

## Micro-ondas na Síntese de Líquidos Iônicos

de Lima, P. G.

*Rev. Virtual Quim.*, 2011, 3 (4), 325-338. Data de publicação na Web: 26 de outubro de 2011

<http://www.uff.br/rvq>

### Microwave in Ionic Liquid Synthesis

**Abstract:** Ionic liquids have been used as green solvents in synthesis and catalysis due to their negligible vapor pressure, high stability and formation of biphasic systems. In addition, the exclusive presence of ions enables the development of efficient synthetic methodologies based on both ionic liquids as solvent and microwave heating. However, the usual protocols to preparation of ionic liquids demand large volume of volatile organic solvents and demand great energy consumption, what are not in agreement with Green Chemistry concept. On the other side, microwave activation arises as an important tool aiming waste reduction and energy economy in ionic liquid synthesis. In this review is discussed the evolution of the microwave ovens in ionic liquid synthesis and the influence of the substrate on the experimental conditions.

**Keywords:** Green Chemistry; methylimidazole; alkylation.

### Resumo

Os líquidos iônicos são usados como solventes verdes em síntese e catálise devido à pressão de vapor desprezível, alta estabilidade e formação de sistemas bifásicos. Além disso, a presença exclusiva de íons possibilita o desenvolvimento de metodologias sintéticas eficientes baseadas em líquidos iônicos como solventes e no aquecimento por micro-ondas. Entretanto, os protocolos usuais para a preparação de líquidos iônicos demandam grandes volumes de solventes orgânicos voláteis e alto consumo de energia, o que não está em acordo com o princípio de Química Verde. Por outro lado, a ativação por micro-ondas surge como uma importante ferramenta para a redução de rejeitos e economia de energia na síntese de líquidos iônicos. Nesta revisão é discutida a evolução do uso dos fornos de micro-ondas na síntese de líquidos iônicos e como as condições experimentais são ajustadas de acordo com os substratos.

**Palavras-chave:** Química-Verde, metil-imidazol; alquilação.

\*Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Avenida Athos da Silveira Ramos 149, CT Bloco A 641, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, CEP 21941-909, Brasil.

✉ [pglima@iq.ufrj.br](mailto:pglima@iq.ufrj.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20110036](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110036)

## Micro-ondas na Síntese de Líquidos Iônicos

Paulo Galdino de Lima\*

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Avenida Athos da Silveira Ramos 149, CT Bloco A 641, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, CEP 21941-909, Brasil.

\*[pglima@iq.ufrj.br](mailto:pglima@iq.ufrj.br)

*Recebido em 23 de agosto de 2011. Aceito para publicação em 27 de setembro de 2011*

1. Introdução
2. Líquidos iônicos
3. Síntese de líquidos iônicos
4. Líquidos iônicos e Micro-ondas
5. Uso de aparelhos domésticos
6. Quaternização com halogenetos de alquila
7. Quaternização/metátese
8. Limitações e Perspectivas
9. Conclusão



### 1. Introdução

---

Uma das principais estratégias utilizadas em Química Verde<sup>1</sup> consiste na utilização de solventes recicláveis e menos tóxicos em substituição aos convencionais, que geralmente são voláteis e inflamáveis e por isso respondem por grande parte das emissões de efluentes líquidos e gasosos nocivos ao ambiente. Embora a condição ideal em processos ambientalmente seguros envolva a eliminação do uso de solventes, estes podem ter papel importante nas transferências de calor e massa, no equilíbrio químico, no desempenho de catalisadores e no isolamento dos produtos.<sup>2</sup>

Os solventes alternativos classificados como “verdes” – água, dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>), solventes fluorados e líquidos iônicos – formam sistemas bifásicos que possibilitam a separação do produto e a recuperação do solvente

com baixo consumo de energia, além de oferecer pouco risco ao ambiente durante o processo.<sup>3</sup> Estes sistemas líquido-líquido ganham maior importância em processos catalíticos, porque a alta atividade da catálise homogênea é conservada e o catalisador, que encontra-se imobilizado em uma das fases, pode ser reutilizado como na catálise heterogênea.

Considerando as etapas de preparação e descarte no ciclo de vida de um solvente, água e scCO<sub>2</sub> são os mais desejáveis porque são obtidos de fontes renováveis e apresentam menor periculosidade e toxicidade ao ambiente (**Figura 2**).<sup>4</sup> Os fluidos fluorados e os líquidos iônicos mais utilizados são preparados com alto de custo energia a partir de insumos provenientes da indústria petroquímica e são pouco biodegradáveis. Porém o uso de água e scCO<sub>2</sub> é limitado pelos extremos de polaridade de ambos (polar e apolar, respectivamente), assim como os fluidos fluorados, que são essencialmente apolares.

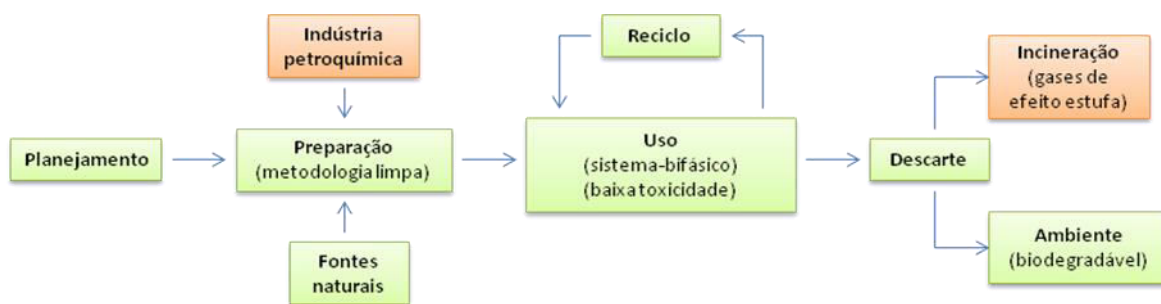


Figura 1. Representação simplificada do ciclo de vida de um solvente

Mesmo não sendo “totalmente verdes”, os líquidos iônicos mais utilizados são reconhecidos como meios alternativos ambientalmente seguros, principalmente por causa da pressão de vapor desprezível e da facilidade de reutilização.<sup>5-10</sup> Além disto, as propriedades podem ser ajustadas de acordo com a estrutura de modo a abranger amplas faixas de estado líquido (diferença entre os pontos de ebulição e fusão), densidade, viscosidade, capacidade de solubilização, etc. Estas vantagens em relação aos outros “solventes verdes”, cujo uso impõe intervalos rígidos de condições de reação, contribuem para a larga utilização de líquidos iônicos como sistemas catalíticos bifásicos em biocatálise,<sup>11,12</sup> imobilização de organometálicos<sup>6,8</sup> e na suspensão de nanopartículas de metais de transição.<sup>13</sup> Também tem sido reconhecida a participação como solventes em reações de acoplamento cruzado C–C catalisadas por paládio,<sup>14</sup> tema central do Prêmio Nobel de Química de 2010.

Um dos gargalos tecnológicos para a ampliação da aplicação de líquidos iônicos (novos e já conhecidos) está na etapa de preparação, que na maior parte dos casos envolve métodos sintéticos que demandam excesso de reagentes, consumo de solventes e de energia. Em vez de solventes alternativos, a principal estratégia consiste na substituição do aquecimento convencional por métodos de ativação que promovam a redução do tempo de reação sem perda de rendimento, como por exemplo, o aquecimento dielétrico por radiação de micro-ondas largamente utilizado na aceleração de reações em síntese orgânica.<sup>15</sup>

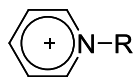
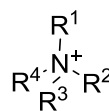
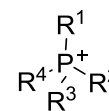
Existem revisões disponíveis sobre a preparação de líquidos iônicos através de métodos não-convencionais de ativação (ultrassom e micro-ondas)<sup>16</sup> e a avaliação dos protocolos de preparação e

purificação sob o ponto de vista da Química Verde.<sup>17</sup> Para ser complementar às anteriores, nesta revisão é abordada a evolução do uso dos fornos de micro-ondas e como as condições experimentais são ajustadas de acordo com os substratos, principalmente na preparação de líquidos iônicos imidazólios e piridínios. Os líquidos iônicos funcionalizados, também chamados de 3ª geração, estão fora do escopo deste trabalho.

## 2. Líquidos iônicos

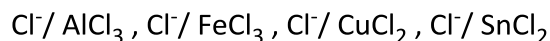
Diferente dos outros solventes verdes, os líquidos iônicos são formados exclusivamente por íons. Segundo a definição adotada pelos japoneses, estes sais devem ser líquidos à temperatura ambiente (25 °C), enquanto que para os americanos o ponto de fusão deve ser menor do que 100 °C.<sup>6</sup> Esta constituição incomum resulta em solventes com pressão de vapor desprezível, boa condutividade, ampla janela eletroquímica, alta estabilidade térmica e ampla faixa de operação em estado líquido e polaridade próxima de solventes orgânicos polares próticos e apróticos [medida de solvatocromismo, escala de  $E_T(30)$ ].<sup>18</sup> Estas propriedades decorrem da interação entre íons volumosos e/ou com carga deslocalizada, como em cátions derivados de bases de Lewis (átomos de nitrogênio e fósforo como doadores) e em ânions poliatômicos (**figura 2**). Neste trabalho, as abreviaturas utilizadas para os líquidos iônicos identificam a cadeia alquílica numericamente no lugar da inicial do radical alquil correspondente; por exemplo: o nitrato de 1-hexil-3-metil-imidazólio (**1**) é representado por  $C_6mimNO_3$  (ou  $C_6C_1imNO_3$ ) em vez de  $[hmim]NO_3$ .

## Cátions

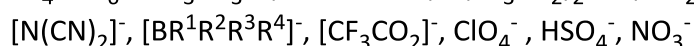
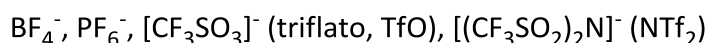
1-alkil-3-metil-imidazólio  
(C<sub>n</sub>mim)alkil-piridínio  
(C<sub>n</sub>Py)tetra-alkil-amônio  
(N<sub>j,l,m,n</sub>)tetra-alkil-fosfônio  
(P<sub>j,l,m,n</sub>)

j, l, m, n: número de átomos de carbono das cadeias alquílicas

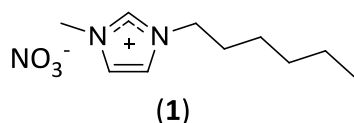
## Ânions



⇒ líquidos iônicos de 1<sup>a</sup> geração



⇒ líquidos iônicos de 2<sup>a</sup> geração

C<sub>6</sub>mimNO<sub>3</sub>

C<sub>6</sub>: cadeia alquílica

mim: anel metil-imidazol

NO<sub>3</sub>: ânion

Figura 2. Cátions e ânions característicos de líquidos iônicos

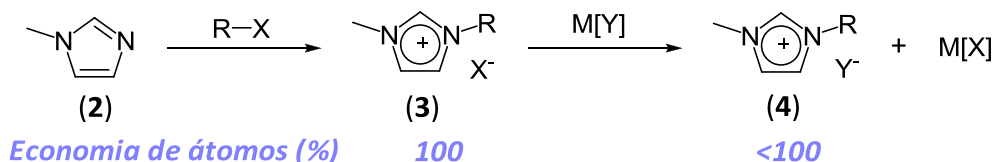
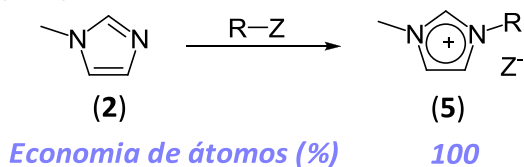
Os líquidos iônicos de 1<sup>a</sup> geração, desenvolvidos nos anos 70 na Academia da Força Aérea Americana, são baseados em ânions formados por misturas de halogenetos e ácidos de Lewis (como C<sub>4</sub>PyCl/AlCl<sub>3</sub> e C<sub>2</sub>mimCl/AlCl<sub>3</sub>), dando origem a solventes reativos em presença de água.<sup>19</sup> A evolução para os líquidos iônicos de 2<sup>a</sup> geração deu-se através da introdução de ânions estáveis em meio aquoso, como tetrafluoroborato (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), hexafluorofosfato (PF<sub>6</sub><sup>-</sup>), nitrato (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>), sulfato (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), etc. Os líquidos iônicos de 3<sup>a</sup> geração são funcionalizados (geralmente na cadeia alquílica) para desempenhar funções específicas que podem ir além do papel de um solvente (*task specific ionic liquids*),<sup>20</sup> como suportes líquidos de substratos, reagentes e catalisadores em síntese orgânica.<sup>21</sup> De forma semelhante, a estrutura pode ser planejada a partir de arcabouços derivados de fontes naturais<sup>22</sup> para assegurar biodegradabilidade<sup>23</sup> e baixa toxicidade.<sup>24</sup>

Apesar do número infinito de líquidos iônicos possíveis de serem preparados, os mais utilizados como sistemas bifásicos são do tipo 1,3-alkil-imidazólio possivelmente por causa do amplo intervalo de estado líquido característico destes sais. As implicações deste fato são importantes porque nestes cátions a interação com o ânion também

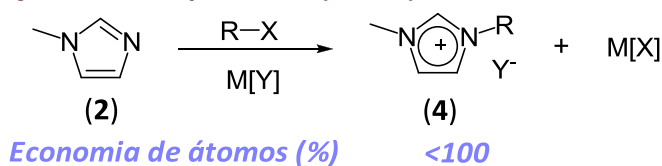
ocorre por ligação hidrogênio, resultando em uma estrutura supramolecular no estado líquido em vez de pares iônicos isolados.<sup>25</sup> Esta organização estrutural leva à segregação de regiões polares e não-polares de escalas nanométricas e com capacidades de solvatação distintas, e por isso podem ter grande influência no desempenho de catalisadores e na reatividade de substratos.<sup>26</sup>

### 3. Síntese de líquidos iônicos

A síntese de líquidos iônicos consiste essencialmente na alquilação (quaternização) da base de Lewis precursora do cátion, cujo contra-íon torna-se o grupo de saída do agente alquilante.<sup>5-10</sup> Na impossibilidade de obtenção direta do líquido iônico alvo, torna-se necessária uma etapa adicional de troca aniônica (metátese) realizada com ácidos ou sais inorgânicos contendo o ânion de interesse. As rotas sintéticas para líquidos iônicos de 2<sup>a</sup> geração são mostradas no esquema abaixo tomando como exemplo a preparação de sais 1-alkil-3-metil-imidazólios a partir de metil-imidazol (2) (**Esquema 1**).

**Quaternização / Metátese (rota 1)****Alquilação direta (rota 2)**

R-X : haleto de alquila, X = Cl, Br e I  
M[Y] = NaBF<sub>4</sub>, AgBF<sub>4</sub>, KPF<sub>6</sub>, LiNTf<sub>2</sub>, NaNO<sub>3</sub>  
R-Z: éster sulfônico ou sulfato de alquila,  
Z = CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O, R'SO<sub>2</sub>O, ROSO<sub>2</sub>O

**Reação de 3 componentes (rota 3)****Esquema 1.** Rotas sintéticas para líquidos iônicos de 2ª geração

Diante da maior disponibilidade de halogenetos de alquila, a rota sintética mais utilizada para líquidos iônicos de isentos de íons halogenetos envolve a alquilação, com o isolamento do sal quaternário (C<sub>n</sub>mimX),<sup>27</sup> seguida de troca do ânion com sais de prata e metais alcalinos (**rota 1**).<sup>28,29</sup> Apesar da queda de economia de átomos na segunda etapa (formação

do sal M[X]), esta rota mostra-se a mais versátil porque possibilita a introdução de um amplo espectro de ânions. Por outro lado, a **rota 2** apresenta eficiência atômica máxima, porém é limitada à preparação de líquidos iônicos do tipo **4**, que contém os ânions triflato (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), mesilato (MeSO<sub>3</sub><sup>-</sup>), tosilato (4-MePhSO<sub>3</sub><sup>-</sup>) e metil-sulfato (MeOSO<sub>3</sub><sup>-</sup>).<sup>28</sup>

$$\text{Economia de átomos} = 100 \times \frac{\text{peso molecular do produto}}{\sum \text{peso molecular dos reagentes}}$$

Considerando o uso de solventes orgânicos em duas etapas de síntese e no isolamento do sal intermediário, a quaternização/metátese no “mesmo pote” (**rota 3**) surge como alternativa à **rota 1** visando a redução do fator E – todo material não reciclado no processo é considerado rejeito, exceto o(s) produto(s)

e água. Nesta metodologia de três componentes, a dificuldade de transferência de massa por causa da presença de um sal insolúvel (M[Y]) foi contornada através da ativação por ultrassom<sup>30</sup> e do uso do líquido iônico alvo como solvente da reação.<sup>31</sup>

$$\text{Fator E} = \frac{\text{massa dos rejeitos (kg)}}{\text{massa do(s) produto(s) (kg)}}$$

Grandes volumes de solventes são destinados à etapa de purificação. O consumo incompleto ou o uso de excesso de um dos reagentes na etapa de quaternização implica em exaustivas extrações com solventes orgânicos insolúveis no líquido iônico, como acetato de etila, já que geralmente os substratos têm pontos de ebulição altos.<sup>17</sup> A remoção de íons halogenetos residuais também contribui para o

aumento do Fator E na preparação de líquidos iônicos hidrofílicos (como C<sub>4</sub>PyBF<sub>4</sub>), que são purificados por extrações com água, tendo diclorometano como fase orgânica. Para os líquidos iônicos hidrofóbicos (como C<sub>4</sub>mimPF<sub>6</sub>), é necessário apenas extração com água.<sup>17</sup>

Ainda que o uso de solventes seja reduzido, estes são fundamentais na etapa de quaternização para atenuar o superaquecimento (reação exotérmica) e

aumentar a velocidade em relação à reação sem solvente.<sup>32</sup> Além disso, o consumo completo do substrato **2** (e de outras bases de Lewis) em condições de aquecimento convencional demanda energia (refluxos de 6-48h) e excesso do agente alquilante,<sup>27</sup> principalmente com cloretos de alquila que são facilmente acessíveis, porém menos reativos do que os brometos e iodetos correspondentes. Desta forma, o êxito das rotas mostradas acima, traduzido pela redução do fator *E*, está relacionado ao consumo total dos substratos na etapa de quaternização, preferencialmente na ausência de solvente. Estas condições de reação podem ser alcançadas através da ativação por micro-ondas.

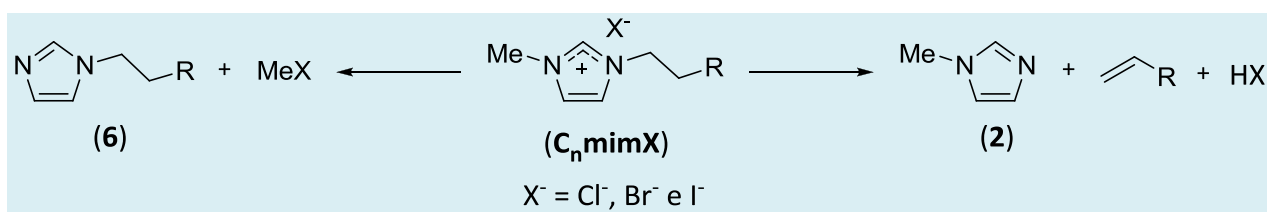
#### 4. Líquidos iônicos e Micro-ondas

A radiação de micro-ondas compreende uma região de baixa frequência (0,3-300 GHz) no espectro eletromagnético e não tem energia suficiente para alterar diretamente os níveis vibracionais e eletrônicos de uma molécula ou romper uma ligação química.<sup>33</sup> O efeito de aumento da velocidade de reação em relação ao aquecimento convencional está baseado na capacidade do meio de reação absorver a radiação e convertê-la em calor, de forma que a presença de um agente de condução da energia torna-se facultativa (como um solvente). O aquecimento dielétrico resultante da interação da

radiação com espécies polares e/ou iônicas ocorre por dois mecanismos fundamentais:<sup>15,33</sup>

- rotação do dipolo  $\Rightarrow$  durante a tentativa de alinhamento do dipolo com o campo elétrico oscilante, a energia acumulada na molécula é transferida ao meio;
- condução iônica  $\Rightarrow$  a oscilação do campo elétrico causa o movimento dos íons, cuja energia cinética é convertida em calor.

Desta forma, além de estabilidade térmica, a formação exclusiva por íons confere alta capacidade de absorção da radiação de micro-ondas aos líquidos iônicos, propiciando o uso simultâneo destas duas tecnologias em síntese orgânica.<sup>34,35</sup> A presença de íons também possibilita a aceleração da etapa de quaternização por micro-ondas, porém a variação da capacidade de absorção da radiação durante a reação dificulta o controle da temperatura (“overshooting”). Este cenário pode ser mais desfavorável considerando que a separação da fase iônica e o aumento da viscosidade contribuem para o aquecimento não-uniforme do meio de reação. Estes eventos favorecem o desenvolvimento de forte coloração no líquido iônico e a sua decomposição térmica por substituição nucleofílica para formar alquil-imidazol (**6**) e por eliminação para formar metil-imidazol (**2**) (**Esquema 2**).



**Esquema 2.** Decomposição térmica de halogenetos de 1-alkil-3-metil-imidazólios ( $\text{C}_n\text{mimX}$ )

Obermayer e Kappe mostraram que o superaquecimento gerado na reação exotérmica de alquilação de metil-imidazol (**2**) com bromo-butano pode ser atenuado controlando a potência da radiação fornecida através do monitoramento da temperatura interna com sensor de fibra-ótica.<sup>36</sup> O sensor de infravermelho mede a temperatura da parede do recipiente da reação, logo a precisão da medida depende da condutividade térmica material do reator. Uma alternativa para evitar o superaquecimento causado pela condução iônica em líquidos iônicos envolve o uso de recipientes de reação, os quais apresentam alta absorvidade à

radiação e alta condutividade térmica, como carbeto de silício (SiC) e que promovem a igualdade das temperaturas interna e da parede do reator.<sup>33,37</sup>

Desta forma, o desempenho de metodologias sintéticas baseadas na ativação por micro-ondas para líquidos iônicos depende da eficiência do controle da temperatura, o que define a diferença entre o uso de aparelhos dedicados e domésticos, já que todos os fornos operam na frequência de 2,45 GHz. Entre os aparelhos dedicados, o controle de temperatura depende do tipo de sensor, do algoritmo do *software* de fornecimento de energia, do material do recipiente de reação, da agitação e da presença de linha de ar



comprimido para o resfriamento durante a irradiação. Outra diferença importante entre os aparelhos dedicados está no tipo de reator.

- Monomodo: cavidade reacional está localizada na região de interferência construtiva máxima, sendo realizada uma reação de cada vez;
- Multimodo: semelhante a um forno doméstico, a radiação é espalhada de modo a assegurar um campo elétrico homogêneo, possibilitando a execução de várias reações ao mesmo tempo.

## 5. Uso de aparelhos domésticos

Os trabalhos iniciais foram realizados em fornos domésticos, os quais não dispõem de agitação, controle de temperatura e de potência (irradiação em pulsos ou ciclos *on/off*). Em 2001, Varma e Namboodiri prepararam vários halogenetos de imidazólios em pequena escala (2 mmol) sem a presença de solvente, em tempos mais curtos e com rendimentos maiores do que em aquecimento convencional (80 °C).<sup>38</sup> Para minimizar a degradação dos produtos em decorrência da alta potência por tempo prolongado, a irradiação foi intercalada várias vezes com a agitação do meio de reação. Chan e colaboradores tentaram contornar estes problemas de transferência de calor utilizando um banho de água para absorver parte da radiação no início da reação e para depois usar uma potência menor.<sup>39</sup> Esta intervenção permitiu o aumento da escala para 1 mol de metil-imidazol (**1**), porém a interrupção da irradiação não foi evitada.

As reações foram conduzidas com excesso de halogeneto de alquila (10–300% molar) para compensar as perdas por evaporação no sistema em aberto, o que também contribui para a liberação de materiais tóxicos. Além do sistema aberto, o procedimento de irradiação/agitação possibilita a contaminação do líquido iônico de 1ª geração com água, podendo interferir na reprodutibilidade das condições de reação.

Namboodiri e Varma também relataram a preparação de líquidos iônicos de 2ª geração através da troca de halogenetos de sais quaternários de 1-aquil-metil-imidazólios por tetrafluoroborato assistida por micro-ondas.<sup>40</sup> Mais uma vez foi adotada a intercalação entre irradiação e agitação para amenizar o superaquecimento causado pela presença

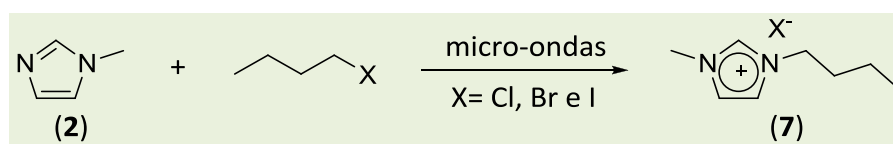
das espécies iônicas  $C_n\text{mimX}$  e  $\text{NH}_4\text{BF}_4$ . Porém alguns produtos mostraram aspecto de degradação térmica.

## 6. Quaternização com halogenetos de alquila

### *Haletos de 1-butil-3-metil-imidazólio ( $C_4\text{mimX}$ )*

De forma independente, os grupos de Rebeiro<sup>41</sup> e Seddon<sup>42</sup> desenvolveram protocolos semelhantes, livres de solventes, utilizando o forno de micro-ondas multimodo MARS 5 (CEM Corporation). Graças ao uso de agitação magnética e sistema fechado com controle de temperatura e pressão, a intercalação entre irradiação e agitação foi substituída pelo aquecimento gradual até temperaturas acima do refluxo do agente alquilante. Rebeiro e colaboradores relataram que quantidades equimolares de metil-imidazol (**2**) e cloro-butano reagem quantitativamente a 150 °C para formar  $C_4\text{mimCl}$  (**7**, X= Cl), enquanto que a 100 °C nenhum produto foi obtido (**Tabela 1**). Em um forno doméstico, sob condições de aquecimento sob refluxo, o heterociclo **2** reagiu apenas com bromo-butano, reforçando a importância do uso de aparelhos dedicados na reação com agentes alquilantes menos reativos (**entradas 1 e 2**).<sup>41</sup> O outro grupo demonstrou que o uso de aparelhos dedicados possibilita a redução do excesso do agente alquilante para obtenção de  $C_4\text{mimX}$  (**7**) em altos rendimentos (**entradas 3-5**). A partir dos valores de potência e tempo de reação, confirma-se a ordem de reatividade  $n\text{BuI} > n\text{BuBr} > n\text{BuCl}$ , que segue a ordem de melhor grupo de saída.<sup>42</sup>

Obermayer e Kappe utilizaram rampa de aquecimento e controle de temperatura por fibra-ótica para atenuar o superaquecimento gerado pela liberação de calor na alquilação com bromo-butano (80 para 160 °C em poucos minutos).<sup>36</sup> Os autores obtiveram  $C_4\text{mimBr}$  (**7**, X= Br) em ótimos rendimentos em menos de 30 minutos de irradiação empregando o reator Monowave 300 da Anton Paar, que opera somente com sistema fechado (**Tabela 2, entradas 1 e 2**). Entretanto, Aupoix e colaboradores obtiveram  $C_4\text{mimBr}$  (**7**, X = Br), em bom rendimento, através de condições mais brandas e sem rampa de aquecimento, mas não há informações sobre o monitoramento da temperatura (**entrada 3**).<sup>43</sup>

**Tabela 1.** Alquilação de metil-imidazol (1) com halogenetos de butila ativada por micro-ondas<sup>a</sup>

Entrada	X	Irradiação (min)		Potência (W)	Temp. (°C)	Rendimento (%)	Referência
		t <sub>1</sub> <sup>b</sup>	t <sub>2</sub> <sup>c</sup>				
1	Cl	2	22	300	150	91	41
2 <sup>d</sup>	Br	2,5	-	750	105	99	41
3	Cl	2	18	300	150	95 <sup>e</sup> / 96 <sup>f</sup>	42
4	Br	2	4	240	80	87 / 93	42
5	I	2	2	200	165	93 / 92	42

<sup>a</sup> **2** (150-300 mmol), vaso fechado, forno multimodo MARS 5 (CEM Corporation).

<sup>b</sup> Rampa de aquecimento até a temperatura da reação.

<sup>c</sup> Tempo de irradiação na temperatura da reação.

<sup>d</sup> Aquecimento sob refluxo em um forno de micro-ondas doméstico; a temperatura foi medida ao final da irradiação.

<sup>e</sup> Excesso de 10% molar de nBu-X.

<sup>f</sup> Excesso de 1–2% molar de nBu-X.

**Tabela 2.** Alquilação de metil-imidazol (2) com bromo-butano ativada por micro-ondas

Entrada	Irradiação (min)		Temp. (°C)	Rendimento (%)
	t <sub>1</sub> <sup>c</sup>	t <sub>2</sub> <sup>d</sup>		
1 <sup>a</sup>	2	20	145	90
2 <sup>a</sup>	2	6	160	90
3 <sup>b</sup>	-	8	90	89

<sup>a</sup> **2** (15,9 mmol), nBuBr (16,2 mmol; 1,02% molar), vaso fechado, forno Monowave 300 (Anton Paar).

<sup>b</sup> **2** (20 mmol), nBuBr (20 mmol), vaso fechado, CEM Discover (monomodo).

<sup>c</sup> Rampa de aquecimento até a temperatura da reação.

<sup>d</sup> Tempo de irradiação na temperatura da reação.

Em vez de rampas de aquecimento, Cravotto e colaboradores utilizaram dois estágios de irradiação (10 minutos a 120 °C e 30 minutos a 180 °C) e controle da temperatura interna por fibra-ótica para obter C<sub>4</sub>mimCl (**7**, X = Cl) em rendimento quantitativo (98%; escala de 40 mmol).<sup>44</sup> Por outro lado, Aupoix e colaboradores adotaram o aumento rápido de temperatura até 150 °C, seguido de 15 minutos de irradiação (95%; escala de 20 mmol).<sup>43</sup>

Diante dos bons desempenhos dos vários protocolos apresentados acima para a síntese de C<sub>4</sub>mimX (**7**, X = Cl, Br e I), possivelmente a utilização

de sistema fechado e controle de temperatura sejam fundamentais, porque permitem a ativação de substratos menos reativos, como cloretos de alquila, e a eliminação de solventes.

#### Haletos de 1-butil-piridínio (C<sub>4</sub>PyX)

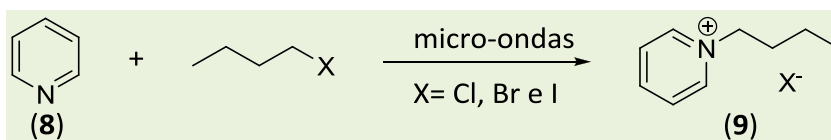
Enquanto metil-imidazol (**2**) reagiu com cloro-butano a 150 °C em vaso fechado, a alquilação da piridina (**8**) ocorreu quantitativamente somente acima de 200 °C, porém com sinais visíveis de degradação de



C<sub>4</sub>PyCl (**9**, X = Cl). A alternativa encontrada por Khadilkar e Rebeiro para evitar a coloração do meio de reação consistiu na utilização de duas rampas de irradiação para alcançar gradualmente altas temperaturas (**Tabela 3, entradas 1 e 2**).<sup>41</sup> Por outro lado, Deetlefs e Seddon sintetizaram os três sais

quaternários **9** (X = Cl, Br e I) em apenas um estágio e em condições mais brandas: menores temperaturas e períodos de irradiação (**entradas 3–5**). A diferença entre os resultados dos dois grupos é mais notável para C<sub>4</sub>PyCl (**entradas 1 e 3**).<sup>42</sup>

**Tabela 3.** Alquilação de piridina (**8**) com halogenetos de butila ativada por micro-ondas<sup>a</sup>



Entrada	X	Irradiação (min)		Potência (W)	Temp. (°C)	Rendimento (%)
		t <sub>1</sub> <sup>b</sup>	t <sub>2</sub> <sup>c</sup>			
1	Cl	5	30	300	180	66
		1	24		200	
2	Br	2	13	300	120	97
		2	3		150	
3	Cl	2	38	300	120	87 <sup>d</sup> / 90 <sup>e</sup>
4	Br	2	28	240	130	98 / 95
5	I	2	8	200	165	95 / 95

<sup>a</sup> **8** (150-300 mmol), vaso fechado, forno MARS 5 (CEM Corporation).

<sup>b</sup> Rampa de aquecimento até a temperatura da reação.

<sup>c</sup> Tempo de irradiação na temperatura da reação.

<sup>d</sup> Excesso de 10% molar de nBu-X.

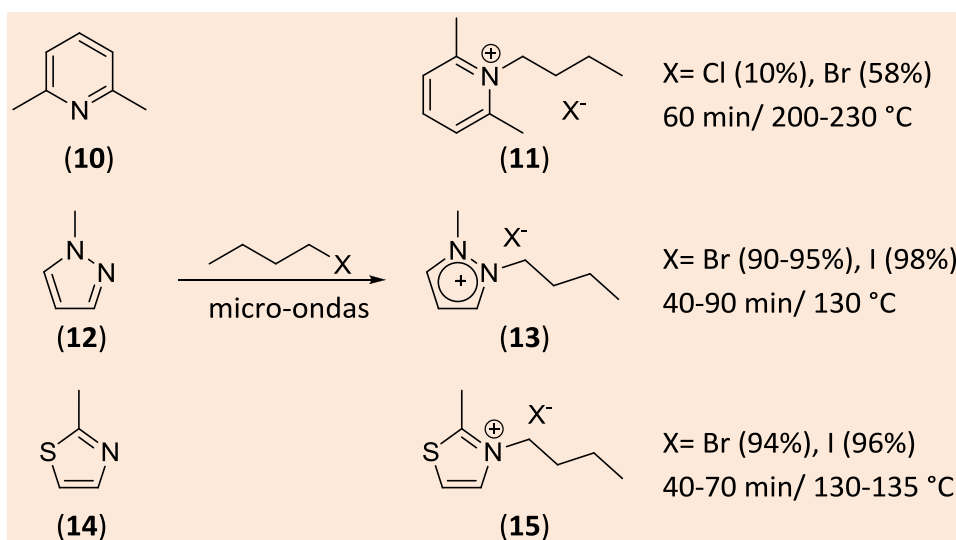
<sup>e</sup> Excesso de 1–2% molar de nBu-X.

#### Alquilação de outros N-heterociclos com halogenetos de butila

Os N-heterociclos 2,6-lutidina (**10**), 4-metil-tiazol (**12**) e 1-metil-pirazol (**14**) mostraram-se menos reativos do que metil-imidazol (**2**) e piridina (**8**), sendo praticamente inertes às condições de alquilação com cloro-butano. Mesmo após longos períodos de reação com bromo-butano, o substrato **10** foi convertido ao brometo de 1-butil-2,6-dimetil-piridínio (**11**) em baixo rendimento (**Esquema 3**).<sup>41</sup> Os sais quaternários **13** e **15** foram obtidos somente na alquilação com bromo- e iodo-butano depois de longos períodos de irradiação.<sup>42</sup> Os três cursos de reação podem ser racionalizados a partir do impedimento estérico do grupo metila sobre o átomo de nitrogênio nucleofílico.

#### Varição do Tamanho da Cadeia Alifática

Até onde foi pesquisado, não há um estudo sistemático sobre a influência do tamanho da cadeia do agente alquilante sobre as condições experimentais. Em alguns experimentos, Deetlefs e Seddon ajustaram a temperatura pela média dos pontos de ebulição dos substratos (N-heterociclo e halogeneto de alquila), enquanto que em outros a temperatura acompanhou o aumento da cadeia do agente alquilante.<sup>42</sup> Ainda assim, não houve alterações drásticas de tempo de irradiação e temperatura para manter as conversões quantitativas obtidas nas preparações de C<sub>4</sub>mimX (**7**), C<sub>4</sub>PyX (**9**), **13** e **15**.



**Esquema 3.** Preparação de outros líquidos iônicos

Aupiox e colaboradores mostraram que de forma geral o aumento da cadeia do agente alquilante implica no aumento da temperatura (Tabela 4).<sup>43</sup> Uma comparação rigorosa com os protocolos de Deetlefs e Seddon, que também obtiveram os sais 1-alkil-3-metil-imidazólios  $C_8\text{mimX}$  e  $C_{10}\text{mimX}$  (X= Cl e

Br) em bons rendimentos,<sup>42</sup> fica comprometida por causa da diferença entre as escalas (20 e 155 mmol respectivamente) e da ausência de informação sobre o controle da temperatura.

**Tabela 4.** Variação da cadeia alifática na alquilação de metil-imidazol (2)<sup>a</sup>

Entrada	Agente Alquilante	Irradiação (min)	Temp. (°C)	Rendimento (%)
1	$C_4H_9Br$	8	90	89
2	$C_4H_9Cl$	15	150	95
3	$C_8H_{17}Br$	8	120	91
4	$C_8H_{17}Cl$	15	150	98
5	$C_{10}H_{21}Br$	8	130	97
6	$C_{10}H_{21}Cl$	15	160	96
7	$C_{12}H_{25}Br$	8	130	98
8	$C_{12}H_{25}Cl$	15	160	92
9	$C_{16}H_{33}Br$	8	140	98
10	$C_{16}H_{33}Cl$	30	160	98

<sup>a</sup>1 (20 mmol), halogeneto de alquila (20 mmol), vaso fechado, forno CEM Discover

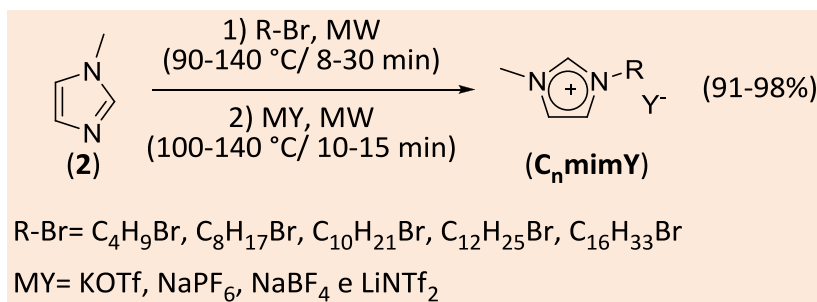
## 7. Quaternização/metátese

### Duas etapas

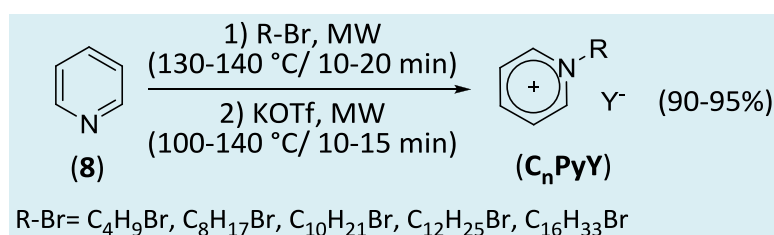
Aupiox e colaboradores utilizaram as condições estabelecidas para alquilação de metil-imidazol (**1**) com bromo-alcanos (mostradas na *tabela 4*), seguida

de um período adicional de irradiação após a adição do sal inorgânico (**Esquema 4**).<sup>43</sup>

Esta metodologia foi estendida eficientemente à síntese de líquidos iônicos alquil-piridínicos de 2ª geração contendo o ânion triflato (**Esquema 5**).<sup>43</sup> A etapa de quaternização foi realizada com temperaturas e períodos de irradiação maiores do que para a preparação do sal imidazólio correspondente, possivelmente por causa da menor reatividade da piridina (**4**).



**Esquema 4.** Preparação de líquidos iônicos imidazólios 2ª geração via alquilação seguida de troca de ânion



**Esquema 5.** Preparação de líquidos iônicos  $C_n$ PyY via alquilação seguida de metátese

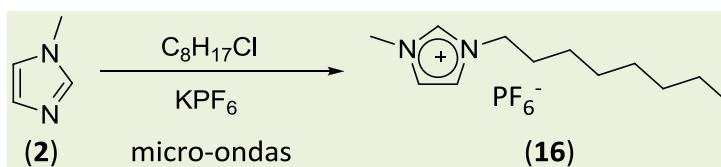
### Reação de 3 componentes

Aupiox e colaboradores observaram que a preparação dos líquidos iônicos  $C_n$ mimOTf (n= 8, 10, 12 e 16) em única etapa foi menos eficiente do que a alquilação seguida de troca do ânion com triflato de potássio no mesmo pote (80-82 contra 94-98%), provavelmente por causa da presença do triflato de potássio desde o início da irradiação.<sup>43</sup>

Por outro lado, Cravotto e colaboradores alcançaram rendimentos quantitativos na preparação de  $C_8$ mimPF<sub>6</sub> (**16**) em única etapa com o uso simultâneo da ativação por micro-ondas (**MW**; forno multimodo Microsynth–Milestone) e por ultrassom (**US**; sonda de pyrex, 21,4 kHz, ponta de 17 mm) (**Tabela 5**).<sup>44</sup> Apesar do meio heterogêneo por causa da presença do hexafluorofosfato de potássio, a irradiação com micro-ondas em tubo fechado

mostrou-se mais eficiente do que a sonicação a 140 °C (**entradas 1-3**). Os possíveis problemas de transferência de massa também foram contornados com o aumento do tempo de aquecimento em banho de óleo, resultando em rendimento próximo aos obtidos por métodos não convencionais (**entradas 4 e 5**).

Como adaptação da sonda de ultrassom exigiu a irradiação em sistema aberto, a utilização simultânea de **MW/US** a 140 °C não teve êxito nas reações com piridina e cloro-butano (79 °C) devido ao baixo ponto de ebulição (115 e 79 °C, respectivamente). Desta forma, a metodologia de três componentes em sistema fechado envolvendo somente a irradiação com micro-ondas em dois estágios foi estendida à preparação dos líquidos iônicos livre de halogenetos  $C_4$ mimY e  $C_8$ PyY (Y= PF<sub>6</sub>, BF<sub>4</sub>, OTf e NTF<sub>2</sub>). Os resultados indicam que o sal inorgânico tem influência no curso de reação (**Tabela 6**).

**Tabela 5.** Preparação de C<sub>8</sub>mimPF<sub>6</sub> (15) via rota de três componentes<sup>a</sup>

Entrada	MW (W)	US (W)	Irradiação <sup>b</sup> (min)	Temperatura <sup>c</sup> (°C)	Rendimento (%)
1	90	40	10 / 20	120 / 140	98
2 <sup>d</sup>	60	-	60	140	88
3	-	40	60	140	62
4	-	-	60	140	47
5	-	-	240	140	84

<sup>a</sup> **2** (40 mmol), cloro-octano (40 mmol), KPF<sub>6</sub> (40 mmol), sistema aberto.

<sup>b</sup> Os autores não mencionaram o uso de rampa.

<sup>c</sup> Medida por sensor de fibra-ótica.

<sup>d</sup> Vaso fechado.

**Tabela 6.** Ativação por micro-ondas da síntese de três componentes<sup>a</sup>

Entr.	Base	Fonte de Ânion	R-Cl	Potência (W)	Irradiação (min)	Rendimento (%)
1		KPF <sub>6</sub>		60	15 / 30	90
2		KBF <sub>4</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Cl	55	10 / 30	72
3		KOTf		65	15 / 40	75
4		LIN(Tf) <sub>2</sub>		65	10 / 30	62
5		KPF <sub>6</sub>		65	15 / 50	83
6		KBF <sub>4</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> Cl	60	10 / 40	68
7		KOTf		55	10 / 50	60
8		LIN(Tf) <sub>2</sub>		65	15 / 50	-

<sup>a</sup> Escala de 40 mmol, vaso fechado e dois estágios de irradiação (respectivamente 120 e 180 °C).

Até onde foi pesquisado, não há relatos para a preparação de líquidos iônicos isentos de íons halogenetos através da alquilação direta assistida por micro-ondas (**rota 3, esquema 1**). Possivelmente, as limitações da rota quanto ao espectro de produtos e a boa reatividade do agente alquilante devem inibir o uso do aquecimento por micro-ondas nestes casos.

## 8. Limitações e perspectivas

Uma das limitações para a utilização do aquecimento por micro-ondas está no baixo poder de

penetração da radiação em meios com alta absorvidade,<sup>33</sup> resultando no aquecimento lento de processos em escala piloto ou industrial. Desta forma, a eficiência energética alcançada na preparação de líquidos iônicos em escalas de laboratório é perdida em escalas maiores devido à alta absorvidade dos substratos e, principalmente, do produto. A compensação desta perda implica em aumento do custo com a geração da radiação, de modo que o aquecimento convencional (vapor d'água superaquecido) torna-se mais viável do ponto de vista econômico, e na remodelação de reatores, que devem ser transparentes à radiação e suportar altas pressões.<sup>45</sup> Uma das estratégias para contornar estes

obstáculos consiste na transposição das metodologias baseadas na ativação por micro-ondas em batelada para reatores de fluxo contínuo.<sup>45</sup>

Na ausência de sistemas fechados com grande capacidade e de reatores de fluxo contínuo, Deetlefs e Seddon utilizaram sistemas abertos equipados com condensadores de refluxo para formar sais quaternários a partir de 1-metil-imidazol (**2**) e piridina (**8**) em escalas de 0,3-2 mol.<sup>42</sup> O procedimento envolveu o aquecimento lento (5 minutos) até a temperatura para o refluxo do agente alquilante (excesso de 10% molar), seguido de mais 5 horas de irradiação a 1200 W.

## 9. Conclusão

As vantagens da ativação por micro-ondas em relação ao aquecimento convencional na preparação de líquidos iônicos são notórias, tais como a eliminação do uso de solvente e a redução do tempo da etapa de quaternização. Este efeito de aceleração na troca do ânion, que envolve transferência de massa em meio heterogêneo, também possibilita o desenvolvimento de protocolos mais limpos para líquidos iônicos isentos de íons halogenetos baseados em reações de três componentes.

Porém é imperativo o uso de aparelhos dedicados para evitar a decomposição do líquido iônico e assegurar a reprodutibilidade do método de síntese. Ainda assim, pouca atenção tem sido dada à descrição completa de parâmetros da reação, como o sensor de temperatura, o material do recipiente de reação e o programa de aquecimento, os quais podem ser a origem de algumas discrepâncias entre os desempenhos de metodologias parecidas. Da mesma forma, a maior parte dos autores tem como único objetivo a aceleração da reação em detrimento do uso da radiação de acordo com as propriedades químicas e físicas dos substratos e produtos. A busca pela eficiência energética (6º princípio da Química Verde) ganha maior importância devido ao baixo poder de penetração da radiação em líquidos iônico, o que torna o uso de aquecimento convencional em larga escala “mais verde” do que a ativação por micro-ondas.<sup>33,46</sup>

## Referências Bibliográficas

- 1 Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 2 Reichardt, C. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 105. [[CrossRef](#)]
- 3 Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267. [[CrossRef](#)]
- 4 Clark, J. H.; Tavener, S. J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 149. [[CrossRef](#)]
- 5 Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071. [[CrossRef](#)]
- 6 Wesserschheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772. [[CrossRef](#)]
- 7 Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2399. [[CrossRef](#)]
- 8 Dupont, J.; Souza, R.; Suarez, P. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 9 Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. *Appl. Catal. A: Gen.* **2010**, *373*, 1. [[CrossRef](#)]
- 10 Hallett, J. P.; Welton, T. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 11 Jain, N.; Kumar, A.; Chauhanand, S.; Chauhan, S. M. *S. Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015. [[CrossRef](#)]
- 12 Cantone, S.; Hanefeldb, U.; Basso, A. *Green Chem.* **2007**, *9*, 954. [[CrossRef](#)]
- 13 Pârvulescu, V. I.; Hardacre, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 14 Singh, R.; Sharma, M.; Mangain, R.; Rawat, D. S. J. *Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 357. [[CrossRef](#)]
- 15 Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 16 Lévêque, J.-M.; Estager, J.; Draye, M.; Cravotto, G.; Boffa, L.; Bonrath, W. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 1103. [[CrossRef](#)]
- 17 Seddon, K.; Deetlefs, M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 17. [[CrossRef](#)]
- 18 Reichardt, C. *Green Chem.* **2005**, *7*, 339. [[CrossRef](#)]
- 19 Wilkes, J. S. *Green Chem.* **2002**, *4*, 73. [[CrossRef](#)]
- 20 Miao, W.; Chan, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 879. [[CrossRef](#)]
- 21 Giernoth, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2834. [[CrossRef](#)]
- 22 Fukaya, Y.; Iizuka, Y.; Sekikawa, K.; Ohno, H. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1155. [[CrossRef](#)]
- 23 Coleman, D.; Gathergood, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 600. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 24 Pham, T. P. T.; Cho, C. -W.; Yun, Y. -S. *Water Res.* **2010**, *44*, 352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 25 Dupont, J. J. *Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 341.

[CrossRef]

<sup>26</sup> Dupont, J.; Scholten, J. D. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1780. [CrossRef] [PubMed]

<sup>27</sup> Dupont, J.; Consorti, C. S.; Suarez, P. A. Z.; de Souza, R. F. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 236. [Link]

<sup>28</sup> Bonhôte, P.; Dias, A. P.; Papageorgiou, N.; Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1168. [CrossRef]

<sup>29</sup> Creary, X.; Willis, E. D. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 166. [Link]

<sup>30</sup> Estager, J.; Lévêque, J. -M.; Cravotto, G.; Boffa, L.; Bonrath, W.; Draye, M. *Synlett* **2007**, 2065. [CrossRef]

<sup>31</sup> Xu, D. -Q.; Liu, B. -Y.; Luo, S. -P.; Xu, Z. -Y.; Shen, Y. -C. *Synthesis* **2003**, *79*, 2626. [CrossRef]

<sup>32</sup> Schleicher, J. C.; Scurto, A. M. *Green Chem.* **2009**, *11*, 694. [CrossRef]

<sup>33</sup> Nüchter, M.; Ondruschka, B.; W. Bonrath, W.; Gum, A. *Green Chem.* **2004**, *6*, 128. [CrossRef]

<sup>34</sup> Martínez-Palou, R. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 3. [CrossRef]

<sup>35</sup> Martínez-Palou, R. *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, *51*, 252. [Link]

<sup>36</sup> Obermayer, D.; Kappe, C. O. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 114. [CrossRef]

<sup>37</sup> Obermayer, D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8321. [CrossRef] [PubMed]

<sup>38</sup> Varma, R. S.; Namboodiri, V. V. *Chem. Commun.* **2001**, 643. [CrossRef]

<sup>39</sup> Law, M. C.; Wong, K. -Y.; Chan, T. H. *Green Chem.* **2002**, *4*, 328. [CrossRef]

<sup>40</sup> Namboodiri, V. V.; Varma, R. S. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 5381. [CrossRef]

<sup>41</sup> Khadilkar, B. M.; Rebeiro, G. L. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 826. [CrossRef]

<sup>42</sup> Deetlefs, M.; Seddon, K. R. *Green Chem.* **2003**, *5*, 181. [CrossRef]

<sup>43</sup> Aupoix, A.; Pègot, B.; Vo-Thanh, G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1352. [CrossRef]

<sup>44</sup> Cravotto, G.; Gaudino, E. C.; Boffa, L.; Lévêque, J. -M.; Estager, J.; Bonrath, W. *Molecules* **2008**, *13*, 149. [CrossRef] [PubMed]

<sup>45</sup> Strauss, C. R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 915. [CrossRef]

<sup>46</sup> Sítio da *Royal Society of Chemistry* - Jonathan Moseley. Microwave Chemistry – Green or not? Disponível em: <<http://www.rsc.org/chemistryworld/Issues/2011/March/MicrowaveChemistryGreenOrNot.asp>>. Acesso em: 26 outubro 2011.