

UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Milton de Souza Freitas

**SÍNTESE DE SALICILATO DE FENILA (SALOL) E OUTROS ÉSTERES
FENÍLICOS EMPREGANDO O CATALISADOR $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$**

Diamantina

2018

Milton de Souza Freitas

**SÍNTESE DE SALICILATO DE FENILA (SALOL) E OUTROS ÉSTERES
FENÍLICOS EMPREGANDO O CATALISADOR $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Sandro Luiz Barbosa dos Santos

Diamantina

2018

Elaborado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

F866s Freitas, Milton de Souza
Síntese de salicilato de fenila (SALOL) e outros ésteres fenílicos empregando o catalisador SiO₂-SO₃H / Milton de Souza Freitas, 2018. 81 p. : il.

Orientador: Sandro Luiz Barbosa dos Santos

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2018.

1. Catalisador micro-meso-macroporoso. 2. Esterificação livre de solvente. 3. Ésteres fenílicos. 4. SALOL. I. Santos, Sandro Luiz Barbosa dos. II. Título. III. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

CDD 540

MILTON DE SOUZA FREITAS

Síntese de salicilato de fenila (SALOL) e outros ésteres fenílicos empregando o catalisador SiO₂-SO₃H.

Dissertação apresentada ao
MESTRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS, nível de
MESTRADO como parte dos requisitos
para obtenção do título de MAGISTER
SCIENTIAE EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

Orientador (a): Prof. Dr. Sandro Luiz
Barbosa Dos Santos

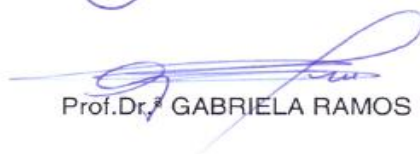
Data da aprovação : 24/09/2018



Prof.Dr. SANDRO LUIZ BARBOSA DOS SANTOS - UFVJM



Prof.Dr. ALVARO DUTRA DE CARVALHO JUNIOR - UFVJM



Prof.Dr. GABRIELA RAMOS HURTADO - UNESP

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter me dado saúde e inteligência para superar todas as dificuldades e adversidades para alcançar os meus objetivos até aqui; superar cada noite mal dormida nos plantões e no dia seguinte sorrir como se nada tivesse ocorrido; superar cada momento que fraquejei e imaginei que chegar ao topo da caminhada seria uma missão impossível; e no fim me proporcionar à reflexão de que apenas o trabalho árduo permite o futuro de glória.

A esta Universidade, o seu corpo docente, direção e administração que tornaram possível chegar até aqui e planejar alçar voos maiores.

Ao Professor Sandro Luiz Barbosa dos Santos por toda sua atenção, dedicação e esforço para que eu pudesse ter confiança e segurança na realização deste trabalho, bem como, por todas as oportunidades enquanto membro da equipe do laboratório LAPROBIO, local onde aprendi o tive o primeiro contato com a pesquisa. Além de professor posso afirmar veementemente que é um grande amigo.

Agradeço de forma especial ao meu pai Milton e à minha mãe Maria das Dores por sempre me estimularem a crescer e mostrar que a caminhada é árdua, mas o sucesso é certo. Apesar de todas as dificuldades me fortaleceram e que para mim são muito importantes.

À minha noiva Luana, por me motivar e dar carinho durante esse trajeto. É a pessoa que no momento mais compreende as dificuldades que enfrentei para chegar até aqui, porém, nunca me deixou desistir.

Agradeço às minhas irmãs Natália e Camila que diretamente ou indiretamente contribuíram para que eu lutasse por um futuro melhor, pois, o primogênito tem que ser um reflexo para os irmãos mais novos.

À minha avó Carmelita que sempre me deu conselhos valiosos e que me permitiu refletir e superar as adversidades ao longo desse período.

Agradeço aos amigos que adquiri nesse período como membro do LAPROBIO, em especial Camila, Pâmela, Hugo, Adeline, e Alessandro, pessoas que contribuíram muito em minha aquisição de conhecimento.

Agradeço aos meus amigos, companheiros de trabalhos e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida.

A todos que direta ou indiretamente fez parte da minha formação acadêmica, o meu muito obrigado!

Antes vale andar descalço do que tropeçar com os sapatos dos outros
(COUTO, M; 1995).

RESUMO

Neste trabalho descrevemos a síntese e o emprego do catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ em reações de esterificação direta do fenol com diferentes ácidos carboxílicos (ácidos fórmico, acético, salicílico, nicotínico, benzoico e oxálico). O catalisador amorfo $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ contém uma pequena área de superfície de $115,0 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ e $1,32 \text{ mmol H}^+\text{/g}$, o qual foi preparado a partir da sulfonação com ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4) da sílica gel (SiO_2). A sílica gel, contendo área superficial de $507 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, foi sintetizada empregando areia fina de construção e carbonato de sódio, em proporções de 1:2 massa/massa. As áreas superficiais da sílica gel e do catalisador foram determinadas pela técnica de Adsorção e dessorção de Nitrogênio, empregando o método de BET, desenvolvido por Stephen Brunauer, Paul Hugh Emmett e Edward Teller - B.E.T. (Brunauer, Emmett, Teller) e o índice de H^+ de $1,32 \text{ mmol de H}^+\text{/g}$ de catalisador foi obtido a partir do emprego da técnica de titulação potenciométrica. O grande número de pesquisas envolvendo a síntese de ésteres fenílicos se dá em razão da baixa reatividade do fenol para o seu emprego direto na reação de esterificação. Observa-se que umas das principais rotas de obtenção dos ésteres fenílicos ocorre através da reação na presença de cloreto de acila que aumenta significativamente a reatividade do meio. Outrossim, também podem ser obtidos sob uma fase líquida, refluxando os reagentes (ácido carboxílico e fenol) na presença de uma pequena quantidade de H_2SO_4 , HCl , POCl_3 concentrados ou ácido sulfônico como catalisador. Durante as reações de esterificação empregando o catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ foram utilizados dois sistemas de aquecimento, irradiação por micro-ondas e manta de aquecimento. As misturas reacionais se deram em 1 mmol de fenol para 1 mmol de ácidos carboxílicos, exceto o ácido oxálico, que por ser um diácido foi necessária a proporção de 2 mmol de fenol para 1 mmol de ácido oxálico. Nas reações empregando manta de aquecimento foram utilizados 10% (m/m em função do fenol) de catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ para as reações com os ácidos fórmico, acético, salicílico, nicotínico e benzoico, sendo que, para o ácido oxálico foi fixada a proporção de 20% (m/m em função do fenol) de catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$. Para as reações empregando irradiação por micro-ondas foram utilizados 14% (m/m em função do fenol) de catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ para as reações com os ácidos fórmico, acético, salicílico, nicotínico e benzoico. Assim como no aquecimento convectivo, foi fixada a proporção de 20% (m/m em função do fenol) de catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ para a reação de esterificação do fenol com ácido oxálico. Os rendimentos obtidos nas reações de esterificação com aquecimento convencional foi da ordem de 60,34% a 94,23%. Quando empregado a irradiação de micro-ondas os rendimentos foram

na ordem de 63,46% a 96,45%, no entanto, os ácidos fórmico e acético não reagiram com o fenol nessa fonte de aquecimento. Os melhores resultados foram observados por aquecimento através de irradiação de micro-ondas, devido a maior interação reagentes/sítios ativos do catalisador promovida pelas mudanças de orientação das moléculas polares e/ou formação de espécies carregadas no estado de transição favorecidas pela irradiação de micro-ondas.

Palavras-chaves: catalisador micro-meso-macroporoso; esterificação livre de solvente; irradiação de micro-ondas; ésteres fenílicos; SALOL.

ABSTRACT

In this work we describe the synthesis and the use of the SiO₂-SO₃H catalyst in direct phenol esterification reactions with different carboxylic acids (formic, acetic, salicylic, nicotinic, benzoic and oxalic acids). The amorphous SiO₂-SO₃H catalyst contains a small surface area of 115.0 m²g⁻¹ and 1.32 mmol H⁺/g which was prepared from the sulfonation with concentrated sulfuric acid (H₂SO₄) of silica gel (SiO₂). The silica gel, containing a surface area of 507 m²g⁻¹, was synthesized using fine construction sand and sodium carbonate, in proportions of 1:2 mass/mass. The surface areas of the silica gel and the catalyst were determined by the Nitrogen Adsorption and Desorption technique using the BET method, developed by Stephen Brunauer, Paul Hugh Emmett and Edward Teller - B.E.T. (Brunauer, Emmett, Teller) and the H⁺ index of 1.32 mmol H⁺/g catalyst was obtained from the potentiometric titration technique. The great number of research involving the synthesis of phenyl esters is due to the low reactivity of the phenol for its direct use in the esterification reaction. It is observed that one of the main routes of obtaining the phenyl esters occurs through the reaction in the presence of acyl chloride which significantly increases the reactivity of the medium. Alternatively, they may also be obtained under a liquid phase, by refluxing the reactants (carboxylic acid and phenol) in the presence of a small amount of concentrated H₂SO₄, HCl, POCl₃ or sulfonic acid as the catalyst. During the esterification reactions employing the SiO₂-SO₃H catalyst, two heating, microwave irradiation and heating mantle systems were used. The reaction mixtures were given in 1 mmol of phenol to 1 mmol of carboxylic acids, except oxalic acid, which, as a diacid, required the ratio of 2 mmol of phenol to 1 mmol of oxalic acid. In the reaction using a heating mantle, 10% (m/m as a function of the phenol) of the SiO₂-SO₃H catalyst was used for reactions with formic, acetic, salicylic, nicotinic and benzoic acids at proportion of 20% (m/m as a function of the phenol) of SiO₂-SO₃H catalyst. For the reactions using microwave irradiation, 14% (m/m as a function of the phenol) of SiO₂-SO₃H catalyst were used for reactions with formic, acetic, salicylic, nicotinic and benzoic acids. As in conventional heating, the ratio of 20% (m/m as a function of the phenol) of the SiO₂-SO₃H catalyst was fixed for the esterification reaction of the phenol with oxalic acid. The yields obtained in the conventional heating esterification reactions were in the order of 60.34% to 94.23%. When microwave irradiation was used the yields were in the range of 63.46% to 96.45%, however, formic and acetic acids did not react with the phenol in that heating source. The best results were observed by heating through microwave irradiation, due to the greater interaction of catalytic reagents/active sites

promoted by changes in orientation of polar molecules and/or formation of charged species in the transition state favored by the irradiation of microwaves.

Keywords: micro-meso-macroporosity catalyst; phenyl esters; solvent free esterification; microwave irradiation; SALOL.

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1. Acetilação convencional de alcoóis empregando anidrido acético.....	24
Equação 2. Esterificação direta fenol empregando o catalisador SiO ₂ -SO ₃ H a partir de diversos ácidos carboxílicos.....	25
Equação 1. Esterificação direta do fenol empregando o catalisador SiO ₂ -SO ₃ H a partir do ácido oxálico.....	25
Equação 4. Rearranjo de ésteres fenílicos na presença de AlCl ₃ e aquecimento.....	26
Equação 5. Relações esquemáticas das reações de fenóis e cloretos de acila, e <i>O</i> -aciloxi benzenos na presença de TfOH.....	27
Equação 6. Síntese estereosseletiva de derivados do éster (<i>E</i>)-(1-propenil) fenila a partir de alquifenóis.....	28
Equação 7. Síntese de alquil-fenil-propionatos.....	28
Equação 8. Síntese de carbonato de difenila.....	29
Equação 9. Síntese de fenol-10-undecenoato.....	30
Equação 10. Síntese de ésteres fenílicos a partir de cloretos de arila.....	31
Equação 11. Síntese de benzoato de fenila a partir de ácido benzóico e triflato difeniliodônio	32
Equação 12. Reação de fenilação de ácidos carboxílicos.....	32
Equação 13. Síntese de ésteres fenílicos catalisadas por SiO ₂ -SO ₃ H.....	52
Equação 14. Reação de esterificação empregando derivados do fenol.....	69

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ésteres fenílicos com potencial atividade inibidores de ClpP.	33
Figura 2. Estrutura química do éster fenílico 4-amino-2-tri-fluorometil-fenila (ATPR).	34
Figura 3. Irradiação de micro-ondas no espectro eletromagnético.....	35
Figura 4. Representação esquemática da água com e sem influência do campo elétrico.....	36
Figura 5. Esquema estrutural da sílica.	43
Figura 6. Perfis do pó de sílica-gel precipitada e do catalisador por difração de raio-X.	48
Figura 7. Espectros de FTIR da sílica-gel e sílica sulfonada.....	49
Figura 8. Imagens de MEV da sílica-gel amorfa.	50
Figura 9. Imagens de MEV da sílica sulfonada.	50
Figura 10. Isotermas de adsorção/dessorção de N ₂ da sílica-gel e do catalisador.	51
Figura 11. Curvas TGA/DTG/DTA da nova sílica-gel e do catalisador em uma atmosfera sintética (25 a 900 °C).	52
Figura 12. Cromatograma do salicilato de fenila	56
Figura 13. Espectro de massas do salicilato de fenila.	56
Figura 14. Estruturas dos fragmentos do salicilato de fenila e as respectivas razões m/z.....	57
Figura 15. Espectro de RMN ¹ H do salicilato de fenila.	57
Figura 16. Espectro de RMN ¹³ C do salicilato de fenila.	59
Figura 17. Cromatograma do nicotinato de fenila.....	60
Figura 18. Espectro de massa do nicotinato de fenila (1,3-nicotinato de fenila).	60
Figura 19. Espectro de massa do 1,4-nicotinato de fenila.	61
Figura 20. Principais fragmentos do nicotinato de fenila.....	61
Figura 21. Espectro de RMN ¹ H do nicotinato de fenila.....	62
Figura 22. Espectro de RMN ¹³ C do nicotinato de fenila.....	64
Figura 23. Espectro de RMN ¹ H do formiato de fenila.	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reação de esterificação do álcool hexan-2-en-1-ol utilizando catalisadores à base de triflatos e anidrido benzoico.	27
Tabela 2. Reação de esterificação do ácido carboxílico com fenol.	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

°C – grau(s) Celsius.

AATR - ácido all-trans retinóico.

ATPR - éster fenílico 4-amino-2-tri-fluorometil-fenila.

Bi(OTf)₃ – triflato de bismuto.

Cat. – catalisador

CCD – cromatografia em camada delgada.

ClpP - protease caseinolítica P.

cm – centímetro(s).

Cu(OTf)₂ – triflato de cobre.

DMC – carbonato de dimetila.

DMF – dimetilformamida.

DMO – carbonato de dimetila.

DPC – carbonato de difenila.

DPO – oxalato de difenila.

DRX – difração de raio-X.

DTA – sigla em inglês para difference thermal analysis; no português – análise térmica diferencial.

DTG – sigla em inglês para derivative thermogravimetry; no português – análise termogravimétrica derivada.

EDS – sigla em inglês para energy dispersive spectrometer; tradução – espectrometria de energia dispersiva.

eqs. – equivalentes

FID – sigla em inglês para flame ionization detector; tradução – detector de ionização de chama.

FTIR – sigla em inglês para Fourier-transform infrared spectroscopy; tradução - espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier.

g – grama(s).

h – hora(s).

In(OTf)₃ – triflato de índio.

IR – sigla em inglês para infrared – tradução – infravermelho.

LPA - leucemia promielocítica aguda.

m – metro(s).

MEV – microscopia eletrônica de varredura.

MLC – sigla em inglês para myosin light chain; tradução – cadeia leve da miosina.

MLCK – sigla em inglês para myosin light chain kinase; tradução - cinases de cadeia leve de miosina.

MW – sigla em inglês para microwave; tradução – micro-ondas.

nm – nanômetro.

PPM – partes por milhão.

RARs – sigla em inglês para endogenous retinoic acid receptor; tradução – receptor endógeno do ácido retinóico.

Rf – sigla em inglês para radio frequency – tradução – frequência de rádio.

RMN – ressonância magnética nuclear.

RXR_s – sigla em inglês para retinoid X receptors; tradução – receptores retinóides X.

SALOL – salicilato de fenila.

Sc(OTf)₃ – triflato de escândio.

TfOH – ácido trifluormetanossulfônico.

TGA – sigla em inglês para thermogravimetry analysis; tradução – análise termogravimétrica.

THF – tetraidrofurano.

Yb(OTf)₃ – triflato de itérbio.

μm – micrometro(s).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	23
2	REVISÃO DE LITERATURA	26
2.1	Diferentes rotas sintéticas para a obtenção de ésteres fenílicos	26
2.2	Ésteres fenílicos e as suas aplicações	33
2.3	Irradiação de micro-ondas	34
2.4	Salicinato de fenila, “salol”	38
2.5	Reação de esterificação	39
2.6	Catálise química em fase heterogênea.....	40
2.7	Sílica gel	42
3	OBJETIVOS.....	44
3.1	Objetivo principal	44
3.2	Objetivos específicos.....	44
4	METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	45
4.1	Matérias-primas e produtos químicos	45
4.2	Preparação da gel-sílica e da sílica sulfonada (SiO ₂ -SO ₃ H)	45
4.3	Síntese de ésteres fenílicos	46
4.4	Reação utilizando uma manta de aquecimento	47
4.5	Irradiação por micro-ondas.....	47
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	47
5.1	Caracterização da sílica gel e do catalisador SiO ₂ -SO ₃ H.....	48
5.2	Rendimentos obtidos a partir da esterificação dos ácidos carboxílicos	52
5.3	Reação de esterificação	54
5.3.1	Caracterização do SALOL	55
5.4	Reutilização do catalisador SiO ₂ -SO ₃ H	66
6	CONCLUSÃO.....	66

ATIVIDADES FUTURAS	69
REFERÊNCIAS.....	71
ANEXOS	80

1 INTRODUÇÃO

Os ésteres são compostos orgânicos empregados na síntese de fármacos (AZEVEDO *et al.*, 2006; BOURJOT, 2012; THEODOSIS-NOBELOS *et al.*, 2015), plásticos (CHANG *et al.*, 2015), polímeros (MATSUSHITA *et al.*, 2004; TRUONG; DOVE, 2013), solventes (ZHANG *et al.*, 2014), inseticidas (ROKADE; MALI, 2014; CHEDGY *et al.*, 2015) e na composição de alimentos (SAMARAS *et al.*, 2016), por exemplo.

A sílica pode ser funcionalizada com grupos sulfônicos de várias maneiras, o método mais simples é a mistura direta de sílica e ácido sulfúrico com um gral e pistilo. Tal mistura foi usada por Chávez *et al.* para catalisar a proteção e desproteção de alcoóis (CHÁVEZ; GODINEZ, 1992). Métodos mais elaborados têm sido reportados, incluindo a reação da sílica com ácido clorossulfônico. As sílicas sulfonadas têm sido usadas como substitutos reativos ambientalmente corretos para catálises à base de ácido sulfúrico e ácido toluenossulfônico, incluindo reações de esterificação (YE *et al.*, 2014) como recentemente revisado por Zolfigol (SALEHI *et al.*, 2006; ZOLFIGOL *et al.*, 2013).

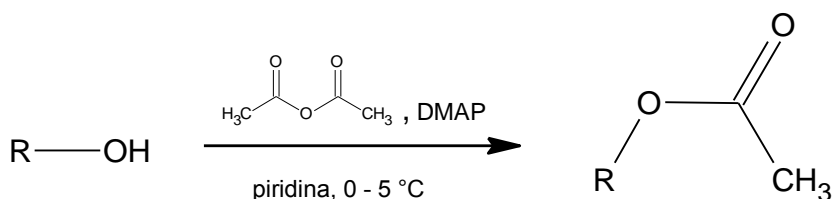
Durante nossos estudos anteriores promovidos por irradiação de micro-ondas (BARBOSA *et al.*, 2006), percebemos que ácidos metálicos de Lewis como $ZnCl_2$ ou $FeSO_4$, quando suportados em sílica, foram excelentes catalisadores para outras reações de esterificação de difícil promoção. No entanto, esses catalisadores não foram capazes de catalisar reações de alcoóis aromáticos, tal como álcool benzílico. Nosso grupo de pesquisa desenvolveu um eficiente catalisador heterogêneo de sílica mesoporosa, SiO_2-SO_3H , feito a partir de areia de construção e sulfonada com ácido sulfúrico, cujas características, além de propriedades ácidas, incluem pequena área superficial ($115\text{ m}^2\text{g}^{-1}$), e uma elevada estabilidade térmica para aplicações catalíticas. O SiO_2-SO_3H se mostrou um poderoso catalisador para a produção direta de benzoato de benzila a partir de álcool benzílico e ácido benzóico usando irradiação de microondas (BARBOSA *et al.*, 2015,2018), que nos levou a aplicar esse processo para a síntese de ésteres fenílicos.

É importante enfatizar que, quando a esterificação é realizada usando catalisador ácido mineral (H_2SO_4 (BARBERIO *et al.*, 2010), H_3PO_4 (JANSRI *et al.*, 2007), HCl (BARRY; BORER, 2000)), um excesso de álcool deve ser usado por causa da reversibilidade da reação, e um solvente orgânico deve ser usado para remover a água formada. Esses fatos levam a problemas ambientais porque os ácidos minerais e os solventes orgânicos devem ser

removidos durante o processamento. O processo de esterificação usando sílica modificada pode ser realizado sem solvente, e elas são irreversíveis, porque os grupos silanóis presentes no catalisador sólido adsorvem a água produzida. O desnecessário uso de diferentes solventes orgânicos e a abolição do uso de excesso de ácido ou álcool são o bônus adicional dessa reação irreversível.

Outra observação importante sobre os ésteres deve ser feita, por exemplo, a acetilação de alcoóis levando a formação de acetatos é o maior procedimento sintético para a proteção de alcoóis e fenóis, no entanto, o ácido acético raramente é o doador de acilas e as reações requerem anidrido acético ou cloreto de acila (KUMAR *et al.*, 2014). A equação 1 apresenta a equação esquemática da reação proposta por Kumar *et al.* para a acilação de alcoóis, empregando anidrido acético e 4-(dimetil amino)-piridina (DMAP).

Equação 1. Acetilação convencional de alcoóis empregando anidrido acético.



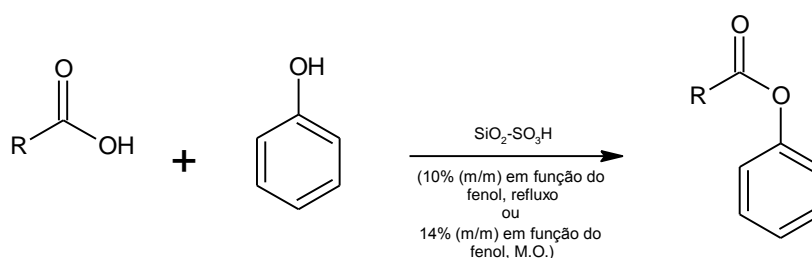
Fonte: Kumar *et al.* (2014).

Devido a sua importância, um largo número de diferentes métodos de acetilação está disponível (KUMAR *et al.*, 2014; LUGEMWA *et al.*, 2013), mas a grande maioria sofre com produtos secundários, condições severas de reação, o uso de promotores tóxicos e tempos de reações na ordem de dias (KUMAR *et al.*, 2014). Além do mais, alcoóis que são pobres nucleófilos, além de requererem prolongados tempos de acetilação, eles também precisam de ativadores anidros (PRAJAPTI *et al.*, 2014). No entanto, em nosso trabalho obtivemos o acetato de fenila por esterificação direta do fenol empregando o catalisador SiO₂-SO₃H, obtendo elevado rendimento, sem a obtenção de coprodutos indesejáveis.

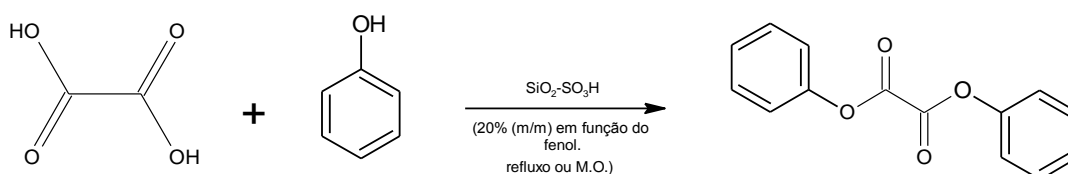
No presente estudo foram produzidos os ésteres fenílicos de ácidos alifáticos (fórmico e acético), de ácidos aromáticos (nicotínicos e salicílicos) (equação 2), como também, o diéster de ácido oxálico (equação 3). Os ácidos aromáticos foram empregados para

a produção de nicotinato de fenila e salicilato de fenila (SALOL), respectivamente (RODRIGUEZ *et al.*, 1998; SNEADER, 2010; IQBAL; CHAUDHARY, 2008). O diéster de ácido oxálico pode ser interessante em síntese orgânica para reações de alquilação (COLBY *et al.*, 2009).

Equação 2. Esterificação direta fenol empregando o catalisador SiO₂-SO₃H a partir de diversos ácidos carboxílicos.



Equação 3. Esterificação direta do fenol empregando o catalisador SiO₂-SO₃H a partir do ácido oxálico.



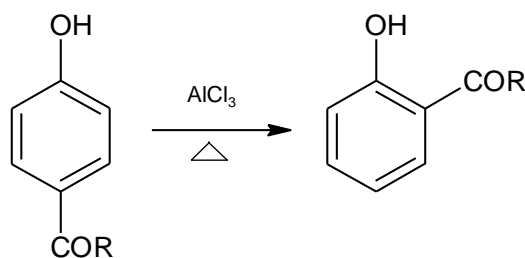
Recentemente foi reportada a síntese de oxalato de difenila ((PhOCO)₂) por transesterificação de ésteres dimetílico (WANG *et al.*, 2004) ou do dietílico (BIRADAR *et al.*, 2005) de ácido oxálico com fenol, usando catalisadores de óxido de metal de transição suportado em sílica. Nestes trabalhos, os autores aplicaram esse precursor para a síntese de carbonato de difenila, que pode ser usado em reações transesterificação com bisfenol-A para a produção de vários importantes policarbonatos de fenila que geralmente exigem o emprego de fosfogênios venenosos, (COCl₂), em sua preparação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diferentes rotas sintéticas para a obtenção de ésteres fenílicos

Isômeros de ésteres fenílicos podem ser obtidos a partir tratamento de ésteres fenílicos de ácidos alifáticos com cloreto de alumínio (AlCl_3) à temperatura ambiente, originando as *p*-hidroxil-aril-cetonas, sendo a cinética favorável, pois, não há qualquer outro substituinte no anel. As altas temperaturas, por outro lado, promovem a formação de *o*-hidroxil-aril-cetonas, uma vez que as *p*-hidroxil-aril-cetonas se rearranjam na presença de cloreto de alumínio e aquecimento, equação 4. O AlCl_3 é um ácido de Lewis e além de catalisar o rearranjo de ésteres fenílicos pode também ser empregado na composição de sistemas superácidos.

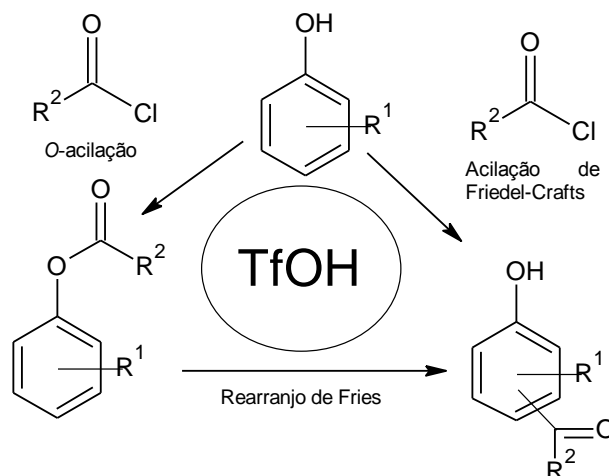
Equação 4. Rearranjo de ésteres fenílicos na presença de cloreto de alumínio (AlCl_3) e aquecimento.



Fonte: Martin (1992).

Sistemas de superácidos que podem ser formados pela mistura de ácidos de Lewis e Brønsted têm sido objeto de muitas pesquisas acadêmicas e industriais (OLAH *et al*, 1985). O ácido trifluorometanossulfônico (TfOH) pode ser considerado um superácido, sendo empregado como um catalisador de Brønsted em reações de Friedel-Crafts, conforme relatou Murashige *et al*. (2011), equação 5.

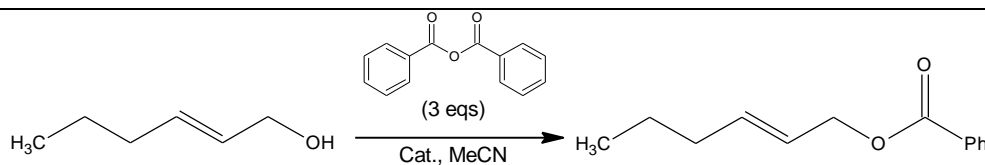
Equação 5. Relações esquemáticas das reações de fenóis e cloretos de acila, e *O*-aciloxi benzenos na presença de ácido trifluorometanossulfônico (TfOH).



Fonte: Murashige *et al.* (2011).

Em seu trabalho Dumeunier e Markó (2004) apresentaram que a conversão do álcool em benzoato prosseguiu em geral com rendimentos modestos a bons, dependendo da natureza do metal utilizado como catalisador. O triflato de itérbio provou ser o melhor catalisador, proporcionando conversão completa ao produto desejado após 25 h. Em forte contraste, o triflato de cobre mal catalisou a reação de acilação, fornecendo apenas 3% de rendimento após 25 h. Escândio, índio e triflato de bismuto apresentaram comportamento intermediário, sendo o escândio o mais reativo dos três complexos, conforme a tabela 1.

Tabela 1. Reação de esterificação do álcool hexan-2-en-1-ol utilizando catalisadores à base de triflatos e anidrido benzoico.

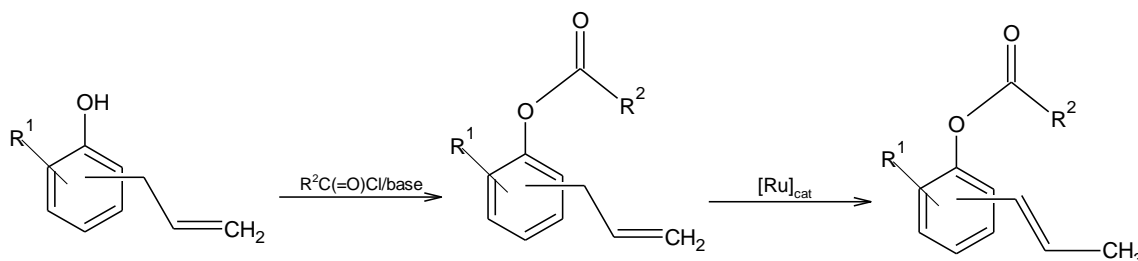


Cat. (5%)	Conversão (%) / h			
	0,67	2,5	7	25 (h)
Yb(OTf) ₃	4	19	51	99
Bi(OTf) ₃	8	12	17	40
In(OTf) ₃	5	15	24	34
Sc(OTf) ₃	38	46	51	63
Cu(OTf) ₂	0	0	Traços	3

Fonte: Dumeunier; Markó, (2004). Adaptado.

Um procedimento geral e eficiente foi desenvolvido para a síntese estereosseletiva de derivados do éster (*E*)-(1-propenil) fenila a partir de alquilfenóis. O processo envolve uma sequência de duas etapas, consistindo na acilação inicial dos alquilfenóis com um cloreto de ácido, seguido por isomerização catalítica de C=C no éster alquilfenol resultante. As reações ocorreram com altos rendimentos (68 a 93%) e tempos curtos (4 às 9h) com completa (*E*) seletividade. A equação 6 apresenta o esquema geral da síntese desses ésteres fenílicos.

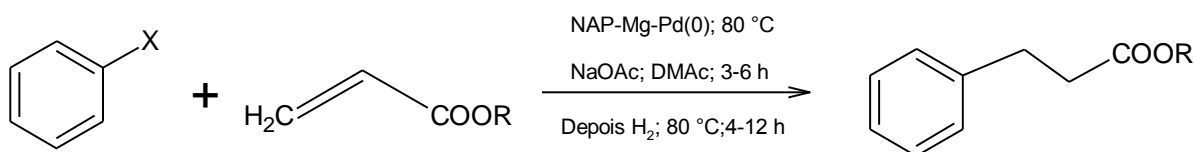
Equação 6. Síntese estereosseletiva de derivados do éster (*E*)-(1-propenil) fenila a partir de alquilfenóis.



Fonte: Díaz *et al.*, (2012).

Kantam *et al.* (2008) desenvolveram um método eficiente para sintetizar dibenzil e ésteres alquil-fenil-propionatos que são importantes industrialmente. A síntese se deu através de uma sequência de acoplamentos de Heck seguido por hidrogenação da ligação dupla da alcenila. Ambos os passos são catalisados eficientemente pelo catalisador paládio (0) estabilizado por MgO nanocristalino isento de ligantes. Os alquil-fenil-propionatos são compostos úteis em fragâncias e na indústria de química (CLIMENT *et al.*, 2007). A reação do alquil-fenil-propionatos é demonstrada na equação 7.

Equação 7. Síntese de alquil-fenil-propionatos



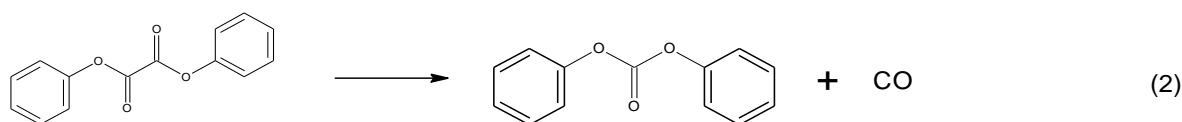
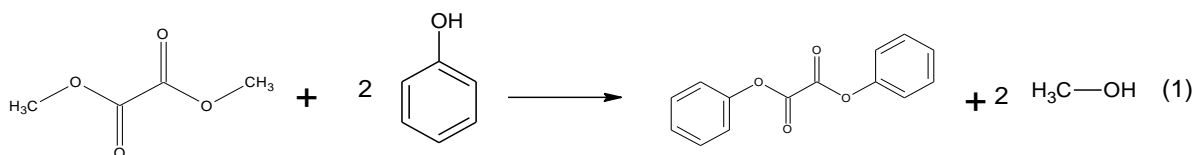
Fonte: Climent *et al.*, (2007).

Kreye e Meier (2015) sintetizaram ésteres fenílicos com rendimentos moderados a elevados por reação de ácidos carboxílicos alifáticos e aromáticos com um equivalente de carbonato de difenila na presença de quantidades catalíticas de bases de aminas terciárias, tais como, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD) e 4 (dimetil amino) piridina (DMAP), livre de contaminantes e a temperaturas elevadas (> 100 °C),

O carbonato de difenila (DPC) é um reagente sustentável e ambientalmente benigno, usado principalmente como substituto do fosgênio para a síntese de policarbonatos (OMAE, 2006; FUKUOKA *et al.*, 2010; FUKUOKA *et al.*, 2015).

Vários procedimentos ambientalmente sustentáveis para a síntese de DPC são relatados (ONO, 1997; KIM *et al.*, 2004; GONG; MA; WANG, 2007; ANDRAOS, 2011), incluindo a carbonilação oxidativa do fenol na presença de catalisadores de paládio (YASUDA *et al.*, 2003, 2005; XUE *et al.*, 2005; FAN *et al.*, 2007; MURAYAMA *et al.*, 2011; KANEGA *et al.*, 2013); e a transesterificação do carbonato de dimetila (DMC) com fenol utilizando diversos catalisadores (NIU *et al.*, 2007; HAUBROCK *et al.*, 2008; LUO *et al.*, 2008). Liu *et al.* (2007) citou em seu trabalho que a transesterificação do oxalato de dimetila (DMO) com fenol para preparar o oxalato de difenila (DPO), seguida pela descarbonilação do DPO produz o DPC, como mostrado nas equação 8.

Equação 8. Síntese de carbonato de difenila.

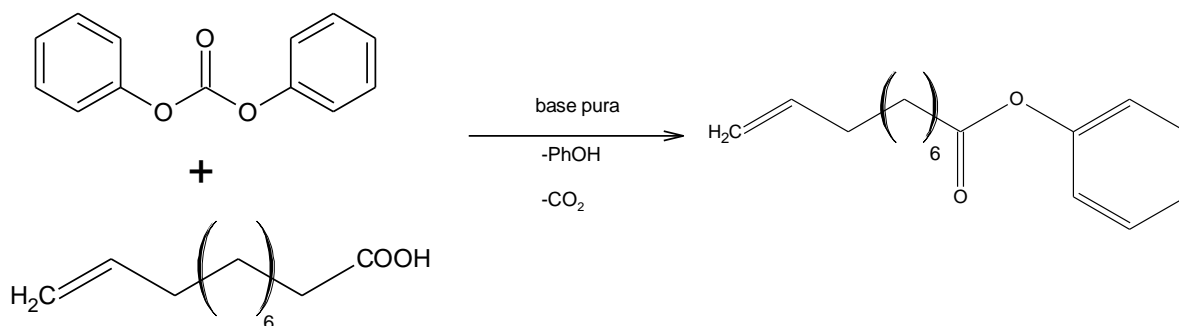


Fonte: LIU *et al.*, (2007).

Kreye e Meier (2015) relataram um procedimento catalítico para obter ésteres fenílicos de diferentes ácidos carboxílicos. Bases de aminas terciárias com elevados índices de pureza foram usadas como catalisadores, o que oferece vantagens significativas para

procedimentos similares. Eles sintetizaram o fenol-10-undecenoato por reação do ácido 10-undecenóico com DPC, conforme a equação 9.

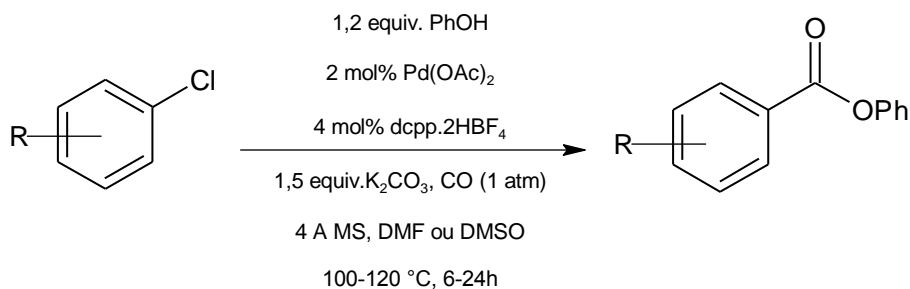
Equação 9. Síntese de fenol-10-undecenoato.



Fonte: Kreye e Meier, (2015).

Um método de preparação de ésteres de fenila a partir de cloretos de alquila via carbonilação catalisada por paládio foi descrito por Watson *et al.* (2008) usando pressão atmosférica de monóxido de carbono. Ésteres fenílicos se mostraram como sendo agentes de acilação úteis, fornecendo bibliotecas de derivados de carbonila, incluindo alquila, alila e tioésteres, sob condições muito brandas. A preparação direta de ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos é também demonstrada, proporcionando o primeiro método para a preparação de ésteres metílicos e etílicos a partir de cloretos de alquila sem reatores pressurizados. Eles relataram condições otimizadas para a produção de numerosos ésteres fenílicos via carbonilação de cloretos de arila. Estes compostos podem ser prontamente isolados e subsequentemente submetidos a reação com numerosos nucleófilos para produzir amidas, ésteres e tioésteres com substituição variável em bons a excelentes rendimentos sob condições moderadas. A partir de seus estudos propuseram o mecanismo da reação de síntese de ésteres fenílicos, conforme a equação 10. Os rendimentos dos ésteres fenílicos sintetizados apresentaram entre 57 a 91 %.

Equação 10. Síntese de ésteres fenílicos a partir de cloretos de arila.



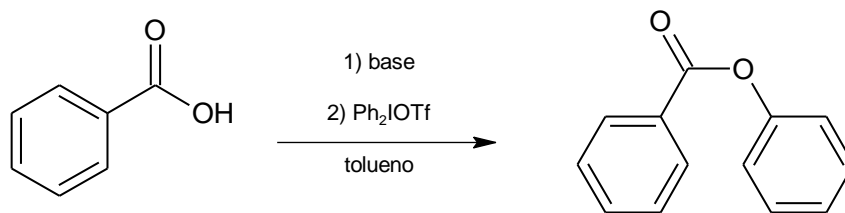
Fonte: Watson *et al.* (2008).

Os ésteres arílicos são subunidades predominantes em produtos farmacêuticos, agroquímicos e polímeros, bem como em compostos que ocorrem naturalmente e em blocos de construção para a síntese orgânica. Apesar do grande número de métodos sintéticos disponíveis para esta classe de compostos, os ésteres de arílicos apresentam impedimento estérico e são difíceis de se obter (OTERA, 1993; OTERA; NISHIKIDO, 2009; VORBRUEGGEN, 2008).

A eficiente esterificação de ácidos carboxílicos com fenóis requer a ativação do(s) substrato(s) e remoção de 1 equivalente de água do meio reacional (AELONY , 1955; OFFENHAUER, 1964; ISHIHARA *et al.*, 2000; ISHIHARA, 2009). Essas duas questões podem ser abordadas utilizando haletos ou anidridos ácidos, mas esses reagentes limitam a tolerância do grupo funcional e geralmente requerem preparação separada (SARVARI; SHARGHI, 2005; CHAKRABORTI; SHIVANI, 2006).

PETERSEN *et al.* (2011) otimizaram um modelo de síntese de benzoato de fenila usando ácido benzóico e triflato difeniliodônio (Ph₂IOTf) como substratos. Uma triagem inicial de solventes com várias bases revelou que a conversão para benzoato de fenila foi muito maior em tolueno do que em THF, acetonitrila ou DMF. A figura 11 apresenta o modelo proposto pelos pesquisadores.

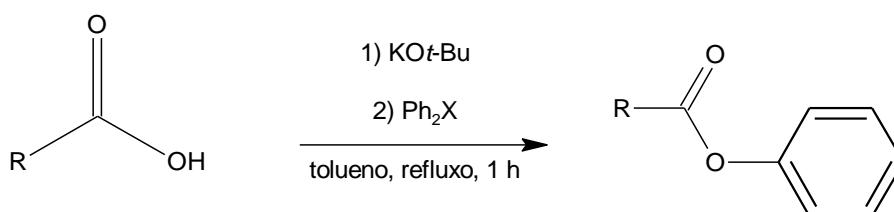
Equação 11. Síntese de benzoato de fenila a partir de ácido benzoico e triflato difeniliodônio.



Fonte: Petersen *et al.* (2011).

Ainda, exploraram a fenilação de ácidos carboxílicos com triflato de difeniliodônio e tetrafluoroborato. Como esperado por eles, a nucleofilicidade do ácido carboxílico influenciou o resultado da reação, e 2,4-dimetoxibenzoato foi fenilado em melhor rendimento do que o 4-nitrobenzoato. Por outro lado, a carga estérica do ácido carboxílico não afeta fortemente a reação e apresentou um rendimento de 90%. (PETERSEN *et al.*, 2011). A fenilação de ácidos carboxílicos é apresentada na figura 12, sendo utilizada a base tert-butóxido de potássio (KO^t-Bu).

Equação 12. Reação de fenilação de ácidos carboxílicos.



Fonte: Petersen *et al.* (2011).

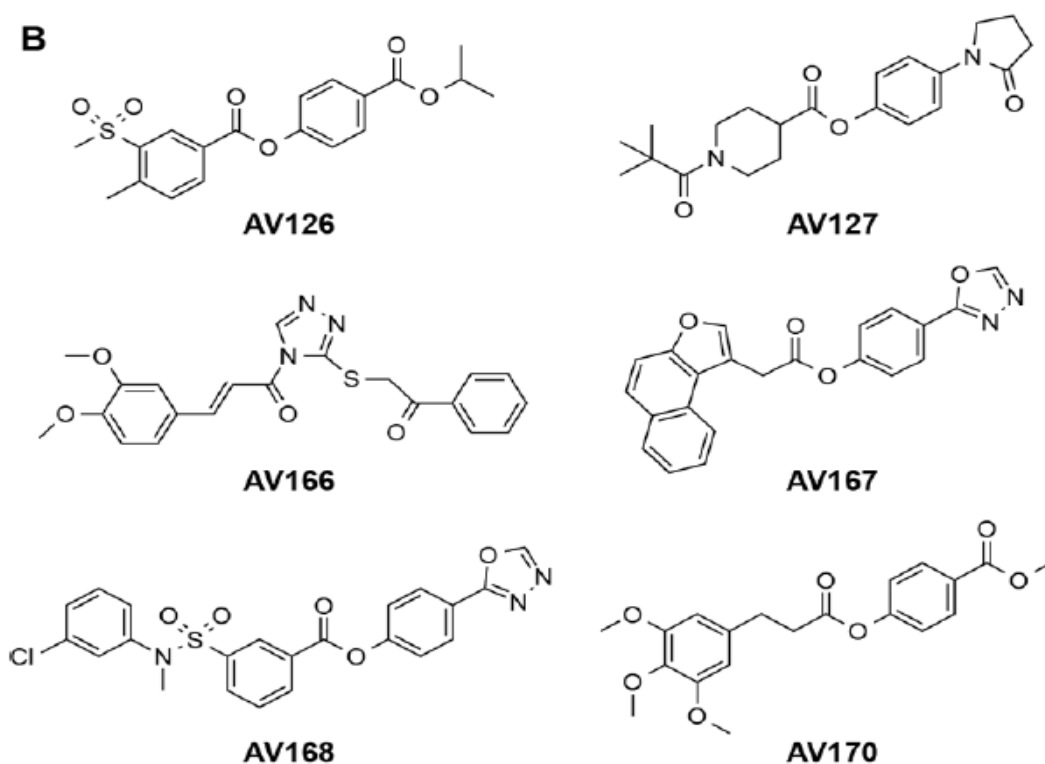
O grande número de pesquisas envolvendo a síntese de ésteres fenílicos se dá em razão da baixa reatividade do fenol para o seu emprego direto na reação de ésterificação. Observa-se que umas das principais rotas de obtenção dos ésteres fenílicos ocorre através da reação na presença de cloreto de acila, o que aumenta significativamente a reatividade do meio. Dessa forma, diante da dificuldade da utilização do fenol como reagente direto, os pesquisadores vêm buscando desenvolver catalisadores heterogêneo capazes de facilitar a

esterificação de fenóis, bem como, obter elevados rendimentos e em tempos relativamente acessíveis.

2.2 Ésteres fenílicos e as suas aplicações

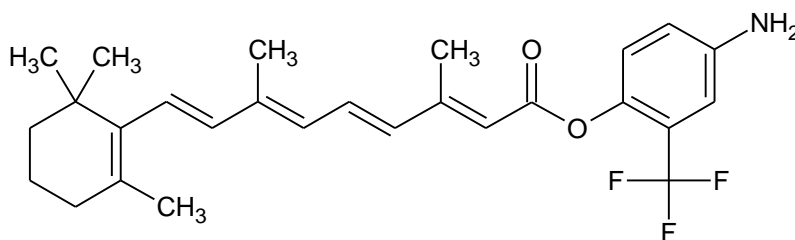
Os ésteres são compostos orgânicos que apresentam ampla gama de aplicações em nosso cotidiano. Hackl *et al.* (2015) descobriu que os ésteres fenílicos são potentes inibidores da protease caseinolítica P (ClpP) e se revelaram um interruptor estereogênico para a desoligomerização. Uma seleção aleatória de mais de 137.000 compostos foi usada para identificar seis ésteres fenílicos como inibidores potentes de ClpP que eram seletivos para ClpP bacteriano, mas não humano. A potência dos ésteres fenílicos excedeu largamente a das beta-lactonas nos ensaios de inibição da peptidase e protease da ClpP e demonstrou uma seletividade alvo única nas células vivas de *S. aureus*. As moléculas AV126, AV127, AV166, AV167, AV168 e AV170 foram aquelas com maior atividade inibitória, sendo as estruturas desses ésteres apresentadas na figura 1.

Figura 1. Ésteres fenílicos com potencial atividade inibidores de ClpP.



Pode-se ainda citar a aplicação de ésteres como ativos biológicos. O ácido trans retinóico (AATR) é um metabolismo ativo da retina, que pode inibir a proliferação e migração das células cancerosas (CHEN *et al.*, 2012). Além disso, poderia induzir a diferenciação de células tumorais (WATTERS *et al.*, 2013). Originalmente, o AATR era considerado como um indutor eficaz para atingir remissão completa na leucemia promielocítica aguda (LPA) (HUANG *et al.*, 1988). Vários tumores, por exemplo, o hepatoma humano, o câncer de mama e o câncer de pulmão podem ser inibidos pelo AATR, que foi descoberto recentemente (LIN *et al.*, 2005). No entanto, sua baixa solubilidade e toxicidade limitam seu uso clínico. Diante da necessidade de se obter derivados de AATR que apresentasse a mesma atividade, no entanto, sem os efeitos adversos da substância original. WANG *et al.* (2013a) investigaram a atividade do éster fenílico 4-amino-2-tri-fluorometil-fenila (ATPR) (figura 2).

Figura 2. Estrutura química do éster fenílico 4-amino-2-tri-fluorometil-fenila (ATPR).



Fonte: Wang *et al.*, (2013b).

O ATPR pode bloquear a migração de células A549. A taxa de migração relativa do grupo ML-7 diminuiu significativamente em comparação com o grupo controle. Além disso, o ATPR diminuiu a expressão de proteínas relacionadas à migração, MLCK e fosforilação de MLC e P38. O ATPR também pode influenciar a expressão de RARs ou RXRs (WANG *et al.*, 2013).

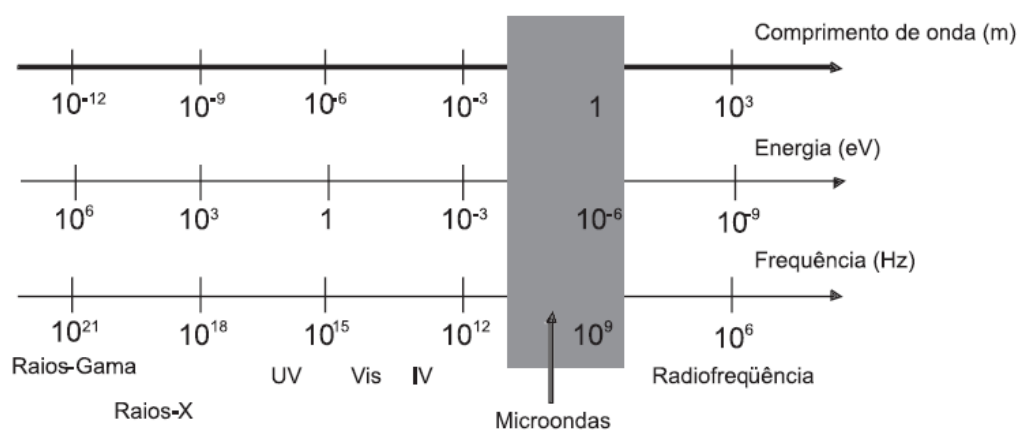
2.3 Irradiação de micro-ondas

Em 1986, Gedye *et al.* (1986) e Giguere *et al.* (1986) desencadearam o início da aplicação bem-sucedida da irradiação de micro-ondas na síntese orgânica, em particular, na química em geral (PERREUX *et al.*, 2012). O impacto e a gama de aplicações de micro-ondas

na química aumentaram ao longo dos anos com o crescimento do número de artigos publicados ao longo dos anos.

A região de radiação eletromagnética, microondas (0,3 GHz-300 GHz), situa-se entre frequências de ondas de rádio (Rf) e infravermelho (IR) com comprimentos de onda relativamente grandes (1 mm^{-1}). A figura 3 mostra a região da irradiação de micro-ondas no espectro eletromagnético (BUFFLER, 1993).

Figura 3. Irradiação de micro-ondas no espectro eletromagnético.



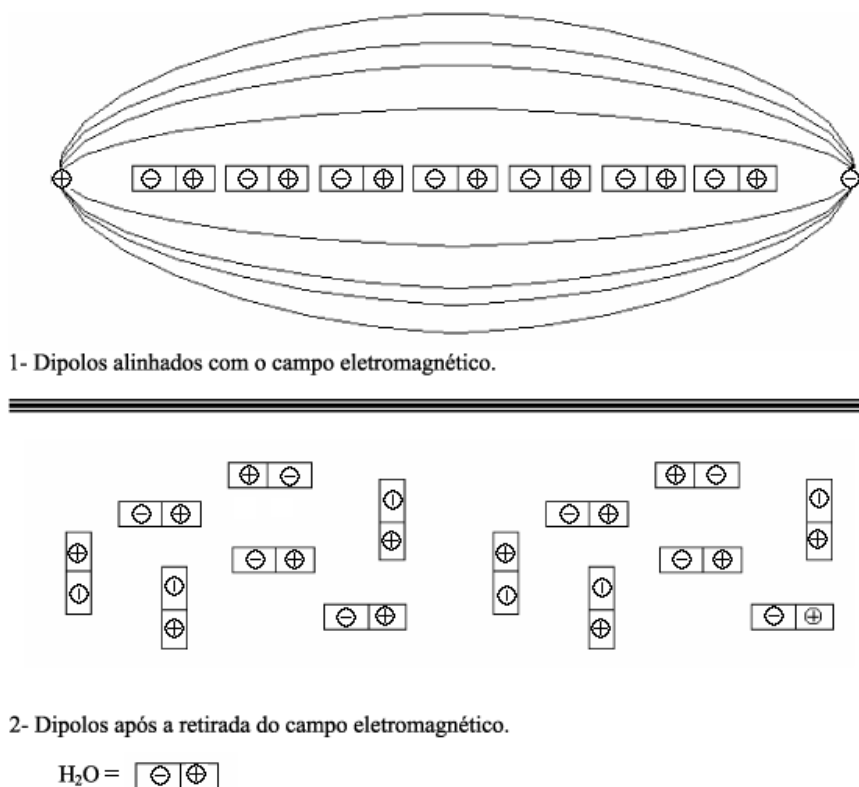
Fonte: De Souza; Miranda, (2011).

As microondas, radiação não ionizante, são uma forma de energia que se manifesta como calor através da sua interação com o meio ou materiais em que podem ser refletidas (metais), absorvidas (diminuindo a energia de microondas disponível e aquecendo rapidamente a amostra) ou transmitidas (bons isoladores que não aquecem). Essa fonte de energia não convencional de micro-ondas (MW) tem sido usada para aquecer materiais alimentícios por quase 50 anos (BUFFLER, 1993) e agora está sendo utilizada para uma variedade de aplicações químicas, incluindo síntese orgânica (VARMA, 2000; DALLINGER; KAPPE, 2009; DALLINGER; KAPPE, 2007) em que as reações químicas são aceleradas devido à absorção seletiva de radiação MW por moléculas polares.

O aquecimento por microondas é fundamentalmente diferente do aquecimento convencional, uma vez que é derivado da interação da radiação eletromagnética com a matéria que leva a um acoplamento energético no nível molecular. Além disso, é seletiva e altamente dependente das propriedades do material, uma vez que somente os compostos

polares adsorvem eficientemente as microondas e têm a capacidade de transformar a radiação eletromagnética em calor; e é volumétrico sendo todo o volume da amostra aquecida. Pelo contrário, o aquecimento convencional é um modo não selectivo de aquecimento que é introduzido a partir da superfície e transmitido por condução e convecção para o interior da amostra e, conseqüentemente, é fortemente dependente de uma agitação eficiente para facilitar a distribuição de calor (DÍAZ-ORTIZ, *et al.*, 2018). O aquecimento promovido pela irradiação de micro-ondas pode ser obtido basicamente por dois mecanismos: polarização dipolar e condução iônica. Desta maneira, quando uma reação é irradiada com micro-ondas, os dipolos ou íons presentes na mistura reacional alinham-se ao campo elétrico aplicado. Como o campo elétrico oscila, os dipolos ou íons tendem a se realinhar ao campo elétrico oscilante e neste processo perdem energia sob a forma de calor, devido aos choques moleculares e perdas dielétricas (DE SOUZA; MIRANDA, 2011). A figura 4 apresenta uma representação esquemática da água com e sem influência do campo elétrico.

Figura 4. Representação esquemática da água com e sem influência do campo elétrico.



A habilidade das moléculas em um líquido para alinhar a um campo elétrico aplicado varia com diferentes frequências, com a viscosidade do líquido (LIDSTROM *et al.*, 2001) e com o tamanho da molécula (BARBOZA *et al.*, 2001). Sob irradiação de baixa frequência, as moléculas podem rotacionar em fase com a oscilação do campo elétrico. As moléculas ganham alguma energia com esse comportamento, mas o efeito global de aquecimento neste alinhamento completo é baixo. Por outro lado, sob a influência de alta frequência do campo elétrico, os dipolos não têm tempo suficiente para responder a esta oscilação do campo e não ocorre rotação. Uma vez que nenhum movimento é induzido nas moléculas, não há transferência de energia e não ocorre aquecimento. Se o campo aplicado está na região da radiação de micro-ondas, o fenômeno ocorre entre esses dois extremos, promovendo o aquecimento (LIDSTROM *et al.*, 2001).

A utilização da irradiação de micro-ondas em lugar do aquecimento convencional nas reações orgânicas leva, na maioria dos casos, a uma diminuição dos tempos de reação e redução de produtos indesejáveis. Estes efeitos podem ser racionalizados através de três diferentes propostas: efeitos térmicos; efeitos específicos de micro-ondas e efeitos não térmicos de micro-ondas (DÍAZ-ORTIZ, *et al.*, 2018). Os efeitos térmicos podem ser entendidos como consequência direta das altas temperaturas reacionais, que podem ser obtidas quando reagentes e solventes polares são irradiados com micro-ondas. A diminuição dos tempos de reação em temperaturas elevadas pode ser evidenciada pela aplicação da Lei de Arrhenius [$k=A \exp(-Ea/RT)$] (HOZ *et al.*, 2008).

Os efeitos específicos de micro-ondas podem ser conceituados como todos aqueles efeitos térmicos que não podem ser reproduzidos pelo aquecimento convencional. Neste contexto se encontram o super aquecimento de solventes à pressão atmosférica, o aquecimento seletivo de reagentes e a formação de *hot spots* (pontos isolados de alta temperatura no meio reacional). É importante ressaltar que apesar destes efeitos serem produzidos exclusivamente na presença da irradiação de micro-ondas, seus resultados observados são função do aumento da temperatura reacional (CHEMAT; ESVELD, 2001). Os efeitos não térmicos de micro-ondas correspondem a todos aqueles efeitos que não podem ser explicados como térmicos ou específicos de micro-ondas. A racionalização destes efeitos não térmicos é feita basicamente através de duas abordagens: pelo aumento do fator pré-exponencial A da equação de Arrhenius e pela diminuição do DG de ativação do estado de transição. O primeiro baseia-se no aumento da probabilidade de choques intermoleculares devido às sucessivas mudanças de orientação das moléculas polares, em função da oscilação

do campo elétrico. O segundo sugere que mecanismos polares com formação de espécies carregadas no estado de transição deverão ser favorecidos pela irradiação de micro-ondas, devido à interação com o campo elétrico gerado (LOUPY *et al.*, 2008).

2.4 Salicilato de fenila, “salol”.

O ácido salicílico foi um dos primeiros analgésicos empregados para o alívio da dor, no entanto, o seu uso provocava irritação da mucosa gástrica, sendo necessário modificações em sua estrutura química para a obtenção de forma ativa com menor efeito adverso (AZEVEDO *et al.*, 2006). O salicilato de fenila, também chamado SALOL, foi uma das modificações proposta para a estrutura do ácido salicílico (BEEK; WINTERMANS, 2001). O SALOL apresenta propriedades análgicas (BARBERIO, 2010), antisséptica (SNEADER, 2010) e antipirética. Algumas das aplicações do SALOL incluem componente ativo de protetores solares, desinfetante externo e antiinflamatório oral para tratamento do trato urinário. Também pode ser aplicado no revestimento entérico em comprimidos (SHARMA; RANI, 2015).

O salicilato de fenila foi sintetizado a partir da reação química entre o fenol e o ácido salicílico. Depois que o salicilato de fenila foi descoberto no século XIX passou a ser administrado como uma alternativa para o ácido acetilsalicílico. A principal rota sintética para a produção do SALOL emprega os ácidos minerais como catalisadores, no entanto, são reações ambientalmente indesejáveis, bem como, não permitem a reutilização dos catalisadores. (SHARMA; RANI, 2015; FURLAN *et al.*, 1998).

Geralmente os ésteres fenílicos do ácido salicílico são preparados sob a fase líquida, refluxando os reagentes (ácido carboxílico e fenol) na presença de uma pequena quantidade de H_2SO_4 , HCl , $POCl_3$ concentrados ou ácido sulfônico como catalisador (RODRIGUEZ *et al.*, 1998). A utilização dos catalisadores acima mencionados é indesejável do ponto de vista ambiental, uma vez que estes produtos químicos são corrosivos e geralmente encontram problemas no manuseamento e transporte. Além disso, a capacidade de reutilização dos catalisadores não pode ser esperada. Portanto, há inúmeros esforços globais para substituir esses produtos químicos prejudiciais ao meio ambiente com catalisadores mais ecológicos e menos dispendiosos. (KURIAKOSE; NAGARAJU, 2004).

2.5 Reação de esterificação

Em síntese orgânica, a reação de esterificação é considerada uma reação fundamental, pois é capaz de promover a proteção assim como a manipulação do grupo funcional ácido carboxílico (SMITH; MARCH, 2001). Emil Fischer e Arthur Speier, pioneiros nos estudos sobre as reações de esterificação apresentaram a comunidade científica no ano de 1895 o primeiro trabalho no qual descreveram o método para síntese de ésteres. Em seus experimentos verificaram que o aquecimento de misturas contendo um ácido carboxílico e álcool na presença de pequenas quantidades de ácidos inorgânicos, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, promovia a obtenção desses compostos (FISCHER; SPEIER, 1895). Dessa forma, a condensação de ácidos carboxílicos com alcoóis ficou mundialmente conhecida por “Esterificação de Fisher”, e se constituiu em um dos principais métodos industriais para obtenção de ésteres de interesse comercial principalmente, para a indústria farmacêutica, cosméticos, alimentícia, setor agroindustrial e recentemente tem sido empregado na produção de combustíveis renováveis (PAIVA *et al.*, 2014).

Ésteres são compostos orgânicos versáteis que apresentam várias aplicações em nosso cotidiano. Essa classe de compostos tem sido utilizada como reagentes em uma variedade de rotas sintéticas para obtenção de intermediários orgânicos para produção de polímeros, cosméticos, produtos farmacêuticos, agrotóxicos e aditivos alimentares (ZAIDI *et al.*, 1995). A reação de esterificação tem muita importância para indústria química e farmacêutica, pois são utilizados como intermediário na síntese de fármacos, na obtenção de plastificantes, perfumes, na produção industrial de flavorizantes, cosméticos, como produtos farmacêuticos, solventes e auxiliares quirais (BARBOSA *et al.*, 2006).

Tradicionalmente os processos catalíticos adotados em reações de esterificação envolvem o uso da catálise ácida homogênea ou heterogênea (TAMAYO *et al.*, 2012). Os processos catalíticos homogêneos empregando ácidos orgânicos (ácido paratoluenossulfônico) ou minerais (HCl, HI, H₂SO₄) são os mais utilizados para catalisar reações de esterificação, mas sua aplicação prática é limitada, devido a inconvenientes relacionados principalmente a corrosão de equipamentos, geração de resíduos, poluição ambiental e dificuldades na purificação do produto final (BHATT; PATEL, 2005).

Dessa forma, a associação de razões ambientais e econômicas relacionadas ao uso da catálise homogênea ácida tornaram os catalisadores heterogêneos o principal alvo da maioria das pesquisas relacionadas a processos catalíticos (BHATT; PATEL, 2005). A utilização de catalisadores heterogêneos minimiza e até elimina alguns dos inconvenientes

gerados nos processos homogêneos, pois os ácidos orgânicos ou minerais encontram-se imobilizados em um suporte (sílica, zeólita, óxidos) e não livres no meio reacional.

A respeito da constituição dos catalisadores heterogêneos ácidos estudados em reações de esterificação, estes são compostos principalmente por ácidos de Brønsted, ácidos e de Lewis ou por uma mistura de ácido de Brønsted e Lewis (WILSON; CLARK, 2000). Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa tem se destacado pelo estudo e aplicação de misturas catalíticas sólidas constituídas por ácidos de Lewis e Brønsted em reações de condensação de ácidos carboxílicos com alcoóis. Dentre as misturas catalíticas sólidas desenvolvidas, destaca-se o uso de sais inorgânicos (cloreto de zinco ($ZnCl_2$), sulfato de ferro (II) ($FeSO_4$)) suportados em sílica gel, óxidos metálicos (penta cloreto de nióbio (Nb_2O_5) e óxido de alumínio (Al_2O_3)) ou carvão ativo (BARBOSA *et. al.*, 2006, 2008, 2018).

2.6 Catálise química em fase heterogênea

O catalisador é uma substância capaz de aumentar a taxa reacional por afetar a velocidade da reação, propiciando um caminho reacional diferente e mais curto (SMITH; NOTHEISZ, 1999). Esse novo caminho é formado pela diminuição da energia de ativação necessária para que a reação ocorra sem afetar o equilíbrio. Para a escolha adequada de um catalisador deve ser considerada a seletividade, a atividade, a estabilidade e regenerabilidade e as propriedades mecânicas e térmicas por ele desempenhado (HAGEN, 2006).

Atualmente, na indústria química, a catálise heterogênea é uma área emergente, cujos avanços estão relacionados à necessidade do desenvolvimento de processos ambientalmente aceitáveis. Esta tendência conhecida como "Química Verde" ou "Tecnologia Sustentável" preza por processos e produtos químicos que reduzam ou eliminam resíduos, evitando o uso e geração de substâncias nocivas (GUPTA; PAUL, 2014). A respeito das reações de esterificação, os catalisadores heterogêneos ácidos desenvolvidos para esses processos são constituídos principalmente por ácidos de Brønsted, ácidos de Lewis ou por uma mistura de ácido de Brønsted e Lewis (NGAOSUWAN *et al.*, 2016).

Segundo GUPTA e Paul (2014), catalisadores heterogêneos ácidos vêm sendo aplicados em uma série de processos em síntese orgânica devido a vantagens, tais como, fácil separação dos produtos do meio reacional, recuperação e reutilização em outros processos reacionais sem perda de atividade, processo reacional limpo com obtenção de produtos com alta pureza e também dificulta a ocorrência de reações concorrentes.

Além desses fatores outras propriedades devem ser levadas em consideração na escolha do suporte como porosidade, propriedades mecânicas como resistência ao atrito,

dureza e alto poder compressivo e principalmente o baixo custo (SATTERFIELD, 1991; SCROCCARO, 2009). Vários compostos inorgânicos têm sido utilizados como suporte para catalisadores dentre os quais podem ser citados as zeólitas, os polímeros, a zircônia e a sílica gel que tem se mostrado a mais eficaz (GUPTA; PAUL, 2014).

A sílica gel (SiO_2) é um polímero inorgânico inerte, amorfo, não tóxico, resistente, com alta porosidade e com grande área superficial, com muitas aplicações tecnológicas (PRADO; AIROLDI, 2002; PRADO *et al.*, 2005). A estrutura desse polímero é constituída por unidades tetraédricas de SiO_4 , em que cada átomo de silício é ligado a quatro átomos de oxigênio, e cada átomo de oxigênio está ligado a dois átomos de silício (grupos siloxanos) (YIN *et al.*, 2011; MACEDO, 2013).

A superfície da sílica é recoberta por grupos hidroxilas, denominados de grupos silanóis, e estes estão distribuídos de forma não regular, o que gera uma irregularidade na densidade eletrônica, conferindo a sílica um comportamento de ácido de Brønsted, cuja acidez exibe um $\text{pK}_a \sim 7$ (ILER, 1979). A presença dos grupos silanóis desempenha um papel importante nos processos relacionados à sua superfície e confere ao material suas propriedades polares, os quais são considerados sítios de adsorção eficiente, podendo ser hidratados através da adsorção de moléculas de água. Além disso, eles são responsáveis pela reatividade da sílica (OLIVEIRA, 2008), possibilitam as modificações químicas desta matriz (PRADO *et al.*, 2005), dessa forma, é necessário obter uma maior quantidade de grupos silanóis livres na sua superfície antes de se efetuar quaisquer reações (MAGOSSO, 2015).

Desta maneira, a ativação da superfície da sílica é feita por meio de aquecimento moderado sob pressão reduzida, a fim de retirar as moléculas de água que normalmente estão ligados aos grupos silanóis, adsorvidas fisicamente ou por pontes de hidrogênio (AIROLDI, FARIAS, 2000).

O uso de sílica gel modificada tem sido extensivamente investigada principalmente para imobilização de ácidos inorgânicos, cuja aplicação em catálise é bem conhecida. A funcionalização com ácidos sulfúrico, ácido fosfórico e ácido clorídrico, apresenta interesse em processos industriais por apresentarem menor toxicidade, maior estabilidade e por ser reciclável (MACEDO, 2013). As sílicas funcionalizadas com ácidos inorgânicos são preferidas na síntese de moléculas orgânicas, uma vez que se encontram inseridas no contexto de energia limpa e tecnologias verdes (ZOLFIGOL *et al.*, 2006).

2.7 Sílica gel

A sílica, representada pelo símbolo SiO_2 , é um mineral resistente e encontrado principalmente em materiais como areia e rocha, podendo também ser sinteticamente produzido pela reação de silicato de sódio e ácido sulfúrico (GREENWOOD; EARNSHAW, 2002). A sílica pode ser encontrada em formas cristalinas, tais como o quartzo, a tridimita, a cristobalita e a trípoli, ou na forma amorfa, como a sílica gel ou a sílica coloidal (ILER, 1979).

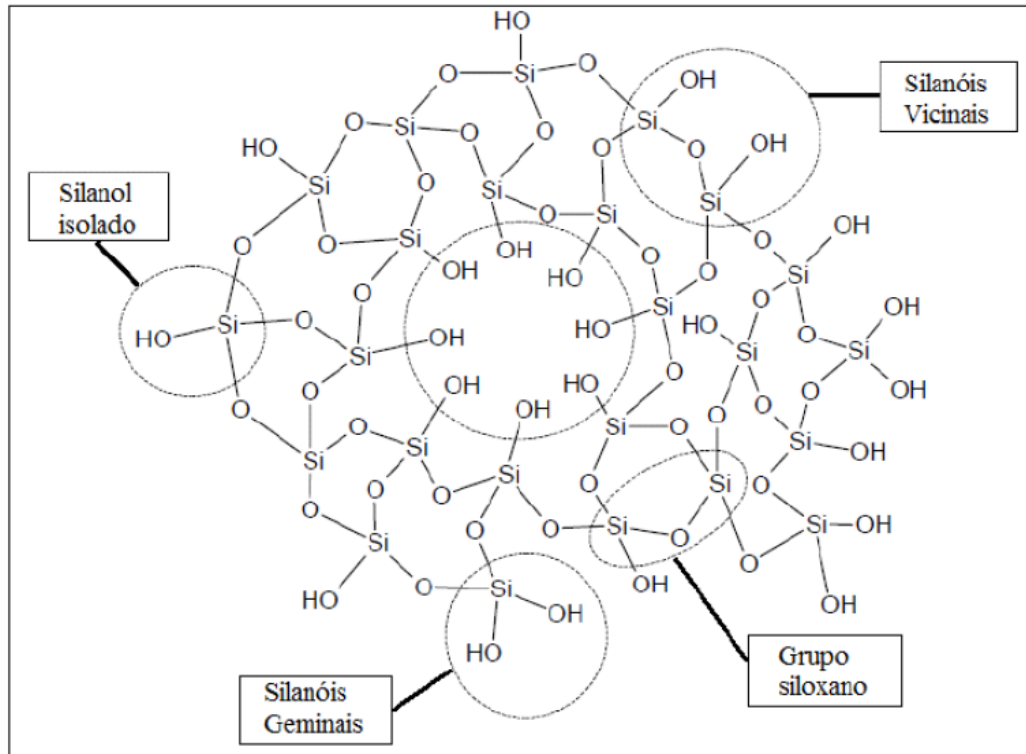
De acordo com o tamanho dos poros a sílica gel pode ser classificada em sílica macroporosa, mesoporosa ou microporosa. Os materiais sólidos macroporosos possuem poros com diâmetro superior a 50 nm (GREGG; SING, 1982). A sílica microporosa, possui um diâmetro menor que 2 nm, apresentando boa qualidade para suporte de catalisadores, principalmente biológicos, por formar agregados ou rede cristalina no processo de imobilização de enzimas (TREVISAN *et al.* 2000). Os materiais mesoporosos são os mais utilizados para suporte de catalisadores, por apresentar maior área superficial e diâmetro de poros entre 2 a 50 nm, pois, permitem que moléculas maiores entrem no sistema de poros, interajam com os sítios ativos e deixem o sistema de poros novamente. (TAGUCHI; SCHÜTH, 2005).

A sílica mesoporosa foi introduzida em 1992, como uma estrutura hexagonal bem organizada, grande tamanho dos poros, área superficial grande e com alta estabilidade térmica (MARGOLESE *et al.*, 2000). Deste então, tem aumentado sua utilização como suporte para catalisadores, por exemplo, Melero *et al.*, (2008), funcionalizaram a sílica com grupos sulfônicos e ela foi aplicada em reações de esterificação, condensação e adição. Também, Rác *et al.*, (2006), funcionalizou a sílica com ácido clorossulfônico e para a análise catalítica foi realizado um alquilação de Friedel-Craft.

A sílica gel é um polímero inorgânico, que apresenta em sua composição grupos siloxanos, Si-O-Si, em seu interior e apresenta em toda a sua superfície, grupos silanóis, SiOH, que recobre de forma aleatória e desigual (NASSAR, 2002). Esses grupos silanóis manifestam um comportamento ácido, o que torna a sílica um ácido de Brønsted (AIROLD, 2000). Desta forma, esses sítios se tornam os responsáveis pelo controle da reatividade que esse sólido apresenta (ILER, 1979). Estes sítios ácidos estão dispostos de forma aleatória na superfície da sílica e dependendo da maneira como eles encontram-se distribuídos, são denominados como grupos vicinais, isolados ou geminais, conforme a figura 5. Essas posições na superfície da sílica apresentam diferentes graus de acidez ou reatividade, ou seja, possuem atividades adsorptivas alteradas (ZHURAVLEV, 2000). Quando os grupos silanóis se

unem pela ligação de hidrogênio, diminuem a quantidade de hidroxila livre e consequentemente reduzem a acidez da superfície da sílica (NAWROCKI, 1997).

Figura 5. Esquema estrutural da sílica.



Fonte: Costa, (2007). Adaptado.

De acordo com Musić *et al.*, 2011, as propriedades do precipitado SiO_2 depende das condições de sínteses, como temperatura, tempo de precipitação, pH e adição do coagulante. Diante disso, eles propuseram nova metodologia de síntese da sílica gel amorfa, neutralizando com solução H_2SO_4 a solução de silicato de sódio e em temperatura de 80-90°C. Ao final do processo, a sílica gel apresentou tamanho entre 15-30 nm, área superficial de $130 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$, pH igual a 1,7 e uma angulação de $2\theta = 21,8^\circ$, mostrando ser um sólido amorfo ideal para suporte de grupos funcionais para síntese orgânica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Empregar o catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ para a esterificação direta do fenol visando à obtenção de salicilato de fenila e outros ésteres a partir de diferentes ácidos carboxílicos, dentre os quais, ácido fórmico, ácido acético, ácido nicotínico, ácido benzoico e ácido oxálico.

3.2 Objetivos específicos

- ❖ Empregar aquecimento convencional (manta de aquecimento) e irradiação de micro-ondas.
- ❖ Observar o comportamento do catalisador em função de cada fonte de aquecimento.
- ❖ Observar o tempo de reação para obtenção de cada éster fenílico e o seu respectivo rendimento a partir de cada fonte de aquecimento.
- ❖ Caracterização estrutural dos ésteres preparados em nossos estudos, por técnicas espectroscópicas e espectrométricas (RMN ^1H , RMN ^{13}C e CG/MS).

4 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

4.1 Matérias-primas e produtos químicos

As caracterizações do precursor da sílica gel e do catalisador foram realizadas através das técnicas de FTIR, MEV, EDS, DRX, DTA e adsorção-dessorção de N₂ (BARBOSA *et al.*, 2015, 2018).

A presença de ésteres e o rendimento dos produtos reacionais foram determinados com um CG/MS-QP 2010 Shimadzu equipado com uma coluna de 30m Agilent J&W GC DB-5 MS e um AUTO INJETOR AOC 5000. Inserção por espectro direto foi mensurado a 70 eV. Análises quantitativas foram realizadas com um cromatógrafo a gás Shimadzu GC-2010 equipado com detector de ionização de chama (FID). A temperatura inicial foi de 60 °C por 2 min e foi elevada para 220 °C a 10 °C min⁻¹. Finalmente, foi elevada para 240 °C a 5 °C min⁻¹, quando foi mantida por 7 min. A temperatura de injeção e detecção foi mantida a 250 °C.

Um espectômetro de massas Bruker micrOTOF Q II-ESI-TOF foi usado em modo de detecção positiva, com uma solução de calibração interna contendo 10 mg/L de Na-TFA (TOF). Condições analítica: Placa final: 500 volts; Capilar: 4500 volts; Saído do capilar: 120 volts; Skimmer 1: 50 volts; Skimmer 2: 22 volts; Transferência: 57µs; Temperatura gás seco: 180 °C; Fluxo gás seco: 4 L/min; Pressão do bico de gás nitrogênio: 0,4 bar. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C foi registrado a temperatura ambiente em um espectrômetro Bruker Avance 400 usando CDCl₃ (Aldrich) como solvente e TMS como referência interna. Ponto de fusão (não corrigido) foi determinado com uma placa quente Koffler. Todas as reações foram realizadas sob pressão atmosférica, usando irradiação de micro-ondas ou uma manta de aquecimento e monitoradas por Cromatografia de Coluna Delgada com placas pré-preparadas (sílica gel 60 F254 com alumínio). Os cromatogramas foram visualizados com o uso de UV ou vanilina etanólica. Sílica gel Merck (230-400 mesh) foi usada para purificação de produtos por Cromatografia em Coluna Flash usando *n*-hexano e acetato de etila (8:2) como eluentes.

4.2 Preparação da gel-sílica e da sílica sulfonada (SiO₂-SO₃H)

A areia de construção foi peneirada através de um tamis de 230 mesh (100,0 g) e juntamente com 200,0 g de carbonato de sódio foram homogeneizados e transferidos para um cadinho de porcelana, onde foram aquecidos a 850 °C por 4h. A mistura sólida quente foi

transferida para um filtro de vidro com placa sinterizada e lavada com 200-300 mL de água fervente. A solução filtrada foi acidificada para pH 1 com ácido clorídrico e o precipitado branco foi filtrado sob pressão reduzida e aquecido a 400 °C por 4h.

A sílica resultante foi passada através de um tamis de 24 mesh para uniformização. Uma porção de 10,0 g de sílica gel foi misturada com 20,0 mL de H₂SO₄ concentrado. A mistura foi agitada por 12 h a temperatura ambiente, filtrada sob pressão reduzida, mantida em estufa a 150 °C por 4 h, resfriada a temperatura ambiente e armazenada em um dessecador. A força do ácido do catalisador foi medida por titulação potenciométrica usando NaOH padronizado, e a quantidade de H⁺ em SiO₂-SO₃H foi quantificada em 1,32 mmol de H⁺ por grama de catalisador.

4.3 Síntese de ésteres fenílicos

As reações de esterificação do fenol empregando os ácidos fórmico, acético, salicílico, nicotínico e benzoico respeitaram a proporção de 1:1 (mmol/mmol) entre ácido carboxílico e fenol (0,0941 g, 1,00 mmol). Para a síntese do oxalato de fenila foi respeitada a proporção de 1:2 (mmol/mmol) entre o ácido oxálico e o fenol, tendo em vista, a existência de duas funções ácidas neste ácido carboxílico. Observa-se que nas reações de esterificação conduzidas por Barbosa *et al.* (2015) foram utilizadas as proporções de 1:4 (mmol/mmol) entre ácido carboxílico e o álcool em razão da formação de éter no meio reacional. No entanto, para as reações de esterificação do fenol não foi observada a formação de co-produto e por isso, a proporção 1:1 (mmol/mmol) foi adotada.

A quantidade de catalisador SiO₂-SO₃ em cada reação foi ajustada para manter uma proporção constante de 10% (m/m) em função ao fenol. Essa proporção foi usada para a obtenção de salicilato de fenila, nicotinato de fenila, formiato de fenila, acetato de fenila e benzoato de fenila através de aquecimento convencional. Para a obtenção do oxalato de fenila a proporção do catalisador foi fixada em 20% (m/m) em função do fenol, tendo em vista, o ácido oxálico ser um diácido.

A proporção do catalisador SiO₂-SO₃ foi fixada em 14% (m/m) em função do fenol quando o aquecimento ocorreu através de irradiação de micro-ondas. Essa proporção foi mantida para a obtenção de todos os ésteres fenílicos, exceto, para o oxalato de fenila, onde foi utilizado 20% (m/m) de catalisador SiO₂-SO₃ em função do fenol.

Todas as reações foram aquecidas com uma manta de aquecimento (5H, a temperatura final da reação não excedeu 120 °C) ou por irradiação (5 ou 9 min) em um forno

não modificado MW (900 GHz)/360W usando um balão de fundo redondo com dois gargalos de 125 mL. A temperatura final da reação não excedeu os 73 °C.

4.4 Reação utilizando uma manta de aquecimento

Em um balão de fundo redondo com dois gargalos foi adicionado o ácido salicílico (1,00 mmol), fenol (1,00 mmol) e o catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ (10% m/m). A mistura reacional foi aquecida em uma manta de aquecimento a temperaturas que variaram de 90 a 120 °C por 5h e a reação foi acompanhada por CCD. O recipiente foi resfriado a temperatura ambiente, 30 mL de éter etílico foi adicionado e a mistura foi filtrada. O extrato orgânico foi lavado com 10,0 mL de solução de NaHCO_3 saturado, seco com MgSO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em uma coluna cromatográfica usando hexano e acetato de etila como eluentes para obter o SALOL puro.

A síntese dos ésteres dos ácidos fórmico, acético, benzoico, nicotínico e oxálico seguiram o mesmo procedimento da síntese de SALOL, respeitando a proporção de 1,00 mmol de ácido para 1,00 mmol de fenol, exceto, para o ácido oxálico onde foram utilizados 1,00 mmol do ácido para 2,00 mmol de fenol para a obtenção do diéster.

4.5 Irradiação por micro-ondas

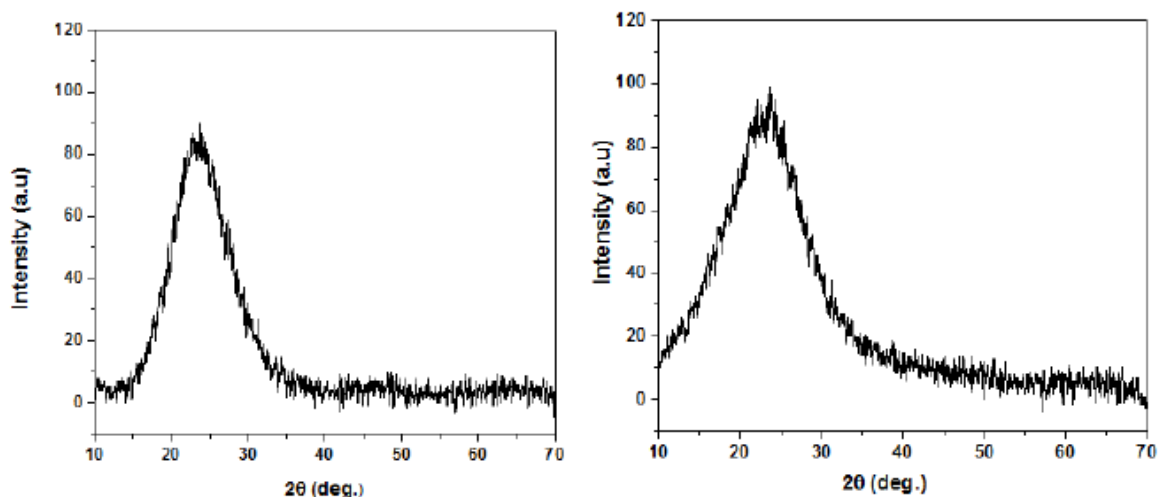
A mistura de ácido carboxílico (1,00 mmol), fenol (1,00 mmol) e catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ (14% m/m do fenol) foram irradiados em um forno micro-ondas. Essa proporção foi respeitada para as reações de esterificação utilizando os ácidos fórmico, acético, salicílico, nicotínico e benzoico. Depois de 9 min. de irradiação, a temperatura da reação não ultrapassou 73 °C. O recipiente foi esfriado a temperatura ambiente, 30 mL de éter etílico foi adicionado e a mistura foi filtrada. Para a obtenção do oxalato de fenila, uma mistura de ácido oxálico (1,00 mmol), fenol (1,00 mmol) e catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ (14% m/m do fenol) foram irradiados em um forno micro-ondas. A temperatura também não ultrapassou os 73 °C, porém, o tempo de reação foi de 5 min..

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Caracterização da sílica gel e do catalisador SiO₂-SO₃H

A natureza amorfa da sílica-gel e do catalisador SiO₂-SO₃H foram confirmadas por DRX, que apresentou picos largos centrados em $2\theta = 23^\circ$ (BARBOSA *et al.*, 2015), (figura 6).

Figura 6. Perfis do pó de sílica-gel precipitada e do catalisador por difração de raio-X.

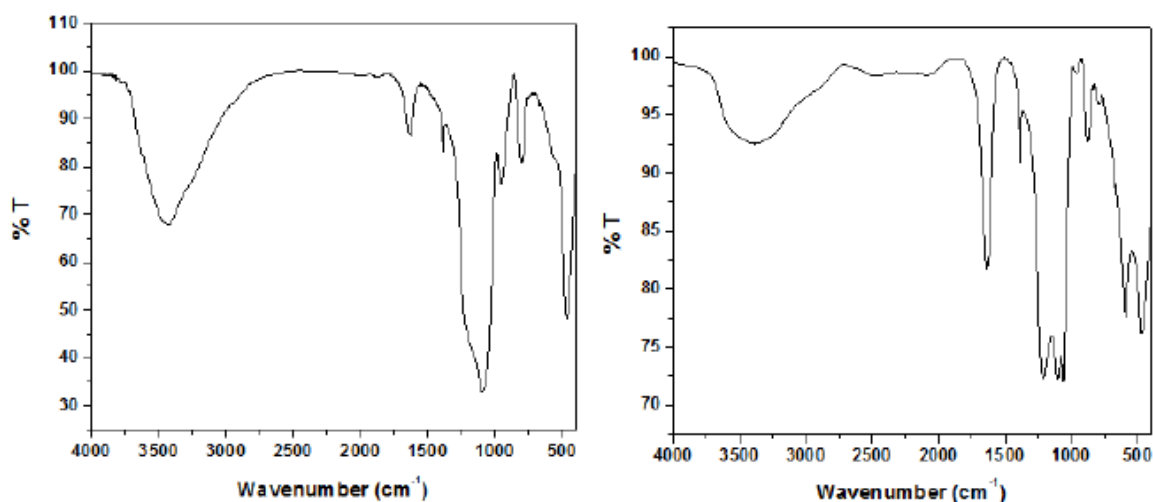


O espectro de infravermelho da sílica gel (figura 7, à esquerda) é também representativo de sílica gel amorfa. As bandas características em torno de 3400 e 1630 cm^{-1} estão associadas ao estiramento e ao modo de deformação angular da molécula de água remanescente adsorvida, as bandas em 3200 cm^{-1} e uma fraca absorção em 960 cm^{-1} estão relacionadas com as vibrações -OH dos grupos silanóis da sílica. As bandas em 1090 e 1190 cm^{-1} , estão relacionadas aos modos de estiramentos assimétricos das ligações Si-O-Si (grupos siloxanos). A absorção em 800 cm^{-1} é referente ao anel tetraédrico estruturado SiO₄ (Si-O-Si estiramentos simétricos), em 470 cm^{-1} flexões vibracionais Si-O-Si, e os harmônicos típicos das sílicas amorfas na região de 1800 - 1900 cm^{-1} completam o espectro da sílica-gel (BARBOSA *et al.*, 2015).

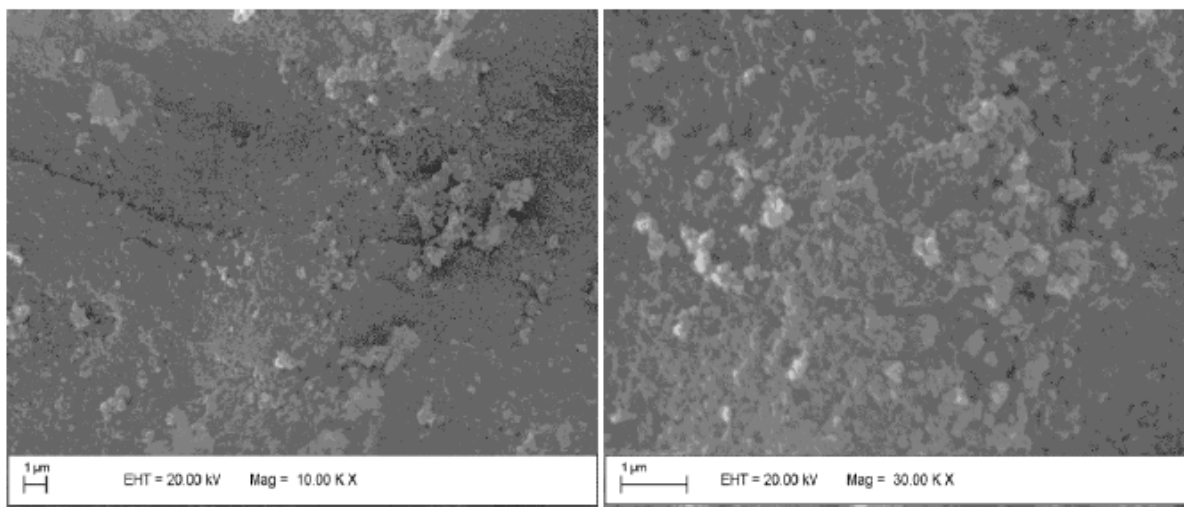
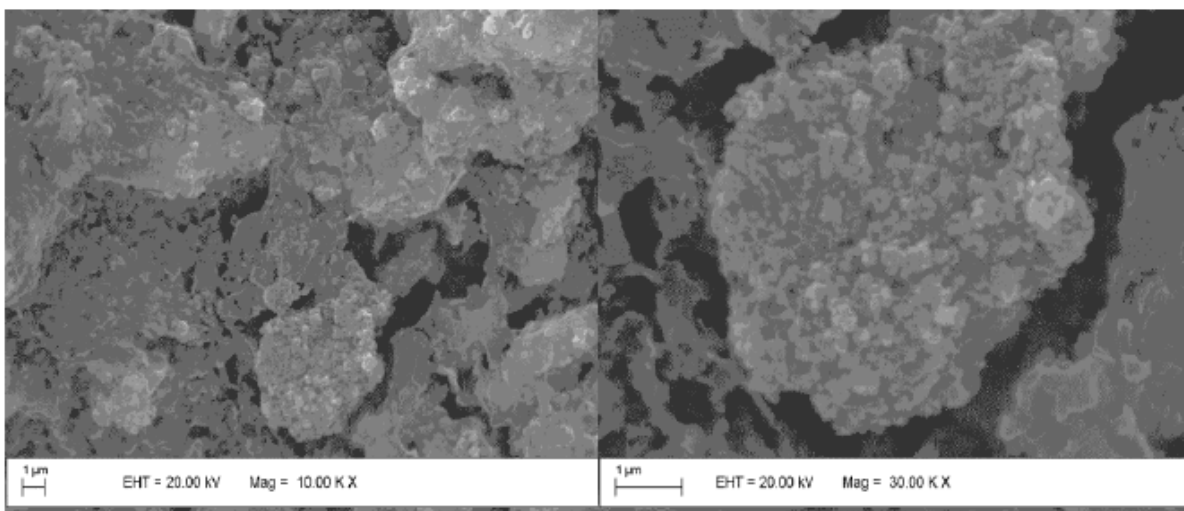
O espectro de infravermelho da sílica sulfonada (Figura 7, à direita) apresentou diferenças notáveis. Por exemplo, as bandas de absorção da H₂O em 3400 cm^{-1} tornam-se mais amplas, com características de ligações de hidrogênio intramoleculares adicionais em 2900 a 2100 cm^{-1} , com o aumento concomitante do pico de flexão angular da H₂O em 1637 cm^{-1} . Essas mudanças refletem a interação das moléculas de água remanescentes através das ligações de hidrogênio com os grupos Si-OH e -O-SO₃H da sílica sulfonada. O

desdobramento em $1210\text{-}1040\text{ cm}^{-1}$ no espectro do catalisador, indicam uma profunda alteração da estrutura da superfície total do arranjo original Si-O-Si, o que reflete também no maior enfraquecimento da banda Si-OH em 960 cm^{-1} . As contribuições dos grupos -O-SO₃H para as absorções dos espectros de IV do catalisador são ambíguas devido à grande proximidade dos pesos atômicos do silício tetraédrico e do enxofre. No entanto, é possível que o aumento da vibração transversal-longitudinal óptica (LO) de Si-O-Si em 1210 cm^{-1} e da deformação transversal óptica (TO) das ligações Si-O-Si em 592 cm^{-1} pode ser devido à presença dos grupos -O-SO₃H do catalisador (BARBOSA *et al.*, 2015).

Figura 7. Espectros de FTIR da sílica-gel e sílica sulfonada.

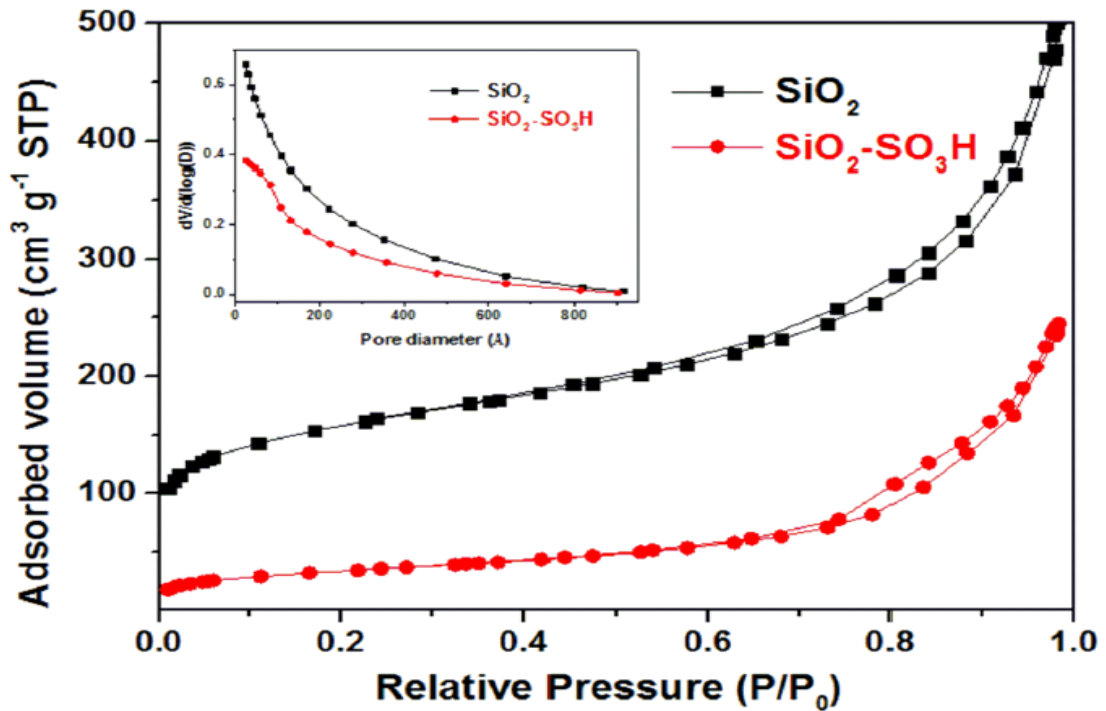


As diferenças marcantes entre a sílica original e o catalisador SiO₂-SO₃H são evidentes a partir das imagens da microscopia eletrônica de varredura (MEV) mostradas nas figuras 8 (sílica) e 9 (catalisador) com diferentes ampliações, onde se observa a sílica com superfície relativamente homogênea e no catalisador a presença de agregados e poros. É evidente que a distribuição uniforme das partículas da sílica, que são responsáveis pela sua grande área superficial, tendem a formar agregados por sulfonação. Os agregados formados por sulfonação são bem separados por macroporos com vários nanômetros de diâmetro.

Figura 8. Imagens de MEV da sílica-gel amorfa.**Figura 9. Imagens de MEV da sílica sulfonada.**

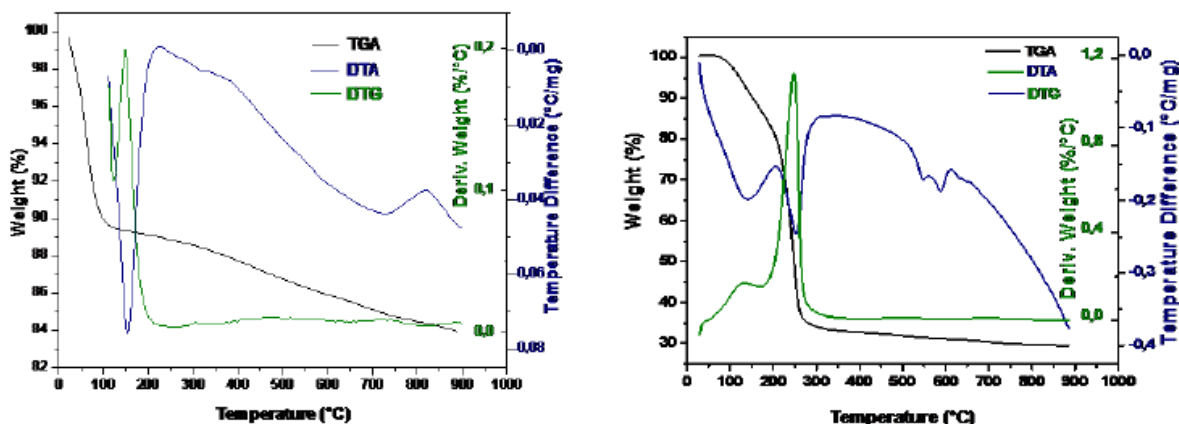
Os parâmetros de textura dos materiais foram estudados por isotermas de adsorção/dessorção de N_2 , figura 10, que apresentaram comportamento de tipo IV com histerese H1, típica de materiais mesoporosos, que estão relacionados a poros com seção transversal constante (SIGN *et al.*, 1985). Após modificação da superfície da sílica com grupos $-SO_3H$, houve uma diminuição na área de superfície de 507 para $115 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ e o volume de poros decresceu de 0,78 a $0,38 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$.

Figura 10. Isotermas de adsorção/dessorção de N₂ da sílica-gel e do catalisador.



Os comportamentos térmicos do novo gel de sílica e catalisador foram avaliados. As curvas TGA/DTG/DTA para sílica e catalisador, respectivamente, são apresentadas na figura 11. De acordo com as curvas obtidas a decomposição da sílica-gel em atmosfera de ar sintético ocorre em uma única etapa. Esse evento térmico foi observado desde a temperatura ambiente até 149,71 °C, e está relacionado com a eliminação endotérmica de moléculas de água e a formação da sílica-gel anidra. Já a decomposição do catalisador ocorre em duas etapas. O primeiro passo corresponde ao intervalo da temperatura ambiente a 169,39 °C, que também está relacionado à eliminação endotérmica de moléculas de água e a formação de catalisador anidro. O segundo passo compreende o intervalo até 240 °C, devido à perda endotérmica do trióxido de enxofre (BARBOSA *et al.*, 2015).

Figura 11. Curvas TGA/DTG/DTA da nova sílica-gel e do catalisador em uma atmosfera sintética (25 a 900 °C).



5.2 Rendimentos obtidos a partir da esterificação dos ácidos carboxílicos

Um dos interesses de nosso grupo de pesquisa é o desenvolvimento de novas misturas catalíticas para abranger um maior número de substratos (BARBOSA *et al.*, 2006, 2008, 2015, 2018) e nossa atenção foi atraída para a imobilização em sílica que poderia ser produzida diretamente a partir de areia de construção barata. Para acessar o potencial de suporte, a sílica (área superficial $507,00 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) foi impregnada com ácido sulfúrico concentrado e em seguida a mistura foi mantida sob agitação por 12h a temperatura ambiente. Depois de lavado e seco, resultou o material $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ com área superficial de $115,00 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$, que poderia catalisar a esterificação de ácidos carboxílicos com fenol, com excelentes rendimentos. A tabela 2 apresenta os rendimentos do SALOL e dos demais ésteres fenílicos, os quais foram sintetizados empregando o catalisador $\text{SiO}_2\text{SO}_3\text{H}$ com aquecimento convencional e com irradiação de micro-ondas, conforme a equação 13.

Equação 13. Síntese de ésteres fenílicos catalisadas por $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$.

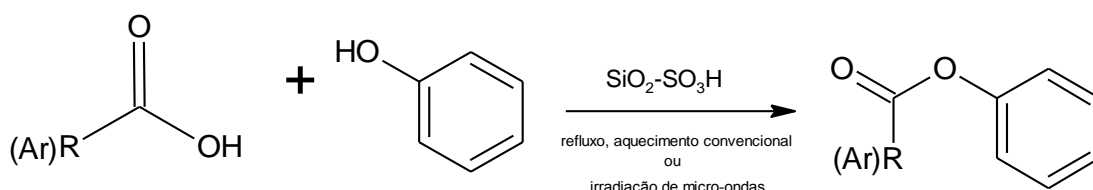
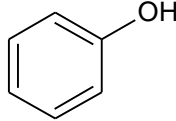
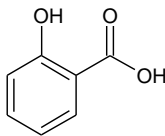
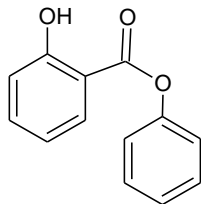
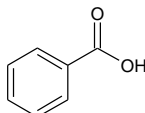
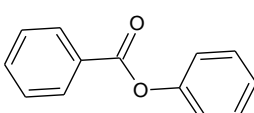
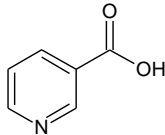
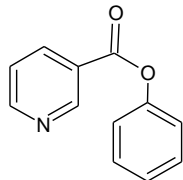
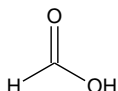
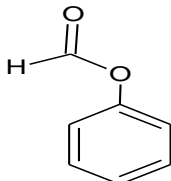
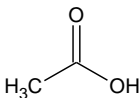
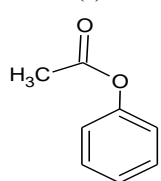
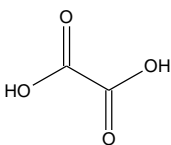
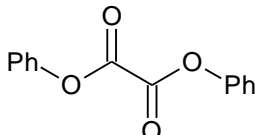


Tabela 2. Reação de esterificação do ácido carboxílico com fenol.

				
Ácidos carboxílicos	Ésteres fenílicos	Y (%) Micro-ondas	Y (%) Manta de aquecimento	Tempo
	<p>(1)</p> 	85,11	80,21	Micro-ondas - 9,0 min. Manta de aquecimento - 5h
	<p>(2)</p> 	96,45	94,23	Micro-ondas - 9,0 min. Manta de aquecimento - 5h
	<p>(3)</p> 	63,46	60,34	Micro-ondas - 5,0 min. Manta de aquecimento - 5h
	<p>(4)</p> 	Não reagiu.	80,05	Manta de aquecimento - 5h
	<p>(5)</p> 	Não reagiu.	77,10	Manta de aquecimento - 5h
	<p>(6)</p> 	74,19	69,65	Micro-ondas - 5,0 min. Manta de aquecimento - 5h

5.3 Reação de esterificação

O principal desafio envolvido diretamente na reação de esterificação entre um ácido carboxílico e um fenol é a produção de água, que foi removida por adsorção nos grupos silanóis para impedir a reversibilidade da reação. Os rendimentos desses ésteres obtidos usando radiação de micro-ondas foram maiores que daqueles obtidos por aquecimento sob refluxo com uma manta de aquecimento, provavelmente porque ocorreu o aumento dos modos rotacionais dos reagentes polares ácidos carboxílicos e fenol estimulados pela irradiação.

Esse aumento na vibração deve melhorar a facilidade de fluxo dos reagentes através dos poros do catalisador, reduzindo o tempo de reação e, conseqüentemente, melhorando o desempenho de todos os processos da reação (tabela 2). Nos processos por irradiação de micro-ondas, as temperaturas médias das reações não excederam 75 °C, ao contrário dos processos com aquecimento em manta térmica, onde as temperaturas alcançaram 120 °C.

Sob as condições reacionais convencionais, por exemplo, dispersão de reagentes em um solvente adequado e aquecimento convencional, o longo tempo necessário para esterificar um grupo hidroxila diretamente ligado a um anel aromático pode ser diretamente relacionado à maior basicidade dessa hidroxila, uma vez que a carga negativa resultante do ânion é estabilizada dentro do anel aromático. A consequência é a redução da força nucleofílica do grupo –OH, que terá dificuldade em atacar o outro reagente, que é a forma ativada do ácido. Esses efeitos devem levar a rendimentos muito baixos, se assumirmos que a reação de esterificação sob essas condições seguem o mecanismo da esterificação de Fischer, e essa é a principal razão pela qual, processos industriais dependem do ácido clorídrico ou anidridos ativados para a preparação de ésteres fenílicos. O salicilato de fenila apresentou

rendimento de 80,21% e 85,11% para o aquecimento convencional e por irradiação de micro-ondas, respectivamente. O benzoato de fenila foi formado com elevado rendimento com tempo de reação na faixa de nove minutos, sob irradiação de micro-ondas e sem solventes, seguido pelo bom rendimento de nicotinato de fenila, preparado sob as mesmas condições reacionais, no entanto, com tempo de reação de 05 minutos.

É possível que a presença de grupos funcionais extras nas moléculas, como no ácido salicílico e no ácido nicotínico aumentaram suas afinidades pela superfície do catalisador de Brønsted, portanto, diminuindo as suas reatividades para a esterificação por moléculas de fenol. De fato, esse comportamento do catalisador poderia ser uma indicação que sob as presentes circunstâncias, o mecanismo de Fischer pode ainda estar em operação e as micro-ondas favoreceriam o fenol a atacar o ácido orgânico que tem sido altamente ativado pela combinação de irradiação de micro-ondas e a superfície do catalisador de Brønsted $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$.

O tempo sob refluxo simples necessário para obter alto rendimento de formiato de fenila e acetato de fenila foi de 5h, que ainda é um tempo razoavelmente pequeno se considerar a participação de ácidos como reagentes. Essas reações não foram testadas em nosso forno micro-ondas não modificado. A formação de co-produtos não foi detectada em qualquer das reações de esterificação com fenol com os dois sistemas de aquecimento.

Os ésteres fenílicos sintetizados tiveram suas estruturas caracterizadas e confirmadas por um conjunto de técnicas entre as quais se encontram a espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^1H .

5.3.1 Caracterização do SALOL

A fragmentação de ésteres em espectrometria de massas apresenta picos do íon molecular (M^+) pouco intenso, principalmente quando estes possuem massa molecular na faixa de m/z 130 e 200. Outros fragmentos importantes na leitura de espectros de ésteres são os derivados da quebra em α ao carbono carbonílico. As estruturas do fragmento alcoxila e do substituinte em α podem ser frequentemente deduzidas pela posição do pico resultante desta quebra. O íon acílio ($\text{R-C}\equiv\text{O}^+$) é o fragmento mais importante e característico de ésteres, formado por uma segmentação em α no éster com a perda de um grupo alcoxi, tratando-se de ésteres benzílicos e fenílicos os picos de m/z 108 referente à perda de uma molécula neutra de

ceteno, o m/z 91 ao íon tropílio e o m/z 77 que podem ser o pico base (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000).

O cromatograma do salicilato de fenila demonstrou que o composto apresentou tempo de retenção de 38,85 min. (figura 12), de forma que, no espectro de massas observa-se o pico m/z 214 relacionado à sua massa e o pico base correspondente a m/z 121 com 100% de intensidade (figura 13). Os principais fragmentos do SALOL estão representados na figura 14.

Figura 12. Cromatograma do salicilato de fenila

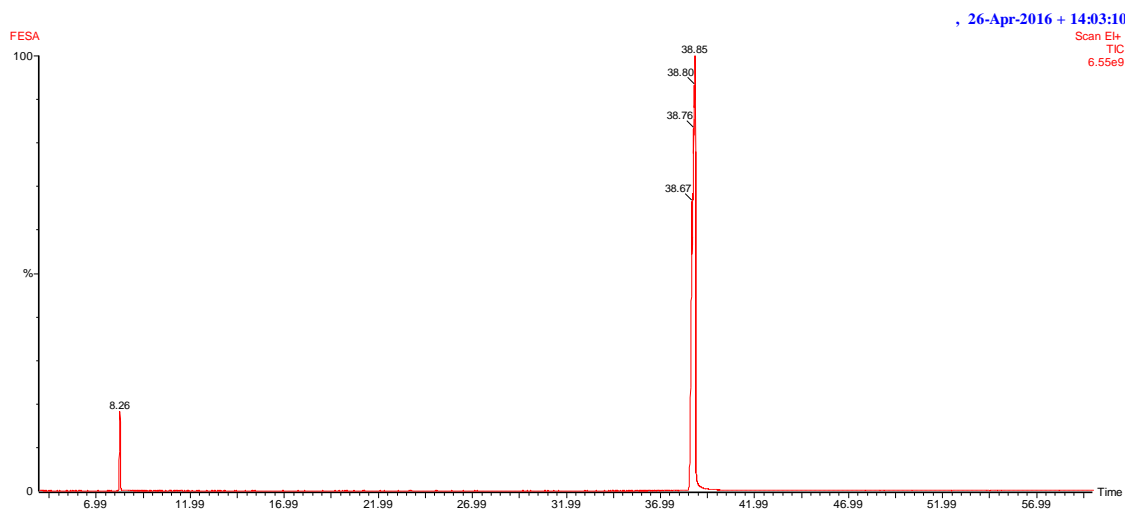


Figura 13. Espectro de massas do salicilato de fenila.

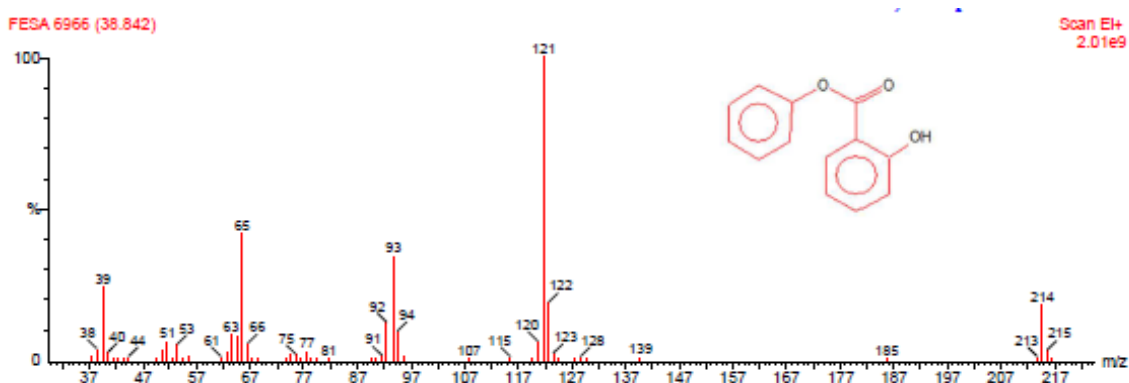
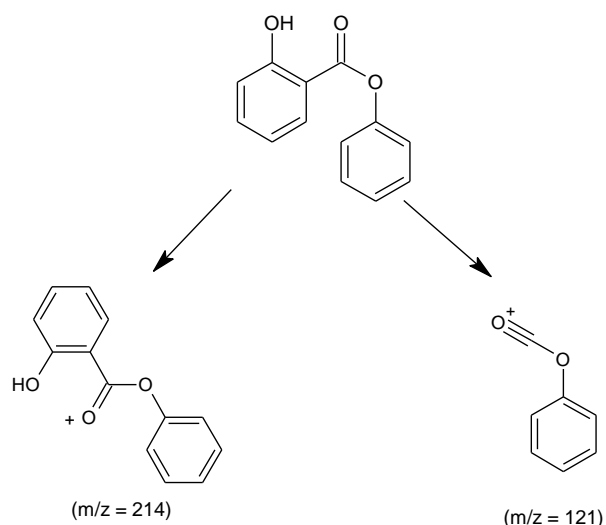
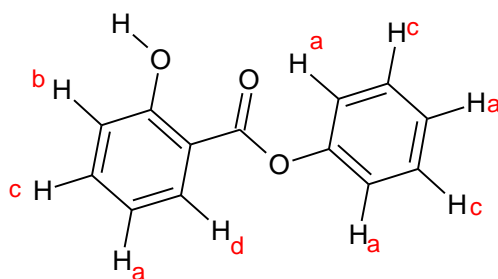


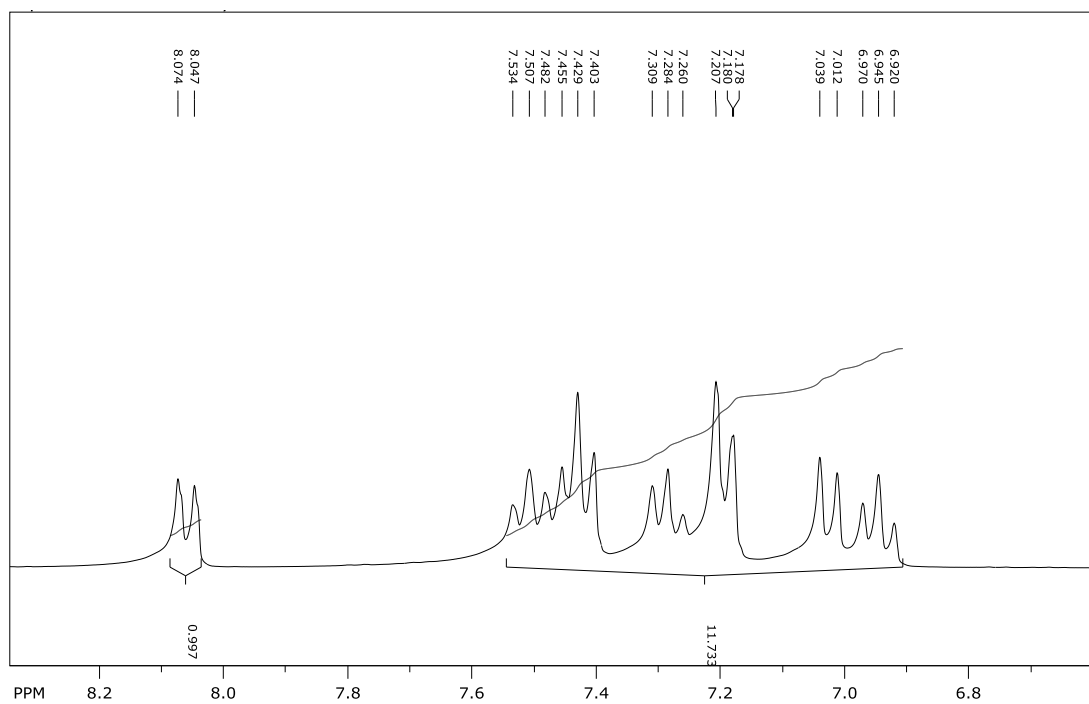
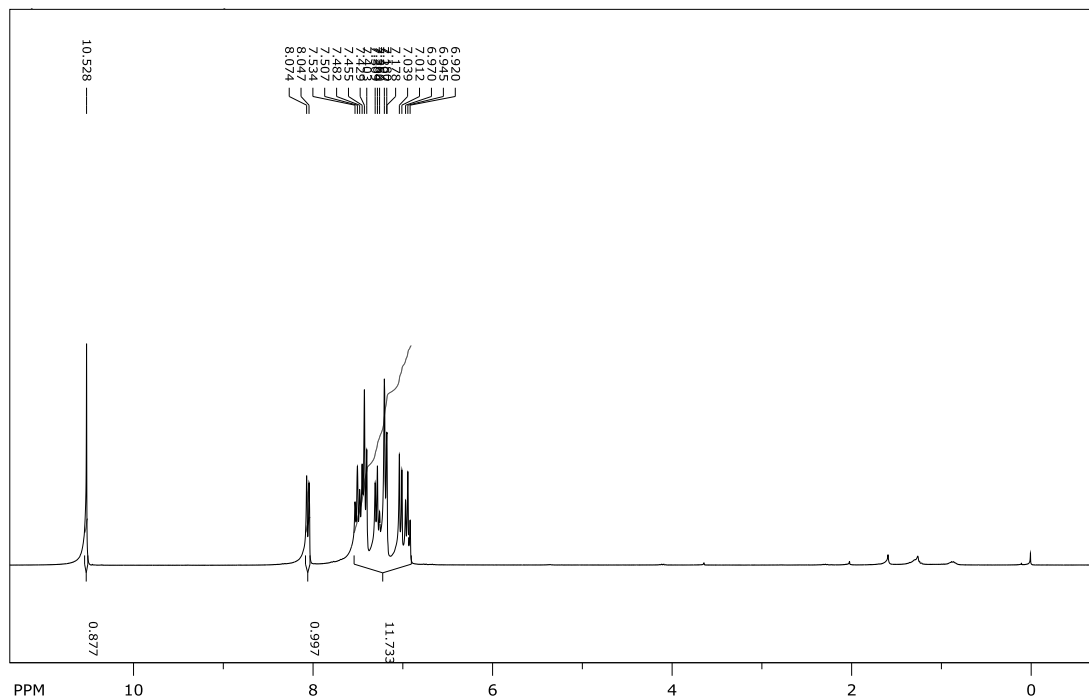
Figura 14. Estruturas dos fragmentos do salicilato de fenila e as respectivas razões m/z.



O espectro de RMN ^1H do salicilato de fenila, figura 15b, na sua expansão (figura 15c) evidencia os deslocamentos químicos dos hidrogênios aromáticos em 6,920 a 8,074 ppm, demonstrando equivalência dos prótons do espectro com aqueles presentes do composto. Em 7,039 a 6,920 ppm temos os picos resultantes de duplo duplo dubleto (1H). A região de 7,309 a 7,178 ppm corresponde a duplo duplo dubleto (1H), triplo triplo (1H) e a duplo duplo duplo dubleto (2H). A região de 7,534 a 7,403 ppm corresponde duplo duplo duplo dubleto (1H) e ao duplo duplo duplo dubleto (2H), seguida pela região de picos em 8,074 a 8,047 referente ao duplo duplo dubleto (1H).

Figura 15. Espectro de RMN ^1H do salicilato de fenila.

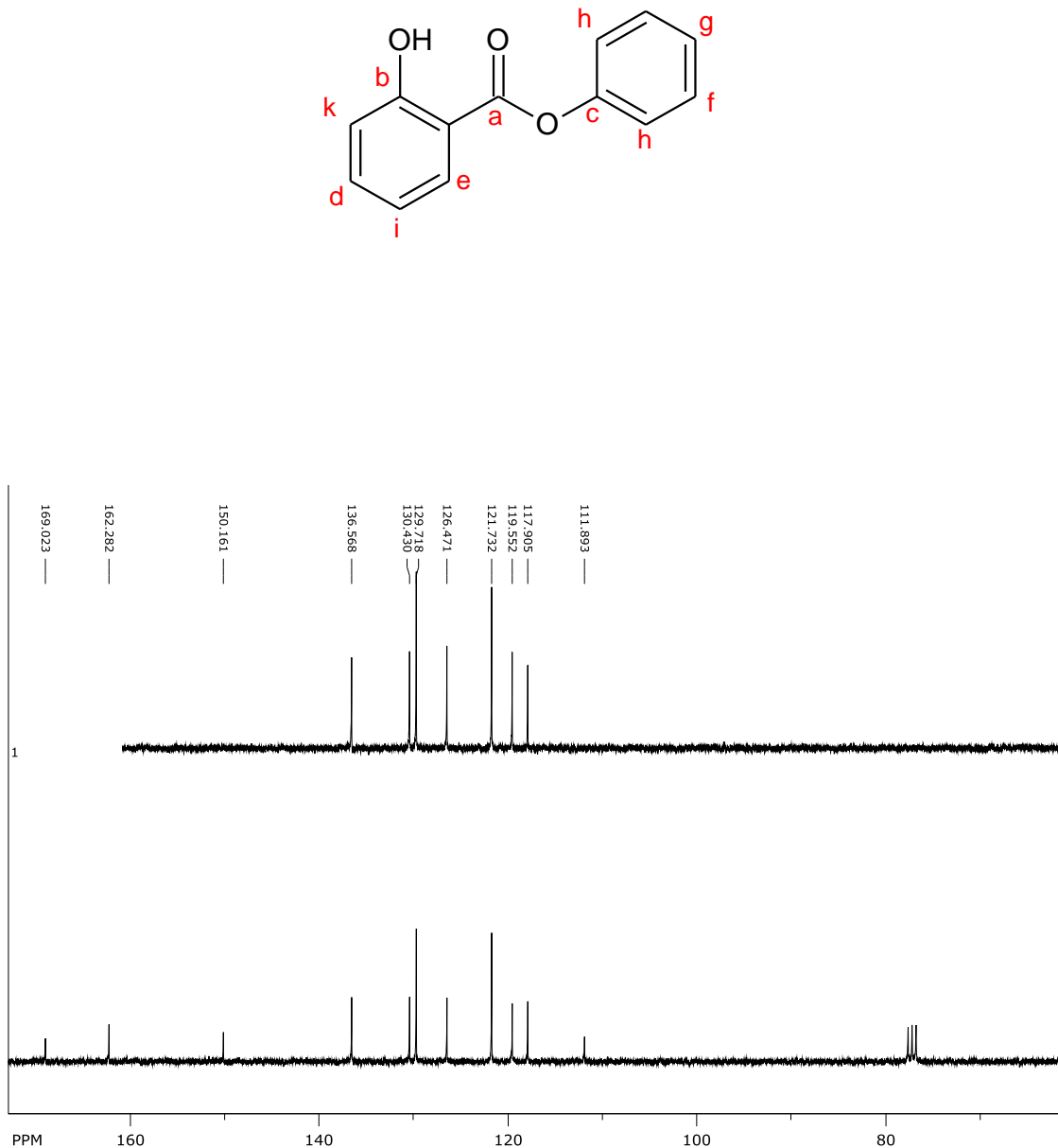




A figura 16b, apresenta o espectro de RMN ^{13}C do salicilato de fenila, mostrando os deslocamentos químicos referentes ao carbono carbonílico em 169,023 ppm e ao carbono

ligado à hidroxila em 162,282 ppm. Os sinais de carbonos aromáticos são observados em 111,893 a 136,568 ppm.

Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do salicilato de fenila.



O nicotinato de fenila apresentou tempo de retenção 35,15 min. (figura 17) e o seu espectro de massa pode ser observado na figura 18 onde o pico molecular de massa ímpar em m/z 199 indica a presença do átomo de nitrogênio na molécula. É possível identificar o fragmento do íon acílio em m/z 106, pico base, e o m/z 78 relacionado ao íon tropílio. Foi identificado no espectro de massa o composto 1,4-nicotinato de fenila (figura 19) que

possivelmente foi sintetizado em razão da mistura de isômeros no reagente ácido nicotínico utilizado. Os principais fragmentos observados no nicotinato de fenila, m/z 78 e m/z 106, podem ser observados na figura 20.

Figura 17. Cromatograma do nicotinato de fenila

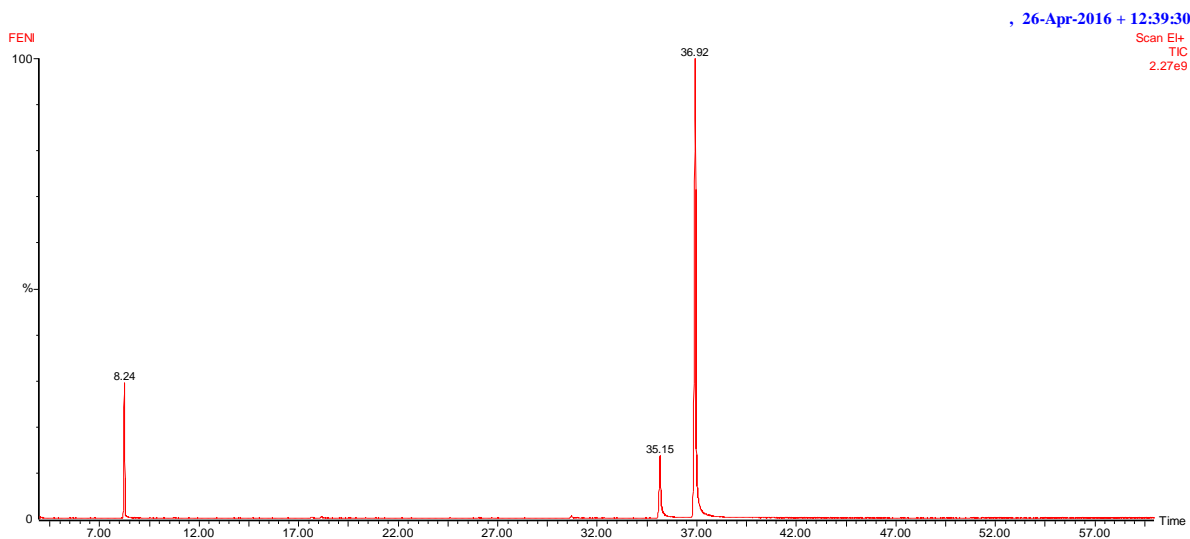


Figura 18. Espectro de massa do nicotinato de fenila (1,3-nicotinato de fenila).

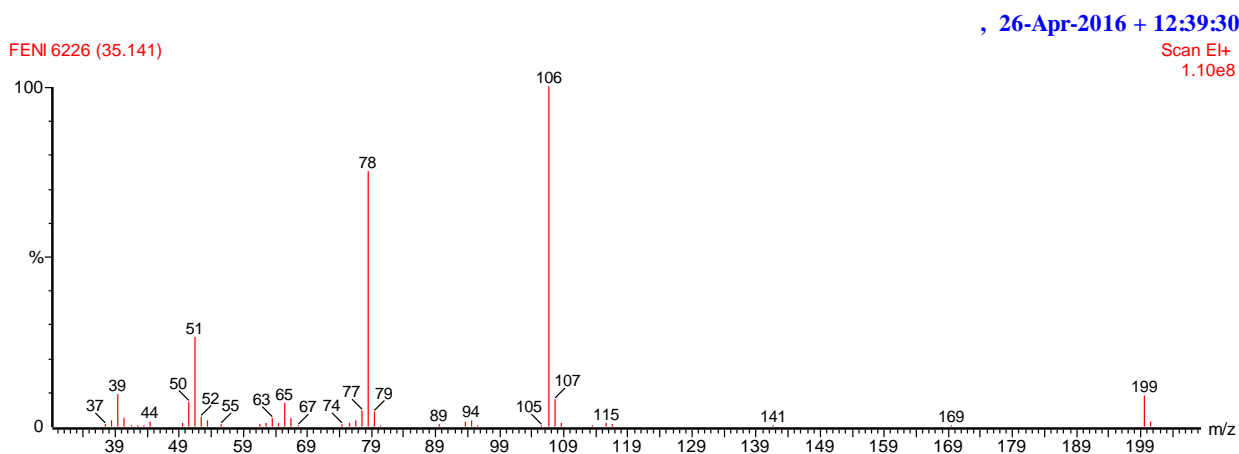


Figura 19. Espectro de massa do 1,4-nicotinato de fenila.

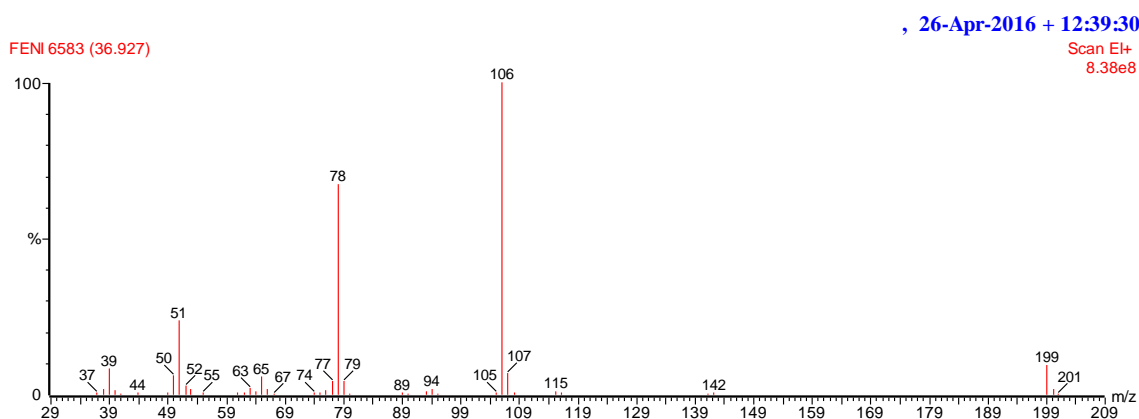
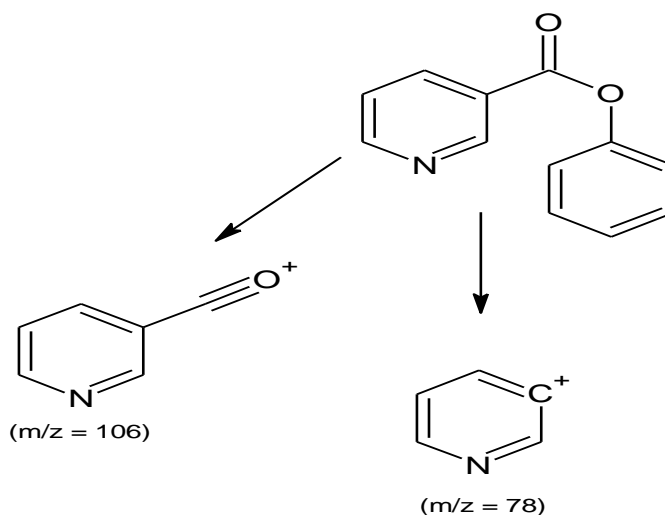
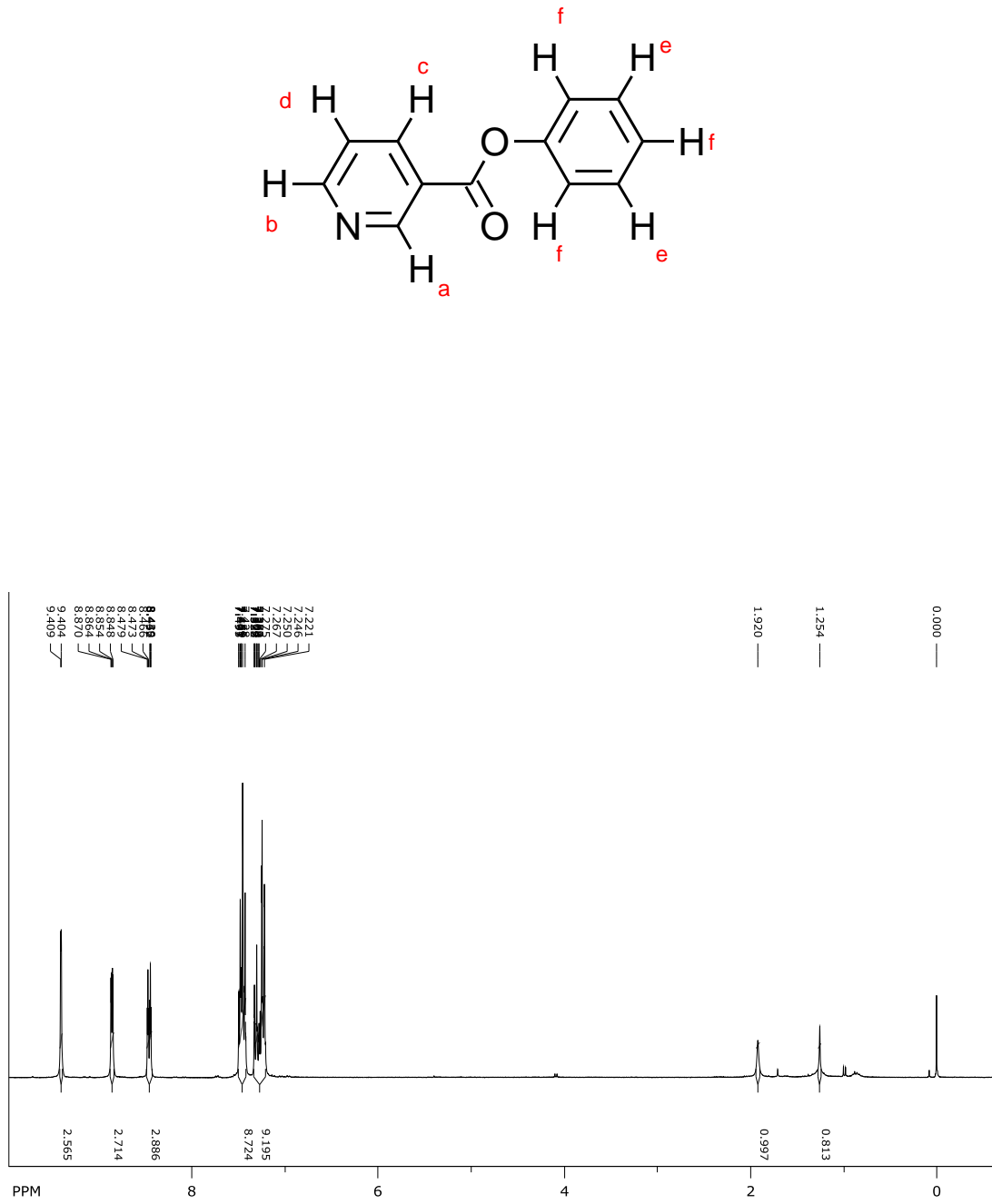
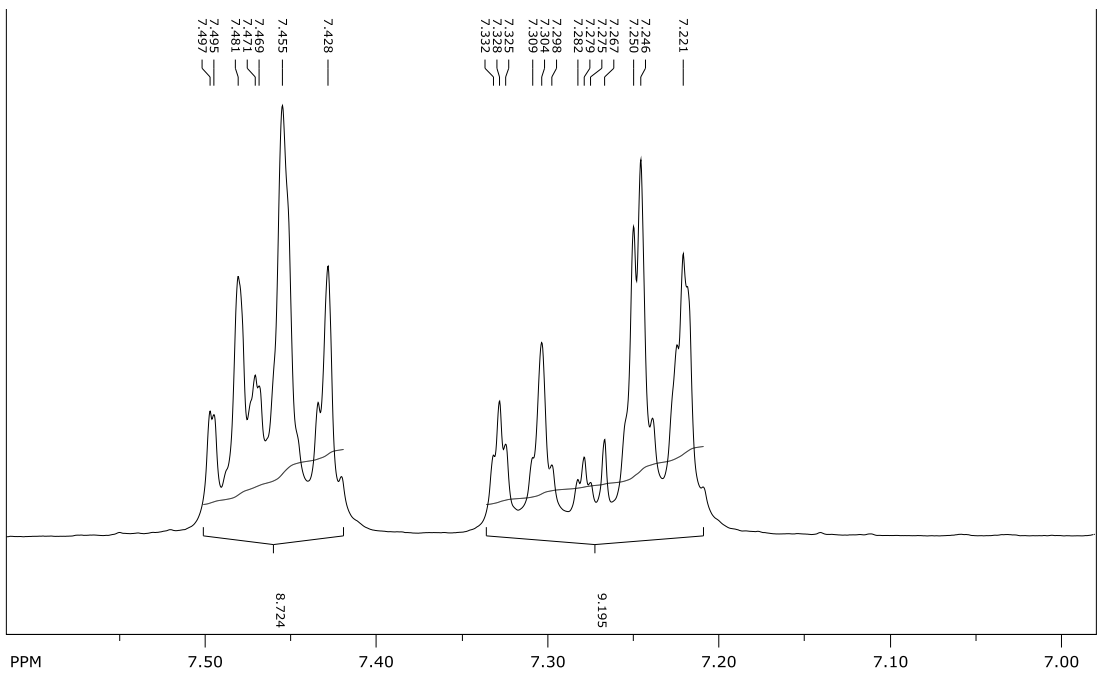
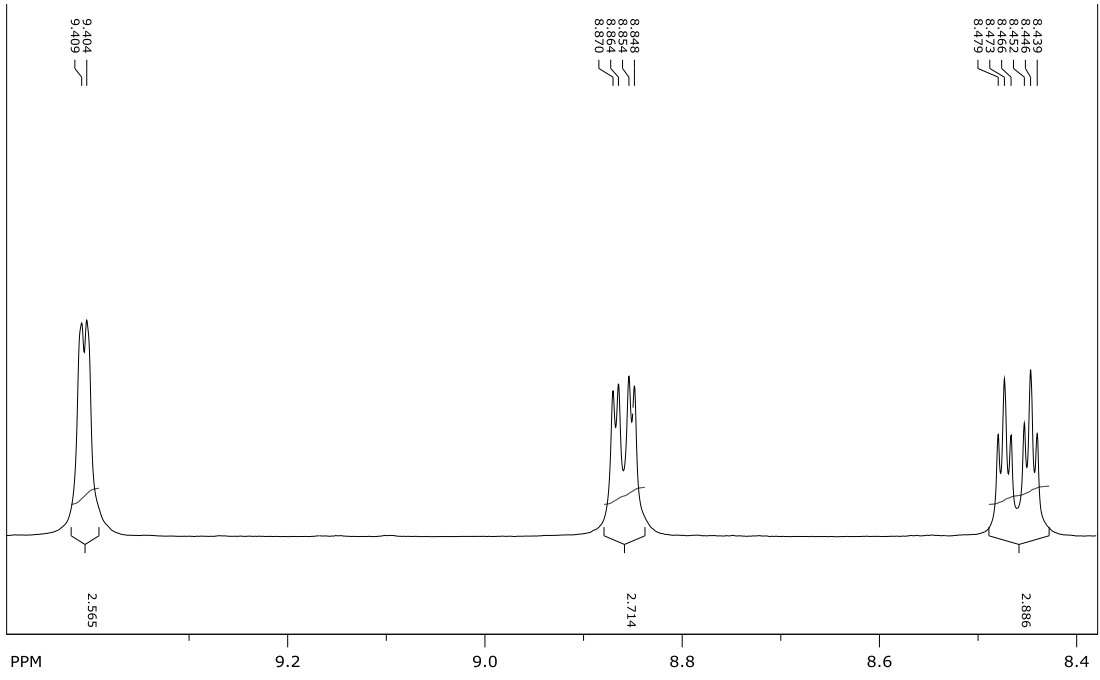


Figura 20. Principais fragmentos do nicotinato de fenila.



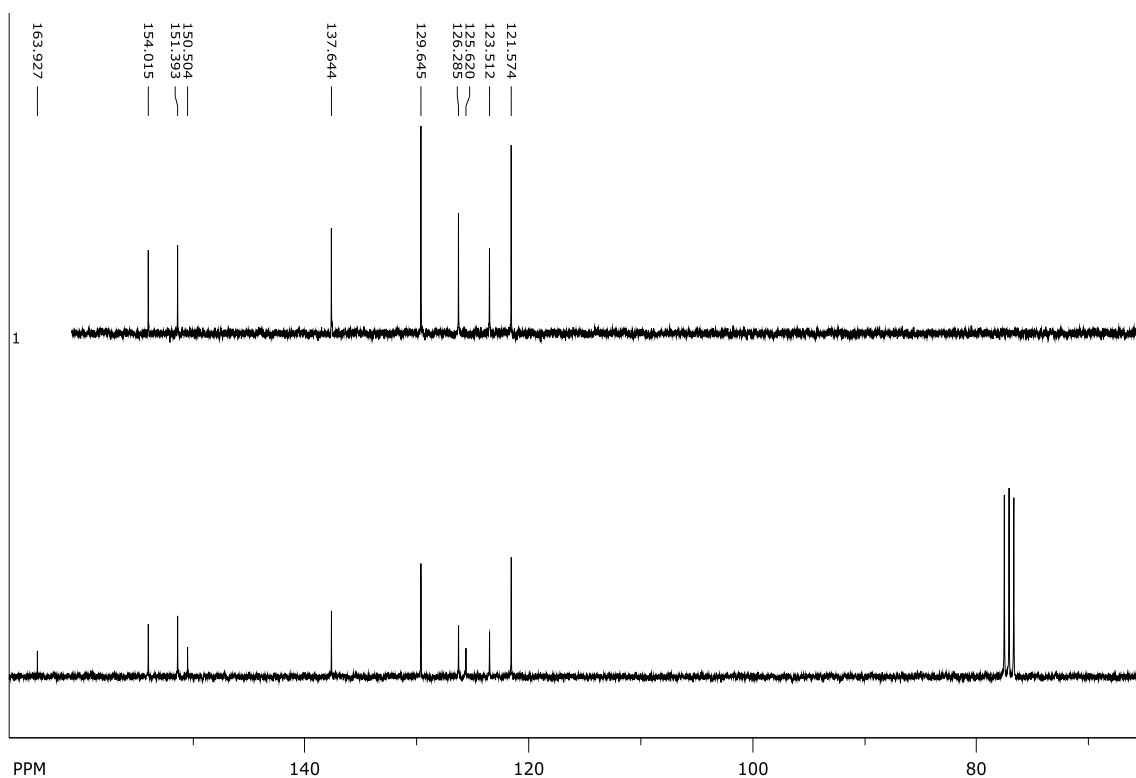
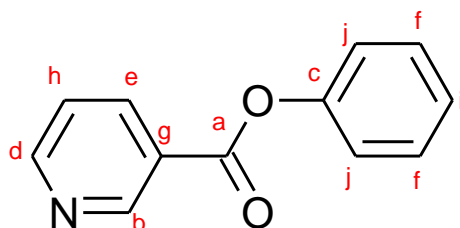
O RMN ^1H do nicotinato de fenila (figura 21b), na suas expansões (figuras 21c e 21d) apresentaram em seus espectros sinais de 9,409 a 7,428 ppm referentes aos prótons do anel piridina e em 7,282 a 7,221 ppm os prótons do anel aromático. Em 7,282 a 7,221 ppm se observa a combinação de duplo duplo duplo duplete (2H), duplo duplo duplo dublete (2H) e triplo triplo (1H) do anel aromático. No anel piridina observa-se duplo duplo duplete (1H), duplo triplo (1H), duplo duplo duplete (1H) e duplo duplo duplete (1H).

Figura 21. Espectro de RMN ^1H do nicotinato de fenila.



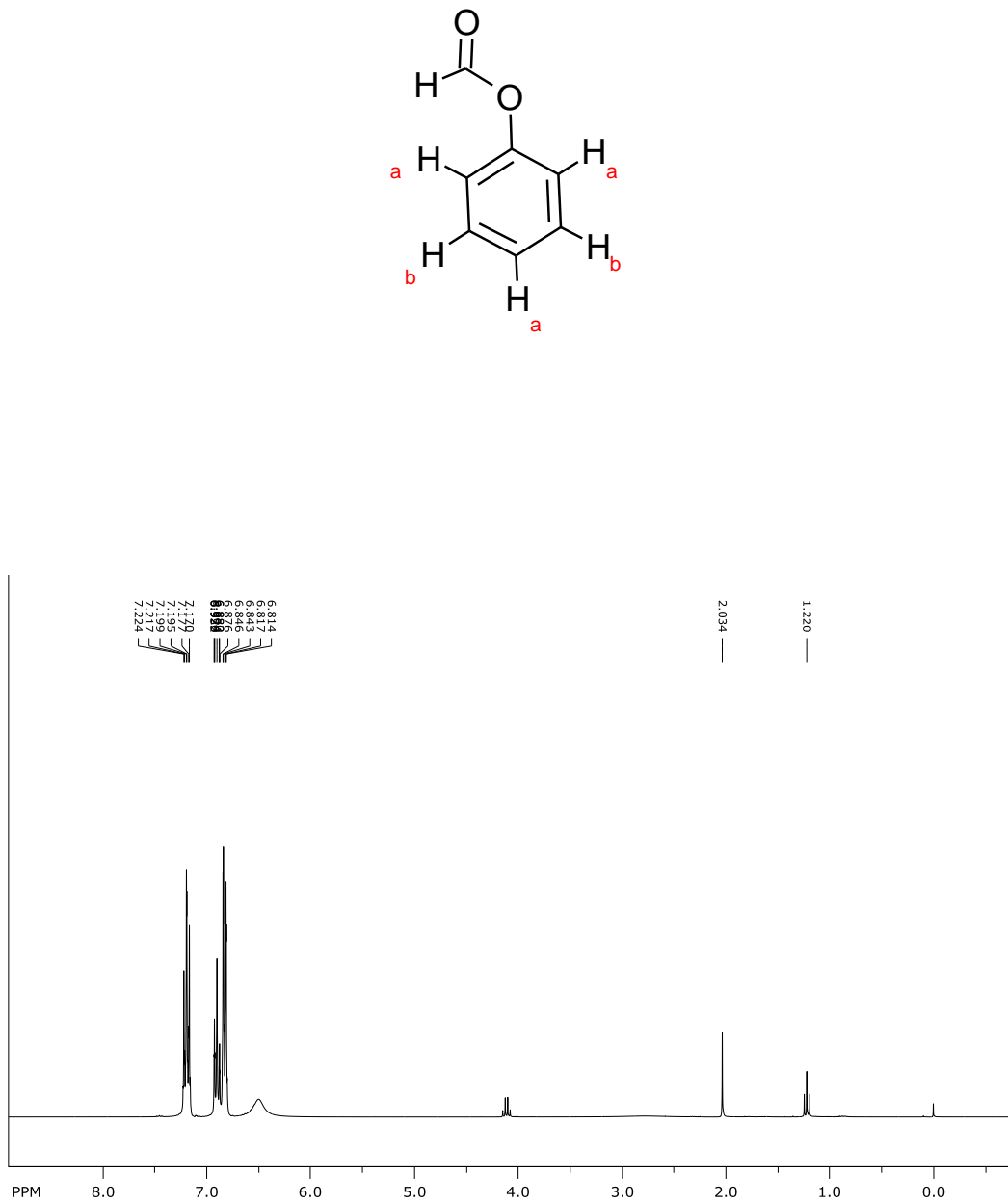
A figura 22b corresponde ao espectro de RMN ^{13}C do nicotinato de fenila, onde 150,504 a 154,015 ppm são sinais de carbonos ligados ao nitrogênio piridínico. Em 163,927 ppm observa-se o sinal de deslocamento químico pelo carbono carbonílico. Em 121,574 a 137,644 ppm temos os deslocamentos químicos provocados pelos carbonos aromáticos.

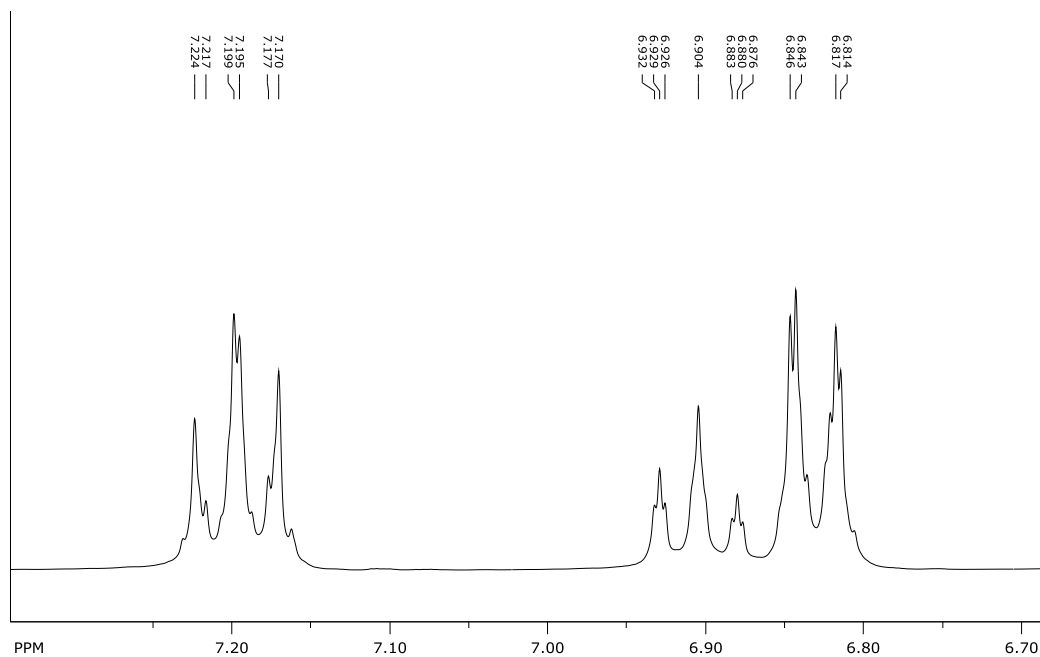
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C do nicotinato de fenila.



A figura 23b e sua expansão (figura 23c) apresentam o espectro de RMN ^1H do formiato de fenila contendo os picos entre 7,224 e 7,170 ppm referente ao duplo duplo duplo dubleto (2H). Observa-se ainda os picos entre 6,932 e 6,914 ppm referente a um triplo triplo (1H) e um duplo triplo dubleto (2H), todos do anel aromático.

Figura 23. Espectro de RMN ^1H do formiato de fenila.





5.4 Reutilização do catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$

Apesar do baixo custo do catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$, se pondera que a sua reutilização é de vital importância para que possamos reduzir ainda mais os custos, determinar o potencial de lixiviação da mistura catalítica e implementar um processo de reação ambientalmente sustentável. Essa capacidade de reutilização foi aferida pela sua capacidade para promover a conversão máxima de ácido carboxílico em ésteres fenílicos. Para determinar a sua reutilização, utilizou-se o catalisador para catalisar sucessivas reações de esterificação do fenol sob refluxo, sendo observado que até a terceira utilização se obteve rendimentos similares. A partir da quarta reutilização do catalisador foi observada a redução no rendimento superior a ordem de 10% quando comparada a primeira reação.

6 CONCLUSÃO

O grande número de pesquisas envolvendo a síntese de ésteres fenílicos se dá em razão da baixa reatividade do fenol para o seu emprego direto na reação de esterificação. Observa-se que umas das principais rotas de obtenção dos ésteres fenílicos ocorre através da reação na presença de cloreto de acila, o que aumenta significativamente a reatividade do meio. Outrossim, também podem ser obtidos sob uma fase líquida, refluxando os reagentes (ácido carboxílico e fenol) na presença de uma pequena quantidade de H_2SO_4 , HCl , POCl_3 concentrados ou ácido sulfônico como catalisador.

No entanto, a utilização dos catalisadores acima mencionados é indesejável do ponto de vista ambiental, uma vez que estes produtos químicos são corrosivos e geralmente encontram problemas no manuseamento e transporte. Além disso, os ácidos minerais devem ser neutralizados para a remoção do meio reacional e, conseqüentemente, não podem ser reutilizados, tornando-se fontes de resíduos poluentes do meio ambiente. Portanto, esforços globais visam substituir esses produtos químicos prejudiciais ao meio ambiente por catalisadores mais ecológicos e menos dispendiosos.

Diante disso, desenvolvemos um catalisador ácido de Brønsted sólido, obtido pelo tratamento da sílica gel produzida a partir de areia de construção com ácido sulfúrico concentrado, sendo ele capaz de esterificar o fenol com ácidos aromáticos e alifáticos de cadeias curtas. Os compostos 1 ao 6 apresentaram rendimentos de 80,21%, 94,23%, 60,34%, 80,05%, 77,10% e 69,65%, respectivamente, quando empregada a manta de aquecimento. Já na irradiação por micro-ondas foram observados rendimentos de 85,11%, 96,45% e 63,46% para os compostos de 1 ao 3, respectivamente. Os compostos 4 e 5 não foram sintetizados, pois, se acredita que os ácidos carboxílicos e o fenol não reagiram sob irradiação de micro-ondas em um forno não modificado e sob as condições reacionais apresentadas. O composto 6 apresentou rendimento de 74,19%.

Os melhores resultados foram observados por aquecimento através de irradiação de micro-ondas, devido a maior interação reagentes/sítios ativos do catalisador promovida pelas mudanças de orientação das moléculas polares e/ou formação de espécies carregadas no estado de transição favorecidas pela irradiação de micro-ondas. Ainda foi observado que a presença de grupos funcionais extras nos ácidos, por exemplo, piridina no ácido nicotínico, ou hidroxila no ácido salicílico, diminuiu a atividade sem afetar a formação catalítica do respectivo éster fenílico.

Além dos elevados rendimentos, é importante destacar que este trabalho apresenta vantagens quando se vislumbra a esterificação em escala industrial porque a remoção de catalisadores convencionais do meio reacional é fonte exacerbada de resíduos, o que não se observa frente ao processo proposto empregando a catálise heterogênea com o catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ que pode ser removido por filtração simples e reutilizado até 3 vezes.

O SALOL, um dos ésteres fenílicos sintetizado, apresenta importantes propriedades farmacológicas como antipirética, antisséptica, analgésica e foi obtido diretamente com esse catalisador usando fenol e ácido salicílico, sob aquecimento simples e

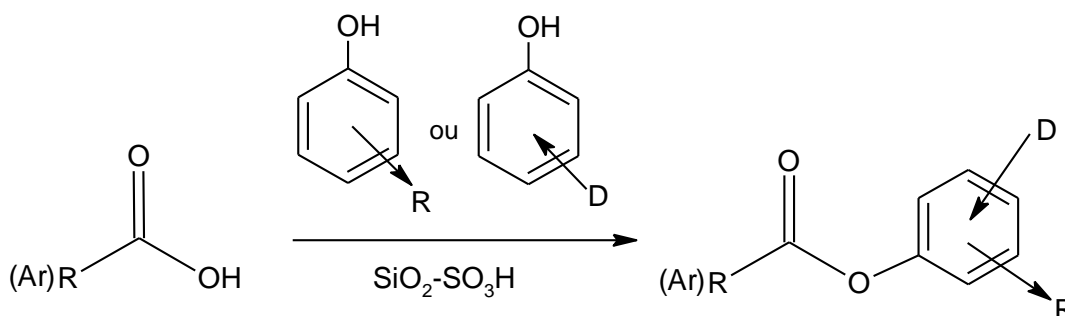
sobre irradiação de micro-ondas, sendo verificado, portanto, que não houve a formação de subprodutos. O mesmo foi observado para os demais ésteres fenílicos e, por isso, é possível afirmar que o catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ é uma alternativa viável para a condução de reações de esterificação direta do fenol, tendo em vista, o seu baixo custo, a possibilidade de reutilização em até 3 vezes, elevados rendimentos dos produtos objetos deste trabalho, facilidade de remoção do meio reacional e eficiência ao favorecer a obtenção de ésteres a partir de um nucleófilo de baixa reatividade.

Insta salientar que, as análises foram realizadas em parcerias com outros laboratórios e, acreditamos que durante o transporte das amostras ocorreu a degradação de alguns produtos, sendo que por isso, deixamos de apresentar neste trabalho alguns cromatogramas e espectros.

ATIVIDADES FUTURAS

Após realizarmos a síntese direta de ésteres fenílicos empregando o catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$, os resultados obtidos foram publicados no *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. Este trabalho, envolvendo o fenol como reagente nucleofílico em reações de esterificação, buscou observar o comportamento do catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ frente ao fenol e sua hidroxila fenólica, pouco reativa devido à grande deslocalização de elétrons junto ao anel aromático. O ótimo desempenho da mistura catalítica, na síntese direta de um produto de difícil obtenção por tradicionais de esterificação, nos encorajou a seguir trabalhando nestas reações de esterificação empregando fenol/ácido carboxílico/ $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$. Dessa forma, as atividades futuras englobam a utilização do $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ e como reagente nucleofílico utilizaremos diversos derivado de fenol, para que possamos analisar o desempenho da mistura catalítica frente a fenóis contendo em seu anel aromático, à presença de grupos doadores (“D”) e retiradores (“R”) de elétrons (Equação 14), os quais poderão influenciar diretamente na capacidade nucleofílica desses reagentes.

Equação 14. Reação de esterificação empregando derivados do fenol.



Nosso objetivo é utilizar 5 derivados de fenol (contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons ligado ao anel aromático) nas reações de esterificação direta, para cada um dos 6 ácidos carboxílicos (ácidos fórmico, acético, salicílico, nicotínico, benzoico e oxálico), empregando o catalisador $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ e com a meta de obter 30 ésteres fenílicos diferentes.

Visto que o salicilato de fenila apresenta ação farmacológica, os derivados do SALOL, bem como os derivados dos ésteres estudados neste trabalho, terão as suas atividades farmacológicas testadas por grupos parceiros.

REFERÊNCIAS

- AIROLDI, C.; FARIAS, R. F. O uso de sílica gel organofuncionalizada como agente sequestrante para metais. **Química Nova**, 23, n°4, p.496-503, 2000.
- AELONY, D. J. *Am. Oil Chem. Soc.* 1955, 32, 170–172.
- ANDRAOS, J. A green metrics assessment of phosgene and phosgene-free syntheses of industrially important commodity chemicals. **Pure and Applied Chemistry**, v. 84, n. 3, p. 827-860, 2011.
- AZEVEDO, G. *et al.* A situação do câncer no Brasil. INCA, p.1-119. 2006.
- BARBERIO, J. **Nurse's Pocket Drug Guide, 2010**. McGraw-Hill Professional Publishing, 2010.
- BARBOSA, S.L.; *et al.* Benzyl benzoate and dibenzyl ether from of benzoic acid and benzyl alcohol under microwave irradiation using a SiO₂-SO₃H catalyst. **Catalysis Communication**, 68, 97-100, 2015.
- BARBOSA, S. L. *et al.* Niobium to alcohol mol ratio control of the concurring esterification and etherification reactions promoted by NbCl₅ and Al₂O₃ catalysts under microwave irradiation. **Applied Catalysis A: General**, v. 338, n. 1-2, p. 9-13, 2008.
- BARBOSA, S. L. *et al.* Solvent free esterification reactions using Lewis acids in solid phase catalysis. **Applied Catalysis A: General**, v. 313, n. 2, p. 146-150, 2006.
- BARBOSA, S. L. *et al.* The preparation of benzyl esters using stoichiometric niobium (V) chloride versus niobium grafted SiO₂ catalyst: A comparison study. **Heliyon**, v. 4, n. 3, p. e00571, 2018.
- BARBOZA, A.C.R.N *et al.*. Aquecimento em forno de microondas desenvolvimento de alguns conceitos fundamentais. **Química Nova**, v. 24, p.901-904, 2001.
- BARRY; BORER, L. L. Experiments with aspirin. **Journal of Chemical Education**, v. 77, n. 3, p. 354, 2000.
- BEEK, T. A. V.; WINTERMANS, M. S. Preparative isolation and dual column high-performance liquid chromatography of ginkgolic acids from Ginkgo biloba. **Journal of Chromatography A**, v.930, p.109-117. 2001.
- BIRADAR, A. V. *et al.*. Transesterification of diethyl oxalate with phenol using MoO₃/SiO₂ catalyst. **Applied Catalysis A: General**, v. 285, n. 1-2, p. 190-195, 2005

BHATT, N., PATEL, A. Esterification of 1° and 2° alcohol using an ecofriendly solid acid catalyst comprising 12-tungstosilicic acid and hydrous zircônia. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.**, 238, p. 223-228, 2005.

BOURJOT, M., et al. Prostratin and 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate are potent and selective inhibitors of chikungunya virus replication. *Journal of natural products* 75.12 (2012): 2183-2187.

BUFFLER C. R., Microwave Cooking and Processing, **Van Nostrand Reinhold**, New York, 1993, pp. 1–68.

CHAKRABORTI, A. K.; SHIVANI. Magnesium bistrifluoromethanesulfonimide as a new and efficient acylation catalyst. **The Journal of organic chemistry**, v. 71, n. 15, p. 5785-5788, 2006.

CHANG, L., *et al.* Study of solvent sublation for concentration of trace phthalate esters in plastic beverage packaging and analysis by gas chromatography–mass spectrometry. **Food chemistry**. 177 (2015): 127-133.

CHÁVEZ, F.; GODINEZ, R.. Sulfuric acid adsorbed on silica gel. An efficient catalyst for the tetrahydropyranylation of alcohols. **Synthetic communications**, v. 22, n. 1, p. 159-164, 1992.

CHEDGY, R. J.; KÖLLNER, T. G.; CONSTABEL, C.. Functional characterization of two acyltransferases from *Populus trichocarpa* capable of synthesizing benzyl benzoate and salicyl benzoate, potential intermediates in salicinoid phenolic glycoside biosynthesis. **Phytochemistry**, v. 113, p. 149-159, 2015.

CHEMAT, F.; ESVELD, E.. Microwave Super-Heated Boiling of Organic Liquids: Origin, Effect and Application. **Chemical Engineering & Technology: Industrial Chemistry-Plant Equipment-Process Engineering-Biotechnology**, v. 24, n. 7, p. 735-744, 2001.

CHEN, C. *et al.* All-trans-retinoic acid modulates ICAM-1 N-glycan composition by influencing GnT-III levels and inhibits cell adhesion and trans-endothelial migration. **PLoS one**, v. 7, n. 12, p. e52975, 2012.

CLIMENT, M. J. *et al.* Heterogeneous Palladium Catalysts for a New One-Pot Chemical Route in the Synthesis of Fragrances Based on the Heck Reaction. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 349, n. 11-12, p. 1949-1954, 2007.

COLBY, D. A., *et al.* Rhodium-catalyzed C-C bond formation via heteroatom-directed C-H bond activation. **Chemical reviews**, 110(2), 624-655, 2009.

COSTA, J. R., Novos agentes sililantes contendo nitrogênio e enxofre como precursores para a síntese de sílica gel e de sílicas mesoporosas modificadas. João Pessoa, **Programa de Pós-Graduação em Química**, UFPB, 2007. Dissertação de Mestrado, 21p.

COUTO, M; Os sete sapatos sujos. 1955. Acesso em: 18 set. 2018. Disponível em: <<http://www.buala.org/pt/mukanda/os-sete-sapatos-sujos>>.

DALLINGER, D.; KAPPE, C. O. Microwave-assisted synthesis in water as solvent. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 6, p. 2563-2591, 2007.

DE SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. Irradiação de micro-ondas aplicada à síntese orgânica: uma história de sucesso no Brasil. **Quim. Nova**, v. 34, n. 3, p. 497-506, 2011.

DÍAZ-ÁLVAREZ, A. E. *et al.* A general route for the stereoselective synthesis of (E)-(1-propenyl) phenyl esters by catalytic CC bond isomerization. **Tetrahedron**, v. 68, n. 12, p. 2611-2620, 2012.

DÍAZ-ORTIZ, Á *et al.* A Critical Overview on the Effect of Microwave Irradiation in Organic Synthesis. **The Chemical Record**, 2018.

DUMEUNIER, R; MARKÓ, I. E. On the role of triflic acid in the metal triflate-catalysed acylation of alcohols. **Tetrahedron letters**, v. 45, n. 4, p. 825-829, 2004.

FAN, G. *et al.* Palladium complexes anchored on silica functionalized by 1, 2-diaminocyclohexane: Preparation and catalytic application. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 267, n. 1-2, p. 34-40, 2007.

FISCHER, E.; SPEIER, A.. Darstellung der ester. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 28, n. 3, p. 3252-3258, 1895.

FUKUOKA, S. *et al.* A novel non-phosgene process for polycarbonate production from CO₂: green and sustainable chemistry in practice. **Catalysis surveys from Asia**, v. 14, n. 3-4, p. 146-163, 2010.

FUKUOKA, S. *et al.* Green and sustainable chemistry in practice: development and industrialization of a novel process for polycarbonate production from CO₂ without using phosgene. **Polymer journal**, v. 39, n. 2, p. 91, 2007.

FURLAN, R. L. *et al.* Butylstannonic acid catalyzed transesterification of carboxylic esters. **Tetrahedron letters**, v. 39, n. 16, p. 2257-2260, 1998.A.

GEDYE, R. *et al.* The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. **Tetrahedron letters**, v. 27, n. 3, p. 279-282, 1986.

GIGUERE, R. J. *et al.* Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. **Tetrahedron letters**, v. 27, n. 41, p. 4945-4948, 1986.

GONG, J.; MA, X.; WANG, S. Phosgene-free approaches to catalytic synthesis of diphenyl carbonate and its intermediates. **Applied Catalysis A: General**, v. 316, n. 1, p. 1-21, 2007.

GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A.; Chemistry of the Elements; 2nd ed., **Butterworth-Heinemann**, Oxford, 2002.

GREGG, S. J.; SING, K. S. W. Adsorption, surface area and porosity, Acad. **Press, London**, v. 3, 1982.

GUPTA, P., PAUL, S., Solid acids: Green alternatives for acid catalysis. **Catalysis Today**, 236, p. 153-170, 2014.

HACKL, M. W. *et al.* Phenyl esters are potent inhibitors of caseinolytic protease p and reveal a stereogenic switch for deoligomerization. **J. Am. Chem. Soc.** 137, 8475–8483 (2015).

HAGEN, J. Industrial Catalysis: A Practical Approach, 2nd Ed.; **Wiley-VCH Verlag**, 2006.

HAUBROCK, J. *et al.* Reaction from dimethyl carbonate (DMC) to diphenyl carbonate (DPC). 2. Kinetics of the reactions from DMC via methyl phenyl carbonate to DPC. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 47, n. 24, p. 9862-9870, 2008.

HUANG, M. E. *et al.* Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. **Blood**, v. 72, n. 2, p. 567-572, 1988.

JANSRI, S. *et al.* Acid-catalyzed esterification: a technique for reducing high free fatty acid in mixed crude palm oil. **Kasetsart J.(Nat. Sci.)**, v. 41, n. 3, p. 555-560, 2007.

ILER, R.K. The chemistry of silica. **John Wiley & Sons**, New York, 1979.

IQBAL, M. J.; CHAUDHARY, M. A. Thermodynamic study of phenyl salicylate solutions in aprotic solvents at different temperatures. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 54, n. 2, p. 338-341, 2008.

ISHIHARA, K. Dehydrative condensation catalyses. **Tetrahedron**, v. 6, n. 65, p. 1085-1109, 2009.

ISHIHARA, K. *et al.* Direct condensation of carboxylic acids with alcohols catalyzed by hafnium (IV) salts. **Science**, v. 290, n. 5494, p. 1140-1142, 2000.

KANEGA, R. *et al.* Pd (NHC) electrocatalysis for phosgene-free synthesis of diphenyl carbonate. **ACS Catalysis**, v. 3, n. 3, p. 389-392, 2013..

KANTAM, M. Lakshmi *et al.* Palladium-Catalyzed Heck Coupling-Hydrogenation: Highly Efficient One-Pot Synthesis of Dibenzyls and Alkyl Phenyl Esters. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 350, n. 16, p. 2544-2550, 2008.

KAPPE, C. O.; DALLINGER, D. Controlled microwave heating in modern organic synthesis: highlights from the 2004–2008 literature. **Molecular diversity**, v. 13, n. 2, p. 71, 2009.

KIM, W. B. *et al.* Making polycarbonates without employing phosgene: An overview on catalytic chemistry of intermediate and precursor syntheses for polycarbonate. **Industrial & engineering chemistry research**, v. 43, n. 9, p. 1897-1914, 2004.

KREYE, Oliver; MEIER, Michael AR. Base catalyzed sustainable synthesis of phenyl esters from carboxylic acids using diphenyl carbonate. **RSC advances**, v. 5, n. 65, p. 53155-53160, 2015.

KUMAR, N. U. *et al.* Zinc triflate catalyzed acylation of alcohols, phenols, and thiophenols. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 4, p. 910-912, 2014.

KURIAKOSE, G.; NAGARAJU, N. Selective synthesis of phenyl salicylate (salol) by esterification reaction over solid acid catalysts. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 223, n. 1-2, p. 155-159, 2004.

LIDSTROM, P. *et al.* Microwave assisted organic synthesis - a review. **Tetrahedron**, v.57, n. 45, p. 9225-9283, 2001.

LIN L .M, *et al.* Synergistic effect of all-trans-retinoic acid and arsenic trioxide on growth inhibition and apoptosis in human hepatoma, breast cancer, and lung cancer cells in vitro. **World J Gastroenterol**, **11**, 5633-7. (2005).

LIU, Y. *et al.* The nature of surface acidity and reactivity of MoO₃/SiO₂ and MoO₃/TiO₂-SiO₂ for transesterification of dimethyl oxalate with phenol: A comparative investigation. **Applied catalysis B: environmental**, v. 77, n. 1-2, p. 125-134, 2007.;

LOUPY, A.; *et al.*; **Tetrahedron**, 2008, *60*, 1683;

LUGEMWA, F.*et al.* Facile and efficient acetylation of primary alcohols and phenols with acetic anhydride catalyzed by dried sodium bicarbonate. **Catalysts**, v. 3, n. 4, p. 954-965, 2013.

LUO, S. *et al.* Single-step catalytic synthesis of diphenyl carbonate over transition-metal-substituted Keggin-type tungstophosphoric acid. **Catalysis Communications**, v. 9, n. 15, p. 2560-2564, 2008.

MACEDO, A.L. **Produção de biodiesel a partir de óleos e gorduras residuais utilizando ácido sulfúrico imobilizado em sílica como catalisador e aplicação do glicerol na produção de cetil.** Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2013.

MAGOSSI, M. S. **Sílica gel organofuncionalizada com 4-amino-5-(4-piridil) 4H-1,2,4-triazol-3-tiol (APTT): Propriedades adsorptivas e eletroanalíticas.** Dissertação (Mestre em

Ciências dos Materiais) - Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, Universidade Estadual Paulista, Ilha Solteira, 2015.

MARGOLESE, D. *et al.* Direct Syntheses of Ordered SBA-15 Mesoporous Silica Containing Sulfonic Acid Groups. **Chem. Mater.** 12, pp 2448–2459, 2000.

MARTIN, R. Uses of the Fries rearrangement for the preparation of hydroxyarylketones. A review. **Organic preparations and procedures international**, v. 24, n. 4, p. 369-435, 1992.

MATSUSHITA, H. *et al.* Smart cleavage reactions: the synthesis of benzimidazoles and benzothiazoles from polymer-bound esters. **Tetrahedron letters**, v. 45, n. 2, p. 313-316, 2004.

MELERO, J.A. *et al.* Acid-catalyzed etherification of bio-glycerol and isobutylene over sulfonic mesostructured sílicas, **Applied Catalysis A: General** 346 44–51, 2008.

MURASHIGE, R. *et al.* Comparisons of O-acylation and Friedel–Crafts acylation of phenols and acyl chlorides and Fries rearrangement of phenyl esters in trifluoromethanesulfonic acid: Effective synthesis of optically active homotyrosines. **Tetrahedron**, v. 67, n. 3, p. 641-649, 2011.

MURAYAMA, T. *et al.* Direct synthesis of diphenyl carbonate by mediated electrocarbonylation of phenol at Pd²⁺-supported activated carbon anode. **Electrochimica Acta**, v. 56, n. 7, p. 2926-2933, 2011.

MUSIĆ, S. *et al.* Precipitation of amorphous SiO₂ particles and their properties. **Brazilian journal of chemical engineering**, v. 28, n. 1, p. 89-94, 2011.

NASSAR, E. J. Influência da catálise ácida e básica na preparação da sílica funcionalizada pelo método sol-gel; **Quím. Nova**, v.25 n.1, p. 27- 31, 2002.

NAWROCKI, J.. The silanol group and its role in liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 779, n. 1-2, p. 29-71, 1997.

NGAOSUWAN, K. *et al.*. A green sulfonated carbon – based catalyst derived from coffee residue for esterification. **Renewable Energy**, 86, p. 262 – 269, 2016.

NIU, H. *et al.* Transesterification of dimethyl carbonate and phenol to diphenyl carbonate catalyzed by titanocene complexes. **Catalysis Communications**, v. 8, n. 3, p. 355-358, 2007.

OFFENHAUER, R. D. The direct esterification of phenols. **Journal of Chemical Education**, v. 41, n. 1, p. 39, 1964.

OLAH, G. A. *et al.* Superacids. **Wiley-Interscience**: 1985.

OLIVEIRA, V.V. **Novos adsorventes derivados de sílica gel modificada com aminas e glutaraldeído**. Dissertação (Mestre em Química) - Centro de ciências exatas e da natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2008.

OMAE, I. Aspects of carbon dioxide utilization. **Catalysis Today**, v. 115, n. 1-4, p. 33-52, 2006.

ONO, Y.. Catalysis in the production and reactions of dimethyl carbonate, an environmentally benign building block. **Applied Catalysis A: General**, v. 155, n. 2, p. 133-166, 1997.

OTERA, J. Transesterification. **Chemical reviews**, v. 93, n. 4, p. 1449-1470, 1993.

OTERA, J.; NISHIKIDO, J. **Esterification: methods, reactions, and applications**. John Wiley & Sons, 2009.

PERREUX, L. *et al.* Nonthermal effects of microwaves in organic synthesis. **Microwaves in Organic Synthesis**, p. 127-207, 2012.

PETERSEN, T. B. *et al.* Metal-free synthesis of aryl esters from carboxylic acids and diaryliodonium salts. **Organic letters**, v. 13, n. 13, p. 3462-3465, 2011.

PRADO, A. G. S. *et al.* Aplicação e modificação química da sílica gel obtida de areia. **Revista Química Nova**, 28, (3), p. 544-547, 2005.

PRADO, A.G.S.; AIROLDI, C. Different neutral surfactant template extraction routes for synthetic hexagonal mesoporous silicas. **Journal of Materials Chemistry**, 12, p.3823, 2002.

PRAJAPTI, S. K. *et al.* Tris (pentafluorophenyl) borane catalyzed acylation of alcohols, phenols, amines, and thiophenols under solvent-free condition. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 10, p. 1784-1787, 2014.

RÁC, B. *et al.*; A comparative study of solid sulfonic acid catalysts based on various ordered mesoporous silica materials. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical** 244: 46 - 57. **2006**.

RODRIGUEZ, A. *et al.* A selective method for the preparation of aliphatic methyl esters in the presence of aromatic carboxylic acids. **Tetrahedron letters**, v. 39, n. 47, p. 8563-8566, 1998.

ROKADE, K.; MALI, G.. Biodegradation of benzyl benzoate by *Pseudomonas desmolyticum* NCIM 2112. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 30, n. 3, p. 827-833, 2014.

SALEHI, P. *et al.* Silica sulfuric acid and silica chloride as efficient reagents for organic reactions. **Current Organic Chemistry**, v. 10, n. 17, p. 2171-2189, 2006.

SAMARAS, V. G. *et al.* Analytical method for the trace determination of esterified 3-and 2-monochloropropanediol and glycidyl fatty acid esters in various food matrices. **Journal of Chromatography A**, v. 1466, p. 136-147, 2016.

SANSEVERINO, A. M.. Microwaves in organic synthesis. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 660-667, 2002.

SARVARI, M. H.; SHARGHI, H. Zinc oxide (ZnO) as a new, highly efficient, and reusable catalyst for acylation of alcohols, phenols and amines under solvent free conditions. **Tetrahedron**, v. 61, n. 46, p. 10903-10907, 2005.

SATTERFIELD, C.N. Heterogeneous Catalysis Industrial Practice. 2 ed., New York: **McGraw-Hill**, 1991.

SCROCCARO, K. I. **Impregnação de heteropoliácidos em sílica para esterificação do ácido esteárico com metanol**. Dissertação (Mestre em Processos Térmicos e Químicos – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

SHARMA, A.; RANI, A.. The production of phenyl salicylate (salol) from phenol over solid acid catalysts. **Pharmaceutical and Biological Evaluations**, v. 2, n. 4, p. 76-83, 2015.

SIGN, K. S. W., et al. Liquid intrusion and alternative methods for the characterization of macroporous materials (IUPAC Technical Report). **Pure Appl. Chem** 57 (1985): 603.

SILVERSTEIN, R. M. WEBSTER, F.X. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. **LTC**. 6. ed., Rio de Janeiro, p. 67-135, 2000.

SMITH, M. B.; MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry**, 5th ed.; Wiley: New York, 2001, pp 484–490;

SMITH, G. V.; NOTHEISZ, F.; Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry, 1st Edition; **CHEMISTRY IN BRITAIN**, Vol. 35, No. 12, December **1999**.

SNEADER, W.. Drug discovery: a history. **John Wiley and Sons**. pp. 358-390, 2010.

TAGUCHI, A.; SCHÜTH, F. Ordered mesoporous materials in catalysis. **Microporous and mesoporous materials**, v. 77, n. 1, p. 1-45, 2005.

TAMAYO, J. J. *et al.* Esterification of benzoic acid and glycerol to α -monobenzoate glycerol in solventless media using an industrial free *Candida antarctica* lipase B. **Process biochemistry**, v. 47, n. 2, p. 243-250, 2012.

THEODOSIS-NOBELOS, P. *et al.* Esters of some non-steroidal anti-inflammatory drugs with cinnamyl alcohol are potent lipoxygenase inhibitors with enhanced anti-inflammatory activity. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 25, n. 22, p. 5028-5031, 2015.

TREVISAN, H. C *et al.* Preparation of silica with controlled pore sizes for enzyme immobilization. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 17, n. 1, p. 71-77, 2000.

TRUONG, V. X.; DOVE, A. P. Organocatalytic, regioselective nucleophilic “click” addition of thiols to propiolic acid esters for polymer–polymer coupling. **Angewandte Chemie**, v. 125, n. 15, p. 4226-4230, 2013.

VARMA R. S., in ACS Symposium Series No. 767/Green Chemical Syntheses and Processes, ed. P. T. Anastas, L. Heine and T. Williamson, **American Chemical Society**, Washington, DC, 2000, ch. 23, pp. 292–313;

VORBRUEGGEN, H. Esterification of Carboxylic Acids and Etherification of Phenols with Amide Acetals. **Synlett**, v. 2008, n. 11, p. 1603-1617, 2008.

a) WANG, H. *et al.* New insights into 4-amino-2-tri-fluoromethyl-phenyl ester inhibition of cell growth and migration in the A549 lung adenocarcinoma cell line. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 12, p. 7265-7270, 2013. b) WANG, N. *et al.* Anti-tumor effect of 4-Amino-2-Trifluoromethyl-Phenyl Retinate on human breast cancer MCF-7 cells via up-regulation of retinoid receptor-induced gene-1. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 67, n. 8, p. 687-692, 2013.

WANG, S. *et al.* Characterization and catalytic activity of TiO₂/SiO₂ for transesterification of dimethyl oxalate with phenol. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 214, n. 2, p. 273-279, 2004.

WATSON, D. A *et al.* Carbonylation of aryl chlorides with oxygen nucleophiles at atmospheric pressure. Preparation of phenyl esters as acyl transfer agents and the direct preparation of alkyl esters and carboxylic acids. **The Journal of organic chemistry**, v. 73, n. 18, p. 7096-7101, 2008.

WATTERS, K. M. *et al.* Expressional alterations in functional ultra-conserved non-coding rnas in response to all-trans retinoic acid-induced differentiation in neuroblastoma cells. **BMC cancer**, v. 13, n. 1, p. 184, 2013.

WILSON, K., CLARK, J. H. Solid acids and their use as environmentally friendly catalysts in organic synthesis. **Pure and Applied Chemistry**, 72, p. 1313–1319, 2000.

XUE, W. *et al.* Oxidative carbonylation of phenol to diphenyl carbonate catalyzed by ultrafine embedded catalyst Pd–Cu–O/SiO₂. **Catalysis Communications**, v. 6, n. 6, p. 431-436, 2005.

YASUDA, H. *et al.* Synthesis and reactivity of phenoxy carbonyl palladium complex: relevant to the mechanism of oxidative carbonylation of phenol. **Journal of organometallic chemistry**, v. 682, n. 1, p. 66-72, 2003.

YE, J. *et al.* Upgrading bio-oil: simultaneous catalytic esterification of acetic acid and alkylation of acetaldehyde. **Energy & Fuels**, v. 28, n. 7, p. 4267-4272, 2014.

YIN, P. *et al.* Synthesis of functionalized silica gel with poly (diethylenetriaminebis (methylene phosphonic acid)) and its adsorption properties of transition metal ions. **Materials Chemistry and Physics**, 129, p.168-175, 2011.

ZAIDI, A. *et al.* G.Fatty acid esterification using nylon- immobilized lipase. **Biotechnology and Bioengineering**, 48, p. 601-605, 1995.

ZHANG, M. *et al.* Interactions of collagen and cellulose in their blends with 1-ethyl-3-methylimidazolium acetate as solvent. **Cellulose**, v. 21, n. 5, p. 3311-3322, 2014.

ZHURAVLEV, L.T.; The surface chemistry of amorphous silica. Zhuravlev Model, *Colloids Surf; A: Physiochem. Eng Aspects*; 173; 1-38; **2000**.

ZOLFIGOL, M. *et al.* Silica sulfuric acid as an efficient and recyclable catalyst for the methoxymethylation of alcohols under solvent-free conditions. **Catalysis Communications**, 7, p.494-498, 2006.

ZOLFIGOL, M. A. *et al.* Synthesis, characterization and catalytic properties of monodispersed nano-sphere silica sulfuric acid. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 370, p. 111-116, 2013.

ANEXOS