

CENTRO UNIVERSITÁRIO FEI
HERICH HENRIQUE LAFAYETE BASTOS DE LIMA

**HALOGENAÇÃO OXIDATIVA DE COMPOSTOS AROMÁTICOS COM USO DE
PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO SOB IRRADIAÇÃO ULTRASSÔNICA**

São Bernardo do Campo

2017

HERICH HENRIQUE LAFAYETE BASTOS DE LIMA

**HALOGENAÇÃO OXIDATIVA DE COMPOSTOS AROMÁTICOS COM USO DE
PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO SOB IRRADIAÇÃO ULTRASSÔNICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Centro
Universitário FEI, para a obtenção do título de
Mestre em Engenharia Química Orientado pelo
Prof. Dr. Rodrigo Cella.

São Bernardo do Campo

2017

Bastos de Lima, Herich Henrique Lafayette.

Halogenação oxidativa de compostos aromáticos com uso de peróxido de hidrogénio sob irradiação ultrassônica / Herich Henrique Lafayette
Bastos de Lima. São Bernardo do Campo, 2017.

83 f. : il.

Dissertação - Centro Universitário FEI.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Cella.

1. Sonoquímica. 2. Halogenação Aromática. 3. Substituição Eletrofilica Aromática. I. Cella, Rodrigo, orient. II. Título.

Aluno: Herich Henrique Lafayete Bastos de Lima

Matrícula: 415304-5

Título do Trabalho: Halogenação oxidativa de compostos aromáticos com uso de peróxido de hidrogênio sob irradiação ultrassônica.

Área de Concentração: Engenharia Química

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Cella

Data da realização da defesa: 25/08/2017

ORIGINAL ASSINADA

Avaliação da Banca Examinadora:

São Bernardo do Campo, 25 / 08 / 2017.

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rodrigo Cella

Ass.: _____

Prof. Dr. João Guilherme Rocha Poço

Ass.: _____

Prof. Dr. Adriano Siqueira Vieira

Ass.: _____

A Banca Julgadora acima-assinada atribuiu ao aluno o seguinte resultado:

APROVADO

REPROVADO

VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO

**APROVO A VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO EM QUE
FORAM INCLUÍDAS AS RECOMENDAÇÕES DA BANCA
EXAMINADORA**

Aprovação do Coordenador do Programa de Pós-graduação

Prof. Dr. Ricardo Belchior Torres

Este trabalho é dedicado minha querida avó que alcançou um voo maior durante sua elaboração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, os pilares que sustentam todo meu templo sagrado interior, fonte primária de toda sabedoria e amor a que disponho nessa jornada de lutas e aprendizados.

Ao meu amor Loreny Colano Ruani pelo incentivo e ajuda em todas as etapas.

Ao meu orientador, o professor Dr. Rodrigo Cella por abrir as portas de seu conhecimento, permitindo assim, que eu conhecesse novas dimensões científicas e acreditando na minha capacidade e esforço, cedendo muito de seu tempo e especialmente sua paciência.

Agradeço aos avaliadores professor Dr. Adriano Siqueira Vieira e professor Dr. João Guilherme Rocha Poço por aceitarem o convite de avaliar esse trabalho e me enriquecer com seus conhecimentos e experiências.

Ao Centro Universitário FEI pela bolsa de estudos ofertada e por toda a estrutura oferecida.

A todos os professores do programa de mestrado que sem sombra de dúvidas contribuíram para meu crescimento acadêmico e profissional.

Agradeço ao querido professor e amigo Dr. Jesus Marcelo, o professor Dr. Ricardo Belchior Torres e todos os funcionários do Centro de Laboratório de Química, em especial, Carina da Silva Castro, Mário Feola Junior, Paulo Henrique dos Santos, Simone Munhoz e Sueli Silva de Oliveira.

Muito tenho a agradecer aos meus amigos mestres em especial Ma. Juliana Tacacima, Ma. Karinne Esteves Prado e a minha querida parceira de anos Ma. Ana Paula de Queiroz.

“Anseio que a verdade que um homem tenha descoberto ou a luz que tenha irradiado sobre algum ponto escuro, um dia possa tocar outro ser humano, comovê-lo, alegrá-lo e consolá-lo, assim como outros seres semelhantes um dia também nos tocaram e nos consolaram no deserto da vida.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

Por meio de irradiação ultrassônica e oxidação de halogênios via peróxido de hidrogênio, esse trabalho visa o estudo de reações de halogenação de compostos aromáticos. Utilizando-se diversas estruturas aromáticas como substrato, foram avaliados os efeitos da halogenação de compostos contendo diversos tipos de grupos elétron-doadores e elétron-retiradores. As sínteses ocorreram com a formação dos íons bromônio e iodônio por oxidação dos halogênios dos sais NaBr e KI promovida por peróxido de hidrogênio, respectivamente. Os melhores resultados foram obtidos com a utilização de duas condições padrões: 1- uma delas tendo como solvente somente o ácido acético e; 2- outra uma mistura de dimetilformamida (DMF) e ácido acético. A metodologia foi validada pela substituição eletrofílica em diferentes compostos aromáticos, aos quais, tiveram rendimentos de bom a excelente, em tempos de reações baixíssimos (5-10 minutos). Em comparação à literatura, conseguiram-se condições de maior seletividade, maiores conversões em tempos muito inferiores utilizando reagentes mais baratos e menos tóxicos. As estruturas dos compostos obtidos foram comprovadas por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM) e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .

Palavras-chave: Sonoquímica. Síntese orgânica. Halogenação aromática.

ABSTRACT

By means of ultrasonic irradiation and oxidation of halogens via hydrogen peroxide, this work aims to study halogen reactions of aromatic compounds. Using several aromatic rings as substrate, the effects of halogenation of different compounds containing several types of electron donors and electron withdrawers groups were evaluated. The syntheses occurred with the formation of the bromonium and iodonium ions by oxidation of the halogens of NaBr and KI salts, respectively. The best results were achieved with two standard conditions: 1-one having as solvent only acetic acid; 2- a mixture of dimethylformamide (DMF) and acetic acid. The methodology was validated by the electrophilic substitution in different aromatic compounds, which had good to excellent yields in low times of reactions (5-10 minutes). Compared in literature, conditions of greater selectivity were obtained, higher conversions in much lower times, cheaper and less toxic. The structures of the compounds obtained were confirmed by Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC/MS) and ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR).

Keywords: Sonochemistry. Organic Synthesis. Aromatic halogenation.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Reações de acoplamento de Suzuki, Sonogashira, Heck, Stille	17
Esquema 2 - Mecanismo geral para substituição aromática eletrofílica	21
Esquema 3 - Reação de nitração do tolueno.....	22
Esquema 4 - Reação de nitração do trifluorometilbenzeno.....	22
Esquema 5 - Halogenações com uso de moléculas orgânicas nitrogenadas.....	24
Esquema 6 - Reação de bromação da anilina tratada com <i>n</i> -BuLi e cloreto de alquilestanho.....	24
Esquema 7 - Halogenação usando ácidos hidrohálicos, peróxidos e TBHP	25
Esquema 8 - Bromação utilizando halogênio ativo gerado <i>in situ</i> a partir de um halogeneto alcalino	26
Esquema 9 - Bromação de anéis aromáticos utilizando o sistema KBr/H ₂ O ₂ com o uso do ultrassom	26
Esquema 10 - Formação de HCl a partir da decomposição do clorofórmio sob irradiação ultrassônica.....	27
Esquema 11 - Halogenações utilizando diferentes fontes de agentes oxidantes	27
Esquema 12 - Formação do indol bromado a partir da reação de Michael sob ultrassom	35
Esquema 13 - Obtenção do produto 4-bromo- <i>N,N</i> -dimetilanilina	38
Esquema 14 - Obtenção do produto 4-iodo- <i>N,N</i> -dimetilanilina.....	46

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diferentes estruturas representando o anel benzênico	20
Figura 2 - Diagrama de energia para reações de substituição eletrofilica aromática	21
Figura 3 - Sonda de ultrassom	29
Figura 4 - RMN de ^1H (300 MHz) do produto 4-bromoanilina	42
Figura 5 - RMN de ^{13}C (75 MHz) do produto 4-bromoanilina	43
Figura 6 - RMN de ^1H (300 MHz) do produto 2-bromoanilina	43
Figura 7 - RMN de ^{13}C (75 MHz) do produto 2-bromoanilina	44
Figura 8 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromo- <i>N,N</i> -Dimetilanilina... 54	54
Figura 9 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromo- <i>N,N</i> -Dimetilanilina ... 55	55
Figura 10 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 2-Bromo-Anilina	56
Figura 11 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 2-Bromo-Anilina	57
Figura 12 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromo-Anilina	58
Figura 13 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromo-Anilina	59
Figura 14 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 2,4,6-Tribromoanilina. 60	60
Figura 15 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 2,4,6-Tribromoanilina..... 61	61
Figura 16 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-Bromoacetanilida 62	62
Figura 17 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-Bromoacetanilida 63	63
Figura 18 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto <i>N</i> -(terc-Butoxicarbonil)-4-bromoanilina	64
Figura 19 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto <i>N</i> -(terc-Butoxicarbonil)-4-bromoanilina	65
Figura 20 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-Bromo-2,6 Diisopropilanilina	66
Figura 21 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-Bromo-2,6 Diisopropilanilina	67
Figura 22 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromoanisol	68
Figura 23 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromoanisol	69
Figura 24 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 2,4,6-tribromofenol..... 70	70
Figura 25 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 2,4,6-tribromofenol..... 71	71
Figura 26 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-bromoresorcinol 72	72
Figura 27 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-bromoresorcinol 73	73
Figura 28 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 1-bromo-2-naftol	74

Figura 29 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 1-bromo-2-naftol	75
Figura 30 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 1-Bromonaftaleno	76
Figura 31 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 1-Bromonaftaleno	77
Figura 32 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 4-iodo-anilina	78
Figura 33 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 4-iodo-anilina	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Reagentes.....	30
Tabela 2 - <i>Screening</i> detalhado e otimização de condições para a bromação oxidativa do DMA.	36
Tabela 3 - Resultados obtidos pela bromação de aromáticos com diversos grupos <i>orto-para</i> e <i>meta</i> dirigentes.....	39
Tabela 4 - Resultados obtidos pela bromação dos compostos que não possuem grupo nitrogenados e oxigenados.....	45
Tabela 5 - Resultados obtidos após iodação dos compostos aromáticos.....	46

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Aq.	aquoso
CAS	Chemical American Society
CC	cromatografia em coluna
CCD	cromatografia de coluna delgada
CG/EM	cromatografia gasosa/ espectrometria de massas
FEI	Fundação Educacional Inaciana Pe. Sabóia de Medeiros
P.F	ponto de fusão
SAE	substituição aromática eletrofilica

LISTA DE SÍMBOLOS

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
RMN de ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
R	agrupamento
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína
TsNBr ₂	<i>N,N</i> -dibromo- <i>p</i> -toluenosulfonamida
TsOH	ácido 4-toluenossulfônico
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
TBATB	tribrometo de tetrabutílamônio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil lítio
THF	tetrahidrofurano
TBHP	terc-butílhidroperóxido
CTAB	brometo de cetiltrimetilamônia
CTAC	cloreto de cetoltrimetilamônia
)))	ondas ultrassônicas
IQCC	clorocromato de isoquinolina
IQDC	dicromato de isoquinolina
cm	centímetro
Å	Angstrons
kHz	quilo hertz
µm	micrometro
MHz	mega hertz
DCM	diclorometano
®	marca registrada
mm	milímetro
UV	ultravioleta
nm	nanometro
m/z	relação massa/carga
W	Watts
mmol	milimol
g	grama

mL	mililitro
CDCl ₃	clorofórmio deuterado
δ	deslocamento químico
s	singleto
d	duplete
J	constante de acoplamento
m	multiplete
dd	duplo duplete
Hz	Hertz
DMSO	dimetilsulfóxido
t	triplete
DMA	<i>N,N</i> -dimetilanilina
min	minutos
MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
AcOH	ácido acético
[BMIM]BF ₄	tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio
h	horas
<i>N</i> -Boc anilina	terc-butil- <i>N</i> -fenil-carbamato
ppm	partes por milhão

SUMÁRIO

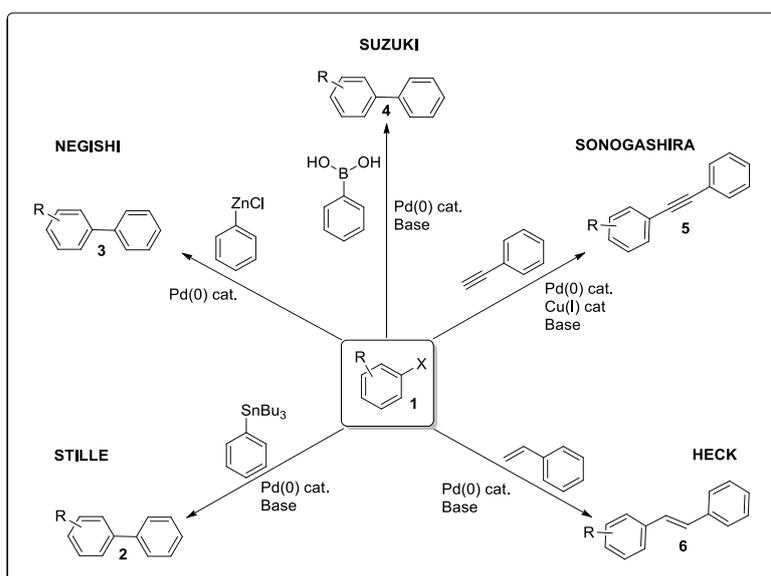
1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	19
2.1	OBJETIVO GERAL	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
3.1	COMPOSTOS AROMÁTICOS	20
3.2	REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO AROMÁTICA ELETROFÍLICA (SAE).....	21
3.3	REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO AROMÁTICA	23
3.4	REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO OXIDATIVA AROMÁTICA.....	24
3.4.1	Halogenação Oxidativa Utilizando Peróxidos	24
3.4.2	Halogenação Oxidativa Utilizando Outros Agentes Oxidantes	27
3.5	SONOQUÍMICA	28
4	MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1	REAGENTES UTILIZADOS	30
4.2	ROTA EVAPORADOR	30
4.3	BOMBA DE VÁCUO	31
4.4	PONTO DE FUSÃO	31
4.5	CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD).....	31
4.6	CROMATOGRAFIA EM COLUNA (CC)	31
4.7	CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG/EM)	31
4.8	ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	32
4.9	ULTRASSOM	32
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	33
5.1	PROCEDIMENTO GERAL DE HALOGENAÇÕES DE COMPOSTOS AROMÁTICOS UTILIZANDO A MISTURA DMF/ÁCIDO ACÉTICO (MÉTODO A)	33
5.2	PROCEDIMENTO GERAL DE HALOGENAÇÕES DE COMPOSTOS AROMÁTICOS UTILIZANDO ÁCIDO ACÉTICO (MÉTODO B)	33
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
7	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	48
	REFERÊNCIAS	49

APÊNDICE A - ESPECTROS DE RMN	53
APÊNDICE B – DADOS ESPECTROSCÓPICOS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	80

1 INTRODUÇÃO

Compostos aromáticos halogenados têm sido importantes intermediários na síntese orgânica em indústria químicas e farmacêuticas por sua versatilidade (KOINI; AVLONITIS; CALOGEROPOULOU, 2001 e altamente empregados como precursores chave em reações de acoplamento como as de Suzuki-Myaura (MIYAURA; SUZUKY, 1995), Sonogashira (SONOGASHIRA; TOHDA; HAGIHARA, 1975), Heck (HECK; NOLLEY, 1972), Stille (MILSTEIN; STILLE, 1978) e Negishi (NEGISHI; BABA, 1976) conforme ilustrado no esquema 1.

Esquema 1 – Reações de acoplamento de Suzuki, Sonogashira, Heck, Stille



Fonte: Autor “adaptado de” Ferreira, 2012

Halogênios elementares, têm sido os reagentes mais empregados nas reações de halogenação de compostos aromáticos e apresentam a desvantagem de serem perigosos, de difícil manuseio e de relativa ineficiência por produzirem, pela reação de substituição, como subprodutos hidrácidos reduzindo assim sua eficiência atômica em 50% e necessitando de tratamento antes do descarte (VYAS et al., 2003).

Em decorrência desses fatos uma ampla gama de reagentes fontes de halogênios positivos foram desenvolvidos com uso ou não de catalisadores como as fontes de bromo: *N*-bromossuccinimida (NBS) (CHHATTISE; RAMASWAMY; WAGHMODE, 2008), 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (DBDMH) (AUERBACH et al., 1993), *N,N*-dibromo-*p*-toluenosulfonamida (TsNBr₂) (SAIKIA et al., 2015), KBrO₃ (GROWEISS, 2000), etc. Contudo

esses reagentes possuem as desvantagens, de serem tóxicos, caros, de difícil disponibilidade no mercado e gerarem muitos resíduos em suas reações (FUJITA et al., 2015).

A fim de produzir reagentes mais eficientes minimizando as desvantagens econômicas, ambientais e de segurança foram realizadas diversas combinações de brometos de metais alcalinos ou ácido bromídrico juntamente com oxidantes tais como, peroximonossulfato (ADIBI et al., 2007), peroxidissulfato (TAJIK; MOHAMMADPOOR; ALBADI, 2007) e DMSO (MAJETICH; HICKS; REISTER, 1997).

Um modelo baseado em mecanismos de enzimas bromoperoxidase encontradas em algumas algas que possuem a capacidade de catalisar a oxidação de íons brometos em bromônios através do peróxido de hidrogênio (WEVER; KREENN, 1990; BUTLER; CARRANO, 1991) foi adotado como uma alternativa ambientalmente segura para a preparação da espécie positiva dos halogênios através da oxidação via peróxido de hidrogênio (ANDERSSON et al., 1995).

A sonoquímica tem sido cada vez mais empregada dentro da química sintética, fornecendo soluções inovadoras para a Química Verde, contemplando de modo geral os princípios relacionados ao uso de reagentes mais seguros e de eficiência energética. Inúmeros trabalhos têm citado o ultrassom como facilitador de reações envolvendo bromações usando NBS em água (ADHIKARI; SAMANT, 2002) ou ácido acético (PAUL et al., 1995), com TsOH (GOLDBERG; ALPER, 1993; HEROPOULOS et al., 2007) além de muitas aplicações inorgânicas, organometálicas, em catálises hetero e homogêneas, na química dos polímeros ou em pesquisas farmacêuticas biológicas. (LUCHE, 1998)

Este trabalho tem por objetivo apresentar os resultados obtidos através da metodologia proposta para halogenações oxidativas de diferentes compostos aromáticos sob irradiação ultrassônica.

2 OBJETIVOS

Nessa seção serão abordados os objetivos gerais e específicos deste trabalho.

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar reações de halogenações oxidativas com uso de peróxido de hidrogênio em diferentes compostos aromáticos mediadas pelo efeito de ondas sonoras.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Reduzir o tempo de reação proposto pela literatura;

Avaliar a eficiência de diferentes condições na obtenção de compostos aromáticos halogenados;

Avaliar a utilização de diferentes solventes;

Avaliar a abrangência da metodologia proposta, por meio de utilização de diferentes compostos aromáticos

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

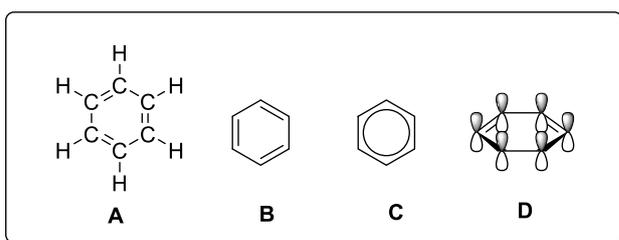
Nesta seção é realizada uma abordagem teórica sobre as definições de aromaticidade, substituições aromáticas eletrofilicas e sonoquímica. Também é abordada as sínteses orgânicas envolvendo halogenações oxidativas.

3.1 COMPOSTOS AROMÁTICOS

Compostos aromáticos são compostos cíclicos insaturados cuja estrutura apresenta um ou mais anéis benzênicos em sua molécula. O anel benzênico, representado pela fórmula molecular C_6H_6 , constitui-se de uma estrutura planar muito estável e caracteriza-se pela alternância entre ligações simples e duplas de carbonos como ilustra a Figura 1.

Esta alternância deve-se ao movimento constante dos elétrons provenientes das ligações π nas duplas ligações e ocorrem graças as sobreposições de orbitais atômicos p acima e abaixo do plano do anel (Figura 1 D). Por localizar-se fora do plano dos átomos, estes orbitais podem interagir uns com os outros conferindo assim a movimentação necessária para que cada elétron seja compartilhado por todos os seis carbonos adjacentes. Dessa forma a deficiência de elétrons para formar ligações duplas em todos os átomos de carbono é compensada por todas as ligações no anel igualmente (SOLOMONS; FRYHLE, 2012).

Figura 1 - Diferentes estruturas representando o anel benzênico



Fonte: Autor

A estabilidade química causada por efeito da ressonância eletrônica, característica nos anéis aromáticos, é uma propriedade química conhecida como aromaticidade. Este termo foi criado pelo químico alemão August Wilhelm von Hoffman no ano de 1855, para referir-se a substâncias de odor agradável das quais objetivava isolar de algumas plantas.

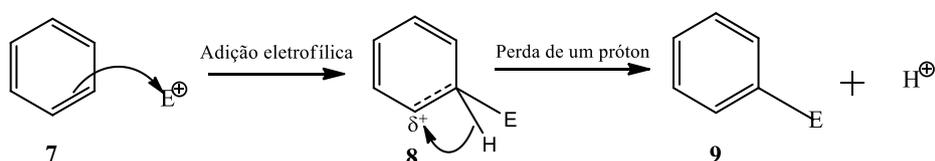
Apesar do anel aromático mais conhecido ser o anel de seis membros (anel benzênico) a aromaticidade não se restringe exclusividade a estes compostos. Para um composto cíclico e

planar a aromaticidade pode ser definida através da Regra Hückel. É necessário que uma nuvem de elétrons conjugados possua $4n+2$ elétrons n , sendo que n um número inteiro.

3.2 REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO AROMÁTICA ELETROFÍLICA (SAE)

Na substituição aromática eletrofílica (SAE) os anéis aromáticos reagem com eletrófilos formando produtos de substituição cuja conjugação cíclica e a aromaticidade são mantidas. Nessas reações o eletrófilo reage com o anel aromático em duas etapas substituindo um dos seus átomos de hidrogênio.

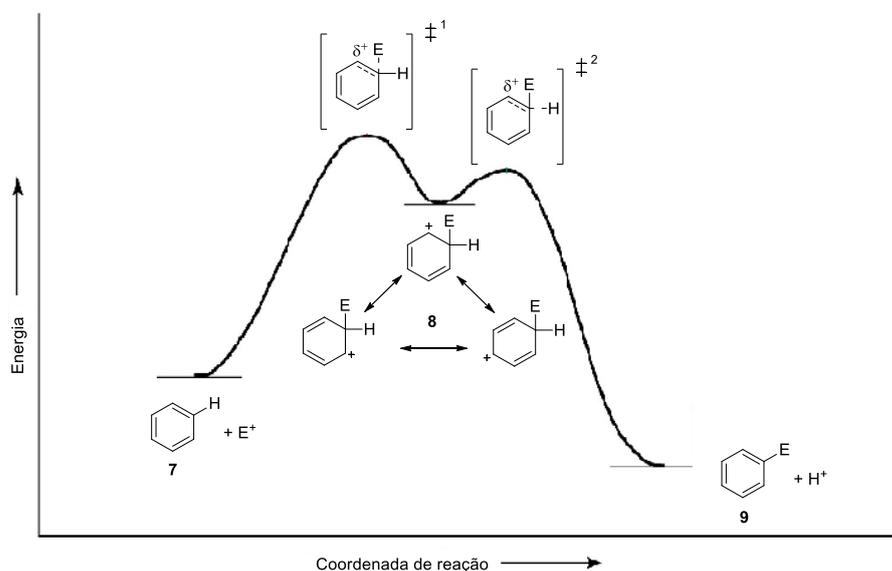
Esquema 2 - Mecanismo geral para substituição aromática eletrofílica



Fonte: Autor

A primeira etapa normalmente determina a velocidade da reação, Figura 2 (7) e (8). Nesta etapa, a reação do eletrófilo com o anel aromático ocorre com a formação de um carbocátion intermediário, o íon arênio, de forma relativamente lenta. A segunda etapa segue com a perda de H^+ do carbocátion intermediário, estabilizado por ressonância para regenerar o anel aromático (9), sendo uma etapa rápida em relação a primeira e não influenciando dessa forma a velocidade global da reação, Figura 2.

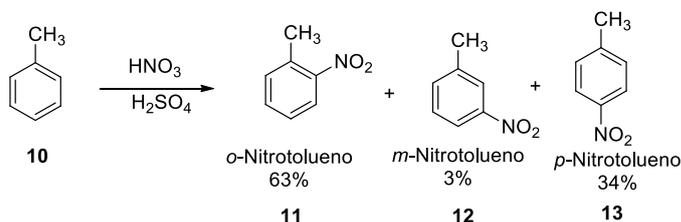
Figura 2 - Diagrama de energia para reações de substituição eletrofílica aromática



Fonte: Autor

Entre as principais reações SAE podemos citar as nitrações, sulfonações, acilações e alquilações de Friedel-Crafts e as halogenações (SOLOMONS; FRYHLE, 2012). Grupos funcionais já ligados ao anel aromático influenciam fortemente a posição que o eletrófilo entrará na estrutura do composto. Grupos que possuem a característica de ser elétron-doadores (assim como, NH₂, OH, Me, etc.) direcionam o eletrófilo para as posições *orto* e *para* do anel aromático. Estes grupos são conhecidos como *orto* ou *para*-dirigentes. A título ilustrativo o Esquema 3 mostra a reação de nitração do tolueno.

Esquema 3 - Reação de nitração do tolueno

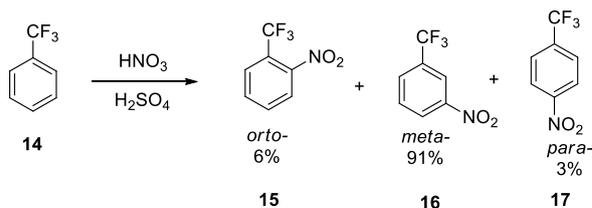


Fonte: Autor “adaptado de” Solomons; Fryhle, 2012

Neste caso fica evidente a influência do grupo metila na orientação, pois o produto *orto* (11) é formado em 63%, o *para* (13) em 34% e em menor proporção o produto *meta* (12) em apenas 3%. Este exemplo ilustra pertinentemente um fato importante; o de que além do efeito eletrônico o efeito estérico também pode afetar a orientação dos grupos. Grupos volumosos (assim como *terc*-butila) tendem a aumentar a quantidade de produto *para*.

Já os substituintes que possuem a característica de serem elétron-retiradores (assim como CF₃, NO₂, etc.) são conhecidos como *meta*-dirigentes, ou seja, reações SAE ocorrerão preferencialmente na posição *meta*. No Esquema 4, é mostrado a distribuição dos produtos de nitração do trifluorometilbenzeno (14), aonde 91% do produto é o *meta* (16) (CLAYDEN.; GREEVES; WARREN, 2012).

Esquema 4 - Reação de nitração do trifluorometilbenzeno



Fonte: Autor “adaptado de” Clayden; Greeves ; Warren, 2012

3.3 REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO AROMÁTICA

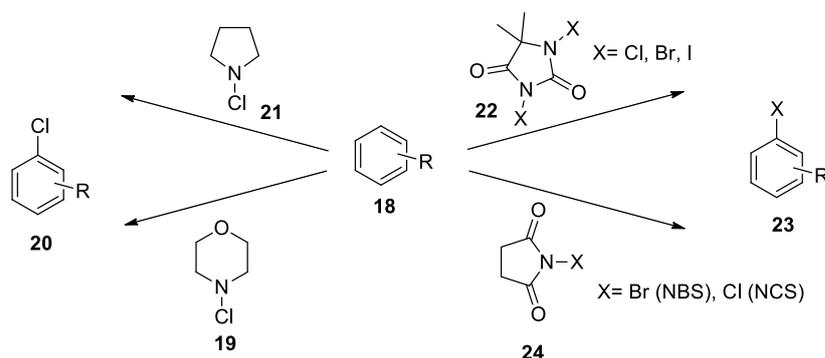
Compostos aromáticos halogenados têm uma grande importância na química orgânica sintética. Muitos produtos de alto valor industrial, tais como pesticidas, inseticidas, herbicidas, moléculas ativas farmacêuticas e medicinalmente, retardadores de chama e outros materiais mais novos possuem a funcionalidade de halogênio em anéis aromáticos. Por este motivo, a halogenação de compostos aromáticos é de grande importância e existem vários relatos na literatura utilizando diferentes metodologias (KOINI; AVLONITIS; CALOGEROPOULOU, 2001).

A grande questão nas reações de halogenação é a obtenção do íon haleto positivo “X⁺”, uma vez que naturalmente estes íons têm a tendência de ficar negativos, na forma de ânions. Tradicionalmente, compostos aromáticos contendo cloro (DE LA MARE, 1976) ou bromo (DUAN; ZHANG; DOLBIER, 1999) são preparados pela reação com halogênios elementares (Cl₂ ou Br₂) na presença ou não de catalisadores metálicos e muitas vezes podem ser necessárias condições extremamente drásticas.

Além dos métodos utilizando halogênios elementares existem também metodologias bastante tradicionais nas quais utilizam moléculas orgânicas nitrogenadas, onde os cátions de halogênio estão ligados em átomos de nitrogênio (uma vez que o nitrogênio apresenta acentuada eletronegatividade, os átomos de halogênio tendem a apresentar caráter positivo, Esquema 5. Entre estas moléculas podemos citar *N*-cloropirrolidina (SNIECKUS; LIN, 1970), *N*-cloromorfolina (SMITH; MCKEER; TAYLOR, 1989), *N*-halosuccinimida (NBS ou NCS) (MILLER, 2008), e por fim 1,3-dihalo-5,5-dimetilhidantoína (YAN; TIANJUN; FULIN, 2015). Todos estes procedimentos são realizados sob condições de agitação magnética e aquecimento, o que chamamos de condições convencionais, entretanto há casos de uso de ultrassom como fonte de energia para a bromação de anéis heteroaromáticos em presença de NBS (ARSENYAN; PAEGLE, BELYAKOV, 2010).

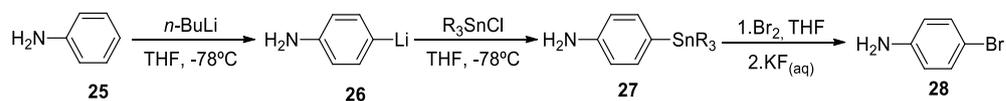
Também há relatos de reações regioseletivas de halogenação aromática utilizando NBS ou NCS como agente halogenante catalisadas por um complexo de óxido “*Spinel*” de Cu-Mn (SINGH et al., 2014). Uma das principais desvantagens destes métodos é a necessidade de uso de solventes orgânicos para dissolução bem como altas quantidades de resíduos orgânicos gerados.

Esquema 5 - Halogenações com uso de moléculas orgânicas nitrogenadas



Fonte: Autor

Outros métodos descritos na literatura envolvem o uso de reagentes bem específicos assim como tribrometo de tetrabutilamônio (TBATB) (GOPINATH; PATEL; BHISMA, 2000), KBrO_3 (GROWEISS, 2000), TiCl_4 (CHIP; GROSSERT, 1972) e por fim uma metodologia extremamente longa no qual aminas aromáticas (25) são tratadas com *n*-BuLi, seguido de um tratamento com cloreto de alquilestanho e por fim reagido com bromo elementar (28) (SMITH, et al., 2002), Esquema 6. Apesar da reação ser extremamente seletiva, resíduos de estanho altamente tóxicos são gerados equimolarmente.

Esquema 6 - Reação de bromação da anilina tratada com *n*-BuLi e cloreto de alquilestanho

Fonte: Autor “adaptado de” Smith, et al., 2002

3.4 REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO OXIDATIVA AROMÁTICA

Conforme discutido na seção anterior as reações de halogenação aromática necessitam de íons halogenetos positivos (como o bromônio, Br^+). Entretanto, existem diversos relatos nos quais a fonte de halogênios são haletos metálicos (KBr, KCl, KI, etc) ou seja ânions haletos e que são oxidados *in situ* em seus cátions através do uso de reagentes oxidantes assim como peróxido de hidrogênio, peróxidos orgânicos, hipoclorito de sódio, NaOCl_3 , etc.

3.4.1 Halogenação Oxidativa Utilizando Peróxidos

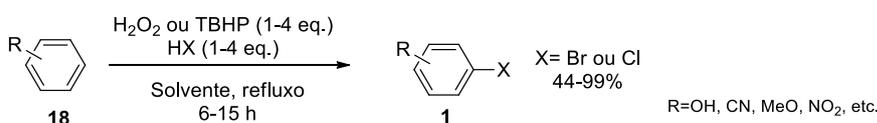
O peróxido de hidrogênio apresenta várias vantagens quando comparado a outros oxidantes, como alquil-hidroperóxidos ou perácidos. Primeiramente, esses outros compostos

são geralmente obtidos a partir do próprio peróxido de hidrogênio, o que não justifica utilizá-los em seu lugar. Outra vantagem é o elevado teor de oxigênio ativo (47%), que é calculado pela razão entre a massa de oxigênio que pode ser transferida para um substrato e o peso molecular do oxidante (STRUKUL, 1992)

Oxidação utilizando peróxido de hidrogênio como oxidante é atrativa, pois este é relativamente barato (ficando atrás somente do oxigênio atmosférico), de fácil acesso, e fornece apenas água como subproduto, representando uma grande economia no tratamento de efluentes e resíduos. Além de tudo, é um material seguro. Por essas razões, as oxidações utilizando-se H_2O_2 enquadram-se nos princípios da Química Verde.

O grupo de pesquisa de Barhate et al., (1998) mostrou que é possível realizar a halogenação aromática utilizando ácidos hidrohalogênicos e peróxidos (H_2O_2 e terc-butilhidroperóxido - TBHP) e os produtos halogenados são formados em bons rendimentos, Esquema 7. As reações foram realizadas sob refluxo de metanol, diclorometano ou tetracloreto de carbono por períodos que variam de 6 a 15 horas.

Esquema 7 - Halogenação usando ácidos hidrohalogênicos, peróxidos e TBHP



Autor "adaptado de" Koini, 2011; Avlonitis; Calogeropoulou, 2011

Halogenações aromáticas utilizando ácidos hidrohalogênicos e peróxido de hidrogênio (6,5 equiv.) em presença de ácido acético (6,5 equiv.) também foram relatadas (KOINI, 2011; AVLONITIS; CALOGEROPOULOU, 2011). Os produtos halogenados foram obtidos em ótimos rendimentos e seletividades, apesar dos autores não comentarem nada sobre o porquê do uso do ácido acético, acredita-se que o ácido peracético ($CH_3C(O)O-OH$) seja gerado *in situ* o qual seria o real agente oxidante. Os autores também testaram a reação sob irradiação de ultrassom, entretanto nenhuma vantagem adicional sobre o método convencional foi observada.

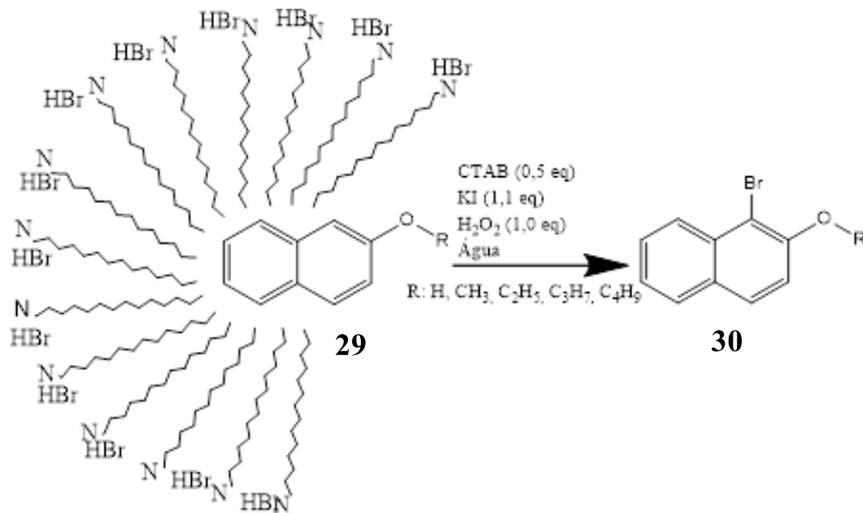
Em um procedimento muito parecido com este, D'ALEO et al., (2013) descrevem a halogenação de heteroaromáticos em presença de H_2O_2 e ácido acético, entretanto no lugar dos ácidos hidrohalogênicos, sais de amônio são utilizados como fonte de halogênio, assim como NH_4Br e NH_4I . Neste procedimento o ácido acético foi utilizado como solvente.

Um processo ambientalmente limpo e seguro que envolve a geração *in situ* de halogênios ativos a partir de haletos alcalinos, frente a reações de SAE foi desenvolvido por Reddy et al., (2012), Esquema 8.

Neste procedimento um meio aquoso micelar foi gerado a partir da adição dos surfactantes brometo ou cloreto de cetiltrimetilamônio (CTAB ou CTAC) e a reação de halogenação aromática ocorreu em presença de iodeto ou brometo de potássio e H_2O_2 .

Elevados rendimentos foram obtidos neste sistema de reação e os autores sugerem que o uso dos surfactantes CTAB ou CTAC auxiliam na melhor dissolução dos componentes orgânicos (anéis aromáticos) em água o que favorece a reação. Estas reações também foram feitas sob irradiação de ultrassom e micro-ondas e foi percebido que o tempo de reação caiu entre 50% a 67% quando comparados aos métodos convencionais.

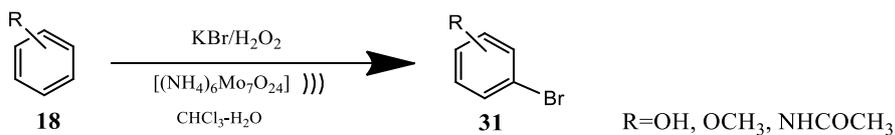
Esquema 8 - Bromação utilizando halogênio ativo gerado *in situ* a partir de um halogeneto alcalino



Fonte: Autor “adaptado de” Reddy et al., 2012

Compostos aromáticos também foram bromados utilizando o sistema $\text{KBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ catalisada pelo molibdato de amônio $[(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}]$ utilizando $\text{CHCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ como solvente (LÉVÊQUE et al., 2011), Esquema 9.

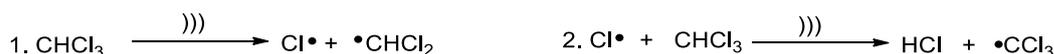
Esquema 9 - Bromação de anéis aromáticos utilizando o sistema $\text{KBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ com o uso do ultrassom



Fonte: Lévêque et al., 2011

Curiosamente, a reação acontece apenas sob irradiação ultrassônica (nenhuma conversão é observada sob agitação magnética. Os autores sugerem que a ativação sonoquímica é um efeito secundário, o qual faz com que o pH do meio caia pela formação de HCl a partir da decomposição do clorofórmio, Esquema 10.

Esquema 10 - Formação de HCl a partir da decomposição do clorofórmio sob irradiação ultrassônica

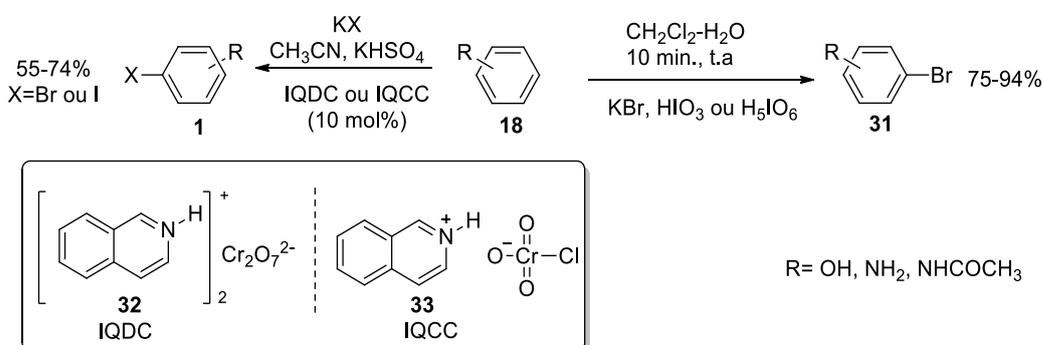


Fonte: Lévêque et al., 2011

3.4.2 Halogenação Oxidativa Utilizando Outros Agentes Oxidantes

Além dos agentes oxidantes peróxido de hidrogênio e hipohalitos de sódio, outras substâncias com poder oxidante também têm sido utilizadas em halogenações oxidativas de compostos aromáticos. Entre estas substâncias podemos citar o ácido ortoperiódico (H_5IO_6) e o ácido iódico (HIO_3) (KHAZAEI, 2009), clorocromato de isoquinolina (IQCC) e o dicromato de isoquinolina (IQDC) (RAO et al., 2016). Estes compostos quando combinados com haletos alcalinos geram espécies de halogênio positivas (X^+) as quais realizam as SAEs nos mais variados compostos aromáticos, Esquema 11. Os compostos IQCC e IQDC foram utilizados em quantidades catalíticas (10mol%) sobre os substratos e os autores também avaliaram os efeitos de micro-ondas e ultrassom, sob estas condições, os tempos de reação caíram de 4 horas para até 40 minutos.

Esquema 11 - Halogenações utilizando diferentes fontes de agentes oxidantes



Fonte: Autor

3.5 SONOQUÍMICA

O uso do ultrassom (Figura 3) em química é chamado sonoquímica e os efeitos do ultrassom observados em reações químicas são devidos à cavitação, um processo físico que consiste na formação, crescimento e implosão cavidades gasosas e de vapor (bolhas) em pontos localizados em um líquido irradiado. A cavitação provoca temperaturas e pressões muito altas no interior das cavidades (bolhas) locais, conduzindo a um fluxo turbulento no líquido e melhorando a transferência de massa no meio de reação.

Na síntese sonoquímica, as reações químicas e mudanças físicas das partículas não são resultados da interação direta entre as ondas sonoras e o produto em transformação, pois as mesmas possuem comprimento de onda muito maior (0,01 a 10 cm) do que as distâncias interplanares das moléculas que se encontram na faixa de alguns angstroms (Å). O estágio que conduz o crescimento das bolhas de cavitação ocorre devido à difusão de vapor do soluto no volume dessas bolhas que foram geradas pelo movimento vibratório das ondas. Após o crescimento, que vai depender do líquido e da frequência das ondas, elas atingem o estágio final, onde então colapsam provocando a quebra das ligações químicas. Esse fenômeno é explicado pela teoria “hot spot” que ocorre quando a bolha alcança um tamanho de valor crítico. A 20 kHz de frequência, por exemplo, o tamanho da bolha é cerca de 170 µm.

Ultrassom tem sido recentemente, utilizado para acelerar uma grande variedade de reações orgânicas de alto valor sintético (CELLA; STEFANI, 2009). Além da utilização de sonoquímica no campo orgânico, esta técnica também tem sido utilizada na preparação de micro e nanomateriais (ex.: micro-esferas de proteína) (GENDAKEN, 2004). Ultrassom também tem grande aplicação terapêutica e de diagnóstico, (ex.: ultrassonografia médica e na limpeza dos dentes), no entanto, nestes casos é usado frequência mais elevada (1 MHz, 10MHz) do que na sonoquímica (20kHz-100kHz).

Figura 3 - Sonda de ultrassom



Fonte: Sonicator - Ultrassom Q700

Sonoquímica também compartilha alguns princípios da Química Verde, entre eles podemos destacar o uso de produtos químicos menos perigosos e solventes, redução do consumo de energia e aumento na seletividade do produto. Vários estudos mostram que o uso de irradiação de ultrassom favorece o tempo de reação e até mesmo em melhores rendimentos e seletividades quando os mesmos processos são realizados via metodologias convencionais (aquecimento e agitação), aumentando a produtividade e reduzindo o consumo de energia.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Nessa seção serão descritos os reagentes e os catalisadores utilizados assim como, a estrutura de alguns dos catalisadores. Os métodos e equipamentos usados para purificação e caracterização dos produtos obtidos também serão abordados.

4.1 REAGENTES UTILIZADOS

Os produtos utilizados para a realização dos experimentos são apresentados abaixo na Tabela 1.

Tabela 1 - Reagentes

<i>N,N</i> -dimetilaniлина	Benzaldeído
Anisol	Anisalaldeído
Anilina	Brometo de sódio
Acetanilida	Iodeto de potássio
<i>N</i> -boc-anilina	Ácido acético
Fenol	Dimetilformamida (DMF)
Resorcinol	Peróxido de hidrogênio
2-naftol	Hexano
2,6-diisopropil-anilina	Acetato de etila
Naftaleno	Cloreto de metileno (DCM)
<i>o</i> -xileno	Éter etílico
<i>m</i> -xileno	Sulfato de sódio
Fenantreno	Hidróxido de sódio
Antraceno	Solução cloreto de sódio (Saturada)
Nitrobenzeno	Solução bicarbonato de sódio (Saturada)
Ácido benzóico	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico (MCPBA)

Fonte: Autor

4.2 ROTAIEVAPORADOR

Os solventes foram evaporados em rotaevaporador modelo IKA[®] 10 que opera em rotação que varia de 20 a 280 rpm e com banho de aquecimento de até 180 °C. O aparelho é

acoplado a uma bomba de vácuo e a um chiller modelo KV 600[®], que atinge temperatura de até -20 °C.

4.3 BOMBA DE VÁCUO

O solvente residual foi retirado por meio de sistema de alto vácuo.

4.4 PONTO DE FUSÃO

Os valores de ponto de fusão foram medidos em aparelho marca GEHAKA[®] modelo PF 1500 e os resultados obtidos foram confirmados por duplicata das análises.

4.5 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD)

O monitoramento das reações foi efetuado por meio de CCD utilizando-se cromatofolhas comerciais de sílica gel 60 (Merck[®]) em placas de alumínio com espessura de 0,2 mm e indicador de fluorescência. Utilizaram-se como eluentes soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. As revelações das cromatoplasmas foram efetuadas pela inspeção em câmara com emissão de luz ultravioleta (UV) com comprimento de onda de 254 nm, assim como mediante o uso de iodo e solução de vanilina.

4.6 CROMATOGRAFIA EM COLUNA (CC)

A purificação dos produtos foi realizada com CC na qual foram utilizadas colunas de vidro com variados diâmetros. A fase estacionária utilizada foi de sílica gel com poros tamanho de 60 Å e granulometria entre 70 e 230 Mesh, 63 - 200 µm (Sigma-Aldrich[®]).

4.7 CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG/EM)

As amostras foram analisadas em sistema de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM) em equipamento modelo GCMS-QP2010 Ultra, da empresa Shimadzu[®], com analisador quadrupolo, taxa de varredura de 20.000 u/sec, m/z de 1.5 – 1090 e amostrador automático modelo AOC-6000.

Utilizou-se coluna capilar Rtx[®]-5MS apolar com comprimento de 30 cm, diâmetro interno de 0,25 mm e espessura do filme de 0,25 µm, apresentando fase estacionária de 5 % difenil / 95 % dimetil polisiloxano e podendo operar em temperaturas que variam entre 60 °C a 350 °C. As condições de operação do Cromatógrafo gasoso e da Espectrometria de massas são descritas a seguir.

Cromatógrafo gasoso: Temperatura injetor de 250 °C; temperatura inicial da corrida de 100 °C; temperatura final da corrida de 250 °C, tempo de análise de 30 minutos em sistema Split. Espectrometria de massas: temperatura da fonte de íons de 250 °C em modo SCAN.

4.8 ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

A determinação estrutural das substâncias sintetizadas foi realizada através dos métodos instrumentais de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear: de Hidrogênio (Bruker) a 300 MHz (RMN de ¹H) e de carbono 13 (RMN de ¹³C) a 75 MHz.

4.9 ULTRASSOM

As reações foram realizadas no ultrassom de marca QSONICA, modelo Q700 de sonda padrão de ½ polegada, operando em 20 KHz de frequência e 700 W de potência.

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os procedimentos experimentais e as estruturas das moléculas obtidas serão detalhados nessa seção. Para as moléculas obtidas há dados de estado físico, ponto de fusão, valores de espectroscopia das carbonilas no infravermelho, RMN de ^1H (300 MHz) e RMN de ^{13}C (75 MHz).

5.1 PROCEDIMENTO GERAL DE HALOGENAÇÕES DE COMPOSTOS AROMÁTICOS UTILIZANDO A MISTURA DMF/ÁCIDO ACÉTICO (MÉTODO A)

Em um tubo de ensaio limpo e seco foram adicionados 2 mmol (0,2058 g) de NaBr, 2 mmol do composto aromático, 3 mL de dimetilformamida (DMF) e 1 mL de ácido acético. Por último adicionou-se 4 mmol (0,453 g) de peróxido de hidrogênio (30% v/v) e então a mistura foi submetida ao ultrassom preparado para operar com a amplitude de 40%. Em seguida, o produto da reação foi dissolvido em éter etílico (100 mL), lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50 mL) e com água destilada (2x50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por rotaevaporador e bomba de vácuo. O produto bruto foi purificado, quando necessária separação por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando a mistura hexano/acetato de etila como eluente na proporção de 9:1. Após a purificação, os solventes foram novamente removidos por rotaevaporador e bomba de vácuo. Seus rendimentos isolados foram calculados e a obtenção dos produtos desejados foi confirmada por análise de CG/EM e por espectroscopias de RMN de ^1H e de ^{13}C . Vale salientar que todas as análises foram realizadas no mínimo em duplicata.

5.2 PROCEDIMENTO GERAL DE HALOGENAÇÕES DE COMPOSTOS AROMÁTICOS UTILIZANDO ÁCIDO ACÉTICO (MÉTODO B)

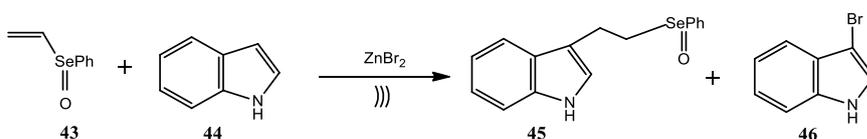
Em um tubo de ensaio limpo foram adicionados 2 mmol (0,2058 g) de NaBr, 2 mmol (massa variável conforme o reagente usado) do composto aromático e 4 mL de ácido acético. Por último adicionou-se 4 mmol (0,453 g) de peróxido de hidrogênio (30% v/v) e então a reação foi submetida ao ultrassom preparado para operar com uma amplitude de 40%. Em seguida, o produto da reação foi dissolvido em éter etílico (100 mL), lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x50 mL) e com água destilada (2x50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido por rotaevaporador e bomba de vácuo. O

produto bruto foi purificado, quando necessária separação, por cromatografia em coluna em coluna de sílica-gel, utilizando a mistura hexano/acetato de etila como eluente na proporção de 9:1. Após a purificação, os solventes foram novamente removidos por rotaevaporador e bomba de vácuo.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em uma tentativa do laboratório realizar uma reação de Michael (MATHER et al., 2006) entre um selenóxido vinílico (**43**) e o indol (**44**) (Esquema 12) utilizando brometo de zinco como catalizador em ultrassom, foi observado que um dos produtos principais formados foi o indol bromado (**46**). A partir disso, resolveu-se testar bromações de anéis aromáticos utilizando ultrassom como fonte de energia alternativa.

Esquema 12 - Formação do indol bromado a partir da reação de Michael sob ultrassom



Fonte: Autor

A fim de encontrar-se as melhores condições foi fixado como substrato padrão o DMA (**34**) e fixada a amplitude de onda do ultrassom em 40%. Foram testados diferentes agentes oxidantes, solventes e diferentes fontes de halogênios como apresentado na Tabela 2. Também foram realizadas micro-extrações para análise via CG/EM em coletas de 5, 10 e 15 min de sonicação.

Testes para bromação do DMA utilizando o brometo de zinco oxidado pelo selenóxido em tolueno, (Tabela 2, Entrada 1) forneceram dois isômeros de produto monobromado com 83% e 17% em conversão de 60% em 15 minutos.

Variando-se o agente oxidante e mantendo-se o ZnBr₂ como fonte de bromo em tolueno, utilizaram-se DMSO e MCPBA, contudo não apresentaram conversão no tempo de 15 minutos, (Tabela 2, Entrada 2 e 3).

Ainda se variando apenas o agente oxidante foi utilizado o H₂O₂, (Tabela 2, Entrada 4), que apresentou 100% de conversão fornecendo dois isômeros monobromados em proporções aproximadas de 55% e 45%.

Experimentos foram empregados sendo fixado o H₂O₂ como agente oxidante e utilizando o sal KBr em tolueno, obtendo-se assim 100% de conversão de dois isômeros monobromados em apenas 15 minutos com conversões de 60% e 40% (Tabela 2, Entrada 5).

O DCM foi empregado como solvente mantendo-se o KBr e o H₂O₂ em 15 minutos de sonicação (Tabela 2, Entrada 6) apresentando seletividade de 100% para um produto monobromado, contudo, em uma conversão de apenas 11%. O DMSO novamente foi testado,

porém como solvente, tendo sido mantido o KBr e o H₂O₂ no tempo de 15 minutos (Tabela 2, Entrada 7) obtendo-se 100% de produto monobromado, mas, em baixa conversão de 15%.

Tabela 2 - *Screening* detalhado e otimização de condições para a bromação oxidativa do DMA.

Entrada	YBr (eq.)	Oxidante (eq.)	Solvente (mL)	Aditivo	Tempo (min.)	Conv. (%)	Seletividade(%)				
							I	II	III	IV	V
1	ZnBr ₂ (1)	Selenóxido (2)	Tolueno (3)	-	15	60	83	-	17	-	-
2	ZnBr ₂ (1)	DMSO (3)	Tolueno (3)	-	15	0	-	-	-	-	-
3	ZnBr ₂ (1)	MCPBA (2)	Tolueno (3)	-	15	0	-	-	-	-	-
4	ZnBr ₂ (1)	H ₂ O ₂ (3)	Tolueno (3)	-	15	100	55	-	45	-	-
5	KBr (1)	H ₂ O ₂ (3)	Tolueno (3)	-	15	100	60	-	40	-	-
6	KBr (1)	H ₂ O ₂ (3)	DCM (3)	-	15	11	100	-	-	-	-
7	KBr (1)	H ₂ O ₂ (3)	DMSO (4)	-	15	15	100	-	-	-	-
8	KBr (1)	H ₂ O ₂ (3)	H ₂ O (3)	-	15	10	100	-	-	-	-
9	KBr (1)	H ₂ O ₂ (3)	AcOH (4)	-	5	100	69	2	1	25	3
10	KBr (1)	H ₂ O ₂ (2)	AcOH (4)	-	5	100	79	1	6	14	-
11	KBr (1)	H ₂ O ₂ (2)	AcOH (3)	oleato de <i>n</i> -butilamônio (1 g)	5	100	63	-	12	25	-
12	KBr (1)	H ₂ O ₂ (2)	AcOH (3)	BMIM BF ₄ (1 g)	5	97	38	4	28	22	8
13	KBr (1)	H ₂ O ₂ (2)	DMF (3)	AcOH (1 mL)	10	100	98	-	2	-	-
14	ZnBr ₂ (1)	H ₂ O ₂ (2)	DMF (3)	AcOH (1 mL)	10	100	98	-	2	-	-
15	NH ₄ Br (1)	H ₂ O ₂ (2)	DMF (3)	AcOH (1 mL)	10	100	97	-	3	-	-
16	NaBr (1)	H ₂ O ₂ (2)	DMF (3)	AcOH (1 mL)	10	100	100	-	-	-	-

Fonte: Autor

Reações conduzidas com o uso de H₂O₂, KBr em água também foram testadas, (Tabela 2, Entrada 8) porém pouca variação foi verificada em comparação a condição anterior. Obteve-se nesse caso 100% de seletividade do composto monobromado, mas em conversão de 10%.

Ainda variando-se o uso de solventes testou-se o AcOH (Tabela 2, Entrada 9) e pôde-se observar que embora tenha havido descréscimo na selevidade, pois, formou-se 5 isômeros entre eles, 69% de um produto monobromado e 25% de um produto dibromado formados em 100% de conversão, e em apenas 5 minutos de reação, tempo inferior aos todos obtidos anteriormente.

Repetindo-se a condição anterior, porém diminuindo a quantidade de H₂O₂ em 1 equivalente observou-se ligeiro aumento da formação de um dos isômeros monobromados de 79% e 14% de um produto dibromado. Observou-se assim um pequeno descréscimo da seletividade apontando o favorecimento da formação de produtos monobromados em detrimento a um produto dibromado formado em 14% apresentado na (Tabela 2, Entrada 10).

Sob a condição anterior houve um pequeno aumento na seletividade quando se testado o oleato de *n*-butilamonio como aditivo (Tabela 2, Entrada 11). Nesse caso três produtos foram formados sendo 63% e 12% de produto monobromado e 25% de produto dibromado.

Utilizando-se BMIM BF₄ como aditivo (Tabela 2, Entrada 12) notou-se a sua influência no decréscimo da seletividade. Dos isômeros formados destacam-se apenas 38% de produto monobromado enquanto 22% de um dos produtos dibromados foram formados.

Seletividade de 98% de produto monobromado foi alcançada em tempos de reação de 10 minutos utilizando-se uma mistura de DMF e AcOH (3:1) e H₂O₂ (Tabela 2,). Notou-se que resultados semelhantes foram obtidos seja com ZnBr₂, KBr ou NH₄Br como fonte de bromo (Tabela 2, Entradas 13, 14 e 15).

O NaBr foi testado como fonte de bromo (Tabela 2, Entrada 16) fornecendo os melhores resultados com 100% de conversão de apenas um produto monobromado.

Testes utilizando métodos convencionais de reação (*silent conditions*) também foram aplicados. Nesses casos foi verificado que a reação de bromação do DMA (método A) forneceu a conversão de apenas 45% em produto monobromado durante 24 horas de reação sob agitação magnética em temperatura ambiente. Sob agitação magnética e aquecimento a 100 °C a reação foi completada em cerca de 30 minutos. Dessa forma para este composto, mesmo na melhor dessas condições nota-se que o ultrassom apresenta eficiência superior a 66% para esta reação.

De posse desses resultados experimentais alcançando-se as melhores condições através de estequiometria, tempo de reação no ultrassom e solventes ótimos, foram testados diversos

tipos de substratos *orto-para* e *meta* dirigentes para avaliar a abrangência das condições, explorando assim, seus alcances e limitações fornecendo os resultados descritos na Tabela 3.

Na reação de bromação do DMA foi obtido o rendimento isolado de 90% para o composto 4-bromo-*N,N*-dimetilanilina (**48a**) (Tabela 3, Entrada 1), Esquema 13.

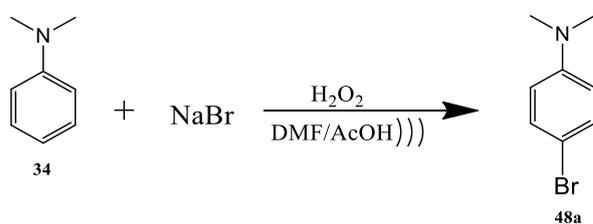
Submetendo-se a anilina que possui um grupo ativador forte orientador *orto-para* dirigente sob a condição A foram obtidos dois isômeros sendo eles o 4-bromoanilina (**48b**) em rendimento isolado de 78% e o 2-bromoanilina (**48c**) com rendimento de 18% em conversão total de 100% (Tabela 3, Entrada 2).

Testes com a anilina também foram realizados utilizando-se NaBr em excesso (1,5%) (3 equivalentes, 6,5 mmol) e 5 equivalentes (10 mmol, 1,25%) de peróxido de hidrogênio em ácido acético sob método B, sonificado durante 5 minutos fornecendo o produto tribromado 2,4,6 - tribromoanilina (**48d**) em rendimento isolado de 95% (Tabela 3, Entrada 3).

Um aromático que apresenta mais de um grupo ligado ao substrato, o 2,6- diisopropilanilina (**47d**), foi testado (Tabela 3, Entrada 4) apresentando alto rendimento isolado de 90% do produto 4-bromo-2,6-diisopropilanilina (**48e**) em 100% de seletividade pelo método A.

Tentativas de bromação de compostos com grupos moderadamente ativantes como a acetanilida (**47e**) (Tabela 3, Entrada 5) e *N*-boc-anilina (**47f**) (Tabela 3, Entrada 6) foram empregados fornecendo elevados rendimentos isolados com 84% do produto 4-bromoacetanilida (**48f**), 96% do produto *N*-(terc-butoxicarbonil)-4-bromoanilina (**48g**) e 4% do produto *N*-(terc-butoxicarbonil)-2,4,6-bromoanilina (**48h**) respectivamente em conversões de 100%.

Esquema 13 - Obtenção do produto 4-bromo-*N,N*-dimetilanilina



Fonte: Autor

Tabela 3 - Resultados obtidos pela bromação de aromáticos com diversos grupos *orto-para* e *meta* dirigentes (continua)

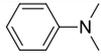
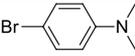
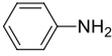
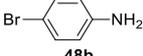
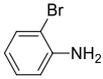
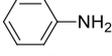
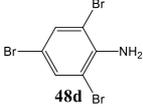
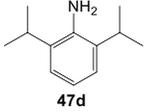
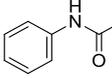
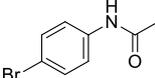
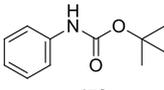
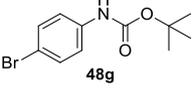
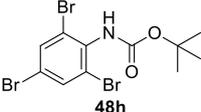
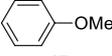
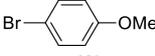
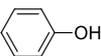
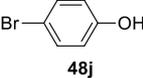
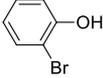
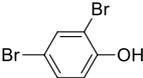
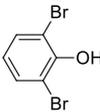
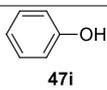
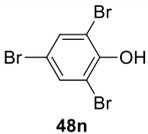
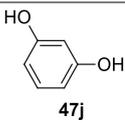
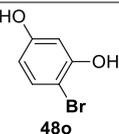
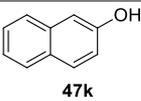
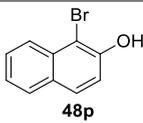
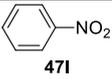
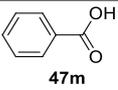
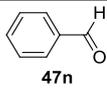
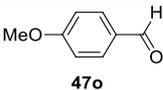
Entrada	Composto Aromático (47)	Condição	Conversão ^a (%)	Produto (48)	Rendimento (% isolado)
1	 47a	A	100	 48a	90
2	 47b	A	100	 48b	78
				 48c	18
3 ^b	 47c	B	100	 48d	95
4	 47d	A	96	 48e	90
5	 47e	A	100	 48f	84
6 ^c	 47f	B	100	 48g	96
				 48h	4
7	 47g	B	100	 48i	88
8	 47h	B	93	 48j	46
				 48k	26
				 48l	21
				 48m	

Tabela 3 - Resultados obtidos pela bromação de aromáticos com diversos grupos *orto-para* e *meta* dirigentes (conclusão)

Entrada	Composto. Aromático (47)	Condição	Conversão ^a (%)	Produto (48)	Rendimento (% isolado)
9 ^b	 47i	B	100	 48n	71
10	 47j	B	95	 48o	90
11	 47k	B	100	 48p	89
12	 47l	Ambas	0	n.d.	-
13	 47m	Ambas	0	n.d.	-
14	 47n	Ambas	0	n.d.	-
15	 47o	Ambas	0	n.d.	-

Fonte: Autor

Legenda: Método A: uso da mistura de solventes DMF/AcOH 3:1, 2 mmol de NaBr, 2 mmol de composto aromático e 4 mmol de H₂O₂ sonificados durante 10 minutos. Método B: uso de AcOH como solvente, 2 mmol de NaBr, 2 mmol de composto aromático e 4 mmol de H₂O₂, sonificados durante 5 minutos. ^a Conversão calculada por CG. ^b Uso de 6,5 mmol de NaBr e 10 mmol de H₂O₂. ^c Uso de 2,5 mmol NaBr e 10 mmol de H₂O₂.

Em testes para bromação do anisol (47g) utilizando a condição A, que emprega a mistura DMF/AcOH, foi verificada baixa conversão. Dessa forma decidiu-se preparar a reação utilizando como solvente apenas o AcOH em 1,5 equivalentes de peróxido de hidrogênio 30% (aq.). Assim foi obtida a conversão de 100% com rendimento isolado de 88%, mas dessa vez em apenas 5 minutos de sonicação (48i) (Tabela 3, Entrada 7).

Produtos obtidos pela bromação do fenol (47h) utilizando-se a metodologia B apresentaram menor seletividade e forneceram dois isômeros do produto monobromado e dois isômeros do produto dibromado (Tabela 3, entrada 8), contudo, a tendência que os produtos apontavam em direção a entrada de mais átomos de bromo no anel aromático motivaram

experimentações utilizando NaBr em excesso. Nesse caso foi obtido o produto tribromado 2,4,6-tribromofenol (**48n**) em alta seletividade (Tabela 3, Entrada 9). Utilizou-se a mesma estequiometria do caso 2,4,6-tribromoanilina (**48d**) (Tabela 3, Entrada 3), ou seja, 3 equivalentes de NaBr (6,5 mmol, 1,5% em excesso) e 5 equivalentes (10 mmol, 1,25% em excesso) de peróxido de hidrogênio em ácido acético sonificado durante 5 minutos fornecendo 71% de rendimento isolado do produto em 100% de conversão.

Seguindo na tentativa de testar compostos de diferentes características foi utilizado o resorcinol, nome comercial dado ao 1,3-benzenodiol (**47j**) (Tabela 3, Entrada 10) cuja característica principal é possuir dois grupos OH fortemente ativantes ligados ao anel. Nesse caso foi obtido 90% do produto isolado 4-bromo 1,3-benzenodiol (**48o**) em 100% de seletividade, contudo em 95% de conversão pela metodologia B.

Testes utilizando 2-Naftol (**47k**) (Tabela 3, Entrada 11) um aromático policíclico também demonstrou ótimos resultados fornecendo o produto 1-bromo-2-naftol (**48p**) em rendimento isolado de 89% em 100% de seletividade e conversão.

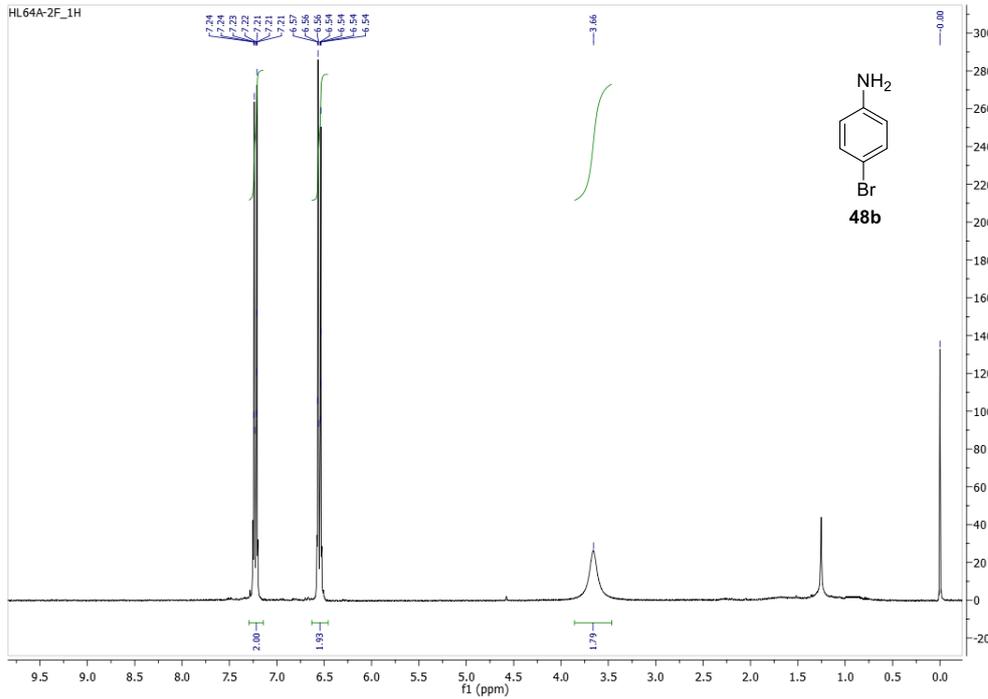
De modo geral pôde-se notar que na grande maioria dos casos, excetuando-se isômeros formados nas reações com anilina (**48b**) e (**48c**) (Tabela 3, Entrada 2) e com fenol (**48j**, **48k**, **48l** e **48m**) (Tabela 3, Entrada 8) obteve-se grande seletividade e formação apenas um produto na posição *para*. Outra observação importante é a de que grupos oxigenados forneceram os melhores resultados pela metodologia B que faz uso apenas do ácido acético, um solvente polar prótico, enquanto que grupos nitrogenados forneceram melhores resultados com a metodologia A que faz uso de uma mistura que em sua maior parte utiliza o DMF um solvente polar aprótico.

Experimentos utilizando diferentes amplitudes de ondas ultrassônicas de 20%, 60%, 80% foram realizadas. Para a amplitude de 20% foi observado que pequena conversão era observada e em amplitudes de 60% e 80% a seletividade era aumentada.

Compostos aromáticos contendo grupos desativadores para orientação *meta* também foram testados nas metodologias propostas apresentando pouca ou nenhuma reatividade. Nesses casos foram testados os substratos nitrobenzeno (**47l**), ácido benzoico (**47m**), aldeído benzoico (**47n**) e *p*-anisaldeído (**47o**) conforme demonstra a Tabela 3, Entradas 12,13,14 e 15.

As estruturas dos compostos foram confirmadas através de análises de RMN ¹H (300 MHz) e RMN de ¹³C (75 MHz). A título ilustrativo, as figuras 4 e 6 apresentam os espectros de RMN ¹H 300 MHz e as figuras 5 e 7 apresentam os espectros de RMN de ¹³C a 75 MHz dos isômeros obtidos na reação com a anilina (Tabela 3, Entrada 2).

Figura 4 - RMN de ^1H (300 MHz) do produto 4-bromoanilina



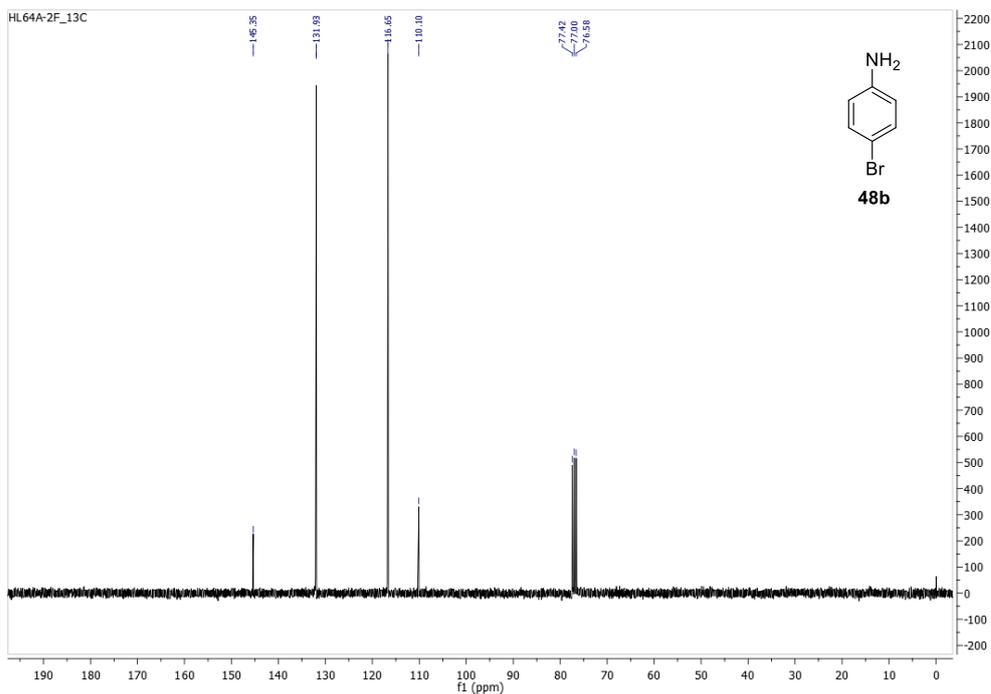
Fonte: Autor

No espectro de RMN ^1H (300 MHz) apresentado na Figura 4 pode se notar a simetria apresentada pelos dois sinais do tipo dubleto indicando ligações com um hidrogênio na posição *orto* e um hidrogênio na posição *meta*, ambos em relação ao grupo amina, encontrados na região aromática do espectro entre 6,5 e 7,2 ppm respectivamente. O grupo amina apresenta deslocamento na região de 3,6 ppm neste espectro.

De modo análogo pode se notar a mesma simetria apontada pelo espectro RMN de ^{13}C (75 MHz) (Figura 5) nos sinais referentes aos carbonos da posição *orto* em 116,65 ppm e nos carbonos na posição *meta* em 131,93 ppm ambos relativos ao grupo amina. O carbono ligado ao grupo amina apresenta sinal de 145,4 ppm no espectro.

Comparando-se a região aromática da Figura 4 entre 6,0 e 8,0 ppm e a apresentada no mesmo intervalo na figura 6 pode ser notar maior quantidade de sinais, fato esperado considerando que o composto em questão 2-bromoanilina apresenta pouca simetria em comparação ao 4-bromoanilina. Tal fato é confirmado através do hidrogênio na posição *meta* relativo ao grupo amina e adjacente ao bromo, que apresenta um sinal do tipo dubleto em 7,4 ppm enquanto a posição *meta* em relação ao bromo é ocupada por um hidrogênio com sinal do tipo tripleto em 6,6 ppm como pode ser visto na figura 6. Pode-se notar também o hidrogênio da posição *orto* representado pelo dubleto em 6,7 ppm e hidrogênio na posição *meta* em 7,1 ppm ambos em relação ao grupo amina.

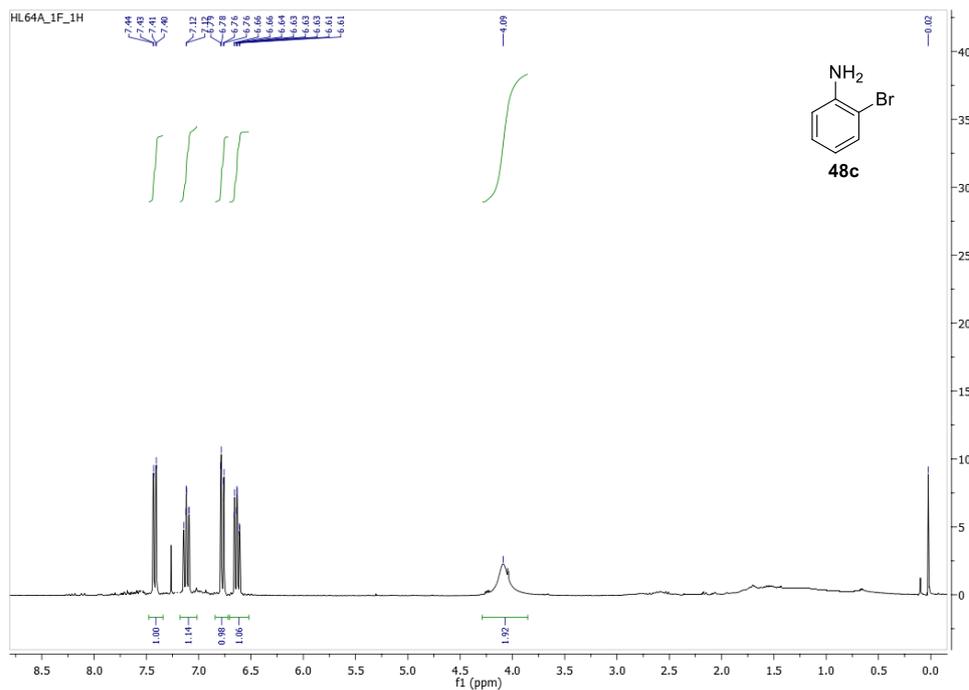
Figura 5 - RMN de ^{13}C (75 MHz) do produto 4-bromoanilina



Fonte: Autor

Na Figura 7 relativa ao espectro de ^{13}C pode se notar também menor simetria da molécula pela maior quantidade de sinais se comparados ao espectro de ^{13}C da 4-bromoanilina Figura 5.

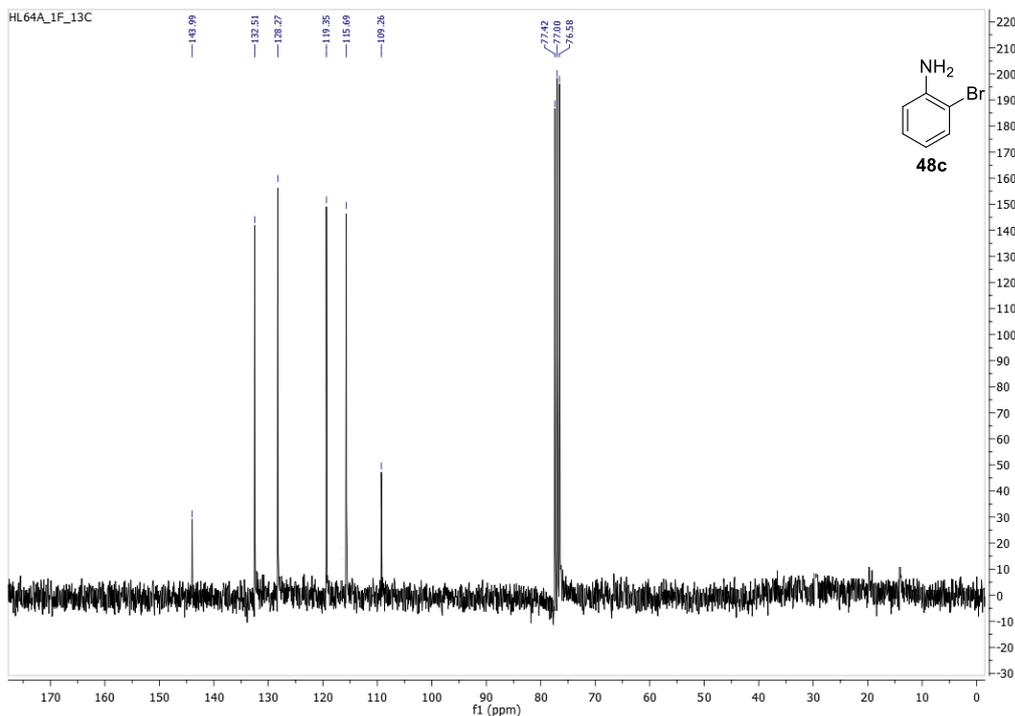
Figura 6 - RMN de ^1H (300 MHz) do produto 2-bromoanilina



Fonte: Autor

Destacam-se nesse espectro os deslocamentos relativos ao carbono ligado ao grupo amina em 143,9 ppm, o carbono adjacente ao mesmo grupo com sinal em 115,6 ppm e ao carbono ligado ao bromo em 109,2 ppm com o carbono adjacente em 132,4 ppm. Ainda nota-se sinais na posição *meta* e *para* relativos ao grupo anilina os carbonos em 128,5 ppm e 119,3 ppm respectivamente.

Figura 7 - RMN de ^{13}C (75 MHz) do produto 2-bromoanilina



Fonte: Autor

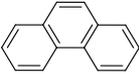
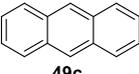
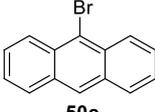
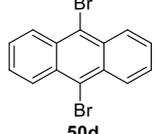
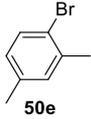
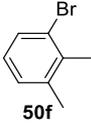
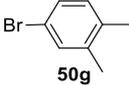
Compostos policíclicos e anéis que diferem das classes dos anteriores, por não apresentarem grupos nitrogenados e oxigenados também foram testados conforme Tabela 5.

Testes com a metodologia B forneceram produtos monobromados, contudo, com conversões menores dos que as encontradas anteriormente. Destacam-se o naftaleno (**49a**) que apresentou 80% de conversão para apenas um produto monobromados (**50a**) apresentando assim alta seletividade, (Tabela 4, Entrada 1), o *m*-xileno (**49b**) que apresentou formação de 69% de produto monobromado (**40d**) (Tabela 4, Entrada 4) e o fenantreno (**50b**) (Tabela 4, Entrada 2), que apresentou 30% de conversão de produto monobromado.

Casos de menores conversões e seletividade também foram observados como o antraceno (**49c**) (Tabela 4, Entrada 3) apresentando um isômero monobromado e outro isômero dibromado e o *o*-xileno (**49e**) apresentando dois isômeros monobromados (Tabela 4, Entrada 5).

Nesses casos as experiências apontaram que a melhor condição foi obtida utilizando 1,5 de equivalentes para o NaBr e 5 equivalentes para o peróxido de hidrogênio em ácido acético sonicados durante 15 minutos.

Tabela 4 - Resultados obtidos pela bromação dos compostos que não possuem grupo nitrogenados e oxigenados

Entrada	Composto Aromático (49)	Produto Bromado (50)	Conversão ^a (%)
1	 49a	 50a	80
2	 49b	 50b	30
3	 49c	 50c  50d	68
4	 49d	 50e	69
5	 49e	 50f  50g	26

Fonte: Autor

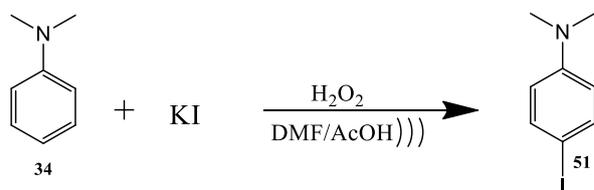
Legenda: ^a Conversão calculada por CG. Condição aplicada em todos os casos: uso de 2 mmol de NaBr, 3 mmol do composto aromático e 6 mmol de H₂O₂s sonicados durante 15 minutos.

Vale ressaltar que até o presente momento não foi verificado relatos na literatura de halogenação do naftaleno (49a) via halogenação oxidativa com peróxido de hidrogênio e

brometo de sódio, embora métodos semelhantes fazendo uso de haletos ácidos foram empregados por KOINI (2001).

Testes utilizando iodeto, Esquema 14 também foram empregados a fim de verificar-se a abrangência das reações, Tabela 5.

Esquema 14 - Obtenção do produto 4-iodo-*N,N*-dimetilaniлина



Fonte: autor

Tabela 5 - Resultados obtidos após iodação dos compostos aromáticos

Entrada	Composto Aromático (51)	Produto Iodado (52)	Conversão ^a (%)
1 ^a			97
2 ^b		 	100
3 ^c		 	45

Fonte: Autor

Legenda: ^a Conversão calculada por CG. ^a: uso de 7 mmol de KI, 2 mmol do composto aromático e 14 mmol de H₂O₂ em 10 minutos. ^b: uso de 3 mmol de KI, 2 mmol do composto aromático e 4 mmol de H₂O₂ em 10 minutos. ^c: uso de 5 mmol de KI, 2 mmol do composto aromático e 10 mmol de H₂O₂ em 10 minutos.

Embora reações envolvendo iodo apresentam pouca literatura a respeito em halogenações aromáticas oxidativas, a iodação da anilina (Tabela 5, Entrada 1) apresentou elevados resultados com 97% de conversão e 96% de rendimento do produto isolado em apenas 10 minutos de reação. Neste caso decidiu-se utilizar-se excesso de iodo em 3,5 equivalentes (7 mmol, 1,75% de excesso) para 1 equivalente de anilina (2 mmol) e 7 equivalentes de peróxido

de hidrogênio (14 mmol, 1,75% em excesso) na mistura de 3:1 de DMF e ácido acético. VENKATESHWARLU et al., (2010) obteve bons resultados para obtenção do 4-iodoanilina (**52a**) em 62% de conversão, contudo, em 40 minutos de reação em um método de livre de solventes.

O DMA e o resorcinol (Tabela 5, Entradas 2 e 3) forneceram dois isômeros monoiodados cada, sendo que para o primeiro houve conversão de 100% do substrato e formação de cerca de 45% para ambos isômeros monobromados do resorcinol. Para ambos também foram utilizados KI em excesso.

Outro halogênio testado também foi o cloro utilizando-se NaCl e HCl. Para estas reações foram usados como substratos o DMA, anilina, aldeído benzóico, ácido benzóico e nitrobenzeno e nesses casos a metodologia empregada não foi eficaz.

7 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Esse trabalho foi realizado, tendo-se por objetivo, produzir-se reações de halogenações de compostos aromáticos sob irradiação ultrassônica dentre os quais forneceram produtos principalmente monobromados, facilmente isolados com rendimentos entre 71% a 96%.

Além de altas conversões e seletividade os resultados obtidos apresentaram também tempos de reações que variaram entre 5 a 15 minutos sendo muito inferiores se comparados a literatura, além de apresentar sínteses inéditas sob condições de halogenação oxidativa como no caso do composto naftaleno.

A limitação do método deu-se aos resultados referentes aos compostos com grupos elétron-retiradores que apresentaram pouca ou nenhuma reatividade.

Como sugestão para trabalhos futuros, são importantes os seguintes pontos para a halogenação oxidativa:

- a) Realizar mais testes com diferentes heteroaromáticos;
- b) Melhorar condições e estudo de reações de iodação;
- c) Testar as reações propostas sob fluxo contínuo para avaliar a empregabilidade dessas reações em escala industrial.

REFERÊNCIAS

- ADHIKARI, M. V.; SAMANT, S. D. Sonochemical bromination of acetophenones using *p*-toluenesulfonic acid–*N*-bromosuccinimide. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 9, n. 2, p. 107-111, 2002
- ADIBI, H; HAJIPOUR, A.; HASHEMI, M. A convenient and regioselective oxidative bromination of electron-rich aromatic rings using potassium bromide and benzyltriphenylphosphonium peroxymonosulfate under nearly neutral reaction conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 7, p. 1255-1259, 2007.
- ANDERSSON, M. et al. Vanadium bromoperoxidases mimicking systems: Bromohydrins formation as evidence of the occurrence of a hypobromite-like vanadium complex. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 15, p. 2675-2678, 1995.
- ARSENYAN, P; PAEGLE, E; BELYAKOV, S. A novel method for the bromination of thiophenes. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 1, p. 205-208, 2010.
- AUERBACH, J. et al. *N*-bromosuccinimide/dibromodimethylhydantoin in aqueous base: a practical method for the bromination of activated benzoic acids. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 6, p. 931-934, 1993.
- BABA, S; NEGISHI, E. A novel stereospecific alkenyl-alkenyl cross-coupling by a palladium-or nickel-catalyzed reaction of alkenylalanes with alkenyl halides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, n. 21 p. 6729-6731, 1976.
- BARHATE, B. et al. Simple and efficient chlorination and bromination of aromatic compounds with aqueous TBHP (or H₂O₂) and a hydrohalic acid. **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 35, p. 6349-6350, 1998.
- BARHATE, B. et al. Simple and practical halogenation of arenes, alkenes and alkynes with hydrohalic acid/H₂O₂ (or TBHP). **Tetrahedron**, v. 55, n. 36, p. 11127-11142, 1999.
- BUTLER, A; CARRANO, C, J. Coordination chemistry of vanadium in biological systems. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 109, n. 1, p. 61-105, 1991.
- CELLA, R; STEFANI, H,. Ultrasound in heterocycles chemistry. **Tetrahedron**, v. 65, n. 13, p. 2619-2641, 2009.
- CHHATTISE, P.; RAMASWAMY, A.; WAGHMODE, S. Regioselective, photochemical bromination of aromatic compounds using *N*-bromosuccinimide. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 1, p. 189-194, 2008.
- CHIP, G. K.; GROSSERT, J. S. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 50, p. 1233. (1972)
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2. ed. Oxford University Press: Oxford, 2012.
- D’ALEO, D. et al. Green halogenation of aromatic heterocycles using ammonium halide and hydrogen peroxide in acetic acid solvent. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 91, n. 8, p. 679-683, 2013.

DE LA MARE, P. B. **Electrophilic Halogenation**; Cambridge University Press: Cambridge, 1976; Chapter 5.

DUAN, J; ZHANG, L; DOLBIER JR, W. A convenient new method for the bromination of deactivated aromatic compounds. **Synlett**, v. 1999, n. 08, p. 1245-1246, 1999.

FERREIRA, I. **Síntese de compostos aromáticos e heteroaromáticos iodados fazendo uso de iodo e peróxido de hidrogênio em água promovida por ultrassom**. 2012. 107 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) - Universidade Federal de Dourados, Mato Grosso do Sul, 2012. Disponível em: <<http://files.ufgd.edu.br/arquivos/arquivos/78/MESTRADO-DOCTORADO-CIENCIA-TECNOLOGIA-AMBIENTAL>> Acesso em: 25 maio 2017.

FUJITA, M. et al. Sono-bromination of aromatic compounds based on the ultrasonic advanced oxidation processes. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 27, p. 247-251, 2015.

GEDANKEN, A. Using sonochemistry for the fabrication of nanomaterials. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 11, n. 2, p. 47-55, 2004.

GOLDBERG, Y; ALPER, H. Biphasic electrophilic halogenation of activated aromatics and heteroaromatics with *N*-halosuccinimides catalyzed by perchloric acid. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 11, p. 3072-3075, 1993.

GOPINATH, R; PATEL, B. Tetrabutylammonium tribromide (TBATB) – MeOH: An efficient chemoselective reagent for the cleavage of tert-butyldimethylsilyl (TBDMS) ethers. **Organic Letters**, v. 2, n. 26, p. 4177-4180, 2000.

GROWEISS, A. Use of sodium bromate for aromatic bromination: research and development. **Organic Process Research & Development**, v. 4, n. 1, p. 30-33, 2000.

HECK, R.; NOLLEY JR, J. P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 14, p. 2320-2322, 1972.

HEROPOULOS, G. et al. Contrasting chemoselectivities in the ultrasound and microwave assisted bromination reactions of substituted alkylaromatics with *N*-bromosuccinimide. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 18, p. 3247-3250, 2007.

KHAZAEI, A. et al. Electrophilic Bromination of Alkenes, Alkynes, and Aromatic Amines with Potassium Bromide/Orthoperiodic Acid under Mild Conditions. **Synthesis**, v. 2009, n. 21, p. 3672-3676, 2009.

KOINI, E; AVLONITIS, N; CALOGEROPOULOU, T. Simple and Efficient Method for the Halogenation of Oxygenated Aromatic Compounds. **Synlett**, v. 2011, n. 11, p. 1537-1542, 2011.

LÉVÊQUE, J. et al. Secondary sonochemical effect on Mo-catalyzed bromination of aromatic compounds. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 18, n. 3, p. 753-756, 2011.

LUCHE, J; RAMSEY, R. **Synthetic Organic Sonochemistry**. 1. ed. New York: Plenum, 1998.

- MAJETICH, G; HICKS, R; REISTER, S. Electrophilic aromatic bromination using bromodimethylsulfonium bromide generated in situ. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 13, p. 4321-4326, 1997.
- MATHER, B. et al. Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies. **Progress in Polymer Science**, v. 31, n. 5, p. 487-531, 2006.
- MILLER, K. et al. Biomimetic total synthesis of malbrancheamide and malbrancheamide B. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 8, p. 3116-3119, 2008.
- MILSTEIN, D.; STILLE, J. K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. **Journal of the American Chemical Society**, v. 100, n. 11, p. 3636-3638, 1978.
- MIYAURA, N; SUZUKI, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. **Chemical Reviews**, v. 95, n. 7, p. 2457-2483, 1995.
- PAUL, F; PATT, J; HARTWIG, J. Palladium-catalyzed formation of carbon-nitrogen bonds. Reaction intermediates and catalyst improvements in the hetero cross-coupling of aryl halides and tin amides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, n. 13, p. 5969-5970, 1994.
- PAUL, V. et al. Ultrasound promoted bromination of activated arenes with *N*-bromosuccinimide. **Synthetic Communications**, v. 25, n. 16, p. 2401-2405, 1995.
- QSONICA SONICATORS. **Qsonicator Q700**. 2017. Disponível em: <<http://www.sonicator.com/18-q700-sonicator.html>>. Acesso em: 13 ago. 2017.
- RAO, A. et al. Isoquinolinium Dichromate and Chlorochromate as Efficient Catalysts for Oxidative Halogenation of Aromatic Compounds Under Acid-Free Conditions. **Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 832-837, 2016.
- REDDY, K. et al. Environmentally Benign Electrophilic Halogenation of Naphthalenes by H₂O₂—Alkali Metal Halides in An Aqueous Cationic Micellar Media. **International Journal of Organic Chemistry**, v. 2, n.3, p. 254, 2012.
- SAIKIA, I. et al. Rapid and total bromination of aromatic compounds using TsNBr₂ without any catalyst. **Synthetic Communications**, v. 45, n. 2, p. 211-217, 2015.
- SCHOPENHAUER, A. **O mundo como vontade e como representação**. São Paulo: Unesp, 2005.
- SINGH, P. et al. Cu–Mn Spinel Oxide Catalyzed Regioselective Halogenation of Phenols and *N*-Heteroarenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 13, p. 5823-5828, 2012.
- SMITH, J; MCKEER, L; TAYLOR, J. 4-Chlorination of Electron-Rich Benzenoid Compounds: 2, 4-Dichloromethoxybenzene. **Organic Syntheses**, p. 222-222, 1989.
- SMITH, M. et al. Regioselective One-Pot Bromination of Aromatic Amines1. **Organic Letters**, v. 4, n. 14, p. 2321-2323, 2002.

SNIECKUS, V; LIN, M. Reaction of indole with *N*-chloropyrrolidine and *N*-chlorodibutylamine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 35, n. 11, p. 3994-3995, 1970.

SOLOMONS, T.W.G.; FRYHLE, C.B. **Química Orgânica**; 10. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012. v.1.

SONOGASHIRA, K; TOHDA, Y; HAGIHARA, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 16, n. 50, p. 4467-4470, 1975.

STRUKUL, G. Nucleophilic and Electrophilic Catalysis with Transition Metal Complexes. In: **Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant**. Springer Netherlands, 1992. p. 177-221.

TAJIK, H; MOHAMMADPOOR-BALTORK, I; ALBADI, J. Bromination of some aromatic compounds with potassium bromide in the presence of benzyltriphenylphosphonium peroxodisulfate. **Synthetic Communications**, v. 37, n. 2, p. 323-328, 2007.

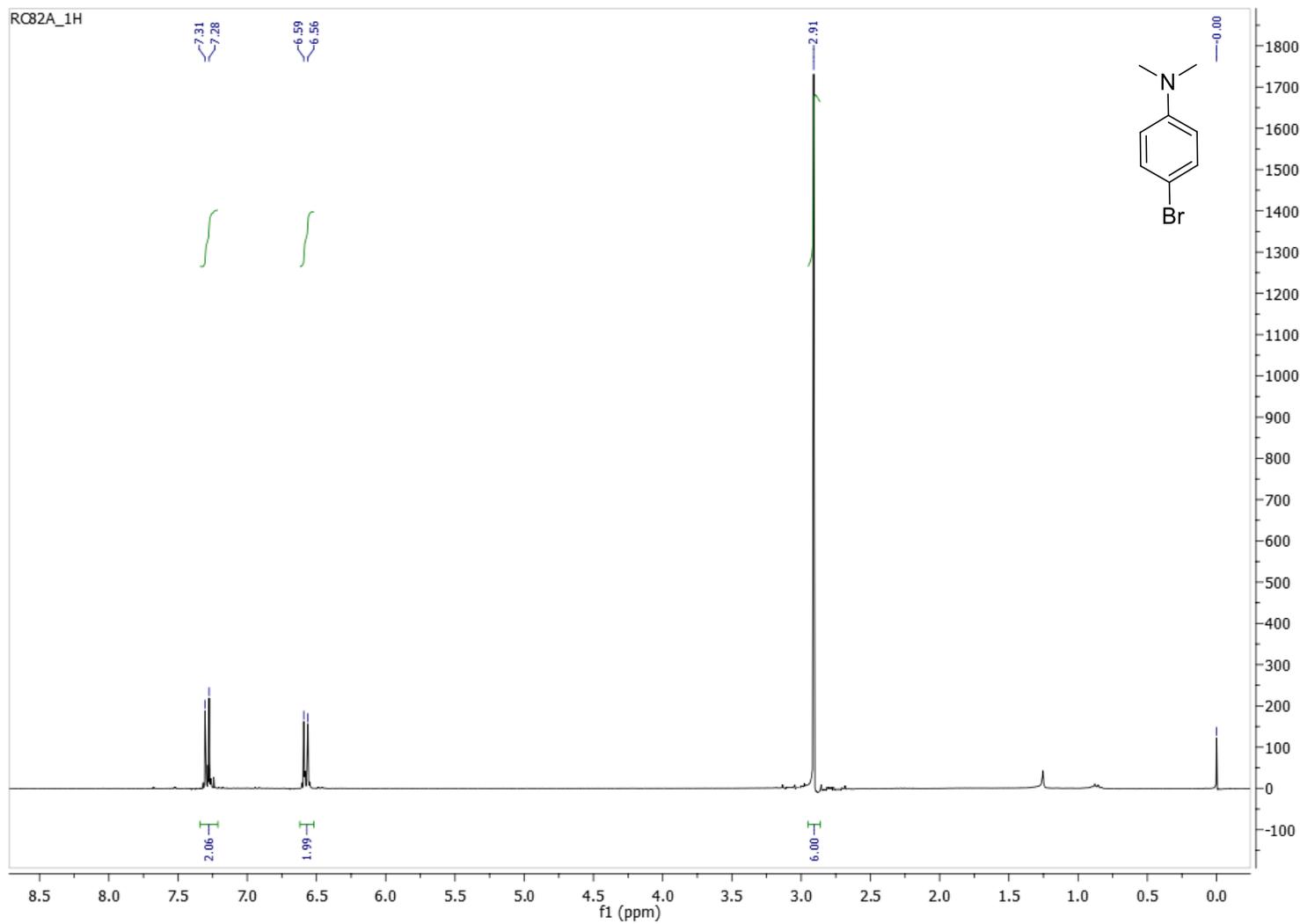
VENKATESWARLU, G. et al. Peroxide/Potassium Iodide Redox Systems for in situ Oxyiodination of Organic Compounds under Liquid-Phase and Solvent-Free Conditions. **Helvetica Chimica Acta**, v. 93, n. 2, p. 345-349, 2010.

VYAS, P. et al. Environmentally benign chlorination and bromination of aromatic amines, hydrocarbons and naphthols. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 21, p. 4085-4088, 2003.

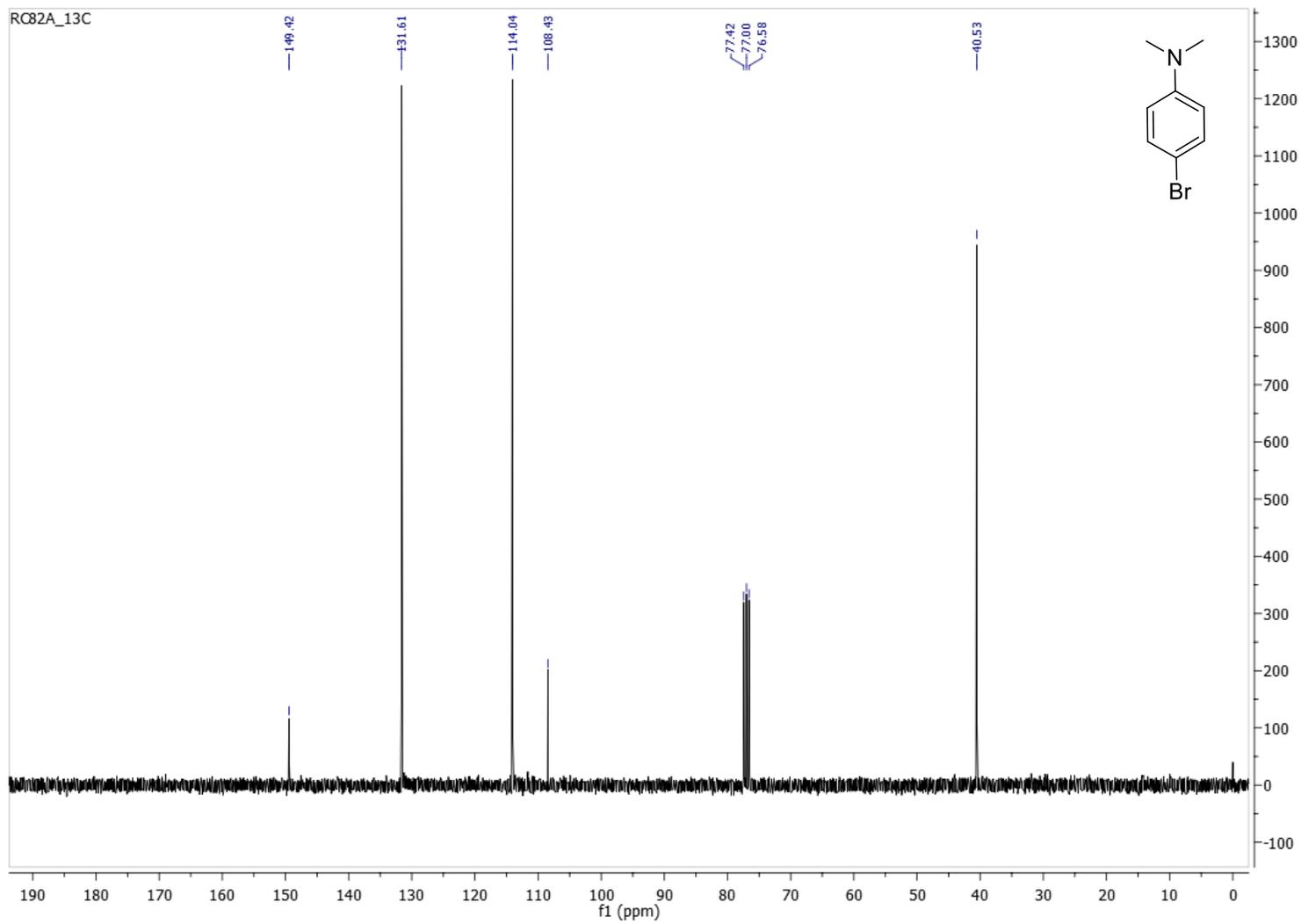
WEVER, R. et al. Vanadium Haloperoxidases. In: CHASTEEN, D. **Vanadium in biological systems: physiology and biochemistry**. 1. ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1990. p. 81-97.

YAN, J; NI, T; YAN, F. Simple and efficient procedures for selective preparation of 3-haloindoles and 2, 3-dihaloindoles by using 1, 3-dibromo-5, 5-dimethylhydantoin and 1, 3-dichloro-5, 5-dimethylhydantoin. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 9, p. 1096-1098, 2015.

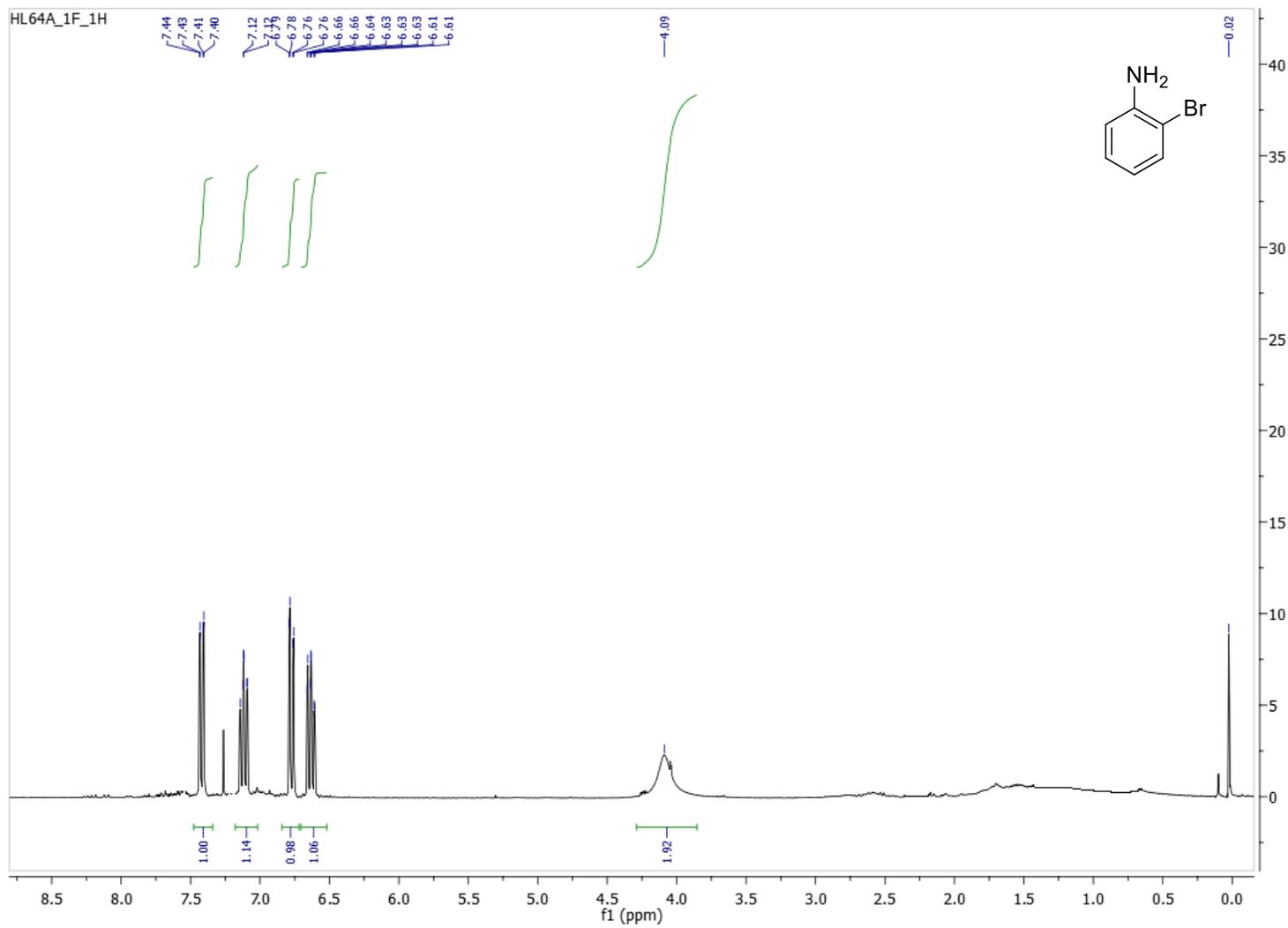
APÊNDICE A - ESPECTROS DE RMN

Figura 8 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromo-*N,N*-Dimetilaniлина

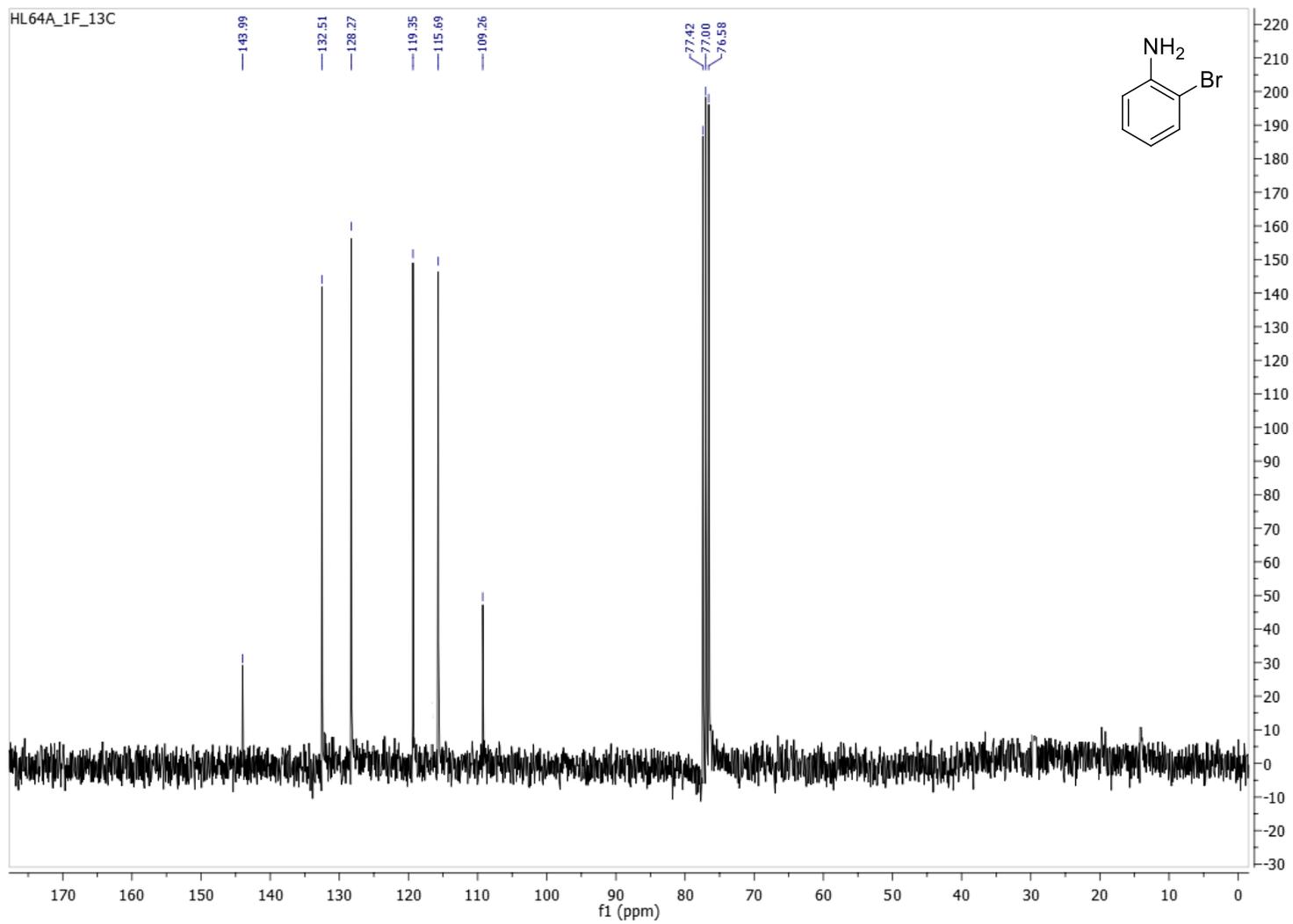
Fonte: Autor

Figura 9 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromo-*N,N*-Dimetilaniлина

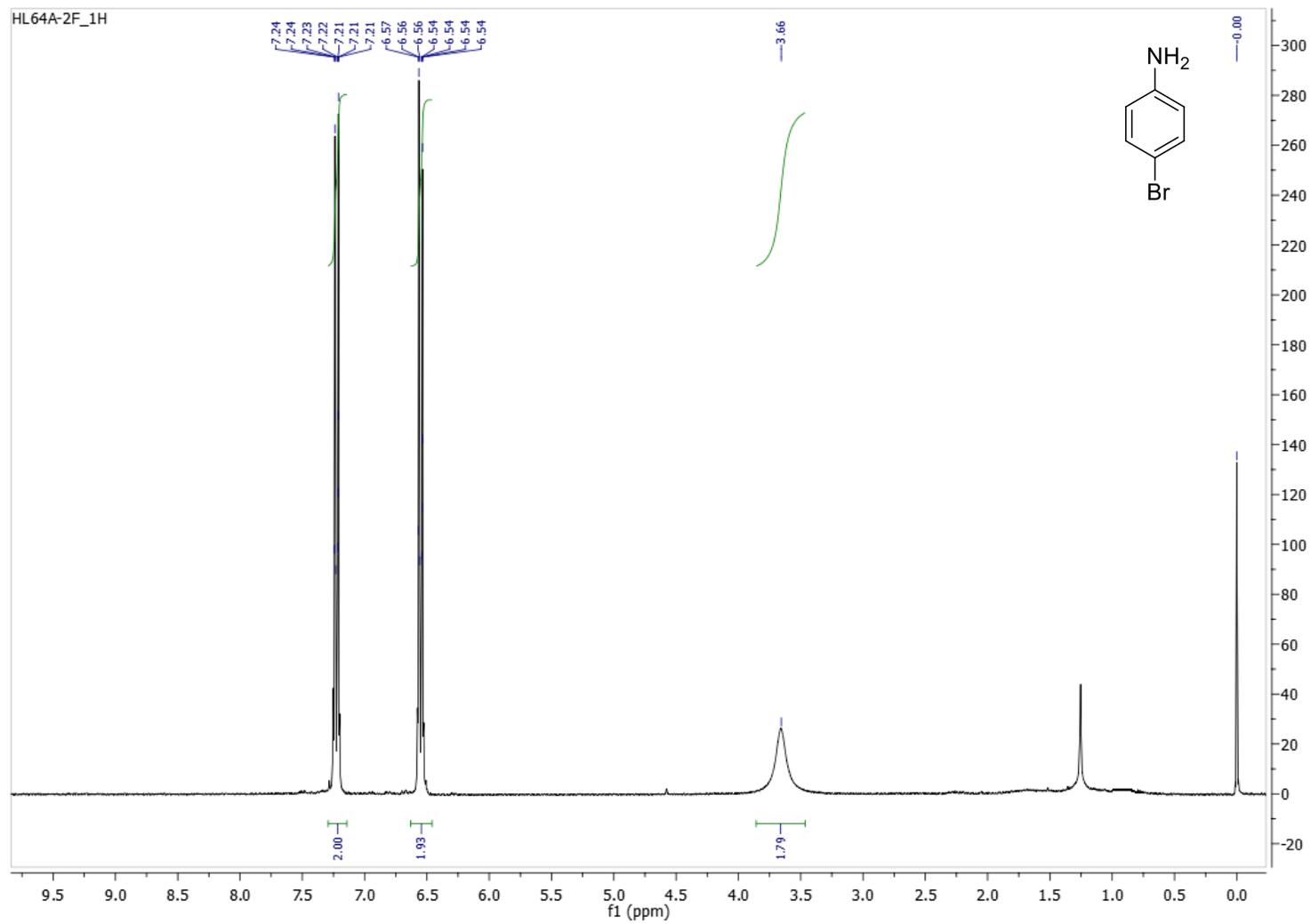
Fonte: Autor

Figura 10 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 2-Bromo-Anilina

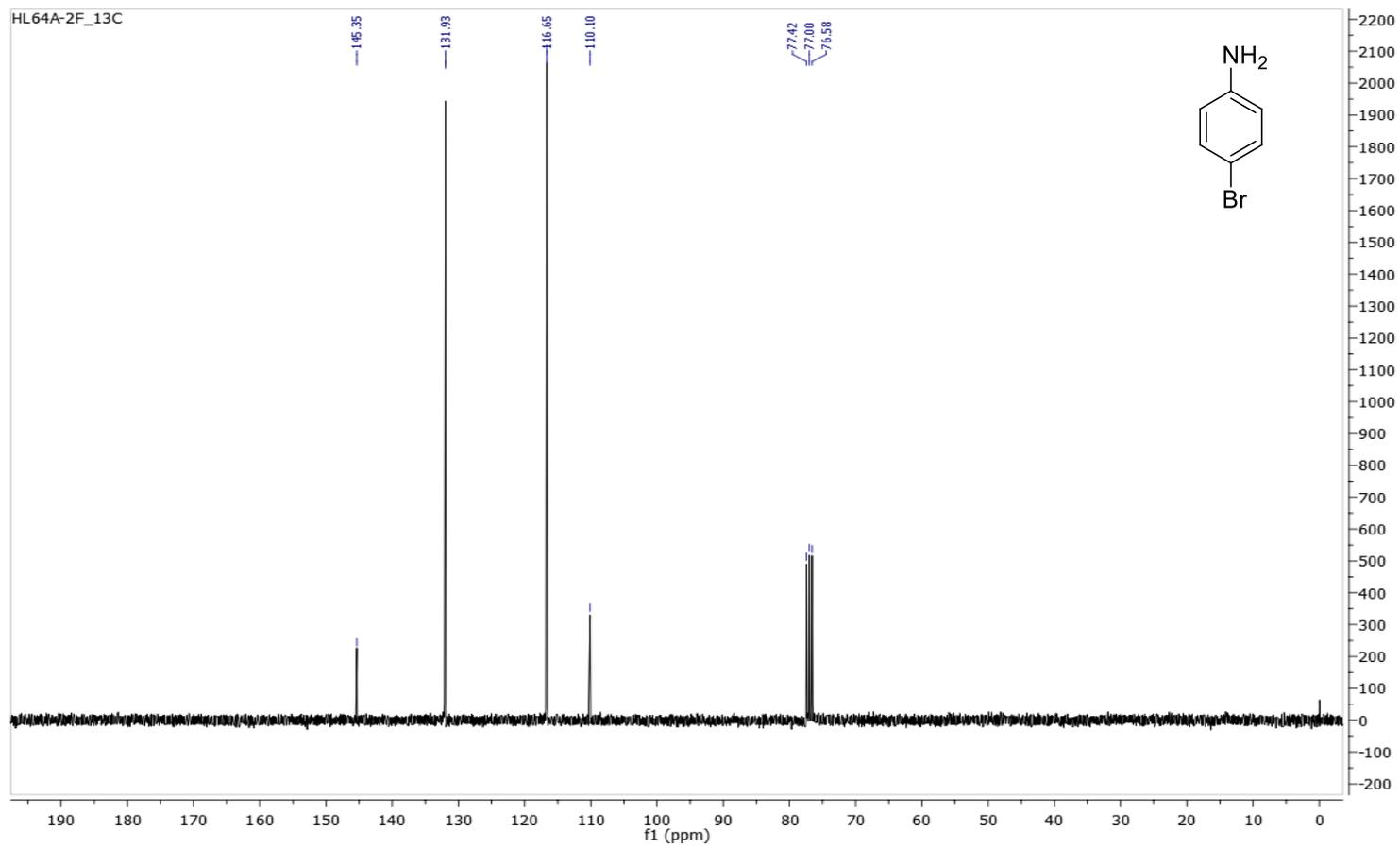
Fonte: Autor

Figura 11 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 2-Bromo-Anilina

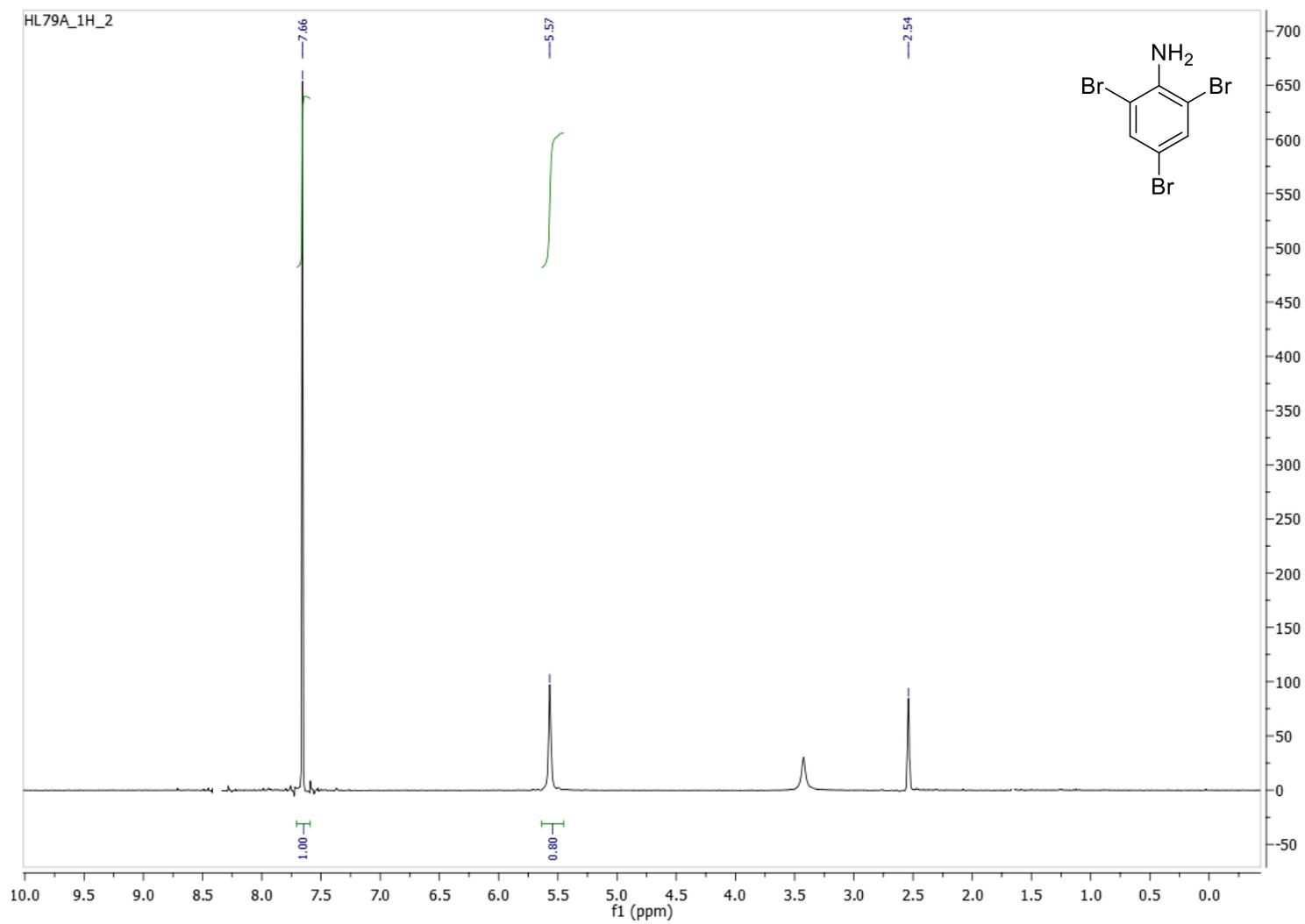
Fonte: Autor

Figura 12 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromo-Anilina

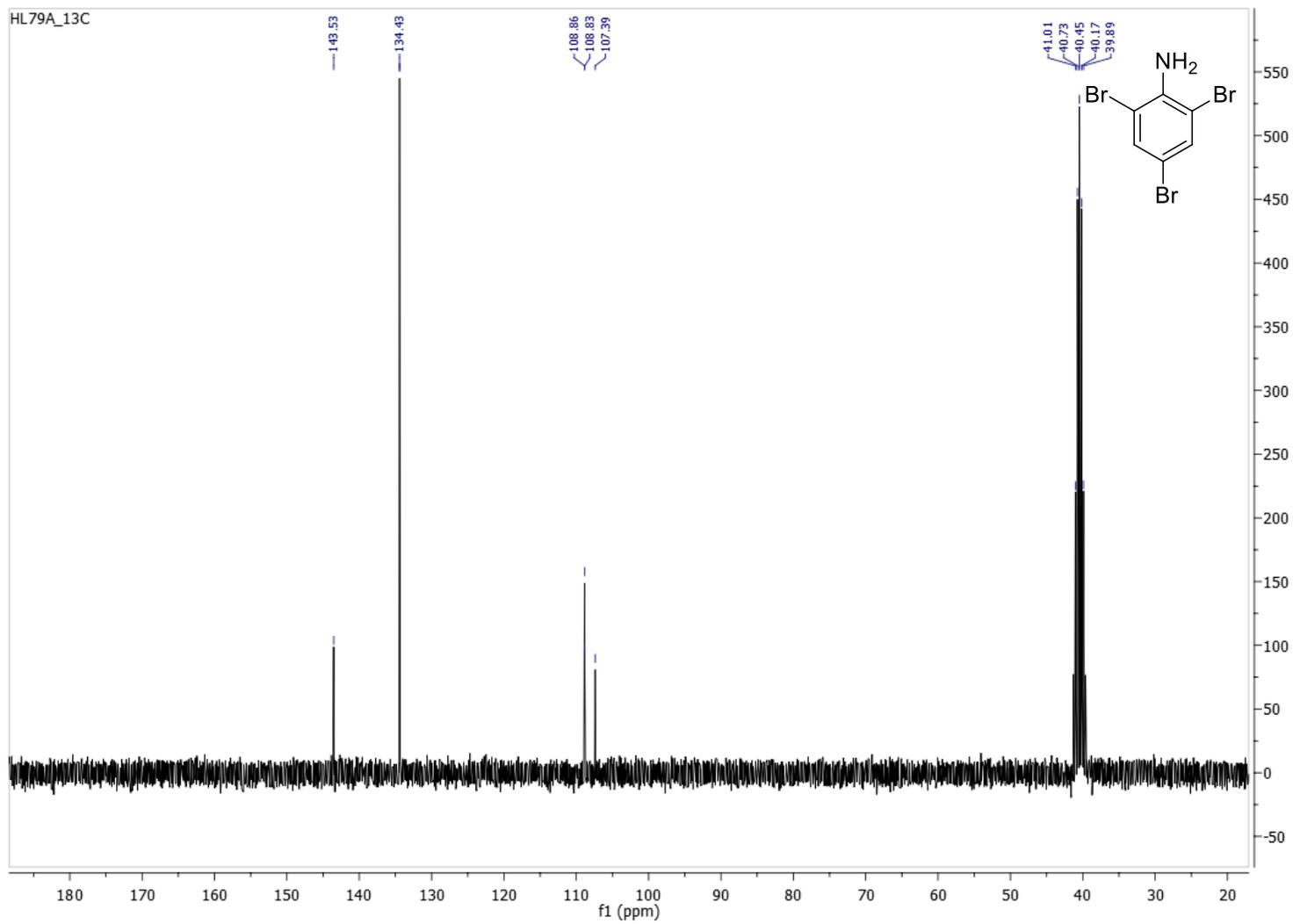
Fonte: Autor

Figura 13 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromo-Anilina

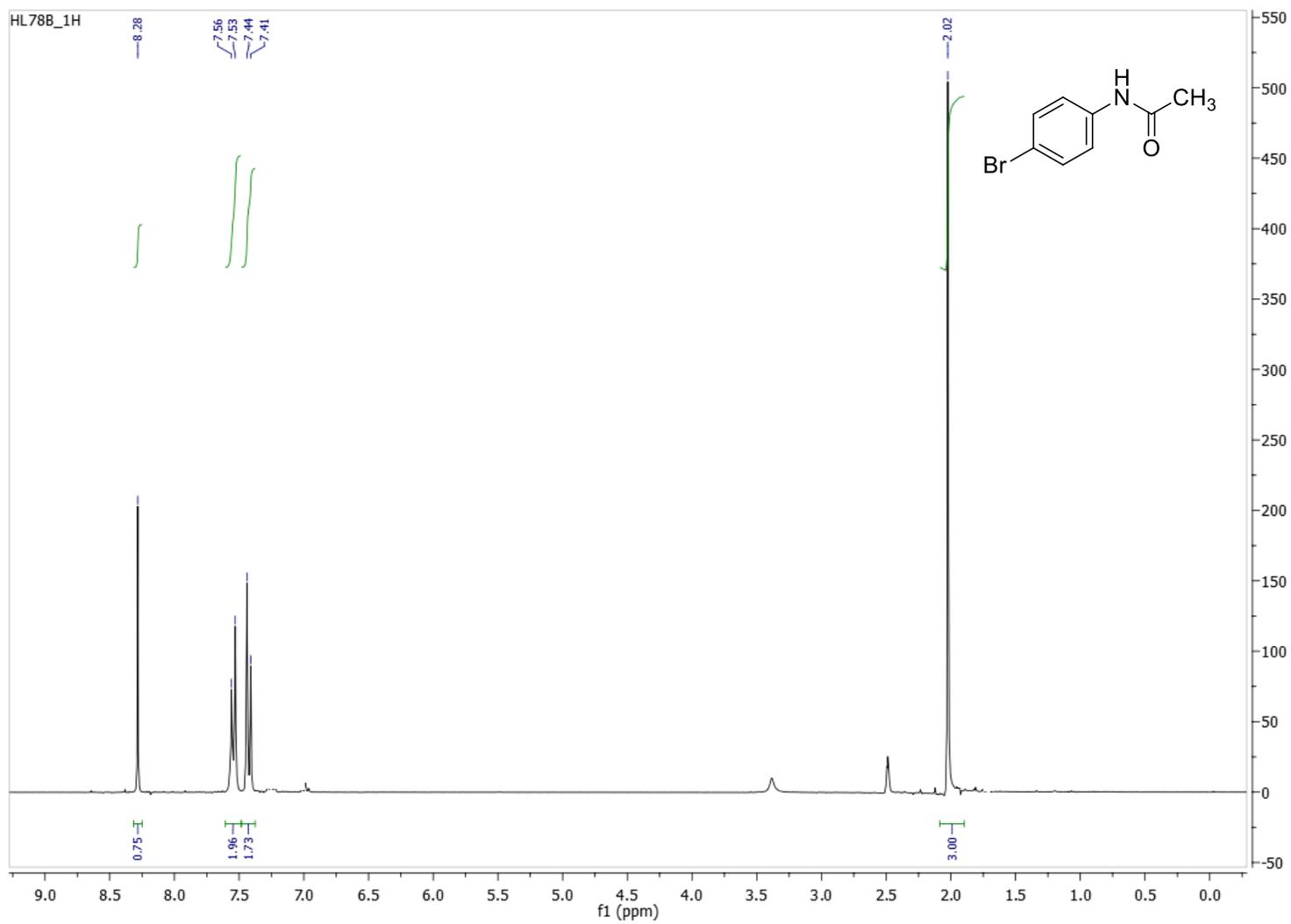
Fonte: Autor

Figura 14 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 2,4,6-Tribromoanilina

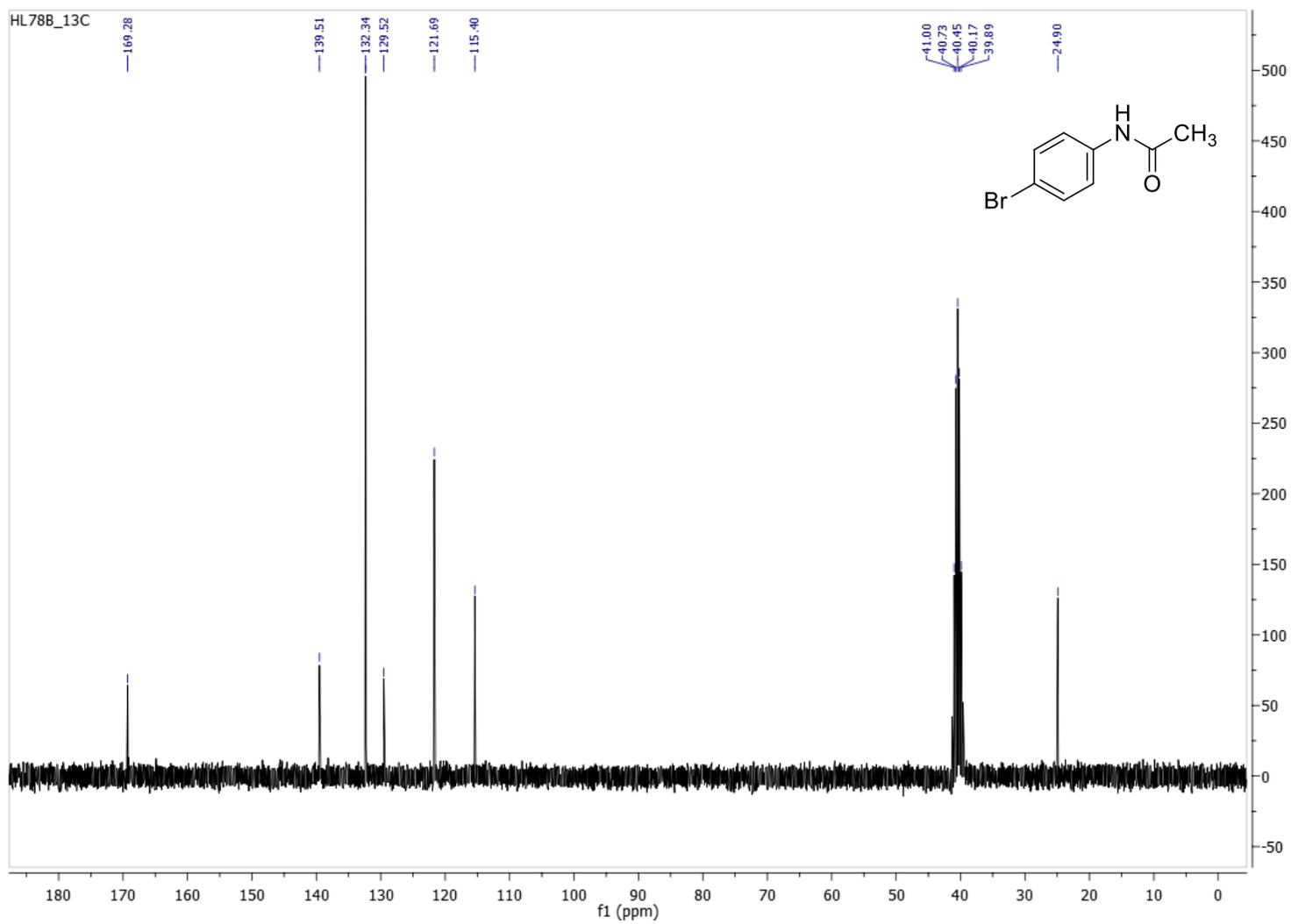
Fonte: Autor

Figura 15 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 2,4,6-Tribromoanilina

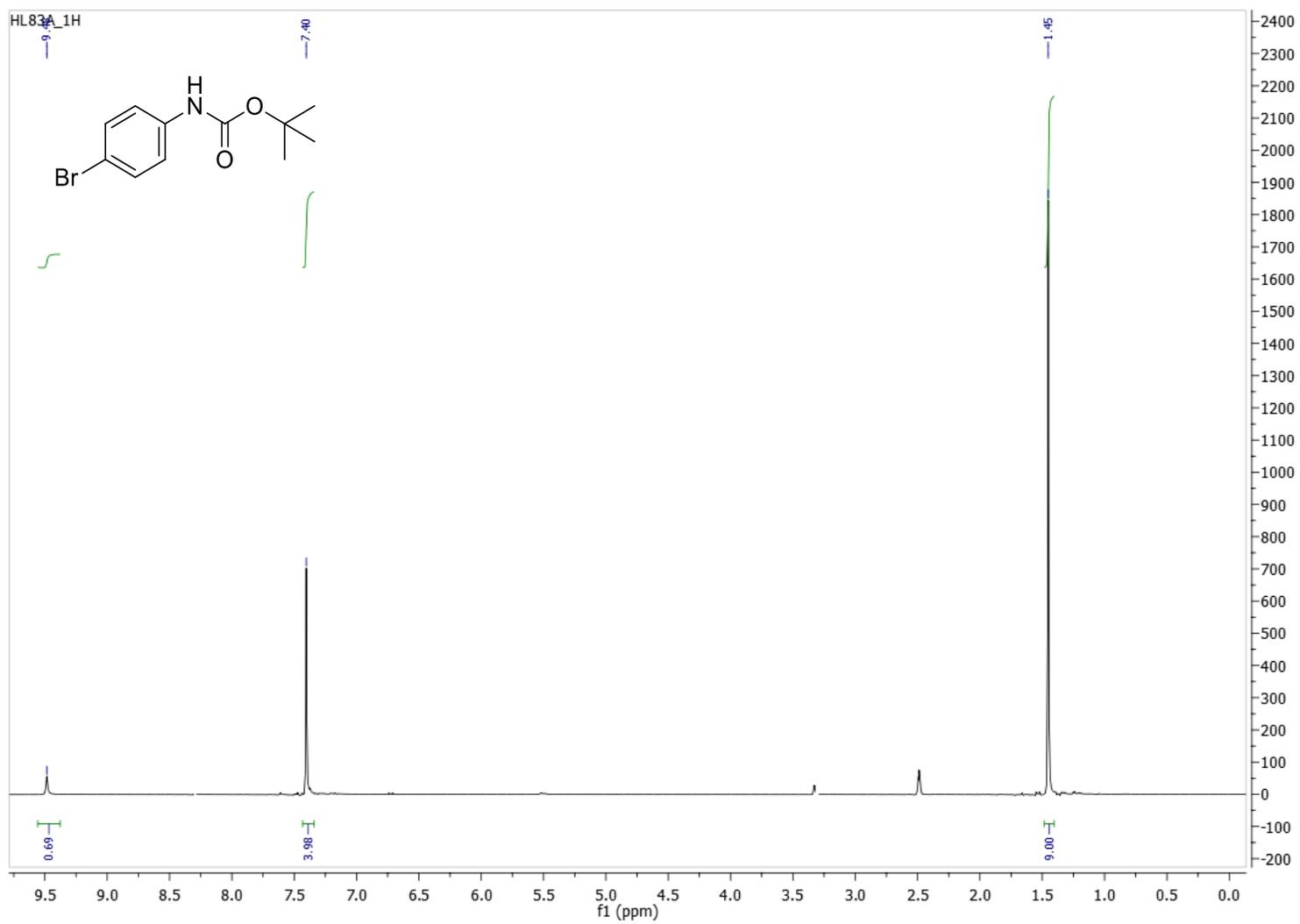
Fonte: Autor

Figura 16 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-Bromoacetanilida

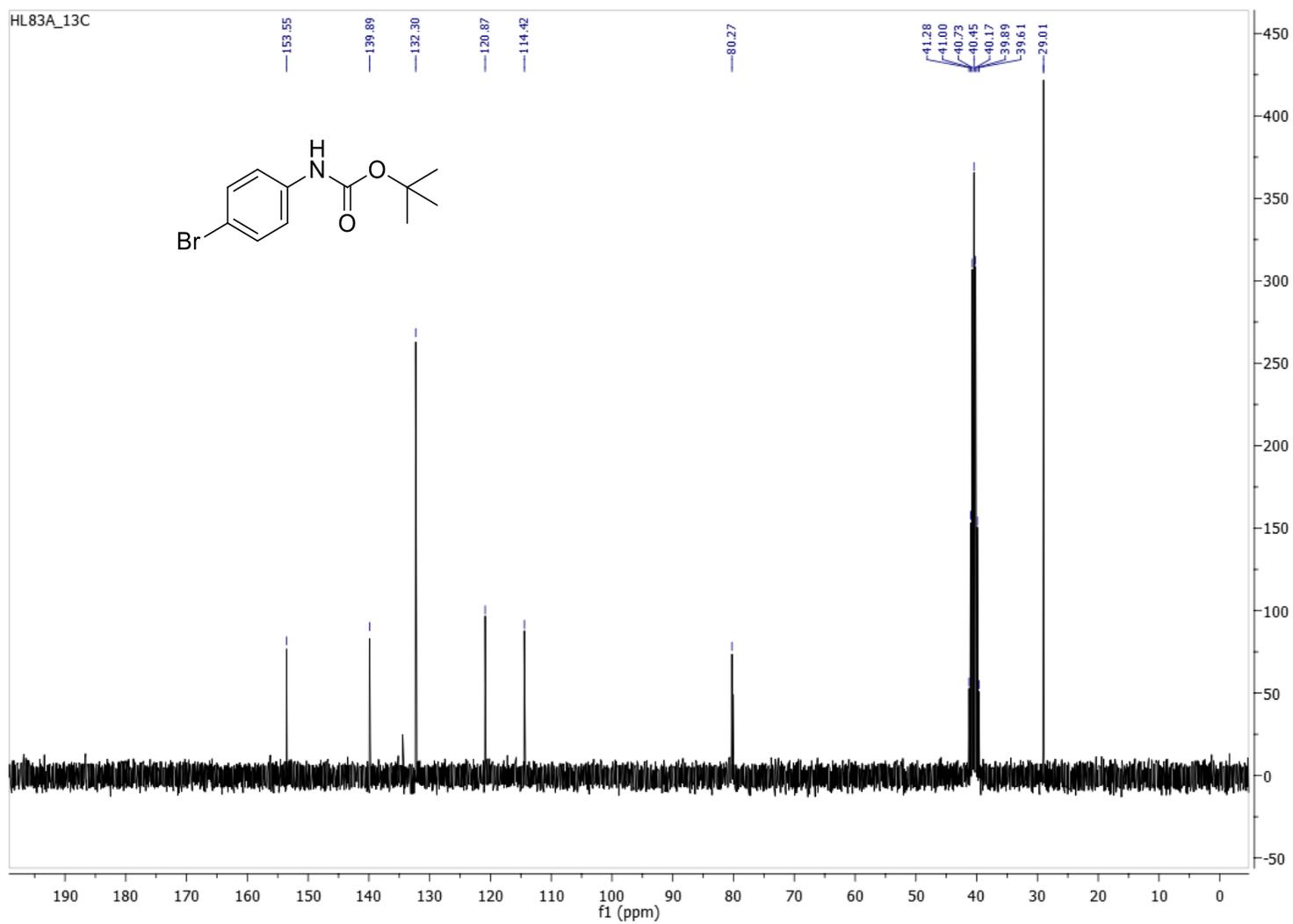
Fonte: Autor

Figura 17 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-Bromoacetanilida

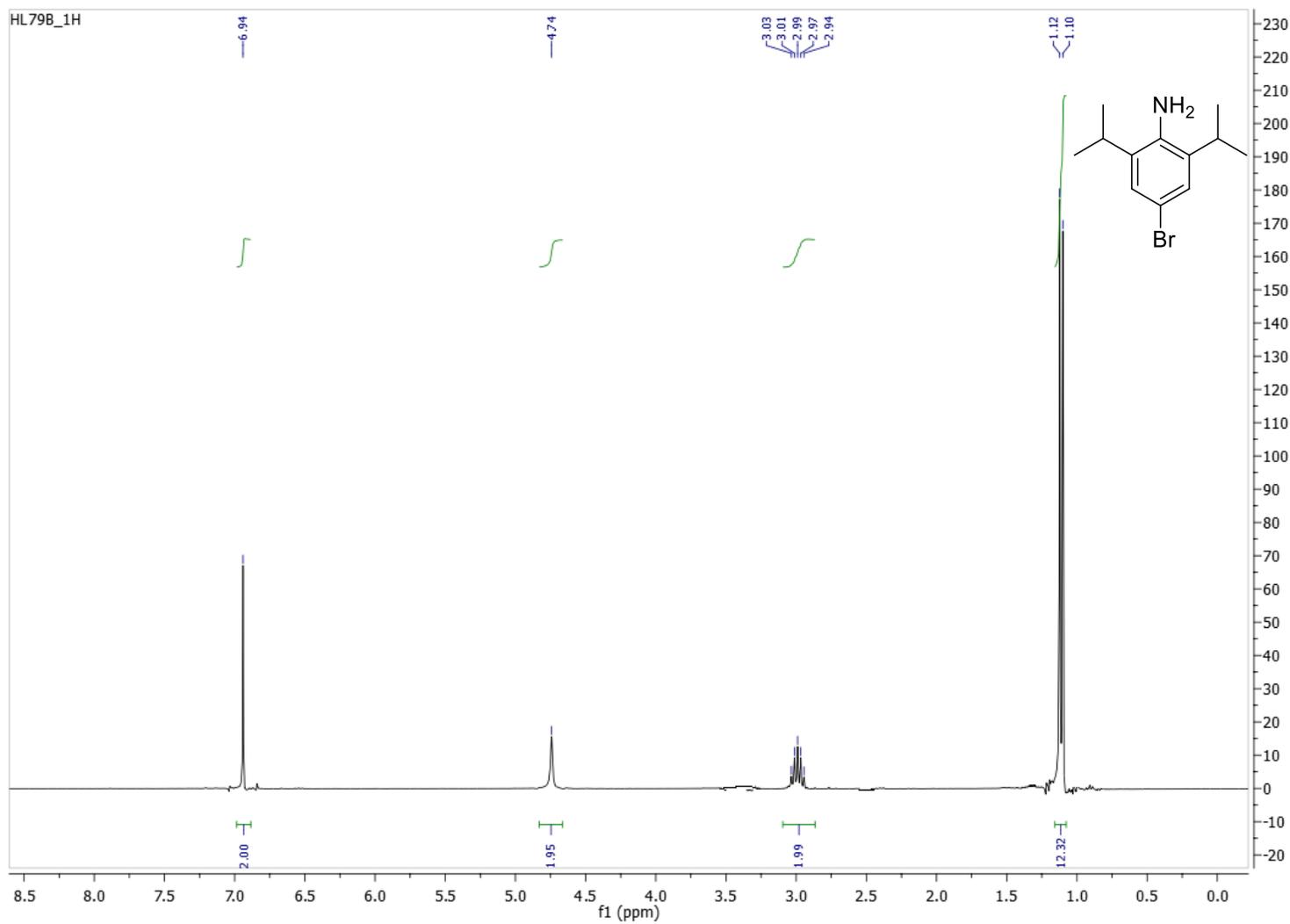
Fonte: Autor

Figura 18 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto *N*-(terc-Butoxicarbonil)-4-bromoanilina

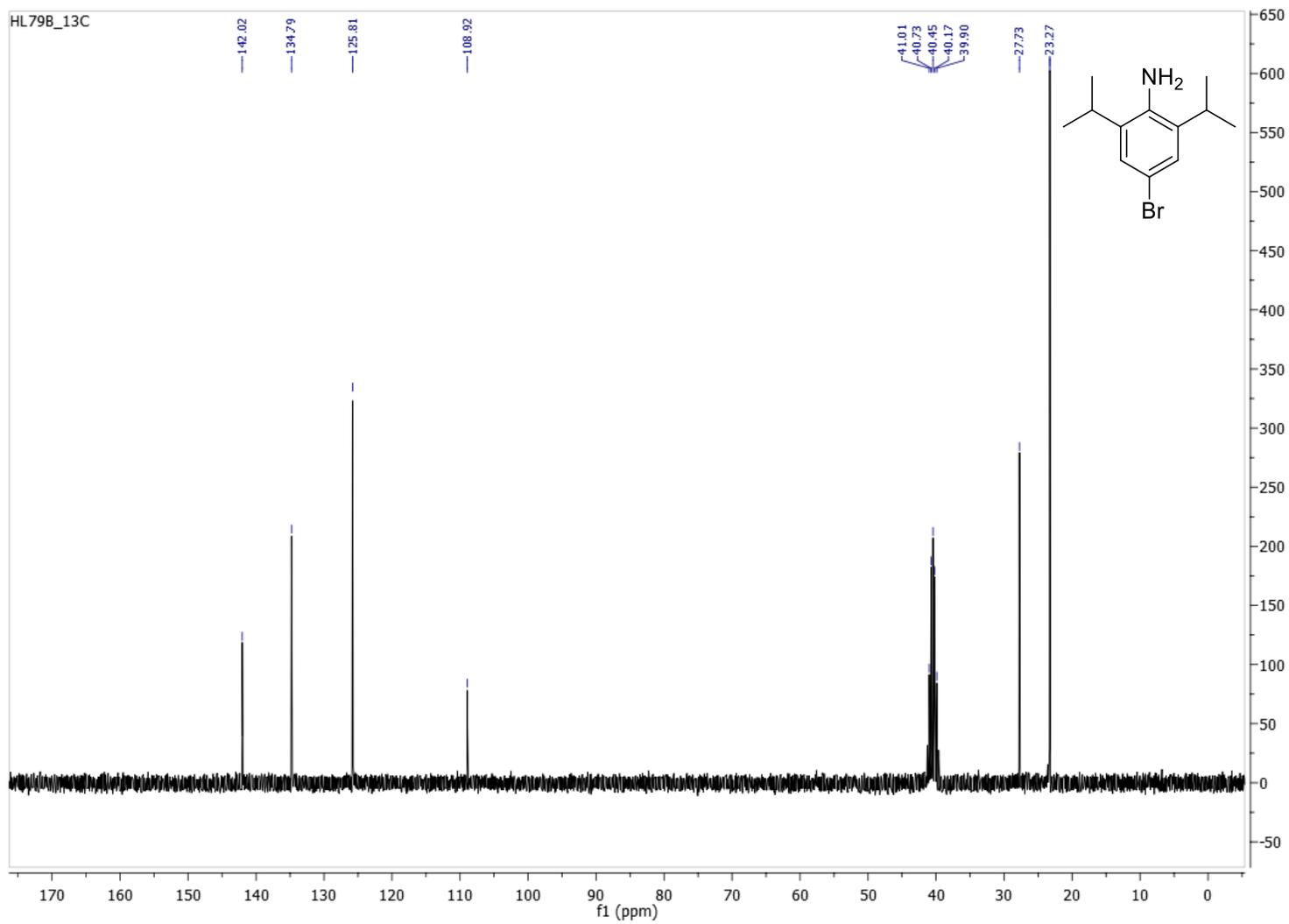
Fonte: Autor

Figura 19 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto *N*-(*terc*-Butoxicarbonil)-4-bromoanilina

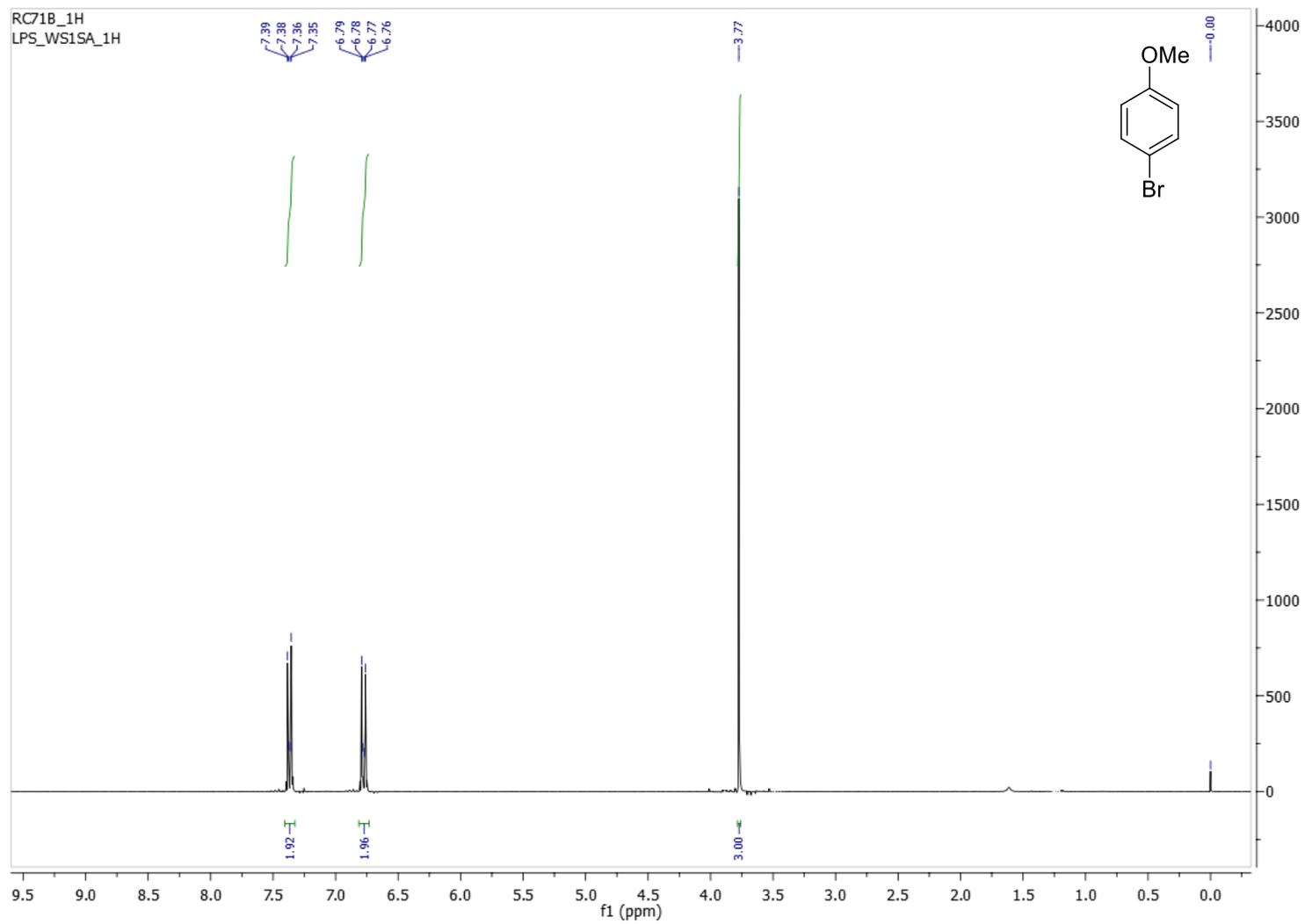
Fonte: Autor

Figura 20 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-Bromo-2,6 Diisopropilanilina

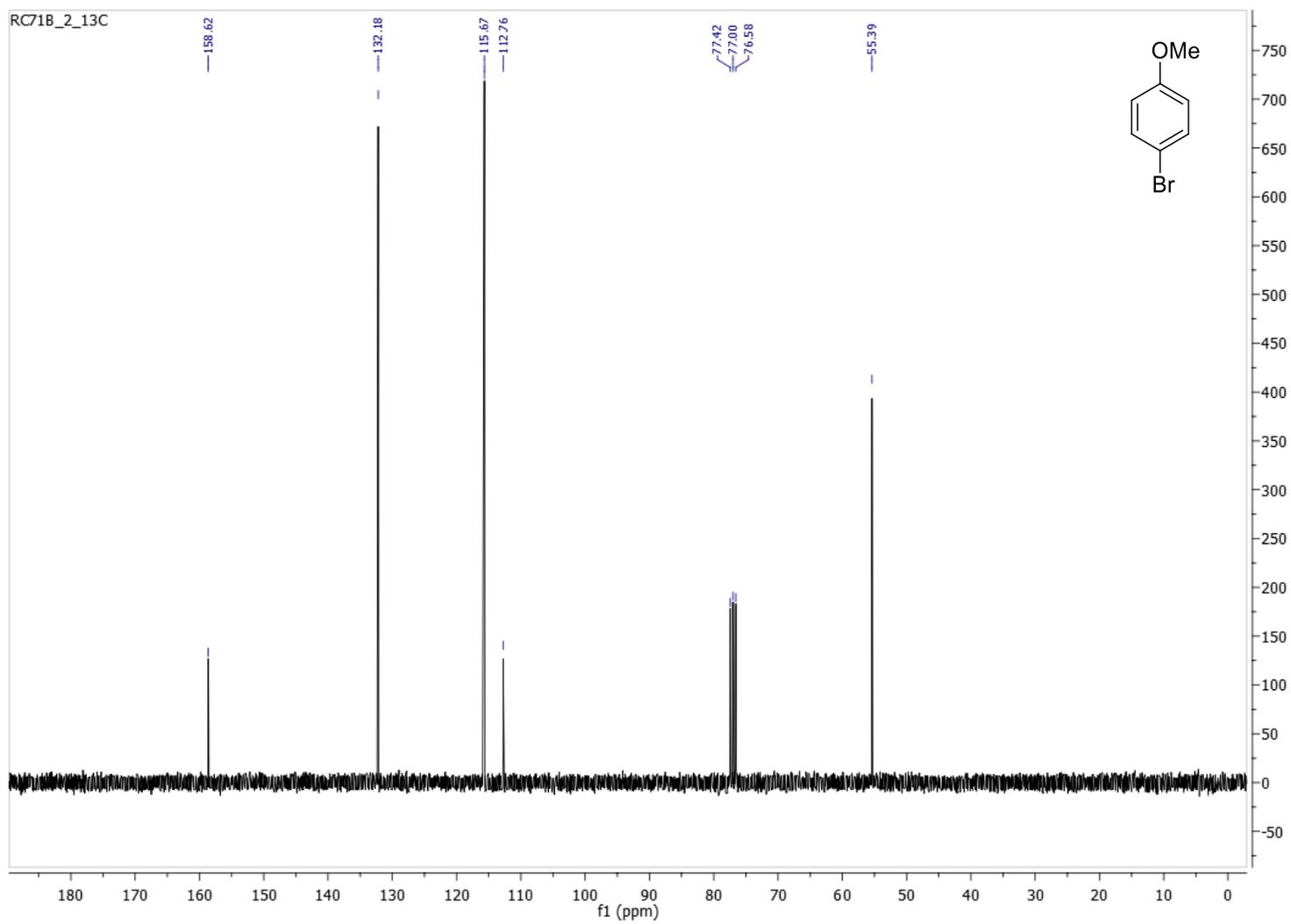
Fonte: Autor

Figura 21 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-Bromo-2,6 Diisopropilanilina

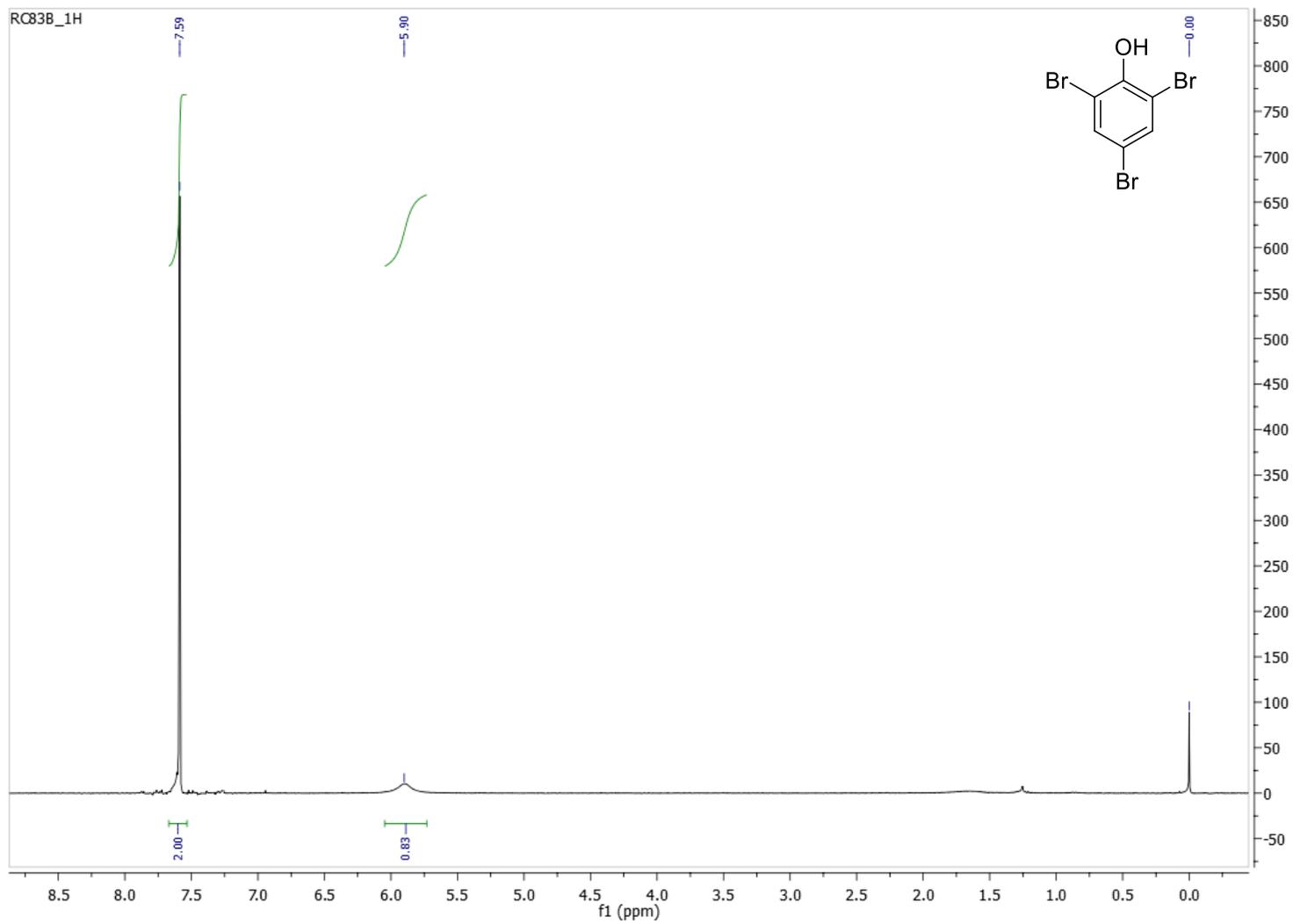
Fonte: Autor

Figura 22 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromoanisol

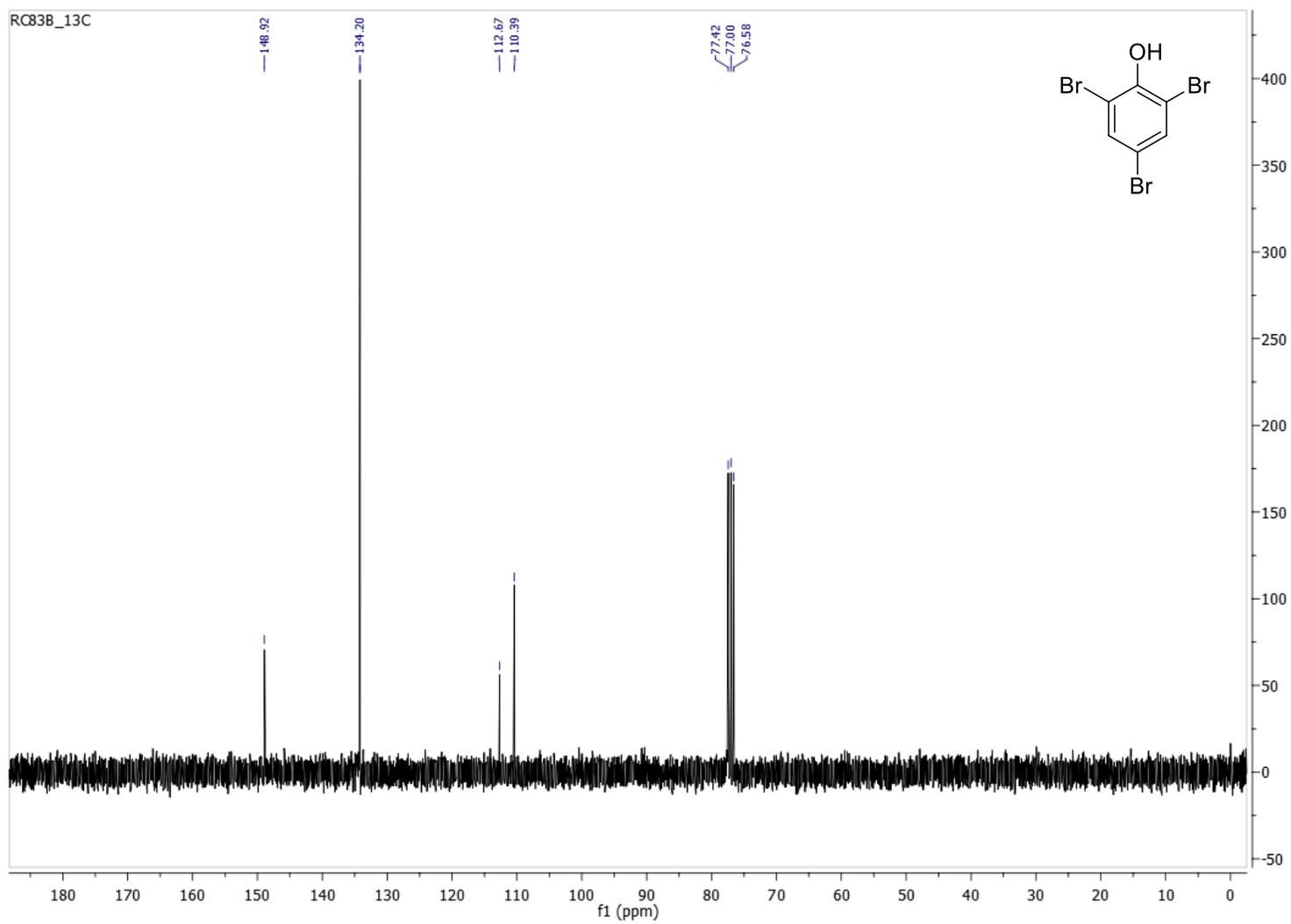
Fonte: Autor

Figura 23 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 4-Bromoanisol

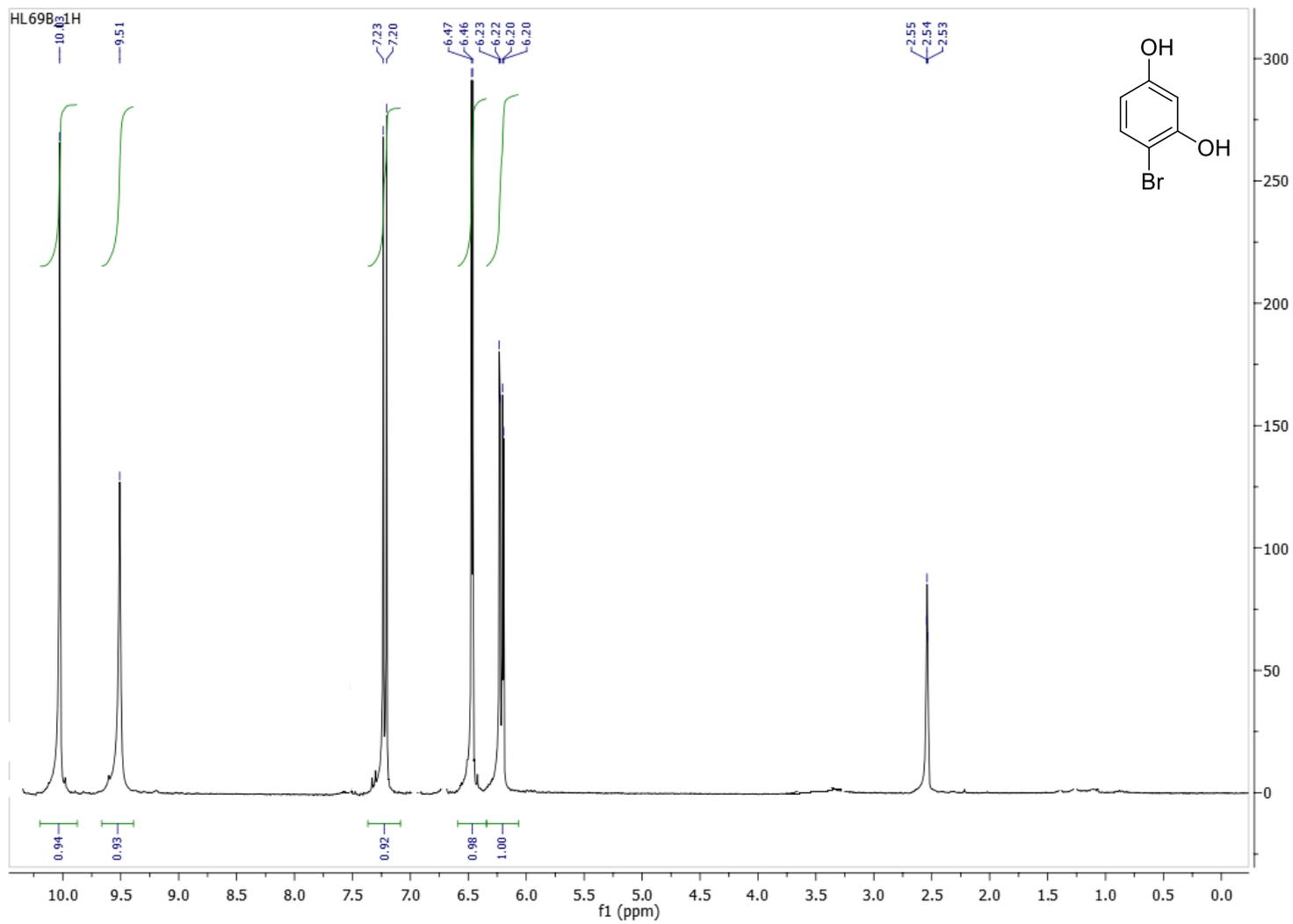
Fonte: Autor

Figura 24 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 2,4,6-tribromofenol

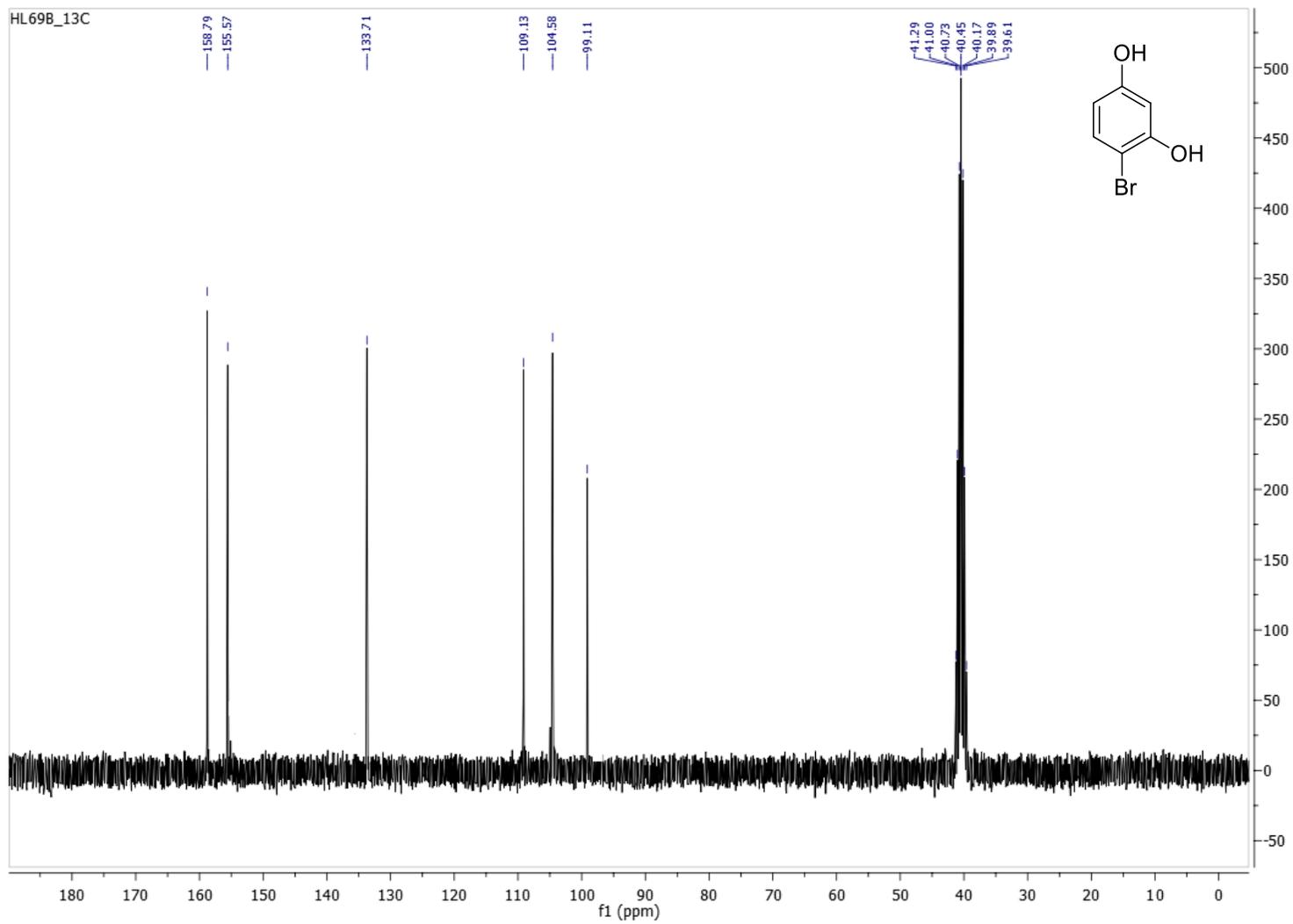
Fonte: Autor

Figura 25 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 2,4,6-tribromofenol

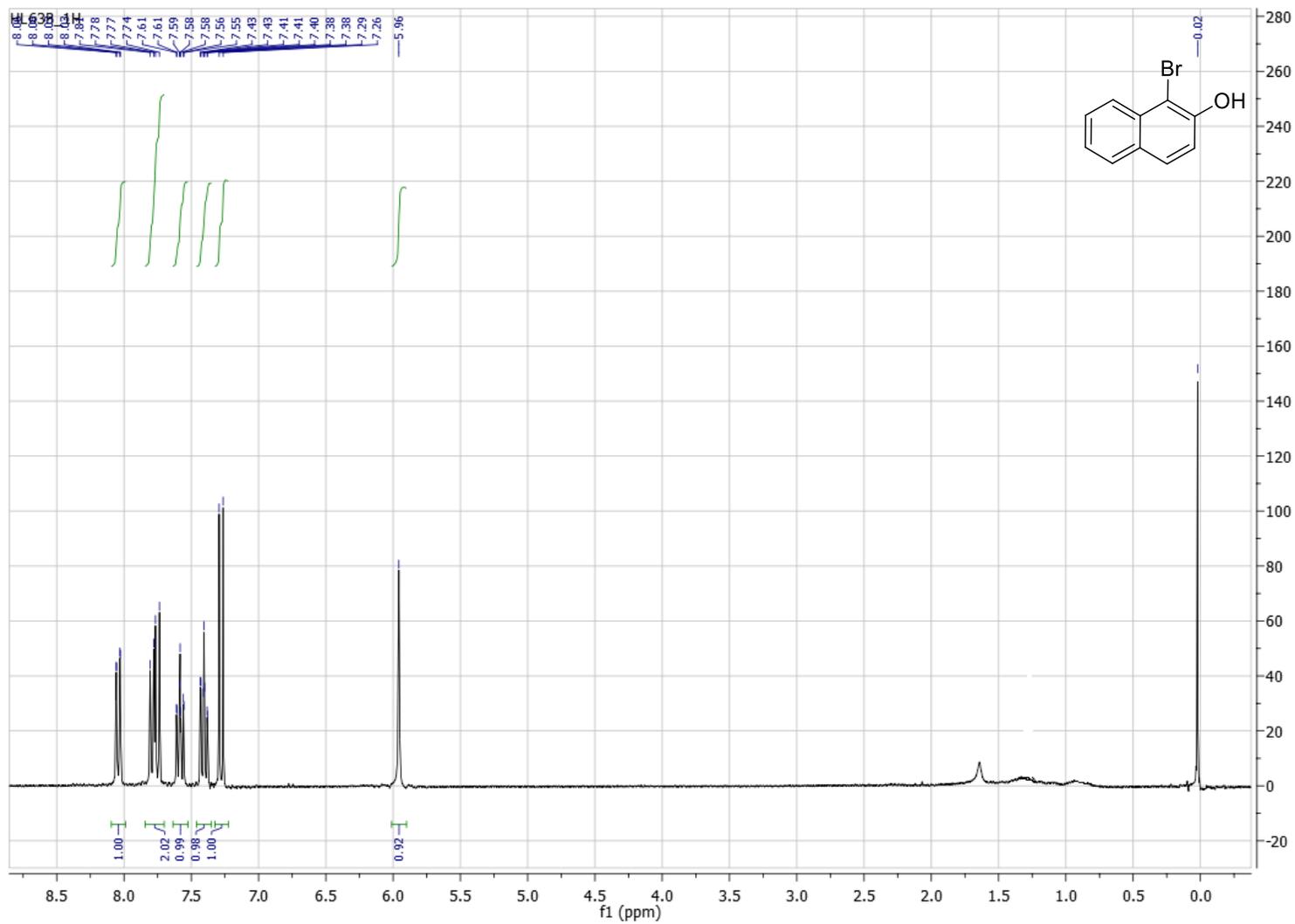
Fonte: Autor

Figura 26 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-bromoresorcinol

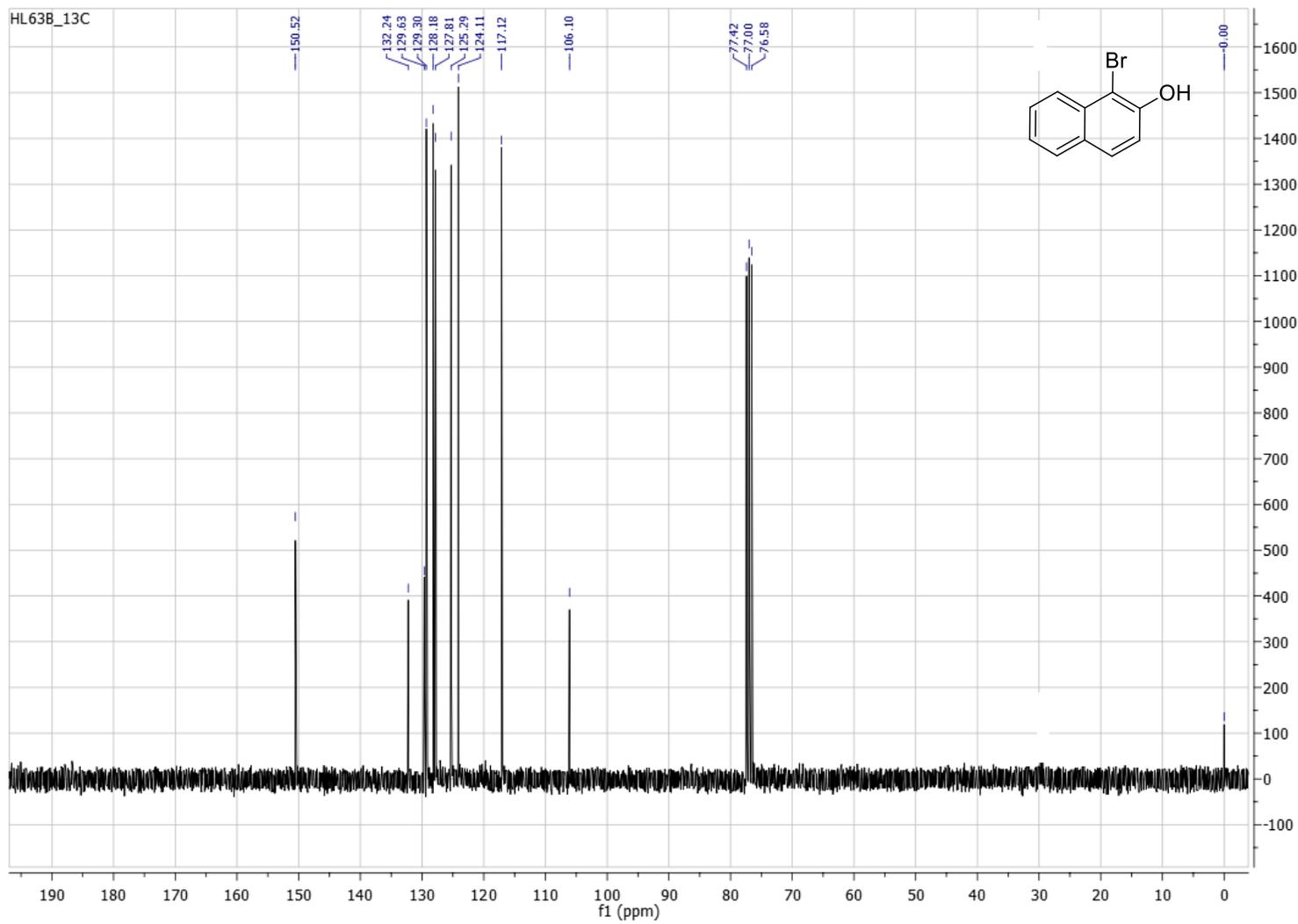
Fonte: Autor

Figura 27 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do produto 4-bromoresorcinol

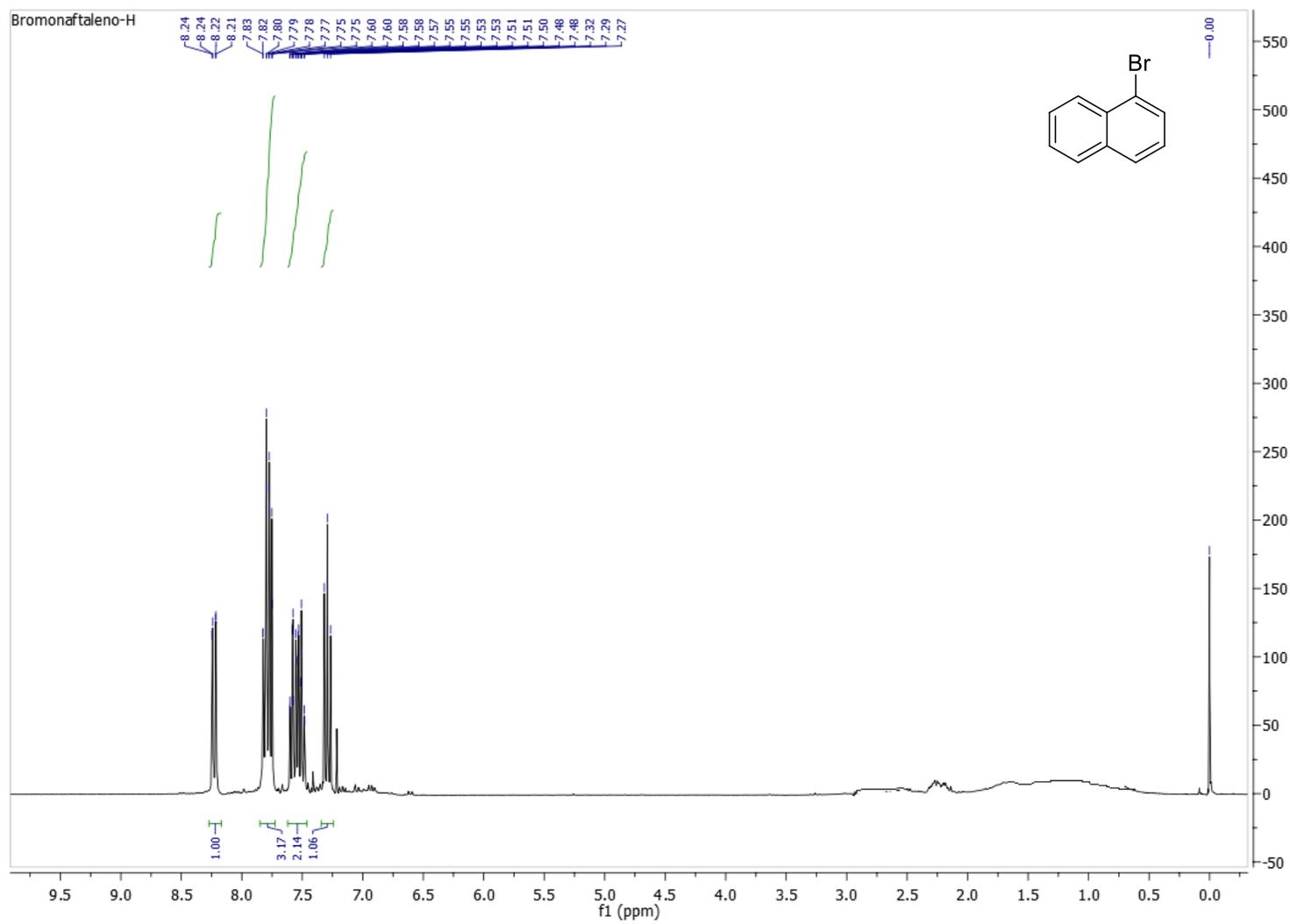
Fonte: Autor

Figura 28 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 1-bromo-2-naftol

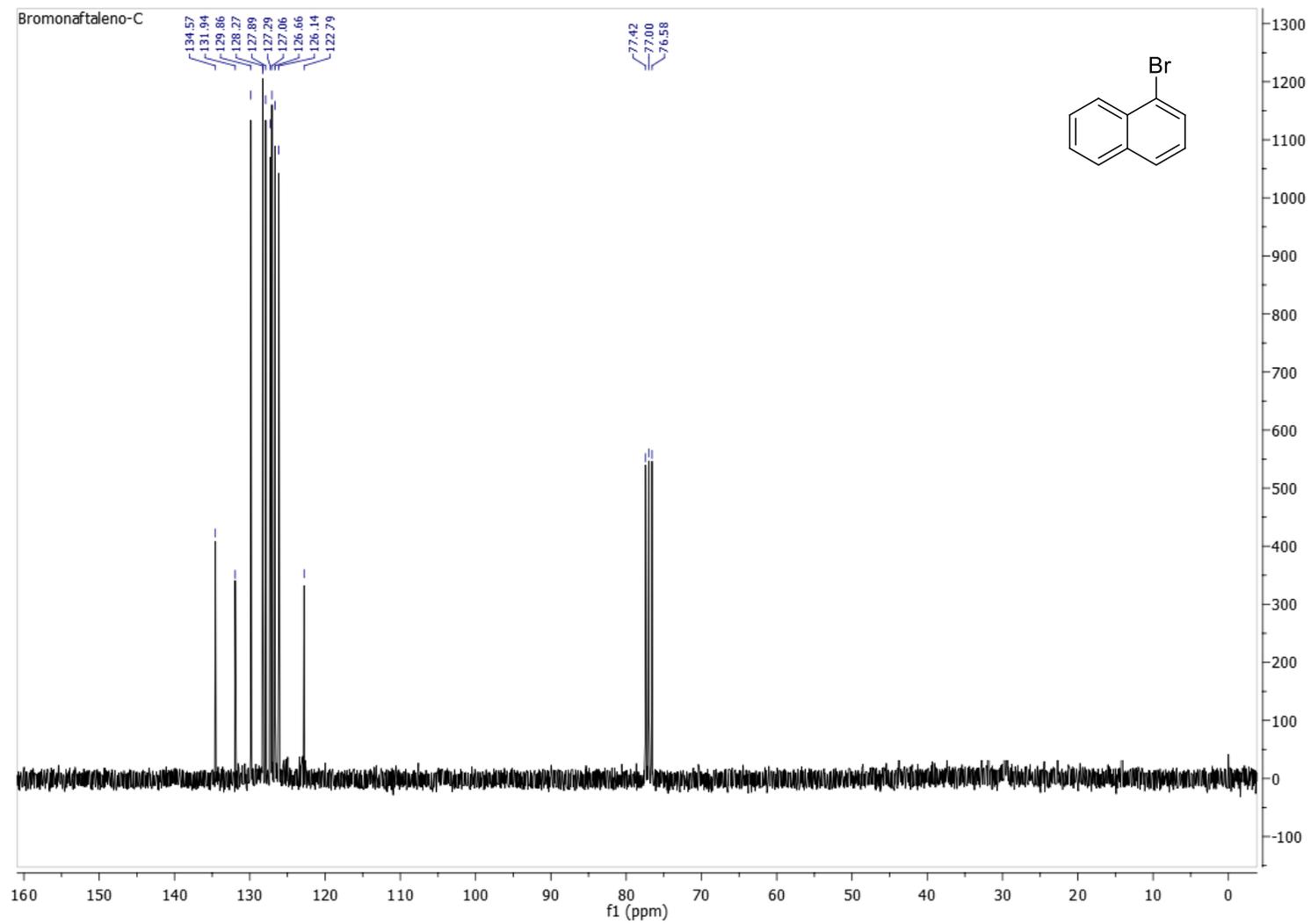
Fonte: Autor

Figura 29 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 1-bromo-2-naftol

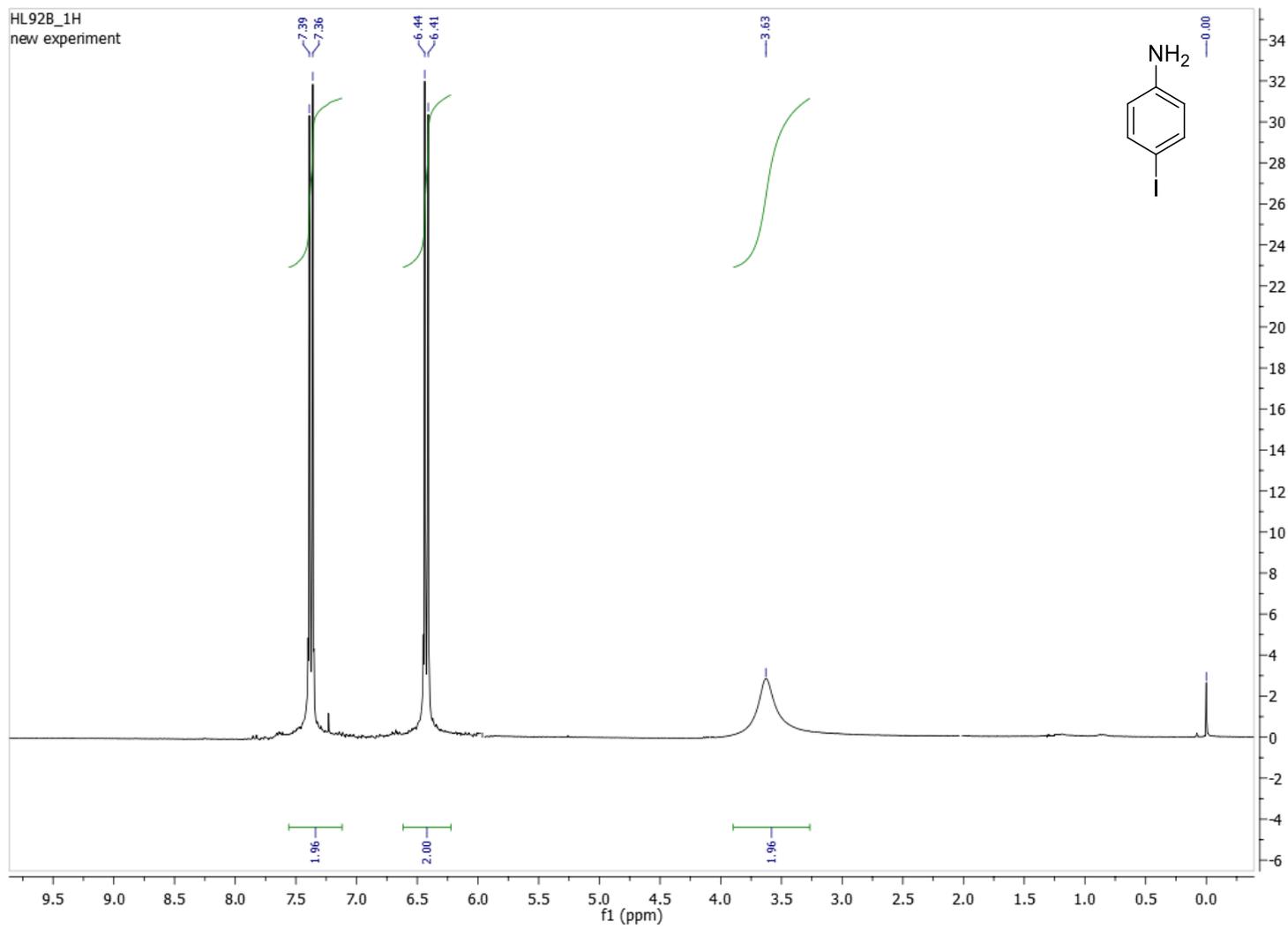
Fonte: Autor

Figura 30 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 1-Bromonaftaleno

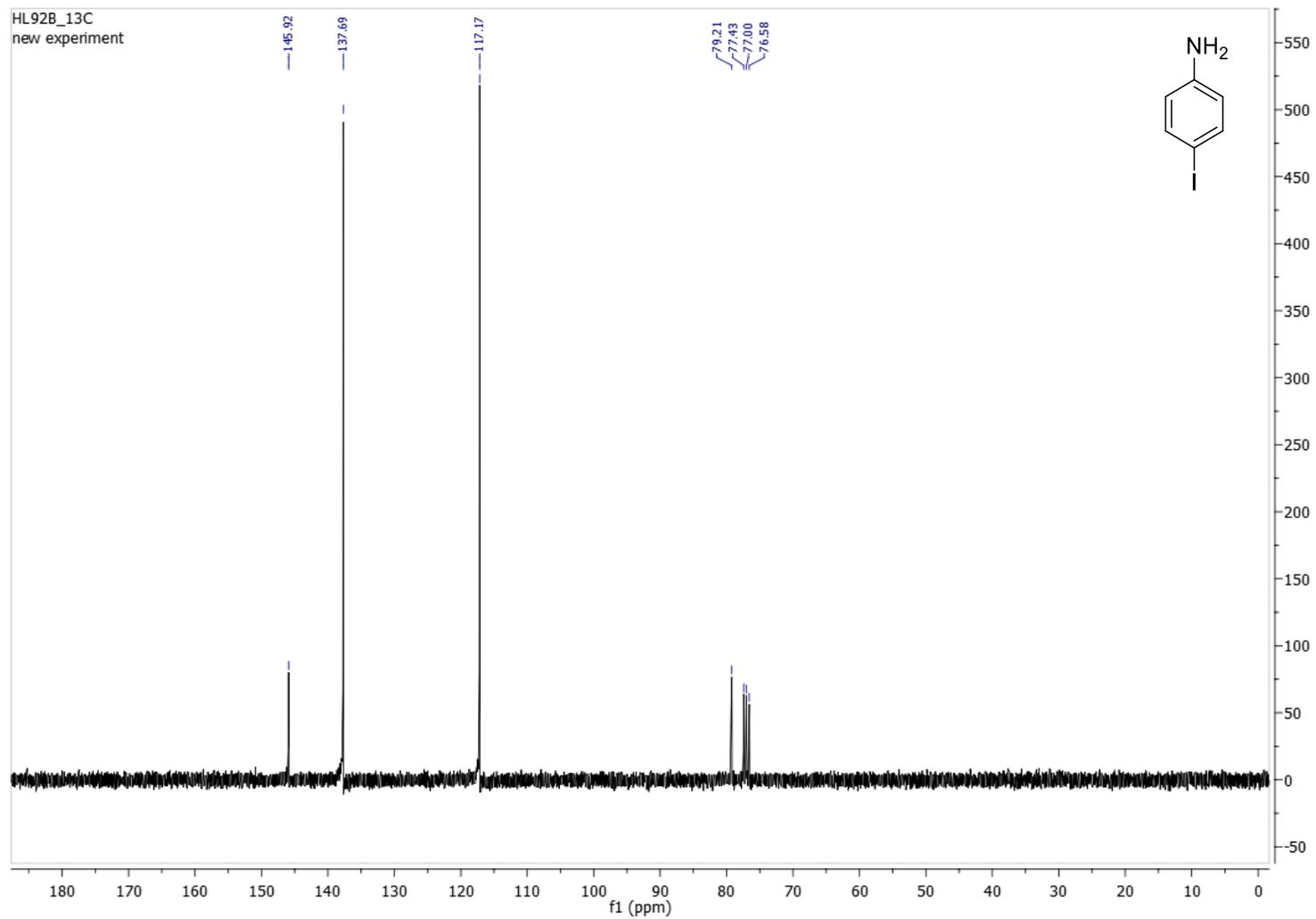
Fonte: Autor

Figura 31 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 1-Bromonaftaleno

Fonte: Autor

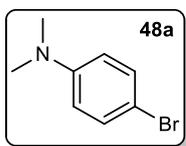
Figura 32 - Espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) do produto 4-iodo-anilina

Fonte: Autor

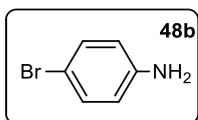
Figura 33 - Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) do produto 4-iodo-anilina

Fonte: Autor

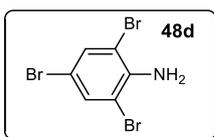
**APÊNDICE B – DADOS ESPECTROSCÓPICOS DOS COMPOSTOS
SINTETIZADOS**

4-bromo-*N,N*-dimetilanilina (CAS Número: 586-77-6)

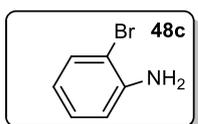
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2.93 (s, 6 H), 6.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): δ 40.58 (2C); 108.48; 114.09 (2C); 131.66 (2C); 149.48. m/z : 201.0 [$\text{M}^+ + 1$]; 199.0 [$\text{M}^+ - 1$]; 186.0; 184.0; 77.0.

4-bromo-anilina (CAS Número: 106-40-1)

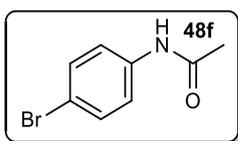
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3.67 (s largo, 2 H), 6.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): δ 110.17; 116.72 (2C); 132.00 (2C); 145.41. m/z : 173.0 [$\text{M}^+ + 1$]; 171.0 [$\text{M}^+ - 1$]; 92.0; 65.0.

2,4,6-tribromoanilina (CAS Número: 147-82-0)

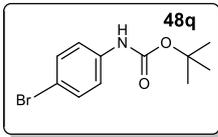
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5.57 (s, 2 H), 7.66 (s, 2 H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): δ 107.39; 108.83 (2C); 134.43 (2C); 143.53. m/z : 334 [$\text{M}^+ + 3$]; 332.0 [$\text{M}^+ + 1$]; 330.0 [$\text{M}^+ - 1$]; 250.0; 65.0.

2-bromo-anilina (CAS Número: 615-36-1)

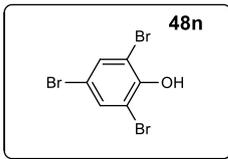
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4.09 (s largo, 2 H), 6.64 (m, 1 H), 6.78 (dd, $J = 8.0$ e 1.5 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H) 7.42 (dd, $J = 8.0$ e 1.4 Hz, ^1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): δ 109.32, 115.75, 119.41, 128.33, 132.57, 144.05. m/z : 173.0 [$\text{M}^+ + 1$]; 171.0 [$\text{M}^+ - 1$]; 92.0; 65.0.

4-bromoacetanilida (CAS Número: 103-88-8)

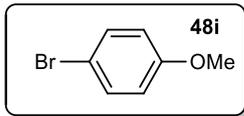
^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.02 (s, 3 H), 7.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.28 (s, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 24.90, 115.40, 121.69 (2C), 129.52, 132.34 (2C), 139.51, 169.28. m/z : 215.0 [$\text{M}^+ + 1$]; 213.0 [$\text{M}^+ - 1$]; 173.0; 171.0; 92.0; 65.0; 43.0. P.F. 166-168°C.

***N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-bromoanilina (CAS Número: 131818-17-2)**

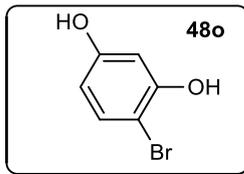
^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.45 (s, 9 H), 7.40 (s, 4 H), 9.48 (s, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, DMSO-*d*6): δ 29.01 (3C), 80.27, 114.42, 120.87, 132.30 (2C), 139.89, 153.55. *m/z*: 273.0 [$\text{M}^+ + 1$]; 271.0 [$\text{M}^+ - 1$]; 217.0; 215.0; 199.0; 171.0; 92.0, 57.0.

2,4,6-tribromofenol (CAS Número:118-79-6)

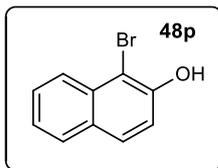
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5.91 (s, 1 H), 7.61 (s, 2 H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): δ 110.42 (2C), 112.66, 134.20 (2C), 148.98. *m/z*: 334 [$\text{M}^+ + 3$]; 332.0 [$\text{M}^{87+} + 1$]; 330.0 [$\text{M}^+ - 1$]; 250.0; 65.0. P.F. 92-95°C.

4-bromoanisol (CAS Número: 104-92-7)

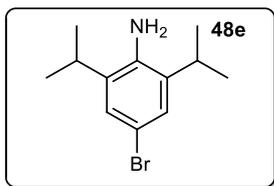
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3.79 (s, 3 H), 6.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): δ 55.42; 112.79; 115.70 (2C); 132.22 (2C); 158.65. *m/z*: 188.0 [$\text{M}^+ + 1$]; 186.0 [$\text{M}^+ - 1$]; 173.0; 171.0; 77.0; 65.0.

4-bromoresorcinol (CAS Número:6626-15-9)

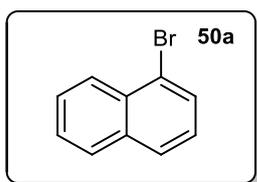
^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6): δ 6.21 (dd, $J = 8.6$ and 2.7 Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 10.03 (s, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, DMSO-*d*6): δ 99.11, 104.58, 109.13, 133.71, 155.57, 158.79.

1-bromo-2-naftol (CAS Número:573-97-7)

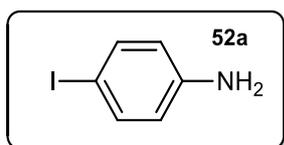
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5.96 (s, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.41 (m, 1 H) 7.58 (m, 1 H), 7.77 (m, 2 H), 8.04 (dd, $J = 8.2$ and 0.7 Hz, 1 H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): δ 106.14, 117.15, 124.15, 125.32, 127.85, 128.22, 129.33, 129.67, 132.27, 150.56. *m/z*: 224.0 [$\text{M}^+ + 1$]; 222.0 [$\text{M}^+ - 1$]; 114.0. P.F 77-79°C

4-bromo-2,6 diisopropilanilina (CAS Número: 80058-84-0)

^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6): δ 1.11 (d, $J = 5.5$ Hz, 12 H), 2.99 (m, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 6.94 (s, 2H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, DMSO-*d*6): δ 23,27 (4C), 27,73 (2C), 108.92, 125.81 (2C), 134.79 (2C), 142.02. m/z : 257 [$\text{M}^+ + 1$]; 255.0 [$\text{M}^+ - 1$]; 243.0; 240.0.

1-bromonaftaleno (CAS Número: 90-11-9)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.79 (m, 3H), 8.23 (dd, $J = 8.3$ e 0.7 Hz, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): δ 122.79, 126.14, 126.66, 127.06, 127.29, 127.89, 128.27, 129.86, 131.94, 134.57. m/z : 208 [$\text{M}^+ + 1$]; 206.0 [$\text{M}^+ - 1$]; 127.0; 63.0.

4-iodo-anilina (CAS Número: 540-37-4)

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3.63 (s largo, 2 H), 6.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3): δ 79.21, 117.17 (2C), 137.69 (2C), 145.92. m/z : 219.0 [$\text{M}^+ + 1$]; 127.0; 92.0; 65.0