



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

ESTUDO DA REAÇÃO DE KNOEVENAGEL EM CONDIÇÕES ECO-AMIGÁVEIS
VISANDO AS SÍNTESES DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS E
CUMARINAS



JOÃO MARCOS GOMES DE OLIVEIRA FERREIRA
João Pessoa – PB
Fevereiro/2021



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TESE DE DOUTORADO

**ESTUDO DA REAÇÃO DE KNOEVENAGEL EM CONDIÇÕES ECO-AMIGÁVEIS
VISANDO AS SÍNTESES DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS E
CUMARINAS**

João Marcos Gomes de Oliveira Ferreira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba como requisito para a obtenção do título de Doutor em Química, área de concentração em Química Orgânica.

Orientadora: Juliana Alves Vale

**João Pessoa – PB
Fevereiro/2021**

Catálogo de Publicação na Fonte. UFPB - Biblioteca Central
Seção de Catalogação e Classificação

F383e Ferreira, João Marcos Gomes de Oliveira.

Estudo da reação de Knoevenagel em condições eco-amigáveis visando às sínteses de compostos carbonílicos α,β - insaturados e cumarinas / João Marcos Gomes de Oliveira Ferreira. - João Pessoa, 2021.

154 f. : il.

Orientação: Juliana Alves Vale.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

1. Química orgânica. 2. Condensação de Knoevenagel. 3. Mistura binária. 4. Catálise. 5. Química verde. 6. Isatina. 7. Cumarina I. Vale, Juliana Alves. II. Título.

UFPB/BC

CDU: 547(043)

Elaborada por Anna Regina da Silva Ribeiro - CRB-15/024

Estudo da reação de Knoevenagel em condições eco- amigáveis visando as sínteses de compostos carbonílicos α,β -insaturados e cumarinas

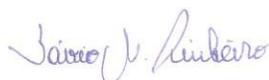
Tese de Doutorado apresentada pelo aluno João Marcos Gomes de Oliveira Ferreira e aprovada pela banca examinadora em 04 de fevereiro de 2021.



Profa. Dra. Juliana Alves
Vale Departamento de
Química - UFPB
Orientadora/Presidente



Prof. Dr. Ricardo Lima
Guimarães Centro Acadêmico do
Agreste - UFPE Examinador



Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro
Departamento de Química - UFPB
Examinador



Prof. Dr. Rodrigo Cristiano
Departamento de Química - UFPB
Examinador



Profa. Dra. Antonia Lúcia de Souza
Departamento de Química - UFPB
Examinadora

Dedico este trabalho aos meus progenitores, Gilvandro e Adelma, e à minha irmã, Adenice, que são minha família, amigos, incentivadores, meus exemplos e motivação para nunca desistir. Amo vocês! São meus presentes de DEUS e um dos motivos da minha gratidão perene.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ser tudo em minha vida: minha força, minha alegria, meu protetor, meu Senhor, meu Pai Celestial. A todos os meus familiares por todo amor, carinho, encorajamento e suporte.

À professora Dr^a Juliana Alves Vale pela orientação, suporte acadêmico, compreensão, estímulo e pelos ensinamentos na concretização desse nosso trabalho.

A todos colegas de laboratório pela amizade, pelo aprendizado mútuo, por fazerem dessa uma trajetória enriquecedora e descontraída. Em suma, por serem exemplos de pessoas excelentes e exímios profissionais.

A todos os colegas e professores do PPGQ e a todos os laboratórios, pelo intercâmbio de assistência, conhecimento, os quais ajudaram na concretização desse trabalho.

À Secretaria de Pós-Graduação do Departamento de Química da UFPB pela paciência e disponibilidade no atendimento.

À Central Analítica pelo apoio nas análises de RMN.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para que o presente trabalho se tornasse realidade.

“Viver é arriscar tudo! Caso contrário, você é apenas um pedaço inerte de moléculas montadas aleatoriamente à deriva onde o universo te sopra.”
(*Rick and Morty*)

RESUMO

A Condensação de Knoevenagel é de grande importância na síntese orgânica. Com a crescente preocupação com metodologias limpas, tem se buscado novos protocolos para sua execução. Este estudo vislumbra a aplicabilidade da mistura binária etanol:água na síntese de adutos de Knoevenagel com cetonas, em reações sequenciais na síntese de cumarinas e associada à catalisadores do tipo ácidos de Lewis. Aplicado o sistema binário etanol:água (3:7) na síntese de adutos de Knoevenagel derivados de isatina, percebeu-se a eficácia da metodologia, corroborada pelos bons tempos (1,5 a 7,5 horas) e rendimentos (79 a 96%). Quando aplicado o mesmo sistema na síntese de cumarinas a partir de salicilaldeídos, foi perceptível que a etapa de eliminação, posterior a ciclização, é influente na velocidade da reação; sendo o cianoacetato de metila o melhor composto com metileno ativo. Ao todo foram 9 cumarinas sintetizadas, entre 1,16 a 3,50 horas, com rendimentos de 72 a 99%. Os adutos derivados de isatina e cumarinas sintetizados foram submetidos ao *Swiss ADME*. Como dados farmacocinéticos, todos apresentaram passividade de absorção pelo trato gastrointestinal, além de não serem substratos da P-Gp. Porém, dentre eles, apenas quatro adutos e quatro cumarinas, exibiram potencial permeação passiva através da barreira hematoencefálica. Na otimização da reação visando a síntese dos adutos à temperatura ambiente, o sal NaCl foi o mais eficaz dos catalisadores testados na síntese de adutos de Knoevenagel sintetizados a partir de aldeídos aromáticos e a malononitrila, demandando de 2 a 75 minutos, obtendo rendimentos entre 83% e 97%. Esta nova metodologia é um protocolo de síntese ecologicamente correto devido à baixa toxicidade dos solventes e catalisador utilizados; operação à temperatura ambiente e facilidade de isolamento dos produtos à medida que precipitam no meio reacional. Testes foram realizados em reações multicomponentes do tipo Biginelli e síntese de 4H-piranos, porém concluímos que apenas os sistemas de solvente e catálise com um ácido de Lewis com baixo número de coordenação, como é o íon Na⁺, não são suficientes para promover estas reações multicomponentes, sendo objeto de estudos futuros.

PALAVRAS-CHAVE: Condensação de Knoevenagel, Mistura binária, Catálise; Química verde, Isatina, Cumarina.

ABSTRACT

Knoevenagel condensation is of great importance in organic synthesis. With the growing concern with clean methodologies, new protocols for its execution have been sought. This study looks at the applicability of the binary ethanol: water mixture in the synthesis of Knoevenagel adducts with ketones, in sequential reactions in the synthesis of coumarins and associated with Lewis acid type catalysts. When the binary ethanol: water (3: 7) system was applied to the synthesis of isatin-derived Knoevenagel adducts, the effectiveness of the methodology was confirmed, corroborated by the good times (1.5 to 7.5 hours) and yields (79 to 96%). When the same system was applied in the synthesis of coumarins from salicylaldehydes, it was noticeable that the elimination step, after cyclization, is influential in the reaction speed; with methyl cyanoacetate being the best compound with active methylene. Altogether 9 coumarins were synthesized, between 1.16 to 3.50 hours, with yields of 72 to 99%. The adducts derived from isatin and coumarins synthesized were submitted to the Swiss ADME. As pharmacokinetic data, all showed passivity of absorption by the gastrointestinal tract, in addition to not being substrates of P-Gp. However, among them, only four adducts and four coumarins, exhibited potential passive permeation through the blood-brain barrier. In the optimization of the reaction aiming at the synthesis of adducts at room temperature, the NaCl salt was the most effective of the catalysts tested in the synthesis of Knoevenagel adducts synthesized from aromatic aldehydes and malononitrile, requiring 2 to 75 minutes, obtaining yields between 83 % and 97%. This new methodology is an ecologically correct synthesis protocol due to the low toxicity of the solvents and catalyst used; operation at room temperature and ease of isolation of products as they precipitate in the reaction medium. Tests were carried out in multicomponent reactions of the Biginelli type and synthesis of 4H-pyranes, however we concluded that only the solvent systems and catalysis with a Lewis acid with low coordination number, such as the Na⁺ ion, are not sufficient to promote these multicomponent reactions, being the subject of future studies.

KEYWORDS: Knoevenagel condensation; Binary mixture; Catalysis; Green chemistry; Isatin; Coumarin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Interações intermoleculares da água, solvente polar prótico.	27
Figura 2 - Solvatação de ânio (A) e de cátion (B) por solvente polar prótico, água.....	27
Figura 3 - Solvatação, por solvente prótico, de ânions com diferentes volumes.	28
Figura 4 – Representação de cumarina e derivados.	37
Figura 5 - Mapa de potencial eletroestático e cargas de Mulliken para os cianoésteres de etila e metila.	47
Figura 6 - Espectro de infravermelho do produto (2a).	69
Figura 7 - Espectro de infravermelho do produto (2b).	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Atividades farmacológicas com adutos de Knoevenagel.....	21
Tabela 2 - Tempo e rendimento: Teste de solvente para sistema sem catalisador realizado por Trotzki <i>et al.</i> (2008) ⁶⁹	29
Tabela 3 - Trabalhos destaques que utilizaram misturas binárias como solvente para condensação de Knoevenagel.	30
Tabela 4 - Exemplos de reações multicomponentes conhecidas.....	39
Tabela 5 - Síntese de adutos de Knoevenagel reagindo diferentes CMAs com isatina.	43
Tabela 6 - Síntese de adutos de Knoevenagel reagindo diferentes isatinas com malononitrila.	52
Tabela 7 - Gap de energia dos Orbitais Moleculares de fronteira das isatinas com malononitrila.	58
Tabela 8 - Síntese de adutos de Knoevenagel reagindo diferentes isatinas com cianoésteres.	60
Tabela 9 - Síntese de cumarinas derivadas da reação entre salicilaldeído e diferentes CMAs.	63
Tabela 10 - Gap de energia dos Orbitais Moleculares de fronteira dos CMAs com salicilaldeído.....	65
Tabela 11 - Síntese de cumarinas derivadas da reação entre salicilaldeídos substituídos e ácido de Meldrum.....	73
Tabela 12 - Síntese de cumarinas derivadas da reação entre salicilaldeídos substituídos e cianoacetato de metila.	76
Tabela 13 - Teste de variação de sais de cloreto na reação entre benzaldeído e malononitrila utilizando etanol: água como solvente em temperatura ambiente	79
Tabela 14 - Influência de halogênios de sais de sódio na reação entre benzaldeído e malononitrila usando Etanol: Água como solvente em temperatura ambiente	80
Tabela 15 - Teste da quantidade de NaCl na reação entre benzaldeído e malononitrila usando Etanol: Água como solvente em temperatura ambiente.	81
Tabela 16 - Influência de solventes na reação entre benzaldeído e malononitrila em temperatura ambiente	82

Tabela 17 - Variações de compostos com metileno ativo na reação com benzaldeído usando Etanol: Água como solvente em temperatura ambiente	83
Tabela 18 - Aplicação do sal NaCl na reação entre diferentes benzaldeídos e malononitrila usando Etanol: Água como solvente em temperatura ambiente.	84
Tabela 19 - Aplicação do sal NaCl na reação entre diferentes aldeídos aromáticos e malononitrila usando Etanol: Água como solvente em temperatura ambiente.	87
Tabela 20 - Propostas mecanísticas para a síntese de DHPM.	89
Tabela 21 - Testes variados visando a realização da reação de Biginelli e síntese de Pirimidona	90
Tabela 22 - Testes variados visando a síntese de 4H-pirano, a partir de aldeído.....	92
Tabela 23 - Testes variados visando a síntese de 4H-pirano, a partir de isatina.	95
Tabela 24 - Solventes utilizados na parte experimental.	102
Tabela 25 - Compostos com metileno ativo utilizados na parte experimental.	102
Tabela 26 - Compostos Carbonílicos utilizados na parte experimental.....	102
Tabela 27 - Sais inorgânicos utilizados na parte experimental.....	103
Tabela 28 - Reagentes/Solventes utilizados nas análises instrumentais.	104

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Reação Condensação de Knoevenagel.....	22
Esquema 2 - Proposta de mecanismo da Reação de Knoevenagel, em meio básico. ..	23
Esquema 3 - Proposta de mecanismo da Reação de Knoevenagel, intermédio do íon imínio.....	24
Esquema 4 - Proposta de mecanismo da condensação de Knoevenagel catalisada por ácido de Lewis. Coloca o I antes dos números	25
Esquema 5 - Sistema proposto por Ferreira <i>et al.</i> (2018) ⁷² para a Condensação de Knoevenagel.	31
Esquema 6 - Estrutura da isatina	33
Esquema 7 - Potenciais medicamentos derivados de adultos Knoevenagel	35
Esquema 8 - Rota sintética para a formação da Cumarina	36
Esquema 9 - Proposta de solvatação dos intermediários na condensação de Knoevenagel por solvente prótico.	42
Esquema 10 – Formas canônicas contribuintes e Híbrido de ressonância da isatina....	48
Esquema 11 - Proposta de mecanismo para a síntese de cumarina entre salicilaldeído e cianoacetato de etila.	66
Esquema 12 - Expulsão do grupo abandonador das reações com cianoésteres na síntese de (2a).	67
Esquema 13 - Proposta de Mecanismo para a síntese da cumarina (2b) com etanol no meio reacional.....	68
Esquema 14 - Proposta de Mecanismo para a síntese de 4H-pirano.	92

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1a).	49
Espectro 2 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1a).	51
Espectro 3 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1h).	55
Espectro 4 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1h).	56
Espectro 5 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2b).	71
Espectro 6 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2b).	72
Espectro 7 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3c).	93
Espectro 8 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3c).	94
Espectro 9 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1f).	96
Espectro 10 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- D_6 , 400 MHz) do Composto (1f).	97
Espectro 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1b).	121
Espectro 12 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1b).	121
Espectro 13 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1c).	122
Espectro 14 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1c).	122
Espectro 15 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1d).	123
Espectro 16 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1d).	123
Espectro 17 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1e).	124
Espectro 18 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1e).	124
Espectro 19 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1g).	125
Espectro 20 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1g).	125
Espectro 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1i).	126
Espectro 22 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1i).	126
Espectro 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1j).	127
Espectro 24 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1j).	127
Espectro 25 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1k).	128
Espectro 26 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1k).	128
Espectro 27 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1l).	129
Espectro 28 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1l).	129
Espectro 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1m).	130
Espectro 30 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1m).	130

Espectro 31 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1n).	131
Espectro 32 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1n).....	131
Espectro 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1o).	132
Espectro 34 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1o).....	132
Espectro 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1p).	133
Espectro 36 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1p).....	133
Espectro 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2a).	134
Espectro 38 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2a).....	134
Espectro 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2c).	135
Espectro 40 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2c).....	135
Espectro 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2d).	136
Espectro 42 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2d).....	136
Espectro 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2e).	137
Espectro 44 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2e).....	137
Espectro 45 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2f).	138
Espectro 46 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2f).	138
Espectro 47 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2h).	139
Espectro 48 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2h).....	139
Espectro 49 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2i).	140
Espectro 50 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2i).....	140
Espectro 51 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2j).	141
Espectro 52 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2j).....	141
Espectro 53 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3a).	142
Espectro 54 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3a).....	142
Espectro 55 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3b).	143
Espectro 56 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3b).....	143
Espectro 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3c).....	144
Espectro 58 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3c).	144
Espectro 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3d).	145
Espectro 60 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3d).....	145
Espectro 61 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3e).	146

Espectro 62 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3e).....	146
Espectro 63 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3f).	147
Espectro 64 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3f).....	147
Espectro 65 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3g).	148
Espectro 66 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3g).....	148
Espectro 67 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3h).	149
Espectro 68 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3h).....	149
Espectro 69 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3i).....	150
Espectro 70 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3i).....	150
Espectro 71 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3j).....	151
Espectro 72 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3j).....	151
Espectro 73 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3k).....	152
Espectro 74 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3k).	152
Espectro 75 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3l).....	153
Espectro 76 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3l).	153
Espectro 77 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3m).	154
Espectro 78 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3m).....	154
Espectro 79 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (4a).	155
Espectro 80 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (4a).....	155
Espectro 81 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (5a).	156
Espectro 82 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (5a).....	156

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

NPMs	Nanopartículas magnéticas	ΔE	Variação de Energia
LIs	Líquidos Iônicos	π	Pi
MOFs	<i>Metal-organic framework</i>	FTIR	<i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i>
GEA	Grupo eletroatrator	IR	<i>Infrared</i>
E₁	Eliminação Unimolecular	DMSO	Dimetilsulfóxido
E₂	Eliminação Bimolecular	DMF	Dimetilformamida
SN₁	Substituição Nucleofílica Unimolecular	Etgol	Etilenoglicol
SN₂	Substituição Nucleofílica Bimolecular	GC	<i>Gas Chromatograph</i>
(v:v)	Relação proporcional volumétrica	CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CMA	Composto com Metileno Ativo	CNTP	Condições Normais de Temperatura e Pressão
DFT	<i>Density functional theory</i>	T. A.	Temperatura Ambiente
NR	Não Reagiu		
mmol	milimol		
mL	mililitros		
mg	miligramas		
°C	Graus Celsius		
MPE	Mapa de Potencial Eletroestático		
RMN	Ressonância Magnética Nuclear		
ppm	partes por milhão		
δ	Deslocamento Químico		
s	Singleto		
d	Dubleto		
ds	Duplo Singleto		
dd	Duplo Dubleto		
dt	Duplo Tripleto		
dq	Duplo Quarteto		
t	Tripleto		
tt	Triplo Tripleto		
q	quarteto		
m	Multipleto		
APT	<i>Attached Proton Test</i>		
TOM	Teoria dos Orbitais Moleculares		
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>		
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>		
Gap	Diferença entre as energias dos orbitais HOMO-LUMO		

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	21
2.1. A Condensação de Knoevenagel e sua importância.....	21
2.2. Sistemas sem catalisador para a reação de condensação de Knoevenagel	25
2.3. Adutos de Knoevenagel derivados de isatina: importantes intermediários sintéticos.....	33
2.4. Reações sequenciadas e multicomponentes	36
3. OBJETIVOS	41
3.1. Objetivo Geral	41
3.2. Objetivos específicos	41
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	42
4.1. Reações condensação de Knoevenagel com cetona – adutos derivados de Isatinas	43
4.2. Síntese de Cumarinas utilizando sistema sem catalisador com etanol:água (3:7) como solvente.....	63
4.3. Condensação de Knoevenagel à temperatura ambiente, catalisada por NaCl .	79
4.4. Reações Multicomponentes com condensação de Knoevenagel como etapa-chave: Síntese de Pirimidonas e Piranos	88
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	99
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	102
6.1. Medidas instrumentais	104
6.2. Metodologia Computacional.....	104
6.3. Procedimento para a obtenção da mistura binária etanol:água (3:7)	105
6.4. Procedimento geral para as reações multicomponentes.....	106
6.5. Procedimento geral para síntese dos produtos de Knoevenagel	106
6.6. Procedimento geral para as reações em cascata: Cumarinas	107
6.6.1. Procedimento de Precipitação	107
6.6.2. Procedimento de Extração Líquido-Líquido	107
6.7. Cromatografia em camada delgada	108
6.8. Dados obtidos de RMN de ¹ H e de ¹³ C dos produtos sintetizados	109
APÊNDICES.....	121

1. INTRODUÇÃO

No âmbito da Síntese Orgânica, além do planejamento de novas moléculas, atualmente, também, foca-se no desenvolvimento de novos catalisadores e metodologias sintéticas; visando o aumento de rendimento, a redução do tempo reacional e a adequação às novas políticas socioéticas ascendentes, a exemplo da preocupação com o meio ambiente, regida pela Química Verde^{1,2}.

De um modo geral, na catálise das reações orgânica há uma gama de catalisadores que a promovem: organocatalisadores³, líquidos iônicos (LIs)⁴, nanopartículas magnéticas (NPMs)⁵, estruturas metal-orgânico (MOFs)⁶, enzimas⁷, complexos⁸, compostos inorgânicos⁹, compostos híbridos¹⁰, dentre outros.

Além do foco em catalisadores, há os estudos de novas metodologias, entre as quais se destacam os sistemas sem catalisadores¹¹. São considerados sistemas mais limpos, por dispensar tal composto, e, geralmente, se valem do efeito de solvente e da variação de fatores para sua otimização da reação, tais como: temperatura, pressão, superfície de contato, dentre outros^{12,13}.

A Condensação de Knoevenagel é uma reação de fundamental importância sintética por ser uma possível rota de inserção de uma olefina substituída na estrutura molecular desejada, além de ser etapa-chave diversas reações que, geralmente, têm

¹ FARIAS, L. A.; FÁVARO, D. I. T. *Química Nova*, 2011. *Quim. Nova*, n. 34, n. 6, p. 1089-1093, 2011.

² IVANKOVIĆ, A.; DRONJIĆ, A.; BEVANDA, A.M.; TALIC, S. *International Journal of Sustainable and Green Energy*, v. 6, n. 3, p. 39, 2017.

³ XU, Da-Zhen; SHI, S.; WANG, Y. *RSC Advances*, v. 3, n. 45, p. 23075-23079, 2013.

⁴ LUO, J.; XIN, T.; WANG, Y. *New Journal of Chemistry*, v. 37, n. 2, p. 269-273, 2013.

⁵ PIPPAL, P.; SINGH, P.P. *Oriental Journal of Chemistry*, v. 33, n. 4, p. 1736-1743, 2017.

⁶ KITAGAWA, S.; ZHOU, Hong-Cai. *Journal Chemical Society Reviews*, v. 43, n. 16, p. 5415-5418, 2014.

⁷ DING, Y.; NI, X.; GU, M.; LI, S.; HUANG, H.; HU, Y. *Catalysis Communications*, v. 64, p. 101-104, 2015.

⁸ SRIVASTAVA, S.; AGGARWAL, H.; GUPTA, R. *Crystal Growth & Design*, v. 15, n. 8, p. 4110-4122, 2015.

⁹ BENZEKRI, Z.; EL MEJDOUBI, K.; BOUKHRIS, S.; SALLEK, B.; LAKHRISSE, B.; SOUIZI, A. *Synthetic Communications*, v. 46, n. 5, p. 442-451, 2016.

¹⁰ AZIZI, N.; ABBASI, F.; ABDOLI-SENEJANI, M. *ChemistrySelect*, v. 3, n. 13, p. 3797-3802, 2018.

¹¹ OMAR, A.; ABLAJAN, K. *Green Chemistry Letters and Reviews*, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2019.

¹² SUZUKI, S.; SAKAKI, S.; ISHIZUKA, S.; NISHINO, T.; ITO, H.; NONAKA, R.; NOIKE, M.; KODAMA, T.; NOZAKA, H.; SATO, T.; AGEMATSU, H.; MARUYAMA, K.; OYAMADA, S.; KUROISHI, T.; SASAKI, K.; YAGAWA, K.; YOSHIOKA, M.; YOKOYAMA, Y. *Green and Sustainable Chemistry*, v. 8, n. 02, p. 167, 2018.

¹³ TIAN, T.; HU, R.; TANG, B.Z. *Journal of the American Chemical Society*, v. 140, n. 19, p. 6156-6163, 2018.

como objetivo a síntese de compostos com potencial atividade biológica^{14,15}. Destarte, pesquisas na otimização desta condensação são constantes e ascendentes.

Já se vem estudando e aplicando sistemas otimizadores sem catalisadores inorgânicos na reação de Knoevenagel, especialmente na formação de seus adutos brutos, principalmente derivados de aldeídos, sendo as cetonas na maioria das pesquisas negligenciadas. De mesma forma, o estudo de sua utilização em reações multicomponente^{16,17} e/ou sequenciadas¹⁸, que tenham a condensação de Knoevenagel como etapa chave intermediária, ainda pode ser melhor explorada, sendo assim, estes, objetos de estudo deste trabalho.

¹⁴ GUDALA, S.; SHARMA, A.; RAO, V.R.; KUMAR, A.; PENTA, S. *Chemical Papers*, v. 72, n. 5, p. 1065-1080, 2018.

¹⁵ AHAD, A.; FAROOQUI, M. *Research on Chemical Intermediates*, v. 43, n. 4, p. 2445-2455, 2017

¹⁶ DA SILVEIRA PINTO, L.S.; COURI, M.R.; DE SOUZA, M.V. *Current Organic Synthesis*, v. 15, n. 1, p. 21-37, 2018.

¹⁷ KHOPADE, T.M.; WARGHUDE, P.K.; SONAWANE, A.D.; BHAT, R.G. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 17, n.3, p. 561-566, 2019.

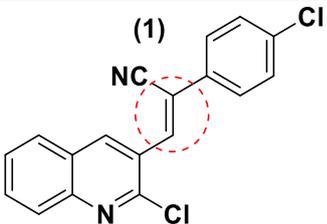
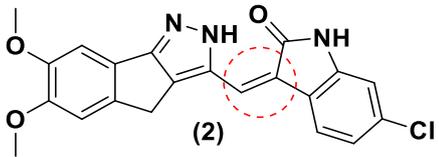
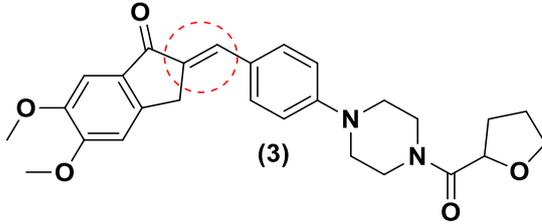
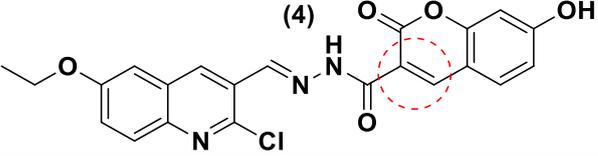
¹⁸ DEB, M.L.; BORPATRA, P.J.; BARUAH, P.K. *Green Chemistry*, v. 21, n. 1, p. 69-74, 2019.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. A Condensação de Knoevenagel e sua importância

Dentro deste vasto universo da síntese orgânica, a condensação de Knoevenagel é uma reação muito utilizada e essencial na síntese de uma gama de compostos, principalmente, com atividades biológicas, que necessitem da inserção de uma olefina substituída em sua estrutura. Na Tabela 1, estão elencados alguns fármacos e suas respectivas atividades biológicas que apresentam a reação de condensação de Knoevenagel na sua rota sintética.

Tabela 1 – Atividades farmacológicas com adutos de Knoevenagel.

Aduto de Knoevenagel	Importância Biológica	Trabalho
 <p>(1)</p>	Antituberculose	Shetake e Dhongade (2016) ¹⁹
 <p>(2)</p>	Antineoplásico (Câncer renal)	Khan <i>et al.</i> (2018) ²⁰
 <p>(3)</p>	Anti-Alzheimer Anti-oxidante	Mishra <i>et al.</i> (2017) ²¹
 <p>(4)</p>	Antineoplásico (Câncer pancreático)	Nasr <i>et al.</i> (2018) ²²

Fonte: autor.

¹⁹ SHETAKE, P.; DHONGADE, S. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, v. 37, n. 2, p. 63-66, 2016.

²⁰ KHAN, I., GARİKAPATI, K.R., SHAIK, A.B., MAKANI, V.K.K., RAHIM, A., SHAREEF, M.A., REDDY, V.G.; PAL-BHADRA, M.; KAMAL, A.; KUMAR, C.G. *European journal of medicinal chemistry*, v. 144, p. 104-115, 2018.

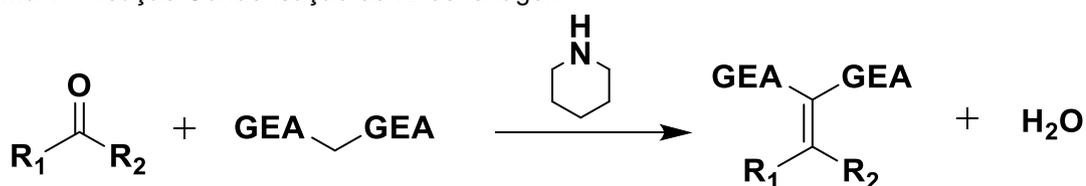
²¹ MISHRA, C.B.; KUMARI, S.; MANRAL, A.; PRAKASH, A.; SAINI, V.; LYNN, A.M.; TIWARI, M. *European journal of medicinal chemistry*, v. 125, p. 736-750, 2017.

²² NASR, T.; BONDOCK, S.; RASHED, H.M.; FAYAD, W.; YOUNS, M.; SAKR, T.M. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018.

Em destaque, nessas moléculas mostradas na Tabela 1, apresentam-se as ligações insaturadas oriundas desta respectiva condensação, que podem se dispor em conformação de cadeia aberta (**1, 2 e 3**), ou integrante de uma fechada (**4**). Todos estes compostos são drogas promissoras e exemplos ilustrativos da relevância sintética atual desta reação de condensação.

Esta é uma reação oriunda da variação da condensação aldólica, proposta por Emil Knoevenagel (1896)^{23,24}; na qual, originalmente, um composto carbonílico (aldeído ou cetona) e um composto com metileno ativo - CMA (metileno com hidrogênios ionizáveis devido à presença de grupos eletroatratores – GEA – como substituintes do carbono metilênico) reagem sob catálise básica, *a priori*, utilizando piperidina como agente catalítico (Esquema 1).

Esquema 1 - Reação Condensação de Knoevenagel.



Fonte: autor. Adaptação do esquema Knoevenagel (1896)²⁴.

A condensação de Knoevenagel é favorecida pela reatividade de seus compostos, sendo aldeídos mais reativos que cetonas, entre os compostos carbonílicos; e dentre os compostos com metileno ativo, quanto mais eletroatrator for o grupo substituinte do metileno, mais reativo ele se torna²⁵. A respeito do mecanismo, há duas propostas, bem discutidas na comunidade acadêmica, para a catálise básica. Hann e Lapworth (1904)²⁶, Cope (1937)²⁷, McBee *et al.* (1962)²⁸ e Del Hierro *et al.* (2018)²⁹ têm mesma linha de raciocínio, na qual propõem que os adutos Knoevenagel sejam sintetizados a partir da desprotonação do composto com metileno ativo (**Etapa 1**), com uma posterior adição nucleofílica (**Etapa 2**) e, por fim, a eliminação do tipo E1cB da água e a formação do produto (**Etapas 4 e 5**) (Esquema 2).

²³ KNOEVENAGEL, E. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, v. 27, n. 2, p. 2345-2346, 1894.

²⁴ KNOEVENAGEL, E. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, v. 29, n. 1, p. 172-174, 1896.

²⁵ MEDIEN, H.A.A.; ZAHARAN, A.A. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, v. 178, n. 5, p. 1069-1080, 2003.

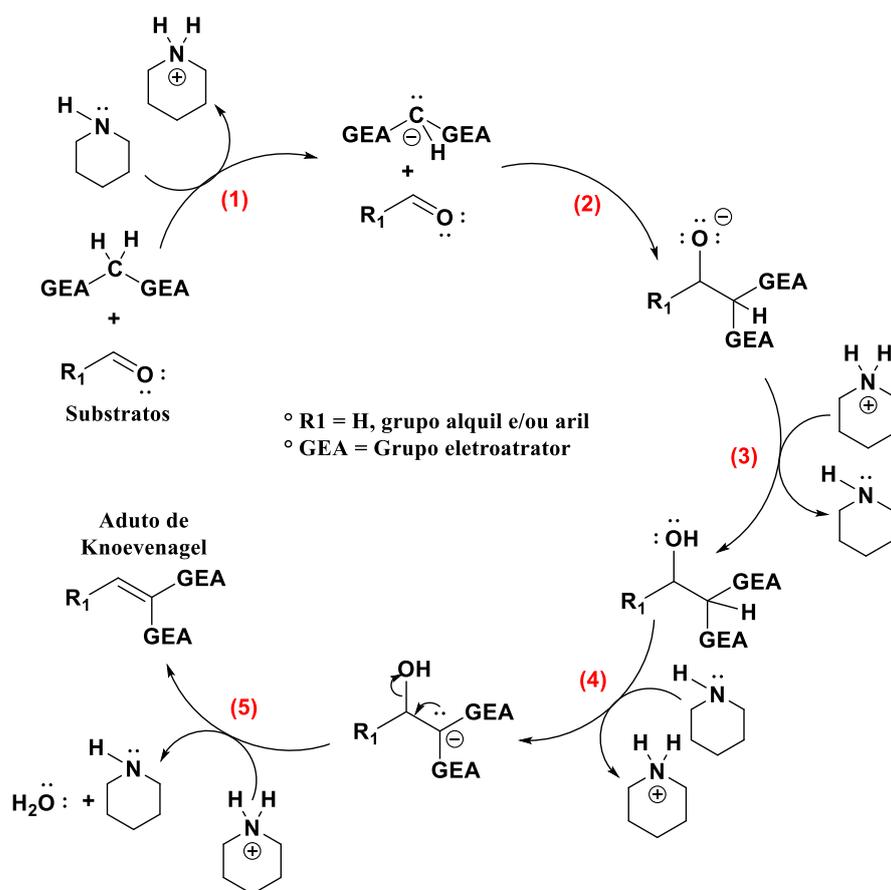
²⁶ HANN, A.C.O.; LAPWORTH, A. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, v. 85, p. 46-56, 1904.

²⁷ COPE, A.C. *Journal of the American Chemical Society*, v. 59, n. 11, p. 2327-2330, 1937.

²⁸ MCBEE, E.T.; KIM, Y.S.; BRAENDLIN, H.P. *Journal of the American Chemical Society*, v. 84, n. 16, p. 3154-3157, 1962.

²⁹ DEL HIERRO, I.; PÉREZ, Y.; FAJARDO, M. *Molecular Catalysis*, v. 450, p. 112-120, 2018.

Esquema 2 - Proposta de mecanismo da Reação de Knoevenagel, em meio básico.



Fonte: autor. Adaptado de Hann e Lapworth (1904)²⁶; Cope (1937)²⁷; McBee *et al.* (1962)²⁸ e Del Hierro *et al.* (2018)²⁹.

Outro mecanismo descrito na literatura foi sugerido por Knoevenagel (1896)²⁴ e aclarado por Kohler e Corson (1923)³⁰, Jones (1967)³¹, Dalessandro *et al.* (2017)³² e por Chaudhuri *et al.* (2018)³³. Para eles, além da piperidina desprotonar o composto com metileno ativo (**Etapa 1**); ela promove um ataque nucleofílico à carbonila do aldeído (**Etapa 2**), posteriormente, resultando no íon imínio (**Etapa 4**). A proposição da formação do íon imínio é priorizada, segundo eles, por promover maior ativação da carbonila do aldeído, tornando-a um melhor eletrófilo para o ataque nucleofílico do carbânion (**Etapa 5**). Por fim, a interação, do íon imínio com o composto com metileno ativo, resulta na restituição do catalisador (**Etapa 8**) e estabelecimento do aduto de Knoevenagel (Esquema 3).

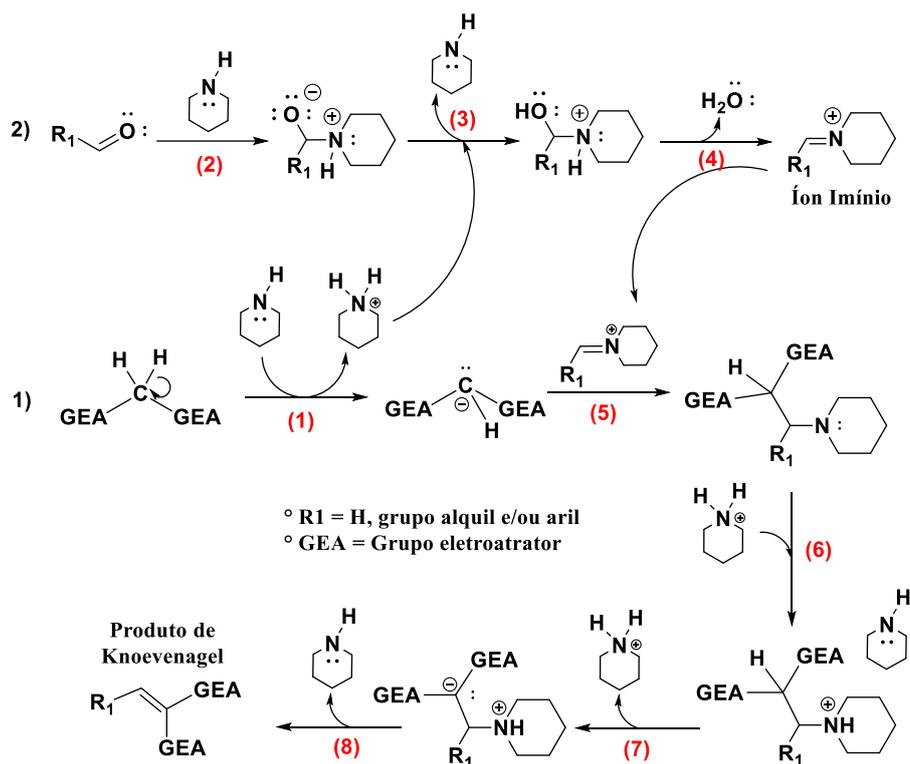
³⁰ KOHLER, E.P.; CORSON, B.B. *Journal of the American Chemical Society*, v. 45, n. 8, p. 1975-1986, 1923.

³¹ JONES, G. *The Knoevenagel condensation. Organic reactions*, 1967.

³² DALESSANDRO, E.V.; COLLIN, H.P.; GUIMARÃES, L.G.L.; VALLE, M.S.; PLIEGO JR, J.R. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 121, n. 20, p. 5300-5307, 2017.

³³ CHAUDHURI, H.; GUPTA, R.; DASH, S. *Catalysis Letters*, p. 1-11, 2018.

Esquema 3 - Proposta de mecanismo da Reação de Knoevenagel, intermédio do íon imínio.



Fonte: autor. Adaptado de Kohler e Corson (1923)³⁰; Jones (1967)³¹; Dalessandro *et al.* (2017)³² e Chaudhuri *et al.* (2018)³³.

Com piperidina, *a priori*, a reação de Knoevenagel é catalisada com maestria. Porém, a forte influência da Química verde, bem como, a toxicidade deste composto - que não condiz com novas perspectivas do modo de se fazer ciência; atualmente, novos catalisadores e metodologias vêm sendo exploradas e integradas nas possibilidades de realização desta condensação.

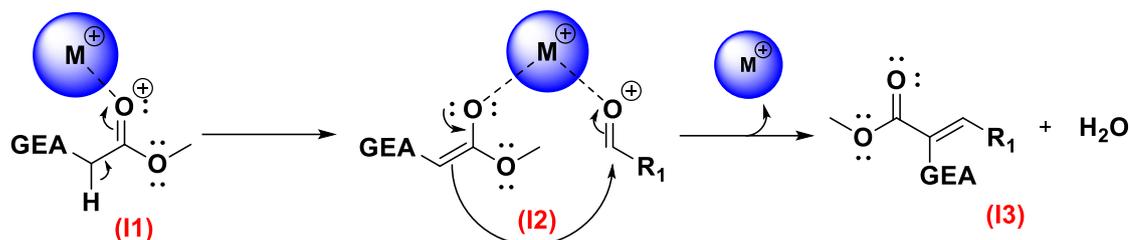
Uma destas possibilidades é a utilização de ácidos de Lewis como catalisador. Oriunda de descobertas recentes, ainda não é muito bem definido o seu mecanismo (Esquema 4). Porém, Renzetti *et al.* (2015)³⁴, Bhanja e colaboradores (2018)³⁵ e Ghomi e Akbarzadeh (2018)³⁶, propõe que o ácido de Lewis (M^+) promove o aumento da acidez do composto com metileno ativo (**I1**), por coordenação, estabelecendo um enolato. De mesma forma, o M^+ aumenta a eletrofilicidade da carbonila do aldeído (**I2**); tornando-a mais reativa e promovendo a síntese do aduto de Knoevenagel (**I3**).

³⁴ RENZETTI, A.; MARRONE, A.; GÉRARD, S.; SAPI, J.; NAKAZAWA, H.; RE, N.; FONTANA, A. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 17, n. 14, p. 8964-8972, 2015.

³⁵ BHANJA, P.; KAYAL, U.; BHAUMIK, A. *Molecular Catalysis*, p. 2468-8231, 2018.

³⁶ GHOMI, J.S.; AKBARZADEH, Z. *Ultrasonics sonochemistry*, v. 40, p. 78-83, 2018.

Esquema 4 - Proposta de mecanismo da condensação de Knoevenagel catalisada por ácido de Lewis. Coloca o I antes dos números



Fonte: autor. Adaptado de Renzetti *et al.* (2015)³⁴; Bhanja *et al.* (2018)³⁵ e Ghomi & Akbarzadeh (2018)³⁶.

Vários tipos de catalisadores e sistemas são propostos, sendo organocatalisadores, MOFs (*meta-organic frameworks*), ILs (*ionic Liquid*), MNPs (*magnetic nanoparticles*); entre os catalisadores inorgânicos, podemos destacar os sais de fluoretos³⁷, iodetos³⁸ e principalmente cloretos, tais como cloreto de lantanídeo³⁹, cloreto de nióbio⁴⁰, cloreto de lítio⁴¹ e cloreto de telúrio⁴². Por fim, sistemas sem catalisadores, são os mais ascendentes nos últimos 10 anos⁴³.

2.2. Sistemas sem catalisador para a reação de condensação de Knoevenagel

No cenário de metodologias de otimização da condensação de Knoevenagel, podemos elencar os sistemas sem catalisadores, *Catalyst-free* ou *Uncatalyzed*, como um dos mais explorados atualmente⁴⁴. Estes são sistemas de nomenclatura autoexplicativa, ou seja, não se valem de catalisadores em seus meios reacionais. Sendo assim, são bem vistos pela Química Verde devido à ausência do composto catalítico⁴⁵; porém, tendem a apresentar maior energia de ativação, se comparadas às suas respectivas catalisadas⁴⁶. Visando diminuir esta energia ativação e otimizar a reação,

³⁷ MOGILIAH, K.; PRASHANTHI, M.; RANDHEER REDDY, G.; SRINIVAS REDDY, C.; VASUDEVA REDDY, N. *Synthetic communications*, v. 33, n. 13, p. 2309-2312, 2003.

³⁸ PRAJAPATI, D.; SANDHU, J.S. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, n. 6, p. 739-740, 1993.

³⁹ NARSAIAH, A.V.; NAGAIAH, K. *Synthetic communications*, v. 33, n. 21, p. 3825-3832, 2003.

⁴⁰ LEELAVATHI, P.; KUMAR, S.R. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 240, n. 1-2, p. 99-102, 2005.

⁴¹ SABITHA, G.; REDDY, B.S.; BABU, R.S.; YADAV, J.S. *CHEMISTRY letters*, v. 27, n. 8, p. 773-774, 1998.

⁴² KHAN, R.H.; MATHUR, R.K.; GHOSH, A.C. *Synthetic communications*, v. 26, n. 4, p. 683-686, 1996.

⁴³ < <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> >. Acesso em: 16 de Outubro de 2020, às 20 horas e 24 minutos.

⁴⁴ GAWANDE, M.B.; BONIFÁCIO, V.D.; LUQUE, R.; BRANCO, P.S.; VARMA, R.S. *Chemical Society Reviews*, v. 42, n. 12, p. 5522-5551, 2013.

⁴⁵ MADHU, B.; REDDY, C.V.R.; DUBEY, P.K. *Synthetic Communications*, v. 47, n. 5, p. 421-427, 2017.

⁴⁶ BERMÚDEZ, E.; VENTURA, O.N.; SAENZ MÉNDEZ, P. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 114, n. 50, p. 13086-13092, 2010.

utilizam-se outros fatores, tais como: Microondas⁴⁷, Ultrassom⁴⁸, variação de temperatura, pressão, dentre outros⁴⁹, com destaque para o efeito de nivelamento do solvente.

Os solventes podem ser elencados, considerando a polaridade, em: apolar, polar e polar prótico. A polaridade pode ser relacionada com a constante dielétrica do solvente, que, quanto maior, mais polar é o solvente⁵⁰. Porém, não se limita apenas a este parâmetro, podendo ser compreendida pelo conhecimento das forças de *Coulomb*, indutivas, direcionais, de dispersão e de transferência de carga, além da possibilidade de estabelecimento de ligações de hidrogênio - propriedade única dos solventes polares próticos⁵¹, que apresentam, estruturalmente, um hidrogênio ligado a um heteroátomo (F, O, e N)⁵².

Por possuírem diferentes eletronegatividades, o heteroátomo e o hidrogênio configuram potenciais eletrostático distintos; a ligação de hidrogênio entre moléculas do mesmo solvente visa a estabilização desta variação de carga⁵³. Estas ligações são características por apresentarem energia maior que 5 kcal/mol, proveniente da forte interação eletrostática⁵⁴.

As interações intermoleculares das moléculas polares próticas são mais diversas e complexas do que as constituintes dos solventes apróticos e apolares. Essa peculiaridade pode ser evidenciada pelas diversas possibilidades de disposição, podendo apresentar: **(D1)** moléculas dispersas; **(D2)** estruturas bem definidas; **(D3)** Dímeros; **(D4)** moléculas intersticiais; e **(D5)** lacunas estruturais⁵⁵ (Figura 1).

⁴⁷ COLLITON, H.; PESCH, M.; SIECK, S. In: ABSTRACTS OF PAPERS OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. 1155 16TH ST, NW, WASHINGTON, DC 20036 USA: AMER CHEMICAL SOC, 2016.

⁴⁸ PAGADALA, R.; ANUGU, S. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 55, n. 1, p. 181-186, 2018.

⁴⁹ KUMAR, D.; SANDHU, J. S. *Indian J Chem*, v. 51B, n. 1, p. 1743-1748, 2012.

⁵⁰ SUNDBERG, R.J.; CAREY, F.A. *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanism*. Springer, New York, 2007.

⁵¹ REICHARDT, C. *Angewandte Chemie International Edition in English*, v. 4, n. 1, p. 29-40, 1965.

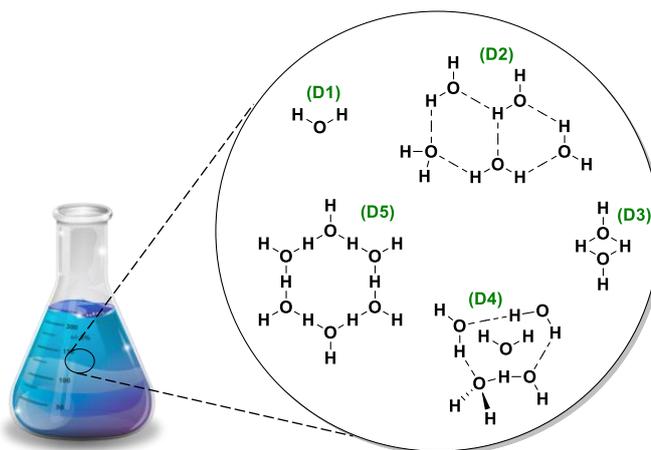
⁵² PARKER, A.J. *Quarterly Reviews, Chemical Society*, v. 16, n. 2, p. 163-187, 1962.

⁵³ ISRAELACHVILI, J. N. *Intermolecular and surface forces: revised third edition*. Academic press, p. 71 – 105, 2011.

⁵⁴ OLIVEIRA, B.G.; LEITE, L.F.C.C. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, v. 915, n. 1, p. 38-42, 2009.

⁵⁵ REICHARDT, C.; WELTON, T. *Solvents and solvent effects in organic chemistry*. John Wiley & Sons, 2011.

Figura 1 - Interações intermoleculares da água, solvente polar prótico.

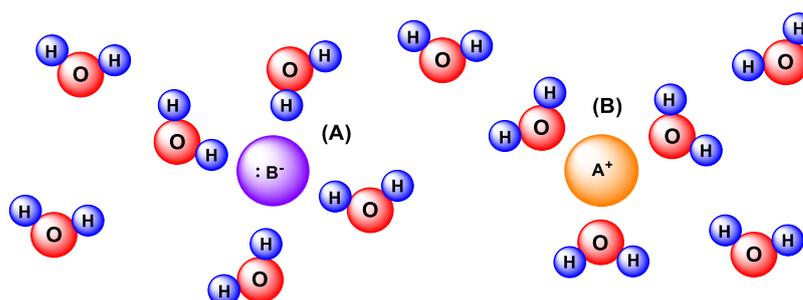


Fonte: autor.

Além da variedade de interação entre moléculas do próprio solvente (Figura 1), estas também interagem facilmente com o soluto, sendo ele neutro ou carregado (catiônico ou aniônico).

A região do próton, eletrofílica, interage com sítios básicos, nucleófilos, o solvatando visando estabilização de cargas. Analogamente, o heteroátomo (O, N, etc.), mais nucleofílico, interage com sítios ácidos, eletrófilos, para a mesma finalidade. Em suma, solventes próticos possuem a habilidade de solvatar tanto ânions quanto cátions (Figura 2). Em meios reacionais, tais interações são primordiais para a obtenção do efeito do solvente⁵⁶.

Figura 2 - Solvatação de ânio (A) e de cátion (B) por solvente polar prótico, água.



Fonte: autor.

No estado gasoso, a reatividade dos compostos é atrelada às suas estruturas moleculares e interações quânticas, estáticas e isoladas. Porém, empiricamente, em solvente, a reação pode exibir desvios de comportamento do previsto em estado gasoso;

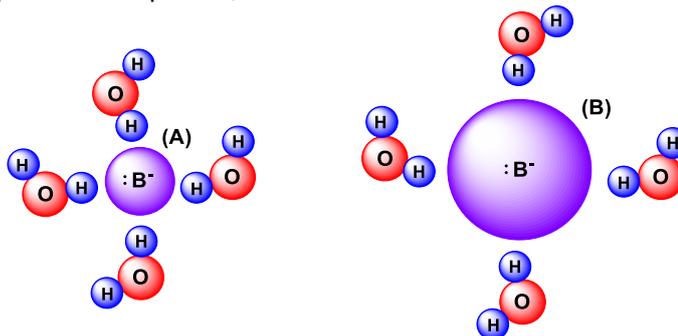
⁵⁶ COSTA, P.; FERREIRA, V.; ESTEVES, P.; VASCONCELLOS, M.L.A.A. Ácidos e bases em química orgânica, Porto Alegre, Bookman, 2005.

essa variação de comportamento, em solvente, é que se denomina o efeito do solvente⁵⁷. Este efeito pode ser influente na cinética, transferência de prótons, na diminuição da energia de ativação de reações⁵⁸, entre outros, como na fluorescência de compostos orgânicos⁵⁹

No tocante a acidez e basicidade, o efeito do solvente também se demonstra bem presente, podendo ser um subsídio sagaz em reações ácido e base⁶⁰, E₁, E₂⁶¹, em especial, em reações SN₁ e SN₂⁶².

Reações que possuem ataques nucleofílicos em sua síntese, deve-se considerar o efeito do solvente, devido a sua forte influência em relação à nucleofilicidade do ânion, principalmente, quando o solvente utilizado é polar prótico. Estes solventes possuem a capacidade de solvatação de ânions, de diferentes volumes (Figura 3) e podem interferir na reatividade do nucleófilo nestas reações.

Figura 3 - Solvatação, por solvente prótico, de ânions com diferentes volumes.



Fonte: autor.

Considerando **(A)** e **(B)**, da Figura 3, ânions de mesma carga, apenas com diferentes volumes, que lhes agrega diferentes polarizabilidades; podemos compreender melhor o efeito do solvente na nucleofilicidade. Quando solvatado, o ânion fica envolto por moléculas de solvente, diminuindo sua reatividade; tornando a relação entre solvatação e nucleofilicidade inversamente proporcionais. Porém, quando apresenta um grande volume **(B)**, o ânion, mesmo solvatado com a quantidade de moléculas de

⁵⁷ CATALÁN, J. The Journal of Physical Chemistry B, v. 113, n. 17, p. 5951-5960, 2009.

⁵⁸ STRANDJORD, A.J.G.; BARBARA, P.F. The Journal of Physical Chemistry, v. 89, n. 11, p. 2355-2361, 1985.

⁵⁹ MELHUISH, W.H. The Journal of Physical Chemistry, v. 65, n. 2, p. 229-235, 1961.

⁶⁰ KRYGOWSKI, T.M.; FAWCETT, W.R. Journal of the American Chemical Society, v. 97, n. 8, p. 2143-2148, 1975.

⁶¹ SAUNDERS JR, W.H.; EDISON, D.H. Journal of the American Chemical Society, v. 82, n. 1, p. 138-142, 1960.

⁶² PARKER, A.J. Chemical Reviews, v. 69, n. 1, p. 1-32, 1969.

solvente necessárias para sua estabilização de carga, ainda apresenta partes da superfície livre de solvente, possibilitando sua atividade no ataque nucleofílico; configurando a relação entre polarizabilidade e nucleofilicidade, em solvente polar prótico, diretamente proporcional⁶³.

Em pesquisas na área da catálise, os autores geralmente ensaiam testes de solvente que melhor auxiliam na atividade do novo catalisador proposto. Geralmente os solventes polares próticos são os que mais se destacam em desempenho⁶⁴, sendo mais recorrentes a água^{65,66} e o etanol^{67,68}.

Sendo a síntese dos adutos de Knoevenagel uma reação promovida por nucleófilos, também, vem-se buscando compreender a ação do solvente em sistemas otimizados, sem catalisadores, para esta condensação (Tabela 2)⁶⁹.

Tabela 2 - Tempo e rendimento: Teste de solvente para sistema sem catalisador realizado por Trotzki *et al.* (2008)⁶⁹.

Solvente	Rendimento (%)	
	1 dia	7 dias
S ₁ DMF	99	100
S ₂ Etanol	>99	100
S ₃ Tolueno	18	40

Fonte: autor. Adaptada de Trotzki *et al.* (2008).

Focando no efeito do solvente, sem variar os demais fatores, é evidenciado o melhor desempenho de solventes polares (**S₁**) e polares próticos (**S₂**) para a condensação de Knoevenagel, nestes sistemas; sendo, entre estes dois, o solvente prótico (**S₂**) mais eficaz e que ganha destaque na literatura.

Além das reações *uncatalyzed*, que utilizam efeito do solvente⁷⁰, vem surgindo outra vertente: as reações não-catalisadas em misturas de solventes (Tabela 3).

⁶³ PEARSON, R.G. *Journal of the American Chemical Society*, v. 85, n. 22, p. 3533-3539, 1963.

⁶⁴ LASZLO, P. *Accounts of Chemical Research*, v. 19, n. 4, p. 121-127, 1986.

⁶⁵ ISOBE, K.; HOSHI, T.; SUZUKI, T.; HAGIWARA, H. *Molecular diversity*, v. 9, n. 4, p. 317-320, 2005.

⁶⁶ ABEDINI, M.; SHIRINI, F.; OMRAN, J.M.A.; SEDDIGHI, M.; GOLIJOLODAR, O. *Research on Chemical Intermediates*, V. 42, n. 5, p. 4443 -4458, 2016.

⁶⁷ WACH, A.; DROZDEK, M.; DUDEK, B.; ŁĄTKA, P.; KUŚTROWSKI, P. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 226, p. 433-443, 2016.

⁶⁸ ELHAMIFAR, D.; KAZEMPOOR, S. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2016.

⁶⁹ TROTZKI, R.; HOFFMANN, M.M.; ONDRUSCHKA, B. *Green Chemistry*, v. 10, n. 8, p. 873-878, 2008.

⁷⁰ BIGI, F.; QUARANTELLI, C. *Current Organic Synthesis*, v. 9, n. 1, p. 31-39, 2012.

Tabela 3 - Trabalhos destaques que utilizaram misturas binárias como solvente para condensação de Knoevenagel.

Autor	Sistema	Tempo (min) – Rend. (%)
Carvalho <i>et al.</i> (2018) ⁷¹	Benzaldeído (3,0 mmol); Malononitrila (3.5 mmol); 5 mL da mistura de solvente glicerol:água (1:1); Temperatura ambiente	1440 - 99
Ferreira <i>et al.</i> (2018) ⁷²	Benzaldeído (0,1 mmol); Malononitrila (0,1 mmol); 0,5 mL da mistura de solvente etanol:água (3:7); à 75°C.	4 - 93

Fonte: autor.

O sistema otimizador estabelecido por Carvalho *et al.* (2018)⁷¹, constitui-se de uma mistura binária (glicerol:água), sob temperatura ambiente. Tinha como objetivo sintetizar adutos de Knoevenagel com nova metodologia e testá-los como agentes larvicidas contra o *Aedes Aegypti*. Entre os adutos, o que se demonstrou mais eficaz como larvicida foi o 2-(4-clorobenzilideno)malononitrila. Além disso, a metodologia foi validada, sintetizando os produtos com bons rendimentos (de 71 a 99%).

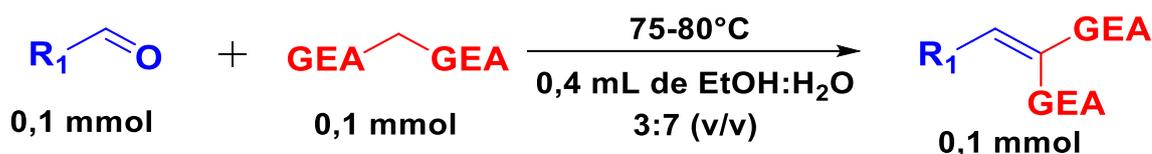
Um dos trabalhos mais recentes desta vertente correlacionada à condensação de Knoevenagel, foi desenvolvido por nosso grupo de pesquisa⁷². Tendo em vista, o poder do efeito de nivelamento do solvente, buscamos o melhor solvente para a realização da reação entre aldeídos e compostos com metilenos ativos, sem catalisador.

No decorrer da pesquisa, realizaram-se testes de solvente, no qual se destacou, com melhor desempenho, a mistura binária etanol:água (3:7) (v:v). Foram feitos ensaios buscando conhecer a melhor temperatura e condições reacionais, embasando-os a propor o melhor sistema reacional para tal (Esquema 5):

⁷¹ CARVALHO, H.L.; AMORIM, A.L.; ARAUJO, I.F.; MARINO, B.L.; JIMENEZ, D. Rev. Virtual Quim. V. 10, n. 2, 2018.

⁷² FERREIRA, J.M.G.O. et al. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 29, n. 7, p. 1382-1387, 2018.

Esquema 5 - Sistema proposto por Ferreira *et al.* (2018)⁷² para a Condensação de Knoevenagel.



Fonte: autor. Adaptado da referência de Ferreira *et al.* (2018)⁷².

Quanto a seus resultados, além de se caracterizar como um meio reacional mais simples para a condensação de Knoevenagel, mostrou-se uma metodologia abrangente a uma gama de aldeídos e compostos com metileno ativo na síntese de seus respectivos adutos. Apresentando bons rendimentos isolados (de 55 a 100%) e tempo reacional (de 1 a 60 minutos), posicionando-se como um excelente competidor às metodologias mais elaboradas.

Nosso trabalho vem sendo apreciado pela comunidade científica e servindo de referência para diferentes avanços sintéticos na condensação de Knoevenagel, considerando o efeito do solvente. Entre as contribuições podemos destacar o trabalho desenvolvido por Dong *et al.* (2019)⁷³, no qual, com base em nossa descoberta da otimização de Knoevenagel por intermédio da mistura binária etanol:água, associou-se à mistura binária etanol:água, na proporção 3:1, ao seu catalisador FDU-12, funcionalizado por grupo amino (FDU-12-NH₂), que é um tipo de material de sílica mesoporosa ordenado com a estrutura cúbica de face centrada tridimensional (*Fm3m*). Este sistema foi assistido por ultrassom, apresentando excelentes resultados de rendimentos e tempos reacionais reduzidos, além da possibilidade de reutilização do catalisador. Os autores destacam o efeito do solvente da mistura binária, bem como sua baixa toxicidade e fácil isolamento do produto final, corroborando com o que já tínhamos explorado em nosso trabalho.

⁷³ DONG, H.; YANG, H.; DU, Q.; ZHANG, T.; LIU, Q. *ChemistrySelect*, v. 4, n. 4, p. 1463-1469, 2019.

Além de todos estes atributos supracitados, nosso método é utilizado por pesquisadores que buscam praticidade na síntese de adutos de Knoevenagel, como é o caso do grupo de pesquisa de Cheng e Li (2020)⁷⁴. Estes, elegeram nosso método como mais prático, eficaz e de baixo custo, para sintetizar uma série de adutos de Knoevenagel que seriam utilizados, em seu trabalho, como substratos em reações de adição seletiva de aza-Michael na posição N1 de indóis a 2-arilidenomalononitrilas na presença de hidróxido de potássio.

As metodologias não-catalisadas, por vezes, são tão eficazes quanto as que utilizam catalisadores, abrangendo e amparando, satisfatoriamente, a condensação de Knoevenagel⁷⁵; bem como, algumas reações que a tem como intermediária sintética: reações em cascata⁷⁶, multicomponente⁷⁷, entre outras.

⁷⁴ CHENG, Y.; LI, Z. *Synthetic Communications*, v. 50, n. 4, p. 571-579, 2020.

⁷⁵ DEB, M.L.; BHUYAN, P.J. *Tetrahedron letters*, v. 46, n. 38, p. 6453-6456, 2005.

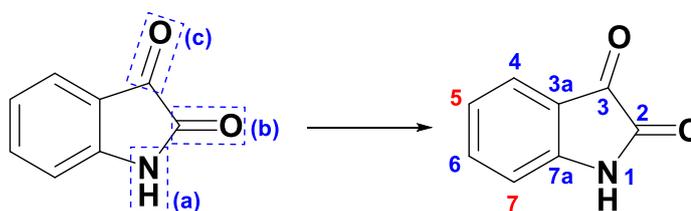
⁷⁶ Ghandi, M.; Feizi, S.; Nazeri, M.T.; Notash, B. *Journal of the Iranian Chemical Society*, v. 14, n. 1, p. 177-187, 2017.

⁷⁷ ABD EL-RAHMAN, N.M.; EL-KATEB, A.A.; MADY, M.F. *Synthetic Communications*, v. 37, n. 22, p. 3961-3970, 2007.

2.3. Adutos de Knoevenagel derivados de isatina: importantes intermediários sintéticos

A isatina é uma molécula que dispõe de uma versatilidade reacional, proporcionada pelos seus sítios específicos intrínsecos, que permitem a reação da mesma com outros substratos para a formação de produtos distintos⁷⁸ (Esquema 6). O sítio **(a)** é composto pelo nitrogênio amídico, o qual está susceptível a reações de N-acilação e N-alquilação⁷⁹; o **(b)** é constituído pela carbonila amídica, a qual seu oxigênio pode ser protonado, resultando em um álcool como produto desta reação de redução⁸⁰, bem como, seu carbono, eletrofílico, pode ser alvo de um ataque nucleofílico, em condições específicas, promovendo a abertura no anel de 5 membros e reestruturação molecular, sendo uma opção de síntese de quinolinas, por exemplo⁸¹; e por último, o sítio **(c)** é caracterizado por uma carbonila cetônica, onde, preferencialmente, ocorrem as reações de condensação, adição e redução; e que pode agir como centro pró-quiral em reações enantiosseletivas⁸².

Esquema 6 - Estrutura da isatina



Fonte: autor. Adaptação de Silva (2013)⁷⁸.

Além dos seus sítios supracitados, a versatilidade da isatina pode ser potencializada pela substituição do seu anel aromático, o qual está susceptível às reações de substituição eletrofílica aromática nas posições 5 e 7⁸³.

⁷⁸ (a) SILVA, B.V. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 24, n. 5, p. 707-720, 2013; (b) BORAD, M.A.; BHOI, M.N.; PRAJAPATI, N.P.; PATEL, H.D. *Synthetic Communications*, v. 44, n. 7, p. 897-922, 2014.

⁷⁹ THAKUR, R.K.; JOSHI, P.; UPADHYAYA, K.; SINGH, K.; SHARMA, G.; SHUKLA, S.K.; TRIPATHI, R.; TRIPATHI, R.P. *European journal of medicinal chemistry*, v. 162, p. 448-454, 2019.

⁸⁰ Indolones and their complexes and manufacture thereof, and pink mushroom color components containing the same. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* (1995), CODEN:JKXXAF; JP07048350, 21 feb 1995, 9 pp.

⁸¹ SNIECKUS, V.; MIAH, M.J. *Synfacts*, v. 14, n. 10, p. 1027, 2018.

⁸² BORAD, M.A.; BHOI, M.N.; PRAJAPATI, N.P.; PATEL, H.D. *Synthetic Communications*, v. 44, n. 8, p. 1043-1057, 2014.

⁸³ SILVA, B.V.; ESTEVES, P.M.; PINTO, A.C. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 22, n. 2, p. 257-263, 2011.

A isatina tem grande contribuição e importância na síntese orgânica, pois sua estrutura integra bases de corantes⁸⁴, quinolonas⁸⁵, compostos híbridos⁸⁶, tais como híbridos isatina-cumarínicos⁸⁷; além de novos compostos potenciais anticâncer⁸⁸, antibióticos⁸⁹, entre outros.

Os adutos Knoevenagel derivados da isatina também se apresentam na literatura como centros farmacofóricos importantes⁹⁰. Adutos de derivados da isatina e malononitrila (CMA) são intermediários primordiais na síntese de diferentes compostos heterocíclicos, como espiro[indol-3,4'-quinolinas], com atividade antibacteriana⁹¹, espirooxindol - piranopirimidinas quirais, com atividade anticâncer⁹², e derivados de espiro 2-oxindóis cíclicos, com atividade antimicrobiana⁹³. (Esquema 7).

⁸⁴ DYER, J.; TAMBURINI, D.; O'CONNELL, E.R.; HARRISON, A. *Archaeological and Anthropological Sciences*, p. 1-19, 2018.

⁸⁵ WANG, B.Q.; ZHANG, C.H.; TIAN, X.X.; LIN, J.; YAN, S.J. *Organic letters*, v. 20, n. 3, p. 660-663, 2018.

⁸⁶ ABDEL-AZIZ, H.A.; ELDEHNA, W.M.; KEETON, A.B.; PIAZZA, G.A.; KADI, A.A.; ATTWA, M.W.; ABDELHAMEED, A.S.; ATTIA, M.I. *Drug design, development and therapy*, v. 11, p. 2333-2346, 2017.

⁸⁷ GAO, T.; ZENG, Z.; WANG, G.; SUN, S.; LIU, Y. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 55, n. 6, p. 1484-1488, 2018.

⁸⁸ ISLAM, M.S.; GHAWAS, H.M.; EL-SENDUNY, F.F.; AL-MAJID, A.M.; ELSHAIER, Y.A.; BADRIA, F.A.; BARAKAT, A. *Bioorganic chemistry*, 2018.

⁸⁹ HAWAS, S.S.; EL-GOHARY, N.S.; GABR, M.T.; SHAABAN, M.I.; EL-ASHMAWY, M.B. *Synthetic Communications*, p. 1-13, 2018.

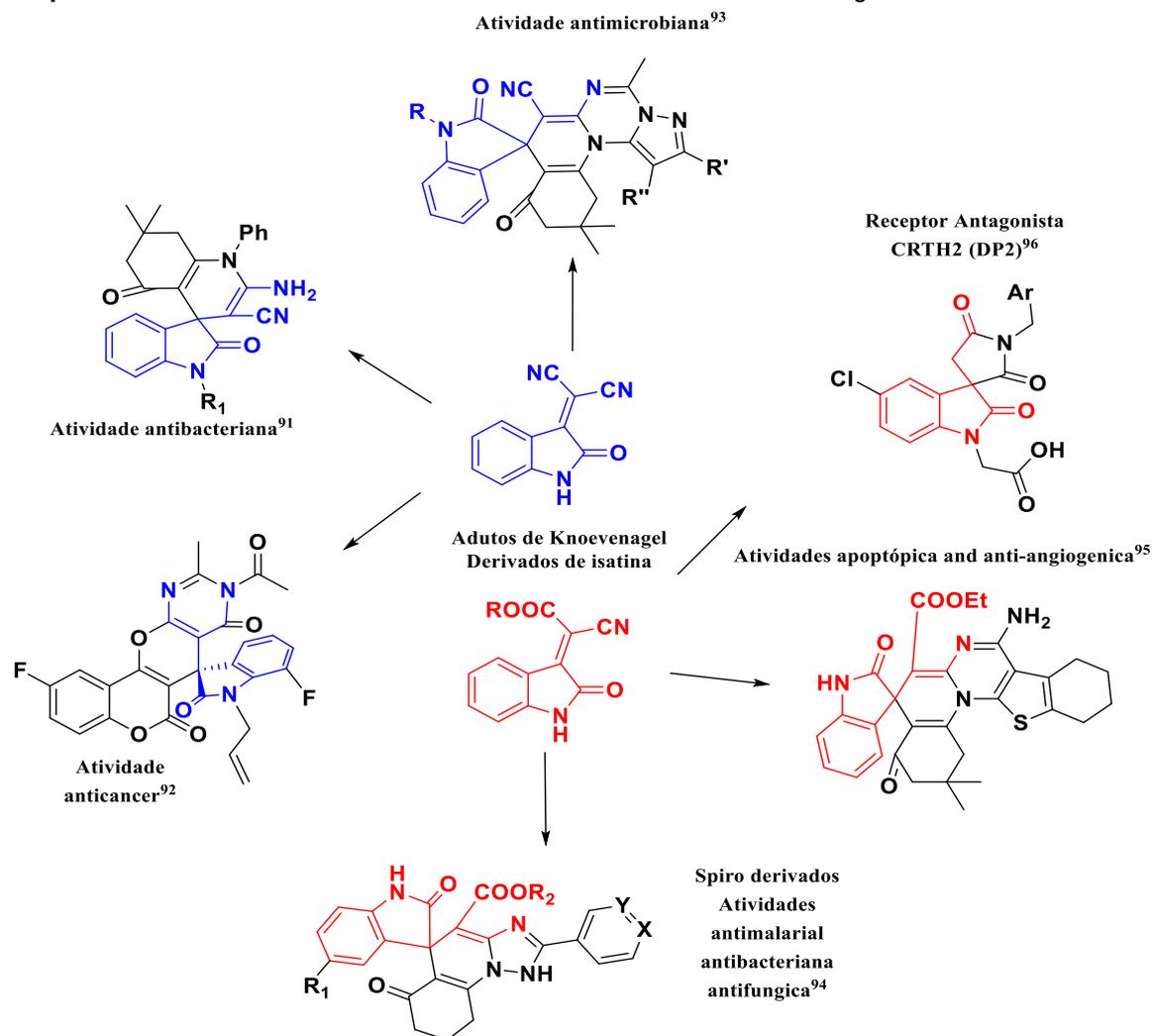
⁹⁰ LEITE, A.C.L.; ESPÍNDOLA, J.W.; DE OLIVEIRA CARDOSO, M.V.; DE OLIVEIRA FILHO, G.B. *Current Medicinal Chemistry*, v. 26, n. 23, p. 4323-4354, 2019.

⁹¹ POGOSYAN, S.A.; POGOSYAN, M.V.; ALEKSANYAN, L.R.; SAFARYAN, A.S.; ARAKELYAN, A.G. *Russian Journal of Organic Chemistry*, v. 54, n. 12, p. 1860-1863, 2018.

⁹² SUN, Y.; LIU, J.; JIANG, X.; SUN, T.; LIU, L.; ZHANG, X.; WANG, R. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v. 354, n. 5, p. 917-925, 2012.

⁹³ GHOZLAN, S.A.S.; RAMADAN, M.A.; ABDELMONIEM, A.M.; ABDELHAMID, I.A. *Heterocycles*, v. 92, p. 1075-1084, 2016.

Esquema 7 - Potenciais medicamentos derivados de adultos Knoevenagel



Fonte: autor.

Da mesma forma, os adutos Knoevenagel oriundos da síntese entre a isatina e cianoésteres (CMA) também são destacados na literatura como importantes estruturas na rota sintética de espiro-derivados com diversas atividades dependentes dos grupos substituintes da sua isatina originária⁹⁴. Na literatura, a atividade antineoplásica é uma das mais pesquisadas dentre estes compostos⁹⁵. Adutos derivados de isatina também são contribuintes ao integrarem a estrutura de uma nova classe de antagonistas potentes e seletivos do receptor CRTH2 (DP2) no tratamento de doenças inflamatórias alérgicas⁹⁶.

⁹⁴ LADANI, G.G.; PATEL, M.P. *Heterocyclic Letters*, v. 6, n. 3, p. 393-405, 2016.

⁹⁵ Ghozlan, S.A.; Mohamed, M.F.; Ahmed, A.G.; Shouman, S.A.; Attia, Y.M.; Abdelhamid, I.A. *Archiv der Pharmazie*, v. 348, n. 2, p. 113-124, 2015.

⁹⁶ CROSIGNANI, S. et al. *Journal of medicinal chemistry*, v. 51, n. 7, p. 2227-2243, 2008.

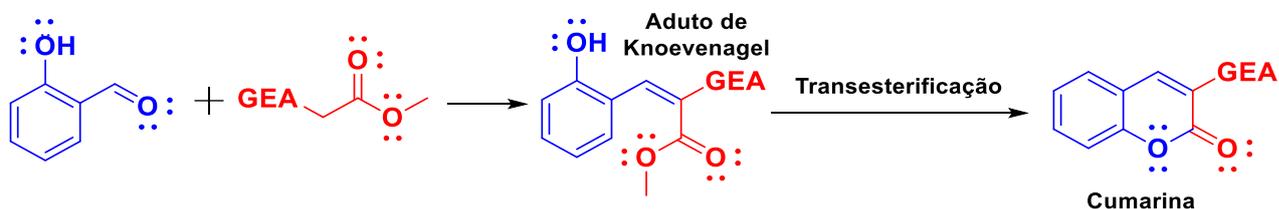
2.4. Reações sequenciadas e multicomponentes

Ambas classificações de reações, tanto a sequenciada quanto a multicomponentes, estão bem interligadas entre si, até mesmo em seus conceitos.

Comumente, no meio científico, tratadas como reações em cascata, ou dominó, as reações sequenciais são caracterizadas por disporem de até dois reagentes que interagem entre si, promovendo interações intramoleculares para a obtenção do produto final⁹⁷. As cumarinas, por exemplo, podem ser obtidas via reação multicomponente⁹⁸ ou reação sequenciais⁹⁹.

Na síntese sequencial de cumarinas, a partir do salicilaldeído e compostos com metileno ativo (CMAs), passa-se, inicialmente, pela formação do seu aduto de Knoevenagel; sendo, logo em seguida, - devido à disponibilidade espacial dos substituintes e a menor disposição energética da conformação final aromática, que contribui para a força motriz da reação - promovida a ciclização intramolecular, estabelecendo a lactona característica deste composto^{100,101} (Esquema 8).

Esquema 8 - Rota sintética para a formação da Cumarina



Fonte: autor. Adaptado da referência Keshavarzipour (2016)¹⁰⁰.

Destaca-se que a partir da estrutura base da cumarina¹⁰², possibilita-se variadas sínteses com distintos e determinados fins; seus derivados são utilizados, de forma abrangente, na indústria de cosméticos, de corantes¹⁰³ e, principalmente, de fármacos.

⁹⁷ BARLUENGA, J.; RODRIGUEZ, F.; FANANAS, F.J. *Chemistry—An Asian Journal*, v. 4, n. 7, p. 1036-1048, 2009.

⁹⁸ PAYRA, S.; SAHA, A.; BANERJEE, S. *ChemistrySelect*, v. 3, n. 26, p. 7535-7540, 2018.

⁹⁹ SALEM, M.A.; HELAL, M.H.; GOUDA, M.A.; AMMAR, Y.A.; EL-GABY, M.S.A.; ABBAS, S.Y. *Synthetic Communications*, v. 48, n. 13, p. 1534-1550, 2018.

¹⁰⁰ KESHAVARZIPOUR, F.; TAVAKOL, H. *Journal of the Iranian Chemical Society*, v. 13, n. 1, p. 149-153, 2016.

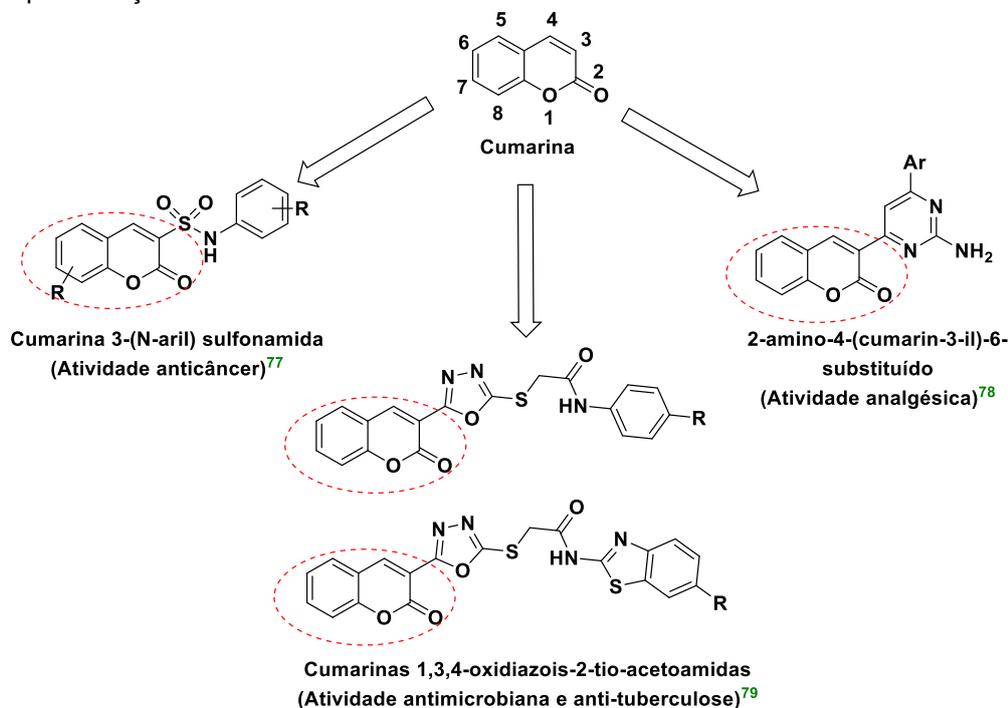
¹⁰¹ BIGI, F.; CARLONI, S.; FERRARI, L.; MAGGI, R.; MAZZACANI, A.; SARTORI, G. *The Journal of organic chemistry*, v. 64, n. 3, p. 1033-1035, 1999.

¹⁰² KERI, R.S.; SASIDHAR, B.S.; NAGARAJA, B.M.; SANTOS, M.A. *European journal of medicinal chemistry*, v. 100, p. 257-269, 2015.

¹⁰³ REYNOLDS, G. A.; DREXHAGE, K. H. *Optics Communications*, v. 13, n. 3, p. 222-225, 1975.

Na literatura, podemos destacar diferentes fármacos, com estruturas cumarínicas, com atividades anticâncer¹⁰⁴, analgésica¹⁰⁵ e antimicrobiana/anti-tuberculose¹⁰⁶ (Figura 4).

Figura 4 – Representação de cumarina e derivados.



Fonte: autor.

Em contrapartida, as reações multicomponentes, também são reações sequenciais, porém, diferenciam-se por partir de três ou mais reagentes; podendo ser relatado na literatura como reação de três componentes¹⁰⁷, quatro componentes¹⁰⁸, cinco componentes¹⁰⁹, seis componentes¹¹⁰, entre outros. Considerando o supracitado, pode-se afirmar que toda reação multicomponente é sequencial, porém a recíproca não é verdadeira.

¹⁰⁴ REDDY, N.S.; MALLIREDDIGARI, M.R.; COSENZA, S.; GUMIREDDY, K.; BELL, S.C.; REDDY, E.P.; REDDY, M.R. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, v. 14, n. 15, p. 4093-4097, 2004.

¹⁰⁵ GUPTA, J.K.; SHARMA, P.K.; DUDHE, R.; CHAUDHARY, A.; SINGH, A.; VERMA, P.K.; MONDAL, S.C.; YADAV, R.K.; KASHYAP, S. *Medicinal Chemistry Research*, v. 21, n. 8, p. 1625-1632, 2012.

¹⁰⁶ PATEL, R.V.; KUMARI, P.; RAJANI, D.P.; CHIKHALIA, K.H. *Med. Chem. Res.* 22, 195-210, 2013.

¹⁰⁷ GAN, X.C.; ZHANG, Q.; JIA, X.S.; YIN, L. *Organic letters*, v. 20, n. 4, p. 1070-1073, 2018.

¹⁰⁸ VASUKI, G.; KUMARAVEL, K. *Tetrahedron Letters*, v. 49, n. 39, p. 5636-5638, 2008.

¹⁰⁹ SAJADIKHAH, S.S.; MAGHSOODLOU, M.T.; HAZERI, N.; HABIBI-KHORASSANI, S.M.; WILLIS, A.C. *Chinese Chemical Letters*, v. 23, n. 5, p. 569-572, 2012.

¹¹⁰ SHAABANI, S.; SHAABANI, A.; NG, S.W. *ACS combinatorial science*, v. 16, n. 4, p. 176-183, 2014.

Todas as reações multicomponentes são planejadas a fim de que nenhum dos seus reagentes concorra com os demais no meio reacional; cada um assume sua função específica, logrando êxito na formação do produto final desejado¹¹¹, que, geralmente, tendem a ser compostos com atividade biológica¹¹².

Entre as sínteses multicomponentes, as mais comumente estudadas estão reações que trazem consigo o nome de seus propositores, tais como: Passerini¹¹³, Biginelli¹¹⁴, Mannich¹¹⁵, dentre outras. Considerando multicomponentes que apresentam a reação de Knoevenagel, como etapa intermediária da síntese de seu produto final, podemos destacar (Tabela 4):

¹¹¹ RUIJTER, E.; SCHEFFELAAR, R.; ORRU, R.V. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 50, n. 28, p. 6234-6246, 2011.

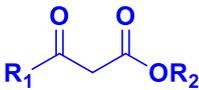
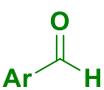
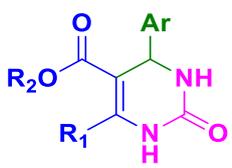
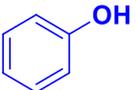
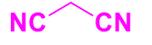
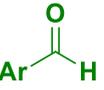
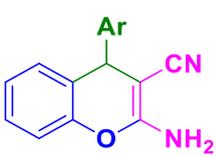
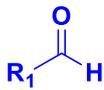
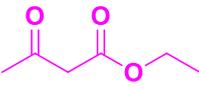
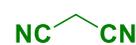
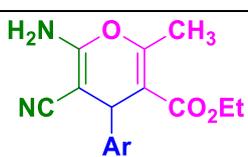
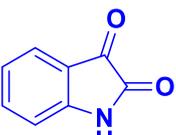
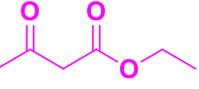
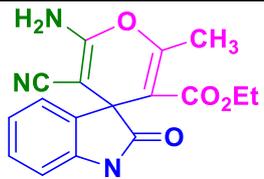
¹¹² CIULLA, M.G.; ZIMMERMANN, S.; KUMAR, K. *Organic & biomolecular chemistry*, 2019.

¹¹³ REZA KAZEMIZADEH, A.; RAMAZANI, A. *Current Organic Chemistry*, v. 16, n. 4, p. 418-450, 2012.

¹¹⁴ GORE, R.P.; RAJPUT, A.P. *Drug Invention Today*, v. 5, n. 2, p. 148-152, 2013.

¹¹⁵ IWANEJKO, J.; WOJACZYŃSKA, E.; OLSZEWSKI, T.K. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 2018.

Tabela 4 - Exemplos de reações multicomponentes conhecidas.

Reação	Reagentes			Produto
Reação de Biginelli ¹¹⁶	 R_1 -ceto-éster	 Ureia	 Aldeído aromático	 Pirimidonas
	Catálise ácida			
Síntese de 2-amino-4H-cromenos ¹¹⁷	 Compostos Fenólicos	 Malononitrila	 Aldeído aromático	 2-amino-4H-cromenos
	Catálise básica			
Síntese de piranos ¹¹⁸	 Aldeído	 Acetoacetato de etila	 Malononitrila	 Piranos (benzaldeídos)
	Catálise ácida			
Síntese de piranos ¹¹⁸	 Isatina	 Acetoacetato de etila	 Malononitrila	 Piranos (isatinas)
	Catálise ácida			

Fonte: autor.

Em todas estas reações, obtém-se o aduto de Knoevenagel como intermediário. Nestas, a olefina do aduto é estabelecida pelo composto carbonílico e o CMA mais reativo. Posteriormente, este composto α,β -insaturado formado, sofre um ataque nucleofílico pelo terceiro composto, resultando no produto da adição de Michael. A partir daí, procedem-se interações intramoleculares próprias para a formação de cada produto final. Makarem *et al.* (2019)¹¹⁸ destaca a possibilidade de variação do composto carbonílico, utilizando benzaldeídos e isatinas substituídas para a síntese dos seus respectivos pirano-derivados.

¹¹⁶ PATIL, R.V.; CHAVAN, J.U.; DALAL, D.S.; SHINDE, V.S.; BELDAR, A.G. ACS Combinatorial Science, 2019.

¹¹⁷ PAWAR, G.T.; MAGAR, R.R.; LANDE, M.K. Polycyclic Aromatic Compounds, v. 38, n. 1, p. 75-84, 2018.

¹¹⁸ MAKAREM, S.; MIRZA, B.; MOHAMMAD DARVISH, Z.; AMIRI NOTASH, N.; ASHRAFI, S. Analytical and Bioanalytical Chemistry Research, v. 6, n. 1, p. 231-240, 2019.

Nos meios das reações multicomponentes, além da utilização de reagentes específicos, o catalisador atua conforme um planejamento direcionado, visando ser único e útil para todas as possíveis etapas sequenciais destas reações. Sendo assim, prima-se pela busca de novos catalisadores e metodologias otimizadoras, tais como: organocatalisadores¹¹⁹; catalisadores mesoporosos¹²⁰, híbrido magnético¹²¹, líquido iônico¹²². Nesse sentido, até mesmo sistemas sem catalisador¹²³ e sem solvente¹²⁴ vêm sendo desenvolvidos, e aplicados, demonstrando eficácia na síntese de compostos derivados destas reações.

Entretanto os sistemas que se valem do efeito do solvente¹²⁵, bem como, de mistura de solventes¹²⁶, ainda são pouco explorados pelos pesquisadores, nas reações multicomponentes.

¹¹⁹ MANDAL, P.S.; KUMAR, A.V. *Tetrahedron*, v. 74, n. 15, p. 1900-1907, 2018.

¹²⁰ GHOHE, N.M.; TAYEBEE, R.; AMINI, M.M. *Materials Chemistry and Physics*, v. 223, p. 268-276, 2019.

¹²¹ SHOJAEI, R.; ZAHEDIFAR, M.; MOHAMMADI, P.; SAIDI, K.; SHEIBANI, H. *Journal of Molecular Structure*, v. 1178, p. 401-407, 2019.

¹²² KHALIGH, N.G.; MIHANKHAH, T.; JOHAN, M.R. *Journal of Molecular Liquids*, 2019.

¹²³ NIKPASSAND, M.; FEKRI, L.Z.; RAHRO, P.N. *Research on Chemical Intermediates*, p. 1-13, 2019.

¹²⁴ ARABPOOR, Z.; SHATERIAN, H.R. *Journal of the Iranian Chemical Society*, p. 1-13, 2019.

¹²⁵ KOVVURI, J.; NAGARAJU, B.; KUMAR, C.G.; SIRISHA, K.; CHANDRASEKHAR, C.; ALARIFI, A.; KAMAL, A. *Journal of Saudi Chemical Society*, v. 22, n. 6, p. 665-677, 2018.

¹²⁶ OMAR, A.; ABLAJAN, K. *Green Chemistry Letters and Reviews*, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2019.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Estudar a reação de Knoevenagel, aplicando solventes otimizadores, com e sem necessidade de catalisadores, na síntese de compostos carbonílicos α,β -insaturados, cumarinas e multicomponentes que a tenham como etapa chave na sua rota sintética.

3.2. Objetivos específicos

Testar a eficácia e aplicabilidade de solventes otimizadores em sistema sem catalisador em reações de condensação de Knoevenagel;

Aplicar a mistura binária etanol:água (3:7) como solvente na síntese de adutos de Knoevenagel com isatinas;

Aplicar a mistura binária etanol:água (3:7) como solvente na síntese sequencial de cumarinas a partir de salicilaldeídos;

Teste *in silico* farmacocinético inicial de ADME para os adutos derivados de isatina e cumarinas sintetizados;

Teste de cloretos inorgânicos como ácidos de Lewis associados à mistura binária etanol:água (3:7), no estabelecimento de uma catálise eficaz e de baixa toxicidade na síntese de adutos de Knoevenagel derivados de aldeídos;

Estudar reações multicomponentes as quais apresentem a reação de Knoevenagel como etapa chave, utilizando a mistura de solvente otimizadora, com e sem catalisador, tais como:

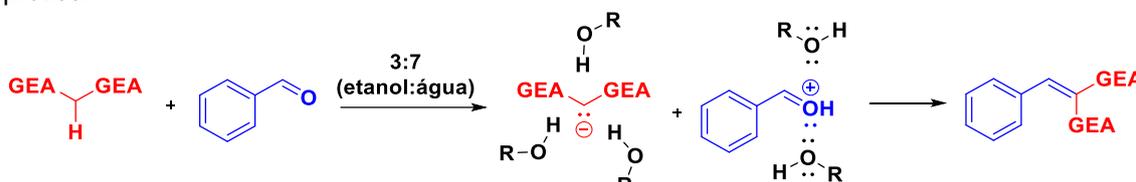
- Síntese de 4H-pirano;
- Reação de *Biginelli*;

Realizar cálculos computacionais como subsídio para a compreensão do efeito do solvente nas reações de Knoevenagel e das que a tem como etapa chave.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ferreira *et al.* (2016)¹²⁷ desenvolveu a aplicabilidade de uma nova metodologia otimizadora para a condensação de Knoevenagel sem catalisador. Este se valeu apenas do efeito do solvente promovido pela mistura binária etanol:água (3:7) (v:v) sob aquecimento à 75°C. Em seus testes, o sistema se demonstrou aplicável para compostos com metileno ativo (CMAs) com grupo substituintes pouco volumosos e/ou que apresentem uma certa rigidez conformacional. Assumindo tais critérios, o acesso do solvente ao metileno ativo é livre, possibilitando sua solvatação, estabilização e/ou desestabilização de intermediários, desencadeando a condensação de Knoevenagel (Esquema 9).

Esquema 9 - Proposta de solvatação dos intermediários na condensação de Knoevenagel por solvente prótico.



Fonte: autor. Embasado no trabalho de Ferreira *et al.* (2016)¹²⁷.

Foram desenvolvidos testes em aldeídos e alicíclicas, sob aquecimento. Em seus resultados, as cetonas demonstraram maior tempo de reação. Entre aldeídos e cetonas, as cetonas possuem carbonilas menos reativas devido a sua menor eletrofilicidade - proveniente de possível hiperconjugação de seus grupos substituintes - e seu maior impedimento estérico, também promovido pelos mesmos¹²⁸.

Almejando ampliar a aplicabilidade deste sistema de solvente, além de aprimorar ao ponto de desenvolver a condensação de Knoevenagel à temperatura ambiente, foram feitos diversos testes focados tanto na potencialidade otimizadora para Condensação de Knoevenagel, bem como, na extensão destes para reações as quais a tem como etapa-chave de síntese, a exemplo da síntese de cumarinas por intermédio de reação em cascata.

¹²⁷ FERREIRA, J.M.G.O. *Otimização da Reação De Knoevenagel em Sistema Binário Etanol:Água*. 2016. 135f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

¹²⁸ BRUCKNER, R. *Advanced organic chemistry: Reaction mechanisms*. Academic Press, 2001.

4.1. Reações condensação de Knoevenagel com cetona – adutos derivados de Isatinas

A isatina é uma molécula derivada do indol, que possui em sua estrutura, além da função amida, uma carbonila cetônica⁷⁸. Visando expandir o estudo do sistema binário de solvente etanol:água (3:7) em cetonas, escolheu-se a 1*H*-indol-2,3-diona (isatina) como composto carbonílico da condensação.

Sendo assim, deu-se início aos testes da mistura binária na condensação de Knoevenagel utilizando isatina sem substituintes, como composto carbonílico modelo, e variando os compostos com metileno ativo (Tabela 5). Foi utilizado 0,1 mmol de cada reagente, que foram submetidos a um sistema contendo 0,5 mL de etanol:água (3:7) à 75°C.

Tabela 5 - Síntese de adutos de Knoevenagel reagindo diferentes CMAs com isatina.

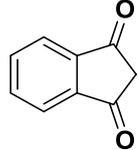
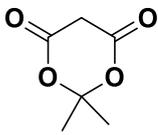
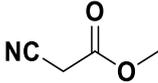
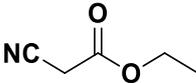
Entrada ^a	CMA	Pk _a	Tempo (min)	Rend. (%) [#]	Literatura Tempo (min) – Rend. (%)	Produto
	<p>Isatina + Composto com Metileno Ativo (CMA) $\xrightarrow[75^{\circ}\text{C}]{3:7 \text{ (etanol:água) (0,5 mL)}}$ Aduto de Knoevenagel (1a-c)</p>					
1		16,4 ¹²⁹	NR	-	-	-
2		14,3 ¹³⁰	NR	-	-	-
3		10,3 ¹³¹	NR	-	-	-
4		7,9 ¹³²	NR	-	-	-

¹²⁹ FENSTER, E.; SMITH, B.T.; GRACIAS, V.; MILLIGAN, G.L.; AUBÉ, J. The Journal of organic chemistry, v. 73, n. 1, p. 201-205, 2008.

¹³⁰ SHUKLA, J.P.; SHARMA, R.S.; PATIL, M.R. Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly, v. 118, n. 8-9, p. 931-946, 1987.

¹³¹ ANGELETTI, E.; CANEPA, C.; MARTINETTI, G.; VENTURELLO, P. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, n. 1, p. 105-107, 1989.

¹³² SHUKLA, J.P.; SHARMA, R.S. Journal für Praktische Chemie, v. 332, n. 5, p. 619-628, 1990.

5		7,2 ¹³³	NR			
6		7,3 ¹³⁴	NR	-	-	-
7	NC-CH ₂ -CN	11,1 ¹³⁵	2	92	10 – 90% Devi <i>et al.</i> (2018) ¹³⁶	(1a)
8		13,1 ¹³⁷	420	87	-	(1b)
9		13,1 ¹³⁷	360	87,6	30 – 88% Riyaz <i>et al.</i> (2014) ¹³⁸	(1c)

^aReações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar. [#]Isolado por precipitação, filtração e recristalização. NR: Não reagiu no prazo de até 48 horas.

O sistema binário proposto não se demonstrou aplicável para a síntese de adutos de isatinas com os respectivos CMAs: dimetil malonato, acetoacetato de etila, benzoilacetato de etila, 4,4,4-trifluoroacetato de etila, indandiona e ácido de Meldrum (Entradas 1 a 6 respectivamente, Tabela 5). A inatividade da dimetil malonato e do acetoacetato de etila era algo previsto por serem ácidos mais fracos (apresentam os maiores valores de Pk_a entre os CMAs) e por apresentarem grupos substituintes volumosos ligados a suas carbonilas, que podem promover um impedimento estérico, dificultando o acesso do solvente ao metileno ativado. Em contrapartida, os resultados com benzoilacetato de etila, 4,4,4-trifluoroacetato de etila, indandiona e ácido de Meldrum foram uma surpresa. Esperava-se a condensação de seus respectivos adutos ocorressem sem intempéries, devido a esses compostos terem os menores valores de Pk_a , porém estas não se procederam no prazo de 48 horas.

O dimetilmalonato e o cianoacetato de metila (Entradas 1 e 8, respectivamente) apresentam similaridades estruturais, sendo um dos seus grupos substituintes o éster de metila. Porém, entre eles, apenas o cianoacetato de metila se demonstrou reagente no

¹³³ TU, S.; JIANG, B.; JIA, R.; ZHANG, J.; ZHANG, Y. *Tetrahedron letters*, v. 48, n. 8, p. 1369-1374, 2007.

¹³⁴ FLORES, P.; REZENDE, M.C.; JARA, F. *Dyes and pigments*, v. 62, n. 3, p. 277-281, 2004.

¹³⁵ XU, C.; BARTLEY, J.K.; ENACHE, D.I.; KNIGHT, D.W.; HUTCHINGS, G.J. *Synthesis*, v. 2005, n. 19, p. 3468-3476, 2005.

¹³⁶ DEVI, J.; KALITA, S.J.; DEKA, D.C. *ChemistrySelect*, v. 3, n. 5, p. 1512-1516, 2018.

¹³⁷ ZAKI, M.E.A.; PROENÇA, M.F. *Tetrahedron*, v. 63, n. 18, p. 3745-3753, 2007.

¹³⁸ RIYAZ, S.D.; INDRASENA, A.; NAIDU, A.; DUBEY, P.K. *Indian Journal of chemistry*, v. 53B, p. 120-123, 2014.

sistema de solvente proposto. Podem-se ser considerados tanto a variação de pK_a entre eles, quanto suas conformações para compreender tal ocorrido. O ciano acetato de metila (Entrada 8, Tabela 5), além de ser mais ácido comparado ao dimetil malonato (Entrada 1, Tabela 5), possui um grupo CN ligado a seu metileno ativo. As nitrilas possuem ligações triplas entre o C e o N, o que agrega uma configuração de hibridização sp , para o seu carbono, a conformando em uma organização espacial linear, com grau de liberdade reduzido. Esta característica agrega uma conformação mais estável e estericamente desimpedida para a formação, solvatação e estabilização do íon intermediário. Em contrapartida, o dimetil malonato (Entrada 1, Tabela 5) dispõe de dois grupos éster de metila ligados ao seu respectivo metileno. A conformação dos ésteres é mais maleável e volumosa, promovendo um impedimento estérico para a solvatação do substrato, impossibilitando a formação e estabilização do carbânion intermediário, necessário para o desencadeamento da reação. Esse mesmo padrão supracitado foi apresentado quando comparados os resultados de quando se utilizou acetoacetato de etila (Entrada 2, Tabela 5) e cianoacetato de metila (Entrada 9, Tabela 5) como CMAs. O cianoéster de etila (Entrada 9, Tabela 5) reagiu bem ao sistema de solvente proposto, convertendo-se em seu respectivo aduto de Knoevenagel (**1c**) em 360 minutos com 87% de rendimento isolado.

Dentre os CMAs que responderam bem ao sistema proposto, concluindo a condensação com 100% de conversão dos reagentes em produto, podemos destacar a malononitrila, que apresentou o melhor resultado, sintetizando seu respectivo aduto em apenas 2 minutos com excelente rendimento isolado de 92%. Tal eficácia do sistema de solvente pode ser melhor visualizada quando frente a sistemas que utilizam catalizadores. Devi *et al.* (2018)¹³⁶ também sintetizou o respectivo aduto (**1a**) utilizando 1 mmol de cada reagente; aplicando dodecilsulfato de sódio (8%mol) como catalisador, em 10 mL de água à temperatura ambiente, em 30 minutos de reação com 90% de rendimento. Em contrapartida, o aduto (**1b**) não houve possível comparação de resultados com outros sistemas, devido à falta de literatura apresentando a sua formação oriunda dos mesmos reagentes, isatina e cianoacetato de metila.

Para melhor compreender as interações moleculares ocorridas, e analisar se houve de fato um efeito de solvente significativo na síntese das moléculas propostas, fez-se a utilização de cálculos computacionais para configurar a realidade eletrônica das moléculas de forma teórica, em estado gasoso. Os cálculos foram realizados e seus

resultados obtidos por intermédios dos softwares *GaussWiew* e *Gaussian 09 Revision 5.0.8*¹³⁹, aplicando a Teoria da Densidade Funcional (*Density Functional Theory* - DFT) com base B3LYP/6-31++G(d,p).

O método DFT é caracterizado por contribuições *ab initio* e semi-empírico^{140,141}, se configurando um método versátil, considerado híbrido¹⁴², e que responde muito bem a cálculos de átomos multieletrônicos e estruturas poliatômicas. Os funcionais possuem bases que padronizam o cálculo a ser processado. Para este trabalho foi utilizada a base 6-31++G(d,p), onde são considerados funções dos elétrons de caroço (6), dos orbitais de valência dos átomos (31), associados à funções difusas (++) que as torna aplicáveis para todos os átomos, incluindo o hidrogênio; é uma base *triple-zeta*, por considerar estas três funções, sendo uma das bases mais completas e abrangentes deste método¹⁴³.

Sabendo-se da aplicabilidade do método DFT em descrever moléculas, intermediários de reação e adutos da condensação de Knoevenagel^{144,145}, bem como de reações multicomponentes¹⁴⁶; e, sobretudo, de descrever bem a realidade quântica em obtenção das cargas de Mulliken¹⁴⁷ de compostos; visou-se, amparado neste, compreender melhor o comportamento apresentado em relação aos cianoésteres de

¹³⁹ FRISCH, M.J.; TRUCKS, G.W.; SCHLEGEL, H.B.; SCUSERIA, G.E.; ROBB, M.A.; CHEESEMAN, J.R.; MONTGOMERY, J.A.; VREVEN JR., T.; KUDIN, K.N.; BURANT, J.C.; MILLAM, J.M.; IYENGAR, S.S.; TOMASI, J.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; COSSI, M.; SCALMANI, G.; REGA, N.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; KLENE, M.; LI, X.; KNOX, J.E.; HRATCHIAN, H.P.; CROSS, J.B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERS, R.; STRATMANN, R.E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A.J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J.W.; AYALA, P.Y.; MOROKUMA, K.; VOTH, G.A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J.J.; ZAKRZEWSKI, V.G.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A.D.; STRAIN, M.C.; FARKAS, O.; MALICK, D.K.; RABUCK, A.D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J.B.; ORTIZ, J.V.; CUI, Q.; BABOUL, A.G.; CLIFFORD, S.; CIOSLOWSKI, J.; STEFANOV, B.B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; MARTIN, R.L.; FOX, D.J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M.A.; PENG, C.Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P.M.W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M.W.; GONZALEZ, C.; POPLE, J.A. *Gaussian*, Gaussian 09, Revision, Inc., Wallingford CT, 2004.

¹⁴⁰ KOHN, W.; BECKE, A.D.; PARR, R.G. *The Journal of Physical Chemistry*, v. 100, n. 31, p. 12974-12980, 1996.

¹⁴¹ HOHENBERG, P.; KOHN, W. *Physical review*, v. 136, n. 3B, p. B864, 1964.

¹⁴² CIOFINI, I.; LE BAHERS, T.; ADAMO, C.; ODOBEL, F.; JACQUEMIN, D. *The Journal of Physical Chemistry C*, v. 116, n. 22, p. 11946-11955, 2012.

¹⁴³ MOTA, A.A.; CORRÊA, J.R.; LOPES, T.O.; DE OLIVEIRA, H.C.; NETO, B.A. *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 1, p. 357-389, 2014.

¹⁴⁴ CORTESE, R.; DUCA, D. *Physical chemistry chemical physics*, v. 13, n. 35, p. 15995-16004, 2011.

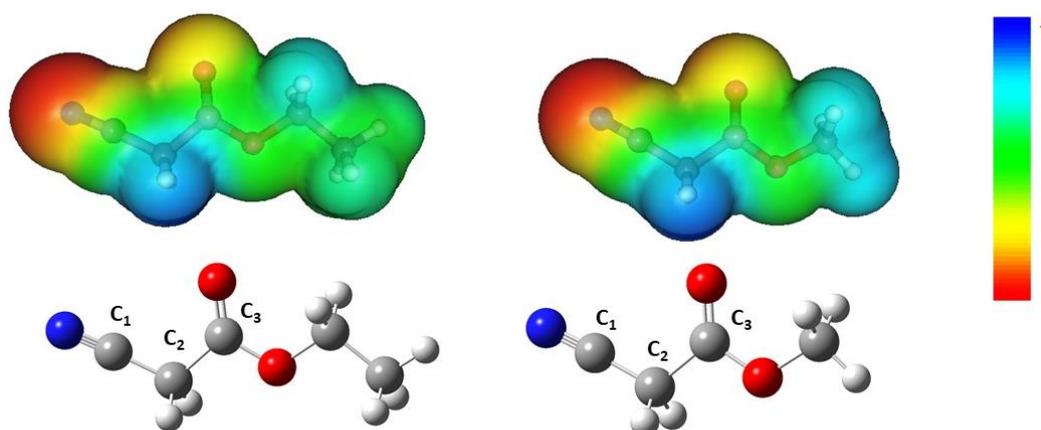
¹⁴⁵ PLAYER, L.C.; CHAN, B.; TURNER, P.; MASTERS, A.F.; MASCHMEYER, T. *Applied Catalysis B: Environmental*, v. 223, p. 228-233, 2018.

¹⁴⁶ THOPATE, Y.; SINGH, R.; RASTOGI, S.K.; SINHA, A.K. *ChemCatChem*, v. 8, n. 19, p. 3050-3056, 2016.

¹⁴⁷ BULTINCK, P.; LANGENAEKER, W.; LAHORTE, P.; DE PROFT, F.; GEERLINGS, P.; WAROQUIER, M.; TOLLENAERE, J.P. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 106, n. 34, p. 7887-7894, 2002.

metila e etila. Ambos apresentaram bons tempos de reação, 7 e 6 horas, respectivamente, com rendimento por volta de 87%. Vista esta pequena diferença de tempo, e sabendo que pode ser compreendida pelo cálculo da carga de Mulliken destes CMA's, fez-se os ensaios computacionais utilizando o método DFT (Figura 5).

Figura 5 - Mapa de potencial eletroestático e cargas de Mulliken para os cianoésteres de etila e metila.



Átomo	Cianoacetato de	
	Etila (E)	Metila (M)
C ₁	0,147	0,185
C ₂	-0,024	-0,112
C ₃	0,287	0,332

Fonte: autor. Cálculos computacionais desenvolvidos pelo *Gaussian* e estruturação do mapa potencial eletroestático pelo *Molekel 5.4.0*.

Percebe-se que mesmo apresentando, segundo a literatura, o mesmo valor de P_{K_a} e Mapa de Potencial Eletroestático (MPE) bem semelhantes visualmente, o cianoacetato de etila, por intermédio de cálculos quânticos computacionais, oferece valores de carga de Mulliken que evidenciam uma maior da densidade de carga nos C_{1E} e C_{3E}, quando comparado aos C_{1M} e C_{3M}, do cianoacetato de etila. Embasado nestes dados, podemos sugerir que a eletroatratividade dos seus grupos substituintes é mais efetiva, e, associado a menor densidade de carga do C_{2E}, frente ao C_{2M}, presumir que a sua desprotonação ocorra com maior espontaneidade.

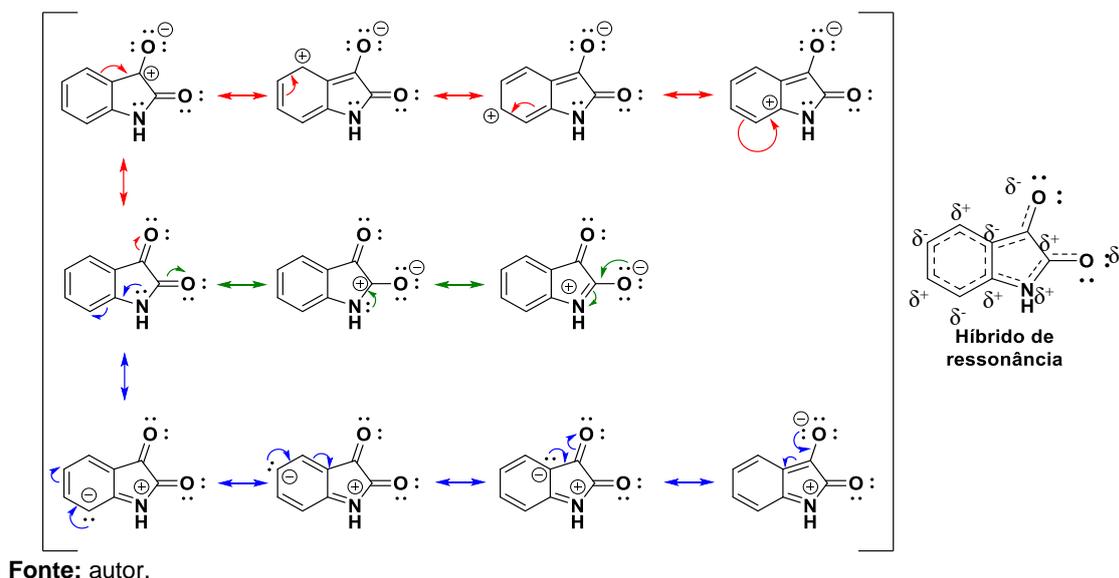
As reações com cianoésteres se procederam em horas. Riyaz *et al.* (2014)¹⁴³ sintetizou o aduto (**1c**) (Entrada 9, Tabela 5) em apenas 30 minutos, reagindo 5 mmol de cada reagente; porém este se vale de um sistema que demanda maior energia, 100°C, bem como, de um catalisador básico (10 mg), acetato de piperidínio, em água (30 mL). Um sistema mais eficaz em catálise, porém mais complexo em composição. A mistura etanol:água (3:7) se configura um sistema de menor toxicidade e simplicidade,

demonstrando-se eficaz e concorrente a sistemas com catalisadores na síntese de mesmos compostos.

Mesmo sendo uma cetona, composto carbonílico menos reativo quando comparado a aldeídos, as reações com isatinas e diferentes CMAs se procedeu em tempos menores que 8 horas, considerados satisfatórios e, até melhores do que os apresentados nas reações de aldeídos com os respectivos CMA⁷². Esta atividade omitizadora potencializada pode ser atribuída à presença da função nitrogenada, amida.

As funções nitrogenadas são caracterizadas por possuir nitrogênio intrínsecos. Estes são sítios básicos devido a sua disponibilidade de um par de elétrons não-ligantes, que podem agir como base de *Brønsted-Lowry* – por ser um acceptor de prótons – ou como base de *Lewis* – por ser capaz de doar elétrons¹⁴⁸. Essa basicidade varia mediante disponibilidade dos pares de elétrons não-ligantes. Estes, na amida, encontram-se em orbital p ligeiramente paralelo os orbitais p do carbono da carbonila adjacente, possibilitando seu deslocamento; participando no estabelecimento das formas canônicas contribuintes para o híbrido de ressonância (Esquema 10). Tal diminuição relativa de basicidade da amida, frente a aminas, decorre oriunda desse deslocamento de carga.

Esquema 10 – Formas canônicas contribuintes e Híbrido de ressonância da isatina.

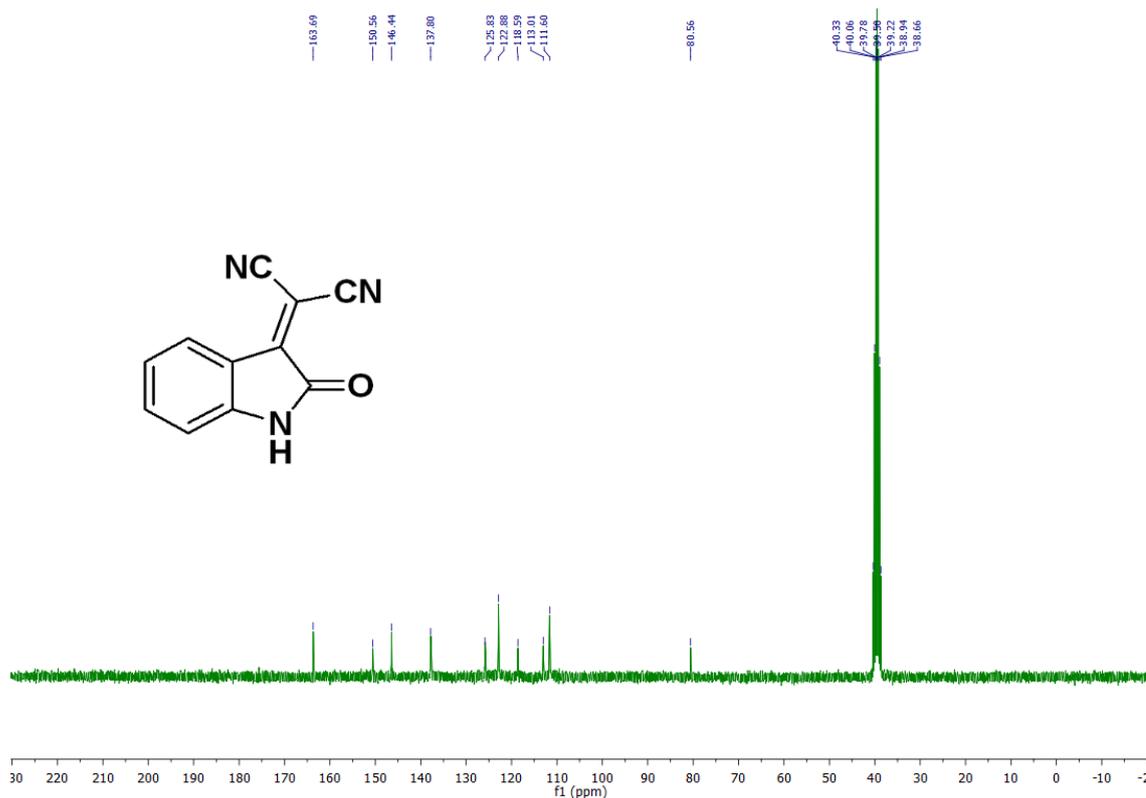


¹⁴⁸ FU, C.M.; SCHAFFER, A.M. Industrial & engineering chemistry product research and development, v. 24, n. 1, p. 68-75, 1985.

Na literatura vem se considerando a atividade catalítica intramolecular, e intermolecular, em sistemas sem catalisador com nitrogênio intrínseco na estrutura dos reagentes¹⁴⁹, sendo essa uma possível justificativa para os bons tempos da isatina, mesmo sendo uma cetona.

Visando corroborar a formação da estrutura dos respectivos adutos derivados da isatina (Tabela 5), submeteu-se os compostos a análises de caracterização, sendo uma delas a técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹³C e de ¹H. Técnica que se trata da submissão das moléculas a um campo magnético; sob esta incidência, seus isótopos emitem sinais e dados característicos, com informações descritivas de seu posicionamento e localização na estrutura molecular¹⁵⁰. Esse subsídio é muito útil na identificação estrutural do composto, a exemplo do RMN de ¹³C do composto **(1a)** (Espectro 1).

Espectro 1 - Espectro de RMN de ¹³C (DMSO-d₆, 50 MHz) do Composto **(1a)**.



Fonte: autor.

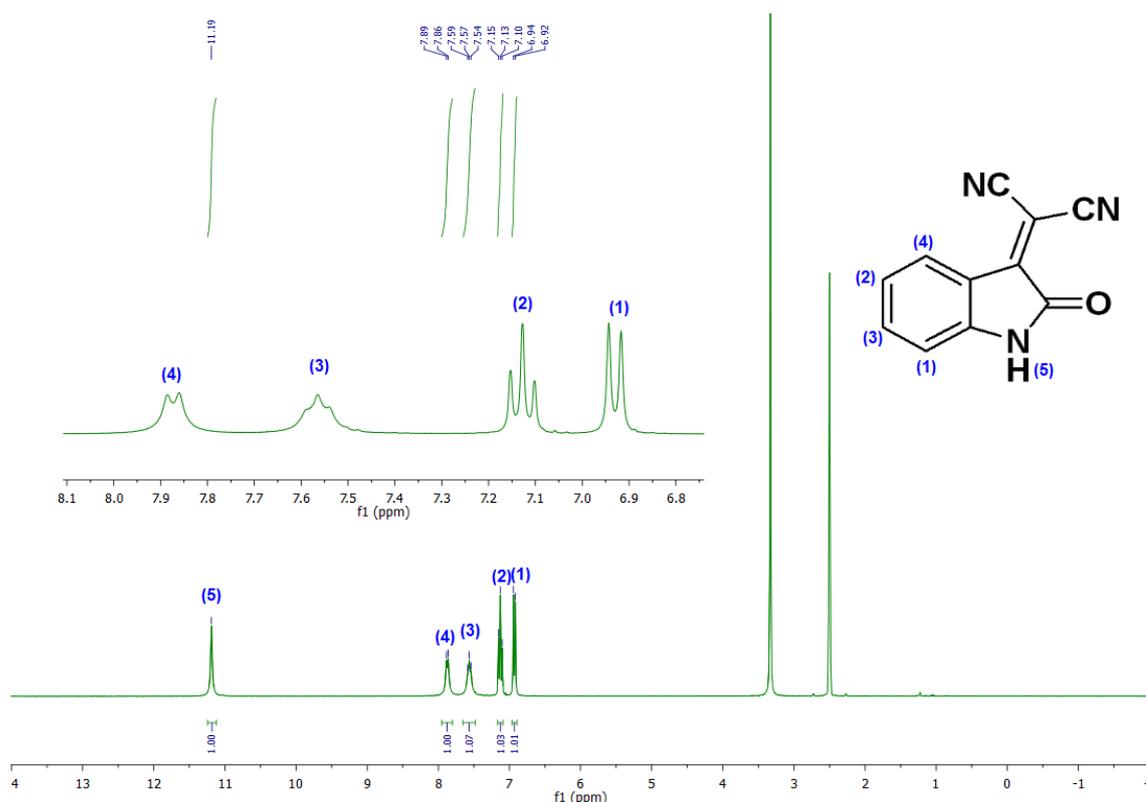
¹⁴⁹ MOEMENI, M.H.; AMROLLAHI, M.A.; TAMADDON, F. Bulgarian Chemical Communications, v 47, n 1, pg. 7–12, 2015.

¹⁵⁰ (a) PAVIA, D.L.; LAMPMAN, G.M.; KRIZ, G.S. Introduction to Spectroscopy: a guide for students of organic chemistry, Thomson Learning. South Melbourne, 2001. (b) SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. Editora LTC, 6ª Edição, 2000.

Entre os sinais obtidos, os δ 80,56 ppm e δ 150,56 ppm são referentes aos carbonos não hidrogenados integrante da olefina originária da condensação de Knoevenagel. A presença dos sinais referentes aos δ 111,60 ppm e δ 113,01 ppm são atribuídos aos carbonos das duas nitrilas, que evidenciam o estabelecimento da olefina substituída, conseqüentemente, a formação do aduto de Knoevenagel. O sinal δ 163,69 ppm é referente ao carbono da carbonila, pois devido a sua hibridização sp^2 e ligação com um oxigênio, eletronegativo, favorecem ao aumento da sua desblindagem, configurando-o com o maior deslocamento. Os demais sinais (δ 118,59 ppm; δ 122,88 ppm; δ 125,83 ppm; δ 137,80 ppm; δ 146,44 ppm) são conferidos aos carbonos constituintes do anel aromático, originário da isatina.

Se tratando da interpretação de RMN de 1H , deve-se considerar o número, a localização, a intensidade e o desdobramentos dos sinais. A coleção de sinais indica a quantidade de hidrogênios distintos; a localização traduz a proteção, ou desproteção, dos hidrogênios; a intensidade do sinal remete a quantidade de hidrogênios com as mesmas características; e o desdobramento expressa a quantidade de hidrogênios vizinhos ao hidrogênio emissor do sinal¹⁵⁰. Embasado nestas evidências, realizou-se a interpretação dos sinais, a exemplo do RMN de 1H do composto (**1a**) (Espectro 2).

Espectro 2 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1a**).**



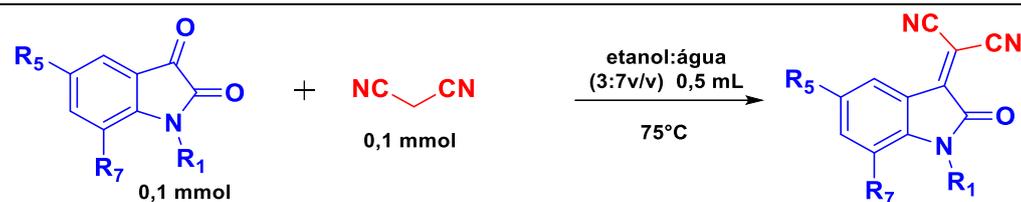
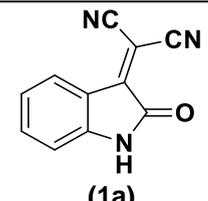
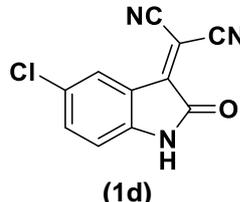
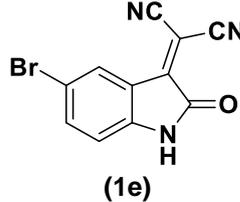
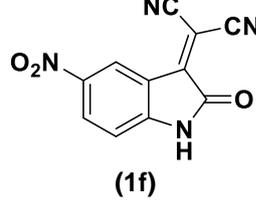
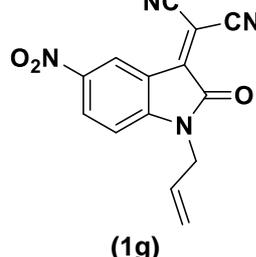
Fonte: autor.

Os sinais H1 (δ 6,93 ppm - d, 1H), H2 (δ 7,13 ppm - t, 1H), H3 (δ 7,57 ppm - t, 1H) e H4 (δ 7,87 ppm - d, 1H) são referentes aos hidrogênios do anel aromático. O singlete proveniente do hidrogênio mais desprotegido é o sinal H5 (δ 11,19 ppm - s, 1H), relativo ao hidrogênio N-substituinte. A ausência de sinais com integral 2 confirma a desprotonação do metileno ativo, resultando na condensação; além de, somado a evidências dos sinais obtidos, configurar bem a estrutura do respectivo aduto de Knoevenagel (**1a**). Este é um composto conhecido na literatura, sendo todos os dados de caracterização por RMN de (**1a**) condizentes aos encontrados no trabalho de Morles-Rios *et al.* (2000)¹⁵¹, corroborando com a síntese do aduto (**1a**).

Visto a eficácia do método, variou-se as isatinas objetivando na formação de novos compostos. Para isso, utilizou-se diferentes isatinas substituídas reagindo com malononitrila (Tabela 6).

¹⁵¹ MORALES-RÍOS, M.S.; GARCÍA-VELGARA, M.; CERVANTES-CUEVAS, H.; ALVAREZ-CISNEROS, C.; JOSEPH-NATHAN, P. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 38, n. 3, p. 172-176, 2000.

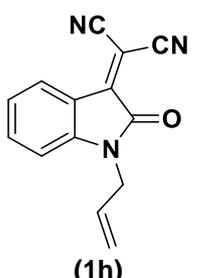
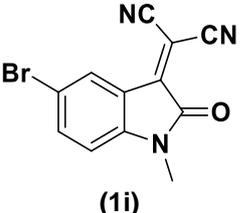
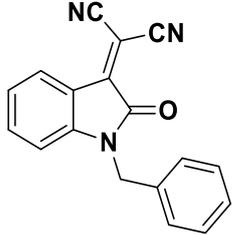
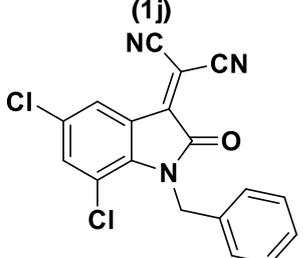
Tabela 6 - Síntese de adutos de Knoevenagel reagindo diferentes isatinas com malononitrila.

Entrada ^a	Produto	Tempo (min)	Rend. Isol.(%) [#]	Literatura Tempo (min) – Rend (%)
				
1	 <p>(1a)</p>	2	92	10 – 90% Devi <i>et al.</i> (2018) ¹³⁶
2	 <p>(1d)</p>	1,5	85	21 – 81 Bhupathi <i>et al.</i> (2017) ¹⁵²
3	 <p>(1e)</p>	4	80	5 – 95 Yang and Zhang (2013) ¹⁵³
4	 <p>(1f)</p>	1,5	87	25 – 94 Gupta <i>et al.</i> (2015) ¹⁵⁴
5	 <p>(1g)</p>	1,5	93	-

¹⁵² BHUPATHI, R.S.; MADHU, B.; REDDY, C.V.R.; DEVI, B.R.; DUBEY, P.K. JOURNAL of Heterocyclic Chemistry, v. 54, n. 4, p. 2326-2332, 2017.

¹⁵³ YANG, X.J.; ZHANG, Y.S. Journal of Chemistry, v. 2013, 2013.

¹⁵⁴ GUPTA, N.; ROY, T.; GHOSH, D.; ABDI, S.H.; KURESHY, R.I.; NOOR-UL, H.K.; BAJAJ, H.C. RSC Advances, v. 5, n. 23, p. 17843-17850, 2015.

6	 (1h)	2	96	1440 – 90 Auria-Luna <i>et al.</i> (2015) ¹⁵⁵
7	 (1i)	3	96	-
8	 (1j)	2	86	10 – 82 Kumar <i>et al.</i> (2019) ¹⁵⁶
9	 (1k)	5	89	-

^aReações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar. [#]Isolado por precipitação e filtração.

Todas as reações se procederam em até 5 minutos. Além de bons tempos, apresentaram rendimentos isolados excelentes, variando de 80 a 96%. Todos os resultados, supracitados (Tabela 6), evidenciam melhores tempos reacionais usando apenas a mistura binária etanol:água, frente a sistemas mais complexos da literatura para a síntese dos mesmos compostos¹⁵²⁻¹⁵⁶.

Bhupathi *et al.* (2017)¹⁵², em seu trabalho, que se objetivava na síntese de espirooxindóis de N-metilquinolonas, potenciais antibióticos, obteve o aduto de Knoevenagel da Isatina clorada (**1d**) (Entrada 1, Tabela 6), que é um intermediário de suas reações, em 21 minutos com 81% de rendimento aplicando um sistema contendo

¹⁵⁵ AURIA-LUNA, F.; MARQUÉS-LÓPEZ, E.; MOHAMMADI, S.; HEIRAN, R.; HERRERA, R.P. *Molecules*, v. 20, n. 9, p. 15807-15826, 2015.

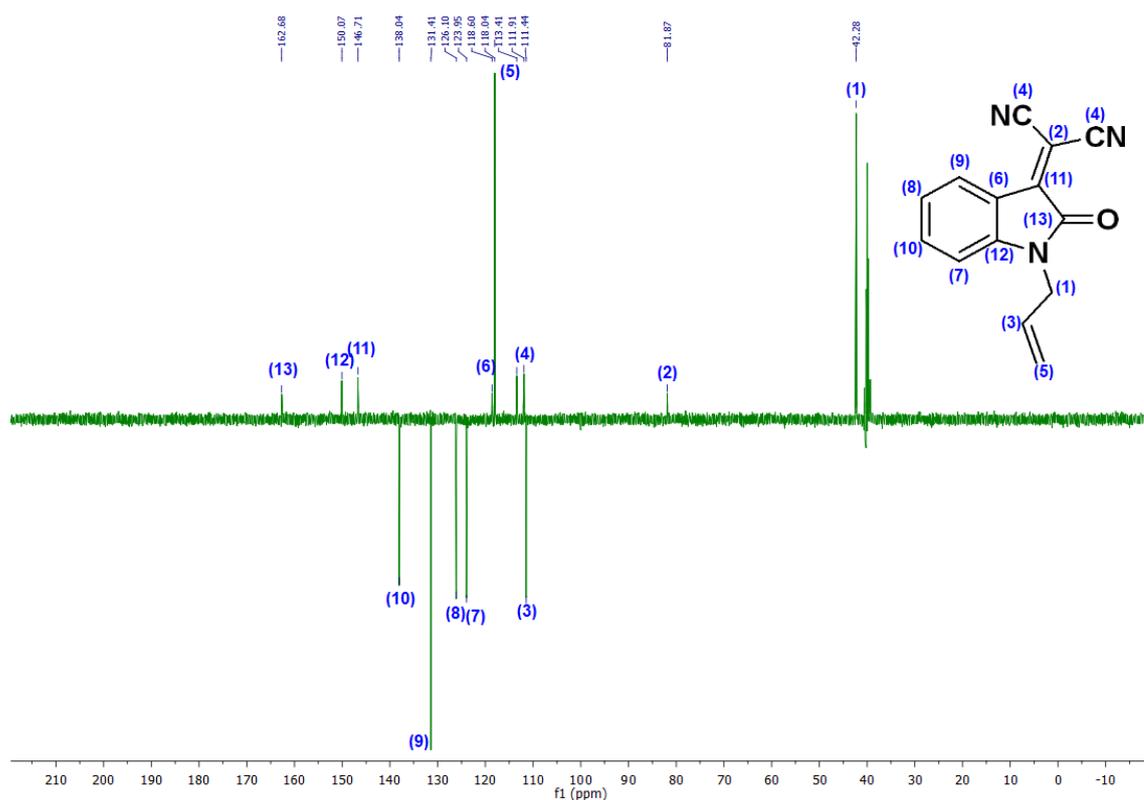
¹⁵⁶ KUMAR, N.S.; REDDY, M.S.; KUMAR, S.T.S.; BHEERAM, V.R.; MUKKAMALA, S.B.; RAO, L.C. *ChemistrySelect*, v. 4, n. 4, p. 1188-1194, 2019.

acetato de 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno ([DBU][AC]), líquido iônico catalisador, sob aquecimento a 100°C.

Considerando a substituição por halogênios no anel aromático podemos perceber que o cloro (Entrada 2, Tabela 6) favorece a ativação da carbonila de sua isatina para a obtenção do aduto (**1d**) em apenas 1 minuto e meio. Porém, quando utilizado uma isatina diclorada (Entrada 9, Tabela 6), há uma inversão de comportamento, decorrendo a síntese do aduto (**1k**) em maior tempo, 5 minutos. Sendo assim, podemos inferir que a substituição por cloro na posição 7 da isatina contribui para sua desativação, levando mais tempo para a obtenção do seu respectivo produto (**1k**). A desativação da carbonila da isatina também é percebida quando usado o bromo como substituinte na posição 5 (Entradas 3 e 7, Tabela 6), onde se evidencia maiores tempos de reação para a síntese dos respectivos adutos (**1e**) e (**1i**).

Destarte, Auria-Luna *et al.* (2015)¹⁵⁵ sintetizou o aduto (**1h**) (Entrada 5, Tabela 6) em 24 horas, apresentando rendimento de 90%, utilizando apenas etanol, como solvente, sob temperatura de refluxo. Em nosso sistema, com a mistura binária etanol:água (3:7), à 75°C; sintetizamos o mesmo aduto (**1h**) em 2 minutos. Sua formação pode ser evidenciada nas análises de Ressonância Magnética Nuclear - RMN realizadas. Para análise de RMN de ¹³C dos compostos, foram obtidos um espectro de ¹³C associado a um Teste de Prótons Acoplados (APT). Com o APT os sinais podem ser distinguidos e agrupados em: sinais derivados de carbonos não hidrogenados (C) e metilênicos (CH₂), em amplitude positiva; e sinais provenientes de carbonos metílicos (CH₃) e metínicos (CH), em amplitude negativa¹³²; a exemplo do RMN de ¹³C do composto (**1h**) (**Espectro 3**).

Espectro 3 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (**1h**).



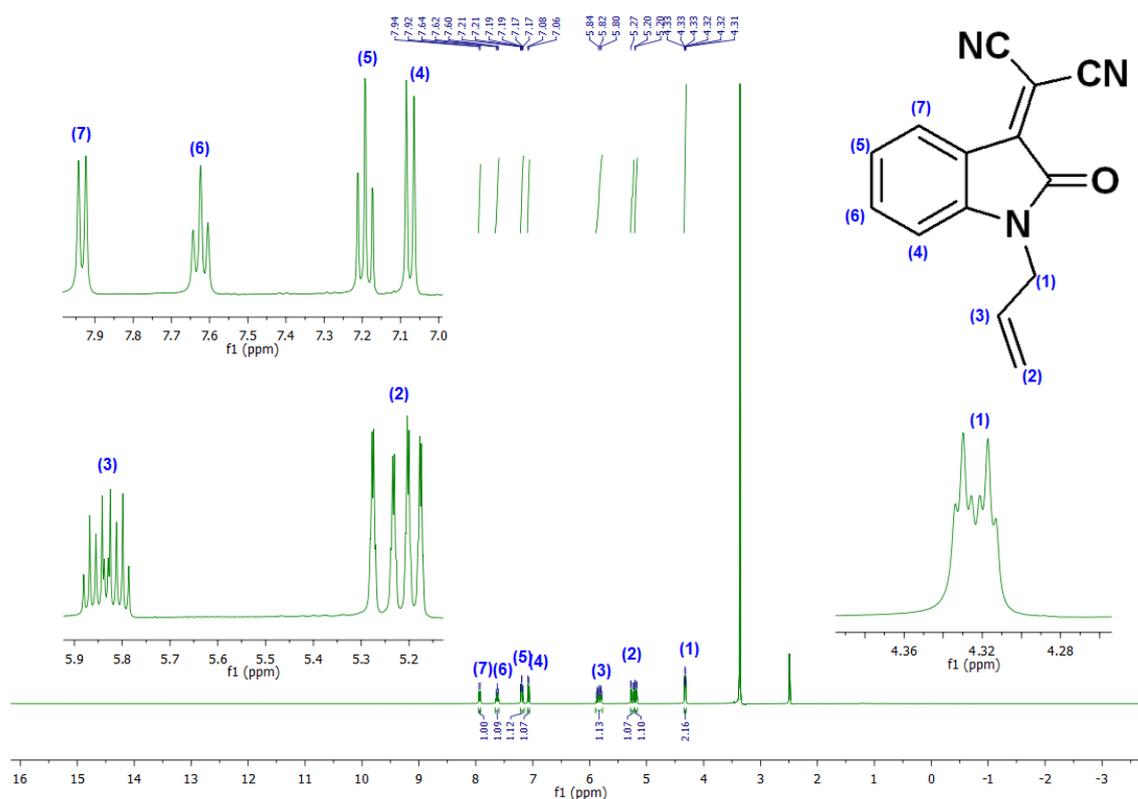
Fonte: autor.

Considerando, primeiramente, os sinais positivos, podemos diferenciar, claramente o carbono metilênico dos não hidrogenados observando a região de intensidade do sinal; sendo estes mais intensos que os não hidrogenados. Os sinais de carbono C1 (δ 42, 28ppm) e C5 (δ 118,04 ppm) são originários dos carbonos metilênicos do grupo alila (C1) e do carbono terminal vinílico (C5). Em contrapartida, os sinais C2 (δ 81,87 ppm), C4 (δ 111,91; C4' (δ 113,41 ppm) C6 (δ 118,60 ppm), C11 δ (146,71 ppm), C12 (δ 150,07 ppm) e C13 (δ 162,68 ppm), são de menor intensidade e correspondem aos carbonos não hidrogenados. Dentre estes, os que mais se devem destaque são o sinal C2 (δ 81,87 ppm), evidência da condensação, e os sinais C4 (δ 111,91 ppm) e C4' (δ 113,41 ppm), que são sinais representativos dos carbonos (C4) das nitrilas, que mesmo inseridas no mesmo ambiente químico, apresentam sinais diferentes, confirmando a rigidez conformacional estabelecida pela olefina do aduto de Knoevenagel.

Considerando os sinais negativos, todos eles são correspondentes a carbonos metílicos. Sendo o sinal C3 (δ 111,44 ppm) do carbono metílico vinílico; e os sinais C7 (δ 123,95 ppm), C8 (δ 126,10 ppm), C9 (δ 131,41 ppm) e C10 (δ 138,04 ppm) dos carbonos integrantes do anel aromático.

Complementarmente, buscou-se corroborar a estrutura do produto final, complementando com RMN de ^1H do respectivo aduto de Knoevenagel (Espectro 4).

Espectro 4 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1h).



Fonte: autor.

No espectro 4, pode-se evidenciar a caracterização do composto (1h). O sinal H1 (δ 4,32ppm - d, 2H) é atribuído ao carbono metilênico do grupo alila, com desdobramento em duplete, evidenciando a adjacência do ^1H (H3). Tanto o sinal H2 (δ 5,20 ppm; δ 5,27 ppm - dd, 2H), quanto o H3 (δ 5,82 ppm – m, 1H), são representativos dos hidrogênios vinílicos, sendo que o sinal H3 (δ 5,82 ppm – m, 1H) apresenta maior deslocamento, por ser mais desprotegido, e seu desdobramento em multiplete proveniente da insaturação. Os sinais H4 (δ 7,07 ppm - d, 1H), H5 (δ 7,18 ppm - t, 1H), H6 (δ 7,62 ppm - t, 1H) e H7 (δ 7,93 ppm - d, 1H) são relacionados aos hidrogênios aromáticos, que apresentam deslocamento entre 8 e 7 ppm. No RMN de ^1H , pode-se destacar, principalmente, a

inexistência do sinal dos hidrogênios do metileno do CMA, que, provavelmente, apresentar-se-ia em forma de singlete com integral de número 2. Esta ausência deste sinal corrobora o êxito da condensação na formação do aduto de Knoevenagel. Todos os sinais são coerentes com os obtidos no RMN de ^1H do trabalho desenvolvido por Deng *et al.* (2011)¹⁵⁷, confirmando a síntese do composto (**1h**).

Entre os compostos, o (**1g**), derivado da 5-nitro-isatina alilada (Entrada 4, Tabela 6), apresenta caráter de ineditismo, por não haver citação e caracterização deste na literatura, até o seguinte momento da redação deste trabalho.

As otimizações de geometrias e cálculos de frequências previstos pelo método DFT tendem a serem bastante confiáveis e processados em menor tempo, quando comparado a outros métodos de mesma complexidade de cálculos¹⁵⁸. Sobretudo, é um método também muito utilizado, quando se considera o princípio de dureza e moleza de ácidos e bases (*The hard and soft acids and bases - HSAB*), no estudo de reações de substituição, eliminação, dentre outras¹⁵⁹.

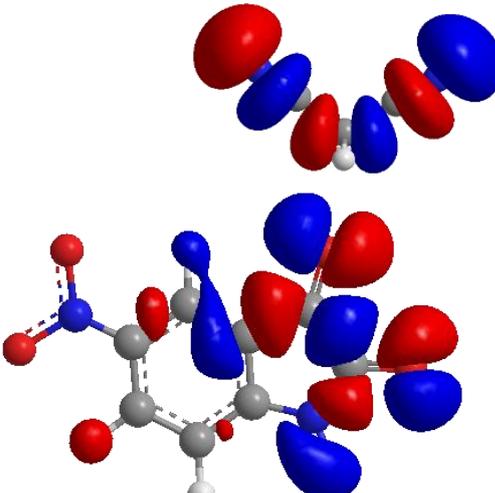
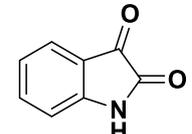
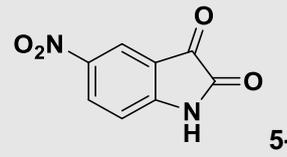
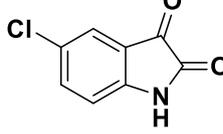
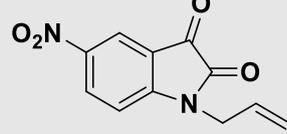
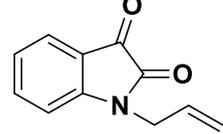
Tendo em vista a apresentação de tempos diferentes, mediante variação dos grupos substituintes, selecionou-se, aleatoriamente, quatro isatinas substituídas e aplicou-se suas reações no *Gaussian 09 Revision 5.0.8* com base DFT B3LYP/6-31++G(d,p). Sendo assim, buscou-se compreender melhor as possíveis interações ocorridas, por intermédio dos orbitais moleculares de fronteira (Tabela 7).

¹⁵⁷ DENG, H.P.; WEI, Y.; SHI, M. *Organic letters*, v. 13, n. 13, p. 3348-3351, 2011.

¹⁵⁸ NEESE, F. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v. 11, n. 6, p. 702-711, 2006.

¹⁵⁹ GEERLINGS, P.; DE PROFT, F. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 80, n. 2, p. 227-235, 2000.

Tabela 7 - Gap de energia dos Orbitais Moleculares de fronteira das isatinas com malononitrila.

	LUMO (eV)	Gap (ΔE) (eV) ^a
<p>Malononitrila HOMO -0,36028 eV</p> 		
 Isatina	-0,11374	0,24654
 5-NO₂-Isatina	-0,13756	0,22272
 5-Cl-Isatina	-0,12290	0,23738
 5-NO₂-Isatina N-allyl	-0,13364	0,22664
 Isatina N-allyl	-0,11064	0,24964

Fonte: autor. Cálculos realizados no *Gaussian 09 Revision 5.0.8* com base DFT B3LYP/6-31++G(d,p). Calculado por $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}^a$. Imagens dos OMs plotadas no *Chem3D*.

Numa perspectiva da Teoria de Orbitais Moleculares (TOM) o HOMO do nucleófilo interage com o LUMO do eletrófilo promovendo a formação do produto. A diferença de energia entre tais orbitais interagentes é denominada *gap* de energia. Quanto menor o *gap* entre os orbitais dos reagentes envolvidos, mais favorável, rápida e espontânea tende a ser a reação.¹⁶⁰ Embasado nos resultados obtidos dos *Gaps* de energia, evidencia-se um menor valor de ΔE para a interação entre as isatinas substituídas, na posição 5, com a malononitrila. Essa interação mais espontânea, que foi perceptível empiricamente, sendo congruente com os cálculos computacionais em estado gasoso, corrobora que a maior reatividade dessas isatinas, frente a isatina não substituída, é

¹⁶⁰ RONCALI, J. *Macromolecular Rapid Communications*, v. 28, n. 17, p. 1761-1775, 2007.

oriunda apenas dos grupos substituintes (5-NO₂ ou 5-Cl), e não do efeito do solvente promovido pelo sistema.

Vale ressaltar que a isatina N-alilada, não apresentou variação de Gap de energia significativa quando comparada com a isatina não-substituída. Com isso, podemos inferir que a N-substituição não altera a reatividade da isatina N-substituída. Esse dado teórico é perceptível na prática, onde na Tabela 6, nas entradas 6 e 8, podemos perceber que a síntese dos adutos **(1h)** e **(1j)**, derivados de isatinas N-substituídas, decorrem no mesmo tempo de síntese do aduto **(1a)** (Entrada 1, Tabela 6), originário da isatina não substituída.

Dando continuidade à síntese de adutos de Knoevenagel derivados de isatina, variamos, além dos grupos substituintes nas isatinas, o grupo eletroatrator (GEA) dos metilenos ativos. Os resultados seguem disposto na Tabela 8.

Tabela 8 - Síntese de adutos de Knoevenagel reagindo diferentes isatinas com cianoésteres.

Entrada ^a	Produto	Tempo (min)	Rend. Isol.(%) [#]	Literatura Tempo (min) – Rend (%)
	<p>0,1 mmol GEA: COOCH₃; COOCH₂CH₃</p>			
1	<p>(1l)</p>	450	82	-
2	<p>(1m)</p>	360	79	-
3	<p>(1n)</p>	360	90	15 – 85 Lashgari <i>et al.</i> (2012) ¹⁶¹
4	<p>(1o)</p>	370	92	15 – 90 Lashgari <i>et al.</i> (2012) ¹⁶¹
5	<p>(1p)</p>	340	86	15 – 85 Lashgari <i>et al.</i> (2012) ¹⁶¹

^aReações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar. [#]Isolado por precipitação e filtração.

¹⁶¹ LASHGARI, N.; ZIARANI, G.M.; BADIEI, A.; GHOLAMZADEH, P. European Journal of Chemistry, v. 3, n. 3, p. 310-313, 2012.

Avaliando as reações com derivados de isatina e os cianoésteres (Tabela 8), obtivemos maiores tempos de reação devido a menor reatividade destes CMAs. Entretanto, ainda se apresentam como tempos satisfatórios e excelentes rendimentos isolados (79 a 92%), considerando um sistema sem catalisador. Os derivados de isatinas e cianoacetato de etila (Entradas 3 a 5, Tabela 8) foram encontrados na literatura com melhores tempos de reação. Porém, são produtos obtidos com catalisadores complexos, como é o caso das sílicas mesoporosas ordenadas funcionalizadas com ácido sulfônico, SBA-15 (SBA-Pr-SO₃H), utilizado por Lashgari *et al.* (2012)¹⁶¹, em meio aquoso sob refluxo.

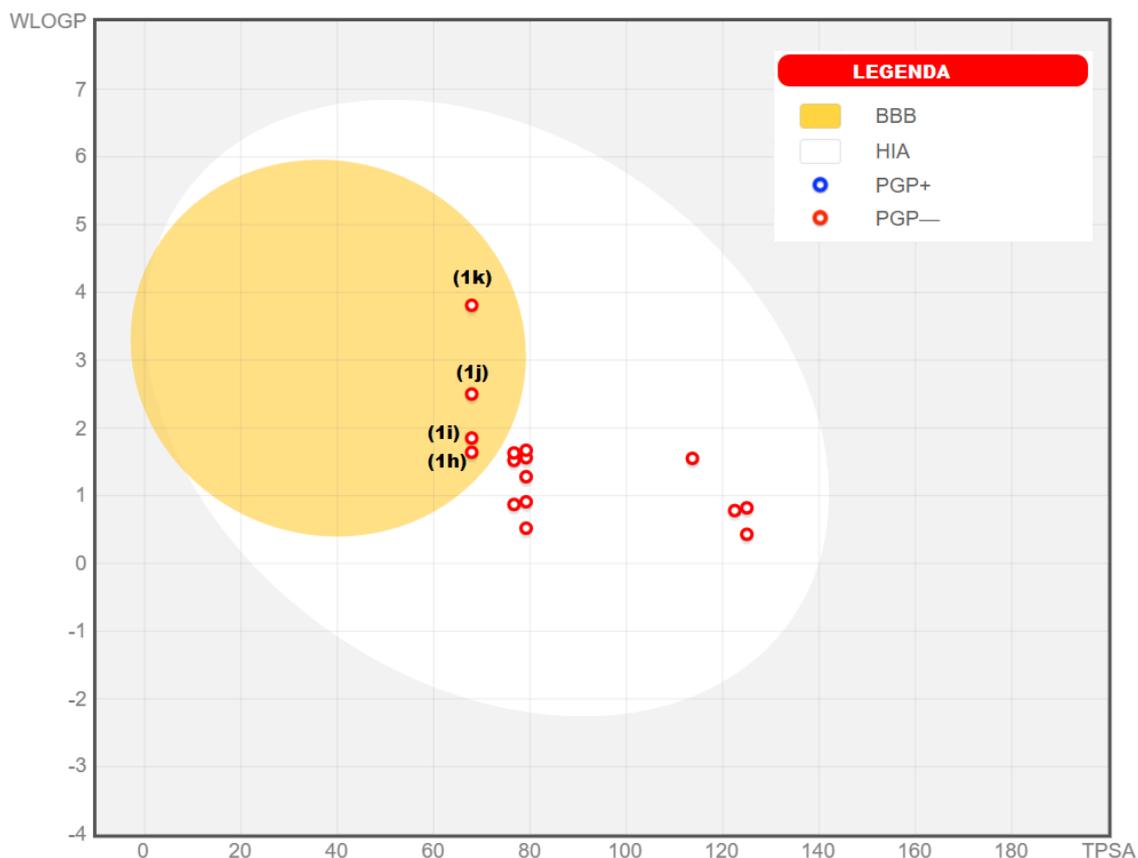
Considerando a tendência de compostos isatínicos serem potenciais fármacos, o teste *in silico* também foi realizado para testar a biodisponibilidade de todos os adutos Knoevenagel sintetizados. Para tanto, utilizou-se o Swiss ADME para prevê sua biodisponibilidade. Este software foi desenvolvido para analisar a estrutura da molécula, com base em um banco de dados, constantemente atualizado, no qual contém centenas de moléculas e suas interações biológicas. Por similaridade estrutural, com alto grau de confiança, o software prever a biodisponibilidade inicial do candidato fármaco no organismo humano. Como dados, podemos saber se a molécula é passível de absorção gastrointestinal (HIA), se permeia a barreira hematoencefálica (BBB), além de predizer se tem possibilidade de ser um substrato da P-Gp (Glicoproteína)¹⁶².

Obtidos os dados, os mesmos podem ser plotados num gráfico oriundo do método *Brain Or Intestinal EstimateD permeation method* (BOILED-Egg) (Gráfico 1), que é um modelo preditivo preciso que funciona calculando a lipofilicidade e a polaridade de pequenas moléculas. Esses descritores físico-químicos dão suporte a previsões sobre a permeação cerebral e intestinal, que são dados importantes para a compreensão da absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos candidatos à fármacos¹⁶³.

¹⁶² DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. Scientific reports, v. 7, p. 42717, 2017.

¹⁶³ DAINA, A.; ZOETE, V. ChemMedChem, v. 11, n. 11, p. 1117, 2016.

Gráfico 1 – *Boiled-egg* para prever a absorção gastrointestinal e a penetração no cérebro dos adutos de Knoevenagel derivados de isatinas.



Fonte: autor.

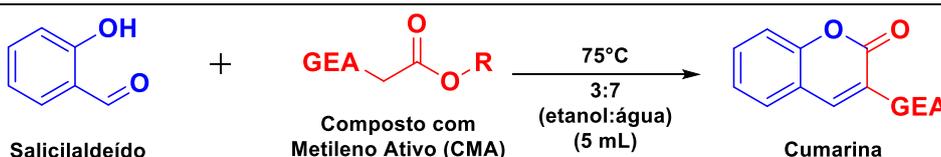
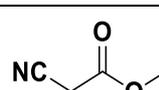
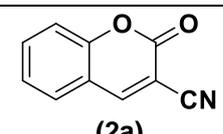
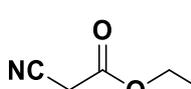
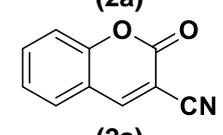
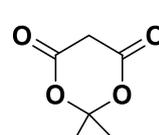
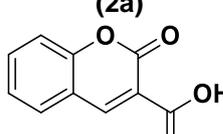
Entre os 16 compostos, apenas os adutos **(1h)**, **(1i)**, **(1j)** e **(1k)** (Entradas 6, 7, 8 e 9, respectivamente, Tabela 6) que apresentaram possível permeação passiva através da barreira hematoencefálica - BBB ($PSA < 79 \text{ \AA}^2$ e $\log P$ de +0,4 a +6,0), localizadas dentro da região em amarelo. Todos os compostos apresentaram evidências de absorção passiva pelo trato gastrointestinal - HIA, variando de moderada a alta (PSA abaixo de 142 \AA^2 e $\log P$ entre -2,3 e +6,8); além de não tenderem a serem substratos da P-Gp-Glicoproteína (não apresentar semelhança estrutural com outras moléculas substrato da P-gp, contidas em bancos de dados consultados pelo sistema). Esses são informações primárias essenciais para futuros testes *in vitro* e *in vivo*, que por ventura algum grupo de pesquisa possa desenvolver com nossos compostos.

4.2. Síntese de Cumarinas utilizando sistema sem catalisador com etanol:água (3:7) como solvente.

Sendo uma reação em cascata, que tem a condensação de Knoevenagel como etapa chave da sua síntese, a síntese de cumarinas também foi protagonista de ensaios utilizando a mistura binária etanol:água (3:7) - melhor solvente para sistema sem catalisador aplicável para a referida condensação. Como é sabido, uma das formas de síntese de cumarinas se procede, inicialmente, por intermédio da reação entre salicilaldeído e um composto com metileno ativo, estabelecendo seu respectivo aduto de Knoevenagel, que posteriormente, sofre uma transesterificação e finaliza com uma ciclização¹⁰⁰.

Os ensaios procederam utilizando o salicilaldeído como composto carbonílico, variando os CMAs (cianoésteres de metila e etila, além do ácido de Meldrum) (Tabela 9).

Tabela 9 - Síntese de cumarinas derivadas da reação entre salicilaldeído e diferentes CMAs.

Entrada ^a	CMA	Produto	Tempo (min)	Rend.(%) [#]	Literatura Tempo (min) – Rend (%)
	 <p>Salicilaldeído + Composto com Metileno Ativo (CMA) $\xrightarrow[3:7 \text{ (etanol:água) (5 mL)}]{75^\circ\text{C}}$ Cumarina</p>				
1		 <p>(2a)</p>	80	99	660 – 91 Kolmykov <i>et al.</i> (2016) ¹⁶⁴
2		 <p>(2a)</p>	315	82	60 – 92 Khan <i>et al.</i> (2017) ¹⁶⁵
3		 <p>(2b)</p>	170	85	60 – 96 Shafqat <i>et al.</i> (2017) ¹⁶⁶

^aReações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar; aquecimento a 75°C; solvente: mistura binário 3:7 (etanol:água) (0,5mL), agitação magnética. [#]Isolado por precipitação, filtração.

¹⁶⁴ KOLMYKOV, O.; CHEBBAT, N.; COMMENGE, J. M.; MEDJAHDI, G.; SCHNEIDER, R. *Tetrahedron Letters*, v. 57, n. 52, p. 5885-5888, 2016.

¹⁶⁵ KHAN, D.; MUKHTAR, S.; ALSHARIF, M.A.; ALAHMDI, M.I.; AHMED, N. *Tetrahedron Letters*, v. 58, n. 32, p. 3183-3187, 2017.

¹⁶⁶ SHAFQAT, S.S.; KHAN, A.A.; KHAN, M.A.; SALLEH, S.F.; JAMALUDIN, M.S. *Asian Journal of Chemistry*, v. 29, n. 2, 2017.

Entre as reações com cianoésteres como CMA (Entradas 1 e 2, Tabela 9), a síntese da cumarina (**2a**) que obteve melhor resultado foi quando utilizado o cianoacetato de metila (Entrada 1, Tabela 9). Esta se completou em 80 minutos, quase 4 vezes mais rápida de quando utilizado cianoacetato de etila (315 minutos); além de apresentar excelente rendimento isolado de 99%. Em contrapartida, a reação entre o salicilaldeído e o ácido de Meldrum decorreu por 170 minutos até sua conclusão, configurando um rendimento isolado de 85% do seu respectivo aduto (**2b**).

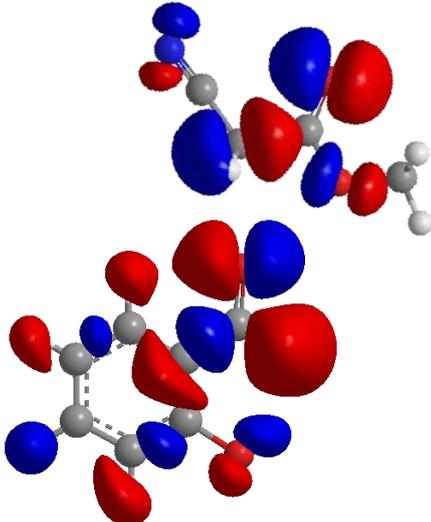
Kolmykov *et al.* (2016)¹⁶⁴ desenvolveu e aplicou uma estrutura metal-orgânica (MOF) neutra, o imidazolato zeolítico 8 (ZIF-8), onde cada átomo de Zn^{+2} está ligado a quatro ligantes de imidazolato. Para a reação foi utilizado 16 mol% deste catalisador, 6 mols de cada reagente em etanol a temperatura ambiente. Com seu sistema, Kolmykov *et al.* (2016)¹⁶⁴ sintetizou o produto (**2a**) em 660 minutos com 91% de rendimento. Em contrapartida, utilizando nosso sistema, obtivemos a mesma cumarina (Entrada 1, Tabela 8) em 80 minutos, com 99% de rendimento isolado, quando utilizado o cianoacetato de metila como metileno ativo.

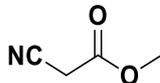
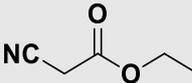
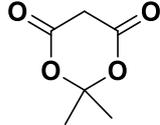
Destarte, Shafqat *et al.* (2017)¹⁶⁶ sintetizou o produto (**2b**) em 60 minutos de reação com 96% de rendimento, partindo de 2 mmols de cada reagente, utilizando um sistema com 0,05 g de glicina como catalisador e 0,5 mL de etanol, como solvente; à temperatura de refluxo. Um sistema mais eficaz, porém, com mais componentes. Nosso sistema, sem catalisador, possibilita a síntese da mesma cumarina (**2b**) em um pouco mais do dobro do tempo de Shafqat *et al.* (2017)¹⁶⁶, resultando em 85% de rendimento isolado, sendo assim, uma alternativa mais simplista e, equivalentemente, eficaz para a síntese de tais compostos.

As entradas 1 e 2, da Tabela 9, dispõem de CMAs diferentes para a síntese da mesma cumarina (**2a**), sendo a reação com cianoacetato de metila (Entrada 1, Tabela 9) o CMA mais indicado para a síntese da cumarina (**2a**) em sistema binário etanol:água (3:7), por apresentar menor tempo racional e maior rendimento isolado.

Inferindo os dados de tempo das reações (Tabela 9), buscou-se compreender a reatividade dos CMAs considerando a síntese de cumarinas na mistura binária etanol:água (3:7). Sendo assim, *a priori*, levou-se em consideração a TOM. Neste contexto, obtiveram-se os valores dos HOMOs dos substratos em estado gasoso, por intermédio de cálculos computacionais para melhor parametrizar, e foi calculado o ΔE com o LUMO do salicilaldeído (Tabela 10).

Tabela 10 - Gap de energia dos Orbitais Moleculares de fronteira dos CMAs com salicilaldeído.



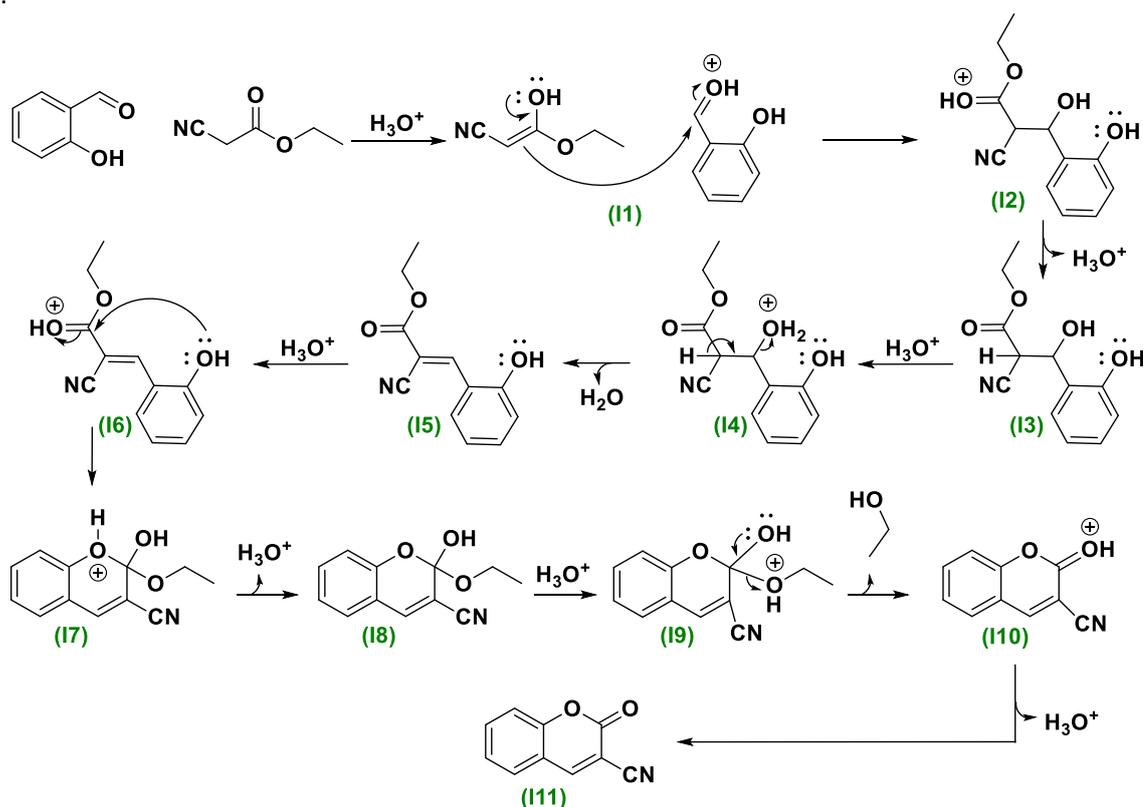
Salicilaldeído LUMO -0,07077 eV		
	HOMO (eV)	Gap (ΔE) (eV) ^a
 NC-CH ₂ -C(=O)OCH ₃ Cianoacetato de metila	-0,31222	0,24145
 NC-CH ₂ -C(=O)OCH ₂ CH ₃ Cianoacetato de etila	-0,30830	0,23753
 Ácido de Meldrum	-0,29505	0,22428

Fonte: autor. Cálculos realizados no *Gaussian 09 Revision5.0.8* com base DFT B3LYP/6-31++G(d,p). Calculado por $\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}^a$. Imagens dos OMs plotadas no *Chem3D*.

Sendo assim, teoricamente, quanto mais positivo for o valor do HOMO dos CMAs, nucleófilos, maior será sua disposição energética e, conseqüentemente, menor será o *gap* de energia entre os respectivos e o LUMO do salicilaldeído, eletrófilo. Com tudo, previa-se que a reação com ácido de Meldrum fosse a mais rápida, por apresentar menor ΔE , seguida da com cianoéster de etila e, por último, a reação com cianoéster de metila, porém não foi o visualizado.

Essa mudança de comportamento pode ser atribuída ao efeito do solvente, devido à solvatação dos compostos e intermediários, bem como da contribuição da sua composição no equilíbrio químico da reação. Para melhor visualizar podemos acompanhar o mecanismo proposto (Esquema 11).

Esquema 11 - Proposta de mecanismo para a síntese de cumarina entre salicilaldeído e cianoacetato de etila.



Fonte: autor. Embasado em Keshavarzipour (2016)¹⁰⁰.

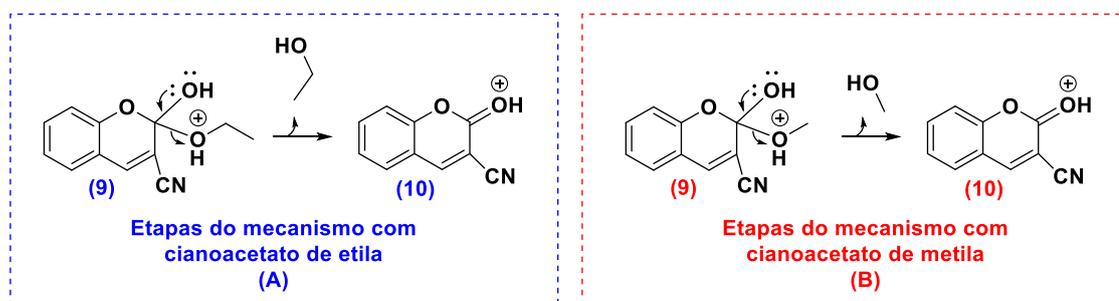
Compreende-se que a mistura binária etanol:água (3:7) é uma mistura com caráter ácido (pH = 5,75), sendo assim, propõe-se que o mecanismo de formação das cumarinas (Tabela 9) se proceda partindo do ataque nucleofílico do enol à carbonila ativada do composto com metileno ativo (I1) resultando em um intermediário protonado (I2) que, visando estabilidade de carga, se desprotona estabelecendo o produto da adição nucleofílica (I3). Almejando melhorar o grupo abandonador, a hidroxila β-posicionada é protonada, dessa forma, tornando o deslocamento do par de elétrons da ligação do hidrogênio α mais favorável, promovendo o estabelecimento da ligação π que expulsa o grupo abandonador em forma de água (I4), tendo como produto o seu respectivo aduto de Knoevenagel (I5).

Devido à disposição conformacional favorável - a hidroxila substituinte do aromático pode ser um potencial nucleófilo disposto próximo a carbonila do CMA - e, também, por ser energeticamente mais favorável - sendo a cumarina uma estrutura molecular mais estável, quando comparada ao aduto de Knoevenagel, tendo-se a sua formação -; dar-se continuidade ao mecanismo: a carbonila oriunda do CMA é protonada, promovendo sua ativação e tornando-a mais susceptível ao ataque nucleofílico

intramolecular da hidroxila (I6); sendo assim, há a ciclização, estabelecendo-se em um composto biciclo heterogêneo carregado positivamente (I7), que se desprotona se configurando em seu respectivo neutro (I8). Posteriormente, propõe-se que o átomo de oxigênio, do éter substituinte, seja protonado para favorecer sua saída como grupo abandonador (I9), na forma de etanol, e a formação de um composto carbonilado protonado (I10), o qual se desprotona, levando à cumarina (I11).

Esta proposta é sugerida para reações entre salicilaldeído e cianoésteres. Os dois cianoacetatos utilizados, mesmo diferentes, resultaram no mesmo produto final (2a). Essa formação de mesmo produto, e diferença de tempo reacional, pode ser melhor esclarecida na etapa para obtenção de (I9) no mecanismo (Esquema 12).

Esquema 12 - Expulsão do grupo abandonador das reações com cianoésteres na síntese de (2a).



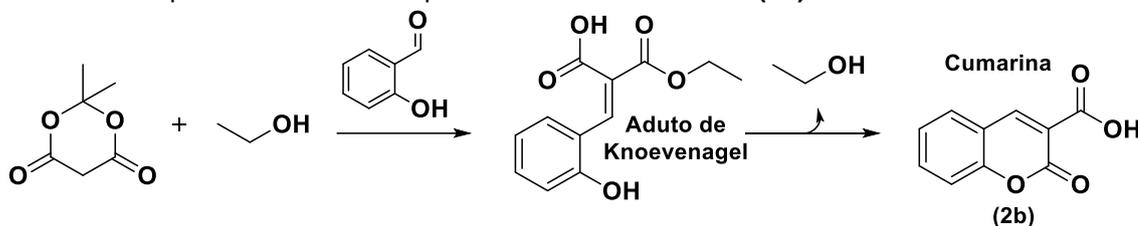
Fonte: autor.

Na etapa de obtenção do intermediário (I9), de ambos, o grupo abandonador é melhorado e, por deslocamento de par de elétrons, expulso em forma de etanol (Esquema 12A) ou metanol (Esquema 12B). Entre o metanol e o etanol, o segundo se configura como melhor grupo abandonador devido a sua maior cadeia carbônica, que lhe atribui uma maior polarizabilidade. Com essas características, esperava-se que a reação com cianoacetato de etila se procedesse em menor tempo, porém isso não ocorre. Esse comportamento, atraso reacional, pode tentar ser compreendido pela composição do solvente [etanol:água (3:7)] e o efeito de concentração. No equilíbrio químico a concentração dos substratos é influente no andamento da reação. Reagentes e produtos, quando atingem equilíbrio, apresentam mesma concentração que varia com a perturbação do sistema. Sendo o etanol, composto integrante do sistema de solvente, desfavorece-se a sua expulsão como grupo abandonador, demandando mais tempo e energia para a conclusão de sua reação. Porém, no caso do metanol, crê-se que se procede em menor tempo, mesmo tendo o menor valor de HOMO e um *gap* maior, devido

a não haver metanol, previamente, no solvente, favorecendo o equilíbrio para sua formação meio reacional.

Tanto Cope *et al.* (1941)¹⁶⁷, como Pratt e Werble (1950)¹⁶⁸, evidenciaram em seus trabalhos que a retirada da água - grupo abandonador da condensação de Knoevenagel - do meio reacional, favorece a eliminação de mais água e a síntese do aduto. Deste modo, pressupõe-se que a compreensão do observado em nossos resultados siga de forma análoga. Sendo, nosso sistema, abundante em etanol, apresentaram-se maiores tempos para as cumarinas que o dispunham como grupo abandonador: **(2a)**, originário do cianoacetato de etila (**esquema 12A**), e o **(2b)**, produto do ácido de Meldrum (Esquema 13).

Esquema 13 - Proposta de Mecanismo para a síntese da cumarina **(2b)** com etanol no meio reacional.



Fonte: autor. Adaptado e embasado em Maleki *et al.* (2016)¹⁶⁹.

Conforme Maleki *et al.* (2016)¹⁶⁹, na presença de etanol há a possibilidade de abertura da cadeia do ácido de Meldrum, estabelecendo o ácido 3-etoxi-3-oxopropanóico, CMA integrante do aduto de Knoevenagel. Por último, ocorre o ataque nucleofílico intramolecular, seguido da expulsão do grupo abandonador – o etanol- e do estabelecimento da estrutura da sua respectiva cumarina **(2b)**.

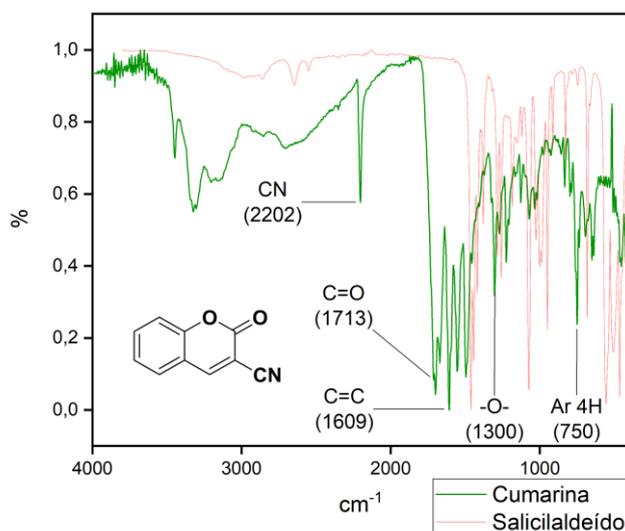
As cumarinas sintetizadas, **(2a)** e **(2b)** foram isoladas por precipitação e filtração à baixa pressão, sendo caracterizadas por espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio por transformada de Fourier (FTIR) (Figuras 6 e 7).

¹⁶⁷ COPE, A.C.; HOFMANN, C.M.; WYCKOFF, C.; HARDENBERGH, E. *Journal of the American Chemical Society*, v. 63, n. 12, p. 3452-3456, 1941.

¹⁶⁸ PRATT, E.F.; WERBLE, E. *Journal of the American Chemical Society*, v. 72, n. 10, p. 4638-4641, 1950.

¹⁶⁹ MALEKI, A.; RAVAGHI, P.; AGHAIE, M.; MOVAHED, H. *The 20th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, 1 (doi: 10.3390/ecsoc-20-a033), 2016.

Figura 6 - Espectro de infravermelho do produto (2a).



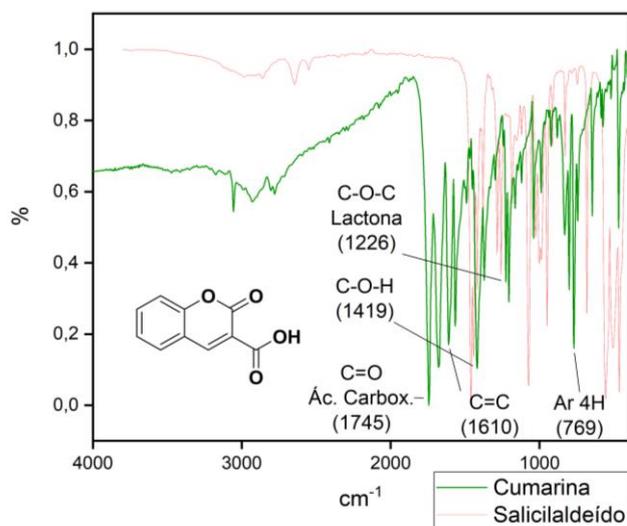
	IR (2a)	Tanaka <i>et al.</i> (2010) ¹⁷⁰
Ar 4H	750	-
-O-	1300	-
C=C	1609	1604
C=O	1713	1728
CN	2202	2229

Fonte: autor. Espectros do salicilaldeído (material de partida) e da coumarina sintetizada (produto) sobrepostos.

No espectro de infravermelho (IR), do composto **(2a)**, há sinais dentro de bandas de absorção que evidenciam a presença das seguintes funções: o sinal em 750 cm^{-1} evidencia a presença de 4 hidrogênios adjacentes, oriundos de um anel aromático orto-substituído (770-735 cm^{-1}); em 1300 cm^{-1} remete ao oxigênio do éster (1300-1050 cm^{-1}) da lactona; em 1609 cm^{-1} indica a presença de ligações insaturadas aromáticas (1600, 1580, 1500 e 1450 cm^{-1}); na faixa de 1740 à 1750 cm^{-1} é a banda de absorção das carbonilas de ésteres, porém quando conjugada sofre deslocamento, justificando seu pico em 1713 cm^{-1} ; por fim, em 2202 cm^{-1} destaca-se o pico referente à nitrila.

¹⁷⁰ TANAKA, T.; YAMASHITA, K.; HAYASHI, M. *Heterocycles*, v. 80, n. 1, p. 631-636, 2010.

Figura 7 - Espectro de infravermelho do produto (2b).



	IR (2b)	Georgieva <i>et al.</i> (2007) ¹⁷¹
Ar 4H	769	745
C-O-C	1226	1228
C-O-H	1419	1422
C=C	1610	1613
C=O	1745	1746

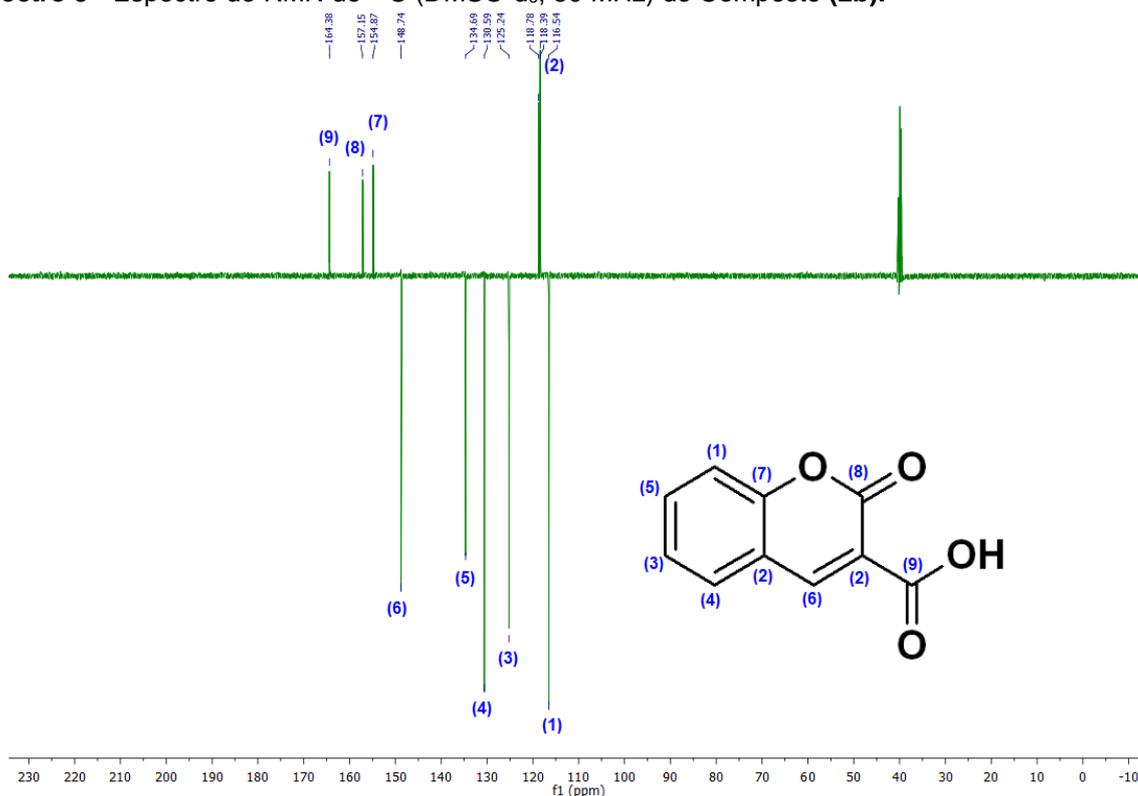
Fonte: autor. Espectros do salicilaldeído (material de partida) e da cumarina sintetizada (produto) sobrepostos.

Semelhantemente ao espectro do (2a), no IR do produto (2b), também encontramos o pico referente a hidrogênios de aromáticos orto-substituídos (769 cm^{-1}), bem como, o que evidencia a presença de ligações insaturadas, de origem aromática (1610 cm^{-1}). Além destes, podemos destacar outros sinais, que foram elucidados por Georgieva *et al.* (2007)¹⁷¹: 1226 cm^{-1} , que traduz a presença de oxigênio de éster de lactona; 1419 cm^{-1} , que remete à hidroxila, e 1745 cm^{-1} , oriundo da carbonila, ambos evidenciando a presença da função ácido carboxílico na estrutura.

Além de IRs, foram feitas análises de RMN, dentre elas RMN de ^1H e ^{13}C APT, a exemplo do produto (2b) (Espectro 5).

¹⁷¹ GEORGIEVA, I.; TRENDAFILOVA, N.; KIEFER, W.; RASTOGI, V.K.; KOSTOVA, I. Vibrational spectroscopy, v. 44, n. 1, p. 78-88, 2007.

Espectro 5 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto **(2b)**.

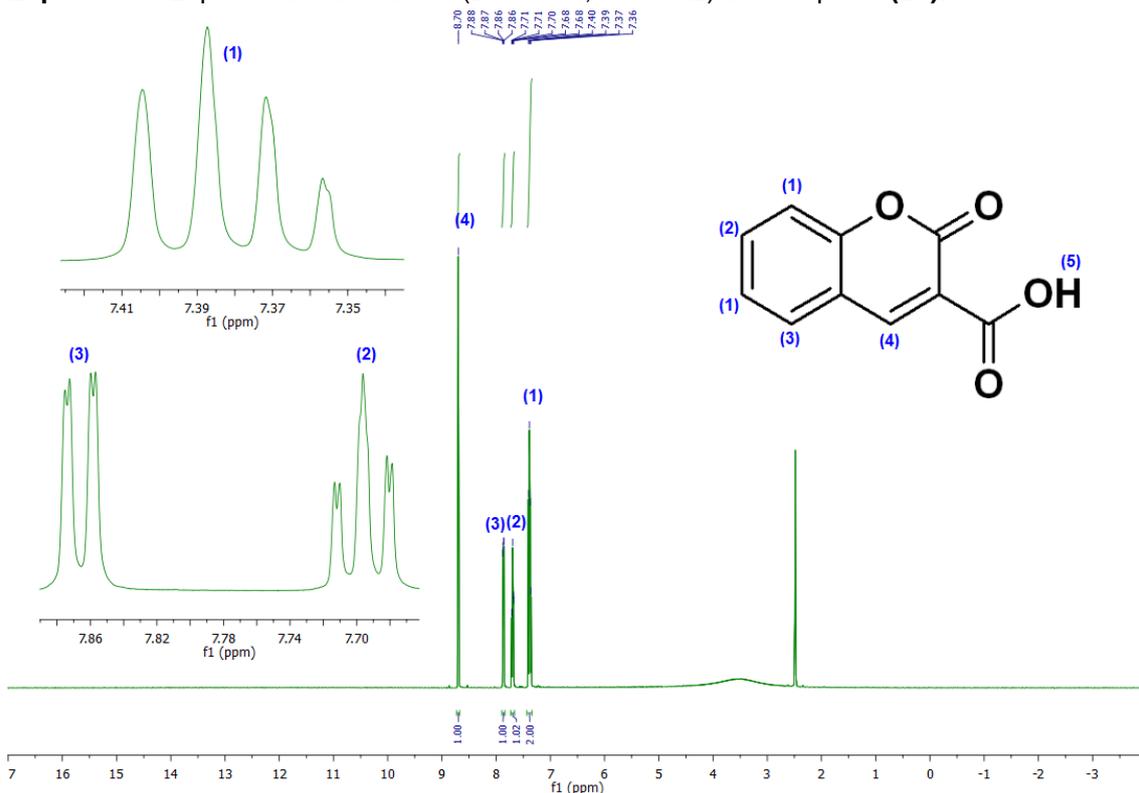


Fonte: autor.

Considerando os sinais em amplitude positiva, todos são relativos a carbonos não hidrogenados C2 (δ 118,39 ppm); C2' (δ 118,78 ppm); C7 (δ 154,87 ppm); C8 (δ 157,15 ppm); C9 (δ 164,38 ppm). A ausência de carbono metilênico fortalece a hipótese de conversão total dos reagentes, iniciais (CMA) e intermediários (respectivo aduto de Knoevenagel), na cumarina final.

Semelhantemente, todos os sinais em amplitude negativa são característicos de carbonos metínicos C1 (δ 116,54 ppm), C3 (δ 125,24 ppm), C4 (δ 130,59 ppm), C5 (δ 134,69 ppm), C6 (δ 148,74 ppm); sendo o sinal 6 (δ 148,74 ppm) o mais deslocado deles devido ao seu carbono C6 estar mais desprotegido que os demais. Todos eles se encontram na faixa de 110-170 ppm, região característica de carbonos integrantes de aromáticos e/ou insaturados¹⁵⁰.

Espectro 6 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto **(2b)**.



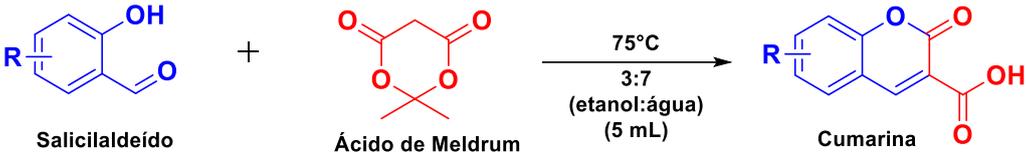
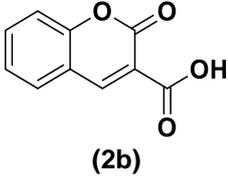
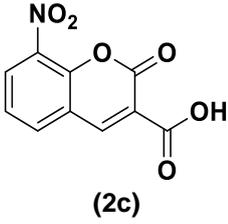
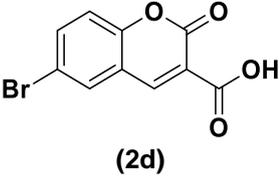
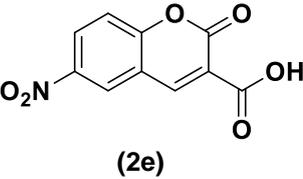
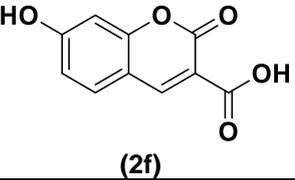
Fonte: autor.

Em análise ao espectro de RMN de ^1H do composto **(2b)**, exibem-se quatro sinais mais evidentes. Dentre os evidentes, o sinal **1** (δ 7,38 ppm - m, 2H), hidrogênios mais protegidos, refere-se a sinais sobrepostos dos hidrogênios (**H1**). Os sinais **2** (δ 7,70 ppm - dt, 1H) e **3** (δ 7,87 ppm - dd, 1H), são representativos dos seus respectivos hidrogênios (**H2** e **H3**), que também integram o anel aromático; ambos apresentam duplicidade de sinal nativos da interferência do campo magnético, oriundo da aromaticidade do anel. O sinal **4** (δ 8,70 ppm - s, 1H) é um singleto, confirmando a presença do respectivo hidrogênio isolado (**H4**). A inexistência de singleto com integral 6, sinal que seria dos grupos metila do ácido de Meldrum, evidenciam a abertura da estrutura do CMA. A ausência de singleto com integral 2, que seria proveniente dos hidrogênios do metileno do CMA, traduz a plenitude da condensação. Trazendo o olhar para o sinal suave, pode-se interpretar como referente ao hidrogênio da hidroxila da função ácido carboxílico. A possível ligação de hidrogênio potencializa a desproteção deste, justificando seu deslocamento próximo a 3,5 ppm; em contrapartida, a intensidade suave do sinal, com base alargada, deriva das possíveis trocas de prótons intermolecular¹⁵⁰. Todos os sinais obtidos nos espectros de RMN de ^{13}C e de ^1H , referente ao composto **(2b)**, apresentam

valores aproximados aos detectados por Bardajee et al. (2010)¹⁷², que corroboram a consolidação da estrutura cumarínica correspondente.

Tendo em vista a eficácia do nosso sistema na otimização da síntese de cumarina derivada de salicilaldeído e ácido de Meldrum, utilizamos diferentes salicilaldeídos substituídos para a expansão dos testes (Tabela 11).

Tabela 11 - Síntese de cumarinas derivadas da reação entre salicilaldeídos substituídos e ácido de Meldrum.

					
Entrada ^a	R	Produto	Tempo	Rend.(%) [#]	Literatura Tempo (h) – Rend (%)
1	H	 (2b)	2h 50m	85	60 – 96 Shafqat et al. (2017) ¹⁶⁶
2	3-NO ₂	 (2c)	3h 20m	82	-
3	5-Br	 (2d)	2h	84	12 – 87 Creaven et al. (2006) ¹⁷³
4	5-NO ₂	 (2e)	3h 30m	80	2 – 72 Shults et al. (2010) ¹⁷⁴
5	4-OH	 (2f)	2h 45m	83	12 – 58 Creaven et al. (2006) ¹⁷³

^aReações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar. [#]Isolado por precipitação e filtração.

¹⁷² BARDAJEE, G.; JAFARPOUR, F.; AFSARI, H. *Open Chemistry*, v. 8, n. 2, p. 370-374, 2010.

¹⁷³ CREAVER, B.S.; EGAN, D.A.; KAVANAGH, K.; MCCANN, M.; NOBLE, A.; THATI, B.; WALSH, M. *Inorganica Chimica Acta*, v. 359, n. 12, p. 3976-3984, 2006.

¹⁷⁴ SHULTS, E.E.; BONDARENKO, S.P.; SHAKIROV, M.M.; BAGRYANSKAYA, I.Y.; TOLSTIKOV, G.A. *Russian journal of organic chemistry*, v. 46, n. 11, p. 1709-1718, 2010.

Foram empregados salicilaldeídos substituídos nas posições 3, 4 e 5, por grupos doadores e retiradores de elétrons. Ponderando a mesma lógica do princípio de Hammett¹⁷⁵, considera-se que grupos retiradores de elétrons (NO₂, dentre outros), diminuem a densidade eletrônica da região oposta do anel aromático ao qual está integrado. Sendo assim, justifica-se o maior tempo de todos os testes pertencer à síntese do produto **(2e)**, devido ao grupo nitro se dispor opostamente à hidroxila do salicilaldeído. Com a diminuição da densidade eletrônica na região da hidroxila, seus pares de elétrons não-ligantes ficam menos disponíveis, menos reativos, para a promoção do ataque nucleofílico intramolecular, demandando maior tempo na ciclização e síntese de sua respectiva cumarina.

Analogamente, porém de perspectiva inversa, podemos compreender a maior efetividade na síntese do produto **(2d)**. Sabe-se que halogênios possuem características peculiares, podendo agir como doadores ou como retiradores de elétrons¹⁷⁶. O bromo, sendo um deles, foi selecionado a fim de vislumbrar tal comportamento. Neste, em teste, foi possível perceber, devido ao menor tempo, que o bromo age com grupo doador de elétrons, aumentando a densidade eletrônica na região da hidroxila, ativando-a, facilitando a etapa de ciclização,

Os produtos **(2c)** e **(2f)** foram sintetizados em tempos intermediários; obtidos a partir de salicilaldeídos com grupos doador (OH) e retirador (NO₂) de elétrons, nas posições 4 e 3, respectivamente. Todos os produtos, considerando um sistema sem catalisador, foram sintetizados em bons espaços de tempo, além de apresentarem excelentes rendimentos, variando de 80 a 84%, melhores que os encontrados na literatura, até o atual momento.

Entre os artigos relacionados às cumarinas, especificamente, que sintetizaram os mesmos produtos da Tabela 11, podemos destacar Creaven *et al.* (2006)¹⁷³. Juntamente com seu grupo de pesquisa, Creaven assume uma rota sintética com mais etapas e diferentes catalisadores para a síntese de cumarinas. Em seu trabalho, as cumarinas **(2d)** e **(2f)** foram sintetizadas em duas etapas: na primeira, o aldeído foi submetido a um sistema, juntamente com dietil malonato, utilizando piperidina como catalisador, em

¹⁷⁵ HEPLER, L. G. *Journal of the American Chemical Society*, v. 85, n. 20, p. 3089-3092, 1963.

¹⁷⁶ BAUZÁ, A.; QUIÑONERO, D.; FRONTERA, A.; DEYÀ, P.M. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 13, n. 45, p. 20371-20379, 2011.

etanol, sob temperatura de refluxo. Passado 6 horas, o intermediário foi isolado e posteriormente submetido a outro sistema, com uma solução de ácido clorídrico à 37%, sob refluxo, por mais 6 horas, totalizando 12 horas de síntese. Em contrapartida, nosso sistema é uma reação *one-pot*, mais rápida, sem catalisador, de fácil isolamento do produto final, com excelentes rendimentos.

Na literatura também se apresenta metodologia sem uso de catalisador, como no caso de Shults *et al.* (2010)¹⁷⁴, que sintetizou a cumarina (**2e**) partindo dos reagentes utilizados na Tabela 11, porém, em sua metodologia, dispôs de água como solvente, sob refluxo (100°C) por 2 h. Porém, este, utilizando solvente puro, apresenta menor rendimento (72%), quando comparado a nossa mistura binária de etanol:água (3:7), que oferece 80% rendimento isolado do produto final, demonstrando ser mais indicada para obtenção do produto (**2e**).

Semelhantemente, realizaram-se testes utilizando diferentes aldeídos substituídos reagindo com cianoacetato de metila (Tabela 12).

Tabela 12 - Síntese de cumarinas derivadas da reação entre salicilaldeídos substituídos e cianoacetato de metila.

Entrada ^a	R	Produto	Tempo (min)	Rend.(%) [#]	Literatura Tempo (min) – Rend (%)
1	H	 (2a)	80	99	660 – 91 Kolmykov <i>et al.</i> (2016) ¹⁶⁴
2	3-NO ₂	 (2g)	NR	-	-
3	5-Br	 (2h)	70	72	6min – 60 Matloubi Moghaddam <i>et al.</i> (2009) ¹⁷⁷
4	5-NO ₂	 (2i)	95	80	-
5	4-OH	 (2j)	105	85	3min – 80 Valizadeh <i>et al.</i> (2005) ¹⁷⁸

^aReações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar. [#]Isolado por precipitação e filtração. NR: Não reagiu no prazo de até 48 horas.

Nosso sistema mostrou ser altamente eficaz na síntese das cumarinas **(2h)**, **(2i)** e **(2j)**, apresentando bons rendimentos (72 a 85%) em tempos relativamente rápidos, pois se trata de um sistema sem catalisador e de baixa demanda energética. A única exceção percebida em nossos testes foi a ineficácia do sistema para salicilaldeído com grupo substituinte na posição 3, como é o caso da entrada 2 (Tabela 12), na qual se utilizou o 2-hidroxi-3-nitrobenzaldeído como composto carbonílico, porém o mesmo não reagiu. O nosso sistema de solventes, mistura binária etanol:água (3:7), é regido majoritariamente por acessibilidade do solvente aos sítios básicos e ácidos, sendo o impedimento estéreo determinante para sua efetividade. Sendo assim, esta inatividade pode ser atribuída à proximidade dos grupos substituintes do anel aromático do

¹⁷⁷ MATLOUBI MOGHADDAM, F.; MIRJAFARY, Z.; SAEIDIAN, H. *Scientia Iranica*, v. 16, n. 1, 2009.

¹⁷⁸ VALIZADEH, H.; MAMAGHANI, M.; BADRIAN, A. *Synthetic communications*, v. 35, n. 6, p. 785-790, 2005.

salicilaldeído; algo que não acontece quando utilizado salicilaldeídos 4 e 5 substituídos (Entradas 3 a 5, Tabela 12).

Na literatura, encontram-se trabalhos que apresentam melhores tempos de reação, porém com menores rendimentos. Além de dependerem de catalisadores e emissão de microondas. Entre eles, destacamos os trabalhos de Matloubi Moghaddam *et al.* (2009)¹⁷⁷ e Valizadeh *et al.* (2005)¹⁷⁸. O grupo de pesquisa de Matloubi Moghaddam *et al.* (2009)¹⁷⁷ utilizou cloreto de zircônio octahidratado como catalisador, livre de solvente, e submeteu seu sistema a microondas, otimizando o tempo reacional da síntese da cumarina (**2h**), porém apresentando rendimento mediano, 60%. De mesma forma, Valizadeh *et al.* (2005)¹⁷⁸ catalisou suas sínteses com cloreto de amônio, utilizando água como solvente e incidindo microondas sobre o sistema; sintetizando a cumarina (**2j**) em 3 minutos, com 80% de rendimento.

Quanto à reatividade do 2-hidroxi-3-nitrobenzaldeído, na literatura, são recorrentes trabalhos que utilizam catálise básica para a síntese de uma cumarina similar à (**2g**)¹⁷⁹; vale ressaltar que se a síntese da cumarina (**2g**) tivesse obtido êxito, este seria um composto inédito na literatura até a presente data (2021). Para melhor compreensão desta, aos grupos futuros, sugere-se cálculos computacionais mais aprofundados, usando DFT, que é bem aceito para estas estruturas¹⁸⁰.

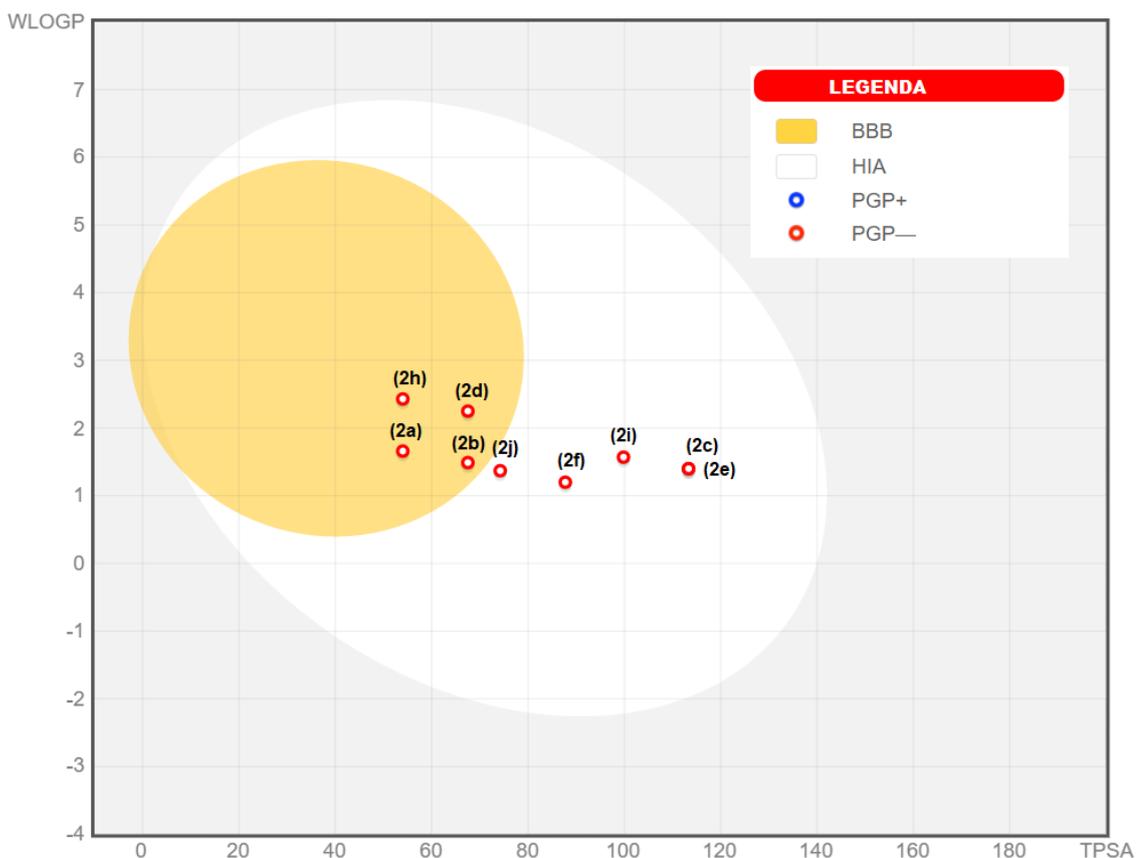
Depois de sintetizadas as cumarinas (**2a-f**) e (**2h-j**), tendo em vista que cumarinas são estruturas promissoras para o estabelecimentos de fármacos¹⁸¹; submeteu-se estes compostos ao *Swiss ADME* para teste *in silico*, buscando melhor compreensão de suas biodisponibilidades, dados indispensáveis para testes biológicos futuros (Gráfico 2).

¹⁷⁹ YADAV, J.S.; REDDY, B.S.; GUPTA, M.K.; PRATHAP, I.; PANDEY, S.K. *Catalysis Communications*, v. 8, n. 12, p. 2208-2211, 2007.

¹⁸⁰ (a) BELLA, A.P.; SOLOMON, R.V.; VEDHA, S.A.; MERLIN, J.P. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 138, n. 4, p. 53, 2019. (b) SÁNCHEZ-DE-ARMAS, R.; SAN MIGUEL, M.Á.; OVIEDO, J.; SANZ, J.F. *Chemistry Chemical Physics*, v. 14, n. 1, p. 225-233, 2012.

¹⁸¹ (a) KONTOGIORGIS, C.A.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.J. *Journal of medicinal chemistry*, v. 48, n. 20, p. 6400-6408, 2005. (b) ELIAS, R.; BENHAMOU, R.I.; JABER, Q.Z.; DOROT, O.; ZADA, S.L.; OVIED, K.; PICHINUK, E.; FRIDMAN, M. *European journal of medicinal chemistry*, v. 179, p. 779-790, 2019.

Gráfico 2 - *Boiled-egg* para prever a absorção gastrointestinal e a penetração no cérebro das cumarinas sintetizadas.



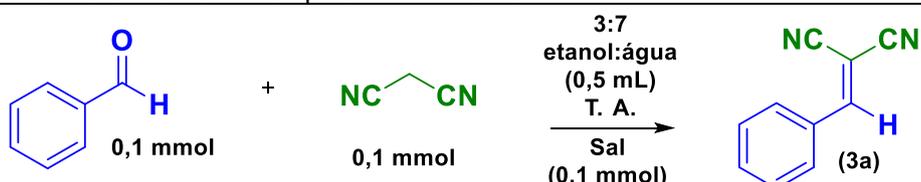
Fonte: autor.

Entre os 9 compostos, apenas as cumarinas **(2a)** (Entrada 1, Tabela 12) e **(2b)** (Entrada 1, Tabela 11), **(2d)** (Entrada 3, Tabela 11) e **(2h)** (Entrada 3, Tabela 12) que apresentaram possível permeação passiva através da barreira hematoencefálica - BBB ($PSA < 79 \text{ \AA}^2$ e $\log P$ de +0,4 a +6,0), localizadas dentro da região em amarelo. Todos os compostos apresentaram evidências de absorção passiva pelo trato gastrointestinal - HIA, variando de moderada a alta (PSA abaixo de 142 \AA^2 e $\log P$ entre -2,3 e +6,8); além de não tenderem a ser substratos da P-Gp-Glicoproteína (não apresentar semelhança estrutural com outras moléculas substrato da P-gp, contidas em bancos de dados consultados pelo sistema). Sendo, assim, sugere-se a realização de testes *in vitro* e *in vivo*, desses promissores fármacos.

4.3. Condensação de Knoevenagel à temperatura ambiente, catalisada por NaCl

Misturas binárias de solventes para a otimização da condensação Knoevenagel, etanol: água (3: 7, v / v), foram aplicadas para vários aldeídos e compostos com metileno ativo sob aquecimento a 75 °C⁷². Já se sabe que solventes próticos polares podem promover estabilização de carga devido ao seu momento de dipolo e solvatação⁵⁶. Visando tornar o processo mais ecologicamente correto e reduzir o gasto de energia, sais foram associados à mistura binária para a realização da reação de Knoevenagel em temperatura ambiente. Os primeiros testes foram realizados adicionando sais de cloreto anidro ou hidratado, como catalisadores, e utilizando a mistura binária como solvente à temperatura ambiente (Tabela 13).

Tabela 13 - Teste de variação de sais de cloreto na reação entre benzaldeído e malononitrila utilizando etanol: água como solvente em temperatura ambiente



Entrada ^a	Sal	Massa (mg)	Tempo (min)	Rendimento (%) [#]
1	-	-	150	90
2	EuCl ₃ .6H ₂ O	36,6	110	90
3	FeCl ₃ .6H ₂ O	27,0	1500	75
4	SnCl ₂ .2H ₂ O	22,5	3000	89
5	MgCl ₂ .6H ₂ O	20,3	110	73
6	LiCl	4,2	95	80
7	NaCl	5,8	30	97
8	KCl	7,5	100	86

^aReações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar. [#]Isolado por precipitação e filtração.

Um representante para cada grupo de metais foi usado: lantanídeo (Eu³⁺), metal de transição (Fe³⁺), metal pós-transição (Sn²⁺), alcalino-terroso (Mg²⁺) e metal alcalino (Li⁺) (Entradas 2 a 5, respectivamente). Entre os resultados apresentados, LiCl apresentou melhor tempo de reação. Estudos teóricos têm sido realizados para cloretos de metais alcalinos mostrando o papel desses metais na redução da energia de ativação na síntese de adutos de Knoevenagel¹⁸². Assim, embasados empírica e teoricamente, realizamos testes utilizando outros metais alcalinos, Na⁺ e K⁺ (Entradas 7 e 8, respectivamente). Os demais metais alcalinos (rubídio, cézio e frâncio) foram

¹⁸² HAI-YAN, W.A.N.G. Shandong Chemical Industry, v. 12, 2010.

descartados para teste devido à sua radioatividade, o que não se enquadra em uma perspectiva ecologicamente correta¹⁸³.

Dentre os três metais alcalinos, o íon sódio (Na⁺) tem raio atômico e polarizabilidade intermediários. Este apresentou melhor desempenho como catalisador ácido, segundo Lewis. Considerando o princípio de ácido / base duro / mole (HSAB)¹⁸⁴, o íon Na⁺ provavelmente tem um nível de dureza mais próximo do metileno ativo da malononitrila, resultando em uma interação mais espontânea entre eles.

Além de se destacar pelo menor tempo de reação (30 minutos) e maior rendimento isolado (97%), o NaCl apresenta baixa toxicidade, abundância de disponibilidade e baixo custo de aquisição.

A carga positiva do íon sódio contribui para a estabilização do carbânion intermediário, promovendo uma diminuição na energia de ativação da reação¹⁸². Isso permite que o ataque nucleofílico à carbonila ativada do benzaldeído, que é o estágio principal da condensação de Knoevenagel, seja mais espontâneo.

Para entender a influência do halogênio na reação entre o benzaldeído e o malononitrila, novos testes de velocidade foram realizados com outros sais de sódio. Os resultados são mostrados na Tabela 14.

Tabela 14 - Influência de halogênios de sais de sódio na reação entre benzaldeído e malononitrila usando Etanol: Água como solvente em temperatura ambiente

Entrada ^a	Sal	Massa (mg)	Tempo (min)	Rendimento (%) [#]
1	NaF	4,2	30	87
2	NaCl	5,8	30	97
3	NaBr	10,3	30	90
4	NaI	15,0	30	89

^aReações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar. [#]Isolado por precipitação e filtração.

¹⁸³ DUONG, H.T.; LIBERMAN, S.; PINARD, J.; COC, A.; THIBAUT, C.; TOUCHARD, F.; CARRÉ, M.; LERMÉ, J.; VIALLE, J.L.; JUNCAR, P.; BÜTTGENBACH, S.; PESNELLE, A.; COLLABORATION, I. Journal de Physique, v. 47, n. 11, p. 1903-1908, 1986.

¹⁸⁴ AYERS, P.W.; PARR, R.G.; PEARSON, R.G. The Journal of chemical physics, v. 124, n. 19, p. 194107, 2006.

Nos testes foi perceptível o mesmo tempo de reação para todos os sais de sódio halogenados utilizados. Embasados nestes dados, podemos afirmar que o halogênio não influencia a catálise da reação nessas condições; sendo esta atividade atribuída apenas ao íon Na⁺ dos respectivos sais. Entre estes, o NaCl foi escolhido para continuidade dos estudos por apresentar maior rendimento isolado do aduto Knoevenagel.

Ressalta-se que a otimização da reação é atribuída não apenas ao íon metálico, mas também ao efeito do solvente, que, sendo polar prótico, é capaz de solvatar bem cátions e ânions.

Uma vez que o melhor catalisador de sal para otimizar a reação de Knoevenagel entre benzaldeído e malononitrila foi determinado, estudamos a influência da quantidade de catalisador na mesma reação. Os resultados são mostrados na Tabela 15:

Tabela 15 - Teste da quantidade de NaCl na reação entre benzaldeído e malononitrila usando Etanol: Água como solvente em temperatura ambiente.

Entrada	NaCl (mg)	NaCl (mmol)	Tempo (min)	Rendimento (%) ^a
1	1,85	0,025	100	89
2	2,90	0,050	30	97
3	5,80	0,100	30	97
4	11,60	0,200	30	98
5	23,20	0,400	120	96

^aReações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar. [#]Isolado por precipitação e filtração.

Os extremos na Tabela 15, entradas 1 e 5, mostram que uma escassez ou excesso de catalisador, respectivamente, desfavorece o tempo de reação. As entradas 2, 3 e 4, na Tabela 15, mostram o mesmo tempo de reação e rendimentos semelhantes. A menor quantidade de catalisador que apresentou melhor atividade catalítica foi 0,050 mmol de NaCl, estabelecendo-o como padrão.

A influência dos solventes também foi testada na síntese do aduto **(3a)** (Tabela 16). Solventes apolar (tolueno), polar aprótico (THF) e polar prótico (água deionizada, etanol e suas misturas) foram aplicados na reação entre benzaldeído e malononitrila com NaCl (0,05 mmol) como catalisador.

Tabela 16 - Influência de solventes na reação entre benzaldeído e malononitrila em temperatura ambiente

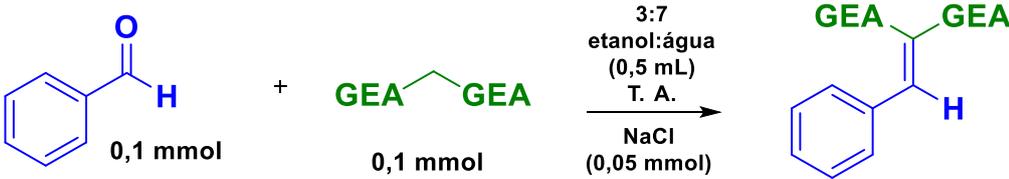
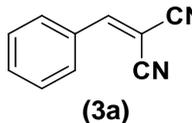
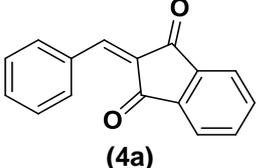
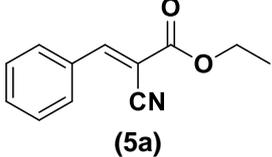
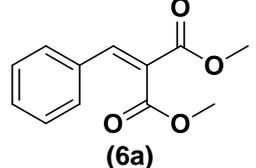
Entrada ^a	Solvente	Conversão (%)	Tempo (min)	Rendimento (%) [#]
1	Tolueno	0	NR	-
2	THF	100	1560	56
3	Água deionizada	100	90	85
4	Etanol	100	75	83
5	7:3 (etanol:água)	100	60	90
6	1:1 (etanol:água)	100	45	92
7	3:7 (etanol:água)	100	30	97
8	1:9 (etanol:água)	100	40	88

^aReações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar. [#]Isolado por precipitação e filtração. NR: Não reagiu no prazo de até 48 horas.

Entre todos os solventes testados, os polares próticos apresentaram melhores tempos de reação (75-90 minutos) e rendimento isolado (83-85%) (Entradas 3-8 na Tabela 16). A mistura 3:7 (etanol: água) (Entrada 7, Tabela 16) se mostrou mais eficaz tanto em tempo quanto em rendimento, obtendo o aduto (**3a**) em apenas 30 minutos com 97% de rendimento isolado.

As condições otimizadas determinadas para a reação entre benzaldeído e malononitrila também foram aplicadas para outros compostos com metilenos ativos (CMAs) com diferentes grupos eletroatratores (GEAs) (Tabela 17)

Tabela 17 - Variações de compostos com metileno ativo na reação com benzaldeído usando Etanol: Água como solvente em temperatura ambiente

Entrada ^a	Produto	Tempo (h) ^a	Rendimento (%) [#]	Literatura Tempo (h) – Rend (%)
				
1	 (3a)	0,5	97	0,5 – 91 Zhao <i>et al.</i> (2014) ¹⁸⁵
2	 (4a)	8	86	0,3 – 82 Resende-Filho <i>et al.</i> (2018) ¹⁸⁶
3	 (5a)	20	88	120 – 60 Ortiz-Bustos <i>et al.</i> (2019) ¹⁸⁷
4	 (6a)	NR	-	2 – 99 Luan <i>et al.</i> (2015) ¹⁸⁸

^aReação monitorada por TLC. Reações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar.

[#]Isolado por precipitação e filtração. NR: Não reagiu no prazo de até 48 horas.

As reações utilizando indandiona e cianoacetato de etila (Entradas 2 e 3, respectivamente, Tabela 17) levaram aos seus respectivos adutos, **(4a)** e **(5a)**, em bons tempos de reação (8 e 20 horas, respectivamente) e bons rendimentos isolados (86 e 88%, respectivamente). Resende-Filho *et al.* (2018)¹⁸⁶ sintetizou o aduto **(4a)** em apenas 20 minutos. Porém o mesmo fez uso de nanopartículas magnéticas funcionalizadas com compostos nitrogenados, além submeter o sistema a aquecimento. Em contrapartida, nosso sistema apresentou melhor rendimento final do mesmo produto, utilizando um sistema de baixa toxicidade, à temperatura ambiente. Ortiz-Bustos *et al.* (2019)¹⁸⁷ utilizou

¹⁸⁵ ZHAO, X.L.; YANG, K.F.; ZHANG, Y.P.; ZHU, J.; XU, L.W. Chinese Chemical Letters, v. 25, n. 8, p. 1141-1144, 2014.

¹⁸⁶ DE RESENDE FILHO, J.B.M.; PIRES, G.P.; FERREIRA, J.M.G.O.; TEOTONIO, E.E.; VALE, J.A. Catalysis Letters, v. 147, n. 1, p. 167-180, 2017.

¹⁸⁷ ORTIZ-BUSTOS, J.; FAJARDO, M.; DEL HIERRO, I.; PEREZ, Y. Molecular Catalysis, v. 475, p. 110501, 2019.

¹⁸⁸ LUAN, Y.; QI, Y.; GAO, H. Journal of Materials Chemistry A, v. 3, n. 33, p. 17320-17331, 2015.

um catalisador heterogêneo mesoporoso funcionalizado com dietilenotriamina (DT-TiO₂) à temperatura ambiente. Além de tempo exacerbado, 120 horas, seu grupo obteve baixo rendimento. Com nosso sistema, sintetizamos o mesmo aduto, **(5a)**, em 20 horas, com 88% de rendimento isolado. A reação com dimetilmalonato (Entrada 4, Tabela 17) não ocorreu mesmo após 48 horas. Para a síntese do aduto **(6a)**, crê-se necessitar de catalisadores com sítios catalíticos mais efetivos, como o utilizado por Luan *et al.* (2015), o qual aplica um catalisador heterogêneo com vários sítios básicos originários de funções aminas integradas na sua estrutura.

O NaCl (0,05 mmol) combinado com a mistura de solventes também foi aplicado nas reações entre benzaldeídos contendo grupos doadores e grupos retiradores de elétrons, além de outros aldeídos aromáticos. Estes foram postos a reagir com malononitrila, por ter se destacado como melhor composto ativo de metileno em nosso sistema. Os resultados são mostrados na Tabela 18.

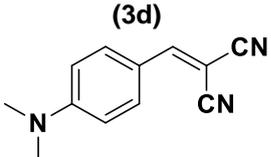
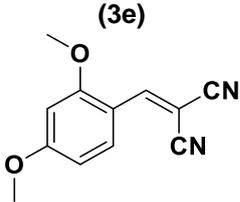
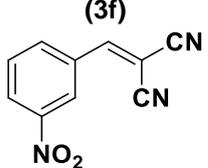
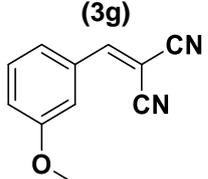
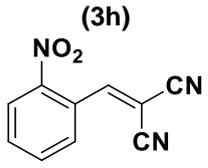
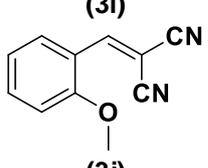
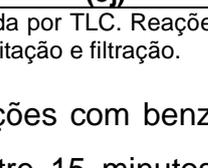
Tabela 18 - Aplicação do sal NaCl na reação entre diferentes benzaldeídos e malononitrila usando Etanol: Água como solvente em temperatura ambiente.

Entrada ^a	Produto	Tempo (min) ^a	Rendimento (%) [#]	Literatura Tempo (min) – Rend (%)
1	(3a)	30	97	60 – 99 Qian <i>et al.</i> (2020) ¹⁸⁹
2	(3b)	20	83	180 – 86 Samui <i>et al.</i> (2020) ¹⁹⁰
3	(3c)	15	84	45 – 100 Monehzadeh e Rafiee (2020) ¹⁹¹
4	(3d)	75	93	180 – 90 Samui <i>et al.</i> (2020) ¹⁹⁰

¹⁸⁹ QIAN, B.; WANG, F.; LI, D.; LI, Y.; ZHANG, B.; ZHU, J. *New Journal of Chemistry*, v. 44, n. 15, p. 5995-6002, 2020.

¹⁹⁰ SAMUI, A.; KESHARWANI, N.; HALDAR, C.; SAHU, S.K. *Microporous and Mesoporous Materials*, v. 299, p. 110112, 2020.

¹⁹¹ MONEHZADEH, F.; RAFIEE, Z. *Applied Organometallic Chemistry*, v. 34, n. 6, p. e5631, 2020.

5		60	94	<60 – 86 Szlapa <i>et al.</i> (2016) ¹⁹²
6		15	89	480 – 95 HOSSEINI-SARVARI <i>et al.</i> (2007) ¹⁹³
7		15	86	1200 – 100 Jiang <i>et al.</i> (2009) ¹⁹⁴
8		70	92	90 – 99 Li <i>et al.</i> (2011) ¹⁹⁵
9		15	87	360 – 80 Mondal <i>et al.</i> (2011) ¹⁹⁶
10		60	94	90 – 98 Li <i>et al.</i> (2011) ¹⁹⁵
				

^aReação monitorada por TLC. Reações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar.
[#]Isolado por precipitação e filtração.

As reações com benzaldeídos substituídos (Entradas 1 a 10, Tabela 18) foram realizadas entre 15 minutos e 75 minutos até a conversão total dos reagentes em produtos, apresentando bons rendimentos isolados entre 83 e 94%. Dos produtos derivados de aldeídos substituídos na posição 4 (Entradas 2 a 5, Tabela 18), os produtos **(3b)** e **(3c)** foram obtidos com tempos de reação mais curtos devido ao efeito retirador de elétrons dos grupos substituintes cloro e nitro, presentes em seus aldeídos, que ativa

¹⁹² SZŁAPA, A.; KULA, S.; BŁASZKIEWICZ, U.; GRUCELA, M.; SCHAB-BALCERZAK, E.; FILAPEK, M. *Dyes and Pigments*, v. 129, p. 80-89, 2016.

¹⁹³ HOSSEINI-SARVARI, M.; SHARGHI, H.; ETEMAD, S. *Chinese Journal of Chemistry*, v. 25, n. 10, p. 1563-1567, 2007.

¹⁹⁴ JIANG, H.; WANG, M.; SONG, Z.; GONG, H. *Preparative Biochemistry & Biotechnology*, v. 39, n. 2, p. 194-200, 2009.

¹⁹⁵ LI, G.; XIAO, J.; ZHANG, W. *Green chemistry*, v. 13, n. 7, p. 1828-1836, 2011.

¹⁹⁶ MONDAL, J.; MODAK, A.; BHAUMIK, A. *Journal of Molecular catalysis A: Chemical*, v. 335, n. 1-2, p. 236-241, 2011.

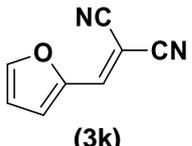
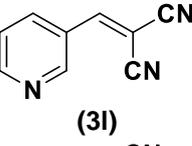
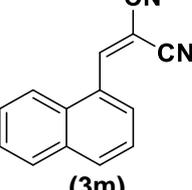
a carbonila em questão, favorecendo a reação. Considerando os substituintes metoxi e dimetilamina, obteve-se que os produtos, respectivamente **(3d)** e **(3e)**, foram sintetizados em tempos mais longos devido à desativação da carbonila do aldeído promovida pelo grupo substituinte doador de elétrons.

Os produtos Knoevenagel com grupos nitro **(3c)**, **(3g)** e **(3i)** foram sintetizados em apenas 15 min, o menor tempo entre os benzaldeídos. A presença desse grupo eletroatrator, independentemente da posição do anel aromático, torna a carbonila mais suscetível ao ataque nucleofílico promovido pelo metileno ativo da malononitrila.

Por outro lado, uma pequena variação nos tempos de reação foi observada quando o grupo metoxi foi utilizado nas diferentes posições do anel aromático (Entradas 4, 6, 8 e 10, Tabela 18). O aduto de Knoevenagel **(3d)** apresentou maior tempo de reação devido ao seu grupo $-OCH_3$, na posição 4, que aumenta a densidade eletrônica da carbonila e a desativa de forma mais incisiva. Quanto mais próximo da carbonila, o grupo metoxi, diminui seu efeito desativador. Tal comportamento foi perceptível nos tempos reacionais quando utilizados benzaldeídos meta e orto substituídos (Entradas 8 e 10, Tabela 18); sendo o produto **(3h)** sintetizado em 70 minutos e o produto **(3j)** em 60 minutos, com 92 e 94%, respectivamente, de rendimento isolado. Surpreendentemente, quando se utilizou o 2,4-dimetoxibenzaldeído (Entrada 6, Tabela 18), para a condensação de Knoevenagel, seu produto, **(3f)**, foi formado em apenas 15 minutos, com 89% de rendimento isolado.

Quando aplicado em reações com outros aldeídos aromáticos (Tabela 19), o sistema de solvente associado ao NaCl à temperatura ambiente, apresentou excelentes resultados, principalmente para o 3-piridinocarboxaldeído, permitindo a síntese do aduto **(3i)** em apenas 2 minutos de reação, com rendimento isolado de 85%. Essa sua maior reatividade pode ser atribuída também à presença do heteroátomo de nitrogênio em sua estrutura, que pode promover uma autocatálise por intermédio do seu par de elétrons não-ligantes disponíveis.¹⁴⁹

Tabela 19 - Aplicação do sal NaCl na reação entre diferentes aldeídos aromáticos e malononitrila usando Etanol: Água como solvente em temperatura ambiente.

Entrada ^a	Produto	Tempo (min) ^a	Rendimento (%) [#]	Literatura Tempo (min) – Rend (%)
11	 (3k)	35	89	360 – 80 Xu <i>et al.</i> (2020) ¹⁹⁷
12	 (3l)	2	85	240 – 92 Ying <i>et al.</i> (2011) ¹⁹⁸
13	 (3m)	15	92	120 – 82 Lin <i>et al.</i> (2013) ¹⁹⁹

^aReação monitorada por TLC. Reações realizadas nas seguintes condições: 0,1mmol de cada reagente, equimolar.
[#]Isolado por precipitação e filtração.

Em comparação com outros sistemas à temperatura ambiente, a associação do catalisador inorgânico ao solvente é mais eficaz em termos de tempo e rendimento da reação. Jiang *et al.* (2009)²⁰⁰ realizaram a síntese desses mesmos produtos utilizando apenas ZnCl₂ em condições isentas de solvente à temperatura ambiente com tempo de reação entre 24 horas e 48 horas, obtendo rendimentos semelhantes. Em contraste, Ghailane *et al.* (2018)²⁰¹ desenvolveram um suporte catalítico heterogêneo Na₂Ca (HPO₄)₂, que foi aplicado na síntese de adutos de Knoevenagel em etanol à temperatura ambiente em curtos tempos. Com a associação ao solvente, obteve bons resultados em

¹⁹⁷ XU, M.; ZHANG, H.; GUÉGAN, F.; FRAPPER, G.; CORBET, M.; MARION, P.; RICHARD, F.; CLACENS, J.M. *Catalysis Communications*, v. 147, p. 106151, 2020.

¹⁹⁸ YING, A.; LIANG, H.; ZHENG, R.; GE, C.; JIANG, H.; WU, C. *Research on Chemical Intermediates*, v. 37, n. 6, p. 579-585, 2011.

¹⁹⁹ LIN, Q.; CHEN, P.; FU, Y.P.; ZHANG, Y.M.; SHI, B.B.; ZHANG, P.; WEI, T.B. *Chinese Chemical Letters*, v. 24, n. 8, p. 699-702, 2013.

²⁰⁰ JIANG, H.; WANG, M.; SONG, Z.; GONG, H. *Preparative Biochemistry & Biotechnology*, v. 39, n. 2, p. 194-200, 2009.

²⁰¹ CHEHAB, S.; MERROUN, Y.; GHAILANE, T.; HABBADI, N.; BOUKHRIS, S.; HASSIKOU, A.; GHAILANE, R.; AKHAZZANE, M.; KERBAL, A.; DAICH, A.; SOUZI, A. *Mediterranean Journal of Chemistry*, v. 7, n. 1, p. 56-67, 2018.

termos de tempos de reação. Porém, os rendimentos obtidos são inferiores aos relatados neste trabalho utilizando apenas NaCl em uma mistura binária de solvente.

Além da baixa toxicidade, baixo custo e fácil estabelecimento, em nosso sistema, todos os produtos formados precipitaram espontaneamente no meio reacional e foram facilmente isolados por simples filtração a baixa pressão, sem necessidade de recristalização.

4.4. Reações Multicomponentes com condensação de Knoevenagel como etapa-chave: Síntese de Pirimidonas e Piranos

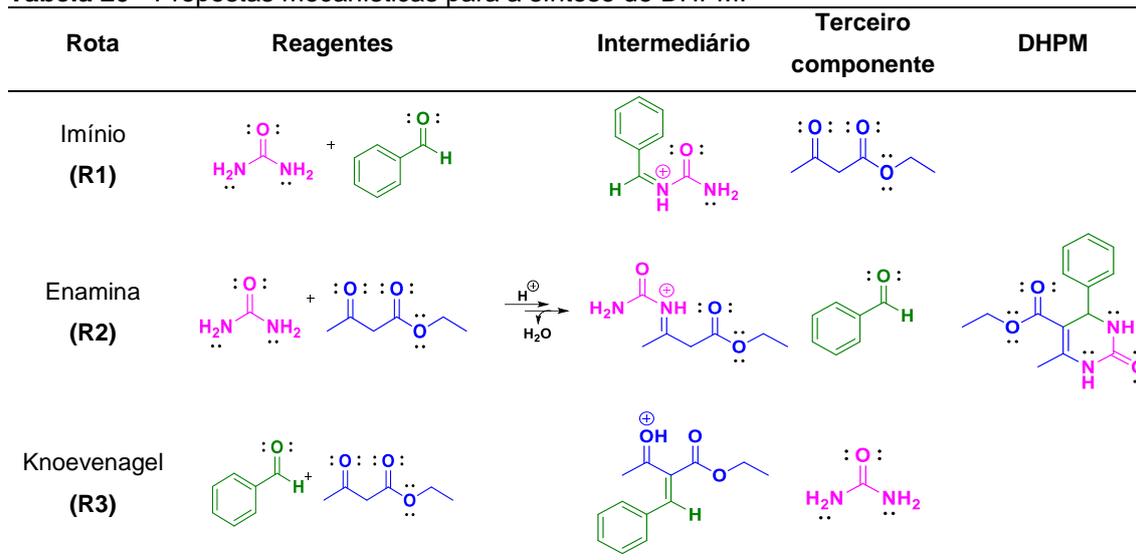
Tendo em vista a eficácia do sistema para a síntese dos adutos de Knoevenagel. Investigou-se a sua aplicabilidade em reações multicomponentes que apresentam a condensação de Knoevenagel como etapa-chave da rota sintética de seus respectivos produtos. Para tal, aplicou na síntese de dihidropirimidona e 4H-pirano.

A reação de Biginelli é uma reação bastante conhecida para a síntese de pirimidonas. Mecanicamente, a reação de Biginelli, apresenta-se na literatura em três propostas de mecanismo distintas (Tabela 20). A primeira **(R1)** permeia pela formação do íon imínio, derivado da condensação do aldeído com a ureia. Este sofre um ataque nucleofílico pelo β -cetoéster, seguido de uma reação intramolecular originando a dihidropirimidona (DHPM)²⁰². A segunda proposta **(R2)** sugere, inicialmente, a formação de uma enamina protonada intermediária, que em seguida reage com o aldeído, resultando na síntese do produto final, DHPM²⁰³. Por fim, a terceira linha de lógica mecanística **(R3)**, propõe que o aldeído e o β -cetoéster resulta na formação de um aduto de Knoevenagel como intermediário; conseqüente, a ureia é integrada a estrutura para a obtenção da DHPM²⁰⁴.

²⁰² KAPPE, C.O. The Journal of organic chemistry, v. 62, n. 21, p. 7201-7204, 1997.

²⁰³ FOLKERS, K.; JOHNSON, T.B. Journal of the American Chemical Society, v. 55, n. 9, p. 3784-3791, 1933.

²⁰⁴ SWEET, F.; FISSEKIS, J.D. Journal of the American Chemical Society, v. 95, n. 26, p. 8741-8749, 1973.

Tabela 20 - Propostas mecanísticas para a síntese de DHPM.

Fonte: autor. Baseado em Ghailane *et al.* (2018)²⁰², Kappe (1997)²⁰³ e Folkers e Johnson (1933)²⁰⁴.

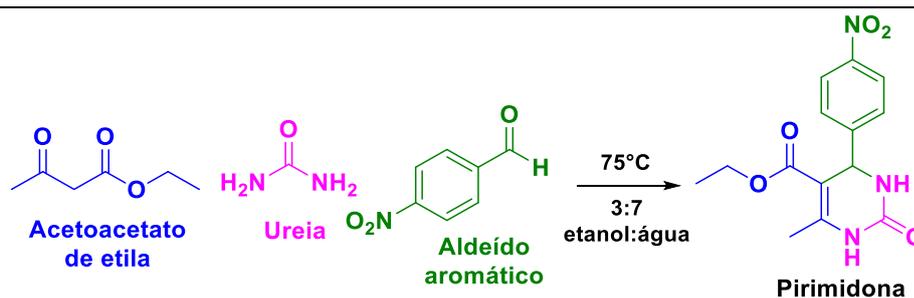
Todas as três são rotas possíveis comprovadas. Na literatura, com um espectrômetro de massas e o auxílio de estudos computacionais, utilizando a teoria do funcional da densidade (DFT), estudos corroboram que a rota Knoevenagel **(R3)** possui maior energia de ativação, sendo a rota menos provável de ocorrer. A que se evidenciou mais favorável, espontânea, foi a rota do íon imínio **(R1)**.

Como reagentes para os testes da reação de Biginelli, utilizaram-se acetoacetato de etila, ureia e aldeído. Devido a sua maior reatividade, fez-se uso do 4-nitrobenzaldeído. Realizaram-se testes sem catalisador com variadas proporções da mistura binária etanol:água; com variação estequiométrica; e com auxílio de catalisador (Tabela 21). Tendo em vista a presença de ácidos de Lewis como catalisadores desta reação, tais como brometo de lítio²⁰⁵, cloreto de cobre²⁰⁶, utilizou-se NaCl devido a este apresentar bons resultados com aldeídos, na seção anterior.

²⁰⁵ MAITI, G.; KUNDU, P.; GUIN, C. *Tetrahedron Letters*, v. 44, n. 13, p. 2757-2758, 2003.

²⁰⁶ SINGH, O.M.; SINGH, S.J.; DEVI, M.B.; DEVI, L.N.; SINGH, N.I.; LEE, S.G. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, v. 18, n. 24, p. 6462-6467, 2008.

Tabela 21 - Testes variados visando a realização da reação de Biginelli e síntese de Pirimidona



Entrada ^a	Solvente	Temperatura (°C)	Estequiometria	Catalisador
1	Etanol:Água (1:9)	75	1:1:1	-
2	Etanol:Água (1:1)	75	1:1:1	-
3	Etanol:Água (3:7)	75	1:1:1	-
4	Etanol:Água (7:3)	75	1:1:1	-
5	Etanol:Água (7:3)	75	1:2:1	-
6	Etanol:Água (7:3)	75	2:1:1	-
7	Etanol:Água (7:3)	75	1:1:1	NaCl (2,9mg)
8	Etanol:Água (7:3)	75	1:1:1	NaCl (5,8mg)

^aReação monitorada por TLC. Acompanhamento até 48 horas.

Deu-se início aos testes variando a proporção de constituição do solvente. Foram usadas as seguintes proporções de mistura etanol:água: 1:9, 1:1, 3:7 e 7:3 (Entradas 1 a 4, Tabela 21). Nestes ensaios, nenhum obteve êxito na realização da reação de Biginelli, permanecendo os reagentes no meio reacional, até o tempo máximo estipulado de 48 horas.

Escolhemos a mistura binária etanol:água 3:7 para dar prosseguimento aos demais testes, por esta ser a mais efetiva para a condensação de Knoevenagel. Escolhido o solvente, foram feitos testes variando a estequiometria, adicionando 2 equivalentes de ureia, reagente básico, na entrada 5, e 2 equivalentes de acetoacetato de etila, reagente ácido, na entrada 6, ambos integrantes da Tabela 21. Semelhantemente às demais reações anteriores, não houve evidencia de formação de nenhum produto. Embasando-nos a afirmar que apenas o efeito nivelador, dos respectivos solventes, não é o bastante para o desencadear da reação.

Em conformidade, selecionamos o NaCl como catalisador, utilizando, a priori, 2,9 mg (Entrada 7, Tabela 21); porém, mesmo com a adição do catalisador, o resultado que obtivemos foi o mesmo das demais reações, nenhuma interação entre os reagentes. Pressupomos que poderia ter sido utilizado pouco catalisador, porém, mesmo dobrando sua quantidade (Entrada 8, Tabela 21), obteve-se o mesmo resultado. Em suma, nenhum dos sistemas propostos foi eficaz na reação de Biginelli.

Acreditava-se que esta reação poderia ocorrer de forma mais branda (75°C), em nossa mistura binária devido ao pH do meio ser ácido (~5,75), porém não é o suficiente para o desenvolver desta reação. De fato, para atingir a energia de ativação necessária, se faz necessário altas temperaturas e um catalisador de alto caráter ácido; a exemplo de argilo-catalisadores com sítios ácidos²⁰⁷, catalisadores híbridos²⁰⁸ e, até mesmo, metais de transição²⁰⁹.

Visando dar continuidade aos testes com reações multicomponentes, selecionamos a síntese de 4H-piranos, por intermédio dos reagentes: 4-nitrobenzaldeído, acetoacetato de etila e malononitrila. Seu produto apresenta interesse biológico²¹⁰ e sua síntese é otimizada constantemente, tal qual seus catalisadores²¹¹.

É bem aclarado na literatura o seu mecanismo, que pode ser descrito em três etapas principais: a condensação de Knoevenagel entre o CMA mais reativo **(1)**, seguida de uma adição de Michael protagonizada pelo segundo CMA ao aduto de Knoevenagel **(2)**; estabelecido o bis-aduto, seus sítios reagem de forma intramolecular, promovendo a ciclização **(3)** e, conseqüentemente, a síntese do 4H-pirano²¹² (Esquema 15).

²⁰⁷ NARAYANAN, D.P.; GOPALAKRISHNAN, A.; YAAKOB, Z.; SUGUNAN, S.; NARAYANAN, B.N. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 13, n. 1, p. 318-334, 2020.

²⁰⁸ SUPPAN, T.; MAHENDRAN, H.P.; JEYARAJ, S.; MOHANTA, K.; BHATTACHARJEE, R.R. *Applied Catalysis A: General*, v. 603, p. 117734, 2020.

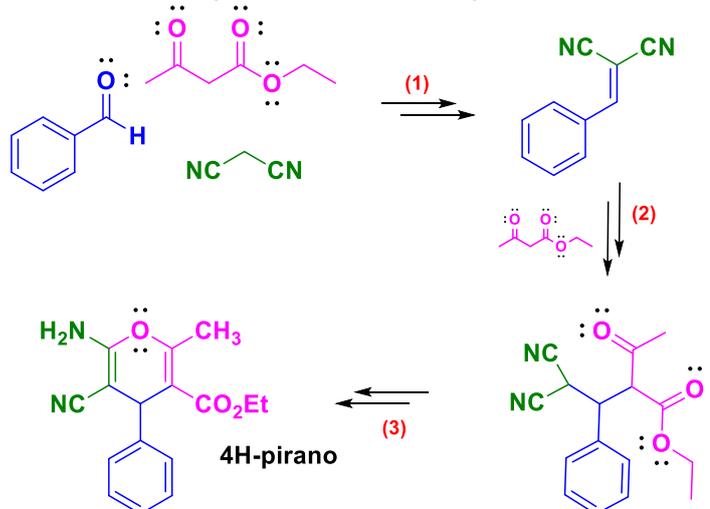
²⁰⁹ KRISHNA, T.; LAXMINARAYANA, E.; KALITA, D. *European Journal of Chemistry*, v. 11, n. 3, p. 206-212, 2020.

²¹⁰ KUMAR, D.; REDDY, V.B.; SHARAD, S.; DUBE, U.; KAPUR, S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, n. 9, p. 3805-3809, 2009.

²¹¹ RAMESH, R.; JAYAMATHI, J.; KARTHIKA, C.; MALECKI, J.G.; LALITHA, A. *POLYCYCLIC Aromatic Compounds*, 2018.

²¹² POURPANAH, S.S.; HABIBI-KHORASSANI, S.M.; SHAHRAKI, M. *Chinese Journal of Catalysis*, v. 36, n. 5, p. 757-763, 2015.

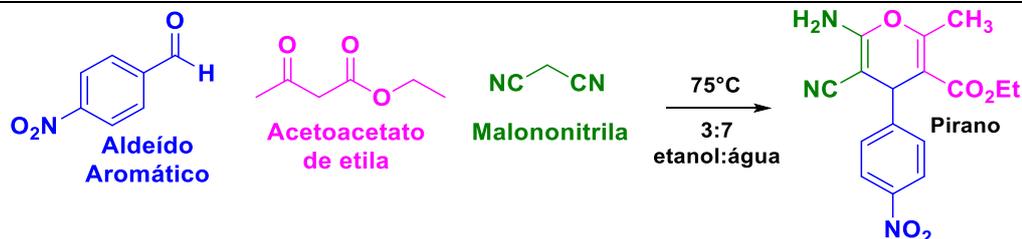
Esquema 14 - Proposta de Mecanismo para a síntese de 4H-pirano.



Fonte: autor. Baseado em Pourpanah *et al.* (2015)²¹².

Utilizamos a mesma proposta de reações seguido nos testes de Biginelli: alteração de proporção da mistura binária etanol:água (Entradas 1 a 4, Tabela 22), variação estequiométrica (Entradas 5 e 6, Tabela 22) e adição de catalisador (Entradas 7 e 8, Tabela 22).

Tabela 22 - Testes variados visando a síntese de 4H-pirano, a partir de aldeído.



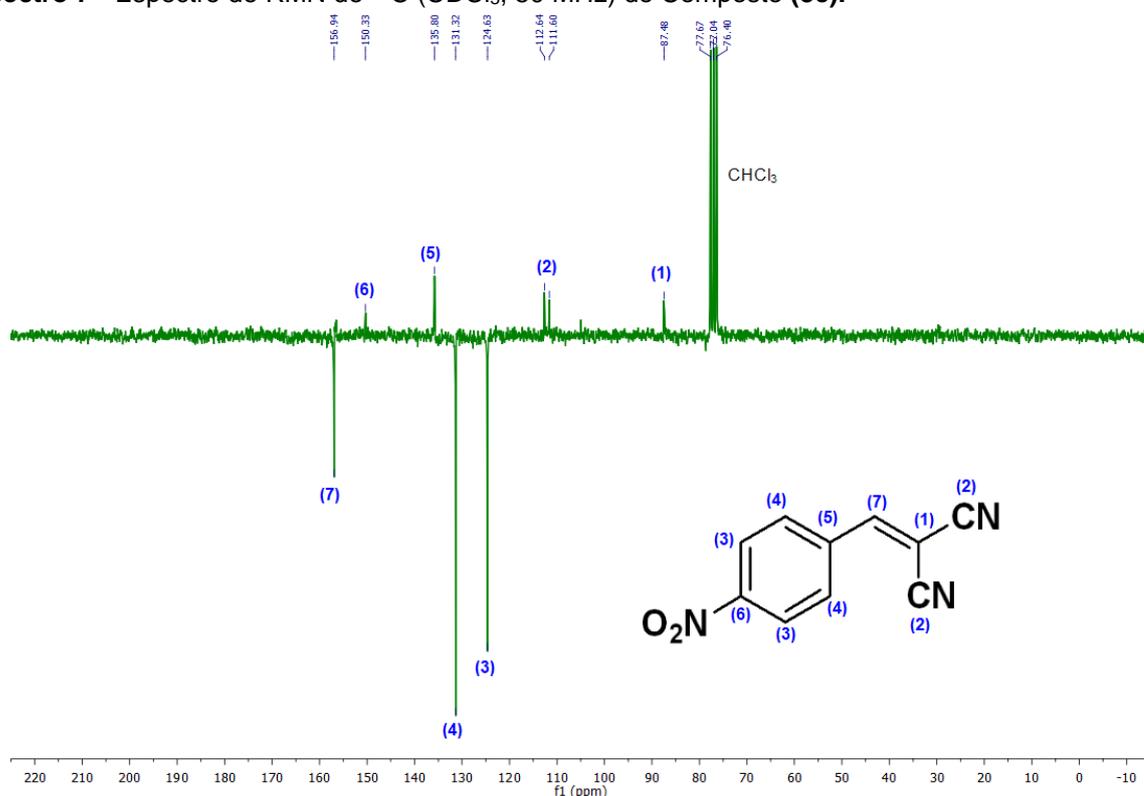
Entrada ^a	Solvente	Temperatura (°C)	Estequiometria	Catalisador
1	Etanol:Água (1:9)	75	1:1:1	-
2	Etanol:Água (1:1)	75	1:1:1	-
3	Etanol:Água (3:7)	75	1:1:1	-
4	Etanol:Água (7:3)	75	1:1:1	-
5	Etanol:Água (7:3)	75	1:1:2	-
6	Etanol:Água (7:3)	75	1:2:1	-
7	Etanol:Água (7:3)	75	1:1:1	NaCl (2,9mg)
8	Etanol:Água (7:3)	75	1:1:1	NaCl (5,8mg)

^a Reação monitorada por TLC. Acompanhamento até 48 horas.

Em todos os testes, as reações apresentaram a conversão de todo o aldeído em um produto intermediário, em média de 50 minutos de reação. Este intermediário se apresentou constante durante todo o tempo máximo de acompanhamento das reações, 48 horas. Pelo R_f apresentado, pressupomos que fosse o aduto de Knoevenagel oriundo da síntese entre o aldeído e a malononitrila. Porém, visando confirmar a estrutura

formada, o produto foi isolado e caracterizado por RMN de ^{13}C (Espectro 7) e de ^1H (Espectro 8).

Espectro 7 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (**3c**).

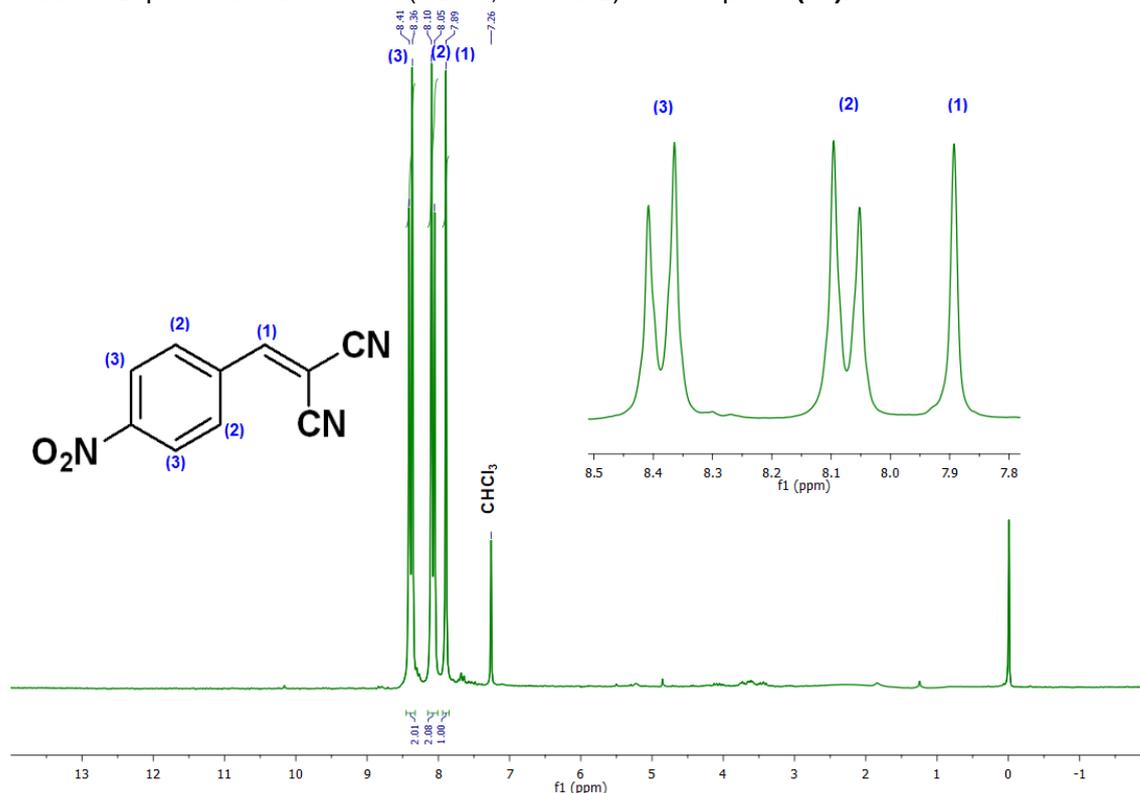


Fonte: autor.

Na RMN de ^{13}C (Espectro 7), evidencia-se a presença dos respectivos carbonos não hidrogenados: C1 (δ 87,48 ppm), C2 (δ 111,60 ppm), C2' (δ 112,64 ppm), C5 (δ 135,80 ppm), C6 (δ 150,33 ppm); sendo o C6 o mais desprotegido, por estar diretamente ligado ao grupo nitro (NO_2). A atribuição do C1 a um carbono não hidrogenado, associado a ausência de carbonos metilênicos, corrobora o êxito da síntese do respectivo aduto de Knoevenagel. Traz-se, também, destaque para a diferenciação dos sinais dos carbonos C2 e C2' das nitrilas, associada à rigidez conformacional estabelecida pela dupla ligação da olefina.

Os sinais em amplitude negativa são todos atribuídos a carbonos metínicos. Ao total, a molécula apresenta 5 destes carbonos, porém percebe-se apenas 3 sinais: C3 (δ 124,63 ppm), C4 (δ 131,32 ppm) e C7 (δ 156,94 ppm). Esse menor número de sinais para carbonos metínicos advém da estrutura simétrica que a para-substituição promove; configurando, assim, o mesmo ambiente químico para os carbonos C3 e C4, justificando a sobreposição de sinais de dois carbonos. Na RMN de ^1H , a simetria da molécula também é evidenciada (Espectro 8).

Espectro 8 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto **(3c)**.



Fonte: autor.

Os H2 (δ 8,08 ppm - d, 2H) e H3 (δ 8,40 ppm - d, 2H) são respectivos aos hidrogênios integrantes do anel aromático, sendo os hidrogênios H3 mais desprotegidos, devido a sua proximidade ao grupo nitro, eletroatrator. Complementarmente, o singlete, de integral 1, atribui-se ao hidrogênio olefínico. A inexistência de singlete com integral 2, corrobora com a total desprotonação do metileno ativo e a formação do respectivo aduto **(3c)**. Sobretudo, todos os sinais são coerentes aos caracterizados por Postole *et al.* (2010)²¹³, confirmando a síntese do respectivo aduto.

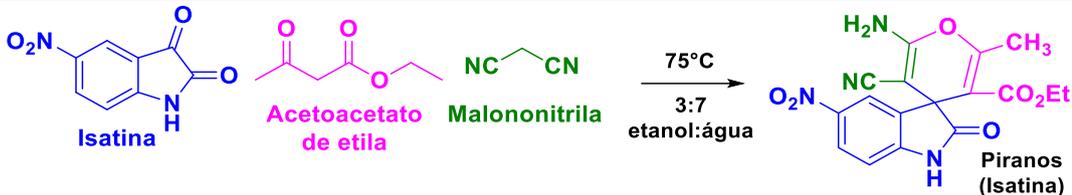
Contudo, nossos sistemas propostos promovem apenas a condensação de Knoevenagel entre o aldeído e a malononitrila, não sendo capazes de atingirem a energia de ativação necessária para as demais etapas da síntese do 4H-pirano, que seriam o estabelecido do bis-aduto, seguido da reação intramolecular, promovendo a ciclização do produto final.

Tendo em vista, a boa resposta das isatinas ao nosso sistema, em sessões anteriores, e além da sua possibilidade de autocatálise básica, devido sua função amida,

²¹³ POSTOLE, G.; CHOWDHURY, B.; KARMAKAR, B.; PINKI, K.; BANERJI, J.; AUROUX, A. *Journal of Catalysis*, v. 269, n. 1, p. 110-121, 2010.

que se apresenta na literatura como candidato a catalisador da condensação de Knoevenagel²¹⁴; expandiram-se os testes aplicando a isatina como composto carbonílico (Tabela 23).

Tabela 23 - Testes variados visando a síntese de 4H-pirano, a partir de isatina.



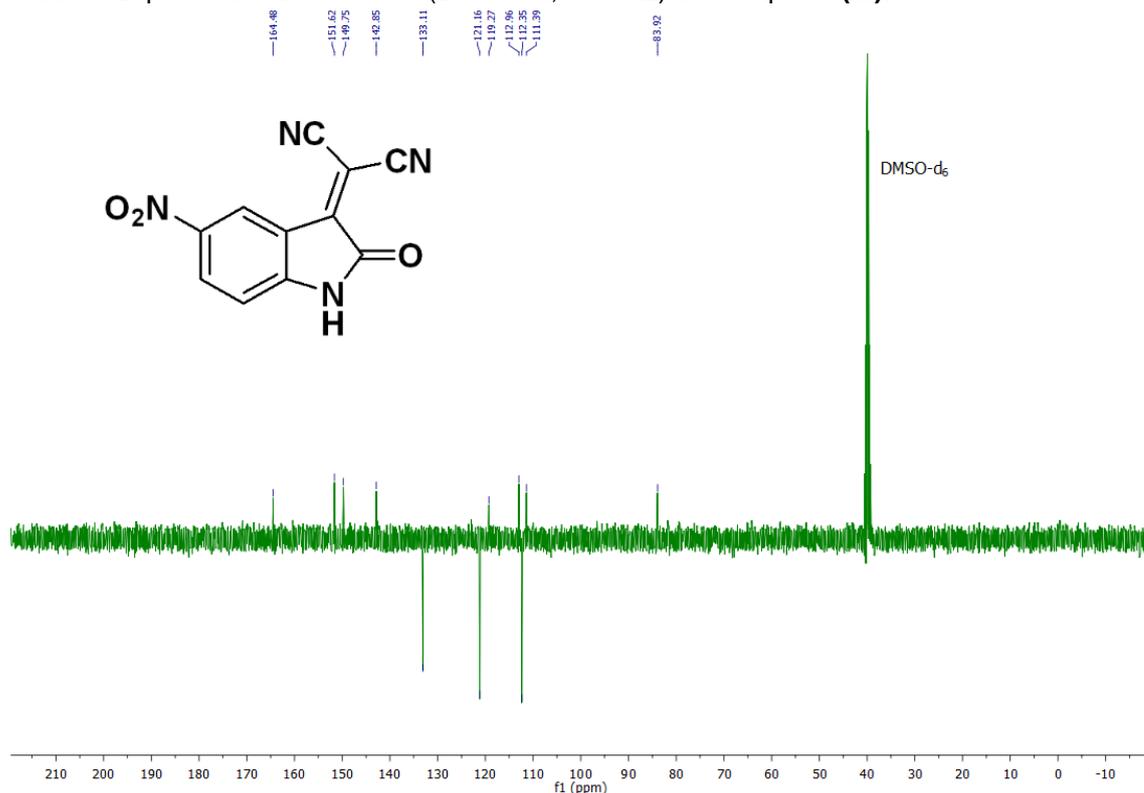
Entrada ^a	Solvente	Temperatura (°C)	Estequiometria	Catalisador
1	Etanol:Água (1:9)	75	1:1:1	-
2	Etanol:Água (1:1)	75	1:1:1	-
3	Etanol:Água (3:7)	75	1:1:1	-
4	Etanol:Água (7:3)	75	1:1:1	-
5	Etanol:Água (7:3)	75	1:1:2	-
6	Etanol:Água (7:3)	75	1:2:1	-
7	Etanol:Água (7:3)	75	1:1:1	NaCl (2,9mg)
8	Etanol:Água (7:3)	75	1:1:1	NaCl (5,8mg)

^a Reação monitorada por TLC. Acompanhamento até 48 horas.

Os testes seguiram a mesma lógica dos experimentos descritos nas Tabelas 21 e 22, quando utilizado aldeído. Por volta de 2 minutos formou-se o intermediário da reação, que prevíamos ser o adutos de Knoevenagel. Todas as reações foram acompanhadas por até 48 horas, porém não se observava a formação do produto final desejado, o pirano. O intermediário foi isolado e submetido a caracterização por RMN de ¹³C (Espectro 9) e de ¹H (Espectro 10).

²¹⁴ KRISHNAN, G.R.; SREEKUMAR, K. European Journal of Organic Chemistry, v. 2008, n. 28, p. 4763-4768, 2008.

Espectro 9 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (**1f**).

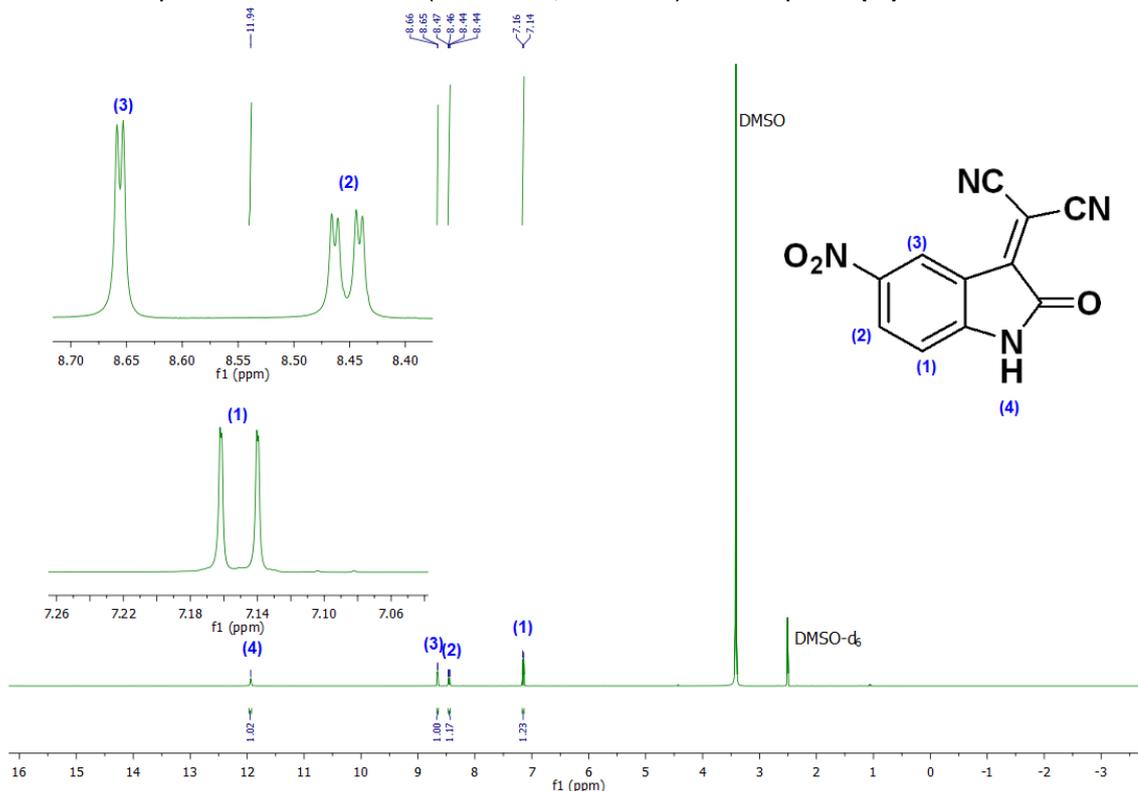


Fonte: autor.

Na RMN de ^{13}C (Espectro 9), evidencia-se a presença dos 8 carbonos não hidrogenados, apresentados como sinais positivos no espectro: δ 83,92, 111,39, 112,96, 119,27, 142,85, 149,75, 151,62 e 164,48 ppm; sendo o δ 164,48 ppm o mais desprotegido, por estar diretamente ligado ao grupo nitro (NO_2). Também, podemos perceber os δ 111,39 e δ 112,96 ppm, referentes aos carbonos das nitrilas; este duplo sinal, de mesma configuração funcional, corrobora com o estabelecimento do aduto de Knoevenagel, sendo atribuída à rigidez conformacional estabelecida pela dupla ligação da olefina. Os sinais negativos são todos atribuídos a carbonos metínicos. Ao total, a molécula apresenta 3 destes carbonos: δ 112,35, 121,16 e 133,11 ppm.

Na RMN de ^1H , podemos visualizar dois duplos dubletos (dd) e um duplo singleto (ds), referentes aos 3 hidrogênios do anel aromático da isatina. O dd (2) e o ds (3) apresentam maior deslocamento devido a sua proximidade com o grupo substituinte NO_2 . Além disso, percebe-se um singleto no δ 11,94 ppm, com integral 1, atribuído ao hidrogênio do nitrogênio da isatina.

Espectro 10 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- D_6 , 400 MHz) do Composto (**1f**).



Fonte: autor.

Compilando todas estas informações, subsidiados pela coerência de configuração com os dados disponíveis na literatura para esta mesma molécula²¹⁵; podemos afirmar, novamente, que nosso sistema otimiza até a condensação de Knoevenagel, parando no produto (**1f**), não progredindo à finalização da reação multicomponente.

Na mesma linha do nosso sistema, ecologicamente amigável, encontramos alguns sistemas e catalisadores propostos na literatura que obtiveram êxito nestas sínteses²¹⁶. Entre eles, podemos destacar um nanocompósito de óxido de grafeno magnético revestido com poliestireno (PS@GO- Fe_3O_4), que em água, à 80°C, sintetizou o produto, etil-2'-amino-3'-ciano-6'-metil-2-oxospiro[indolina-3,4'-[4'H]piran]-5'carboxilato, em 3 horas com 80% de rendimento²¹⁷. Outra abordagem sintética, simples e eficiente, foi desenvolvida para a preparação de derivados espiro [oxindol-3,4'-(4'H-pirano)] fotocatalisados por Na_2 eosina Y, sob emissão de luz visível, verde, em

²¹⁵ CHAKRABARTY, M.; MUKHERJEE, R.; ARIMA, S.; HARIGAYA, Y. *Heterocycles*, v. 78, n. 1, p.139-149, 2009.

²¹⁶ (a) DEVI, T.J.; SINGH, T.P.; SINGH, O.M. *Journal of Chemical Sciences*, v. 132, n. 1, p. 28, 2020. (b) MAKAREM, S.; MIRZA, B.; MOHAMMAD DARVISH, Z.; AMIRI NOTASH, N.; ASHRAFI, S. *Analytical and Bioanalytical Chemistry Research*, v. 6, n. 1, p. 231-240, 2019.

²¹⁷ HOJATI, S.F.; AMIRI, A.; MAHAMED, M. *Research on Chemical Intermediates*, v. 46, n. 2, p. 1091-1107, 2020.

uma mistura binária de solvente composto por lactato de etila:água (3:2) à temperatura ambiente²¹⁸. As nanopartículas também se demonstraram eficazes, como a nanopartícula de ouro funcionalizada com sílica-quitosana mesoporosa (Au NPs / sílica-quitosana), desenvolvida por Azimi e colaboradores (2020)²¹⁹, um nanocatalisador heterogêneo e reutilizável. Com ele, foram sintetizados derivados de 4H-piranos, em água, apresentando bons rendimentos, 88-98%.

²¹⁸ CHEN, M.N.; DI, J.Q.; LI, J.M.; MO, L.P.; ZHANG, Z.H. *Tetrahedron*, p. 131059, 2020.

²¹⁹ AZIMI, R.; LASEMI, Z.; HASHKAVAYI, A.B. *Letters in Organic Chemistry*, v. 17, n. 4, p. 268-280, 2020.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Aplicado o sistema binário etanol:água (3:7) na síntese de adutos de Knoevenagel utilizando isatinas, percebeu-se a eficácia da metodologia, corroborada pelos bons tempos (1,5 minutos a 7,5 horas) e rendimentos (79 a 96%). Foram sintetizados nove compostos provenientes da condensação de Knoevenagel entre isatinas substituídas e malononitrila (**1a e 1d-k**), além de sete adutos derivados de cianoésteres (**1b-c e 1l-p**). Entre os CMAs utilizados, a malononitrila foi a que apresentou melhores resultados, com curtos tempos de reação e altos rendimentos. No tocante a influência dos substituintes da isatina, percebeu-se, tanto empírica quanto computacionalmente [DFT B3LYP/6-31++G(d,p)], que os grupos substituintes influenciam na velocidade da reação apenas quando integrados ao anel aromático da isatina, sendo os N-substituintes não-interferentes na dinâmica da reação. Todos os adutos (**1a-p**) foram submetidos ao *Swiss ADME* a fim de oferecer seus dados *in silico* de biodisponibilidade, todos eles apresentaram passividade de absorção pelo trato gastrointestinal, além de não serem substratos da P-Gp. Porém, dentre eles apenas os adutos (**1h**), (**1i**), (**1j**) e (**1k**) exibiram potencial permeação passiva através da barreira hematoencefálica – BBB.

No tocante à reação sequencial, como testes iniciais foram feitos testes utilizando salicilaldeído e diferentes CMAs, cianoésteres de metila e etila, além de ácido de Meldrum. Utilizando qualquer um dos cianoésteres, obteve-se a mesma cumarina (**2a**), porém a reação a partir do cianoacetato de metila foi mais rápida (80 min) e apresentou melhor rendimento (99%). Na síntese desses compostos utilizando o sistema binário etanol:água (3:7), evidencia-se que a etapa de eliminação, posterior a ciclização, é influente na velocidade da reação; essa maior espontaneidade, utilizando cianoacetato de metila, é atribuída devido ao equilíbrio químico do sistema, que tolera melhor a expulsão do grupo abandonador (metanol) no meio reacional; algo que não acontece com tanta facilidade se tratando do cianoacetato de etila, o qual tem como grupo abandonador o etanol, componente já presente no meio reacional, constituinte da mistura binária etanol:água (3:7). Visto a eficácia neste tipo de síntese, abrangeu-se os testes a uma série de cumarinas derivadas de salicilaldeídos substituídos com ácido de Meldrum (**2c-f**) e/ou cianoacetato de metila (**2h-j**). Ao todo foram 9 cumarinas sintetizadas (**2a-f**; **2h-j**), em tempos satisfatórios (70 minutos a 3 horas e meia), apresentando bons rendimentos isolados, variando de 72 a 99%. Vale ressaltar que

todos estes produtos precipitam no meio reacional espontaneamente, sendo facilmente isolado por uma simples filtração, sem necessidade de recristalização. As cumarinas sintetizadas (**2a-f**; **2h-j**) foram submetidas ao *Swiss ADME* a fim de oferecer seus dados *in silico* de biodisponibilidade; todas se mostraram passivas de absorção pelo trato gastrointestinal, além de não serem substratos da P-Gp. Entre elas, apenas as cumarinas (**2a**), (**2b**), (**2d**) e (**2h**) exibiram potencial permeação passiva através da barreira hematoencefálica – BBB.

Visando diminuir a demanda energética do nosso sistema, foram feitos testes com cloretos a fim de catalisar a condensação de Knoevenagel entre os aldeídos aromáticos e a malononitrila. Entre todos os cloretos testados, o melhor em desempenho e rendimentos foi o NaCl. Em testes de quantidade de catalisador, foi averiguado que a melhor quantidade de catalisador seria de 0,050 mmol para cada 0,1 mmol de reagentes. Estipulado isso, foram realizadas reações à temperatura ambiente, com diferentes aldeídos, as quais duraram de 2 minutos a 75 minutos, até o consumo total da matéria-prima. Em geral, levando em consideração que as reações são realizadas à temperatura ambiente, os tempos de reação são atrativos. Todos os treze produtos formados (**3a-m**) precipitaram espontaneamente no meio reacional e foram facilmente isolados por simples filtração a baixa pressão, obtendo bons rendimentos variando de 83% a 97%. O uso da mistura etanol: água (3: 7 v / v) associada ao NaCl foi mais eficaz entre todos os testes realizados. Acima de tudo, esta nova metodologia é um protocolo de síntese ecologicamente correto devido à baixa toxicidade dos solventes e catalisador utilizados; operação à temperatura ambiente e facilidade de isolamento dos produtos à medida que precipitam no meio reacional.

Quando estendido os testes com a mistura binária etanol:água (3:7) para reações multicomponentes, os resultados não foram satisfatórios. Nos testes para a reação de Biginelli, presumia-se que a reação se procederia por intermédio do íon imínio, porém a mesma não aconteceu, nem com variação de proporções da mistura binária, nem variação estequiométricas dos CMAs, nem com adição de NaCl, potencial catalisador, visto na sessão anterior. Seguindo para reações multicomponentes na síntese de 4H-piranos, todas as variações de proporção de solventes, estequiometrias e adição de catalisador, NaCl, foram testados, porém, em todos os ensaios a reação estagnava no aduto de Knoevenagel intermediário (**1f**). De mesma forma, fez-se testes com isatina, como composto carbonílico, devido a esta ter apresentado melhores tempos quando testada isoladamente na síntese dos seus adutos, anteriormente. Mesmo a isatina sendo

mais reativa em nosso sistema, a mesma apresentou comportamento análogo ao benzaldeído, formando apenas o seu respectivo aduto **(3c)**, não dando continuidade ao desenvolver da reação multicomponente, frustrando nosso objetivo de sintetizar 4H-piranos. Em relação às reações multicomponentes podemos concluir que apenas o sistema de solvente ou a catálise com um ácido de Lewis com baixo número de coordenação como é o íon Na^+ não é suficiente para promover as reações em cascata. Nosso sistema segue em testes constantes, para que futuramente possamos desenvolver esta reação à temperatura ambiente, de forma mais limpa e sustentável.

6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Seguem todos os reagentes e solventes utilizados na parte experimental, desde o estabelecimento das reações; realização das reações; processos de isolamento dos produtos; até a caracterização final.

Tabela 24 - Solventes utilizados na parte experimental.

Solventes			
Solvente	Procedência	Solvente	Procedência
Tolueno 99,5%	QHEMIS	Água deionizada (H ₂ O)	LCCQS
Tetrahidrofurano (THF) 99%	Sigma-Aldrich	Etilenoglicol (Etgol) 99%	J. T. Baker
Etanol 95%	QHEMIS	Etanol Absoluto, 200 proof 99,5%	Tedia

Tabela 25 - Compostos com metileno ativo utilizados na parte experimental.

Compostos com Metileno Ativo			
Reagente/	Procedência	Reagente	Procedência
Malononitrila ≥99%	Sigma-Aldrich	Acetoacetato de Etila 98%	Merck
Cianoacetato de Etila >98%	Sigma-Aldrich	Dimetil Malonato >99%	Merck
Cianoacetato de Metila 99%	Sigma-Aldrich	Ácido de Meldrum (Sintetizado)	LaSOB
1,3-Indandiona (Sintetizada)	LaSOB	Benzoilacetato de Etila 90%	Sigma-Aldrich
4,4,4-Trifluoroacetato de Etila 99%	Sigma-Aldrich		

Tabela 26 - Compostos Carbonílicos utilizados na parte experimental.

Compostos Carbonílicos: aldeídos e Cetonas	
Reagente	Procedência
Benzaldeído ≥98%	Sigma-Aldrich
4-clorobenzaldeído 97%	Sigma-Aldrich
4-nitrobenzaldeído 99%	Acros Organics
4-metoxibenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich
4-(dimetilamino)benzaldeído 99%	Sigma-Aldrich
2,4-dimetoxibenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich
3-nitrobenzaldeído 99%	Merck

3-metoxibenzaldeído 97%	Sigma-Aldrich
2-nitrobenzaldeído 99%	Merck
2-metoxibenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich
Furfural 99%	Sigma-Aldrich
3-piridinacarboxialdeído 98%	Sigma-Aldrich
1-naftaldeído 95%	Sigma-Aldrich
Salicilaldeído	Sigma-Aldrich
3-nitro-salicilaldeído (Sintetizado)	Sigma-Aldrich
5-nitro-salicilaldeído (Sintetizado)	Sigma-Aldrich
5-bromo-salicilaldeído (Sintetizado)	Sigma-Aldrich
4-hidroxi-salicilaldeído (Sintetizado)	Sigma-Aldrich
Isatina	Sigma-Aldrich
5-cloro-isatina (Sintetizado)	LASOM
5-bromo-isatina (Sintetizado)	LASOM
5-nitro-isatina (Sintetizado)	LASOM
5-nitro-isatina N-alilada (Sintetizado)	LASOM
isatina N-alilada (Sintetizado)	LASOM
5-bromo-isatina N-metilada (Sintetizado)	LASOM
isatina N-benzilada (Sintetizado)	LASOM
5,7-dicloro-isatina N-benzilada (Sintetizado)	LASOM

Tabela 27 - Sais inorgânicos utilizados na parte experimental.

Sais Inorgânicos			
Reagente	Procedência	Reagente	Procedência
Sulfato de Sódio Anidro 99%	Vetec	Cloreto de Sódio 99%	QHEMIS

Tabela 28 - Reagentes/Solventes utilizados nas análises instrumentais.

Análises Instrumentais			
Reagente/Solvente	Procedência	Reagente/Solvente	Procedência
Clorofórmio deuterado (CDCl ₃) estabilizado com prata, 99,8%	Cambridge Isotope Laboratories	Ar sintético pressurizado O ₂ 20%, N ₂ 80%, +/-0,5%	White Martins
Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d ₆) 99,9% + 0,05% v/v TMS	Cambridge Isotope Laboratories	Hidrogênio (H ₂) 99,999%	Linde Gás
Acetato de Etila Anidro 99,8%	Tedia	Nitrogênio (N ₂) Gás comprimido, N.E.	White Martins

6.1. Medidas instrumentais

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono-13 foram registrados em um espectrômetro VARIAN® Mercury Spectra AC 20 (400 MHz para RMN-¹H e 50 MHz para RMN-¹³C), pertencente à Unidade de Central Analítica, UNICAL, do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da UFPB, IPeFarM-UFPB. Os dados obtidos nas análises foram tratados no software MestReNova®, versão 6.1.0-6224.

As análises de espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio por transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas por um espectrofotômetro Shimadzu modelo IR Prestige-21, com as seguintes condições de análise: Região 4000 - 400 cm⁻¹; Resolução: 4 cm⁻¹; Número de acumulações: 20; Modo: transmitância; tendo como preparo da amostra dispersa em KBr na proporção 1:100 mg para confecção de pastilhas de 1,2 cm de diâmetro. O espectrofotômetro pertence ao Laboratório de Combustível e Materiais (LACOM) da UFPB.

6.2. Metodologia Computacional

Os resultados teóricos foram obtidos por intermédio de cálculos quânticos da Teoria da Densidade Funcional (DFT) com base B3LYP/6-31++G(d,p). Estes cálculos computacionais foram programados/visualizados no *software GaussView 5.0.8* e desenvolvidos/resolvidos pelo *Software Gaussian 09 Revision*; ambos cedidos pelo Laboratório de Química Quântica Computacional (LQQC) da UFPB. Os softwares foram

instalados e rodados num notebook Dell Inspiron 14 Série 7000 com a seguinte configuração:

- ✓ Sistema Operacional Microsoft Windows 10 Pro;
- ✓ 8ª geração do Processador Intel® Core™ i7-8550U (2.70 GHz, cache de 8 MB);
- ✓ Memória de 16GB, DDR4, 2400MHz;
- ✓ Unidade de estado sólido de 128GB + disco rígido de 1TB (5400 RPM);
- ✓ Placa de vídeo NVIDIA® GeForce® MX150 com GDDR5 de 4GB.

Primeiramente, desenhou-se as estruturas desejadas no *software GaussView 5.0.8* e, posteriormente, definiu-se a base DFT a ser utilizada, B3LYP/6-31++G(d,p), programando-a. Na geração do *Input* foi programado a realização da otimização da estrutura seguida do cálculo das suas frequências. O tempo de cálculo variou de minutos a dias, dependendo da complexidade da estrutura molecular alvo. Realizou-se estes cálculos para alguns compostos carbonílicos e compostos com metileno ativo

Finalizados os cálculos, abriu-se o *output* do mesmo para verificação de total conversão das energias. Não havendo total conversão, a molécula era reotimizada e submetida a novos cálculos de frequência de mesma base. Quando totalmente otimizada e com todas energias convertidas, deu-se início a obtenção dos dados desejados, tais como: energia dos orbitais moleculares; valores das cargas de Mulliken; distribuição da densidade eletrônica; momento dipolo; valores de entalpia, entropia e energia livre de Gibbs de formação, dentre outros.

Os dados extraídos dos *outputs* foram organizados em uma planilha com finalidade de facilitar o acesso à informação e sua consulta.

6.3. Procedimento para a obtenção da mistura binária etanol:água (3:7)

Em uma proveta de 10 mL, adicionou-se 7 mL de água destilada. Posteriormente, transferiu-se para um frasco de vidro, recipiente de armazenamento da futura mistura. Em seguida, mediu-se 3 mL de etanol, que foi misturado ao volume de água para estabelecimento da mistura etanol:água (3:7) (v:v). A mistura foi homogeneizada manualmente por 1 minuto. Por ser uma homogeneização exotérmica, a mistura se caracteriza como pronta para uso quando estabilizada a temperatura a ambiente. O frasco com a mistura binária foi estocado hermeticamente fechado e sob refrigeração.

6.4. Procedimento geral para as reações multicomponentes

6.4.1. Reação de Biginelli

Em um tubo de ensaio foi colocado o solvente (0,5 mL) e a barra magnética de baquelite. Em seguida, foi adicionado o p-nitrobenzaldeído (0,1 mmol) seguido do acetoacetato de etila (0,1 mmol) e da ureia (0,1 mmol), de forma equimolar. O tubo de ensaio foi vedado com septo de borracha e levado ao banho de óleo, sob aquecimento (75-80°C). As reações foram acompanhadas por Cromatografia de Camada Delgada (CCD) até que o composto carbonílico fosse consumido totalmente, ou ultrapassasse 48 horas sem reagir.

6.4.2. Síntese de 4H-piranos

Em um tubo de ensaio foi colocado o solvente (0,5 mL) e a barra magnética de baquelite. Em seguida, foi adicionado o composto carbonílico (0,1 mmol) seguido da malononitrila (0,1 mmol) e do acetoacetato de etila (0,1 mmol), de forma equimolar. O tubo de ensaio foi vedado com septo de borracha e levado ao banho de óleo, sob aquecimento (75-80°C). As reações foram acompanhadas por Cromatografia de Camada Delgada (CCD) até que o composto carbonílico fosse consumido totalmente, ou ultrapassasse 48 horas sem reagir.

6.5. Procedimento geral para síntese dos produtos de Knoevenagel

Em um tubo de ensaio foi colocado o solvente (0,5 mL) e a barra magnética de baquelite. Em seguida, foi adicionado o composto carbonílico (0,1 mmol) seguido do composto com metileno ativo (0,1 mmol), de forma equimolar. O tubo de ensaio foi vedado com septo de borracha e levado ao agitador magnético – quando a reação se procedia à temperatura ambiente – ou ao banho de óleo – quando se fez necessário submeter o sistema a aquecimento (75-80°C). As reações foram acompanhadas por Cromatografia de Camada Delgada (CCD) até que o composto carbonílico fosse consumido totalmente, sendo evidenciado pela extinção de sua mancha na placa cromatográfica. Tendo esta primeira evidência, era retirada uma alíquota que era submetida à Cromatografia gasosa a fim de corroborar a total conversão dos reagentes em produtos. Finalizada a reação, seguia-se para o tratamento e isolamento do produto final.

6.6. Procedimento geral para as reações em cascata: Cumarinas

Em um tubo de ensaio foi colocado o solvente (0,5 mL) e a barra magnética de baquelite. Em seguida, foi adicionado o composto carbonílico (0,1mmol) seguido do composto com metileno ativo (0,1mmol), de forma equimolar. O tubo de ensaio foi vedado com septo de borracha e levado ao banho de sob aquecimento (75-80°C). As reações foram acompanhadas por Cromatografia de Camada Delgada (CCD) até que o composto carbonílico fosse consumido totalmente, sendo evidenciado pela extinção de sua mancha na placa cromatográfica. Tendo esta primeira evidência, era retirada uma alíquota que era submetida à Cromatografia gasosa a fim de corroborar a total conversão dos reagentes em produtos. Finalizada a reação, seguia-se para o tratamento e isolamento do produto final, que pôde ser obtido pelos métodos a seguir:

6.6.1. Procedimento de Precipitação

Manteve-se o sistema reacional aberto e sob aquecimento, na temperatura de refluxo do etanol (85-90°C), por 2 minutos com o objetivo de evaporar a maior quantidade possível de etanol da mistura binária (etanol:água) do meio. Com o sistema ainda quente foi adicionado 4 mL de destilada gelada. A variação brusca de temperatura e a diminuição do coeficiente de solubilidade, devido baixa temperatura, proporcionam a formação e precipitação dos cristais. Posteriormente, fez-se uma filtração do produto sob pressão reduzida. Quando apresentava impurezas, visando a purificação, era-se realizado recristalização com acetato de etila ou etanol. O produto sólido foi seco sob bomba de alto vácuo; logo após, foi pesado e calculado seu rendimento isolado.

6.6.2. Procedimento de Extração Líquido-Líquido

Quando o produto precipitava parcialmente, ou era solúvel no solvente, fez-se necessário a utilização da extração líquido-líquido.

Em caso de precipitação parcial ou solubilidade do produto, o meio reacional foi aquecido à temperatura de refluxo do etanol (85-90°C), para que a concentração do mesmo, na mistura binária (etanol:água), fosse reduzida ao máximo por sua volatilização. Posteriormente, cessava-se o aquecimento e se esperava o resfriamento do meio reacional até a temperatura ambiente. Sob CNTP foi realizada a extração. A priori, adicionou-se 5 mL de água destilada ao sistema. Logo após, transferiu-se a

mistura reacional para um funil de separação. Dentro deste, realizou-se a extração com acetato de etila como fase orgânica, que estabelecia um sistema bifásico com a fase aquosa, trazendo consigo as moléculas orgânicas do meio. Repetiu-se esse processo até que todos os compostos fossem extraídos da fase aquosa. Lavou-se com solução saturada de NaCl. Transferiu-se a fase orgânica para um béquer e se adicionou sulfato de sódio anidro para a sua secagem, precipitando consigo todo resíduo de água. Esta fase orgânica seca foi filtrada e transferida para um balão de fundo redondo, o qual foi acoplado a um rotaevaporador para a retirada de todo acetato de etila e posterior isolamento do produto.

6.7. Cromatografia em camada delgada

As reações foram acompanhadas por Cromatografia de Camada Delgada (CCD). Como fase estacionária, para todas as reações, foram utilizadas placas de base metálica com uma camada delgada de sílica gel. O que diferenciava de uma reação para outra era a fase móvel e técnicas de revelação.

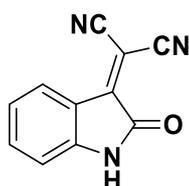
Para os adutos de Knoevenagel oriundos de benzaldeídos, e para as cumarinas, utilizou-se o eluente 7:3 (hexano:acetato de etila). Como técnicas de revelação foi incidido luz ultravioleta sobre as placas com reações com compostos aromáticos como reagentes, permitindo os perceber como uma mancha de coloração rosa; as reações eram acompanhadas observando o surgimento da mancha do produto e a extinção da mancha do reagente.

Em contrapartida, para os derivados de isatina, além da possibilidade revelação por incidência de luz ultravioleta, devido a aromaticidade da isatina, também se procedeu alguns acompanhamentos de CCD apenas pela coloração e R_f . A isatina é de cor amarelada e seus produtos derivados também apresentavam cores intensas e distintas do reagente de origem, tornando possível seu acompanhamento, às vezes, apenas por percepção visual apenas.

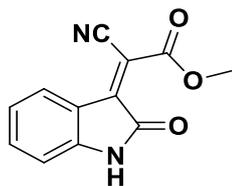
Tanto os reagentes e produtos, nos seus respectivos eluentes, apresentam índices de retenção (R_f) distintos e bem definidos. Visando o acompanhamento das reações eram colhidas e analisadas alíquotas a cada período de 2 minutos até completar 10 minutos. Ainda não sendo completada a reação, da mesma eram tiradas alíquotas de 5 em 5 minutos até 2 horas de reação. Se a reação ainda estive em andamento, as

alíquotas eram espaçadas de 30 em 30 minutos até as 12 horas completas. Reações que até as 12 horas corridas não apresentavam muita conversão em produtos passavam a ser acompanhadas de 12 em 12 horas até as 48 horas completas. Todas as reações foram acompanhadas até a conversão total dos reagentes em produtos; ou até a estagnação de taxa de consumo dos reagentes; ou até passarem 48 horas sem reagir.

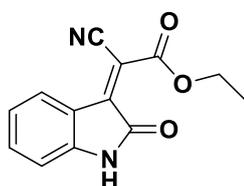
6.8. Dados obtidos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos respectivos produtos sintetizados



(1a). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.93 (d, 1H), δ 7.13 (t, 1H), δ 7.57 (t, 1H), δ 7.87 (d, 1H), δ 11.19 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 80.56, δ 111.60, δ 113.01, δ 118.59, δ 122,88, δ 125.83, δ 137.80, δ 146.44, δ 150.56, δ 163.69. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²²⁰)



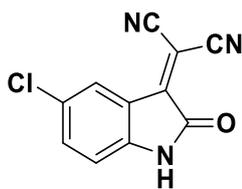
(1b). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.94 (s, 1H), δ 6.86 (d, 1H), δ 7.02 (dt, 1H), δ 7.45 (dt, 1H), δ 8.11 (d, 1H), δ 11.07 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 53.84, δ 104.15, δ 110.81, δ 114.16, δ 118.68, δ 122.14, δ 129.37, δ 136.09, δ 145.53, δ 145.86, δ 161.80, δ 165.14. (Não há dados comparativos na literatura, até o momento de escrita deste trabalho)



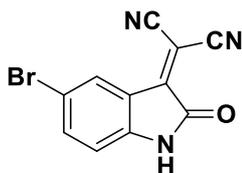
(1c). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.33 (dt, 3H), δ 4.41 (dq, 2H), δ 6.86 (d, 1H), δ 7.00 (t, 1H), δ 7.46 (t, 1H), δ 8.08 (d, 1H), δ 11.06 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 13.73, δ 63.10, δ 104.44, δ 110.82, δ 114.11, δ 118.66, δ 122.12, δ 129.19, δ 135.98, δ 145.26, δ 145.79, δ 161.30, δ 165.13. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²²¹)

²²⁰ MORALES-RÍOS, M.S.; GARCÍA-VELGARA, M.; CERVANTES-CUEVAS, H.; ALVAREZ-CISNEROS, C.; JOSEPH-NATHAN, P. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 38, n. 3, p. 172-176, 2000.

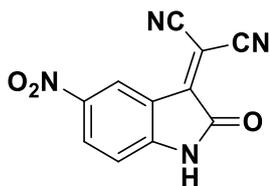
²²¹ SAAD, H.A.; MOUSTAFA, A.H. *Journal of Chemical Research*, v. 2006, n. 5, p. 318, 2006.



(1d). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.97 (dd, 1H), δ 7.63 (dd, 1H), δ 7.77 (ds, 1H), δ 11.36 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 82.77, δ 111.62, δ 113.17, δ 113.75, δ 120.43, δ 125.21, δ 126.96, δ 137.39, δ 145.64, δ 150.08, δ 163.93. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²²²)



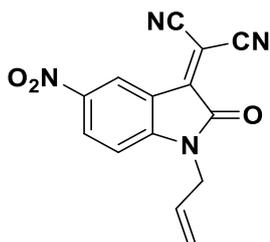
(1e). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.90 (d, 1H), δ 7.73 (d, 1H), δ 7.87 (s, 1H), δ 11.37 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 82.67, δ 111.58, δ 113.14, δ 114.12, δ 114.44, δ 120.86, δ 128.04, δ 140.14, δ 145.95, δ 149.86, δ 163.77. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²¹⁹)



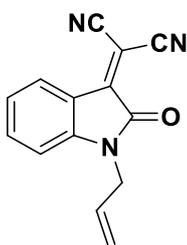
(1f). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.15 (dd, 1H), δ 8.45 (dd, 1H), δ 8.66 (ds, 1H), δ 11.94 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 83.92, δ 111.39, δ 112.35, δ 112.96, δ 119.27, δ 121.16, δ 133.11, δ 142.85, δ 149.75, δ 151.62, δ 164.48. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²²³)

²²² DEMCHUK, D.V.; ELINSON, M.N.; NIKISHIN, G.I. Mendeleev Communications, v. 4, n. 21, p. 224-225, 2011.

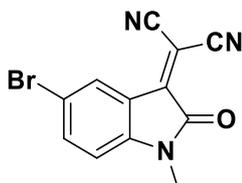
²²³ CHAKRABARTY, M.; MUKHERJEE, R.; ARIMA, S.; HARIGAYA, Y. Heterocycles, v. 78, n. 1, p.139-149, 2009.



(1g). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.43 (d, 2H), δ 5.25 (dd, 2H), δ 5.85 (m, 1H), δ 7.31 (d, 1H), δ 8.60 (d, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 42.54, δ 90.84, δ 111.89, δ 117.58, δ 118.23, δ 118.35, δ 118.56, δ 119.56, δ 131.19, δ 133.26, δ 143.46, δ 155.20, δ 159.06, δ 181.48. (Não há dados comparativos na literatura, até o momento de escrita deste trabalho)

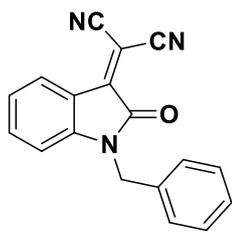


(1h). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.32 (d, 2H), δ 5.20 (dd, 1H), δ 5.27 (dd, 1H), δ 5.82 (m, 1H), δ 7.07 (d, 1H), δ 7.18 (t, 1H), δ 7.62 (t, 1H), δ 7.93 (d, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 42.28, δ 81.87, δ 111.44, δ 111.91, δ 113.41, δ 118.04, δ 118.60, δ 123.95, δ 126.10, δ 131.41, δ 138.04, δ 146.71, δ 150.07, δ 162.68. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²²⁴)

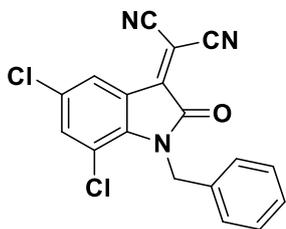


(1i). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.14 (s, 3H), δ 7.14 (d, 1H), δ 7.85 (dd, 1H), δ 7.92 (ds, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 26.89, δ 83.30, δ 113.06, δ 113.10, δ 114.94, δ 120.28, δ 127.74, δ 139.96, δ 146.73, δ 147.64, δ 149.11, δ 162.54. (Não há dados comparativos na literatura, até o momento de escrita deste trabalho)

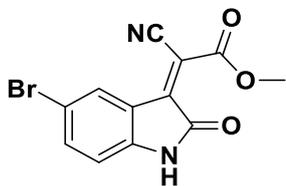
²²⁴ DENG, H.P.; WEI, Y.; SHI, M. Organic letters, v. 13, n. 13, p. 3348-3351, 2011.



(1j). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.94 (s, 2H), δ 7.05 (d, 1H), δ 7.19 (dt, 1H), δ 7.34 (m, 5H), δ 7.99 (t, 1H), δ 7.96 (d, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 43.48, δ 82.13, δ 111.43, δ 111.97, δ 113.42, δ 118.70, δ 124.07, δ 126.18, δ 127.87, δ 128.87, δ 128.21, δ 129.19, δ 135.67, δ 138.00, δ 146.56, δ 150.03, δ 163.11. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²²⁵)

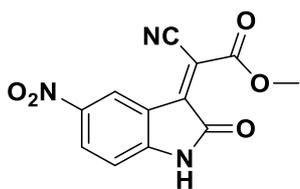


(1k). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.24 (s, 2H), δ 7.31 (m, 6H), δ 7.85 (ds, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 45.23, δ 126.53, δ 127.80, δ 129.08, δ 136.89. (Não há dados comparativos na literatura, até o momento de escrita deste trabalho)

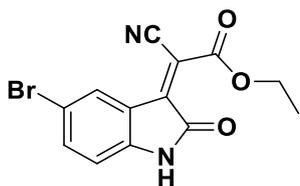


(1l). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.94 (s, 3H), δ 6.83 (d, 1H), δ 7.63 (d, 1H), δ 8.39 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 54.47, δ 106.33, δ 113.15, δ 113.94, δ 114.47, δ 121.06, δ 132.42, δ 138.58, δ 145.45, δ 145.53, δ 162.12, δ 165.32. (Não há dados comparativos na literatura, até o momento de escrita deste trabalho)

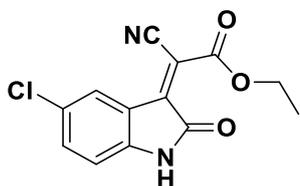
²²⁵ REDKIN, R.G.; SHEMCHUK, L.A.; CHERNYKH, V.P.; SHISHKIN, O.V.; SHISHKINA, S.V. Tetrahedron, v. 63, n. 46, p. 11444-11450, 2007.



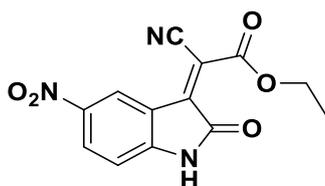
(1m). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.99 (s, 3H), δ 7.05 (d, 1H), δ 8.35 (dd, 1H), δ 9.18 (ds, 1H), δ 11.76 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 54.60, δ 107.56, δ 111.50, δ 114.19, δ 119.34, δ 125.8, δ 131.82, δ 142.57, δ 144.96, δ 151.55, δ 161.97, δ 165.94. (Não há dados comparativos na literatura, até o momento de escrita deste trabalho)



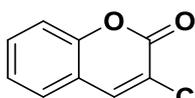
(1n). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.35 (t, 3H), δ 4.40 (q, 2H), δ 6.84 (d, 1H), δ 7.63 (d, 1H), δ 8.35 (d, 1H), δ 11.22 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 14.21, δ 63.77, δ 106.61, δ 113.16, δ 113.90, δ 114.42, δ 121.06, δ 132.25, δ 138.48, δ 145.12, δ 145.46, δ 161.63, δ 165.33. (Não há dados comparativos na literatura, até o momento de escrita deste trabalho)



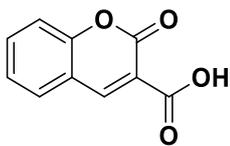
(1o). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.35 (t, 3H), δ 4.42 (q, 2H), δ 6.88 (d, 1H), δ 7.51 (dd, 1H), δ 8.21 (ds, 1H), δ 11.22 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 14.20, δ 63.76, δ 106.63, δ 112.72, δ 114.41, δ 120.56, δ 126.30, δ 129.44, δ 135.73, δ 145.12, δ 145.26, δ 161.61, δ 165.43. (Não há dados comparativos na literatura, até o momento de escrita deste trabalho)



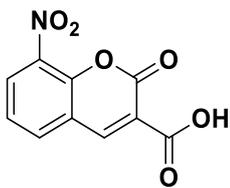
(1p). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.37 (t, 3H), δ 4.44 (q, 2H), δ 7.04 (d, 1H), δ 8.35 (dd, 1H), δ 9.13 (ds, 1H), δ 11.80 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 14.18, δ 64.00, δ 107.80, δ 111.49, δ 114.20, δ 119.32, δ 125.75, δ 131.78, δ 142.48, δ 144.67, δ 151.51, δ 161.48, δ 165.97. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²²⁶)



(2a). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.41 (dt, 1H), δ 7.44 (dd, 1H), δ 7.75 (tt, 1H), δ 7.92 (dd, 1H), δ 8.72 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 116.62, δ 117.84, δ 118.25, δ 125.35, δ 130.79, δ 135.07, δ 149.50, δ 155.02, δ 156.45, δ 163.59. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²²⁷)



(2b). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.38 (m, 2H), δ 7.70 (dt, 1H), δ 7.87 (dd, 1H), δ 8.70 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 116.54, δ 118.39, δ 118.78, δ 125.24, δ 130.59, δ 134.69, δ 148.74, δ 154.87, δ 157.15, δ 164.38. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²²⁸)

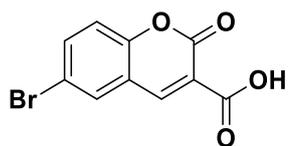


(2c). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.57 (t, 1H), δ 8.23 (dd, 1H), δ 8.35 (dd, 1H), δ 8.82 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): C: δ 120.00, δ 120.53, δ 124.77, δ 129.58, δ 136.04, δ 147.23, δ 148.04, δ 155.07, δ 163.89. (Não há dados comparativos na literatura, até o momento de escrita deste trabalho)

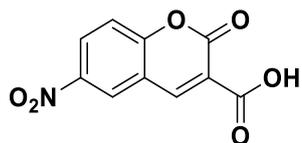
²²⁶ CHAKRABARTY, M.; MUKHERJEE, R.; ARIMA, S.; HARIGAYA, Y. *Heterocycles*, v. 78, n. 1, p. 139-149, 2009.

²²⁷ YUAN, H.; WANG, M.; LIU, Y.; WANG, L.; LIU, J.; LIU, Q. *Chemistry—A European Journal*, v. 16, n. 45, p. 13450-13457, 2010.

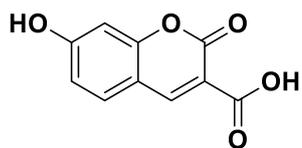
²²⁸ FRINGUELLI, F.; PIERMATTI, O.; PIZZO, F. *Synthesis*, v. 2003, n. 15, p. 2331-2334, 2003.



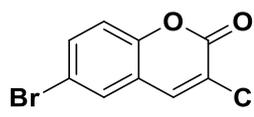
(2d). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.41 (d, 1H), δ 7.86 (dd, 1H), δ 8.15 (ds, 1H), δ 8.68 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 116.70, δ 118.89, δ 119.98, δ 120.31, δ 132.44, δ 136.86, δ 147.39, δ 153.97, δ 156.56, δ 164.21. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²²⁹)



(2e). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.64 (d, 1H), δ 8.49 (dd, 1H), δ 8.87 (s, 1H), δ 8.89 (ds, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 118.17, δ 118.80, δ 120.77, δ 126.39, δ 128.81, δ 144.10, δ 147.60, δ 155.96, δ 158.48, δ 163.98. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²³⁰)



(2f). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.74 (ds, 1H), δ 6.85 (dd, 1H), δ 7.75 (d, 1H), δ 8.64 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 102.28, δ 111.10, δ 113.01, δ 114.50, δ 132.51, δ 149.84, δ 157.47, δ 158.05, δ 164.40, δ 164.69. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²³¹)



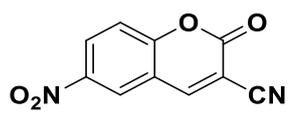
(2h). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.86 (dd, 1H), δ 8.21 (dd, 1H), δ 8.76 (s, 1H), δ 8.89 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 117.97, δ 118.88, δ 120.39, δ 124.86, δ 136.21, δ 147.32, δ 148.83, δ 151.41, δ 154.63, δ 162.99. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²³²)

²²⁹ TANG, J.; HUANG, X. *Journal of Chemical Research*, v. 2003, n. 6, p. 354-355, 2003.

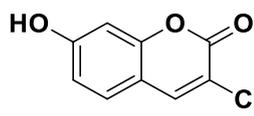
²³⁰ HEKMATSHOAR, R.; REZAEI, A.; BEHESHTIHA, S.S. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, v. 184, n. 9, p. 2491-2496, 2009.

²³¹ NEWTON, G.L.; MILLIGAN, J.R. *Radiation Physics and Chemistry*, v. 75, n. 4, p. 473-478, 2006.

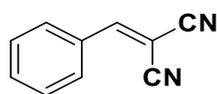
²³² COSTA, M.; AREIAS, F.; ABRUNHOSA, L.; VENÂNCIO, A.; PROENÇA, F. *The Journal of organic chemistry*, v. 73, n. 5, p. 1954-1962, 2008.



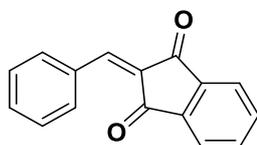
(2i). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.66 (d, 1H), δ 8.51 (dd, 1H), δ 8.92 (ds, 1H), δ 8.95 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 118.24, δ 118.65, δ 119.70, δ 126.56, δ 129.11, δ 144.15, δ 148.40, δ 155.51, δ 158.56, δ 163.10. (Não há dados comparativos na literatura, até o momento de escrita deste trabalho)



(2j). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.82 (m, 2H), δ 7.70 (dd, 1H), δ 8.77 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 102.26, δ 111.55, δ 114.38, δ 115.19, δ 115.76, δ 132.30, δ 153.71, δ 157.17, δ 161.44, δ 163.48. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²³³)



(3a). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, 2H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.57 (m, 3H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 82.56, δ 113.62, δ 112.47, δ 130.61, δ 130.77, δ 134.54, δ 159.97. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²³⁴)

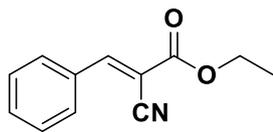


(4a). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (m, 3H), δ 7,81 (m, 2H), δ 7,89 (s,1H), δ 8,00 (m, 2H), δ 8,43 (m, 2H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 123,33 , δ 128,78 , δ 129,13 , δ 133,04 , δ 133,19 , δ 134,13 , δ 135,21 , δ 135,41 , δ 140,02 , δ 142,90 , δ 146,99 , δ 189,02 , δ 190,29. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²³⁵)

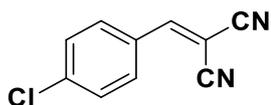
²³³ FRINGUELLI, F.; PIERMATTI, O.; PIZZO, F. *Synthesis*, v. 2003, n. 15, p. 2331-2334, 2003.

²³⁴ YAMASHITA, K.; TANAKA, T.; HAYASHI, M. *Tetrahedron*, v. 61, n. 33, p. 7981-7985, 2005.

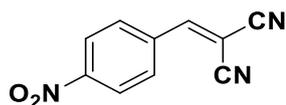
²³⁵ LI, Z.; LI, H.; GUO, X.; CAO, L.; YU, R.; LI, H.; PAN, S. *Organic letters*, v. 10, n. 5, p. 803-805, 2008.



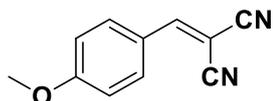
(5a). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,94 (s, 3H), δ 4,38 (q, 2H), δ 7,51 (m, 3H), δ 7,99 (dd, 2H), δ 8,25 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,17 , δ 62,77 , δ 102,95 , δ 115,49 , δ 129,28 , δ 131,07 , δ 131,44 , δ 133,32 , δ 155,10 , δ 162,50. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referzência ²³⁶)



(3b). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 2H), δ 7.74 (s, 1H), δ 7.52 (d, 2H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 83.31, δ 112.34, δ 113.44, δ 129.25, δ 130.07, δ 131.84, δ 141.16, δ 158.31. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referênci²³⁷)



(3c). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, 2H), δ 8.07 (d, 2H), δ 7.89 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 87.48, δ 111.60, δ 112.64, δ 131.32, δ 135.80, δ 150.33, δ 156.94. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referênci²³⁸)



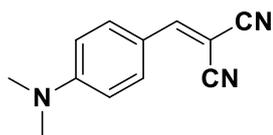
(3d). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, 2H), δ 7.66 (s, 1H), δ 7.02 (d, 2H), δ 3.92 (s, 3H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 55.79, δ 78.55, δ 113.34, δ 114.43, δ 115.12, δ 124.01, δ 133.46, δ 158.89, δ 164.80. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referênci²³⁹)

²³⁶ POSTOLE, G.; CHOWDHURY, B.; KARMAKAR, B.; PINKI, K.; BANERJI, J.; AUROUX, A. *Journal of Catalysis*, v. 269, n. 1, p. 110-121, 2010.

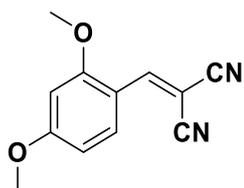
²³⁷ MOUSSAOUI, Y.; SALEM, R. *Comptes Rendus Chimie*, v. 10, n. 12, p. 1162-1169, 2007.

²³⁸ LI, Z.; LI, H.; GUO, X.; CAO, L.; YU, R.; LI, H.; PAN, S. *Organic letters*, v. 10, n. 5, p. 803-805, 2008.

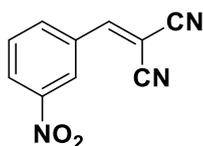
²³⁹ HOSSEINI-SARVARI, M.; SHARGHI, H.; ETEMAD, S. *Chinese Journal of Chemistry*, v. 25, n. 10, p. 1563-1567, 2007.



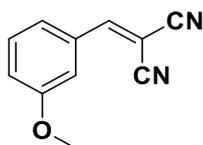
(3e). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 3.14 (s, 6H), δ 6.68 (d, 2H), δ 7.43 (s, 1H), δ 7.79 (d, 2H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 40.02, δ 71.72, δ 111.54, δ 114.87, δ 115.94, δ 119.21, δ 133.72, δ 154.20, δ 157.98. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²⁴⁰)



(3f). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (s, 3H), δ 3.91 (s, 3H), δ 6.45 (ds, 1H), δ 6.60 (dd, 1H), δ 8.17 (s, 1H), δ 8.26 (d, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 55.96, δ 76.64, δ 98.03, δ 106.72, δ 113.95, δ 115.14, δ 130.74, δ 152.94, δ 161.20, δ 166.87. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²⁴¹)



(3g). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), δ 8.48 (dd, 1H), δ 8.33 (d, 1H), δ 7.91 (s, 1H), δ 7.82 (t, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 86.75, δ 111.64, δ 112.66, δ 125.59, δ 128.25, δ 131.01, δ 131.98, δ 134.82, δ 148.61, δ 157.01. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²⁴²)



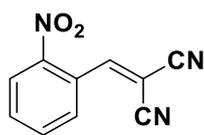
(3h). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (s, 3H), δ 7.17 (m, 1H), δ 7.43 (m, 2H), δ 7.49 (m, 1H), δ 7.75 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 55.53, δ 82.98, δ 112.59, δ 113.64, δ 114.07, δ 121.35, δ 123.90, δ 130.57, δ 132.04, δ 159.86, δ 160.14. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²⁴³)

²⁴⁰ SZŁAPA, A.; KULA, S.; BŁASZKIEWICZ, U.; GRUCELA, M.; SCHAB-BALCERZAK, E.; FILAPEK, M. *Dyes and Pigments*, v. 129, p. 80-89, 2016.

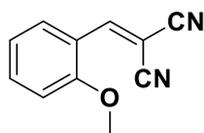
²⁴¹ KHARAS, G.B.; RUSSELL, S.M.; BAIRD, H.; CIPOLLA, G.; FARINA, P.; FLETCHER, V.; GOIZMAN, M.; WATSON, K. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, v. 45, n. 1, p. 1-4, 2007.

²⁴² FAN, X.; HU, X.; ZHANG, X.; WANG, J. *Australian journal of chemistry*, v. 57, n. 11, p. 1067-1071, 2004.

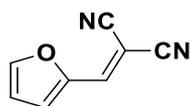
²⁴³ BEUKERS, M.W.; CHANG, L.C.; VON FRIJTAG DRABBE KÜNZEL, J.K.; MULDER-KRIEGER, T.; SPANJERSBERG, R.F.; BRUSSEE, J.; IJZERMAN, A.P. *Journal of medicinal chemistry*, v. 47, n. 15, p. 3707-3709, 2004.



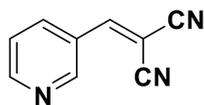
(3i). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), δ 8.35 (dd, 1H), 7.84 (m, 3H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 88.55, δ 110.94, δ 112.19, δ 125.85, δ 126.69, δ 130.45, δ 133.40, δ 134.93, δ 158.75. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²⁴⁴)



(3j). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H), δ 6.99 (d, 1H), δ 7.07 (t, 1H), δ 7.58 (t, 1H), δ 8.18 (d, 1H), δ 8.30 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 55.92, δ 81.43, δ 111.46, δ 112.95, δ 114.29, δ 120.18, δ 121.18, δ 128.85, δ 136.45, δ 154.43, δ 158.91. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²⁴⁵)



(3k). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), δ 7.50 (s, 1H), δ 7.34 (d, 1H), δ 6.70 (d, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 77.68, δ 112.56, δ 113.76, δ 114.42, δ 123.38, δ 143.04, δ 148.08, δ 149.51. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²⁴⁶)



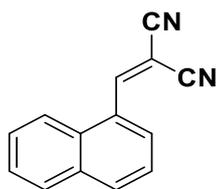
(3l). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (m, 1H), δ 7.84 (s, 1H), δ 8.45 (m, 1H), δ 8.80 (dd, 1H), δ 8.88 (ds, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 88.55, δ 113.57, δ 114.55, δ 122.04, δ 130.45, δ 132.42, δ 147.74, δ 151.53, δ 158.75. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²⁴⁷)

²⁴⁴ ZONOUZ, A.M.; MOGHANI, D. *Synthetic Communications*, v. 41, n. 14, p. 2152-2160, 2011.

²⁴⁵ SONG, Y.; JING, H.; LI, B.; BAI, D. *Chemistry—A European Journal*, v. 17, n. 31, p. 8731-8738, 2011.

²⁴⁶ KNIGHT, J.G.; STOKER, P.A.; TCHABANENKO, K.; HARWOOD, S.J.; LAWRIE, K.W. *Tetrahedron*, v. 64, n. 17, p. 3744-3750, 2008.

²⁴⁷ YING, A.; LIANG, H.; ZHENG, R.; GE, C.; JIANG, H.; WU, C. *Research on Chemical Intermediates*, v. 37, n. 6, p. 579-585, 2011.

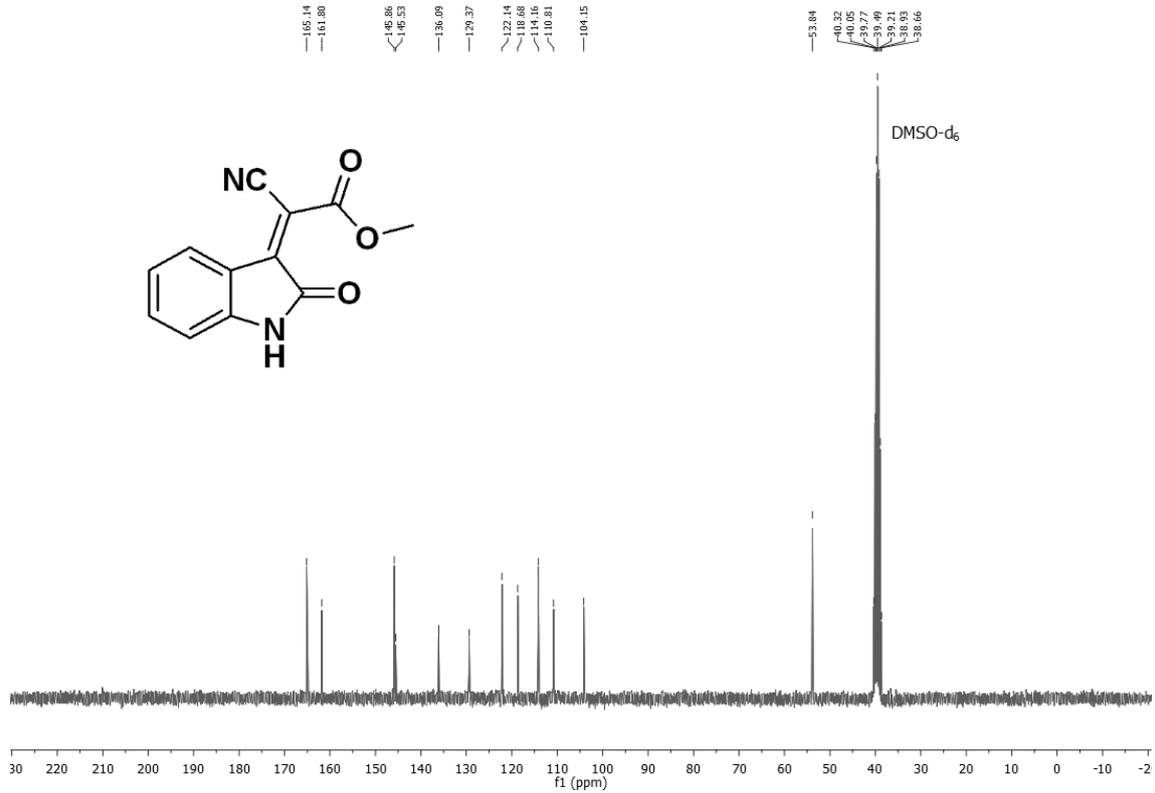


(3m). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (m, 2H), δ 7.88 (d, 1H), δ 7.94 (m, 3H), δ 8.06 (dd, 1H), δ 8.27 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 82.19, δ 112.81, δ 113.94, δ 124.14, δ 127.67, δ 127.96, δ 128.48, δ 129.60, δ 129.93, δ 132.55, δ 134.38, δ 135.80, δ 159.64. (Os dados condizem aos apresentados na literatura, de acordo com a referência²⁴⁸)

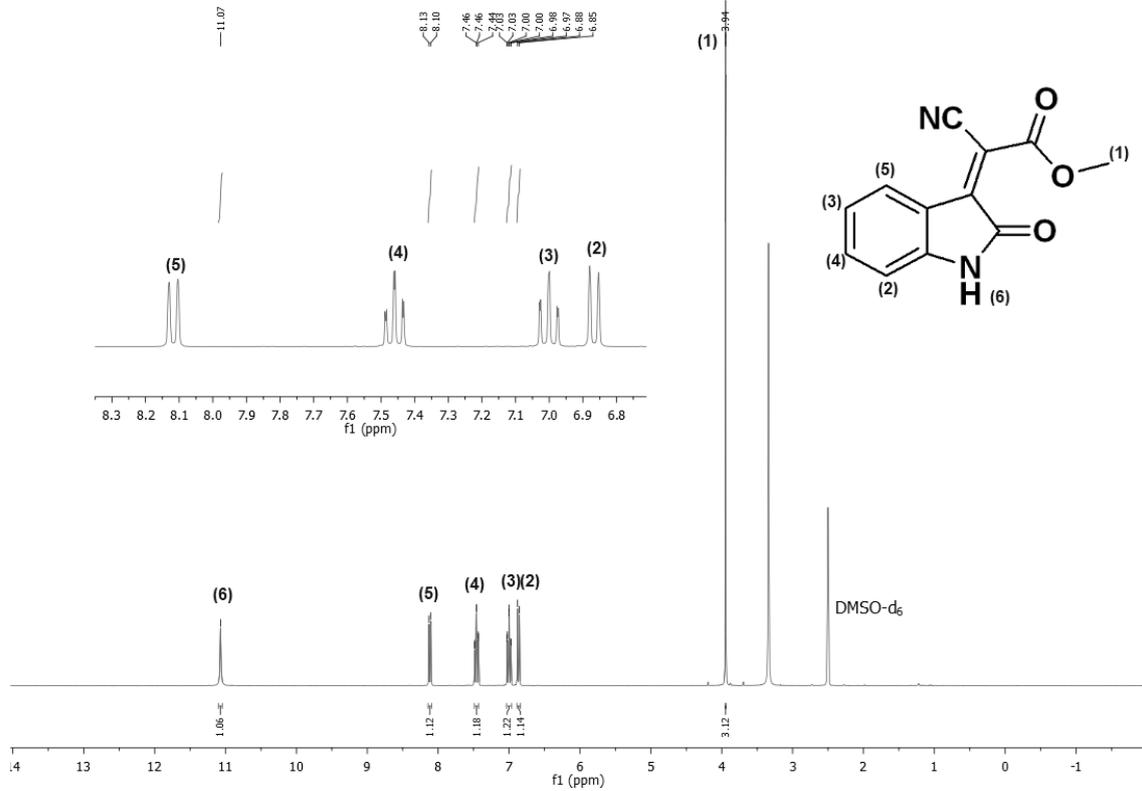
²⁴⁸ LIN, Q.; CHEN, P.; FU, Y.P.; ZHANG, Y.M.; SHI, B.B.; ZHANG, P.; WEI, T.B. Chinese Chemical Letters, v. 24, n. 8, p. 699-702, 2013.

APÊNDICES

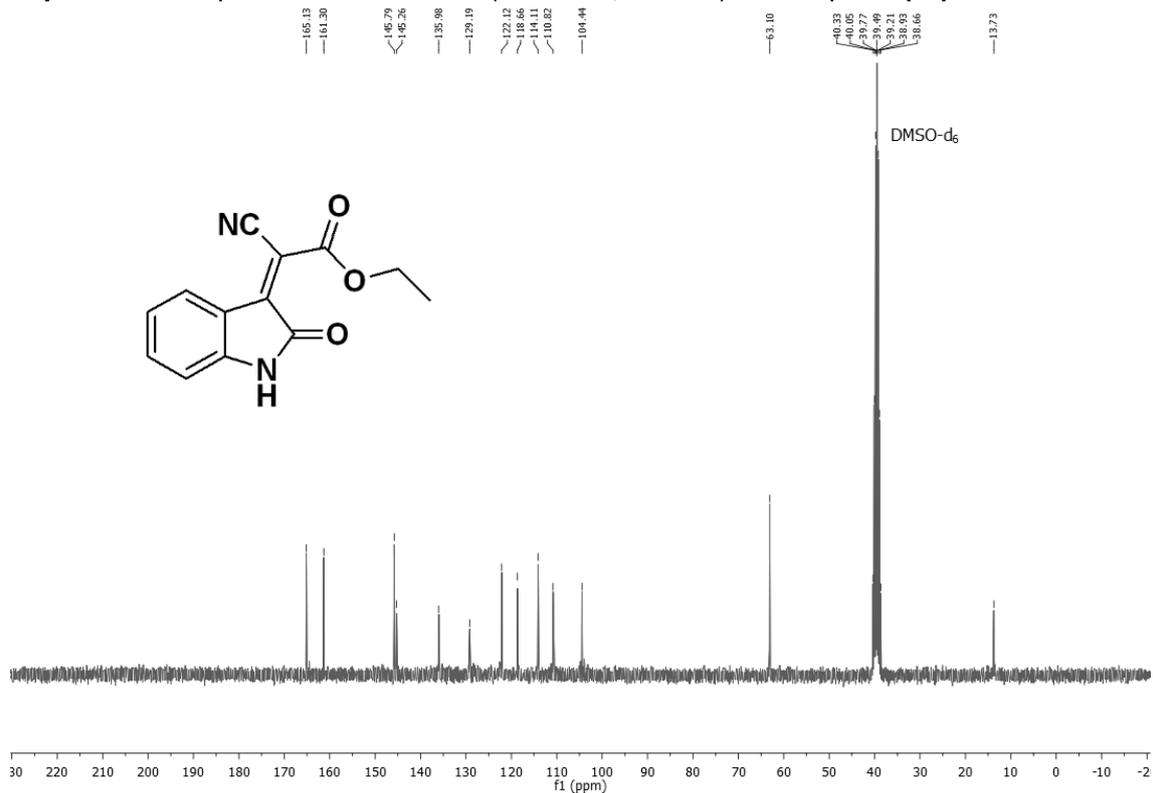
Espectro 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1b).



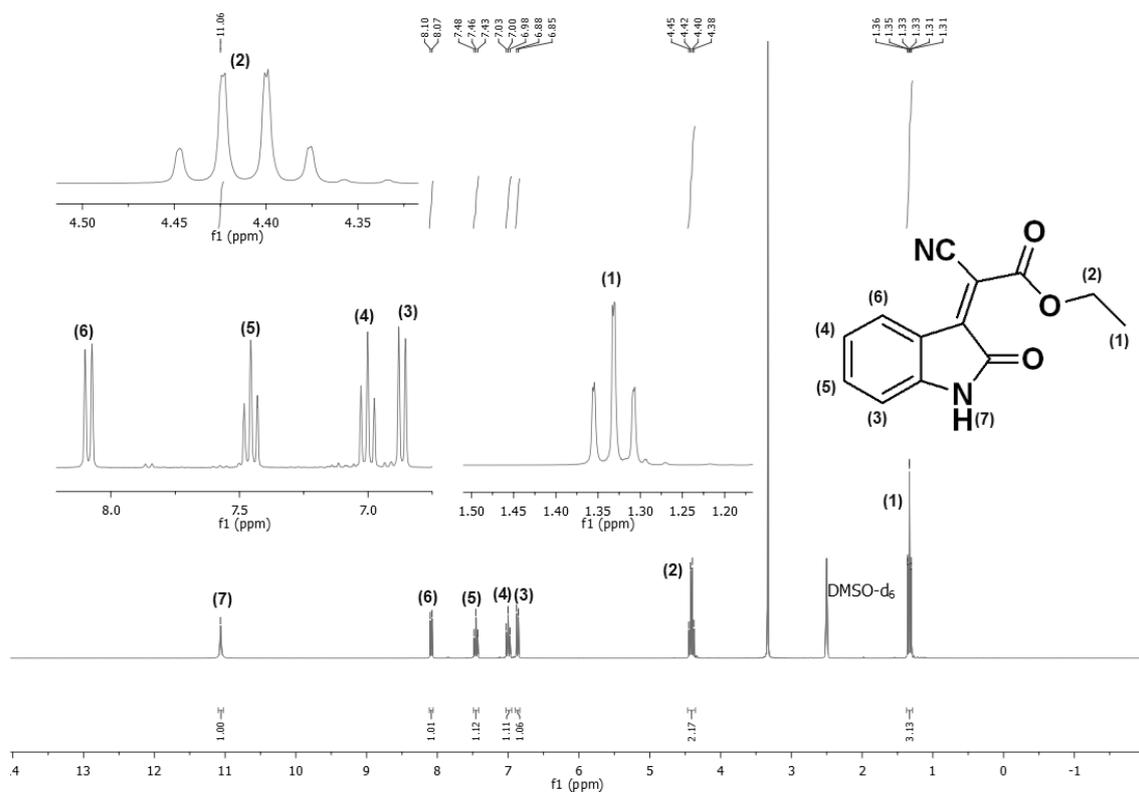
Espectro 12 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1b).



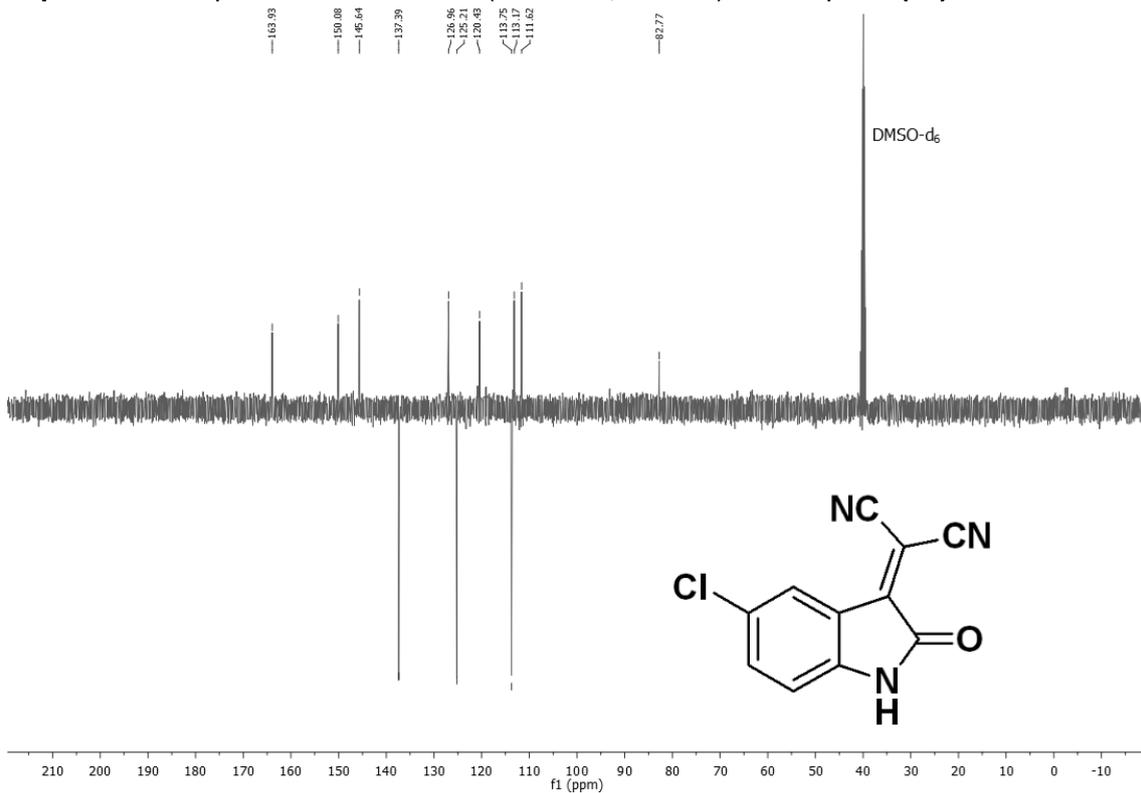
Espectro 13 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1c).



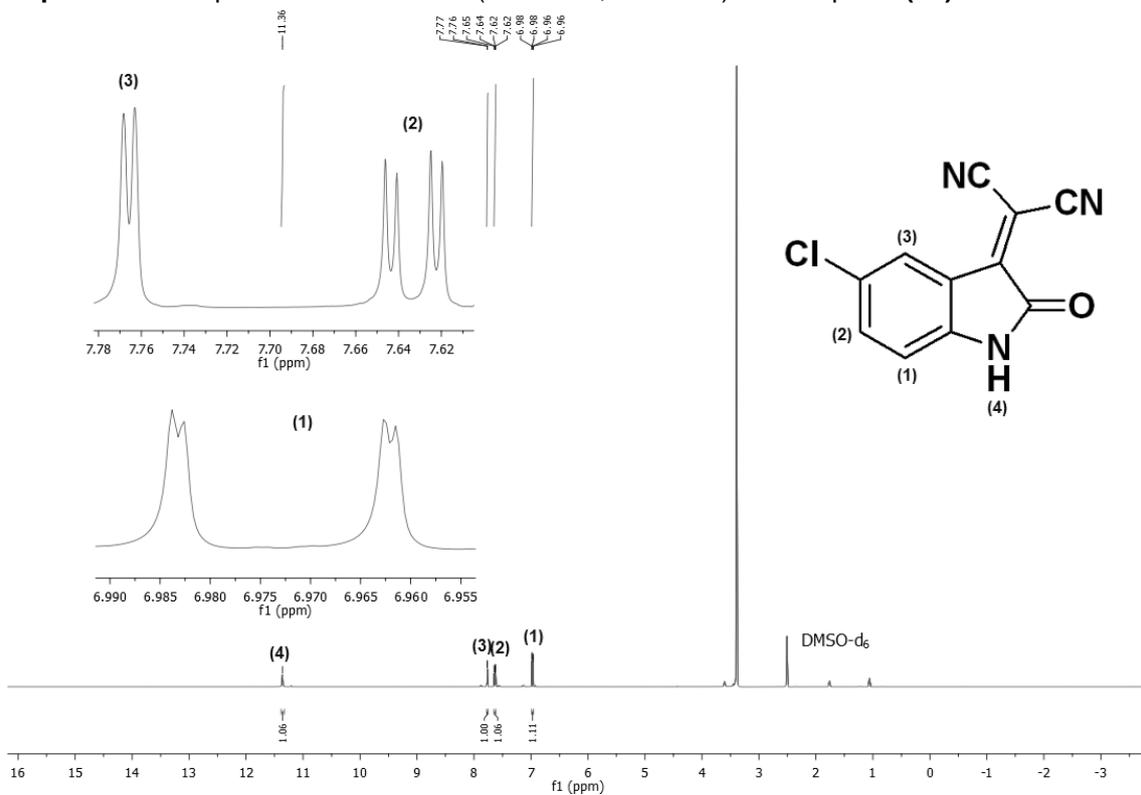
Espectro 14 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1c).



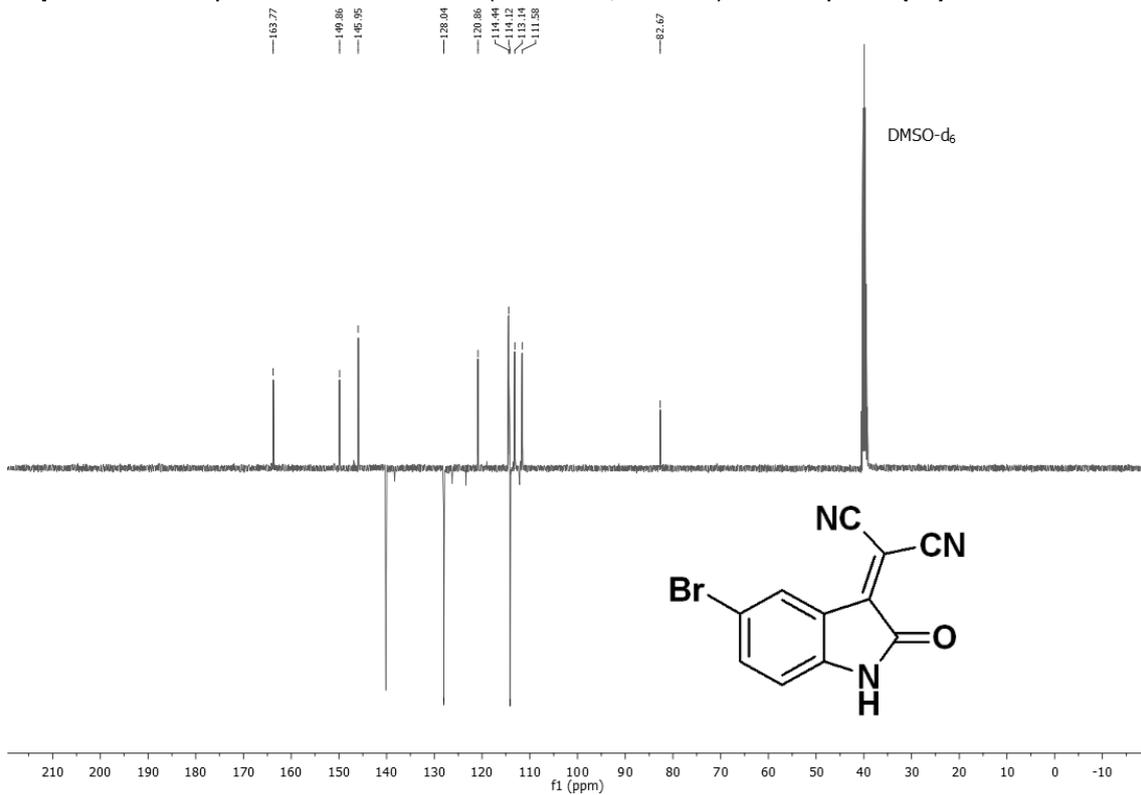
Espectro 15 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (**1d**).



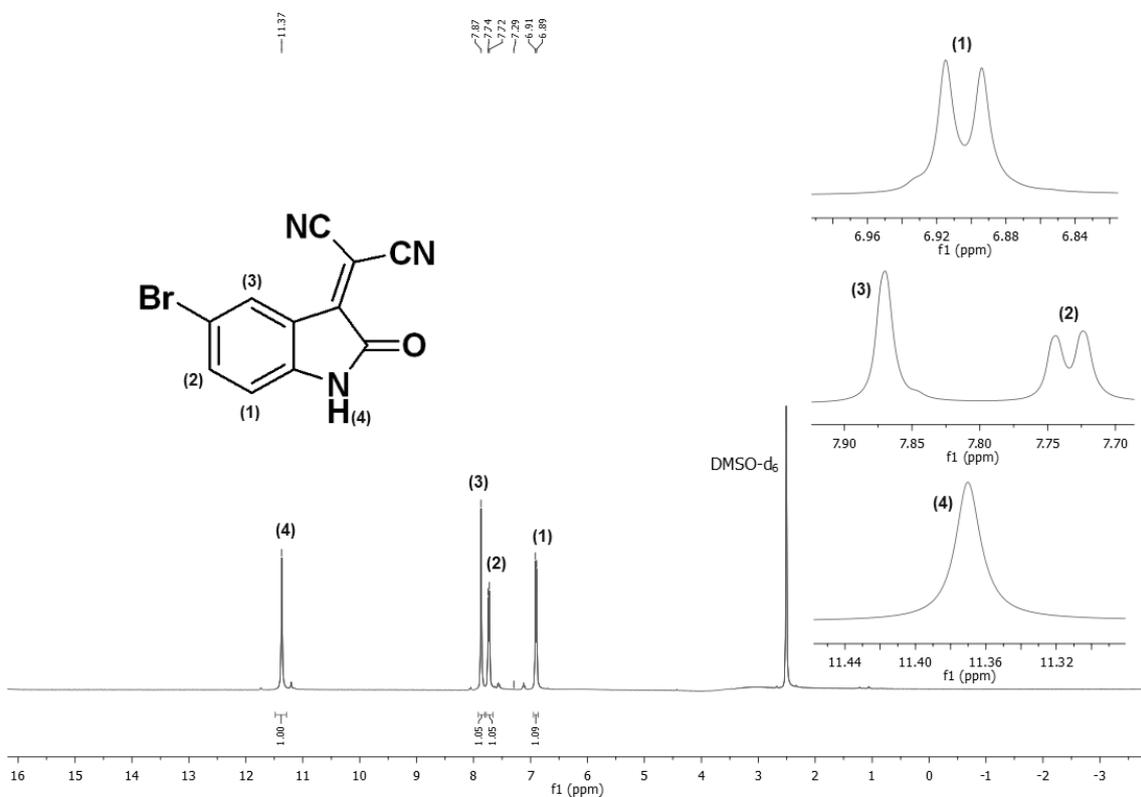
Espectro 16 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (**1d**).



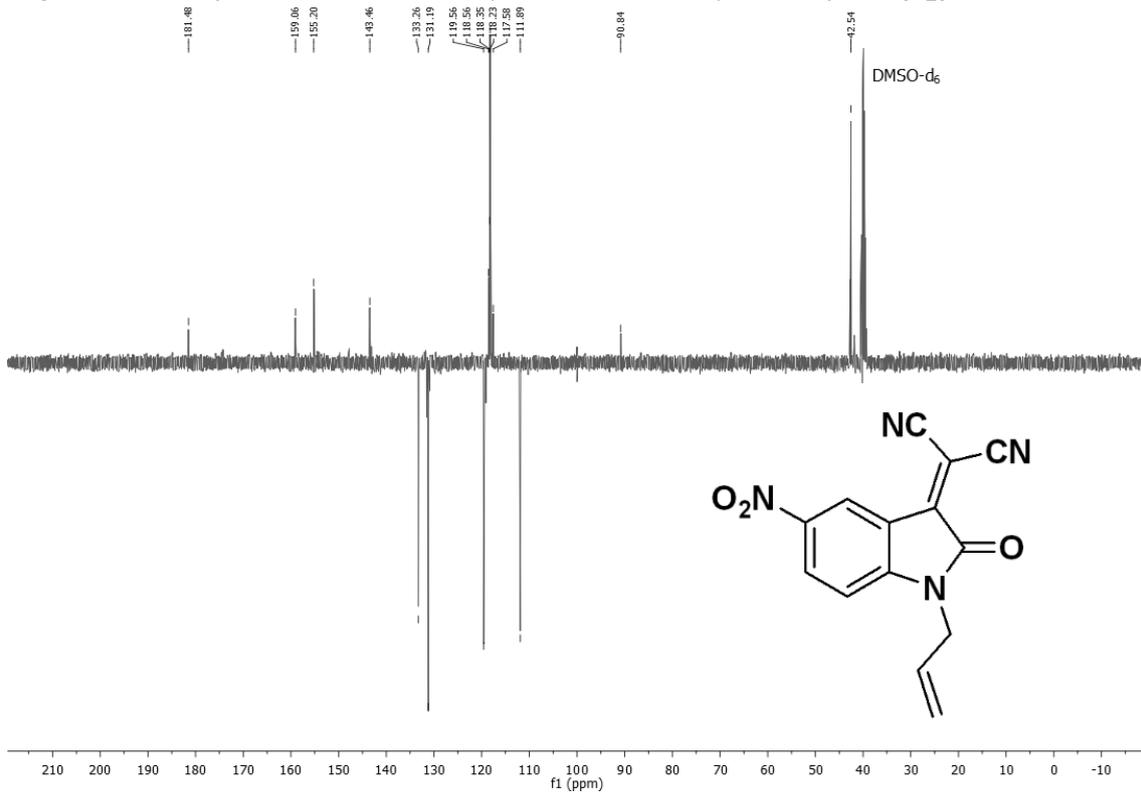
Espectro 17 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (**1e**).



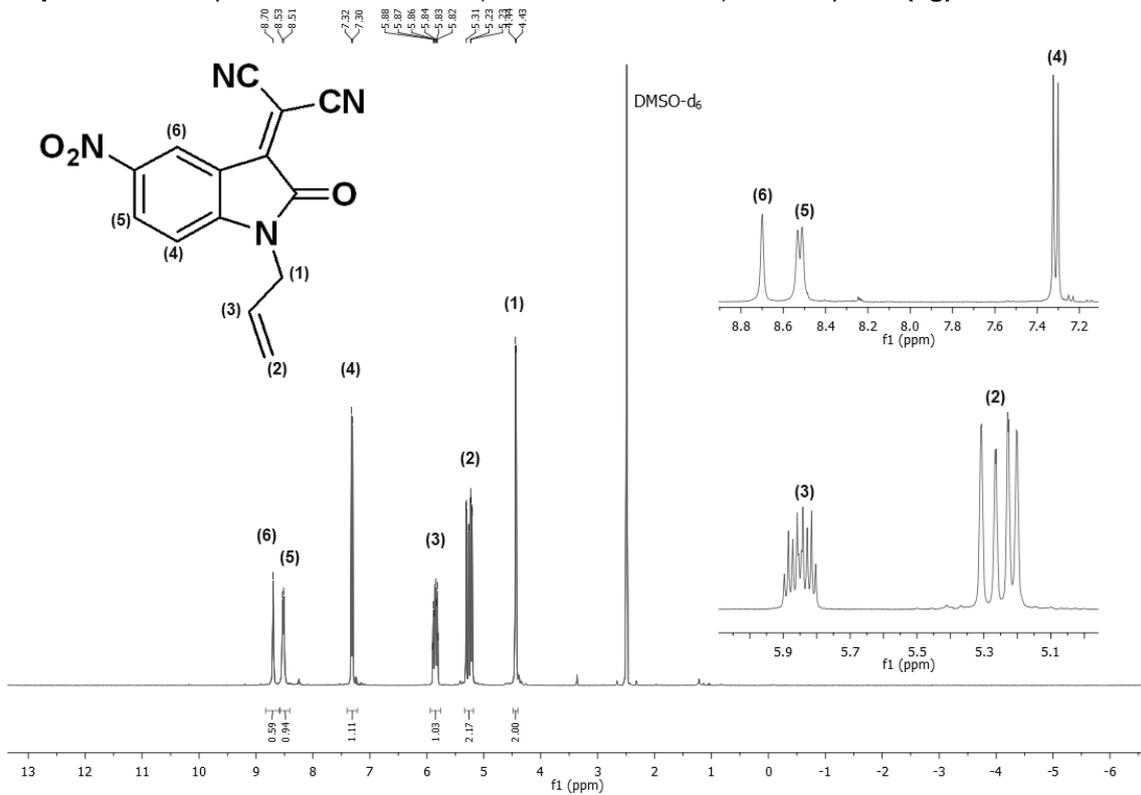
Espectro 18 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (**1e**).



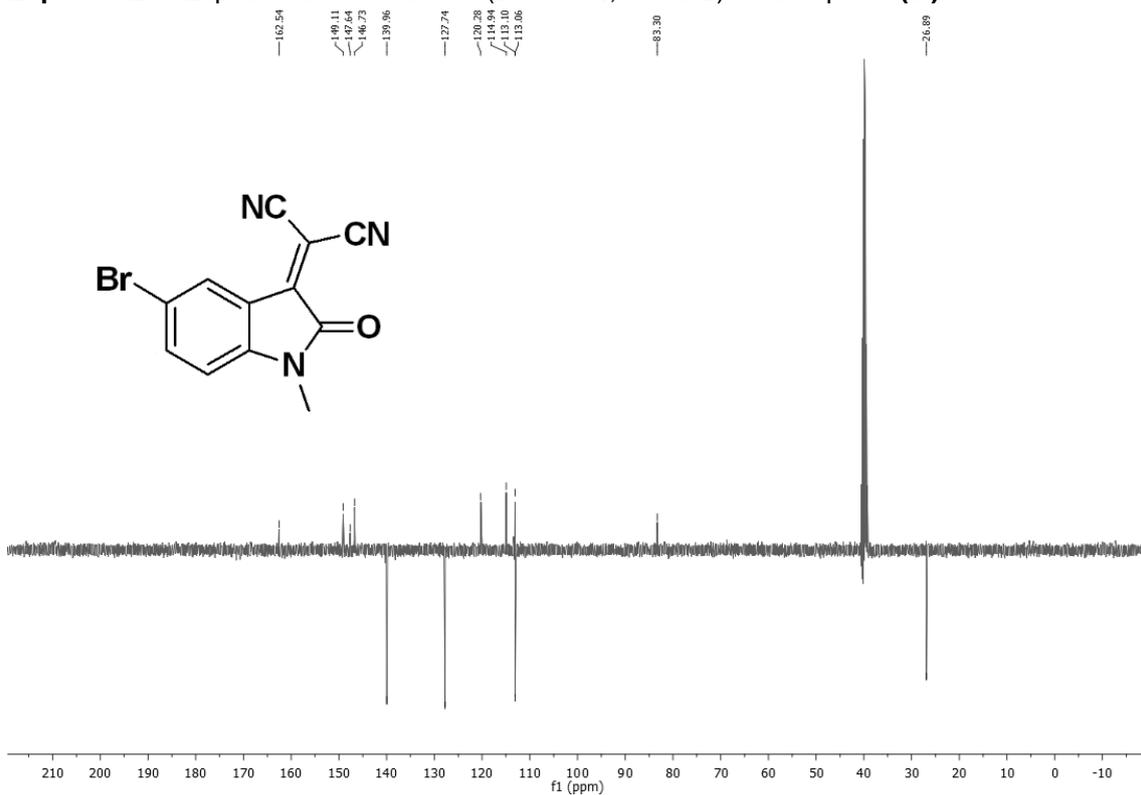
Espectro 19 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1g).



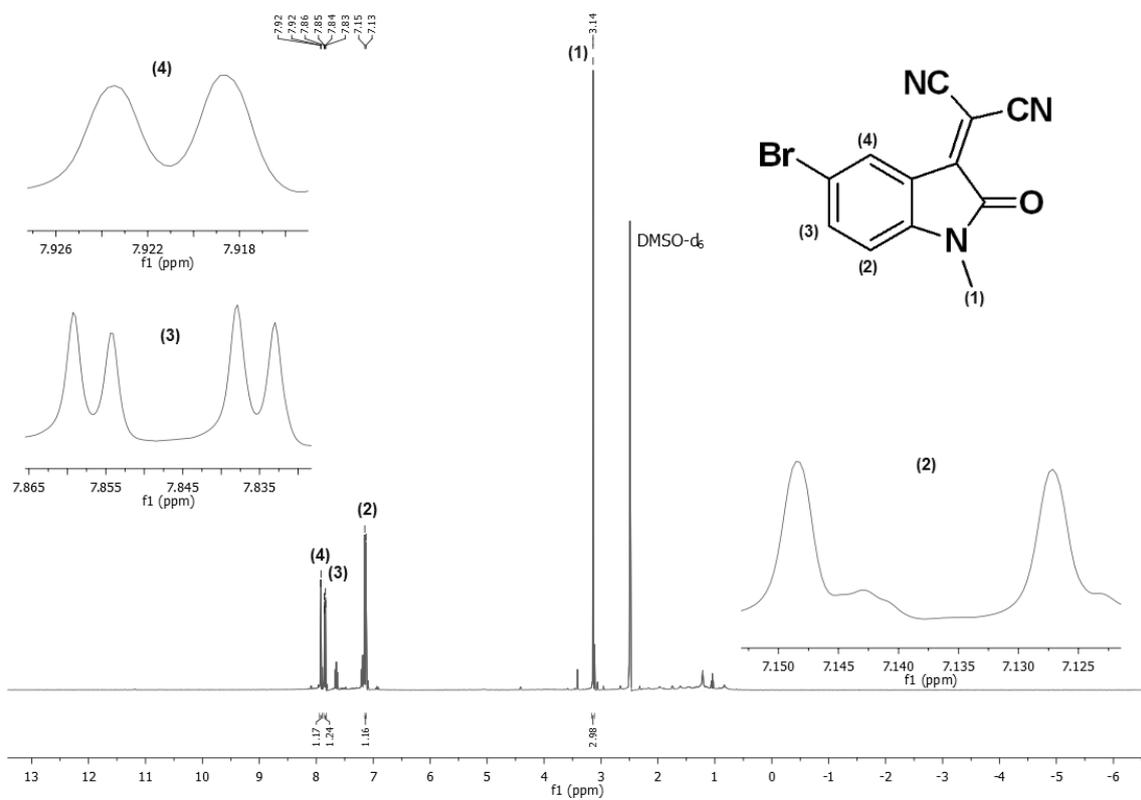
Espectro 20 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1g).



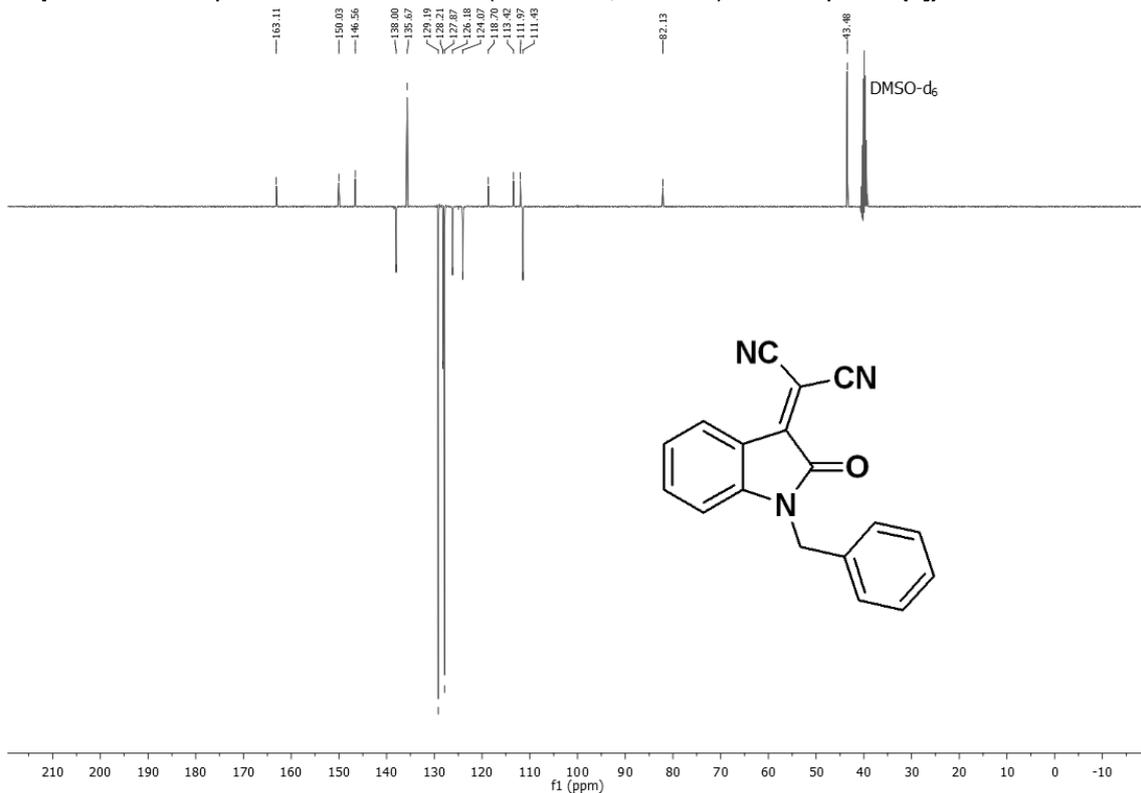
Espectro 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto **(1i)**.



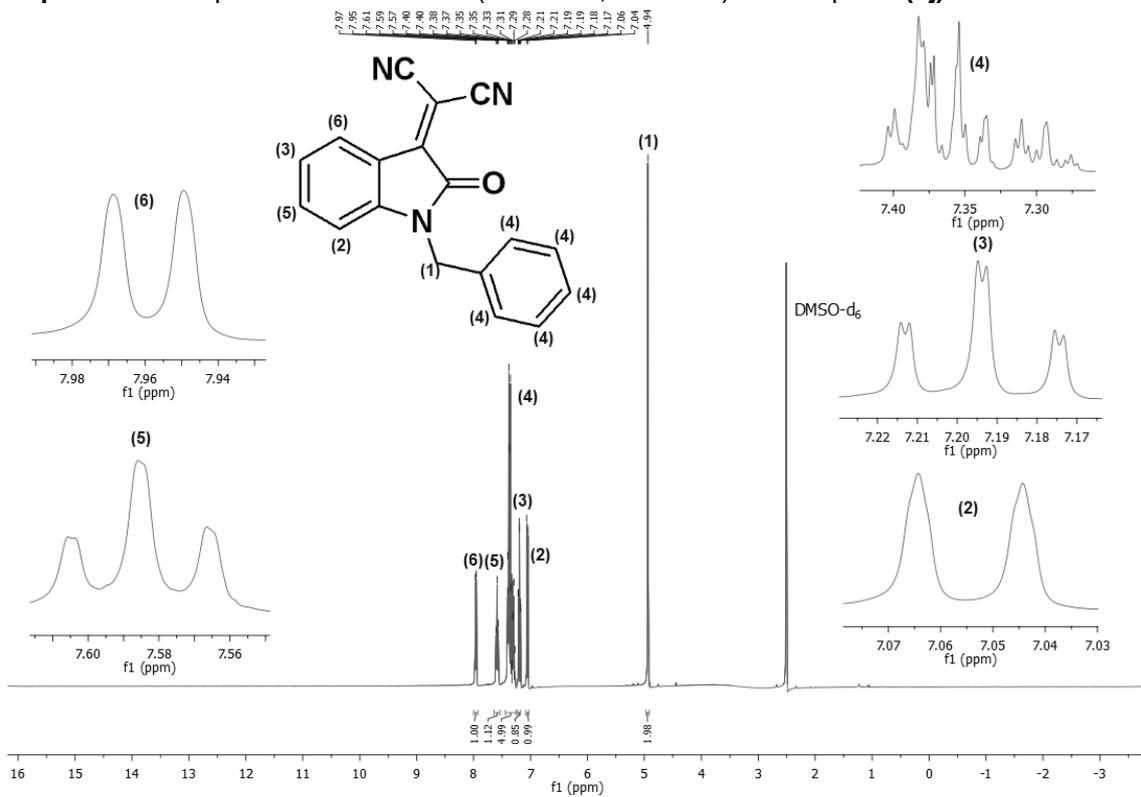
Espectro 22 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto **(1i)**.



Espectro 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto **(1j)**.



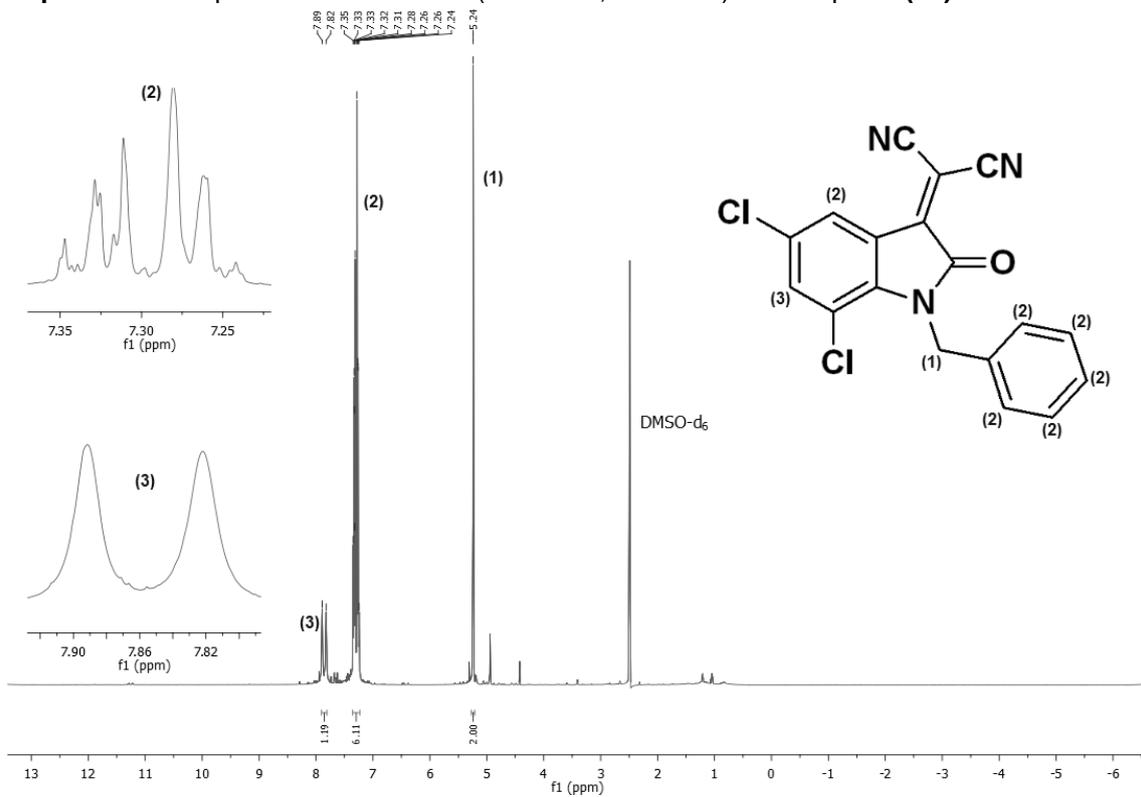
Espectro 24 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto **(1j)**.



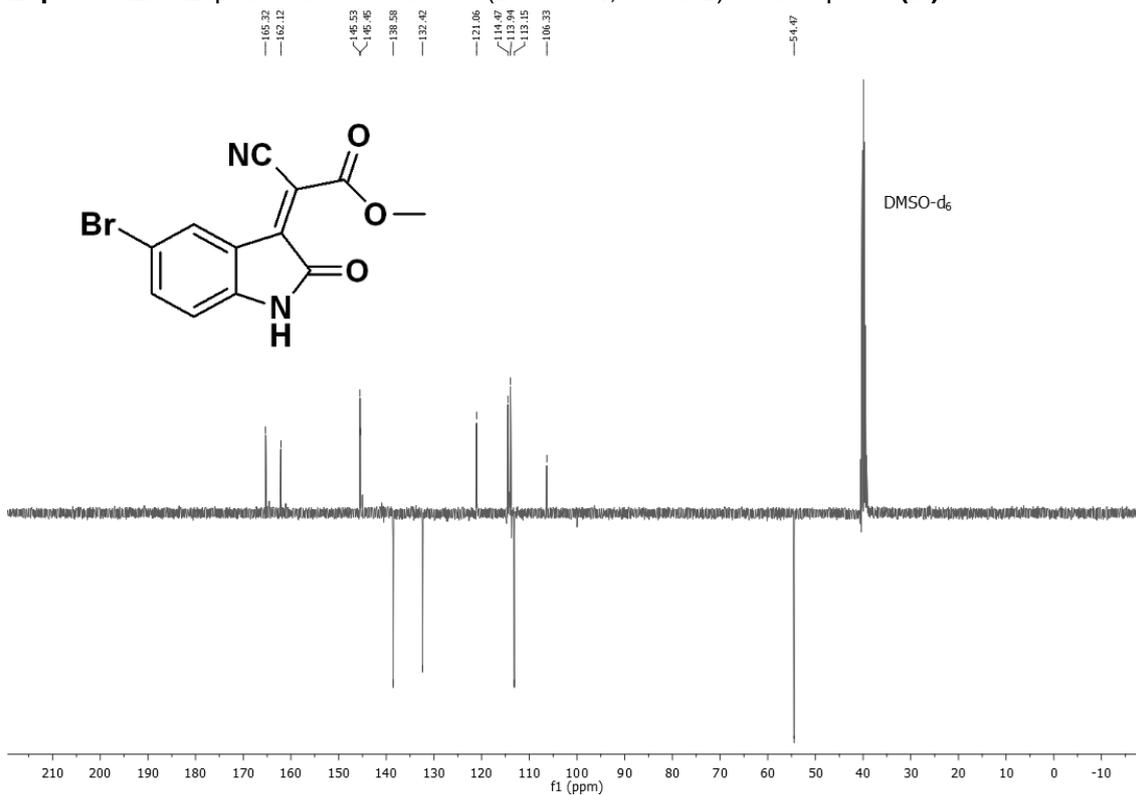
Espectro 25 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (**1k**).



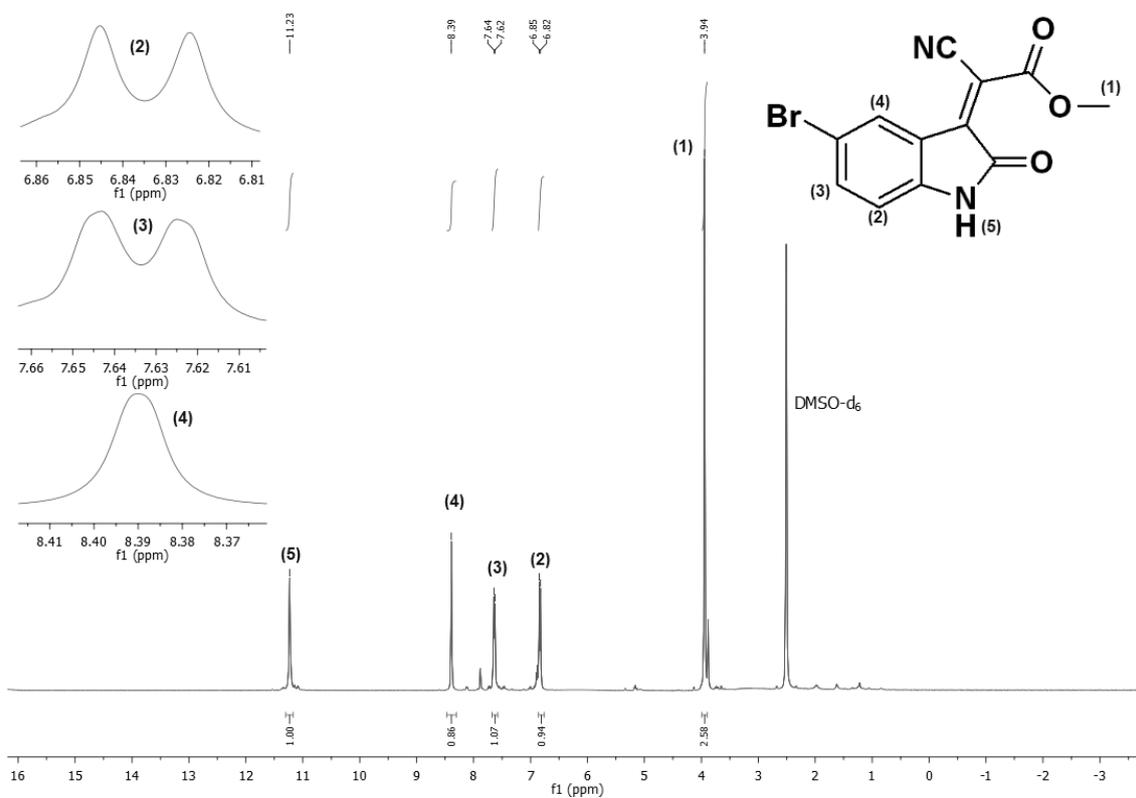
Espectro 26 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (**1k**).



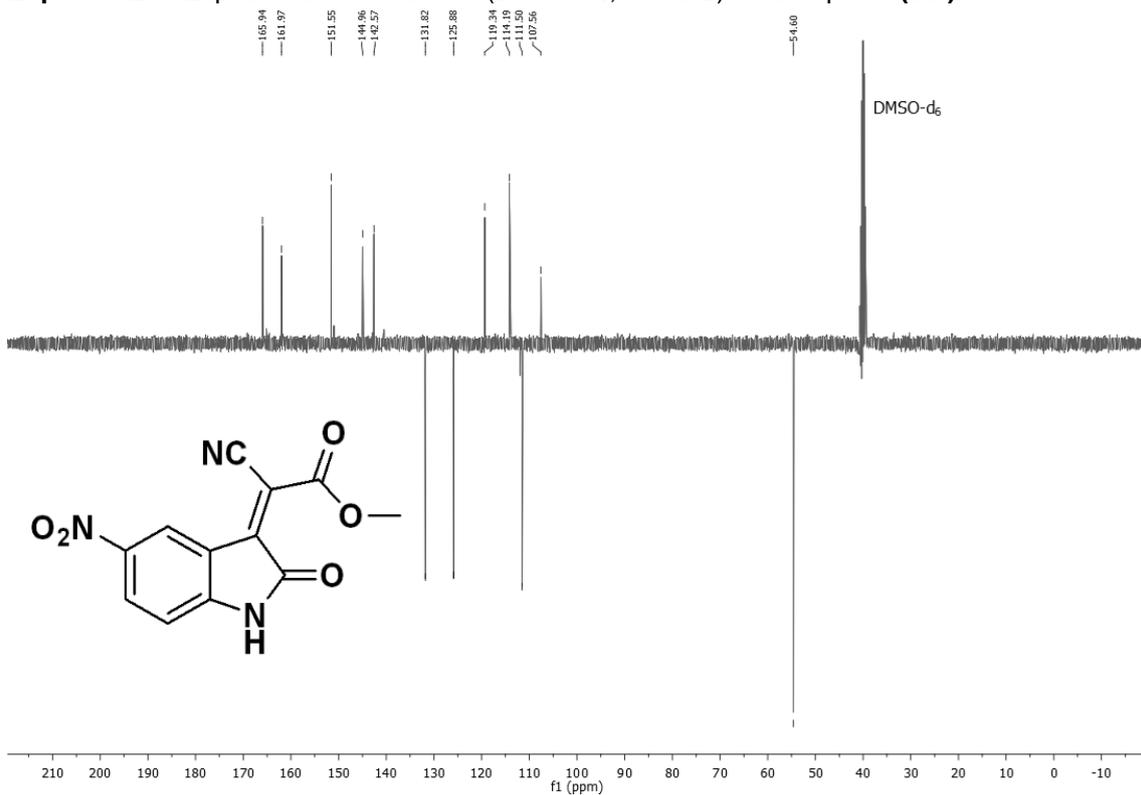
Espectro 27 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (11).



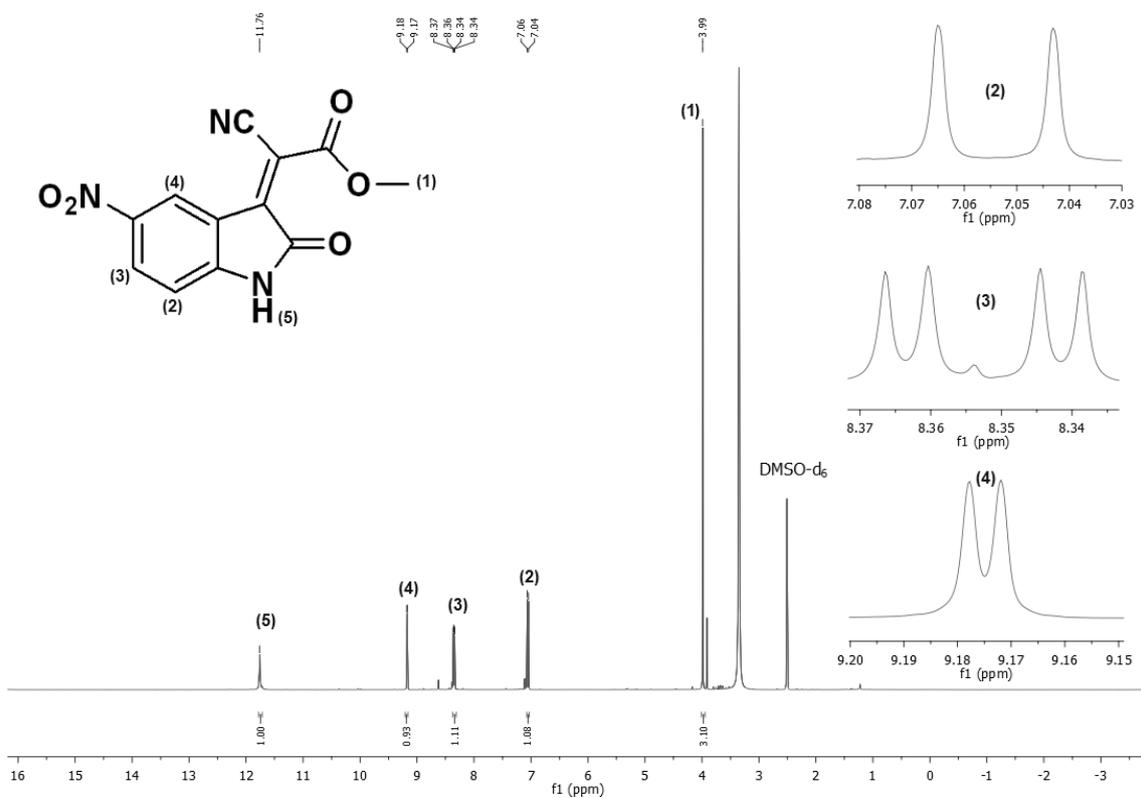
Espectro 28 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (11).



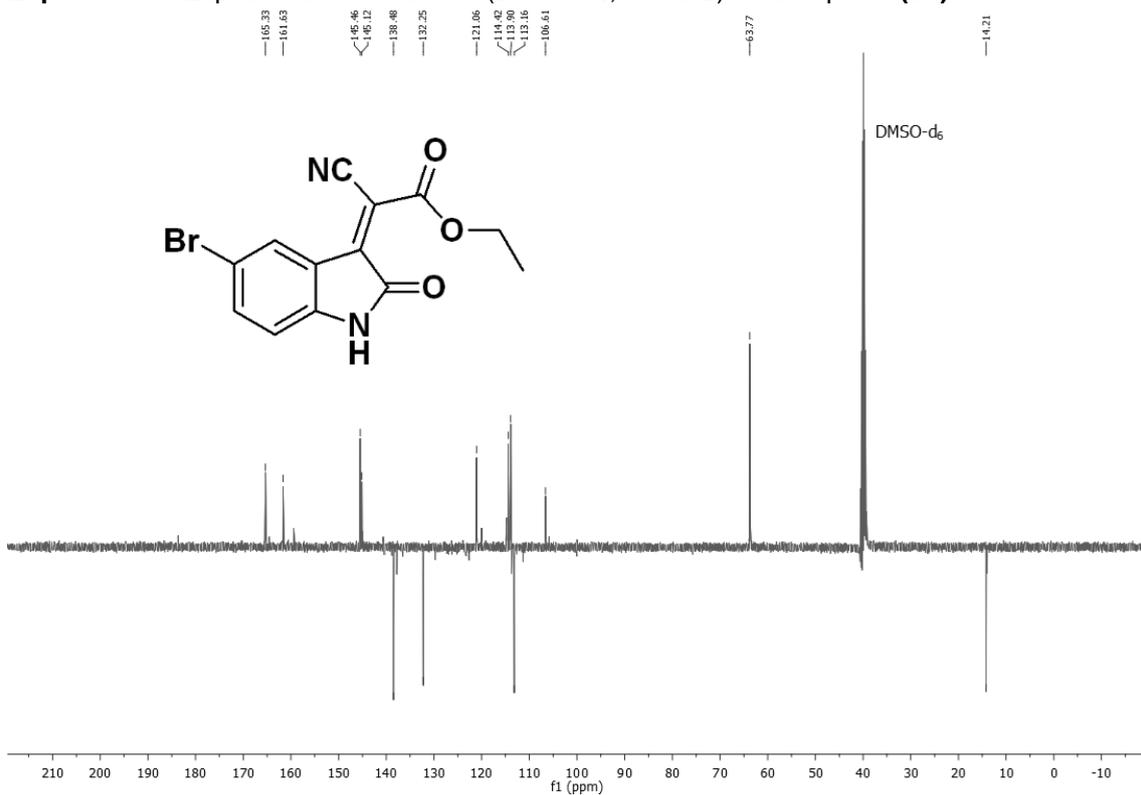
Espectro 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1m).



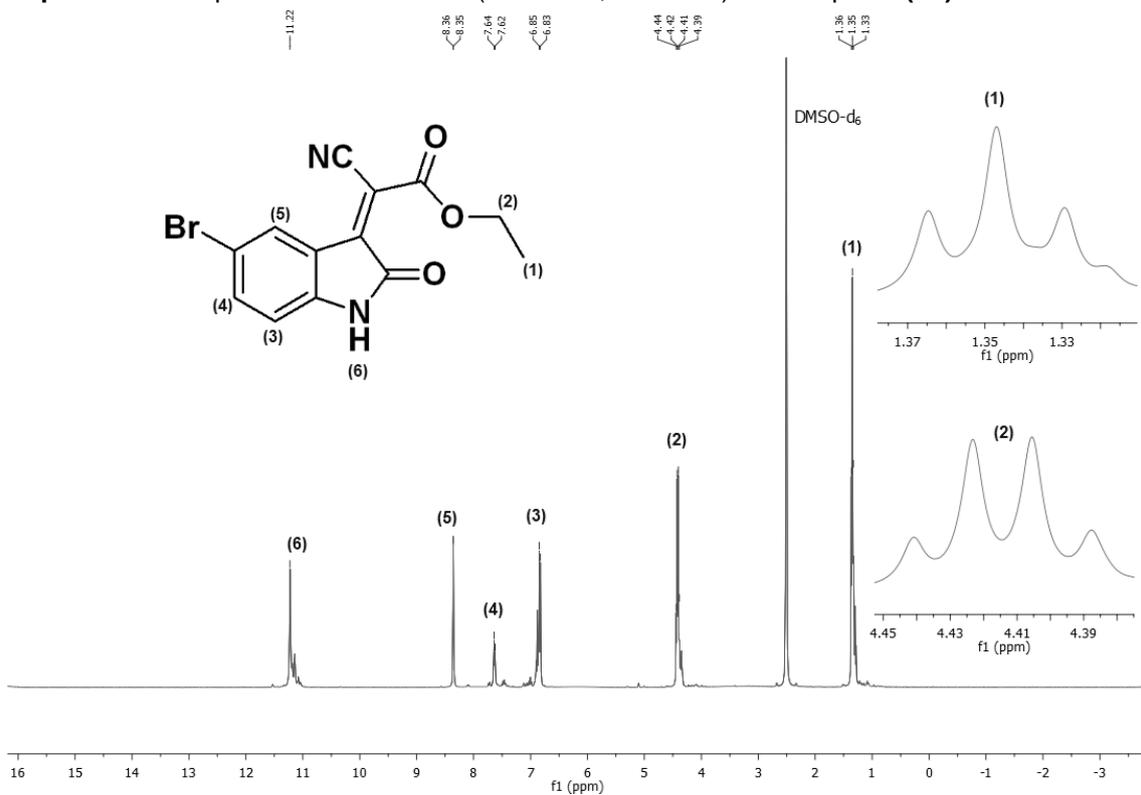
Espectro 30 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1m).



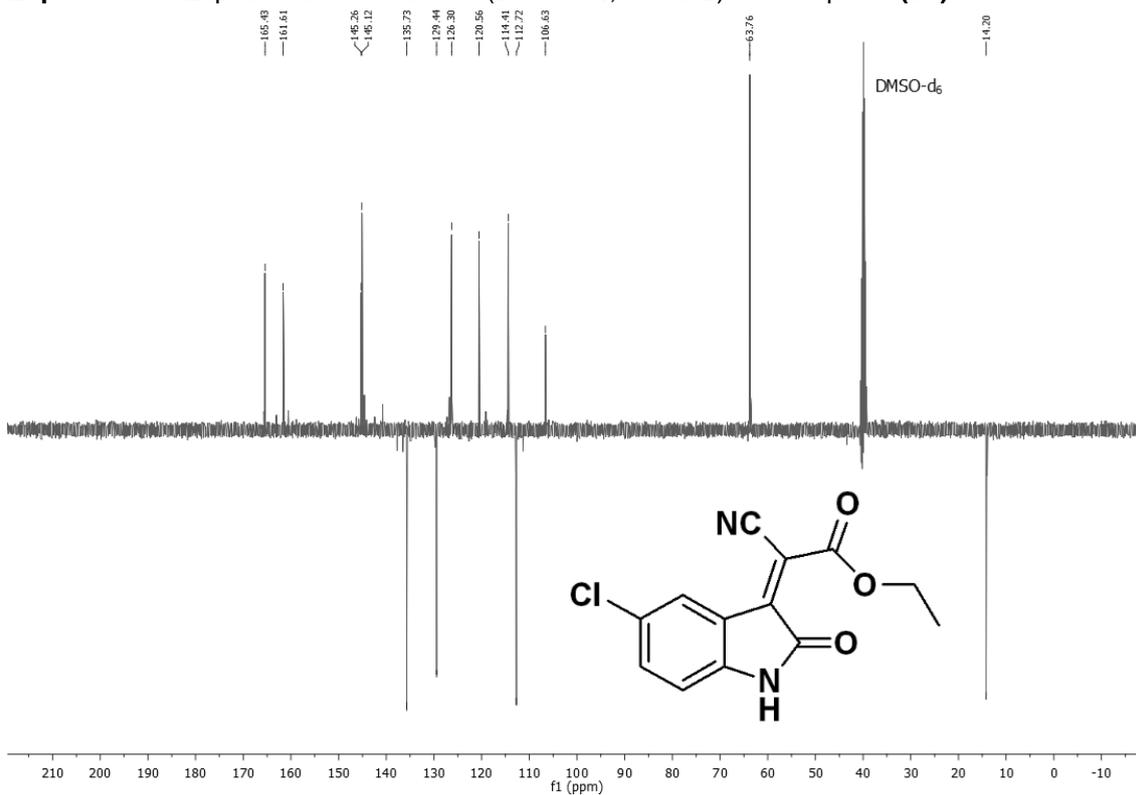
Espectro 31 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (**1n**).



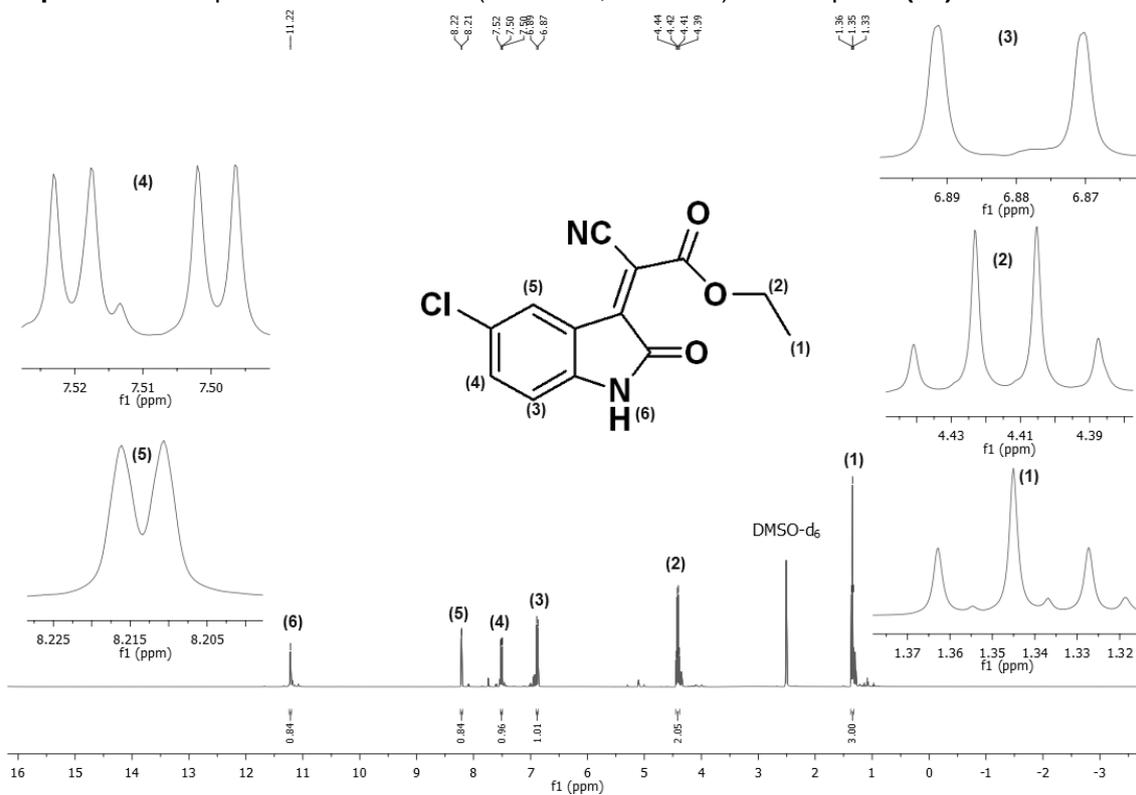
Espectro 32 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (**1n**).



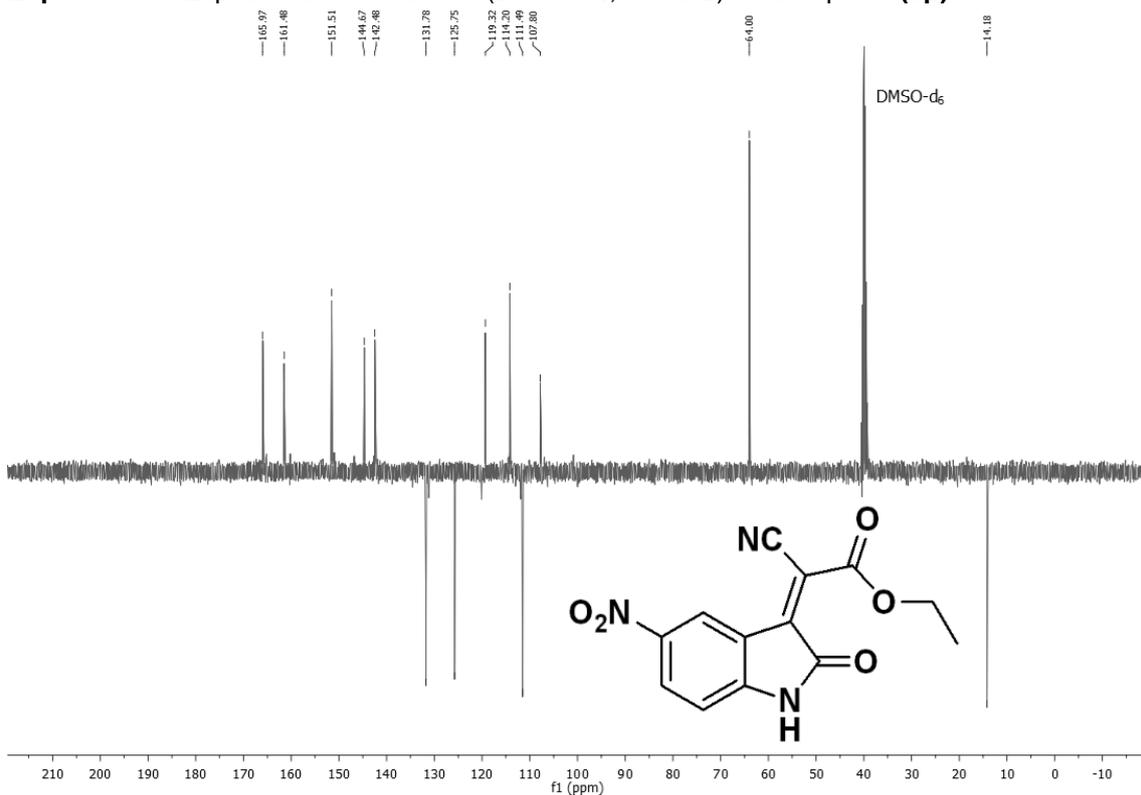
Espectro 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (**1o**).



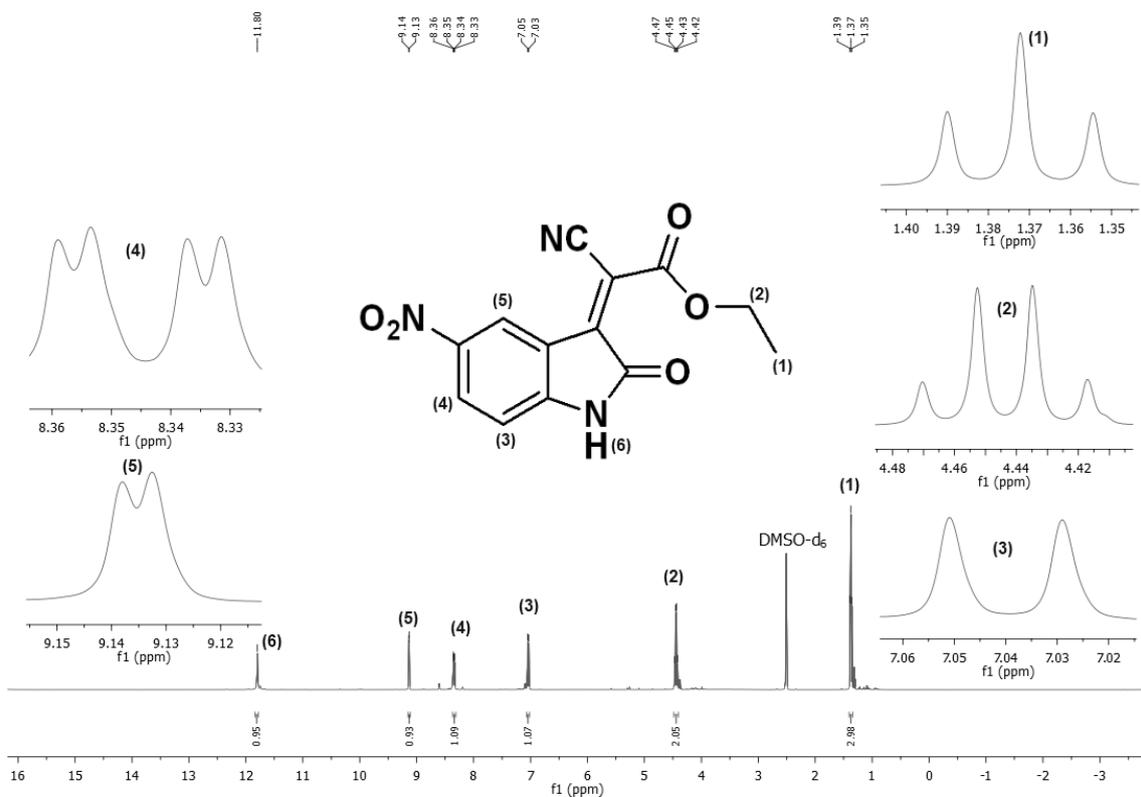
Espectro 34 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (**1o**).



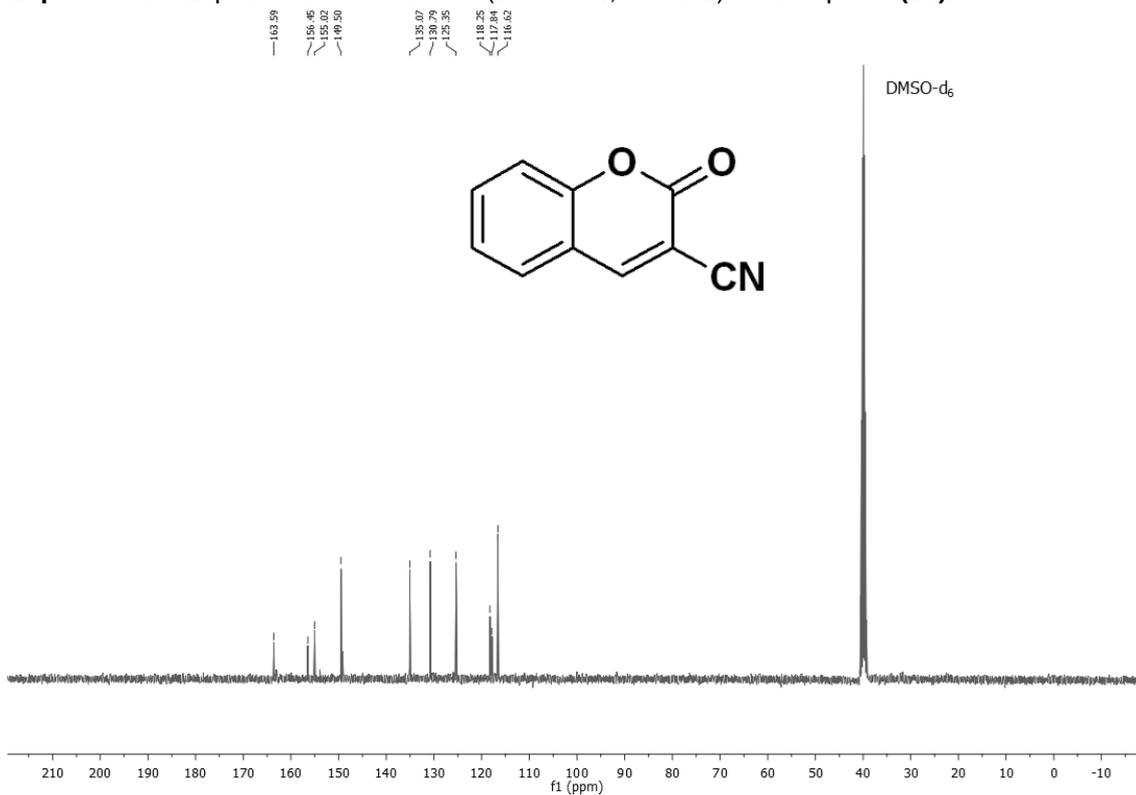
Espectro 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (1p).



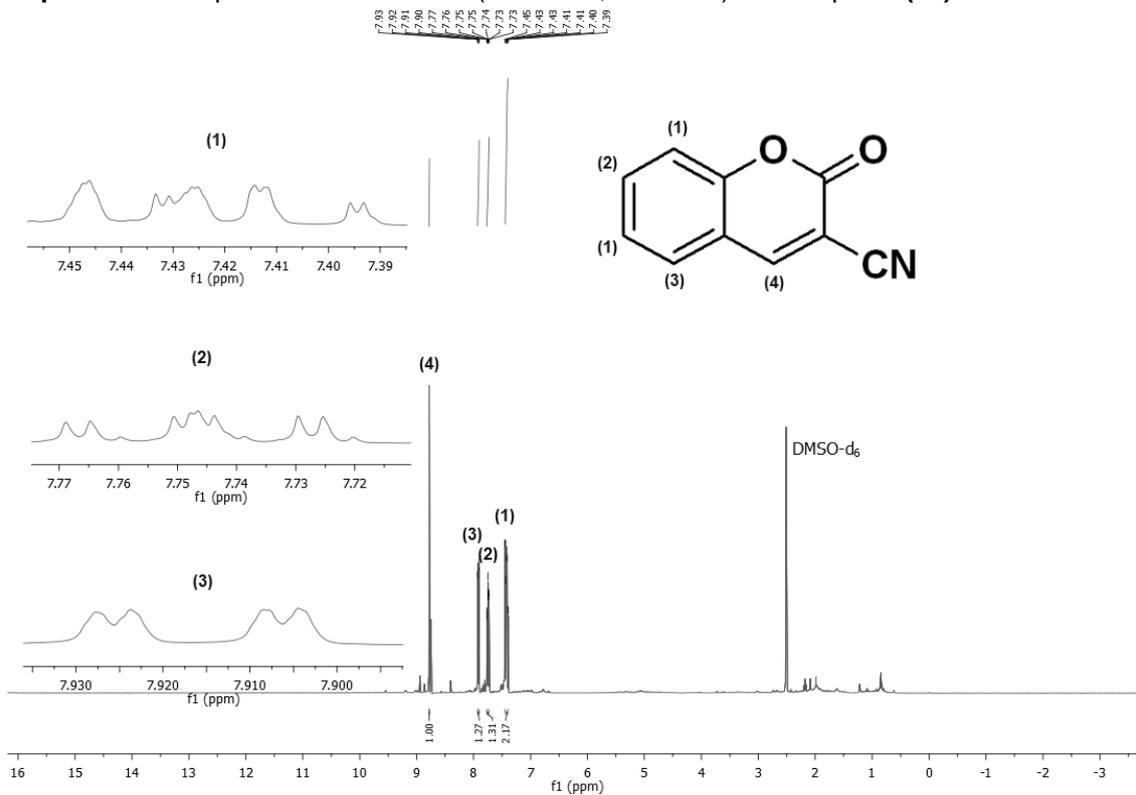
Espectro 36 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (1p).



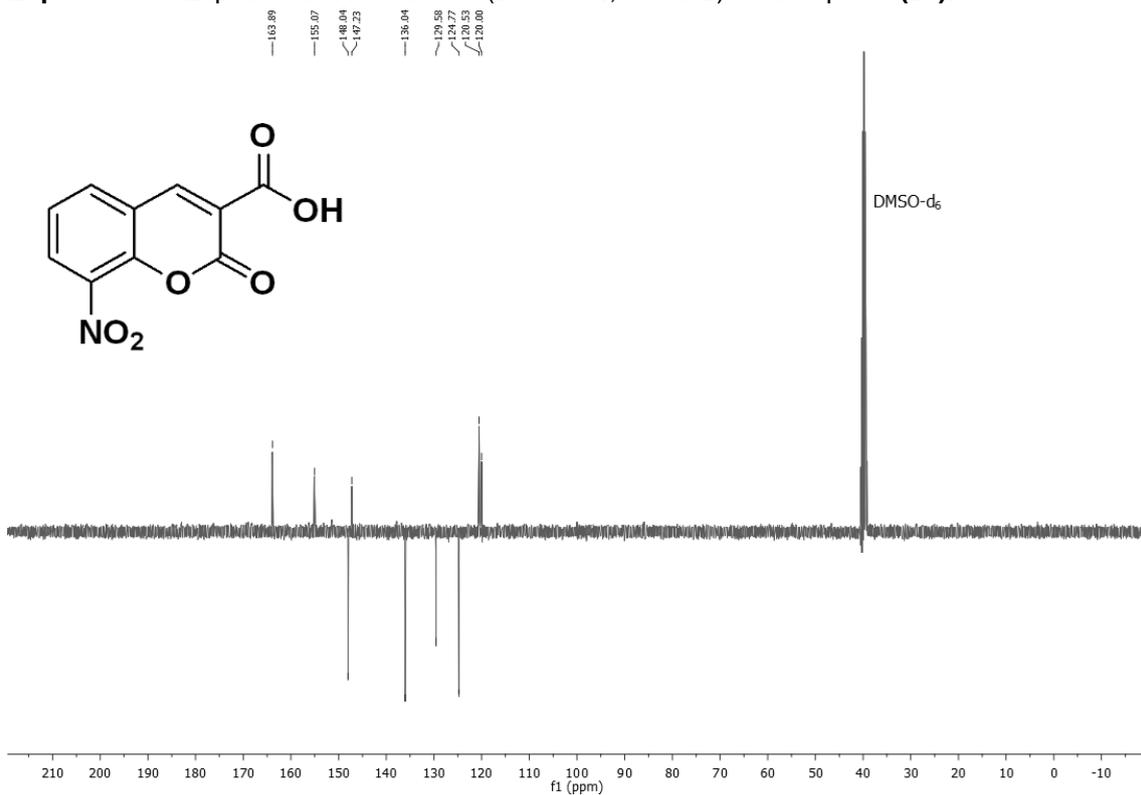
Espectro 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2a).



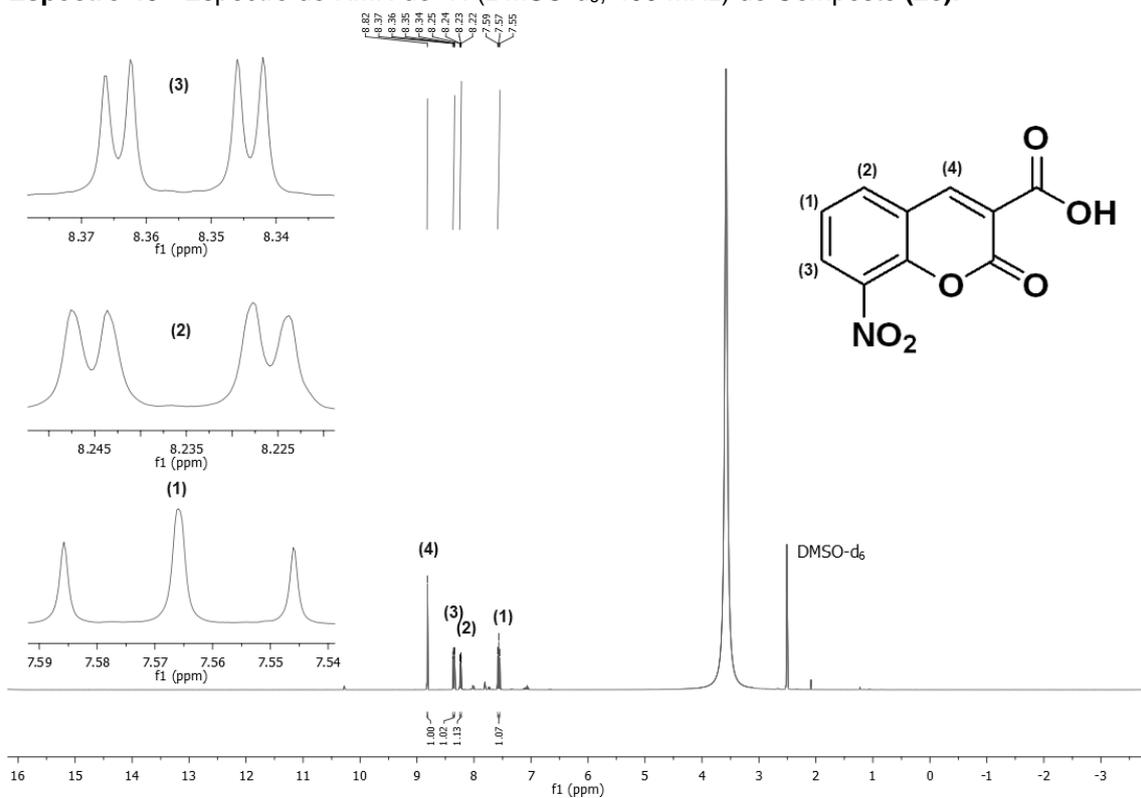
Espectro 38 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2a).



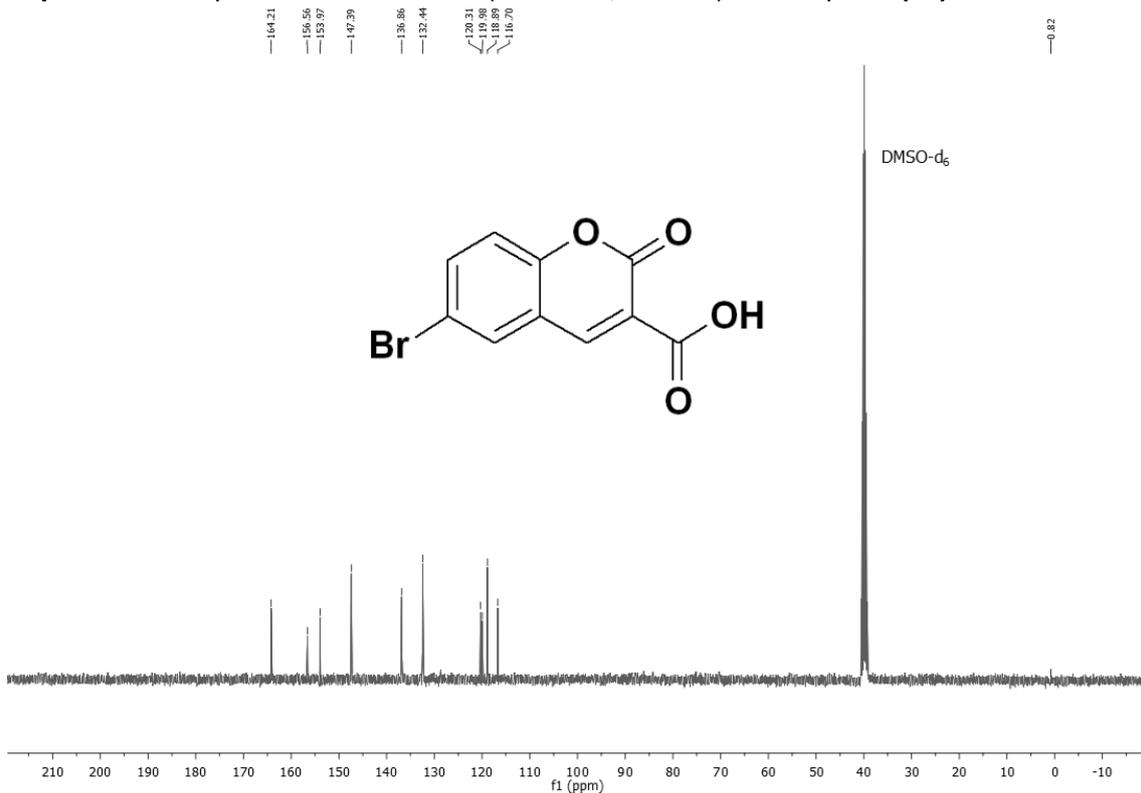
Espectro 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2c).



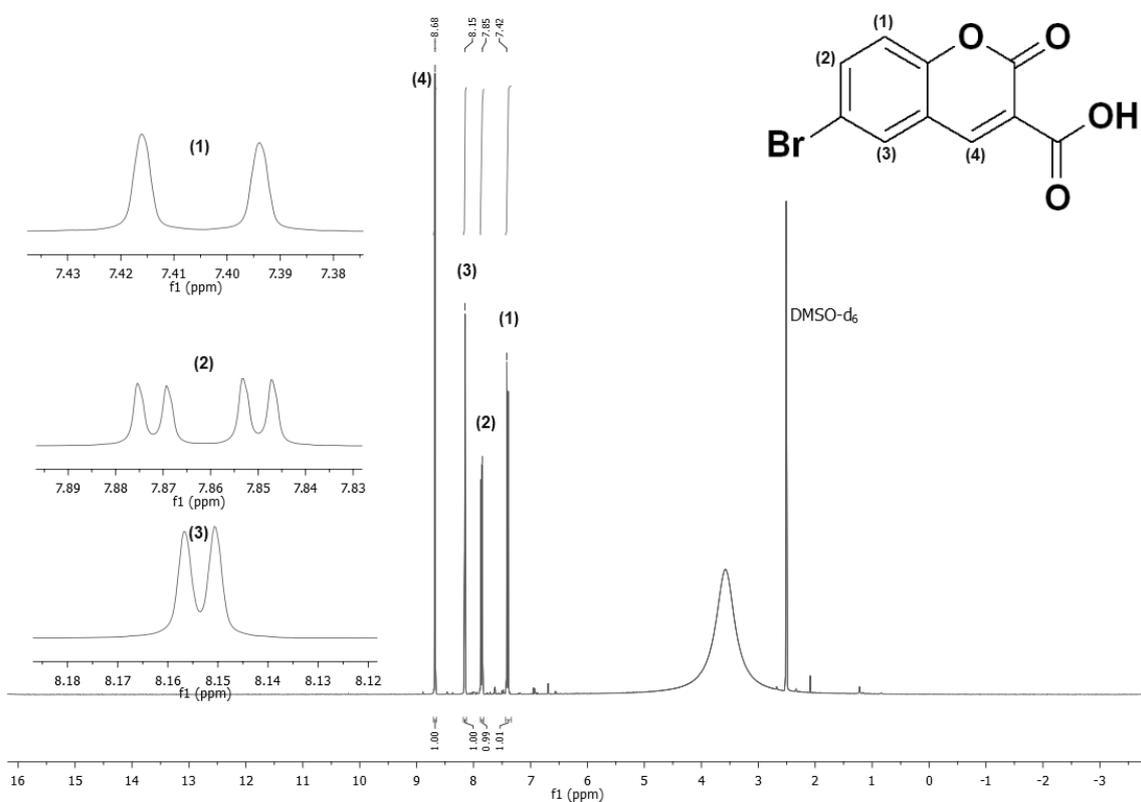
Espectro 40 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2c).



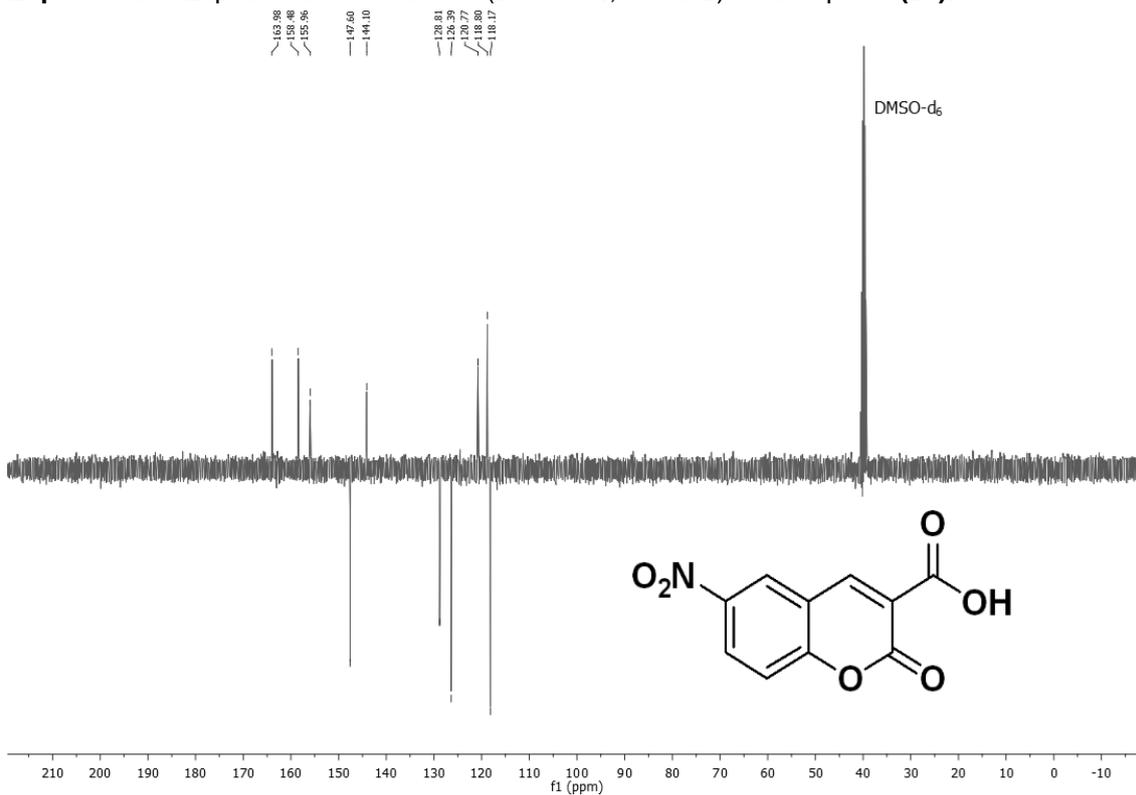
Espectro 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2d).



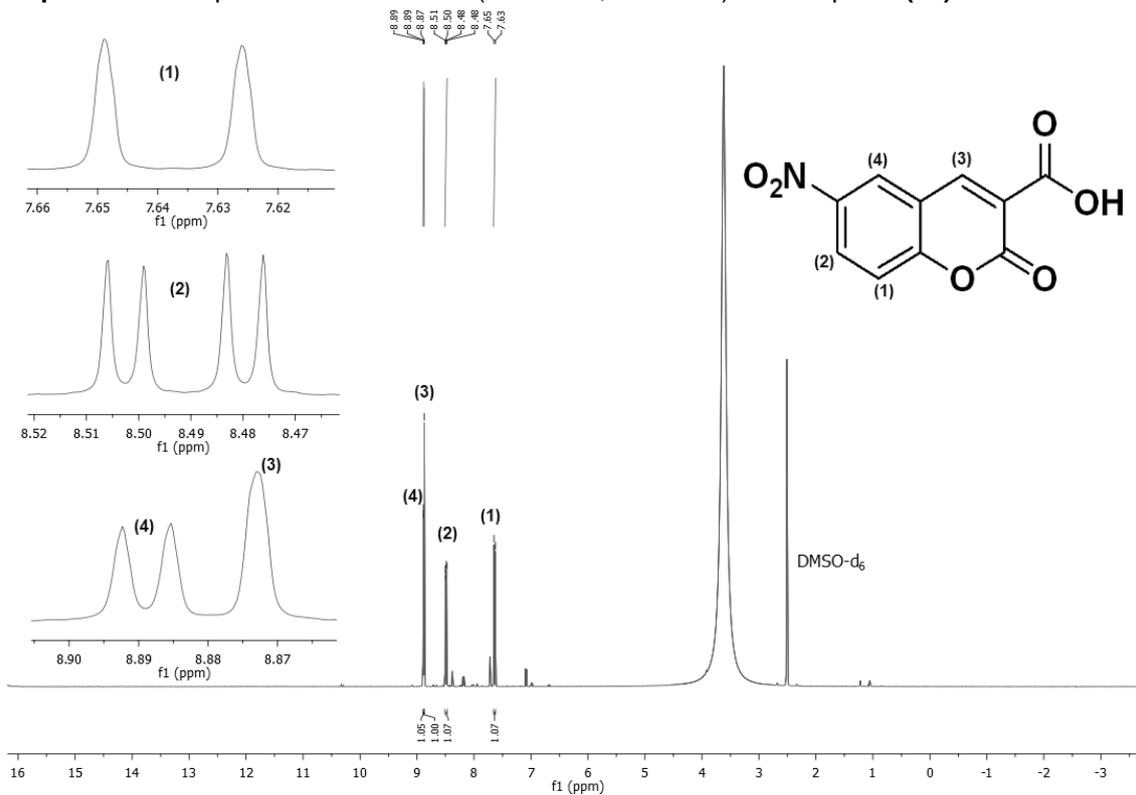
Espectro 42 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2d).



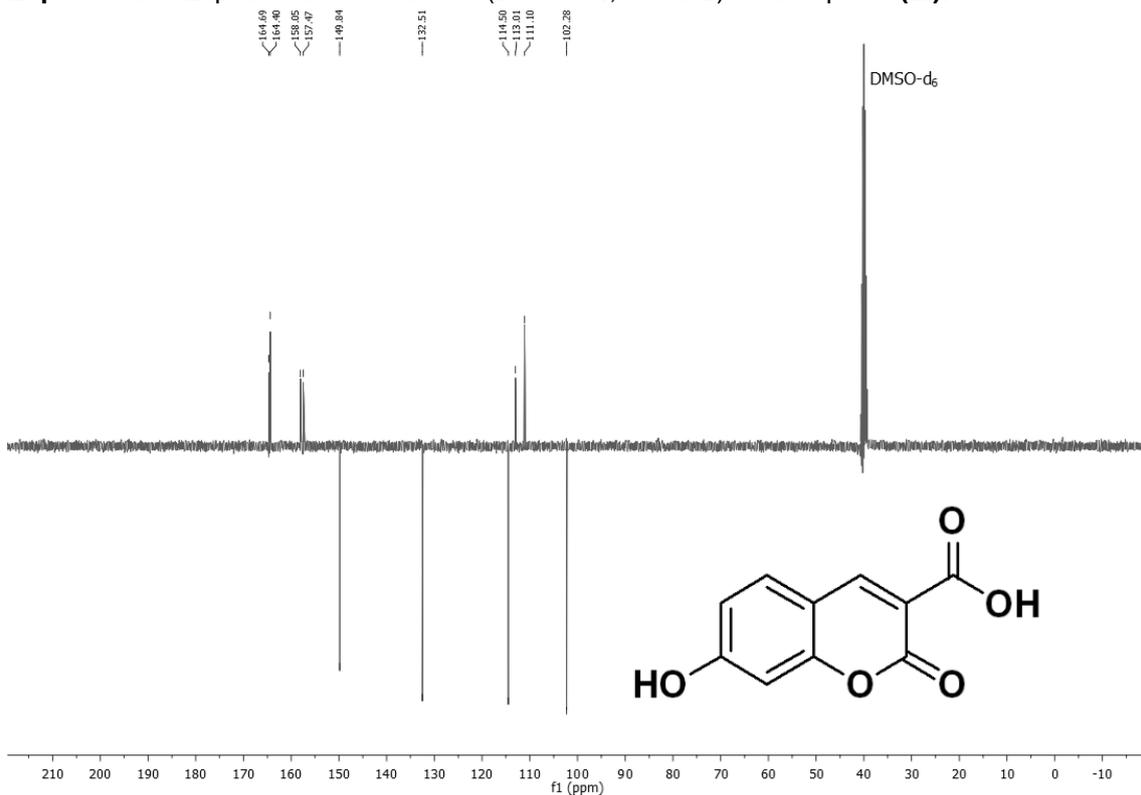
Espectro 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (**2e**).



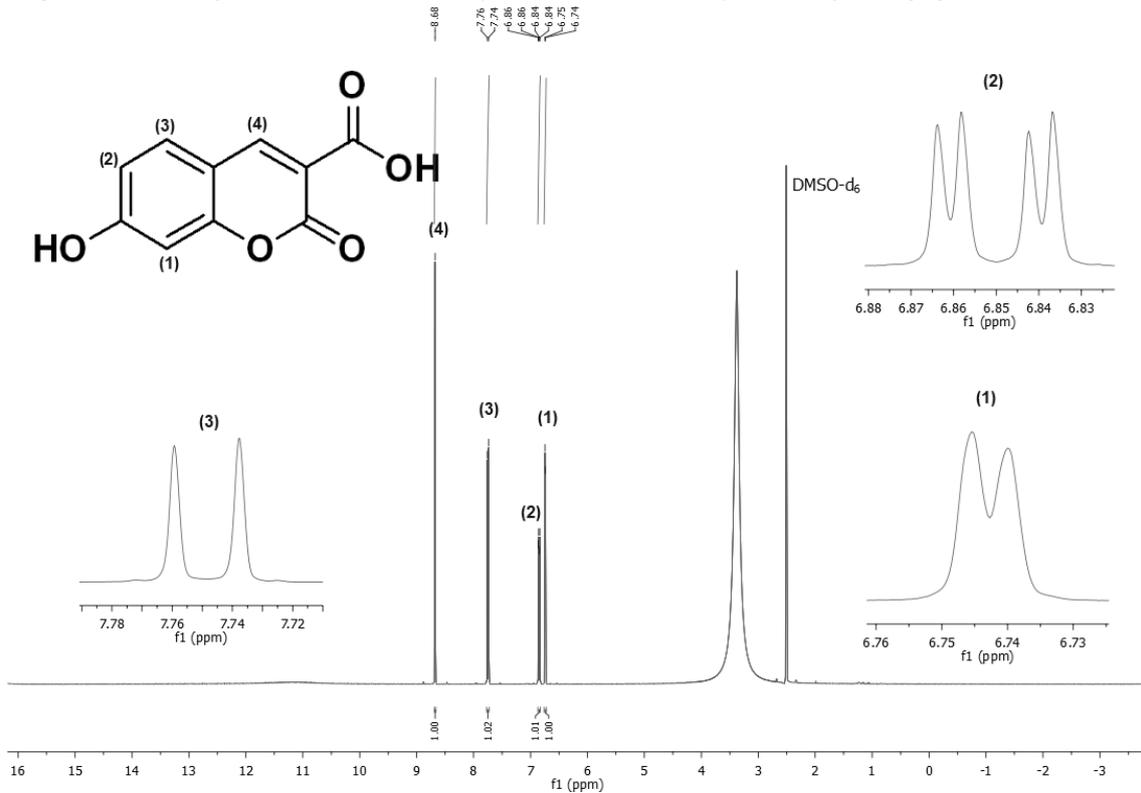
Espectro 44 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (**2e**).



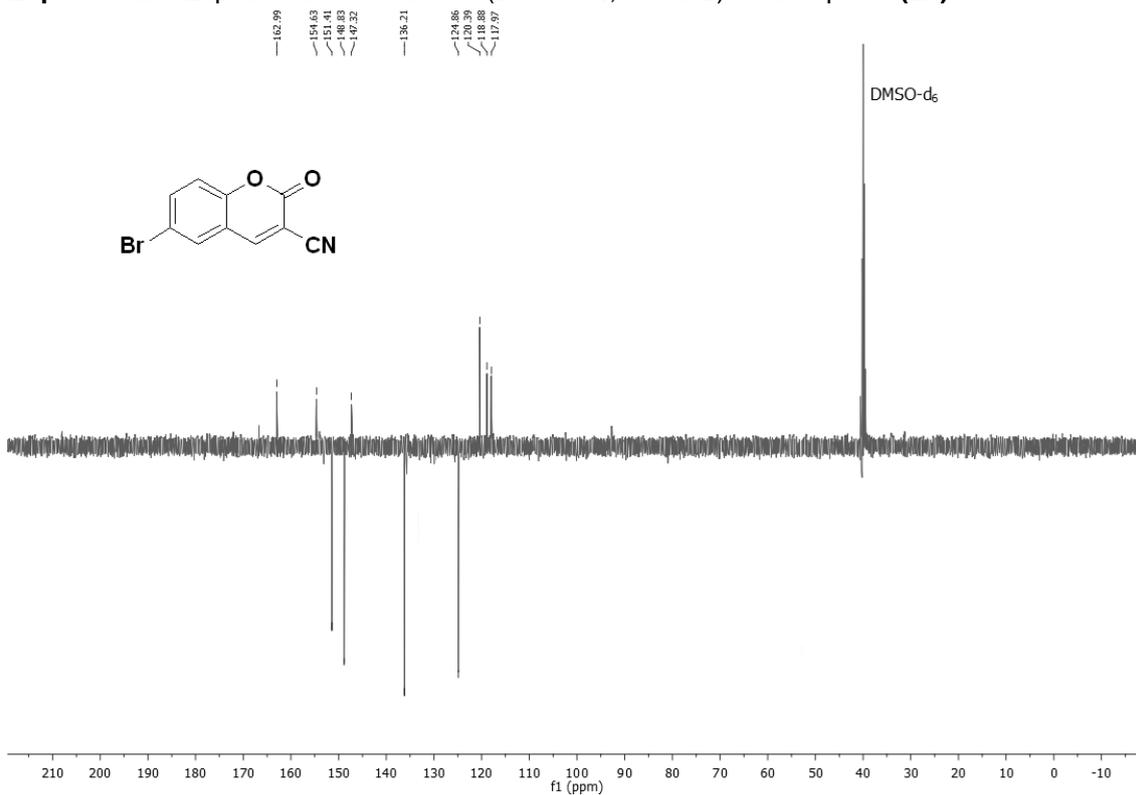
Espectro 45 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (**2f**).



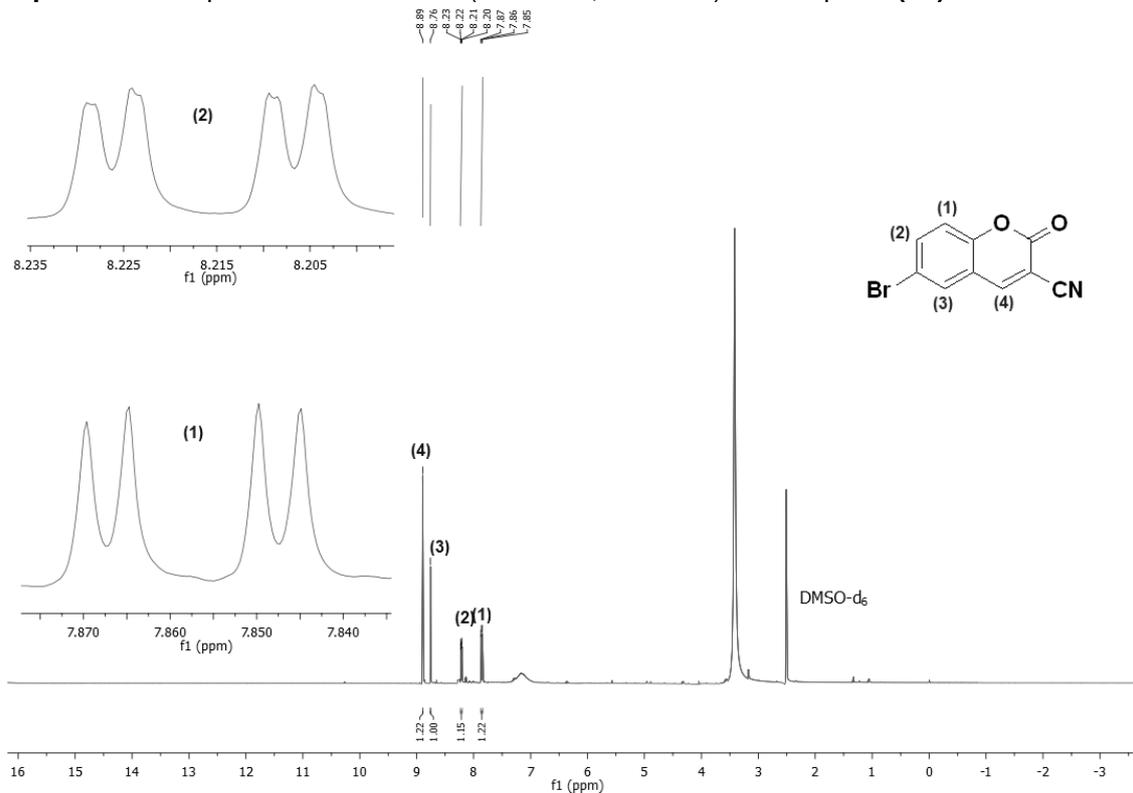
Espectro 46 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (**2f**).



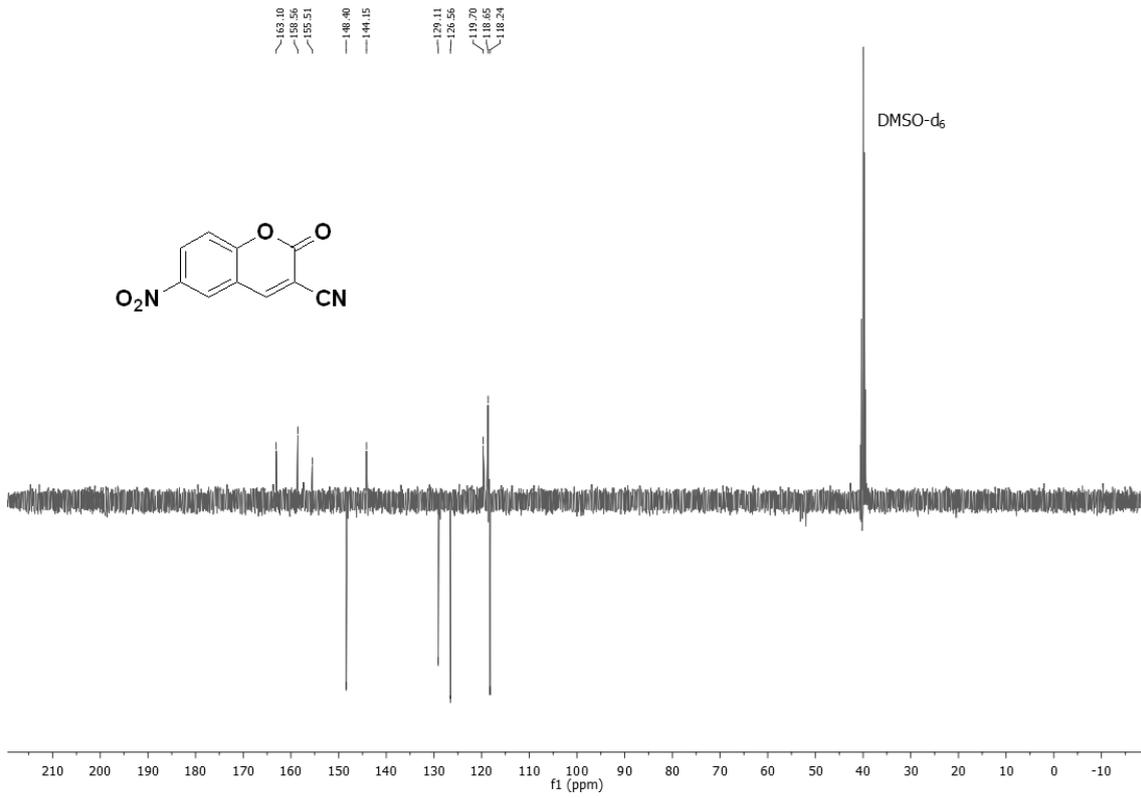
Espectro 47 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2h).



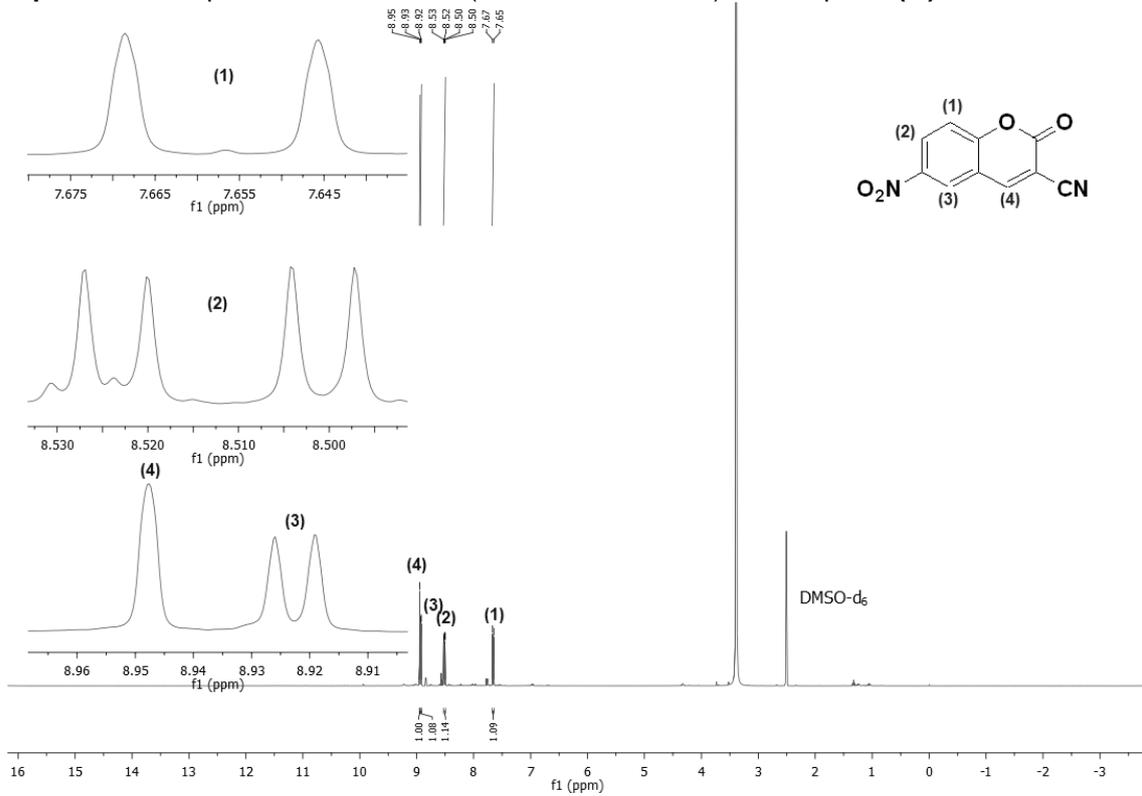
Espectro 48 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2h).



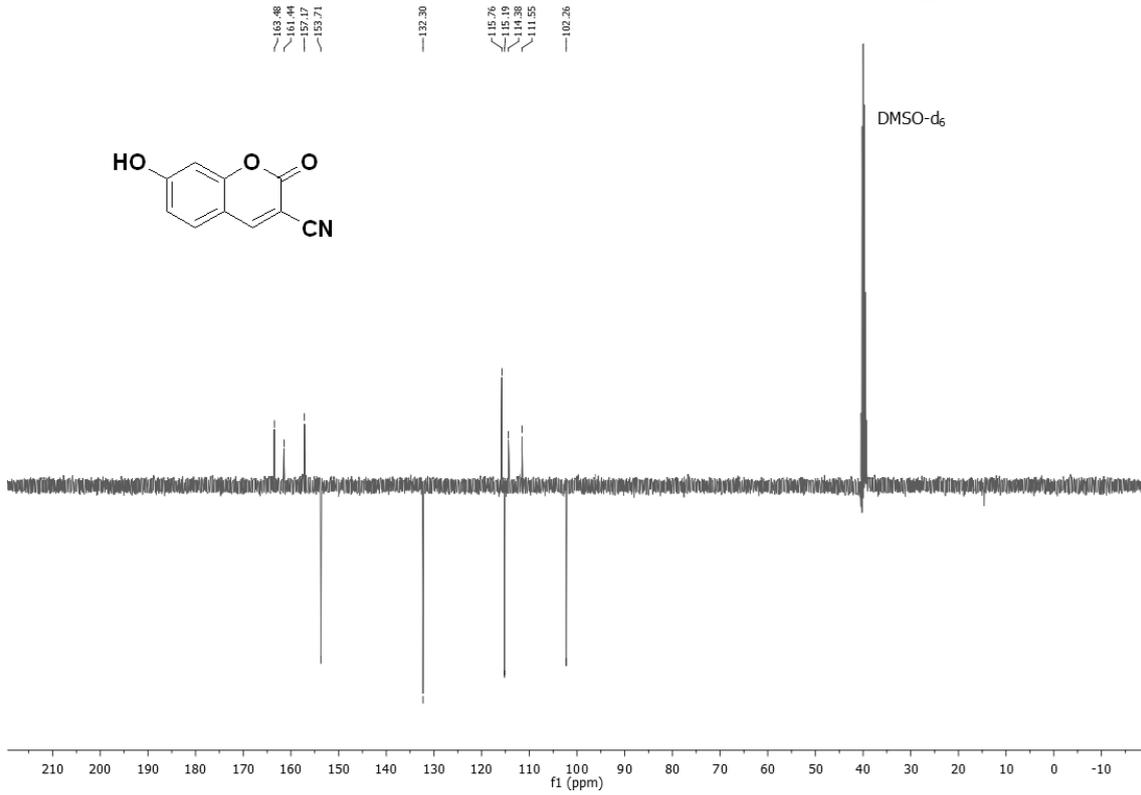
Espectro 49 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto **(2i)**.



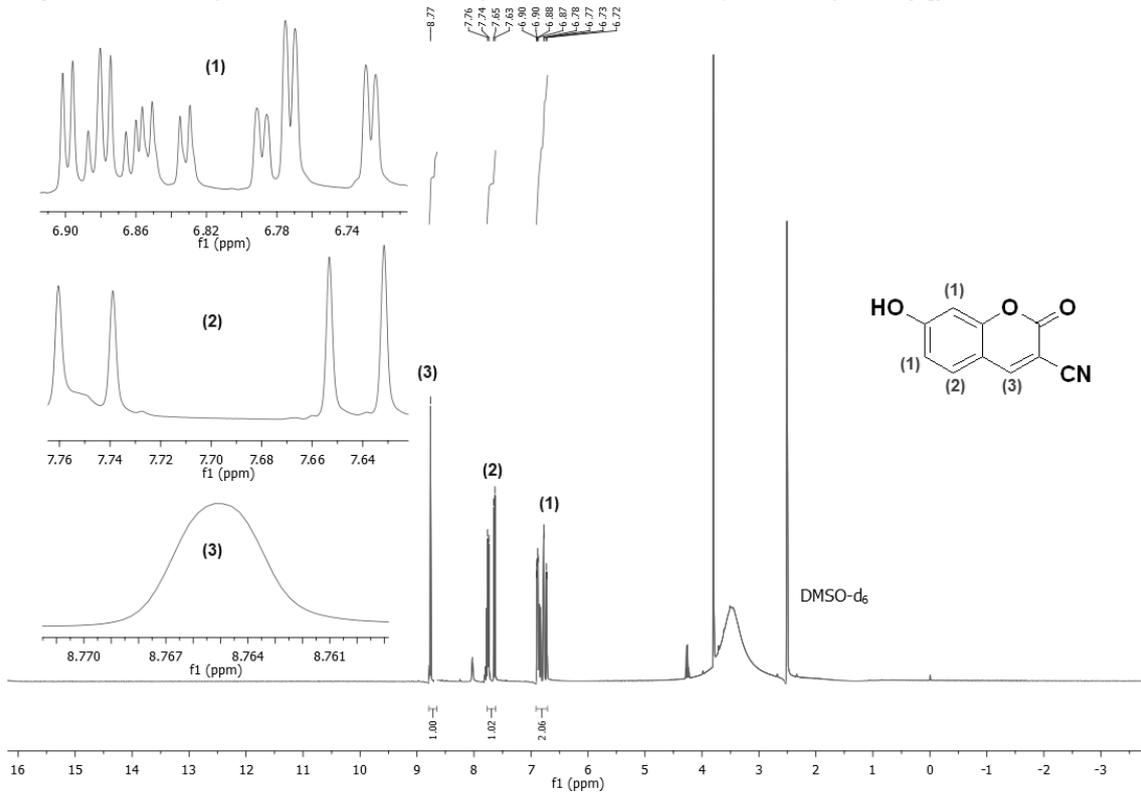
Espectro 50 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto **(2i)**.



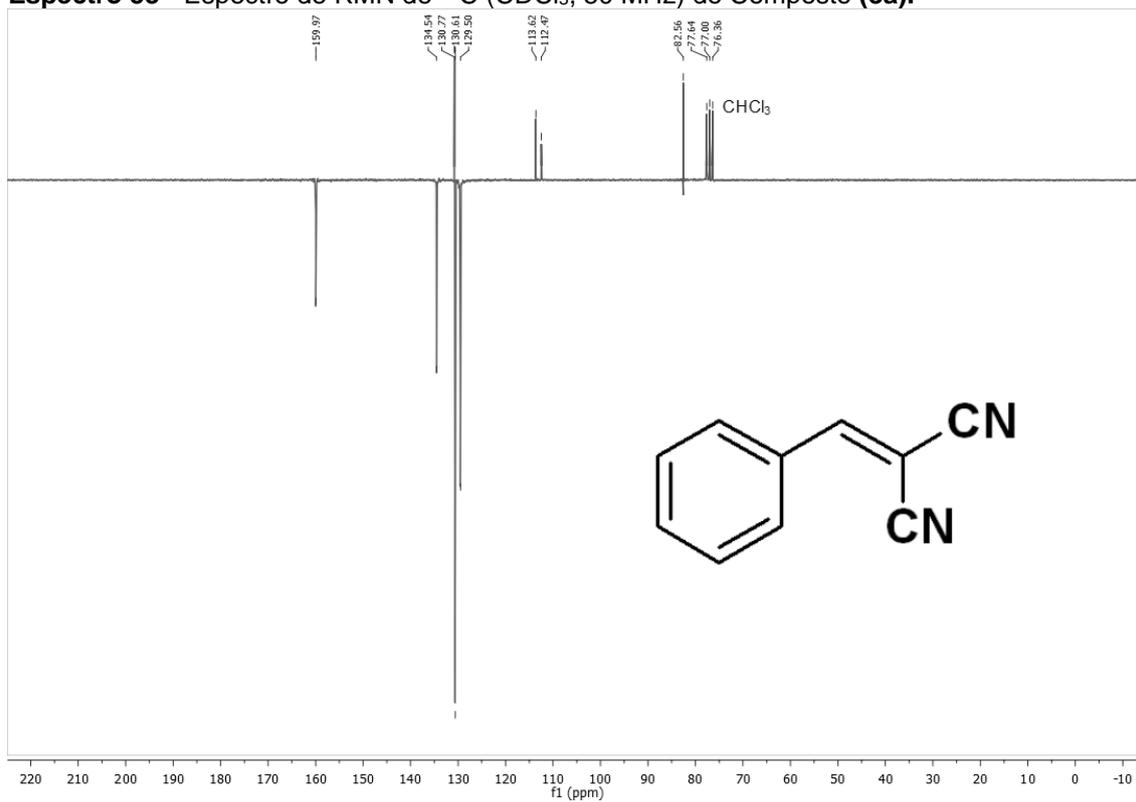
Espectro 51 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto (2j).



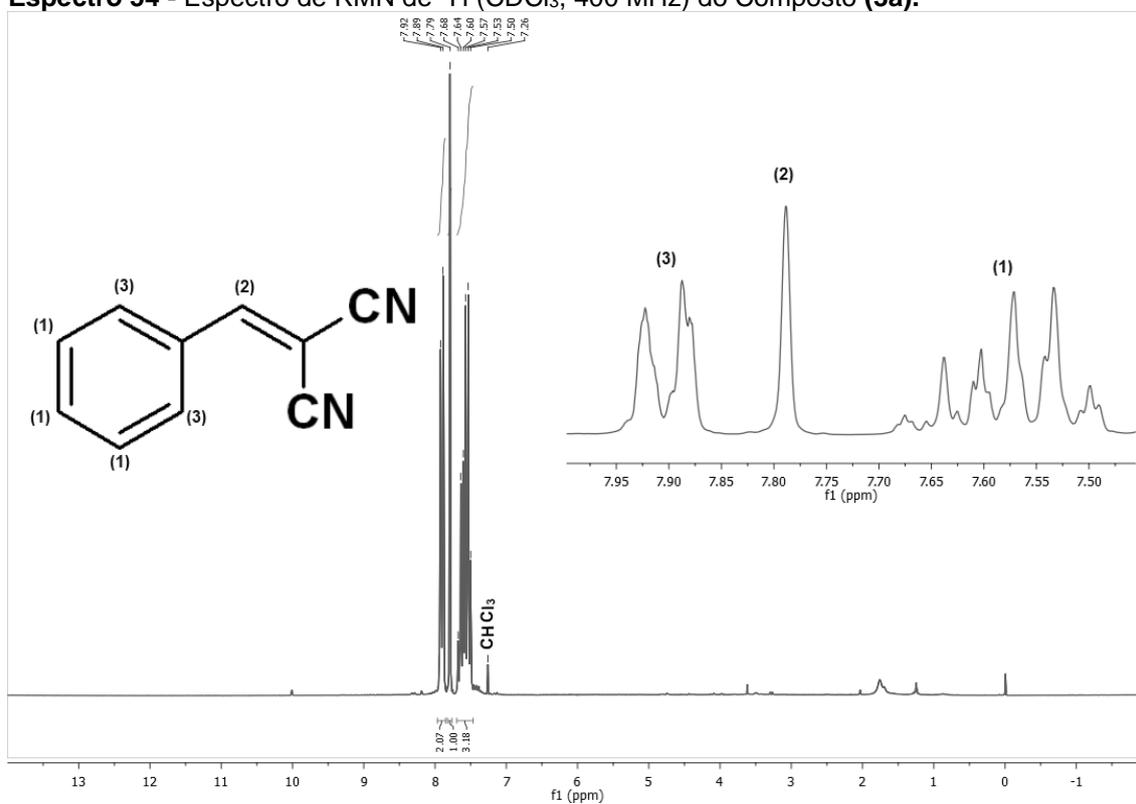
Espectro 52 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto (2j).



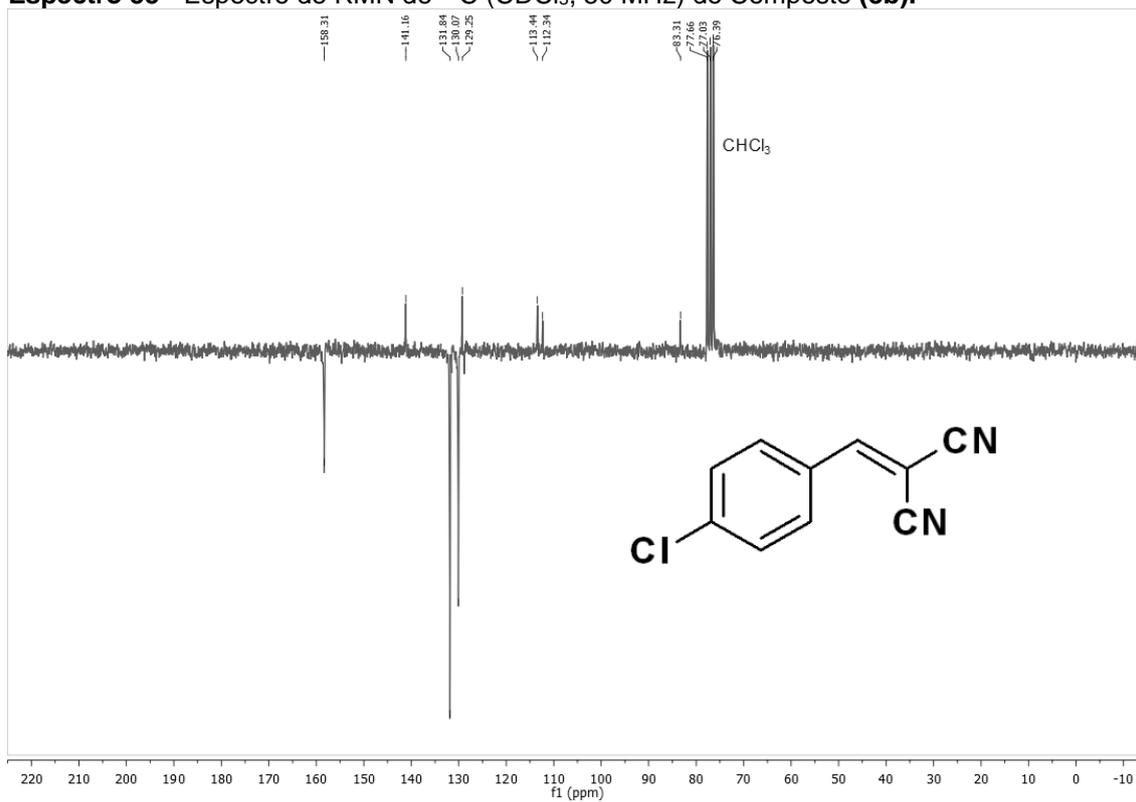
Espectro 53 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto **(3a)**.



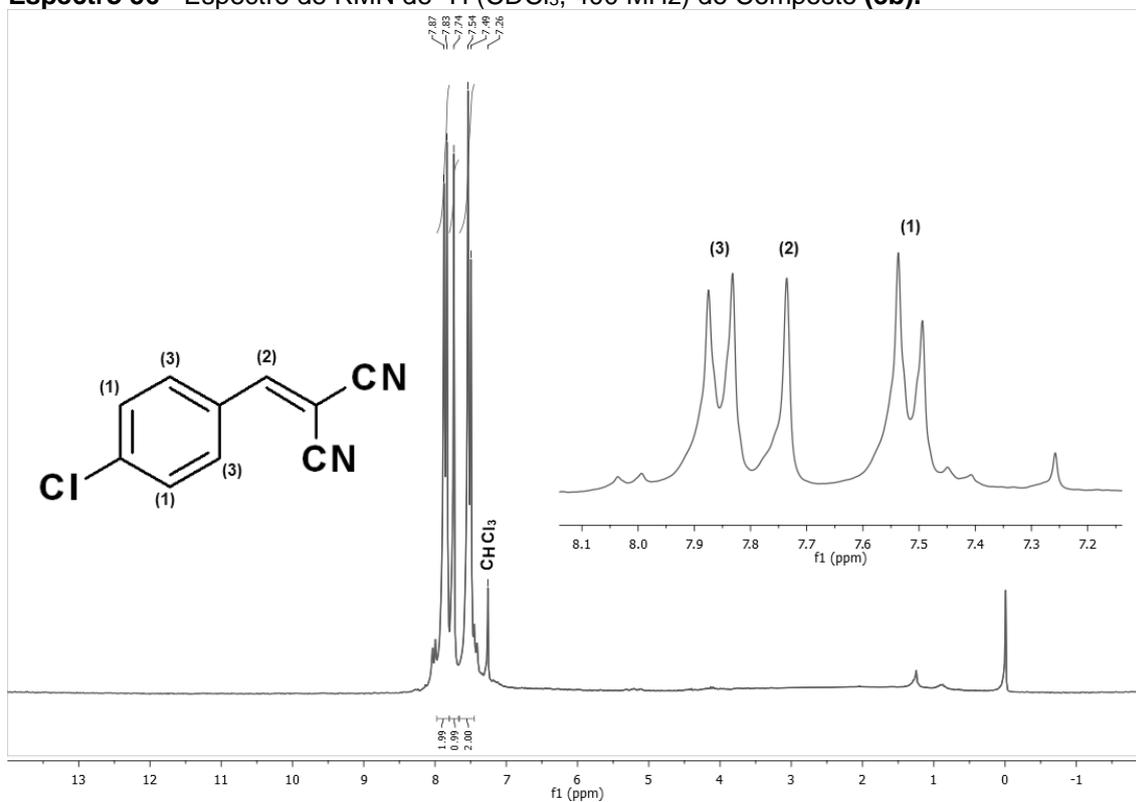
Espectro 54 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto **(3a)**.



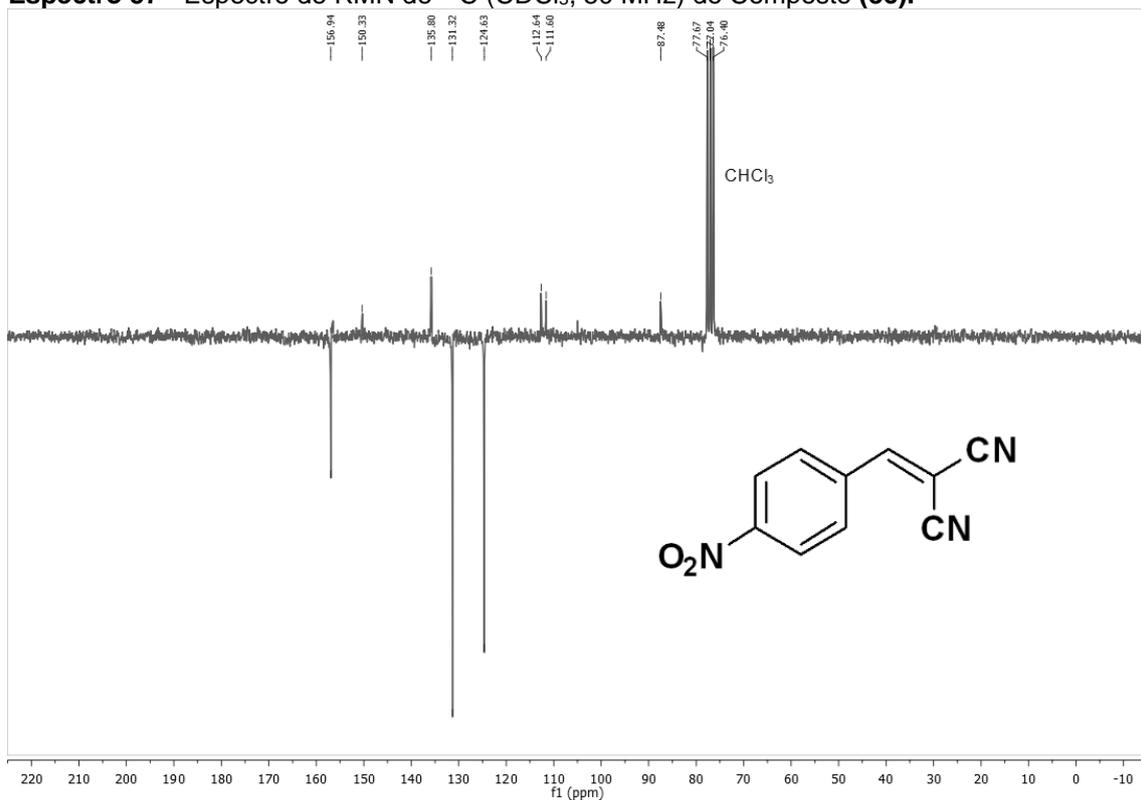
Espectro 55 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto **(3b)**.



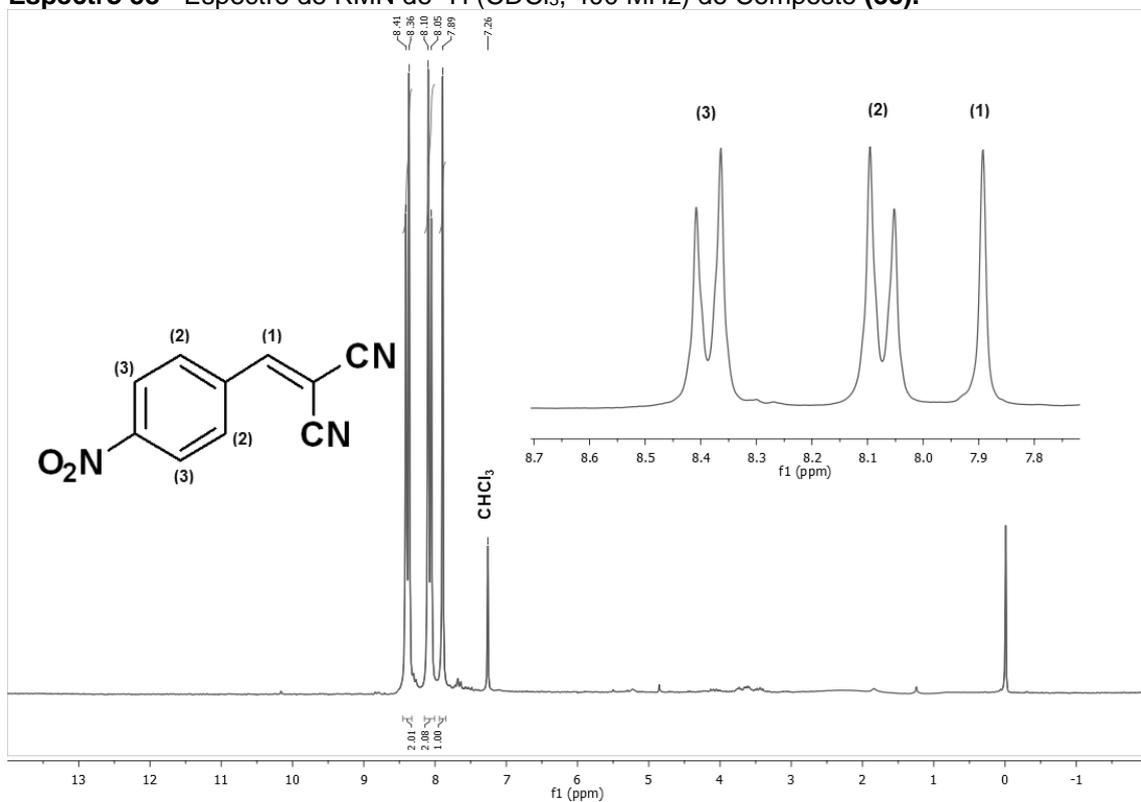
Espectro 56 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto **(3b)**.



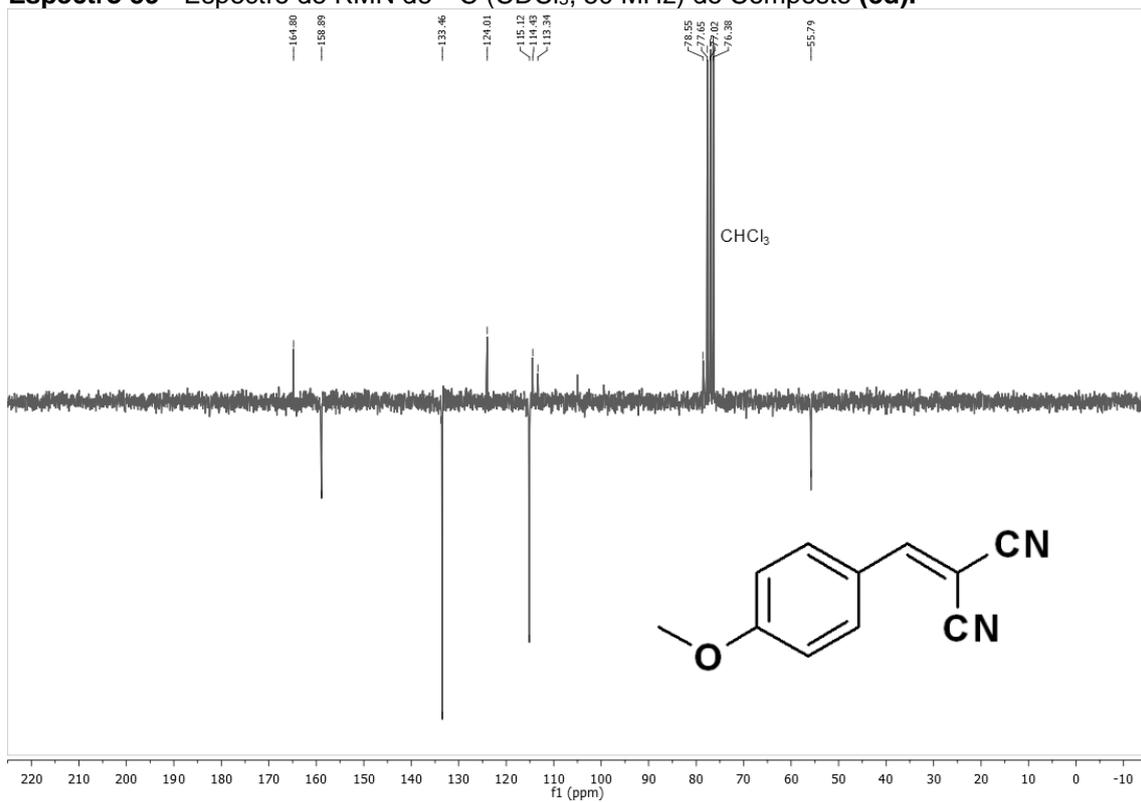
Espectro 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto **(3c)**.



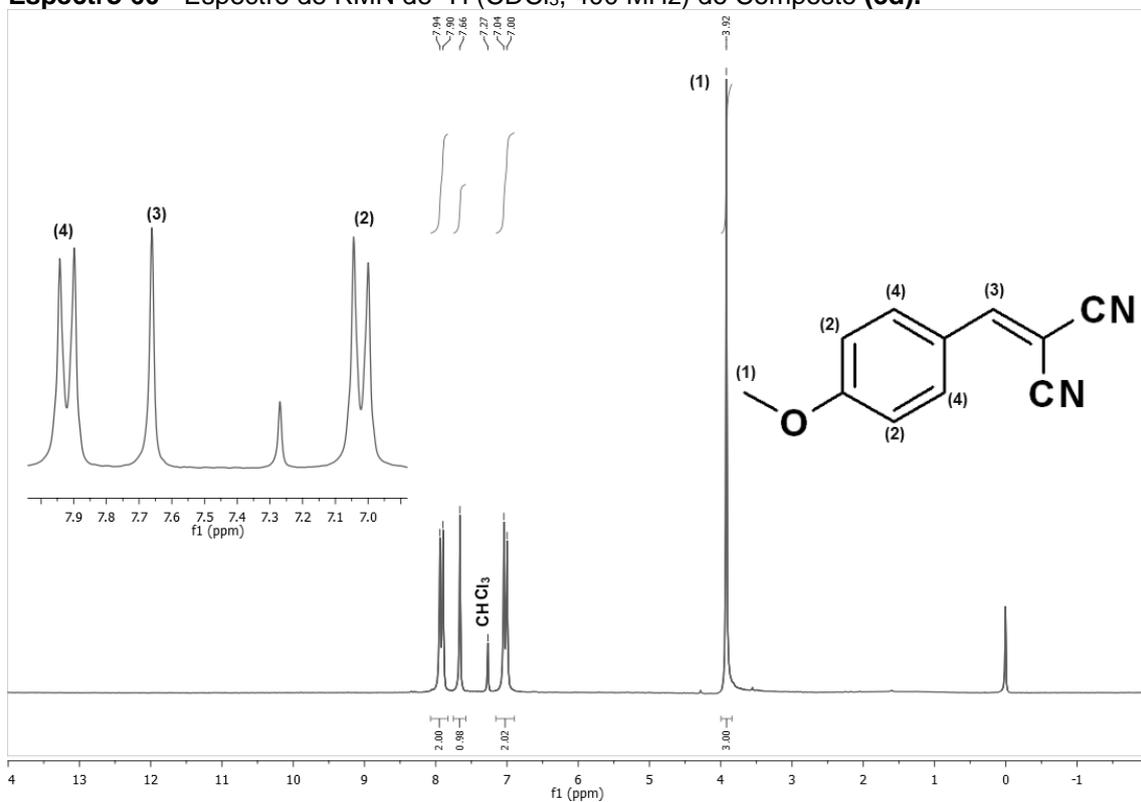
Espectro 58 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto **(3c)**.



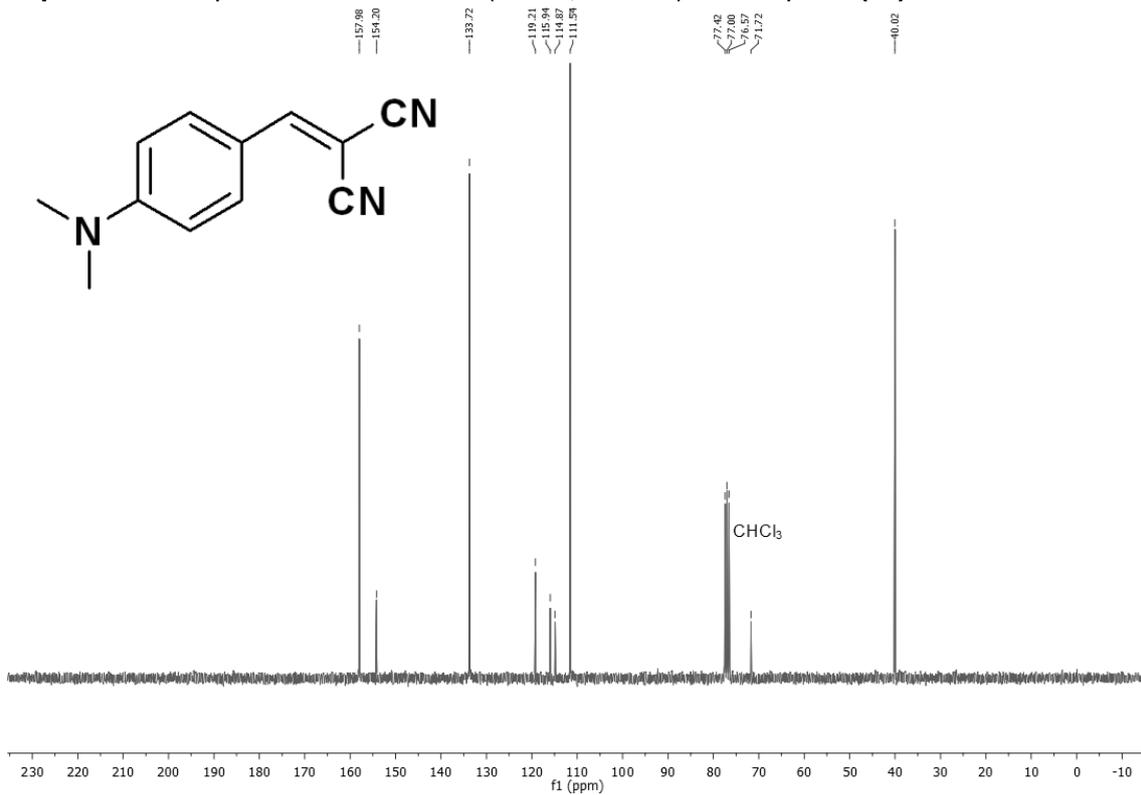
Espectro 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto **(3d)**.



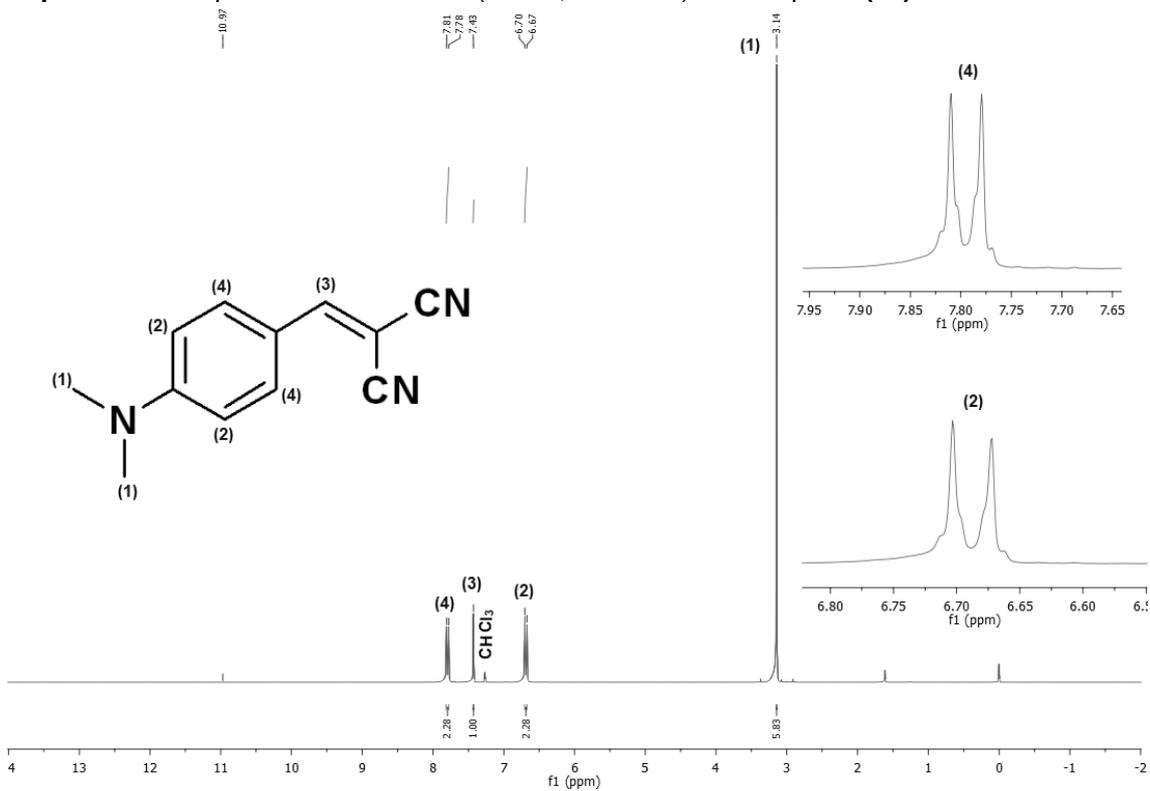
Espectro 60 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto **(3d)**.



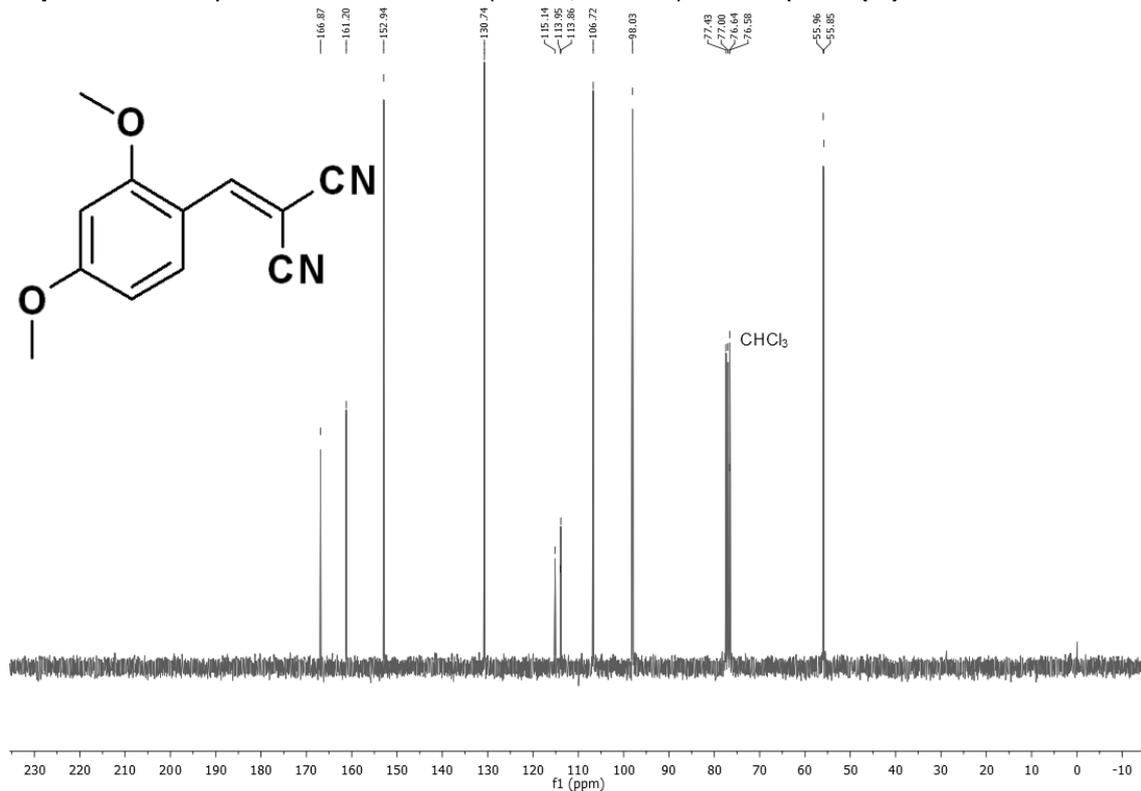
Espectro 61 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto **(3e)**.



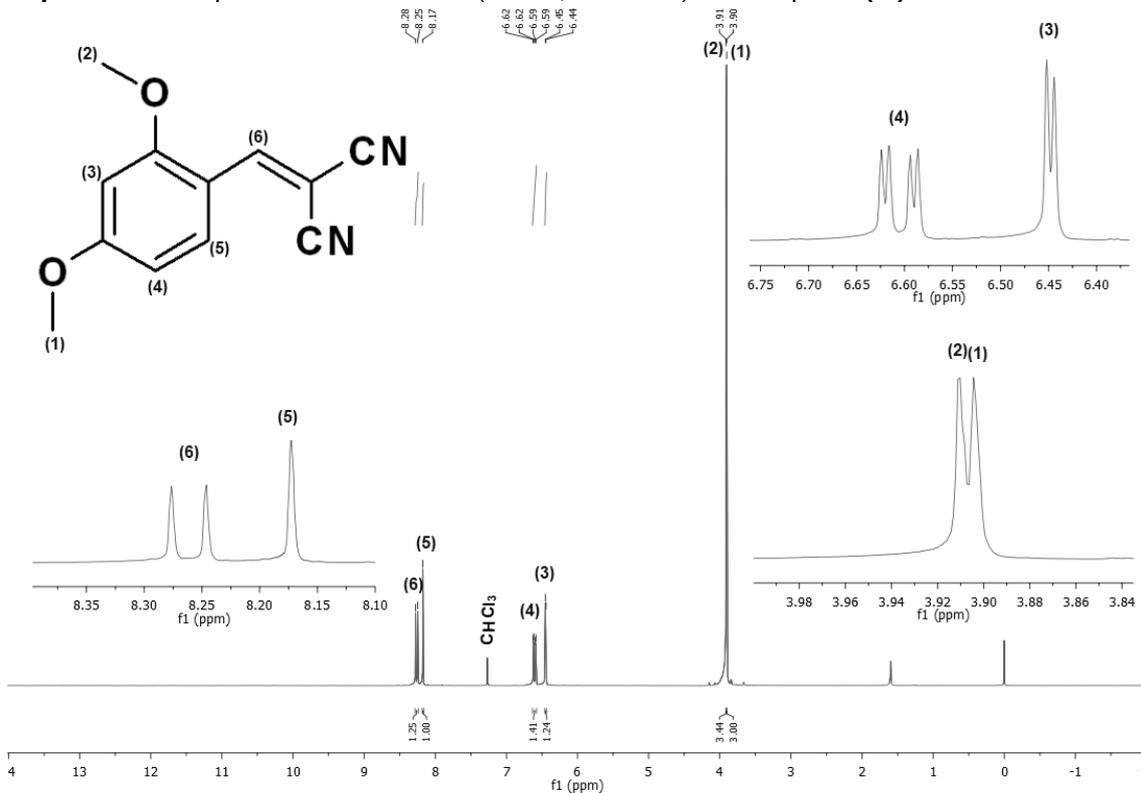
Espectro 62 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto **(3e)**.



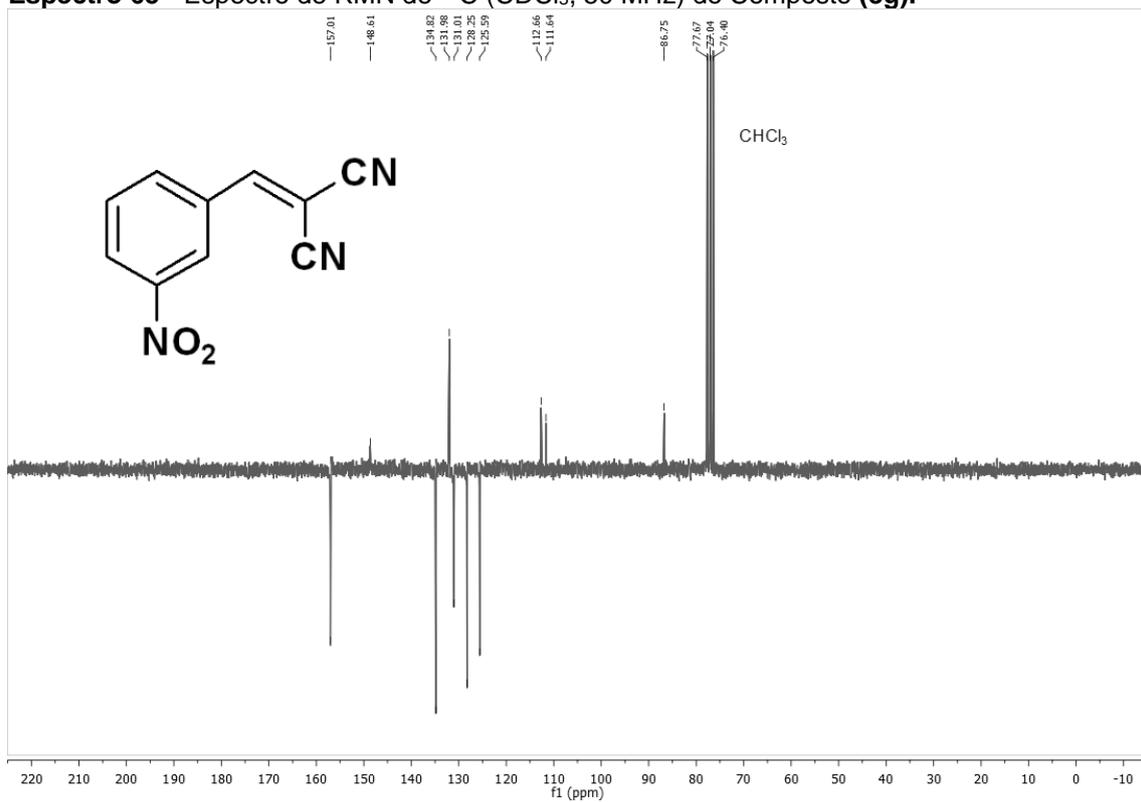
Espectro 63 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto **(3f)**.



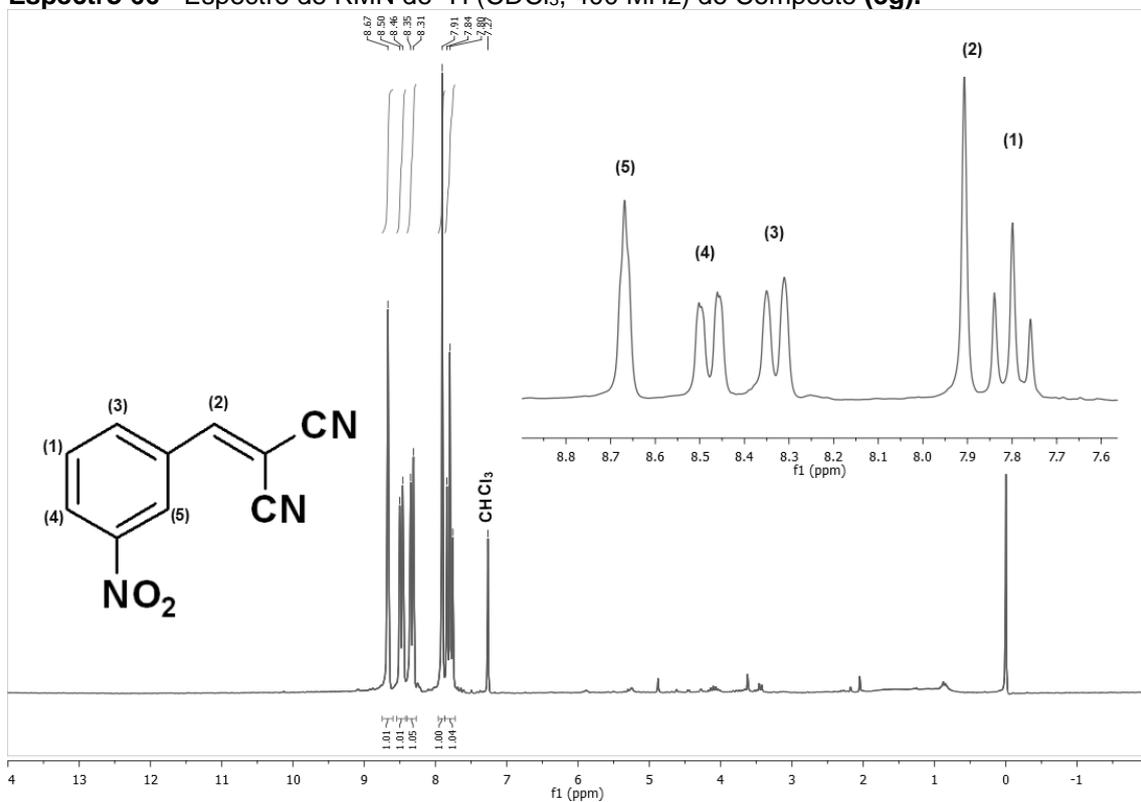
Espectro 64 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto **(3f)**.



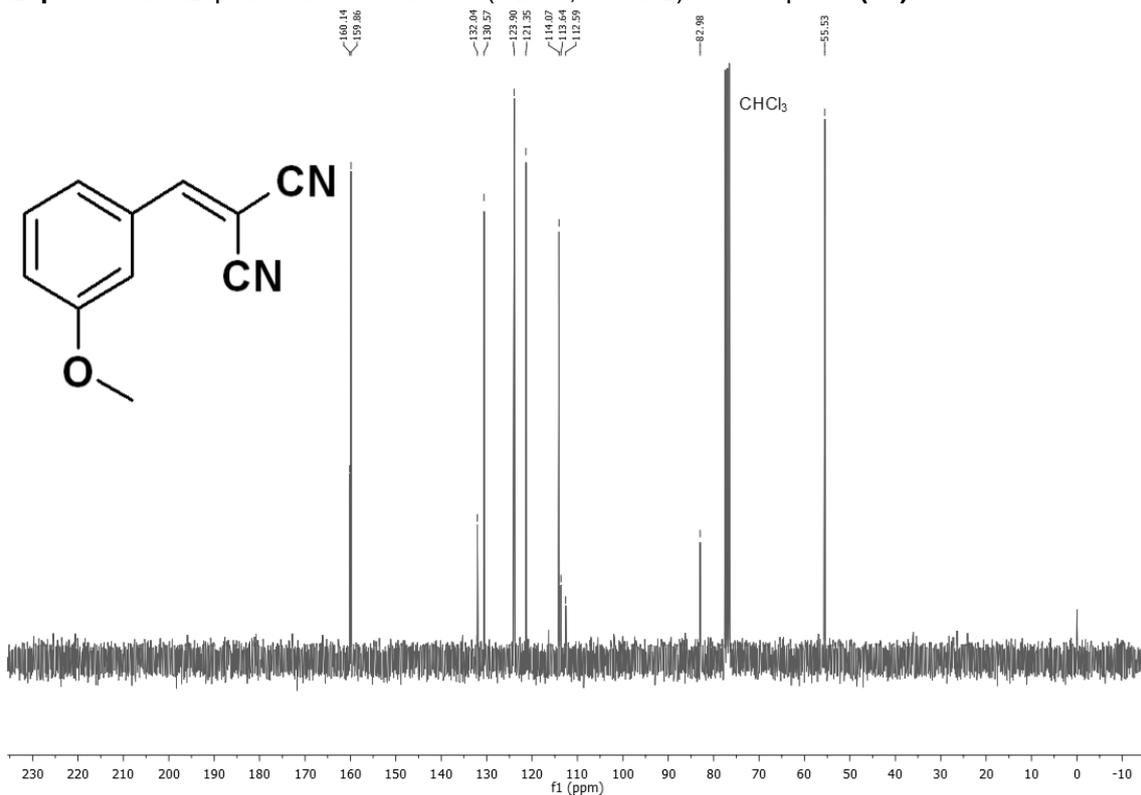
Espectro 65 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto **(3g)**.



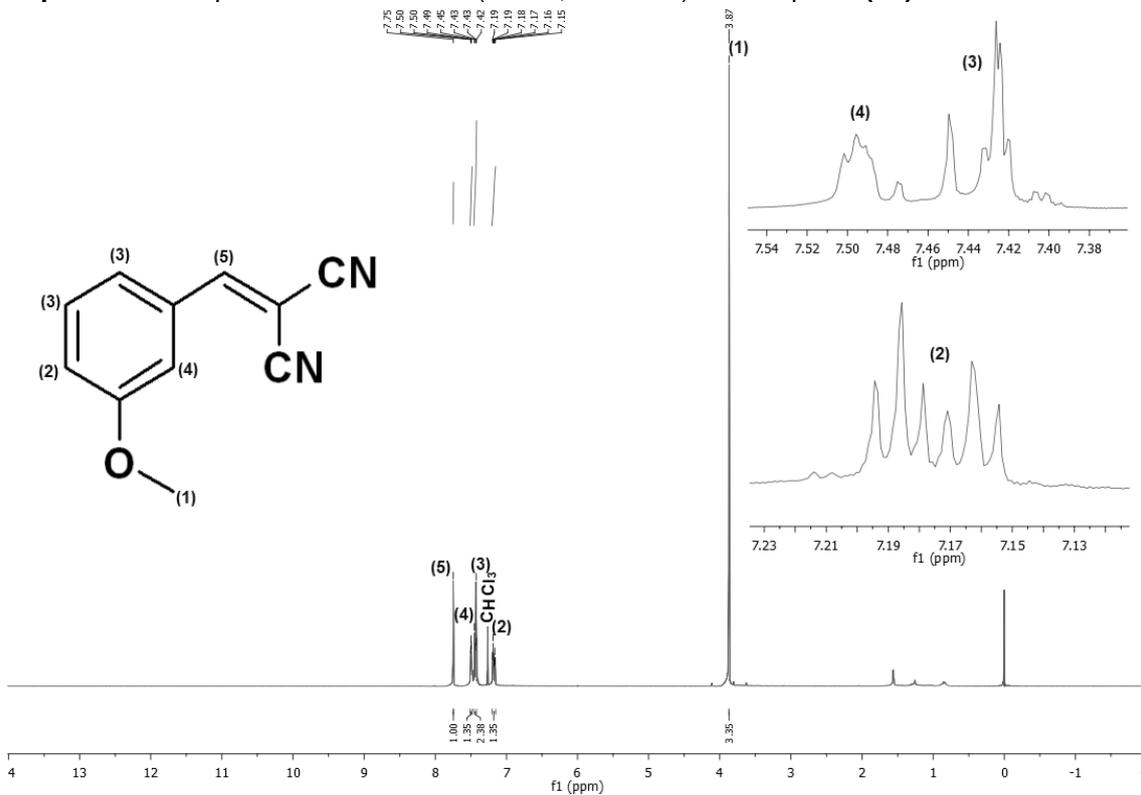
Espectro 66 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto **(3g)**.



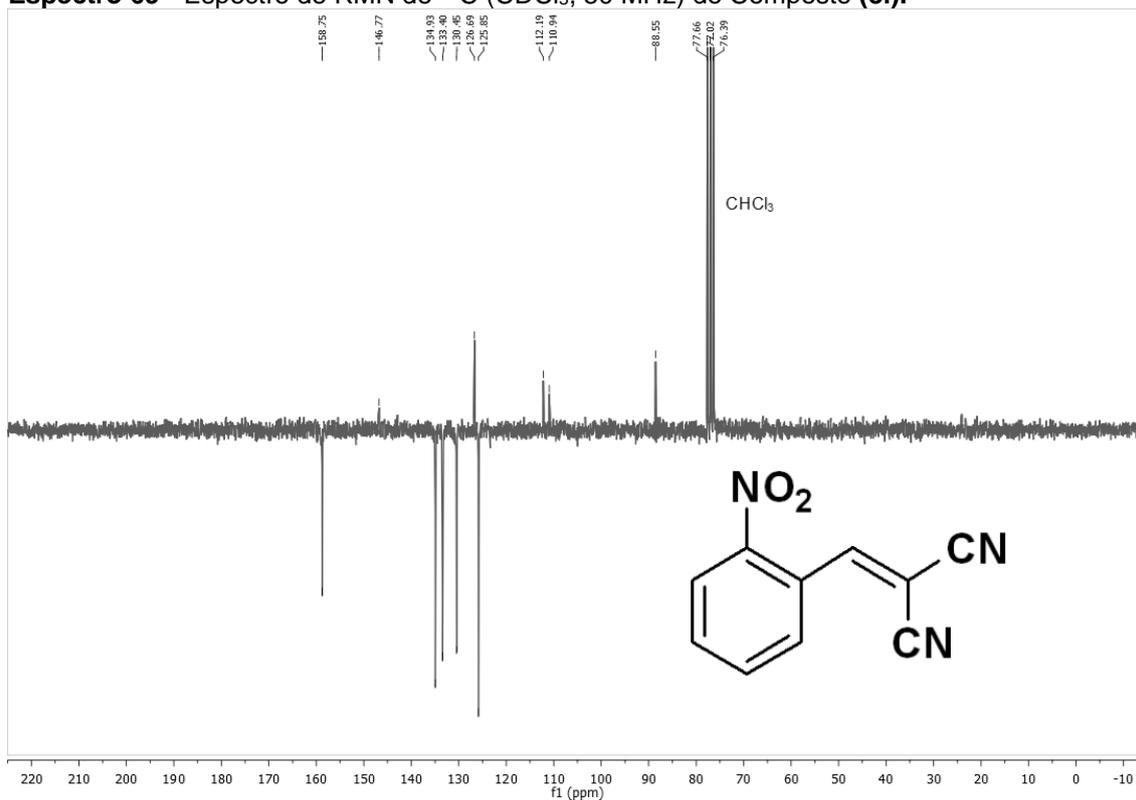
Espectro 67 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto **(3h)**.



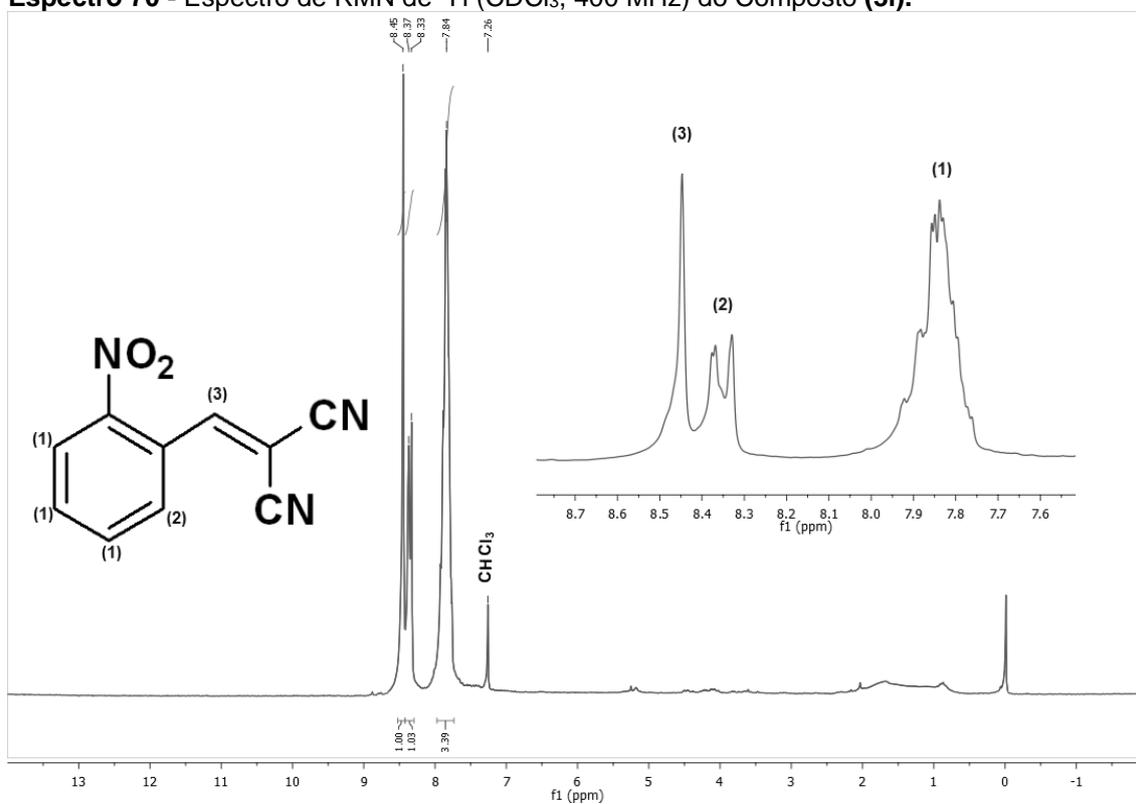
Espectro 68 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto **(3h)**.



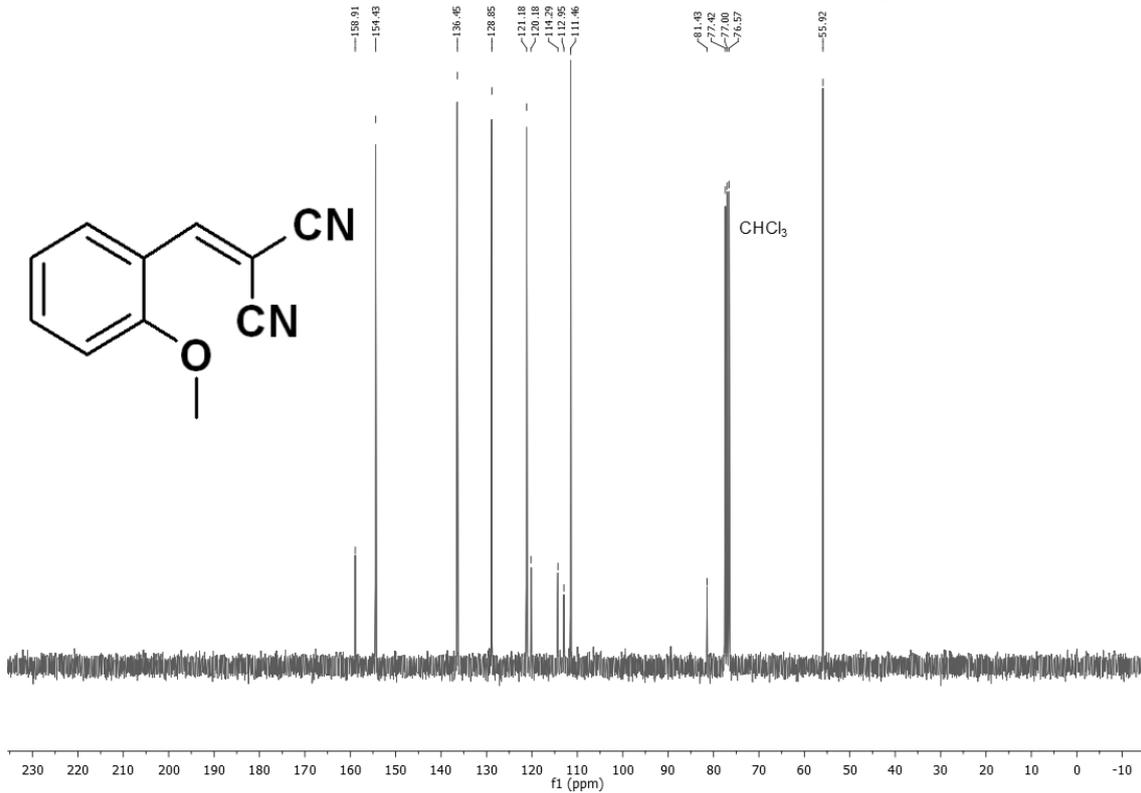
Espectro 69 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto **(3i)**.



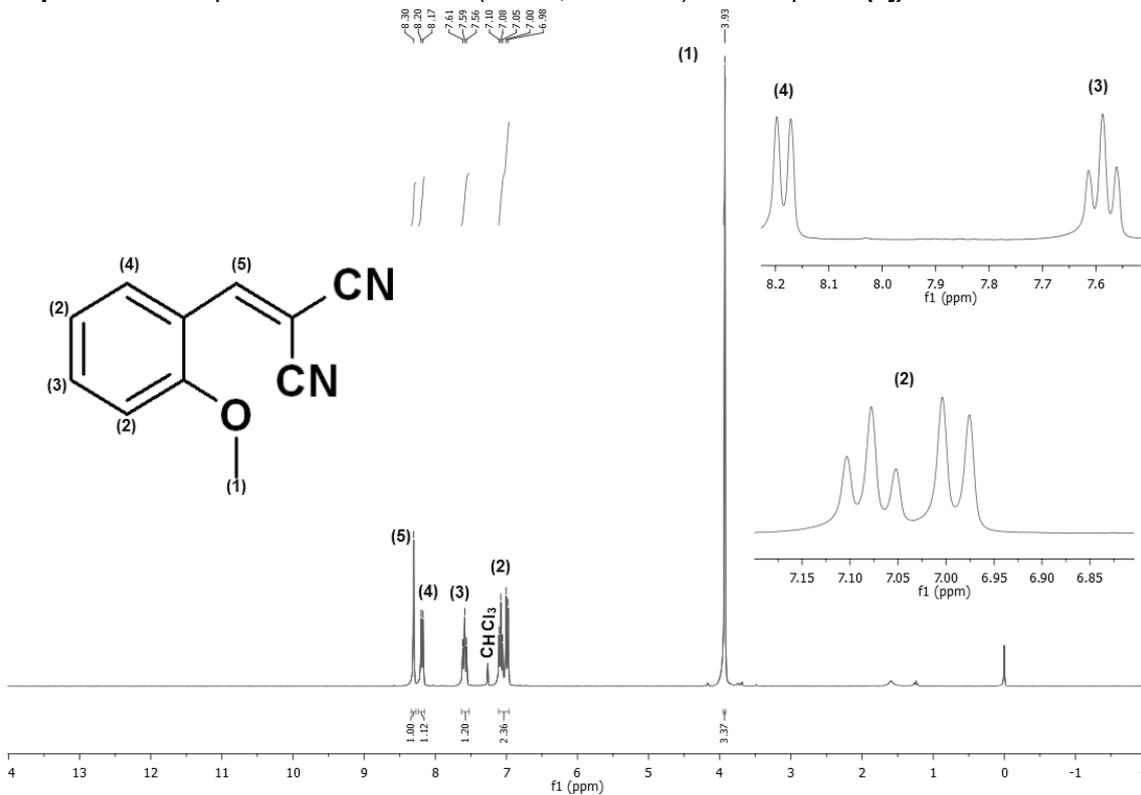
Espectro 70 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto **(3i)**.



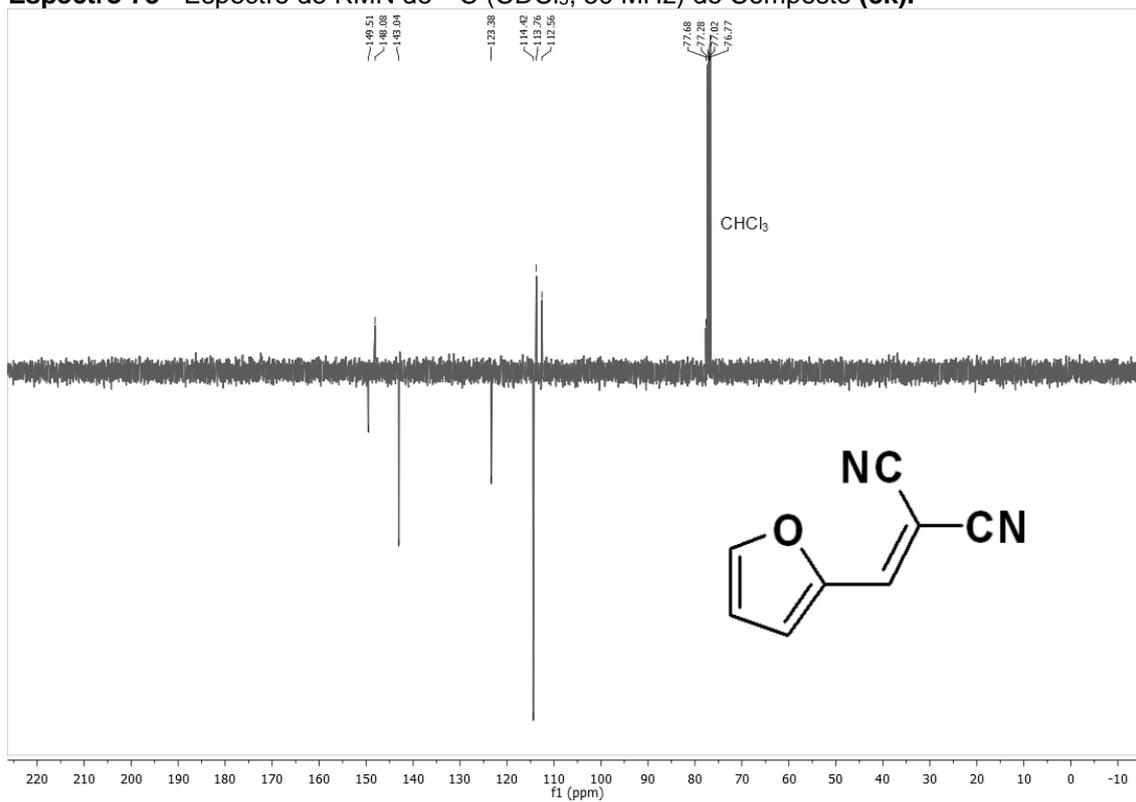
Espectro 71 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3j).



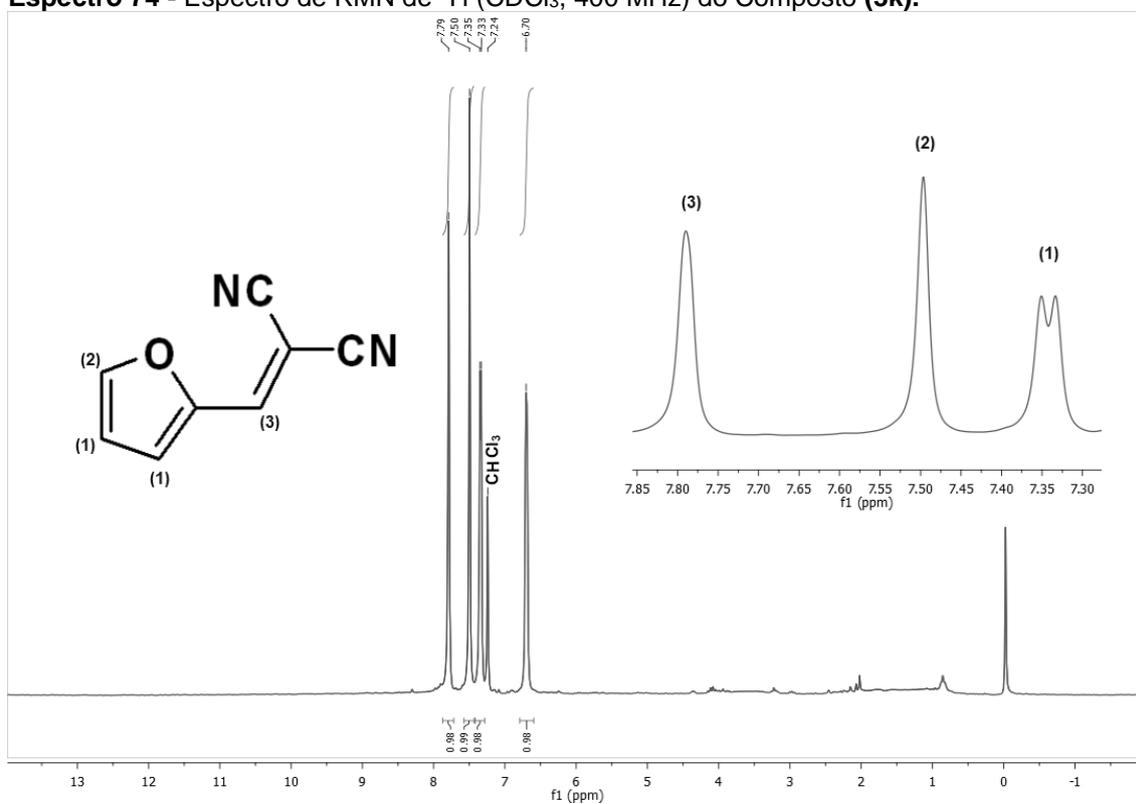
Espectro 72 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3j).



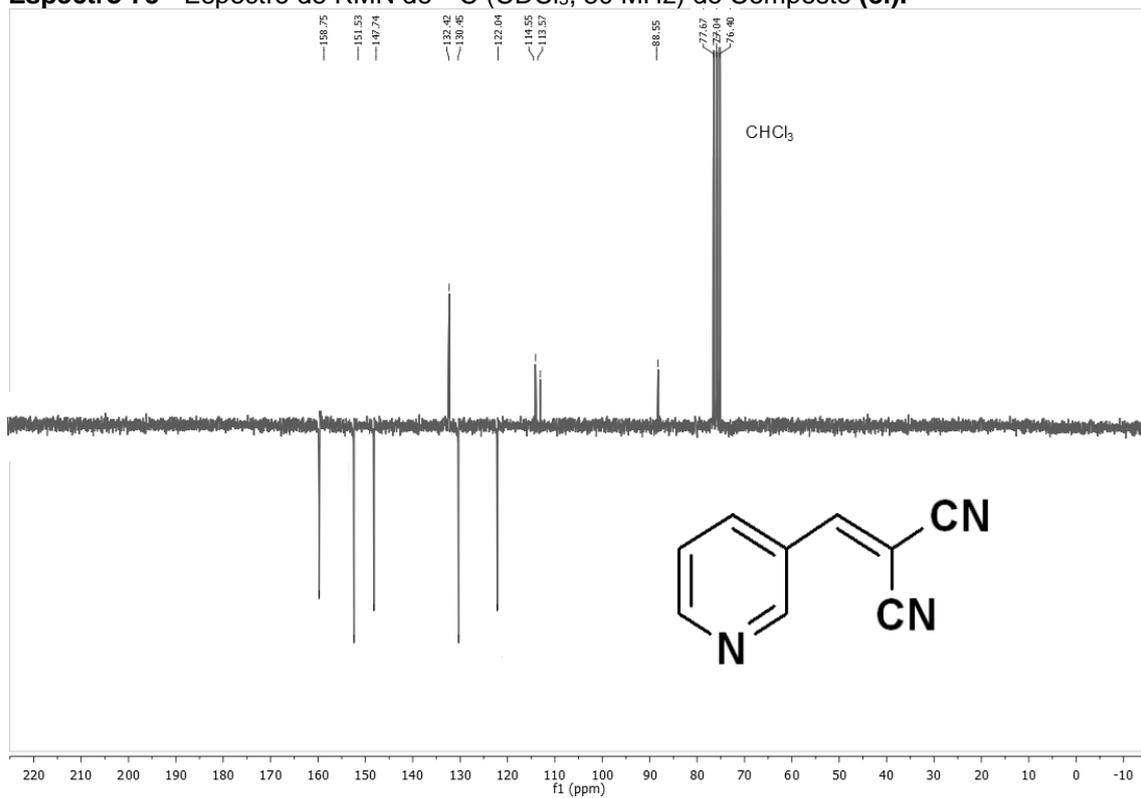
Espectro 73 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto **(3k)**.



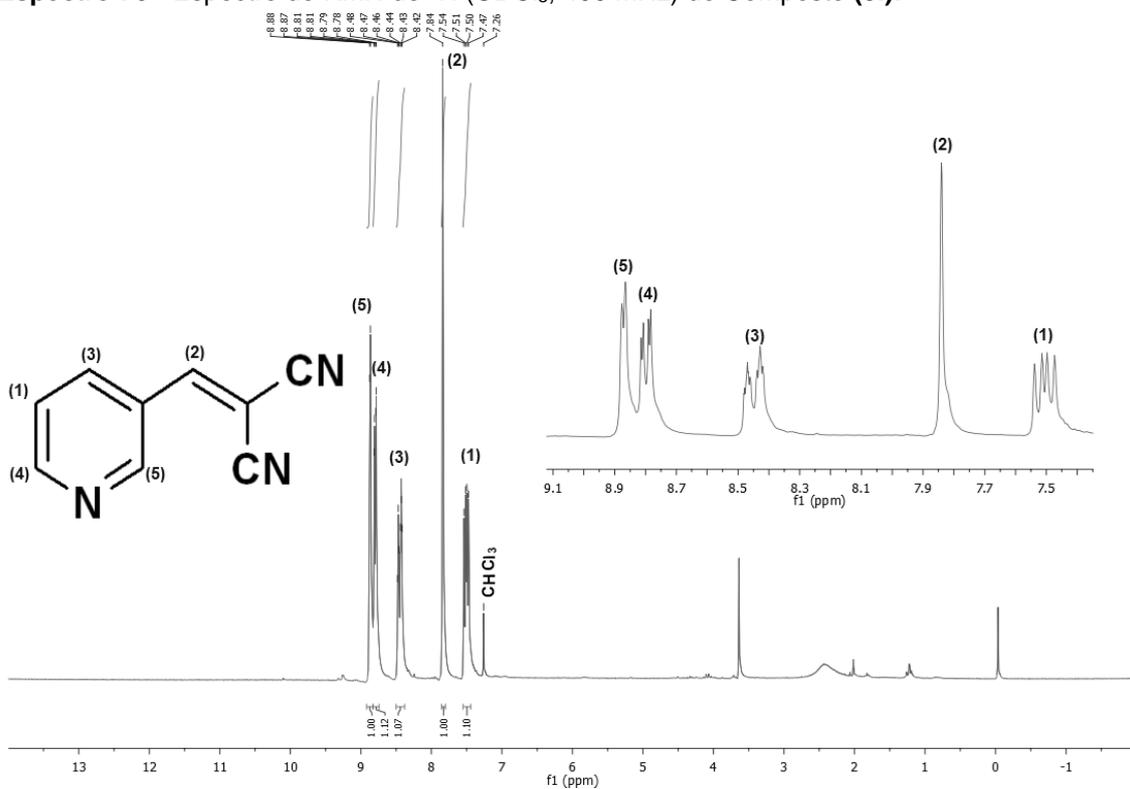
Espectro 74 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto **(3k)**.



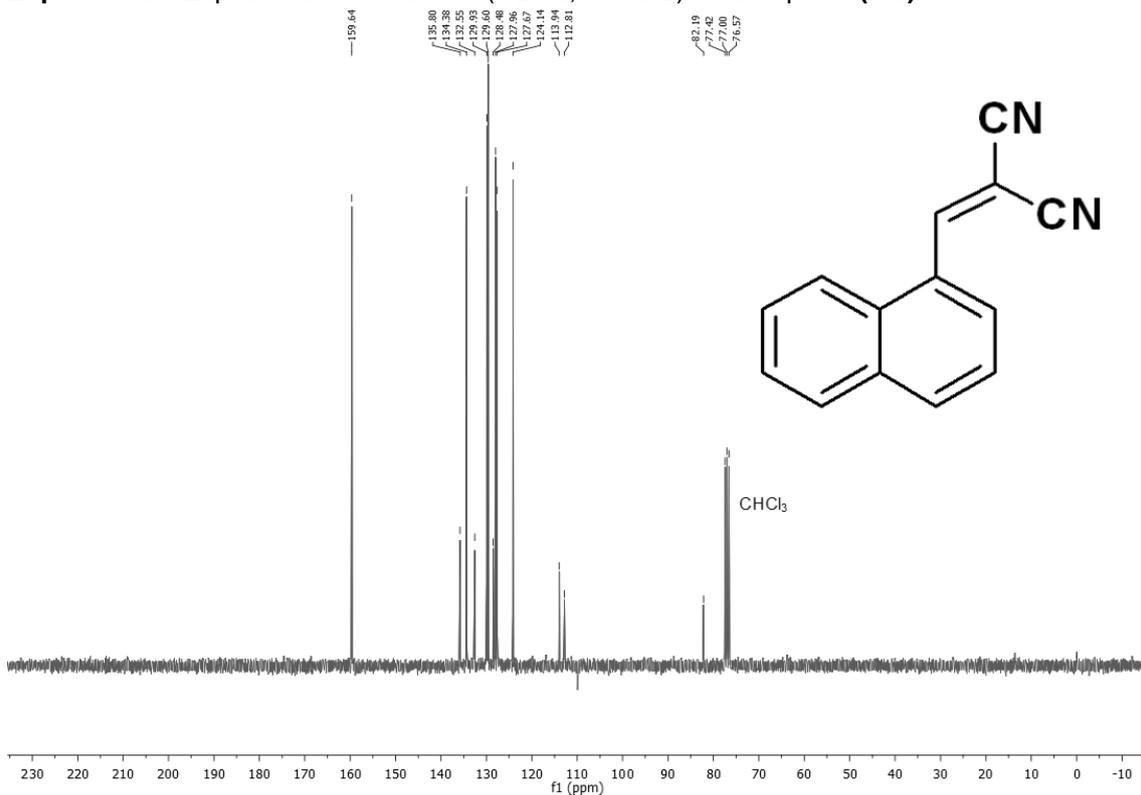
Espectro 75 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3I).



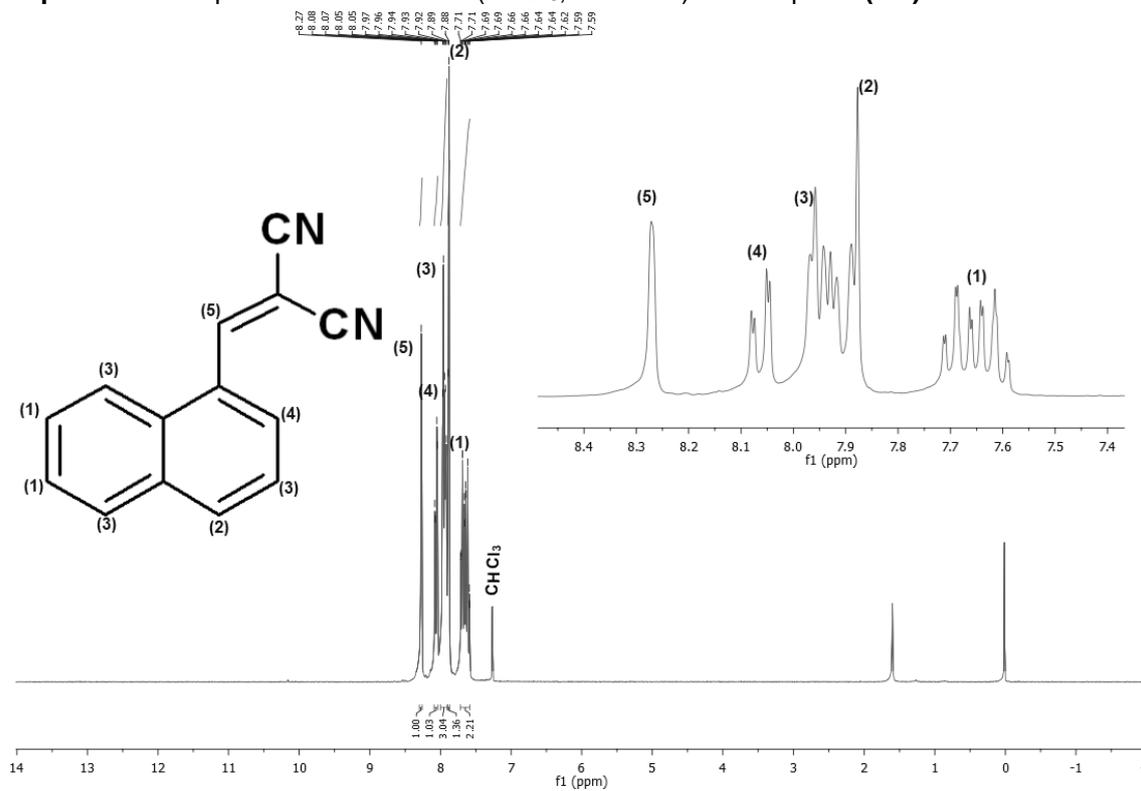
Espectro 76 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3I).



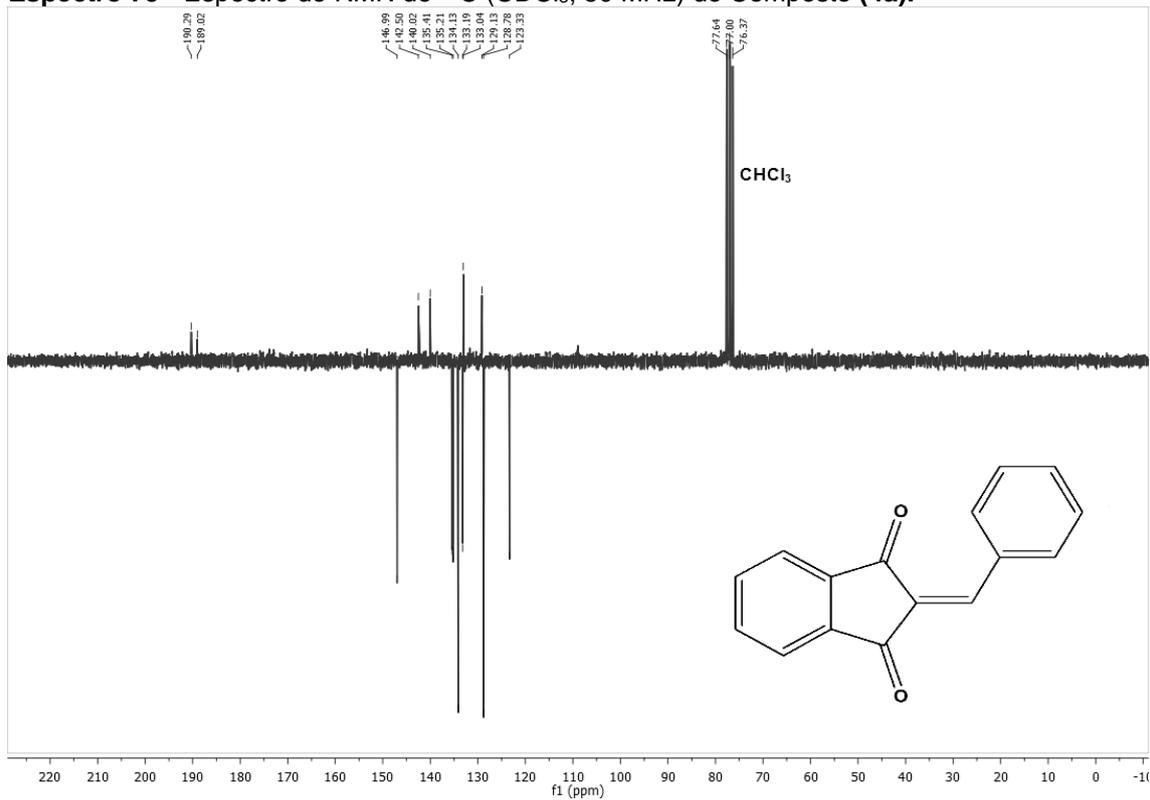
Espectro 77 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3m).



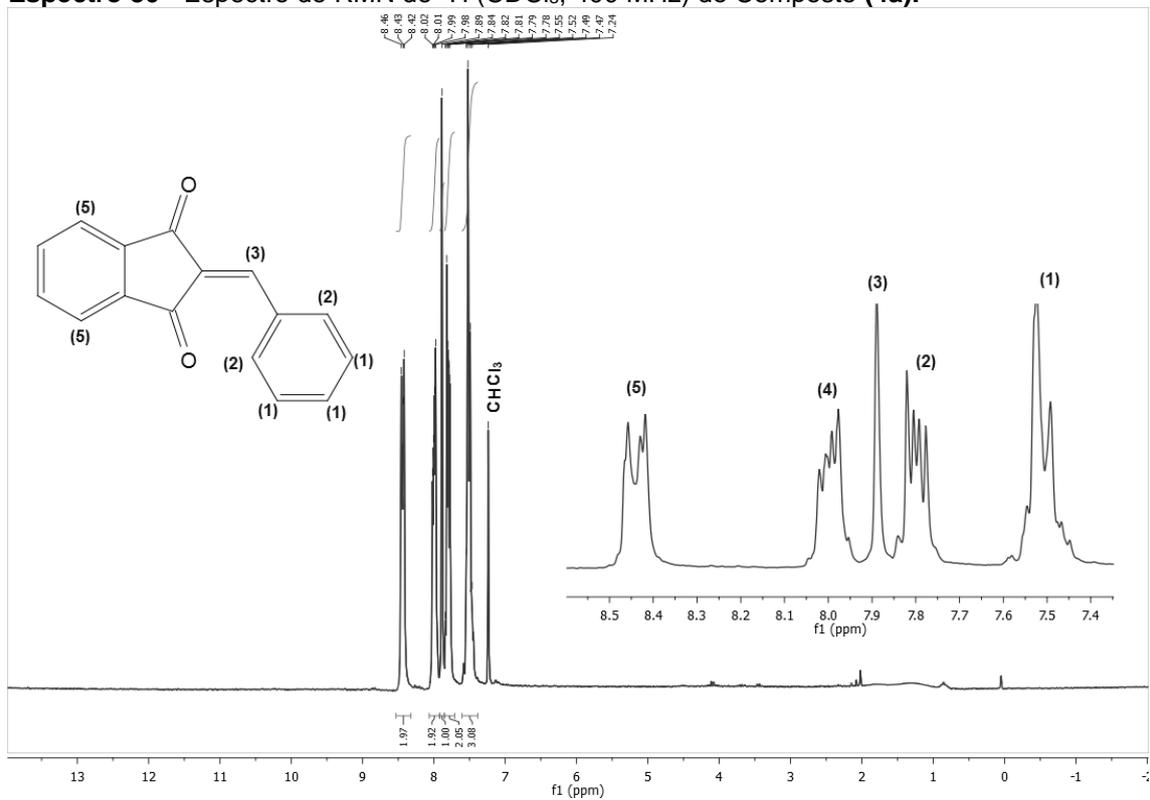
Espectro 78 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (3m).



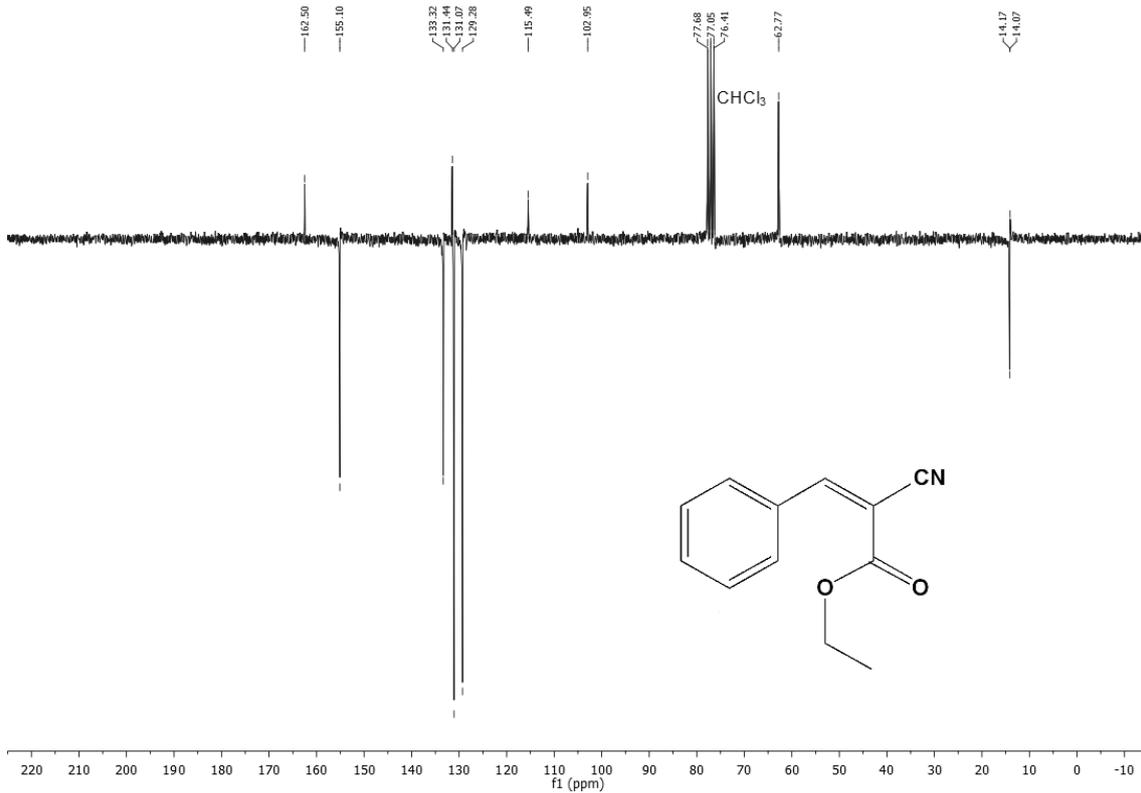
Espectro 79 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (4a).



Espectro 80 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (4a).



Espectro 81 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (5a).



Espectro 82 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do Composto (5a).

