

1 2 9 0



UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

Mariana Marques Costa

**MECANOQUÍMICA: ALTERNATIVA  
SUSTENTÁVEL PARA REAÇÕES  
MULTICOMPONENTE CATALISADAS POR ZINCO**

**Dissertação no âmbito do Mestrado em Química, área de  
especialização em Química Avançada e Industrial, na vertente de  
Desenvolvimento e Estratégia orientada pela Professora Doutora  
Marta Piñeiro Gomez e coorientada pelo Professor Doutor Pedro  
Manuel da Costa Gomes Brandão e apresentada ao Departamento de  
Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de  
Coimbra**

setembro de 2023



Faculdade de Ciências e Tecnologia  
da Universidade de Coimbra

# Mecanoquímica: Alternativa Sustentável para Reações Multicomponente Catalisadas por Zinco

Mariana Marques Costa

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química Avançada e Industrial com Variante em Desenvolvimento e Estratégia orientada pela Professora Doutora Marta Piñeiro Gomez e coorientada pelo Professor Doutor Pedro Manuel da Costa Gomes Brandão e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

setembro de 2023



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



Ao meu Pai Fernando,  
da tua menina do papá  
*(in memoriam)*



*“What you do makes a difference,  
and you have to decide what kind of difference you want to make.”*

*Jane Goodall*



## **Agradecimentos**

A realização desta dissertação não seria possível sem aqueles que me acompanharam durante todo o seu percurso, e, por isso, gostaria de expressar a minha gratidão e apreço por todos aqueles que caminharam comigo, e, de uma maneira ou de outra, ajudaram à minha evolução enquanto pessoa e cientista.

Em primeiro lugar, à Professora Doutora Marta Piñeiro Gomez, quero agradecer a confiança que depositou em mim ao longo dos diferentes desafios que abracei no Departamento de Química. Agradeço a orientação científica, a permanente disponibilidade e o seu bom humor que transformou os momentos mais difíceis em momentos de inspiração e determinação para continuar.

Ao Professor Doutor Pedro Brandão, agradeço a simpatia e a orientação científica dispensada, mesmo à distância, e ao Professor Doutor Alberto Canelas Pais, agradeço o contributo nas análises quimiométricas.

À Dr.<sup>a</sup> Sílvia Gramacho, pela ajuda e ensinamentos sobre as diferentes técnicas cromatográficas que utilizei neste trabalho. Ao Dr. Pedro Cruz pela obtenção dos espectros de RMN, fundamentais para este trabalho.

À Carla, que me ensinou muito do que sei hoje e me deu as ferramentas para eu crescer como investigadora, que sempre esteve disponível perante as minhas dificuldades e que me mostrou que, mesmo apesar das maiores adversidades, é possível reconquistar a força de continuar e atingir os objetivos com sucesso.

Aos meus colegas de laboratório, Beatriz, Cláudia, Cristiana, João Ribeiro, João Simões e Soraia, que de um dia para o outro passaram de colegas a amigos. Agradeço a paciência, a partilha e a interajuda ao longo desta jornada. A companhia no laboratório e as risadas nas pausas para bolo permitiram não perder o entusiasmo nos dias em que nada parecia correr como planeado. Trabalhar ao lado de pessoas de quem gostamos faz toda a diferença.

Aos meus amigos, Bárbara, Bernardo, Carolina, Josélia, Marta e Pedro, por, desde o primeiro dia, transformarem uma cidade desconhecida numa segunda casa, pelas

## Agradecimentos

recordações que levo comigo no coração e por tornarem esta jornada tão especial. Ao Daniel Inácio, um agradecimento especial pela amizade inigualável, que no nada que temos a ver um com o outro, somos iguais e entendemo-nos tão bem. Obrigada pelo companheirismo incondicional, pela paciência e compreensão, pelos conselhos e por tantos momentos felizes.

À minha família, por todo amor e força que sempre me transmitiram. Em especial, agradeço à minha Mãe Isabel e à minha Irmã Ana pelo apoio e pelos sacrifícios que fizeram para que eu pudesse chegar até aqui. Ao meu Cunhado Cristiano, por assumir o difícil papel de patriarca da família, rodeado de tantas mulheres. Agradeço também à minha Sobrinha e Afilhada Joanini, que ainda é demasiado pequenina para saber o quão importante é para mim e a felicidade que me traz. Ao meu Pai, a minha estrela-guia, a fonte da minha força para continuar, as saudades apertam.

Ao meu amor, Daniel Fonseca, que me incentivou sempre, por ter sempre acreditado em mim, quando, por vezes, eu própria não era capaz. Ao meu porto de abrigo, obrigada por me ter encorajado a ir sempre um pouco mais além e por ter estado ao meu lado em todos os momentos desta incrível jornada, celebrando comigo cada conquista.

## Resumo

A biomassa é a fonte de carbono mais abundante do planeta e a partir dela podem ser obtidos compostos orgânicos de elevado valor em síntese química. O furano e seus derivados, nomeadamente o 2-metilfurano, são exemplos de blocos de construção que permitem sintetizar compostos com aplicabilidade em farmácia, química dos materiais e em fotoquímica. Devido à problemática ambiental dos nossos dias, e pelo facto de a biomassa ser uma fonte de matéria-prima renovável, é cada vez mais importante desenvolver sínteses e metodologias que permitam obter, de forma sustentável, compostos derivados do furano de elevada diversidade estrutural.

O propósito deste trabalho foi utilizar o 2-metilfurano como reagente de partida de uma reação multicomponente promovida por ação mecânica – mecanoquímica. A reação ocorre entre uma dicetona (pentan-2,4-diona), um alcino (2-octinal) e o derivado de furano que, num único passo, permite obter um composto híbrido de furano e dieno. Estudou-se o efeito que diferentes catalisadores de zinco, nomeadamente sais de zinco ( $ZnX_2$ , X= Cl, Br, I) e complexos C-escorpionatos correspondentes, apresentavam no resultado da reação. Após 2 horas no moinho de bolas vibracional, observou-se que o catalisador tinha uma forte influência não só no rendimento (32-59%), mas também nas diferentes relações de isómeros que se obtinham. Os escorpionatos deram origem a rendimentos mais baixos relativamente aos sais do mesmo metal e observou-se que este tipo de catalisadores se degradava aquando da reação. Utilizando o acetato de zinco e o escorpionato análogo, obteve-se apenas o produto da condensação de Knoevenagel entre o 2-octinal e a dicetona.

Para além da avaliação da sustentabilidade da nova metodologia através das métricas da Química Verde, realizou-se um estudo preliminar da influência dos parâmetros inerentes ao *ball milling* no rendimento da reação. Concluiu-se que, de entre a massa, volume, número, área de superfície, entre outros, a massa total e o número das bolas colocadas dentro do jarro, são as variáveis com maior importância e que apresentam potencial para a otimização das condições de reação.

**Palavras-chave:** *mecanoquímica, furano, reação multicomponente, catálise, sais de zinco, complexos C-escorpionatos.*



## Abstract

Biomass is the most abundant carbon source on the planet and high value compounds in organic synthesis can be obtained from it. Furan and its derivatives, namely 2-methylfuran, are examples of building blocks that allow the synthesis of compounds with applicability in pharmacy, material chemistry and photochemistry. Due to the current environmental crisis and to the fact that biomass is a renewable source of raw materials, it is increasingly important to develop syntheses and methodologies that allow to obtain furan derivative compounds of high structural diversity in a sustainable manner.

The purpose of this work was to use 2-methylfuran as a starting reagent in a multicomponent reaction induced by mechanical action – mechanochemistry. The reaction occurs between a diketone (pentan-2,4-dione), an alkyne (2-octynal) and the furane derivative and in only one step allows to obtain a furan-diene hybrid. The effect that different zinc catalysts, more specifically zinc salts ( $ZnX_2$ , X= Cl, Br, I) and corresponding Zinc(II) scorpionates, had on the reaction yield was studied. After 2 hours in the vibratory ball mill, results showed that the catalyst had a strong influence not only on the yield (32-59%) but also on the different mixtures of isomers that were obtained. The scorpionates originated lower yields compared to the zinc salts, plus this type of catalysts degraded during the reaction. Using zinc acetate and the analogous Zinc(II) scorpionate as catalysts, only the Knoevenagel condensation product between octinal and diketone was obtained.

In addition to assessing the sustainability of the new methodology through Green Chemistry metrics, a preliminary study was carried out regarding which parameters inherent to mechanochemistry have the greatest impact in the reaction yield. Among the mass, volume, number, surface area, etc, the total mass and the number of balls placed inside the jar, are the most important variables and they have potential for optimizing the reaction conditions.

**Keywords:** *mechanochemistry, furan, multicomponent reaction, catalysis, zinc salts, C-scorpionate complexes.*



# Índice

Agradecimentos.....	I
Resumo .....	III
Abstract .....	V
Nomenclatura e Abreviaturas .....	IX
Índice de Figuras.....	XI
Índice de Tabelas .....	XIII
Índice de Esquemas.....	XV
Capítulo 1.....	1
1. Introdução.....	1
1.1. Química verde .....	1
1.1.1. Princípios da Química Verde .....	3
1.1.1.1. Fontes de matérias-primas renováveis .....	4
1.1.1.2. Catálise.....	6
1.1.1.2.1. Complexos C-escorpionato .....	7
1.2. Reações multicomponente .....	9
1.3. Mecanoquímica .....	11
1.3.1. Moinho de bolas .....	13
1.4. Métricas em Química Verde.....	14
1.5. Síntese de híbridos furano-polieno .....	18
2. Objetivos e desenho experimental .....	23
3. Resultados e Discussão.....	25
3.1. Influência do catalisador numa reação multicomponente de síntese e derivatização de furano .....	25

## Índice

3.1.1. Recuperação e reutilização do catalisador .....	40
<b>3.2. Reação em 2 passos: condensação de Knoevenagel e adição do furano ....</b>	<b>45</b>
<b>3.3. Influência dos parâmetros do reator de mecanoquímica .....</b>	<b>51</b>
<b>3.4. Métricas da Química Verde.....</b>	<b>56</b>
<b>Capítulo 4.....</b>	<b>61</b>
<b>4. Conclusões.....</b>	<b>61</b>
<b>Capítulo 5.....</b>	<b>63</b>
<b>5. Perspetivas futuras.....</b>	<b>63</b>
<b>Capítulo 6.....</b>	<b>65</b>
<b>6. Procedimento experimental.....</b>	<b>65</b>
<b>6.1. Instrumentação .....</b>	<b>65</b>
<b>6.2. Solventes e Reagentes.....</b>	<b>65</b>
<b>6.3. Procedimento geral de síntese de híbrido furano-polieno pela reação multicomponente pelo procedimento convencional .....</b>	<b>66</b>
<b>6.4. Procedimento geral de síntese de híbrido furano-polieno pela reação multicomponente em mecanoquímica .....</b>	<b>66</b>
<b>6.5. Síntese dos complexos C-escorpionatos de zinco.....</b>	<b>68</b>
6.5.1. Síntese da 2,2,2-tri(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)acetaldeído oxima .....	68
6.5.2. Síntese do ligando [(1-hidroximino)metil]tris(1 <i>H</i> -pirazole-1-il)metano..	69
6.5.3. Síntese dos complexos C-escorpionatos de zinco .....	69
<b>Bibliografia.....</b>	<b>71</b>
<b>Apêndices .....</b>	<b>79</b>

## Nomenclatura e Abreviaturas

**A<sub>sup total</sub>** – Área Superficial Total;

**CDCl<sub>3</sub>** – Clorofórmio Deuterado;

**COSY** – Espetroscopia de correlação homonuclear, do inglês “*homonuclear Correlation Spectroscopy*”;

**DMSO** – Dimetilsulfóxido;

**DOS** – Síntese Direcionada à Diversidade, do inglês “*Diversity-Oriented Synthesis*”;

**EA** – Economia Atômica;

**EMR** – Eficiência Mássica de Reação;

**EPA** - Agência de Proteção Ambiental, do inglês “*Environmental Protection Agency*”;

**FF** - Furfural

**GC-FID** – Cromatografia Gasosa com Detetor de Ionização em Chama, do inglês “*Gas Chromatography - Flame Ionization Detection*”;

**GC-MS** – Cromatografia Gasosa Acoplada a Espetrometria de Massa, do inglês “*Gas Chromatography – Mass Spectrometry*”;

**GEE** – Gases de Efeito de Estufa;

**HMF** – 5-hidroximetilfurfural;

**HRMS** – Espetrometria de Massa de Alta Resolução, do inglês “*High Resolution Mass Spectrometry*”;

**IV** – Espetroscopia de Infravermelho;

**IUPAC** - União Internacional de Química Pura e Aplicada, do inglês “*International Union of Pure and Applied Chemistry*”;

## Nomenclatura e abreviaturas

**LAG** – Moagem Assistida por Líquido, do inglês “*Liquid-Assisted Grinding*”;

**m/z** – Relação massa/carga;

**m<sub>total</sub>** – Massa total;

**Nº** – Número de Bolas;

**NOESY** – Espectroscopia de Efeito Nuclear Overhauser, do inglês “*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*”;

**ODS** – Objetivos de Desenvolvimento Sustentável;

**ONU** – Organização das Nações Unidas;

**r** – Raio;

**RMC** – Reação Multicomponente;

**RMN** – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, do inglês “*Nuclear Magnetic Resonance Espectroscopy*”;

**T** – Tamanho;

**TMS** – Tetrametilsilano;

**UV-Vis** – Espectroscopia de Ultravioleta-Visível;

**V<sub>útil</sub>** – Volume Útil;

**V<sub>total</sub>** – Volume Total.

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.1:</b> Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Agenda 2030 da ONU. ....	2
<b>Figura 1.2:</b> Os 12 Princípios da Química Verde. ....	3
<b>Figura 1.3:</b> Coordenação do ligando tridentado ao metal central num complexo escorpionato. ....	8
<b>Figura 1.4:</b> Incorporação de átomos de todos os reagentes no produto final de uma reação multicomponente. GF <sup>1-3</sup> – Grupo Funcional 1, 2 e 3. ....	9
<b>Figura 1.5:</b> Incorporação dos átomos de todos os reagentes no produto final de uma reação multicomponente. ....	13
<b>Figura 1.6:</b> Moagem por a) impacto e por b) cisalhamento, movimentos que acontecem num moinho de bolas vibracional. ....	14
<b>Figura 1.7:</b> Exemplos de aplicações de derivados de furano. ....	18
<b>Figura 1.8:</b> As aplicações farmacológicas de estruturas derivadas do furano. ....	19
<b>Figura 1.9:</b> Estruturas dos polienos antifúngicos mais conhecidos: Anfotericina B, Natamicina e Nistatina. ....	20
<b>Figura 1.10:</b> Espectros de UV de dimetilpolienos: CH <sub>3</sub> -(CH=CH) <sub>n</sub> -CH <sub>3</sub> . (A) n=3, (B) n=4 e (C) n=5. ....	21
<b>Figura 2.1:</b> Resumo gráfico dos estudos realizados no contexto desta dissertação. ....	23
<b>Figura 3.1:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do crude da reação catalisada por ZnCl <sub>2</sub> após 2 horas. ....	26
<b>Figura 3.2:</b> Cromatograma do crude da reação catalisada por ZnCl <sub>2</sub> obtido por GC-FID. ....	27
<b>Figura 3.3:</b> Isómeros geométricos do produto final. ....	28
<b>Figura 3.4:</b> Ampliação dos espectros de RMN <sup>1</sup> H obtidos após 2 horas da reação catalisada por (a) ZnBr <sub>2</sub> e (b) ZnI <sub>2</sub> . ....	29
<b>Figura 3.5:</b> Ampliação dos espectros de RMN <sup>1</sup> H dos produtos obtidos do (a) tratamento com iodo do crude da reação catalisada por ZnBr <sub>2</sub> e do (b) tratamento por recristalização do crude da reação catalisada por ZnI <sub>2</sub> . ....	30
<b>Figura 3.6:</b> Cromatograma obtido por GC-MS na análise ao crude da reação catalisada por ZnBr <sub>2</sub> para extrapolação dos tempos de retenção (azul). Cromatogramas obtidos por	

GC-FID na análise aos crudes das reações catalisadas por ZnBr <sub>2</sub> , ZnCl <sub>2</sub> e ZnI <sub>2</sub> (verde). .....	32
<b>Figura 3.7:</b> Ampliação dos espectros de RMN <sup>1</sup> H das reações catalisadas pelos C-escorpionatos com: (a) bromo e (b) iodo. ....	36
<b>Figura 3.8:</b> Cromatogramas dos crudes das reações catalisada pelos complexos C-escorpionatos com (a) cloro, (b) iodo e (c) bromo obtidos por GC-FID. ....	37
<b>Figura 3.9:</b> Espectros de RMN <sup>1</sup> H (a) do complexo C-escorpionato de zinco com acetato, (b) do precipitado desconhecido e (c) do ligando.....	41
<b>Figura 3.10:</b> Espectros de infravermelho obtidos para (a) o ligando, (b) o precipitado desconhecido e (c) o complexo C-escorpionato de zinco com bromo.....	42
<b>Figura 3.11:</b> Espectro de massa de alta resolução obtido para o precipitado desconhecido. .....	44
<b>Figura 3.12:</b> Cromatograma obtido por GC-MS do crude da reação catalisada pelo complexo C-escorpionato de zinco com cloro no final de 6 horas (a) e os espectros de massa dos compostos com tempo de retenção por volta dos (b) 10 minutos e (c) dos 12 minutos. ....	45
<b>Figura 3.13:</b> Evolução com o tempo da reação catalisada pelo complexo C-escorpionato de zinco com cloro. Cromatogramas obtidos por GC-MS do crude da reação catalisada por após (a) 2 horas, (b) 4 horas e (c) 6 horas de reação.....	46
<b>Figura 3.14:</b> Gráfico da evolução das áreas relativas totais dos picos correspondentes aos compostos com valor de m/z de 206,1 e 288,1..... <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
<b>Figura 3.15:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H o produto da reação catalisada pelo Zn(CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> : produto da condensação de Knoevenagel (sem isolamento prévio). ....	49
<b>Figura 3.16:</b> Representação do volume útil dentro do jarro do moinho de bolas vibratório. .....	51
<b>Figura 3.17:</b> Gráficos da área relativa total (%) em função da (a) massa total e (b) número das bolas. ....	53
<b>Figura 3.18:</b> Gráfico da área relativa total (%) em função do volume total das bolas. .	54
<b>Figura 3.19:</b> Relação entre a área relativa total (%) obtida e a prevista pelo modelo. Regressão multilinear da área relativa total (%) em função da massa total e do número de bolas. ....	55

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.1:</b> Parâmetros e pontos de penalização para o cálculo da métrica EcoScale. .	17
<b>Tabela 1.2:</b> Efeito da conjugação nas transições eletrônicas.....	21
<b>Tabela 3.1:</b> Áreas relativas em percentagem resultante da integração dos picos correspondentes ao produto desejado nos cromatogramas obtidos por GC-FID dos crudes das reações catalisadas por ZnCl <sub>2</sub> , ZnBr <sub>2</sub> e ZnI <sub>2</sub> . .....	34
<b>Tabela 3.2:</b> Áreas relativas e áreas relativas totais em percentagem resultantes da integração dos picos dos cromatogramas obtidos por GC-FID correspondentes ao produto desejado.....	38
<b>Tabela 3.3:</b> Resumo dos catalisadores utilizados neste trabalho, os produtos e os rendimentos obtidos. ....	39
<b>Tabela 3.4:</b> Comparação de algumas bandas do espectro de Infravermelho visíveis para o caso do ligando, o precipitado desconhecido e o complexo C-escorpionato com bromo. ....	43
<b>Tabela 3.5:</b> Áreas relativas em percentagem dos picos correspondentes aos compostos com valor de m/z 206,1 (laranja) e 288,1 (verde).....	47
<b>Tabela 3.6:</b> Rendimento obtido ( $\eta$ ) segundo os parâmetros: número de bolas ( $N^\circ$ ), tamanho (T), raio (r), volume total ( $V_{total}$ ), área superficial total ( $A_{sup\ total}$ ), massa total ( $m_{total}$ ) e volume útil ( $V_{útil}$ ). ....	52
<b>Tabela 3.7:</b> Resultados do cálculo das métricas: EA, Fator-E, EMR e EcoScale para as reações catalisadas pelos diferentes catalisadores e realizadas em mecanoquímica. <sup>a)</sup> reação realizada pelo método convencional. ....	56
<b>Tabela 6.1:</b> Áreas Relativas Totais em percentagem do produto da reação multicomponente consoante o catalisador utilizado. ....	67
<b>Tabela 6.2:</b> Rendimento das sínteses dos complexos C-escorpionatos utilizados na catálise.....	70



## Índice de Esquemas

<b>Esquema 1.1:</b> Desde a celulose e hemicelulose até ao HMF e FF, respetivamente, precursores de diversas substâncias químicas..	5
<b>Esquema 1.2:</b> HMF e FF como precursores para diversos compostos químicos.	5
<b>Esquema 1.3:</b> Síntese de Strecker.	10
<b>Esquema 1.4:</b> Síntese de Ivar Ugi.	10
<b>Esquema 3.1:</b> Reação multicomponente de derivatização de furano via procedimento convencional.	25
<b>Esquema 3.2:</b> Síntese da 2,2,2-tricloroacetaldeído oxima.	34
<b>Esquema 3.3:</b> Síntese da 2,2,2-tri(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)acetaldeído oxima.	35
<b>Esquema 3.4:</b> Síntese dos complexos <i>C</i> -escorpionatos aplicados na reação multicomponente em estudo.	35



# Capítulo 1.

## 1. Introdução

### 1.1. Química verde

A crise climática é um dos maiores desafios que a Humanidade enfrenta na atualidade, marcada pelas alterações ambientais cada vez mais recorrentes e com maiores dimensões que ocorrem por todo o planeta. A ciência tem comprovado quais são as causas destas catástrofes, ao mesmo passo que nos demonstra que ainda é possível remediar alguns dos estragos. A atividade humana é responsável pelo aumento das emissões de gases de efeito de estufa (GEE), principais causadores do aumento da temperatura global, e reconhece-se que o seu impacto começou no início do século XIX, quando se deu a primeira revolução industrial e teve início o aumento exponencial da população mundial. Um maior número de consumidores traduziu-se numa necessidade de produtos e serviços como nunca antes vista e, de maneira a conseguir suportar esta crescente procura, as indústrias desenvolveram processos de elevada capacidade de produção que tinham como único objetivo obter o produto, sem olhar às consequências adversas a curto e longo prazos a eles inerentes.<sup>1,2</sup> Atualmente, verifica-se uma crescente consciencialização relativamente a essas consequências, nomeadamente no que diz respeito às reservas de matérias-primas no planeta, ao perigo das substâncias utilizadas e ao que acontece aos produtos em fim de vida. Contudo, a crise climática está longe de estar resolvida, pelo que é cada vez mais importante reinventar os diferentes setores económicos, desde a indústria e energia até ao transporte e agricultura, de forma a torná-los mais sustentáveis e garantir um futuro saudável do planeta.<sup>3</sup>

A Química está presente em cada um desses setores e, com o objetivo de atingir uma sociedade sustentável, nos anos 90, nasce uma nova área da química, a Química Verde. Esta é definida pela IUPAC (do inglês “*International Union of Pure and Applied Chemistry*”, União Internacional de Química Pura e Aplicada) como “*a invenção, desenvolvimento e aplicação de produtos e processos químicos para reduzir o uso e a geração de substâncias perigosas para o ambiente e para a saúde humana*”.<sup>4</sup> O termo Química Verde surge no seio da Agência de Proteção Ambiental (EPA do inglês “*Environmental Protection Agency*”) dos Estados Unidos, uma agência federal

## Capítulo 1. Introdução

reguladora fundada em 1970, após a publicação de “*Silent Spring*” (1962), um livro de Rachel Carson que retratava os efeitos nefastos que alguns produtos químicos provocavam nos ecossistemas. Inicialmente, a principal preocupação da EPA era a eliminação da poluição e de algumas toxinas bem conhecidas, contudo foi a década de 90 que ficou marcada pelo estabelecimento da Química Verde como um ramo científico legítimo, cujo campo de atuação era muito mais alargado, visando evitar os problemas ambientais à partida e não apenas remediar os erros já cometidos.<sup>5</sup>

Muitas vezes, os termos “Química Verde” e “Química Sustentável” são utilizados como sinónimos, e, apesar de serem conceitos inseparáveis, existem diferenças conceptuais entre os dois. Enquanto a Química Verde é um campo científico com foco na inovação química, a Química Sustentável representa um conceito mais abrangente que tem em consideração o impacto da química também a nível económico e social, sendo então a Química Verde uma parte da Química Sustentável.<sup>6</sup>

Mais recentemente, em 2015, a Organização das Nações Unidas (ONU) desenvolveu os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) que integram a Agenda 2030 (**Figura 1.1**). Esta agenda é ambiciosa e abrangente e tem como objetivo garantir que em todos os estados-membros se implementem estes ODS para combater a desigualdade a todos os níveis, desde sociais a económicos, e de atingir a sustentabilidade energética e ambiental.<sup>7</sup> Mais uma vez, a Química, como área científica tão abrangente, mostra-se como um meio para conseguir alcançar direta ou indiretamente 8 dos 17 objetivos.<sup>8</sup>



**Figura 1.1:** Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Agenda 2030 da ONU.<sup>8</sup>

### 1.1.1. Princípios da Química Verde

Em 1998, Paul Anastas e Jonh Warner introduziram os 12 Princípios da Química Verde que servem de fio condutor no desenvolvimento sustentável de novos produtos e processos químicos – **Figura 1.2.**<sup>9</sup>



*Figura 1.2: Os 12 Princípios da Química Verde.*<sup>9</sup>

Do ponto de vista da Química Verde, um processo ideal será aquele em que os reagentes são provenientes de fontes renováveis e todos os seus átomos são incorporados nos produtos desejados, através de uma reação num único passo, com um rendimento de 100%. A reação ocorrerá sem a necessidade de utilizar quaisquer substâncias auxiliares e em condições de pressão e temperatura ambientes. O tempo de reação será curto e, consequentemente, o consumo energético intrínseco será reduzido. No final do processo, os produtos serão obtidos com elevado grau de pureza pelo que não será necessário realizar procedimentos de isolamento e purificação.<sup>4</sup>

A reação ideal é algo difícil de atingir, pelo que o investigador, orientado pelos Princípios da Química Verde, deve começar por melhorar uma síntese passo a passo, até conseguir atingir o objetivo final que é uma reação 100% sustentável. O ponto de partida

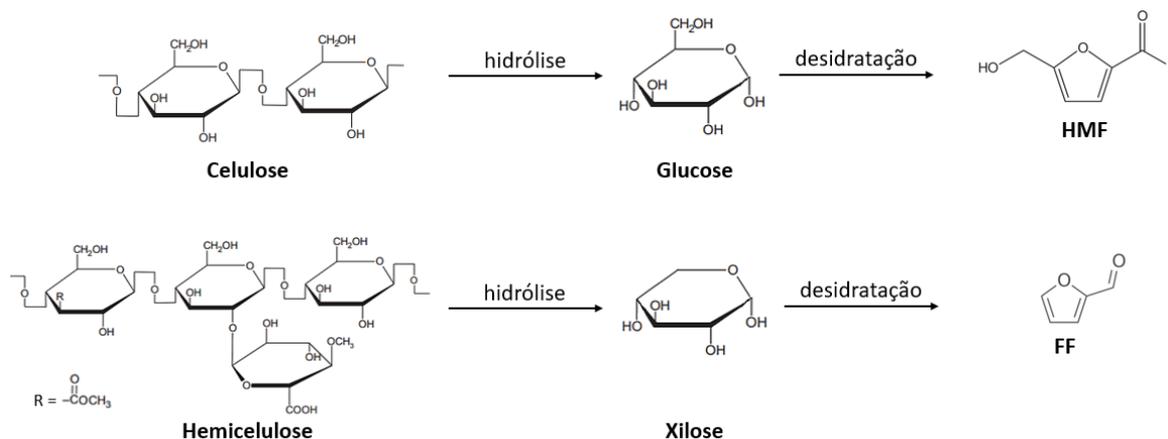
a nível de sustentabilidade, neste trabalho, foi principalmente a nível dos princípios 1, 2, 5, 6, 7, 8 e 9.

### **1.1.1.1. Fontes de matérias-primas renováveis**

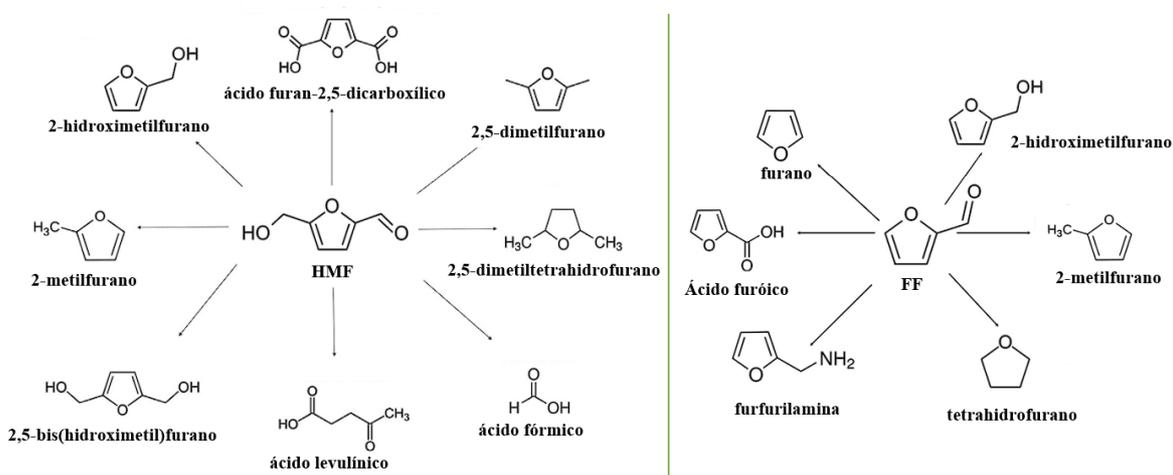
O 7.º princípio da Química Verde indica que se deve priorizar a utilização de substâncias provenientes de fontes de matéria-prima renováveis, ao invés de substâncias derivadas de fontes fósseis (petroquímicos).<sup>4</sup> Os petroquímicos englobam um grande grupo de substâncias derivadas direta ou indiretamente, como subprodutos, do petróleo e do gás natural e compõem cerca de 40% do mercado mundial de produtos químicos. Estes compostos estão amplamente implementados no nosso dia-a-dia, na medida em que estão presentes nas mais diversas indústrias, desde as indústrias alimentar e farmacêutica até à indústria tecnológica e agrícola, ainda assim, muitos são prejudiciais para a saúde humana e para o meio ambiente. Para além de a indústria petroquímica, só por si, ser uma fonte de GEE, muitas vezes ocorre libertação de petroquímicos para o meio ambiente através de efluentes, derrames acidentais e/ou na forma de resíduos de processamento. A indústria petroquímica é também causadora de outros problemas como a depleção da camada de ozono, chuvas ácidas, poluição do ar, entre outros.<sup>10,11</sup> Tendo em conta estes problemas e também o facto de as reservas de matéria-prima fóssil serem limitadas, é urgente procurar fontes de matéria-prima alternativas que sejam renováveis e sustentáveis, que permitam a contínua extração dos produtos desejados, enquanto contribuem para o abrandamento da rápida degradação do meio ambiente.

Desde cedo, a biomassa apresentou-se como uma alternativa sustentável às fontes não-renováveis por existir em grande abundância, ser renovável, conseguir cumprir com a procura de substâncias químicas e porque o seu processamento é intrinsecamente verde, isto é, a inevitável emissão de dióxido de carbono inerente ao processamento é compensada pelo mecanismo de fotossíntese aquando do crescimento da própria biomassa.<sup>12</sup> A biomassa lignocelulósica é uma categoria de biomassa que é composta por resíduos agrícolas e de madeiras, pelo que não entra em conflito com as produções alimentícias. É a fonte de carbono mais abundante no planeta e os seus principais componentes são a celulose, um oligómero de glucose, a hemicelulose, uma estrutura oligomérica contendo várias pentoses e hexoses, e a lignina, um polímero aromático.<sup>12</sup>

Através de um processo de hidrólise, é possível converter a celulose e a hemicelulose em glucose e xilose, e por desidratação obtém-se o 5-hidroxiacetilfurfural (HMF) e o furfural (FF), respetivamente – **Esquema 1.1**. O HMF e o FF têm um lugar de destaque na indústria química, uma vez que funcionam como materiais de partida para a obtenção de outros compostos como, por exemplo, ácidos, aldeídos, álcoois, aminas, e nomeadamente o furano e seus derivados – **Esquema 1.2**.<sup>13,14</sup>



*Esquema 1.1: Desde a celulose e hemicelulose até ao HMF e FF, respetivamente, precursores de diversas substâncias químicas. Adaptado de Bernardi e colaboradores.<sup>12</sup>*



*Esquema 1.2: HMF e FF como precursores para diversos compostos químicos.<sup>15</sup>*

### 1.1.1.2. Catálise

Quando comparada com uma reação estequiométrica, uma reação catalisada apresenta diversas vantagens do ponto de vista da sustentabilidade. Esta é a base do 9.º princípio da Química Verde que dita que se devem preferir reações catalíticas, em detrimento das reações estequiométricas. Um catalisador é uma substância química que acelera a reação através da diminuição da energia do estado de transição entre reagentes e produtos, sendo que, ao longo da reação, o catalisador não é consumido e não aparece na equação da reação.<sup>16</sup> Para além de acelerar uma reação, um catalisador permite uma maior seletividade, o que se pode traduzir numa redução do número de passos, rendimentos mais elevados e também numa reduzida produção de resíduos. Mesmo antes do surgimento do conceito da Química Verde, os catalisadores já tinham um papel fundamental em diferentes processos químicos industriais por permitirem atingir uma maior eficiência energética e de recursos.<sup>17</sup>

A catálise é uma área da Química abrangente que pode ser subdividida em 3 subáreas: a catálise homogénea, a catálise heterogénea e a biocatálise. Neste trabalho, o foco será a catálise homogénea que, por definição, se refere a um sistema catalítico no qual os reagentes e o catalisador se encontram na mesma fase, por exemplo, na fase líquida. As vantagens da catálise homogénea relativamente à heterogénea são a sua seletividade e atividade melhoradas, uma vez que os centros ativos se encontram mais expostos aos substratos da reação e as limitações relativamente à transferência de massa são baixas. Na catálise homogénea podem ser utilizados diferentes tipos de catalisadores, desde orgânicos, como ácidos e bases, organometálicos, complexos de coordenação e também sais inorgânicos.<sup>18,19</sup>

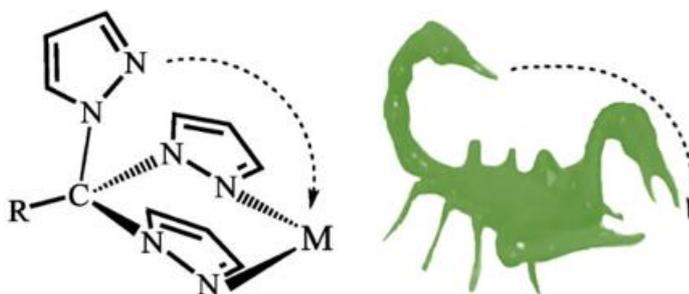
Os complexos de coordenação e os catalisadores orgânicos são desde há muitos anos os propulsores da catálise como ramo científico, sendo o seu impacto científico e social reconhecido com quatro Prémios Nobel entre 2001 e 2021. Apesar de cada um destes tipos de catalisadores ter reatividades características que os tornam úteis em diferentes sínteses, a catálise utilizando metais de transição tem uma posição de destaque em síntese orgânica. Uma das particularidades dos metais de transição que os torna excelentes catalisadores é a variedade de estados de oxidação que podem adotar durante o ciclo catalítico. Além disso, os ligandos utilizados podem conceder aos complexos

reatividade e seletividade melhorada, dependendo da sua natureza eletrônica e estérica, por exemplo. Em suma, os metais de transição como catalisadores mostram-se altamente eficientes e com elevado potencial para o desenvolvimento de novas metodologias para a obtenção de produtos com quimio-, regio- e estereosseletividades elevadas.<sup>20,21</sup>

Para realizar um processo químico de forma sustentável, é então necessário fazer uma escolha ponderada do catalisador a utilizar. Para além da sua eficiência e aplicabilidade, interessa ter em conta os custos associados ao catalisador, quer a nível monetário, quer a nível ambiental. Uma das estratégias utilizadas é recorrer a metais de transição amplamente disponíveis no meio ambiente, que não sejam perigosos para o utilizador e que sejam baratos, ao invés de utilizar metais mais raros e dispendiosos.<sup>22</sup> O zinco é uma das alternativas benignas porque apresenta baixo custo, baixa toxicidade e elevada abundância na crosta terrestre, sendo que se consegue extrair o metal da Natureza com elevada pureza. A aplicação de sais de zinco, nomeadamente acetato de zinco, cloreto de zinco e brometo de zinco, sem a utilização de outros ligandos para formar complexos, reduz o custo do sistema, contudo, a utilização de ligandos, tanto em complexos metálicos como organometálicos, pode ter, em muitos casos, vantagens notórias, nomeadamente maiores conversões e seletividade.<sup>23,24</sup>

#### **1.1.1.2.1. Complexos C-escorpionato**

Os complexos C-escorpionatos são complexos metálicos que possuem ligandos tridentados, ou seja, que se coordenam ao metal central por 3 pontos diferentes. O nome “escorpionato” surge da semelhança com o escorpião porque, da mesma forma que o animal agarra uma presa com as pinças, o ligando coordena-se ao metal por 2 locais diferentes formando um plano, sendo que o último átomo se coordenada ao metal por cima do plano definido pelos outros dois locais supramencionados e o metal, formando um arco, da mesma forma que o escorpião ataca com o espigão da cauda – **Figura 1.3.**<sup>25</sup>



*Figura 1.3: Coordenação do ligando tridentado ao metal central num complexo escorpionato. Adaptado de Alarabi e colaboradores.<sup>25</sup>*

Os ligandos escorpionatos, mais concretamente os poli(azolil)metanos e os poli(azolil)boratos, foram descritos pela primeira vez no final da década de 1960 por Swiatoslaw Trofimenko, mas o interesse neste tipo de compostos prevalece até hoje.<sup>27</sup> Desde esta descoberta, surgiram imensas publicações acerca da preparação de complexos deste tipo com metais centrais, desde metais do bloco d (metais de transição) até aos do bloco f (lantanídeos e actinídeos).<sup>26</sup> Um exemplo concreto de ligandos orgânicos capazes de formar complexos escorpionatos são os ligandos poli(pirazol-1-il)-metanos em que um átomo de carbono une os 3 anéis pirazol, e os seus análogos isostéricos aniónicos poli(pirazolil)boratos.<sup>27</sup> A coordenação metal-ligando ocorre por via da doação de um dos pares de eletrões não ligantes de um dos átomos de azoto de cada anel pirazole. O ligando funciona assim como base de Lewis e o metal central como ácido de Lewis que poderá ser tetra-, penta- ou hexacoordenado através da coordenação com ligandos monodentados ou com uma segunda molécula de tris(1*H*-pirazole-1-il)metano. O facto de permitirem uma fácil alteração do número de anéis pirazolil e os substituintes dos mesmos ou do átomo de carbono/boro proporciona os compostos com diferentes perfis estéricos e eletrónicos, o que lhes confere uma vasta versatilidade.<sup>28,29</sup>

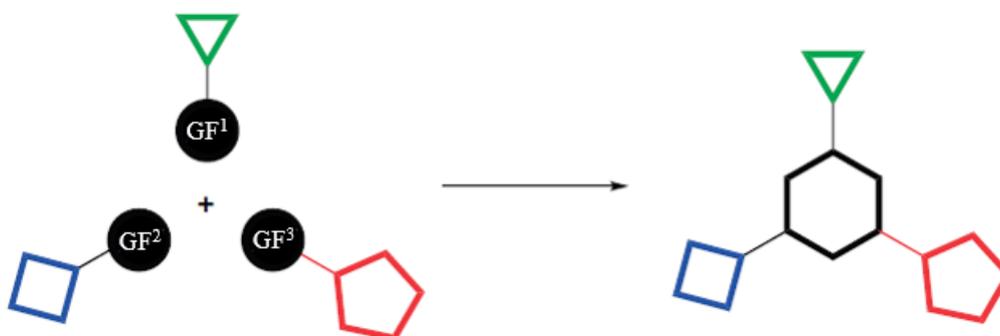
Estes complexos funcionam como eficientes catalisadores em múltiplos tipos de reações, por exemplo, reações de oxidação/redução, mais concretamente de oxidação peroxidativa de compostos cíclicos,<sup>30</sup> oxidação de alcanos, alkenos e álcoois, reações de

redução de dióxido de carbono,<sup>31</sup> de acoplamento C-C e N-N,<sup>28</sup> de cicloadição alcino-azida,<sup>32</sup> entre outros.

## 1.2. Reações multicomponente

As reações multicomponente (RMC) são definidas como reações do tipo *one-pot* que envolvem pelo menos 3 materiais de partida, sendo que a maioria dos átomos são incorporados no produto final.

Numa RMC, uma molécula é construída de forma simples, apenas por mistura dos reagentes num único recipiente, podendo-se obter desde produtos mais simples, a moléculas complexas de elevado peso molecular e com uma grande diversidade funcional. Assim, a maioria das RMC são experimentalmente simples de executar porque, ao contrário das metodologias convencionais de síntese, que implicam várias etapas sequenciais, a reação ocorre em apenas numa única etapa – **Figura 1.4.**<sup>33</sup>



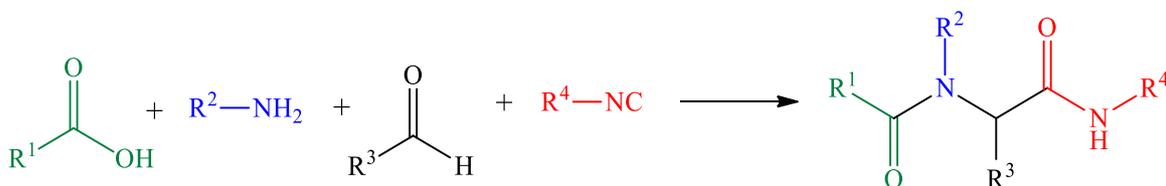
**Figura 1.4:** Incorporação de átomos de todos os reagentes no produto final de uma reação multicomponente. GF<sup>1-3</sup> – Grupo Funcional 1, 2 e 3. Adaptado de Cioc e colaboradores.<sup>34</sup>

A primeira RMC foi descrita em 1850 por Adolph Strecker que sintetizou  $\alpha$ -aminocianetos fazendo reagir compostos carbonílicos com aminas e um ião cianeto – **Esquema 1.3.**<sup>35</sup> Quase 2 séculos mais tarde, as RMC permanecem com elevado potencial em Química Orgânica, contudo o seu reconhecimento não foi imediato, sendo que as reações de apenas 2 componentes e de polimerização permaneceram durante muito tempo como foco dos estudos de Química Orgânica e dos programas de ensino.<sup>36</sup> Só com a descoberta da RMC de condensação de 4 componentes por Ivar Ugi (**Esquema 1.4**), cerca

de 100 anos mais tarde, este tipo de reações começou a ganhar reconhecimento. Com o surgimento da Química Verde e dos 12 princípios pelos quais ela se rege, a importância das RMC alargou-se já que estas mostram diversas vantagens, do ponto de vista sustentável, comparativamente com os métodos tradicionais.<sup>37</sup> O contributo que as RMC podem dar ao desenvolvimento da Química verde está relacionado principalmente com 3 princípios da Química Verde: o princípio da prevenção de resíduos, o princípio da economia atómica e o princípio de evitar a derivatização.



*Esquema 1.3: Síntese de Strecker.*<sup>38</sup>



*Esquema 1.4: Síntese de Ivar Ugi.*<sup>39</sup>

A prevenção de resíduos é determinante para que uma reação química seja sustentável à partida, evitando que se formem produtos indesejados que requererão tratamento adequado no final do processo. A natureza convergente das RMC, permite a formação do produto final com elevada conversão. Além disso, com o auxílio de um catalisador, também se conseguem elevadas quimio- e regioseletividades, evitando a formação de produtos secundários e também que sobre quantidades significativas de materiais de partida. Como uma RMC consiste numa sequência de etapas reacionais como, por exemplo, de condensação, adição/eliminação e oxidação/redução, os poucos produtos secundários que se formam são usualmente moléculas pequenas, e em alguns casos inócuas, como no caso da água.<sup>34</sup>

O segundo princípio da Química Verde refere-se à economia atómica. Ao contrário dos restantes princípios de cariz qualitativo, a economia atómica representa uma métrica clássica, ferramenta que permite transformar algo que é conceptual em algo quantificável, que permite a comparação concreta entre métodos de síntese.<sup>40</sup> A economia atómica advém da divisão do peso molecular do produto desejado pela soma dos pesos

moleculares de todas as substâncias produzidas na equação estequiométrica. Quanto maior for o valor da economia atômica, mais eficiente é a reação no sentido que se forma menor quantidade de produto indesejado.<sup>41</sup> A simplicidade da rota sintética das RMC leva a que estas apresentem economia atômica quase perfeita, tornando as RMC uma ferramenta fundamental para atingir a reação química ideal.<sup>34</sup>

Finalmente, o recurso à derivatização, nomeadamente à utilização de grupos protetores, é altamente comum em síntese orgânica, principalmente na síntese de moléculas complexas, contudo, a estes procedimentos estão inerentemente associadas etapas sintéticas adicionais que no final da síntese representam produção de resíduos. Como a base das RMC é a alta quimiosseletividade, a problemática da formação de produtos secundários que seria evitada pela derivatização, deixa de existir logo à partida. Desta forma, em cumprimento com o 8º Princípio da Química Verde (e, novamente, com o 1º Princípio) que dita que se deve evitar a formação de derivados, evita-se a formação de resíduos associados aos passos sintéticos adicionais, tornando a reação mais simples, rápida e sustentável ambiental e economicamente.<sup>34</sup>

### 1.3. Mecanoquímica

A mecanoquímica é uma técnica conhecida desde a antiguidade, mas que, no que diz respeito ao seu potencial em síntese química, se pode considerar ainda nos seus primórdios. Nas últimas duas décadas, à medida que a Química Verde tem sido implementada nos diferentes ramos da Química, têm sido também publicados numerosos estudos onde se utiliza a mecanoquímica, já que esta é vista como uma alternativa mais sustentável a outras técnicas e metodologias convencionais.<sup>42</sup> De acordo com a IUPAC, uma reação mecanoquímica é “*uma reação que é induzida pela absorção direta de energia mecânica*”.<sup>43</sup> Dependendo do tipo de aparelho utilizado, a energia mecânica pode ser provocada por compressão, cisalhamento, impacto, entre outros, e esta é a responsável transformações físico-químicas nos reagentes, dando origem aos produtos.<sup>42</sup>

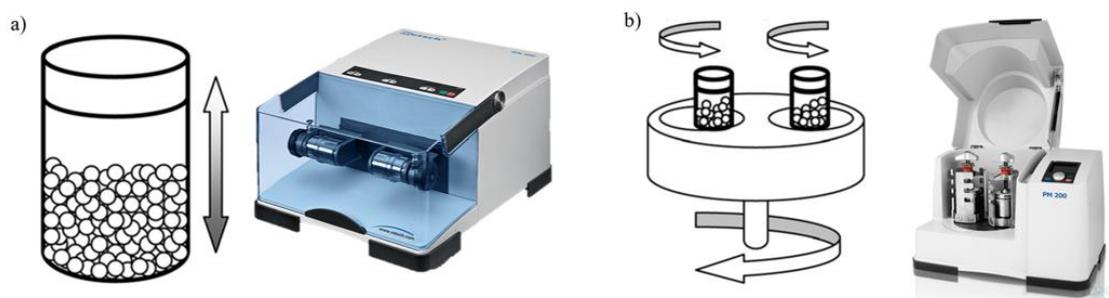
A mecanoquímica é considerada uma técnica amiga do ambiente, na medida em que o seu funcionamento se encaixa em diferentes princípios da Química Verde. Esta técnica permite realizar reações sem a necessidade de utilizar solvente, ou utilizando

## Capítulo 1. Introdução

quantidades muito reduzidas deste, numa técnica designada por LAG, do inglês *Liquid-Assisted Grinding* (LAG). A LAG é uma versão da técnica de mecanoquímica tradicional, na qual se utilizam pequenas quantidades de líquido como aditivo para controlo da reatividade.<sup>44</sup> Isto significa que se previne a produção de resíduos (1.º Princípio da Química Verde) e diminui a utilização de substâncias auxiliares (5.º Princípio da Química Verde). Para além disso, a mecanoquímica também se tem mostrado eficaz na redução dos tempos de reação, que consequentemente significam maior eficiência energética (6.º Princípio da Química Verde) e é compatível com a utilização de catalisadores (9.º Princípio da Química Verde).<sup>45</sup>

Os primeiros instrumentos aos quais se associa a mecanoquímica e cujo uso remonta à idade da pedra são o almofariz e o pilão. Nessa altura, estes serviam para preparar alimentos e posteriormente o seu uso foi alargado para tratar outros materiais como minerais, tintas e fármacos. O uso destas ferramentas permaneceu de forma indiferente ao conhecimento dos processos que se desencadeavam, até que, no final do século XIX, se iniciaram os estudos sistemáticos das reações desencadeadas pela ação mecânica gerada na moagem e, consequentemente, se desenvolveram novos equipamentos mais eficazes, capazes de aplicar, de forma constante e durante longos períodos de tempo, maiores quantidades de energia, facilitando o trabalho do operador e permitindo resultados reprodutíveis.<sup>46</sup>

Atualmente, existem diferentes equipamentos para moagem que tiram partido das colisões e que foram adaptados para uso em contexto laboratorial, tornando os processos mais mesuráveis e reprodutíveis. Alguns exemplos são os moinhos de bolas vibracionais e os moinhos de bolas planetários (**Figura 1.5**), comumente utilizados em ensaios laboratoriais, desenhados pela primeira vez, na década de 60, pela SPEX SamplePrep e pela Fritsch, respetivamente.<sup>46</sup>

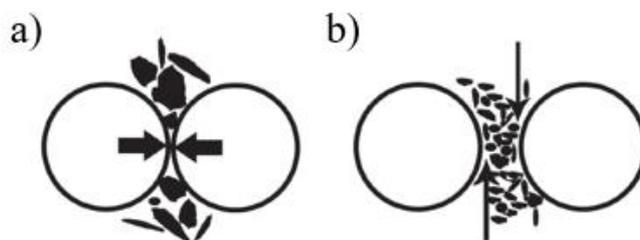


*Figura 1.5: Diferentes tipos de moinhos de bolas. a) vibratório e b) planetário.<sup>47</sup>*

### 1.3.1. Moinho de bolas

Neste trabalho utilizou-se um moinho de bolas vibracional para realizar reações de síntese orgânica e inorgânica. Tipicamente, o moinho de bolas vibracional consiste numa câmara, onde se colocam os reagentes e esferas de dimensão adequada, que vibra segundo um eixo horizontal. Dependendo das características dos materiais sujeitos à moagem, podem-se seleccionar jarros e esferas de diferentes tamanhos e materiais como por exemplo: aço inoxidável, zircónio e ágata. Ao realizar uma reação num moinho de bolas, deve-se também escolher os parâmetros indicados, nomeadamente o número de esferas e o seu tamanho, a frequência de vibração e o tempo de reação.<sup>48,47</sup>

O movimento das esferas num moinho de bolas vibratório é complexo. Durante a moagem, as esferas colidem diretamente com o topo e o fundo do jarro. Este movimento de vibração é combinado com colisões laterais com as paredes do mesmo. Entre estes movimentos, as esferas colidem com os reagentes e forçam a reação por impacto, cisalhamento, atrito, compressão, ou uma combinação de todos – **Figura 1.6**. Comparativamente aos moinhos de bolas planetários, nos quais o movimento das bolas é mais simples e tem como base as força centrífugas causadas pelo movimento de rotação dos jarros e do suporte, que são sincronizadas e opostas de forma alternada, a moagem no moinho de bolas vibracional envolve colisões de energia mais elevada, pelo que induz transformações nas moléculas mais rapidamente.<sup>47,49</sup>



**Figura 1.6:** Moagem por a) impacto e por b) cisalhamento, movimentos que acontecem num moinho de bolas vibracional. Adaptado El-Eskandarany e colaboradores.<sup>49</sup>

#### 1.4. Métricas em Química Verde

Um aspecto essencial da Química Verde é a quantificação da sustentabilidade dos processos químicos, contudo, e principalmente nos primeiros anos após o surgimento do conceito da Química Verde, existia uma carência de precisão e rigor nas classificações dos novos processos químicos como sustentáveis, verdes ou mais amigos do ambiente. Nesse sentido, nos últimos 15 anos têm sido desenvolvidos métodos de quantificação, mais especificamente, métricas, para comparar processos e aferir acerca do cumprimento dos diferentes princípios da Química Verde.<sup>50</sup>

As métricas devem ser utilizadas numa perspectiva comparativa, nunca aceitando os resultados como dogmas. A implementação de apenas uma métrica não é suficiente para a caracterização dos processos químicos e metodologias. Assim, o cálculo de várias métricas diferentes, desde as baseadas na massa (do inglês “*mass based*”) até às semiquantitativas, de forma a complementar a informação permite fazer uma apreciação completa e contextualizada. As métricas mais comumente utilizadas são, por exemplo, a economia atômica (EA), o Fator-E (do inglês, E-Factor, *Environmental Factor*), a eficiência mássica de reação (EMR) e o EcoScale, tendo todas elas o objetivo de transformar um conceito em algo com valor numérico, de forma a poder comparar de forma concreta a sustentabilidade de uma reação.<sup>50,41</sup>

A EA (**Equação 1.1**) foi uma das primeiras métricas a serem desenvolvidas no início dos anos 90. A EA permite conhecer, de forma simples e rápida, a quantidade de resíduo gerada, em termos atômicos, na síntese de um determinado produto através da divisão do peso molecular do produto desejado pela soma dos pesos moleculares dos reagentes da equação estequiométrica da reação e expressando o valor obtido como

percentagem. Esta métrica não tem em conta alguns parâmetros fundamentais da reação, nomeadamente a perigosidade dos reagentes utilizados e a utilização de compostos que não aparecem na equação estequiométrica, tais como os solventes e catalisadores. Ainda assim, a EA, para além de ser um cálculo simples, pode ser aplicada a qualquer tipo de reação, sem ser necessário realizá-la experimentalmente. O valor ideal da EA para um processo é 100%, ou seja, todos os átomos dos reagentes de partida se converteram em átomos do produto final.<sup>41,51</sup>

$$economia\ at\omicron mica\ (\%) = \frac{M_{produto\ desejado}}{\sum M_{todos\ os\ reagentes}} \times 100 \quad (Equa\c{c}\tilde{a}o\ 1.1)$$

O Fator-E (**Equa\c{c}\tilde{a}o 1.2**) é outra métrica com base nas massas e que corresponde à relação entre a massa de resíduos produzidos na reação e a massa obtida de produto desejado. Ao contrário da EA, o Fator-E considera, indiretamente, o rendimento do produto e o desperdício inerente às substâncias auxiliares. Adicionalmente, a EA é aplicada a processos com apenas um passo, enquanto o Fator-E pode facilmente ser empregue em processos mais complexos, com múltiplos passos, permitindo uma avaliação holística de todo o processo. Tradicionalmente, são consideradas para o cálculo do Fator-E todas as substâncias além do produto desejado, com exceção da água. Esta isenção poderá resultar numa distorção valor de Fator-E, tornando-se pouco representativo do processo em estudo, pelo que se tem verificado uma tendência de inclusão da água no cálculo do Fator-E, ou seja, recorrendo a uma versão mais abrangente do Fator-E, o “*complete E-factor*”. Uma síntese ideal apresenta um valor de Fator-E o mais baixo possível, idealmente zero.<sup>41,51</sup>

$$Fator - E = \frac{m_{res\acute{u}duos}}{m_{produto\ desejado}} \quad (Equa\c{c}\tilde{a}o\ 1.2)$$

A eficiência mássica de reação (EMR) (**Equa\c{c}\tilde{a}o 1.3**) surge como uma nova versão da EA que tem em conta a toxicidade dos reagentes, já que o valor de EMR é a razão entre a massa do produto desejado e a massa de reagentes não benignos expressa em percentagem. Apesar desta consideração importante relativamente à perigosidade dos reagentes envolvidos na síntese, existe alguma ambiguidade no sentido de classificar os reagentes como benignos ou não, pelo que poderá não haver uniformidade em diferentes cálculos de EMR para um mesmo processo químico. A não consideração de compostos

benignos, tal como acontece no cálculo do Fator-E, pode desvirtuar a conclusão acerca da sustentabilidade do processo químico. Para se poder considerar sustentável, uma reação química deve apresentar um valor de EMR próximo de 100%, que traduz um bom rendimento de reação, visível no valor de massa de produto desejado elevado, utilizando quantidades reduzidas de reagentes perigosos tanto para o utilizador como para o meio ambiente.<sup>52</sup>

$$EMR (\%) = \frac{m_{\text{produto desejado}}}{m_{\text{reagentes não benignos}}} \times 100 \quad (\text{Equação 1.3})$$

As três métricas supracitadas têm como base a massa (de produto desejado, de resíduo, de reagentes não benignos, etc.) e são calculadas através de fórmulas simples. De forma diferente, o EcoScale é uma métrica semiquantitativa, que permite uma avaliação da sustentabilidade do processo utilizando uma análise pós-síntese baseada em pontos de penalização em 6 critérios diferentes: rendimento, custo, segurança, simplicidade do processo, condições de reação e os processos de purificação. No início, atribui-se ao processo químico uma pontuação de 100 pontos, aos quais se vão subtraindo pontos de penalização consoante os parâmetros apresentados na **Tabela 1.1**. A principal vantagem desta métrica é a possibilidade de comparação dos diferentes procedimentos experimentais e rotas sintéticas para obtenção do mesmo produto desejado. O processo químico ideal apresenta um valor de EcoScale de 100, ou seja, sem qualquer tipo de penalização.<sup>53,54</sup>

Tabela 1.1: Parâmetros e pontos de penalização para o cálculo da métrica EcoScale.<sup>53</sup>

Parâmetro	Pontos de penalização
<b>1. Rendimento</b>	$[100 - \text{rendimento (\%)}]/2$
<b>2. Preço dos componentes da reação (para obter 10 mmol de produto desejado)</b> - Barato (< \$10) - Caro (>\$10 e < \$50) - Muito caro (>\$50)	0 3 5
<b>3. Segurança<sup>(a)</sup></b> - Perigoso para o ambiente - Tóxico - Altamente inflamável - Explosivo - Extremamente inflamável - Extremamente tóxico	5 5 5 10 10 10
<b>4. Configuração técnica</b> - Comum - Instrumentos de adição controlada de compostos <sup>(b)</sup> - Técnica de ativação não convencional <sup>(c)</sup> - Equipamento de pressão superior a 1 atm <sup>(d)</sup> - Material de vidro especial - Atmosfera inerte - Luvas	0 1 2 3 1 1 3
<b>5. Temperatura e tempo</b> - t.a. < 1 h - t.a. < 24 h - Aquecimento < 1 h - Aquecimento > 1 h - Arrefecimento a 0 °C - Arrefecimento < 0 °C	0 1 2 3 4 5
<b>6. Isolamento e purificação</b> - Nenhum - Arrefecimento a t.a. - Adição de solventes - Filtração simples - Remoção de solvente com bomba de vácuo < 150 °C - Cristalização e filtração - Remoção do solvente com bomba de vácuo > 150 °C - Extração de fase sólida - Destilação - Sublimação - Extração líquido-líquido <sup>(e)</sup> - Cromatografia clássica	0 0 0 0 0 1 2 2 3 3 3 10

a) Com base nos símbolos de aviso de perigo.

b) Funil de adição controlada, regulador de pressão de gás, bomba de seringa, entre outros.

c) Irradiação de micro-ondas, ativação fotoquímica, ultrassons.

d) Equipamento de hidrogenação de alta pressão, entre outros.

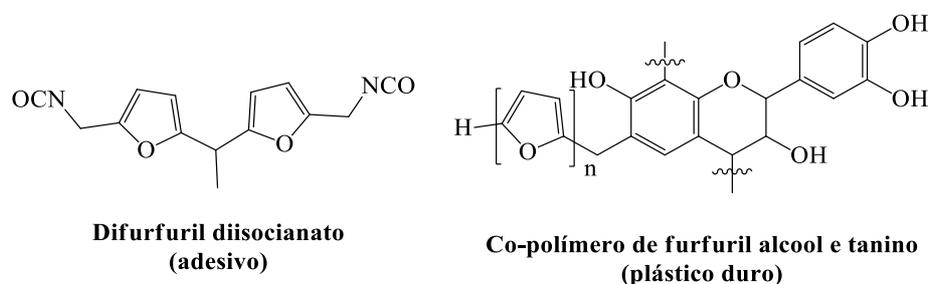
e) Quando aplicável, o processo inclui secagem do solvente com agente secante e filtração do mesmo.

### 1.5. Síntese de híbridos furano-polieno

A importância da utilização de compostos proveniente de fontes de matérias-primas renováveis, como o HMF e o FF, já foi aqui mencionada, contudo a síntese e a metodologia estudadas neste trabalho têm um objetivo mais profundo. Os furanos são intermediários biorrenováveis que se conseguem obter a partir do HMF e do FF e, por essa razão, é cada vez mais premente estudar novas formas de valorização destes compostos. A Síntese Direcionada à Diversidade (DOS, do inglês “*Diversity-Oriented Synthesis*”) surge como uma forma de valorização destes intermediários, contribuindo para a construção de bibliotecas de compostos com elevada diversidade estrutural e de propriedades químicas. Bibliotecas mais extensas e detalhadas permitem a exploração de todas as estruturas químicas acessíveis teoricamente e com potencial aplicação em diversos ramos, nomeadamente, em farmacologia, química dos materiais e agroquímica.<sup>55,56,57</sup>

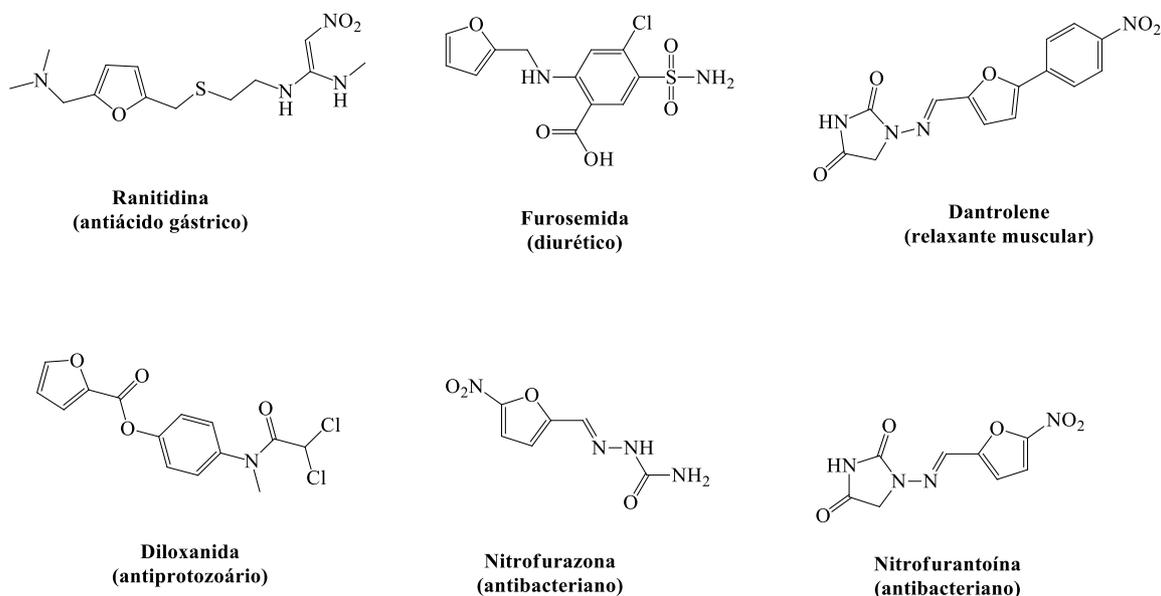
Esta dissertação teve como base a síntese de um composto orgânico híbrido, com duas características estruturais: um anel de furano e ligações duplas conjugadas exocíclicas. Estas características estruturais são conhecidas pelas diversas propriedades que conferem às moléculas, estando presentes em compostos com aplicações em diversas áreas.

O furano é um heterociclo aromático. Devido à sua resistência térmica (estáveis a temperaturas até 550 °C) e capacidade de reticulação, os furanos e seus derivados, têm sido cada vez mais estudados para aplicação em química dos materiais, mais concretamente em bioplásticos, espumas, adesivos, etc – **Figura 1.7.**<sup>58,59</sup>



**Figura 1.7:** Exemplos de aplicações de derivados de furano. Adaptado de Khan e colaboradores.<sup>59</sup>

Estruturas derivadas do furano são utilizadas também devido às suas propriedades farmacológicas, nomeadamente como antibacterianos, relaxantes musculares, antiácidos, entre outros – **Figura 1.8**.

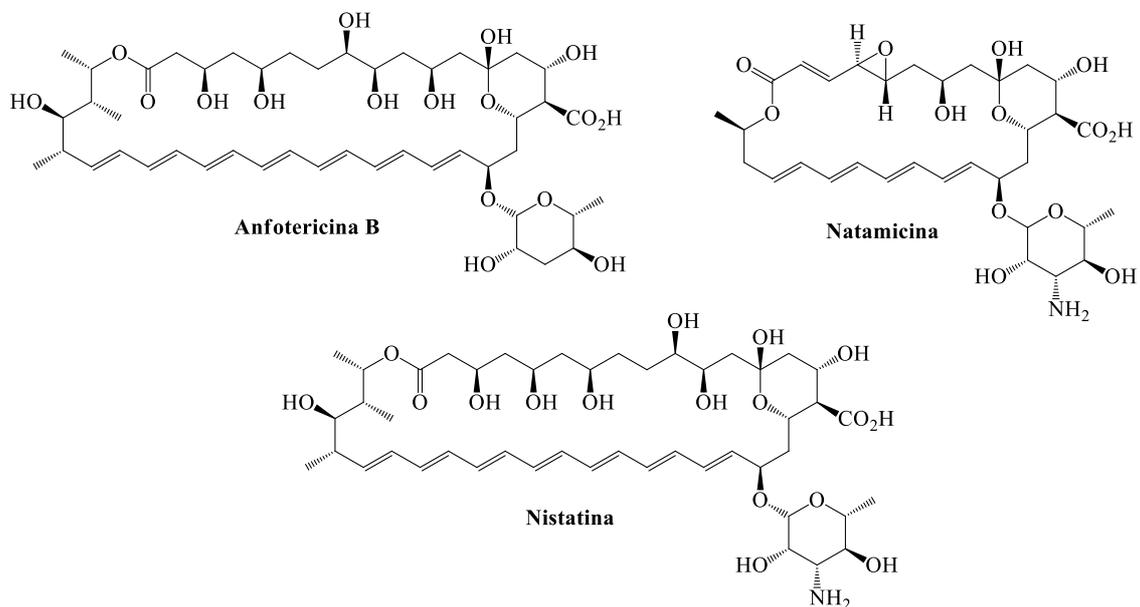


**Figura 1.8:** As aplicações farmacológicas de estruturas derivadas do furano. Adaptado de Andrade e colaboradores.<sup>60</sup>

Um alceno é um composto orgânico que possui pelo menos uma ligação dupla entre dois átomos de carbono. Consoante o número de ligações duplas que a molécula recebe a designação de alceno, dieno, ou, quando possui 3 ou mais ligações duplas, polieno.<sup>61</sup>

Os polienos são a família mais antiga de medicamentos antifúngicos, conhecida há mais de 70 anos. Alguns dos antifúngicos mais conhecidos são a Anfotericina B, a Natamicina e a Nistatina, cuja estrutura característica composta por uma porção hidrofílica e outra porção lipofílica lhe confere propriedades anfifílicas – **Figura 1.9**. A parte hidrofílica da molécula permite a interação com a água, enquanto a parte lipofílica, ou seja, a cadeia poliénica, permite a sua inserção nas regiões lipídicas da bicamada lipídica que constitui a membrana celular dos fungos. Na bicamada, encontra-se um esteroide semelhante ao colesterol, o ergosterol, cuja estrutura também inclui uma cadeia lateral insaturada, pelo que ocorre a interação do ergosterol com a molécula antifúngica, ocorrendo alteração das propriedades estruturais da membrana. Esta alteração resulta na

despolarização da membrana levando ao aumento da permeabilidade de íons sódio e potássio, que resulta na morte celular.<sup>62,63</sup>



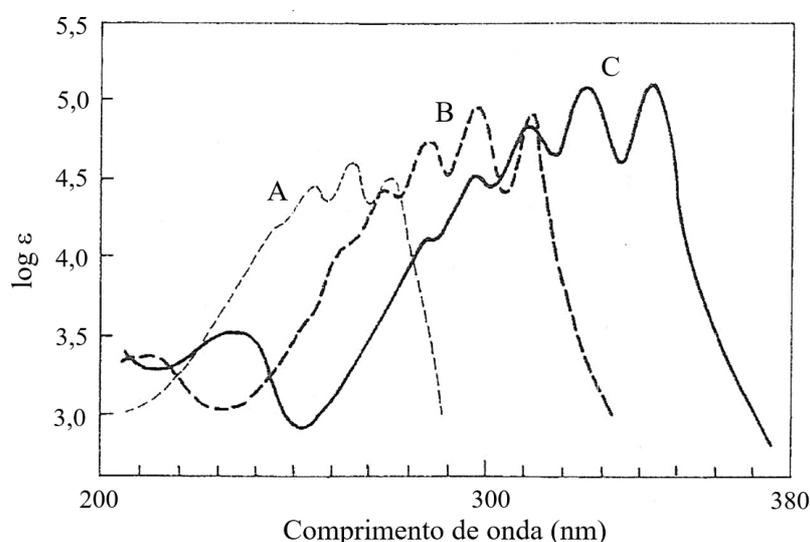
**Figura 1.9:** Estruturas dos polienos antifúngicos mais conhecidos: Anfotericina B, Natamicina e Nistatina.

As espectroscopias ultravioleta e visível (UV-Vis) têm como base as transições entre níveis de energia eletrônicos que resultam da absorção de radiação com um determinado comprimento de onda, sendo que, para que este fenômeno ocorra, é necessário que as moléculas apresentem cromóforos. Um cromóforo é um conjunto de átomos dentro de uma molécula que é responsável pela absorção e emissão de radiação, uma vez que, apesar da absorção de radiação ultravioleta provocar a excitação de elétrons do estado de menor energia (fundamental) para outro nível eletrônico mais energético, os núcleos influenciam o hiato de energia entre os estados inicial e final. Assim, o comprimento de onda da radiação absorvida bem como a quantidade de energia característica da transição, não é propriedade dos elétrons individualmente, mas sim do conjunto de átomos. Em moléculas com ligações duplas, alcenos, são possíveis transições mais energéticas, transições do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ , relativamente ao que acontece nos alcanos, por exemplo, e a conjugação destas tem o efeito da diminuição da energia necessária para a transição do elétron de um nível ocupado para um nível desocupado – **Tabela 1.2.** O que acontece é que os níveis de energia do cromóforo diminuem e conseqüentemente o comprimento de onda que é absorvido é maior. Uma característica importante dos

polienos como cromóforos é que o aumento da cadeia poliénica também influencia o comprimento de onda absorvido – **Figura 1.10.**<sup>64</sup>

**Tabela 1.2:** Efeito da conjugação nas transições eletrônicas. Adaptado de Pavia e colaboradores.<sup>64</sup>

Molécula	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	$\epsilon$
Etileno	175	15 000
1,3-butadieno	217	21 000
1,3,5-hexadieno	258	35 000
$\beta$ -caroteno (11 ligações duplas)	456	125 000



**Figura 1.10:** Espectros de UV de dimetilpolienos:  $\text{CH}_3\text{-(CH=CH)}_n\text{-CH}_3$ . (A)  $n=3$ , (B)  $n=4$  e (C)  $n=5$ .<sup>64</sup>

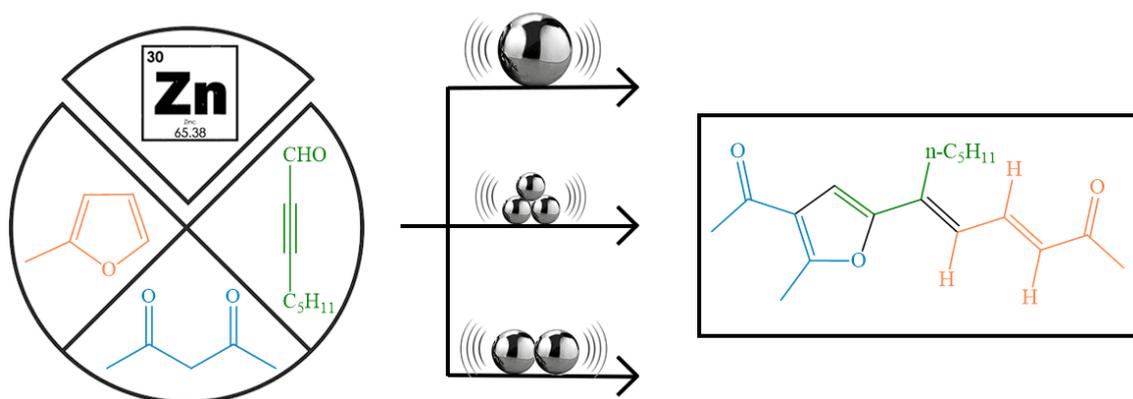
Os exemplos apresentados são apenas uma pequena amostra das aplicações que os polienos e os compostos com furano apresentam e que permitem inferir acerca do potencial que os híbridos de furano-polieno possuem em termos de características e aplicabilidade nos diversos ramos da ciência. Desta forma, reforça-se a importância da utilização de materiais provenientes de fontes sustentáveis para criação de substância de valor acrescentado.



## Capítulo 2.

### 2. Objetivos e desenho experimental

O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma reação multicomponente de síntese de híbridos de furano e polieno partindo do 2-metilfurano e catalisada por zinco sob ação mecânica – **Figura 2.1**. Adicionalmente, estudou-se o efeito do catalisador e de diferentes variáveis inerentes ao processo de *ball-milling* nomeadamente, o número, a massa, o volume e a área de superfície das esferas. A mecanoquímica surge como uma alternativa sustentável à metodologia convencional, pelo que, para verificar a sustentabilidade da nova metodologia implementada, recorreu-se às métricas da Química Verde mais clássicas.



**Figura 2.1:** Resumo gráfico dos estudos realizados no contexto desta dissertação.

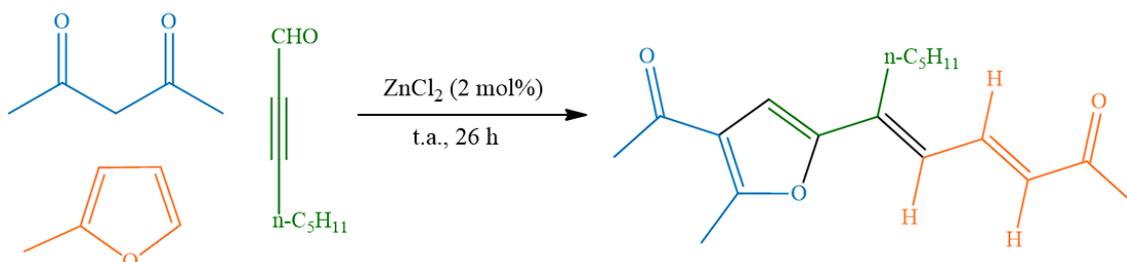


## Capítulo 3.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1. Influência do catalisador numa reação multicomponente de síntese e derivatização de furano

A reação escolhida para o desenvolvimento de síntese multicomponente de derivados de furano catalisada por zinco foi a reação entre uma dicetona, (pentan-2,4-diona), um derivado do furano (2-metilfurano) e um alcino (2-octinal) que, num único passo catalisado por cloreto de zinco, permite obter híbridos de furano-polieno. A reação, quando realizada à temperatura ambiente com agitação e 2 mol% de cloreto de zinco durante 26 h sob atmosfera inerte, dá lugar à formação de uma mistura de isómeros de furano-dieno com 51% de rendimento – **Esquema 3.1.**<sup>65</sup>



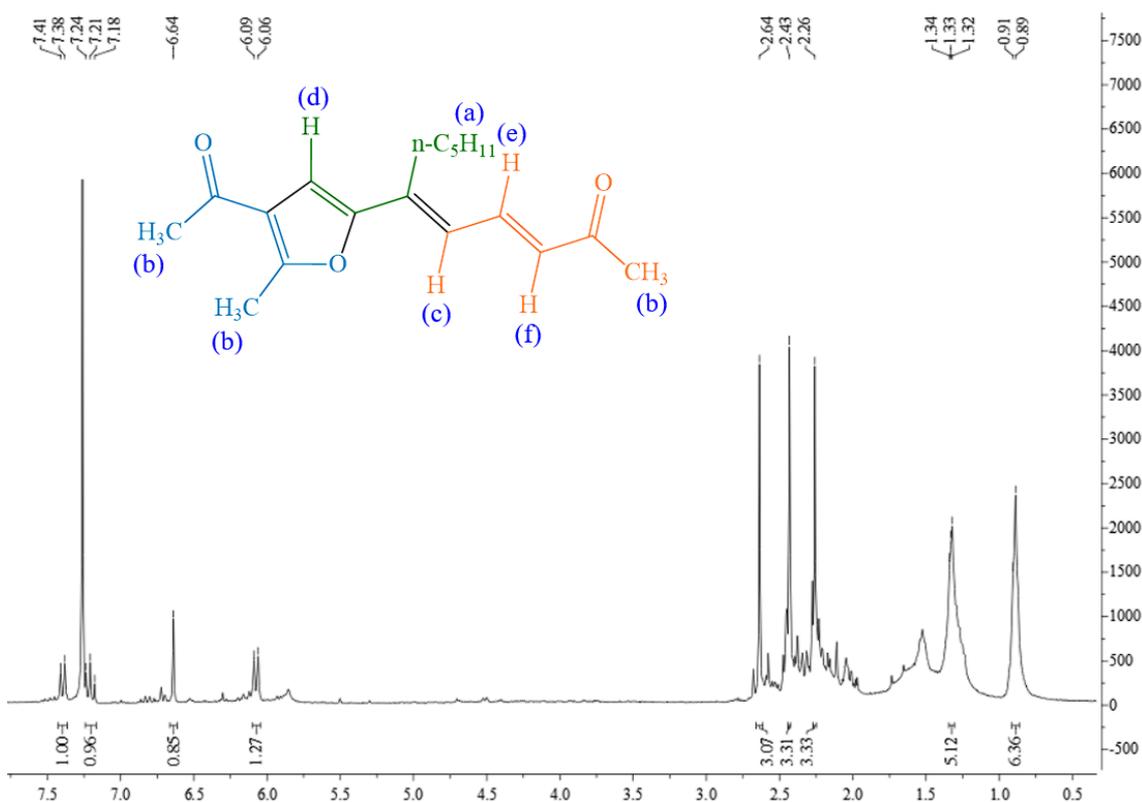
*Esquema 3.1: Reação multicomponente de derivatização de furano via procedimento convencional.*

Utilizando esta reação como ponto de partida, pretende-se i) diminuir o tempo de reação através da utilização de mecanoquímica ii) aumentar a seletividade para um dos isómeros da mistura obtida nas condições acima descritas através da utilização de escorpionatos de zinco como catalisadores e iii) aumentar o rendimento global da reação. Em suma, propõe-se a transformação da reação numa via de síntese sustentável de novos derivados de furano.

Em primeiro lugar, realizou-se a reação sob ação mecânica utilizando o catalisador mencionado na literatura, ou seja, o  $\text{ZnCl}_2$ . Para tal, triplicaram-se as quantidades dos reagentes, garantindo que havia contacto suficiente para ocorrer a reação entre eles, e aumentou-se a quantidade de catalisador para 10 mol%. A reação foi

### Capítulo 3. Resultados e Discussão

realizada em jarros de aço inoxidável com duas bolas do mesmo material com 7 mm de diâmetro. Após 2 horas de reação, obteve-se um óleo amarelo alaranjado escuro, que foi analisado por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de próton antes de efetuar qualquer tipo de tratamento, tendo-se obtido o espectro apresentado na **Figura 3.1**.

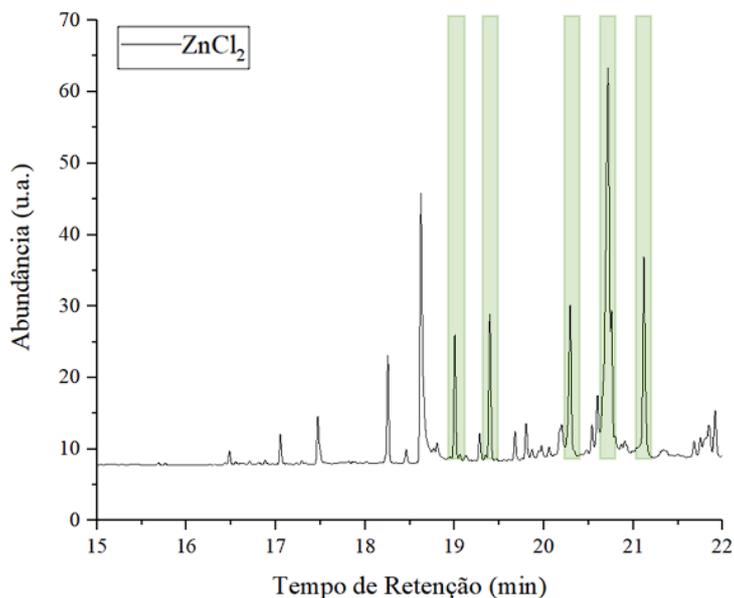


**Figura 3.1:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do crude da reação catalisada por ZnCl<sub>2</sub> após 2 horas.

No espectro anterior observam-se dois picos na zona de campo alto, com desvio químicos de aproximadamente 1,33 e 0,90 ppm que representam no total 11 prótons, sendo estes os sinais representativos dos prótons da cadeia alquílica de 5 carbonos, os hidrogénios (a). Observam-se também 3 sinais singuleto de integração igual a 3 e com os desvios químicos de 2,26, 2,43 e 2,64 ppm que representam os 3 grupos metilo da molécula, (os hidrogénios (b)). Com um desvio de 6,64 ppm, existe um sinal singuleto de integração 0,85 (aproximadamente 1) que representa o hidrogénio (d) do anel furano cuja multiplicidade se deve ao facto de não existir nenhum hidrogénio a ele adjacente. Finalmente, observam-se os sinais dos 3 hidrogénios da cadeia de carbonos insaturados. Por se tratar de um tripleto, o sinal a 7,24-7,28 ppm corresponde ao hidrogénio central

(e), já que tem um hidrogénio adjacente de cada lado da cadeia carbonada. Devido à proximidade a um carbono carbonílico, o sinal duplete a 7,38-7,41 representa o hidrogénio insaturado (f), enquanto o sinal duplete a 6,06-6,09 ppm representa o hidrogénio insaturado (c).

Em seguida, tentou-se realizar uma purificação do crude via cromatografia em coluna, contudo o isolamento do produto não era bem-sucedido e os resultados não eram reprodutíveis. Assim, para determinar o rendimento da reação, analisou-se o crude da reação sem tratamento prévio através da técnica de GC-FID (do inglês “*Gas Chromatography - Flame Ionization Detection*”, Cromatografia Gasosa), que resultou no cromatograma da **Figura 3.2** na qual estão assinalados a verde os picos aos quais correspondem compostos com peso molecular de 288,1 e que representam os diferentes isómeros do produto desejado. A atribuição foi possível por extrapolação dos resultados obtidos na análise de por GC-MS (do inglês “*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*”, Cromatografia Gasosa-Espetrometria de Massa) ao crude da reação catalisada por  $\text{ZnBr}_2$  (demonstrado mais à frente na **Figura 3.6**).

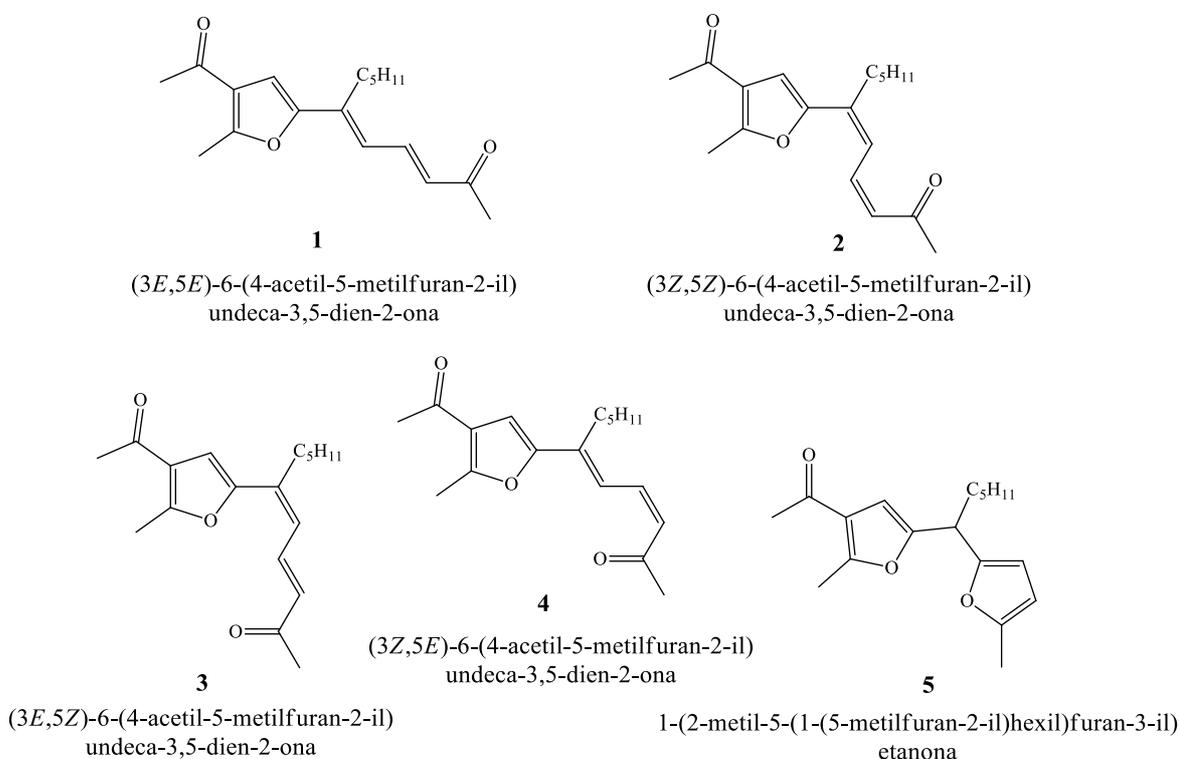


**Figura 3.2:** Cromatograma do crude da reação catalisada por  $\text{ZnCl}_2$  obtido por GC-FID.

A comparação dos cromatogramas obtidos por GC-FID e GC-MS do crude da reação catalisada por brometo de zinco, realizada posteriormente, permitiu a correspondência dos tempos de retenção pretendidos já que devido às características

dísparos de cada aparelho, os tempos de retenção para os mesmos compostos apresentam alguns desvios.

Segundos os cromatogramas anteriores, o produto desejado apresentava 5 bandas cromatográficas com tempos de retenção diferentes que eram de, no caso do GC-FID, 19,0, 19,4, 20,3, 20,7 e 21,1 minutos. Estes dados mostraram que existiam 5 produtos finais diferentes que, na realidade, se devem ao facto de a molécula final apresentar 2 ligações duplas conjugadas que levam à existência de 4 isómeros geométricos possíveis (**Figura 3.3**, compostos **1 a 4**). Além destes, o quinto isómero corresponde ao composto no qual a o anel furano não abriu (**Figura 3.3**, composto **5**).

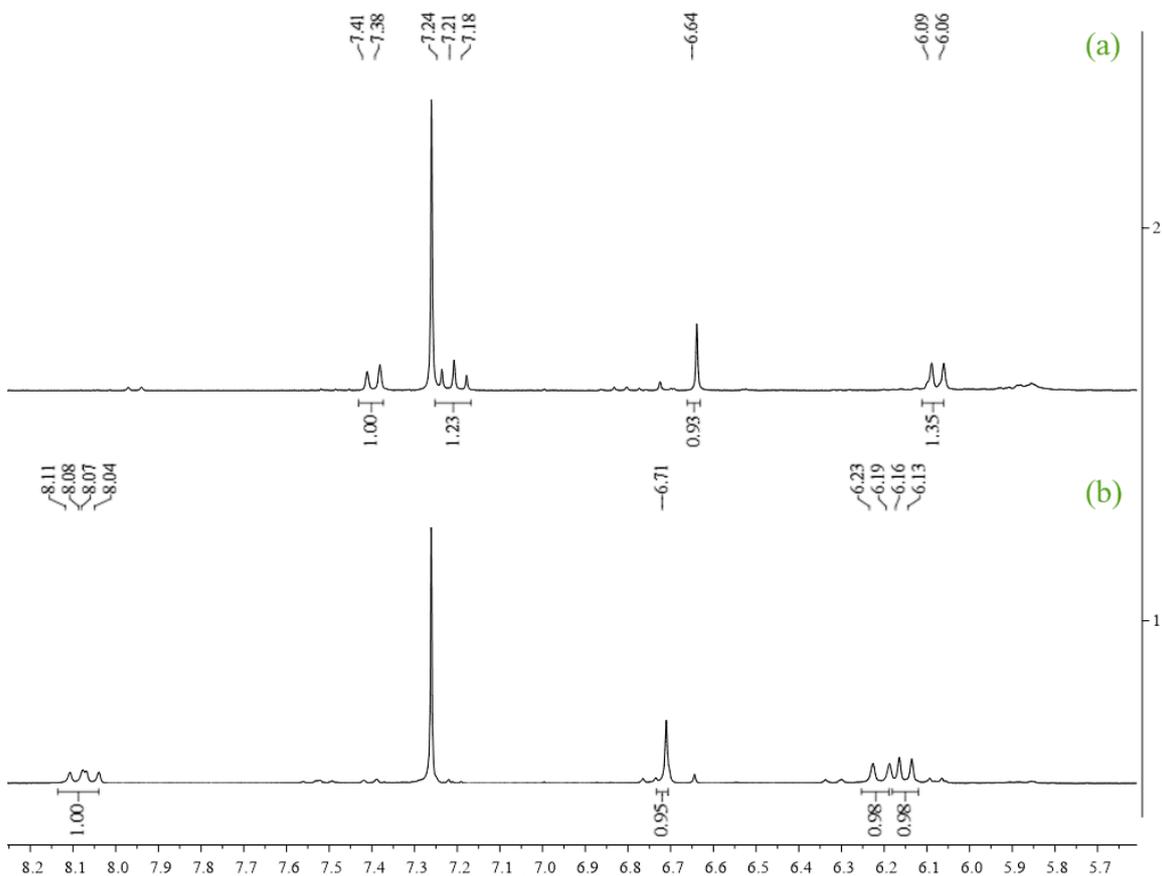


**Figura 3.3:** Isómeros geométricos do produto final.

Outros catalisadores, nomeadamente, outros sais de zinco como o iodeto, o brometo e o acetato de zinco e complexos *C*-escorpionatos de zinco foram utilizados para catalisar a reação modelo. Tal como anteriormente, os crudes das reações foram sujeitos a análise por espectroscopia de RMN e por GC-FID.

A análise da região entre 5,6 e 8,2 ppm dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos crudes de reação obtidos utilizando como catalisador  $\text{ZnCl}_2$  e  $\text{ZnBr}_2$  mostram que o produto

maioritário tem a mesma característica estrutural, mas que é diferente do componente principal do crude obtido utilizando  $\text{ZnI}_2$  como catalisador. Uma ampliação dos espectros obtidos para os crudes da reação com  $\text{ZnBr}_2$ , **(a)**, e com  $\text{ZnI}_2$ , **(b)**, está representada na **Figura 3.4**; os espectros completos encontram-se no Anexo.

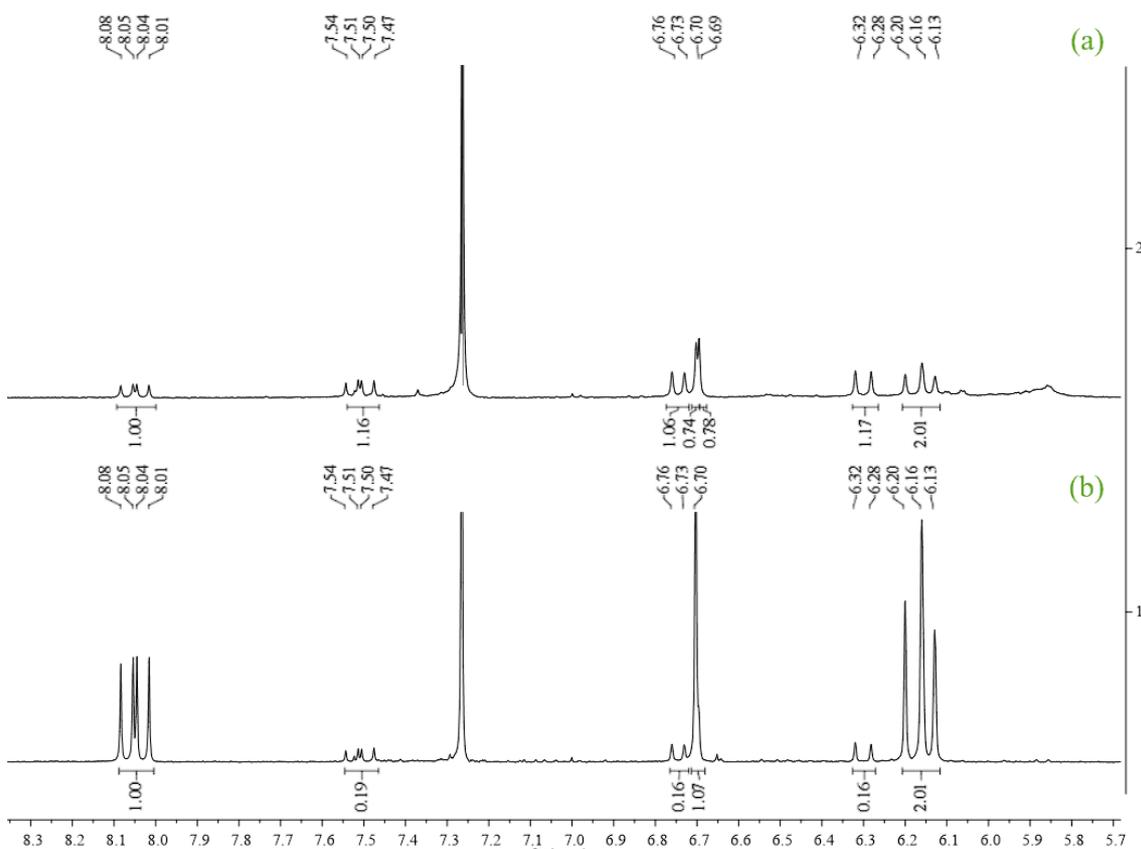


**Figura 3.4:** Ampliação dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  obtidos após 2 horas da reação catalisada por (a)  $\text{ZnBr}_2$  e (b)  $\text{ZnI}_2$ .

Inicialmente, as catálises com brometo de zinco deram origem a um crude composto maioritariamente por apenas um isómero. Apesar de não ter sido realizado o isolamento e purificação, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  eram visíveis os 3 hidrogénios da cadeia insaturada com desvios químicos de 6,06-6,09, 7,18-7,24 e 7,38-7,41 ppm. Este isómero será designado por isómero A. Da reação catalisada com iodeto de zinco, resultou também um isómero predominante cujos hidrogénios da cadeia insaturada apresentavam desvios químicos de 6,14-6,17, 6,19-6,23 e 8,04-8,11 ppm (isómero B).

Com o objetivo de purificar a mistura de isómeros resultante da catálise com  $\text{ZnBr}_2$ , aplicou-se um tratamento com iodo ao crude da reação, tendo-se obtido um óleo

acastanhado, mais escuro do que o crude inicial. O espectro de RMN protónico obtido para este óleo encontra-se na **Figura 3.5 (a)**. No caso da reação catalisada com  $ZnI_2$  o crude desta reação foi sujeito a um processo de recristalização em acetato de etilo e éter de petróleo frio. Imediatamente precipitou um produto avermelhado, cujo espectro de RMN de  $^1H$  mostrou não ser um composto puro. Após a separação deste sólido e recuperação do solvente que se colocou novamente no frio, formaram-se cristais esbranquiçados cujo espectro de RMN protónico se encontra na **Figura 3.5 (b)**. Os espectros estão representados na integra no Apêndice.



**Figura 3.5:** Ampliação dos espectros de RMN  $^1H$  dos produtos obtidos do (a) tratamento com iodo do crude da reação catalisada por  $ZnBr_2$  e do (b) tratamento por recristalização do crude da reação catalisada por  $ZnI_2$ .

Após o tratamento do crude obtido na reação catalisada por brometo de zinco com uma solução de iodo em diclorometano, deu-se a transformação do isómero predominante numa mistura de dois isómeros C e D que o espectro de RMN protónico mostrou existir numa proporção de aproximadamente 1:1. Os hidrogénios da cadeia insaturada do isómero C apresentavam desvios químicos de 6,13-6,20 e 8,01-8,08 ppm, enquanto os

hidrogénios análogos do isómero D apresentavam desvios químicos de 6,28-6,32, 6,73-6,76 e 7,47-7,54 ppm. No caso do isómero C e ao contrário do que acontecia nos restantes isómeros, ocorreu a sobreposição de 2 picos num só, pelo que o primeiro sinal referido apresentou uma integração igual a 2. Este facto evidencia que o isómero C será o composto com a cadeia insaturada ainda fechada, na forma de anel de furano que apresenta 2 hidrogénios a ele diretamente ligados que serão aproximadamente equivalentes. Assim, concluiu-se que o isómero C corresponde à estrutura **5** representada anteriormente no **Esquema 3.3**.

O espectro de RMN protónico resultante da análise ao crude da reação catalisada por iodeto de zinco que foi sujeita a um processo de recristalização mostrou que houve uma transformação semelhante à anterior, ou seja, a mistura de isómeros previamente existente transformou-se também uma mistura dos isómeros C e D, porém, neste caso, um dos isómeros, o isómero C era predominante.

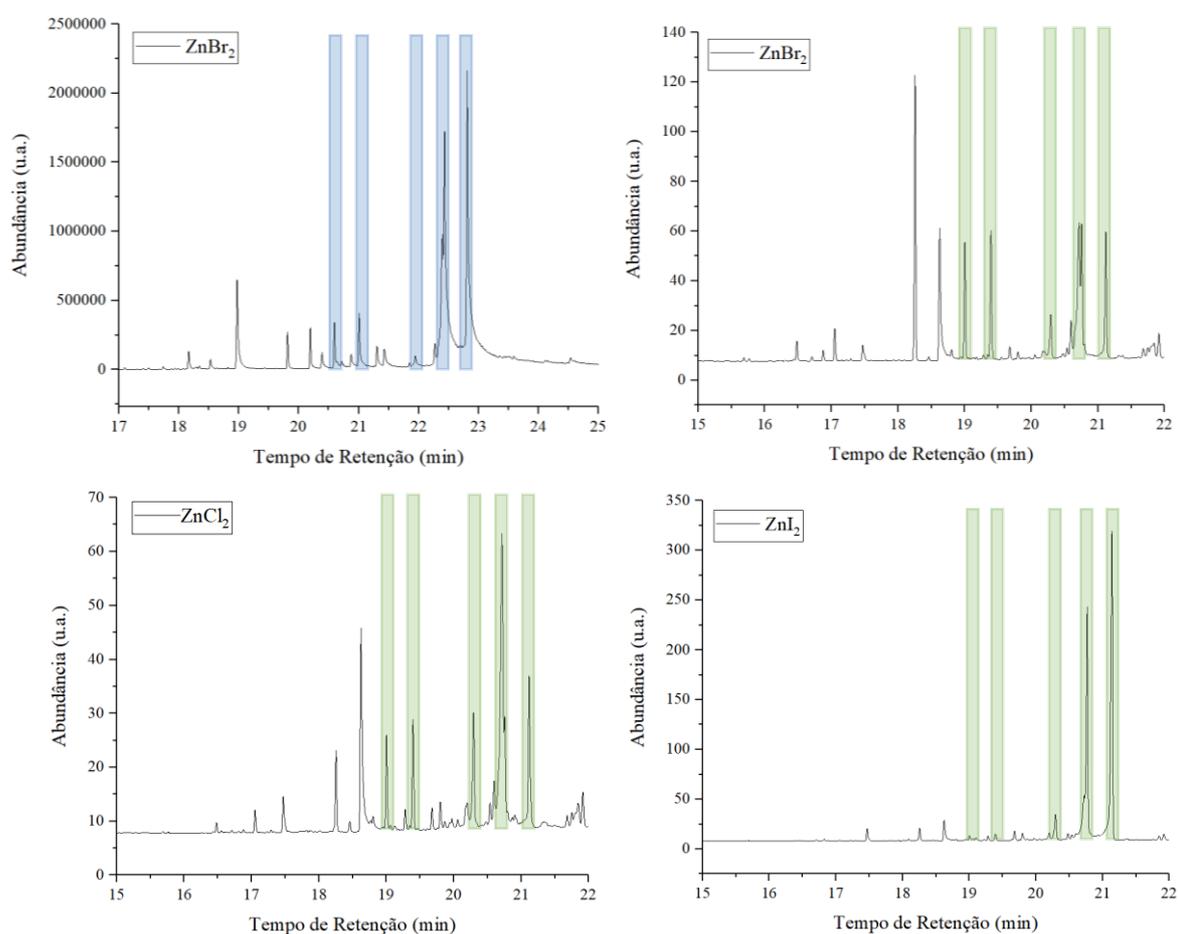
A análise de todos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  anteriores foi suportada também por experiências de RMN bidimensional, nomeadamente, COSY (do inglês, “*homonuclear Correlation SpectroscopY*”, Espetroscopia de Correlação Homonuclear) e NOESY (do inglês, “*Nuclear Overhauser Enhancement SpectroscopY*”, Espetroscopia de Efeito Nuclear Overhauser), que ajudaram à atribuição dos picos que pertenciam a cada isómero e que se encontram no Apêndice. No espectro de RMN bidimensional COSY podem-se observar as correlações entre sinais de ressonância de prótons que estejam acoplados magneticamente, ou seja, prótons suficientemente próximos de maneira que as frequências de ressonância de cada um se influenciem mutuamente. Por sua vez, a experiência NOESY permite observar a transferência de magnetização entre núcleos atômicos próximos espacialmente. Em conjunto, os espectros de RMN protónico e os espectros bidimensionais das experiências COSY e NOESY, permitiram fazer a correspondência dos sinais pertencentes ao mesmo isómero quando no mesmo espectro de RMN  $^1\text{H}$  apareciam mais do que um composto.

A análise por GC-FID dos crudes resultantes destas reações anteriormente a qualquer processo de purificação resultou nos cromatogramas da **Figura 3.6**. Na Figura é também visível o cromatograma resultante da análise por GC-MS ao crude da reação

### Capítulo 3. Resultados e Discussão

catalisada por brometo de zinco (assinalado a azul) que permitiu fazer a correspondência dos tempos de retenção dos cromatogramas obtidos por GC-FID.

O GC-MS permite obter cromatogramas relativos à amostra em estudo juntamente com espectros de massa que permitem saber o valor de  $m/z$  do composto que aparece com determinado tempo de retenção. Assim, analisando a mesma amostra no GC-MS e no GC-FID, pela semelhança dos cromatogramas, consegue-se identificar os tempos de retenção de interesse no cromatograma obtido por GC-FID.



**Figura 3.6:** Cromatograma obtido por GC-MS na análise ao crude da reação catalisada por  $ZnBr_2$  para extrapolação dos tempos de retenção (azul). Cromatogramas obtidos por GC-FID na análise aos crudes das reações catalisadas por  $ZnBr_2$ ,  $ZnCl_2$  e  $ZnI_2$  (verde).

A análise por GC-FID foi realizada imediatamente após as 2 horas de reação e após adição de diclorometano à amostra e filtração por algodão, de forma a evitar modificações da mistura reacional *a posteriori* causadas por isomerizações, degradação,

etc. Os espectros de RMN foram obtidos após solubilização da amostra em clorofórmio deuterado, mas não imediatamente após o final da reação. Portanto, os dados obtidos no GC-FID são mais representativos da mistura obtida no final de cada reação.

Analisando os resultados obtidos utilizando os diferentes catalisadores, os cromatogramas apresentaram perfis semelhantes, sempre com os 5 picos com os tempos de retenção esperados. A diferença entre os cromatogramas está na proporção de cada pico, que já tinham sido observadas na análise por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ . Novamente, a catálise com brometo de zinco é semelhante à do cloreto de zinco, tendo-se verificado uma diferença muito significativa comparativamente ao cromatograma da catálise com iodeto de zinco. Para os dois primeiros casos, observaram-se 7 picos principais, sendo que 5 deles equivalem ao produto desejado, na forma dos diferentes isômeros. No caso do iodeto de zinco, o cromatograma apresentou um perfil mais simplificado, com essencialmente 2 picos principais, apesar de haver mais 2 picos pouco significativos que também representavam o produto desejado. Estes resultados indicaram que o iodeto de zinco foi mais seletivo, na medida em que terá dado origem a apenas 2 isômeros, e quase não deu origem a produtos secundários.

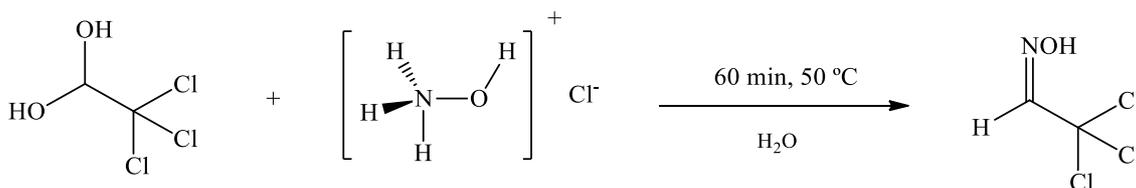
Os resultados obtidos da integração dos picos mencionados encontram-se sumarizados na **Tabela 3.1**.

Observou-se que o cloreto de zinco e o brometo de zinco (entradas 1 e 2 da **Tabela 3.1**) deram origem a áreas relativas totais semelhantes e relativamente baixas de 33 e 32%, respectivamente, enquanto o iodeto de zinco (entrada 3, **Tabela 3.1**) se destacou com uma percentagem de área relativa total significativamente mais alta de 59%.

**Tabela 3.1:** Áreas relativas em percentagem resultante da integração dos picos correspondentes ao produto desejado nos cromatogramas obtidos por GC-FID dos crudes das reações catalisadas por  $ZnCl_2$ ,  $ZnBr_2$  e  $ZnI_2$ .

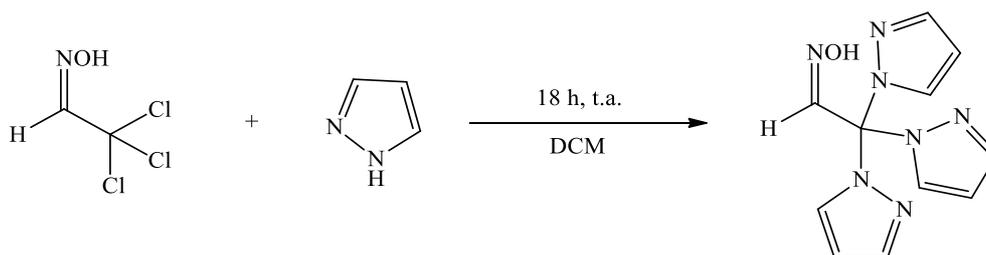
Entrada	Catalisador	$t_{\text{retenção}}$	Área Relativa (%)	Área Relativa Total %
1	$ZnCl_2$	19,0	3,32537	33
		19,4	4,0855	
		20,3	4,45523	
		20,7	14,53311	
		21,1	6,47234	
2	$ZnBr_2$	19,0	5,13672	32
		19,4	5,85272	
		20,3	3,87311	
		20,7	10,41838	
		21,1	6,64788	
3	$ZnI_2$	19,0	2,19205	59
		19,4	0,87231	
		20,3	3,0238	
		20,7	19,2052	
		21,1	33,24317	

Para além dos sais de zinco, neste projeto testaram-se diferentes complexos *C*-escorpionatos de zinco. A síntese dos complexos inicia-se na síntese da oxima triclorada, a 2,2,2-tricloroacetaldeído oxima, que servirá de precursor para o ligando – **Esquema 3.2.**<sup>66</sup>



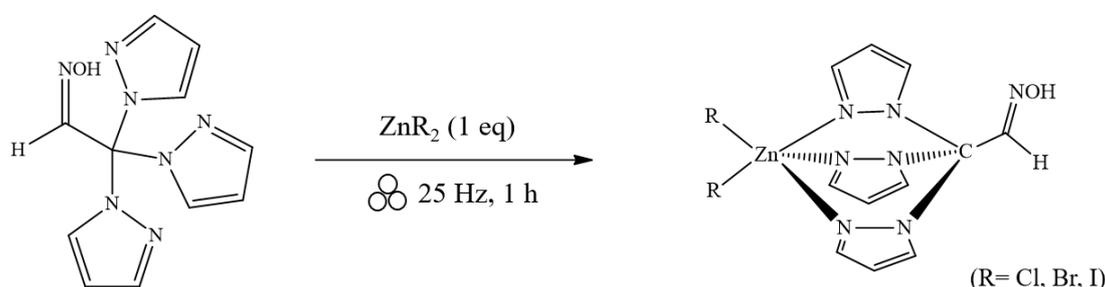
**Esquema 3.2:** Síntese da 2,2,2-tricloroacetaldeído oxima.

Uma vez sintetizada a oxima triclorada, procedeu-se à síntese do ligando que irá formar o complexo *C*-escorpionato. A trispirazole oxima (2,2,2-tri(1*H*-pirazol-1-il)acetaldeído oxima) foi sintetizada de acordo com o **Esquema 3.3.**



**Esquema 3.3:** Síntese da 2,2,2-tri(1H-pirazol-1-il)acetaldeído oxima.

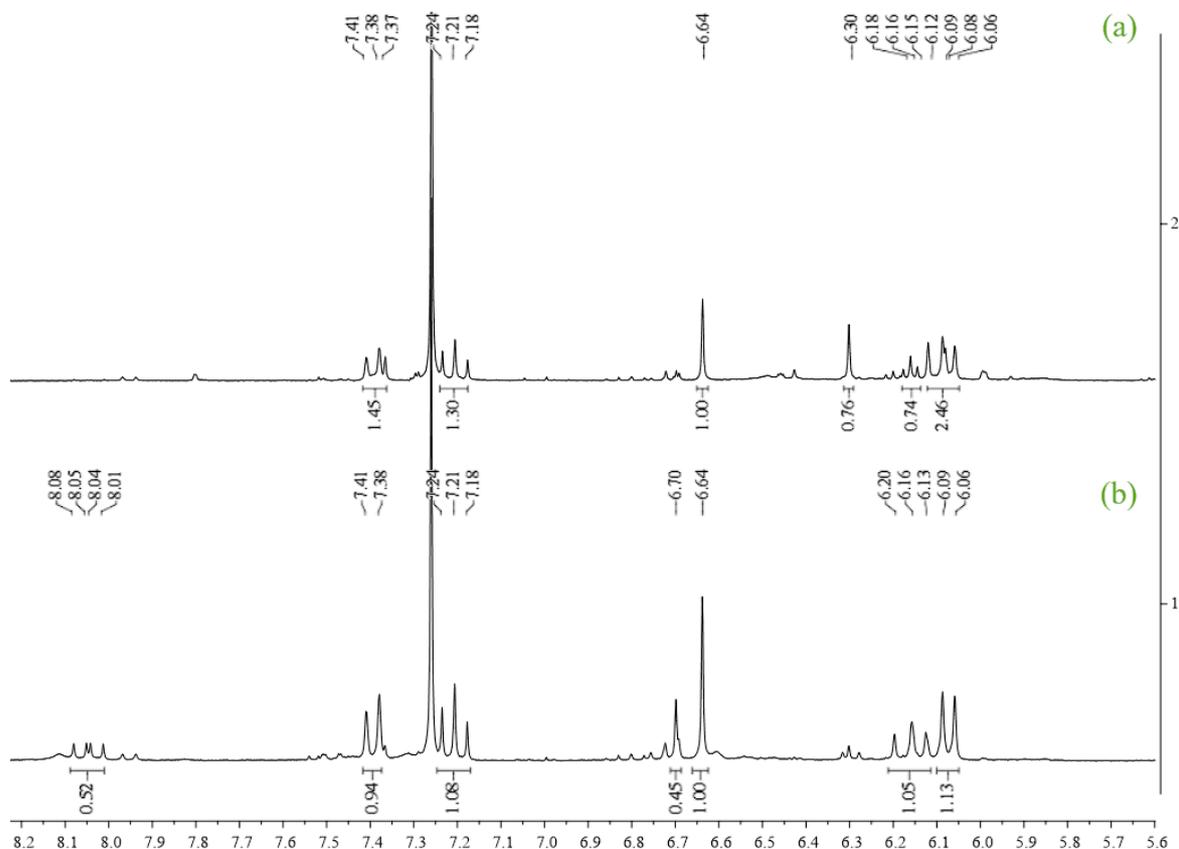
Após sintetizar o ligando, realizou-se a síntese do complexo *C*-escorpionato de zinco segundo o **Esquema 3.4**.



**Esquema 3.4:** Síntese dos complexos *C*-escorpionatos aplicados na reação multicomponente em estudo.

Ao contrário da estrutura simples dos sais de zinco, os complexos *C*-escorpionatos têm uma estrutura característica que dá nome a este tipo de catalisadores. Estes complexos foram sintetizados com recurso à mecanoquímica e posteriormente aplicados à reação multicomponente com o intuito de verificar as alterações que ocorriam relativamente ao produto final, procurando obter melhores rendimentos e, principalmente, maior seletividade de forma a obter apenas um isómero.

O crude de cada reação foi analisado por RMN protónico logo após ser retirado do jarro. De igual forma ao que aconteceu com os sais de zinco, os complexos *C*-escorpionatos de cloro e de bromo apresentam resultados semelhantes entre si e diferente do obtido com o complexo com iodo já apresenta um resultado distinto. A ampliação dos espetros de RMN  $^1\text{H}$  apresentada na **Figura 3.7** corresponde aos crudes da reação catalisada pelo complexo (a) com bromo e pelo complexo (b) com iodo. Os espetros obtidos para o crude da reação catalisada pelo complexo escorpionato com cloro e os espetros mencionados anteriormente estão apresentados na sua íntegra em Apêndice.



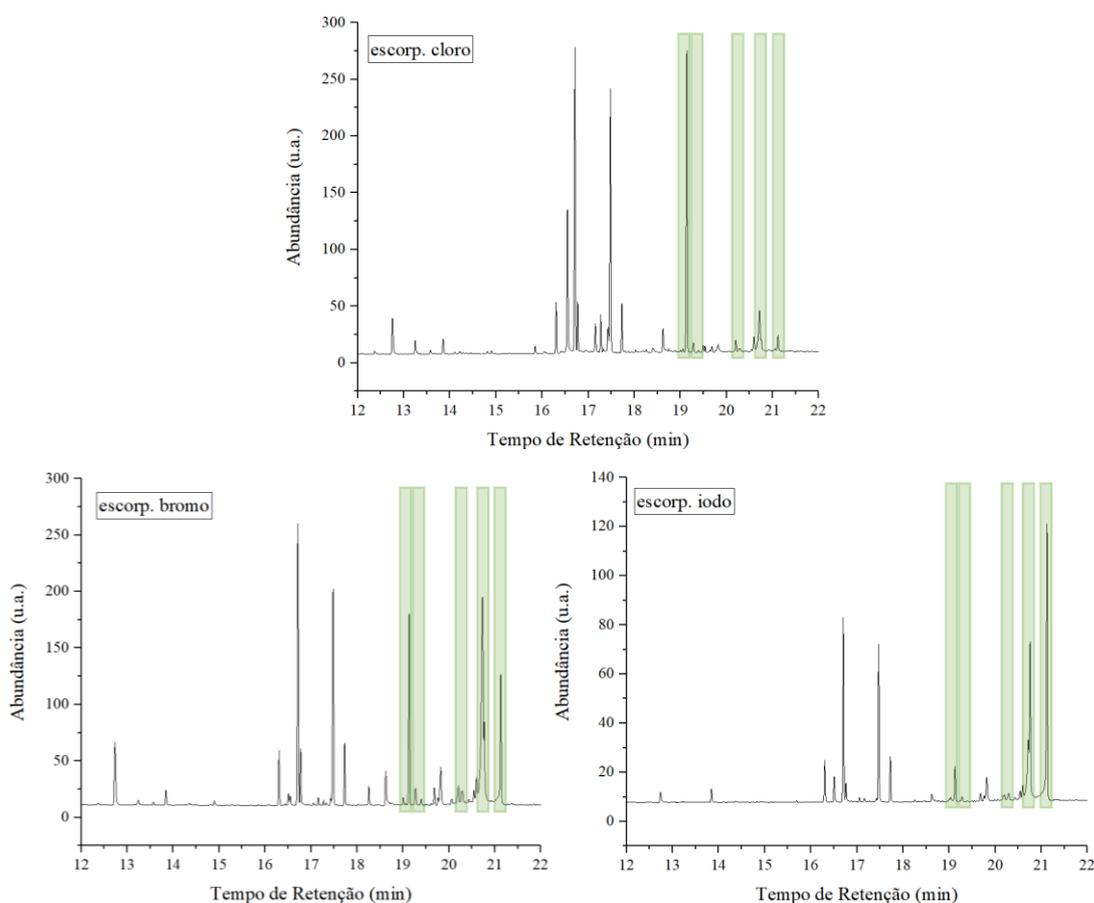
**Figura 3.7:** Ampliação dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  das reações catalisadas pelos C-escorpionatos com: (a) bromo e (b) iodo.

No caso da reação catalisada por brometo/cloreto de zinco, formou-se uma mistura de isômeros composta pelo isômero A e um produto secundário, sendo que o isômero A existia em maior quantidade. Este isômero formava-se também na catálise com o brometo de zinco, contudo apenas surgia quando se procedia ao tratamento do crude com uma solução de iodo em diclorometano.

Utilizando o complexo C-escorpionato de zinco com iodo, formou-se uma mistura de isômeros A e C, descritos anteriormente, numa proporção de aproximadamente 1:2. O isômero C também já tinha sido obtido anteriormente pelo sal correspondente na forma de isômero maioritário após processo de recristalização.

Os crudes destas reações foram analisados por GC-FID da mesma forma do que para os sais de zinco. Na **Figura 3.8** encontram-se os cromatogramas obtidos utilizando as mesmas condições cromatográficas. O perfil dos cromatogramas obtidos dos crudes das reações catalisadas pelos complexos é ligeiramente diferente do perfil dos

cromatogramas obtidos dos crudes das catálises com os sais de zinco. Apesar dos tempos de retenção para os picos que representam os diferentes isômeros do produto desejado se manterem, são visíveis picos que correspondem a produtos secundários com intensidades relativas muito maiores do que observado anteriormente, o que indica que haverá menos seletividade para o produto desejado e o rendimento da reação é menor. Estes resultados indicam que este tipo de complexos não apresenta nenhuma das vantagens esperadas para a otimização da síntese em estudo.



**Figura 3.8:** Cromatogramas dos crudes das reações catalisada pelos complexos C-escorpionatos com cloro, bromo e iodo obtidos por GC-FID.

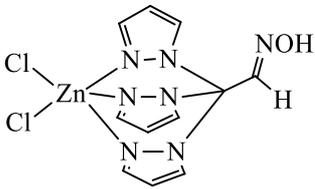
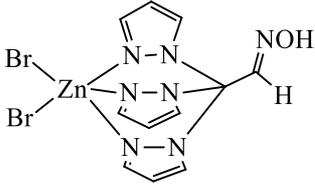
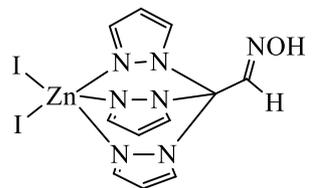
Na **Tabela 3.2** encontram-se as áreas relativas de cada pico correspondente ao produto desejado na forma dos diferentes isômeros e a área total para o caso de cada catálise realizada com os complexos C-escorpionatos de zinco.

Utilizando os diferentes complexos C-escorpionatos de zinco foi possível obter o produto desejado, contudo, as áreas relativas totais foram, de forma geral, bastante baixas.

### Capítulo 3. Resultados e Discussão

O escorpionato com cloro (entrada 1, **Tabela 3.2**) apresentou o pior resultado deste tipo de catalisadores com 24% de área relativa total, seguido do escorpionato com bromo (entrada 2 da **Tabela 3.2**) com uma área relativa total de 30% e, finalmente, o escorpionato com iodo teve a percentagem de área relativa total mais alta do conjunto, mas ainda assim baixa, de 32% (entrada 3 da **Tabela 3.2**).

**Tabela 3.2:** Áreas relativas e áreas relativas totais em percentagem resultantes da integração dos picos dos cromatogramas obtidos por GC-FID correspondentes ao produto desejado.

Entrada	Catalisador	t <sub>retenção</sub>	Área Relativa (%)	Área Relativa total %
1		19,0	13,12977	24
		19,4	2,41565	
		20,3	1,76572	
		20,7	3,46701	
		21,1	3,0142	
2		19,0	6,57644	30
		19,4	0,72974	
		20,3	1,15092	
		20,7	15,26862	
		21,1	6,15857	
3		19,0	3,18286	32
		19,4	0,7944	
		20,3	1,46309	
		20,7	5,98978	
		21,1	20,52432	

A **Tabela 3.3** apresenta um resumo de todos os catalisadores utilizados e as áreas relativas totais obtidas.

Ao contrário do que aconteceu com os catalisadores discutidos até aqui, quando se utilizou o acetato de zinco e o respetivo complexo, o produto final obtido foi diferente do desejado. Estes dois últimos catalisadores não permitiam a formação do híbrido furano-dieno, mas sim o produto de uma condensação de Knoevenagel entre o alcino e a dicetona. Estes dados indicam que o ligando tem uma forte influência no mecanismo da reação multicomponente, aspeto que será discutido junto com a discussão do mecanismo da reação.

**Tabela 3.3:** Resumo dos catalisadores utilizados neste trabalho, os produtos e as áreas relativas totais obtidas.

Entrada	Catalisador	Produto	Área Relativa Total (%)
1	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	Condensação de Knoevenagel	---
2			
3	$\text{ZnCl}_2$	Reação multicomponente	33
4	$\text{ZnCl}_2$ (convencional)		51
5			24
6	$\text{ZnBr}_2$		32
7			30
8	$\text{ZnI}_2$		59
9			32

Comparando a percentagem de área relativa total de cada reação, observaram-se diferenças sempre no mesmo sentido para cada “par” de catalisadores. No final das 2 horas, o cloreto de zinco permitiu obter uma percentagem de área relativa total de 33% enquanto o complexo análogo deu origem a 24% de produto final (entradas 3 e 5 da **Tabela 3.3**). Da mesma forma, o brometo de zinco levou a uma percentagem de área relativa total de 32% enquanto o respetivo complexo originou apenas 30% (entradas 6 e 7 da **Tabela 3.3**). Finalmente, o iodeto de zinco gerou uma percentagem de área relativa total de 59% enquanto o seu complexo permitiu obter 32% (entradas 8 e 9 da **Tabela 3.3**).

Isto significa que a cinética da reação catalisada pelos complexos será mais lenta comparativamente à dos sais de zinco.

Os complexos de zinco foram testados com o intuito de verificar se aumentavam o rendimento e a seletividade da reação, contudo o facto de tal não acontecer demonstra que os sais de zinco são a melhor opção para este caso. A síntese dos escorpionatos é complexa e torna a obtenção do catalisador demorada e dispendiosa. Idealmente, a estrutura característica destes catalisadores permitiria a obtenção de um único isómero com uma percentagem de área relativa total dos picos dos cromatogramas obtidos por GC-FID elevada, contudo isso não se verifica.

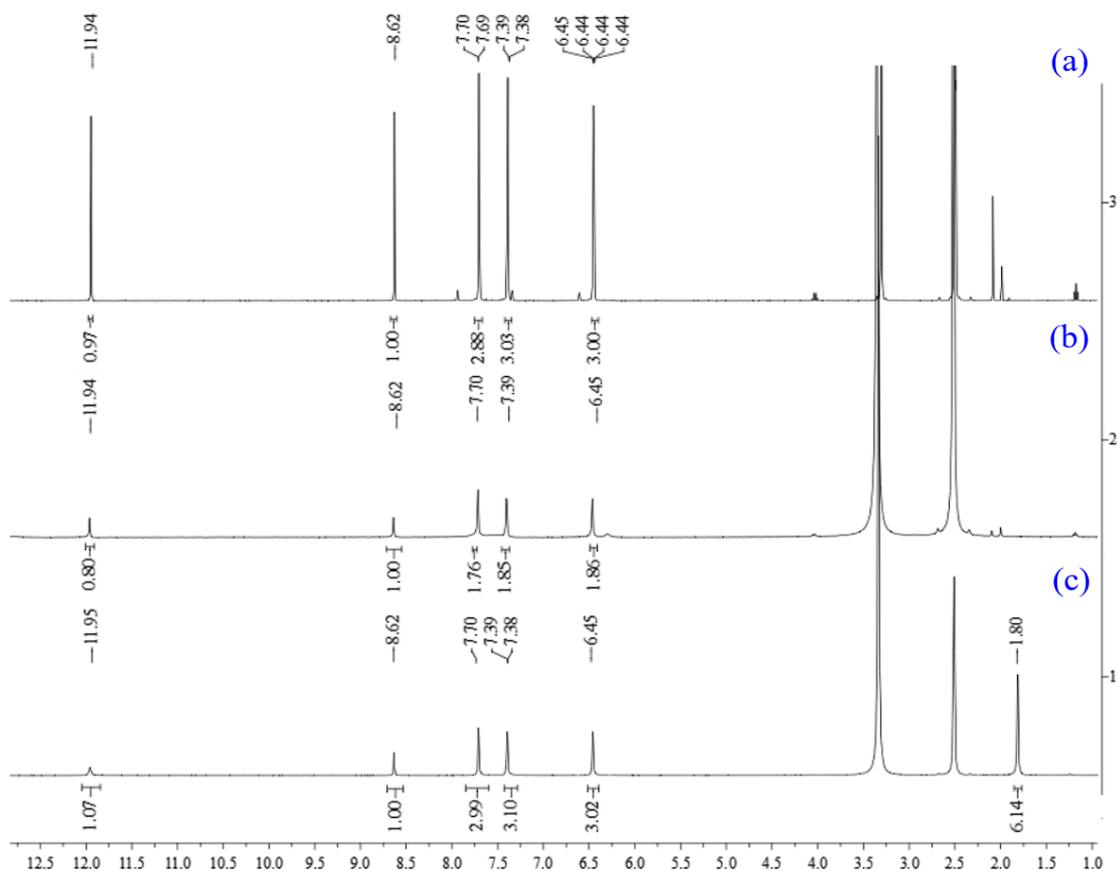
### 3.1.1. Recuperação e reutilização do catalisador

Por definição, um catalisador é uma substância química que aumenta a velocidade e seletividade de uma reação, interagindo com os reagentes, mas sem nunca se consumir. Posto isto, em qualquer reação catalítica, a recuperação e reutilização do catalisador é fundamental para tornar o processo económica e ambientalmente mais sustentável.

Aquando da realização das reações catalisadas pelos escorpionatos de zinco, percebeu-se que, ao lavar o reator com acetato de etilo e ao transferir inicialmente para um gobelé para posterior evaporação do solvente num balão de fundo redondo, se formava um precipitado fino, de cor rosada. Isto verificou-se para as reações catalisadas pelo complexo C-escorpionato com cloro, iodo e bromo, porém, para as reações catalisadas pelos sais de zinco, isso não aconteceu.

O precipitado foi recuperado através de uma filtração com uma placa porosa e foi analisado por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ , espectroscopia de infravermelho (IV) e por Espectrometria de Massa de Alta Resolução (HRMS, do inglês *High Resolution Mass Spectrometry*). Os resultados obtidos foram comparados com espectros de RMN e de IV do ligando a partir do qual se sintetizam os complexos e também com um complexo C-escorpionato de zinco utilizado numa das reações. Na **Figura 3.9** encontram-se os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (a) do complexo C-escorpionato de zinco com acetato e (b) do precipitado mencionado e (c) do ligando. A comparação é feita com o espectro de RMN protónico do complexo com acetato apenas porque este era o catalisador disponível

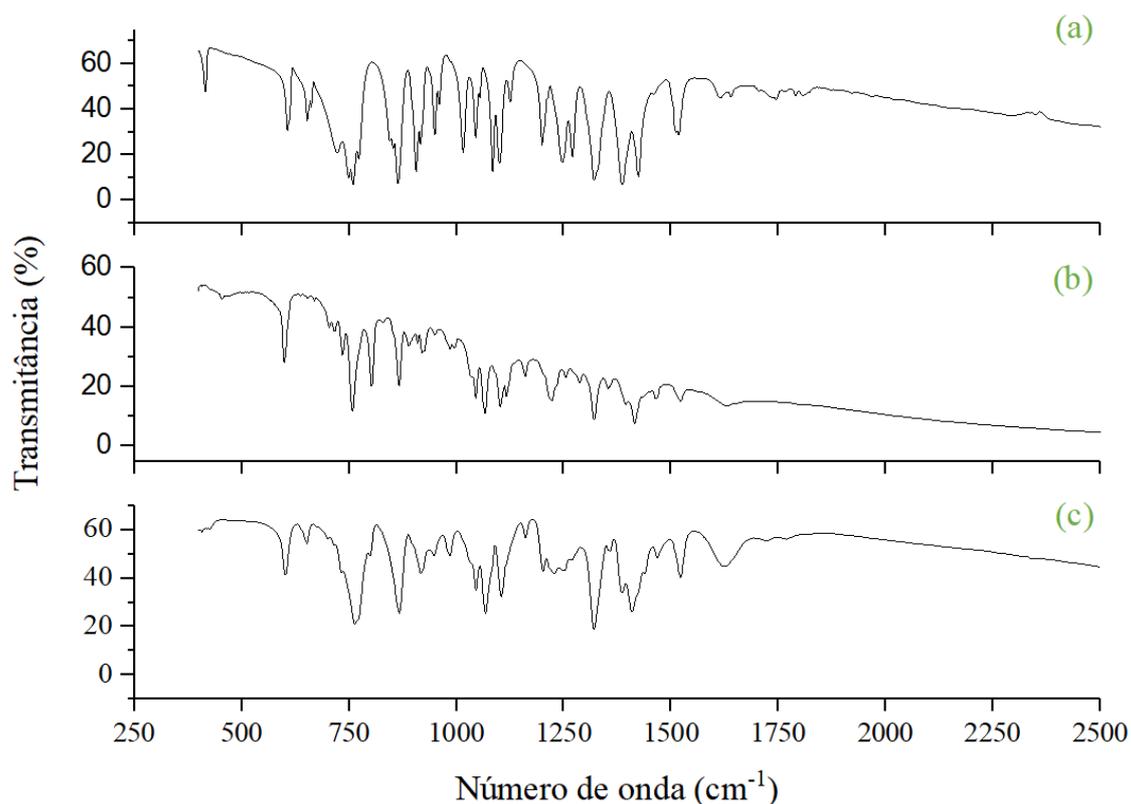
quando se realizou este estudo, assim, o pico correspondente aos prótons do grupo acetato não são considerados.



**Figura 3.9:** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (a) do complexo C-escorpionato de zinco com acetato, (b) do precipitado desconhecido e (c) do ligando.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  apresentaram essencialmente os mesmos picos, ou seja, todos os espectros apresentaram picos com desvios de 6,45, 7,39, 7,70, 8,62 e 11,94 ppm. Contudo, foi notória uma diferença na multiplicidade e na integração dos mesmos. No caso do complexo e do ligando, (a) e (c), respetivamente, os picos a 6,45, 6,39 e 7,70 apresentaram integração igual a 3, ou seja, representavam os conjuntos dos 3 prótons semelhantes dos anéis pirazole (um próton de cada anel). Quando se analisou o espectro do precipitado desconhecido, esses mesmos picos possuíam uma integração de apenas 2 prótons, o que significa que, possivelmente, se perdeu um anel pirazole durante a reação.

Para completar a informação recorreu-se à espectroscopia de infravermelho. Os espectros obtidos para os 3 compostos encontram-se na **Figura 3.10**.



**Figura 3.10:** Espectros de infravermelho obtidos para (a) o ligando, (b) o precipitado desconhecido e (c) o complexo *C*-escorpionato de zinco com bromo.

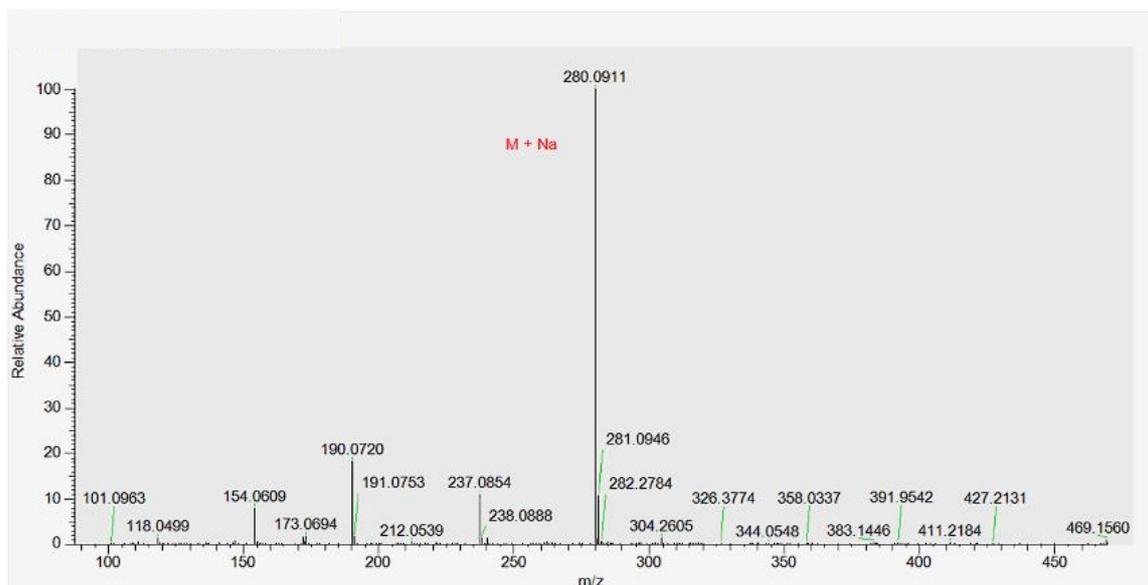
O espectro de infravermelho do precipitado desconhecido era semelhante ao espectro do complexo *C*-escorpionato de zinco com bromo, sendo que estes dois eram diferentes ao espectro de infravermelho do ligando. No Apêndice encontra-se uma tabela na qual estão discriminadas as diferenças das bandas na sua totalidade. Das 25 bandas que apresentaram diferenças significativas entre espectros, em apenas algumas delas houve disparidade entre o precipitado e o complexo, sendo que, regra geral nesses espectros as bandas eram semelhantes entre si, mas diferentes das bandas do ligando. Alguns exemplos de bandas estão expressos na **Tabela 3.4**.

**Tabela 3.4:** Comparação de algumas bandas do espectro de Infravermelho visíveis para o caso do ligando, o precipitado desconhecido e o complexo C-escorpionato com bromo.

Entrada	Nº de onda (cm <sup>-1</sup> )	Ligando	Precipitado	Complexo C-escorpionato	Descrição Aproximada
1	890	×	✓	✓	N.I.
2	906	✓	✓	×	δCC anel
3	984	×	✓	✓	N.I.
4	1033	×	✓	✓	N.I.
5	1161	×	✓	✓	N.I.
6	1201	✓	✓	×	δCH anel
7	1224	×	✓	✓	N.I.
8	1287	×	✓	×	N.I.
9	1354	×	✓	✓	N.I.
10	1409	×	✓	✓	N.I.

δ – flexão no plano; γ – flexão fora do plano; ν – alongação; N.I. – não identificado.

Por último, na **Figura 3.11** encontra-se o resultado da análise do precipitado desconhecido por HRMS. O ião molecular detetado corresponde à molécula com sódio e apresenta um valor de m/z de 280,0911.



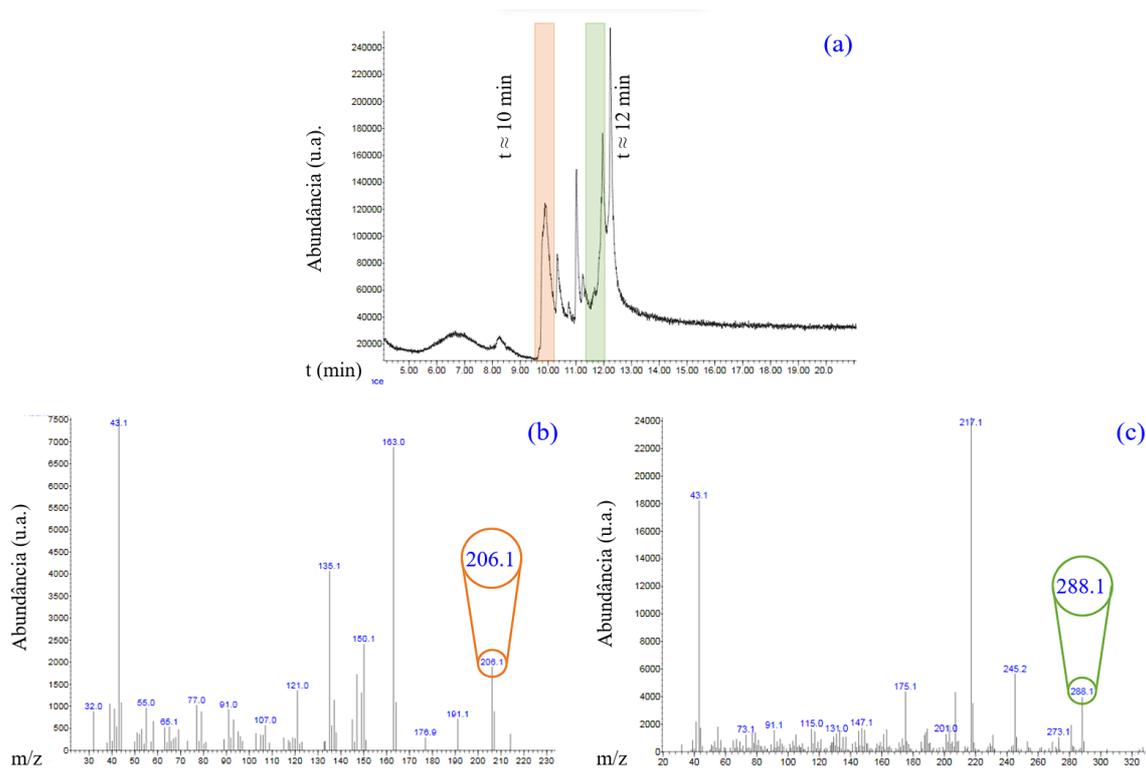
*Figura 3.11: Espectro de massa de alta resolução obtido para o precipitado desconhecido.*

Sabendo que o ligando apresenta uma massa molar de 257,257 e que o complexo C-escorpionato com bromo uma massa molar de 482,439, concluiu-se que o precipitado desconhecido não pode ser o catalisador utilizado na reação. Assim, estes dados juntamente com a informação fornecida pelos espectros de RMN e de infravermelho, sabe-se que o composto que precipita será um produto da fragmentação do catalisador, sendo que, quando analisado por HRMS, se observa um íon molecular cujo valor de massa carga corresponde a uma fórmula molecular de  $C_8H_9N_5NaOZn^+$ . Esta estrutura não é conhecida, mas sabe-se que corresponderá a 2 anéis pirazole com o grupo funcional oxima e o átomo de zinco.

Concluiu-se que, não só não foi possível recuperar quantidades significativas de catalisador, uma vez que se recuperou 1/10 da massa utilizada, bem como apenas se recupera um produto da degradação do mesmo. Para além de as percentagens de área relativa total obtidas utilizando os complexos C-escorpionatos de zinco serem muito baixas, a sua recuperação e reutilização não foi possível, pelo que a sua utilização não trouxe nenhum benefício comparativamente à utilização dos sais de zinco para catalisar a reação multicomponente em estudo.

### 3.2. Reação em 2 passos: condensação de Knoevenagel e adição do furano

Com o intuito de conhecer o mecanismo reacional, o crude da reação catalisada pelo complexo C-escorpionato de zinco com cloro foi analisado através da técnica de GC-MS após 6 horas de reação encontrando-se o cromatograma e os espectros de massa obtidos representados na **Figura 3.12**. Neste caso, o programa de temperaturas utilizado no aparelho foi diferente ao utilizado anteriormente.

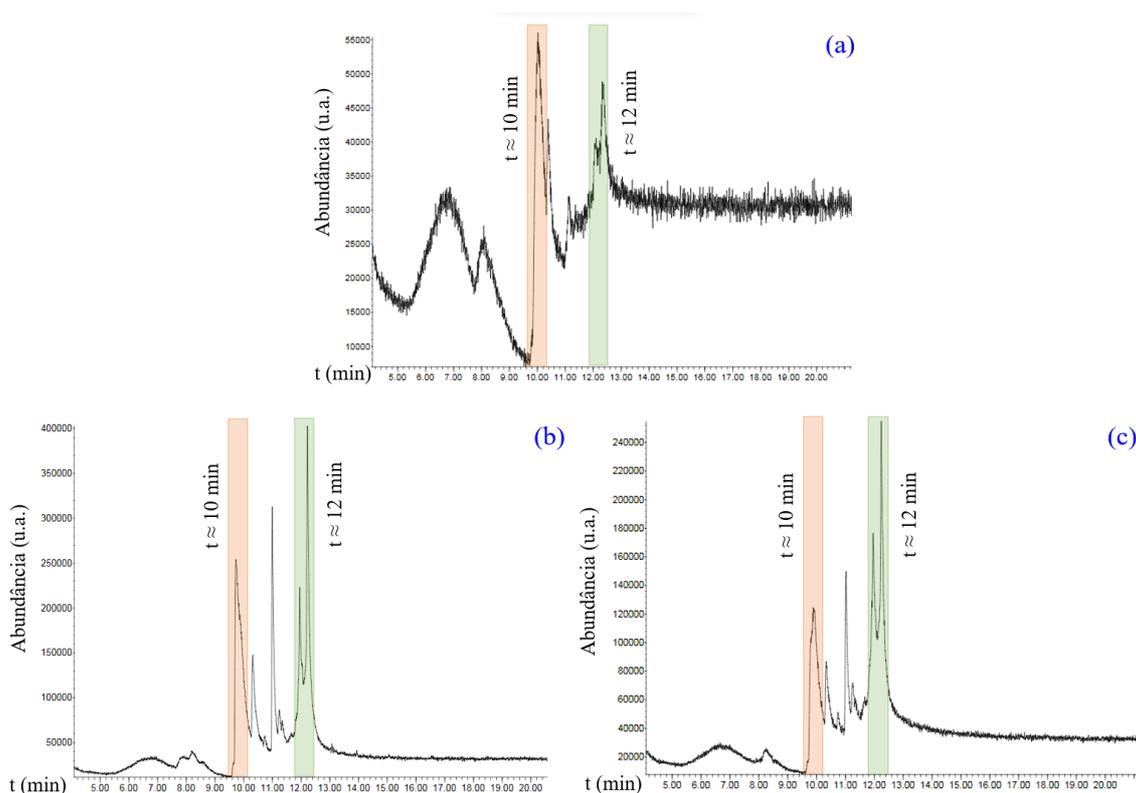


**Figura 3.12:** Cromatograma obtido por GC-MS do crude da reação catalisada pelo complexo C-escorpionato de zinco com cloro no final de 6 horas (a) e os espectros de massa dos compostos com tempo de retenção por volta dos (b) 10 minutos e (c) dos 12 minutos.

O cromatograma (a) da **Figura 3.12** foi obtido após 6 horas de reação e nele são visíveis 3 picos principais com tempos de retenção de aproximadamente 10 e 12 minutos, assinalados a cor-de-laranja e a cor de verde, respectivamente. De acordo com os espectros de massa de cada pico, **Figura 3.12** (b) e (c), respectivamente, o composto que apresenta tempo de retenção de 10 minutos possui um íão molecular com valor de m/z de 206,1 e os compostos que apresentam tempo de retenção de cerca de 12 minutos possuem um íão molecular com valor de m/z de 288,1. O cromatograma indica que o produto com m/z igual a 288,1 é o produto maioritário, contudo existe também na mistura uma quantidade

considerável do produto com  $m/z$  igual 206,1 e ainda um produto com tempo de retenção de aproximadamente 11 que corresponde a um produto secundário.

Estes dados dão indicação de que existe mais do que um passo sintético durante a reação multicomponente e, por isso, estudou-se a evolução da reação ao longo do tempo, fazendo-se a análise por GC-MS ao crude após 2, 4 e 6 horas de reação, tendo-se obtido os cromatogramas representados na **Figura 3.13**.



**Figura 3.13:** Evolução com o tempo da reação catalisada pelo complexo C-escorpionato de zinco com cloro. Cromatogramas obtidos por GC-MS do crude da reação catalisada por após (a) 2 horas, (b) 4 horas e (c) 6 horas de reação.

Após as primeiras 2 horas de reação, o cromatograma obtido, **(a)**, mostrou que o pico principal era aquele cujo tempo de retenção ronda os 10 minutos e que correspondia ao composto cujo ião molecular tinha um valor de  $m/z$  igual a 206,1. Ao fim de 4 horas de reação, cromatograma **(b)**, existia um novo pico principal correspondente ao composto com ião molecular com valor de  $m/z$  igual a 288,1, havendo ainda uma quantidade significativa do composto com um ião molecular com valor de  $m/z$  206,1. Finalmente, depois de 6 horas de reação, o cromatograma **(c)**, mostrava um perfil semelhante ao do

cromatograma anterior, contudo o pico principal, ou seja, do composto com íon molecular com valor de  $m/z$  288,1, tornara-se ainda mais intenso relativamente aos restantes.

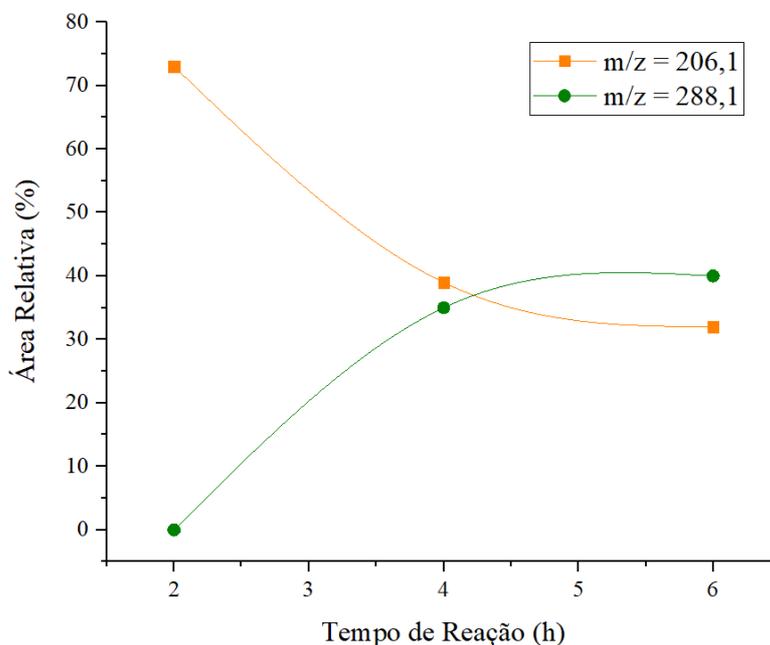
Estes dados corroboraram a teoria de que a reação acontece em 2 passos diferentes, sendo que no primeiro se forma o composto de  $m/z$  igual a 206,1 e no segundo passo, esse composto era transformado naquele que apresenta íon molecular com valor de  $m/z$  igual a 288,1. A **Tabela 3.5** apresenta as áreas relativas dos picos referidos e permite avaliar em mais detalhe a evolução das quantidades relativas de cada composto ao longo do tempo, discriminados pela cor.

**Tabela 3.5:** Áreas relativas em percentagem dos picos correspondentes aos compostos com valor de  $m/z$  206,1 (laranja) e 288,1 (verde).

$t_{\text{reação}}$ (h)	$t_{\text{retenção}}$ (min)	Área Relativa (%)	Área Relativa Total (%)
2	10,0	55	73
	10,4	18	
4	9,8	29	39
	10,3	10	
	12,0	12	35
	12,2	23	
6	9,9	32	32
	12,0	18	40
	12,3	22	

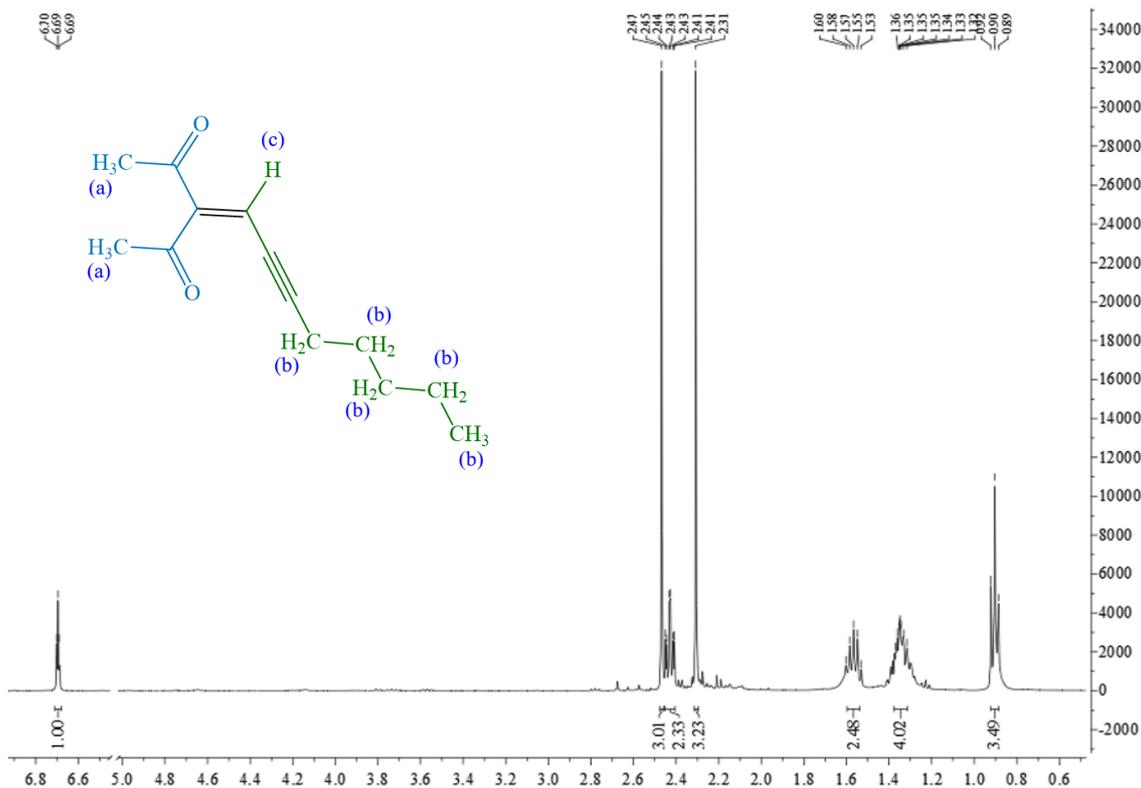
Observou-se que, após as primeiras 2 horas, o composto com íon molecular de valor de  $m/z$  igual a 206,1, que aparecia com 2 tempos de retenção semelhantes, apresentou uma percentagem total de área relativa de 72%. Após 4 horas de reação, essa percentagem diminuiu para os 40%, sendo que surgiram 2 picos correspondentes aos compostos com valor de  $m/z$  igual a 288,1 com uma percentagem total de área relativa de 35%. Finalmente, após 6 horas de reação, a percentagem total de área relativa do pico correspondente ao composto com  $m/z$  206,1 diminuiu ainda mais, até aos 32%, e a percentagem total de área relativa do composto com  $m/z$  288,1 aumentou para os 40%. Novamente, estes resultados comprovam que ocorre um primeiro passo no qual se forma o composto com  $m/z$  de 206,1, sendo que, no passo seguinte, este composto é consumido, diminuindo a sua quantidade relativa presente no crude e surgindo um composto novo cuja quantidade vai aumentando gradualmente à medida que o tempo de reação aumenta.

Na **Figura 3.14** encontra-se um gráfico que permite visualizar a evolução das áreas dos picos expressas na tabela anterior.



**Figura 3.14:** Gráfico da evolução das áreas relativas totais dos picos correspondentes aos compostos com valor de m/z de 206,1 e 288,1.

Com o intuito de confirmar a origem do produto com valor de m/z de 206,1, realizou-se um ensaio no qual apenas se fazia reagir a pentan-2,4-diona e o 2-octinal, na presença de acetato de zinco dihidratado. Ao fim de 2 horas de reação, o crude da reação tinha um aspeto oleoso de cor amarela alaranjada. Fez-se uma análise por GC-MS que demonstrou que, mesmo na ausência do 2-metilfurano, se formava um produto com o mesmo valor de m/z. Assim, foi possível concluir que o primeiro passo da reação multicomponente é uma condensação de Knoevenagel e dá origem ao composto cuja estrutura e espectro de RMN  $^1\text{H}$  estão representados na **Figura 3.15**.

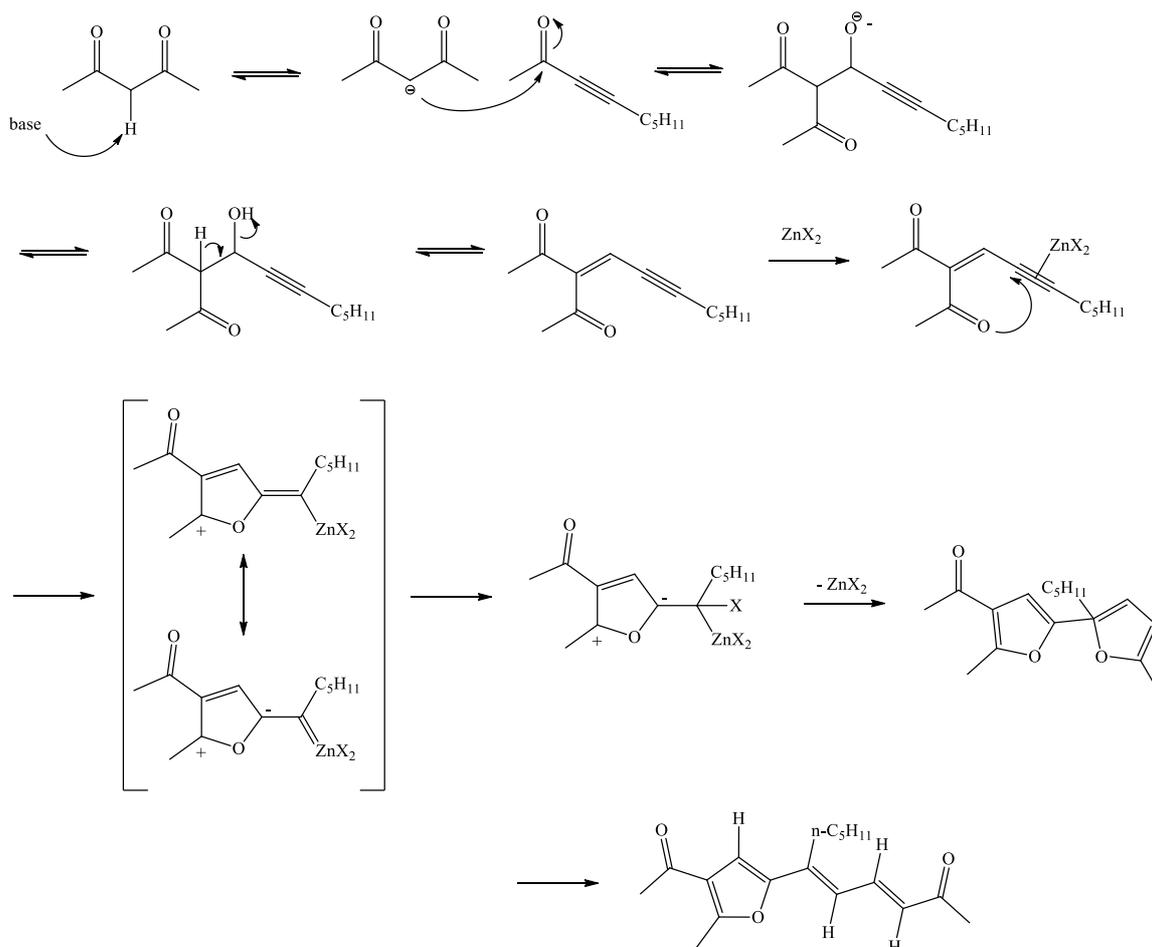


**Figura 3.15:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  o produto da reação catalisada pelo  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ : produto da condensação de Knoevenagel (sem isolamento prévio).

No espectro de RMN de protão é possível observar na zona de campo alto os dois grupos metilo dos grupos acetilo com desvios químicos de 2,31 e 2,43 ppm (hidrogénios (a)) e os hidrogénios da cadeia alquímica entre 0,89 e 2,44 ppm, os hidrogénios (b). Por fim, é visível também um protão que apresenta um sinal tripleto com constante de acoplamento igual a 4 Hz. Este sinal corresponde ao hidrogénio (c), ligado ao carbono com uma ligação dupla que se forma por condensação da penta-2,4-diona e grupo aldeído do 2-octinal e que se desdobra na forma de tripleto por acoplamento com os dois hidrogénios do grupo  $-\text{CH}_2$  contíguo à ligação tripla.

Após este estudo, foi possível concluir que o mecanismo reacional é composto por um primeiro passo em que a cetona reage com o alcino através de uma condensação de Knoevenagel. O segundo passo da reação é a inserção do furano no substrato, que ocorre através da formação de uma espécie carbenóide de zinco – **Esquema 3.5**.

### Capítulo 3. Resultados e Discussão



**Esquema 3.5:** Mecanismo proposto para a reação multicomponente em estudo. Primeiro passo: condensação de Knoevenagel e segundo passo a formação de um intermediário carbeno para a inserção do 2-metilfurano. Adaptado de Mata e colaboradores.<sup>65</sup>

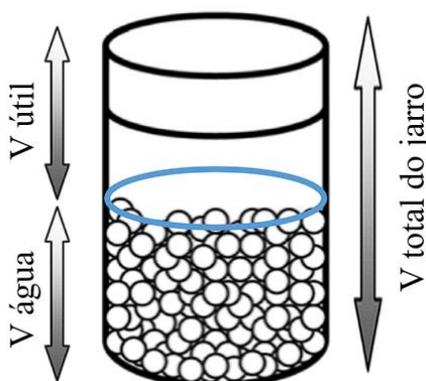
É de notar que, enquanto os restantes sais e complexos de zinco permitiram a formação do produto da condensação e a sua posterior transformação no produto final, com o acetato de zinco e o complexo C-escorpionato correspondente isso não aconteceu. O cromatograma e o espectro de massa obtidos, bem como o espectro de RMN do crude destas reações, mostraram que a reação catalisada pelos últimos não avançou para além da condensação. O motivo pelo qual não ocorre a adição do furano no segundo passo da reação poderá ser a diferença na basicidade e nucleofilicidade do contraíão. Os iões Cl<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> e Br<sup>-</sup> são bases de Brønsted muito fracas enquanto o CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup> é relativamente mais forte, além disso, os 3 primeiros são bons nucleófilos, contudo são piores em comparação com o ião acetato. Estas características poderão afetar a capacidade do catalisador para ativar a ligação tripla, diminuindo a densidade eletrónica, de forma a esta dar origem ao intermediário carbenóide. Esta ativação é essencial já que o furano, por si só, não é

suficiente nucleófilo para fazer o ataque ao carbono adjacente ao carbono com excesso de elétrons.

### 3.3. Influência dos parâmetros do reator de mecanoquímica

Para realizar reações em mecanoquímica, existem diversos tipos de aparelhos disponíveis que podem ser utilizados. Neste trabalho utilizou-se um moinho de bolas vibratório com jarros e esferas de aço inoxidável. Para além do material de que é constituído o reator, existem outros parâmetros que podem ser alterados para uma determinada reação nomeadamente, o número e o tamanho das bolas utilizadas, sendo que o tamanho das bolas é um parâmetro ao qual estão inerentemente associadas outras variáveis como a massa, a área superficial, o volume ocupado e o volume livre.

Neste projeto realizou-se um estudo preliminar da influência que estes parâmetros apresentam na percentagem de área relativa total da reação multicomponente em estudo. Para isso, realizou-se uma série de reações nas quais se fez variar o número de bolas, o seu tamanho, o volume total das esferas, a sua área superficial total, a sua massa total e o volume útil. O volume útil corresponde ao volume remanescente do jarro quando se subtrai o volume de água necessário para cobrir as esferas na totalidade ao volume total do jarro definido pelo fabricante, como ilustrado na **Figura 3.16**.



**Figura 3.16:** Representação do volume útil dentro do jarro do moinho de bolas vibratório.

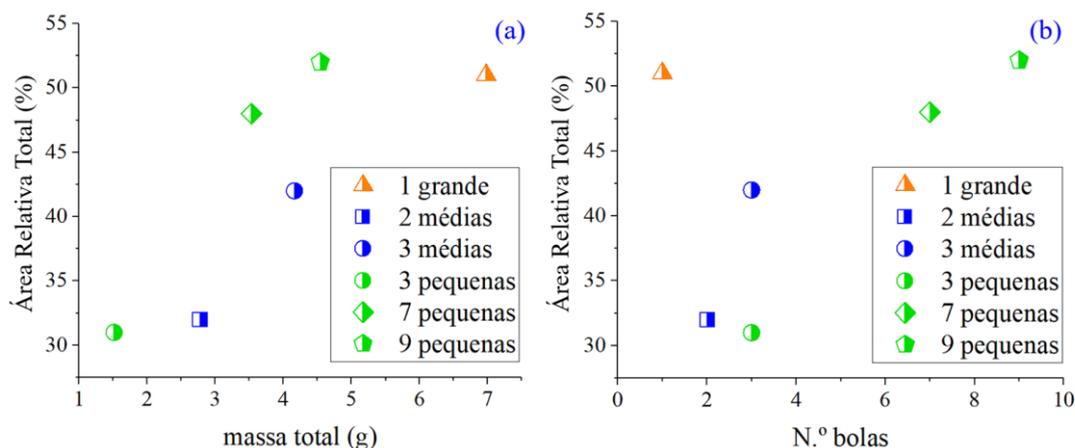
Fazendo-se variar o número e o tamanho das bolas, e conseqüentemente as restantes variáveis a elas intrínsecas, realizou-se a reação e determinou-se a percentagem de área relativa total dos picos correspondentes ao produto através da análise do GC do

crude da reação. A percentagem de área relativa total dos picos observados no GC-FID que correspondem aos diferentes isómeros do produto final obtidas para cada caso estão expressos na **Tabela 3.6**.

***Tabela 3.6:** Percentagens de área relativa total dos picos obtidos no GC-FID para os isómeros ( $\eta$ ) segundo os parâmetros: número de bolas ( $N^\circ$ ), tamanho ( $T$ ), raio ( $r$ ), volume total ( $V_{total}$ ), área superficial total ( $A_{sup\ total}$ ), massa total ( $m_{total}$ ) e volume útil ( $V_{útil}$ ).*

<b>Entrada</b>	<b><math>N^\circ</math></b>	<b><math>T</math></b>	<b><math>r</math> (<math>cm</math>)</b>	<b><math>V_{total}</math> (<math>cm^3</math>)</b>	<b><math>A_{sup\ total}</math> (<math>cm^2</math>)</b>	<b><math>m_{total}</math> (<math>g</math>)</b>	<b><math>V_{útil}</math> (<math>mL</math>)</b>	<b><math>\eta</math> (%)</b>
1	1	Grande	0,60	0,91	4,52	6,9785	8,25	51
2	2	Média	0,35	0,36	3,08	2,7742	8,85	32
3	3			0,52	4,62	4,1613	8,75	42
4	3	Pequena	0,25	0,18	2,37	1,5135	9,25	31
5	7			0,52	5,49	3,5315	8,65	48
6	9			0,63	7,07	4,5405	8,8	52

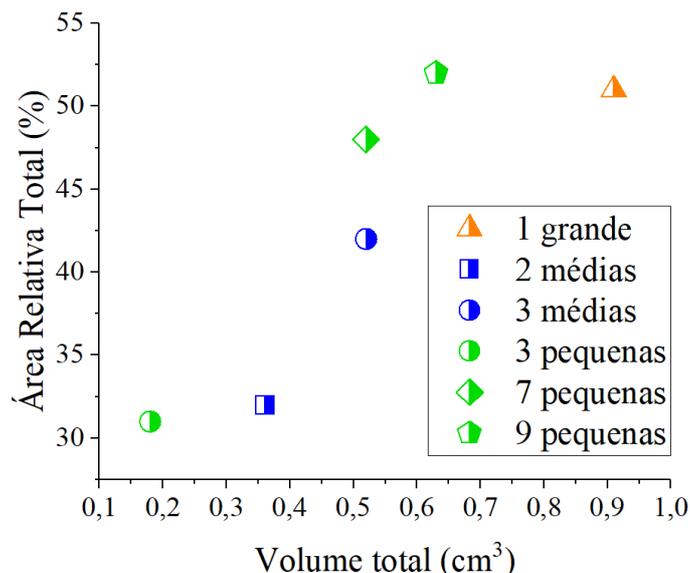
Para cada variável, foi construído um gráfico das áreas relativas totais em função da variável, dos quais se destacam os gráficos da massa e do número de bolas, representados na **Figura 3.17**.



**Figura 3.17:** Gráficos da área relativa total (%) em função da (a) massa total e (b) número das bolas.

Segundo o gráfico (a) da **Figura 3.17**, as percentagens de áreas relativas totais são maiores quando a massa total das esferas é maior, porém, essa massa pode estar dividida num maior número de bolas mais pequenas ou num número mais reduzido de bolas maiores. Por exemplo, com uma esfera grande com massa total de 6,9785 gramas foi possível obter uma área relativa total de 51% (entrada 1, **Tabela 3.6**), contudo essa área relativa total foi ultrapassada por 1 ponto percentual quando se utilizaram 9 bolas pequenas, com uma massa total inferior de 4,5405 gramas. Verificou-se também que, utilizando o mesmo tamanho das bolas, ou seja, as bolas pequenas, ao aumentar a sua massa total utilizando um maior número de bolas utilizadas, a área relativa total foi aumentando gradualmente, ultrapassando a mesma obtida com a bola grande. No gráfico (b) essa tendência também é evidente. Estes dados levam a crer que a força das colisões, que, de acordo com a 2.<sup>a</sup> lei de Newton, é determinada pela massa e pela aceleração ( $F = m \times a$ ), e o número de colisões têm uma forte influência na área relativa total dos produtos da reação.

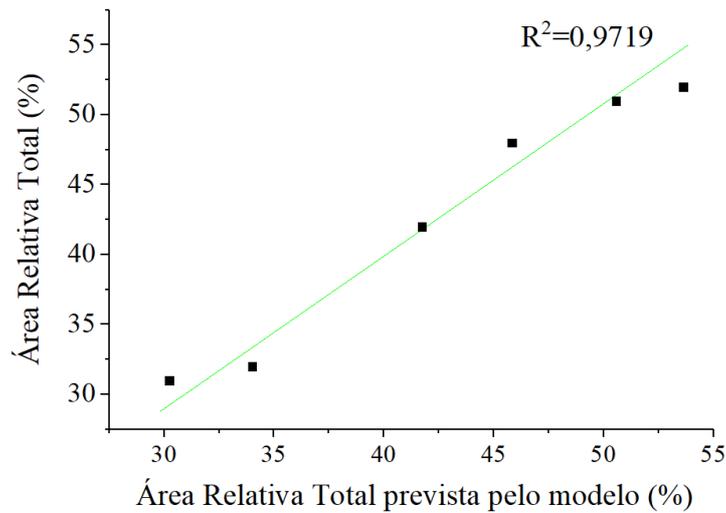
Na **Figura 3.18** encontra-se o gráfico da área relativa total em função do volume total das bolas.



*Figura 3.18: Gráfico da área relativa total (%) em função do volume total das bolas.*

Este gráfico mostra uma tendência similar à que se verifica no gráfico da percentagem de área relativa total em função da massa total das bolas, contudo aqui a tendência aproxima-se mais de um comportamento sigmoidal. Quando o volume total ocupado pelas bolas é reduzido, por exemplo, quando se utilizam 3 bolas pequenas, existe um maior espaço livre para as bolas circular e chocarem umas com as outras, contudo, neste caso, o espaço é demasiado e os choques efetivos para ocorrer a reação são poucos porque há pouco contacto entre as bolas e a mistura reacional. À medida que esse espaço livre vai diminuindo, ou seja, à medida que as bolas ocupam mais espaço, dão-se mais colisões efetivas e a área relativa total aumenta exponencialmente até uma região a partir da qual esta estabiliza. No limite, quando as bolas ocupam demasiado espaço dentro do jarro, não existirá espaço para elas se movimentarem e ganharem velocidade e aceleração suficiente para colisões efetivas e a área relativa total irá baixar.

Com a intenção de conhecer quais, de entre as medidas, as variáveis que tinham maior peso na área relativa total da reação, realizaram-se diferentes regressões multilíneas, sendo que o melhor resultado foi obtido através do modelo em que combinava a massa total das bolas e o número de bolas. O gráfico resultante está representado na **Figura 3.19**.



**Figura 3.19:** Relação entre a área relativa total obtida e a prevista pelo modelo. Regressão multilinear da área relativa total em função da massa total e do número de bolas.

A área relativa total prevista pelo modelo ( $\hat{y}$ ) foi calculada através da Equação 3.1, que é a equação genérica do problema, que com os dados das massas totais e números de bolas da **Tabela 3.5** se transformam na Equação 3.2.

$$\hat{y} = a + bx_1 + cx_2 \quad (\text{Equação 3.1})$$

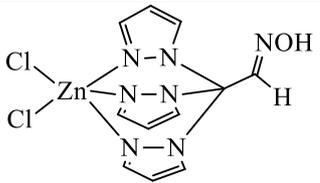
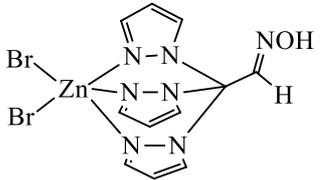
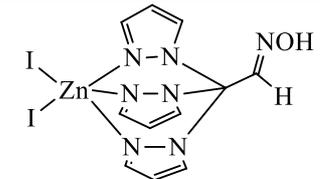
$$\hat{y} = 18,5338 + 4,3447x_1 + 1,7079x_2 \quad (\text{Equação 3.2})$$

Sendo a variável  $x_1$  os valores de massa total e  $x_2$  os valores do número de bolas,  $b$  e  $c$  representam o peso que cada uma dessas variáveis tem na área relativa total prevista. Os valores de  $p$  correspondentes aos parâmetros  $a$ ,  $b$  e  $c$  são, respetivamente, 0,00512, 0,00304 e 0,00979. Como  $b = 4,3447$  e  $c = 1,7079$ , concluiu-se que de entre as duas variáveis que melhor definem a área relativa total, a massa total e o número de bolas, a massa total é a que influencia mais fortemente o resultado obtido.

### 3.4. Métricas da Química Verde

Para aferir a sustentabilidade das diferentes metodologias para a mesma reação e para as reações catalisadas por diferentes catalisadores efetuaram-se os cálculos de diferentes métricas, nomeadamente a economia atómica, o Fator-E, a eficiência de reação mássica e o EcoScale. Os resultados obtidos encontram-se na **Tabela 3.7**.

**Tabela 3.7:** Resultados do cálculo das métricas: EA, Fator-E, EMR e EcoScale para as reações catalisadas pelos diferentes catalisadores e realizadas em mecanoquímica. <sup>a)</sup> reação realizada pelo método convencional.

Entrada	Catalisador	Fator-E	EMR (%)	EcoScale	EA (%)
1 <sup>a)</sup>	ZnCl <sub>2</sub>	105,0	30	50,5	94
1	ZnCl <sub>2</sub>	57,6	20	38,5	
2		79,6	14	29,0	
3	ZnBr <sub>2</sub>	59,5	19	40,0	
4		63,8	18	34,0	
5	ZnI <sub>2</sub>	32,3	35	53,5	
6		59,9	19	35,0	

Como, neste trabalho, apenas se estudou uma reação, ou seja, baseou-se sempre na mesma equação estequiométrica, tendo-se apenas feito variar os catalisadores, o valor da economia atómica é constante e igual a 94%. A economia atómica dita a percentagem de átomos provenientes dos compostos de partida que são integrados no produto desejado, ou seja, uma EA de 94% significa que praticamente todos os átomos dos reagentes são incorporados no produto, sendo que se forma, teoricamente, uma quantidade reduzida de resíduos e, por isso, a reação pode ser considerada verde, resultado expectável uma vez que se trata de uma reação do tipo multicomponente.

O Fator-E é uma métrica baseada nas massas que relaciona a massa de resíduos e a massa de produto desejado que se formam na reação. Para este cálculo consideram-se os solventes utilizados e também os catalisadores. Tanto na reação convencional como nas reações realizadas com recurso à mecanoquímica, utilizaram-se aproximadamente 5 mL de acetato de etilo para transferir os crudes da reação dos reatores para balões de fundo redondo e cerca de 10 mol% de catalisador. O rendimento, neste caso, a percentagem de área relativa total das reações é um fator importante no cálculo do Fator-E, uma vez que uma maior percentagem de área relativa total se traduz num valor de massa de produto desejado maior, o que pode fazer baixar o valor do Fator-E, aproximando-o do valor ideal igual a zero.

Quando se realiza a reação catalisada por cloreto de zinco através de metodologias diferentes, neste caso, o método convencional e a mecanoquímica, os valores de Fator-E também diferem. A reação convencional e a reação realizada por ação mecânica apresentaram valores de Fator-E de 105,0 e 57,6, respetivamente. É de lembrar que na reação realizada em mecanoquímica se aumentou a quantidade de catalisador relativamente à reação convencional e a percentagem de área relativa total da reação realizada em mecanoquímica foi menor que o da reação convencional. (33% comparativamente a 51%). Estes valores de Fator-E são elevados e longe do ideal, ainda assim, a reação realizada por ação mecânica tem um Fator-E de aproximadamente metade relativamente ao método convencional e, por essa razão, poderá ser considerada mais verde. Em ambos os casos, os valores são altamente inflacionados devido a utilização de solvente para fazer a remoção dos crudes de reação dos respetivos reatores.

Comparando as reações catalisadas pelo sal de zinco e pelo complexo C-escorpionato correspondente, verificou-se uma tendência para valores ligeiramente mais altos no caso das catálises com os complexos, novamente devida à influência da percentagem de área relativa total da reação no valor final do Fator-E que é sempre menor nos últimos casos. Da mesma forma, de todas as reações realizadas, a que seria considerada mais verde seria a reação catalisada por iodeto de zinco, devido à percentagem de área relativa total mais elevada de entre os restantes, que se traduz num valor de Fator-E, relativamente baixo de 32,3. A reação com pior desempenho em termos de Fator-E foi a reação catalisada pelo cloreto de zinco realizada através da metodologia convencional, que apresentou um Fator-E de 105,0.

### Capítulo 3. Resultados e Discussão

A eficiência mássica de reação é uma métrica que apenas considera as massas de produto desejado e de reagentes não benígnos. Como a diferença entre as reações em estudo em termos de compostos de partida é o catalisador, os resultados obtidos nesta métrica acabam por ser apenas dependentes da percentagem de área relativa total dos picos correspondentes ao produto da reação. Assim, tem-se novamente como a reação mais verde a que é catalisada por iodeto de zinco (EMR = 35%) seguida da catalisada por cloreto de zinco (EMR = 30%), tendo os restantes catalisadores apresentado valor de EMR iguais ou inferiores a 20. Com um valor de EMR de apenas 14%, a reação catalisada pelo complexo *C*-escorpionato de zinco com cloro foi a que se mostrou menos amiga do ambiente.

O EcoScale é uma métrica de cariz semiquantitativa cujos resultados seguem a mesma tendência. A reação mais verde será aquela que apresenta menos pontos de penalização, ou seja, o seu valor de EcoScale é o mais próximo de 100, e, neste estudo, concluiu-se que essa reação é a que é catalisada por iodeto de zinco. Comparando o efeito de diferentes metodologias para a mesma reação (entradas 1<sup>a</sup>) e 1 da **Tabela 3.6**), concluiu-se que a reação convencional demonstrou melhores resultados. Em termos práticos, as duas metodologias são bastante semelhantes, sendo as maiores diferenças o tempo de reação e a percentagem de área relativa total dos picos do produto. Segundo esta métrica, uma percentagem de área relativa total quase 2 vezes superior (51% na convencional e 33% na mecanoquímica) é mais significativo do que ter um tempo de reação 13 vezes menor). Ainda assim, com a mecanoquímica foi possível obter percentagens de área relativa total equiparáveis aos do método convencional utilizando o iodeto de zinco como catalisador (59%), que se traduziu num valor de EcoScale elevado de 53,5 pontos. O pior resultado em termos de EcoScale foi obtido novamente pelo complexo *C*-escorpionato de zinco com cloro, com apenas 29 pontos). É de notas que esta métrica tem em conta o processo de purificação de um produto, contudo, neste trabalho, os crudes foram analisados através das diferentes técnicas sem nenhum tratamento prévio, pelo que os valores obtidos não consideram o isolamento e purificação dos produtos.

Em resumo, perante as reações realizadas, o fator determinante no cálculo de cada uma das métricas foi a percentagem de área relativa total. Assim sendo, foi possível afirmar que a reação mais sustentável foi a reação catalisada por iodeto de zinco, realizada

no moinho de bolas. Esta conclusão teve como base o facto desta reação ter apresentado o melhor desempenho em todas as métricas. De forma semelhante, a utilização de catalisadores do tipo *C*-escorpionatos não melhorou a sustentabilidade das reações, na medida em que as percentagens de área relativa total das mesmas foram baixos e, por isso, estas reação tiveram maus resultados em termos de sustentabilidade. A reação catalisada pelo complexo *C*-escorpionato de zinco com cloro foi a que apresentou os piores resultados nas diferentes métricas.



## Capítulo 4.

### 4. Conclusões

O foco da investigação desenvolvida ao longo deste projeto esteve no desenvolvimento de uma metodologia mais sustentável para uma reação multicomponente de síntese de híbridos furano-dieno catalisada por zinco. A procura por compostos derivados do furano e de elevada diversidade estrutural permite a valorização da biomassa como fonte de matéria-prima renovável, valorização essencial para quebrar a dependência atual dos produtos petroquímicos. A catálise, que representa um dos 12 princípios da Química Verde, desempenha um papel fundamental na eficiência dos processos químicos e conseqüentemente na sua sustentabilidade, da mesma forma que a implementação de técnicas não convencionais como a mecanoquímica. Todos estes pontos foram abordados e permitiram o conhecimento avançado da reação em foco.

A mecanoquímica, neste caso representada pelo moinho de bolas vibratório, permitiu realizar a reação multicomponente com sucesso, conseguindo obter rendimentos equiparáveis aos que o procedimento descrito na literatura dita, com o auxílio do catalisador adequado. Os sais de zinco ( $ZnCl_2$ ,  $ZnBr_2$ ,  $ZnI_2$ ) mostraram-se mais eficientes para a obtenção do produto desejado comparativamente aos complexos *C*-escorpionatos. Com os primeiros, as percentagens de área relativa total dos picos correspondentes ao produto no cromatograma obtido por GC-FID variaram entre os 32 e os 59%, enquanto com os segundos as percentagens de área relativa total encontravam-se entre os 24 e os 32%. O papel do contra-íão foi evidente ao observar-se que o melhor desempenho era sempre obtido com o catalisador com iodo (sal e escorpionato), seguido do catalisador com bromo e, finalmente, o catalisador com cloro. Além disso, quando se utilizou o acetato de zinco e o complexo *C*-escorpionato análogo, a reação deu origem exclusivamente ao produto da condensação de Knoevenagel entre o alcino e a cetona, o que reforça a importância do contra-íão, mais do que a estrutura do catalisador.

Os escorpionatos são catalisadores com uma síntese complexa que vai além da simplicidade dos sais de zinco de utilização direta, contudo esperava-se que a sua estrutura pudesse não só levar ao aumento da percentagem de área relativa total, mas também ao aumento da seletividade de forma a sintetizar preferencialmente um dos

isómeros. Nenhum destes factos se verificou, e, além disso, este tipo de catalisadores degradavam-se aquando da reação.

Utilizando um moinho de bolas vibratório para a realização desta síntese, foi possível seleccionar os parâmetros tradicionais do aparelho como o tempo de reação, frequência de vibração, material do jarro e das esferas, e o número e tamanho das últimas. Neste projeto, estudou-se o impacto que as variáveis intrínsecas às esferas poderiam ter na percentagem de área relativa total, tendo-se destacado a massa total das bolas e o número. Concluiu-se que para as mesmas condições de reação, os resultados eram os melhores quando se utilizava um número mais elevado de bolas mais pequenas. O conhecimento das variáveis com maior contributo na percentagem de área relativa total do produto da reação abre a porta para a possibilidade de otimização das condições de reação, até porque este tipo de estudo não é amplamente desenvolvido no seio da comunidade científica.

A quantificação da sustentabilidade de uma nova metodologia é essencial para a afirmação da técnica como alternativa aos métodos convencionais. Para tal, recorreu-se a algumas métricas da Química Verde mais clássicas, mais concretamente a EA, o Fator-E, a EMR e o EcoScale. Os resultados demonstraram que, neste caso, a percentagem de área relativa total era o fator que determina prestação da metodologia, pelo que a reação realizada em mecanoquímica e catalisada por iodeto de zinco se mostrou a mais verde em todas as métricas (Fator-E=32,3; EMR=35%, EcoScale=53,5 e EA=94%. O pior resultado foi obtido na catálise com o escorpionato de zinco com cloro devido à sua percentagem de área relativa total muito baixa, apresentando-se como o pior catalisador em termos de sustentabilidade segundo a EMR e o EcoScale, com valores de 14 e 29%, respetivamente. Relativamente ao Fator-E, esta reação ficou atrás da reação catalisada pelo cloreto de zinco quando realizada através da via convencional (Fator-E=105,0).

Em suma, a mecanoquímica mostrou-se capaz de realizar de forma sustentável reações multicomponente de derivatização de zinco com percentagens de área relativa total variáveis, dependendo do catalisador. Mais importante ainda, concluiu-se que existe espaço para desenvolver ainda mais a investigação realizada até aqui, havendo a possibilidade de otimização das condições para que o desenvolvimento de estruturas diversificadas proveniente de fontes renováveis se torne ainda mais sustentável.

## Capítulo 5.

### 5. Perspetivas futuras

Esta dissertação permitiu o desenvolvimento e conhecimento aprofundado de uma reação de síntese de híbridos furano-dieno e dos diferentes parâmetros que a influenciam. Ainda assim, existem alguns tópicos onde é possível continuar a investigação em trabalhos futuros.

Ficou provado que é possível acrescentar valor a compostos provenientes de fontes de matérias-primas renováveis, pelo que a contínua investigação nesta área é crucial para a independência da Sociedade relativamente aos petroquímicos.

No que toca à catálise, concluiu-se que a utilização de diferentes sais de zinco podem aumentar a percentagem de área relativa total dos picos correspondentes ao produto da reação obtidos por GC-FID da reação em estudo, sendo que, nesta dissertação, a melhor percentagem de área relativa total obtida foi de apenas 59%. Além disso, a seletividade do catalisador foi um fator decisivo no resultado da reação. Nesse sentido, há ainda espaço para procurar novos catalisadores que permitam obter percentagens de área relativa total mais elevadas e com elevadas seletividades, evitando a formação de produtos secundários e outros resíduos e aumentando a sustentabilidade do método. A recuperação do catalisador não foi eficaz, concluiu-se que a pequena quantidade que se recuperava era um produto da degradação do complexo *C*-escorpionato.

O estudo preliminar da influência dos parâmetros da mecanoquímica percentagem de área relativa total dos picos correspondentes ao produto da reação multicomponente demonstrou que a massa e o número de bolas eram as variáveis determinantes da reação, pelo que, no futuro, poderá realizar-se um estudo mais aprofundado com o objetivo de encontrar as condições de reação ideais para ter a percentagem de área relativa total mais alta possível, uma vez que este assunto ainda não está muito desenvolvido na literatura.



## Capítulo 6.

### 6. Procedimento experimental

#### 6.1. Instrumentação

As reações mecanoquímicas foram realizadas no moinho de bolas Retsch MM400 com monitorização da frequência e do tempo. O jarro utilizado tinha 10 mL de capacidade e as bolas tinham diâmetros entre os 4 e 10 mm de diâmetro. Todo este material é feito de aço inoxidável.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos num espectrómetro Bruker Avance III a 400 MHz. Os solventes utilizados foram dimetilsulfóxido (DMSO) e clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Os desvios químicos são apresentados em ppm e cujo valor é relativo ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz.

A análise por GC-MS foi realizada no espectrómetro Agilent Technologies 7820A GC System usando ionização eletrónica (70 eV) acoplado com o cromatógrafo Hewlett-Packard Agilent 5975 serie MSD equipado com uma coluna de espectrometria de massa HP-5MS UI (30 m  $\times$  0,250 mm  $\times$  0,25  $\mu\text{m}$ ) e hélio de elevada pureza como gás de transporte.

A análise por GC-FID foi realizada no espectrómetro Agilent 6890 equipado com uma coluna HP-5 (30 m  $\times$  0,320 mm  $\times$  0,25  $\mu\text{m}$ ) e azoto de elevada pureza como gás de transporte.

#### 6.2. Solventes e Reagentes

Os solventes acetato de etilo e diclorometano foram previamente secos e destilados, usando técnicas laboratoriais comuns.<sup>67</sup> O solvente éter de petróleo e todos os reagentes foram comprados à Sigma-Aldrich, Merck e Panreac e usados sem qualquer purificação adicional.

### **6.3. Procedimento geral de síntese de híbrido furano-polieno pela reação multicomponente pelo procedimento convencional**

Dentro de um schlenk, colocou-se uma mistura de pentan-2,4-diona (0,300 mmol, 30,6  $\mu$ L), 2-octinal (0,30 mmol 47,3  $\mu$ L) e 2-metilfurano (0,9 mmol, 80  $\mu$ L) à qual se adicionou cloreto de zinco (2,0 mol%, 0,82 mg). O schlenk foi fechado com uma tampa de vidro e colocado sob atmosfera inerte e em agitação durante 26 horas. O crude foi purificado por cromatografia em coluna utilizando um eluente de hexano e acetato de etilo numa proporção de 20:1. Tratou-se a mistura com uma solução de iodo em diclorometano (10,0 mol%) por 1 hora à temperatura ambiente. Obteve-se o isômero (3E,5E) na forma de sólido amarelo com um rendimento de 51%.

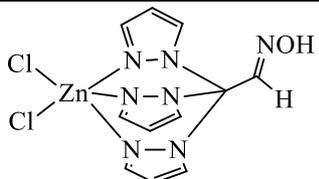
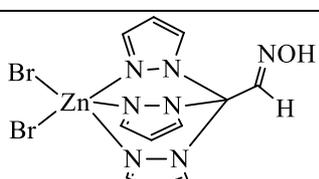
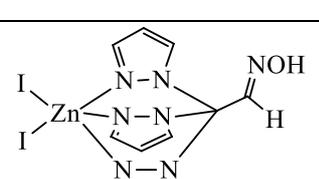
### **6.4. Procedimento geral de síntese de híbrido furano-polieno pela reação multicomponente em mecanoquímica**

O procedimento convencional para a síntese de 6-(4-acetil-5-metilfurano-2-il)undeca-3,5-dien-2-ona foi adaptado para a mecanoquímica.

Num jarro de aço inoxidável com capacidade de 10 mL, colocaram-se a pentan-2,4-diona (0,900 mmol, 91,8  $\mu$ L), o 2-octinal (0,990 mmol, 142,0  $\mu$ L), o 2-metilfurano (2,7 mmol, 240,0  $\mu$ L) e o catalisador (10 mol%, relativamente ao 2-octinal). Acrescentaram-se 2 bolas de aço ao jarro e colocou-se no moinho de bolas a uma frequência de 25 Hz durante 2 horas, obtendo-se um óleo avermelhado. O reator foi lavado com cerca de 5 mL de acetato de etilo para recuperar o crude da reação. O crude foi analisado sem mais nenhum processo de purificação, exceto se indicado de outra forma.

Os rendimentos obtidos foram variáveis consoante o catalisador utilizado, tendo sido calculados através da integração dos picos dos cromatogramas obtidos por GC-FID. Os picos integrados foram os picos correspondentes àqueles que no cromatograma obtido por GC-MS do crude da reação catalisada por  $ZnBr_2$  apresentavam um valor de m/z igual a 288,1. Assumiu-se como rendimento a soma das áreas de todos os picos com esse valor de m/z. Na **Tabela 6.1** encontram-se as percentagem de área relativa total finais para cada caso.

**Tabela 6.1:** Áreas Relativas Totais em percentagem do produto da reação multicomponente consoante o catalisador utilizado.

Entrada	Catalisador	Área Relativa Total (%)
1	ZnCl <sub>2</sub>	33
2		24
3	ZnBr <sub>2</sub>	32
4		30
5	ZnI <sub>2</sub>	59
6		32

No caso das reações catalisadas por iodeto e brometo de zinco, tentou-se realizar a conversão das misturas de isómeros obtidas em um único isómero através dos seguintes procedimentos:

- Reação catalisada por ZnI<sub>2</sub>:

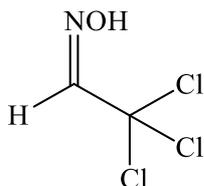
Ao crude obtido após 2 horas de reação efetuou-se um processo de recristalização. O crude foi dissolvido numa pequena quantidade de acetato de etilo, mistura à qual se adicionou éter de petróleo frio e se deixou a precipitar durante a noite no frigorífico. O solvente foi separado por decantação do primeiro composto que precipitou e foi deixado no congelador, tendo-se formado novos cristais brancos. Após nova decantação do solvente, os 2 precipitados foram secos em bomba de vácuo.

- Reação catalisada por ZnBr<sub>2</sub>:

O crude obtido após 2 horas de reação foi sujeito a um tratamento com iodo. Preparou-se uma solução de iodo na qual se dissolveu o iodo (0,0150 g, 10 mol% relativamente ao produto formado) em diclorometano (30 mL). Esta solução foi adicionada ao balão de fundo redondo que continha o produto da reação catalisada por ZnBr<sub>2</sub> e colocou-se a mistura sob agitação, à temperatura ambiente durante 1 hora. Após esse período, realizou-se uma extração líquido-líquido com água e diclorometano, fazendo 3 lavagens, seguida de filtração com agente secante e evaporação.

## 6.5. Síntese dos complexos C-escorpionatos de zinco

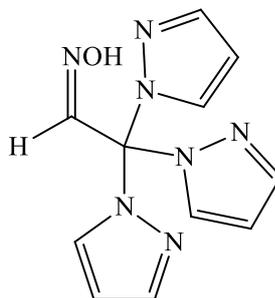
### 6.5.1. Síntese da 2,2,2-tri(1*H*-pirazol-1-il)acetaldeído oxima



A 2,2,2-tri(1*H*-pirazol-1-il)acetaldeído oxima foi preparada segundo o procedimento descrito na literatura.<sup>66</sup> Para tal, colocaram-se num balão de fundo redondo de capacidade 50 mL o hidrato de cloral (60 mmol; 10,0000 g), a cloridrato de hidroxilamina (31 mmol; 2,1212 g), o cloreto de cálcio (60 mmol; 6,6667 g) com 10 mL de água. A mistura foi colocada sob agitação a 50 °C durante 1 hora. De seguida, realizou-se uma extração líquido-líquido com diclorometano e à fase orgânica adicionou-se um agente secante que foi posteriormente filtrado. O solvente foi evaporado e o produto resultante foi sujeito a uma coluna cromatográfica de sílica (eluyente 1:2 acetato de etilo/hexano). O produto final, um óleo transparente, foi obtido com um rendimento de 69%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 12,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H)

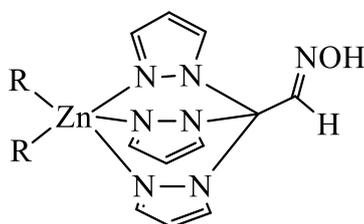
### 6.5.2. Síntese do ligando [(1-hidroximino)metil]tris(1*H*-pirazole-1-il)metano



Para sintetizar o ligando dos complexos *C*-escorpionatos, seguiu-se o procedimento já descrito na literatura,<sup>68</sup> tendo-se colocado a 2,2,2-tri(1*H*-pirazol-1-il)acetaldeído oxima (3,5 mmol; 0,5684 g) juntamente com o pirazole (3,3 equivalentes; 11,55 mmol; 0,7863 g) num balão de fundo redondo de 100 mL ao qual se adicionaram 35 mL de diclorometano. Após alguns segundos sob agitação vigorosa, adicionou-se o carbonato de sódio (5 equivalentes; 17,5 mmol; 1,8548 g). A mistura foi deixada sob agitação durante 18 horas à temperatura ambiente. No final da reação, a mistura foi filtrada através de celite e evaporada. O crude obtido foi purificado por coluna cromatográfica de sílica com eluente 2:1 de acetato de etilo/hexano. O produto obtido era um sólido branco e apresentou um rendimento de 84%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm): 6,45 (t,  $J=2,4$  Hz, 3H), 7,39 (d,  $J=2,4$  Hz, 3H), 7,70 (d,  $J=1,6$  Hz, 3H), 8,63 (s, 1H), 11,95 (s, 1H).

### 6.5.3. Síntese dos complexos *C*-escorpionatos de zinco



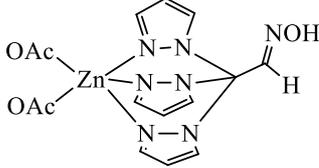
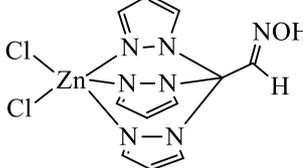
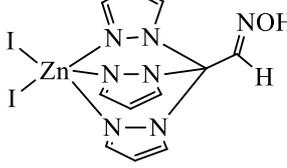
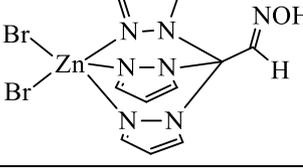
R = AcO, Cl, I, Br

Os diferentes catalisadores de zinco utilizados na síntese em estudo foram sintetizados todos de igual forma. Dentro do jarro de aço inoxidável (volume de 10,00 mL) colocou-se o ligando [(1-hidroximino)metil]tris(1*H*-pirazole-1-il)metano previamente preparado (0,195 mmol; 0,0503 g), o sal de zinco pretendido (0,194 mmol)

## Capítulo 6. Procedimento Experimental

e duas esferas de aço inoxidável com 7 mm de diâmetro. O jarro foi colocado num moinho vibratório Retsch MM400 com uma frequência de vibração de 25 Hz durante 60 minutos. Após esse período, formaram-se sólidos que foram raspados e aos quais não se realizou nenhum procedimento de purificação. Na **Tabela 6.2** encontram-se os rendimentos obtidos para cada caso.

**Tabela 6.2:** *Rendimento das sínteses dos complexos C-escorpionatos utilizados na catálise.*

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
1		82
2		72
3		89
4		82

Nas catálises com os complexos C-escorpionatos de zinco, o precipitado formado ao lavar o jarro com acetato de etilo foi filtrado com recurso a uma placa porosa e seco sob vácuo.

## Bibliografia

1. Zalasiewicz, J. A. N., Williams, M., Steffen, W. & Crutzen, P. The new world of the anthropocene. *Environ. Sci. Technol.* **44**, 2228–2231 (2010).
2. Uglietti, C., Gabrielli, P., Cooke, C. A., Vallelonga, P. & Thompson, L. G. Widespread pollution of the south american atmosphere predates the industrial revolution by 240 y. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **112**, 2349–2354 (2015).
3. Lamb, W. F. *et al.* A review of trends and drivers of greenhouse gas emissions by sector from 1990 to 2018. *Environ. Res. Lett.* **16**, (2021).
4. Anastas, P. & Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **39**, 301–312 (2010).
5. Linthorst, J. A. An overview : origins and development of green chemistry. *Found. Chem.* 55–68 (2010).
6. Halpaap, A. *Gree and Sustainable Chemistry: Framework Manual.* (2020).
7. Kroll, C., Warchold, A. & Pradhan, P. Sustainable Development Goals (SDGs): Are we successful in turning trade-offs into synergies? *Palgrave Commun.* **5**, 1–11 (2019).
8. Poliakoff, M., Licence, P. & George, M. W. UN sustainable development goals: How can sustainable/green chemistry contribute? By doing things differently. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **13**, 146–149 (2018).
9. Anastas, Paul; Warner, J. Green Chemistry: Theory and Practice. *Oxford Univ. Press* (1998).
10. Sharma, A. Hazardous Effects of Petrochemical Industries: A Review. *Recent Adv. Petrochemical Sci.* **3**, 25–27 (2017).
11. Tripathy, D. B. Applications of Petrochemicals: A Mini Review. *Recent Adv. Petrochemical Sci.* **2**, 67–70 (2017).
12. Bernardi, M., Tangorra, R. R., Palmisano, P. & Bogliano, A. *Chemicals From Renewable Sources. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering* (Elsevier Inc., 2016).
13. Iriondo, A., Agirre, I., Viar, N. & Requies, J. Value-added bio-chemicals commodities from catalytic conversion of biomass derived furan-compounds. *Catalysts* **10**, 1–25 (2020).
14. Binder, J. B. & Raines, R. T. Simple chemical transformation of lignocellulosic

## Bibliografia

- biomass into furans for fuels and chemicals. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 1979–1985 (2009).
15. Zhou, P. & Zhang, Z. Catalysis Science & Technology into furfural and 5-hydroxymethylfurfural. *Catal. Sci. Technol.* **6**, 3694–3712 (2016).
  16. Saleh, H. E.-D. M. & Koller, M. Introductory Chapter: Principles of Green Chemistry. *Green Chem.* (2018).
  17. Delidovich, I. & Palkovits, R. Catalytic versus stoichiometric reagents as a key concept for Green Chemistry. *Green Chem.* **18**, 590–593 (2016).
  18. Fadhel, A. Z., Pollet, P., Liotta, C. L. & Eckert, C. A. Combining the benefits of homogeneous and heterogeneous catalysis with tunable solvents and nearcritical water. *Molecules* **15**, 8400–8424 (2010).
  19. Leeuwen, P. Van. *Homogeneous Metal Catalysis: An Undergraduate Introduction. Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering* (Elsevier Inc., 2016).
  20. Yorimitsu, H., Kotora, M. & Patil, N. T. Special Issue: Recent Advances in Transition-Metal Catalysis. *Chemical Record* vol. 21 3335–3337 at (2021).
  21. Zhou, Q. L. Transition-Metal Catalysis and Organocatalysis: Where Can Progress Be Expected? *Angew. Chemie - Int. Ed.* **55**, 5352–5353 (2016).
  22. Ludwig, J. R. & Schindler, C. S. Catalyst: Sustainable Catalysis. *Chem* **2**, 313–316 (2017).
  23. Enthaler, S. Rise of the Zinc Age in Homogeneous Catalysis? *ACS Catal.* **3**, 150–158 (2013).
  24. Enthaler, S. & Wu, X. F. Introduction: Zinc Catalysts for Organic Transformations. *Zinc Catal. Appl. Org. Synth.* 1–4 (2015).
  25. Alarabi, H., Shetwee, F. & Elfarad, S. *Synthesis and Characterization of Tris(pyrazolyl) borate and Tris(triazolyl) borate ligands and their metal complexes.* (2007).
  26. Pettinari, C., Pettinari, R. & Marchetti, F. Golden Jubilee for Scorpionates : Recent Advances in Organometallic Chemistry and Their Role in Catalysis. in *Advances in Organometallic Chemistry* 1–86 (Elsevier Inc., 2016).
  27. Trofimenko, S. Photoinduced Nucleophilic Substitution in Halogenated Clovoboranes. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 1899–1904 (1966).
  28. Martins, L. M. D. R. S. C-scorpionate complexes: Ever young catalytic tools.

- Coord. Chem. Rev.* **396**, 89–102 (2019).
29. Martini, D., Pellei, M., Pettinari, C. & Skelton, B. W. Synthesis, spectroscopic and structural characterization of Cu(II) derivatives of tris(pyrazol-1-yl)methanes. *Inorganica Chim. Acta* **333**, 72–82 (2002).
30. Silva, T. F. S., Alegria, E. C. B. A., Martins, L. M. D. R. S. & Pombeiro, A. J. L. Half-sandwich scorpionate vanadium, iron and copper complexes: Synthesis and application in the catalytic peroxidative oxidation of cyclohexane under mild conditions. *Adv. Synth. Catal.* **350**, 706–716 (2008).
31. Martins, L. M. D. R. S. & Pombeiro, A. J. L. Tris(pyrazol-1-yl)methane metal complexes for catalytic mild oxidative functionalizations of alkanes, alkenes and ketones. *Coord. Chem. Rev.* **265**, 74–88 (2014).
32. Mahmoud, A. G., Martins, L. M. D. R. S., Guedes da Silva, M. F. C. & Pombeiro, A. J. L. Copper complexes bearing C-scorpionate ligands: Synthesis, characterization and catalytic activity for azide-alkyne cycloaddition in aqueous medium. *Inorganica Chim. Acta* **483**, 371–378 (2018).
33. Dömling, A., Wang, W. & Wang, K. Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chem. Rev.* **112**, 3083–3135 (2012).
34. Cioc, R. C., Ruijter, E. & Orru, R. V. A. Multicomponent reactions: Advanced tools for sustainable organic synthesis. *Green Chem.* **16**, 2958–2975 (2014).
35. Strecker, A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; *Ann. der Chemie und Pharm.* **75**, 27–45 (1850).
36. Zarganes-Tzitzikas, T., Chandgude, A. L. & Dömling, A. Multicomponent Reactions, Union of MCRs and beyond. *Chem. Rec.* **15**, 981–996 (2015).
37. Dömling, A. & AlQahtani, A. D. General Introduction to MCRs: Past, Present, and Future. in *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis* 1–37 (2014).
38. Satish, G. Synthesis of Different Heterocyclic Compounds by Using DHA. in *Dehydroacetic Acid and Its Derivatives* 37–60 (Elsevier Ltd, 2017).
39. Rogerio, K. R., Vitória, F., Kummerle, A. E. & Graebin, C. S. Multicomponent reactions: A brief history and their versatility for the synthesis of biologically active molecules. *Rev. Virtual Quim.* **8**, 1934–1962 (2016).
40. Eissen, M., Mazur, R., Quebbemann, H. G. & Pennemann, K. H. Atom Economy and Yield of Synthesis Sequences. *Helv. Chim. Acta* **87**, 524–535 (2004).
41. Sheldon, R. A. Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and

## Bibliografia

- Future. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **6**, 32–48 (2018).
42. Howard, J. L., Cao, Q. & Browne, D. L. Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: What can it offer? *Chem. Sci.* **9**, 3080–3094 (2018).
  43. Stolle, A., Szuppa, T., Leonhardt, S. E. S. & Ondruschka, B. Ball milling in organic synthesis: Solutions and challenges. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 2317–2329 (2011).
  44. Ying, Ping; Yu, J. Liquid-Assisted Grinding Mechanochemistry in Synthesis of Pharmaceuticals. *Adv. Synth. Catal.* **363**, 1246–1271 (2021).
  45. Ardila-Fierro, K. J. & Hernández, J. G. Sustainability Assessment of Mechanochemistry by Using the Twelve Principles of Green Chemistry. *ChemSusChem* **14**, 2145–2162 (2021).
  46. Takacs, L. The historical development of mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 7649–7659 (2013).
  47. Joy, J. *et al.* Recent Developments on the Synthesis of Nanocomposite Materials via Ball Milling Approach for Energy Storage Applications. *Appl. Sci.* **12**, (2022).
  48. Margetić, D. & Štrukil, V. Mechanochemical Organic Synthesis. **54**, 351–358 (2016).
  49. El-Eskandarany, M. S. *The history and necessity of mechanical alloying. Mechanical Alloying* (2015).
  50. Constable, D. J. C. Green Chemistry Metrics. in *Green Metrics* vol. 11 1–28 (2018).
  51. Sheldon, R. A. The E Factor 25 years on: the Rise of Green Chemistry and Sustainability. *Green Chem.* (2016).
  52. Constable, D. J. C., Curzons, D. & Cunningham, V. L. Metrics to "green" chemistry — which are the best? *Green Context.* 521–527 (2002).
  53. Van Aken, K., Streckowski, L. & Patiny, L. EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein J. Org. Chem.* **2**, 1–7 (2006).
  54. Dicks, A. P., Hent, A. & Koroluk, K. J. The EcoScale as a framework for undergraduate green chemistry teaching and assessment. *Green Chem. Lett. Rev.* **11**, 29–35 (2018).
  55. Alexandre F. Trindade *et al.* 5-Hidroximetilfurfural: plataforma para obtenção de diversidade molecular. *Bol. da Soc. Port. Química* **42**, 48 (2019).
  56. Baran, M. J. *et al.* Diversity-oriented synthesis of polymer membranes with ion

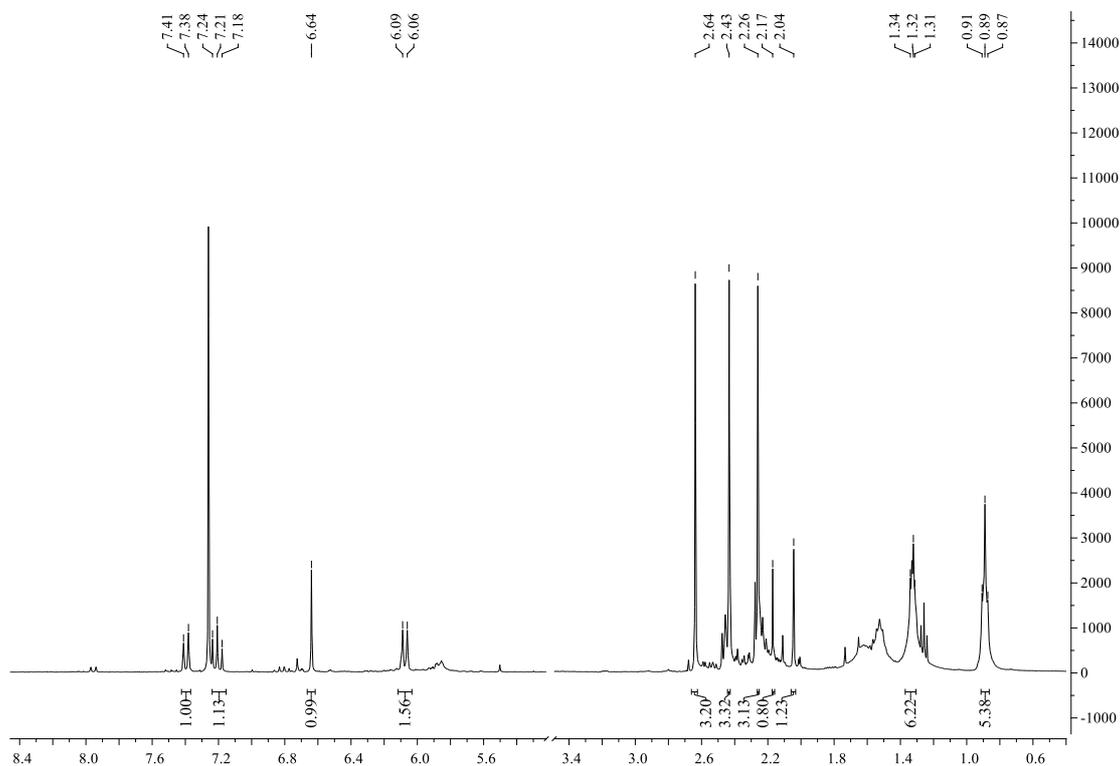
- solvation cages. *Nature* **592**, 225–231 (2021).
57. Ma, D., Yin, Y., Chen, Y.-L., Yan, Y.-T. & Wu, J. Design, step-economical diversity-oriented synthesis of an N-heterocyclic library containing a pyrimidine moiety: discovery of novel potential herbicidal agents. *Rsc Adv.* **11**, 15380 (2021).
  58. Moldoveanu, S. C. *Pyrolysis of Aromatic Heterocyclic Compounds. Pyrolysis of Organic Molecules* (2019).
  59. Khan, A., Rahman, M. M., Ramesh, M., Khan, S. & Asiri, A. M. *Furan Derivatives: Recent Advances and Applications.* (2022).
  60. Andrade, M. M. S. *et al.* Synthesis of arylfuran derivatives as potential antibacterial agents. *Med. Chem. Res.* **30**, 1074–1086 (2021).
  61. Speight, J. G. *Organic Chemistry. Environmental Organic Chemistry for Engineers* (2017).
  62. Birch, M. & Sibley, G. *Antifungal Chemistry Review. Comprehensive Medicinal Chemistry III* vol. 5 (Elsevier, 2017).
  63. Chandrasekar, P. Management of invasive fungal infections: A role for polyenes. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 457–465 (2011).
  64. Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. & Vyvyan, J. R. *Introduction To Spectroscopy. Tetrahedron Organic Chemistry Series* (2015).
  65. Mata, S., González, J., Vicente, R. & López, L. A. Zinc-Catalyzed Multicomponent Reactions: Easy Access to Furyl-Substituted Cyclopropane and 1,2-Dioxolane Derivatives. *European J. Org. Chem.* **2016**, 2681–2687 (2016).
  66. Tieman, C. H. & Legator, M. Trihalo-substituted aldoxime esters. (1965).
  67. Armarego, W. L. F. Purification of Organic Chemicals. in *Purification of Laboratory Chemicals* 95–634 (Elsevier Inc, 2017).
  68. Grosso, C., Lemos, A. & Pinho E Melo, T. M. V. D. Conjugate addition of pyrazoles to halogenated nitroso- and azoalkenes: A new entry to novel bis(pyrazol-1-yl)methanes. *Synlett* **25**, 2868–2872 (2014).



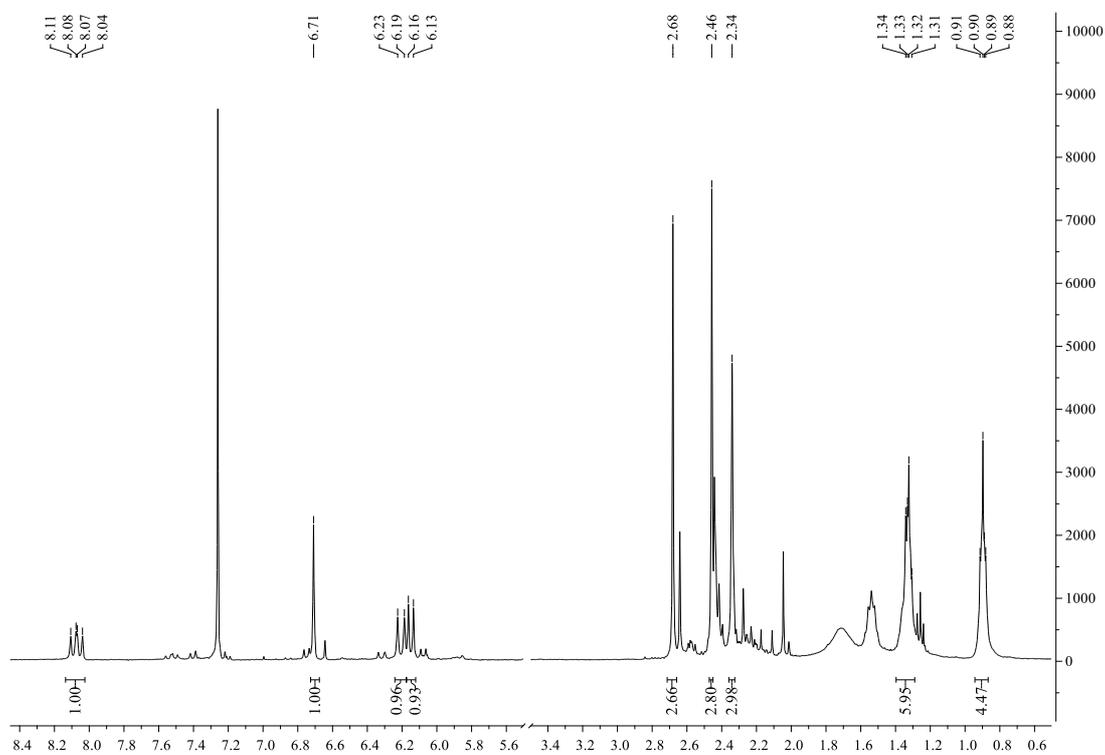
# Apêndices



## Apêndices

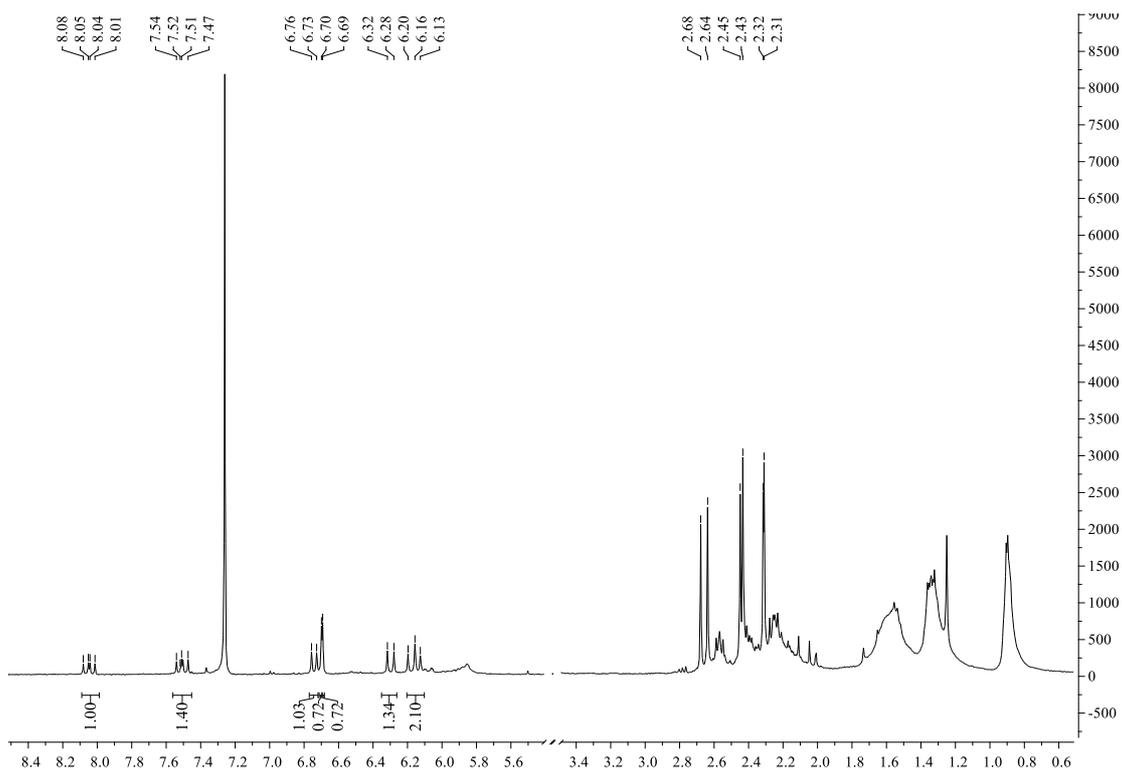


**Figura A1:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido do crude da reação catalisada por  $\text{ZnBr}_2$  após 2 horas de reação e sem tratamento prévio.

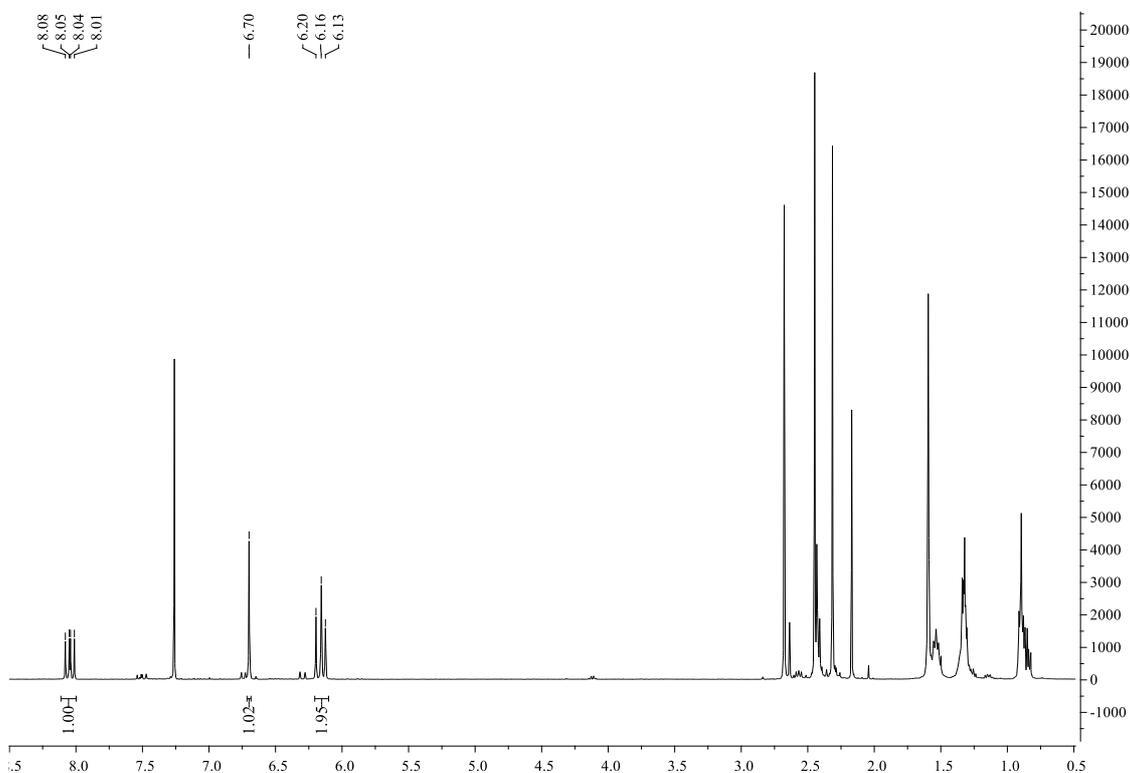


**Figura A2:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido do crude da reação catalisada por  $\text{ZnI}_2$  após 2 horas de reação e sem tratamento prévio.

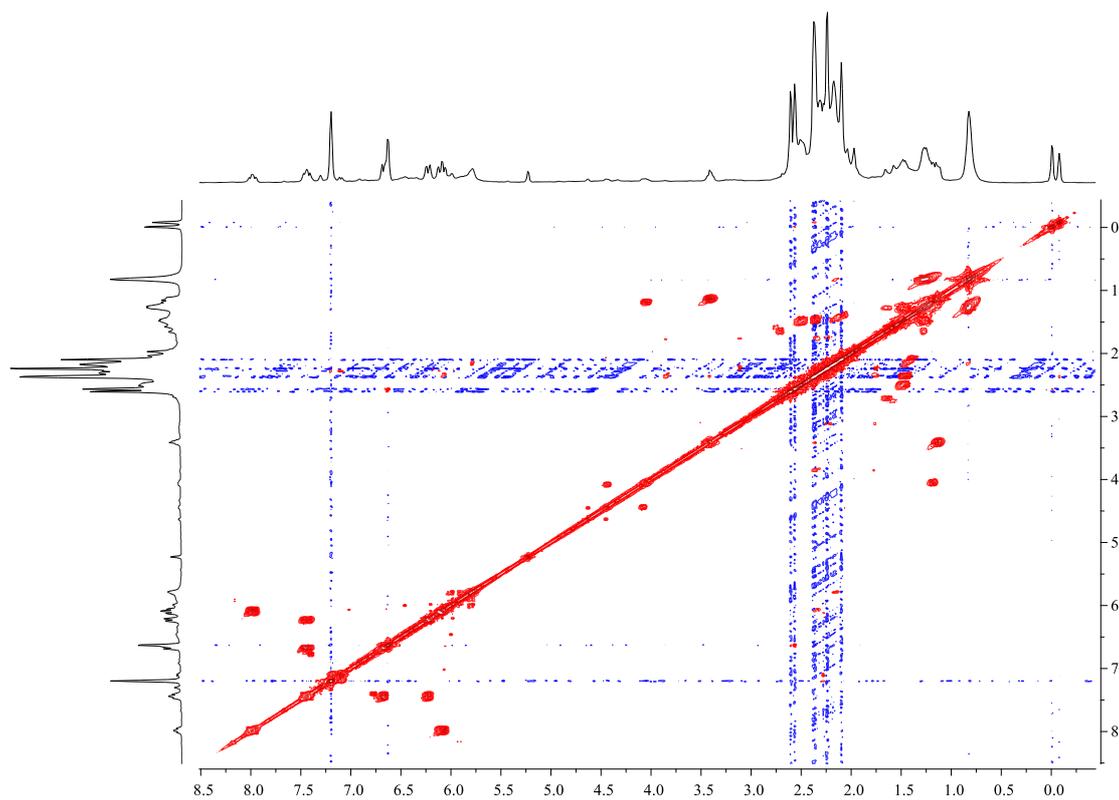
## Apêndices



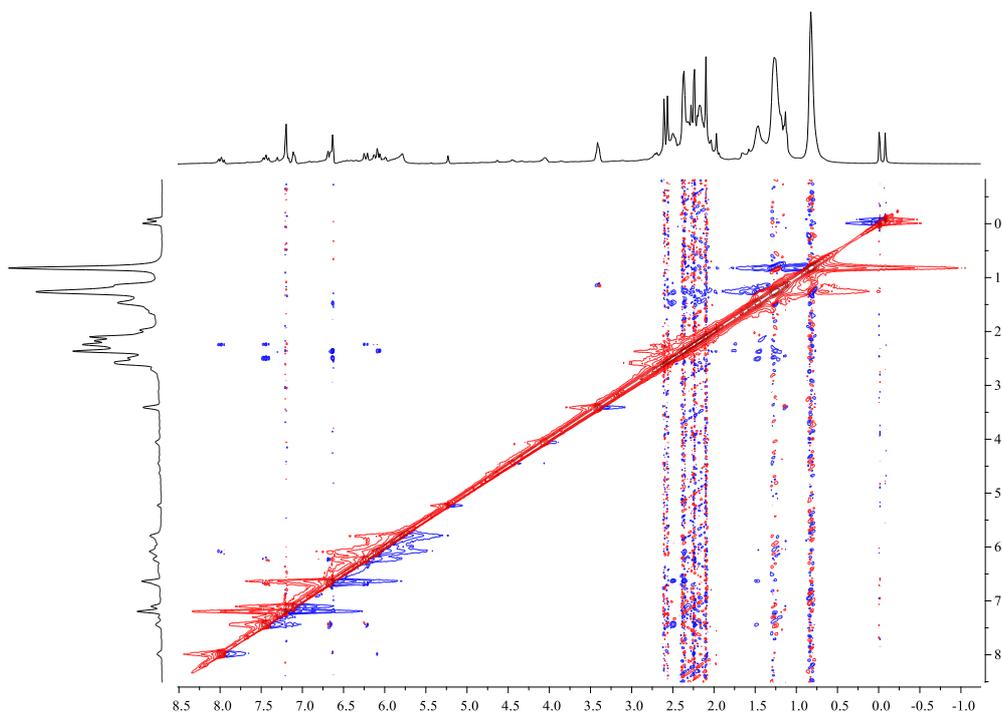
**Figura A3:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido do crude da reação catalisada por  $\text{ZnBr}_2$  após 2 horas de reação e o tratamento com iodo dissolvido em diclorometano.



**Figura A4:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido do crude da reação catalisada por  $\text{ZnI}_2$  após 2 horas de reação e o processo de recristalização.

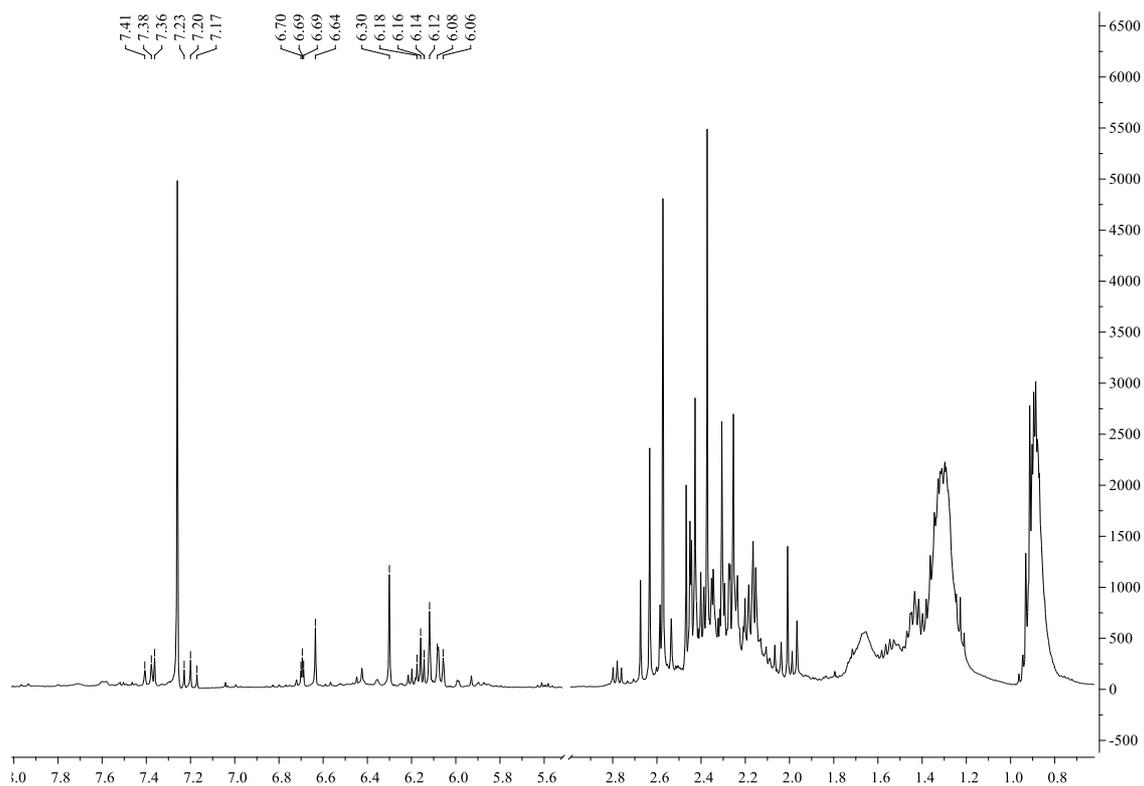


**Figura A5:** Ampliação do espectro de RMN bidimensional COSY do crude da reação catalisada por  $ZnBr_2$  após 2 horas de reação e sem nenhum tratamento de purificação prévio.

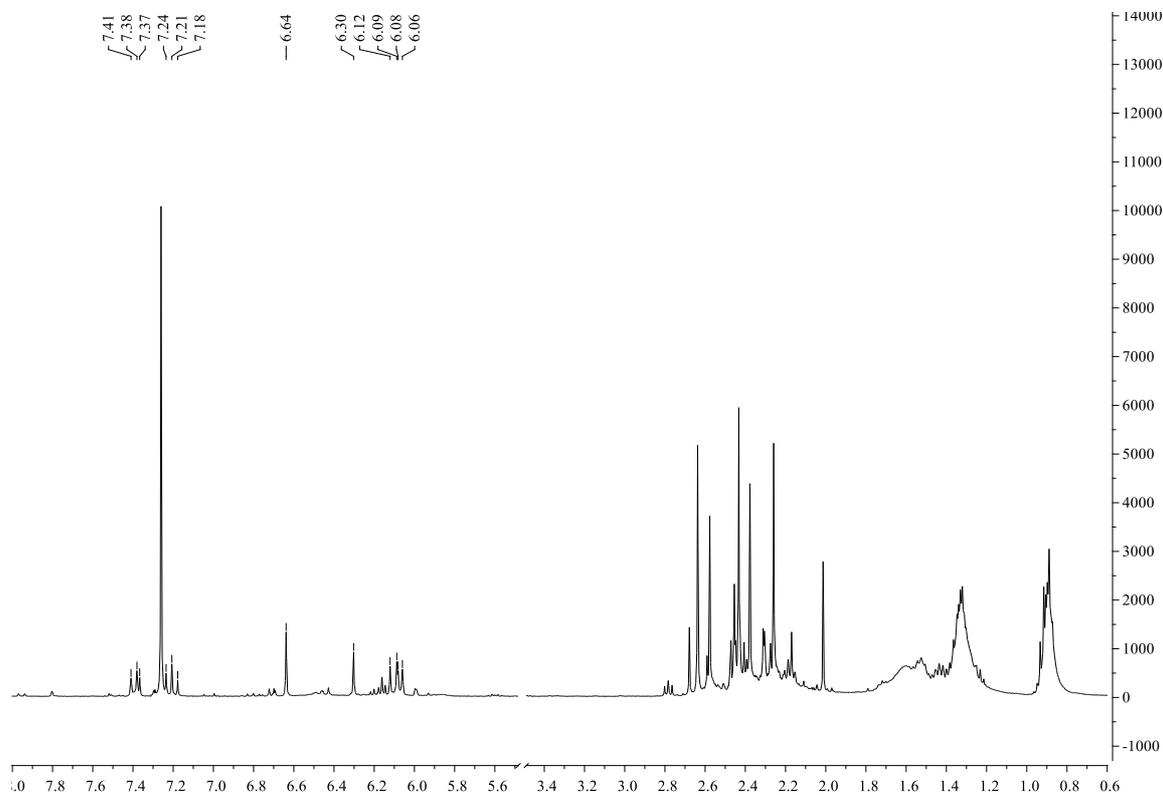


**Figura A6:** Ampliação do espectro de RMN bidimensional NOESY do crude da reação catalisada por  $ZnBr_2$  após 2 horas de reação e sem nenhum tratamento de purificação prévio.

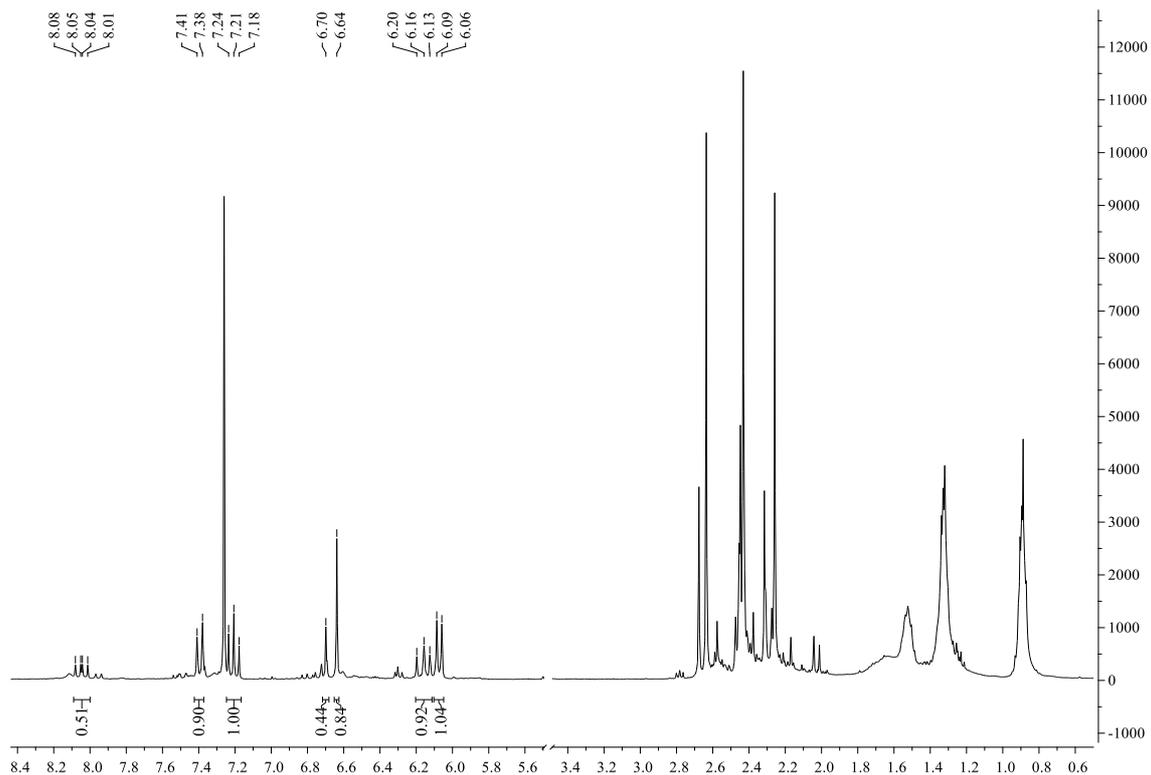
## Apêndices



**Figura A7:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido do crude da reação catalisada pelo complexo C-escorpionato de zinco com cloro após 2 horas de reação e sem tratamento prévio.



**Figura A8:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido do crude da reação catalisada pelo complexo C-escorpionato de zinco com bromo após 2 horas de reação e sem tratamento prévio.



**Figura A9:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido do crude da reação catalisada pelo complexo C-escorpionato de zinco com iodo após 2 horas de reação e sem tratamento prévio.

## Apêndices

**Tabela A1:** Bandas experimentais dos espectros de infravermelho do ligando, do precipitado desconhecido e do complexo C-escorpionato com bromo. ✓ - existe banda; ✗ - não existe banda.

Entrada	Nº de onda (cm <sup>-1</sup> )	Ligando	Precipitado	Complexo C-escorpionato	Descrição Aproximada
1	653	✓	✗	✓	γCN
2	703	✗	✓	✓	N.I.
3	747	✓	✗	✗	γOH
4	798	✗	✓	✓	N.I.
5	803	✗	✓	✓	N.I.
6	844	✓	✗	✗	γCH (anel)
7	852	✓	✗	✗	δCN
8	890	✗	✓	✓	N.I.
9	906	✓	✓	✗	δCC (anel)
10	959	✓	✗	✗	δCH (anel)
11	984	✗	✓	✓	N.I.
12	995	✗	✓	✗	N.I.
13	1015	✓	✗	✗	δCH (anel)
14	1033	✗	✓	✓	N.I.
15	1065	✗	✓	✓	N.I.
16	1085	✓	✗	✗	δCH (anel)
17	1125	✓	✗	✗	δCH (anel)
18	1161	✗	✓	✓	N.I.
19	1201	✓	✓	✗	δCH (anel)
20	1224	✗	✓	✓	N.I.
21	1287	✗	✓	✗	N.I.
22	1354	✗	✓	✓	N.I.
23	1409	✗	✓	✓	N.I.
24	1613-1640 <sup>a)</sup>	✓	✓	✓	νCN (anel)

a) Perfil da curva é diferente. No ligando é uma banda desdobrada em 2, nos restantes é uma banda única.

δ – flexão no plano; γ – flexão fora do plano; ν – alongação; N.I. – não identificado.