

## Artigo

**Reator de Micro-ondas do DQ/UFSC: Quatro Anos Acelerando Reações, Descobertas e Oportunidades**

Sá, M. M.;\* Meier, L.; Dutra, L. G.; Bisol, T. B.

*Rev. Virtual Quim.*, 2010, 2 (3), 165-177. Data de publicação na Web: 22 de dezembro de 2010<http://www.uff.br/rvq>**The Microwave Reactor at MESO-Lab/UFSC: Four Years Accelerating Reactions, Breakthroughs and Opportunities**

**Abstract:** Reactions performed under microwave irradiation offer many advantages when compared to conventional ones, including short reaction times, high yields, controlled selectivity, and low energy consumption, as well as the possibility to perform solvent-free transformations with lower production of residues under safer and more environmentally benign conditions. In this mini-review, we describe several examples of reactions performed since 2006 in a monomode microwave reactor, located at MESO-Lab (Laboratory of Organic Synthesis and Methodology, Chemistry Department, UFSC), by our research group as well as by others from Brazil and Uruguay. The reactions described herein are organized into topics according to whether the main step involves the formation (or cleavage) of C-N, C-O or C-C bonds.

**Keywords:** microwave-assisted organic synthesis; multifunctionalized compounds; carbo- and heterocycles.

**Resumo**

Reações realizadas sob irradiação de micro-ondas proporcionam diversas vantagens em relação às convencionais, incluindo a diminuição dos tempos de reação, o aumento dos rendimentos e da seletividade, a possibilidade de não ser necessário o uso de solventes e o menor consumo de energia, permitindo realizar transformações mais seguras e com menor produção de resíduos. Nesta mini-revisão foram apresentados diversos exemplos de transformações conduzidas no reator de micro-ondas situado no MESO-Lab (Laboratório de Metodologia e Síntese Orgânica do Departamento de Química da UFSC), desde 2006, tanto pelo nosso grupo de pesquisa quanto por outros do país e do Uruguai. As reações apresentadas estão organizadas em tópicos, onde a etapa principal da transformação envolve a formação (ou quebra) de ligações C-N, C-O ou C-C.

**Palavras-chave:** síntese assistida por micro-ondas; compostos multifuncionalizados; carbo- e heterociclos.

\* MESO-Lab (Laboratório de Metodologia e Síntese Orgânica), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis – SC, Brasil. Tel.: +55-48-37216844; fax: +55-48-37216850.

✉ [msa@qmc.ufsc.br](mailto:msa@qmc.ufsc.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20100016](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100016)

## Reator de Micro-ondas do DQ/UFSC: Quatro Anos Acelerando Reações, Descobertas e Oportunidades

Marcus Mandolesi Sá,\* Lidiane Meier, Luiz Gustavo Dutra e Tula Beck Bisol

MESO-Lab (Laboratório de Metodologia e Síntese Orgânica), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis – SC, Brasil.

\* [msa@qmc.ufsc.br](mailto:msa@qmc.ufsc.br)

*Recebido em 24 de fevereiro de 2010. Aceito para publicação em 20 de dezembro de 2010*

1. Introdução
2. Reações de formação de ligação C-N
  - 2.1. Adição de Michael na preparação de amina terciária
  - 2.2. Ciclocondensação na síntese de 1,2,4-oxadiazóis
  - 2.3. Resolução quimioenzimática de amina
  - 2.4. Reação de condensação para obtenção de imina
  - 2.5. Ciclocondensação na síntese de benzimidazóis
3. Reações de formação e de clivagem de ligação C-O
  - 3.1. Acetilação de produtos derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman utilizando catálise heterogênea
  - 3.2. Acetilação de nucleosídeos empregando catálise heterogênea
  - 3.3. Desacetilação de nucleosídeos catalisada por trietilamina
  - 3.4. Esterificação do ácido gálico
4. Reações de formação de ligação C-C
  - 4.1. Reação de Friedel-Crafts na preparação de acridina
  - 4.2. Ciclização do tipo *ene* intramolecular
  - 4.3. Acoplamento de Stille catalisado por paládio
  - 4.4. Reação de Heck na preparação de ácido  $\beta,\gamma$ -insaturado
  - 4.5. Tentativa de reação de Morita-Baylis-Hillman
5. Conclusões
6. Referências bibliográficas

## 1. Introdução

Compostos orgânicos de origem sintética são empregados na preparação e formulação de diversos produtos e bens de consumo, como fármacos, alimentos, artigos de higiene, insumos agrícolas e materiais de uso doméstico ou industrial. Apesar do espetacular avanço da ciência nas últimas décadas, muito ainda deve ser realizado em busca de uma plena qualidade de vida unida a um desenvolvimento autossustentável.<sup>1</sup> A síntese orgânica participa ativamente deste processo, através da criação de reagentes e rotas sintéticas mais eficientes<sup>2</sup> para o acesso a substâncias contendo estruturas e propriedades de interesse científico e tecnológico.<sup>3</sup> Novas estratégias de síntese fundamentadas nos paradigmas da Química Verde<sup>4-8</sup> envolvem metodologias simples, condições de reação brandas, alta economia atômica, reagentes e produtos atóxicos, baixa geração de resíduos e reduzido impacto ambiental.<sup>9-11</sup>

Algumas maneiras de minimizar os efeitos adversos decorrentes do consumo de energia de processos industriais incluem a diminuição do número de operações químicas que requerem aquecimento prolongado, bem como a exploração de fontes alternativas de energia. Reações conduzidas sob irradiação de micro-ondas têm chamado a atenção da comunidade científica,<sup>12-15</sup> não apenas pelos benefícios advindos da diminuição sensível dos tempos de reação e do aumento dos rendimentos e da seletividade como também pelas vantagens operacionais associadas a reações na ausência de solvente ou utilizando água como solvente.<sup>1,16</sup>

A utilização de micro-ondas na descoberta e no desenvolvimento de novos fármacos vem expandindo consideravelmente as possibilidades de acesso rápido e eficiente a substâncias com alto valor agregado e as aplicações em diversos setores industriais.<sup>17-19</sup> Além de propiciar a preparação de um maior número de compostos em um curto período de tempo, o uso de micro-ondas permite vantagens econômicas devido ao reduzido consumo de energia. Neste sentido, reações tradicionais realizadas em solução, bem como reações em fase sólida, vêm sendo adaptadas para o reator de micro-ondas, um processo que tem levado a uma grande simplificação operacional.

Iniciamos nossos estudos com irradiação de micro-ondas nos primeiros meses de 2006, quando o MESO-Lab (Laboratório de Metodologia e Síntese Orgânica do Departamento de Química da UFSC) recebeu a incumbência de sediar a instalação e operação de um reator de micro-ondas monomodo automatizado (neste trabalho denominado MW-MESO) que permite

o controle e monitoramento da potência pré-estabelecida, bem como da temperatura, pressão, agitação e tempo de reação, garantindo maior eficiência na reprodutibilidade de resultados. O equipamento é versátil e está adaptado para efetuar tanto reações em microescala (0,1-3 mmol) como na escala de gramas, em balões de reação convencionais.

Passado mais de quatro anos desde o início do seu funcionamento fica cada vez mais evidente que o reator de micro-ondas MW-MESO vem adquirindo utilidade e importância crescentes, tanto para diversos grupos de pesquisa da UFSC como para outras instituições do país e do Uruguai. Alunos de pós-graduação destas instituições foram enviados para realizarem experimentos durante períodos curtos de 1 a 3 dias, dentro do espírito de difusão científica e do conhecimento ao alcance de todos e sem qualquer necessidade de formação de vínculos formais de colaboração ou coautoria em trabalhos científicos.

Nesta mini-revisão são abordadas as diversas reações conduzidas, desde 2006, no MW-MESO, tanto pelo nosso grupo de pesquisa quanto por alunos de outros laboratórios que vêm utilizando o equipamento. Parte das informações aqui apresentadas é uma simples compilação de resultados já publicados na literatura, enquanto que os dados experimentais oriundos de trabalhos em andamento e ainda não divulgados, embora generosamente fornecidos pelos próprios autores, são apenas tratados de maneira superficial para assegurar a preservação de qualquer caráter de ineditismo. De forma a organizar todas as reações apresentadas a seguir, estas estão arbitrariamente agrupadas em tópicos onde a etapa principal da transformação envolve a formação (ou quebra) de ligações C-N, C-O ou C-C.

## 2. Reações de formação de ligação C-N

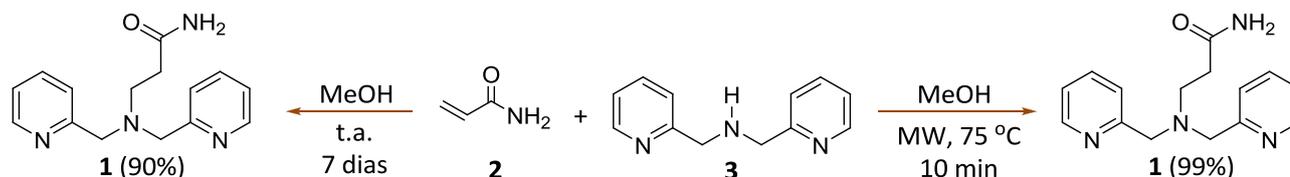
### 2.1. Adição de Michael na preparação de amina terciária

Metaloenzimas não-heme mononucleares de ferro pertencem a uma importante classe de enzimas que ativam o oxigênio e participam de muitas reações metabólicas com importância farmacêutica e ambiental.<sup>20</sup> A síntese de ligantes di- e tripodais, como a *N*-propanamida-*N,N*-bis-(2-metilpiridil)amina (**1**), tem sido estudada visando a obtenção de modelos miméticos de metaloenzimas. O ligante **1** foi

preparado pela reação entre acrilamida (**2**) e uma quantidade equimolar de *bis*-(2-piridilmetil)amina (**3**) em solução metanólica durante 7 dias à temperatura ambiente, obtendo-se o produto em 94% de rendimento, após remoção do solvente.<sup>21</sup>

Visando a obtenção de complexos de Gd (III) com possíveis características de nucleases químicas ou de agentes de contraste em ressonância magnética nuclear, o ligante **1** foi preparado por dois métodos

diferentes. No primeiro, sob condições idênticas ao descrito na literatura,<sup>21</sup> obteve-se **1** em 90% de rendimento (Esquema 1). Já o segundo método, com os mesmos materiais de partida **2** e **3**, foi realizado utilizando-se a irradiação no MW-MESO, à temperatura de 75 °C e potência de 25 W. Após 10 min de reação, o produto **1** foi obtido em 99% de rendimento.<sup>22</sup>



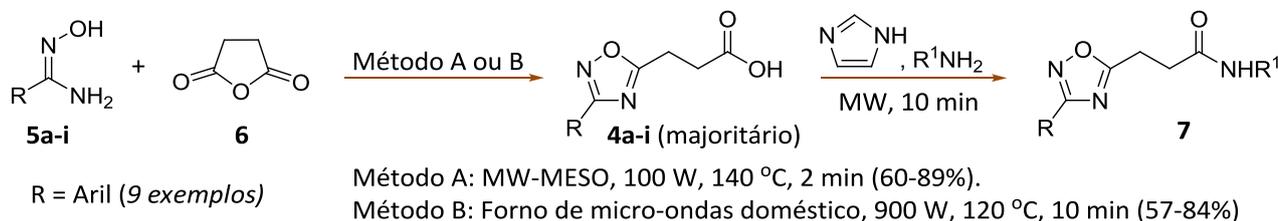
**Esquema 1.** Síntese do ligante *bis*-piridilamida **1** à temperatura ambiente e sob irradiação de micro-ondas

## 2.2. Ciclocondensação na síntese de 1,2,4-oxadiazóis

Compostos contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazol apresentam atividades analgésica, anti-inflamatória e antifúngica.<sup>23,24</sup> Recentemente, foi descrita a síntese de derivados dos ácidos 3-(3-*aril*-1,2,4-oxadiazol-5-il)propionílicos **4** para estudos em testes de inibição do crescimento de larvas e fungos.<sup>25</sup> Estes ácidos **4** foram sintetizados a partir da reação entre arilamidoximas **5** e anidrido succínico (**6**) sob irradiação de micro-ondas utilizando o MW-MESO (Esquema 2, Método A) ou em forno de micro-ondas doméstico (Esquema 2, Método B).

Estudos comparativos mostraram que, apesar de ambos os métodos fornecerem os oxadiazóis **4** como produtos majoritários, com o emprego do MW-MESO

os tempos de reação foram significativamente menores e os rendimentos ligeiramente maiores. Experimentos preliminares, nos quais se utilizou 4-bromofenilamidoxima (**5a**, R = 4-BrPh) como substrato modelo e o MW-MESO como fonte de micro-ondas, revelaram a influência da temperatura no rendimento da reação. Observou-se que a elevação da temperatura de 120 para 140 °C levou a um aumento significativo no rendimento, de 21 para 76%, em apenas 2 min de irradiação. A agitação também se mostrou um parâmetro importante, porque sem agitação ocorre um decréscimo no rendimento da reação. Uma vez preparados, os ácidos carboxílicos **4** foram transformados em oxadiazolpropionamidas **7** em 10 min, também sob irradiação de micro-ondas no MW-MESO (Esquema 2).



**Esquema 2.** Síntese dos derivados de 1,2,4-oxadiazol **4** e **7** sob irradiação de micro-ondas

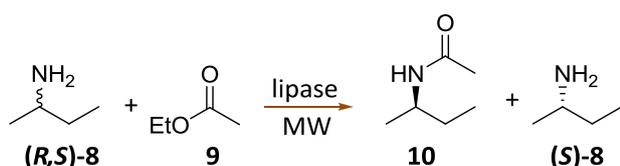
## 2.3. Resolução quimioenzimática de amina

O uso da irradiação de micro-ondas associado à técnicas ambientalmente desejáveis, como a catálise enzimática, vem sendo cada vez mais explorado pela comunidade científica. Recentemente, foi realizado

um estudo completo<sup>26</sup> sobre a resolução enzimática de *sec*-butilamina (**8**) com acetato de etila (**9**), visando a preparação da amida quiral **10**, importante bloco construtor de aminas e heterociclos nitrogenados de

interesse biológico (Esquema 3).<sup>27,28</sup>

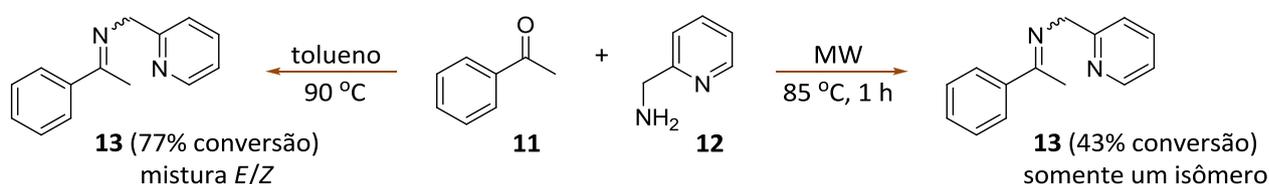
Sabendo-se que tais reações poderiam ser otimizadas se realizadas sob irradiação de micro-ondas,<sup>29</sup> diversos experimentos foram conduzidos utilizando-se lipases livres ou suportadas, e variando-se parâmetros experimentais como tempo, temperatura, concentração dos reagentes e solvente, bem como a fonte de aquecimento (irradiação no MW-MESO ou aquecimento convencional em agitador horizontal tipo *shaker*). Os valores tanto de conversão quanto de enantioselectividade obtidos sob irradiação de micro-ondas mostraram-se bastante superiores aos alcançados com os métodos convencionais.<sup>26</sup>



**Esquema 3.** Síntese da amida quiral **10** a partir de resolução quimioenzimática conduzida sob irradiação de micro-ondas

#### 2.4. Reação de condensação para obtenção de imina

As iminas, ou bases de Schiff, sempre atraíram o interesse dos químicos orgânicos de síntese devido à alta versatilidade apresentada por esta classe de moléculas. Além de apresentarem um amplo espectro de atividades biológicas, como antibacteriana, antifúngica e anticâncer, as iminas podem ser utilizadas como blocos construtores versáteis na síntese de heterociclos nitrogenados de interesse biológico, sendo ainda extensivamente empregadas como ligantes na química de coordenação.<sup>30</sup> O



**Esquema 4.** Síntese da cetimina **13** sob aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas

#### 2.5. Ciclocondensação na síntese de benzimidazóis

Benzimidazóis constituem uma classe de compostos com expressiva importância na química medicinal, além de apresentarem grande potencial

método mais comum para a síntese de iminas é a condensação entre aminas primárias e aldeídos ou cetonas. Porém, dependendo dos substratos empregados esta reação possui sérias limitações, como baixos rendimentos, longos tempos de reação e envolvimento de solventes poluentes. Particularmente no caso de iminas derivadas de cetonas, as condições de reação devem ser ainda mais drásticas, com o uso de temperaturas elevadas e reagentes em excesso. Diversas metodologias mais brandas vêm sendo desenvolvidas visando otimizar a síntese desta importante classe de compostos. Dentre elas, pode ser citada a aplicação de catálise heterogênea, bem como reações sem solvente. Entretanto, os métodos que empregam irradiação de micro-ondas merecem especial destaque, devido aos curtos tempos de reação e aos excelentes rendimentos obtidos.<sup>30-33</sup>

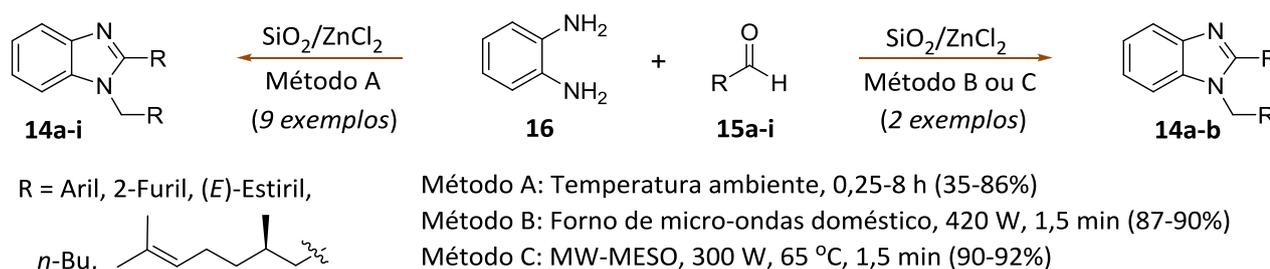
Recentemente, foi realizado um teste preliminar no MW-MESO visando otimizar a condensação de acetofenona (**11**) com 2-(aminometil)piridina (**12**) para formação da imina **13** (Esquema 4). Sob aquecimento convencional (90 °C), em tolueno, esta reação apresentou uma conversão de 77% para formação de **13** como uma mistura dos isômeros *E* e *Z* em uma proporção de 65:35. Entretanto, um resultado mais promissor foi alcançado no MW-MESO, uma vez que após 1 h a 85 °C (potência de 100 W), na ausência de solvente, obteve-se 43% de conversão para a imina **13**, sendo que a reação foi totalmente seletiva com formação de somente um estereoisômero, cuja geometria está sendo determinada.<sup>34</sup> Mais testes deverão ser realizados futuramente a fim de se alcançar melhores conversões.

tecnológico, com aplicação na indústria de polímeros e cristais líquidos.<sup>35</sup> Vários métodos para a síntese de benzimidazóis **14** têm sido descritos na literatura. Entre estes, pode-se destacar a reação de condensação entre diversos aldeídos **15** e 1,2-fenilenodiamina (**16**) em meio livre de solvente, na presença de SiO<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub> (25% m/m) como catalisador

heterogêneo (Esquema 5).<sup>36</sup> Além da simplicidade e dos rendimentos elevados, esta nova metodologia utiliza condições de reação brandas e materiais de partida de fontes renováveis.

Inicialmente, a reação de condensação foi estudada à temperatura ambiente, empregando como substrato-modelo o (*R*)-citronelal (**15a**), que forneceu o benzimidazol **14a** em 86% de rendimento, após 8 h de agitação (Esquema 5, Método A). O mesmo procedimento foi realizado com os demais aldeídos **15b-i**, sendo obtidos os respectivos benzimidazóis **14b-i** com rendimentos entre 35 e 82%

e tempos de reação mais curtos. Posteriormente, estudou-se o efeito da temperatura visando, principalmente, reduzir os tempos de reação. Neste estudo foram empregados os aldeídos (*R*)-citronelal (**15a**) e benzaldeído (**15b**) sob catálise de SiO<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub> e sem solvente, utilizando em ambos os casos um forno de micro-ondas doméstico (Esquema 5, Método B) e o MW-MESO (Esquema 5, Método C) como fontes de irradiação. Os métodos B e C mostraram-se alternativas eficientes, por fornecerem os produtos **14a** e **14b** em excelentes rendimentos e reduzidos tempos de reação.



Esquema 5. Síntese de benzimidazóis **14** à temperatura ambiente e sob irradiação de micro-ondas

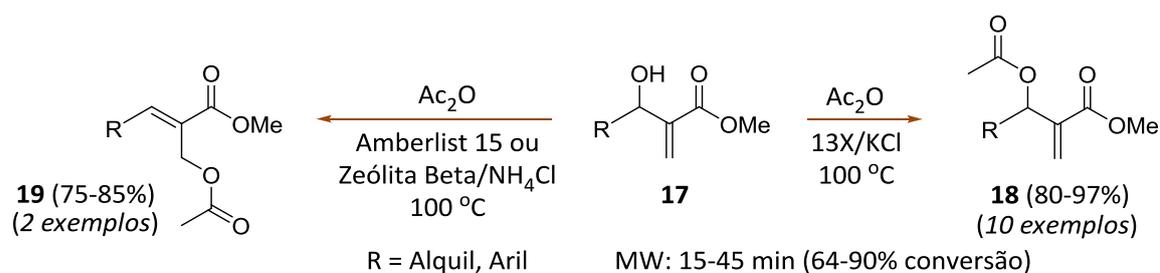
### 3. Reações de formação e de clivagem de ligação C-O

#### 3.1. Acetilação de produtos derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman utilizando catálise heterogênea

A proteção de grupos hidroxila em síntese orgânica envolve, muito comumente, reações de acetilação, devido à relativa facilidade encontrada para a introdução e remoção do grupo acetil por meio de metodologias simples.<sup>37,38</sup> Os reagentes mais usados nestas transformações são anidrido acético ou cloreto de acetila na presença de uma base como piridina, trietilamina ou DMAP. Embora estas condições de reação forneçam, de maneira geral, produtos de acetilação em bons rendimentos, elas também apresentam uma série de desvantagens relacionadas à manipulação de reagentes tóxicos, formação de subprodutos de difícil remoção e utilização de solventes em excesso. Estas e outras dificuldades experimentais têm sido encontradas nas reações de acetilação<sup>39,40</sup> de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres **17** (produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman, vide seção 4.5), os quais são blocos de construção na síntese de heterociclos e produtos naturais de importância biológica.<sup>41-43</sup> Estes fatores motivaram o

desenvolvimento de uma metodologia eficiente e regioselectiva para a acetilação de  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres **17**, usando anidrido acético como agente acetilante na presença de catalisadores sólidos sob aquecimento convencional.<sup>44</sup>

Verificou-se que catalisadores heterogêneos de caráter básico, como a peneira molecular 13X/KCl (preparada pelo tratamento de peneira molecular 13X com solução aquosa de KCl 1 M) levaram, exclusivamente, à formação dos produtos acetilados **18**. Já o produto rearranjado **19** foi obtido pelo emprego de catalisadores com caráter ácido, como Amberlist 15 (uma resina comercial de poliestireno sulfonado) ou zeólita beta tratada com NH<sub>4</sub>Cl (Esquema 6). Os bons resultados obtidos na acetilação regioselectiva de derivados de Morita-Baylis-Hillman **17** sob aquecimento convencional levaram ao estudo desta transformação no MW-MESO. Entretanto, as tentativas iniciais forneceram apenas resultados moderados, considerando o tempo de irradiação e a baixa conversão para o acetato **18**.<sup>44</sup> Após 25 min de irradiação a conversão para **18** não foi completa (cerca de 85%). Em 45 min observou-se o consumo do reagente **17**, mas com a formação paralela de pequenas quantidades do produto rearranjado **19**. Estes resultados deixam claro que existe a possibilidade de obtenção seletiva de cada um dos produtos **18** e **19** mediante controle do tempo de irradiação, bem como de outros parâmetros de reação.



**Esquema 6.** Síntese regioselectiva de derivados acetilados de Morita-Baylis-Hillman **18** e **19** sob aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas

### 3.2. Acetilação de nucleosídeos empregando catálise heterogênea

A necessidade de incluir etapas de proteção e desproteção<sup>45-48</sup> de grupos hidroxila na síntese de derivados de ribonucleosídeos biologicamente ativos requer o desenvolvimento de métodos adequados para a inserção e clivagem de grupos acetil. Dessa forma, é desejável o uso de reagentes e catalisadores acessíveis, ambientalmente seguros e ainda compatíveis com a baixa solubilidade dos ribonucleosídeos em solventes comuns. Além disso, as etapas de tratamento e purificação devem ser simples.

Recentemente nosso grupo descreveu a acetilação de nucleosídeos purínicos e pirimidínicos **20** empregando catálise heterogênea (peneiras moleculares com caráter básico) e anidrido acético como agente acetilante, sob aquecimento convencional a 100 °C por 1-4 h.<sup>49</sup> Sólidos com diferentes propriedades ácido-base foram testados, verificando-se que a peneira molecular 13X/KCl favoreceu a formação dos nucleosídeos acetilados **21** em maiores rendimentos e menores tempos de reação (Esquema 7). Além de fornecer os produtos de acetilação com alto grau de pureza, a peneira molecular 13X também se mostrou seletiva na preparação dos derivados de 2,3-O-isopropilideno-guanosina **21e** e **21f**. Desta forma, pelo emprego de peneira molecular 13X/KCl sob aquecimento em banho de óleo a 100 °C durante 20 min foi possível a obtenção seletiva do derivado de guanosina O-monoacetilado **21e**, enquanto que utilizando peneira molecular 13X, sem tratamento com KCl, observou-se a formação exclusiva do produto N,O-diacetilado **21f** após 8 h, sob as mesmas condições.

Tendo em vista outras possibilidades sintéticas envolvendo a acetilação dos nucleosídeos **20**, sob catálise heterogênea, foram estudadas algumas reações sob irradiação de micro-ondas. Apesar de o

tempo de reação ter sido drasticamente reduzido para 6-13 min, os produtos de acetilação **21a-c** foram obtidos em rendimentos inferiores aos observados para as mesmas reações sob aquecimento em banho de óleo. Por exemplo, enquanto o aquecimento convencional forneceu o nucleosídeo acetilado **21a** em 90% de rendimento após 3 h de reação, foi possível obter **21a** em apenas 11 min com o uso de micro-ondas, porém em rendimento inferior (79%).

### 3.3. Desacetilação de nucleosídeos catalisada por trietilamina

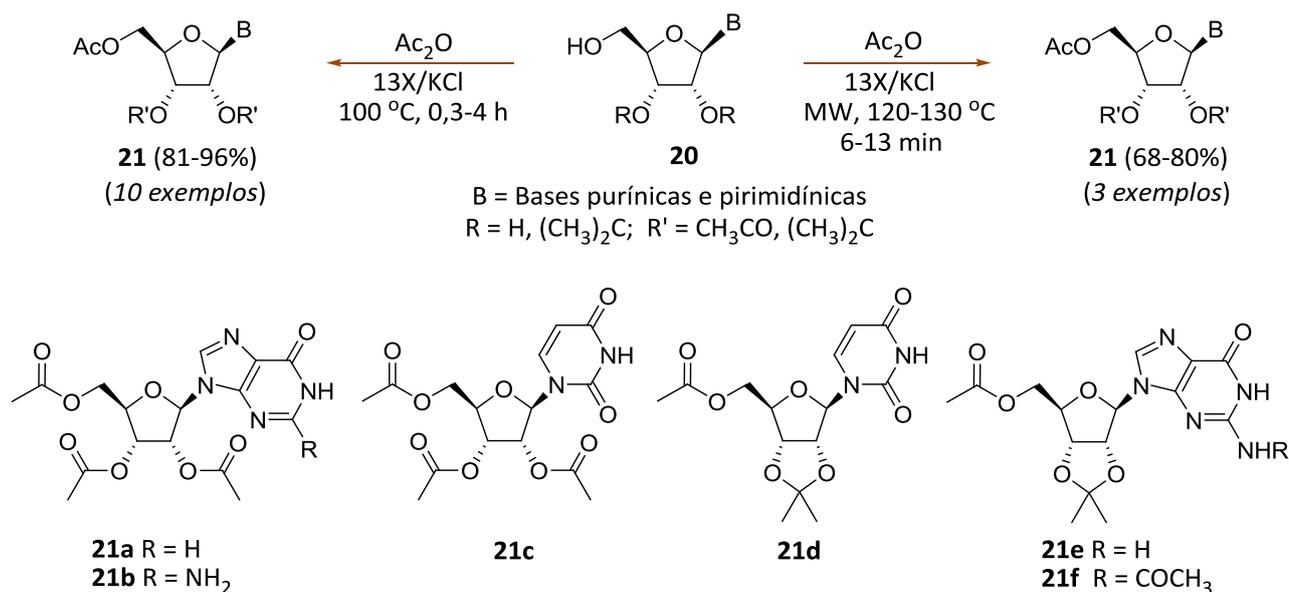
Dando prosseguimento aos estudos envolvendo reações de proteção e desproteção de derivados de ribonucleosídeos, foi desenvolvido um método para a desacetilação dos nucleosídeos acetilados **21**, a partir de metanólise catalisada por trietilamina em meio aquoso, um procedimento simples, rápido, eficiente e aplicável para a preparação de uma grande variedade de nucleosídeos **20** (Esquema 8).<sup>50</sup> Os resultados obtidos evidenciaram que estas transformações, quando conduzidas no MW-MESO, foram sensivelmente aceleradas. Além disso, os nucleosídeos desprotegidos **20** foram obtidos com alto grau de pureza e excelentes rendimentos, após simples evaporação das substâncias voláteis (solventes, reagentes em excesso e acetato de metila formado como subproduto) seguida de lavagem com metanol e filtração. Enquanto as reações realizadas à temperatura ambiente e sob aquecimento convencional levaram aos produtos **20** após 360 e 30 min, respectivamente, as transformações no MW-MESO forneceram resultados comparáveis em 8 min para os mesmos substratos testados.

Vários testes foram realizados visando mostrar a importância de cada reagente. De forma geral, se observou que com o uso de quantidades menores de Et<sub>3</sub>N (3,5 equivalentes), foram necessários tempos mais longos de reação para a formação dos produtos desejados. No entanto, a reação de desproteção da

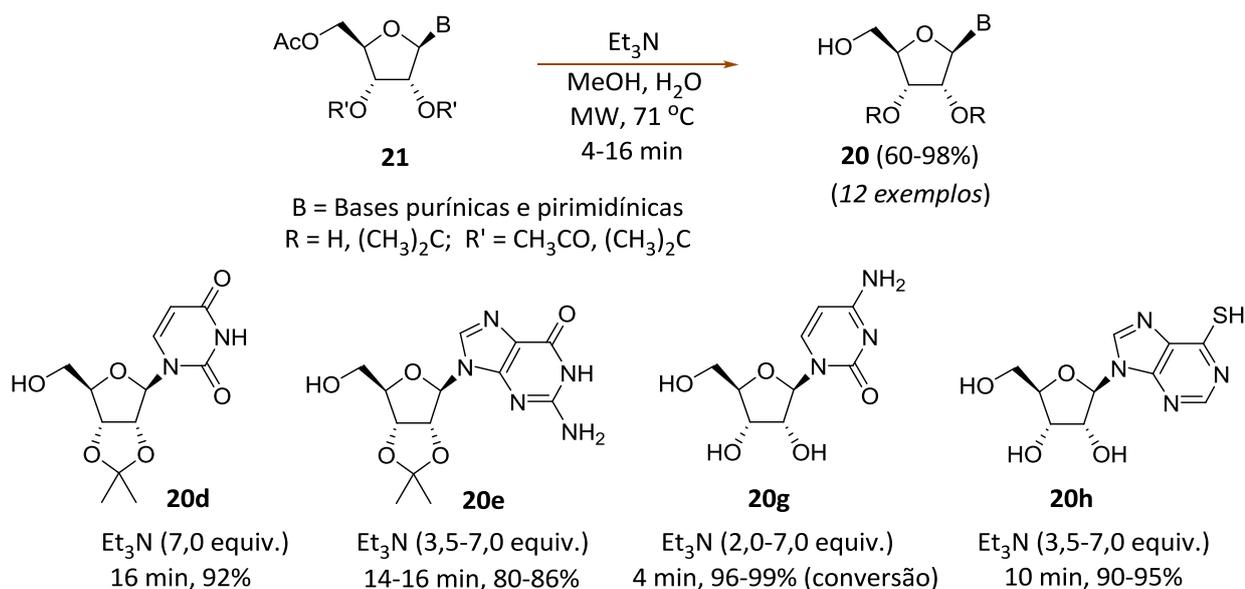
tetraacetilcitidina **21g** se mostrou menos sensível à variação na quantidade de  $\text{Et}_3\text{N}$  empregada, visto que as conversões foram acima de 96% em apenas 4 min de irradiação, utilizando de 2,0 a 7,0 equivalentes da base. Quantidades ainda menores de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,5 a 1,0 equivalente) também foram testadas, porém foram necessários tempos mais longos de reação para que a transformação se completasse.

Outro fator importante nesta transformação é a alta tolerância à presença de grupos funcionais reativos, embora em alguns casos estes se

apresentassem como um fator determinante. Por exemplo, a desacetilação de substratos possuindo o grupo de proteção isopropilideno nas posições 2' e 3' (**21d** e **21e**), de uma forma geral, exigiu tempos de reação maiores, em comparação aos demais substratos. Já a presença do grupo tiol na posição 6 não causou dificuldades experimentais para a reação de desacetilação de **21h**, fornecendo, em excelentes rendimentos (90-95%), a tiosinosa **20h**, um precursor importante para a síntese de nucleosídeos biologicamente ativos.<sup>51</sup>



**Esquema 7.** Síntese seletiva de nucleosídeos acetilados **21** sob aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas

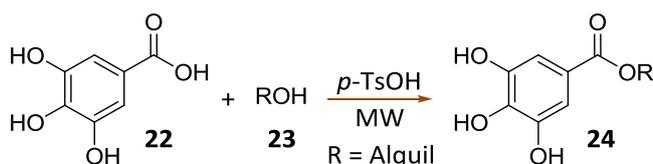


**Esquema 8:** Clivagem dos grupos acetil de nucleosídeos **21** sob irradiação de micro-ondas

### 3.4. Esterificação do ácido gálico

Ésteres alquílicos derivados do ácido gálico (ácido 3,4,5-tri-hidroxibenzóico, **22**), ou galatos de alquila, atraem grande atenção da comunidade científica e possuem larga aplicação na indústria, principalmente como aditivos alimentares devido à sua propriedade antioxidante, além de atividades antifúngica e antibacteriana.<sup>52-54</sup> Porém, observa-se que sua atividade biológica parece depender do comprimento da cadeia alquílica.<sup>52</sup> Portanto, o desenvolvimento de métodos eficientes para a esterificação do ácido gálico com diferentes alcoóis é de suma importância na preparação de séries de galatos para testes biológicos. As metodologias mais comuns para preparação de galatos de alquila envolvem o uso de agentes de acoplamento (como carbodiimidas), além de catálise por ácido forte e quimioenzimática, entre outras.<sup>54-56</sup>

Visando otimizar a preparação de uma série de galatos de alquila para serem submetidos a testes biológicos, têm sido realizadas no MW-MESO diversas reações de esterificação do ácido gálico (**22**) com uma variedade de alcoóis **23** utilizando ácido *para*-toluenossulfônico como catalisador (Esquema 9). Este método mostrou-se mais simples e eficiente em comparação ao convencional, por utilizar um ácido orgânico como catalisador e fornecer os galatos de alquila **24** em maiores rendimentos e grau de pureza, e tempos de reação mais curtos.<sup>57</sup>



Esquema 9. Síntese de galatos de alquila **24** sob irradiação de micro-ondas

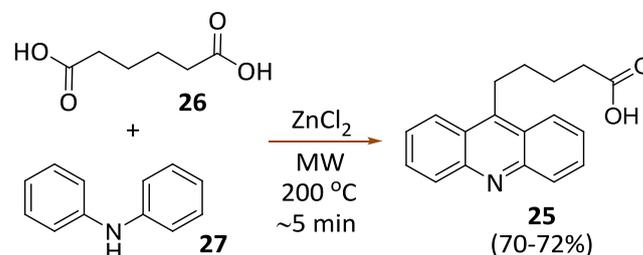
## 4. Reações de formação de ligação C-C

### 4.1. Reação de Friedel-Crafts na preparação de acridina

Compostos contendo anéis aromáticos fundidos, como o derivado de acridina **25**, têm sido utilizados como ligantes em complexos metálicos intercalantes de DNA, atuando na hidrólise de ésteres de fosfato. A

presença de anéis aromáticos condensados como arcabouço molecular também permite observar uma característica relacionada ao mecanismo de ação, que é o espaçamento das bases nitrogenadas do DNA. Os agentes de intercalação interagem com as bases nitrogenadas citidina e guanina provocando um espaçamento devido ao volume molecular, formando um ângulo de aproximadamente 90° em relação ao eixo do DNA.<sup>58</sup>

A metodologia descrita na literatura<sup>59</sup> para a obtenção do derivado de acridina monossustituído **25** envolve a reação de Friedel-Crafts entre ácido adípico (**26**) e *N,N*-difenilamina (**27**) catalisada por ZnCl<sub>2</sub>, sob aquecimento a 200 °C, em reator de micro-ondas (potência de 120 W), fornecendo a acridina **25** em 72% de rendimento após aproximadamente 5 min (Esquema 10). Com o objetivo de obter o produto **25** para estudos de intercalação com o DNA, o MW-MESO foi utilizado para reproduzir as mesmas condições de reação acima, com os mesmos materiais de partida. Considerando que neste caso o rendimento do produto isolado foi de 70%,<sup>60</sup> semelhante ao descrito,<sup>59</sup> pode-se inferir que a reação conduzida no MW-MESO permitiu uma boa reprodutibilidade dos resultados previamente publicados.



Esquema 10. Síntese do derivado de acridina **25** sob irradiação de micro-ondas

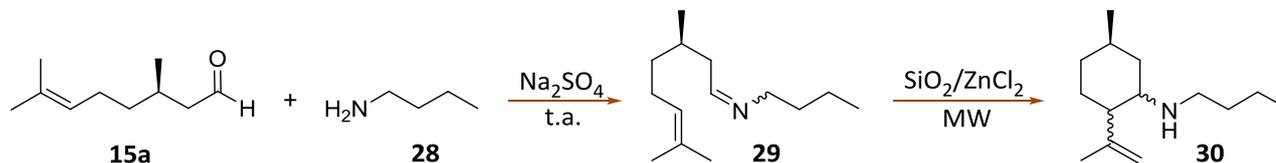
### 4.2. Ciclização do tipo *ene* intramolecular

A síntese de carbociclos de interesse biológico, como o agente anti-influenza oseltamivir (Tamiflu®), tem recebido grande atenção da comunidade científica.<sup>61,62</sup> A reação *ene* constitui um dos métodos mais eficientes para a formação de ligação carbono-carbono em síntese orgânica, logo sua versão intramolecular pode ser utilizada na síntese de carbociclos.<sup>63</sup> Particularmente, a reação imino-*ene* é muito útil na preparação de amins homoalílicas, as quais podem ser precursoras de aminoácidos e outros compostos nitrogenados de interesse biológico. Entretanto, este tipo de reação normalmente requer

a utilização de iminas ativadas, como iminoésteres, ou ativação da imina pelo uso de ácidos de Lewis ou de Brønsted.<sup>64,65</sup>

Neste contexto, a reação de condensação entre (*R*)-citronelal (**15a**) e *n*-butilamina (**28**) forneceu a *N*-

butilaldimina **29**, a qual foi empregada como substrato em estudos visando a formação do carbociclo **30** a partir de reações do tipo imino-ene catalisada pelo sistema SiO<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub> (25% m/m), sob irradiação no MW-MESO<sup>66</sup> (Esquema 11).



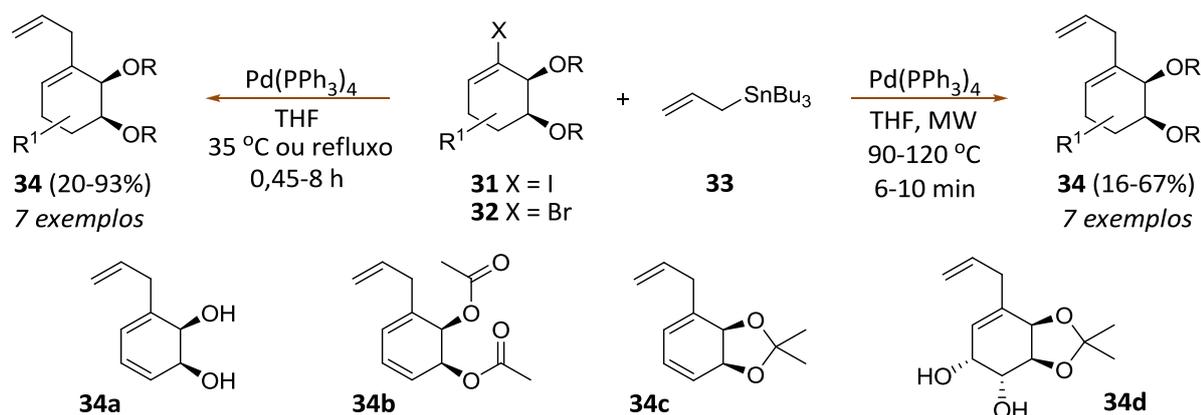
Esquema 11. Síntese do carbociclo **30** sob irradiação de micro-ondas

#### 4.3. Acoplamento de Stille catalisado por paládio

A inserção de uma cadeia alílica em derivados de *cis*-dióis, combinada com modernas metodologias sintéticas, tem sido empregada como estratégia<sup>67</sup> para a síntese total de epoxienonas quirais, como o ácido ambuico, a jesterona e os epoxiquinóis.<sup>68</sup> Com este objetivo, foi desenvolvido um novo método para a formação dos alilcicloalcenos **34**, a partir do acoplamento cruzado de Stille<sup>69</sup> entre os haletos vinílicos **31** e **32** e alitributilestanana (**33**), na presença de um catalisador de paládio (Esquema 12).<sup>70</sup>

Foram realizados estudos comparativos variando-se a fonte de aquecimento (banho de óleo ou micro-ondas), constatando-se que, de modo geral, os

tempos de reação foram sensivelmente reduzidos quando a reação foi conduzida no MW-MESO. Porém, os rendimentos obtidos para os alilcicloalcenos **34** foram dependentes das condições utilizadas, bem como do halogênio (I ou Br) e dos diversos substituintes presentes nos halogenetos vinílicos **31** e **32**. Por exemplo, a preparação do alildienodiol **34a** a partir do bromodiol **32a** foi favorecida no MW-MESO, enquanto que a obtenção de **34a** e do seu análogo diacetilado **34b**, a partir dos respectivos iodetos vinílicos **31a** e **31b**, foi desfavorecida. Por outro lado, não foi possível obter o derivado alilisopropilideno **34c** sob aquecimento convencional, embora a mesma reação sob irradiação de micro-ondas levasse à formação de **34c** em rendimentos relativamente modestos (16% e 38%, a partir dos correspondentes halogenetos **31c** e **32c**).<sup>70</sup>



Esquema 12. Síntese dos alilcicloalcenos **34** sob aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas

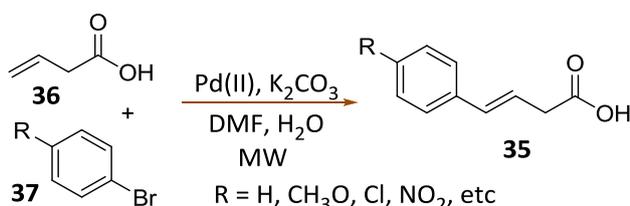
#### 4.4. Reação de Heck na preparação de ácido $\beta,\gamma$ -insaturado

A reação de Heck (Mizoroki-Heck) é, sem dúvida, uma das reações de acoplamento cruzado catalisadas

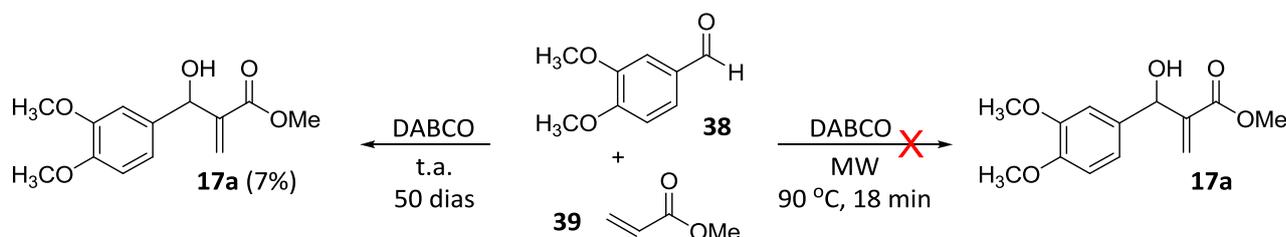
por paládio mais utilizadas na formação de ligações carbono-carbono e na síntese de produtos naturais.<sup>71,72</sup> Devido às suas importantes características, como grande tolerância a diversos grupos funcionais, condições de reação brandas, altos rendimentos, potencial para reciclagem do catalisador

de paládio e possibilidade de utilizar solventes e reagentes seguros, estas transformações preenchem vários requisitos para o desenvolvimento sustentável a partir de processos altamente eficientes.

Apesar dos numerosos estudos envolvendo a reação de Heck, a preparação de derivados de ácidos  $\beta,\gamma$ -insaturados **35** explorando esta estratégia ainda não foi descrita na literatura. Por serem intermediários importantes em síntese, nosso grupo de pesquisa vem estudando a reação de Heck envolvendo ácido vinilacético (**36**) e halogenetos aromáticos **37** visando à obtenção de derivados 4-aryl substituídos **35** (Esquema 13). Embora os resultados no MW-MESO ainda sejam preliminares, reações utilizando sais de paládio(II) como catalisador e carbonato de potássio como base, em meio de DMF aquoso, forneceram o ácido esperado **35** ( $R = H$ ) em baixas conversões.<sup>73</sup>



**Esquema 13.** Tentativas de síntese de derivados do ácido estirilacético **35** sob irradiação de micro-ondas



**Esquema 14.** Síntese do  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi éster **17a** a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman à temperatura ambiente e sob irradiação de micro-ondas

## 5. Conclusões

Com a evolução das metodologias de síntese, observa-se uma grande mudança de paradigma: a irradiação de micro-ondas é hoje, muitas vezes, a fonte de aquecimento de “primeira escolha”. Quando alguma nova reação química sob estudo é lenta à temperatura ambiente, geralmente se pensa em fazê-la no reator de micro-ondas, *antes mesmo* de testá-la sob condições de aquecimento convencional. Apesar desta tendência, em alguns casos a utilização de

### 4.5. Tentativa de reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de Morita-Baylis-Hillman, um dos muitos métodos empregados em síntese orgânica para a formação de ligações carbono-carbono, envolve a reação entre um composto carbonilado  $\alpha,\beta$ -insaturado e um aldeído e é catalisada por um reagente fortemente nucleofílico, como o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).<sup>40-43</sup> Esta transformação proporciona o acesso a compostos densamente funcionalizados, como os  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres **17**.

Aldeídos aromáticos substituídos por grupos doadores de elétrons são menos eletrofílicos, por isso tornam a reação de Morita-Baylis-Hillman muito mais lenta e normalmente levam aos respectivos  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidróxi ésteres **17** em baixos rendimentos, mesmo após vários dias de reação. Em particular, a reação de 3,4-dimetoxibenaldeído (**38**) com acrilato de metila (**39**) forneceu o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **17a** em 7% de rendimento, após 50 dias à temperatura ambiente.<sup>74</sup> Este resultado insatisfatório estimulou a realização de um teste preliminar, nas mesmas condições de reação, porém sob irradiação de micro-ondas usando o MW-MESO. Entretanto, na única tentativa realizada, após 18 min a 60 W de potência e 90 °C, não foram observados indícios da formação do produto desejado **17a** (Esquema 14).

micro-ondas pode ser menos eficiente que o aquecimento convencional. Por este motivo é importante a realização de estudos comparativos entre os dois métodos.

### Referências Bibliográficas

- Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 629. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Zhang, T. Y. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2583. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- <sup>3</sup> Candeias, N. R.; Branco, L. C.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M.; Trindade, A. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2703. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>4</sup> Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>5</sup> Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>6</sup> Silva, F. M.; Lacerda, P. S. B.; Jones Jr., J. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 103. [[CrossRef](#)]
- <sup>7</sup> Clark, J. H. *Green Chem.* **2006**, *8*, 17. [[CrossRef](#)]
- <sup>8</sup> Anastas, P. T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1026. [[CrossRef](#)]
- <sup>9</sup> Horváth, I. T.; Anastas, P. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2169. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>10</sup> Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>11</sup> Tucker, J. L. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 315. [[CrossRef](#)]
- <sup>12</sup> Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199. [[CrossRef](#)]
- <sup>13</sup> Hayes, B. L. *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 66. [[Link](#)]
- <sup>14</sup> Leadbeater, N. E.; Schmink, J. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6764. [[CrossRef](#)]
- <sup>15</sup> Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>16</sup> Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>17</sup> Larhed, M.; Hallberg, A. *Drug Discov. Today* **2001**, *6*, 406. [[CrossRef](#)]
- <sup>18</sup> Mavandadi, F.; Pilotti, A. *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 165. [[CrossRef](#)]
- <sup>19</sup> Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>20</sup> Que, L., Jr.; Ho, R. Y. N. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2607. [[CrossRef](#)]
- <sup>21</sup> Carvalho, N. M. F.; Horn Jr., A.; Bortoluzzi, A. J.; Drago, V.; Antunes, O. A. C. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 90. [[CrossRef](#)]
- <sup>22</sup> Terra, G. G.; Bortoluzzi, A. J. *Resultados não publicados*.
- <sup>23</sup> Farooqui, M.; Bora, R.; Patil, C. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 794. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>24</sup> Sangshetti, J. N.; Nagawade, R. R.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3564. [[CrossRef](#)]
- <sup>25</sup> Neves Filho, R. A. W.; Silva, C. A.; Silva, C. S. B.; Brustein, V. P.; Navarro, D. M. A. F.; Santos, F. A. B.; Alves, L. C.; Cavalcanti, M. G. S.; Srivastava, R. M.; Carneiro-Da-Cunha, M. G. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 819. [[CrossRef](#)]
- <sup>26</sup> Pilissão, C.; Nascimento, M. G. *Resultados não publicados*.
- <sup>27</sup> Shaabani, A.; Soleimani, E.; Rezayan, A. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6137. [[CrossRef](#)]
- <sup>28</sup> Stirling, M.; Blacker, J.; Page, M. I. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1247. [[CrossRef](#)]
- <sup>29</sup> Yadav, G. D.; Lathi, P. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *223*, 51. [[CrossRef](#)]
- <sup>30</sup> Naeimi, H.; Salimi, F.; Rabiei, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *260*, 100. [[Crossref](#)]
- <sup>31</sup> Varma, R. S.; Dahiya, R.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2039. [[CrossRef](#)]
- <sup>32</sup> Naqvi, A.; Shahnawaaz, M.; Rao, A. V.; Seth, D. S.; Sharma, N. K. *E-J. Chem.* **2009**, *6*, S75. [[Link](#)]
- <sup>33</sup> Yang, H. J.; Sun, W. H.; Li, Z. L.; Ma, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2002**, *13*, 3. [[Link](#)]
- <sup>34</sup> Mireski, S. L.; Joussef, A. C. *Resultados não publicados*.
- <sup>35</sup> Dabiri, M.; Salehi, P.; Baghbanzadeh, M.; Nikcheh, M. S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 4272. [[CrossRef](#)]
- <sup>36</sup> Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Radatz, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1495. [[Crossref](#)]
- <sup>37</sup> Heravi, M. M.; Behbahani, F. K.; Zadsirjan, V.; Oskooie, H. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1045. [[CrossRef](#)]
- <sup>38</sup> Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadonisi, A.; Schiattarella, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4661. [[CrossRef](#)]
- <sup>39</sup> Mason, P. H.; Emslie, N. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12001. [[CrossRef](#)]
- <sup>40</sup> Foucaud, A.; El Guemmout, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403.
- <sup>41</sup> Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511. [[CrossRef](#)]
- <sup>42</sup> Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. [[CrossRef](#)]
- <sup>43</sup> Ciganek, E. *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York, 2004, Vol. 51, pp 201-350. [[CrossRef](#)]
- <sup>44</sup> Sá, M. M.; Meier, L.; Fernandes, L.; Pergher, S. B. C. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1625. [[CrossRef](#)]

- <sup>45</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley & Sons: New York, 1999. [[CrossRef](#)]
- <sup>46</sup> Nowak, I.; Robins, M. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3345. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>47</sup> Jagtap, P. G.; Chen, Z.; Szabó, C.; Klotz, K. -N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1495. [[CrossRef](#)]
- <sup>48</sup> Rigoli, J. W.; Østergaard, M. E.; Canady, K. M.; Guenther, D. C.; Hrdlicka, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1751. [[CrossRef](#)]
- <sup>49</sup> Sá, M. M.; Meier, L. *Synlett* **2006**, 3474. [[CrossRef](#)]
- <sup>50</sup> Meier, L.; Monteiro, G. C.; Baldissera, R. A. M.; Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 859. [[CrossRef](#)]
- <sup>51</sup> Hyde, R. M.; Broom, A. D.; Buckheit, R. W., Jr. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1878. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>52</sup> Leal, P. C.; Mascarello, A.; Derita, M.; Zuljan, F.; Nunes, R. J.; Zacchino, S.; Yunes, R. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1793. [[CrossRef](#)]
- <sup>53</sup> Kubo, I.; Xiao, P.; Fujita, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 113. [[CrossRef](#)]
- <sup>54</sup> Kubo, I.; Fujita, K.; Nihei, K. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 6692. [[CrossRef](#)]
- <sup>55</sup> Savi, L. A.; Leal, P. C.; Vieira, T. O.; Rosso, R.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; Creczynski-Pasa, T. B.; Barardi, C. R.; Simões, C. M. *Arzneim. Forsch.* **2005**, *55*, 66. [[PubMed](#)]
- <sup>56</sup> Yu, X.; Li, Y.; Wu, D. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2004**, *30*, 69. [[CrossRef](#)]
- <sup>57</sup> Mascarello, A.; Nunes, R. J. *Resultados não publicados.*
- <sup>58</sup> Almeida, V. L.; Leitão, A.; Reina, L. C. B.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L. *Quím. Nova* **2005**, *28*, 118. [[CrossRef](#)]
- <sup>59</sup> Veverková, E.; Nosková, M.; Toma, S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 729. [[CrossRef](#)]
- <sup>60</sup> Peralta, R. A.; Neves, A. *Resultados não publicados.*
- <sup>61</sup> Magano, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4398. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>62</sup> da Silva, F. C. *Rev. Virtual Quim.* **2009**, *1*, 87. [[Link](#)]
- <sup>63</sup> Clarke, M. L.; France, M. B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9003. [[CrossRef](#)]
- <sup>64</sup> Dias, L. C. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 305. [[CrossRef](#)]
- <sup>65</sup> Oliver, L. H.; Puls, L. A.; Tobey, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4636. [[CrossRef](#)]
- <sup>66</sup> Radatz, C. S.; Dutra, L. G.; Jacob, R. G. *Resultados não publicados.*
- <sup>67</sup> Boyd, D. R.; Hand, M. V.; Sharma, N. D.; Chima, J.; Dalton, H.; Sheldrake, G. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1630. [[CrossRef](#)]
- <sup>68</sup> Labora, M.; Heguaburu, V. L.; Pandolfi, E. M.; Schapiro, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 893. [[CrossRef](#)]
- <sup>69</sup> Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73. [[CrossRef](#)]
- <sup>70</sup> Heguaburu, V.; Sá, M. M.; Schapiro, V.; Pandolfi, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6787. [[CrossRef](#)]
- <sup>71</sup> Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>72</sup> Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771. [[CrossRef](#)]
- <sup>73</sup> Bisol, T. B.; Heguaburu, V.; Sá, M. M. *Resultados não publicados.*
- <sup>74</sup> Fernandes, L.; Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 2007. [[CrossRef](#)]