

## Artigo

**Glicerol como Solvente em Síntese Orgânica**

Lenardão, E. J.;\* Barcellos, A. M.; Penteado, F.; Alves, D.; Perin, G.\*

Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (1), 192-237. Data de publicação na Web: 28 de novembro de 2016

<http://rvq.sbq.org.br>**Glycerol as a Solvent in Organic Synthesis**

**Abstract:** Glycerol is the main co-product in the biodiesel production. In 2015 were produced 4 million m<sup>3</sup> of biodiesel from Brazilian biomass, which generated more than 300,000 m<sup>3</sup> of glycerol. There are many traditional uses for glycerol in different industrial areas, such as, pharmaceuticals and food, in cosmetics and toiletries. A new and emerging application for glycerol is as a green solvent in organic reactions. In this review are presented and discussed the recent literature on new methodologies developed in Brazil and abroad that involves the use of glycerol as a solvent in organic synthesis.

**Keywords:** Glycerol; green chemistry; solvent; biomass; organic synthesis; sustainability.

**Resumo**

O glicerol é o principal co-produto na produção do biodiesel. Em 2015 foram produzidos 4 milhões de m<sup>3</sup> de biodiesel a partir da biomassa brasileira, o que gerou mais de 300.000 m<sup>3</sup> de glicerol. O glicerol é aplicado há décadas em diferentes segmentos industriais, tais como farmacêutico e alimentício, bem como na indústria de cosméticos e higiene pessoal. Uma aplicação nova para o glicerol, que vem crescendo nos últimos anos, é seu uso como um solvente verde em reações orgânicas. Neste artigo de revisão são apresentados e discutidos os trabalhos recentes desenvolvidos no Brasil e no exterior relacionados ao uso do glicerol como solvente em síntese orgânica.

**Palavras-chave:** Glicerol; química verde; solvente; biomassa; síntese orgânica; sustentabilidade.

\* Universidade Federal de Pelotas, Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, CCQFA, Caixa postal 354, CEP 96010-900, Pelotas-RS, Brasil. Tel./Fax: +55 5332757533.

✉ [lenardao@ufpel.edu.br](mailto:lenardao@ufpel.edu.br); [gelson\\_perin@ufpel.edu.br](mailto:gelson_perin@ufpel.edu.br)

DOI: [10.21577/1984-6835.20170015](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170015)

## Glicerol como Solvente em Síntese Orgânica

Eder João Lenardão,\* Angelita Manke Barcellos, Filipe Penteadó, Diego Alves, Gelson Perin\*

Universidade Federal de Pelotas, Laboratório de Síntese Orgânica Limpa, CCQFA, Caixa postal 354, CEP 96010-900, Pelotas-RS, Brasil.

\* [lenardao@ufpel.edu.br](mailto:lenardao@ufpel.edu.br); [gelson\\_perin@ufpel.edu.br](mailto:gelson_perin@ufpel.edu.br)

*Recebido em 30 de outubro de 2016. Aceito para publicação em 25 de novembro de 2016*

### 1. Introdução

### 2. Pesquisas utilizando glicerol como solvente conduzidas no Brasil

- 2.1. Reações de acoplamento
- 2.2. Reações de adição
- 2.3. Reações de ciclização
- 2.4. Reações de condensação
- 2.5. Reações de oxidação e redução
- 2.6. Reações de proteção
- 2.7. Reações de substituição aromática

### 3. Pesquisas utilizando glicerol como solvente conduzidas em outros países

- 3.1. Reações de acoplamento
- 3.2. Reações de ciclização
- 3.3. Reações multicomponentes
- 3.4. Miscelâneas

### 4. Considerações Finais

## 1. Introdução

---

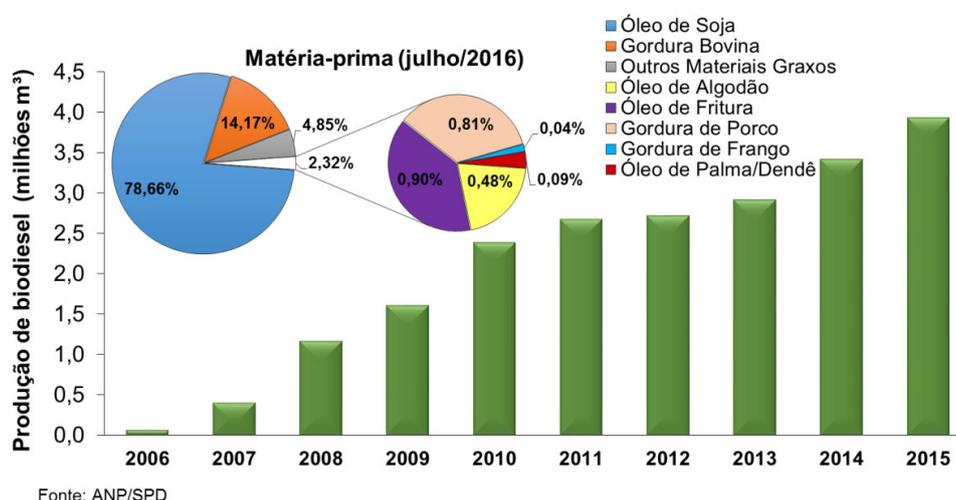
A utilização de biomassa como fonte de energia limpa teve um novo ciclo de desenvolvimento no Brasil nos últimos 15 anos, tanto como meio de reduzir a importação de óleo diesel, através da adição de biodiesel ao petrodiesel, como através da utilização de bioetanol como alternativa à gasolina em motores bicombustíveis. Além de refletir positivamente na balança

comercial, o uso de biocombustíveis produzidos no Brasil (como qualquer outro biocombustível) contribui para reduzir o impacto da produção de CO<sub>2</sub> proveniente de combustíveis fósseis, já que a planta (cana-de-açúcar ou oleaginosa) vai utilizar o CO<sub>2</sub> gerado na queima do biocombustível para a fotossíntese.<sup>1</sup>

Neste sentido, a produção de biodiesel a partir da biomassa foi significativamente acelerada, uma vez que o Governo Brasileiro estabeleceu em 2008 a obrigatoriedade da

adição de biodiesel ao combustível de petróleo.<sup>2</sup> Em 2014, tornou-se obrigatória a adição de 7% de biodiesel (B7) em todo o diesel fóssil comercializado no território nacional e, em março de 2016 foi promulgada a Lei nº 13.263, que estabelece um aumento progressivo na quantidade de biodiesel em relação ao diesel, que será obrigatoriamente de 10% até 2019.<sup>3</sup> Uma das iniciativas do Governo Brasileiro para incrementar a produção de biodiesel foi a criação, em 2004, do Programa Nacional de Produção e Uso do Biodiesel (PNPB), com o objetivo de suprir a demanda de biodiesel utilizando principalmente matéria-prima

proveniente da agricultura familiar, com o chamado 'selo social'.<sup>4</sup> Em 2015, o país produziu quase 4 milhões de m<sup>3</sup> de biodiesel a partir de diferentes fontes naturais, tanto gordura animal quanto óleo vegetal (Figura 1).<sup>5</sup> Com a perspectiva de misturas de 15% em 2025 e 20% em 2030, estima-se que a produção de biodiesel no Brasil poderá chegar a 18 milhões de m<sup>3</sup> em 2030.<sup>6</sup> A principal fonte de matéria-prima para o biodiesel produzido no Brasil é a soja, responsável por quase 79% de toda a produção, seguida pelo sebo bovino, com pouco mais de 14% (Figura 1).<sup>5</sup>

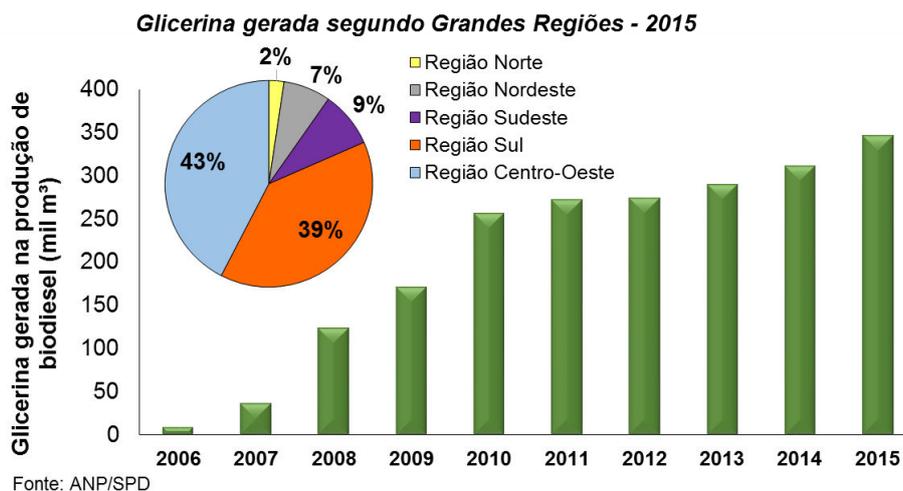


**Figura 1.** Produção do biodiesel no Brasil entre 2006-2015 e os dados percentuais do tipo de matéria-prima utilizada em julho de 2016<sup>5</sup>

A principal via utilizada para a produção comercial de biodiesel é o processo de transesterificação de ácidos graxos vegetais ou gordura animal com álcool (metanol ou etanol) na presença de um catalisador (NaOH ou KOH). Esta reação resulta em três moléculas de ésteres monoalquílicos, que compõem o biodiesel, e uma molécula de glicerol (em 10% do volume total).<sup>2b</sup> O glicerol (propan-1,2,3-triol) é um líquido viscoso, inodoro, transparente e adocicado. Quando comercializado em solução aquosa recebe o nome de glicerina.<sup>7</sup>

Com a crescente produção de biodiesel, a glicerina é produzida proporcionalmente, atingindo 347.000 m<sup>3</sup> em 2015, sendo as

regiões Centro-Oeste e Sul as responsáveis por mais de 80% da produção brasileira (Figura 2).<sup>5</sup> Esta glicerina é aplicada hoje em diferentes setores da indústria, como na produção de produtos farmacêuticos e alimentícios, bem como para a produção de vernizes, tintas, adesivos, plásticos sintéticos, explosivos.<sup>7-8</sup> Com o intuito de evitar o acúmulo deste composto e baratear o custo do biodiesel, é importante que se busquem aplicações alternativas para a grande quantidade de glicerol, incluindo a sua utilização como bloco construtor para novas moléculas ou ainda a preparação de outros *commodities* e biopolímeros.<sup>9</sup>



**Figura 2.** Glicerina gerada na produção de biodiesel entre 2006-2015 no Brasil e a divisão de produção por região brasileira em 2015<sup>5</sup>

Paralelamente, sabe-se que em qualquer processo químico, seja ele em escala laboratorial ou escala industrial, é utilizada uma grande quantidade de solventes, tanto na etapa de síntese (reação) como na extração e purificação do produto final. A escolha correta do solvente utilizado irá refletir diretamente no custo e na segurança, bem como nos impactos ambientais que o processo irá causar.<sup>10</sup> Assim, o desenvolvimento e utilização de solventes verdes representam uma linha de pesquisa que definirá o futuro dos processos químicos rumo a uma química mais sustentável. Neste sentido, a redução do uso de solventes derivados do petróleo, como por exemplo, os compostos orgânicos voláteis (VOC's, do inglês: *Volatile Organic Compounds*) e sua substituição por solventes menos tóxicos, como aqueles derivados de biomassa, têm um papel importante na busca por uma indústria química mais verde.

Um solvente verde se caracteriza, basicamente, por possuir baixa toxicidade, ser biodegradável, não ser volátil nem inflamável, não causando assim prejuízos ao ambiente ou à saúde humana quando manipulado.<sup>11</sup> Assim, dentre uma série de solventes que se enquadram nesse perfil, o glicerol vem se destacando e recebendo atenção nos últimos anos. Além de ser

biodegradável, ele possui características muito semelhantes às da água, tais como, alta polaridade, fácil formação de ligações de hidrogênio e pode solubilizar compostos inorgânicos como, por exemplo, sais, ácidos, bases e catalisadores derivados de metais de transição. O glicerol possui ainda a vantagem de solubilizar facilmente compostos orgânicos, o que o torna apto para ser utilizado como meio reacional em síntese orgânica.<sup>12</sup>

Desde os trabalhos seminais de Wolfson em 2006 e 2007,<sup>13</sup> houve um crescimento exponencial no número de publicações envolvendo o uso de glicerol como solvente.<sup>14</sup> O primeiro artigo de revisão sobre este tema foi publicado em 2010<sup>14b</sup> e vários outros surgiram desde então, descrevendo diversos exemplos bem sucedidos em que o glicerol foi utilizado como solvente verde em reações orgânicas.<sup>14</sup> O uso de glicerol como solvente na obtenção de compostos organocalcogênios,<sup>15</sup> na preparação de compostos heterocíclicos bioativos<sup>16</sup> e em reações multicomponentes também foram objeto de recentes artigos de revisão.<sup>17</sup>

Este artigo de revisão descreve os recentes avanços na utilização de glicerol como solvente em síntese orgânica, aplicação que vem crescendo nos últimos anos devido ao grande interesse científico e econômico

no desenvolvimento de novas aplicações para o glicerol excedente da produção do biodiesel. Para uma melhor discussão dos mais de 100 trabalhos analisados sobre o tema, esta revisão foi dividida em duas seções, uma dedicada aos trabalhos desenvolvidos no Brasil e outra àqueles realizados fora do país. Neste último caso, nos detemos à produção desde 2014, ano em que foi publicado o último artigo de revisão sobre o tema. As mais variadas metodologias descritas foram classificadas de acordo com o tipo de reação envolvida (reações de acoplamento, de adição, ciclização, condensação, oxi-redução, proteção, substituição e multicomponentes).

## 2. Pesquisas utilizando glicerol como solvente conduzidas no Brasil

Nesta seção apresentaremos os trabalhos desenvolvidos por pesquisadores brasileiros atuando no Brasil e que envolvem o uso de glicerol como solvente em síntese orgânica. Esses trabalhos estão concentrados na Universidade Federal de Pelotas, mais especificamente no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa - LASOL. A seção é dividida de acordo com o tipo de reação e os trabalhos são discutidos dentro de cada subseção em ordem cronológica.

### 2.1. Reações de acoplamento

As reações de acoplamento catalisadas por metais de transição para a formação de ligações C-C é uma ferramenta sintética reconhecida e consolidada, com um grande número de importantes reações tendo sido desenvolvidas durante o último século, tais como, as reações de Heck, Sonogashira, Negishi, Stille, Suzuki e Buchwald-Hartwig.<sup>18</sup> Hoje elas desempenham um papel importante, não apenas no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, mas principalmente na indústria farmacêutica,

para a obtenção de importantes estruturas bioativas.<sup>19</sup>

Nos últimos anos, foram publicadas diversas aplicações de reações de acoplamento catalisadas por metais de transição, não somente na formação de ligações C-C, mas também de ligações C-Het, tais como C-N e C-S,<sup>20</sup> as quais são muito importantes na preparação de compostos com propriedades biológicas e farmacológicas. Além dessas, o desenvolvimento de metodologias para a formação de ligações C-Se e C-Te também tem sido objeto de estudos.<sup>21</sup>

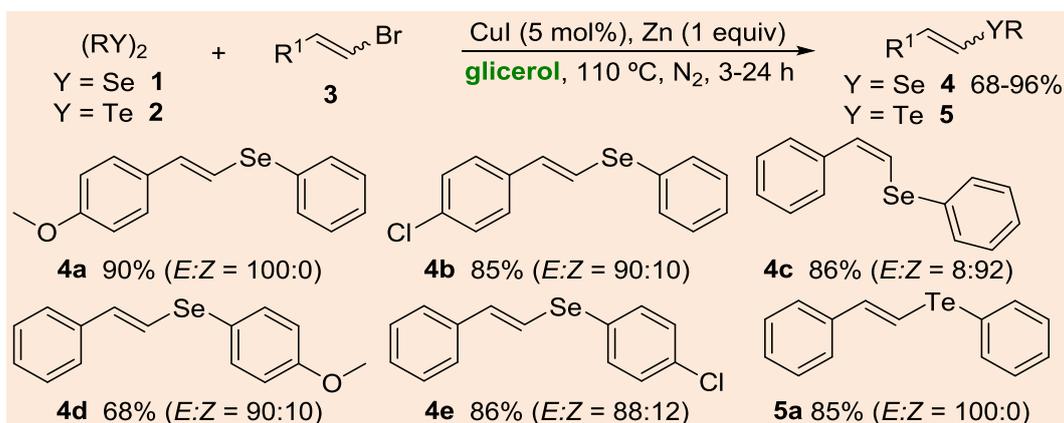
Na grande maioria desses protocolos está envolvida a utilização de solventes clássicos utilizados em síntese orgânica, como DMSO, DMF e CH<sub>3</sub>CN.<sup>22</sup> Entretanto, uma vez que se tratam de solventes nocivos ao ambiente, o desenvolvimento de metodologias utilizando solventes verdes, que sejam de baixa toxicidade e biodegradáveis, vem ganhando destaque entre os pesquisadores brasileiros.

Assim, na busca por solventes alternativos para serem aplicados em reações de acoplamento, Gonçalves e col.<sup>23</sup> desenvolveram no ano de 2010 uma metodologia geral utilizando glicerol em reações de acoplamento para a formação de ligações C-Se. A reação é catalisada por CuI e utiliza Zn metálico como aditivo. Através da reação entre uma série de dicalcogenetos de diarila **1** e **2** e brometos vinílicos de configuração (*Z*) e (*E*) **3**, foram preparados os respectivos calcogenetos vinílicos **4** e **5** seletivamente (Esquema 1). Os produtos **4a-e**, contendo Se, foram obtidos em rendimentos entre bons e excelentes, com boa tolerância a grupos retiradores e doadores de elétrons em ambos os substratos (disselenetos **1** e brometos vinílicos **3**), sendo que uma ótima seletividade foi obtida de forma geral. Além disso, um experimento foi realizado utilizando ditelureto de difenila **2a** e o produto **5a** foi obtido em 85% de rendimento com total retenção de configuração. Também foi realizado um estudo de reuso do sistema catalisador/solvente utilizando o disseleneto de difenila e o bromoestireno e foi possível

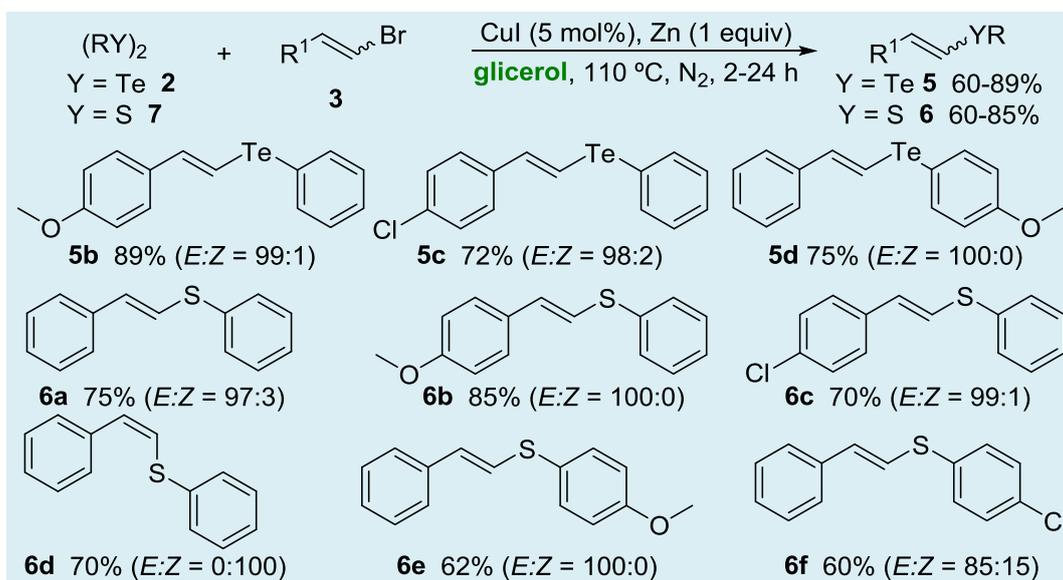
reutilizar o sistema por até 4 vezes, com rendimentos variando de 95 a 86%, mostrando a alta eficiência da metodologia utilizando glicerol.

Como complemento, os mesmos autores estenderam a metodologia utilizando glicerol como solvente para a preparação de diversos teluretos e sulfetos vinílicos **5** e **6**.<sup>24</sup> Como materiais de partida foram utilizados brometos vinílicos **3** e diteluretos **2** e

dissulfetos de diorganoíla **7**. O efeito de grupos retiradores e doadores de elétrons foi avaliado, mostrando a generalidade da metodologia (Esquema 2). Assim, os produtos **5** e **6** foram obtidos em rendimentos que variaram entre bons e excelentes e na grande maioria dos casos a reação foi estereoespecifica, com retenção da configuração dos produtos **5** e **6** em relação aos brometos vinílicos de partida **3**.



**Esquema 1.** Síntese de selenetos e teluretos vinílicos **4** e **5** e exemplos de compostos obtidos neste trabalho



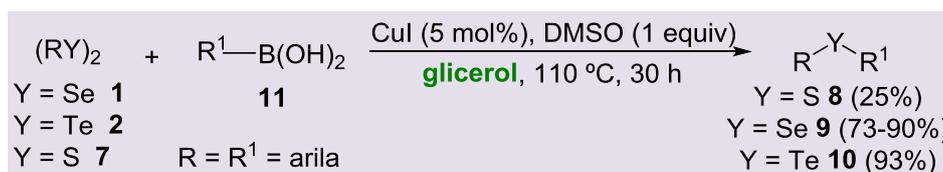
**Esquema 2.** Síntese de teluretos e sulfetos vinílicos **5** e **6** e exemplos de compostos obtidos neste trabalho

O sistema CuI/glicerol foi utilizado por Ricordi e col.<sup>25</sup> na síntese de calcogenetos de

diarila **8**, **9** e **10**, a partir da reação entre dicalcogenetos de diarila **1**, **2** e **7** e ácidos

borônicos **11**, utilizando DMSO como aditivo (Esquema 3). Os selenetos de diarila **9** foram obtidos em rendimentos que variaram entre bons a excelentes (73-90%); a avaliação do efeito de grupos retiradores e doadores de elétrons mostrou que a metodologia é versátil, não sendo sensível a efeitos eletrônicos. Além disso, a reação também se mostrou eficiente para a síntese de telureto de difenila **10** e sulfeto de difenila **8**, os quais foram obtidos em 93 e 25% de rendimento,

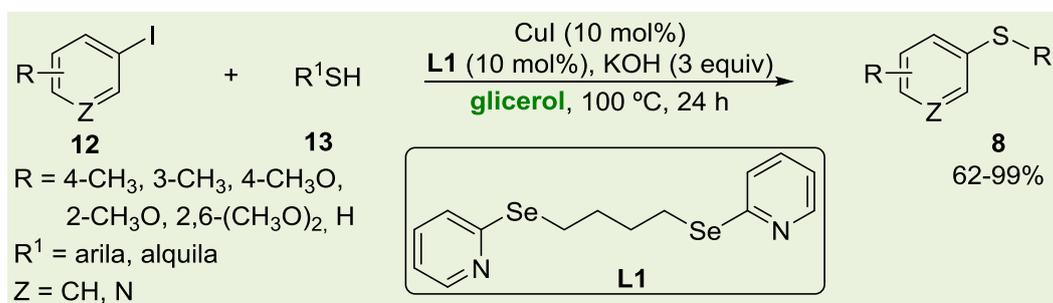
respectivamente. Por fim, um estudo de reutilização do sistema CuI/glicerol foi realizado, mostrando que ele pode ser utilizado em novas reações sucessivas entre o disseleneto de difenila e o ácido 4-metoxifenilborônico por até 4 vezes, sendo necessária apenas a adição de mais DMSO (1 equiv) a cada reação, sem que haja redução significativa nos rendimentos, variando entre 90-86%.



**Esquema 3.** Síntese de calcogenetos de diarila **8-10**, a partir de ácidos borônicos **11**

Mais recentemente, Cargnelutti e col.<sup>26</sup> reportaram o acoplamento entre haletos de arila **12** e tióis **13**, levando à formação de uma série de sulfetos de diarila **8**, utilizando CuI como catalisador, na presença de um ligante bidentado **L1**, contendo átomos de

selênio em sua estrutura e glicerol como solvente verde (Esquema 4). Deste modo, 15 compostos foram obtidos em rendimentos que variaram entre bons e excelentes, mostrando que a metodologia foi versátil e robusta frente a efeitos eletrônicos.



**Esquema 4.** Síntese de sulfetos de diarila **8** a partir de iodetos de arila **12**

## 2.2. Reações de adição

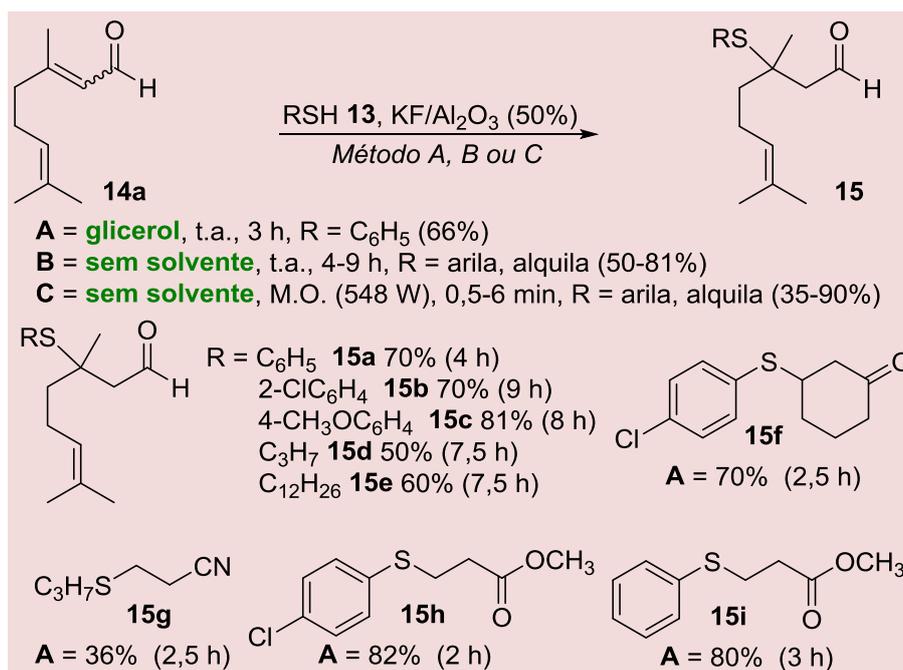
Por definição, a reação de adição a alquenos e alquinos ocorre pela ruptura da ligação  $\pi$  via adição de um átomo ou grupo orgânico e formação de duas novas ligações  $\sigma$ . Neste contexto, existem diferentes metodologias para a adição seletiva a ligações duplas ou triplas, uma vez que esta reação é termodinamicamente favorecida e

possui versatilidade para a formação de novas ligações químicas, como por exemplo, C-C, C-N, C-S, C-O, entre outras.<sup>27</sup> Na literatura são descritas diferentes aplicações sintéticas utilizando essa estratégia, como a síntese de produtos de ocorrência natural<sup>28</sup> ou de interesse em ciência dos materiais.<sup>29</sup>

Em 2009, foi publicada a aplicação do KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> para a geração *in situ* de ânions tiolatos, bem como seu uso em reações do tipo adição de tia-Michael.<sup>30</sup> Neste trabalho

foi explorada a utilização de diferentes alquenos ativados **14** em glicerol como solvente reciclável ou em meio livre de solvente (Esquema 5). Além do uso do citral **14a**, ácido acrílico, acrilato de metila, cicloexenona e acrilonitrila como aceptores de Michael, a reação foi estendida a diferentes aril-, benzil- e alquiltióis **13**. A irradiação com micro-ondas (M.O.) acelerou a reação em meio livre de solvente (de 9 h para poucos minutos), enquanto que o glicerol possibilitou a utilização de tióis sólidos, uma limitação do método sem solvente. De maneira geral, os adutos **15** foram obtidos em bons rendimentos por ambos os métodos, no entanto um longo tempo de reação e baixo rendimento foram observados quando utilizado o citral **14a**, provavelmente devido ao impedimento

estérico causado pela presença do grupamento metila na posição 3. Ainda, o glicerol não apresentou eficiência como solvente quando o ácido acrílico e a acrilonitrila foram utilizados na reação com o benzenotiol, formando os respectivos produtos em 15 e 36% de rendimento após 3 h. O catalisador sólido  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  ou a mistura de glicerol e  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  foram reutilizados por mais de três sucessivos ciclos sem haver a diminuição de sua atividade em ambos os métodos para a formação do 3,7-dimetil-3-(feniltio)oct-6-enal através da reação entre o citral e o benzenotiol. O composto semi-sintético 3-tiocitronelal **15b** apresentou alta atividade antimicrobiana quando comparado ao seu material de partida, o citral, bem como ao citronelal não funcionalizado.



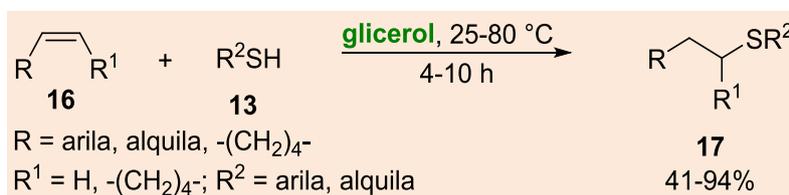
**Esquema 5.** Adição tia-Michael promovida por glicerol e  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$

O uso do glicerol como um solvente verde e reciclável foi explorado na reação de adição de tióis **13** a alquenos não ativados **16** (Esquema 6).<sup>31</sup> A reação foi conduzida na ausência de catalisador e à temperatura ambiente (para o estireno e propanotiol) ou

aquecimento convencional a 60 °C por 4-10 h, levando aos respectivos adutos *anti*-Markovnikov **17** de maneira seletiva em 41-94% de rendimento. O glicerol pode ser facilmente reciclado e reutilizado com eficiência em sucessivas reações sem um pré-

tratamento. A alta polaridade e baixa pressão de vapor do solvente facilitaram a separação do produto ao término da reação. Após o consumo dos materiais de partida, o bruto da reação foi diluído com hexano; a fase superior, contendo o produto e os materiais de partida que não reagiram, foi removida e o hexano foi evaporado. A fase do glicerol (inferior) foi seca sob vácuo para ser diretamente utilizada em uma nova reação. Este procedimento foi avaliado frente à reação do estireno **16a** com o benzenotiol **13a**. O respectivo produto **17a** foi obtido em 91, 92, 89 e 81% de rendimento nas reações sucessivas. Cabe destacar que essa

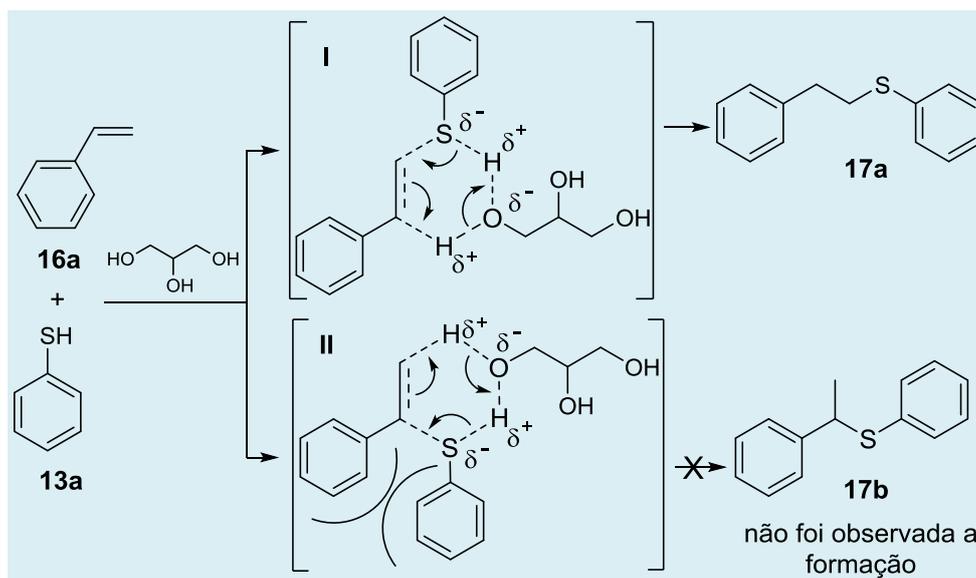
metodologia possibilitou a síntese de três novos tioéteres derivados do eugenol (80 °C, 6 h de reação). Estes novos tioeugenóis semi-sintéticos foram avaliados *in vitro* com relação à atividade anti-oxidante e apresentaram efeito superior ao seu precursor não modificado, o eugenol, bem como ao conservante sintético *tert*-butil-4-hidroxianisol (BHA) no modelo de peroxidação lipídica. Quando eugenol foi o alqueno de partida, foram obtidas misturas de adutos *anti*-Markovnikov e Markovnikov em razões que variaram de 78:22 até 97:3, enquanto que o aduto *anti*-Markovnikov foi o único isolado ao utilizar outros alquenos.



**Esquema 6.** Adição de tióis a alquenos não ativados na presença de glicerol

Um mecanismo plausível para explicar a formação preferencial do aduto *anti*-Markovnikov na presença de glicerol é apresentado no Esquema 7. Inicialmente, haveria a formação de um pseudo-anel de seis membros **I**, no qual o glicerol estaria agindo tanto como doador de próton ao C-2

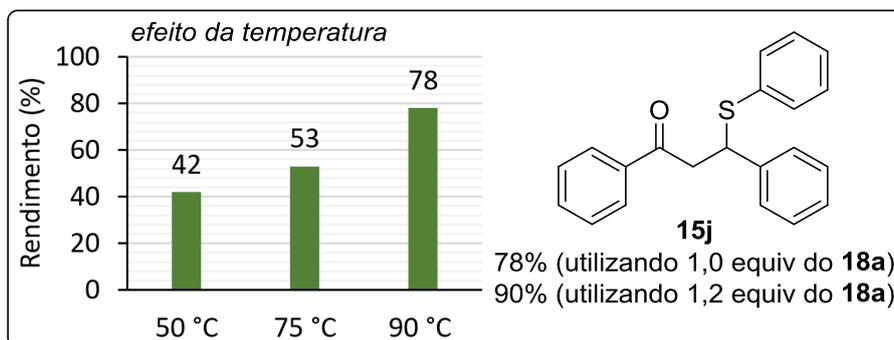
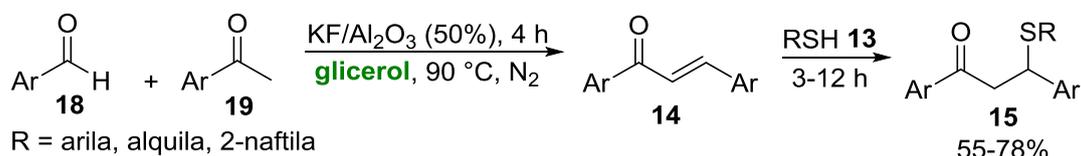
quanto receptor de próton do tiol. Um possível estado de transição representado em **II** levaria à formação do aduto de Markovnikov **17b**; porém, a formação deste é menos favorecida devido a interações estéricas repulsivas entre os dois grupos volumosos, representados pelas fenilas.<sup>31</sup>



**Esquema 7.** Proposta mecanística para a formação do aduto *anti*-Markovnikov **17a**

Recentemente foi reportado o processo em cascata de condensação aldólica seguida da adição tia-Michael para a síntese de  $\beta$ -sulfanilcetonas **15** utilizando glicerol como solvente e  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  como base (Esquema 8).<sup>32</sup> Na etapa de otimização reacional foi determinada a melhor temperatura de reação como sendo 90 °C, na qual o produto **15j** foi obtido em 78% de rendimento (Esquema 8). Segundo os autores, a alta viscosidade do glicerol pode ser a responsável pelos baixos rendimentos observados a temperaturas inferiores (50 e 75 °C). Ainda, é destacado que o uso de

atmosfera de  $\text{N}_2$  foi crucial para não ocorrer reações paralelas, como a oxidação do tiol ao respectivo dissulfeto. Através desse procedimento, diferentes tioéteres foram preparados com rendimentos que variaram de 55 a 65% em um tempo de 12 h de reação. Foi investigada também a possibilidade de reutilização do sistema  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{glicerol}$ . Porém, nas mesmas condições reacionais, houve apenas o consumo incompleto do aldeído **18** e da cetona **19** empregados na reação, com a formação do intermediário **14** em 45% de rendimento.



**Esquema 8.** Condensação aldólica seguida da adição tia-Michael para a síntese de  $\beta$ -sulfanilcetonas

O mesmo sólido básico ( $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ) foi utilizado por nós para promover a hidrotiolação de alquinos terminais **20** utilizando glicerol como solvente verde sob aquecimento convencional ou usando micro-ondas para acelerar a reação (Esquema 9).<sup>33</sup> Quando comparados os rendimentos e a seletividade dos produtos formados **6**, os resultados foram similares em ambas as condições, tanto utilizando o glicerol, quanto o meio livre de solvente. No entanto, o uso do solvente apresentou vantagens frente a diferentes aspectos, por exemplo, o método não é restrito ao uso de tióis e/ou alquinos

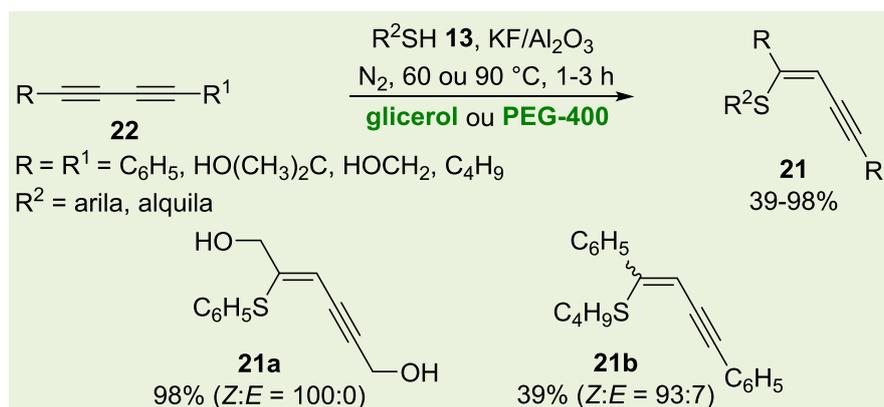
líquidos à temperatura ambiente ou com baixos pontos de fusão, como ocorre em reações sem solvente. No Esquema 9 é apresentada uma comparação entre as metodologias e os resultados evidenciam a vantagem da utilização das micro-ondas (Método C), com o composto **6a** sendo obtido em 88% de rendimento após 30 min de reação. Adicionalmente, o sistema glicerol/ $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  utilizado na reação entre o álcool propargílico e o benzenotiol foi reutilizado com um bom nível de eficiência em 5 reações sucessivas (95-80% de rendimento).



Esquema 9. Hidrotiolção de alquinos terminais

Uma alternativa verde para a síntese de organiltioeninos **21** foi descrita por nós em 2011, através da hidrotiolção de 1,4-diorganil-1,3-butadienos **22** promovida por KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e utilizando PEG-400 ou glicerol como solvente (Esquema 10).<sup>34</sup> Com esse procedimento, foi possível obter os tiobuteninos **21** correspondentes de configuração preferencialmente Z, sendo que em alguns casos foi isolado exclusivamente o (Z)-aduto. Entretanto, quando utilizado o glicerol houve uma competição entre a hidrotiolção e a oxidação do tiol, levando à formação dos tiobuteninos **21** em

rendimento mais baixo quando comparado às reações realizadas em PEG-400. Esta estratégia sintética foi eficientemente estendida para alquil- e ariltióis **13** contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, bem como a butadienos **22** conjugados simétricos e não simétricos. Adicionalmente, o reuso do sistema catalisador/solvente foi avaliado e os resultados indicaram um bom nível de eficiência através de três reações sucessivas (64-48% de rendimento utilizando glicerol; 93-80% de rendimento utilizando PEG-400).



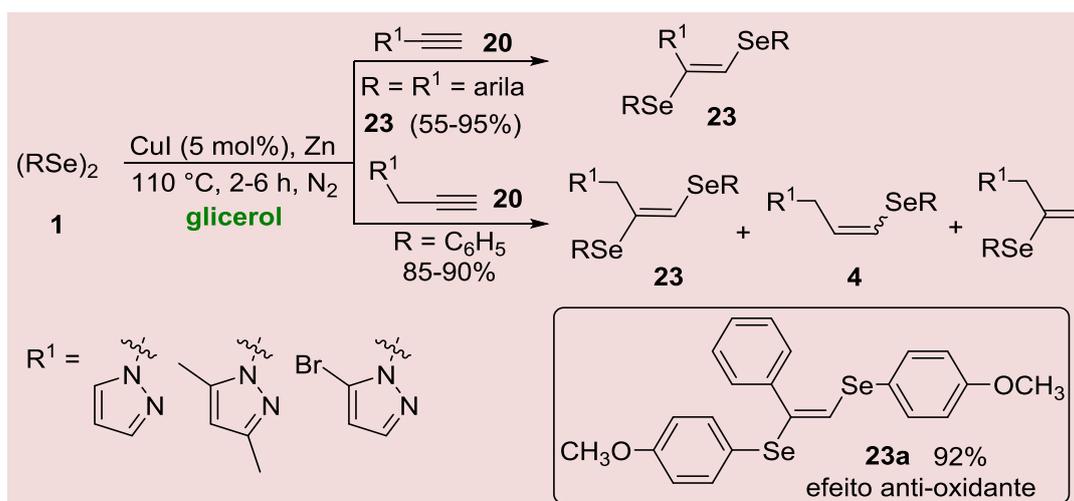
Esquema 10. Hidrotiolção de 1,4-diorganil-1,3-butadienos

Gonçalves e col.<sup>35</sup> publicaram o estudo da síntese e a atividade anti-oxidante, avaliada *in vitro*, de uma gama de (E)-1,2-bis(organilselanyl)alquenos **23** (Esquema 11). Estes bis-organosseloenalquenos **23** foram

preparados a partir da reação entre disselenetos de diarila **1** e alquinos arílicos **20** utilizando CuI/Zn/glicerol como sistema catalítico reciclável. Ao avaliar os resultados, observa-se que o método apresentou maior

eficiência quando utilizados disselenetos de diarila contendo grupos elétron-doadores ligados ao anel aromático em relação aos grupos retiradores. Devido à importância da unidade pirazólica em heterociclos bioativos, a metodologia foi estendida a *N*-propinilpirazóis **20** para a preparação de (*E*)-bis-calcoenoalquenos contendo o heterociclo em sua estrutura. Em contrapartida aos resultados obtidos com

alquinos arílicos **20**, foi obtida uma mistura de bis- e monocalcogenoalquenos **23** e **4** derivados dos propinilpirazóis. Na avaliação do potencial anti-oxidante desses novos selenoalquenos, os estudos indicaram que o composto (*E*)-1,2-bis[[4-metoxifenil]seleno]estireno **23a** apresentou eficiência no ensaio de DPPH, além de apresentar efeito FRAP e prevenção da oxidação do ácido linoleico.



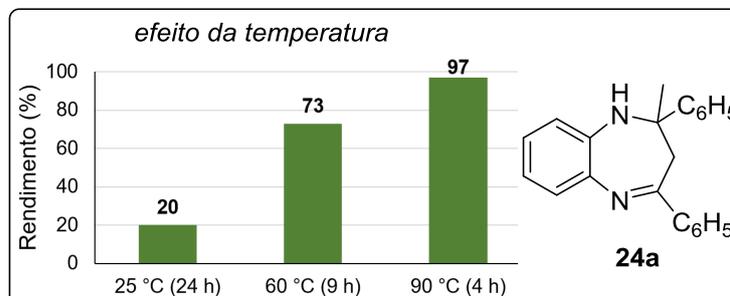
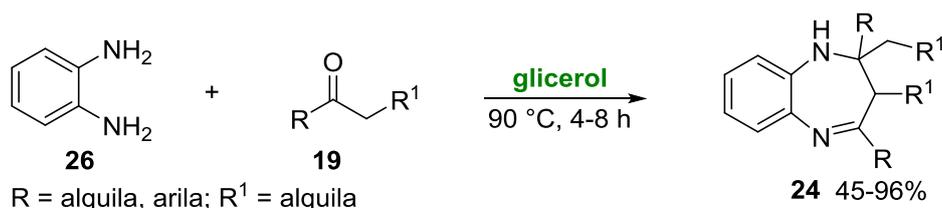
Esquema 11. Obtenção de (*E*)-1,2-bis(organo)selenilalquenos

### 2.3. Reações de ciclização

Os sistemas cíclicos, mais especificamente os heterocíclicos, são uma unidade estrutural presente em muitos compostos naturais, apresentando propriedades biológicas variáveis e grande aplicação na indústria farmacêutica.<sup>36</sup> Os heterociclos que contêm átomos de nitrogênio em sua estrutura são considerados os mais representativos desta classe e são utilizados como intermediários na preparação de novos compostos de interesse. Neste contexto, é importante o desenvolvimento de metodologias sintéticas eficientes e verdes para a obtenção destas moléculas.

Interessados na síntese de benzodiazepinas **24** e benzimidazóis **25**, nosso grupo desenvolveu um método de ciclocondensação, livre de catalisador, via

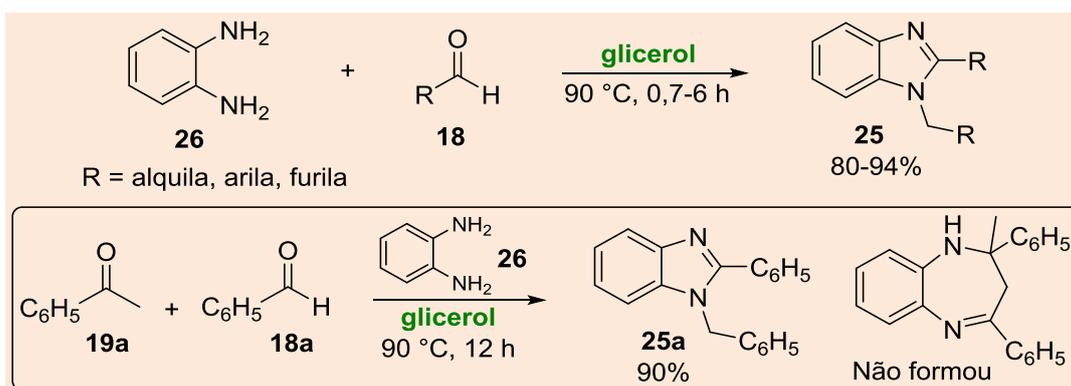
reação entre 2-fenilenodiamino **26** e aldeídos **18** ou cetonas **19** utilizando glicerol como solvente (Esquema 12 e 13).<sup>37</sup> Ao avaliar parâmetros reacionais para a síntese da 1-*H*-1,5-benzodiazepina **24a**, foi verificado que a eficiência do método é dependente da temperatura da reação. Quando a reação foi realizada à temperatura ambiente, o produto foi obtido em baixo rendimento e, com o aumento da temperatura, o mesmo foi isolado em um rendimento excelente (Esquema 12). Após estabelecer a melhor condição reacional, foi analisada a possibilidade de reutilização do glicerol e foi observado que o mesmo apresentou eficiência em cinco reações adicionais (96, 96, 96, 91 e 89% de rendimento do composto **24a**). Através desta metodologia, diversas 1-*H*-1,5-benzodiazepinas **24** foram obtidas na faixa de 45-96% de rendimento em um tempo de reação que variou de 4 a 8 h.



**Esquema 12.** Síntese de 1-*H*-1,5-benzodiazepinas **24** e efeito da temperatura para a obtenção de **24a**

Os benzimidazóis 1,2-dissubstituídos **25** foram preparados em bons rendimentos utilizando glicerol como solvente, através da condensação de aldeídos arílicos **18** com a 2-fenilenodiamina **26** na ausência de qualquer catalisador (Esquema 13). Ainda, foi empregado com eficiência um aldeído de ocorrência natural, o (*R*)-citronelal, com o produto de interesse tendo sido obtido em 91 % de rendimento após 5 h de reação. Um

interessante estudo para investigar a seletividade da reação foi realizado ao reagir 2-fenilenodiamina **26** com uma mistura equivalente de acetofenona **19a** e benzaldeído **18a**. Após 12 h de reação, o benzimidazol **25a** foi o único produto isolado, mostrando alta seletividade para o benzaldeído em relação à acetofenona **19a**, que foi recuperada ao final da reação.<sup>37</sup>



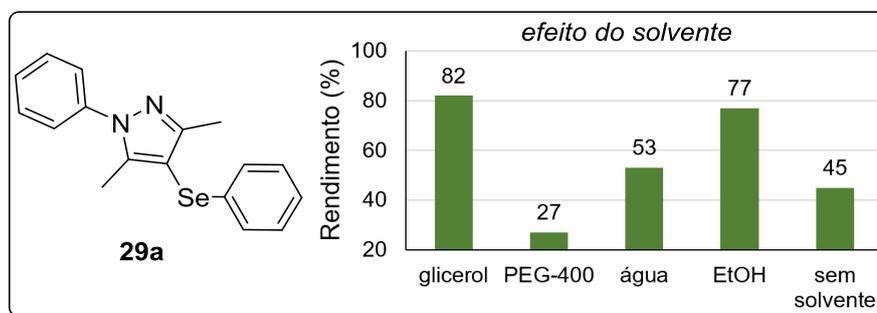
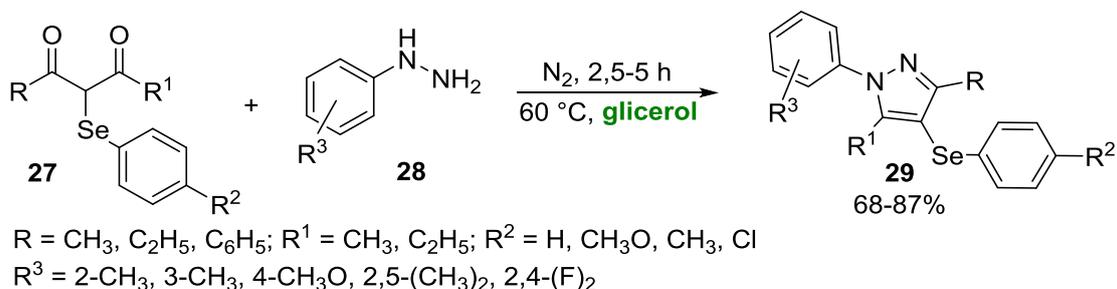
**Esquema 13.** Síntese de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos

Em uma mesma reação, o glicerol pode ser o solvente e também o agente responsável pela ativação eletrofílica do composto carbonílico, como ocorreu na reação entre  $\alpha$ -arilselanil-1,3-dicetonas **27** com aril-hidrazinas **28** visando à formação dos respectivos 4-arilselanilpirazóis **29**

(Esquema 14).<sup>38</sup> Segundo os autores, o glicerol apresentou maior eficiência para a síntese do heterociclo **29a** do que outros solventes verdes testados, como a água, PEG-400 e o bioetanol, assim como em meio livre de solvente. A reação de ciclo-condensação foi realizada em atmosfera de N<sub>2</sub> a 60 °C com

várias  $\alpha$ -arilselanil-1,3-dicetonas **27** e arilhidrazinas **28** contendo substituintes elétrondadores e retiradores ligados ao anel aromático. Os heterociclos substituídos com o grupo orgânico de selênio foram isolados em rendimentos que variaram de moderados

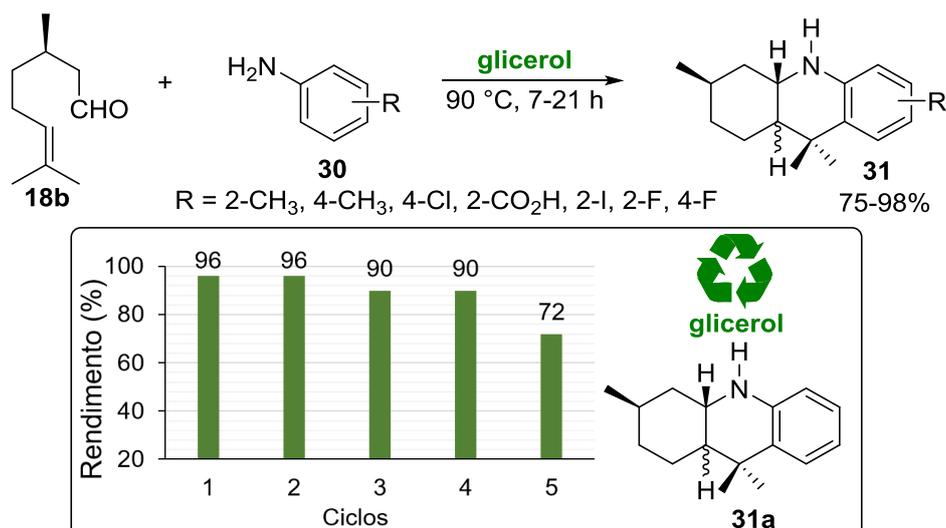
a bons. Os rendimentos apenas razoáveis são explicados, ao menos em parte, pela decomposição do material de partida **27**, o qual contém uma ligação C-Se suscetível à clivagem a altas temperaturas e exposição à luz.



**Esquema 14.** Obtenção de 4-arilselanilpirazóis e comportamento de diferentes solventes na síntese de **29a**

Interessados na aplicação e modificação química de componentes de óleos essenciais, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia que envolve a reação de hetero-Diels-Alder (HDA) entre o (*R*)-citronelal **18b** e aminas arílicas **30** contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático (Esquema 15).<sup>39</sup> Esta metodologia procedeu eficientemente utilizando glicerol a 90 °C na ausência de catalisador para a formação das correspondentes octaidroacridinas **31** (OHAs), com rendimentos de bons a excelentes e moderada seletividade para o produto de configuração *cis*. Nos testes preliminares, foi observado que o aquecimento reacional é o fator determinante para a obtenção dos

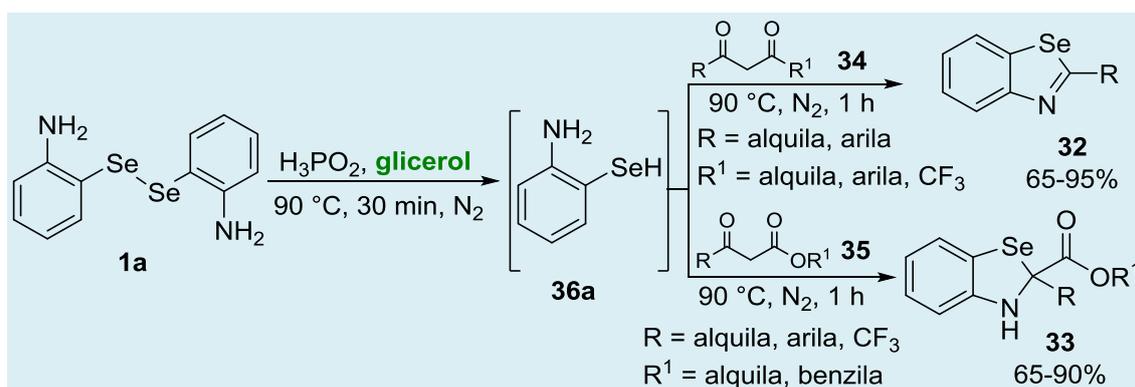
heterociclos de interesse e, ao avaliar a reação entre o (*R*)-citronelal **18b** e a anilina **30a** ( $R = \text{H}$ ) à temperatura ambiente ou aquecimento brando de 60 °C, o produto não foi obtido ou foi isolado em baixo rendimento, respectivamente. Adicionalmente, devido à insolubilidade das OHAs em glicerol, os produtos foram removidos do meio reacional por decantação e o glicerol remanescente pode ser reutilizado em novas reações de HDA, apresentando eficiência em mais de quatro reações sucessivas, bastando a adição dos materiais de partida ao frasco reacional como estudado na síntese do composto **31a** (Esquema 15).



**Esquema 15.** Reação de hetero-Diels-Alder (HDA) entre o (*R*)-citronelal e aminas arílicas

Visando à obtenção de compostos heterocíclicos contendo o átomo de selênio em sua estrutura, recentemente foi proposta a síntese *one-pot* de benzosselenazóis **32** e benzosselenazolininas **33** utilizando o disseleneto de bis(2-aminofenila) **1a** e compostos β-dicarbonílicos **34** e **35** (Esquema 16).<sup>40</sup> Neste trabalho foi empregado o sistema H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/glicerol a 90 °C sob atmosfera de N<sub>2</sub> para a redução da ligação Se-Se do

disseleneto de diorganoíla **1a** e formação *in situ* do 2-aminobenzosselenol **36a**. Este, por sua vez, reagiu com diferentes 1,3-dicetonas **34** para a formação de benzosselenazóis **32** em bons rendimentos em um curto tempo de reação (1 h). Ainda, foi explorada neste trabalho a aplicação do intermediário **36a** em reações com β-cetoésteres **35** para a formação de diversas benzosselenazolininas **33** em excelentes rendimentos.



**Esquema 16.** Síntese *one-pot* de benzosselenazóis **32** e benzosselenazolininas **33**

#### 2.4. Reações de condensação

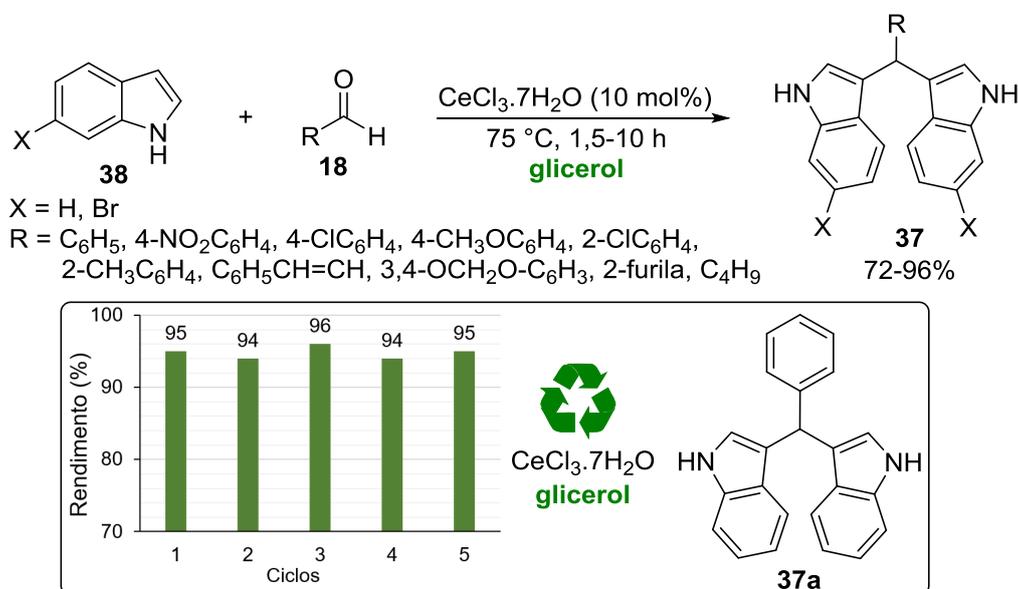
Por definição, a reação de condensação ocorre quando dois ou mais reagentes (ou sítios ativos em uma mesma molécula = condensação intramolecular) geram um

único produto principal, bem como a formação de uma molécula pequena, que pode ser água, amônia, etanol, ácido acético, entre outros compostos. De maneira geral, o mecanismo dessa reação passa por uma etapa de adição seguida de eliminação, para a formação do produto de interesse.<sup>41</sup> Essa

estratégia sintética é aplicada principalmente na formação de novas ligações C-C e, nos últimos anos, diferentes metodologias foram desenvolvidas com o intuito de tornar os procedimentos ambientalmente mais aceitáveis.

Neste sentido, foi proposto o uso de glicerol e  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  como um sistema catalítico reciclável para a preparação de vários bis(indolil)metanos (BIMs) **37** via reação de condensação de indóis **38** com aldeídos **18** (Esquema 17).<sup>42</sup> Na etapa de otimização reacional foi observado que o produto pode ser isolado em excelente rendimento após 24 h à temperatura ambiente e em tempo inferior (1,5 h) sob

aquecimento a 75 °C. O procedimento foi estendido a aldeídos aromáticos e alifáticos e os BIMs **37** foram isolados em rendimentos que variaram de bons a excelentes após 1,5 a 10 h de reação. Observou-se que as reações envolvendo aldeídos arílicos substituídos com grupos retiradores de elétrons necessitaram de um tempo maior para consumir os materiais de partida. Adicionalmente, foi realizado o teste de reuso do sistema  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /glicerol e o mesmo foi reutilizado em cinco reações sucessivas, sem um pré-tratamento, na reação modelo entre indol e benzaldeído para a preparação do bis(indolil)metano **37a** (Esquema 17).



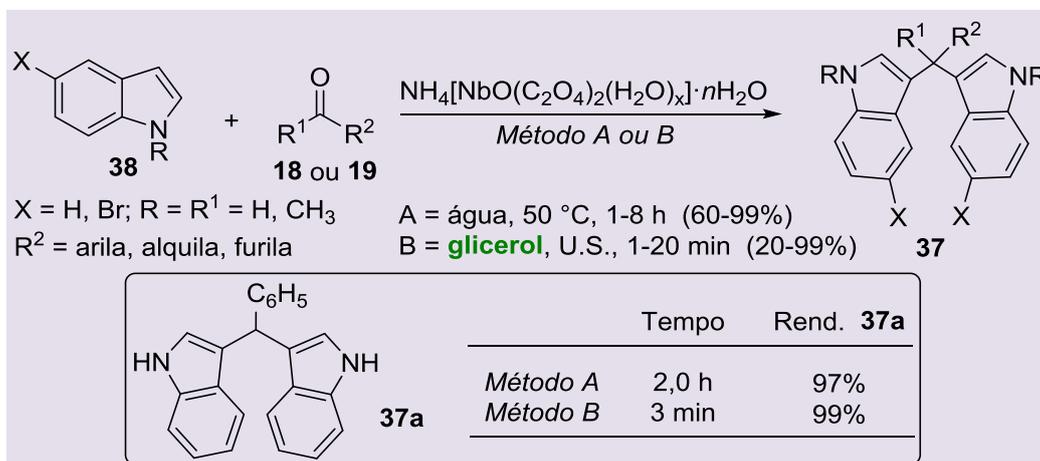
Esquema 17. Preparação de bis(indolil)metanos **37** utilizando  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /glicerol

De maneira análoga, recentemente foi descrita uma alternativa sintética para a obtenção dos bis(indolil)metanos **37** utilizando 5,0 mol% de oxalato de nióbio e amônio (ANO, do inglês *ammonium niobium oxalate*),  $\text{NH}_4[\text{NbO}(\text{C}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_x] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , como catalisador (Esquema 18).<sup>43</sup> Neste trabalho, foi explorado o uso do ANO em duas condições reacionais: (a) água como solvente sob aquecimento convencional de 50 °C e (b) glicerol como solvente a uma temperatura de 110 °C utilizando irradiação ultrassônica

(U.S.) com potência de 130 W (frequência de 20 kHz, operando a 60% de amplitude) como fonte de energia alternativa. Observou-se que, ao aliar o glicerol com ultrassom, houve uma drástica diminuição no tempo de reação, o que pode ser visualizado ao comparar os dados experimentais da reação entre o indol e o benzaldeído para a formação do produto **37a** (Esquema 18). Foram realizados estudos sobre a viabilidade dos métodos, onde foram analisados o comportamento de diferentes compostos carbonílicos **18** e **19** e indóis **38**.

De modo geral, os compostos de interesse foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes, sendo que a água proporcionou a formação dos produtos em rendimentos semelhantes ou superiores àqueles obtidos quando glicerol foi o solvente. Em

contrapartida, o bis(indolil)metano **37b**, derivado da reação entre o *N*-metilindol e 4-metilbenzaldeído, foi obtido em rendimento superior utilizando glicerol como solvente comparado ao uso da água (93 vs 65%).



Esquema 18. Preparação de bis(indolil)metanos utilizando ANO

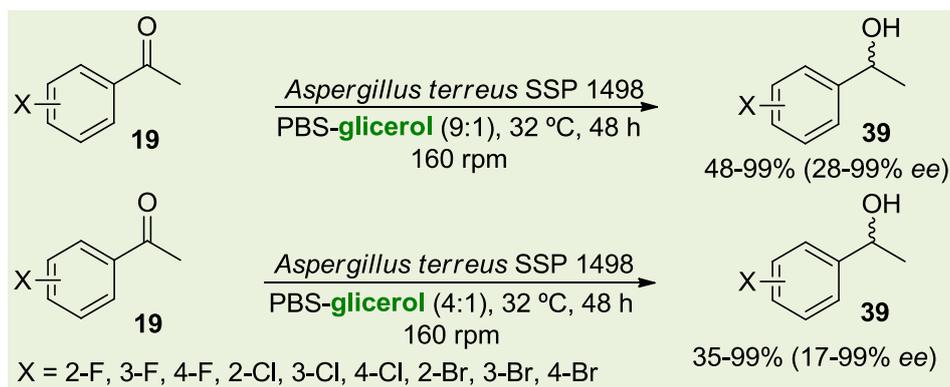
## 2.5. Reações de oxidação e redução

As reações de oxidação e redução desempenham um papel importante em síntese orgânica, uma vez que elas proporcionam a possibilidade de interconversão entre diferentes grupos funcionais, sendo assim uma excelente ferramenta para síntese, tanto em rotas lineares como em rotas convergentes.<sup>44</sup> Baseado na importância dessas reações, constantemente surgem na literatura novas metodologias para esse tipo de transformação, sendo que as interconversões entre alquenos e alcanos e entre aldeídos e cetonas e álcoois estão entre as mais comuns.

Assim, Andrade e col.<sup>45</sup> reportaram a redução enantiosseletiva de cetonas **19** a álcoois **39** utilizando biocatalisadores, tais como as células enzimáticas dos fungos *Aspergillus terreus* SSP 1498 e *Rhizopus oryzae* CCT 4964, na qual o glicerol foi utilizado como co-solvente e tampão fosfato salino (PBS) como solvente (Esquema 19 e 20). Os autores demonstraram, na otimização

das condições reacionais, que a utilização de glicerol foi essencial para o sucesso da reação, uma vez que ele é capaz de fazer com que os compostos orgânicos sejam solúveis no meio hidrofílico, proporcionando a formação da 2'-cloroacetofenona com um rendimento de 44% com 99% de *ee*. Quando DMSO foi utilizado como co-solvente, o rendimento foi de apenas 10%, enquanto que solventes clássicos em síntese orgânica, tais como CH<sub>3</sub>CN, tolueno, éter etílico e THF não foram bons co-solventes para a reação, uma vez que os produtos foram formados em apenas 2-4% de rendimento.

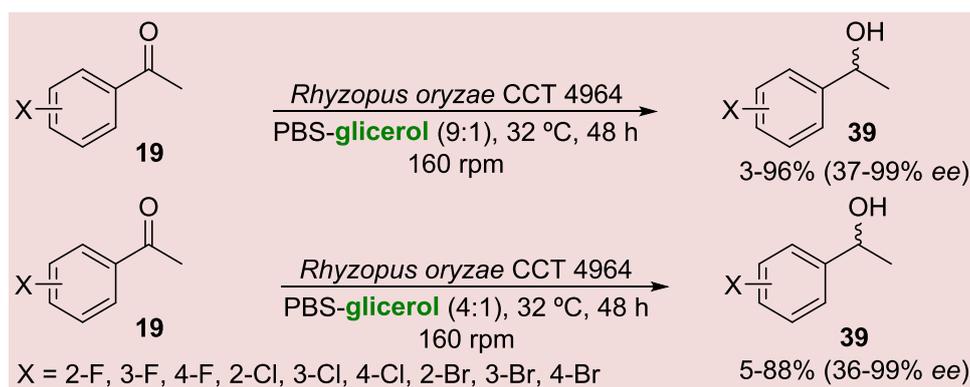
Após um estudo da melhor proporção entre o solvente PBS e o co-solvente glicerol, os autores elegeram as proporções 9:1 e 4:1 como as ideais, uma vez que elas levaram a melhores rendimentos e *ees*. Assim, avaliando inicialmente o comportamento da reação frente a efeitos eletrônicos na presença de *A. terreus* SSP 1498, em diferentes proporções de PBS-glicerol, o produto **39** pode ser obtido, na maioria dos casos em rendimentos moderados com altos *ees*, chegando a 99% de *ee* em alguns casos (Esquema 19).



**Esquema 19.** Redução biocatalítica de cetonas a álcoois por *A. terreus* SSP 1498 na mistura PBS-glicerol como solvente

Posteriormente, os autores avaliaram o comportamento da reação frente a efeitos eletrônicos na presença da enzima do *R. oryzae* CCT 4964, em diferentes proporções

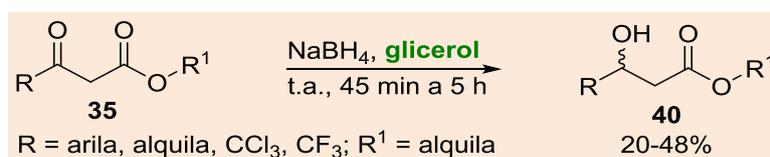
de PBS-glicerol e o produto **39** foi obtido, na maioria dos casos, em rendimentos que variaram entre bons e excelentes e elevado *ee* (Esquema 20).<sup>45</sup>



**Esquema 20.** Redução biocatalítica de cetonas a álcoois por *R. oryzae* CCT 4964 na mistura PBS-glicerol como solvente

Oliveira e col.<sup>46</sup> reportaram, em 2014, a redução de  $\beta$ -cetoésteres **35** a  $\beta$ -hidroxiésteres **40** utilizando  $\text{NaBH}_4$  como agente redutor e glicerol como solvente verde (Esquema 21). Foram obtidos oito  $\beta$ -hidroxiésteres diferentes em rendimentos

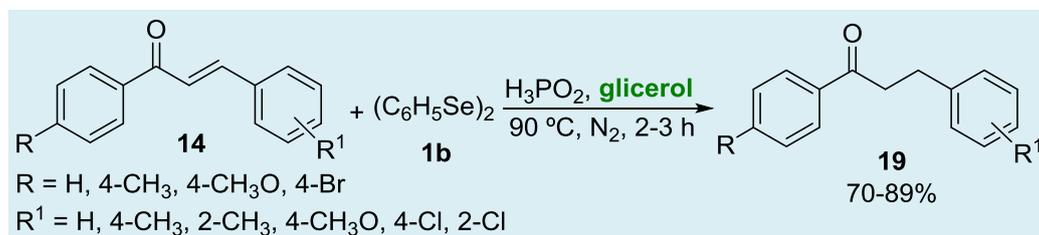
que variaram de 20-48% após 45 min a 5 h de reação à temperatura ambiente. Os autores testaram também o uso de metanol como solvente, entretanto não foram obtidos bons resultados, com rendimentos entre 11 e 45%.



**Esquema 21.** Redução de  $\beta$ -cetoésteres **35** por  $\text{NaBH}_4$  em glicerol

Mesquita e col.<sup>47</sup> descreveram recentemente a redução de chalconas **14** promovida por selenol, o qual foi gerado *in situ* através da reação entre disseleneto de

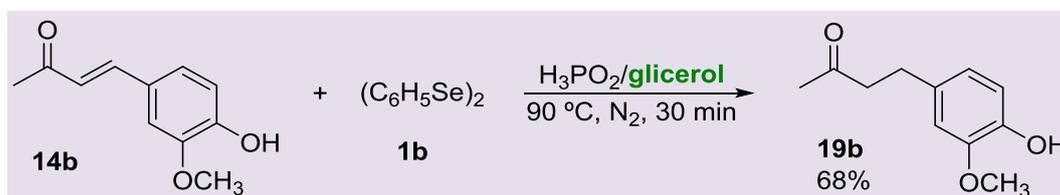
difenila **1b** e ácido hipofosforoso a 90 °C na presença de glicerol em atmosfera inerte de N<sub>2</sub> (Esquema 22).



**Esquema 22.** Utilização do sistema H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/glicerol na redução de chalconas **14** por selenol

Foram obtidos onze produtos, com rendimentos que variaram entre bons e excelentes (70-89%), em tempos reacionais de 2-3 horas. Além disso, os autores realizaram um estudo de reutilização do sistema H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/glicerol utilizando a chalcona **14** (R = R<sup>1</sup> = H) e o disseleneto de difenila. Após 5 ciclos reacionais, a faixa de rendimento ficou entre 89-74%, mostrando a eficiência desse sistema.

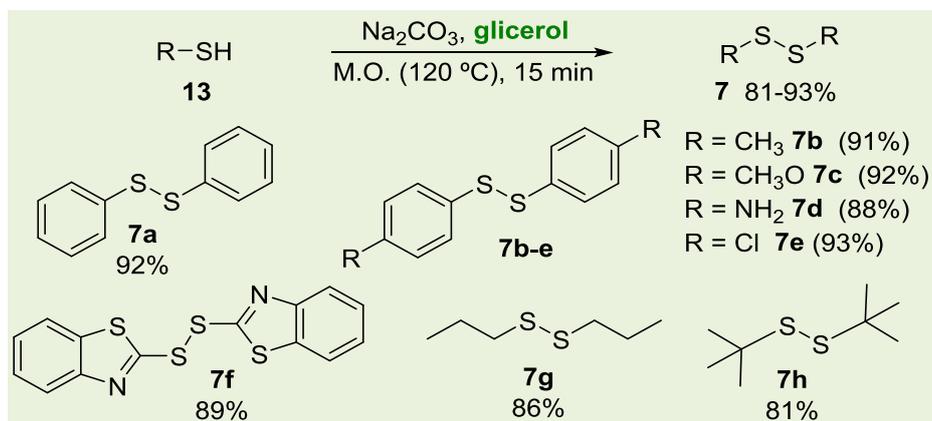
A fim de aplicar a metodologia desenvolvida, os autores também descreveram a síntese da zingerona **19b**, um composto de origem natural proveniente do gengibre, através da reação da chalcona **14b** na presença de disseleneto de difenila **1b** e do sistema H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/glicerol. Após 30 minutos de reação, o produto **19b** foi obtido em 68% de rendimento (Esquema 23).<sup>47</sup>



**Esquema 23.** Utilização do sistema (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Se)<sub>2</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/glicerol na síntese da zingerona **19b**

Dentre as reações de oxidação descritas na literatura, as que envolvem a formação de dissulfetos através da oxidação de tióis são muito importantes, uma vez que os dissulfetos são estruturas atraentes tanto do ponto de vista biológico como em síntese orgânica.<sup>48</sup> Deste modo, o desenvolvimento de metodologias para o fácil acesso a esses compostos é sinteticamente interessante. Assim, Cabrera e col.<sup>49</sup> reportaram em 2012 a síntese de dissulfetos **7** a partir de uma série de tióis **13** utilizando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base e glicerol como um solvente verde e utilizando irradiação de micro-ondas como uma fonte

alternativa de energia (Esquema 24). Os autores descreveram o comportamento de uma variedade de substratos, mostrando que a metodologia é geral, não sendo influenciada por efeitos eletrônicos, uma vez que ótimos rendimentos foram obtidos em praticamente todos os casos. Por fim, os autores realizaram um estudo de reutilização do solvente e o glicerol se mostrou eficiente em pelo menos 5 reações sucessivas, com o dissulfeto de difenila **7a** sendo obtido em rendimentos entre 92 e 88% em apenas 15 min de reação.



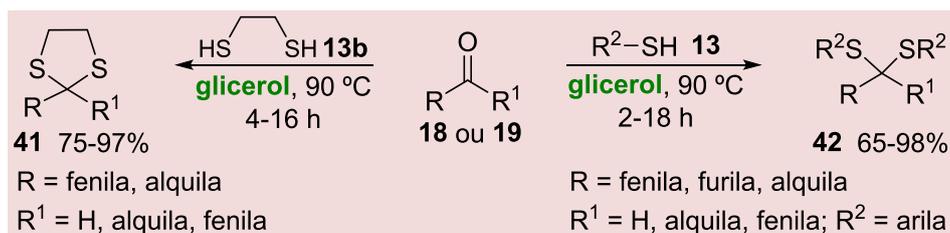
**Esquema 24.** Reações de oxidação de tiol a dissulfetos

## 2.6. Reações de Proteção

As reações de proteção de grupos carbonila são ferramentas amplamente utilizadas em síntese orgânica, tanto na síntese de produtos naturais como de produtos de interesse farmacológico, sendo corriqueiramente empregada em escala laboratorial e na indústria. Dentre os grupos protetores de carbonila mais utilizados, os tioacetais se destacam, uma vez que esses apresentam uma alta estabilidade tanto em condições ácidas quanto em condições básicas.<sup>50</sup> Como consequência, a busca por metodologias vantajosas para a síntese desses compostos é uma área de interesse em síntese orgânica.

Entre as limitações das metodologias descritas na literatura para a síntese de tioacetais está a utilização de ácidos de Lewis de difícil manipulação, como AlCl<sub>3</sub>,<sup>51</sup> SiCl<sub>4</sub><sup>52</sup> e InCl<sub>3</sub>.<sup>53</sup> Visando evitar esse inconveniente, o

nosso grupo de pesquisa<sup>54</sup> reportou em 2010 reações de tioacetalização de aldeídos **18** e cetonas **19** na presença apenas de glicerol a 90 °C, levando à formação dos respectivos produtos **41** e **42** (Esquema 25). Assim, os autores obtiveram dezoito produtos em rendimentos que variaram entre bons e excelentes, na ausência de qualquer ácido de Lewis. Quando a reação foi realizada a 60 °C, a formação do produto se deu em baixo rendimento, mostrando que a temperatura de 90 °C é importante na reação, pois possivelmente nessa temperatura o glicerol passa a apresentar características ácidas, sendo capaz de também catalisar a reação. Finalmente, os autores descreveram a reutilização do glicerol como solvente na tioacetalização do benzaldeído com tiofenol, sendo que ele pode ser utilizado por até 5 reações, variando o rendimento entre 96-90%. Estas observações mostram que, além de biodegradável, o glicerol se apresenta como um solvente reciclável nesse caso.



**Esquema 25.** Reações de tioacetalização promovidas por glicerol

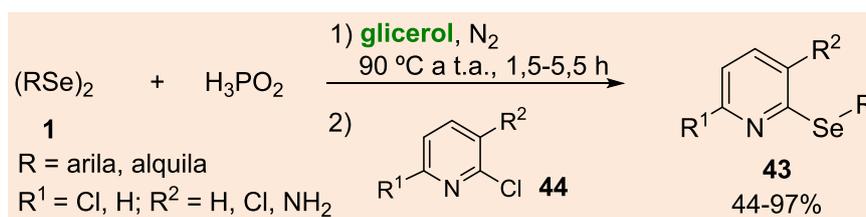
## 2.7. Reações de Substituição Aromática

Uma classe de reações importante e amplamente estudada em química orgânica são as reações de substituição em anéis aromáticos, as quais se mostram como versátil ferramenta sintética para a inserção de diversos grupos funcionais, sendo uma metodologia amplamente aplicada na indústria. As reações mais conhecidas desta classe possivelmente são a alquilação e a acilação de Friedel-Crafts, as quais são uma alternativa robusta para a formação de novas ligações C-C.<sup>55</sup>

Um tipo de reação que também é de interesse sintético é a formação de ligações C-Se, uma vez que há diversas aplicações biológicas descritas na literatura para os compostos organosselênio.<sup>56</sup> Entretanto, a

grande maioria das metodologias descritas envolve a utilização de metais de transição na presença de bases fortes, altas temperaturas e solventes orgânicos convencionais, tais como DMSO, DMF e CH<sub>3</sub>CN.<sup>57</sup>

Na busca por novas metodologias para a obtenção de selenetos de diarila utilizando condições mais brandas de reação, principalmente relacionadas ao uso de solventes verdes, Thurow e col.<sup>58</sup> publicaram em 2013 a síntese de 2-organosselanil piridinas **43** através de uma reação de substituição nucleofílica aromática entre 2-cloropiridinas **44** e organosselenol, gerado *in situ* através da reação entre uma série de disselenetos aromáticos e alifáticos **1** e ácido hipofosforoso (H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>) como agente redutor, utilizando glicerol como solvente (Esquema 26).

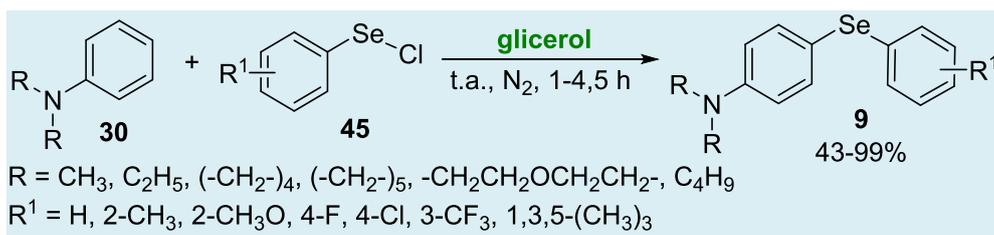


Esquema 26. Síntese de 2-selanilpiridinas **43**

A metodologia proporcionou a formação de quatorze selenetos de diorganoíla em rendimentos que variaram entre moderados e excelentes, mostrando a generalidade do método. Além disso, o sistema glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> pode ser reutilizado em até 5 reações sucessivas para a obtenção da 2-fenilsselanilpiridina, sem que houvesse uma grande diminuição no rendimento, que variou entre 99 e 80%. A partir da sexta reação utilizando a mesma mistura glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, o rendimento diminuiu drasticamente para 60%. Deste modo, a

reutilização do sistema glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> evidencia a atuação do glicerol no ciclo catalítico da reação, atuando não somente como solvente, mas também como um possível agente redutor no ciclo catalítico.

Recentemente, Thurow e col.<sup>59</sup> reportaram a síntese de arilselanilanilinas **9** através da reação entre anilinas *N,N*-dissubstituídas **30** e cloretos de fenilselenenila **45** substituídos, utilizando glicerol como solvente à temperatura ambiente (Esquema 27).



**Esquema 27.** Síntese de arilselanil anilinas *N,N*-dissubstituídas **30**

Os autores reportaram a síntese de doze produtos utilizando esta metodologia, com rendimentos que variaram entre bons e excelentes. Dentre as vantagens apresentadas pelos autores, a possibilidade de utilização de glicerol à temperatura ambiente se destaca, uma vez que esse é normalmente utilizado a temperaturas superiores a 60 °C. Além disso, a seletividade na formação dos produtos de substituição na posição *para* do anel aromático das anilinas, bem como a ausência de qualquer aditivo, são fatores que tornam esse procedimento promovido por glicerol como uma alternativa interessante aos métodos convencionais de preparação dessas anilinas funcionalizadas.<sup>59</sup>

### 3. Pesquisas utilizando glicerol como solvente conduzidas em outros países

Como mencionado na introdução deste artigo de revisão, foram publicados recentemente bons artigos de revisão sobre o tema solventes verdes e alguns deles foram dedicados exclusivamente ao glicerol.<sup>14</sup> Uma vez que o glicerol pode ser considerado uma *commodity*, isto é, suas características são as mesmas, não importa se ele é produzido no Brasil ou em qualquer outra parte do mundo, apresentaremos nesta seção os trabalhos desenvolvidos recentemente em outros países e que não foram discutidos nos artigos de revisão publicados até hoje.<sup>14-17</sup>

A exemplo da seção anterior, os artigos foram distribuídos em subseções de acordo com o tipo de reação na qual o glicerol foi

empregado. Alguns poucos exemplos onde o glicerol foi usado como componente em mistura eutética ou misturado com água também foram incluídos.

#### 3.1. Reações de acoplamento

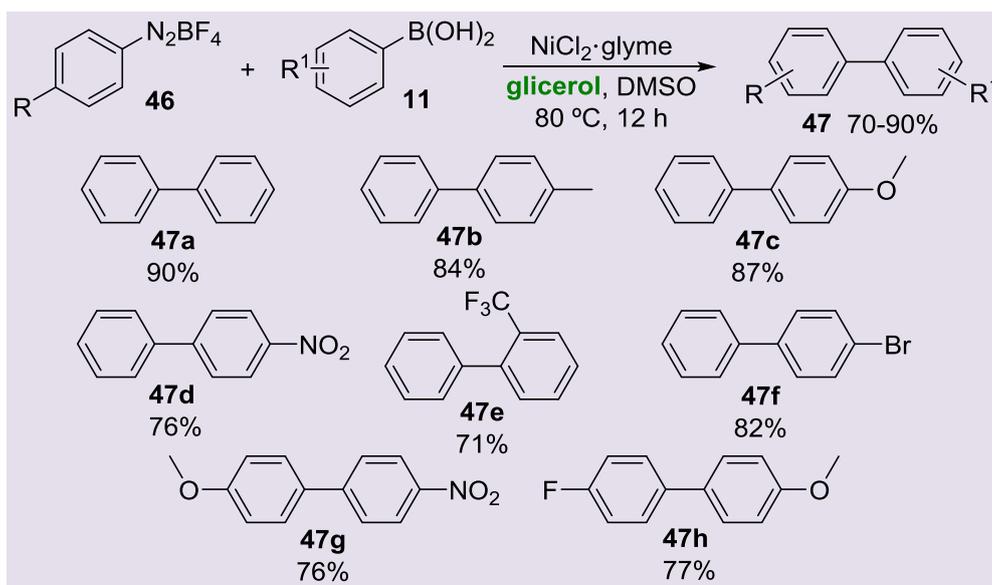
A versatilidade das reações de acoplamento catalisadas por metais de transição permite a construção de ligações C-C de diferentes formas,<sup>18</sup> fator esse que as tornam amplamente utilizadas em processos na indústria de química fina e farmacêutica.<sup>19</sup>

O principal metal utilizado em reações de acoplamento é o Pd, o qual possui uma esfera de coordenação perfeita para promover essas transformações. Entretanto, devido ao seu alto custo, metais de transição como Ni e Cu vêm sendo estudados como catalisadores alternativos em reações de acoplamento, com excelentes resultados sendo obtidos em diversos casos.<sup>60</sup>

Tendo em vista a preocupação relacionada a assuntos ambientais, a qual vem crescendo mundialmente, diversos pesquisadores vêm se dedicando ao desenvolvimento de metodologias ambientalmente amigáveis, as quais possam contornar problemas enfrentados pelos processos convencionais. No caso das reações de acoplamento, a utilização de solventes benignos ao ambiente vem se tornando um “*hot topic*” em síntese orgânica, com o surgimento de muitos trabalhos descrevendo a realização destas reações em meio aquoso<sup>61</sup> e também na presença de solventes recicláveis e biodegradáveis, tais como PEG e glicerol.<sup>12,62,57c</sup>

Deste modo, Bhojane e col.<sup>63</sup> reportaram recentemente a utilização de reações de acoplamento entre sais de diazônio **46** e ácidos borônicos **11** catalisadas por espécies de níquel utilizando glicerol como solvente e na presença de DMSO como co-solvente, levando à formação dos respectivos compostos diarílicos **47** (Esquema 28).

Através desta metodologia, foi obtida uma série de produtos, em 12 h de reação a 80 °C. A presença de grupos retiradores e doadores de elétrons foi avaliada, sendo que em geral a metodologia se mostrou pouco sensível a efeitos eletrônicos, formando os produtos **47** em rendimentos que variaram entre bons e excelentes.

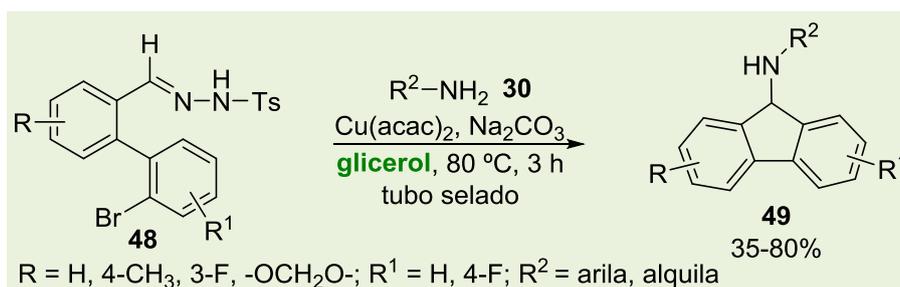


**Esquema 28.** Síntese de compostos diarílicos **47** via reações de acoplamento

A elevada polaridade do glicerol, juntamente com seu alto ponto de ebulição, permitiram a reutilização do catalisador  $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$  e do solvente por 5 reações adicionais na preparação da bifênica **47a**, que foi obtida em rendimentos que variaram de 90 a 80% entre o primeiro e o quinto ciclo. Esta possibilidade mostra a eficiência do glicerol em ser reutilizável, uma vez que ele é imiscível com solventes orgânicos apolares ou ligeiramente polares.

Aziz e col.<sup>64</sup> reportaram em 2014 a utilização de glicerol como um solvente verde

em reações de acoplamento para a formação de ligações C-C e C-N, através da reação entre *N*-tosil-hidrazonas **48** e diferentes aminas **30**, levando à formação de uma série de 9*H*-fluoren-9-aminas substituídas **49** (Esquema 29). Foram preparadas vinte e três 9*H*-fluoren-9-aminas diferentes em rendimentos que variaram entre moderados a excelentes. A reação foi realizada em condições brandas em apenas 3 horas, o que não é comum em reações de acoplamento.



**Esquema 29.** Acoplamento entre *N*-tosil-hidrazonas **48** e aminas aromáticas **30** catalisado por Cu em glicerol

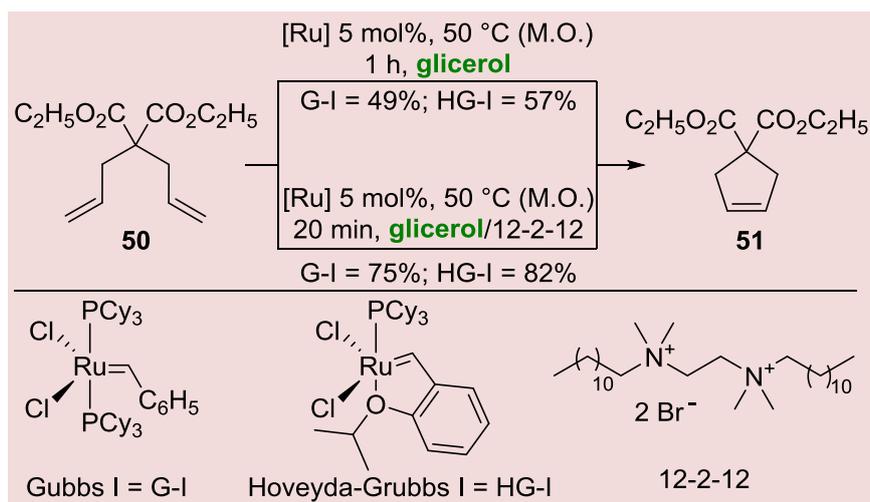
### 3.2. Reações de ciclização

Como destacado na seção 2.3, reações para a formação de ciclos são extensivamente descritas na literatura em vista da ampla aplicabilidade dos produtos formados. Assim, há diferentes mecanismos de reação e estratégias sintéticas para a obtenção dos mesmos e o uso de glicerol em novas abordagens para reações de ciclização tem emergido ao redor do mundo.

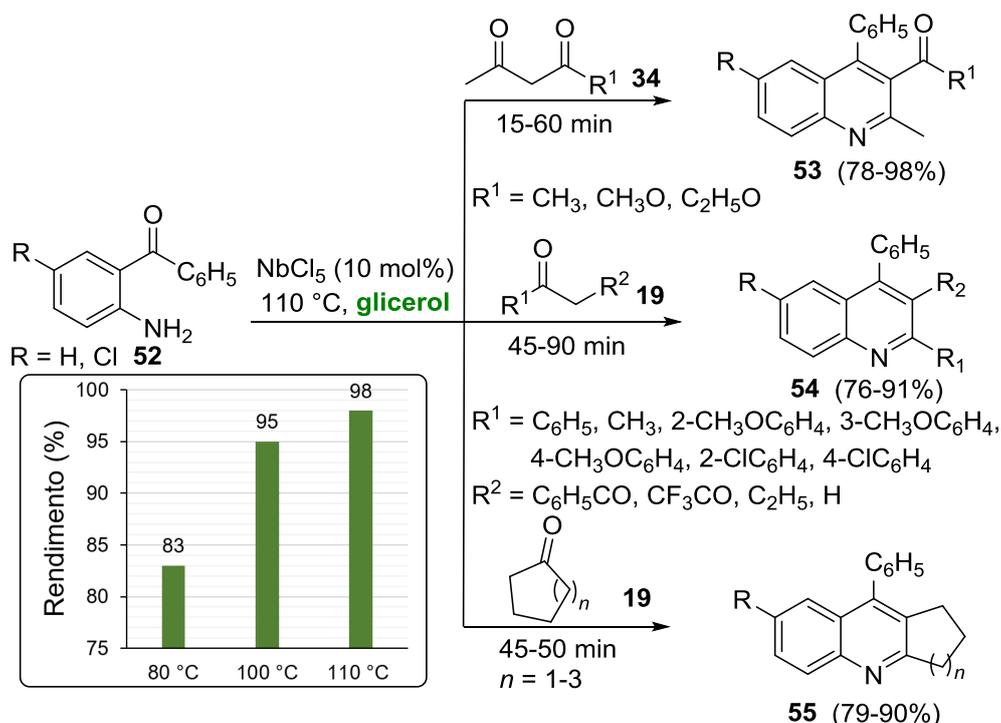
Hamel e col. descreveram, em 2014, a metátese com fechamento de anel (RCM, do inglês: *ring-closing metathesis*) utilizando condições de glicerol micelar e irradiação de micro-ondas (Esquema 30).<sup>65</sup> Em estudos iniciais, foi investigada a capacidade de formação de micelas com diferentes surfactantes catiônicos em glicerol. Interessantemente, os resultados indicaram uma seletividade na reação ao se utilizar catálise em glicerol micelar na reação de RCM quando comparado ao uso apenas do glicerol, devido à limitação na formação de subprodutos. A reação de fechamento de anel por metátese do dialilmalonato de dietila **50** catalisada pelo catalisador de Grubbs proporcionou o consumo total do material de partida; no entanto, o rendimento do produto cíclico **51** isolado foi baixo devido à formação de diferentes ésteres derivados do glicerol. Estas reações paralelas de transesterificação foram drasticamente reduzidas ao utilizar a catálise micelar, indicando assim que esta estratégia sintética é uma alternativa eficaz para

minimizar o problema de reações secundárias entre os substratos empregados na reação e o glicerol. Os autores descrevem que a alta viscosidade das micelas formadas dificulta a difusão das espécies reativas, limitando assim a reação de polimerização e promovendo a ciclização. Destaca-se ainda que o produto **51** é insolúvel no meio micelar e pode ser separado ao final da reação por decantação sem a assistência de solvente orgânico.

O glicerol foi utilizado como solvente na reação entre 2-aminoarilcetonas **52** e compostos carbonílicos **34** e **19** para a formação de uma importante classe de heterociclos bioativos, as quinolinas **53-55** (Esquema 31).<sup>66</sup> Uma série de quinolinas **53-55** foram preparadas utilizando o cloreto de nióbio(V) (NbCl<sub>5</sub>) como catalisador, as quais foram isoladas em 76-98% de rendimento em um curto tempo de reação (15-90 min). Nos estudos para determinar a melhor condição reacional, foi observado que a reação entre a 2-aminobenzofenona e a 1,3-cicloexadiona ocorreu de forma eficiente para formar o produto **55** (R = H; n = 3) quando solventes com alta polaridade e elevadas temperaturas foram empregados (Esquema 31). Entre os solventes testados, glicerol proporcionou os melhores resultados. No trabalho foi realizada a reação entre 2-aminoarilcetonas **52** e uma gama de compostos carbonílicos e dicarbonílicos cíclicos e alifáticos e, conseqüentemente, uma ampla variabilidade de produtos foi obtida. O método mostrou-se robusto e tolerante a diversos grupos funcionais presentes no substrato carbonílico.



**Esquema 30.** Fechamento de anel por RCM do dialilmalonato de dietila catalisada por rutênio em glicerol micelar



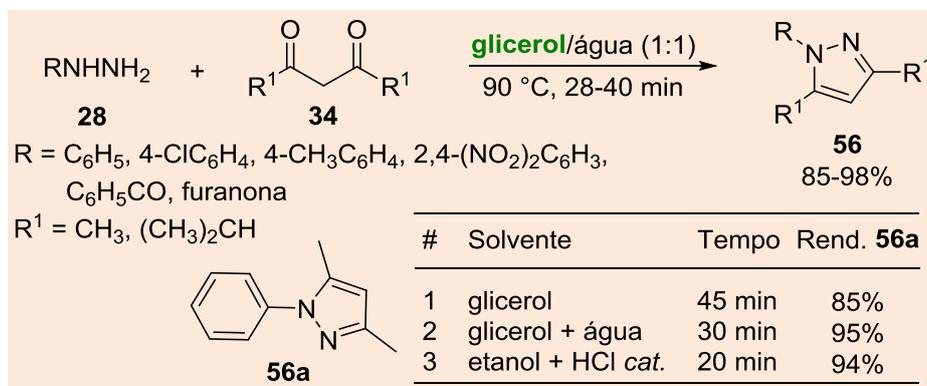
**Esquema 31.** Síntese de quinolinas **53-55** e influência da temperatura no rendimento da reação em glicerol

Min e col.<sup>67</sup> publicaram a síntese de pirazóis **56** através de um procedimento econômico e ambientalmente benigno sem uso de catalisador e utilizando a mistura de glicerol e água como solvente (Esquema 32). Estes heterociclos de cinco membros **56** foram sintetizados em excelentes rendimentos através da reação de organo-

hidrazinas **28** com compostos 1,3-dicarbonílicos **34**, com um amplo padrão de substituição, em um curto tempo de reação, que variou de 28 a 40 minutos. Como pode ser observado no Esquema 32, o uso do meio aquoso propiciou um aumento de rendimento na síntese do pirazol **56a**, bem como um significativo decréscimo no tempo

reacional. Ainda, os resultados indicaram que a reação com glicerol/água ocorreu de modo mais lento e em rendimento similar àquele

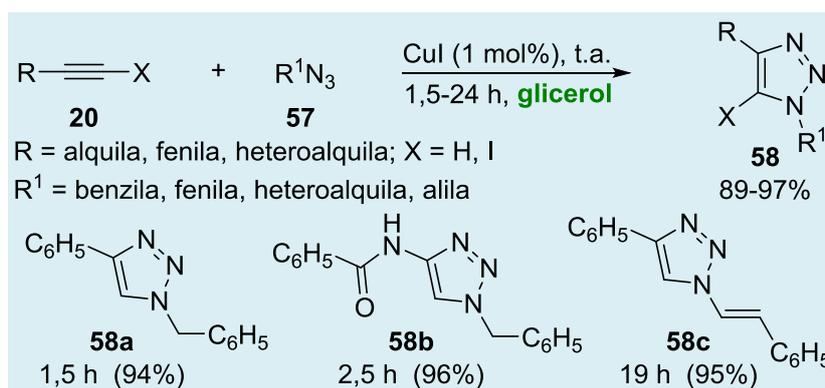
utilizando etanol, porém é necessário utilizar um catalisador para a formação do produto.



**Esquema 32.** Síntese de pirazóis e estudo do solvente para a obtenção de **56a**

A combinação de CuI e glicerol exibiu versatilidade e alta atividade catalítica na reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen de azidas **57** a 1-iodoalquinos ou alquinos terminais **20**. A reação foi conduzida em um sistema aberto, à temperatura ambiente e na ausência de base e os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos (Esquema 33).<sup>68</sup> O protocolo tolerou uma variedade de grupos funcionais nos alquinos, como por exemplo substituídos com grupos arílicos, alquílicos, ésteres, alquênica, éter,

amida entre outros. O uso de água como solvente também foi proposto neste trabalho e, apesar de levar ao produto em excelente rendimento, a reação foi mais lenta. Adicionalmente, o uso de glicerol possibilita o reuso do sistema catalisador/solvente. Na reação entre a benzilazida e o fenilacetileno, o sistema CuI/glicerol pode ser reutilizado por 6 vezes, com perda parcial da atividade a partir do terceiro ciclo, necessitando de um aumento no tempo de reação.



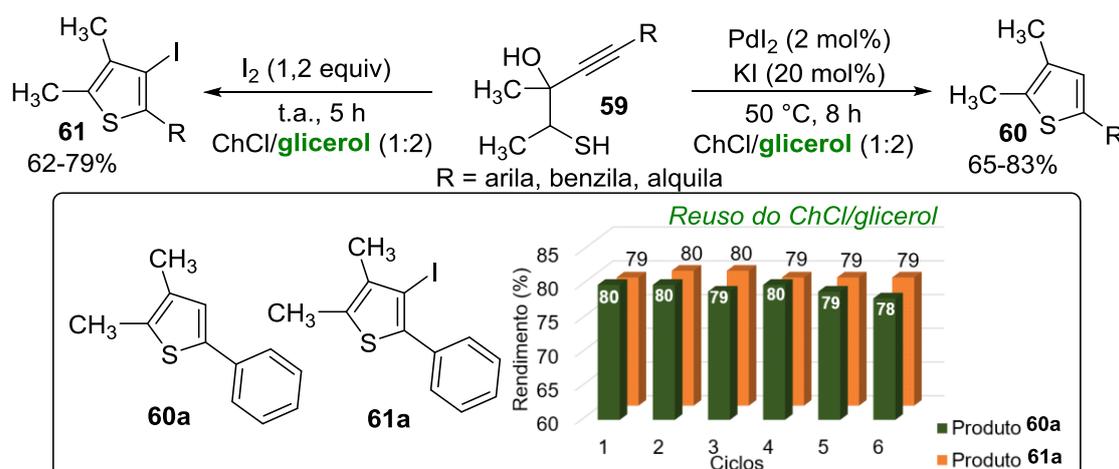
**Esquema 33.** Cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre na presença de glicerol como solvente

Glicerol pode participar também da composição de misturas eutéticas, que podem ser empregadas como solvente

eutético profundo (DES, do inglês: *deep eutectic solvent*). Nesta linha, uma mistura de cloreto de colina (ChCl) e glicerol em uma

proporção de 1:2 foi utilizada como solvente em duas reações diferentes utilizando como material de partida 1-mercapto-3-in-2-óis **59** substituídos com uma variedade de grupos orgânicos (Esquema 34).<sup>69</sup> Através da reação de heterociclodesidratação do carbinol **59** catalisada por paládio, os tiofenos **60** foram obtidos na presença de 2 mol% de PdI<sub>2</sub> e 20 mol% de KI a 50 °C após 8 h. Por outro lado, 3-iodotiofenos **61** foram sintetizados através da reação de iodociclicização utilizando 1,2

equiv de iodo molecular à temperatura ambiente em 5 h. Os autores realizaram o estudo do reuso do sistema catalisador/solvente por vários ciclos sem perda significativa da atividade, através da diluição/extração dos produtos com hexano ou éter etílico (Esquema 34). Cabe destacar ainda que o estudo de reuso apresentou alta eficiência para todos os compostos sintetizados no trabalho.



**Esquema 34.** Reações de heterociclodesidratação catalisada por paládio e iodociclicização de indóis acetilênicos **59**

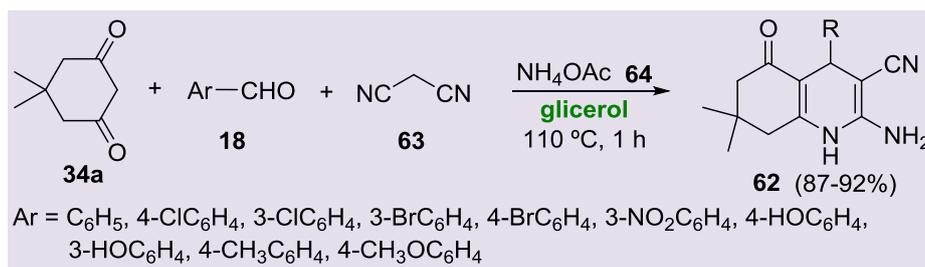
### 3.3. Reações Multicomponentes utilizando glicerol

As reações multicomponentes (RMC) vêm se tornando uma interessante ferramenta em síntese orgânica, principalmente na preparação de bibliotecas para prospecção de novos compostos biologicamente ativos. Esse tipo de reação tem a capacidade de produzir diversos compostos com um alto nível de complexidade através de uma única etapa reacional, consequentemente, aumentando a economia atômica e diminuindo o número de etapas reacionais e processos de purificação.<sup>70</sup>

Como mencionado na introdução e ao longo de todo este artigo de revisão, atualmente há grande apelo ao desenvolvimento de processos químicos ambientalmente amigáveis, fazendo uso de ferramentas propostas pelos princípios da Química Verde. Assim como o uso de

sistemas catalíticos que aumentem a eficiência reacional e de solventes alternativos que contornem os problemas gerados pelos solventes voláteis,<sup>71</sup> reações multicomponentes para o preparo de moléculas bioativas é um assunto que vem chamando a atenção de vários pesquisadores.

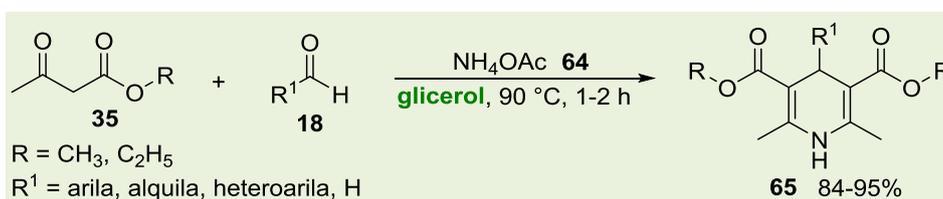
Deste modo, Sohal e col.<sup>72</sup> reportaram a síntese das 1,4-diidropiridinas assimétricas **62** e seus derivados, que são importantes biologicamente, a partir da reação multicomponente entre a dimedona **34a**, diferentes aldeídos **18**, malononitrila **63** e acetato de amônio **64** e utilizando glicerol como solvente (Esquema 35). Os autores descreveram a síntese de treze compostos, em excelentes rendimentos, em apenas 1 hora de reação, mostrando a eficiência do glicerol atuando como solvente em RMC.



**Esquema 35.** Síntese multicomponente de 1,4-diidropiridinas assimétricas **62**

Os mesmos autores,<sup>73</sup> em continuação ao trabalho descrito anteriormente, publicaram em 2014 a síntese de 1,4-diidropiridinas simétricas **65**, através da condensação

multicomponente entre acetoacetato de metila/etila **35a-b**, aldeídos **18** e acetato de amônio **64**, utilizando glicerol como um solvente benigno ao ambiente (Esquema 36).

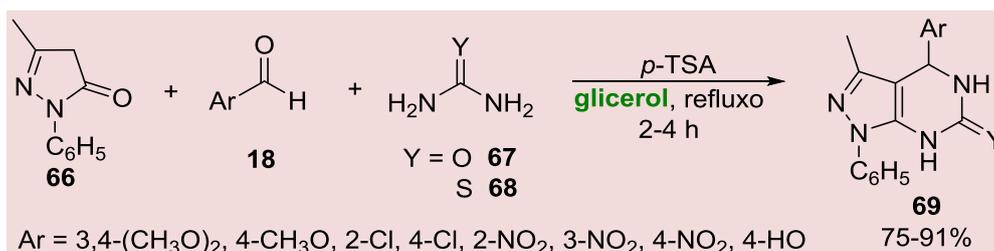


**Esquema 36.** Síntese de 1,4-diidropiridinas simétricas **65**

Enquanto buscavam as condições ideais para a reação, os autores constataram que a melhor temperatura ao utilizar glicerol como solvente é 90 °C sendo que, a temperaturas inferiores, os resultados não foram satisfatórios. No estudo da generalidade da reação foi avaliado o efeito de grupos doadores e retiradores de elétrons e não houve grandes alterações devidas a efeitos eletrônicos, uma vez que os rendimentos se mantiveram em uma faixa entre 84 e 95%, confirmando a robustez da metodologia.

síntese de derivados da pirimidina, uma classe de compostos muito importante principalmente por sua ampla aplicação na área farmacológica.<sup>75</sup> Assim, os autores propuseram a reação multicomponente entre a pirazolona **66** e seus derivados, aldeídos **18** e ureia/tioureia **67/68** na presença de ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TSA), utilizando glicerol como solvente, levando aos respectivos compostos derivados da pirimidina **69** em rendimentos de bons a excelentes (Esquema 37).

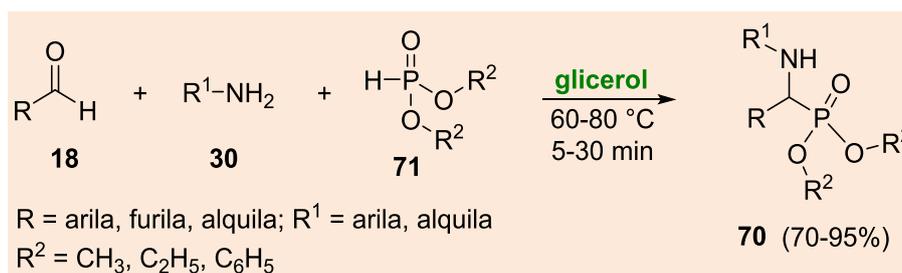
Ainda em 2014, Goyal e col.<sup>74</sup> reportaram a aplicação do glicerol como solvente na



**Esquema 37.** Síntese de derivados da pirimidina **69**, na presença de *p*-TSA e glicerol

Utilizando as condições reacionais pré-estabelecidas, os autores realizaram um breve estudo para avaliação da quantidade catalítica ideal para obtenção do heterociclo **69** derivado da reação entre 5-metil-2-fenil-2,4-diidro-3H-pirazol-3-ona **66**, 4-clorobenzaldeído **18** e ureia **67**, observando que 3 mol% foi a quantidade ideal, levando ao produto em 92% de rendimento após 2,2 h de reação. Os autores realizaram um amplo estudo de variação dos substratos, avaliando efeitos eletrônicos no anel aromático do aldeído **18**, bem como o comportamento da ureia e da tioureia **68**, obtendo excelentes rendimentos na maioria dos casos (Esquema 37). Não foram observadas grandes diferenças entre os efeitos exercidos por grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático.

Heydari e col.<sup>76</sup> descreveram em 2014 uma metodologia simples e eficiente para a obtenção de  $\alpha$ -aminofosfonatos **70**, com alta pureza, na ausência de catalisador e utilizando glicerol como solvente, através da reação multicomponente entre aldeídos aromáticos e alifáticos **18**, aminas **30** e derivados do dialquilfosfito **71** (Esquema 38). Inicialmente, realizando um estudo em busca do melhor solvente para a reação, os autores perceberam que o glicerol mostrou melhores resultados quando comparado a solventes 'convencionais' em síntese orgânica, tais como tolueno, EtOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN e THF. Além disso, os autores também realizaram um estudo de temperatura reacional, observando que a reação funcionou melhor quando realizada em uma faixa de 60 a 90 °C, apresentando uma constância nos rendimentos.



**Esquema 38.** Obtenção de  $\alpha$ -aminofosfonatos em glicerol

Com isso, os autores<sup>76</sup> realizaram um estudo da variação do escopo reacional, em que foram obtidos treze derivados dos  $\alpha$ -aminofosfonatos em rendimentos entre bons e excelentes. A exemplo de outras reações já descritas aqui, não houve mudanças expressivas no rendimento devido a efeitos eletrônicos, bem como em relação à utilização de substratos alquílicos ou acrílicos, confirmando a generalidade da metodologia, que permite o fácil acesso a compostos que possuem interesse biológico. Por fim, foi realizado um estudo de reutilização do glicerol na reação entre o benzaldeído, anilina e o dimetilfosfito e ótimos resultados foram obtidos em até 4 reações sucessivas, com o rendimento variando entre 92-80%.

Singh e col.<sup>77</sup> reportaram o uso de uma mistura glicerol/água (4:1) como solvente na síntese de espiroindolil-pirazolinas e indazolonas, sobre as quais há interessantes estudos mostrando sua atividade anticâncer.<sup>78</sup> Através da reação multicomponente entre o composto carbonílico isatina **72**, as hidrazinas **28** e as 1,3-dicetonas cíclicas **34**, foram obtidas diversas espiroindolil-pirazolinas **73** em rendimentos de bons a excelentes após 2,5-4 h de reação (Esquema 39). Os autores inicialmente avaliaram o comportamento da reação entre a dimedona **34**, isatina **72** e a fenil-hidrazina **28** na presença de três solventes: água, etanol e glicerol, observando que eles sozinhos não apresentaram um efeito positivo para promover o meio

reacional. Assim, ao testarem a mistura glicerol/água, nas proporções 1:1 e 4:1, a diferentes temperaturas, obtiveram um

excelente resultado de 91% de rendimento, a 75 °C na mistura glicerol/água 4:1 como solvente.



**Esquema 39.** Síntese de espiroindolil-pirazolinas **73**

Com isso, os autores realizaram um estudo de variação do escopo reacional utilizando dicetonas cíclicas, avaliando o comportamento da reação frente a grupos arila e alquila. Entretanto, não houve variação expressiva nos rendimentos obtidos, mostrando que a metodologia é geral. Foram obtidos doze produtos derivados de

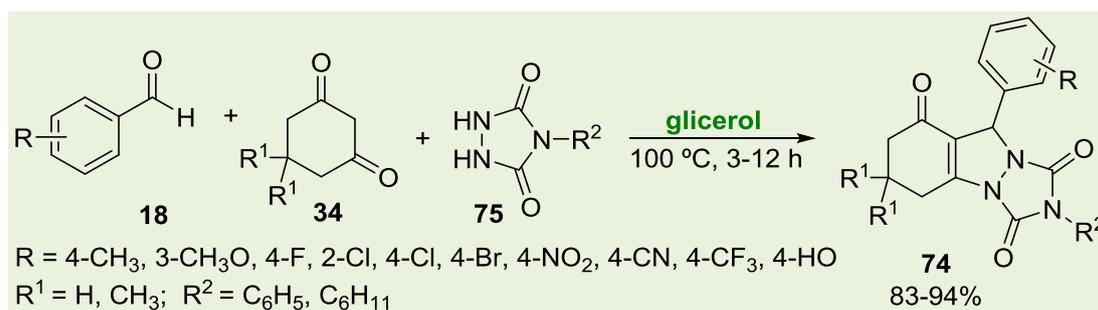
dicetonas cíclicas, com rendimentos que variaram entre bons e excelentes (Esquema 39). Também foi estudado o comportamento da reação utilizando cetonas **23** e foram obtidos onze produtos **73** em rendimentos entre bons e excelentes, indicando que a reação, além de geral, não é restrita a compostos dicarbonílicos (Esquema 40).<sup>77</sup>



**Esquema 40.** Variação do escopo reacional utilizando cetonas alifáticas

Em 2015, Shekouhy e col.<sup>79</sup> mostraram que glicerol é um excelente solvente para a síntese multicomponente de indazotriônicas **74** e seus derivados, através da reação entre aldeídos **18**, 1,3-dicetonas cíclicas **34** e *N*-fenilurazóis **75**, na ausência de catalisador (Esquema 41). Inicialmente, os autores realizaram um amplo estudo de otimização utilizando benzaldeído, dimedona e *N*-fenilurazol e uma série de solventes, tais como DMF, DMSO, tolueno, etanol e PEG-400. Entretanto, o glicerol se mostrou a melhor opção, uma vez que o produto desejado foi obtido em 94% de rendimento após 4 horas de reação a 100 °C. Foi realizado

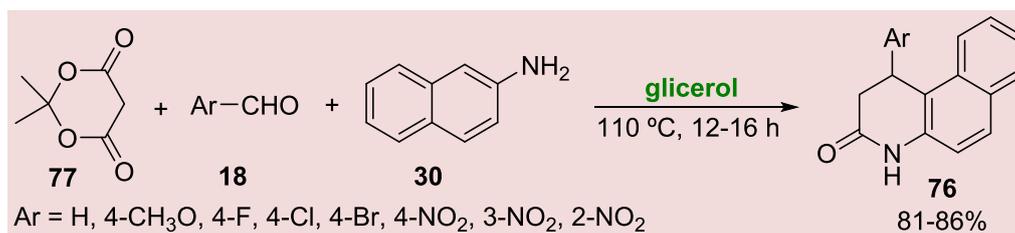
um estudo de variação dos materiais de partida, incluindo os efeitos eletrônicos causados por substituintes ligados ao anel aromático do aldeído e não houve grandes alterações nos rendimentos e tempos reacionais, mostrando a generalidade da reação. Outro estudo importante realizado pelos autores foi o “scale up” da reação, em uma escala de 25 mmol. De um modo geral, foram obtidos rendimentos muito semelhantes àqueles quando a reação foi realizada na escala de 1 mmol, mostrando apenas um leve aumento no tempo reacional em alguns casos (1 mmol = 3-8 h (89-94%) vs 25 mmol = 6-12 h (83-92%).



**Esquema 41.** Síntese multicomponente de indazotriazinonas e seus derivados

Também em 2015, Wang e col.<sup>80</sup> reportaram a síntese de quinolinonas **76** e derivados, através da reação multicomponente entre o ácido de Meldrum **77**, uma série de aldeídos substituídos **18** e 2-aminonaftaleno **30** na presença de glicerol como solvente (Esquema 42). Os autores basearam seus estudos em metodologias já descritas na literatura, partindo diretamente para a variação dos materiais de partida, sem

haver um prévio estudo de otimização das condições reacionais. Foram avaliados eventuais efeitos eletrônicos causados pelos substituintes doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático do aldeído **18**, mas não foi observada nenhuma influência. Foram obtidos nove diferentes quinolinonas **76** e a metodologia se mostrou geral, com rendimentos variando entre 81 e 86% em tempos reacionais de 12 a 16 horas.

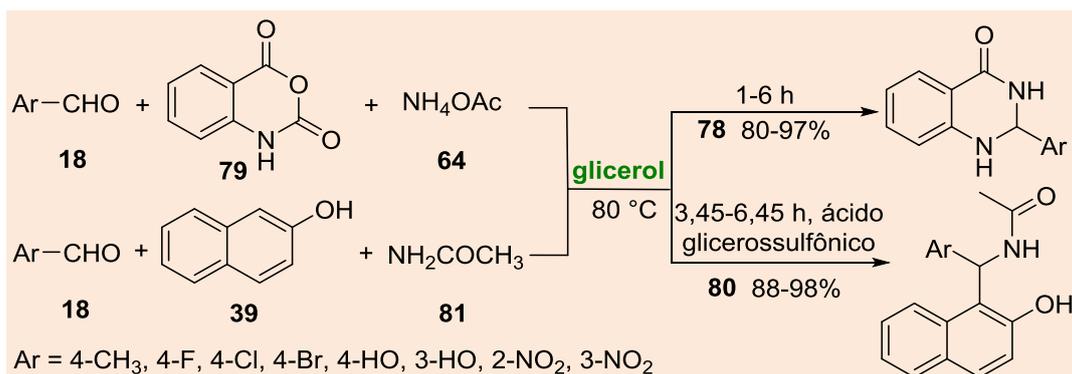


**Esquema 42.** Síntese de quinolinonas **76** e derivados em glicerol como solvente

Hajjami e col.<sup>81</sup> reportaram a síntese das 2,3-diidroquinazolin-4-onas **78** e de 1-amidoalquil-2-naftóis **80** utilizando RMC e glicerol como solvente. Para a preparação das 2,3-diidroquinazolin-4-onas **78**, foram utilizados aldeídos substituídos **18**, anidrido isatóico **79** e acetato de amônio **64** a 80 °C. Já a síntese dos 1-amidoalquil-2-naftóis **80** teve como materiais de partida o aldeído **18**, 2-naftol **39** e a acetamida **81**. Neste caso, ácido glicerossulfônico suportado em sílica foi utilizado como catalisador (Esquema 43).

O estudo de otimização das condições reacionais para a síntese das 2,3-diidroquinazolin-4-onas **78** demonstrou que

apenas a quantidade de glicerol, isto é, a diluição do sistema, influenciou diretamente no rendimento da reação. Deste modo, foi realizado um estudo a fim de avaliar a melhor temperatura reacional, concluindo que 80 °C era a temperatura ideal para a obtenção da 2-(4-clorofenil)-2,3-diidroquinazolin-4(1H)-ona em 97% de rendimento após 6 horas de reação. Com esse resultado em mãos, os autores realizaram um estudo da generalidade da reação para a síntese dos derivados das 2,3-diidroquinazolin-4-onas **78**. Foram obtidos nove diferentes produtos em rendimentos excelentes em apenas algumas horas de reação (Esquema 43).



**Esquema 43.** Obtenção das 2,3-diidroquinazolin-4-onas **78** e 1-amidoalquil-2-naftóis **80**

Para a formação dos 1-amidoalquil-2-naftóis **80**, os autores utilizaram como catalisador o ácido glicerossulfônico, obtido a partir da reação entre glicerol e ácido clorossulfônico, suportado em sílica. Assim, a reação entre 4-clorobenzaldeído **18**, 2-naftol **39** e acetamida **81** foi realizada utilizando glicerol e diferentes quantidades do catalisador, sendo que a melhor quantidade catalítica foi 0,664 g (1,5 equiv), levando ao produto desejado em 92% de rendimento, após 4,5 horas de reação a 80 °C. Aldeídos contendo diferentes substituintes no anel aromático reagiram de forma satisfatória e os 1-amidoalquil-2-naftóis **80** foram obtidos em rendimentos que variaram de 88 a 98%. Glicerol mostrou-se um excelente solvente para a reação e também um reagente versátil, uma vez que foi possível convertê-lo no ácido glicerossulfônico e então, utilizá-lo como catalisador na síntese dos naftóis **80**.

Recentemente, Ramesh e col.<sup>82</sup> reportaram a síntese de bis(3-metil-1H-pirazo-5-óis) **82** e 2,3-diidroquinazolin-4(1H)-onas **78** utilizando glicerol como solvente na ausência de catalisadores metálicos através de reações multicomponentes (Esquema 44 e

45). Inicialmente, os autores realizaram um estudo de otimização das condições reacionais para a síntese dos bis(3-metil-1H-pirazo-5-óis) **82**, através da reação entre acetoacetato de etila **35b**, hidrazina hidratada **28** e benzaldeído **18a**. A reação foi conduzida inicialmente à temperatura ambiente e diversos solventes foram testados, incluindo EtOH, CH<sub>3</sub>OH e CH<sub>3</sub>CN, que forneceram o produto esperado em rendimentos baixos (entre 26 e 34%) em 2 h de reação. Quando a reação foi realizada em glicerol e PEG-400, entretanto, melhores rendimentos foram obtidos, sendo de 59 e 51%, respectivamente, com o tempo reacional diminuindo drasticamente para apenas 3 min. Tendo em vista os resultados obtidos e baseando-se em trabalhos anteriores, os autores escolheram o glicerol como solvente e realizaram um breve estudo do comportamento do sistema reacional a temperaturas mais altas, variando entre 50 e 100 °C. Foi verificado que o aquecimento a 80 °C levou à formação do 4,4'-(fenilmetileno)bis(3-metil-1H-pirazol-5-ol) em 91% de rendimento em apenas 3 min de reação (Esquema 44).



**Esquema 44.** Síntese de bis(3-metil-1H-pirazo-5-óis)

Com a melhor condição reacional estabelecida, os autores então realizaram um amplo estudo de variação do escopo reacional e diversos aldeídos aromáticos foram utilizados a fim de avaliar o comportamento da reação frente a efeitos eletrônicos exercidos pelos substituintes. Deste modo, quinze produtos foram obtidos em excelentes rendimentos (85-94%) mostrando a eficiência da metodologia. Aparentemente os efeitos eletrônicos não afetam diretamente o rendimento das reações; entretanto, efeitos estéricos são mais evidentes, uma vez que aldeídos substituídos nas posições *meta* e *orto*

requereram tempos reacionais maiores, mas mesmo nesses casos, ótimos rendimentos foram obtidos em até 13 min de reação.

Encorajados pelos resultados obtidos na síntese dos bis(3-metil-1*H*-pirazo-5-óis) **82**, os autores expandiram a metodologia para a síntese de 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas **78** através da reação de condensação entre a antranamida **83** e aldeídos substituídos **18**, permitindo o preparo de quinze produtos em excelentes rendimentos, variando entre 88 e 95% em apenas alguns minutos de reação. Novamente, efeitos eletrônicos não influenciaram diretamente no resultado das reações (Esquema 45).<sup>82</sup>

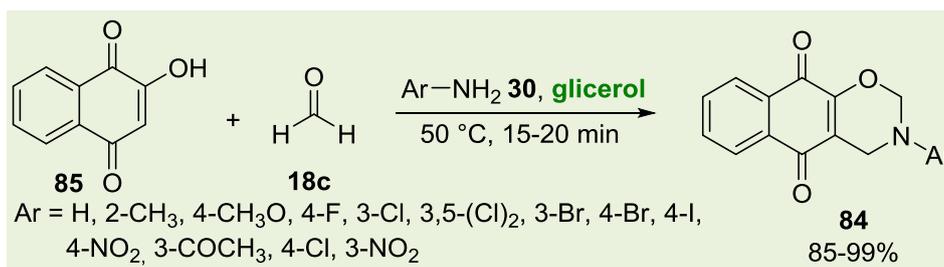


**Esquema 45.** Síntese de 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas

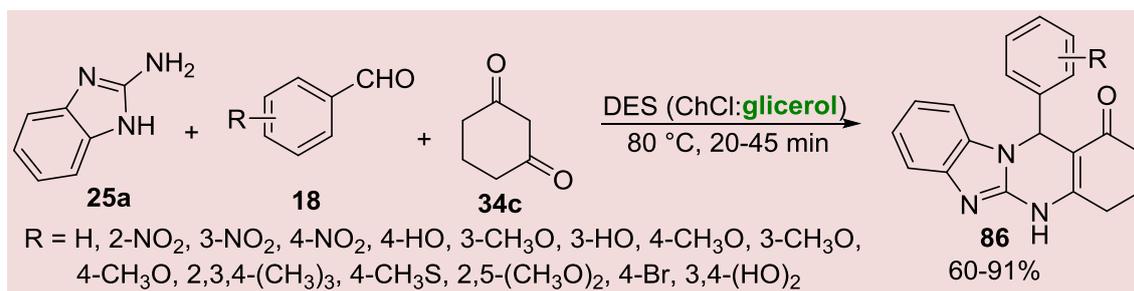
Também em 2016, Gupta e col.<sup>83</sup> descreveram a síntese de oxazidonas **84** e seus derivados, através da reação multicomponente entre naftoquinonas **85**, aminas aromáticas **30** e formaldeído **18c**, utilizando glicerol como solvente, em apenas alguns minutos de reação (Esquema 46). Durante o estudo de otimização das condições reacionais, os autores avaliaram o comportamento da reação entre 2-hidroxi-1,4-naftoquinona, 4-fluoroanilina e formaldeído utilizando vários solventes na ausência de catalisador. Assim, EtOH, MeOH, etilenoglicol, PEG-400 e glicerol foram utilizados e apenas o glicerol apresentou resultados satisfatórios na formação do produto, o qual foi obtido em 91% de rendimento em apenas 5 minutos de reação

a 50 °C. A melhor condição reacional foi estendida a outras aminas aromáticas **30**, proporcionando a formação de quatorze produtos em excelentes rendimentos (85-99%), em tempos reacionais que variaram entre 15 e 20 min. Efeitos eletrônicos exercidos pelos substituintes no anel aromático das anilinas não tiveram influência direta nos tempos e rendimentos reacionais.

Mahire e col.<sup>84</sup> utilizaram a mistura eutética ChCl/glicerol como solvente (DES) na síntese de benzoimidazoquinazolinonas **86**, através da reação multicomponente entre 2-aminobenzimidazol **25a**, aldeídos aromáticos **18** e 1,3-cicloexadiona **34c**, levando à formação dos produtos desejados em rendimentos entre bons e excelentes (Esquema 47).



**Esquema 46.** Reação multicomponente entre naftoquinonas, aminas aromáticas e formaldeído em glicerol como solvente



**Esquema 47.** Síntese de benzoimidazoquinazolinonas **86**

Inicialmente um estudo de otimização foi realizado, no qual diferentes solventes foram avaliados na reação entre **25a**, 3-nitrobenzaldeído **18d** e **34c**, incluindo EtOH, CH<sub>3</sub>CN, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF e glicerol, mas nenhum deles, entretanto, apresentou bom resultado. Por outro lado, quando o DES ChCl/glicerol foi utilizado, o produto desejado foi obtido em 91% de rendimento após 30 min de reação a 80 °C, mostrando a eficiência do glicerol sendo aplicado na composição de um líquido iônico. A metodologia foi aplicada com sucesso a diversos aldeídos substituídos com grupos retiradores e doadores de elétrons e 16 benzoimidazoquinazolinonas **86** foram obtidas em 60-91% de rendimento e tempos reacionais que variaram entre 20-45 min. Os produtos obtidos mostraram atividade antioxidante *in vitro* em ensaios DPPH e FRAP.

### 3.4. Miscelâneas

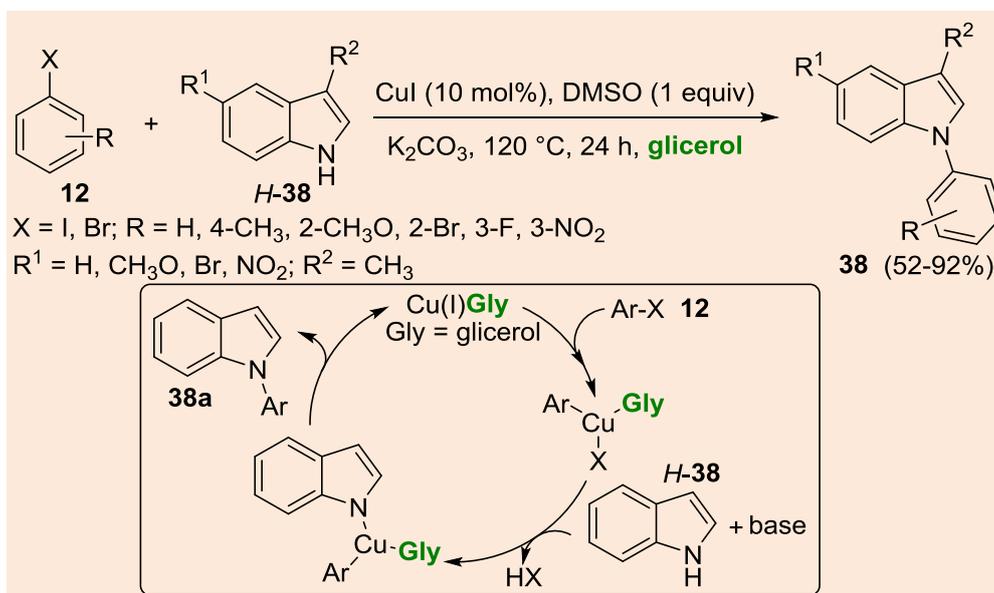
Nesta seção descreveremos o uso de glicerol como solvente em outras reações, tais como *N*-arilação de indóis, obtenção de

bis(indolil)metanos e dissulfetos de diorganoíla. Ainda, descreveremos exemplos do uso de glicerol como solvente alternativo em reações como adição de aza-Michael e Morita-Baylis-Hillman.

Como já foi mencionando nesta revisão, a síntese e propriedades medicinais de compostos heterocíclicos tem sido extensivamente estudada. Os indóis são compostos heterocíclicos que contém um átomo de nitrogênio e podem ser isolados de diferentes tipos de plantas e organismos marinhos, além de possuírem atividade biológica, como antiviral, por exemplo.<sup>85</sup> Neste sentido, em 2014, um grupo de pesquisadores da Índia<sup>86</sup> publicou a funcionalização estrutural de indóis **38** via reação de *N*-arilação com haletos de arila **12** (Esquema 48). A reação se procedeu de modo eficaz utilizando catálise de cobre, DMSO como agente oxidante, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base e glicerol como solvente. É interessante destacar que este método apresentou seletividade quando foi utilizado um areno **12** substituído com dois átomos de halogênio diferentes, o 1-bromo-2-iodobenzeno, formando apenas o produto de mono-

acoplamento, o 1-(2-bromofenil)-1*H*-indol. Nos estudos de reutilização do sistema foi observado que para a eficiência do mesmo é necessária a adição de DMSO a cada novo ciclo. Assim, o sistema CuI/glicerol foi reutilizado por 4 reações sucessivas entre o

iodobenzeno e o indol, após a extração do produto com éter etílico. Ainda, foi proposto um mecanismo reacional para a reação de *N*-arilação, no qual o glicerol age como ligante, se coordenando ao metal e ajudando assim a acelerar a reação (Esquema 48).

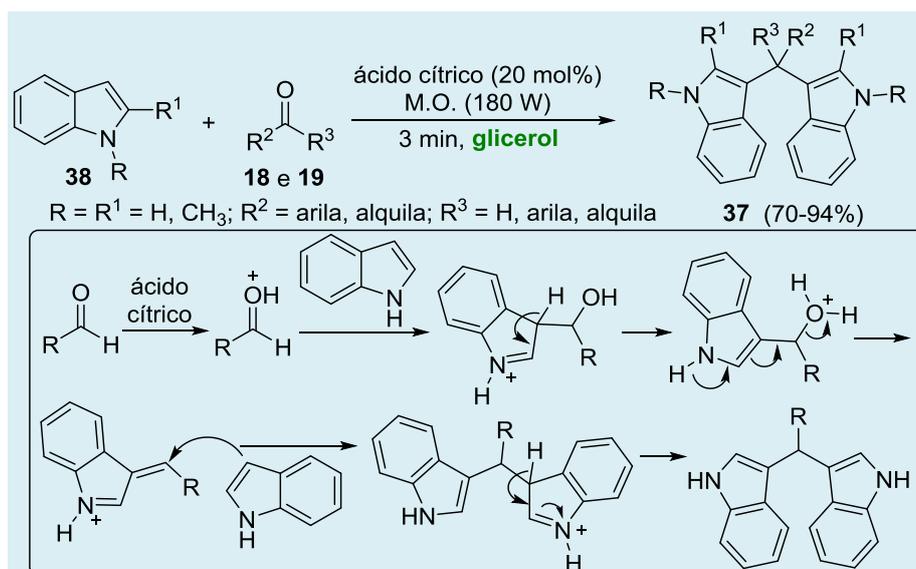


**Esquema 48.** Reação de *N*-arilação de indóis com haletos de arila na presença de glicerol

Além da *N*-arilação de indóis, a obtenção de bis(indolil)metanos é uma outra estratégia que permite obter derivados indólicos com estruturas mais complexas partindo diretamente do indol. Os bis(indolil)metanos **37** podem ser sintetizados utilizando  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ <sup>42</sup> ou  $\text{NH}_4[\text{NbO}(\text{C}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_x] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ <sup>43</sup> como catalisadores em glicerol, como demonstrado por alguns de nós e descrito previamente neste artigo de revisão.

Mais recentemente, Seyedi e Khabazzadeh descreveram o uso de glicerol como solvente e ácido cítrico como catalisador para a condensação de indóis **38** com compostos carbonílicos **18** e **19**. A

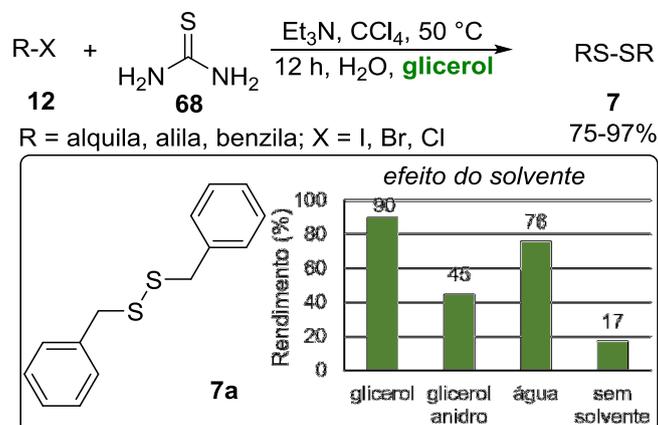
reação foi realizada sob irradiação de micro-ondas e os produtos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos em apenas 3 min (Esquema 49).<sup>87</sup> Segundo os autores, o uso do glicerol como solvente possibilitou que a reação atingisse elevadas temperaturas sob a irradiação micro-ondas, de modo que todos os compostos carbonílicos testados reagiram com eficiência e o efeito eletrônico dos substituintes ligados aos materiais de partida empregados fosse minimizado. O mecanismo proposto para a reação envolve primeiramente a protonação da carbonila pelo ácido cítrico, levando à formação de um intermediário mais suscetível ao ataque pelo indol (Esquema 49).



**Esquema 49.** Obtenção de bis(indolil)metanos utilizando ácido cítrico como catalisador e glicerol como solvente e mecanismo proposto para a reação

Como mencionado anteriormente, dicalcogenetos de diorganoíla são uma classe de compostos de interesse químico e biológico. Dentre eles, os dissulfetos, por exemplo, são utilizados em sistemas de liberação de fármacos devido a sua ligação lábil S-S.<sup>88</sup> Abbasi e Khalili<sup>89</sup> descreveram um novo procedimento para a obtenção de dissulfetos de dialquila **7** através da reação entre haletos de alquila **12** e tiourea **68** na presença de  $\text{CCl}_4$  e trietilamina (Esquema 50). Os autores observaram que, entre diversos solventes testados,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{EtOAc}$  e glicerol, este último teve uma maior

capacidade de solvatação na reação, levando ao dissulfeto **7a** em 90% de rendimento após 12 h. É notável também que a adição de água ao sistema é crucial para a obtenção do produto em alto rendimento (0,1 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  para cada 2 mL de solvente), pois em um sistema anidro, o mesmo **7a** foi obtido em apenas 45% de rendimento (Esquema 50). Esta metodologia *one-pot* pode ser aplicada a uma série de haletos **12** primários, secundários, alílicos e benzílicos para a formação dos correspondentes dissulfetos simétricos **7** em rendimentos que variaram de bons a excelentes.



**Esquema 50.** Obtenção de dissulfetos de dialquila **7** e avaliação do efeito do solvente na síntese do **7a**





tempo ajudar o Brasil a agregar valor a este insumo cada vez mais abundante em nosso território.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, à CAPES e à FAPERGS pelo apoio financeiro. E JL, DA e GP são bolsistas de produtividade do CNPq.

## Referências Bibliográficas

<sup>1</sup> a) Oliveira, F. C. C.; Suarez, P. A. Z.; Santos, W. L. P. Biodiesel: Possibilidades e Desafios. *Química Nova na Escola* **2008**, *28*, 3; [Link] b) Anitha, M.; Kamarudin, S. K.; Kofli, N. T. The Potential of Glycerol as a Value-Added Commodity. *Chemical Engineering Journal* **2016**, *295*, 119; [CrossRef] c) Anuar, M. R.; Abdullah, A. Z. Challenges in biodiesel industry with regards to feed stock, environmental, social and sustainability issues: A critical review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2016**, *58*, 208. [CrossRef]

<sup>2</sup> Schultz, E. L.; Souza, D. T.; Damaso, M. C. T. The glycerol biorefinery: a purpose for Brazilian biodiesel production. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture* **2014**, *1*, 7. [CrossRef]

<sup>3</sup> Brasil, Lei nº 13.263. Diário Oficial da União, seção 1, Ano CLIII N<sup>o</sup>- 57, 24 de março de 2016, pág. 1.

<sup>4</sup> Secretaria Especial de Agricultura Familiar e do Desenvolvimento Agrário. Disponível em: <<http://www.mda.gov.br/>> Acesso em: 15 outubro 2016.

<sup>5</sup> Sítio da Empresa Agência Nacional de Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis. Disponível em: <<http://www.anp.gov.br/>> Acesso em: 15 outubro 2016.

<sup>6</sup> ABIOVE; APROBIO; UBRABIO *Biodiesel: oportunidades e desafios no longo prazo*. Disponível em: <<http://www.abiove.org.br>> Acesso em 19 outubro 2016.

<sup>7</sup> Pagliaro, M.; Rossi, M.; *The Future of Glycerol*, 2<sup>nd</sup> ed, RSC Publishing: Cambridge, 2010.

<sup>8</sup> a) Umpierre, A. P.; Machado, F. Gliceroquímica e Valorização do Glicerol. *Revista Virtual de Química* **2013**, *5*, 106; [CrossRef] b) Ciriminna, R.; Pina, C. D.; Rossi, M.; Pagliaro, M. Understanding the glycerol market. *European Journal of Lipid Science and Technology* **2014**, *116*, 1432. [CrossRef]

<sup>9</sup> a) Kenar, J. A. Glycerol as a platform chemical: Sweet opportunities on the horizon? *Lipid Technology* **2007**, *19*, 249; [CrossRef] b) Zhou, C.-H.; Beltramini, J. N.; Fan, Y.-X.; Lu, G. Q. Chemoselective catalytic conversion of glycerol as a biorenewable source to valuable commodity chemicals. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 527; [CrossRef] c) Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F. Improved utilisation of renewable resources: New important derivatives of glycerol. *Green Chemistry* **2008**, *10*, 13; [CrossRef] d) Mota, C. J. A.; Silva, C. X. A.; Gonçalves, V. L. C. Gliceroquímica: novos produtos e processos a partir da glicerina de produção de biodiesel. *Química Nova* **2009**, *32*, 639; [Link] e) Freitas, L.; Santos, J. C.; Barcza, M. V.; de Castro, H. F. Alternativa potencial para aproveitamento do glicerol gerado na produção de biodiesel: síntese enzimática de monolaurina por esterificação *Química Nova* **2009**, *32*, 2277; [CrossRef] f) Beatriz, A.; Araújo, Y. J. K.; Lima, D. P. Glicerol: Um Breve Histórico e Aplicação em Sínteses Estereosseletivas. *Química Nova* **2011**, *34*, 306; [CrossRef] g) Medeiros, M. A.; Lago, R. M. Polimerização Do Glicerol: Uma Reação Simples e Versátil para Produzir Diferentes Materiais a partir do Coproduto do Biodiesel. *Química Nova* **2011**, *34*, 1079; [CrossRef] h) Tan, H. W.; Aziz, A. R. A.; Aroua, M. K. Glycerol production and its applications as a raw material: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2013**, *27*, 118; [CrossRef] i) Zhang, H.; Grinstaff, M. W. Recent Advances in Glycerol Polymers: Chemistry and Biomedical Applications. *Macromolecular Rapid Communications* **2014**, *35*, 1906; [CrossRef] j) Lacerda, C. V.; Souza, R. O. L.; Essayem, N.; Gonzalez, W. A. Reaproveitamento do Glicerol Residual do

- Processo de Produção de Biodiesel Utilizando Catalisador à Base de HPA Suportado em Ácido Nióico para a Obtenção de Aditivos. *Revista Virtual de Química* **2014**, *6*, 1332. [CrossRef]
- <sup>10</sup> Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry* **2007**, *9*, 927. [CrossRef]
- <sup>11</sup> Jessop, P. G. Searching for green solvents. *Green Chemistry* **2011**, *13*, 1391. [CrossRef]
- <sup>12</sup> Díaz-Álvarez, A. E.; Francos, J.; Lastra-Barreira, B.; Crochet, P.; Cadierno, V. Glycerol and derived solvents: new sustainable reaction media for organic synthesis. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 6208. [CrossRef]
- <sup>13</sup> a) Wolfson, A.; Dlugy, C.; Shotland, Y. Glycerol as a green solvent for high product yields and selectivities. *Environmental Chemistry Letters* **2007**, *5*, 67; [CrossRef] b) Wolfson, A.; Dlugy, C. Palladium-Catalyzed Heck and Suzuki Coupling in Glycerol. *Chemical Papers* **2007**, *61*, 228. [CrossRef]
- <sup>14</sup> a) Gu, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. Glycerol as an Efficient Promoting Medium for Organic Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, *350*, 2007; [CrossRef] b) Gu, Y.; Jérôme, F. Glycerol as a sustainable solvent for green chemistry. *Green Chemistry* **2010**, *12*, 1127; [CrossRef] c) Díaz-Álvarez, A. E.; Cadierno, V. Glycerol: A promising Green Solvent and Reducing Agent for Metal-Catalyzed Transfer Hydrogenation Reactions and Nanoparticles Formation. *Applied Sciences* **2013**, *3*, 55; [CrossRef] d) Gu, Y.; Jérôme, F. Bio-based solvents: an emerging generation of fluids for the design of eco-efficient processes in catalysis and organic chemistry. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 9550; [CrossRef] e) Díaz-Álvarez, A. E.; Francos, J.; Croche, P.; Cadierno, V. Recent Advances in the Use of Glycerol as Green Solvent for Synthetic Organic Chemistry. *Current Green Chemistry* **2014**, *1*, 51. [CrossRef]
- <sup>15</sup> Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. *ChemistrySelect* **2016**, *2*, 205. [CrossRef]
- <sup>16</sup> Dolzhenko, A. V.; Dolzhenko, A. V. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*, Chapter 5 - Green Solvents for Eco-friendly Synthesis of Bioactive Heterocyclic Compounds **2015**, 101. [CrossRef]
- <sup>17</sup> Gu, Y. Multicomponent reactions in unconventional solvents: state of the art. *Green Chemistry* **2012**, *14*, 2091. [CrossRef]
- <sup>18</sup> a) Diederich, F.; Meijere, A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, ed.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2004; b) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 2457; [CrossRef] c) Corbet, J. P.; Mignani, G. Selected Patented Cross-Coupling Reaction Technologies. *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 2651. [CrossRef]
- <sup>19</sup> Han, F. S. Transition-metal-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions: a remarkable advance from palladium to nickel catalysts. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 5270. [CrossRef]
- <sup>20</sup> a) Lv, X.; Bao, W. A  $\beta$ -Keto Ester as a Novel, Efficient and Versatile Ligand for Copper(I)-Catalyzed C-N, C-O and C-S Coupling Reactions. *Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 3863; [CrossRef] b) Shafir, A.; Buchwald, S. L. Highly Selective Room-Temperature Copper-Catalyzed C-N Coupling Reactions. *Journal of American Chemical Society* **2006**, *128*, 8742; [CrossRef] c) Zhang, Y.; Ngeow, K. C.; Ying, J. Y. The First N-Heterocyclic Carbene-Based Nickel Catalyst for C-S Coupling. *Organic Letters* **2007**, *9*, 3495. [CrossRef]
- <sup>21</sup> a) Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. Unexpected C-Se Cross-Coupling Reaction: Copper Oxide Catalyzed Synthesis of Symmetrical Diaryl Selenides via Cascade Synthesis Reaction of Selenourea with Aryl Halides/Boronic Acids. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 8720; [CrossRef] b) Reddy, K. H. V.; Satish, G.; Ramesh, K.; Karnakar, K.; Nageswar, Y. V. D. Magnetically Separable  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  Nanoparticle Catalyzed C-Se Cross Coupling in Reusable PEG Medium.

- Chemical Letters* **2012**, *41*, 585; [CrossRef] c) Kassae, M. Z.; Motamedi, E.; Movassagh, B.; Poursadeghi, S. Iron-Catalyzed Formation of C-Se and C-Te Bonds through Cross Coupling of Aryl Halides with Se(0) and Te(0)/Nano-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@GO. *Synthesis* **2013**, *45*, 2337; [CrossRef] d) Min, L.; Wu, G.; Liu, M.; Gao, W.; Ding, J.; Chen, J.; Huang, X.; Wu, H. Copper-Catalyzed Oxirane-Opening Reaction with Aryl Iodine and Se Powder. *Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 7584. [CrossRef]
- <sup>22</sup> a) Wong, Y.-C.; Jayanth, T. T.; Cheng, C.-H. Cobalt-Catalyzed Aryl-Sulfur Bond Formation. *Organic Letters* **2006**, *8*, 5613; [CrossRef] b) Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Swapna, K.; Rao, K. R. Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Coupling of Diaryl Diselenide with Aryl Halides under Ligand-Free Conditions. *Organic Letters* **2009**, *11*, 951; [CrossRef] c) Ren, K.; Wang, M.; Wang, L. Lewis acid InBr<sub>3</sub>-catalyzed arylation of diorgano diselenides and ditellurides with arylboronic acids. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 4858; [CrossRef] d) Dandapat, A.; Korupalli, C.; Prasad, D. J. C.; Singh, R.; Sekar, G. An Efficient Copper(I) Iodine Catalyzed Synthesis of Diaryl Selenides through C<sub>Ar</sub>-Se Bond Formation Using Solvent Acetonitrile as Ligand. *Synthesis* **2011**, 2297; [CrossRef] e) Venkanna, G. T.; Arman, H. D.; Tonzetich, Z. J. Catalytic C-S Cross-Coupling Reactions Employing Ni Complexes of Pyrrole-Based Pincer Ligands. *ACS Catalysis* **2014**, *4*, 2941; [CrossRef] f) Panova, Y. S.; Kashin, A. S.; Varobev, M. G.; Degtyareva, E. S.; Ananikov, V. P. Nature of the Copper-Oxide-Mediated C-S Cross-Coupling Reaction: Leaching of Catalytically Active Species from the Metal Oxide Surface. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 3637. [CrossRef]
- <sup>23</sup> Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. Glycerol as a promoting medium for cross-coupling reactions of diaryl diselenides with vinyl bromides. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 6772. [CrossRef]
- <sup>24</sup> Gonçalves, L. C. C.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. Glycerol/CuI/Zn as a recyclable catalytic system for synthesis of vinyl sulfides and tellurides. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 3475. [CrossRef]
- <sup>25</sup> Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Savegnago, L.; Alves, D. Glycerol as a recyclable solvent for copper-catalyzed cross-coupling reactions of diaryl diselenide with aryl boronic acids. *Green Chemistry* **2012**, *14*, 1030. [CrossRef]
- <sup>26</sup> Cargnelutti, R.; Lang, E. S.; Schumacher, R. F. Bis(2-pyridyl)diselenoethers as versatile ligands for copper-catalyzed C-S bond formation in glycerol. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 5218. [CrossRef]
- <sup>27</sup> a) Nising, C. F.; Bräse, S. Recent developments in the field of oxa-Michael reactions. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 988; [CrossRef] b) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides. *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 1277; [CrossRef] c) Zhang, Y.; Wang, W. Recent advances in organocatalytic asymmetric Michael reactions. *Catalysis Science & Technology* **2012**, *2*, 42. [CrossRef]
- <sup>28</sup> Isobe, M. Conjugate addition approach for natural product synthesis inspired by gibberellin and solanoeclepin A targets. *Pure and Applied Chemistry* **2013**, *85*, 1149. [CrossRef]
- <sup>29</sup> Nair, D. P.; Podgórski, M.; Chatani, S.; Gong, T.; Xi, W.; Fenoli, C. R.; Bowman, C. N. The Thiol-Michael Addition Click Reaction: A Powerful and Widely Used Tool in Materials Chemistry. *Chemistry of Materials* **2014**, *26*, 724. [CrossRef]
- <sup>30</sup> Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. Green Michael Addition of Thiols to Electron Deficient Alkenes using KF/Alumina and Recyclable Solvent or Solvent-free Conditions. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2009**, *20*, 93. [CrossRef]
- <sup>31</sup> Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Mesquita, K. D.; Lara, R. G.; Webber, R.; Martinez, D. M.; Savegnago, L.; Mendes, S. R.; Alves, D.; Perin, G. Glycerol as a promoting and recyclable medium for catalyst-free synthesis of linear thioethers: new antioxidants from eugenol. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2013**, *6*, 269. [CrossRef]
- <sup>32</sup> Perin, G.; Mesquita, K.; Calheiro, T. P.; Silva, M. S.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Jacob,

- R. G. Synthesis of  $\beta$ -aryl- $\beta$ -sulfanyl ketones by a sequential one-pot reaction using  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  in glycerol. *Synthetic Communications* **2014**, *44*, 49. [CrossRef]
- <sup>33</sup> Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Lara, R. G.; Marczewski, J. M.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Perin, G. Synthesis of vinyl sulfides using glycerol as a recyclable solvent. *ARKIVOC* **2011**, *ii*, 272. [CrossRef]
- <sup>34</sup> Alves, D.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Contreira, M. E.; Savegnago, L.; Perin, G. Synthesis of (Z)-organylthioenynes using  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ /solvent as recyclable system. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 133. [CrossRef]
- <sup>35</sup> Gonçalves, L. C. C.; Victória, F. N.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J.  $\text{CuI}$ /glycerol mediated stereoselective synthesis of 1,2-bis-chalcogen alkenes from terminal alkynes: synthesis of new antioxidants. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 5275. [CrossRef]
- <sup>36</sup> Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 10257. [CrossRef]
- <sup>37</sup> Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D. Catalyst-free synthesis of benzodiazepines and benzimidazoles using glycerol as recyclable solvent. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 4132. [CrossRef]
- <sup>38</sup> Nascimento, J. E. R.; Oliveira, D. H.; Abib, P. B.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G. Synthesis of 4-Arylselanylpyrazoles through Cyclocondensation Reaction Using Glycerol as Solvent. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2015**, *26*, 1533. [CrossRef]
- <sup>39</sup> Nascimento, J. E. R.; Barcellos, A. M.; Sachini, M.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Missau, F. Catalyst-free synthesis of octahydroacridines using glycerol as recyclable solvent. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 2571. [CrossRef]
- <sup>40</sup> Balaguez, R. A.; Krüger, R.; Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Lenardão, E. J.; Schneider, P. H.; Alves, D. Synthesis of benzoselenazoles and benzoselenazolines by cyclization of 2-amino-benzeneselenol with  $\beta$ -dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 2735. [CrossRef]
- <sup>41</sup> IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2<sup>nd</sup> ed. the "Gold Book", 1997.
- <sup>42</sup> Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Líbero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G. Glycerin and  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ : a new and efficient recyclable medium for the synthesis of bis(indolyl)methanes. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 6060. [CrossRef]
- <sup>43</sup> Mendes, S. R.; Thurow, S.; Penteadó, F.; Silva, M. S.; Gariani, R. A.; Perin, G.; Lenardão, E. J. Synthesis of bis(indolyl)methanes using ammonium niobium oxalate (ANO) as an efficient and recyclable catalyst. *Green Chemistry* **2015**, *17*, 4334. [CrossRef]
- <sup>44</sup> a) Krow, G. R. *The Baeyer-Villiger Oxidation of Ketones and Aldehydes*; Wiley-VCH, 2004; b) ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. Green, Catalytic Oxidation of Alcohols in Water. *Science* **2000**, *287*, 1636. [CrossRef]
- <sup>45</sup> Andrade, L. H.; Piovan, L.; Pasquini, M. D. Improving the enantioselective bioreduction of aromatic ketones mediated by *Aspergillus terreus* and *Rhizopus oryzae*: the role of glycerol as a co-solvent. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1521. [CrossRef]
- <sup>46</sup> Oliveira, S. S. S.; Fiaux, S. B.; Barreto, I. R. L.; Muri, E. M. F.; Ramos, M. C. K. V.; Neto, F. R. A.; Dias, L. R. S. Glicerol como solvente verde em eficiente obtenção de  $\beta$ -hidroxiésteres. *Química Nova* **2014**, *37*, 545. [CrossRef]
- <sup>47</sup> Mesquita, K. D.; Waskow, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D. Glycerol/Hypophosphorous Acid and  $\text{PhSeSePh}$ : An Efficient and Selective System for Reactions in the Carbon-Carbon Double of (E)-Chalcones. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2014**, *25*, 1261. [CrossRef]
- <sup>48</sup> a) Bodanszky, M. *Principles of Peptides Synthesis*; Springer-Verlag: Berlin, 1984; b) Jocelyn, P. C. *Biochemistry of the Thiol Group*; American Press: New York, 1992; c) Kanda, Y.; Fukuyama, T. Total synthesis of (+)-leinamycin. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 8451. [CrossRef]

- <sup>49</sup> Cabrera, D. M. L.; Líbero, F. M.; Alves, D.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G. Glycerol as a recyclable solvent in a microwave-assisted synthesis of disulfides. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2012**, *5*, 329. [CrossRef]
- <sup>50</sup> a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> ed.; Wiley: New York, 1999; b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*; Stuttgart: Thieme, 1994; c) Cordes, E.; Bull, H. G. Mechanism and catalysis for hydrolysis of acetals, ketals, and ortho esters. *Chemical Reviews* **1974**, *74*, 581. [CrossRef]
- <sup>51</sup> Ong, B. S. A simple and efficient method of thioacetal and ketalization. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 4225. [CrossRef]
- <sup>52</sup> Ku, B.; Oh, D. Y. Tetrachlorosilane Catalyzed Dithioacetalization. *Synthetic Communications* **1989**, *19*, 433. [CrossRef]
- <sup>53</sup> Muthusamy, S.; Babu, S. A.; Gunanathan, C. Indium(III) chloride as an efficient, convenient catalyst for thioacetalization and its chemoselectivity. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 359. [CrossRef]
- <sup>54</sup> Perin, G.; Mello, L. G.; Radatz, C. S.; Savegnago, L.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. Green, catalyst-free thioacetalizations of carbonyl compounds using glycerol as recyclable solvent. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 4354. [CrossRef]
- <sup>55</sup> Sartori, G.; Maggi R. *Advances in Friedel-Crafts acylation reactions*. Taylor & Francis CRC Press, Boca Raton, 2010.
- <sup>56</sup> a) Mugesh, G.; Singh, H. B. Synthetic organoselenium compounds as antioxidants: glutathione peroxidase activity. *Chemical Society Reviews* **2000**, *29*, 347; [CrossRef] b) Mugesh, G.; du Mont, W.-W.; Sies, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 2125. [CrossRef]
- <sup>57</sup> a) Li, Y.; Wang, H.; Li, X.; Chen, T.; Zhao, D. CuS/Fe: a novel and highly efficient catalyst for coupling reaction of aryl halides with diaryl diselenides. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8583; [CrossRef] b) Swapna, K.; Murthy, S. N.; Nageswar, Y. V. D. Magnetically Separable and Reusable Copper Ferrite Nanoparticles for Cross-Coupling of Aryl Halides with Diphenyl Diselenide. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 1940; [CrossRef] c) Moity, L.; Benazzouz, A.; Molinier, V.; Nardello-Rataj, V.; Elmkaddem, M. K.; de Caro, P.; Thiébaud-Roux, S.; Gerbaud, V.; Marion, P.; Aubry, J.-M. Glycerol acetals and ketals as bio-based solvents: positioning in Hansen and COSMO-RS spaces, volatility and stability towards hydrolysis and autoxidation. *Green Chemistry* **2015**, *17*, 1779. [CrossRef]
- <sup>58</sup> Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. Glycerol/hypophosphorous acid: an efficient system solvent-reducing agent for the synthesis of 2-organylselanyl pyridines. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 3215. [CrossRef]
- <sup>59</sup> Thurow, S.; Penteado, F.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J. Metal and base-free synthesis of arylselanyl anilines using glycerol as a solvent. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 3854. [CrossRef]
- <sup>60</sup> a) Rudolph, A.; Lautens, M. Secondary Alkyl Halides in Transition-Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 2656; [CrossRef] b) Thathagar, M. B.; Beckers, J.; Rothenberg, G. Copper-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling Using Mixed Nanocluster Catalysts. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 11858; [CrossRef] c) Chen, L.; Lang, H.; Fang, L.; Zhu, M.; Liu, J.; Yu, J.; Wang, L. Nickel-Catalyzed One-Pot Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Phenols and Arylboronic Acids Mediated by *N,N*-Ditosylaniline. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 4953. [CrossRef]
- <sup>61</sup> a) Gong, Y.; He, W. Direct Synthesis of Unprotected 4-Aryl Phenylalanines via the Suzuki Reaction under Microwave Irradiation. *Organic Letters* **2002**, *4*, 3803; [CrossRef] b) Leadbeater, N. E. Fast, easy, clean chemistry by using water as a solvent and microwave heating: the Suzuki coupling as an illustration. *Chemical Communications* **2005**, 2881; [CrossRef] c) Kim, J. W.; Kim, J. H.; Lee, D. H.; Lee, Y. S. Amphiphilic polymer supported *N*-heterocyclic carbene palladium complex for Suzuki cross-coupling reaction in water. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 4745. [CrossRef]

- <sup>62</sup> Kouznetsov, V. V.; Arenas, D. R. M.; Bohórquez, A. R. R. PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 3097. [CrossRef]
- <sup>63</sup> Bhojane, J. M.; Sarode, S. A.; Nagarkar, J. M. Nickel-glycerol: an efficient, recyclable catalysis system for Suzuki cross coupling reactions using aryl diazonium salts. *New Journal of Chemistry* **2016**, *40*, 1564. [CrossRef]
- <sup>64</sup> Aziz, J.; Frison, G.; Gómez, M.; Brion, J.-D.; Hamze, A.; Alami, M. Copper-Catalyzed Coupling of *N*-Tosylhydrazones with Amines: Synthesis of Fluorene Derivatives. *ACS Catalysis* **2014**, *4*, 4498. [CrossRef]
- <sup>65</sup> Hamel, A.; Sacco, M.; Mnasri, N.; Lamaty, F.; Martinez, J.; De Angelis, F.; Colacino, E.; Charnay, C. Micelles into Glycerol Solvent: Overcoming Side Reactions of Glycerol. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2014**, *2*, 1353. [CrossRef]
- <sup>66</sup> Nasserli, M. A.; Zakerinasab, B.; Kamayestani, S. Proficient Procedure for Preparation of Quinoline Derivatives Catalyzed by NbCl<sub>5</sub> in Glycerol as Green Solvent. *Journal of Applied Chemistry* **2015**, Article ID 743094. [CrossRef]
- <sup>67</sup> Min, Z.-L.; Zhang, Q.; Hong, X.; Cao, X.-L.; Hu, X.-M. A Green Protocol for Catalyst-Free Syntheses of Pyrazole in Glycerol-Water Solution. *Asian Journal of Chemistry* **2015**, *27*, 3205. [CrossRef]
- <sup>68</sup> Vidal, C.; García-Álvarez, J. Glycerol: a biorenewable solvent for base-free Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azides with terminal and 1-iodoalkynes. Highly efficient transformations and catalyst recycling. *Green Chemistry* **2014**, *16*, 3515. [CrossRef]
- <sup>69</sup> Mancuso, R.; Maner, A.; Cicco, L.; Perna, F. M.; Capriati, V.; Gabriele, B. Synthesis of thiophenes in a deep eutectic solvent: heterocyclodehydration and iodocyclization of 1-mercapto-3-yn-2-ols in a choline chloride/glycerol medium. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4239. [CrossRef]
- <sup>70</sup> a) Guo, X.; Hu, W. Novel Multicomponent Reactions via Trapping of Protic Onium Ylides with Electrophiles. *Accounts of Chemical Research* **2013**, *46*, 2427; [CrossRef] b) Dömling, A.; Ugi, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 3168; [CrossRef] c) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Bronw, S. D.; Keating, T. A. Multiple-Component Condensation Strategies for Combinatorial Library Synthesis. *Account of Chemical Research* **1996**, *29*, 123. [CrossRef]
- <sup>71</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 1998; b) Capello, C.; Fisher, U.; Kungerbühler, K. What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry* **2007**, *9*, 927. [CrossRef]
- <sup>72</sup> Sohal, H. S.; Khare, R.; Goyal, A.; Woolley, A.; Singh, K.; Sharma, R. Multi-component Approach for the Synthesis of Fused Dihydropyridines via Unsymmetrical Hantzsch Condensation Using Glycerol as Green Solvent. *American Journal of Chemistry* **2014**, *4*, 29. [CrossRef]
- <sup>73</sup> Sohal, H. S.; Goyal, A.; Sharma, R.; Khare, R. One-pot, multicomponent synthesis of symmetrical Hantzsch 1,4-dihydropyridine derivatives using glycerol as clean and green solvent. *European Journal of Chemistry* **2014**, *5*, 171. [CrossRef]
- <sup>74</sup> Goyal, A.; Sohal, H. S.; Kumar, S.; Khare, R. Multicomponent, Efficient Approach for the Synthesis of Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine Derivatives Using Glycerol as Green Solvent. *Journal of Applied Chemistry* **2014**, *7*, 63. [CrossRef]
- <sup>75</sup> a) Holla, B. S.; Mahalinga, M.; Karthikeyan, M. S.; Akberali, P. M.; Shetty, N. S. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 2040; [CrossRef] b) Ali, T. E.-S. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-*b*]pyridine and pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives bearing 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine moiety as potential antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 4385; [CrossRef] c) Bakavoli, M.; Bagherzadeh, G.; Vaseghifar, M.; Shiri, A.;

- Pordel, M.; Mashreghi, M.; Pordeli, P.; Araghi, M. Molecular iodine promoted synthesis of new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as potential antibacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 647. [CrossRef]
- <sup>76</sup> Azizi, K.; Karimi, M.; Heydari, A. A catalyst-free synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates in glycerol. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 7236. [CrossRef]
- <sup>77</sup> Singh, S.; Saquib, M.; Singh, S. B.; Singh, M.; Singh, J. A catalyst free, multicomponent-tandem synthesis of spirooxindole-indazolones and spirooxindole-pyrazolines: a glycerol mediated green approach. *RSC Advances* **2015**, *5*, 45152. [CrossRef]
- <sup>78</sup> a) Yu, B.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M. Spirooxindoles: Promising scaffolds for anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *97*, 673; [CrossRef] b) Monteiro, A.; Gonçalves, L. M.; Santos, M. M. M. Synthesis of novel spiropyrazoline oxindoles and evaluation of cytotoxicity in cancer cell lines. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *79*, 266. [CrossRef]
- <sup>79</sup> Shekouhy, M.; Sarvestani, A. M.; Khajeh, S.; Khalafi-Nezhad, A. Glycerol: a more benign and biodegradable promoting medium for catalyst-free one-pot multicomponent synthesis of triazolo[1,2-*a*]indazole-triones. *RSC Advances* **2015**, *5*, 63705. [CrossRef]
- <sup>80</sup> Wang, X.-M.; Ma, X.; Ma, H.-L. Three Component One-Pot Synthesis of 1-Aryl-4-benzof[*f*]quinolone Derivatives in Glycerol. *Asian Journal of Chemistry* **2015**, *27*, 1053. [CrossRef]
- <sup>81</sup> Hajjami, M.; Bakhti, F.; Ghiasbeygi, E. Incredible Role of Glycerol in Multicomponent Synthesis of 2,3-Dihydroquinazoline-4(1*H*)-ones and 1-Amidoalkyl-2-naphthols. *Croatica Chemica Acta* **2015**, *88*, 197. [CrossRef]
- <sup>82</sup> Ramesh, R.; Nagasundaram, N.; Meignanasundar, D.; Vadivel, P.; Lalitha, A. Glycerol assisted eco-friendly strategy for the facile synthesis of 4,4'-(arylmethylene)bis(3-methyl-1*H*-pyrazol-5-ols) and 2-aryl-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones under catalyst-free conditions. *Research on Chemical Intermediates* **2017**, *43*, 1767. [CrossRef]
- <sup>83</sup> Gupta, S.; Khanna, G.; Khurana, J. M. A facile eco-friendly approach for the one-pot synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-naphtho[2,3-*e*][1,3]oxazine-5,10-diones using glycerol as a green media. *Environmental Chemistry Letters* **2016**, *14*, 559. [CrossRef]
- <sup>84</sup> Mahire, V. N.; Patel, V. E.; Mahulikar, P. P. Facile DES-mediated synthesis and antioxidant potency of benzimidazoquinazolinone motifs. *Research of Chemical Intermediates* **2016**, *43*, 1847. [CrossRef]
- <sup>85</sup> Zhang, M.-Z.; Chen, Q.; Yang, G.-F. A review on recent developments of indole-containing antiviral agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *89*, 421. [CrossRef]
- <sup>86</sup> Yadav, D. K. T.; Rajak, S. S.; Bhanage, B. M. *N*-arylation of indoles with aryl halides using copper/glycerol as a mild and highly efficient recyclable catalytic system. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 931. [CrossRef]
- <sup>87</sup> Seyedi, N.; Khabazzadeh, H. Glycerin and citric acid: a green and efficient catalytic medium for synthesis of bis(indolyl)methanes. *Research on Chemical Intermediates* **2015**, *41*, 2603. [CrossRef]
- <sup>88</sup> Saito, G.; Swanson, J. A.; Lee, K.-D. Drug delivery strategy utilizing conjugation via reversible disulfide linkages: role and site of cellular reducing activities. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2003**, *55*, 199. [CrossRef]
- <sup>89</sup> Abbasi, M.; Khalili, D. Direct synthesis of disulfides from alkyl halides using thiourea and CCl<sub>4</sub> in glycerol. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2015**, *12*, 1425. [CrossRef]
- <sup>90</sup> Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. Organocatalytic Asymmetric Aza-Michael Additions. *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 11058. [CrossRef]
- <sup>91</sup> Saikia, M.; Deka, D. C.; Karmakar, S. An Improved Method for the Synthesis of  $\beta$ -Aminocarbonyl and  $\beta$ -Aminonitrile Compounds Using Indium(III) Trifluoromethanesulphonate in Glycerol Under Microwave Irradiation. *Current Microwave Chemistry* **2016**, *3*, 47. [CrossRef]
- <sup>92</sup> Mateus, C. R.; Coelho, F. An Alternative Approach to Aminodiols from Baylis-Hillman Adducts. Stereoselective Synthesis of Chloramphenicol, Fluoramphenicol and

Thiamphenicol. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2005**, *16*, 386. [[CrossRef](#)]

<sup>93</sup> Trazzi, G.; André, M. F.; Coelho, F. Diastereoselective Synthesis of  $\beta$ -Piperonyl- $\gamma$ -Butyrolactones from Morita-Baylis-Hillman Adducts. Highly Efficient Synthesis of ( $\pm$ )-Yatein, ( $\pm$ )-Podorhizol and ( $\pm$ )-*epi*-Podorhizol.

*Journal of the Brazilian Chemical Society* **2010**, *21*, 2327. [[CrossRef](#)]

<sup>94</sup> Zhao, S.; Zhi, H.; Zhang, M.; Yan, Q.; Fan, J.; Guo, J. Morita-Baylis-Hillman reaction in eutectic solvent under aqueous medium. *RSC Advances* **2016**, *6*, 62778. [[CrossRef](#)]