

Carla Sofia Loureiro Gomes

MECANOQUÍMICA NA SÍNTESE DE COMPOSTOS AROMÁTICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Carla Sofia Loureiro Gomes

Mecanoquímica na síntese de compostos aromáticos com potencial atividade biológica

Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química, Área de especialização em Química Avançada e Industrial

Professora Doutora Marta Piñeiro Gomez

Setembro 2017

Universidade de Coimbra

CONFIDENCIAL

«O Coelho Branco pôs os óculos.

-Por onde devo começar, por favor, Vossa Majestade? -perguntou.

-Comece pelo começo - O Rei respondeu, muito sério. -E continue até chegar ao final; então, pare.»

Lewis Carroll, As Aventuras de Alice no País das Maravilhas

AGRADECIMENTOS

Depois de cinco anos de muitas aventuras, hoje vejo chegar o final deste capítulo. Um capítulo longo, com muitos altos e muitos baixos, mas hoje sinto-me grata, sinto-me grata por tudo o que conquistei e por todas as maravilhosas pessoas que se cruzaram comigo e por aquelas que já vinham de capítulos anteriores se terem mantido ao longo destas páginas. Por isso a vocês dedico este pedaço de papel.

À Professora Doutora Marta Piñeiro Gomez em primeiro agradeço todo o apoio, e permanente disponibilidade que me dispensou ao longo deste trabalho. Por todos os esclarecimentos e, claro por toda a paciência e preocupação com a qual me acompanhou nestes últimos anos. Depois de mais um ano ao seu lado a aprender dia após dia, hoje apercebo-me da sorte que tive, pois bem mais que uma orientadora a professora é realmente um exemplo a seguir a todos os níveis. Obrigada por me ter acompanhado até este novo mundo!

Ao Professor Doutor José Leandro de Andrade Campos agradeço-lhe a oportunidade concedida em realizar o meu projeto no Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Coimbra, bem como, por todos os esclarecimentos prestados durante este ano e pela boa disposição característica do professor. Ao João Pimenta, investigador no Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da UC obrigada pela companhia ao longo das minhas idas ao pólo II, bem como, pelo tempo despendido no nosso trabalho.

À Professora Doutora Mariette Pereira obrigada por me ter dado a oportunidade de aprender ao seu lado me concedendo pleno acesso ao Grupo de Catálise e Química Fina do Departamento de Química da Universidade de Coimbra sempre que necessário. Agradeço também a todos os alunos bem como investigadores com os quais tive a oportunidade de evoluir.

Ao Grupo de Síntese Orgânica da Universidade de Coimbra que me acolheu há três anos agradeço pelo espírito tão próprio do nosso grupo onde a boa disposição nunca nos impediu de evoluir nos nossos trabalhos. A todas as

professoras, investigadores e colegas, obrigada porque sem vocês este ano teria sido bem mais difícil. Um especial obrigada ao Américo Alves e ao Ricardo Costa por toda ajuda e conselhos ao longo destes anos. Não poderia deixar de agradecer à Dona Lurdes, a mamã do grupo, a ela obrigada pelas palavras de conforto bem como pela sua boa disposição e, claro, por todos os solventes que me preparou.

Ao Mestre Pedro Cruz agradeço pela colaboração nos estudos de ressonância magnética nuclear.

À Mestre Sílvia Gramacho agradeço por todos os ensinamentos, por me ter sempre acompanhado de perto sempre pronta a dar-me um puxão de orelhas quando necessário, não tenho dúvidas que evolui muito ao seu lado. Um especial agradecimento pela realização do GC-MS.

Ao Doutor Paulo Ramos agradeço por me ter incentivado, direcionado e muitas vezes por me lembrar que mesmo nos dias maus ainda há maneira de dar a volta por cima.

Aos meus tios e primos agradeço a preocupação, a força e apoio que me têm dado ao longo desta aventura.

À minha mãe, a minha força da natureza, agradeço-lhe por nunca me ter deixado baixar os braços nos momentos maus, e por estar feliz ao meu lado nas minhas vitórias aturando a minha má disposição e a minha falta de paciência.

À minha irmã e cunhado agradeço-lhes por continuarem ao meu lado, por todo o apoio e força incondicional que me deram ao longo destes anos e, principalmente, por serem “irmãos” babados a cada passo que dou na direção certa.

Aos meus amigos, aos novos e antigos, aqueles que fazem parte da minha família, agradeço acima de tudo, a paciência e a compreensão nas minhas ausências e por nunca me terem deixado desamparada. Ao Francisco, obrigada por seres a minha lufada de oxigénio e pelo teu positivismo quando apenas vejo as coisas más!

Por fim, ao meu pai, que partiu, agradeço-lhe por nunca me sentir só e por todos os ensinamentos que me deu ao longo da sua vida que me permitiram nunca baixar a cabeça por muito tempo. Sei que onde quer que esteja estará muito orgulhoso da sua filhota por ter atingido mais um sonho comum.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE TABELAS	xiii
ÍNDICE DE ESQUEMAS	xv
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xvii
RESUMO.....	xix
ABSTRACT.....	xxi
Capítulo I	3
1. QUÍMICA SUSTENTÁVEL E QUÍMICA VERDE	3
1.1. Os 12 Princípios da Química Verde	4
1.2. Métricas.....	7
1.3. Utilização Sustentável de Solventes	10
1.3.1. Solventes em Reações Orgânicas.....	10
1.3.2. Solventes Alternativos Verdes	10
1.3.3. Reações Sem Solventes	12
1.4. Sistemas para a Realização de Reações Sem Solventes.....	13
1.4.1. Micro-ondas em Síntese Orgânica	13
1.4.2. Mecanoquímica	17
i) Almofarizes	19
ii) Moinho de Bolas	20
iii) Sistema de Parafuso Único (S.P.U)	22
1.5. REFERÊNCIAS.....	23
Capítulo II	27
2. CHALCONAS	27
A) Atividade Biológica das Chalconas	28
B) Síntese de Chalconas	30

2.1. RESULTADOS & DISCUSSÃO	31
A) Síntese de Chalconas	31
i) Síntese de Chalconas Catalisada com Hidróxido de Sódio	31
ii) Síntese de Chalconas Catalisada com Hidróxido de Potássio	34
B) Aplicação das Métricas para Avaliar a Sustentabilidade	35
C) Síntese de Di-Hidropirimidino-2(1 <i>H</i>)-Tionas	40
2.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	41
A) Reagentes e Solventes	41
i) Solventes	41
ii) Reagentes	42
B) Síntese de Chalconas	42
C) Síntese de Di-Hidropirimidino-2(1 <i>H</i>)-Tionas	47
2.3. REFERÊNCIAS	48
Capítulo III	51
3. PORFIRINAS	51
A) Estrutura e Nomenclatura	51
B) Estrutura e Características Físico-Químicas	53
C) Síntese de Porfirinas <i>Meso</i> -Substituídas	55
3.1. RESULTADOS & DISCUSSÃO	58
A) Síntese de Porfirinas <i>Meso</i> -Tetrassubstituídas	58
3.1.1. Reações em Dois Passos:	58
i. Agitação Convencional	59
ii. Micro-ondas	62
iii. Oxidação sob Ação Mecânica	64
3.1.2. Reações Num Passo	66
i) Sob Irradiação Micro-ondas	66
ii) Sob Ação Mecânica	68

3.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	68
A) Reagentes e Solventes	68
i) Solventes	68
ii) Reagentes.....	69
B) Síntese de Porfirinas.....	69
C) Caracterização dos Produtos.....	72
3.3. REFERÊNCIAS.....	72
Capítulo IV	75
4. CONCLUSÃO	75
Capítulo V	77
5. INSTRUMENTAÇÃO	77
5.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	77
5.2. Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta-Visível.....	77
5.3. Micro-ondas	77
5.4. Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massa.....	78
5.5. Cromatografia	78
5.5.1. Cromatografia de camada fina.....	78
5.5.2. Cromatografia em Coluna.....	78
5.6. Moinho de Bolas	78
5.7. Reator: Sistema de Parafuso Único	78

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Química verde como subconjunto da química sustentável.....	4
Figura 1.2 Micro-ondas Radarange. ²⁵	14
Figura 1.3 Evolução do aquecimento por micro-ondas, adaptado da referência ²⁶	14
Figura 1.4 Espectro eletromagnético, adaptado da referência ²⁹	15
Figura 1.5 Fator de perdas de diferentes solventes (2,45 GHz a 20 °C), adaptado da referência ²⁹	16
Figura 1.6 Diferença entre aquecimento convencional e por micro-ondas. ²⁹	17
Figura 1.7 Prof. Doutor Clausen-Shaumann. ⁴¹	18
Figura 1.8 Almofarizes em diversos materiais (Pedra, Madeira, Vidro e Porcelana).	20
Figura 1.9 Vista esquemática do movimento da mistura das bolas e do produto, adaptado da referência ³⁹	21
Figura 1.10 Moinhos de bolas. ⁴⁰	21
Figura 1.11 Sistema de parafuso único.	22
Figura 2.12 Estrutura das chalconas.	27
Figura 2.13 Estrutura geral das chalconas. ²	28
Figura 2.14 Estrutura química do Xanthohumol.	29
Figura 2.15 Derivados de chalconas com atividade antitumoral, anti-infecciosa, anti-inflamatória e antioxidante.....	30
Figura 2.16 RMN de ¹ H do composto 1.3 em DMSO.	33
Figura 3.17 Aplicações de porfirinas. ⁴⁻⁷	51
Figura 3.18 Representação esquemática do anel porfirínico.....	52
Figura 3.19 Nomenclatura de macrociclos porfirínicos segundo Fischer e IUPAC. ^{9,10}	52
Figura 3.20 Estrutura do porfirinogénio.	53
Figura 3.21 Estrutura da Clorina, Bacterioclorina e Isobacterioclorina.	53
Figura 3.22 Espectro eletrónico da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina pura, adaptado da referência ¹³	54
Figura 3.23 RMN de ¹ H da 5,10,15,20-tetraquis-(4-metoxifenil)porfirina em clorofórmio deuterado.	60

Figura 3.24 Espectro do UV-Vis da 5,10,15,20-tetraquis-(4-metoxifenil)porfirina.. 61

Figura 3.25 Moinho de bolas criogénico.³² 65

Figura 3.26 RMN de ¹H da 5,10,15,20-tetraquis-pentafluorfenilporfirina em clorofórmio deuterado..... 67

CONFIDENCIAL

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.1 Algumas métricas da química verde ¹⁰⁻¹³	8
Tabela 1.2 Pontos de penalização para calcular o EcoScale, adaptado da referência ¹⁶	9
Tabela 1.3 Listagem de solventes.	11
Tabela 1.4 Substituição de solventes indesejáveis por alternativos.	12
Tabela 2.5 Estrutura das chalconas sintetizadas.....	33
Tabela 2.6 Estrutura das chalconas sintetizadas.....	35
Tabela 2.7 Métricas relativas às chalconas sintetizadas.	36
Tabela 2.8 Síntese de di-hidropirimidino-2(1 <i>H</i>)-tionas.....	41
Tabela 3.9 Rendimentos obtidos segundo o processo 2.	61
Tabela 3.10 Comparação dos processos sob agitação convencional 1 e 2 para R ₁	62
Tabela 3.11 Comparação dos processos sob irradiação micro-ondas 3 e 4. ..	63
Tabela 3.12 Comparação dos processos sob ação mecânica 5 e 6.....	66

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.1 Etapas de uma reação mecanoquímica: A) Deformação elástica; B) Deformação plástica e estiramento e C) Fratura, amorfização e reação química. Adaptado da referência ³⁸	19
Esquema 1.2 Funcionamento do sistema de parafuso único.	22
Esquema 2.3 Exemplos do potencial sintético das chalconas para a síntese de heterocíclicos. ³	28
Esquema 2.4 Condensação de Claisen-Schmidt entre o benzaldeído e acetofenona.....	31
Esquema 2.5 Mecanismo da Condensação de Claisen-Schmidt em condições a). Ácidas e b). Básicas, adaptado da referência ¹²	31
Esquema 2.6 Aumento da alcalinidade dos hidróxidos.	34
Esquema 3.7 Síntese de porfirinas meso-tetrassubstituídas em dois passos, adaptado da referência ²²	56
Esquema 3.8 Síntese de porfirinas meso-tetrassubstituídas em dois passos, adaptado de Lindsey. ²³	56
Esquema 3.9 Síntese de porfirinas meso-tetrassubstituídas num único passo sob irradiação micro-ondas, adaptado da referência ²⁶	57
Esquema 3.10 Síntese de porfirinas meso-tetrassubstituídas em dois passos sob ação mecânica, adaptado da referência ²⁷	57
Esquema 3.11 Síntese de porfirinas meso-tetrassubstituídas.	58
Esquema 3.12 Oxidação de porfirinas meso-tetrassubstituídas segundo a metodologia convencional: 1. Metodologia presente na literatura ¹³ ; 2. Metodologia desenvolvida.	59
Esquema 3.13 Oxidação de porfirinogênio sob irradiação micro-ondas: 3. Metodologia presente em literatura; 4. Metodologia desenvolvida.	63
Esquema 3.14 Síntese sob ação mecânica de porfirinas meso-tetrassubstituídas.	64
Esquema 3.15 Síntese de porfirinas meso-tetrassubstituídas com água sob irradiação micro-ondas.	66
Esquema 3.16 Síntese de porfirinas meso-tetrassubstituídas com ação mecânica.	68

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

2-MeTHF	2-Metiltetra-hidrofurano
cEF	Fator-E completo do inglês complete E Factor
d	Dupleto
dd	Duplo Dupleto
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
ϵ'	Constante dielétrica
ϵ''	Perda dielétrica
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa do inglês Gas Chromatography-Mass Spectrometry
J	Constante de Acoplamento
m	Multiplete
MRI	Imagiologia por ressonância magnética do inglês Magnetic-Ressonance Imaging
MW	Irradiação Micro-ondas
NIR	Infravermelho próximo do inglês Near Infrared
ONG's	Organizações não-governamentais
PDT	Terapia fotodinâmica do inglês Photodynamic Therapy
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de próton
s	Singleto
sl	Singleto largo
sEF	Fator-E simples do inglês simple E Factor
SFC	Reações sem solventes do inglês Solvent-Free Conditions

S.P.U	Sistema de parafuso único
tan(δ)	Fator de perda
TMS	Tetrametilsilano
t.r	Tempo de retenção (min)
UV-Vis	Ultravioleta-visível
δ	Desvio químico (ppm)
))((Ativação mecânica

CONFIDENCIAL

RESUMO

A noção de desenvolvimento sustentável «satisfazer as necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras de satisfazerem as suas próprias necessidades» foi introduzida na sociedade no início da década de 90. Possuindo uma ampla definição inclui diversas perspetivas, entre as quais a química sustentável e a engenharia sustentável. A química verde definida como a invenção, desenvolvimento e aplicação de produtos químicos e processos, para reduzir ou eliminar, o uso e a formação de substâncias perigosas à saúde humana e ao meio ambiente é uma parte da química sustentável em que se inserem os estudos apresentados nesta dissertação.

A mecanoquímica, entendida como a área que estuda as transformações químicas promovidas por ação mecânica, tem sido alvo de renovada atenção nos últimos anos devido à sua potencialidade para a promoção de reações sem a utilização de solvente eliminando, assim, uma das maiores fontes de desperdícios, de matérias primas e resíduos indesejáveis nos processos químicos.

Desde a utilização imemorial do almofariz como “reator” para promover transformações por ação mecânica, vários equipamentos têm sido desenvolvidos para a aplicação de forças mecânicas em sólidos, contudo pela especificidade da aplicação, mantem-se a necessidade de desenvolver reatores dedicados à realização de reações de síntese química.

Ao longo do trabalho apresentado nesta dissertação e em colaboração com o Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Coimbra desenvolveu-se um reator para síntese orgânica via mecanoquímica que se encontra em fase de finalização e de pedido de patente.

A condensação de Claisen-Schmidt para a síntese de chalconas foi utilizada como reação modelo no processo de desenvolvimento e construção do reator.

Nesta dissertação apresentam-se os estudos realizados na síntese via mecanoquímica de chalconas e porfirinas.

A síntese via mecanoquímica revelou-se muito eficaz em ambos casos permitindo a obtenção destes compostos com rendimentos similares ou superiores a outros métodos descritos na literatura. Permitiu ainda reduzir ou eliminar a quantidade de solventes, reduzir os tempos de reação e efetuar a reação a temperatura ambiente dispensando aquecimento. As novas metodologias aproximam-se assim, aos princípios da química verde o que é evidenciado pela quantificação através das métricas, Fator-E completo e EcoScale, dos seus valores ótimos.

CONFIDENCIAL

ABSTRACT

The notion of sustainable development 'meeting the needs of the present without compromising the ability of future generations to meet their own needs' was introduced into society in the early 1990s. Having a broad definition, it includes a number of perspectives, including sustainable chemistry and sustainable engineering. Green chemistry defined as the invention, development and application of chemicals and processes to reduce or eliminate the use and formation of substances hazardous to human health and the environment, is a part of sustainable chemistry which includes the studies presented in this dissertation.

Mechanochemistry, understood as the area that studies the chemical transformations promoted by mechanical action, has been the subject of renewed attention in recent years due to its potential to promote reactions without the use of solvent, thus eliminating one of the major sources of waste, raw-materials and undesirable residues in chemical processes.

Since the immemorial use of the mortar as a "reactor" to promote transformations by mechanical action, several types of equipment have been developed for the application of mechanical forces in solids, however due to the specificity of the application, the need remains for the development of appropriate reactors for carrying out chemical synthesis reactions.

Throughout the work presented in this dissertation and in collaboration with the Laboratory of Energetics and Detonation of the Department of Mechanical Engineering of the University of Coimbra a reactor for organic synthesis via mechanochemistry was developed that is in the phase of finalization and patent application.

The Claisen-Schmidt condensation for the synthesis of chalcones was used as a model reaction in the process of development and construction of the reactor.

In this dissertation the studies carried out in the mechanochemical synthesis of chalcones and porphyrins are presented.

Synthesis via mechanochemistry proved to be very effective in both cases allowing the formation of these compounds with yields similar or superior to other methods described in the literature. It also allowed to reduce or eliminate the amount of solvents, reduce the reaction times and carry out the reaction at room temperature. The new methodologies thus approach the principles of green chemistry, which is demonstrated by the quantification through the metrics, Full- E Factor and EcoScale, of their optimal values.

CONFIDENCIAL

Capítulo I

1. QUÍMICA SUSTENTÁVEL E QUÍMICA VERDE

Em 1992 decorreu, na cidade do Rio de Janeiro, um encontro internacional para debater os problemas ambientais. Este evento ficou conhecido como a “Eco-92” ou “Rio-92”. Esta conferência, na qual participaram representantes de 176 países, 1400 Organizações não-governamentais (ONG’s), totalizando mais de 30 mil participantes e culminando na elaboração da *Agenda 21*, causou uma grande repercussão mundial. Neste documento os governantes comprometeram-se a prezar pelo chamado desenvolvimento sustentável.^{1,2}

O termo sustentável é muito amplo. Brundtland define “sustentabilidade” como a capacidade em satisfazer as necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras de satisfazerem as suas próprias necessidades, podendo-se imaginar diversas perspectivas. Consegue-se pensar em economia sustentável, agricultura sustentável, educação sustentável, negócio sustentável, química sustentável, engenharia sustentável e muitas outras possibilidades.^{3,4}

Os avanços na química sustentável abordam perigos relacionados com questões globais como as alterações climáticas, a produção de energia, a disponibilidade de um abastecimento de água seguro e adequado e a presença de substâncias tóxicas no meio ambiente, entre outras.⁵

A química verde foi definida por Paul Anastas e Pietro Tundo como a invenção, desenvolvimento e aplicação de produtos químicos e processos, para reduzir ou eliminar, o uso e a formação de substâncias perigosas à saúde humana e ao meio ambiente.⁵

Ao longo dos anos, os princípios da química verde têm sido introduzidos no meio académico, em atividades de ensino e pesquisa.^{6,7}

A química verde acaba por ser, assim, um subconjunto da química sustentável que olha para os solventes utilizados num processo, explora o potencial do uso de catálise, visa a incorporação de matérias-primas renováveis, tenta reduzir a

toxicidade, reduz o consumo de energia, entre tantos outros objetivos. Na verdade, os 12 princípios da química verde mostram bem este subconjunto, figura 1.1.³

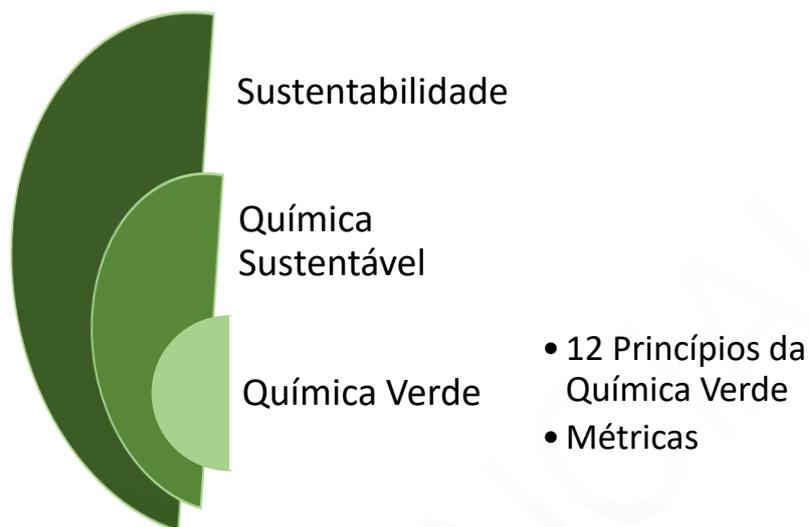


Figura 1.1 Química verde como subconjunto da química sustentável.

1.1. Os 12 Princípios da Química Verde

Os doze princípios da química verde foram introduzidos em 1998 por Paul Anastas e John Warner.^{5,6}

Estes são considerados uma “linha orientadora” para a concepção de novos processos químicos e produtos, aplicando-se a todos os aspetos do processo e às matérias-primas utilizadas para a eficiência e a segurança da transformação, a toxicidade e biodegradabilidade de produtos e reagentes utilizados.⁶

1. Prevenção evitando a formação de subprodutos, sendo preferível prevenir a sua formação do que tratá-los.
2. Economia atômica, os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos para maximizar a incorporação dos átomos dos reagentes nos produtos finais desejados.
3. Sínteses com compostos de menor toxicidade, sempre que possível, devem substituir-se os compostos de elevada toxicidade por compostos que possuem menor toxicidade nas reações químicas.

4. Desenvolvimento de compostos seguros, os produtos químicos devem ser desenvolvidos de modo a cumprir a função desejada, apresentando a menor toxicidade possível.
5. Diminuição de solventes e auxiliares deve-se evitar o uso de solventes e auxiliares (como agentes de separação, por exemplo) tanto quanto possível pois não são incluídos nos produtos e constituem gastos extras; caso seja necessário deve-se usar auxiliares inócuos.
6. Eficiência energética, os métodos sintéticos devem ser conduzidos, sempre que possível, à pressão e temperatura ambiente, de modo a diminuir a energia dispensada durante o processo químico, o que representa um impacto económico e ambiental. No caso de serem necessárias condições mais específicas, devem usar-se fontes de energia alternativas, que permitam fazer a mesma coisa com um menor custo energético.
7. Uso de substâncias recicláveis, os produtos e subprodutos de processos químicos deverão ser reutilizados sempre que possível. Este princípio nem sempre é concretizável dependendo da indústria química.
8. Redução de derivados, a derivatização desnecessária (reagentes bloqueadores, modificadores temporários) deverá ser minimizada ou evitada sempre que possível. Estes passos reacionais requerem reagentes adicionais e, conseqüentemente, podem produzir subprodutos sem proveito.
9. Catálise, os catalisadores devem ser empregados como forma de aumentar a velocidade, a seletividade, o rendimento e diminuir o número de etapas de uma via orgânica clássica. Do ponto de vista sustentável revela ser quase perfeito.
10. Degradação, os produtos químicos devem ser desenvolvidos, de tal modo que, no final da aplicação da sua função, se degradem em produtos inócuos e não persistentes no ambiente.
11. Monitorização dos processos, devem ser desenvolvidas metodologias analíticas que permitam a monitorização do processo em tempo real.
12. Prevenção de acidentes, as substâncias usadas nos processos químicos deverão ser escolhidas para minimizar potenciais acidentes.

Estes princípios foram desenvolvidos tendo em consideração que as reações ocorram a temperatura e pressão ambiente sendo 100% seguras havendo,

também, 100% de economia atômica. Também se idealiza que as reações ocorram sem solventes e sem toxicidade para o meio ambiente.⁶

De modo a completar os doze princípios da química verde iniciais, em 2001 Winterton criou mais doze princípios de modo a afunilar os iniciais.⁸

13. Identificar e quantificar os coprodutos, identificando os coprodutos e determinando as suas quantidades relativamente à do produto principal.
14. Obter conversões, seletividades e produtividade, para além do rendimento químico das reações de síntese, determinando métricas relevantes para a química verde.
15. Estabelecer balanços materiais completos para o processo, isto é, especificar, quantificar e contabilizar todos os materiais utilizados na obtenção do produto final, incluindo os auxiliares, nomeadamente, os solventes.
16. Determinar as perdas de catalisadores e solventes nos efluentes, ou seja, é necessário determinar quantidades ou caudais dos fluxos de efluentes líquidos, sólidos e gasosos, bem como as concentrações de reagentes auxiliares neles.
17. Investigar a termoquímica básica do processo, avaliando e relatando as variações de entalpia das reações exotérmicas para alertar sobre eventuais problemas de libertação de calor com a mudança de escala.
18. Considerar limitações de transferência de calor e de massa, identificando fatores que afetem a transferência de calor e de massa no escalamento.
19. Visualizar as reações sob a perspetiva dos engenheiros químicos, isto é, identificar e compreender pontos de constricção para a extrapolação da química no desenvolvimento do processo industrial por estudo de várias alternativas de tecnologia disponíveis para o implementar e contatos com engenheiros químicos.
20. Considerar a globalidade do processo industrial ao selecionar a química de base, ou seja, avaliar o impacto das alternativas possíveis de todas as variáveis do processo nas opções possíveis para a química de base. Realizar experiências com os reagentes comerciais que vão ser utilizados no fabrico.

21. Ajudar a desenvolver e a aplicar medidas de sustentabilidade do processo avaliando quantitativamente, na extensão possível, o grau de sustentabilidade do processo industrial.
22. Quantificar e minimizar o uso de “utilidades”, dando atenção ao uso e minimização das “utilidades” e proporcionar informação que permita avaliar as respetivas necessidades logo no início do desenvolvimento do processo e ao longo da extrapolação da síntese.
23. Identificar situações de incompatibilidade entre a segurança do processo e a minimização de resíduos sendo necessário dar atenção à segurança do processo a desenvolver com base na síntese laboratorial e alertar para o facto de existirem restrições de segurança que limitam as condições de implementação da reação à escala industrial.
24. Monitorizar, registar e minimizar os resíduos produzidos na realização laboratorial da síntese, dando atenção pormenorizada e quantitativa aos resíduos produzidos na síntese laboratorial e lutar pela sua minimização.

Os 24 princípios da química verde e da engenharia verde foram resumidos e reorganizados de modo a resultar a mnemónica “improvements productively”.⁶

1.2. Métricas

As métricas são instrumentos de avaliação que permitem quantificar a aceitabilidade ambiental de um dado processo, nomeadamente, o Fator-E, o rendimento de massa efetiva, a intensidade de massa, a produtividade em massa, a economia atómica, a eficiência da reação em massa, a eficiência de carbono, a análise do ciclo de vida, o EcoScale e a estrela verde.⁹ Algumas, tal como o Fator-E ou o rendimento de massa efetiva, só têm em consideração a quantidade de resíduos produzidos, mas não a sua toxicidade; outras, tal como a estrela verde e o EcoScale, avaliam o processo de síntese de uma forma mais global, considerando os diversos aspetos dos 24 princípios.

As diferentes métricas disponíveis para quantificar a sustentabilidade de um processo permitindo a comparação entre diversos processos, descrevem-se na tabela 1.1.

Tabela 1.1 Algumas métricas da química verde ¹⁰⁻¹³.

<p>Economia Atômica</p> $EA = \frac{MM(\text{produto})}{\sum MM(\text{reagentes})}$	<p>Eficiência de Reação em Massa</p> $ERM = \frac{m(\text{produto})}{m(\text{reagentes estequiométricos})} \times 100$
<p>Eficiência atômica</p> <p>Eficiência atômica = rendimento (%) × EA</p>	<p>Produtividade em Massa</p> $PM = \frac{m(\text{produto})(\text{Kg})}{\sum m(\text{utilizada})(\text{Kg})} \times 100$
<p>Rendimento de Massa Efetivo</p> $RME (\%) = \frac{m(\text{produto})}{m(\text{reagentes não-benignos})} \times 100$	<p>Eficiência de Carbono</p> $EC = \frac{\text{mol P} \times n^{\circ}\text{átomos C}}{\sum \text{mol R}_i \times n^{\circ}\text{átomos de C em R}_i} \times 100$
<p>Intensidade de Massa</p> $IM = \frac{\sum m(\text{utilizada})(\text{Kg})}{m(\text{produto})(\text{Kg})}$	<p>Estrela Verde</p> <p>Cobre todos os princípios da química verde, aplicáveis em cada caso, de natureza gráfica.</p>

Neste trabalho para avaliar a sustentabilidade dos processos usou-se o Fator-E e o EcoScale.

Mais recentemente, foi sugerido o uso de fatores-E simples (sEF, do inglês, *simple E Factor*) e fatores-E completos (cEF, do inglês, *complete E Factor*), dependendo do estado de desenvolvimento do processo. O sEF não considera os solventes e a água, sendo mais apropriado para as atividades iniciais de exploração de processos sintéticos, enquanto o cEF inclui todos os materiais do processo, incluindo solventes e água, assumindo que não há reciclagem, e é mais apropriado para a análise total de fluxo de resíduos.¹⁴ Ao longo deste trabalho usou-se o Fator-E completo calculado pela equação 1.

$$cEF = \frac{\sum m(\text{matérias-primas}) + \sum m(\text{reagentes}) + \sum m(\text{solventes}) + m(\text{H}_2\text{O}) - m(\text{produto})}{m(\text{produto})} \quad (\text{Equação 1})$$

O EcoScale é uma ferramenta de análise pós-sintética que avalia a qualidade do processo em função do rendimento, da segurança, das condições da reação, do processo de isolamento e da purificação. A todos os processos é atribuído um valor inicial de 100 pontos, aos quais se vai subtraindo pontos em função dos parâmetros que se especificam na tabela 1.2.^{11,15}

Tabela 1.2 Pontos de penalização para calcular o EcoScale, adaptado da referência ¹⁶.

Parâmetros	Pontos de Penalização
1. Rendimento:	(100-%rendimento) /2
2. Preço dos Componentes da Reação (para obter 10 mmol de produto final): <ul style="list-style-type: none"> • Não caro (< \$10). • Caro (> \$10 e < \$50). • Muito caro (> \$50). 	<p>0</p> <p>3</p> <p>5</p>
3. Segurança: <ul style="list-style-type: none"> • N (perigoso para o ambiente). • T (tóxico). • F (altamente inflamável). • E (explosivo). • F⁺ (extremamente inflamável). • T⁺ (extremamente tóxico). 	<p>5</p> <p>5</p> <p>5</p> <p>10</p> <p>10</p> <p>10</p>
4. Configuração Técnica: <ul style="list-style-type: none"> • Configuração comum. • Instrumentos para a adição controlada de produtos químicos. • Ativação da técnica não convencional. • Equipamento de pressão. • Qualquer material de vidro especial adicional. • Atmosfera de gás (inerte). • Caixa de luvas. 	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>3</p>
5. Temperatura/Tempo: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura ambiente < 1 horas. • Temperatura ambiente < 24 horas. • Aquecimento < 1 horas. • Aquecimento > 1 horas. • Arrefecimento a 0 °C. • Arrefecimento < 0 °C. 	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p>
6. Workup e Purificação: <ul style="list-style-type: none"> • Nenhum. • Arrefecimento para temperatura ambiente. • Adição de solvente. • Filtração simples. • Remoção do solvente com bomba de pressão < 150 °C. • Cristalização e filtração. • Remoção do solvente com bomba de pressão > 150 °C. • Extração de fase sólida. • Destilação. • Sublimação. • Extração líquido-líquido. • Cromatografia clássica. 	<p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>3</p> <p>3</p> <p>3</p> <p>10</p>

1.3. Utilização Sustentável de Solventes

1.3.1. Solventes em Reações Orgânicas

De uma forma geral, quando se fala em reações orgânicas associamos a utilização de um solvente. Tal facto é simples de entender, pois os reagentes podem interagir desde que estejam inseridos numa solução homogénea, o que facilita o contato entre eles. Além disso, o aquecimento ou arrefecimento da mistura uniforme, se necessário, pode ser levado a cabo numa solução de uma forma relativamente simples. No entanto, o papel de um solvente no contexto de uma reação orgânica é muito mais complexo, do que simplesmente, fornecer uma configuração homogénea. A alteração de um solvente numa reação pode influenciar o rendimento desta, aumentar ou diminuir, significativamente, a sua velocidade, bem como, alterar o seu curso.

Geralmente, qualquer espécie de líquido pode ser utilizado como solvente. No entanto, o número de solventes habitualmente utilizados é bastante reduzido. Incluem-se alguns hidrocarbonetos, compostos orgânicos clorados, alguns éteres, ésteres, álcoois, derivados de amidas, amoníaco, dissulfureto de carbono e água. A adequabilidade de um solvente para uma reação depende de vários fatores, por isso, um solvente deve ser escolhido para uma nova reação com base nas suas propriedades físicas e químicas. Por vezes, o próprio reagente líquido pode servir para esse efeito.

As reações sem solvente ou as que ocorrem em estado sólido foram consideradas, de uma forma geral, não viáveis, ou pelo menos, pouco eficientes. No entanto, a preocupação dos químicos para o desenvolvimento de procedimentos sintéticos sustentáveis levou-os a pensar em formas de minimizar, ou contornar o uso de solventes que são uma das principais causas de poluição.¹⁷

1.3.2. Solventes Alternativos Verdes

Uma das formas de contornar o uso de solventes tóxicos é substituí-los por solventes alternativos mais sustentáveis, que também se denominam verdes, do inglês, *Greener Solvents Alternatives*.

A principal razão pela qual os solventes são de grande preocupação ambiental é que são usados em grandes quantidades. É normal na produção de produtos químicos que o solvente seja usado em grande excesso em comparação com os reagentes e produtos. Estima-se, por exemplo, que pelo menos metade do material utilizado na produção de um produto farmacêutico seja solvente.¹⁸ Sendo assim, quando estes se revelam indispensáveis para a realização da síntese é necessário substituí-los por solventes menos nefastos. Nas tabelas 1.3 e 1.4 constam solventes, geralmente utilizados e possíveis alternativas mais sustentáveis.¹⁹ Isto levou, nos últimos anos, a uma vasta investigação, bem como, novos estudos de reações conhecidas para obter a síntese orgânica sem solventes.²⁰

Tabela 1.3 Listagem de solventes.

Desejável	Utilizável	Indesejável
Água	Ciclohexano	Pentano
Acetona	Metilciclohexano	Hexano
Etanol	Tolueno	Éter di-isopropílico
2-Propanol	Heptano	Éter etílico
1-Propanol	Éter metil t-butílico	Diclorometano
Acetato de etilo	2,2,4-Trimetilpentano	Dicloroetano
Acetato de isopropilo	Acetonitrilo	Clorofórmio
Metanol	2-Metiltetra-hidrofurano	Dimetilformamida
Butanona	Tetra-hidrofurano	1-Metil-2-pirrolidona
1-Butanol	Dimetilbenzeno	Piridina
t-Butanol	Dimetilsulfóxido	Dimetilacetamida
	Ácido acético	1,4-Dioxano
	Etilenoglicol	Dimetoxietano
		Benzeno
		Tetracloroeto de carbono

Tabela 1.4 Substituição de solventes indesejáveis por alternativos.

Solventes Indesejáveis	Solventes Alternativos
Pentano	Heptano
Hexano	Heptano
Éter di-isopropílico ou Éter etílico	2-Metiltetra-hidrofurano ou Éter metil t-butílico
1,4-Dioxano ou dimetoxietano	2-Metiltetra-hidrofurano ou Éter metil t-butílico
Clorofórmio, dicloroetano ou tetracloreto de carbono	Diclorometano, 2-metiltetra-hidrofurano
Dimetilformamida, dimetilacetamida ou 1-metil-2-pirrolidona	Acetonitrilo
Piridina	Trietilamina (se a piridina for usada como base)
Diclorometano (extração)	Acetato de etilo, éter metil t-butílico, tolueno ou 2-metil-tetrahidrofurano
Diclorometano (cromatografia)	Acetato de etilo ou heptano
Benzeno	Tolueno

1.3.3. Reações Sem Solventes

A antiga crença que nenhuma reação é possível sem o uso de um solvente não é mais válida. Verificou-se que um grande número de reações ocorre em estado sólido sem a utilização de qualquer solvente, sendo comprovado que reações sem solventes “SFC”, do inglês *solvent-free conditions*, têm maior seletividade em comparação com as reações realizadas em presença de solventes.

Estas reações são simples de realizar, reduzem a poluição e levam a menores custos, sendo especialmente importantes na indústria. Acredita-se que as sínteses e transformações orgânicas isentas de solventes são industrialmente úteis e em grande parte sustentáveis.²¹

As reações no estado sólido são, geralmente, conduzidas misturando-se os reagentes ou incorporando alumina, zeólitos, argilas, sílica ou outras matrizes a temperatura ambiente, onde estas reações podem ser aceleradas com, por exemplo, aquecimento, agitação, ultrassons ou, simplesmente, com ação mecânica tal como acontece num almofariz.^{22,23}

Em muitas situações, os produtos de reações no estado sólido revelam-se diferentes dos obtidos nas reações em solução. Isto ocorre devido à orientação espacial específica ou ao empacotamento das moléculas dos reagentes no estado

cristalino. Num sólido cristalino, os átomos e as moléculas encontram-se densamente empacotados e ocupam os sítios de uma estrutura reticular. Num líquido, a maioria das moléculas, também se encontram densamente empacotadas, mas sem a estrutura reticular dos sólidos cristalinos. No líquido, existem regiões onde os arranjos moleculares são empacotamentos densos quase perfeitos, e regiões onde as moléculas estão mais distantes. Esta irregularidade introduz vazios que, devido ao movimento desordenado das moléculas, não têm posição, forma ou tamanhos fixos. Estes vazios fazem com que a distância média de separação entre as moléculas do líquido seja maior do que a distância média de separação entre os átomos (ou moléculas) do sólido, de modo que a correspondente energia potencial média associada às interações entre os constituintes básicos é também maior. Isto explica, entre outros fenómenos, a necessidade de fornecer energia para que a substância passe do estado sólido para o estado líquido, ainda que a transição para o estado líquido nem sempre seja necessária para que ocorra reação.²⁴

O estímulo para o desenvolvimento de reações sem solventes em química são num primeiro ponto de vista o lado ecológico, pois não sendo necessária a utilização de solvente, também não é necessária a sua eliminação e a purificação, por vezes, não é obrigatória. Todos estes fatores contribuem para a redução da poluição. Por fim, são reações de um ponto de vista económico muito interessantes, particularmente quando permitem a simplificação do procedimento experimental.¹⁷

1.4. Sistemas para a Realização de Reações Sem Solventes

1.4.1. Micro-ondas em Síntese Orgânica

A irradiação por micro-ondas como método de aquecimento foi originalmente observada em 1945 por Percy Spencer, que trabalhava para a empresa Raytheon, na cidade de Cambridge, quando realizava experiências no seu laboratório com vista à obtenção de um novo tubo de vácuo chamado magnetron. Numa dessas experiências, ele descobriu acidentalmente que uma barra de chocolate que tinha no bolso derreteu após exposição à radiação micro-ondas. Spencer desenvolveu a ideia e rapidamente concluiu que a radiação micro-ondas poderia ser usada como método de aquecimento. No ano de 1947, surgiu o primeiro micro-ondas designado

de Radarange, figura 1.2, que pesava 340 kg, possuía 1,8 metros de altura e tinha um custo de cinco mil dólares.



Figura 1.2 Micro-ondas Radarange.²⁵

Só em 1950 é que o aparelho foi comercializado, no entanto, devido ao seu tamanho e custo, não atraiu o público. Desde então, o desenvolvimento da radiação micro-ondas como fonte de aquecimento tem sido muito gradual, tal como mostra a figura 1.3.^{26,27}

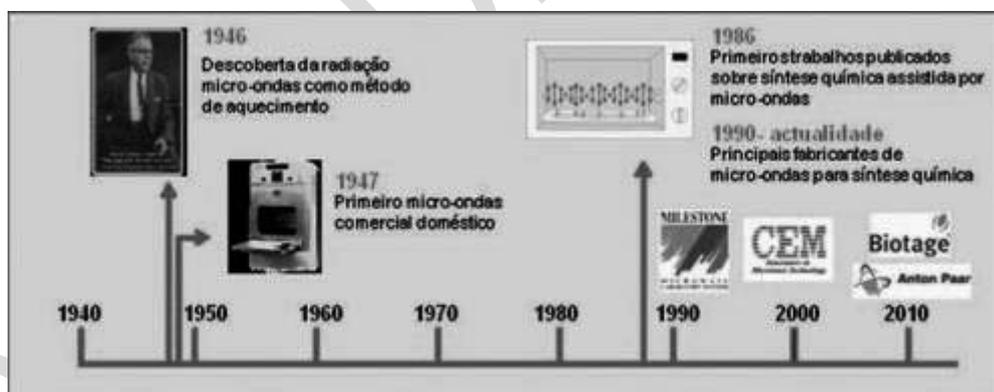


Figura 1.3 Evolução do aquecimento por micro-ondas, adaptado da referência ²⁶.

Foi em 1986 que Gedye e Giguere descreveram as primeiras reações de síntese orgânica em vasos abertos envolvendo radiação micro-ondas, utilizando para isso fornos de micro-ondas domésticos, sem qualquer controlo de temperatura ou pressão. Desde aí as publicações envolvendo micro-ondas em síntese orgânica aumentaram.²⁶

A química orgânica assistida por micro-ondas cresceu nas últimas décadas como uma ferramenta valiosa e versátil para químicos orgânicos. Em geral, em comparação com os métodos de aquecimento convencionais, o aquecimento por micro-ondas mostrou reduzir drasticamente os tempos de reação, aumentando os seus rendimentos e a seletividade do produto, e diminuindo, principalmente, os produtos de reação secundários indesejáveis. A irradiação de micro-ondas é, nos nossos dias, totalmente reconhecida como uma ferramenta útil para a síntese orgânica.²⁸

As radiações micro-ondas são ondas eletromagnéticas que consistem nos componentes de campo elétrico e magnético. A irradiação de micro-ondas opera na faixa de frequência entre 0,3 a 300 GHz e o comprimento de onda varia entre 1 mm e 1 m. Na figura 1.4 observam-se as bandas de frequência das micro-ondas no espectro eletromagnético, onde a sua região está localizada entre o infravermelho e as ondas de rádio.²⁹

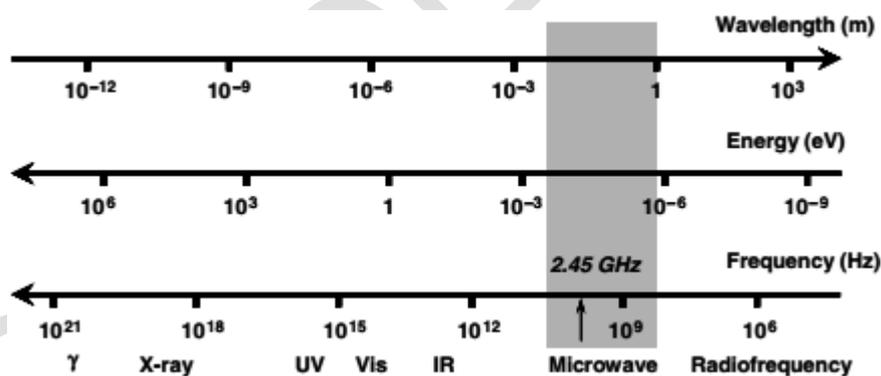


Figura 1.4 Espectro eletromagnético, adaptado da referência ²⁹.

O aquecimento assistido por micro-ondas baseia-se no aquecimento dielétrico eficiente dos materiais envolvidos. Este aquecimento depende da capacidade dos solventes, reagentes ou catalisadores de absorverem e converterem a energia de micro-ondas em energia térmica. A componente elétrica do campo eletromagnético de micro-ondas induz o aquecimento de um dado sistema reacional através de dois mecanismos distintos: polarização dipolar pelos dipolos presentes no sistema e, condução iônica pelas partículas portadoras de carga elétrica. A irradiação com

uma frequência de micro-ondas resulta no alinhamento dos dipolos ou iões segundo o vetor do campo elétrico aplicado. À medida que esse campo oscila, o campo elétrico local dos dipolos ou iões tenta rapidamente reorientar-se com o campo elétrico oscilante, o que causa a perda de energia sob a forma de calor através de fricção molecular e perda dielétrica.^{30,31}

Quando submetido a uma frequência de micro-ondas, as características de uma substância, dependem, em grande parte, das suas propriedades dielétricas. A capacidade de absorver e converter energia eletromagnética em energia térmica, a uma dada temperatura e frequência, é determinada pelo fator de perda ($\tan\delta$).³² Este parâmetro expressa a razão entre a perda dielétrica (ϵ''), que indica a eficácia com que a energia eletromagnética é convertida em calor, e a constante dielétrica (ϵ'), que representa a capacidade de um material ser polarizado sob a influência de um campo elétrico externo, absorvendo e acumulando energia potencial elétrica, ou seja, $\tan\delta = \epsilon''/\epsilon'$. Assim, quanto maior for o seu valor, maior é o aquecimento da substância por micro-ondas. A polaridade do solvente influencia a capacidade de interação das moléculas com a energia de micro-ondas. As substâncias polares absorvem melhor a radiação de micro-ondas, enquanto, as substâncias menos polares ou substâncias com dipolo nulo, têm uma absorção mais fraca, figura 1.5. Aditivos de polaridade elevada, como líquidos iónicos, também podem ser utilizados nas misturas reacionais de fraca absorção de radiação de micro-ondas, alterando substancialmente as suas propriedades.^{32,33}

Solvent	$\tan \delta$	Solvent	$\tan \delta$
Ethylene glycol	1.350	<i>N,N</i> -dimethylformamide	0.161
Ethanol	0.941	1,2-dichloroethane	0.127
Dimethylsulfoxide	0.825	Water	0.123
2-propanol	0.799	Chlorobenzene	0.101
Formic acid	0.722	Chloroform	0.091
Methanol	0.659	Acetonitrile	0.062
Nitrobenzene	0.589	Ethyl acetate	0.059
1-butanol	0.571	Acetone	0.054
2-butanol	0.447	Tetrahydrofuran	0.047
1,2-dichlorobenzene	0.280	Dichloromethane	0.042
1-methyl-2-pyrrolidone	0.275	Toluene	0.040
Acetic acid	0.174	Hexane	0.020

Figura 1.5 Fator de perdas de diferentes solventes (2,45 GHz a 20 °C), adaptado da referência ²⁹.

No aquecimento convencional todo o material que está no interior do balão da reação sofre aquecimento sendo, geralmente, lento na transferência de energia para o sistema reacional, uma vez que depende da condutividade térmica dos diversos materiais que têm de ser atravessados. No micro-ondas o aquecimento dependerá do tipo de material presente no seu interior (constante dielétrica e frequência de relaxação do material). Assim, é comum observar que partes do recipiente que contém o produto recém aquecido por micro-ondas, mas que não estão em contato direto com o mesmo, continuam na temperatura próxima da temperatura ambiente, figura 1.6.³⁴

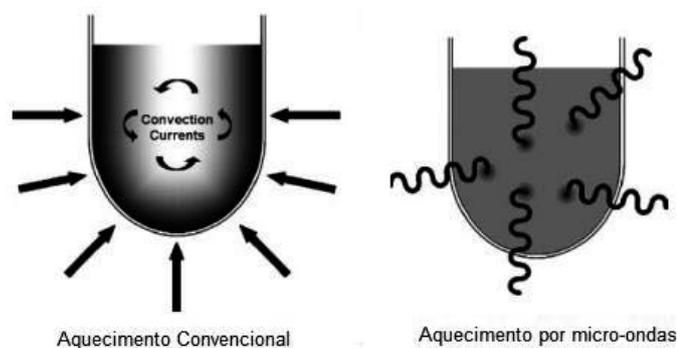


Figura 1.6 Diferença entre aquecimento convencional e por micro-ondas.²⁹

1.4.2. Mecanoquímica

A mecanoquímica, força mecânica, é um campo bem estabelecido na síntese orgânica, sendo a moagem uma técnica ancestral usada pelos homens desde a pré-história.^{35,36}

Um dos principais desafios da química moderna é desenvolver novas abordagens sintéticas cada vez mais sustentáveis.³⁵

A mecanoquímica é definida de diversas formas, umas mais restritivas que outras. Clausen–Shaumann, figura 1.7, definiu a mecanoquímica, como a diminuição da energia de ativação das reações químicas por um potencial mecânico. Assim, quando a superfície de energia potencial de uma reação química se altera pela aplicação de um potencial mecânico de tal forma que o estado de transição é alterado, por exemplo, diminuindo a energia de ativação, trata-se de um processo mecanoquímico. Por outro lado, se a energia mecânica é simplesmente convertida em calor, estamos perante uma ativação térmica e não mecânica.³⁷



Figura 1.7 Prof. Doutor Clausen-Shaumann.⁴¹

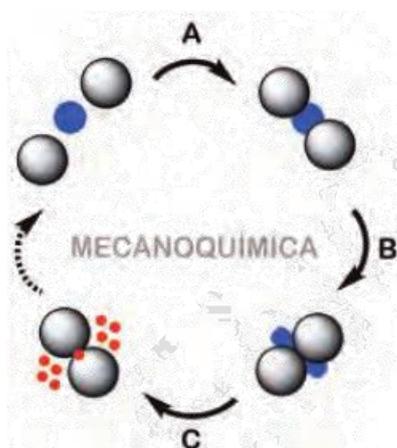
Enquanto alguns encaram esta definição como demasiado ampla, tal como, Gerd Kaupp que defende que a mecanoquímica deve limitar-se à quebra direta por ação mecânica externa de ligações intramoleculares, seguida de novas reações químicas. Outros encaram estes tipos de definições, como demasiado restritivas, e tendem a adotar definições mais generalizadas, definindo a mecanoquímica como a interação entre a energia mecânica e a energia química. Ou ainda, de uma forma mais geral, definindo-a como a parte da química que estuda as transformações químicas produzidas por ação mecânica.³⁷

A mecanoquímica ressurgiu nos últimos anos como uma alternativa muito interessante para a síntese orgânica sustentável. A simplicidade do método, aliada a baixos custos e elevada eficiência, sem recurso a solvente de reação (contornando também problemas de solubilidade), possuindo uma fácil extrapolação para escalas industriais, entre outros, tornou a mecanoquímica um método altamente atrativo.³⁸

Uma série de processos ocorrem quando um sólido é submetido à ação mecânica quer seja por pressão, esmagamento, ou ainda, por moagem. Durante a moagem, por exemplo, o sólido é severamente deformado e formam-se defeitos. Novas superfícies são formadas por fraturas, enquanto novas interfaces são criadas por soldagem. Tudo isto resulta numa melhor reatividade. A energia mecânica é transferida ao sólido, que atinge temperaturas locais muito elevadas podendo ser suficientemente elevadas para induzir processos locais, tal como,

fusão e vaporização (mudança de fase). Todos esses fenômenos podem ser acompanhados por excitações eletrônicas locais, processos de separação de carga, geração de campos elétricos e, em seguida, emissão de radiação eletromagnética.³⁷

O processo mecanoquímico envolve uma série de eventos que conduz à formação do produto final, esquema 1.1.



Esquema 1.1 Etapas de uma reação mecanoquímica: A) Deformação elástica; B) Deformação plástica e estiramento e C) Fratura, amorfização e reação química. Adaptado da referência ³⁸.

Os reatores mecânicos disponíveis, atualmente, no mercado para síntese são as extrusoras, os almofarizes e os moinhos de bolas.

Ao longo deste trabalho foram usados almofarizes, o moinho de bolas e o sistema de parafuso único.

i) Almofarizes

O almofariz para além de ser um objeto muito antigo, existente em diversos materiais, figura 1.8. Na química estão muito associados aos laboratórios de farmácia, sendo o principal objetivo desta técnica reduzir o tamanho das partículas do fármaco de modo a facilitar a sua absorção oral ou a sua biodisponibilidade usando administração nasal. À parte de uma ação puramente mecânica existe, de facto, uma química muito interessante no simples ato de moer, desde a preparação

de co-cristais até às reações mais complexas. Em síntese química o almofariz é utilizado em reações que não necessitam de ultrapassar uma elevada barreira de energia. No entanto, apresenta desvantagens, principalmente relacionadas com a variabilidade de resultados em função do operador, tornando esta técnica pouco reprodutível.^{38,36}



Figura 1.8 Almofarizes em diversos materiais (Pedra, Madeira, Vidro e Porcelana).

ii) Moinho de Bolas

O moinho de bolas consiste num processo de moagem assistida com esferas, onde uma mistura é submetida a colisões de elevada energia.

Foi em 1960, na International Nickel Company, que Benjamin e seus colegas desenvolveram este aparelho. Eles verificaram que esta técnica poderia reduzir dispersões uniformes de partículas de óxidos que não poderiam ser realizadas com outras metodologias convencionais.

Esta inovação mudou o método tradicional em que a produção de materiais ou produtos é realizada por síntese a elevadas temperaturas. Além da síntese de materiais ou produtos, a utilização do moinho de bolas é uma maneira de modificar as condições em que as reações químicas geralmente ocorrem, alterando a reatividade dos sólidos, ou induzindo reações químicas mesmo que estas possuam uma elevada barreira de energia.^{36,39}

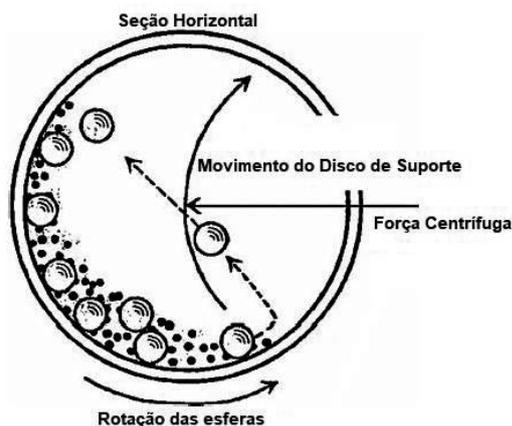


Figura 1.9 Vista esquemática do movimento da mistura das bolas e do produto, adaptado da referência ³⁹.

Existem diversos modelos de moinhos de bolas, sendo os mais usados o Modelo Planetário e o Modelo Vibratório, figura 1.10.



Figura 1.10 Moinhos de bolas.⁴⁰

Nos moinhos de bolas as reações ocorrem, geralmente, sem solvente e a temperatura ambiente, havendo a possibilidade de a reação ocorrer a baixas temperaturas por congelamento dos reagentes com azoto líquido. Contudo, após a reação, é quase sempre necessário a utilização de solvente para recuperar o sólido da superfície das bolas, que, pela sua forma, não facilitam a recuperação do produto por ações físicas como o raspar das superfícies. Também existem diversos fatores que podem influenciar o resultado da reação, como por exemplo, o material do reator, bem como, das bolas utilizadas, o número de bolas por reator e o seu diâmetro, a frequência de rotação ou vibração e, ainda, o tempo de reação. Todos estes fatores têm de ser otimizados para obter o máximo rendimento em cada

reação (ou a máxima eficácia no sentido da relação tempo-rendimento). No entanto, são demasiados parâmetros para cada reação, pelo que é necessário desenvolver novos reatores eficazes na transferência de energia mecânica, com menos parâmetros variáveis, tal como utilizando placas de aquecimento, variando a temperatura, o tempo e talvez a velocidade da agitação. No reator mecânico teríamos que otimizar, por exemplo, a frequência e o tempo, ou a pressão e o tempo.

iii) Sistema de Parafuso Único (S.P.U)

É apresentado ao longo deste subcapítulo a figura 1.11 e o esquema 1.2.

Figura 1.11 Sistema de parafuso único.

Esquema 1.2 Funcionamento do sistema de parafuso único.

1.5. REFERÊNCIAS

- (1) Desenvolvimento Sustentável e Química Verde. O que é a Química Verde - Alunos Online <http://alunosonline.uol.com.br/quimica/desenvolvimento-sustentavel-quimica-verde.html> (acedido em Abr 10, 2016).
- (2) Eco-92 - Mundo Educação <http://mundoeducacao.bol.uol.com.br/geografia/eco92.htm> (acedido em Jun 13, 2017).
- (3) Wiley: Green Chemistry and Catalysis - R. A. Sheldon, Isabella Arends, Ulf Hanefeld <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-352730715X.html> (acedido em Abr 10, 2016).
- (4) Brundtland, G. H. Our common future, The world commission on environmental development, *Oxford University Press: Oxford, U.K.* **1987**.
- (5) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686–694.
- (6) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 301–312.
- (7) Davies, H. M. L.; Ni, A. *Chem. Commun.* **2006**, 3110-3112.
- (8) Sankaranarayanan, K.; Kooi, H. J. Van Der; Arons, J.S. Efficiency and sustainability in the energy and chemical industries. **2013**; Vol.53.
- (9) Machado, A. A. S. C. Introdução às métricas da química verde uma visão sistêmica. **2016**.
- (10) Machado, A. A. S. C. *Soc.Port. Química.* **2007**, 47-55.
- (11) Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. *Green Chem.* **2002**, *4*, 521–527.
- (12) Albin, A.; Protti, S. Paradigms in green chemistry and technology. **2016**.
- (13) Sheldon, R. *Green Chem. Pharm. Ind.* **2010**, 1–20.
- (14) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2017**, *19*, 18–43.

- (15) Van Aken, K.; Streckowski, L.; Patiny, L. Beilstein J. *Org. Chem.* **2006**, 1-7.
- (16) Chaves, M. C.; Novas metodologias em química sustentável, Dissertação para provas de Mestrado, **2015**, *Universidade de Coimbra*.
- (17) Marvaniya, M. H.; Modi, N. K.; Sem, J. D. *Int. J. Drug Dev. Res.* **2011**, 3, 42-51.
- (18) Lorsbach, B.; Sanghvi, Y. S. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 685–686.
- (19) 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 Chem.* **2008**, 10, 31–36.
- (20) Jiménez-Gonzalez, C.; Curzons, A. D.; Constable, D. J. C.; Cunningham, V. L. *Clean Technol. Environ. Policy* **2004**, 7, 42–50.
- (21) Marvaniya, H. M.; Modi, K. N.; Sen, D. J. *International Journal of Drug Development & Research*, **2009**; Vol. 3.
- (22) Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2000**, 23, 102–107.
- (23) Nagendrappa, G. *Resonance* **2002**, 7, 59–68.
- (24) Todres, Z. V. *Organic mechanochemistry and its practical applications*; **2006**.
- (25) about the microwave oven
<http://www.marketingvp.com/guests/globe/oven.htm> (acedido em Agos 1, 2017).
- (26) Silva, A.; Silva, V.; Queirós, C.; Pinto, J. *Soc. Port. Química*, **2012**, 61-68.
- (27) Valadeiro, T. E. B. Derivatização de esteróides assistido por microondas, Dissertação para provas de mestrado, **2013**, *Univerisdade de Coimbra*.
- (28) Pineiro, M. *Curr. Org. Synth.* **2014**, 11, 89–109.
- (29) Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols*; **2009**.
- (30) Stass, D. V.; Woodward, J. R.; Timmel, C. R.; Hore, P. J.; McLauchlan, K. A. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 329, 15–22.

- (31) Schaepman, M.; Jong, S.; Dekker, A.; Curran, P.; Abrams, M. *Microwave Dielectric Behavior of Wet Soils*; **2005**.
- (32) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 9225–9283.
- (33) Leonelli, C.; Mason, T. J. *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* **2010**, *49*, 885–900.
- (34) Schanche, J.-S. *Mol. Divers.* **2003**, *7*, 291–298.
- (35) Machado, L.; Oliveira, L.; Silva, C.; Martins, L.; Alves, L.; Nascimento, B.; Souza, M.; Pedrosa, L. *Soc. Bras. Química*. **2013**, 4891
- (36) Bertrand, J. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 581-586
- (37) SCI - Mechanical chemistry <http://www.soci.org/chemistry-and-industry/cni-data/2011/23/mechanical-chemistry> (acedido em Agos 6, 2017).
- (38) Bonifácio, V. *Soc. Port, Química*. **2016**, 17-22.
- (39) High energy ball milling process for nanomaterial synthesis <http://www.understandingnano.com/nanomaterial-synthesis-ball-milling.html> (acedido em Agos 8, 2017).
- (40) Retsch : Produtos : Trituração : Moinhos de bolas <http://www.retsch.pt/pt/produtos/trituracao/moinhos-planetarios-e-de-bolas/> (acedido em Agos 8, 2017).
- (41) Beyer, M.; Schaumann, H. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2921-2948.

Capítulo II

2. CHALCONAS

As chalconas são 1,3-difenil-2-propen-1-onas em que dois anéis aromáticos estão unidos por um grupo carbonilo α,β -insaturado, tal como se pode observar na figura 2.12.¹ Apresentam uma coloração amarela mais ou menos intensa, devida à presença do cromóforo- COCH=CH- diretamente ligados aos dois anéis aromáticos.^{1,2}

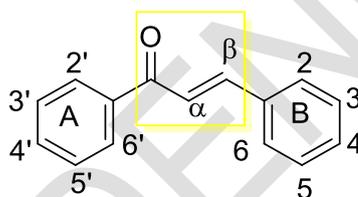
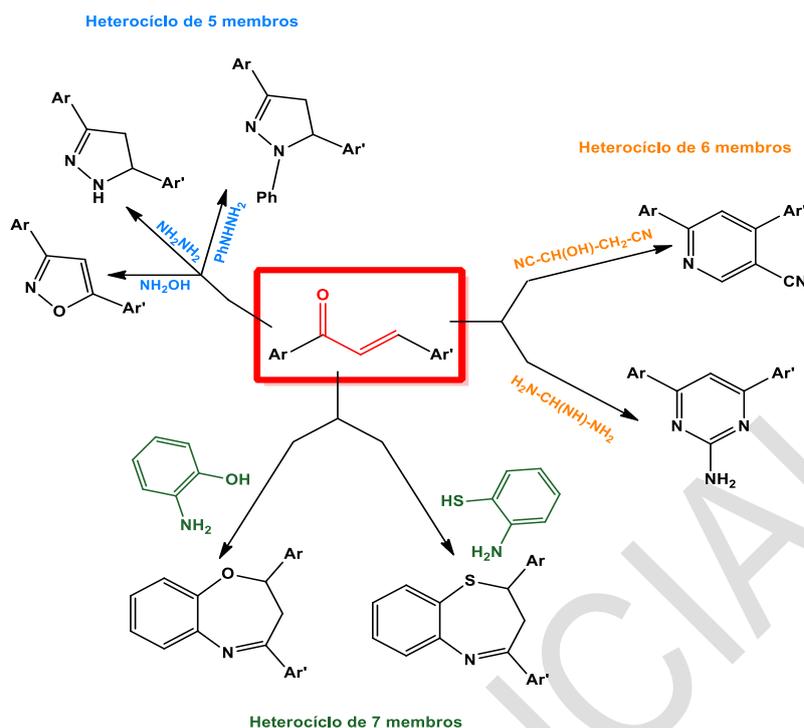


Figura 2.12 Estrutura das chalconas.

As chalconas são compostos naturais, presentes em muitas frutas e vegetais, sendo considerados precursores biossintéticos de flavonóides, isoflavonóides e de outros compostos cíclicos de 5 a 7 membros, esquema 2.3.^{1,3}



Esquema 2.3 Exemplos do potencial sintético das chalconas para a síntese de heterocíclicos.³

A dupla ligação entre o $C_{\alpha}=C_{\beta}$ pode existir na configuração *E* ou *Z*, sendo a configuração *E* termodinamicamente mais estável. A configuração *E* possui dois conformémeros - *cis* e *trans* -, figura 2.13, sendo o isómero *cis* o mais abundante e considerado termodinamicamente mais favorável.²

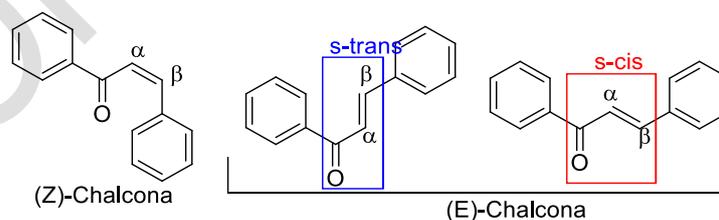


Figura 2.13 Estrutura geral das chalconas.²

A) Atividade Biológica das Chalconas

As chalconas de origem natural e seus análogos sintéticos exibem um amplo espectro de atividades biológicas. Por estas razões, as chalconas tornaram-se um objeto de constante interesse tanto a nível científico como industrial.⁴

A maioria dos estudos farmacológicos realizados utilizando chalconas têm sido direcionados para a identificação de novos agentes antibacterianos, antiprotozoários, antifúngicos, antivirais, antineoplásicos, antioxidantes, entre outros. É de realçar o potencial desta classe de compostos como analgésicos, anti-inflamatórios, anti-histamínicos, antimitóticos ou imunomoduladores.^{2,3}

O papel da estrutura é muito importante, em relação à atividade anti-infecciosa, antifúngica, antibacteriana e antiviral podendo obter-se diversos derivados com amplas atividades, tais como, antimalárica e antileishmaniose, entre outras.

As plantas geram uma ampla variedade de antioxidantes, como resposta ao dano molecular causado pelas espécies reativas de oxigênio. Os compostos fenólicos originam a maior classe de antioxidantes naturais do mundo vegetal, por exemplo, várias hidroxichalconas, tanto simples como com substituintes isopropílicos nos seus anéis fenílicos, possuem um elevado potencial antioxidante.

Várias chalconas puras isoladas de diferentes plantas foram aprovadas para ensaios clínicos para tratamento de doenças cancerosas, virais e cardiovasculares e mostraram uma ou mais tipos de atividade farmacológica.^{4,5}

Após o estudo das atividades antiproliferativas e de redução tumoral observou-se que uma ingestão de flavonóides presentes numa dieta vegetal revela ser segura e não se encontra associada a nenhum efeito adverso para a saúde, sendo uma das razões do elevado interesse nesta classe de compostos.⁶

Entre os agentes quimioterapêuticos identificados, as chalconas representam uma importante classe de pequenas moléculas úteis na quimioterapia do cancro. O Xanthohumol, por exemplo, figura 2.14, é um dos maiores ingredientes presentes na cerveja, que pode ser potencialmente útil não só como antioxidante, mas também como agente para quimioterapia.^{6,7}

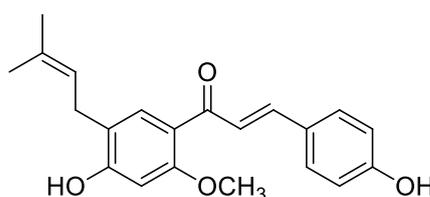


Figura 2.14 Estrutura química do Xanthohumol.

Na figura 2.15 apresentam-se exemplos de chalconas, assim como da sua atividade biológica aqui apresentadas.^{4,8}

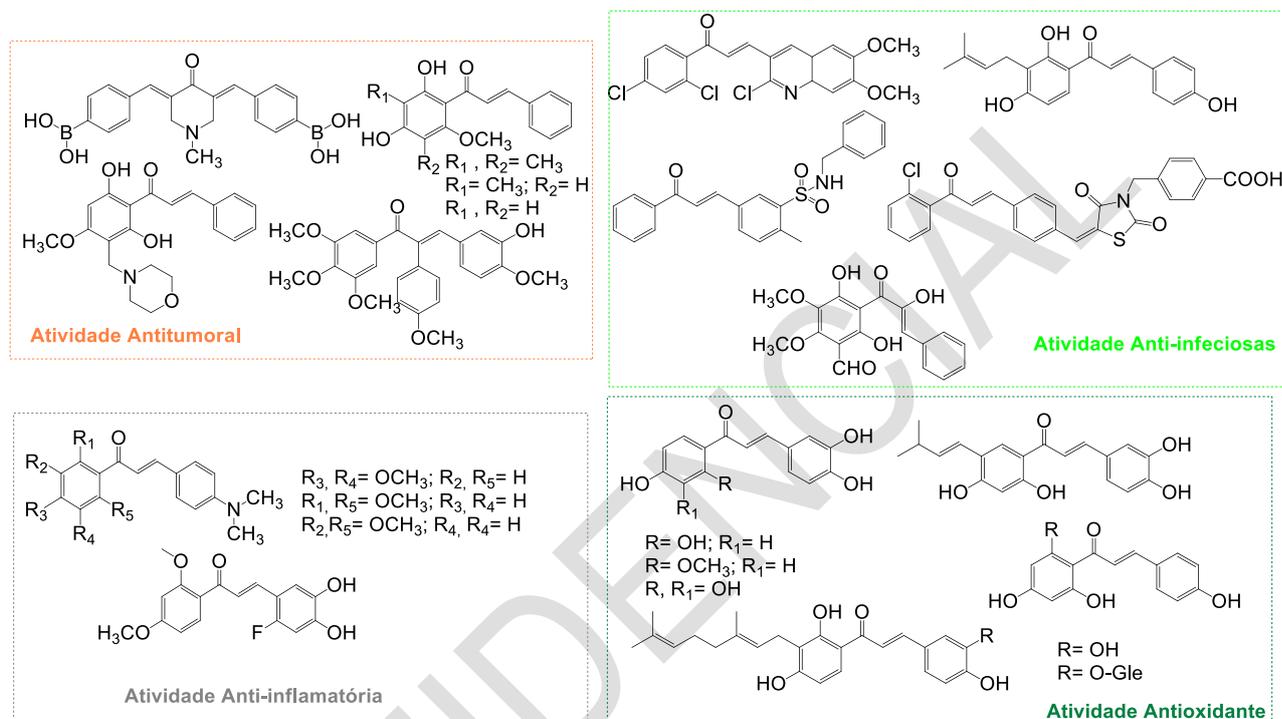


Figura 2.15 Derivados de chalconas com atividade antitumoral, anti-infecciosa, anti-inflamatória e antioxidante.

B) Síntese de Chalconas

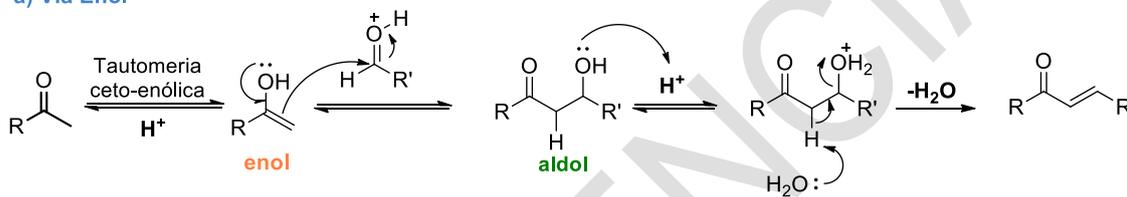
As chalconas são sintetizadas por condensação de Claisen-Schmidt entre um aldeído e uma cetona, catalisada por um ácido ou uma base, em geral, sob condições homogêneas ou, mais recentemente, sob condições heterogêneas, esquema 2.4. O mecanismo é bem conhecido e envolve enóis ou enolatos, esquema 2.5. Trata-se de uma reação bastante versátil e eficaz, embora os rendimentos possam variar dos 5% aos 90%.⁹ Como catalisadores básicos podem ser utilizados hidróxidos ou etóxido, e como catalisadores ácidos, o ácido clorídrico, cloreto de alumínio, zeólitos, trifluoreto de boro, óxido de alumínio, entre outros. Esta reação pode ser efetuada em condições muito variadas, desde temperatura ambiente até refluxos de elevadas temperaturas, desde curtos períodos de tempo até vários dias de reação. Quando se recorre à utilização de catalisadores

homogêneos podem surgir alguns problemas como a dificuldade em recuperar o catalisador, bem como, a eliminação de resíduos que podem ser enfatizados do ponto de vista da sustentabilidade.^{8,10,11}

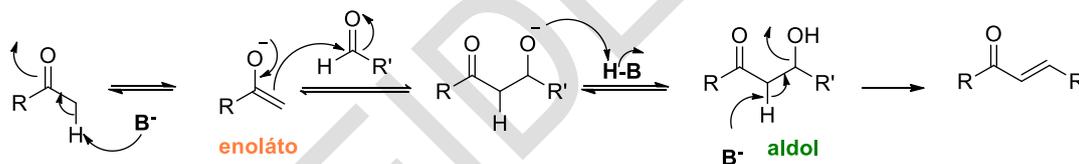


Esquema 2.4 Condensação de Claisen-Schmidt entre o benzaldeído e acetofenona.

a) Via Enol



b) Via Enoláto



Esquema 2.5 Mecanismo da Condensação de Claisen-Schmidt em condições a). Ácidas e b). Básicas, adaptado da referência ¹².

2.1. RESULTADOS & DISCUSSÃO

A) Síntese de Chalconas

i) Síntese de Chalconas Catalisada com Hidróxido de Sódio

A síntese de chalconas foi realizada a partir de uma mistura equimolar de aldeído, acetofenona e hidróxido de sódio, numa adaptação do método utilizado para a síntese sob a ação de micro-ondas e baseada na publicação de Rahman.¹³

Utilizando acetofenona, líquida a temperatura ambiente, e arilaldeídos substituídos na posição *para* com o grupo metoxilo ou cloro, ambos sólidos a

temperatura ambiente, em quantidades equimolares (5 mmol) e 5 mmol de hidróxido de sódio, foi possível sintetizar as correspondentes chalconas com rendimentos de 94% e 27%, respetivamente.¹²

Sendo que a acetofenona é um líquido a temperatura ambiente, e que se pretendia testar a aplicabilidade do sistema de parafuso único a reações entre sólidos, substituiu-se este reagente por 4-bromoacetofenona, sólido à temperatura ambiente (ponto de ebulição de 255 °C).¹⁴

As primeiras experiências foram realizadas para definir a carga ideal no reator desenvolvido em colaboração com o departamento de engenharia mecânica, S.P.U, utilizando 5 mmol, 2,5 mmol e 1,5 mmol de cada um dos reagentes.

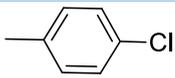
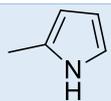
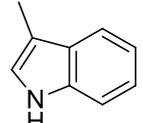
Concluiu-se assim quanto à viabilidade do nosso reator com as diferentes cargas aplicadas, revelando maior homogeneidade de mistura com cargas menores quando os reagentes se encontram no estado sólido.

Fez-se reagir 1,5 mmol de 4-bromoacetofenona com 1,5 mmol de diversos aldeídos: 4-clorobenzaldeído, 3-hidroxibenzaldeído, pirrol-2-carboxaldeído e 1*H*-indol-3-carbaldeído- e 1,5 mmol de hidróxido de sódio, durante 5 minutos com ação mecânica constante. Na tabela 2.5 apresentam-se as chalconas sintetizadas e os seus respetivos rendimentos.

Na figura 2.16 pode-se observar o espetro de RMN de ¹H de uma das chalconas sintetizadas, composto **1.3**. Neste espetro observa-se dois dupletos em 7,62 e 7,53 ppm com constantes de acoplamento (J) de, aproximadamente, 16 Hz que se atribuem aos dois hidrogénios da ligação dupla da chalcona do confórmeros *s-cis* do isómero *E*.

Tabela 2.5 Estrutura das chalconas sintetizadas.

R-CHO + CH3-C(=O)-C6H4-Br >>[NaOH] R-CH=CH-C(=O)-C6H4-Br

Composto	R	Rendimento (%)
1.1		97,7
1.2		62,1
1.3		62,0

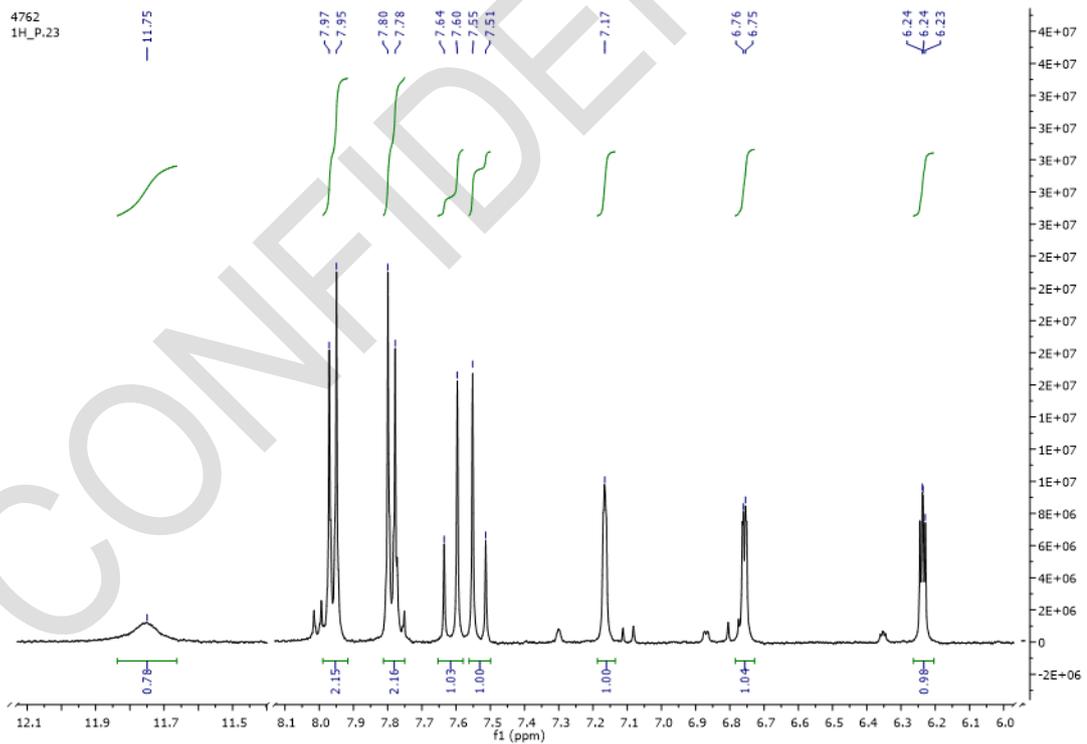
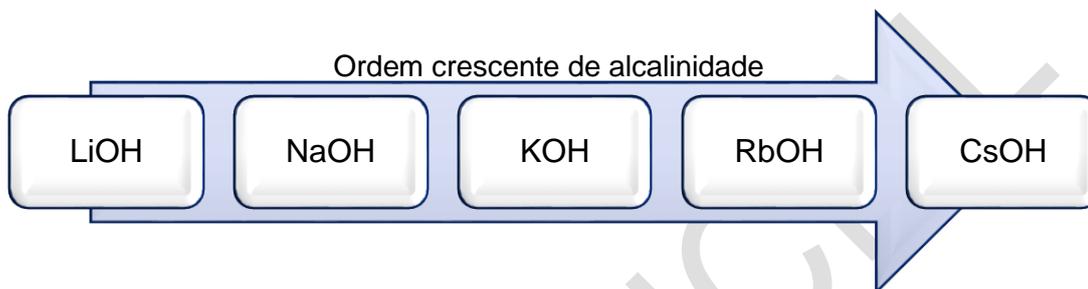


Figura 2.16 RMN de ^1H do composto 1.3 em DMSO.

ii) Síntese de Chalconas Catalisada com Hidróxido de Potássio

Após se verificar a eficácia do reator em reações entre sólidos, substituiu-se o catalisador por hidróxido de potássio, sendo esta uma base mais forte quando comparada ao hidróxido de sódio, tal como se constata no esquema 2.6.¹⁵



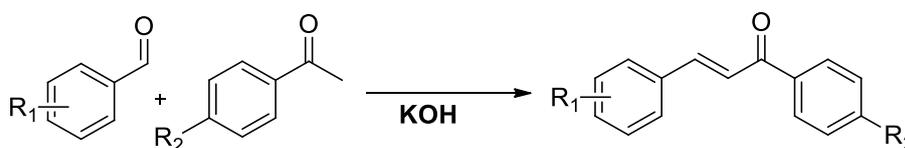
Esquema 2.6 Aumento da alcalinidade dos hidróxidos.

Fez-se reagir 5 mmol de 4-metoxiacetofenona, acetofenona, 4-aminoacetofenona ou 4-nitroacetofenona com 5 mmol de diversos aldeídos- 4-metoxibenzaldeído, 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, 3-metoxibenzaldeído, benzaldeído ou 2-nitrobenzaldeído- e 10 mol% de hidróxido de potássio, durante 10 minutos com ação mecânica constante.

De modo a averiguar-se o efeito do substituinte nos rendimentos da reação manteve-se a acetofenona não substituída e fez-se variar o substituinte do aldeído aromático.

Foi possível sintetizar as diversas chalconas sem a utilização de solventes com rendimentos que variam de 79 a 99% utilizando diversos aldeídos aromáticos substituídos com grupos doadores ou atratores de elétrons tabela 2.6.

Tabela 2.6 Estrutura das chalconas sintetizadas.



Composto	R ₁	R ₂	Rendimento %
1.4	4-OCH ₃	4-OCH ₃	83,3
1.5	H	4-OCH ₃	98,5
1.6	3,4,5-OCH ₃	4-OCH ₃	99,8
1.7	3,4,5-OCH ₃	4-NH ₂	85,6
1.8	4-OCH ₃	4-NO ₂	99,4
1.9	H	H	95,5
1.10	3-OCH ₃	H	79,1
1.11	3,4,5-OCH ₃	H	85,6
1.12	2-NO ₂	H	97,7
1.13	4-OCH ₃	H	95,1

Os compostos **1.10** e **1.13** possuem como substituinte no aldeído aromático um grupo doador de elétrons, o metoxilo, tendo-se formado com rendimentos de 79,1% e 95,1%.

Após analisar o efeito de grupos doadores, estudou-se o efeito de grupos atratores, tal como o grupo nitro, no composto **1.12**, que revelou, também, um elevado rendimento atingindo os 97,7%.

Em consequência, pode concluir-se que a presença de grupos doadores ou atratores de elétrons ligados ao anel aromático dos aldeídos não influenciam, significativamente, as reatividades dos aldeídos nas condições de reações utilizadas.

B) Aplicação das Métricas para Avaliar a Sustentabilidade

Para avaliar a sustentabilidade do nosso método optou-se por utilizar duas métricas: o Fator-E completo (*cEF*, do inglês, *complete E Factor*) que tem em conta todos os materiais envolvidos no processo, incluindo solventes e água, assumindo que não há reciclagem, sendo mais apropriado para a análise total do fluxo de resíduos, e o EcoScale que permite avaliar a qualidade do processo em função do

rendimento, dos custos, da segurança, das condições e do método de purificação.^{16,17}

Na tabela 2.7, constam as métricas relativas a todos os compostos sintetizados.

Tabela 2.7 Métricas relativas às chalconas sintetizadas.

Composto	Rendimentos (%)	cEF	EcoScale
1.1	97,7	0,2	72,9
1.2	62,1	0,9	57,0
1.3	62,0	0,9	60,0
1.4	83,3	0,3	75,7
1.5	98,5	0,2	78,3
1.6	99,8	0,1	83,9
1.7	85,6	0,3	77,3
1.8	99,4	0,1	83,7
1.9	95,5	0,7	76,7
1.10	79,1	0,4	73,6
1.11	85,6	0,3	76,8
1.12	97,7	0,2	82,9
1.13	95,1	0,2	81,5

*inclui o processo de isolamento.

Os valores do cEF do processo de síntese de chalconas variam entre zero e um, evidenciando a sustentabilidade do método independentemente da estrutura dos reagentes utilizados. Os maiores valores correspondem aos compostos **1.2 e 1.3** e os menores aos compostos **1.6 e 1.8**, sendo nestes casos muito próximos de zero. Tal facto era expectável, pois o valor do cEF depende em grande parte da massa obtida de produto, isto é, do rendimento, por isso, maiores rendimentos levam a menores valores de cEF. Os valores de EcoScale variam entre 57 e 84, sendo a maior variabilidade devida à influencia do rendimento da reação no cálculo e às diferentes toxicidades dos reagentes (aldeídos e acetofenonas com substituintes distintos têm toxicidades diferentes), contudo o valor medio é de 74 pontos o que indica a sustentabilidade do método.

Comparou-se a metodologia clássica, com aquecimento convencional, à utilização de um almofariz e à utilização do sistema de parafuso único na síntese

da mesma chalcona, o composto **1.1**- (*E*)-1-(4-bromofenil)-3-(4-clorofenil) prop-2-en-1-ona.

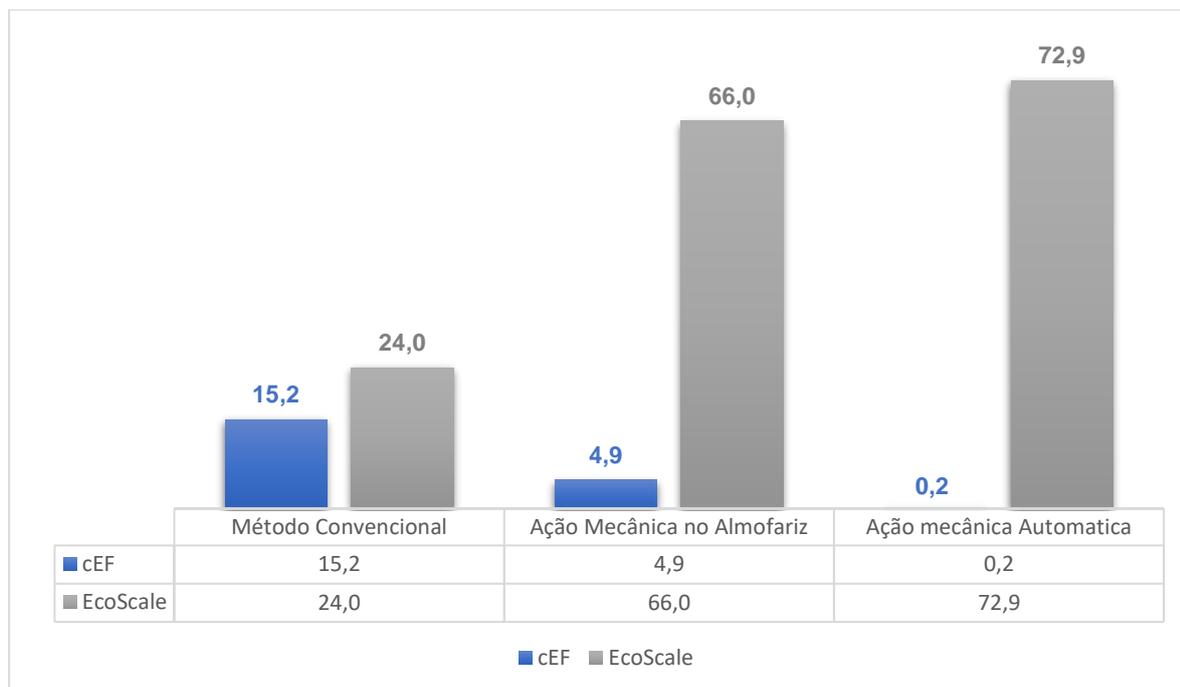
O método convencional consiste na preparação de uma solução de 50 mL de hidróxido de sódio (63 mmol) em água destilada/etanol (1:1 v/v), a qual é adicionada a 4-bromoacetofenona (50 mmol) e a 4-clorobenzaldeído (50 mmol) num banho. O tempo da reação pode variar entre 24 a 48 horas para ocorrer a precipitação de um sólido a uma temperatura de 20 a 30 °C. Utilizando esta metodologia obteve-se um rendimento de apenas 31%.¹²

A ação mecânica manual, utilizando almofariz, consiste na junção de hidróxido de sódio, 4-bromoacetofenona e 4-clorobenzaldeído numa proporção equimolar (1:1) (10 mmol) num almofariz, sendo triturados com auxílio de um pilão até se obter uma mistura pastosa, o que pode levar de 5 a 10 minutos. Esta mistura é lavada em água destilada sendo dissolvida em 20 mL de etanol, e posteriormente é lhe adicionando água até ocorrer a precipitação. Utilizando a ação mecânica manual foi possível obter um rendimento de 99%.¹²

Facilmente, se conclui que a metodologia- Ação Mecânica Automática com S.P.U- é mais sustentável pois possui um valor de cEF de 0,2 e um valor de EcoScale de 72,9 muito próximo dos valores ideais correspondentes 0 e 100, gráfico 2.1.

No gráfico 2.1 mostram-se os resultados comparativos obtidos na síntese do composto **1.1**.

A metodologia convencional obteve métricas para o cEF de 15,2 e para o EcoScale 24,0 pontos. Estes valores devem-se a um fraco rendimento (31%), à utilização de excesso de catalisador, à utilização de solventes e a elevados tempos de reação. Já na ação mecânica manual, as métricas de cEF são de 4,9 e de EcoScale é de 66,0 pontos e na ação mecânica automática temos 0,2 e 72,9 para o cEF e EcoScale, respetivamente. As diferenças nos valores devem-se ao excesso de solvente utilizado no processo de isolamento na ação mecânica manual.

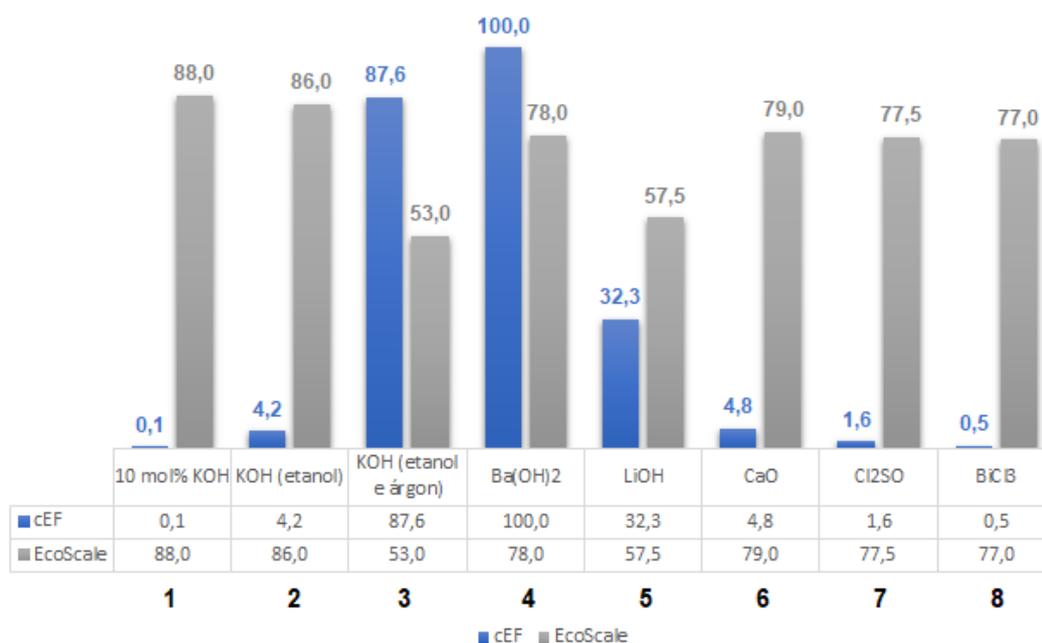


*inclui o processo de isolamento.

Gráfico 2.1 Métricas de sustentabilidade da síntese do composto em métodos distintos para o composto 1.1.

Numa segunda instância, comparou-se a nossa metodologia com outras presentes na literatura que usam diversos catalisadores homogêneos, tal como, consta no gráfico 2.2.^{10,18–23}

Mais uma vez, verifica-se que o S.P.U permite obter melhores métricas com um valor de 0,1 para o cEF e de 88,0 para o EcoScale, sendo que as outras metodologias empregam elevadas quantidades quer seja de catalisadores e/ou solventes daí possuírem valores de cEF e EcoScale que revelam uma menor sustentabilidade.



*Não inclui o processo de isolamento.

Gráfico 2.2 Cálculo das métricas de diferentes métodos de síntese da difenilchalcona (1.10) com catálise homogênea.

Os três métodos menos sustentáveis entradas 3, 4 e 5, no caso da utilização de Ba(OH)₂ e LiOH como catalisadores básicos heterogêneos, utilizando como solventes etanol (20 mL) e metanol (10 mL) originaram rendimentos de 90% e 49%, respetivamente. Os métodos que utilizam hidróxido de potássio (etanol e árgon) e hidróxido de lítio possuem os valores de EcoScale mais baixos, 53 e 57,5 respetivamente. Tal facto deve-se, no primeiro caso, a um longo período de reação (36 horas), a um excesso de catalisador (1,58 mol) e a esta ocorrer em ambiente controlado na ausência de oxigénio¹⁰; no segundo caso²², está relacionado com maiores tempos de reação (24 horas), utilização de solventes indesejáveis (10 mL de metanol) e a um baixo rendimento.

As restantes metodologias apresentam valores de cEF inferiores a 5 e valores de EcoScale superiores a 77 pontos. Os valores de EcoScale inferiores a 80 pontos são devidos às toxicidades dos catalisadores. No caso do método que utiliza cloreto de tionilo (entrada 7) e 15 mL de éter etílico obteve-se um rendimento de 81%²⁰; no método que utiliza BiCl₃ (entrada 8) que obteve um rendimento de 85%²¹, para além

de realizar-se sem solventes, a reação ocorre a 140 °C durante 30 minutos. Na utilização de CaO (entrada 6) como catalisador o rendimento foi de 88% e o valor de EcoScale inferior a 80 pontos (79,0 pontos) deve-se à quantidade de etanol utilizado (5 mL).

Na metodologia utilizando hidróxido de potássio como catalisador e uma quantidade mínima de solvente (entrada 2), aproximadamente 1 mL de etanol, as chalconas são obtidas por precipitação à temperatura ambiente, em poucos minutos (1 a 2 minutos). Esta metodologia apresenta valores de cEF e EcoScale de 4,2 e 86,0 pontos, respetivamente, e um rendimento de 92% (valores cedidos pelo Grupo de Catálise e Química Fina do Departamento de Química da UC). Estes valores mostram bem a sustentabilidade do método. A utilização de quantidades estequiométricas dos reagentes, a redução da quantidade de solventes ao mínimo necessário, a escolha de solventes verdes e de um catalisador eficiente com a mínima toxicidade possível, a procura da redução do *input* energético e a procura de métodos de isolamento pouco poluentes, neste caso a recristalização, permitiu obter excelentes compromissos entre eficácia e sustentabilidade.

A utilização de mecanoquímica permite a eliminação total do solvente da reação, ocorrendo a temperatura ambiente e sem causar o aumento do tempo de reação, portanto, sem aumentar o *input* energético mantendo os elevados rendimentos na síntese das chalconas. A eliminação do solvente tem uma clara influência no valor do cEF tornando este método no mais sustentável.

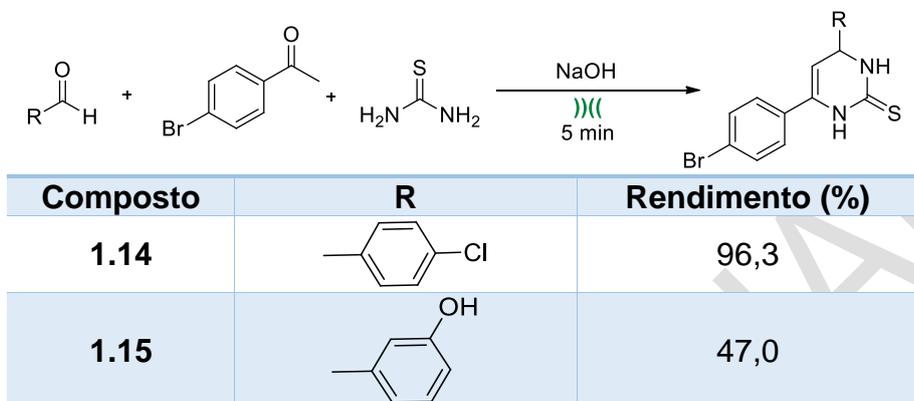
C) Síntese de Di-Hidropirimidino-2(1*H*)-Tionas

Como já foi referido anteriormente, as chalconas são utilizadas como precursores biossintéticos de compostos cíclicos de 5 a 7 membros, como por exemplo, na síntese de di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas.

O interesse nestes compostos tem aumentado, bem como, o esforço para o desenvolvimento de metodologias mais eficientes para a sua síntese, devido a exibirem uma ampla atividade biológica incluindo antitumoral, antiviral, antibacteriana e anti-inflamatória, além de serem bloqueadores de canais de cálcio.^{24,25}

Foi possível sintetizar estes compostos com o sistema de parafuso único com os rendimentos apresentados na tabela 2.8.

Tabela 2.8 Síntese de di-hidropirimidino-2(1H)-tionas.



As sínteses das di-hidropirimidino-2(1H)-tionas foram efetuadas com quantidades equimolares de aldeído, cetona e hidróxido de sódio. Para o composto **1.15**, foram utilizados 1,5 mmol de 4-clorobenzaldeído e 1,5 mmol 4-bromoacetofenona sendo usado 2,25 mmol de tioureia. No composto **1.16** foram usados 2,5 mmol de 3-hidroxibenzaldeído e 2,5 mmol de 4-bromoacetofenona sendo-lhe adicionado 3,75 mmol de tioureia. Esta mistura foi sujeita à ação mecânica durante 5 minutos.

2.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

A) Reagentes e Solventes

i) Solventes

O etanol (C₂H₆O), foi seco e destilado.²⁶ O etanol foi aquecido a refluxo durante 2 horas com magnésio de concentração 5,0 g.dm⁻³ na presença de palhetas de iodo com concentração de 0,5 g.dm⁻³, seguindo-se a destilação a partir do alcóxido de sódio.

ii) Reagentes

Todos os reagentes envolvidos ao longo deste trabalho prático são produtos químicos adquiridos comercialmente sendo utilizados sem qualquer purificação adicional. O 4-clorobenzaldeído (104-88-1, Aldrich, 97%); 1*H*-indole-3-carbaldeído (487-89-8, FluoroChem, 97%); pirrol-2-carboxaldeído (1003-29-8, Aldrich, 97%); 4-metoxibenzaldeído (123-11-5, Alfa Aesar, 98%); 3-metoxibenzaldeído (591-31-1, Aldrich, 97%); 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (86-81-7, Aldrich, 98%); benzaldeído (100-52-7, Fisher Chemical, 99%); 2-nitrobenzaldeído (552-89-2, Aldrich, 98%); acetofenona (98-86-2, Aldrich, 98%); 4-bromoacetofenona (99-90-1, Aldrich, 98%); 4-metoxiacetofenona (100-06-1, Aldrich, 99%); 4-aminoacetofenona (99-92-3, Aldrich, 99%); 2-nitroacetofenona (577-59-3, Aldrich, 95%); hidróxido de sódio em pérolas (1310-73-2, Absolve, 98,5%); hidróxido de potássio em lentilhas (1310-58-3, Absolve, 87,9%).

B) Síntese de Chalconas

As sínteses das chalconas foram efetuadas com quantidades equimolares de aldeído, cetona e hidróxido de sódio ou 10 mol % de hidróxido de potássio. Nos compostos **1.1-1.3** foi utilizado hidróxido de sódio e nos compostos **1.4-1.13** foi utilizado hidróxido de potássio. No composto **1.1** foi utilizado 5 mmol. Nos compostos **1.2** e **1.3** foram usados 1,5 mmol, e por fim, nos compostos **1.4-1.13** foram usados 5 mmol.

A mistura foi sujeita à ação mecânica durante 5 minutos e 10 minutos para os compostos **1.1-1.3** e **1.4-1.13**, respetivamente. Obteve-se um sólido que foi recristalizado em etanol.

Composto 1.1: Caracterização de acordo com a referência²⁷.



Rendimento: 97,7%; **RMN de ¹H** (400 MHz; DMSO): δ (ppm) = 8,11 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,95 (m, 3H); 7,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,75 (d, 1H, J = 16 Hz); 7,54 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

Composto 1.2: Caracterização de acordo com a referência¹².



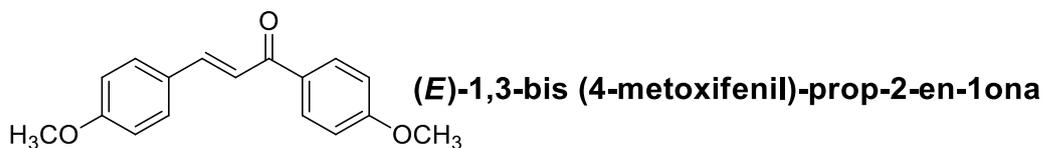
Rendimento: 63,1%; **RMN de ¹H** (400 MHz DMSO): δ (ppm) = 11,75 (s, 1H); 7,96 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,79 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 7,62 (d, 2H, J = 15,2 Hz); 7,53 (d, 2H, J = 15,2 Hz); 7,17 (sl, 1H); 6,75 (dd, 1H, J = 3,6 Hz, J = 1,2 Hz); 6,24 (m, 1H).

Composto 1.3: Caracterização de acordo com a referência¹².



Rendimento: 62,0%; **RMN de ¹H** (400 MHz; DMSO): δ (ppm) = 9,90 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,07 (d, 2H, J = 7,2 Hz); 7,89 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,45 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,51 (d, 2H, J = 7, Hz).

Composto 1.4: Caraterização de acordo com a referência²⁷.



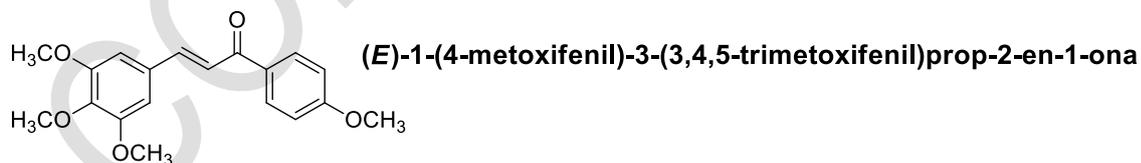
Rendimento: 83,3%; **RMN de ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm) = 8.06 – 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

Composto 1.5: Caraterização de acordo com a referência²⁸.



Rendimento: 98,5%; **RMN de ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm) = 8.05 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

Composto 1.6: Caraterização de acordo com a referência²⁹.



Rendimento: 99,8%; **RMN de ¹H** (400 MHz; DMSO): δ = 8.05 – 8.02 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.6, 4.9 Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Composto 1.7: Caraterização de acordo com a referência²⁹.



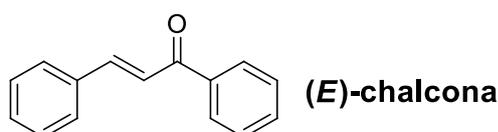
Rendimento 85,6%; **RMN de ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm) = 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 9H).

Composto 1.8: Caraterização de acordo com a referência²⁷.



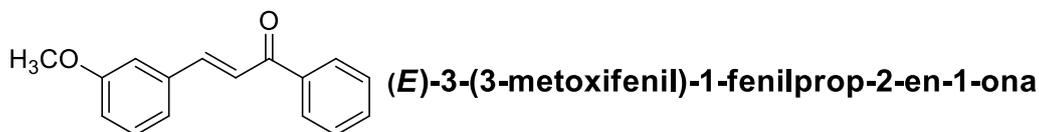
Rendimento 99,4%; **RMN de ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ(ppm) = 8.33 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 8.12 (dd, J = 8.7, 6.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

Composto 1.9: Caraterização de acordo com a referência³⁰.



Rendimento: 95,5%; **RMN de ¹H** (400 MHz; DMSO): δ= 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.82 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 7.62 – 7.47 (m, 4H), 7.45 – 7.39 (m, 3H).

Composto 1.10: Caraterização de acordo com a referência³⁰.



Rendimento: 79,1%; **RMN de ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm) = 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 4H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H).

Composto 1.11: Caraterização de acordo com a referência²⁹.



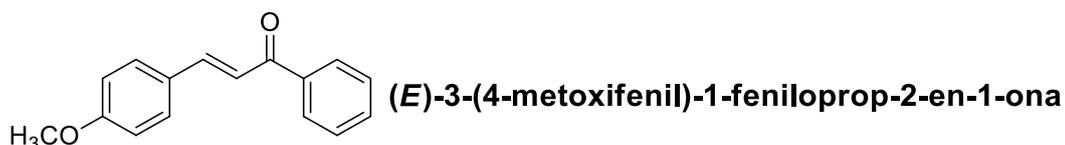
Rendimento: 85,6%; **RMN de ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm) = 8.06 – 7.96 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.92 (s, 3H).

Composto 1.12: Caraterização de acordo com a referência²⁷.



Rendimento 97,7%; **RMN de ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ(ppm) = 8.13 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.63 (m, 7H), 7.32 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H).

Composto 1.13: Caracterização de acordo com a referência³⁰.



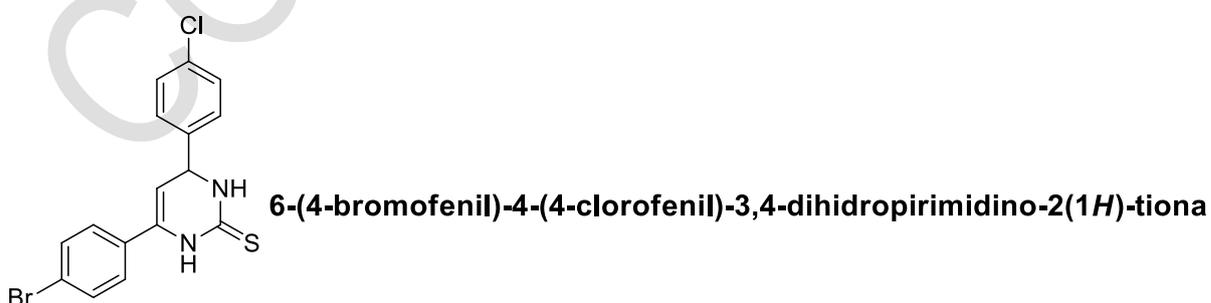
Rendimento 95,1%; **RMN de ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ (ppm) = 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 6H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

C) Síntese de Di-Hidropirimidino-2(1H)-Tionas

As sínteses das di-hidropirimidino-2(1H)-tionas foram efetuadas com quantidades equimolares de aldeído, cetona e hidróxido de sódio. Sendo que para o composto **1.14** foi utilizado 1,5 mmol de 4-clorobenzaldeído, 1,5 mmol de 4-bromoacetofenona e 1,5 mmol de hidróxido de sódio com 2,25 mmol de tiourea. Para o composto **1.15** foi usado 2,5 mmol de 3-hidroxibenzaldeído, 2,5 mmol de 4-bromoacetofenona e 2,5 mmol de hidróxido de sódio sendo-lhe adicionado 3,75 mmol de tiourea. Esta mistura foi sujeita à ação mecânica durante 5 minutos.

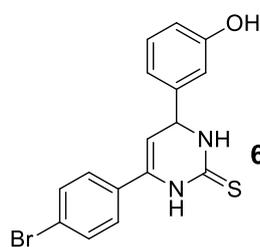
Obtiveram sólidos que foram recristalizados em etanol.

Composto 1.14: Caracterização de acordo com a referência¹².



Rendimento 95,1%; **RMN de ¹H** (400 MHz; DMSO): δ (ppm) = 8,20 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 7,87(d, 2H, J = 8,8 Hz); 7,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 5,45 (s, 1H); 5,15 (s, 1H).

Composto 1.15 Caracterização de acordo com a referência¹².



6-(4-bromofenil)-4-(3-hidroxifenil)-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tione

Rendimento 47,0%, **RMN de ¹H** (400 MHz; DMSO): δ (ppm) = 9,05 (m, 1H); 7,57 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,45 (d, 2H, J = 8,8 Hz); 7,17 (t, 1H, 16 Hz); 6,73 (d, 2H, J = 2 Hz); 6,68 (dd, 1H, J = 10,4 Hz); 5,39 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 5,0 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

2.3. REFERÊNCIAS

- (1) Patil, C. B.; Mahajan, S. K.; Katti, S. A. *J. Pharm. Sci. Res.* **2009**, *1*, 11–22.
- (2) Albuquerque, H.; Santos, C.; Cavaleiro, J.; Silva, A. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2750–2775.
- (3) Yazdan, S. K.; Sagar, D. V.; Shaik, A. B. *Org. Med. Chem.* **2015**, *1*, 1-9.
- (4) Sahu, N. K.; Balbhadra, S. S.; Choudhary, J.; Kohli, D. V. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 209–225.
- (5) Ni, L.; Meng, C. Q.; Sikorski, J. A. *Expert Opin. Ther. Patents* **2004**, 1669–1691.
- (6) Goto, K.; Asai, T.; Hara, S.; Namatame, I.; Tomoda, H.; Ikemoto, M.; Oku, N. *Cancer Lett.* **2005**, *219*, 215–222.
- (7) Venè, R.; Benelli, R.; Minghelli, S.; Astigiano, S.; Tosetti, F.; Ferrari, N. *Mol. Med.* **2012**, *18*, 1292–1302.
- (8) Calvino, V.; Picallo, M.; López-Peinado, A. J.; Martín-Aranda, R. M.; Durán-Valle, C. *J. Appl. Surf. Sci.* **2006**, *252*, 6071–6074.
- (9) Go, M. L.; Wu, X.; Liu, X. L. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 481–499.

- (10) Bu, X.; Li, Y. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 968–969.
- (11) Jioui, I.; Dânoun, K.; Solhy, A.; Jouiad, M.; Zahouily, M.; Essaid, B.; Len, C.; Fihri, A. *J. Ind. Eng. Chem.* **2016**, *39*, 218–225.
- (12) Chaves, M. C.; Novas metodologias em química sustentável, Dissertação para provas de Mestrado, **2015**, *Universidade de Coimbra*.
- (13) Rahman, A. F. M. M.; Ali, R.; Jahng, Y.; Kadi, A. A. *Molecules* **2012**, *17*, 571–583.
- (14) 4'-Bromoacetophenone 98% | Sigma-Aldrich
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/b56404?lang=pt®ion=PT> (acedido em Mai 21, 2017).
- (15) A força ou grau de dissociação das bases. Força das bases - Brasil Escola
<http://brasilecola.uol.com.br/quimica/a-forca-ou-grau-dissociacao-das-bases.htm> (acedido em Mai 31, 2017).
- (16) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2017**, *19*, 18–43.
- (17) Van Aken, K.; Streckowski, L.; Patiny, L. Beilstein, J. *Org. Chem.* **2006**, *2*, 1-7.
- (18) Mohan, S.; Mahadevan, K.; Chandrasekaran, S. M. *Current Science* **1988**, 1114–1116.
- (19) Sebti, S.; Solhy, A.; Tahir, R.; Boulaajaj, S.; Mayoral, J. A.; Fraile, J. M.; Kossir, A.; Oumimoun, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7953–7955.
- (20) Arulkumaran, R.; Vijayakumar, S.; Sundararajan, R.; Sakthinathan, S. P.; Kamalakkannan, D.; Suresh, R.; Ranganathan, K.; Vanangamudi, G.; Thirunarayanan, G. *Int. Lett. Chem. Phys. Astron.* **2012**, *4*, 17–38.
- (21) Kumar, D.; Sandhu, J. S. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3*, 283–286.
- (22) Zeraik, M. L.; Ximenes, V. F.; Regasini, L. O.; Dutra, L. a; Silva, D. H. S.; Fonseca, L. M.; Coelho, D.; Machado, S. a S.; Bolzani, V. S. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 5405–5413.
- (23) Aquino, G. L. B.; Vinagreiro, C. S.; Queiroz, J. E.; Pineiro, M.; Pereira, M.;

Gomes, C.; Pimenta, J.; Campos, J. Powdered KOH: Na efficient and sustainable approach for chalcones synthesis via Claisen-Schmidt reaction, Artigo em preparação.

- (24) Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043–1052.
- (25) Oigman, W.; Fritsch, M. T. *HiperAtivo* **1998**, 5, 104–109.
- (26) Melorose, J.; Perroy, R.; Careas, S. *Purification of Laboratory Chemicals*; **2015**; Vol. 1.
- (27) Saout, L. *Molecules* **2014**, 3, 2–6.
- (28) Curtis, C. *Synthetic* 213, 1–9.
- (29) Cidade, F. C.; Síntese e avaliação biológica de intermediários sintéticos de derivados pirazolidínicos e isoxazolidínicos, Dissertação para provas de mestrado, Universidade Estadual de Goiás Unidade e Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, 2011.
- (30) Ritter, M.; Martins, R. M.; Rosa, S. A.; Malavolta, J. L.; Lund, R. G.; Flores, A. F. C.; Pereira, C. M. P. *Soc. Bras. Química* **2015**, 26, 1–29.

Capítulo III

3. PORFIRINAS

A palavra porfirina deriva da palavra grega “*porphura*”, utilizada para descrever a cor púrpura.¹ Estes compostos, pertencem ao grupo dos macrociclos tetrapirrólicos, bastante abundantes na natureza. Foram consideradas como elementos cruciais para a continuidade da vida no nosso planeta. Estas moléculas, intrigantes, atraíram o fascínio dos químicos desde o trabalho pioneiro de Fischer² no isolamento de porfirinas naturais. O número limitado de porfirinas naturais em comparação com as suas vastas aplicações (medicina, catálise, materiais, energia, meio ambiente, etc.), figura 3.17, estimulou o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas de porfirinas.^{3,4}

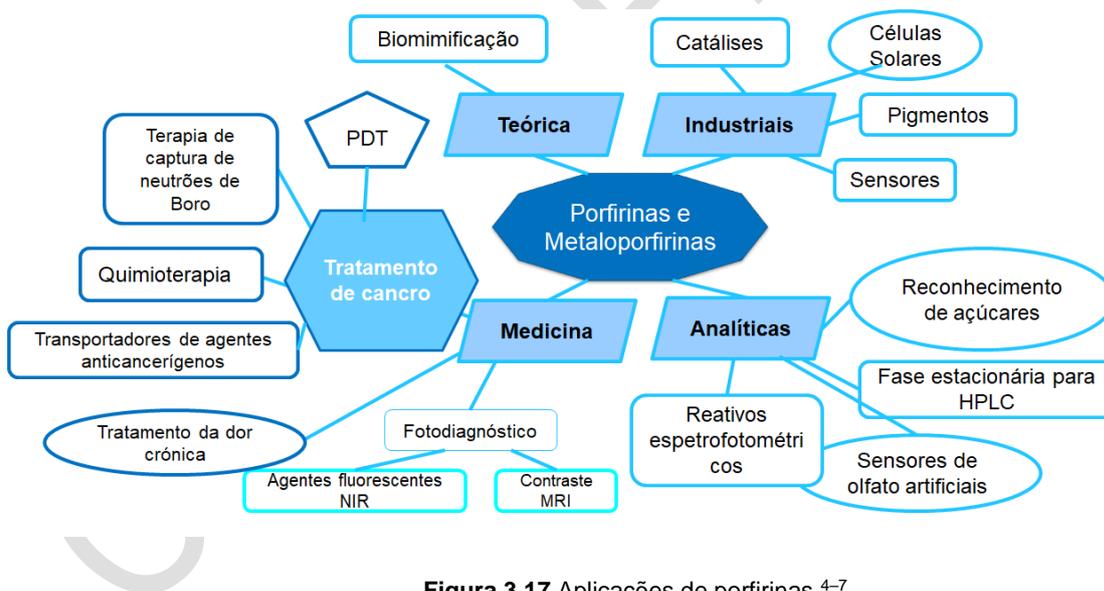


Figura 3.17 Aplicações de porfirinas.⁴⁻⁷

A) Estrutura e Nomenclatura

A estrutura básica das porfirinas é formada por 20 átomos de carbono e 4 átomos de azoto - anel porfirínico. Este anel é constituído por 4 anéis pirrólicos ligados entre si por pontes metilénicas, figura 3.18.³

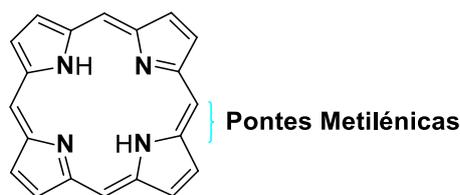


Figura 3.18 Representação esquemática do anel porfirínico.

Existem dois sistemas de nomenclatura que se destacam: a nomenclatura proposta por Fischer e a nomenclatura da IUPAC, figura 3.19.^{3,8}

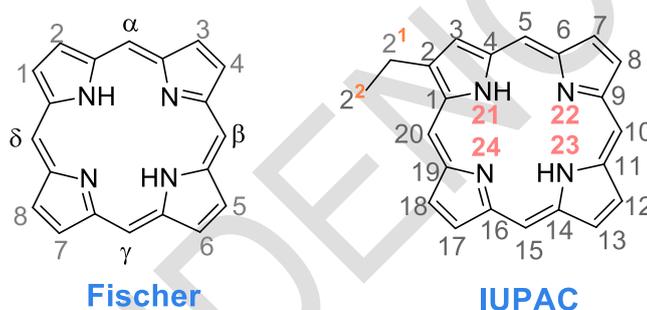


Figura 3.19 Nomenclatura de macrociclos porfirínicos segundo Fischer e IUPAC.^{9,10}

De acordo com a nomenclatura de Fischer, existem três tipos de posições: as posições *meso* que são representadas pelas letras gregas α , β , γ e δ ; as posições α -pirrólicas (carbonos pirrólicos adjacentes aos azotos) que não são numeradas; e as posições β -pirrólicas (carbonos pirrólicos não adjacentes aos azotos) numeradas de 1 a 8.⁹ Pela nomenclatura da IUPAC os carbonos dos macrociclos tetrapirrólicos são numerados sequencialmente de 1 a 20, os azotos no interior do macrociclo de 21 a 24 e os átomos de carbono externos são designados com índices.¹⁰

Ao longo deste trabalho utilizou-se a nomenclatura de Fischer e a nomenclatura IUPAC quando necessário.

B) Estrutura e Características Físico-Químicas

O macrociclo porfirínico com os quatro anéis pirrólicos ligados por grupos metileno (-CH₂-), em vez de pontes metilénicas (-CH-), denomina-se porfirinogénio, figura 3.20.

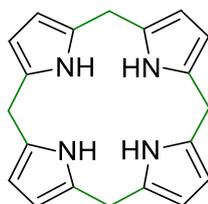


Figura 3.20 Estrutura do porfirinogénio.

Quando a porfirina perde uma ligação dupla nas posições β -pirrólicas, origina a clorina, ao passo que se perder duas ligações duplas poderá originar a bacterioclorina (anéis pirrólicos opostos) ou isobacterioclorina (anéis pirrólicos adjacentes), figura 3.21.

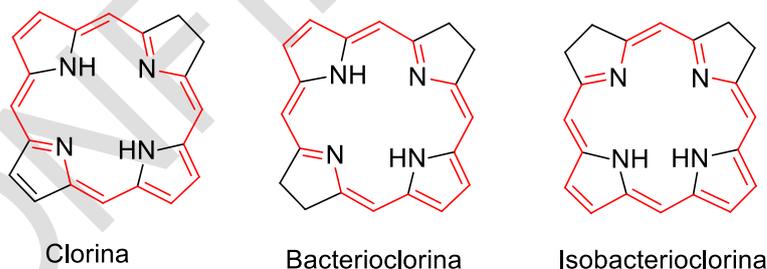


Figura 3.21 Estrutura da Clorina, Bacterioclorina e Isobacterioclorina.

As porfirinas possuem um total de 22 eletrões π , no entanto, apenas 18 destes eletrões contribuem para o carácter aromático do macrociclo, respeitando assim a regra de Hückel.¹¹ Desta forma, o carácter aromático é mantido nas clorinas que possuem 20 eletrões π e nas bacterioclorinas e isobacterioclorinas que possuem 18 eletrões π .

O elevado número de ligações duplas conjugadas presentes no macrociclo tetrapirrólico permite a absorção de radiação na zona do visível do espectro eletromagnético. Esta absorção é evidenciada visualmente pela exibição de cor, característica importante neste tipo de compostos tetrapirrólicos.

O espectro de absorção das porfirinas apresenta uma banda de forte intensidade na região dos 400 nm, designada por banda Soret. A banda Soret resulta da deslocalização dos 18 elétrons π conjugados do macrociclo, logo mantem-se nos macrociclos do tipo clorina, bacterioclorina e isobacterioclorina. Só quando o anel sofre abertura ou a conjugação é interrompida por qualquer outro motivo é que a banda Soret desaparece. Na região dos 500 a 650 nm existe uma série de bandas, geralmente quatro, de menor intensidade (relativamente à Soret) designados por bandas Q, figura 3.22. Os espectros de UV-Vis das porfirinas reduzidas apresentam diferenças significativas comparativamente aos das porfirinas, nomeadamente, no que diz respeito às bandas Q. Desta forma, a espectroscopia de UV-Vis é habitualmente utilizada na identificação de porfirinas.¹²

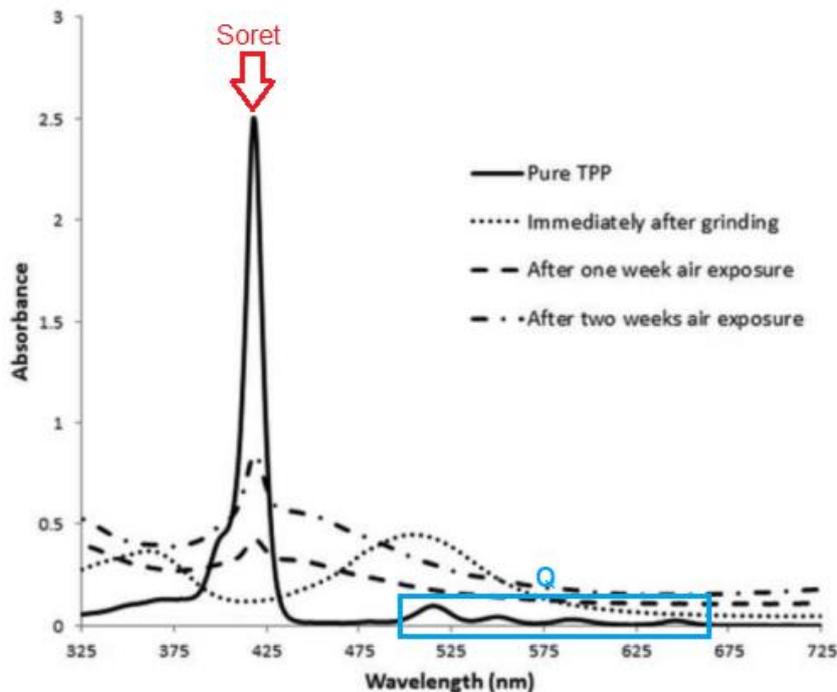


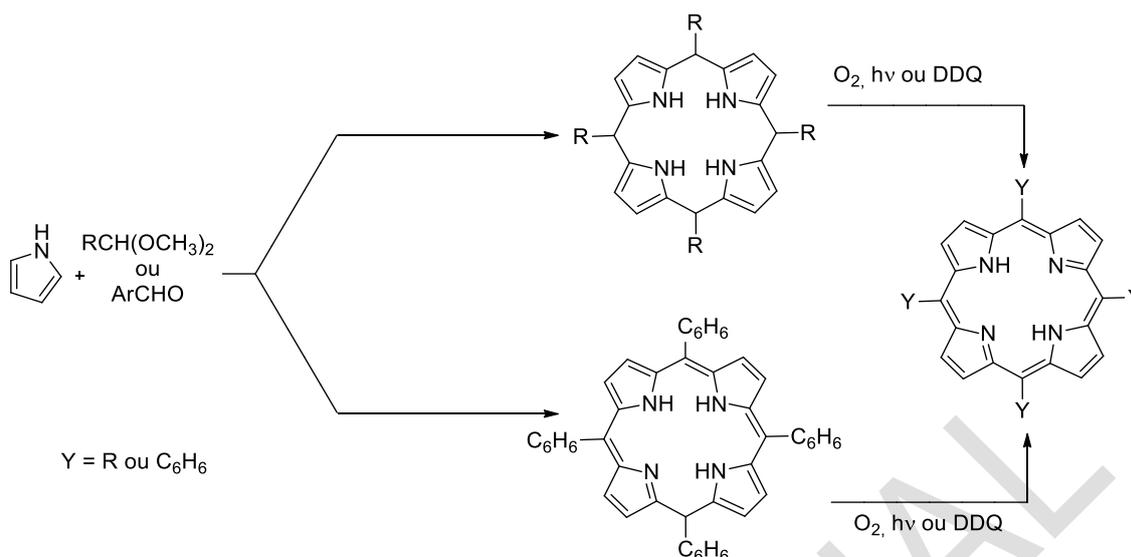
Figura 3.22 Espectro eletrônico da 5,10,15,20-tetrafenilporfirina pura, adaptado da referência ¹³.

As porfirinas apresentam espectros de ressonância magnética nuclear de próton bastante característicos. Estas apresentam um sinal, singlete, com um desvio químico que pode variar entre -2 a -3 ppm, inferior ao dos prótons do tetrametilsilano (TMS). Isto deve-se à forte blindagem que estes prótons sofrem devido à corrente eletrónica em torno do anel porfirínico. Ao contrário dos prótons do interior do anel, os prótons periféricos são desprotegidos devido a esta mesma corrente, deslocando as suas ressonâncias para campos mais baixos, desvios químicos que variam entre 7 a 9 ppm. A redução de uma ou duas posições β -pirrólicas conduz a uma diminuição do fluxo da corrente eletrónica provocando a modificação do desvio químico da região de -2 ppm para -1 ppm dos prótons internos N-H e uma diminuição no valor do desvio químico dos prótons periféricos.¹⁴

C) Síntese de Porfirinas *Meso-Substituídas*

A vasta popularidade e versatilidade das porfirinas e seus derivados dependem do desenvolvimento e melhoria de estratégias sintéticas que, ao longo dos anos, possibilitaram o aumento da disponibilidade destes compostos. Desde as publicações de Rothmund¹⁵⁻¹⁷ sobre a síntese de porfirinas *meso-substituídas* várias abordagens foram desenvolvidas, de um ou dois passos, tais como por exemplo, Alder e Longo.¹⁸⁻²¹

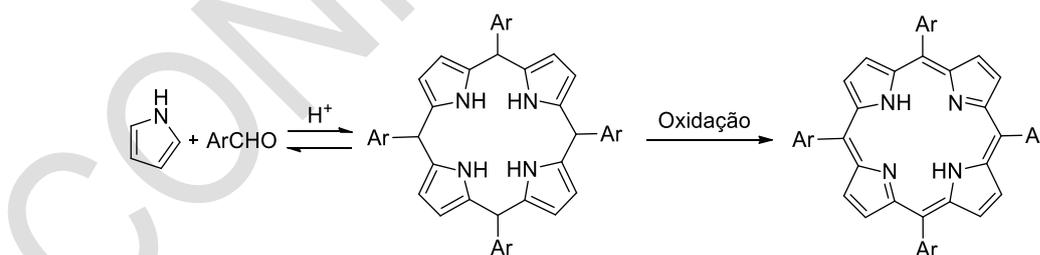
Em Coimbra, Rocha Gonsalves e Mariette Pereira foram os primeiros a proceder à síntese de porfirinas *meso-tetrassubstituídas* em dois passos. A partir de pirrol e do dimetilacetal do aldeído alifático utilizando refluxo de tetracloreto de carbono durante 16 horas preparou-se o porfirinogénio correspondente, seguindo-se a oxidação sob a forma de foto-oxidação ou oxidação química com 2,3-dicloro-5,6-diciano-*para*-benzoquinona (DDQ), esquema 3.7.²²



Esquema 3.7 Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas em dois passos, adaptado da referência

22.

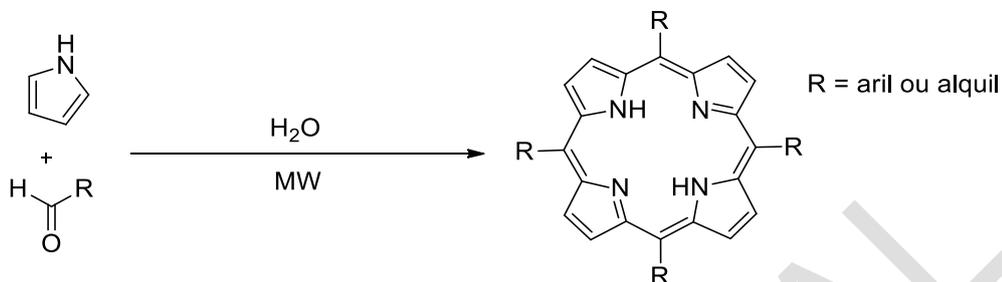
Lindsey e seus colaboradores seguiram uma estratégia similar de dois passos para a síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas, o porfirinogênio é formado, a partir de pirrol e aldeído, em diclorometano catalisado com ácido à temperatura ambiente, seguido da oxidação com 2,3-dicloro-5,6-diciano-*para*-benzoquinona, esquema 3.8.²³



Esquema 3.8 Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas em dois passos, adaptado de Lindsey.²³

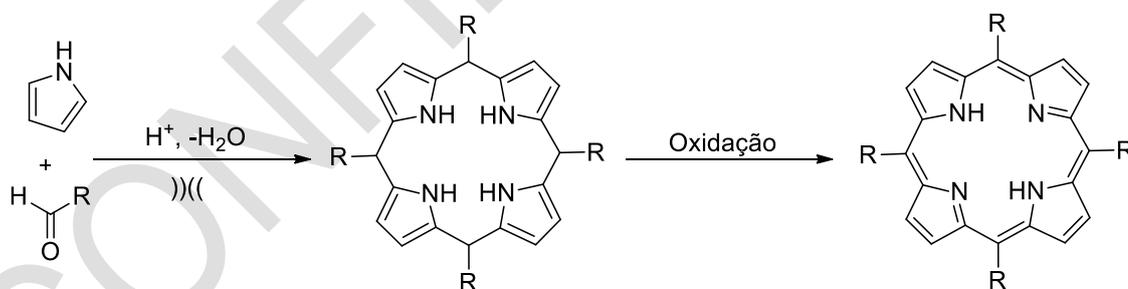
Várias foram as metodologias sintéticas que se seguiram ao longo dos anos e, em 2010, surgiu a síntese em dois passos utilizando nitrobenzeno como oxidante.²⁴ Com a evolução da síntese orgânica assistida por micro-ondas surgiram ainda mais metodologias²⁵, como por exemplo, em 2014 a síntese em dois passos

de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas com água, também ela sob irradiação micro-ondas, esquema 3.9.²⁶



Esquema 3.9 Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas num único passo sob irradiação micro-ondas, adaptado da referência ²⁶.

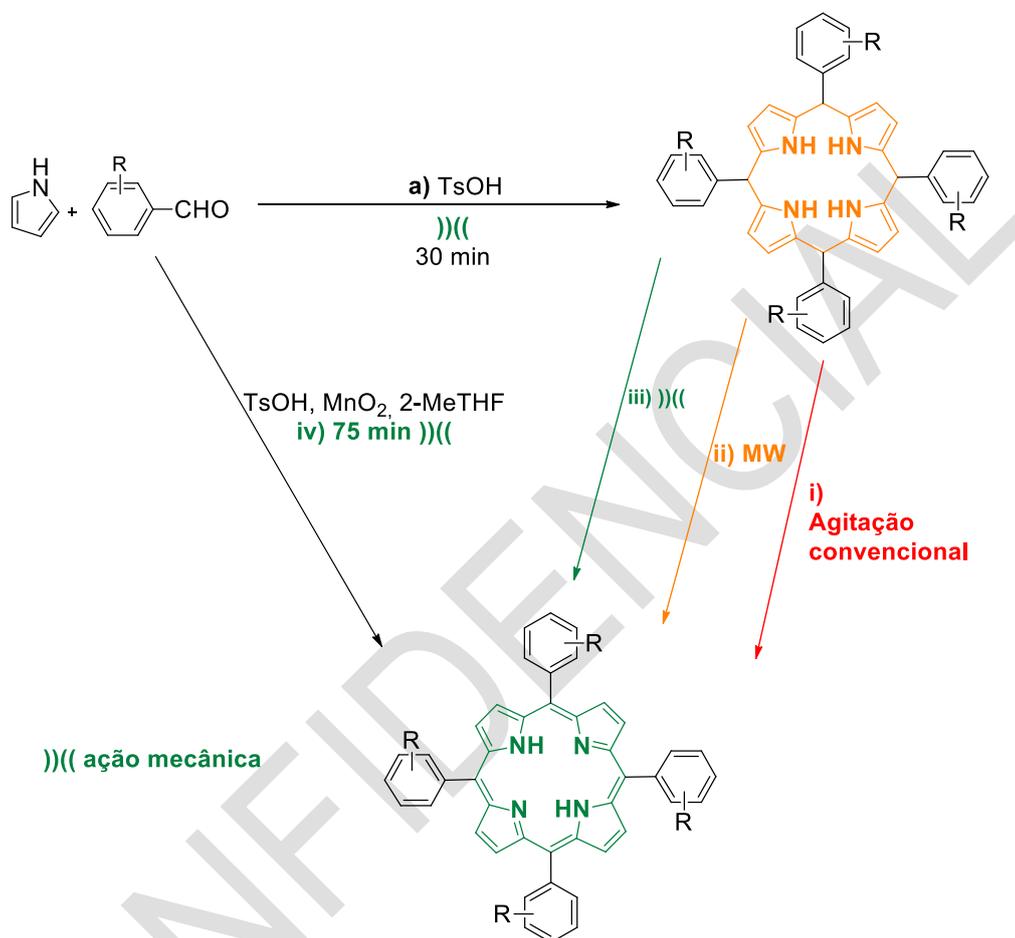
Ainda em 2014, surgiu a primeira síntese de porfirinas em dois passos realizada sob ação mecânica, quando Hamilton e seus colaboradores exploraram pela primeira vez a força mecânica de modo a sintetizar porfirinas *meso*-tetrassubstituídas, esquema 3.10.



Esquema 3.10 Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas em dois passos sob ação mecânica, adaptado da referência ²⁷.

3.1. RESULTADOS & DISCUSSÃO

A) Síntese de Porfirinas *Meso*-Tetrassubstituídas



Esquema 3.11 Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas.

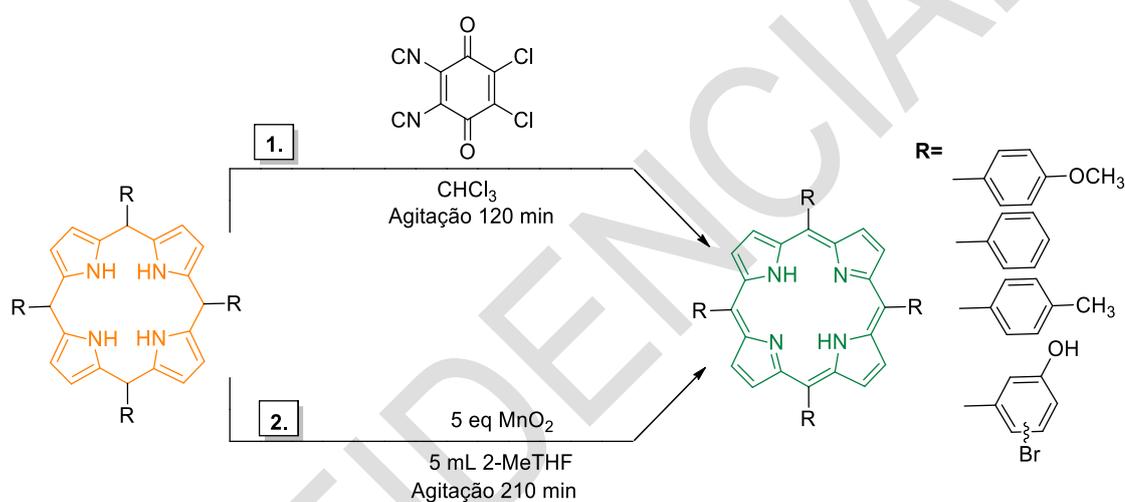
3.1.1. Reações em Dois Passos:

Numa primeira instância, o primeiro passo focou-se na síntese do porfirinogénio com o sistema de parafuso único. Para tal, numa adaptação da literatura existente fez-se reagir pirrol numa proporção equimolar de 1:1 com aldeídos aromáticos e 0,5 mmol de ácido *para*-toluenossulfónico, durante 30 minutos no nosso reator, esquema 3.11 a).¹³

i. Agitação Convencional

Numa segunda instância procedeu à oxidação do porfirinogénio. Durante este trabalho teve-se a oportunidade de experimentar diversas metodologias de oxidação do porfirinogénio como consta no esquema 3.11 passos i) a iii).

De modo a estabelecer uma comparação procedeu-se à oxidação tal como descrito na literatura, esquema 3.12 (1.).¹³



Esquema 3.12 Oxidação de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas segundo a metodologia convencional:
1. Metodologia presente na literatura ¹³; 2. Metodologia desenvolvida.

Após a síntese do composto realizou-se um espectro de UV-Vis que apresentava evidências de formação de porfirina. Em seguida, fez-se uma coluna cromatográfica de modo a proceder-se ao isolamento da mesma, conseguindo-se obter a porfirina tal como descrito na literatura, com um rendimento de 3,7%.¹³

De modo a desenvolver-se um processo de oxidação mais sustentável procedeu-se à alteração do solvente, bem como, do oxidante tal como se constata no esquema 3.12 (2.).

A quantidade de oxidante foi determinada experimentalmente. Inicialmente, começou-se com 50 equivalentes de dióxido de manganês, que foi diminuído,

gradualmente, até se atingir os 5 equivalentes que revelou ser a quantidade mínima necessária para que ocorra a oxidação.

Na figura 3.23 observa-se o RMN de ^1H da 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-metoxifenil)porfirina onde é possível observar os picos característicos de compostos porfirínicos, tais como, os sinais situados a 8,88 ppm e a -2,73 ppm que correspondem aos oito hidrogénios dos carbonos do macrociclo tetrapirrólico e aos dois hidrogénios ligados aos azotos no interior do macrociclo, respetivamente.

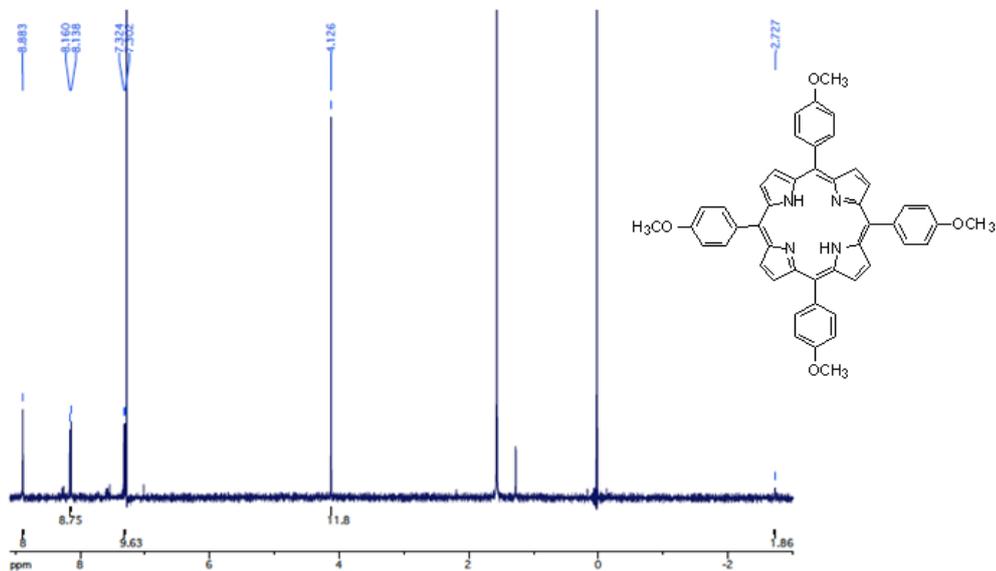


Figura 3.23 RMN de ^1H da 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-metoxifenil)porfirina em clorofórmio deuterado.

Na figura 3.24 encontra-se o espetro do UV-Vis da 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-metoxifenil)porfirina.

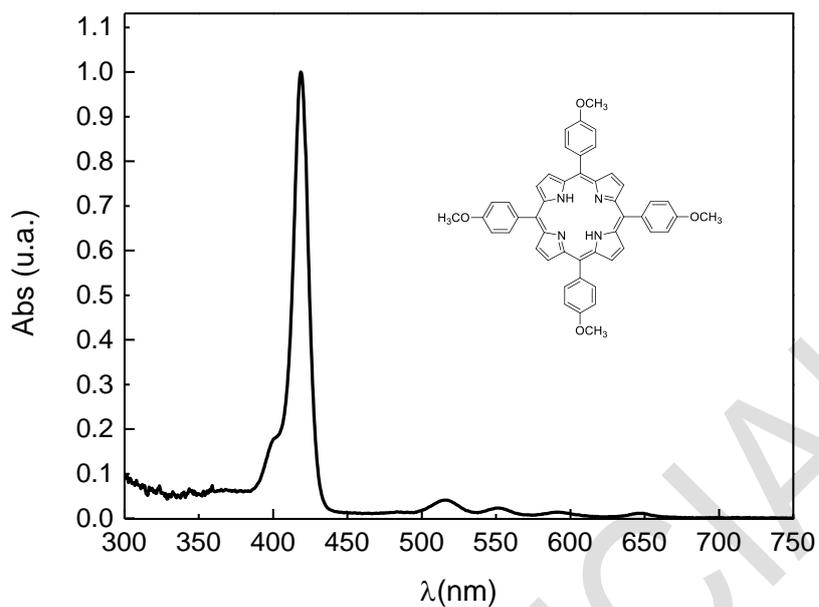
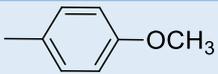
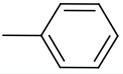
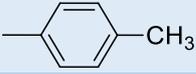
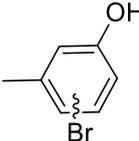


Figura 3.24 Espectro do UV-Vis da 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-metoxifenil)porfirina.

Os rendimentos da síntese do segundo processo do esquema 3.12 constam na tabela 3.9.

Tabela 3.9 Rendimentos obtidos segundo o processo 2.

	R=	Rendimento (%)
R ₁		3,7
R ₂		1,3
R ₃		0,8
R ₄		2,0

De modo a quantificar a modificação na sustentabilidade utilizando esta metodologia efetuou-se o cálculo do Fator-E completo e do EcoScale, tabela 3.10.

Tabela 3.10 Comparação dos processos sob agitação convencional 1 e 2 para R1.

	Solvente	Oxidante	Tempo de agitação (min)	cEF	EcoScale
Processo 1	Clorofórmio	DDQ	120	1682,0	-35,5
Processo 2	2-MeTHF	MnO ₂	210	296,3	-28,1

*inclui o processo de isolamento.

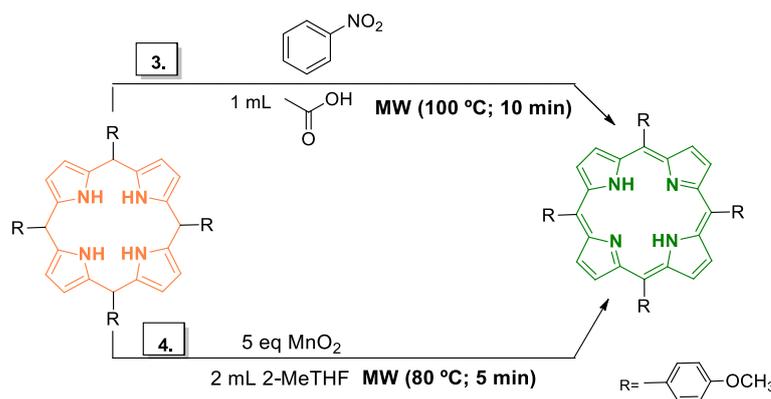
Ao substituir-se o solvente clorofórmio por 2-metiltetra-hidrofurano e o oxidante por dióxido de manganês conseguiu-se melhorar substancialmente, tanto o cEF como o valor de EcoScale. O valor do cEF do segundo processo revela ser menor que o do primeiro sendo o valor ideal de cEF nulo. Também no valor de EcoScale existe melhoria, pois comparando com o primeiro processo acabou-se por obter valores mais elevados, sendo o valor ideal de EcoScale 100,0 pontos.

ii. Micro-ondas

Como alternativa ao aquecimento convencional explorou-se a irradiação micro-ondas para proceder à oxidação do porfirinogénio obtido por ação mecânica. A irradiação com micro-ondas foi utilizada com sucesso na síntese de porfirinas, e é uma técnica que tem permitido aumentar a sustentabilidade de diversos processos de síntese, tanto pela diminuição do solvente necessário para a síntese, como pela oportunidade de utilizar solventes alternativos ou pela diminuição do tempo de reação que representa a diminuição do consumo energético.²⁸

Numa adaptação da literatura efetuou-se a oxidação do porfirinogénio sob irradiação micro-ondas.²⁹

Numa primeira instância efetuou-se a oxidação do porfirinogénio utilizando nitrobenzeno e 1 mL ácido acético tal como descrito na literatura para a síntese destes compostos num único passo, esquema 3.13 (3.)



Esquema 3.13 Oxidação de porfirinogénio sob irradiação micro-ondas: 3. Metodologia presente em literatura; 4. Metodologia desenvolvida.

Numa segunda instância, esquema 3.13 (4.) procedeu-se à alteração do solvente, bem como, do oxidante de modo a desenvolver uma metodologia mais sustentável. Para tal, como efetuado anteriormente, substituiu-se o solvente presente por 2-metiltetra-hidrofurano e o oxidante por dióxido de manganês.

Tabela 3.11 Comparação dos processos sob irradiação micro-ondas 3 e 4.

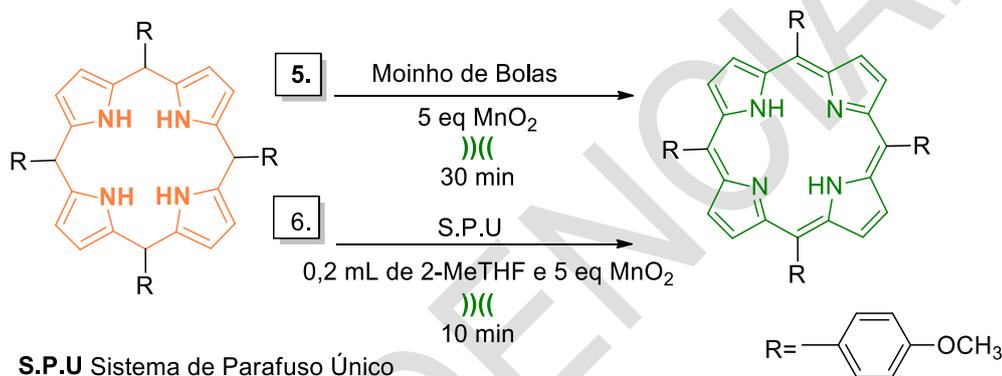
	Solvente	Oxidante	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)	cEF	EcoScale
Processo 3.	Ácido acético	Nitrobenzeno	100	10	10,0	141,7	-20,0
Processo 4.	2-MeTHF	MnO ₂	80	5	4,4	216,0	-24,8

Constata-se que a metodologia presente na literatura (processo 3) deu origem a melhores resultados tanto de cEF (do inglês *E Factor complete*) como de EcoScale. No entanto, facilmente se poderiam melhorar estes valores, pois o cEF tão elevado deve-se a um excesso de solvente utilizado e devido a diversas experiências realizadas sabe-se que não seria necessário 2 mL de solvente para realizar esta reação, sendo possível, por exemplo, obter-se porfirina sob ação mecânica com apenas 0,2 mL de solvente. O valor de EcoScale mais elevado do processo 3 em relação ao processo 4 deve-se apenas a um rendimento menor deste último, 10 e 4%, respetivamente.

iii. Oxidação sob Ação Mecânica

Um dos objetivos da química verde é que as reações ocorram a temperatura ambiente e a pressão atmosférica, algo que nos métodos anteriores não ocorre.³⁰

Sendo assim, adaptando o método da literatura anteriormente referido¹³, realizou-se a oxidação do porfirinogénio com o moinho de bolas e o sistema de parafuso único, esquema 3.14.



Esquema 3.14 Síntese sob ação mecânica de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas.

Realizaram-se vários testes de modo a otimizar a reação até se atingirem os resultados pretendidos.

Inicialmente, efetuou-se a oxidação com 50 equivalentes de dióxido de manganês. Esta quantidade foi diminuída, gradualmente, até aos 5 equivalentes, sendo esta a quantidade mínima para que ocorra a oxidação do porfirinogénio no S.P.U.

Realizou-se a reação sem solvente, no entanto não foi possível obter quantidades apreciáveis de produto, sendo então necessário um solvente de modo a criar um meio reacional entre o oxidante e o porfirinogénio de modo a homogeneizar a mistura, utilizando portanto, mecanoquímica assistida por solvente.³¹

Utilizando o sistema de parafuso único foi possível obter um rendimento de 25,9% utilizando 5 equivalentes de dióxido de manganês e 0,2 mL de 2-metiltetra-hidrofurano.

De modo a comparar-se a nossa metodologia, também foram efetuados testes em moinho de bolas¹³ com 5 equivalentes de dióxido de manganês, figura 3.25. A obtenção de 7% de porfirina no moinho de bolas requer maiores tempos de reação, mas não requer uso de solventes, no entanto, para retirar o máximo de produto do moinho de bolas foi necessário utilizar 5 mL de 2-metiltetra-hidrofurano.



Figura 3.25 Moinho de bolas criogénico.³²

Com o uso do moinho de bolas obteve-se menores rendimentos, tabela 3.12, quando comparado com o método do sistema de parafuso único. Isto deve-se a diversos fatores, sendo um deles a dificuldade na recolha do produto pois para efetuar a recolha total do produto é necessário grandes quantidades de solventes. Outros fatores são a frequência de vibração escolhida, o número e o tamanho das bolas, entre outros.

Tabela 3.12 Comparação dos processos sob ação mecânica 5 e 6.

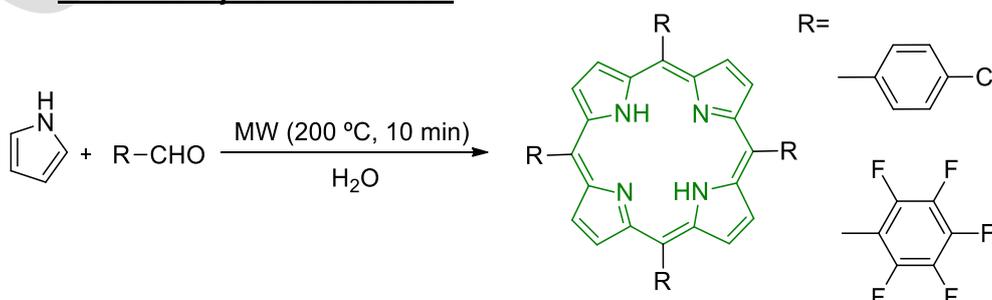
	Solvente	Oxidante	Tempo (min)	Rendimentos (%)	cEF	EcoScale
Processo 5.	2-MeTHF	5 eq MnO ₂	30	7,0	29,9	-6,5
Processo 6.	2-MeTHF	5 eq MnO ₂	10	25,9	11,3	5,0

Pelos valores de cEF (do inglês, *E Factor complete*) e de EcoScale obtidos, verifica-se que o sistema de parafuso único é mais eficaz que do moinho de bolas. Envolve menores tempos de reação, menores quantidades de solventes, pois para além de não se utilizar solventes durante a reação no moinho de bolas é necessário colocar solvente após a reação, de modo a recolher o máximo de produto e o sistema de parafuso único dá origem a maiores rendimentos. Em ambos os casos é necessário fazer uma coluna cromatográfica de modo a proceder ao isolamento da porfirina, e os valores das métricas calculados têm isso em consideração.

3.1.2. Reações Num Passo

O oitavo princípio da química verde indica que se deveria reduzir o número de passos e, para tal, efetuou-se a síntese da porfirina num único passo- Reação Auto-tandem. Estas envolvem duas ou mais etapas catalíticas distintas efetuadas por uma única espécie catalítica.³³

i) Sob Irradiação Micro-ondas


 Esquema 3.15 Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas com água sob irradiação micro-ondas.

Este método, dos descritos na literatura, é dos mais sustentáveis até à atualidade, pois para além de exigir alguma eficiência energética utiliza água como solvente e este é o próprio oxidante da reação, diminuindo assim o impacto quer seja dos solventes quer dos oxidantes. Utilizando esta metodologia procedeu-se à síntese da 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-clorofenil)porfirina e da 5,10,15,20-*tetraquis*-pentafluorfenilporfirina

Obteve-se o rendimento esperado para a 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-clorofenil)porfirina segundo a literatura. Na síntese da 5,10,15,20-*tetraquis*-pentafluorfenilporfirina obteve-se uma mistura de porfirina e da correspondente clorina. Na figura 3.26 apresentam-se os RMN de protão das frações 2, 3 e 4 da coluna cromatográfica que se realizou utilizando sílica, diclorometano e hexano como eluente.

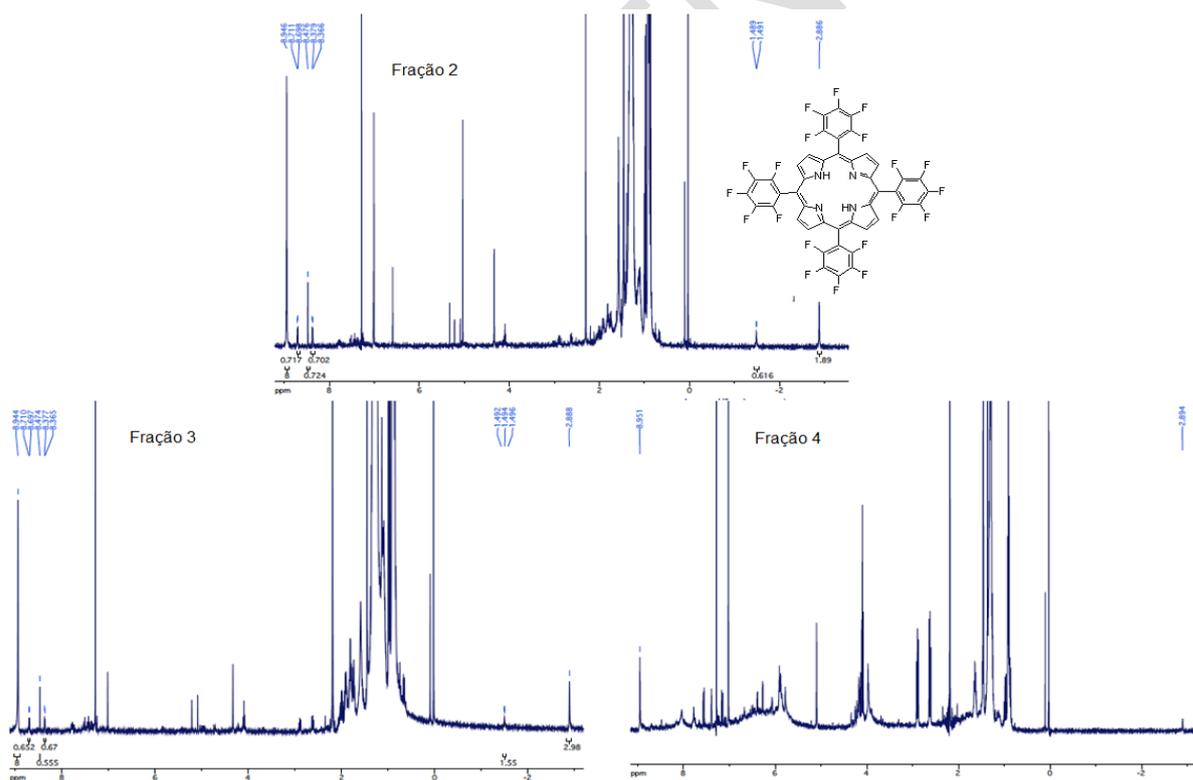
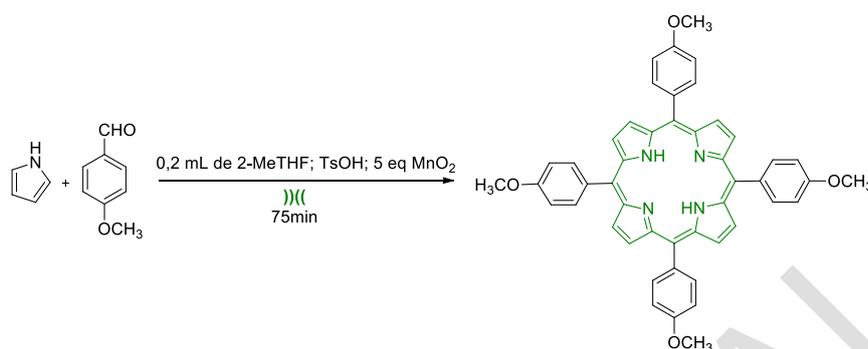


Figura 3.26 RMN de ¹H da 5,10,15,20-*tetraquis*-pentafluorfenilporfirina em clorofórmio deuterado.

ii) Sob Ação Mecânica



Esquema 3.16 Síntese de porfirinas *meso*-tetrassubstituídas com ação mecânica.

Fez-se reagir pirrol numa proporção equimolar com 4-metoxibenzaldeído, 0,5 mmol de ácido *p*-toluenossulfônico, 5 equivalentes de dióxido de manganês e 0,2 mL de 2-metiltetra-hidrofurano sob ação mecânica durante 75 minutos. Inicialmente, o tempo de reação foi menor, no entanto, a síntese não se verificou eficaz. Em seguida, fez-se uma coluna cromatográfica para se proceder ao isolamento, tendo sido possível a identificação da porfirina por ultravioleta-visível e RMN de ¹H. Obteve-se um rendimento de 5%, bastante inferior aos rendimentos obtidos utilizando outras metodologias e, portanto, será necessário realizar a otimização deste processo. O rendimento obtido na reação em dois passos, 25,9%, compara favoravelmente com os rendimentos obtidos em diversos métodos utilizando aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas.^{13,26,29,30}

3.2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

A) Reagentes e Solventes

i) Solventes

Os solventes utilizados tais como o diclorometano (CH₂Cl₂), hexano (C₆H₁₄), e acetato de etilo (C₄H₈O₂) foram secos e destilados.³⁴

O diclorometano foi refluxado na presença de cloreto de cálcio durante 3 horas e, posteriormente, destilado e guardado sobre peneiros moleculares de 4 Å.

O hexano foi refluxado na presença de fios de sódio e benzofenona, sendo posteriormente destilado e guardados sobre peneiros moleculares de 4 Å

O acetato de etilo foi refluxado na presença de carbonato de potássio durante 3 horas sendo, posteriormente, destilado.

ii) Reagentes

Todos os reagentes envolvidos ao longo deste trabalho prático são produtos adquiridos comercialmente sendo utilizados sem qualquer purificação adicional. O pirrol (109-97-7, Alfa Aesar, 98+%); ácido *para*-toluenossulfónico (monohidrato) (6192-52-5, Aldrich, 98%); dióxido de manganês (1313-13-9; Aldrich; 99,99%); 2-metiltetra-hidrofurano (96-47-9, Aldrich, 97%); 2,3-dicloro-5,6-diciano-*para*-benzoquinona (84-58-2, Aldrich, 98%); 4-clorobenzaldeído (104-88-1, Aldrich, 97%); 4-metoxibenzaldeído (123-11-5, Alfa Aesar, 98%); benzaldeído (100-52-7, Fisher Chemical, 99%); 2,3,4,5,6-pentafluorbenzaldeído (653-37-2, Aldrich, 98%); 4-metilbenzaldeído (104-87-0, Aldrich, 97%).

B) Síntese de Porfirinas

Oxidação sob Agitação Convencional

Numa primeira instância sintetizou-se o porfirinogénio, esquema 3.11 a). Utilizou-se 2,5 mmol de diversos aldeídos (4-metoxibenzaldeído, 4-metilbenzaldeído, benzaldeído, 2-bromo-5-hidroxibenzaldeído), 2,5 mmol de pirrol e 0,5 mmol de ácido *para*-toluenossulfónico sob ação mecânica durante 30 minutos com o sistema de parafuso único.

Foram colocados 5 mL de 2-metiltetra-hidrofurano com 5 equivalentes de dióxido de manganês sob agitação durante 10 minutos num balão de fundo redondo e, posteriormente, foi adicionado o porfirinogénio continuando sob agitação durante 200 minutos, esquema 3.11 i).

A solução foi recolhida e foi-lhe evaporado o solvente. Dissolveu-se o sólido em diclorometano de modo a proceder à coluna cromatográfica. Colocou-se gotas

de trietilamina de modo a neutralizar o ácido na preparação da sílica com o eluente hexano e diclorometano (3:1) sendo a polaridade gradualmente aumentada até à recolha do produto.

Oxidação sob Irradiação Micro-ondas

Numa primeira instância sintetizou-se o porfirinogénio, esquema 3.11 a). Utilizou-se 2,5 mmol de 4-metoxibenzaldeído, 2,5 mmol de pirrol e 0,5 mmol de ácido *para*-toluenossulfónico sob ação mecânica durante 30 minutos com o sistema de parafuso único.

Colocou-se o porfirinogénio com 5 equivalentes de dióxido de manganês e 2 mL de 2-metiltetra-hidrofurano no micro-ondas- CEM Discover S-Class- durante 5 minutos a 80 °C, esquema 3.11 ii).

A solução foi recolhida e foi evaporado o solvente. Dissolveu-se o sólido em diclorometano de modo a proceder à coluna cromatográfica. Colocou-se gotas de trietilamina de modo a neutralizar o ácido na preparação da sílica com o eluente hexano e diclorometano (3:1) sendo a polaridade gradualmente aumentada até à recolha do produto.

Oxidação Mecânica

Numa primeira instância sintetizou-se o porfirinogénio, esquema 3.11 a). Utilizou-se 2,5 mmol 4-metoxibenzaldeído, 2,5 mmol de pirrol e 0,5 mmol de ácido *para*-toluenossulfónico sob ação mecânica durante 30 minutos com o moinho de bolas (esquema 3.14 processo 5) ou com o sistema de parafuso único (esquema 3.14 processo 6)

No moinho de bolas foi adicionado ao porfirinogénio 5 equivalentes de dióxido de manganês sujeito à ação mecânica durante 30 minutos. No Sistema de Único foi-lhe adicionado 0,2 mL de 2-metiltetra-hidrofurano e 5 equivalentes de dióxido de manganês sujeito à ação mecânica durante 10 minutos.

Tanto num método como no outro o produto foi recolhido e dissolveu-se em diclorometano de modo a proceder à coluna cromatográfica. Colocou-se gotas de

trietilamina de modo a neutralizar o ácido na preparação da sílica com o eluente hexano e diclorometano (3:1) sendo a polaridade gradualmente aumentada até à recolha do produto.

Reação Num Passo em Micro-ondas

Foi colocado 9,8 mmol de aldeído (4-clorobenzaldeído e 2,3,4,5,6-pentafluorbenzaldeído), 9,8 mmol de pirrol e 0,2 mL de água, esquema 3.15, no micro-ondas a 200 °C durante 10 minutos.

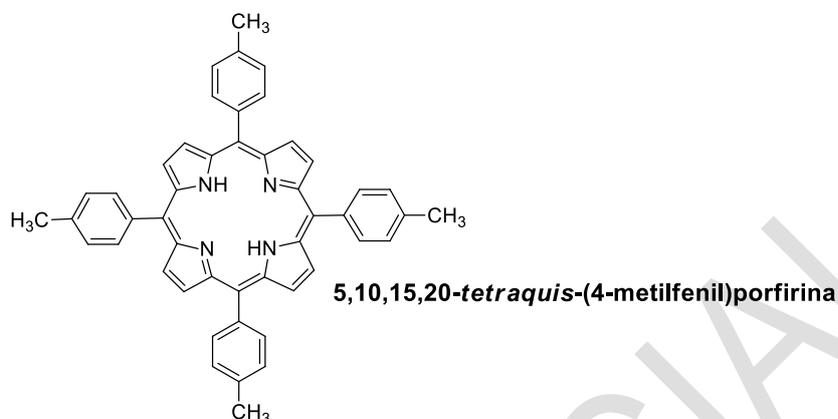
A solução foi recolhida e foi-lhe evaporado o solvente. Dissolveu-se o sólido em diclorometano de modo a proceder à coluna cromatográfica. No caso da 5,10,15,20-*tetraquis*-(4-clorofenil)porfirina o eluente usado foi hexano e diclorometano (3:1) sendo a polaridade gradualmente aumentada até à recolha do produto. Na 5,10,15,20-*tetraquis*-pentafluorfenilporfirina o eluente usado foi hexano e diclorometano (10:1) sendo que a polaridade foi gradualmente aumentada até à recolha do produto.

Oxidação Num passo sob Ação Mecânica

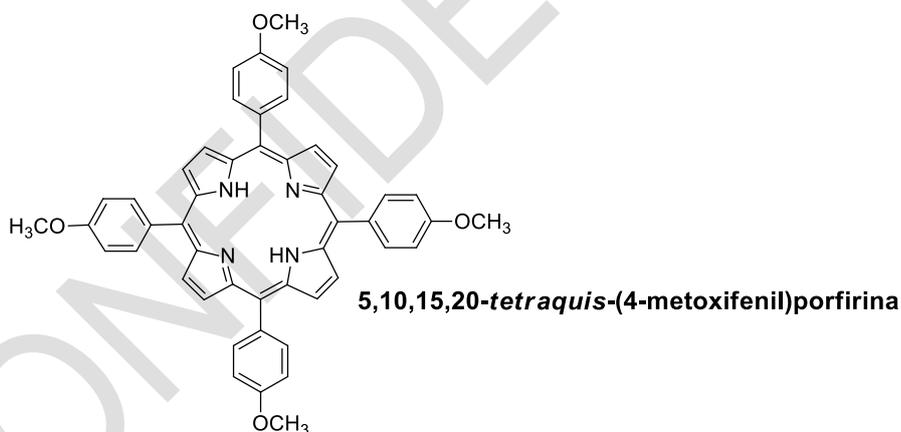
Colocou-se no reator 2,5 mmol de 4-metoxibenzaldeído, 2,5 mmol de pirrol, 0,5 mmol de ácido *para*-toluenossulfónico, 5 equivalentes de dióxido de manganês e 0,2 mL de 2-metiltetra-hidrofurano durante 10 minutos sob ação mecânica.

O produto foi recolhido e dissolveu-se em diclorometano de modo a proceder à coluna cromatográfica. Colocou-se gotas de trietilamina de modo a neutralizar o ácido na preparação da sílica com o eluente hexano e diclorometano (3:1) sendo a polaridade gradualmente aumentada até à recolha do produto.

C) Caraterização dos Produtos



Rendimento: 0,8%; **RMN de ^1H** (400 MHz; CDCl_3): δ (ppm) = 8,87 (s, 8H); 8,12 (d, 8H, $J = 8$ Hz); 7,58 (d, 8H, $J = 8$ Hz); 2,73 (s, 12H); -2,75 (s, 2H).



Rendimento: 3,7%; **RMN de ^1H** (400 MHz; CDCl_3): δ (ppm) = 8,88 (s, 8H); 8,15 (d, 8H, $J = 8$ Hz); 7,31 (d, 8H, $J = 8$ Hz); 4,13 (s, 12H); .2,73 (s, 2H)

3.3. REFERÊNCIAS

- (1) PORFÍRIAS - Genética <http://mutacoesgeneticas.blogs.sapo.pt/4939.html> (acedido em Jul 25, 2017).
- (2) Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R. The porphyrin handbook; *Academic Press*, **2000**.

- (3) Warren, M. J. *Trends in Biochemical Sciences*. **1997**, 409–410.
- (4) Silva, M.; Fernandes, A.; Bebiano, S. S.; Calvete, M. J. F.; Ribeiro, M. F.; Burrows, H. D.; Pereira, M. M. *Chem. Commun. (Camb)*. **2014**, 50, 1–3.
- (5) Samaroo, D.; Vinodu, M.; Chen, X.; Drain, C. M. J. *Comb. Chem*. **2007**, 9, 998–1011.
- (6) Okada, a; Bandyopadhyay, T.; Tachiya, M. *J. Chem. Phys*. **1999**, 110, 3509–3528.
- (7) Grimsdale, A. C.; Mullen, K. *Angew. Chemie - Int. Ed*. **2005**, 44, 5592–5629.
- (8) BookReader - The Porphyrin Handbook. Applications: Past, Present and Future (Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R.)
<http://bookre.org/reader?file=462262&pg=317> (acedido em Jul 25, 2017).
- (9) Dolphin, D. *Structure and synthesis. Part A; Academic Press*, **1978**.
- (10) Rodrigues, J. A. R. *Chemkeys*. **2011**, 1–12.
- (11) Souza, T. Caracterização espectroscópica da dinâmica eletrônica em moléculas de porfirinas, Dissertação para provas de mestrado, **2015**, Universidade de São Paulo.
- (12) Gouterman, M. *J. Chem. Phys*. **1959**, 30, 1139–1161.
- (13) Shy, H.; Mackin, P.; Orvieto, A. S.; Gharbharan, D.; Peterson, G. R.; Hamilton, T. D. *Faraday Discuss*. **2014**, 170, 59–69.
- (14) Scheer, H.; Katz, J. J. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Porphyrins and Metalloporphyrins*; **1975**.
- (15) Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc*. **1935**, 57, 2010–2011.
- (16) Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc*. **1939**, 61, 2912–2915.
- (17) Rothmund, P. *J. Am. Chem. Soc*. **1941**, 63, 267–270.
- (18) Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L. *J. Org. Chem*. **1967**, 32, 476.
- (19) Adler, A. D.; Sklar, L.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Finarelli, M. C. *Journal of*

Heterocyclic Chemistry. 1968, pp 669–678.

- (20) Longo, F. R.; Fimrelli, M. G.; Jean, B. *Hetrocycle Chem* **1969**, 6, 927–931.
- (21) Kim, J. B.; Leonard, J. J.; Longo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3986–3992.
- (22) Gonsalves, A. M. d'A R.; Pereira, M. M. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1985**, 931–933.
- (23) Lindsey, J. S.; Hsu, H. C.; Schreiman, I. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4969–4970.
- (24) Serra, A. C.; António, M.; Gonsalves, A. R. **2010**, 51, 4192–4194.
- (25) Pineiro, M. *Curr. Org. Synth.* **2014**, 11, 89–109.
- (26) Henriques, C, A.; Pinto, S, M, A.; Aquino, G, L B .; Pineiro, M.; Calvete, M, J, F.; Mariette, M, M. *ChemPubSoc Eur.* **2014**, 1–5.
- (27) Shy, H.; Mackin, P.; Orvieto, A. S.; Gharbharan, D.; Peterson, G. R.; Bampos, N.; Hamilton, T. D. *Faraday Discuss.* **2014**, 170, 59–69.
- (28) de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Prieto, P. *CHAPTER 1. Microwave-Assisted Green Organic Synthesis*; The Royal Society of Chemistry, **2016**.
- (29) Serra, A, C.; António, M.; Gonsalves, A. *ELSEVIER* **2010**, 51, 4192–4194.
- (30) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301–312.
- (31) Hiren M. Marvaniya, K. N. M. and D. J. Sen. *Int. J. Drug Dev. Res.*
- (32) Gravimeta, Lda - MOINHO CRIOGÉNICO http://www.gravimeta.pt/ver-produto-busca.php?id_produto=45 (acedido em Jul 20, 2017).
- (33) Fogg, D. E.; Dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365–2379.
- (34) Melorose, J.; Perroy, R.; Careas, S. *Purification of Laboratory Chemicals*; **2015**; Vol. 1.

Capítulo IV

4. CONCLUSÃO

Ao longo do trabalho apresentado nesta dissertação e em colaboração com o Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Coimbra, desenvolveu-se um reator para síntese orgânica via mecanoquímica, que se encontra em fase de finalização e de pedido de patente.

A condensação de Claisen-Schmidt para a síntese de chalconas foi utilizada como reação modelo no processo de desenvolvimento e construção do reator.

A utilização de mecanoquímica permite a síntese de chalconas com elevados rendimentos, acima de 58,3%, a eliminação total do solvente da reação, a realização da reação a temperatura ambiente sem causar o aumento do tempo, portanto, sem aumentar o *input* energético. As condições de reação estabelecidas para a síntese de chalconas sob ação mecânica permitem uma clara melhoria da sustentabilidade do processo, tal como pode constatar pelos valores obtidos nas métricas de sustentabilidade Fator-E completo e EcoScale.

A síntese via mecanoquímica de porfirinas permite a obtenção destes compostos em dois passos com rendimentos comparáveis a outros métodos descritos na literatura, mas tirando partido das características da síntese sob ação mecânica, a sustentabilidade desta metodologia é claramente aumentada.

Capítulo V

5. INSTRUMENTAÇÃO

5.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) resulta da ocorrência de transições entre níveis energéticos correspondentes às diferentes orientações permitidas do spin nuclear quando o núcleo se encontra sujeito à ação de um campo magnético.

Os espectros de RMN de próton (RMN de ^1H) foram obtidos a temperatura ambiente num espectrômetro Bruker Avance III, 400 MHz. O solvente utilizado foi dimetilsulfóxido deuterado, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (DMSO) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) dependendo do composto em estudo estando devidamente identificado na caracterização destes. Os valores apresentados dos desvios químicos (δ) são apresentados em ppm, relativamente, ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz. As siglas s, d, t, m, sl e dd significam, respetivamente, singleto, duplete, tripleto, multiplete, singleto largo e duplo duplete.

5.2. Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta-Visível

Algumas reações foram controladas por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis, utilizando o espectrofotômetro Hitachi U-2001.

5.3. Micro-ondas

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas no aparelho CEM Discover S-Class, com monitorização constante de temperatura, pressão e da potência de micro-ondas.

5.4. Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massa

A análise do GC-MS foi efetuada num cromatógrafo HP-6890A acoplado a um detetor de massas (MS) HP5973 e equipado com uma coluna capilar HP-5MS (Agilent): 30m; 0,25 ID; 1,0 μm de fase estacionária imobilizada, 5% de fenilo, 95% dimetilsilicone (Agilent).

Para a análise dos crudes de reação, a preparação da amostragem foi efetuada com 2 mg de produto (antes de ser efetuado a recristalização) sendo dissolvido em 1 mL de diclorometano- CH_2Cl_2 - sendo posteriormente filtrado.

De seguida, foi injetado no aparelho 1 μL da solução preparada para ser analisada.

5.5. Cromatografia

5.5.1. Cromatografia de camada fina

O controlo das reações, quando necessário, foi feito por cromatografia de camada fina (TLC) usando placas de sílica 60 (Merck), com indicador de fluorescência UV_{254} . O eluente usado varia com a reação em questão.

5.5.2. Cromatografia em Coluna

As porfirinas sintetizadas foram purificadas por cromatografia de adsorção em coluna, usando gel de sílica 60 (Merck) como fase estacionária e o eluente apropriado, tal como apresentado anteriormente.

5.6. Moinho de Bolas

O moinho de bolas criogénico utilizado é o modelo GT200 da Grindertech.

5.7. Reator: Sistema de Parafuso Único

O reator foi desenvolvido em colaboração com o Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Coimbra.

CONFIDENCIAL