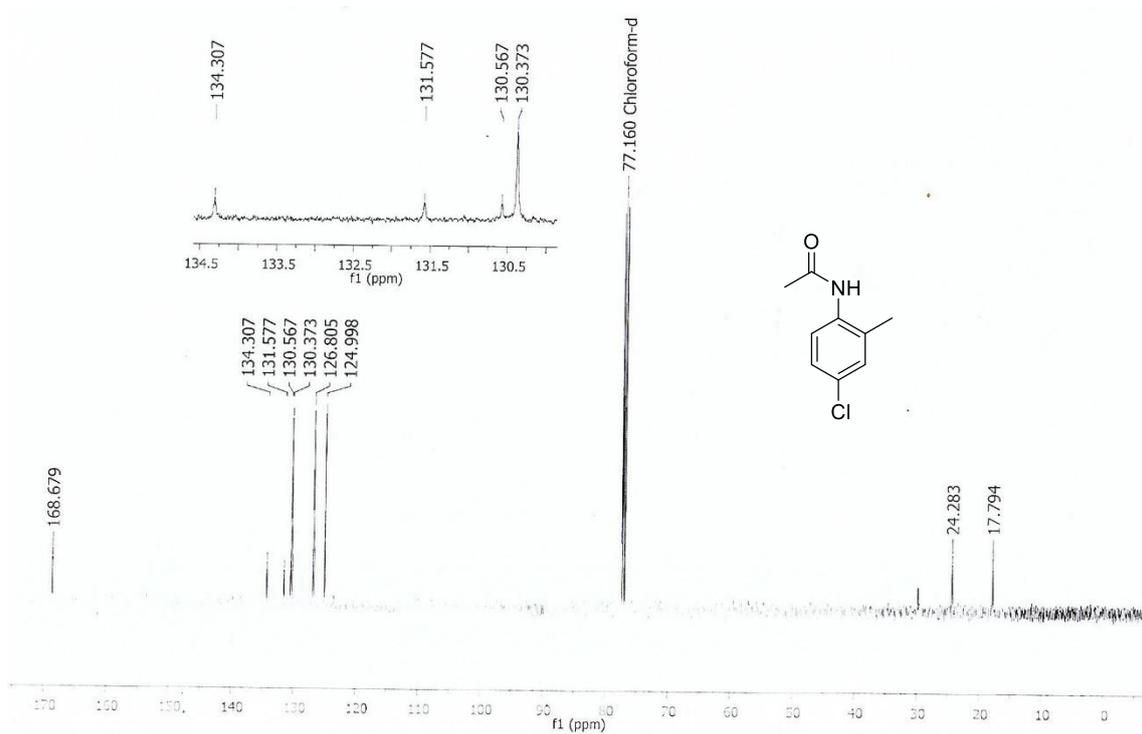
Espectro de RMN de ¹H (500MHz, DMSO-d₆) da **144a**.

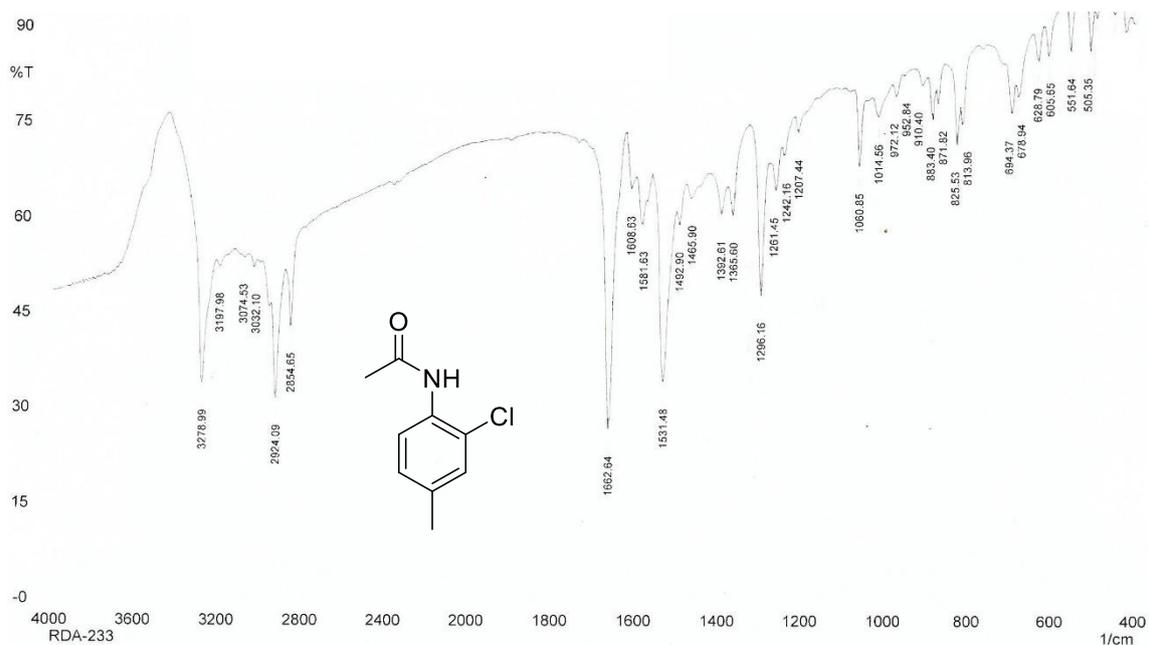


Espectro de RMN de ^{13}C (125MHz, DMSO- d_6) da **144a**.



Espectro de IV (KBr) da **144b**.

Espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) da **144b**.Espectro de RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) da **144b**.



Espectro de IV (KBr) da 144f.

Anexos

Parte 1 - Síntese de compostos Nitrogenados.



Anexo 1. Tubo do reator de micro-ondas após reação de tetrazoilação.[28]

Referências

- [1] D. Margetić and V. Štrukil, *Mechanochemical Organic Synthesis*. Cathleen Sether, 2016.
- [2] S. Cunha *et al.*, “Guanylation of thiosemicarbazones: A new synthetic route to polysubstituted guanylhydrazones with antimicrobial activity,” *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 20, no. 4, pp. 627–634, 2009, doi: 10.1590/S0103-50532009000400006.
- [3] C. Bonaccorso, T. Marzo, and D. La Mendola, “Biological applications of thiocarbohydrazones and their metal complexes: A perspective review,” *Pharmaceuticals*, vol. 13, no. 1, 2020, doi: 10.3390/ph13010004.
- [4] S. C. Guha, P.C.; Dey, “Hetero-ring formations with thiocarbohydrazide. II. Condensations with diketones and aldehydes,” *Q. J. Indian Chem. Soc.*, vol. 2, pp. 225–239, 1925.
- [5] A. A. Hassan, N. K. Mohamed, A. A. Aly, and A. F. E. Mourad, “A Novel Synthesis of Heterocycles from Thiocarbohydrazides,” *Monatshefte für Chemie*, vol. 128, no. 1, pp. 61–70, 1997, doi: 10.1007/BF00807639.
- [6] A. D. Jangale, P. P. Kumavat, Y. B. Wagh, Y. A. Tayade, P. P. Mahulikar, and D. S. Dalal, “Green process development for the synthesis of aliphatic symmetrical N,N'-disubstituted thiourea derivatives in aqueous medium,” *Synth. Commun.*, vol. 45, no. 2, pp. 236–244, 2015, doi: 10.1080/00397911.2014.960939.
- [7] M. T. Muhammad, N. Ghouri, K. M. Khan, Arshia, M. I. Choudhary, and S. Perveen, “Synthesis of Thiocarbohydrazones and Evaluation of their in vitro Antileishmanial Activity,” *Med. Chem. (Los. Angeles)*, vol. 14, no. 7, pp. 725–732, Jan. 2018, doi: 10.2174/1573406414666180115094630.
- [8] M. H. Assaleh, A. R. Bo, M. Milo, M. Simi, A. D. Marinkovi, and I. N. Cvijeti, “Water-induced isomerism of salicylaldehyde and 2-acetylpyridine mono- and bis- (thiocarbohydrazones) improves the antioxidant activity: spectroscopic and DFT study,” 2019.
- [9] C. Bonaccorso, G. Grasso, N. Musso, V. Barresi, and D. F. Condorelli, “Water soluble glucose derivative of thiocarbohydrazone acts as ionophore with cytotoxic effects on tumor cells,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 182, no. September 2017, pp. 92–102, 2018, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2018.01.019.
- [10] G. Kaupp, J. Schmeyers, and J. Boy, “Iminium Salts in Solid-State Syntheses Giving 100 % Yield,” *J. für Prakt. Chemie*, p. 342, 2000.
- [11] J. M. C. Torres, A Garcia D E; Abascal, J. R. B.; Pavon, “Analytical Properties of 2,2'-Bis (di-2-pyridinyl-methylene)-thiocarbohydrazone,” *Microchem. J.*, vol. 28, pp. 132–136, 1983.
- [12] R. A. Nalawade, A. M. Nalawade, G. S. Kamble, and M. A. Anuse, “Rapid, synergistic extractive spectrophotometric determination of copper(II) by using sensitive chromogenic reagent N',N'-bis[(E)-(4-fluorophenyl) methylidene]thiocarbohydrazide,” *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 146, pp. 297–306, 2015, doi:

10.1016/j.saa.2015.02.022.

- [13] A. D. Tiwari, A. K. Mishra, S. B. Mishra, B. B. Mamba, B. Maji, and S. Bhattacharya, "Synthesis and DNA binding studies of Ni(II), Co(II), Cu(II) and Zn(II) metal complexes of N 1,N 5-bis[pyridine-2-methylene]-thiocarbohydrazone Schiff-base ligand," *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 79, no. 5, pp. 1050–1056, Sep. 2011, doi: 10.1016/j.saa.2011.04.018.
- [14] L. M. Z. J. C. L. L. Y. Z. Lizhi, "Bis (2-acetilpirazinil) tiobicarbazona e seu bismuto (III) Método de preparação e aplicação de complexos," 201210493229. 4, 2013.
- [15] R. Mittal and S. K. Awasthi, "Recent Advances in the Synthesis of 5-Substituted 1 H-Tetrazoles: A Complete Survey (2013-2018)," *Synth.*, vol. 51, no. 20, pp. 3765–3783, 2019, doi: 10.1055/s-0037-1611863.
- [16] K. Joule, J. A.; Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Fifth Edit. Chichester, West Sussex, United Kingdom: © 2010 Blackwell Publishing Ltd, 2010.
- [17] C. G. Neochoritis, T. Zhao, and A. Dömling, "Tetrazoles via Multicomponent Reactions," *Chem. Rev.*, 2019, doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00564.
- [18] R. Z. H. Phe, B. W. Skelton, M. Massi, and M. I. Ogden, "Influence of the para-Substituent in Lanthanoid Complexes of Bis-Tetrazole-Substituted Calix[4]arenes," *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2020, no. 1, pp. 94–100, 2020, doi: 10.1002/ejic.201900877.
- [19] A. Sarvary and A. Maleki, "A review of syntheses of 1,5-disubstituted tetrazole derivatives," *Mol. Divers.*, vol. 19, no. 1, pp. 189–212, 2015, doi: 10.1007/s11030-014-9553-3.
- [20] S. N. M. Boddapati, J. M. R. Saketi, B. R. Mutchu, H. B. Bollikolla, S. F. Adil, and M. Khan, "Copper promoted desulfurization and C-N cross coupling reactions: Simple approach to the synthesis of substituted 2-aminobenzoxazoles and 2,5-disubstituted tetrazole amines," *Arab. J. Chem.*, vol. 13, no. 2, pp. 4477–4494, 2020, doi: 10.1016/j.arabjc.2019.09.001.
- [21] S. V. Vorona, Y. E. Zevatskii, and L. V. Myznikov, "Zinc (II) Chloride as Phase Transfer Catalyst and as Catalyst of Cycloaddition Azide Ion to Heterocumulenes and Terminal Alkynes in Organic Solvents," *ChemistrySelect*, vol. 4, no. 36, pp. 10846–10850, 2019, doi: 10.1002/slct.201903162.
- [22] C. Qin, Y. Su, T. Shen, X. Shi, and N. Jiao, "Splitting a Substrate into Three Parts: Gold-Catalyzed Nitrogenation of Alkynes by C-C and C≡C Bond Cleavage," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 55, no. 1, pp. 350–354, 2016, doi: 10.1002/anie.201508347.
- [23] G. I. Artamonova, T.V.; Zhivich, A.B.; Dubinskii, M. Yu.; Koldobskii, "Preparation of 1,5-Disubstituted Tetrazoles Under Phase-Transfer Conditions," *Synthesis (Stuttg.)*, pp. 1428–1430, 1996.
- [24] N. Fischer, T. M. Klapötke, M. Reymann, and J. Stierstorfer, "Nitrogen-rich salts of 1H,1'H-5,5'-Bitetrazole-1,1'-diol: Energetic materials with high thermal stability," *Eur. J. Inorg. Chem.*, no. 12, pp. 2167–2180, 2013, doi:

10.1002/ejic.201201192.

- [25] W. H. Lee and K. Kwon, "Safe Synthesis of TKX-50 Using an Insensitive Intermediate," *Propellants, Explos. Pyrotech.*, vol. 44, no. 11, pp. 1478–1481, 2019, doi: 10.1002/prop.201900171.
- [26] I. V. Kutovaya, D. P. Zarezin, O. I. Shmatova, and V. G. Nenajdenko, "Pseudo-Seven-Component Double Azido-Ugi Reaction: an Efficient Synthesis of Bistetrazole Derivatives," *European J. Org. Chem.*, vol. 2019, no. 24, pp. 3908–3915, 2019, doi: 10.1002/ejoc.201900662.
- [27] A. T. Gomes, "Guanilação de tiouréias empregando micro-ondas na síntese de guanidinas e 5-aminotetrazóis catalisada por sais de bismuto.," Universidade Federal da Bahia, 2014.
- [28] I. S. de Jesus, "SÍNTESE DE GUANIL-HIDRAZONAS, 5-AMINOTETRAZOIS E BIS-TETRAZOIS PROMOVIDA POR SAIS DE BISMUTO EMPREGANDO MICRO-ONDAS," Universidade Federal da Bahia, 2016.
- [29] B. A. Mitchell, M. H. Brown, and R. A. Skurray, "QacA multidrug efflux pump from *Staphylococcus aureus*: Comparative analysis of resistance to diamidines, biguanidines, and guanylhydrazones," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 42, no. 2, pp. 475–477, 1998, doi: 10.1128/aac.42.2.475.
- [30] L. Heimfarth *et al.*, "Indole-3-guanylhydrazone hydrochloride mitigates long-term cognitive impairment in a neonatal sepsis model with involvement of MAPK and NFκB pathways," *Neurochem. Int.*, vol. 134, no. December 2019, p. 104647, 2020, doi: 10.1016/j.neuint.2019.104647.
- [31] S. Çağlar Yavuz, S. Akkoç, B. Türkmenoğlu, and E. Sarıpinar, "Synthesis of novel heterocyclic compounds containing pyrimidine nucleus using the Biginelli reaction: Antiproliferative activity and docking studies," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 57, no. 6, pp. 2615–2627, 2020, doi: 10.1002/jhet.3978.
- [32] H. Mocuta, M. Mureşan-Pop, I. Kacsó, G. Borodi, S. Simon, and I. Bratu, "Physical-chemical and structural characterization of ambazone and of its synthesis secondary product," *Stud. Univ. Babeş-Bolyai Chem.*, no. 4, pp. 135–144, 2012.
- [33] A. Andreani, M. Rambaldi, A. Locatelli, R. Bossa, A. Fraccari, and I. Galatulas, "Potential Antitumor Agents. 21. Structure Determination and Antitumor Activity of Imidazo[2,1-b]thiazole Guanylhydrazones," *J. Med. Chem.*, vol. 35, no. 24, pp. 4634–4637, 1992, doi: 10.1021/jm00102a018.
- [34] D. C. Ferreira Neto *et al.*, "A new guanylhydrazone derivative as a potential acetylcholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease: Synthesis, molecular docking, biological evaluation and kinetic studies by nuclear magnetic resonance," *RSC Adv.*, vol. 7, no. 54, pp. 33944–33952, 2017, doi: 10.1039/c7ra04180b.
- [35] P. H. B. Franca *et al.*, "Preliminary in vitro evaluation of the anti-proliferative activity of guanylhydrazone derivatives," *Acta Pharm.*, vol. 66, no. 1, pp. 129–137, 2016, doi: 10.1515/acph-2016-0015.
- [36] A. Zhang, Y. Hou, L. Zhang, and Y. Xiong, "Synthesis and characterization

- of some dithiocarbohydrazones,” *Synth. Commun.*, vol. 32, no. 24, pp. 3865–3869, 2002, doi: 10.1081/SCC-120015405.
- [37] “What is Methanol?” https://www.sigmaaldrich.com/chemistry/solvents/methanol-center.html?gclid=CjwKCAiA57D_BRAZEiwAZcfCxTzYMHriZKUxOCLtkEA-9UvSPYcHA9xjvYV8FC3s3A4Is2xbB2dckBoCnwoQAvD_BwE (accessed Dec. 30, 2020).
- [38] B. Tang, Y. Wang, M. Du, J. C. Ge, and Z. Z. Chen, “Catalytic spectrophotometric determination of ascorbic acid in tea drink with 1,5-bis(p-Hydroxybenzaldene)thiocarbohydrazone as the substrate for horseradish peroxidase,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 51, no. 15, pp. 4198–4201, Jul. 2003, doi: 10.1021/jf030012e.
- [39] L. M. O. C. Merat and R. A. da S. San Gil, “Inserção do conceito de economia atômica no programa de uma disciplina de química orgânica experimental,” *Quim. Nova*, vol. 26, no. 5, pp. 779–781, 2003, doi: 10.1590/s0100-40422003000500025.
- [40] M. F. Iskander, L. El-Sayed, and S. Saddeck, “Coordination compounds of hydrazine derivatives with transition metals. Part 22. Reaction of aroylhydrazones with copper(II) salts,” *Transit. Met. Chem.*, vol. 6, no. 1, pp. 27–32, 1981, doi: 10.1007/BF01143463.
- [41] N. Zhang, Y. Tai, M. Li, P. Ma, J. Zhao, and J. Niu, “Main group bismuth(iii), gallium(iii) and diorganotin(iv) complexes derived from bis(2-acetylpyrazine)thiocarbonohydrazone: Synthesis, crystal structures and biological evaluation,” *Dalt. Trans.*, vol. 43, no. 13, pp. 5182–5189, 2014, doi: 10.1039/c4dt00077c.
- [42] E. Stollé, R.; Gaertner, “Über Amino-1-amino-5-tetrazole und Amino-1-hydrazino-5-tetrazol,” *J. für Prakt. Chemie*, pp. 209–226, 1931.
- [43] I. A. M. Radini, “Design, synthesis, and antimicrobial evaluation of novel pyrazoles and pyrazolyl 1,3,4-thiadiazine derivatives,” *Molecules*, vol. 23, no. 9, pp. 20–23, 2018, doi: 10.3390/molecules23092092.
- [44] R. O. Albino, Sonaly Lima; da Silva, Jamire Muriel; da Costa, Mércia Amaro; de Moura, “O uso de compostos híbridos multialvo com ação antitumoral,” in *// CONBRACIS*, 2017, [Online]. Available: <http://www.editorarealize.com.br/artigo/visualizar/29471>.
- [45] M. S. T. Makki, R. M. Abdel-Rahman, and M. S. El-Shahawi, “Synthesis of New Bioactive Sulfur Compounds Bearing Heterocyclic Moiety and Their Analytical Applications,” *Int. J. Chem.*, vol. 3, no. 1, pp. 181–192, 2011, doi: 10.5539/ijc.v3n1p181.
- [46] R. Carlson and J. E. Carlson, “Principal properties and designs for discrete variations,” in *Organic Process Research and Development*, 2005, vol. 9, no. 5, pp. 680–689, doi: 10.1021/op040022w.
- [47] S. Luís Costa Ferreira, *Introdução às Técnicas de Planejamento de Experimentos*, 1st ed. Salvador, 2015.
- [48] A. L. García-Cabeza *et al.*, “Optimization by Response Surface Methodology (RSM) of the Kharasch-Sosnovsky Oxidation of Valencene,”

- Org. Process Res. Dev.*, vol. 19, no. 11, pp. 1662–1666, 2015, doi: 10.1021/op5002462.
- [49] M. R. Owen, C. Luscombe, L. W. Lai, S. Godbert, D. L. Crookes, and D. Emiabata-Smith, “Efficiency by design: Optimisation in process research,” *Org. Process Res. Dev.*, 2001, doi: 10.1021/op000024q.
- [50] J. A. Ribeiro, Fabiana A. L.; Barboza, Fernando D. ; Breikreitz, Márcia C. ; Martins, “Quimiometria: inovação no desenvolvimento e validação de métodos analíticos para controle de qualidade na indústria química.” https://www.crq4.org.br/informativomat_235 (accessed Jul. 26, 2018).
- [51] S. A. Weissman and N. G. Anderson, “Design of Experiments (DoE) and Process Optimization. A Review of Recent Publications,” *Org. Process Res. Dev.*, vol. 19, no. 11, pp. 1605–1633, 2015, doi: 10.1021/op500169m.
- [52] T. Laird, “Design of experiments,” *Org. Proc. Res. Dev.*, vol. 6, no. 4, p. 337, 2002, doi: 10.1021/op0255581.
- [53] G. P. Taber, D. M. Pfisterer, and J. C. Colberg, “A New and Simplified Process for Preparing N-[4-(3,4-Dichlorophenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenyldene]methanamine and a Telescoped Process for the Synthesis of (1 S-cis)-4-(3,4-Dichlorophenol)-1,2,3,4-tetrahydro- N -meth,” *Org. Process Res. Dev.*, vol. 8, no. 3, pp. 385–388, 2004, doi: 10.1021/op0341465.
- [54] R. Mullin, “Design Of Experiments Makes A Comeback,” 2013. <https://cen.acs.org/articles/91/i13/Design-Experiments-Makes-Comeback.html> (accessed Jul. 26, 2018).
- [55] S. A. Weissman, “Application of Design of Experiments to Process Development,” *Org. Process Res. Dev.*, vol. 19, no. 11, p. 1604, 2015, doi: 10.1021/acs.oprd.5b00343.
- [56] “Factors Influencing Industrial Productivity.” <https://www.businessmanagementideas.com/productivity/factors-influencing-industrial-productivity-six-factors/2075> (accessed Apr. 11, 2020).
- [57] J. F, S. MA, K. ZAI, R. RFMAI, and A. A, “Factors influencing quality of academic research: perception of faculty researchers at Oman Medical College,” *Med. Clin. Arch.*, vol. 2, no. 2, pp. 1–5, 2018, doi: 10.15761/mca.1000127.
- [58] “BBC Brasil relembra os principais fatos de 2016.” <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-3845367> (accessed Apr. 11, 2020).
- [59] “2017 Year in Review: Here are the top 10 biggest news stories.” <https://www.nbcnews.com/news/us-news/2017-year-review-here-are-top-10-biggest-news-stories-n828881> (accessed Apr. 11, 2020).
- [60] S. A. Biyani *et al.*, “Use of High-Throughput Tools for Telescoped Continuous Flow Synthesis of an Alkynyl naphthyridine Anticancer Agent, HSN608,” *Org. Process Res. Dev.*, p. acs.oprd.0c00289, 2020, doi: 10.1021/acs.oprd.0c00289.

- [61] W. Shang, M. Terranova, L. K. Sydnese, and H. R. Bjørsvik, "Multivariate optimization of a cyclopropanation, the key step in the synthesis of 3,3,4,4-tetraethoxybut-1-yne," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 18, no. 7, pp. 891–896, 2014, doi: 10.1021/op5001012.
- [62] U. Mondal and S. Sen, "Multivariate Analysis in Selective Nitroacetophenone Conversion by Hydrogen Sulfide under Phase Transfer Catalysis," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 21, no. 1, pp. 23–30, 2017, doi: 10.1021/acs.oprd.6b00287.
- [63] A. Gadomska-Gajadhar, M. Wrzecieć, G. Matyszczyk, P. Pietowski, M. Wiecław, and P. Ruśkowski, "Optimization of Poly(glycerol sebacate) Synthesis for Biomedical Purposes with the Design of Experiments," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 22, no. 12, pp. 1793–1800, 2018, doi: 10.1021/acs.oprd.8b00306.
- [64] T. Marié *et al.*, "Enzymatic Synthesis of Resveratrol α -Glycosides from β -Cyclodextrin-Resveratrol Complex in Water," *ACS Sustain. Chem. Eng.*, vol. 6, no. 4, pp. 5370–5380, 2018, doi: 10.1021/acssuschemeng.8b00176.
- [65] B. Macqueen, E. Barrow, G. Rivera Castro, Y. Pagan-Torres, A. Heyden, and J. Lauterbach, "Optimum Reaction Conditions for 1,4-Anhydroerythritol and Xylitol Hydrodeoxygenation over a ReOx-Pd/CeO2 Catalyst via Design of Experiments," *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2019, doi: 10.1021/acs.iecr.9b01463.
- [66] T. C. Tolosa, H. Rogez, E. M. Silva, and J. N. S. Souza, "Optimization of Acid Hydrolysis of Myricetin-3-O-rhamnoside Using Response Surface Methodology," *J. Braz. Chem. Soc.*, pp. 1–7, 2018, doi: 10.21577/0103-5053.20180125.
- [67] R. Marín-Barrios, A. L. García-Cabeza, F. J. Moreno-Dorado, F. M. Guerra, and G. M. Massanet, "Acyloxylation of cyclic enones: Synthesis of densely oxygenated guaianolides," *J. Org. Chem.*, vol. 79, no. 14, pp. 6501–6509, 2014, doi: 10.1021/jo500915r.
- [68] T. D. A. Kumar, N. Yamini, C. V. S. Subrahmanyam, and K. Satyanarayana, "Design and Optimization of Ecofriendly One-Pot Synthesis of 2,4,5-Triaryl-1H-imidazoles by Three-Component Condensation Using Response Surface Methodology," *Synth. Commun.*, vol. 44, no. 15, pp. 2256–2268, 2014, doi: 10.1080/00397911.2014.893359.
- [69] B. Lavine and J. Workman, "Chemometrics," *Anal. Chem.*, vol. 80, no. 12, pp. 4519–4531, 2008, doi: 10.1021/ac800728t.
- [70] A. L. Biajoli, André F P; Schwalm, Cristiane S; Limberger, Jones; Claudino, Thiago S; Monteiro, "Recent Progress in the Use of Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceutical Compounds," *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 25, no. 12, pp. 2186–2214, 2014.
- [71] Y. Moon, Y. Jeong, D. Kook, and S. Hong, "Rh(III)-catalyzed direct C-H/C-H cross-coupling of quinones with arenes assisted by a directing group: Identification of carbazole quinones as GSK β inhibitors," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 13, no. 13, pp. 3918–3923, 2015, doi: 10.1039/c4ob02624a.
- [72] J. Hubrich, T. Himmler, L. Rodefeld, and L. Ackermann, "Ruthenium(II)-catalyzed C-H arylation of anilides with boronic acids, borinic acids and

- potassium trifluoroborates,” *Adv. Synth. Catal.*, vol. 357, no. 2–3, pp. 474–480, 2015, doi: 10.1002/adsc.201400906.
- [73] G. N. Hermann, P. Becker, and C. Bolm, “Mechanochemical Rhodium(III)-Catalyzed C-H Bond Functionalization of Acetanilides under Solventless Conditions in a Ball Mill,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 54, no. 25, pp. 7414–7417, 2015, doi: 10.1002/anie.201502536.
- [74] Y. Takahama, Y. Shibata, and K. Tanaka, “Oxidative olefination of anilides with unactivated alkenes catalyzed by an (electron-deficient η -5-cyclopentadienyl)rhodium(III) complex under ambient conditions,” *Chem. - A Eur. J.*, vol. 21, no. 25, pp. 9053–9056, 2015, doi: 10.1002/chem.201501232.
- [75] J. Wen, A. Wu, P. Chen, and J. Zhu, “Rhodium(III)-catalyzed internal oxidative coupling of N-hydroxyanilides with alkenes via C-H activation,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 56, no. 38, pp. 5282–5286, 2015, doi: 10.1016/j.tetlet.2015.07.070.
- [76] S. Cunha, O. B. Dos Santos Da Costa, L. L. B. De Santana, and W. A. Lopes, “Acetanilida: Síntese verde sem solvente,” *Quim. Nova*, vol. 38, no. 6, pp. 874–876, 2015, doi: 10.5935/0100-4042.20150080.
- [77] J. G. Hernández and C. Bolm, “Altering Product Selectivity by Mechanochemistry,” *J. Org. Chem.*, vol. 82, no. 8, pp. 4007–4019, 2017, doi: 10.1021/acs.joc.6b02887.
- [78] G. W. Wang, “Mechanochemical organic synthesis,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 42, no. 18, pp. 7668–7700, 2013, doi: 10.1039/c3cs35526h.
- [79] R. S. Bastos, A. Sousa, L. Costa, C. Cantelle, P. De Oliveira, and C. M. Rezende, “PREPARO DA para-CLOROANILINA: UM EXPERIMENTO SIMPLES, RÁPIDO E BARATO,” *Quim. Nova*, vol. 31, no. 1, pp. 172–173, 2008.
- [80] G. F. Mendonça and M. C. S. De Mattos, “Uma metodologia simples e eficiente para a cloração de compostos aromáticos ativados utilizando o ácido tricloro-isocianúrico,” *Quim. Nova*, vol. 31, no. 4, pp. 798–801, 2008.
- [81] D. A. Rogers *et al.*, “Amplification of Trichloroisocyanuric Acid (TCCA) Reactivity for Chlorination of Arenes and Heteroarenes via Catalytic Organic Dye Activation,” *Org. Lett.*, vol. 21, no. 11, pp. 4229–4233, 2019, doi: 10.1021/acs.orglett.9b01414.
- [82] P. Naumov *et al.*, “Photoinduced rearrangement of aromatic N-chloroamides to chloroaromatic amides in the solid state: Inverted Π π - Σ π occupational stability of amidyl radicals,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 115, no. 26, pp. 7834–7848, 2011, doi: 10.1021/jp203771c.
- [83] J. Pisk *et al.*, “Comparative studies on conventional and solvent-free synthesis toward hydrazones: Application of PXRD and chemometric data analysis in mechanochemical reaction monitoring,” *CrystEngComm*, vol. 20, no. 13, pp. 1804–1817, 2018, doi: 10.1039/c7ce02136d.
- [84] S. Haferkamp, A. Paul, A. A. L. Michalchuk, and F. Emmerling, “Unexpected polymorphism during a catalyzed mechanochemical Knoevenagel condensation,” *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 15, pp. 1141–

- 1148, 2019, doi: 10.3762/bjoc.15.110.
- [85] E. D. Kim *et al.*, “Allosteric drug discrimination is coupled to mechanochemical changes in the kinesin-5 motor core,” *J. Biol. Chem.*, vol. 285, no. 24, pp. 18650–18661, 2010, doi: 10.1074/jbc.M109.092072.
- [86] B. A. E. Ben-Arfa, I. M. Miranda Salvado, J. R. Frade, and R. C. Pullar, “Guidelines to adjust particle size distributions by wet comminution of a bioactive glass determined by Taguchi and multivariate analysis,” *Ceram. Int.*, vol. 45, no. 3, pp. 3857–3863, 2019, doi: 10.1016/j.ceramint.2018.11.057.
- [87] A. B. Makokha and M. H. Moys, “Multivariate approach to on-line prediction of in-mill slurry density and ball load volume based on direct ball and slurry sensor data,” *Miner. Eng.*, vol. 26, no. 1, pp. 13–23, 2012, doi: 10.1016/j.mineng.2011.10.009.
- [88] V. . Cunha, S.; Fontes, T.; Araújo M., D.; Riatto B., “CLORAÇÃO MECANOQUÍMICA DA ACETANILIDA,” *Quim. Nov.*, vol. 41, no. 1, pp. 116–119, 2018, doi: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170138>.
- [89] C. G. Vasconcellos, M. L. A. A.; Lima Junior, “Cloração do anisol, tolueno e nitrobenzeno com ácido tricloroisocianúrico (ATCI): aspectos computacionais sobre a reatividade e regioseletividade,” *Quim. Nova*, vol. 32, no. 1, pp. 244–249, 2009, doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000800018>.
- [90] P. Naumov, K. Sakurai, M. Tanaka, and H. Hara, “Direct observation of aminyl radical intermediate during single-crystal to single-crystal photoinduced Orton rearrangement,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 111, no. 35, pp. 10373–10378, 2007, doi: 10.1021/jp074575v.
- [91] F. Fischer, N. Fendel, S. Greiser, K. Rademann, and F. Emmerling, “Impact Is Important - Systematic Investigation of the Influence of Milling Balls in Mechanochemical Reactions,” *Org. Process Res. Dev.*, vol. 21, no. 4, pp. 655–659, 2017, doi: 10.1021/acs.oprd.6b00435.
- [92] R. Schmidt, C. F. Burmeister, M. Baláž, A. Kwade, and A. Stolle, “Effect of reaction parameters on the synthesis of 5-arylidene barbituric acid derivatives in ball mills,” *Org. Process Res. Dev.*, vol. 19, no. 3, pp. 427–436, 2015, doi: 10.1021/op5003787.
- [93] P. C. Guila, “No Title,” *J. Indian Chem. Soc.*, vol. 2, pp. 225–239, 1925.
- [94] A. Tiwari, Shailendra; Ahmad, “Synthesis and pesticidal activities of some bis – [2-(substituted phenyl)- thiazolidin-4- one-3-yl] thioureas/ bis-[(2-methyl-2-2 substituted phenyl) thiazolidin -4- one -3- yl]thioureas,” *J. Appl. Chem.*, vol. 2, no. 5, pp. 1402–1406, 2013, [Online]. Available: www.ine.es.
- [95] F. Han *et al.*, “Simple bithiocarbonohydrazones as sensitive, selective, colorimetric, and switch-on fluorescent chemosensors for fluoride anions,” *Chem. - A Eur. J.*, vol. 13, no. 10, pp. 2880–2892, 2007, doi: 10.1002/chem.200600904.
- [96] L. L. B. . Cunha, Silvio; de Santana, “Eco-Friendly, Catalyst and Solvent-Free, Synthesis of Acetanilides and N-Benzothiazole-2-yl-acetamides,” *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 28, no. 6, pp. 1137–1144, 2017, doi:

10.21577/0103-5053.20160265.

- [97] S. . Vecchiotti, V. L.; Copertini, "The position occupied by acetatomercuric (HgC₂H₃O₂) groups in anilines which have a halogen group or a hydrocarbon residue in nucleus," *Gass. chim. ital.*, vol. 59, pp. 525–43, 1929.
- [98] R. Adams and R. R. Holmes, "Quinone Diimides. XVI. Diphenoquinonediimides," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 74, no. 12, pp. 3038–3041, 1952, doi: 10.1021/ja01132a026.
- [99] G. F. Pauli *et al.*, "Erratum: Importance of Purity Evaluation and the Potential of Quantitative ¹H NMR as a Purity Assay (Journal of Medicinal Chemistry (2014) 57 (9220-9231))10.1021/jm500734a," *J. Med. Chem.*, vol. 58, no. 22, p. 9061, 2015, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01667.