

Cristina Manuel Monteiro Chaves

NOVAS METODOLOGIAS EM QUÍMICA SUSTENTÁVEL

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

Professora Doutora Marta Piñeiro Gómez

Setembro de 2015

Universidade de Coimbra

“Most obstacles are inspiration.”

Mickey Drexler

AGRADECIMENTOS

Embora um estágio seja, pela sua finalidade académica, um trabalho individual, há contributos de natureza diversa que não podem deixar de ser realçados. Por essa razão, desejo expressar os meus sinceros agradecimentos a todos que, de alguma forma, contribuíram para a sua realização.

O trabalho apresentado, nesta dissertação, foi realizado no Laboratório de Investigação de Síntese Orgânica do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, em parceria com o Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Coimbra.

Gostaria de agradecer à Professora Doutora Marta Piñeiro, na qualidade de orientadora, pela amizade e permanente disponibilidade, apoio e orientação científica dispensadas durante o desenvolvimento deste trabalho. Ensinou-me com prazer e dedicação parte do que sei.

Ao Professor Doutor Leandro de Andrade Campos e à Mestre Joana Quaresma, pela oportunidade de realizar parte do meu trabalho no Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Coimbra.

À Professora Doutora Carmen Rodríguez-Argüelles, pela forma como sempre se mostrou disponível para ensinar e transmitir os seus conhecimentos, e pela inestimável colaboração com o Departamento de Química Inorgânica da Universidade de Vigo.

Ao Professor Doutor Alberto Canelas Pais e à Mestre Liliana Damas, pela ajuda na parte computacional e pela boa disposição sempre demonstrada.

À Mestre Sílvia Gramacho agradeço a simpatia, apoio e disponibilidade prestados ao longo deste percurso.

Ao Doutor Rui Brito e ao Pedro Cruz pela colaboração nos estudos de ressonância magnética nuclear.

A todas as pessoas do grupo de Síntese Orgânica pelo apoio incondicional. À Dona Lurdes, pelo trabalho de preparação dos solventes que necessitava e sobretudo pelo seu bom humor.

Aos meus pais, avós e tia agradeço por todo o amor, motivação, apoio e força que me transmitiram ao longo desta etapa tão importante.

Por último, um agradecimento carinhoso a todos os meus amigos pela boa disposição, compreensão e paciência ao longo deste percurso. Em especial ao Pedro por estar sempre do meu lado e me fazer sorrir e sonhar.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	xv
ÍNDICE DE TABELAS	xvii
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xix
RESUMO	xxi
ABSTRACT.....	xxiii
1. INTRODUÇÃO	3
1.1 AS CHALCONAS.....	3
1.1.1.Síntese de Chalconas.....	4
1.1.2.Atividade Biológica das Chalconas	5
1.2 AS DI-HIDROPIRIMIDINO-2(1 <i>H</i>)-TIONAS.....	8
1.2.1 As Aplicações Biológicas das Di-hidropirimidino-2(1<i>H</i>)-tionas.....	9
1.3 A QUÍMICA DE COORDENAÇÃO	12
1.4 COMPLEXOS DE COBRE.....	13
1.4.1 A Química do Cobre.....	13
1.4.2 Complexos Metálicos em Medicina.....	15
1.5 A QUÍMICA VERDE.....	17
1.5.1 A Química Verde versus A Química Sustentável	17
1.5.2 Os 12 Princípios da Química Verde.....	18
1.5.3 As Métricas.....	20
1.5.4 A Função do Solvente.....	27
1.6 REAÇÕES SEM SOLVENTE.....	27
1.7 SISTEMAS PARA A REALIZAÇÃO DE REAÇÕES SEM SOLVENTE	29
1.7.1 Micro-ondas em Síntese Orgânica	29
1.7.2 A Mecanoquímica	33
1.8 DESIGN EXPERIMENTAL	37
1.8.1 Design Fatorial.....	38
2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43

2.1 OBJETIVO	43
2.2 SÍNTESE DE CHALCONAS POR METODOLOGIA CONVENCIONAL	43
2.3 SÍNTESE DE CHALCONAS SEM SOLVENTE	44
2.3.1. Almofariz - Ação Mecânica Manual	44
2.3.2. Ação Mecânica Automática	45
2.3.3. Aplicação das Métricas para Avaliar a Sustentabilidade	49
2.4 SÍNTESE DE DI-HIDROPIRIMIDINO-2(1 <i>H</i>)-TIONAS	57
2.4.1 Reação Multicomponente em Micro-ondas	60
2.4.2 Reação Multicomponente com Ação Mecânica	61
2.4.3 Reação Bicomponente a partir da Chalcona em Micro-ondas	63
2.4.4 Reação Bicomponente a partir da Chalcona com Ação Mecânica	64
2.4.5 Aplicação de Métricas para Avaliar a Sustentabilidade das Síntese da Di-hidropirimidino-2(1<i>H</i>)-tiones	64
2.5 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE COBRE	74
2.5.1 Síntese de Complexos de Cobre em Micro-ondas	75
2.5.2 Síntese de Complexos de Cobre Sem Solvente	77
2.5.3 Caracterização dos Complexos de Cobre	81
3 CONCLUSÃO	91
4 EXPERIMENTAL	95
4.1 INSTRUMENTAÇÃO	95
4.2 MATERIAIS	96
4.3 MÉTODOS SINTÉTICOS	97
4.3.1 Síntese de Chalconas por Metodologia Convencional	97
4.3.2 Síntese de Chalconas Sem Solvente com Almofariz - Ação Mecânica Manual	98
4.3.3 Síntese de Chalconas Sem Solvente - Ação Mecânica Automática	99
4.3.4 Síntese de Di-hidropirimidino-2(1<i>H</i>)-tiones - Reação Multicomponente em Micro-ondas	99
4.3.5 Síntese de Di-hidropirimidino-2(1<i>H</i>)-tione - Reação Multicomponente com Ação Mecânica	100
4.3.6 Síntese de Di-hidropirimidino-2(1<i>H</i>)-tiones - Reação Bicomponente em Micro-ondas	101

4.3.7 Síntese de Di-hidropirimidino-2(1<i>H</i>)-tione - Reação Bicomponente com Ação Mecânica	101
4.3.8 Metodologia Assistida por Micro-ondas Geral da Síntese de Complexos de Cobre	101
4.4 PLANEAMENTO EXPERIMENTAL	102
4.4.1 Planeamento Fatorial	102
4.4.2 Programação Octave	103
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Fontes naturais e origem biosintética das chalconas.	3
Figura 1.2. Isómeros <i>cis</i> e <i>trans</i> das chalconas.	4
Figura 1.3. Estruturas químicas de chalconas antioxidantes com origem natural.	6
Figura 1.4. Estruturas químicas de derivados da chalcona com atividade anti-inflamatória.	6
Figura 1.5. Chalconas com atividade antitumoral.	7
Figura 1.6. Estruturas químicas de derivados da chalcona com diferentes atividade anti-infeciosas.	7
Figura 1.7. Estrutura do monastrol representativa duma di-hidropirimidino-2(1 <i>H</i>)-tiona de Biginelli.	10
Figura 1.8. Estrutura da di-hidropirimidinotiona do tipo-Biginelli.	11
Figura 1.9. Estrutura do ligando bromado.	11
Figura 1.10. Geometria dos compostos de coordenação dependendo do número de ligandos em torno do átomo central. ^[20]	12
Figura 1.11. O cobre na tabela periódica. ^[22]	13
Figura 1.12. Complexos de Cobre. ^[25]	14
Figura 1.13. TSCs.	14
Figura 1.14. Exemplos de medicamentos contendo metais.	16
Figura 1.15. Estrutura da <i>cis</i> -diamindicloroplatina (II).	16
Figura 1.16. A química verde como um subconjunto da química sustentável, adaptado. ^[31]	17
Figura 1.17. Estrela verde mínima. ^[40]	26
Figura 1.18. Estrela verde máxima. ^[40]	26
Figura 1.19. Percy Spencer com o seu primeiro equipamento de micro-ondas. ^[46]	30
Figura 1.20. Micro-ondas Discover S-Class de CEM. ^[48]	30
Figura 1.21. Regiões do espectro eletromagnético. ^[53]	31
Figura 1.22. Gradientes associados ao aquecimento assistido por micro-ondas (esquerda), e por condução e convecção (direita). Enquanto a radiação de micro-ondas causa a elevação da temperatura de todo o sistema reacional em simultâneo, o aquecimento convencional por condução e convecção leva a que a mistura em contacto direto com a parede do vaso reacional seja aquecida primeiro. ^[58]	32
Figura 1.23. Vista esquemática do movimento da mistura das esferas e do pó, adaptado. ^[64] ..	35
Figura 1.24. Representação esquemática de uma extrusora, adaptado. ^[65] ..	36
Figura 1.25. Representação esquemática de uma parte contínua de uma extrusora de parafuso duplo. ^[65] ..	36

Figura 1.26. Fotografia da extrusora utilizada neste trabalho.....	37
Figura 1.27. Planeamento fatorial 2^2 , adaptado. ^[67]	38
Figura 2.1. Fotografia da extrusora de dois parafusos.....	46
Figura 2.2. Fotografia do suporte de aço inoxidável.....	46
Figura 2.3. Sistema desenvolvido e otimizado ao longo deste trabalho.	47
Figura 2.4. Espectro de RMN- ¹ H da chalcona 2.9 sintetizada por ação mecânica.....	48
Figura 2.5. Espectro de massa da chalcona 2.9 sintetizada por ação mecânica.....	49
Figura 2.6. Comparação entre os três métodos utilizados.	51
Figura 2.7. Estrela verde do método de síntese com ação mecânica manual e com ação mecânica automática.....	54
Figura 2.8. Estrela verde do método de síntese convencional.	55
Figura 2.9. (A) Composto de Biginelli e (B) Composto do tipo Biginelli.	58
Figura 2.10. Espectro de RMN- ¹ H da di-hidropirimidino-2(1 <i>H</i>)-tiona 2.15 sintetizada por ação mecânica.....	62
Figura 2.11. Espectro de massa da di-hidropirimidino-2(1 <i>H</i>)-tiona 2.15 sintetizada por ação mecânica.....	62
Figura 2.12. Comparação entre os quatro métodos utilizados.....	68
Figura 2.13. Estrela Verde da reação com ação mecânica.....	71
Figura 2.14. Estrela Verde da reação em micro-ondas.	72
Figura 2.15. Superfície de resposta da temperatura com o tempo de reação.	76
Figura 2.16. Reação de complexo de cobre em placa de aquecimento.	78
Figura 2.17. Espectro de RMN- ¹ H da reação do complexo de cobre 2.28 com as esferas.....	79
Figura 2.18. Espectro de RMN- ¹ H da reação de complexo de cobre 2.29 com o sistema de parafuso.....	80
Figura 2.19. Espectro de RMN- ¹³ C da reação de complexo de cobre 2.29 com o sistema de parafuso.....	80
Figura 2.20. Coordenação dos ligandos.	81
Figura 2.21. Estrutura do complexo de cobre estudado em Vigo que serve como referência para os nossos estudos. ^[17]	81
Figura 2.22. Espectro de IV do ligando 4-(4-metoxifenil)-6-fenil-3,4-di-hidropirimidino-2(1 <i>H</i>)-tiona.....	82
Figura 2.23. Espectro de IV do complexo de cobre do ligando 4-(4-metoxifenil)-6-fenil-3,4-di-hidropirimidino-2(1 <i>H</i>)-tiona.....	83
Figura 2.24. Sobreposição do espectro do ligando (vermelho) com o complexo de cobre (azul).	83
Figura 2.25. Sobreposição do espectro do ligando (vermelho) com o do complexo de cobre (azul) na zona de 1700 cm^{-1} até 200 cm^{-1}	84

Figura 2.26. Espectro de RMN- ¹ H do ligando.....	85
Figura 2.27. Espectro de RMN- ¹ H do complexo.....	86
Figura 2.28. Espectro de RMN- ¹ H do complexo sintetizado na Universidade de Vigo.....	86
Figura 2.29. Possível estrutura do fragmento [Cu(HL) ₃] ⁺ corresponde ao pico m/z=951.	87
Figura 2.30. Possível estrutura do fragmento [Cu(HL) ₂] ⁺ correspondente ao pico m/z=655.	87
Figura 2.31. Estrutura possível do complexo de cobre sintetizado.	88

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.1. Reação de Claisen-Schmidt para a síntese de chalconas.	4
Esquema 1.2. Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt em condições ácidas (via enol) ou em condições básicas (via enolato).	5
Esquema 1.3. Primeira reação de Biginelli relatada (Biginelli, 1893).	8
Esquema 1.4. Mecanismo da reação de Biginelli.	9
Esquema 2.1. Reação convencional de síntese de chalconas.	43
Esquema 2.2. Reação de síntese de chalconas sem solventes.	44
Esquema 2.3. Reação de síntese multicomponente de di-hidropirimidino-2(1 <i>H</i>)-tionas.	58
Esquema 2.4. Reação de síntese bicomponente de di-hidropirimidino-2(1 <i>H</i>)-tionas.	59
Esquema 2.5. Mecanismo da reação de Biginelli utilizada neste trabalho.	59
Esquema 2.6. Reação de síntese da di-hidropirimidino-2(1 <i>H</i>)-tione 2.15 através de ação mecânica.	61
Esquema 2.7. Reação bicomponente a partir da chalcona em micro-ondas.	63
Esquema 2.8. Reação bicomponente a partir da chalcona com ação mecânica.	64
Esquema 2.9. Reação de síntese da 3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona 2.20 com ação mecânica.	65
Esquema 2.10. Síntese de Hantzsch da 1,4-dihidropiridina 2.21.	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.1. Pontos de penalização para calcular a Eco-Scale, adaptado. ^[41]	23
Tabela 1.2. Riscos de acidente das substâncias envolvidas considerando os HMIS (do inglês <i>Hazardous Material Identification System</i>), adaptado. ^[40]	24
Tabela 1.3. Características da degradabilidade e renovabilidade das substâncias envolvidas. ^[40]	25
Tabela 1.4. Componentes e pontuações para a construção da EV (p = pontuação). ^[42]	25
Tabela 2.1. Rendimentos obtidos e respectivos substituintes para a reação convencional de síntese de chalconas.....	44
Tabela 2.2. Rendimentos obtidos e respectivos substituintes de síntese de chalconas com maceração e sem solventes.	45
Tabela 2.3. Dados relativos aos produtos obtidos.....	50
Tabela 2.4. Dados relativos aos produtos obtidos e aos reagentes e solventes utilizados.....	50
Tabela 2.5. Aplicação das métricas para os três métodos.....	50
Tabela 2.6. Riscos para a saúde e ambiente de todas as substâncias envolvidas na síntese da (E)-3-(4-bromofenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona.....	52
Tabela 2.7. Pontuações para construir a estrela verde do método de síntese com ação mecânica manual e com ação mecânica automática (p = pontuação).	53
Tabela 2.8. Pontuações para construir a estrela verde do método de síntese convencional (p = pontuação).....	54
Tabela 2.9. Substituintes e rendimentos obtidos na síntese em micro-ondas das di-hidropirimidino-2(1H)-tionas sintetizadas.	60
Tabela 2.10. Substituintes e rendimentos obtidos na síntese bicomponente em micro-ondas de di-hidropirimidino-2(1H)-tionas.	63
Tabela 2.11. Dados relativos os produtos obtidos.....	66
Tabela 2.12. Dados relativos aos produtos obtidos e aos reagentes e solventes utilizados na reação multicomponente.	66
Tabela 2.13. Dados relativos aos produtos obtidos e aos reagentes e solventes utilizados na reação bicomponente.	66
Tabela 2.14. Aplicação das métricas para os quatro métodos.	67
Tabela 2.15. Riscos para a saúde e ambiente de todas as substâncias envolvidas neste trabalho.	69

Tabela 2.16. Pontuações para construir a EV da reação com ação mecânica (p = pontuação). .	70
Tabela 2.17. Pontuações para construir a EV da reação em micro-ondas (p = pontuação).....	71
Tabela 2.18. Otimização da reação de síntese em micro-ondas de complexos de cobre.....	75
Tabela 2.19. Valores reais atribuídos a cada nível dos fatores.	76
Tabela 2.20. Reações realizadas para a síntese de complexos de cobre com base na otimização.	77
Tabela 2.21. Informação analítica obtida na análise elemental.	88
Tabela 4.1. Valores reais atribuídos a cada nível dos fatores.	103

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

d	dubleto
dd	duplo dubleto
DHPM	3,4-di-hidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona
DMSO	Dimetilsulfóxido
EC	Eficiência de Carbono
ERM	Eficiência da Reação em Massa
ESI	do inglês <i>ElectroSpray Ionisation</i>
EV	Estrela Verde
GC	do inglês <i>Gas Chromatography</i>
GC-MS	do inglês <i>Gas Chromatography – Mass Spectrometry</i>
HCC	do inglês <i>Hepatocellular carcinoma</i>
Her2	do inglês <i>Human Epidermal growth factor receptor-type 2</i>
HMIS	do inglês Hazardous Material Identification System
HR-MS	do inglês <i>High-Resolution Mass Spectrometry</i>
IC₅₀	do inglês <i>Half maximal inhibitory concentration</i>
IE	Impacto Eletrônico
IM	Intensidade de Massa
IPE	Índice de Preenchimento da Estrela
IV	Espectroscopia de Infravermelho
J	Constante de Acoplamento (Hz)
M	lão Molecular
m	multipleto
MCF-7	do inglês <i>Michigan Cancer Foundation-7</i>
MW	do inglês <i>Microwave</i>
PM	Produtividade em Massa
QV	Química Verde
R	Coefficiente de Correlação
RME	Rendimento de Massa Efetivo

RMN-¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN-¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
RMNCs	Reações Multicomponentes
RX	Raios-X
s	singuleto
sl	singuleto largo
t	triplete
Tanδ	Fator de Perda
TLC	do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i>
TMS	Tetrametilsilano
tr	Tempo de Retenção
TSCs	do inglês <i>Thiosemicarbazones</i>
TSE	do inglês <i>Twin Screw Extruder</i>
UV	Espectroscopia de Ultravioleta
ε'	Constante Dielétrica
ε''	Perda Dielétrica

RESUMO

O conceito de desenvolvimento sustentável, introduzido no final da década de 80, inclui a capacidade de reduzir as consequências das substâncias que produzimos e usamos. Assim, a química é essencial para garantir que a próxima geração de produtos, materiais e energia é mais sustentável do que a atual. Surge assim a “Química Verde” (QV) de um modo simples, a química verde é o uso das técnicas e metodologias da química que reduzem ou eliminam o uso ou a geração de materiais de partida, produtos, produtos secundários, solventes, reagentes, entre outros, que são perigosos para a saúde humana e para o ambiente.

Neste trabalho, procura-se desenvolver metodologias de síntese de chalconas, di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas e complexos de cobre de di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas mais sustentáveis.

De entre os diferentes aspetos envolvidos numa reação ou processo químico que podem ser modificados de modo a aumentar a sustentabilidade do processo, neste trabalho centramo-nos na diminuição ou eliminação do solvente da reação. A realização de reações sem solventes é um aspeto importante da sustentabilidade e, como tal, foi identificado como o quinto princípio da química verde. Conduziu também ao desenvolvimento de novas tecnologias alternativas ao aquecimento convencional para promover a reação, tal como a utilização de micro-ondas ou os sistemas de ação mecânica.

Estas novas tecnologias são utilizadas para a síntese de chalconas, di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas e complexos de cobre de di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas.

No caso das chalconas, a utilização de sistemas de ação mecânica automática permitiu a obtenção destes compostos com rendimentos ligeiramente superiores aos obtidos utilizando a metodologia convencional, mas com um aumento significativo da sustentabilidade do processo, o que é bem visível pelo aumento do valor da EcoScale de 53 para 70.

As di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas foram sintetizadas utilizando duas estratégias: reação multicomponente a partir do aldeído, acetofenona e tioureia, ou reação em dois passos, sintetizando primeiro a chalcona correspondente e procedendo, no segundo passo, à ciclização.

Nos dois casos, a utilização de ação mecânica automática permitiu a obtenção de rendimentos de reação mais elevados, sendo o processo mais sustentável a reação em dois passos com ação mecânica, refletindo um valor de EcoScale de 72.

Os complexos de cobre das di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas foram sintetizados sob irradiação de micro-ondas. Em comparação com a metodologia convencional, a utilização de micro-ondas permitiu diminuir a quantidade de solvente utilizado, diminuir o tempo de reação de 24 horas para 5 minutos e, por otimização do processo utilizando um planeamento fatorial 2², aumentar o rendimento da reação de 30 para 60%.

ABSTRACT

The concept of sustainable development, introduced in the late 80's, includes the ability to reduce the effects of substances that we produce and use. Therefore, chemistry is essential to ensure that the next generation of products, materials and energy will be more sustainable than the current one. This is the base of the development of "Green Chemistry". In a simple way, green chemistry is the use of techniques and methods of chemistry that reduces or eliminates the use or generation of starting materials, products, side products, solvents, reagents, among others, that are hazardous to human health and the environment.

In this work, we seek to develop more sustainable methodologies for the synthesis of chalcones, dihydropyrimidine-2(1*H*)-thiones and copper complexes of dihydropyrimidine-2(1*H*)-thiones.

Among the various aspects involved in a chemical reaction or process that may be modified to increase the sustainability of the process, we focus on reduction or elimination of the reaction solvent. The performance of solvent-free reactions is an important aspect of sustainability, and as such, was identified as the fifth principle of green chemistry. Also led to the development of new alternatives to conventional heating technologies to promote the reaction, such as the use of microwave or mechanical action systems.

These new technologies are used for the synthesis of chalcones, dihydropyrimidine-2(1*H*)-thiones and copper complexes of dihydropyrimidine-2(1*H*)-thiones.

In the case of chalcones the use of automatic mechanical action systems developed in this work allowed the synthesis of these compounds with slightly higher yields to those obtained using conventional methodology, but with a significant increase in the sustainability of the process, which is clearly visible by increased EcoScale values from 53 to 70.

The dihydropyrimidine-2(1*H*)-thiones were synthesized using two strategies: multicomponent reaction from the aldehyde, acetophenone and thiourea, or in two steps, synthesizing the corresponding chalcone and proceeding in the next step to the cyclization with thiourea.

In both cases, the use of automatic mechanical action allowed the attainment of higher reaction yields, the most sustainable process being the reaction in two steps with mechanical action, with an EcoScale value of 72.

Copper complexes of dihydropyrimidine-2(1*H*)-thiones were synthesized under microwave irradiation. Compared with the conventional method, microwave irradiation allowed decrease the amount of solvent used, reduce the time from 24 hours to 5 minutes and, after the optimization of the process using a factorial planning 2^2 , increase the yield from 30 to 60%.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 AS CHALCONAS

As chalconas, que são consideradas precursores biossintéticos de flavonoides e isoflavonoides, representam uma das principais classes de compostos naturais amplamente distribuídos no reino vegetal, Figura 1.1. Além disso, as chalconas podem também ser precursores sintéticos chave de muitos heterociclos biologicamente importantes, tais como benzodiazepinas, pirazolininas e 1,4-dicetonas. ^{[1] [2]}

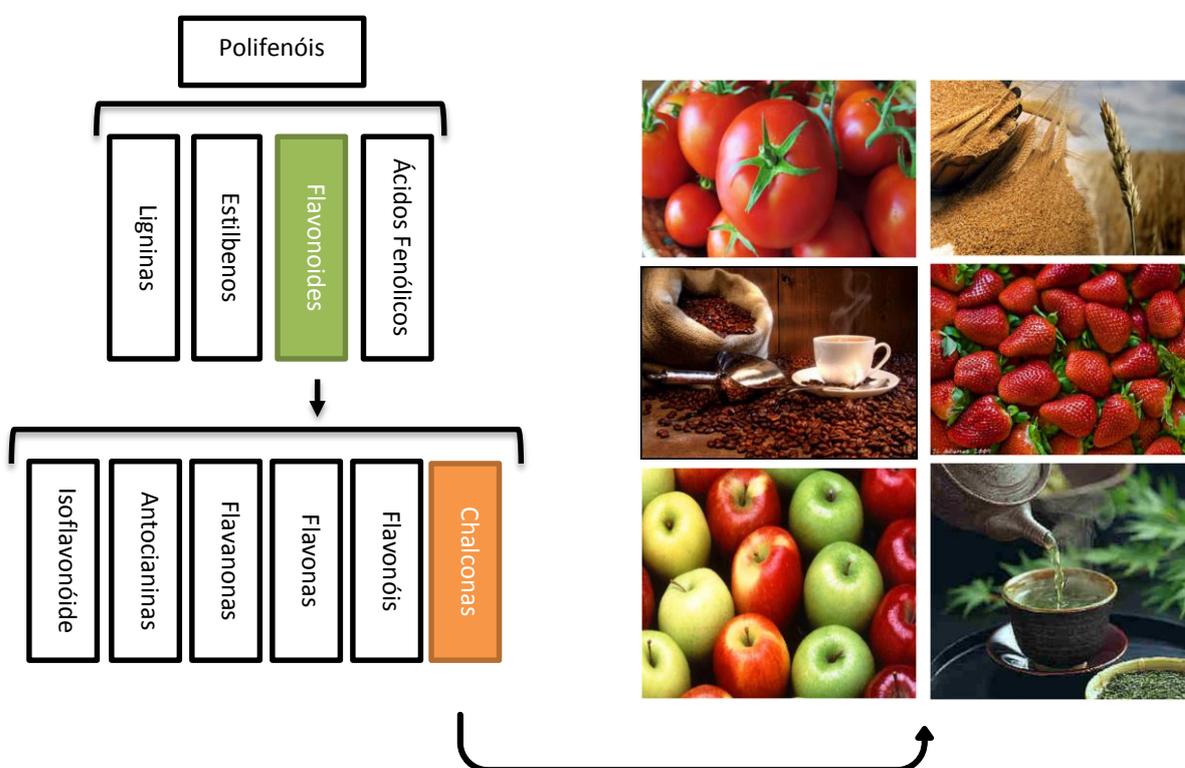


Figura 1.1. Fontes naturais e origem biossintética das chalconas.

As chalconas são uma classe de compostos com uma estrutura comum de 1,3-difenil-2-propen-1-ona, e são consideradas flavonoides de cadeia aberta, onde os dois anéis aromáticos estão ligados por um grupo carbonilo α,β -insaturado. As chalconas podem existir em duas formas isoméricas, *cis* e *trans*, Figura 1.2, sendo o isômero *trans* considerado termodinamicamente mais favorável.

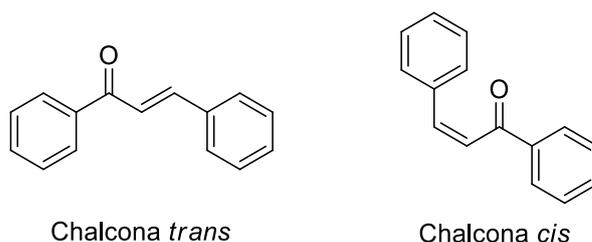
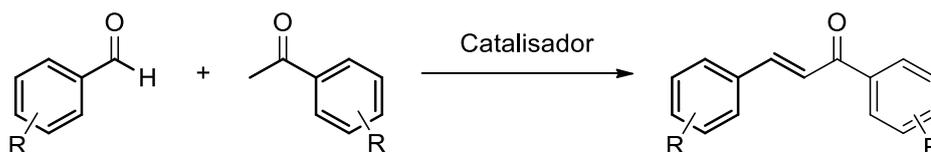


Figura 1.2. Isômeros *cis* e *trans* das chalconas.

As chalconas possuem duplas ligações conjugadas e um sistema de elétrons π completamente deslocalizados nos anéis benzeno. As moléculas que possuem este sistema têm um potencial redox relativamente baixo e uma maior probabilidade de sofrer reações de transferência de elétrons. A coloração das chalconas é devida à presença do cromóforo - COCH=CH-. [3]

1.1.1. Síntese de Chalconas

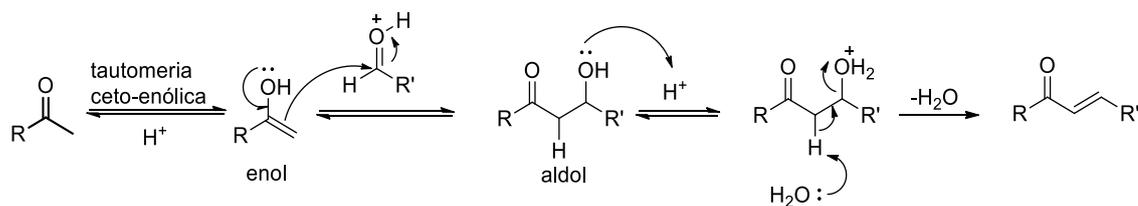
As chalconas são sintetizadas por condensações de Claisen-Schmidt em meio ácido ou básico, que atua como catalisador sob condições homogêneas, Esquema 1.1. [4] [5]



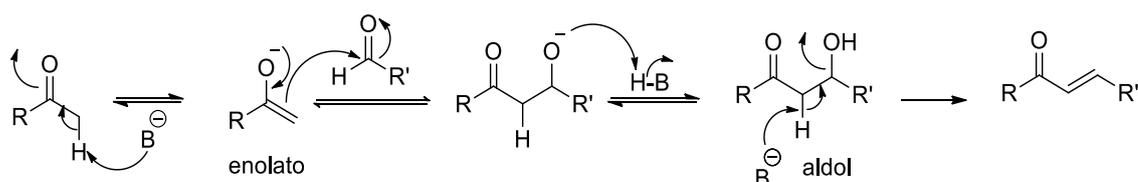
Esquema 1.1. Reação de Claisen-Schmidt para a síntese de chalconas.

A reação de Claisen-Schmidt pertence ao grupo das condensações aldólicas, que são transformações catalíticas que podem ocorrer através de dois mecanismos distintos. Dependendo da natureza ácida ou básica do catalisador que se utiliza na reação, esta pode acontecer via enol ou via enolato, respectivamente, Esquema 1.2. [6] [7]

- Via enol



- Via enolato



Esquema 1.2. Mecanismo da reação de Claisen-Schmidt em condições ácidas (via enol) ou em condições básicas (via enolato).

1.1.2. Atividade Biológica das Chalconas

A maior parte dos estudos farmacológicos realizados sobre as chalconas têm sido direcionados para a identificação de novos agentes antibacterianos, antiprotozoários, antifúngicos, antivirais, antineoplásicos, antioxidantes, entre outros. É de realçar o potencial desta classe de compostos como analgésicos, anti-inflamatórios, anti-histamínicos, antimitóticos ou imunomoduladores. [8] [9] [10]

As plantas produzem uma grande variedade de antioxidantes, como resposta ao dano molecular que as espécies reativas de oxigênio produzem. Os compostos fenólicos originam a maior classe de antioxidantes naturais do mundo vegetal. Muitas hidroxichalconas, tanto simples como com substituintes isopropílicos nos seus anéis fenílicos, possuem um elevado potencial antioxidante, Figura 1.3. [11]

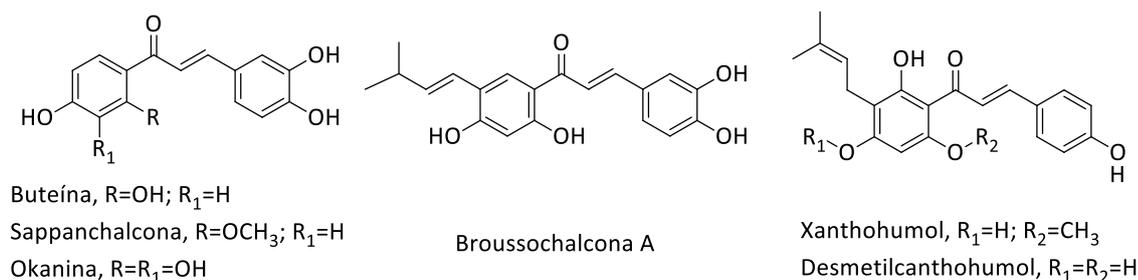


Figura 1.3. Estruturas químicas de chalconas antioxidantes com origem natural.

A atividade anti-inflamatória é um campo onde as chalconas apresentam resultados promissores, na Figura 1.4 estão representadas as estruturas de chalconas que têm demonstrado atividade anti-inflamatória.^[11]

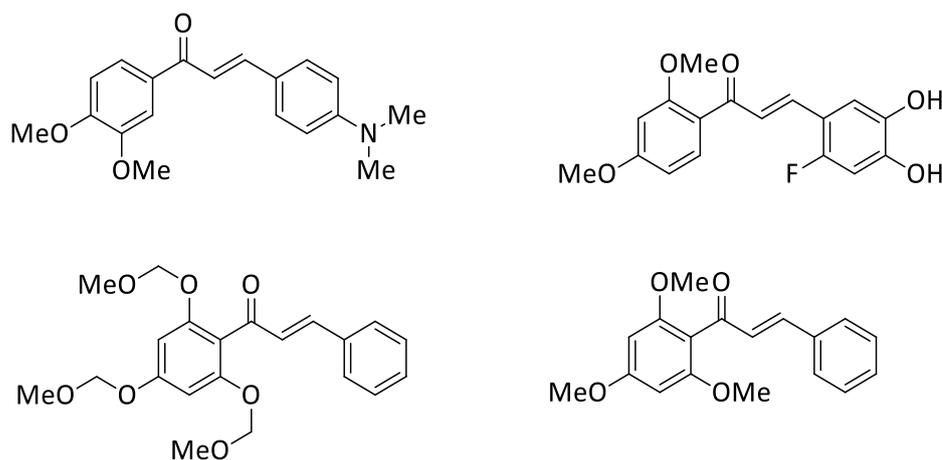


Figura 1.4. Estruturas químicas de derivados da chalcona com atividade anti-inflamatória.

As atividades antiproliferativas e de redução tumoral têm sido estudadas e, observou-se que uma ingestão de flavonoides presentes numa dieta vegetal é segura e não está associada a nenhum efeito adverso para a saúde, uma das razões do elevado interesse nesta classe de compostos.

Entre os agentes antitumorais identificados, as chalconas representam uma importante classe de pequenas moléculas úteis na quimioterapia do cancro. O Xanthohumol, por exemplo, na Figura 1.3, é um dos maiores ingredientes presentes na cerveja, que pode ser potencialmente

útil não só como antioxidante, como também como agente quimioprotetor. Outras chalconas, Figura 1.5, representam também compostos com atividade antitumoral. [9]

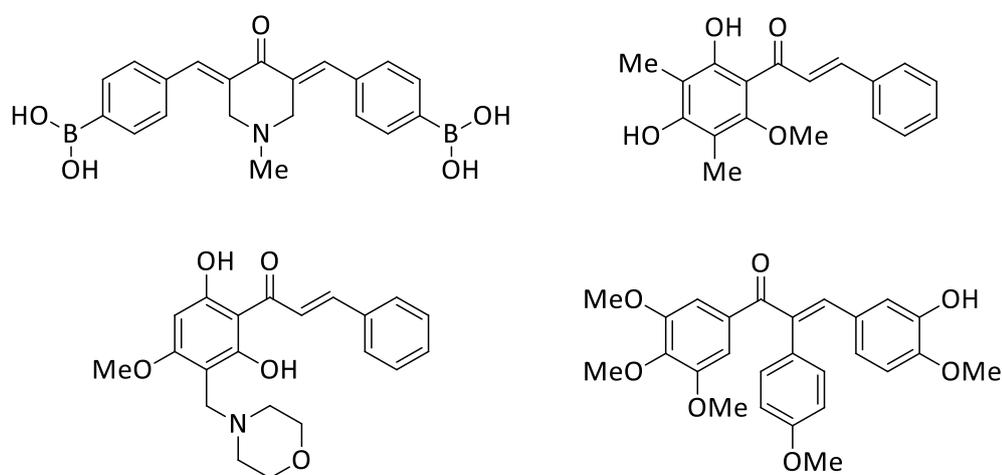


Figura 1.5. Chalconas com atividade antitumoral.

Na atividade anti-infecciosa a estrutura tem um papel muito importante a partir do qual se obtêm derivados com diversas atividades, tais como, antibacteriana, antifúngica, antiviral, antimalárica, antileishmânia, entre outras. Alguns exemplos de chalconas com esta atividade são apresentados na Figura 1.6. [11]

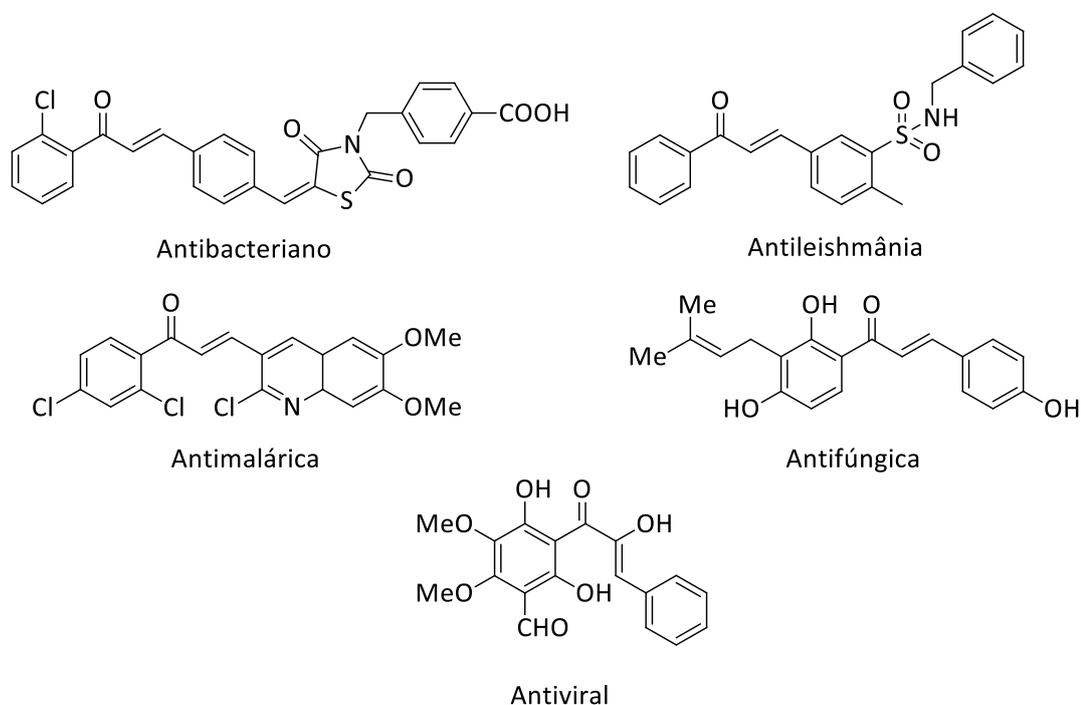


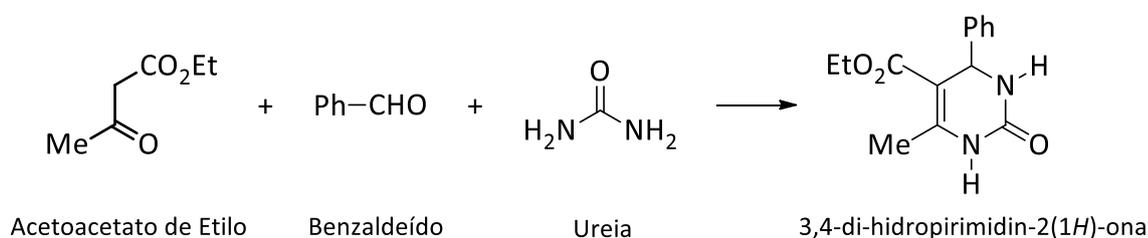
Figura 1.6. Estruturas químicas de derivados da chalcona com diferentes atividade anti-infecciosas.

Toda esta informação justifica o elevado interesse nestes compostos e, em particular, o nosso interesse em desenvolver metodologias sintéticas sem solvente dos mesmos.

1.2 AS DI-HIDROPIRIMIDINO-2(1H)-TIONAS

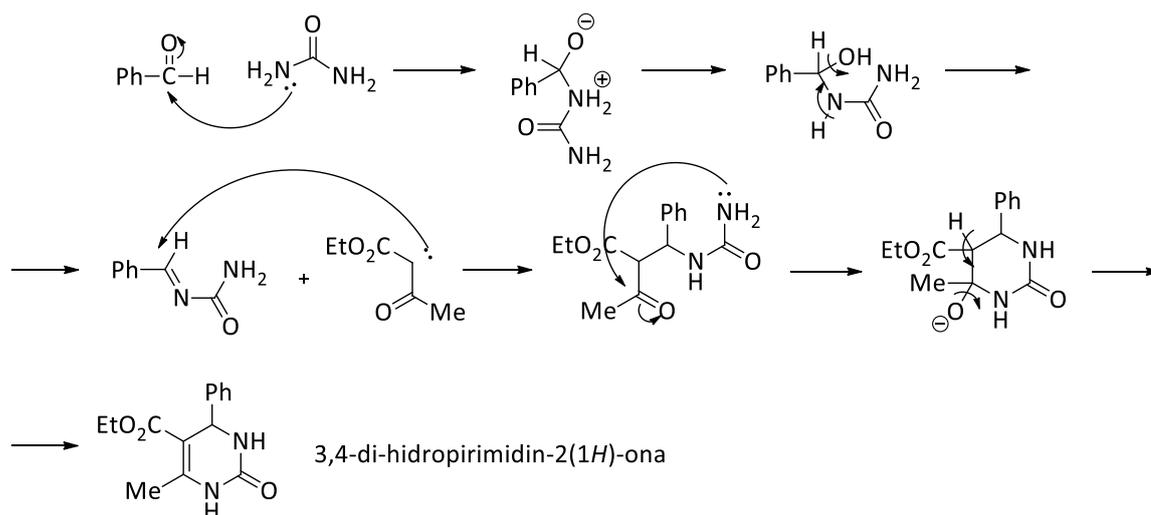
A reação de Biginelli é uma reação multicomponente de ciclocondensação catalisada por um ácido, que utiliza acetoacetato de etilo, benzaldeído e ureia. Esta reação foi publicada pela primeira vez em 1893 por Biginelli, através do aquecimento dos três componentes dissolvidos em etanol, na presença de uma quantidade catalítica de ácido clorídrico. O produto da reação foi identificado como 3,4-di-hidropirimidin-2-(1H)-ona, DHPM, Esquema 1.3. ^{[12] [13]}

A reação de Biginelli tem recebido muita atenção nos últimos anos, pois trata-se de um ótimo exemplo de reação multicomponente. As reações multicomponentes (RMCs) são transformações químicas em que três ou mais reagentes têm os seus átomos incorporados no produto final, numa única reação. As RMCs geralmente possuem uma economia atômica excelente, indo ao encontro de um dos princípios da química verde. ^[13]



Esquema 1.3. Primeira reação de Biginelli relatada (Biginelli, 1893).

Esta reação segue o seguinte mecanismo apresentado no Esquema 1.4.



Esquema 1.4. Mecanismo da reação de Biginelli.

Esta reação foi a base de inúmeros estudos de síntese de di-hidropirimidino-2(1H)-tionas e os seus análogos tiona, impulsionados pela elevada aplicabilidade destes compostos em áreas como a medicina. ^[13]

1.2.1 As Aplicações Biológicas das Di-hidropirimidino-2(1H)-tionas

Um dos exemplos mais importantes da aplicação de di-hidropirimidino-2(1H)-tionas na área da medicina é o monastrol. O monastrol é uma di-hidropirimidinotiona estruturalmente simples que possui expressiva atividade antimetabólica, resultado da capacidade que este composto tem em inibir a miosina-cinase Eg5 no processo da divisão celular. ^[14] ^[15] O monastrol é uma molécula de células-permeável, que prende as células em mitose por estabilização dos microtúbulos através da inibição específica da cinesina Eg5. A citotoxicidade do monastrol foi testada em várias linhas celulares de cancro humano, onde as células de cancro da mama mostram valores mais baixos de IC₅₀ (do inglês *Half maximal inhibitory concentration*). ^[15]

Apesar da presença de muitos agentes quimioterapêuticos eficazes, os seus efeitos secundários graves, juntamente com o aparecimento de tumores mutantes, limita o uso destas drogas e aumenta a necessidade de novos agentes anti-cancro. A Eg5 representa um alvo atraente para os químicos medicinais, desde que seja expressa em muitos tecidos proliferativos,

enquanto quase nenhuma Eg5 é detetada em tecidos não proliferativos. Muitos inibidores de Eg5 têm grande atividade anticancerígena contra alguns dos tumores mutantes com efeitos secundários limitados. ^[16]

O cancro da mama é o segundo tipo de cancro mais comum e o mais frequente entre as mulheres, com estimativa de 1,67 milhões de novos casos em 2012 (25% de todos os cancros). É a causa mais frequente de morte em regiões menos desenvolvidas e o segundo mais frequente (depois cancro de pulmão), em países mais desenvolvidos. Os tumores do cancro da mama podem ser divididos em três grupos principais:

- O Her2 (do inglês *Human epidermal growth factor receptor-type 2*) positivo, para o qual o tratamento com trastuzumabe ou com lapatinibe se encontra disponível;
- Aqueles que expressam recetores hormonais e que respondem à terapia hormonal;
- O triplo negativo, que não expressa recetores mencionados e, portanto, a única terapia sistémica disponível é a quimioterapia clássica. Algumas linhas representativas das células tumorais dos recetores hormonais positivos são a linha de células MCF7 (do inglês *Michigan Cancer Foundation-7*), do cancro da mama triplo negativo, e a linha celular HCC1806 (do inglês *Hepatocellular carcinoma*). Esta última representa 20 a 25% de todos os tumores de cancro da mama e está associada a um prognóstico desfavorável. ^[17]

A descoberta do monastrol representou um ponto de partida para o novo impulso no estudo dos seus análogos, especialmente no que diz respeito à sua atividade como anticancerígeno. O monastrol e os seus derivados representam uma nova e promissora classe de agentes antiproliferativos para o tratamento do cancro.

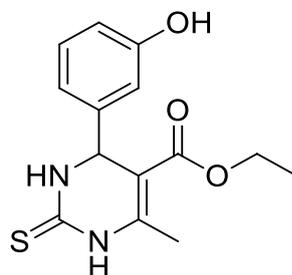


Figura 1.7. Estrutura do monastrol representativa duma di-hidropirimidino-2(1H)-tione de Biginelli.

As di-hidropirimidinotionas com um grupo tiocarbonil no carbono 2 mostram geralmente níveis mais elevados de inibição da Eg5 do que os carbonilos correspondentes. [18]

No grupo de Química Orgânica do Departamento de Química realizaram-se estudos para o desenvolvimento de métodos de síntese de di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas e tionas de Biginelli, assim como de estruturas análogas com a posição 5 livre e substituintes arílicos nas posições 4 e 6 do anel da di-hidropirimidino-2(1*H*)-tiona, designados por compostos tipo-Biginelli. [19] [17]

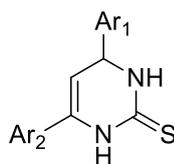


Figura 1.8. Estrutura da di-hidropirimidinotiona do tipo-Biginelli.

Foram testadas as capacidades anticancerígenas dos compostos de Biginelli em diferentes tipos de linhas celulares do cancro da mama. O composto que continha um átomo de bromo na posição *para* do anel fenílico foi o composto mais ativo, apresentando os seguintes valores de IC₅₀.

- IC₅₀=24,2 μM em células MCF-7.
- IC₅₀=89,2 μM em células HCC1806.

Na Universidade de Vigo foi sintetizado o complexo de cobre do ligando bromado, que apresentou os seguintes valores de IC₅₀.

- IC₅₀=7,31 μM em células MCF-7.
- IC₅₀=2,3 μM em células de HCC1806.

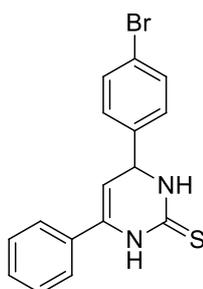


Figura 1.9. Estrutura do ligando bromado.

Estes resultados parecem indicar que os complexos de cobre têm capacidade anticancerígena maior em células MCF-7 e mais importante, têm uma elevada capacidade para evitar a proliferação celular de células de cancro triplo negativo da mama em células HCC1806. [19]^[17]

1.3 A QUÍMICA DE COORDENAÇÃO

As primeiras investigações da química de coordenação foram realizadas entre 1875 e 1915 pelo químico dinamarquês S. M. Jorgensen e pelo suíço Alfred Werner. Quando iniciaram os estudos, a natureza dos compostos de coordenação era um quebra-cabeça e não era possível perceber as ideias de valência e de estrutura. Jorgensen e Werner prepararam milhares de novos compostos, de modo a descobrir regularidades e relações que sugerissem respostas para essa nova área da química inorgânica.

Werner, que recebeu um prémio nobel em 1913, desenvolveu o conceito de ligandos ligados a um íon metálico central, o conceito de um complexo de coordenação, e também apresentou a estrutura geométrica de muitos destes compostos. Essas deduções baseavam-se no estudo de isómeros. Os ligandos foram classificados como moléculas ou íões com pelo menos um par de elétrons capaz de ser doado a um centro metálico, que também podem ser chamados de base de Lewis, e deste modo, os metais são considerados ácidos de Lewis, capazes de agir como recetores de elétrons π .^{[20] [21]}

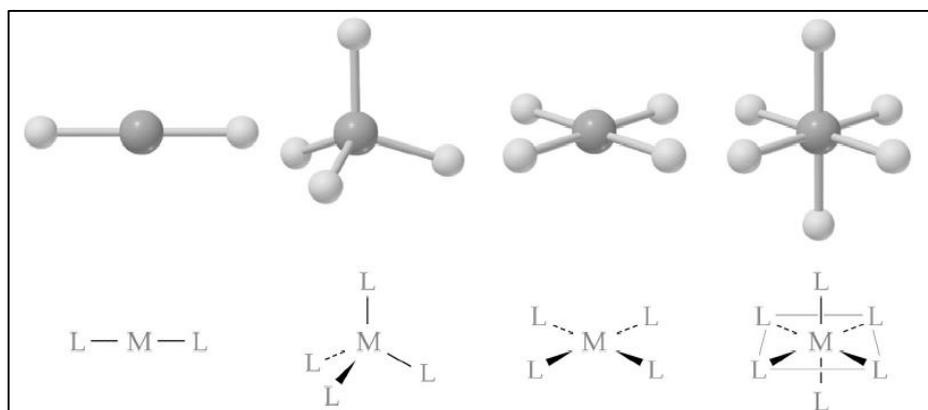


Figura 1.10. Geometria dos compostos de coordenação dependendo do número de ligandos em torno do átomo central.^[20]

1.4 COMPLEXOS DE COBRE

1.4.1 A Química do Cobre

O cobre é um elemento químico com o símbolo Cu (do latim *cuprum*), é um elemento da primeira série de transição, com um número atômico 29 e de massa atômica 63,6 u.

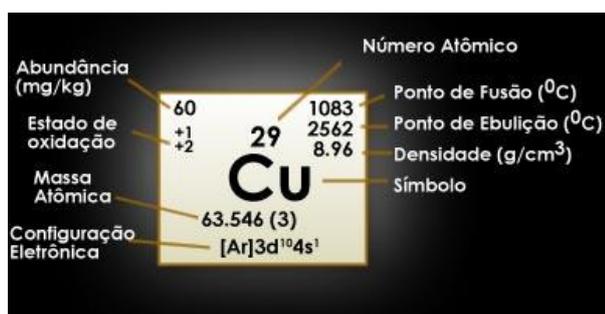


Figura 1.11. O cobre na tabela periódica. [22]

À temperatura ambiente, o cobre encontra-se no estado sólido [23]. Ocorre nos estados de oxidação +1, +2 e +3. Os estados de oxidação mais importantes no meio biológico são os +1 e +2. O estado +1 apresenta configuração [Ar] 3d¹⁰, e tem as orbitais e_g e t_{2g} completas. Logo, a grande maioria dos complexos de cobre (I) é diamagnético e a ausência de transições d-d resulta em compostos incolores. No estado de oxidação +2 a configuração [Ar] 3d⁹ apresenta as orbitais t_{2g} completas, enquanto as orbitais e_g estão semipreenchidas, o que leva a que os seus compostos sejam paramagnéticos e coloridos. O estado +2 é o mais estável e importante do cobre. Geralmente os complexos de cobre (II) apresentam distorções nas suas geometrias devido ao efeito Jahn-Teller. Os compostos de Cu (II) são paramagnéticos e geralmente apresentam uma coloração azul ou verde. [20]

O cobre é um metal de transição moderadamente abundante, é utilizado nos mais variados processos industriais, como na obtenção de ligas, e tem notável importância biológica, como agente de transporte de oxigênio em invertebrados, na fotossíntese e como centro-ativo de certas proteínas e enzimas. [20] [24]

A química de coordenação do cobre é dominada por derivados de Cu (II) Cu (I). Os complexos de cobre (I/II) são: (i) compostos com potencial redox, (ii) frequentemente lábeis, e

(iii) sem preferência por geometrias de coordenação distorcidas. Estes complexos são estruturalmente muito menos previsíveis do que outros complexos de metal de transição da primeira linha. O cobre (I) prefere ligandos que possuem átomos doadores moles, tais como P, C, e S. Embora se formem arranjos lineares com número de coordenação 2 e trigonal com número de coordenação 3, os complexos de Cu (I) são principalmente espécies com número de coordenação 4, adotando uma geometria tetraédrica. Nos complexos de Cu (II) o número de coordenação mais comum varia de 4 a 6. A variedade de matrizes acessíveis permite uma grande diversidade na escolha dos ligandos (a partir de mono- a hexadentados quelatos) e de átomos doadores (N, O, S, e halogenetos). [25]

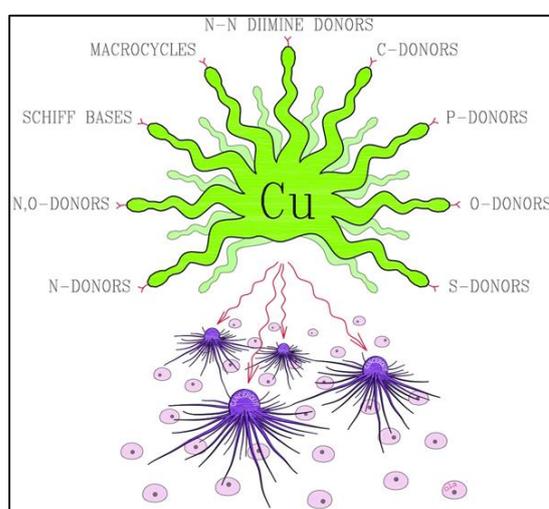


Figura 1.12. Complexos de Cobre. [25]

Os ligandos S-dadores compreendem uma grande variedade de compostos com a seguinte estrutura, $R^1R^2C=N-NH-(C=S)-NR^3R^4$, Figura 1.13. As TSCs (do inglês *Thiosemicarbazones*) existem como tautómeros tiona-tiol e podem ligar-se a um centro de metal na tiona ou nas formas aniônicas. [26]

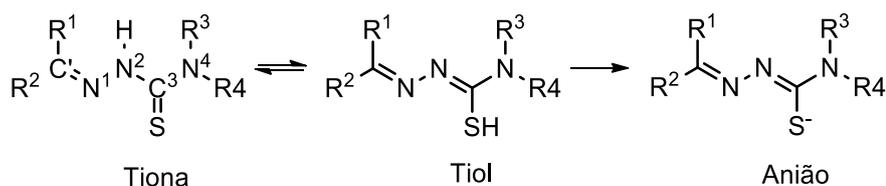


Figura 1.13. TSCs.

Foram estudados vários modos de ligação para as TSCs nas suas formas neutras ou aniônicas, e dependendo dos substituintes, podem comportar-se como N,S bidentado, N, S ,D (D=N, O) tridentado, ou N₂,S ,D (D=O, S) ligandos tetradentados. [25]

1.4.2 Complexos Metálicos em Medicina

Os elementos inorgânicos e em particular os metais, apesar de constituírem menos de 1% dos átomos dos organismos vivos, são essenciais à vida pela sua participação em numerosos processos bioquímicos vitais. No entanto, muitos metais são tóxicos e mesmo aqueles que são essenciais tornam-se tóxicos quando em excesso. Durante muito tempo, os cientistas mostraram pouco interesse no desenvolvimento de aplicações terapêuticas de complexos metálicos, devido em parte ao conhecimento da sua toxicidade, agravada pela existência de numerosos casos de envenenamentos, especialmente com metais pesados. [27]

Apesar do conhecimento, das propriedades terapêuticas de alguns metais, o reconhecimento da sua eficiência farmacológica foi um processo lento. Apenas no início do século XX surgiram os primeiros medicamentos contendo metais: o Salvarsan® (1910), um medicamento de arsénio particularmente eficiente no tratamento da sífilis e os medicamentos contendo mercúrio, Novasural® (1910) e Saligran® (1924), usados como agentes diuréticos. Apesar destes medicamentos terem sido posteriormente substituídos por compostos orgânicos, existem atualmente numerosos medicamentos inorgânicos com um papel específico e relevante no tratamento de algumas doenças. Por exemplo, a auranofina, Figura 1.14, é utilizada no tratamento da poliartrite crónica; o complexo de nitrosilo-Fe (II), Figura 1.14, é utilizado como um medicamento de emergência em crises de elevada tensão arterial; os sais de lítio são usados em psiquiatria para tratamento da depressão; o bismuto é utilizado no tratamento de úlceras e muitas preparações de zinco e ferro são utilizadas para aplicações em dermatologia. [25] [28]

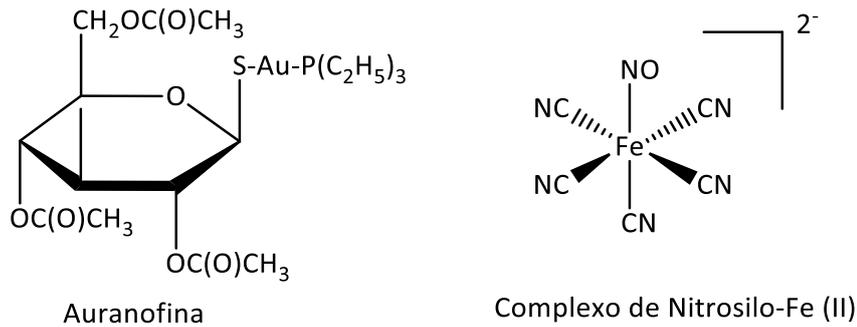


Figura 1.14. Exemplos de medicamentos contendo metais.

Um exemplo da aplicação em medicina de complexos de coordenação, possivelmente o mais conhecido, é a cisplatina. A utilização de quimioterapia no tratamento do cancro tem sido objeto de estudos nas últimas quatro décadas. Apesar disso, o envolvimento de compostos inorgânicos, principalmente aqueles contendo metais, foi muito limitado até à demonstração por Rosenberg e colaboradores no final dos anos 60. Ao estudar a ação do campo elétrico alternado numa colónia de bactérias *Escherichia coli*, Rosenberg observou que as bactérias eram inibidas na divisão celular e como consequência somente cresciam, formando no final do processo enormes filamentos. Com a continuação do crescimento, depois de interrompida a corrente elétrica, tornou-se possível localizar o verdadeiro agente inibidor, o complexo *cis*-diamindicloroplatina (II), popularmente conhecido por cisplatina, Figura 1.15, que se formava eletroliticamente pela reação da platina sem estar ligada aos elétrodos e o cloreto de amónio presente no meio nutriente. [29] [30]

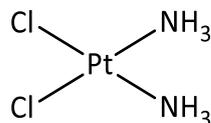


Figura 1.15. Estrutura da *cis*-diamindicloroplatina (II).

O sucesso da *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], inicialmente em pacientes terminais e posteriormente em tumores localizados, como nos casos de cancro testicular e ovariano, bem como o desenvolvimento de procedimentos clínicos que diminuem a toxicidade renal, tem revertido a resistência inicial e renovado o interesse na química deste composto e outros estreitamente relacionados. [29] [30]

1.5 A QUÍMICA VERDE

Os termos "verde" e "sustentável" têm sido muito utilizados na comunicação social e no discurso científico, ao ponto que o verdadeiro significado se tornou um pouco indefinido. Contudo, é geral a ideia de que o objetivo final da química verde é a criação de uma infraestrutura que permite a invenção de novas tecnologias, que reduzem ou eliminam a utilização e/ou a geração de produtos ou processos perigosos. ^{[31][32]}

1.5.1 A Química Verde versus A Química Sustentável

O lugar da química verde dentro de sustentabilidade deve ser inicialmente analisado de modo a entender melhor os objetivos da química verde. Há muitas referências que afirmam que a química verde e a química sustentável são sinônimos. ^[31]

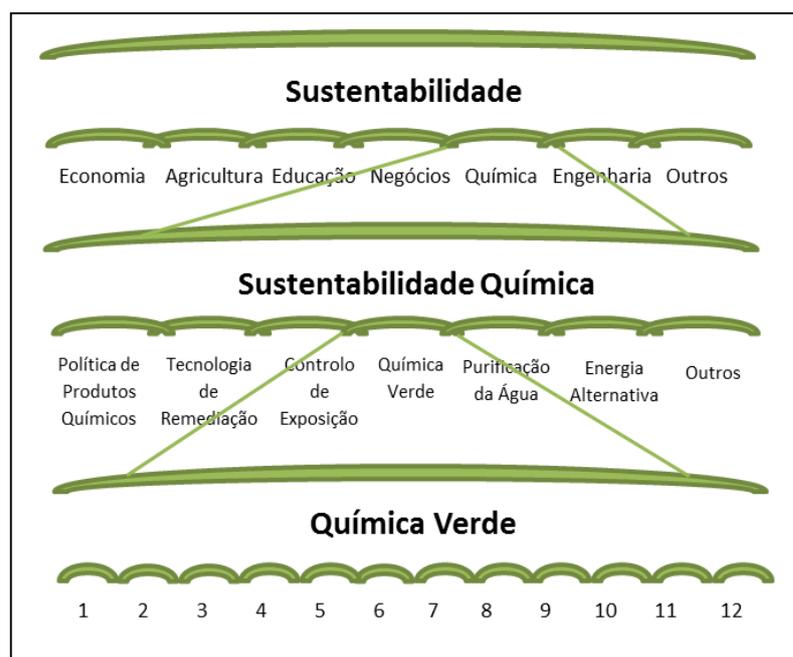


Figura 1.16. A química verde como um subconjunto da química sustentável, adaptado. ^[31]

Em primeiro lugar, o termo sustentabilidade é muito abrangente. Praticamente todos os aspetos do comportamento humano e ações podem ser considerados "sustentáveis". Usando a

definição de Brundtland de sustentabilidade: "satisfazer as necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras de satisfazerem as suas próprias necessidades", podem-se imaginar diversas perspectivas. Consegue-se discutir economia sustentável, agricultura sustentável, educação sustentável, negócios sustentáveis, química sustentável, engenharia sustentável e muitas outras possibilidades.

Ao considerar química sustentável como um subconjunto da sustentabilidade, pode-se imaginar muitos aspetos diferentes. Como a política de produtos químicos, tecnologias de remediação, controlos de exposição, química verde, purificação de água, energia alternativa e muitos outros aspetos que se enquadram na categoria de química sustentável.

A química verde, é portanto, um subconjunto da química sustentável que olha para os solventes utilizados num processo, explora o potencial uso de catálise, visa a incorporação de matérias-primas renováveis, tenta reduzir a toxicidade, reduz a utilização de energia, entre outros objetivos. Na verdade, os 12 princípios da química verde mostram bem este subconjunto.

[31]

1.5.2 Os 12 Princípios da Química Verde

Paul T. Anastas e John C. Warner condensaram os conceitos, objetivos e linhas orientadoras da química verde em doze princípios derivados de uma linha básica de orientação, que se traduz resumidamente na conceção de produtos e processos ambientalmente benignos, e que se enunciam em seguida:

- 1. Prevenção de resíduos:** evitar a produção de resíduos e desperdícios é preferível ao seu tratamento após a formação;
- 2. Economia atómica:** os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos no sentido de maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final;
- 3. Síntese de produtos menos perigosos:** sempre que possível, a síntese de um produto deve utilizar e originar substâncias de pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e para o ambiente;

4. **Desenvolvimento de produtos seguros:** os produtos devem ser desenvolvidos no sentido de poderem realizar a função desejada e, simultaneamente, não serem tóxicos;
5. **Solventes e auxiliares químicos mais seguros:** o uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, soluções aquosas salinas, etc.) deve ser evitado sempre que possível. Quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas e utilizadas na menor quantidade necessária;
6. **Eficiência energética:** as necessidades energéticas devem ser consideradas ao nível do seu impacto económico e ambiental, e devem ser minimizadas. Os processos químicos devem ser o menos agressivos possível e idealmente, realizados à temperatura e pressão ambiente;
7. **Fontes renováveis de matéria-prima:** sempre que seja técnica e economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis;
8. **Evitar a formação de derivados:** a derivatização desnecessária (por exemplo, estratégias de proteção e desproteção) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e tendem a aumentar a geração de resíduos;
9. **Catálise:** os reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são melhores do que os reagentes estequiométricos, uma vez que são utilizados em quantidades relativamente reduzidas. Sempre que possível, deve promover-se a reciclagem e reutilização dos catalisadores;
10. **Desenvolvimento no sentido da degradação:** os produtos devem ser desenvolvidos de modo a, após exercerem a sua função, se degradarem em produtos inócuos e não persistirem no ambiente;
11. **Prevenção da poluição:** é necessário desenvolver metodologias analíticas que viabilizem a monitorização e o controlo dos processos, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas;
12. **Química intrinsecamente segura:** as substâncias, bem como o modo como são utilizadas no processo, devem ser escolhidas a fim de minimizar potenciais acidentes, incluindo derrames, explosões e incêndios. ^[33] ^[34]

1.5.3 As Métricas

Quando se faz uma melhoria num processo químico, é importante ser capaz de quantificar a mudança. Numa tentativa de quantificar a sustentabilidade de um processo químico, têm-se introduzido várias métricas gerais para dar significado quantitativo aos processos químicos. Para um não-químico, o método mais atraente de citar a melhoria seria uma diminuição do preço por quilo de composto. Esta, porém, é uma simplificação excessiva e não permite a um químico visualizar a melhoria realizada ou fazer previsão para toxicidade/perigo. [35] As diferentes métricas que se têm utilizado para tentar quantificar a sustentabilidade de um processo e permitir a comparação entre processos descrevem-se de seguida.

1.1.2.1. Fator-E

O fator-E ambiental foi estabelecido como o indicador de resíduos de massa por unidade de produto na indústria química. O cálculo do fator-E é definido pela relação entre a massa de resíduos (kg) por unidade de produto em kg, como se observa na Equação 1.

$$\text{Fator-E} = \text{kg desperdício} / \text{kg produto} \quad (\text{Equação 1})$$

Esta métrica é relativamente simples e fácil de entender, e chama a atenção para a quantidade de resíduos que é produzida por uma dada massa de produto mas não tem em consideração a tipologia/perigosidade dos produtos, dos resíduos nem dos processos. O valor ideal (mínimo) do fator-E é zero, que ocorreria se não houvesse produção de quaisquer resíduos. [32]

1.1.2.2. Economia Atómica

Avalia a extensão da incorporação dos átomos, provenientes dos reagentes, no produto final da reação, através da Equação 2. Essa extensão deve ser maximizada para que se perca a menor quantidade possível de átomos nos resíduos - um objetivo tão importante como obter rendimento elevado. E é calculada através da Equação 2.

$$\text{Economia atómica} = \text{MM produto} / \sum \text{MM dos reagentes} \quad (\text{Equação 2})$$

O excesso de um reagente para influenciar o rendimento ou a seletividade da reação não é considerado no cálculo, mas se são necessários duas moléculas de reagente para formar o

produto, este será considerado no cálculo. Este tipo de abordagem ignora o solvente e outros auxiliares de reação. [37]

1.1.2.3. *Eficiência Atômica*

Esta métrica relaciona o rendimento e a economia atômica, através da Equação 3.

$$\text{Eficiência atômica} = \text{rendimento (\%)} \times \text{Economia atômica} \quad (\text{Equação 3})$$

Quanto mais próxima de 100 for a percentagem mais “verde” é o processo. [35]

1.1.2.4. *Rendimento de Massa Efetivo (RME)*

Percentagem de massa de produto em relação a todos os reagentes tóxicos ou perigosos utilizados na sua síntese, calculado através da Equação 4. [38]

$$\text{RME (\%)} = (\text{massa produto} / \text{massa reagentes não-benignos}) \times 100 \quad (\text{Equação 4})$$

Esta métrica define o rendimento em termos de proporção da massa final, isto é, a massa do produto, que é feita a partir de materiais não-tóxicos. A introdução da toxicidade do reagente é extremamente importante, uma vez que não é frequentemente utilizada no rendimento. [35]

1.1.2.5. *Intensidade de Massa (IM)*

Relação em massa entre a massa total utilizada e o produto obtido, Equação 5. A intensidade de massa considera o rendimento, a estequiometria, os solventes e os reagentes. Também tem em consideração os sais, ácidos, bases e solventes em lavagens, extrações, mudanças de solvente e recristalização. No cálculo da intensidade de massa, a água utilizada em qualquer processo não é considerada para o cálculo de massa total.

$$\text{IM} = \text{total de massa utilizada (kg)} / \text{massa de produto (kg)} \quad (\text{Equação 5})$$

A IM permite avaliar a extensão da formação de resíduos, sendo uma alternativa ao fator-E. O valor ideal (mínimo) é um. [39]

1.1.2.6. Eficiência da Reação em Massa (ERM)

É definida como a razão entre a massa do produto efetivamente obtido e a massa total de reagentes estequiométricos usados na reação, expressa em percentagem, através da Equação 6.

$$\text{ERM} = (\text{massa de produto} / \text{massa de reagentes estequiométricos}) \times 100 \quad (\text{Equação 6})$$

A ERM permite avaliar a percentagem de produto obtido relativamente à quantidade de reagentes estequiométricos utilizados. O valor ideal (máximo) é 100%. [40]

1.1.2.7. Produtividade em Massa (PM)

É o recíproco da intensidade de massa em percentagem, Equação 7. Se não houver formação de subprodutos, considerando que o desperdício é a massa total menos o produto, a produtividade em massa está relacionada com o fator-E.

$$\text{PM} = (\text{massa de produto (kg)} / \text{total de massa utilizada (kg)}) \times 100 \quad (\text{Equação 7})$$

1.1.2.8. Eficiência de Carbono (EC)

É a percentagem de carbono dos reagentes que permanece no produto e calcula-se através da Equação 8.

$$\text{EC} = (\text{mol P} \times \text{n}^\circ \text{ de átomos de C} / \sum \text{mol R}_i \times \text{n}^\circ \text{ de átomos de C em R}_i) \times 100 \quad (\text{Equação 8})$$

Esta métrica inclui o rendimento e a estequiometria dos reagentes e quanto mais perto de 100% melhor é o processo. [35]

1.1.2.9. Eco-Scale

É uma ferramenta de análise pós-síntese que avalia a qualidade do processo em função do rendimento, dos custos, da segurança, das condições, do isolamento e da purificação.

A todos os processos é atribuído um valor inicial de 100 pontos, aos quais se vai subtraindo pontos em função dos parâmetros que se especificam na Tabela 1.1. [35] [41]

Tabela 1.1. Pontos de penalização para calcular a Eco-Scale, adaptado. ^[41]

Parâmetros	Pontos de Penalização
1. Rendimento	(100-%rendimento) / 2
2. Preço dos Componentes da Reação (para obter 10 mmol de produto final)	
• Não caro (<\$10)	0
• Caro (> \$10 e <\$50)	3
• Muito Caro (>\$50)	5
3. Segurança	
• N (perigoso para o ambiente)	5
• T (tóxico)	5
• F (altamente inflamável)	5
• E (explosivo)	10
• F+ (extremamente inflamável)	10
• T+ (extremamente tóxico)	10
4. Configuração Técnica	
• Configuração comum	0
• Instrumentos para a adição controlada de produtos químicos	1
• Ativação da técnica não convencional	2
• Equipamento de pressão	3
• Qualquer material de vidro especial adicional	1
• Atmosfera de gás (inerte)	1
• Caixa de luvas	3
5. Temperatura/Tempo	
• Temperatura ambiente <1 h	0
• Temperatura ambiente <24 h	1
• Aquecimento <1 h	2
• Aquecimento > 1 h	3
• Arrefecimento a 0°C	4
• Arrefecimento <0°C	5
6. Workup e Purificação	
• Nenhum	0
• Arrefecimento para temperatura ambiente	0
• Adição de solvente	0
• Filtração simples	0
• Remoção do solvente com bomba de pressão <150°C	0
• Cristalização e filtração	1
• Remoção do solvente com bomba de pressão > 150°C	2
• Extração de fase sólida	2
• Destilação	3
• Sublimação	3
• Extração líquido-líquido	3
• Cromatografia clássica	10

1.1.2.10. Estrela Verde (EV)

A Estrela Verde é uma métrica que cobre todos os princípios da química verde aplicáveis em cada situação sob estudo, de natureza gráfica, que permite comparações visuais fáceis. Esta métrica é constituída por uma estrela de tantas pontas quantos os Princípios da Química Verde em jogo no problema em análise, e o comprimento de cada ponta é tanto maior quanto melhor for o cumprimento do respetivo princípio, de modo que a área da estrela é tanto maior quanto maior for a verdura global do processo químico em estudo.

Para construir a EV referente a uma experiência devem-se enumerar todas as substâncias intervenientes: reagentes, produtos e coprodutos obtidos, catalisadores, solventes, agentes de purificação, secantes e resíduos formados. Para cada uma destas substâncias, recolhe-se informação acerca dos perigos para a saúde, para o ambiente e, informações sobre se constituem ou são obtidas de matérias-primas renováveis, Tabela 1.2. [42] [43]

Tabela 1.2. Riscos de acidente das substâncias envolvidas considerando os HMIS (do inglês *Hazardous Material Identification System*), adaptado. [40]

Risco de Acidente	Pontuação
HMIS (saúde)	3
	2
	1
HMIS (inflamabilidade)	3
	2
	1
HMIS (risco físico/reactividade)	3
	2
	1

Posteriormente, classificam-se as substâncias pela sua degradabilidade, de acordo com a Tabela 1.3.

Tabela 1.3. Características da degradabilidade e renovabilidade das substâncias envolvidas. ^[40]

Características	Critérios	Pontuação
Degradabilidade	Degradáveis ou que se decomponham em produtos de degradação inócuos	1
	Possam ser tratadas para obter degradação e se decomponham em produtos de degradação inócuos	2
	Não degradáveis ou que não possam ser tratados para se obter a sua degradação em produtos de degradação inócuos	3
Renovabilidade	Renováveis	1
	Não renováveis	3

A EV é construída atribuindo a pontuação 1, 2 ou 3 a cada um dos Doze Princípios da QV, de acordo com os critérios definidos, como se observa na Tabela 1.4.

Tabela 1.4. Componentes e pontuações para a construção da EV (p = pontuação). ^[42]

Princípio da QV	Critérios	p
P1-Prevenção	Todos os resíduos são inócuos	3
	Resíduos que envolvam um risco moderado para a saúde e ambiente	2
	Formação de pelo menos um resíduo que envolva um risco elevado para a saúde e ambiente	1
P2-Economia atômica	Reações sem reagentes em excesso (<10%) e sem formação de coprodutos	3
	Reações sem reagente em excesso (<10%) e com formação de coprodutos	2
	Reações com reagente em excesso (>10%) e sem formação de coprodutos	2
	Reações com reagente em excesso (>10%) e com formação de coprodutos	1
P3-Sínteses menos perigosas	Todas as substâncias envolvidas são inócuas	3
	As substâncias envolvidas apresentam um risco moderado para a saúde e ambiente	2
	Pelo menos uma das substâncias envolvidas apresenta um risco elevado para a saúde e ambiente	1
P5-Solventes e outras substâncias auxiliares mais seguras	Os solventes e as substâncias auxiliares não existem ou são inócuas	3
	Os solventes e as substâncias auxiliares usadas envolvem um risco moderado para a saúde e ambiente	2
	Pelo menos um dos solventes ou uma das substâncias auxiliares usadas envolve um risco elevado para a saúde e ambiente	1
P6-Planificação para conseguir eficácia energética	Temperatura e pressão ambientais	3
	Pressão ambiental e temperatura entre 0 °C e 100 °C que implique arrefecimento ou aquecimento	2
	Pressão diferente da ambiental e/ou temperatura muito afastada da ambiental	1
P7-Uso de matérias-primas renováveis	Todos os reagentes/matérias-primas/recursos envolvidos são renováveis	3
	Pelo menos um dos reagentes/matérias-primas/recursos é renovável (não se considera a água)	2
	Nenhum dos reagentes/matérias-primas/recursos é renovável (não se considera a água)	1
P8- Redução de derivatizações	Não se usam derivatizações	3
	Usa-se apenas uma derivatização ou operação semelhante	2
	Usam-se várias derivatizações ou operações semelhantes	1
P9-Catalisadores	Não se usam catalisadores ou os catalisadores são inócuos	3

	Utilizam-se catalisadores que envolvem um risco moderado para a saúde e ambiente	2
	Utilizam-se catalisadores que envolvem um risco elevado para a saúde e ambiente	1
	Todas as substâncias envolvidas são degradáveis com os produtos de degradação inócuos	3
P10- Planificação para a degradação	Todas as substâncias envolvidas que não são degradáveis podem ser tratadas para obter a sua degradação com os produtos de degradação inócuos	2
	Pelo menos uma das substâncias envolvidas não é degradável nem pode ser tratada para obter a sua degradação com produtos de degradação inócuos	1
P12- Química inerente mais segura quanto à prevenção de acidentes	As substâncias envolvidas apresentam um baixo risco de acidente químico	3
	As substâncias envolvidas apresentam um risco moderado de acidente químico	2
	As substâncias envolvidas apresentam um risco elevado de acidente químico	1

Atendendo aos critérios referidos anteriormente e tendo por base a classificação de verdura de cada princípio para uma dada experiência é construído um gráfico radial – EV – em que a área verde corresponde aos aspetos que são benignos e a parte incolor corresponde aos aspetos nocivos. Assim, quanto maior a área verde maior é a benignidade da experiência, Figuras 1.17 e 1.18. [43]

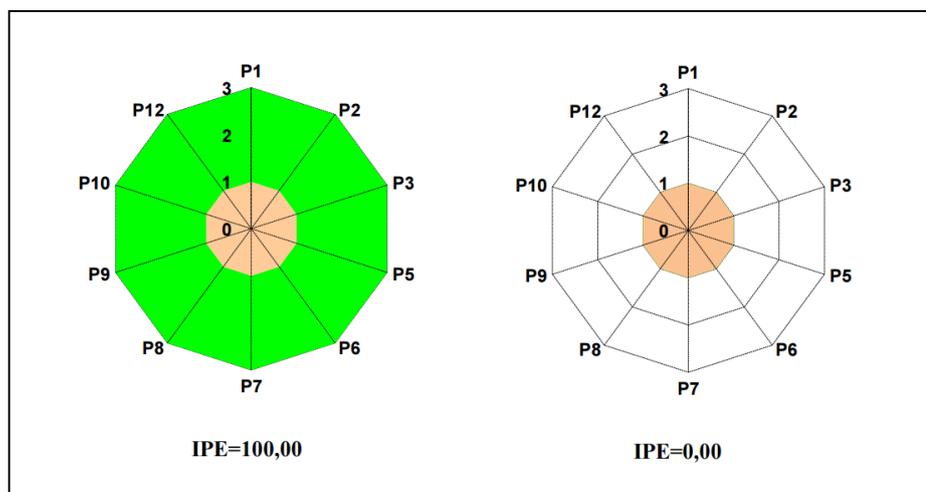


Figura 1.17. Estrela verde mínima. [40]

Figura 1.18. Estrela verde máxima. [40]

Este estudo sobre a química verde sugere que é preciso fazer sentir aos outros, tanto quanto possível, aferir quantitativamente os ganhos (ou perdas) de verdura global, em todo o ciclo de vida, quando se adotam novas propostas de reações de síntese, operações de purificação complementares, etc., dirigidas à QV. Por exemplo, num processo em que se realiza uma reação química intencionalmente verde, pode ser facilmente diminuída a sustentabilidade por processos de isolamento e purificação pouco “verdes”. [41]

1.5.4 A Função do Solvente

A ideia geral das reações orgânicas é que elas são realizadas num meio com solvente. É uma ideia simples, visto os reagentes conseguirem interagir de forma eficaz, quando são uma solução homogênea, facilitando a agitação. Além disso, o aquecimento ou arrefecimento da mistura uniforme, se necessário, acontece de um modo relativamente fácil. No entanto, o papel de um solvente, no contexto de uma reação orgânica, é muito mais complexo do que simplesmente fornecer uma configuração homogênea para ocorrer um grande número de colisões entre os reagentes. Um solvente tem o poder de aumentar ou reduzir a velocidade de uma reação. A alteração de um solvente na reação pode influenciar o rendimento de reação e alterar a reação em si.

Normalmente, qualquer tipo de líquido pode ser utilizado como um solvente. No entanto, o número de solventes frequentemente utilizados é restrito. Incluiu-se alguns hidrocarbonetos, hidrocarbonetos clorados, alguns éteres, ésteres, álcoois, derivados de amida, sulfóxidos. Amoníaco líquido, dissulfureto de carbono e água, são também frequentemente utilizados como solventes para a síntese. Um solvente deve ser selecionado para uma reação com base nas suas propriedades físicas e químicas. Por vezes, o próprio reagente líquido pode ser utilizado como tal. A preocupação dos químicos para o desenvolvimento de processos de síntese que respeitem o ambiente, chamou a atenção para minimizar ou evitar o uso de solventes, que são uma das principais causas de poluição. Isto levou, nos últimos tempos, a uma investigação e estudo das reações conhecidas para alcançar a síntese orgânica em condições onde o solvente é eliminado.

[33]

1.6 REAÇÕES SEM SOLVENTE

A ideia de que não é possível realizar reações sem solventes já não é válida, uma vez que têm sido descobertas um grande número de reações que ocorrem com reagentes no estado sólido. Estas reações são simples de realizar, reduzem a poluição e são mais baratas. Em alguns casos, estas reações são mais eficientes, têm uma maior seletividade quando comparadas com as realizadas com solventes e são importantes na indústria.

As reações em estado sólido seguem o quinto princípio da química verde que evita o uso de solventes e produtos químicos e as reações ocorrem principalmente à temperatura ambiente, o que conduz à eficiência energética. [33]

As reações sem solventes ou em fase sólida podem ser realizadas utilizando apenas os reagentes ou incorporando-os em argilas, zeólitos, sílica, alumina ou outras matrizes. Também se pode usar processos térmicos ou irradiação com UV, micro-ondas, ultrassons ou ação mecânica na reação.

Muitas vezes, os produtos das reações em estado sólido são diferentes dos obtidos das reações em solução. Isto acontece devido à orientação espacial ou ao empacotamento das moléculas no estado cristalino. Num sólido cristalino, os átomos e as moléculas encontram-se densamente empacotados e ocupam os sítios de uma estrutura reticular. Num líquido, a maioria das moléculas, também se encontram densamente empacotadas, mas sem a estrutura reticular dos sólidos cristalinos. No líquido, existem regiões onde os arranjos moleculares são empacotamentos densos quase perfeitos, e regiões onde as moléculas estão mais distantes. Esta irregularidade introduz vazios que, devido ao movimento desordenado das moléculas, não têm posição, forma ou tamanhos fixos. Estes vazios fazem com que a distância média de separação entre as moléculas do líquido seja maior do que a distância média de separação entre os átomos (ou moléculas) do sólido, de modo que a correspondente energia potencial média associada às interações entre os constituintes básicos é também maior. Isto explica, entre outros fenómenos, a necessidade de fornecer energia para que a substância passe do estado sólido para o estado líquido. Ainda, a transição para o estado líquido não é sempre necessária para que ocorra reação. [44]

Se dois ou mais substratos estão envolvidos na reação, estes são cuidadosamente triturados num almofariz, ou co-cristalizados e deixados à temperatura ambiente, ou expostos à radiação apropriada, até a reação estar completa. Em alguns casos, pode ser adicionada uma pequena quantidade de água ou de um catalisador. [33]

Uma reação em estado sólido ou uma reação sem solvente é uma reação química na ausência de um solvente. O estímulo para o desenvolvimento de reações sem solvente em química é:

- Ecologicamente correto porque não é necessária a utilização de solvente;
- Não é necessário remover o solvente após a conclusão da reação e a purificação não é obrigatória;
- A economia.

As reações que não utilizam solventes, obviamente, reduzem a poluição e os custos de produção devido à simplificação do procedimento experimental. Isto seria especialmente importante na produção industrial. [33]

1.7 SISTEMAS PARA A REALIZAÇÃO DE REAÇÕES SEM SOLVENTE

1.7.1 Micro-ondas em Síntese Orgânica

O efeito calorífico das micro-ondas foi descoberto pelo americano Percy Spencer em 1945, na cidade de Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos da América. Durante a realização de experiências com radares e micro-ondas, ele reparou que a barra de chocolate que tinha na sua algibeira derreteu quando se aproximou dos radares em funcionamento. Procurando então a explicação para tal facto, colocou grãos de milho sob o efeito dessas ondas e, em poucos segundos, estes ficaram transformados em pipocas. As micro-ondas agitam as moléculas de água contidas nos grãos de milho, friccionando-as umas contra as outras e aquecendo-as. Este fenómeno foi descoberto na Raytheon, companhia para a qual Spencer trabalhou e onde foi feita uma patente em 8 de Outubro de 1945. Nesta época surgiu oficialmente o primeiro forno de micro-ondas, o Radarrange. Era grande, consumia quase 3000 watts e pesava quase 340 kg, funcionava à base de ondas não radioativas, tecnicamente chamadas de não ionizantes, do mesmo grupo das ondas de rádio e da própria luz, mas com um tamanho bem menor. Na Figura 1.19 observa-se Percy Spencer com o seu primeiro equipamento de micro-ondas. Mais tarde foram introduzidos modelos comerciais que consumiam aproximadamente 1600 watts e eram vendidos por cerca U\$2000 a U\$3000. O primeiro modelo popular e produzido para uso doméstico foi também produzido pela empresa Raytheon. O modelo Radarrange em 1967 tinha

o preço de U\$495 e foi considerado o precursor dos fornos de micro-ondas populares, que se usam atualmente. [45]



Figura 1.19. Percy Spencer com o seu primeiro equipamento de micro-ondas. [46]

Desde que as primeiras transformações químicas promovidas por micro-ondas foram publicadas pelos grupos de Gedye e Guidere em 1986, mais de 4000 artigos foram publicados neste campo, geralmente designado por síntese orgânica assistida por micro-ondas (do inglês *microwave assisted organic synthesis*).

A síntese em micro-ondas está a tornar-se cada vez mais popular pois possui várias vantagens sobre os reatores térmicos convencionais, nomeadamente, simplicidade na sua utilização, reduz acentuadamente os tempos de reação, melhora os rendimentos e a pureza dos produtos reacionais pela supressão de reações laterais indesejadas, aumenta a reprodutibilidade, a purificação torna-se mais simples e os solventes utilizados são reduzidos ou eliminados. [47] Na Figura 1.20 observa-se o modelo do micro-ondas utilizado neste trabalho.



Figura 1.20. Micro-ondas Discover S-Class de CEM. [48]

A aplicação de radiação de micro-ondas na síntese de compostos orgânicos despertou, recentemente, um interesse considerável, tanto na comunidade científica acadêmica como na indústria. As micro-ondas são uma radiação eletromagnética que se estende numa vasta gama de frequências entre 0,3 e 300 GHz. Todos os aparelhos domésticos, bem como os reatores de utilização mais recente, operam a uma frequência de 2,45 GHz. [49] [50] [51] [52]

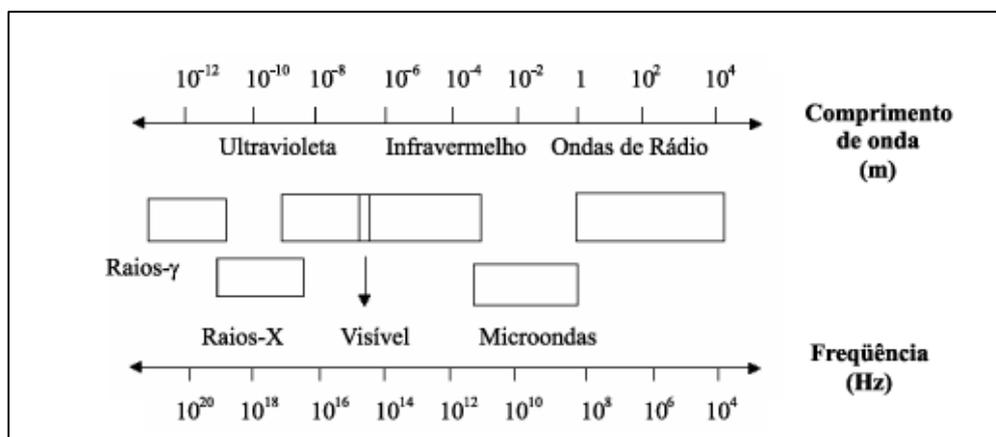


Figura 1.21. Regiões do espectro eletromagnético. [53]

A síntese química assistida por micro-ondas baseia-se no aquecimento dielétrico eficiente dos materiais envolvidos. Este fenômeno depende da capacidade dos solventes, reagentes ou catalisadores de absorverem e converterem a energia de micro-ondas em energia térmica. A componente elétrica do campo eletromagnético de micro-ondas induz o aquecimento de um dado sistema reacional através de dois mecanismos distintos: polarização dipolar *via* os dipolos presentes no sistema e, condução iônica *via* partículas portadoras de carga elétrica. A irradiação com uma frequência de micro-ondas resulta no alinhamento dos dipolos ou iões segundo o vetor do campo elétrico aplicado. À medida que esse campo oscila, o campo elétrico local dos dipolos ou iões tenta rapidamente reorientar-se com o campo elétrico oscilante, o que causa a perda de energia sob a forma de calor através de fricção molecular e perda dielétrica. [54] [52]

Quando sujeito a uma frequência de micro-ondas, as características de uma substância, dependem fortemente das suas propriedades dielétricas. A capacidade de absorver e converter energia eletromagnética em energia térmica, a uma dada temperatura e frequência, é determinada pelo fator de perda ($\tan\delta$). [55] Este parâmetro expressa a razão entre a perda dielétrica (ϵ''), que indica a eficácia com que a energia eletromagnética é convertida em calor, e

a constante dielétrica (ϵ'), que representa a capacidade de um material ser polarizado sob a influência de um campo elétrico externo, absorvendo e acumulando energia potencial elétrica, ou seja, $\tan\delta = \epsilon''/\epsilon'$. Assim, quanto maior for o seu valor, maior é o aquecimento da substância por micro-ondas. A polaridade do solvente influencia a capacidade de interação das moléculas com a energia de micro-ondas. As substâncias polares absorvem melhor a radiação de micro-ondas, e por outro lado, as substâncias menos polares ou substâncias com dipolo nulo, têm uma absorção mais fraca. Aditivos de polaridade elevada, como líquidos iônicos, também podem ser utilizados nas misturas reacionais de fraca absorção de radiação de micro-ondas, alterando substancialmente as suas propriedades. ^{[56] [57]}

As reações de síntese orgânica são realizadas, tradicionalmente, através de aquecimento por condução e convecção, que é gerado por uma fonte de calor externa, como um banho de parafina aquecido numa placa elétrica. No entanto, estas formas de aquecimento são geralmente lentas na transferência de energia para o sistema reacional, uma vez que depende da condutividade térmica dos diversos materiais que têm de ser atravessados, o que leva a que a temperatura das paredes do vaso reacional seja consideravelmente superior à mistura da reação. Pelo contrário, a radiação micro-ondas gera um aquecimento interno rápido e eficiente através do acoplamento direto da energia de micro-ondas com as moléculas do meio reacional, solventes, reagentes ou catalisadores. ^[58]

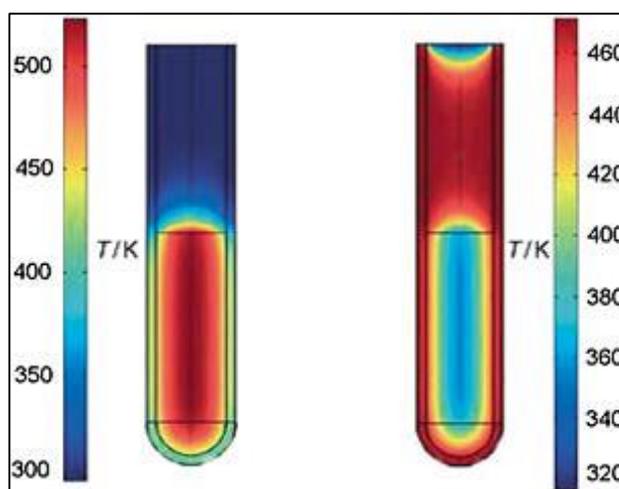


Figura 1.22. Gradientes associados ao aquecimento assistido por micro-ondas (esquerda), e por condução e convecção (direita). Enquanto a radiação de micro-ondas causa a elevação da temperatura de todo o sistema reacional em simultâneo, o aquecimento convencional por condução e convecção leva a que a mistura em contacto direto com a parede do vaso reacional seja aquecida primeiro. ^[58]

1.7.2 A Mecanoquímica

Os químicos orgânicos têm procurado metodologias mais sustentáveis e formas de melhorar a relação desperdício/produto nos processos de síntese. Excluir o solvente do meio de reação, geralmente a principal fonte de desperdício num processo de síntese, é provavelmente a maneira mais eficiente de atingir este objetivo. A ativação mecânica, que é normalmente realizada na ausência ou com o mínimo de solventes, pode ser uma alternativa para melhorar a sustentabilidade em síntese orgânica, que em alguns casos, apresenta ser mais seletiva e eficiente do que as reações realizadas com solventes numa grande diversidade de reações. ^[59] ^[60]

Na última década, as metodologias sem solventes de síntese química, e em particular, a mecanoquímica, surgiram como alternativas versáteis altamente eficientes para as abordagens de química orgânica convencional. O potencial da mecanoquímica e de outras reações sem solventes tem impacto na redução da energia e na redução significativa, ou mesmo a eliminação por completo, do uso de solventes em síntese química. Apesar destes importantes avanços, a mecanoquímica ainda é considerada como uma técnica de “caixa preta”, cujo potencial em síntese orgânica é pouco conhecido. ^[61]

No início deste século, W. Nernst classificou os diferentes campos da química de acordo com o tipo de energia fornecida ao sistema: termoquímica, eletroquímica, fotoquímica, etc. O nome mecanoquímica foi aplicado ao campo das reações causadas por energia mecânica. Um campo mais estreito, triboquímica, foi utilizado para reações geradas pela fricção durante a moagem dos reagentes sólidos. Uma variedade de processos ocorre através da trituração mecânica de sólidos, tais como:

- Fragmentação das partículas para um tamanho muito pequeno;
- Geração de grandes superfícies novas. Formação de deslocamentos e defeitos pontuais na estrutura cristalina;
- Transformações de fase de materiais polimórficos;
- Reações químicas: decomposição, troca iônica, oxidação-redução, a formação do complexo, etc.

A ocorrência destas reações foi atribuída ao calor gerado no processo de moagem, favorecido pela grande área de contacto entre os sólidos. No entanto, desde o final do século

passado, Carey Lee entendeu que os processos mecanoquímicos eram diferentes dos processos térmicos. Por exemplo, o aquecimento de AgCl e HgCl leva à fusão e sublimação destes sólidos, enquanto que a moagem destes produz a sua decomposição em gás Cl₂ e metal. [62]

A mecanoquímica pode ser definida como o campo da ciência que trabalha com reações químicas ultrarrápidas entre sólidos, ou sólidos e moléculas gasosas, ou líquidos circundantes sob forças mecânicas. Existem outras definições de mecanoquímica, como o ramo da química de estado sólido onde ligações são quebradas mecanicamente. A quebra da ligação pode induzir à transferência de eletrões, triboeletricidade (conhecido como eletricidade mecânica), e triboluminescência. Esses fenómenos enquadram-se num ramo da mecanofísica.

A mecanoquímica e a triboquímica estão relacionadas com o acoplamento específico de fenómenos físicos e químicos que levam à iniciação de reações químicas heterogéneas devido à ação mecânica. As reações mecanoquímicas são claramente distintas das termoquímicas, para iniciar as reações termoquímicas é necessário fornecer uma quantidade adequada de calor para ultrapassar a energia de ativação. Enquanto que nas reações mecanoquímicas, a interação mecânica de um sólido com outro permite que as reações químicas consigam ser iniciadas por energia de ativação mais baixa do que reações termoquímicas regulares. [63]

1.7.2.1 O Processo Mecanoquímico

A fricção de duas substâncias sólidas gera uma série complexa de transformações, a energia mecânica quebra a estrutura cristalina, produzindo fissuras e novas superfícies. No ponto de colisão, os sólidos deformam-se e até derretem, formando pontos quentes, onde as moléculas podem atingir uma excitação vibracional muito alta que conduz à rutura da ligação. Estes processos estocásticos ocorrem num período de 10⁻⁷ s, onde o equilíbrio térmico não existe. Este período, denominado fase de plasma, é seguido por um período de pós de plasma de 10⁻⁶ s ou mais, onde o processo de relaxação dissipa a energia alcançando a distribuição de Maxwell-Boltzmann, (Equação 9). Estas reações pós plasmáticas são responsáveis por muitos dos produtos formados.

$$f(v) = \sqrt{\left(\frac{m}{2\pi kT}\right)^3} 4\pi v^2 e^{-\frac{mv^2}{2kt}} \quad (\text{Equação 9})$$

Finalmente, a energia acumulada na deformação da estrutura cristalina pode conduzir a processos químicos mais lentos. Como podemos ver, as reações mecanoquímicas podem ser processos muito complexos. [62]

1.7.2.2 Reatores Mecanoquímicos

A moagem pode ser efetuada em diversos dispositivos. O mais simples, é o almofariz e o pilão. Este processo de moagem produz um grande número de reações mecanoquímicas que não necessitam de ultrapassar uma barreira de energia elevada. Os moinhos de esferas são utilizados quando é necessária uma energia mais elevada e quando o tempo de moagem envolve horas ou mesmo dias. Os ultrassons também podem ser utilizados na mecanoquímica. [62]

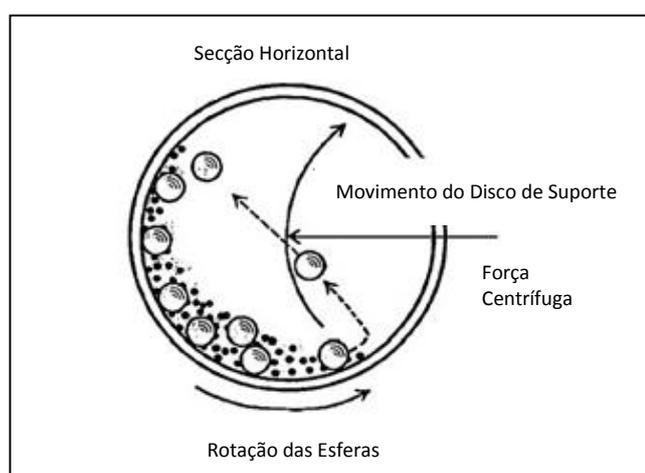


Figura 1.23. Vista esquemática do movimento da mistura das esferas e do pó, adaptado. [64]

1.1.2.11. O Processo de Extrusão

As extrusoras foram desenhadas para produzir um produto sólido de boa qualidade, com uniformidade dimensional e baixo custo, utilizando-se diferentes grânulos ou pós termoplásticos. A extrusora de duplo fuso, TSE (do inglês *Twin Screw Extruder*), obtida na indústria de polímeros, tem algumas vantagens em relação à extrusora simples. Algumas destas vantagens são:

- Grande relação de superfície/volume dado a criação contínua de novas camadas superficiais (muito finas) que permitem uma melhor mistura e transferência de calor;
- Bom controlo térmico, devido à renovação de superfície e o tempo de permanência curto;

- Eliminação do solvente, desde que reagentes e produtos não tenham viscosidade excessivamente alta;
- Efeito melhorado de mistura.

Uma extrusora é um aparelho que consiste em um ou mais parafusos fechados por um recipiente. Uma imagem esquemática é apresentada na Figura 1.24. Quando o parafuso de uma extrusora gira, o material dentro da extrusora é transportado. O tambor e o material da extrusora podem ser aquecidos se necessário.

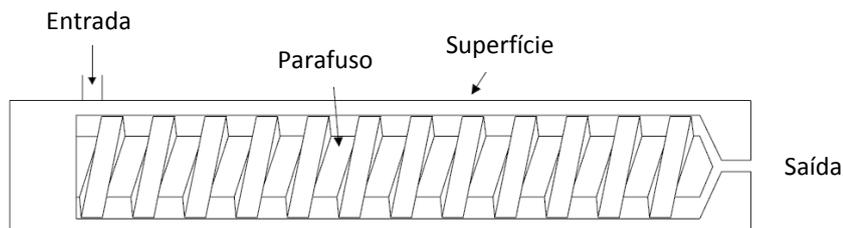


Figura 1.24. Representação esquemática de uma extrusora, adaptado. ^[65]

As extrusoras de parafuso simples são mais amplamente utilizadas na indústria, uma vez que é um tipo de extrusora simples e barato. A extrusora consiste num parafuso num tambor de secção transversal circular. O mecanismo de transporte baseia-se num caudal de arrasto, que se origina a partir dos efeitos de contacto entre o material, o tambor e o parafuso em movimento. As condições antiderrapantes são essenciais para o funcionamento da extrusora.

No entanto, muitos materiais não fluem com uma extrusora de parafuso único, porque precisam de um nível de energia de tensão de cisalhamento mais intensivo. As extrusoras de parafuso duplo consistem em dois parafusos que são colocados em paralelo num tambor com uma secção transversal em forma de oito, como se observa na Figura 1.25. E na Figura 1.26 está apresentada a extrusora utilizada neste trabalho.

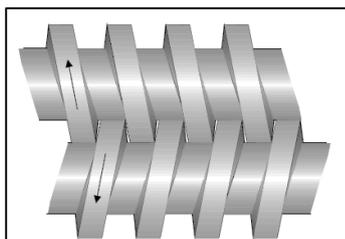


Figura 1.25. Representação esquemática de uma parte contínua de uma extrusora de parafuso duplo. ^[65]

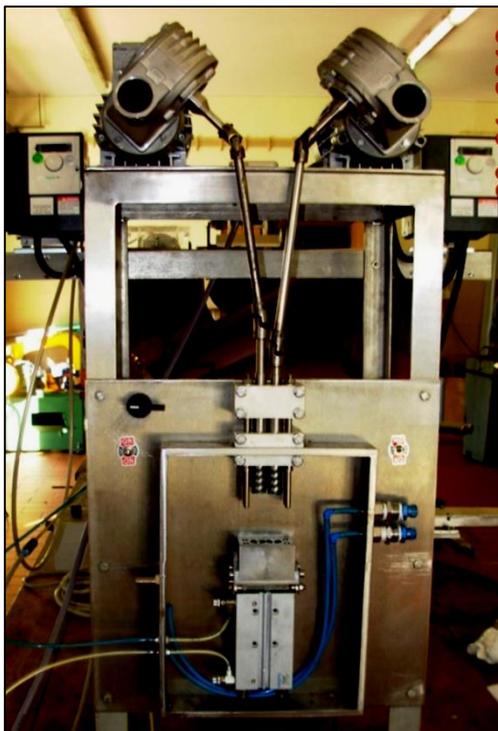


Figura 1.26. Fotografia da extrusora utilizada neste trabalho.

Sendo uma área muito recente, o desenvolvimento de novos dispositivos com características de *design* diferente poderá trazer importantes resultados na otimização de reações orgânicas realizadas sob ação mecânica. ^[65] ^[66]

1.8 DESIGN EXPERIMENTAL

A experimentação é utilizada para determinar a relação entre os fatores que atuam sobre o sistema e a resposta ou as propriedades do sistema. A informação é então utilizada para prosseguir os objetivos do projeto, com a máxima eficiência. ^[67] ^[68]

A quimiometria, através da aplicação de métodos matemáticos e computacionais, permite estudar, interpretar, classificar e até prever determinados resultados de um dado processo. A aplicação de um planejamento experimental permite estudar e avaliar este sistema de modo a melhorá-lo, reduzindo custos e tempo, e melhorando a sustentabilidade do processo de desenvolvimento de novos produtos ou processos.

1.8.1 Design Fatorial

O *design* fatorial permite a avaliação simultânea dos fatores e da sua importância relativa, e também a determinação da interação entre eles. Através da aplicação de modificações sistemáticas dos elementos, é possível avaliar a respectiva influência sobre a resposta, como um meio de separar os fatores que são importantes daqueles que não o são. A combinação sistemática de fatores e níveis são investigadas, e todos os efeitos principais e interações são avaliados. A cada fator pode ser atribuído um nível que corresponde a um valor real da gama de possíveis valores para o fator. A resposta é definida de acordo com os objetivos experimentais.

Os projetos mais comuns são os que se baseiam em dois níveis para cada fator. Estes são denominados de planeamento fatorial completo a dois níveis. Neste caso, 2^k experiências devem ser realizadas, sendo k o número de fatores a ser avaliado.

Considerando-se um processo com duas variáveis, um desenho fatorial completo necessitaria 2^2 experiências (não considerando as repetições), Figura 1.27, resultando tipicamente numa função com quatro parâmetros,

$$R = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_{12} x_1 x_2 \quad (\text{Equação 10})$$

onde o R é o valor da resposta, x_1 e x_2 representam os dois fatores, e β_0 corresponde ao ponto central de um *design* centrado, assim sendo, dado pelo valor médio das experiências em cada nível. Os valores dos dois níveis para cada um dos fatores devem ser definidos de acordo com a gama de trabalho dentro das condições da experiência.

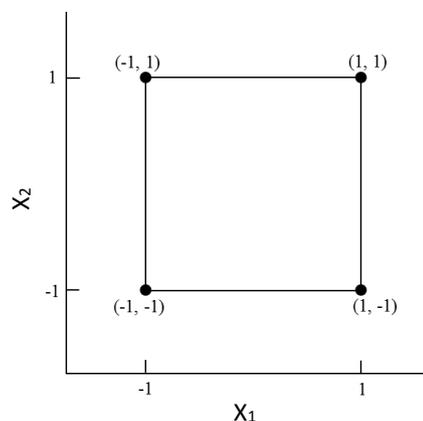


Figura 1.27. Planeamento fatorial 2^2 , adaptado. [67]

Após a realização das experiências, com duas ou três repetições em todas as combinações de níveis, um conjunto de respostas é obtido. Usando um procedimento de mínimos quadrados simples, os resultados obtidos podem ser processados para predizer um valor ótimo para a resposta. Atualmente, o cálculo dos coeficientes da equação de regressão é levada a cabo pelo computador com programas estatísticos adequados.

A aplicação de níveis codificados para as variáveis independentes permite uma melhor interpretação dos resultados. Normalmente, -1 é utilizado para o nível mais baixo, e +1 é utilizado para o mais alto. A determinação dos valores dos coeficientes definidos acima permite avaliar a importância de cada elemento escolhido, bem como da interação. ^[67]

Assim, neste trabalho é apresentado um caso prático do planejamento e otimização de uma reação, demonstrando a execução e aplicação dos procedimentos necessários desde a realização das reações no laboratório, à introdução dos comandos para a realização dos cálculos, incluindo a interpretação dos resultados obtidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

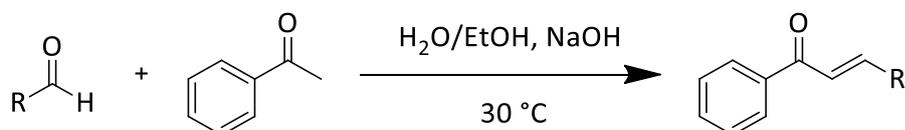
2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1 OBJETIVO

Desenvolver metodologias mais sustentáveis de síntese de chalconas, di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas e os seus complexos de cobre através da eliminação do uso de solvente, da diminuição da temperatura e da redução do tempo de reação.

2.2 SÍNTESE DE CHALCONAS POR METODOLOGIA CONVENCIONAL

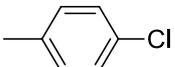
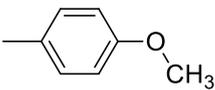
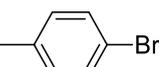
As chalconas podem ser obtidas através de uma reação de condensação de Claisen-Schmidt de um aldeído e de uma metilcetona, catalisadas por uma base ou por um ácido, seguido de uma desidratação, Esquema 2.1. Na metodologia convencional, adicionou-se uma solução de 63 mmol de hidróxido de sódio (NaOH) em água destilada/ etanol (EtOH) (1:1 v/v, 50 mL) num balão. Este foi colocado num banho e adicionou-se 50 mmol de acetofenona, seguido de 50 mmol de aldeído. A mistura da reação foi deixada a 30 °C até um sólido amarelo precipitar, o que aconteceu em 24-48 horas. Este foi filtrado, lavado com água destilada e recristalizado em etanol.



Esquema 2.1. Reação convencional de síntese de chalconas.

As chalconas sintetizadas através desta metodologia e os seus respetivos rendimentos são apresentadas na Tabela 2.1.

Tabela 2.1. Rendimentos obtidos e respectivos substituintes para a reação convencional de síntese de chalconas.

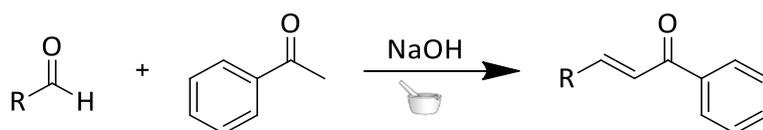
Composto	R	η
2.1		31%
2.2		25%
2.3		80%

Este método de síntese apresenta diversas desvantagens. Tem um tempo de reação muito longo, é pouco reprodutível e requer a utilização de solvente.

2.3 SÍNTESE DE CHALCONAS SEM SOLVENTE

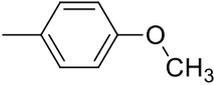
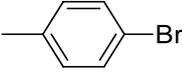
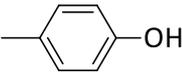
2.3.1 Almofariz - Ação Mecânica Manual

As chalconas também podem ser obtidas sem a utilização de solventes.^[69] Esta reação foi realizada num almofariz de porcelana, onde se adicionou 10 mmol de aldeído, 10 mmol de acetofenona e 400 mg de hidróxido de sódio. Esta mistura foi triturada com a ajuda de um pistilo até obter uma mistura pastosa. O sólido foi filtrado, lavado com água destilada e posteriormente dissolvido em 20 mL de etanol, adicionou-se água até iniciar a precipitação. A mistura foi aquecida até dissolver o precipitado e arrefecida lentamente até à formação de cristais. O produto foi por fim recristalizado em etanol, Esquema 2.2.

**Esquema 2.2.** Reação de síntese de chalconas sem solventes.

Utilizando esta metodologia foram sintetizadas várias chalconas que estão apresentadas na Tabela 2.2.

Tabela 2.2. Rendimentos obtidos e respectivos substituintes de síntese de chalconas com maceração e sem solventes.

Composto	R	η
2.4		13%
2.5		65%
2.6		99%
2.7		6%

Esta é uma metodologia simples que nos mostra que é possível sintetizar este tipo de compostos sem utilizar solventes, apesar de estes serem necessários no isolamento e na purificação do composto obtido, mas o tempo de reação diminuiu drasticamente de horas para minutos e os rendimentos são moderados, o que nos leva a procurar outras técnicas para a realização destas reações. A utilização de um almofariz implica uma variabilidade nos rendimentos da reação. A pouca reprodutibilidade deve-se a esta técnica não ser independente do operador.

2.3.2 Ação Mecânica Automática

Para melhorar o processo, torná-lo independente do operador e apenas dependente de condições experimentais controláveis e da reatividade dos reagentes, substituiu-se o almofariz por um sistema de ação mecânica automática. Na primeira aproximação foram realizadas reações em extrusoras desenvolvidas pelo grupo do Professor Doutor Leandro de Andrade Campos do

Laboratório de Energética e Detónica do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Coimbra para a síntese de misturas de polímeros. Utilizando a extrusora de um parafuso, a extrusora de dois parafusos, a síntese de (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(fenil-prop-2-en-1-ona) como composto modelo para a otimização das condições de reação, a modificação do sentido da rotação, do tempo de reação e da quantidade de reagentes, levou à obtenção da chalcona com um rendimento de 20% após recristalização em etanol. Este sistema de ação mecânica automática apresenta as vantagens do sistema de ação mecânica manual, diminuição do tempo e temperatura de reação, eliminação do solvente e resolve também o problema da reprodutibilidade mas, o rendimento da reação é muito inferior. A diminuição do rendimento poderá ser devida a perdas de material (reagentes e produto) durante a extrusão, à necessidade de existência de um líquido para uma mistura mais eficaz dos reagentes e, uma vez que apresenta dois parafusos não existe uma uniformidade de mistura nas duas partes do suporte, Figura 2.1 e 2.2.

Neste método de síntese, adicionou-se 10 mmol de 4-bromobenzaldeído, 10 mmol de acetofenona e 400 mg de hidróxido de sódio no suporte. Ligou-se a extrusora e deixou-se a realizar ação mecânica durante 10 minutos, alterando-se o sentido da rotação para uma mistura mais eficaz dos reagentes. O produto foi recristalizado em etanol e obteve-se um rendimento de 20% (2.8).

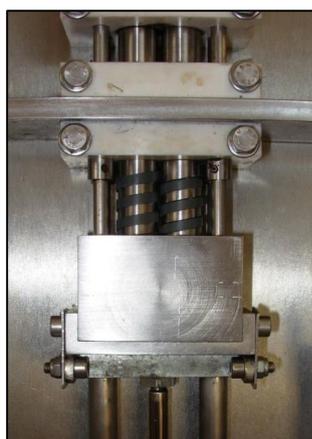


Figura 2.1. Fotografia da extrusora de dois parafusos.



Figura 2.2. Fotografia do suporte de aço inoxidável.

2.3.2.1 Desenvolvimento de um Sistema de Parafuso Único

Perante estas adversidades surgiu a necessidade de desenhar um sistema de parafuso único com vaso reacional de aço inox e com motor elétrico que permite controlar melhor a rotação, o volume e o tempo de reação, Figura 2.3.

No processo de otimização deste sistema várias variáveis foram controladas, como a quantidade de reagentes, o tempo de reação, a geometria e o volume do vaso reacional, a geometria e tamanho do parafuso, a velocidade e o sentido de rotação e a geometria de contacto parafuso-vaso reacional.



Figura 2.3. Sistema desenvolvido e otimizado ao longo deste trabalho.

Depois de otimizado o sistema chegou-se a uma configuração ótima, onde se adicionou 5 mmol de 4-bromobenzaldeído, 5 mmol de acetofenona e 200 mg de hidróxido de sódio. Esta mistura foi sujeita a ação mecânica durante 5 minutos. Este produto foi recristalizado em etanol

e obteve-se um rendimento de 82% (**2.9**). O rendimento obtido mostra que este método é eficaz para a síntese de chalconas sem solventes à temperatura ambiente e em apenas 5 minutos de reação.

Nas Figuras 2.4 e 2.5 apresentam-se, respetivamente, o espectro de RMN- ^1H e o espectro de massa da chalcona sintetizada. No espectro de RMN- ^1H podem-se observar dois picos dupletos em 7,99 e 7,72 ppm com $J=16$ Hz que se atribuem aos dois hidrogénios da ligação dupla da chalcona quando os mesmos se situam em posição *trans*.

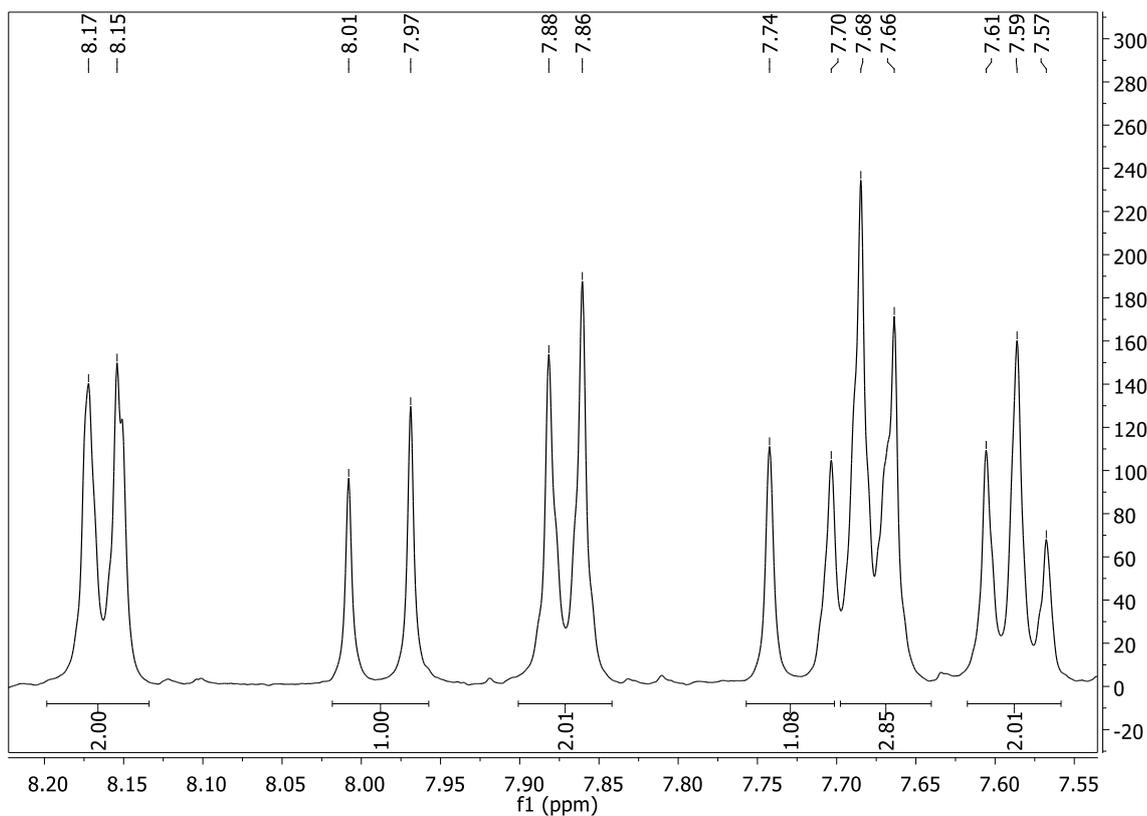


Figura 2.4. Espectro de RMN- ^1H da chalcona **2.9** sintetizada por ação mecânica.

No espectro de massa obtido por GC-MS é possível observar o pico correspondente ao íon molecular em $m/z=286$ e os fragmentos característicos destes compostos.

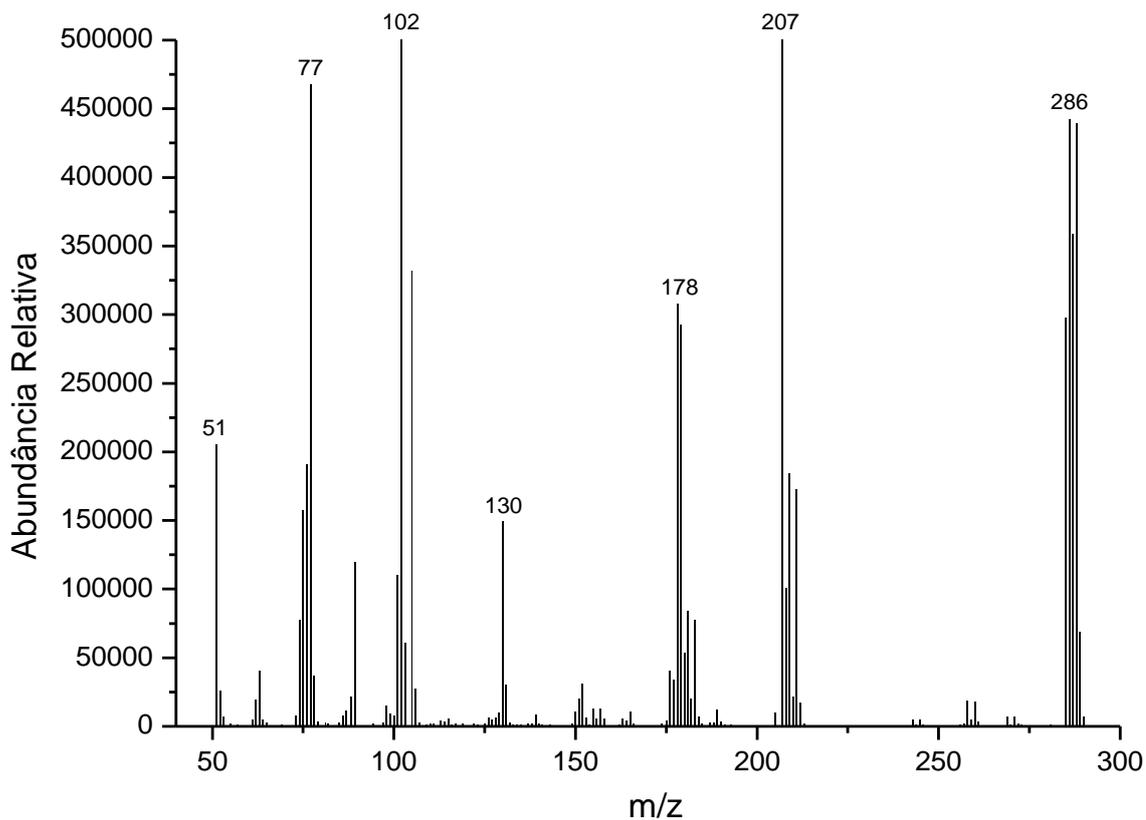


Figura 2.5. Espectro de massa da chalcona **2.9** sintetizada por ação mecânica.

A análise destes espectros permite concluir que a chalcona sintetizada com ação mecânica é igual às sintetizadas com outras metodologias, descritas anteriormente. [19]

2.3.3 Aplicação das Métricas para Avaliar a Sustentabilidade

De modo a comparar os vários métodos de síntese da chalcona bromada, (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(fenil-prop-2-en-1-ona), utilizaram-se várias métricas que permitem quantificar a sustentabilidade de um processo químico.

De seguida, são apresentados dados importantes necessários para os cálculos dos parâmetros das métricas (Tabelas 2.3 e 2.4).

Tabela 2.3. Dados relativos aos produtos obtidos.

Método	Rendimento (%)
Método Convencional	80%
Ação Mecânica-Almofariz	65%
Ação Mecânica Automática	82%

Tabela 2.4. Dados relativos aos produtos obtidos e aos reagentes e solventes utilizados.

	Produto (mol)	4-bromobenzaldeído (mol)	Hidróxido de Sódio (mol)	Acetofenona (mol)	Água (mol)	Etanol (mol)
Método Convencional	0,04	0,05	0,06	0,05	0,0014	0,0004
Ação Mecânica- Almofariz	0,0013	0,02	0,002	0,02	-	-
Ação Mecânica Automática	0,00164	0,02	0,02	0,02	-	-

A Tabela 2.5 apresenta os dados relativos aos cálculos das várias métricas para os três métodos de síntese de chalconas, que permitem avaliar a eficiência de um processo químico.

Tabela 2.5. Aplicação das métricas para os três métodos.

	Método Convencional	Ação Mecânica- Almofariz	Ação Mecânica Automática
Fator-E (kg desperdício/kg produto)	0,55	5,43	0,11
Economia Atômica (%)	83,45	83,45	83,45

Eficiência Atômica (%)	66,76	54,24	68,43
Rendimento de Massa Efetivo (%)	64,57	15,55	90,28
Eficiência da Reação em Massa (%)	64,57	15,55	90,28
EcoScale	53,00	56,5	70,00
Intensidade Massa	1,55	6,43	1,06
Produtividade em Massa (%)	64,57	15,55	90,28
Eficiência de Carbono (%)	80,00	15,67	15,38

Numa análise prévia dos dados obtidos pelo gráfico, Figura 2.6, é possível concluir que o método de síntese com ação mecânica automática apresenta melhores resultados para praticamente todas as métricas.

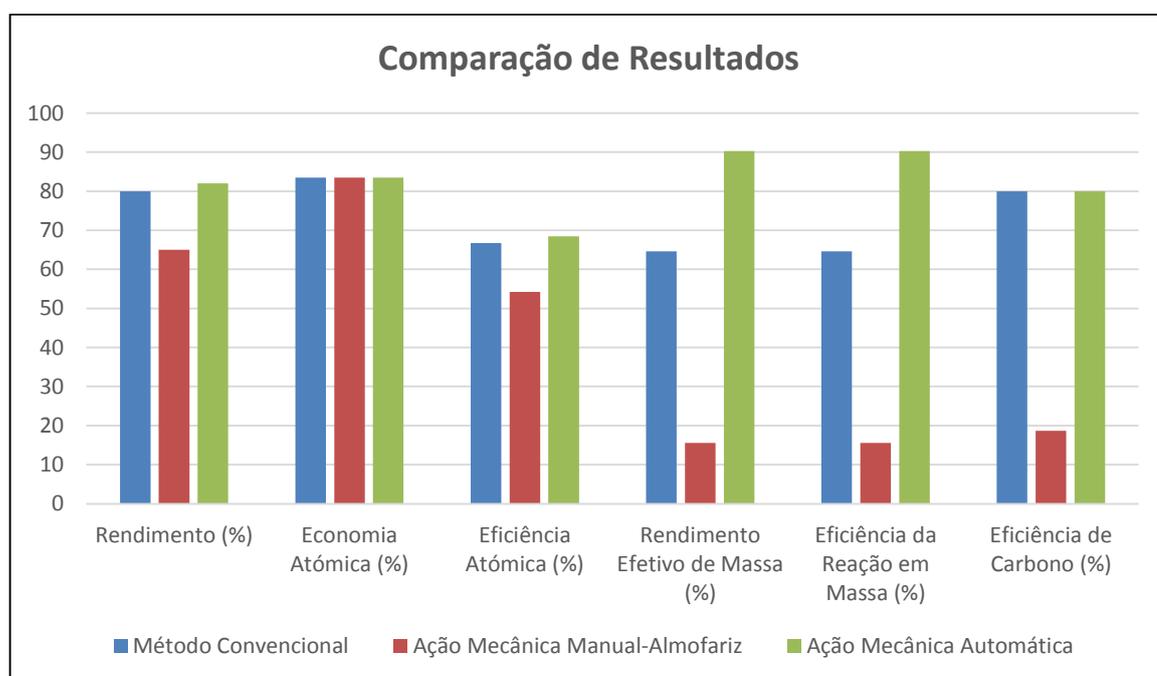


Figura 2.6. Comparação entre os três métodos utilizados.

Para construir a estrela verde, começa-se por identificar todas as substâncias usadas na síntese e, em seguida, procede-se à recolha de informação de HMIS, e a partir dessas informações são atribuídas pontuações às substâncias, numa escala de 1 (benignidade máxima) a 3, seguindo os critérios definidos anteriormente, Tabela 2.6.

Tabela 2.6. Riscos para a saúde e ambiente de todas as substâncias envolvidas na síntese da (E)-3-(4-bromofenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona.

HMIS			
Substâncias Envolvidas	Risco Saúde	Inflamabilidade	Reatividade
Acetofenona	3	2	0
4-bromobenzaldeído	2	1	0
Hidróxido de Sódio	3	0	2
Etanol	2	3	0
Água	0	0	0

A estrela verde do método de síntese com ação mecânica manual e do método com ação mecânica automática é igual, uma vez que os reagentes utilizados são os mesmos e o tipo de reação também, não convencional, sem temperatura, sem pressão e sem utilização de solventes. Para o método de síntese convencional a estrela verde é diferente.

Atendendo à informação recolhida, procede-se à avaliação do grau de verdura do método de síntese com ação mecânica manual e automática, relativamente a cada um dos princípios. Para cada um dos princípios atribui-se nível 1, 2 ou 3, dependendo do grau de verdura (esta classificação teve por base os critérios definidos anteriormente, Tabela 1.4) e a análise apresenta-se na Tabela 2.7.

Tabela 2.7. Pontuações para construir a estrela verde do método de síntese com ação mecânica manual e com ação mecânica automática (p = pontuação).

Princípios da QV	p	Justificação
P1-Prevenção	3	Resíduos inócuos
P2-Economia atômica	3	Reação sem reagentes em excesso e sem formação de co-produtos
P3-Síntese menos perigosa	1	As substâncias envolvidas apresentam um risco elevado para a saúde
P5-Solventes e outras substâncias auxiliares	3	Reação sem solventes
P6-Planificação para eficácia energética	3	Temperatura e pressão ambiente
P7-Uso de matérias-primas renováveis	1	Nenhuma das substâncias envolvidas é renovável
P8-Redução de derivatizações	3	Sem derivatizações
P9-Catalisadores	3	Sem catalisadores
P10-Planificação para a degradação	1	As substâncias não são degradáveis
P12-Química inerente mais segura quanto à prevenção de acidentes	2	Apresentam risco de acidente químico

Na Figura 2.7 está representada a EV para os métodos de síntese com ação mecânica manual e automática, onde a área verde corresponde aos aspetos benignos e a parte incolor aos nocivos.

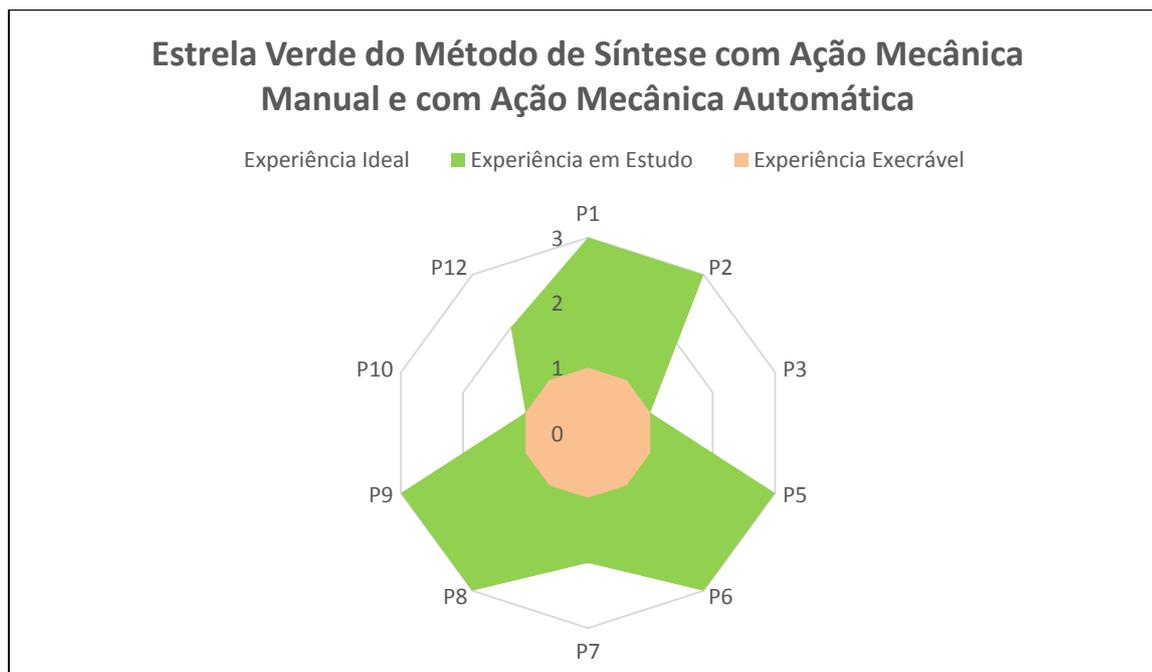


Figura 2.7. Estrela verde do método de síntese com ação mecânica manual e com ação mecânica automática.

Do mesmo modo, construiu-se a EV para o método de síntese convencional, começando por se elaborar a Tabela 2.8.

Tabela 2.8. Pontuações para construir a estrela verde do método de síntese convencional (p = pontuação).

Princípios da QV	p	Justificação
P1-Prevenção	3	Resíduos inócuos
P2-Economia atômica	3	Reação sem reagentes em excesso e sem formação de co-produtos
P3-Síntese menos perigosa	1	As substâncias envolvidas apresentam um risco elevado para a saúde
P5-Solventes e outras substâncias auxiliares	2	Os solventes envolvem um risco para a saúde
P6-Planificação para eficácia energética	3	Temperatura afastada da temperatura ambiente

P7-Uso de matérias-primas renováveis	1	Nenhuma das substâncias envolvidas é renovável
P8-Redução de derivatizações	3	Sem derivatizações
P9-Catalisadores	3	Sem catalisadores
P10-Planificação para a degradação	1	As substâncias não são degradáveis
P12-Química inerente mais segura quanto à prevenção de acidentes	2	Apresentam risco de acidente químico

Na Figura 2.8 apresenta-se a EV do método de síntese convencional.

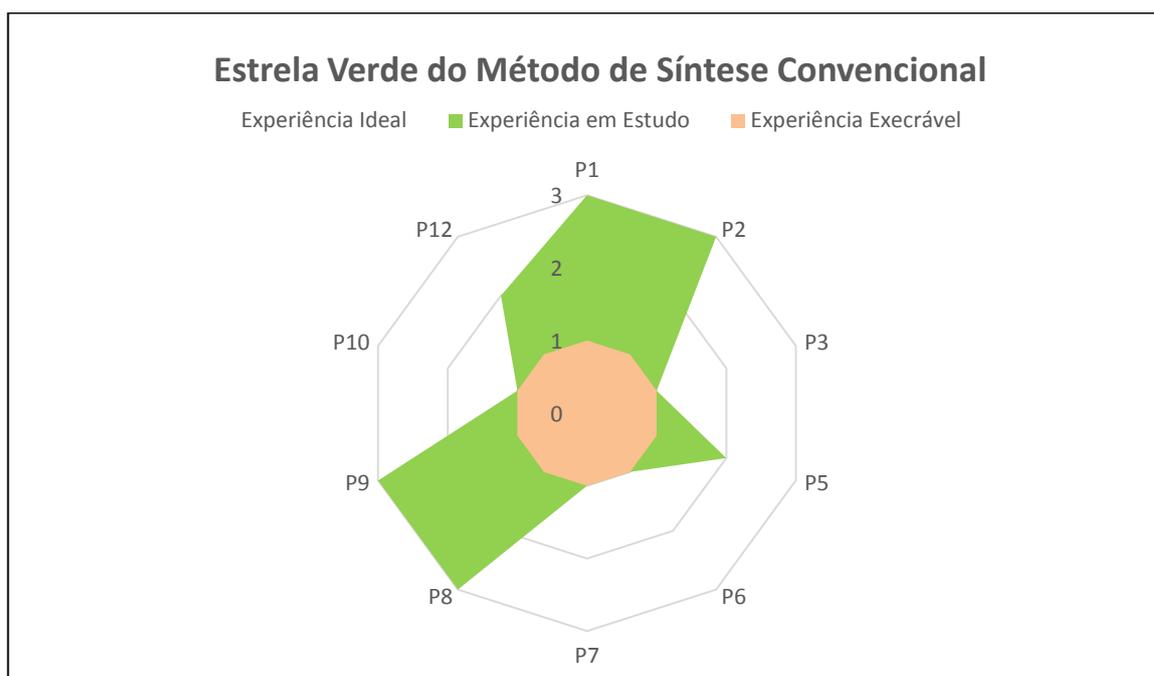


Figura 2.8. Estrela verde do método de síntese convencional.

Da análise das estrelas verdes dos três métodos observa-se que a correspondente ao método convencional afasta-se mais do ideal, enquanto que a estrela verde do método automático e manual já se encontra mais próxima do ideal, uma vez que a área verde é maior. Logo, maior é a benignidade desses métodos.

Em relação ao fator-E, quanto menor for este valor menos resíduos são produzidos. Obteve-se cerca de 0,11 (em média) kg de resíduos por 1 kg do produto para o método de síntese com ação mecânica automática. O ideal é obter um valor próximo de zero, o que foi conseguido no método desenvolvido neste trabalho, pode-se dizer então que este apresenta resultados satisfatórios. Os outros dois métodos apresentam valores de fator-E mais elevados, sendo que o método de ação mecânica manual ainda é mais elevado do que o método de síntese convencional.

Relativamente à economia atômica, obtiveram-se valores que rondam os 80% nos três métodos. Neste parâmetro os melhores valores são os que se encontram perto de 100%, isto é, maior percentagem de reagentes que se convertem no produto final. Deste modo, pode-se dizer que os resultados são satisfatórios para todos os métodos.

Para a eficiência atômica, os valores mais perto de 100% são os desejados, pois o processo enquadra-se mais na química verde. Obteve-se 66,76%; 54,24% e 68,43% para os métodos de síntese convencional, com ação mecânica manual e com ação mecânica automática, respetivamente. Deste modo, o método de síntese com ação mecânica automática é mais “verde” que os restantes métodos.

O parâmetro da métrica que dá a percentagem de massa do produto desejado em relação à massa total de materiais perigosos é o rendimento de massa efetivo. Para este, os valores mais próximos de 100% são os melhores. Para o método de síntese com ação mecânica automática, desenvolvido ao longo deste trabalho, obteve-se um valor de 80,28%; mais elevado do que os obtidos para os outros métodos.

Em relação à eficiência de reação em massa (% de massa dos reagentes que permanecem no produto), o resultado obtido pelo método de síntese com ação mecânica automática foi muito bom (90,28%), uma vez que se encontra bastante próximo de 100%, valor ideal para este parâmetro.

O valor de EcoScale ideal é um valor perto de 100, esta métrica avalia a qualidade do processo em função do rendimento, dos custos, da segurança, das condições e da purificação. Obteve-se 53; 56,5 e 70 para os métodos de síntese convencional, com ação mecânica manual e

com ação mecânica automática, respetivamente. O que mais uma vez mostra que o método de síntese que utiliza ação mecânica automática é preferencial em termos de verdura.

A intensidade de massa exprime a relação entre a massa total utilizada e o produto obtido, tendo em consideração o rendimento, a estequiometria, os solventes e os reagentes. Neste caso, quanto mais próximo de 1 melhor é o método. O método que obteve os melhores resultados foi o desenvolvido por nós com mecânica automática.

A produtividade em massa é o recíproco da intensidade de massa em percentagem. No método de síntese com ação mecânica automática obteve-se um valor muito bom (90,28%), depois deste, o método convencional foi o que obteve melhor resultado (64,57%) e por fim o método de ação mecânica manual (15,55%).

A eficiência de carbono define-se como a percentagem de carbono dos reagentes que permanecem no produto final. Esta é tanto melhor quanto mais próxima de 100%. Neste parâmetro, o método convencional apresenta um valor melhor (80%) do que os outros dois métodos (cerca de 20%).

Ao aplicar as métricas da química verde percebe-se que em praticamente todos os parâmetros o método de síntese com ação mecânica automática apresenta resultados mais satisfatórios, em comparação com os outros métodos. Pode-se assim dizer que este método é mais “verde”.

2.4 SÍNTESE DE DI-HIDROPIRIMIDINO-2(1H)-TIONAS

As di-hidropirimidinonas e tionas designadas por compostos de Biginelli (A) ou do tipo Biginelli (B), Figura 2.9, são heterocíclicos com reconhecida atividade biológica cuja utilização como agentes antivirais, anti-inflamatórios, antibióticos e anticancerígenos tem sido muito estudada nos últimos anos. Estes compostos heterocíclicos apresentam átomos de N, O e S com geometria adequada para a formação de complexos quelatos com metais de transição, mas tanto a síntese como aplicação deste tipo de compostos tem sido muito pouco explorada. Resultados

preliminares mostram que a associação das di-hidropirimidinotionas com cobre formando complexos do tipo LH_2Cu resulta na potenciação da atividade biológica.

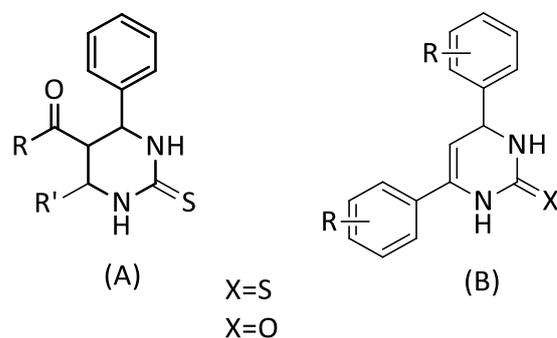
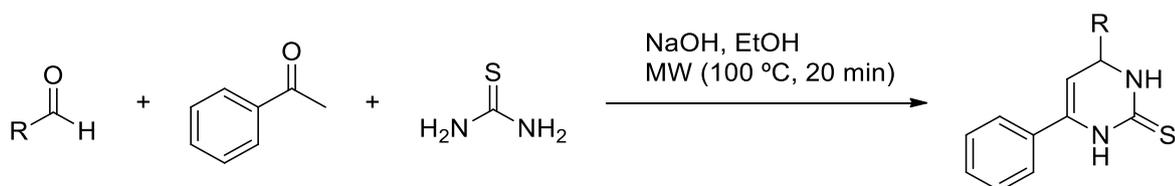


Figura 2.9. (A) Composto de Biginelli e (B) Composto do tipo Biginelli.

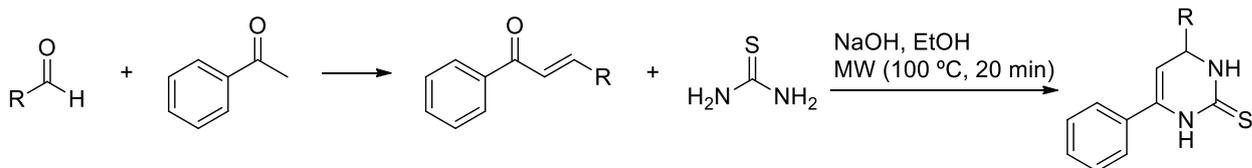
Deste modo, neste trabalho pretende-se sintetizar di-hidropirimidino-2(1H)tionas, do tipo-Biginelli para serem utilizadas como ligandos de cobre de modo a sintetizar os respectivos complexos metálicos. Pretende-se ainda, estudar metodologias de síntese assistidas por micro-ondas que permitam desenvolver metodologias mais sustentáveis e a preparação de novos complexos.

Devido ao grande interesse biológico destes compostos pretende-se desenvolver metodologias sustentáveis para a síntese dos mesmos.

As di-hidropirimidino-2(1H)-tionas sem substituinte na posição 5, isto é do tipo Biginelli, podem ser sintetizadas através de duas metodologias. Numa reação multicomponente, onde se combina acetofenona, aldeído e tioureia (Esquema 2.3), ou em dois passos sintetizando a chalcona a partir de acetofenona e aldeído, seguido de uma reação bicomponente de ciclização com tioureia (Esquema 2.4).

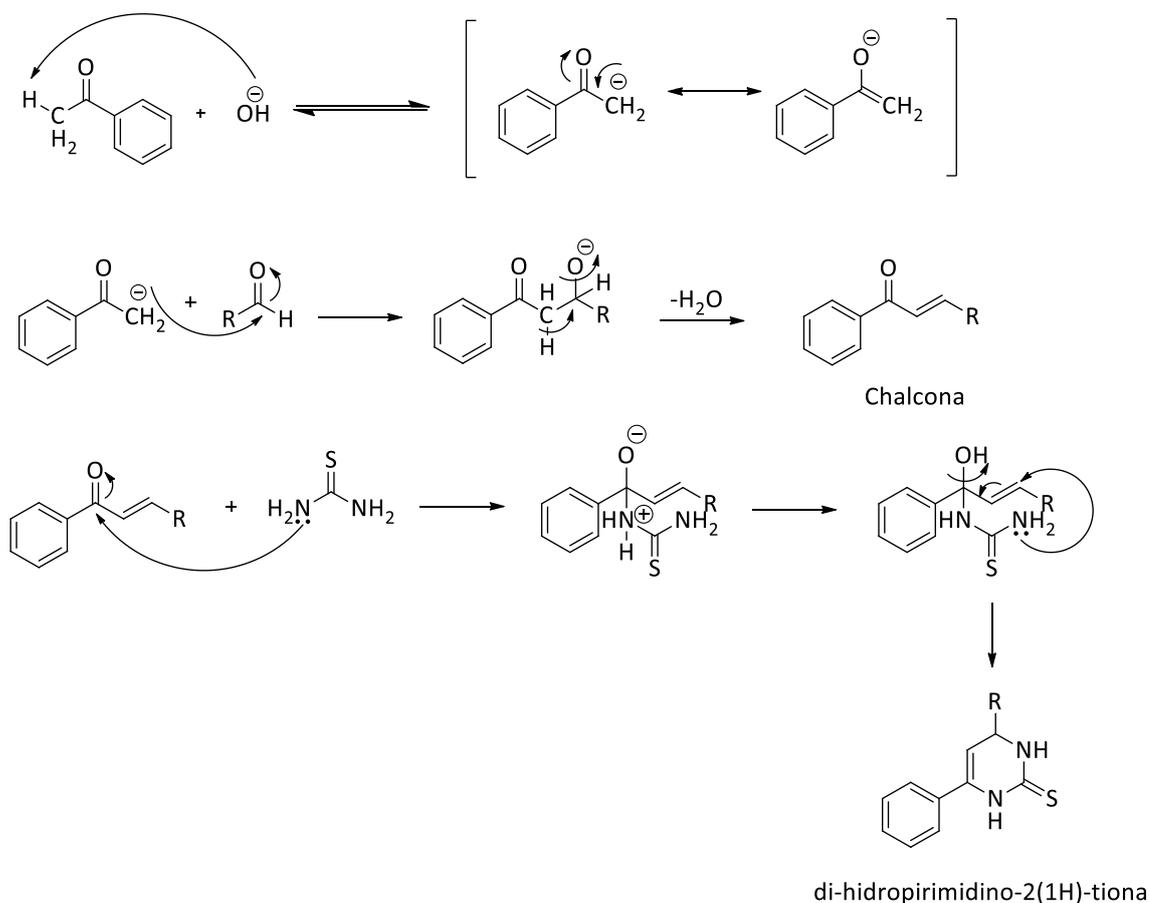


Esquema 2.3. Reação de síntese multicomponente de di-hidropirimidino-2(1H)-tionas.



Esquema 2.4. Reação de síntese bicomponente de di-hidropirimidino-2(1H)-tiones.

As reações apresentadas anteriormente seguem um mecanismo semelhante ao da reação de Biginelli. É uma reação catalisada por base que passa pela síntese de um intermediário do tipo chalcona. Inicialmente ocorre a remoção do hidrogénio α -ácido da cetona que forma um carbanião estabilizado por ressonância. Seguido de um ataque nucleofílico do carbanião do carbono carbonílico do aldeído que forma um intermediário tetraédrico (ião alcóxido). Este intermediário é protonado por um hidrogénio da água e convertido no produto de condensação, sendo o meio básico regenerado. O produto da condensação sofre desidratação básica, formando a chalcona. No final ocorre uma reação da chalcona com a tiourea formando a di-hidropirimidino-2(1H)-tione, como se observa no Esquema 2.5.



Esquema 2.5. Mecanismo da reação de Biginelli utilizada neste trabalho.

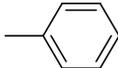
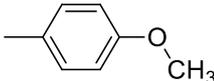
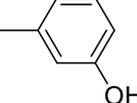
2.4.1 Reação Multicomponente em Micro-ondas

Numa reação multicomponente segue-se o seguinte procedimento geral: uma mistura de 5 mmol de aldeído; 7,5 mmol de tioureia; 5 mmol de acetofenona e 5 mmol de hidróxido de sódio em 3 mL de etanol, foi colocada num tubo de micro-ondas de 10 mL. A amostra reacional aqueceu-se a 100 °C durante 20 minutos sob irradiação de micro-ondas, com uma potência inicial de 100 W.

Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, o produto da reação foi colocado em gelo até à precipitação de um sólido amarelo. Este produto foi filtrado, lavado cuidadosamente com água destilada e, no final, recristalizado com etanol, como descrito na literatura. [19]

Utilizando esta metodologia foram sintetizadas as seguintes di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas apresentadas na Tabela 2.9.

Tabela 2.9. Substituintes e rendimentos obtidos na síntese em micro-ondas das di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas sintetizadas.

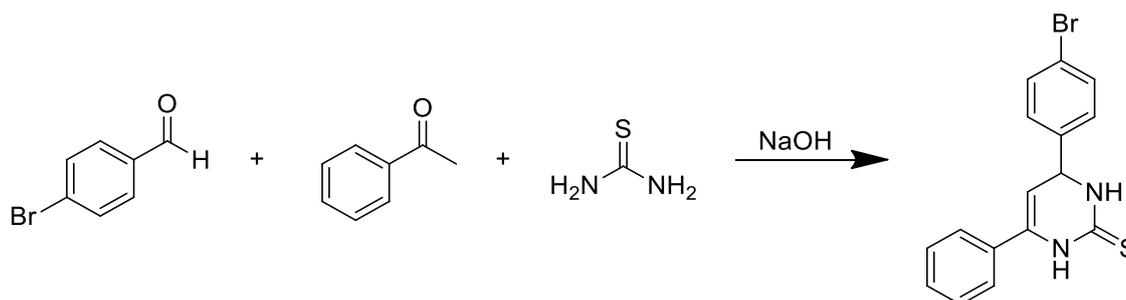
Composto	R	η
2.10		86%
2.11		51%
2.12		33%
2.13		54%
2.14		32%

Esta é uma metodologia que permite obter rendimentos moderados e, já se enquadra na química verde, uma vez que tem um curto tempo de reação e uma redução na quantidade de solvente utilizado, no entanto ainda requer o uso de solvente.

2.4.2 Reação Multicomponente com Ação Mecânica

Depois de otimizado o sistema de parafuso único para a síntese de chalconas, utilizou-se também para a síntese de di-hidropirimidino-2(1*H*)-tiones, Esquema 2.6.

Adicionou-se 5 mmol de 4-bromobenzaldeído; 5 mmol de acetofenona; 7,5 mmol de tioureia e 5 mmol de NaOH ao suporte. Esta mistura foi sujeita a ação mecânica durante 5 minutos. O produto final foi recristalizado em etanol e obteve-se um rendimento de 50% (**2.15**).



Esquema 2.6. Reação de síntese da di-hidropirimidino-2(1*H*)-tione **2.15** através de ação mecânica.

Os espectros de RMN-¹H e de massa da di-hidropirimidino-2(1*H*)-tione **2.15** estão apresentados nas Figuras 2.10 e 2.11, respetivamente.

No espectro de RMN-¹H podem-se observar dois singletos largos a 9,90 e 9,13 ppm correspondentes aos hidrogénios dos grupos NH. Entre 7,62 e 7,29 ppm observam-se os sinais correspondentes aos hidrogénios dos anéis fenílicos e em 5,39 e 5,13 ppm os dupletos correspondentes aos hidrogénios das posições 4 e 5 do anel da di-hidropirimidino-2(1*H*)-tione. No espectro de massa observa-se o pico correspondente ao ião molecular com $m/z=344$.

Após a análise destes espectros, concluiu-se que a di-hidropirimidino-2(1*H*)-tione sintetizada por ação mecânica é igual à sintetizada por micro-ondas, anteriormente descrita. [19]

Com ação mecânica obtém-se a di-hidropirimidino-2(1*H*)-tiona pretendida, sem a utilização de solventes e com um bom rendimento.

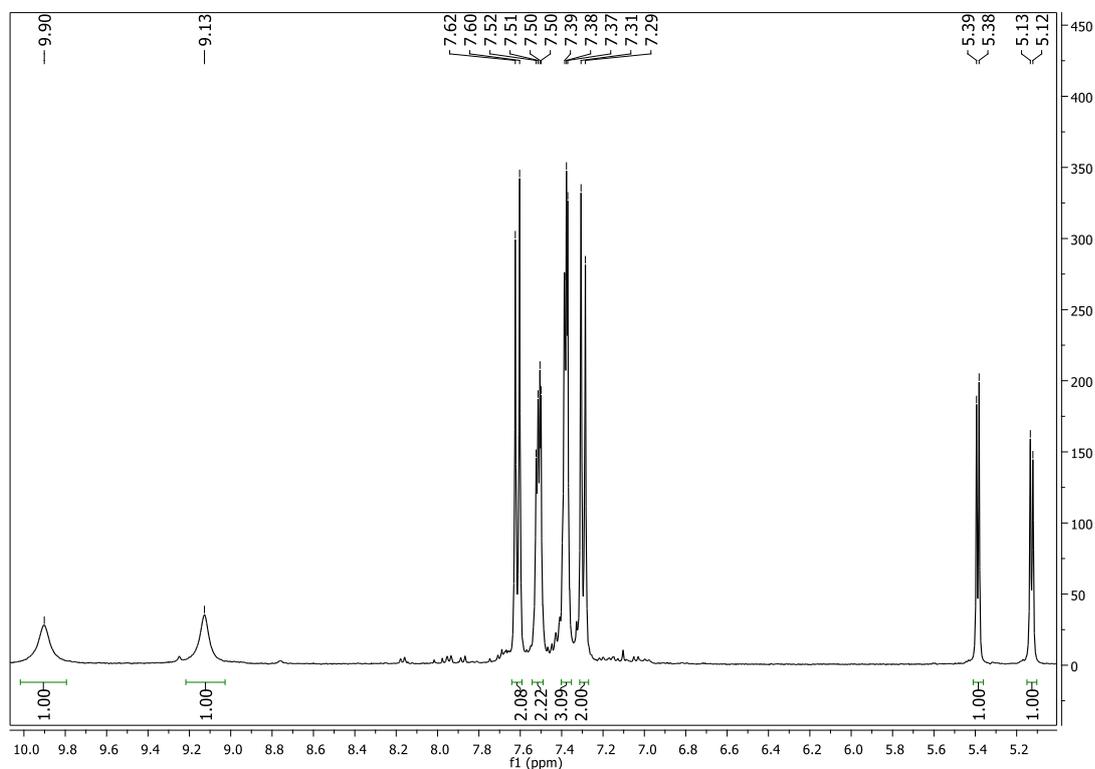


Figura 2.10. Espectro de RMN- ^1H da di-hidropirimidino-2(1*H*)-tione **2.15** sintetizada por ação mecânica.

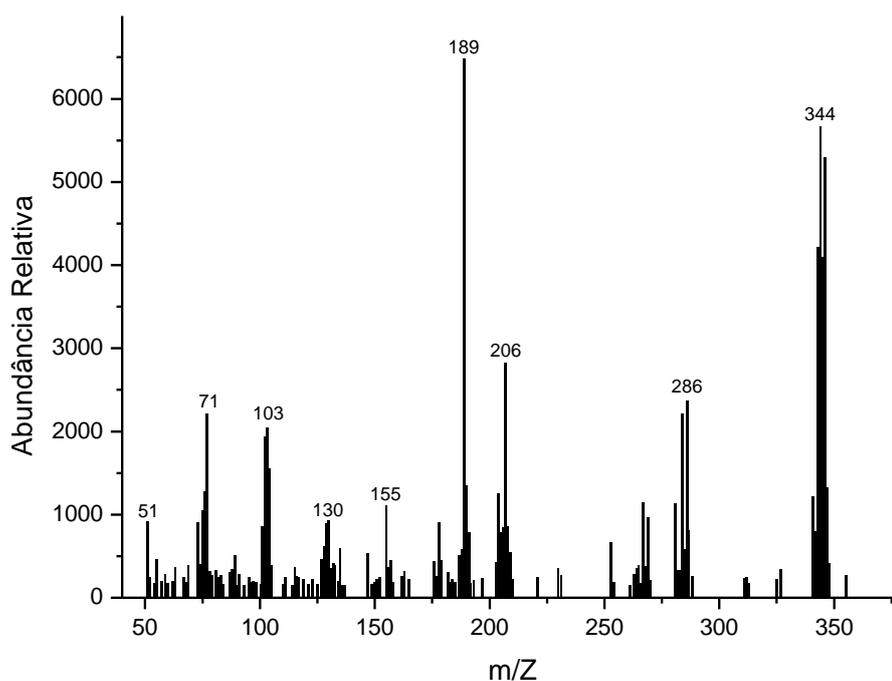
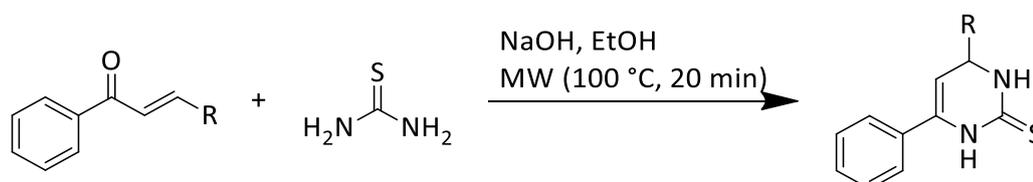


Figura 2.11. Espectro de massa da di-hidropirimidino-2(1*H*)-tione **2.15** sintetizada por ação mecânica.

2.4.3 Reação Bicomponente a partir da Chalcona em Micro-ondas

A outra estratégia de síntese de di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas é uma reação em dois passos que, consiste na síntese da chalcona em condições de aquecimento convencional, descrito anteriormente, e num segundo passo, catalisado por base a condensação com tiourea, Esquema 2.7.



Esquema 2.7. Reação bicomponente a partir da chalcona em micro-ondas.

No tubo de micro-ondas, colocou-se 5 mmol de chalcona; 7,5 mmol de tiourea; 5 mmol de hidróxido de sódio e 3 mL de etanol. A amostra reacional aqueceu-se a 100 °C durante 20 minutos sob irradiação de micro-ondas, com uma potência inicial de 100 W.

Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, o produto da reação foi colocado em gelo até à precipitação de um sólido amarelo. Este produto foi filtrado, lavado cuidadosamente com água destilada e, no final, recristalizado em etanol. [19]

As di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas sintetizadas através desta metodologia estão apresentadas na Tabela 2.10.

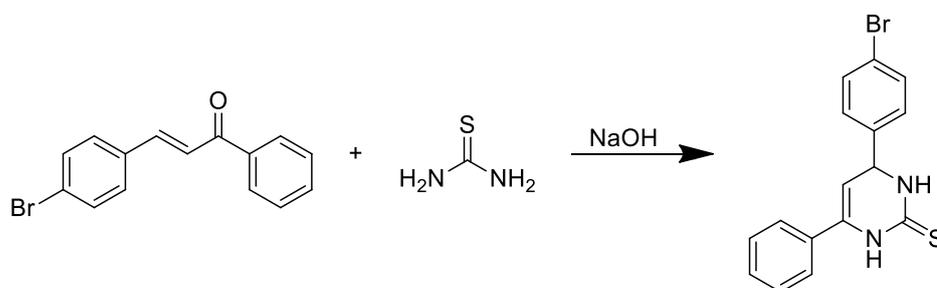
Tabela 2.10. Substituintes e rendimentos obtidos na síntese bicomponente em micro-ondas de di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas.

Composto	R	η
2.16		82%
2.17		70%
2.18		81%

Observa-se que a reação realizada em dois passos permite obter rendimentos superiores aos da reação multicomponente realizada no micro-ondas, mas esta tem vantagens como o tempo de reação e a sustentabilidade. Surge a necessidade de tornar esta reação, que apresenta melhores rendimentos para a síntese de di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas, mais verde.

2.4.4 Reação Bicomponente a partir da Chalcona com Ação Mecânica

Partindo de chalconas anteriormente sintetizadas, a reação de síntese da di-hidropirimidino-2(1*H*)-tiona foi realizada sob ação mecânica automática no sistema de parafuso único, Esquema 2.8.



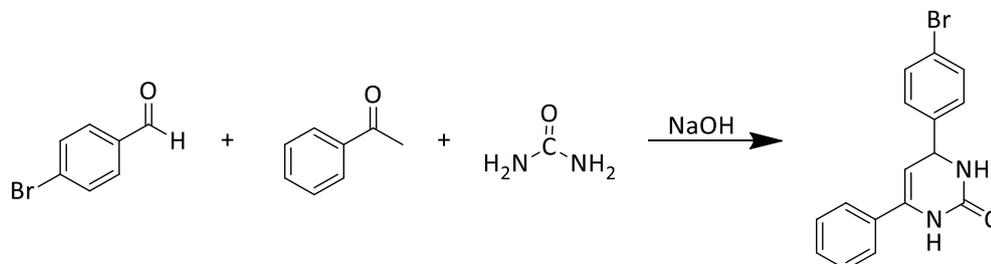
Esquema 2.8. Reação bicomponente a partir da chalcona com ação mecânica.

Colocou-se 5 mmol de chalcona; 5 mmol de hidróxido de sódio e 7,5 mmol de tiourea no suporte de aço inoxidável. Esta mistura é sujeita a ação mecânica durante 5 minutos. O produto foi recristalizado em etanol e obteve-se um rendimento de 90% (**2.19**).

2.4.5 Aplicação das Métricas para Avaliar a Sustentabilidade da Síntese de Di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas

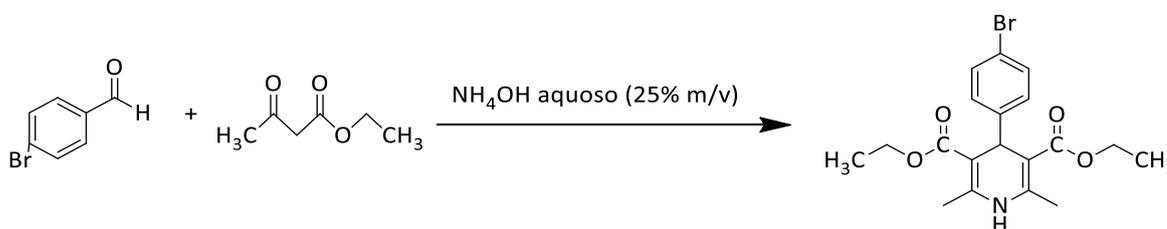
A ação mecânica automática foi aplicada a outras reações multicomponentes, tal como a síntese de 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas e a síntese de Hantzsch de 1,4-dihidropiridinas.

Na síntese de 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas uma mistura de 6,3 mmol de NaOH; 5 mmol de acetofenona; 5 mmol de 4-bromobenzaldeído e 7,5 mmol de ureia, foi sujeita ação mecânica durante 5 minutos e depois recristalizada em etanol, Esquema 2.9. Obteve-se um rendimento de 80% (**2.20**).



Esquema 2.9. Reação de síntese da 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona **2.20** com ação mecânica.

Na síntese de Hantzsch de 1,4-dihidropiridinas, uma mistura de 3 mmol de hidróxido de amônia (NH₄OH), 3 mmol de 4-bromobenzaldeído e 2 mmol de actacetato de etilo foi sujeita a ação mecânica durante 5 minutos, Esquema 2.10. O produto obtido foi colocado num copo com gelo, onde precipitaram cristais que foram filtrados. Obteve-se um rendimento de 20% (**2.21**).



Esquema 2.10. Síntese de Hantzsch da 1,4-dihidropiridina **2.21**.

Utilizaram-se as diversas métricas para comparar os vários métodos de síntese de di-hidropirimidino-2(1*H*)-ionas, e de seguida são apresentados dados importantes necessários para os cálculos dos parâmetros das métricas (Tabelas 2.11, 2.12 e 2.13).

Tabela 2.11. Dados relativos os produtos obtidos.

Método	Rendimento
Reação Multicomponente com Ação Mecânica	50%
Reação Multicomponente em MW	32%
Reação Bicomponente com Ação Mecânica	90%
Reação Bicomponente em MW	81%

Tabela 2.12. Dados relativos aos produtos obtidos e aos reagentes e solventes utilizados na reação multicomponente.

	Produto (mol)	4-bromobenza Ideído (mol)	Hidróxido de Sódio (mol)	Acetofen ona (mol)	Tioureia (mol)	Etanol (mL)
Reação Multicomponente com Ação Mecânica	0,0025	0,0050	0,0050	0,0050	0,0075	-
Reação Multicomponente em MW	0,0016	0,0050	0,0050	0,0050	0,0075	3

Tabela 2.13. Dados relativos aos produtos obtidos e aos reagentes e solventes utilizados na reação bicomponente.

	Produto (mol)	Chalcona (mol)	Hidróxido de Sódio (mol)	Tioureia (mol)	Etanol (mL)
Reação Bicomponente com Ação Mecânica	0,0045	0,0050	0,0050	0,0075	-
Reação Bicomponente em MW	0,0040	0,0050	0,0050	0,0075	3

A Tabela 2.14 apresenta os dados relativos aos cálculos das várias métricas para os quatro métodos de síntese de di-hidropirimino-2(1*H*)-tionas, que permitem avaliar a eficiência de um processo químico.

Tabela 2.14. Aplicação das métricas para os quatro métodos.

	Reação Multicomponente com Ação Mecânica	Reação Multicomponente em MW	Reação Bicomponente com Ação Mecânica	Reação Bicomponente em MW
Fator-E (kg desperdício/kg produto)	1,00	3,16	0,07	0,60
Economia Atômica (%)	86,62	86,62	85,80	85,80
Eficiência Atômica (%)	43,31	27,72	72,22	69,45
Rendimento de Massa Efetivo (%)	37,13	40,20	93,20	62,52
Eficiência da Reação em Massa (%)	37,13	23,95	93,20	62,59
EcoScale	41,00	18,00	72,00	47,50
Intensidade Massa	2,00	4,16	1,07	1,60
Produtividade em Massa (%)	50,00	24,03	93,20	62,52
Eficiência de Carbono (%)	48,48	31,03	87,27	77,58

Numa análise prévia dos dados obtidos pelo gráfico, Figura 2.12, é possível concluir que o método de síntese bicomponente com ação mecânica apresenta melhores resultados para todas as métricas.

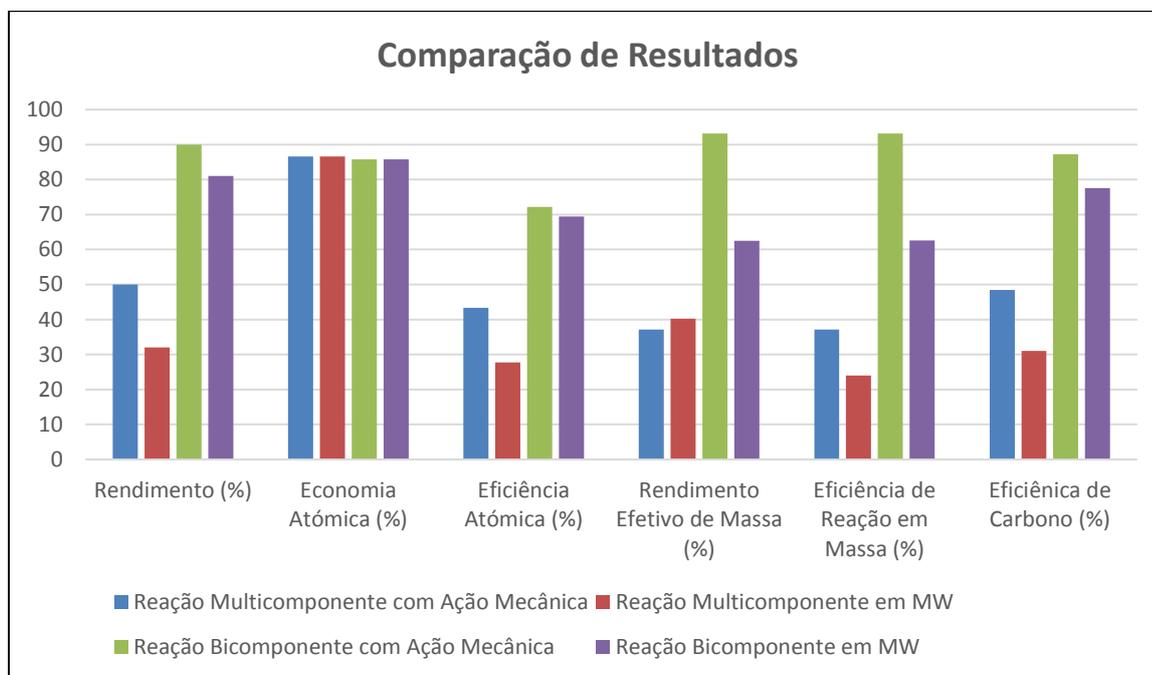


Figura 2.12. Comparação entre os quatro métodos utilizados.

Para construir a Estrela Verde, como referido anteriormente, começa-se por identificar todas as substâncias usadas na síntese e, em seguida, procede-se à recolha da informação de HMIS, e a partir dessas informações são atribuídas pontuações às substâncias, numa escala de 1 a 3, seguindo os critérios definidos anteriormente, construindo-se a Tabela 2.15.

Tabela 2.15. Riscos para a saúde e ambiente de todas as substâncias envolvidas neste trabalho.

HMIS			
Substâncias Envolvidas	Risco Saúde	Inflamabilidade	Reatividade
Acetofenona	3*	2	0
4-bromobenzaldeído	2*	1	0
Hidróxido de Sódio	3*	0	2
Tioureia	3*	1	0
(E)-3-(4-bromofenil)-1-prop-2-en-1-ona	-	-	-
Etanol	2*	3	0

Não se encontraram dados disponíveis sobre os riscos para a saúde, inflamabilidade e reatividade da chalcona, apenas que é uma substância tóxica.

As estrelas verdes das reações com ação mecânica são iguais, uma vez que os reagentes utilizados são os mesmos e o tipo de reação também, não convencional, sem temperatura, sem pressão e sem utilização de solventes. Para as reações em micro-ondas as estrelas também são iguais entre si, mas diferentes da da estrela para a reação com ação mecânica. No entanto são semelhantes às construídas para a síntese da chalcona.

Atendendo à informação recolhida, procedeu-se à avaliação do grau de verdura (Tabela 2.16). Para cada um dos princípios atribuiu-se nível 1, 2 ou 3, dependendo do grau de verdura (esta classificação teve por base os critérios definidos anteriormente, Tabela 1.4).

Tabela 2.16. Pontuações para construir a EV da reação com ação mecânica (p = pontuação).

Princípios da QV	p	Justificação
P1-Prevenção	3	Resíduos inócuos
P2-Economia atômica	3	Reação sem reagentes em excesso e sem formação de co-produtos
P3-Síntese menos perigosa	1	As substâncias envolvidas apresentam um risco elevado para a saúde
P5-Solventes e outras substâncias auxiliares	3	Reação sem solventes
P6-Planificação para eficácia energética	3	Temperatura e pressão ambiente
P7-Uso de matérias-primas renováveis	1	Nenhuma das substâncias envolvidas é renovável
P8-Redução de derivatizações	3	Sem derivatizações
P9- Catalisadores	3	Sem catalisadores
P10- Planificação para a degradação	1	As substâncias não são degradáveis
P12- Química inerente mais segura quanto à prevenção de acidentes	2	Apresentam risco de acidente químico

Na Figura 2.13 está representada a EV da reação com ação mecânica.

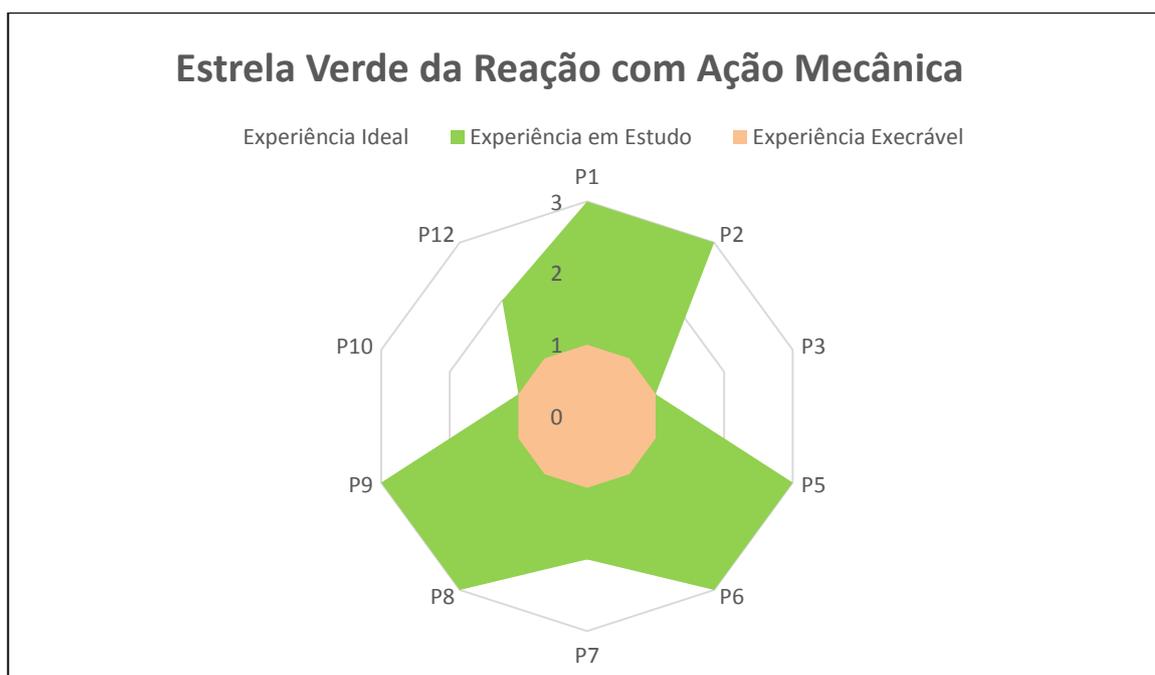


Figura 2.13. Estrela Verde da reação com ação mecânica.

Do mesmo modo, construiu-se a EV da reação em micro-ondas. E na Tabela 2.17 estão apresentadas as pontuações que permitiram a sua construção.

Tabela 2.17. Pontuações para construir a EV da reação em micro-ondas (p = pontuação).

Princípios da QV	p	Justificação
P1-Prevenção	3	Resíduos inócuos
P2-Economia atômica	3	Reação sem reagentes em excesso e sem formação de co-produtos
P3-Síntese menos perigosa	1	As substâncias envolvidas apresentam um risco elevado para a saúde
P5-Solventes e outras substâncias auxiliares	2	Os solventes envolvem um risco para a saúde
P6-Planificação para eficácia energética	3	Temperatura afastada da temperatura ambiente

P7-Uso de matérias-primas renováveis	1	Nenhuma das substâncias envolvidas é renovável
P8-Redução de derivatizações	3	Sem derivatizações
P9- Catalisadores	3	Sem catalisadores
P10- Planificação para a degradação	1	As substâncias não são degradáveis
P12- Química inerente mais segura quanto à prevenção de acidentes	2	Apresentam risco de acidente químico

Na Figura 2.14 apresenta-se a EV da reação de síntese de di-hidropirimidino-2(1H)-tiones em micro-ondas.

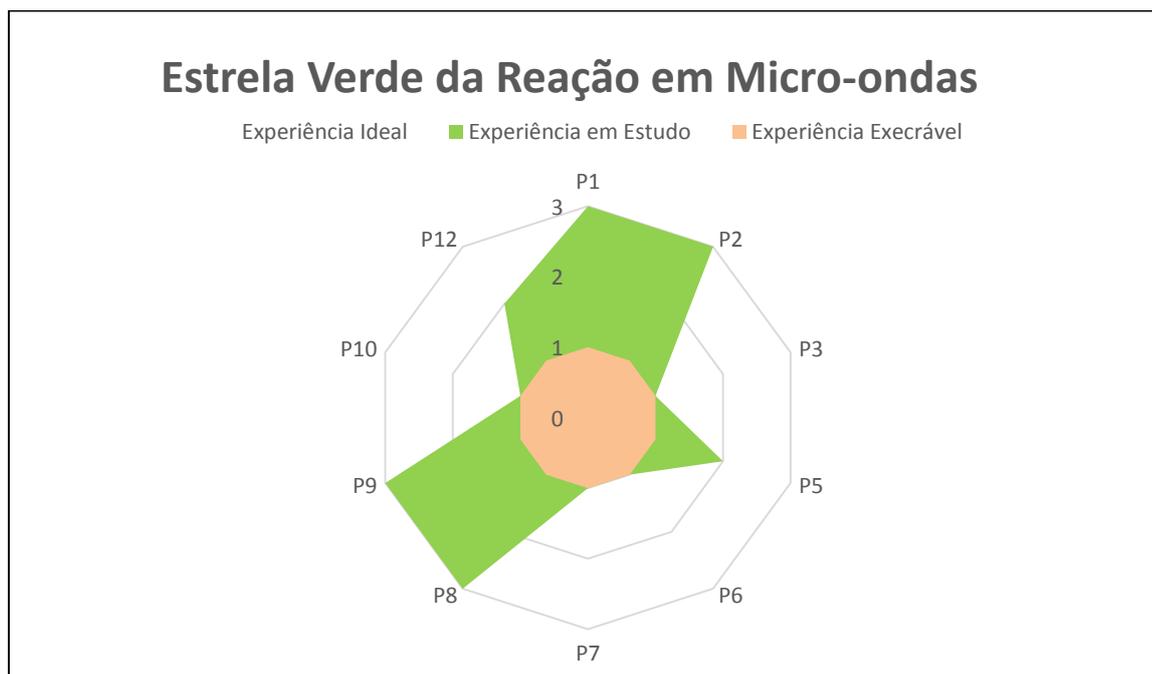


Figura 2.14. Estrela Verde da reação em micro-ondas.

Na análise das estrelas verdes dos quatro métodos de síntese de di-hidropirimidino-2(1H)-tiones, observa-se que a correspondente ao método em micro-ondas

afasta-se mais do ideal, enquanto que a estrela verde das reações com ação mecânica já esta mais próxima do ideal, uma vez que a área verde é maior, o que mostra a benignidade destas metodologias.

Em relação ao fator-E, quanto menor for este valor, menor quantidade de resíduos são produzidos. O que se verificou para reação bicomponente com ação mecânica, onde se obteve 0,07 kg de resíduos por 1 kg do produto. Uma vez que o ideal é obter um valor próximo de zero, pode-se concluir que o método de síntese bicomponente apresenta resultados mais satisfatórios em comparação à síntese multicomponente. Na síntese multicomponente, a reação com ação mecânica revela-se melhor.

Relativamente à economia atômica, obtiveram-se valores que rondam os 85%. Tendo em conta que neste parâmetro os melhores valores são os que se encontram perto de 100%, isto é, maior percentagem de reagentes no produto final. Pode-se então dizer que os resultados são satisfatórios para todos os métodos.

Quanto à eficiência atômica os valores mais perto de 100% são os mais desejados, pois o processo enquadra-se mais na química verde. Obteve-se 27,72%; 43,31%; 69,45% e 77,22% para as reações multicomponente em micro-ondas, multicomponente com ação mecânica, bicomponente em micro-ondas e bicomponente com ação mecânica, respetivamente. Assim, o método de síntese bicomponente com ação mecânica é mais “verde” que os restantes métodos.

No rendimento de massa efetivo, os valores mais próximos de 100% são os melhores. Para a reação bicomponente com ação mecânica, desenvolvido ao longo deste trabalho, obteve-se um valor de 93,20%; mais elevado do que o obtido para os outros métodos.

Em relação à eficiência de reação em massa, o resultado obtido pelo método de síntese bicomponente com ação mecânica foi muito bom (93,20%), uma vez que se encontra bastante próximo de 100 %, valor ideal para este parâmetro.

Para a EcoScale, o valor ideal é perto de 100. Obteve-se 18; 41; 47,5 e 72 para os métodos de síntese multicomponente em micro-ondas, multicomponente com ação mecânica, bicomponente em micro-ondas e bicomponente com ação mecânica, respetivamente. O que

mais uma vez, mostra que o método de síntese bicomponente que utiliza ação mecânica é preferencial em termos de verdura.

Na intensidade de massa, quanto mais próximo de 1 melhor é o método, ou seja, o método que obteve os melhores resultados foi o desenvolvido por nós, o que utiliza ação mecânica.

Na produtividade em massa, para o método de síntese bicomponente com ação mecânica obteve-se um valor muito bom (93,20%), o outro método de síntese bicomponente em micro-ondas obteve um valor inferior (62,52%). No entanto estes são superiores aos obtidos para o método de síntese multicomponente.

A eficiência de carbono é tanto melhor quanto mais próxima de 100%. Neste parâmetro, o método de reação bicomponente com ação mecânica apresenta um valor melhor (87,27%). A reação bicomponente em micro-ondas também apresenta um bom valor (77,58%). Enquanto que os outros apresentam valores mais baixos.

Ao aplicar as métricas da química verde, percebe-se que em todos os parâmetros o método de síntese bicomponente com ação mecânica apresenta resultados melhores relativamente aos outros métodos. Pode-se assim dizer que este método é mais “verde”.

Podemos concluir então que o sistema de parafuso por nós desenvolvido ao longo deste trabalho, permite aumentar o leque de reações que se poderão realizar sem solvente e, ultrapassar problemas de outras metodologias utilizadas, por exemplo a passagem para a escala industrial.

2.5 SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE COBRE

Os complexos de cobre podem ser sintetizados pela metodologia convencional utilizando etanol em 24 horas a uma temperatura de 70 °C e com um rendimento de aproximadamente 30%, considerando os longos tempos de reação e os baixos rendimentos obtidos procurámos metodologias que permitissem melhorar a sustentabilidade da síntese destes complexos. ^[70]

2.5.1 Síntese de Complexos de Cobre em Micro-ondas

Para a reação de síntese de complexos de cobre em micro-ondas estudou-se o efeito da alteração das condições de reação no rendimento. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 2.18.

Num tubo de micro-ondas adicionou-se 1 mmol de ligando; 0,5 mmol de cloreto de cobre e 4 mL de etanol. Esta mistura foi sujeita a irradiação de micro-ondas com uma potência inicial de 100 W. (2.22 a-g).

Tabela 2.18. Otimização da reação de síntese em micro-ondas de complexos de cobre.

Composto	Tempo (min)	Temperatura (°C)	η (%)	Recristalização	η (%)
2.22 a	1	100 °C	65,4%	Etanol	30,2%
2.22 b	10	100 °C	81,6%	Etanol	42,5%
2.22 c	20	100 °C	66,6%	Etanol	37,4%
2.22 d	10	60 °C	69,5%	Etanol	35,5%
2.22 e	10	140 °C	58,8%	Etanol	33,2%
2.22 f	20	140 °C	67,9%	Etanol	34,0%
2.22 g	1	140 °C	72,0%	Etanol	46,8%

2.5.1.1 Planeamento Fatorial 2²

Estes dados foram analisados por planeamento fatorial 2², como forma de obter as condições de reação mais favoráveis.

O planeamento fatorial é o mais simples e mais frequentemente utilizado. Este consiste num planeamento com dois fatores, de dois níveis cada um, para os quais foram usados níveis

codificados (-1, +1) correspondentes aos valores mais elevados (+1) e mais baixos (-1) de cada fator, Tabela 2.19.

Tabela 2.19. Valores reais atribuídos a cada nível dos fatores.

	Fator	-1	+1
Temperatura (°C)	x_1	100	140
Tempo (min)	x_2	10	20

Assim, obteve-se um modelo matemático que descreve comportamento do rendimento em função dos fatores estudados, o tempo e a temperatura, Equação 11.

$$D = 36,75 - 3,25x_1 - 1,25x_2 + 1,75x_1x_2 \quad (\text{Equação 11})$$

Pela análise do modelo observa-se que ambos os fatores têm influências negativas sobre o rendimento. A temperatura tem um efeito mais acentuado porque o seu coeficiente no modelo é maior do que o comportamento do tempo de reação.

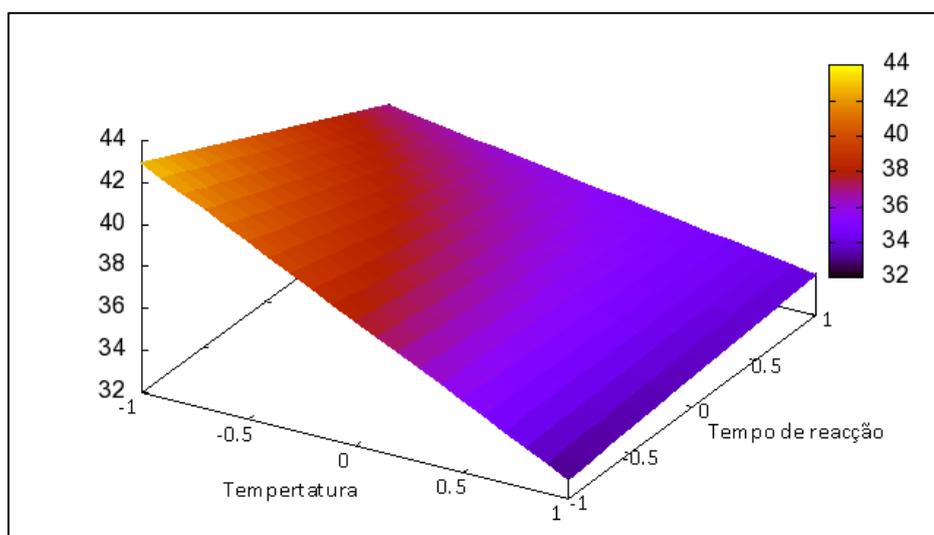


Figura 2.15. Superfície de resposta da temperatura com o tempo de reação.

A influência dos fatores é claramente visível através do comportamento da superfície com a alteração da cor, Figura 2.15. Podemos concluir que, menores temperaturas e menores tempos a reação leva a um aumento do rendimento. A temperatura tem uma influência maior que o tempo, uma vez que se observa uma maior variação do rendimento no eixo da temperatura.

Tendo em conta que se queria otimizar as condições da reação para obter os maiores rendimentos, calculou-se através da Equação 11 quais seriam as condições para obter um rendimento de 60%. As condições obtidas foram uma temperatura de 70 °C e um tempo de reação de 10 minutos e foram confirmadas pelos resultados experimentais posteriormente obtidos, Tabela 2.20.

Tabela 2.20. Reações realizadas para a síntese de complexos de cobre com base na otimização.

Composto	Tempo (min)	Temperatura (°C)	η (%)
2.23	10	70 °C	67,14%
2.24	5	70 °C	68,81%

Obteve-se o complexo **2.24** que tem um rendimento de 69% sem ser necessário recristalizar. A reação ocorreu apenas durante 5 minutos a 70 °C. Assim, concluímos que o planeamento foi uma ferramenta muito importante neste trabalho.

A metodologia desenvolvida apresenta um valor de EcoScale de 58 e um fator-E de 0,58 (em média) kg de resíduos por 1 kg do produto. O ideal é obter um valor próximo de zero, o que mostra que este método se aproxima do ideal.

2.5.2 Síntese de Complexos de Cobre Sem Solvente

Para melhorar a sustentabilidade da reação de síntese de complexos de cobre realizaram-se diversas aproximações para eliminar o solvente da reação.

Primeiro realizou-se a síntese numa placa de aquecimento, onde num balão de 10 mL se colocou 1 mmol de ligando e 0,5 mmol de cloreto de cobre a 200 °C (**2.25**), Figura 2.16. Esta metodologia apresenta a vantagem de se conseguir observar o que aconteceu durante os 10 minutos de reação.

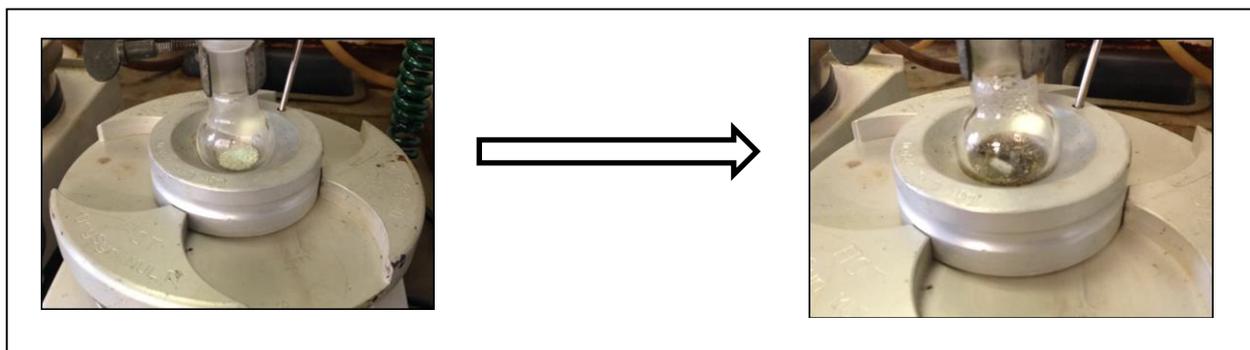


Figura 2.16. Reação de complexo de cobre em placa de aquecimento.

Foram também realizadas reações sem solvente em micro-ondas a várias temperaturas: 70, 90, 100 e 150 °C. Nas três primeiras temperaturas não se observou nenhuma alteração. Enquanto que a 150 °C ocorreu uma degradação sem recuperação dos reagentes (**2.26 a-d**).

Para outra tentativa de sintetizar complexos de cobre sem solventes utilizou-se a mufla, onde se colocou num cadinho 1 mmol de ligando e 0,5 mmol de cloreto de cobre a uma temperatura de 200 °C durante aproximadamente 10 minutos (**2.27**), esta temperatura é superior ao ponto de fusão do ligando. Mais uma vez, não se obteve o produto pretendido.

Uma das reações foi realizada numa máquina de esferas, onde dentro de dois frascos de amostra com 1 mmol de ligando e 0,5 mmol de cloreto de cobre, foram colocadas esferas pequenas e pesadas. Os frascos foram colocados dentro de uma máquina com movimento giratório constante. As reações foram controladas por TLC (do inglês Thin Layer Chromotography), e passados seis dias obteve-se apenas uma mancha, sendo que o frasco que tinha mais esferas apresentava uma cor mais castanha (**2.28**).

O espectro de RMN-¹H do produto obtido, Figura 2.17, não é similar ao do complexo de cobre obtido por metodologia convencional, sugerindo que este método pode levar à obtenção

de produtos de reação diferentes. A caracterização completa do produto obtido poderá permitir a definição da estrutura do composto e a relevância deste resultado.

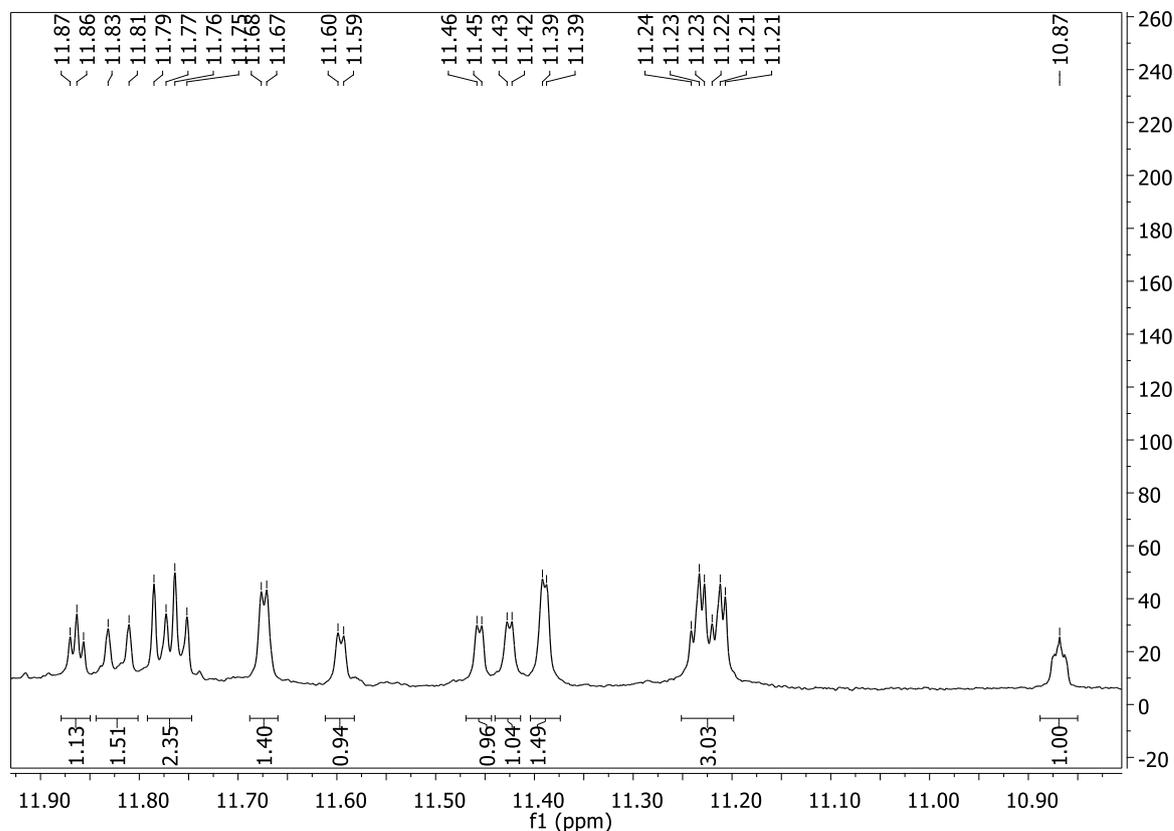


Figura 2.17. Espectro de RMN-¹H da reação do complexo de cobre **2.28** com as esferas.

Por último, utilizou-se o sistema de parafuso único, desenvolvido no decorrer deste trabalho, para realizar a síntese de complexos de cobre. No suporte se colocou 1 mmol de ligando e 0,5 mmol de cloreto de cobre e aplicou-se durante 5 minutos ação mecânica (**2.29**). De seguida são apresentados os espectros de RMN de ¹H, Figura 2.18, e de ¹³C, Figura 2.19, do composto obtido.

Analisando estes espectros conclui-se que o complexo **2.29** é semelhantes ao obtido anteriormente na reação de micro-ondas **2.24**, aumentando assim o leque de reações possíveis de realizar no nosso sistema de parafuso único.

Conclui-se, que apenas na reação em micro-ondas com solvente, e na reação com o sistema de parafuso se obtém um produto com características similares ao obtido com a metodologia convencional.

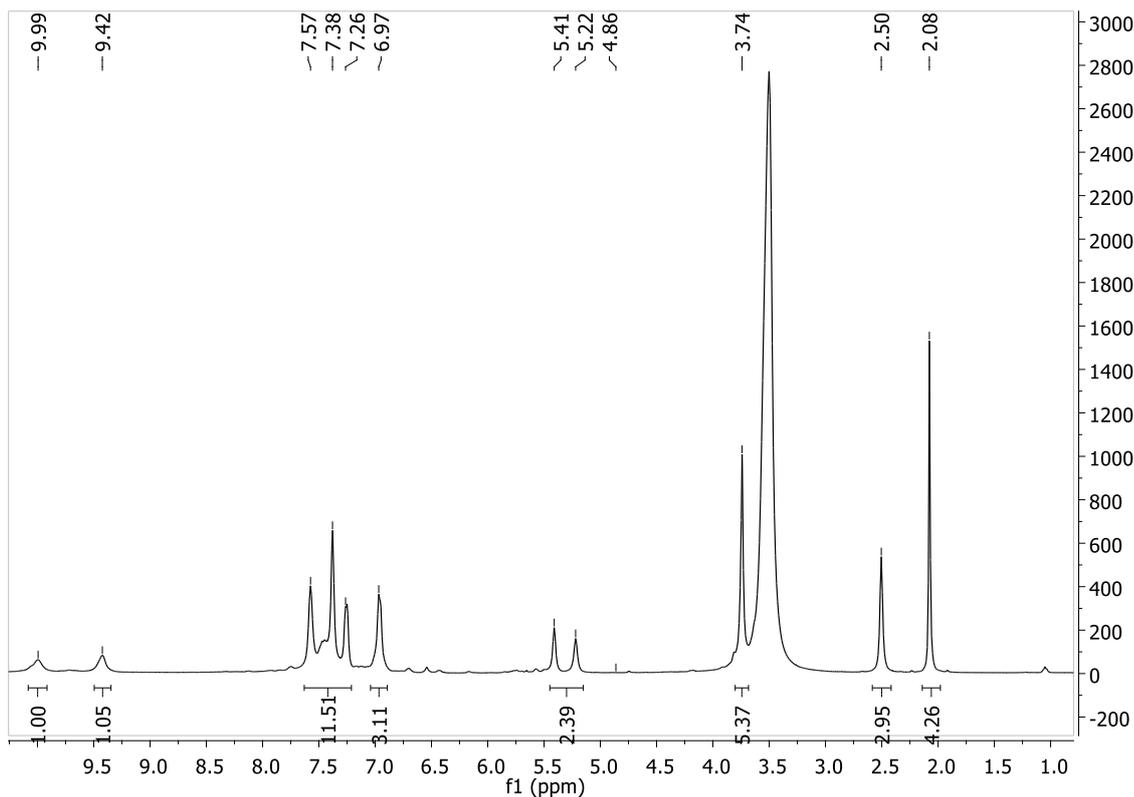


Figura 2.18. Espectro de RMN- ^1H da reação de complexo de cobre **2.29** com o sistema de parafuso.

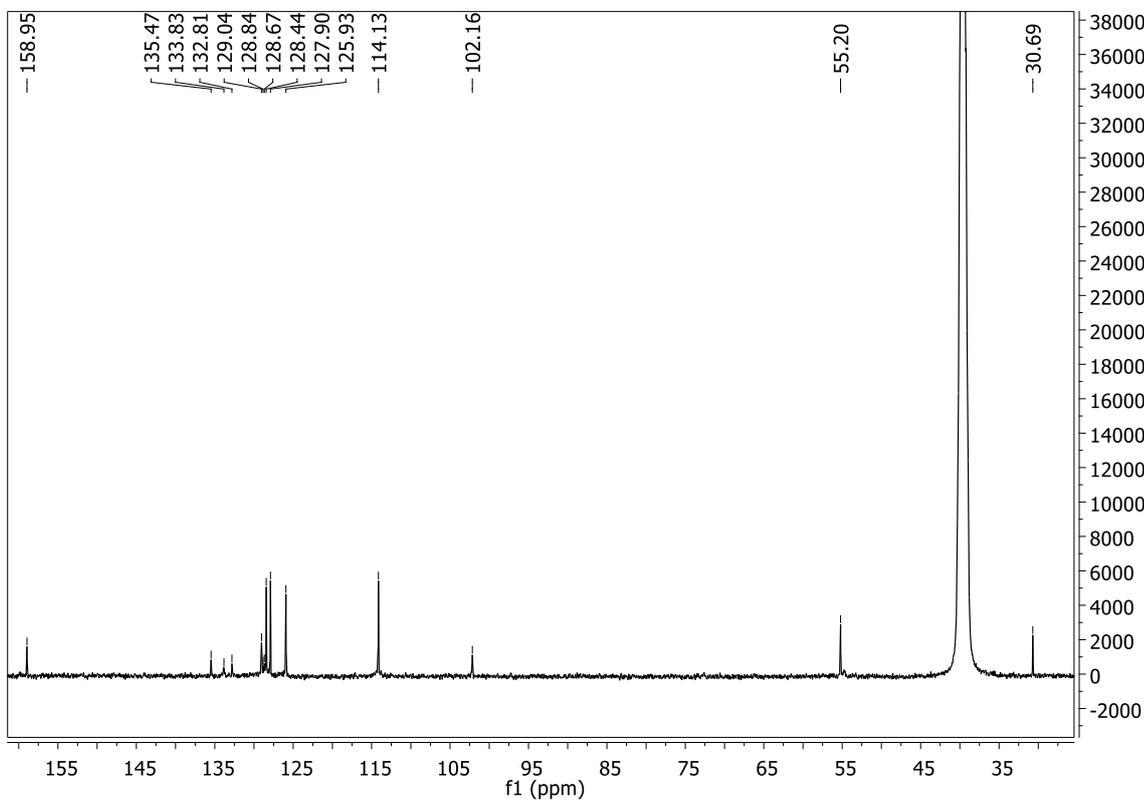


Figura 2.19. Espectro de RMN- ^{13}C da reação de complexo de cobre **2.29** com o sistema de parafuso.

2.5.3 Caracterização dos Complexos de Cobre

Os ligandos têm vários pontos de coordenação com metais de transição, como se observa na Figura 2.20. A coordenação pode acontecer pelos substituintes fenílicos, pelos átomos de azoto ou pelo átomo de enxofre.

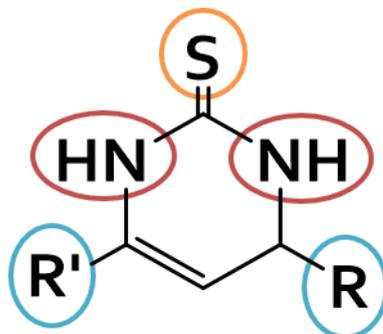


Figura 2.20. Coordenação dos ligandos.

Na Universidade de Vigo sintetizaram-se complexos de cobre dos ligandos do tipo 4-aril-6-metil-3,4-dihidropirimidino-2-tiona-5-carboxilato de metilo utilizando aquecimento convencional, onde o ligando fica em etanol a 70 °C e se adiciona lentamente o cloreto de cobre. A reação prossegue de 24 a 48 horas. Estes compostos foram utilizados como referência neste trabalho. [17]

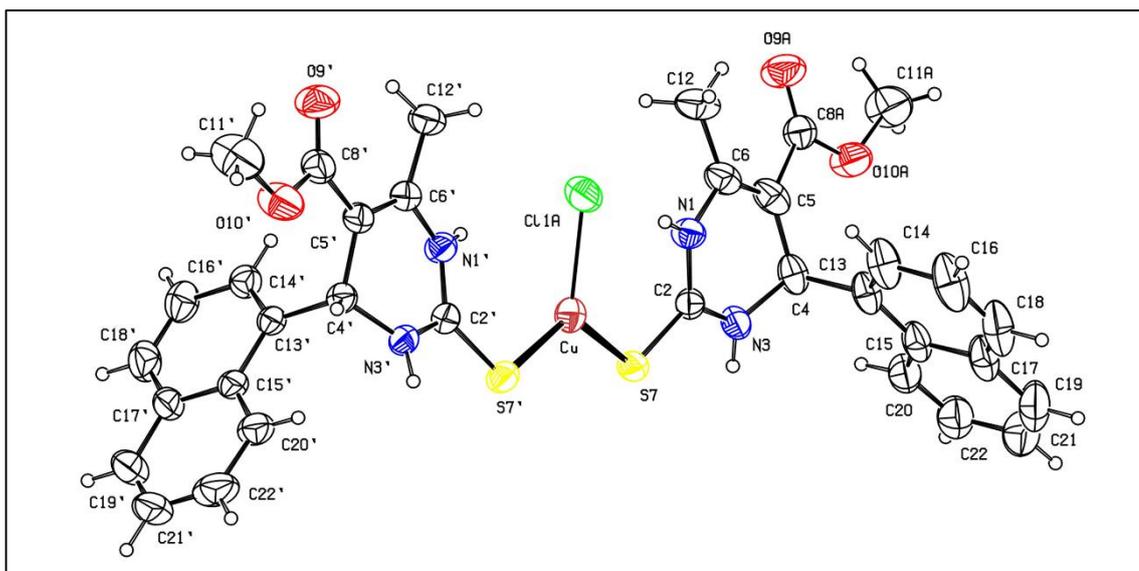


Figura 2.21. Estrutura do complexo de cobre estudado em Vigo que serve como referência para os nossos estudos.

[17]

O produto obtido pela reação no micro-ondas apresenta uma cor laranja, o que nos indica que provavelmente ocorreu uma reação, visto que inicialmente tínhamos o ligando incolor e o acetato de cobre que tem uma cor característica azul.

Alguns dos métodos mais utilizados na caracterização e análise da pureza de compostos químicos são a análise elemental, a espectrometria de massa associada a cromatografia, diferentes técnicas espectroscópicas, temperaturas de fusão e de ebulição, calorimetria diferencial de varrimento e difração de raios-X. Algumas destas e outras técnicas foram usadas para caracterizar os complexos de cobre sintetizados.

2.5.3.1 Infravermelho (IV)

Para obter espectros de amostras sólidas, utilizou-se a técnica de dispersão em pastilhas de KBr. De seguida são apresentados os espectros de infravermelho do ligando, Figura 2.22, e do complexo de cobre, Figura 2.23, e, para uma melhor comparação, a sobreposição dos dois espectros, Figuras 2.24 e 2.25.

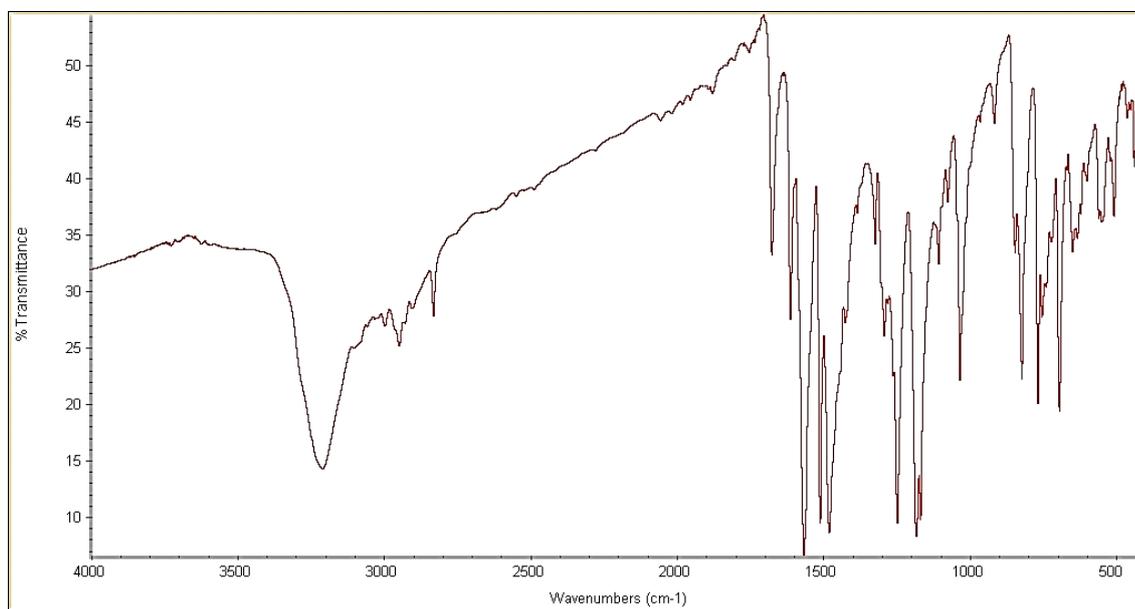


Figura 2.22. Espectro de IV do ligando 4-(4-metoxifenil)-6-fenil-3,4-di-hidropirimidino-2(1H)-tione.

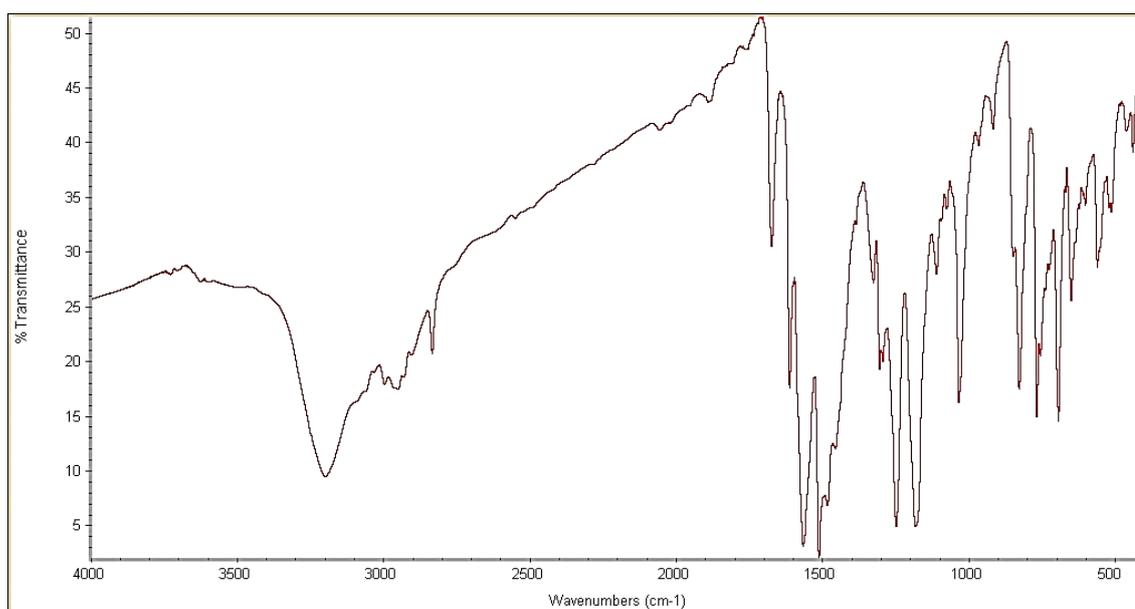


Figura 2.23. Espectro de IV do complexo de cobre do ligando 4-(4-metoxifenil)_6-fenil-3,4-di-hidropirimidino-2(1*H*)-tiona.

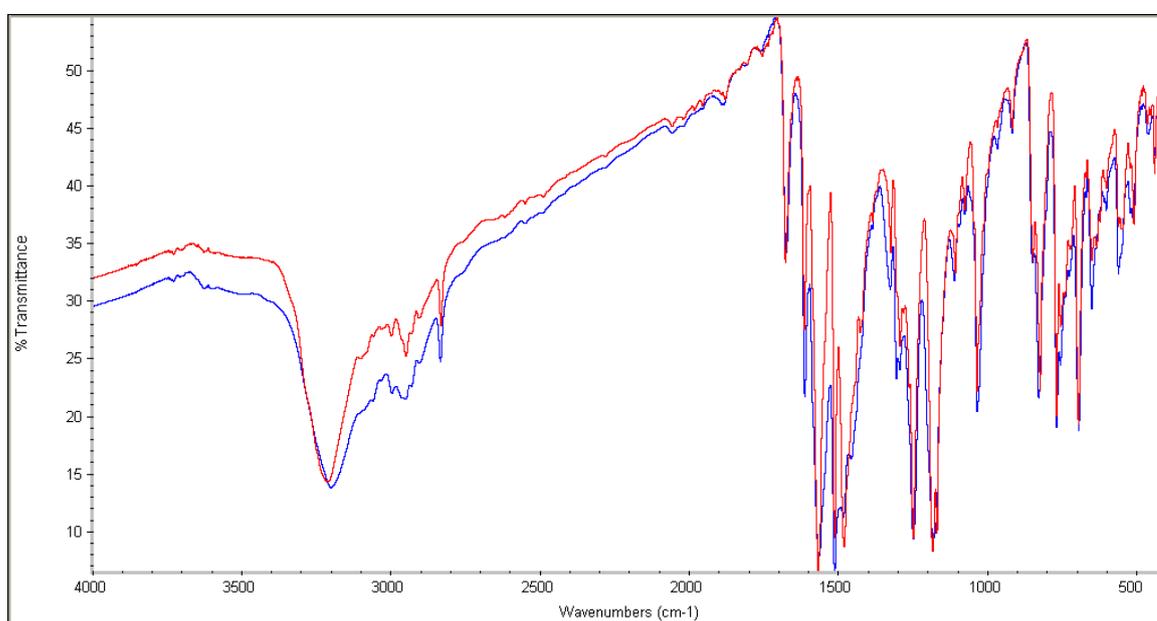


Figura 2.24. Sobreposição do espectro do ligando (vermelho) com o complexo de cobre (azul).

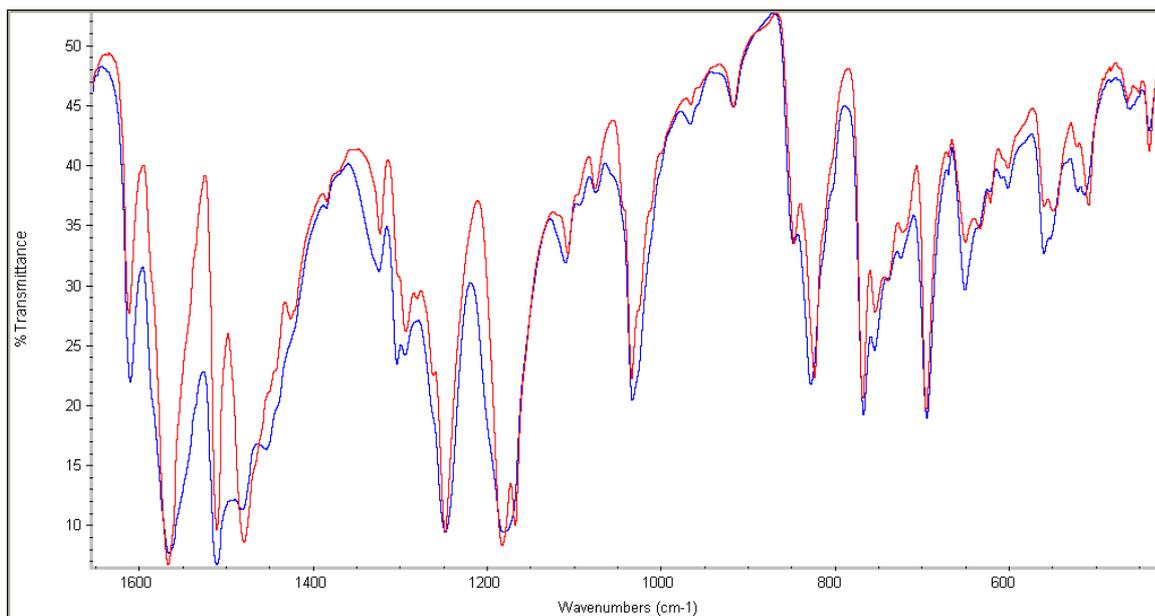


Figura 2.25. Sobreposição do espectro do ligando (vermelho) com o do complexo de cobre (azul) na zona de 1700 cm^{-1} até 200 cm^{-1} .

Os ligandos livres têm bandas na região de $3400\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ que correspondem às vibrações de estiramento $\nu(\text{NH})$, sobrepostas com o alongamento do CH alifático e aromático. A ligeira modificação destas bandas no complexo, sugere que os átomos de azoto não estão envolvidos na coordenação e revela que os ligandos estão na forma neutra nos complexos.

Na gama de $1700\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$, os ligandos mostram algumas bandas fortes que podem ser atribuídos a grupos C=S e NC. Nos complexos podemos ver uma mudança no número de onda destas bandas, que podem ser explicadas pelas mudanças no anel da pirimidina, devido à possível coordenação. A vibração C=S está localizada em torno de 1660 e 1700 cm^{-1} para os ligandos e aumenta para um número de onda mais elevados nos complexos, cerca de 1690 e 1720 cm^{-1} . Em comparação com os espectros de IV do ligando e do complexo na região das quatro bandas tioamida características, observou-se que a modificação com coordenação foi produzida na gama de $1200\text{--}1180\text{ cm}^{-1}$.

2.5.3.2 Ressonância Magnética Nuclear- RMN

Quando se compara os espectros de RMN^{-1}H do ligando, Figura 2.26, com o complexo correspondente, Figura 2.27, é evidente que todos os prótons na estrutura do ligando estão presentes no complexo de cobre, confirmando o carácter neutro do ligando quando coordenado.

No entanto, enquanto os prótons do substituinte metoxi não sofrem qualquer transformação, os prótons no anel da di-hidropirimidino-2(1*H*)-tiona são claramente afetados pela coordenação do cobre (I). As principais alterações são observadas nos sinais dos NH, onde os sinais do ligando e do complexo aparecem em campos magnéticos diferentes. Pequenas alterações são observadas no próton em C (4), o que é consistente com uma coordenação através dos NH e do C=S.

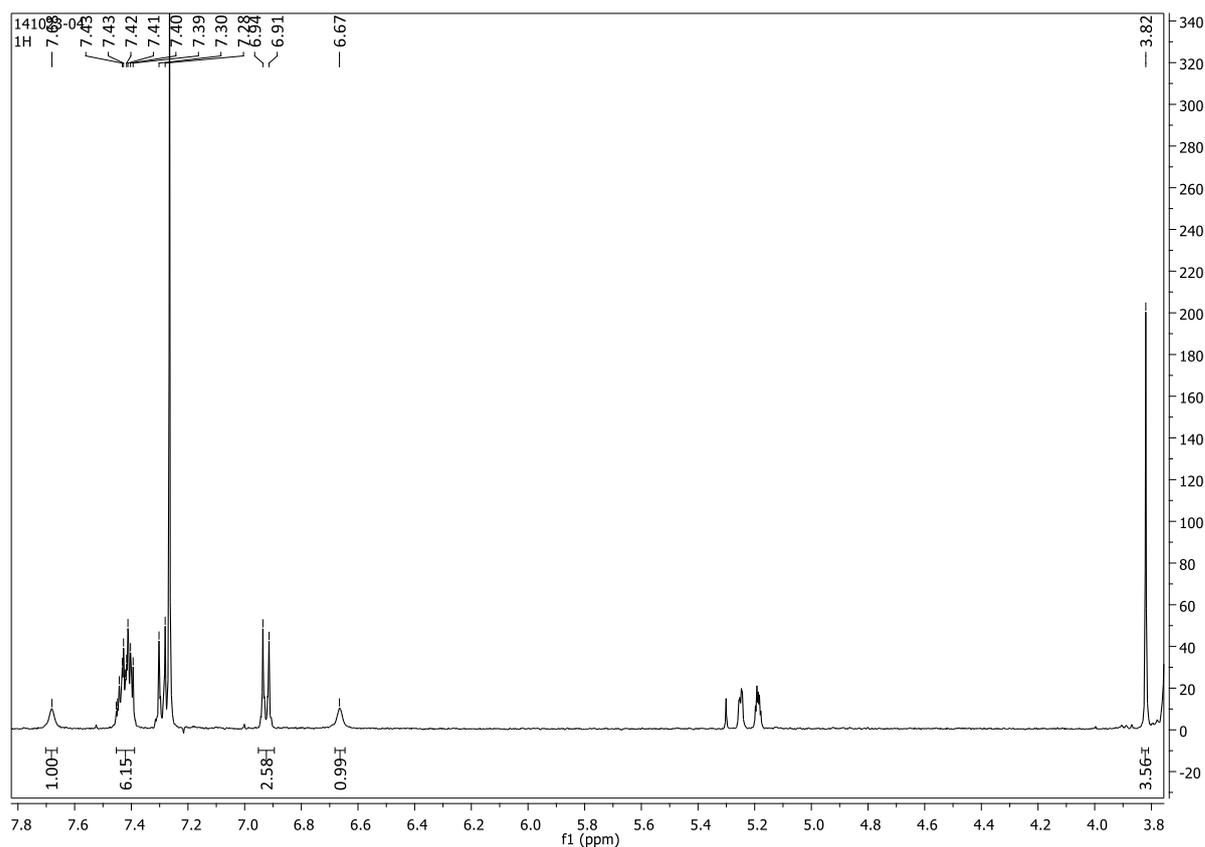


Figura 2.26. Espectro de RMN-¹H do ligando.

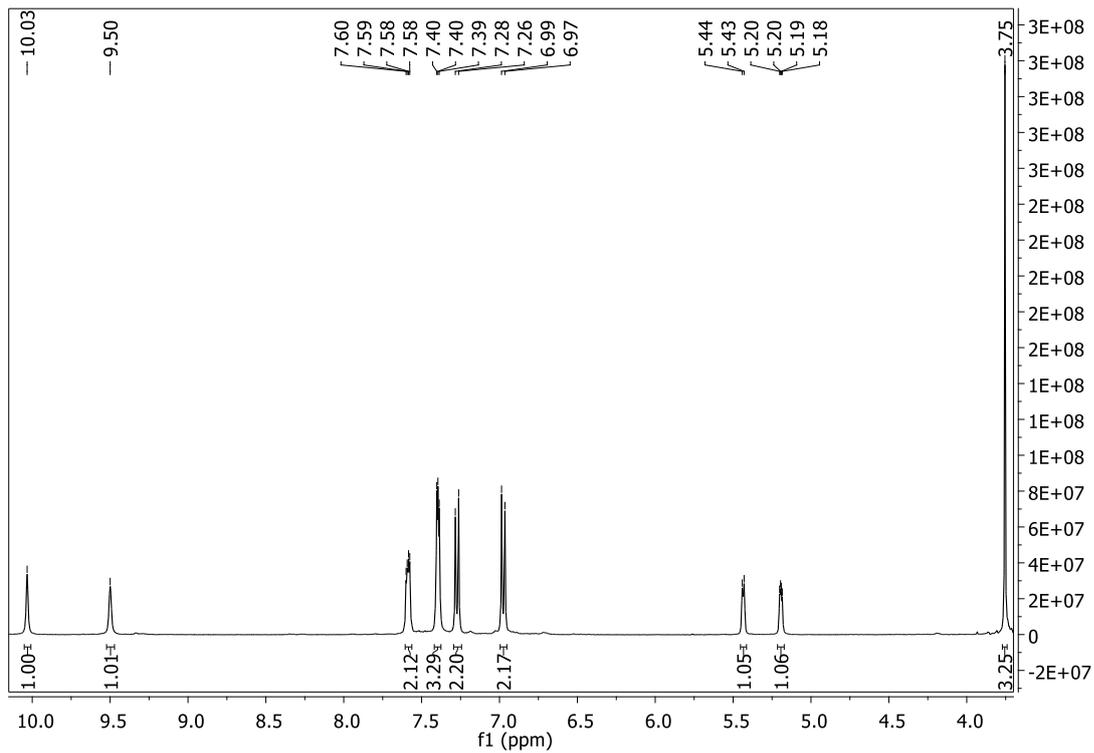


Figura 2.27. Espectro de RMN-¹H do complexo.

Para uma melhor comparação, na Figura 2.28, apresenta-se o espectro de RMN-¹H do complexo de cobre sintetizado na Universidade de Vigo.

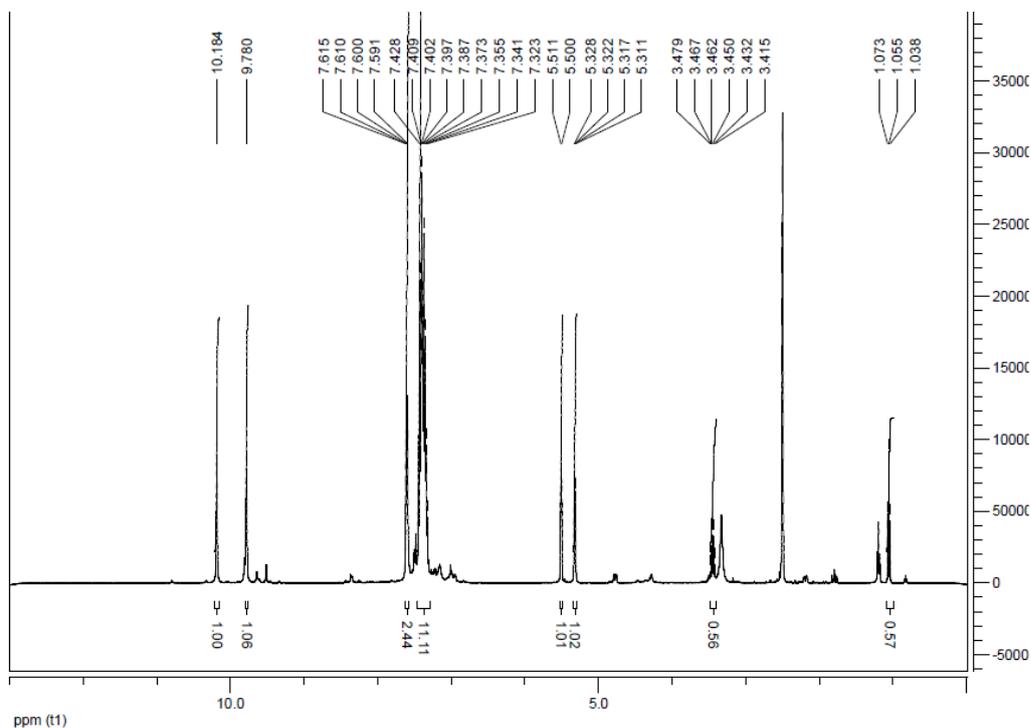


Figura 2.28. Espectro de RMN-¹H do complexo sintetizado na Universidade de Vigo.

2.5.3.3 Espectrometria de Massa

É uma técnica analítica de identificação, quantificação e caracterização molecular e estrutural de amostras com base na sua composição elementar.

A análise por espectrometria de massa foi realizada para o complexo de cobre **2.28** e o espectro mostra que o fragmento $[\text{Cu}(\text{HL})_2]^+$, Figura 2.30, é formado facilmente quando o complexo sofre ionização por perda do anião halogeneto. O complexo apresenta também um fragmento base correspondente a $[\text{Cu}(\text{HL})_3]^+$, Figura 2.29, que pode estar relacionado com a formação de complexos ternários nas condições de ionização.

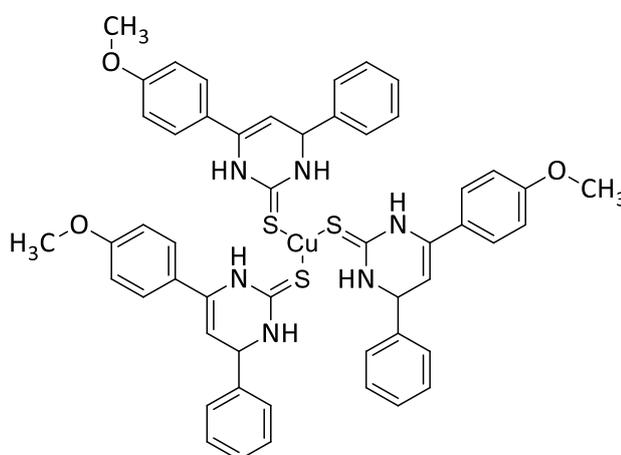


Figura 2.29. Possível estrutura do fragmento $[\text{Cu}(\text{HL})_3]^+$ corresponde ao pico $m/z=951$.

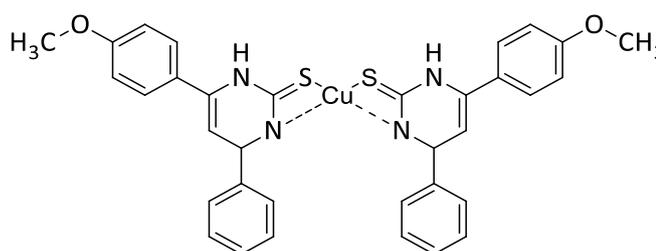


Figura 2.30. Possível estrutura do fragmento $[\text{Cu}(\text{HL})_2]^+$ correspondente ao pico $m/z=655$.

2.5.3.4 Análise Elemental

Da análise quantitativa obtém-se uma relação estequiométrica dos diferentes elementos presentes na molécula, que permite determinar a respetiva fórmula empírica. Os dados estão apresentados na Tabela 2.21.

Tabela 2.21. Informação analítica obtida na análise elemental.

Composto	%N	%C	%H	%S
2.24	7,53	51,82	4,43	8,58

Através da análise dos resultados chega-se à seguinte fórmula empírica: $[(HL)_2CuCl \cdot 3H_2O]$.

2.5.3.5 Pontos de Fusão

O ligando tem um ponto de fusão de 178-180 °C, quando se tenta obter o ponto de fusão do complexo observa-se uma mudança por volta de 160 °C mas nunca chega a fundir, apenas degrada.

Após a análise dos dados obtidos através vários métodos utilizados na caracterização do complexo de cobre, não é possível concluir com certeza qual será a estrutura do complexo, uma vez que não se conseguiu obter cristais para realizar a cristalografia de raios-x. Mas pensa-se que deve ser semelhante à do complexo obtido na Universidade de Vigo. Na Figura 2.31 apresenta-se a possível estrutura do complexo de cobre sintetizado.

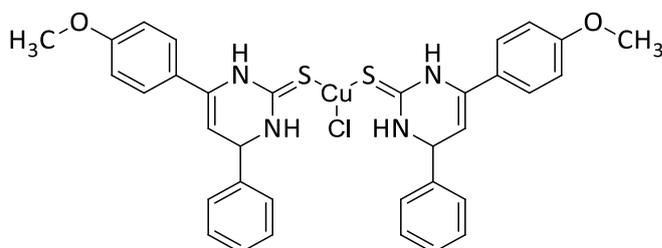


Figura 2.31. Estrutura possível do complexo de cobre sintetizado.

CONCLUSÃO

3 CONCLUSÃO

Ao longo deste trabalho desenvolveram-se metodologias que permitiram o aumento da sustentabilidade dos processos de síntese de chalconas, di-hidropirimidino-2(1*H*)-tionas e os seus complexos de cobre.

Utilizando como compostos modelo a chalcona, (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-(fenil-prop-2-en-1-ona), a dihidropirimidino-2(1*H*)-tiona, 4-(4-bromofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidino-2(1*H*)-tiona e o seu complexo de cobre, desenvolveram-se novas metodologias que permitiram a diminuição drástica da quantidade de solvente ou a sua total eliminação, sendo a causa principal do aumento da sustentabilidade do processo. Desenvolveu-se um sistema de parafuso único que permite realizar reações sem solventes, sem temperatura e com baixos tempos de reação. E que é possível utilizar, para realizar um vasto leque de reações, apresentando resultados satisfatórios quanto à sustentabilidade, em comparação com as outras metodologias descritas na literatura. No futuro, seria interessante avaliar a influência de diferentes substituintes no rendimento das reações, investigar outras reações possíveis de realizar com esta metodologia e, por fim, passar para uma escala maior.

Apresenta-se a síntese de complexos de cobre de 4-(4-metoxifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidino-2(1*H*)-tionas. A sua caracterização permite propor a fórmula geral $[\text{CuCl}(\text{HL})_2]$. No entanto, será essencial, no futuro, obter cristais deste complexo que permitam a realização de cristalografia de RX. Também seria interessante realizar a síntese com outros ligandos e com diferentes metais, de modo a obter diferentes tipos de complexos. Por fim, deve proceder-se à avaliação biológica destes complexos, que têm potencial para serem citotóxicos em várias linhas celulares de cancro humano, em particular nas células do cancro da mama.

EXPERIMENTAL

4 EXPERIMENTAL

4.1 INSTRUMENTAÇÃO

Micro-ondas

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

Espectroscopia de Ressonância Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN-¹H e RMN-¹³C) foram obtidos nos espectrômetros Bruker Avance III, operando a 400 MHz (¹H) e a 100 MHz (¹³C). O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado (CDCl₃) e dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆). Os valores dos desvios químicos são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (*J*) são expressos em Hz.

Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massa

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

Espectroscopia de Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos no espectrômetro Perkin-Elmer 1720X FTIR. Foram utilizadas pastilhas de KBr.

Espectrometria de Massa

Os espectros de massa foram obtidos num espectrómetro de massa Bruker FTMS APEXIII, com ionização por electrospray (ESI) ou HP 6890 Plus, com ionização por impacto eletrónico (EI).

Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram medidos recorrendo a um medidor de pontos de fusão FALC (método de capilar aberto).

Cromatografia

Nas reações cuja evolução foi acompanhada por cromatografia em camada fina utilizaram-se placas de sílica 60 F254 em suporte de alumínio fornecidas pela Merck.

4.2 MATERIAIS

Reagentes

Todos os reagentes envolvidos neste trabalho experimental são produtos químicos de alto grau de pureza adquiridos comercialmente e foram utilizados sem qualquer purificação adicional.

Solventes

Os solventes como o diclorometano (CH_2Cl_2), o éter etílico ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$), o tolueno (C_7H_8), o metanol (CH_3OH), etanol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$), foram secos e purificados laboratorialmente segundo os procedimentos habituais. Quanto ao diclorometano foi refluxado na presença de cloreto de cálcio durante 3 horas e em seguida destilado. Em relação ao éter etílico e ao tolueno, estes foram refluxados na presença de sódio, usando benzofenona como indicador e em seguida são

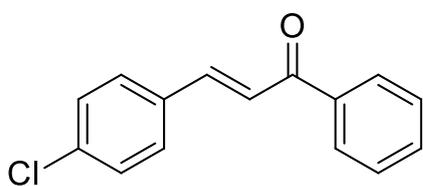
destilados. O etanol e o metanol foram aquecidos a refluxo durante 2 horas com magnésio (5 g/L) na presença de palhetas de iodo (0,5 g/L), seguindo-se a destilação a partir do alcóxido de sódio.

O clorofórmio deuterado (Sigma Aldrich; 99,8%) e o DMSO deuterado (Euriso-top) são utilizados como solventes na análise de espectros de RMN.

4.3 MÉTODOS SINTÉTICOS

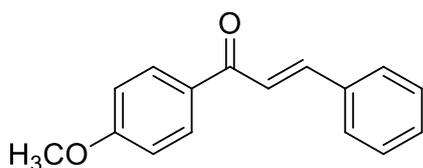
4.3.1 Síntese de Chalconas por Metodologia Convencional

Num balão de fundo redondo, provido de um agitador magnético prepara-se uma solução de hidróxido de sódio (63 mmol; 2,486 g), em água destilada/etanol (50 ml, 1:1 v/v) á temperatura ambiente. O balão é colocado num banho, e adiciona-se a acetofenona (50 mmol), seguido do aldeído (50 mmol) selecionado. A mistura de reação é deixada sob agitação magnética vigorosa, a uma temperatura entre 20 a 30 °C, até precipitar um sólido amarelo. Este é filtrado sob pressão reduzida, cuidadosamente lavado com água destilada, recristalizado em etanol aquoso quente e é seco em vácuo à temperatura ambiente, produzindo a chalcona desejada como um sólido cristalino amarelado.



(E)-1-(4-clorofenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona, 2.1.

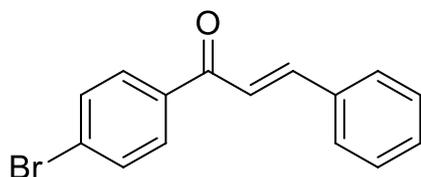
Rendimento: 31%; 3,719 g (sólido amarelo pálido). RMN-¹H (400 MHz; CDCl₃): δ = 7,96 (d, J = 8,4; 2H); 7,81 (d; J = 16; 1H); 7,64-7,62 (m; 2H); 7,48 (d; J = 16; 1H); 7,47 (d; J = 8,4; 2H); 7,43-7,41 (m; 3H). GC-MS (IE): m/z (t_R , min) = 242 (13,03) [M]⁺.



(E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona, 2.2.

Rendimento: 25%; 8,950 g (sólido amarelo pálido). RMN-¹H (400 MHz; CDCl₃): δ = 8,01 (dd; J = 7,2; 1,2; 2H); 7,801 (d; J = 15,6; 1H); 7,58 (dd; J = 8,8; 2H); 7,56-7,53 (m; 1H); 7,50-7,46

(m; 2H); 7,41 (d; $J = 15,6$; 1H); 6,60 (dd; $J = 8,8$; 2); 3,82 (s; 3H). GC-MS (IE): m/z (t_R , min) = 238 (13,79) $[M]^+$.

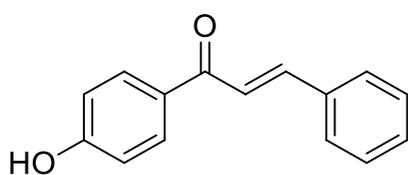


(E)-3-(4-bromofenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona, 2.3.

Rendimento: 80%; 11,420 g (sólido amarelo pálido). RMN- 1H (400 MHz; $CDCl_3$): $\delta = 8,01$ (d; $J = 7,2$; 2H); 7,73 (d; $J = 15,6$); 7,61-7,57 (m; 3H); 7,55 (d; $J = 8$; 2H); 7,51 (d; $J = 15,6$; 1H); 7,50 (d; $J = 8$; 2H). GC-MS (IE): m/z (t_R , min) = 286 (13,86) $[M]^+$.

4.3.2 Sintética de Chalconas Sem Solvente com Almofariz - Ação Mecânica Manual

Num almofariz adiciona-se o aldeído (20 mmol), acetofenona (20 mmol) e NaOH (800 mg). A amostra é triturada com a ajuda do pistilo durante cerca de 10 minutos (até a mistura ficar pastosa). Em seguida, dissolve-se a mistura em cerca de 40 mL de água destilada e filtra-se utilizando um funil de Buchner. O sólido formado é lavado com pequenas porções de água, e posteriormente dissolvido em 40 mL de etanol adicionando água destilada até iniciar a precipitação. A mistura é aquecida até dissolver o precipitado e colocada em gelo até a formação dos cristais. Estes cristais são filtrados e lavados com etanol frio.



(E)-3-(3-hidroxifenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona, 2.7.

Rendimento: 6%; 0,146 g (sólido amarelo pálido). RMN- 1H (400 MHz; $(CD_3)_2SO$): $\delta = 9,66$ (s; 1H); 8,15 (d; $J = 7,6$; 2H); 7,84 (d; $J = 15,6$; 1H); 7,70-7,64 (m; 1H); 7,68 (d; $J = 15,6$; 1H); 7,57 (t; $J = 7,6$; 2H); 7,32 (d; $J = 7,6$; 1H); 7,29-7,26 (m; 2H); 6,91 (d; $J = 7,6$; 1H). GC-MS (IE): m/z (t_R , min) = 224 (13,84) $[M]^+$

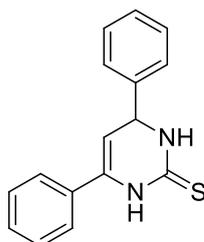
As outras chalconas sintetizadas foram descritas anteriormente e os rendimentos obtidos estão apresentados no capítulo II - resultados e discussão.

4.3.3 Síntese de Chalconas Sem Solvente - Ação Mecânica Automática

Num suporte de aço inoxidável adiciona-se o aldeído, 4-bromobenzaldeído (5 mmol), a acetofenona (5 mmol) e o hidróxido de sódio (200 mg). Esta mistura é sujeita a ação mecânica durante 5 minutos e o produto é por fim recristalizado em etanol. A chalcona sintetizada através desta metodologia já foi anteriormente caracterizada e o seu rendimento está apresentado no capítulo II.

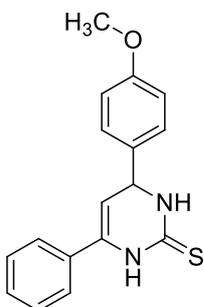
4.3.4 Síntese de Di-hidropirimidino-2(1H)-tiones - Reação Multicomponente em Micro-ondas

Uma mistura com o aldeído apropriado (5 mmol), tiourea (7,5 mmol), acetofenona (5 mmol) e hidróxido de sódio (5 mmol) em etanol (3 mL) é colocada num tubo de 10 mL de micro-ondas. Este é aquecido e agitado a 100 °C durante 20 minutos sob irradiação de micro-ondas, com uma potência inicial de 100 W. Depois de arrefecer até a temperatura ambiente, o produto da reação é colocado em gelo até à precipitação de um sólido amarelo. Este produto é filtrado e lavado cuidadosamente com água destilada e no final, recristalizado com etanol.



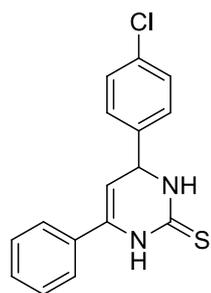
4,6-difenil-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tione, 2.10.

Rendimento: 57%; 1,523 g (sólido branco). RMN-¹H (400 MHz; CCl₄/(CD₃)₂SO):
 δ = 9,27 (sl; 1H); 8,91 (sl; 1H); 7,51 (m; 2H); 7,37-7,32 (m; 7H); 7,28-7,26 (m; 1H); 5,20 (s; 1H); 5,15 (d; J = 2; 1H).



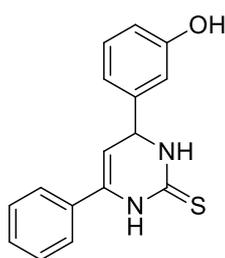
4-(4-Metoxifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tione, 2.11.

Rendimento: 51%; 1,511 g (sólido branco). RMN-¹H (400 MHz; CCl₄/(CD₃)₂SO):
 δ = 9,39 (sl; 1H); 8,88 (sl; 1H); 7,52-7,50 (m; 2H); 7,34-7,33 (m; 3H); 7,26 (d; J = 8,4; 2H); 6,88 (d; J = 8,4; 2H); 5,20 (d; J = 3,6; 1H); 5,07 (s; 1H); 3,77 (s; 3H).



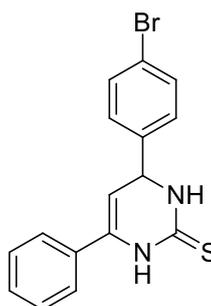
4-(4-clorofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tiona, 2.12.

Rendimento: 33%; 0,496 g (sólido branco). RMN-¹H (400 MHz; CCl₄/(CD₃)₂SO):
 δ = 9,52 (sl; 1H); 8,99 (sl; 1H); 7,50- 7,49 (m; 2H); 7,35-7,33 (m; 7H); 5,22 (s; 1H); 5,14 (s; 1H).



4-(3-Hidroxifenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tiona, 2.13.

Rendimento: 54%; 0,762 g (sólido branco). RMN-¹H (400 MHz; CCl₄/(CD₃)₂SO):
 δ = 9,47 (sl; 1H), 9,26 (sl; 1H); 8,91 (sl; 1H); 7,52-7,50 (m; 2H); 7,35-7,33 (m; 3H); 7,13 (t; *J* = 7,6; 1H); 6,76 (sl; 2H); 6,66 (d; *J* = 7,6; 1H); 5,22 (s; 1H); 5,03 (s; 1H).



4-(4-Bromofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tiona (2.13).

Rendimento: 32%; 0,552 g (sólido branco). RMN-¹H (400 MHz; CCl₄/(CD₃)₂SO): δ = 9,48 (sl; 1H); 8,99 (sl; 1H); 7,50-7,49 (m; 4H); 7,32-7,29 (m; 5H); 5,20 (s; 1H); 5,13 (s, 1H).

4.3.5 Síntese de Di-hidropirimidino-2(1H)-tiona - Reação Multicomponente com Ação Mecânica

No suporte coloca-se o 4-bromobenzaldeído (5 mmol), a acetofenona (5 mmol), a tiourea (7,5 mmol) e o hidróxido de sódio (5 mmol). Esta mistura é sujeita a ação mecânica durante 5 minutos. O produto de reação é recristalizado em etanol. A di-hidropirimidino-2(1H)-tiona sintetizada com esta metodologia foi caracterizada anteriormente e o seu rendimento é apresentado no capítulo II.

4.3.6 Síntese de Di-hidropirimidino-2(1H)-tionas - Reação Bicomponente em Micro-ondas

Uma mistura da chalcona (5 mmol), tioureia (7,5 mmol) e hidróxido de sódio (5 mmol) em etanol (3 mL) é colocado num tudo de 10 mL. A reação é feita sobre irradiação de micro-ondas a 100 °C durante 20 minutos, com uma potência inicial de 100 W. Depois de arrefecer, o produto da reação é colocado em gelo até precipitar um sólido amarelo. Este sólido é filtrado sobre pressão reduzida, lavado com água destilada e recristalizado em etanol. A di-hidropirimidino-2(1H)-tiona sintetizada através desta metodologia foi caracterizada anteriormente e o seu rendimento é apresentado no capítulo II.

4.3.7 Síntese de Di-hidropirimidino-2(1H)-tiona - Reação Bicomponente com Ação Mecânica

No suporte coloca-se a chalcona, (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-fenil-prop-2-en-1-ona (5 mmol), a tioureia (7,5 mmol) e o hidróxido de sódio (5 mmol). Esta mistura é sujeita a ação mecânica durante 5 minutos. O produto de reação é recristalizado com etanol. A di-hidropirimidino-2(1H)-tiona sintetizada com esta metodologia foi caracterizada anteriormente e o seu rendimento é apresentado no capítulo II.

4.3.8 Metodologia Assistida por Micro-ondas Geral da Síntese de Complexos de Cobre

Uma mistura com o ligando apropriado (1 mmol) e cloreto de cobre (0,5 mmol) em etanol (4 mL) colocada-se num tubo de 10 mL de micro-ondas. Este é aquecido e agitado a 70 °C durante 5 minutos sob irradiação de micro-ondas, com um ajuste de potência inicial de 150 W. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, o produto da reação é filtrado.

Rendimento: 68,81%; 0,2426 g (sólido alaranjado); Análise Elemental (%): N 8,70; C 55,58; H 4,44; S 9,81. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ; ppm = 10,03 (s; 1H); 9,50 (s; 1H); 7,60-7,58 (m; 2H); 7,40-7,39 (m; 3H); 7,27 (d; J=8;2H); 6,97 (d; J=8; 2H); 7,44-7,43 (m; 1H); 5,20-5,18 (m; 1H); 3,76 (s; 3H);

RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ; ppm = 171,7; 159,0; 135,3; 133,6; 132,6; 129,1; 128, 4; 127,9; 125,9; 114,1; 102,3; 59,7; 55,1. MS (ESI): m/z (tr, min) =655,1 [M⁺].

4.4 PLANEAMENTO EXPERIMENTAL

O planeamento fatorial foi utilizado para avaliar a influência da temperatura e do tempo na reação de síntese de complexos de cobre.

O modelo matemático geral segundo a equação foi considerado como base para o planeamento executado,

$$R = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_{12}x_1x_2 \quad (\text{Equação 10})$$

No modelo, β_0 corresponde à resposta no ponto central do planeamento, β_1 e β_2 são os coeficientes dos fatores em estudo, e β_{12} representa a interação entre os fatores. Para cada fator, ou variável independente, foram usados níveis codificados (-1, +1) correspondentes aos valores mais elevados (+1) e mais baixos (-1) de cada fator.

Os planeamentos experimentais e os respetivos modelos matemáticos foram resolvidos utilizando o *software* GNU Octave.

4.4.1 Planeamento Fatorial

Foi aplicado um planeamento fatorial 2^k , com dois níveis e dois fatores, com o objetivo de avaliar a influência da temperatura e do tempo na reação em estudo.

As variáveis independentes definidas foram a temperatura de reação (x_1) e o tempo de reação (x_2). O rendimento obtido foi a resposta (R) avaliada neste planeamento. Os valores reais atribuídos a cada nível estão apresentados na Tabela 4.1.

Tabela 4.1. Valores reais atribuídos a cada nível dos fatores.

	Fator	-1	+1
Temperatura	x_1	100	140
Tempo	x_2	10	20

4.4.2 Programação Octave

Para a resolução o planeamento aplicado neste trabalho recorreu-se a um script Octave genérico que foi adaptado consoante o planeamento aplicado.

As linhas de comentários são iniciadas com um símbolo “%” para ajudar a perceber o programa, sem intervir com as linhas de código. Nas primeiras linhas são definidos os parâmetros iniciais, indicando na linha 2 o número de parâmetros a avaliar (β_0 , β_1 , β_2 e β_{12}), na linha 3 o número total de experiências realizados, e na linha 4 o número de experiências diferentes realizados.

Em seguida definiu-se a matriz d , sobre a qual, se sobrepuseram os coeficientes do modelo descrito na Equação 10,

$$d = \begin{matrix} & \beta_0 & \beta_1 & \beta_2 & \beta_{12} \\ \begin{bmatrix} +1 & +1 & +1 & +1 \\ +1 & -1 & -1 & +1 \\ +1 & +1 & -1 & -1 \\ +1 & -1 & +1 & -1 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

Cada coluna da matriz corresponde a um destes coeficientes. A primeira coluna contém apenas valores +1, estando relacionada com o cálculo da média global (β_0). A segunda e a terceira colunas representam os dois fatores em estudo, e a quarta coluna corresponde ao produto dos valores dos dois fatores, ou seja, representa a interação entre os mesmos. As matrizes foram construídas utilizando o Excel e, em seguida, copiadas para o script. Deve salientar-se que o programa utiliza ponto ao invés de vírgula, e que no fim de cada linha da matriz deve colocar-se ponto e vírgula, exceto na última, indicando mudança de linha.

Depois de obtidos os valores das variáveis ótimas, sob a forma codificada, foi necessário convertê-los para valores reais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] G. Carlo, N. Mascolo e A. Izzo, "Flavonoids: Old and new Aspects of a Class of Natural Therapeutic Drugs," *Elsevier*, vol. 65, pp. 337-353, 1999.
- [2] U. Berar, "Chalcones: Compounds possessing a Diversity in Applications," *Orbital, Elec. J. Chem*, vol. 4(3), pp. 209-221, 2012.
- [3] C. B. Patil, S. K. Mahajan e S. A. Katti, "Chalcone: A Versatile Molecule," *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, vol. 3, pp. 11-22, 2009.
- [4] D. Dhar, *Chemistry of Chalcones and Related Compounds*, New York: Wiley, 1981.
- [5] T. Mukaiyama, "Org. Reactions," vol. 28, p. 203, 1982.
- [6] L. Wade, *Organic Chemistry*, Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, 20005, p. 1056.
- [7] R. Mahrwald, "Modern Aldol Reactions, Volumes 1 and 2," Weinheim, Germany, Willey-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004, p. 1218.
- [8] D. Stemerick, M. Edwards e P. Sunkara, "Chalcones: A New Class of Antimitotic Agents," *J. Med. Chem.*, vol. 33, pp. 1948-195, 1990.
- [9] Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. X. Xia, K. Bastow, Y. Nakanishi e K.-H. Lee, "Antitumor Agents. Part 202: Novel 2'-Amino Chalcones: Design, Synthesis and Biological Evaluation," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 10, pp. 699-701, 2000.
- [10] N. Sahu, S. Balbhadra, J. Choudhary e D. Kohli, "Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 19, pp. 209-225, 2012.
- [11] L. Ni, C. Q. Meng e J. A. Sikorski, "Recent Advances in Therapeutic Chalcones," *Ashley Publications*, vol. 14, pp. 1669-1691, 2004.
- [12] K. Elumalai, M. A. Ali, M. Elumalai, K. Eluri, S. S. Srinivasan, S. K. Mohanathi, P. Kaleru e S. Durraivel, "Synthesis, Characterisation and biological Evaluation of Novel Biginelli dihydropyrimidines," *Der Pharmacia Lettre*, vol. 4, pp. 1143-1148, 2012.
- [13] C. O. Kappe, "Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion," *J. Org. Chem.*, vol. 62 (21), pp. 7201-7204, 1997.
- [14] Y. Zhang e W. Xu, "Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry," vol. 8, p. 698, 2008.
- [15] M. D. Planas-Silva e I. S. Filatova, "Anticancer Drugs," p. 773, 2007.
- [16] El-Nassan e H. Bakr, "Advances in the discovery of kinesin spindle protein (Eg5) inhibitors," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 62, pp. 614-631, 2013.
- [17] N. González-Ballesteros, D. Pérez-Álvarez, B. Nascimento, M. Henriques, M. Laranjo, K. Santos, J. Casalta-Lopes, A. M. Abrantes, M. F. Botelho, J. Paixão, M. Pineiro e M. Rodríguez-Argüelles, "Copper(I) complexes of methyl 4-aryl-6-methyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thione-5-carboxylates. Synthesis, characterization and antitumoral activity in human breast cancer cells," *Aceite para publicação, Inorg. Chim. Acta*, 2015.
- [18] H. Prokopcová, D. Dallinger, G. Uray, H. Y. K. Kaan, V. Ulaganathan, F. Kozielski, C. Laggner e C. O. Kappe, "Structure-Activity Relationships and Molecular Docking of Novel Dihydropyrimidine-Based Mitotic Eg5 Inhibitors," *ChemMedChem*, vol. 5, pp. 1760-1769, 2010.
- [19] B. O. Nascimento, "Synthetic Studies of Nitrogen-Containing Heterocycles under Microwave Irradiation," *Dissertação de Doutorado, Universidade de Coimbra*, 2013.
- [20] F. Cotton e G. Wilkinson, "Advanced Inorganic Chemistry," New York, Wiley, 1980, pp. 35-38.
- [21] B. Douglas e J. J. Alexander, "Conceptos y modelos de química inorgánica," Reverte, 1987.

- [22] "QuimLab," [Online]. Available: <http://www.quimlab.com.br/guiadoselementos/cobre.htm>. [Acedido em 12 07 2015].
- [23] M. Winter, "WebElements," The University of Sheffield, 1993-2015. [Online]. Available: <http://www.webelements.com/copper/>. [Acedido em 05 01 2015].
- [24] H. Jahn e E. Teller, *E.Proc. Royal. A*, vol. 161, p. 220, 1937.
- [25] C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato e C. Marzano, "Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents," *Chemical Reviews*, 2013.
- [26] E. S. Raper, "Copper Complexes of Heterocyclic Thioamides and Related Ligands," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 129, pp. 97-156, 1994.
- [27] I. Iakovidis, I. Delimaris e S. M. Piperakis, "Copper and Its Complexes in Medicine: A Biochemical Approach," *Molecular Biology International*, pp. 1-13, 2011.
- [28] M. R. N. d. Matos, "Complexos Metálicos na Terapêutica do Cancro," *Universidade Nova de Lisboa*, pp. 61-68.
- [29] F. Cotton e W. G. em *Advanced Inorganic Chemistry*, New York, Wiley, 1980, p. 798 – 821.
- [30] E. Wong e C. Giandomenico, "M.Che.Rev.," vol. 99, pp. 2451-2466, 1999.
- [31] W. Zhang e B. W. C. Jr., *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*, 2012.
- [32] P. Anastas e N. Eghbali, "Green Chemistry: Principles and Practice," *Chemical Society Reviews*, vol. 39, pp. 301-323, 2009.
- [33] H. M. Marvaniya, K. N. Modi e D. J. Sen, "Greener Reactions Under Solvent Free Conditions," *Int J. Drug Dev. & Res.*, pp. 34-43, 2011.
- [34] P. T. Anastas e J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, 2000.
- [35] D. J. C. Constable, A. D. Curzons e V. L. Cunningham, "Metrics to "green" chemistry—which are the best?," *The Royal Society of Chemistry*, vol. 4, pp. 521-527, 2002.
- [36] A. Marteel-Parrish e M. A. Abraham, "Green Chemistry: New Methods for Organic Synthesis and Applications," em *Green Chemistry-Green Engineering*, 2013, pp. 61-80.
- [37] A. A. S. C. Machado, "Métricas da Química Verde – A Produtividade Atômica," pp. 47-55, 2007.
- [38] T. Hudlicky, L. K. D. A. Frey, C. D. Claeboe e L. E. Brammer, "Green Chem.," pp. 57-59, 1999.
- [39] A. D. Curzons, D. J. C. Constable, D. N. Mortimer e V. L. Cunningham, "Green Chem.," vol. 3, pp. 1-6, 2001.
- [40] D. A. Costa, *Métricas de Avaliação da Química*, Faculdade de Ciências da Universidade de Porto, 2011.
- [41] K. V. Aken, L. Streckowski e L. Patiny, "EcoScale, a Semi-Quantitative Tool to Select an Organic Preparation Based on Economical and Ecological Parameters," *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, vol. 2, 2006.
- [42] M. G. T. C. Ribeiro, D. A. Costa e A. A. S. C. Machado, "Uma Métrica Gráfica para Avaliação Holística da Verdura de Reações Laboratoriais – "Estrela Verde"," *Quim. Nova*, vol. Vol. 33, pp. 759-764, 2010.
- [43] M. G. Ribeiro e A. Machado, "Novas Métricas Holísticas para Avaliação da Verdura de Reações de Síntese em Laboratório," *Quim. Nova*, vol. 35, pp. 1879-1883, 2012.
- [44] Grupo de Ensino de Física da Universidade Federal de Santa Maria, [Online]. Available: <http://coral.ufsm.br/gef/Fluidos/fluidos15.pdf>. [Acedido em 15 06 2015].
- [45] J. C. Gallawa, "The History of the Microwave Oven," 1998.
- [46] J. Lampinen, "rework365," [Online]. Available: <http://www.rework365.com/innovation-as-side-product-of-another-creative-process/>. [Acedido em 2015 02 08].
- [47] C. O. Kappe, D. Dallinger e S. Murphree, *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemist*, Weinheim: Wiley-VCH, 2009.

- [48] "CEM," [Online]. Available: <http://es.cem.com/content111.html>. [Acedido em 2015 02 08].
- [49] D. Adam, "Out of the Kitchen," *Nature*, vol. 421, pp. 571-572, 2003.
- [50] J. Tierney e P. Lidström, *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Oxford: Blackwell, 2007.
- [51] D. Stuerge e M. Delmotte, "Microwaves in Organic Synthesis," Weinheim, Wiley-VCH, 2002.
- [52] C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, E. H. Grant, B. S. J. Halstead e D. M. P. Mingos, "Dielectric Parameters Relevant to Microwave Dielectric Heating," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 27, pp. 213-224, 1998.
- [53] N. E. Leadbeater, *Microwave Heating as a Tool for Sustainable Chemistry*, 2010.
- [54] D. Stass, J. Woodward, C. Timmel, P. Hore e K. McLauchlan, "Radiofrequency Magnetic Field Effects on Chemical Reaction Yields," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 329, p. 15, 2000.
- [55] P. Lindstron, J. Tierney, B. Wathey e J. Westman, "Microwave Assisted Organic Synthesis-a review," *Tetrahedron*, vol. 57, pp. 9225-928357, 2001.
- [56] A. M. Sanseverino, "Micro-ondas em Síntese Orgânica," *Química Nova*, vol. 25, 2002.
- [57] C. & M. T. Leonelli, "Microwave na Ultrasonic Processing: Now," *Chemical Engineering and*, vol. 49, p. 885-900, 2010.
- [58] J.-S. Schanche, "Microwave Synthesis Solutions from Personal Chemistry," *Molecular Diversity*, vol. 7, p. 293-300, 2003.
- [59] T. Friscic, "Supramolecular Concepts and New Techniques in Mechanochemistry: Cocrystals, Cages, Rotaxanes, Open Metal-Organic Frameworks," *Chem Soc Rev*, vol. 41, p. 3493-3510, 2012.
- [60] S. James, C. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friscic, F. Grepioni, K. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. Parkin, W. Shearouse, J. Steed e D. Waddell, "Mechanochemistry: Opportunities for New and Cleaner Synthesis," *Chem Soc Rev*, vol. 41, p. 413-447, 2012.
- [61] T. Friscic, E. Juaristi e C. Raston, "Mechanochemistry and Solvent-free Synthesis," Pacificchem, Hawaii, USA, 2015.
- [62] J. F. Fernández-bertran, "Mechanochemistry: an overview," em *Pure Appl. Chem.*, vol. 71, 1999, pp. 581-586.
- [63] C. Kajdas, "General Approach to Mechanochemistry," em *Tribology in Engineering*, 2013, pp. 209-240.
- [64] "UnderstandingNano.com," [Online]. Available: <http://www.understandingnano.com/nanomaterial-synthesis-ball-milling.html>. [Acedido em 2015 06 11].
- [65] J. Campos, "Portugal – Progress Report MP," *8Colleferro Meeting – 140218/19*.
- [66] J. L.P.B.M., "Twin Screw Extrusion," *Elseviers Sci. Publ. Comp.*, 1978.
- [67] N. A. Armstrong, *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*, New York: Taylor & Francis Group, 2006.
- [68] G. A. Lewis, D. Mathieu e R. Phan-Tan-Luu, *Pharmaceutical Experimental Design*, New York: Marcel Dekker, 1999.
- [69] A. F. M. M. Rahman, R. Ali, Y. Jahng e A. A. Kadi, "A Facile Solvent Free Claisen-Schmidt Reaction: Synthesis of α,α' -bis-(Substituted-benzylidene)cycloalkanones and α,α' -bis-(Substituted-alkylidene)cycloalkanones," *Molecules*, vol. 17, pp. 571-583, 2012.
- [70] C. Chaves, D. Álvarez, M. Argüelles e M. Pineiro, *Studies on the Interaction of Copper(II) Acetate with Three Different Diaryl-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thiones by Microwave Heating*, Coimbra: 4th Portuguese Young Chemists Meeting, 2014.