

IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS APLICADA À SÍNTESE ORGÂNICA: UMA HISTÓRIA DE SUCESSO NO BRASIL

Rodrigo Octavio M. A. de Souza*

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CT, Bl A, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, 21941-909 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Leandro Soter de M. e Miranda

Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia, Campus Maracanã, 20270-021 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Recebido em 24/6/10; aceito em 19/9/10; publicado na web em 31/1/11

MICROWAVE ASSISTED ORGANIC SYNTHESIS: A HISTORY OF SUCCESS IN BRAZIL. This review article shows the publications in the field of microwave irradiation published by Brazilian researchers over the past 10 years. In South America, Brazil leads the publication of articles with the use of microwave irradiation possessing a large advantage in number of articles published over the others countries. The works were divided into four major areas: Catalysis, Reactions without Solvent, Heterocycles Chemistry, Natural Products and Other, and some could be classified in more than one category.

Keywords: microwave irradiation; reaction acceleration; organic synthesis.

INTRODUÇÃO

A tecnologia de irradiação de micro-ondas começou a ser desenvolvida na década de 40, possuindo um campo de aplicação bastante restrito, sendo utilizada principalmente na indústria de alimentos e polímeros. A sua utilização como ferramenta pelos químicos orgânicos só aconteceu em meados da década de 80, tendo como ponto de partida os trabalhos de Gedye¹ e Guiguere.² Nesses artigos os autores descrevem os resultados obtidos através da utilização de aparelhos de micro-ondas domésticos em reações de esterificação e ciclo-adição, respectivamente. A parte experimental é bastante peculiar, pois descreve detalhadamente todas as precauções tomadas para evitar explosões dos frascos reacionais.

Já no meio da década de 90, a entrada no mercado de aparelhos de micro-ondas desenvolvidos especificamente para a síntese orgânica permitiu ao químico orgânico sintético controle de todos os parâmetros reacionais (temperatura, pressão, potência) e, com isso, maior reprodutibilidade e segurança nos experimentos realizados. Hoje em dia, com as diferentes configurações de equipamentos presentes no mercado é possível realizar quase todos os tipos de reação sob irradiação de micro-ondas, desde condições criogênicas (reações até -80 °C) até reações sob pressão de 20 bar, incluindo reatores especiais para *scale-up*, fluxo contínuo e para reações em batelada.³

Desde os primeiros experimentos feitos por Gedye e Guiguere foi possível observar que a tecnologia de micro-ondas promovia um aumento da velocidade de reação e redução de formação de produtos colaterais, quando comparada com experimentos sob aquecimento convencional.

Este aquecimento promovido pela irradiação de micro-ondas pode ser obtido basicamente por dois mecanismos: polarização dipolar e condução iônica. Desta maneira, quando uma reação é irradiada com micro-ondas, os dipolos ou íons presentes na mistura reacional alinham-se ao campo elétrico aplicado. Como o campo elétrico oscila, os dipolos ou íons tendem a se realinhar ao campo elétrico oscilante e neste processo perdem energia sob a forma de calor, devido aos choques moleculares e perdas dielétricas.

As micro-ondas são formadas por ondas eletromagnéticas com frequência entre 0,3 e 300 GHz, correspondendo a comprimentos de onda da ordem de 1 cm a 1 m e encontram-se na região do espectro eletromagnético entre o infravermelho e as radiofrequências,⁴ Figura 1.

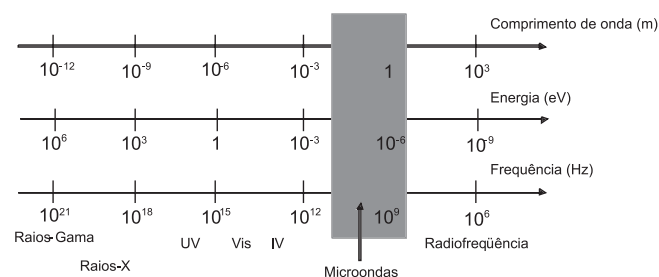


Figura 1. Espectro eletromagnético

No que diz respeito à energia associada a esta onda eletromagnética, pode-se observar na Tabela 1 que as micro-ondas possuem uma energia associada muito baixa, diferentemente do observado para a radiação ultravioleta, utilizada nos processos fotoquímicos.⁵

Tabela 1. Energia associada às micro-ondas

Radiação	Frequência (GHz)	Energia (eV)	Ligação Química	Energia (eV)
Raios Gama	$3,0 \times 10^{11}$	$1,24 \times 10^6$	Lig. Simples C-C	3,61
Raios X	$3,0 \times 10^{10}$	$1,24 \times 10^5$	Lig. Dupla C-C	6,35
Ultravioleta	$1,0 \times 10^6$	4,1	Lig. Simples C-O	3,74
Luz Visível	$6,0 \times 10^5$	2,5	Lig. Dupla C-O	7,71
Infravermelho	$3,0 \times 10^3$	0,012	Lig. C-H	4,28
Microondas	2,45	0,0016	Lig. O-H	4,80
Radiofrequência	$1,0 \times 10^{-3}$	$4,0 \times 10^{-9}$	Lig. de Hidrogênio	0,04-0,44

A utilização da irradiação de micro-ondas em lugar do aquecimento convencional nas reações orgânicas leva, na maioria dos

*e-mail: rodrigousouza@iq.ufrj.br

casos, a uma diminuição dos tempos de reação e redução de produtos indesejáveis. Estes efeitos podem ser racionalizados através de três diferentes propostas: efeitos térmicos; efeitos específicos de micro-ondas e efeitos não térmicos de micro-ondas.

Os efeitos térmicos podem ser entendidos como consequência direta das altas temperaturas reacionais, que podem ser obtidas quando reagentes e solventes polares são irradiados com micro-ondas. A diminuição dos tempos de reação em temperaturas elevadas pode ser evidenciada pela aplicação da Lei de Arrhenius [$k=A \exp(-E_a/RT)$].⁶

Os efeitos específicos de micro-ondas podem ser conceituados como todos aqueles efeitos térmicos que não podem ser reproduzidos pelo aquecimento convencional. Neste contexto se encontram o super aquecimento de solventes à pressão atmosférica, o aquecimento seletivo de reagentes e a formação de *hot spots* (pontos isolados de alta temperatura no meio reacional). É importante ressaltar que apesar destes efeitos serem produzidos exclusivamente na presença da irradiação de micro-ondas, seus resultados observados são função do aumento da temperatura reacional.⁷

Os efeitos não térmicos de micro-ondas correspondem a todos aqueles efeitos que não podem ser explicados como térmicos ou específicos de micro-ondas. A racionalização destes efeitos não térmicos é feita basicamente através de duas abordagens: pelo aumento do fator pré-exponencial A da equação de Arrhenius e pela diminuição do ΔG de ativação do estado de transição. O primeiro baseia-se no aumento da probabilidade de choques intermoleculares devido às sucessivas mudanças de orientação das moléculas polares, em função da oscilação do campo elétrico. O segundo sugere que mecanismos polares com formação de espécies carregadas no estado de transição deverão ser favorecidos pela irradiação de micro-ondas, devido à interação com o campo elétrico gerado.⁸

Recentemente, Leadbeater e colaboradores⁹ publicaram um artigo no qual conseguiram fazer um acompanhamento em tempo real dos efeitos da irradiação de micro-ondas sobre moléculas polares, através da utilização da técnica espectroscópica de Raman, *in situ*. Os resultados obtidos mostram que nas condições experimentais estudadas não foi possível evidenciar a presença de nenhum tipo de efeito de micro-ondas. Ainda nesse estudo, os autores mostraram que, sob as condições estudadas, a temperatura reacional é uniforme, não sendo encontradas regiões de *hot spots*.

Nosso grupo também publicou recentemente um artigo sobre efeito de micro-ondas em reações de resolução cinética catalisadas por lipases.¹⁰ Neste estudo foi possível observar que, sob condições onde o efeito térmico é minimizado ao máximo, não há diferença entre as reações realizadas sob irradiação de micro-ondas e sob aquecimento convencional, sendo obtidos tempos de reação, rendimentos e seletividades (excesso enantiomérico) muito próximas.

Ainda há muito que ser discutido no que se refere a efeitos de micro-ondas, sejam eles térmicos ou não térmicos, porém, o mais importante é que os estudos sejam encaminhados sob condições onde a observação deste tipo de fenômeno possa ser feita de maneira acurada. Dependendo do tipo de efeito que se pretende estudar, a escolha de solventes, frascos de reação, tipo de irradiação, agitação e leitura de temperatura tornam-se fundamentais para o real entendimento do efeito que rege determinado fenômeno. Isto fez com que pesquisadores procurassem por explicações, dando origem a uma grande discussão que ainda se faz presente na literatura, a respeito da existência ou não dos chamados efeitos não térmicos de micro-ondas. Vários artigos podem ser encontrados na literatura a este respeito e não é nosso objetivo discutir este aspecto da tecnologia de irradiação de micro-ondas nesta revisão.⁶⁻¹⁰

Hoje, uma rápida busca através de uma ferramenta como o *SciFinder* leva a um resultado que contém inúmeras publicações a respeito da irradiação de micro-ondas na literatura, em diversas áreas do conhecimento, o que mostra a rápida disseminação desta técnica

nos últimos anos (Figura 2). Focaremos nosso trabalho na grande área da química orgânica e como pode ser visto na Figura 2, a evolução no número de publicações vem crescendo exponencialmente.¹¹

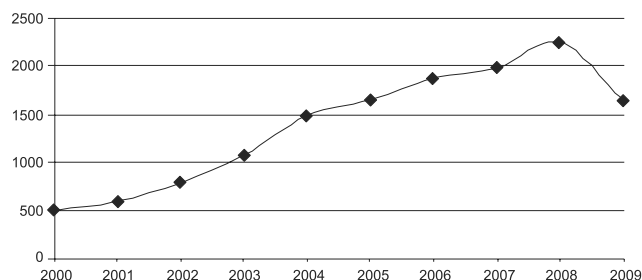


Figura 2. Evolução das publicações com irradiação de micro-ondas (publicações até setembro de 2009, pesquisa feita no *Sci Finder*, palavras chave: *microwave irradiation not spectroscopic*)

Na América do Sul, o Brasil se destaca no que diz respeito à irradiação de micro-ondas, possuindo ampla vantagem no número de artigos publicados, quando comparado com Argentina, Colômbia, Chile e Venezuela (Figura 3). Outros países que também fazem parte da América do Sul não apresentaram resultado para a busca via *Sci-Finder* com a palavra chave *microwave irradiation*.¹¹

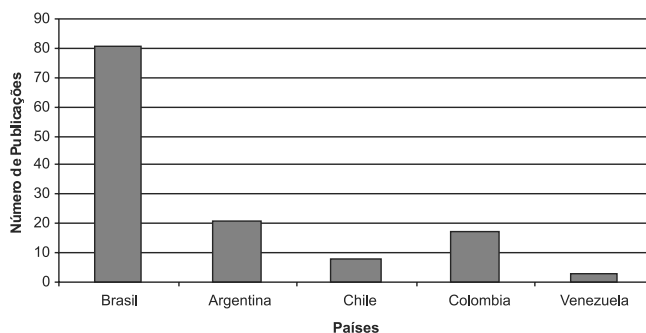


Figura 3. Publicações de Brasil, Argentina, Chile, Colômbia e Venezuela sobre irradiação de micro-ondas

Na Figura 4, levamos em conta as publicações a partir do ano 2000 até o primeiro semestre de 2009 e vale a pena notar que a partir do ano de 2004, o número de artigos brasileiros sobre o assunto cresceu 400%, atingindo o ápice no ano de 2008, quando 20 artigos foram publicados em irradiação de micro-ondas.

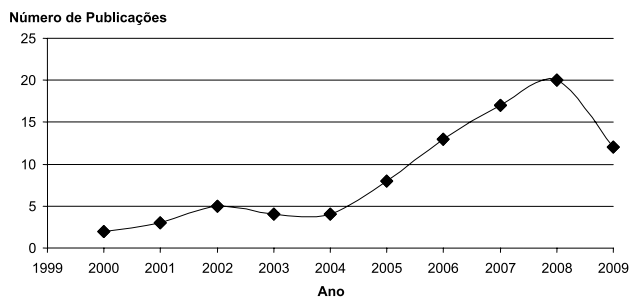


Figura 4. Evolução a partir do ano de 2000 no número de publicações sobre irradiação de micro-ondas no Brasil na área de Química Orgânica

Neste contexto, o Brasil se destaca como um pólo de desenvolvimento da irradiação de micro-ondas na América do Sul. Com o objetivo de disseminar e mostrar a evolução da síntese orgânica assistida por micro-ondas no Brasil nos últimos 10 anos faremos,

a seguir, uma revisão dos artigos publicados nesta área, com ênfase àqueles direcionados à Química Orgânica. Vale a pena lembrar que, apesar de há alguns anos atrás, a maioria dos pesquisadores fizesse uso de reatores de micro-ondas domésticos, o que na maioria dos casos leva a uma imprecisão dos resultados alcançados, a comunidade está evoluindo para reatores dedicados como pôde ser visto no 1º Workshop Sul-Americano em Irradiação de Micro-ondas, o que de maneira nenhuma apaga o passado que vivemos.

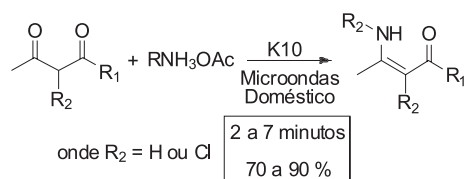
Visando tornar a trabalho mais compreensivo, dividimos estes artigos em 4 grandes áreas: catálise, reações sem solvente, química de heterociclos, produtos naturais e outros. Cabe destacar que, em alguns casos, os trabalhos poderiam ser classificados em mais de uma categoria.

GRANDES ÁREAS

Apesar de esta revisão estar relacionada aos últimos 10 anos de publicações em irradiação de micro-ondas, é importante deixar registrado que até onde foi possível pesquisar através das bases de dados disponíveis, o artigo mais antigo relacionado ao tema foi publicado em 1993 por Baptistella e colaboradores,¹² sob o título de *An improved synthesis of 2,3-unsaturated carbohydrates: the use of microwave energy*. Além deste relato, também pudemos encontrar 2 pedidos de patente no Brasil relacionados ao tema, um em 1991¹³ e outro em 1981.¹⁴

Catálise

Os dois primeiros relatos encontrados da aplicação da irradiação de micro-ondas em catálise dentro da área de Química Orgânica datam de 2003, sendo publicados no *Journal Brazilian Chemical Society* e no *Synthetic Communications*.^{16,17} O primeiro relata os resultados obtidos para preparação de β-enaminas a partir de compostos dicarbonílicos pela utilização de resina K-10 sob irradiação de micro-ondas (Sanyo EM-700T, 700 W, doméstico) com tempos de reação que variam de 2 a 7 min com rendimentos na faixa de 70 a 90% (Esquema 1).¹⁶



Esquema 1. Preparação de β-enaminas a partir de compostos dicarbonílicos

Ainda em 2003, Vasconcellos e colaboradores utilizaram um micro-ondas doméstico (Panasonic, 700 W) na reação de Baylis-Hillman catalisada por DMAP.¹⁷ Segundo relato dos autores foi possível observar uma grande diminuição nos tempos reacionais quando comparadas as reações sob aquecimento convencional para uma grande variedade de aldeídos (Tabela 2).

A reação de Baylis-Hillman sob irradiação de micro-ondas ainda foi tema de outros artigos.^{18,19} Sá e colaboradores, em 2007,¹⁸ utilizaram a irradiação de micro-ondas em aparelhos dedicados (Cem Discover, 50 W) para promover a reação de acetilação dos adutos de Baylis-Hillman catalisada por zeólitas e amberlist 15, com rendimentos variando na faixa entre 70 e 90%, com tempos de reação entre 30 min e 7 h, dependendo do catalisador e da reatividade do aduto de Baylis-Hillman utilizado (Tabela 3).

De Souza e colaboradores também utilizaram o equipamento Cem Discover¹⁹ para estudar o efeito do sistema água/líquidos iônicos no perfil da reação de Baylis-Hillman. Foi observado que pequenas

Tabela 2. Estudo da reação de Baylis-Hillman sob catálise de DMAP

Entrada	R	Temperatura	Tempo	Rend. (%)
1	4-NO ₂ C ₆ H ₄	76	5h	>99
2	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Microondas	15 min	93
3	β-C ₁₀ H ₇	76	5 dias	60
4	β-C ₁₀ H ₇	Microondas	3h	15

Tabela 3. Acetilação dos adutos de Baylis-Hillman catalisada por zeólitas e amberlist 15

Entrada	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)
1	Zeólita ZSM-5	0,5	68
2	Zeólita beta	4	75
3	Amberlist-15	7	83

quantidades de líquidos iônicos têm um grande efeito nos tempos reacionais, podendo a chegar a 20 s na reação entre *p*-nitrobenzaldeído e acrilonitrila sob catálise de DABCO em um sistema de solventes contendo 5 mL de água e 0,1 mL de líquido iônico.

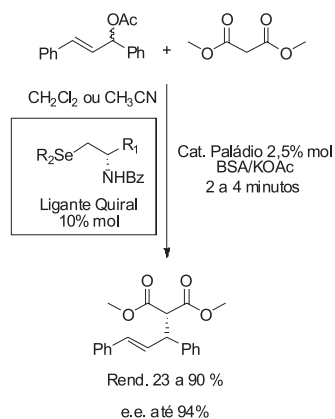
Apesar de hoje em dia a utilização de aparelhos dedicados à irradiação de micro-ondas ser mais difundida entre os químicos orgânicos sintéticos, o começo do emprego deste tipo de técnica no Brasil foi impulsionado pelo uso de aparelhos de micro-ondas domésticos. Por questões de segurança a adaptação destes aparelhos micro-ondas fazia-se necessária, sendo tema de alguns artigos.^{20,21} No entanto, a grande maioria dos artigos publicados não faz referência sobre possíveis modificações estruturais feitas no equipamento de irradiação de micro-ondas doméstico.

Ferreira e colaboradores²⁰ publicaram, em 2006, um artigo bastante ilustrativo a respeito das modificações realizadas na adaptação de micro-ondas domésticos para síntese orgânica e sua aplicação nas reações de transesterificação catalisadas por resinas.

O efeito da irradiação de micro-ondas na estrutura cristalina e atividade de resinas,²² bem como a utilização de zeólitas na oxidação do isosafrol sob irradiação de micro-ondas²³ também foram foco de investigação por diferentes grupos.

Reações catalisadas por paládio sob irradiação de micro-ondas em aparelhos dedicados (Cem Discover) também foram exploradas e podemos citar como exemplo as reações de Mizoroki-Heck²⁴ e Suzuki-Miyaura.²⁵

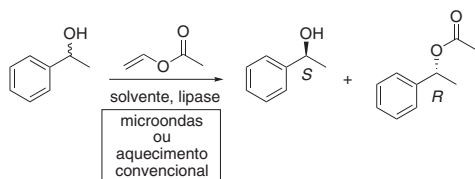
Braga e colaboradores também utilizaram a química de paládio em conjunto com β-seleno amidas quirais para promover reações de alquilação alílicas assimétricas em reatores dedicados à irradiação de micro-ondas (MicroWell 10, Personal Chemistry).²⁶ Nesse artigo diversas condições reacionais foram estudadas, variando-se o solvente utilizado, a potência do micro-ondas, o tempo de reação e a influência dos grupos substituintes R₁ e R₂ nos ligantes quirais (Esquema 2). Vale a pena notar que os autores também fornecem as curvas de aquecimento em função do tempo, informação fundamental para reprodutibilidade das reações.



Esquema 2. Alquilações alílicas assimétricas mediadas por paládio

Outros catalisadores heterogêneos também foram utilizados em diferentes tipos de reações orgânicas sob irradiação de micro-ondas como, por exemplo, complexos de Fe(III), $(CF_3SO_3)_3Y$ e $NbCl_5/Al_2O_3$.²⁷⁻²⁹

Recentemente, nosso grupo realizou um estudo minucioso sobre a existência ou não de efeito de micro-ondas (Cem Discover) nas reações de resolução cinética do *sec*-fenil etanol catalisada por diferentes lipases comerciais (Esquema 3).¹⁰



Esquema 3. Resolução cinética do *sec*-fenil etanol catalisada por lipases

Os resultados mostram que não há diferença de rendimento, seletividade ou razão enantiomérica entre as reações realizadas sob irradiação de micro-ondas e sob aquecimento convencional. Para isto, reações a 40 °C em tubos de quartzo (transparente à irradiação de micro-ondas) foram utilizadas a fim de se avaliar o efeito isolado da irradiação de micro-ondas no sistema estudado.

Heterociclos

A química de heterociclos também foi bastante desenvolvida através da irradiação de micro-ondas. As ftalimidas foram objeto de estudo de vários grupos, como Lima e colaboradores³⁰ em 2006, Srivastava e colaboradores em 2007³¹ e Fraga e colaboradores em 2000.³² Este último grupo desenvolveu a síntese de uma nova série de derivados da ftalimida a partir de reações de O-alkilação ou O-acilação sob irradiação de micro-ondas, atingindo rendimentos moderados a bons (58-87%) em curtos tempos de reação. De Aguiar e colaboradores³³ também reportam efeito similar quando da preparação de 1-indanonas a partir da reação entre *p*-metil-fenol com ácido crotonico ou 2-octanoico, sendo obtidos rendimentos moderados e os tempos de reação que antes eram medidos em horas, passaram a levar apenas 2 min.

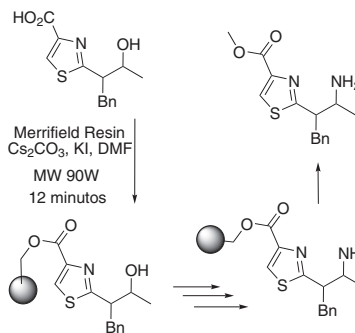
Em 2001, Srivastava e colaboradores³⁴ sintetizaram diversos ácidos antranfílicos através da utilização da irradiação de micro-ondas e testaram sua capacidade de diminuir os níveis de triglicérides e colesterol plasmáticos. Os resultados obtidos na síntese destas moléculas revelam que os tempos reacionais que chegavam há 4 h sob aquecimento convencional, foram reduzidos a 1 min sob irradiação de micro-ondas como pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4. Síntese de ácidos antranfílicos

Entrada	Ar	Tempo (min)	Rend. (%)
1	Ph	1 (240)*	99
2	<i>m</i> -CIPh	2 (180)*	96
3	<i>p</i> -CIPh	2 (180)*	95

*entre parênteses o tempo necessário sob aquecimento convencional

A utilização de reações em fase sólida na obtenção de heterociclos também foi explorada por diversos grupos em conjunto com a irradiação de micro-ondas.^{35,36} Eifler-Lima e colaboradores³⁶ desenvolveram uma série de protocolos para síntese de heterociclos em fase sólida combinada à irradiação de micro-ondas, sendo inclusive autora de uma revisão sobre o assunto, publicada no ano de 2005. Como mostrado no Esquema 4, os protocolos desenvolvidos podem ser utilizados para química combinatória e o tempo total de síntese reduzido, facilitando o acesso a diferentes padrões de estrutura em um espaço curto de tempo. No Esquema 4, a síntese possui 5 etapas e pode ser concluída em apenas 2 h.



Esquema 4. Síntese de heterociclos em fase sólida

A síntese de tri-halo-isoxazóis e tri-halo-pirazóis (Figura 1) trissubstituídos também foi tema de vários trabalhos relacionados à irradiação de micro-ondas (aparelho doméstico), publicados por Martins e colaboradores.³⁷⁻⁴³ Em seus trabalhos, os pesquisadores também relatam atividade anti-inflamatória e analgésica para os produtos sintetizados.^{38,39}

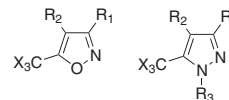
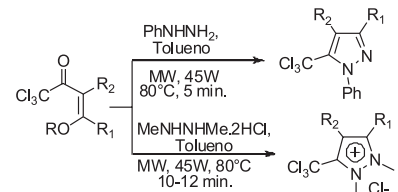


Figura 5. Tri-halo-isoxazóis e tri-halo-pirazóis trissubstituídos

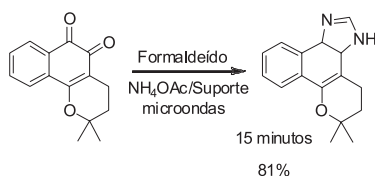
Em seus artigos, Martins e colaboradores realizam estudos comparativos entre reações sob aquecimento convencional e sob irradiação de micro-ondas (aparelho doméstico) mostrando que é possível reduzir os tempos de reação sem que haja perda de rendimento, como pode ser observado na Tabela 5.

A versatilidade na química de heterociclos permite a síntese de variadas estruturas e com diferentes finalidades, sendo muitas com atividade biológica. Neste contexto isoquinolinas,⁴⁴ oxazolidinas,⁴⁵ oxadiazóis,⁴⁶ cetais de isatinas⁴⁷ e carboidratos com núcleos tetrazólicos⁴⁸ foram sintetizados com auxílio da irradiação de micro-ondas.

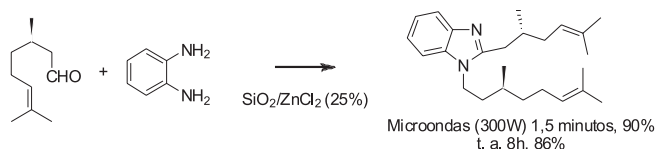
Tabela 5. Síntese de tri-halo-isoxazois e tri-halo-pirazois trissubstituídos


Entrada	R	R1	R2	MO		Conv.	
				Tempo (min)	Rend. (%)	Tempo (min)	Rend. (%)
1	Et	H	H	5	82	30	80
2	Me	Me	H	5	85	30	85
3	Me	Et	H	5	80	30	90
4	Me	<i>i</i> -Pr	H	5	80	30	90

A síntese de derivados imidazólicos através de catalisadores suportados também foi estudada por diferentes grupos de pesquisa. Ferreira e colaboradores⁴⁹ estudaram a síntese de derivados imidazólicos a partir da β -lapachona sob irradiação de micro-ondas (aparelho doméstico) e catálise por resinas básicas de alumina. Os resultados obtidos mostram que a utilização de irradiação de micro-ondas leva a rendimentos superiores aos encontrados na literatura (Esquema 5).

**Esquema 5.** Síntese de derivados imidazólicos

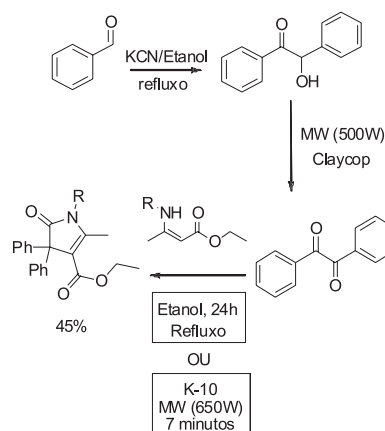
Em 2009, Jacob e colaboradores⁵⁰ desenvolveram a síntese de 1,2-benzimidazolas dissustituídas sob irradiação de micro-ondas (Cem Explorer) através da utilização de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$. Os resultados obtidos mostram que os tempos reacionais antes obtidos podem ser reduzidos a apenas alguns minutos, através da utilização da irradiação de micro-ondas (Esquema 6).

**Esquema 6.** Síntese de 1,2-benzimidazolas dissustituídas

A utilização de resinas na síntese de heterociclos bem como os avanços feitos nesta área foi revista por Antunes e colaboradores em 2005.⁵¹

Braibante e colaboradores também estudaram a utilização da irradiação de microondas na obtenção de *N*-heterociclos.⁵² A maioria das etapas de síntese foi avaliada sob irradiação de micro-ondas (aparelho doméstico) e aquecimento convencional. No Esquema 7 é mostrado um dos novos heterociclos sintetizados através da utilização da irradiação de micro-ondas e, como pode ser observado, o tempo de reação que chegava a 24 h passou a apenas 7 min sem perda de rendimento.

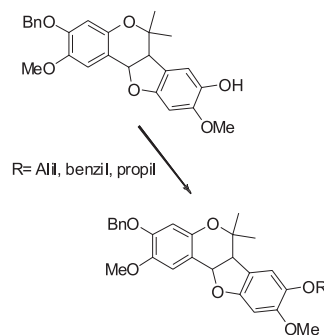
A química de heterociclos sob irradiação de micro-ondas também foi utilizada para síntese de complexos utilizados em química de coordenação,⁵³ bem como para abertura de azalactonas.⁵⁴ Ainda

**Esquema 7.** Síntese de *N*-heterociclos

podemos encontrar relatos de reações de epoxidação sob irradiação de micro-ondas⁵⁵ e de novos compostos furanofonas derivadas do ácido quínico, sintetizadas através de uma abordagem que envolve reações de Wittig inter e intramoleculares.⁵⁶

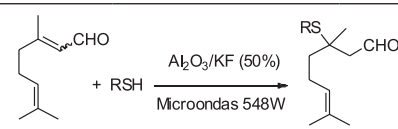
Produtos naturais

Evangelista e colaboradores⁵⁷ estudaram a irradiação de micro-ondas na alquilação de pterocarpanos. Especificamente foi estudada a alquilação na posição 8 do pterocarpano, presente no Esquema 8. Nesse trabalho, foi realizada a irradiação através do uso de aparelho de micro-ondas doméstico. Os autores conduziram os experimentos sem a utilização de solventes e, nestas condições, a alquilação foi obtida em rendimentos de moderados a bons em apenas alguns minutos de reação. Quando a mesma reação foi conduzida sob aquecimento convencional foram observados longos tempos reacio

**Esquema 8.** Alquilação de pterocarpanos

Em 2007, Perin e colaboradores⁵⁸ relataram a adição conjugada de tióis em sistema sem solvente constituído de $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ (50%). Diferentes tióis alifáticos e aromáticos forneceram o produto de adição em excelentes rendimentos em apenas alguns minutos de irradiação (548 W), utilizando o citronellal como eletrófilo (Tabela 6).

Perin e colaboradores⁵⁹ também estudaram a utilização de irradiação de micro-ondas na esterificação do óleo de mamona com etanol e metanol. As reações foram conduzidas sem solvente, utilizando catalisadores sólidos ácidos ou básicos em aparelho de micro-ondas doméstico. Como catalisadores ácidos foram utilizados os sistemas $\text{SiO}_2/30\text{-}50\%\text{H}_2\text{SO}_4$ e básico $\text{Al}_2\text{O}_3/30\text{-}50\%\text{KOH}$. Os resultados relatados demonstram um decréscimo do tempo reacional com a utilização de micro-ondas, tanto com catalisadores ácidos quanto com básicos. Em todos os casos da utilização de micro-ondas na formação dos ésteres, estes foram obtidos em excelentes rendimentos

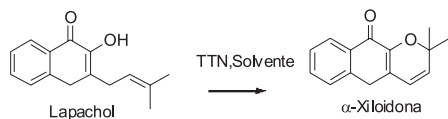
Tabela 6. Adição conjugada de tióis em sistema sem solvente constituído de $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ (50%)


R	Tempo (min)	Rend. (%)
C_6H_5	6	65
C_3H_7	1	67
$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	2	35
4- ClC_6H_4	0,5	38
4- OMeC_6H_4	1	90

(>95%) em curtos tempos reacionais, que variaram de 30 min para o sistema $\text{SiO}_2/50\%\text{H}_2\text{SO}_4/\text{metanol}/40\text{ W}$ a 5 min para $\text{Al}_2\text{O}_3/50\%\text{KOH}/\text{Metanol}/40\text{ W}$. No caso da utilização de metanol como solvente foi observado um efeito da potência do micro-ondas, sendo a melhor conversão obtida a 40 W de potência. O aumento da potência (220 W) implicou no consumo incompleto do óleo com o enegrecimento do meio reacional. No caso da utilização de etanol, potências maiores foram necessárias pra a obtenção dos ésteres em questão. Em todos os casos, velocidades maiores foram observadas para a esterificação com metanol e em meio básico.

Nesse trabalho, cabe destacar a ressalva feita pelos autores referente à utilização de reator de micro-ondas doméstico. Neste equipamento o monitoramento da temperatura do meio reacional é prejudicado, não podendo ser avaliada a existência de efeitos específicos ou térmicos de micro-ondas, além da não homogeneidade da irradiação do micro-ondas nestes aparelhos.

Ribeiro e colaboradores⁶⁰ utilizaram a irradiação de micro-ondas em estudo da ciclização do lapachol com sais de tálio. Nesse trabalho foi observada a formação da α -xiloidona em baixos tempos reacionais e rendimentos moderados com trinitrato de tálio (TTN). Segundo os autores, o melhor sistema de solventes sob a irradiação de micro-ondas foi o sistema metanol:água, sendo obtida a α -xiloidona em 44% de rendimento em apenas 90 s de reação (Esquema 9).

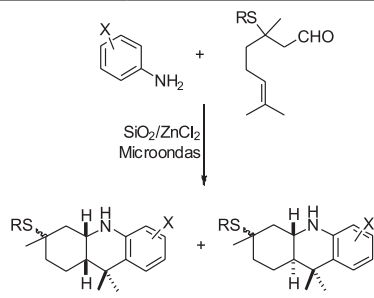
**Esquema 9.** Síntese da α -xiloidona mediada por sais de tálio

Recentemente, Oliveira e colaboradores⁶¹ utilizaram aparelho de micro-ondas doméstico para avaliar a influência da irradiação na qualidade das folhas de chá mate. Foi avaliada a influência de micro-ondas na atividade peroxidase (POD) e polifenoloxidase (PPO) e conteúdo de umidade. Foram utilizadas amostras de folhas cultivadas sob alta e baixa intensidade de luz. Segundo os autores, a irradiação de micro-ondas conduz a uma diminuição da atividade tanto de PPD quanto de PPO. Entretanto, esta não foi suficiente para a total inativação da POD em amostras cultivadas sob altas intensidades de luz, ao contrário daquela cultivada a baixas intensidades de luz. Quanto ao teor de umidade, a irradiação das folhas durante 220 s conduziu ao teor de umidade necessário para a comercialização das folhas de chá mate, (5% de umidade).

Ramos e colaboradores⁶² relataram recentemente o estudo da esterificação não catalítica de ácidos graxos C18 com etanol ou metanol. Foi utilizado um reator dedicado de micro-ondas Synthos 3000, Anton-Paar, o que permitiu um minucioso controle da temperatura,

potência e pressão. Neste caso as reações otimizadas produziram rendimento de 60%, em curtos tempos reacionais, entretanto, este rendimento é semelhante aos relatados quando a reação é conduzida sob aquecimento convencional. O minucioso monitoramento da temperatura foi capaz de conduzir os autores à conclusão da não existência, neste caso, de efeito específico de micro-ondas, sendo observado apenas o efeito térmico de micro-ondas.

Perin e colaboradores⁶³ relataram recentemente seus estudos referentes à reação entre feniltiocitronelal e anilinas, na formação de octa-hidroacridinas. Os experimentos foram conduzidos em sistema sem solvente, em suporte sólido constituído de $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$, sob irradiação de micro-ondas em aparelho doméstico. Nestas condições, foram obtidos rendimentos moderados em tempos de irradiação curtos variando de 30 a 90 s. Os resultados relatados encontram-se resumidos na Tabela 7.

Tabela 7. Síntese de octa-hidroacridinas mediadas por $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$


X	R	Tempo (seg)	Rend. (%)	1:2
H	C_6H_5	30	65	90:10
4-Me	C_6H_5	90	52	76:24
4-Cl	C_6H_5	30	47	88:12
2-Me	C_6H_5	30	56	33:67
4-F	C_6H_5	90	45	88:12

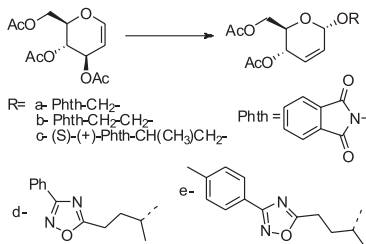
Reações sem solvente

Srivastava e colaboradores⁶⁴ relataram estudos referentes ao rearranjo de Ferrier catalisado por montmorillonite em condições sem solventes, utilizando um aparelho de micro-ondas doméstico. Os resultados relatados demonstram um efeito térmico de micro-ondas com grande decréscimo do tempo reacional quando comparado ao aquecimento convencional, sem haver aumento no rendimento. Os rendimentos relatados em função do nucleófilo encontram-se na Tabela 8.

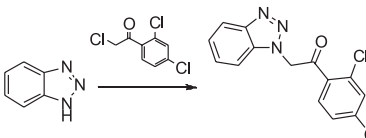
Em 2003, Perez e colaboradores⁶⁵ descreveram um trabalho envolvendo estudos sobre a alquilação de azóis em sistemas sem solvente sob irradiação de micro-ondas, utilizando reator monomodo Synthwave 402, com controle infravermelho de temperatura. Através de um estudo comparativo da reação entre a benzotriazolona com acetofenona na presença e ausência de solvente e em aquecimento convencional e micro-ondas, os autores observaram efeito de micro-ondas ao utilizar xileno como solvente, segundo a Tabela 9, entradas 3 e 4.

O mesmo efeito é também observado na alquilação de diferentes azóis em sistemas sem solvente, segundo a Tabela 10.

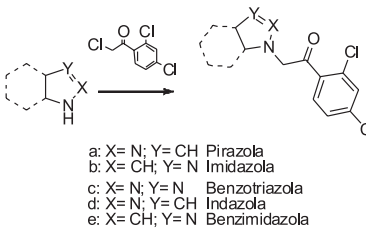
Utilizando um micro-ondas doméstico Perin, Lenardão e colaboradores⁶⁶ estudaram a adição de ânions calcogenolatos a alcinos em condições sem solventes. Segundo os autores, a reação entre alcoóis propargílicos fornece bons rendimentos na reação com fenil selenetos e teluretos. Os rendimentos obtidos em todos os casos estudados variam de bons a excelentes em poucos minutos de irradiação

Tabela 8. Rearranjo de Ferrier catalisado por montmorillonite


Substrato	Tempo reacional (min)		Rend. (%)
	Aq. convencional	Micro-ondas	
a	90	10	77
b	150	10	79
c	90	10	81
d	90	15	71
e	90	15	71
f	120	20	87

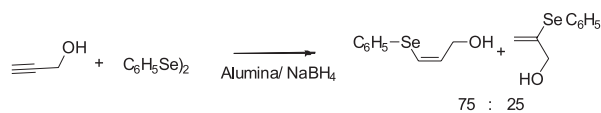
Tabela 9. Alquilação de azois em sistemas sem solvente


Entrada	Solvente	Aquecimento	Temp. (°C)	Rend. (% N ₁)
1	Tolueno	M.O.	110	9
2	Tolueno	Conv.	110	5
3	Xileno	M.O.	140	71
4	Xileno	Conv.	140	46
5	-	M.O.	140	94
6	-	Conv.	140	83

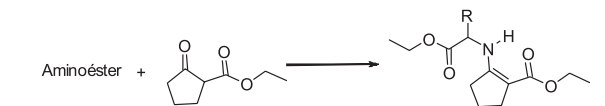
Tabela 10. Alquilação de azois em sistemas sem solvente


Substância	Aquecimento	Condições	Rend. (% N ₁)	N ₁ /N _{1,3}
a	M.O.	30 min/90°C	78	-
	Conv.		60	-
b	M.O.	15min/100°C	77	77/23
	Conv.		70	70/30
c	M.O.	30min/140°C	95	95/5
	Conv.		83	83/4

(6-15 min). Um exemplo encontra-se no Esquema 10. Neste caso, um rendimento de 79% é obtido em apenas 10 min de irradiação a 548 W. A utilização de banho de óleo a 60 °C conduz a rendimento semelhante em apenas 22 h de reação.

**Esquema 10.** Adição de ânions calcogenolatos a alcinos em condições sem solventes

Braibante e colaboradores⁶⁷ relataram, em 2006, a preparação de enaminas derivadas da reação de compostos 1,3-dicarbonilados com aminoésteres derivados de aminoácidos. Os produtos foram obtidos através da utilização de um aparelho de micro-ondas doméstico. Nestas condições, os autores foram capazes de obter os produtos em questão, em excelentes rendimentos e em curtos tempos reacionais (3 min), ainda sem a necessidade da utilização de catalisadores ácidos. A Tabela 11 mostra o resultado comparativo das condições reacionais desenvolvida na ausência e presença de suportes ácidos (Montmorillonite K-10 e KSF).

Tabela 11. Síntese de enaminas derivadas da reação de compostos 1,3-dicarbonilados com aminoésteres derivados de aminoácidos


Entrada	Produto	Rendimento(%) : tempo(min)		
		M.O.	M.O./K-10	M.O./KSF
Aminoéster	R			
NH ₂ GlyOEt	H	80 : 3	81 : 3	90 : 3
NH ₂ AlaOEt	CH ₃	86 : 3	86 : 3	94 : 3
NH ₂ SerOEt	CH ₂ OH	50 : 3	50 : 3	50 : 3
NHProOEt	-(CH ₂) ₃ -	93 : 3	70 : 3	70 : 3

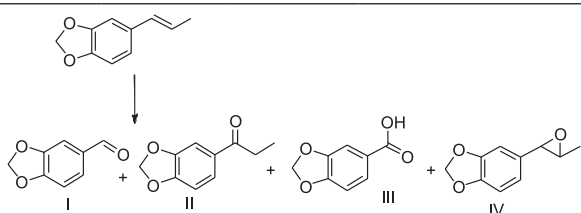
Ainda em 2006, com o uso de aparelho doméstico de micro-ondas, Martins e colaboradores⁶⁸ relataram a síntese de ésteres metílicos derivados da 5-Triclorometil-4,5-di-hidro-1H-pirazola através da reação da 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alken-2-onas com hidrazino carboxilato de metila. Obtiveram rendimentos de bons a excelentes em curto tempo reacional (6 min a 45 W) quando comparado ao tempo necessário para rendimento semelhante em aquecimento convencional (24 h - 50-55 °C).

Antunes e colaboradores⁶⁹ descreveram a obtenção de vanilina, *p*-anisalaldeído e piperonal a partir da clivagem oxidativa da correspondente olefina. Como agente oxidante utilizaram diacetato de iodosobenzeno, em suporte de alumina e zeólitas, empregando um reator de micro ondas dedicado Discover (Cem Corporation). Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 12. Cabe destacar a seletividade obtida com a reação em NaY.

Em 2007, Srivastava e colaboradores⁷⁰ relataram os resultados referentes ao estudo da reação entre ácidos arilcarboxílicos e carbodiimidás *N-N'* dissustituídas, conduzindo à formação de benzoil-*N,N'*-dialquileas. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e em curtos tempos reacionais que variam de 5 a 12 min de irradiação a 650 W em aparelho doméstico de micro-ondas.

Ainda utilizando sistemas sem solvente, Perin e colaboradores⁷¹ relataram a oxidação de tióis aos seus respectivos dissulfetos utilizando sistema Al₂O₃/KF (40%) em reações sob irradiação de micro-ondas em um aparelho doméstico. As reações forneceram o produto de oxidação em excelentes rendimentos. Quando realizada a comparação das condições sob micro-ondas e aquecimento convencional um grande decréscimo no tempo reacional foi observado com correspondente aumento de rendimento em todos os casos estudados.

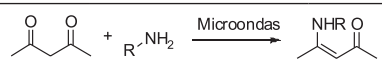
Estudo da síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de amido-oximas

Tabela 12. Obtenção de vanilina, *p*-anisaldeído e piperonal a partir da clivagem oxidativa da correspondente olefina


Solvente	Tempo (min)	Temp. (°C)	Conversão (%)	Seletividade para I
Diclorometano	5	50	3	29
Diclorometano	30	84	11	100
Acetonitrila	5	100	7	36
Acetonitrila	10	100	7	40
Acetonitrila	30	110	21	90
Al ₂ O ₃	3	110	25	96
Al ₂ O ₃	5	110	61	69
Al ₂ O ₃	30	140	75	57
NaY	5	130	89	91
NaY	5	140	72	55
NaY	5	170	100	62

e ácidos carboxílicos foi realizado por Srivastava e colaboradores.⁷² Neste trabalho os autores apresentaram protocolo para a síntese desta classe de heteroaromático em sistema sem solvente utilizando irradiação de micro-ondas em aparelho doméstico. Sob estas condições, um grande aumento da velocidade da reação foi observado com excelentes rendimentos (>90%) em apenas 10 min de irradiação. Quando utilizado aquecimento convencional o tempo reacional sobe para 18 h nos casos estudados. Outro ponto de destaque dos autores é a facilidade imposta nestas condições sob o isolamento do produto do meio reacional.

Andrade e colaboradores⁷³ relatam a síntese de enamionas a partir da reação de sistemas β-dicarbonilados com aminas, na ausência de catalisadores, solvente e qualquer suporte, em reator Cem Discovery. Nestas condições, em apenas alguns minutos de irradiação excelentes rendimentos puderam ser obtidos, segundo a Tabela 13.

Tabela 13. Síntese de enamionas a partir da reação de sistemas β-dicarbonilados com aminas, na ausência de catalisadores e solvente


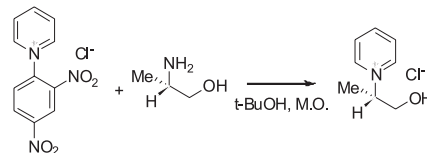
R	Tempo (min)	Rend. (%)
C ₆ H ₅	8	100
4-Me-C ₆ H ₄	12	98
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	26	98
4-Br-C ₆ H ₄	9	100
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CH ₂	25	92

Outros

Neste tópico não poderíamos deixar de citar a revisão sobre micro-ondas em síntese orgânica feita por Sansverino,⁷⁴ publicada em 2002. O trabalho aborda desde a teoria da irradiação de micro-ondas até a sua aplicação em diversos procedimentos de síntese orgânica.

Fortuny e colaboradores⁷⁵ descreveram, em 2008, a aplicação

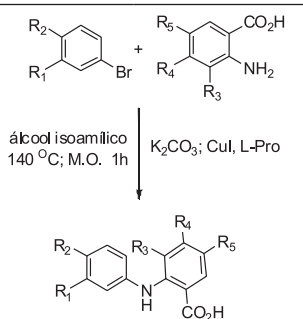
da irradiação de micro-ondas na produção e refino do petróleo como, por exemplo, a quebra de emulsões via irradiação de micro-ondas, hidrodessulfurização e hidrocrackeamento. A síntese de sais de piridina quirais também foi realizada sob irradiação de micro-ondas como mostra o artigo publicado por Gil e colaboradores.⁷⁶ Os resultados obtidos mostram que os tempos reacionais são dramaticamente afetados quando da utilização da técnica de irradiação de micro-ondas, sendo acompanhado em alguns casos por melhoras significativas nos rendimentos. Como exemplo, sob aquecimento convencional os autores obtiveram para a reação apresentada no Esquema 11, 68% de rendimento em 15 h de reação. Sob irradiação de micro-ondas foi obtido 98% de rendimento em apenas 10 min de reação.

**Esquema 11.** Síntese de sais de piridina quirais

Guanidinas⁷⁷ e derivados de tioureias⁷⁸ também foram estudados sob a luz da irradiação de micro-ondas por diferentes grupos. Pérez e colaboradores desenvolveram um protocolo ambientalmente seguro para síntese de derivados de tioureias onde melhora nos tempos reacionais e rendimentos são observados quando da utilização da irradiação de micro-ondas. Os autores ainda ressaltam ser evidente a existência de um efeito não térmico de micro-ondas durante o processo.

Em 2008, Corrêa e colaboradores⁷⁹ relataram a síntese de uma série de ácidos *N*-aril antranílicos inéditos sob irradiação de micro-ondas (Cem Discover). A síntese destas substâncias foi feita através do acoplamento de Ullmann entre os ácidos antranílicos e os brometos de arila ligados a grupos retiradores e puxadores de elétrons. Vale ressaltar a diminuição dos tempos de reação (60 min) quando comparados aos métodos tradicionais de síntese de ácidos *N*-aril antranílicos (24 h, Tabela 14).

Silveira e colaboradores⁸⁰ descreveram a síntese de ésteres α-β-insaturados-α-fenilselênio via reações do tipo Wittig sob irradiação de micro-ondas (aparelho doméstico). Os autores ressaltam a impor-

Tabela 14. Síntese de uma série de ácidos *N*-aril antranílicos sob irradiação de micro-ondas


Entrada	R1/R2	Ácido Antranílico	Rend. (%)
1	R ₁ = NO ₂ ; R ₂ = BnO	R ₃ =R ₄ =R ₅ =H	83
2	R ₁ =Ome; R ₂ =OBn	R ₃ =R ₄ =R ₅ =H	85
3	R ₁ =H; R ₂ =OBn	R ₃ =R ₄ =H; R ₅ =NO ₂ ^a	69
4	R ₁ = NO ₂ ; R ₂ = BnO	R ₃ =R ₄ =H; R ₅ =NO ₂ ^a	82
5	R ₁ = NO ₂ ; R ₂ = BnO	R ₃ =MeO; R ₄ =R ₅ =H	92
6	R ₁ = NO ₂ ; R ₂ = BnO	R ₃ =H; R ₄ =R ₅ =F	83

tância da irradiação de micro-ondas na utilização de reagentes pouco reativos para formação de produtos que os métodos convencionais não permitiriam (Tabela 15).

Tabela 15. Síntese de ésteres α - β -insaturados- α -fenilselênio via reações do tipo Wittig sob irradiação de micro-ondas

Entrada	R	Tempo (min)	Rend. (%)	E/Z
1	4-NO ₂ C ₆ H ₄	10	41	30:70
2	C ₆ H ₅	6	40	25:75
3	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3	10	43:57
4	n-CH ₃ CH ₂ CH ₂	6	44	12:88
5	n-CH ₃ (CH ₂) ₄	6	50	17:83

Em 2007, Santa-Maria e colaboradores⁸¹ relataram a funcionalização de resinas Amberlite XAD-4 através da reação de Friedel-Craft com cloreto de benzoíla catalisada por cloreto de alumínio, sob irradiação de micro-ondas, utilizando um aparelho doméstico. O grau de funcionalização da resina observado variou de bom a excelente (30-70%) dependendo das condições reacionais empregadas. Deve ser ressaltado que foi observado que longos tempos reacionais e alta potência das micro-ondas implicam em danos à superfície da resina.

CONCLUSÕES

Segundo o exposto acima fica claro o grande interesse da comunidade científica, em especial à de Química Orgânica, pela utilização da irradiação de micro-ondas, principalmente devido aos benefícios referentes à redução do tempo de reação e da possibilidade de realizar reações antes impossíveis através do aquecimento convencional. Outro fator que deve ser destacado é a possibilidade de se reproduzir dados da literatura, devido à capacidade dos novos equipamentos dedicados à irradiação de micro-ondas em controlar e armazenar os dados referentes a estas reações, permitindo que o pesquisador ao final de um experimento veja e anexe ao seu artigo, tese ou relatório as curvas de aquecimento, potência e pressão empregados. Enquanto o uso do aparelho de micro-ondas doméstico não é mais aceito pela maioria das revistas de grande impacto, por exemplo, *Journal of Organic Chemistry*, este sem dúvida fez parte da história da irradiação de micro-ondas no país, e graças à audácia dos pesquisadores pioneiros nesta área, a sua utilização foi de valor inestimável para a consolidação da técnica no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Agência Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) pelo apoio financeiro. Ao Prof. O. A. C. Antunes por todo apoio no desenvolvimento da irradiação de micro-ondas no laboratório 641 do IQ-UFRJ.

REFERÊNCIAS E NOTAS

- Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
- Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
- Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Math, D.; *Synthesis* **1998**, 1213; Varma, R. S.; *Green Chem.* **1999**, 43; Kidawi, M.; *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 147; Varma, R. S.; *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 193; Varma, R. S.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 1235.
- Gedye, R. N.; Wei, J. B.; *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 525.
- Neas, E. D.; Collins, M. J. Em *Introduction to Microwave Sample Preparation, Theory and Practice*; Kingston, H. M.; Jassie, L. B., eds.; American Chemical Society: Washington, DC, 1993.
- De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164; Kuhnert, N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1863; Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J.; Audhuypeudecerf, M.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 4033; Herrero, M. A.; Kreamsner, J. M.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 36.
- Chemat, F.; Esveld, E.; *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24, 735; Orrling, K.; Nilsson, P.; Gullberg, M.; Larhed, M.; *Chem. Commun.* **2004**, 790; Zhang, X.; Hayward, D. O.; Mingos, D. M. P.; *Cat. Lett.* **2003**, 88, 33.
- Loupy, A.; Maurel, F.; Sabati-Gogov, A.; *Tetrahedron* **2004**, 60, 1683; De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 903; Hayes, B. L.; *Aldrichim. Acta* **2004**, 37, 66; Razzaq, T.; Kreamsner, J. M.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6321; Bougrin, K.; Bannani, A. K.; Tetouani, S. F.; Soufiaoui, M.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8373.
- Schmink, J. R.; Leadbeater, N. E.; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3842.
- De Souza, R. O. M. A.; Antunes, O. A. C.; Kroutil, W.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2009**, 76, 6157.
- Pesquisa realizada com publicações até setembro de 2009, feita no *Sci Finder*, keywords: microwave irradiation not spectroscopic.
- Baptistella, L. H. B.; Neto, A. Z.; Onaga, H.; Godoi, E. A. M.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8407.
- De Oliveira, P. L.; Rego de Souza, J.; *Braz. Pedido PI* (1991). Coden: BPXXDX BR 8904178 A 19910213 Patent written in Portuguese. Application: BR 89-4178 19890811. Priority: CAN 115:70915 AN 1991:470915 CAPLUS.
- Da Igreja, H.; *Braz. Pedido PI* (1981). Coden: BPXXDX BR 7908661 19810630 Patent written in Portuguese. Application: BR 79-8661 19791217. Priority: CAN 95:205777 AN 1981:605777 CAPLUS.
- Braibante, H. T. S.; Braibante, M. E. F.; Rosso, G. B. O.; Daniela A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 994.
- Octavio, R.; de Souza, M. A.; Vasconcellos, M. L. A. A.; *Synth. Commun.* **2003**, 33, 1393.
- Sá, M. M.; Méier, M.; Fernandes, L.; Pergher, S. B. C.; *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1625.
- De Souza, R. O. M. A.; de Souza, A. L. F.; Fernandez, T. L.; Silva, A. C.; Pereira, V. L. P.; Estevez, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Antunes, O. A. C.; *Lett. Org. Chem.* **2008**, 5, 379; De Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, 7, 212.
- Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; da Silva, F. C.; *Quim. Nova* **2006**, 29, 376.
- Pecoraro, E.; Davalos, M. R.; Jafelicci Jr., M.; *Quim. Nova* **1997**, 20, 89.
- Pinto, A. C.; de Oliveira, H. C.; Ribeiro, N. M.; *Quim. Nova* **2008**, 31, 562.
- Alvarez, H. M.; Malta, L. F. B.; Herbst, M. H.; Horn, A.; Antunes, O. A. C.; *Appl. Catal., A* **2007**, 326, 82.
- Martins, D. L.; Alvarez, H. M.; Aguiar, L. C. C.; Antunes, O. A. C.; *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 253.
- De Souza, A. L. F.; Da Silva, L. C.; Oliveira, B. L.; Antunes, O. A. C.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3895.
- Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, L. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 22, 4993.
- Carvalho, N. M. F.; Alvarez, H. M.; Horn, A.; Antunes, O. A. C.; *Catal. Today* **2008**, 133, 689.
- Rodrigues-Santos, C. E.; Echevarria, A.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4505.
- Barbosa, S. L.; Hurtado, G. R.; Klein, S. I.; Junior, V. L.; Dabdoub, M. J.; Guimaraes, C. F.; *Appl. Catal., A* **2008**, 338, 9.

30. Santos, J. L.; Lima, L. M.; Chung, M. C.; *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* **2006**, *27*, 163.
31. Srivastava, R. M.; Lima, V. L. M.; Oliveira, S. P.; Sena, V. L. M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2671.
32. Lima, L. M.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3291.
33. Da Camara e Silva, E. S.; Figueroa-Villar, J. D.; De Aguiar, A. P.; *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3193.
34. Antonow, D.; Graebin, C. S.; Eiffler-Lima, V. L.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 782.
35. Antonow, D.; Mahler, S. G.; Serra, G. L.; Manta, E.; Eiffler-Lima, V. L.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 477.
36. Graebin, C. S.; Eiffler-Lima, V. L.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 73.
37. Martins, M. A. P.; Muraro, P.; Beck, P.; Machado, P.; Frizzo, C. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3465.
38. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; de Campos, M. M. A.; Scheidt, C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 849.
39. Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Sant'Anna, G. S.; Faber, H. B.; de Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1237.
40. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Frizzo, C. P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1195.
41. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408.
42. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.
43. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005.
44. Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S.; *Synlett* **2002**, 907.
45. Braga, A. L.; Silveira, C. C.; de Bolster, M. W. G.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *239*, 235.
46. Neves Filho, R. A. W.; da Silva, C. A.; da Silva, C. S. B.; Brustein, V. P.; Navarro, D. M. A. F.; dos Santos, F. A. B.; Alves, L. C.; Cavalcanti, M. G. S.; Srivastava, R. M.; Carneiro-Da-Cunha, M. G.; *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 819.
47. Ribeiro, N. M.; Pinto, A. C.; Vasconcellos da Silva, B.; Violante, F. A.; Dias, M. O.; *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 2130.
48. Couri, M. R.; Luduvico, I.; Santos, L.; Alves, R.; Prado, M. A.; Gil, R. F.; *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1096.
49. da Silva, A. R.; da Silva, A. M.; Ferreira, A. B. B.; Bernardes, B. O.; da Costa, R. L.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1230.
50. Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Radatz, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Lenardao, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1495.
51. Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Rianelli, R. S.; da Silva, F. C.; Antunes, O. A. C. *Em Progress in Catalysis Research*; Bevy, L. P., org; Nova Science Publishers: Hauppauge, 2005, p. 147-175.
52. Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Uliana, M. P.; Costa, C. C.; Spennazzato, M.; *J. Braz. Chem Soc.* **2008**, *19*, 909.
53. Pimentel, L. C. F.; de Souza, A. L. F.; Fernandez, T. L.; Wardell, J. L.; Antunes, O. A. C.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 831.
54. Valdes, R. H.; Aranda, D. A. G.; Alvarez, H. M.; Antunes, O. A. C.; *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 35.
55. dos Santos, A. A.; Wendler, E. P.; Marques, F. de A.; Simonelli, F.; *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 47.
56. Baptistella, L. H. B.; de Carvalho, J. A.; *Synlett* **2007**, 3045.
57. Evangelista, E. A.; Couri, M. R. C.; Raslan, D. S.; Alves, R. B.; *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 239.
58. Lenardão, E. J.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6763.
59. Perin, G.; Álvaro, G.; Westphal, E.; Viana, L. H.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; D'Oca, M. G. M.; *Fuel* **2008**, *87*, 2838.
60. Ribeiro, C. M. R.; Souza, P. P.; Ferreira, L. D. M.; Pinto, L. A.; Almeida, L. S.; Jesus, J. G.; *Quim. Nova*, **2008**, *31*, 759.
61. Ceni, C. G.; Baldissera, E. M.; Primo, M. S.; Antunes, O. A. C.; Dariva, C.; Oliveira, V. O.; Oliveira, D.; *Food Technol. Biotechnol.* **2009**, *47*, 221.
62. Júnior, C. A. R. M.; Albuquerque, C. E. R.; Fortuny, M.; Dariva, C.; Egues, S.; Santos, A. F.; Ramos, A. L. D.; *Energy Fuels* **2009**, *23*, 580.
63. Jacob, R.; Silva, M.; Mendes, S.; Borges, E.; Lenardao, E.; Perin, G.; *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2747.
64. Oliveira, R. N.; Filho, J. R. F.; Srivastava, R. M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2141.
65. Perez, E. R.; Loupy, A.; Liagre, M.; de Guzzi Plepis, A. M.; Cordeiro, P. J.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 865.
66. Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 935.
67. Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Morel, A. F.; Costa, C. C.; Lima, M. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 184.
68. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408.
69. Alvarez, H. M.; Barbosa, D. P.; Fricks, A. T.; Aranda, D. A. G.; Valdés, R. H.; Antunes, A. O. C.; *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 941.
70. Neves, F. R. A. W.; Oliveira, R. N.; Srivastava, R. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1410.
71. Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7668.
72. De Freitas, J. J. R.; De Freitas, J. C. R.; Da Silva, L. P.; De Freitas, F. J. R.; Kimura, G. Y. V.; Srivastava, R. M.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6195.
73. Andrade, C. K. Z.; Barreto, A. F.; Silva, W. A.; *Arquivoc.* **2008**, *xii*, 226.
74. Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 660.
75. Fortuny, M.; Ramos, A. L. D.; Dariva, C.; Egues, S. M. S.; Santos, A. F.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 1553.
76. Viana, G. H. R.; Santos, I. C.; Alves, R. B.; Gil, L.; Marazano, C.; Gil, R. P. F.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7773.
77. Martins; T. L. C.; França, T. C. C.; Teodorico, C.; Ramalho, T. C.; Villar, J. D. F.; *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3891.
78. Marquez, H.; Loupy, A.; Calderon, O.; Pérez, E. R.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2616.
79. Bueno, M. A.; Silva L. R. S. P.; Corrêa, A. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1264.
80. Silveira, C. C.; Nunes, M. R. S.; Wendling, E.; Braga, A. L.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *623*, 131.
81. Flores, K. O. V.; Aguiar, A. P.; Aguiar, M. R. M. P.; de Santa Maria, L. C.; *Mater. Lett.* **2007**, *61*, 1190.