



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E
BIOATIVIDADE MOLECULAR

**SÍNTESE MECANOQUÍMICA DE ARILIDENOS, CUMARINAS E 4-
CLOROACETANILIDA**

THIAGO FONTES DA HORA SILVA

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

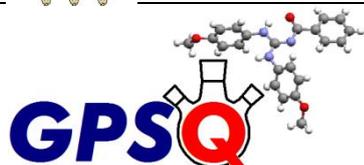
Salvador-Bahia, julho de 2019.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA



INSTITUTO DE QUÍMICA



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E
BIOATIVIDADE MOLECULAR

**SÍNTESE MECANOQUÍMICA DE ARILIDENOS, CUMARINAS E 4-
CLOROACETANILIDA**

THIAGO FONTES DA HORA SILVA

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Química da UFBA como requisito parcial a obtenção do título de Doutor em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador-Bahia, julho de 2019.

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

FONTES DA HORA SILVA, THIAGO
SÍNTESE MECANOQUÍMICA DE ARILIDENOS, CUMARINAS E 4-
CLOROACETANILIDA / THIAGO FONTES DA HORA SILVA. --
SALVADOR, 2019.
123 f.

Orientador: SILVIO DESTERRO CUNHA.
Tese (Doutorado - DOUTORADO EM QUÍMICA ORGÂNICA) --
Universidade Federal da Bahia, PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA, 2019.

1. MECANOQUÍMICA. 2. ARILIDENOS. 3. CUMARINAS. 4.
QUÍMICA VERDE. 5. SÍNTESE ORGÂNICA. I. DESTERRO
CUNHA, SILVIO. II. Título.

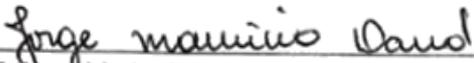
TERMO DE APROVAÇÃO

THIAGO FONTES DA HORA SILVA

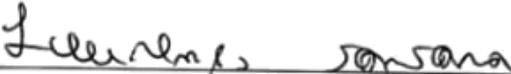
“SÍNTESE MECANOQUÍMICA DE ARILIDENOS, CUMARINAS E 4-
CLOROACETANILIDA”

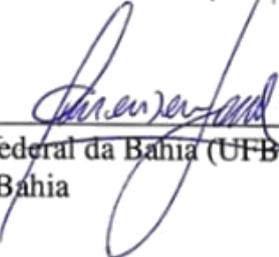
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química,
Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

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

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

Profª. Drª. Valéria Belli Riatto 
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Lourenço Luis Botelho de Santana 
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade do Estado da Bahia

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

Salvador, 26 de julho de 2019.

“Há quem diga que todas as noites são de sonhos.
Mas há também quem garanta que nem todas, só as de verão.
Mas no fundo isso não tem muita importância.
O que interessa mesmo não são as noites em si, são os sonhos.
Sonhos que o homem sonha sempre.
Em todos os lugares, em todas as épocas do ano, dormindo ou acordado.”
(Shakespeare)

Dedico esta tese à toda minha Família, em especial à minha Mãe, pela perseverança e amor dedicado a mim, e ao meu irmão pelo apoio e amparo nos momentos que precisei de sua ajuda.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	III
Resumo.....	IV
Abstract.....	V
Sumário.....	VI

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus colegas do GPSQ: Raimundo Francisco, Amenson, Cláudio Serafim, Sâmia Lima, Danilo Galvão, Rosiene Mattos, Iva Souza, Edson Evangelista, Daniel Moreira, Glauber Dourado, Natália Costa, Fernando Barretto, Geisy Alves, Caio Gonçalves, Melise Lemos, Jamile Matos, Lourenço Santana, Marina, Felipe Leão, Mariana, Joana Costa, Wilson Rozzo, Alba Dutra, Igor Sande, Lucas Prates. Alguns de vocês se tornaram meus amigos, e os levarei para a vida! Aprendi um pouco com cada um!

Agradeço também pela cooperação dos colegas do Instituto de Química: Patrícia, Klauber, Gálber, Maria, Jaque Rosa.

Ao Professor Clayton Queiroz pelos ensinamentos nos testes de DPPH.

Aos Professores Mauricio Victor e Jorge David pelos ensinamentos, sugestões e pelos empréstimos de reagentes.

Ao Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia e ao Programa de Pós- Graduação em Química, pelos serviços e infraestrutura oferecidas.

Às agências de fomento à pesquisa CNPq, CAPES, FAPESB e INCT pelo apoio fornecido ao nosso grupo GPSQ, principalmente a CAPES pela bolsa concedida.

Aos meus amigos, Aldo, Deny, Hygor, Gêu, Neto, Roberta, Romeu e Syntia, pela amizade, que mesmo à distância, sei que posso contar sempre! No final, tudo dá certo!

Aos amigos Bárbara, Tércio, Déa, Jéssica, Beto, Nilton, Ana Cleide, Elizmary, Quézia, Vânia, pela torcida e incentivo ao meu crescimento pessoal e profissional.

Ao amigo Mateus P. Costa, pelas agradáveis e reconfortantes conversas *on line* e companhia constante.

Ao meu amigo, parceiro, companheiro... Henrique Andrade, pela presença agradável, torcida, incentivo, alegria e amor constante.

À minha família por todo o carinho e apoio. À minha Mãe pelo amor e confiança. Ao meu pai, por sempre guardar meus passos, onde quer que esteja. Ao meu irmão Ton pelo apoio constante. Agradeço especialmente à Tia Vera, que primeiro me incentivou a ingressar na carreira acadêmica. À todas as minhas Tias e Tios, pelas orações e torcida.

Por fim, ao meu orientador Silvio Cunha, pelo exemplo de professor-pesquisador, por ser inspiração para os seus alunos pela disposição, empolgação, ética e profissionalismo em *fazer* Química, boa, de qualidade e visibilidade. Obrigado, também, pela paciência e compreensão.

À todos, muito obrigado!

RESUMO

A Mecanoquímica baseia-se na utilização de energia mecânica para promover quebra e formação de ligações devido à alta pressão e aumento da temperatura pelo atrito, geralmente na ausência de solvente, sendo empregada em reações de formação de ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomo, oxidação, redução, condensação, acoplamento e na síntese de organometálicos. Utilizando-se equipamentos dedicados para laboratórios, sua aplicação em rotas sintéticas sofisticadas se tornou mais confiável devido ao controle da energia transferida aos reagentes e, assim, maior reprodutibilidade, despertando o interesse de cientistas orgânico-sintéticos. Neste trabalho foi feita uma revisão bibliográfica sobre a utilização da mecanoquímica na Síntese Orgânica, e um estudo de algumas reações entre o ácido de Meldrum e aldeídos com substituintes doadores e retiradores de elétrons. Algumas reações levam à formação de arilidenos enquanto outras levam à formação de ácidos cumarínicos, devido à presença de uma hidroxila na posição 2 do benzaldeído, ambas, tratam-se de reações de Knoevenagel onde o composto com hidrogênio ativo (carbânion) é o ácido de Meldrum. No desenvolvimento da metodologia para obtenção de ácidos cumarínicos foi realizado um planejamento experimental de composto central e análise multi-resposta para otimização das condições reacionais. Além disso, desenvolvemos a primeira síntese via mecanoquímica da 4-cloroacetanilida como uma alternativa eficaz para aula experimental de Química Orgânica Verde.

ABSTRACT

The Mechanochemistry is based on the use of mechanical energy to promote breakage and bond formation due to high pressure and temperature increase by friction, usually in the absence of solvent, being used in carbon-carbon, carbon-heteroatom, oxidation, reduction, condensation, coupling and organometallic synthesis. Using dedicated laboratory equipment, its application on sophisticated synthetic routes became more reliable due to the control of the energy transferred to the reagents and, thus, greater reproducibility, thus arousing the interest of organic-synthetic scientists. In this work a bibliographic review was made on the use of mechanochemistry in Organic Synthesis, and a study of some reactions between Meldrum's acid and aldehydes with donor substituents and electron withdrawals. Some reactions lead to the formation of arylidenes while others lead to the formation of coumarin acids, due to the presence of a hydroxyl in the 2 position of benzaldehyde, both of which are reactions of Knoevenagel where the compound with active hydrogen (carbanion) is Meldrum's acid. In the development of the methodology to obtain coumarinic acids an experimental design of central compound and multi-response analysis was performed to optimize the reaction conditions. In addition, we developed the first mechanochemical synthesis of 4-chloroacetanilide as an effective alternative to the experimental class of Green Organic Chemistry.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1. MECANOQUÍMICA	13
1.1 <i>Desenvolvimento histórico</i>	13
1.2 <i>Equipamentos disponíveis</i>	16
2. UTILIZAÇÃO DA MECANOQUÍMICA	21
2.1 Aplicações em Síntese Orgânica	22
2.1.2 <i>Reações mecanoquímicas mediadas/catalisadas por metal</i>	22
2.1.4 <i>Reações mecanoquímicas de condensação</i>	30
3. PARÂMETROS REACIONAIS	34
4. USO DA MECANOQUÍMICA EM AULA DE QUÍMICA ORGÂNICA	39
5. OBJETIVOS	40
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
6.1 <i>Síntese de Arilidenos do Ácido de Meldrum</i>	40
5.2 <i>Síntese de Ácidos Cumarínicos</i>	46
5.3 <i>Atividade Antioxidante dos Ácidos Cumarínicos Sintetizados</i>	57
6.4 <i>Cloração da acetanilida</i>	62
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
8. PARTE EXPERIMENTAL	69
8.1 <i>Reações Mecanoquímicas</i>	69
8.2 <i>Análises Cromatográficas</i>	69
8.3 <i>Medidas de ponto de fusão</i>	69
8.4 <i>Métodos espectrométricos</i>	69
9. PRODUTOS SINTETIZADOS	70
9.1 <i>Síntese de Arilidenos do Ácido de Meldrum (78a-i)</i>	70
8.2 <i>Síntese de Ácidos Cumarínicos (80a-i)</i>	73
9.4 <i>Atividade Antioxidante dos Ácidos Cumarínicos Sintetizados</i>	75
9.5 <i>Cloração da acetanilida (89)</i>	76
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
10. ANEXOS	84
ESPECTROS SELECIONADOS	84

INTRODUÇÃO

1. MECANOQUÍMICA

1.1 *Desenvolvimento histórico*

A mecanoquímica estuda o comportamento químico dos materiais sob o efeito de forças mecânicas, avaliando variáveis físicas e químicas. É dividida em 03 subáreas:

- ✓ Ativação mecânica de sólidos;
- ✓ Ligas mecânicas;
- ✓ A moagem reativa de sólidos.¹

As duas primeiras áreas estão mais ligadas às ciências dos materiais, enquanto a última explica as reações promovidas por este tipo de processamento pela ativação química via moagem manual (do inglês *grinding*) ou moagem automatizada (do inglês *milling*). De acordo com a IUPAC¹, a reação mecanoquímica é aquela induzida pela absorção direta de energia mecânica.

A Mecanoquímica tem sua origem nos tempos pré-históricos: desde a obtenção do fogo por fricção, e na preparação de alimentos pelo processo de moagem utilizando-se instrumentos como o almofariz e o pistilo.² Na Grécia, Teofrasto (315 a.C.), aluno e sucessor de Aristóteles, descreveu no seu livreto *Em Pedras*, a redução de sulfeto de mercúrio (HgS) por trituração num almofariz. Em 2000 anos posteriores nada é explicitado sobre mecanoquímica, mas o uso do almofariz e do pistilo é bastante conhecido para processar grãos, minerais, produtos farmacêuticos, etc.³

Em 1820, Faraday descreveu a redução de cloreto de prata por trituração com zinco, estanho, ferro e cobre em um almofariz.⁴ Assim como ele, Johnston e Adams mencionaram que a trituração num almofariz induz a reação química entre sólidos,⁵ mas sem exemplos ou explicações, pois não se tinham conhecimento de como a ação mecânica para redução das partículas fornecia energia e promovia não somente alterações físicas, mas também alterações químicas. Dessa forma, algumas operações de moagem foram acompanhadas de transformações químicas não intencionais.

No final do século XIX os trabalhos de Matthew Carey Lea, considerado o “pai da Mecanoquímica”, sobre a decomposição de halogenetos de prata, mostrou a diferença na obtenção de produtos via reação termoquímica e produtos via reação mecanoquímica.^{6, 7} Ao tempo que Walthère Spring também iniciou suas investigações sobre o efeito da pressão na formação de cristais no interior da terra. Apesar de não provar sua teoria inicial, Spring conseguiu combinar cobre com enxofre e reduzir cloreto de mercúrio com cobre induzidos por compressão.^{7, 8, 9}

Mesmo percebendo falhas e conceitos imprecisos em suas explicações à luz do conhecimento moderno, estes dois pesquisadores tiveram importância pioneira nos estudos dos efeitos da ação mecânica nas reações químicas.

A primeira citação da mecanoquímica em livro didático foi em 1919, feita por Ostwald, que já descrevera os resultados de M. Carey Lea em seu livro anterior datado de 1912.¹⁰ Até meados do século 20, não houve grandes avanços nesse novo ramo da Química, mas a moagem fina tornou-se importante no processamento de minerais e aditivos tensoativos devido à sua praticidade¹.

Peter investigou transformações químicas provocadas pelas forças mecânicas envolvidas no processo de moagem, no entanto sua pesquisa não se desenvolveu de maneira sistemática para entender os fenômenos mecanoquímicos.¹⁰

Flavitsky, no início do século XX, fascinado pela ideia de reações no estado sólido, investigou a obtenção de alguns produtos a partir da análise da presença de cátions e ânions nessas substâncias, e, em 1949, alunos da Unidade Estadual de Leningrado ainda utilizavam o mesmo método para análise qualitativa de misturas inorgânicas. Tal fato é tido com a primeira utilização da mecanoquímica em um laboratório de ensino.¹¹

O livro de Baramboin, lançado em russo e republicado em inglês no ano de 1964, é o primeiro dedicado inteiramente à mecanoquímica, descrevendo a formação, degradação, modificação das estruturas e as propriedades dos polímeros.¹²

A moagem manual (*grinding*) utiliza o almofariz e o pistilo e, apesar de seguir o mesmo princípio de ativação mecânica, é simples e não se pode mensurar a energia fornecida ao sistema, pois este fator depende da força física do indivíduo que utiliza o pistilo. Os avanços da mecanoquímica estão

diretamente ligados ao desenvolvimento de novos equipamentos de moagem (*milling*), a partir de 1923, onde se pode ter controle da energia envolvida nas reações, e assim conseguir reproduzir os resultados.

A mecanoquímica baseia-se na utilização de energia mecânica transformada em energia cinética, promovendo o acréscimo dos choques efetivos entre os reagentes conduzindo a quebra e formação de ligações, elevando a pressão e aumento da temperatura pelo atrito, na ausência de solvente.¹ É um método ainda pouco explorado em Química Orgânica para síntese de produtos. A não utilização de solventes nas reações é condição de interesse na síntese orgânica, já que, além de efeitos nocivos à saúde dos pesquisadores, provoca também efeitos nocivos ao meio ambiente, quando não descartados de maneira adequada.

Assim, diversos princípios de Química Verde podem ser conseguidos com a síntese mecanoquímica¹³, e apesar de ser uma área relativamente nova, a ativação mecânica é aplicável à inúmeros processos, muitas vezes com maior eficiência do que os processos já descritos. A síntese realizada via mecanoquímica abrange vários princípios requeridos à uma síntese limpa, todavia, pode-se citar alguns: minimiza a geração de resíduos, não utiliza solvente, diminui o tempo reacional de alguns processos e gera bons rendimentos.¹⁴

Desde os primeiros trabalhos divulgados, a Mecanoquímica cresceu bastante como área de pesquisa e aumentou o número de publicações de artigos e livros:² total de 379 publicações, com o termo *Mechanochemical*, refinado para *Mechanochemistry*¹⁵, dentre estas, editoriais e revisões bastante esclarecedores, no período de 1999 à 2019.¹⁶⁻¹⁹

O mecanismo pelo qual as reações são conduzidas ainda é pouco conhecido, têm sido publicados alguns estudos teóricos que fazem o acompanhamento das reações em tempo real em frascos translúcidos através da microscopia (espectroscopia Raman),^{19,20} e difração de raio X.^{20,21} Investigações experimentais e simulações computacionais também têm fornecido informações importantes sobre a formação das moléculas via mecanoquímica.^{22, 23}

Numa recente publicação, Tomislav²⁴, descreve o primeiro estudo *in situ* do efeito da frequência de moagem no curso de uma reação orgânica

mecanoquímica conduzido num moinho vibratório (mixer) utilizando espectroscopia Raman para monitoramento em tempo real. A síntese de um derivado 2,3-difenilquinoxalino, revelou uma pronunciada dependência da reatividade em pequenas variações na frequência de vibração, mas o autor deixa claro que as racionalizações feitas no estudo, levando em consideração por diferentes níveis de ativação mecânica da mistura de reação em diferentes frequências, validar tal explicação requer mais e estudos quantitativos.

A Mecanoquímica tem uma história fascinante e promete novos resultados interessantes e uma variedade de aplicações no futuro próximo¹⁶, além disso os resultados de bancada podem ter um processo contínuo de significado para dimensionamento reações industriais.¹⁹

1.2 Equipamentos disponíveis

Embora os equipamentos mais simples que podem ser utilizados para reações mecanoquímicas são o pistilo e o almofariz (*grinding*); no entanto, o moinho de bolas é mais confiável devido ao melhor controle da energia e, assim, maior reprodutibilidade dos resultados.

Andrew Szegvari inventou o moinho de agitação em 1922,²³ e os primeiros equipamentos que tentavam reproduzir a moagem manual por vibração foram lançados em 1923 pela empresa Retsch:^{25, 26} um “copo” contendo esferas que devido à força de impacto causada pelas colisões entre as superfícies, promove a moagem reativa dos sólidos nele contido. Este equipamento ficou conhecido como *moinho de bolas*.²⁵

Os dois moinhos citados são classificados como tipo *mixer*, que descrevem movimentos de vai e vem (lateral), e as esferas realizam movimento que lembram o desenho do infinito (∞) dentro dos frascos reacionais. Exemplos de moinhos de bolas tipo *mixer* (*milling mixer* - MM) são apresentados nas Figuras 1 e 2.^{27, 28}



Figura 01. Moinho de bolas tipo mixer - empresa Retsch - MM 40²⁷



Figura 02. Moinhos de bolas tipo mixer - empresa Fritsch²⁸

Visando aumentar o número de colisões e acelerar o processo, o equipamento foi modificado, colocando-se o copo de moagem sobre uma centrífuga, criando um novo modelo de moinho, chamado planetário (*planetary milling* - PM). Neste equipamento há uma mistura de impacto e atrito: o copo realiza movimento de rotação e translação, o que faz com que a velocidade linear das esferas seja maior do que no tipo *mixer*. Exemplos de moinhos de bolas tipo planetário são apresentados nas Figuras 3 e 4.^{27, 28}



Figura 03. Moinho de bolas tipo planetário - empresa Retsch - PM 100²⁷



Figura 04. Modelos de Moinho de bolas tipo planetário - empresa Fritsch²⁸

Quando se compara esses dois tipos de moinhos, verificamos que o planetário permite que as esferas façam dois movimentos (vertical e circular), enquanto no *mixer* há apenas um movimento (horizontal) - Figura 05. Esta pode ser a explicação de melhores resultados para o moinho planetário: neste, a moagem é realizada através de impactos de alta energia entres as esferas e entre estas e as paredes do frasco, enquanto que no *mixer*, a energia fornecida é gerada através de oscilações em uma posição (horizontal); sob as mesmas condições o moinho tipo planetário fornece melhores performances em relação ao tipo *mixer*.²⁶



Figura 05. Movimento esquemático no moinho tipo mixer (a) e no tipo planetário (b)²⁷

Em ambos os tipos de moinhos, a energia fornecida provoca transformações físicas, diminuindo a granulometria dos reagentes, e aumentando a superfície de contato possível entre as moléculas, provocando transformações químicas, que são “auxiliadas” pelo aumento da temperatura devido ao atrito.^{29, 30} Logo o moinho compacto Wig-L-Bug,³¹ mostrado na Figura 06, começou a ser utilizado para processos mecanoquímicos e, anos mais tarde, o *mixer* maior e mais robusto SPEX 8000D - Figura 07³².



Figura 06. Moinho de bolas tipo mixer - empresa Wig-L-Bug³¹



Figura 07. Moinho de bolas tipo mixer 8000D - empresa SPEX³²

Desenvolvido inicialmente para homogeneizar amostras para análises de espectrometria, o SPEX 8000D passou a ser o mais importante nos laboratórios,^{33,34} tendo seus primeiros experimentos divulgados no final dos anos 60 pela *Nickel Company Internacional*.³⁵ Em 1983, Koch usou o mesmo modelo para preparar $\text{Ni}_{60}\text{Nb}_{40}$, sólido amorfo com aplicações tecnológicas (sensores de pressão, motores de microengrenagens) a partir de uma mistura de Ni elementar e Nb, despertando assim, interesse por este equipamento que passou a ser objeto de inúmeras investigações.³⁶

Novos moinhos destinados especificamente para uso na mecanoquímica foram desenvolvidos posteriormente: uso de ímãs para controlar e intensificar o movimento das esferas de moagem,³⁷ combinação com descarga elétrica,²⁸ versões horizontais, de vários tamanhos e capacidades.^{38, 39, 40}

Alternativamente, De Paula⁴⁵ relatou a construção de baixo custo de uma versão de um moinho de bolas tipo *mixer*. Com material comercialmente disponível, a sua utilização pode ser destinada não apenas para moagem simples ou homogeneização de misturas, mas também como reator para sínteses sem solvente, desde que esta seja na escala de 0,5 – 3,5 Kg. ⁴¹

Não somente o equipamento, mas o material de que é feito o frasco (reator) e as esferas são importantes, para evitar resíduos de moagem devido ao desgaste provocado pelo atrito. Diversos materiais são utilizados para fabricação dessas peças que são utilizadas nos moinhos, tais como: ágata, óxido de alumínio sinterizado, óxido de zircônio, aço inoxidável, carbeto de tungstênio, dentre outros.²⁷ Sabe-se que, materiais de maior densidade favorecem a eficiência do processo de moagem em função da esfera densa causar maior impacto durante a queda (maior energia de colisão), portanto maior energia será transferida para os reagentes.⁴¹

2. UTILIZAÇÃO DA MECANOQUÍMICA

A mecanoquímica teve seu desenvolvimento na década de 1960 e com crescente número de pesquisas a partir de 1980.⁷ Anos antes, por volta de 1957, Thiessen, na Alemanha, iniciou alguns trabalhos visando o desenvolvimento dessa nova área de pesquisa e sua aplicação industrial. Conhecedor da química de coloides e metalurgia, desenvolvia pesquisas em reações químicas que ocorrem entre o lubrificante/ambiente e as superfícies em condições de limite de lubrificação – Triboquímica.³⁸

Outros grupos desenvolveram mecanoquímica na União Soviética, com os maiores grupos em Novosibirsk (Boldyrev, Avvakumov), Moscou (Butyagin), e Leningrado (Zhurkov), e também em Israel (Lin) e no Japão (Kubo, Senna).⁴⁰

Alguns simpósios foram organizados em 1968, 1969 e 1970, com participação de países da União Soviética e Europa. Em 1984 surgiu a Associação Internacional de Mecanoquímica (IMA), que mais tarde foi associada à IUPAC. O Japão passou a participar dos simpósios somente em 1986. A IMA iniciou a organização de Conferências Internacionais em Mecanoquímica e Mecânica dos Metais (INCOME), e desde então já ocorreram sete eventos: Kosice, Checoslováquia, em 1993; Novosibirsk, na Rússia, em 1997; Praga, República Tcheca, em 2000; Braunschweig, Alemanha, em 2003; Novosibirsk novamente, em 2006; Jamshedpur, na Índia, em 2008; e Herceg Novi, Montenegro, em 2011;⁴² recentemente, em 2017, uma nova Conferência Internacional sobre Mecanoquímica e Ligas Mecânicas (INCOME), de novo, na primeira cidade sede, Kosice.⁷

Várias conferências para discutir mecanoquímica têm sido realizadas: físicos, inorgânicos, orgânicos, engenheiros químicos, cientistas de materiais e engenheiros mecânicos, metalúrgicos, geólogos, mineralogistas, cada um tem uma visão diferente da Mecanoquímica, fazendo desta uma área verdadeiramente interdisciplinar que atrai pesquisadores de um grupo amplo de disciplinas, por isso as reuniões promovem grande intercâmbio de ideias.^{7, 42}

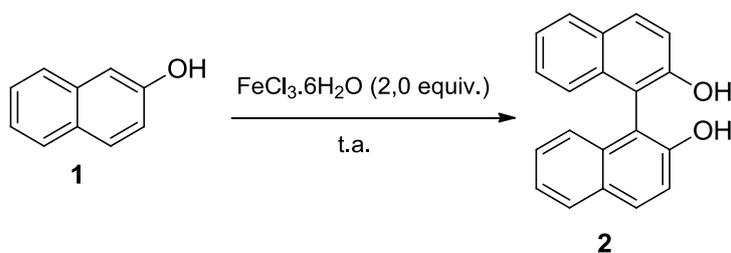
2.1 Aplicações em Síntese Orgânica

A síntese via mecanoquímica pode envolver a formação de ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomo ou ainda a coordenação com metais. Já foi aplicada com sucesso à síntese de substâncias ativas farmacêuticas, compostos orgânicos, compostos de coordenação e complexos organometálicos.⁴³ Diversas reações têm sido realizadas: oxidação, redução, condensação (Knoevenagel), acoplamentos cruzados (Sonogashira, Suzuki-Miyaura), reações de Witting, de Morita-Baylis-Hillman, de Bingel, sínteses de enolatos, de ésteres, de carbonatos dialquílicos, de hidrazonas, e de amino ésteres insaturados, dentre outras. As vantagens do uso do equipamento é um fator atraente aos químicos que se dispõem a utilizar o moinho de bolas em suas sínteses.

Destacaremos algumas reações mediadas/catalisadas por metal (Fe, Mn, Cu, Pd) e condensações (de iminas e Knoevenagel).

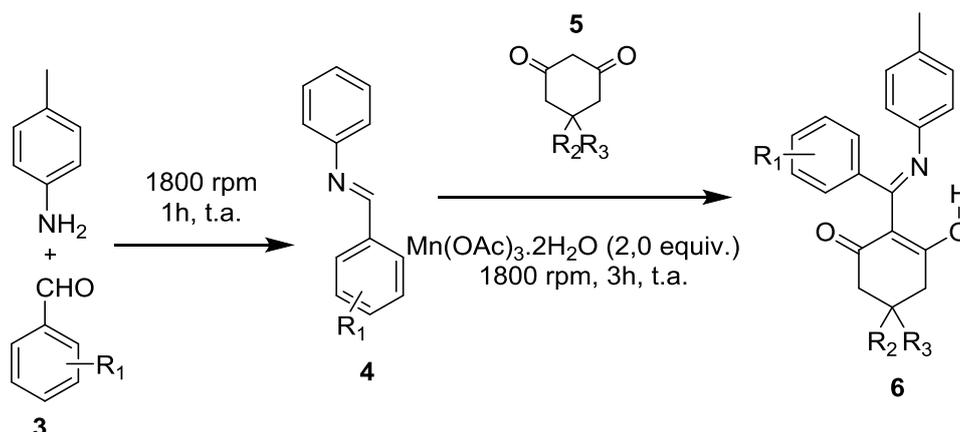
2.1.2 Reações mecanoquímicas mediadas/catalisadas por metal

Na presença de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, o 2-naftol sofre acoplamento via mecanoquímica, tendo como produto o 1,1'-bis-2-naftol - Esquema 01. Com almofariz e pistilo a reação se processa em 144 h à temperatura ambiente (93%), ou em 2 h à 50 °C (95%)⁴³; em um moinho mecânico tipo planetário (Fritsch) com velocidades de 100-800 rpm, o mesmo produto é obtido em 1 h (87%)⁴⁴. Para esta mesma transformação, e ao usar cloreto de sódio como aditivo à 3000 rpm, para aumentar a eficiência mecânica em um moinho tipo *mixer*, o tempo reacional é de apenas 8 minutos (95%)⁴⁵. De fato, sob maiores frequências, as reações se processam em um menor tempo - discutiremos parâmetros reacionais adiante. Outros produtos de acoplamento (2,3-di-hidróxi-1,4-naftaleno, e antrona) também foram obtidos sob condições semelhantes⁴⁶.



Esquema 01. Reação de acoplamento do 2-naftol mediada por FeCl_3

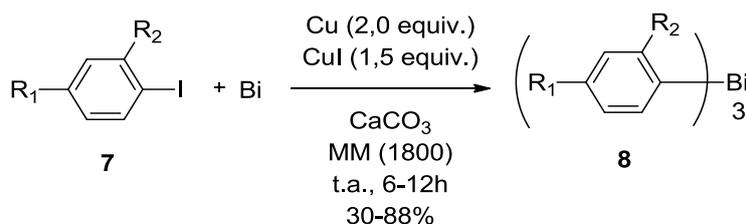
Há relatos na literatura do uso de acetato de manganês ($\text{Mn}(\text{OAc})_3$) para geração de radicais⁴⁶⁻⁴⁹. No entanto uma desvantagem significativa para o uso de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ são as condições de reação severas devido à baixa solubilidade em solventes orgânicos, sendo usado o ácido acético quase invariavelmente. A primeira reação mecanoquímica (via moinho *mixer*, 1800 rpm) é descrita por Wang: 1,3-ciclo-hexanodionas com iminas geradas *in situ*, formam produtos de adição radicalar. Só após a geração da imina pela reação de anilina com aldeído é que é adicionada a 1,3-ciclo-hexanodiona e o $\text{Mn}(\text{III})$ ⁵⁰ – Esquema 02.



Esquema 02. Reação de 1,3-ciclo-hexanodiona com imina mediada por $\text{Mn}(\text{OAc})_3$

Em 3h de reação, os rendimentos de **6** variam de 58-94%; em comparação à reação em fase líquida, a seletividade e o tempo de reação são vantajosos para o método mecanoquímico⁴⁶, levando-se que consideração o método que utiliza ácido acético como solvente, sendo necessário grandes quantidades de água para remover o ácido, o que torna o rendimento baixo.

A obtenção de triarilbismutanos foi modificada e rendimentos de 30-88%, foram conseguidos por uma combinação de Bi, Cu e CuI – Esquema 03⁵¹.



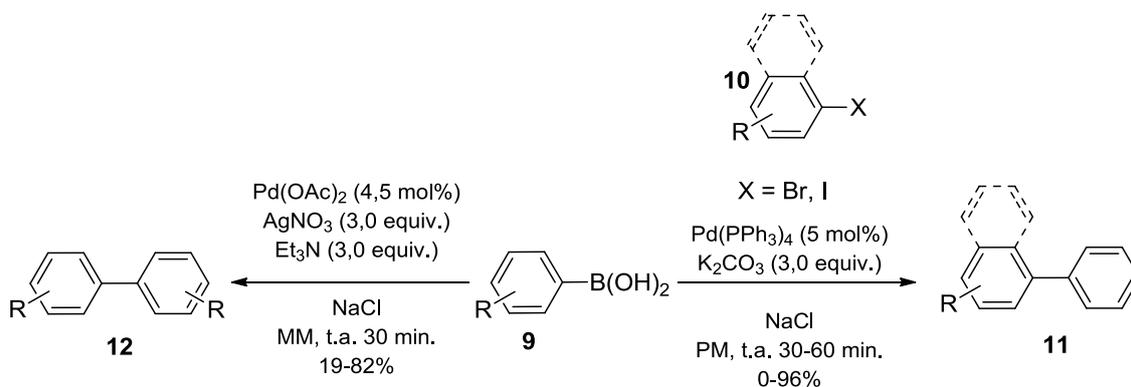
Esquema 03. Síntese de triarilbismutanos mediada por Cu

A síntese clássica, a partir de halogenetos de bismuto (III) e reagente de Grignard (ou aril-lítio) levava à formação de uma substância insolúvel em tempos longos. Em moinho de bolas (*mixer*, 1800 rpm), compostos (*orto*)-iodo-arílicos, na presença de calcita, cobre em pó e iodeto de cobre reduzem o tempo para 6-12 h. Há a formação de um composto aril-cobre seguida da transmetalção na superfície do metal e desprotonação.

Em catálise por metal, podemos citar o amplo uso em reações de acoplamento mediadas por paládio⁵² (reação de Suzuki, Heck, Sonogashira), e por cobre (reação de Sonogashira, reação Click, desidrogenação)⁵³⁻⁶⁰.

2.1.2.1 Uso de Pd em reações mecanoquímicas

A reação de Suzuki é um exemplo de reação de acoplamento utilizando moinho planetário, na presença de tetrakis(trifenilfosfina)-paládio(0), Pd(PPh₃)₄ – Esquema 04. Há formação de derivados fenílicos do tipo **11** e **12**. Esta reação é relatada por Peters e colaboradores como a primeira reação de acoplamento via mecanoquímica⁴⁵.



Esquema 04. Reação de Suzuki com ácido borônico via mecanoquímica

Um inconveniente encontrado para esta reação foi a viscosidade do meio reacional. Para contornar este problema um sólido auxiliar (NaCl) foi adicionado ao sistema.

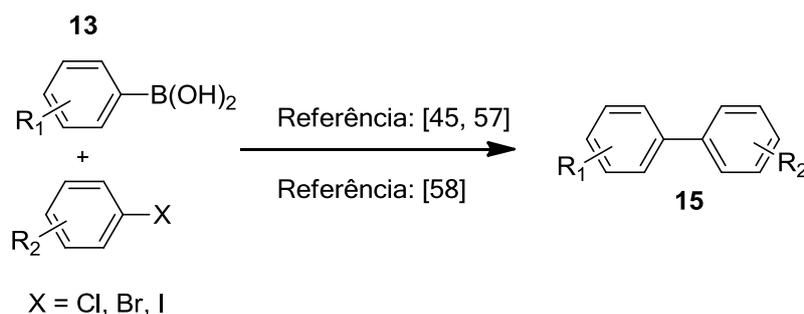
Outra limitação é a obtenção do produto bifenila, resultante do homocoplamento do ácido fenilborônico. Para obtenção deste tipo de produto, um excesso de ácido borônico (1 a 2 equiv.) é necessário para garantir o acoplamento⁵⁴; no entanto utilizando-se Pd(II), no lugar de Pd(PPh₃)₄, e Et₃N como base e sólido auxiliar (NaCl), em rotações mais altas (1800 rpm), em um moinho *mixer*, o tempo reacional diminuiu 10-30 min., obtendo-se rendimento equiparáveis (20-97%)⁵⁵, entre os dois catalisadores.

Comparando-se os dois trabalhos, no segundo relato, pode-se diminuir a proporção de haleto de arila e ácido borônico de 1:2 para 1:1, além de verificar que o Ag(NO)₃ também facilita o acoplamento nessa reação de Suzuki.

Este método também proporciona o acoplamento entre moléculas de ácido borônico – Esquema 04, com rendimentos mais baixos⁵⁵.

Muitas variações para reação de Suzuki foram incorporadas ao processo mecanoquímico. Schneider e Ondruschka relatam uso de Pd(II) na presença de fluoreto de potássio suportado em alumina (KF-Al₂O₃), gerado *in situ* a partir da reação de fluoreto de potássio e óxido de alumínio: $12\text{KF} + \text{Al}_2\text{O}_3 + 3\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{K}_3\text{AlF}_6 + 6\text{KOH}$ ⁵⁶.

Nesse procedimento o KF-Al₂O₃, funciona como sólido auxiliar permitindo que o meio fique básico, Esquema 05. Uma recente metodologia descrita por Cravotto utiliza como catalisador um polissacarídeo (quitosano) preparado sob micro-ondas a partir de di-isocianato de hexametileno (HMDI-CS) com a incorporação simultânea de Pd(OAc)₂. Forma-se o HMDI-CS/Pd, em moinho de bolas planetário a 600 rpm, em 90 ou 120 min. permitindo rendimentos de 72-90%, para produtos aril (iodo ou bromo substituídos) e 15-22% para produtos de homo acoplamento⁶⁹, Esquema 05.



14	15
<p>[45, 57] Pd(OAc)₂ (3,6 mol %) KF-Al₂O₃ PM 800 rpm t.a., 10 min., 6-96% Almofariz e pistilo: 144h, 93% Moinho planetário: 1h, 87% Moinho <i>mixer</i> + sólido auxiliar (NaCl): 8 min, 95%</p>	<p>[58] HMDI-CS/Pd (86 mol %) K₂CO₃ (2,0 equiv.) PM 600 rpm t.a., 90-120 min., 29-99%</p>

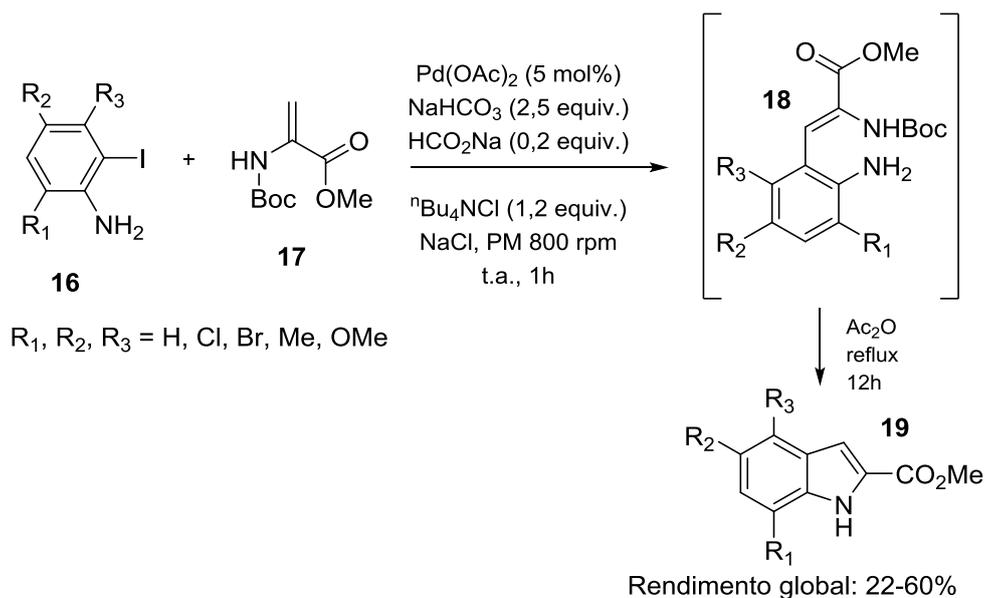
Esquema 05. Modificações na reação de Suzuki

Rendimentos entre 6-96% foram obtidos em moinho planetário (800 rpm) em apenas 10 min. Bernhardt estudou a dependência do teor de água no KF-Al₂O₃ auto-preparado e o comercialmente disponível⁵⁷.

Ondruschka e colaboradores fizeram um estudo das variáveis físicas no processo em moinho de bolas planetário: frequência (rotações por minuto - rpm), tempo de moagem, tamanho e número de bolas de moagem, e material dos recipientes e das bolas, na reação do ácido fenilborônico com 4-bromoacetofenona. Neste estudo pôde-se concluir que com elevadas rotações (rpm), e tempo de reação adequado, pode-se obter rendimentos quantitativos⁵⁹.

Investigando-se diferentes técnicas de ativação: mecanoquímica *versus* irradiação por micro-ondas, a mecanoquímica mostrou ser uma ferramenta eficaz para a entrada de mais energia do que a irradiação micro-ondas, proporcionando rendimentos mais elevados⁶⁰.

Para reação de Heck, resultados (rendimentos de 13-88%) em moinho planetário foram obtidos em 1 h (800 rpm)⁶¹- Esquema 06.

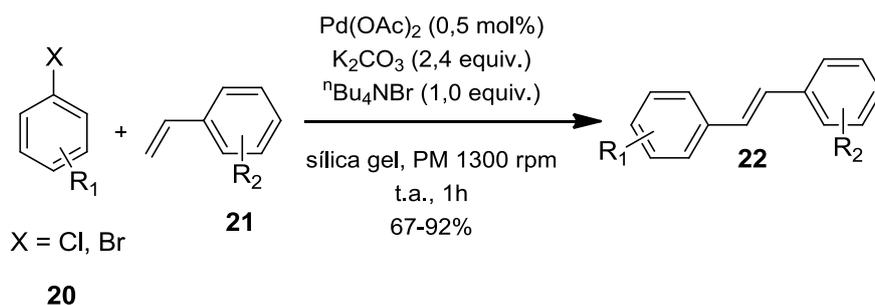


Esquema 06. Reação de Heck para obtenção de indóis substituídos

Os halogenetos de tetrabutilamônio tem um efeito estabilizador sobre as espécies catalíticas de Pd(0), e a adição de formato de sódio como redutor de Pd(OAc)₂ para Pd (II) melhora os rendimentos. O uso de excesso de NaCl como sólido auxiliar proporcionou rendimentos mais elevados, quando comparados à ausência ou pequenas quantidades deste sal. Iodetos e brometos de arila forneceram aminoácidos não-naturais insaturados com isomeria Z, mas cloretos de arila, assim como heteroarilas deficientes de elétrons, não foram reativos. Assim como na reação de Suzuki, o procedimento mecanoquímico proporcionou bons rendimentos reacionais⁶¹ a esta reação de acoplamento.

Adicionalmente, verificou-se a influência de grupos retiradores de elétrons e da posição do substituinte em relação ao halogeneto. Derivados da orto-amino-hidroxifenilalanina substituídas foram submetidos à ciclização-eliminação via mecanoquímica levando aos correspondentes indóis substituídos sob condições ácidas⁶¹.

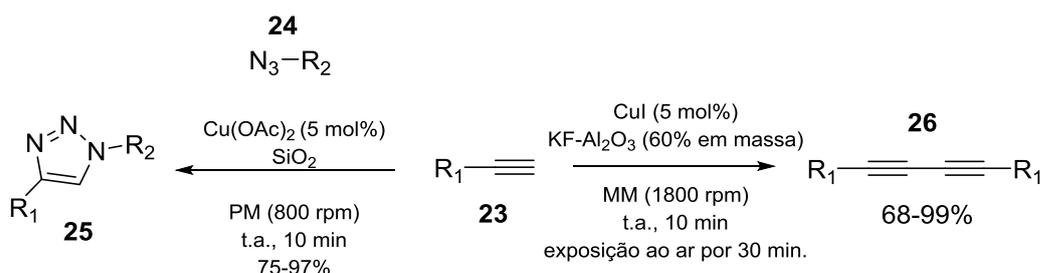
Usando reação de Heck, foi relatado por Su e colaboradores a obtenção de estilbenos clorados ou bromados (Esquema 07); mesmo com redução da quantidade de catalisador os rendimentos não sofrem grandes variações, mais uma vez comparando à reação por aquecimento térmico, o procedimento mecanoquímico mostrou-se eficaz⁶².



Esquema 07. Reação de Heck para obtenção de diariletenos

2.1.3.2 Uso de Cu em reações mecanoquímicas

Stolle e colaboradores⁷⁴ conseguiram 68-99% de rendimento com o uso de $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ como auxiliar e CuI como catalisador - Esquema 08, no acoplamento de alcinos.

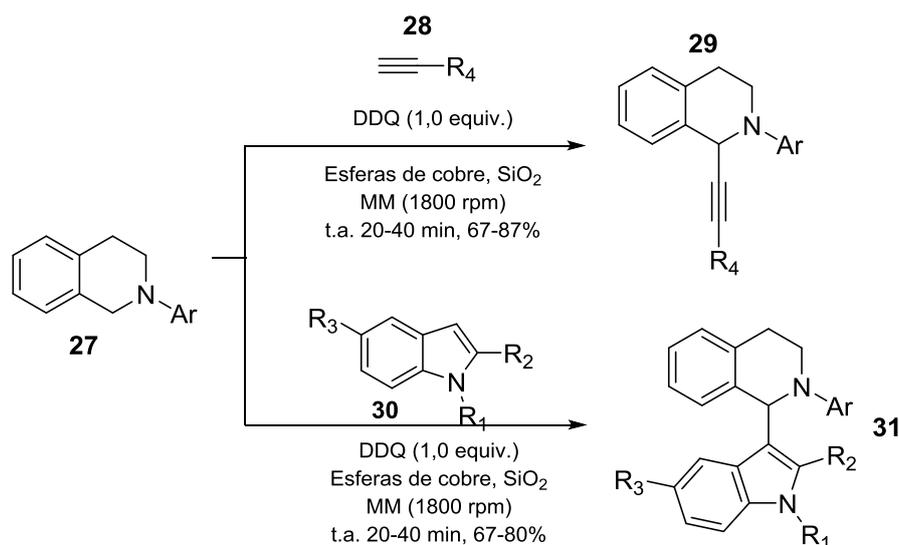


Esquema 08. Reação de acoplamento de alcinos

Para gerar o composto 26, através do acoplamento de Glaser, é necessária a presença de um oxidante para recuperação do catalisador, então, após a moagem o frasco do moinho é aberto por 30 minutos para que o oxigênio do ar seja incorporado à mistura reacional; este passo aumenta os rendimentos - Esquema 08.

Stolle⁷⁴ conseguiu cicloadição de azidas com alcinos catalisados por Cu(OAc)_2 em apenas 10 minutos; a reação é denominada reação Click⁶⁴. A polimerização de diazidododecano via reação Click com outros sais de cobre (CuI , CuSO_4) mostrou resultados semelhantes (Esquema 08).

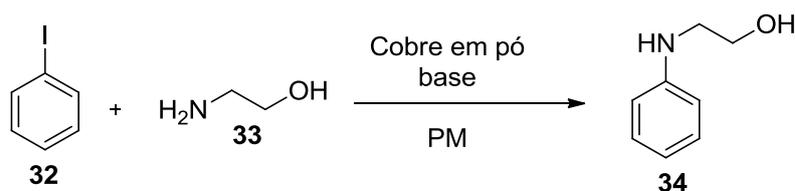
Su e colaboradores⁷⁶ relataram a reação de tetrahydroisoquinolinas com alcinos e indóis catalisadas por esferas de cobre recuperáveis. Inicialmente fazia-se necessária adição de catalisador (5 mol% - CuBr , Cu(OAc)_2 , Cu(OTf)_2) além de cobre em pó para melhorar os rendimentos - Esquema 09.



Esquema 09. Reação de tetrahydroisoquinolinas com alcinos e indóis utilizando esferas de cobre como catalisador

No entanto, utilizando esferas de cobre, em vez de esferas de aço inoxidável, bons rendimentos foram obtidos sem catalisador adicional, com a vantagem de recuperar o catalisador apenas removendo as esferas de cobre do meio reacional^{65, 66} (Esquema 09).

Em um recente trabalho, Martina e colaboradores⁶⁷ relatam a *N*-arilação de amino álcoois e diaminas com derivados de iodobenzeno em um moinho de bolas planetário sob a ativação mecanoquímica de cobre metálico em pó e óxido de alumínio (Al_2O_3) e KOH com auxiliar de moagem - Esquema 10.



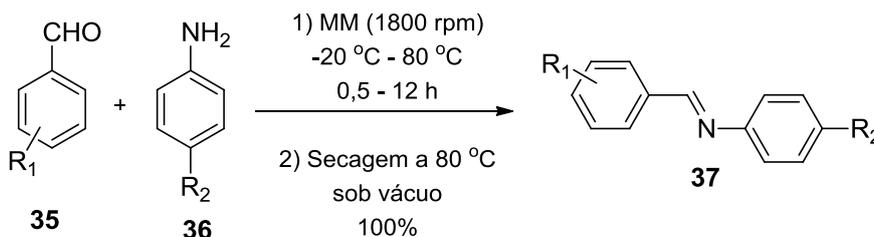
Esquema 10. Reação de *N*-arilação de etanolamina e iodobenzeno

Foi feito um estudo univariado dos parâmetros reacionais: diâmetro da esfera de moagem, número de esferas, presença de base e sólido auxiliar. O escopo da reação envolve diversos derivados de iodobenzenos e também de aminas, bem como a comparação entre a reação via mecanoquímica, sob temperatura ambiente e sob ultrassom. Verificando-se rendimentos de $\approx 98\%$ em apenas 30 minutos para o moinho de bolas; para reação via ultrassom

rendimentos equiparáveis foram possíveis em 3h, enquanto que à temperatura ambiente rendimentos < 40% foi alcançado após cerca de 48h de reação⁶⁷.

2.1.4 Reações mecanoquímicas de condensação

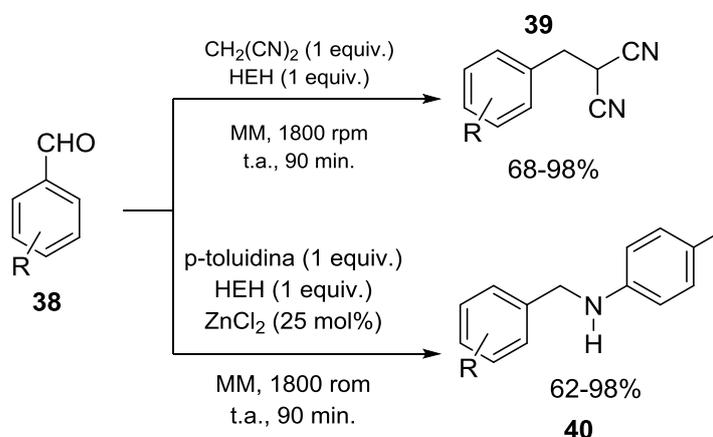
A formação de imina foi investigada por Kaupp e colaboradores e obtidas quantitativamente em menos de 30 min⁶⁸ - Esquema 11.



Esquema 11. Reação de condensação para formação de iminas

A formação de iminas a partir da 4-metilanilina com vários aldeídos aromáticos em um moinho tipo *mixer* também foi estudada pelo grupo de Wang⁵⁰. Como mostrado no Esquema 12, estas iminas são importantes intermediárias nas reações radiculares com 1,3-ciclohexanedionas mediada por Mn(OAc)₃⁵⁰.

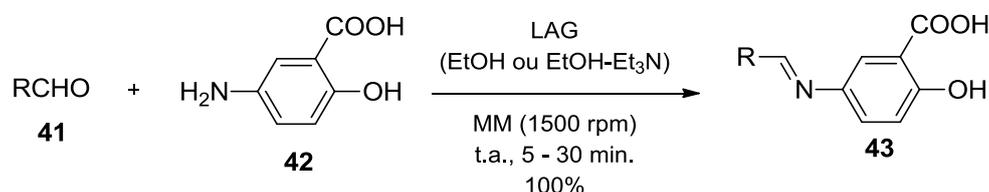
Wang e colaboradores mostraram que a moagem de aldeídos com malononitrila proporcionou rendimentos quantitativos de benzilidenomalononitrilas na presença de uma quantidade catalítica (5 mol%) do éster de Hantzsch (1,4-di-hidropiridina - HEH), que age como uma base para catalisar a condensação,⁷⁰ Esquema 12.



Esquema 12. Reação de aldeídos com malononitrila formando benzilidenomalononitrilas via mecanoquímica

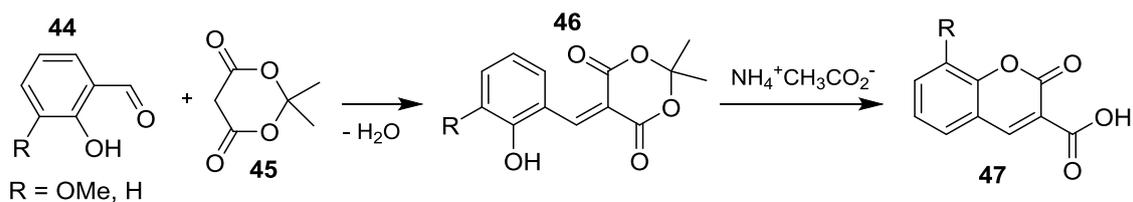
O efeito da umidade do ambiente e do vapor da condensação de aminas aromáticas e aldeídos (sólidos) foi abordado por Cinčić⁷¹: a presença de água ou vapor de solvente orgânico acelera a condensação em estado sólido de aminas aromáticas sólidas e aldeídos aromáticos para formar bases Schiff. Surge então a moagem assistida por líquido (LAG)^{72, 73, 74} como eficiente método mecanoquímico que utiliza uma pequena quantidade de líquido.

Por este método, ácido 5-aminossalicílico e vanilina, *o*-vanilina ou 2-hidroxi-1-naftaldeído, na presença de etanol (EtOH) ou etanol-trietilamina (EtOH-Et₃N) como líquido auxiliar, em um moinho de bolas (5-30 min.) do tipo *mixer*. As bases de Schiff foram formadas em rendimentos quantitativos, Esquema 13.



Esquema 13. Reação de condensação para obtenção de bases de Schiff

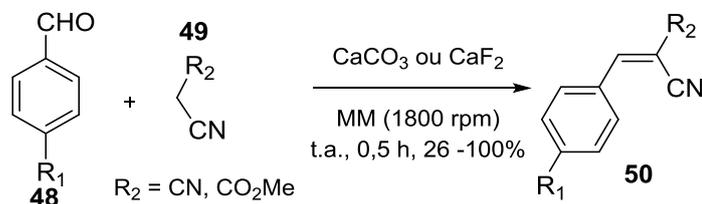
Uma outra reação importante é a condensação Knoevenagel:⁷⁵⁻⁷⁷ a partir de aldeídos ou cetonas e compostos metilênicos ativados, na presença de base fraca. Scott e colaboradores⁷⁸ conseguiram a síntese de 3-carboxicumarinas, um exemplo dessa condensação, utilizando os equipamentos mais simples para a mecanoquímica: almofariz e pistilo – Esquema 14.



Esquema 14. Síntese de 3-carboxicumarinas via mecanoquímica

O rendimento é quantitativo e a reação em fase sólida tem como catalisador o acetato de amônio, que é removido apenas pela lavagem com água. O autor também realizou reações sólido/líquido sob agitação em água, obtendo também rendimento quantitativo. Ao avaliar a reação sem catalisador, via mecanoquímica ou em água, o produto **46**, Esquema 14, é observado, e somente após a adição do acetato de amônio, o ácido 3-carboxicumarínico é obtido.

Wada e Suzuki relatam condensações de Knoevenagel via mecanoquímica de malononitrila e cianoacetato de metila, com aldeídos aromáticos, Esquema 15, utilizando calcita ou fluorita como catalisador.⁷⁹ Neste caso, a quantidade dos catalisadores utilizados foi indiferente.



Esquema 15. Reação de Knoevenagel via mecanoquímica de malononitrila e cianoacetato de metila

Ondruschka e colaboradores conseguiram reagir aldeídos com malononitrila e cianoacetato de metila sem catalisador e livre de água num moinho de vibração em 1 hora de reação^{76,77} com rendimentos variando 5-99%; está mesma condensação de Knoevenagel não foi conseguida pelo grupo de Kaupp e colaboradores.⁷⁵

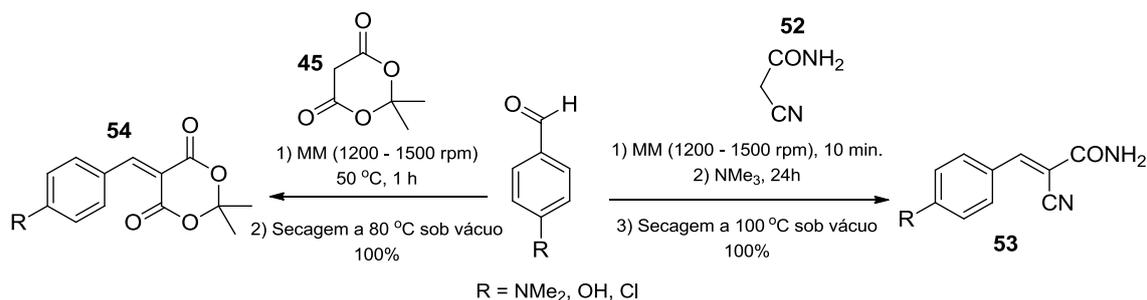
Foi observado por Ondruschka^{76,77} que as misturas reacionais continuam se convertendo em produtos, mesmo após a conclusão do processo de moagem, quando deixadas à temperatura ambiente. Repouso durante 24 h sob uma atmosfera N₂⁷⁶ ou dissolução em um solvente orgânico após tratamento mecanoquímico inicial permitiu a melhoria de rendimentos para os aldeídos que reagiam lentamente.^{70,76}

Inicialmente, acreditava-se que os catalisadores minerais moídos mecanicamente (calcita – CaCO₃, fluorita – CaF₂), tinham uma superfície sólida altamente ativa e assim proporcionavam as reações à medida que eram geradas estas espécies *in situ*.⁷⁷

Outros autores argumentavam que o agregado mineral não agia como um catalisador, mas apenas como pedras de moagem adicionais durante a moagem dos reagentes. Logo, quando pó mineral era usado, a mistura reacional tornava-se diluída e a moagem era menos eficaz, explicando assim as conversões sem sucesso.

A reação de aldeídos com cianoacetamida via mecanoquímica é lenta à temperatura ambiente, com adição de trimetilamina, os produtos de condensação foram obtidos quantitativamente depois de 10 minutos. Em um

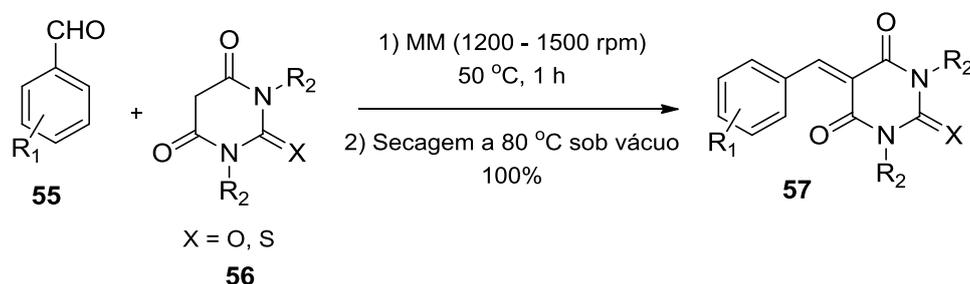
tratamento subsequente a amina é removida, feita a secagem sob vácuo, Esquema 16⁷⁵.



Esquema 16. Reação de aldeídos com cianoacetamida e com ácido de Meldrum via mecanoquímica

A partir de uma mistura estequiométrica de ácido de Meldrum e 4-*N,N*, -dimetilaminobenzaldeído ou 4-hidroxibenzaldeído durante 1 h à 50 °C, obtém-se rendimentos quantitativos dos produtos de condensação - Esquema 16. No entanto, a reação a 50 °C promove uma fusão intermédia, a partir da qual o produto cristalizou quantitativamente nessa temperatura. Estas condensações de Knoevenagel são denominadas como "reações de fusão com cristalização direta"⁷⁵.

Em contraste, aldeídos e ácidos barbitúricos não sofrem fusão sob moagem, e as misturas estequiométricas durante 1 h, dão os produtos de condensação sólidos (quantitativamente) e na forma pura - Esquema 17. Nenhum trabalho de purificação foi necessário, as reações foram feitas na ausência de suportes sólidos, microondas, catalisador ou solvente⁷⁷.



Esquema 17. Reação de ácido de barbitúrico e benzaldeídos via mecanoquímica

3. PARÂMETROS REACIONAIS

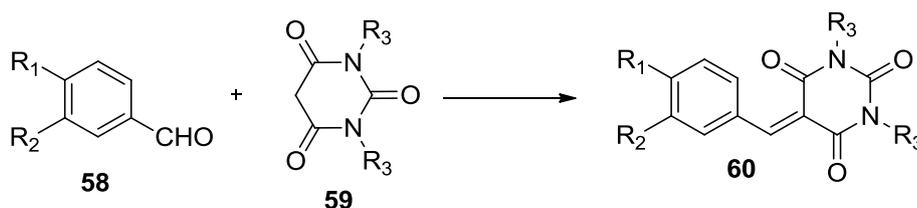
Nas primeiras reações mecanoquímicas feitas manualmente não se tinha o controle da energia que era transferida para os reagentes, pois, este fator dependia da força física do indivíduo que utilizava o pistilo. A partir da automação do processo, com o advento do moinho de bolas, o controle dos parâmetros permitiu maior reprodutibilidade e confiabilidade nos resultados.

Dentre os parâmetros reacionais, vários influenciam o curso das reações orgânicas: frequência de rotação (v_{rot}), diâmetro das esferas de moagem (Θ_{MB}), número de esferas de moagem (N_{MB}), tempo de moagem (t), tipo de material de que são feitos os frascos e as esferas que podem servir de catalisador^{19, 65}, além do tipo de moinho (planetário ou *mixer*).^{80, 81}

A frequência de rotação (v_{rot}) influencia diretamente a energia cinética das esferas de moagem e, conseqüentemente, a energia que é transferida para o substrato. Além disso, a temperatura no frasco de moagem é aumentada devido à fricção. O diâmetro das esferas (Θ_{MB}) é diretamente correlacionado com a entrada de energia, com esferas de moagem maiores referem-se a uma maior massa de bolas individuais, levando a uma maior cinética e maior energia.⁸²

Se o número de esferas de moagem é constante, usando esferas de moagem menores leva a energia de impacto reduzido, e rendimentos mais baixos são observados. No entanto, a uma frequência de rotação (v_{rot}) constante, um Θ_{MB} menor é equivalente a um maior número de esferas, isto leva a um aumento de chance de colisão das esferas expressas por um aumento do número de eventos e um maior rendimento reacional.⁸³

Em um trabalho publicado recentemente, Schmidt⁸⁴ afirma ser este o fator mais importante para reações mecanoquímicas, Esquema 18.



Esquema 18. Condesação de Knoevenagel sob investigação dos parâmetros reacionais

Quando a frequência de rotação foi aumentada de 450 para 650 rpm (ou min^{-1}), o tempo reacional foi reduzido de 60 para 15 minutos, sendo que a 550 rpm já foi obtida a conversão total dos produtos após 30 minutos de moagem – Figura 08.

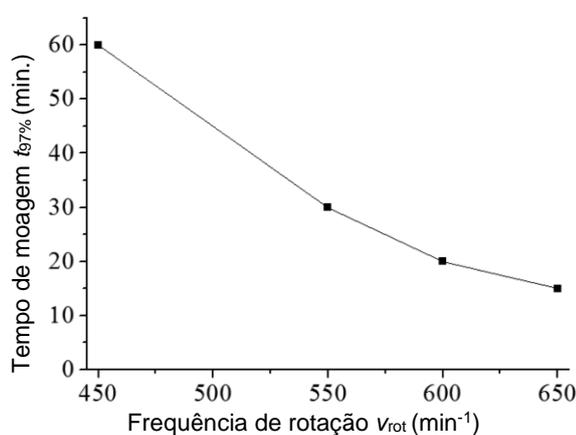


Figura 08. Influência de v_{rot} em $t_{97\%}$ ⁸⁴.

Condições: PM P6, frasco de 250 mL de aço, esferas de ZrO_2 , diâmetro de 20 mm, Tempo de moagem $t_{97\%}$ = tempo para rendimento $\geq 97\%$.
A 450 min^{-1} , conversão completa não foi observada após 60 min

Mio e coladores¹⁰⁴ mostraram, por simulação computacional, a influência da geometria do frasco de moagem: ao manter constante diâmetro interno e alterando a altura, foi observado que copos mais altos conduzem a resultados ligeiramente melhores. Variando o diâmetro interno e mantendo constante a altura notou-se a redução de 30 para 18 minutos quando o diâmetro foi aumentada de 75 a 100 mm.

Uma explicação dos resultados é que as alterações de diâmetro e/ou altura pode levar a um maior número de esferas de moagem devido ao maior espaço disponível. Além disso, a entrada de energia pode ser influenciada pela curvatura

da base do copo, o qual é diferente entre o aparelho analisado. A energia cinética das esferas de moagem é dependente do diâmetro interno.

Na comparação dos diferentes tipos de moinhos de bolas (*mixer* e planetário), reações em um moinho de bolas *mixer*, o movimento é causado pela oscilação horizontal ou vertical dos frascos, e, portanto, as trajetórias de moagem das bolas são diferentes daquelas em moinho planetário. A energia é fornecida principalmente pelo impacto e atrito quando as bolas de moagem colidem uma na outra e com a tampa do recipiente de moagem. No planetário, dois movimentos são responsáveis pela moagem dos reagentes, e a energia transferida é maior.

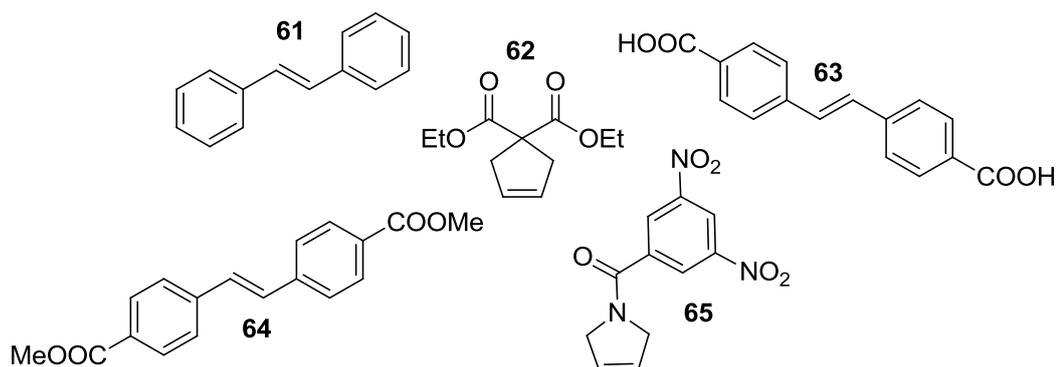
Na sua investigação dos parâmetros reacionais, Schmidt⁸⁴ também verificou a influência do tipo de moinho (*mixer* ou planetário) na reação de condensação de Knoevenagel (Esquema 21), e concluiu que para o moinho planetário a reação apresenta melhores rendimentos, como mostram as entradas 1, 2 e 3 da Tabela 01.

Tabela 01 – Comparação entre os métodos investigados⁸⁴ (adaptada)

Métodos	$n_1 \times n_2$	Tempo (min.)	Condições ^a	Rendimento (%)
PM P7	2 X 20	10	$v_{rot} = 1000 \text{ min}^{-1}$, $\Theta_{MB} = 5 \text{ mm}$, $V_{MV} = 45 \text{ mL}$	> 97
PM P6	100	12	$v_{rot} = 650 \text{ min}^{-1}$, $\Theta_{MB} = 10 \text{ mm}$, $V_{MV} = 250 \text{ mL}$	> 97
PM P5	4 X 100	30	$v_{rot} = 400 \text{ min}^{-1}$, $\Theta_{MB} = 10 \text{ mm}$, $V_{MV} = 250 \text{ mL}$	> 97
MM 400	6	35	$v_{osc} = 30 \text{ s}^{-1}$, $\Theta_{MB} = 10 \text{ mm}$, $V_{MV} = 35 \text{ mL}$	> 97
MM P23	2 X 14	60	$v_{osc} = 50 \text{ s}^{-1}$, $\Theta_{MB} = 10 \text{ mm}$, $V_{MV} = 15 \text{ mL}$	80
Almofariz e pistilo	10	60	-	11
MAG	100	10	75 °C, 800 W, 5 mL H ₂ O $v_{rot} = 25 \text{ min}^{-1}$, $V_{MV} = 2000 \text{ mL}$	90
TAG	40	60	75 °C, $v_{rot} = 100 \text{ min}^{-1}$, $V_{MV} = 250 \text{ mL}$	75

^a v_{rot}/v_{osc} = frequência de rotação / oscilação, Θ_{MB} = diâmetro da esfera, V_{MV} = volume do frasco de moagem, MAG = Moagem (MAG) assistida por microondas, TAG = Moagem assistida por aquecimento térmico.

O uso de líquido (LAG – moagem assistida por líquido) ou sólido auxiliar também pode ser considerado um parâmetro reacional que interfere no rendimento reacional. Ao estudar a metátese de olefinas catalisada por rutênio – produtos mostrados no Esquema 19, o grupo de Tomislav Friščić⁷⁹ avaliou o uso de diversos sais e quantidades catalíticas de solventes como auxiliares na reação.

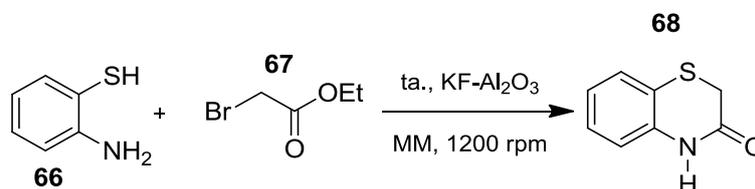


Esquema 19. Produtos obtidos por metátese de olefinas e fechamento de anel via mecanoquímica

De modo geral, o uso de líquidos levou à rendimentos mais baixos dos produtos **61**, **63**, **64** - Esquema 19 - (de 92 para 45%, de 80 para 35%, 90 para 40%) e pouco reprodutíveis, explicado pelos autores pela má mistura dos reagentes, e formação de uma “casca” ao redor das esferas⁷⁹.

Com o uso de sólido auxiliar, sais facilmente solúveis em água, os rendimentos foram aumentados (de 90 para 93, 92%), nos produtos **62**, **65** - Esquema 19 - ao mesmo tempo em que o uso de líquido juntamente com o sólido auxiliar também apresentou bons resultados. Observa-se que foi utilizado frasco de teflon e esferas de aço, visto que o uso do frasco também de aço deu resultados irreprodutíveis, explicado pela provável redução do catalisador devido ao impacto com o aço⁸⁶.

A reação de 2-aminotiofenol com alcenoatos de bromo, foi investigada recentemente utilizando KF-Al₂O₃, como sólido auxiliar – Esquema 20⁸⁷.



Esquema 20. Síntese de benzotiazinona via mecanoquímica

Somente com alumina, bem como com KF apenas, os resultados não foram bons (60–75%). Os resultados melhoraram quando KF-Al₂O₃ foi usada, indicando maior atividade catalítica do sistema de catalisador devido à boa dispersão de KF através da alta área de superfície do suporte de alumina, devido

à sua pequena granulometria. (81–89%). Neste caso, o uso de alumina como suporte é vantajoso, devido a sua área específica, acidez moderada, estabilidade térmica e excelentes propriedades mecânicas⁸⁷.

Para a síntese descrita, a melhor rota (98% de rendimento, em 4 min.) foi utilizando aquecimento de micro-ondas⁸⁸, quando comparado com o método mecanoquímico. O rendimento foi equivalente e o catalisador suportado foi recuperado e reutilizado em três reações posteriores⁸⁷.

Os diversos exemplos apresentados demonstram que reações via mecanoquímica podem conduzir a alvos sintéticos com grupos funcionais diferentes e que a partir do controle dos parâmetros reacionais, os rendimentos podem ser equiparados aos métodos clássicos e modernos já descritos.

4. USO DA MECANOQUÍMICA EM AULA DE QUÍMICA ORGÂNICA

Nos cursos da graduação, a prática da Química Verde (QV) vem se consolidando na formação experimental dos estudantes de química orgânica⁸⁸, estimulando a integração das técnicas e transformações tradicionais com novos aspectos de “fazer química sustentável”.⁸⁹

Novas práticas, ou reformulação de práticas antigas, que possibilitam aplicar e relacionar os princípios de QV à rotina da Química Orgânica, podem ser encontradas na literatura através de publicações que trazem, além de técnicas básicas de laboratório, reações de síntese, interconversão de grupos funcionais, aproveitamento de biomassa, reações sem solventes³⁻⁹, uso de micro-ondas¹⁰⁻¹³ e ultrassom, água como solvente^{2,5,14-18}, entre outros. Estas publicações expressam a crescente preocupação com o meio ambiente: reagentes menos tóxicos, redução na geração de resíduos, e, quando comparados com as metodologias clássicas, obtêm rendimentos equivalentes.

Realizando uma busca no portal de periódicos da Capes por publicações relacionadas ao assunto *Química Verde**, entre 2000 e 2018, há 3.653 artigos, que trazem variados princípios de QV citados anteriormente. Para focar a busca, fazendo a associação do tópico principal (QV), com o termo *mecanoquímica*, somente 03 artigos estão registrados, entre 2010 e 2019. A busca pelo termo *mecanoquímica*, como tópico principal, há 36 registros, entre 1999 e 2019. Contudo, dentre essas publicações, somente 04 trazem uma metodologia com abordagem didática para utilização em sala de aula.

A experimentação se mostra como uma forma de melhorar a compreensão dos alunos sobre os fenômenos, que muitas vezes, se explicados em uma aula convencional, não surtiriam o mesmo efeito.⁹⁰ Então vale a pena o desenvolvimento de experimentos que contemplem, por exemplo, a realização de reação na ausência de solventes^{90,91} ou empregando o mais verde deles, a água,^{92,93} bem como o emprego de biomassa como material de partida/reagente⁹⁴ ou aparelhos e técnicas modernas como o uso de micro-ondas,⁹⁵ e até mesmo técnicas clássicas modernizadas.

Neste último aspecto, a mecanoquímica é a nova fronteira da metodologia sintética,⁹⁶ e como experimento didático, no contexto da QV, é ainda relativamente escasso o número de publicações, destacando-se a reação de

*busca realizada em junho de 2019.

Cannizzaro descrita por Silva e colaboradores,⁹¹ com 87% de rendimento do ácido benzoico, sendo 20,9% na reação tradicional; e ainda reações de Michael, organocatalisadas na ausência de solvente,⁹² com adição enantiosseletiva, trazidas por Melgar *et al.*; e também a adição de anilinas a naftoquinonas em fase sólida, como descrito por Martinez e colaboradores.⁹⁷

Apesar dos avanços recentes na elaboração experimentos inseridos em um contexto atual,^{90-95,97} o treinamento prático do profissional da Química na graduação ainda é majoritariamente centrado em reações entre líquidos ou de um líquido com um sólido, sempre mediadas por solvente. A experiência do graduando no emprego de misturas sólidas em química orgânica é restrita à formação de solução sólida de KBr e substâncias orgânicas na obtenção de pastilhas para análise por infravermelho.

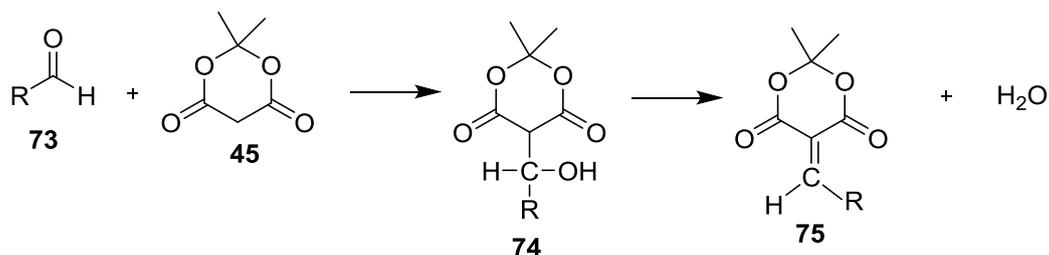
5. OBJETIVOS

- ✓ Avaliar a reação entre aldeídos/salicilaldeídos e ácido de Meldrum via mecanoquímica, buscando desenvolver uma metodologia alternativa para a obtenção de arilidenos e cumarinas na perspectiva da Química Verde;
- ✓ Desenvolver uma metodologia sintética como experimento didático inserida no contexto da QV com o emprego da mecanoquímica.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Síntese de Arilidenos do Ácido de Meldrum

Inicialmente, analisamos os métodos descritos na literatura para a síntese de arilidenos a partir do ácido de Meldrum. Estes produtos podem ser obtidos pela reação de condensação de Knoevenagel do ácido de Meldrum **45** com compostos carbonilados, como mostra o Esquema 22:



Esquema 22. Reação de Knoevenagel de aldeídos com ácido de Meldrum

Os métodos já descrevem a reação citada catalisada por uma base (piridina, amônia ou etóxido de sódio), utilizado uma mistura de solventes, e na ausência de água⁹⁰, no entanto, em uma rota sintética “verde”, Bigi colaboradores relatam a obtenção de arilidenos utilizando água como solvente; o produto precipita e é purificado por recristalização.⁹⁹

Na perspectiva de revisitar esta reação, obtivemos alguns arilidenos a partir da condensação do ácido de Meldrum **45** com aldeídos substituídos, Figura 09, via mecanoquímica, utilizando moinho de bolas planetário.

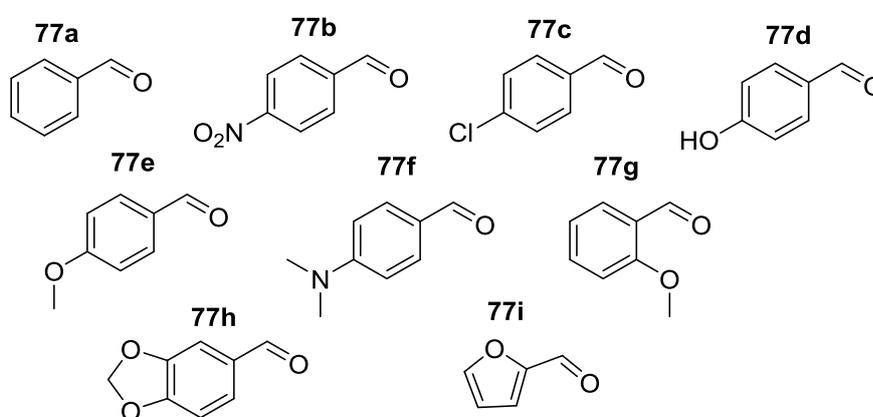


Figura 09. Aldeídos utilizados na síntese dos Arilidenos

A síntese destes arilidenos tem sido de grande interesse, e vem sendo cada vez mais aperfeiçoada, pois são intermediários sintéticos versáteis: sendo aceptores de Michael, e em reações de cicloadição, atuam tanto como dienófilos quanto como heterodienos.³⁴⁻³⁶ Os arilidenos foram obtidos em rendimentos satisfatórios (em vermelho) quando comparados com método “verde” (em azul) descrito, que utiliza água como solvente, Figura 10.⁹⁰

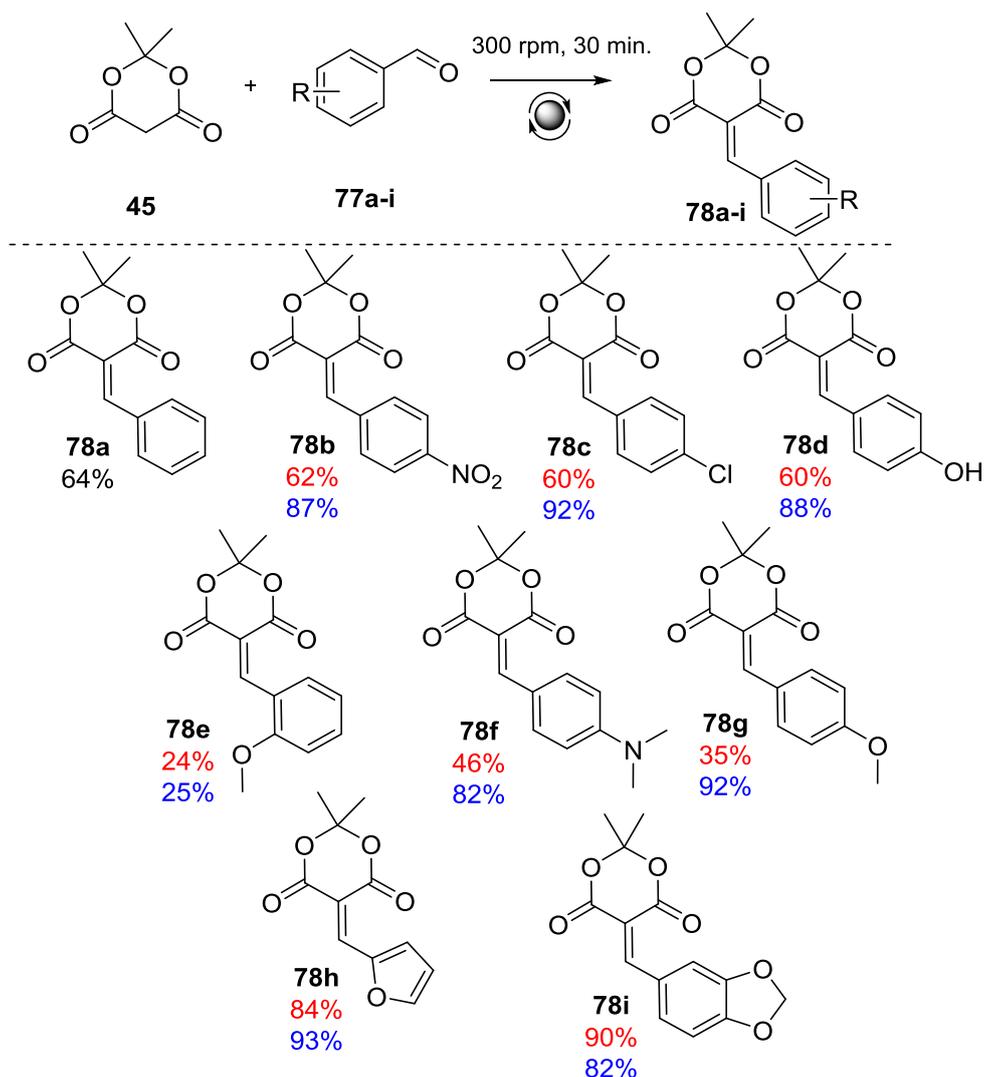


Figura 10. Arilidenos sintetizados

A transformação é comumente relatada por diversos autores, mas as propostas mecanísticas que explicam a condensação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrum e os aldeídos incluem a forma ionizada no ácido seguida da adição à carbonila do aldeído, como proposto por Cunha *et al.*⁹⁰ – Figura 11.

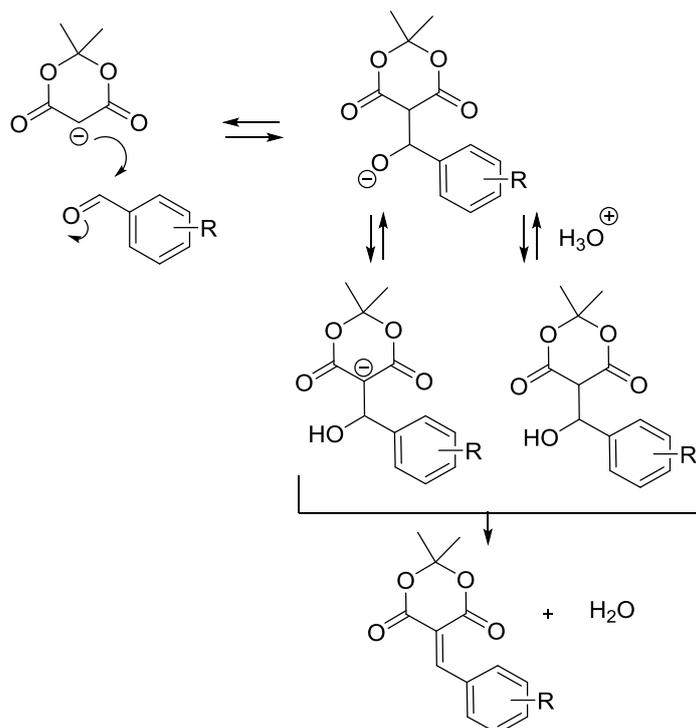


Figura 11. Proposta mecanística para a condensação de Knoevenagel entre aldeídos aromáticos e o ácido de Meldrum

Quando foi utilizado água como solvente: na competição entre os aldeídos aromáticos **77a** e **77g**, Cunha sugere que a forma neutra do ácido de Meldrum é que participa da etapa de adição à carbonila. Pela insolubilidade no solvente reacional (água), os produtos precipitam e contornam o inconveniente da reversibilidade da condensação de Knoevenagel⁹⁰, deslocando o equilíbrio para formação dos produtos.

No entanto, na reação mecanoquímica não podemos levar em consideração a ionização do ácido de Meldrum, já que não temos nenhum solvente, e como **77a** é líquido e **45** é sólido, o meio reacional forma uma “pasta” que fica impregnado na esferas e paredes do frasco de aço inox.

Na elucidação estrutural do composto **78a**, utilizamos os dados físicos: ponto de fusão 85,9 – 86,7 °C (Lit. 81 – 84 °C¹⁰³); no espectro de IV - Figura 12, observamos as carbonilas em 1735 e 1774; no espectro de RMN de ¹H, temos os hidrogênios das metilas em 1,62 ppm e 1,75 ppm, que aparecem como singletos, e os hidrogênios do anel aromático aparecem em 7,55, 7,42 e 7,27 ppm, Figura 13.

Observando este espectro, inferimos que o produto **78a** não está puro, além disso, temos um dubleto em 8,05 ppm ($J = 7,5$ Hz), o que podemos concluir que foi obtido também o *bis*-aduto do arilideno.

Na publicação de Ferreira *et al.*¹⁰⁴, há relato da obtenção do aduto do arilideno do ácido de Meldrum, em uma mistura de solvente etanol/água (3:7), no entanto, é necessária a purificação por coluna cromatográfica.

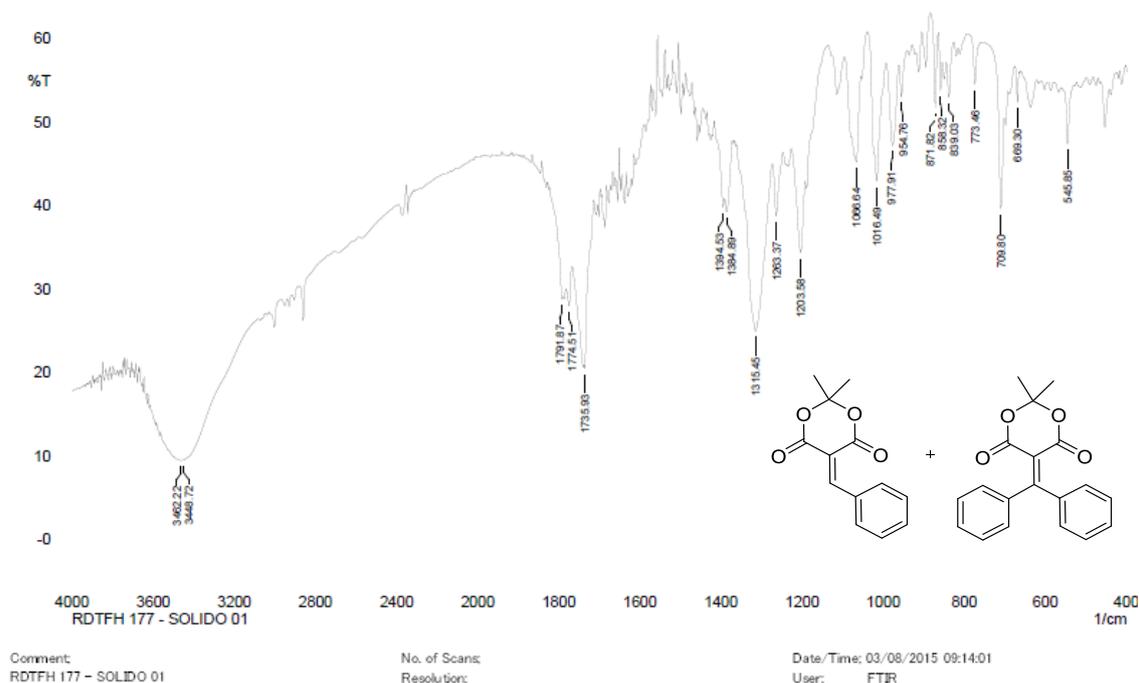


Figura 12. Espectro de na região do infravermelho (IV) de **78a**

Na Figura 14, tem-se o espectro de RMN de ^{13}C , onde podemos destacar os carbonos metílicos em 28,60 e 26,57 ppm, estes deslocamentos diferentes justifica-se pois as metilas não são quimicamente iguais: devido à conformação da molécula, uma metila está na posição *pseudo*-axial, enquanto a outra está na posição *pseudo*-equatorial; os carbonos das carbonilas, mais desprotegidos devido à proximidade com o oxigênio, aparecem em 133,79 e 130,21 ppm.

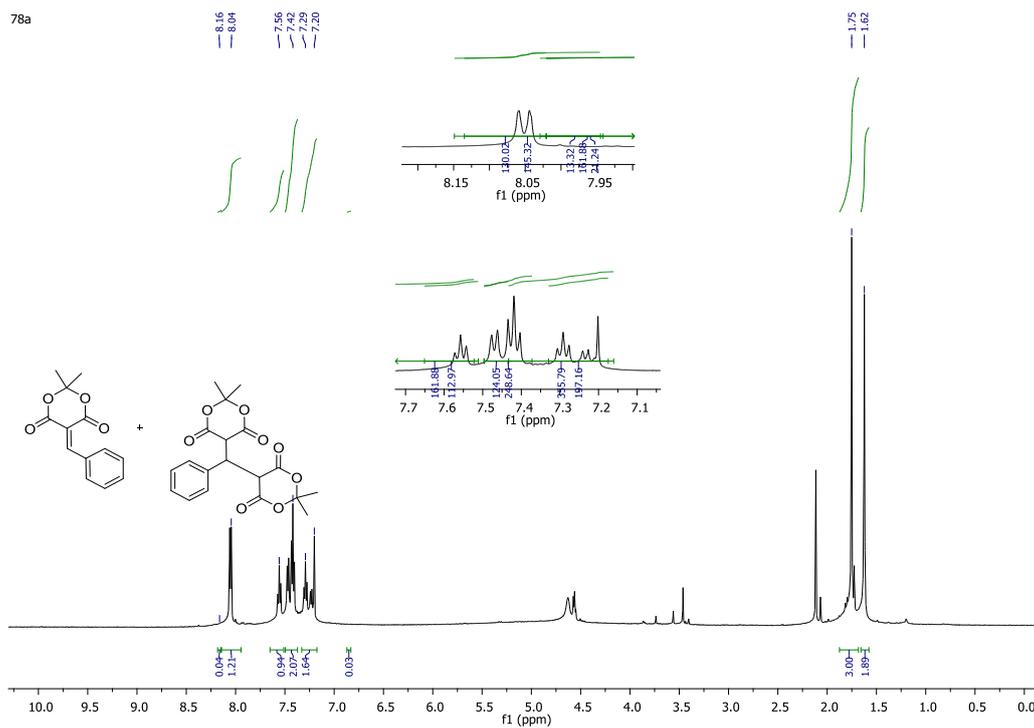


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H 78a (CDCl₃, 500MHz)

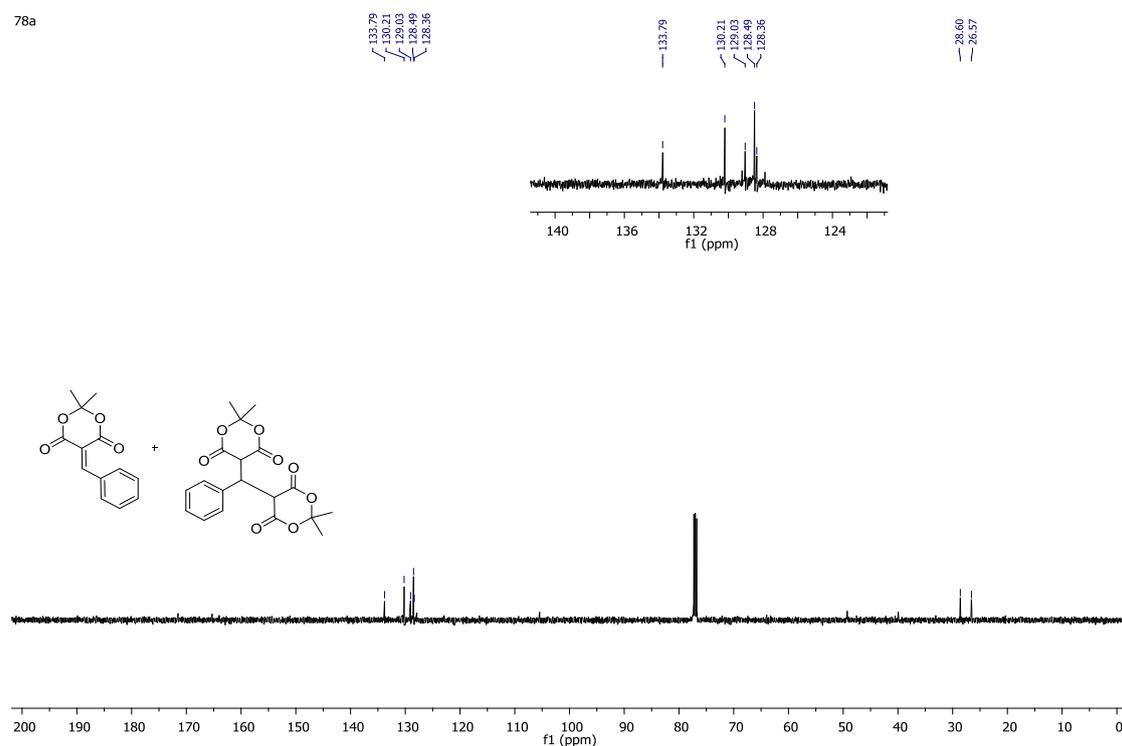


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C 78a (CDCl₃, 500MHz)

Os demais produtos (78b – 78 i) foram identificados de forma semelhante, os deslocamentos atribuídos encontram-se na parte experimental e seus espectros seguem anexo no final deste documento.

5.2 Síntese de Ácidos Cumarínicos

O ácido de Meldrum pode sofrer ataque nucleofílico nas posições 4 e 6 ou ataque eletrofílico, via formação de ânion, na posição 5, Figura 15.

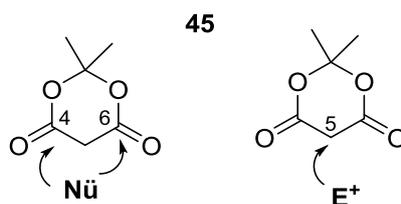
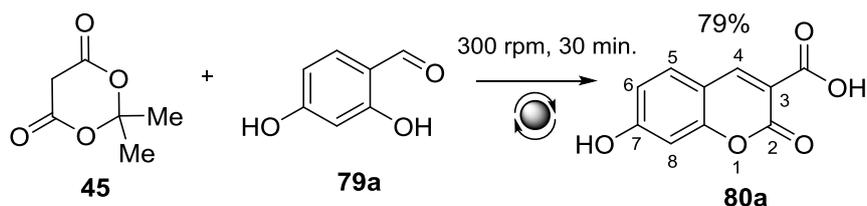


Figura 15. Tipos de ataques (nucleofílico e eletrofílico) no ácido de Meldrum

Na reação investigada inicialmente, para a formação dos arilidenos, o ácido de Meldrum, é adicionado à carbonila do aldeído, seguido de eliminação de água e formação da ligação dupla C = C. A fim de observar o comportamento reacional do ácido de Meldrum em outras reações mecanoquímicas, foi realizada uma pesquisa preliminar sobre sua reação com aldeídos salicílicos para obtenção de cumarinas, Esquema 23. Trata-se também de uma reação de condensação de Knoevenagel, onde o ácido de Meldrum se adiciona à carbonila do aldeído, e para haver a formação do anel cumarínico, posteriormente ocorre a ciclização via ataque do grupo OH, presente no precursor (aldeído salicílico), ao grupo carbonílico do ácido.

A primeira reação investigada via mecanoquímica foi entre o 4-hidroxi-salicilaldeído **79a** e o ácido de Meldrum **45** para obtenção da 7-hidroxi-3-carboxicumarina **80a**, Esquema 23 abaixo.



Esquema 23. Síntese da 7-hidroxi-3-carboxicumarina

As cumarinas são compostos com aplicações em diversos setores, e algumas metodologias sintéticas são descritas na literatura para sua obtenção - Figura 16. Dentre as reações, citamos os métodos clássicos¹⁰⁰: a síntese de Pechman, onde empregam-se fenóis ativados e beta-cetoesteres; nas condensações de Perkin e Knoevenagel, utilizam-se compostos com grupo metileno ativado; ou ainda reações de Wittig e Horner-Wittig.

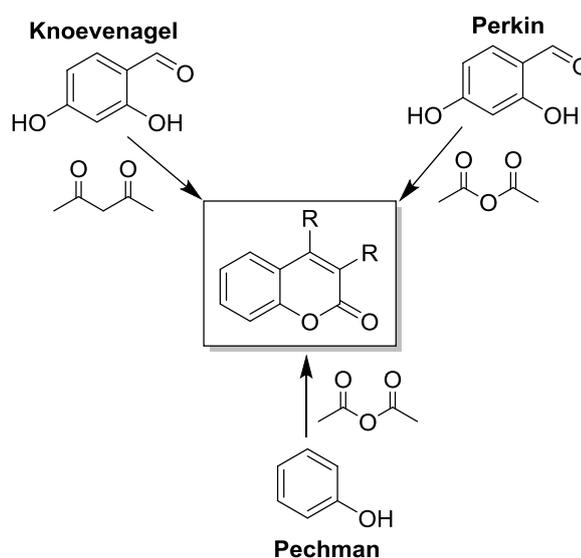


Figura 16. Métodos clássicos de síntese de cumarinas

Novas rotas sintéticas para obtenção de cumarinas tem sido desenvolvidas, e foram exemplificadas numa ampla revisão feita por Thakur e colaboradores¹⁰¹, sendo resumidas na Figura 17 abaixo:

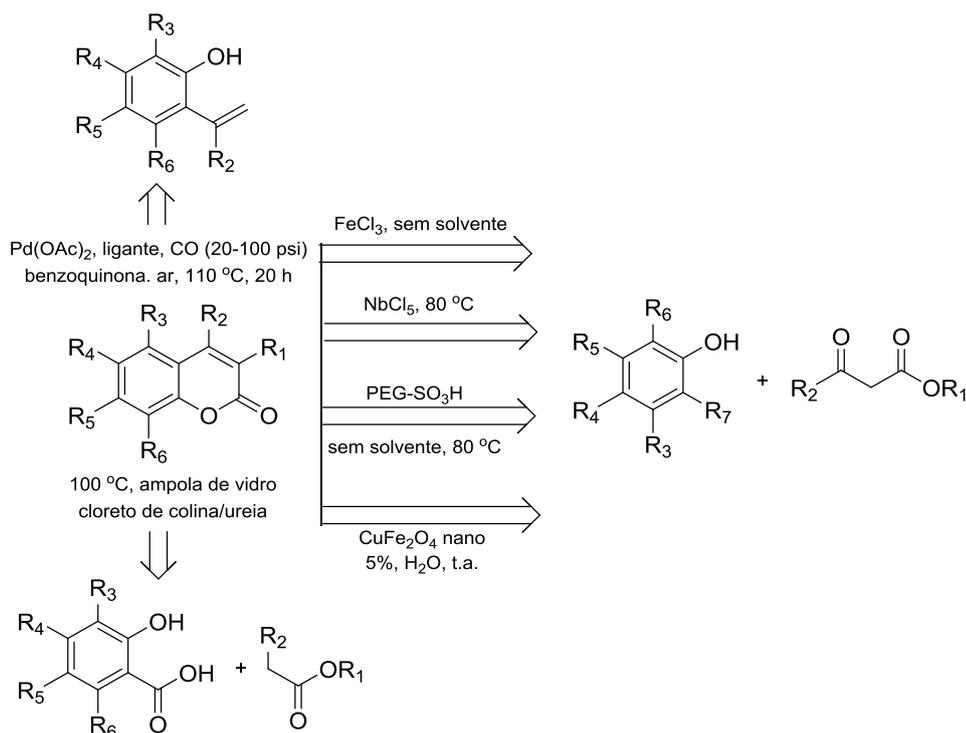


Figura 17. Abordagens retrosintéticas para síntese de cumarinas¹⁰¹

Além dessas, podemos citar a utilização de micro-ondas, descrita por Antônio e colaboradores, obtendo 100% de rendimento, contra 2% na reação em banho maria¹⁰²; ainda utilizando banho maria, com água como solvente, Cunha e colaboradores conseguiram obter ácidos cumarino-3-carboxílicos com rendimentos que variaram de 69 a 97%.¹⁰³

A primeira cumarina sintetizada aqui neste trabalho foi a cumarina **80a** com rendimento de 79% empregado a técnica mecanoquímica e utilizando o moinho planetário (Retsh – PM 100).

A elucidação estrutural do composto **80a** foi realizada comparando o ponto de fusão (186-189 °C, Lit.⁹⁰ 191-192 °C) e os espectros na região de infravermelho (IV) e espectros de ressonância magnética de hidrogênio e carbono com o produto similar descrito na literatura⁹⁰.

O espectro de RMN ¹H (DMSO, 500 MHz), Figura 18, mostrou um singleto em 8,13 ppm referente ao hidrogênio da posição 4. Um duplo dubleto em δ 7,722 e 7,69 ppm (*dd*, $J = 7,5$ e 9 Hz), indicando o acoplamento em *meta* e *orto* referente ao hidrogênio na posição 6, e um dubleto em δ 7,88 ppm (*d*, $J = 8$ Hz) e um tripleto δ 7,41 ppm (*d*, $J = 8$ Hz) correspondendo aos hidrogênios das posições 5 e 8 respectivamente. Observa-se o, singletos em 8,71 ppm e 3,37 ppm associados aos hidrogênios das hidroxilas. No espectro de RMN ¹³C -

Figura 19, temos 10 sinais correspondentes a estrutura proposta: destacamos os sinais em 164,5 ppm da carbonila do ácido e em 157,2 referente ao carbono quaternário da carboxila da lactona. Os valores foram coincidentes com os dados encontrados na literatura¹⁰³.

O espectro de infravermelho, Figura 20, mostrou a banda de estiramento de C=O da lactona em 1712 cm^{-1} , e deformações assimétricas em 2835 cm^{-1} da ligação C-H, e em 2767 cm^{-1} . A ligação dupla do carbono na posição 4 aparece em 1682 cm^{-1} .

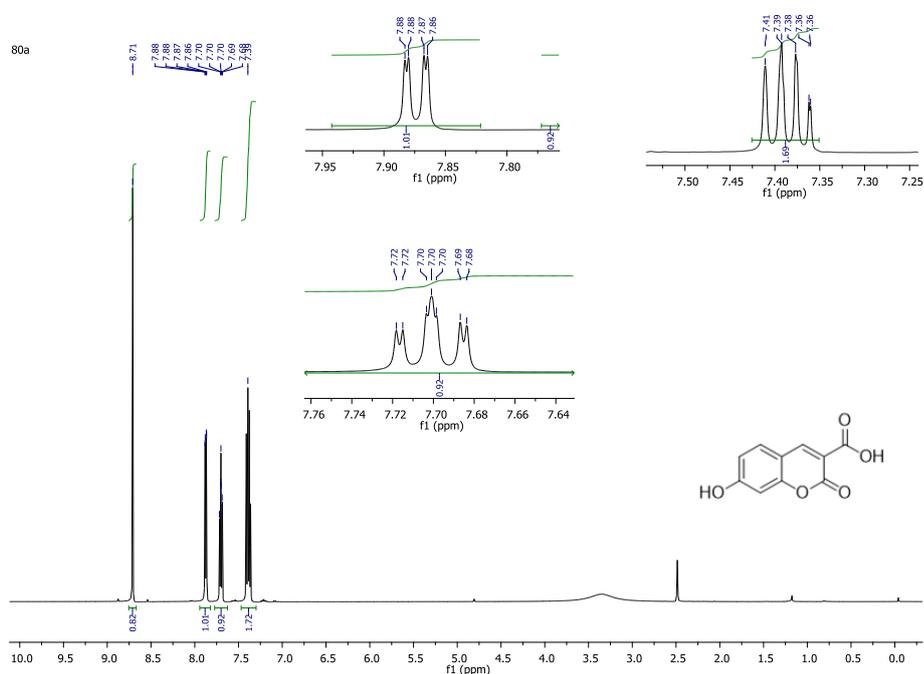


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H **80a** (DMSO, 500MHz)

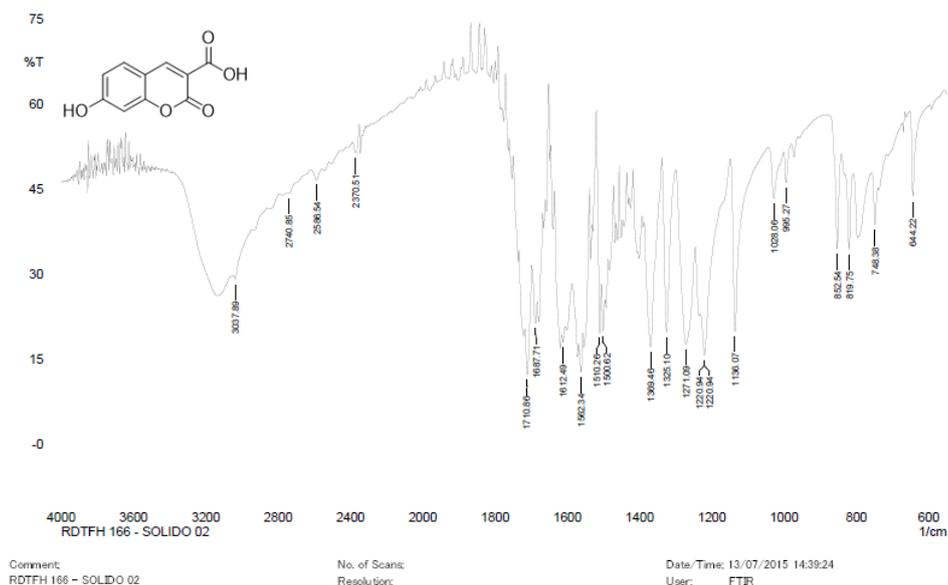


Figura 19. Espectro na região do infravermelho de **80a**

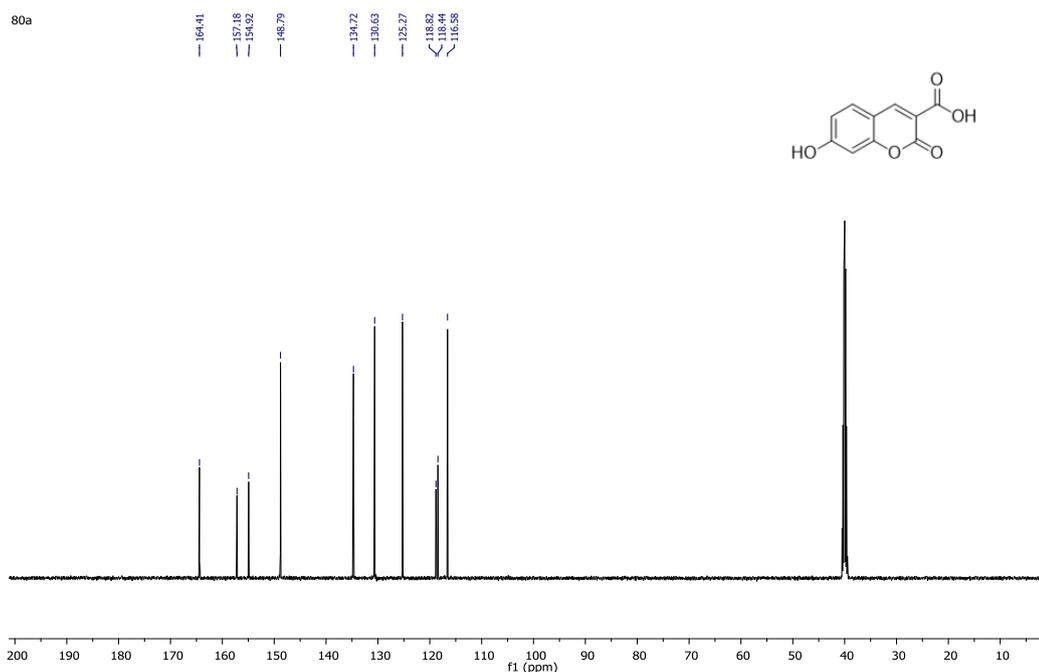


Figura 20. Espectro de RMN C^{13} **80a** (DMSO, 125MHz)

A rota sintética investigada sugere ser adequada para a síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos, a ausência de solvente é um atrativo, sendo os produtos purificados apenas por recristalização em etanol. Então, ampliamos o escopo da reação, submetendo **45** às mesmas condições com diversos aldeídos salicílicos substituídos tanto por grupos doadores quanto retiradores de elétrons,

Figura 21, para avaliar a influência destes substituintes no rendimento reacional e compará-lo com o rendimento do método que utiliza água como solvente. Destes aldeídos utilizados, **79b** e **79h** são comerciais, enquanto **79c**, **79d**, **79e**, **79f**, **79g** foram obtidos por rotas sintéticas realizadas no laboratório do GPSQ (a descrição e caracterização não será descrita neste trabalho).

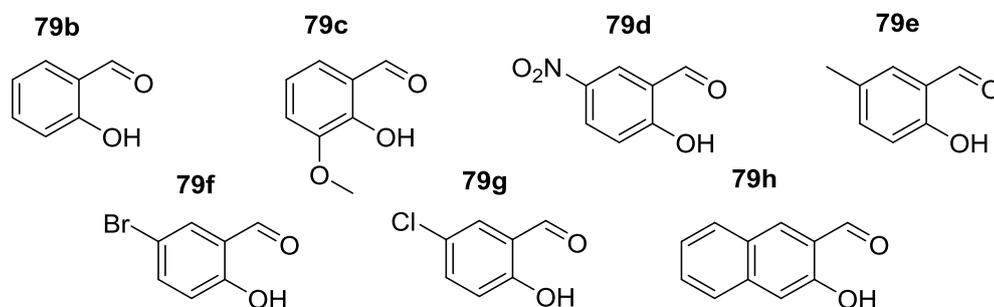
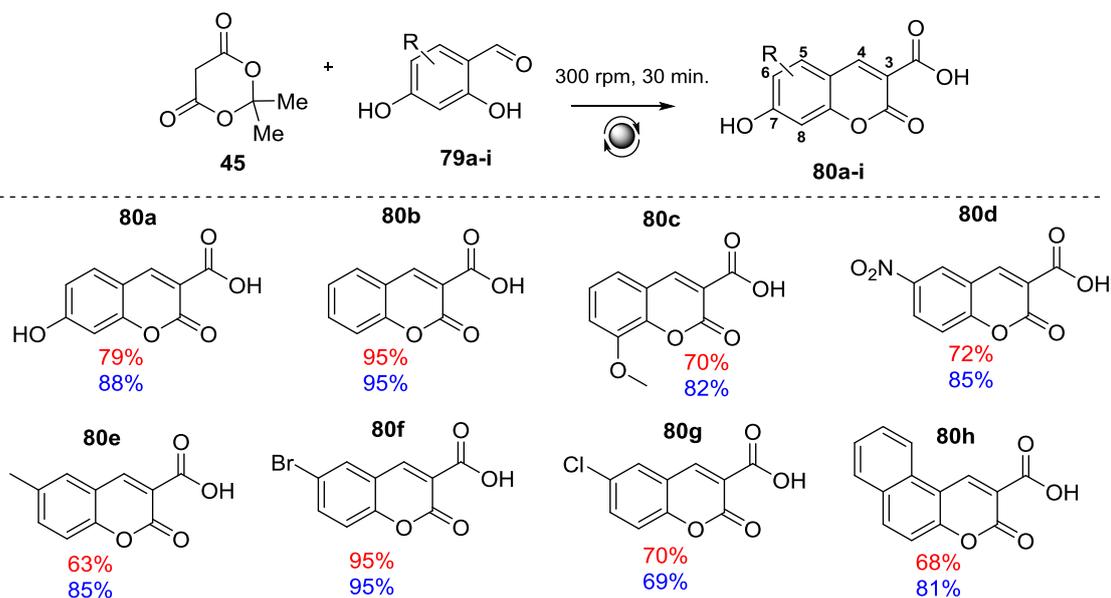


Figura 21. Aldeídos utilizados na síntese dos Ácidos Cumarínicos

Os produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios, mostrados em vermelho, quando comparados com o método “verde” descrito na literatura (em azul), Esquema 24¹⁰³.



Esquema 24. Ácidos cumarínicos obtidos via mecanoquímica

O método via mecanoquímica utilizado na obtenção das cumarinas mostrou ser eficaz e comparável com o método verde de Cunha¹⁰³, o tempo reacional é menor, no entanto, objetivamos otimizar este processo buscando condições que

possibilitassem o acesso aos produtos em um tempo ainda menor, por isso, investigamos a influência de alguns parâmetros reacionais frente a esta condensação.

O produto **80h** foi fixado como alvo por ter fornecido um dos menores rendimentos, bem como o seu aldeído precursor **79h** ser comercialmente disponível.

Dentre os parâmetros reacionais, o diâmetro das esferas (Θ_{MB}) é diretamente correlacionado com a entrada de energia⁸⁵, portanto, iniciamos a investigação fixando em 10 o número de esferas (n_{MB}), e nas mesmas condições ($t_{rot.} = 30 \text{ min.}$; $v_{rot.} = 300 \text{ rpm}$), realizamos a reação de **79h** e **45** com esferas de $\Theta_{MB} = 5 \text{ mm}$, onde obtivemos rendimento de 34%, menor, quando comparado com o experimento utilizando esferas de 10 mm (68%). Dessa forma, com o número de esferas constante, usando esferas de moagem menores, a energia de impacto é reduzida⁸⁵, o que justifica o menor rendimento para **80h** com esferas de 5mm de diâmetro. Selecionamos, então, esferas de 10 mm para os estudos seguintes.

As outras variáveis reacionais avaliadas foram: (1) a influência da frequência de rotação – $v_{rot.}$, (2) tempo de rotação – $t_{rot.}$, e (3) número de esferas – n_{MB} , tendo como resposta o rendimento da condensação Knoevenagel do aldeído **79h** com ácido de Meldrum **45**, em um moinho de bolas planetário com o objetivo de determinar as condições ótimas relacionadas a estes parâmetros.

Diversos autores relatam a interferência dos parâmetros reacionais numa reação mecanoquímica⁸⁰⁻⁸⁶, tendo o rendimento reacional como variável de resposta, no entanto, o fazem de forma univariada e não avaliam a inter-relação entre as variáveis, por isso, é interessante realizar um planejamento experimental com análise multivariada, onde todos os fatores são variados simultaneamente, e as condições ótimas de trabalho são encontradas através de recursos matemáticos e estatísticos⁹¹.

Apesar de mais simples, a otimização univariada, conduz a um número elevado de experimentos, podendo levar a conclusões incorretas, pois não considera que podem existir interações entre os fatores, ou seja, as variáveis podem se influenciar mutuamente e o valor ideal para uma delas pode depender do valor de outra⁹¹.

A otimização multivariada envolve planejamentos nos quais os níveis de todas as variáveis são mudados simultaneamente, é eficiente e racional no estabelecimento das melhores condições para aplicação de uma metodologia, pois possibilitam economia de tempo e reagentes (o número de experimentos é reduzido), além de avaliar os efeitos das interações entre as variáveis estudadas e obter o ponto crítico global. A desvantagem da otimização multivariada está na maior dificuldade de interpretação dos dados gerados.

Na otimização realizada, tomamos a condição inicial ($t_{rot.} = 30$ min.; $v_{rot.} = 300$ rpm, $n_{MB} = 10$) como referência e sendo então o ponto central (PC), e fez-se um planejamento fatorial multivariado para se definir as variáveis independentes mais importantes e estudar os efeitos sobre a variável resposta escolhida: o rendimento reacional. O domínio experimental consistiu de 03 variáveis ($2^3 = 08$ experimentos) e mais 03 replicatas do PC, Tabela 02, com um total de 11 experimentos.

Tabela 02. Valores mínimo e máximo das variáveis estudadas

Variáveis	Mínimo	PC	Máximo
$v_{rot.}$	100	300	500
$t_{rot.}$	10	35	60
n_{MB}	2	6	10

Os domínios experimentais foram escolhidos para abranger uma ampla faixa de condições, o ponto máximo da variável velocidade de rotação ($v_{rot.}$) foi selecionado levando-se em consideração a especificação do equipamento, optando por não trabalhar na sua rotação máxima (600 rpm). Os experimentos realizados são descritos na Tabela 03 abaixo:

Tabela 03. Resultados do Planejamento Experimental para determinação das interações entre as variáveis selecionadas

Experimento	$v_{rot.}$	$t_{rot.}$	n_{MB}	Rendimento (%)
1	100	10	2	86,0
2	500	10	2	89,0
3	100	60	2	78,0

4	500	60	2	100,0
5	100	10	10	82,0
6	500	10	10	83,0
7	100	60	10	74,0
8	500	60	10	96,0
PC	300	35	6	61,0
PC	300	35	6	62,0
PC	300	35	6	64,0

Como mostrado na Tabela 04, as menores frequências de rotações ($v_{rot.}$) foram desfavoráveis ao processo (Experimentos 1, 3 e 7). Este parâmetro influencia diretamente a energia cinética das esferas de moagem e, conseqüentemente, a energia que é transferida para os reagentes⁸⁵.

A temperatura no copo de moagem é aumentada devido à fricção, então menores frequências de rotações, não favorece este aumento da temperatura. Como no procedimento descrito por Cunha¹⁰³, é necessário a temperatura de 75 °C, infere-se que, a alta temperatura é vantajosa para a condensação pretendida. Geralmente esta variável ($v_{rot.}$) é descrita como a mais importante: leva à rendimentos mais elevados⁸⁵, o que explica maiores rendimentos para os Experimentos 2, 4 e 8.

O gráfico de Pareto gerado - Figura 22, estabelece uma ordenação nas variáveis de acordo com sua importância para obter um melhor rendimento: as variáveis estão em importância decrescente e para $p > 0,5$, tem-se uma influência positiva, seu aumento reflete uma maior resposta.

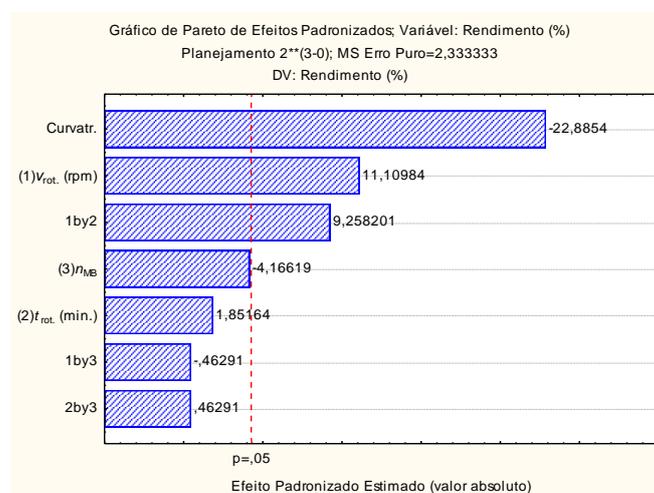


Figura 22. Efeitos das variáveis e suas relações

Dos três parâmetros, somente a frequência de rotação tem efeito significativo no rendimento reacional ($v_{rot.} > 0,5$). É possível ainda avaliar o efeito acumulado das variáveis: onde destaca-se a interação entre as variáveis (1) e (2): o valor positivo ($p > 0,5$) sugere que o aumento da frequência de rotação, ou aumento simultâneo das variáveis $v_{rot.}$ e $t_{rot.}$ pode fornecer melhor resposta de rendimento. Para $t_{rot.}$ e n_{MB} , bem como as interações $v_{rot.} / n_{MB}$ e $t_{rot.} / n_{MB}$ não mostram efeitos significativos sobre a variável resposta ($p < 0,5$). Os gráficos de superfícies de contorno referente às interações entre as variáveis corroboram estas conclusões, e são mostrados na Figura 23.

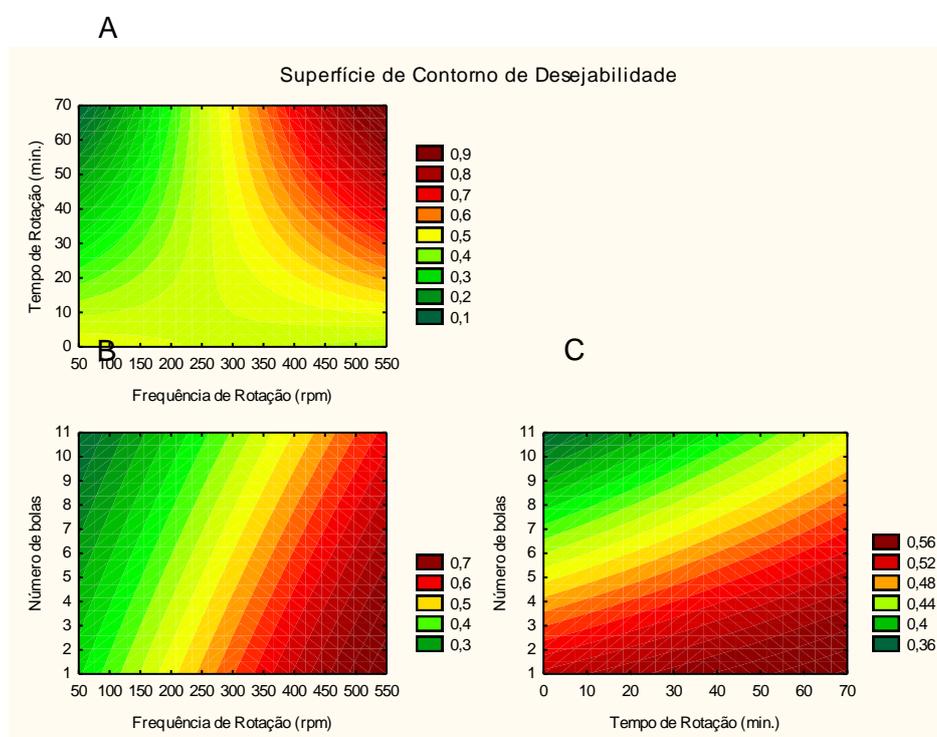


Figura 23. Superfícies de contorno das variáveis da reação de **79h + 45**

Observando os gráficos de superfície de contorno, confirmamos que n_{MB} não é significativo: o seu aumento, por si só, não favorece maiores rendimentos, como observado nas superfícies **B** e **C**; ao observar a superfície de contorno **A**, tomando um nível alto de $t_{rot.}$ e um nível alto de $v_{rot.}$, serão obtidos rendimentos maiores.

A determinação das condições ótimas para fornecer o melhor rendimento reacional realizada através da técnica de análise multirresposta, seguiu a função

de desejabilidade, Figura 24, compreendida no intervalo de 0 a 1. Essa transformação depende de um julgamento (subjetivo) da importância do valor correspondente da resposta.

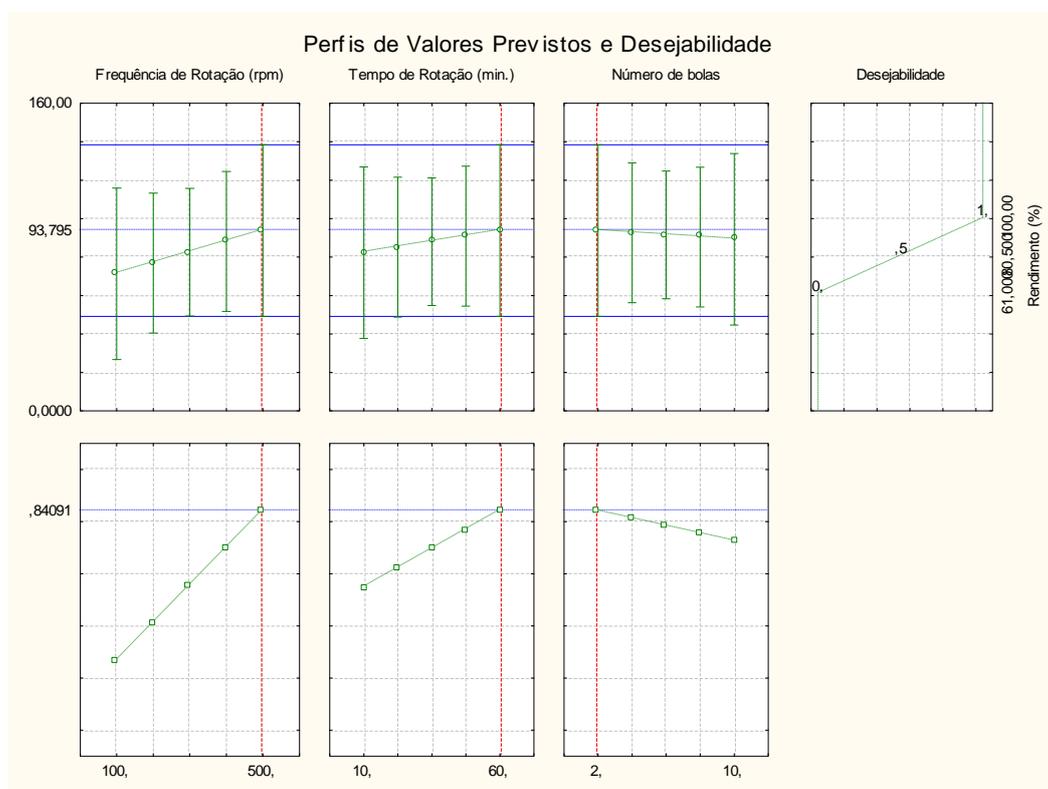


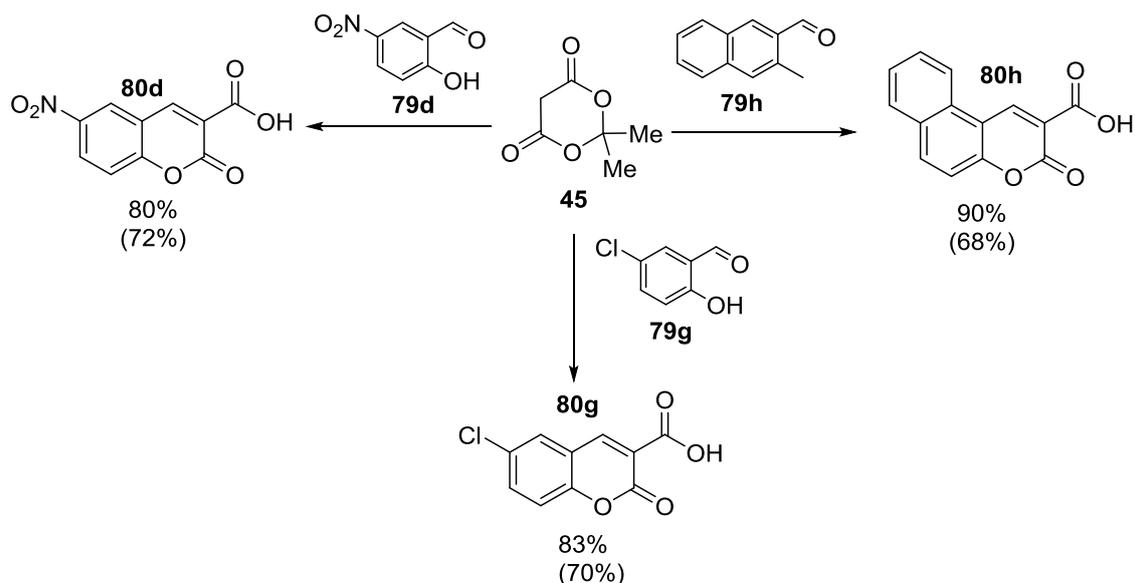
Figura 24. Perfis de valores previstos: pontos ótimos

A ponderação entre as desejabilidades é obtida através de sua média geométrica e condensa a otimização da variável resposta em um problema com uma única função resposta, que pode ser maximizada ou minimizada com técnicas de análise univariada.

O ponto máximo da função de *desejabilidade* foi obtido com auxílio do *software Statistica 7.0*, que levou à determinação de uma região de máximo valor para as condições ótimas da síntese de **80h**: frequência de rotação ($v_{rot.}$) = 500 rpm; tempo de rotação ($t_{rot.}$) = 60 minutos; número de esferas de 10 mm (n_{MB}) = 02 esferas. As condições ótimas encontradas são mostradas pela linha vermelha, na Figura 24.

Para verificar se o modelo prever o melhor rendimento nas condições otimizadas e avaliar o grau de reprodutibilidade, uma triplicata do ponto ótimo foi realizada nas condições ótimas.

Como a variável n_{MB} mostrou não ter efeito significativo, qualquer valor dentro do intervalo de mínimo e máximo, pode ser estabelecido para as reações nas condições ótimas, portanto, escolhemos 02 esferas para esta etapa, e obtivemos **80h** e o rendimento foi aumentando para 90%.



Esquema 26. Comparação das reações de obtenção de 80d, 80g, 80h com (e sem) no planejamento experimental

Para verificar se as condições otimizadas são aplicáveis para outras cumarinas, resubmetemos os aldeídos **79d** e **79g** à reação com **45**: frequência de rotação ($v_{rot.}$) = 500 rpm; tempo de rotação ($t_{rot.}$) = 60 minutos; número de esferas - Θ 10 mm (n_{MB}) = 02 esferas. Os baixos rendimentos na obtenção dos produtos correspondentes, justificam sua escolha para às novas condições; os rendimentos foram aumentados para 80% em **80d** e 83% em **80g**.

Os experimentos realizados para avaliar os efeitos dos parâmetros selecionados (frequência de rotação, tempo de rotação, número de esferas) revelam que, para a obtenção do núcleo cumarínico, as condições ótimas podem ser aplicadas para diversos aldeídos substituídos, pois justificam-se os aumentos do rendimento reacional, quando comparadas às condições iniciais de trabalho.

5.3 Atividade Antioxidante dos Ácidos Cumarínicos Sintetizados

As cumarinas são bastante exploradas em química medicinal e tem suas propriedades biológicas reconhecidas.³³ Tais moléculas possuem uma extensa variedade de atividades farmacológicas como antitumorais, antidiabéticas, antioxidantes, antimicrobianas, anticolinesterásicas, anti-inflamatórias entre outras. A umbeliferona, 7-hidróxicumarina (amostra 01) é um antioxidante natural além de apresentar propriedades vaso dilatadoras.³⁴

Outros estudos também têm demonstrado que cumarinas possuem uma atividade inibitória potente no que diz respeito a enzima acetilcolinesterase (AChE).³⁶ Adicionalmente, a funcionalização do anel aromático de cumarinas tem levado ao desenvolvimento de análogos que são capazes de inibir a agregação da proteína *beta*-amilóide. Ambas atividades estão relacionadas à patogênese da doença de Alzheimer e isso demonstra mais uma vertente de aplicação para este tipo de estrutura.³⁷

Existe um interesse atual no desenvolvimento de moléculas com alta atividade antioxidante como candidatos potenciais à fármacos a serem adotadas contra estas patologias, e cumarinas se destacam como antioxidantes promissores com interesse farmacológico, demonstrando o vasto campo investigativo dessa classe de compostos.

Estudos revelam que estruturas que apresentam mais grupos hidroxilas possuem uma atividade antioxidante mais eficaz, acredita-se ser pelo aumento na densidade eletrônica no anel aromático.³⁵

Dentre os métodos mais comuns para se determinar a atividade antioxidante de modo prático, rápido, reprodutível e sensível destacam-se as que envolvem um radical cromóforo, simulando as espécies reativas de oxigênio, sendo o radical livre DPPH um dos mais utilizados. Um desses testes simples para se determinar a eficiência de substâncias no sequestro de radicais livres é o de DDPH•: a molécula de 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH), na forma de radical livre estável, é sequestrado pelo substrato e tem-se como resultado o descoramento de uma solução de cor violeta à amarelo⁹⁴, Figura 25.

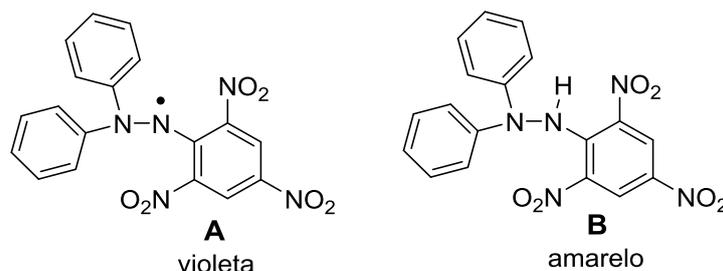


Figura 25. Forma radicalar (A) e não radicalar (B) do DPPH

O ensaio do DPPH• foi realizado com alguns dos ácidos cumarínicos sintetizados, sendo preparada uma solução metanólica de DPPH• (40 µg/mL) e soluções das amostras (50, 100, 150, 200, 250 µg/mL) em MeOH. As medidas das absorvâncias das misturas reacionais (300 µL da solução das amostras ou do padrão ou de metanol, para o controle, e 2,7 mL da solução estoque de DPPH•), foram realizadas a 515 nm, imediatamente e após 30 minutos de incubação da reação à temperatura ambiente, protegida de luz, em espectrofotômetro. Neste ensaio, utilizou-se ácido gálico como padrão nas mesmas concentrações das amostras. Todas as análises foram realizadas em triplicatas (SOUSA *et. al*, 2007).

O percentual de sequestro do radical livre DPPH• (%SRL), foi calculado como:

$$\%SRL = [(A_c - A_A) / A_c] \times 100$$

Onde:

- AC = Absorvância final do controle
- AA = Absorvância da amostra no tempo final.

A concentração eficiente, quantidade de antioxidante necessária para reduzir a concentração inicial de DPPH em 50% (IC₅₀), foi calculada por regressão linear, em que o eixo da abscissa representou as concentrações da amostra (µg/mL) ou do controle positivo e na ordenada, o percentual de sequestro de radical livre (%SRL).

Dentre os ácidos sintetizados, a escolha para o teste baseou-se na massa de amostra disponível, na oportunidade foram testados outros ácidos cumarínicos obtidos pelo GPSQ, para fins comparativos - Figura 26.

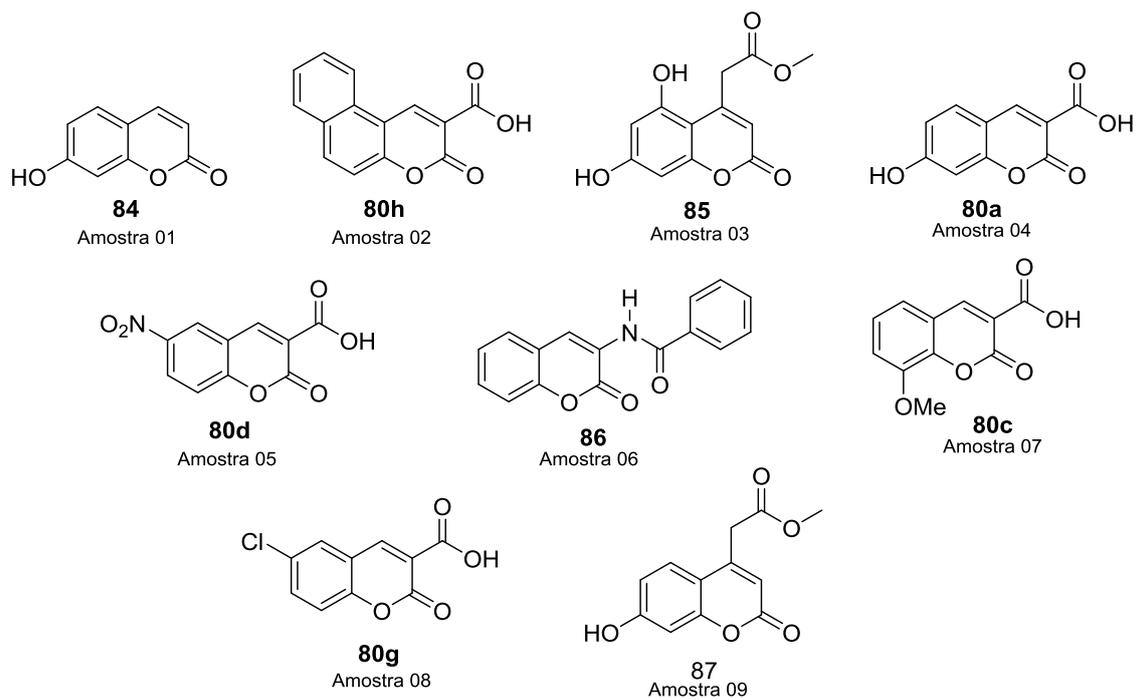


Figura 26. Ácidos Cumarínicos utilizados no teste antioxidante DPPH

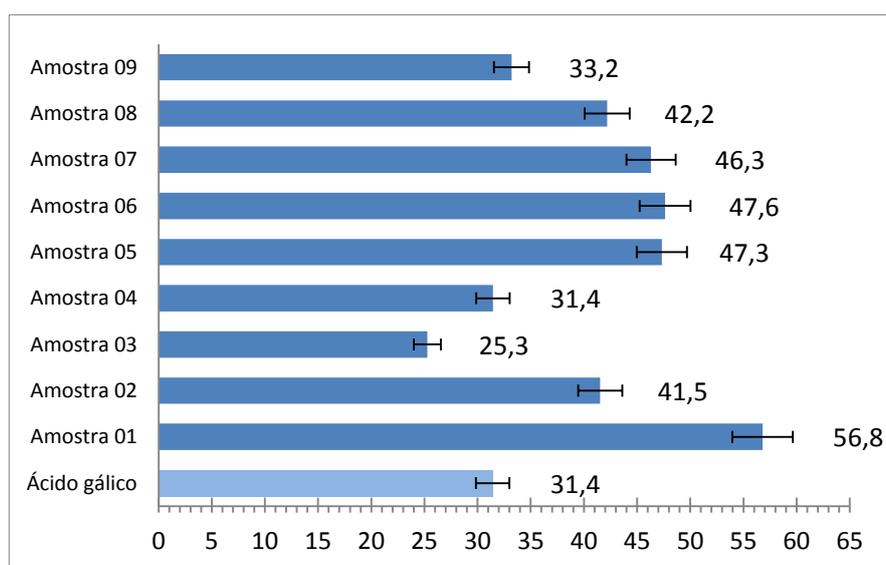


Figura 27. Valores de IC₅₀ (µg/mL) para os ácidos cumarínicos no teste DPPH

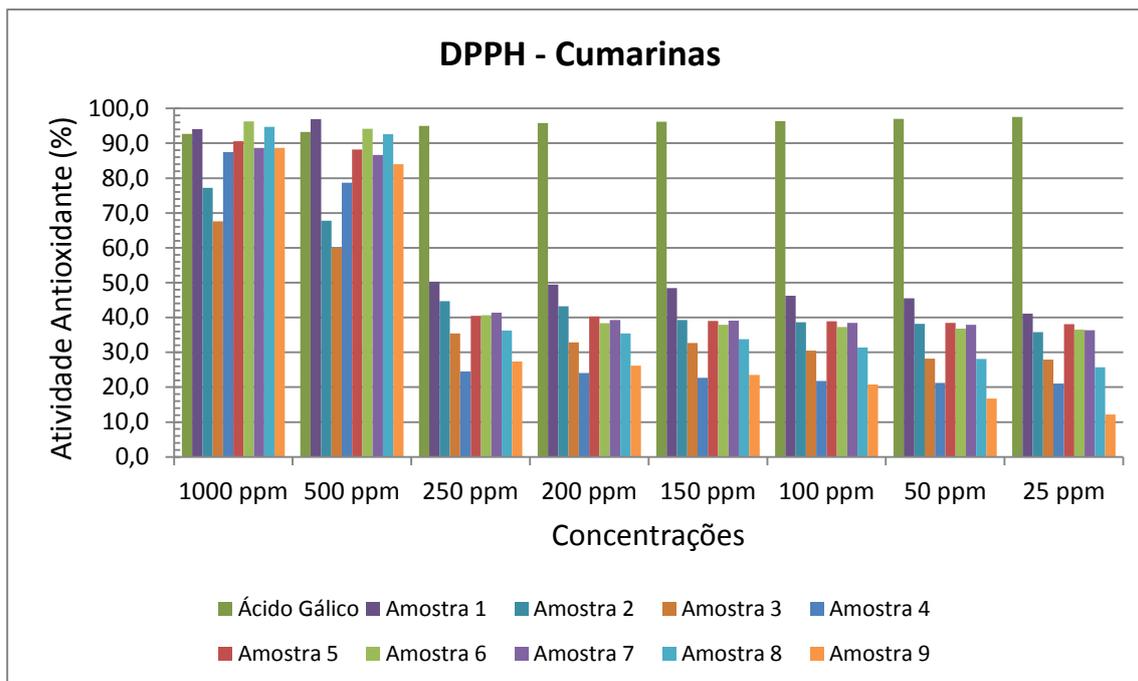


Figura 28. Comparativos dos valores de IC_{50} para as amostras testadas

A Figura 28 apresenta o gráfico com os valores de IC_{50} da atividade antioxidante das amostras e do padrão obtidos pelo método do sequestro de radicais livres (DPPH) e a Figura 19 faz uma comparação entre os valores de IC_{50} encontrados. De acordo com Melo e colaboradores⁹², a atividade antioxidante pelo método do DPPH pode ser classificada como:

- Boa: IC_{50} da amostra for até três vezes a IC_{50} do padrão ($IC_{50} < 94,2 \mu\text{g mL}^{-1}$),
- Média: IC_{50} da amostra for entre 3 a 7 vezes maior que a IC_{50} do padrão ($94,2 \mu\text{g mL}^{-1} < IC_{50} > 219,8 \mu\text{g mL}^{-1}$);
- Baixa: IC_{50} da amostra for 7 vezes maior que a IC_{50} do padrão ($IC_{50} > 219,8 \mu\text{g mL}^{-1}$).

Seguindo esse critério e considerando o ácido gálico como substância de referência, todas as amostras apresentaram uma boa AA. Quanto maior o consumo de DPPH por uma amostra, menor será a sua IC_{50} , e maior será sua atividade sequestradora.

A atividade antioxidante das amostras frente ao radical 2,2 difenil-1-picril-hidrazil (DPPH•) é correlacionada com o número de hidroxilas presentes em suas estruturas. As cumarinas com hidroxilas fenólicas demonstraram maior atividade, como observados na IC_{50} da amostra 3. Nas amostras 5 e 7, temos

valores de IC_{50} equivalentes, o que pode ser explicado pelos substituintes no anel aromático, que possuem natureza retiradora de densidade eletrônica. A amostra 01 teve o maior valor de IC_{50} , logo sua atividade antioxidante é menor, dentre as amostras avaliadas, mas salienta-se que para todas foram obtidos valores $< 94,2 \mu\text{g mL}^{-1}$, classificando-se assim como boa atividade antioxidante.

Quando compostos orgânicos apresentam bioatividade, diversos estudos são realizados para avaliar a relação estrutura-atividade, afim de planejar rotas sintéticas que aumentem a atividade desejada. Para cumarinas, citamos um estudo feito por Rei Wu e colaboradores¹¹⁰, onde fica estabelecido que uma hidroxila na posição 7 é uma premissa para atividade antioxidante de cumarina, no entanto, no nosso estudo das cumarinas avaliadas, 01, 03, 04 e 09 possuem uma hidroxila na posição 7, mas somente na amostra 01 tivemos uma atividade antioxidante menor, com IC_{50} de $56,8 \mu\text{g mL}^{-1}$.

6.4 Cloração da acetanilida

É interessante inserir nas aulas experimentais dos cursos de graduação, práticas que possibilitem aos estudantes aplicar e relacionar os princípios de Química Verde à rotina da Química Orgânica. Os experimentos didáticos para os cursos de graduação em Química e áreas afins são instrumentos importantes na reflexão crítica e elaboração do conhecimento científico, bem como para estabelecer relações entre os conteúdos aprendidos e o cotidiano¹¹¹.

Como citado anteriormente, dentre as publicações sobre Mecanoquímica, verifica-se uma escassez de artigos, que possibilitem introduzir os princípios desta técnica na rotina laboratorial dos estudantes de graduação. Visando contribuir com este cenário, adaptamos alguns procedimentos descritos na literatura¹¹³, selecionando a acetanilida como molécula a ser clorada. A acetanilida já é manipulada em aulas práticas de química orgânica em procedimentos de recristalização e também na síntese de alguns de seus derivados substituídos.

Metodologias diversas de cloração são descritas na literatura, utilizando variados agentes de cloração: ácido clorossufônico (ClSO_3H), tetracloreto de estanho (SnCl_4), ácido cloro-succínico, ácido tricloroisocianúrico (ATCI), $\text{Pd}(\text{OAc})/\text{CuCl}_2$, dentre outros^{114,115}. Para incluir no procedimento elaborado,

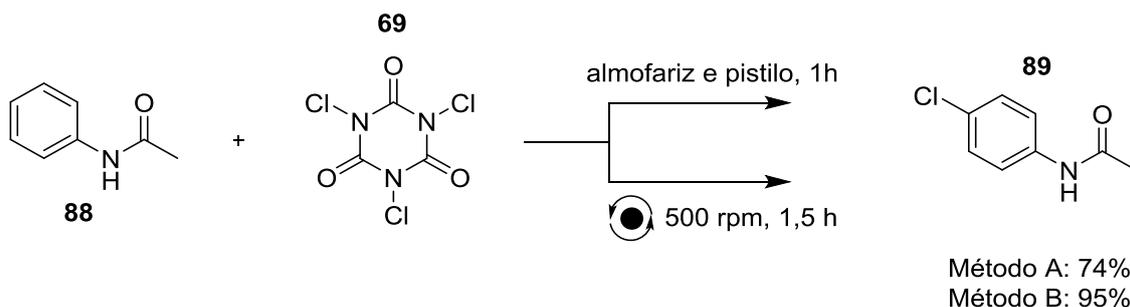
princípios de QV, selecionamos o ATCl como fonte de cloro, e numa pesquisa bibliográfica constatamos sua utilização em síntese orgânica como agente de cloração e/ou oxidação, junta-se a essa prerrogativa o fato de ser comercialmente disponível, de fácil acesso e ambientalmente seguro, a considerar seu uso como desinfetante de uso doméstico e industrial¹¹⁶.

Empregamos tanto moagem manual (método A) quanto equipamento dedicado para laboratório (método B), de forma a tornar o experimento executável em qualquer laboratório de ensino que não disponha do equipamento, Figura 29.



Figura 29. Comparação dos aspectos dos sólidos na moagem com moinho de bolas planetário (à esquerda) e na moagem manual (à direita)

Com o moinho de bolas planetário se tornou necessário investigar algumas variáveis inerentes à mecanoquímica. Dessa forma, para definir as condições exequíveis numa aula, variou-se a rotação do moinho de esferas (350 e 500 rpm) e o tempo reacional (30, 60 e 90 min) e também a escala da reação (de 1 a 5 mmol). Como o ATCl ataca o aço inox, o estudo foi conduzido em vaso reacional revestido com ágata. Em função do ATCl ter a capacidade de transferir até três átomos de cloro, a proporção estequiométrica na reação da monocloração de ácido com acetanilida é 1:3, Esquema 28. Todavia, a proporção empregada dos reagentes 1 e 2 é 1:2,2 no experimento tradicional de graduação com H_2SO_4 como solvente, rendendo 89 em 56%.



Esquema 29. Síntese da acetanilida diclorada via mecanoquímica

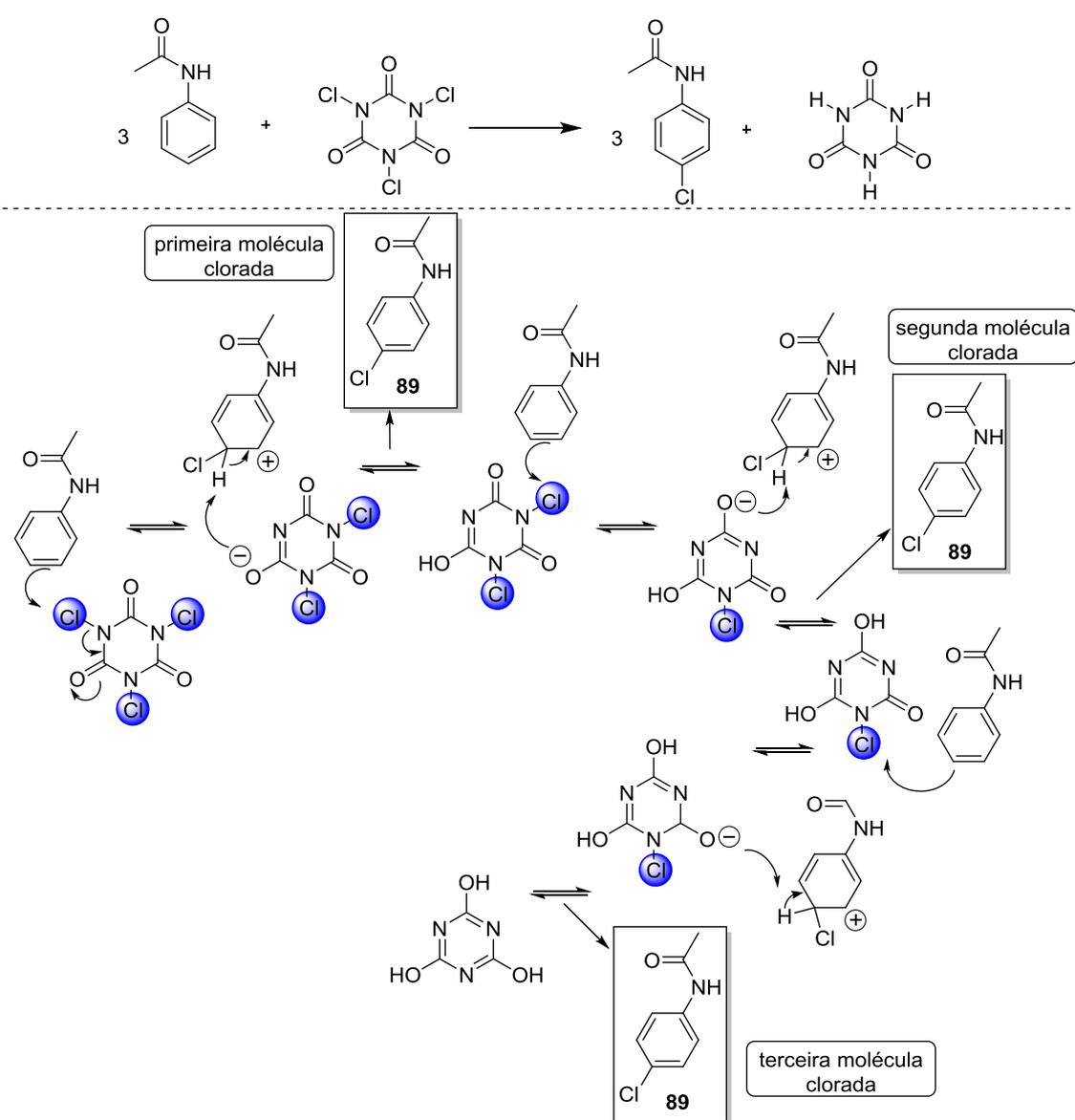
No procedimento aqui proposto, a proporção é 1:3,3, mais próxima da estequiométrica como preconiza a QV. A condição mecanoquímica que apresentou resultados reprodutíveis foi 500 rpm, 10 esferas de 10 mm e 90 minutos de reação, sendo obtido sempre a 4-cloacetanilida em 36% de rendimento na escala reacional de 5 mmol da acetanilida, Esquema 29.

Como o rendimento obtido com a proporção 1:3,3 foi relativamente pequeno, quando comparado ao que emprega H₂SO₄ como solvente (56%), buscamos melhorar o rendimento aumentando o volume do solvente extrator (AcOEt) de 20 para 30 mL. Nestas condições, a 4-cloroacetanilida foi obtida com 95% de rendimento. A melhor condição reacional no moinho de bolas planetário foi aplicada na aula prática em uma turma de 12 estudantes, e os mesmos estudantes também realizaram a síntese empregando moagem manual na mesma escala de reação e proporção entre o ATCl e a acetanilida.

Na moagem manual, a cada dez minutos os dois componentes da equipe se alternaram no processo de fricção. O rendimento da moagem manual foi inferior ao da moagem no moinho de bolas planetário, o que pode estar associado à irregularidade da força e velocidade de fricção, que varia muito entre os estudantes. Os rendimentos foram entre 36-74% dependendo do volume de solvente extrator (20 ou 30 mL) e do procedimento de recristalização (ver experimental). Destacamos que, mesmo com esta limitação no rendimento, ambas as formas de moagens são aplicáveis com sucesso na aula.

Uma proposta didática dos aspectos mecanísticos da substituição eletrofílica aromática promovida pelo ATCl foi elegantemente elaborada por Vasconcellos e Lima Junior¹⁷, baseados em cálculos teóricos. Para as reações

em meio neutro, como é o caso da aqui executada no estado sólido, a formação preferencial do produto para-substituído, empregando anéis aromáticos com grupos doadores de elétrons, é explicada em função da menor energia entre os reagentes e os complexos σ do ataque na posição para, quando comparados aos correspondentes complexos σ dos ataques em orto e meta. Adicionalmente, a seletividade ao ataque na posição *para* em detrimento da *orto* pode estar também associada ao volume do eletrófilo ATCl, levando a um sinergismo de efeitos. Uma nova proposta das etapas para monocloração é apresentado no Esquema 30.



Esquema 30. Proposta de mecanismo de reação da monocloração da acetanilida com o ATCl

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho contribuiu para o maior conhecimento da Mecanoquímica e suas diversas aplicações, de modo que foi realizada uma vasta pesquisa bibliográfica, focando em novas rotas sintéticas de compostos orgânicos obtidos por métodos mecanoquímicos.

Na breve atualização dessa nova área, mais de 110 artigos foram publicados desde 2014, e isso mostra a Mecanoquímica como uma área em rápido crescimento, não mais de interesse apenas para cientistas inorgânicos e de materiais, mas também para síntese e Química Verde. Quando observamos as rotas e produtos obtidos via mecanoquímica, justifica-se o foco e interesse nesta área, pois permite reações diferentes das vias já descritas na literatura, que utilizam aquecimento convencional, microondas ou sonicação, sendo que, muitas vezes, obtêm-se rotas inéditas ou acesso à moléculas que se pensavam ser impossíveis.

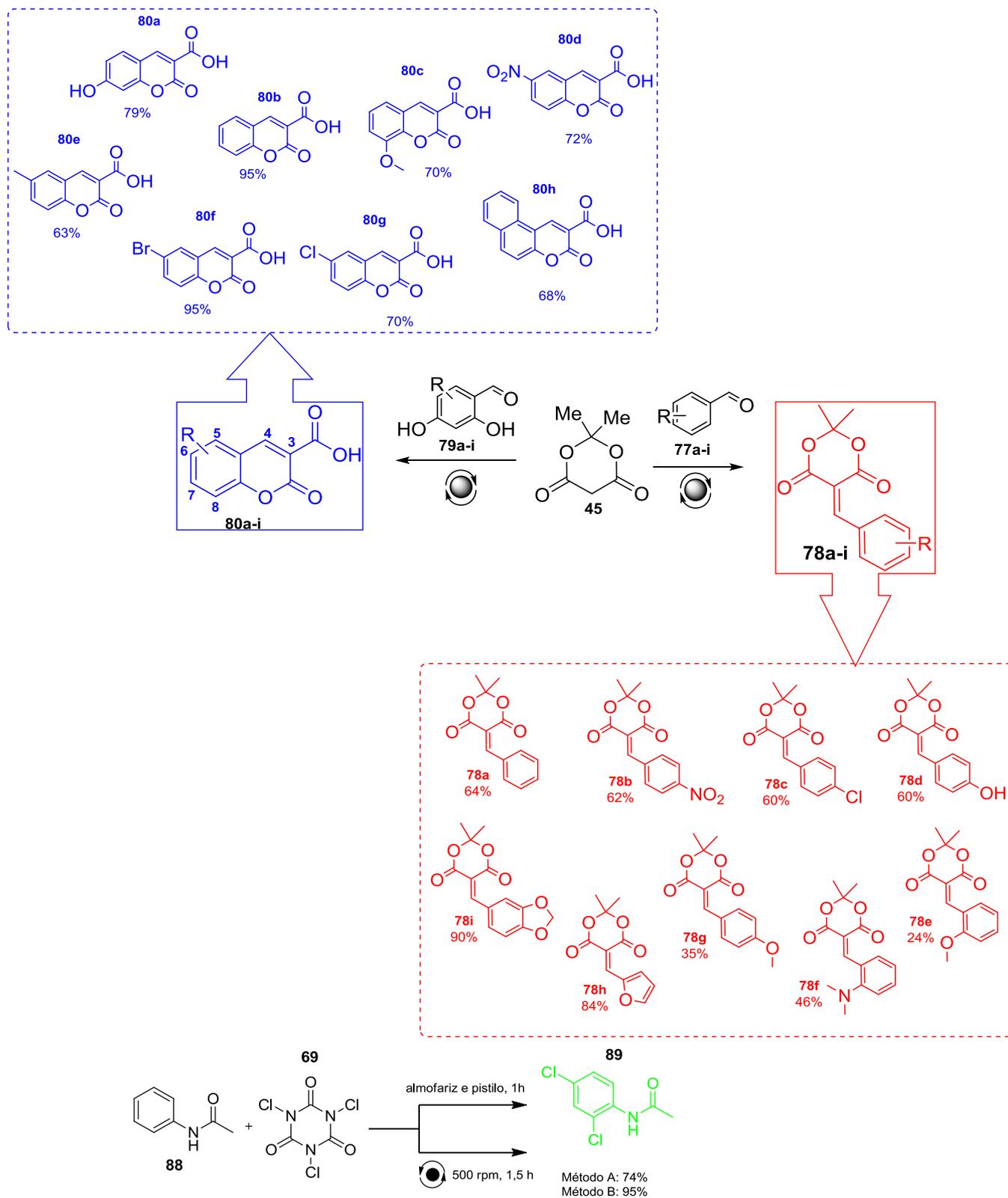
A fácil correlação com os princípios de Química Verde é mais um motivo para investigações utilizando os métodos mecanoquímicos. De certo, é necessário uma compreensão mais clara da reatividade e mecanismos dessa técnica que utiliza a energia mecânica e de atrito para realizar reações químicas.

Além de apresentar diversos exemplos, com enfoque em sínteses mediadas ou catalisadas por metais, conseguimos fazer investigações de uma reação química simples, como é a condensação de Knoevenagel, onde foi possível otimizar o tempo e o uso de água apenas como solvente de lavagem e retirada do produto do frasco reator, na obtenção dos ácidos cumarínicos e dos arilidenos do ácido de Meldrum. Como perspectiva, a partir dos estudos preliminares da atividade antioxidativa dos ácidos cumarínicos sintetizados, pode-se obter novos exemplares, com grupos substituintes diferentes, e reavaliar o potencial antioxidativo destes compostos através do teste de DPPH, bem como outros ensaios biológicos para uma melhor compreensão da relação estrutura-atividade.

Desenvolvemos a primeira síntese via mecanoquímica da 4-cloroacetanilida como uma alternativa eficaz para aula experimental de química orgânica verde. Este experimento amplia o espectro de aplicações do ATCl e da acetanilida e insere a mecanoquímica com e sem aparelho dedicado na

formação dos profissionais da Química. Em comparação com a proposta didática anterior, a aqui descrita tem também as vantagens de empregar quantidades praticamente estequiométricas dos reagentes e eliminar o uso do ácido sulfúrico como solvente com rendimentos adequados, demonstrando que é possível tornar as aulas experimentais mais próximas dos princípios da Química Verde.

Diversas vantagens sintéticas são apontadas na mecanoquímica quando comparada com sínteses em solução. Mas é interessante olhar a Mecanoquímica como uma perspectiva diferente de “fazer química”, e todos os métodos e rotas sintéticas já existentes devem servir de inspiração para a reavaliação de síntese em solução, já que no advindo do QV, é necessária algumas modificações, e até restrições, ao uso de solventes na síntese química.



Esquema 31. Moléculas sintetizadas via mecanoquímica

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Reações Mecanoquímicas

Os experimentos via mecanoquímica foram realizados no aparelho da marca RETSCH modelo PM 100 utilizando os copos reacionais em aço inox com capacidade para 50mL, esferas de 5 e 10 mm de diâmetro também em inox, com frequência de rotação de entre 300 - 500 rpm, potências de 20-35% dependente da massa total do conjunto reacional, tempo de reação e de inversão de sentido especificado em cada caso. Quando necessário foi utilizando como sólido suporte sílica (SiO₂).

8.2 Análises Cromatográficas

As análises de cromatografia feitas em camada delgada (CCD) foram obtidas em placas de sílica-gel 60F254/0,2 mm suportada em alumínio (Merck). Os métodos de revelação utilizados nos procedimentos de CCD foram os de irradiação com luz UV (254 e 366 nm).

8.3 Medidas de ponto de fusão

Os Pontos de fusão (PF) foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF301.

8.4 Métodos espectrométricos

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram feitos no equipamento FT-IR Modelo IRAffinity-1 da Marca Shimadzu, com números de onda em cm⁻¹, em discos de brometo de potássio (KBr) para compostos sólidos, em filme para óleos.

Os espectros de RMN de ¹H (500 MHz) e ¹³C (125 MHz) foram adquiridos num aparelho Bruker Avance III. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm, usando-se como padrão interno o tetrametilsilano (TMS). Usou-se como solvente CDCl₃ e DMSO-d₆ nas análises de RMN de ¹H e RMN de ¹³C. Os espectros são tabulados, na ordem número de núcleos, multiplicidade e a constante de acoplamento (J) em Hz.

9. PRODUTOS SINTETIZADOS

9.1 Síntese de Arilidenos do Ácido de Meldrum (78a-i)

Em um frasco reacional de aço inox de 50 mL, contendo 10 esferas (de aço inox) de 10 mm de diâmetro foram adicionados 1,0 mmol do ácido de Meldrum e 1,0 mmol do aldeído. O tempo no moinho de bolas foi de 30 minutos à 300 rpm, com intervalo de 15 minutos e inversão de sentido, com pausa de 01 minutos. Após este tempo a mistura reacional foi retirada do frasco com auxílio de uma espátula e lavado com etanol. O sólido formado foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada, secou-se ao ar. Os pontos de fusão e espectro na região do infravermelho foram comparados com dados da literatura para confirmação da presença dos produtos desejados.

78a: 2,2-Dimetil-5-benzilideno-1,3-dioxano-4,6-

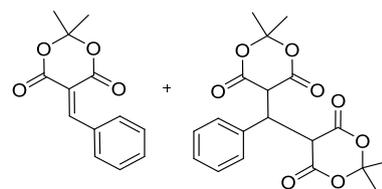
diona: sólido branco. 64%, Pf: 85,9-86,7°C (Lit.⁴⁸ 81-84°C).

IV (KBr, ν , cm^{-1}): 3448, 1791, 1774, 1735, 1394,

1334, 1315, 1233, 1203, 1066, 1016, 977, 945, 871, 858, 839, 777, 709, 669, 545. (Lit.⁴⁸ 3000, 1758, 1728, 1600, 1367, 1231, 830 cm^{-1}).

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8,04 (d); 7,56 (s); 7,42 (s); 7,29 (s); 7,20 (d); 1,75 (s); 1,65 (s) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 500 MHz) δ : 133,8; 130,2; 129,0; 128,5; 128,4; 105,4; 28,6; 26,6 ppm.

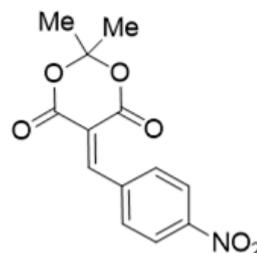


78b: 2,2-dimetil-5-(4-nitro-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-

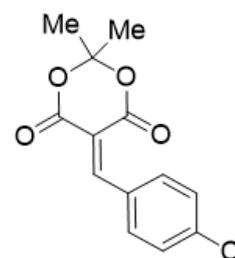
diona: sólido amarelo. 62%, Pf: 213,5-214,5°C (Lit.⁴⁸ 203-204°C). IV (KBr, ν , cm^{-1}): 2862, 1772, 1734, 1527, 1321, 1242, 846. (Lit.⁴⁸ 3000, 1758, 1728, 1600, 1367, 1231, 830 cm^{-1}).

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ : 10,10 (s); 8,39 (d); 8,35 (d); 8,23 (d); 8,01 (d); 1,78 (s) ppm.

RMN ¹³C (DMSO, 500 MHz) δ : 193,0; 177,92; 153,1; 139,2; 137,4; 133,0; 130,5; 129,8; 124,3; 123,8; 123,6; 92,8; 27,8 ppm.



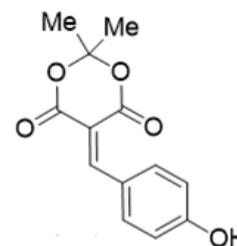
78c: 2,2-Dimetil-5-(4-cloro-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona: sólido branco. 60% **Pf:** 159,1-160,0°C (Lit.⁴⁸ 160-161°C). **IV (KBr, ν , cm^{-1}):** 3462, 2862, 1782, 1770, 1737, 1494, 1394, 1384, 1319, 1267, 1205, 1122, 1072, 1016, 974, 877, 858, 831, 823, 738, 682, 636, 545, 536, 468 (Lit.⁴⁸ 3000, 1770, 1740, 1380, 1320, 1200, 1020, 820 cm^{-1}).



RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ : 8,02 (dd); 7,91 (d); 7,55 (t); 4,01 (s); 2,48 (s); 1,75 (s); 1,70 (s) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 500 MHz) δ : 192,9; 166,9; 164,5; 162,7; 159,9; 155,6; 138,3; 134,9; 131,6; 129,1; 129,0; 116,6; 27,6; 27,4 ppm.

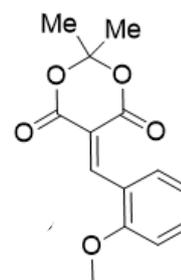
78d: 2,2-Dimetil-5-(4-hidróxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona: sólido marrom. 60% **Pf:** 193-194°C (Lit.⁵¹ 192-193°C). **IV (KBr, ν , cm^{-1}):** 3273, 1747, 1697, 1587, 1575, 1450, 1280, 1199, 840 (Lit.⁵¹ 3270, 1750, 1690, 1590, 1450, 1270, 1200, 840 cm^{-1}).



RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ : 8,27 (s); 8,19 (d); 6,92 (d); 2,51 (s); 1,73 (s) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 500 MHz) δ : 164,1; 163,8; 160,7; 157,5; 138,4; 123,5; 116,30; 110,3; 104,4; 27,3 ppm.

78e: 2,2-dimetil-5-(2-Metoxi-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona: sólido amarelo. 24%, **Pf:** 101,1-101,7°C. (Lit.⁵¹ 198-200°C). **IV (KBr, ν , cm^{-1}):** 3468, 3446, 3003, 2929, 1793, 1751, 1398, 1388, 1321, 1305, 1259, 1203, 1070, 1014, 977, 954, 848, 837, 758, 636, 586, 57, 513, 474, 449, 412. (Lit.⁵¹ 1765, 1728, 1610, 1573, 1290, 1192, 1163, 1027, 925, 801, 754 cm^{-1}).

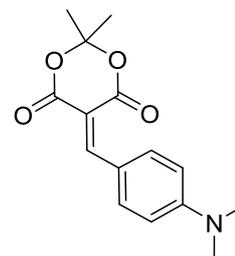


RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ : 8,45 (d); 7,78 (s); 7,53 (d); 7,13 (t); 3,85 (s); 3,31 (s) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 500 MHz) δ : 162,8; 159,9; 159,8; 151,5; 135,1; 132,3; 121,5; 120,6; 116,6; 112,2; 105,0; 56,3; 27,4 ppm.

78f:2,2-dimetil-5-(4-dimetil-benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-

diona: sólido laranja. 46%, **Pf:** 165,1-165,2°C. (Lit.⁴⁸ 166-168°C). **IV (KBr, ν , cm^{-1}):** 1701, 1610, 1502, 1371, 1290, 1161, 1130, 819. (Lit.⁴⁸ 1730, 1700, 1620, 1510, 1370, 1290, 1160, 1130, 820 cm^{-1}).

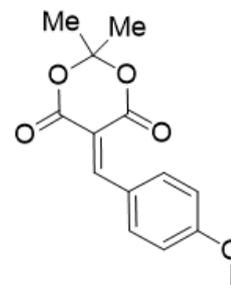


RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ : 8,20 (t); 6,61 (d); 3,06 (s); 1,67 (s) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 500 MHz) δ : 165,9; 161,4; 158,0; 154,5; 139,0; 120,2; 111,3; 104,9; 103,4; 40,1; 27,3 ppm.

78g: 2,2-Dimetil-5-(4-metoxi-benzilideno)-1,3-dioxano-

4,6-diona: sólido amarelo. 35%, **Pf:** 122-123°C. (Lit.⁵¹ 125-127°C). **IV (KBr, ν , cm^{-1}):** 2997, 1751, 1745, 1712, 1604, 1575, 1521, 1460, 1429, 1390, 1328, 1313, 1284, 1201, 1172, 1016 931, 837, 798, 729, 698, 644, 553, 520, 493, 472, 428. (Lit.⁵¹ 3000, 1747, 1714, 1574, 1389, 1234, 836 cm^{-1}).

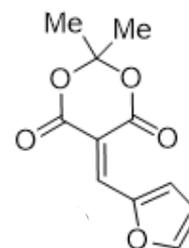


RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ : 8,29 (s); 8,20 (d); 7,08 (d); 3,87 (s); 3,31 (s) ppm.

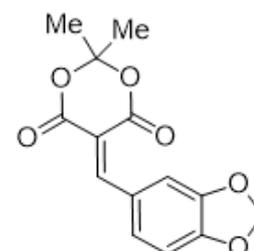
RMN ^{13}C (DMSO, 500 MHz) δ : 163,9; 163,1; 160,0; 156,6; 137,0; 124,4; 114,2; 111,4; 104,1; 55,8; 26,8 ppm.

78h:2,2-dimetil-5-(furan-2-ilmetileno)-1,3-dioxano-4,6-

diona: sólido amarelo. 84%, **Pf:** 158,9-162,6°C. (Lit. 51 168-169°C). **IV (KBr, ν , cm^{-1}):** 3124, 1741, 1702, 1589, 1453, 1262, 1176, 889. (Lit. 51 3125, 1740, 1710, 1560, 1450, 1265, 1180, 836 cm^{-1}).

**78i:2,2-Dimetil-5-(dioximetileno-benzilideno)-1,3-**

dioxano-4,6-diona: sólido amarelo. 90%, **Pf:** 158,9-162,6°C. (Lit.⁵¹ 168-169°C). **IV (KBr, ν , cm^{-1}):** 3126, 1741, 1708, 1564, 1452, 1182, 815. (Lit. ⁵¹ 3125, 1740, 1710, 1560, 1450, 1265, 1180, 836 cm^{-1}).



RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ : 8,23 (s); 7,97 (s); 7,47 (d); 6,83 (d); 6,02 (s); 1,71 (s) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 500 MHz) δ : 163,8; 160,3; 157,8; 153,2; 148,3; 134,2; 126,8; 112,4; 111,3; 108,5; 104,2; 102,4; 27,5 ppm.

8.2 Síntese de Ácidos Cumarínicos (80a-i)

Em um frasco reacional de aço inox de 50 mL, contendo 10 esferas (de aço inox) de 10 mm de diâmetro foram adicionados 1,0 mmol do ácido de Meldrum e 1,1 mmol do salicilaldeído. O tempo no moinho de bolas foi de 30 minutos à 300 rpm, com intervalo de 15 minutos e inversão de sentido, com pausa de 01 minutos. Após este tempo a mistura reacional foi retirado do frasco com auxílio de uma espátula e lavado com etanol. O sólido formado foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada, secou-se ao ar. Os pontos de fusão e espectro na região do infravermelho foram comparados com dados da literatura para confirmação da presença dos produtos desejados.

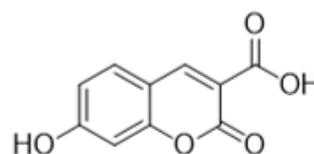
80a: 7-hidroxi-3-carboxicumarina: sólido branco, 95%.

Pf: 188,0-188,8 °C (Lit.⁴⁵ 191-192°C). **IV (KBr, ν , cm^{-1}):**

3037, 1710, 1687, 1562, 1510, 1325, 1271, 1220, 1136, 1028, 995, 852, 819, 748, 644 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ : 8,71 (s); 7,87 (dd); 7,70 (td); 7,39 (m) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 500 MHz) δ : 164,7; 157,2; 154,9; 148,7; 134,7; 130,6; 125,3; 118,8; 118,4; 116,6 ppm.

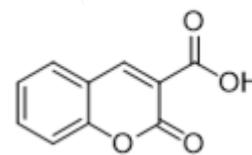


80b: 3-carboxicumarina: sólido branco, 95%. **Pf:** 188,0-

168,8 °C (Lit.⁴⁵ 162-166°C). **IV (KBr, ν , cm^{-1}):** 1355, 1259, 1205, 1167, 1070, 848, 837, 769, 636, 567, 513 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ : 11,02 (s); 8,65 (s); 7,71 (d); 6,83 (d); 6,71 (s) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 500 MHz) δ : 164,6; 164,4; 158,2; 157,4; 149,8 132,4; 114,5; 112,8; 111,1; 103,3 ppm.

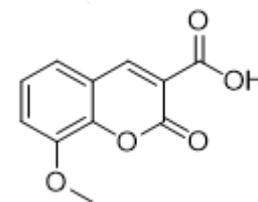


80c: 8-metóxi-3-carboxicumarina: sólido amarelo, 70%.

Pf: 217,8-218,3°C (Lit.⁴⁵ 219°C).

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ: 8,70 (s); 7,44 (d); 7,42 (d); 7,41 (d); 7,39 (d); 7,32 (t); 3,00 (s) ppm.

RMN ¹³C (DMSO, 500 MHz) δ: 201,6; 194,0; 186,2; 183,9; 181,4; 162,4; 158,7; 156,1; 133,9; 93,8 ppm.



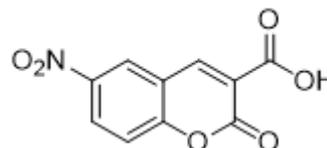
80d: 6-nitro-3-carboxicumarina: sólido amarelo,

72%. **Pf:** 235 °C (Lit.⁴⁶ 234-235°C). **IV (KBr, ν, cm⁻¹):**

3238, 1720, 1616, 1570, 1535, 1521, 1477, 1354, 1232, 1207, 1139, 1124, 1093, 1008, 977, 952, 918, 854, 827, 800, 752, 729, 673, 603, 540, 464 cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ: 8,89 (d); 8,84 (s); 8,49 (d); 8,47 (d); 7,64 (d); 3,41 (s) ppm.

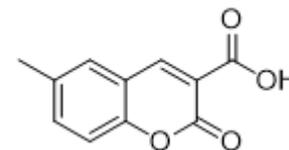
RMN ¹³C (DMSO, 500 MHz) δ: 201,3; 195,8; 193,2; 184,9; 181,4; 166,1; 163,7; 158,3; 156,1; 155,5 ppm.



80e: 6-metil-3-carboxicumarina: sólido branco, 63%.

Pf: 96,5-97,8°C (Lit.⁴⁵ 123°C). **IV (KBr, ν, cm⁻¹):** 3003,

3929, 1791, 1753, 1323, 1242, 1205, 1168, 1070, 1014, 977, 954, 954, 896, 837, 636, 567, 476, 449 cm⁻¹.



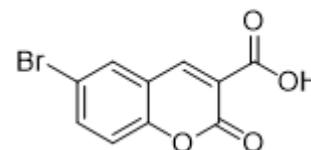
80f: 6-bromo-3-carboxicumarina: sólido branco, 95%.

Pf: 209,1-201,2°C (Lit.⁴⁶ 195-196°C). **IV (KBr, ν, cm⁻¹):**

3414, 1772, 1743, 1685, 1560, 1477, 1406, 1367, 1247, 1232, 1207, 1153, 1041, 987, 898, 829, 800, 727, 742, 669, 607, 522, 466 cm⁻¹.

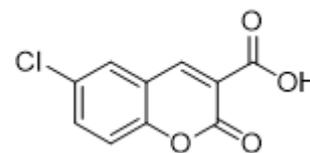
RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ: 8,65 (s); 8,13 (d); 7,84 (dd); 7,39 (d); 3,35 (s) ppm.

RMN ¹³C (DMSO, 500 MHz) δ: 164,2; 156,5; 153,9; 147,4; 136,8; 132,4; 120,3; 119,9; 118,9; 116,7 ppm.



80g: 6-cloro-3-carboxicumarina: sólido branco, 70%.

Pf: 197,4-198,3 °C (Lit.⁴⁵ 195 °C). **IV (KBr, ν , cm^{-1}):** 3414, 3049, 3072, 1745, 1685, 1570, 1512, 1465, 1400, 1344, 1217, 1163, 1095, 1043, 995, 964, 881, 839, 798, 713, 605, 567, 532, 430 cm^{-1} .

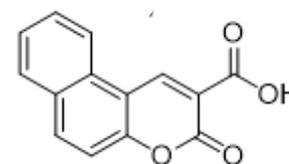


RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ : 8,67 (s); 7,99 (t); 7,64 (d); 7,56 (d); 6,90 (s); 2,34 (s) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 500 MHz) δ : 163,9; 155,5; 149,4; 147,2; 145,4; 133,3; 131,9; 128,8; 128,6; 127,1; 126,4; 88,9 ppm.

80h: nafto-3-carboxicumarina: sólido castanho, 70%.

Pf: 85,9-86,7 °C (Lit.⁴⁵ 84 °C). **IV (KBr, ν , cm^{-1}):** 3433, 3055, 1746, 1685, 1660, 1570, 1465, 1396, 1342, 1292, 1215, 1161, 1095, 1041, 995, 964, 883, 840, 798, 713, 605, 567, 532 cm^{-1} .



RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ : 13,25 (s); 9,29 (s); 8,50 (d); 8,23 (d); 8,03 (d); 7,73 (d); 7,62 (d); 7,52 (d) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 500 MHz) δ : 164,7; 157,2; 155,4; 144,1; 136,2; 130,2; 129,4; 126,8; 122,6; 117,5; 116,8; 112,5 ppm.

9.4 Atividade Antioxidante dos Ácidos Cumarínicos Sintetizados

O ensaio do DPPH• foi realizado com alguns dos ácidos cumarínicos sintetizados, sendo preparada uma solução metanólica de DPPH• (40 $\mu\text{g/mL}$) e soluções das amostras (50, 100, 150, 200, 250 $\mu\text{g/mL}$) em MeOH. As medidas das absorvâncias das misturas reacionais (300 μL da solução das amostras ou do padrão ou de metanol, para o controle, e 2,7 mL da solução estoque de DPPH•), foram realizadas a 515 nm, imediatamente e após 30 minutos de incubação da reação à temperatura ambiente, protegida de luz, em espectrofotômetro. Neste ensaio, utilizou-se ácido gálico como padrão nas mesmas concentrações das amostras. Todas as análises foram realizadas em triplicatas (SOUSA *et. al*, 2007).

O percentual de sequestro do radical livre DPPH• (%SRL), foi calculado como:

$$\%SRL = [(A_C - A_A) / A_C] \times 100$$

Onde:

- AC = Absorvância final do controle
- AA = Absorvância da amostra no tempo final.

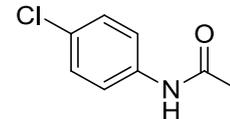
A concentração eficiente, quantidade de antioxidante necessária para reduzir a concentração inicial de DPPH em 50% (IC₅₀), foi calculada por regressão linear, em que o eixo da abscissa representou as concentrações da amostra (µg/mL) ou do controle positivo e na ordenada, o percentual de sequestro de radical livre (%SRL).

9.5 Cloração da acetanilida (89)

Em reator de ágata de 50 mL do moinho planetário, contendo 10 esferas de ágata de 10 mm de diâmetro, foram adicionados 5 mmol de acetanilida e 1,5 mmol de ácido tricloroisocianúrico previamente pulverizado. Ajustou-se a rotação para 500 rpm e o tempo para 90 minutos, com mudança de sentido de giro da rotação após 45 minutos e repouso de 1 minuto. Ao término foram adicionados 10 mL de acetato de etila. Com auxílio de uma espátula, despreendeu-se o sólido das paredes do reator da tampa e das esferas. Verteu-se a suspensão e as esferas para um béquer; lavou-se o reator com mais duas porções de 10 mL de acetato de etila e transferiu-se para o béquer. Com movimentos circulares suaves e leve agitação, transferiu-se a suspensão e as esferas para um funil de vidro acoplado em uma ampola de separação. Retirou-se o funil de vidro de colo curto com as esferas. Extraiu-se a suspensão uma vez com 10 mL de solução saturada de NaHCO₃ e duas vezes com 10 mL de água. Após a separação das fases, o solvente orgânico foi evaporado em um rotaevaporador. Para recristalização o sólido impuro, utilizou-se 20 ml de água quente (até a ebulição) e pequenas porções de etanol para a completa solubilização a quente. Resfriou-

se a solução amarela ao ar e depois em banho de gelo. O sólido foi filtrado num funil de Buchner, e seco ao ar por uma semana.

4-cloroacetanilida: sólido branco. Método A: 75%; método B: 95%. P.f. 176,6-177,4°C (Lit.²² 178°C).



IV (KBr, ν , cm^{-1}): 3433, 3055, 1746, 1685, 1660, 1570, 1465, 1396, 1342, 1292, 1215, 1161, 1095, 1041, 995, 964, 883, 840, 798, 713, 605, 567, 532 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ : 10,92 (s); 7,60 (d); 7,32 (d); 2,02 (s) ppm.

RMN ^{13}C (DMSO, 500 MHz) δ : 168,9; 138,7; 129,9; 120,9; 24,4 ppm.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McNaught, A. D.; Wilkinson. A.; *Compendio of Chemical Terminology*, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications: Oxford, **1997**. Disponível em: <http://goldbook.iupac.org>, acessado em novembro 2015.
2. Lynch, A. J.; Rowland, C. A.; *The History of Grinding*, SME, Littleton: Colorado, **2005**.
3. Boldyrev, V. V.; Tkáčová, K.; *J. Mater Synth Process*, **2000**, 8, 121.
4. M. Faraday, Q. *J. Sci., Lit., Arts*, **1820**, 8, 374.
5. Johnston, J.; Adams, L. H.; *Am. J. Sci.*, **1913**, 35, 205.
6. Lea, M. C.; *Am. J. Sci.*, **1892**, 43, 527.
7. Takacs, L.; *J Mater Sci.*, **2018**, 53, 13324.
8. Hou, Q.; Han, Y.; Wangb, J.; Dong, Y.; Pan, J. *Science Bulletin*, **2017**, 62, 965.
9. Spring, W.; *Bull. Acad. R. Med. Belg.*, **1880**, 49, 323.
10. Spring, W.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1883**, 39, 641.
11. Spring, W.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1885**, 44, 166.
12. Ostwald, W.; *Lehrbuch Der Allgemeinen Chemie*, 2nd ed., W. Engelmann: Leipzig, **1903**.
13. Reh binder, P. A.; *Physico-Chemical Mechanics, A New Area of Science*, Izd. Znanije: Moscow, **1958**.

14. Baramboin, N. K.; *Mechanochemistry of Polymers*, W. F. Watson, Maclaren & Sons: London, **1964**.
15. E. M. M.; Torres, *Rev. Quím. Industrial*, **1996**, 64, 12.
16. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. da C.; *Quím. Nova*, **2003**, 26, 123.
17. Disponível em <http://www.periodicos.capes.gov.br/> acessado em janeiro 2016.
18. Takacs, L.; *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 7649.
19. Wang, G.W. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 7668.
20. Julien, P. A.; Malvestiti, I.; Friščić, T.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2160–2168.
21. James, S. L.; Friščić, T.; *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 7494.
22. Andersen, J.; Mack, J. *Green Chem.*, **2018**, 20, 1435.
23. Gracin, D.; Štrukil, V.; Friščić, T.; Halasz, I. Uzarevic. K.; *Angew. Che. Int. Ed.*, **2014**, 53, 6193.
24. Štrukil, V.; Gracin, D.; Magdysyuk, O. V. Dinnebier R. E.; Friščić, T. *Angew. Che. Int. Ed.*, **2015**, 54, 8440.
25. Friščić, T.; Halasz, I.; Beldon, P. J.; Belenguer A. M.; Adams, F.; Kimber, S. A. J. Veijo Honkimaki, V.; Dinnebier, R. E.; *Nat. Chem. – Adv. Online Public.*, **2013**, 1, 66.
26. Tan, D.; Friščić, T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 18.
27. Užarević, K.; Halasz, I.; Friščić, T. J. *Phys. Chem. Lett.* **2015**, 6, 4129.
28. Mishra, A. K.; Nagarajiah, H.; Moorthy, J. N. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 12, 2733.
29. Union Process *web site*, <http://www.unionprocess.com/>, acessado em novembro 2015.
30. Buie, J.; Evolution of Laboratory Mills and Grinders, *Lab Manager Magazine*, disponível em <http://www.labmanager.com/>, acessado em abril 2017.
31. Ondruschka, B.; Hopf, H.; Stolle, A.; Szuppa, T.; Schneider, F. *Green Chem.* **2009**, 11, 1894.
32. Disponível em: <http://www.retschi.com>, acessado em abril 2017.
33. Disponível em: <http://www.alem.com.br>, acesso em abril 2017.
34. Suryanarayana, C.; *Prog. Mater. Sci.* **2011**, 46, 1.

35. Takacs, L.; *Prog. Mater. Sci.*, **2002**, 47, 355.
36. Kauupp, G.; *Cryst. Eng. Comm.*, **2009**, 11, 388.
37. Disponível em: <http://www.internationalcrystal.net/icl84.htm>, acesso em abril 2017.
38. Disponível em: <http://www.spexsampleprep.com>, acesso em abril 2017.
39. Benjamin, J. S.; *New Materials by Mechanical Alloying Techniques*, 1st ed. E. Artz and L. Schultz: Oberursel, 1989.
40. Gilman, P. S.; Nix, W. D.; *Metall. Trans. A*, **1981**, 12, 813.
41. Koch, C. C.; Cavin, O. B.; McKamey, C. G.; Scarbrough, J. O.; *Appl. Phys. Lett.*, **1983**, 43, 1017.
42. Calka, A.; Radlinski, A. P.; *Mater. Sci. Eng.*, **1991**, 134, 1350.
43. Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3007.
44. Rasmussen, M. O.; Axelsson, O.; Tanner, D.; *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 4027.
45. De Paula, L. F.; Alves, A. C.; Alves, H. C. S.; Ribeiro, E. A.; Madurro, A. G. B.; Madurro, J. M. *Quim. Nova*, **2014**, 37, 736.
46. Zhang, Z.; Wang, G-W.; Miao, C. B.; Dong, Y-W.; Shen, Y-B.; *Chem. Commun.*, **2004**, 3, 1832.
47. Urano, M.; Wada, S.; Suzuki, H.; *Chem. Commun.*, **2003**, 1202.
48. Calka, A.; Wexler, D. *Nature*, **2002**, 419, 147.
49. Zoz, H.; Ernst, D. H.; Weiss, M.; Magini, C.; Powell, Suryanarayana, C.; Froes, F. H.; *Mater. Sci. Forum*, **1997**, 59, 235.
50. Suryanarayana, C.; *Mechanical Alloying and Milling*, Marcel Dekker, New York, 2004.
51. Gečiąuskaitė, A.A.; and García, F.; *J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2068.
52. Boldyrev, V. V.; *Russ. Chem. Rev.*, **2006**, 75, 177.
53. Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3007.
54. Rasmussen, M. O.; Axelsson, O.; Tanner, D.; *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 4027.
55. Shayesteh, K.; Moghaddas, J.; Haghghi, M.; Eskandari, H.; *Asian J. Chem.*, **2010**, 22, 2106.
56. Shayesteh, K.; Moghaddas, J.; Haghghi, M.; Imanzadeh, G.; *Sci. Res. Essays*, **2009**, 4, 1203.
57. Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K.; *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 519.

58. Snider, B. B.; *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 339
59. Demir, A. S.; Emrullahoglu, M.; *Curr. Org. Synth.*, **2007**, 4, 321
60. Zhang, Z.; Wang, G-W.; Miao, C. B.; Dong, Y-W.; Shen, Y-B.; *Chem. Commun.*, **2004**, 3, 1832.
61. Urano, M.; Wada, S.; Suzuki, H.; *Chem. Commun.*, **2003**, 1202.
62. Hernández, J. G.; Friščić, T. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 4253.
63. Hernández, J. G.; *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 17157.
64. (a) Heck, R. F.; *Acc. Chem. Res.*, 1979, 12, 146; (b) Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.
65. Nielsen, S. F.; Peters, D.; Axelsson, O.; *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 3501.
66. Klingensmith, L. M.; Leadbeater, N. E.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 765
67. F. Schneider and B. Ondruschka, *Chem. Sus. Chem.*, **2008**, 1, 622.
68. Bernhardt, F.; Trotzki, R.; Szuppa, T.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6, 1.
69. Cravotto, G.; Garella, D.; Tagliapietra, S.; Stolle, A.; Schuñsler, S.; Leonhardt S. E. S.; Ondruschka, B.; *New J. Chem.*, **2012**, 36, 1304.
70. Schneider, F.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopf, H.; *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, 13, 44.
71. Schneider, F.; Szuppa, T.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopf, H.; *Green Chem.*, **2009**, 11, 1894.
72. Calo, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Lopez, L.; di Cosmo, A.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6071.
73. Zhu, X.; Liu, J.; Chen, T.; Su, W.; *Appl. Organomet. Chem.*, **2012**, 26, 145.
74. Stolle, A.; Ondruschka, B. *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 1343.
75. Thorwirth, R.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Wild, A.; Schubert, U. S.; *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4370.
76. Su, W.; Yu, J.; Li, Z.; Jiang, Z.; *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9144.
77. Fulmer, D. A.; Shearouse, W. C.; Medonza, S. T.; Mack, J. *Green Chem.*, **2009**, 11, 1821.
78. Martina K.; Rinaldi L.; Baricco, F.; Boffa L.; Cravotto, G.; *Synlett.* **2015**, 26, 2789.
79. (a) Schmeyers, J.; Toda, F.; Boy, J.; Kaupp, G. J.; *Chem. Soc.*, **1998**, vol. 989.

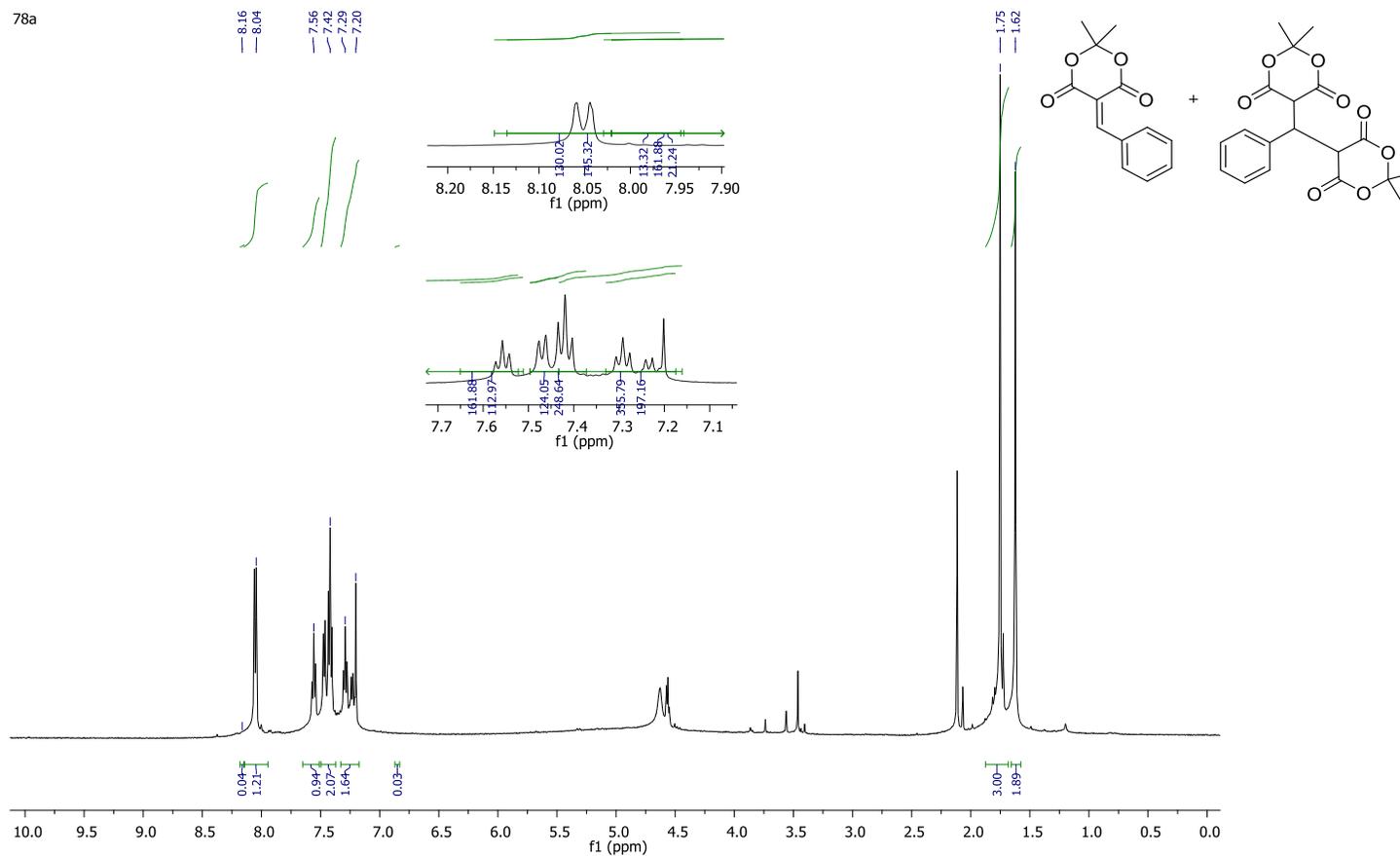
- (b) Schmeyers, J.; Toda, F.; Boy, J.; Kaupp, G. J.; *Chem. Soc.*, **2001**, vol.132.
80. Kaupp, G.; Schmeyers, J.; Boy, J.; *Chemosphere*, **2001**, 43, 55.
81. Kaupp, G.; Schmeyers, J.; Naimi-Jamal, M. R.; Zoz, H.; Ren, H.; *Chem. Eng. Sci.*, **2002**, 57, 763.
82. Cinčić, D.; Brekalo, I.; Kaitner, B.; *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11683.
83. Friščić, T.; Trask, Jones, A. V. W.; Motherwell, W. D. S. *Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, 7546.
84. Braga, D.; Grepioni, F.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 4002.
85. James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 413.
86. Kaupp, G.; Naimi-Jamal, M. R.; Schmeyers, J. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3753.
87. Trotzki, R.; Hoffmann, M. M.; Ondruschka, B. *Green Chem.*, **2008**, 10, 767.
88. Chen, Z.; Lu, S.; Mao, Q.; Buekens, A.; Wang, Y.; Yan, J.; *Environ Sci Pollut Res*, **2017**, 24, 24562.
89. Trotzki, R.; Hoffmann, M. M.; Ondruschka, B., *Green Chem.*, **2008**, 10, 873.
90. Scott, J. L.; Raston, C. L. *Green Chemistry*, **2000**, 2, 245.
91. Wada, S.; Suzuki, H.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 399.
92. Szuppa, T.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopfe, W. *Chem. Sus. Chem.* **2010**, 3, 1181.
93. (a) Sheldon, R. A.; *J. Mol. Catal. A. Chem.* **1996**, 107, 75. (b) Sheldon, R. A.; *Chem. Ind.* **1997**, 12.
94. Cunha, S.; Santana, L. L. B. de. *Quim. Nova*, 35, 3, **2012**, 642.
95. Silva, R. T. D., Aires, J. A., Guimarães, O. M. *Quím. Nova na Escola*, 11, 2, **2009**, 245-261.
96. Melgar, A.; Enríquez, C.; Mendoza, G.; Fernández, L.; Elorza, M. E. *Educ. Quím.*, 21, 2, **2010**, 178.
97. Hernández, J. G.; Juarii, E. *Educ. Quím.*, 24 (núm. extraord. 1), **2013**, 96.
98. Alves, C. Q.; David, J. M.; David, J. P.; Bahia, M. V.; Aguiar, R. M. *Quím. Nova*, **2010**, v. 33, n. 10, p. 2202.

99. Wang, G. W.; Liu, L. *Chin. Chem. Lett.* **2004**, 15, 587.
100. Takacs, L.; McHenry, J. S. *J. Mater. Sci.* **2006**, 41, 5246.
101. Du, J.; Li, L.; Zhang, *E-Journal of Chemistry*, **2006**, 3, 1-4.
102. Schmidt, R.; Burmeister, C.; Bala, Mz.; Kwade, A.; Stolle, A., *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 427.
103. Bigi, F.; Carloni, S.; Ferrari, L.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5203.
104. Ferreira, J. M. G. O.; de Resende Filho, J. B. M; Batista, O. K.; Teotonio, E. E. S; Vale, J. A., *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 29, No. 7, 1382-1387, **2018**.
105. Stefani, H. A. *Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos*, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **2009**.
106. Thakur, A.; Singla, R.; Jaitak, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 101, 476.
107. Antônio, J.; Marinho, M.; Pires, M. *57º Congresso Brasileiro de Química*, 23-27 out. **2017**, Gramado-RS, Brasil.
108. Cunha, S.; Iunes, C. E. M.; Oliveira, C. C.; Santana, L. L. B. de. *Quim. Nova*, 38, 8, **2015**, 1125.
109. Mio, H.; Kano, J.; Saito, F. *Chem. Eng. Sci.* **2004**, 59, 5909.
110. Do, J.L.; Mottillo, C.; Tan, D.; Štrukil, V.; Friščić, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2476.
111. Sharifi, A.; Ansari, M.; Darabi, H. R.; Abaee, M. S. *Tetrahedron Lett.*, 57, **2016**, 5, 529.
112. Chikara, B. S.; Tandon, V.; Mishra, A. K. *Heterocycl. Commun.* **2004**, 10, 441.
113. Gečiauskaitė, A. A.; and Felipe García, F.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2068.
114. Zhao, S.; Li, Y.; Liu, C.; Zhao, Y.; *Tetrahedron Letters*, **2018**, 59,317.
115. Wu, C.-R.; Huang, M.-T; Lin, Y.T.; Ju, H.-Y.; Ching, H. *Food Chemistry*, 2007,104,1464.
116. Silva, V. G. da. *A importância da experimentação no ensino de química e ciências*, 42 f. TCC, UNESP, Bauru-SP, **2016**.
117. Bastos, R. S.; da Cunha, A. S.; da Silva, L. C.; de Oliveira, C. C. P.; Rezende, C. M; C. Pinto, A. C.; *Quim. Nova* **2008**, 31, 172.
118. Cunha, A. C.; da Paixão, F. M.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; *Quim. Nova* **2006**, 29, 520; Tilstam, U.; Weinmann, H.; *Org. Proc. Res.*

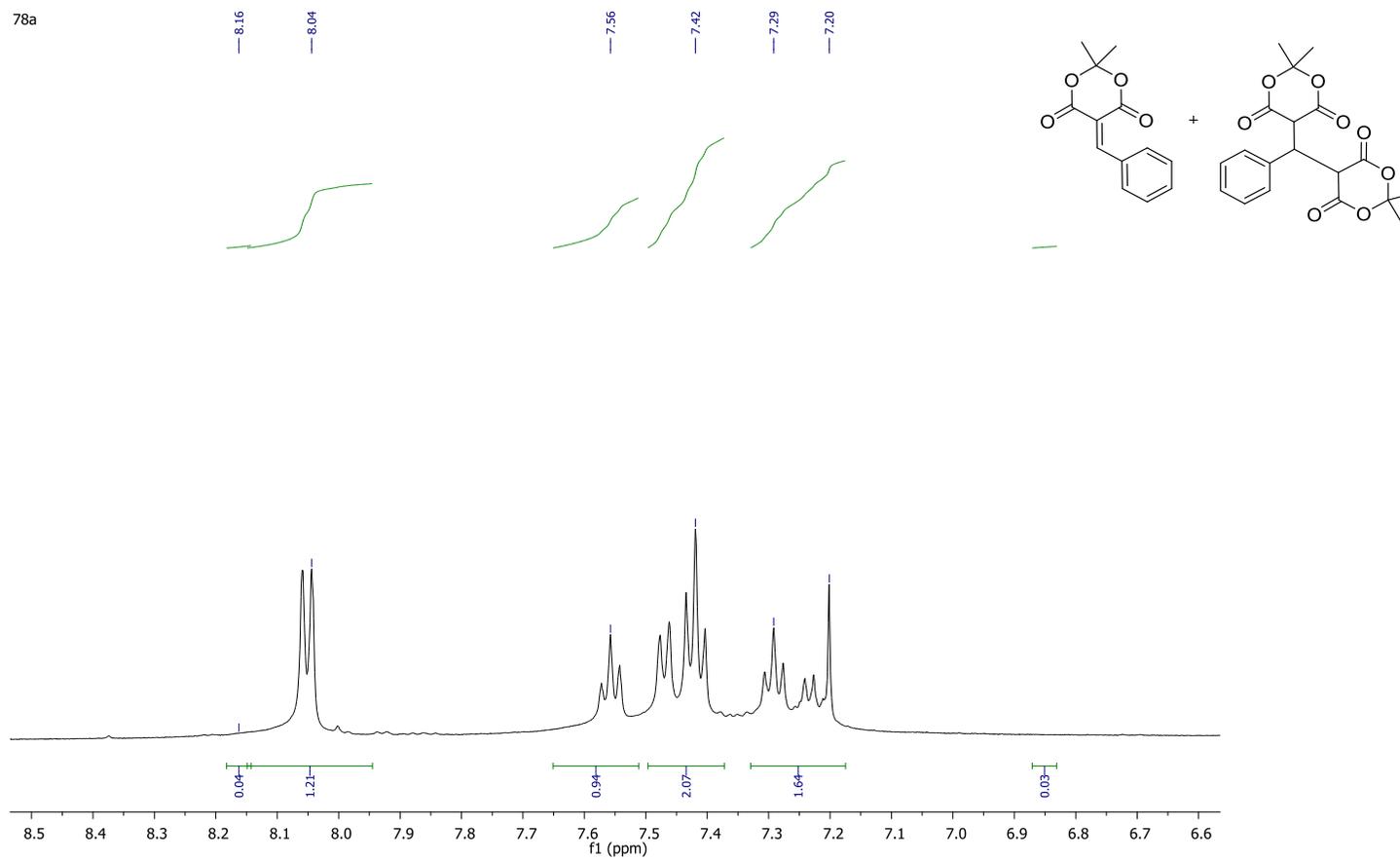
- Dev.* **2002**, 6, 384; Wengert, M.; Sanseverino, A. M.; de Mattos, M. C. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 700.
119. Mendonça, G. F.; de Mattos, M. C. S.; *Quim. Nova*, **2008**, 31, 798.
120. Mishra, A. K.; Nagarajaiah, H.; Moorthy, J. N.; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 12, 2733.
121. Huthmacher, K.; Most, D.; *Cyanuric Acid and Cyanuric Chloride*, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
122. Vasconcellos, M. L. A. A.; Lima Junior, C. G.; *Quim. Nova* **2009**, 32, 244.

10. ANEXOS

ESPECTROS SELECCIONADOS

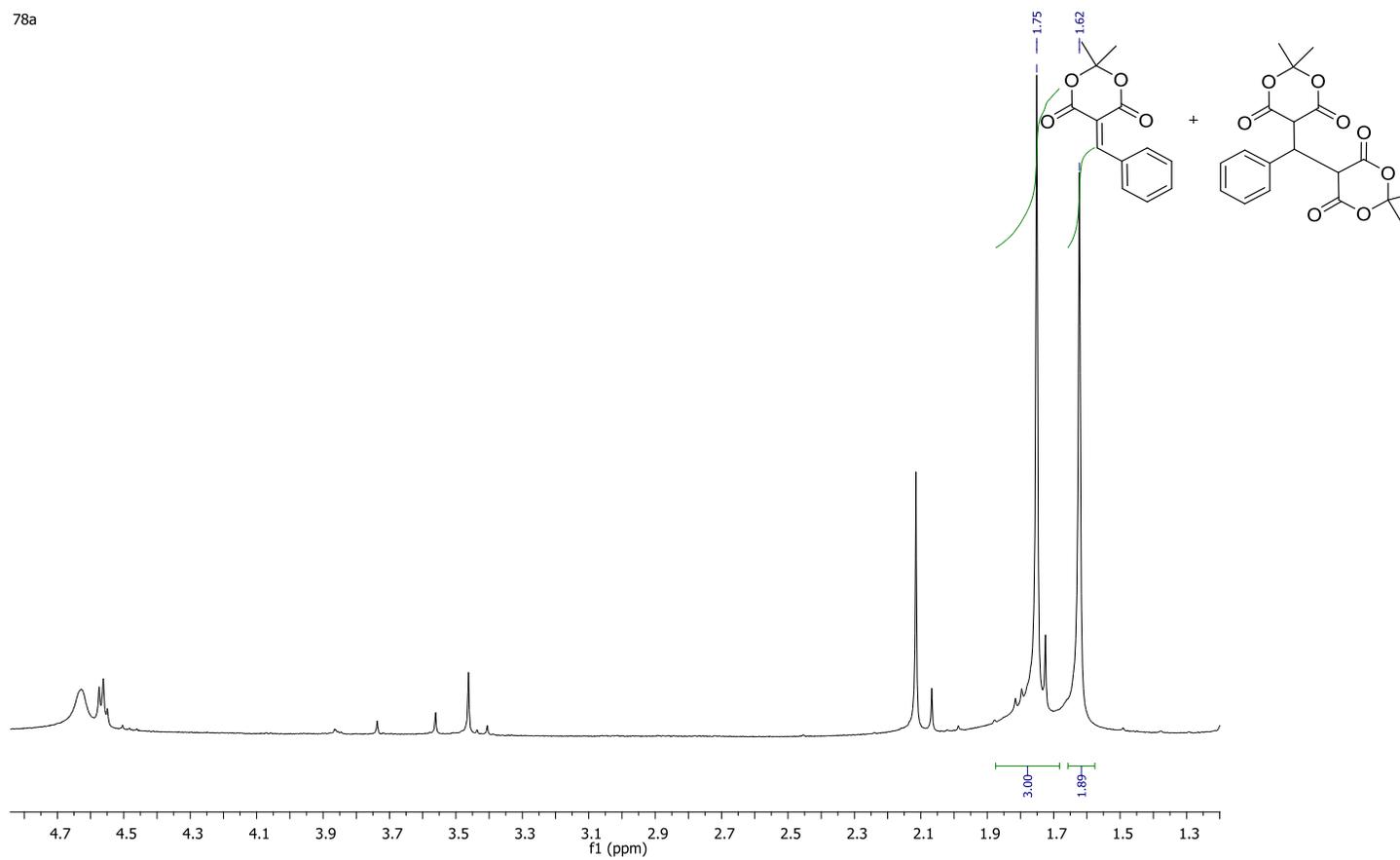
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, CDCl₃) de 78^a

78a



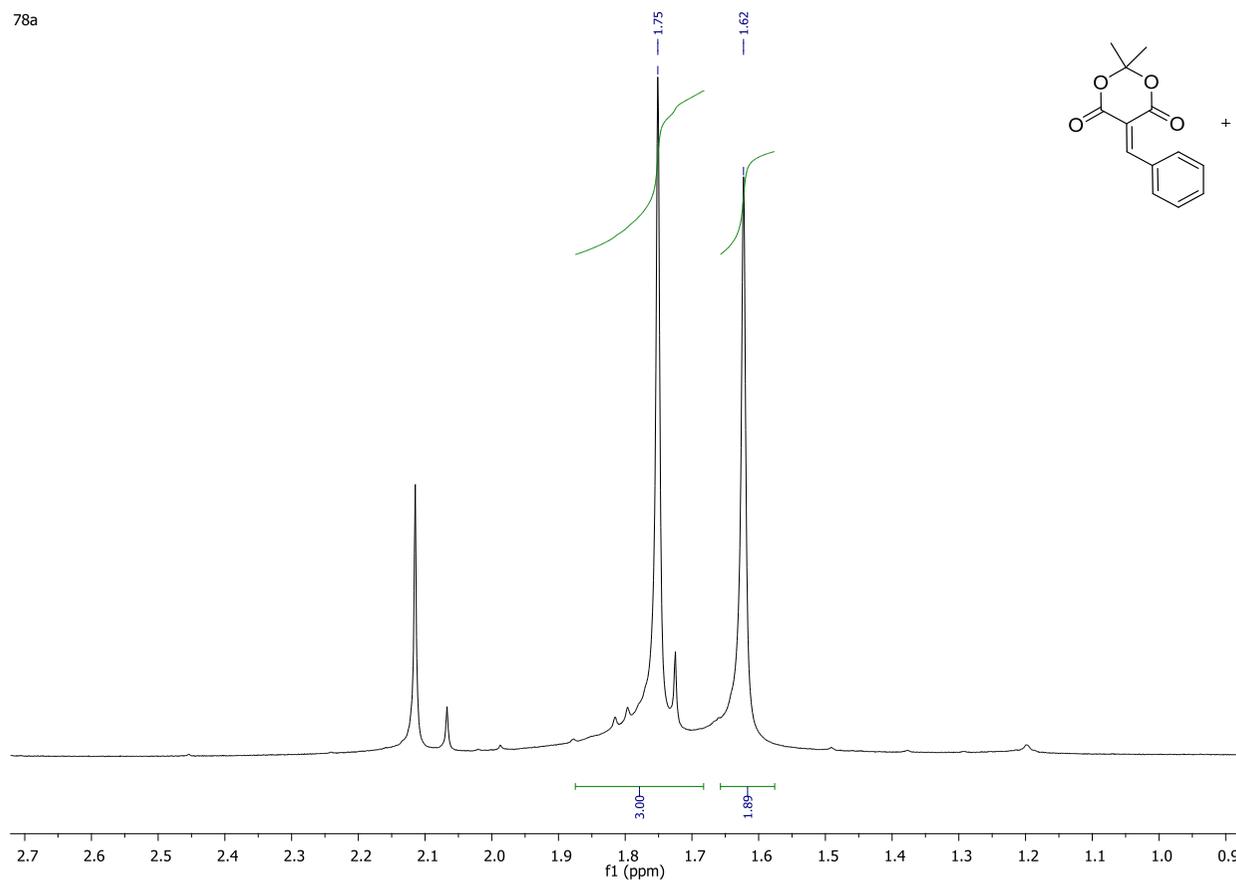
Expansão do espectro de RMN de H^1 (500 MHz, CDCl_3) de 78^a

78a

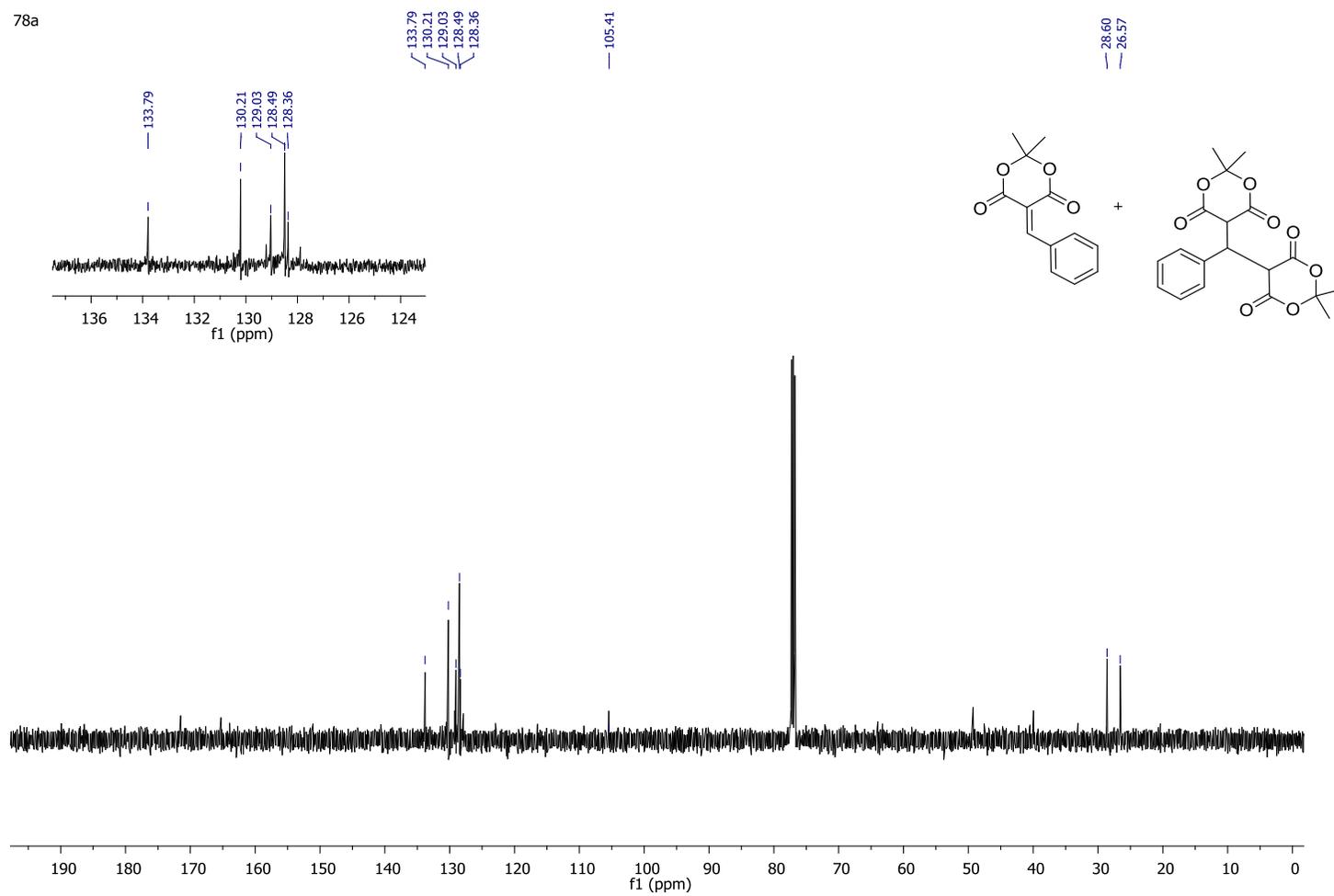


Expansão do espectro de RMN de H^1 (500 MHz, CDCl_3) de 78^a

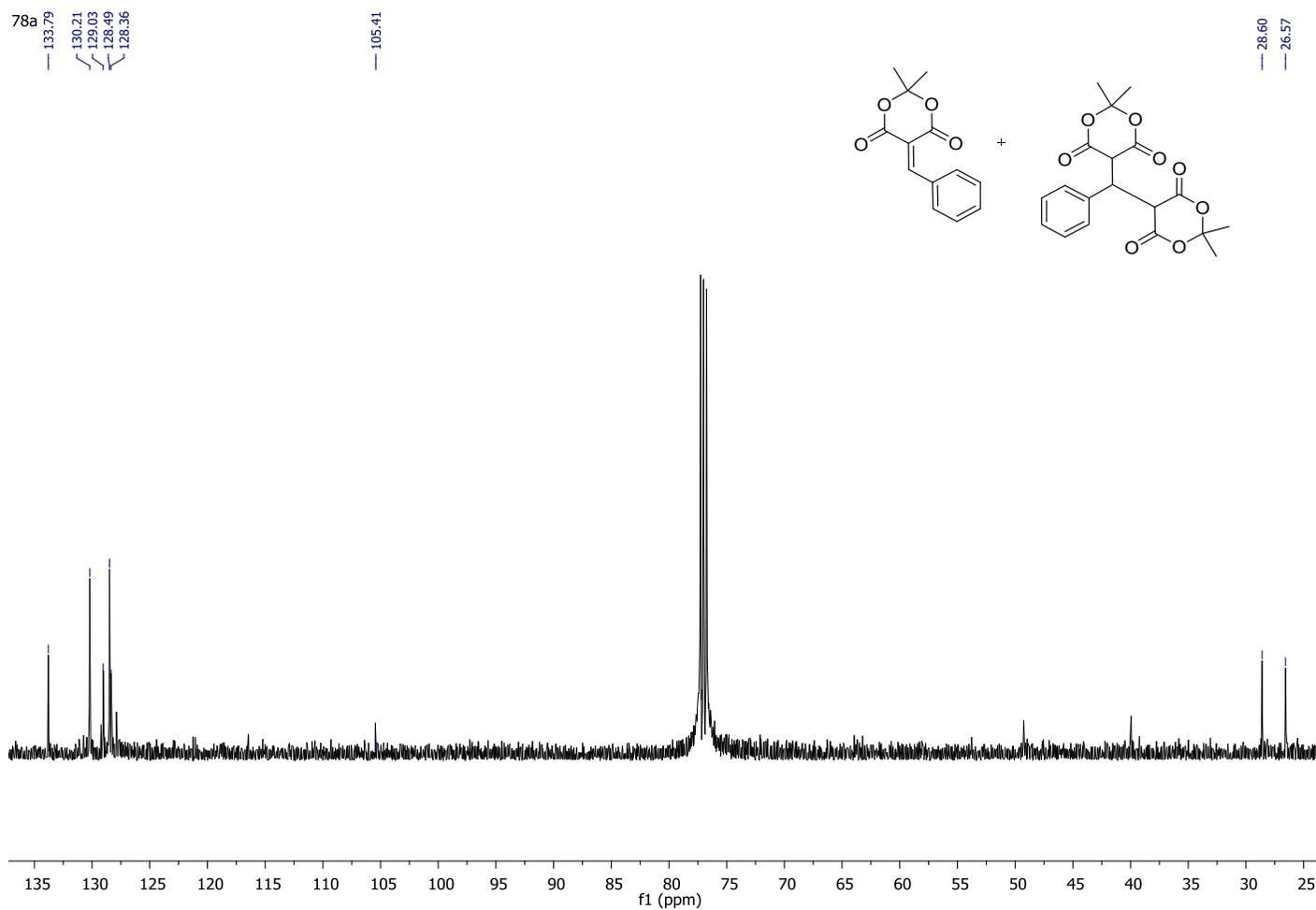
78a



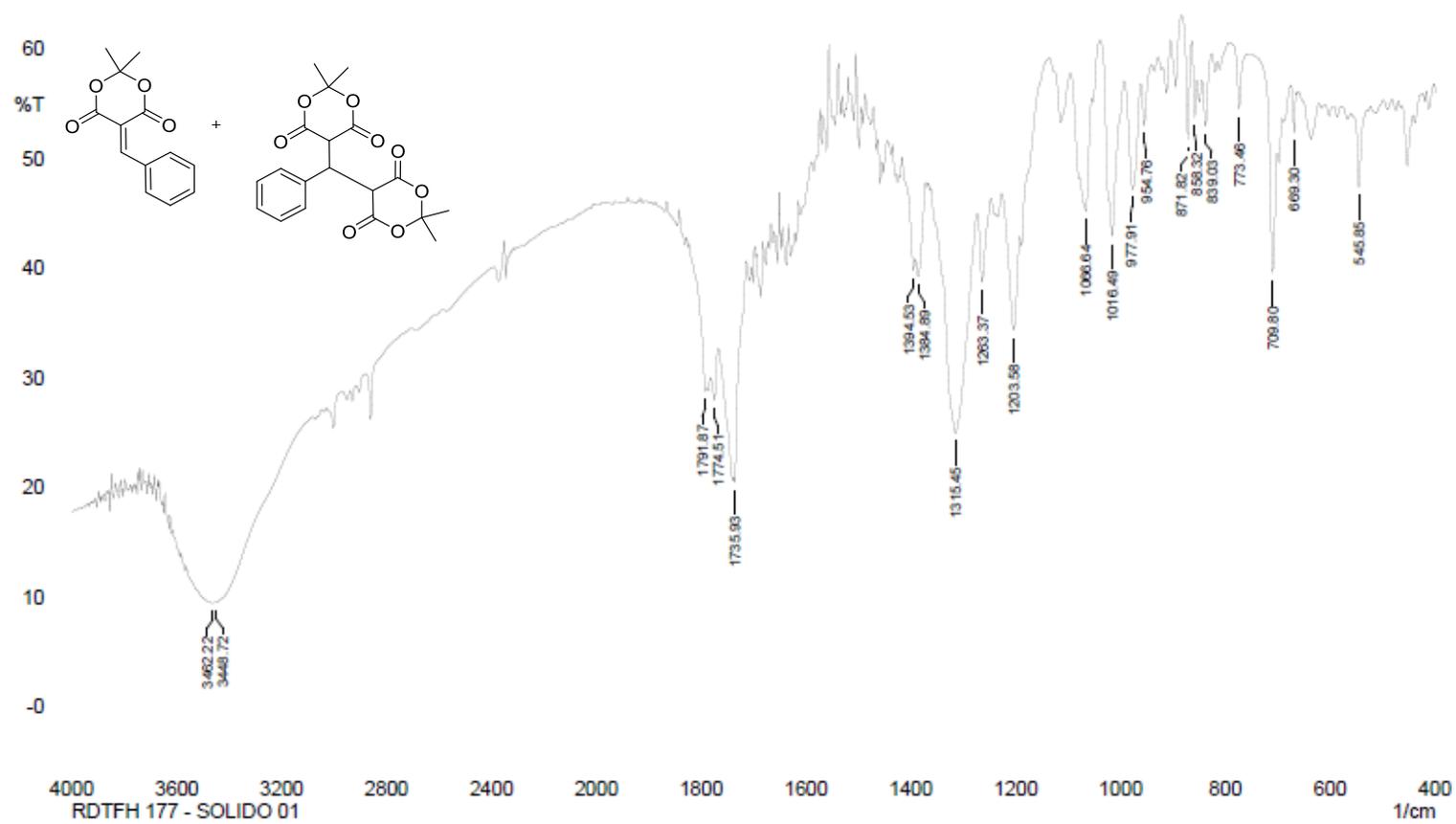
Expansão do espectro de RMN de H^1 (500 MHz, CDCl_3) de 78^a



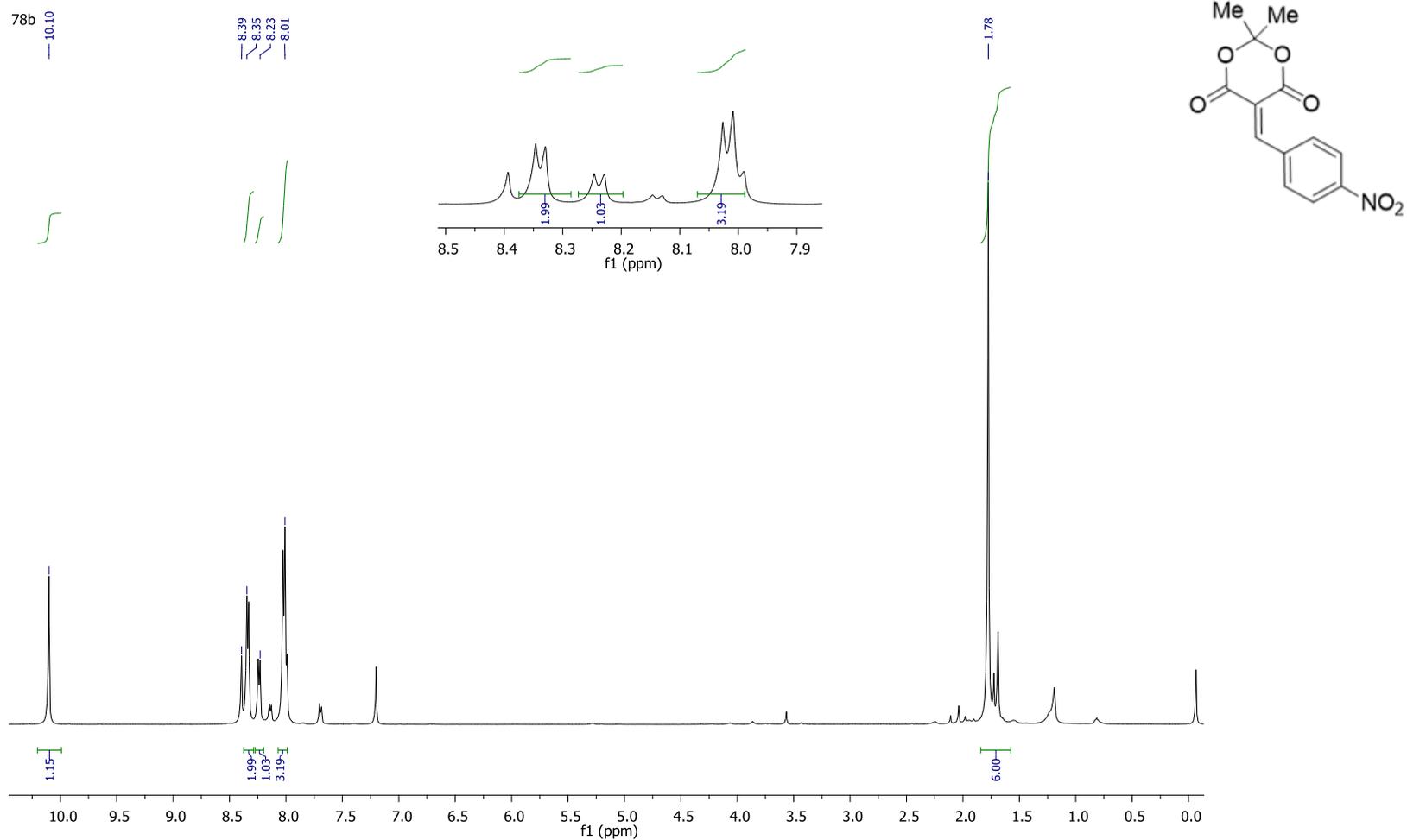
Espectro de RMN de C^{13} (125 MHz, $CDCl_3$) de 78a



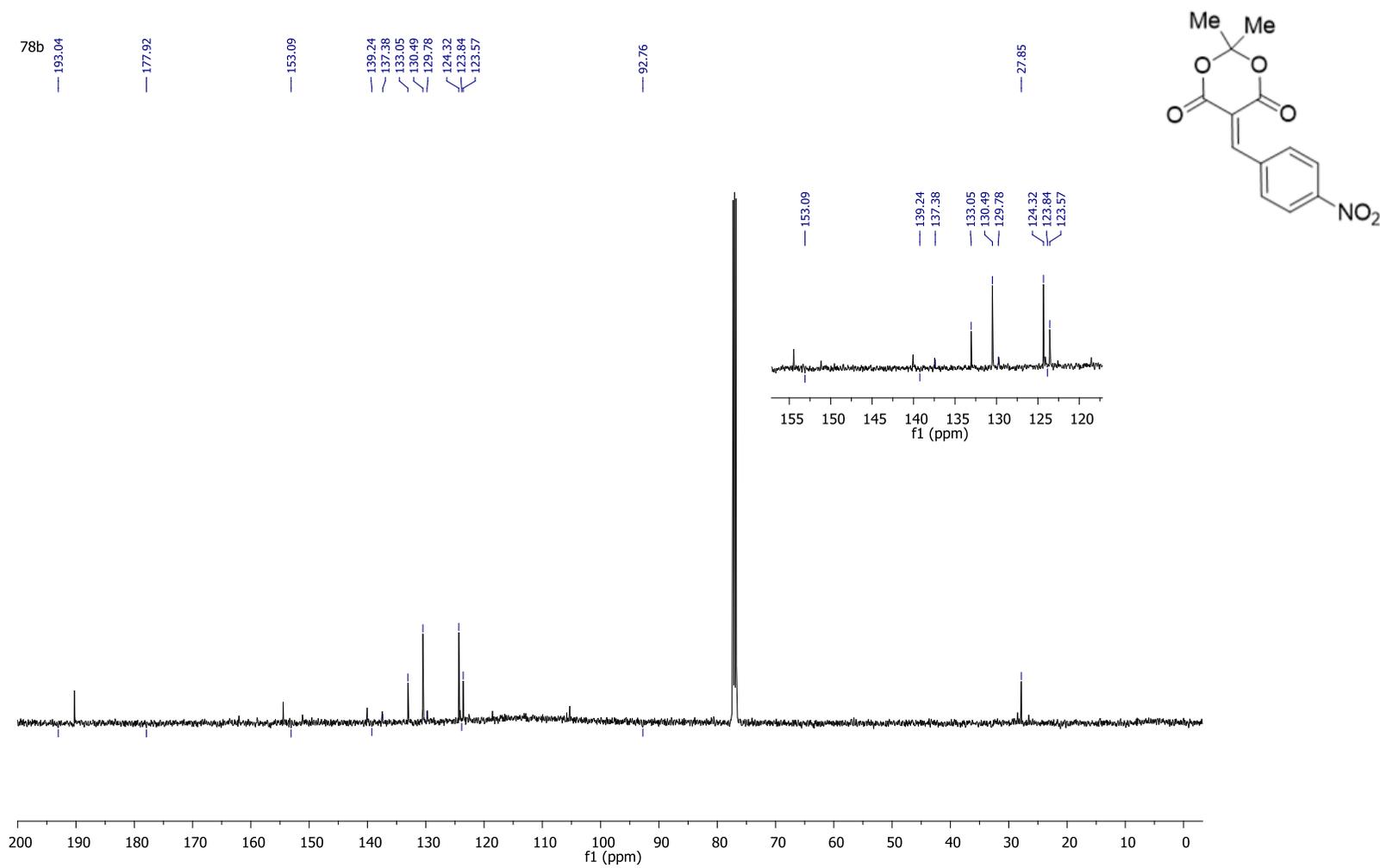
Expansão do espectro de RMN de C^{13} (125 MHz, $CDCl_3$) de 78a



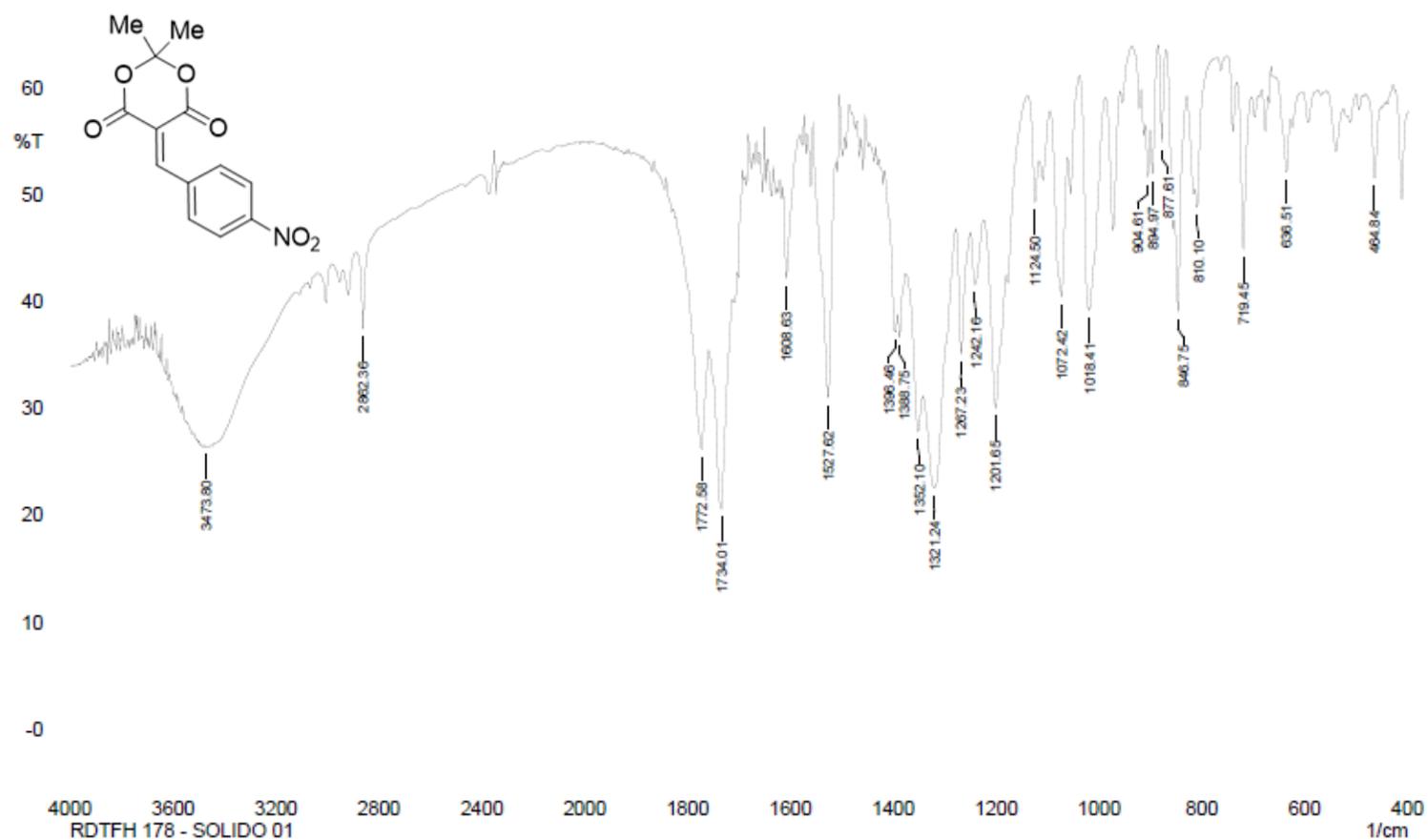
Espectro na região do infravermelho (KBr) de 78a



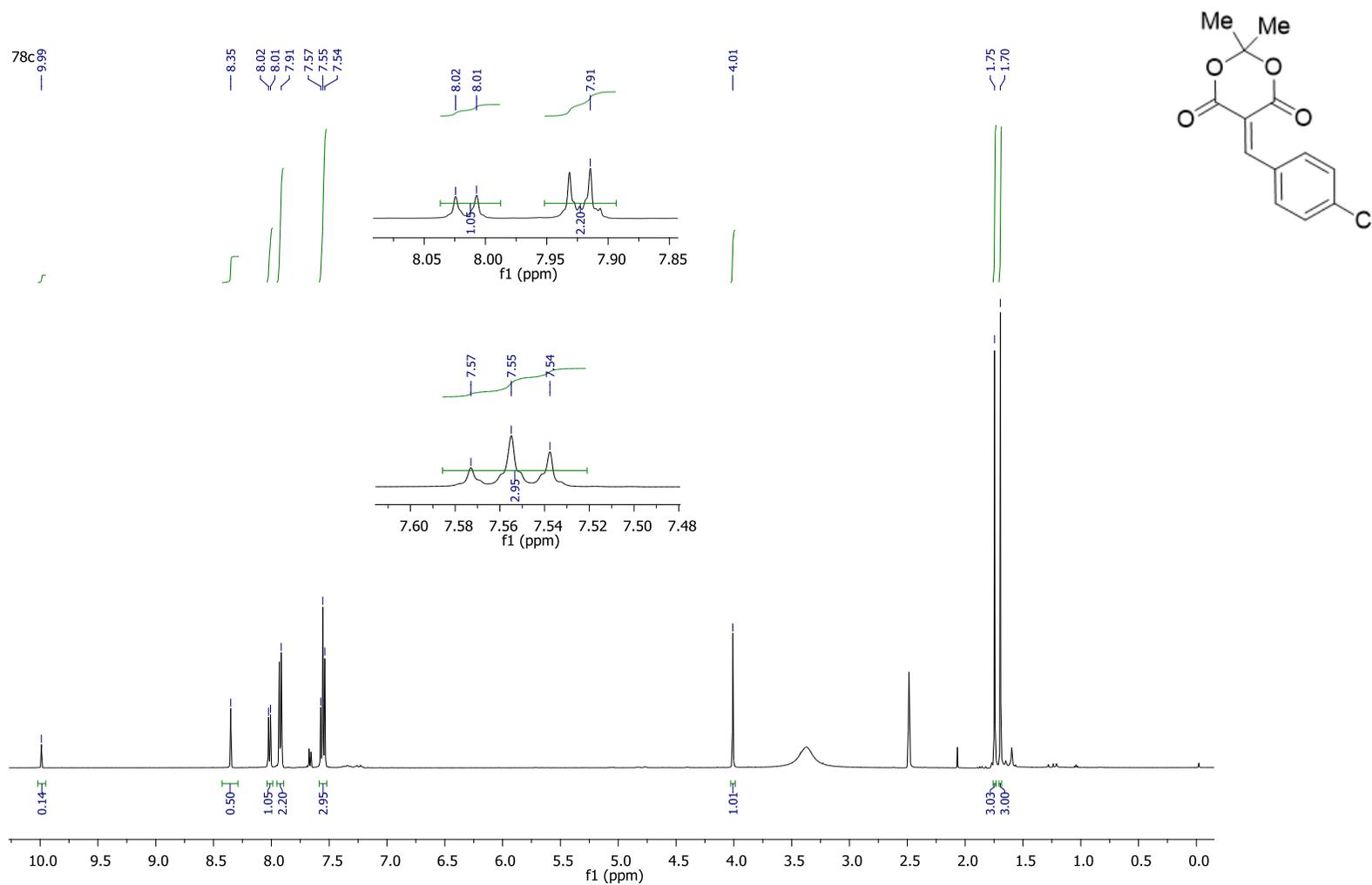
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, CDCl₃) de 78b



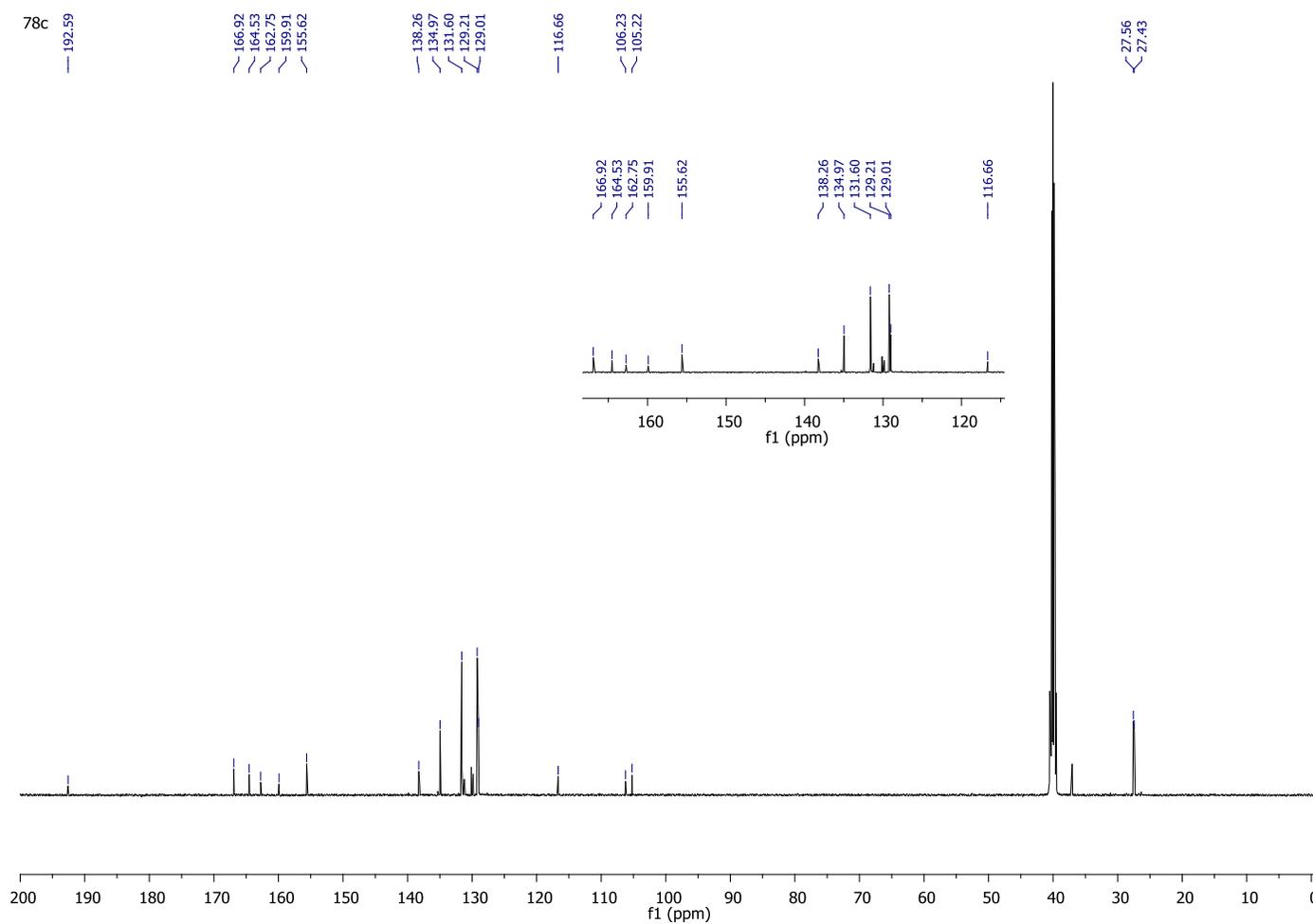
Espectro de RMN de C^{13} (125 MHz, CDCl_3) de 78b



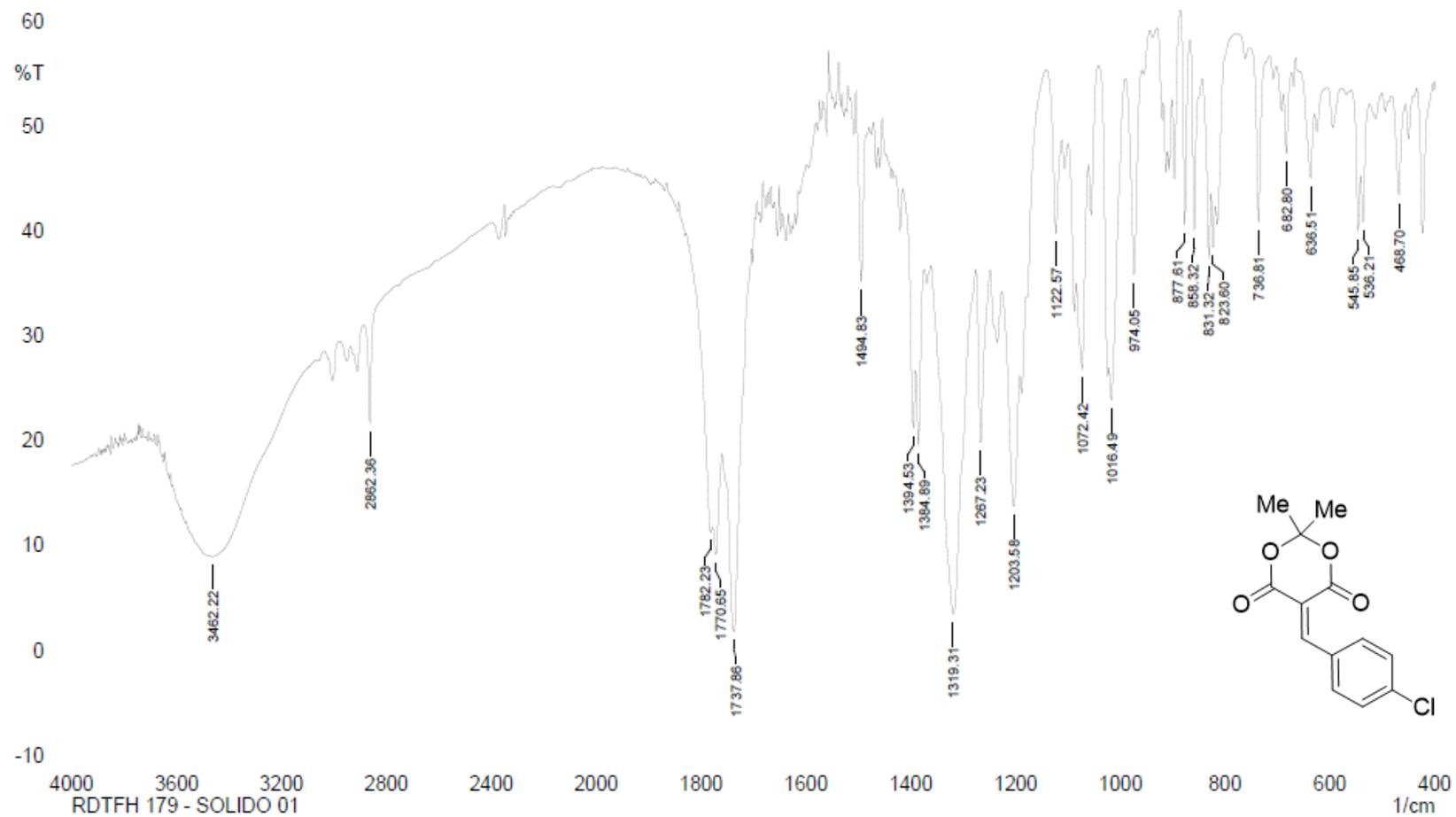
Spectro na região do infravermelho (KBr) de 78b

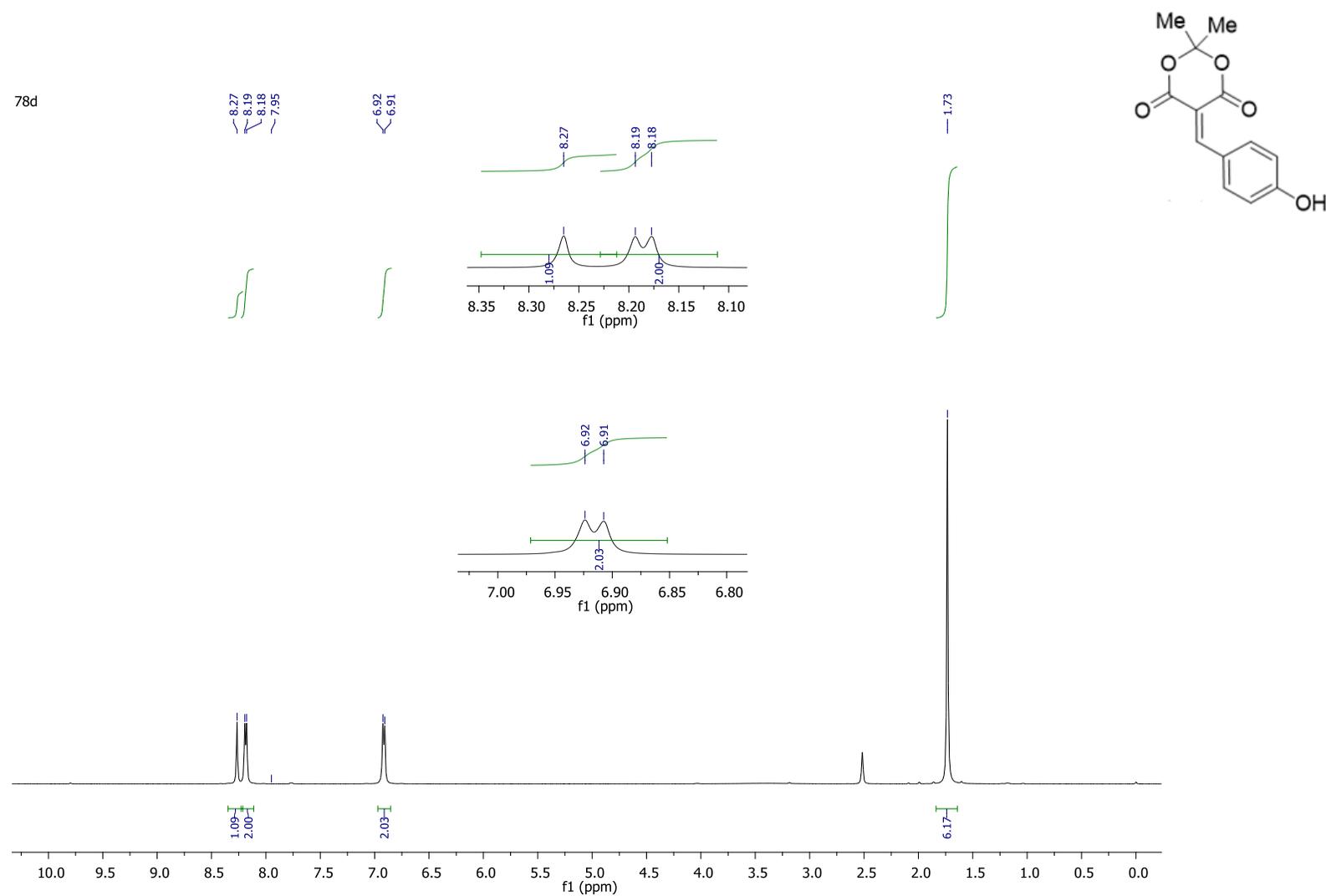


Espectro de RMN de H^1 (500 MHz, DMSO) de 78c

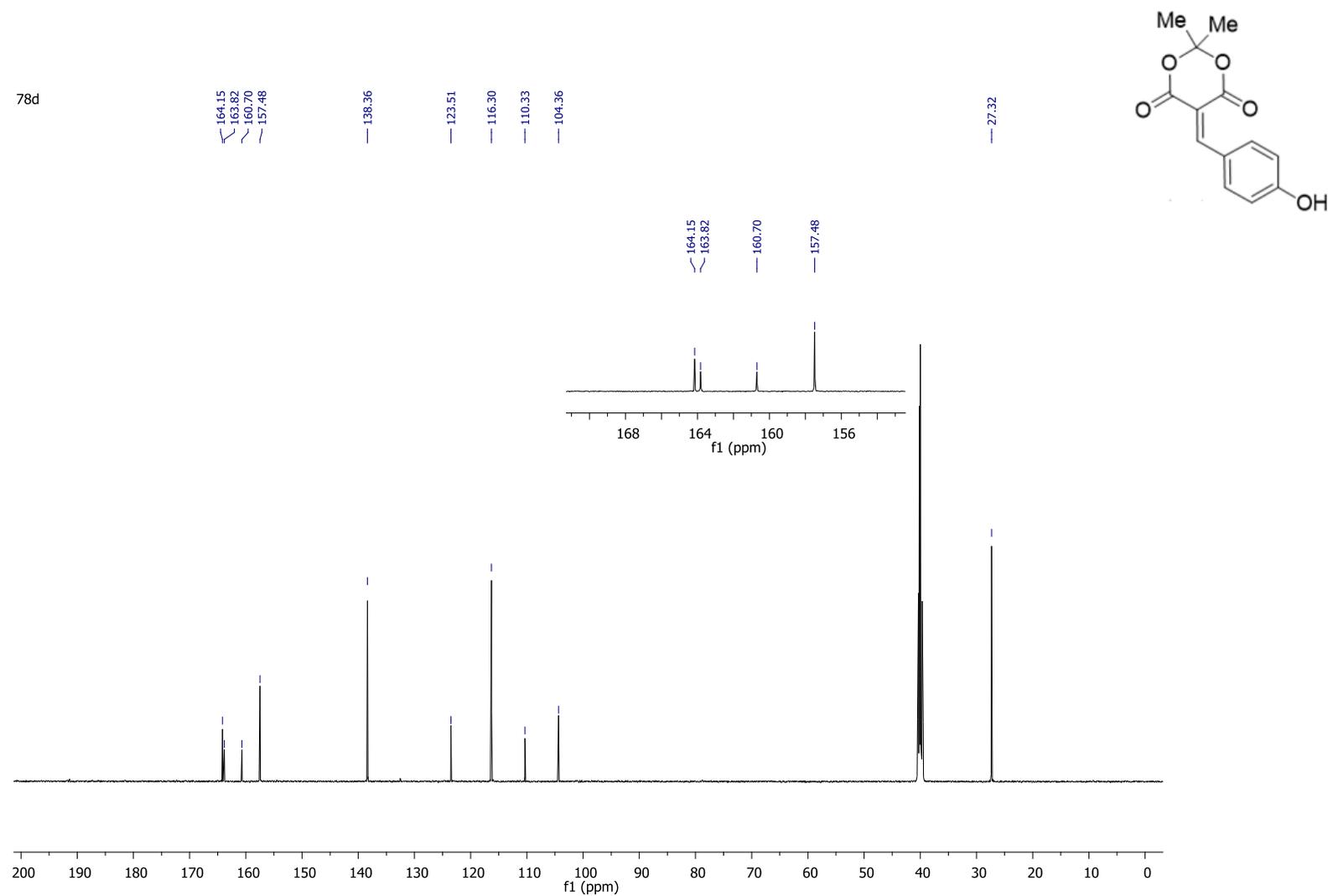


Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, DMSO) de 78c

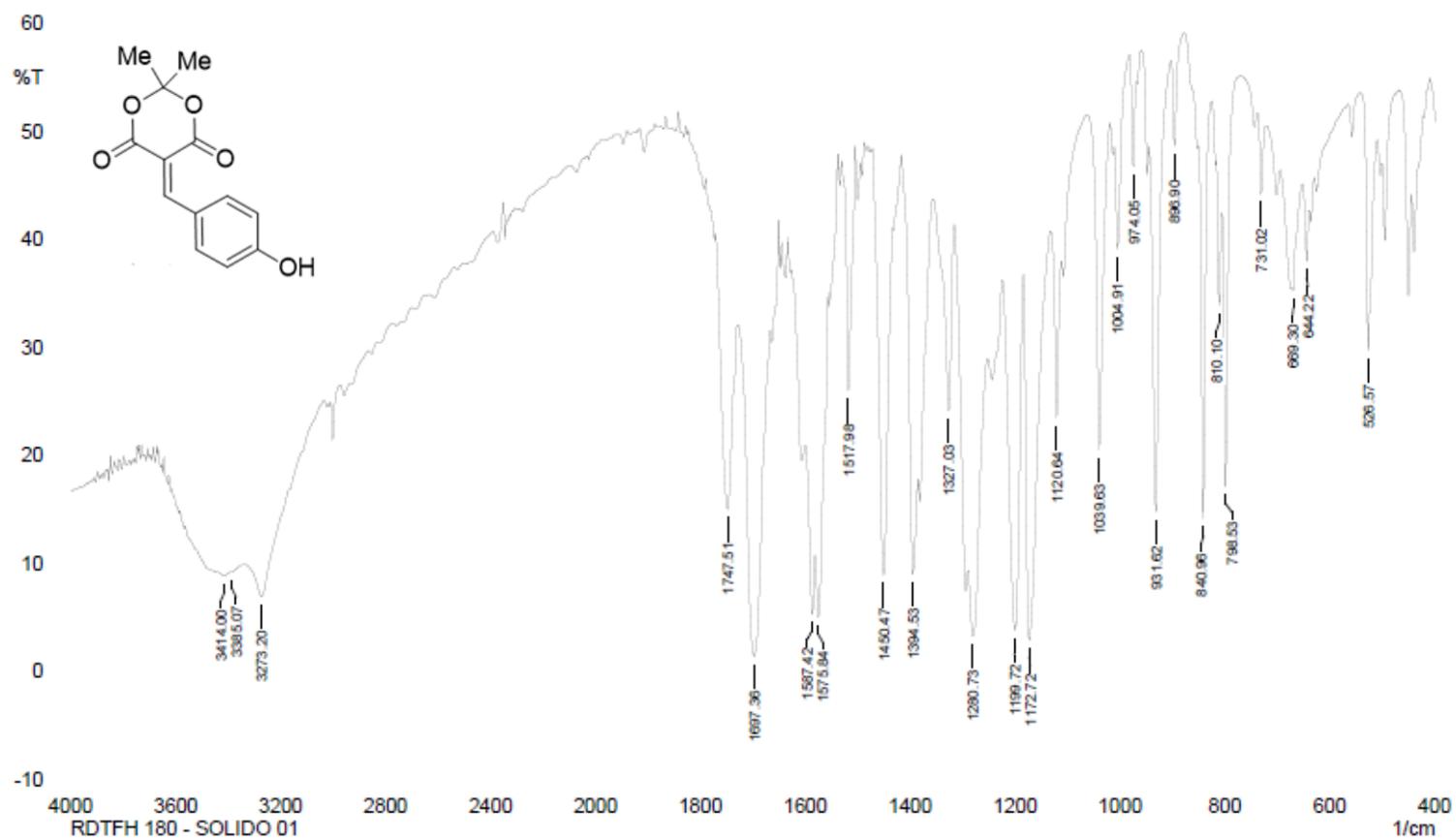




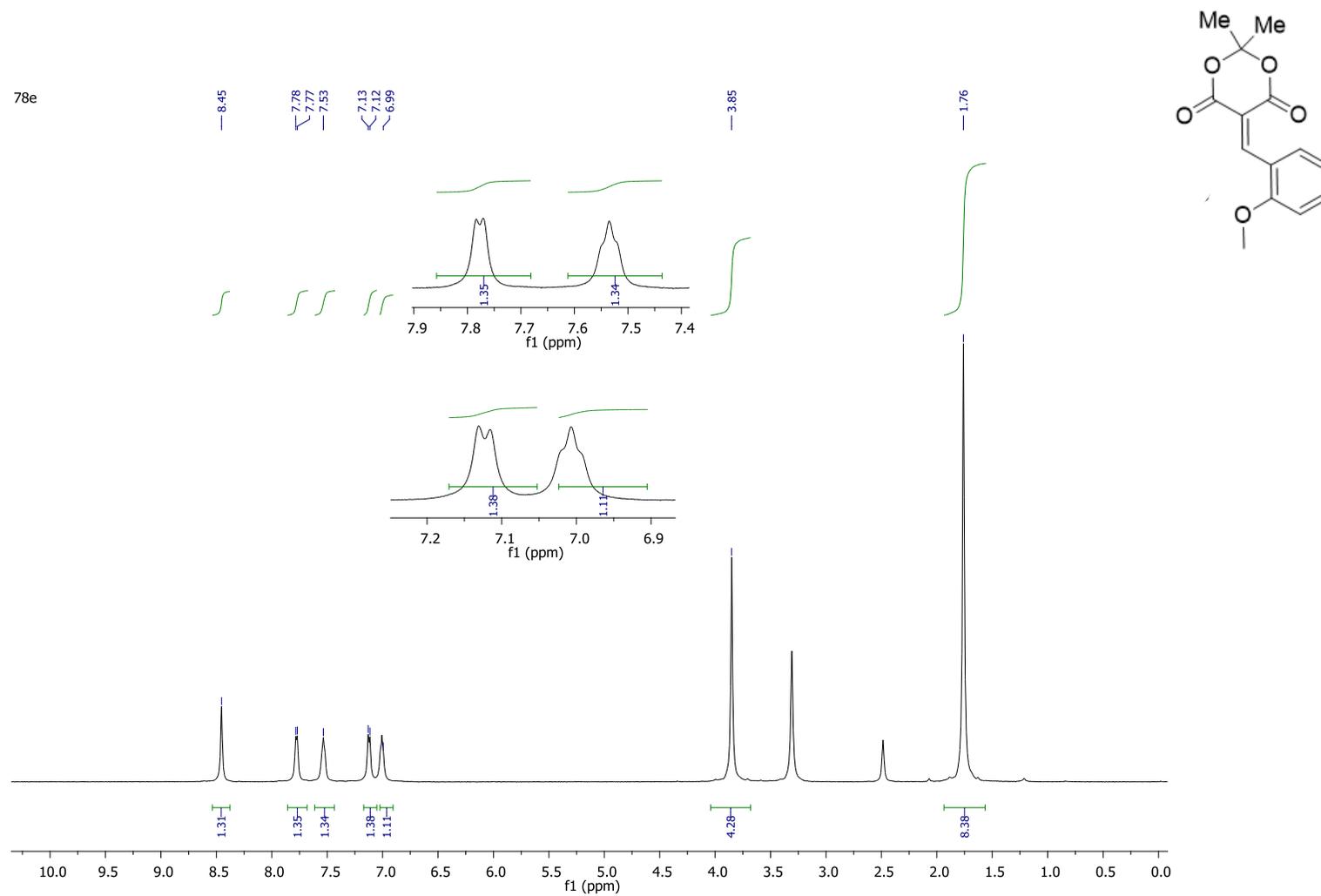
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, DMSO) de 78d



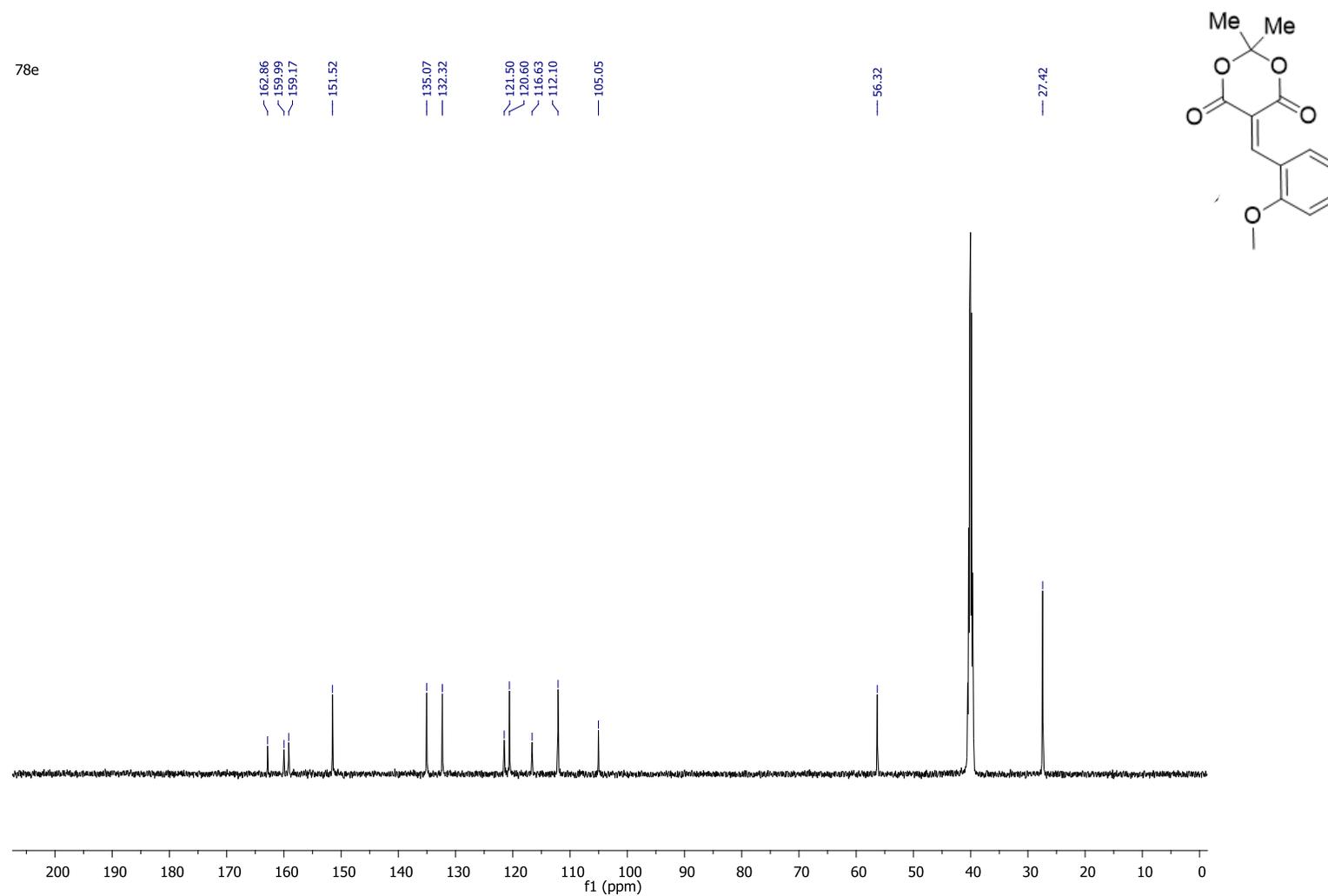
Espectro de RMN de H¹ (125 MHz, DMSO) de 78d



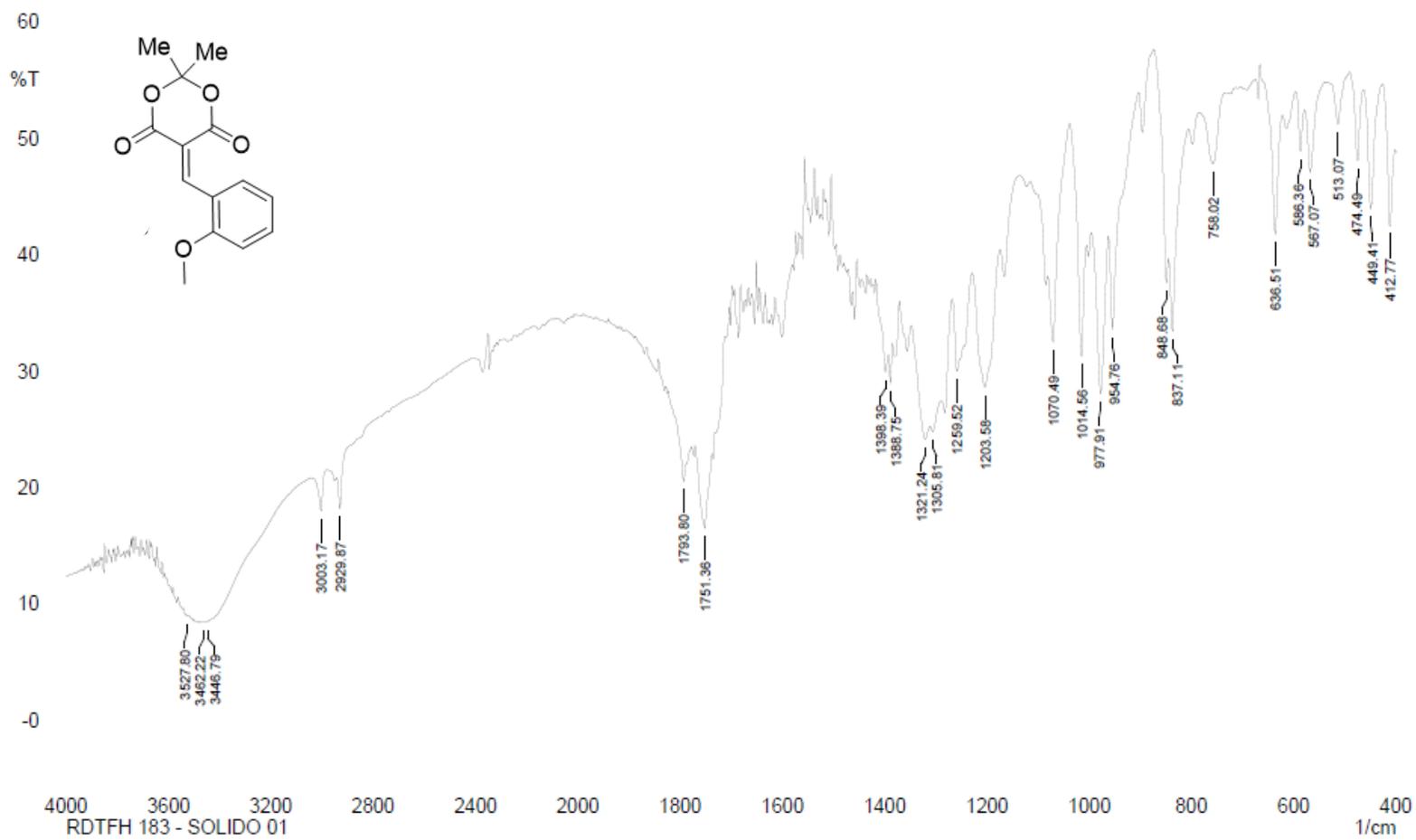
Espectro na região de infravermelho (KBr) de 78d



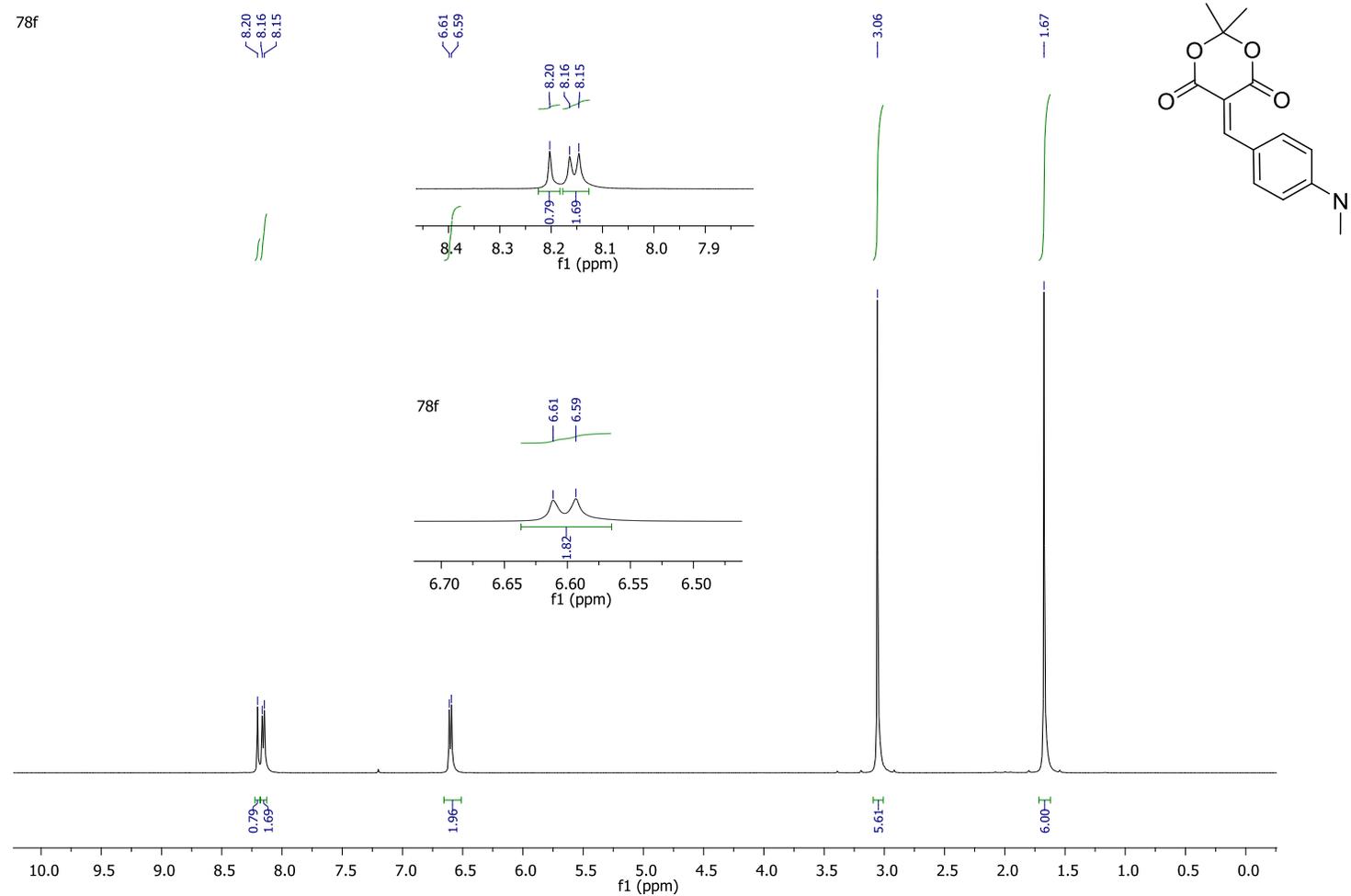
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, DMSO) de 78e



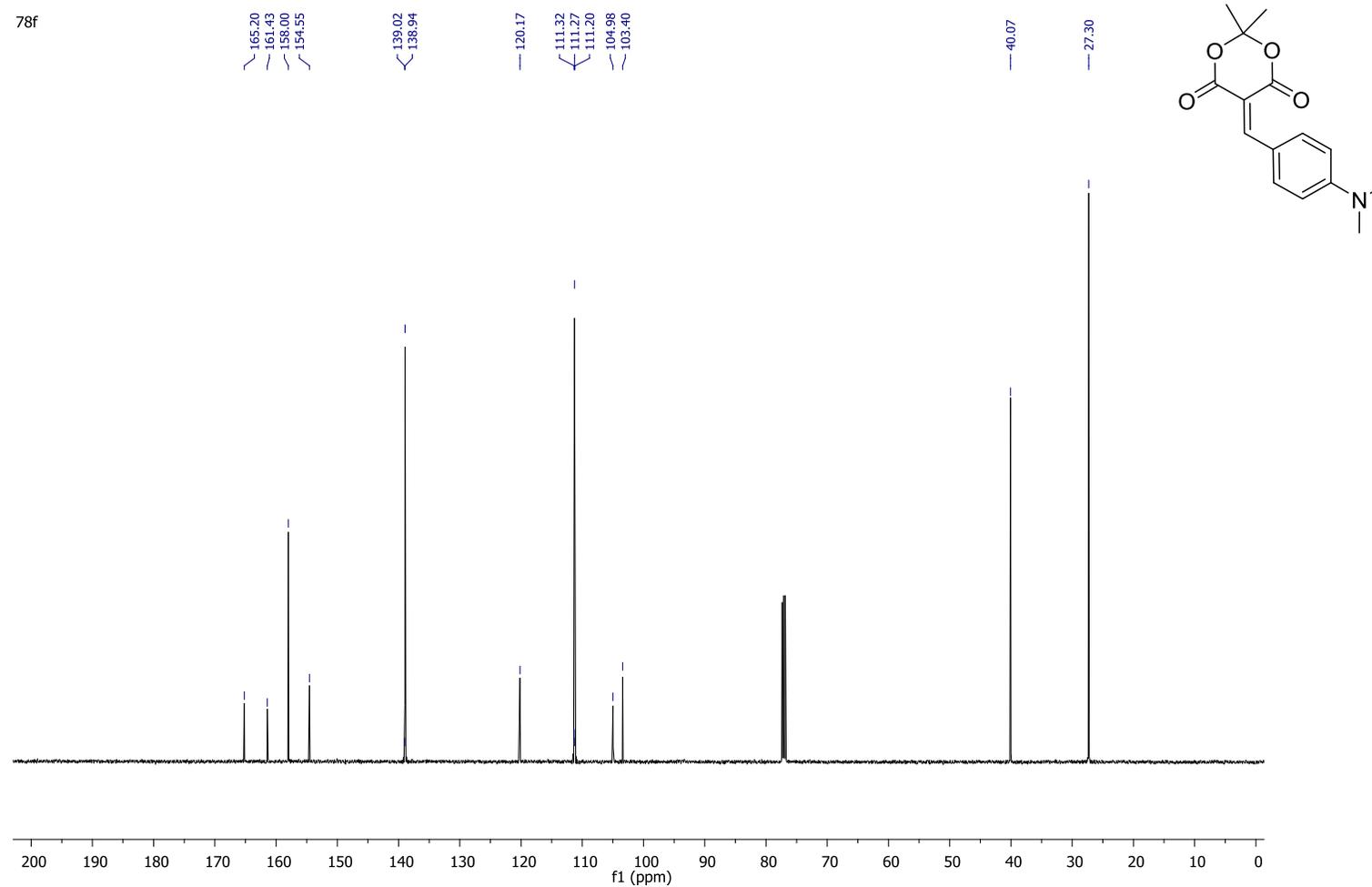
Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, DMSO) de 78e



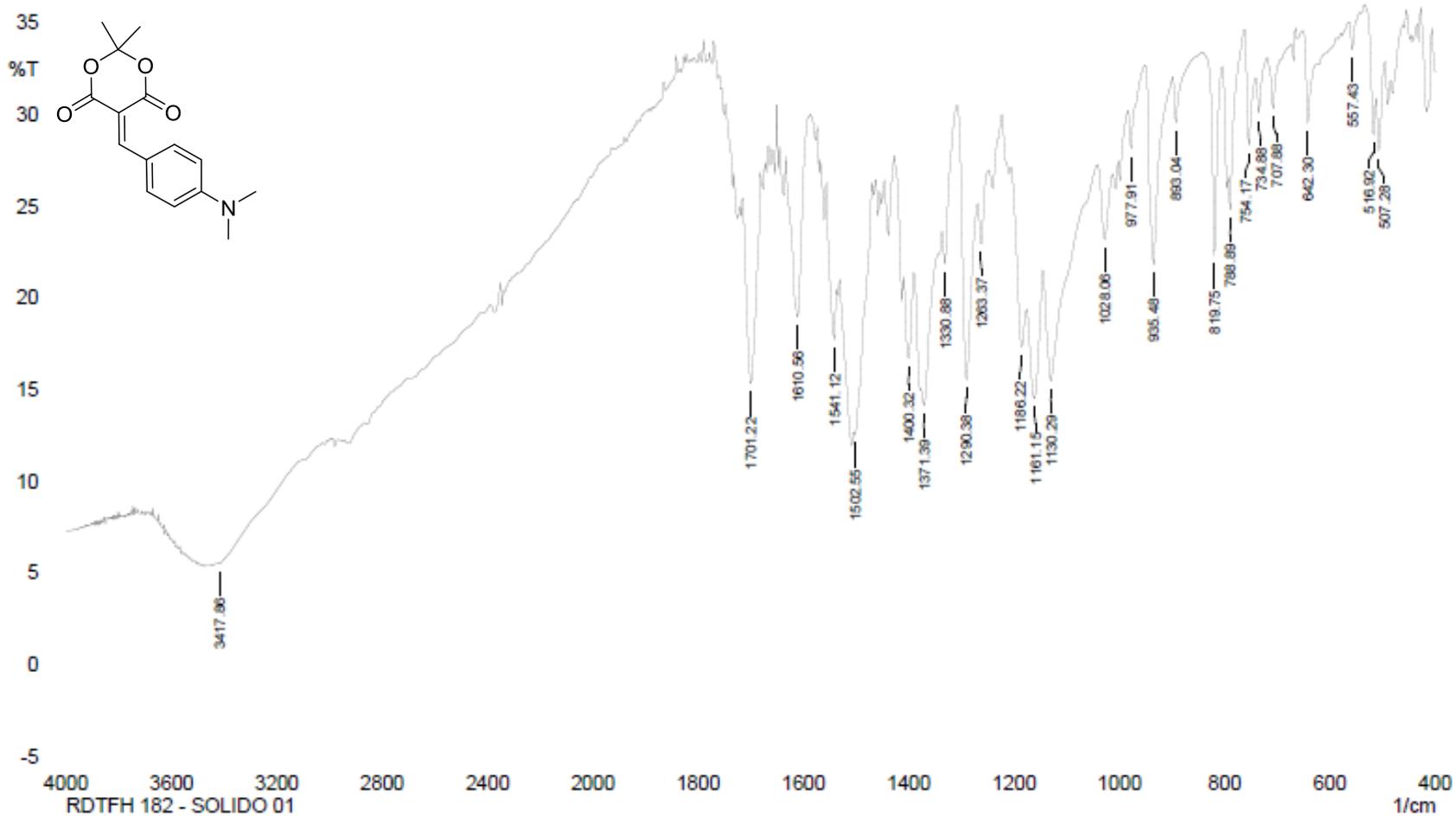
Espectro na região de infravermelho (KBr) de 78e



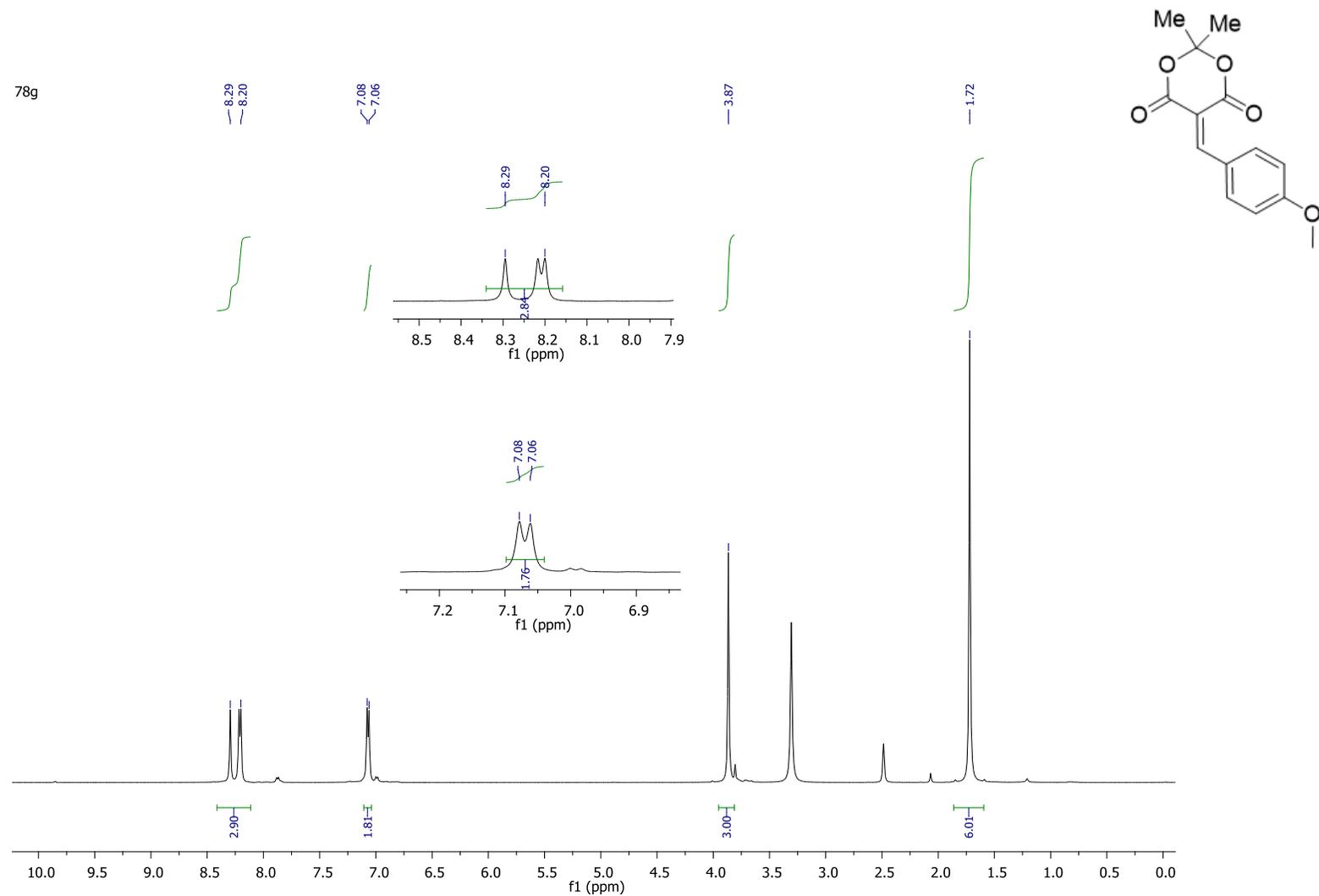
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, CDCl₃) de 78f



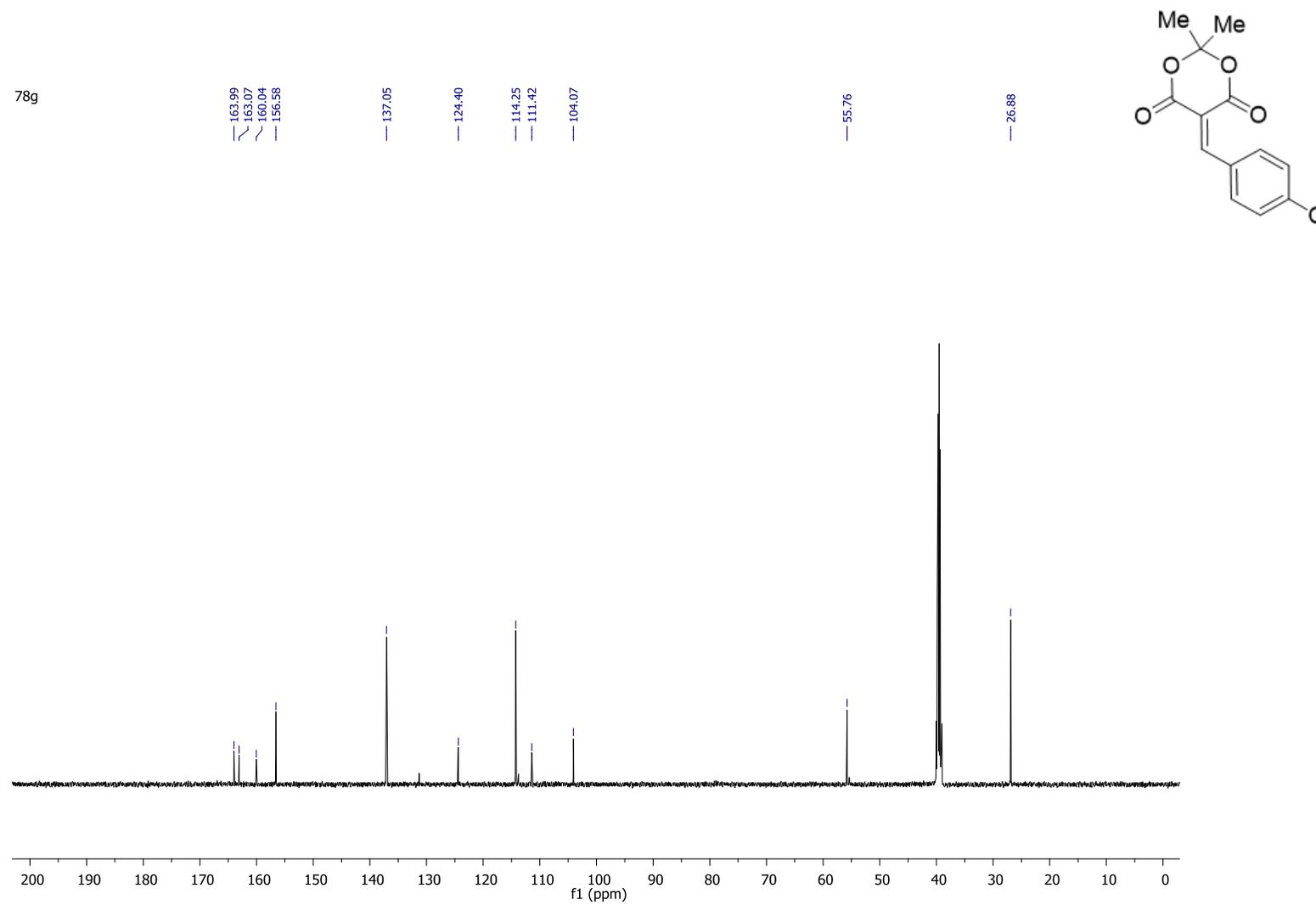
Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, CDCl₃) de 78f



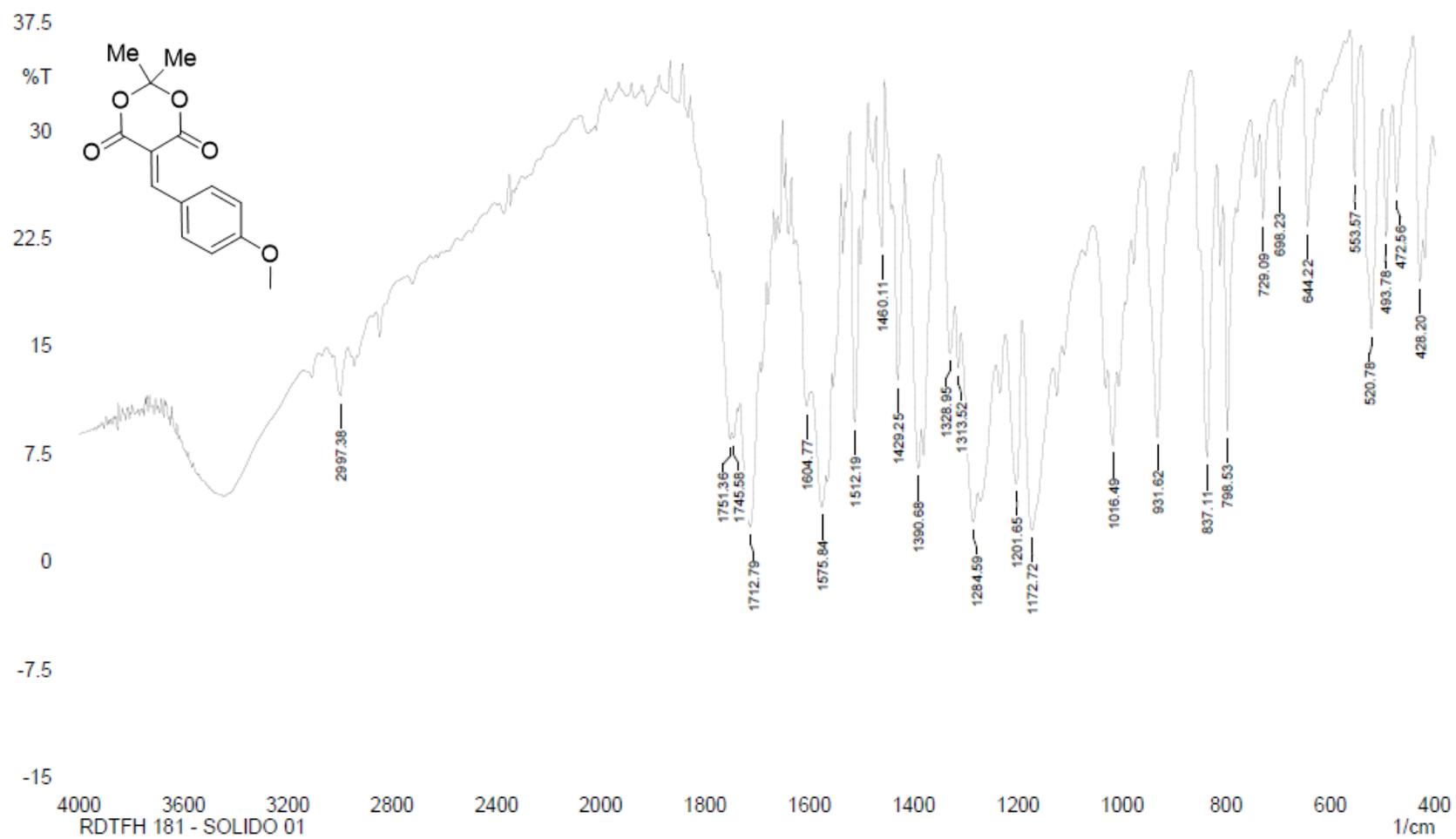
Espectro na região do infravermelho (KBr) de 78f



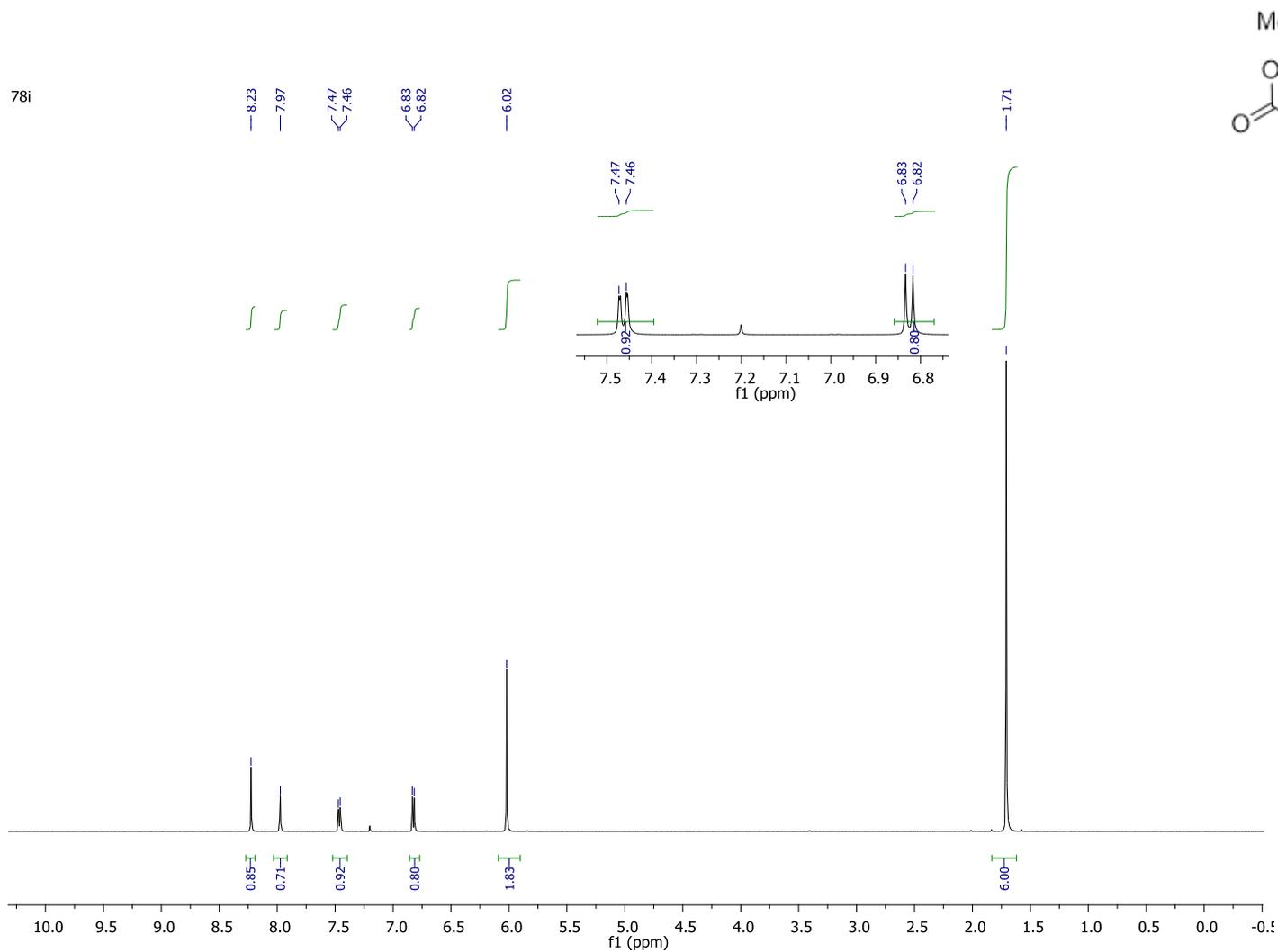
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, DMSO) de 78g

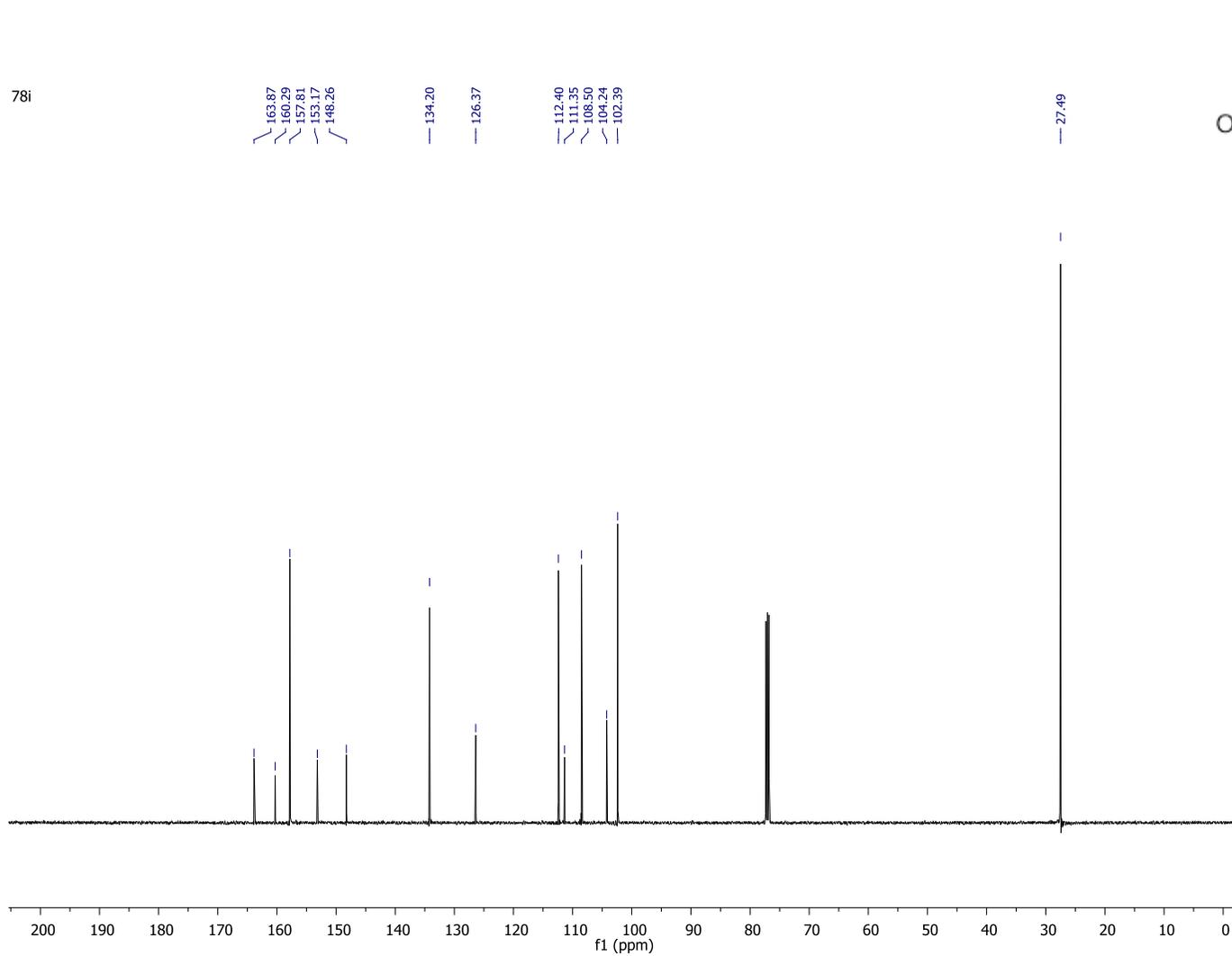


Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, DMSO) de 78g

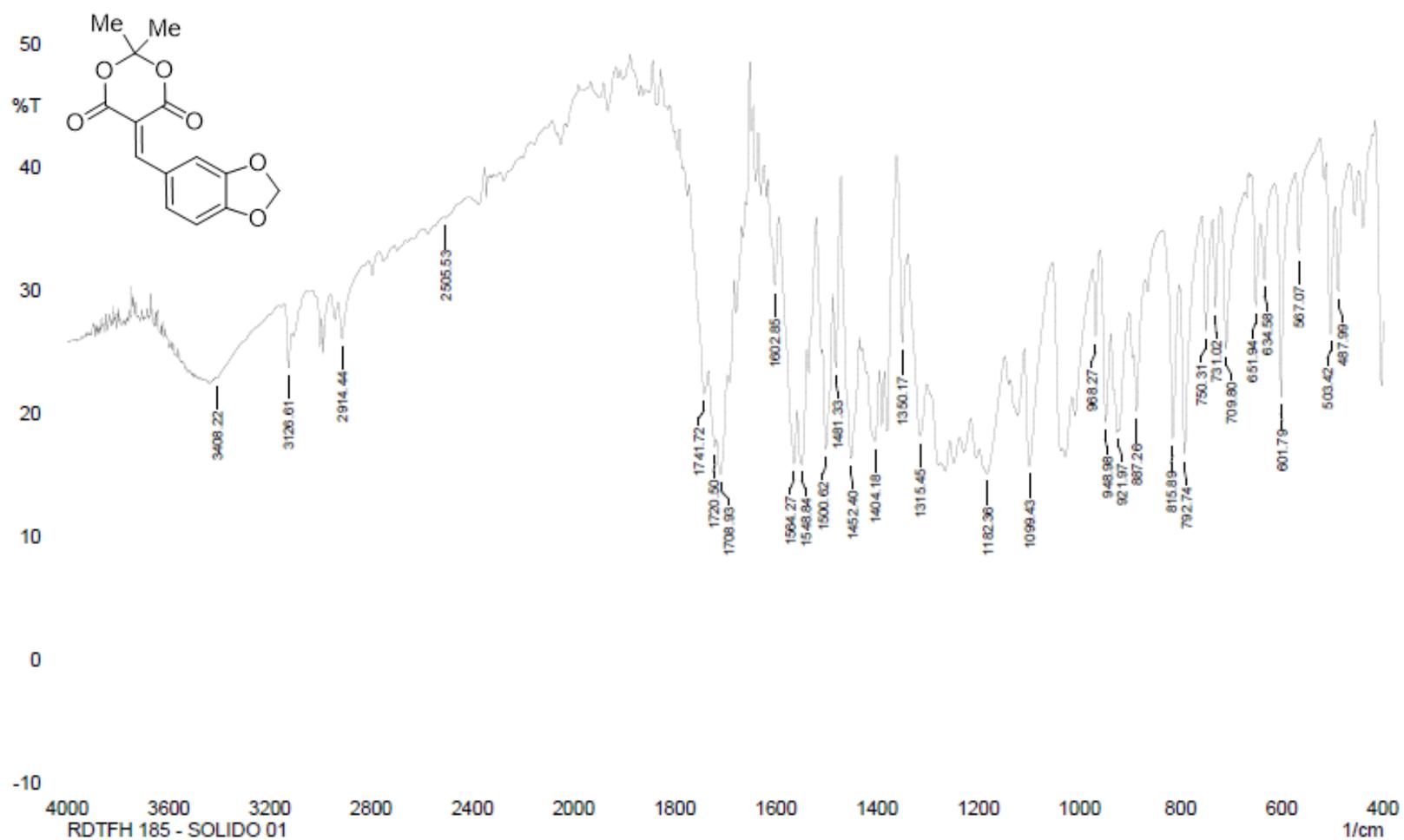


Espectro na região do infravermelho (KBr) de 78g

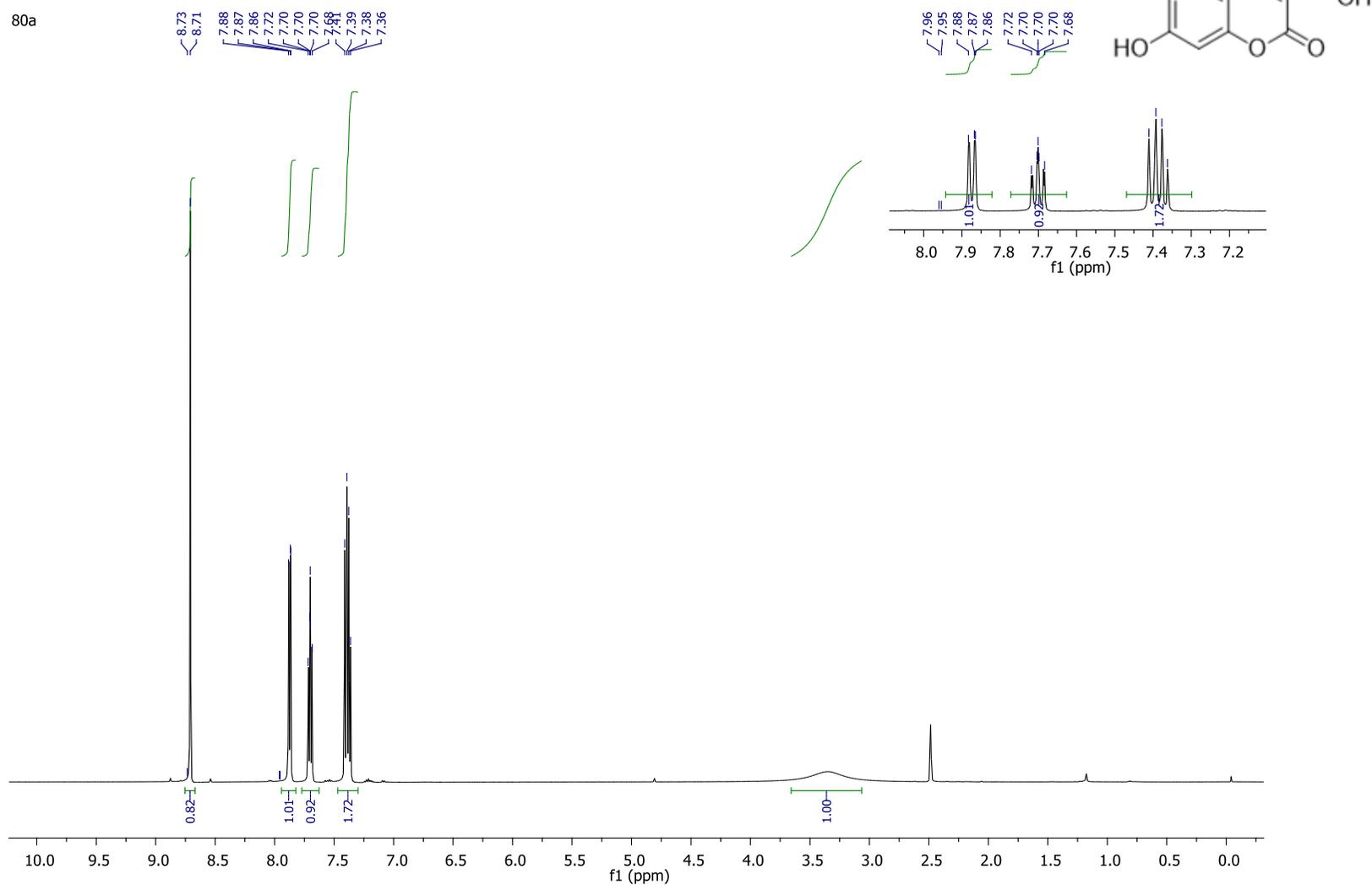
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, CDCl₃) de 78i

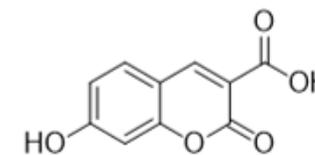


Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, CDCl₃) de 78i

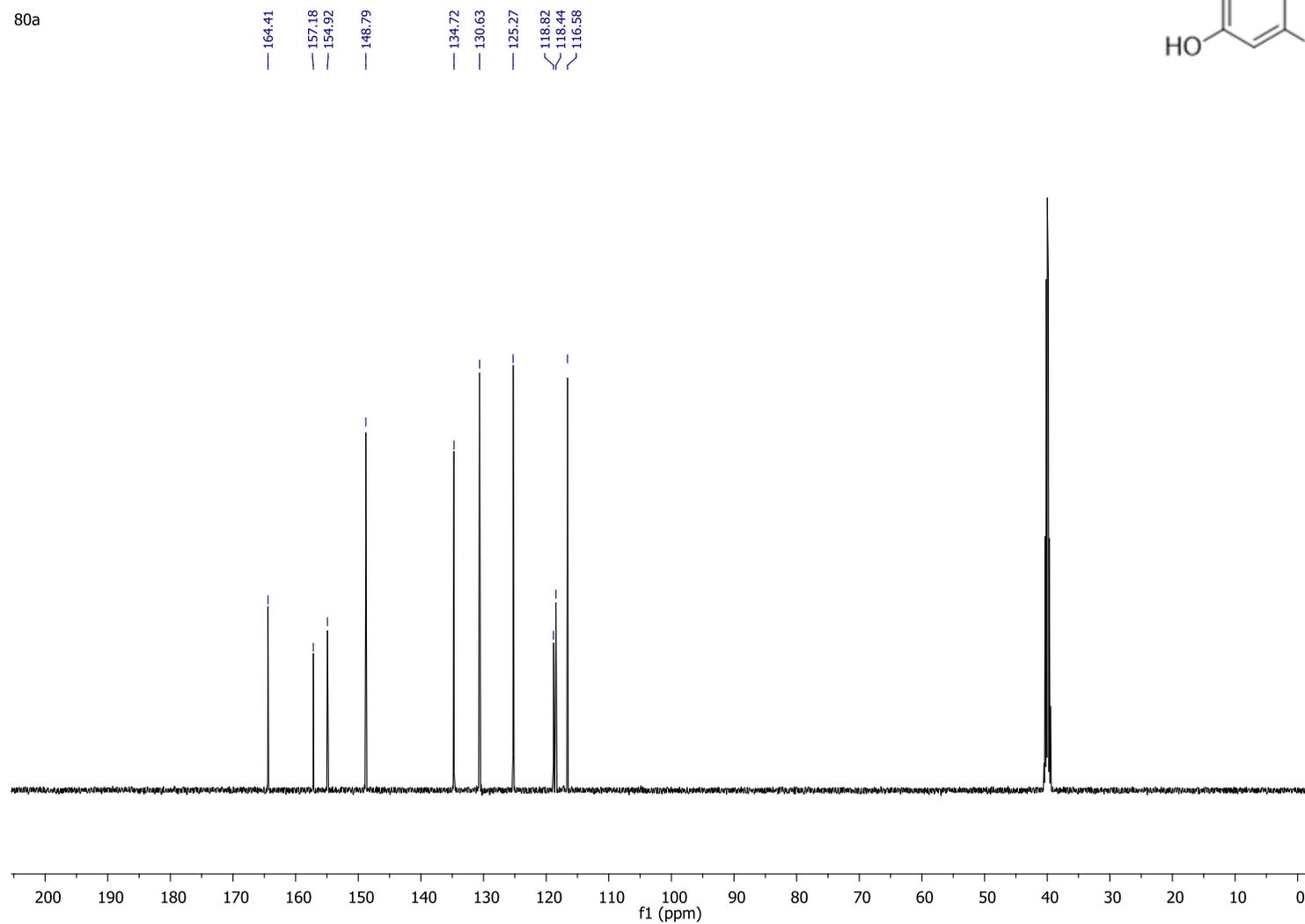


80a

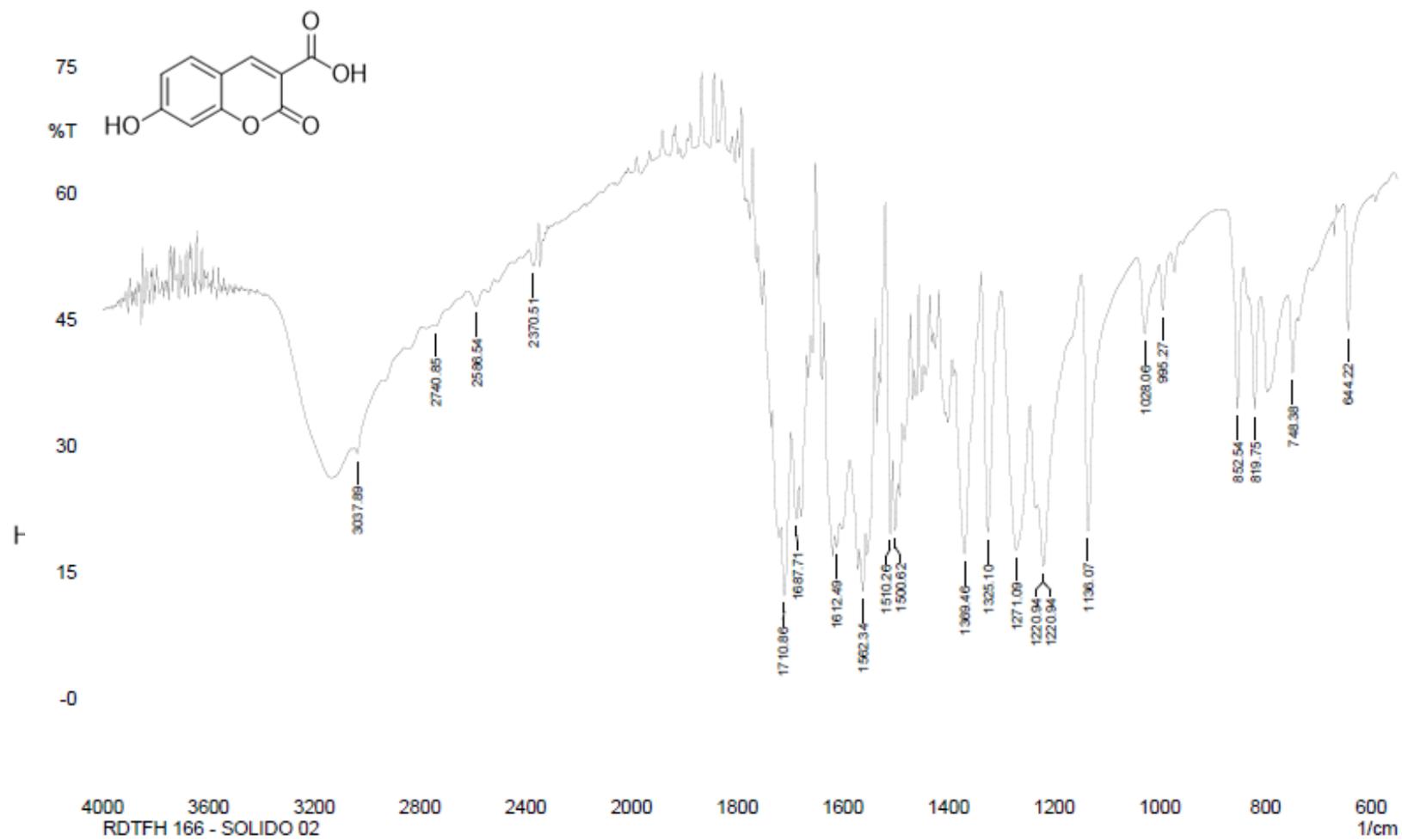
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, DMSO) de 80a



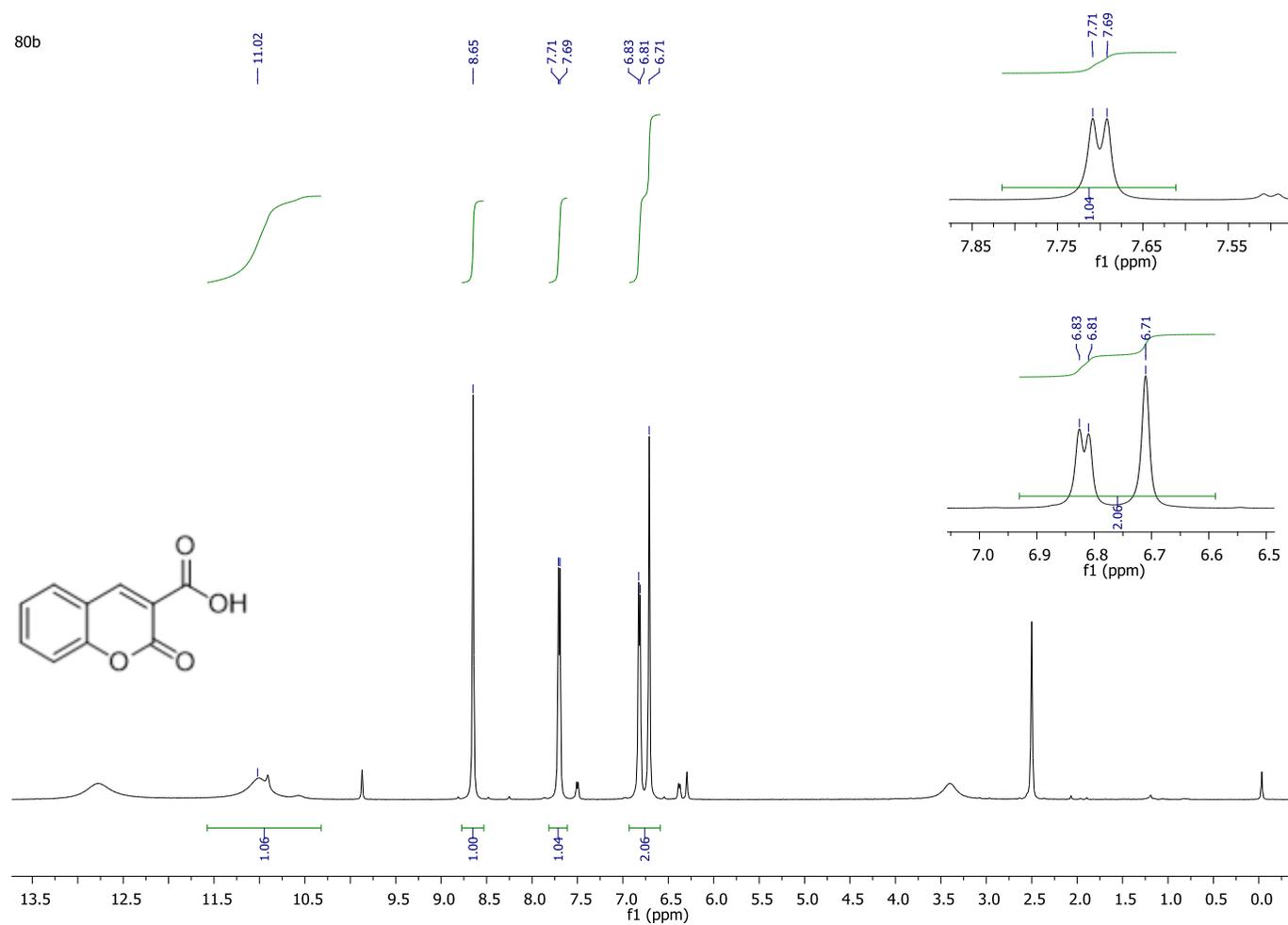
80a



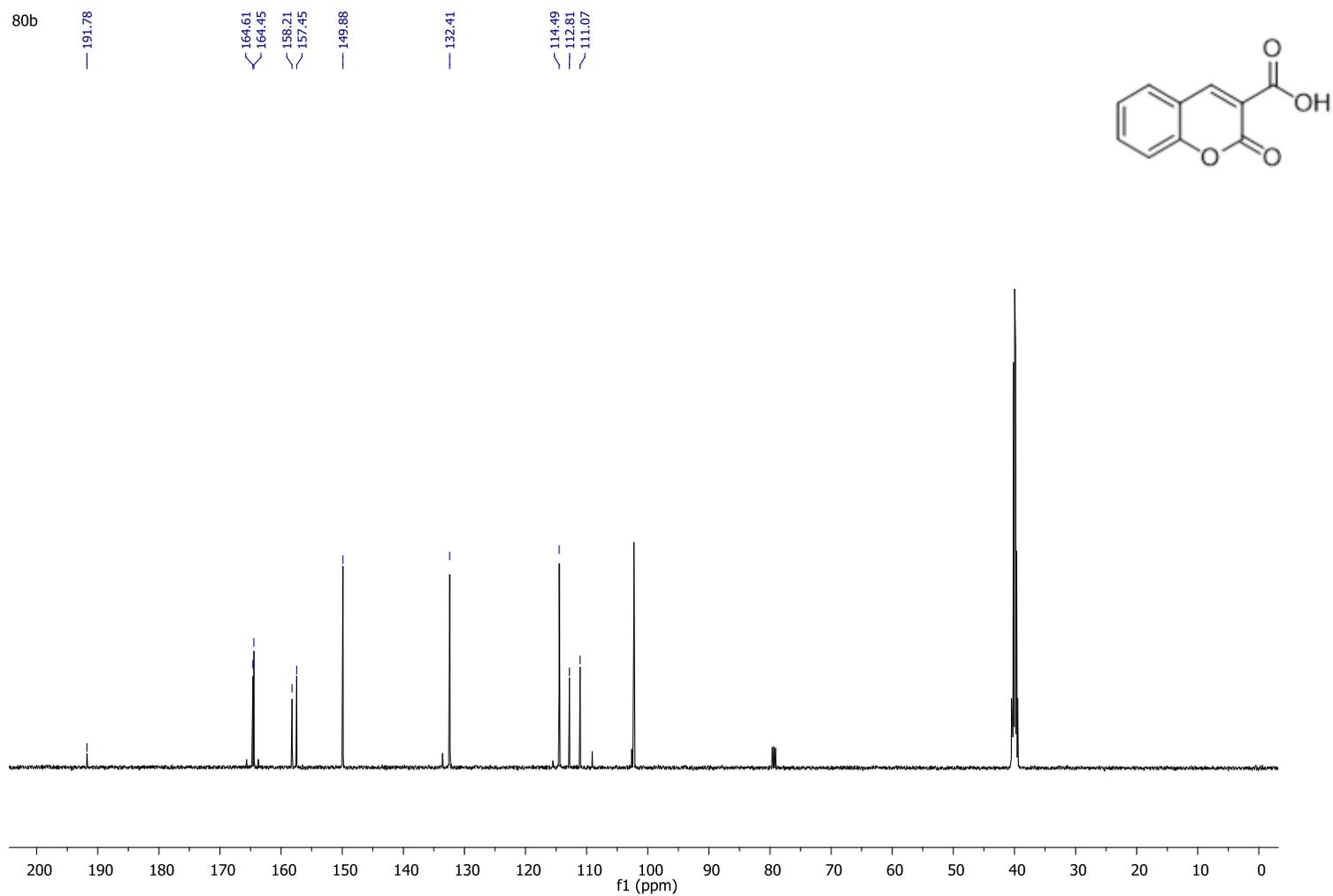
Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, DMSO) de 80a



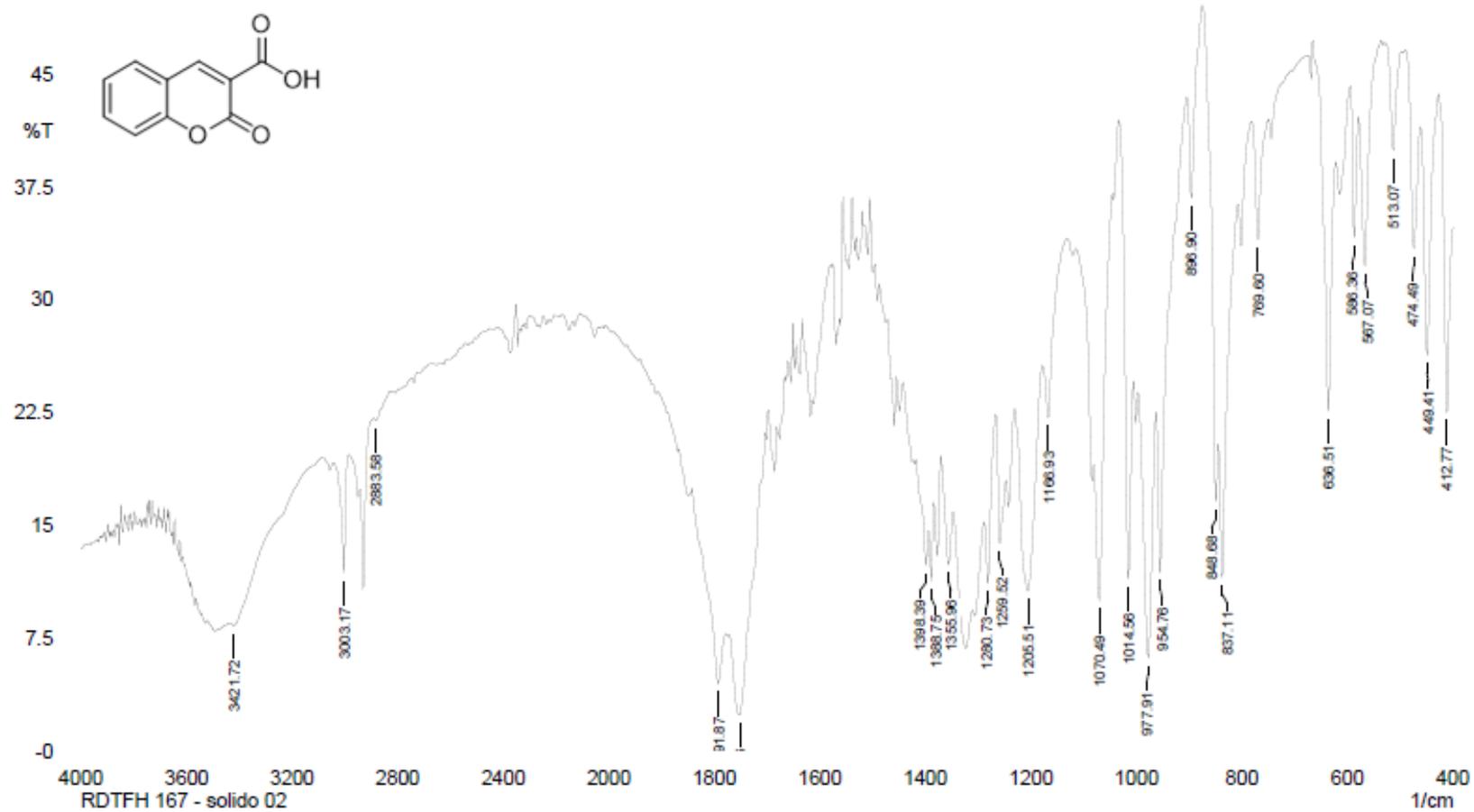
Espectro na região do infravermelho (KBr) de 80a



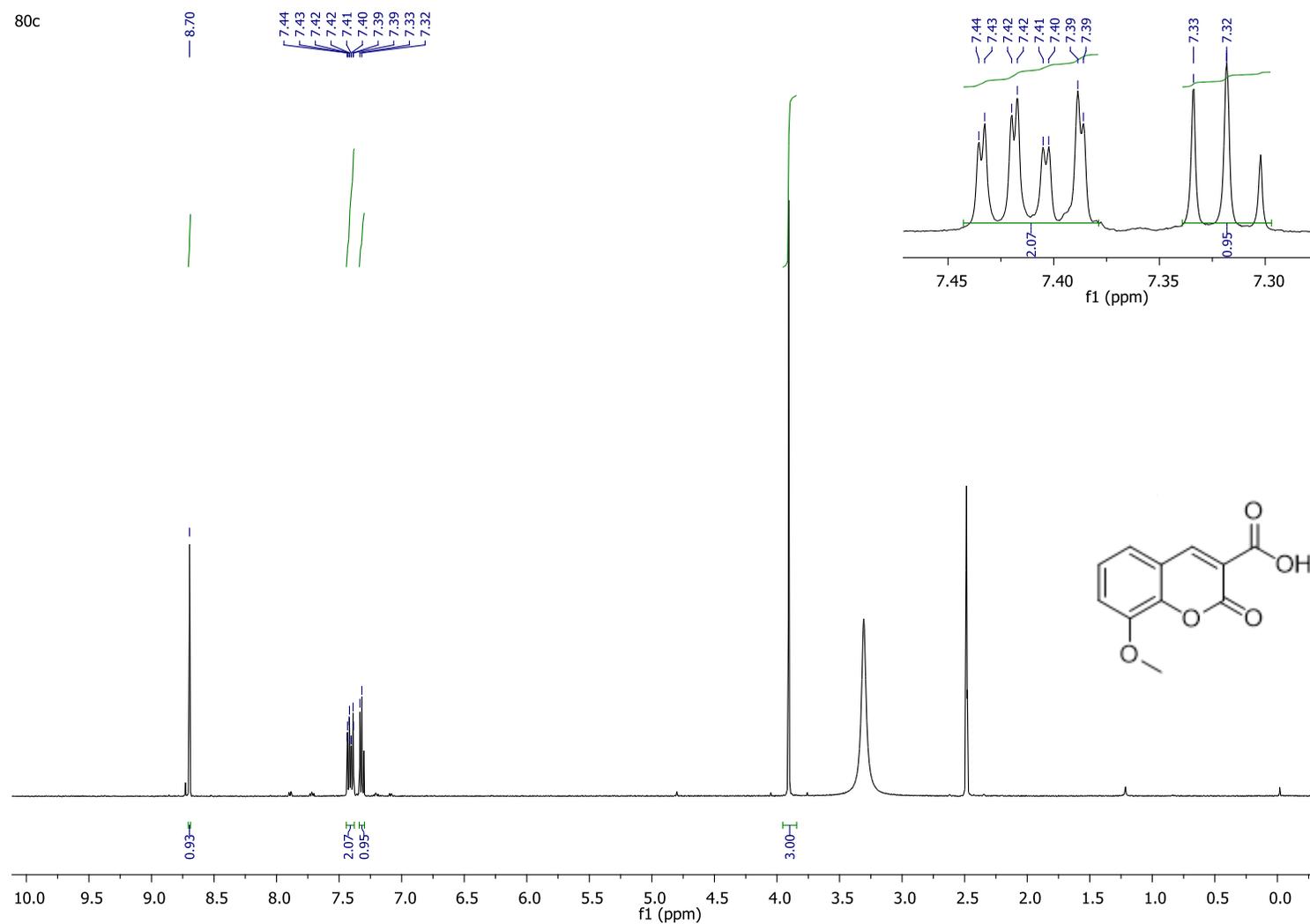
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, DMSO) de 80b



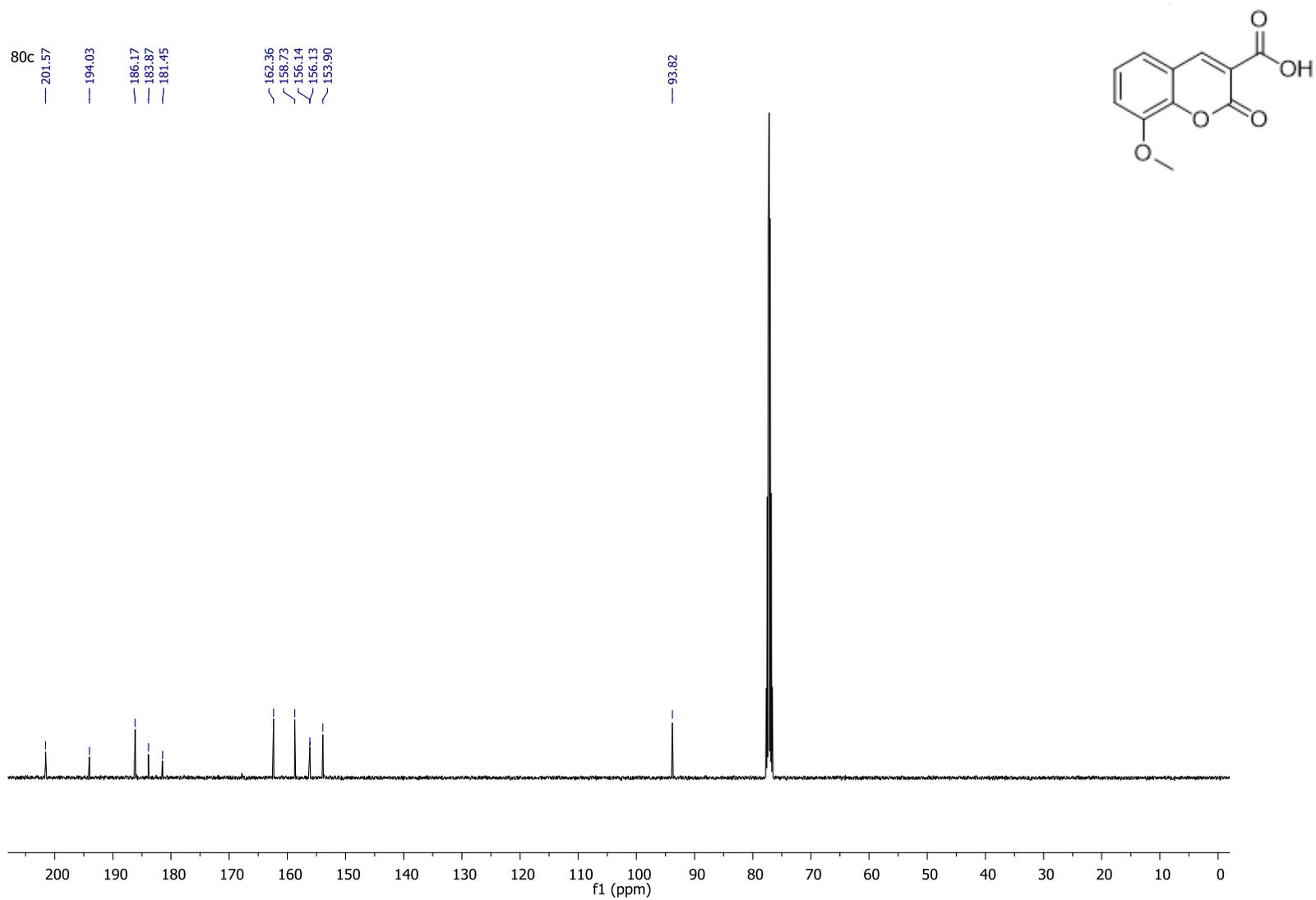
Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, DMSO) de 80b



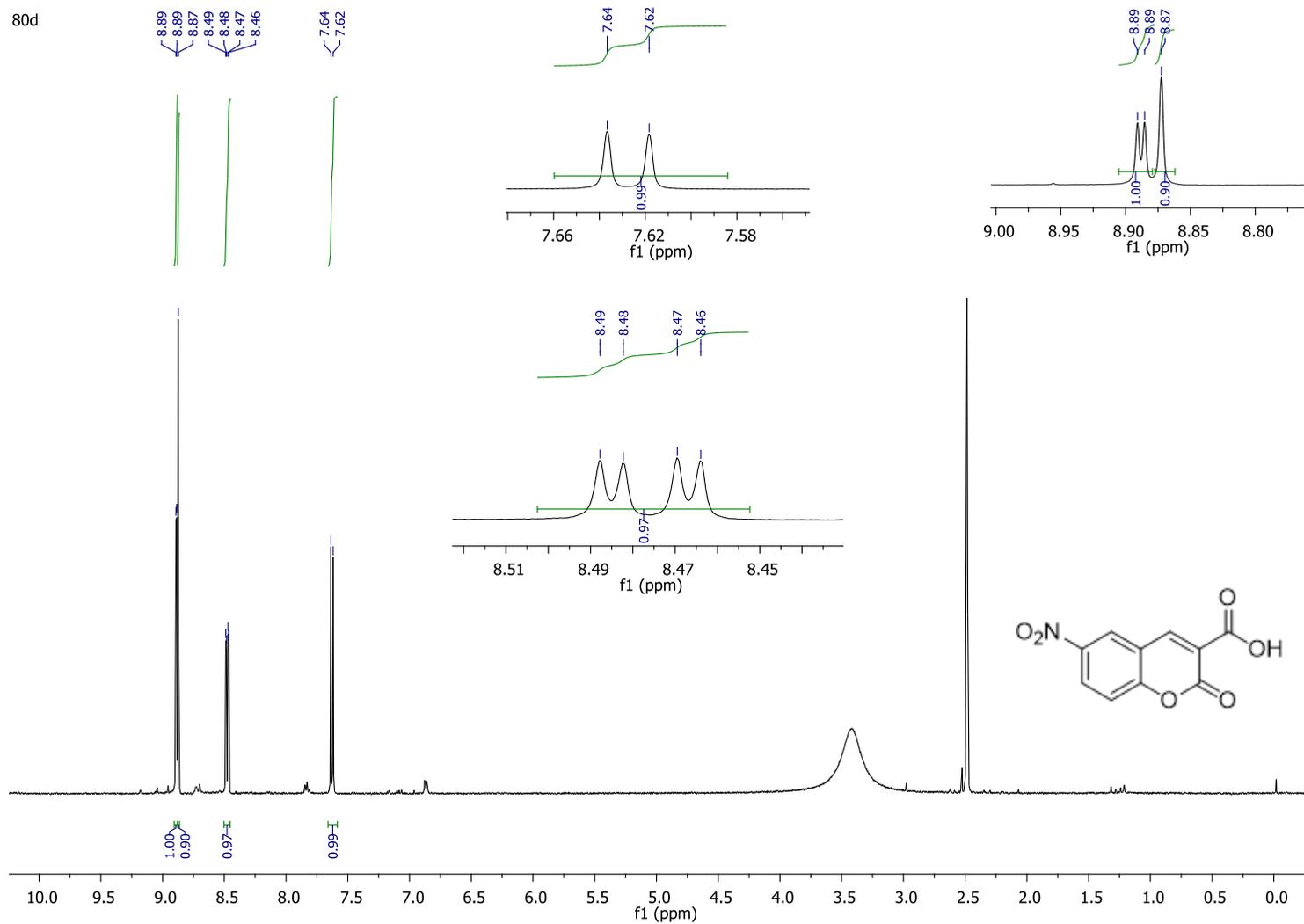
Espectro na região do infravermelho (KBr) de 80b



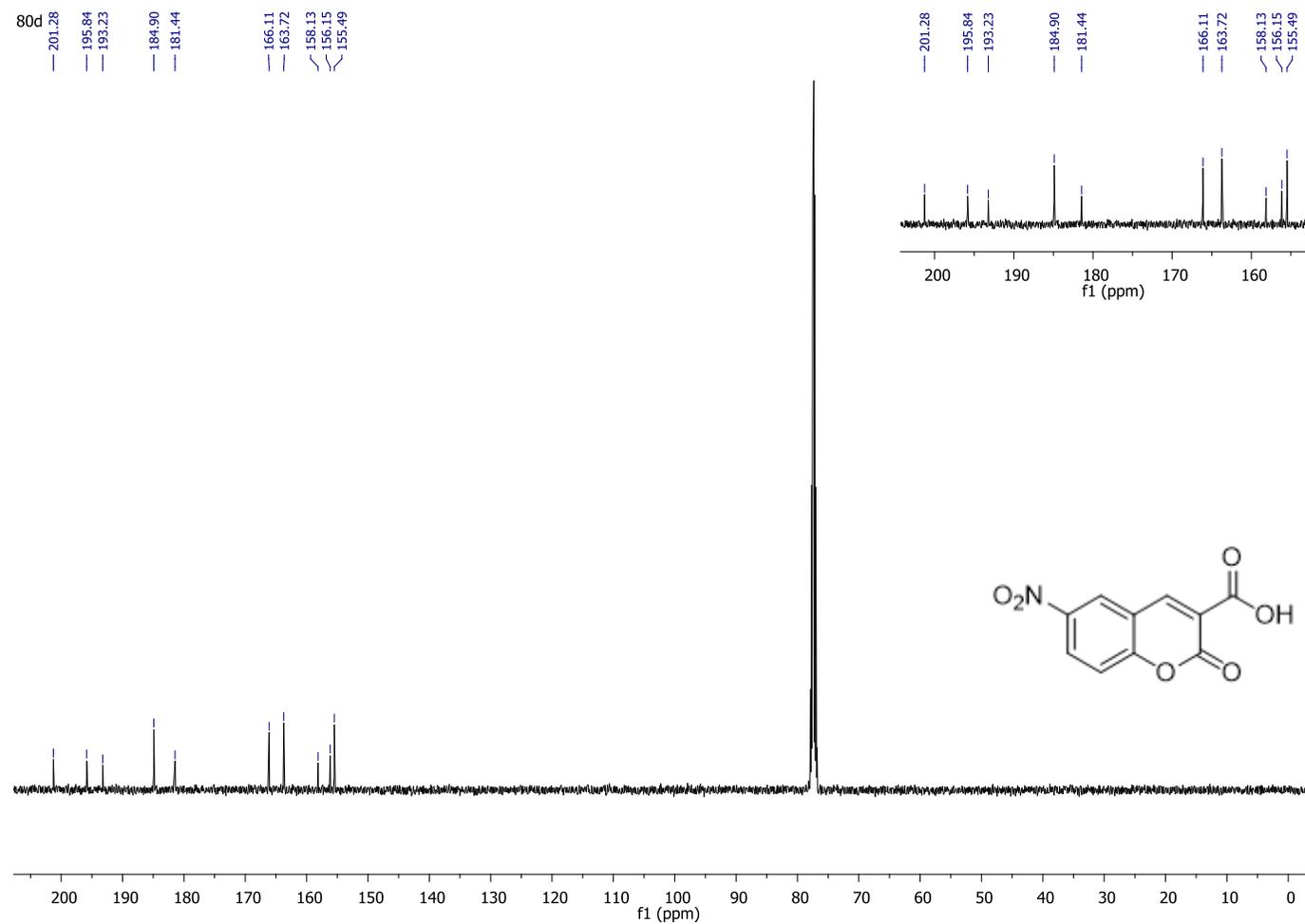
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, CDCl₃) de 80c



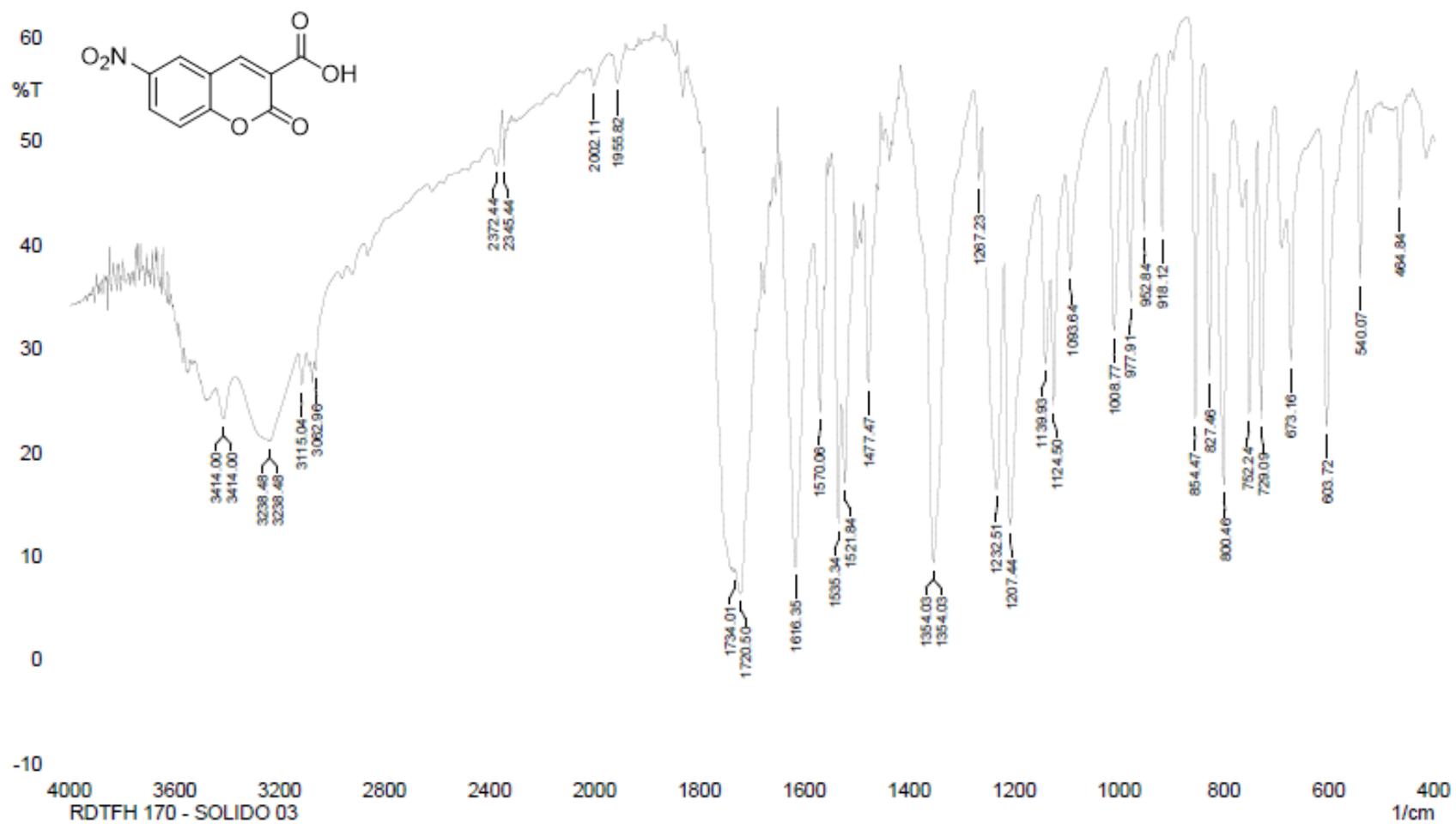
Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, DMSO) de 80c



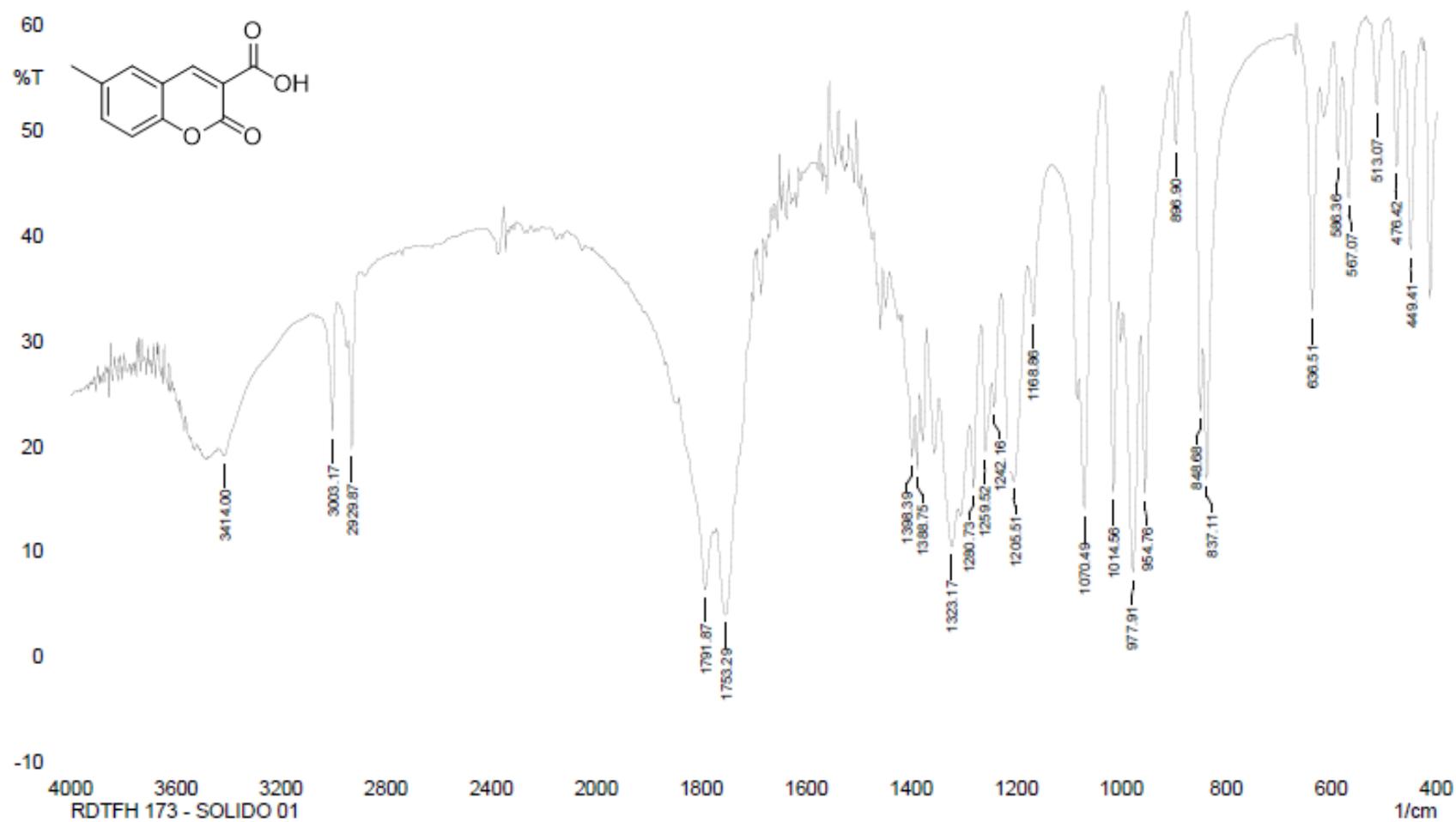
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, CDCl₃) de 80d



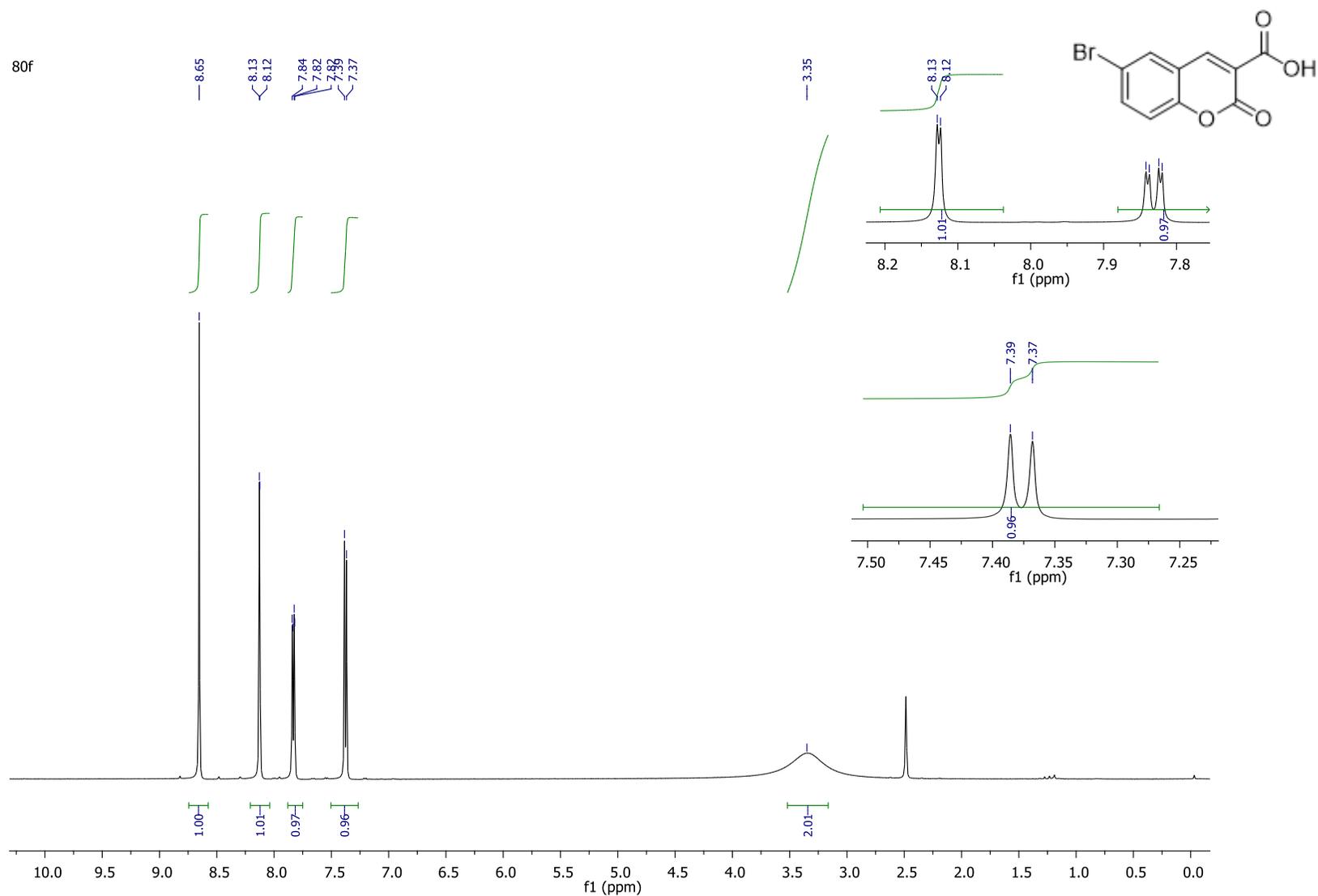
Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, DMSO) de 80d



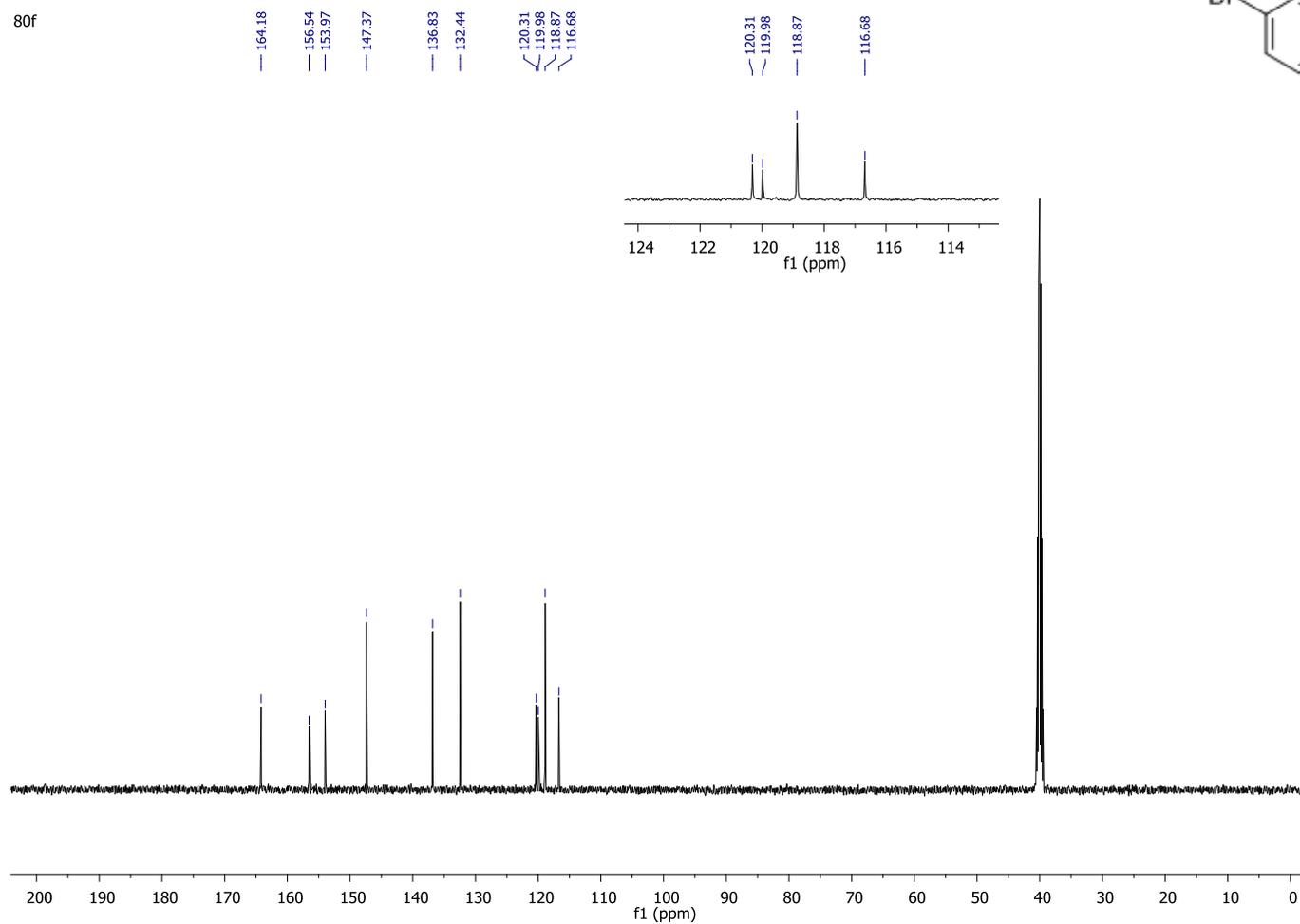
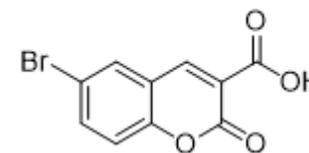
Espectro na região do infravermelho (KBr) de 80d



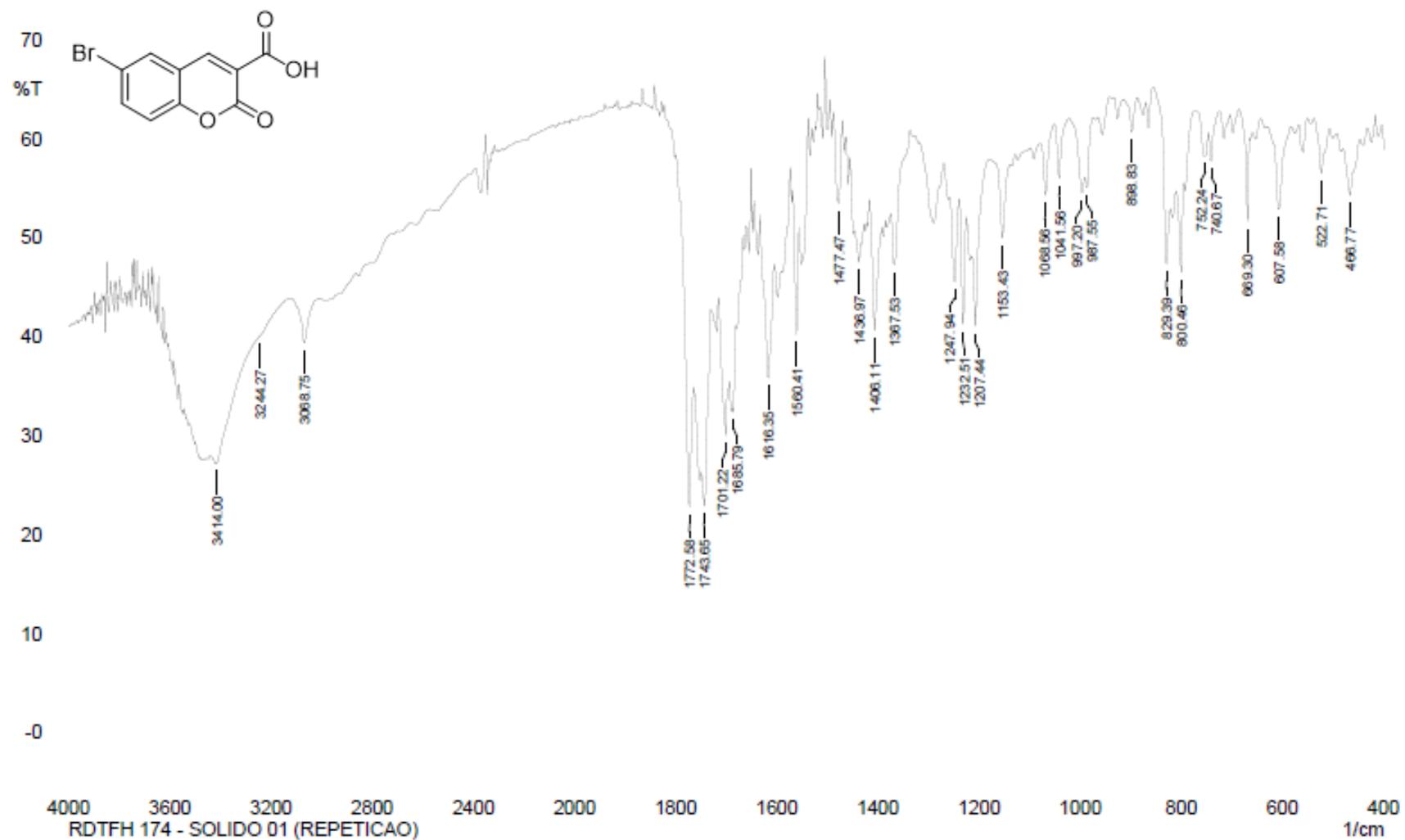
Espectro na região do infravermelho (KBr) de 80e



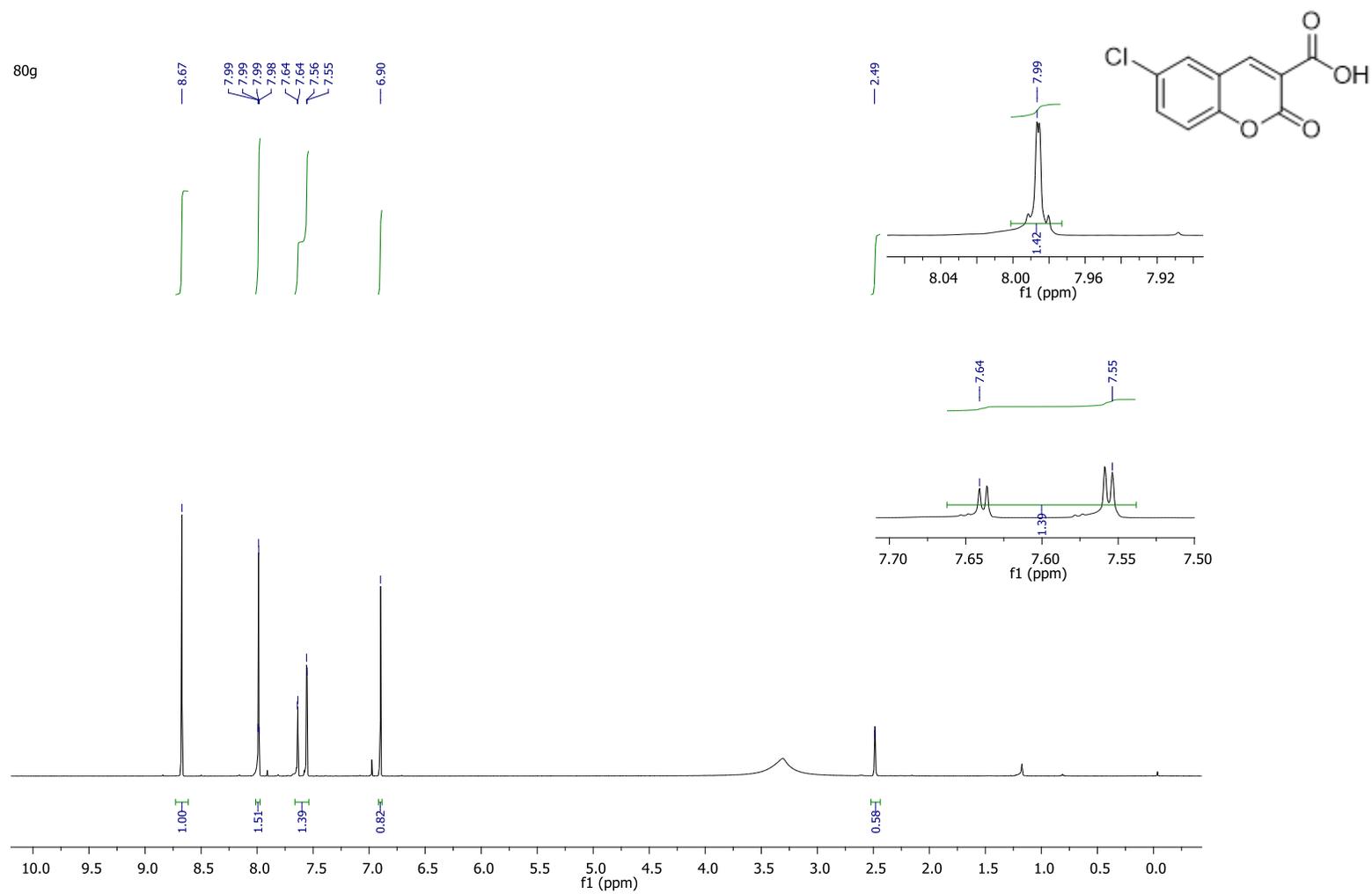
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, DMSO) de 80f



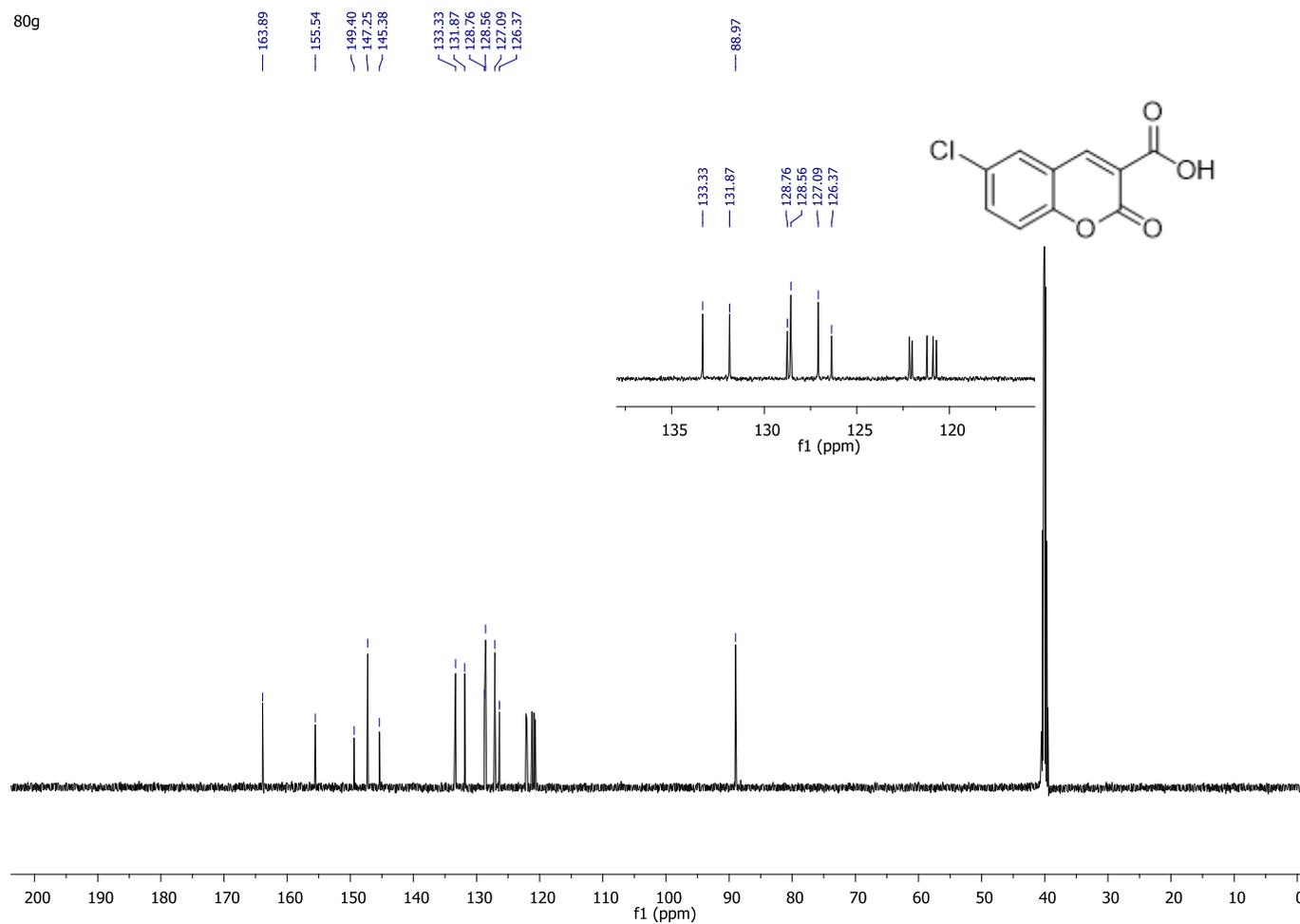
Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, DMSO) de 80f



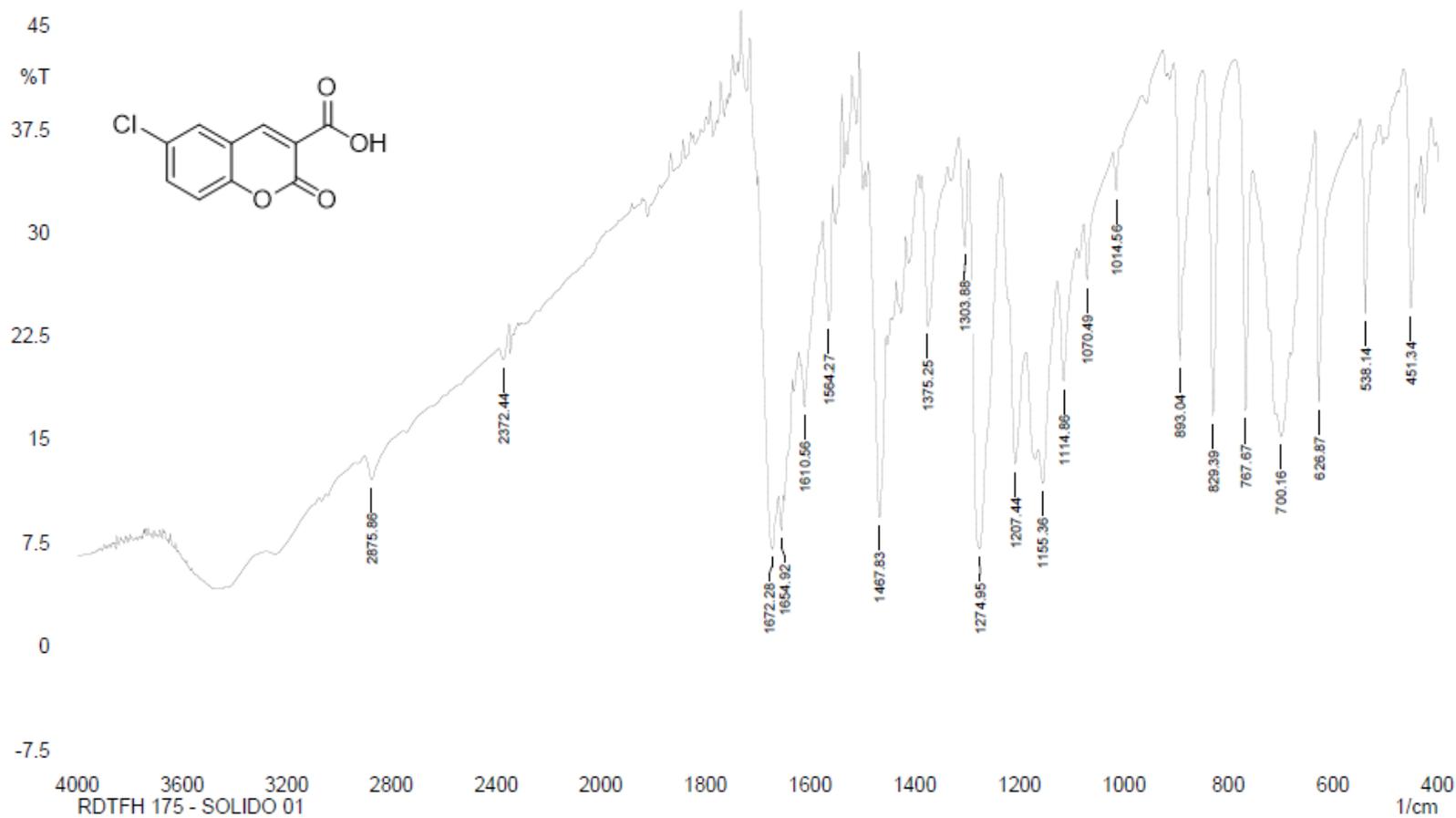
Espectro na região do infravermelho (KBr) de 80f



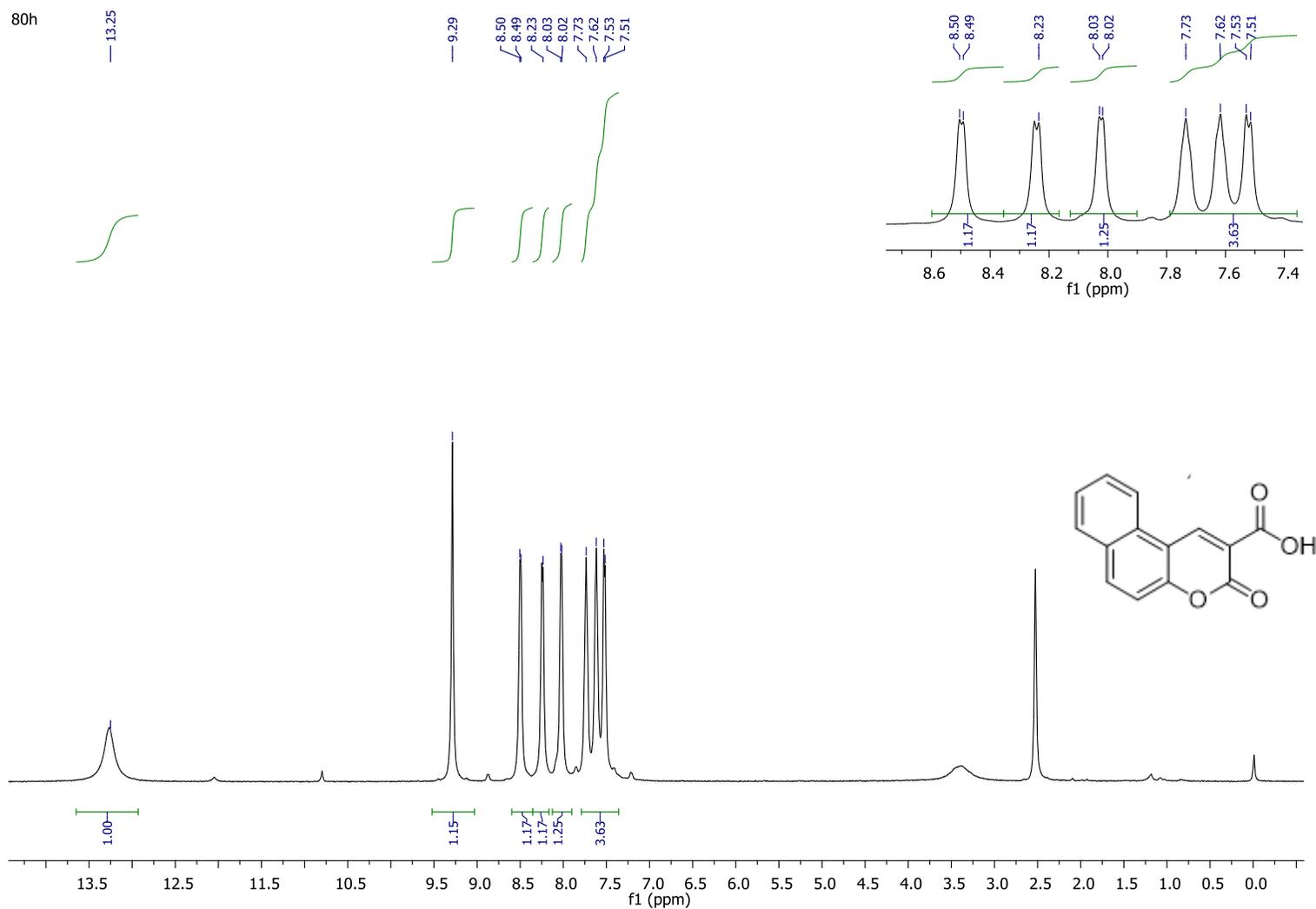
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, DMSO) de 80g



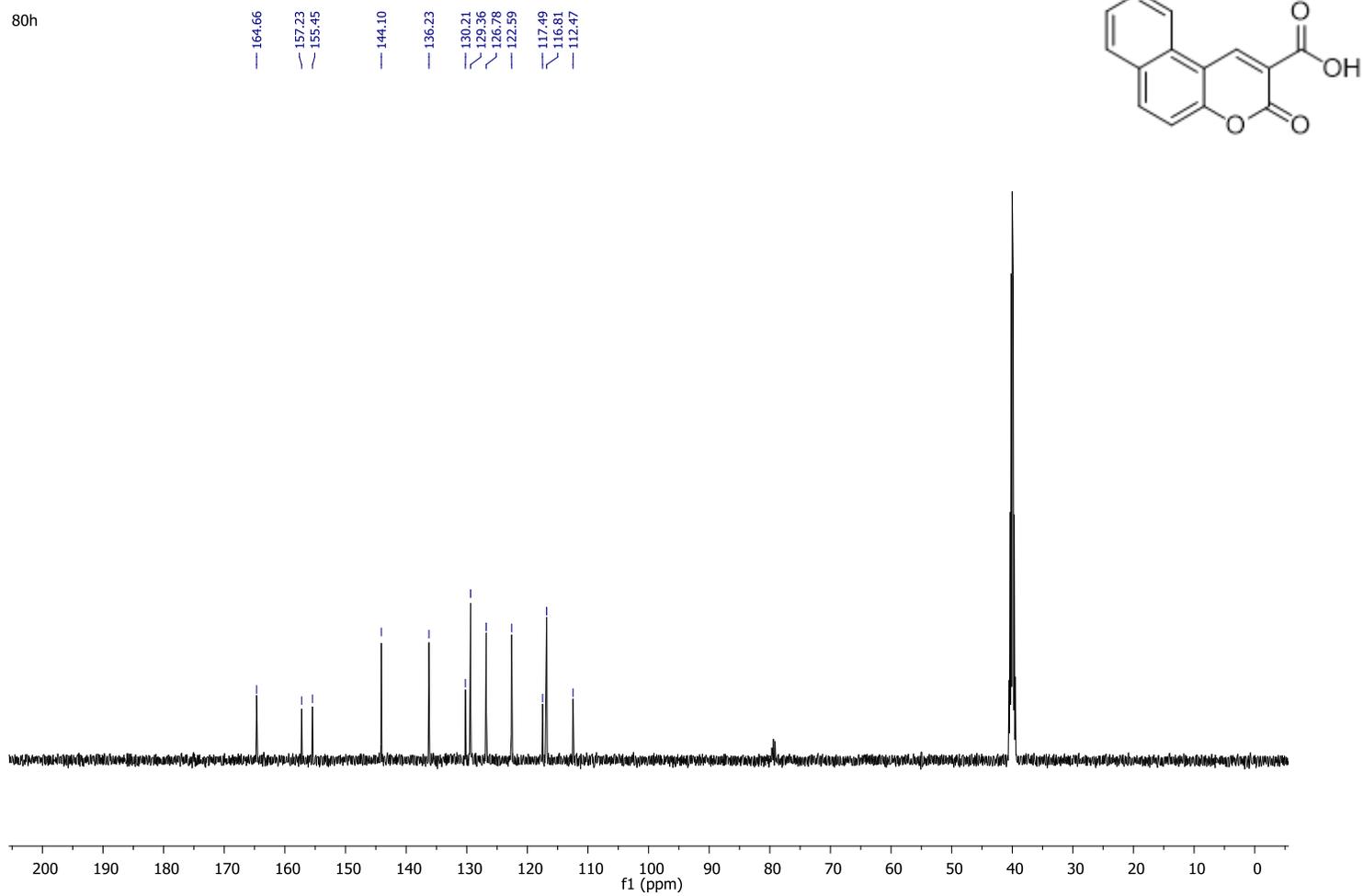
Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, DMSO) de 80g



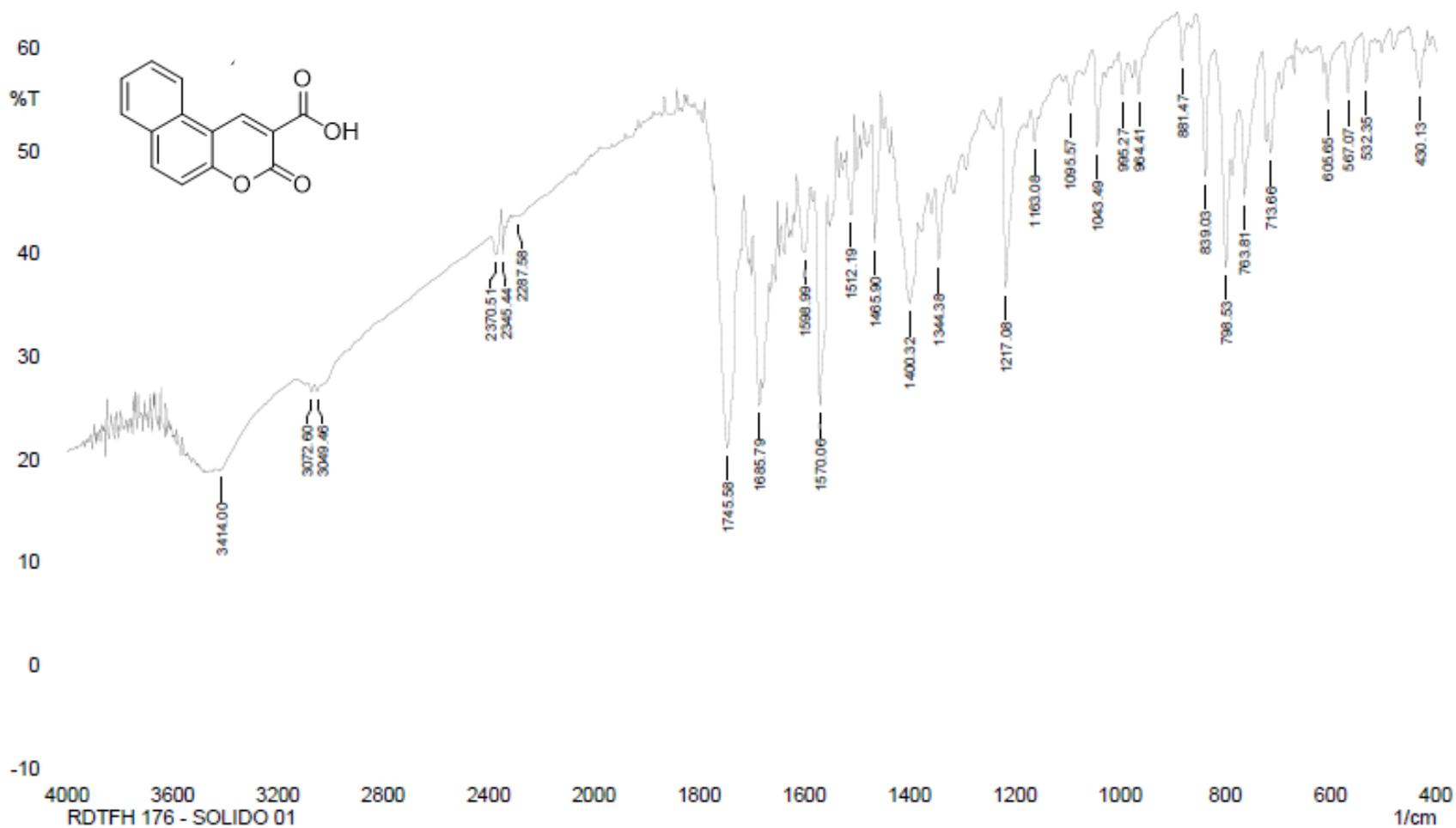
Espectro na região do infravermelho (KBr) de 80g



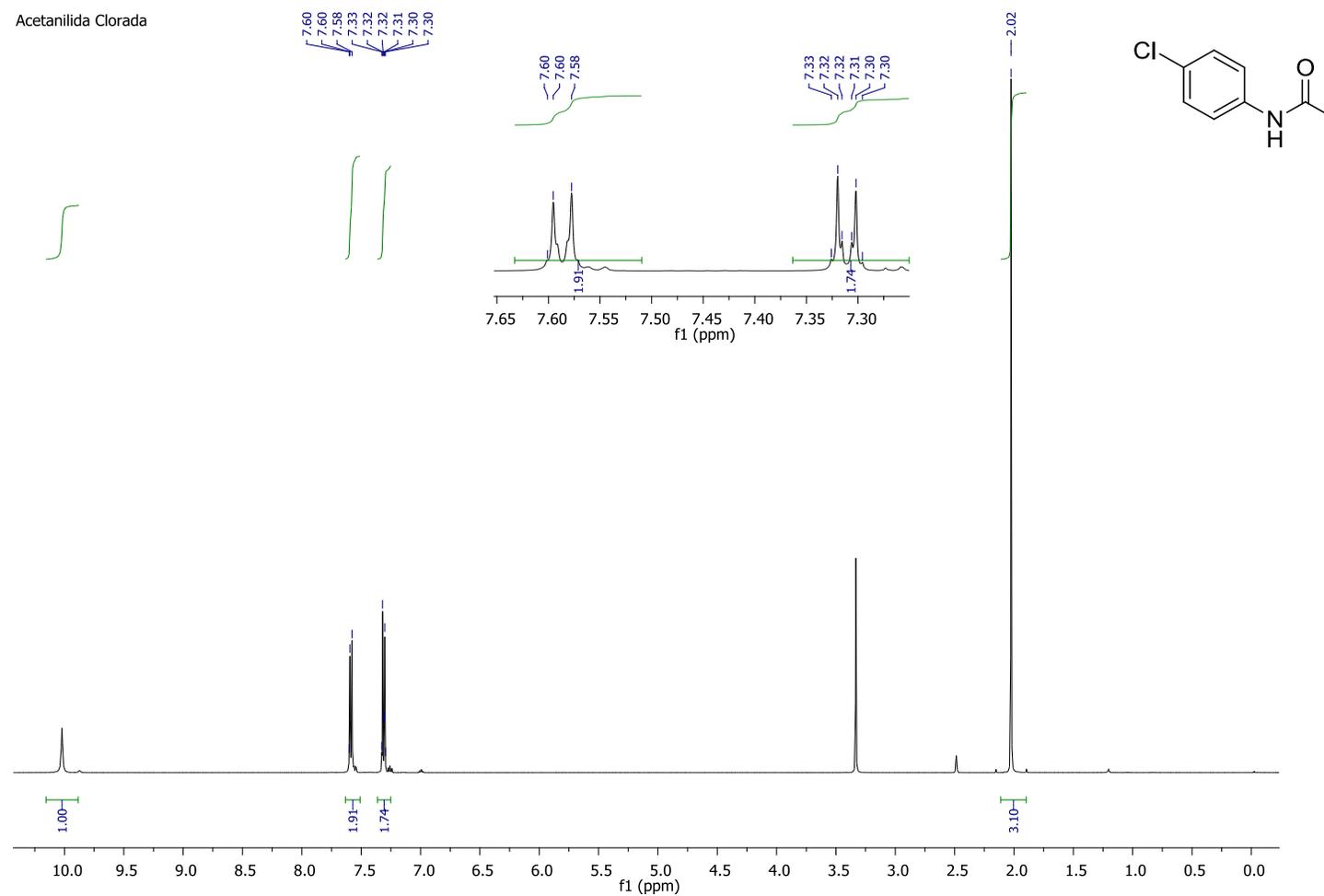
Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, DMSO) de 80h



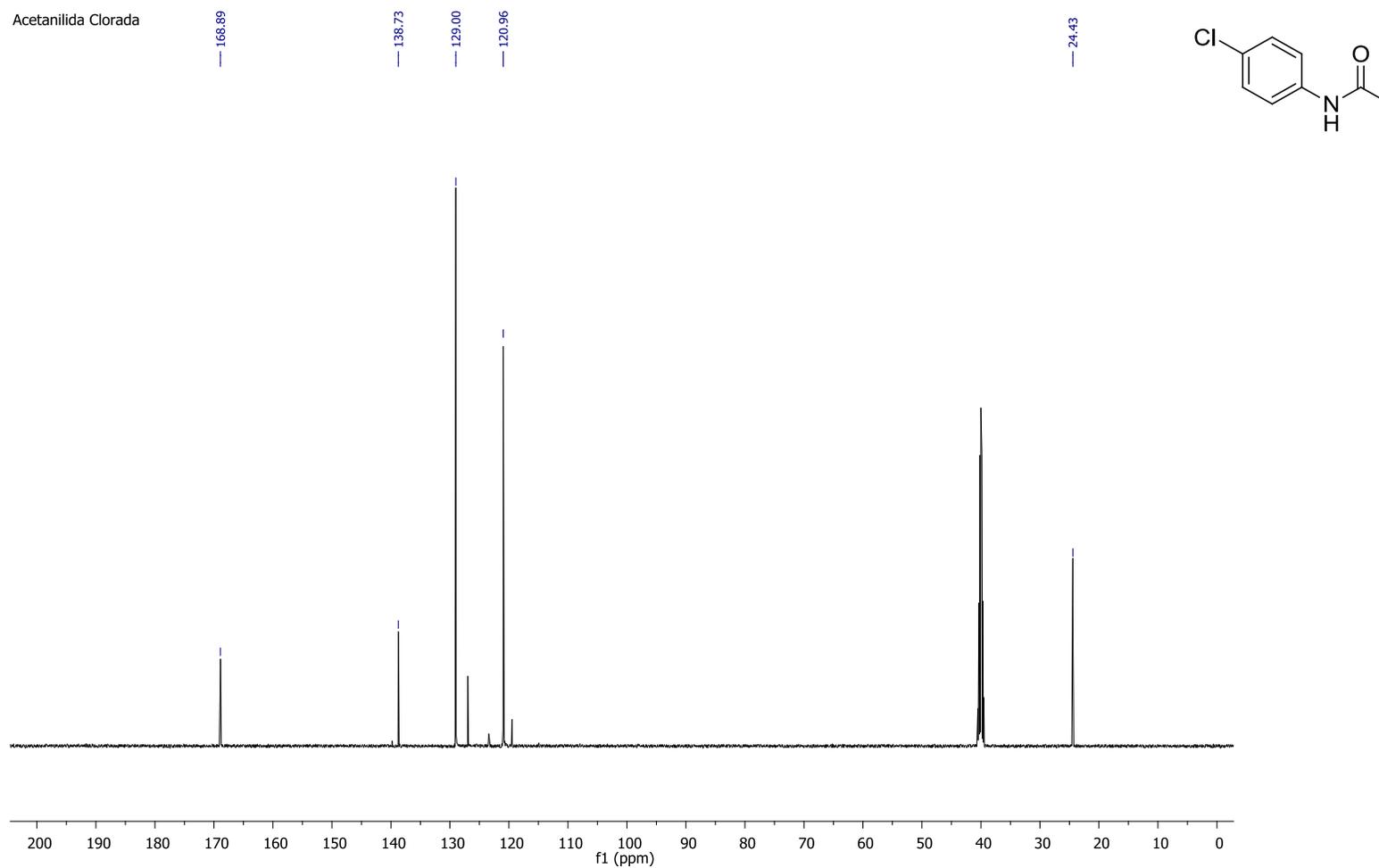
Espectro de RMN de H¹ (125 MHz, DMSO) de 80h



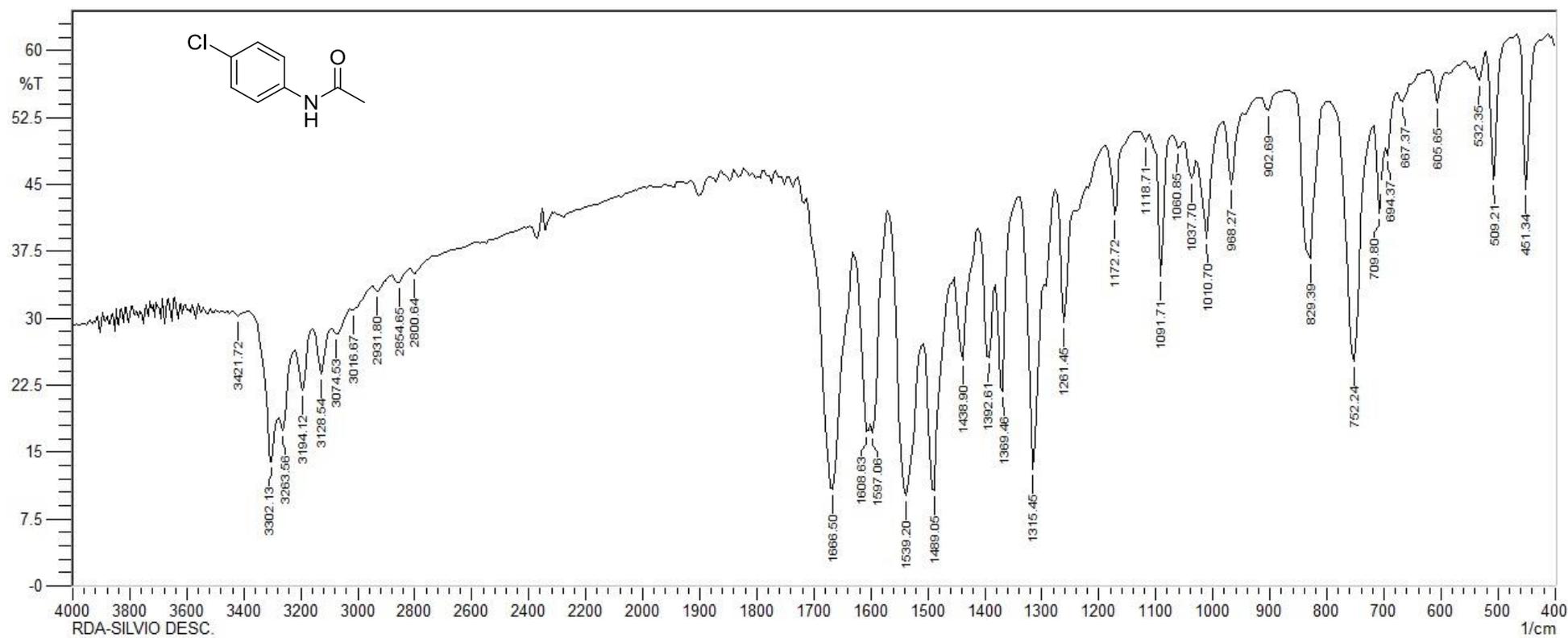
Espectro na região do infravermelho (KBr) de 80h



Espectro de RMN de H¹ (500 MHz, DMSO) de 89



Espectro de RMN de C¹³ (125 MHz, DMSO) de 89



Espectro na região do infravermelho (KBr) de 89