

Universidade Federal da Grande Dourados
Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia
Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental

*Síntese de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados
fazendo uso de iodo e peróxido de hidrogênio em água promovida
por ultrassom*

Dissertação de Mestrado

Mestrando: Irlon Maciel Ferreira
Orientador: Prof. Dr. Cristiano Raminelli
Co-orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

Dourados-MS, fevereiro de 2012

*Síntese de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados
fazendo uso de iodo e peróxido de hidrogênio em água promovida
por ultrassom*

Autor: Irlon Maciel Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Raminelli

Co-orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

**Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Mestrado em Ciência e
Tecnologia Ambiental da Universidade
Federal da Grande Dourados como requisito
parcial para obtenção do título de mestre em
Ciência e Tecnologia na área de concentração
Tecnologia Ambiental.**

Dourados-MS, fevereiro de 2012



Termo de Aprovação

Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: **“Síntese de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados fazendo uso de iodo e peróxido de hidrogênio em água promovida por ultrassom”**, de autoria de Irlon Maciel Ferreira, apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados.

Prof. Dr. Cristiano Raminelli (Orientador-UFGD)

Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Alex Haroldo Jeller

Membro Examinador (UEMS)

Profª. Drª. Anelise Samara N. Formagio

Membro Examinador (UFGD)

Dourados/MS, 03 de fevereiro de 2012

*Dedico esta dissertação a minha família, em especial
aos meus pais Ismael e Fátima que sempre
acreditaram que um sonho é
possível e a minha amada esposa Jociane
pelo companheirismo inegável;*

*Dedico também ao Prof. Dr. Cristiano Raminelli
pela confiança, amizade e excelente
orientação ao longo deste trabalho.*

*E semeou naquela terra, e no mesmo ano colheu
cento por um porque o Senhor o abençoava.*

Gênesis 26:12

AGRADECIMENTOS

- Primeiramente à força espiritual que nos vigora em todas as conquistas;
- Ao Prof. Dr. Cristiano Raminelli pela oportunidade de realizar este trabalho sob sua excelente orientação e pelo exemplo de profissionalismo científico;
- A toda minha família que em algum momento realizou esforços para que essa caminhada não fosse interrompida;
- Ao Prof. Dr. Lucas Pizzuti pela co-orientação, colaboração e pela amizade feita ao longo desta pesquisa;
- A todos os professores do Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental da FACET-UFGD;
- Aos meus colegas do grupo de pesquisa: Karimi, Allan, Rafael, Danilo e Carlise pelas discussões, reuniões, confraternizações e sobretudo pela convivência durante estes anos;
- Aos amigos e colegas dos laboratórios vizinhos: Keurison, Cínthia, Mariana, Perla, Tiago, Willian, Joelson e Bruna pelas discussões e sobretudo pela amizade;
- Ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo – IQ-USP pelas análises dos compostos sintetizados;
- Aos funcionários da Faculdade de Ciência Exatas e Tecnologia da UFGD;
- A CAPES, a FUNDECT e ao CNPq pelo auxílio financeiro concedido.

SUMÁRIO

LISTA DE ESQUEMAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Aspectos gerais.....	16
1.2 Compostos iodados.....	17
1.2.1 Reações de iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos.....	20
1.3 Síntese orgânica limpa.....	22
1.3.1 O uso de água como solvente em síntese orgânica.....	23
1.4 Aplicação de ondas ultrassônicas na química.....	27
1.4.1 Definição e história do ultrassom.....	27
1.4.2 Características da onda sonora.....	28
1.4.3 Formação e efeito do fenômeno de cavitação ultrassônica.....	29
1.4.4 Definição e emprego da sonoquímica.....	30
2 OBJETIVOS DO TRABALHO.....	33
2.1 Objetivos gerais.....	34
2.2 Objetivos específicos.....	34
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
3.1 Reação de iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos utilizando ultrassom.....	36
3.2 Caracterização dos compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados obtidos por ultrassom.....	54
3.3 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos aromáticos e heteroaromáticos, fazendo uso de iodo molecular, H ₂ O ₂ 30% (m/v) e água como solvente utilizando o ultrassom	55
4 PARTE EXPERIMENTAL.....	57
4.1 Solventes, reagentes e materiais utilizados.....	58
4.2 Equipamentos e software utilizados.....	58
4.2.1 Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear.....	58
4.2.2 Cromatógrafo a Gás/Espectrômetro de Massas.....	58
4.2.3 Espectrômetro de Infravermelho com Transformada de Fourier.....	59
4.2.4 Ultrassom.....	59
4.2.5 Ponto de Fusão.....	59

4.2.6 Software.....	59
4.3 Procedimento geral de síntese.....	59
4.3.1 <i>Procedimento geral para síntese dos compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados.....</i>	59
5 CONCLUSÃO.....	67
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
7 ANEXOS.....	70

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 01 -	Síntese do 2-(trimetilsilil)aril triflato.....	16
Esquema 02 -	Geração de benzino.....	17
Esquema 03 -	Reações de acoplamento cruzado de Heck, Sonogashira, Suzuki, Negishi e Stille.....	18
Esquema 04 -	Reações de iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos.....	21
Esquema 05 -	Síntese do 2,6-diiodofenol.....	21
Esquema 06 -	Reação de Diels-Alder utilizando água como solvente.....	24
Esquema 07 -	Reação de acoplamento cruzado de Mizoroki-Heck em água.....	24
Esquema 08 -	Reação de Wittig utilizando água como solvente.....	25
Esquema 09 -	Reação de condensação de Knoevenagel seguida da reação de adição de Michael fazendo uso de água como solvente.....	25
Esquema 10 -	Reação de oxidação de sulfetos a sulfóxidos em água.....	26
Esquema 11 -	Mecanismo proposto para a síntese dos compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados 37 , fazendo uso de iodo molecular, H ₂ O ₂ 30% (m/v) e água como solvente utilizando ultrassom.....	55
Esquema 12 -	A estrutura do fenol (36a), suas estruturas de ressonância (36a') e a estrutura de seu híbrido de ressonância (36a'').....	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Estruturas representativas dos hormônios tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3).....	19
Figura 02 - Compostos iodados utilizados como agentes de contraste: ioexol e iopamidol...	19
Figura 03 - Representação da faixa de frequências do ultrassom em Hz.....	27
Figura 04 - Oscilação de uma onda sonora caracterizada pelo comprimento de onda, pela frequência e pela amplitude.....	28
Figura 05 - Representação do fenômeno de cavitação.....	30
Figura 06 - Constituintes principais de um aparelho de banho ultrassônico.....	31
Figura 07 - Constituintes principais de um aparelho de ultrassom com sonda.....	32
Figura 08 - Cromatograma obtido após micro-extração da reação de iodação do 4-metilfenol (36d) fazendo uso de excessos de I_2 (1,5 equivalentes) e de H_2O_2 30% (3 equivalentes) em água a temperatura ambiente por 15 min. no ultrassom.....	41
Figura 09 - Cromatograma obtido após micro-extração da reação de iodação do 4-metilfenol (36d) fazendo uso de excessos de I_2 (1,5 equivalentes) e de H_2O_2 30% (3 equivalentes) em água a temperatura ambiente por 45 min. no ultrassom.....	42
Figura 10 - Espectros de massas obtidos para o 4-metilfenol (36d) (espectro A), para o 2-iodo-4-metilfenol (37r) (espectro B) e para o 2,6-diiodo-4-metilfenol (37d) (espectro C).....	43
Figura 11 - Cromatografia em Camada Delgada (revelada em UV a 365 nm) da reação de iodação do 4-metilfenol (36d), fazendo uso de excessos de I_2 (1,5 equivalentes) e de H_2O_2 30% (3 equivalentes), usando água como solvente sob irradiação ultrassônica a temperatura ambiente, após 45 min. de reação.....	44
Figura 12 - Cromatograma obtido após a micro-extração da reação de iodação do 4-metoxifenol (36e), fazendo uso de excessos de I_2 (1,5 equivalentes) e de H_2O_2 30% (3 equivalentes), usando água como solvente sob irradiação ultrassônica a temperatura ambiente, no tempo de 15 min.....	45
Figura 13 - Cromatograma obtido após a micro-extração da reação de iodação do 4-metoxifenol (36e), fazendo uso de excessos de I_2 (1,5 equivalentes) e de H_2O_2 30% (3 equivalentes), usando água como solvente sob irradiação ultrassônica a temperatura ambiente, no tempo de 60 min.....	46
Figura 14 - Espectro A :Espectro de massas do material isolado (Pico 3 - Figura 12) (70 eV);Espectro B :Espectro de massas da hidroquinona comercial (38) (70 eV) .	47
Figura 15 - Cromatograma do material isolado (experimento 5) com tempo de retenção de 6,545 min. e cromatograma da hidroquinona padrão (38) com tempo de	

retenção de 6,553 min.....	48
Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H obtido para o composto 37p	51
Figura 17 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H obtido para o composto 37p	52
Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H obtido para o composto 37q	53
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto 37q	54
Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37a	76
Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37a	77
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37b	78
Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37b	79
Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37c	80
Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37c	81
Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37d	82
Figura 27 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37d	83
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37f	84
Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37f	85
Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37g	86
Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37g	87
Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37h	88
Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37h	89
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37i	90
Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37i	91
Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37j	92
Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37j	93
Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37k	94
Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37k	95
Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37l	96
Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37l	97
Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37m	98
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37m	99
Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37o	100
Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37o	101
Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37p	102
Figura 47 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37p	103
Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H do composto 37q	104
Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 37q	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 -	Reação de condensação de Knoevenagel seguida da reação de adição de Michael em vários solventes ou misturas de solventes.....	26
Tabela 02 -	Otimização da síntese de 2,4,6-triidofenol (37a).....	37
Tabela 03 -	Síntese de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados (37) fazendo uso de iodo e peróxido de hidrogênio em água utilizando ultrassom.....	38

LISTA DE ABREVEVISATURAS E SÍMBOLOS

HMDS	Hexametildisilazano
THF	Tetrahidrofurano
CsF	Fluoreto de cézio
MeCN	Acetonitrila
t.a	Temperatura ambiente
TMSCl	Cloreto de trimetilsilano
OTf	Triflato
)))	Ondas ultrassônicas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
KHz	Quilo Hertz
CCD	Cromatografia de coluna delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa/ espectrometria de massas
m/z	Relação massa/carga
W	Watts
(m/v)	Relação massa/volume
MHz	Mega Hertz
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
TMS	Tetrametilsilano
IR	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico

RESUMO

Síntese de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados fazendo uso de iodo e peróxido de hidrogênio em água promovida por ultrassom

A utilização do ultrassom como ferramenta em síntese orgânica, em geral, diminui os tempos das reações e aumenta os rendimentos dos produtos desejados. Em conformidade, decidiu-se empregar o ultrassom na síntese de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados, fazendo uso de I_2 e H_2O_2 30% (m/v) em água a temperatura ambiente. Inicialmente, uma mistura de fenol (**36a**), 2 equiv. de I_2 e 4 equiv. de H_2O_2 30% (m/v) em água foi submetida à sonicação, por meio de uma sonda, operando a 20 kHz e 100 W. O progresso da reação foi monitorado por CCD e a temperatura medida com termômetro a cada 15 min. Nestas condições reacionais 2,4,6-triiodofenol (**37a**) foi obtido em 74% de rendimento em apenas 60 min. Em seguida, repetimos a reação na ausência de H_2O_2 30% (m/v) e não obtivemos 2,4,6-triiodofenol (**37a**). Este resultado mostra que a presença de H_2O_2 30% (m/v) é um fator limitante para o sucesso da reação. Posteriormente, compostos aromáticos e heteroaromáticos (**36a-q**) foram submetidos à sonicação na presença de I_2 e H_2O_2 30% (m/v) em água, levando à formação de uma série de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados (**37a-q**), em rendimentos isolados que variaram de 40% a quantitativos (100%) e em tempos reacionais entre 30 e 90 minutos. Vale destacar que as condições reacionais empregadas na reação de iodação dos compostos aromáticos e heteroaromáticos (**37a-q**), as quais envolvem I_2 e H_2O_2 30% (m/v) em água sob radiação ultrassônica, a temperatura ambiente e em curtos períodos de tempo, podem ser consideradas ambientalmente mais aceitas, por ocorrerem com menor demanda de energia, por não fazerem uso de reagentes fortemente oxidantes e por empregarem água como solvente.

Palavras chaves: *reação de iodação, sonoquímica, aromáticos e heteromáticos*

ABSTRACT

Synthesis of iodinated aromatic and heteroaromatic compounds using iodine and hydrogen peroxide in water promoted by ultrasound

The use of ultrasound as a tool in organic synthesis, generally, decreases reaction times and increases the yields of desired products. Accordingly, we decided to employ ultrasound in the synthesis of iodinated aromatic and heteroaromatic compounds using I_2 and H_2O_2 30% (w/v) in water at room temperature. Initially, a mixture of phenol (**36a**), 2 equiv. of I_2 and 4 equiv. of H_2O_2 30% (w/v) in water was subjected to sonication by using a probe, operating at 20 kHz and 100 W. The reaction progress was monitored by TLC and the reaction temperature was measured with a thermometer every 15 min. Under these reaction conditions 2,4,6-triiodophenol (**37a**) was obtained in a 74% yield in only 60 min. Next, we repeated the same reaction in the absence of H_2O_2 30% (w/v) and we did not obtain 2,4,6-triiodophenol (**37a**). This result shows that the success of the transformation depends on the presence of H_2O_2 30% (w/v). Afterwards, aromatic and heteroaromatic compounds (**36a-q**) were subjected to sonication in the presence of I_2 and H_2O_2 30% in water leading to the formation of a series of iodinated aromatic and heteroaromatic compounds (**37a-q**), which were obtained in isolated yields of 40% to quantitative (100%) and in reaction times between 30 and 90 min. It is noteworthy that the reaction conditions employed in the iodination of the aromatic and heteroaromatic compounds (**36a-q**), involving I_2 and H_2O_2 30% (w/v) in water under ultrasonic irradiation, at room temperature and by short periods of time, can be considered environmentally more acceptable, since they involve lower energy demand, without using strong oxidizing reagents and employing water as solvent.

Key words: *iodination reaction, sonochemistry, aromatic and heteromatic.*

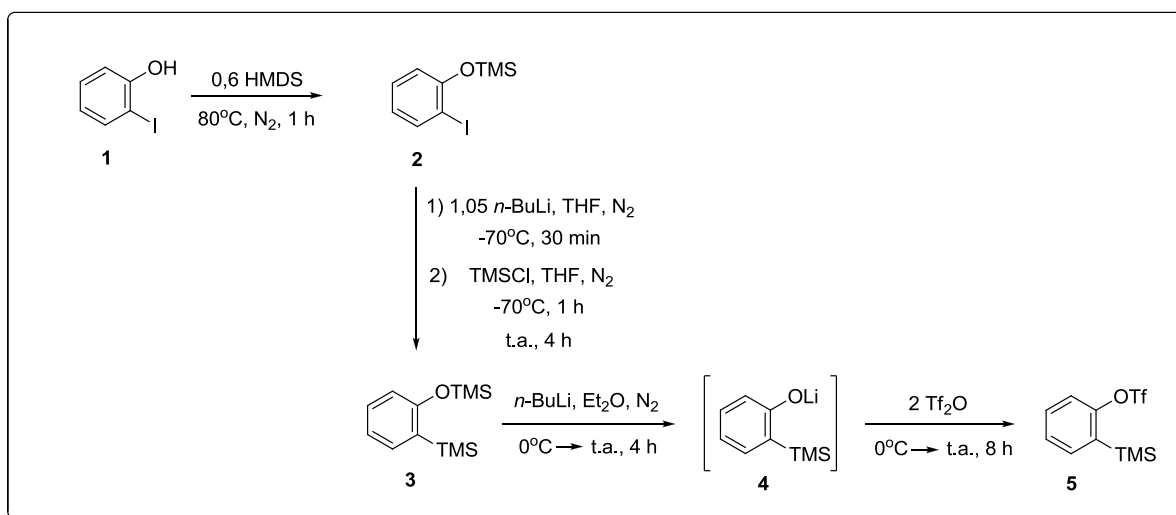
1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais

Recentemente, o grupo de Síntese e Caracterização Molecular da UFGD tem buscado o desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a obtenção de compostos aromáticos iodados (**1**), como intermediários na preparação de sililaril triflatos (**5**), empregados na formação de arinos. Estes precursores de arinos (**5**) podem ser preparados a partir de seus correspondentes fenóis (**1**)¹ de acordo com a rota sintética delineada no

Esquema 01.



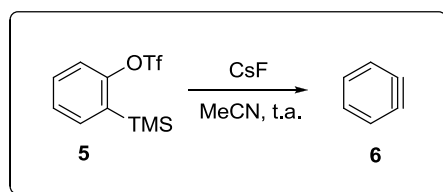
Esquema 01 - Síntese de 2-(trimetilsilil)aril triflatos (5**).**

2-(Trimetilsilil)fenil triflato (**5**) pode produzir benzino (**6**) sob condições reacionais brandas, envolvendo apenas o uso de CsF em acetonitrila a temperatura ambiente,² como está sendo apresentado no **Esquema 02**, alcançando assim aplicações em sínteses totais e preparações de materiais funcionais orgânicos.³

¹ Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E. *Synthesis* **2002**, 2002, 1454.

² Raminelli, C.; Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 12.

³ Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13112.



Esquema 02 - Geração de benzino (6).

1.2 Compostos iodados

A importância de compostos aromáticos iodados (7) estende-se à utilização dos mesmos como materiais de partida em reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição, uma vez que os compostos aromáticos iodados (7) são mais reativos que seus correspondentes brometos e cloretos frente às reações mencionadas.⁴ Essas reações de acoplamento cruzado, de maneira geral, ocorrem pela reação de um composto organometálico e um haleto orgânico na presença de um sal ou complexo de paládio.⁴ Os acoplamentos se diferenciam pela natureza estrutural do composto organometálico utilizado.⁴ Diversas reações de acoplamento cruzado na formação de ligações carbono-carbono utilizando compostos iodados e compostos organometálicos são conhecidas, tais como: acoplamento de Heck (8),⁵ acoplamento de Sonogashira (9),⁶ acoplamento de Suzuki (10),⁷ acoplamento de Negishi (11)⁸ e acoplamento de Stille (12),⁹ representados no **Esquema 03**.

⁴ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int.* **2005**, *44*, 4442.

⁵ Li, H. J.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *22*, 5099.

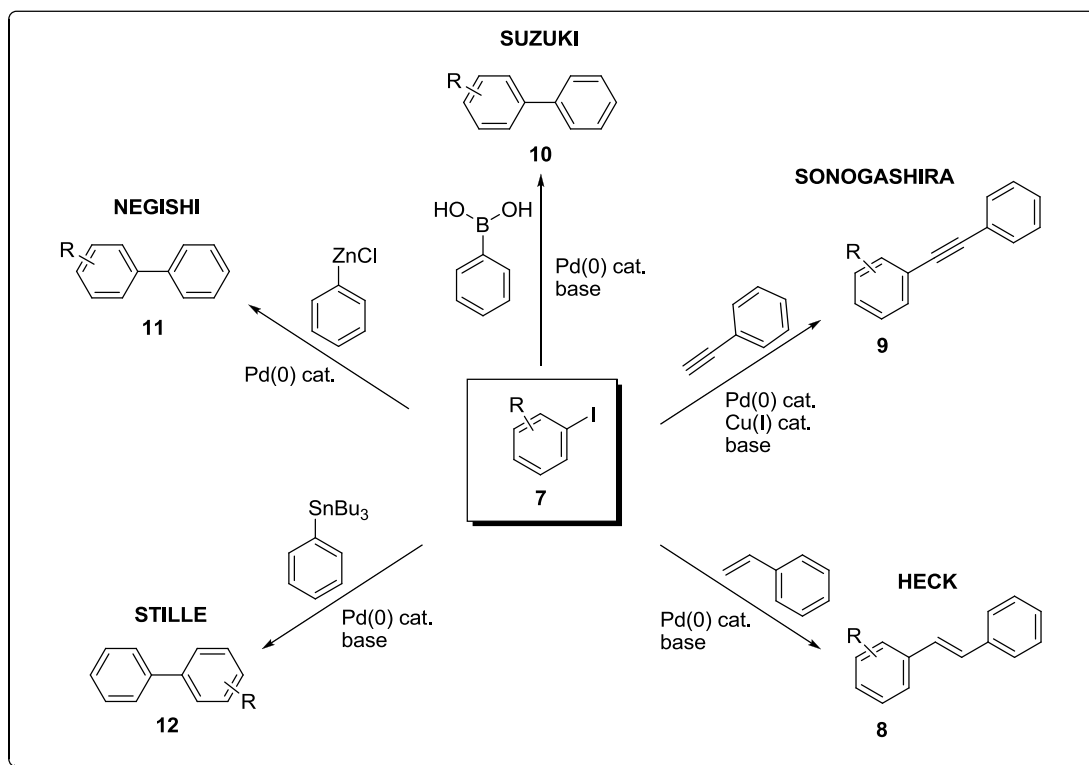
⁶ Liang, B.; Dai, M.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391.

⁷ Savarin, C.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2149.

⁸ Liu, J.; Deng, Y.; Wang, H.; Zhang, H.; Yu, G.; Li, Q.; Marder, T.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2661.

⁹ Souza, M. V. N. Em *Síntese Orgânica: Baseado em substâncias bioativas*, Campinas-SP: Ed. Átomo, 2010.

1ª Ed



Esquema 03 - Reações de acoplamento cruzado de Heck, Sonogashira, Suzuki, Negishi e Stille.

Além disso, compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados podem ser aplicados em reações visando à preparação de importantes intermediários na síntese de fármacos e substâncias biologicamente ativas.¹⁰ Exemplos destes, são os hormônios tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃), representados na **Figura 01**. Estes hormônios são importantes no metabolismo para regular o crescimento e o desenvolvimento do organismo humano.¹¹ A redução de níveis dos hormônios tireoidianos no organismo é conhecida por hipotireoidismo. As conseqüências desse distúrbio são o bócio, o cretinismo e o mixedema. O bócio consiste em uma deficiência do hormônio liberado na glândula tireóide e tem como conseqüência o hipertrofismo da glândula. A principal causa é a dieta deficiente de

¹⁰ (a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Em *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 2001, 1ª Ed. (b) Yu, S. B.; Watson, A. D. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 235.

¹¹ Willians, D. A.; Lemke, T. L. Em *Foye's principles of medicinal chemistry*; Lippincott Willians & Wilkins: Filadélfia, **2002**, 5a Edição.

iodo. O cretinismo e o mixedema são caracterizados por distúrbios no desenvolvimento físico e mental de um indivíduo.¹²

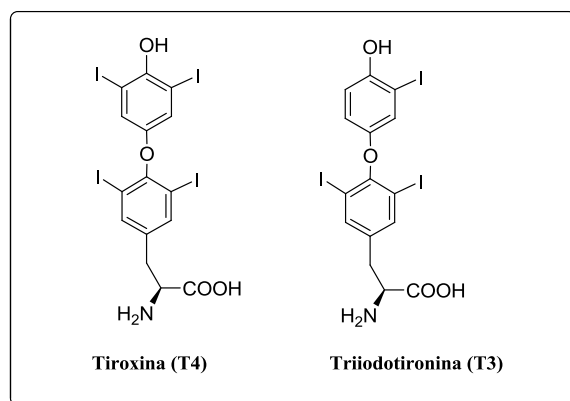


Figura 01 - Estruturas representativas dos hormônios tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃).

Outros compostos iodados de grande relevância econômica são o ioexol (**13**) e o iopamidol (**14**) (**Figura 02**), utilizados como agentes de contraste em radiodiagnósticos, tomografia computadorizada ou urografia e outras modalidades de imagem usando radiação ionizante. Tais compostos são considerados um meio de contraste eficiente, causando poucas reações adversas por meio de utilização intravenosa.¹³

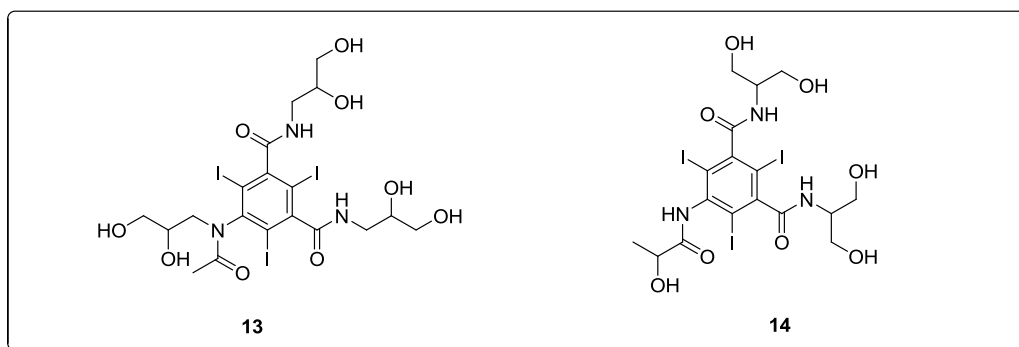


Figura 02 - Compostos iodados utilizados como agentes de contraste: ioexol (**13**) e iopamidol (**14**).

¹² Romaldini, J. H.; Sgarbi, J. A.; Farah, C. S. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* **2004**, 48, 2004.

¹³ Maurer, M.; Heine, O.; Wolf, M.; Freyhardt, P.; Schnapauß, D.; Hamm, B. *Eur. J. Radiol.* **2011**, 80, 357.

1.2.1 Reações de iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos

Dentre as abordagens para a síntese de compostos iodados, a iodação eletrofílica utilizando íons iodeto ou iodo molecular em combinação com um agente oxidante tem se destacado.¹⁴ A iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos que utiliza iodo molecular é geralmente menos eficiente, em comparação com a cloração e a bromação, necessitando de alguma forma de ativação para que ocorra a reação de substituição eletrofílica em compostos aromáticos e heteroaromáticos.¹⁵

Os reagentes descritos para obtenção de compostos iodados aromáticos e heteroaromáticos envolvem inúmeras abordagens. A maioria dessas reações apresentam procedimentos muito complexos do ponto de vista experimental e/ou utilizam reagentes caros ou empregam metais de transição, que podem ser tóxicos causando grandes problemas ambientais decorrentes da geração de resíduos poluentes. Vale destacar entre tais métodos, o uso de 1,3-diiodo-5,5-dimetil-hidantoína (**15**),¹⁶ I₂ e IBX (**16**),¹⁷ *N*-iodosuccinimida e ácido trifluoroacético como catalisador (**17**),¹⁸ I₂ e LiTMP (TMP = 2,2,6,6-tetrametilpiperidido) com ZnCl₂·TMEDA (TMEDA = *N,N,N',N'*-tetrametiletilenediamina) (**18**),¹⁹ I₂ e *bis*-(ácido trifluoroacético)iodobenzeno (**19**)²⁰ e I₂ e BuLi (**20**)²¹ (Esquema 04).

¹⁴ Jereb, M.; Zupan, M.; Stavber, S. *Chem. Commun.* **2004**, 2614.

¹⁵ (a) Podgorsek, A.; Zupan, M.; Iskra, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8424. (b) Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. *Synthesis* **2008**, 1487.

¹⁶ Chaikovskii, V. K.; Filimonov, V. D.; Funk, A. A.; Skorokhodov, V. I.; Ogorodnikov, V. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 9, 1291.

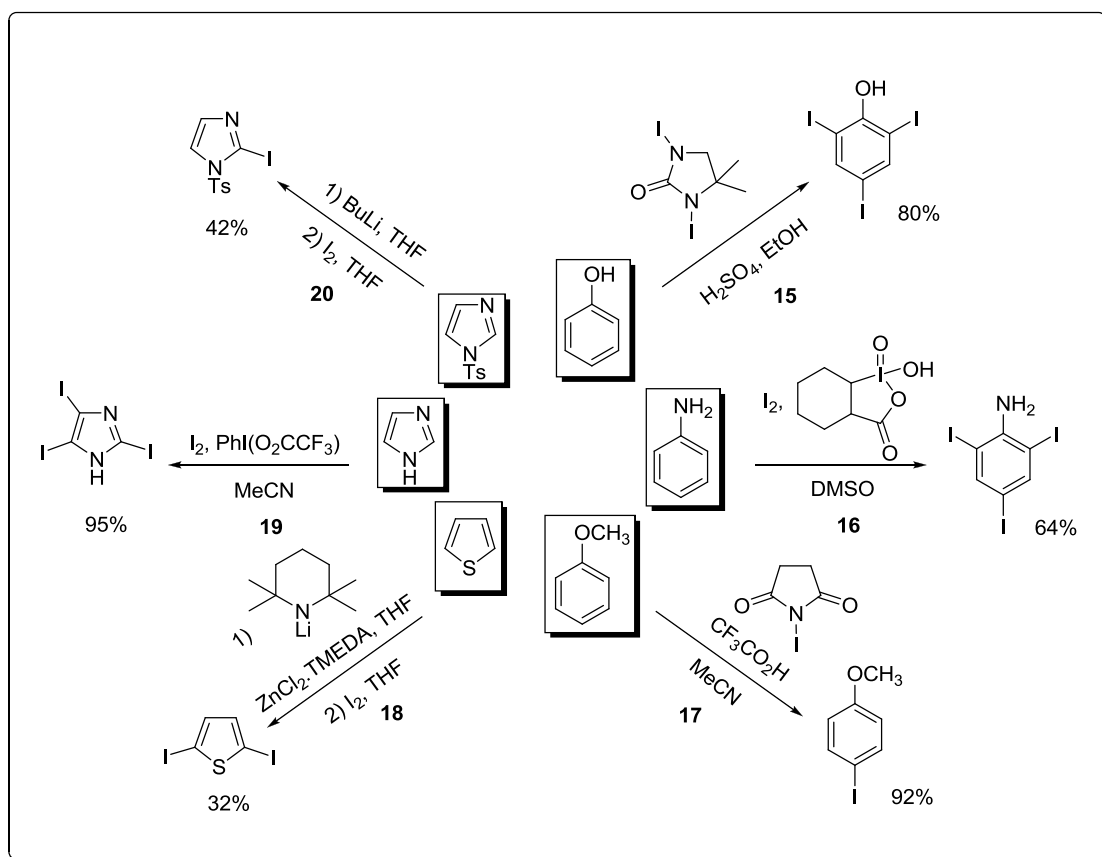
¹⁷ Moorthy, J. N.; Senapati, K.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6287.

¹⁸ Castanet, A. S.; Colobert, F.; Broutin, P. E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 43, 5047.

¹⁹ Snégaroff K.; Komagawa S.; Chevallier, F.; Gros P. C.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8191.

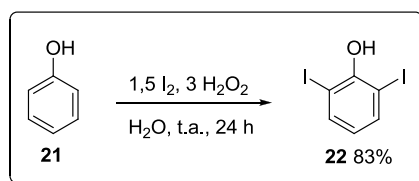
²⁰ Benhida, R.; Blanchard, P.; Fourrey, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6849.

²¹ Murata, T.; Morita, Y.; Yakiyama, Y.; Nishimura, Y.; Ise, T.; Shiomi, D.; Sato, K.; Takui, T.; Nakasuji, K. *Chem. Commun.* **2007**, 4009.



Esquema 04 - Reações de iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos.

Devido à grande importância dos compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados, recentemente Raminelli e colaboradores desenvolveram uma síntese eficiente e seletiva de compostos fenólicos iodados (**22**), fazendo uso de fenol (**21**), iodo e peróxido de hidrogênio 30% (m/v) em água a temperatura ambiente por 24 h,²² como é mostrado no **Esquema 05**.



Esquema 05 - Síntese do 2,6-diiodofenol (**22**).

²² Gallo, R. D. C.; Gebara, K. S.; Muzzi, R. M.; Raminelli, C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 770.

A necessidade pelo desenvolvimento de métodos mais eficientes em termos da redução do consumo de energia e menor produção de resíduos estão em linha com o apelo mundial pela conservação ambiental, esse fato justifica a demanda por pesquisa em processos químicos que estejam em consonância com os princípios da Química Verde, sendo menos poluidores ao meio ambiente, ou seja, ambientalmente mais aceitos.²³

1.3 Síntese orgânica limpa

A atual situação de degradação ambiental do nosso planeta aumenta a necessidade por parte da comunidade química pelo desenvolvimento de métodos mais eficientes com relação ao consumo de energia e que produzam menos resíduos.

A "química verde" é o ramo da química que envolve o desenvolvimento de metodologias e a produção de substâncias ambientalmente mais aceitas e nos últimos anos tornou-se uma diretriz no campo da química orgânica sintética.²⁴ O emprego de técnicas alternativas vem ampliando o horizonte das pesquisas em síntese orgânica, por exemplo, o uso da irradiação de microondas permite tempos mais curtos de reação, levando a uma redução global no consumo de energia, juntamente com a formação do produto de interesse em maiores rendimentos e muitas vezes com maior seletividade.²⁵ Adicionalmente, o emprego de irradiação ultrassônica (sonoquímica) também proporciona a realização de reações orgânicas em tempos mais curtos e possui a vantagem de ser gerada por equipamento de custo relativamente baixo.²⁶

A substituição de solventes orgânicos tradicionais por solventes ambientalmente mais aceitos, por exemplo, líquidos iônicos, ganha espaço na síntese orgânica limpa, pelo fato do uso de líquidos iônicos apresentar algumas vantagens como pressão de vapor

²³ (a) Redasani, V. K.; Kumawat, V. S.; Kabra, R. P.; Kansagara, P.; Surana, S. J. *Int. J. ChemTech*, **2010**, 2, 1856. (b) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123. (c) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686.

²⁴ Prado, A. G. S. *Quim. Nova*, **2003**, 26, 738.

²⁵ Patete, J. M.; Peng, X.; Koenigsmann, C.; Xu, Y.; Karn, B.; Wong, S. S. *Green Chem.* **2011**, 13, 482.

²⁶ Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Prakash, B. V.; Ravindra, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7019.

extremamente baixa e alta polaridade, que pode ser modulada pela adição de acetronitrila e metanol, os quais podem formar ligações de hidrogênio fortes com o líquido iônico.²⁷

Vários exemplos de reações orgânicas que não fazem uso de solventes já estão disponíveis na literatura.^{28,29} As reações livres de solventes podem ser realizadas usando catalisadores sólidos juntamente com a irradiação de microondas,³⁰ com o objetivo de desenvolver processos orgânicos que não envolvem solventes orgânicos agressivos ao meio ambiente.³¹

1.3.1 O uso de água como solvente em síntese orgânica

O emprego de água como solvente em reações orgânicas, que antes era restrito a reações de hidrólise, nas últimas décadas passou a ter um papel importante em inúmeras transformações químicas,³² por ser um solvente barato, geralmente disponível, não inflamável, não tóxico e que não polui o meio ambiente.³³

Exemplo disso é a utilização de água na reação de Diels-Alder, onde Eggelte e colaboradores estudaram a reação de ácido maleíco com furano em diversos solventes e verificaram pela primeira vez um efeito favorável da presença de água em tal transformação.³⁴ Posteriormente Breslow e colaboradores comprovaram que a água poderia ser um meio único para reações de Diels-Alder.³⁵ Em geral, o uso de um meio aquoso além de aumentar o rendimento das reações de Diels-Alder, garante maior seletividade para tais transformações em relação aos solventes orgânicos. Marchán e colaboradores estudaram a reação de cicloadição de Diels-Alder na formação de compostos peptídeo-oligonucleicos

²⁷ Bertoti, A. R.; Netto-Ferreira, J. C. *Quim. Nova* **2009**, 32, 7.

²⁸ Nagendrappa, G. *Resonance* **2002**, 10, 59.

²⁹ Fulmer, D. A.; Shearouse, W. C.; Medonza, S. T.; Mack, J. *Green Chem.* **2009**, 11, 1821.

³⁰ Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova* **2002**, 25, 660.

³¹ Prado, A. G. S. *Quim. Nova* **2003**, 26, 738.

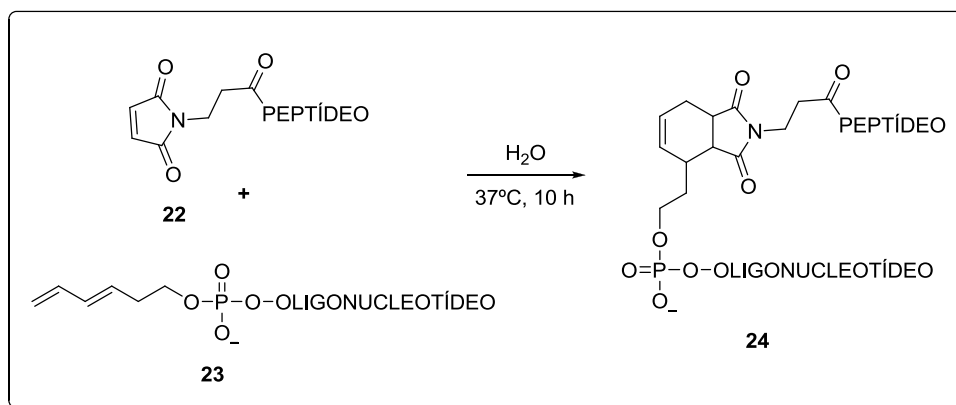
³² Grieco, P. A. Em *Organic Synthesis in Water*, Thomson Science: New York, **1998**.

³³ Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2000**, 23, 102.

³⁴ Eggelte, T. A.; Koning, H.; Huisman, H. O. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 29, 2491.

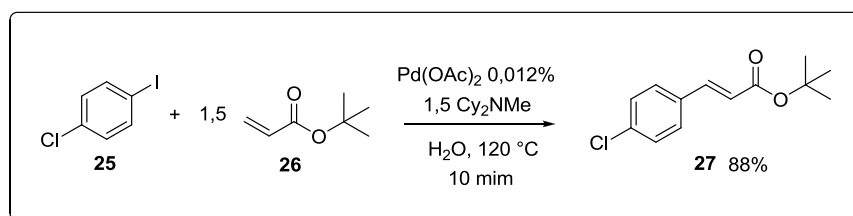
³⁵ Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816.

(**25**), obtidos em rendimentos consideráveis, fazendo uso de solução aquosa a 37°C por 10 horas ³⁶ (**Esquema 06**).



Esquema 06 - Reação de Diels-Alder utilizando água como solvente.

A reação de Mizoroki-Heck catalisada por paládio foi estudada por Botella e Nájera em meio aquoso, empregando compostos carbonílicos α,β -insaturados (**26**) e iodados de arila (**25**) a 120 °C, formando o produto **27** em 88% de rendimento isolado,³⁷ como mostra o **Esquema 07**.



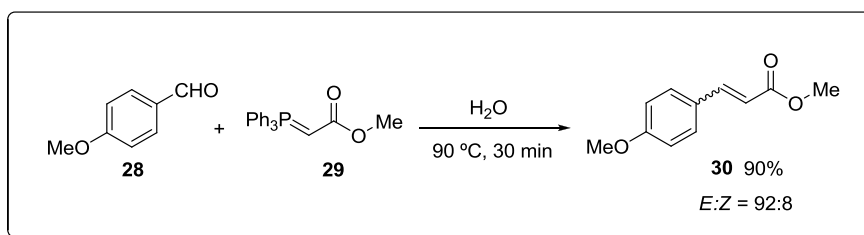
Esquema 07 - Reação de acoplamento cruzado de Mizoroki-Heck em água.

Dambacher e colaboradores investigaram amplamente o uso de água na reação de Wittig utilizando diferentes benzaldeídos (**28**) e várias fosforanas (**29**) em diversas temperaturas.³⁸ Para exemplificar, o composto **30** foi obtido em rendimento de 90% na razão de 92:8 (*E*:*Z*), fazendo uso de água como solvente a 90 °C por 30 min (**Esquema 08**).

³⁶ Marchán, V.; Ortega, S.; Pulido, D.; Pedroso, E.; Grandas, A. *Nucleic Acids Res.* **2006**, 34, 2.

³⁷ Botella, L.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4360.

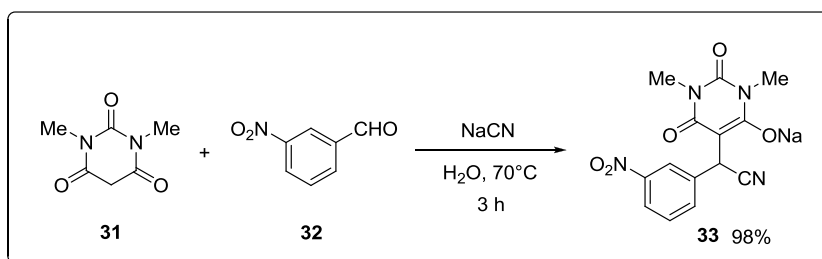
³⁸ Dambacher, J.; Zhao, W.; El-Batta, A.; Anness, R.; Jiang, C. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4473.



Esquema 08 - Reação de Wittig utilizando água como solvente.

Dambacher e colaboradores concluíram que a água é um meio útil para realização da reação de Wittig e não compromete a seletividade *E:Z* do produto formado.³⁸

Nos trabalhos realizados por Soleimani e colaboradores sobre a influência do solvente na condensação de Knoevenagel seguida da adição de Michael (**Esquema 09**), verificou-se que a adição de água a etanol pode melhorar o resultado da reação e curiosamente quando a reação foi realizada somente em água o produto de interesse **33** foi obtido em alto rendimento (98%) (**Tabela 01**).³⁹



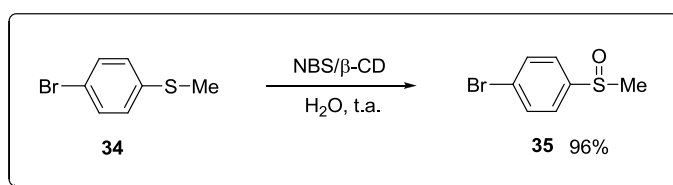
Esquema 09 - Reação de condensação de Knoevenagel seguida da reação de adição de Michael fazendo uso de água como solvente.

³⁹ Soleimani, E.; Khodaei, M. M.; Batooei, N.; Baghbanzadeh, M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 566.

Tabela 01- Reação de condensação de Knoevenagel seguida da reação de adição de Michael em vários solventes ou misturas de solventes.

Experimento	Solvente	Rendimento (%)
1	Benzeno	20
2	Tolueno	25
3	Diclorometano	20
4	Etanol	50
5	Água: Etanol (50:50)	75
6	Água: Etanol (30:70)	60
7	Água	98

Ainda sobre os exemplos de reações orgânicas em meio aquoso é importante mencionar o estudo de Surendra e colaboradores sobre a reação de oxidação altamente seletiva de sulfetos (**34**) com *N*-bromosuccinimida (NBS), catalisada por β -ciclodextrina (β -CD), em água a temperatura ambiente, resultando em sulfóxidos (**35**) em excelentes rendimentos (**Esquema 10**).⁴⁰



Esquema 10 - Reação de oxidação de sulfetos a sulfóxidos em água.

O uso de água como solvente em reações orgânicas está popularizando-se entre os químicos orgânicos sintéticos e resultados surpreendentes e imprevisíveis estão sendo obtidos, fato que torna este campo de pesquisa bastante interessante e promissor.

⁴⁰ Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Kumar, V. P.; Sridhar, R; Rao, K. R.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4581.

1.4 Aplicação de ondas ultrassônicas na química

1.4.1 Definição e história do ultrassom

O ultrassom é definido como ondas sonoras de frequências que estão acima de 20 kHz e podem chegar até 100 MHz. Em processos químicos utiliza-se geralmente frequências que variam de 20 kHz a 100 kHz, sendo essas frequências comumente geradas em equipamentos de laboratório (**Figura 03**). Porém, pesquisas recentes do emprego do ultrassom em processos químicos já mostram a utilização de uma faixa de frequências mais ampla. As frequências acima de 1 MHz até 10 MHz são empregadas em diagnósticos médicos e correspondem a faixa de alta frequência. As frequências de ondas ultrassônicas são maiores que as perceptíveis pelo ouvido humano que estão na faixa de 20 Hz a 18 kHz.^{41,42}

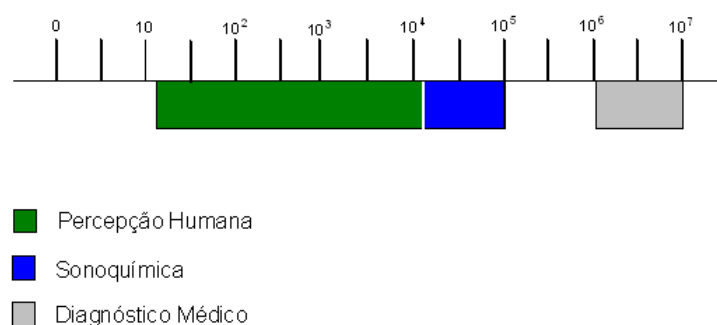


Figura 03 - Representação da faixa de frequências do ultrassom em Hz.

Embora o campo do ultrassom tenha sido estabelecido em 1880 com a descoberta do efeito piezoelétrico por Marie Curie, a primeira aplicação comercial de ultrassom apareceu somente em 1917 com Langevin, que desenvolveu uma técnica utilizada na detecção de “icebergs”. Esse trabalho foi motivado por um concurso organizado em 1912 para evitar a repetição da catástrofe que aconteceu com o Titanic. A técnica consistia na emissão de um pulso ultrassônico da quilha de um barco ao fundo do mar, sendo a onda

⁴¹ Dehghani, M. H.; Mahvi, A. H.; Jahed, G. R.; Sheikhi, R. G. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* **2007**, 8, 493.

⁴² Mason, T. J.; Lorimer, J. P. Em *Applied Sonochemistry: The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*, Wiley-VCH: Weinheim, 2002, p.3.

refletida detectada por um detector também localizado na quilha do mesmo barco. O intervalo de tempo entre a emissão e o recebimento do pulso ultrassônico permitia a determinação da profundidade da região que estava sendo navegada.⁴³

Em 1950, com a comercialização dos primeiros geradores de ondas ultrassônicas, devido a maior compreensão do fenômeno em conjunto com os desenvolvimentos significativos realizados em circuitos eletrônicos, ocorreu uma rápida expansão da aplicação do ultrassom em processos químicos.⁴⁴

1.4.2 Características da onda sonora

Os parâmetros que caracterizam as ondas são: velocidade, comprimento de onda, a frequência e a amplitude (**Figura 04**).⁴⁵

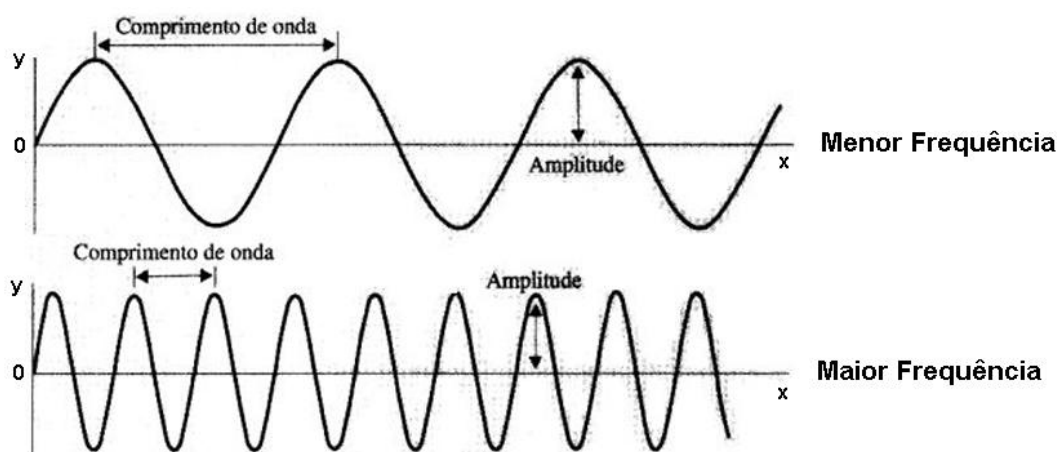


Figura 04 - Oscilação de uma onda sonora caracterizada pelo comprimento de onda, pela frequência e pela amplitude.

A velocidade é a rapidez de propagação de um som num meio e está relacionada com o comprimento de onda e com a frequência. Esta velocidade depende das propriedades físicas do meio em que as ondas se propagam.⁴⁵

⁴³ Lorimer, J. P.; Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 239.

⁴⁴ Barbosa, J. C.; Serra, A. A. *Quím. Nova* **1992**, 15, 302.

O comprimento de onda é a distância entre dois pontos correspondentes e consecutivos da mesma fase de uma onda, enquanto que a frequência é o número de ciclos completados na unidade de tempo, as frequências são medidas em Hertz (Hz), que corresponde a um ciclo por segundo.⁴⁵

A amplitude de uma onda é a magnitude máxima de oscilação alcançada em cada ciclo e está relacionada com a intensidade (potência) da onda.⁴⁵

1.4.3 Formação e efeito do fenômeno de cavitação ultrassônica

Os efeitos químicos do ultrassom não vêm de uma interação direta do som com as espécies moleculares, mas da alta energia gerada no interior do sistema. Como toda a energia do som, o ultrassom é propagado através de um movimento de compressão e dilatação das ondas induzidas nas moléculas do meio pelo qual ele passa. Em uma potência suficientemente elevada, o ciclo de compressão e dilatação pode exceder as forças de atração das moléculas do líquido e bolhas de cavitação irão se formar, crescendo ao longo de alguns ciclos. Como resultado, algumas bolhas sofrem expansão rápida para um tamanho instável, ocorrendo um colapso repentino. O colapso destas cavidades gera a energia necessária para promover o processo químico. Desta maneira, cada bolha de cavitação atua como um microreator localizado.⁴⁶

A determinação das temperaturas alcançadas durante o fenômeno de cavitação ainda é uma dificuldade experimental. As melhores estimativas experimentais atuais do *hot-spot* (local quente) apresentam condições de temperatura acima de 5273 °C, pressão de cerca de 1700 atm e tempo de duração de 100 ns, sendo que o tempo pode ser substancialmente menor do que o apresentado, com uma velocidade de aquecimento/resfriamento de aproximadamente 110 °C por segundo (**Figura 05**).^{44,46}

⁴⁵ (a) Biscegli, C. I. Conceitos da Física do Ultra-Som. Documento da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), Instrumentação Agropecuária, Ministério da Agricultura e do Abastecimento, São Carlos, SP, 2003. (b) Serway, R. A. Em *Física: Movimento Ondulatório e Termodinâmico*, LTC: Rio de Janeiro, 1992, 3ª Ed., v.2.

⁴⁶ Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 443.

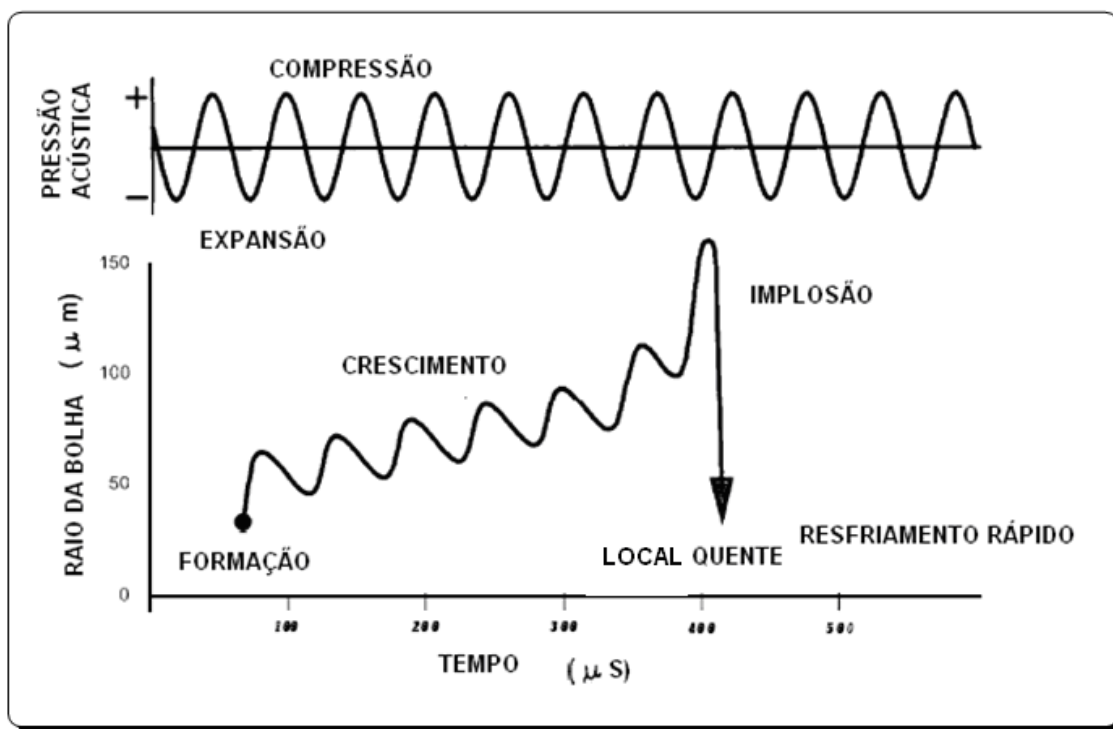


Figura 05 - Figura representando o fenômeno de cavitação.

As condições do meio (polaridade e pressão de vapor do solvente) afetam o crescimento e o colapso da cavidade, ou seja, a dinâmica do crescimento e do colapso da cavidade dependem do ambiente local.^{44,46}

1.4.4 Definição e emprego da sonoquímica

A sonoquímica é definida como um ramo da química que realiza reações na presença de ondas ultrassônicas, geralmente com frequências de 20 a 100 KHz, tendo em vista o fato desta ser a faixa de frequências comumente gerada em equipamentos comuns de laboratório.⁴⁶

A aplicação do ultrassom a processos químicos e a inúmeras inovações tecnológicas vem despertando o interesse de pesquisadores. Principalmente no desenvolvimento de tecnologias limpas em síntese orgânica, visando à substituição de

métodos clássicos.⁴⁷ O ultrassom vem ganhando aplicabilidade na química em vários processos, ou seja, catálise organometálica,⁴⁸ formação de compostos nitrogenados,⁴⁹ síntese de polímeros,⁵⁰ reações de oxidação⁵¹ e reações de redução.⁵²

De maneira geral, o uso da irradiação ultrassônica na química tem demonstrado por meio dos trabalhos publicados a diminuição do tempo das reações e o aumento dos rendimentos dos processos.⁵³

Para o emprego do ultrassom em processos químicos existem dois tipos de aparelhos geradores de ondas ultrassônicas: o *banho de ultrassom*, que é normalmente utilizado para limpeza de materiais e geralmente possui uma potência baixa que varia de 1 a 5 W e cujo emprego em síntese química é limitado devido a sua baixa eficiência (**Figura 06**) e a *sonda de ultrassom*, que é utilizada em processos de síntese orgânica, inorgânica e preparação de amostras (**Figura 07**).⁵⁴

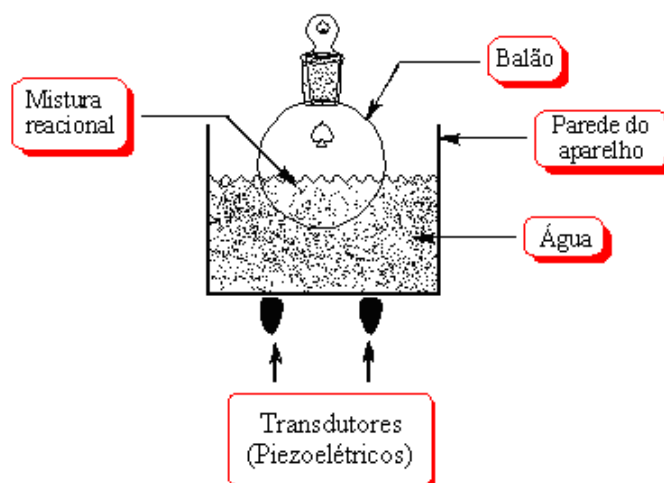


Figura 06 - Constituintes principais de um aparelho de banho ultrassônico.

⁴⁷ Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P.; *Ultra. Sonochem.* **2009**, *16*, 728.

⁴⁸ Polackova, V.; Hut'ka, M.; Toma, S. *Ultra. Sonochem.* **2005**, *12*, 99.

⁴⁹ Guzen, K. P.; Guarezemini, A. S.; Orfão, A. T. G.; Cella, R.; Pereira, C. M. P.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1845.

⁵⁰ Price, G. J. *Ultra. Sonochem.* **1996**, *3*, 229.

⁵¹ Seymour, J. D.; Wallace, H. C.; Gupta, R. B. *Ultra. Sonochem.* **1997**, *4*, 289.

⁵² Harada, H. *Ultra. Sonochem.* **1998**, *5*, 73.

⁵³ Venzke, D.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pizzuti, L.; Pereira, C. M. P. *Ultra. Sonochem.* **2011**, *18*, 370.

Os aparelhos ultrassônicos modernos que fazem uso da sonda, empregados em transformações químicas, são constituídos basicamente pelo *gerador de frequência*, que transmite um sinal elétrico ao *transdutor* (material pizoeletrico), que é frágil e por isso é normalmente mantido entre blocos de metal. O *transdutor* converte o sinal recebido em pulsos ultrassônicos transmitidos para a *sonda ultrassônica*, que fica submersa na *mistura reacional* como é mostrado na **Figura 07**. Este aparelho permite que a energia acústica seja introduzida diretamente no sistema, sendo mais eficiente do que o *banho de ultrassom*, quando estamos tratando de transformações químicas.⁵⁴



Figura 07 - Constituintes principais de um aparelho de ultrassom com sonda.

⁵⁴ Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 180.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Em linhas gerais este trabalho possui as seguintes metas:

- Desenvolver uma metodologia sintética para obtenção de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados, ambientalmente mais aceita, fazendo uso de água como solvente;
- Ampliar o estudo da sonoquímica em síntese orgânica.

2.2 Objetivos específicos

De maneira mais específica este trabalho possui as seguintes metas:

- Avaliar a possível redução do tempo de reação para a iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos pelo emprego de ultrassom.
- Sintetizar compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados fazendo uso de iodo, peróxido de hidrogênio 30% (m/v) e água como solvente empregando ultrassom;
- Realizar a caracterização física e espectroscópica dos compostos sintetizados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

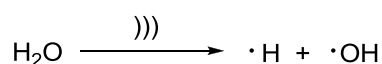
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Reação de iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos utilizando ultrassom

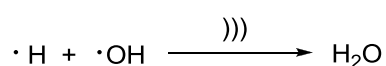
Tendo em vista o trabalho envolvendo a reação de iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos utilizando iodo e H₂O₂ 30% (m/v) em água a 50 °C por 24 h, desenvolvido por Gallo e colaboradores,⁵⁵ decidimos empregar ultrassom na realização de tais reações com o intuito de reduzir o tempo das transformações e aumentar os rendimentos das mesmas, visando à produção de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados, os quais podem ser considerados versáteis intermediários em química orgânica preparativa.

Tendo em mente o estudo onde Weissler⁵⁶ utilizou ultrassom para a formação de peróxido de hidrogênio pela recombinação dos radicais livres oriundos da água, como pode ser visto pelas equações químicas abaixo:

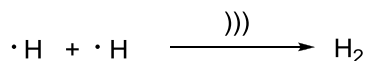
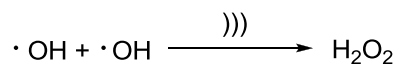
Decomposição da água em radicais hidrogênio e hidroxila:



Recombinação dos radicais regenerando água:



Recombinação dos radicais de mesma espécie:



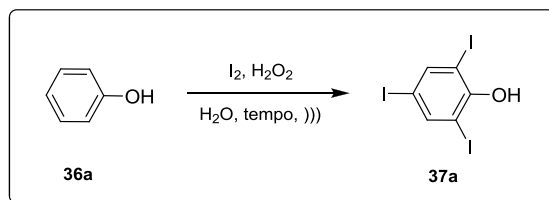
acreditou-se que a formação de peróxido de hidrogênio proveniente da aplicação de ondas ultrassônicas na água seria relevante para nossa reação (**Tabela 2**). Desta maneira, buscou-

⁵⁵ Gallo, R. D. C.; Ferreira, I. M.; Raminelli, C. Iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos promovida por iodo e peróxido de hidrogênio em água: Um balanço entre economia atômica e altos rendimentos. 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Florianópolis, SC, 2011.

⁵⁶ Weissler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *171*, 1007.

se realizar a síntese do composto **37a** na ausência de peróxido de hidrogênio (**experimento 1**). No entanto, sem a presença do agente oxidante o composto **37a** não foi obtido, mesmo após 360 min de sonicação (**experimento 1**).

Tabela 2 Otimização da síntese de 2,4,6-triodofenol (**37a**).^a



Experimento	I ₂ (equiv.)	H ₂ O ₂ (equiv.)	Tempo (min)	Rendimento isolado (%)
1	2	0	360	0
2	2	2	60	43
3	2	4	60	74

^aCondições reacionais: 2 mmol de fenol (**36a**), 30% (m/v) e 10 mL de água foram mantidos sob sonicação (20 kHz e 100 W) em período de tempo apresentado.

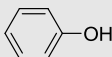
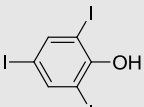
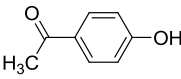
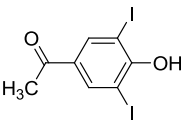
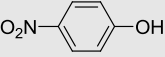
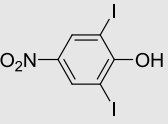
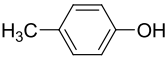
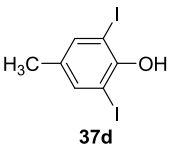
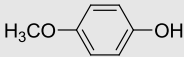
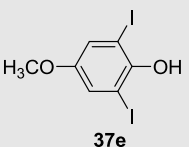
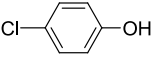
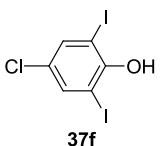
Quando fenol (**36a**) foi submetido à reação com 2 equivalentes de iodo e 2 equivalentes de peróxido de hidrogênio 30% (m/v), em água a temperatura ambiente sob sonicação por 60 min, o composto **37a** foi obtido em rendimento baixo de 43% (**Tabela 2**, **experimento 2**).

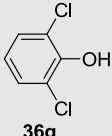
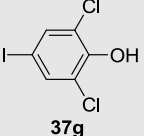
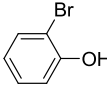
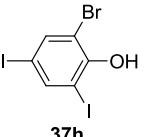
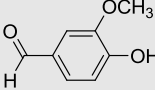
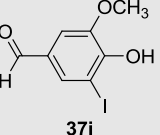
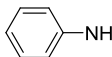
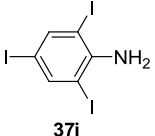
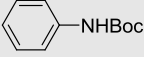
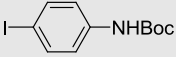
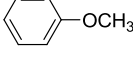
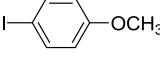
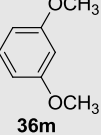
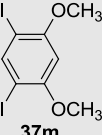
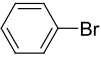
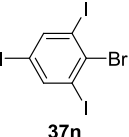

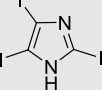


Na tentativa de preparar 2,4,6-triodofenol (**37a**) em melhor rendimento, decidimos realizar a reação com 2 equivalentes de I₂ e 4 equivalentes de H₂O₂ 30% (m/v) sob sonicação por 60 min. Desta maneira, ocorreu uma melhora significativa no rendimento da reação e o produto **37a** obtido em 74% de rendimento isolado (**experimento 3**). Este resultado mostra que a presença de excesso de H₂O₂ 30% (m/v) é um fator limitante para o sucesso da reação.


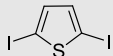
Em conformidade, decidimos explorar o alcance e as limitações da transformação empregando compostos aromáticos e heteroaromáticos (**36**), fazendo uso de I₂ e de H₂O₂

30% (m/v), em água como solvente, empregando ondas ultrassônicas, visando à formação de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados (**37**) em tempos de reação curtos e em rendimentos consideráveis. As quantidades de I₂ e de H₂O₂ 30% (m/v), bem como o tempo de reação e os respectivos rendimentos dos produtos iodados (**37**) são apresentados na **Tabela 03**.

Tabela 03 - Síntese de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados (**37**) fazendo uso de iodo e peróxido de hidrogênio em água utilizando ultrassom.^a

Experimento	Reagente aromático ou heteroaromático (36)	Produto aromático ou heteroaromático iodado (37)	Equivalentes I ₂ / H ₂ O ₂	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	 36a	 37a	2/4	60	74
2	 36b	 37b	1,5/3	45	97
3	 36c	 37c	1,5/3	45	quantitativo
4	 36d	 37d	1,5/3	60	40
5	 36e	 37e	1,5/3	360	0
6	 36f	 37f	1,5/3	45	90

7	 36g	 37g	1,5/3	45	97
8	 36h	 37h	1,5/3	60	96
9	 36i	 37i	1,5/3	30	quantitativo
10	 36j	 37j	2/4	60	91
11	 36k	 37k	2/4	75	95
12	 36l	 37l	2/4	90	quantitativo
13	 36m	 37m	1/2	45	quantitativo
14	 36n	 37n	2/4	360	0
15	 36o	 37o	2/4	30	95
16	 36p	 37p	2/4	90	70

17			2/4	75	85
	36q	37q			

^aCondições reacionais: 2 mmol do composto aromático ou heteroaromático (**36**), a quantidade indicada de I₂, a quantidade indicada de H₂O₂ 30% (m/v) e 10 mL de água foram mantidos sob sonicação (20 kHz e 100 W) por período de tempo apresentado.

Quando submetemos 4-hidroxiacetofenona (**36b**), que apresenta um grupo eletroretirador na posição *para* do anel aromático, à reação com 1,5 equivalentes de iodo e 3 equivalentes de peróxido de hidrogênio 30% (m/v) em água sob sonicação por 45 min, a 2,6-diiodo-4-hidroxiacetofenona (**37b**) foi obtida em ótimo rendimento isolado de 97% (**experimento 2**). No **experimento 3** deixamos o 4-nitrofenol (**36c**) reagir com 1,5 equivalentes de I₂ e 3 equivalentes de H₂O₂ 30% (m/v), usando água como solvente, sob sonicação (20 KHz e 100 W) por 45 min, sendo o produto **37c** formado em rendimento quantitativo (100%). Surpreendentemente mesmo com o 4-nitrofenol (**36c**), que possui um substituinte fortemente eletroretirador, a reação ocorreu satisfatoriamente.

No **experimento 4**, quando submetemos o composto 4-metilfenol (**36d**) à reação com iodo e peróxido de hidrogênio em água como solvente sob sonicação (20 KHz e 100 W) a temperatura ambiente por 60 min, o produto **37d** foi formado em rendimento de apenas 40%. Embora um estudo de CG/EM (**Figuras 08 a 10**) tenha sido realizado na tentativa de esclarecer a obtenção do composto **37d** em baixo rendimento isolado, foi apenas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) que fomos capazes de observar a formação de sub-produtos, que não foram isolados e identificados (**Figura 11**), justificando, desta maneira, o baixo rendimento para a reação de obtenção do 2,6-diiodo-4-metilfenol (**37d**).

Decidimos monitorar o **experimento 4** por CG/EM, realizando uma micro-extração a cada 15 min durante os 45 min de reação. Nos primeiros 15 minutos da transformação

referente ao **experimento 4** foi possível observar o 4-metilfenol (**36d**) (material de partida), correspondente ao **Pico 1 (Figura 08)**, em porcentagem de 11,7%. Identificou-se também o 2-iodo-4-metilfenol (**37r**) (produto monoiodado) em notável porcentagem de 50,0% (**Pico 2 (Figura 08)**) e, por fim, identificou-se o composto 2,6-diiodo-4-metilfenol (**37d**) (produto diiodado) em porcentagem de 38,1% (**Pico 3 (Figura 08)**).

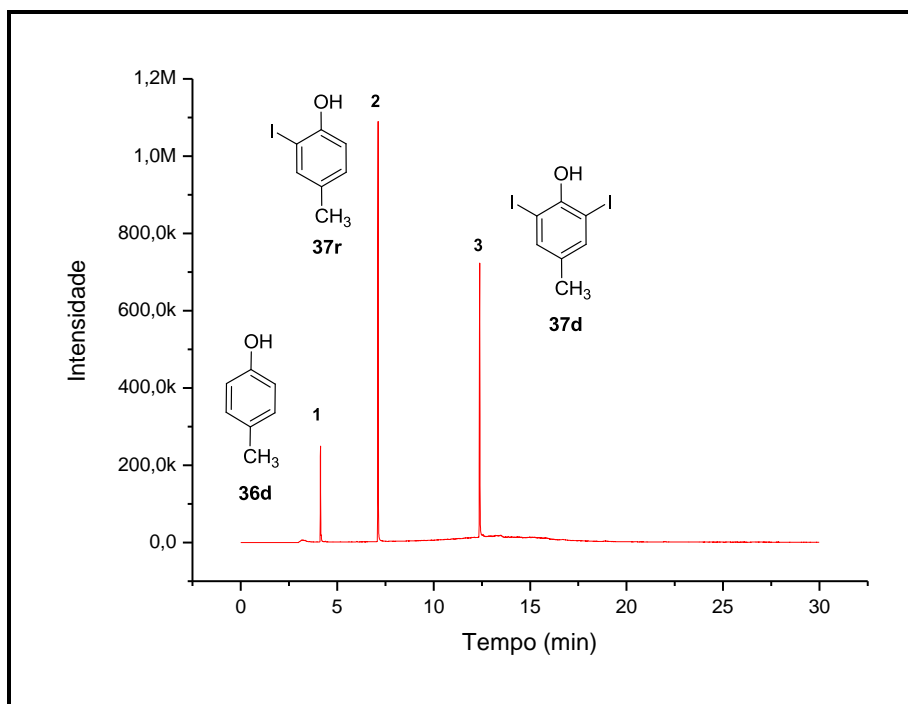


Figura 08 - Cromatograma obtido após a micro-extração da reação de iodação do 4-metilfenol (**36d**), fazendo uso de excessos de I_2 (1,5 equivalentes) e de H_2O_2 30% (3 equivalentes), usando água como solvente sob irradiação ultrassônica a temperatura ambiente, no tempo de 15 min.

Ainda com relação ao **experimento 4**, depois de 45 minutos de reação foi possível observar o desaparecimento quase total do 4-metilfenol (**36d**) (material de partida), **Pico 1 (Figura 09)**, o qual restou na mistura em uma porcentagem de apenas 0,3% (CG/EM). O 2-iodo-4-metilfenol (**37r**) (produto monoiodado) restou na mistura em porcentagem de 5,7% (CG/EM) (**Pico 2 (Figura 09)**). Por outro lado, o composto 2,6-diiodo-4-metilfenol

(**37d**) (produto diiodado) apareceu na mistura com porcentagem de 93,7% (CG/EM) (**Pico 3** (**Figura 09**)).

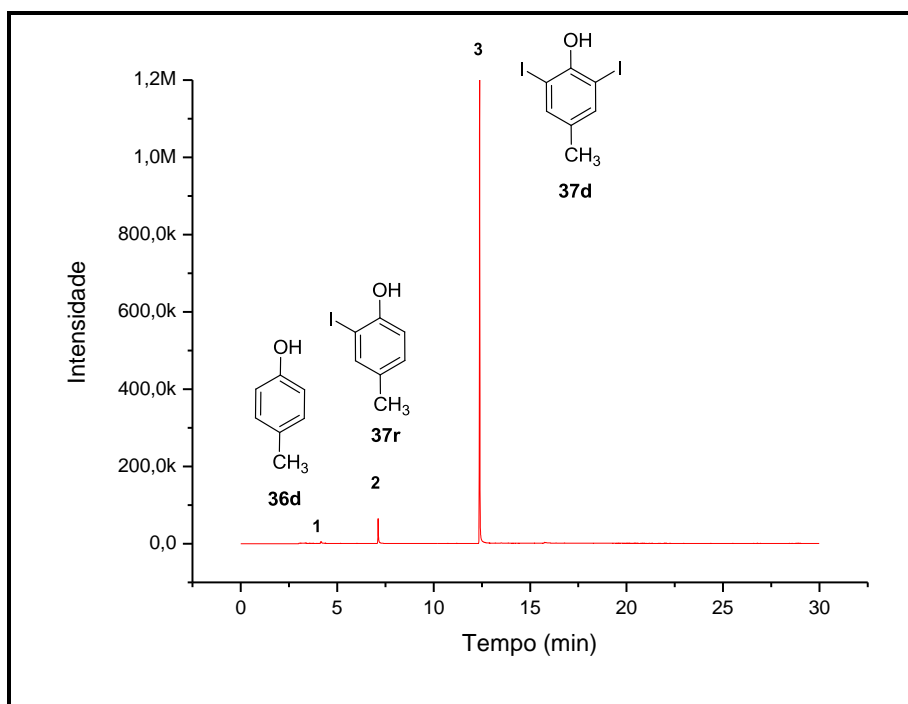


Figura 09 - Cromatograma obtido após a micro-extração da reação de iodação do 4-metilfenol (**36d**), fazendo uso de excessos de I_2 (1,5 equivalentes) e de H_2O_2 30% (3 equivalentes), usando água como solvente sob irradiação ultrassônica a temperatura ambiente, no tempo de 45 min.

Os espectros de massas obtidos por CG/EM para o 4-metilfenol (**36a**) (material de partida), para o 2-iodo-4-metilfenol (**37r**) (produto monoiodado) e para o 2,6-diiodo-4-metilfenol (**37d**) (produto diiodado) são apresentados na **Figura 10**.

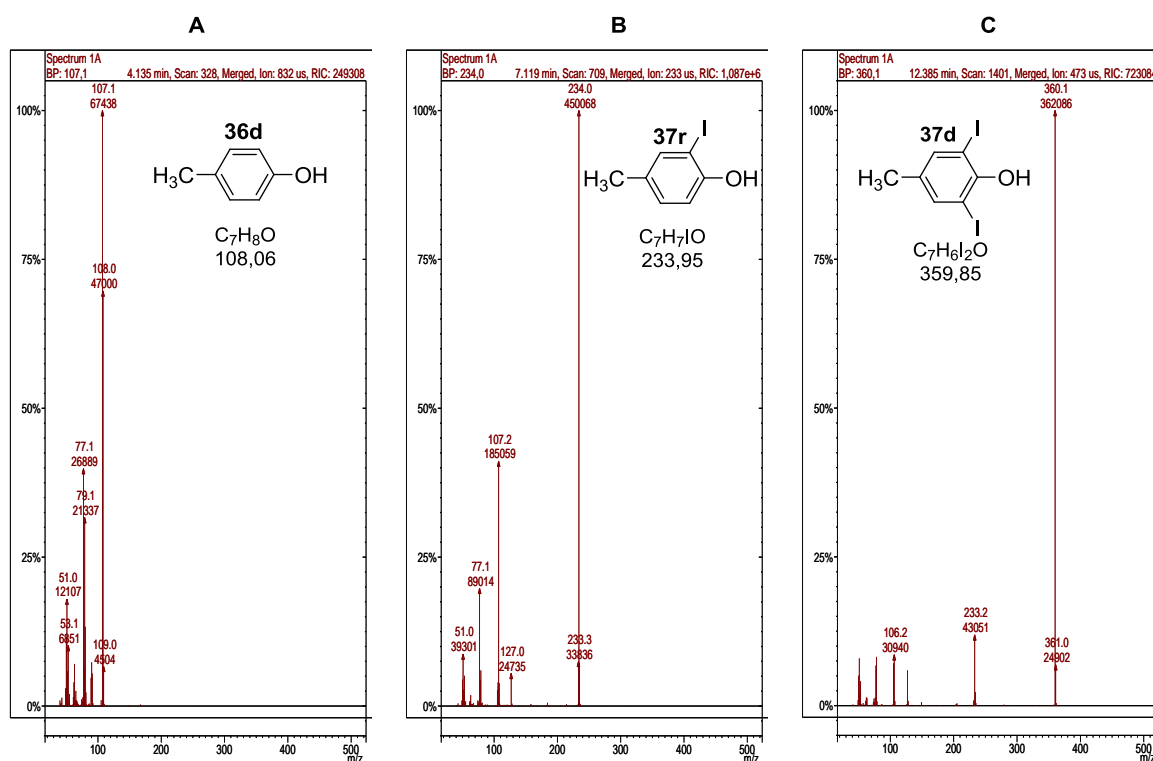


Figura 10 - Espectros de massas obtidos para o 4-metilfenol (**36d**) (espectro **A**), para o 2-iodo-4-metilfenol (**37r**) (espectro **B**) e para o 2,6-diiodo-4-metilfenol (**37d**) (espectro **C**).

A análise por CCD, usando sílica gel 60 como fase estacionária e hexano como eluente, ao final da reação de iodação do 4-metilfenol (**36d**), empregando iodo e peróxido de hidrogênio em água sob irradiação ultrassônica por 45 min, resultou no 2,6-diiodo-4-metilfenol (**37d**), bem como em substâncias ou misturas de substâncias que não foram isoladas e identificadas, justificando assim o baixo rendimento para a formação do composto **37d** (**Figura 11**).

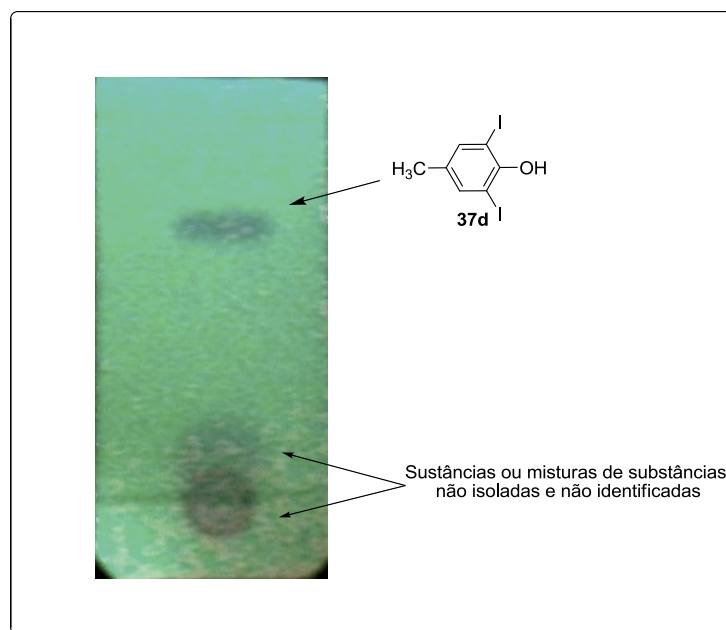


Figura 11 - Cromatografia em Camada Delgada (revelada em luz UV a 365 nm) da reação de iodação do 4-metilfenol (**36d**), fazendo uso de excessos de I_2 (1,5 equivalentes) e de H_2O_2 30% (3 equivalentes), usando água como solvente sob irradiação ultrassônica a temperatura ambiente, após 45 min de reação.

Quando 4-metóxfenol (**36e**) foi deixado reagir com 1,5 equivalentes de I_2 , 3 equivalentes de H_2O_2 , usando água como solvente, sob efeito de ondas ultrassônicas por 60 min, não ocorreu a formação do 2,6-diiodo-4-metoxifenol (**37e**) (**experimento 5**). Nesta transformação o material de partida foi consumido e ocorreu a formação de uma mistura de substâncias, dentre as quais identificamos a hidroquinona (**38**), como possível produto de redução do 4-metóxfenol (**36e**), empregando CG/EM e um padrão de hidroquinona, obtido comercialmente (**Figuras 12, 13 e 14**).

Inicialmente, monitoramos a reação por CG/EM, realizando uma micro-extração a cada 15 min durante uma hora de reação. Nos primeiros 15 min da reação do **experimento 5**, foi possível observar por CG/EM o material de partida **36e** (**Pico 2**) em porcentagem de 4,2% na mistura de reação. Adicionalmente, observamos um sinal (**Pico 3**) bastante intenso referente a uma substância desconhecida (**Figura 12**).

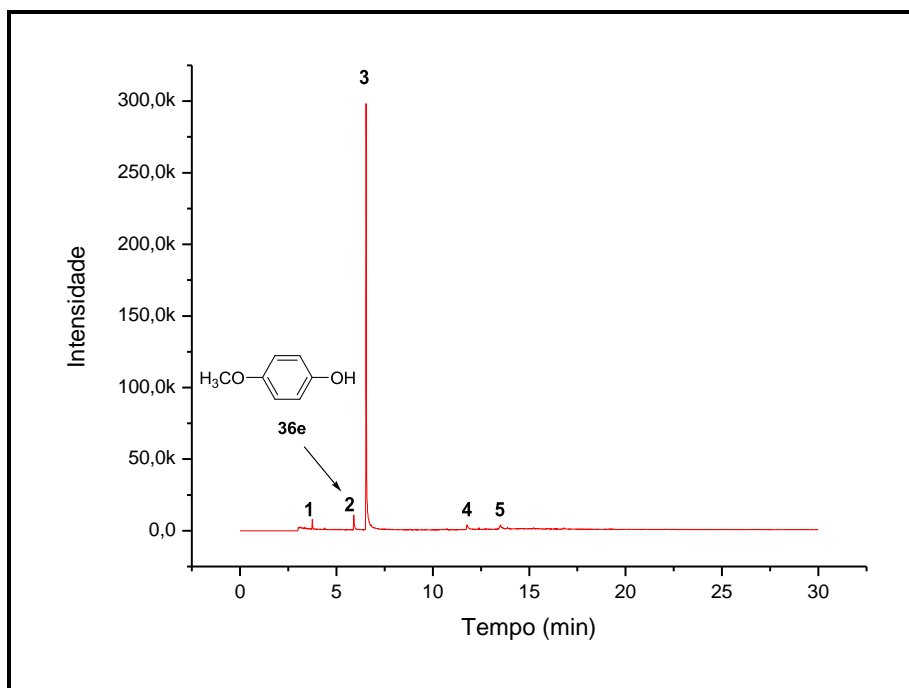


Figura 12 - Cromatograma obtido após a micro-extração da reação de iodação do 4-metoxifenol (**36e**), fazendo uso de excessos de I_2 (1,5 equivalentes) e de H_2O_2 30% (3 equivalentes), usando água como solvente sob irradiação ultrassônica a temperatura ambiente, no tempo de 15 min.

Depois de 60 min de reação, a análise de CG/EM, da transformação do **experimento 5**, não apresentou o sinal referente ao 4-metóxfenol (**36e**) (material de partida). A substância que resultou no **Pico 3** apareceu como produto principal (**Figura 13**).

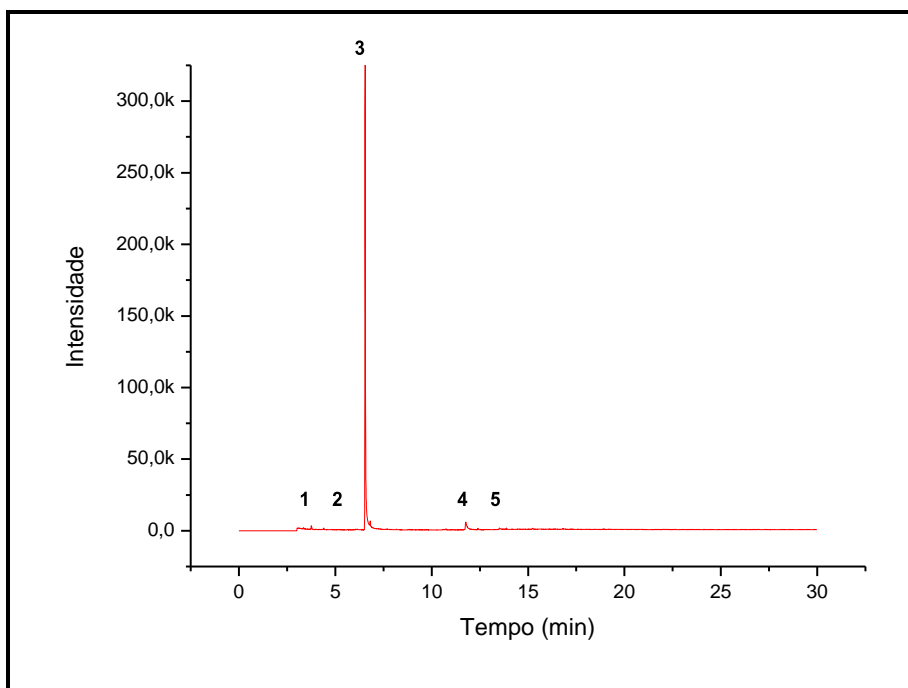


Figura 13 - Cromatograma obtido após a micro-extração da reação de iodação do 4-metoxifenol (**36e**), fazendo uso de excessos de I_2 (1,5 equivalentes) e de H_2O_2 30% (3 equivalentes), usando água como solvente sob irradiação ultrassônica a temperatura ambiente, no tempo de 60 min.

A substância referente ao **Pico 3** das **Figuras 12 e 13** foi purificada por cromatografia em coluna empregando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/dicloro metano (9:1) como eluente. Os dados do espectro de massas obtidos para tal substância foram os seguintes [m/z , (%): 111 (7,2), 110 (100,0), 81(42,9) e 53,1 (40,6) (**Figura 14** - Espectro **A**). Adicionalmente, a substância isolada apresentou o seguinte valor de faixa de fusão: 170-172 °C. Em conformidade, após compararmos o espectro de massas da substância obtida por meio da reação do **experimento 5** com o espectro de massas da hidroquinona comercial (**38**) [m/z , (%): 111 (7,6), 110 (100,0), 81(41,3) e 52,9 (38,0) (**Figura 14** - Espectro **B**), bem como os valores de ponto de fusão obtidos para o material isolado da reação do **experimento 5** com o da hidroquinona comercial (**38**) (p.f.

literatura⁵⁷ 170 °C), foi possível deduzir que a reação do **experimento 5** conduziu à formação de hidroquinona (**38**).

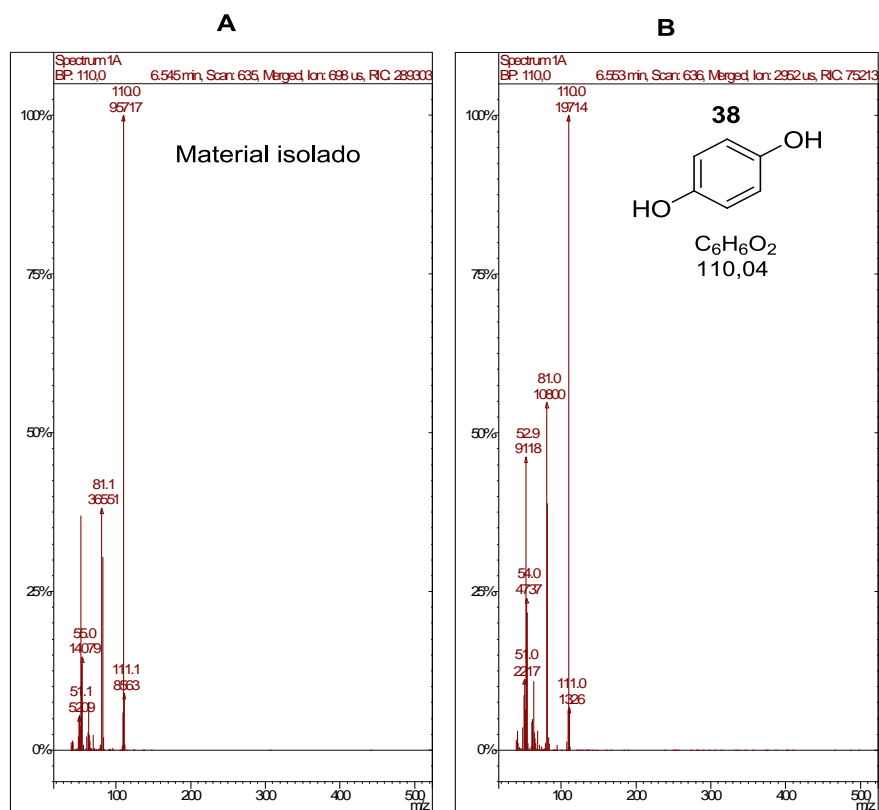


Figura 14 - Espectro **A**: Espectro de massas do material isolado (**Pico 3 - Figura 12**) (70 eV); Espectro **B**: Espectro de massas da hidroquinona comercial (**38**) (70 eV).

Ainda por meio dos experimentos de CG/EM fomos capazes de comparar os valores de tempo de retenção do material isolado (**experimento 5**) e do padrão de hidroquinona (**38**). Desta maneira, tais valores de tempos de retenção foram praticamente idênticos, ou seja, 6,545 min para o material isolado (**experimento 5**) e 6,553 minutos para o composto (**38**) (**Figura 15**).

⁵⁷ Stern, Robert; English, James, Jr.; Cassidy, Harold G. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5797.

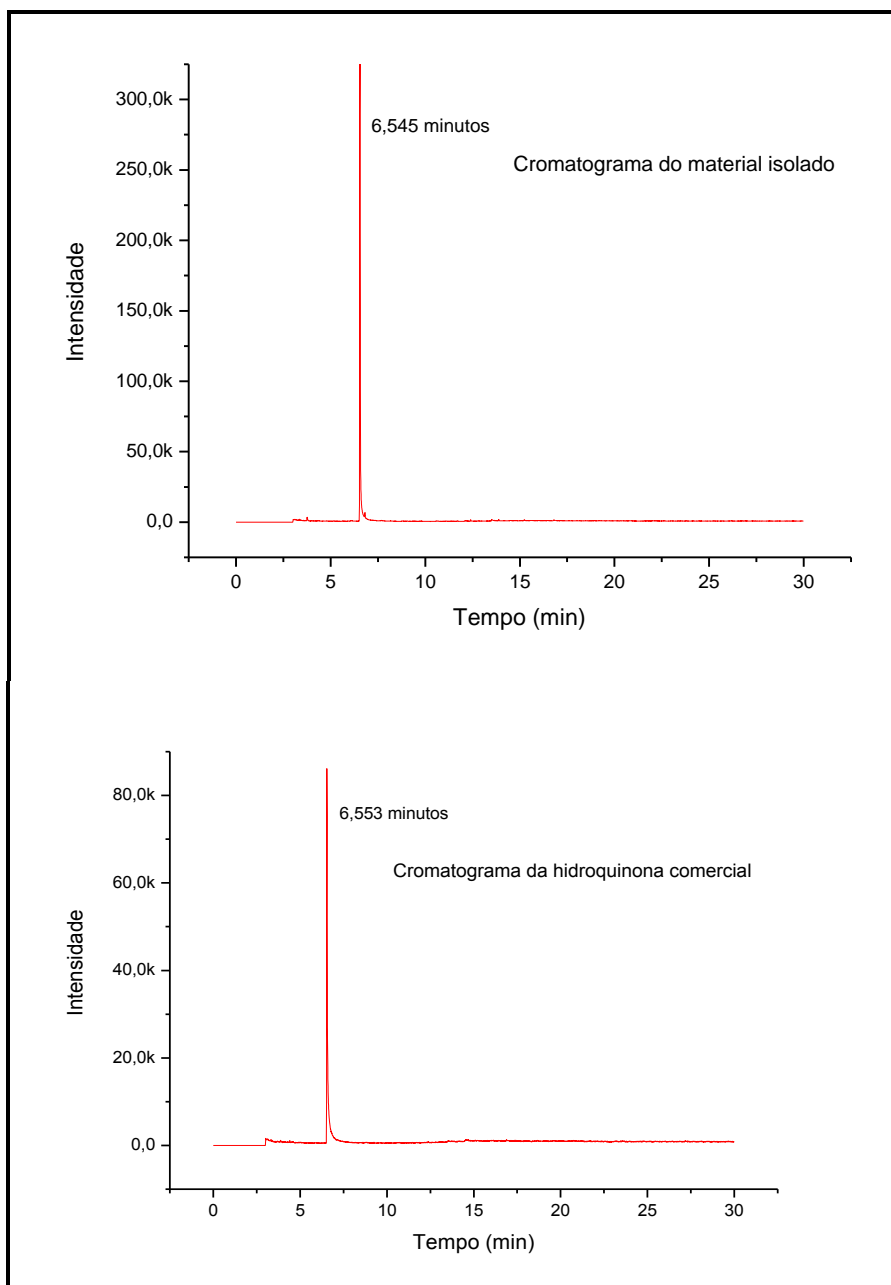


Figura 15 - Cromatograma do material isolado (**experimento 5**) com tempo de retenção de 6,545 minutos e cromatograma da hidroquinona comercial (**38**) com tempo de retenção de 6,553 minutos.

Adicionalmente, quando colocamos o composto **36e** para reagir com excessos de I_2 (1,5 equivalentes) e de H_2O_2 30% (m/v) (3 equivalentes) em água a temperatura ambiente por 24 h sob agitação, o material de partida foi consumido, mas novamente não observamos a formação do produto de interesse **37e**.²²

Quando os compostos **36f**, **36g** e **36h**, possuindo halogênios como substituintes, os quais são retiradores de elétrons do anel aromático por efeito indutivo, foram submetidos à reação com 1,5 equivalentes de I_2 e 3 equivalentes de H_2O_2 30% (m/v), empregando água como solvente, pelos períodos de sonicação indicados na **Tabela 03** (**experimentos 6, 7 e 8**), os produtos **37f**, **37g** e **37h** foram obtidos em ótimos rendimentos de 90, 97 e 96%, respectivamente.

A reação de iodação do composto 4-hidroxi-5-metoxibenzaldeído (**36i**), quando empregamos 0,75 equivalentes de iodo, 1,5 equivalentes de H_2O_2 e água como solvente sob sonicação por 45 min, resultou no produto de interesse 4-hidróxi-3-iodo-5-metoxibenzaldeído (**37i**) em 67% de rendimento. Assim na tentativa de sintetizar o produto **37i** em maior rendimento decidimos empregar 1,5 equivalentes de I_2 e 3 equivalentes de H_2O_2 em água sob efeito de ondas ultrassônicas por 45 min. Desta maneira, o produto de interesse **37i** foi obtido em rendimento quantitativo (**experimento 9**).

Ao colocar anilina (**36j**), que também apresenta um grupo substituinte doador de elétrons no anel aromático, para reagir com 2 equivalentes de I_2 na presença de 4 equivalentes de H_2O_2 30% (m/v), em água sob sonicação por 60 minutos, o produto 2,4,6-triiodoanilina (**37j**) foi formado em ótimo rendimento isolado de 91% (**experimento 10**). Vale mencionar que a diferença de eletronegatividade entre o nitrogênio e o carbono não é muito grande, assim o efeito de ressonância do grupo amino com o anel benzênico será mais pronunciado do que o efeito indutivo. Por outro lado, quando empregamos as mesmas condições reacionais apresentadas no **experimento 10** para a anilina protegida com Boc (*t*-BuOCO) (**36k**), deixando sob sonicação por 75 min, obtivemos exclusivamente o *tert*-butil-4-iodofenilcarbamato (**37k**) em rendimento de 95% (**experimento 11**). Esta reação é altamente seletiva com relação à formação do produto *para*-monoiodado **37k**, pois a proteção do grupo amino com Boc faz com que o par de elétrons de tal grupo fique deslocalizado por ressonância entre o anel benzênico e o grupo Boc, conferindo assim uma

menor reatividade frente à reação de substituição eletrofílica aromática. Adicionalmente, o volume do grupo Boc pode promover impedimento estérico nas posições *orto* do anel aromático, dificultando o ataque da espécie eletrofílica de iodo “I⁺” a estas posições.

Ao submetermos o composto **36l** à reação de iodação na presença de excesso de I₂ e de H₂O₂ 30% (m/v), em água como solvente, sob efeito de ondas ultrassônicas por 90 min, observamos a formação de um único produto mono iodado **37l** em rendimento quantitativo (100%) (**experimento 12**). A formação exclusiva do produto monoiodado **37l**, presumidamente, se deve ao impedimento estérico provocado pelo substituinte metoxila nas posições *orto* do anel aromático do material de partida **36l**.

Quando decidimos submeter 2,4-dimetoxibenzeno (**36m**) a 1,5 equivalentes de I₂ e 3 equivalentes de H₂O₂ 30% (m/v) em água sob sonicação por 45 min, o produto **37m** foi obtido em rendimento quantitativo (100%). Satisfatoriamente quando o mesmo composto **36m** foi submetido à reação com 1 equivalente de I₂ e 2 equivalentes de H₂O₂ 30% (m/v) em água utilizando ultrassom, o produto **37m** também foi formado com rendimento quantitativo (**experimento 13**). Essa diminuição nas quantidades de iodo e de peróxido de hidrogênio sem afetar o rendimento da reação, pode ser justificada pelo fato de que o 1,4-dimetoxibenzeno (**36m**) possui dois grupos fortemente doadores de elétrons para o anel aromático, resultando em uma maior reatividade frente à reação de substituição eletrofílica.

Deixando bromobenzeno (**36n**) reagir com 2 equivalentes de iodo e 4 equivalentes de peróxido de hidrogênio 30% (m/v), em água sob sonicação (20 kHz e 100W) por 360 min, o produto 2,4,6-triidobromobenzeno (**37n**) não foi obtido e o material de partida **36n** foi recuperado (**experimento 14**). Os grupos substituintes afetam tanto a reatividade quanto a orientação nas reações de substituição eletrofílicas aromáticas.⁵⁸ Desta maneira, uma vez que o bromo é mais eletronegativo que o carbono do anel aromático, ele retira elétrons do anel por efeito indutivo. Assim, de maneira geral, compostos aromáticos

⁵⁸ Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. Em *Química Orgânica*, LTC: Rio de Janeiro, 2001, 7ª Ed., v.1.

monossubstituídos com grupos que retiram elétrons do anel, por efeito indutivo e/ou por efeito de ressonância, não serão capazes de reagir com I₂ na presença de H₂O₂ 30% (m/v) em água, mesmo pela irradiação da reação por longos período de tempo, com ondas ultrassônicas de 20 kHz a 100W de potência.

Para a reação de iodação de compostos heteroaromáticos decidimos primeiramente submeter imidazol (**36o**) a 2 equivalentes de iodo e 4 equivalentes de peróxido de hidrogênio 30% (m/v) em água, sob sonicação a 20 KHz de frequência e 100 W de potência, por 30 min (**experimento 15**). Desta maneira, obtivemos o triiodoimidazol (**37o**) em ótimo rendimento de 95%. No entanto, quando empregamos o 1-tosil-imidazol (**36p**), fazendo uso das mesmas condições reacionais empregadas no **experimento 15**, porém mantendo a reação sob sonicação por 75 minutos, obtivemos o produto de monoiodação **37p** em bom rendimento de 75% (**experimento 16**). O prolongamento do tempo de reação é explicado pelo caráter eletroretirador do grupo tosila ligado ao imidazol. A estrutura proposta para o composto **37p** pode ser confirmada pelo seu espectro de RMN de ¹H (**Figura 16**).

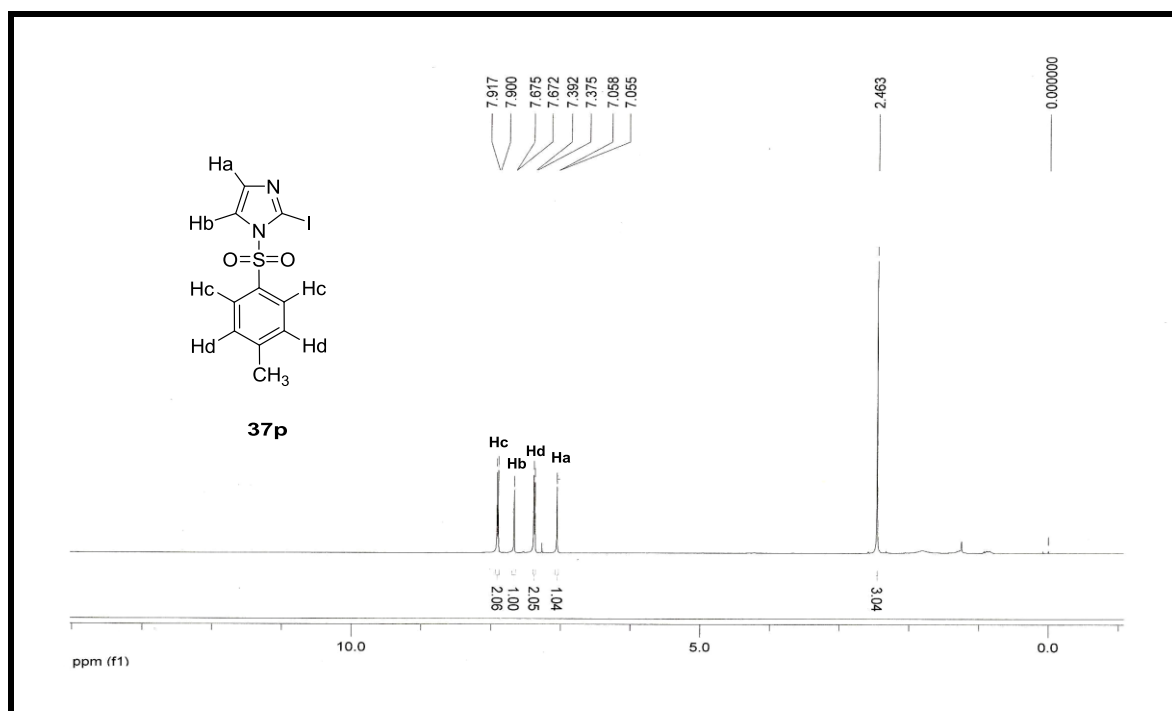


Figura 16 - Espectro de RMN de ¹H obtido para o composto **37p**.

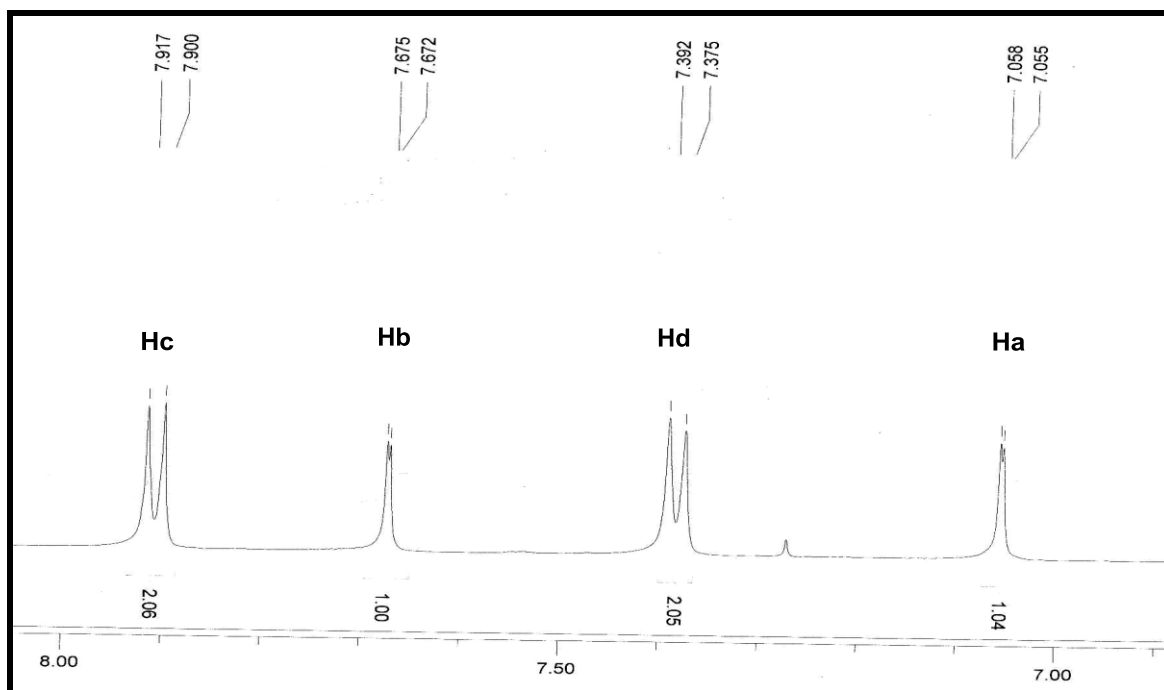


Figura 17 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **37p**.

O espectro apresentado na **Figura 16** indica a formação do composto **37p** (**Tabela 3, experimento 16**). Esta afirmação tem base no fato dos hidrogênio Ha e Hb apresentarem sinais do tipo duplete com constantes de acoplamento de 1,5 Hz. Estes valores estão de acordo com resultados previamente publicados na literatura para o mesmo composto.⁵⁹

Quando submetemos tiofeno (**36q**) à reação com 2 equivalentes de I_2 na presença de 4 equivalentes de H_2O_2 30% (m/v) em água sob sonicação por 75 min, 2,5-diiodotiofeno (**37q**) foi obtido em rendimento muito bom de 85% (**experimento 17**). A utilização de 2 equivalentes de I_2 e 4 equivalentes de H_2O_2 para a diiodação do tiofeno (**36q**) (**experimento 17**), pode ser justificada pelo fato da reação onde empregamos tiofeno (**36q**), 1,5 equivalentes de I_2 e 3 equivalentes de H_2O_2 levar à formação de uma mistura de 2,5-diiodotiofeno (**37q**) e de 2-iodotiofeno, a qual apresentou uma difícil separação por cromatografia em coluna. A **Figura 18** apresenta o espectro de RMN de ^1H para o composto **37q**.

⁵⁹ Murata, T. Morita, Y.; Yakiyama, Y.; Nishimura, Y.; Ise, T.; Shiomi, D.; Sato, K.; Takui, T.; Nakasuji, K. *Chem. Commun.* **2007**, 39, 4009.

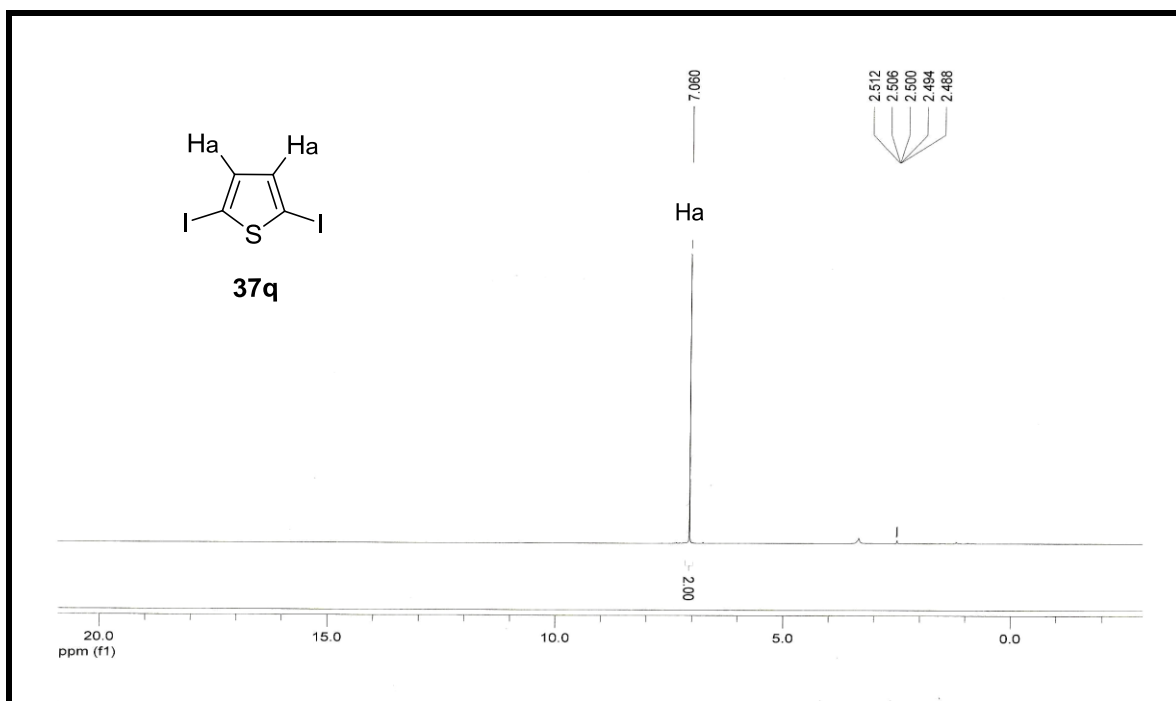


Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **37q**.

Como pode ser visto no espectro de RMN de ^1H para o composto **37q** (**Figura 18**), observamos somente um singlete referente a dois Ha em 7,06 ppm. O aparecimento de um único sinal resulta da alta simetria existente na molécula **37q**. O deslocamento químico observado para o singlete mencionado está de acordo com o valor previamente publicado na literatura para o mesmo composto.⁶⁰

No espectro de RMN de ^{13}C do produto **37q** (**Figura 19**) observamos um sinal em 79,4 ppm, referente aos carbonos em 3 e 4 (**Sinal 3 - Figura 18**). O espectro de RMN de ^{13}C do produto **37q** também apresentou um sinal em 138,9 ppm, referente aos carbonos número 2 e 5 (**Sinal 2 - Figura 19**). Os valores dos sinais de RMN de ^{13}C obtidos para o composto **37q** estão de acordo com os valores publicados na literatura para o mesmo composto.⁵⁹

⁶⁰ Cardolaccia, T.; Funston, A. M.; Kose, M. E.; Keller, J. M.; Miller, J. R.; Schanze, K. S. *J. of Physical Chemistry B* **2007**, 111, 10871.

Outro dado que nos leva a afirmar que a reação do tiofeno (**36q**) com 2 equivalentes de I_2 e 4 equivalentes de H_2O_2 em água sob irradiação ultrassônica, resultou na formação do composto **37q** é o valor da faixa de fusão obtida para tal composto (31-32 °C), tendo em mente que o valor da literatura para o ponto de fusão do mesmo composto é de 38 °C,⁶¹ e que o valor da literatura para o ponto de fusão do isômero 3,4-diiodotiofeno é de -10 °C.⁶²

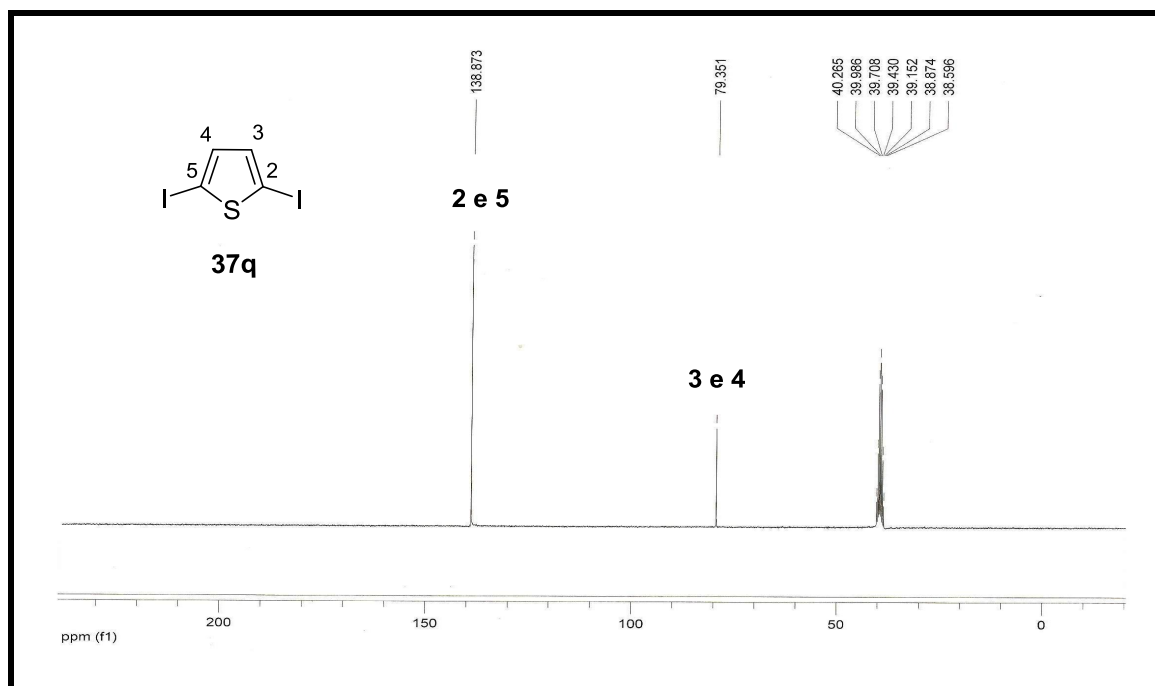


Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **37q**.

3.2 Caracterização dos compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados

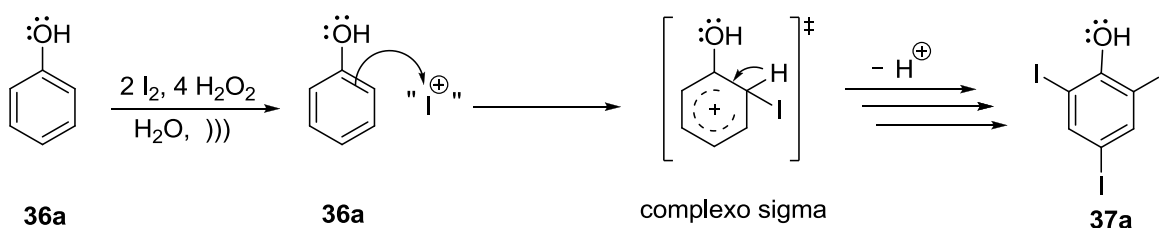
As substâncias sintetizadas não são inéditas, contudo, foram identificadas e caracterizadas por seus pontos de fusão, bem como pelos seus espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN 1H e ^{13}C), pelos seus espectros na região do infravermelho (IV) e pelos seus espectros de massas (CG/EM).

⁶¹ Vaitiekunas, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1764.

⁶² Steinkopf, W. *Just. Liebigs Annalen.* **1937**, 527, 237.

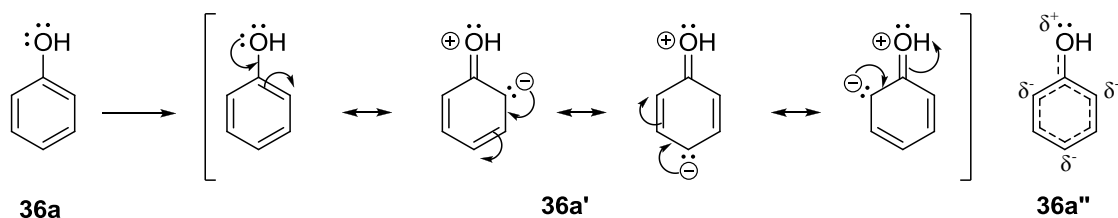
3.3 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos aromáticos e heteroaromáticos, fazendo uso de iodo molecular, H₂O₂ 30% (m/v) e água como solvente utilizando o ultrassom

Fazendo uso do fenol (**36a**) apresentamos uma proposta mecanística para a reação de formação dos compostos **37**, empregando I₂ e H₂O₂ em água sob irradiação ultrassônica (Esquema 11).



Esquema 11 - Mecanismo proposto para a síntese dos compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados **37**, fazendo uso de iodo molecular, H₂O₂ 30% (m/v) e água como solvente utilizando ultrassom.

Os compostos aromáticos e heteroaromáticos **36** possuem pares de elétrons deslocalizados no anel aromático. Desta maneira, podemos escrever estruturas canônicas de ressonância (**36a'**), as quais contribuem para o híbrido de ressonância (**36a''**) (Esquema 12).



Esquema 12 - A estrutura do fenol (**36a**), suas estruturas de ressonância (**36a'**) e a estrutura de seu híbrido de ressonância (**36a''**).

Presumivelmente, o H_2O_2 oxida o I_2 gerando uma espécie de “ I^+ ” no meio reacional, a qual sofrerá o ataque nucleofílico do composto aromático ou heteroaromático (**36**). As posições de entrada do iodo nos compostos **36** serão governadas pelas suas estruturas. De maneira geral, as espécies eletrofílicas entram nas posições mais ricas em elétrons das estruturas canônicas de ressonâncias (**36a'**), que correspondem às posições com maiores densidades eletrônicas dos híbridos de ressonância (**36a''**) (**Esquema 12**).

4 PARTE EXPERIMENTAL

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Solventes, reagentes e materiais utilizados

Os reagentes e solventes foram purificados quando necessário de acordo com a literatura.⁶³ As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60.

4.2. Equipamentos e software utilizados

5.2.1 Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear

Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro da marca Varian, modelo INOVA 300 (^1H a 300 MHz e ^{13}C a 75 MHz) e em um espectrômetro da marca Bruker, modelo DRX-500 (^1H a 500 MHz e ^{13}C a 125 MHz), ambos pertencentes à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP). Os espectros foram obtidos em DMSO- d_6 ou CDCl_3 e os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, utilizando o próprio solvente ou tetrametilsilano (TMS) como referência.

4.2.2 Cromatógrafo a Gás-Espectrômetro de Massas

Os espectros de massas foram obtidos por injeção em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas (CG/EM), marca Shimadzu, modelo GC-17A/MS-QP5050A, pertencente ao Laboratório de Síntese de Compostos de Selênio e Telúrio do IQ-USP ou em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas (CG/EM), marca Varian, modelo GC-431/MS-210, pertencente ao Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular da FACET-UFGD. Para a fragmentação dos compostos no espectrômetro de massas, os mesmos foram bombardeados com feixe de elétrons de 70 eV.

⁶³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, 1988.

4.2.3 Espectrômetro de Infravermelho-Transformada de Fourier

Os espectros de infravermelho (IV) foram realizados em espectrômetro de marca Bomem, modelo MB-100, operando em transformada de Fourier, pertencente à Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Os espectros foram obtidos na região de 4.000 a 400 cm^{-1} usando pastilhas de KBr ou NaCl.

4.2.4 Ultrassom

As reações foram realizadas em ultrassom de marca Sonics, modelo VC 505, com *probe* de titânio, operando em 20 KHz de frequência e 100 W de potência, pertencente ao Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular da FACET-UFGD.

4.2.5 Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão não corrigidos foram determinados em capilares fechados utilizando um aparelho da marca Instrutherm, modelo DF-3600, pertencente ao Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular da FACET-UFGD.

4.2.6 Software

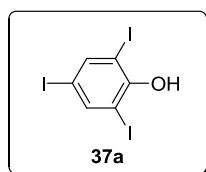
Os nomes dos compostos apresentados foram obtidos pelo software ChemBioDraw Ultra, versão 11.0.

4.3 Procedimento Geral de Síntese

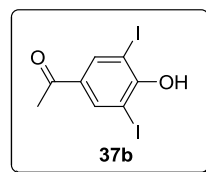
4.3.1 Procedimento geral para síntese dos compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados (37)

Em um *vial* de 20 mL pesou-se o composto aromático ou heteroaromático (2 mmol) e a quantidade indicada iodo (**Tabela 03**). Em seguida, adicionou-se água destilada (10

mL) e a quantidade indicada de peróxido de hidrogênio 30% (m/v) (**Tabela 03**). A mistura foi submetida ao processo de sonicação no ultrassom, programado para operar em 20kHz e 100 W. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada e a temperatura medida com termômetro a cada 15 min. Após o término da reação (**Tabela 03**), a mistura foi transferida para um funil de separação e lavada com uma solução saturada de tiosulfato de sódio (10 mL). A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL), seca com sulfato de magnésio e filtrada por filtração simples, sendo o solvente removido por rotaevaporação a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica gel 60 como fase estacionária e hexano como eluente, resultando no produto desejado (**37a-o**).



2,4,6-triodofenol (37a) (CAS número: **609-23-4**): rendimento: 0,6980 g (74%); eluente: hexano; sólido amarelado; p.f. 153-154 °C (p.f. lit.⁶⁴ 152-153 °C); RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 5,7 (s, 1H), 7,9 (s, 2H); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*6): 153,7, 146,4, 83,3; 83,2 IV (KBr, cm⁻¹) 3439, 3053, 1434, 1369, 1136, 533; CG/EM [*m/z*, (%): 472 (100,0), 218 (8,3), 127 (7,3).

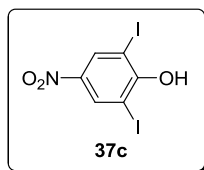


1-(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)etanona (37b) (CAS número: **7191-55-1**): rendimento: 0,3769 g (97%); eluente: hexano; sólido esbranquiçado; p.f. 175-177 °C (p.f. lit.⁶⁵ 173 °C); RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 10,38 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 2,50 (s, 3H); RMN de

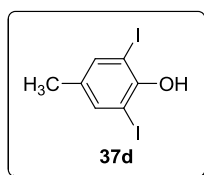
⁶⁴ Moorthy, J. N.; Senapati, K.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6287.

⁶⁵ Sapountzis, I.; Dube, H.; Lewis, R.; Gommermann, N.; Knochel, P.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2445.

^{13}C (125 MHz DMSO-*d*₆): δ 194,3, 159,4, 139,4, 132,5, 86,0, 26,3; IR (KBr, cm^{-1}): 3141, 1666, 1525, 1355, 1233, 1121, 1070; CG/EM [m/z , (%)]: 388 (72,8), 373 (100), 345 (9,3), 207 (6,3).



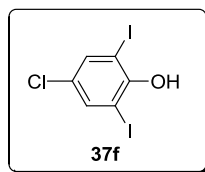
2,6-diiodo-4-nitrofenol (37c) (CAS número: **305-85-1**): rendimento: 0,6860 g, quantitativo (100%); eluente: diclorometano; sólido amarelado; p.f. 157-158 °C (p.f. lit.⁶⁶ 155-156 °C); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (s, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz CDCl_3): δ 163,1, 143,0, 136,2, 83,1; IR (KBr, cm^{-1}): 3375, 3077, 1504, 1399, 1317, 1230, 1116; CG/EM [m/z , (%)]: 391 (100), 361 (32), 345 (8,1), 218 (16,9), 127 (18,6).



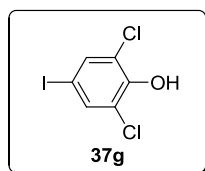
2,6-diiodo-4-metilenol (37d) (CAS número: **2432-18-0**): rendimento: 0,287 g (40%): eluente: hexano, sólido esbranquiçado, p.f. 53-54 °C (p.f. lit.⁶⁷ 55-56 °C); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,22 (s, 3H), 5,57 (s, 1H), 7,49 (d, J 0,6 Hz, 2H); RMN de ^{13}C (75 MHz CDCl_3): 151,4, 139,6, 133,9, 81,9, 19,3; IR (KBr, cm^{-1}): 3448, 1542, 1456, 1148, 852; CG/EM [m/z , (%)]: 360 (100), 233 (10,3), 105 (6,7).

⁶⁶ Watanabe, M.; Fujisaki, S.; Okamoto, T. *Chem. Lett.* **1988**, 5, 795.

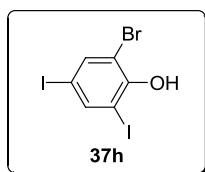
⁶⁷ Venkateshwarlu, G. *Helvetica Chimica Acta.* **2010**, 93, 345.



4-cloro-2,6-diclorofenol (37f) (CAS número: **15459-50-4**): rendimento: 0,342 g (90%); eluente: hexano/diclorometano (1/1); sólido amarronzado, p.f. 104-106 °C (p.f. lit.⁶⁸ 107-108 °C); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (s, 2H), 5,71 (s, 1H); RMN de ¹³C (75 MHz CDCl₃): 152,7, 138,2, 126,7, 81,7; IR (KBr, cm⁻¹): 3455, 3068, 1440, 1306, 1145, 857, 700; CG/EM [*m/z*, (%)]: 380 (100), 382 (34,4), 253 (2,8), 255 (0,9), 126 (20,9), 127 (12,8), 128 (7,7).



2,6-dicloro-4-iodofenol (37g) (CAS número: **34074-22-1**): rendimento: 0,280 g (97%); eluente: hexano/acetato de etila (1/1); sólido branco; p.f. 90-91 °C (p.f. lit.⁶⁹ 91-92 °C); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,42 (s, 1H), 7,67 (s, 2H); NMR de ¹³C (75 MHz DMSO-*d*₆): 149,8, 136,7, 124,0, 81,4; IR (KBr, cm⁻¹): 3378, 3065, 1468, 1457, 1384, 1236, 855; CG/EM [*m/z*, (%)]: 288 (100), 290 (63,1), 292 (10,7), 161 (17,9), 163 (11,6), 165 (2,1).



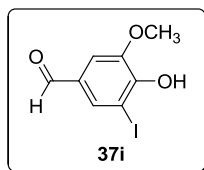
2-bromo-4,6-diiodofenol (37h) (CAS número: **89466-01-3**): rendimento: 0,816 g (96%); eluente: hexano/diclorometano (1/1); sólido branco, p.f. 125-127 °C (p.f. lit.⁷⁰ 128 °C); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,07 (s, 1H), 7,98 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J 2,0 Hz, 1H); NMR de ¹³C (75 MHz DMSO-*d*₆): 153,2, 145,1, 140,1, 111,5, 90,0, 83,8; IR

⁶⁸ Hunter, W. H.; Joyce, F. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1917**, 39, 2640.

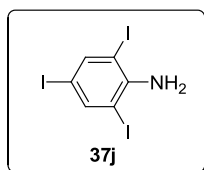
⁶⁹ Brazier, S. A.; McCombie, H.; *J. Chem. Soc., Trans.* **1912**, 101, 968.

⁷⁰ Brenans, P.; Yeu, K.; *Compt. Rend.* **1930**, 190, 1560.

(KBr, cm^{-1}): 3446, 3060, 1441, 1372, 1231, 1143, 857; CG/EM [m/z , (%)]: 426 (100.0), 424 (98.0), 268 (6,5), 297 (12.8), 170 (19.1), 127 (9.9).



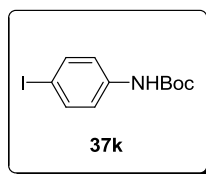
4-hidróxi-3-iodo-5-metoxibenzaldeído (37i) (CAS número: 438-36-8): rendimento: 0,556 g quantitativo (100%); eluente: diclorometano; sólido amarelado, p.f. 179-180 °C (p.f. lit.⁷¹ 179-181 °C); RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,7 (s, 1H), 7,8 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,4 (d, J 1,5 Hz, 1H), 8 (s, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): 189,9, 129,7, 134,6, 84,1, 152,4, 147,2, 110,1, 56,1; IR (KBr, cm^{-1}): 3065, 1468, 1457, 1384, 1236, 855; CG/EM [m/z , (%)]: 278 (100), 235 (6,6), 135 (9,2).



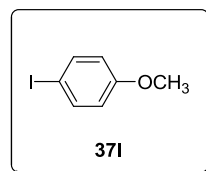
2,4,6-triiodoanilina (37j) (CAS número: 24154-37-8): rendimento: 0,4289 g (91%); eluente: hexano; sólido amarronzado, p.f. 175-176 °C (lit.⁷² 177-179 °C); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 5,2 (s, 1H), 7,9 (s, 2H); RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6): 78,6, 82,7, 145,2, 146,9; IR (KBr, cm^{-1}): 3395, 3294, 1605, 1436, 860, 536; CG/EM [m/z , (%)]: 471 (100,0), 344 (12,5), 217 (7,3).

⁷¹ Bang, H. B. *Synthetic. Commun.* **2009**, 39, 506.

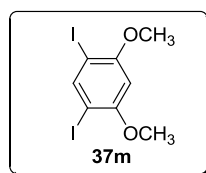
⁷² Moorthy, J. N. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6287.



terc-butil 4-iodofenilcarbamato (37k) (CAS número: **159217-89-7**): rendimento: 0,606 g (91%); eluente: hexano/acetato de etila (10/1); sólido esbranquiçado; p.f. 134-136 °C (p.f. lit.⁷³ 143-147 °C); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,5 (s, 1H), 7,5 (dd, J= 8,7 Hz, 1H), 7,1 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 1,5 (s, 9H); RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃): 28,3, 80,9, 152,4, 138,2, 85,7; IR (KBr, cm⁻¹): 3385, 1704, 1586, 1513, 820, 600; CG/EM [*m/z*, (%)]: 319 (5,9), 219 (100,0), 127 (14,4), 263 (70).



1-iodo-4-metóxi benzeno (37l) (CAS número: **696-62-8**): rendimento: 0,468 g quantitativo (100%); eluente: diclorometano; sólido esbranquiçado, p.f. 41-42 °C (p.f. lit.⁷⁴ 43-45 °C); RMN de ¹H (300 MHz CDCl₃): δ 7,5 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,1 (d, J= 9,0, 2H), 3,8 (s, 3H); RMN de ¹³C (75 MHz CDCl₃): δ 159,4, 138,1, 116,3, 82,6, 55,3; IR (KBr, cm⁻¹): 1585, 1406, 1287, 1175, 806, 584; CG/EM [*m/z*, (%)]: 235 (100), 63 (11,7).

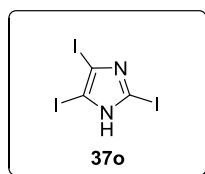


1,5-diiodo-2,4-dimetoxibenzeno (37m) (CAS número: **51560-17-9**): rendimento: 0,789 g quantitativo (100%); eluente: hexano; sólido levemente amarronzado, p.f. 198-199 °C (p.f.

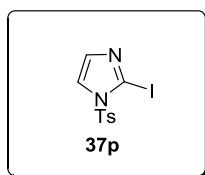
⁷³ Yokoyama, A.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3207.

⁷⁴ Pavlinac, J. J. *Chem. Soc.* **2006**, *71*, 1027.

lit.⁷⁵ 200-201 °C); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,0 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 3,9 (s, 6H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 159,6, 146,8, 95,8, 75,5, 56,5; IR (KBr, cm⁻¹): 1568, 1460, 1359, 1036, 1015, 654; CG/EM [*m/z*, (%)]: 390 (100,0).



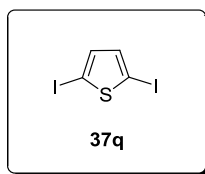
Triiodoimidazol (37o) (CAS número: **1746-25-4**): rendimento: 0,847 g (95%); eluente: diclorometano; sólido esbranquiçado; p.f. 180-183 °C (p.f. lit.⁷⁶ °C); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,3 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): 89.5; IR (KBr, cm⁻¹): 3421, 1804, 1508, 974, 656; CG/EM [*m/z*, (%)]: 446 (100,0), 319 (37,9), 127 (20,8), 129 (7,9).



2-iodo-1-tosil-imidazol (37p) (CAS número: **956704-70-4**): rendimento: 0,3132 g (90%); eluente: hexano/acetato de etila (50/1); sólido esbranquiçado; p.f. 140-142 °C (p.f. lit.⁵⁸ 140-141 °C) RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, J 6.5 Hz, 1H), 7,6 (d, J 2.0 Hz, 1H), 7,3 (d, J 6.5 Hz, 1H), 7,05 (d, J 2 Hz, 1H), 2,4 (s, 1H); RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): 21.7; 84.3, 123.3, 132.8, 146.6, 128.4, 130.1, 133.8, IR (KBr, cm⁻¹): 3439, 1383, 1078, 901, 810, 690, 581; CG/EM [*m/z*, (%)]: 91 (100,0), 349 (88,6), 155 (98,1), 65 (32).

⁷⁵ Kovalenko, S. V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2457.

⁷⁴ Iddon, B.; Lim, B. L. *J. Chem. Soc. Perk. T1*, **1983**, 4, 735.



2,5-diiodothiopheno (37q) (CAS número: **625-88-7**): rendimiento: 0,5712 g (85%); eluente: hexano; sólido amarronzado, p.f. 31-32 °C (p.f. lit.⁶⁰ 38 °C); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,1 (s, 2H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 79,4, 138,9; IR (KBr, cm⁻¹): 3077, 1520, 948, 784, 728, 454; CG/EM [*m/z*, (%)]: 336 (100,0), 127 (11,5), 82 (28,6).

5 CONCLUSÕES

5 CONCLUSÕES

A reação de iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos com I_2 e H_2O_2 30% em água como solvente, utilizando ultrassom a temperatura ambiente, resultou na formação de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados, facilmente isolados e purificados, em rendimentos que variaram de 40% a quantitativos.

Os tempos para as reações que resultaram nos compostos iodados de interesse empregando ultrassom variaram de 30 a 90 min, sendo consideravelmente menores se comparados com as reações para obtenção dos mesmos compostos empregando as mesmas condições reacionais, no entanto, sob agitação e aquecimento, as quais eram realizadas em 24 horas.⁴³

As substâncias sintetizadas não são inéditas, de qualquer maneira, foram identificadas e caracterizadas por seus valores de ponto de fusão não corrigidos, bem como pelas análises de seus espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN de 1H e de ^{13}C), pelas análises de seus espectros na região do infravermelho (IV) e pelas análises de seus espectros de massas (CG/EM).

Vale destacar que as condições reacionais empregadas na reação de iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos, que envolvem I_2 e H_2O_2 30% (m/v) em água como solvente, sendo promovidas por ultrassom a temperatura ambiente e em curtos períodos de tempo, podem ser consideradas ambientalmente mais aceitas, por ocorrerem com menor demanda de energia (sem longos tempos de reação sob aquecimento), por não fazerem uso de reagentes fortemente oxidantes e por empregarem água como solvente ambientalmente correto, não inflamável, inócuo e não poluente, justificando, desta maneira, a defesa de nossa dissertação de mestrado pelo Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental.

6 REFERÊNCIAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E. *Synthesis* **2002**, 1454.
2. Raminelli, C.; Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 12.
3. Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13112.
4. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int.* **2005**, 44, 4442.
5. Li, H. J.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 22, 5099.
6. Liang, B.; Dai, M.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 391.
7. Savarin, C.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2149.
8. Liu, J.; Deng, Y.; Wang, H.; Zhang, H.; Yu, G.; Li, Q.; Marder, T.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2661.
9. Souza, M. V. N. Em *Síntese Orgânica: Baseado em substâncias bioativas*, Campinas, SP, 2010, 1ª Ed.
10. (a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Em *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 2001, 1ª Ed. (b) Yu, S. B.; Watson, A. D. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 235.
11. Willians, D. A.; Lemke, T. L. Em *Foye's principles of medicinal chemistry*; Lippincott Willians & Wilkins: Filadélfia, **2002**, 5a Edição.
12. Romaldini, J. H.; Sgarbi, J. A.; Farah, C. S. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* **2004**, 48, 2004.
13. Maurer, M.; Heine, O.; Wolf, M.; Freyhardt, P.; Schnapauff, D.; Hamm, B.; *European Journal of Radiology* 80 (**2011**) 357–362.
14. Jereb, M.; Zupan, M.; Stavber, S. *Chem. Commun.* **2004**, 2614.
15. (a) Podgorsek, A.; Zupan, M.; Iskra, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8424. (b) Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. *Synthesis* **2008**, 1487.
16. Chaikovskii, V. K.; Filimonova, V. D.; Funka, A. A.; Skorokhodova, V. I.; Ogorodnikov, V. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 9, 1291.
17. Moorthy, J. N.; Senapati, K.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6287.
18. Castanet, A. S.; Colobert, F.; Broutin, P. E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 43, 5047.

19. Snégaroff K.; Komagawa S.; Chevallier, F.; Gros P. C.; Golhen, S.; Roisnel, T.; Uchiyama, M.; Mongin, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8191.
20. Benhida, R.; Blanchard, P.; Fourrey, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6849.
21. Murata, T.; Morita, Y.; Yakiyama, Y.; Nishimura, Y.; Ise, T.; Shiomi, D.; Sato, K.; Takui, T.; Nakasuji, K. *Chem. Commun.* **2007**, 4009.
22. Gallo, R. D. C.; Gebara, K. S.; Muzzi, R. M.; Raminelli, C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 770.
23. (a) Redasani, V. K.; Kumawat, V. S.; Kabra, R. P.; Kansagara, P.; Surana, S. J. *Int. J. ChemTech*, **2010**, *2*, 1856. (b) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123. (c) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
24. Prado, A. G. S. *Quim. Nova*, **2003**, *26*, 738.
25. Patete, J. M.; Peng, X.; Koenigsmann, C.; Xu, Y.; Karn, B.; Wong, S. S. *Green Chem.* **2011**, *13*, 482.
26. Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Prakash, B. V.; Ravindra, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7019.
27. Bertoti, A. R.; Netto-Ferreira, J. C. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 7.
28. Nagendrappa, G. *Resonance* 2002, *10*, 59.
29. Fulmer, D. A.; Shearouse, W. C.; Medonza, S. T.; Mack, J. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1821.
30. Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 660.
31. Prado, A. G. S. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 738.
32. Grieco, P. A. Em *Organic Synthesis in Water*, Thomson Science: New York, **1998**.
33. Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 102.
34. Eggelte, T. A.; Koning, H.; Huisman, H. O. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *29*, 2491.
35. Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.
36. Marchán, V.; Ortega, S.; Pulido, D.; Pedroso, E.; Grandas, A. *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 2.
37. Botella, L.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4360.

38. Dambacher, J.; Zhao, W.; El-Batta, A.; Anness, R.; Jiang, C. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4473.
39. Soleimani, E.; Khodaei, M. M.; Batooie, N.; Baghbanzadeh, M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 566.
40. Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Kumar, V. P.; Sridhar, R.; Rao, K. R.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4581.
41. Dehghani, M. H.; Mahvi, A. H.; Jahed, G. R.; Sheikhi, R. G. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* **2007**, *8*, 493.
42. Mason, T. J.; Lorimer, J. P. Em *Applied Sonochemistry: The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing*, Wiley-VCH: Weinheim, 2002, p.3.
43. Lorimer, J. P.; Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 239.
44. Barbosa, J. C.; Serra, A. A. *Quim. Nova* **1992**, *15*, 302.
45. (a) Biscegli, C. I. Conceitos da Física do Ultra-Som. Documento da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), Instrumentação Agropecuária, Ministério da Agricultura e do Abastecimento, São Carlos, SP, 2003. (b) Serway, R. A. Em *Física: Movimento Ondulatório e Termodinâmico*, LTC: Rio de Janeiro, 1992, 3ª Ed., v.2.
46. Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*.
47. Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P.; *Ultra. Sonochem.* **2009**, *16*, 728.
48. Polackova, V.; Hut'ka, M.; Toma, S. *Ultra. Sonochem.* **2005**, *12*, 99.
49. Guzen, K. P.; Guarezemini, A. S.; Orfão, A. T. G.; Cella, R.; Pereira, C. M. P.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1845.
50. Price, G. J. *Ultra. Sonochem.* **1996**, *3*, 229.
51. Seymour, J. D.; Wallace, H. C.; Gupta, R. B. *Ultra. Sonochem.* **1997**, *4*, 289.
52. Harada, H. *Ultra. Sonochem.* **1998**, *5*, 73.
53. Venzke, D.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pizzuti, L.; Pereira, C. M. P. *Ultra. Sonochem.* **2011**, *18*, 370.
54. Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180.

55. Gallo, R. D. C.; Ferreira, I. M.; Raminelli, C. Iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos promovida por iodo e peróxido de hidrogênio em água: Um balanço entre economia atômica e altos rendimentos. 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Florianópolis, SC, 2011.
56. Weissler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *171*, 1007.
57. Stern, Robert; English, James, Jr.; Cassidy, Harold G. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5797.
58. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. Em *Química Orgânica*, LTC: Rio de Janeiro, 2001, 7^a Ed., v.1.
59. Murata, T. *Chem. Commun.* **2007**, *39*, 4009
60. Vaitiekunas, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1764
61. Steinkopf, W. *Just. Liebigs Annalen.* **1937**, *527*, 237.
62. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, 1988.
63. Moorthy, J. N.; Senapati, K.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6287.
64. Sapountzis, I.; Dube, H.; Lewis, R.; Gommermann, N.; Knochel, P.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2445.
65. Watanabe, M.; Fujisaki, S.; Okamoto, T. *Chem. Lett.* **1988**, *5*, 795.
66. Venkateshwarlu, G. *Helvetica Chimica Acta.* **2010**, *93*, 345.
67. Hunter, W. H.; Joyce, F. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1917**, *39*, 2640.
68. Brazier, S. A.; McCombie, H.; *J. Chem. Soc., Trans.* **1912**, *101*, 968.
69. Brenans, P.; Yeu, K.; *Compt. Rend.* **1930**, *190*, 1560.
70. Bang, H. B. *Synthetic. Commun.* **2009**, *39*, 506.
71. Moorthy, J. N. Senapati, K.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6287.
72. Yokoyama, A.; Maruyama, T.; Tagami, K.; Masu, H.; Katagiri, K.; Azumaya, I.; Yokozawa, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3207.
73. Pavlinac, J.; Zupan, M.; Stavber, S. *J. Chem. Soc.* **2006**, *71*, 1027.
74. Kovalenko, S. V.; Peabody, S.; Manoharan, M.; Clark, R. J., Alabugin I.V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2457.

75. Iddon, B.; Lim, B. L. *J. Chem. Soc. Perk. T1*, **1983**, 4, 735.

7 ANEXOS

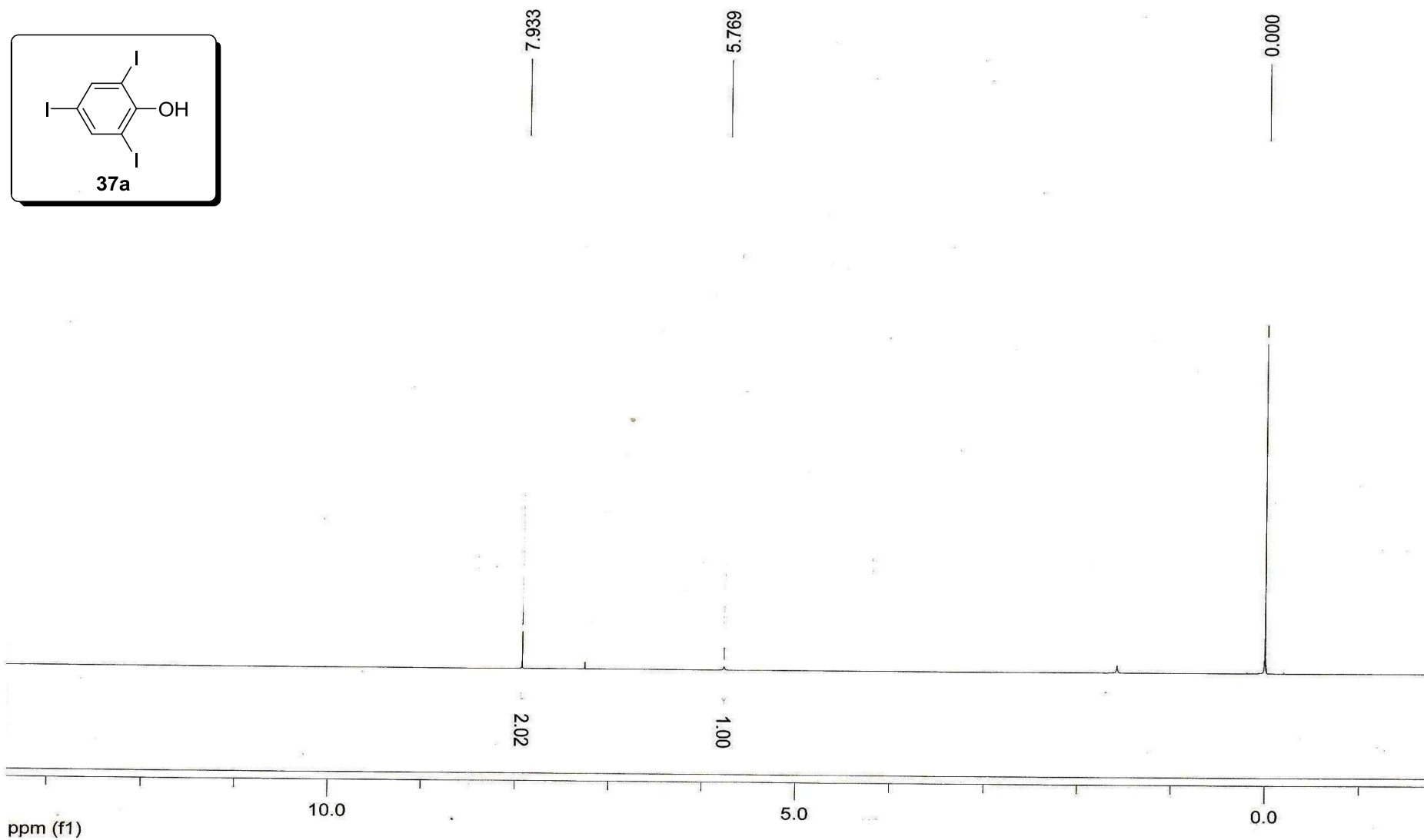


Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) do composto **37a**.

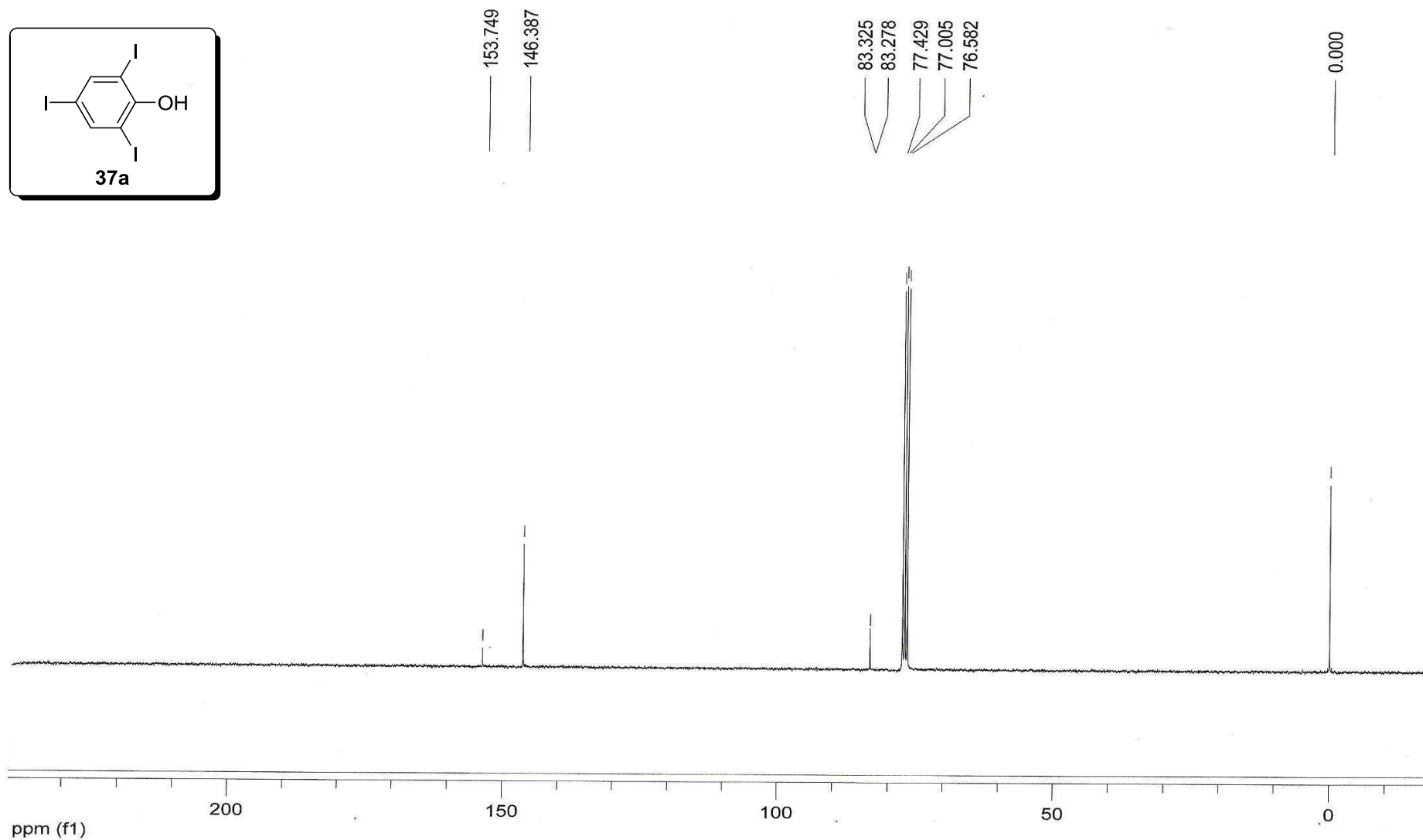


Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) do composto **37a**.

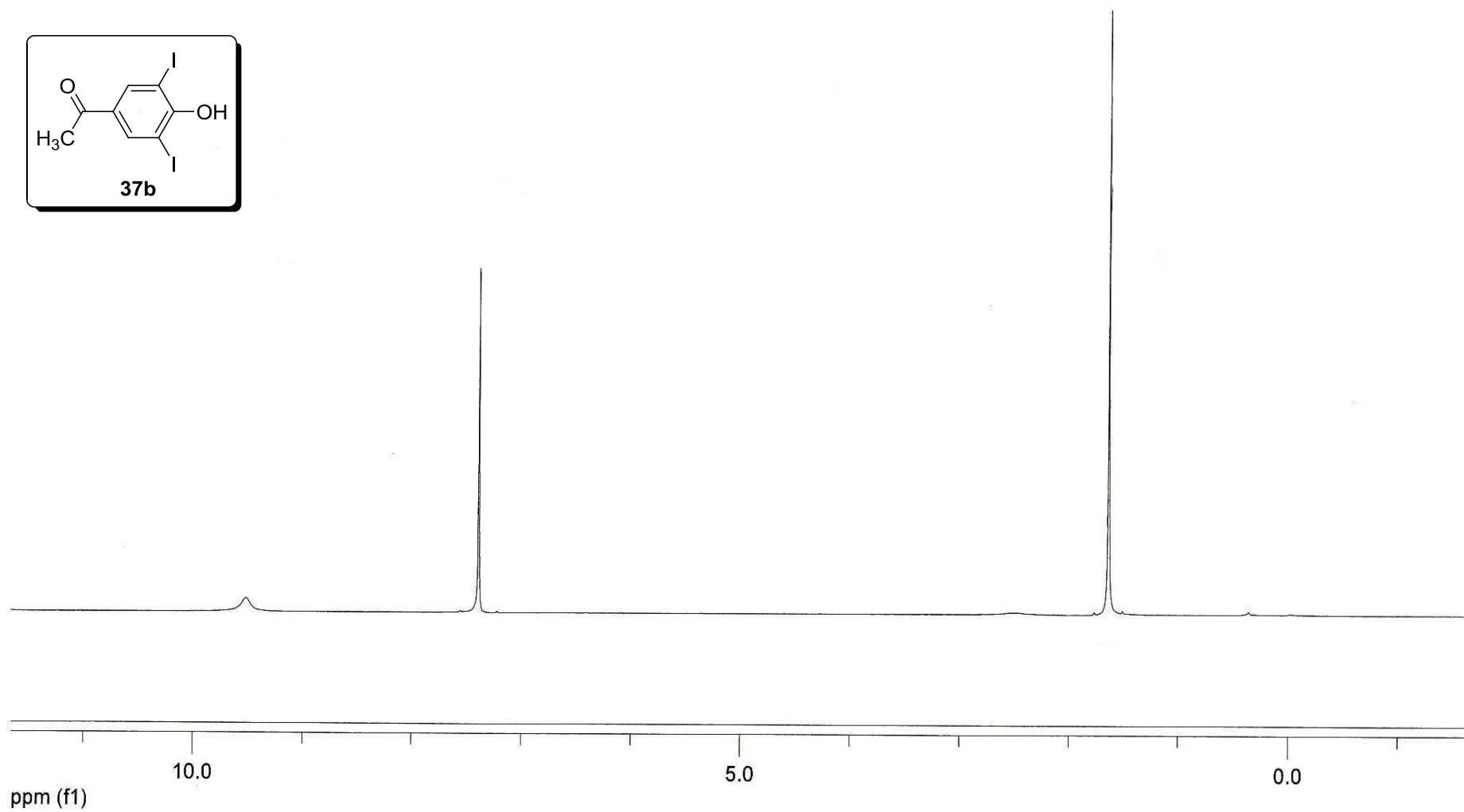


Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) do composto **37b**.

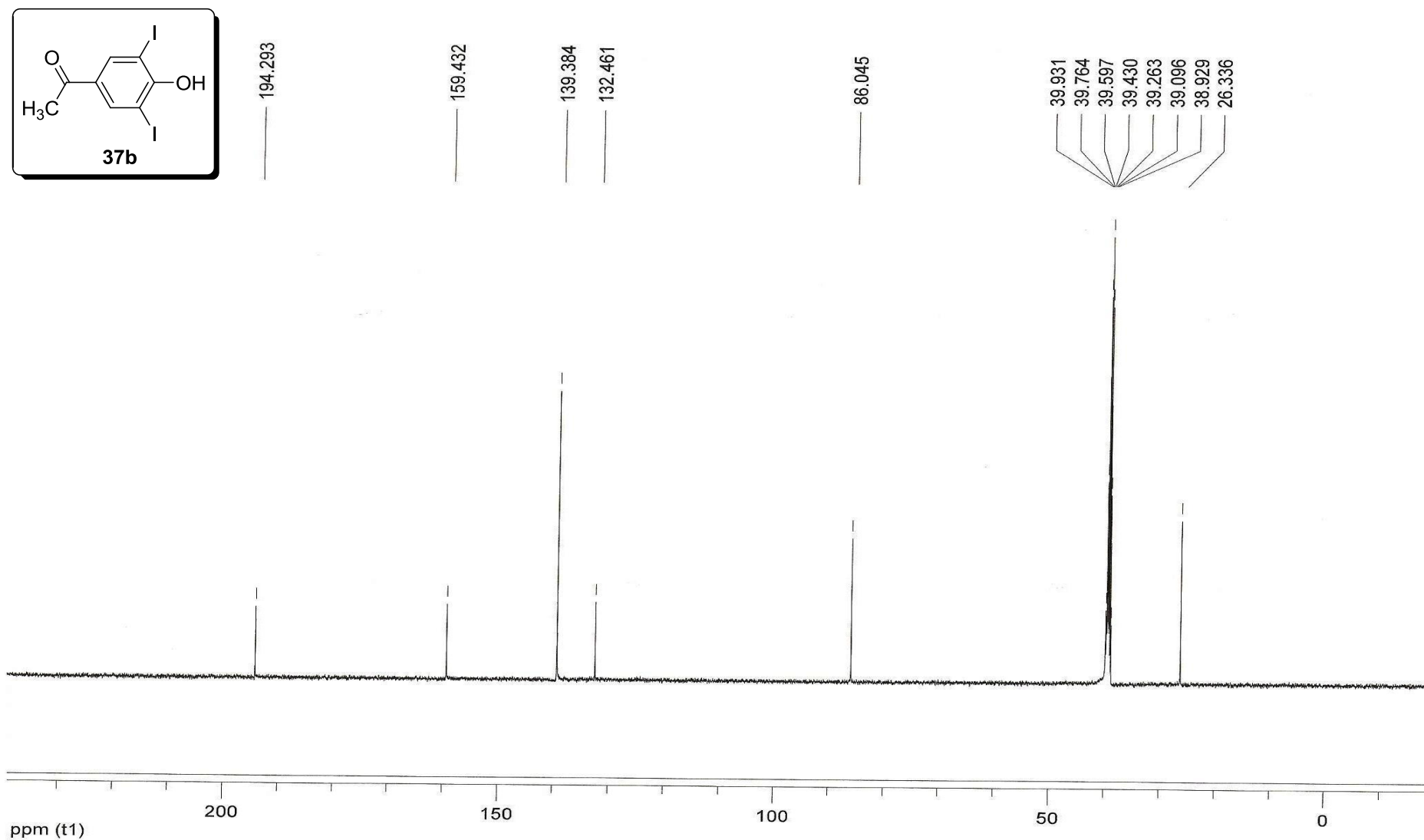


Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) do composto **37b**.

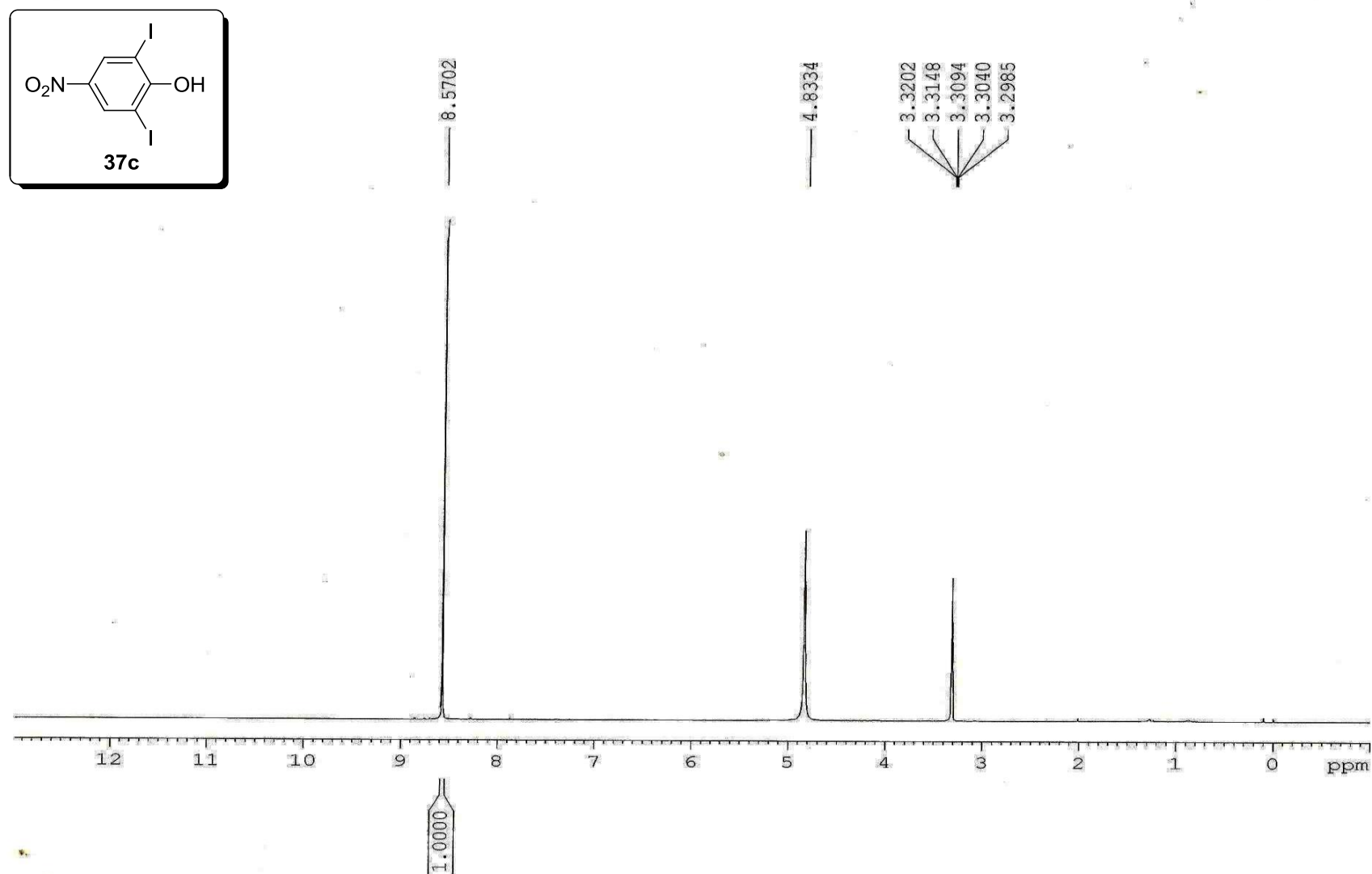


Figura 24 - Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **37c**.

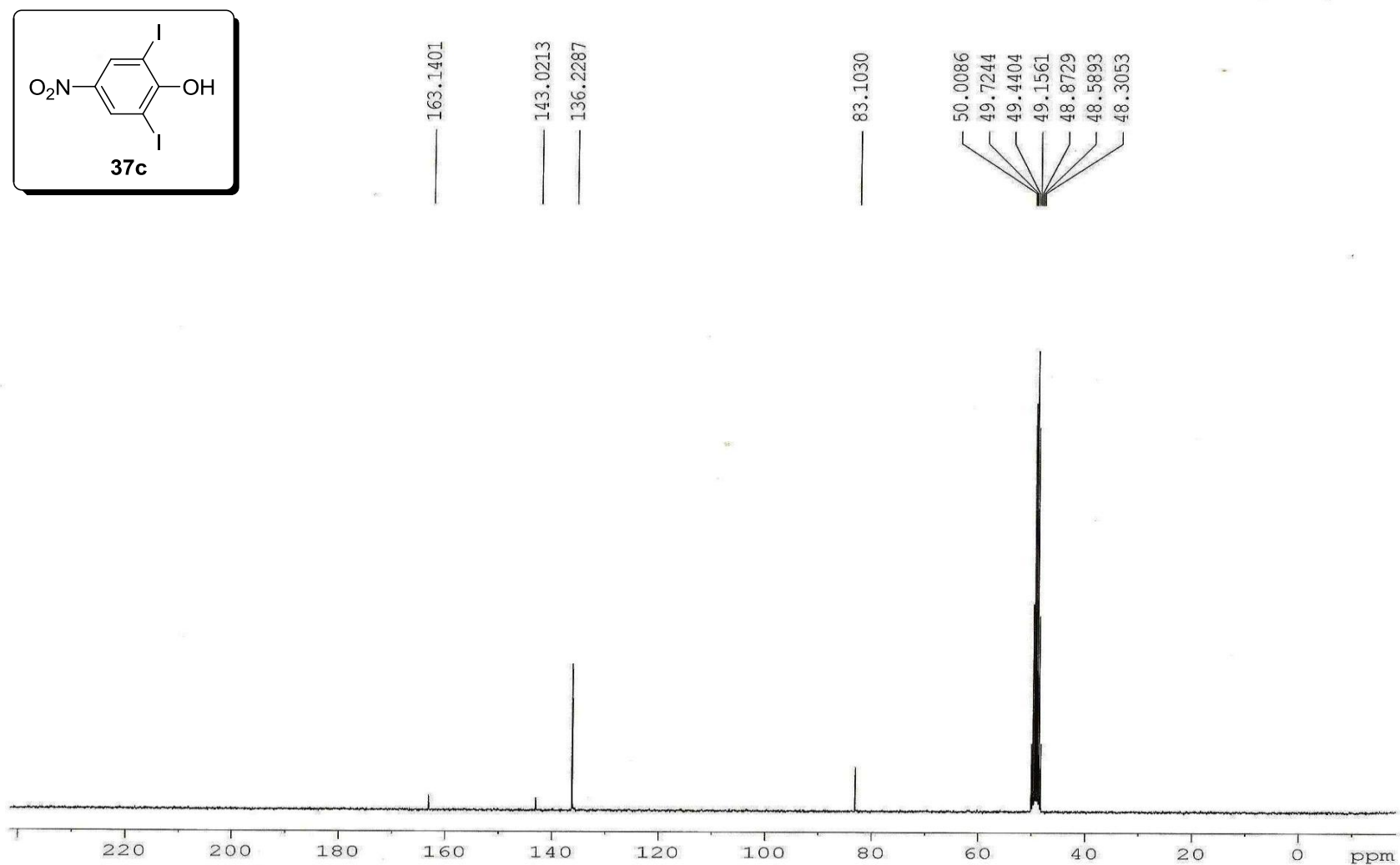


Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃) do composto **37c**.

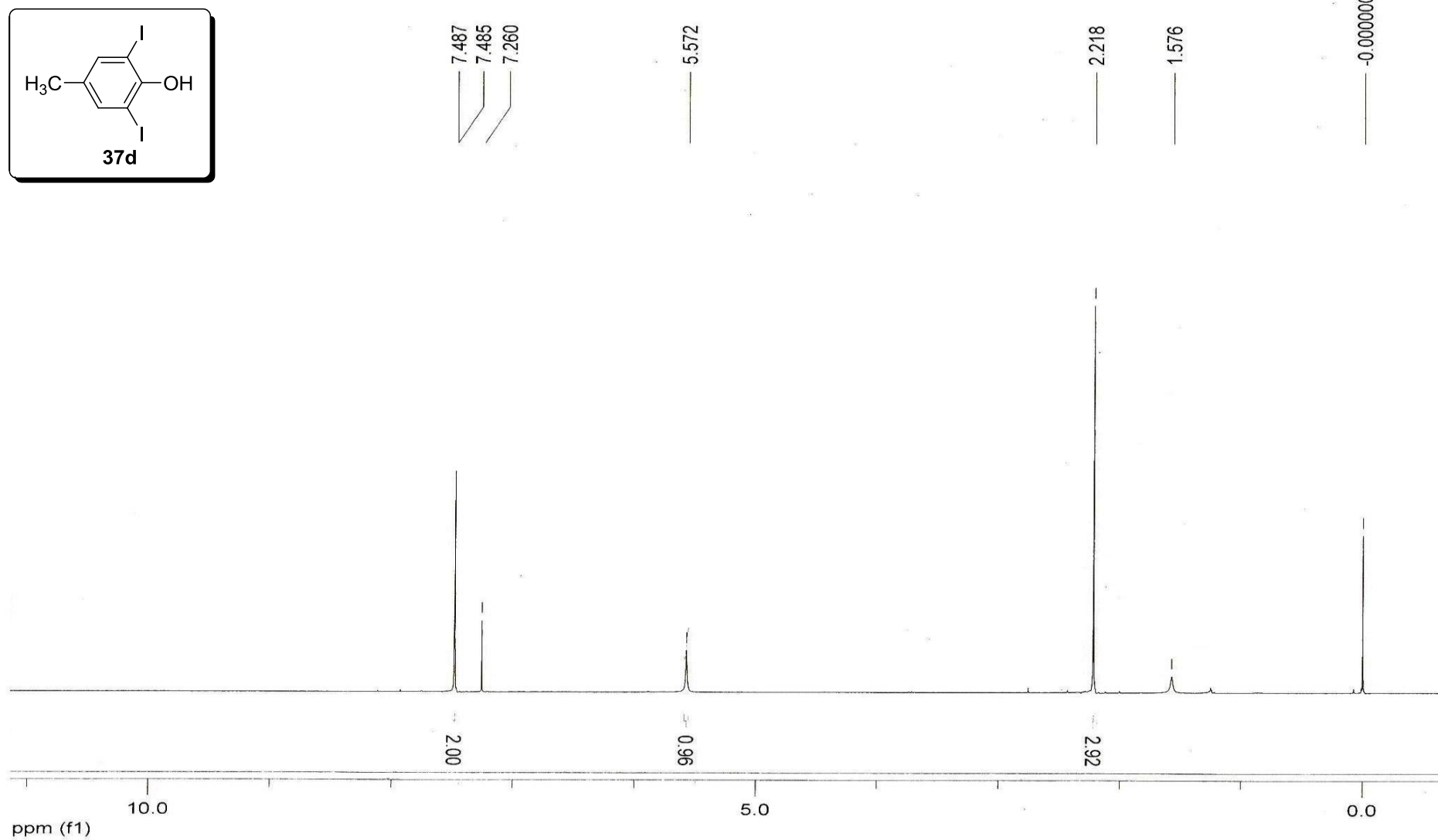


Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃) do composto **37d**.

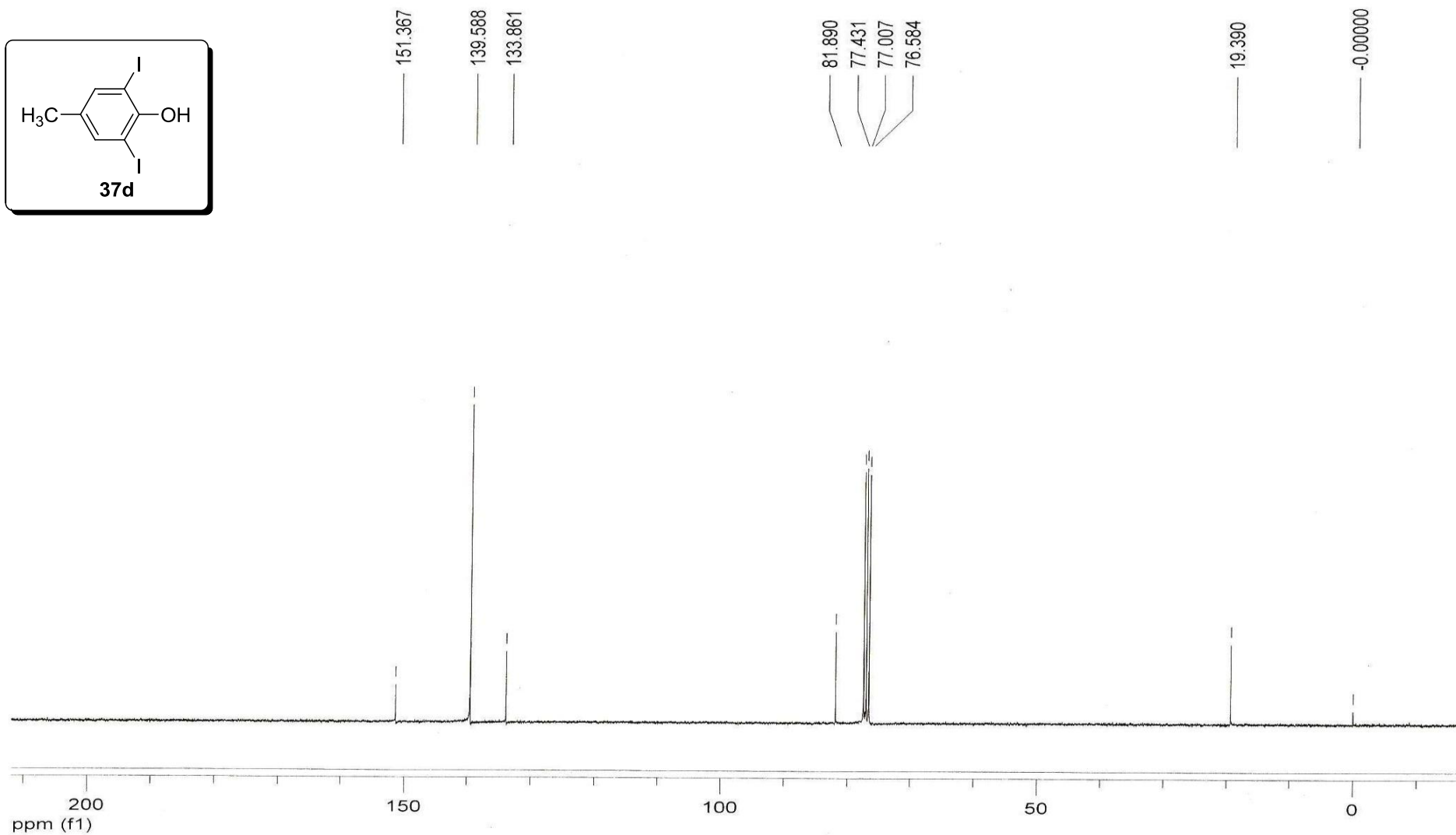
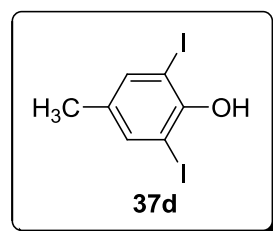


Figura 27 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) do composto **37d**.

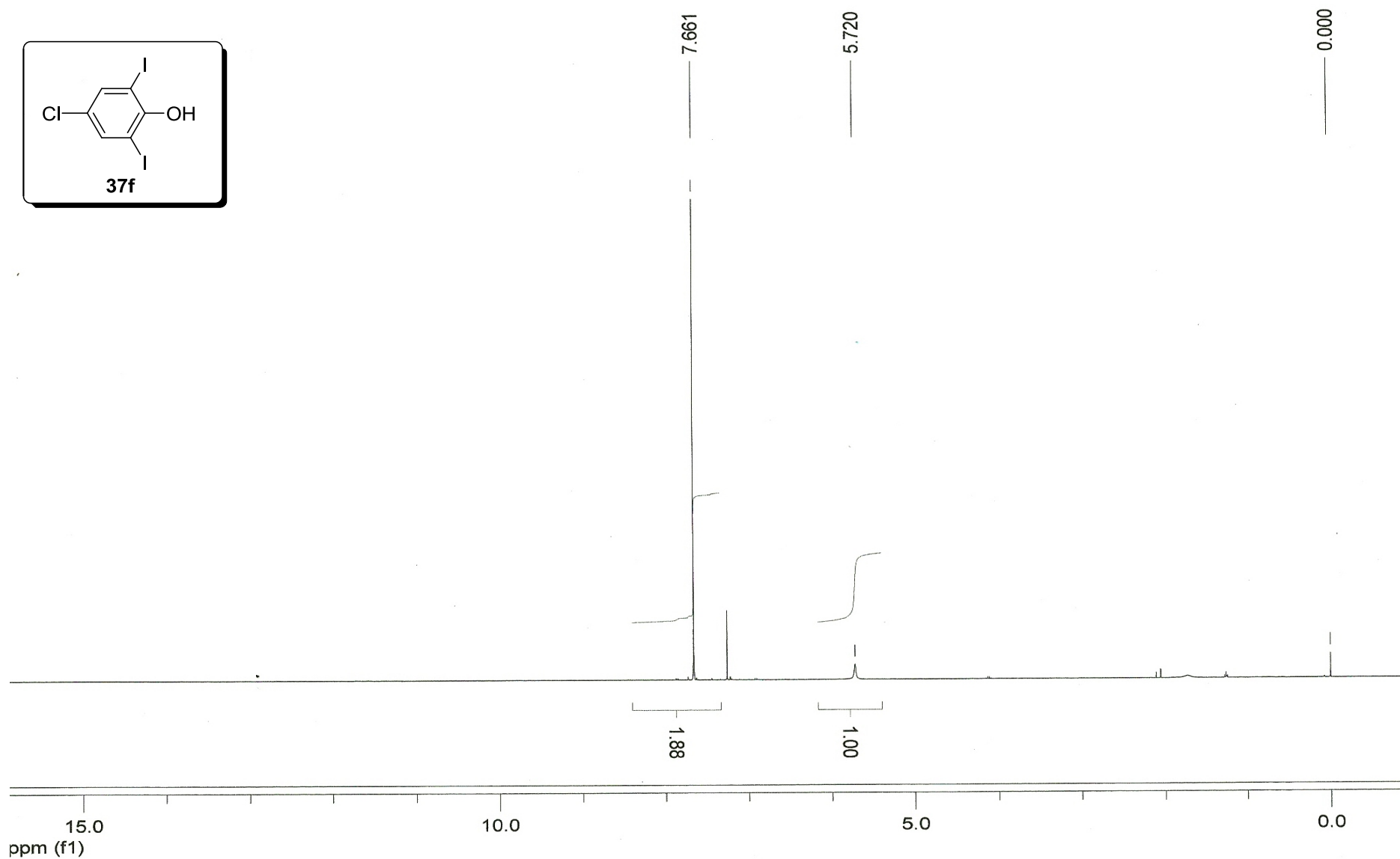


Figura 28 - Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **37f**.

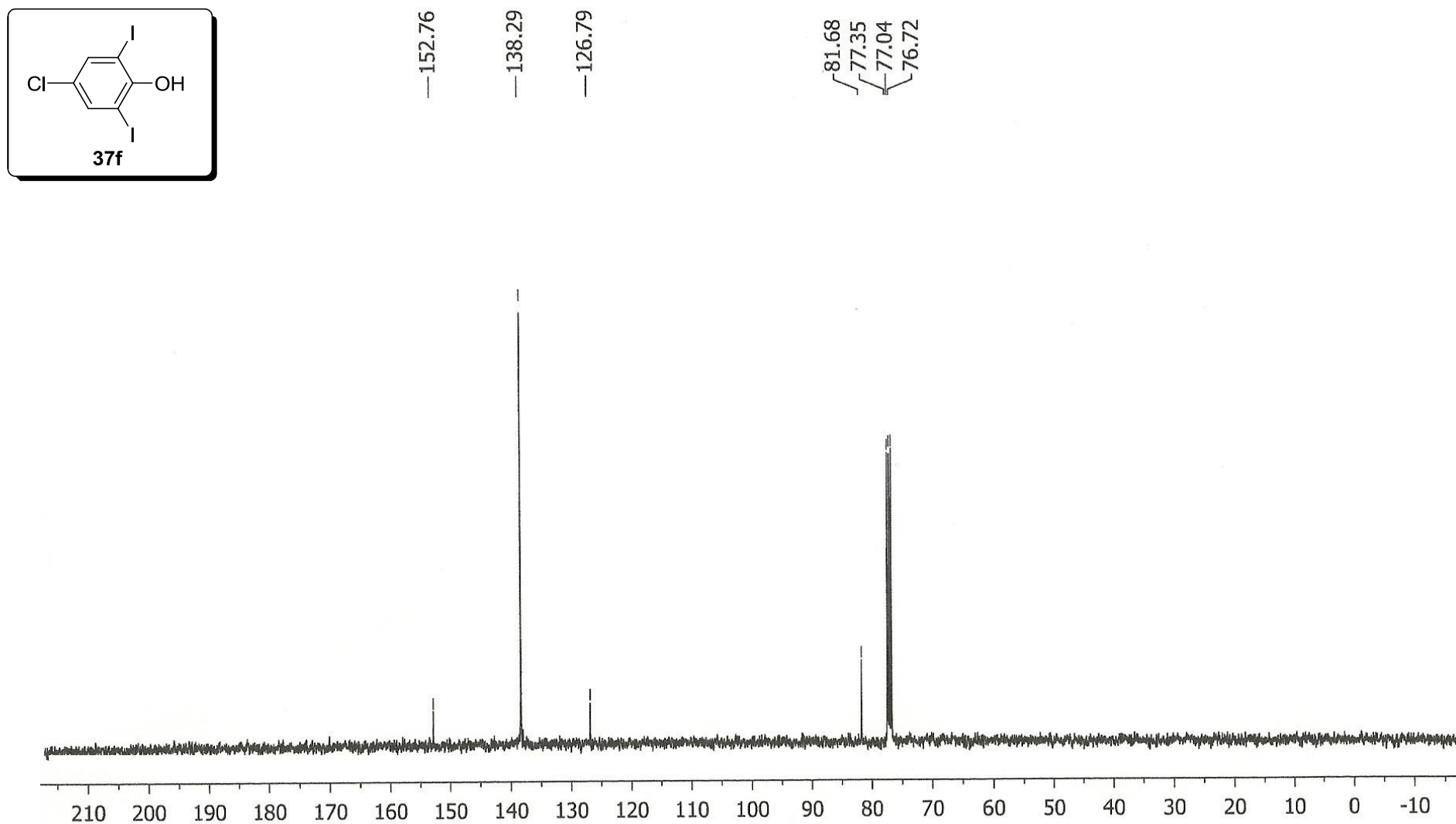


Figura 29 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃) do composto **37f**.

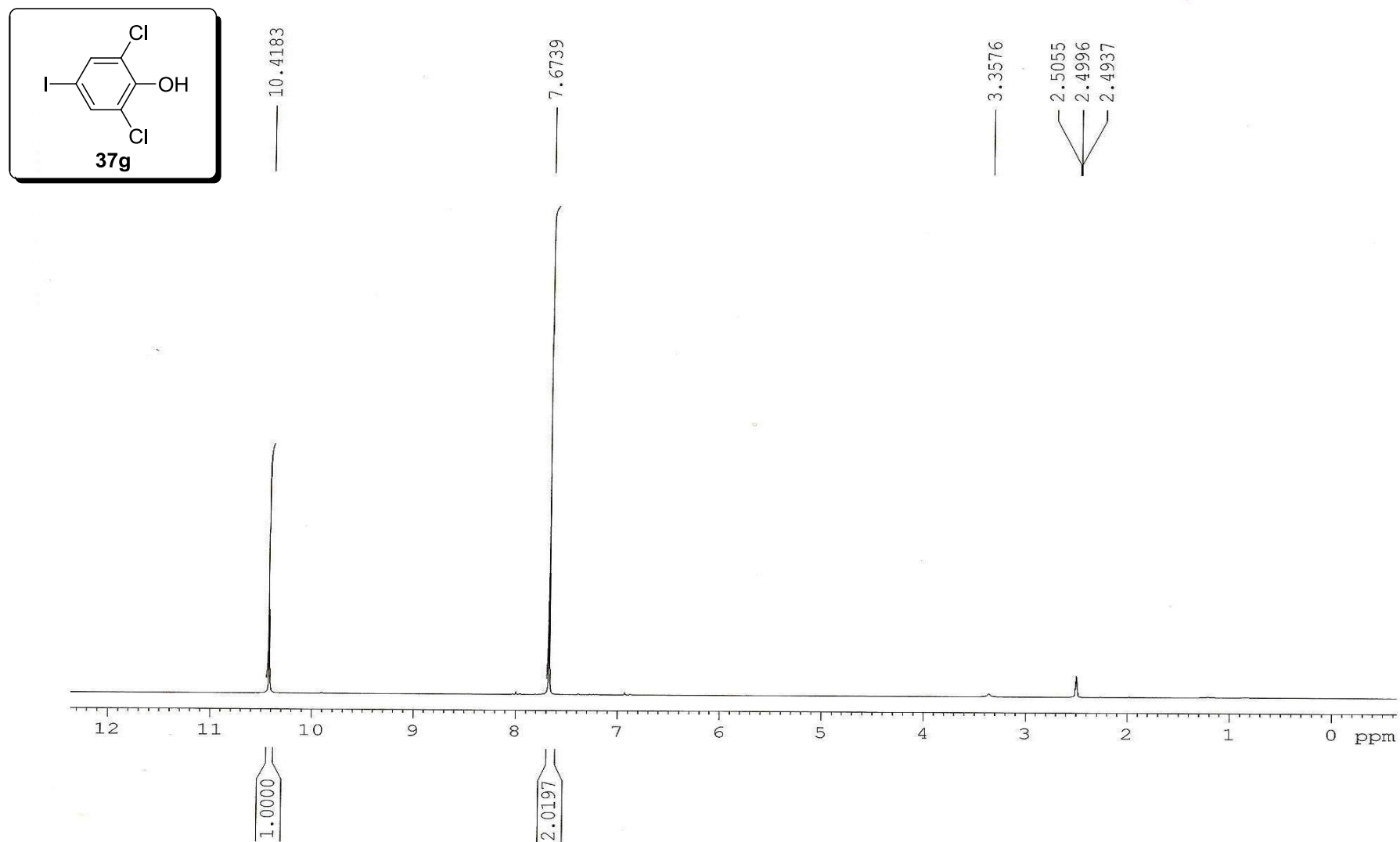


Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) do composto **37g**.

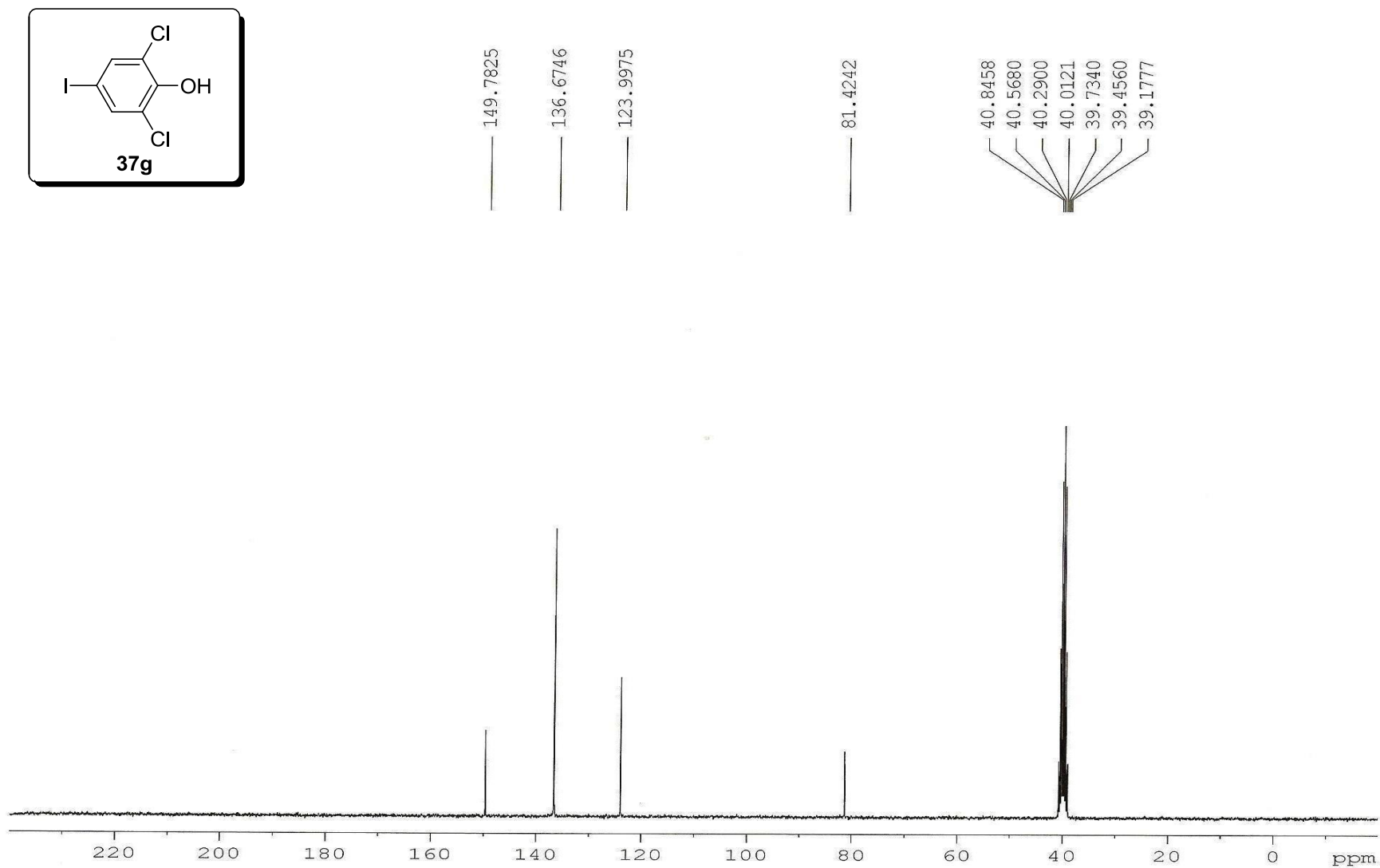


Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) do composto **37g**.

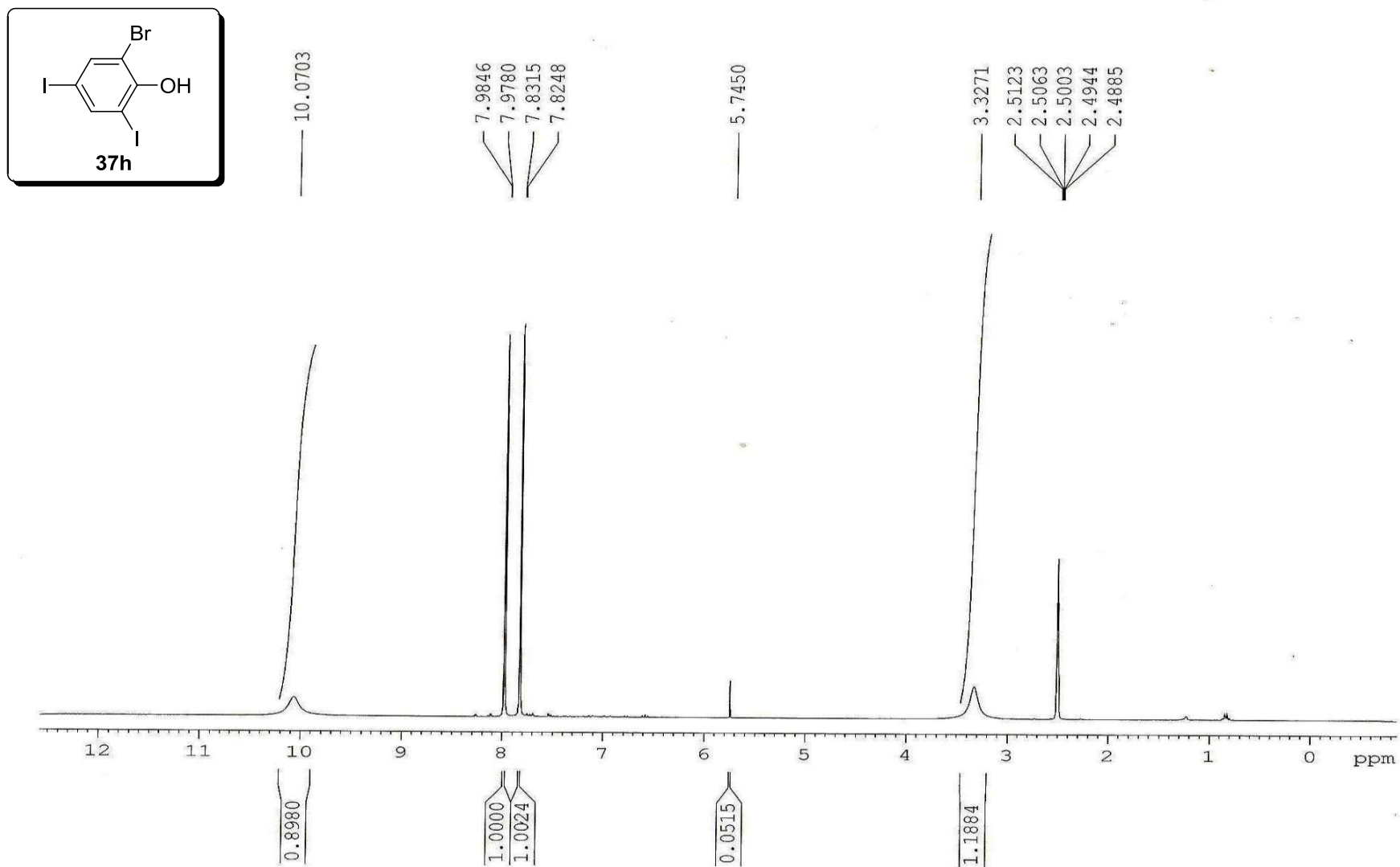


Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) do composto **37h**.

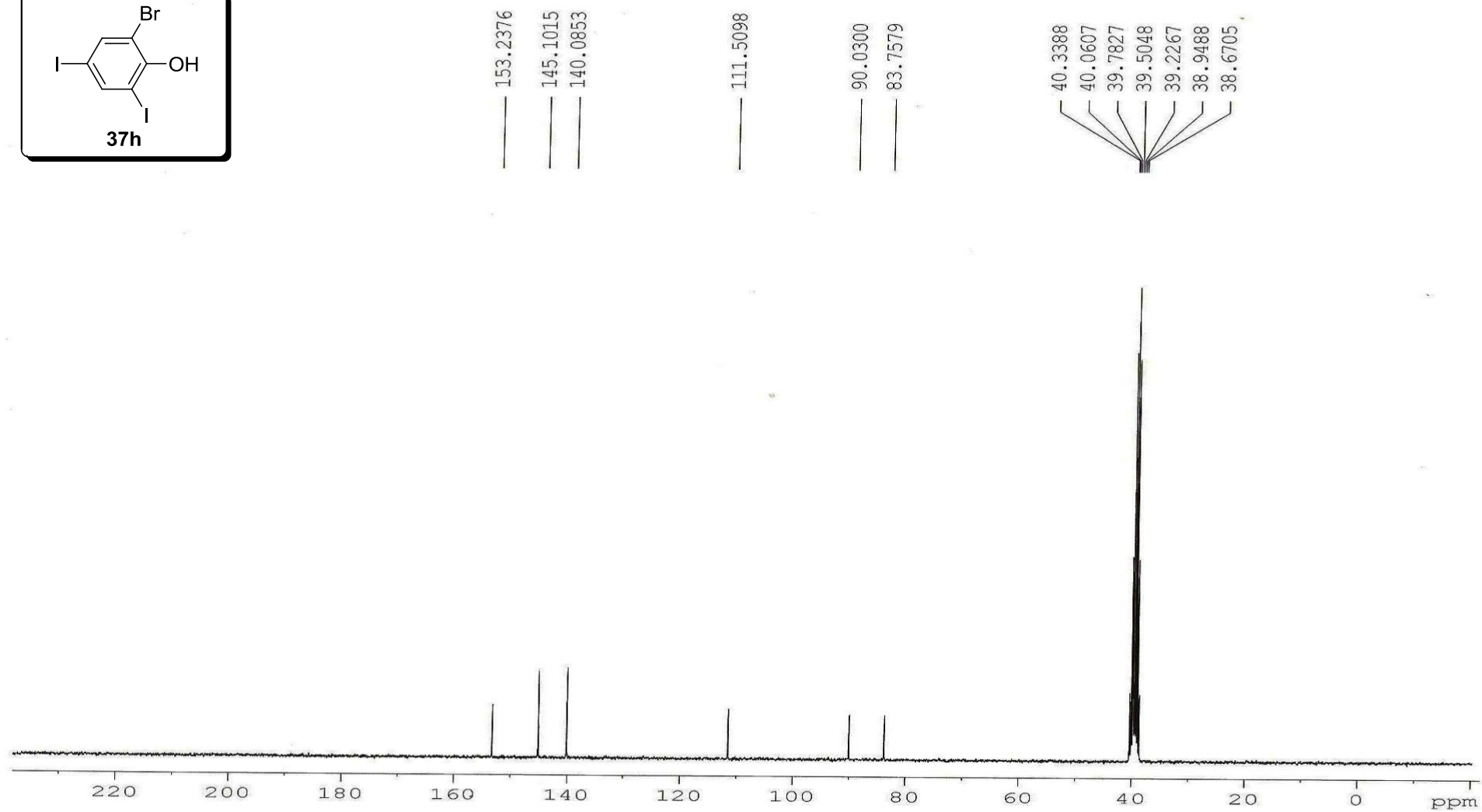
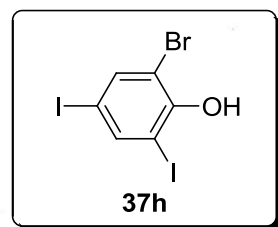


Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$) do composto **37h**.

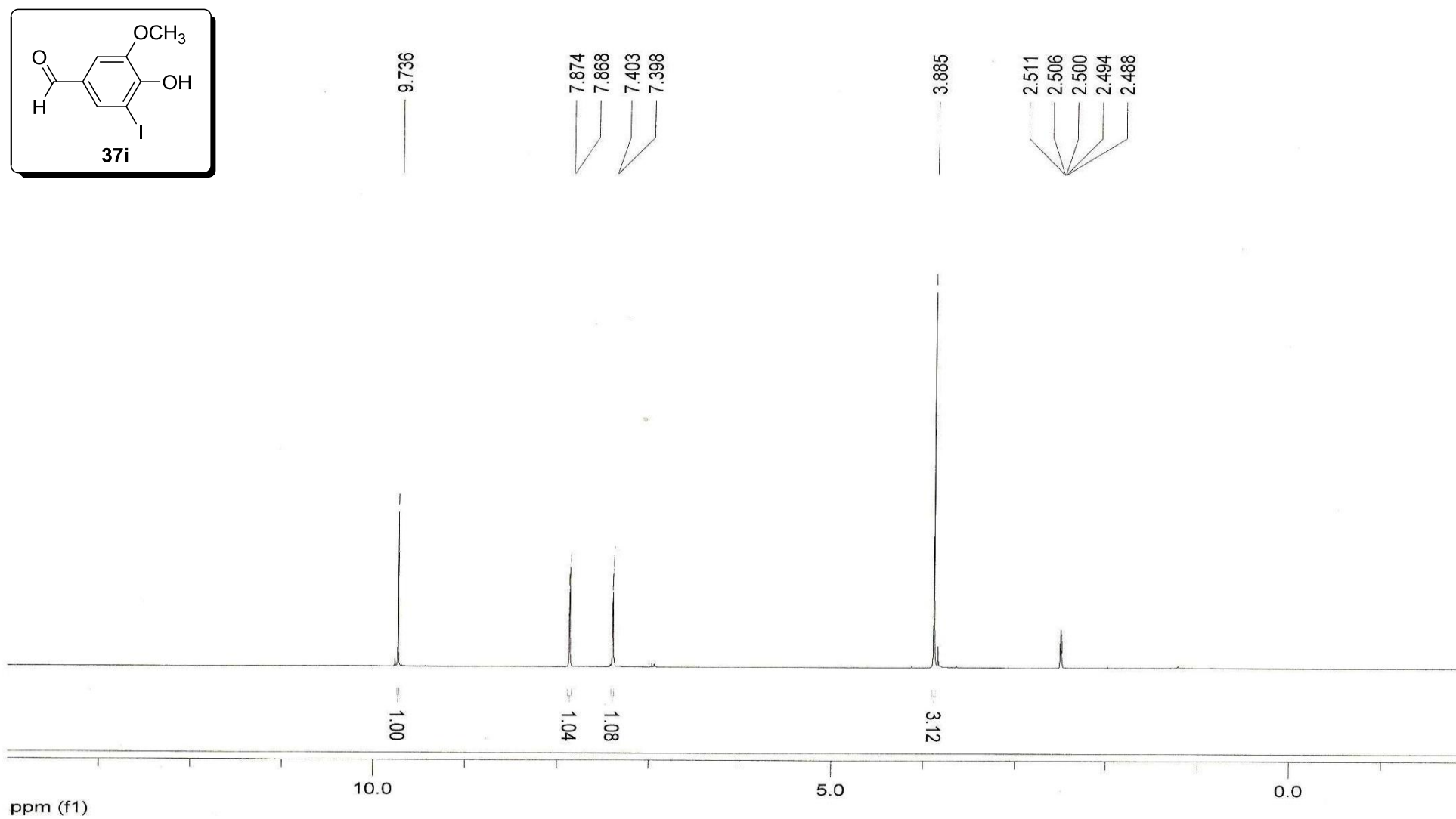


Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) do composto **37i**.

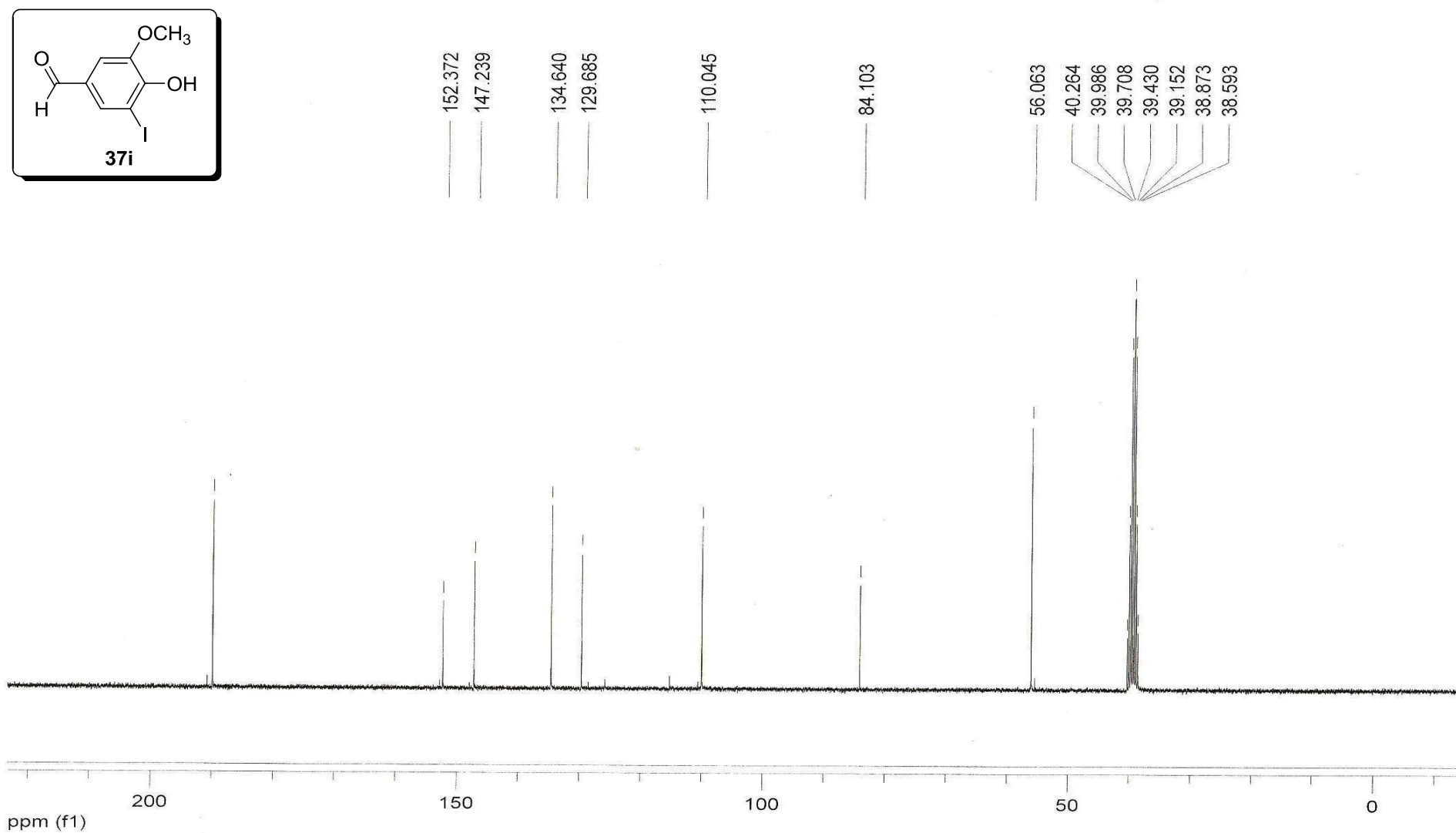


Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) do composto **37i**.

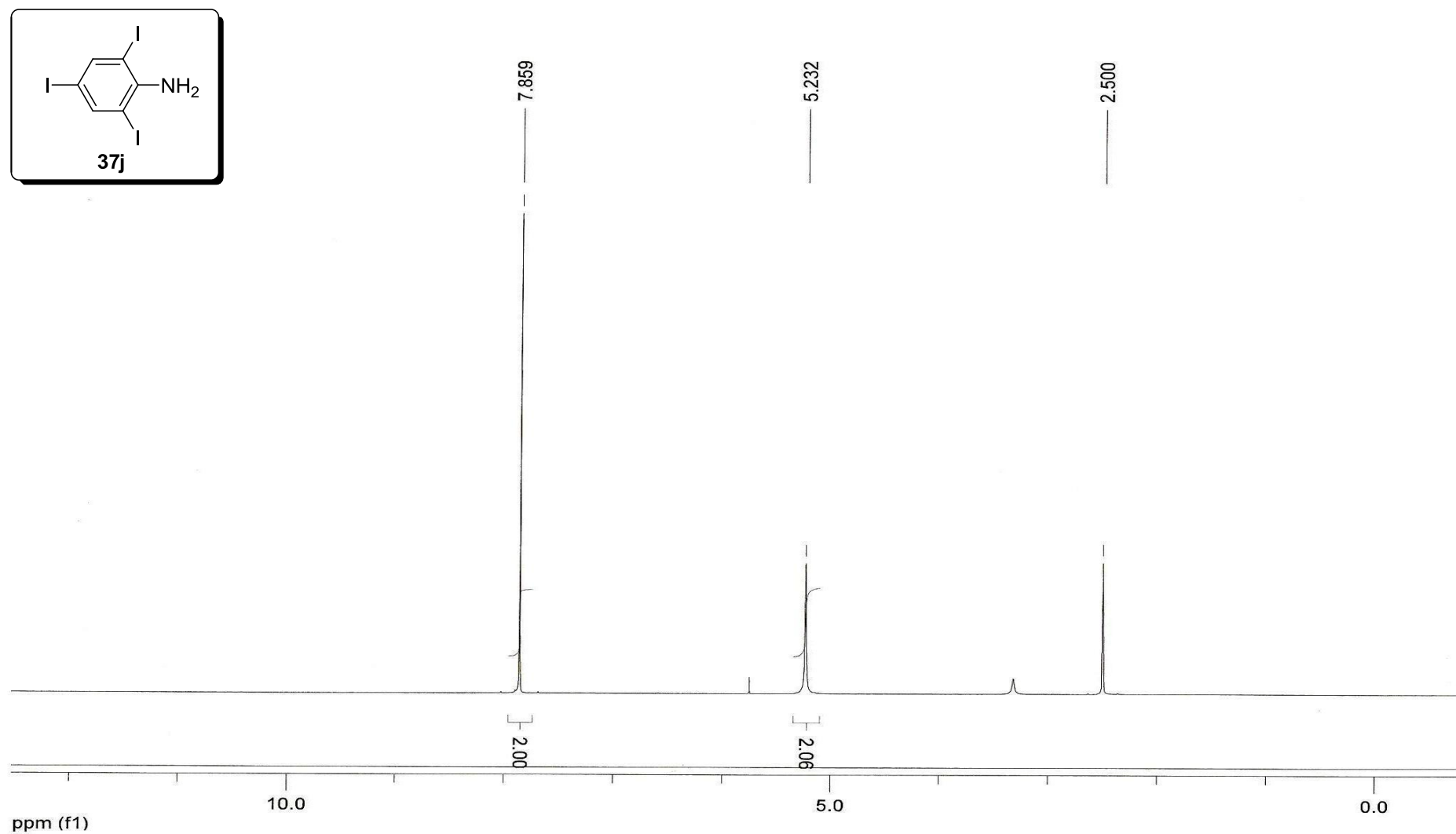


Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) do composto **37j**

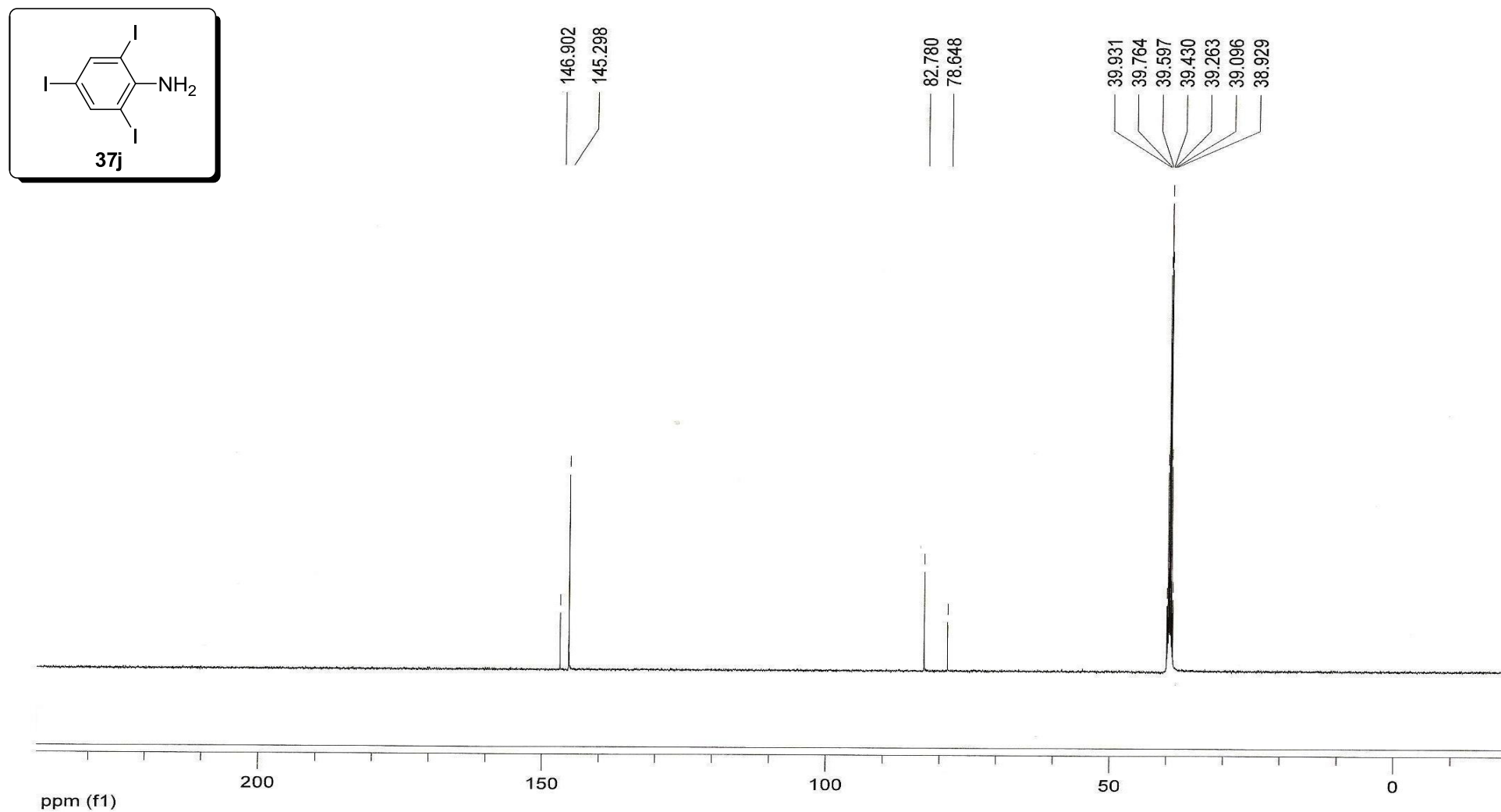


Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) do composto **37j**.

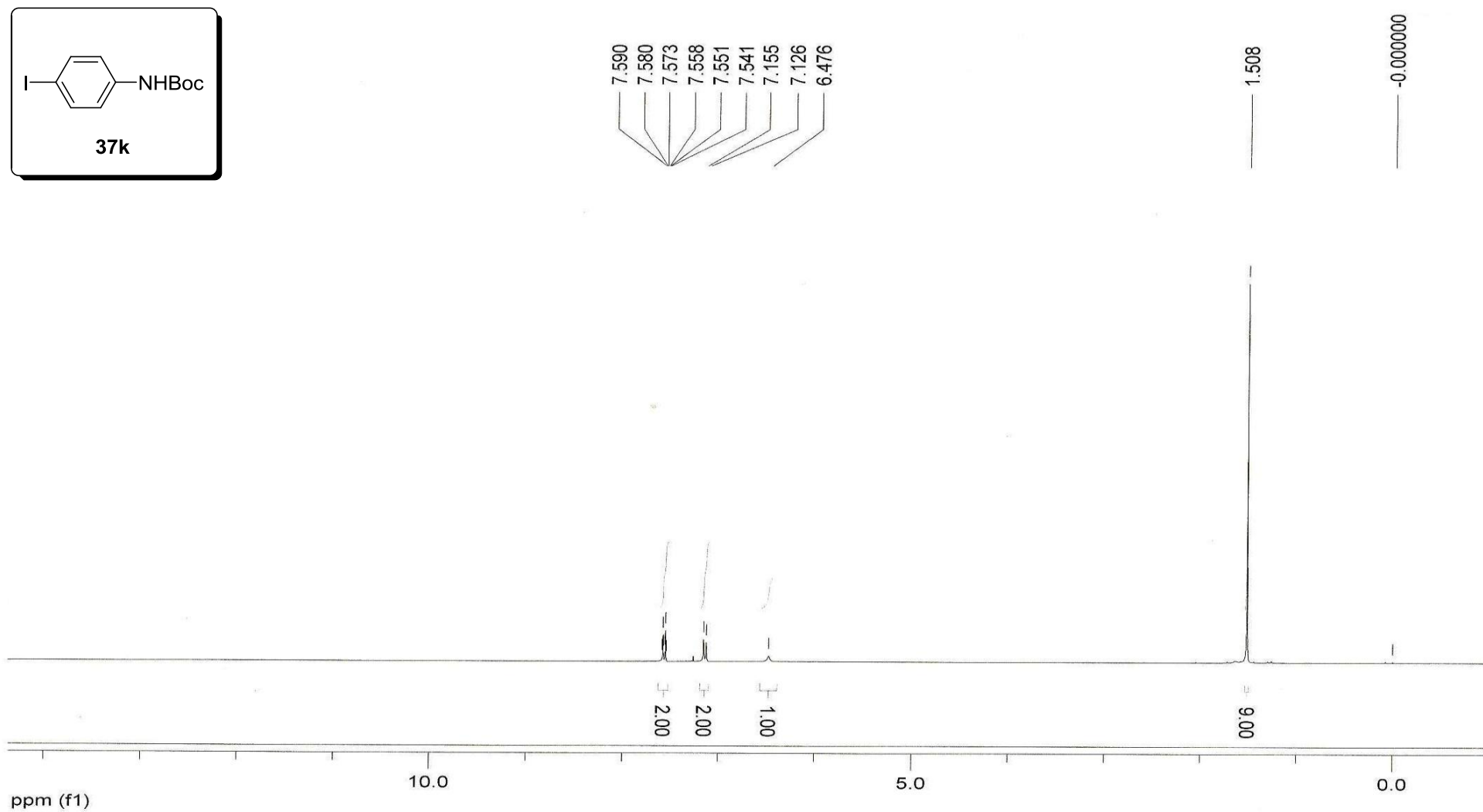


Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃) do composto **37k**.

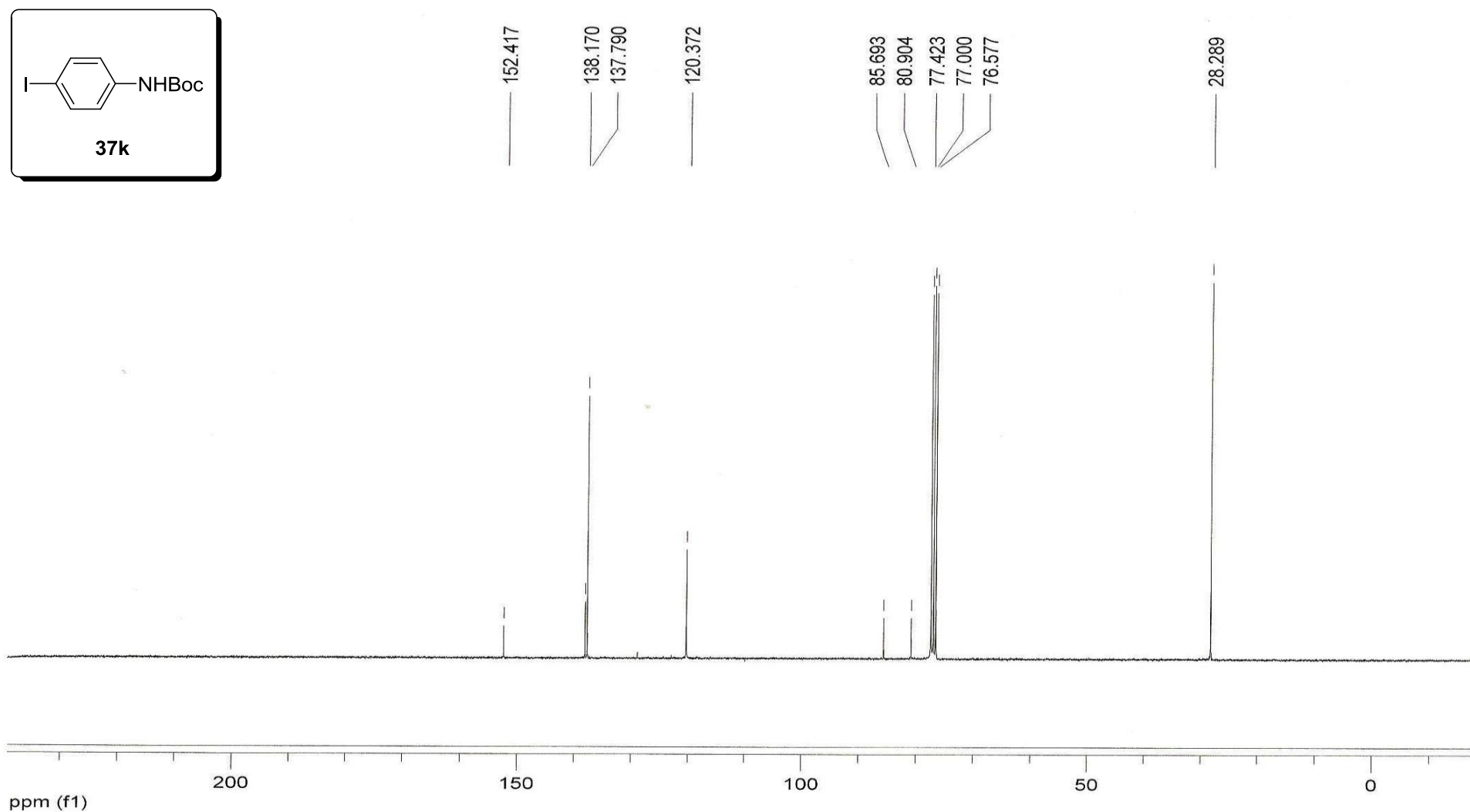


Figura 39 - Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃) do composto **37k**..

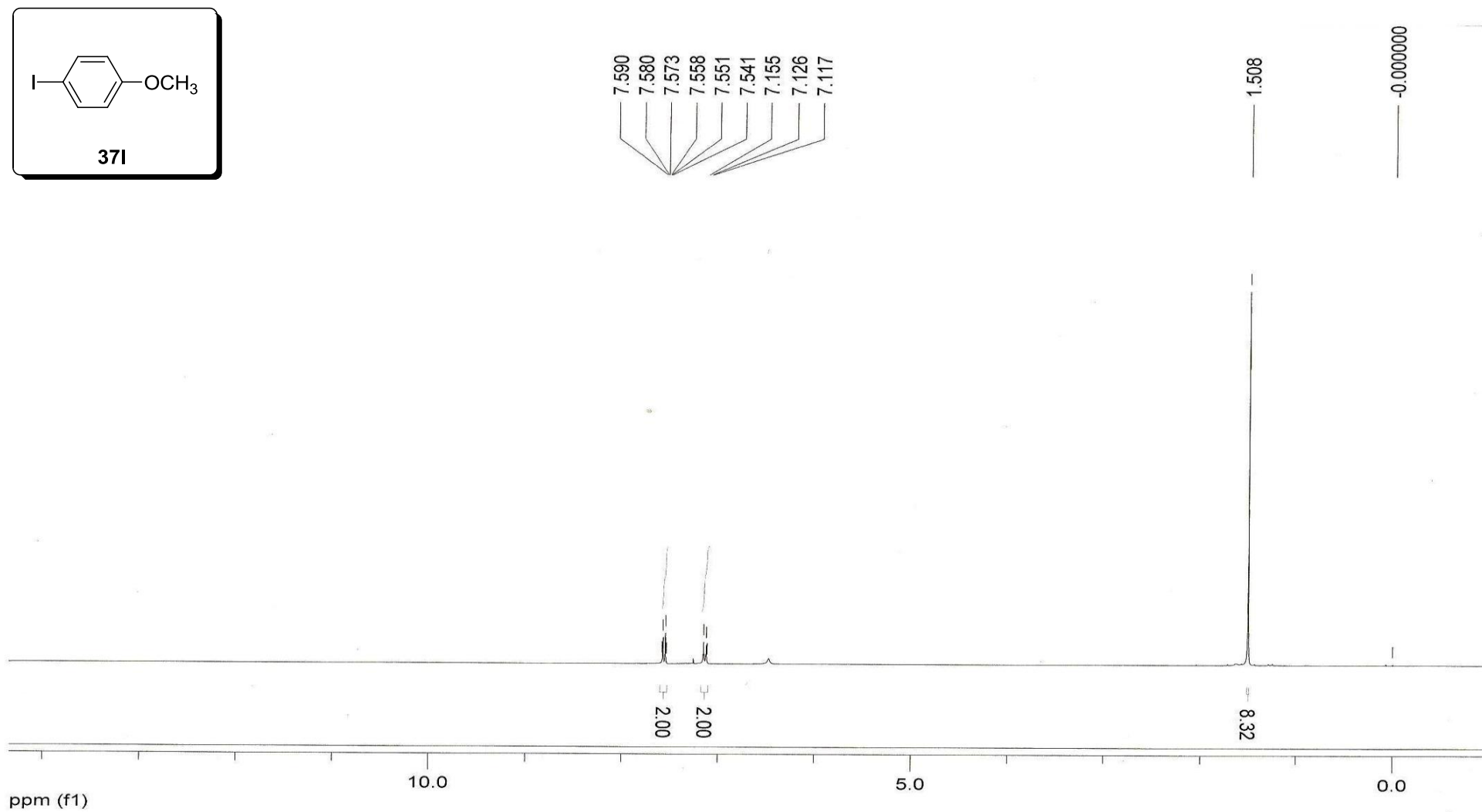


Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃) do composto **37I**.

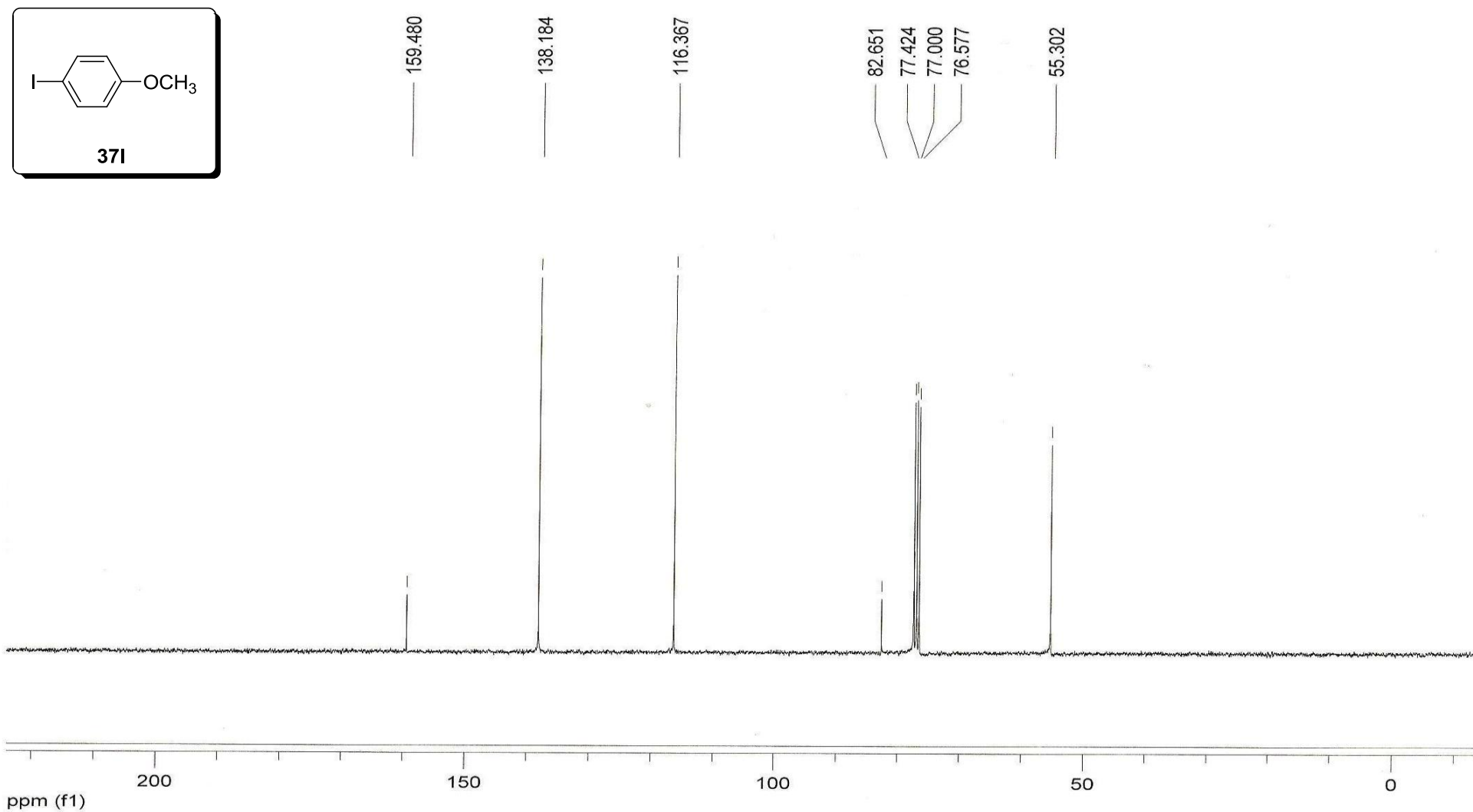


Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃) do composto **37I**.

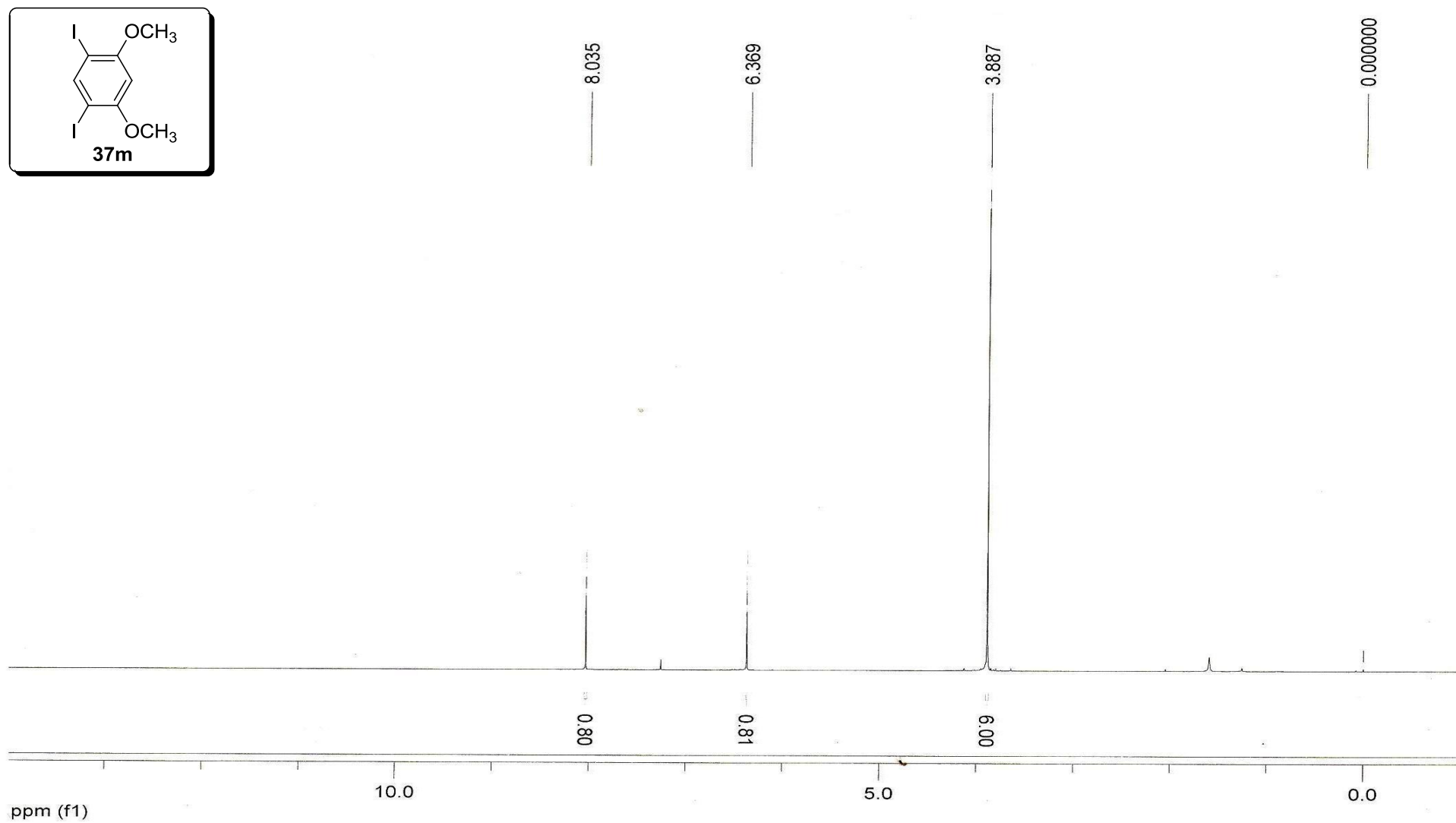


Figura 42 - Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) do composto **37m**.

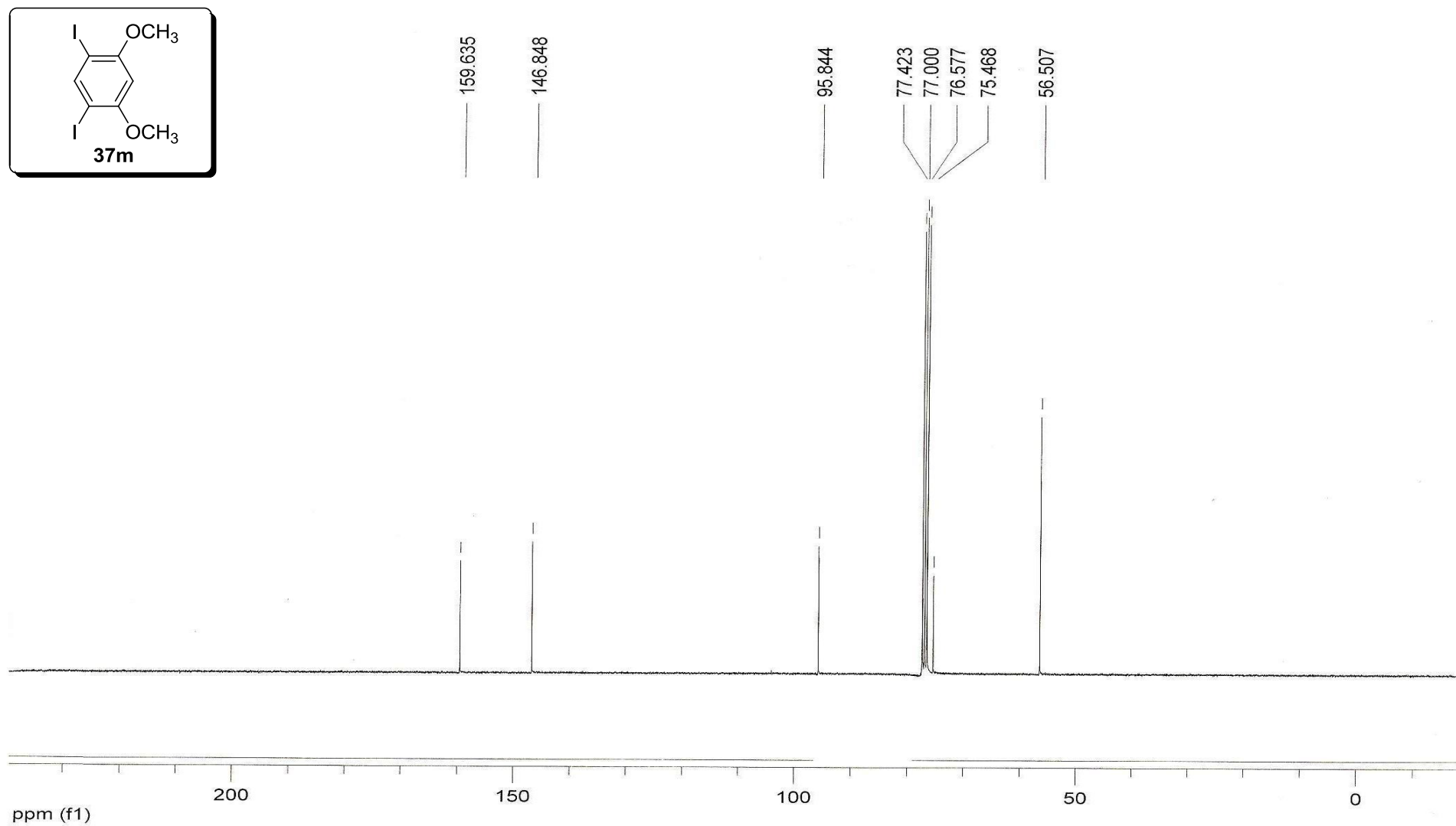


Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃) do composto **37m**.

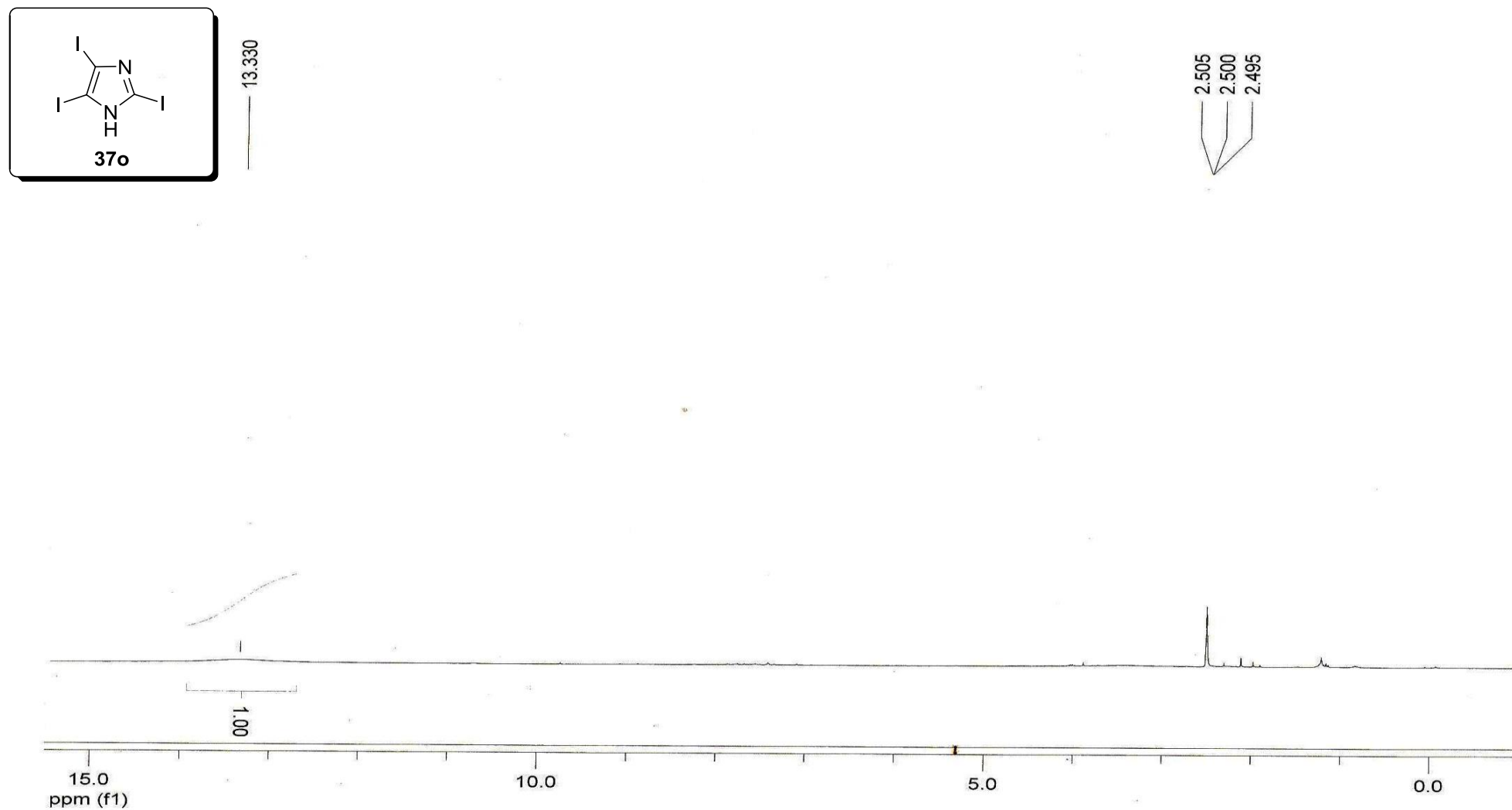


Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) do composto **37o**.

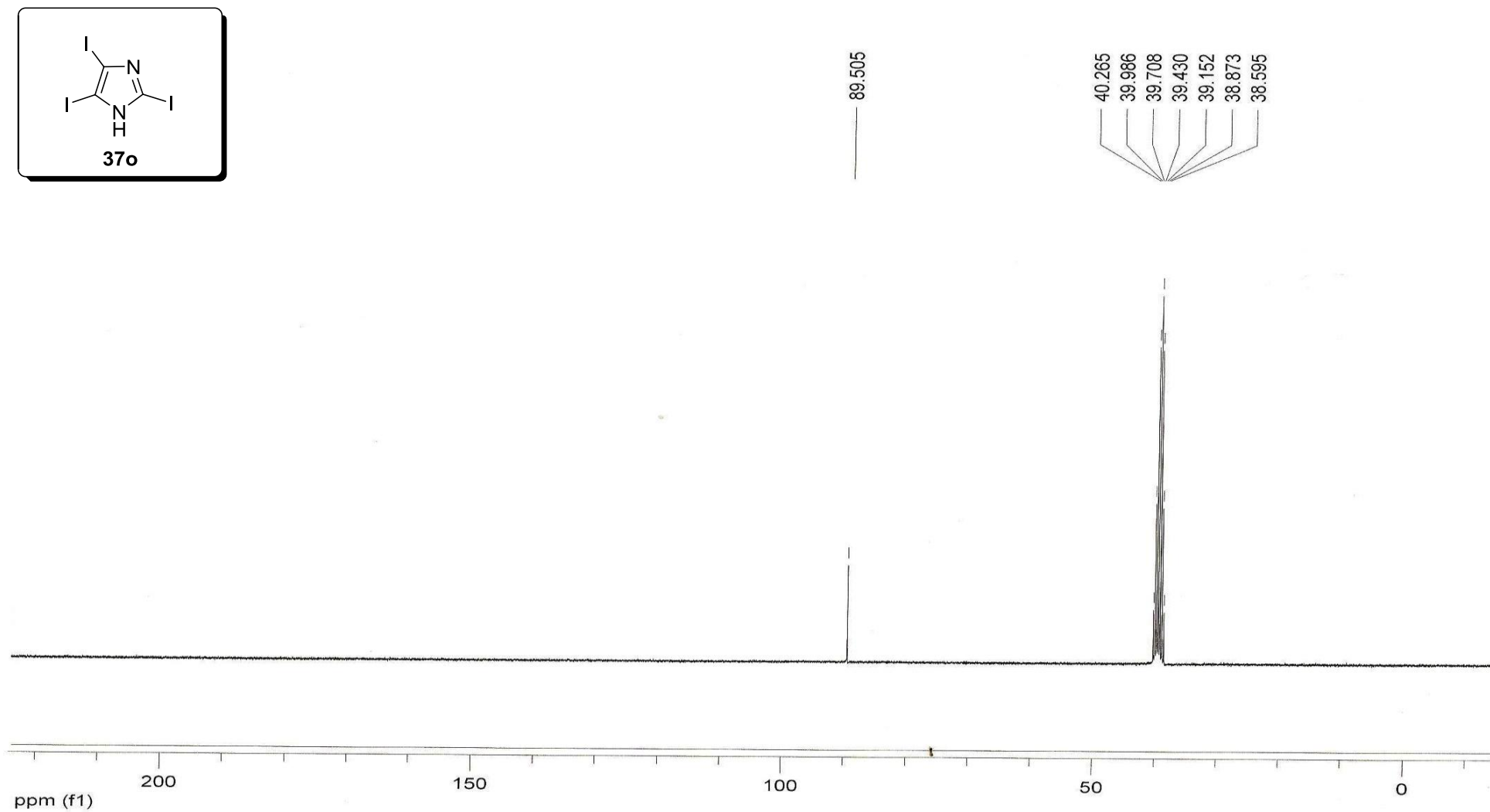


Figura 45 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) do composto **37o**.

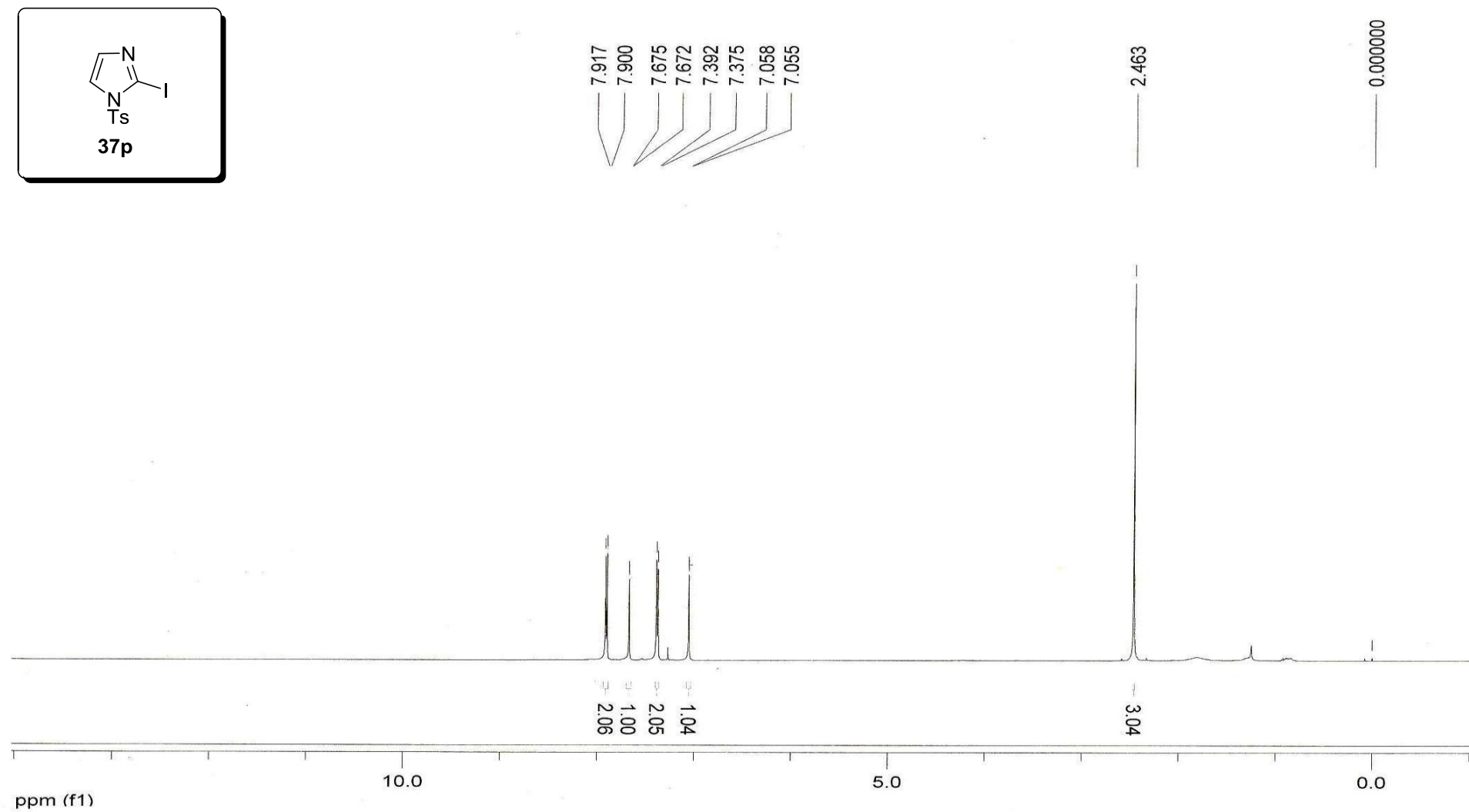


Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃) do composto **37p**.

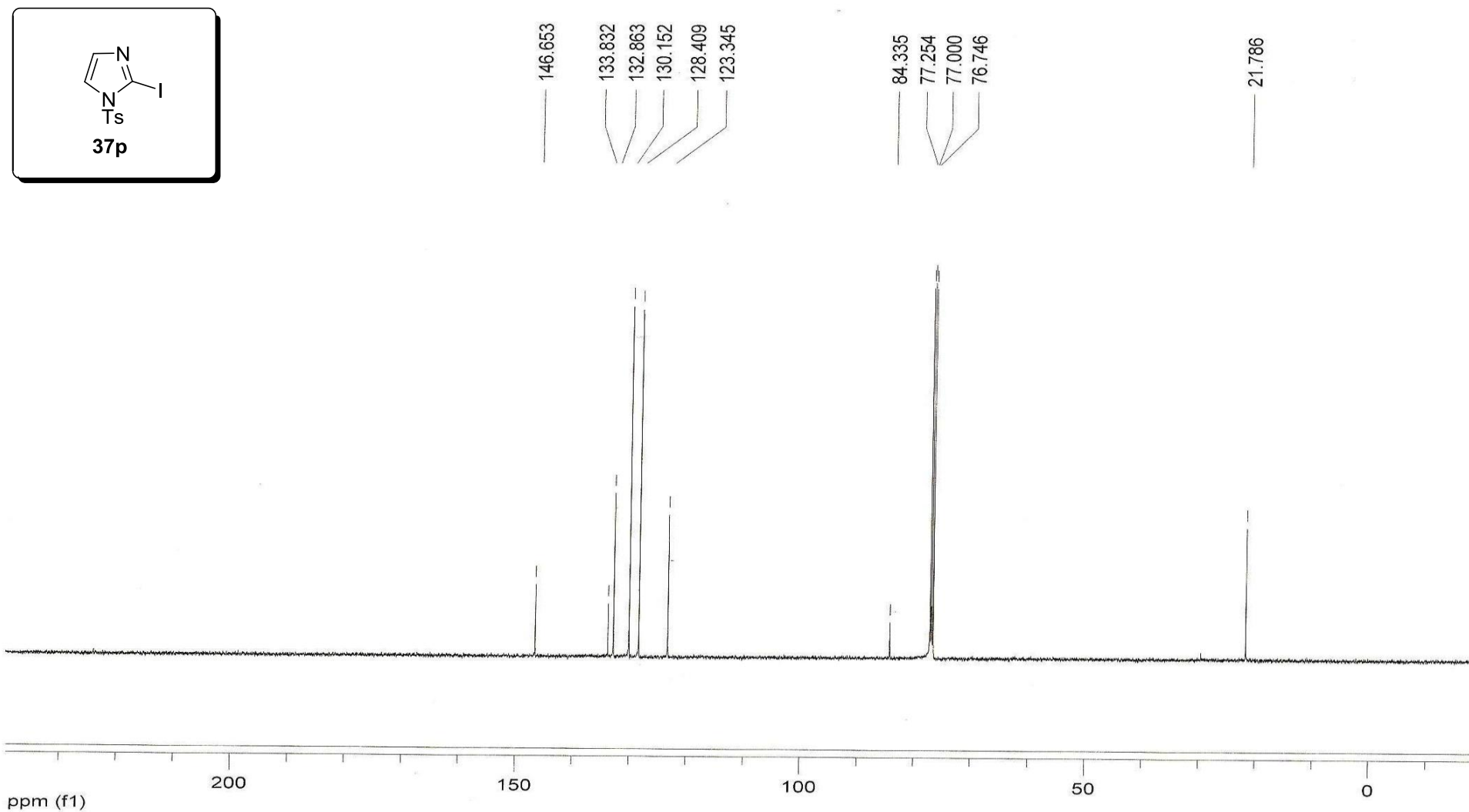


Figura 47 - Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃) do composto **37p**.

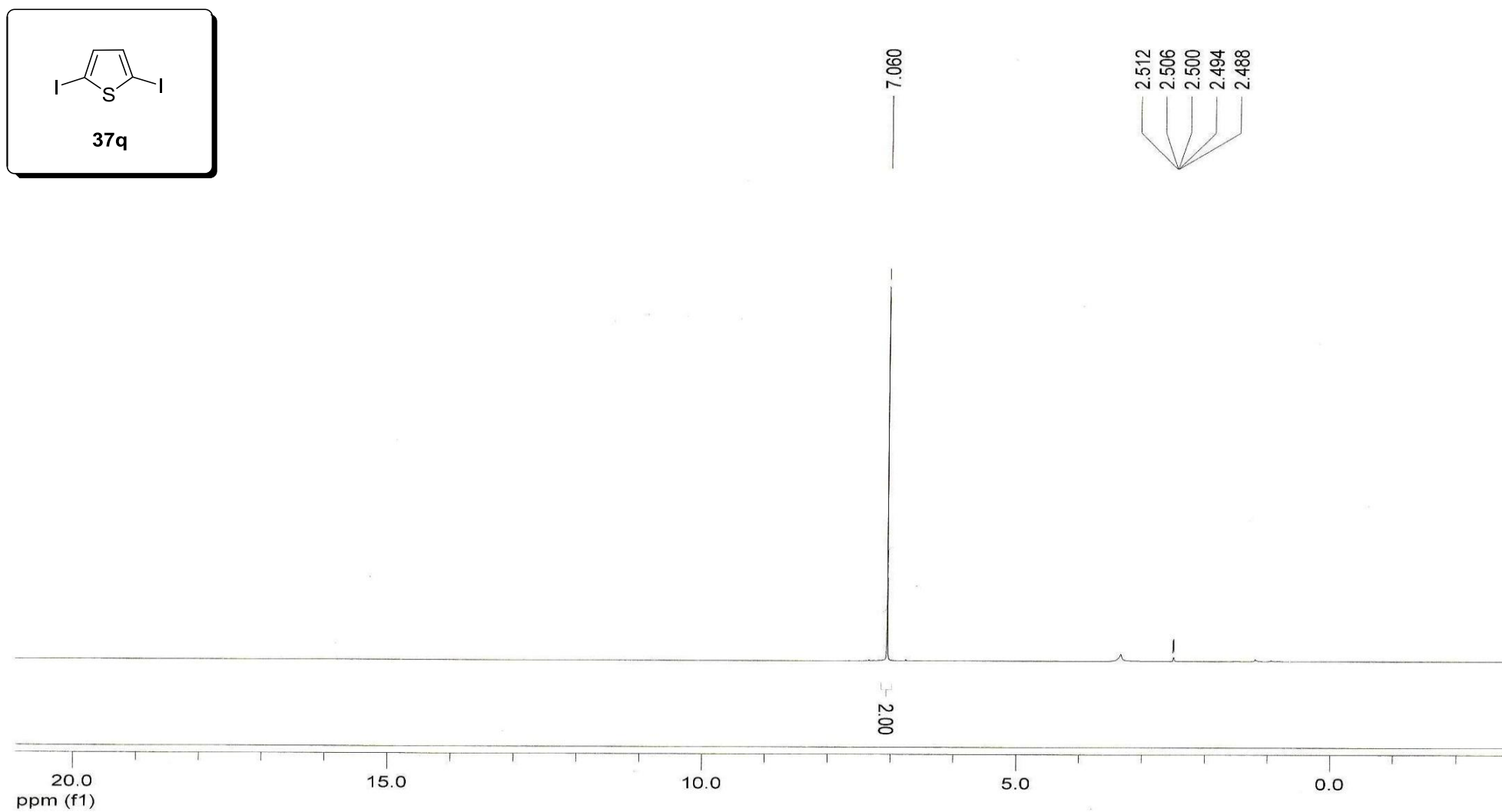


Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃) do composto **37q**.

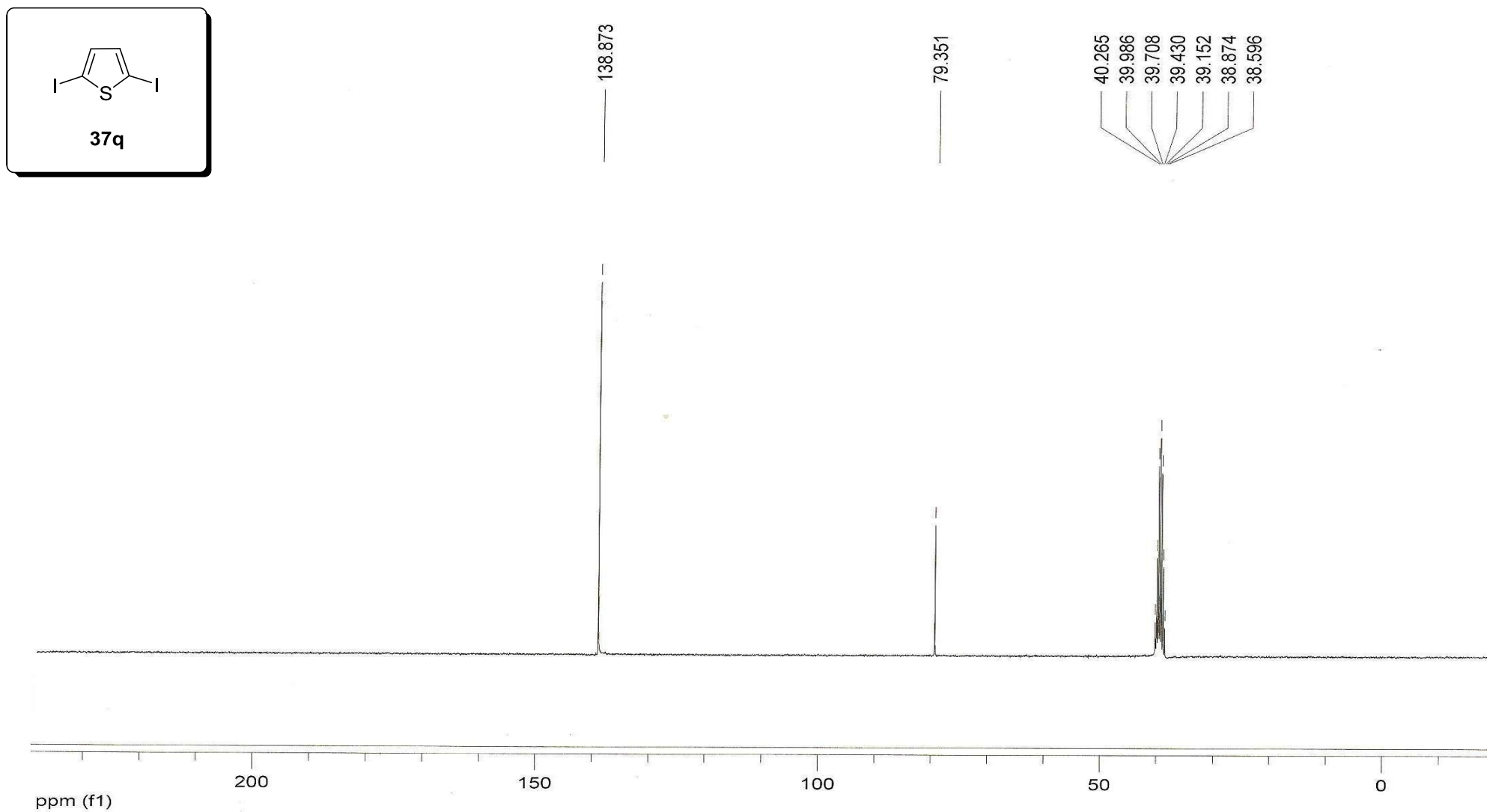


Figura 49 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) do composto **37q**.

Memorial

Irlon Maciel Ferreira
Químico

Fevereiro/2012

Irlon Maciel Ferreira

Graduado em Licenciatura em Química pela Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (2009). Atuou como servidor público concursado no cargo de técnico de laboratório na Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, campus de Naviraí, de 2009 a 2010. Atualmente atua como docente colaborador na Universidade Federal da Grande Dourados, ministrando disciplinas de química orgânica teórica para o curso de Ciências Biológicas, química orgânica experimental para o curso de Biotecnologia e química analítica qualitativa para o curso de Engenharia de Alimentos. Em 2010 iniciou a Pós-Graduação, em nível de mestrado, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental, trabalhando com síntese de compostos orgânicos promovida por ultrassom. No primeiro ano do programa realizou disciplinas optativas (Tecnologias Limpas em Síntese Orgânica, Estatística Ambiental e Determinação Estrutural de Compostos Orgânicos) e obrigatórias (Meio Ambiente e Inovação Biotecnológica). No primeiro semestre do ano de 2011 participou da disciplina de Seminários, totalizando assim os créditos exigidos pelo programa. Iniciou seu projeto de pesquisa já no primeiro semestre de 2010. No período de 23 a 26 de maio de 2011 participou da 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, que ocorreu em Florianópolis, Santa Catarina, e apresentou o trabalho intitulado *Utilização de ultrassom na iodação de compostos aromáticos e heteroaromáticos fazendo uso de água como solvente*. Durante o mestrado teve 4 resumos em congressos, dois em encontro nacional - 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (34^a RASBQ) e dois em encontro internacional - 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (14th BMOS). Em maio de 2011 participou da banca de avaliação do TCC, de Natália Aparecida Cabeza, supervisionada pelo Prof. Dr. Ademir dos Anjos, da UEMS de Naviraí, intitulado: *Novos Complexos de Relevância Bioinorgânica e Ambiental*. Realizou sua qualificação de mestrado em 08 de agosto de 2011. Adicionalmente, tem 2 artigos científicos em fase de redação.