

GLICEROL COMO SOLVENTE VERDE EM EFICIENTE OBTENÇÃO DE BETA-HIDROXIÉSTERES

Simone Santos de Sousa Oliveira^a, Sorele Batista Fiaux^a, Igor Ramon Lomba Barreto^a, Estela Maris Freitas Muri^a, Maria da Conceição Klaus V. Ramos^b, Francisco Radler de Aquino Neto^b e Luiza Rosária Sousa Dias^{*a}

^aFaculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Rua Mário Viana, 523, Santa Rosa, 24241-000 Niterói – RJ, Brasil

^bInstituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Tecnologia, Bloco A, Cidade Universitária, 21949-909 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

Recebido em 26/06/2013; aceito em 19/11/2013; publicado na web em 03/02/2014

GLYCEROL AS GREEN SOLVENT FOR EFFICIENT OBTENTION OF BETA -HYDROXYESTERS. In this work, we report a new method for obtaining racemic β -hydroxyesters by reduction of β -ketoesters. The use of glycerol as a reactional medium in selective reduction of β -ketoesters into the corresponding alcohols was shown to be a viable and more efficient alternative compared with the conventional methodology, taking into account green chemistry prerogatives.

Keywords: β -ketoesters; β -hydroxyesters; glycerol.

INTRODUÇÃO

Compostos β -hidroxiésteres ($RC(OH)CH_2CO_2R'$) são importantes blocos de construção de outras moléculas orgânicas,¹⁻⁵ sendo a redução da carbonila cetônica de β -cetoésteres uma das principais formas de obtenção desses compostos. Dentre os procedimentos sintéticos que podem ser utilizados para redução do grupamento carbonila, frequentemente, utilizam-se hidretos metálicos. Destes, são indicados especialmente os boroidretos, devido ao baixo custo e simplicidade de uso, sendo geralmente utilizado como meio de redução um solvente orgânico de média polaridade, como o metanol.⁶⁻¹⁰

O boroidreto de sódio ($NaBH_4$) é o reagente mais utilizado, devido à seletividade de reação na carbonila cetônica.^{11,12} Entretanto, a seletividade desse reagente em compostos cetoésteres parece ser dependente das condições reacionais, havendo a possibilidade de redução da carbonila e da carboxila, quando da utilização de metanol como meio reacional.^{13,14}

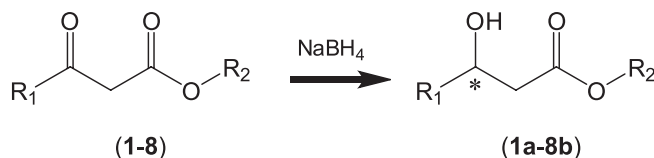
A pesquisa em Química Verde tem ampliado a busca por processos que contribuam com a sustentabilidade do meio ambiente. Este conceito, introduzido nos EUA na década de 90, propõe novas abordagens para a síntese, processamento e aplicação de substâncias químicas com objetivo de prevenir ou reduzir a poluição causada por essas atividades.¹⁵⁻²¹

A utilização do glicerol como solvente em sínteses se enquadra no conceito de Química Verde e tem despertado a atenção de pesquisadores. Esse álcool trihidroxilado apresenta boa compatibilidade com compostos orgânicos, alto ponto de ebulição, e consequentemente baixas volatilidade e agressividade ao meio ambiente. Assemelha-se a outros solventes orgânicos polares (DMSO e DMF) quanto à capacidade de dissolver compostos orgânicos que são pouco miscíveis em água e facilitar a dissolução de sais inorgânicos.^{15,16,22,23} As características do glicerol proporcionam sua utilização como Solvente Verde em reações de síntese química, atendendo no mínimo a três princípios estabelecidos no conceito de Química Verde: síntese química mais segura, solvente seguro, e utilização de matéria-prima renovável.^{18-20,22,24}

Além dessas vantajosas características, o glicerol tem sido produzido em grande escala como o principal coproduto da transesterificação usada na produção do biodiesel.¹⁶⁻²⁰ Atualmente, a produção

do glicerol mais que dobrou em comparação à obtida em 2005²¹ e com tendência a aumentar, devido ao incentivo mundial dado à utilização do biodiesel.²⁵ Esse aumento de produção ocasiona problemas ambientais e econômicos, e tem proporcionado a redução no preço do glicerol.^{21,22} Por todos esses fatores, tem aumentado o interesse e a importância do estudo e desenvolvimento de novas tecnologias de utilização dessa matéria prima.^{16-22,24-28}

Nesse sentido, apresentamos aqui uma metodologia de síntese de β -hidroxiésteres por redução química de β -cetoésteres com $NaBH_4$ (Esquema 1), empregando o glicerol como Solvente Verde em comparação a metodologia convencional que utiliza metanol.



Esquema 1. Síntese de compostos β -hidroxiésteres racêmicos (1a – 8a) por redução de β -cetoésteres (1-8) com $NaBH_4$

PARTE EXPERIMENTAL

Foram realizadas reações de redução com os seguintes β -cetoésteres: 3-oxobutanoato de etila (1), Aldrich: 99%, densidade (d) = 1,030 g/mL; 3-oxopentanoato de etila (2), Aldrich: 97%, d = 1,012 g/mL; 3-oxopentanoato de metila (3), Aldrich: 98%, d = 1,037 g/mL; 3-oxohexanoato de etila (4), Aldrich: 98%, d = 0,989 g/mL; 4-cloro-3-oxobutanoato de metila (5), Aldrich: 97%, d = 1,305 g/mL; 4,4,4-tricloro-3-oxobutanoato de etila (6), Aldrich: 95%, d = 1,389 g/mL; 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etila (7), Aldrich: 99%, d = 1,259 g/mL; 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de metila (8), Aldrich: 95%, d = 1,255 g/mL.

A formação dos produtos foi acompanhada por cromatografia em camada fina (CCF) utilizando placas de sílica gel e a mistura n-hexano e acetato de etila (7:3 v/v) como eluente. As substâncias foram visualizadas sob a luz de lâmpada de ultravioleta (254-365 nm) e exposição ao vapor de iodo.

Na caracterização estrutural dos compostos utilizados: aparelho Moran Ultra (Oxford Instruments) de 300 MHz para ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN¹H) (Laremn-IQ-UFF), utilizando-se clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) como solvente;

*e-mail: ldias@vm.uff.br

espectrômetro Perkin-Elmer 1420, empregando-se pastilhas de KBr, para espectrofotometria de infravermelho (IV) e cromatografia gasosa de alta resolução realizada no LPCC-LADETEC/IQ-UFRJ em cromatógrafo a gás Hewlett Packard modelo HP-5890 (Chemstation), com detecção por ionização de chama utilizando 1,0 μ L de volume de amostra. O software utilizado para integração e registro do cromatograma foi o Agilent Chemstation Plus (versão A.08 de 2001).

Para a amostra de 3-oxobutanoato de etila (**1**) e de seus produtos de redução, foi empregada coluna capilar BGB-176B (25 m x 0,25 mm x 0,25 μ m), com isoterma de 90 °C, T_{inj} = 250 °C, T_{det} = 250 °C (DIC). Produtos de redução dos 3-oxopentanoato de etila e 3-oxopentanoato de metila (**2** e **3**, respectivamente), foram separados com o emprego da mesma coluna. A temperatura da coluna, inicialmente a 40 °C, foi elevada a uma taxa de 5 °C/min até 150 °C, t_{CH_4} = 51 cm/s, taxa de divisão de fluxo 1:20, fluxo coluna 1,35 mL/min., T_{inj} = 250 °C, T_{det} = 250 °C (DIC). Para 3-oxohexanoato de etila (**4**) e 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de metila (**8**) e seus respectivos produtos de redução, foi utilizada a coluna HP-CHIRAL 10B (30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m). Para o 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de metila (**8**) e seus respectivos produtos, a temperatura da coluna foi mantida, inicialmente por 10 min, a 150 °C, e elevada a uma taxa de 1,5 °C/min até 190 °C, t_{CH_4} = 61,7 cm/s, taxa de divisão de fluxo 1:20, fluxo coluna 2,39 mL/min., T_{inj} = 250 °C, T_{det} = 270 °C (DIC). Produtos de redução 4-cloro-3-oxobutanoato de metila (**5**) foram separados com o emprego da coluna Lipodex E (25 m x 0,25 mm). A temperatura da coluna, inicialmente à 70 °C, foi elevada a uma taxa de 5 °C/min até 130 °C (5 min), t_{CH_4} = 51,1 cm/s, taxa de divisão de fluxo 1:100, fluxo coluna 2,57 mL/min., T_{inj} = 250 °C, T_{det} = 270 °C (DIC). Para o 4,4,4-tricloro-3-oxobutanoato de etila (**6**) e seus produtos de redução também foi utilizada a coluna Lipodex E (25 m x 0,25 mm). A temperatura da coluna, inicialmente à 70 °C, foi elevada a uma taxa de 5 °C/min até 170 °C (2 min), t_{CH_4} = 50,5 cm/s, fluxo coluna 2,58 mL/min., split 1:20; T_{inj} = 250 °C, T_{det} = 250 °C (DIC). Para 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etila (**7**) e produtos de redução, foi utilizada a coluna BGB-176 (25 m x 0,25 mm x 0,25 μ m) com isoterma de 120 °C (5 min), t_{CH_4} = 50,1 cm/s, taxa de divisão de fluxo 1:100, fluxo coluna 1,06 mL/min., T_{inj} = 250 °C, T_{det} = 250 °C (DIC).

Obtenção dos compostos β -hidroxiésteres (**1a** – **8a**)

Método A: Mistura reacional de β -cetoéster correspondente (7,92 mM), NaBH₄ (7,92 mM) e metanol (10 mL), mantida em banho de gelo à temperatura de 0 °C e sob agitação magnética constante.

Método B: Mistura reacional de β -cetoéster correspondente (7,92 mM), NaBH₄ (7,92 mM) e glicerol (10 mL), mantida à temperatura ambiente e sob agitação magnética constante.

Em ambos os métodos, o término da reação foi acompanhado por CCF e após acidificação do meio com solução de ácido clorídrico (10 % v/v), efetuou-se o isolamento reacional.

O isolamento reacional pode ser realizado por extração com solventes orgânicos imiscíveis no meio reacional, como diclorometano ou acetato de etila (4 x 20 mL), sendo o acetato de etila menos agressivo ao ambiente e mais adequado aos preceitos da química verde.²⁹ A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e depois seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado, inicialmente em evaporador rotatório e depois em sistema de alto vácuo, com pressão variável.

^a Dados do composto β -cetoéster correspondente.

3-hidroxiobutanoato de etila (1a).³⁰ Líquido incolor. IV (KBr, cm⁻¹): 3440 (C-OH), 1730 (C=O). RMN¹H (500 MHz) CDCl₃/TMS (δ ppm): 1,22 [3H, CH₃-CH-OH]; 1,26 [3H, O-CH₂-CH₃]; 2,44 [2H, CHOH-CH₂-C=O]; 4,14-4,21 [3H, CH₃-CH-OH, O-CH₂-CH₃]. CG (tr): 3,8 e 3,9; 3,6^a.

3-hidroxiobutanoato de etila (2a).³⁰ Líquido oleoso incolor. IV (KBr, cm⁻¹): 3443 (C-OH), 1732 (C=O). RMN¹H (500 MHz) CDCl₃/TMS (δ ppm): 0,94 [3H, CH₃-CH₂-CH-OH]; 1,25 [3H, O-CH₂-CH₃]; 1,50 [2H, CH₃-CH₂-CH-OH]; 2,43 [2H, CH₂-C=O]; 3,91 [1H, CH₃-CH₂-CH-OH]; 4,15 [2H, O-CH₂-CH₃]. CG (tr): 12,6 e 12,8; 12,3^a.

3-hidroxiobutanoato de metila (3a).³⁰ Líquido oleoso incolor. IV (KBr, cm⁻¹): 3450 (C-OH), 1645 (C=O). RMN¹H (500 MHz) CDCl₃/TMS (δ ppm): 0,96 [3H, CH₃-CH₂-CH-OH]; 1,58 [2H, CH₃-CH₂-CH-OH]; 2,48 [2H, CH₂-C=O]; 3,71 [3H, O-CH₃]; 3,94 [1H, CH₃-CH₂-CH-OH]. CG (tr): 10,8 e 11,2; 10,5^a.

3-hidroxiobutanoato de etila (4a).³⁰ Líquido oleoso incolor. IV (KBr, cm⁻¹): 3433 (C-OH), 1732 (C=O). RMN¹H (500 MHz) CDCl₃/TMS (δ ppm): 0,90 [3H, CH₃(CH₂)₂-CH-OH]; 1,22 [3H, O-CH₂-CH₃]; 1,54 [2H, CH₃-CH₂-CH₂-CH-OH]; 1,71 [2H, CH₃-CH₂-CH₂-CH-OH]; 2,50 [2H, CH₂-C=O]; 3,90 [1H, CH₃(CH₂)₂-CH-OH]; 4,15 [2H, O-CH₂-CH₃]. CG (tr): 16,2 e 16,6.

4-cloro-3-hidroxiobutanoato de metila (5a).³⁰ Líquido oleoso incolor. IV (KBr, cm⁻¹): 3415 (C-OH), 1732 (C=O). RMN¹H (500 MHz) CDCl₃/TMS (δ ppm): 2,63 [2H, CH₂-C=O]; 3,59 [2H, Cl-CH₂-CH-OH]; 3,71 [3H, O-CH₃]; 4,25 [1H, Cl-CH₂-CH-OH]. CG (tr): 10,7 e 10,9; 9,7^a.

4,4,4-tricloro-3-hidroxiobutanoato de etila (6a).³⁰ Líquido oleoso amarelado. IV (KBr, cm⁻¹): 3430 (C-OH), 1731 (C=O). RMN¹H (500 MHz) CDCl₃/TMS (δ ppm): 2,63 [2H, CH₂-C=O]; 3,59 [2H, Cl-CH₂-CH-OH]; 3,71 [3H, O-CH₃]; 4,25 [1H, Cl-CH₂-CH-OH]. CG (tr): 16,3 e 16,4; 10,9^a.

4,4,4-trifluoro-3-hidroxiobutanoato de etila (7a).³⁰ Líquido oleoso amarelado. IV (KBr, cm⁻¹): 3430 (C-OH), 1725 (C=O). RMN¹H (500 MHz) CDCl₃/TMS (δ ppm): 1,30 [3H, O-CH₂-CH₃]; 2,70 [2H, CF₃-CHOH-CH₂-C=O]; 3,77 [2H, O-CH₂-CH₃]; 4,22 [1H, CF₃-CH-OH]. CG (tr): 2,1 e 2,2; 1,8^a.

3-(4-clorofenil)-3-hidroxiobutanoato de metila (8a).³⁰ Sólido branco. IV (KBr, cm⁻¹): 3450 (C-OH), 1732 (C=O). RMN¹H (500 MHz) CDCl₃/TMS (δ ppm): 2,71 [2H, CH₂-C=O]; 3,73 [3H, O-CH₃]; 5,11 [1H, CH-OH]; 7,33 [4H, pCl-C₆H₄-CH-OH]. CG (tr): 23,5 e 23,7; 4,3^a.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi realizada a redução de oito β -cetoésteres (**1-8**) pelo procedimento reacional clássico (método A), utilizando metanol como meio reacional, e por metodologia que utilizou glicerol como meio reacional (método B).

No procedimento reacional clássico a redução dos oito β -cetoésteres foi conduzida em temperatura de 0 °C e agitação magnética constante, visando conseguir a redução seletiva da carbonila cetônica.¹²⁻¹⁴ Entretanto, com a metodologia que utilizou glicerol como meio reacional foi possível conseguir a redução seletiva da carbonila cetônica dos β -cetoésteres sem a necessidade de processar as reações em temperatura reduzida.²² Desse modo, esta metodologia também cumpre com outro quesito da Química Verde, que é a realização de reações em temperatura ambiente.^{15,18-20}

A eficácia das reações realizadas foi observada pela caracterização estrutural dos produtos β -hidroxiésteres obtidos (**1a** – **8a**). Na espectroscopia de infravermelho (IV) foram visualizados sinais, bem definidos, relativos ao grupamento hidroxila (γ 3390 - 3455 cm⁻¹) e à carbonila do grupo éster (γ 1645 - 1735 cm⁻¹), além de ausência de sinais relativos à carbonila cetônica. Deslocamento químico na região entre 3,90 - 5,11 ppm foram relacionados ao hidrogênio metínico [CH(OH)] e auxiliaram a caracterização desses compostos (**1a-8a**) por RMN¹H. Nos cromatogramas obtidos em cromatografia gasosa (CG) foram visualizados picos referentes às misturas racêmicas.

Foram observados nos cromatogramas dos produtos resultantes

Tabela 1. Rendimento químico e tempo reacional das reduções químicas em metanol (0 °C) e glicerol (temperatura ambiente) nas sínteses de β -hidroxiésteres racêmicos (**1a-8a**)

Composto	R ₁	R ₂	Nome químico	Rendimento químico (%) e Tempo reacional (h)	
				Metanol	Glicerol
1a	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3-hidroxi-butanoato de etila	22 1:45	48 0:45
2a	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	3-hidroxi-pentanoato de etila	32 3:00	48 5:00
3a	CH ₂ CH ₃	CH ₃	3-hidroxi-pentanoato de metila	11 2:30	29 2:30
4a	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	3-hidroxi-hexanoato de etila	40 4:00	20 4:00
5a	CH ₂ Cl	CH ₃	4-cloro-3-hidroxi-butanoato de metila	34 1:30	42 1:30
6a	CCl ₃	CH ₂ CH ₃	4,4,4-tricloro-3-hidroxi-butanoato de etila	21 2:00	33 2:00
7a	CF ₃	CH ₂ CH ₃	4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoato de etila	25 2:00	40 2:00
8a	<i>p</i> -Cl-fenil	CH ₃	3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propanoato de metila	40 1:30	48 1:30

da redução por metodologia convencional (Método A) picos atribuídos a subprodutos, além daqueles relativos à mistura racêmica, nas reações com os seguintes β -cetoésteres: 3-oxopentanoato de metila (**3**), 3-oxohexanoato de etila (**4**), 4-cloro-3-oxobutanoato de metila (**5**), 4,4,4-tricloro-3-oxobutanoato de etila (**6**) e 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etila (**7**). Esses subprodutos não tiveram a estrutura molecular elucidada devido à pequena quantidade obtida. Poder-se-ia supor que possam ser produtos de redução de uma carbonila e uma carboxila, uma vez que em metanol a seletividade do reagente NaBH₄ é dependente do tempo de reação e do controle de baixa temperatura.^{13,14} Por outro lado, no caso de **4**, **6** e **7**, estes também poderiam ser produtos de reações de transesterificação do grupamento éster etílico com metanol, apesar dessa hipótese ser minimizada pelas condições reacionais utilizadas, sem catalisador ou aquecimento.³¹

A metodologia que utilizou o glicerol (método B) apresentou maior eficiência em comparação à metodologia convencional (método A). Os cromatogramas dos produtos resultantes da redução pelo método B não mostraram a presença de subprodutos, e a obtenção de sete dentre os oito β -hidroxiésteres estudados foi conseguida com maior rendimento químico (Tabela 1). O composto β -hidroxiéster (**1a**) além de ser obtido com maior rendimento químico também necessitou de menor tempo reacional (Tabela 1). Assim, o método B atende a outros dois princípios da Química Verde,¹⁸⁻²⁰ além dos inicialmente previstos relacionados à substituição do metanol (síntese e solvente mais seguros e uso de matéria prima renovável), que são a realização das reações em temperatura ambiente e com menor geração de resíduos, pela ausência de subprodutos e aumento de rendimentos químicos.

CONCLUSÕES

A comunidade científica tem procurado introduzir novas metodologias na síntese de compostos orgânicos com objetivo de atender aos requisitos da Química Verde. Nessa mesma sintonia, mostramos neste trabalho o uso de glicerol como Solvente Verde na obtenção de oito compostos β -hidroxiésteres racêmicos (**1a-8a**), utilizados como precursores sintéticos de vários compostos orgânicos.

A utilização de glicerol como meio reacional na reação de redução seletiva de compostos β -cetoésteres aos álcoois correspondentes mostrou ser uma alternativa não apenas viável, mas também mais

eficiente e ecologicamente preferível, além de ser mais uma forma de utilização deste subproduto da produção de biodiesel.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Comparação dos cromatogramas de CG referentes à redução dos β -cetoésteres (**3-7**) por metodologia convencional (metanol) e por metodologia em glicerol estão disponíveis em <http://quimicanova.s bq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre.

AGRADECIMENTOS

A PROPPi-UFF, pela concessão de bolsa à I. R. L. Barreto (PIBInova-AGIR) e auxílio a pesquisa (FOPESQ), e a CAPES/REUNI pela bolsa concedida à S. S. S. Oliveira.

REFERÊNCIAS

- Peçanha, E. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Quim. Nova* **1997**, *20*, 435.
- Silva, F. C.; *Tese de doutorado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2007.
- Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569.
- Antunes, O. A. C.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, S64.
- Ye, H.; Yu, C.; Zhong, W.; *Synthesis* **2012**, *44*, 51.
- Alves, P. B.; Victor, M. M.; *Quim. Nova* **2010**, *33*, 2274.
- Ribeiro, J. B.; Ramos, A. S.; Fiaux, S. B.; Leite, S. G. F.; Cruz, R. A.; Ramos, M. C. K. V.; Aquino Neto, F. R.; Antunes, O. A. C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2263.
- Ramos, A. S.; *Tese de doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2009.
- Nakamura, K.; Fujii, M.; Ida, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3147.
- Dahl, A. C.; Madsen, J. O.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4395.
- Omorí, A. T.; Portas, V. B.; Oliveira, C. S.; *Quim. Nova* **2012**, *35*, 435.
- Charruthers, W.; *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3th ed., Cambridge University Press: New York, 1986.
- Kim, J.; de Castro, K. A.; Lim, M.; Rhee, H.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3995.

14. Dede, R.; Michaelis, L.; Fuentes, D.; Yawer, M. A.; Hussain, I.; Fischer, C.; Langer, P.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12547.
15. Gu, Y.; Jérôme, F.; *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127.
16. Ganesan, S. S.; Rajendran, N.; Sundarakumar, S. I.; Ganesan, A.; Pemiah, B.; *Synthesis* **2013**, *45*, 1564.
17. Mota, C. J. A.; Da Silva, C. X. A.; Gonçalves, V. L. C.; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 639.
18. CGEE-Centro de Gestão e Estudos Estratégicos - Química verde no Brasil: 2010-2030. Ed. rev. e atual. **2010**, 438.
19. Deligeorgiev T.; Gadjev N.; Vasilev A.; Kaloyanova S.; Vaquero J. J.; Alvarez-Builla J.; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 44.
20. Clark, J. H.; Luque, R.; Matharu, A. S.; *Chemical and Biomolecular Engineering* **2012**, *3*, 183.
21. Da Silva, E.; Dayoub, W.; Duguet, N.; Métay, E.; Popowycz F.; Lemaire, M.; *C. R. Chimie* **2013**, *16*, 343.
22. Wolfson, A.; Dlugy, C.; *Organic Communications* **2009**, *2*, 34.
23. Rodrigues, J. A. R.; *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1242.
24. Wolfson, A.; Snezhko, A.; Meyouhas, T.; Tavor, D.; *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *5*, 7.
25. Beatriz, A.; Araújo, Y. J. K.; Lima, D. P.; *Quim. Nova* **2011**, *34*, 306.
26. Díaz-Álvarez, A. E.; Cadierno, V.; *Appl. Sci.* **2013**, *3*, 55.
27. Safaei, H. R.; Shekouhy, M.; Shafiee, V.; Davoodi, M.; *J. Mol. Liq.* **2013**, *180*, 139.
28. Bachhav, H. M.; Bhagat, S. B.; Telvekar, V. N.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5697.
29. Taygerly, J. P.; Miller, L. M.; Yee, A.; Peterson, E. A.; *Green Chem.* **2012**, *14*, 3020.
30. CAS number registry: 5405-41-4 (**1a**), CAS 54074-85-0 (**2a**), CAS 56009-31-5 (**3a**), CAS 2305-25-1 (**4a**), CAS 10488-68-3 (**5a**), CAS 19486-93-2 (**6a**), CAS 372-30-5 (**7a**), CAS 193465-78-0 (**8a**)
31. Otera, J.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1449.