

Avanços Recentes na Aplicação de Solventes Verdes Oriundos de Fontes Naturais em Síntese Orgânica

Recent Advances in the Application of Green Solvents Derived from Natural Sources in Organic Synthesis

Julia Rosa Menezes,^a Maria Eduarda Candido Thedy,^b Mylena Mendes Gularte,^a Juliano Braun Azeredo^{a,*}

^a Universidade Federal do Pampa, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, BR 472, Km 585, RS, CEP 97501-970, Urugaiana-RS, Brasil

^b Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Química, CEP 88040-970, Florianópolis-SC, Brasil

*E-mail: julianoazeredo@unipampa.edu.br

Recebido em: 28 de Outubro de 2022

Aceito em: 13 de Fevereiro de 2023

Publicado online: 20 de Março de 2023

The use of eco-friendly solvents has been gaining more and more space in the development of organic synthesis methodologies. In this context, the increasing number of solvents derived from natural sources used for this purpose is remarkable, since they are obtained from abundant raw materials or they are by-products of industrial processes. Thus, this review aims to present the recent advances in the application of these substances as “greener” solvents in the synthesis of organic compounds, serving as a guide for the development of new environmentally appropriate synthetic methodologies.

Keywords: Solvents; natural sources; organic synthesis; biomass; essential oils; agro-wastes

1. Introdução

As mudanças climáticas decorrentes do aquecimento global são uma realidade em diversas regiões do planeta. No Brasil, particularmente, são cada vez mais comuns eventos de chuvas abundantes com grande potencial de devastação. O verão de 2022 ficou marcado por eventos climatológicos extremos, como, por exemplo, a enchente ocorrida na região de Petrópolis no estado do Rio de Janeiro; assim como o longo período de estiagem e de calor extremo, na região sul. Além das perdas humanas, decorrentes destes desastres, existe o prejuízo econômico e que deve ser levado em conta pelas nações no desenvolvimento de suas tecnologias de crescimento.¹ Com esse objetivo, a conferência das nações unidas sobre as mudanças climáticas (COP26), ocorrida recentemente em Glasgow, reuniu autoridades de diversos países, onde se assinou um acordo no qual tais países se comprometem em diminuir as emissões de carbono na atmosfera, visando assim limitar o aquecimento global para no máximo 1,5 °C até 2030. Apesar do crescimento, esse número deve ter menor impacto para a ocorrência de eventos climáticos extremos do que o aumento de 2,0 °C, que deverá ocorrer se nada for feito.²

Dentro desse contexto preocupante, muitos esforços vêm sendo feitos no sentido de tornar os processos químicos mais sustentáveis.³ Todavia, o desenvolvimento de práticas sustentáveis com aplicação na indústria ainda é limitado, embora avanços significativos tenham ocorrido após a publicação dos princípios da química verde por Anastas e Werner, em 1998.⁴ Esses princípios tem como objetivos principais a redução da geração de resíduos, a eficiência energética bem como a segurança dos trabalhadores e manipuladores, de modo que a aplicação de um ou mais desses princípios no desenvolvimento de um processo químico é altamente desejável do ponto de vista ambiental.

O desenvolvimento e a aplicação de métodos sustentáveis em síntese orgânica, por sua vez, vem sendo foco constante de estudo por parte de pesquisadores em todo mundo.⁵ Isso se deve principalmente ao fato da síntese orgânica ser o pilar para a preparação de compostos de interesse farmacológico e de a indústria farmacêutica ser o segmento que mais produz resíduos por quilograma de produto formado.⁶ Ainda que muitos esforços tenham sido feitos no sentido de minimizar o impacto ambiental desses processos, o emprego de métodos sustentáveis em escala industrial ainda encontra barreiras pela dificuldade em executá-los (em geral, os métodos são desenvolvidos em escala não-industrial) e pelo alto custo que eles podem demandar.

A utilização de solventes orgânicos é indispensável na maioria das reações orgânicas devido ao seu papel crucial na dissolução de substratos sólidos, transferência de massa e de calor, além das etapas de purificação. Embora estejam presentes na maioria das reações, poucos são os processos em que o solvente se incorpora na estrutura da molécula alvo, sendo que dessa forma acabam se tornando resíduos ao final da síntese. Levando-se em conta que todo resíduo

não biodegradável deve ter um tratamento adequado e que, quanto maior a escala, mais solvente é necessário, é de se esperar que isso represente um alto custo para a indústria.⁷ Por exemplo, cerca de 80% da massa dos reagentes não-aquosos utilizados na preparação industrial de Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs) é constituída por solventes orgânicos.⁸ Isso pode ser atribuído à alta complexidade estrutural dos IFAs, o que demanda mais solvente para a sua solubilização. Além disso, compostos de interesses farmacológicos geralmente necessitam mais de uma etapa sintética de preparação, aumentando a geração de resíduos, pois em cada etapa deve-se fazer uso do solvente adequado para aquela transformação.⁹

Ainda de acordo com os princípios da química verde e suas relações com o uso de solventes, destacam-se o princípio 2 que fala da economia atômica (planejar metodologias onde todos os reagentes se incorporem ao produto final); o princípio 5 que trata dos solventes e auxiliares mais seguros (sempre que possível evitar o uso de solventes e auxiliares, e quando utilizados essas substâncias devem ser inócuas); além do princípio 12 que trata da química intrinsecamente segura (os reagentes devem ser utilizados de modo a se evitar acidentes químicos como incêndios ou explosões).⁴ Baseado nisso, o controle do uso dessas substâncias e de suas emissões passaram a ser controlados.¹⁰ No entanto, apesar de terem seus usos restritos por legislações e órgãos reguladores como o REACH (*do inglês*, Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), solventes como diclorometano, benzeno e hexano são utilizados com frequência em síntese, pois são eficientes em muitas reações e apresentam baixo custo. Entretanto, altas toxicidades e riscos à saúde humana estão frequentemente associados a essas substâncias, devendo as mesmas serem evitadas, na medida do possível.¹¹ O uso de solventes voláteis e inflamáveis, por exemplo, aumentam o risco de acidentes de laboratório, embora a volatilidade facilite a recuperação dos mesmos, além o fato de que a exposição prolongada pode trazer danos à saúde. Por exemplo, Solventes polares apróticos que contém o grupo amida, como *N,N*-dimetilformamida (DMF) ou *N*-metilpirrolidina (NMP), são amplamente empregados em uma série de reações orgânicas; entretanto, a exposição prolongada à esses compostos pode causar danos reprodutivos.^{11a} Ainda, hidrocarbonetos aromáticos como benzeno, são conhecidos por serem carcinogênicos.¹²

Uma ferramenta que os cientistas dispõem para escolher o solvente apropriado em seus processos são os guias que classificam grande parte desses solventes de acordo com suas características de sustentabilidade, segurança e prejuízos à saúde.¹³ Diversas companhias farmacêuticas tais como Pfizer,¹⁴ Sanofi,¹⁵ GSK¹⁶ e AstraZeneca¹⁷ vêm aprimorando esses guias que tem por objetivo facilitar a escolha por solventes que tenham o menor impacto possível sobre o meio-ambiente.

Embora o rendimento de obtenção dos produtos seja um parâmetro fundamental para avaliar a efetividade de

um processo químico sintético, existe uma variedade de métricas de impacto ambiental que podem ser empregadas para comparar a eficiência dos métodos sob esse ponto de vista.^{7,18} Além da economia atômica (peso molecular do produto dividido pela soma dos pesos moleculares de todas as substâncias envolvidas),¹⁹ pode-se destacar a eficiência de carbono (porcentagem de carbono que permanece no produto final),²⁰ e o Fator E (proporção entre as massas dos resíduos e a massa do produto)²¹ como métricas que tem em seus fundamentos a prevenção a geração de resíduos. Outra estratégia que pode ser utilizada é a avaliação do ciclo de vida (*life-cycle assessment*) que mede o Fator E e os fluxos de massa e de energia de uma reação química, por exemplo, através de informações obtidas em bancos de dados, simulações e trabalhos já publicados, levando em conta toda a vida das matérias-primas e produtos.²²

No contexto da síntese orgânica, uma das estratégias utilizadas para tornar os processos ambientalmente adequados é o desenvolvimento de rotas que utilizam solventes alternativos em substituição aos que são tradicionalmente utilizados. Essas substâncias devem apresentar características que permitam classificá-las como sustentável em comparação aos solventes tradicionais, dentre elas, reciclabilidade, baixa pressão de vapor, baixa toxicidade, baixa inflamabilidade, biodegradabilidade e seu uso não deve implicar em formação de subprodutos indesejáveis.⁷ Além disso, mesmo que o solvente apresente essas características, ele deve ser eficaz no papel que lhe compete, que é a solubilização dos materiais de partida e a eficiência na formação do produto em termos de rendimento.

Nos últimos 20 anos, muitos solventes já foram descritos como “verdes” e suas aplicações na síntese de compostos orgânicos vêm sendo reportadas. Líquidos iônicos, dióxido de carbono supercrítico, polímeros líquidos, solventes eutéticos profundos (DES, *do inglês deep eutectic solvents*), glicerol e água são exemplos de solventes já reconhecidos como promotores de uma síntese mais sustentável.²³ Recentemente, os solventes derivados de fontes naturais como por exemplo os derivados da biomassa,²⁴ ou ainda os extratos aquosos de resíduos da agricultura²⁵ vêm se destacando como novas alternativas aos solventes tradicionalmente empregados em síntese. Além de serem oriundos de fontes naturais e renováveis de matéria prima, muitos desses solventes são obtidos como subprodutos ou resíduos de processos agrícolas ou industriais. Substâncias derivadas da queima da biomassa para geração de energia ou extratos aquosos das cinzas da casca do arroz, são exemplos do aproveitamento de resíduos que seriam lançados ao meio-ambiente e que são reaproveitados para posterior aplicação como solventes, como será discutido neste trabalho.

Dessa forma, na presente revisão, serão abordados os recentes avanços (2014-2022) na utilização de novas substâncias derivadas de fontes naturais como solventes em síntese orgânica. O trabalho será dividido de acordo com as três categorias de solventes que mais se destacaram nos últimos 8 anos: solventes derivados da biomassa, componentes

presentes em óleos essenciais aplicados como solventes e solventes derivados de resíduos agrícolas. Serão discutidas as particularidades de cada solvente apresentado, as reações orgânicas as quais foram empregadas assim como as suas eficiências em termos de rendimento. Espera-se, portanto, que este trabalho possa contribuir para que cada vez mais pesquisas com essa temática possam ser desenvolvidas visto que a demanda por metodologias sustentáveis só tende a crescer no mundo todo.

2. Solventes Derivados da Biomassa

Os solventes derivados de matérias-primas da biomassa são uma estratégia promissora para processos químicos mais sustentáveis e, principalmente, para a substituição de solventes orgânicos à base de petróleo.²⁶⁻²⁸ De modo geral, a biomassa é toda a “matéria orgânica proveniente de organismos vivos ou recentemente vivos”,²⁹ podendo ser de origem vegetal ou animal. Existem variedades de biomassa, as quais são classificadas de acordo com sua diversidade biológica, fonte e origem.²⁹ Como exemplo, podemos citar a biomassa agrícola, amplamente produzida no agronegócio, e proveniente dos rejeitos de plantações de arroz, milho, cana-de-açúcar, entre outros.³⁰

Há diferentes aplicações para a biomassa. Por exemplo, pode-se produzir energia elétrica e térmica por meio da combustão direta da biomassa.³¹ Já na produção de biocombustíveis, o processamento da biomassa poderá ser efetuado, principalmente, através de: a) processos termoquímicos, como a pirólise e/ou gaseificação; ou b) processos bioquímicos, como a fermentação.³¹ Assim, matérias-primas provenientes da biomassa, tais como carboidratos, polímeros de carboidratos, proteínas, óleos vegetais e gorduras animais vêm sendo utilizados na obtenção de solventes de base biológica³² (Figura 1).

O processamento termoquímico da biomassa pode utilizar duas técnicas distintas: a pirólise, um processo endotérmico no qual aplica-se calor a uma substância ou material, sem a presença de oxidante.³³ Nesse caso, a biomassa poderá ser transformada em um sólido, líquido ou gás; o carvão ativado é um exemplo de sólido obtido a partir desse tratamento. A segunda técnica é a gaseificação, que consiste em converter um material sólido ou líquido em gás, na presença de um oxidante, e sob altas temperaturas. O gás combustível obtido por gaseificação da biomassa pode ser empregado em equipamentos, como, por exemplo, em turbinas a gás.³⁴

Já no processamento bioquímico da biomassa, o exemplo mais comum é o de obtenção do etanol por meio da fermentação da biomassa lignocelulósica.³⁵ Inicialmente, o material lignocelulósico passa por um pré-tratamento, no qual os polímeros de carboidratos (celulose, hemicelulose e lignina) precisam ser hidrolisados à açúcares simples, como glicose, galactose e manose. Após, esses açúcares serão fermentados pela ação de microrganismos (geralmente leveduras), produzindo etanol e CO₂ (dióxido de carbono).³⁵ Na Figura 2 demonstramos um esquema simples para explicar as duas principais rotas de processamento da biomassa.

Alguns solventes derivados da biomassa exibem propriedades semelhantes às observadas em solventes à base de petróleo, como a inflamabilidade, por exemplo.³⁶ Entretanto, apresentam características mais vantajosas do ponto de vista ambiental, uma vez que a sua forma de obtenção é mais sustentável, podem ser biodegradáveis e, em sua grande maioria, são de baixa toxicidade.³⁷ Além disso, a partir de um levantamento da literatura, é possível afirmar que esses solventes demonstram desempenho favorável no que diz respeito à seletividade, estabilidade e atividade de catalisadores em reações químicas.³⁸

Em função das diversas vantagens mencionadas acima, os solventes de base biológica já vêm, há algum tempo,

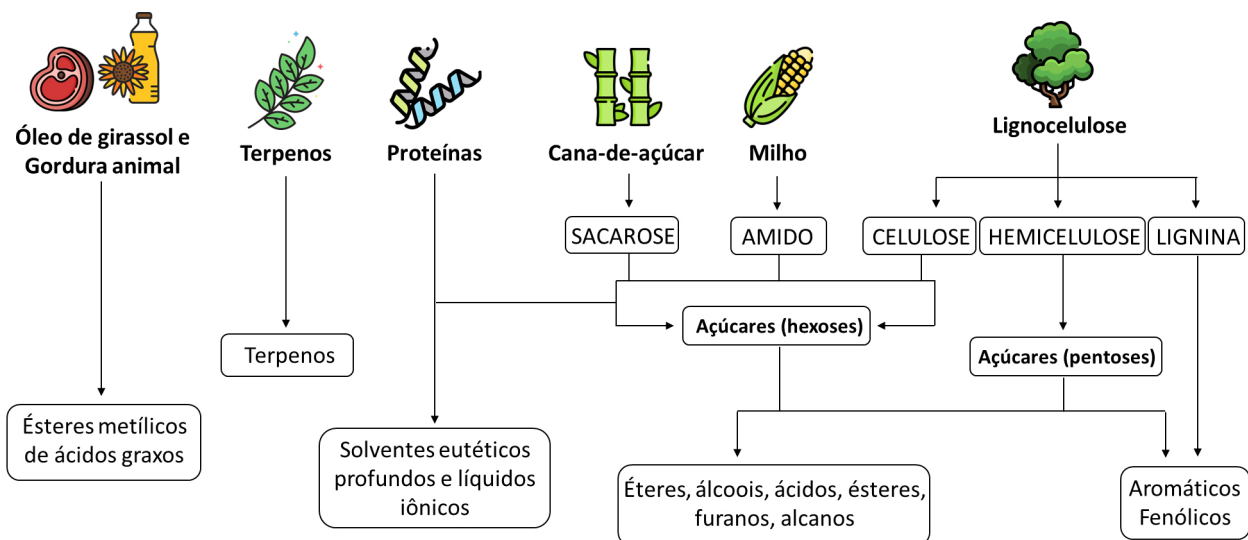


Figura 1. Diversos solventes sustentáveis derivados da biomassa

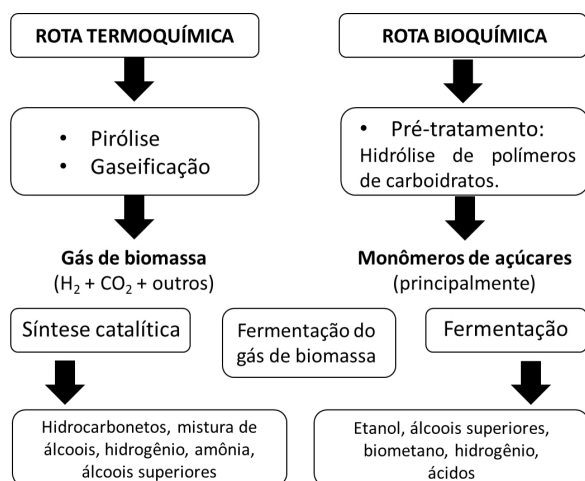
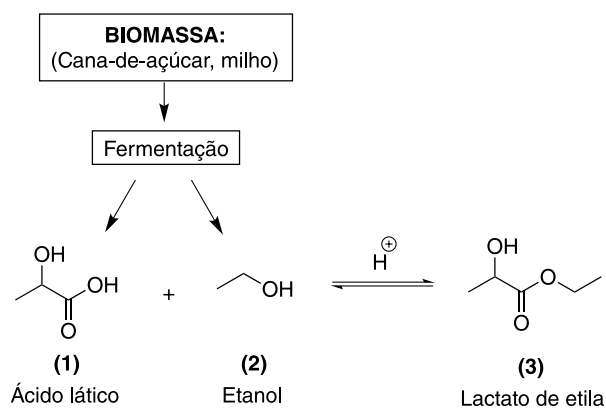


Figura 2. Possíveis rotas de transformação da biomassa em biocombustíveis

sendo empregados em reações de síntese orgânica.³⁹ Novas metodologias sintéticas foram desenvolvidas em um meio reacional contendo glicerol e seus derivados⁴⁰ (como os polietilenoglicóis, por exemplo), em etanol⁴¹ e em líquidos iônicos.⁴² Uma vez que o uso desses compostos como solvente já foi bastante explorado na literatura, o foco dessa revisão será no uso de lactato de etila, Cireno® (di-hidroleovoglucosenona) e 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF), os quais estão emergindo como solventes sustentáveis em síntese orgânica.

2.1. Lactato de etila

Os ésteres orgânicos são uma importante classe de compostos, uma vez que possuem ampla aplicação na indústria química. Podem ser encontrados em produtos farmacêuticos, perfumes, flavorizantes, além de atuarem como solventes ou intermediários em reações químicas.⁴³ O lactato de etila é um éster que vem sendo empregado como solvente sustentável em reações de síntese orgânica – uma vez que apresenta um conjunto de características favoráveis pelo ponto de vista ambiental: é biodegradável, não-corrosivo, não-carcinogênico, e ganhou aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para ser utilizado em alimentos.⁴⁴

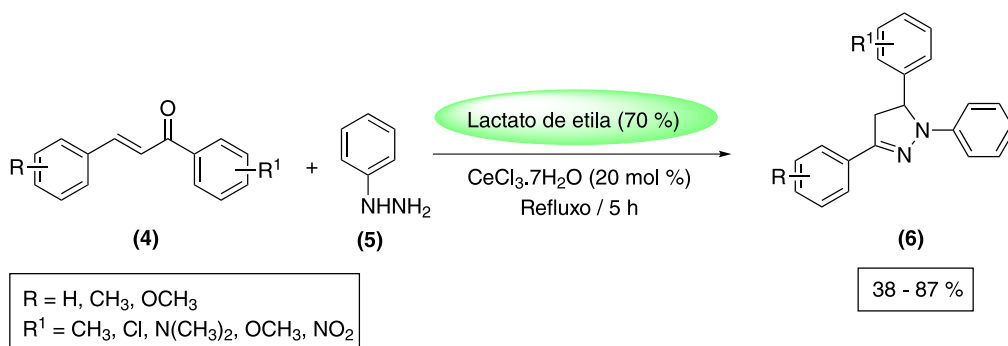


Esquema 1. Equação geral para a síntese do lactato de etila

Além dos fatores mencionados anteriormente, o lactato de etila possui, ainda, a vantagem de ser sintetizado a partir de duas matérias-primas renováveis: o etanol e o ácido láctico; ambos reagentes podem ser produzidos a partir de um processo de fermentação de carboidratos (provenientes do amido de milho, por exemplo).⁴⁵ A rota convencional para síntese do lactato de etila (3) consiste em uma reação de esterificação do ácido láctico (1) com etanol (2) catalisada por ácido,⁴⁵ conforme a equação demonstrada no Esquema 1.

Assim, o desenvolvimento de metodologias aplicando o lactato de etila como solvente em transformações orgânicas vem sendo reportado na literatura. O trabalho de Ravishankar e colaboradores⁴⁶ efetuou a síntese de derivados de 1,3,5-triaril-2-pirazolina (6) através de uma reação de condensação entre chalconas (4) e fenil hidrazina (5) catalisada por cloreto de cério heptahidratado (CeCl₃·7H₂O) (Esquema 2). Uma solução aquosa de lactato de etila (70% de lactato de etila) foi utilizada como solvente sustentável. Os produtos da reação foram obtidos em rendimentos que variaram de 38 até 87%, em um tempo reacional fixo de 5 horas.

O diferencial desse protocolo está na possibilidade de recuperação do sistema reacional, que consiste em uma mistura contendo o solvente e o catalisador. Após finalizada a reação, o produto sólido precipitado foi separado por meio de uma filtração. O líquido filtrado remanescente – composto por solvente e catalisador – pôde ser reutilizado em mais dois ciclos reacionais (totalizando 3 ciclos reacionais completos),

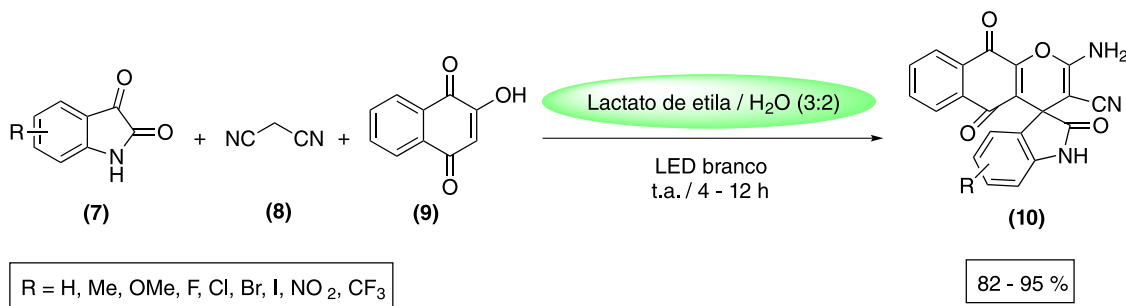


Esquema 2. Síntese de derivados de 1,3,5-triaril-2-pirazolinas (6)

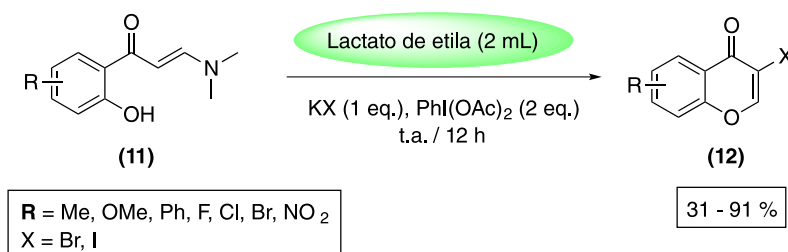
sem uma diminuição significativa nos rendimentos obtidos: 86, 83 e 78% no 1º, 2º e 3º ciclo, respectivamente. Assim, com esse experimento, demonstrou-se o potencial de reciclabilidade da mistura contendo o lactato de etila mais o catalisador.

O protocolo de síntese desenvolvido por Zhang e colaboradores⁴⁷ também utilizou uma solução de lactato de etila como solvente. Assim, uma série de derivados de espirooxindol-pirano foram sintetizados por meio de uma reação *one-pot* de três componentes: isatinas (**7**), malononitrila (**8**) e compostos ativados contendo uma ligação C–H enolizável, como o 2-hidroxi-naftaleno-1,4-diona (**9**). A transformação ocorreu sob irradiação de luz visível, sem a necessidade de fotocatalisador, em uma mistura de lactato de etila e água (na proporção de 3:2, respectivamente), à temperatura ambiente. Os tempos reacionais variaram de 4 até 12 horas e os produtos esperados (**10**) puderam ser obtidos em rendimentos de até 95% (Esquema 3). Ao empregar luz visível como fonte de energia, evitou-se o uso de altas temperaturas; e, além disso, a ausência de catalisadores possibilitou maior economia atômica para o método.

Na abordagem de Liu e colaboradores,⁴⁸ utilizou-se o lactato de etila na síntese de 3-halocromonas (**12**). As cromonas são compostos heterocíclicos interessantes do ponto de vista biológico, e podem ser encontradas no núcleo estrutural dos produtos naturais flavonas e isoflavonóides. A metodologia de síntese desenvolvida emprega 2-hidroxifenil enaminonas (**11**) e haletos de potássio (KBr e KI) como materiais de partida, na presença do oxidante $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, e lactato de etila como solvente. Os produtos esperados foram obtidos em rendimentos entre 31 a 91%, em 12 horas de reação, à temperatura ambiente, conforme descrito no



Esquema 3. Síntese *one-pot* de espirooxindol-piranos (**10**) por meio de reação multicomponente



Esquema 4. Síntese de 3-halocromonas (**12**) a partir de enaminonas (**11**) e haletos de potássio

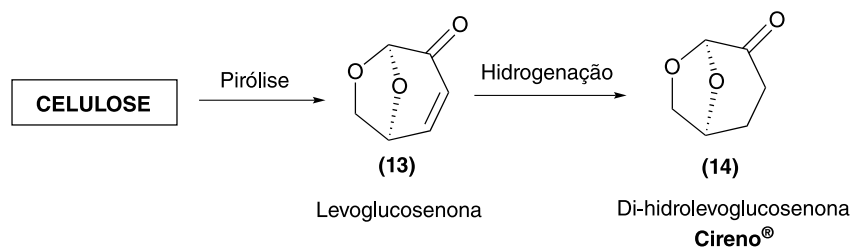
Esquema 4. O protocolo evitou o uso de altas temperaturas, e oferece maior segurança ao manipulador ao empregar sais de potássio como fonte de halogênio, em substituição a reagentes como halogênio molecular, por exemplo.

2.2. Cireno®

O Cireno® – di-hidrolevoglucosenona – é outro solvente considerado sustentável, derivado da biomassa contendo celulose, que tem por característica ser biodegradável e de baixa toxicidade. Por ser um solvente polar aprótico, com alto ponto de ebulição (227 °C), o Cireno® é considerado um excelente substituto a solventes como dimetilformamida (DMF) e *N*-metilpirrolidona (NMP).⁴⁹ Esse composto também encontrou importantes aplicações na química de materiais, principalmente na obtenção de estruturas metalorgânicas, grafeno e membranas de polímeros.⁵⁰

O Cireno® pode ser sintetizado a partir da levoglucosenona (**13**), um material de partida obtido de diferentes fontes de biomassa, tais como bagaço de cana-de-açúcar e sabugo de milho. Entretanto, a celulose é o precursor de biomassa mais estudado e utilizado na produção de levoglucosenona.⁵¹ Uma das principais estratégias para obtenção dessa substância consiste em converter a celulose em levoglucosenona (**13**), por meio da técnica de pirólise (Esquema 5). Após, a levoglucosenona (**13**) deverá ser hidrogenada para obtenção da di-hidrolevoglucosenona (**14**).⁵¹

Por ser um derivado de recursos renováveis, facilmente removível por meio de lavagens com água, e aplicável em uma ampla gama de reações químicas, o Cireno® se tornou uma alternativa particularmente atraente em síntese orgânica quando comparado aos solventes orgânicos convencionais derivados de combustíveis fósseis.⁵²



Esquema 5. Produção de Cireno® a partir da celulose

Podemos encontrar na literatura diversas metodologias de síntese que estão substituindo solventes orgânicos convencionais por Cireno®. O acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura catalisado por paládio é uma reação clássica e amplamente empregada para a formação de ligações Csp^2-Csp^2 . Tradicionalmente, esse tipo de reação é realizado em meios contendo solventes polares apróticos, tais como 1,4-Dioxano, tetrahydrofurano (THF) e DMF.⁵³ Em uma abordagem mais sustentável, Watson e colaboradores⁵⁴ desenvolveram uma nova metodologia para o acoplamento de haletos de arila (**15**) e ácidos borônicos (**16**) sob catálise de paládio, utilizando carbonato de céσιο como base e Cireno® como solvente (Esquema 6). Os produtos correspondentes foram obtidos em rendimentos que variaram de 44 a 98%, em um tempo reacional fixo de 5 horas (**17**). O protocolo demonstrou grande tolerância a diferentes grupos funcionais, além de não exigir aquecimento excessivo ou longos tempos de reação.

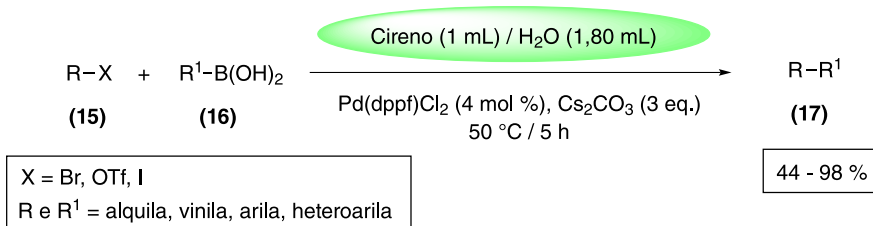
Amidas são uma classe de compostos de grande relevância, uma vez que compõem os sistemas vivos e são essenciais na descoberta de fármacos.⁵⁵ Nesse contexto, e no mesmo grupo de pesquisa do trabalho mencionado anteriormente, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de amidas e peptídeos a partir de ácidos carboxílicos (**18**) e aminas (**19**) utilizando hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil urônio (HATU) (**20**), um reagente

de acoplamento, *N,N*-di-isopropiletilamina (DIPEA) como base e Cireno® como solvente (Esquema 7).⁵⁶ O protocolo se mostrou eficiente, fornecendo os produtos desejados em rendimentos de até 95%, em um tempo reacional de 1 hora, à temperatura ambiente (**21**). Além de utilizar um solvente mais sustentável, a transformação ocorreu sem a necessidade de aquecimento ou de longos tempos reacionais.

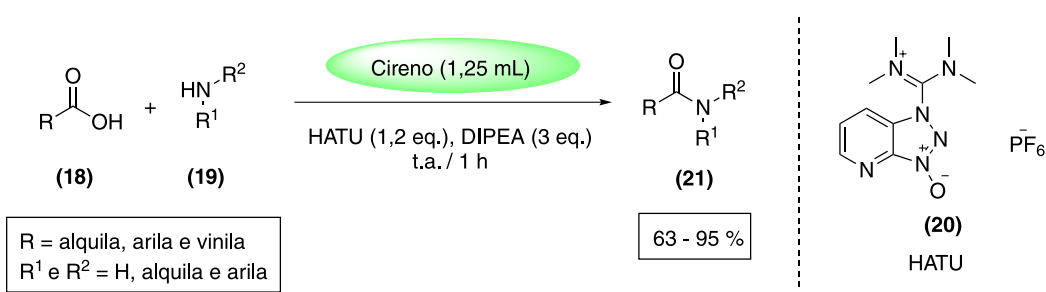
Outra abordagem para a síntese de amidas em meio reacional de Cireno® foi desenvolvida por Camp e colaboradores.⁵⁷ Partindo-se de cloretos de ácidos (**22**) e aminas primárias (**23**), na presença de trietilamina, as amidas (**24**) correspondentes foram obtidas em rendimentos de até 86% (Esquema 8). O diferencial apresentado no trabalho está na *work-up* da reação, o qual descarta a necessidade de se utilizar um solvente orgânico não-bioderivado no processo. Isso acontece porque a simples adição de água promove a retirada completa do Cireno® e a consequente precipitação da amida, que pode então ser separada por filtração. Dessa forma, minimiza-se a geração de resíduos de processos de isolamento e purificação.

2.3. 2-Metiltetrahydrofurano (2-MeTHF)

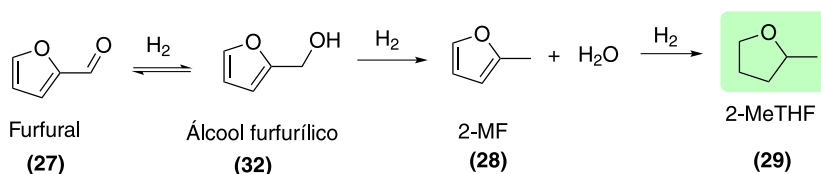
O furfural – ou 2-furaldeído – é um composto orgânico obtido a partir da biomassa lignocelulósica proveniente de resíduos agrícolas, tais como espiga de milho, bagaço de



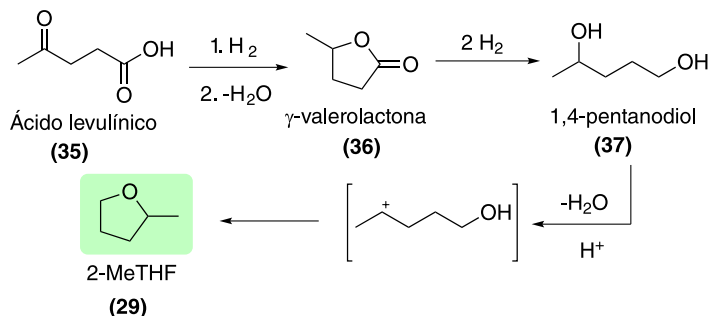
Esquema 6. Acoplamento de Suzuki-Miyaura em Cireno®


 Esquema 7. Reação entre ácido carboxílico (**18**) e amina (**19**) para formação da amida (**21**)

- Síntese do 2-metiltetrahidrofurano a partir do furfural:



- Síntese do 2-metiltetrahidrofurano a partir do ácido levulínico:



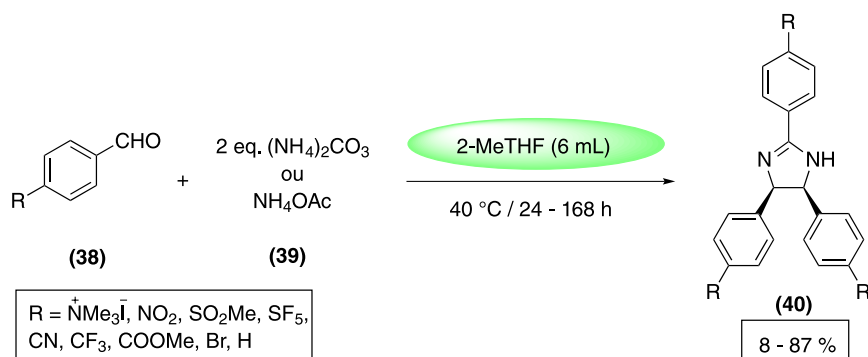
Esquema 10. Rotas sintéticas para obtenção do 2-metiltetrahidrofurano

desejados em até 87% de rendimento (Esquema 11). Cabe ressaltar que, além de não ter sido utilizado aquecimento excessivo na reação, grande parte dos produtos finais puderam ser purificados por recristalização, excluindo a necessidade de extrações ou cromatografia.

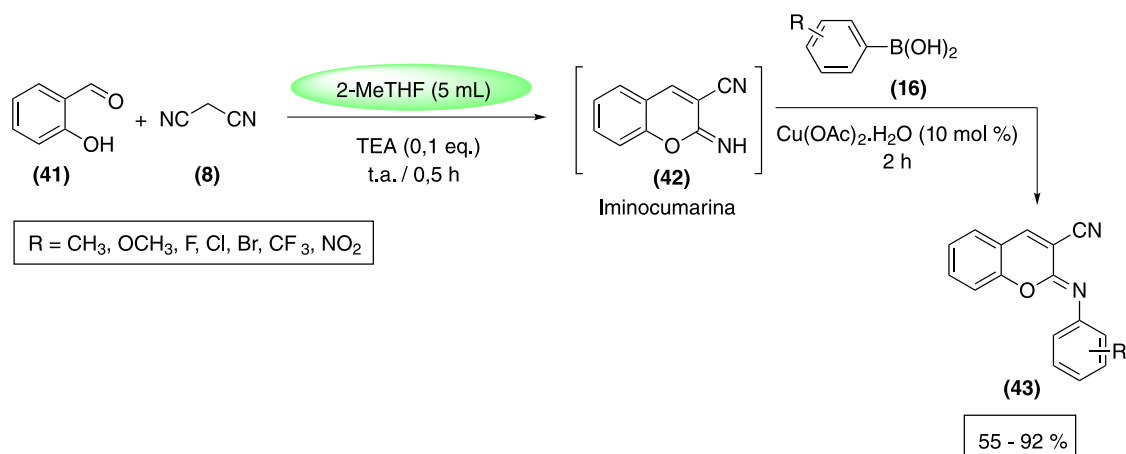
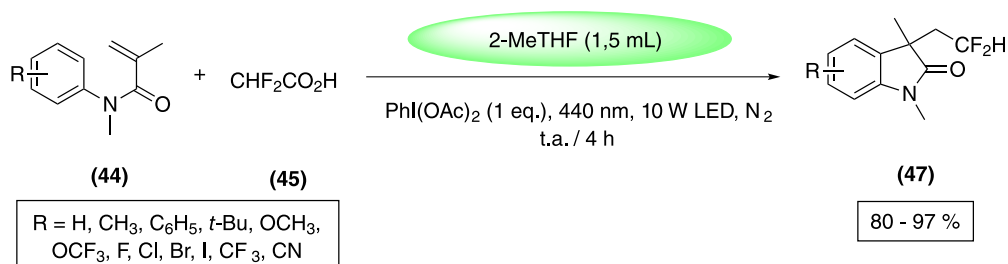
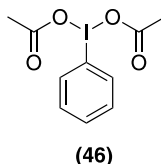
Em outra abordagem sintética, o 2-MeTHF foi empregado como solvente no trabalho de Kumar e Mandal,⁶⁷ no qual desenvolveu-se uma metodologia *one-pot* para a obtenção de *N*-aril-2-iminocumarinas (43) a partir da reação de 2-hidroxibenzaldeídos (41), malononitrila (8) e ácidos arilborônicos (16). Inicialmente, o intermediário de iminocumarina (42) é preparado através de uma condensação de Knoevenagel do 2-hidroxibenzaldeído com malononitrila na presença de trietilamina (TEA) e 2-MeTHF, à temperatura ambiente. Posteriormente, foi realizado o acoplamento entre o intermediário iminocumarina e ácidos arilborônicos sob catálise de acetato de paládio. O protocolo procedeu em um tempo reacional total de 2,5 horas e os rendimentos dos produtos correspondentes ficaram na faixa de 55 a 92% (Esquema 12). Além de ter demonstrado boa tolerância a diferentes grupos funcionais, a transformação ocorreu sem a necessidade de aquecimento ou de longos tempos reacionais.

O 2-MeTHF também já foi aplicado como solvente sustentável em uma reação fotoquímica, catalisada por luz visível, conforme reportado no trabalho de He e colaboradores.⁶⁸ Nesse protocolo, os oxindois difluorometilados (47) foram sintetizados por meio de uma reação *tandem*, induzida por luz visível, entre as *N*-arilacrilamidas (44) e o ácido difluoroacético (45). A fonte de luz visível utilizada foi uma lâmpada de LED (10 W de potência), e o (diacetoxi)iodobenzeno (PhI(OAc)₂) (46) funcionou como um iniciador radicalar. Os produtos desejados (47) foram obtidos em rendimentos de 80 a 97%, em 4 horas de reação, sob atmosfera de N₂ (Esquema 13). A transformação transcorreu sem o uso de aquecimento, e sem a necessidade de aditivos como ácidos, bases ou catalisadores metálicos.

Posteriormente, Mingzhong Cai e colaboradores⁶⁹ reportaram uma nova metodologia para a síntese de 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas (51) utilizando 2-MeTHF como solvente. Para isso, realizou-se uma reação de ciclocarbonilação, catalisada por paládio, de 2-iodoanilinas (48) e cloretos de acila (49). A reação necessitou do emprego de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) como base, aquecimento de



Esquema 11. Síntese *one-pot* diastereosseletiva de 2-imidazolin-2,4,5-trissubstituídas (40)

Esquema 12. Síntese *one-pot* de *N*-aril-2-iminocumarinas (43) em 2-MeTHF**(diacetoxi)iodobenzeno**Esquema 13. Síntese *tandem* induzida por luz de oxindois difluorometilados (47) em 2-MeTHF

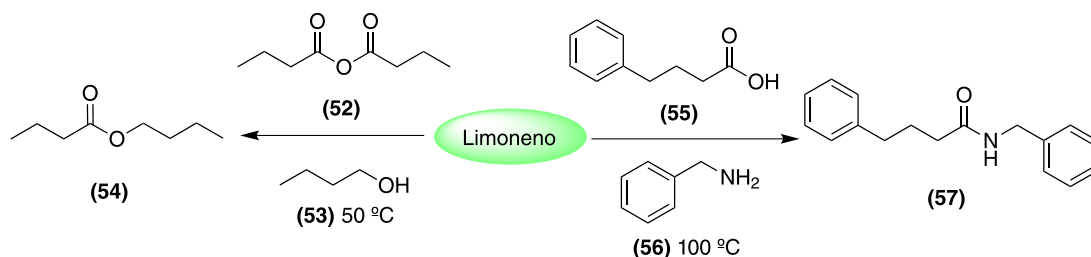
100 °C, sob 20 bar de monóxido de carbono. Um complexo de acetato de paládio ancorado em MCM-41 modificada com 2-aminoetilamino (50) foi utilizado como catalisador heterogêneo. A MCM-41 faz parte de um grupo de peneiras moleculares mesoporosas que podem ser utilizadas como suporte para catalisadores. O protocolo desenvolvido permitiu ainda a recuperação do catalisador por meio de filtração simples e sua reutilização até 8 vezes sem perda significativa no rendimento do produto (51) (Esquema 14). Assim, além de evitar o uso de solventes tóxicos como THF e DMF, o método ainda promove a recuperação e reutilização do catalisador de paládio.

3. Componentes de Óleos Essenciais Empregados como Solventes

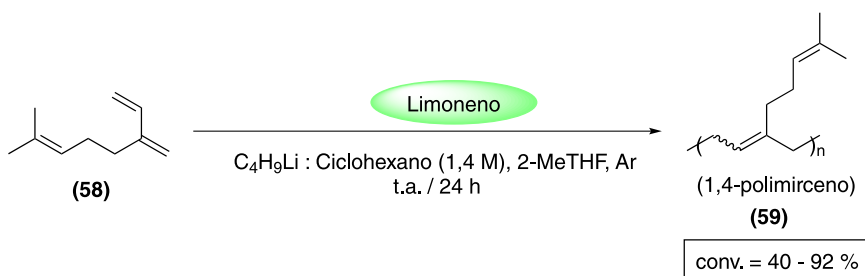
O Brasil ocupa o espaço de maior biodiversidade natural, seja de animais ou de espécies vegetais; estas últimas significam aproximadamente 46.000 espécies espalhadas nos biomas terrestres e ecossistemas marinhos. Apesar desses números existirem, estima-se que a fauna e flora

brasileira não sejam ainda completamente conhecidas, e que existe a possibilidade de diversas espécies ainda não terem sido identificadas.⁷⁰

Apesar da existência dos “*bio-solvents*”, solventes derivados da biomassa que são conhecidos por serem alternativos e sustentáveis,³⁶ ainda há muito a se avançar na busca de solventes naturais. Levando-se em consideração a necessidade do uso de meios reacionais atóxicos e de caráter ambiental, somado à biodiversidade brasileira, utilizar solventes advindos de espécies naturais é uma evolução que oferece características de crescimento que vão de encontro aos princípios da química verde. Nesse contexto, os óleos essenciais são óleos extraídos das plantas principalmente a partir da metodologia por arraste de vapor, sendo que são compostos, em sua grande maioria, por terpenos como monoterpenos, sesquiterpenos, bem como por fenilpropanóides.⁷¹ Dentre os óleos essenciais reportados na literatura, existem compostos presentes neles que podem ser usados como solventes em síntese orgânica, destacando-se o eucaliptol, *d*-limoneno, *p*-cimeno e a mistura de *L*-mentol e timol (Figura 4).



Esquema 15. A inserção do solvente limoneno como uma alternativa verde ao meio reacional



Esquema 16. Aplicação do solvente verde limoneno para polimerização do β -mirceno (58)

3.2. *p*-Cimeno

O *p*-cimeno (*para*-isopropiltolueno) (61) é uma substância presente de forma majoritária em algumas espécies vegetais, como, por exemplo, no óleo essencial da *Lippia thymoides*, planta que manifesta atividades antimicrobianas e antioxidantes. Ademais, é precursor biológico do carvacrol, substância presente no orégano.⁷⁵⁻⁷⁷ Esse bio-solvente também pode ser obtido através do processo de aromatização do *d*-Limoneno (60) em uma reação sem solvente sob irradiação de micro-ondas na presença de catalisadores de sílica-alumina (Figura 5).⁷⁸

Hunt e pesquisadores⁷⁹ testaram diferentes solventes biológicos na esterificação biocatalisada do ácido 2-fenilpropiónico, incluindo o *p*-cimeno como uma alternativa sustentável. A fim de realizar a esterificação quiral foi empregada a enzima lipase Novozyme 435, aos materiais de partida ácido 2-fenilpropiónico (62) e etanol (2). Após 24 horas de reação a 40 °C de temperatura, o protocolo forneceu 86% de conversão do éster (63) quando foi utilizado 4 mL de *p*-cimeno (Esquema 17). Esse resultado foi superior quando comparado aos outros solventes testados no trabalho, como por exemplo: tolueno (63%), acetato de etila (8%) e clorofórmio (34%), e semelhante ao solvente *n*-hexano (84%). Entretanto, já são abordados na literatura,

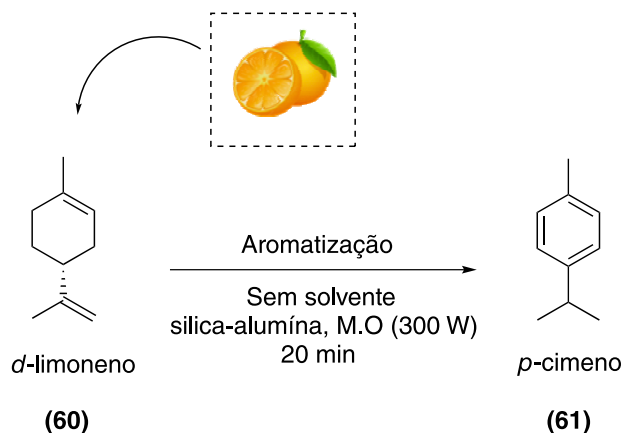
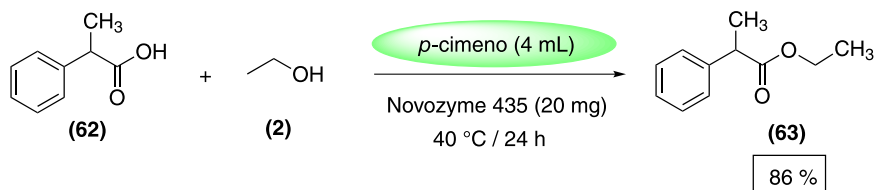


Figura 5. *d*-limoneno, como um precursor natural na obtenção de *p*-cimeno

há algum tempo, estudos toxicológicos direcionados ao *n*-hexano que comprovam que esse solvente apresenta efeitos tóxicos quando ocorre exposição a substância. O conjunto dos fatores torna o *p*-cimeno uma alternativa viável, verde e mais adequada para essa síntese química.⁸⁰

3.3. Eucaliptol

O reflorestamento ambiental surge como uma alternativa



Esquema 17. *p*-cimeno, um solvente verde na esterificação biocatalisada de ácido 2-fenilpropiónico (62)

para implementar e recuperar áreas que foram perdidas pelo desmatamento, seja em decorrência de incêndios ou cortes de árvores propositais.⁸¹ Levando em consideração esses fatores, o uso das árvores de eucalipto para reflorestamento por anos teve ascendência, o que resultou em uma grande área de plantação dessas espécies.⁷⁰ Sendo assim, o principal constituinte do óleo de eucalipto, o eucaliptol, se tornou uma alternativa sustentável e verde quando comparado aos solventes convencionais.

O trabalho de Berteina-Raboin e colaboradores⁸² empregou, pela primeira vez, o eucaliptol como um solvente em três diferentes reações de síntese. Dessa forma, o eucaliptol se mostrou eficiente na reação de acoplamento Csp²-Csp² de Suzuki-Miyaura partindo-se de ácidos borônicos (**16**) e cloretos de arila (**64**) para obtenção dos produtos **17** (Equação A). Se mostrou eficiente também na reação de acoplamento de Sonogashira entre alcinos terminais (**65**) e cloretos de arila (**64**) obtendo-se os produtos de acoplamento Csp²-Csp **66** (Equação B). E, por fim, foi empregado com sucesso na síntese de imidazo[1,2a]-piridinas (**69**) a partir de aminopiridinas (**67**) e 2-bromoacetofenonas (**68**) (Equação C), conforme mostrado no esquema 18. Com isso, é relatado nesse trabalho um dos primeiros usos do eucaliptol como um solvente verde em síntese química.

Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisa⁸³ reportou o emprego do óleo de eucalipto como solvente para a reação de Buchwald-Hartwig. Nesse protocolo, foram utilizadas aminas primárias (**23**) e brometos de arila (**70**) na presença do catalisador acetato de paládio Pd(OAc)₂, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP) como ligante e carbonato de céσιο como base. Os produtos de acoplamento (**19**) foram obtidos em rendimentos que variaram de 43 a 99% em até 48 horas à 110 °C de temperatura (Esquema 19). O protocolo desenvolvido demonstra novamente o potencial

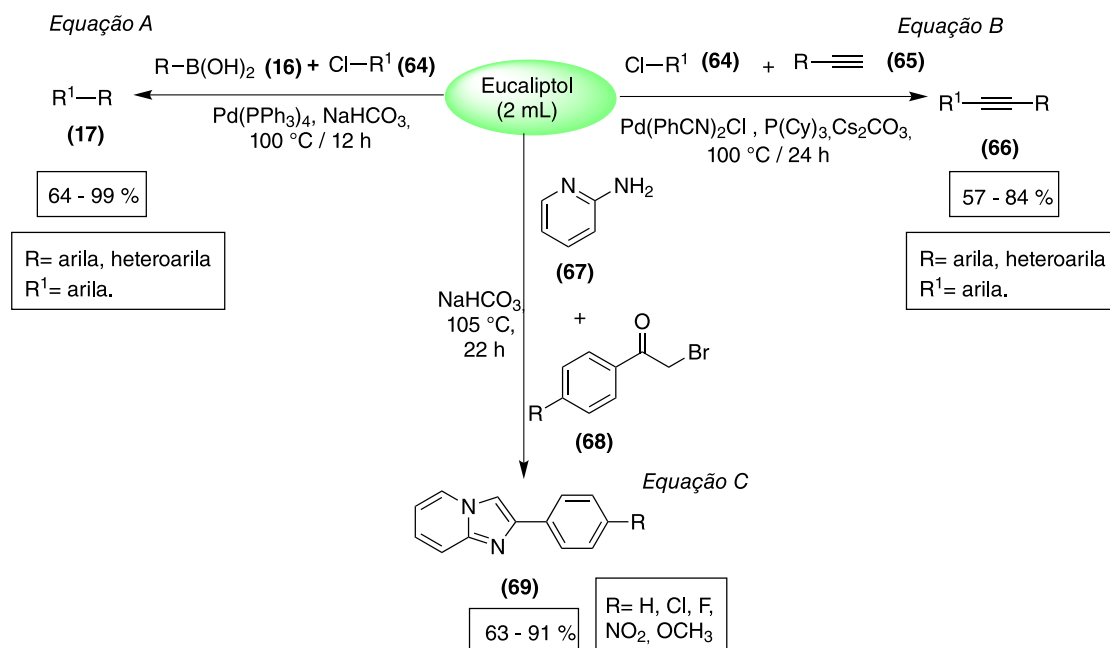
do eucaliptol em ser usado como um solvente verde advindo de fontes naturais.

3.4. L-mentol/Timol

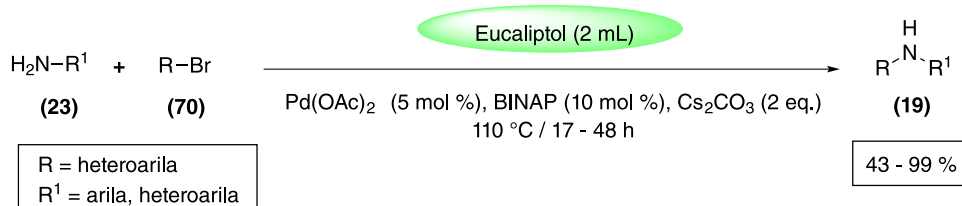
Em 2021 um estudo de Serra e colaboradores,⁸⁴ empregou a mistura eutética de L-mentol e timol como solvente de base biológica. O mentol é um componente presente no óleo essencial da hortelã-pimenta,⁸⁵ enquanto o timol é um dos compostos majoritários do óleo essencial do tomilho (*Thymus vulgaris*).⁸⁶ De maneira conjunta, foram empregados pela primeira vez na síntese de polímeros, materiais com várias aplicações na indústria farmacêutica.⁸⁷ Nesse estudo, foi desenvolvido um método para a polimerização entre o monômero intitulado metilacrilato (**71**) com o etil-2-bromoisobutirato (Ebib) (**72**) na presença de brometo de cobre e tris[2-(dimetilamino)etil]amina (Me₆TREN). A mistura reacional ocorreu em um reator contendo um fio de cobre metálico sob agitação, a uma temperatura de 30 °C (**73**). Diferentes monômeros como o 2-(dimetilamino)etilmetacrilato (**71a**), glicidilmetacrilato (**71b**), 2-hidroxietil acrilato (**71c**), hidroxietilmetacrilato (**71d**), acrilato de éter metílico de poli(etilenoglicol) (**71e**) e metilmetacrilato (**71f**) foram testados para a reação com o Ebib sendo que a taxa de conversão dos monômeros a polímeros variou de 38 a 88% (Esquema 20). A mistura eutética de L-mentol e timol originários da hortelã-pimenta e do tomilho, respectivamente, surge como uma inovação na síntese de polímeros em metodologia *one-pot*.

4. Solventes Derivados de Resíduos Agrícolas

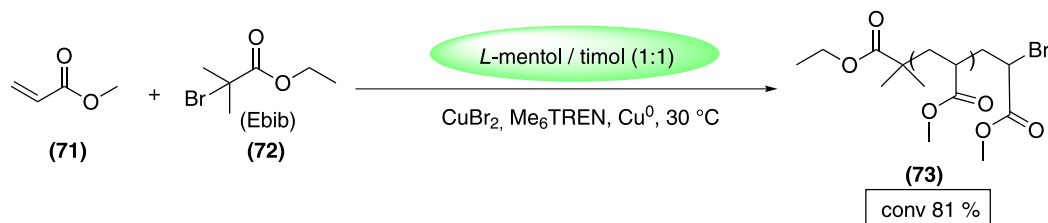
Os solventes advindos de resíduos agrícolas podem ser



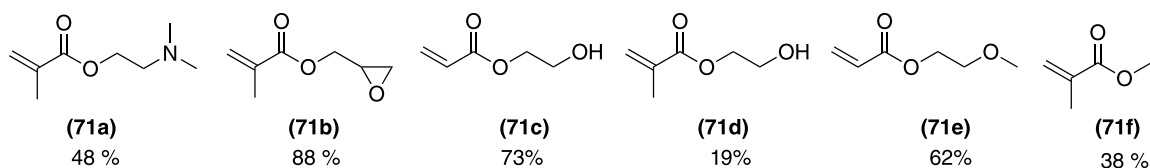
Esquema 18. Diferentes sínteses empregadas por Berteina-Raboin e colaboradores utilizando Eucaliptol como solvente verde



Esquema 19. Uso de óleo de eucalipto como um solvente natural no acoplamento de Buchwald-Hartwig



Monômeros utilizados como material de partida na reação com Ebib:



Esquema 20. L-mentol/timol como meio reacional na síntese de polímeros

encontrados através da sigla AWEs que tem origem do termo em inglês “*extract of agro-waste*”. Estes solventes têm como característica o fato de se enquadrarem nos princípios da química verde que tratam sobre o uso de solventes seguros e o uso de fontes de matéria-prima renováveis.⁸⁸ Palhas de arroz e cascas de diferentes tipos de frutas, como banana, mamão, limão, melão, manga, dentre outros podem ser exemplos de resíduos agrícolas utilizados no preparo dos solventes. Desta forma, conforme ocorre a variação dos insumos, o solvente respectivo carregará características particulares, podendo assim, ter funções adicionais como bases e catalisadores no meio reacional.^{25a}

O preparo deste material ocorre a partir da queima dos resíduos agrícolas, em que as cinzas obtidas nesse processo serão suspensas em água destilada e mantidas em agitação a temperatura ambiente por um período que pode variar de 15 a 120 minutos, dependendo do resíduo utilizado. Posteriormente, essa mistura passa por um processo de filtração e a fase aquosa dará origem ao solvente de extratos de agro resíduos (Figura 6).^{25b,89} A solução obtida após todo o procedimento geralmente apresenta caráter básico, devido as propriedades dos insumos, principalmente por conterem carbonatos de metais alcalinos e hidróxidos.⁹⁰ Além disso, devido a alguns metais presentes nos compostos, estes podem atuar como catalisadores, evitando a adição de catalisadores inorgânicos nos procedimentos de síntese.

Cabe salientar também que, ao adicionar esses solventes, a metodologia desenvolvida torna-se mais ambientalmente adequada e segura. O primeiro fator ocorre em virtude da utilização de materiais biodegradáveis que antes seriam

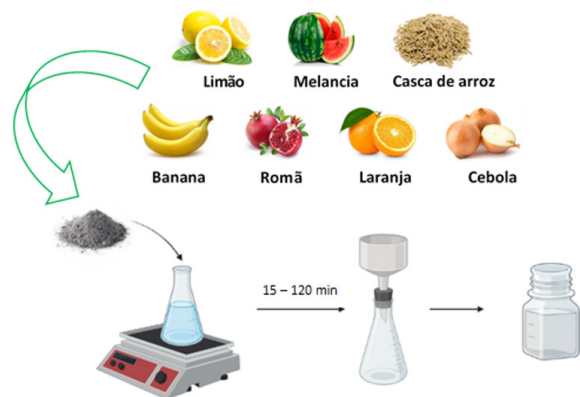


Figura 6. Esquema geral do procedimento de preparo dos solventes a base das cinzas de agro resíduos

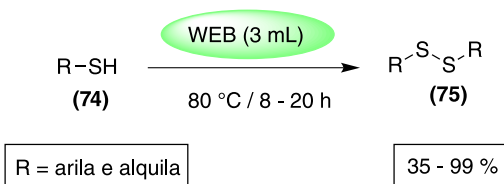
descartados no meio-ambiente. Já o segundo é decorrente do fato destes solventes possuírem baixa toxicidade e não fornecerem riscos ao manipulador, quando comparados a solventes orgânicos.^{25c}

4.1. Extrato de banana (WEB)

No Brasil, a banana está entre as frutas mais consumidas e está entre os cinco países que mais a consomem no mundo; isso faz com que o acúmulo de cascas gerados aumente cada vez mais. Desta forma, visa-se o destino desses agro-resíduos para a produção de solventes, devido as características contidas nesses insumos.⁹¹ Atualmente, sabe-se que os solventes desenvolvidos a partir das cinzas da casca da banana possuem, em sua constituição,

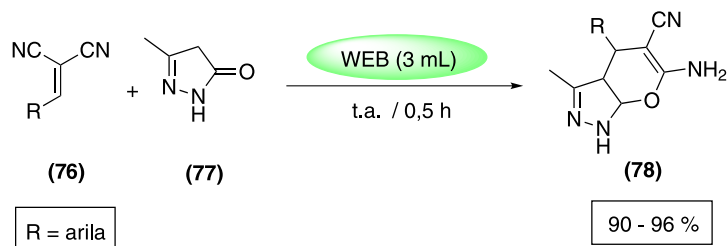
principalmente potássio, cálcio e magnésio, sendo assim, empregado em procedimentos como uma base sustentável e ambientalmente adequada.⁹²⁻⁹³

Neste contexto, Godoi e colaboradores desenvolveram um procedimento para a síntese seletiva de dissulfetos de diorganoíla (**75**) simétricos utilizando como solvente o extrato de cinzas de casca de banana, dispensando a adição de bases e catalisadores no meio reacional. Os produtos desejados (**75**) puderam ser obtidos através da oxidação de tióis (**74**) em atmosfera aberta à 80 °C e em tempos reacionais que variaram de 8 até 20 horas com rendimentos de até 99% (Esquema 21).⁹⁴

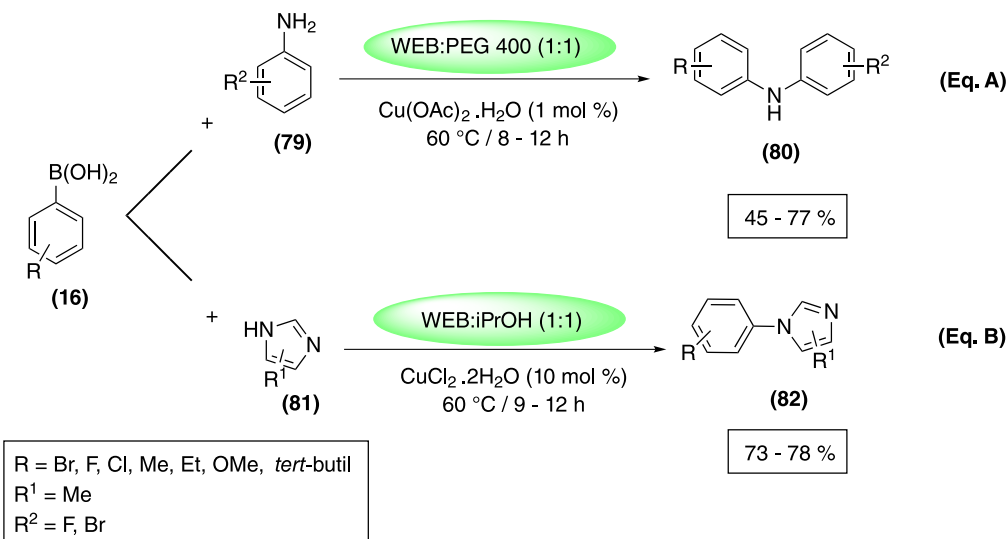


Esquema 21. Síntese de dissulfetos de diorganoíla (**75**)

Em outra abordagem, os extratos das cinzas da banana foram utilizados por Chowhan e colaboradores para o preparo de piranopirazóis (**78**). Partindo-se de malononitrilas (**76**) e pirazolona (**77**) como substratos, a metodologia permitiu a síntese de uma série de compostos dessa classe em rendimentos de até 96% e 30 minutos de reação. O método



Esquema 22. Síntese de piranopirazóis (**78**)



Esquema 23. WEB empregado na *N*-arilação de ácidos borônicos (**16**)

desenvolvido ocorreu satisfatoriamente sem a necessidade de adição de bases, aditivos e catalisadores em razão da composição do extrato obtido a partir das cinzas da casca de banana fornecer essas propriedades no meio (Esquema 22).⁹⁵

Na sequência, outra metodologia sintética viabilizada pela utilização do extrato das cinzas de casca de banana foi para a *N*-arilação de anilinas e imidazóis, desenvolvida por Bora e colaboradores.⁹⁶ Nesse estudo, a formação da ligação carbono-nitrogênio ocorreu a partir da reação de ácidos arilborônicos (**16**) com anilinas (**79**) ou imidazóis (**81**). Para a reação utilizando como substrato a anilina, foi necessário o emprego de PEG 400 como cossolvente e acetato de cobre (II) hidratado (Cu(OAc)₂·H₂O) como catalisador (Equação A, Esquema 23). Já para a funcionalização de imidazóis, o cossolvente ideal para a síntese foi isopropanol e como catalisador foi adicionado cloreto de cobre hidratado (CuCl₂·2H₂O) (Equação B, Esquema 23). O método permitiu a obtenção dos produtos (**80**) e (**82**) em rendimentos satisfatórios e tempos reacionais de até 12 horas na temperatura de 60 °C. O uso do WEB para esta metodologia tem a função além de solvente, como base do meio reacional, visto que esta é indispensável para a formação do produto desejado.⁹⁶

4.2. Extrato aquoso de cinzas de palha de arroz (WERSA)

O arroz é um alimento que se faz presente dia a dia nas

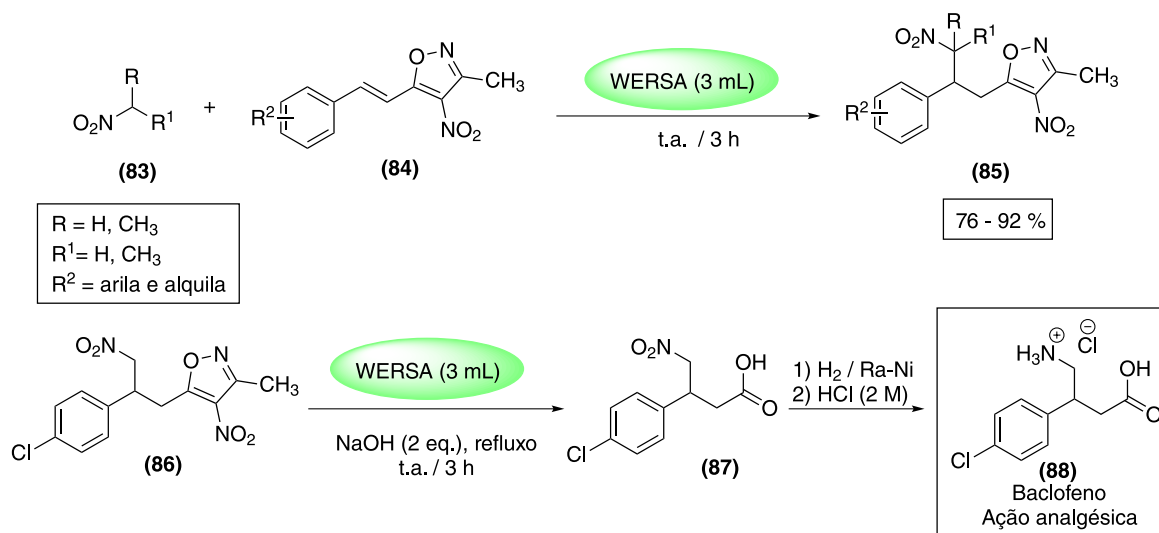
refeições de quase toda população e, portanto, sua produção é extensa em todo o mundo. No entanto, o que se utiliza para consumo são apenas as sementes, a palha da volta é desprezada e vira resíduo agrícola. Sendo assim, visando um destino a esse material, vêm-se utilizando extratos aquosos das cinzas da palha do arroz, a fim de transformá-lo como solvente em diversas reações orgânicas. Os extratos obtidos a partir desta fonte biodegradável possuem em sua constituição altas concentrações de dióxido de silício, óxido de potássio, pentóxido de fósforo, dentre outros.^{25b,97} A presença desses compostos no solvente agrega outras funcionalidades ao meio reacional, podendo atuar como base e/ou catalisador.

No protocolo desenvolvido por Kumar e colaboradores, o extrato aquoso de cinzas de palha de arroz foi empregado como solvente em uma reação de adição de Michael de nitroalcanos (**83**) a derivados de estirilisoaxazóis (**84**). Os produtos de adição puderam ser obtidos em elevados rendimentos, a temperatura ambiente e tempos reacionais de 3 horas. Além disso, com o emprego do solvente advindo de fontes renováveis, o uso de catalisadores no meio reacional foi evitado. Cabe salientar que a metodologia desenvolvida pôde ser aplicada para a síntese do ácido γ -nitrobutírico (**87**), através de um sistema de refluxo com

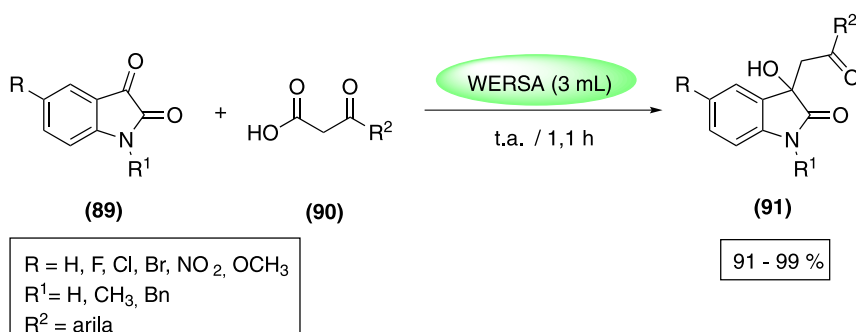
a presença de hidróxido de sódio. Esse composto trata-se de um intermediário essencial para a produção do Baclofeno (**88**), que é um fármaco utilizado como relaxante muscular de ação central e analgésico empregado em cremes tópicos (Esquema 24).⁹⁸⁻⁹⁹

Chowhan e colaboradores, reportaram o uso do extrato aquoso de cinzas de palha de arroz para a síntese dos compostos bioativos 3-hidróxi-oxindóis (**91**). Partindo-se de isatinas (**89**) e β -cetoácidos (**90**) os produtos desejados (**91**) foram obtidos em 70 minutos de reação, a temperatura ambiente e com rendimentos que variaram de 91 a 99%. A adição de bases e catalisadores no meio reacional foi novamente dispensado, em razão dos compostos presentes no extrato das cinzas (Esquema 25).¹⁰⁰

O WERSA foi ainda empregado como solvente na síntese de tioéteres vinílicos (**92**) através de uma tioação de alcinos terminais (**68**) com tióis (**75**), como reportado por Godoi e colaboradores. O procedimento permitiu a síntese dos respectivos produtos a temperatura ambiente e tempos reacionais que variaram de 2 a 7 horas, sendo que os tioéteres vinílicos de estereoquímica Z foram obtidos majoritariamente (Esquema 26). Cabe ressaltar que, o extrato aquoso de cinzas de palha de arroz além de se mostrar um excelente meio reacional, pôde ser reciclado,

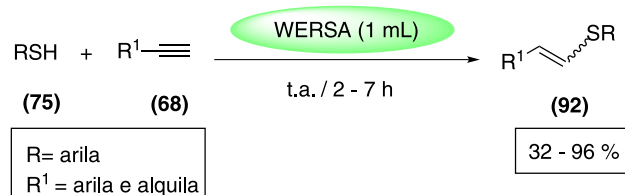


Esquema 24. Síntese do 3-metil-4-nitro-isoaxazóis e do ácido γ -nitrobutírico (**87**) para síntese do Baclofeno (**88**)



Esquema 25. Emprego do extrato aquoso de cinzas de palha de arroz para síntese de 3-hidróxi-oxindóis (**91**)

através da sua recuperação ao final de cada reação e utilizado novamente, sem perda significativa nos rendimentos até o quarto ciclo de recuperação.¹⁰¹



Esquema 26. Síntese de tioésteres vinílicos (92)

4.3. Extratos das cinzas de romã (WEPA)

O consumo de romã está crescendo cada vez mais, devido aos inúmeros benefícios da fruta à saúde.¹⁰² Atualmente, sabe-se que o extrato aquoso das cinzas da casca de romã possui caráter básico, com um pH que varia de 11,7 a 12,1 e constituintes como potássio, cálcio e magnésio.¹⁰³⁻¹⁰⁴ Por essa razão, o seu uso pode ser empregado em substituição à outras bases inorgânicas, visto que seu caráter básico é superior ao K_2CO_3 , composto frequentemente utilizado em reações orgânicas.^{25a}

O trabalho desenvolvido por Venkateswarlu e colaboradores, por exemplo, emprega o extrato aquoso de casca de romã (WEPA) como solvente na reação de homocoplamento oxidativo de ácidos borônicos (16) na síntese de biarilas (17). Os produtos desejados foram obtidos sob catálise de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (acetato de paládio), na concentração de 1 mol%, a temperatura ambiente e em tempos reacionais de até 50 minutos. O solvente oriundo da casca da romã se mostrou eficiente e dispensou a adição de base, ligantes e oxidantes externos no sistema reacional, proporcionando uma maior economia atômica na metodologia proposta. Além disso, a metodologia desenvolvida permitiu empregar cinco diferentes substratos arilboronatos para o acoplamento, como o feniltrifluoroborato de potássio (16a), fenilboronato de dietanolamina (16b), fenilboronato de *N*-metildietanolamina (16c), fenilboronato de pinacol

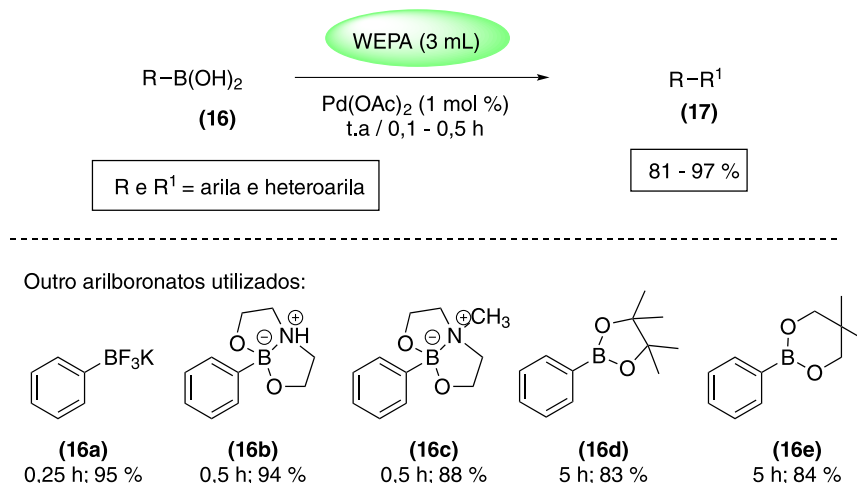
(16d) e o fenilboronato de neopentil glicolato (16e) (Esquema 27).¹⁰⁴

Posteriormente, no trabalho desenvolvido por Venkateswarlu e colaboradores, o extrato aquoso de casca de romã foi empregado nas reações de condensação para a síntese de ciano compostos (95) e 4*H*-piranos (98). Para a síntese dos ciano derivados foram utilizados como materiais de partida aldeídos (93) e compostos β -cianos (94) na presença do agro-resíduo e etanol como cossolvente. A reação ocorreu a temperatura ambiente em tempos reacionais que variaram de 3 a 15 minutos (Equação A, Esquema 28). Já para a síntese dos derivados de 4*H*-piranos, foi adicionado a mistura reacional β -ciano (94) e dicarboxilato de acetileno (97) no meio contendo WEPA e etanol, e subsequente adição de 1,3-dicarbonil/4-hidroxycumarina (96) em até 1 hora (Equação B, Esquema 28). Com isso, foi possível desenvolver uma metodologia empregando solventes obtidos a partir de fontes renováveis em reações com curto tempo reacional e que dispensam aquecimento.¹⁰⁵

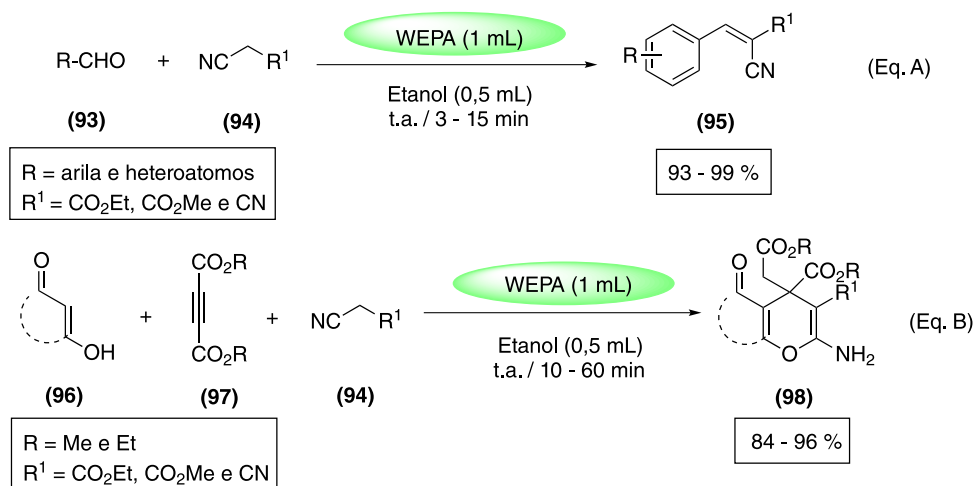
4.4. Extratos oriundos de frutas cítricas

Frutas cítricas como limão, laranja e pomelo são consumidas diariamente, tanto na forma de suco como a fruta em si, devido ao seu potencial nutritivo e o alto teor de vitamina C.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Sendo assim, atualmente, a queima das cascas desses alimentos está sendo empregada para o preparo de solventes biodegradáveis, podendo ser aplicados em diversas transformações orgânicas. A utilização desses extratos, além de surgir como alternativa ao emprego de solventes orgânicos, possibilita a redução de aditivos no meio, visto que esses solventes são ricos em diversos constituintes.

O extrato obtido das cinzas de casca de limão tem em sua composição a presença de ácidos orgânicos fracos, além de altos teores de potássio, cálcio e magnésio.¹⁰⁹ No caso do extrato obtido a partir dos resíduos de casca de laranja, esses tem em maior quantidade compostos como óxido de



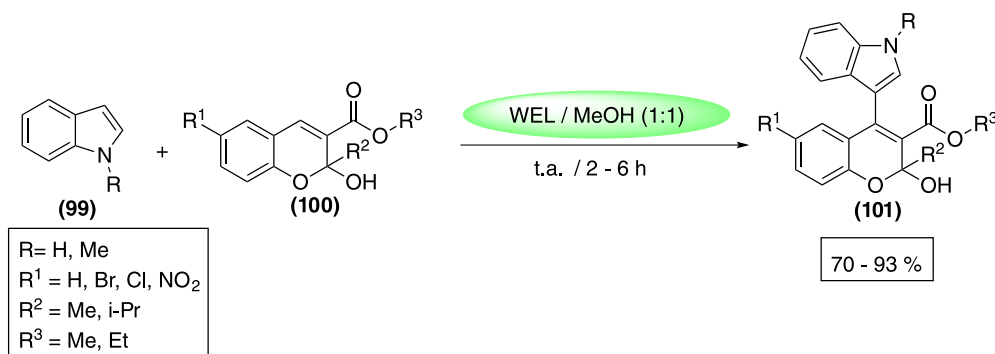
Esquema 27. Síntese de biarilas simétricas (17) em WEPA



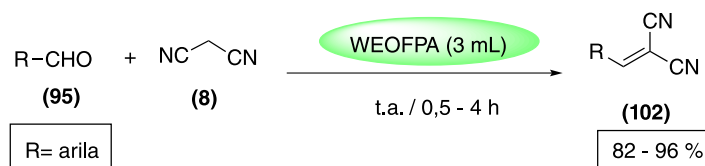
Esquema 28. Reações de condensação como extrato de casca de romã como solvente

potássio, óxido de cálcio e dióxido de silício.¹¹⁰ Já o extrato obtido do pomelo possui a presença de diferentes ácidos na sua composição, como o ácido cafeico, ácido vanílico, ácido gálico e ácido cítrico, o que propicia sua utilização como catalisadores também. Além disso, é possível encontrar alguns íons metálicos como sódio, magnésio, cálcio e potássio.¹¹¹

Lenin e colaboradores utilizaram o resíduo obtido a partir do extrato aquoso de cinzas da casca do limão (WEL) na preparação de alquil-4-(1*H*-indol-3il)-2-alquil-4*H*-cromeno-3-carboxilatos (**101**). O procedimento ocorreu através da reação de formação da ligação C-C entre os derivados de cromeno (**100**) e indóis (**99**) na presença do extrato aquoso, a temperatura ambiente, em até 6 horas. Foi utilizado metanol como cossolvente, para auxiliar na solubilidade dos materiais de partida empregados no meio. O protocolo dispensou a adição de catalisadores e permitiu a obtenção dos produtos desejados em rendimentos de até 93% (Esquema 29).¹¹²

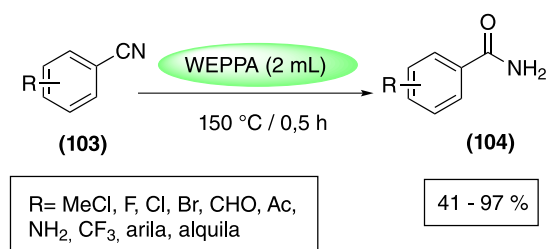


Esquema 29. Síntese de alquil-4-(1*H*-indol-3il)-2-alquil-4*H*-cromeno-3-carboxilatos (**101**)



Esquema 30. Utilização do extrato aquoso de cascas de laranja para reações de Knoevenagel

de forma satisfatória até o quatro ciclo, com perda mínima no rendimento de formação do produto (**104**).¹¹⁴



Esquema 31. Síntese de benzilamidas (**104**)

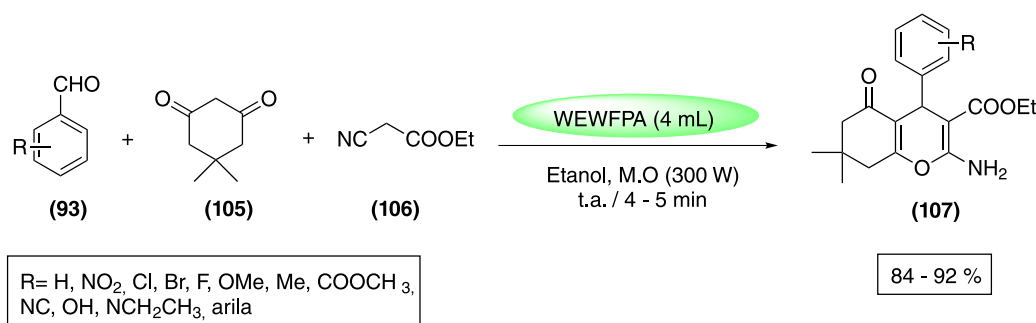
4.5. Extratos de outras fontes

Além dos insumos agrícolas citados anteriormente, já existem descritas metodologias empregando cascas de melancia, cebola, manga, dentre outras, todas relatando como principal vantagem a conservação das propriedades químicas contidas nas cinzas de suas cascas.^{25a-c} Por exemplo, o solvente obtido a partir do extrato aquoso de cinzas de casca de melancia possui um pH de 11,8, característica essa em virtude da presença de alguns óxidos, como potássio, fósforo e cálcio.¹¹⁵ A cebola também foi utilizada para o preparo de solventes a partir da queima de sua casca, esse composto tem como constituintes principais potássio, sódio, magnésio, enxofre e fósforo, o que possibilita sua utilização como catalizador do meio.¹¹⁶⁻¹¹⁷ Já o extrato obtido das cinzas de casca de manga, tem recebido atenção devido características como a presença de óxidos de metais alcalinos, alcalino-terrosos e silício em sua forma livre, essas propriedades fazem com que a atividade catalítica esteja associada a suas ações, além do pH de 10,8, o que proporciona sua atuação como base do meio reacional.¹¹⁸

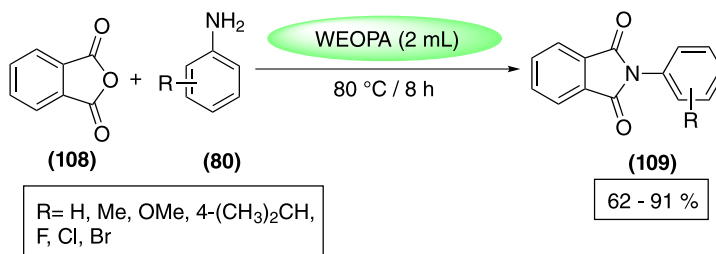
O extrato aquoso das cinzas de casca de melancia (WEWPPA) foi empregado para síntese de derivados de tetra-hidrobenzopirano (**107**) por Kamanna e colaboradores. Os autores realizaram a reação de aldeídos (**93**), dimedona (**105**) e etilcianoacetato (**106**), com etanol como cossolvente, sob irradiação de micro-ondas, a temperatura ambiente e em tempos que variaram de 4 a 5 minutos. Além disso, o extrato pôde ser empregado como catalisador no meio reacional, permitindo ainda, sua recuperação no final da reação, proporcionando uma redução nos materiais de partida utilizados (Esquema 32).¹¹⁵

Cebola é outro insumo agrícola que teve o extrato das cinzas de sua casca (WEOPA) empregado em síntese. Chia e colaboradores reportaram a reação entre anidrido ftálico (**108**) e uma série de anilinas (**80**) para obtenção de derivados de isoindolina-1,3-dionas (**109**), em 8 horas de reação a 80 °C de temperatura. A metodologia desenvolvida permitiu a formação do produto desejado em rendimentos de até 91%, evitando a adição de catalisadores, devido as propriedades apresentadas pelo solvente (Esquema 33). Cabe salientar também que, após a extração, o solvente pôde ser recuperado e utilizado por mais cinco reações, sem perda significativa do rendimento até o 4º ciclo.¹¹⁶

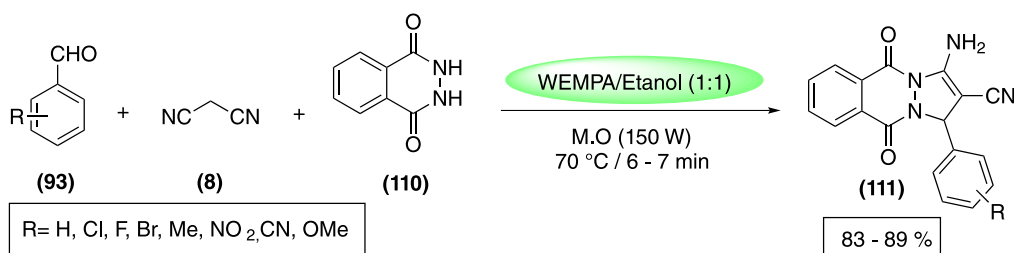
Outro solvente proveniente de fontes renováveis é o extrato aquoso de cinzas de casca de manga (WEMPA). Kamanna e Hiremath desenvolveram um método de síntese de 1*H*-pirazolo[1,2-*b*]ftalazina-5,10-dionas (**111**) a partir da reação *one-pot* entre aldeídos (**93**), malononitrila (**8**) e ftalidrazida (**110**), em que o extrato foi empregado como solvente e catalisador do meio reacional na presença ainda de etanol como cossolvente. A transformação ocorreu sob irradiação de micro-ondas, em tempos de até 7 minutos, e levou a formação dos produtos desejados elevados rendimentos. (Esquema 34).¹¹⁸



Esquema 32. Síntese de derivados de tetra-hidrobenzopirano (**107**)



Esquema 33. Síntese de isoindolina-1,3-diona (**109**)



Esquema 34. Síntese de 1H-pirazolo[1,2-b]ftalazina-5,10-dionas (111)

5. Conclusões

A busca pelo desenvolvimento de metodologias sintéticas ambientalmente adequadas é uma área em franco desenvolvimento, uma vez que a preocupação com as questões ambientais tem aumentado significativamente nos últimos anos. O emprego de solventes obtidos de fontes naturais, por sua vez, emerge como uma importante ferramenta dentro desse contexto e vêm sendo aplicado com sucesso em diversas transformações orgânicas. Além do fato de serem oriundos de matérias-primas de grande abundância na natureza, muitos desses solventes são formados a partir de processos industriais ou agrícolas e reaproveitados, o que poderia diminuir a quantidade de resíduos formados.

Como mencionado anteriormente, muitos desses solventes considerados “verdes” já se mostraram eficazes em síntese orgânica em substituição aos solventes tradicionais. Do ponto de vista da segurança e toxicidade, essas estratégias também acabam sendo interessantes, por apresentarem menor risco de explosões, por serem menos voláteis, e baixas toxicidades. Além disso, muitos desses solventes apresentam reciclabilidade, podendo ser reutilizados sem perda significativa na formação dos produtos desejados.

Assim, a presente revisão abordou os avanços dos últimos 8 anos no desenvolvimento e utilização de substâncias naturais como solventes. O trabalho foi dividido em três tópicos: solventes derivados da biomassa, componentes presentes em óleos essenciais que são empregados como solventes e solventes derivados de resíduos agrícolas. Dentro de cada tópico, abordou-se as formas de obtenção de cada solvente e os métodos sintéticos desenvolvidos aos quais eles foram aplicados. Embora tenha havido muitos avanços dentro desse tema, é de extrema importância que essa área continue em desenvolvimento e novas substâncias possam ser aplicadas como essa finalidade.

Agradecimentos

Os autores são gratos a Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF). JRM e MMG são gratas à CAPES pelas bolsas concedidas.

Referências Bibliográficas

- (a) Saravanan, A.; Kumar, P. S.; Rangasamy, G.; Removal of Toxic Pollutants from Industrial Effluent: Sustainable Approach and Recent Advances in Metal Organic Framework. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2022**. [Crossref]. (b) Axon, S.; James, D. The UN Sustainable Development Goals: How can sustainable chemistry contribute? A view from the chemical industry. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2018**, *13*, 140. [Crossref].
- (a) Damrah, S.; Satrovic, E.; Shawtari, F. A.; How does financial inclusion affect environmental degradation in the six oil exporting countries? The moderating role of information and communication technology. *Frontiers in Environmental Science* **2022**, *10*. [Crossref]. (b) Guzović, Z.; Duić, N.; Piacentino, A.; Markovska, N.; Mathiesen, B. V.; Lund, H.; Paving the way for the Paris Agreement: Contributions of SDEWES science. *Energy* **2022**, 125617. [Crossref]. (c) Borysiak, O.; Wołowiec, T.; Gliszczyński, G.; Brych, V.; Dluhopolskyi, O.; Smart Transition to Climate Management of the Green Energy Transmission Chain. *Sustainability (Switzerland)* **2022**, *14*, 11449. [Crossref]. (d) Mega, V.; *Em Human Sustainable Cities* Springer International Publishing: Cham, 2022. [Crossref]
- (a) Linthorst, J. A.; An overview: Origins and development of green chemistry. *Foundations of Chemistry* **2010**, *12*, 55. [Crossref]. (b) Anastas, P. T.; Allen, D. T.; Twenty-five years of green chemistry and green engineering: The end of the beginning. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2016**, *4*, 5820. [Crossref]. (c) Leclair, J.; Heldebrant, D. J.; A call to (green) arms: A rallying cry for green chemistry and engineering for CO₂ capture, utilisation and storage. *Green Chemistry* **2018**, *20*, 5058. [Crossref]. (d) Shonnard, D. R.; Allen, D. T.; Nguyen, N.; Austin, S. W.; Hesketh, R.; Green Engineering Education through a U.S. EPA/Academia Collaboration. *Environmental Science & Technology* **2003**, *37*, 5453. [Crossref] [PubMed].
- (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice* Oxford University Press, 1998. (b) Anastas, P.; Eghbali, N.; Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 301. [Crossref] [PubMed].
- (a) Santoro, S.; Azeredo, J. B.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Santi, C.; The green side of the moon: Ecofriendly aspects of organoselenium chemistry. *RSC Advances* **2014**, *4*, 31521. [Crossref]. (b) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T.; Green chemistry with selenium reagents: Development of efficient catalytic

- reactions. *Angewandte Chemie - International Edition* **2009**, *48*, 8409. [Crossref] [PubMed]. (c) Santi, M.; Sancineto, L.; Nascimento, V.; Azeredo, J. B.; Orozco, E. V. M.; Andrade, L. H.; Gröger, H.; Santi, C.; Flow biocatalysis: A challenging alternative for the synthesis of APIs and natural compounds. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22*, 1. [Crossref] [PubMed]. (d) Rafique, J.; Rampon, D. S.; Azeredo, J. B.; Coelho, F. L.; Schneider, P. H.; Braga, A. L.; Light-Mediated Seleno-Functionalization of Organic Molecules: Recent Advances. *Chemical Record* **2021**, *21*, 2739. [Crossref] [PubMed]. (e) Egorov, I. N.; Santra, S.; Kopchuk, D. S.; Kovalev, I. S.; Zyryanov, G. v.; Majee, A.; Ranu, B. C.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Ball milling: An efficient and green approach for asymmetric organic syntheses. *Green Chemistry* **2020**, *22*, 302. [Crossref]. (f) Díaz-Ortiz, Prieto, P.; de la Hoz, A.; A Critical Overview on the Effect of Microwave Irradiation in Organic Synthesis. *Chemical Record* **2019**, *19*, 85. [Crossref] [PubMed]. (g) Jad, Y. E.; Kumar, A.; El-Faham, A.; de La Torre, B. G.; Albericio, F.; Green Transformation of Solid-Phase Peptide Synthesis. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2019**, *7*, 3671. [Crossref]. (h) Banik, B. K.; Sahoo, B. M.; *Em Green Approaches in Medicinal Chemistry for Sustainable Drug Design* Elsevier, 2020.
6. Dunn, P. J.; Wells, A.; Williams, M. T.; *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, Wiley, 2010. [Link].
 7. Clarke, C. J.; Tu, W. C.; Levers, O.; Bröhl, A.; Hallett, J. P.; Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes. *Chemical Reviews* **2018**, *118*, 747. [Crossref] [PubMed].
 8. Sheldon, R. A.; Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. *Green Chemistry* **2005**, *7*, 267. [Crossref].
 9. (a) Ahmadi, R.; Ebrahimzadeh, M. A.; Resveratrol – A comprehensive review of recent advances in anticancer drug design and development. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *200*. [Crossref] [PubMed]. (b) Lima, L. M.; Silva, B. N. M. da; Barbosa, G.; Barreiro, E. J.; β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *208*. [Crossref] [PubMed].
 10. Kerton, F.; Marriott, R.; *Em Alternative Solvents for Green Chemistry: Edition 2* Royal Society of Chemistry, 2013, cap. 2. [Crossref].
 11. (a) Sheldon, R. A.; The greening of solvents: Towards sustainable organic synthesis. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2019**, *18*, 13. [Crossref]. (b) Schlosser, P. M.; Bale, A. S.; Gibbons, C. F.; Wilkins, A.; Cooper, G. S.; Human health effects of dichloromethane: Key findings and scientific issues. *Environmental Health Perspectives* **2015**, *123*, 114. [Crossref] [PubMed]. (c) Ross, D.; Metabolic basis of benzene toxicity. *European Journal of Haematology, Supplement* **1996**, *57*, 111. [Crossref].
 12. Petit, P.; Maître, A.; Persoons, R.; Bicout, D. J.; Lung cancer risk assessment for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons in various industries. *Environment International* **2019**, *124*, 109. [Crossref] [PubMed].
 13. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K.; What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry* **2007**, *9*, 927. [Crossref].
 14. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M.; Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organization. *Green Chemistry* **2008**, *10*, 31. [Crossref].
 15. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P.; Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Organic Process Research & Development* **2013**, *17*, 1517. [Crossref].
 16. Henderson, R. K.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D.; Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 854. [Crossref].
 17. Diorazio, L. J.; Hose, D. R. J.; Adlington, N. K.; Toward a More Holistic Framework for Solvent Selection. *Organic Process Research & Development* **2016**, *20*, 760. [Crossref].
 18. (a) Aken, K. V.; Streckowski, L.; Patiny, L.; EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2*, 1. [Crossref]. (b) Hoffmann, V. H.; Hungerbühler, K.; McRae, G. J.; Multiobjective Screening and Evaluation of Chemical Process Technologies. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2001**, *40*, 4513. [Crossref].
 19. Trost, B. M.; The Atom Economy—A Search for Synthetic Efficiency. *Science* **1991**, *254*, 1471. [Crossref] [PubMed].
 20. Sheldon, R. A.; Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 1437. [Crossref] [PubMed].
 21. Sheldon, R. A.; Consider the environmental quotient. *Chemtech* **1994**, *24*, 38. [Crossref].
 22. Klöpffer, W.; Life cycle assessment as part of sustainability assessment for chemicals. *Environmental Science and Pollution Research* **2005**, *12*, 173. [Crossref] [PubMed].
 23. (a) Lim, H. Y.; Dolzhenko, A. V.; Gluconic acid aqueous solution: A bio-based catalytic medium for organic synthesis. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **2021**, *21*. [Crossref]. (b) Albuquerque, D.; Teixeira, W.; Narayanaperumal, S.; Schwab, R.; Recent Developments on Palladium-Catalyzed Carbonylation Reactions in Renewable Solvents. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2022**. [Crossref]. (c) Gu, Y.; Jérôme, F.; Bio-based solvents: An emerging generation of fluids for the design of eco-efficient processes in catalysis and organic chemistry. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 9550. [Crossref] [PubMed]. (d) Santoro, S.; Marrocchi, A.; Lanari, D.; Ackermann, L.; Vaccaro, L.; Towards Sustainable C–H Functionalization Reactions: The Emerging Role of Bio-Based Reaction Media. *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24*, 13383. [Crossref] [PubMed]. (e) Sydnes, M. O.; Green Bio-Based Solvents in C–C Cross-Coupling Reactions. *Current Green Chemistry* **2019**, *6*, 96. [Crossref]. (f) García, J. I.; García-Marín, H.; Pires, E.; Glycerol based solvents: Synthesis, properties and applications. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 1007. [Crossref]. (g) Lei, P.; Mu, Y.;

- Wang, Y.; Wang, Y.; Ma, Z.; Feng, J.; Liu, X.; Szostak, M.; Green Solvent Selection for Suzuki-Miyaura Coupling of Amides. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2021**, *9*, 552. [Crossref].
- (h) Azeredo, J. B.; Thedy, M. E. C.; Godoi, M.; Keller, M. H.; de Souza, B. S.; Roehrs, J. A.; Polysorbate 80/UHP as a recyclable, bio-degradable and metal-free safer system for the fast oxidation of thiols. *Tetrahedron Letters* **2022**, *100*. [Crossref].
24. (a) Singh, M. B.; Kumar, V. S.; Chaudhary, M.; Singh, P.; A mini review on synthesis, properties and applications of deep eutectic solvents. *Journal of the Indian Chemical Society* **2021**, *98*. [Crossref]. (b) Jessop, P. G. Searching for green solvents. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 1391. [Crossref]. (c) Hamidinasab, M.; Ahadi, N.; Bodaghifard, M. A.; Brahmachari, G.; Sustainable and Bio-Based Catalysts for Multicomponent Organic Synthesis: An Overview. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2022**, *1*. [Crossref]. (d) Calvo-Flores, F. G.; Monteagudo-Arrebola, M. J.; Dobado, J. A.; Isac-García, J.; Green and Bio-Based Solvents. *Topics in Current Chemistry* **2018**, *376*. [Crossref] [PubMed].
25. (a) Sarmah, D.; Borah, K. K.; Bora, U.; Aqueous extracts of biomass ash as an alternative class of Green Solvents for organic transformations: A review update. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **2021**, *24*, 100551. [Crossref]. (b) Peixoto, M. L. B.; Silva, C. H. L.; Godoi, M.; Generation of new carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds mediated by agro-waste extracts: a review. *Environmental Chemistry Letters* **2022**, *20*, 841. [Crossref]. (c) Venkateswarlu, K.; Ashes from organic waste as reagents in synthetic chemistry: a review. *Environmental Chemistry Letters* **2021**, *19*, 3887. [Crossref]. (d) Patil, U. P.; Patil, S. S.; Natural Feedstock in Catalysis: A Sustainable Route Towards Organic Transformations. *Topics in Current Chemistry* **2021**, *379*, 36. [Crossref].
26. Desimone, J. M.; Practical Approaches to Green Solvents. *Science* **2002**, *297*, 799. [Crossref].
27. Leitner, W.; Green Solvents-Progress in science and application. *Green Chemistry* **2009**, *11*, 603. [Crossref].
28. García-Álvarez, J.; Hevia, E.; Capriati, V.; The Future of Polar Organometallic Chemistry Written in Bio-Based Solvents and Water. *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24*, 14854. [Crossref].
29. (a) Lewandowski, I.; *Bioeconomy: Shaping the transition to a sustainable, biobased economy*, Springer International Publishing, 2017. (b) Vassilev, S. v.; Baxter, D.; Andersen, L. K.; Vassileva, C. G.; An overview of the chemical composition of biomass. *Fuel* **2010**, *89*, 913. [Crossref].
30. Sánchez, J.; Curt, M. D.; Robert, N.; Fernández, J.; *The Role of Bioenergy in the Emerging Bioeconomy: Resources, Technologies, Sustainability and Policy*, Elsevier, 2019.
31. Goldemberg, J.; Biomassa e Energia. *Química Nova* **2009**, *32*, 582. [Crossref].
32. Glossman-Mitnik, D.; Maciejewska, M.; *Solvents, Ionic Liquids and Solvent Effects*, London: IntechOpen, 2020. [Crossref].
33. Lora, E.; Andrade, R.; Martínez, J.; Haikal Leite, M. A.; Rocha, M.; Sales, C.; Mendoza, M.; Coral, D.; Em: *Biocombustíveis*; Lora, E.; Venturini, O. J., eds.; Interciência, 2012, cap. 6.
34. Warnecke, R.; Gasification of biomass: comparison of fixed bed and fluidized bed gasifier. *Biomass and Bioenergy* **2000**, *18*, 489. [Crossref].
35. Santiago, B. L. S.; Rodrigues, F. D. Á.; Processamento de biomassa lignocelulósica para produção de etanol: uma revisão. *The Journal of Engineering and Exact Sciences* **2017**, *3*, 1011. [Crossref].
36. Calvo-Flores, F. G.; Monteagudo-Arrebola, M. J.; Dobado, J. A.; Isac-García, J.; Green and Bio-Based Solvents. *Topics in Current Chemistry* **2018**, *376*. [Crossref].
37. Hernáiz, M. J.; Alcántara, A. R.; García, J. I.; Sinisterra, J. V.; Applied biotransformations in green solvents. *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16*, 9422. [Crossref].
38. (a) Santoro, S.; Ferlin, F.; Luciani, L.; Ackermann, L.; Vaccaro, L.; Biomass-derived solvents as effective media for cross-coupling reactions and C-H functionalization processes. *Green Chemistry* **2017**, *19*, 1601. [Crossref]. (b) Gevorgyan, A.; Hopmann, K. H.; Bayer, A.; Exploration of New Biomass-Derived Solvents: Application to Carboxylation Reactions. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 2080. [Crossref].
39. Shanab, K.; Neudorfer, C.; Schirmer, E.; Spreitzer, H.; Green Solvents in Organic Synthesis: An Overview. *Current Organic Chemistry* **2013**, *17*, 1179. [Crossref].
40. (a) Thurow, S.; Penteadó, F.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Metal and base-free synthesis of arylselanyl anilines using glycerol as a solvent. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 3854. [Crossref]. (b) Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Catalyst-free synthesis of benzodiazepines and benzimidazoles using glycerol as recyclable solvent. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 4132. [Crossref]. (c) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Shameem Sultana, S.; Ramakrishna Reddy, N.; Poly(ethylene glycol) (PEG) as a Reusable Solvent Medium for Organic Synthesis. Application in the Heck Reaction. *Organic Letters* **2002**, *4*, 4399. [Crossref].
41. Neto, J. S. S.; Balaguez, R. A.; Franco, M. S.; de Sá Machado, V. C.; Saba, S.; Rafique, J.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L.; Trihaloisocyanuric acids in ethanol: an eco-friendly system for the regioselective halogenation of imidazo-heteroarenes. *Green Chemistry* **2020**, *22*, 3410. [Crossref].
42. Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Base-free oxidation of thiols to disulfides using selenium ionic liquid. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 640. [Crossref].
43. Pereira, C. S. M.; Silva, V. M. T. M.; Rodrigues, A. E.; Ethyl lactate as a solvent: Properties, applications and production processes – a review. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 2658. [Crossref].
44. Dolzhenko, A. V.; Ethyl lactate and its aqueous solutions as sustainable media for organic synthesis. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **2020**, *18*. [Crossref].
45. Delgado, P.; Sanz, M. T.; Beltrán, S.; Núñez, L. A.; Ethyl lactate production via esterification of lactic acid with ethanol combined with pervaporation. *Chemical Engineering Journal* **2010**, *165*, 693. [Crossref].
46. Bhat, P.; Shridhar, G.; Ladage, S.; Ravishankar, L.; An eco-friendly synthesis of 2-pyrazoline derivatives catalysed by

- CeCl₃·7H₂O. *Journal of Chemical Sciences* **2017**, *129*, 1441. [Crossref].
47. Zhang, M.; Fu, Q. Y.; Gao, G.; He, H. Y.; Zhang, Y.; Wu, Y. S.; Zhang, Z. H.; Catalyst-Free, Visible-Light Promoted One-Pot Synthesis of Spirooxindole-Pyran Derivatives in Aqueous Ethyl Lactate. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering* **2017**, *5*, 6175. [Crossref].
 48. Lin, Y.; Wan, J. P.; Liu, Y.; Synthesis of 3-halochromones with simple KX halogen sources enabled by: In situ halide oxidation. *New Journal of Chemistry* **2020**, *44*, 8120. [Crossref].
 49. Sherwood, J.; de Bruyn, M.; Constantinou, A.; Moity, L.; McElroy, C. R.; Farmer, T. J.; Duncan, T.; Raverty, W.; Hunt, A. J.; Clark, J. H.; Dihydrolevoglucosenone (Cyrene®) as a bio-based alternative for dipolar aprotic solvents. *Chemical Communications* **2014**, *50*, 9650. [Crossref].
 50. Kong, D.; Dolzhenko, A. V.; Cyrene®: A bio-based sustainable solvent for organic synthesis. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **2022**, *25*. [Crossref].
 51. Camp, J. E.; Bio-available Solvent Cyrene: Synthesis, Derivatization, and Applications. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3048. [Crossref].
 52. Dolzhenko, A. V.; Em *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*, Elsevier, 2021, cap. 12.
 53. Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L.; Highly active palladium catalysts for Suzuki coupling reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 9550. [Crossref].
 54. Wilson, K. L.; Murray, J.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B.; Cyrene® as a Bio-Based Solvent for the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling. *Synlett* **2018**, *29*, 650. [Crossref].
 55. Roughley, S. D.; Jordan, A. M.; The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 3451. [Crossref].
 56. Wilson, K. L.; Murray, J.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B.; Cyrene® as a bio-based solvent for HATU mediated amide coupling. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 2851. [Crossref].
 57. Bousfield, T. W.; Pearce, K. P. R.; Nyamini, S. B.; Angelis-Dimakis, A.; Camp, J. E.; Synthesis of amides from acid chlorides and amines in the bio-based solvent Cyrene™. *Green Chemistry* **2019**, *21*, 3675. [Crossref].
 58. Yong, K. J.; Wu, T. Y.; Lee, C. B. T. L.; Lee, Z. J.; Liu, Q.; Jahim, J. M.; Zhou, Q.; Zhang, L.; Furfural production from biomass residues: Current technologies, challenges and future prospects. *Biomass and Bioenergy* **2022**, *161*. [Crossref].
 59. Cai, C. M.; Zhang, T.; Kumar, R.; Wyman, C. E.; Integrated furfural production as a renewable fuel and chemical platform from lignocellulosic biomass. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* **2014**, *89*, 2. [Crossref].
 60. Machado, G.; Leon, S.; Santos, F.; Lourega, R.; Dullius, J.; Mollmann, M. E.; Eichler, P.; Literature Review on Furfural Production from Lignocellulosic Biomass. *Natural Resources* **2016**, *07*, 115. [Crossref].
 61. Makhubela, B. C. E.; Darkwa, J.; The role of noble metal catalysts in conversion of biomass and bio-derived intermediates to fuels and chemicals. *Johnson Matthey Technology Review* **2018**, *62*, 4. [Crossref].
 62. (a) Zeitsch, K. J.; *The chemistry and technology of furfural and its many by-products*, Amsterdam: Elsevier, 2000. (b) Dutta, S.; De, S.; Saha, B.; Alam, M. I.; Advances in conversion of hemicellulosic biomass to furfural and upgrading to biofuels. *Catalysis Science and Technology* **2012**, *2*, 2025. [Crossref]. (c) Yan, K.; Wu, G.; Lafleur, T.; Jarvis, C.; Production, properties and catalytic hydrogenation of furfural to fuel additives and value-added chemicals. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2014**, *38*, 663. [Crossref].
 63. Sicaire, A.-G.; Vian, M. A.; Filly, A.; Li, Y.; Bily, A.; Chemat, F.; Em *Alternative Solvents for Natural Products Extraction* 2014, cap. 12. [Crossref].
 64. Corma Canos, A.; Iborra, S.; Vely, A.; Chemical routes for the transformation of biomass into chemicals. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 2411. [Crossref].
 65. Pace, V.; Hoyos, P.; Castoldi, L.; Domínguez De María, P.; Alcántara, A. R.; 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF): A biomass-derived solvent with broad application in organic chemistry. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1369. [Crossref].
 66. Le Phuong, H. A.; Cseri, L.; Whitehead, G. F. S.; Garforth, A.; Budd, P.; Szekely, G.; Environmentally benign and diastereoselective synthesis of 2,4,5-trisubstituted-2-imidazolines. *RSC Advances* **2017**, *7*, 53278. [Crossref].
 67. Mandal, P. S.; Vijay Kumar, A.; A room temperature one-pot Knoevenagel-Chan-Evans-Lam coupling reaction for synthesis of N-aryl-2-Iminocoumarins in bio-mass-derived green solvent 2-methylTHF. *Tetrahedron Letters* **2019**, *60*. [Crossref].
 68. Gui, Q. W.; Teng, F.; Li, Z. C.; Xiong, Z. Y.; Jin, X. F.; Lin, Y. W.; Cao, Z.; He, W. M.; Visible-light-initiated tandem synthesis of difluoromethylated oxindoles in 2-MeTHF under additive-, metal catalyst-, external photosensitizer-free and mild conditions. *Chinese Chemical Letters* **2021**, *32*, 1907. [Crossref].
 69. Hao, W.; Xu, Z.; Zhou, Z.; Cai, M.; Recyclable Heterogeneous Palladium-Catalyzed Cyclocarbonylation of 2-Iodoanilines with Acyl Chlorides in the Biomass-Derived Solvent 2-Methyltetrahydrofuran. *Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85*, 8522. [Crossref].
 70. Biodiversidade — Ministério do Meio Ambiente. Disponível em: <<https://www.gov.br/mma/pt-br/assuntos/biodiversidade>>. Acesso em: 24 julho 2022.
 71. Bizzo, H. R.; Hovell, A. M. C.; Rezende, C. M.; Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Química Nova* **2009**, *32*, 588. [Crossref].
 72. Boutekedjiret, C.; Vian, M.A.; Chemat, F.; Em *Alternative Solvents for Natural Products Extraction*; Chemat, F.; Vian, M., eds; Springer: Berlin, Heidelberg, 2014. [Crossref].
 73. Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Sherwood, J.; A quantitative comparison between conventional and bio-derived solvents from citrus waste in esterification and amidation kinetic studies. *Green Chemistry* **2012**, *14*, 90. [Crossref].
 74. Dev, A.; Rösler, A.; Schlaad, H.; Limonene as a renewable unsaturated hydrocarbon solvent for living anionic polymerization of β-myrcene. *Polymer Chemistry* **2021**, *12*, 3084. [Crossref].
 75. Silva, F. S.; Menezes, P. M. N.; de Sá, P. G. S.; Oliveira, A. L. S.;

- Souza, E. A. A.; Bamberg, V. M.; Oliveira, H. R.; Oliveira, S. A.; Araújo, R. E.; Uetanabaro, A. P. T.; Silva, T. R. S.; Almeida, J. R. G. S.; Lucchese, A. M.; Pharmacological basis for Traditional Use of the *Lippia Thymoides*. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* **2015**. [[Crossref](#)].
76. Krepsky, B. P.; Neves, S. C. D.; Santana, N. G.; Variação intraespecífica na composição e teor do óleo essencial de *Lippia thymoides*. *Revista Fitos* **2021**, *15*, 192. [[Crossref](#)].
77. Cardona, L. F. V.; Díaz, J. C. Q.; Extracción y caracterización de aceite esencial de orégano, especie *Plectranthus amboinicus*, a partir de cultivos orgánicos del Magdalena Medio en Colombia. *Brazilian Journal of Animal Environmental Research* **2022**, *5*, 550. [[Crossref](#)].
78. Martín-Luengo, M. A.; Yates, M.; Martínez Domingo, M. J.; Casal, B.; Iglesias, M.; Esteban, M.; Ruiz-Hitzky, E.; Synthesis of *p*-cymene from limonene, a renewable feedstock. *Applied Catalysis B: Environmental* **2008**, *81*, 218. [[Crossref](#)].
79. Lemhoff, A.; Sherwood, J.; McElroy, C. R.; Hunt, A. J.; Towards sustainable kinetic resolution, a combination of bio-catalysis, flow chemistry and bio-based solvents. *Green Chemistry* **2018**, *20*, 136. [[Crossref](#)].
80. Olle, R. D.; Toxicology of *n*-hexane. *Revista brasileira de saúde ocupacional* **1986**, *14*, 12. [[Crossref](#)].
81. Häckl, K.; Kunz W.; Some aspects of green solvents. *Comptes Rendus Chimie* **2018**, *21*, 572. [[Crossref](#)].
82. Campos, J. F.; Scherrmann, M.-C.; Berteina-Raboin, S.; Eucalyptol: A new solvent for the synthesis of heterocycles containing oxygen, sulfur and nitrogen. *Green Chemistry* **2019**, *21*, 1531. [[Crossref](#)].
83. Campos, J. F.; Berteina-Raboin, S.; Eucalyptol as a bio-based solvent for Buchwald-Hartwig reaction on O,S,N-Heterocycles. *Catalysts* **2019**, *9*, 840. [[Crossref](#)].
84. Pereira, V. A.; Mendonça, P. V.; Coelho, J. F. J.; Serra, A. C.; *L*-menthol and thymol eutectic mixture as a bio-based solvent for the “one-pot” synthesis of well-defined amphiphilic block copolymers by ATRP. *Polymer* **2022**, *242*, 124586. [[Crossref](#)].
85. Costa, A. G.; Chagas, J. H.; Pinto, J. E. B. P.; Bertolucci, S. K. V.; Vegetative growth and yield of essential oil of peppermint grown under nets. *Pesquisa Agropecuária Brasileira* **2012**, *47*, 534. [[Crossref](#)].
86. Miranda, C. A. S. F.; Cardoso, M. G.; Carvalho, M. L. M.; Machado, S. M. F.; Andrade, M. A.; Oliveira, C. M.; Análise comparativa do potencial alelopático do óleo essencial de *Thymus vulgaris* e seu constituinte majoritário na germinação e vigor de sementes de alface (*Lactuca sativa* L.). *e-xacta* **2015**, *8*, 45. [[Crossref](#)].
87. Villanova, J. C. O.; Oréfice, R. L.; Cunha, A. S.; Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros* **2010**, *20*, 51. [[Crossref](#)].
88. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Ferreira Batista, A. C.; Da Cruz Silveira, C.; “Green chemistry” – Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Química Nova* **2003**, *26*, 123. [[Crossref](#)].
89. Deka, D. C.; Neog, S. R.; Deka, D. C.; Salt substitute from banana plant (*Musa-balbisiana Colla*). *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **2013**, *5*, 155. [[Link](#)].
90. Sarmah, M.; Mondal, M.; Bora, U.; Agro-Waste Extract Based Solvents: Emergence of Novel Green Solvent for the Design of Sustainable Processes in Catalysis and Organic Chemistry. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 5180. [[Crossref](#)].
91. Boruah, P. R.; Ali, A. A.; Saikia, B.; Sarma, D.; A novel green protocol for ligand free Suzuki – Miyaura cross-coupling reactions in WEB at room temperature. *Green Chemistry* **2015**, *17*, 1442. [[Crossref](#)].
92. Deka, D. C.; Talukdar, N. N.; Chemical and spectroscopic investigation of Kolakhar and its commercial importance. *Indian Journal of Traditional Knowledge* **2007**, *6*, 72. [[Link](#)].
93. Dewan, A.; Sarmah, M.; Bora, U.; Thakur, A. J.; A green protocol for ligand, copper and base free Sonogashira cross-coupling reaction. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 3760. [[Crossref](#)].
94. Leitemberger, A.; Böhs, L. M. C.; Rosa, C. H.; Silva, C.; Galetto, F. Z.; Godoi, M.; Synthesis of Symmetrical Diorganyl Disulfides Employing WEB as an Eco-friendly Oxidative System. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 7686. [[Crossref](#)].
95. Dwivedi, K. D.; Borah, B.; Chowhan, L. R.; Ligand Free One-Pot Synthesis of Pyrano[2,3-*c*]pyrazoles in Water Extract of Banana Peel (WEB): A Green Chemistry Approach. *Frontiers in Chemistry* **2020**, *7*, 944. [[Crossref](#)].
96. Mahanta, A.; Thakur, A. J.; Bora, U.; Effective utilization of basic nature of WEB in copper catalyzed Chan-Lam N-arylation reaction under ligand free conditions. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry* **2021**, *4*, 100093. [[Crossref](#)].
97. Jenkins, B. M.; Bakker, R. R.; Wei, J. B.; On the properties of washed straw. *Biomass and Bioenergy* **1996**, *10*, 177. [[Crossref](#)].
98. Kumar, N. S.; Bheeram, V. R.; Mukkamala, S. B.; Rao, L. C.; Vasantha, R.; An Efficient and Environmentally Benign Protocol for the 1,6-Michael Addition of Nitroalkanes to 3-Methyl-4-nitro-5-styrylisoxazoles in WERSA. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 1915. [[Crossref](#)].
99. Camps, P.; Muñoz-Torrero, D.; Sánchez, L.; Synthesis of both enantiomers of baclofen using (*R*)- and (*S*)-*N*-phenylpantolactam as chiral auxiliaries. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2039. [[Crossref](#)].
100. Dwivedi, K. D.; Reddy, M. S.; Kumar, N. S.; Chowhan, L. R.; Facile Synthesis of 3-Hydroxy Oxindole by a Decarboxylative Aldol Reaction of β -Ketoacid and Isatin in WERSA. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 8602. [[Crossref](#)].
101. Godoi, M.; Leitemberger, A.; Böhs, L. M. C.; Silveira, M. V.; Rafique, J.; D’Oca, M. G. M.; Rice straw ash extract, an efficient solvent for regioselective hydrothiolation of alkynes. *Environmental Chemistry Letters* **2019**, *17*, 1441. [[Crossref](#)].
102. Vučić, V.; Grabež, M.; Trchounian, A.; Arsić, A.; Composition and Potential Health Benefits of Pomegranate: A Review. *Current Pharmaceutical Design* **2019**, *25*, 1817. [[Crossref](#)].
103. Lakshmidivi, J.; Appa, R. M.; Naidu, B. R.; Prasad, S. S.; Sarma, L. S.; Venkateswarlu, K.; WEPA: a bio-derived medium for added base, π -acid and ligand free Ullmann coupling of aryl halides using Pd(OAc)₂. *Chemical Communications* **2018**, *54*, 12333. [[Crossref](#)].
104. Appa, R. M.; Lakshmidivi, J.; Naidu, B. R.; Venkateswarlu, K.; Pd-catalyzed oxidative homocoupling of arylboronic acids in WEPA: A sustainable access to symmetrical biaryls under added

- base and ligand-free ambient conditions. *Molecular Catalysis* **2021**, *501*, 111366. [[Crossref](#)].
105. Lakshmidēvi, J.; Naidu, R. B.; Venkateswarlu, K.; A rapid-room temperature synthesis of α -cyanoacrylates, α -cyanoacrylonitriles and 4H-pyrans using water extract of pomegranate ash as catalytic media. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **2022**, *25*, 100610. [[Crossref](#)].
 106. Jana, P.; Sureshrao, P. A.; Sahu, R. S.; Sureshrao, A.; Medicinal and Health Benefits of Lemon. *Journal of Science and Technology* **2021**, *6*, 16. [[Crossref](#)].
 107. Alharbi, M. H.; Lamport, D. J.; Dodd, G. F.; Saunders, C.; Harkness, L.; Butler, L. T.; Spencer, J. P. E.; Flavonoid-rich orange juice is associated with acute improvements in cognitive function in healthy middle-aged males. *European Journal of Nutrition* **2016**, *55*, 2021. [[Crossref](#)].
 108. Li, S.; Xi, L.; Dan, H.; Xi, Q.; Sun, G.; Wang, Z.; The Comparative Study of Three Types of Ai-wan Pomelo Nutrients and Economic Benefit Analysis. *Advances in Economics, Business and Management Research* **2019**, *80*, 214. [[Crossref](#)].
 109. Kantharaju, K.; Khatavi, S. Y.; Microwave Accelerated Synthesis of 2-Amino-4H-Chromenes Catalyzed by WELFSA: A Green Protocol. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 5016. [[Crossref](#)].
 110. Changmai, B.; Sudarsanam, P.; Rokhum, L.; Biodiesel production using a renewable mesoporous solid catalyst. *Industrial Crops and Products* **2020**, *145*, 111911. [[Crossref](#)].
 111. Tamuli, K. J.; Dutta, D.; Nath, S.; Bordoloi, M.; A Greener and Facile Synthesis of Imidazole and Dihydropyrimidine Derivatives under Solvent-Free Condition Using Nature-Derived Catalyst. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 7787. [[Crossref](#)].
 112. Vasantha, R.; Lenin, D. V.; Rao, L. C.; Kumar N. S.; Water Extract of Lemon (WEL) as a Promoter: Green and Regioselective Synthesis of Alkyl-4-(1H-indol-3-yl)-2-alkyl-4H-chromene-3-carboxylates Using 4H-chromenes and Indoles. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 14004. [[Crossref](#)].
 113. Badiger, K. B.; Kamanna, K.; Knoevenagel condensation reaction catalysed by agro-waste extract as a greener solvent catalyst. *Organic Communications* **2021**, *14*, 81. [[Crossref](#)].
 114. Sun, Y.; Jin, W.; Liu, C.; Trash to Treasure: Eco-Friendly and Practical Synthesis of Amides by Nitriles Hydrolysis in WEPPA. *Molecules* **2019**, *24*, 3838. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)].
 115. Badiger, K. B.; Sannegowda L. K.; Kamanna, K.; Microwave-assisted one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyrans in the presence of WEWFPA and their electrochemical studies. *Organic Communications* **2022**, *15*, 148. [[Crossref](#)].
 116. Chia, P. W.; Chee, P. S.; Aziz, M. H.; Radzi, S. A. M.; Yong, F. S. J.; Kan, S. Y.; Water extract of onion peel ash: An efficient green catalytic system for the synthesis of isoindoline-1,3-dione derivatives. *Malaysian Journal of Analytical Sciences* **2019**, *23*, 23. [[Crossref](#)].
 117. Chia, P. W.; Lim, B. S.; Young, F. S. J.; Poh, S-C.; Kan, S-Y.; An efficient synthesis of bisenols in water extract of waste onion peel. *Environmental Chemistry Letters* **2018**, *16*, 1493. [[Crossref](#)].
 118. Hiremath, P. B.; Kamanna, K.; Microwave-Accelerated Facile Synthesis of 1H-Pyrazolo[1,2-b]Phthalazine-5,10-Dione Derivatives Catalyzed by WEMPA. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2022**, *42*, 2162. [[Crossref](#)].