



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

Tese de Doutorado

**Síntese e aplicações de catalisadores com propriedades magnéticas
em estudos metodológicos de reações orgânicas**

Nathália Kellyne Silva Marinho Falcão

João Pessoa – PB – Brasil

Julho/2021



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

Tese de Doutorado

**Síntese e aplicações de catalisadores com propriedades magnéticas
em estudos metodológicos de reações orgânicas**

Nathália Kellyne Silva Marinho Falcão*

Exame de Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba como requisito para a obtenção do título de Doutora em Química Inorgânica.

Orientadora: Prof. Dra. Juliana Alves Vale

2ª Orientador: Prof. Dr. Ercules Epaminondas de Sousa Teotonio

Co-orientador: Dr. Gilvan Pozzobon Pires

* Bolsista CAPES

João Pessoa – PB – Brasil

Julho/2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

F178s Falcão, Nathália Kellyne Silva Marinho.

Síntese e aplicações de catalisadores com propriedades magnéticas em estudos metodológicos de reações orgânicas / Nathália Kellyne Silva Marinho Falcão. - João Pessoa, 2021.
246 f. : il.

Orientação: Juliana Alves Vale, Ercules Epaminondas de Sousa Teotonio.

Coorientação: Gilvan Pozzobon Pires.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

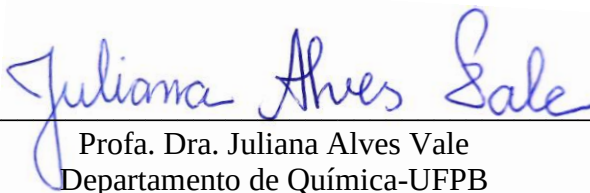
1. Química inorgânica. 2. Nanopartículas magnéticas. 3. Catálise heterogênea. 4. Condensação de Knoevenagel. 5. Tiossemicarbazonas. 6. Biginelli. I. Vale, Juliana Alves. II. Teotonio, Ercules Epaminondas de Sousa. III. Pires, Gilvan Pozzobon. IV. Título.

UFPB/BC

CDU 546(043)

Síntese e aplicações de catalisadores com propriedades magnéticas em estudos metodológicos de reações orgânicas.

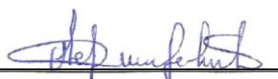
Tese de Doutorado apresentada pela aluna Nathalia Kellyne Silva Marinho Falcão e aprovada pela banca examinadora em 20 de julho de 2021.



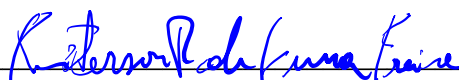
Profa. Dra. Juliana Alves Vale
Departamento de Química-UEPB
Orientadora/Presidente



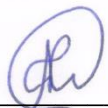
Prof. Dr. Ercules Epaminondas de Sousa Teotônio
Departamento de Química-UEPB
2º. Orientador



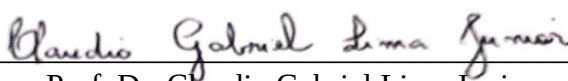
Profa. Dra. Maria Cláudia França da Cunha Felinto
IPEN/USP – São Paulo-SP
Examinadora Externo



Prof. Dr. Kristerson Reinaldo Luna Freire
Departamento de Química-UEPB
Examinador Externo



Profa. Dra. Ana Paula de Melo Alves Guedes
Departamento de Química-UEPB
Examinadora Interna



Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior
Departamento de Química-UEPB
Examinador Interno

**Ao meu avô José Manoel que sempre quis
ter um “doutor” em nossa família!**

**Com carinho e amor,
Dedico**

Agradecimentos

Ouso dizer que eu não escolhi a química, mas ela me escolheu! Com esse doutorado, encerro mais um ciclo, e para chegar até aqui muito me custou. Só quem faz uma pós-graduação sabe do que eu estou falando. Enfim, é momento de agradecer, e em primeiro lugar agradeço a meu bom Deus por sempre estar no meu lado, me levantando quando, por vezes, eu caí.

Aos meus pais, Mainha e Painho, por sempre acreditarem, se orgulharem e confiarem em mim. Esse título é para vocês!

Ao meu irmão, melhor amigo, João, que foi minha companhia nesses anos de doutorado e peça fundamental para a concretização desse sonho! Amo você!

Ao meu namorado João Inácio, que acredita em mim mais do que eu mesmo, sempre me incentivando a buscar meus sonhos. Amo você!

À minha querida orientadora Juliana Alves Vale, não tenho palavras pra agradecer toda confiança que a senhora depositou em mim. Como já lhe disse algumas vezes, sua orientação foi que não me fez desistir! Saiba que tenho uma profunda admiração pela senhora! Muito obrigada!

Ao meu 2º orientador Ercules Epaminondas de Sousa Teotonio, pela oportunidade, discussões, ensinamentos ao longo desses 5 anos.

Ao meu co-orientador Gilvan Pozzobon Pires, que me acompanhou nesse novo desafio, obrigada pela paciência e por toda a colaboração.

Aos amigos e técnicos da Central analítica, Evandro e Marcelo, muito obrigada por toda boa vontade, paciência, atenção, risadas e compartilhamento de conhecimento! Vocês são “Tops”!

De maneira especial gostaria de agradecer a Israel (LCCQS), Paulo (LCCQS), Victor Hugo (LCCQS), Ana Rita (LACOM), Denise (LACOM), Laís (LACOM), Alex (LACOM).

As minhas amigas: Teresa, Alda, Camile, Alanna, Elaine, Gabi, Jacqueline, Juliana, Fabrine, Leile, Laura, Janaina, obrigada pela amizade, pelo carinho e incentivo.

Em especial aos meus amigos de laboratório: João Marcos, Taiza e Paloma que estiveram comigo nos momentos cruciais dessa tese. Sem vocês, o fardo seria muito mais pesado! Amo vocês!

Aos meus amigos do DQ-UFPB: Alcides, Alisson, Anaíres, Andrei, Aleff, Amauri, Bárbara, Bruna, Bruna, Caio, Carol, Clarissa, Cristiano, Dariston, Ferreira, Georgia, Grayce, Iran, Jandeilson, Joaldo, Kelvin, Leandro, Mayra, Poliana, Raissa, Renata e Suelem, Wanderson.

A todos os professores do DQ-UFPB, que com maestria, desempenharam o seu papel, promovendo muito mais que conhecimento, trazendo ensinamentos para a vida.

À UFPB e a CAPES pelo apoio financeiro concedido.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste trabalho.

“Quando a situação for boa, desfrute-a.
Quando a situação for ruim, transforme-a.
Quando a situação não puder ser transformada, transforme-se.”

(Viktor Frankl)

SUMÁRIO

A	Resumo	v
B	Abstract	vi
C	Lista de abreviaturas e siglas	vii
D	Lista de equações	viii
E	Lista de esquemas	ix
F	Lista de figuras	xii
G	Lista de tabelas	xviii
H	Lista de espectros	xx
1	INTRODUÇÃO	1
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
2.1	Catálise: conceito e classificação	5
2.2	Nanocatálise	6
2.2.1	NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS	8
2.3	Nanocatálise: aplicação em reações orgânicas	12
2.3.1	REAÇÃO DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL	12
2.3.1.1	Reações com etapa chave de condensação de Knoevenagel	19
2.3.2	REAÇÃO DE BIGINELLI	24
2.3.3	REAÇÃO DE SÍNTESE DE ISATINA- β -TIOSEMICARBAZONAS	27
2.4	Objetivo	33
2.4.1	OBJETIVO GERAL	33
2.4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
3	METODOLOGIA EXPERIMENTAL	37
3.1	Reagentes e solventes	38
3.2	Equipamentos e medidas	39
3.2.1	DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE PÓ (XRD).....	39
3.2.2	ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO	39
3.2.3	ESPECTROSCOPIA RAMAN	40
3.2.4	TERMOGRAVIMETRIA (TG)	40
3.2.5	ESPECTROMETRIA DE FLUORESCÊNCIA DE RAIOS X POR	

	DISPERSÃO EM COMPRIMENTO DE ONDA (WDXRF)	40
3.2.6	ANÁLISE ELEMENTAR DE CARBONO, NITROGÊNIO E HIDROGÊNIO	41
3.2.7	ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO UV-VIS POR REFLECTÂNCIA DIFUSA	41
3.2.8	MAGNETOMETRIA DE AMOSTRA VIBRANTE (VSM)	41
3.2.9	TITULAÇÃO COMPLEXOMETRICA DOS ÍONS Tb^{3+} PRESENTES NO CATALISADOR $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Tb^{3+}$)	42
3.2.10	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	42
3.2.11	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO (MET)	43
3.2.12	CROMATOGRAFIA DE CAMADA DELGADA (CCD)	43
3.2.13	DETERMINAÇÃO DE PONTO DE FUSÃO	43
3.2.14	CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS SEQUENCIAL (GC-MS)	44
3.2.15	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDROGÊNIO E CARBONO-13	44
3.3	Síntese dos catalisadores	44
3.3.1	OBTENÇÃO DA MAGNETITA	45
3.3.2	REVESTIMENTO DAS PARTÍCULAS DE MAGNETITA (Fe_3O_4) COM SÍLICA (SiO_2)	45
3.3.3	FUNCIONALIZAÇÃO COM EDTA DAS PARTÍCULAS DE MAGNETITA REVESTIDAS COM SÍLICA ($Fe_3O_4@SiO_2$)	46
3.3.4	SÍNTESE DOS CATALISADORES $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-M$ ($M = Mn^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Eu^{3+} , Tb^{3+})	44
3.3.5	SÍNTESE DOS CATALISADORES $Fe_3O_4@SiO_2-CPTMS-Y$ ($Y = DABCO$, HMTA)	47
3.4	Aplicação dos catalisadores em reações orgânica	48
3.4.1	REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL	48
3.4.1.1	Síntese do aduto de Knoevenagel	49
i)	Deslocamentos químicos dos adutos de Knoevenagel	49

3.4.1.2	Síntese de iminocromeno	53
i)	Deslocamentos químicos dos iminocromeno	54
3.4.1.3	Síntese de cumarinas	55
i)	Deslocamentos químicos das cumarinas	56
3.4.2	REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI	58
3.4.2.1	Deslocamento químico do aduto de Biginelli	59
3.4.3	REAÇÕES DE SÍNTESE DE ISATINA- <i>B</i> -TIOSEMICARBAZONAS	59
3.4.3.1	Deslocamento químico das β -tiosemicarbazonas	60
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
4.1	Características químicas das nanopartículas	63
4.1.1	FASES DOS MATERIAIS	65
4.1.2	ASPECTOS MORFOLÓGICOS E TEXTURIAS DAS NANOPARTÍCULAS	67
4.1.3	ESTUDOS TERMOGRAVIMÉTRICOS	70
4.1.4	ANÁLISE ELEMENTAR DE C, H E N.....	72
4.1.5	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRATERMELHO	73
4.1.6	ESPECTROSCOPIA RAMAN	77
4.1.7	ESPECTROSCOPIA UV-VIS DE REFLECTÂNCIA DIFUSA	79
4.1.8	DETERMINAÇÃO DO ÍON Tb^{3+} POR COMPLEXOMETRIA E ANÁLISE ELEMENTAR.....	80
4.2	Propriedades magnéticas	82
4.3	Aplicação dos catalisadores em reações orgânicas	84
4.3.1	TESTE DE ATIVIDADE CATALÍTICA NAS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL	84
4.3.1.1	Avaliação catalítica de $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-M$ ($M= Mn^{2+}$ e Tb^{3+}) e $Fe_3O_4@SiO_2-CPMTS-Y$ ($Y= DABCO$ e $HMTA$) na obtenção do aduto de Knoevenagel	85

i)	Reuso do catalisador Fe₃O₄@SiO₂-CPTMS-DABCO nas reações de condensação de Knoevenagel	96
4.3.1.2	Avaliação catalítica de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-M (M= Mn ²⁺ , Cr ³⁺ , Co ²⁺ , Cu ²⁺ , Tb ³⁺ e Eu ³⁺) e Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPMTS-Y (Y= DABCO e HMTA) na obtenção de iminocromeno.....	98
i)	Reuso do catalisador Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺ nas reações de obtenção do produto (4a)	116
4.3.1.3	Avaliação catalítica de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-Tb ³⁺ na obtenção de cumarinas	117
4.3.2	AVALIAÇÃO CATALÍTICA DE Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-M (M= Mn ²⁺ , Cr ³⁺ , Co ²⁺ , Cu ²⁺ , Tb ³⁺ e Eu ³⁺) E Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPMTS-Y (Y= DABCO e HMTA) NA REAÇÃO DE BIGINELLI	127
4.3.3	AVALIAÇÃO CATALÍTICA DE Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-M (M= Mn ²⁺ , Cr ³⁺ , Co ²⁺ , Cu ²⁺ , Tb ³⁺ e Eu ³⁺) E Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPMTS-Y (Y= DABCO e HMTA) NA OBTENÇÃO DE β-FENILTIOSSEMICARBAZONA	134
5	CONCLUSÕES.....	144
5.1	Perspectivas	148
	REFERÊNCIAS	149
	ESPECTROS	170
	APÊNDICE A	205
	APÊNDICE B	207
	APÊNDICE C	208
	APÊNDICE D	209
	APÊNDICE E	210
	APÊNDICE F	211
	APÊNDICE G	212
	APÊNDICE H	214

A. Resumo

O desenvolvimento da nanotecnologia possibilitou o surgimento de novos materiais, denominados nanopartículas magnéticas (NPMs). A elevada área superficial combinada com a fácil remoção dos meios reacionais, torna as NPMs promissores suportes de imobilização. Desta forma, neste trabalho são descritos os estudos de síntese e caracterização de oito materiais à base de nanopartículas magnéticas revestidas com sílica (estrutura *core@shell*) resultando em duas classes de catalisadores. A primeira classe, compreendeu a amino-funcionalização dessas nanopartículas magnéticas, ligadas ao ácido etilondiamino tetra-acético (EDTA), que, por sua vez complexou os íons dos metais de transição (Mn, Cr, Co e Cu) e dos terra raras (Tb e Eu). A segunda classe, envolveu a funcionalização dos materiais magnéticos com o grupo 3-cloropropiltrimetoxisilano ligado covalentemente à molécula orgânica 14-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) ou à molécula orgânica hexametileno tetramina (HMTA). Os catalisadores foram caracterizados por espectroscopia de absorção na região do infravermelho, DR-X, análises termogravimétricas, análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio e medidas de magnetização. Estes materiais foram empregados na condensação de Knoevenagel, síntese de iminocromenos e cumarinas, síntese de isatina- β -tiossemicarbazonas e reação Biginelli. Nas reações de condensação de Knoevenagel, o catalisador com sítio básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ mostrou-se mais eficiente, apresentando melhores rendimentos e tempos reacionais (15-120 min) do que os outros catalisadores investigados. Já para as reações sequenciais de síntese de iminocromenos e cumarinas, via condensação de Knoevenagel, o catalisador com sítio ácido $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ apresentou melhor desempenho dentre todos os catalisadores com sítios ácidos e básicos testados. Fornecendo rendimentos de 79-98 % para as cumarinas e 69-91 % para os iminocromenos, neste último o controle estequiométrico permitiu a síntese de 2-(4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno)malononitrila. Nas reações de síntese de isatina- β -tiossemicarbazonas, o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ se mostrou mais eficiente para, convergindo dos relatos da literatura, que comumente descrevem esta reação sob catálise ácida. Foram evidenciados bons rendimentos isolados (81-97%) e tempos reacionais (60-180 min). Por fim, na reação de Biginelli, mais uma vez o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ se destacou, denotando maior eficiência e seletividade para a formação do produto esperado. Contudo, faz-se necessários explorar outras condições de reação para obter melhores tempos. Em linhas gerais, as nanopartículas magnéticas sintetizadas apresentaram boa atividade catalítica, sendo facilmente recuperadas por separação magnética e foram reutilizadas nas reações de Knoevenagel e síntese de iminocromeno, com 83-98 e 81-91 % de rendimento, respectivamente.

Palavras Chave: nanopartículas magnéticas; catálise heterogênea; Condensação de Knoevenagel; tiossemicarbazonas, Biginelli.

B. Abstract

The development of nanotechnology has enabled the emergence of new materials, called magnetic nanoparticles (MNPs). The high surface area combined with the easy removal from the reaction media, makes the MNPs promising immobilization supports. Thus, in this work the synthesis and characterization studies of eight materials based on magnetic nanoparticles coated with silica (core@shell structure) resulting in two classes of catalysts are described. The first class, comprised the amino-functionalization of these magnetic nanoparticles, bound to ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), which in turn complexed the transition metal ions (Mn, Cr, Co and Cu) and rare earth ions (Tb and Eu). The second class, involved the functionalization of the magnetic materials with the 3-chloropropyltrimethoxysilane group covalently linked to the organic molecule 14-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or the organic molecule hexamethylenetetramine (HMTA). The catalysts were characterized by absorption spectroscopy in the infrared region, X-RD, thermogravimetric analyses, elemental analysis of carbon, hydrogen and nitrogen, and magnetization measurements. These materials were employed in Knoevenagel condensation, synthesis of imininochromenes and coumarins, synthesis of isatin- β -thiosemicarbazones and Biginelli reaction. In the Knoevenagel condensation reactions, the catalyst with basic site $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ proved to be more efficient, showing better yields and reaction times (15-120 min) than the other investigated catalysts. For the sequential reactions of synthesis of iminochromes and coumarins, via Knoevenagel condensation, the catalyst with acid site $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ showed better performance among all catalysts with acidic and basic sites tested. Providing yields of 79-98 % for coumarins and 69-91 % for iminochromenes, in the latter the stoichiometric control allowed the synthesis of 2-(4,5-diamino-1-cyano-7-hydroxy-1,10b-dihydro-2H-chromeno[3,4-c]pyridin-2-ylidene)malononitrile. In the synthesis reactions of isatin- β -thiosemicarbazones, the $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ catalyst proved to be more efficient for, converging from literature reports, which commonly describe this reaction under acid catalysis. Good isolated yields (81-97%) and reaction times (60-180 min) were evidenced. Finally, in the Biginelli reaction, once again the $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ catalyst stood out, denoting greater efficiency and selectivity for the formation of the expected product. However, it is necessary to explore other reaction conditions to obtain better times. In general, the synthesized magnetic nanoparticles showed good catalytic activity, being easily recovered by magnetic separation and were reused in Knoevenagel reactions and iminochromene synthesis, with 83-98 and 81-91 % yields, respectively.

Key words: Magnetic nanoparticles; heterogeneous catalysis; Knoevenagel condensation; thiosemicarbazones, Biginelli.

C. Lista de Abreviaturas e Siglas

NPMs	Nanopartículas magnéticas
EDTA	ácido etilonodiaminotetra-acético
ESM	Estabilidade do suporte magnético
ESC	Estabilidade do sítio catalítico
GEA	Grupo eletroatrator
RMCs	Reações multicomponentes
DHPMs	3,4 dihidropirimidinonas
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
HMTA	Hexametenotetramina
APTMS	Agente sililante 3-aminopropiltrimetoxissilano
CPTMS	Agente sililante 3- cloropropiltrimetoxissilano
PDRX	Difração de raios x de pó
TG	Termogravimetria
WDXRF	Espectrometria de fluorescência de raios x por dispersão em comprimento de onda
VSM	Magnetometria de amostra vibrante
SEM	Microscopia eletrônica de varredura
TEM	Microscopia eletrônica de transmissão
CCD	Cromatografia de camada delgada
CG-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas sequencial
TEOS	Tetraetilortosilicato
DABCOSIL	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano ao 3-cloropropiltrimetoxissilano
HMTASIL	1,3,5,7-Tetraazabicyclo [3.3.1.1 ^{3,7}] decano ligado ao 3-cloropropiltrimetoxissilano
RMN	Ressonância Magnética Nuclear

D. Lista de equações

Equação 1 -		10
Equação 2 -		81

E. Lista de esquema

Esquema 1 -	Reação geral de condensação de Knoevenagel. Adaptado de KNOEVENAGEL, 1896	13
Esquema 2 -	Representação da condensação de Knoevenagel com formação de íon imínio para ativação do carbono carbonílico.....	14
Esquema 3 -	Representação da condensação de Knoevenagel com formação de enol (mecanismo análogo à condensação aldólica)	15
Esquema 4-	- Representação da condensação de Knoevenagel catalisada por ácido de Lewis, empregando como metileno ativo a malononitrila ...	16
Esquema 5-	Representação da condensações de Knoevenagel catalisada nanopartículas de ferro e cobalto, CoFe_2O_3 , encapsuladas com sílica funcionalizada com o grupo N-[3-(trimetoxisilil)propil]etilenodiamina.	17
Esquema 6-	Representação da condensação de Knoevenagel entre aldeídos e etilcianoacetato utilizando o catalisador heterogêneo CF-MNPs 20 ..	18
Esquema 7-	Representação da condensação de Knoevenagel entre aldeídos malononitrila utilizando o catalisador magnético $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$...	19
Esquema 8-	Representação da reação de condensação de Knoevenagel utilizando como catalisador $\text{BIL}@\text{MNP}$	19
Esquema 9-	Representação da reação de condensação de Knoevenagel utilizando como catalisador Cs-Pr-Me-Cu (II) - Fe_3O_4 para síntese de adutos, a partir da oxidação de álcool benzílico	20
Esquema 10-	Rota genérica de formação de cumarina e iminocromeno com os metilenos ativos: cianoester de metila, cianoester de metila ou malononitrila	21
Esquema 11 -	Representação do catalisador MNPs – Guanidina empregado nas sínteses dos derivados de cromeno	24
Esquema 12-	Representação do catalisador MgFe_3O_4 empregado nas sínteses dos derivados de cromeno	24
Esquema 13 -	Representação do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{Ni-Zn-Fe}$ LDH empregado na síntese de derivados biscumarina	25

Esquema 14 -	Representação do esquema da reação clássica de Biginelli	26
Esquema 15 -	Representação do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{Cu-Mn}$ empregado na reação de Biginelli a partir do álcool benzílico.	28
Esquema 16 -	Representação do catalisador Mag@Morph-AIL empregado na reação de Biginelli	29
Esquema 17 -	Representação das reações entre isatinas e hidrazina, carbazida, tiossemicarbazida e aminoguanidina, formando bases de Schiff ($\text{R} = \text{H}$, alquil ou aril)	30
Esquema 18 -	Representação da síntese da isatina- β -tiossemicarbazonas em meio ácido	32
Esquema 19 -	Representação da rota sintética e estrutura dos compostos L1 a L6 ..	32
Esquema 20 -	Representação da rota sintética de síntese de compostos espiros derivados de tiossemicarbazonas	33
Esquema 21 -	Etapas da rota sintética das nanopartículas magnéticas: (a) Síntese da magnetita (Fe_3O_4); (b) Revestimento da magnetita com sílica; (c) Funcionalização com EDTA das partículas $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2$; (d) Adição dos metais Mn^{2+} , Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} à nanopartícula $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2$ -1N-EDTA	64
Esquema 22 -	Rota sintética dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2$ -CPTMS-Y ($\text{Y} = \text{DABCO}$, HMTA)	65
Esquema 23 -	Proposta de mecanismo para a reação de Knoevenagel catalisada pelas nanopartículas magnéticas $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2$ -CPTMS-DABCO	91
Esquema 24 -	Rota genérica de formação de iminocromeno com malononitrila	96
Esquema 25 -	Representação das etapas de atuação do catalisador com sítio ácido na rota de síntese do iminocromeno (2a), empregando como materiais reagentes salicilaldeído e malononitrila	98
Esquema 26 -	Rota genérica de formação de iminocromeno demonstrando a adição de 1, 2 e 3 equivalentes de malononitrila na unidade de aldeído	101
Esquema 27 -	Formação do dímero (2-Amino-8-metoxi-4 [(3-ciano-2H-cromen-2-ilideno) amino] -2H-cromeno-3-carbonitrila) (D4) a partir de duas unidades de 2-iminocromeno (2a) em DMSO- d_6	102
Esquema 28 -	Representação da reação entre o salicilaldeído e a malononitrila (em excesso) empregando o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2$ -1N-EDTA- Tb^{3+}	

	para a formação do produto (4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilidenomalononitrila (4a)	109
Esquema 29 -	Rota sintética para a formação de cumarina	116
Esquema 30 -	Representação do mecanismo imínio para síntese de DHPMs	131
Esquema 31 -	Representação da rota sintética de 5'-(phenylamino)-3'H-spiro(indoline-3,2'-[1,3,4]-thiadiazole)-2-one (Produto A). Adaptado de Seifi & Sheibani (2013)	133
Esquema 32 -	Representação do mecanismo de formação das β -feniltiossemicarbazonas via catálise ácida	136

F. Lista de figuras

Figura 1 -	A nanocatálise como uma ligação entre a catálise homogênea e heterogênea	7
Figura 2 -	Representação estrutural da magnetita (Fe_3O_4): Os íons ferro que ocupam sítios (T) estão na cor amarela (Fe^{3+}), aqueles que ocupam sítios [O] estão em marrom (Fe^{2+} e Fe^{3+}) e os íons O^{2-} estão em vermelho	9
Figura 3-	Quatro tipos de catalisadores magneticamente suportados com base sua estabilidade: a) Catalisadores suportados sobre partículas magnéticas; b) Catalisadores suportados sobre partículas magnéticas funcionalizadas; c) Catalisadores suportados sobre estruturas <i>core@shell</i> magnéticas e d) Catalisadores suportados sobre estruturas <i>core@shell</i> magnéticas funcionalizadas	11
Figura 4 -	Representação de derivados cumarínicos com aplicações farmacológicas	22
Figura 5 -	Regiões susceptíveis para designer de medicamentos do composto 2-amino-4H-cromenos: anel aromático do benzopirano (círculo vermelho), substituição na C2-amina (círculo azul) e o substituição na posição C4 (círculo verde)	23
Figura 6 -	Representação do monastrol, enastrol e piperastrol, derivados bioativos das DHPMs	27
Figura 7 -	Estrutura da isatina (1 <i>H</i> -indol-2,3-diona)	30
Figura 8 -	Representação da funcionalização das nanopartículas magnéticas para as duas classes de catalisadores: a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ e b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$	36
Figura 9 -	Etapas de reação para obtenção dos catalisadores magnéticos heterogeneizados: $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Eu^{3+} , Tb^{3+}) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$ ($\text{Y}=\text{DABCO}$, HMTA)	45
Figura 10 -	Difratogramas de raios X das nanopartículas: (a) Fe_3O_4 , (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-}$	

	EDTA-Tb ³⁺ e (e) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-DABCO.....	66
Figura 11 -	Imagens representativas obtidas por SEM (imagem maior) e TEM (imagem menor) para os materiais: a) Fe ₃ O ₄ , b) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ , c) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA	68
Figura 12 -	Análises térmicas (TG) das nanopartículas magnéticas (a) Fe ₃ O ₄ , (b) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ , (c) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-DABCO, (d) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-HMTA, (e) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-Tb ³⁺ e (f) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA	69
Figura 13 -	Espectros de absorção na região do infravermelho das nanopartículas magnéticas: (a) Fe ₃ O ₄ , (b) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ , (c) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA, (d) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-Tb ³⁺ e (e) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-DABCO	70
Figura 14 -	Espectros na região do Infravermelho da (a) DABCO (linha preta) e da (b) DABCOSIL (linha azul). A seta em vermelho indica a banda 1050 cm ⁻¹ , referente aos modos de estiramento assimétricos dos grupos silanóis ν _{as} (Si-O)	71
Figura 15-	Espectros na região do Infravermelho da (a) HMTA (linha preta) e da (b) HMTASIL (linha vermelha). A seta em verde indica a banda 1050 cm ⁻¹ , referente aos modos de estiramento assimétricos dos grupos silanóis ν _a (Si-O)	75
Figura 16 -	Espectros Raman dos materiais: (a) Fe ₃ O ₄ , (b) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ , (c) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA, (d) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA- Tb ³⁺ e (e) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-DABCO	76
Figura 17 -	Espectros UV-vis de reflectância difusa dos sólidos: (a) Fe ₃ O ₄ , (b) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ , (c) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA, (d) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA- Tb ³⁺ e (e) Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-DABCO.....	77
Figura 18 -	Espectro de WDXRF de Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-Tb ³⁺	78
Figura 19 -	Ciclos de histerese das matrizes (Fe ₃ O ₄ e Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ e Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA) e dos catalisadores (Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-Tb ³⁺ Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-DABCO e Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-HMTA)	80

Figura 20 -	Representação das estruturas dos catalisadores básicos: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$	82
Figura 21	Ciclos de histerese das matrizes (Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$) e dos catalisadores ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$)	83
Figura 22	Representação das estruturas dos catalisadores básicos: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$	87
Figura 23 -	Reutilização do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$: (a) disperso no meio reacional e (b) frente a resposta magnética estimulada por um de ímã externo	96
Figura 24 -	Reutilização do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ em seis ciclos na reação entre benzaldeído e malononitrila	97
Figura 25 -	Espectros de absorção na região do infravermelho (a) das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e (b) do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ reutilizado (6 vezes), registrados na faixa espectral de 400-4000 cm^{-1} , utilizando pastilhas de KBr como suporte para a análise	97
Figura 26 -	Espectro de massas do aduto de Knoevenagel ($T_R = 7,1$ min) obtido da reação entre salicilaldeído e malononitrila com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$	101
Figura 27 -	Espectros na região do Infravermelho do produto aduto de Knoevenagel, formado na reação entre salicilaldeído e malononitrila com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$	102
Figura 28 -	Espectro de massas do produto 2-imino-2H-cromeno-3-carbonitrila ($T_R = 10,0$ min) obtido na reação de síntese do iminocromeno com os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Co}^{2+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$...	103
Figura 29 -	Estrutura do composto (4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-	

	dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno-malononitrila formado na reação entre saliciladeído e malononitrila (em excesso) empregando o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$..	105
Figura 30 -	Expansão do mapa de contornos HSQC de produto (4,5-diamino- 1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2- ilideno-malononitrila (500 MHz, DMSO-d6)	106
Figura 31 -	Espectros na região do Infravermelho do produto (4,5-diamino-1- ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2- ilideno-malononitrila, formado na reação entre saliciladeído e malononitrila (em excesso) com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$	109
Figura 32 -	Determinação do intervalo de ponto de fusão do produto 2-(4,5- diamino-1-ciano- 8-hidroxi -1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) - ilideno) malononitrila: (a) antes de iniciar o aquecimento e (b) após atingir a temperatura de decomposição	115
Figura 33 -	Reutilização do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ em seis ciclos de reação	116
Figura 34 -	Espectros de absorção na região do infravermelho (a) das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e (b) do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ reutilizado (6 vezes), registrados na faixa espectral de 400-4000 cm^{-1} , utilizando pastilhas de KBr como suporte para a análise	117
Figura 35 -	Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) do composto Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico	125
Figura 36 -	Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, DMSO-d6) do composto do composto Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico	126
Figura 37 -	Intermediários formados na síntese de DHPMs via mecanismo imínio	129
Figura 38 -	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) do composto 3,4-diidropirimidin- 2(1H)-ona (6a).	130
Figura 39 -	RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6,) do composto 3,4- diidropirimidin-2(1H)-ona (6a)	131

Figura 40 -	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do (E)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida (7a)	142
Figura 41 -	RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) do (E)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida (7a)	143
Figura A.1 -	Representação da reação de síntese do dianidrido de EDTA	189
Figura A.2 -	Espectros na região do Infravermelho d (a) ácido de EDTA (linha azul) e do (b) dianidrido de EDTA (linha verde)	190
Figura B.1 -	Programa de temperatura da coluna utilizado nas análises da reação de síntese de iminocromeno via condensação de Knoevenagel por cromatografia a gás	191
Figura C.1 -	Difratogramas de raios X das nanopartículas: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Co}^{2+}$, (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cu}^{2+}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$, (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$ e (f) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$	192
Figura D.1 -	Espectros de absorção na região do infravermelho das nanopartículas magnéticas: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Co}^{2+}$, (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cu}^{2+}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$, (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$ e (f) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$	193
Figura E.1 -	Espectros Raman dos materiais: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Co}^{2+}$, (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cu}^{2+}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$, (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$ e (f) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$	194
Figura F.1 -	Espectros UV-vis de reflectância difusa dos sólidos: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Co}^{2+}$, (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cu}^{2+}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$, (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$ e (f) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$	195
Figura G.1 -	Cromatograma do produto da reação entre salicilaldeído e malononitrila, com $T_R = 7,1$ min, utilizando o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$	196
Figura G.2 -	Cromatograma do produto da reação entre salicilaldeído e	

	malononitrila, com $T_R = 10,02$ min, utilizando o catalisador $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Eu^{3+}$	196
Figura G.3 -	Cromatograma do produto da reação entre salicilaldeído e malononitrila, com $T_R = 10,5$ min, utilizando o catalisador $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Tb^{3+}$	197
Figura H.1 -	Espectros na região do Infravermelho do 2- (4,5-diamino-1-ciano-7-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila, formado na reação entre 5- NO_2 -ressorcinaldeído e malononitrila (em excesso) com o catalisador $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Tb^{3+}$ (4b)	198
Figura H.2 -	Espectros na região do Infravermelho do produto 2- (4,5-diamino-9-bromo-1-ciano-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila, formado na reação entre 5-Br-salicilaldeído e malononitrila (em excesso) com o catalisador $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Tb^{3+}$ (4c)	198
Figura H.3 -	Espectros na região do Infravermelho do produto 2- (4,5-diamino-1-ciano-8-hidroxi-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila, formado na reação entre β -ressorcinaldeído e malononitrila (em excesso) com o catalisador $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Tb^{3+}$ (4d)	199
Figura H.4 -	Espectros na região do Infravermelho do produto 2- (4,5-diamino-1-ciano-9-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila, formado na reação entre 3- NO_2 -ressorcinaldeído e malononitrila (em excesso) com o catalisador $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Tb^{3+}$ (4e)	199

G. Lista de tabelas

Tabela 1 -	Teores de C, H e N para a magnetita pura (Fe_3O_4), revestida com sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) e funcionalizada ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$) e para os catalisadores: $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$	72
Tabela 2 -	Resumo das principais bandas de absorção na região do infravermelho da Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$	74
Tabela 3 -	Propriedades magnéticas da magnetita pura (Fe_3O_4), revestida com sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) e funcionalizada ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$) e do catalisador (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^3$. Medidas realizadas à temperatura ambiente	84
Tabela 4 -	Teste de atividade catalítica dos materiais de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}$ e Tb^{3+}) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPMTS-Y}$ ($\text{Y} = \text{DABCO}$ e HMTA) na condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila	85
Tabela 5 -	A otimização do carregamento do catalisador, temperatura e vários solventes (0,5 ml) na reação de condensação de Knoevenagel	87
Tabela 6 -	A condensação de Knoevenagel de aldeídos substituídos com malononitrila, na presença $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$	90
Tabela 7 -	A condensação de Knoevenagel de cetonas (isatinas) com malononitrila, na presença $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$	94
Tabela 8-	Tempos reacionais dos catalisadores com sítios ácidos e básicos nas reações de síntese do iminocromeno	99
Tabela 9 -	Dados de RMN de ^1H (500 MHz) para o composto (4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno-malononitrila	107
Tabela 10 -	Dados de RMN de ^{13}C (500 MHz) para o composto (4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno-malononitrila	108
Tabela 11 -	A condensação de Knoevenagel de vários salicilaldeídos substituídos com malononitrila, na proporção 1:3 e na presença do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$	112

Tabela 12 -	Temperaturas de decomposição dos cromenos sintetizados	115
Tabela 13 -	A condensação de Knoevenagel de vários salicilaldeídos substituídos com cianoester de metila na presença $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$	119
Tabela 14 -	A condensação de Knoevenagel de vários salicilaldeídos substituídos com ácido de Meldrum na presença $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$	122
Tabela 15 -	Tempos da reação Biginelli empregando os catalisadores com sítios ácidos e básicos e na ausência de catalisador	128
Tabela 16 -	Testes para a otimização da reação de Biginelli empregando o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$	132
Tabela 17 -	Tempos de reação de síntese do β -feniltiossemicarbazonas com catalisadores com sítios ácidos e básicos e na ausência de catalisador	136
Tabela 18 -	A síntese de β -feniltiossemicarbazonas a partir de isatinas substituídas e 4-feniltiossemiicarbazida, na presença do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$	139
Tabela B.1-	Condições de operação do cromatógrafo nas análises das reações reação síntese de iminocromeno via condensação de Knoevenagel	191
Tabela B.2-	Tempo de retenção dos produtos e subprodutos formados na reação de síntese de iminocromeno via condensação de Knoevenagel	191

H. Lista de espectros

Espectro 1 -	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d6) de 2-benzilidenomalononitrila (1a)	170
Espectro 2 -	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d6) de 2-benzilidenomalononitrila (1a)	170
Espectro 3 -	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d6) de 2- (4-clorobenzilideno) malononitrila (1b)	171
Espectro 4 -	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d6) de 2- (4-clorobenzilideno) malononitrila (1b)	171
Espectro 5 -	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d6) de 2- (4-nitrobenzilideno) malononitrila (1c)	172
Espectro 6-	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d6) de 2- (4-nitrobenzilideno) malononitrila (1c)	172
Espectro 7 -	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d6) de 2- (2-nitrobenzilideno) malononitrila (1d)	173
Espectro 8 -	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d6) de 2- (2-nitrobenzilideno) malononitrila (1d)	173
Espectro 9 -	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d6) de 2- (4-metoxibenzilideno) malononitrila (1e)	174
Espectro 10-	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d6) de 2- (4-metoxibenzilideno) malononitrila (1e)	174
Espectro 11-	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d6) de 2- (4-Dimetilaminobenzilideno) malononitrila (1f)	175
Espectro 12-	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) de 2- (4-Dimetilaminobenzilideno) malononitrila (1f)	175
Espectro 13-	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d6) de 2 - ((piridina-3-il) metileno) malononitrila (1g)	176
Espectro 14-	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d6) de 2 - ((piridina-3-il) metileno) malononitrila (1g)	176

Espectro 15-	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d6) de 2- (2-furanilideno) malononitrila (1h)	177
Espectro 16-	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d6) de 2- (2-furanilideno) malononitrila (1h)	177
Espectro 17-	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d6) de 2- (1-naftilideno) malononitrila (1i)	178
Espectro 18-	Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) de 2- (1-naftilideno) malononitrila (1i)	178
Espectro 19-	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d6) de 2- (heptanilideno) malononitrila (1j)	179
Espectro 20-	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d6) de 2- (heptanilideno) malononitrila (1j)	179
Espectro 21-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) de 2- (2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1k)	180
Espectro 22-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de 2- (2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1k)	180
Espectro 23-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) de 2- (5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1l)	181
Espectro 24-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de 2- (5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1l)	181
Espectro 25-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) de 2- (5-bromo-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1m)	182
Espectro 26-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de 2- (5-bromo-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1)	182
Espectro 27-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) de 2- (5-nitro-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1n)	183
Espectro 28-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de 2- (5-nitro-2-	

	oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1n)	183
Espectro 29-	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d6) de (4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno-malononitrila (4a)	184
Espectro 30-	Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO-d6) de (4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno-malononitrila (4a)	184
Espectro 31-	Mapa de contornos HMBC de 2-(4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno-malononitrila (4a)	185
Espectro 32-	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d6) de 2- (4,5-diamino-1-ciano-7-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrile (4b)	185
Espectro 33-	Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO-d6) de 2- (4,5-diamino-1-ciano-7-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrile (4b)	186
Espectro 34-	Expansão do mapa de contornos HSQC de 2- (4,5-diamino-1-ciano-7-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrile (4b)	186
Espectro 35-	Espectro de HMBC de 2- (4,5-diamino-1-ciano-7-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrile (4b)	187
Espectro 36-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) de 2- (4,5-diamino-9-bromo-1-ciano-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (4c)	187
Espectro 37-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de 2- (4,5-diamino-9-bromo-1-ciano-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (4c)	188
Espectro 38-	Expansão do mapa de contornos HSQC de 2- (4,5-diamino-9-bromo-1-ciano-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (4c)	188
Espectro 39-	Mapa de contornos HMBC de 2- (4,5-diamino-9-bromo-1-ciano-1H-	

	cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (4c)	189
Espectro 40-	Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) de 2-(4,5-diamino-1-ciano-8-hidroxi-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (4d).....	189
Espectro 41-	Espectro de RMN de ¹³ C (500 MHz, DMSO-d6) de 2-(4,5-diamino-1-ciano-8-hidroxi-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (4d)	190
Espectro 42-	Expansão do mapa de contornos HSQC de 2- (4,5-diamino-1-ciano-8-hidroxi-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (4d)	190
Espectro 43-	Mapa de contornos HMBC de 2- (4,5-diamino-1-ciano-8-hidroxi-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (4d)	191
Espectro 44-	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) de 2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5a)	191
Espectro 45-	Espectro de RMN de ¹³ C (400 MHz, DMSO-d6) de 2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5a)	192
Espectro 46-	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) de 6-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5c)	192
Espectro 47-	Espectro de RMN de ¹³ C (400 MHz, DMSO-d6) de 6-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5c)	193
Espectro 48-	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) de 6-bromo-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5d)	193
Espectro 49-	Espectro de RMN de ¹³ C (400 MHz, DMSO-d6) de 6-bromo-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5d)	194
Espectro 50-	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5e)	194

Espectro 51-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5e)	195
Espectro 52-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) de Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5f)	195
Espectro 53-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5f)	196
Espectro 54-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) de Ácido 8-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5g)	196
Espectro 55-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de Ácido 8-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5g)	197
Espectro 56-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) de Ácido 6-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5h)	197
Espectro 57-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de Ácido 6-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5h)	198
Espectro 58-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) de Ácido 6-bromo-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5i)	198
Espectro 59-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de Ácido 6-bromo-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5i)	199
Espectro 60-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) de Ácido 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5j)	199
Espectro 61-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de Ácido 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5j)	200
Espectro 62-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) de (<i>E</i>)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida (7a)	200
Espectro 63-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO-d6) de (<i>E</i>)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida (7a).	201

Espectro 64-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de (<i>E</i>)-2-(5-bromo-2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinacarbotioamida (7b)	201
Espectro 65-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de (<i>E</i>)-2-(5-bromo-2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinacarbotioamida (7b)	202
Espectro 66-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de (<i>E</i>)-2-(5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-Hidrazinacarbotioamida (7c)	202
Espectro 67-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de (<i>E</i>)-2-(5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinacarbotioamida (7c)	203
Espectro 68-	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de (<i>E</i>)-2-(1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinacarbotioamida (7d)	203
Espectro 69-	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de (<i>E</i>)-2-(1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil- hidrazinacarbotioamida (7d)	204

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

A demanda social por processos de baixo impacto ambiental, menor consumo de energia, baixo custo, redução de resíduos, advindos dos princípios da “Química verde” tornaram, de caráter obrigatório, o uso de catalisadores que possam ser recicláveis. Atendendo esse viés, os parâmetros da síntese orgânica têm explorado o desenvolvimento de catalisadores heterogêneos que, além de recicláveis, sejam capazes de aumentar o rendimento, favoreçam o tempo reacional e facilitem a obtenção do produto final.

Dentre a gama de catalisadores que vem sendo relatada na literatura, as nanopartículas magnéticas (NPMs) vêm se destacando devido as suas propriedades intrínsecas que conferem características comuns à catálise homogênea e heterogênea. Neste caso, em função da sua grande área superficial e excelente acessibilidade, esses materiais são considerados eficientes matrizes para a imobilização de sítios catalíticos, por serem capazes de transportar uma carga útil elevada de espécies cataliticamente ativas, configurando uma efetiva atividade catalítica e seletividade, assemelhando-se aos resultados obtidos com os mesmos sítios catalíticos em meio homogêneo (LIM *et al.*, 2010; KARIMI *et al.*, 2015; BAEZA *et al.*, 2015). Não obstante, também são comumente reportados na literatura como suporte de catalisador semi-heterogêneo (SCHÄTZ & REISER, 2010). Todas estas características das NPMs, aliadas à sucessão de aplicações e excelentes resultados descritos atualmente na literatura, configuram estes nanomateriais como uma excelente opção para o estudo e desenvolvimento de novos catalisadores em reação orgânicas.

Recentemente, as nanopartículas magnéticas (NPMs) vêm sendo eficientemente relatadas como catalisadores heterogêneizados para várias transformações orgânicas (LU *et al.*, 2007; ZHU *et al.*, 2010, KARIMI *et al.*, 2015), incluindo acoplamento C-C, hidrogenação, oxidação e redução (LIM *et al.*, 2010). Este fato pode ser corroborado por meio do crescente número de estudos envolvendo nanopartículas magnéticas como matrizes de catalisadores em reações orgânicas diversas, sendo um total de 5296 trabalhos publicados na última década (16 de maio de 2021, às 14:25h, utilizando como palavras chaves para a pesquisa “*magnetical nanoparticles in catalysis*”, excluindo-se as duplicatas).

Para essas reações, que se fazem objeto de estudo da presente tese, vários catalisadores vêm sendo desenvolvidos e empregado ao longo dos anos, visando encontrar condições

reacionais ideais, como tempos curtos, bons rendimentos e alta seletividade. Este labor investigativo faz-se necessário, posto que sem a utilização de catalisadores e/ou dependendo das condições reacionais empregadas, estas reações podem durar horas ou até dias.

Com base no que foi previamente exposto, o presente trabalho consiste na avaliação catalítica de oito materiais à base de nanopartículas magnéticas revestidas com sílica (estrutura *core@shell*) resultando em duas classes de catalisadores empregadas nas reações orgânicas de condensação de Knoevenagel e suas reações em cascata para síntese de iminocromenos e cumarinas, reação multicomponente de Biginelli e síntese de isatina- β -tiossemicarbazonas.

2. Fundamentação Teórica

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Catálise: Uma visão geral

A catálise desempenha um importante papel nos processos químicos, sendo bastante empregada em pesquisas científicas nos laboratórios acadêmicos e na indústria. As principais vantagens dos processos catalíticos quando comparados com os não catalíticos são: a) a economia, b) a rapidez, c) a seletividade e d) a utilização racional da matéria prima (PARSHALL & ITTEL, 1992).

De acordo com a fase reacional ocupada pelo catalisador e reagente, de maneira geral, a catálise pode ser classificada em dois grupos: homogênea ou heterogênea. Na catálise homogênea o catalisador encontra-se na mesma fase que os reagentes e são comumente solúveis no meio reacional, tornando-o, assim, mais disponíveis e possibilitando o maior controle sobre a quimio, a regio e a enantioseletividade do catalisador (DALPOZZO, 2015). Já na catálise heterogênea, o catalisador encontra-se em fase diferente ou até mesmo separado do meio reacional, geralmente o catalisador apresenta-se na fase sólida e os reagentes em fase líquida ou gasosa (KAZEMI *et al.*, 2018).

Os processos catalíticos homogêneos apresentam algumas vantagens quando comparados aos heterogêneos, destaca-se: o maior controle de seletividade do catalisador, a possibilidade de trabalhar em condições mais suaves (menores temperaturas), melhores rendimentos e a fácil modificação/otimização de sistemas catalíticos através da troca de ligantes e metais (POLSHETTIWAR, 2011; DALPOZZO, 2015). Em contrapartida, a facilidade de separação do catalisador dos produtos ao término da reação é uma notória vantagem dos catalisadores heterogêneos, na catálise homogênea esta separação além de ser uma tarefa difícil e demorada necessita de uma série de técnicas dispendiosas e específicas.

Uma estratégia catalítica que vem sendo bastante estudada é desenvolvimento de catalisadores heterogeneizados ou suportados, que consiste na imobilização de catalisadores homogêneos em um sólido mesoporoso (diâmetro médio de poros entre 2 e 10 nm). O objetivo da heterogeneização é relacionar as vantagens do catalisador homogêneo, (seletividade e maiores rendimentos) aos benefícios do catalisador heterogêneo

(reciclabilidade e estabilidade térmica) (CHEN *et al.*, 2014a; ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2016).

De maneira geral, o tipo de ligação entre o catalisador homogêneo e o suporte pode ser classificado em dois tipos: i) interações fracas (como ligação de hidrogênio, forças van-der-Waals ou interações eletrostáticas fracas) e ii) por fortes interações químicas (como ligação covalente ou iônica). Os catalisadores que ocorrem por interação fraca, geralmente, são de obtenção mais rápida, porém, em alguns casos acabam por ser parcialmente destruídos durante a reação e/ou separação e isolamento dos produtos (KICKELBICK, 2007). O uso de grupos espaçadores entre o suporte e o centro ativo promove uma maior semelhança entre as espécies imobilizadas e as livres, similar ao que ocorre na catálise homogênea (CLARK & RHODES, 2000). Os materiais empregados como suportes podem ser de origem orgânica ou inorgânica, de acordo com sua natureza química. Dentre os suportes orgânicos, alguns polímeros orgânicos naturais (como o alginato, a quitosana e a celulose) e sintéticos (como o nylon e o polietilenoglicol) são bastante empregados em processos de imobilização.

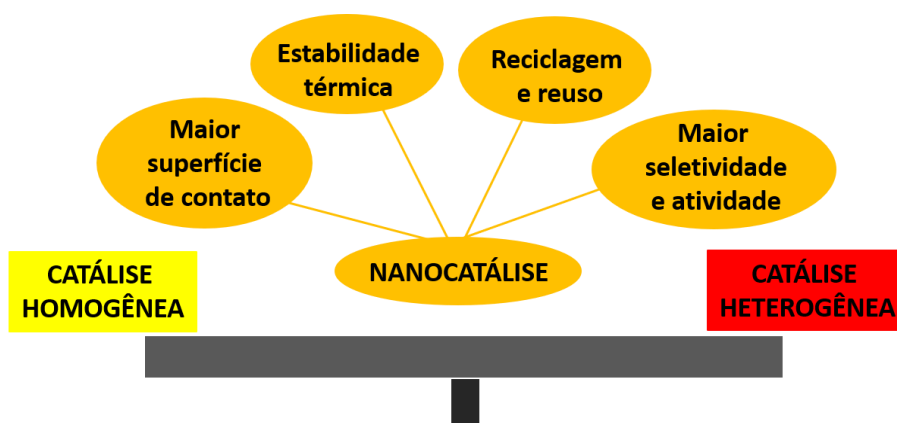
Contudo, apesar das inúmeras vantagens dos suportes heterogeneizados e dos excelentes resultados catalíticos obtidos em diversas reações, alguns problemas ainda persistem. Pode-se destacar a acessibilidade dos reagentes aos sítios ativos do catalisador, tornando-os muitas vezes menos eficientes do que os catalisadores análogos em meio homogêneo e a lixiviação dos metais dos suportes sólidos, que assim como no meio homogêneo, faz-se necessário realizar a separação de traços de metais dos produtos finais (PARMEGGIANI & CARDONA, 2012). Visando minimizar as limitações encontradas nos sistemas com suportes sólidos convencionais, surge uma nova vertente da catálise, a nanocatálise, que busca a síntese de catalisadores eficientes, seletivos, estáveis e de fácil recuperação/reciclagem. Embora o uso de materiais nanométricos como catalisadores (nanocatalisadores) ser bastante relatado na literatura, os estudos e pesquisas envolvendo este ramo da catálise têm atraído notório interesse nas duas últimas décadas.

2.2. Nanocatálise

O desenvolvimento recente da nanocatálise vem emergindo como um domínio na interface entre a catálise homogênea e heterogênea (Figura 1), promovendo a síntese de catalisadores bem definidos, que incluem, por exemplo, nanopartículas de metal suportadas

em um nanomaterial (THOMAS, 2010). As nanopartículas magnéticas (NPMs) vêm sendo foco de diversos estudos na nanocatálise, se destacando como um suporte sustentável e promissor.

Figura 1 – A nanocatálise como uma ligação entre a catálise homogênea e heterogênea.



Fonte: Autoria Própria.

Mediante os conceitos bem desenvolvidos em nanociência, sabe-se que a diminuição do tamanho das partículas resulta na exposição de um grande número de átomos na superfície. Esta elevada área superficial possibilita uma excelente interação entre os reagentes e o centro catalítico, semelhante ao que ocorre na catálise homogênea (KARIMI *et al.*, 2015), sendo denominados na literatura como suporte de catalisador semi-heterogêneo (SCHÄTZ, 2010). Paralelamente, essas nanopartículas, podem ser facilmente separadas do meio reacional, fazendo uso apenas de um ímã externo, sem a necessidade de filtração, centrifugação ou outros processos de trabalho e apresentam alto grau de estabilidade frente a solventes orgânicos (SENAPATI *et al.*, 2011). Além do mais, as NPMs também podem ser reutilizadas sem perdas significativas na eficiência catalítica inicial, sendo essas características descritas como uma das principais vantagens da catálise heterogênea.

Em estudos recentes, Shiri e colaboradores (2017a; 2017b, 2017c e 2017d) destacaram outras vantagens das NPMs, tais como, baixa toxicidade, alta atividade, estabilidade térmica, capacidade de modificação da superfície e fácil dispersão.

2.2.1 NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

As nanopartículas magnéticas vêm sendo empregadas em diversas áreas como biotecnologia, medicina, farmacêutica, tratamento de água e catálise heterogênea. Dentre estas aplicações, destaca-se o uso das nanopartículas como suporte de catalisador ou como sendo o próprio catalisador heterogêneo em uma série de transformações orgânicas (LU *et al.*, 2007a; KARIMI *et al.*, 2015).

Diante disso, um esforço sintético vem sendo empregado na tentativa de controlar esses fatores, alterando parâmetros de reação tais como tempo, temperatura, concentração de reagentes e uso de outros reagentes para manipulação das propriedades magnéticas e de superfície. Em meio a variedade de rotas sintéticas existentes para preparação de nanopartículas pode-se destacar a co-precipitação, a decomposição térmica, a síntese em microemulsões ou sob condições hidrotermais, e a pirólise a laser (LU *et al.* 2007b).

De maneira geral, a estrutura das NPMs contém um núcleo magnético que é relativamente inerte e, normalmente, não permite ligações covalentes com moléculas que apresentem sítios ativos para catálise de reações orgânicas (GOVAN & GUN'KO, 2014). Para proteger o núcleo, fortalecer a estabilidade química e aumentar a reatividade da superfície, as NPMs podem ser revestidas por uma gama de materiais, de origem orgânica (polímeros e surfactantes) ou inorgânica (materiais de sílica e carbono), porém essa “ativação” necessita manter intactas as características microestruturais: tamanho de partícula, distribuição de tamanho e a morfologia. Este revestimento das NPMs recebem a nomenclatura de estrutura *core-shell* e possibilita a posterior funcionalização com catalisadores, tais como moléculas orgânicas, íons metálicos, entre outros (MRÓWCZYŃSKI & LIEBSCHER, 2014; KARIMI *et al.*, 2015).

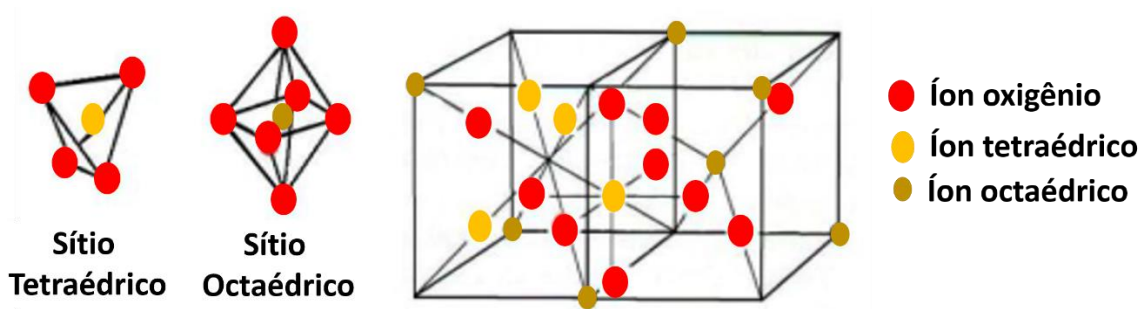
A escolha do núcleo magnético é de suma importância para a síntese de nanocatalisadores, visto que uma adequada escolha pode, drasticamente, facilitar ou dificultar os futuros o processo de separação. Segundo Karimi e colaboradores (2015), quanto ao núcleo magnético, as nanopartículas podem ser divididas em quatro categorias: metais (ferro, cobalto, níquel), ligas metálicas (FePt, FePd), óxidos de ferro (magnetita – Fe₃O₄, magnemita γ-Fe₂O₃) e ferritas (MFe₂O₄, M= Ni, Mn, Zn, Co, entre outros).

Entre as quatro categorias apresentadas, as nanopartículas de óxido de ferro são, provavelmente, os nanomateriais magnéticos mais estudados, isto se dá devido a sua

atoxicidade e biocompatibilidade, que consentem sua utilização numa gama de aplicações, inclusive *in vivo* (LAURENT, *et al.*, 2008, HUA *et al.*, 2012; XU *et al.*, 2012). Destacando-se, ainda, como excelentes suportes de catalisadores mecanicamente robustos empregados em várias reações orgânicas (POLSHETTIWAR *et al.*, 2009). Além do mais, esses materiais apresentam elevada estabilidade química, se comparada as classes dos metais e das ligas metálicas (KARIMI *et al.*, 2015).

Além de ser um minério de ocorrência natural, a magnetita possui a estrutura de um espinélio invertido e diferentemente da maioria dos outros óxidos, apresenta átomos de ferro em dois estados de oxidação, Fe (II) e Fe (III) na proporção de 1:2 (KO *et al.*, 2006; LAURENT *et al.*, 2008). A magnetita apresenta estrutura cristalina cúbica do tipo espinélio invertido (Figura 2) e sua fórmula é escrita como $B[AB]O_4$, sendo $A = Fe^{2+}$, $B = Fe^{3+}$ e os colchetes referem-se aos sítios octaédricos [O]. Os sítios tetraédricos (T) são ocupados apenas por íons Fe^{3+} , enquanto, nos sítios [O], podem ser encontrados por cátions Fe^{2+} e Fe^{3+} em quantidades equivalentes.

Figura 2 - Representação estrutural da magnetita (Fe_3O_4): Os íons ferro que ocupam sítios (T) estão na cor amarela (Fe^{3+}), aqueles que ocupam sítios [O] estão em marrom (Fe^{2+} e Fe^{3+}) e os íons O^{2-} estão em vermelho.

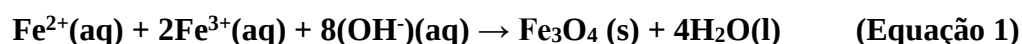


Fonte: Autoria Própria. Adaptado de COSTA, 2013.

Outra característica da magnetita é a facilidade de síntese, que pode se dá com diferentes morfologias, (KARIMI *et al.*, 2015). A preparação pode ser realizada por diferentes metodologias, sendo as mais utilizadas: co-precipitação (APHESTEGUY *et al.*, 2015), decomposição térmica (GRIGORIE *et al.*, 2015) e método hidrotérmico (KEERTHANA *et*

al., 2015). A co-precipitação se destaca por ser um método de baixo custo e de fácil preparação, que requer menor temperatura e tempo de reação em comparação com outras metodologias. Outra vantagem da co-precipitação é a utilização de solvente não tóxico na síntese (água). Além de possuir alto rendimento, também pode ser escalável industrialmente (KAUR *et al.*, 2014).

A reação de precipitação da magnetita é dada por:



Baseados no conceito de Estabilidade do suporte magnético (ESM) e a Estabilidade do sítio catalítico (ESC), Karimi e colaboradores (2015) classificaram os catalisadores magnéticos em quatro classes (Figura 3): a) Catalisadores suportados sobre partículas magnéticas; b) Catalisadores suportados sobre partículas magnéticas funcionalizadas; c) Catalisadores suportados sobre estruturas *core@shell* magnéticas e d) Catalisadores suportados sobre estruturas *core@shell*. magnéticas funcionalizadas.

A primeira classe (Figura 3a) compreende os catalisadores que apresentam o protocolo mais simples e menos dispendioso de síntese, por impregnação (LAMBERT & CHE, 2000), porém a distribuição de partículas e morfologia do catalisador suportado são regidos pelo controle de vários fatores, tais como: possíveis interações entre os suporte e as espécies do metal, a porosidade do suporte, o controle do pH, a viscosidade da solução e as taxas de secagem (ARURAUULT *et al.*, 2003; JIANG, 2006). Além do mais o fato do catalisador estar ligado diretamente ao núcleo magnético, faz com que este esteja mais exposto ao meio reacional e o catalisador apresente baixa ESM e ESC.

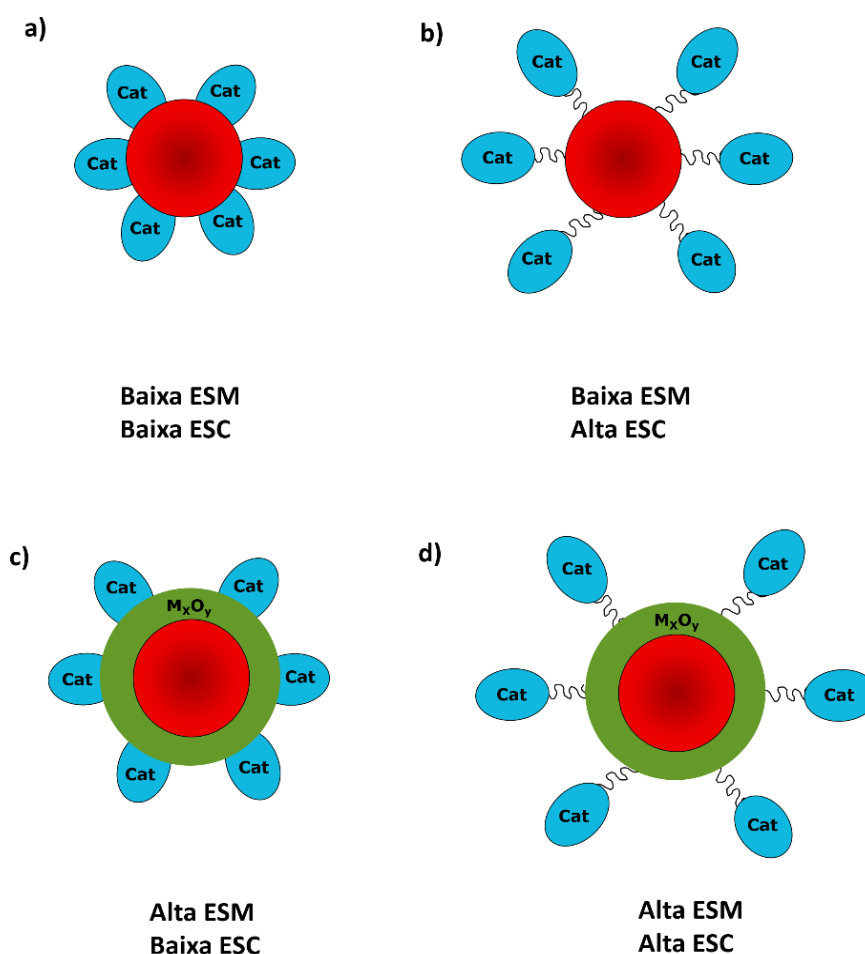
A segunda classe de catalisadores (Figura 3b), envolve a funcionalização do núcleo magnético para depois ocorrer a ligação com o sítio ativo, a presença de grupos funcionalizantes podem melhorar as propriedades físicas e químicas do suporte magnético, incluindo um aumento da acessibilidade de substratos ao centro ativo, além de aumentar a dispersão do catalisador em solventes polares e não polares (KAINZ & REISER, 2013). Desta forma, esses catalisadores apresentam baixa ESM e alta ESC.

Já na terceira classe (Figura 3c), o sítio ativo encontra-se imobilizado ao núcleo magnético revestido (estrutura *core@shell*). Este revestimento não só confere o caráter de

proteção do núcleo magnético, mas também proporciona ao catalisador uma plataforma que facilitará ancorar várias moléculas cataliticamente ativas, até a imobilização de metais nobres (KARIMI *et al.*, 2015). Assim, esses catalisadores apresentam alta ESM, porém baixa ESC.

Por fim, a quarta classe (Figura 3d) refere-se a catalisadores suportados sobre estruturas *core@shell* funcionalizadas, o revestimento e a funcionalização ajudam na estabilidade do sítio catalítico, garantem o confinamento do núcleo magnético e impedem a agregação das nanopartículas em suspensão (ROSARIO-AMORIN *et al.*, 2009). São, portanto, classificados como catalisadores com alta ESM e ESC.

Figura 3 – Classificação em quatro tipos de catalisadores magneticamente suportados com base sua estabilidade: a) Catalisadores suportados sobre partículas magnéticas; b) Catalisadores suportados sobre partículas magnéticas funcionalizadas; c) Catalisadores suportados sobre estruturas *core@shell* magnéticas e d) Catalisadores suportados sobre estruturas *core@shell* magnéticas funcionalizadas



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de KARIMI *et al.* (2015) e BAEZA (2016).

Nos últimos anos, os catalisadores da quarta classe (Catalisadores suportados sobre estruturas *core@shell* magnéticas funcionalizadas) vêm atraindo bastante atenção devido as suas estruturas que combinam propriedades únicas, como alta área superficial e o maior controle de funcionalização, e são empregados como excelentes catalisadores em diversas reações orgânicas, incluindo acoplamento C-C, hidrogenação, oxidação e redução (SALGUEIRIÑO-MACEIRA & CORREA-DUARTE, 2007; SCHÄRTL, 2010).

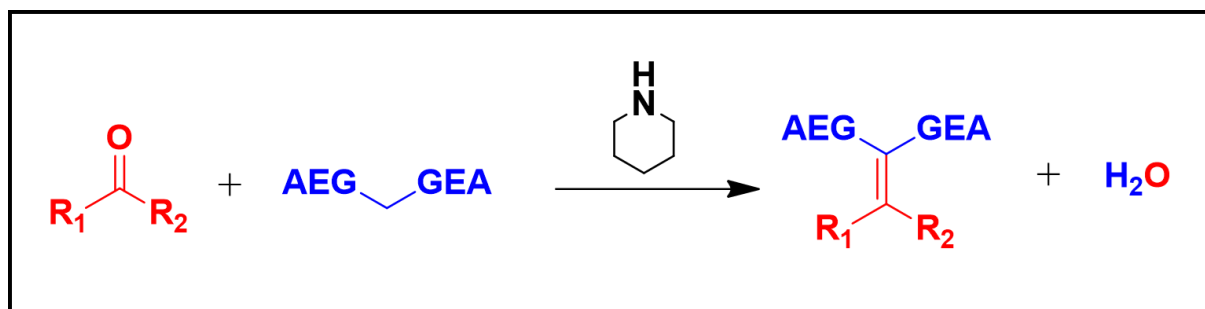
2.3 Nanocatálise: aplicação em reações orgânicas

O empenho em utilizar nanopartículas magnéticas como suporte para substâncias que apresentem atividade catalítica tem aumentado ao longo das décadas, isto ocorre devido à grande facilidade de recuperação (via separação magnética) e reutilização dessa espécie de catalisador (GOVAN, 2014). No que concerne à aplicação de novas nanopartículas magnéticas funcionalizadas como catalisadores em reações orgânicas, há inúmeros trabalhos relatados na literatura (KAUR *et al.*, 2014; XU *et al.*, 2012). Nesta sessão, serão detalhadas as aplicações desses materiais e aspectos gerais das reações de Knoevenagel, síntese de imicromenos e cumarinas, síntese de isatina- β -tiossemicarbazonas e a reação de Biginelli, que são objetos de estudo neste trabalho.

2.3.1 REAÇÃO DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

A condensação de Knoevenagel é uma reação bastante relatada na literatura, principalmente, devido aos adutos formados desempenharem um papel importante na síntese da química fina, drogas terapêuticas e compostos heterocíclicos de relevância biológica (LONGSTREET *et al.*, 2013; WALKER *et al.*, 2011; KUZEMKO *et al.*, 2007).

Esta reação, trata-se de uma condensação do tipo aldólica (Esquema 1), proposta por Emil Knoevenagel (1896), na qual um composto carbonílico (aldeído ou cetona) reage com um metileno ativo (metileno ligado a dois grupos retiradores de elétrons ou eletroatratores – GEA), sob catálise básica, originando um aduto, também nomeado como produto α , β -insaturados ou alcenos sintetizado (KNOEVENAGEL, 1894; JONES, 1967).

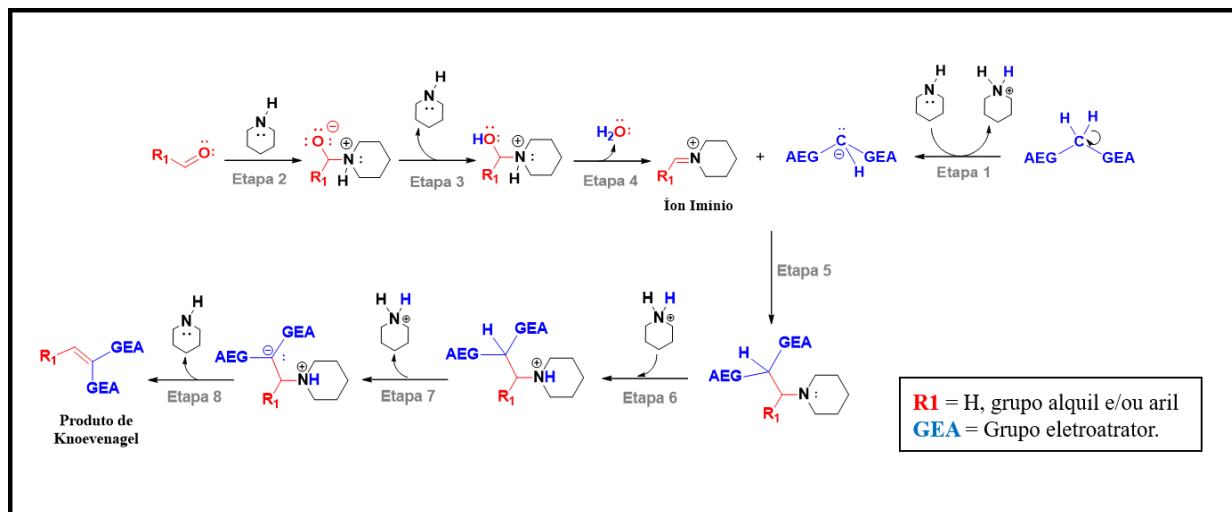
Esquema 1- Reação geral de condensação de Knoevenagel.

Fonte: Autoria Própria. Adaptado de KNOEVENAGEL, 1896.

A principal diferença entre uma condensação aldólica simples e a condensação de Knoevenagel é que nesta última, tradicionalmente usa-se grupos metilenos ativos mais reativos. Os átomos de hidrogênio do metileno ativo apresentam elevada acidez, em decorrência da ressonância sofrida pela estrutura entre o grupo metileno e os dois grupos eletroatratores, que promove uma estabilização da carga negativa por ressonância e, conseqüentemente, aumenta a estabilidade da base conjugada (JONES, 1967).

Sobre o mecanismo dessa reação, vários trabalhos vêm sendo reportados na literatura, seja pela formação de um intermediário imínico ou por condensação aldólica (via formação de intermediário enol), ambos bem discutidas e fundamentadas. A primeira proposta de mecanismo relatada na literatura é proposta pelo próprio Knoevenagel (1896), e também foi corroborada por Kohler & Corson (1923), Jones (1967), Dalessandro *et al.* (2017) e Chaudhuri *et al.* (2018) (ver Esquema 2). De acordo com estes autores, a piperidina desprotona o metileno ativo (Etapa 1) e promove um ataque nucleofílico à carbonila do composto carbonílico (Etapa 2), que com a eliminação da água (Etapa 4), gera o íon imínio. Em seguida, o íon imínio sofre um ataque nucleofílico do carbânion do metileno ativo (Etapa 5), resultando na formação do aduto de Knoevenagel e restituição do catalisador (Etapa 8).

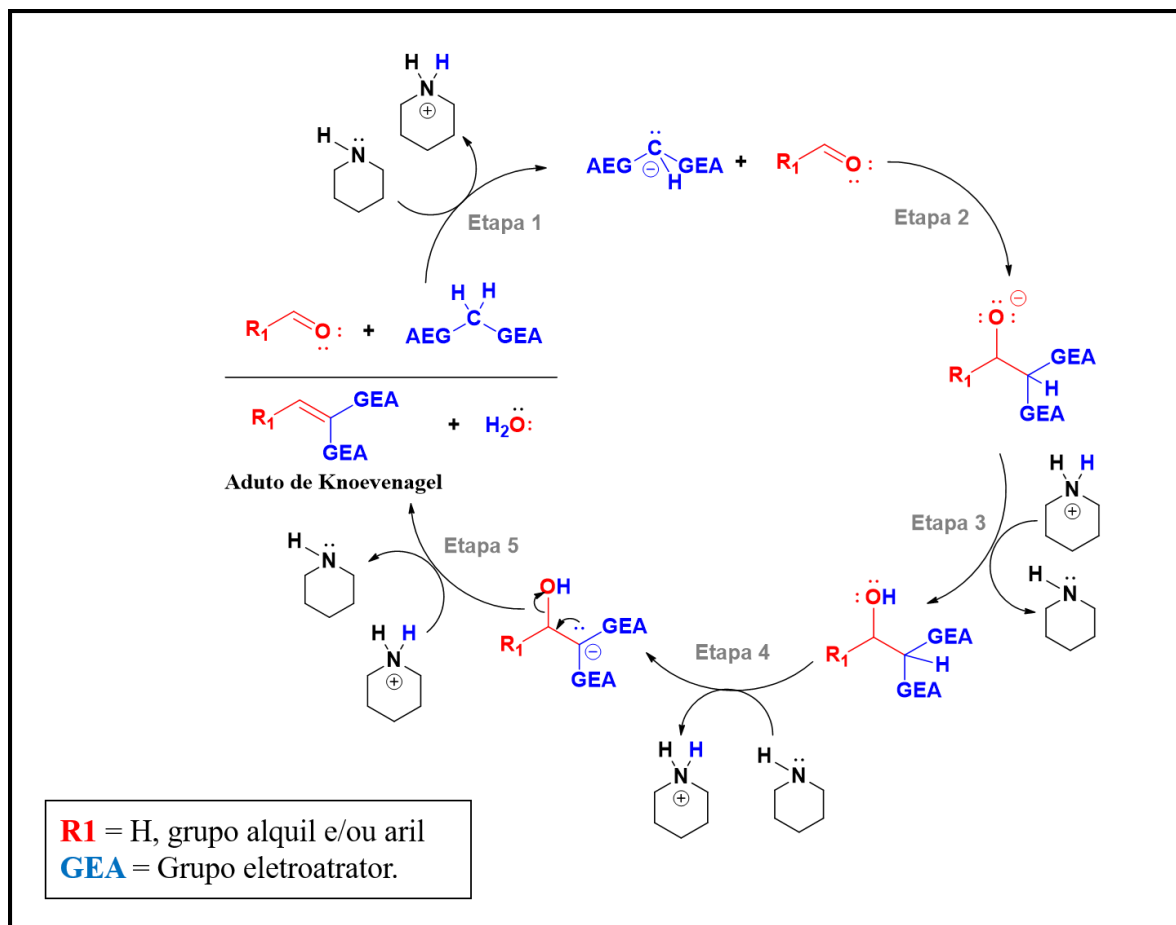
Esquema 2 – Representação da condensação de Knoevenagel com formação de íon imínio para ativação do carbono carbonílico.



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de KOHLER & CORSON, 1923; JONES, 1967; DALESSANDRO *et al.*, 2017 e CHAUDHURI *et al.*, 2018.

Para o segundo mecanismo (Esquema 3), Hann & Lapworth (1904), Cope (1937), McBee *et al.* (1962) e Del Hierro *et al.* (2018) sugerem que, inicialmente, ocorre a desprotonação do metileno ativo pela base (Etapa 1), seguido de uma adição nucleofílica (Etapa 2), levando a síntese do aduto de Knoevenagel e a eliminação da água.

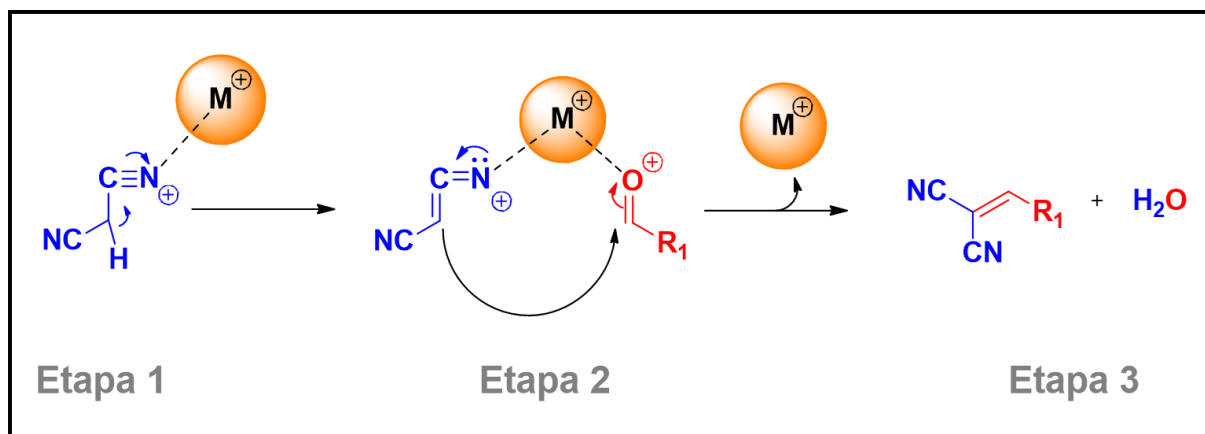
Esquema 3 – Representação da condensação de Knoevenagel com formação de enol (mecanismo análogo à condensação aldólica).



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de HANN e LAPWORTH, 1904; COPE, 1937; MCBEE *et al.*, 1962 e DEL HIERRO *et al.* 2018.

A condensação de Knoevenagel, originalmente, faz uso de catalisadores básicos, como a piperidina, que apresentam toxicidade alta, além de serem difíceis de separar, reciclar e reutilizar (LI, *et al.*, 2017). Diante disso, atualmente, novas metodologias e catalisadores vêm sendo investigados como sistemas promissores para esta condensação. Nesse contexto, pode-se destacar o emprego de ácido de Lewis como catalisador (Esquema 4), que, apesar tratar-se de estudos relativamente recentes, fornece algumas informações interessantes, principalmente no que tange o mecanismo dessa condensação.

Esquema 4 - Representação da condensação de Knoevenagel catalisada por ácido de Lewis, empregando como metileno ativo a malononitrila.



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de BHANJA *et al.*, 2018 e GHOMI & AKBARZADEH, 2018.

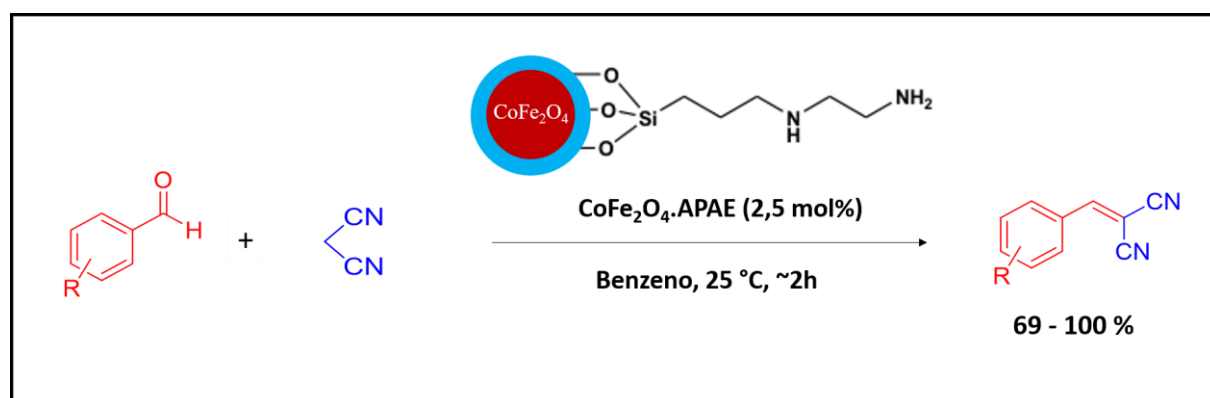
Para este mecanismo, propõem que o ácido de Lewis (M^+) promove o aumento da acidez do composto com metileno ativo (Etapa 1), por coordenação, estabelecendo a formação do íon enolato. Concomitantemente, o M^+ também aumenta a eletrofilicidade da carbonila do aldeído (Etapa 2). Esta coordenação, torna os substratos mais reativos, facilitando a síntese do aduto de Knoevenagel (Etapa 3) (BHANJA *et al.*, 2018; GHOMI & AKBARZADEH, 2018).

Com o avanço de vários procedimentos metodológicos referente à síntese orgânica, vários catalisadores vêm sendo desenvolvidos e testados em reações de condensação de Knoevenagel), com a finalidade de proporcionar: 1) melhores rendimentos, 2) menores tempos de reação, 3) condições reacionais mais amenas, 4) maior seletividade, entre outros. A maioria desses materiais são empregados na catálise heterogênea, seja como suporte ou como próprio catalisador. Destes, podendo destacar sílica (MUKHOPADHYAY & RAY, 2011; ISOBE *et al.*, 2005), alumina (AMOOZADEH *et al.*, 2013), argilominerais (BIGI *et al.*, 1999; CHAKRABARTY *et al.*, 2009), polímeros (SURESH *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2014), MOFs (WANG & LI, 2015, YANG *et al.*, 2014), óxidos metálicos (CALVINO-CASILDA *et al.*, 2009), sais orgânicos/inorgânicos (LEELAVATHI & KUMAR, 2005; JIANG *et al.*, 2009), compostos orgânicos (PHADTARE & SHANKARLING, 2012; INOKUCHI & KAWAFUCHI, 2006), além das nanopartículas magnéticas (PHAN & JONES, 2006;

SENAPATI *et al.*, 2011; YING *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2017), sendo esta última objeto de estudo deste trabalho.

O primeiro trabalho envolvendo a reação de Knoevenagel catalisada por nanopartículas magnéticas, foi relatado por Phan & Jones (2006). Foram sintetizadas nanopartículas de ferro e cobalto, CoFe_2O_4 , encapsuladas com sílica funcionalizada com o grupo *N*-[3-(trimetoxisilil)propil]etilenodiamina (Esquema 5). A atividade catalítica desses materiais foi testada na condensação de Knoevenagel entre diversos aldeídos aromáticos substituídos e heteroaromáticos e malononitrila, com tempos reacionais próximos de 2 h e conversões entre 69-100%.

Esquema 5 – Representação da condensação de Knoevenagel catalisada nanopartículas de ferro e cobalto, CoFe_2O_3 , encapsuladas com sílica funcionalizada com o grupo *N*-[3-(trimetoxisilil)propil]etilenodiamina.



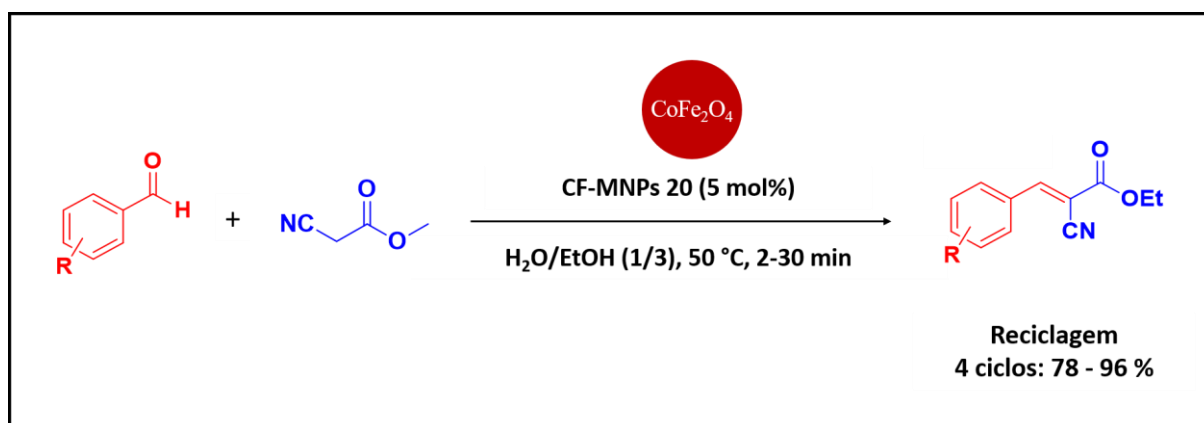
Fonte: Autoria Própia. Adaptado de PHAN & JONES (2006).

Os autores ainda correlacionaram a eficiência catalítica dos organossilanos suportados nas nanopartículas magnéticas na reação de Knoevenagel com a eficiência catalítica das sílicas SBA-15 (com poros grande e pequenos) e MCM-48 amino-funcionalizadas. As nanopartículas magnéticas demonstraram eficiência catalítica análoga à da sílica mesoporosa SBA-15 com poros grandes e maior do que a SBA-15 com poros pequenos e a MCM-48. Esses resultados explicitaram que a superfície das nanopartículas magnéticas amino-funcionalizadas apresenta sítios básicos disponíveis suficientes para catalisar de maneira eficientemente a condensação de Knoevenagel, podendo ser uma excelente alternativa para

substituir sílicas mesoporosas como catalisadores, considerando, principalmente, a fácil recuperação das nanopartículas (PHAN & JONES, 2016).

Ainda explorando as nanopartículas de ferro e cobalto, CoFe_2O_3 , Senapati e colaboradores (2011) descreveram um protocolo eficiente para a condensação Knoevenagel usando essas nanopartículas sem qualquer revestimento (Esquema 6). O catalisador denominado CF-MNPs 20 foi empregado em várias reações com aldeídos aromáticos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, reagindo com etilcianoacetato sob água/etanol, e os produtos desejados foram obtidos em bons a excelentes rendimentos (em menos de 30 min). Os CF-MNPs 20 foram recuperados magneticamente e reutilizados em 4 execuções, com perda mínima de atividade (1ª ciclo com 95% de rendimento e 4ª ciclo com rendimento de 88%).

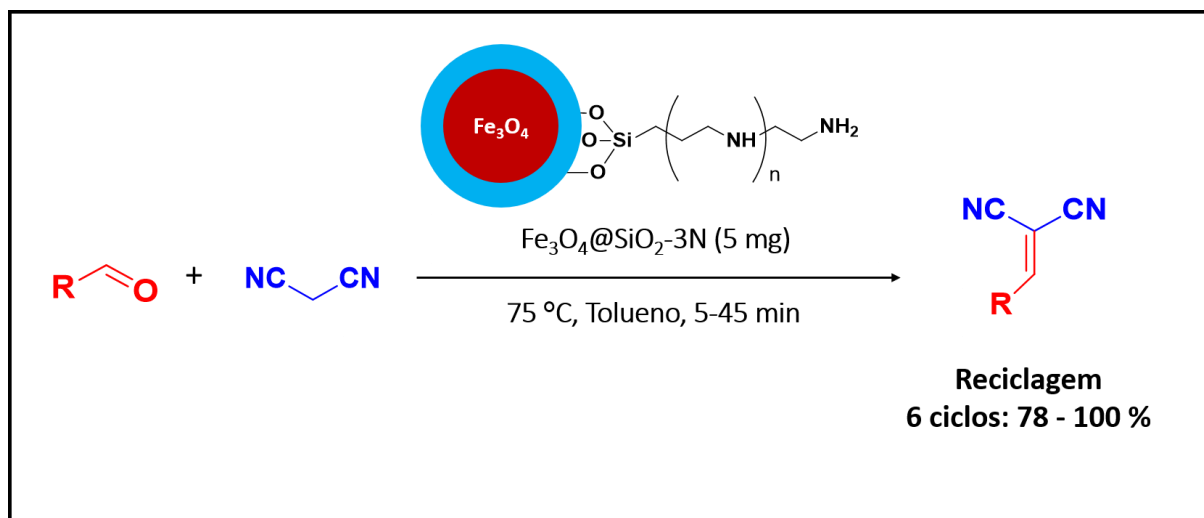
Esquema 6 – Representação da condensação de Knoevenagel entre aldeídos e etilcianoacetato utilizando o catalisador heterogêneo CF-MNPs 20.



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de SENAPATI *et al.*, 2011.

Em 2016, nosso grupo de pesquisa desenvolveu um catalisador á base de nanopartículas magnéticas para a condensação de Knoevenagel, entre malononitrila e vários aldeídos (Esquema 7). O catalisador denominado $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ (onde 3N = N1- (3-trimetoxissililpropil) dietilenotriamina) proporcionou excelentes rendimentos (71-96%) e pôde ser facilmente recuperado e reutilizado por até seis ciclos de reação, sem perdas significativas de sua capacidade catalítica (DE RESENDE-FILHO *et al.*, 2016).

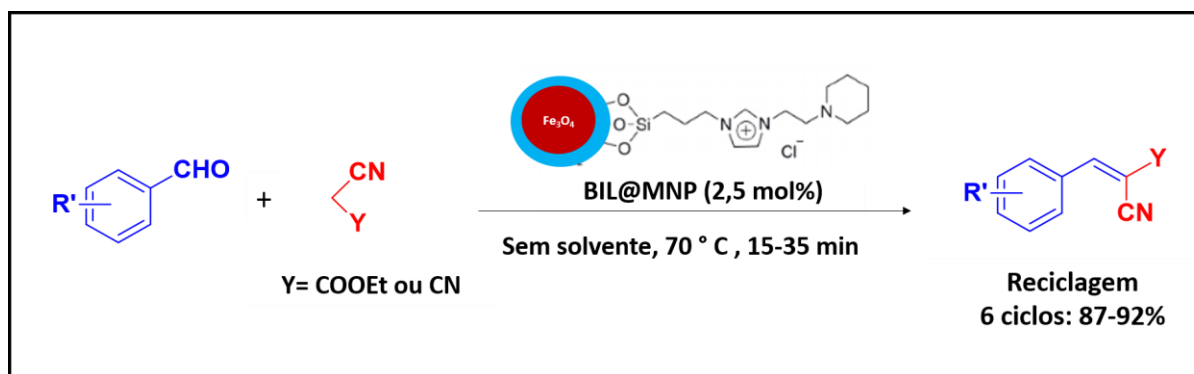
Esquema 7 – Representação da condensação de Knoevenagel entre aldeídos malononitrila utilizando o catalisador magnético $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$.



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de DE RESENDE-FILHO *et al.*, 2016.

Em 2017, Zhang e colaboradores imobilizou covalentemente o líquido iônico cloreto de 1-(2'-piperidil)etil-3-(3-propiltrietoxi-silano) imidazólio em nanopartículas de Fe_3O_4 também revestida com sílica, denominando o novo catalisador como BIL@MNP. Este catalisador foi empregado na reação de condensação de Knoevenagel sob condições livres de solvente (Esquema 8). Como resultado, o catalisador BIL@MNP foi certificado como um catalisador robusto, versátil e facilmente recuperável ao término da reação, além de ser reutilizado por seis ciclos de reação, sem perdas significativas da atividade catalítica.

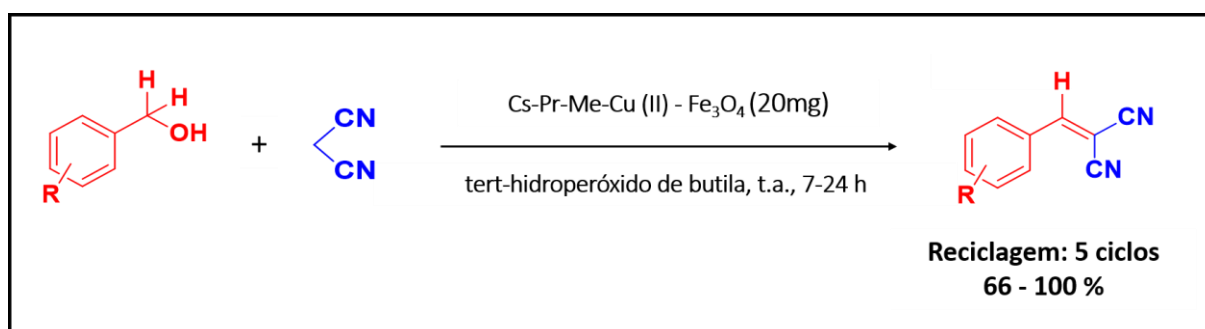
Esquema 8 – Representação da reação de condensação de Knoevenagel utilizando como catalisador BIL@MNP.



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de ZHANG *et al.*, 2017.

Mais recentemente, Alirezvani e colaboradores (2019) sintetizou um composto biopolimérico supramolecular compostos por íons de Cu(II) e nanopartículas magnéticas (Fe_3O_4) funcionalizadas com quitosana e melamina. O catalisador denominado Cs-Pr-Me-Cu (II) - Fe_3O_4 foi testado em reações subsequentes de oxidação de diferentes derivados do álcool benzílico, com tert-hidroperóxido de butila, aos seus benzaldeídos correspondentes, que por seguinte, sofreram condensação de Knoevenagel com malononitrila (Esquema 9). Os produtos obtidos apresentaram rendimento entre 43-100%, com tempos reacionais variando de 8-24 h. O catalisador também se mostrou robusto, sendo reutilizado por 4 execuções, sem perdas significativas de rendimento.

Esquema 9 – Representação da reação de condensação de Knoevenagel utilizando como catalisador Cs-Pr-Me-Cu (II) - Fe_3O_4 para síntese de adutos, a partir da oxidação de álcool benzílico.



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de ALIREZVANI *et al.*, 2019.

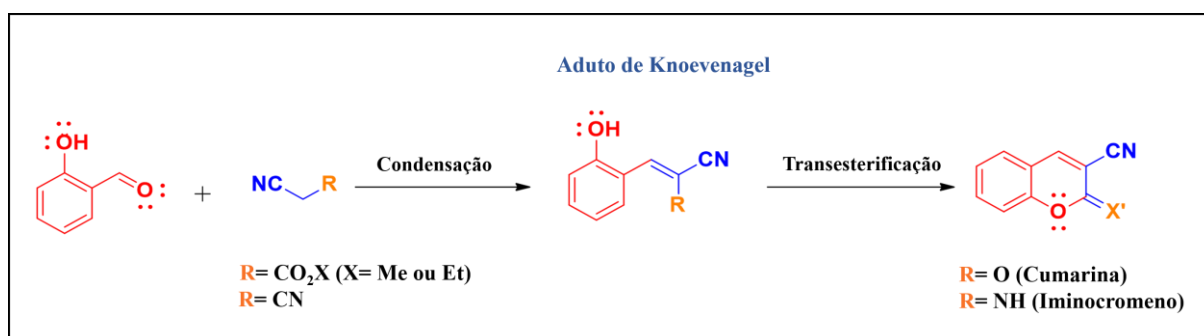
Na literatura, além de estudos de otimização da condensação de Knoevenagel, diversos trabalhos vem sendo publicados envolvendo outras reações que tem a condensação de Knoevenagel como intermediária sintética, a exemplo de Knoevenagel-Michael (FAN *et al.*, 2007; ELISON *et al.*, 2015; HO, 1992), Knoevenagel-hetero-Diels-Alder (BAKTHADOSS & SIVAKUMAR, 2014; BHUYAN *et al.*, 2014; BALALAIE *et al.*, 2013; 2015), oxa-Knoevenagel (CHEN *et al.*, 2014b), Knoevenagel/Perkin-Heck/Suzuki (SHARMA *et al.* 2011), entre outras ou em reações multicomponentes, a exemplo de ciclocondensação-Knoevenagel-Michael (KHAZAEI *et al.*, 2014), Knoevenagel-Michael-ciclização (MOOSAVI-ZARE *et al.*, 2014; KAMALRAJA & MURALIDHARAN, 2012; AHADI, *et al.*, 2014), etc.

2.3.1.1 Reações sequenciais como etapa chave de condensação de Knoevenagel

Ao longo dos anos, vários estudos veem sendo relatados envolvendo o uso de reações de condensação de Knoevenagel como etapas de reações cascata ou dominó. Essa nomenclatura é utilizada para descrever quando duas ou mais reações ocorrem consecutivamente em um único sistema, ou seja, quando o produto formado da primeira reação é consumido como reagente da próxima etapa reacional (HO, 1992).

As cumarinas e iminocromenos, são exemplos de compostos heterocíclicos cujos intermediários passam pela condensação de Knoevenagel. De maneira geral, a síntese sequencial de cumarinas ou iminocromenos ocorre entre o salicilaldeído e um metileno ativo, numa reação em cascata, na qual a condensação de Knoevenagel é a etapa chave. Em seguida o aduto sofre uma transesterificação que cicliza a molécula originando o produto final (KESHAVARZIPOUR, 2016). A formação do produto final, cumarina ou iminocromeno, dependerá do metileno ativo empregado. A cumarina e o iminocromeno apresentam estrutura bem semelhante, a diferença está na substituição da carbonila à imina no iminocromeno (Esquema 10), diante disso, na literatura, esses compostos também podem ser denominados como iminocumarina (ABID-JARRAYA, 2014).

Esquema 10 – Rota genérica de formação de cumarina e iminocromeno com os metilenos ativos: cianoester de metila, cianoester de metila ou malononitrila.

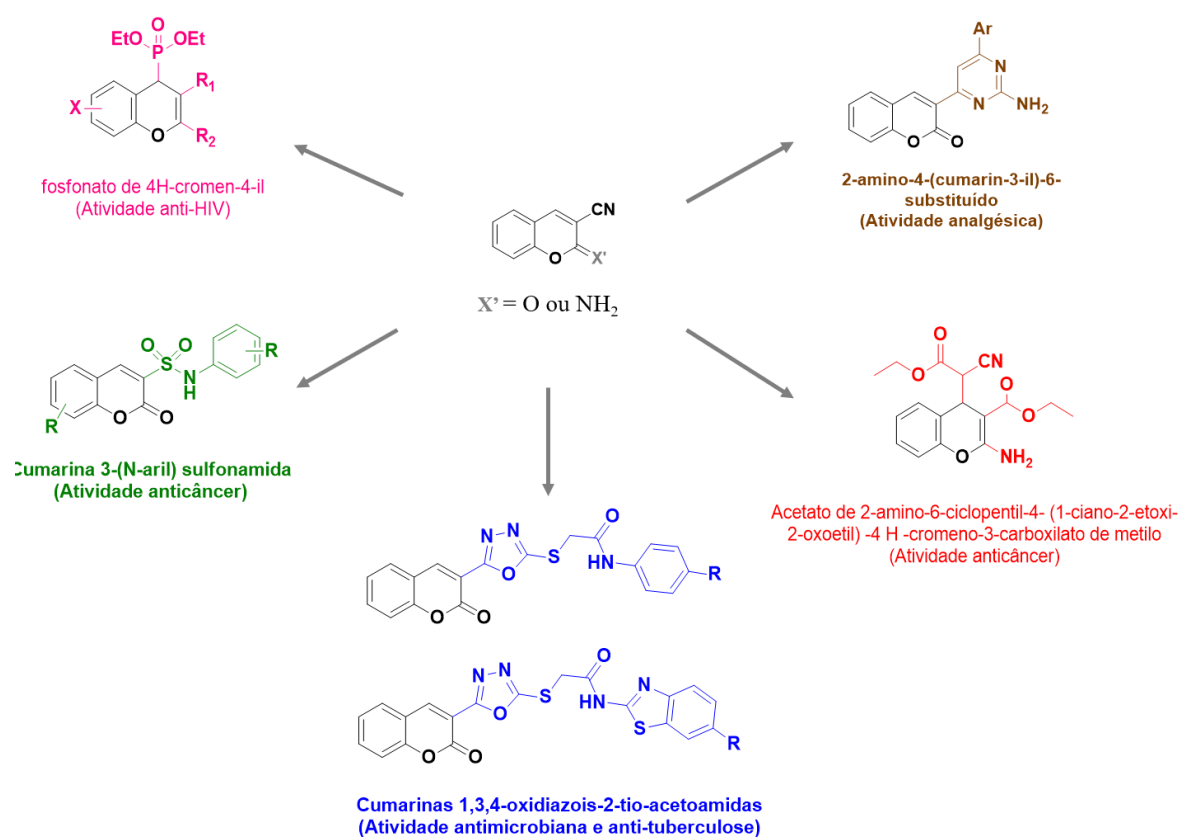


Fonte: Autoria Própria.

As cumarinas e iminocromeno destacam-se por apresentarem uma estrutura base que permite uma variedade de sínteses, cujos produtos e intermediários são amplamente utilizados na indústria de cosméticos e corantes (REYNOLDS & DREXHAGE, 1975) e,

principalmente, de fármacos (KERI *et al.*, 2015). Na literatura, derivados de cumarinas e iminocromenos se destacam como diferentes fármacos, com atividades anticâncer (DOSHI *et al.*, 2006; REDDY *et al.*, 2004), analgésica (GUPTA *et al.*, 2012), antimicrobiana/anti-tuberculose (PATEL *et al.*, 2013), e anti-HIV (NASAB & KIASAT, 2016) (Figura 4).

Figura 4 – Representação de derivados cumarínicos com aplicações farmacológicas.

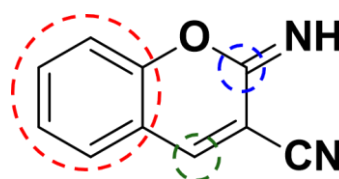


Fonte: Autoria Própria.

Outros trabalhos descrevem o 2-amino-4H-cromenos e compostos análogos como um antagonista para proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, buscando superar a resistência aos medicamentos contra o câncer (KEMNITZER *et al.*, 2007; KEERTHY *et al.*, 2014). Para mais, a estrutura dessas moléculas bioativas (Figura 5) consente oportunidades para o design de medicamentos em três regiões importantes (o anel aromático do benzopirano, substituição

na C2-amina, e o grupo substituído na posição C4). Assim, a investigação e síntese eficiente de novas séries de derivados de cumarinas e imonocromenos é de suma importância (VELASCO, *et al.*, 2015).

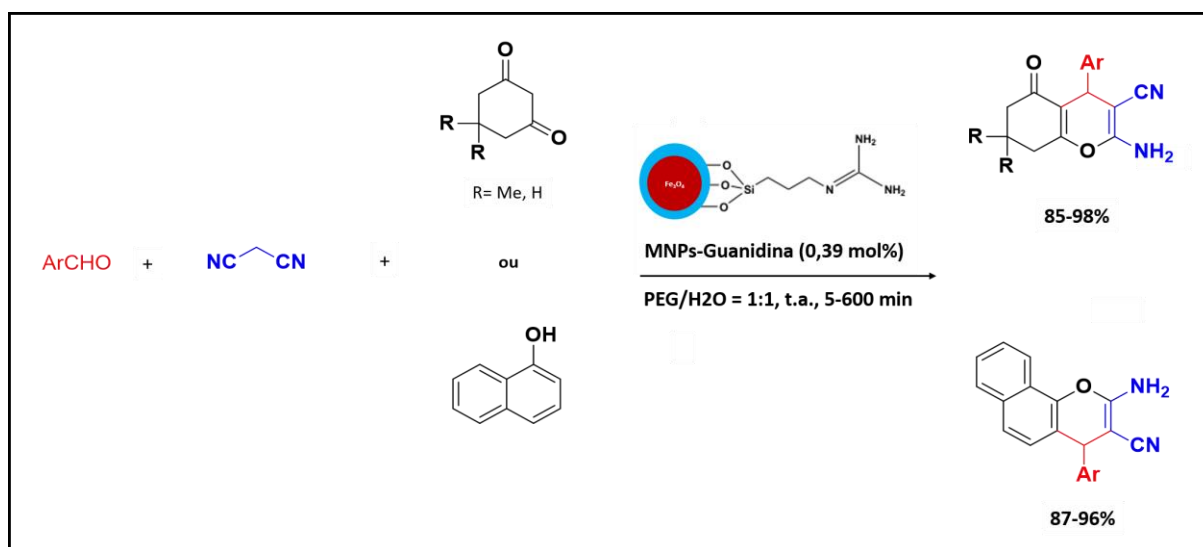
Figura 5 - Regiões susceptíveis para designer de fármacos do composto 2-amino-4H-cromenos: anel aromático do benzopirano (círculo vermelho), substituição na C2-amina (círculo azul) e a substituição na posição C4 (círculo verde).



Contudo, apesar da rota conhecida, esta síntese pode apresentar algumas desvantagens, tais como, condições adversas de reação e inconvenientes gerados pelo uso de solventes não ecologicamente corretos (MAHESWARA *et al.*, 2006). Diante disso, almejando promover melhores rendimentos em condições moderadas, vários catalisadores vêm sendo explorados na síntese desses compostos, tais como metais (MANDAL & VIJAY KUMAR, 2019), bases orgânicas (GUPTA *et al.*, 2019a; VOLMAJER *et al.*, 2005), peneira molecular mesoporosa (HERAVI *et al.*, 2010), polímeros (SOTNIK *et al.*, 2015), líquidos iônicos (VALIZADEH *et al.*, 2011), entre outros.

Nesse sentido, Rostami e colaboradores (2013) propuseram a síntese, caracterização e aplicação de guanidina suportada em nanopartículas magnéticas (Fe_3O_4) revestida com SiO_2 , como catalisador na síntese de compostos carbonílicos α , β -insaturados e derivados de cromeno (2H-1-benzopirano) via condensação de Knoevenagel e as reações sequenciais do tipo adição de Michael e ciclização (Esquema 11). O catalisador pode ser separado e recuperado da mistura reacional, sendo reutilizado por vários ciclos.

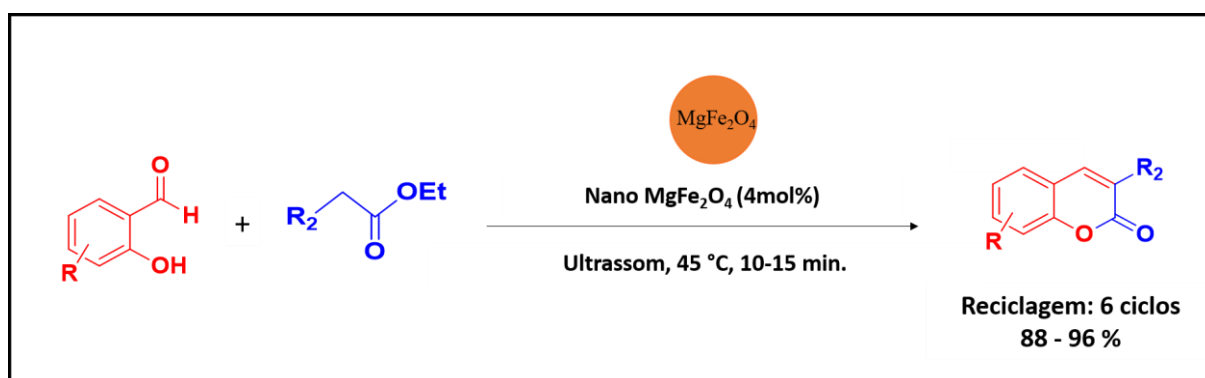
Esquema 11 – Representação do catalisador MNPs – Guanidina empregado nas sínteses dos derivados de cromeno.



Fonte: Autoria Própia. Adaptado de ROSTAMI *et al.*, 2013.

Em 2018, Ghomi & Akbarzadeh realizou a síntese de cumarinas 3-substituídas por condensação de Knoevenagel empregando como catalisador nanopartículas de MgFe_2O_4 , sob condição livre de solvente e irradiação de ultrassom (Esquema 12). Os rendimentos isolados variaram de 88-96%, a depender do salicilaldeído substituído. O catalisador mostrou-se recuperável, sem perda considerável de atividade catalítica, por até 6 ciclo de reação, sendo o primeiro ciclo com 96% e o ultimo com 87%.

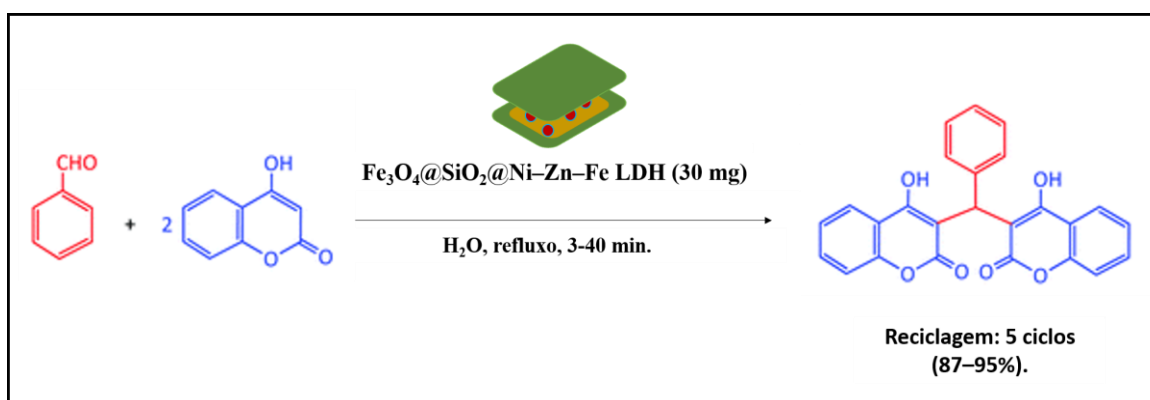
Esquema 12 – Representação do catalisador MgFe_2O_4 empregado nas sínteses dos derivados de cromeno.



Fonte: Autoria Própia. Adaptado de GHOMI & AKBARZADEH, 2018.

Ainda mais recentemente, o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{Ni-Zn-Fe LDH}$ foi sintetizado e caracterizado por Zeynizadeh & Gilanizadeh (2019), e, posteriormente, avaliado e investigado cataliticamente na síntese de derivados de biscumarina (Esquema 13). Estes compostos foram obtidos dentro de 1–40 min em rendimentos de 87–95% sob condições de refluxo, em água. O catalisador relatado foi reciclado e reutilizado por pelo menos cinco ciclos consecutivos, com apenas uma diminuição desprezível no rendimento catalítico, que, segundo os autores, pode ser atribuída à lixiviação de espécies ativas e/ou colapso dos mesoporos na superfície ou dentro dos espaços interlamelares do sistema.

Esquema 13 – Representação do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{Ni-Zn-Fe LDH}$ empregado na síntese de derivados de biscumarina.



Fonte: Autoria Própia. Adaptado de ZEYNIZADEH & GILANIZADEH, 2019.

Tendo em vista a eficiência dos resultados explanados, envolvendo a aplicação de nanopartículas magnéticas, seja como suporte ou como o próprio catalisador, na condensação de Knoevenagel, afigura-se a importância da exploração e investigação continua sobre esse tipo de sistema buscando resultados ainda mais eficientes.

2.3.2 REAÇÃO DE BIGINELLI

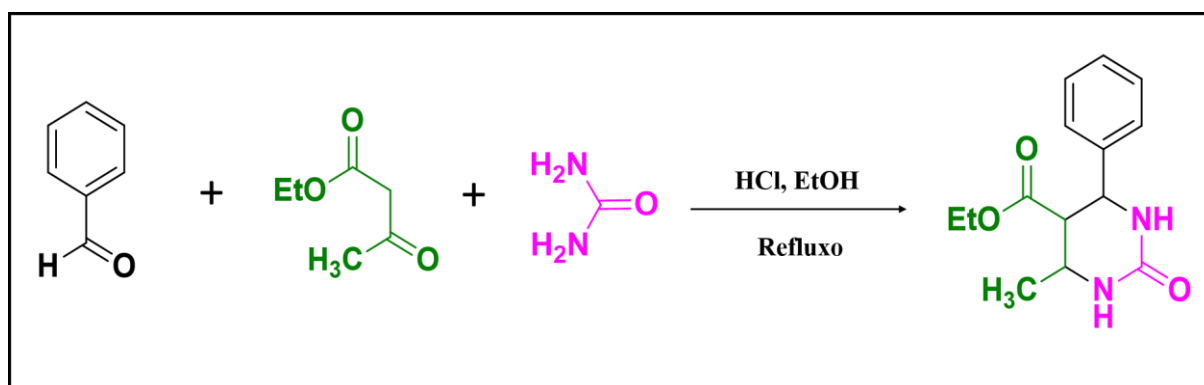
As reações multicomponentes (MCRs, do inglês, *multicomponents reactions*) são aquelas nas quais, três ou mais materiais de partida reagem para a formação de um único

produto (RUIJTER, *et al.*, 2011), que, na maioria das vezes, apresentam atividade biológica (CIULLA, *et al.*, 2019).

Dentro o amplo espectro das MCRs, dar-se-á enfoque as reações de Biginelli, uma síntese conhecida há mais de 100 anos, cujos derivados do produto 3,4 dihidropirimidinonas (DHPMs) despertam interesse na Química Orgânica e Medicinal em estudo sobre propriedades farmacológicas (DAPSENS, *et al.*, 2012).

Pietro Biginelli, em 1893, sintetizou, em uma única etapa o composto 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2-(1H)ona (Esquema 14). A reação ocorreu por meio de uma MRC envolvendo a ciclocondensação de acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia, na presença do catalisador HCl. Porém, durante muitos anos, esse método não se mostrou atrativo para comunidade acadêmica, devido sobretudo, às condições severas relatada e a baixa eficiência, com longo tempo reacional e rendimentos inferiores a 50% (BIGINELLI & GAZZ, 1893; DAPSENS, *et al.*, 2012).

Esquema 14 - Representação do esquema da reação clássica de Biginelli.

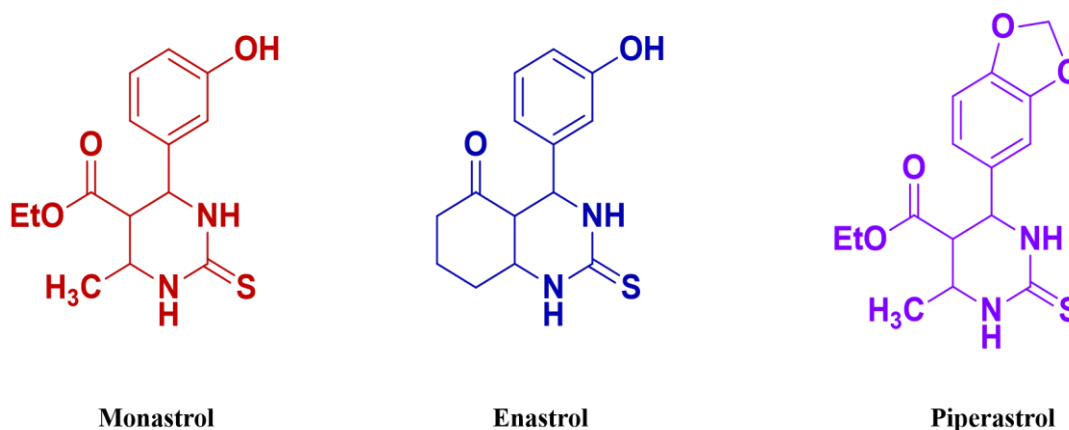


Fonte: Autoria Própria. Adaptado de BIGINELLI & GAZZ, 1983.

Ao passar dos anos, o interesse em alcançar melhorias no protocolo de Biginelli finalmente tornou-se alvo de grande interesse científico. Tal empenho é facilmente compreendido, posto que as DHPMs detêm um amplo interesse biológico, uma vez que seus derivados podem apresentar atividades antioxidativas, anti-hipertensiva, anticancerígena,

antiviral, entre outras (CLIMENT, *et al.*, 2012; OLIVERIO, *et al.*, 2014; ZHU, *et al.*, 2013; ALVIM, *et al.*, 2013). O enastrol, o piperastrol e o monastrol (Figura 6) são alguns dos derivados que já apresentam atividades biológicas relatadas na literatura. O monastrol, por exemplo, apresenta propriedade anticancerígena podendo atuar como agente reversível para sincronizar as células em metáfase (OLIVERIO, *et al.*, 2014).

Figura 6- Representação do monastrol, enastrol e piperastrol, derivados bioativos das DHPMs.



Fonte: Autoria Própia. Adaptado de ALVIM, *et al.*, 2013.

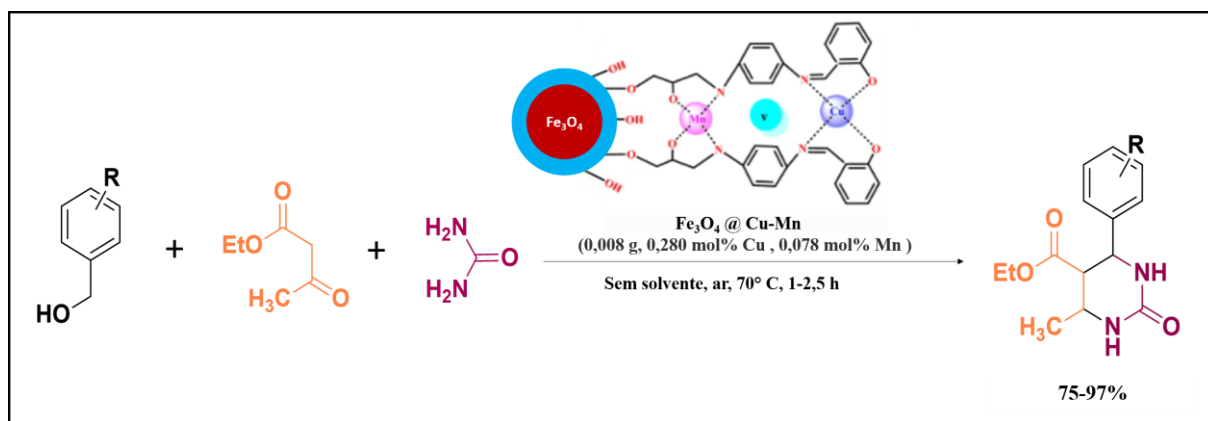
As modificações para a reação de Biginelli, envolveram, principalmente, a busca por novos catalisadores mais eficientes e menos agressivos, superando, inclusive, outras modificações mais comuns, como variação estrutural. O desenvolvimento de catalisadores mais eficientes, que apresentem benefícios concernentes às condições de catálise homogênea e/ou heterogênea, tem sido amplamente investigado, almejando a obtenção de melhores condições reacionais, no que tange os aspectos de rendimentos, seletividade, tempo, uso equimolar dos reagentes, e menores temperaturas (RAMOS, *et al.*, 2013; ISAMBERT, *et al.*, 2011).

Dentre os catalisadores empregados, destacam-se os classificados como ácido de Lewis, éterato de trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), (HU, *et al.*, 1998), brometo de índio (III) (FU, *et al.*, 2002), cloreto de cério (III) (BOSE, *et al.*, 2003), heteropoliácidos (HPAs)

(RAFIEE & JAFARI, 2006), cloreto de cloreto de zircônia (IV) e oxicloreto de zircônia (IV) RODRÍGUEZ-DOMÍNGUEZ, *et al.*, 2007), entre outros. Esses compostos vêm sendo investigados exaustivamente na comunidade acadêmica, principalmente na presença de solventes polares (RODRÍGUEZ-DOMÍNGUEZ, *et al.*, 2007).

Recentemente, as nanopartículas magnéticas também vêm sendo aplicadas como alternativa catalítica para esta reação, mostrando-se como uma alternativa promissora para a síntese catalítica de Biginelli. Nasseri e colaboradores (2021) ancoraram complexos de Cu e Mn em nanopartículas magnéticas (Fe_3O_4) e avaliaram a atividade catalítica deste material em reações dominó *one pot* oxidativa de benzimidazol e Biginelli, a partir de álcool benzílico, sob condições moderadas e livre de solventes (Esquema 15). Os rendimentos dos produtos obtidos para os adutos de Biginelli variaram de 75-97% com tempo de reação entre 2 e 4 horas. A reciclabilidade deste material foi testada apenas para a reação de benzimidazol.

Esquema 15 – Representação do catalisador Fe_3O_4 @ Cu-Mn empregado na reação de Biginelli a partir do álcool benzílico.

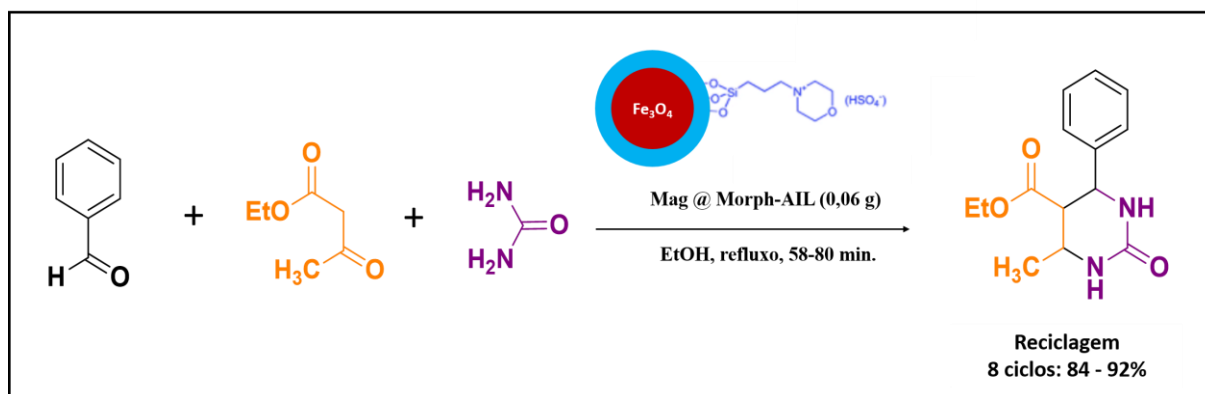


Fonte: Autoria Própria. Adaptado de NASSERI *et al.*, 2021.

Oboudatian e pesquisadores (2021) ancoraram um líquido iônico de ácido de Brønsted em nanopartículas magnéticas (Fe_3O_4) e empregou este catalisador para a síntese de 3,4-dihidropirimidinonas (Esquema 16). O catalisador Mag@Morph-AIL mostrou-se eficiente

com rendimentos que variaram de 80 a 92%, com tempos reacionais entre 60-80 min. Além de poder reutilizado por até 8 ciclos, com perda insignificante de atividade catalítica.

Esquema 16 – Representação do catalisador Mag@Morph-AIL empregado na reação de Biginelli.

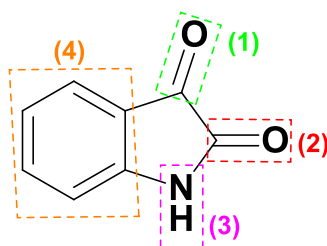


Fonte: Autoria Própria. Adaptado de Oboudatian *et al.*, 2021.

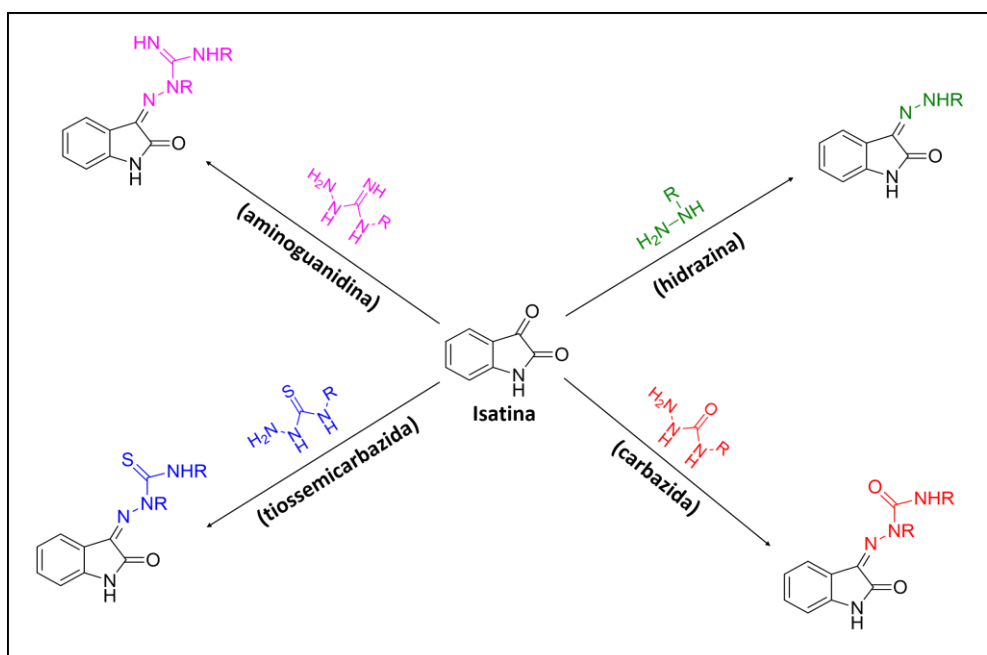
Diante do exposto, as nanopartículas magnéticas, com sítio ácido ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$, $\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Tb^{3+} e Eu^{3+}) sintetizadas neste trabalho, podem compor um catalisador muito eficiente e atraente para as reações de Biginelli, posto que a elevada área superficial das NPMs atrelada ao caráter ácido de Lewis dos metais envolvidos, auxiliariam a interação e o aumento do caráter eletrofílicos dos reagentes envolvidos na reação.

2.3.3 REAÇÃO DE SÍNTESE DE ISATINA- β -TIOSSMICARBAZONAS

A isatina (*1H*-indol-2,3-diona) é uma molécula de origem natural que dispõe de uma versatilidade reacional, proporcionada pelos seus sítios característicos, inerentes a esta molécula (Figura 7). Sua estrutura dispõe de duas carbonilas de reatividade distintas: (1) cetônica e (2) carbonílica, (3) um nitrogênio amídico susceptível a reações de N-alquilação e N-acilação e (4) um anel aromático que pode sofrer reações de substituição eletrofílica (SILVA, 2010).

Figura 7 – Estrutura da isatina (1*H*-indol-2,3-diona).**Fonte:** Autoria Própia.

A carbonila cetônica da isatina, localizada na posição β , representa o sítio eletrofílico mais reativo desta molécula, no qual ocorrem, preferencialmente, as reações de adição, condensação e redução, além de poder atuar como centro pró-quiral em reações enantiosseletivas. Quando a isatina reage com um nucleófilo do tipo hidrazina, semicarbazida, tiosemicarbazida ou aminoguanidinas, forma um produto pertencente à classe das bases de Schiff (VELASQUE, 2017), conforme apresentado no Esquema abaixo.

Esquema 17 – Representação das reações entre isatinas e hidrazina, carbazida, tiosemicarbazida e aminoguanidina, formando bases de Schiff (R= H, alquil ou aril).**Fonte:** Autoria Própia. Adaptado de VELASQUE, 2017.

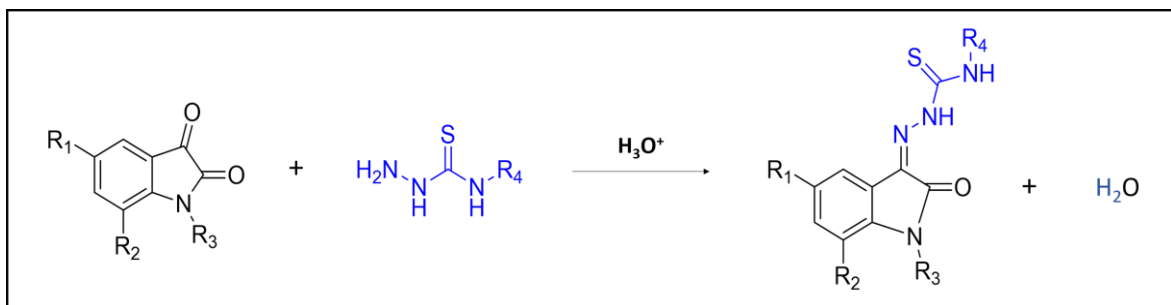
As bases de Schiff são caracterizadas por apresentarem uma ligação C=N e vem sendo amplamente investigadas devido ao aumento da versatilidade sintética e farmacológica, quando comparadas a isatina de origem. Isto reverbera para que estes compostos sejam repetidamente empregados na síntese de novas estruturas potencialmente ativas (GUO, 2019).

Dentre as bases de Schiff supracitadas, as tiossemicarbazida vem se destacando ao longo dos anos, devido aos excelentes resultados em estudos envolvendo seus derivados bem com vasta aplicação farmacológica, tais como antimicrobiana, antituberculose, antitumoral e antiviral. Por isso, várias aplicações com os derivados de tiossemicarbazonas vem sendo relatadas na literatura, para o desenvolvimento de medicamentos de analgesia, alergênicos, para infecção bacteriana e para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (BALACHANDRAN *et al.*, 2018).

Em 1950, foi a primeira vez que tiossemicarbazonas foram relatadas com atividade antiviral. Hamre e colaboradores (1950) avaliaram a eficiência do composto *p*-aminobenzaldeído-3-tiossemicarbazona frente a infecção neurovaccinial, que se mostrou ativo, quando administrado por via oral.

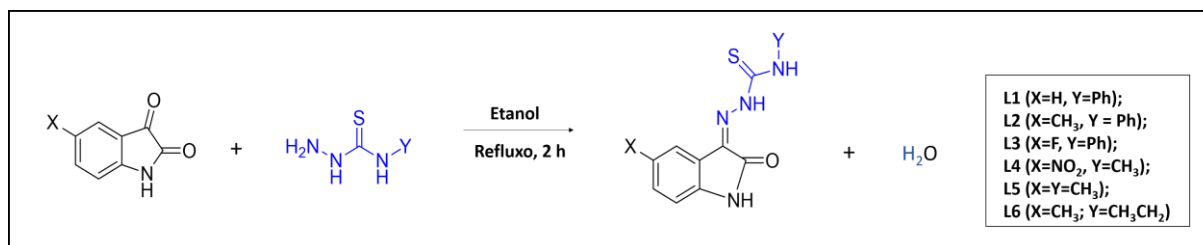
Outro derivado de tiossemicarbazona foi um dos primeiros compostos relatados como antivirais contra o vírus da varíola (BAUER, 1965; *et al.*, 1963; 1969) Foram realizados estudos com a *N*-metil derivado da isatina-3-tiossemicarbazona (metisazona), no qual pode ser corroborado a eficácia da droga prevenção de varíola, em pessoas que foram expostas de maneira direta ao vírus. Ainda sobre a ação farmacológica desses compostos, Shipman e colaboradores (1981) descreveram a atividade antiviral seletiva de 2-acetilpiridina tiossemicarbazona contra HSV-1 e HSV-2.

Em meio a gama de derivados de tiossemicarbazonas, será dado enfoque a isatina- β -tiossemicarbazona, posto que se trata de uma das reações exploradas nesse trabalho. As isatina- β -tiossemicarbazona são comumente obtidas em reações de condensação entre a isatina e uma tiossemicarbazida (Esquema 18), sob sistema de refluxo, com tempos reacionais variando entre 1-5 horas. Empregando-se como solvente etanol ou metanol, e normalmente são empregados catalisadores ácidos, como ácido acético (KANG *et. al.*, 2011; ZHANG *et. al.*, 2015).

Esquema 18 – Representação da síntese da isatina- β -tiossemicarbazonas em meio ácido.**Fonte:** Autoria Própia.

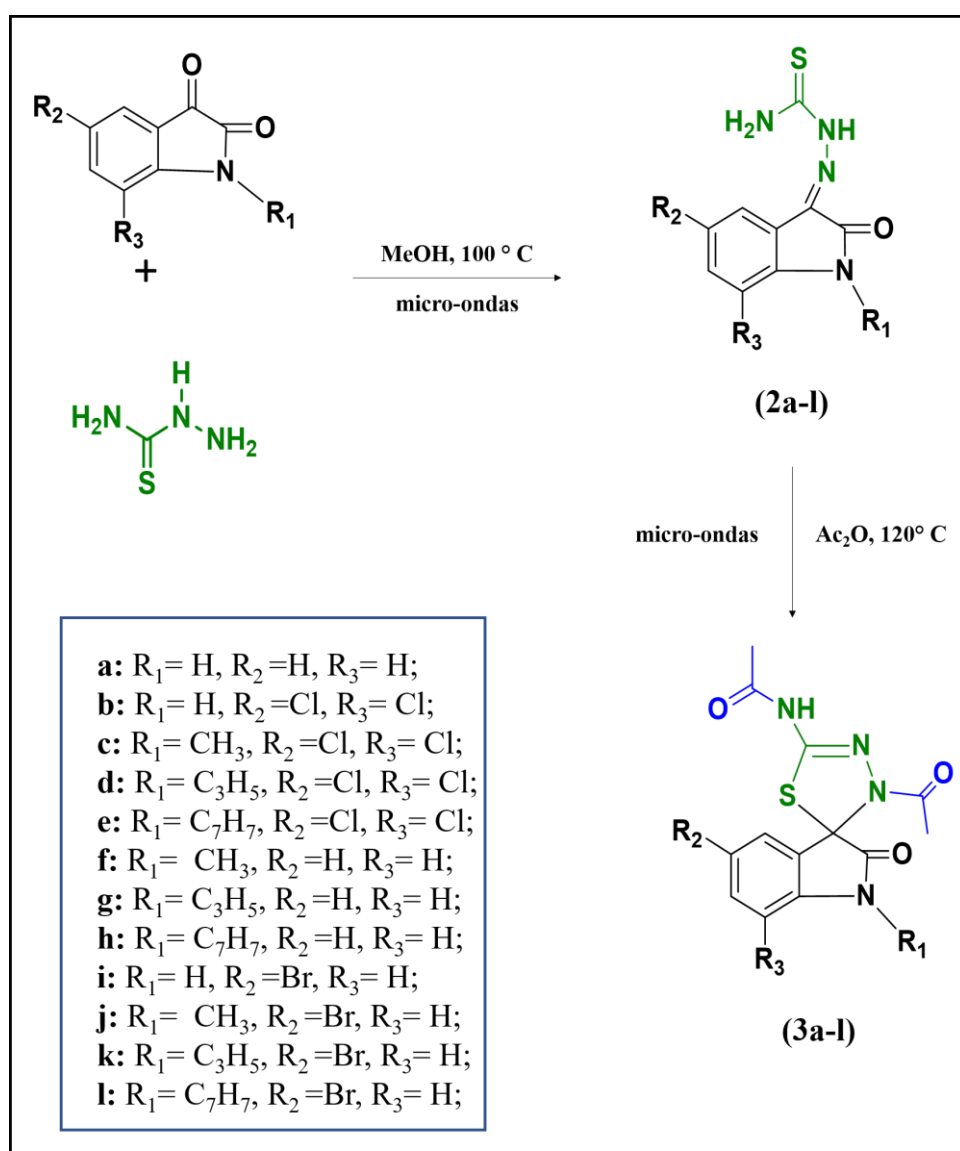
Ao longo de várias décadas a síntese de isatina- β -tiossemicarbazona vem sendo relatada na literatura, sendo ainda hoje bastante investigada, em virtude da facilidade de obtenção desses produtos atrelada a versatilidade da atividade biológica e, por conseguinte, ao elevado potencial de atividade farmacológica apresentada por esta classe de compostos (HARIBABU *et al.*, 2016).

Em 2014, Ali e pesquisadores realizam a síntese de derivados de isatina- β -tiossemicarbazona substituídas e testaram a atividade antiproliferativa *in vitro* dos compostos L1-L6 contra células de câncer cólon humano. Os compostos sintetizados L2, L3 e L6 demonstraram boa atividade anticancerígena, e podem ser identificados no Esquema abaixo.

Esquema 19 – Representação da rota sintética e estrutura dos compostos L1 a L6.**Fonte:** Autoria Própia. Adaptado de ALI *et al.*, 2014.

Recentemente, Costa *et al.* (2021) descreveu a síntese de espiro 1,3,4-tiadiazolinas a partir de acetilação de isatina- β -tiossemicarbazona, empregando irradiação de micro-ondas. Para isto, derivados de isatina *N*-substituídos foram usados como substratos para obter tiossemicarbazonas (Esquema 20, 2a-i), e em seguida, a etapa sintética final levou a formação de compostos spiro (Esquema 20, 3a-j). Os tempos de reação variaram de 6 a 18 minutos, resultando em rendimentos de até 90%. Os compostos espiros sintetizados provaram ser potenciais candidatos a drogas, de acordo com os resultados da investigação *in silico*, respeitando a regra de Lipinski.

Esquema 20 – Representação da rota sintética de síntese de compostos espiros derivados de tiossemicarbazonas.



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de COSTA *et al.*, 2021.

Além de serem empregadas como importantes intermediários sintéticos de novas drogas, as isatina- β -tiossemicarbazonas também são utilizadas como ligantes em síntese de complexos metálicos e como precursores de diferentes espiros tiazóis (OMAR, *et. al.*, 1984; KARALI, *et. al.*, 1998; ALI, *et. al.*, 2014).

Em face do exposto, pode-se compreender o porquê dessa classe de compostos ser correntemente investigada para síntese de novos compostos possivelmente bioativos. Portanto, se faz necessário a busca por novos estudos, que contemplem uma síntese mais eficiente, com tempos mais curtos. Algumas pesquisas vêm sendo relatadas na literatura, descrevendo métodos alternativos para a síntese de isatina- β -tiossemicarbazonas, variando tipos de catalisadores, visando atenuar o tempo reacional (PAKRAVAN *et. al.*, 2013).

2.4 Objetivos

2.4.1 OBJETIVO GERAL

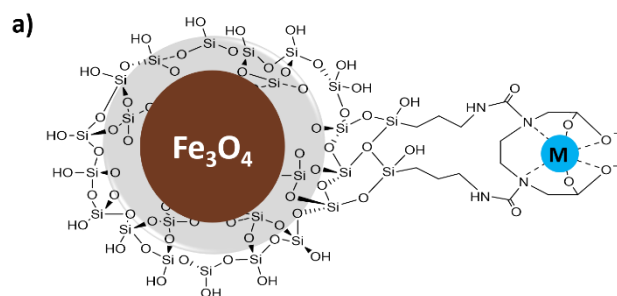
Investigar a eficiência catalítica de duas classes de nanopartículas magnéticas com sítios ácidos $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Tb^{3+} e Eu^{3+}) e com sítios básicos $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$ ($\text{Y} = 1,4\text{-diazabicyclo[2.2.2]octane}$ (DABCO) ou Hexametilenotetramina (HMTA)) nas reações orgânicas de condensação de Knoevenagel e sua reação sequenciada na síntese de imininocromenos e cumarinas, de Biginelli e na síntese de isatina- β -tiossemicarbazonas.

2.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar e caracterizar nanopartículas magneticamente ativas, capazes de apresentar as mesmas propriedades após as etapas de revestimento (*core@shell*) e funcionalização;
- Sintetizar e caracterizar os catalisadores com sítios ácidos advindos da funcionalização da matriz $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ com o grupo 3-aminopropiltrimetoxissilano, ligado ao EDTA, que, por sua vez, irá complexar os íons dos metais de transição (Mn, Cr, Co e Cu) e dos terra raras (Tb e Eu) (Figura 8a);
- Sintetizar e caracterizar os catalisadores com sítios básicos advindos da funcionalização da matriz $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ com o grupo 3-cloropropiltrimetoxissilano que se ligará covalentemente à molécula orgânica DABCO e à molécula orgânica HMTA (Figura 8b)
- Avaliar a eficiência dos catalisadores básicos ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$, $\text{Y} = \text{DABCO}$ e HMTA) na síntese dos adutos de Knoevenagel, derivados da reação entre compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas) com malononitrila;
- Testar a viabilidade e eficiência catalítica das duas classes de catalisadores na síntese de cumarinas e imininocromenos, derivados da reação entre o salicilaldeído e a compostos metilenos doadores, sob diversas condições via reação de condensação de Knoevenagel;
- Averiguar a viabilidade e eficiência catalítica das duas classes de catalisadores nas reações de Biginelli;

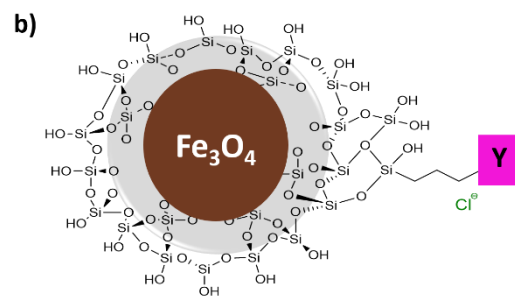
- Investigar os catalisadores das duas classes de catalisadores nas reações síntese de isatina- β -tiossemicarbazonas;
- Verificar a reciclabilidade dos catalisadores em reações de reuso.

Figura 8 - Representação da funcionalização das nanopartículas magnéticas para as duas classes de catalisadores: a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ e b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$.



$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$

$\text{M} = \text{Mn}^{2+}, \text{Cr}^{3+}, \text{Co}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Eu}^{3+}$



$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$

$\text{Y} = \text{DABCO}, \text{HTMA}$

Fonte: Autoria Própria.

3. Metodologia Experimental

3 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes e solventes

Os reagentes químicos Cloreto de ferro(III) hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ACS, 97 %); Cloreto de ferro(II) tetra hidratado ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, ACS., ≥ 99 %); Hidróxido de sódio (NaOH, $\geq 97,0$ %); Ácido clorídrico (HCl, ACS, 97 %); Ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA, ACS, 99,4 %); Polivípirrolidona (PVP, massa molecular médio 40.000), Tetraetoxissilano (TEOS, 98 %); Solução de hidróxido de amônio (NH_4OH , ACS, 28,0-30,0 % em NH_3), sulfato de sódio anidro (Aldrich, $\geq 98\%$); cloreto de sódio (NaCl, 97%); ácido meta-cloroperoxibenzóico (Aldrich, $\geq 98\%$); Peróxido de hidrogênio (Aldrich, $\geq 98\%$); acrilonitrila (Aldrich, $\geq 98\%$); 3-aminopropiltriétoxisilano (1N, 97%) e 3-cloropropiltrimetoxissilano (97 %) foram obtidos da Sigma Aldrich e usados conforme recebidos. Cloreto de manganês(II) tetra hidratado ($\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 97%); Cloreto de cromo(III) hexahidratado ($\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 97%); Cloreto de cobre(II) di hidratado ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 97 %); Cloreto de cobalto(II) hexahidratado ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 98%); Hexametenotetramina (HMTA, 98%); 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO, 97 %); Ácido de EDTA (98 %) foram empregados sem etapas de purificação adicionais. Cloreto de térbio(III) hexahidratado ($\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) e Cloreto de európio(III) hexahidratado ($\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) foram sintetizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Compostos de Coordenação e Química de Superfície (LCCQS) baseado no procedimento descrito por PIRES (2016), a partir da reação entre os seus respectivos óxidos (Ln_2O_3 , $\text{Ln}^{3+} = \text{Eu}^{3+}$ e Tb^{3+}) e ácido clorídrico concentrado. Para a síntese dos Cloreto de térbio (III) hexahidratado foi necessária a adição de peróxido de hidrogênio para reduzir os íons tetravalentes presentes nos óxidos (Tb_4O_7) (BEMQUERER *et al.*, 2002).

Para as lavagens dos catalisadores após as sínteses, utilizou-se o Etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Moderna, 97 %) e para as reações dos catalisadores utilizou-se o Etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Tedia, 97%) que foi armazenado sob peneira molecular (3 Å). Nitrogênio 5.0 foi adquirido da White MartinsPraxair. A água utilizada foi deionizada a 18 MΩ (Milli-Q, Millipore).

Os substratos e padrões: salicilaldeído, malononitrila, benzaldeído, 4-nitrobenzalaldeído, 2-nitrobenzalaldeído, 4-metoxibenzaldeído, 4-Cl-benzaldeído, furfuralaldeído, 3-piridinacarboxialaldeído, heptanal, naftaldeído, 4-NH₂-benzalaldeído, 5-Cl-isatina, 5-NO₂-isatina, 5-Br-isatina, N-metil-isatina, cianoacetato de metila, ácido de Meldrum, 5-Br-salicilaldeído, 5-NO₂-salicilaldeído, β-ressorcinalaldeído, 2-NO₂-salicilaldeído, 4-

feniltiosemicarbazona e uréia foram adquiridos da Aldrich, com pureza $\geq 98\%$ e foram utilizados conforme recebidos.

Os solventes clorofórmio (CHCl_3 , 99%); hexano (C_6H_{14} , 97%) éter etílico ($\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, 98%), foram obtidos da Química Moderna e utilizados conforme recebidos. Piridina (ACS, $\geq 99,0\%$) e Anidrido acético (Ac_2O , ACS, $\geq 98,0\%$) foram armazenados sob peneira molecular (3 Å).

Os solventes utilizados nas reações foram de grau HPLC, acetato de etila, tolueno, Etanol, Metanol e tetrahidrofurano, com procedência Tedia, foram utilizados sem purificação prévia.

3.2 Equipamentos e medidas

A caracterização dos materiais sintetizados foi realizada empregando o conjunto de técnicas descritas abaixo.

3.2.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE PÓ (DRXP)

As análises de difração de raios-X das amostras foram realizadas em um difratômetro Lab-X XRD-6000 (Shimadzu), pertencente ao Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM) do Departamento de Química da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), utilizando a radiação Cu-K α com comprimento de onda igual a 0,154056 nm, na faixa de 2θ compreendida entre 10 e 70°, passo de 0,02° e tempo de integração de 2,0 s.

3.2.2 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA DE ABSORÇÃO NO INFRAVERMELHO

Os espectros de absorção na região do infravermelho (4000-400 cm^{-1}) foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu modelo IR-Pestige-21, com resolução de 4 cm^{-1} e 36 varreduras, utilizando a técnica de pastilha de KBr. Neste caso, as amostras foram dispersas em KBr (grau de pureza espectroscópico) na proporção 1:100 mg, compactadas em uma prensa hidráulica manual Shimadzu, utilizando pressão igual a 60 Kgf cm^{-2} para confecção de

pastilhas de 1,2 cm de diâmetro. As medidas foram realizadas no Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM) do Departamento de Química da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

3.2.3 ESPECTROSCOPIA RAMAN

As análises de espectroscopia Raman foram realizadas no equipamento inVia da Renishaw, com laser de Ar – 20mW-518mW, nas condições com potência de 10%, comprimento de onda fixo em 514 nm e varredura na região entre 100-1500 cm^{-1} de deslocamento de Raman.

3.2.4 TERMOGRAVIMETRIA (TG)

A análise termogravimétrica foi realizada em um modelo DTG-60H (Shimadzu) a uma taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, fluxo de nitrogênio de 50 mL min^{-1} e faixa de temperatura de 25 a 900 $^{\circ}\text{C}$. A caracterização por Termogravimetria (TG) foi realizada no Laboratório de Compostos de Coordenação e Química de Superfície (LCCQS) do Departamento de Química da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

3.2.5 ESPECTROMETRIA DE FLUORESCÊNCIA DE RAIOS X POR DISPERSÃO EM COMPRIMENTO DE ONDA (WDXRF)

O teor dos metais foi caracterizado por fluorescência de raios X por dispersão em comprimento de onda em um espectrômetro modelo XRF-1800 (Shimadzu) pertencente ao Departamento de Engenharia de Materiais da Universidade Federal da Paraíba. LiF(200) foi utilizado como cristal analisador para efetuar as medidas de magnitude da linha espectral para cada metal, além de um tubo de raios X com ânodo de Rh (40 kV, 95 mA) e um detector de cintilação. Posto isso, foi realizada uma curva analítica para cada metal a partir da confecção de padrões sintéticos preparados pela adição de diferentes quantidades dos metais à matriz $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$. Os padrões e as amostras (ambos na forma de pó) foram

compactados (60 Kgf cm^{-2}) em uma prensa hidráulica (Shimadzu Co) para produzir pastilhas medindo 0,7 mm de espessura e 10 mm de diâmetro.

3.2.6 ANÁLISE ELEMENTAR DE CARBONO, NITROGÊNIO E HIDROGÊNIO

As medidas dos percentuais de carbono, nitrogênio e hidrogênio foram realizadas por um microanalisador elementar Perkin-Elmer modelo 2400 pertencente ao Instituto de Química da USP.

3.2.7 ESPECTROSCOPIA ELETRÔNICA NA REGIÃO DO UV-VIS POR REFLECTÂNCIA DIFUSA

Os espectros de reflectância para os catalisadores foram registrados em um espectrofotômetro UV-3600 Shimadzu equipado com acessório para aquisição de reflectância difusa, pertencente ao Laboratório de Compostos de Coordenação e Química de Superfície (LCCQS) do Departamento de Química da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). O intervalo espectral utilizado foi de 200 a 800 nm, com resolução de 1 nm.

3.2.8 MAGNETOMETRIA DE AMOSTRA VIBRANTE (VSM)

A caracterização magnética foi realizada através da aquisição de curvas de magnetização em temperatura ambiente, adquiridas utilizando um magnetômetro de amostra vibrante (VSM) Lake Shore, modelo 7400, com sensibilidade de 10^{-7} emu, e amplitude de campo máximo de 2 T. Para todas as medidas, o VSM foi calibrado usando-se uma amostra padrão de níquel. As medidas de magnetização foram realizadas no Laboratório de Medidas de Propriedades Magnéticas do Departamento de Física (DFTE) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Esta técnica de análise mede a magnetização efetiva de uma amostra quando esta experimenta um movimento vibracional em presença de um campo magnético externo.

3.2.9 TITULAÇÃO COMPLEXOMETRICA DOS ÍONS Tb^{3+} PRESENTES NO CATALISADOR $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Tb^{3+}$)

A quantidade de íons lantanídeos Tb^{3+} coordenados aos grupos EDTA presente no material $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Tb^{3+}$ foram determinados por titulação complexométrica, usando-se uma solução padrão de EDTA (0,01 mol/L) como agente titulante e alaranjado de xilenol como indicador. Para isto, reações em batelada foram realizadas, utilizando 0,48 mg de material funcionalizado ($Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA$) em contato com 70 mL de uma solução contendo íons Ln^{3+} de concentração de 0,03 mol/L. As suspensões foram agitadas à temperatura ambiente, e após 24 h, o material foi decantado magneticamente, lavado com 50 mL de água destilada (7 vezes) e 50 mL de etanol (2 vezes), obtendo-se uma solução de 250 mL de H_2O / EtOH. Então, as soluções (estoque e sobrenadantes) foram padronizadas por titulação complexométrica com EDTA, utilizando 5 mL da solução de lavagens do catalisador, seguindo de 5 mL de uma solução tampão pH=5,8 (CH_3COOH/CH_3COONa), três gotas de piridina destilada e 1 gota do indicador.

3.2.10 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

Os aspectos morfológicos e texturais das nanopartículas Fe_3O_4 , $Fe_3O_4@SiO_2$ e $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA$ foram analisadas por meio das micrografias obtidas por MEV, adquiridas em um microscópio Quanta 450 FEG (FEI) operando a 25 kV, pertencente ao Departamento de Engenharia de Materiais da Universidade Federal da Paraíba. Para os catalisadores $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Tb^{3+}$ e $Fe_3O_4@SiO_2-CPTMS-DABCO$, as imagens foram obtidas utilizando um microscópio eletrônico de varredura da marca TESCAN, modelo VEJA 3, pertencente a Universidade Federal Rural de Pernambuco, usando tensão de 5 kV com sinal de elétrons secundários. A composição das partículas foi avaliada pela Espectroscopia por Dispersão de Energia (Energy Dispersion Spectroscopy – EDS) disponível no MEV.

Cada amostra (na forma de pó) foi preparada pela deposição em fita dupla face sobre um suporte (porta amostra) de alumínio e seguida pela metalização com ouro, para evitar o aparecimento de cargas na superfície que produziriam imagens distorcidas.

3.2.11 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO (MET)

Os aspectos nanoestruturais das nanopartículas foram analisados por meio das micrografias adquiridas por TEM. As aquisições foram realizadas em um microscópio eletrônico de transmissão JEOL, modelo JEM-1200 operando em 120 kV, pertencente ao Centro de Microscopia Eletrônica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. As amostras foram suspensas em acetona (15 minutos em banho de ultrassom a temperatura ambiente), e posteriormente com o auxílio de uma micropipeta, uma gota da suspensão foi depositada em uma grade de cobre (de 300 mesh recoberta com filme de carbono amorfo). Após completa evaporação do solvente, realizou-se uma deposição de carbono sobre a amostra.

3.2.12 CROMATOGRAFIA DE CAMADA DELGADA (CCD)

As análises por CCD foram realizadas em lâminas de microscópio recobertas com sílica gel 60 (Merck, sem indicador de fluorescência). Para eluição dos produtos da reação de Knoevenagel com benzaldeído e na reação de Biginelli utilizou-se como eluente a mistura de solventes hexano:acetato de etila (9:1, v:v), para as reações de síntese de imonocromenos e cumarinas empregou-se os solventes hexano:acetato de etila (7:3, v:v) e para a síntese de isatina- β -tiossemicarbazonas empregou-se acetato de etila: hexano (6:4, v:v).

3.2.13 DETERMINAÇÃO DE PONTO DE FUSÃO

Foram realizadas medidas de intervalos de fusão em um equipamento de fusão a seco de marca Fisatom, modelo 431, localizado no Laboratório de Síntese Orgânica e Biocatálise (LASOB). As amostras foram colocadas em capilares e submetidos a aquecimento. Por meio de uma lente de aumento, presente no equipamento, foi realizada a leitura do intervalo de fusão com auxílio de um termômetro. Os resultados obtidos são médias de duplicatas.

3.2.14 CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS SEQUENCIAL (GC-MS)

As análises dos produtos obtidos no processo de catálise foram realizadas por cromatografia gasosa acoplado a espectrômetro de massas da Shimadzu modelo GCMS-QP2010 Ultra utilizando uma coluna capilar RTX-5MS capilar (5% Diphenyl / 95% dimethyl polysiloxane) de 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro e 0,25 µm de espessura do filme e detector FTD (Detector de chama termiônica), pertencente à Unidade de Central Analítica, UNICAL, do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da UFPB, IPeFarM-UFPB. O volume injetado para análise no cromatógrafo foi de 1 µL e p gás Hélio (He) foi usado como gás de arraste.

3.2.15 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE HIDROGÊNIO E CARBONO-13

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono-13 foram registrados em um espectrômetro VARIAN® Mercury Spectra AC 20 (500 MHz para RMN-1H, 100 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.

3.3 Síntese dos catalisadores

A matriz dos catalisadores sintetizados apresenta como núcleo magnético a magnetita (Fe_3O_4), este núcleo é revestido com sílica (SiO_2) formando a estrutura *core@shell* ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$), e posteriormente é funcionalizado conforme descrito no Figura 9. Nas Seções 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3, 3.3.4, 3.3.5 serão apresentadas de maneira mais detalhada os procedimentos empregados para síntese da matriz e dos catalisadores.

Figura 9 – Etapas de reação para obtenção dos catalisadores magnéticos heterogeneizados: $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}, \text{Cr}^{3+}, \text{Co}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Tb}^{3+}$) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$ ($\text{Y}=\text{DABCO}, \text{HMTA}$).



Fonte: Autoria Própria.

3.3.1 OBTENÇÃO DA MAGNETITA

As nanopartículas magnéticas (Fe_3O_4) foram sintetizadas utilizando o método de coprecipitação química (MASSART, 1981; CAN *et al.*, 2009). Em um balão de reação, foram solubilizados 11,34 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($4,20 \times 10^{-2}$ mol) e 4,17 g de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($2,10 \times 10^{-2}$ mol) em 280 mL de água ultrapura. Posteriormente, a solução foi aquecida até 70°C e, em seguida, foi adicionado, gota a gota, ao sistema uma solução de NaOH (2,5 mol/L) até atingir o pH 11 (62 mL da solução), levando a formação de um pó suspenso de cor escura. O sistema permaneceu sob aquecimento, agitação mecânica e atmosfera inerte (N_2) durante 2 horas. O produto foi separado da mistura reacional com o auxílio de um magneto (Nd-Fe-B, 60-60-30 mm) e lavado com água destilada até não ser possível a detecção qualitativa de íons Cl^- , realizada por meio do teste de precipitação com nitrato de prata (AgNO_3). Após esta etapa, o sólido obtido foi lavado mais uma vez com etanol (50 mL) e, posteriormente, foi suspenso em 200 mL do mesmo solvente.

3.3.2 REVESTIMENTO DAS PARTÍCULAS DE MAGNETITA (Fe_3O_4) COM SÍLICA (SiO_2)

Para o revestimento com SiO_2 das partículas de Fe_3O_4 , inicialmente 5,0 g (1,85 mol) de polivinilpirrolidona (PVP) foram dissolvidos em água destilada (33,3 mL) e adicionados à

suspensão de Fe_3O_4 em 200 mL de etanol descrita ao final da Sessão 2.3.3.1, este procedimento evita a aglomeração das nanopartículas magnéticas. Em seguida, o sistema foi aquecido a 60 °C, e posteriormente foram adicionados 2,67 mL ($1,20 \times 10^{-2}$ mol) de tetraetilortosilicato (TEOS) e 3,67 de solução aquosa de NH_4OH , este último tem o papel de promover as reações de hidrólise e condensação do silano. A mistura reacional permaneceu sob aquecimento, agitação mecânica e atmosfera de nitrogênio durante 8 horas. Ao término da reação, o produto foi decantado magneticamente, lavado com 100 mL de água destilada (2 vezes) e seis vezes com etanol (100 mL), por fim, foi seco sob pressão reduzida à temperatura ambiente.

3.3.3 FUNCIONALIZAÇÃO COM EDTA DAS PARTÍCULAS DE MAGNETITA REVESTIDAS COM SÍLICA ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$)

Inicialmente, foi necessário a síntese do dianidrido de EDTA (EDTA-DA), conforme procedimento descrito no Apêndice A. A reação entre o EDTA-DA e o 3-aminopropiltriethoxisilano (APTES) foi realizada segundo metodologia desenvolvida por nosso grupo (PIRES, 2016), adaptada de PATEL (2010). Sob atmosfera de N_2 , 4,18 g ($1,63 \times 10^{-2}$ mol) de EDTA-DA foram dissolvidos em 100 mL de piridina anidra, em seguida adicionou-se 7,65 mL ($3,0 \times 10^{-2}$ mol) do APTES. Para garantir a efetivação da reação entre o silano e o DA-EDTA, o sistema foi mantido sob temperatura ambiente, agitação mecânica e atmosfera inerte (N_2) durante 24 horas. Após este período, adicionou-se 1,7 g de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ e em seguida 11,42 mL de uma solução de hidróxido de amônio concentrado, mantendo o sistema sob agitação à temperatura ambiente por mais 24 horas. Ao término da reação, as nanopartículas magnéticas revestidas com sílica e funcionalizadas com EDTA ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -1N-EDTA) foram decantadas magneticamente e lavadas repetidas vezes com água destilada e etanol. Após lavagem, o material foi seco sob pressão reduzida e à temperatura ambiente.

3.3.4 SÍNTESE DOS CATALISADORES $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -1N-EDTA-M ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Eu^{3+} , Tb^{3+})

A síntese dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -1N-EDTA-M ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Eu^{3+} , Tb^{3+}) foi realizada de maneira análoga para todos os centros catalíticos adicionados.

Posto isso, será descrito somente a rota sintética empregando o cloreto de manganês (III) como centro catalítico.

Em um béquer dissolveram-se 0,17 g (0,8 mmol) de $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ em 30 mL de água deionizada. Essa solução foi adicionada a uma suspensão de 0,3 g de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$ em 20 mL de água deionizada. O sistema permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h. Transcorrido o tempo estabelecido, o produto foi decantado magneticamente e lavado com água destilada (7 x 60 mL) e etanol (2 x 60 mL). Por fim, o material foi seco a temperatura ambiente por 24 h e depois sob pressão reduzida por 4 h. A Figura 1 mostra o resumo da rota sintética, em etapas, empregada para a produção das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}^{x+}$ ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}, \text{Cr}^{3+}, \text{Co}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Tb}^{3+}$ e $x = 2$ ou 3) que serão posteriormente usadas como catalisadores em reações orgânicas.

3.3.5 SÍNTESE DOS CATALISADORES $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$ ($\text{Y} = \text{DABCO}, \text{HMTA}$)

A classe de catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$ ($\text{Y} = \text{DABCO}, \text{HMTA}$) foi desenvolvida por meio de uma proposta de síntese que compreende duas reações que ocorrem concomitantemente, a primeira reação consiste na síntese do precursor polimérico originado pelo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) ou Hexametenotetramina (HMTA) ligado ao 3-cloropropiltrimetoxisilano (CPTMS) formando o precursor orgânico DABCOSIL ou HMTASIL, respectivamente, e a segunda reação refere-se à síntese da magnetita revestida com sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) seguindo a metodologia *one-pot* adaptada de FANG *et al.* (2010) e WANG *et al.* (2013).

A síntese do DABCOSIL foi realizada segundo Arenas e colaboradores (2003). 0,224g (2 mmol) de DABCO foi dissolvido em 4 mL de solução etanol/acetona (1:1) e, em seguida, foi adicionado a meio reacional 414 μL (2 mmol) de CPTMS. O sistema foi mantido em refluxo, sob agitação magnética e atmosfera inerte por 48h. produto formado apresenta-se incolor e com aspecto gelatinoso. A síntese do HMTASIL segue a mesma metodologia descrita anteriormente, sendo utilizados os seguintes valores: 0,28 g (2 mmol) de HMTA foram solubilizados em 20 mL de solução etano/acetona (1:1). Devido a menor solubilidade do HMTA nos solventes da reação, foi necessário o uso de um volume maior desses solventes. O HMTASIL apresenta cor marrom escuro e aspecto gelatinoso. Os dois

compostos, DABCOSIL e HMTASIL foram caracterizados pela técnica de espectroscopia eletrônica de absorção no infravermelho.

Na síntese da nanopartícula $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ foram adicionados em um tubo fechado (duran/Schott): 0,34 g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,2 mmol) e 0,15 g de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,7 mmol) e 50 mL de solução etanol/água destilada (4:1). O sistema foi aquecido até a temperatura de 50 °C e em seguida foram adicionados 0,8 mL de uma solução de NH_4OH , gota a gota e sob agitação vigorosa. A reação permaneceu sob aquecimento, agitação magnética por 2 horas. Após este período, o sistema foi levado a temperatura ambiente e foram adicionados 0,5 mL de Tetraetoxissilano (TEOS). A reação se procedeu sob agitação magnética e temperatura ambiente por mais 6 horas.

Finalizada as reações, a funcionalização da $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ com DABCOSIL ou HMTASIL é dada através da adição do meio reacional dos percussores orgânicos, sem nenhum tratamento, ao tubo contendo a reação de síntese da magnetita revestida. O sistema é novamente posto sob agitação magnética à temperatura ambiente por mais 24 horas. Transcorrido esse período, o produto final é decantado magneticamente e exaustivamente lavado com etanol no intuito de eliminar o precursor orgânico que não foi adsorvido e outras impurezas existentes.

3.4 Aplicação dos catalisadores em reações orgânicas

Nesta seção, estão descritos os procedimentos utilizados nas reações orgânicas empregando os catalisadores sintetizados neste trabalho.

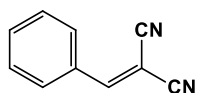
3.4.1 REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

Os catalisadores foram empregados nesta reação em dois sistemas: (a) na síntese do aduto de Knoevenagel (Sessão 3.4.1.1) e (b) como etapa de reação cascata na síntese de iminocromeno (Sessão 3.4.1.2) e cumarinas (Sessão 3.4.1.2).

3.4.1.1 Síntese do aduto de Knoevenagel

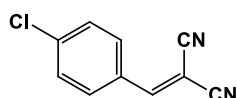
Uma mistura do aldeído/cetona (0.1 mmol), malononitrila (0.1 mmol), catalisador (10 mg) e solvente (etanol, 0.4 mL) foi adicionado em um tubo de vidro e agitado mecanicamente a 75 ° C. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) até o desaparecimento total do aldeído/cetona. Após o fim da reação, o catalisador foi removido por separação magnética e os produtos foram obtidos por precipitação com água resfriada ou por extração com acetato de etila. O extrato foi purificado por coluna cromatografia e os produtos caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C e de ^1H . Foram realizados teste de reuso do catalisador com a reação padrão, após cada execução, o catalisador foi separado por ímã magnético externo, recuperado, lavado com água e etanol (ambos duas vezes) e seco sob vácuo para ser reutilizado nos próximos ciclos de reação.

i) Deslocamentos químicos dos adutos de Knoevenagel



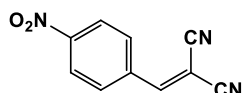
2-benzilidenomalononitrila (1a)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (d, 2H, J 7.0 Hz); 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.

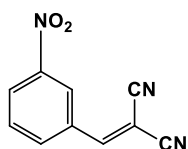


2- (4-clorobenzilideno) malononitrila (1b)

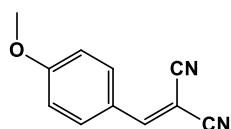
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (d, 2H, J 8.6 Hz); δ 7,74 (s, 1H); δ 7,52 (d, 2H, J 8.6 Hz). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 83,31; δ 112,34; δ 113,44; δ 129,25; δ 130,07; δ 131,84; δ 141,16; δ 158,31.

**2- (4-nitrobenzilideno) malononitrila (1c)**

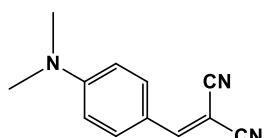
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (d, 2H, J 8.8 Hz); δ 8,07 (d, 2H, J 8.8 Hz); δ 7,89 (s, 1H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 87,48; δ 111,60; δ 112,64; δ 131,32; δ 135,80; δ 150,33; δ 156,94.

**2- (2-nitrobenzilideno) malononitrila (1d)**

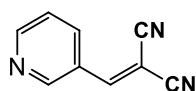
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (s, 1H); δ 8,35 (dd, 1H, J 1.6 Hz); δ 7,84 (m, 3H). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 88,55; δ 110,94; δ 112,19; δ 125,85; δ 126,69; δ 130,45; δ 133,40; δ 134,93; δ 158,75.

**2- (4-metoxibenzilideno) malononitrila (1e)**

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (d, 2H, J 8.8 Hz); δ 7,66 (s, 1H); δ 7,02 (d, 2H, J 8.8 Hz); 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.

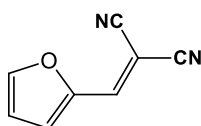
**2- (4-Dimetilaminobenzilideno) malononitrila (1f)**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,14 (s, 6H); δ 6,68 (d, 2H, J 9.3 Hz); δ 7,43 (s, 1H); δ 7,79 (d, 2H, J 9.3 Hz). **RMN ^{13}C (75 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.



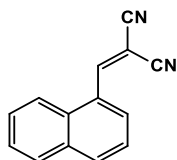
2 - ((piridina-3-il) metileno) malononitrila (1g)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (m, 1H); δ 7,84 (s, 1H); δ 8,45 (m, 1H); δ 8,80 (dd, 1H, J 1.6 Hz); δ 8,88 (ds, 1H, J 2.4 Hz). **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.



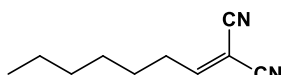
2 - (2-furanilideno) malononitrila (1h)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,79 (s, 1H); δ 7,50 (s, 1H); δ 7,34 (d, 1H, J 3.6 Hz); δ 6,70 (d, 1H, J 2.0 Hz). **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.



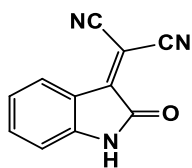
2 - (1-naftilideno) malononitrila (1i)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (m, 2H); δ 7,88 (d, 1H, J 3.6 Hz); δ 7,94 (m, 3H); δ 8,06 (dd, 1H, J 1.8 Hz); δ 8,27 (s, 1H). **RMN ^{13}C (75 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.



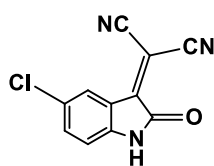
2 - (heptanilideno) malononitrila (1j)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,00 (s, 3H); δ 1,55 (m, 8H); δ 7,34 (q, 2H, J 7.8 Hz); δ 7,34 (t, 1H, J 8.0 Hz). **RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3):** δ 13,96; δ 22,39; δ 27,53; δ 28,74; δ 31,27; δ 32,98; δ 89,78; δ 110,54; δ 112,14; δ 110,94; δ 169,99.



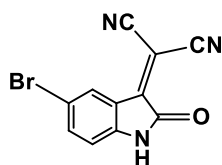
2- (2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1k)

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 (400 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.



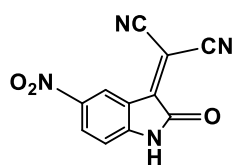
2- (5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1l)

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 (400 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.



2- (5-bromo-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1m)

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 (400 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.



2- (5-nitro-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (1n)

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 (400 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.

3.4.1.2 Síntese de iminocromenos

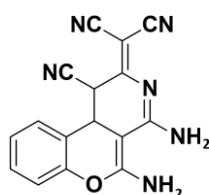
A eficiência catalítica dos oito catalisadores sintetizados ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1NEDTA-M}$, sendo $\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$, sendo $\text{Y} = \text{DABCO}$, HMTA) bem como a matriz $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$ foi investigada através das reações de síntese de iminocromenos, via condensação de Knoevenagel.

Todas as reações foram realizadas em um tubo de ensaio, onde foram adicionados 10 mg do catalisador, 0,3 mmol de aldeído (salicilaldeído), 0,1 mmol de malononitrila e 0,5 mL de etanol. O sistema permaneceu sob agitação magnética e aquecimento (75°C). A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) até o desaparecimento total do aldeído ou até completar 24 h de reação. Posteriormente as reações foram injetadas no CG-MS, para a identificação dos compostos formados, no Apêndice B, estão descritos os tempos de retenção dos produtos, condições e métodos empregados nas análises.

Os produtos obtidos empregando foram isolados e caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C).

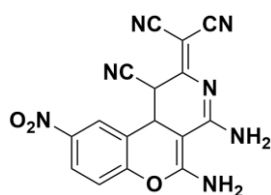
Também foram realizados teste de reuso do catalisador com a reação padrão (salicilaldeído e malononitrila), após cada ciclo de reação, o catalisador foi separado por ímã magnético externo, recuperado, lavado com água e etanol (ambos duas vezes), seco sob vácuo e empregado em novos ciclos reacionais.

i) Deslocamentos químicos dos iminocromenos



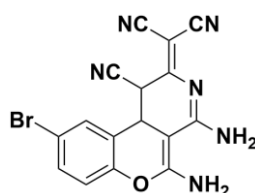
(4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno)-malononitrila (4a)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,45 (m, 2H); 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,11 (s, 2H [NH₂]); 6,65 (s, 2H [NH₂]); 4,93 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 4,86 (d, J = 4,0 Hz, 1H). **RMN ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6):** δ 30,91; δ 35,16; δ 71,03; δ 84,28; δ 113,34; δ 113,90; δ 116,73; δ 117,32; δ 118,36; δ 124,61; δ 129,49; δ 130,64; δ 152,05; δ 157,43; δ 160,84; δ 160,90.



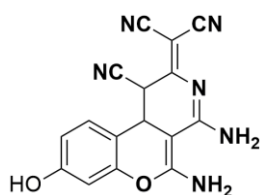
(4,5-diamino-1-ciano-7-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrile (4b)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,39 – 8,26 (m, 1H); δ 7,47 (d, J = 8.9 Hz, 1H); δ 7,16 (s, 1H); δ 6,75 (s, 1H); δ 5,02 (d, J = 4.0 Hz, 0H); δ 4,93 (d, J = 4.1 Hz, 0H). **RMN ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6):** δ 31,43; δ 35,05; δ 71,59; δ 83,34; δ 112,98; δ 113,40; δ 116,34; δ 118,75; δ 119,16; δ 125,47; δ 126,52; δ 143,51; δ 156,69; δ 157,47; δ 159,83; δ 160,93.



2-(4,5-diamino-9-bromo-1-ciano-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (4c)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,65 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7,06 (s, 2H, [NH₂]); 6,66 (s, 2H [NH₂]); 4,81 (d, J = 3.5 Hz, 2H); 4,72 (d, J = 3.8 Hz, 2H). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6):** δ 30,45; δ 34,52; δ 70,86; δ 83,34; δ 112,66; δ 113,22; δ 115,31; δ 116,11; δ 119,18; δ 120,21; δ 131,36; δ 133,00; δ 150,97; δ 157,02; δ 160,05; δ 160,48.



2-(4,5-diamino-1-ciano-8-hidroxi-1H-cromeno[3,4-c]piridin-2(10bH)-ilideno) malononitrile (4d)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,93 (s, 1H); 7,22 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 6,97 (s, 4H); 6,66 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 2H); 6,56 (d, J = 6.3 Hz, 6H); 4,81 (d, J = 3.5 Hz, 1H); 4,72 (d, J = 3.8 Hz, 1H). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6):** δ 30,80; δ 34,57; δ 70,82; δ 84,63; δ 103,33; δ 108,50; δ 112,05; δ 113,17; δ 113,78; δ 116,44; δ 129,88; δ 152,67; δ 157,06; δ 159,01; δ 160,52; δ 160,60.

3.4.1.3 Síntese de cumarinas

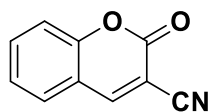
Para este sistema, foi escolhido o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1NEDTA-Tb}^{3+}$ para avaliar sua eficiência catalítica nas reações síntese de cumarinas.

Todas as reações foram realizadas em um tubo de ensaio, onde foram adicionados 10 mg do catalisador, 0,1 mmol de aldeído (salicilaldeído), 0,1 mmol de metileno ativo (cianoacetato de metila ou ácido de Meldrum) e 0,5 mL de etanol. O sistema foi mantido sob agitação magnética e aquecimento (75 °C). O monitoramento da reação foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD) até que fosse evidenciado o desaparecimento total do aldeído ou até a reação completar 24 h.

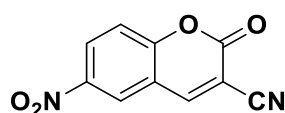
Após o término das reações, para o processo de extração dos produtos, adicionava-se água destilada gelada ao meio reacional, para que a diferença de temperatura favorecesse, ainda mais, a precipitação do produto. Posteriormente, o catalisador era removido por separação magnética, utilizando-se um magneto de Nd-Fe-B (60 mm x 60 mm x 30 mm) e o sistema era filtrado sob pressão reduzida.

Todos os produtos sintetizados foram isolados e caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C).

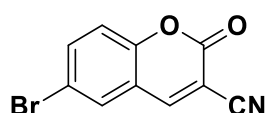
i) Deslocamentos químicos das cumarinas

**2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5a)**

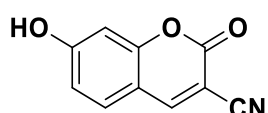
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,41 (dt, 1H); δ 7,44 (dd, 1H); δ 7,75 (tt, 1H); δ 7,92 (dd, 1H); δ 8,72 (s, 1H). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6):** δ 116,62; δ 117,84; δ 118,25; δ 125,35; δ 130,79; δ 135,07; δ 149,50; δ 155,02; δ 156,45; δ 163,59.

**6-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5b)**

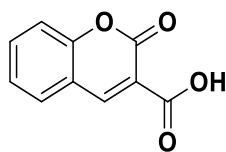
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,66 (d, 1H); δ 8,51 (dd, 1H); δ 8,92 (ds, 1H); δ 8,95 (s, 1H). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6):** δ 118,24; δ 118,65; δ 119,70; δ 126,56; δ 129,11; δ 144,15; δ 148,40; δ 155,51; δ 158,56; δ 163,10.

**6-bromo-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5c)**

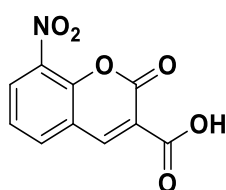
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,86 (dd, 1H); δ 8,21 (dd, 1H); δ 8,76 (s, 1H); δ 8,89 (s, 1H). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6):** δ 117,97; δ 118,88; δ 120,39; δ 124,86; δ 136,21; δ 147,32; δ 148,83; δ 151,41; δ 154,63; δ 162,99.

**7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5d)**

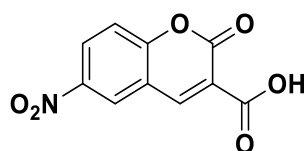
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,82 (m, 2H); δ 7,70 (dd, 1H); δ 8,77 (s, 1H). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6):** δ 102,26; δ 111,55; δ 114,38; δ 115,19; δ 115,76; δ 132,30; δ 153,71; δ 157,17; δ 161,44; δ 163,48.

**Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5f)**

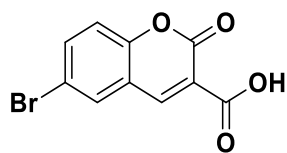
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,38 (m, 2H); δ 7,70 (dt, 1H); δ 7,87 (dd, 1H); δ 8,70 (s, 1H). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6):** δ 116,54; δ 118,39; δ 118,78; δ 125,24; δ 130,59; δ 134,69; δ 148,74; δ 154,87; δ 157,15; δ 164,38.

**Ácido 8-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5g)**

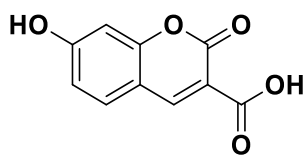
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,57 (t, 1H); δ 8,23 (dd, 1H); δ 8,35 (dd, 1H); δ 8,82 (s, 1H). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6):** δ 120,00; δ 120,53; δ 124,77; δ 129,58; δ 136,04; δ 147,23; δ 148,04; δ 155,07; δ 163,89.

**Ácido 6-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5h)**

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 (400 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.

**Ácido 6-bromo-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5i)**

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 (400 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.



Ácido 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (5j)

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 (400 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.

3.4.2 REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI

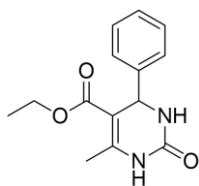
Para esta reação, foram explorados a eficiência catalítica dos oito catalisadores sintetizados ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1NEDTA-M}$, sendo $\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$, sendo $\text{Y} = \text{DABCO}$, HMTA) além da matriz $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$.

Para estes experimentos, em tubo de ensaio foram utilizados 10 mg de catalisador, 0,15 mmol de acetoacetato de etila, 0,1 mmol de benzaldeído, 0,15 mmol de uréia e 0,5 mL de etanol. A reação se processou sob agitação magnética e temperatura de 75 °C.

O desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação, o catalisador era removido por separação magnética, utilizando-se um magneto de Nd-Fe-B (60 mm x 60 mm x 30 mm) e o sistema filtrado sob pressão reduzida.

O produto isolado final caracterizado por caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C).

3.4.2.1 Deslocamento químico do aduto de Biginelli



3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (6a)

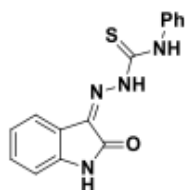
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9,15 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,34 – 7,21 (m, 5H); 5,14 (s, 1H); 3,97 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 2,24 (s, 3H); 1,07 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6):** δ 165,78; δ 152,58; δ 148,65; δ 145,27; δ 128,98; δ 127,78; δ 126,87; δ 99,90; δ 59,72; δ 54,16; δ 18,27; δ 14,34.

3.4.3 REAÇÕES DE SÍNTESE DE ISATINA-*B*-TIOSEMICARBAZONAS

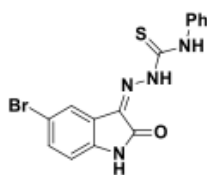
Para estas reações foram empregados os catalisadores com sítios básicos $\text{e}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$ ($\text{Y} = \text{DABCO}$, HMTA) e matriz $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$ que também apresenta esta característica.

As reações foram realizadas em tubo de ensaio, onde foram adicionados 0,2 mmol de isatina, 0,2 mmol de 4-feniltiosemicarbazida, 10 mg de catalisador e 0,5 mL de etanol. O sistema foi mantido sob aquecimento (75 °C) e agitação magnética, sendo a reação acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) até o total desaparecimento da mancha referente a isatina.

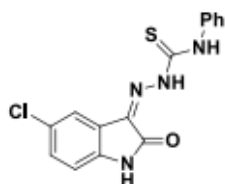
Após o término das reações, o catalisador era removido por separação magnética, utilizando-se um magneto de Nd-Fe-B (60 mm x 60 mm x 30 mm) e o sistema era filtrado sob pressão reduzida. Os produtos isolados, foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C).

3.4.3.1 Deslocamento químico das β -tiossemicarbazonas**(E)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida (7a)**

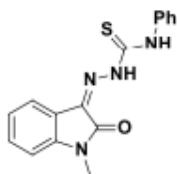
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,74 (s, 1H); 11,19 (s, 1H); 10,75 (s, 1H); 7,71 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 7.8 Hz, 2H); 7,36 (t, J = 7.8 Hz, 2H); 7,31 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H); 7,21 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 7,04 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 7.8 Hz, 1H). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO):** δ 176,41; δ 162,75; δ 142,53; δ 138,50; δ 132,35; δ 131,49; δ 128,45; δ 126,16; δ 125,71; δ 122,43; δ 121,45; δ 119,95; δ 111,15.

**(E)-2-(5-bromo-2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida (7b)**

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.61 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO):** δ 176,32; δ 162,33; δ 141,49; δ 138,29; δ 133,38; δ 130,90; δ 128,46; δ 126,27; δ 125,75; δ 123,79; δ 122,21; δ 117,40; δ 114,23; δ 113,02.

**(E)-2-(5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida****(7c)**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,61 (s, 1H); 11,35 (s, 1H); 10,89 (s, 1H); 7,86 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 7.8 Hz, 2H); 7,43 (t, J = 7.8 Hz, 2H); 7,38 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H); 7,28 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8.4 Hz, 1H). **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO):** δ 176,81; δ 162,96; δ 141,54; δ 138,70; δ 131,58; δ 131,15; δ 128,96; δ 127,11; δ 126,78; δ 126,17; δ 122,23; δ 121,48; δ 113,09.

**(E)-2-(1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida****(7d)**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,72 (s, 1H); 10,84 (s, 1H); 7,81 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7.6 Hz, 2H); 7,49 – 7,40 (m, 3H); 7,31 – 7,25 (m, 1H); 7,20 – 7,13 (m, 2H); 3,23 (s, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO):** δ 176,35; 160,85; 143,72; 138,44; 131,46; 131,33; 128,41; 126,13; 125,67; 122,88; 121,03; 119,20; 109,87; 25,75.

4. Resultados e Discussão

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

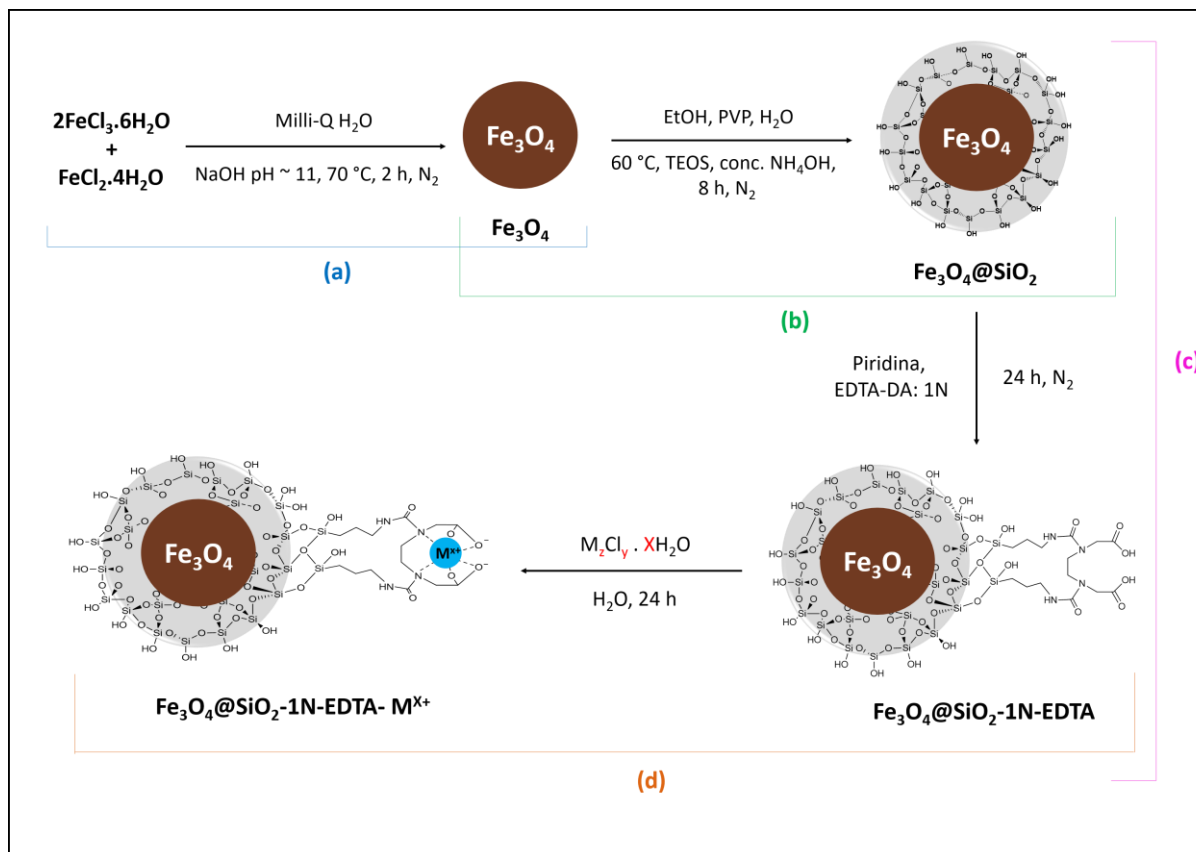
Nesta seção serão discutidas e apresentadas as caracterizações das nanopartículas magnéticas bem como seus aspectos morfológicos e de funcionalização, buscando evidenciar a probidade da fase magnética. Por fim, serão apresentados os estudos desses materiais como catalisadores para as reações orgânicas de condensação de Knoevenagel, reação de Biginellie síntese de isatina- β -tiossemicarbazonas.

4.1 Características químicas das nanopartículas

Para este trabalho foram idealizados oito materiais à base de nanopartículas magnéticas revestidas com sílica (estrutura *core@shell*) resultando em duas classes de catalisadores.

A primeira classe de catalisadores compreende a obtenção dos catalisadores com sítios ácidos, a síntese desses materiais se deu em 4 etapas, conforme descrito no Esquema 21. A etapa (a) corresponde a formação do núcleo magnético, através do método relativamente simples de co-precipitação, que ocorre por meio da mudança de pH proporcionada pela adição de uma base (SATO *et al.*, 2001). A etapa (b) refere-se ao revestimento, e tem por finalidade a proteção do núcleo e a facilitação para posterior funcionalização (KARIMI *et al.*, 2015). Na etapa (c) têm-se a amino-funcionalização com o grupo 3-aminopropiltrimetoxissilano, e ligado a este grupo tem-se o EDTA, visando impedir a agregação das nanopartículas e também ajudam a proteger o núcleo magnético (KAINZ & REISER, 2013). Por fim, na etapa (d) o ligante EDTA irá se complexar ao sítio catalítico, são eles os íons dos metais de transição (Mn^{2+} , Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+}) e dos terra raras (Tb^{3+} e Eu^{3+}).

Esquema 21 - Etapas da rota sintética das nanopartículas magnéticas: (a) Síntese da magnetita (Fe_3O_4); (b) Revestimento da magnetita com sílica; (c) Funcionalização com EDTA das partículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$; (d) Adição dos metais Mn^{2+} , Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} à nanopartícula $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ -1N-EDTA.

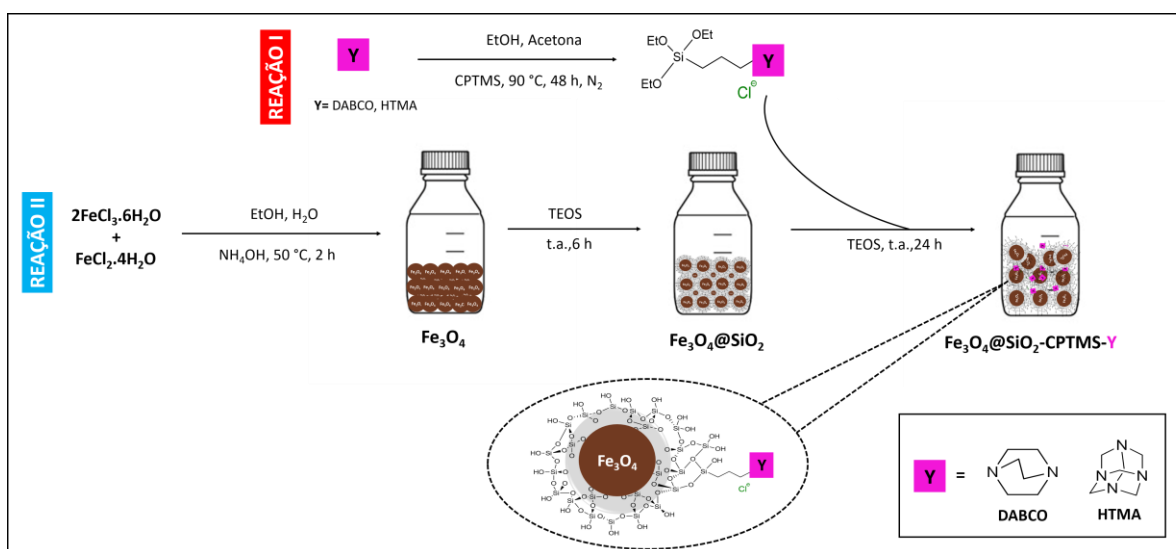


Fonte: Autoria Própria.

A segunda classe, compreende os catalisadores com sítios básicos. A proposta de síntese desses materiais envolve a metodologia de duas rotas simultâneas (Esquema 22). Na Reação 1 têm-se a síntese do grupo funcionalizante formado pelo grupo 3-cloropropiltrimetoxisilano ligado covalentemente à molécula orgânica DABCO ou à molécula orgânica HMTA. Na literatura esta metodologia é empregada para síntese do DABCOSIL (ARENAS *et al.*, 2003; 2007), mas foi adaptada neste trabalho para a síntese do HMTASIL. O produto formado na Reação 1, seja o DABCOSIL ou HMTASIL é adicionado à Reação 2 que consiste na obtenção da magnetita precedida do seu revestimento com sílica (SiO_2). Assim, ao término da reação obtém-se nanopartículas magnéticas revestidas com sílica e funcionalizadas com DABCOSIL ou HMTASIL.

A estrutura das duas classes de catalisadores sintetizados neste trabalho é composta por um núcleo magnético, revestimento com a sílica e funcionalizado para imobilizar o sítio catalítico ativo, logo, de acordo com a classificação descrita por Karimi e colaboradores (2015) são qualificados como Catalisadores suportados sobre estruturas *core@shell* magnéticas funcionalizadas, que corresponde a quarta classe.

Esquema 22 – Rota sintética dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$ ($\text{Y} = \text{DABCO}$, HMTA).



Fonte: Autoria Própria.

4.1.1 FASES DOS MATERIAIS

Os difratogramas de raios-X das matrizes Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, do catalisador ácido $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e do catalisador básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ estão apresentados na Figura 10. Os difratogramas de raios-X dos catalisadores ácidos $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ (Mn^{2+} , Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Eu^{3+}) e básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$ podem ser encontrados no Apêndice C.

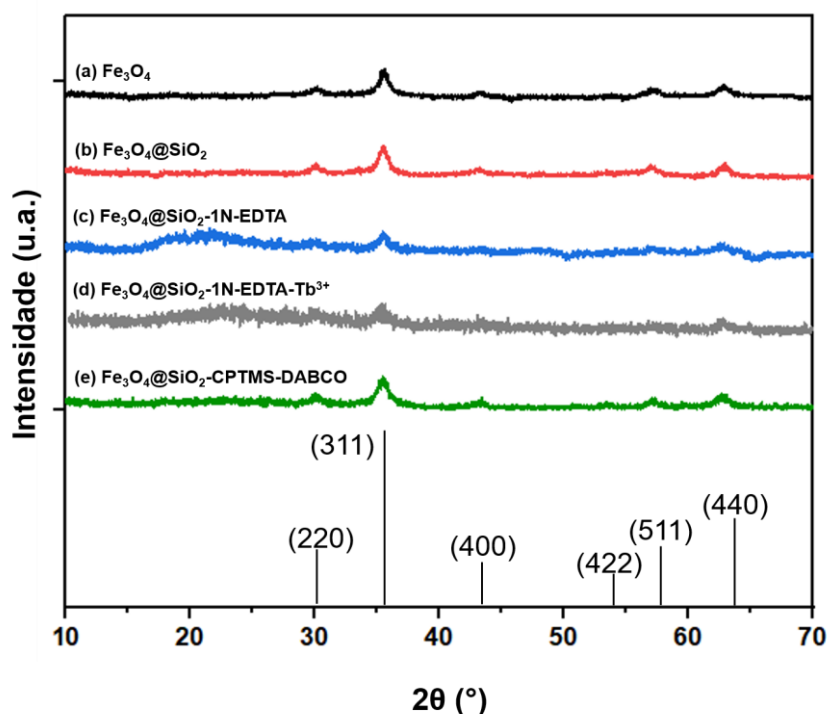
Os picos de difração e as intensidades relativas presente em todos os difratogramas são característicos da magnetita (Fe_3O_4), e estão em concordância com o arquivo padrão

(JCPDS No. 19-0629), corroborando, assim, a formação da estrutura cúbica de espinélio invertido característica da magnetita (Fe_3O_4). Além disso, não se observa nos difratogramas a formação de fases secundárias, indicando assim que o método de preparo destes compostos ocorreu de forma bem-sucedida.

Os picos de difração identificados para a Fe_3O_4 fase nas posições $2(\theta) = 30.20$, 35.35 , 43.24 , 53.54 , 57.24 e 62.87 correspondendo aos planos (220), (311), (400), (422), (511) e (440) respectivamente. Os tamanhos médios obtidos através dos refinamentos Rietveld são de aproximadamente 10 nm, já os parâmetros de rede obtidos foram de aproximadamente 8.3593.

Para as nanopartículas revestida com sílica, também pode-se identificar um alo largo no intervalo de $2\theta = 20-30^\circ$ correspondente à presença de siloxanos na superfície da nanopartícula magnética, característico de um sistema amorfo. Nas nanopartículas que além do revestimento com sílica foram funcionalizadas, este pico aparece com uma intensidade maior referenciando o desenvolvimento da rede de siloxano na superfície das mesmas.

Figura 10 – Difratogramas de raios X das nanopartículas: (a) Fe_3O_4 , (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$.



Fonte: Autoria Própria.

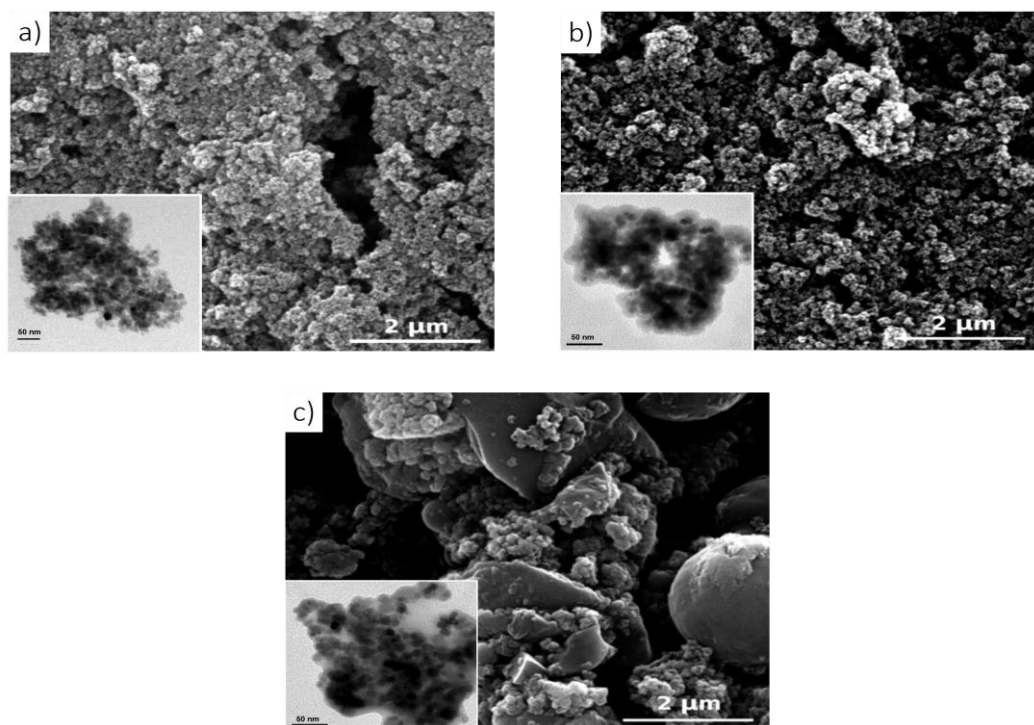
4.1.2 ASPECTOS MORFOLÓGICOS E TEXTURIAS DAS NANOPARTÍCULAS

As imagens obtidas pelas técnicas de MEV e MET para a magnetita pura (Fe_3O_4), a magnetita revestida ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) e a magnetita revestida com sílica e funcionalizada com EDTA ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$) estão apresentadas na Figura 11.

Ao comparar as imagens obtidas por MEV da Figura 11a e 11b, referente a Fe_3O_4 e a $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, respectivamente, não se percebe mudanças significativas nas características morfológicas da amostra de magnetita após a etapa de revestimento com SiO_2 . As nanopartículas apresentam a mesma estrutura granular constituída por partículas submicrométricas. Porém, ao analisar as imagens fornecidas por MET, observa-se que as partículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ apresentam contornos de menor contraste. Este comportamento indica a efetivação do revestimento, visto que a sílica apresenta menor densidade eletrônica que a magnetita. O tamanho das partículas da magnetita, de acordo com as imagens obtidas por MEV estão entre 150 e 250 nm, sendo formados com agregados menores que 10 nm, conforme descrito na literatura (CAN, *et al*, 2009).

Após a etapa de funcionalização com o EDTA, a morfologia da nanopartícula $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$ foi bastante modificada, se comparada as matrizes, isso ocorre devido a presença de todos os grupos aminoalquil alcoissilanos ligados a superfície, como pode ser observado na Figura 16. Nas imagens MEV revelam grandes aglomerados de diferentes formatos, apresentando texturas superficiais lisas e rugosas, este fator está relacionado à quantidade significativa do agente quelante introduzida na matriz magnética. Porém, as imagens das análises por MET revelam os mesmos contornos das partículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$.

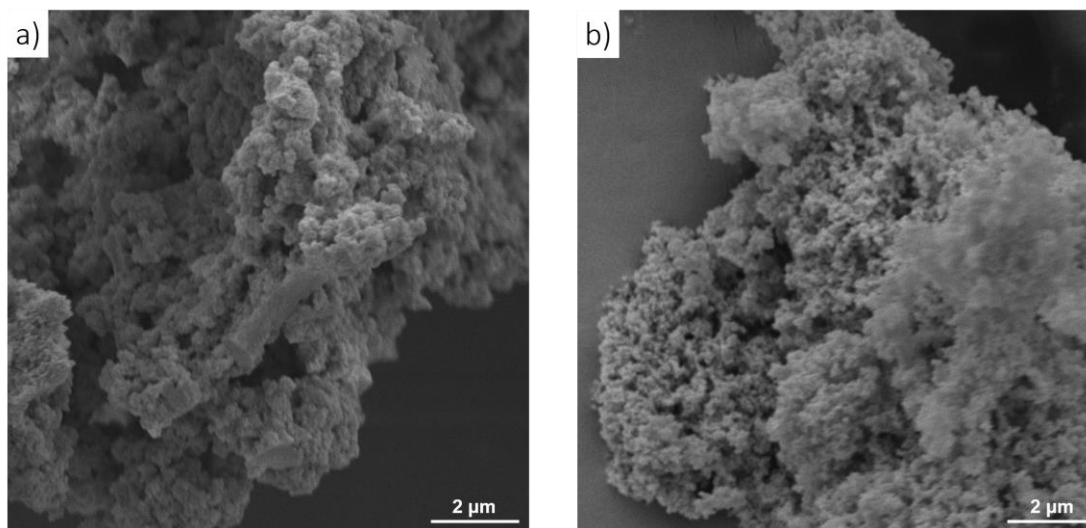
Figura 11 – Imagens representativas obtidas por MEV (imagem maior) e MET (imagem menor) para os materiais: a) Fe_3O_4 , b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$.



Fonte: Autoria Própria.

As análises de MEV para os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ também revelam grandes aglomerados, de formatos diferentes, cuja superfície apresenta aspectos texturais lisos e rugosos (Figura 12a e 12b). Para mais, as imagens de MEV de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ revelam que a morfologia permanece intacta mesmo após a funcionalização com a parte orgânica. Os resultados encontrados para o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ corroboram os dados relatados por Gupta e colaboradores (2019b).

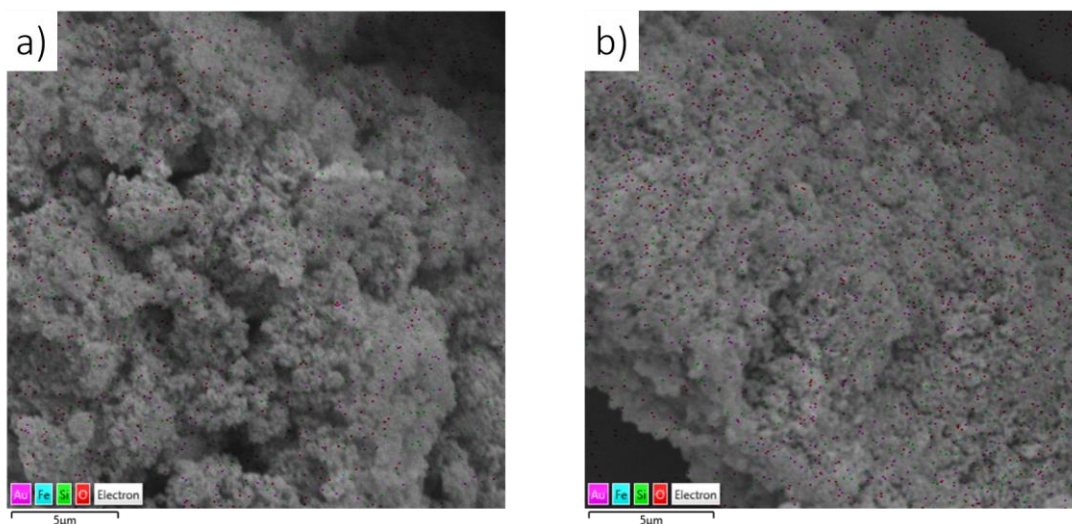
Figura 12 – Imagens representativas obtidas por MEV para os catalisadores: a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$.



Fonte: Autoria Própria.

Também foi possível obter informações semiquantitativas dessas amostras ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$), através do detector de energia dispersiva (EDX) acoplado ao MEV. Considerando os mapas obtidos (Figura 13a e 13b), é possível observar que o oxigênio está presente em toda a extensão do material – uma vez que compõe a estrutura da magnetita e da sílica – enquanto o ferro está presente apenas em algumas regiões, indicando a excelente efetivação do recobrimento e da posterior funcionalização, de ambos os catalisadores. A presença de silício distribuído por toda a extensão das imagens também corrobora esta efetivação. Também é possível observar a presença do elemento ouro, distribuído por toda a imagem, referente ao preparo das amostras, que foram recobertas por lâmina de ouro para melhorar o contato elétrico durante toda a superfície e aumentar a emissão de elétrons secundários (GOLDSTEIN *et al.*, 1992).

Figura 13 – Imagens representativas obtidas através do detector de energia dispersiva (EDX) acoplado ao MEV, para os catalisadores: a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$.



Fonte: Autoria Própria.

4.1.3 ESTUDOS TERMOGRAVIMÉTRICOS

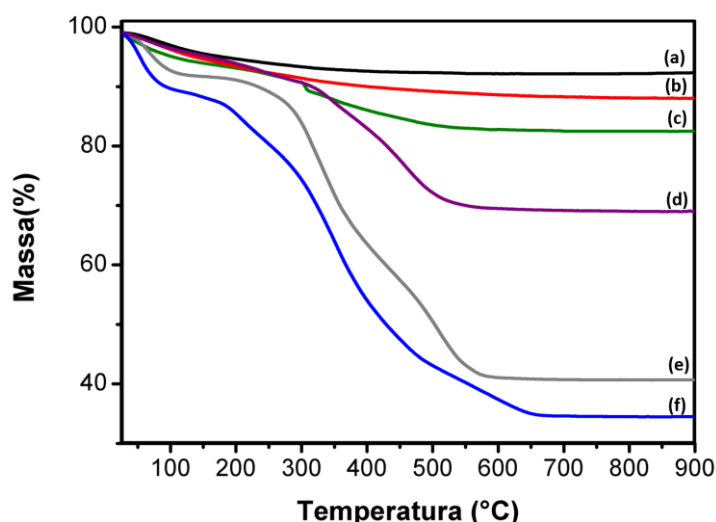
A estabilidade térmica de Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, e dos materiais funcionalizados foi avaliada através de análises termogravimétricas, TGA (Figura 14). Os termogramas das amostras Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ apresentam as menores perdas de massa devido à não funcionalização da superfície. Ainda sobre essas amostras é possível observar perdas de massa associadas às moléculas de solvente (água ou etanol) residuais adsorvidas ou aprisionadas em suas estruturas. Para as análises termogravimétricas das nanopartículas funcionalizadas, foi escolhido um representante da classe dos catalisadores ácidos ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$) e sua respectiva matriz funcionalizada ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$), visto que independente do metal utilizado, os comportamentos térmicos seriam idênticos. Mas, para a classe de catalisadores básicos, realizou-se a análise térmica dos dois catalisadores ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$), pois como envolve a funcionalização com moléculas orgânicas com massas diferentes, esperava-se observar uma perda de massa maior para o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$ em comparação ao $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$, como foi corroborado nesta análise (Figura 14d e 14c, respectivamente).

De maneira geral, todas as nanopartículas funcionalizadas também apresentaram a primeira perda em 120° C, assim como foi relatado para as matrizes, que está relacionada às moléculas de solvente (água ou etanol) adsorvidos durante o processo de síntese, porém para os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, (Figura 14c) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, (Figura 14d), esta perda foi mais discreta.

No intervalo entre 150-650 °C, observa-se uma perda de massa de cerca de 55%, para os materiais funcionalizado com EDTA (Figura 14e, 14f) e de 66% para os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$, infere-se que esta perda pode estar relacionada a decomposição da parte orgânica. A perda de massa total para as amostras funcionalizadas variou entre 55 e 66 %, sugerindo percentagens similares de funcionalização da superfície da $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, independente do alcoxissilano empregado.

Os resultados das análises térmicas indicam que os catalisadores são estáveis em uma atmosfera de nitrogênio (N_2) até a temperatura de 150°C.

Figura 14 – Análises térmicas (TG) das nanopartículas magnéticas (a) Fe_3O_4 , (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e (f) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$.



Fonte: Autoria Própria.

4.1.4 ANÁLISE ELEMENTAR DE C, H E N

Os valores para os teores de C, H e N são apresentados na Tabela 1. As amostras Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ apresentaram valores condizentes com as perdas de massa encontradas na caracterização termogravimétrica, decorrentes, principalmente, de moléculas de solvente (água ou etanol) adsorvidas.

Comparativamente, na literatura são encontrados valores da ordem de 15% para carbono em materiais magnéticos contendo superfícies aminocarboxiladas (KOEHLER *et al.*, 2009), consideravelmente abaixo daqueles valores apresentados na Tabela 1. Os altos teores de carbono obtidos para os materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, indicam um alto grau de funcionalização das respectivas superfícies.

Para os materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$, o grau de funcionalização foi de 5,10 e 13,94%, respectivamente. Considerando 3 átomos de carbonos presentes no grupo 3-aminopropilmetoxisilano mais 6 átomos presentes nas moléculas de DABCO e HMTA, foi possível determinar a quantidade de 0,47 mmol e 1,3 mmol de grupos para os materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$, respectivamente, por grama de material. O valor para o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ é semelhante aos valores relatados na literatura (ARENAS *et al.*, 2003; 2007).

Tabela 1 – Teores de C, H e N para a magnetita pura (Fe_3O_4), revestida com sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) e funcionalizada ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$) e para os catalisadores: $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$

Amostra	C (%)	H (%)	N (%)
Fe_3O_4	0,38	0,56	0,31
$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$	3,57	0,95	1,03
$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$	27,24	6,05	9,67

Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺	20,82	4,515	6,49
Fe₃O₄@SiO₂-CPTMS-DABCO	5,10	1,78	1,68
Fe₃O₄@SiO₂-CPTMS-HMTA	13,94	2,92	2,01

4.1.5 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Estudos espectroscópicos na região do infravermelho foram realizados com os suportes magnetita (Fe₃O₄) e magnetita revestida com sílica (Fe₃O₄@SiO₂) sendo suas principais bandas observadas e suas possíveis atribuições relacionadas na Tabela 2.

No espectro de FT-IR da Fe₃O₄ foi detectada uma banda forte em 572 cm⁻¹ referente ao estiramento ν (Fe-O) dos cátions de ferro em sítios tetraédricos e octaédricos, sendo esta banda característica da formação da magnetita (ANDRADE *et al.*, 2009), também é possível identificar outra banda em 431 cm⁻¹ atribuída apenas ao estiramento ν (Fe-O) de centros metálicos em sítios octaédricos (CORNELL & SCHWERTMANN, 2003; IYENGAR *et al.*, 2014). A banda em torno de 1635 cm⁻¹ pode ser atribuída à vibração de deformação angular δ (HO-H) e a banda em torno de 3394 cm⁻¹ é devida ao modo vibracional de estiramento de íons hidroxila ou moléculas de água coordenados a íons de ferro (EBRAHIMINEZHAD *et al.*, 2013) ou adsorvidas na superfície da matriz (Figura 15).

No espectro das nanopartículas Fe₃O₄@SiO₂, também foram observadas as bandas características da estrutura da magnetita (Fe₃O₄), indicando que o revestimento se limitou à superfície da matriz e não demonstra mudanças em relação as propriedades magnéticas. No espectro da Fe₃O₄@SiO₂ também se pode observar o aparecimento de uma banda em 1070 cm⁻¹ alusiva ao estiramento assimétrico dos grupos silanóis ν (Si-O).

Tabela 2- Resumo das principais bandas de absorção na região do infravermelho da Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$.

Modos	$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{cm}^{-1}$	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2/\text{cm}^{-1}$
$\nu\text{-Fe-O}^{**}$	572	590
$\nu\text{-Fe-O}^*$	431	448
$\delta_s\text{ O-H}$	1635	1648
$\nu_{as}\text{ O-H}$	3394	3396
$\nu\text{-Si-O}$	-	1070

ν : estiramento, δ : deformação angular no plano, s: simétrica, as: assimétrica.

*sítios tetraédricos e octaédricos **sítios octaédricos

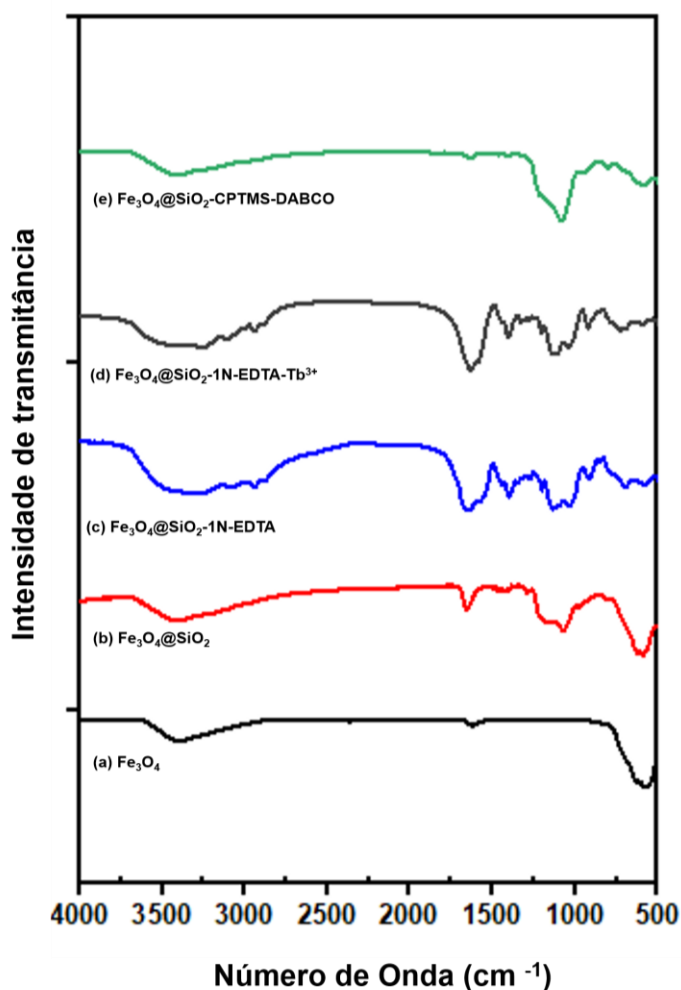
Na Figura 15 está apresentado os espectros de infravermelho das matrizes Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, do catalisador ácido $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e do catalisador básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$. Os dados espectrais dos outros catalisadores podem ser encontrados no Apêndice D.

Analisando os espectros de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e de sua respectiva matriz $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, é possível identificar duas bandas em aproximadamente 1400 cm^{-1} e 1630 cm^{-1} decorrentes do estiramento simétrico e assimétrico do grupo -COO- , além de outras duas bandas entre 2800 e 3000 cm^{-1} (parcialmente encobertas pela banda em 3500 cm^{-1}) que podem ser atribuídas a deformações e estiramentos de grupos $\text{-CH}_2\text{-}$ e $\nu(\text{CH})$ presentes no grupo ancorado diretamente a superfície quanto na estrutura do EDTA. A banda relativa ao estiramento N-H , esperada em torno de 3400 cm^{-1} , encontra-se sobreposta pela banda de estiramento assimétrico $\nu_{as}(\text{O-H})$, que se mostra mais intensa.

No espectro do catalisador básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$, também é possível observar as duas bandas parcialmente encobertas entre 2800 e 3000 cm^{-1} atribuídas ao estiramento C-H do grupo $\text{-CH}_2\text{-}$. Além de outras duas bandas, a primeira em 1216 cm^{-1} referente a ligação C-N (YANG *et al.*, 2014) e a segunda de baixa intensidade em 1615 cm^{-1} ,

característica da ligação C–N⁺ proveniente da ligação C–N entre o cloreto do CPTMS e o DABCO (HASANINEJAD *et al.*, 2011; ROSTAMI *et al.*, 2014).

Figura 15 – Espectros de absorção na região do infravermelho das nanopartículas magnéticas: (a) Fe₃O₄, (b) Fe₃O₄@SiO₂, (c) Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA, (d) Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺ e (e) Fe₃O₄@SiO₂-CPTMS-DABCO.

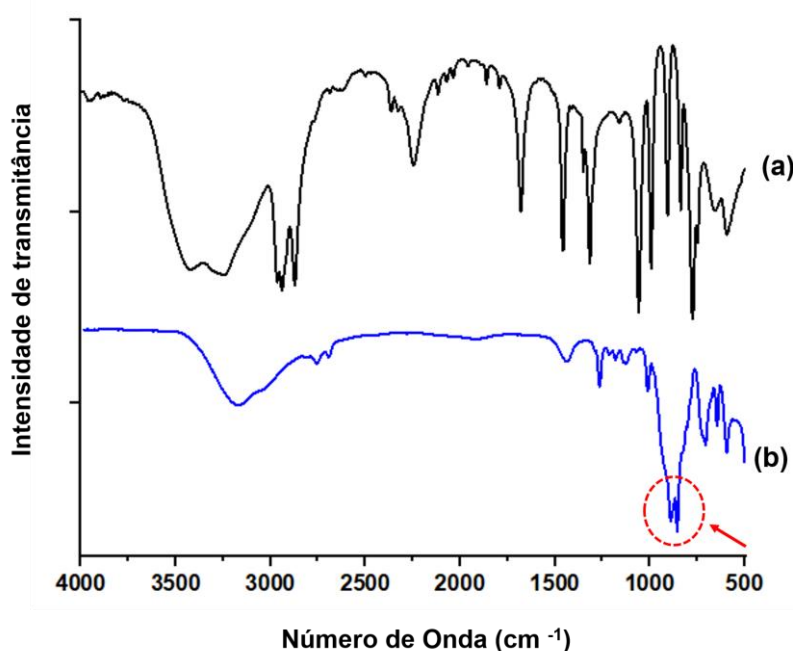


Fonte: Autoria Própria.

As reações de síntese dos catalisadores Fe₃O₄@SiO₂-CPTMS-Y (Y = DABCO, HMTA), ocorrem em duas etapas e de maneira independentes, posto isso também foram realizados estudos espectroscópicos na região do infravermelho sobre a reação do DABCO e do HMTA com o CPTMS, formando os compostos DABCOSIL e HMTASIL, respectivamente. No espectro do DABCOSIL (Figura 16b) pode-se observar o aparecimento

uma banda em torno de 1050 cm^{-1} , referente aos modos de estiramento assimétricos dos grupos silanóis $\nu_{\text{as}}(\text{Si-O})$, além das bandas em 1632 cm^{-1} atribuída a ligação C-N^+ (HASANINEJAD *et al.*, 2011; ROSTAMI *et al.*, 2013) e da banda intensa em torno de 3375 cm^{-1} característica do modo vibracional de estiramento de íons hidroxila dos grupos silanois. Também pode-se observar a presença nos espectros do DABCO e do DABCOSIL de uma banda em 1620 cm^{-1} que configura a presença ligação C-N nas duas estruturas.

Figura 16 – Espectros na região do Infravermelho da (a) DABCO (linha preta) e da (b) DABCOSIL (linha azul). A seta em vermelho indica a banda 1050 cm^{-1} , referente aos modos de estiramento assimétricos dos grupos silanóis $\nu_{\text{as}}(\text{Si-O})$.

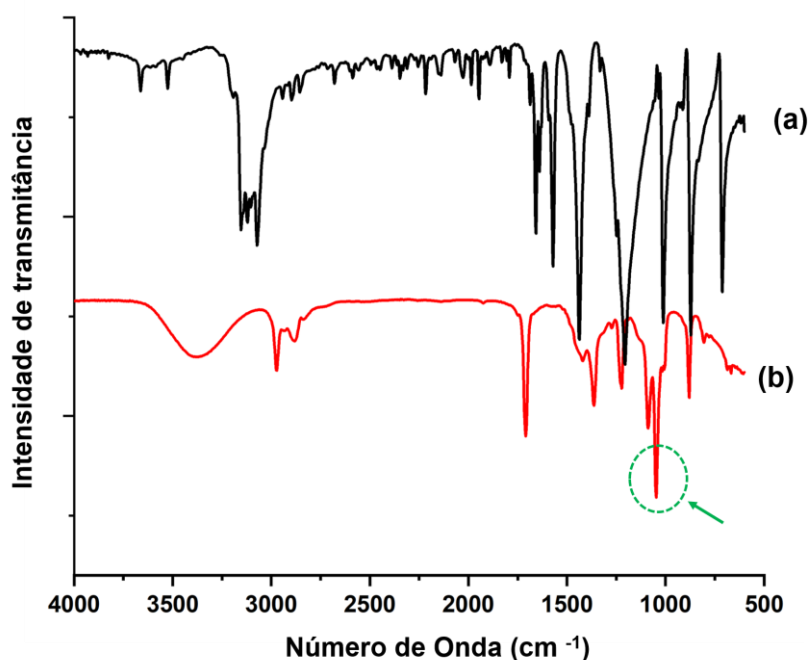


Fonte: Autoria Própria.

A síntese do HMTASIL, também foi corroborada pela análise espectral na região do infravermelho (Figura 17), pode-se observar o aparecimento uma banda em torno de 1050 cm^{-1} , referente aos modos de estiramento assimétricos dos grupos silanóis $\nu_{\text{as}}(\text{Si-O})$, e também a presença das bandas em 1632 cm^{-1} atribuída a ligação C-N^+ e em 3375 cm^{-1} característica do modo vibracional de estiramento de íons hidroxila dos grupos silanois. Também pode-se

observar a presença nos espectros do HMTA e do DABCOSIL de uma banda em 1620 cm^{-1} que configura a presença ligação C–N nas duas estruturas.

Figura 17 – Espectros na região do Infravermelho da (a) HMTA (linha preta) e da (b) HMTASIL (linha vermelha). A seta em verde indica a banda 1050 cm^{-1} , referente aos modos de estiramento assimétricos dos grupos silanóis $\nu_a(\text{Si-O})$.



Fonte: Autoria Própria.

4.1.6 ESPECTROSCOPIA RAMAN

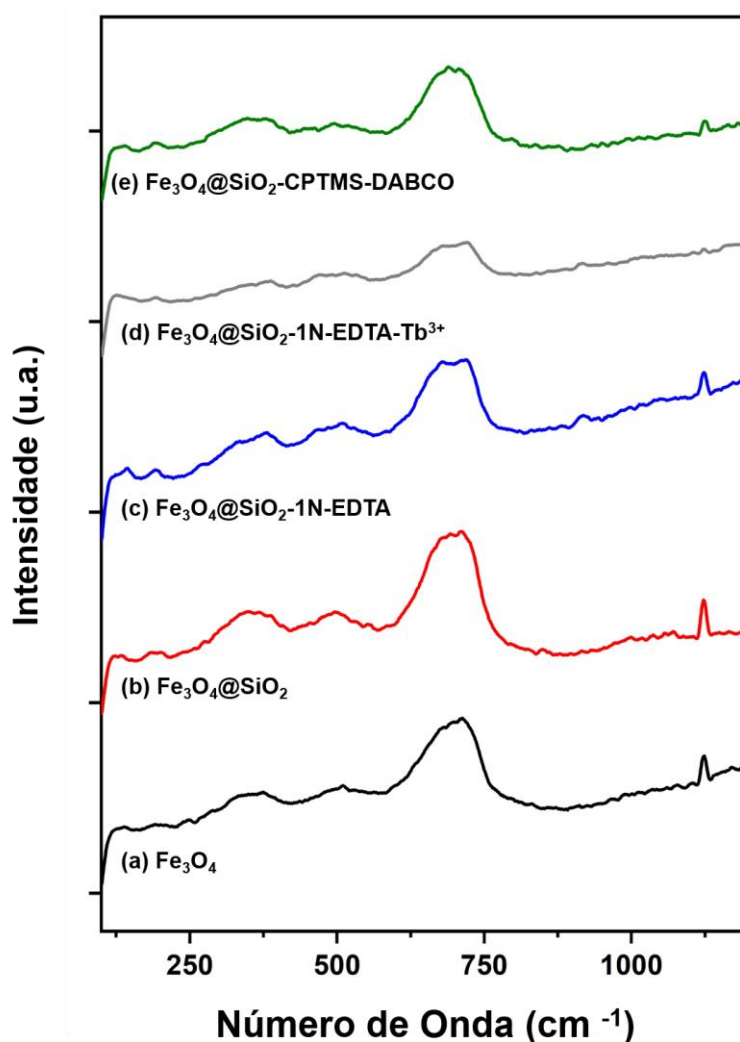
Por meio da análise de espectroscopia de Raman das matrizes Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, do catalisador ácido $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e do catalisador básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ descritos na Figura 18, pode-se inferir que a vibração diagnóstica da magnetita na faixa entre $665\text{-}670\text{ cm}^{-1}$ com intensidade forte, está presente em todos os materiais analisados, sendo a intensidade das bandas suficientes para a atribuição da fase da magnetita (SHEBANOVA & LASOR, 2003; SLAVOV *et al.*, 2010). Ainda para confirmar a identificação da fase magnetita nas amostras, também podem ser atribuídas três

bandas de menor intensidade em 193, 306 e 538 cm^{-1} , que compõem o espectro característicos deste óxido de ferro (DE FARIA *et al.*, 1997; SHEBANOVA & LASOR, 2003).

Os dados espectrais dos catalisadores ácidos $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($\text{M} = \text{Eu}^{3+}$, Mn^{2+} , Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+}) e básico ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$) estão apresentados no Apêndice E.

Com esta técnica foi possível corroborar, novamente, a conservação da fase do núcleo magnético dos materiais, mesmo após revestimento e funcionalização, em consonância com os resultados relatados por DRX.

Figura 18 - Espectros Raman dos materiais: (a) Fe_3O_4 , (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$.



Fonte: Autoria Própria.

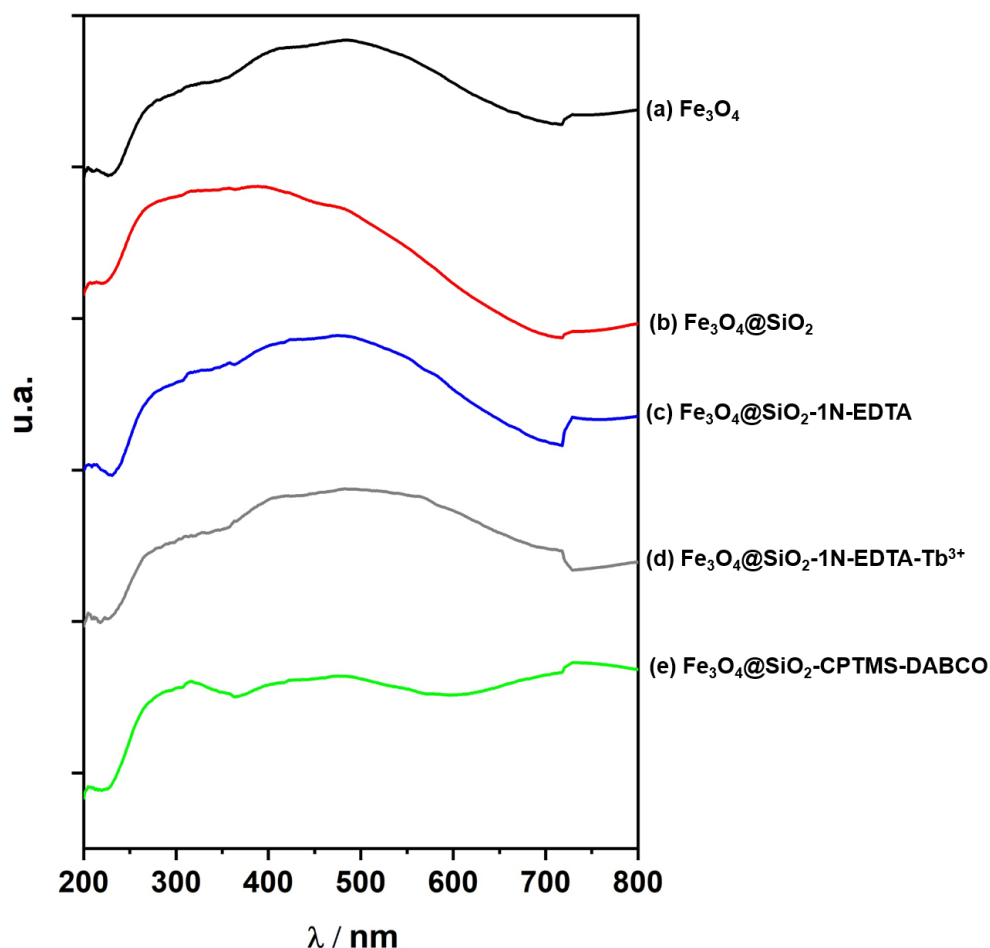
4.1.7 ESPECTROSCOPIA UV-VIS DE REFLECTÂNCIA DIFUSA

Os materiais foram analisados também por espectroscopia UV-vis de reflectância difusa, sendo os dados tratados em absorbância. Na Figura 19 estão apresentados os espectros das matrizes Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, do catalisador ácido $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e do catalisador básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$. Os dados espectrais dos catalisadores ácidos $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($M = \text{Eu}^{3+}$, Mn^{2+} , Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+}) e básico ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$) podem ser encontrados no Apêndice F.

De maneira geral, a análise de todos os espectros, envolvendo a primeira ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$) e a segunda ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$) classe de catalisadores, indica que não ocorreu modificações no perfil espectrais nos materiais funcionalizados, corroborando que o revestimento com sílica e as posteriores funcionalizações não alteraram as características da matriz Fe_3O_4 .

Como esta técnica é bastante adequada para estudar íons de metais de transição suportados, uma vez que mede não só as bandas das transições d-d, mas também as de transferência de carga (TC), utilizou-se desta análise para inferir a presença dos metais nos catalisadores. O perfil dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($M = \text{Mn}^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+}) são bastante semelhantes (Figura F1, Apêndice F), podendo ser observado na região entre 350-700 nm, para cada catalisador, bandas fracas e largas correspondentes as transições d-d. Na região de situada em menor valor de λ (aproximadamente 350 nm) pode-se observar bandas de transição eletrônica permitida, ou seja, às chamadas bandas de transferência de carga (TC).

Figura 19 - Espectros UV-vis de reflectância difusa dos sólidos: (a) Fe_3O_4 , (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -1N-EDTA, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -1N-EDTA- Tb^{3+} e (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -CPTMS-DABCO.



Fonte: Autoria Própria.

4.1.8 DETERMINAÇÃO DO ÍON Tb^{3+} POR COMPLEXOMETRIA E ANÁLISE ELEMENTAR

Diante dos seis metais escolhidos como sítios catalíticos dos materiais $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -1N-EDTA-M ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Tb^{3+} , Eu^{3+}), decidiu-se determinar a concentração apenas do catalisador com o íon Tb^{3+} . Esta escolha foi determinada diante dos resultados dos testes catalíticos, no qual, este catalisador mostrou-se mais eficiente.

A determinação indireta de quantidade de íons Tb^{3+} coordenados aos grupos EDTA presente no material $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Tb^{3+}$ foi realizada por titulação complexométrica com EDTA da solução resultante do processo de adsorção do íon terra rara à superfície ($Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA$).

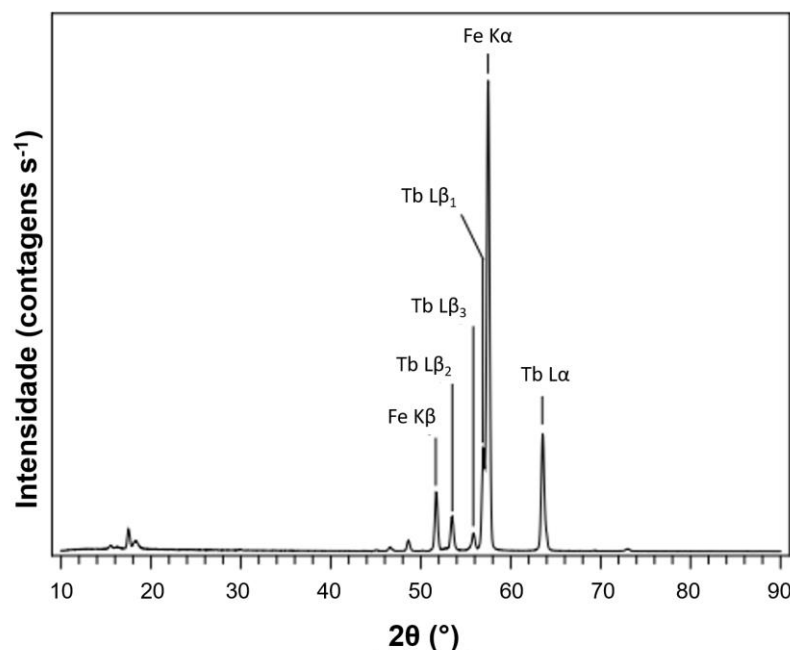
A capacidade de adsorção do material foi calculada de acordo com a Equação abaixo.

$$q = \frac{(C_0 - C_f)}{m} \times V \quad \text{(Equação 2)}$$

Onde, q (mol/g) é a capacidade de adsorção, C_0 (mol/L) e C_f (mol/L) são, respectivamente, as concentrações inicial e final de íons metálicos, V (L) é o volume da solução de íon metálico e m (g) é a massa de material seco.

Após reações em bateladas, nas quais a solução do íon lantanídeo de concentração conhecida foi colocada em contato com a matriz $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA$, o material $Fe_3O_4@SiO_2-1N-EDTA-Tb^{3+}$ foi separado magneticamente e lavado com H_2O e $EtOH$. A solução final foi titulada e a concentração de íon Tb^{3+} em mmol por grama de superfície foi de 0,594 mmol/g.

Para corroborar este valor, o teor de Tb^{3+} também foi determinado pela técnica de fluorescência de raios X por dispersão em comprimento de onda (WDXRF), que é bastante empregada na quantificação de metais (SANZ *et al.*, 2013). A Figura 20 apresenta um espectro de WDXRF típico dos materiais híbridos produzidos, evidenciando as linhas espectrais características das emissões dos átomos de ferro e térbio. A quantificação do térbio foi realizada a partir da intensidade máxima da linha $L\alpha$, situada em $2\theta = 63,52^\circ$, região livre de interferências e sobreposições espectrais.

Figura 20 – Espectro de WDXRF de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$.

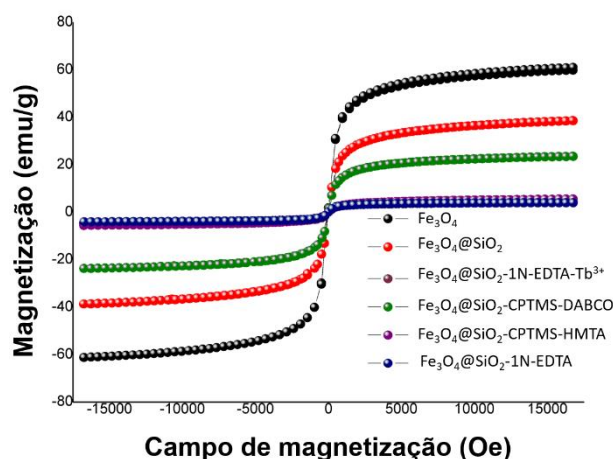
Fonte: Autoria Própria.

4.2 Propriedades magnéticas

As medidas de magnetização em função do campo aplicado $M(H)$, Ciclos de histereses, realizadas para as matrizes Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ e para os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$, foram realizadas em temperatura ambiente (~ 300 K) e estão apresentadas na Figura 21. A partir destas curvas de magnetização foram obtidos os valores de campo coercitivo (H_c), de magnetização remanente (M_r) e de magnetização de saturação (M_s) para os materiais sintetizados. Das curvas de magnetização podemos observar valores de H_c e M_r próximos a zero, o que indica que possivelmente estes compostos apresentem um comportamento do tipo superparamagnético (SPM). Resultados semelhantes foram observados por Gao e colaboradores (2010) em amostras de magnetita revestidas com sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) produzidas pelo método de Stöber modificado. O caráter Superparamagnético observado aqui é suportado devido ao tamanho de partículas observado para o sistema Fe_3O_4 , menor ou igual a 10 nm. Resultados semelhantes também foram reportados por Rahman *et al.* (2012) com nanopartículas de Fe_3O_4 , que apresentaram diâmetros de aproximadamente 23 nm.

Os valores das medidas de magnetização de saturação (M_s) são apresentadas na Tabela 3. O valor de M_s obtido para a amostra de Fe_3O_4 é de aproximadamente (~ 61.01 emu/g). Contudo para a amostra de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ esse valor passa ser de aproximadamente (~ 38.60 emu/g), o que indica que o SiO_2 foi incorporado ao composto Fe_3O_4 , tal resultado está em acordo com as medidas de DRX onde observa-se um indicativo de material “não cristalino” na região compreendida entre $2\theta = 10$ a 25° . Uma redução drástica nos valores de M_s é observada para os materiais funcionalizados chegando a valores de aproximadamente (~ 4 emu/g) para o composto $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$. Um dos fatores que podem afetar o comportamento magnético de nanopartículas magnéticas é a inserção de material não magnético em sua estrutura, onde tal material age impedindo as interações de troca entre os íons de Fe^{3+} e Fe^{2+} intermediados por O, acarretando em uma diminuição em seu momento magnético global, consequentemente uma redução drástica em sua magnetização de saturação.

Figura 21 – Ciclos de histerese das matrizes (Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$) e dos catalisadores ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$).



Fonte: Autoria Própria.

Tabela 3 – Propriedades magnéticas da magnetita pura (Fe_3O_4), revestida com sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) e funcionalizada ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$) e dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$. Medidas realizadas à temperatura ambiente.

Amostra	M_s (emu g ⁻¹)
Fe_3O_4	61,01 ±0,01
$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$	38.6 0±0,01
$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$	4.04±0,01
$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$	4.62±0,01
$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$	23.5±0,01
$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$	5.59±0,01

4.3 Aplicação dos catalisadores em reações orgânicas

4.3.1 TESTE DE ATIVIDADE CATALÍTICA NAS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

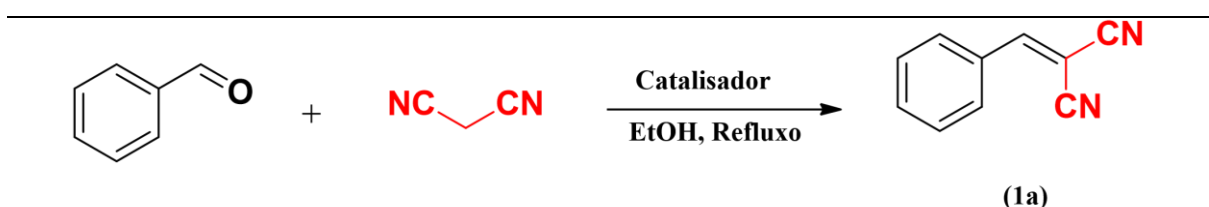
Os catalisadores foram avaliados nas reações de síntese de adutos de Knoevenagel, envolvendo compostos carbonilados (aldeídos/cetonas) e malononitrila e na síntese de iminocromenos e cumarinas, que ocorre entre salicilaldeído e um metileno ativo, e cuja etapa chave envolve a condensação de Knoevenagel.

4.3.1.1 Avaliação catalítica de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}$ e Tb^{3+}) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPMTS-Y}$ ($\text{Y} = \text{DABCO}$ e HMTA) na obtenção do aduto de Knoevenagel

Inicialmente, foram testados diversos materiais baseados em nanopartículas magnéticas com sítios ácidos $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}$ e Tb^{3+}) e sítios básicos $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPMTS-Y}$ ($\text{Y} = \text{DABCO}$ e HMTA) (Tabela 4), no intuito de (1) Avaliar a possibilidade de catálise da reação de condensação de Knoevenagel, (2) identificar o melhor catalisador e (3) propor a elucidação do mecanismo reacional.

As reações seguiram o procedimento descrito por Resende-Filho *et al.* (2016), já a escolha do solvente foi baseada nos resultados descritos por Ferreira (2016) sobre influência do solvente nas reações de Knoevenagel. As reações foram acompanhadas através de análises por cromatografia de camada delgada (CCD) e os resultados estão apresentados na Tabela abaixo.

Tabela 4 - Teste de atividade catalítica dos materiais de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}$ e Tb^{3+}) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPMTS-Y}$ ($\text{Y} = \text{DABCO}$ e HMTA) na condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila.



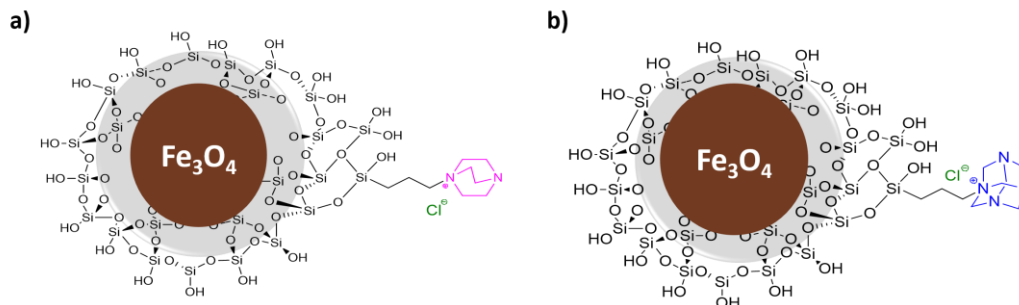
Entrada	Catalisador	Tempo (min.)	Rendimento isolado (%) *
1	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$	120	95,1
2	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$	180	93,2
3	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPMTS HMTA}$	100	93,2
4	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPMTS-DABCO}$	15	99,0

Avaliando os catalisadores com sítios ácidos, o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$ (Tabela 4, entrada 1) mostrou-se mais eficiente do que o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N-EDTA-Tb}^{3+}$ (Tabela 4, entrada 2). Apesar desse último apresentar o metal Tb^{3+} , que se destaca por ser um excelente ácido de Lewis, com elevada oxafilicidade e expressivo grau de coordenação, na reação de Knoevenagel a presença do lantanídeo na superfície da nanopartícula não funciona da forma esperada. Este fator pode estar relacionado ao grau de coordenação dos metais envolvidos, posto que a coordenação do átomo também influencia na ação catalítica. Mn^{2+} e Tb^{3+} são considerados ácidos duros, contudo o íon Mn^{2+} apresenta menor grau de coordenação que o íon Tb^{3+} . Desta forma, na superfície da nanopartícula, o íon Mn^{2+} favorece a catálise da reação de maneira mais eficiente que o Tb^{3+} (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Avaliando os catalisadores com sítios ácidos, o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$ (Tabela 4, entrada 1) mostrou-se mais eficiente do que o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N-EDTA-Tb}^{3+}$ (Tabela 4, entrada 2). Apesar desse último apresentar o metal Tb^{3+} , que se destaca por ser um excelente ácido de Lewis, com elevada oxafilicidade e expressivo grau de coordenação, na reação de Knoevenagel a presença do lantanídeo na superfície da nanopartícula não funciona da forma esperada. Este fator pode estar relacionado ao grau de coordenação dos metais envolvidos, posto que a coordenação do átomo também influencia na ação catalítica. Mn^{2+} e Tb^{3+} são considerados ácidos duros, contudo o íon Mn^{2+} apresenta menor grau de coordenação que o íon Tb^{3+} . Desta forma, na superfície da nanopartícula, o íon Mn^{2+} favorece a catálise da reação de maneira mais eficiente que o Tb^{3+} (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Os testes preliminares exibidos na Tabela 4, mostram que o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPMTS-DABCO}$ (entrada 4) foi o melhor catalisador, tanto em relação ao tempo reacional (15 min) quanto ao rendimento isolado (99%). Esse resultado faz referência a presença do centro básico N, visto que é bem conhecido que a reação de Knoevenagel reage bem sob catálise básica (KNOEVENAGEL, 1894; 1896). O outro catalisador com sítio básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$ (Tabela 4, entrada 3), apresentou um maior tempo de reação (120 min) e um decréscimo no rendimento (93,2%), mesmo exibindo um maior número de centros básicos N. Sugere-se que no catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPMTS-DABCO}$ ocorra uma melhor disposição dos sítios básicos e, conseqüentemente, melhor acesso do substrato devido ao menor volume da molécula orgânica DABCO (Figura 22).

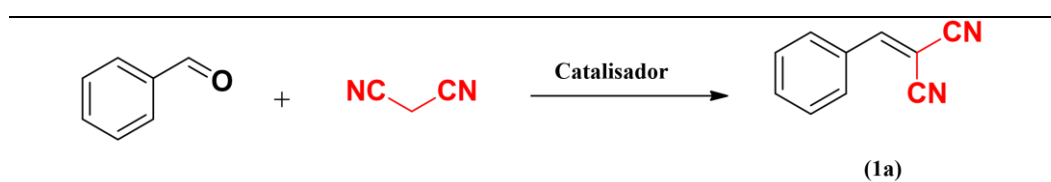
Figura 22 – Representação das estruturas dos catalisadores básicos: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$.



Fonte: Autoria Própria.

Posto isso, mediante os resultados apresentados pelo catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$, foi realizada a otimização das condições de reação, entre malononitrila e benzaldeído, sob diversas condições, conforme apresentando na Tabela abaixo.

Tabela 5 - A otimização do carregamento do catalisador, temperatura e vários solventes (0,5 ml) na reação de condensação de Knoevenagel.



Entrada	Catalisador	Massa (mg)	Solvente	Tempo (min.)	Rendimento Isolado ^a (%)
1	-	-	EtOH	300	-
2	Fe_3O_4	10	EtOH	300	-
3	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$	10	EtOH	300	7

4	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ - CPTMS-DABCO	10	EtOH	15	99
5	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ - CPTMS-DABCO	5	EtOH	20	95
6	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ - CPTMS-DABCO	15	EtOH	15	99
7	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ - CPTMS-DABCO ^b	10	EtOH	240	80
8	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ - CPTMS-DABCO	10	H ₂ O	25	88
9	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ - CPTMS-DABCO	10	MePh	30	91

Condições de Reação: benzaldeído (0.1 mmol), malononitrila (0.1 mmol), 0.4 mL de ETOH, refluxo. ^a As reações foram monitoradas cromatografia de camada delgada. ^b Temperatura da reação: Ambiente.

O estudo das reações sem catalisador (Tabela 5, entrada 1) e apenas com nanopartículas de magnetita, Fe₃O₄ (Tabela 5, entrada 2), faz-se necessário para compreender a real influência do catalisador Fe₃O₄@SiO₂-CPTMS-DABCO na reação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila. Como se pode observar na entrada 1 (Tabela 5), a reação não acontece quando apenas o solvente etanol é utilizado, mesmo após 300 minutos de reação. Da mesma maneira ocorre para a entrada 2 (tabela 5), não há quantidades mensuráveis do produto no tempo observado (300 min), sugerindo que a nanopartícula magnética não influencia na reação, tendo como propósito apenas proporcionar a recuperação do catalisador por separação magnética. No mesmo período de tempo (300 min), foi verificada a atividade catalítica da magnetita revestida com sílica, Fe₃O₄@SiO₂, (Tabela 5, entrada 3). Uma pequena quantidade do produto é formada (7%), sugerindo que os grupos silanóis da superfície da sílica estejam atuando como sítios ácidos, promovendo, assim uma catálise ácida para esta reação. Esta afirmativa é corroborada pelo estudo desenvolvido por Brillon & Sauvé (1992),

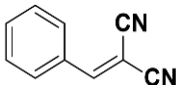
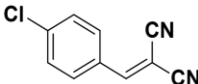
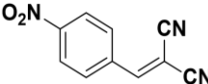
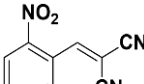
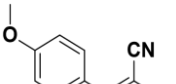
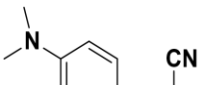
no qual foi testado a reação de condensação de Knoevenagel na presença de sílica gel. Os autores indicam que a sílica favorece a reação através da ativação dos compostos carbonílicos, elevando sua eletrofilicidade.

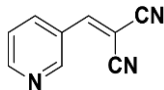
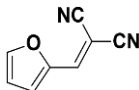
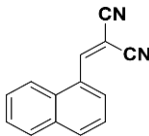
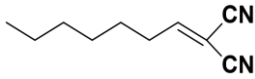
Como pode ser observado na Tabela 5 (entradas 3-5), o aumento da carga do catalisador não promove melhores rendimentos, as entradas 4 e 6 da Tabela 5, por exemplo, apresentaram o mesmo rendimento e tempo e reação. Portanto, 10 mg do catalisador constitui em quantidade suficiente para promover a catálise da reação, mantendo uma boa relação entre tempo reacional, rendimento e carga do catalisador.

Desta forma, com as otimizações das condições, o maior rendimento e menor tempo reacional foi obtido na presença do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$, com quantidade de 10 mg (Tabela 2, entrada 3) e EtOH, sob condições de refluxo. A estrutura do DABCO na nanopartícula sugere uma catálise básica devido à presença do Nitrogênio, corroborando com trabalhos anteriores (DE RESENDE-FILHO *et al.*, 2016; CHEN *et al.*, 2013). Para otimização de solvente, o modelo de reação foi testado usando H_2O , MePh e EtOH sob condições de refluxo. O solvente EtOH demonstrou melhores rendimentos e tempo de reação, sugerindo que o mecanismo da reação é favorecido por um solvente polar prótico.

Após a otimização das condições reacionais da reação modelo, verificou-se também a eficiência deste catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ em reações com benzaldeídos substituídos a fim de avaliar a influência de fatores estéricos e eletrônicos na reação, assim como outros aldeídos aromáticos e alifáticos. (Tabela 6).

Tabela 6 - A condensação de Knoevenagel de aldeídos substituídos com malononitrila, na presença $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$.

$ \text{R}_1\text{-CHO} + \text{NC-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[\text{EtOH, Refluxo}]{\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO (10 mg)}} \text{R}_1\text{-CH=C(CN)}_2 $				
Entrada	Produto	Tempo (min) ^a	Rendimento (%)	Tempo (min)- Rendimento (%) - Literatura
1	 (1a)	15	99	300-99 FANG <i>et al.</i> (2020)
2	 (1b)	30	89	60-99 FANG <i>et al.</i> (2020)
3	 (1c)	10	96	162-94 MCCLUSKEY <i>et al.</i> (2002)
4	 (1d)	12	92	90-98 MCCLUSKEY <i>et al.</i> (2002)
5	 (1e)	60	90	60-83 KAKESH <i>et al.</i> (2018)
6	 (1f)	60	94	60-72 KAKESH <i>et al.</i> (2018)

7		5	95	150-95 LI <i>et al.</i> (2016)
	(1g)			
8		10	84	120-99 LI <i>et al.</i> (2016)
	(1h)			
9		30	94	- ^c
	(1i)			
10		45	86	- ^c
	(1j)			

Condições de reação: aldeído/cetona (1 mmol), malononitrila (1 mmol), catalisador (10 mg), solvente EtOH (0,5 mL) temperatura à 75° C. ^a As reações foram monitoradas cromatografia de camada delgada. ^c Não foram encontrados trabalhos que reportassem a síntese desses produtos com catalisadores baseados em nanopartículas magnéticas.

De maneira geral, todas as reações da Tabela 6 apresentaram bons rendimentos isolados (84-99 %) e tempos de reações consideravelmente curtos (em minutos), especialmente quando relacionados com outros catalisadores suportados em nanopartículas magnéticas reportados na literatura.

As reações com aldeídos aromáticos monossustituídos (Tabela 6, entradas 2-6 (**1b-f**)) demonstraram rendimentos diferentes a depender do grupo substituinte empregado. A reação com o substituinte cloro na posição 4 (entrada 2, (**1b**)), obteve um tempo de reação maior e menor rendimento que o benzaldeído não substituído (entrada 1(**1a**)), indicando que o halogênio pode estar atuando como grupo desativador da carbonila, por efeito eletro doador por ressonância. Os benzaldeídos com grupos substituintes retiradores de elétrons (Tabela 6, entradas 3 (**1c**) e 4 (**1d**)) demonstraram os menores tempos de reação, entre todos os benzaldeídos monossustituídos testados. Entretanto, na reação com o 2-NO₂-benzalaldeído

(Tabela 6, entrada 4 (**1d**)), observou-se um maior tempo reacional, devido, provavelmente, a atuação estérica do grupo substituinte na posição orto.

As reações com grupos eletro-doadores na posição 4 (Tabela 6, entradas 5 (**1e**) e 6 (**1f**)) foram sintetizados em tempos mais longos (60 min), devido a desativação da carbonila do aldeído promovida pelo grupo substituinte doador de elétrons.

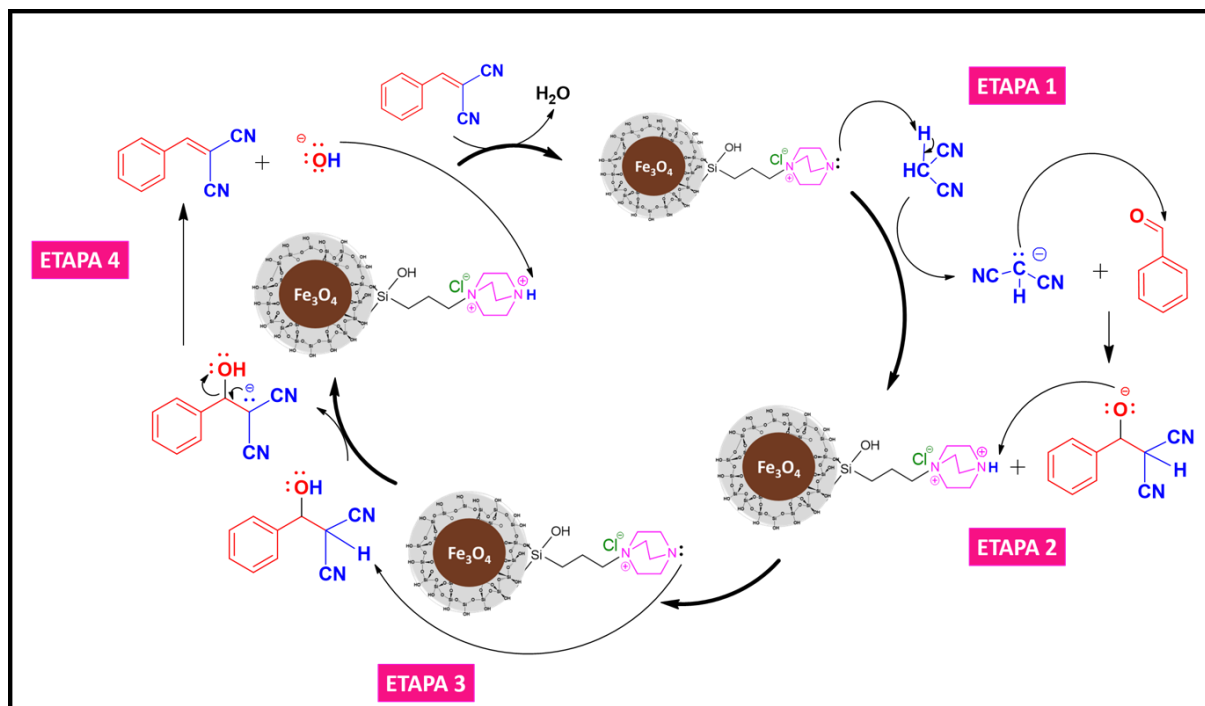
Os produtos dos aldeídos heteroaromáticos (Tabela 6, entradas 7 (**1g**) e 8 (**1h**)) apresentam tempos mais curtos de reação se comparado ao benzaldeído (entrada 1), por exemplo, sugerindo que o efeito indutivo do heteroátomo favorece a eletrofilicidade da carbonila. O substrato o 3-piridinocarboxialdeído (entrada 7 (**1g**)) por ser um eletrófilo bastante reativo, apresentou menor tempo reacional dos aldeídos estudados (5 min), com rendimento de 95%.

Já o tempo reacional do substrato 2-naftaldeído (Tabela 6, entrada 9 (**1i**)) foi mais lento, se comparado a outros aldeídos aromáticos, provavelmente, este resultado está atrelado ao impedimento estérico na molécula.

Reações com o aldeído alifático heptanal (Tabela 6, entrada 10 (**1j**)), também foi investigada, apresentando reatividade similar aos aromáticos, considerando o tempo reacional.

No Esquema 23 é proposto um mecanismo para a reação entre benzaldeído e malononitrila usando o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$, de acordo com outros mecanismos relatado na literatura (AGRIGENTO *et al.*, 2012; DE RESENDE-FILHO *et al.*, 2016). A primeira etapa consiste na desprotonação do metileno ativo pelo catalisador (etapa 1), este metileno ataca a carbonila para a formação do enolato. O enolato, então, será protonado (etapa 2), estabilizando, assim, sua carga. Na etapa 3, o enolato sofrerá uma desprotonação pelo catalisador. A carga negativa formada converte-se na ligação dupla $\text{C}=\text{C}$, que acaba induzindo a saída do grupo hidroxila, por meio de reação do tipo $\text{E}_{1\text{cB}}$ que leva a formação do produto final (**1a**). A hidroxila no meio será protonada, formando H_2O e restituindo o catalisador (etapa 4).

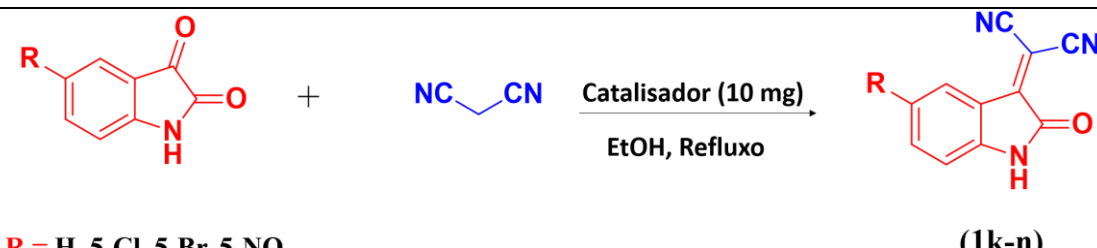
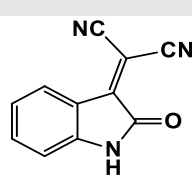
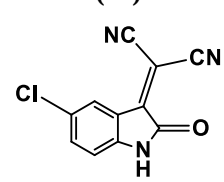
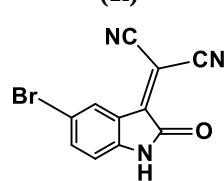
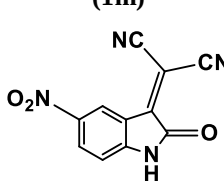
Esquema 23 - Proposta de mecanismo para a reação de Knoevenagel catalisada pelas nanopartículas magnéticas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$.



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de MENG *et al.* (2018).

Visando expandir os estudos com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$, após as reações utilizando aldeídos como compostos carbonilados, foram realizadas algumas reações testes entre cetonas e a malononitrila (Tabela 7). Escolheu-se a 1*H*-indol-2,3-diona (isatina) como composto carbonílico da condensação, por ser uma importante molécula do tipo indol, com estrutura bastante interessante (SILVA, 2013).

Tabela 7 - A condensação de Knoevenagel de cetonas (isatinas) com malononitrila, na presença Fe₃O₄@SiO₂-CPTMS-DABCO.

 R = H, 5-Cl, 5-Br, 5-NO₂ (1k-n)				
Entrada	Produto	Tempo (s) ^a	Rendimento (%)	Tempo (min)- Rendimento (%) Literatura
1	 (1k)	40	96	5-95 LASHGARI <i>et al.</i> (2012)
2	 (1l)	50	98	25-94 GUPTA <i>et al.</i> (2015)
3	 (1m)	15	95	15-81 DEMCHUK <i>et al.</i> (2011)
4	 (1n)	20	93	30-91 TAN <i>et al.</i> (2020)

Condições de reação: isatina (1 mmol), malononitrila (1 mmol), catalisador (10 mg), solvente EtOH (0,5 mL) temperatura à 75° C. ^a As reações foram monitoradas cromatografia de camada delgada.

As reações com cetona foram bem mais rápidas do que as reações com os aldeídos e mais rápida do que alguns catalisadores não magnéticos reportados na literatura (Tabela 7).

Os substratos de isatinas e seus derivados (Tabela 7, entrada 1-4 (**1k-n**)), reagiram completamente em tempos inferiores a 1 min., com rendimento isolado maiores que 90%. Para elucidar esses excelentes resultados, vale mencionar a presença do nitrogênio amídico pode estar auxiliando na ativação da malononitrila, uma vez que o par de elétrons não-ligantes do nitrogênio pode atuar como base de Lewis, desprotonando o hidrogênio α -carbonílico do metileno ativo. Na literatura vem se considerando a atividade catalítica intramolecular, e intermolecular, em sistemas sem catalisador com nitrogênio intrínseco na estrutura dos reagentes (MOEMENI *et al.*, 2015) sendo essa uma possível justificativa para os excelentes tempos das isatinas exploradas.

Nas reações com a isatina não substituída (Tabela 7, entrada 1) o produto (**1k**) é formado em apenas 40 s e com rendimento de 96 %. Já nas reações com a 5-Cl-isatina (Tabela 7, entrada 2), o produto (**1l**) a apresentou tempo de reação de 50 segundos, indicando que o halogênio pode estar atuando como grupo desativador da carbonila, por efeito de doação e eletrodoação.

Nas reações com a 5-Br-isatina (Tabela 7, entrada 3 (**1m**)), o tempo de reação foi de apenas 15 segundos, essa diminuição do tempo reacional pode ser favorecida pelo halogênio, que neste caso aumenta a eletrofilicidade da carbonila cetônica, devido a atração dos elétrons por indução. O mesmo comportamento pode ser observado para as reações com a 5-NO₂-isatina (Tabela 7, entrada 4 (**1n**)), que apresentou tempo reacional de apenas 20 segundos, denotando que o grupo NO₂ dispõe do mesmo efeito que favorece a ativação da carbonila.

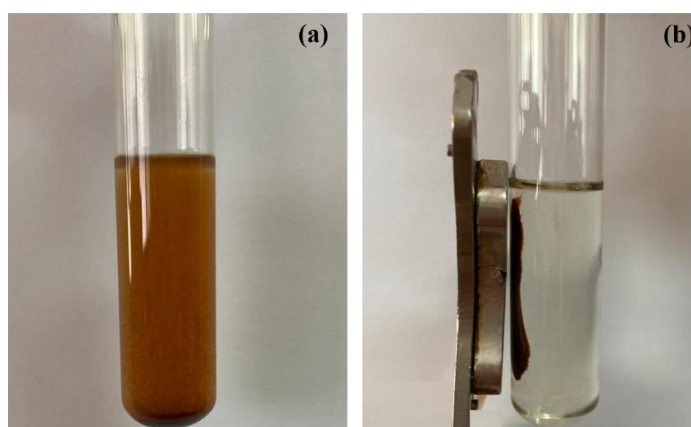
As sínteses dos adutos de isatina (com e sem substituição) com malononitrila também foram relatadas por Lashgari *et al.* 2013. Neste trabalho, as reações ocorreram na presença de um catalisador heterogêneo de sílica SBA-15 funcionalizada com ácido sulfônico (SBA-Pr-SO₃H) em meio aquoso, fornecendo excelentes rendimentos dos produtos, porém os tempos reacionais, apesar de curtos (5 min), foram maiores do que os apresentados nesta pesquisa.

i) Reuso do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ nas reações de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e malononitrila

Visando comprovar a heterogeneidade do catalisador, a nanopartícula, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ foi submetida a testes de reutilização e reciclagem na reação de Knoevenagel entre benzaldeído e malononitrila (Figura 24). Em meio as vantagens dos catalisadores magnéticos, a facilidade de recuperação e reutilização, sem perdas significativas de massa ao longo dos ciclos, se destaca como o principal benefício dessa classe de catalisadores.

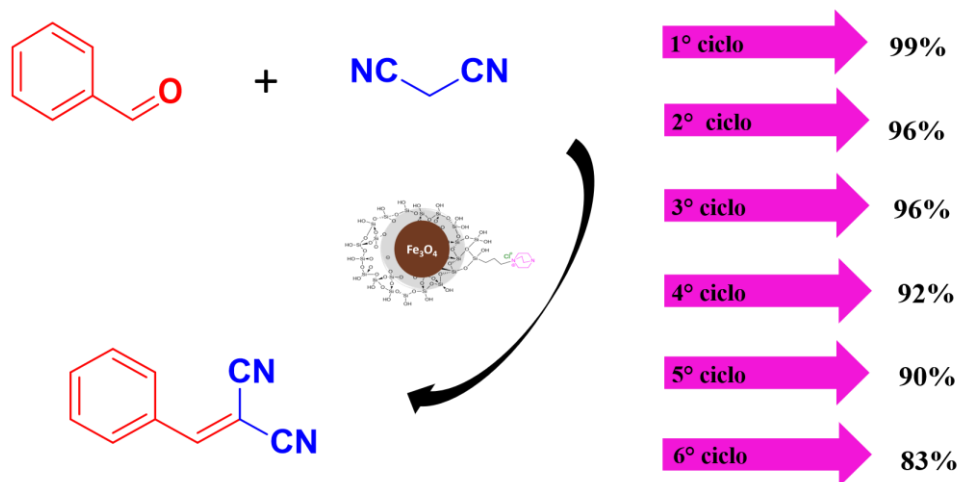
O catalisador, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$, nas condições empregadas, mostrou-se robusto e eficiente, sem redução considerável da atividade catalítica, por até seis ciclos reacionais. Após cada execução de reação, o meio reacional era vertido em outro recipiente e o catalisador (separado no frasco inicial com um ímã, Figura 23) era lavado várias vezes com etanol e seco sob pressão reduzida para ser posteriormente reutilização em um novo ciclo reacional.

Figura 23 – Reutilização do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$: (a) disperso no meio reacional e (b) frente a resposta magnética estimulada por um ímã externo.



Fonte: Autoria Própria.

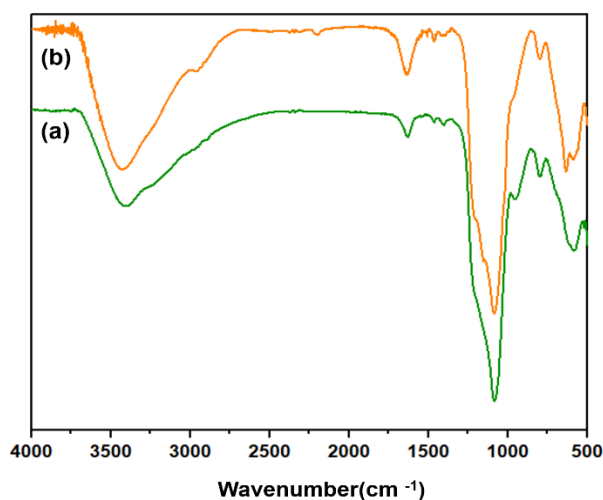
Figura 24 – Reutilização do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ em seis ciclos na reação entre benzaldeído e malononitrila.



Fonte: Autoria Própria.

Os espectros FT-IR do catalisador não utilizado e do catalisador reutilizado por seis execuções são bastantes semelhantes (Figura 25). Isto indica que, mesmo após os seis ciclos reacionais, nenhuma mudança química estrutural ocorre no catalisador heterogêneo que prejudiquem, de maneira significativa, sua atividade catalítica.

Figura 25 - Espectros de absorção na região do infravermelho (a) das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e (b) do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ reutilizado (6 vezes), registrados na faixa espectral de 400-4000 cm^{-1} , utilizando pastilhas de KBr como suporte para a análise.

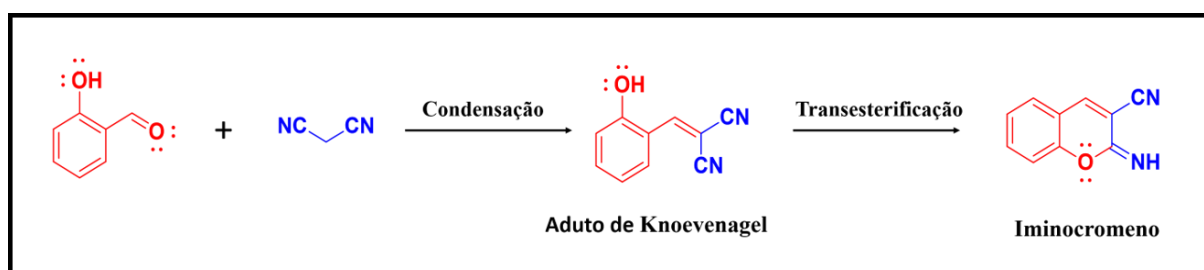


Fonte: Autoria Própria.

4.3.1.2 Avaliação catalítica de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}, \text{Cr}^{3+}, \text{Co}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Tb}^{3+}$ e Eu^{3+}) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPMTS-Y}$ ($\text{Y} = \text{DABCO}$ e HMTA) na obtenção de iminocromenos

De maneira geral, a síntese sequencial de iminocromenos ocorre entre salicilaldeído e malononitrila, numa reação em cascata, na qual a condensação de Knoevenagel é a etapa chave (Esquema 24), em seguida o aduto sofre uma transesterificação que cicliza a molécula originando o produto final (KESHAVARZIPOUR & TAVAKOL, 2016).

Esquema 24 - Rota genérica de formação de iminocromeno com malononitrila.



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de KESHAVARZIPOUR & TAVAKOL, 2016.

Inicialmente, todos os catalisadores foram testados na reação entre o salicilaldeído e malononitrila, com intuito de identificar a possibilidade de catálise da reação e definir o melhor catalisador. Nas reações utilizou-se as mesmas condições otimizadas da reação de Knoevenagel com benzaldeídos, a saber, o uso de etanol como solvente, por ser um solvente prótico que facilita a solvatação do ânion formado na desprotonação do composto com metileno ativo (KNOEVENAGEL, 1894; 1896; FARZANEH, 2015) e a temperatura de 75 °C, visto que as reações sob aquecimento são mais efetivas do que aquelas realizadas à temperatura ambiente (DE RESENDE-FILHO, 2016).

Na Tabela 8, estão mostrados os resultados preliminares dos testes realizados com os catalisadores com sítios ácidos ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$, sendo $\text{M} = \text{Mn}^{2+}, \text{Cr}^{3+}, \text{Co}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Tb}^{3+}$), sítios básicos ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$, sendo $\text{Y} = \text{DABCO}, \text{HMTA}$) e com a matriz $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1NEDTA}$.

Tabela 8 – Tempos reacionais dos catalisadores com sítios ácidos e básicos nas reações de síntese do iminocromeno.

Entrada	Catalisador	Tempo de reação ^a	Número de compostos formados ^b
1	-	03 h	1
2	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA	>24 h	2
3	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-Mn ²⁺	01 h	3
4	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA- Cu ²⁺	01h e 30 min.	3
5	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA- Co ²⁺	01 h 20 min	3
6	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA- Cr ³⁺	01 h	1
7	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA- Eu ³⁺	50 min	3
8	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-Tb ³⁺	50 min	3
9	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-DABCO	>24 h	2
10	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-HMTA	>24 h	2

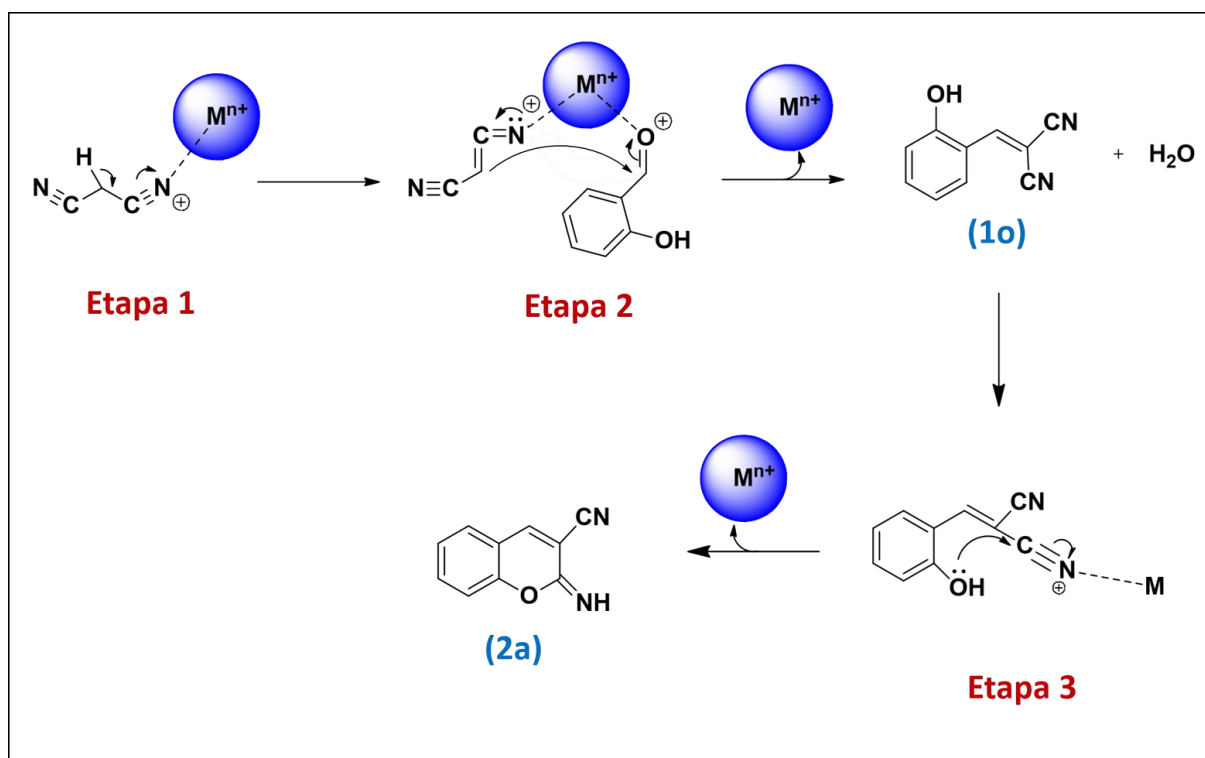
^a Tempo de reação baseado no consumo do salicilaldeído através da análise por cromatografia de camada delgada (CCD) ou quando transcorridas 24 h de reação.

^b Número de compostos identificados por CCD (entre 1-3 compostos).

De maneira geral, os catalisadores com sítios básicos (Fe₃O₄@SiO₂-CPTMS-Y, sendo Y= DABCO, HMTA; e Fe₃O₄@SiO₂-1NEDTA) não apresentaram bons tempos de reação, em alguns casos, a reação não chegou a consumir todo o salicilaldeído (Tabela 7). Se comparada ao tempo da reação controle (sem catalisador), pode-se inferir que os catalisadores básicos retardaram a cinética da reação. Enquanto, os catalisadores com sítios ácidos (Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-M, sendo M= Mn²⁺, Cr³⁺, Co²⁺, Cu²⁺, Eu³⁺, Tb³⁺) apresentaram menor tempo de reação para o consumo de salicilaldeído, o que já seria esperado, visto que sítio ácidos favorecem a etapa de esterificação (KESHAVARZIPOUR & TAVAKOL, 2016). De acordo

com Bhanja *et al.* (2018) e Ghomi & Akbarzadeh (2018), o ácido de Lewis (M^+) é um bom catalisador (Esquema 25), visto que promove o aumento da acidez do composto com metileno ativo por coordenação e, paralelamente, aumenta a eletrofilia da carbonila do aldeído, tornando-a mais suscetível para formação do aduto, além de também aumentar a eletrofilia do carbono da nitrila, levando a ciclização.

Esquema 25 – Representação das etapas de atuação do catalisador com sítio ácido na rota de síntese do iminocromeno (**2a**), empregando como materiais reagentes salicilaldeído e malononitrila. Adaptado de BHANJA *et al.* (2018) e GHOMI & AKBARZADEH (2018).

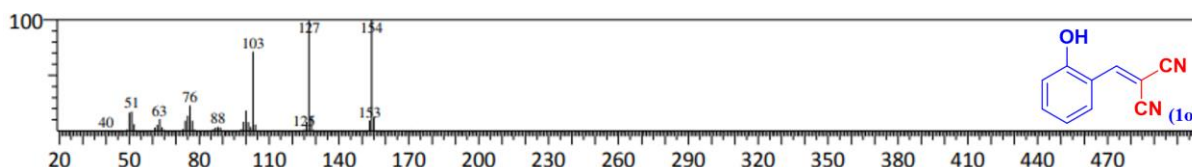


Fonte: Autoria Própria.

O final da reação foi definido com base no consumo do salicilaldeído, esperava-se que todos os reagentes tivessem sido convertidos no produto final (**2a**), contudo as análises por cromatografia de camada delgada revelaram que os catalisadores tiveram comportamento distinto em relação aos produtos obtidos, apresentando, em alguns casos, mais de um produto final. Para tentar identificar tais compostos, alíquotas das reações, sem tratamento prévio, foram submetidas à análise por CG-MS.

Nas reações com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$, por exemplo, observou-se por CCD a formação de um único produto, com R_f maior do que o produto esperado (iminocromeno (**2a**)), esse composto foi identificado através da comparação com o referido padrão, como o produto intermediário (aduto de Knoevenagel (**1o**)). Em posterior análise por CG-MS (Figura 26), foi possível confirmar a formação do aduto, cujo cromatograma (Apêndice G, Figura G1) apresentou um único pico base, sugerido pela biblioteca NIST2008 como o aduto de Knoevenagel.

Figura 26 – Espectro de massas do aduto de Knoevenagel ($T_R = 7,1$ min) obtido da reação entre salicilaldeído e malononitrila com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$.

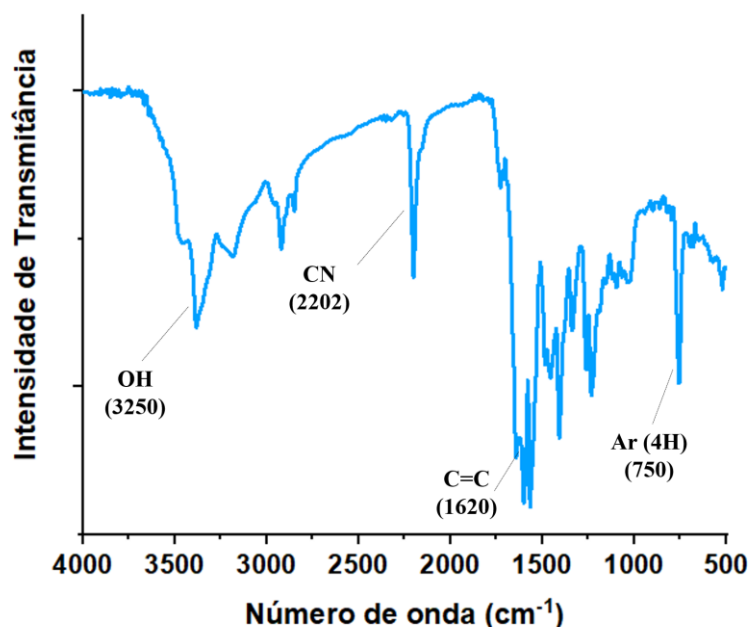


Fonte: Autoria Própria.

É importante destacar que a análise do espectro de massas obtido condiz com a fragmentação esperada para compostos com o grupo hidroxila, a desidratação ($M^+ - 18$) (PAVIA *et al.*, 2011). Logo, o composto inferido refere-se a massa do aduto esperado com a perda de uma molécula de água ($m/z = 172 - \text{H}_2\text{O}$), além do mais, a presença do pico base ($m/z = 154$) também corrobora a formação do produto.

Também foi realizada análise por espectroscopia vibracional na região do infravermelho do aduto de Knoevenagel (**1o**) (Figura 27). Sendo possível observar o sinal em 750cm^{-1} referente ao dobramento fora do plano de quatro átomos de hidrogênio ligados aos átomos de carbono do anel aromático, uma absorção de intensidade alta em 1620cm^{-1} indica a presença de ligações insaturadas aromáticas ($1600, 1580, 1500$ e 1450cm^{-1}), outra absorção com intensidade média em 2202cm^{-1} concernente à nitrila e por fim uma banda larga em 3250cm^{-1} correspondente ao grupo OH.

Figura 27 – Espectros na região do Infravermelho do produto aduto de Knoevenagel (**1o**), formado na reação entre salicilaldeído e malononitrila com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$.



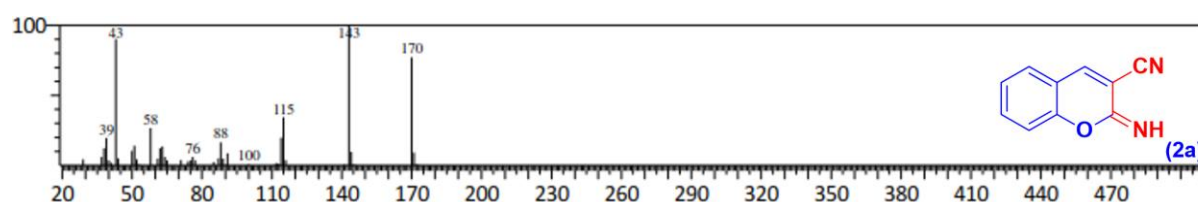
Fonte: Autoria Própria.

Nas reações com os catalisadores ácidos $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($\text{M} = \text{Co}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Mn}^{2+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Tb}^{3+}$), a análise por CCD indicou a formação de três compostos, contudo as análises por CG-MS (Apêndice G, Figura G2), apesar da impureza do cromatograma, indicou a presença de mais de um composto. Porém, a biblioteca NIST2008 sugeriu a identificação de apenas um dos picos, mostrando que ocorreu a formação do produto esperado (2-imino-2H-cromeno-3-carbonitrila (**2a**)). Com os catalisadores básicos $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$ e a matriz $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, as reações foram sessadas sem o consumo total de salicilaldeído, contudo, os cromatogramas dessas amostras também apresentaram a identificação de apenas um dos picos, como sendo referente ao 2-imino-2H-cromeno-3-carbonitrila (**2a**).

O espectro de massas do composto 2-imino-2H-cromeno-3-carbonitrila (**2a**) (Figura 28) traz o pico do íon molecular intenso em $m/z = 170$, característica de aminas aromáticas. Ainda é possível identificar a presença do pico base em $m/z = 143$, referente a perda de -HCN (PAVIA *et al.*, 2011; LOPEZ-AVIL & YEFCHAK, 2011). Como o grupo funcional nitrila

compõe uma molécula com massa molecular alta, não é observado a formação de íons via rearranjo de McLafferty que apareceriam em $m/z = 41$, no entanto é observado o fragmento grande em $m/z = 43$, referente a alkenos (PAVIA *et al.*, 2011).

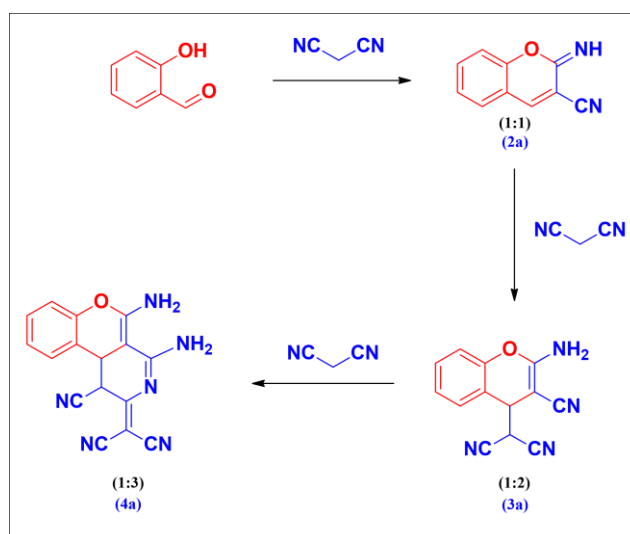
Figura 28 - Espectro de massas do produto 2-imino-2H-cromeno-3-carbonitrila (**2a**) ($T_R = 10,0$ min) obtido na reação de síntese do iminocromeno com os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Co}^{2+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cu}^{2+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$.



Fonte: Autoria Própria.

Em um estudo detalhado sobre a reação de salicilaldeído e malononitrila, Costa e colaboradores (2007) identificaram que o controle do solvente, temperatura, e proporções dos reagentes são determinantes para incorporação de 1, 2 ou 3 equivalentes de malononitrila na unidade de aldeído (ver Esquema abaixo).

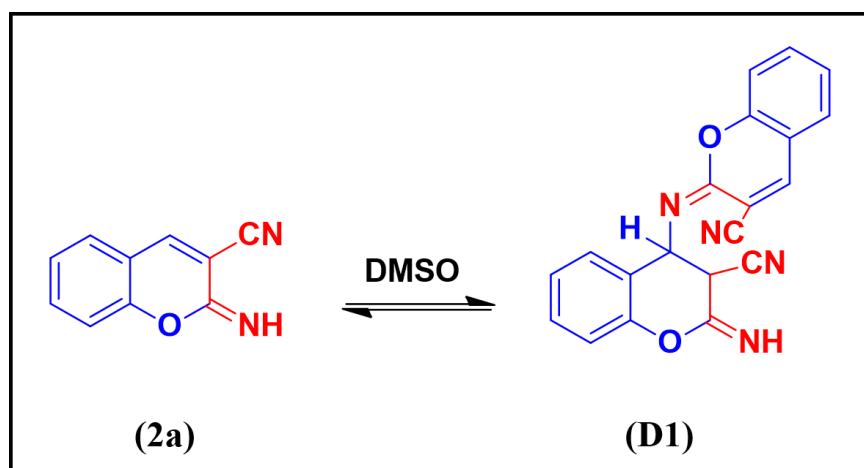
Esquema 26 - Rota genérica de formação de iminocromeno demonstrando a adição de 1, 2 e 3 equivalentes de malononitrila na unidade de aldeído.



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de COSTA *et al.* (2007).

Ainda sobre o estudo de Costa *et al.* (2007), em um experimento separado, o produto o produto 2-iminocromeno (**2a**) foi solubilizado em DMSO-d⁶, o espectro de RMN ¹H adquirido, imediatamente após a solubilização, mostrou a presença apenas deste composto. Contudo, após 16 h, foi adquirido mais um espectro da mesma amostra, no qual foi possível observar que o 2-iminocromeno (**2a**) evoluiu para gerar 33% de um dímero (2-Amino-8-metoxi-4 [(3-ciano-2H-cromen-2-ilideno) amino] -2H-cromeno-3-carbonitrila) (**D1**) (Esquema 27). Em outro experimento, este dímero (**D1**) foi então solubilizado em DMSO-d⁶, e o seu espectro de RMN ¹H mostrou que, em apenas 5 min, pode ser observado 12% do 2-iminocromeno (**2a**). Com 15 h, a amostra foi submetida a um novo espectro, no qual foi possível observar 87% de 2-iminocromeno (**2a**) e apenas 13% do dímero (**D1**) em solução. Neste estudo, Costa *et al.* (2007) pode demonstrar o cuidado que deve ser tomado para controlar as condições de reação, pois pequenas modificações no solvente, catalisador, temperatura e/ou tempo de reação pode levar a formação de produtos diferentes.

Esquema 27 – Formação do dímero (2-Amino-8-metoxi-4 [(3-ciano-2H-cromen-2-ilideno) amino] -2H-cromeno-3-carbonitrila) (**D1**) a partir de duas unidades de 2-iminocromeno (**2a**) em DMSO-d₆.



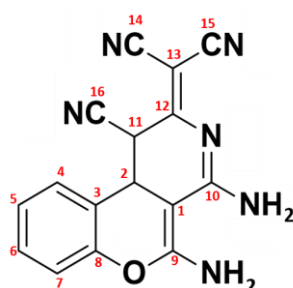
Fonte: Autoria Própria. Adaptado de COSTA *et al.* (2007).

Mediante a dificuldade de isolamento e caracterização do 2-imino-2H-cromeno-3-carbonitrila (**2a**), decidiu-se realizar reações com excesso de malononitrila (1:3), empregando como catalisador Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺, visto que este material apresentou excelente

tempo reacional nos testes iniciais, nas mesmas condições de reação empregadas anteriormente nas reações salicilaldeído/malononitrila (1:1).

Alíquotas das reações foram submetidas para análise de CG-MS, nesta foi possível observar a formação aparente de apenas um produto com TR = 10,5 min, porém para este composto não foi sugerido estruturas similares a essa fragmentação pelas bibliotecas WILEY2009 e NIST2008. Buscando elucidar a estrutura da molécula, foi realizada análise de RMN de ^1H (Espectro 29), ^{13}C (Espectro 30), HSQC (Figura 30) e HMBC (Espectro 31) do produto isolado (Figura 29). De acordo com os dados obtidos (Tabelas 9 e 10) e comparando com os dados de RMN da literatura (COSTA *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2015) foi possível identificar a molécula como sendo 2-(4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno)malononitrila (**4a**), relatado por COSTA *et al.* (2007).

Figura 29 – Estrutura do composto 2-(4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno)malononitrila (**4a**) formado na reação entre salicilaldeído e malononitrila, na proporção 1:3, empregando o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$.

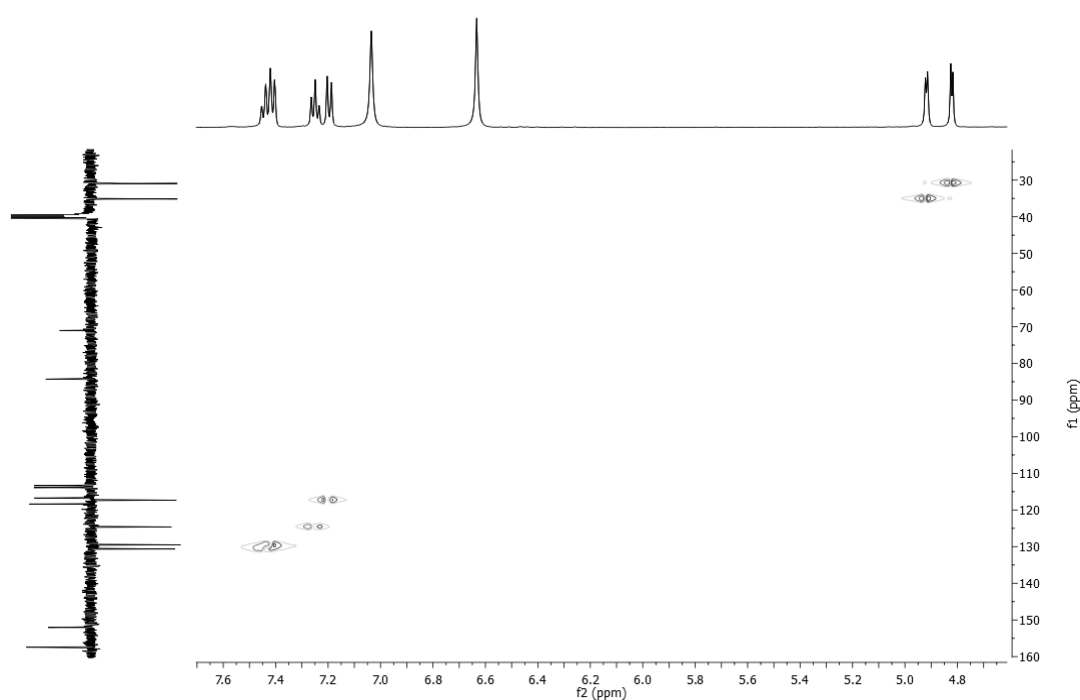


Fonte: Autoria Própria.

Os prótons em **C11** (δ 4,83 ppm) e **C2** (δ 4,93 ppm) são dupletos (J) 4,0 Hz e os desvios químicos para os átomos de carbono adjacentes (δ 35,16 e 30,91 ppm, respectivamente) confirmam a natureza sp^3 . Os três grupos ciano são visíveis no RMN ^{13}C (δ 11,34; 113,90 e 116,73 ppm), e os dois grupos amino estão claramente presentes no RMN de ^1H como dois singletos na região de 6,0-7,0 ppm. Além da semelhança entre os deslocamentos químicos obtidos e os relatados na literatura (YANG *et al.*, 2015), foi possível,

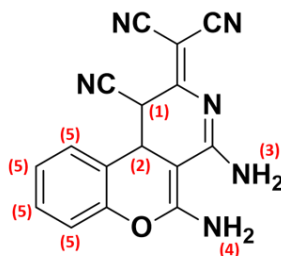
a partir da análise do HSQC (Figura 30) e HMBC (Espectro 31), identificar os quatro átomos de hidrogênio do anel aromático, os dois átomos de hidrogênio do carbono sp^3 e os dois átomos de hidrogênio que não estão relacionados a nenhum carbono, referentes aos átomos de hidrogênio do grupo NH_2 .

Figura 30 – Expansão do mapa de contornos HSQC (500 MHz, DMSO- d_6). de produto (2-(4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno)malononitrila (**4a**).



Fonte: Autoria Própria.

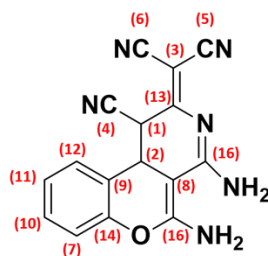
Tabela 9- Dados de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 ,) para o 2-(4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno)malononitrila (**4a**).



Hidrogênio	^1H (ppm)	^1H (ppm) [lit.*]
5	7,45 (m, 2H)	7,45 (m, 2H)
5	7,26 (t, 1H, J=7,4 Hz)	7,27 (t, 1H, J= 7,5 Hz)
5	7,23 (d, 1H, J= 8,1 Hz)	7,22 (d, 1H, J= 8,5 Hz)
4	7,05 (s, 2H [NH_2])	7,11 (s, 2H [NH_2])
3	6,65 (s, 2H [NH_2])	6,71 (s, 2H [NH_2])
1	4,93 (d, 1H, J= 4,0 Hz)	4,93 (d, 1H, J= 4,0 Hz)
2	4,83 (d, 1H, J= 4,0 Hz)	4,86 (d, 1H, J= 4,0 Hz)

* YANG *et al.*, 2015.

Tabela 10- Dados de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6) para o composto 2-(4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno)malononitrila (**4a**).



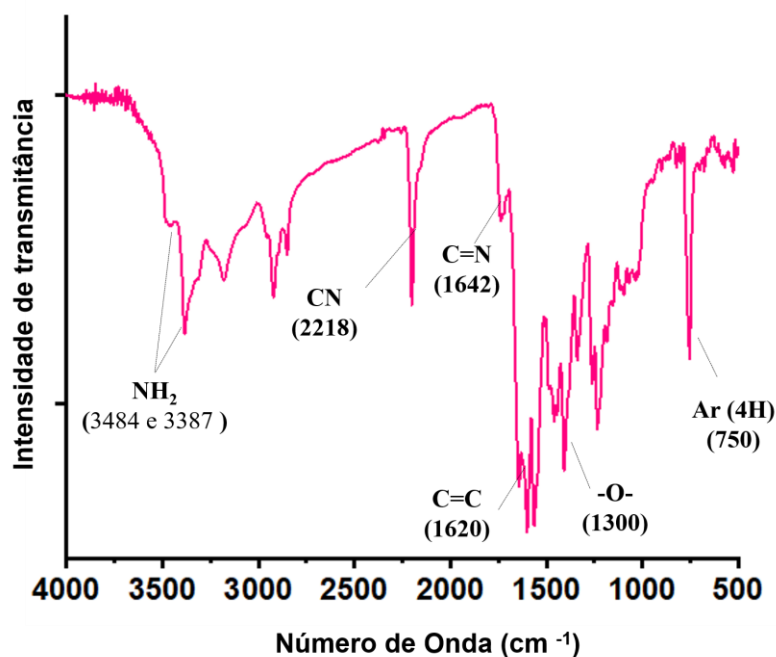
Carbono	^{13}C (ppm)	^{13}C (ppm) [Lit.]
16	160,90	160,91
15	160,84	160,84
14	157,43	157,43
13	152,05	152,07
12	130,64	130,61
11	129,49	129,49
10	124,61	124,59
9	118,36	118,39
8	117,32	117,31
7	116,73	116,73
6	113,90	113,91
5	113,34	113,33
4	84,28	84,28
3	71,03	71,04

2	35,16	35,17
1	30,91	30,90

* YANG *et al.*, 2015.

Para corroborar a presença dos grupos funcionais, a molécula 2-(4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno)malononitrila (**4a**) também foi caracterizada por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (Figura 31). Sendo possível observar o sinal em 1300 cm^{-1} referente ao oxigênio da banda de CO, uma absorção aguda de intensidade média em 2218 cm^{-1} concernente à nitrila, um estiramento em 1642 cm^{-1} referente ao estiramento da imina, e duas bandas em 3484 e 3387 cm^{-1} correspondente ao estiramento do R-NH₂.

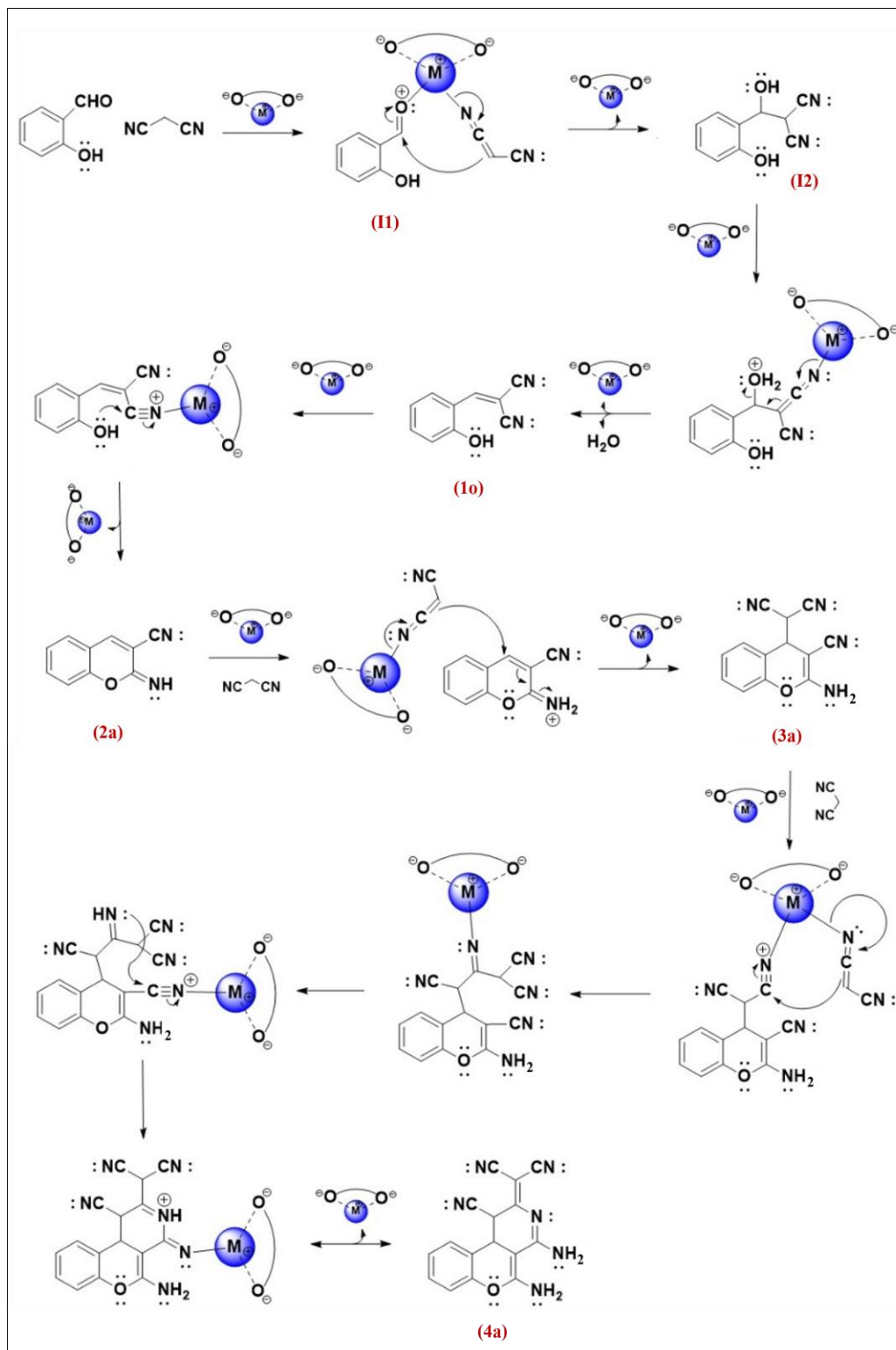
Figura 31 – Espectros na região do Infravermelho do produto 2-(4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno)malononitrila (**4a**), formado na reação entre salicilaldeído e malononitrila (em excesso) com o catalisador Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺.



Fonte: Autoria Própia.

No Esquema 28 têm-se uma proposta de mecanismo para essa reação, baseado em Wang e colaboradores (2015). O catalisador atua como um sítio ácido coordenando com oxigênio do grupo carbonila do salicilaldeído (**I1**), deixando o carbono mais eletrofílico para o ataque do metileno ativo da malononitrila (**I2**), gerando o produto de condensação de Knoevenagel (**1o**). Em seguida, esse produto sofre uma ciclização intramolecular, fornecendo o iminocromeno (**2a**). O excesso de malononitrila leva à adição de Michael e a formação do composto (**3a**). A reação segue com novo ataque do metileno ativo ao carbono da nitrila do produto (**3a**) ativado pelo catalisador e, subsequentemente, ocorre uma ciclização intramolecular e isomerização para produzir o composto (**4a**).

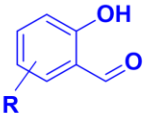
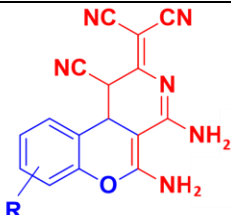
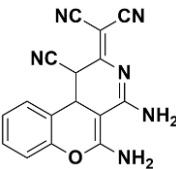
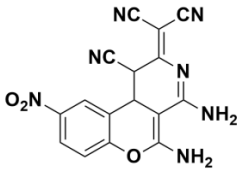
Esquema 28 – Representação da reação entre o salicilaldeído e a malononitrila (em excesso) empregando o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ para a formação do produto (4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilidenomalononitrila (**4a**)).

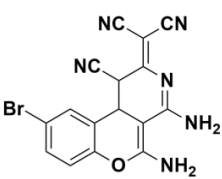
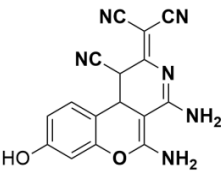
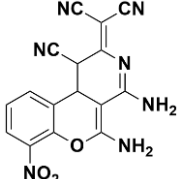


Fonte: Autoria Própria.

Baseado no produto caracterizado, cuja estrutura se mostrou bastante interessante, decidiu-se reproduzir novas reações empregando salicilaldeídos substituídos nas posições 2, 3 e 4 por grupos doadores e retiradores de elétrons (Tabela 11). As reações foram constituídas empregando a condição padrão de reação já pré-estabelecida.

Tabela 11 - A condensação de Knoevenagel de vários salicilaldeídos substituídos com malononitrila, na proporção 1:3 e na presença do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$.

 0,1 mmol +  0,3 mmol Catalisador EtOH, Refluxo  (4a-e) R = 3-NO₂, 5-NO₂, 5-Br e 4-OH			
Entrada	Produto	Tempo (h) ^a	Rendimento (%) ^b
1	 (4a)	3	91
2	 (4b)	6	68

3	 (4c)	5	85
4	 (4d)	4	86
5	 (4e)	7	Não isolado

^a Tempo de reação baseado no consumo do salicilaldeído através da análise por cromatografia de camada delgada (CCD).

Na literatura encontram-se apenas três trabalhos que descrevem a obtenção do produto **4a** (Tabela 11, entrada 1): Costa *et al.* (2007), Yang *et al.* (2015) e Smuszkiewicz *et al.* (2019). O grupo de pesquisa de Costa *et al.* (2007) realizou a síntese do composto (**4a**), sem catalisador, em THF, sob refluxo, com tempo reacional de 3,5 dias, apresentando rendimento de apenas 56%.

Já o grupo de Yang *et al.* (2015) utilizou lipase como catalisador na reação de síntese do produto (**4a**), em etanol. Como a reação se procedeu sob radiação de micro-ondas o tempo reacional foi otimizado e o rendimento foi de 95,2%. Yang *et al.* (2015) realizou reações para

a síntese do cromo derivado do 5-NO₂-salicilaldeído, porém não conseguiu êxito na obtenção do produto **(4b)**.

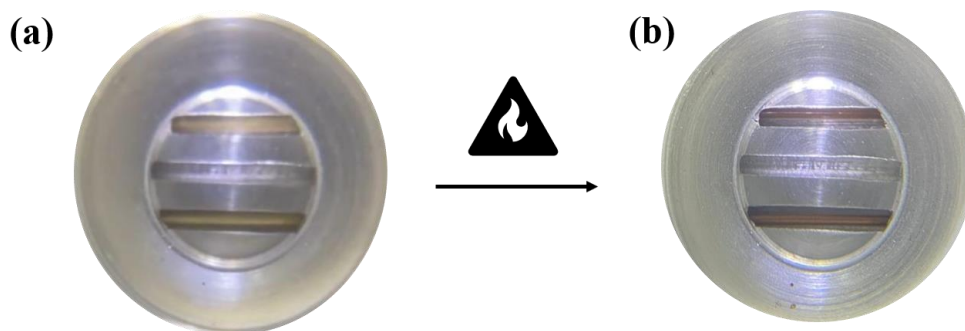
Mais recentemente, Smuszkiewicz e colaboradores (2019) utilizaram sílicas TaMCF modificadas com metais alcalinos para a obtenção do produto **(4a)**, num sistema sem solvente. O catalisador modificado com o metal alcalino lítio (Li) proporcionou melhor seletividade, levando apenas a formação do produto **(4a)**, já o catalisador com potássio (K) revelou um melhor rendimento (97%).

O sistema empregado neste trabalho, utilizando como catalisador nanopartículas magnéticas se demonstrou altamente eficaz na síntese dos cromenos (Tabela 11, entrada de 1-5 **(4a-d)**) apresentando bons rendimentos (68 a 91%) em bons tempos reacionais. Vale ressaltar que, com exceção da molécula derivada do salicilaldeído não substituído (Tabela 11, entrada 1 **(4a)**), não foram encontradas na literatura registros sobre as outras moléculas (Tabela 11, entradas 2-5 **(4b-e)**), que apresentam, por tanto, caráter de ineditismo. Para corroborar a presença dos grupos funcionais dessas moléculas, também foi realizado a caracterização por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (Apêndice H, Figuras H1, H2, H3 e H4).

Os espectros de RMN de ¹H, ¹³C, HMBC e HSQC dos cromenos (Tabela 11, entradas 2-4 **(4b-e)**), estão apresentados na sessão de Espectros, visto que apresentam perfil bem semelhante aos espectros já discutidos para o produto derivado do salicilaldeído não substituído **(4a)**. As análises de RMN de ¹H e ¹³C do produto **(4e)** (Tabela 10, entrada 5) revelaram impurezas na amostra, o que impossibilitou a obtenção dos espectros, cálculo de rendimento e determinação do ponto de fusão dessa amostra.

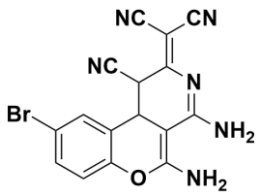
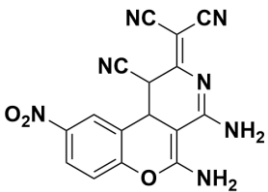
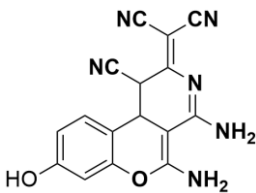
Também foram realizadas análises para determinar o intervalo de fusão dos produtos **(4b-d)**. O índice de pureza primário usado pelo químico orgânico para um composto é seu intervalo de fusão, sendo útil tanto na identificação de uma substância como também é uma indicação de sua pureza (SOARES *et al.*, 1988). A fim de determinar o intervalo de fusão dessas estruturas (Tabela 11, entradas 2-4 **(4b-d)**), as amostras foram submetidas a aquecimento, e ao atingir temperaturas entre 220-265 °C, percebeu-se que os materiais apresentaram mudança de coloração (Figura 32), antes mesmo de se fundirem, ou seja, os produtos se decompuseram antes alcançarem o seu ponto de fusão. Na Tabela 12, estão relatadas as temperaturas de decomposição dos materiais analisados.

Figura 32 – Determinação do intervalo de ponto de fusão do produto 2-(4,5-diamino-1-ciano-**8-hidroxi**-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (**4e**): (a) antes de iniciar o aquecimento e (b) após atingir a temperatura de decomposição.



Fonte: Autoria Própria.

Tabela 12- Temperaturas de decomposição dos cromenos sintetizados.

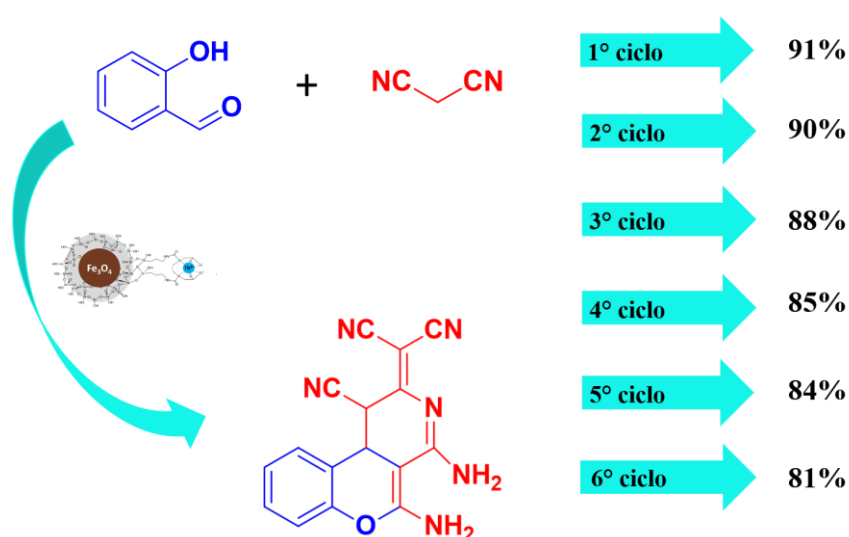
Produto	Temperatura (°C)
	250- 265
	240- 255
	220 - 235

i) **Reuso do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ nas reações de obtenção do produto (4a)**

Para corroborar a heterogeneidade do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, ao final da reação padrão (salicilaldeído e malononitrila, 1:3), o catalisador foi separado da mistura reacional, por separação magnética, lavado com etanol (várias vezes), seco sob vácuo e reutilizado por mais cinco ciclos (Figura 33).

Verificou-se que o $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, nas condições aplicadas, mostrou-se um catalisador robusto e eficiente sem redução considerável da atividade catalítica, indicando que o processo catalítico é heterogêneo e não há progresso de lixiviação para que a reação ocorra em fase homogênea.

Figura 33 – Reutilização do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ em seis ciclos de reação na obtenção do produto (4a).

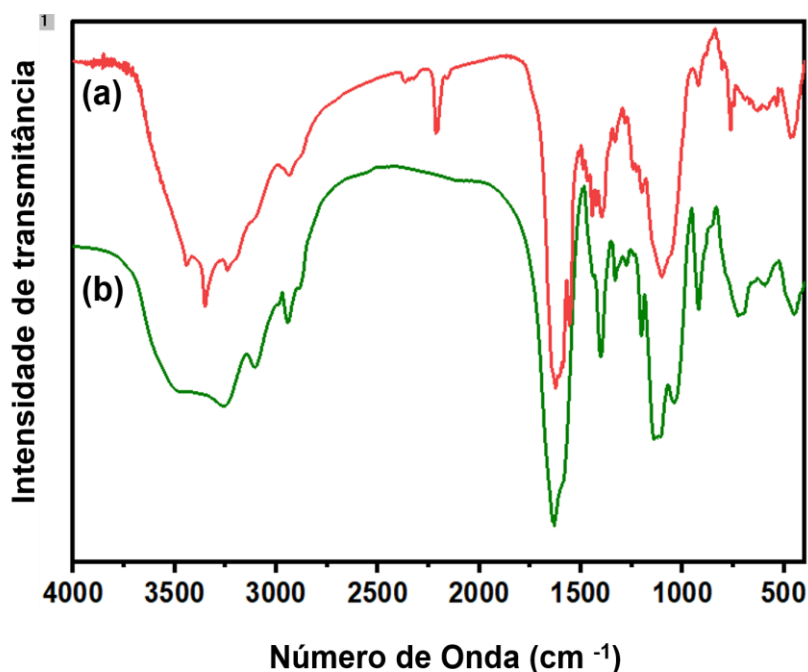


Fonte: Autoria Própria.

Os espectros IV do catalisador não utilizado e do catalisador reutilizado (por seis execuções) são bastantes semelhantes (Figura 34), indicando que nenhuma mudança química

estrutural ocorre no catalisador heterogêneo que prejudiquem, de maneira significativa, sua atividade catalítica.

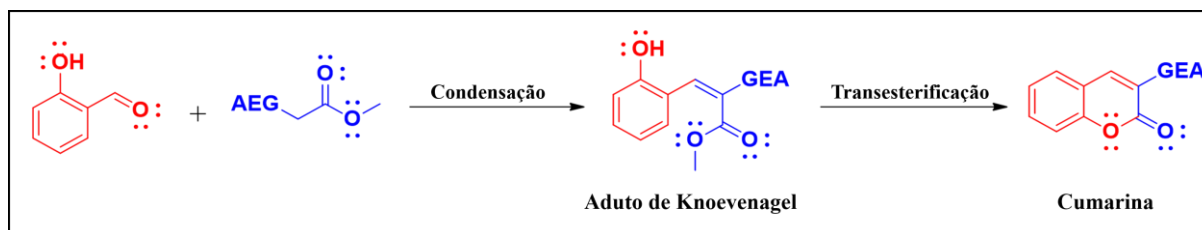
Figura 34 - Espectros de absorção na região do infravermelho (a) das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e (b) do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ reutilizado (6 vezes), registrados na faixa espectral de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$, utilizando pastilhas de KBr como suporte para a análise.



Fonte: Autoria Própria.

4.3.1.3 Avaliação catalítica de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ na obtenção de cumarinas

A síntese sequencial de cumarinas, a partir do salicilaldeído e um metileno ativo (Esquema 29), tem como intermediário o aduto de Knoevenagel, que devido a disponibilidade espacial dos substituintes e a menor disposição energética da conformação aromática do produto final, faz com que ocorra a uma ciclização intramolecular, levando a formação da lactona característica desse composto (KESHAVARZIPOUR & TAVAKOL, 2016).

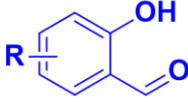
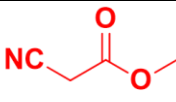
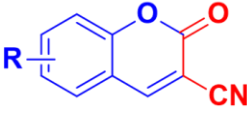
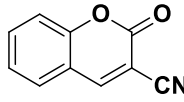
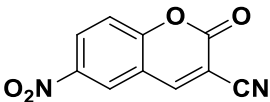
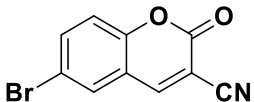
Esquema 29 - Rota sintética para a formação de cumarina.

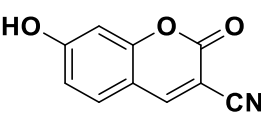
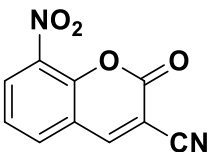
Fonte: Autoria Própria. Adaptado de KESHAVARZIPOUR & TAVAKOL, 2016.

Sendo uma reação em cascata, que tem a condensação de Knoevenagel como etapa chave da sua síntese, a obtenção de cumarinas também foi protagonista de ensaios empregando o material Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺, tendo em vista os resultados obtidos para síntese de imonocromenos. Os ensaios se procederam utilizando o salicilaldeído, como composto carbonílico, variando os CMAs (cianoésteres de metila e ácido de Meldrum).

Os primeiros ensaios foram realizados empregando saliciladeídos não substituído e substituídos nas posições 3, 4 e 5 com grupos doadores e retiradores de elétrons, reagindo com o metileno ativo cianoester de metila. Na Tabela 13 estão apresentados os produtos desta reação (entradas 1-5 (**5a-d**)). De maneira geral, o catalisador Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺ se mostrou eficiente na síntese desses compostos (**5a-d**), promovendo bons rendimentos (81-97%) e bons tempos de reação.

Tabela 13 - A condensação de Knoevenagel de vários salicilaldeídos substituídos com cianoéster de metila na presença $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$.

 Salicilaldeído +  Cianoéster de metila Catalisador EtOH, Refluxo  Cumarina (5a-d) R = 3-NO₂, 5-NO₂, 5-Br e 4-OH.				
Entrada	Produto	Tempo (h) ^a	Rendimento (%) ^a	Tempo (H)- Rendimento (%) Literatura
1	 (5a)	1,3	97	11 – 91 KOLMYKOV <i>et al.</i> (2016)
2	 (5b)	1,7	89	24 – 0 KOLMYKOV <i>et al.</i> (2016)
3	 (5c)	3	81	6 – 60 MOGHADDAM <i>et al.</i> (2009)

4		1	92	3– 87 VALIZADEH <i>et al.</i> (2005)
	(5d)			
5		1,4	Não isolado	- ^c
	(5e)			

Condições de reação: salicilaldeído (1 mmol), cianoester de metila (1,1 mmol), catalisador (10 mg), solvente EtOH (0,5 mL) temperatura à 75° C. ^a As reações foram monitoradas cromatografia de camada delgada. ^c Não foram encontrados trabalhos que reportassem a síntese desses produtos.

O sistema com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ se demonstrou eficaz na síntese das cumarinas (**5a**), (**5b**) e (**5c**), e (**5d**) apresentando bons rendimentos (81 a 97%) em tempos relativamente rápidos (1- 1,7 H).

O maior tempo e menor rendimento foi apresentado pelo salicilaldeído com substituinte halogênio bromo na posição 5 (Tabela 13, entrada 3 (**5c**)). Sabe-se que halogênios possuem características peculiares, podendo agir como doadores ou como retiradores de elétrons (BAUZÁ *et al.*, 2011). Neste caso, o bromo, devido ao maior tempo, atuou como um grupo retirador de elétrons, diminuindo a densidade eletrônica na região da hidroxila e dificultando a etapa de ciclização. Contudo, em termo de rendimento, este resultado ainda foi melhor que os relatados por Moghaddam *et al.* (2009), que empregou cloreto de zircônio octahidratado como catalisador para a síntese do produto (**5c**), em um sistema livre de solvente. A reação ocorreu sob emissão de micro-ondas, isto fez com que o tempo reacional fosse reduzido, porém o rendimento foi de 60%.

Analogamente, os produtos substituídos com o grupo NO_2 , nas posições 3 (Tabela 13, entrada 5 (**5e**)) e 5 (Tabela 13, entrada 2 (**5b**)), por agir como retirador de elétrons também

diminuem a densidade eletrônica na região da hidroxila, justificando o maior tempo de reação quando comparado com o salicilaldeído não substituído (**5a**). Também pode-se inferir que o menor impedimento estérico do grupo nitro na posição 5, favorece a formação do produto (**5c**), fornecendo um maior rendimento de 89% e menor tempo de reação (1,7 H). Quanto ao produto derivado do 2-NO₂-salilaldeído (Tabela 13, entrada 5 (**5e**)), apesar da análise por CCD indicar a formação de apenas um produto, não foi possível obter um RMN de ¹³C e ¹H que elucidassem a estrutura do produto com maestria, demonstrando impurezas nessa amostra. Vale ressaltar que não existe na literatura nenhum dado referente a síntese e caracterização deste composto.

Como esperado, o produto derivado do salicilaldeído substituído com o grupo OH na posição 4 (Tabela 13, entrada 4 (**5d**)), por ser doador de elétrons, apresentou o menor tempo de reação (1 H), este substituinte promove o aumento da densidade na região da hidroxila do salicilaldeído, ativando-a e facilitando a etapa de ciclização.

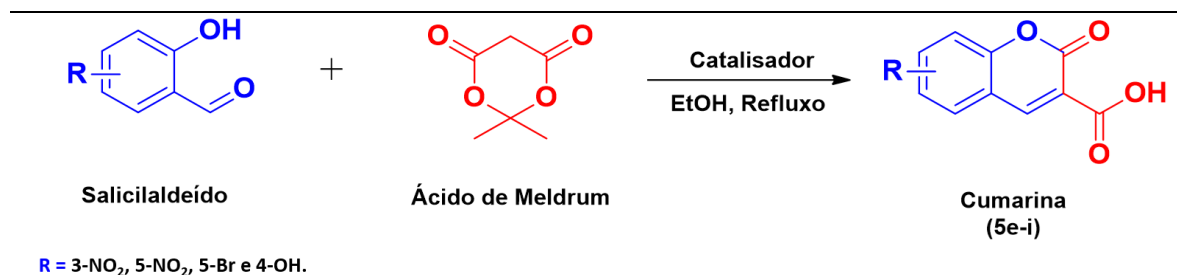
Entre os artigos relacionados às cumarinas, especificamente, que descrevem os produtos da Tabela 13, podemos destacar o trabalho desenvolvido por Kolmykov *et al.* (2016). Juntamente com seu grupo de pesquisa, Kolmykov emprega partículas da estrutura de imidazolato zeolítico (ZIF-8) para síntese de cumarinas a partir de salicilaldeído e cianoester de etila. As cumarinas (**5a**) e (**5d**) foram sintetizadas empregando 16 mol% de ZIF-8, em DMF, sob temperatura de 80 °C e rendimentos de 91 e 90%, respectivamente. Já a síntese da cumarina (**5c**), mesmo com 24 H de reação e empregando as mesmas condições já descrita, não obteve êxito em seu isolamento e quantificação.

Na literatura, Valizadeh *et al.* (2010), descreve a síntese da cumarina (**5d**) partindo de salicilaldeído e cianoester de etila, utilizando água como solvente e o sal NH₄Cl como catalisador. Contudo a reação se procede sob radiação de micro-ondas, fazendo com que o tempo reacional diminua, contudo, o rendimento isolado do produto final (**5d**) (87%) foi menor do que o catalisador Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺, empregado neste trabalho.

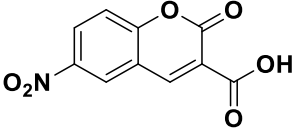
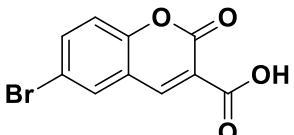
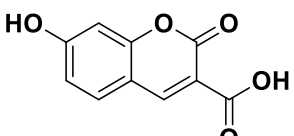
Tendo em vista a eficácia do catalisador Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺ na síntese de cumarina e visando a expansão dos testes catalíticos, foram realizadas reações com salicilaldeídos não substituídos e substituídos nas posições 3, 4 e 5 por grupos doadores e retiradores de elétrons, empregando como metileno ativo o ácido de Meldrum (Tabela 14). De

maneira geral, pode-se inferir que todos os produtos foram sintetizados em bons espaços de tempo, além de apresentarem bons a excelentes rendimentos, que variaram entre 79 e 98%.

Tabela 14 - A condensação de Knoevenagel de vários salicilaldeídos substituídos com ácido de Meldrum na presença $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$.



Entrada	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%)	Tempo (H)- Rendimento (%) Literatura
1	(5f)	3	96	2 – 96 SHAFQAT <i>et al.</i> (2017)
2	(5g)	4,2	79	- ^c

3		1	98	0,5 – 73 KHATAVI <i>et al.</i> (2019)
	(5h)			
4		3,3	80	12 – 87 CREAVEN <i>et al.</i> (2006)
	(5i)			
5		0,8	94	12 – 58 CREAVEN <i>et al.</i> (2006)
	(5j)			

Condições de reação: salicilaldeído (1 mmol), ácido de Meldrum (1,1 mmol), catalisador (10 mg), solvente EtOH (0,5 mL) temperatura à 75° C. ^a As reações foram monitoradas cromatografia de camada. ^c Não foram encontrados trabalhos que reportassem a síntese desses produtos.

Nesta série, o maior tempo reacional foi encontrado para o salicilaldeído substituído com o grupo NO₂ na posição 3 (Tabela 14, entrada 2 (**5g**)), por ser um grupo retirador de elétrons, o NO₂ promove a ativa a carbonila e favorece a formação do aduto de Knoevenagel. Contudo, a formação do produto final (**5g**), depende também da reação sequencial que envolve a ciclização deste aduto. Como o grupo NO₂ está disposto opostamente a hidroxila do salicilaldeído, acaba provocando uma diminuição da densidade eletrônica na região oposta do anel aromático (substituinte OH do salicilaldeído). Esta diminuição da densidade eletrônica na região da hidroxila, faz com que seus pares de elétrons não-ligantes fiquem menos disponíveis, e, conseqüentemente, menos reativos, para a promover o ataque nucleofílico intramolecular. Outro fator que também pode estar relacionado a este resultado, é o impedimento estérico provocado pela proximidade do grupo NO₂ (posição 3) em relação a função aldeído, que acaba impedindo o acesso do catalisador ao substrato. Este resultado pode ser corroborado analisando os valores apresentados com o salicilaldeído substituído com o

grupo NO₂ na posição 5 (Tabela 14, entrada 3 (**5h**)), cujo rendimento foi maior (96%) e o tempo reacional menor (1 hora).

Na literatura, encontram-se alguns trabalhos que apresentam melhores tempos de reação, porém com menores rendimentos. Além de dependerem de catalisadores de difícil recuperação ou sistemas mais complexos, como emissão de micro-ondas e ultrassom. Entre eles, destaca-se o trabalho de Khatavi *et al.* (2019). O grupo de pesquisa de Khatavi e colaboradores (2019) verificou a compatibilidade da reação de síntese de cumarinas empregando o catalisador orgânico RHA–SiO₂(NPs)–BO₃H₃ (derivado do agro-resíduo de casca de arroz) em três métodos diferentes: agitação convencional com aquecimento, ultrassonicação e irradiação de micro-ondas. O sistema com ultrassom se mostrou mais eficiente, e foi aplicado na síntese das cumarinas (**5f**) e (**5h**), com rendimentos de 85 e 73 % e tempos reacionais de 46 e 29 min., respectivamente.

Para o salicilaldeído com o substituinte bromo na posição 5, o produto obtido (Tabela 13, entrada 4 (**5g**)) apresentou tempo de reação maior que o salicilaldeído sem substituição. Isto indica, que neste caso, o halogênio atua como grupo retirador de elétrons, ou seja, acaba por diminuir a densidade eletrônica da região oposta do anel aromático ao qual está integrado. Isto faz com que os pares de elétrons não-ligantes da hidroxila fiquem menos suscetíveis para a promoção do ataque nucleofílico intramolecular.

O produto obtido a partir do salicilaldeído com grupo doador de elétrons (OH) na posição 4 obtido (Tabela 14, entrada 5 (**5i**)), apresentou o melhor tempo reacional e rendimento. A presença desse grupo doador fez com que aumentasse a densidade eletrônica na região da hidroxila, ativando-a, e favorecendo a etapa de ciclização para a formação da cumarina esperada.

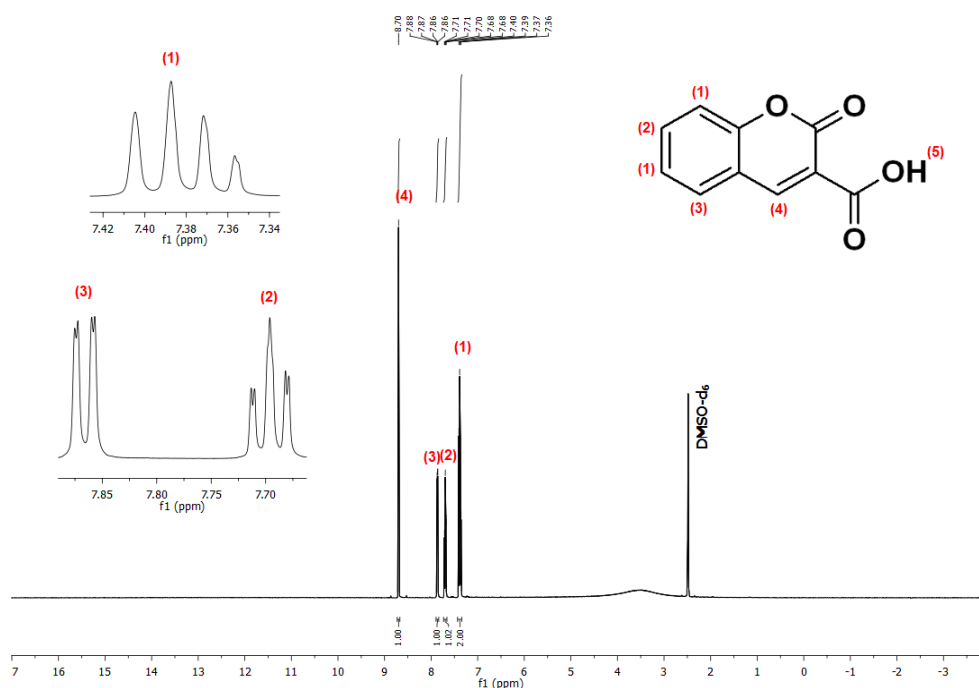
Ainda sobre os artigos relacionados às cumarinas, especificamente, que sintetizaram os mesmos produtos da Tabela 14, pode-se destacar o estudo desenvolvido por Creaven e colaboradores (2006). Em sua pesquisa, Creaven descreve uma rota sintética com mais etapas e emprega diferentes catalisadores para este sistema. As cumarinas (**5i**) e (**5j**) foram sintetizadas em duas etapas: inicialmente, o aldeído reagiu com dietil malonato, utilizando como catalisador a piperidina, em etanol, sob temperatura de refluxo. Transcorridos 6 horas de reação, o intermediário foi isolado e posteriormente submetido a outro sistema, com uma solução de ácido clorídrico à 37%, sob refluxo, por mais 6 horas. Em contrapartida, o sistema

descrito pelo catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$, empregado no referente trabalho, para a síntese das mesmas cumarinas (**5i**) e (**5j**), descrevem uma reação *one-pot*, mais rápida e de fácil isolamento do produto final.

Todas as cumarinas sintetizadas, seja com o metileno ativo cianoester de metila ou o ácido de Meldrum, foram caracterizadas a partir da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Devido à semelhança apresentada nos espectros, nesta seção, serão discutidos apenas os RMNs de ^1H e ^{13}C do composto Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5f**), referente a cumarina a partir do salicilaldeído não substituído com ácido de Meldrum. Todos os espectros das cumarinas sintetizadas estão expostos na sessão de Espectros.

Na Figura 35 está apresentado o espectro de RMN de ^1H do composto Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (Tabela 14, entrada 1, **5f**), no qual é possível identificar todos os deslocamentos referentes aos seis hidrogênios presentes nesta molécula.

Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do composto Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5f**).

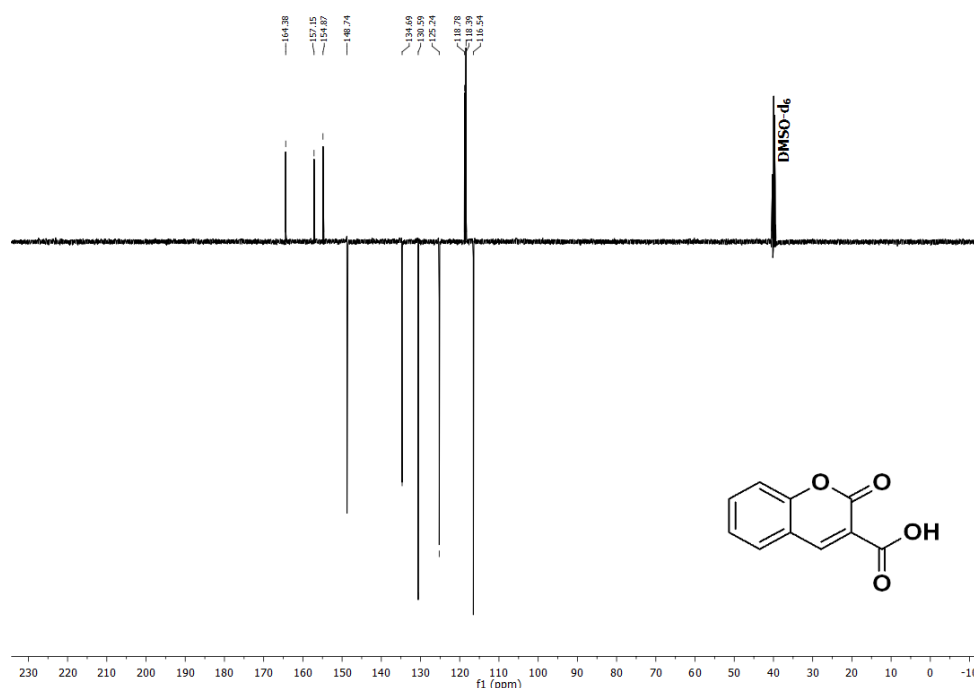


Fonte: Autoria Própria.

Em análise ao espectro de RMN de ^1H do composto Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5f**), exibem-se quatro regiões as serem destacadas. Os sinais de **H1** (δ 7,38 ppm - m, 2H), são dos hidrogênios mais protegidos, referente a sinais sobrepostos desses hidrogênios. Os sinais de **H2** (δ 7,70 ppm - dt, 1H) e **H3** (δ 7,87 ppm - dd, 1H), são alusivos aos hidrogênios que também integram o anel aromático e apresentam duplicidade de sinal nativos da interferência do campo magnético. O sinal de **H4** (δ 8,70 ppm - s, 1H) apresenta-se como um singlete, confirmando a presença do respectivo hidrogênio isolado.

Na Figura 36, está exposto o espectro de RMN de ^{13}C do composto Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5f**). Vale ressaltar que todos os sinais dos espectros de RMN de ^{13}C e de ^1H , referente a este composto, apresentam valores aproximados aos detectados por Bardajee *et al.* (2010), corroborando a consolidação da estrutura cumarínica correspondente.

Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6) do composto do composto Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5f**).



Fonte: Autoria Própria.

Os sinais positivos são concernentes a cinco átomos de carbono não hidrogenados, com deslocamentos em 118,39 ppm, 118,78 ppm, 154,87 ppm, 157,15 ppm e 164,38 ppm. A ausência de carbono metilênico infere que ocorreu conversão total dos reagentes iniciais (salicilaldeído e ácido de Meldrum) e intermediários (aduto de Knoevenagel) no produto final.

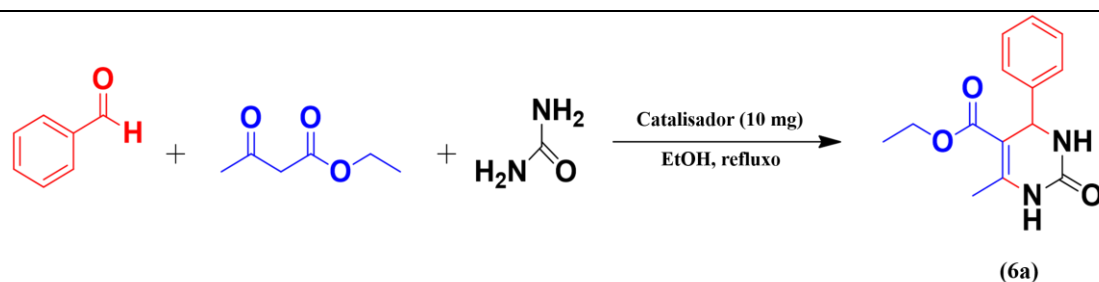
Já os sinais negativos são referentes a cinco átomos de carbono metílicos, com deslocamentos em 116,54 ppm, 125,24 ppm, 130,59 ppm, 134,69 ppm e 148,74 ppm). Todos eles se encontram na faixa entre 110-170, região atribuída a carbonos integrantes de aromáticos e/ou insaturados (SILVERSTEIN *et. al*, 2000).

4.3.2 AVALIAÇÃO CATALÍTICA DE $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$ ($\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Tb^{3+} e Eu^{3+}) E $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPMTS-Y}$ ($\text{Y} = \text{DABCO}$ e HMTA) NA REAÇÃO DE BIGINELLI

A reação de Biginelli é bastante estudada e relatada na literatura, visto que compostos heterocíclicos nitrogenados apresentarem diversas propriedades farmacológicas importantes e despertam bastante interesse, tanto em química orgânica quanto em química medicinal (KAPPE, 2000).

Neste trabalho, foram realizados testes exploratórios com todos os catalisadores (ácidos e básicos) e com a matriz $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$, com objetivo de selecionar o mais eficiente para obtenção de tempos e rendimentos satisfatórios na reação de Biginelli.

Inicialmente, realizaram-se testes para otimização das condições para a reação de Biginelli utilizando-se os reagentes da chamada reação modelo: benzaldeído (1,0 mmol), acetoacetato de etila (1,5 mmol) e ureia (1,0 mmol), 0,5 mL de solvente, sob refluxo. O solvente empregado foi etanol, posto que este foi o solvente empregado no protocolo original desta reação (ZHU *et al.*, 2013). Os resultados obtidos baseados no consumo de benzaldeído estão listados da Tabela 15.

Tabela 15 - Tempos da reação Biginelli empregando os catalisadores com sítios ácidos e básicos e na ausência de catalisador.

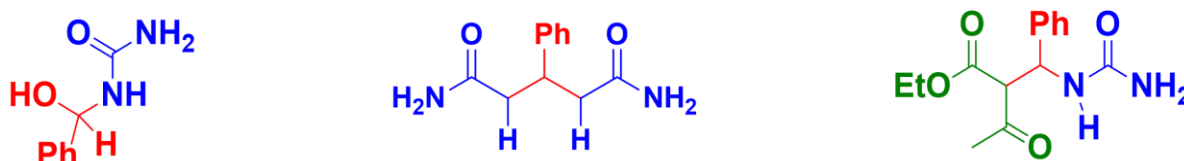
Entrada	Catalisador	Tempo de reação*
1	---	NR
2	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA	>72 h
3	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-Mn ²⁺	>48 h
4	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA- Cu ²⁺	>48 h
5	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA- Co ²⁺	>48 h
6	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA- Cr ³⁺	>48 h
7	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA- Eu ³⁺	48 h
8	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -1N-EDTA-Tb ³⁺	48 h
9	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-DABCO	>72 h
10	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -CPTMS-HMTA	>72 h

*Tempo de reação baseado no consumo do benzaldeído. **Reação controle (sem catalisador).

De maneira geral, os tempos das reações foram superiores a 72 h, com exceção dos catalisadores com os lantanídeos (Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺ e Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Eu³⁺), cujas reações findaram-se em 48h. Todas as reações empregando catalisadores levaram a formação do produto esperado catalisador (3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona, **6a**), já na reação sem catalisador, não foi observado a formação de nenhum produto, isto revela que o uso de

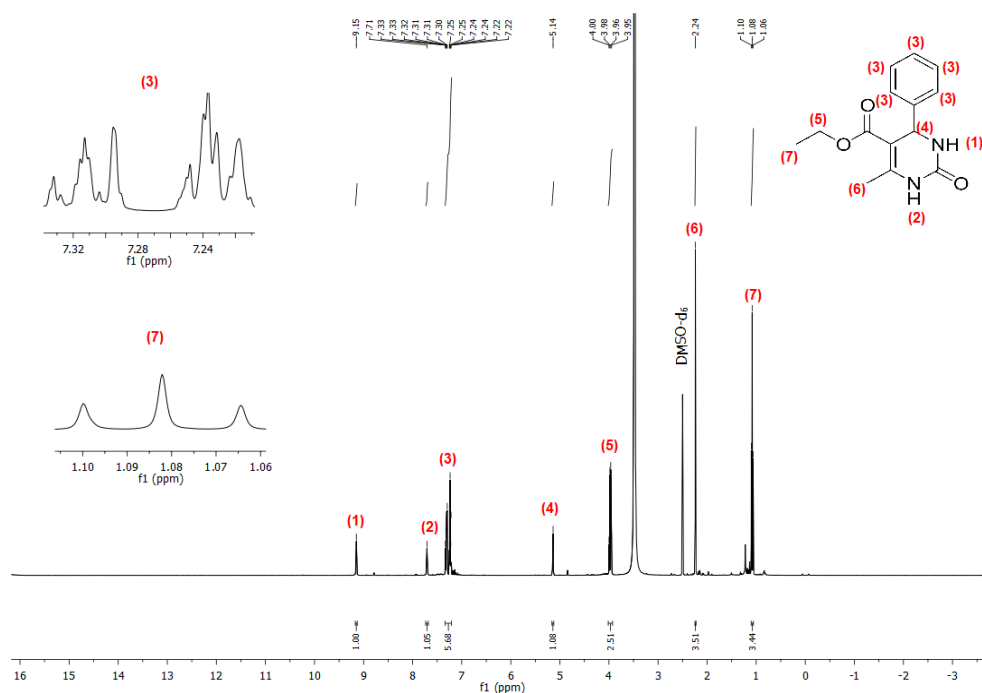
catalisador para esta síntese é imprescindível. Contudo, apenas na reação com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ foi possível observar uma única macha com Rf referente ao produto (3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona, **6a**). Nas reações com os outros catalisadores, além do produto (3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona, **6a**), era possível observar outras manchas com Rfs maiores, concernentes à reagentes e produtos intermediários (Figura 37).

Figura 37 – Intermediários formados na síntese de DHPMs via mecanismo imínio.



Fonte: Autoria Própia. Adaptado de KAPPE, 1997.

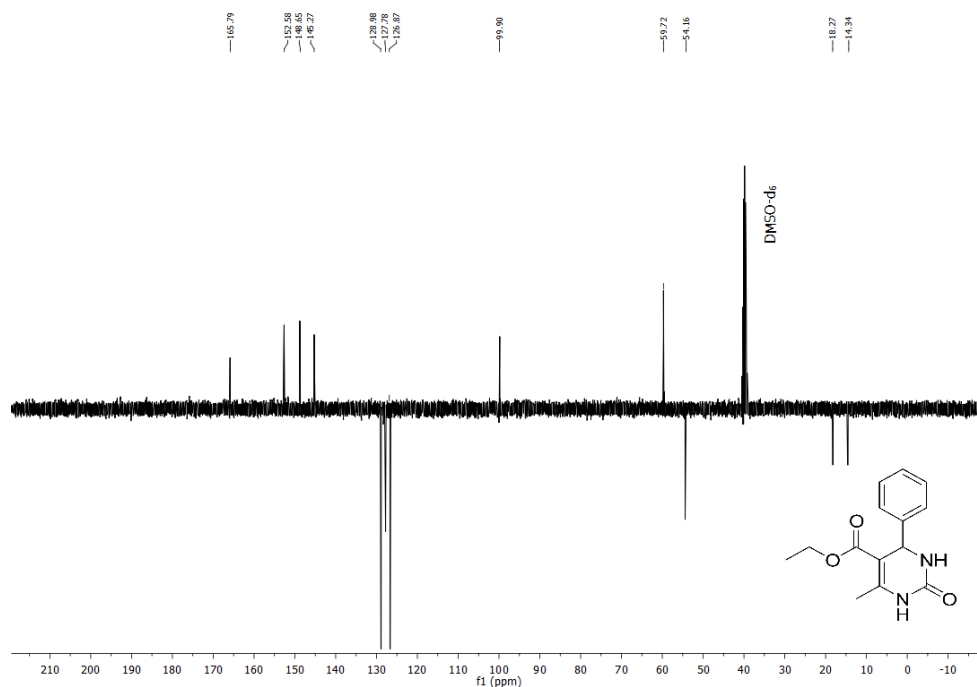
Desta forma, o único produto formado na reação com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ foi isolado e caracterizado por RMN de ^{13}C e ^1H , sendo possível corroborar a formação da estrutura esperada 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**6a**). Na Figura 38 está apresentado o espectro de RMN de ^1H do composto 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**6a**), neste espectro pode-se identificar todos os deslocamentos referentes aos dezesseis hidrogênios presentes na estrutura do composto.

Figura 38 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**6a**).

Fonte: Autoria Própria.

Os sinais mais descolados são referentes aos átomos de hidrogênio ligados aos átomos de nitrogênio (**H1** e **H2**), em aproximadamente 9,15 e 7,71 ppm. Em seguida tem a região predominante de hidrogênios aromáticos (**H3**), que apresentam duas duplicidades de sinal alusivos à interferência do campo magnético, proveniente da aromaticidade do anel. O sinal em 5,14 ppm é um singlete referente a **H4**. Em 3,97 ppm têm-se um quinteto com $J = 7.1$ Hz concernente aos dois hidrogênios **H5**, que enxergam os três hidrogênios de **H7**. O sinal em 2,24 ppm é um singlete referente a 3 hidrogênio em **H6**. Por fim, em 1,08 ppm têm-se um tripleto que se pertencente aos hidrogênios **H7**.

Na Figura 39 está exposto o espectro de RMN de ^{13}C dessa estrutura (**6a**). Os seis sinais acima da linha de base (positivos) são referentes aos cinco carbonos não hydrogenados e a um carbono metilênico (CH). Já os oito sinais abaixo da linha de base (negativos) referem-se a dois carbonos metílicos (CH_3) e a seis carbonos metínicos (CH).

Figura 39 - RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**6a**).

Fonte: Autoria Própria.

Todos os sinais obtidos nos espectros de RMN de ^{13}C e de ^1H , referente ao 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (**a**), apresentam valores aproximados aos detectados por Alvim e colabores (2013), que confirmando a consolidação da estrutura.

Buscando otimizar a eficiência da reação e diminuir o tempo reacional, foram realizados teste exploratórios (Tabela 16), variando solventes, estequiometria e temperatura empregando o catalisador mais seletivo e que apresentou melhor desempenho ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$).

Tabela 16 – Testes para a otimização da reação de Biginelli empregando o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$.

c1ccccc1C=O + CCOC(=O)CC(=O)C + NC(=O)N
 $\xrightarrow{\text{Catalisador}}$
CCOC(=O)C1=CC(=CC=C1)C(=NC(=O)N)C=C1 (6a)

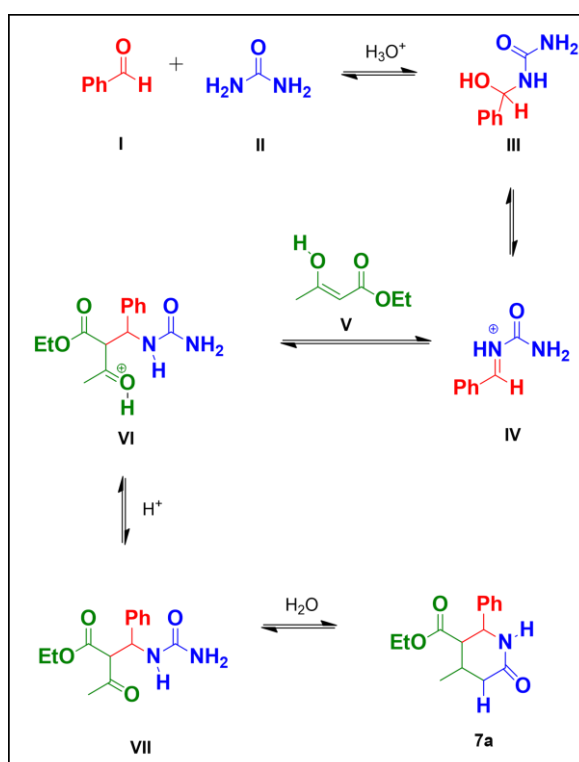
Entrada	Estequiometria ^a	Massa do catalisador (mg)	Solvente	Tempo ^b
1	1,5:1,0:1,5	10	-	>72 h
2	1,5:1,0:1,5	10	EtOH	48 h
3	1,0:0,25:1,0	10	EtOH	> 72h
4	1,0:1,0:1,2	10	EtOH	48 h
5 ^c	1,5:1,0:1,5	10	EtOH	>72h
6	1,5:1,0:1,5	30	EtOH	>72h
7	1,5:1,0:1,5	20	EtOH	>72h
8	1,5:1,0:1,5	10	MeCN	>72 h
9	1,5:1,0:1,5	10	H ₂ O	>72 h
11	1,5:1,0:1,5	10	MeOH	>72 h
10	1,5:1,0:1,5	10	Isopropanol	>72 h
12	1,5:1,0:1,5	10	H ₂ O:EtOH (1:1)	>72 h
13	1,5:1,0:1,5	10	H ₂ O:EtOH (7:3)	48 h
14	1,5:1,0:1,5	10	H ₂ O:EtOH (9:1)	48 h

^a Relação estequiométrica (acetoacetato de etila: benzaldeído: ureia). ^b Tempo de reação baseado no consumo do benzaldeído. ^c Temperatura ambiente.

Analisando-se os dados na Tabela 16, tem-se que os tempos das reações foram superiores a 72 h, com exceção dos das entradas 2, 4, 13 e 14, cujas reações findaram-se em 48h.

Os estudos sobre os mecanismos da reação de Biginelli realizados por Kappe (1997) através da análise de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e por Souza *et al.* (2009) por meio da técnica de espectroscopia de massas, sugerem que esta reação é mais provável de ocorrer via imino (FOLKERS & JOHNSON, 1933), dentre os outros mecanismos propostos (via enamino e via aduto de Knoevenagel). O mecanismo via imino (Esquema 30), sugere que a primeira adição de ureia ao aldeído é uma etapa de extrema importância, sendo a etapa lenta da reação (KAPPE, 1997). A primeira interação ocorre entre benzaldeído (I) e uréia (II), formando o intermediário reativo íon imínio (IV). Este intermediário reage com o acetoacetato de etila (V) para a formação do produto (6a).

Esquema 30 - Representação da síntese de DHPMs via imínio.



Fonte: Autoria Própria. Adaptado de KAPPE, 1997.

Desta forma, a influência da variação estequiométrica dos reagentes foi analisada (Tabela 16, entrada 3 e 4), fixando o benzaldeído como reagente limitante da reação, segundo o mecanismo via imino, a adição da ureia ao aldeído é uma etapa de extrema importância, (KAPPE, 1997). Contudo, as variações estequiométricas realizadas não levaram a melhores tempos reacionais.

Também foi investigada também o efeito da concentração do catalisador (Tabela 16, entrada 6 e 7), observou-se que o aumento da carga de catalisador não favorece a reação, ou seja, a partir da concentração de 10 mg, ocorre um decréscimo no tempo reacional.

A influência do solvente foi verificada testando-se 3 (três) solventes polares próticos e apróticos e variando a mistura de solventes H₂O:EtOH em proporções diferentes. Nota-se que na presença de um solvente polar aprótico (Tabela 16, entrada 8) a reação não é favorecida. Por isso, decidiu-se investigar outros solventes polares próticos, contudo, a utilização da água (Tabela 16, entrada 9), do metanol (Tabela 16, entrada 10) e do álcool isopropílico (Tabela 16, entrada 11) também não levaram a melhores tempos de reação. Quanto a mistura de solventes (H₂O:EtOH), as proporções 7:3 (Tabela 16, entrada 11) e 9:1 (Tabela 16, entrada 13) obtiveram o mesmo tempo da reação apenas com EtOH (Tabela 16, entrada 14).

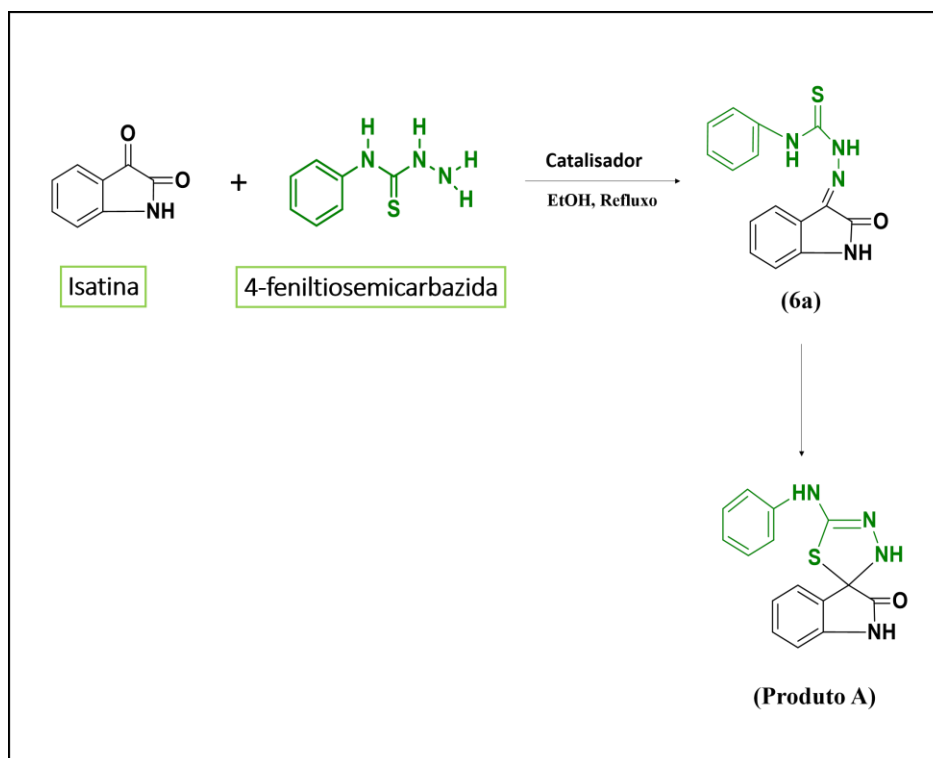
Desta forma, apesar do esforço sintético na tentativa de encontrar as condições ideais, principalmente no que tange o fator tempo, para a reação de Biginelli empregando os reagentes benzaldeído, acetoacetato de etila e ureia e o catalisador Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺, ainda não foram encontradas. Para melhor compressão desta, sugere-se estudos de quimiometria que possam otimizar as condições para esta reação empregando o catalisador Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺.

4.3.3 AVALIAÇÃO CATALÍTICA DE Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-M (M= Mn²⁺, Cr³⁺, Co²⁺, Cu²⁺, Tb³⁺ e Eu³⁺) E Fe₃O₄@SiO₂-CPMTS-Y (Y= DABCO e HMTA) NA OBTENÇÃO DE β-FENILTIOSSEMICARBAZONA

A proposta inicial de investigar esta reação foi conseguir obter como produto final compostos espiros (Esquema 31), derivados da adição nucleofílica da semicarbazida à isatina. Sistemas espirocíclicos contendo um átomo de carbono comum a dois anéis são bastante interessantes estruturalmente (SANNIGRAHI, 1999). A presença da estrutura espiro,

estericamente restrita em vários produtos, também aumenta o interesse nas investigações desses compostos (SRIVASTAVA *et al.* 1992).

Esquema 31 - Representação da rota sintética de 5'- (fenilamino) -3'H-espiro (indolina-3,2' - [1,3,4] - tiadiazol) -2-ona (Produto A).



Fonte: Autoria Própia. Adaptado de Seifi & Sheibani (2013).

Desta forma, escolheu-se investigar dois representantes dos catalisadores com sítio ácido ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$) e dois representantes dos catalisadores com sítio básico ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$), visando identificar qual se mostraria mais eficiente para esta reação (Tabela17). A metodologia empregada nos testes iniciais dessa reação foi baseada no estudo de Seifi & Sheibani (2013), na qual quantidades equivalentes de isatinas e semicarbazidas foram refluxadas, sob agitação, utilizando EtOH como solvente. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada, através da comparação com os referidos padrões. Os

testes iniciais demonstraram que a reação cessava ao chegar no produto (**7a**), ou seja, as condições empregadas não proporcionaram a adição nucleofílica intramolecular do enxofre ao C-3 do produto (**7a**), para que então ocorresse a formação do Produto A (Esquema 31). A elucidação da estrutura do composto (**7a**), foi posteriormente corroborada por análises de RMN de ^1H e ^{13}C .

Desta forma, decidiu-se prosseguir com os testes de atividade catalítica para esta reação, tendo como objetivo a obtenção de β -feniltiossemicarbazonas como produto final. Esta decisão foi motivada, em virtude dessa classe de compostos apresentar um amplo perfil farmacológico, cujas propriedades vêm sendo extensivamente investigada na química medicinal, visando a busca por novas moléculas bioativas (ZOUBI, 2013).

Tabela 17– Tempos de reação de síntese do β -feniltiossemicarbazonas com catalisadores com sítios ácidos e básicos e na ausência de catalisador.

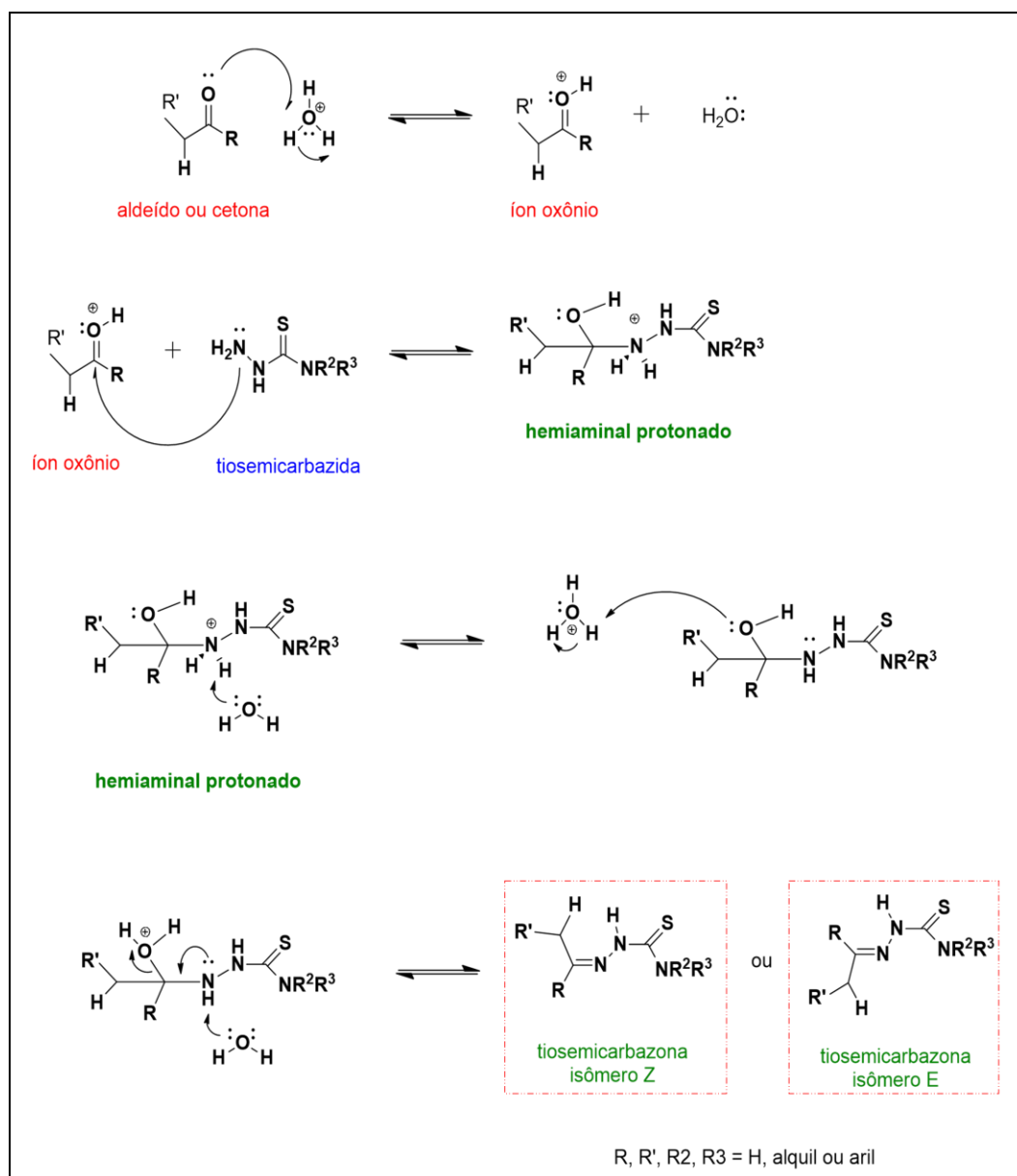
Reaction scheme: Isatin + Phenylthiosemicarbazide $\xrightarrow[\text{EtOH, Refluxo}]{\text{Catalisador}}$ **(7a)**

Entrada	Catalisador	Tempo de reação ^a (min.)
1	-	>900
2	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$	110
3	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$	150
4	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$	60
5	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$	240

Condições de reação: isatina (0,1 mmol), tiossemicarbazida (0,1 mmol), catalisador (10 mg), solvente EtOH (0,5 mL) temperatura à 80° C. ^a Tempo de reação baseado no consumo do isatina.

Excepcionalmente, o catalisador básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ apresentou o melhor resultado entre os catalisadores avaliados, com tempo reacional bem inferior aos catalisadores com sítio ácidos $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$, e ao catalisador básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$. Posto que a melhor condição foi encontrada com o catalisador com sítio básico, esperava-se que por apresentar mais sítios básicos disponíveis, o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$ fosse mais eficiente que $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$, porém na prática isto não foi observado. Este fator pode estar relacionado ao menor tamanho da molécula orgânica DABCO, quando comparado ao HMTA, permitindo um acesso mais eficiente do substrato ao sítio catalítico.

As β -feniltiossemicarbazonas são comumente sintetizadas por catálise ácida, sendo esta metodologia bastante empregada e relatada na literatura (TENÓRIO & GÓES, 2005). O mecanismo de reação que envolve a formação de tiossemicarbazona assemelha-se ao de formação de iminas (Esquema 32). O mecanismo se inicia com a protonação do oxigênio da carbonila (do aldeído ou cetona) para a formação do intermediário íon oxônio, em seguida, ocorre um ataque nucleofílico do nitrogênio da tiossemicarbazida para formar o intermediário hemiaminal protonado. Por fim, este intermediário perde uma molécula de água e o produto final (tiossemicarbazona) é formado.

Esquema 32- Representação da formação das β -feniltiossemicarbazonas, via catálise ácida.

Fonte: Autoria Própia. Adaptado de TENÓRIO & GÓES, 2005.

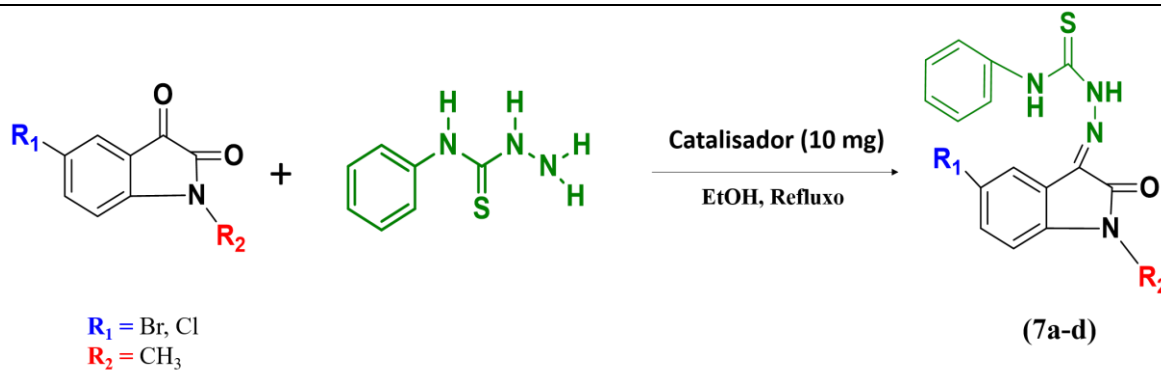
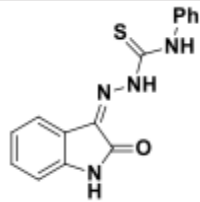
Contudo, apenas no trabalho de Dugave & Demange (2003) é citado que esta síntese também pode ocorrer via catálise básica, mas, não é mencionado nenhum exemplo ou proposta de mecanismo de reação por esta rota.

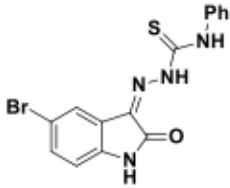
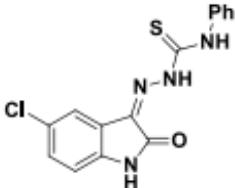
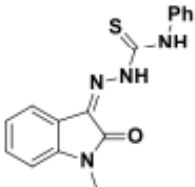
Vale a pena destacar que as tiossemicarbazonas são geralmente obtidas no estado sólido, e se apresentam como uma mistura de isômeros *E* e *Z*. Porém, quando este composto

se encontra dissolvido, ou seja, em solução, sofre uma isomerização da configuração *Z* para *E*, devido a maior estabilidade termodinâmica que esta configuração permite (TENÓRIO & GÓES, 2005).

Diante do exposto, o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ foi selecionado e empregado na investigação da síntese de β -feniltiossemicarbazona sob agitação magnética, em EtOH à temperatura de 80°C. Este sistema foi explorado com isatinas substituídas, a fim de analisar a influência dos grupos substituintes na reatividade (Tabela 18).

Tabela 18 – A síntese de β -feniltiossemicarbazonas a partir de isatinas substituídas e 4-feniltiossemiicarbazida, na presença do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$.

 $R_1 = \text{Br, Cl}$ $R_2 = \text{CH}_3$ (7a-d)				
Entrada	Produto	Tempo (min)	Rendimento (%) ^a	Tempo (min)- Rendimento (%) - Literatura
1	 (6a)	60	92	300-80 ZHANG (2015)

2		180	81	300-58 ZHANG (2015)
	(6b)			
3		80	94	-
	(6c)			
4		150	93	240-97 SOMOGYI (1993)
	(6d)			

Condições de reação: isatina (0,1 mmol), tiossemicarbazida (0,1 mmol), catalisador (10 mg), solvente EtOH (0,5 mL) temperatura à 75° C. ^a Rendimento isolado.

Os resultados apresentados na Tabela 18 mostram que os rendimentos das reações de formação das feniltiossemicarbazidas (**7a-d**) empregando o catalisador Fe₃O₄@SiO₂-CPTMS-DABCO foram obtidos em percentuais muito próximos ou superiores aos descritos na literatura, só que em um tempo reacional menor. Visto que comumente, na literatura, essas reações são apresentadas em refluxo, com duração entre 2-5 h. Pode-se observar que para tiossemicarbazona sem substituinte (Tabela 18, entrada 1, **7a**), o tempo reacional foi menor que os outros produtos obtidos e com rendimento de 92 %. As tiossemicarbazona clorada (**7c**) e N-metilada (**7d**) foram obtidas com rendimentos muito próximos, porém, o tempo reacional para o produto (**7d**) foi quase o dobro do composto (**7c**), indicando que a presença da metila alterou a reatividade do derivado de isatina.

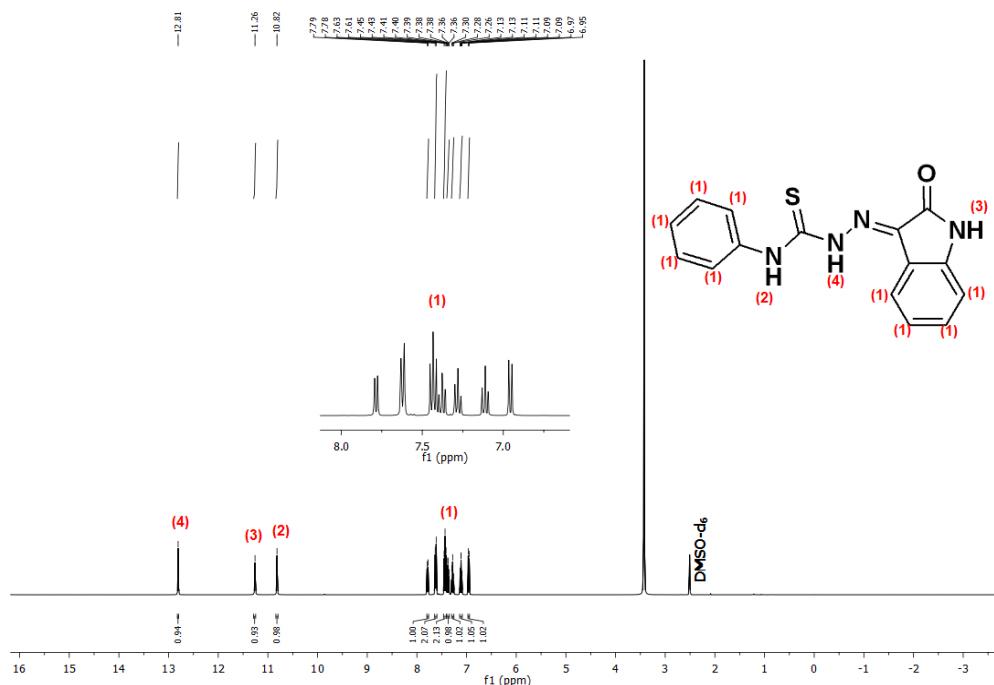
Para a obtenção da tiossemicarbazona bromada (**7b**), um rendimento menor foi observado, sugere-se que a presença do halogênio pode estar diminuindo a eletrofilicidade do carbono C-3, dificultando a condensação direta de isatina e tiossemicarbazida.

Na Tabela 18 temos a comparação dos resultados obtidos com os alguns trabalhos já reportados na literatura (SOMOGYI, 1993; ZHANG *et al.* 2015). Nos estudos desenvolvidos por Somogyi e colaboradores (1993), foram sintetizados tiossemicarbazonas, dentre elas o produto (**7d**). Para isto, foram empregadas condições equimolares de isatina e tiossemicarbazida, ácido acético como catalisador, sob aquecimento. Contudo apesar de apresentar o rendimento um pouco maior (cerca de 4% a mais), o tempo reacional foi de 4 horas, relativamente maior do que o relatado neste trabalho (2,5 horas). No trabalho desenvolvido por Zhang *et al.* (2015), também foram empregadas relações equimolares de isatina e tiossemicarbazonas, porém além do ácido acético (como catalisador), os autores empregaram o solvente EtOH para compor este sistema e obter os produtos (**7a**) e (**7b**).

Todas as β -feniltiossemicarbazonas sintetizadas foram caracterizadas através da técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Aqui, serão tratados apenas os espectros do composto (*E*)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida (Tabela 14, entrada 1, **7a**), concernente a isatina não substituída e a tiofenilsemicarbazida, visto que os outros espectros trazem bastante semelhantes a este. Os outros espectros das β -feniltiossemicarbazonas substituídas estão apresentados na Lista de espectros.

Na Figura 40 está apresentado o espectro de RMN de ^1H do (*E*)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida (Tabela 15, entrada 1, **7a**), no qual é possível identificar os deslocamentos e regiões referentes aos doze hidrogênios presentes nesta molécula.

Figura 40- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (*E*)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-*N*-fenil-hidrazinocarbotioamida (**7a**).



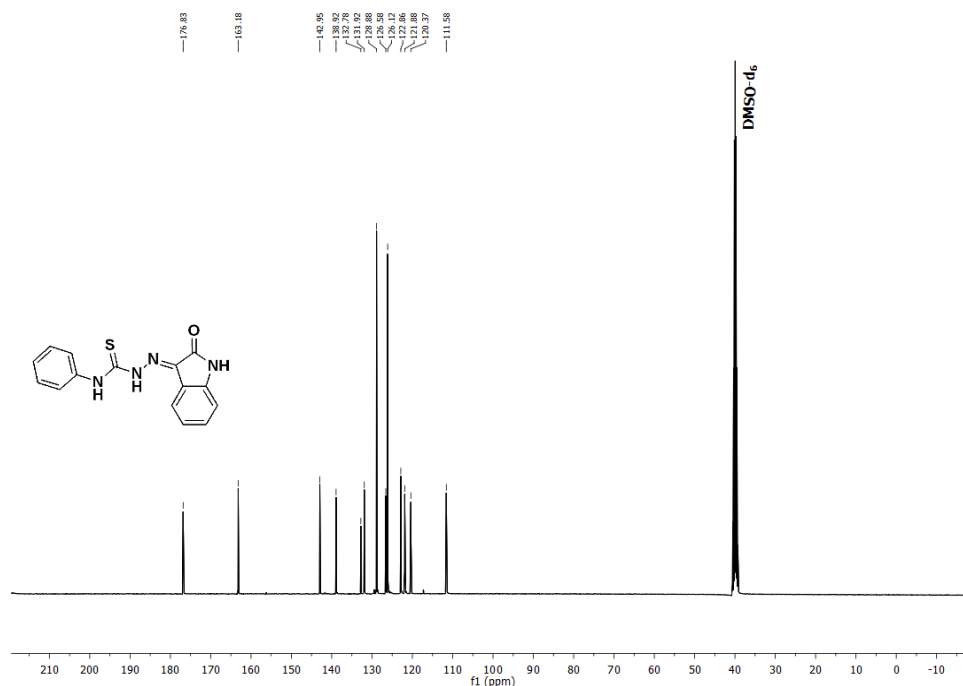
Fonte: Autoria Própria.

Os três átomos de hidrogênio mais desblindados, aparecem em forma de singlete e referem-se aqueles ligados ao nitrogênio, são eles: **H4**, **H3** e **H2**. Por estarem ligados a nitrogênios, seus núcleos ficam desprotegidos, resultando em um maior deslocamento químico.

Na estrutura, é possível identificar duas regiões de aromáticas, uma pertencente ao anel da isatina e outra ao grupo fenil, na porção semicarbazona. Os hidrogênios desses anéis aparecem na região entre 7,79-6,95 ppm, estão identificados na estrutura como **H1**.

Na Figura 41 está apresentado o espectro de RMN de ^{13}C do composto (*E*)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-*N*-fenil-hidrazinocarbotioamida (Tabela 15, entrada 1, **7a**), no qual é possível identificar todos os deslocamentos referentes aos quinze carbonos pertencentes a estrutura.

Figura 41 - RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) do (E)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida (**7a**).



Fonte: Autoria Própria.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto (E) -2- (2-oxoindolin-3-ilideno) -N-fenil-hidrazinocarbotioamida (**7a**), os sinais mais desblindados são referentes aos carbonos ligados ao nitrogênio. Já os sinais 128,88 e 126,12 ppm referem-se cada um a dois carbonos que são equivalentes quimicamente e estão localizados nos anéis aromáticos.

5. Conclusões e Perspectivas

5 CONCLUSÕES

A busca por catalisadores eficientes, robustos e recicláveis vem sendo um desafio constante na química sustentável. As nanopartículas magnéticas (NPMs) vem se destacando como excelentes catalisadores para uma variedade de reações devido às suas principais propriedades como grande relação superfície-volume, notável eficiência e sua capacidade de heterogeneizar vários sítios cataliticamente ativos, permitindo sua posterior recuperação.

Assim sendo, neste trabalho foram preparadas duas classes de materiais magnéticos com sítio cataliticamente ativos ácidos e básicos. Para tanto, inicialmente, foi produzida a fase do óxido de ferro magnetita (núcleo magnético), que apresentou boa resposta magnética e conseguiu se manter intacto após as etapas de revestimento com (estrutura *core@shell*) e funcionalização.

A primeira classe de catalisadores compreende a funcionalização da magnetita revestida com sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) com o alcoxissilano derivado de EDTA, através da ligação covalente evidenciadas pelo processo sol-gel. A essa matriz $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ 1N-EDTA foram complexados os sítios ácidos (íons dos metais: Mn^{2+} , Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Tb^{3+} e Eu^{3+}), levando a formação dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -1N-EDTA-M, no qual M correspondem aos metais utilizados.

A segunda classe de catalisadores é composta por sítio básicos cataliticamente ativos, os compostos orgânicos DABCO e HMTA, ligados covalentemente ao silano CPTMS formando os compostos DABCOSIL e HTMASIL, respectivamente. Esses grupos foram responsáveis por funcionalizar o suporte $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, dando origem aos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -CPTMS-Y (Y = DABCO, HMTA).

As classes de catalisadores acima citadas foram caracterizadas pelas técnicas de difração de raios X de pó (XRD), espectroscopia eletrônica de absorção no infravermelho, espectroscopia Raman, termogravimetria (TG), análise elementar de CHN, espectroscopia eletrônica na região do UV-vis por reflectância difusa, microscopia eletrônica de varredura (SEM) e microscopia eletrônica de transmissão (TEM).

Os sistemas catalíticos magnéticos desenvolvidos foram investigados nas reações orgânicas de condensação de Knoevenagel e sua reação sequenciada na síntese de

iminocromenos e cumarinas, Biginelli e síntese de isatina- β -tiossemicarbazonas, demonstrando boa performance, no que tange à eficiência catalítica dos materiais.

Para as reações de condensação Knoevenagel, o catalisador básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ se mostrou mais eficiente, favorecendo a desprotonação do metileno ativo facilitando o ataque a carbonila para a formação do enolato. O material apresentou desempenho notável e excelente atividade catalítica mesmo em baixas concentrações e condições amenas, com rendimentos isolados que variaram de 84-99%, a depender da substituição do benzaldeído. Além disso, o catalisador pode ser facilmente recuperado, sob campo magnético externo, e reutilizado, por pelo menos seis execuções, sem perda significativa de atividade.

Nas reações de síntese de iminocromenos, com salicilaldeído e malononitrila observa-se que a presença do metal é primordial para a obtenção do aduto de Knoevenagel e sua respectiva ciclização, de modo que apenas os catalisadores com sítio ácidos ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$, sendo $\text{M} = \text{Mn}^{2+}, \text{Cr}^{3+}, \text{Co}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Tb}^{3+}$ e Eu^{3+}), levaram a formação do produto, com menor tempo de reação e maior rendimento. Dentre os materiais empregados, o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA- Tb}^{3+}$ proporcionou um ambiente mais favorável para a reação em cascata, que consiste na condensação de Knoevenagel seguida da ciclização e de duas sucessivas adições de Michael, levando a formação do composto (4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno-malononitrila. Com esse sistema, foi possível sintetizar quatro compostos inéditos, derivados do salicilaldeído substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons. Essas novas moléculas são bastante atrativas e interessantes, por apresentarem em sua estrutura potenciais centros farmacofóricos. O melhor desempenho do catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA- Tb}^{3+}$ pode estar relacionado a elevada oxafilicidade e expressivo grau de coordenação do íon lantanídeo adsorvido neste material.

Nas reações de síntese de isatina- β -tiossemicarbazonas, o catalisador básico $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-DABCO}$ demonstrou melhor eficiência para a síntese desses compostos com foi o que apresentou melhores resultados na catálise da respectiva reação (rendimento isolado: 65-95%; tempos reacionais: 60-180 min), diferindo dos relatos encontrados na literatura, que, normalmente, descrevem essa reação em catálise ácida.

Para a reação de Biginelli, foram testados os catalisadores com sítios ácidos ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-M}$, sendo $\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Cr^{3+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Tb^{3+} e Eu^{3+}) e básicos ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-Y}$, sendo $\text{Y} = \text{DABCO}$ e HMTA). Diante os catalisadores testados, mais uma vez o material com o íon lantanídeo Tb^{3+} adsorvido foi o que apresentou melhores resultados, levando a formação seletiva do produto (3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona) com rendimento de 91%, porém, o tempo de reação não foi tão satisfatório (48 h). Buscando estabelecer melhores tempos de reação, foram realizados alguns testes, variando solvente, *loading* do catalisador e estequiometria, contudo, não foi possível a otimização do tempo reacional, sendo necessário continuar esta investigativa em busca de condições ideais.

Diante dos resultados obtidos, as nanopartículas magnéticas sintetizados nesta pesquisa se mostraram robustas frente ao emprego de solventes, variações de temperatura e reusos. Se apresentando como candidatos atraentes a serem explorados cataliticamente em outros sistemas de reações orgânicas.

5.1 Perspectivas

Como etapas para trabalhos futuros, incluem-se:

- Estudar a reação de Knoevenagel com diversos metais a fim de traçar a eficiência da reação em função da acidez dos metais nessas superfícies, por exemplo, empregando ácidos duros (segundo a teoria de Person) como, Al^{3+} , In^{3+} , Ce^{3+} ; ácidos intermediários Zn^{2+} e Sn^{2+} e ácidos moles Ag^+ ;
- Investigar as melhores condições (controle do solvente, temperatura e proporções dos reagentes e catalisadores) nas reações de Biginelli;
- Investigar melhores condições para a síntese *one-pot* dos espiros compostos a partir da reação entre isatinas substituídas e 4-feniltiossemiicarbazida, passando pelo intermediário β -feniltiossemicarbazonas;
- Concluir os estudos da síntese dos diferentes iminocromenos através da análise por CG ou HPLC dos produtos nas diversas proporções de malononitrila;
- Avaliar a atividade biológica dos compostos **4a-4e**.

Referência

REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAHMAN, L.H.; ABU-DIEF; EL-KHATIB, R. M.; ABDEL-FATAH, S.M. **Sonochemical synthesis, DNA binding, antimicrobial evaluation and in vitro anticancer activity of three new nano-sized Cu(II), Co(II) and Ni(II) chelates based on tri-dentate NOO imine ligands as precursors for metal oxides.** *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, 162, 298-308, 2016.
- ABID-JARRAYA, N.; TURKI-GUERMAZI, H.; KHEMAKHEM, K.; ABID, S.; SAFFON, N.; FERY-FORGUES, S. **Investigations in the methoxy-iminocoumarin series: Highly efficient photoluminescent dyes and easy preparation of green-emitting crystalline microfibers.** *Dyes and Pigments*, 101, 164–171, 2014.
- AGRIGENTO, P.; BEIBER, M. J.; KNIJNENBURG, J. T. N.; BAIKER, A.; GRUTTADAURIA, M. **Magnetic material grafted cross-linked imidazolium based polyionic liquids: an efficient acid catalyst for the synthesis of promising liquid fuel 5-ethoxymethylfurfural from carbohydrates.** *J. Mater. Chem.*, 22, 20728, 2012.
- AHADI, S.; KAMRANIFARD, T.; ARMAGHAN, M.; KHAVASI, H. R.; BAZGIR, A. **Domino Knoevenagel condensation–Michael addition–cyclization for the diastereoselective synthesis of dihydrofuropyrido[2,3-d]pyrimidines via pyridinium ylides in water** *RSC Adv.*, 4, 7296-7300, 2014.
- ALI, A. Q.; TEOH, S. G.; SALHIN, A.; ELTAYEB, N. E.; KHADEER AHAMED, M. B.; MAJID, A. M. S. A. **Synthesis of isatin thiosemicarbazones derivatives: In vitro anti-cancer, DNA binding and cleavage activities.** *Spectrochim. Acta, Parte A*, 1386-1425, 2014.
- ALIREZVANI, Z.; DEKAMIN, M.G.; VALIEY, E. **Cu(ii) and magnetite nanoparticles decorated melamine-functionalized chitosan: A synergistic multifunctional catalyst for sustainable cascade oxidation of benzyl alcohols/Knoevenagel condensation.** *Sci. Rep.* 9, 17758, 2019.
- ALVIM, H. G. O.; DE LIMA, T. B.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; GOZZO, F. C.; DE MACEDO, J. L.; ABDELNUR, P. V.; SILVA, W. A.; NETO, B. A. D. **Ionic Liquid Effect over the Biginelli Reaction under Homogeneous and Heterogeneous Catalysis.** *ACS Catal.*, 3 (7), 1420–1430, 2013.
- AMOOZADEH, A.; AHMADZADEH, M.; KOLVARI, E. **Easy Access to Coumarin Derivatives Using Alumina Sulfuric Acid as an Efficient and Reusable Catalyst under Solvent-Free Conditions.** *J. Chem.*, 2013, 1-6, 2013.
- ANDRADE, A. L.; SOUZA, D. M.; PEREIRA, M. C.; FABRIS, J. D.; DOMINGUES, R. Z. **Synthesis and characterization of magnetic nanoparticles coated with silica through a sol-gel approach.** *Cerâmica*, 55(336), 420-424, 2009.

APHESTEGUY, J. C.; KURLYANDSKAYA, G. V.; DE CELIS, J. P.; SAFRONOV, A. P.; SCHEGOLEVA, N. N. **Magnetite nanoparticles prepared by co-precipitation method in different conditions.** *Mater. Chem. Phys.* 161, 243–249, 2015.

ARENAS, L. T.; AGUIRRE, T. A. S.; LANGARO, A.; GUSHIKEM, Y.; BENVENUTTI, E. V.; COSTA, T. M. H. **3-n-propyl-1-azonia-4-azabicyclo[2.2.2]octanechloride/silica hybrid polymer. A morphologic study in relation to the organic content.** *Polymer*, 44(19), 5521–5525, 2003.

ARENAS, L. T.; LIMA, E. C.; DOS SANTOS, A. A.; VAGHETTI, J. C. P.; COSTA, T. M. H.; BENVENUTTI, E. V. **Use of statistical design of experiments to evaluate the sorption capacity of 1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane/silica chloride for Cr(VI) adsorption.** *Coloides Surf., A*, 297(1-3), 240–248, 2007.

ARURAUULT, L., BES, R., BONINO, J.-P. **Metallic impregnation of conversion coatings.** *Metal Finishing*, 101(5), 36–37, 2003.

BAEZA, A.; GUILLENA, G.; RAMÓN, D. J. **Magnetite and Metal-Impregnated Magnetite Catalysts in Organic Synthesis: A Very Old Concept with New Promising Perspectives.** *Chem. Cat. Chem*, 8(1), 49–67, 2015.

BAKTHADOSS, M.; SIVAKUMAR, G. **Highly stereo and chemoselective synthesis of tetra and pentacyclic frameworks using Solid-State Melt Reaction (SSMR).** *Tetrahedron Lett.*, 55, 1765-1770, 2014.

BALALAIE, S.; AZIZIAN, J.; SHAMELI, A.; BIJANZADEH, H. R. **CuI-ionic liquids as efficient reaction media for the synthesis of pyran skeleton via domino Knoevenagel–hetero–Diels–Alder reaction with unactivated alkynes.** *Synth. Commun.*, 43 (13), 1787-1795, 2013.

BALALAIE, S.; AZIZIAN, J.; SHAMELI, A.; BIJANZADEH, H. R. **Trifluoroethanol as an efficient reaction media for the synthesis of pyran skeleton through domino Knoevenagel–hetero–Diels–Alder reaction with non-activated alkynes.** *J. Iran. Chem. Soc.*, 12 (4), 631-637, 2015.

BALACHANDRAN, C.; HARIBABU, J.; JEYALAKSHMI, K.; BHUVANESH, N. S. P.; KARVEMBU, R.; EMI, N.; AWALE, S. **Nickel(II) bis(isatin thiosemicarbazone) complexes induced apoptosis through mitochondrial signaling pathway and G0/G1 cell cycle arrest in IM-9 cells.** *J. Inorg. Biochem.*, 182, 208–221, 2018.

BARDAJEE, G.; JAFARPOUR, F.; AFSARI, H. **ZrOCl₂·8H₂O: An efficient catalyst for rapid one-pot synthesis of 3-carboxycoumarins under ultrasound irradiation in water.** *Open Chem.*, 8, 2, 370-374, 2010.

BAUER, D.J. **Clinical experience with the antiviral drug marboran® (1-methylisatin 3-thiosemicarbazone)** *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 130,1, 110-117, 1965.

BAUER, D.J.; VINCENT, L.ST. ; KEMPE, C.H.; DOWNIE, A.W. **Prophylactic treatment of smallpox contacts with n-methylisatin β -thiosemicarbazone (compound 33t57, marboran).** *Lancet.*, 494-496, 1963.

BAUER, D.J.; VINCENT, L.ST.; KEMPE, C.H.; YOUNG, P.A.; DOWNIE, A. W. **Prophylaxis of smallpox with methisazone.** *Am. J. Epidemiol.*, 90, 130-145, 1969.

BAUZÁ, A.; QUIÑONERO, D.; FRONTERA, A.; DEYÀ, P.M. **Substituent effects in halogen bonding complexes between aromatic donors and acceptors: a comprehensive ab initio study.** *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 13,45, 20371-20379, 2011.

BEMQUERER, M. P.; BLOCH, C.; BRITO, H. F.; TEOTONIO, E. E. S.; MIRANDA, M. T. M. **Steady-state luminescence investigation of the binding of Eu (III) and Tb (III) ions with synthetic peptides derived from plant thionins.** *J. Inorg. Biochem.*, 91, 363 2002.

BIGI, F.; CHESINI, L.; MAGGI, R.; SARTORI, G. **Reaction of Aliphatic Amines with Acetoacetanilide in the Presence of Zeolite Catalyst. Solvent-Free Synthesis of Symmetric N,N'-Dialkylureas.** *J. Org. Chem.*, 64, 3, 1004-1006, 1999.

BIGINELLI, P.; GAZZ, P. **Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2 (1H) -Ones.** *Chim Ital*, 23, 360-416, 1893.

BHANJA, P., KAYAL, U., & BHAUMIK, A. **Ordered mesoporous γ -Al₂O₃ as highly efficient and recyclable catalyst for the Knoevenagel reaction at room temperature.** *Molecular Catalysis*, 451, 220–227, 2018.

BHUYAN, D.; SARMAH, M. M.; DOMMARAJU, Y.; PRAJAPATI, D. **Microwave-promoted efficient synthesis of spiroindenotetrahydropyridine derivatives via a catalyst- and solvent-free pseudo one-pot five-component tandem Knoevenagel/aza-Diels–Alder reaction.** *Tetrahedron Lett.*, 55, 5133-5136, 2014.

BRILLON, D.; SAUVÉ, G. **Silica gel-catalyzed Knoevenagel condensation of peptidyl cyanomethyl ketones with aromatic aldehydes and ketones. A novel Michael acceptor functionality for C-modified peptides: the benzylidene and alkylidene cyanomethyl ketone function.** *J. Org. Chem.*, 57, 6, 1838–1842, 1992.

BOSE, D. S.; FATIMA, L.; MEREYALA, H. B. **Green Chemistry Approaches to the Synthesis of 5-Alkoxy carbonyl-4-aryl-3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones by a Three-Component Coupling of One-Pot Condensation Reaction: Comparison of Ethanol, Water, and Solvent-free Conditions.** *J. Org. Chem.*, 68, 587–590, 2003.

CALVINO-CASILDA, V.; MARTÍN-ARANDA, R. M.; LÓPEZ-PEINADO, A. J.; SOBCZAK, I.; ZIOLEK, M. **Catalytic properties of alkali metal-modified oxide supports for the Knoevenagel condensation: Kinetic aspects.** *Catal. Today*, 142, 278-282, 2009.

CAN, K.; OZMEN, M.; ERSOZ, M. **Immobilization of albumin on aminosilane modified superparamagnetic magnetite nanoparticles and its characterization.** *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 71, n. 1, p. 154-159, 2009.

CARDONA, F.; PARMEGGIANI, C. **Preface.** In *Transition Metal Catalysis in Aerobic Alcohol Oxidation*. Eds.; RSC Publishing, ix-xviii, 2014.

CHAKRABARTY, M.; MUKHERJI, A.; ARIMA, S.; HARIGAYA, Y.; PILET, G. **Expedition reaction of ninhydrin with active methylene compounds on montmorillonite K10 clay.** *Monatsh. Chem.*, 140, 189-197, 2009.

CHAUDHURI, H.; GUPTA, R.; DASH, S. **Efficient Synthesis of Branched Polyamine Based Thermally Stable Heterogeneous Catalyst for Knoevenagel Condensation at Room Temperature.** *Catalysis Letters*, 1-11, 2018.

CHEN X.; ARRUEBO M.; YEUNG K.L. **Flow-synthesis of mesoporous silicas and their use in the preparation of magnetic catalysts for Knoevenagel condensation reactions.** *Catal Today*, 204, 140-147, 2013.

CHEN, S.W.; ZHANG, Z.C.; MA, M.; ZHONG, C.M.; LEE, S. G. **Supported ruthenium-carbene catalyst on ionic magnetic nanoparticles for olefin metathesis.** *Org. Lett.*, 16(19), 4969-497, 2014a.

CHEN, C.; YANG, H.; CHEN, J.; ZHANG, R.; GUO, L.; GAN, H.; SONG, B.; ZHU, W.; HUA, L.; HOU, Z. **One-pot tandem catalytic synthesis of α , β -unsaturated nitriles from alcohol with nitriles in aqueous phase.** *Catal. Commun.*, 47, 49-53, 2014b.

CIULLA, M. G.; ZIMMERMANN, S.; KUMAR, K. **Cascade reaction based synthetic strategies targeting biologically intriguing indole polycycles.** *Organic & biomolecular chemistry*, 17, 413-431, 2019.

CLARK, J. H.; RHODES, C. N. **Clean synthesis using porous inorganic solid catalysts and supported reagents.** *RSC Clean Technology Monographs: Cambridge*, 1 e 4, 2000.

CLIMENT, M. J.; CORMA, A.; IBORRA, S. **Homogeneous and heterogeneous catalysts for multicomponent reactions.** *RSC Adv.*, 2, 16 (2012).

COSTA, T. C. de C. **Síntese de nanopartículas de magnetita via decomposição térmica em meio não-aquoso**. 116 f. Tese (Doutorado em Ciências e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal – RN, 2013.

COSTA, M.; Areias, F. Abrunhosa, L.; Venâncio, A.; Proença F. **The Condensation of Salicylaldehydes and Malononitrile Revisited: Synthesis of New Dimeric Chromene Derivatives**, *J. Org. Chem.*, 73, 1954-1962, 2007.

COSTA, D. P.; CASTRO, A. C.; SILVA, G. A.; LIMA-JUNIOR C. G.; ANDRADE-JÚNIOR, F. P.; LIMA, E. O.; VAZ, B. G.; SILVA, L. C. **Microwave-assisted synthesis and antimicrobial activity of novel spiro 1,3,4-thiadiazolines from isatin derivatives**. *J Heterocyclic Chem.*, 58:766–776, 2021.

CORNELL, R. M.; SCHWERTMANN, U. **The iron oxides: structure, properties, reactions, occurrences and uses**. *John Wiley & Sons*, 3, 5, 9, 10, 23, 50, 2003.

CREAVEN, B. S.; EGAN, D. A.; KAVANAGH, K.; MCCANN, M.; NOBLE, A.; THATI, B.; WALSH, M. **Synthesis, characterization and antimicrobial activity of a series of substituted coumarin-3-carboxylatosilver(I) complexes**. *Inorg. Chim. Acta*, 359, 12, 3976-3984, 2006.

COPE, A.C. Condensation Reactions. I. **The Condensation of Ketones with Cyanoacetic Esters and the Mechanism of the Knoevenagel Reaction**. *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 11, 2327-2330, 1937.

DALESSANDRO, E.V.; COLLIN, H.P.; GUIMARÃES, L.G.L.; VALLE, M.S.; PLIEGO JR, J.R. **Mechanism of the piperidine-catalyzed Knoevenagel condensation reaction in methanol: the role of iminium and Enolate ions**. *J. Phys. Chem. B*, 121, 20, 5300-5307, 2017.

DALPOZZO R. **Magnetic nanoparticle supports for asymmetric catalysts**. *Green Chem.*, 17, 3671-3686, 2015.

DAPSENS, P. Y.; MONDELLI, C.; PEREZ-RAMIREZ, J. **Biobased Chemicals from Conception toward Industrial Reality: Lessons Learned and To Be Learned**. *ACS Catal.*, 2, 1487–1499, 2012.

DE FARIA, D. L. A.; VENÂNCIO SILVA, S.; DE OLIVEIRA, M. T. **Raman microspectroscopy of some iron oxides and oxyhydroxides**. *Journal of Raman Spectroscopy*, 28(11), 873–878, 1997.

DEL HIERRO, I.; PÉREZ, Y.; FAJARDO, M. **Silanization of Iron Oxide Magnetic Nanoparticles with ionic liquids based on amino acids and its application as heterogeneous catalysts for Knoevenagel condensation reactions**. *J. Mol. Catal. R: Chem.*, 450, 112-120, 2018.

DE RESENDE-FILHO, J. B. M. **Condensação de knoevenagel e síntese de n-acilidrazonas catalisadas por nanopartículas magnéticas funcionalizadas.** 155 f. Tese (Doutorado em Química Orgânica) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – Pb, 2016.

DE RESENDE-FILHO, J. B. M., PIRES, G. P., DE OLIVEIRA FERREIRA, J. M. G., TEOTONIO, E. E. S., & VALE, J. A. **Knoevenagel Condensation of Aldehydes and Ketones with Malononitrile Catalyzed by Amine Compounds-Tethered Fe₃O₄@SiO₂ Nanoparticles.** *Catalysis Letters*, 147(1), 167–180, 2016.

DEMCHUK, D. V.; MICHAIL N. ELINSON, M. N.; NIKISHIN, G. I. **‘On water’ Knoevenagel condensation of isatins with malononitrile.** *Mendeleev Commun.*, 21, 224–225, 2011.

DOSHI, J. M.; TIAN, D.; XING, C. **Structure–Activity Relationship Studies of Ethyl 2-Amino-6-bromo-4-(1-cyano-2-ethoxy-2-oxoethyl)-4H-chromene-3-carboxylate (HA 14–1), an Antagonist for Anti-apoptotic Bcl-2 Proteins To Overcome Drug Resistance in Cancer.** *J. Med. Chem.*, 49, 7731–7739, 2006.

DUGAVE, C.; DEMANGE, L. **Cis–Trans Isomerization of Organic Molecules and Biomolecules: Implications and Applications.** *Chem. Rev.*, 103, 7, 2475–2532, 2003.

EBRAHIMINEZHAD, A.; GHASEMI, Y.; RASOUL-AMINI, S.; BARAR, J.; DAVARAN, S. **Preparation of novel magnetic fluorescent nanoparticles using aminoacids.** *Coloides Surf., B*, 102, 50, 534–539, 2013.

ELINSON, M. N.; SOKOLOVA, O. O.; NASYBULLIN, R. F. **Catalyst-free tandem Knoevenagel-Michael reaction of aldehydes and pyrazolin-5-one: fast and convenient approach to medicinally relevant 4,4'-(arylmethylene)bis(1H-pyrazol-5-ol)s.** *Heterocycl. Commun.*, 21, 97-101, 2015.

FAN, R.; WANG, W.; PU, D.; WU, J. **Tandem Knoevenagel– Michael Addition of Aryl Sulfonylimines with Diethyl Malonate for Synthesis of Arylidene Dimalonates.** *J. Org. Chem.*, 72, 15, 5905–5907, 2007.

FANG, J.; WANG, H., XUE, Y.; WANG, X., LIN, T. (2010). **Magnet-Induced Temporary Superhydrophobic Coatings from One-Pot Synthesized Hydrophobic Magnetic Nanoparticles.** *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2(5), 1449–1455, 2010.

FANG, Y.; WANG, X.; CHEN, Y.; DAI, L. **NiCo₂O₄ nanoparticles: an efficient and agnetic catalyst for Knoevenagel condensation.** *J. Zhejiang Univ. Sci. A*, 21(1), 74–84, 2020.

FAJAROH, F.; SETYAWAN, H.; WIDIYASTUTI, W.; WINARDI, S. **Synthesis of magnetite nanoparticles by surfactant-free electrochemical method in an aqueous system.** *Adv. Powder Technol.*, 23, 3, 328–333, 2012.

FARZANEH, F.; KASHANI MALEKI, M.; GHANDI, M. (2015). **Multifunctional Cu(II) organic-inorganic hybrid as a catalyst for Knoevenagel condensation.** *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, 117(1), 87–101, 2015.

FERREIRA, J. M.G. O. **Otimização da reação de knoevenagel em sistema binário etanol:água.** 135 f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – Pb, 2016.

FOLKERS, K.; JOHNSON, T. B. J. **Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction.** *Am. Chem. Soc.* 1933, 55, 3784–3791, 1933.

FU, NY; YUAN, YF; CAO, Z.; WANG, SW; WANG, JT; PEPPE, C. **Indium(III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction.** *Tetrahedron* 58, 4801-4807, 2002.

GAO, Z.; ZHOU, J.; CUI, F.; ZHU, Y.; HUA, Z. **Superparamagnetic mesoporous Mg-Fe bi-metal oxides as efficient magnetic solid-base catalysts for Knoevenagel condensations.** *J. Shi. Dalton Trans.*, 39, 11132, 2010.

GHOMI, J. S.; AKBARZADEH, Z. **Ultrasonic accelerated Knoevenagel condensation by magnetically recoverable MgFe₂O₄ nanocatalyst: A rapid and green synthesis of coumarins under solvent-free conditions.** *Ultrasonics Sonochemistry*, 40, A, 78–83, 2018.

GOLDSTEIN, J. I.; NEWBURY, D. E.; ECHLIN, P.; JOY, D. C.; ROMIG JR, A. D.; LYMAN, C. E.; FIORI, C.; LIFSHIN, E. **Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis: A Text for Biologists, Materials Scientists, and Geologists**, New York: *Plenum Press*, 1992.

GOVAN, J., & GUN'KO, Y. **Recent Advances in the Application of Magnetic nanoparticles as a Support for Homogeneous Catalysts.** *Nanomaterials*, 4(2), 222–241, 2014.

GRIGORIE, A. C.; MUNTEAN, C.; STEFANESCU, M. **Obtaining of γ -Fe₂O₃ nanoparticles by thermal decomposition of polyethyleneglycol-iron nitrate mixtures.** *Thermochimica Acta*, 621, 61-67, 2015.

GUO, H. **Isatin derivatives and their anti-bacterial activities.** *EUR. J. Med. Chem.* 164, 678-688, 2019.

GUPTA, J.K.; SHARMA, P.K.; DUDHE, R.; CHAUDHARY, A.; SINGH, A.; VERMA, P. K.; MONDAL, S. C.; YADAV, R. K.; KASHYAP, S. **Analgesic study of novel pyrimidine derivatives linked with coumarin moiety.** *Med Chem Res* 21, 1625–1632, 2012.

GUPTA, N.; ROY, T.; GHOSH, D.; ABDI, S. H. R.; KURESHY, R. I.; KHAN, N. H.; BAJAJ, H. C. **Ordered short channel mesoporous silica modified with 1,3,5-triazine–piperazine as a versatile recyclable basic catalyst for cross-aldol, Knoevenagel and conjugate addition reactions with isatins.** *RSC Adv.*, 2015,5, 17843-17850, 2015.

GUPTA, V.; SAHU, D.; JAIN, S.; VANKA, K.; SINGH, R. P. **Diastereoselective Multi-Component tandem condensation: Synthesis of 2-amino-4-(2-furanone)-4H-chromene-3-carbonitriles.** *Org. Biomol. Chem.*, 17, 8853-8857, 2019a.

GUPTA, R.; YADAV, M.; GAUR, R.; ARORA, G.; RANA, P.; YADAV, P.; ADHOLEYA, A.; SHARMA, R. K. **Silica-Coated Magnetic-Nanoparticle-Supported DABCO-Derived Acidic Ionic Liquid for the Efficient Synthesis of Bioactive 3,3-Di(indolyl)indolin-2-ones.** *ACS Omega*, 4, 21529–21539, 2019b.

HANN, A.C.O.; LAPWORTH, A. **Optically active esters of β -ketonic and β -aldehydic acids. Part IV. Condensation of aldehydes with menthyl acetoacetate.** *J. Chem. Soc., Trans.*, 85, 46-56, 1904.

HARIBABU, J.; SUBHASHREE, G.R.; SARANYA, S.; GOMATHI, K.; KARVEMBU, R.; GAYATHRI, D. **Isatin based thiosemicarbazone derivatives as potential bioactive agents: Anti-oxidant and molecular docking studies.** *J. Mol. Struct.*, 1110, 185-195, 2016.

HASANINEJAD, A.; SHEKOUHY, M.; GOLZAR, N.; ZARE, A.; DOROODMAND, M. M. **Silica bonded n-propyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride (SB-DABCO): A highly efficient, reusable and new heterogeneous catalyst for the synthesis of 4H-benzo[b]pyran derivatives.** *Applied Catalysis A: General*, 402(1-2), 2011.

HAMRE D, BERNSTEIN J, DONOVICK R. **Activity of p-aminobenzaldehyde, 3-thiosemicarbazone on vaccinia virus in the chick embryo and in the mouse.** *Proc Soc Exp Biol Med.*, 73, 275–278, 1950.

HERAVI, M.; POORMOHAMMAD, N.; SH. BEHESHTIHA, Y.; BAGHERNEJAD, B.; MALAKOOTI, R. **The synthesis of 2-iminochromenes using mesoporous molecular sieve MCM-41 as a heterogeneous and recyclable catalyst.** *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 24 (2), 273-276, 2010.

HO, T. L. **Tandem Organic Reactions**, John Wiley & Sons Ltd: New York, USA, 1992.

HUA, M., ZHANG, S., PAN, B., ZHANG, W., LV, L., ZHANG, Q. **Heavy metal removal from water/wastewater by nanosized metal oxides: A review.** *J. Hazard. Mater.*, 211-212, 317–331, 2012.

INOKUCHI, T.; KAWAFUCHI, H. **E- or Z-Selective Knoevenagel Condensation of Acetoacetic Derivatives: Effect of Acylated Substituent, that is, TEMPO and Amines, as an Auxiliary, and New Accesses to Trisubstituted E- and Z-2-Alkenals and Furans.** *J. Org. Chem.*, 71, 947-953, 2006.

ISAMBERT, N.; DUQUE, M. D. S.; PLAQUEVENT, J. C.; GENISSON, Y.; RODRIGUEZ, J.; CONSTANTIEUX, T. **Multicomponent reactions and ionic liquids: a perfect synergy for eco-compatible heterocyclic synthesis.** *Chem. Soc. Rev.*, 40, 1347-1357, 2011.

ISOBE, K.; HOSHI, T.; SUZUKI, T.; HAGIWARA, H. **Knoevenagel reaction in water catalyzed by amine supported on silica gel.** *Mol. Divers.*, 9, 317-320, 2005.

IYENGAR, S. J.; JOY, M.; GHOSH, C. K.; DEY, S.; KOTNALA, R. K.; GHOSH, S. **Magnetic, x-ray and mossbauer studies on magnetite/maghemite core-shell nanostructures fabricated through an aqueous route.** *RSC Adv.*, 4, 110, 64919-64929, 2014.

JIANG, S. P. **A review of wet impregnation—An alternative method for the fabrication of high performance and nano-structured electrodes of solid oxide fuel cells.** *Mater. Sci. Eng.: A* 418(1-2), 199-210, 2006.

JIANG, H.; WANG, M.; SONG, Z.; GONG, H. **Inorganic Zinc Salts Catalyzed Knoevenagel Condensation at Room Temperature without Solvent.** *Prep. Biochem. Biotech.*, 39, 194-200, 2009.

JONES, G. **The Knoevenagel Condensation.** *Org. React.*, 15, 204-599, 1967.

KAINZ, Q. M.; REISER, O. **Polymer- and dendrimer-coated magnetic nanoparticles as versatile supports for catalysts, scavengers, and reagents.** *Acc. Chem. Res.*, 47, 667 – 677, 2014.

KAKESH, N.; SAYYAH, S.; BADRI, R. **Magnetic nanoparticle coated with ionic organic networks: A robust catalyst for Knoevenagel condensation.** *Comptes Rendus Chimie.*, 21,11, 1023 – 1028, 2018.

KAMALRAJA, J.; MURALIDHARAN, D.; PERUMAL, P. T. **An Efficient, One-Pot Regioselective Synthesis of Highly Functionalized Chromen-5-ones and Pyrano[3,2-c]chromen-5-ones via a Tandem Knoevenagel–Michael–Cyclization Sequence.** *Synlett*, 23, 2894-2898, 2012.

KANG, I.; WANG, L.; HSU, T.; YUEH, A.; LEE, C.; LEE, Y.; LEE, C.; CHAO, Y.; SHIH, S.; CHERN, J. **Isatin- β -thiosemicarbazones as potent herpes simplex virus inhibitors.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 1948-1952, 2011.

KAPPE, C. O. **A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N-acyliminium ion intermediate.** *J. Org. Chem.*, 62, 21, 7201-7204, 1997.

KAPPE, C.O. **Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type--a literature survey.** *Eur. J. Med. Chem.*, 35(12), 1043-52, 2000.

KARALI, N.; GÜRSOY, A.; TERZIOGLU, N.; ÖSKIRIMLI, S.; HÜLYA, O.; EKINCI, A. C. **Synthesis and Preliminary CNS Depressant Activity Evaluation of New 3-[(3-Substituted-5-methyl-4-thiazolidinon-2-ylidene)hydrazono]-1H-2-indolinones and 3-[(2-Thioxo-3-substituted-4,5-imidazolidine-dion-1-yl)imino]-1H-2-indolinones.** *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 331, 254-258, 1998.

KARIMI, B., MANSOURI, F., MIRZAEI, H. M. **Recent Applications of Magnetically Recoverable Nanocatalysts in C-C and C-X Coupling Reactions.** *ChemCatChem*, 7(12), 1736–1789, 2015.

KAUR, R.; HASAN, A.; IQBAL, N.; ALAM, S.; SAINI, M. K.; RAZA, S. K. **Synthesis and surface engineering of magnetic nanoparticles for environmental cleanup and pesticide residue analysis: A review.** *J. Sep. Sci.*, 37(14), 1805–1825, 2014.

KAZEMI, M.; GHOBADI, M.; MIRZAEI, A. **Based on cobalt ferrite nanoparticles (CoFe₂O₄ MNPs) as catalyst and support: Magnetically recoverable nano-catalysts in organic synthesis.** *Nanotechnol. Rev.*, 7 (1), 43-68, 2018.

KEERTHANA, D. S.; NAMRATHA, K.; BYRAPPA, K.; YATHIRAJAN, H. S. **Facile one-step fabrication of magnetite particles under mild hydrothermal conditions.** *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 378, 551-557, 2015.

KEERTHY, H. K.; GARG, M.; MOHAN, C. D.; MADAN, V.; KANOJIA, D.; SHOBITH, R.; NANJUNDASWAMY, S.; MASON, D. J.; BENDER, A.; RANGAPPA, B. K. S.; KOEFFLER, H. P. **Synthesis and Characterization of Novel 2-Amino-Chromene-Nitriles that Target Bcl-2 in Acute Myeloid Leukemia Cell Lines.** *PLoS*, 9, e107118, 2014.

KEMNITZER, W.; DREWE, J.; JIANG, S.; ZHANG, H.; ZHAO, J.; CROGAN-GRUNDY, C.; XU, L.; LAMOTHE, S.; GOURDEAU, H.; DENIS, R.; TSENG, B.; KASIBHATLA, S.; CAI, S. X. **Discovery of 4-Aryl-4H-chromenes as a New Series of Apoptosis Inducers Using a Cell- and Caspase-Based High-Throughput Screening Assay. 3. Structure–Activity Relationships of Fused Rings at the 7,8-Positions.** *J. Med. Chem.*, 50, 2858–2864, 2007.

KERI, R. S.; PATIL, M.; PATIL, S.A.; BUDAGUMPI, S. **Recent progress in the drug development of coumarin derivatives as potent antituberculosis agents.** *European J of Med Chem.*, 100, 257–269, 2015.

KESHAVARZIPOUR, F.; TAVAKOL, H. **The synthesis of coumarin derivatives using choline chloride/zinc chloride as a deep eutectic solvent.** *J. Iran. Chem. Soc.*, 13, 1, 149-153, 2016.

KHATAVI, S.; KANTHARAJU, K.; YAMANAPPA, H.; RAGHOTHAMA, S. **Rice Husk SiO₂ (NPs) Supported-BO₃H₃:A Highly Active, Solvent-Free and Recyclable Catalyst to Dihydropyrimidin-2(1H)ones- (Thiones) and Coumarin-3-Carboxylic Acid Synthesis.** *Current Science*, 117, 1828-1841, 2019.

KHAZAEI, A.; ABBASI, F.; MOOSAVI-ZARE, A. R. **Tandem cyclocondensation-Knoevenagel-Michael reaction of phenyl hydrazine, acetoacetate derivatives and arylaldehydes.** *New J. Chem.*, 38, 5287, 2014.

KICKELBICK, G. **Hybrid materials: Synthesis, characterization, and applications.** *Wiley*, 23, 2007.

KIM, Y.; ROH, Y. **Microbial synthesis and characterization of superparamagnetic zn-substituted magnetite nanoparticles.** *J. Nanosci. Nanotechnol.*, v. 15, n. 8, p. 6129–6132, 2015.

KNOEVENAGEL, E. **Ueber eine darstellungsweise der glutarsäure.** *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 27, 2, 2345-2346, 1894.

KNOEVENAGEL, E. **Ueber eine darstellungsweise des benzylidenacetessigesters.** *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 29, 1, 172-174, 1896.

KO, S.; J. JANG. **A highly efficient palladium nanocatalyst anchored on a magnetically functionalized polymer-nanotube support.** *Angew. Chem. Int. Ed.* 45, 7564, 2006.

KOEHLER, F. M.; ROSSIER, M.; WAELE, M.; ATHANASSIOU, E. K.; LIM-BACH, L. K.; GRASS, R. N.; GÜNTHER, D.; STARK, W. J. **Magnetic edta: coupling heavy metal chelators to metal nanomagnets for rapid removal of cadmium, lead and copper from contaminated water.** *Chem. Commun.*, 32, 4862–4864, 2009.

KOLMYKOV, O.; CHEBBAT, N.; COMMENGE, J.-M.; MEDJAHDI, G.; SCHNEIDER, R. **Nanoparticles of ZIF-8 as an efficient and reusable catalyst for the Knoevenagel synthesis of cyanoacrylates and 3-cyanocoumarins.** *Tetrahedron Lett.*, 57 (52), 5885-5888, 2016.

KOHLER, E.P.; CORSON, B.B. **The mechanism underlying the reaction between aldehydes or ketones and tautomeric substances of the keto-enol type.** *J. Am. Chem. Soc.*, 45, 8, 1975-1986, 1923.

LAMBERT, J.-F.; CHE, M. **The molecular approach to supported catalysts synthesis: state of the art and future challenges.** *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 162(1-2), 5–18, 2000.

LASHGARI, N.; ZIARANI, G.M.; BADIE, A.; GHOLAMZADEH, P. **Knoevenagel condensation of isatins with malononitrile/ethyl cyanoacetate in the presence of sulfonic acid functionalized silica (SBA-Pr-SO₃H) as a new nano-reactor.** *Eur. J. Chem.*, 3(3), 310-313, 2012.

LAURENT, S.; FORGE, D.; PORT, M.; ROCH, A.; ROBIC, C.; ELST, L. V.; MULLER, R. N. **Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications.** *Chem. Rev.*, 108, 2064 – 2110, 2008.

LEELAVATHI, P.; KUMAR, S. R. **Niobium (V) chloride catalyzed Knoevenagel condensation: An efficient protocol for the preparation of electrophilic alkenes.** *J. Mol. Catal. A-Chem.*, 240, 99, 2005.

LI, Q.; WANG, X.; YU, Y.; CHEN, Y.; DAY, L. **Tailoring a magnetically separable NiFe₂O₄ nanoparticle catalyst for Knoevenagel condensation.** *Tetrahedron*, 72, 50, 8358-8363, 2016.

LIM, C.W.; LEE, I. S. **Magnetically recyclable nanocatalyst systems for the organic reactions.** *Nano Today*, 5, 5, 412-434, 2010.

LIU, X.; A, S.; ZHANG, Y.; LUO, X.; XIA, H.; LI, H.; UM, Y. **A porphyrin-linked conjugated microporous polymer with selective carbon dioxide adsorption and heterogeneous organocatalytic performances.** *SC Adv.*, 4, 6447, 2014.

LONGSTREET, A. R.; OPALKA, S. M.; CAMPBELL, B. S.; GUPTON, B. F.; MCQUADE, D. T. **Investigating the continuous synthesis of a nicotinonitrile precursor to nevirapine.** *Beilstein J. Org. Chem.*, 9, 2570-2578, 2013.

LOPEZ-AVILA, V.; YEFCHAK, G. **Mass Spectral Fragmentation Studies of Coumarin-Type Compounds Using GC High-Resolution MS.** *Open Anal. Chem. J.*, 5: 27-36, 2011.

LU, H.; SALABAS, E. L.; SCHÌTH, F. **Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application.** *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 1222 – 1244, 2007a.

LU, H.; SALABAS, E. L.; SCHÌTH, F. **Magnetische Nanopartikel: Synthese, Stabilisierung, Funktionalisierung und Anwendung.** *Angew. Chem.*, 119, 1242 – 1266, 2007b.

MANDAL, P. S.; VIJAY KUMAR, A. **A Room Temperature One-Pot Knoevenagel-Chan-Evans-Lam Coupling reaction for Synthesis of N-Aryl-2-Iminocoumarins in Bio-mass-derived Green Solvent 2-MethylTHF.** *Tetrahedron Lett.*, 60, 150940, 2019.

MAHESWARA, M.; SIDDIAIAH, V.; DAMU, G.L.V.; RAO, Y.K.; RAO, C.V. **A solvent-free synthesis of coumarins via Pechmann condensation using heterogeneous catalyst.** *J. Mol. Catal. A:Chem.*, 255, 49-52, 2006.

MASSART, R. **Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media.** *IEEE Trans. Magn.* New York, v. 17, 2, 1247–1248, 1981.

MOGHADDAM, M. F.; MIRJAFARY, Z.; SAEIDIAN, H. **Microwave-assisted synthesis of 3-substituted coumarins using $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ as an effective catalyst.** *Sci. Iran.*, 16, 1, 12-16, 2009.

MCBEE, E.T.; KIM, Y.S.; BRAENDLIN, H.P. **Preparation and Reactivity of Polyfluorinated β,β -Disubstituted α,β -Unsaturated Acids and Esters.** *J. Chem. Soc.*, 84, 16, 3154-3157, 1962.

MCCLUSKEY, A.; ROBINSON, P. J.; HILL, T.; SCOTT, J. L.; EDWARDS, J. K. **Green chemistry approaches to the Knoevenagel condensation: comparison of ethanol, water and solvent free (dry grind) approaches.** *Tetrahedron Lett.*, 4, 43, 3117-3120, 2002.

MENG, D.; QIAO, Y.; WANG, X.; WEN, W.; ZHAO, S. **DABCO-catalyzed Knoevenagel condensation of aldehydes with ethyl cyanoacetate using hydroxyionic liquid as a promoter.** *RSC Adv.*, 8, 30180-30185, 2018.

MOEMENI, M. H.; AMROLLAHI, M. A.; TAMADDON, F. **A facile catalyst-free Knoevenagel condensation of pyridinecarbaldehydes and active methylene compounds.** *Izv. Inst. Biokhim., Bulg. Akad. Nauk.*, 47, 7-12, 2015.

MOOSAVI-ZARE, A. R.; ZOLFIGOL, M. A.; KHALEDIAN, O.; KHAKYZADEH, V.; FARAHANI, M. D.; KRUGER, H. G. **Tandem Knoevenagel–Michael-cyclocondensation reactions of malononitrile, various aldehydes and dimedone using acetic acid functionalized ionic liquid.** *New J. Chem.*, 38, 2342-2347, 2014.

MRÓWCZYŃSKI, R.; NAN, A.; LIEBSCHER, J. **Magnetic nanoparticle-supported organocatalysts – an efficient way of recycling and reuse.** *RSC Advances*, 4(12), 5927, 2014.

MUKHOPADHYAY, C.; RAY, S. **A new silica based substituted piperidine derivative catalyzed expeditious room temperature synthesis of homo and hetero bis-Knoevenagel condensation products.** *Catal. Commun.*, 12, 1496-1502, 2011.

NASAB, M. J.; KIASAT, A.R. **Designing bifunctional acid–base mesoporous organosilica nanocomposite and its application in green synthesis of 4H-chromen-4-yl phosphonate derivatives under ultrasonic irradiation.** *Microporous Mesoporous Mater.*, 223, 10-17, 2016.

NASSERI, M.A., REZAZADEH, Z., KAZEMNEJADI, M.; ALLAHRESANI, A. **Cu-Mn Bimetallic Complex Immobilized on Magnetic NPs as an Efficient Catalyst for Domino One-Pot Preparation of Benzimidazole and Biginelli Reactions from Alcohols.** *Catal Lett.*, 151, 1049–1067, 2021.

OBOUDATIAN, H. S.; NAEIMI, H.; MORADIAN, M. **A Brønsted acidic ionic liquid anchored to magnetite nanoparticles as a novel recoverable heterogeneous catalyst for the Biginelli reaction.** *RSC Adv.*, 11, 7271–7279, 2021.

OLIVEIRA, E. I. S.; SILVEIRA, F.; VIVEIROS, A. M. V.; BARROS, N. R. S.; ROCHA, Z. N.; SANTOS, J. H. Z. **The versatility of coordination compounds in polyethylene production: a review of catalyst systems.** *Quím. Nova*, 38, 1, 97–105, 2015.

OLIVERIO, M.; COSTANZO, P.; NARDI, M.; RIVALTA, I.; PROCOPIO, A. **Facile Ecofriendly Synthesis of Monastrol and Its Structural Isomers via Biginelli Reaction.** *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2 (5), 1228–1233, 2014.

OMAR, A. M. E.; ESHBA, N. H.; SALAMA, H. M. **Syntheses of Some Substituted Isatin- β -thiosemicarbazones and Isatin- β -hydrazonothiazoline Derivatives as Potential Antiviral and Antimicrobial Agents.** *Arch Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 317, 701–709, 1984.

PAKRAVAN, P.; KASHANIAN, S.; KHODAEI, M. M., HARDING, F. **Biochemical and pharmacological characterization of isatin and its derivatives: from structure to activity.** *Pharmacol. Rep.*, 65, 313–335, 2013.

PARMEGGIANI, C.; CARDONA, F. **Transition metal based catalysts in the aerobic oxidation of alcohols.** *Green Chem.*, 14, 547–564, 2012.

PARSHALL, G. W., ITTEL, S. D., **Homogeneous Catalysis - The Applications and Chemistry of Catalysis by Soluble Transition Metal Complexes**, John Wiley & Sons, Inc., New York, 31–42, 1992.

PATEL, D.; KELL, A.; SIMARD, B.; DENG, J.; XIANG, B.; LIN, H.-Y.; GRUWEL, M.; TIAN, G. **Cu²⁺-labeled, {SPION} loaded porous silica nanoparticles for cell labeling and multifunctional imaging probes.** *Biomaterials*, 31, 10, 2866–2873, 2010.

PATEL, R.V.; KUMARI, P.; RAJANI, D.P.; CHIKHALIA, K. H. **Synthesis of coumarin-based 1,3,4-oxadiazol-2ylthio-N-phenyl/benzothiazolyl acetamides as antimicrobial and antituberculosis agents.** *Med. Chem. Res.* 22, 195–210, 2013.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**. Tradução da 4ª ed. Norte-Americana. Ed. Cengage Learning, 2011.

PHADTARE, S. B.; SHANKARLING, G. S. **Greener coumarin synthesis by Knoevenagel condensation using biodegradable choline chloride**. *Environ. Chem. Lett.*, 10, 363-368, 2012.

PHAN, N. T. S.; JONES, C. W. **Highly accessible catalytic sites on recyclable organosilane-functionalized magnetic nanoparticles: An alternative to functionalized porous silica catalysts**. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, 253, 123, 2006.

PIRES, G. P.; COSTA, I. F.; BRITO, H. F.; FAUSTINO, W. M.; TEOTONIO, E. E. S. **Luminescent and magnetic materials with a high content of Eu^{3+} -EDTA complexes** *Dalton Trans.*, 45, 10960, 2016.

PIRES, G. P. **Materiais híbridos magnético-luminescentes envolvendo complexos de íons lantanídeos**. 159 f. Tese (Doutorado em Química Inorgânica) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – Pb, 2016.

POLSHETTIWAR, V., BARUWATI, B., & VARMA, R. S. **Nanoparticle-supported and magnetically recoverable nickel catalyst: a robust and economic hydrogenation and transfer hydrogenation protocol**. *Green Chem.*, 11(1), 127-131, 2009.

POLSHETTIWAR, R. LUQUE, A. FIHRI, H. ZHU, M. BOUHRARA, BASSET, J. M. **Magnetically Recoverable Nanocatalysts**. *Chem. Rev.* 2011, 111, 3036-3075, 2011.

RAFIEE, E.; JAFARI, H. **A practical and green approach towards synthesis of dihydropyrimidinones: using heteropoly acids as efficient catalysts**. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 2463-2466, 2006.

RAMOS, L. M.; GUIDO, B. C.; NOBREGA, C. C.; CORREA, J. R.; SILVA, R. G.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; NETO, B. A. D. **The Biginelli reaction with an imidazolium-tagged recyclable iron catalyst: kinetics, mechanism, and antitumoral activity**. *Chem.-Eur. J.*, 19, 4156-4168, 2013.

RAHMAN, O.; MOHAPATRA, S. C.; AHMAD, S. **Fe_3O_4 inverse spinel super paramagnetic nanoparticles**. *Mater. Chem. Phys.*, 132, 196-202, 2012.

REDDY, N. S.; MALLIREDDIGARI, M. R.; COSENZA, S.; GUMIREDDY, K.; BELL, S. C.; REDDY, E.P.; REDDY, M. V. R. **Synthesis of new coumarin 3-(N-aryl) sulfonamides and their anticancer activity**. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 15, 4093-4097, 2004.

REYNOLDS, G. A.; DREXHAGE, K. H. **New coumarin dyes with rigidized structure for flashlamp-pumped dye lasers.** *Optar. Comum.*, 13, 3, 222-225, 1975.

RODRÍGUEZ-DOMÍNGUEZ, J. C.; BERNARDI, D.; KIRSCH, G. **ZrCl₄ or ZrOCl₂ under neat conditions: optimized green alternatives for the Biginelli reaction.** *Tetrahedron Lett.*, 48, 33, 5777-5780, 2007.

ROSARIO-AMORIN, D.; WANG, X.; GABOYARD, M.; CLERAC, R.; NLATE, S.; HEUZE, K. **Metallo dendritic Grafted Core-Shell γ -Fe₂O₃ Nanoparticles Used as Recoverable Catalysts in Suzuki C-C Coupling Reactions.** *Chem. Eur. J.*, 15, 12636 – 12643, 2009.

ROSTAMI, A., ATASHKAR, B., & GHOLAMI, H. **Novel magnetic nanoparticles Fe₃O₄-immobilized domino Knoevenagel condensation, Michael addition, and cyclization catalyst.** *Catalysis Communications*, 37, 69–74, 2013.

ROSTAMI, A.; NAVASI, Y.; MORADI, D.; GHORBANI-CHOGHAMARANI, A. **DABCO tribromide immobilized on magnetic nanoparticle as a recyclable catalyst for the chemoselective oxidation of sulfide using H₂O₂ under metal- and solvent-free conditions.** *Catalysis Communications*, 43, 16–20, 2014.

RUIJTER, E.; SCHEFFELAAR, R.; ORRU, R. V. **Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity.** *Angewandte Chemie International Edition*, 50, 28, 6234-6246, 2011.

SALGUEIRIÑO-MACEIRA, V., CORREA-DUARTE, M. A. **Increasing the Complexity of Magnetic Core/Shell Structured Nanocomposites for Biological Applications.** *Advanced Materials*, 19(23), 4131–4144, 2007.

SANNIGRAHI, M. **Stereocontrolled synthesis of spirocyclics.** *Tetrahedron*, 55, 30, 9007-9071, 1999.

SANZ, M.; OUJJA, M.; REBOLLAR, E.; MARCO, J. F.; DE LA FIGUERA, J.; MONTI, M.; BOLLERO, A.; CAMARERO, J.; PEDROSA, F. J.; GARCÍA-HERNÁNDEZ, M.; CASTILLEJO, M. **Stoichiometric magnetite grown by infrared nanosecond pulsed laser deposition.** *Appl. Surf. Sci.*, 282, 642–651, 2013.

SATO, T.; ISHIBASHI, S.; KIMIZUKA, T.; YAMAUCHI, G. OSHIMAN, K.-I. **Synthesized ultrafine magnetic minerals and their suppressive effect on the growth of turfgrass mold.** *Int. J. Miner. Process.*, 62, 95-110, 2001.

SCHÄRTL, W. **Current directions in core-shell nanoparticle design.** *Nanoscale*, 2, 829 -843, 2010.

SEIFI, M.; SHEIBANI, H. **Investigation of Reactions Between Binucleophilic Reagents with 2-(2-Oxindolin-3-ylidene)malononitrile Derivatives.** *Lett. Org. Chem.*, 10, 478-481, 2013.

SENAPATI, K.K.; BORGOHAIN, C.; PHUKAN, P. **Synthesis of highly stable CoFe_2O_4 nanoparticles and their use as magnetically separable catalyst for Knoevenagel reaction in aqueous medium.** *J. Mol. Catal. A. Chem.*, 339, 24–31, 2011.

SHAFQAT, S. S.; KHAN, A. A.; KHAN, M. A. SALLEH, S. F.; JAMALUDIN, M. S. **Green Synthesis and Characterization of 3-Carboxycoumarin and Ethylcoumarin-3-carboxylate via Knoevenagel Condensation.** *Asian J. Chem.*, 29, 2, 261-266, 2017.

SHARMA, N.; SHARMA, A.; SHARD, A.; KUMAR, R.; SAIMA, SINHA, A. K. **PD-Catalyzed Orthogonal Knoevenagel/Perkin Condensation–Decarboxylation–Heck/Suzuki Sequences: Tandem Transformations of Benzaldehydes into Hydroxy-Functionalized Antidiabetic Stilbene–Cinnamoyl Hybrids and Asymmetric Distyrylbenzenes.** *Chem. Eur. J.*, 17, 10350-10356, 2011.

SHEBANOVA, O. N., & LAZOR, P. **Raman spectroscopic study of magnetite (FeFe_2O_4): a new assignment for the vibrational spectrum.** *J. Solid State Electrochem.*, 174(2), 424–430, 2003.

SHIPMAN, C.; SMITH, J.S.H.; DRACH, J.C.; KLAYMAN, D.L. **Antiviral Activity of 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones Against Herpes Simplex Virus.** *Antimicrob. Agents Che-mother.*, 19, 682-685, 1981.

SHIRI L, GHORBANI-CHOGHAMARANI A, KAZEMI M. **S-S bond formation: Nano-catalysts in the oxidative coupling of thiols.** *Aust. J. Chem.*, 70, 9–25, 2017a.

SHIRI L.; NARIMANI H.; KAZEMI M. **Synthesis and characterization of sulfamic acid supported on Fe_3O_4 nanoparticles: A green, versatile and magnetically separable acidic catalyst for oxidation reactions and Knoevenagel condensation.** *Appl. Organomet. Chem.* 1-13, 2017b.

SHIRI L, ZAREI S, KAZEMI M, SHEIKH D. **Sulfuric acid heterogenized on magnetic Fe_3O_4 nanoparticles: A new and efficient magnetically reusable catalyst for condensation reactions.** *Appl. Organomet. Chem.* 1-13, 2017c.

SHIRI L.; KAZEMI M.; HEIDARI L. **Magnetic Fe_3O_4 nanoparticles supported imine/Thiophene-nickel (II) complex: A new and highly active heterogeneous catalyst for the synthesis of polyhydroquinolines and 2, 3-dihydroquinazoline4(1H) -ones.** *Appl. Organomet. Chem.*, 1-11, 2017d.

SILVA, B. N. M.; BASTOR, R. S.; SILVA B. V.; PINTO, A. C. **Síntese de 5-nitro-isatina e 5-cloro-isatina a partir de isonitrosoacetilida.** *Química Nova*, 33, 10, 2279-2282, 2010.

SILVA, B. **Isatin, a Versatile Molecule: Studies in Brazil.** *J. Braz. Chem. Soc.*, 24, 5, 707-720, 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. Editora LTC, 6ª Edição, 2000.

SLAVOV, L., ABRASHEV, M. V., MERODIISKA, T., GELEV, C., VANDENBERGHE, R. E., MARKOVA-DENEVA, I., & NEDKOV, I. **Raman spectroscopy investigation of magnetite nanoparticles in ferrofluids.** *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 322(14), 1904–1911, 2010.

SMUSZKIEWICZ, A.; LÓPEZ-SANZ, J. SOBCZAK, I.; MARTÍN-ARANDA, R. M.; ZIOLEK, M.; PÉREZ-MAYORAL, E. **Tantalum vs Niobium MCF nanocatalysts in the green synthesis of chromene derivatives.** *Catal Today*, 325,47–52, 2019.

SOARES, B. G.; SOUZA, N. A.; PIRES, D. X. **Química Orgânica: Teoria e Técnicas de preparação, purificação e identificação de compostos orgânicos**, Guanabara: Rio de Janeiro, 1988.

SOMOGYI, L. **Synthesis of Spiro[indoline-3,2'(3'H)-[1,3,4]thiadiazoline]-2-ones by Acetylation of Isatin- β -thiosemicarbazones.** *Liebigs Ann. Chem.*, 931 -934, 1993.

SOTNIK, S. A.; POLUNIN, R. A.; KISKIN, M. A.; KIRILLOV, A. M.; DOROFEEVA, V. N.; GAVRILENKO, K. S.; ERMENKO, I.L.; NOVOTORTSEV, V. M.; KOLOTILOV, S. V. **Heterometallic Coordination Polymers Assembled from Trigonal Trinuclear Fe₂Ni-Pivalate Blocks and Polypyridine Spacers: Topological Diversity, Sorption, and Catalytic Properties.** *Inorganic Chemistry*, 54(11), 5169-5181, 2015.

SOUZA, R. O.; DA PENHA, E. T.; MILAGRE, H.; GARDEN, S. J.; ESTEVES, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. **The three-component Biginelli reaction: a combined experimental and theoretical mechanistic investigation.** *Chem. Eur. J.*, 15, 38, 9799- 9804, 2009.

SRIVASTAV, N.; MITTAL, A.; KUMAR, A **A novel chiral auxiliary from chiral spiranes. cis, cis-(+)-and (-)-spiro [4.4] nonane-1, 6-diol as chiral modifier in lithium aluminium hydride reduction of phenyl alkyl ketones.** *J Chem Soc, Chem Commun.*, 493-494, 2007.

SURESH, V. M.; BONAKALA, S.; ATREYA, H. S.; BALASUBRAMANIAN, S.; MAJI, T. K. **Amide Functionalized Microporous Organic Polymer (Am-MOP) for Selective CO₂ Sorption and Catalysis.** *Appl. Mater. Interfaces*, 6, 4630-4637, 2014.

TAN, Z. Y.; WU, K.-X.; HUANG, L.-S.; WU, R.-S.; DU, Z.-Y.; XU, D.-Z. **Iron-catalyzed cross-dehydrogenative coupling of indolin-2-ones with active methylenes for direct carbon–carbon double bond formation.** *Green Chem.*, 22, 332-335, 2020.

TENÓRIO, R. P.; GÓES, A. J.S. **Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção sintéticas e importância biológica.** *Química Nova*, 28, 6, 1030-1037, 2005.

THOMAS, J.M. **The advantages of exploring the interface between heterogeneous and homogeneous catalysis.** *Chem. Cat. Chem.*, 2, 127-132, 2010.

Walker, S. D.; Borths, C. J.; DiVirgilio, E.; Huang, L.; Liu, P.; Morrison, H.; Sugii, K.; Tanaka, M.; Woo, J. C. S.; Faul, M. M. **Development of a Scalable Synthesis of a GPR40 Receptor Agonist.** *Org. Process Res. Dev.*, 15, 570-580, 2011.

WANG, D.; LI, Z. **Bi-functional NH₂-MIL-101(Fe) for one-pot tandem photo-oxidation/Knoevenagel condensation between aromatic alcohols and active methylene compounds.** *Catal. Sci. Technol.*, 5, 1623-1628, 2015.

WANG, D.; DERAEDT, C.; SALMON, L.; LABRUGERE, C.; ETIENNE, L.; RUIZ, J.; ASTRUC, D. **Efficient and Magnetically Recoverable “Click” PEGylated γ -Fe₂O₃-Pd Nanoparticle Catalysts for Suzuki-Miyaura, Sonogashira, and Heck Reactions with Positive Dendritic Effects.** *Chem. Eur. J.*, 21, 1508 – 1519, 2015.

WANG, S.; LIU, Q.; ZHANG, Y.; WANG, S.; LI, Y., YANG, Q.; SONG, Y. **Preparation of a multifunctional material with superhydrophobicity, superparamagnetism, mechanical stability and acids-bases resistance by electrospinning.** *Appl. Surf. Sci.*, 279, 150–158., 2013.

XU, P.; ZENG, G. M.; HUANG, D. L.; FENG, C. L.; HU, S.; ZHAO, M. H.; LAI, C.; WEI, Z.; HUANG, C.; XIE, G. X.; LIU, Z. F. **Use of iron oxide nanomaterials in wastewater treatment: A review.** *Sci. Total Environ.* 424, 1–10, 2012.

VALIZADEH, H.; MAMAGHANI, M.; BADRIAN, A. **Effect of Microwave Irradiation on Reaction of Arylaldehyde Derivatives with Some Active Methylene Compounds in Aqueous Media.** *Synth. Commun.*, 35, 6, 785-790, 2005.

VALIZADEH, H.; MAHMOODIAN, M.; GHOLIPOUR, H. **ZrCl₄/[bmim]BF₄-catalyzed condensation of salicylaldehydes and malononitrile: Single-step synthesis of 3-cyanocoumarin derivatives.** *J. Heterocycl. Chem.*, 48(4), 799-802, 2011.

VELASCO, J.; PÉREZ-MAYORAL, E.; CALVINO-CASILDA, V.; LOPEZ-PEINADO, A. J.; BAÑARES, M.A.; Soriano, E. **Imidazolium Sulfonates as Environmental-Friendly Catalytic Systems for the Synthesis of Biologically Active 2-Amino-4H-chromenes: Mechanistic Insights.** *J. Phys. Chem. B.*, 119, 12042–12049, 2015.

VELASQUES, J. M. **Estudos de estruturas cristalinas e supramolecularidade de compostos de base de Schiff derivados de isatina.** Dissertação (Mestrado em química Inorgânica. Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS, 2017.

VOLMAJER, J.; TOPLAK, R.; LEBAN, I.; LE MARECHAL, A. M. **Synthesis of New Iminocoumarins and Their Transformations into N-Chloro and Hydrazone Compounds.** *Tetrahedron*, 36(45), 7012-7021, 2005.

YANG, Y.; YAO, H.; XI, F.; GAO, E. **Amino-functionalized Zr(IV) metal-organic framework as bifunctional acid-base catalyst for Knoevenagel condensation.** *J. Mol. Catal. A-Chem.*, 390, 198-205, 2014.

YANG, F.; WANG, Z.; WANG, H.; WANG, C.; WANG, L. **An efficient condensation of substituted salicylaldehyde and malononitrile catalyzed by lipase under microwave irradiation.** *RSC Advances*, 5(70), 57122–57126, 2015.

YING, A.; QIU, F.; WU, C.; HU, H.; YANG, J. **Ionic tagged amine supported on magnetic nanoparticles: synthesis and application for versatile catalytic Knoevenagel condensation in water.** *RSC Adv.* 4, 33175-33183, 2014.

ZEYNIZADEH, B.; GILANIZADEH, M. **Synthesis and characterization of a magnetic graphene oxide/Zn–Ni–Fe layered double hydroxide nanocomposite: an efficient mesoporous catalyst for the green preparation of biscoumarins.** *New J. Chem.*, 43, 18794-18804, 2019.

ZHANG, X.-M.; GUO, H.; LI, Z.-S.; SONG, F.-H.; WANG, W.-M.; DAI, H.-Q.; ZHANG, L.-X.; WANG, J.-G. **Synthesis and evaluation of isatin-b-thiosemicarbazones as novel agents against antibiotic-resistant Gram-positive bacterial species.** *Eur J Med Chem.*, 101, 419-443, 2015.

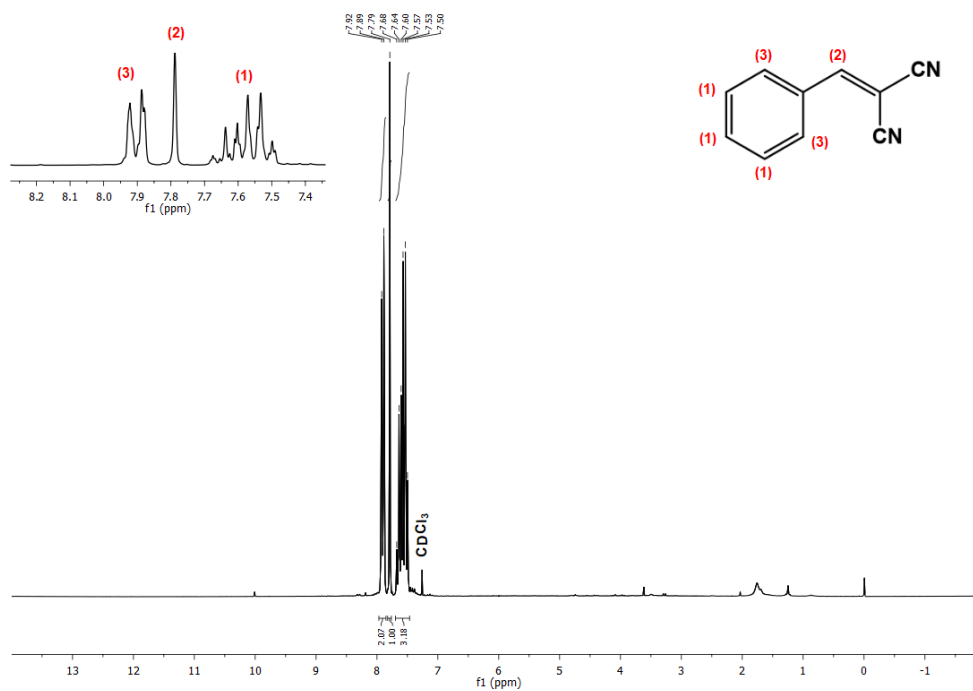
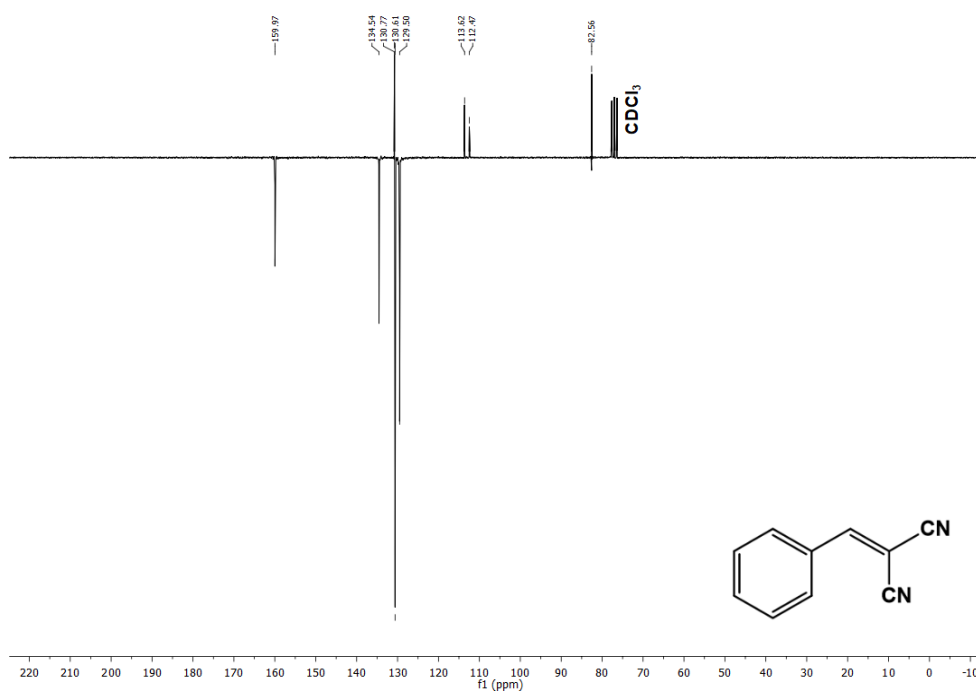
ZHANG, Q., MA, X.-M., WEI, H.-X., ZHAO, X., & LUO, J. **Covalently anchored tertiary amine functionalized ionic liquid on silica coated nano-Fe₃O₄ as a novel, efficient and magnetically recoverable catalyst for the unsymmetrical Hantzsch reaction and Knoevenagel condensation.** *RSC Advances*, 7(85), 53861–53870, 2017.

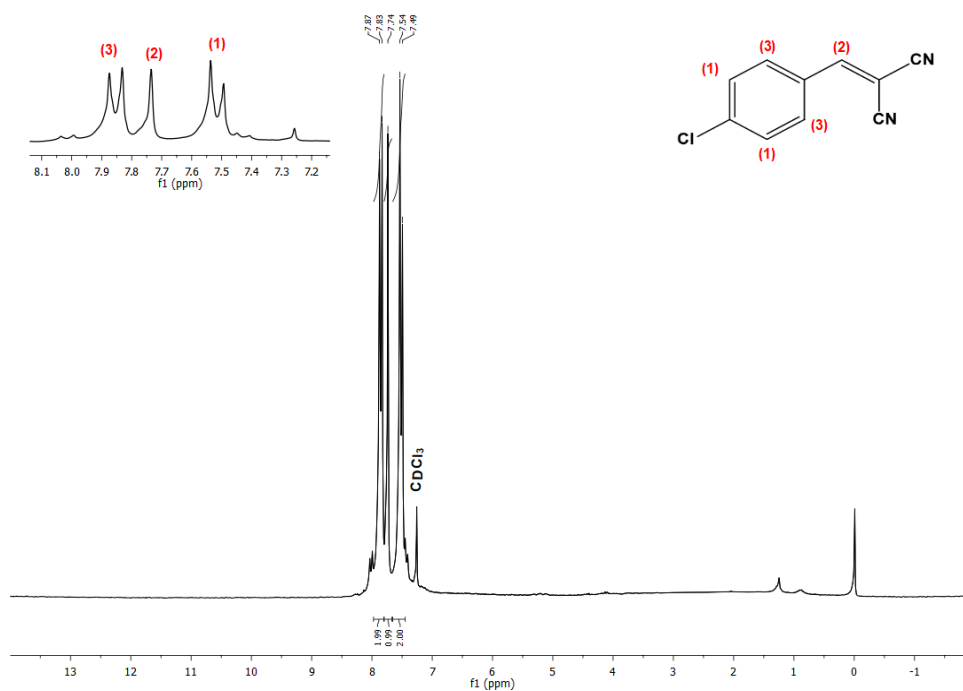
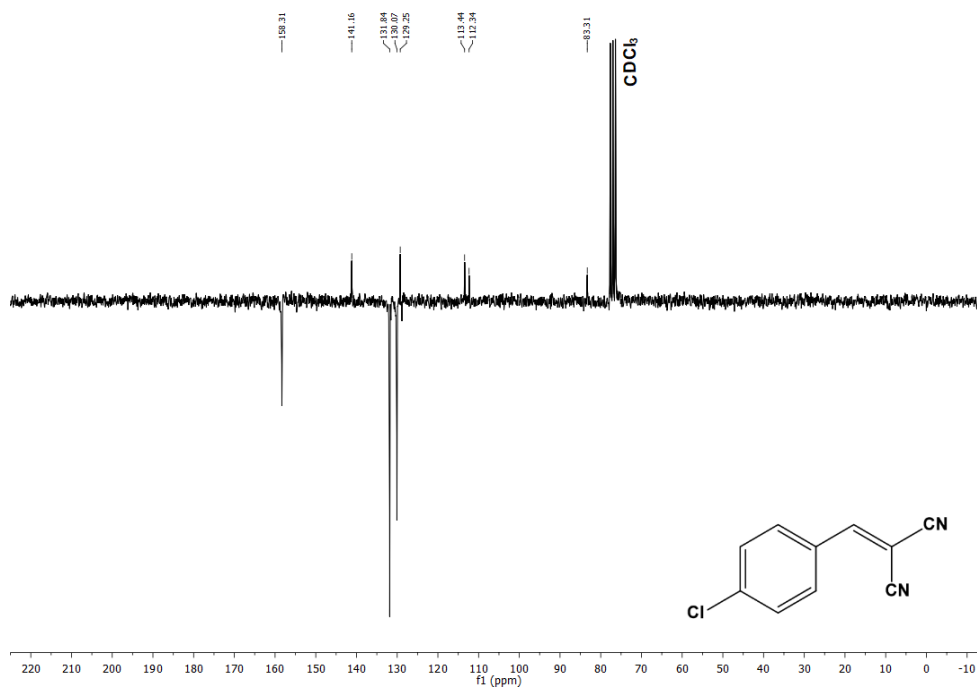
ZHU, Y., STUBBS, L. P., HO, F., LIU, R., SHIP, C. P., MAGUIRE, J. A., & HOSMANE, N. S. **Magnetic Nanocomposites: A New Perspective in Catalysis.** *ChemCatChem*, 2(4), 365–374, 2010.

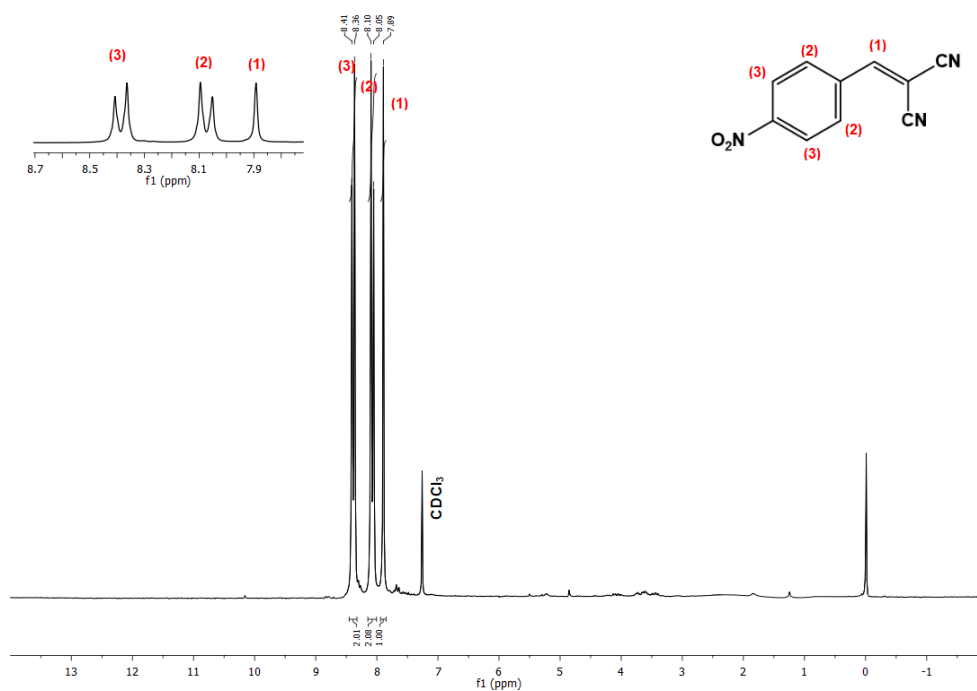
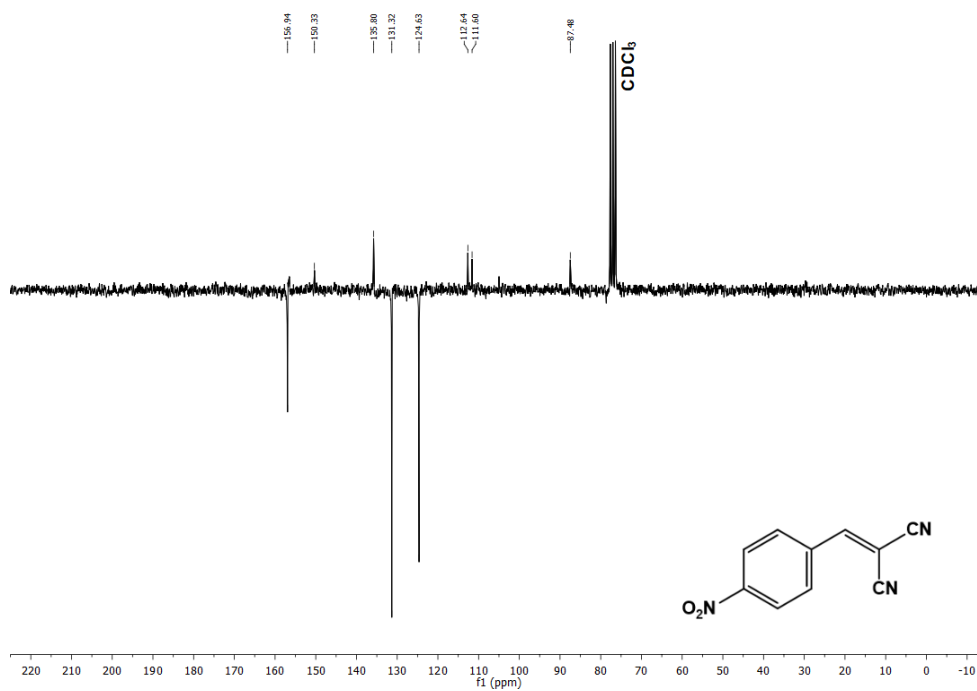
ZHU, C.; YANG, B.; ZHAO, Y.; FU, C.; TAO, L.; WEI, Y. **A New Insight into the Biginelli Reaction: The Dawn of Multicomponent Click Chemistry?** *Polym. Chem.*, 4 (21), 5395–5400, 2013.

ZOUBI, E. A. **Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: a Review of Recent Works.** *Int. J. Inorg. Chem.*, 3, 73-95, 2013

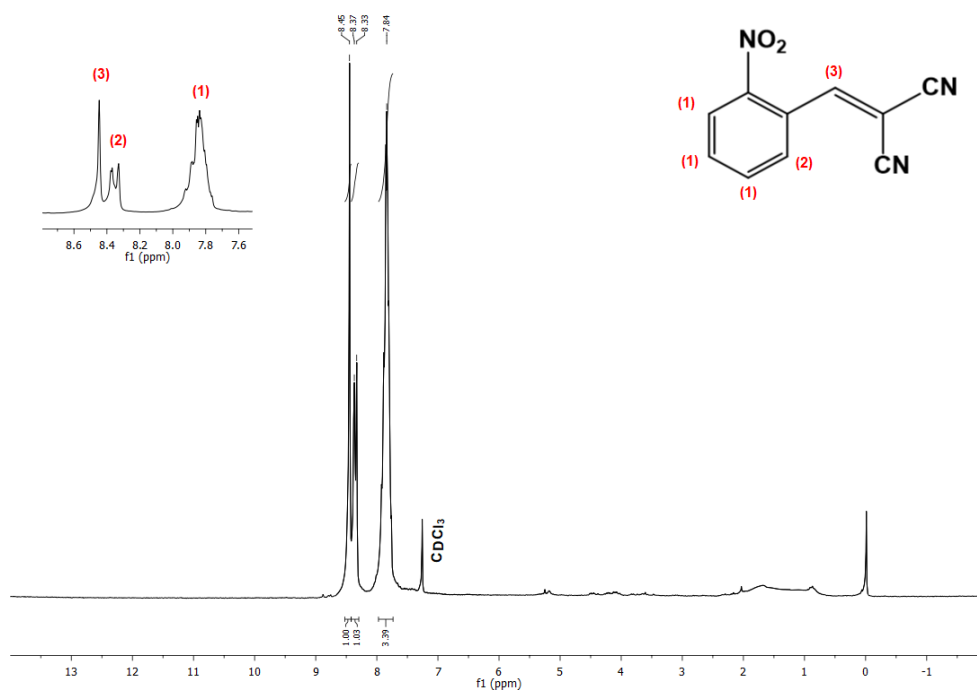
ESPECTROS

Espectro 1 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) de 2-benzilidenomalononitrila (**1a**).**Espectro 2** - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) de 2-benzilidenomalononitrila (**1a**).

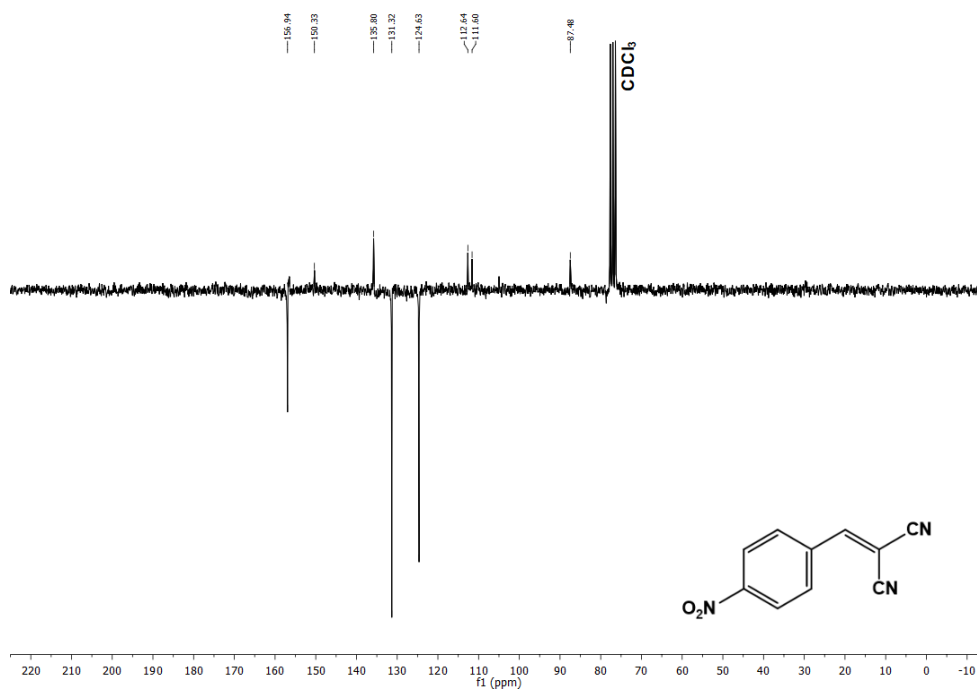
Espectro 3 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4-clorobenzilideno) malononitrila (**1b**).**Espectro 4** - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4-clorobenzilideno) malononitrila (**1b**).

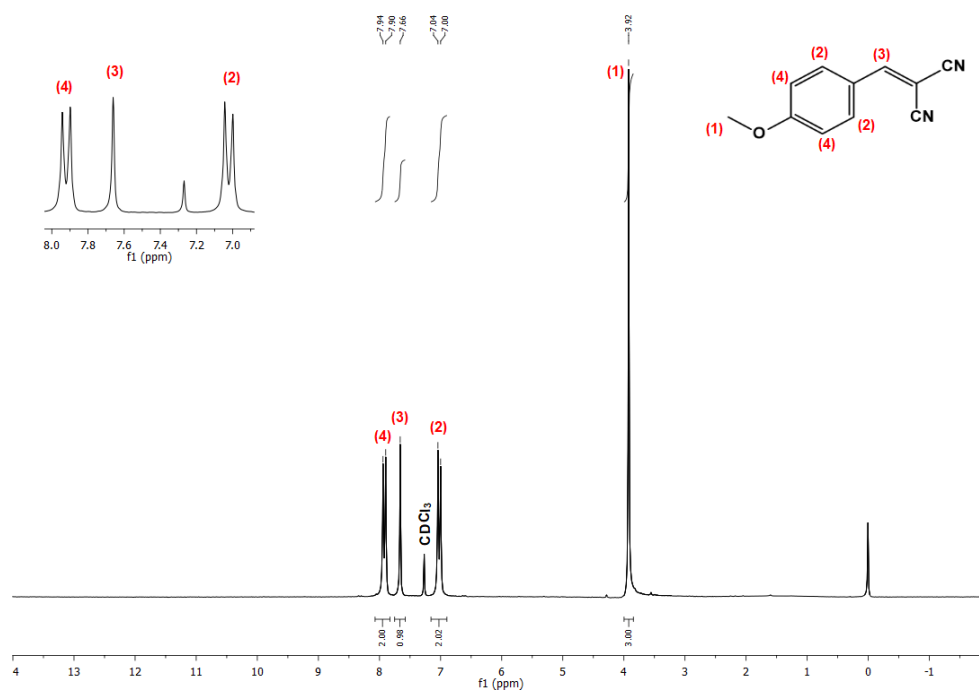
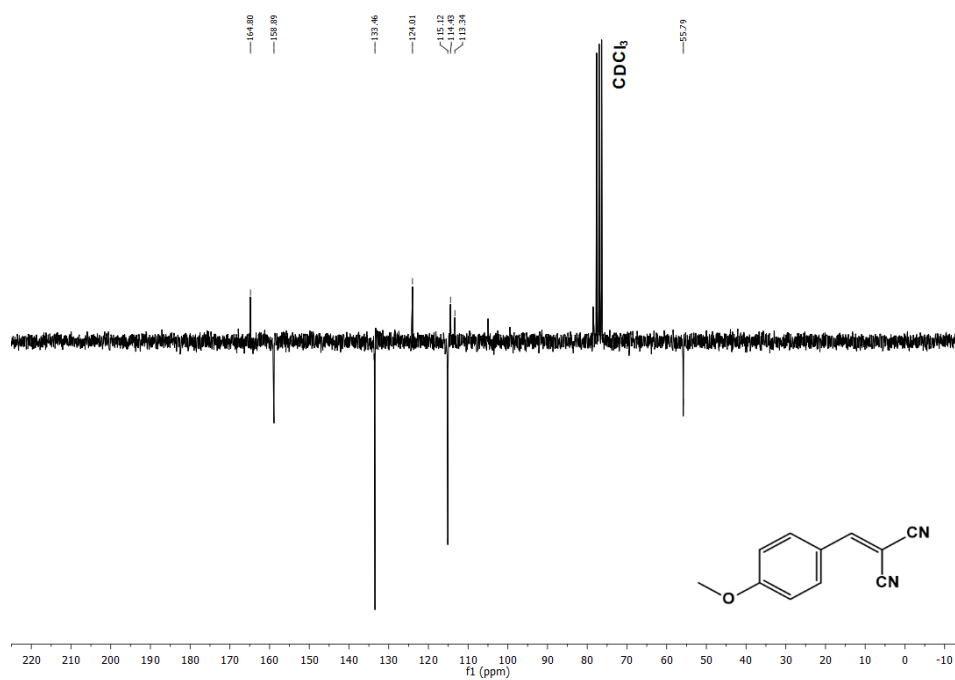
Espectro 5 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4-nitrobenzilideno) malononitrila (**1c**).**Espectro 6** - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4-nitrobenzilideno) malononitrila (**1c**).

Espectro 7 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) de 2- (2-nitrobenzilideno) malononitrila (**1d**).

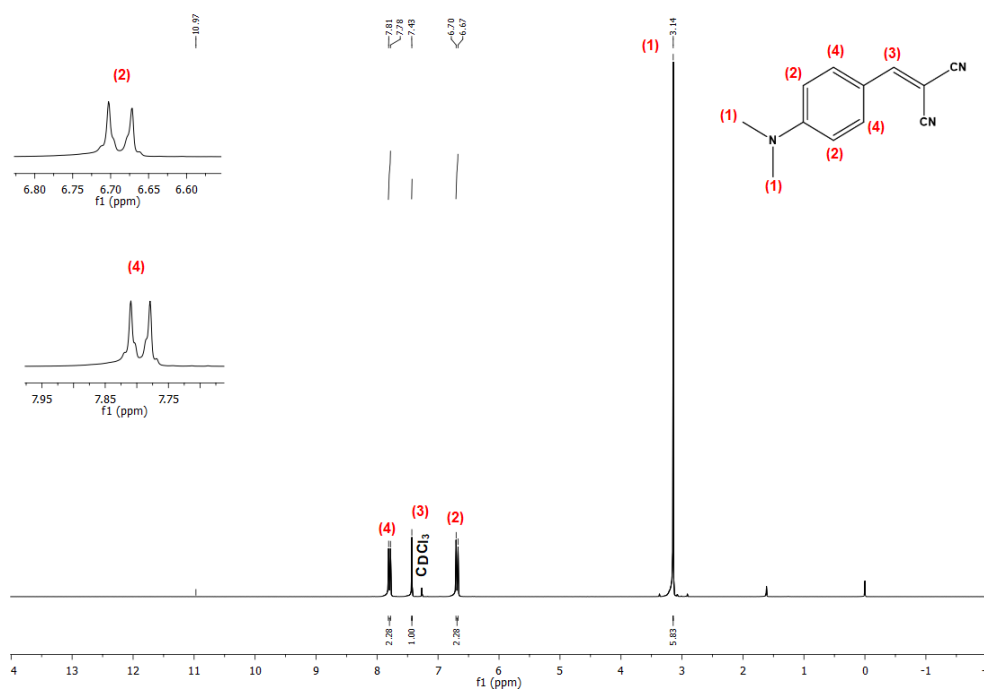


Espectro 8 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) de 2- (2-nitrobenzilideno) malononitrila (**1d**).

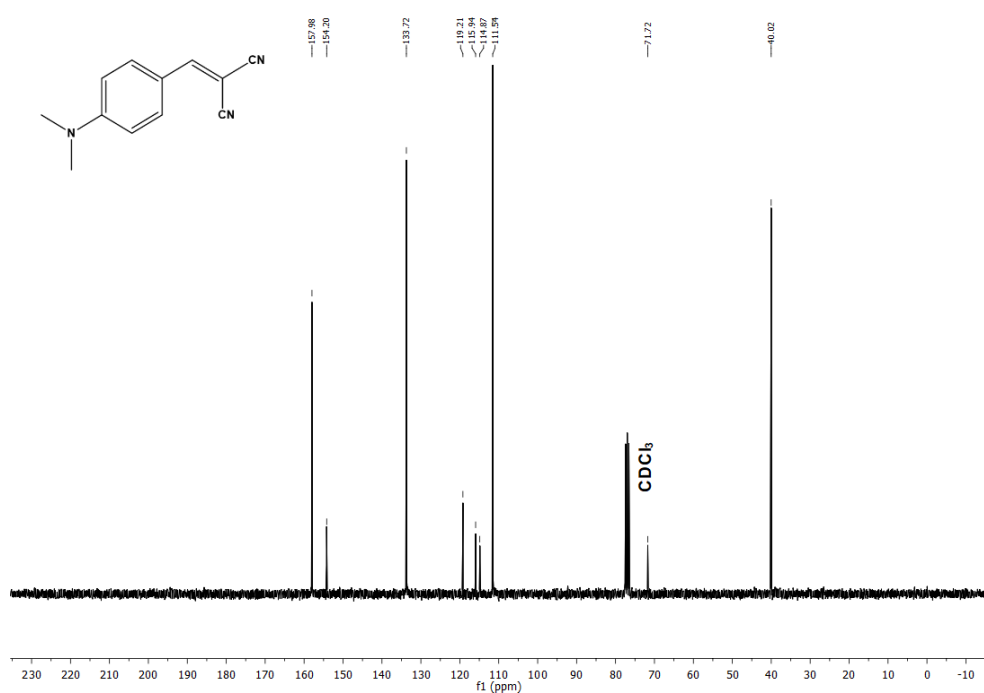


Espectro 9 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4-metoxibenzilideno) malononitrila (**1e**).**Espectro 10** - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4-metoxibenzilideno) malononitrila (**1e**).

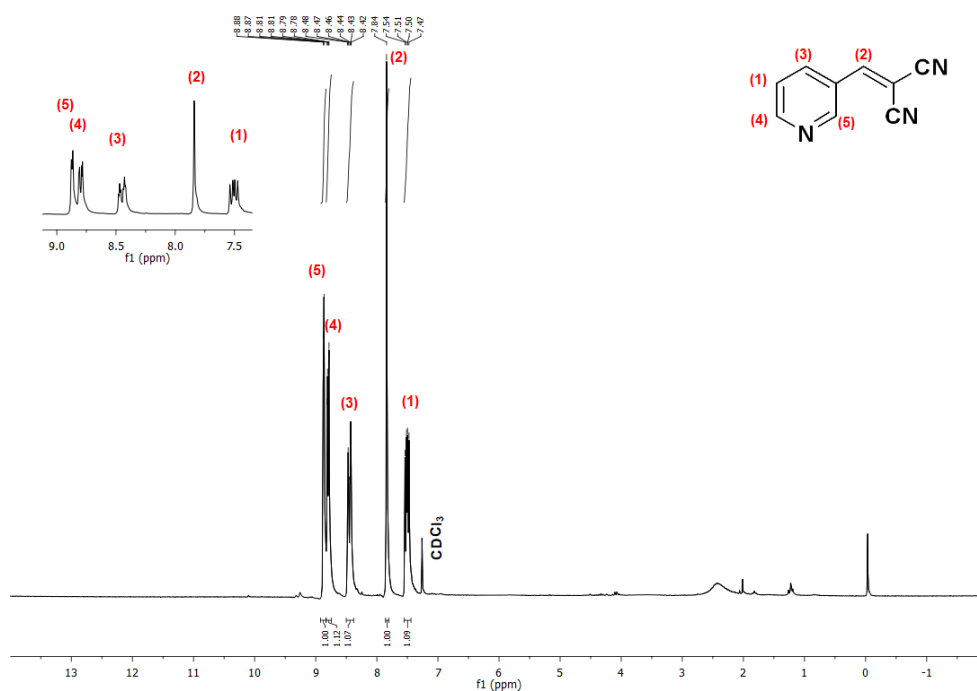
Espectro 11 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4-Dimetilaminobenzilideno) malononitrila (**1f**).



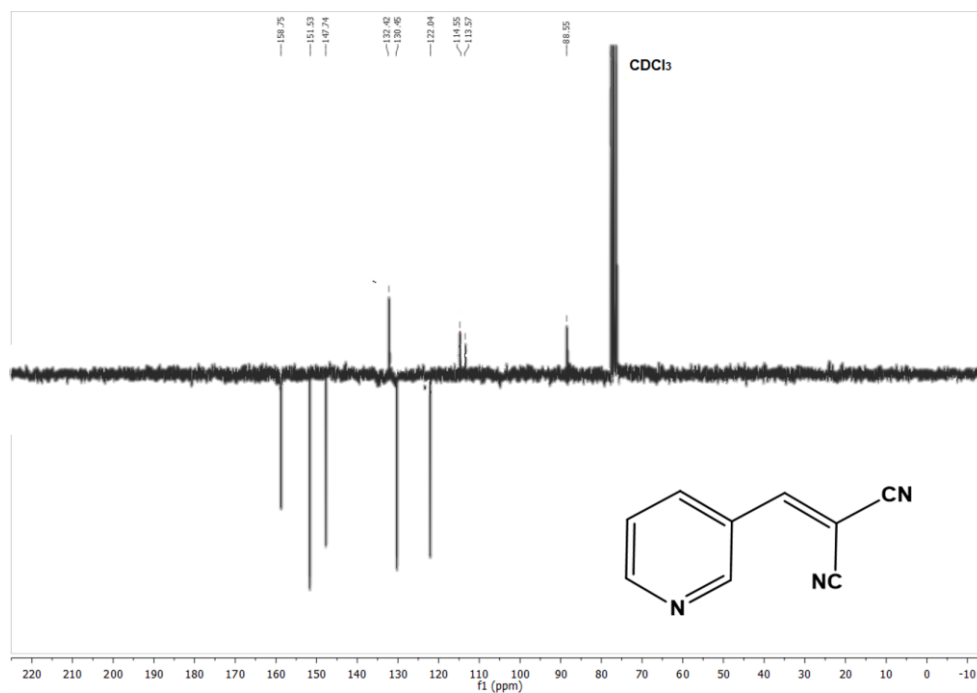
Espectro 12 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4-Dimetilaminobenzilideno) malononitrila (**1f**).

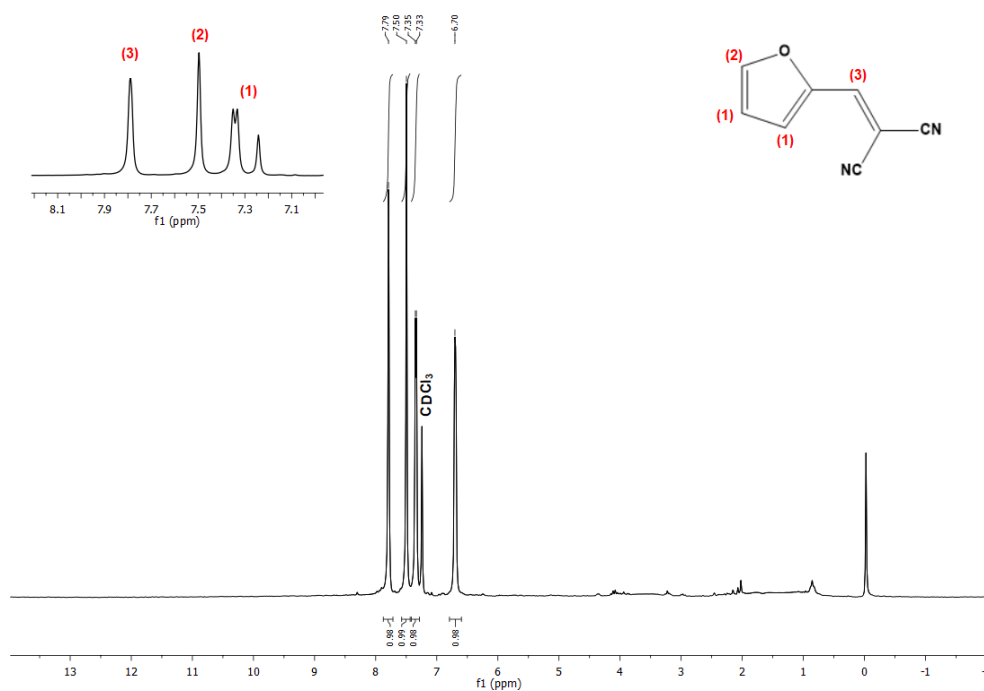
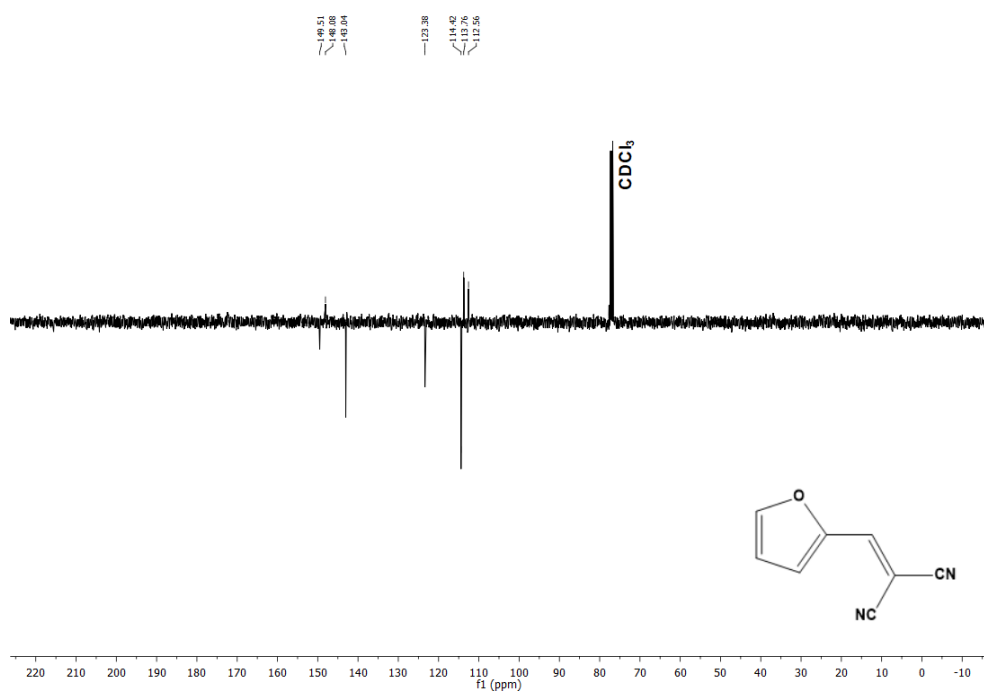


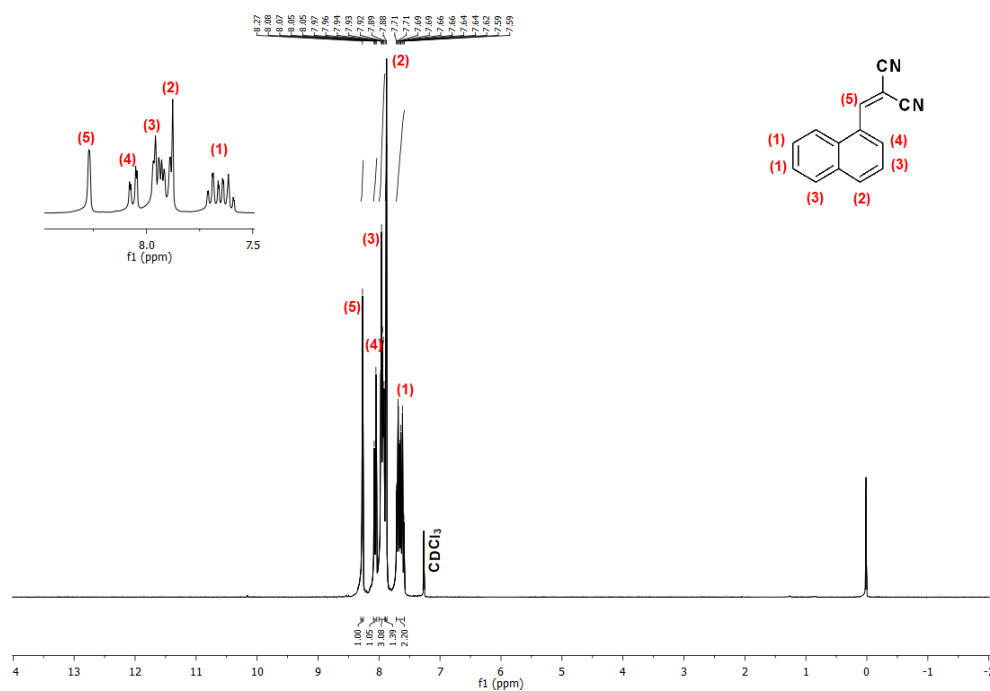
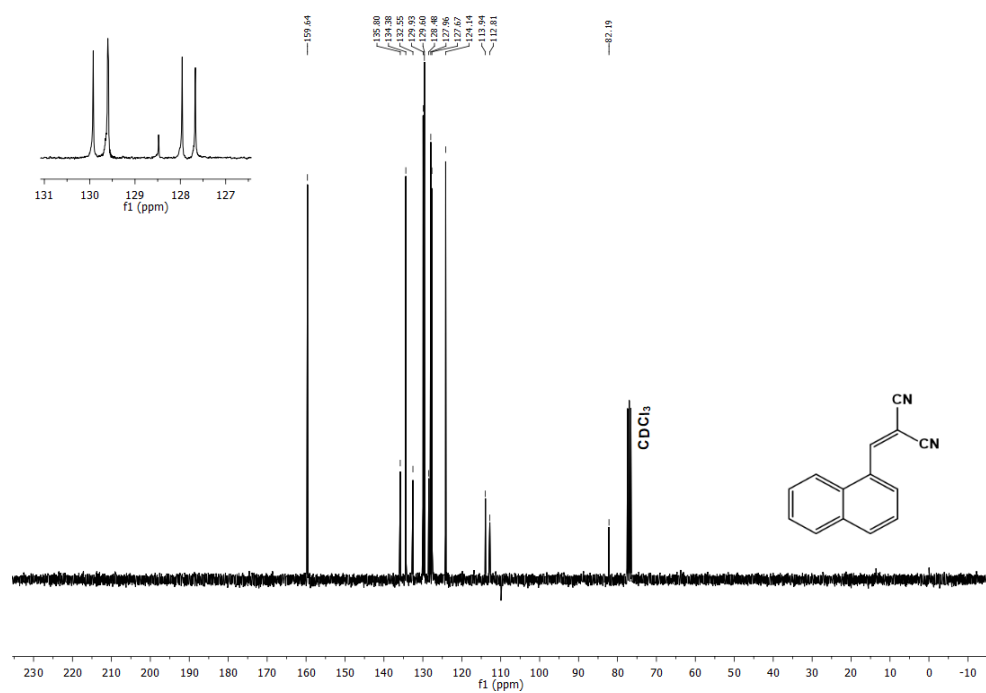
Espectro 13 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) de 2 - ((piridina-3-il) metileno) malononitrila (**1g**).

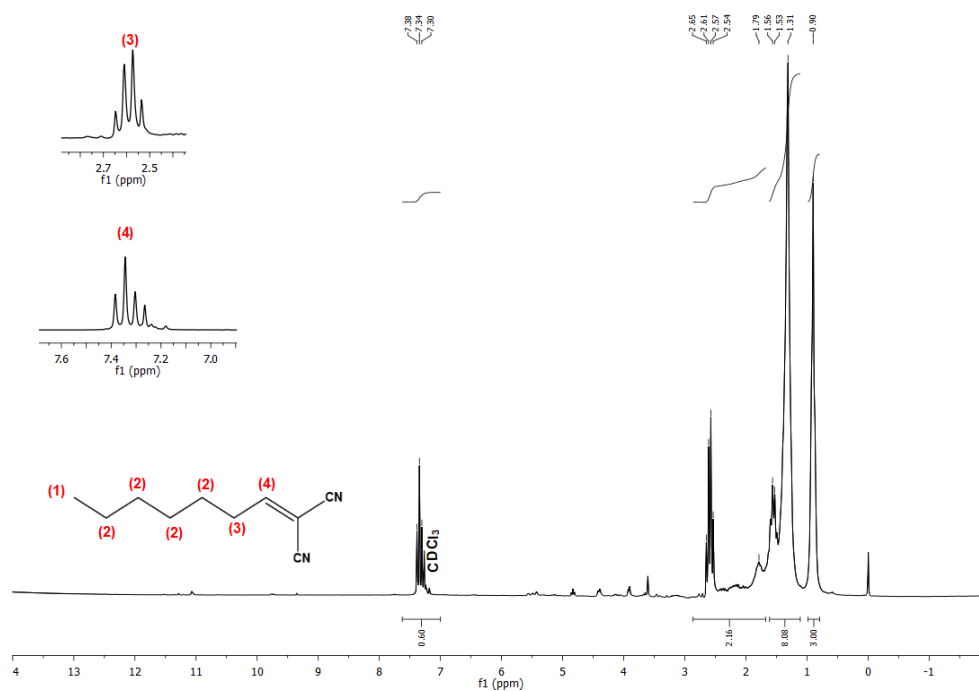
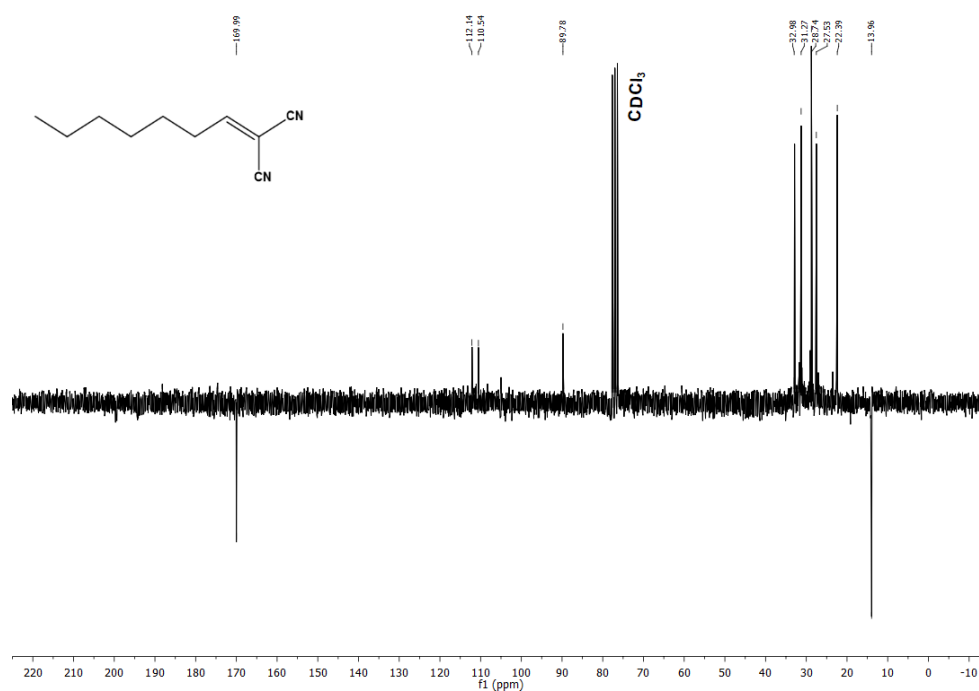


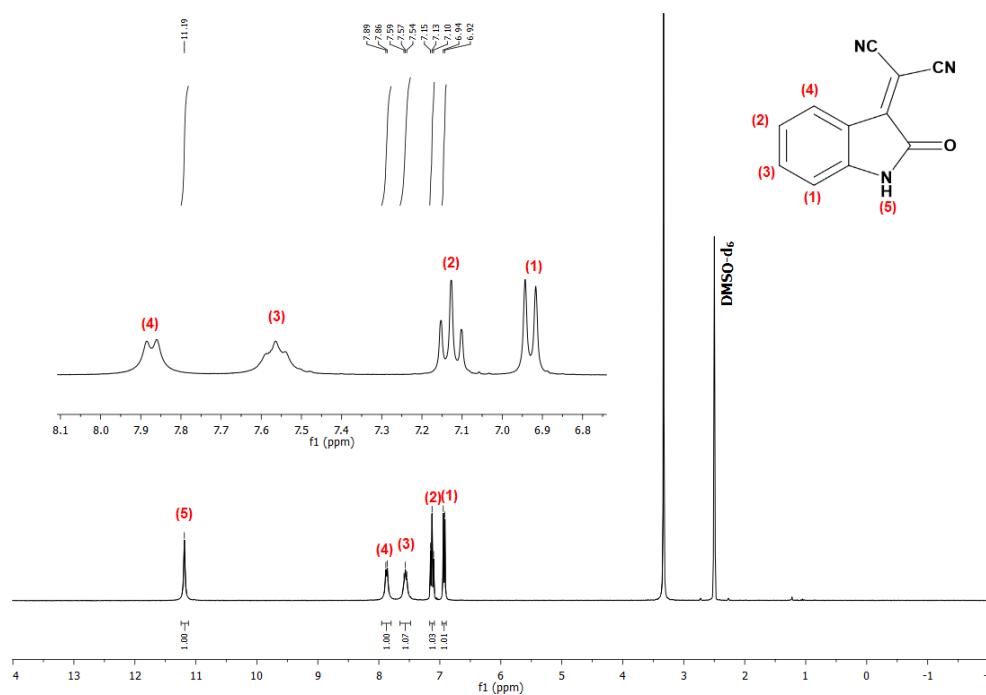
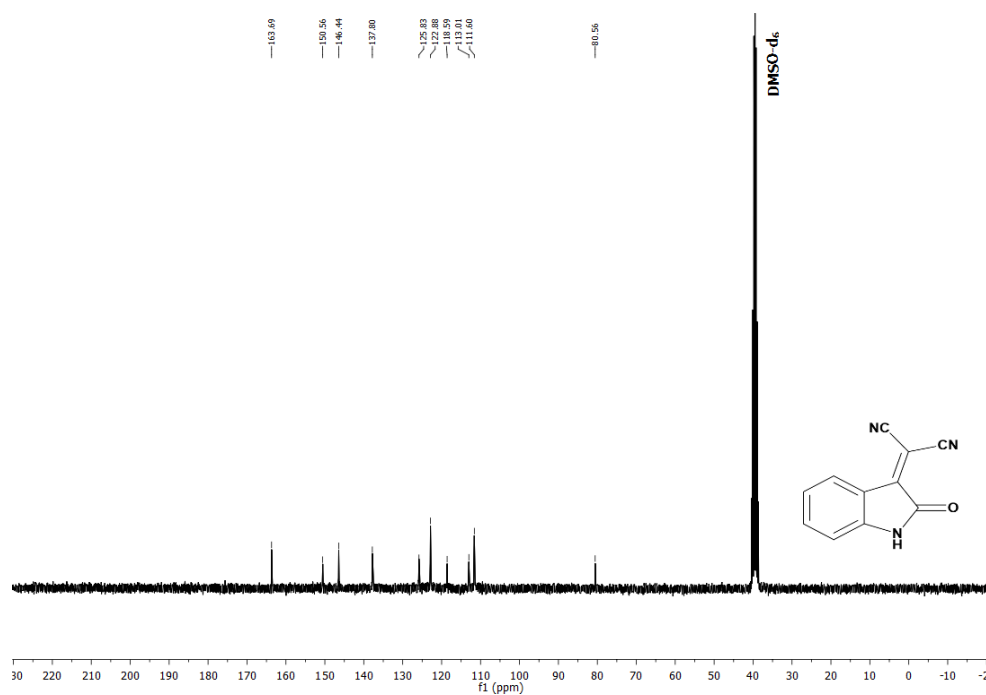
Espectro 14 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) de 2 - ((piridina-3-il) metileno) malononitrila (**1g**).



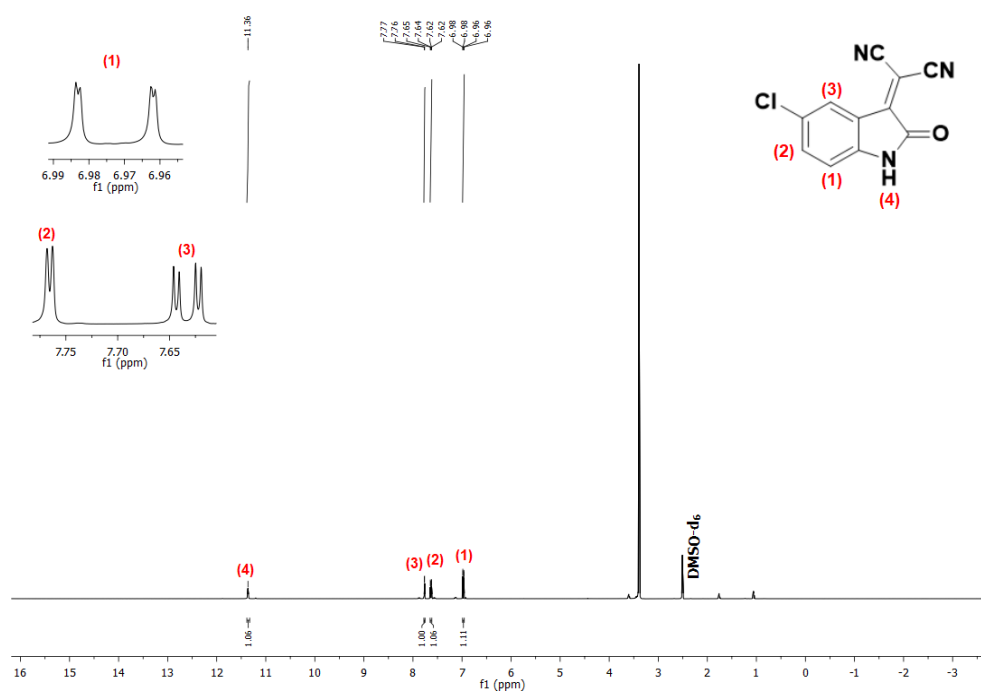
Espectro 15 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) de 2- (2-furanilideno) malononitrila (**1h**).**Espectro 16** - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) de 2- (2-furanilideno) malononitrila (**1h**).

Espectro 17 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) de 2- (1-naftilideno) malononitrila (**1i**).**Espectro 18** - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) de 2- (1-naftilideno) malononitrila (**1i**).

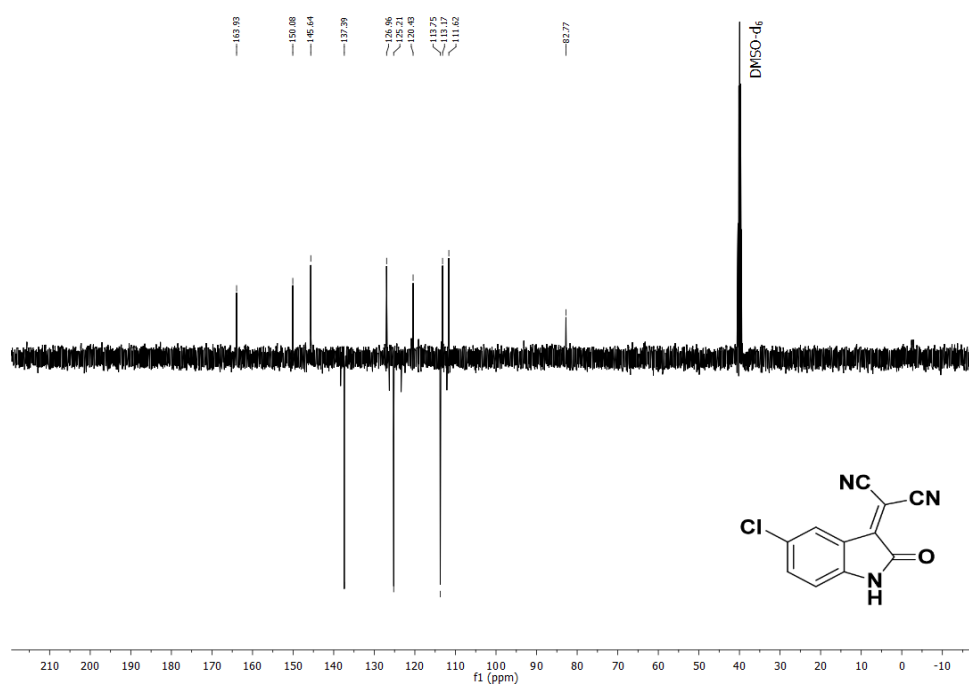
Espectro 19 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) de 2- (heptanilideno) malononitrila (**1j**).**Espectro 20** - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) de 2- (heptanilideno) malononitrila (**1j**).

Espectro 21 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 2- (2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (**1k**).**Espectro 22** - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de 2- (2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (**1k**).

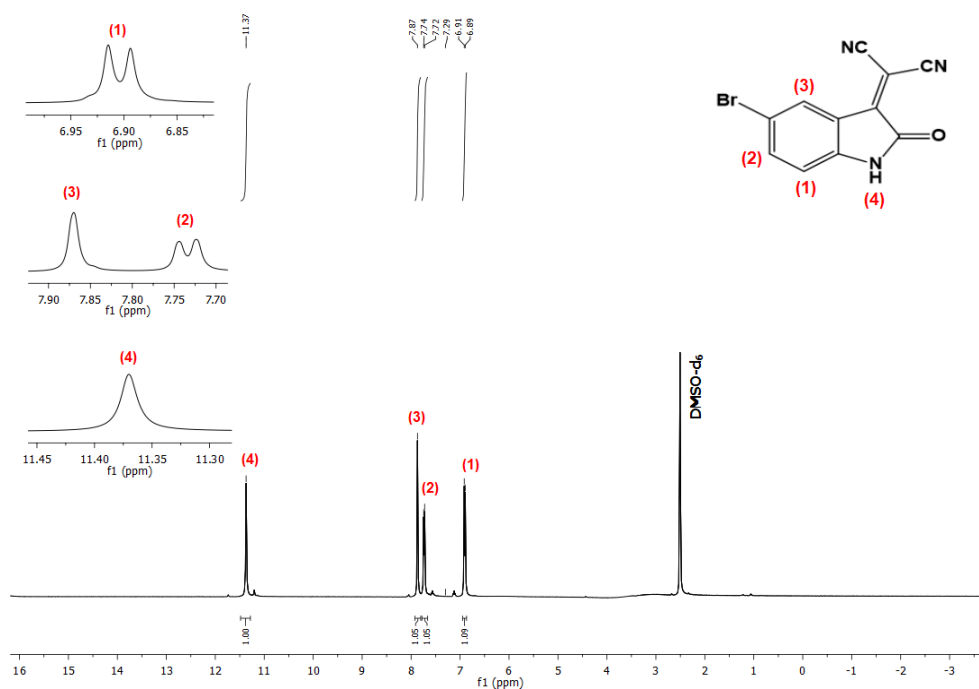
Espectro 23 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 2- (5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (**11**).



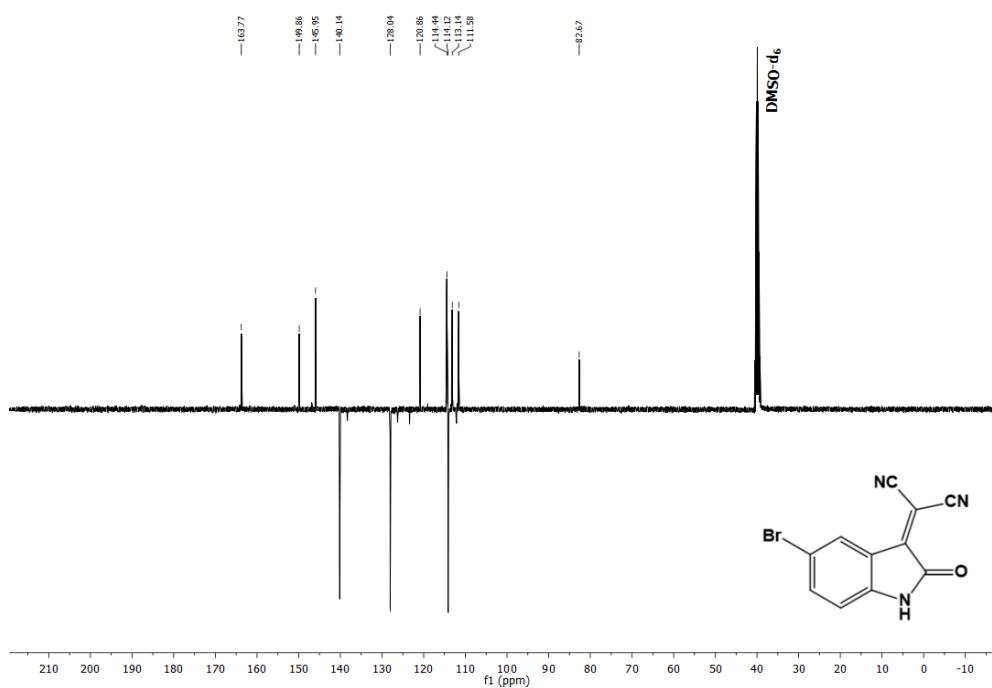
Espectro 24 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de 2- (5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (**11**).



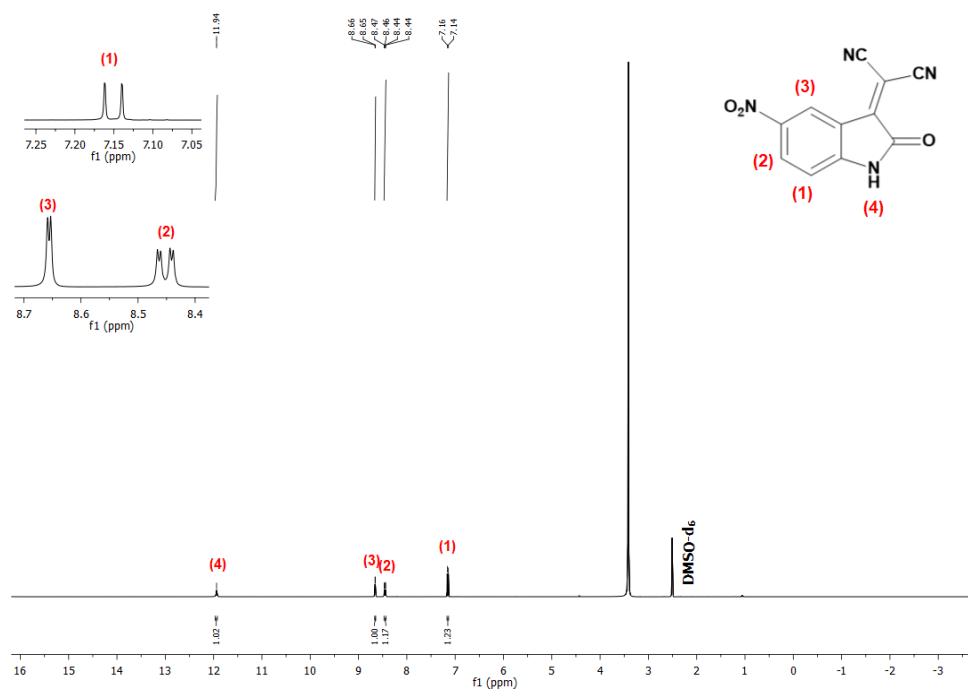
Espectro 25 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 2- (5-bromo-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (**1m**).



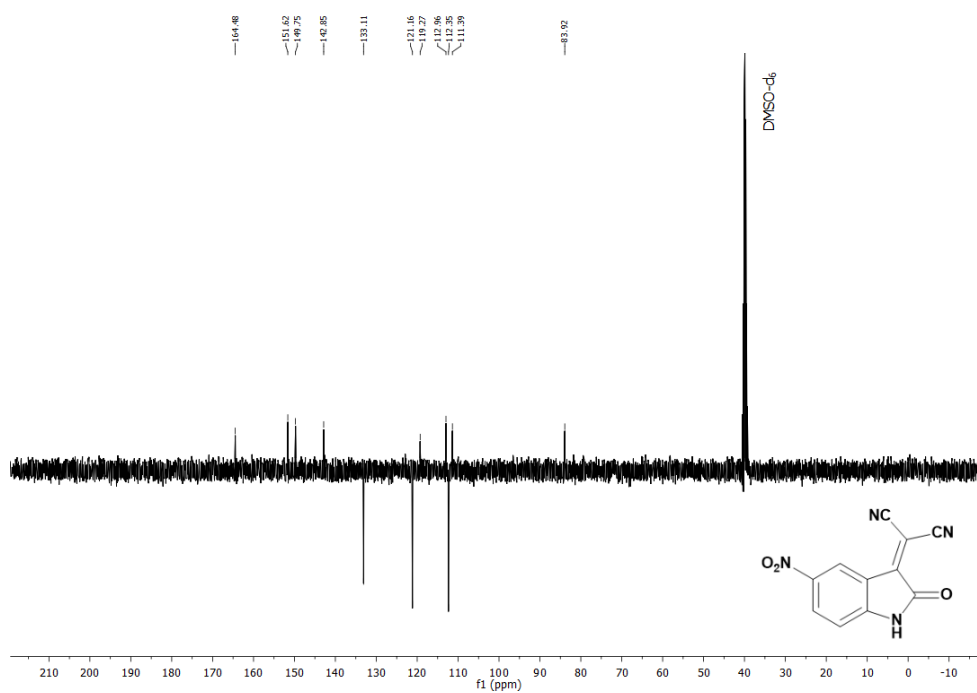
Espectro 26 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de 2- (5-bromo-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (**1**).



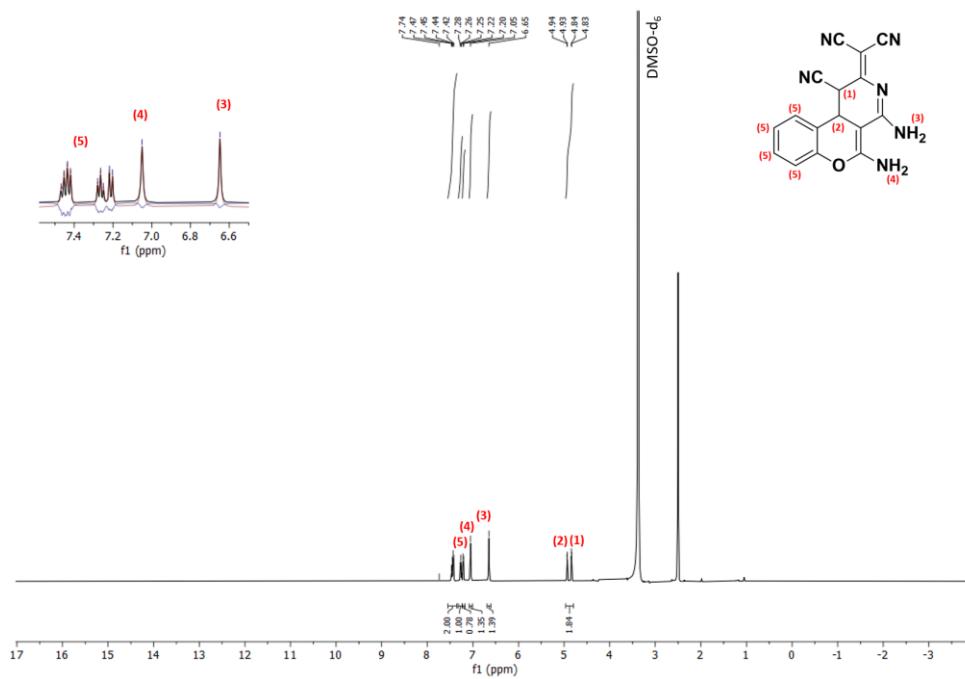
Espectro 27 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 2- (5-nitro-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (**1n**).



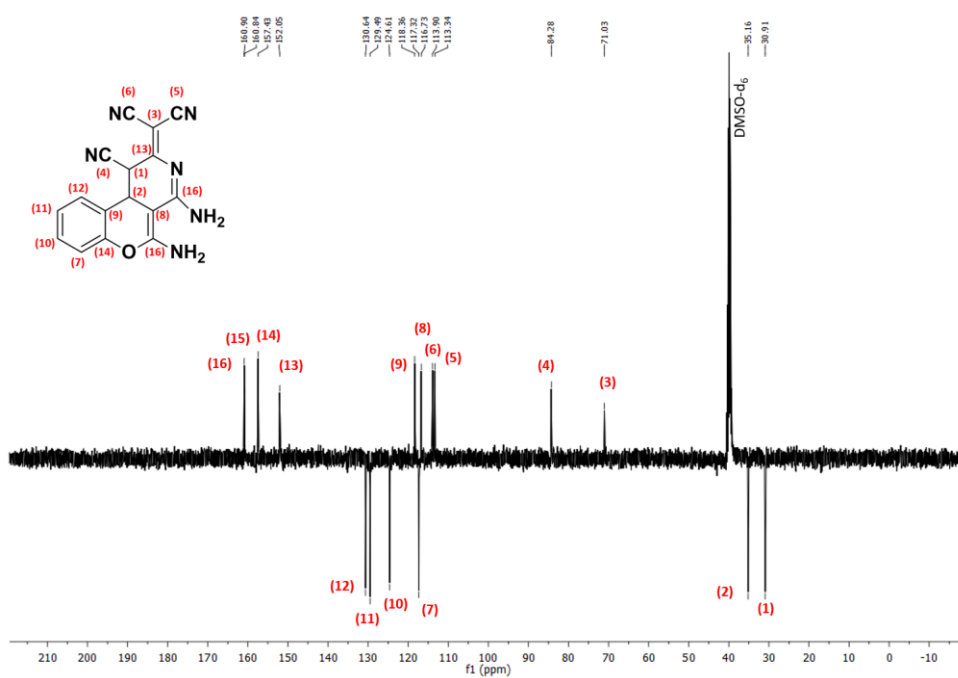
Espectro 28 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de 2- (5-nitro-2-oxoindolin-3-ilideno) malononitrila (**1n**).



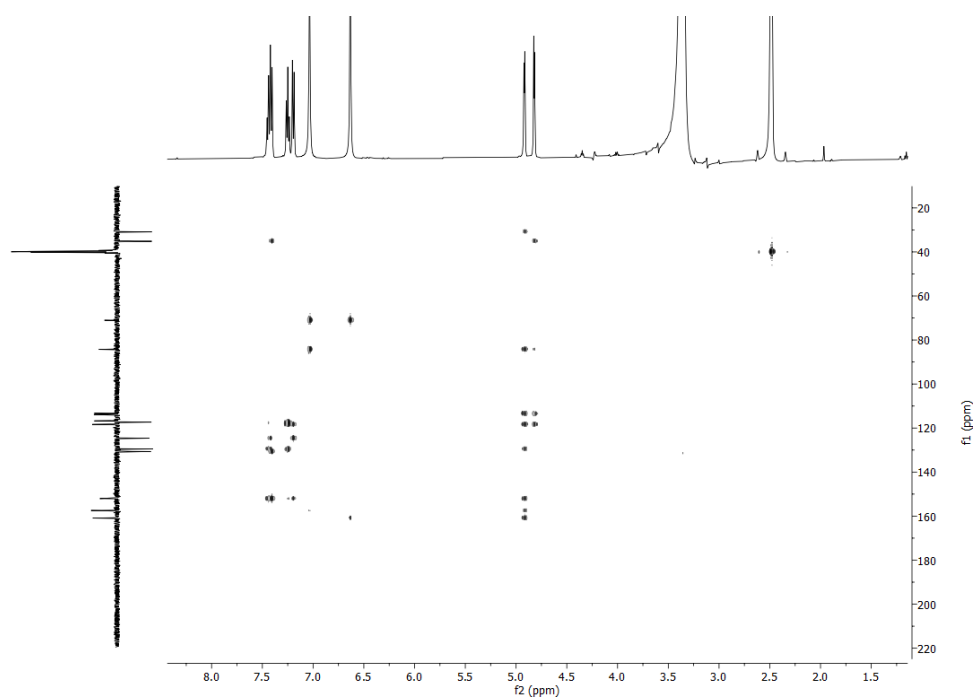
Espectro 29 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de (4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno-malononitrila (**4a**).



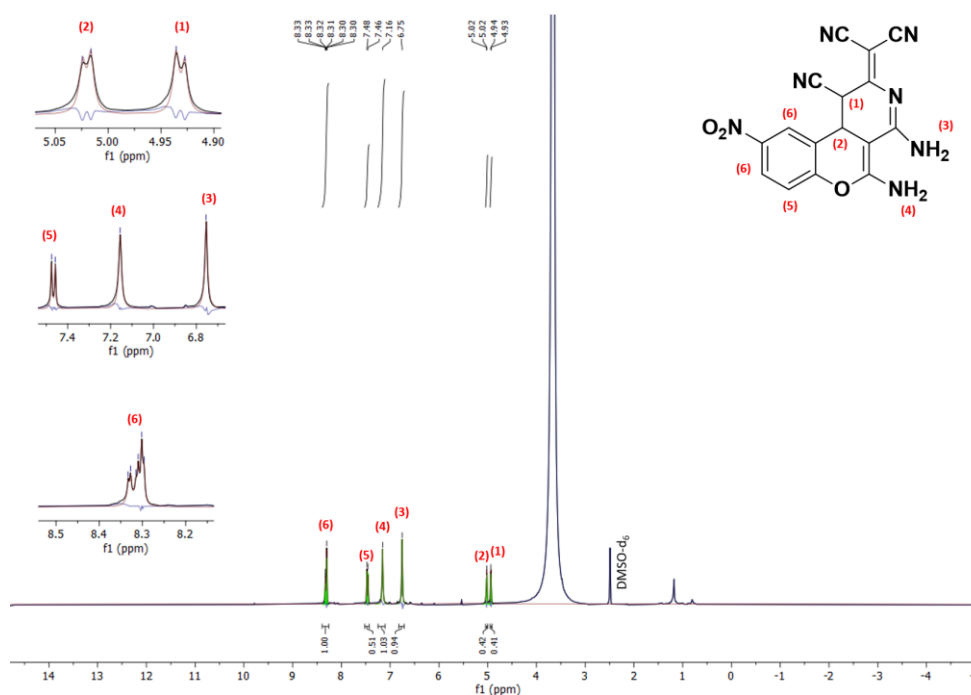
Espectro 30 - Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6) de (4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno-malononitrila (**4a**).



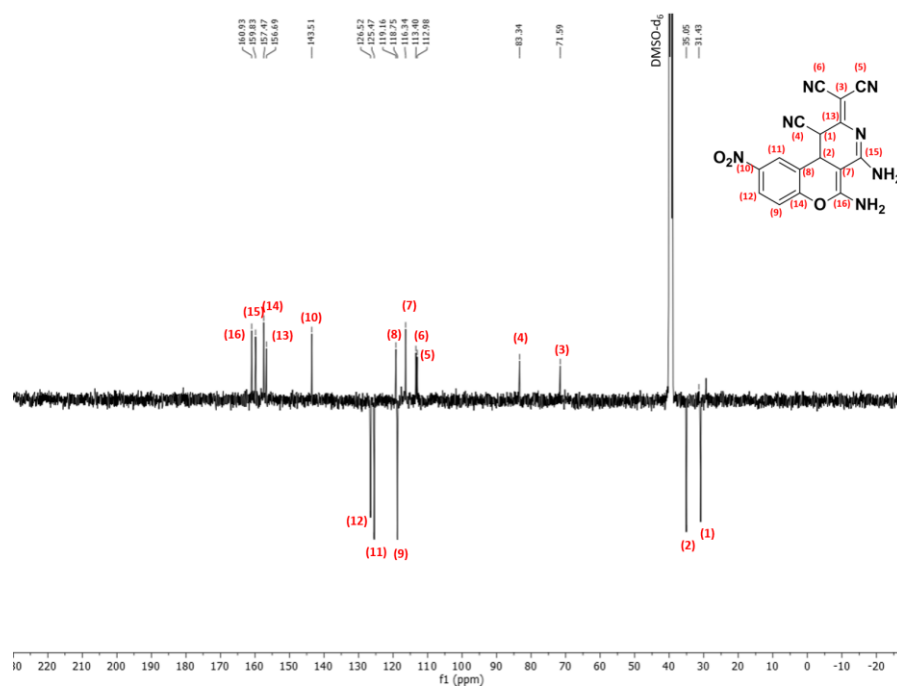
Espectro 31 – Mapa de contornos HMBC de 2-(4,5-diamino-1-ciano-7-hidroxi-1,10b-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-2-ilideno-malononitrila (**4a**).



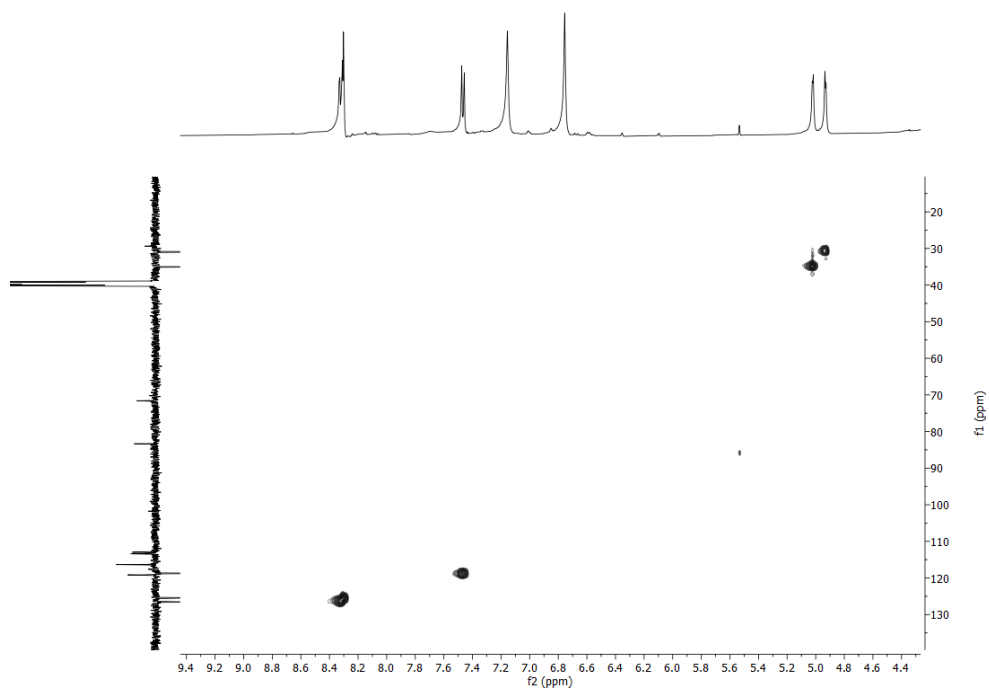
Espectro 32 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4,5-diamino-1-ciano-7-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrile (**4b**).



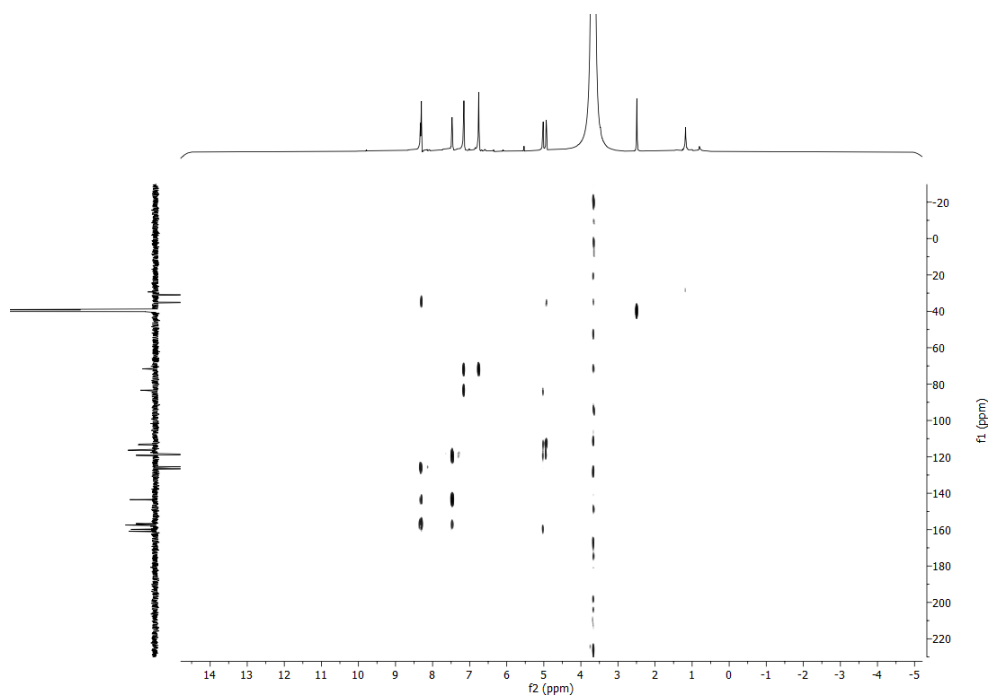
Espectro 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4,5-diamino-1-ciano-7-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrile (**4b**).



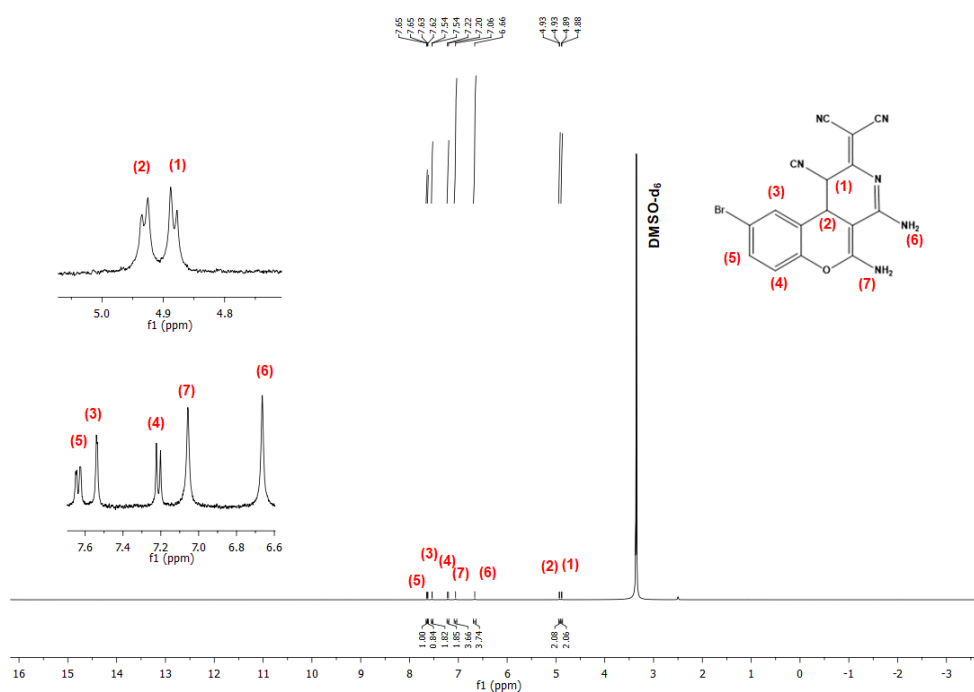
Espectro 34 – Expansão do mapa de contornos HSQC de 2- (4,5-diamino-1-ciano-7-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrile (**4b**).



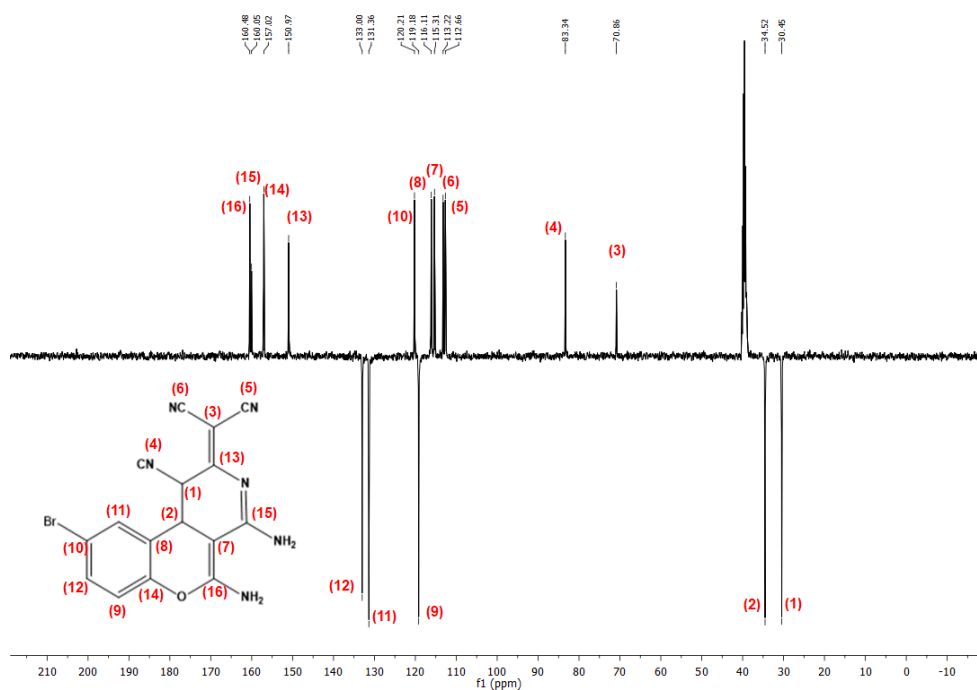
Espectro 35 – Espectro de HMBC de 2- (4,5-diamino-1-ciano-7-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (**4b**).



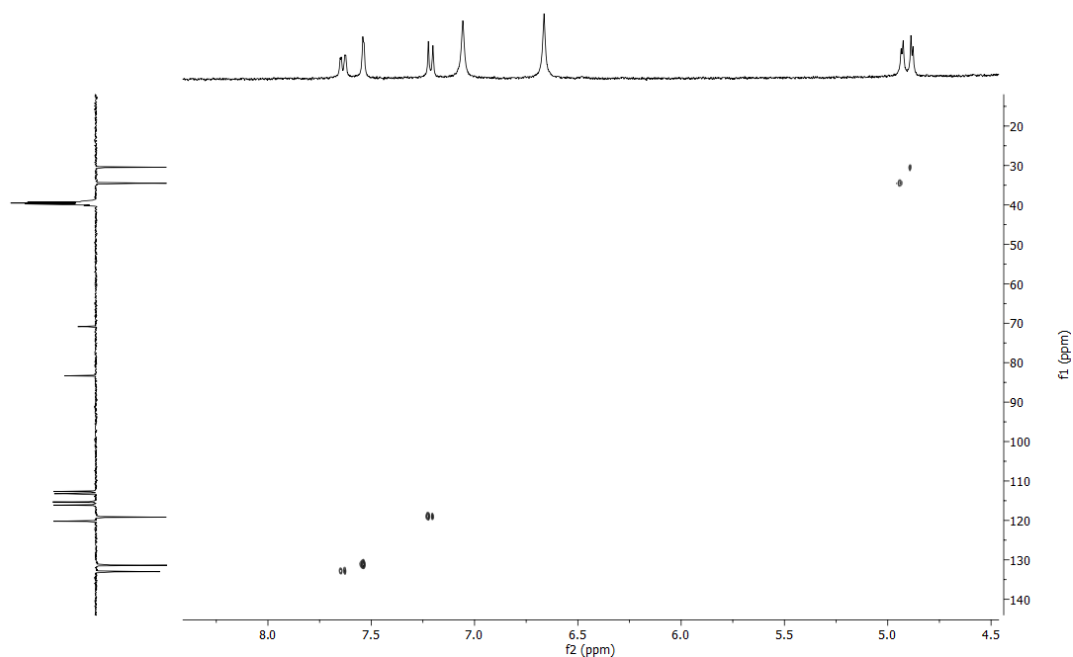
Espectro 36 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4,5-diamino-9-bromo-1-ciano-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (**4c**).



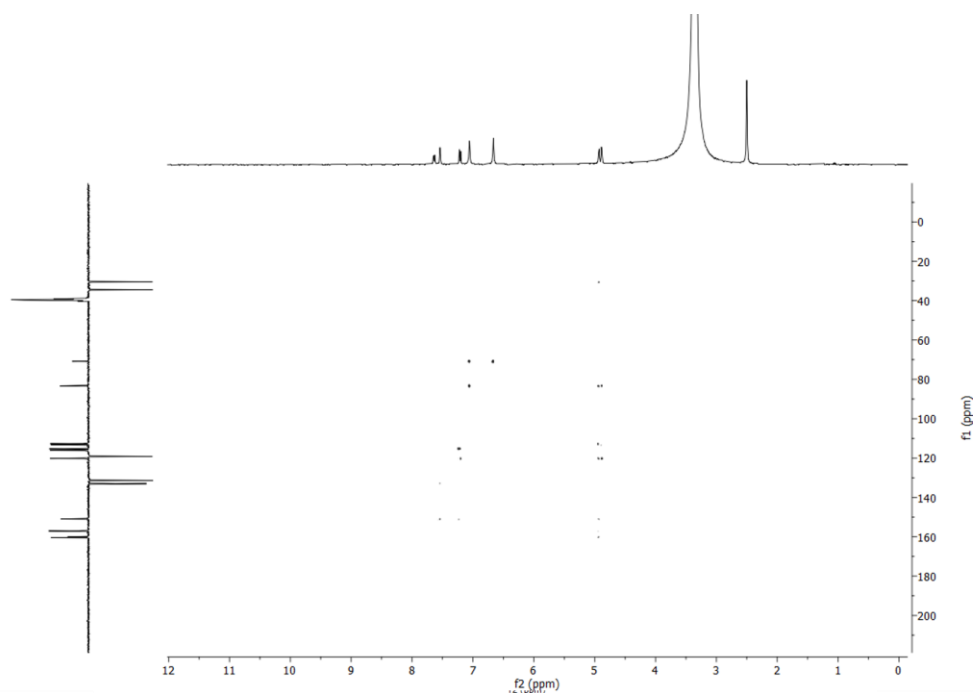
Espectro 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de 2- (4,5-diamino-9-bromo-1-ciano-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (**4c**).



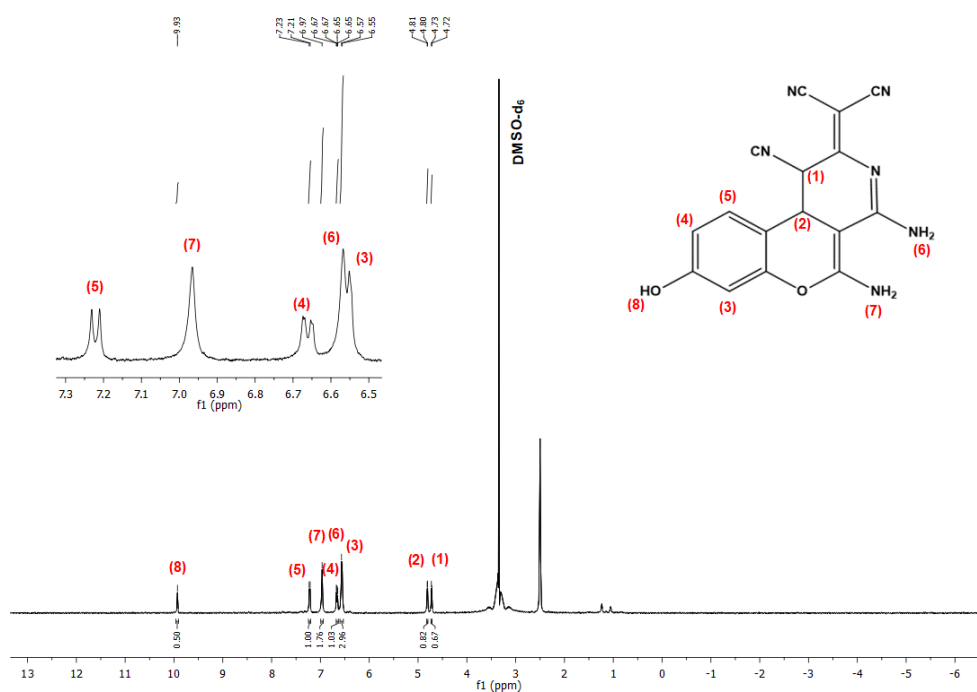
Espectro 38– Expansão do mapa de contornos HSQC de 2- (4,5-diamino-9-bromo-1-ciano-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (**4c**).



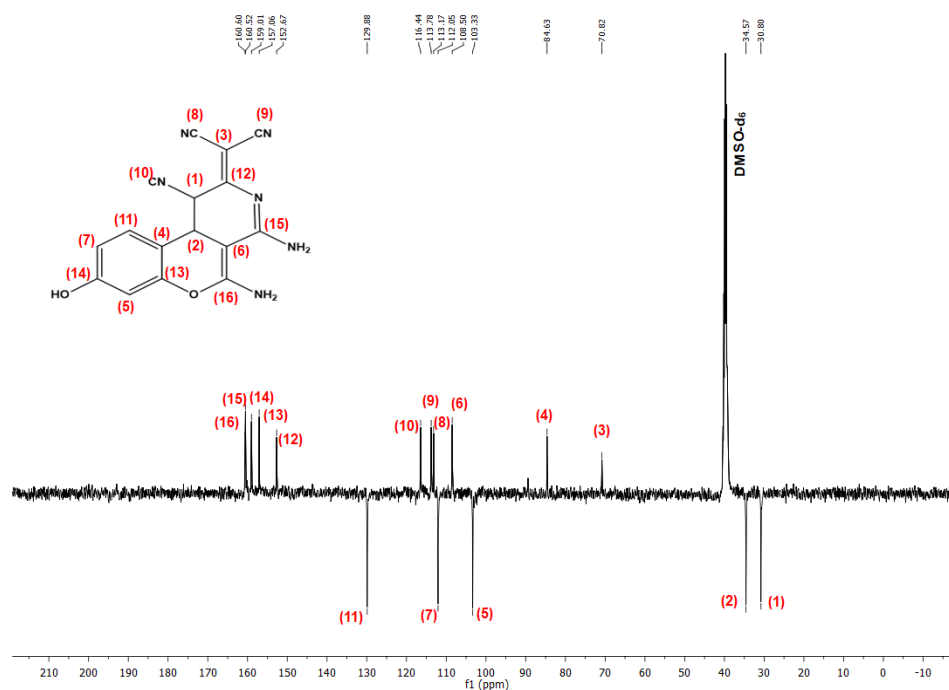
Espectro 39 – Mapa de contornos HMBC de 2- (4,5-diamino-9-bromo-1-ciano-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (**4c**).



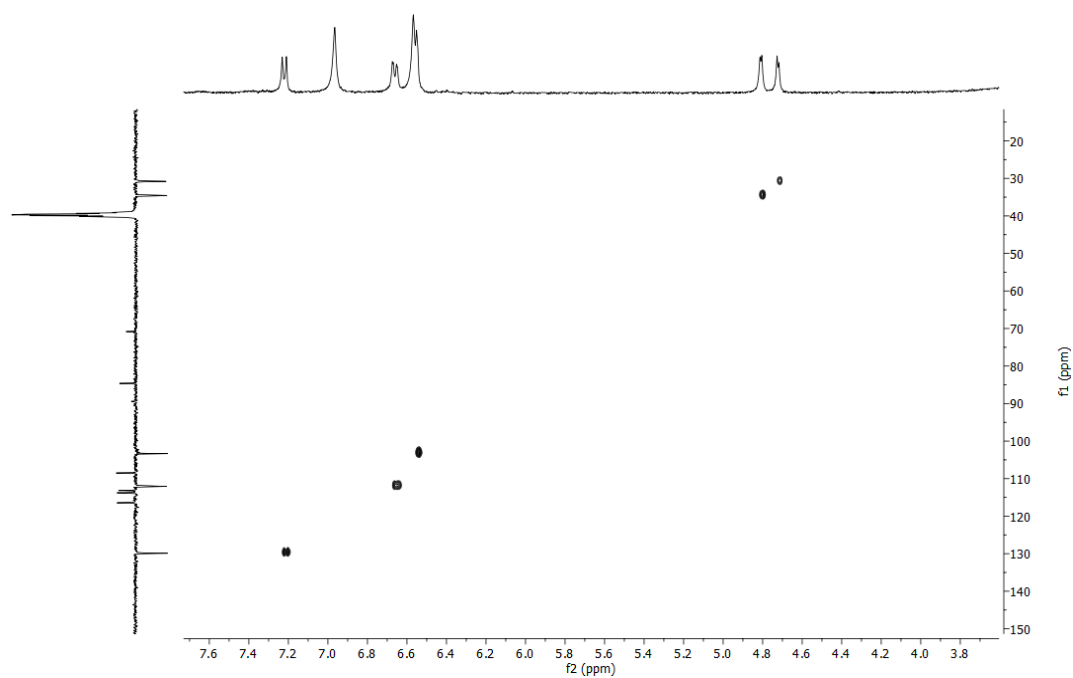
Espectro 40 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) de 2-(4,5-diamino-1-ciano-8-hidroxi-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (**4d**).



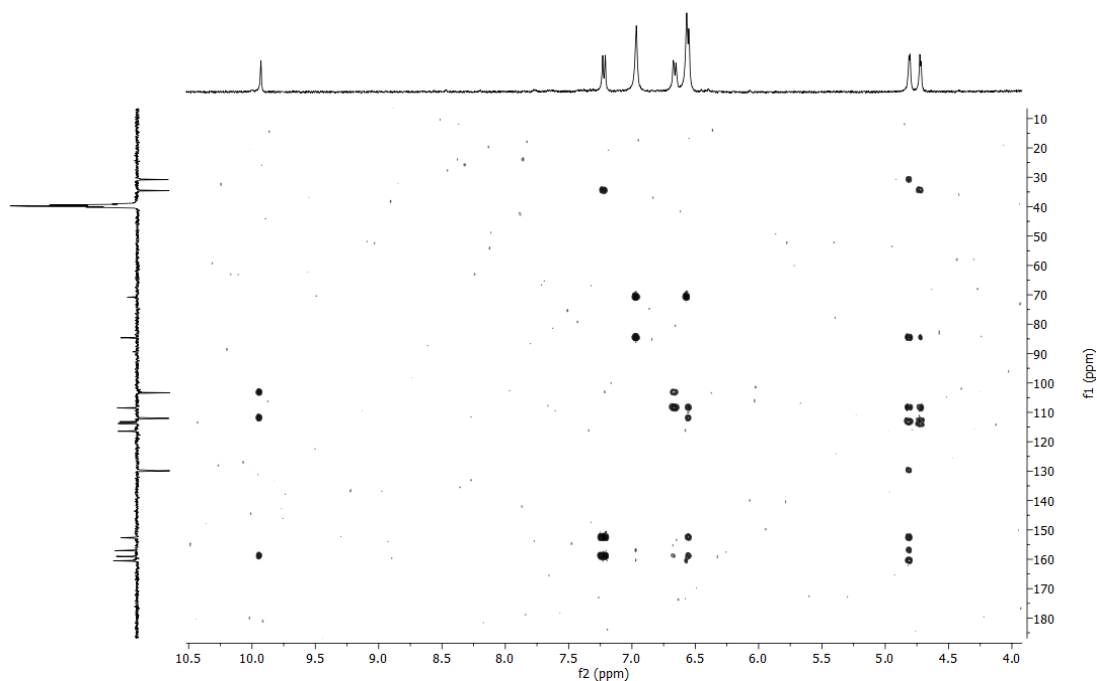
Espectro 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- d_6) de 2-(4,5-diamino-1-ciano-8-hidroxi-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (**4d**).



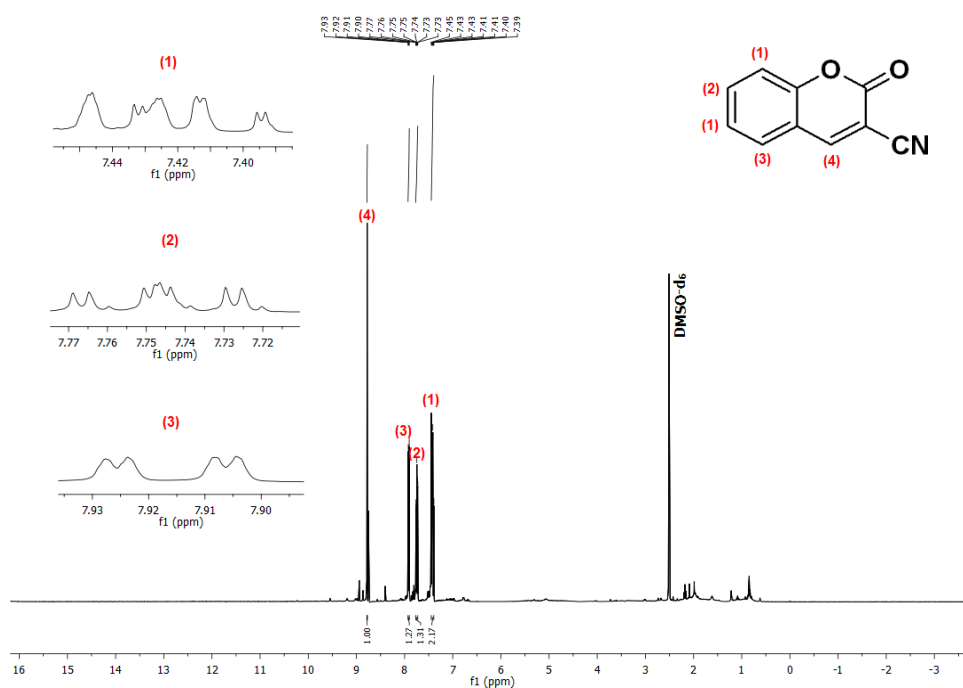
Espectro 42 – Expansão do mapa de contornos HSQC de 2- (4,5-diamino-1-ciano-8-hidroxi-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (**4d**).

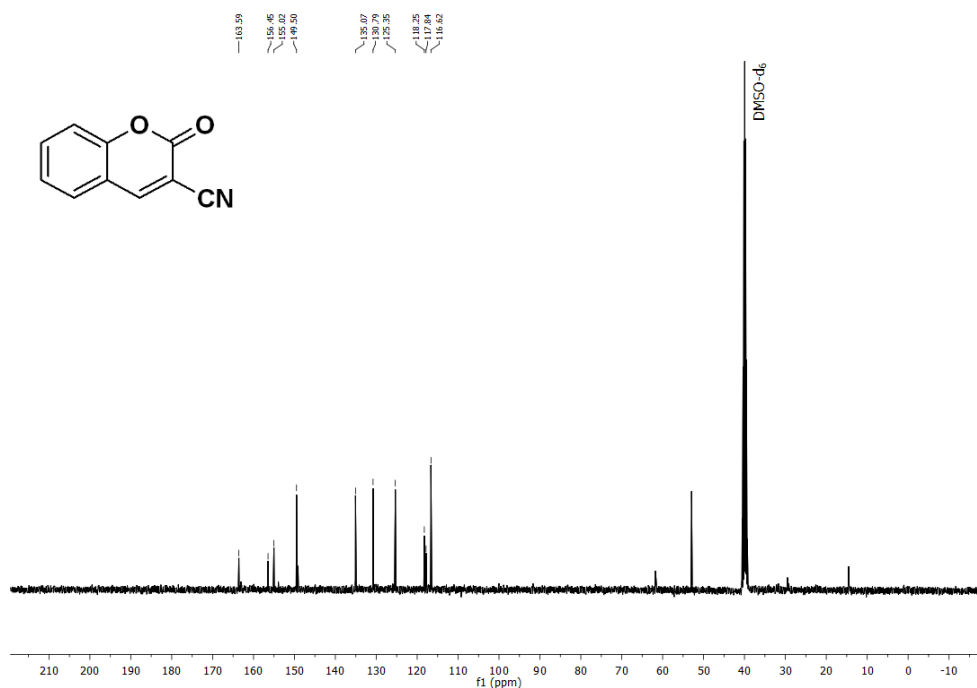
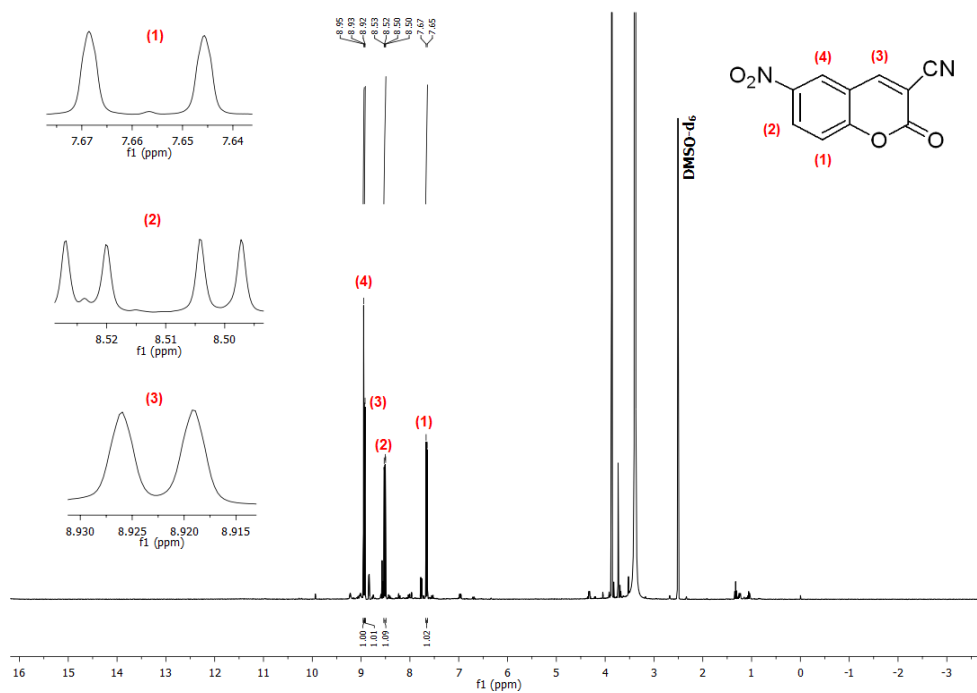


Espectro 43 – Mapa de contornos HMBC de 2- (4,5-diamino-1-ciano-8-hidroxi-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila (**4d**).

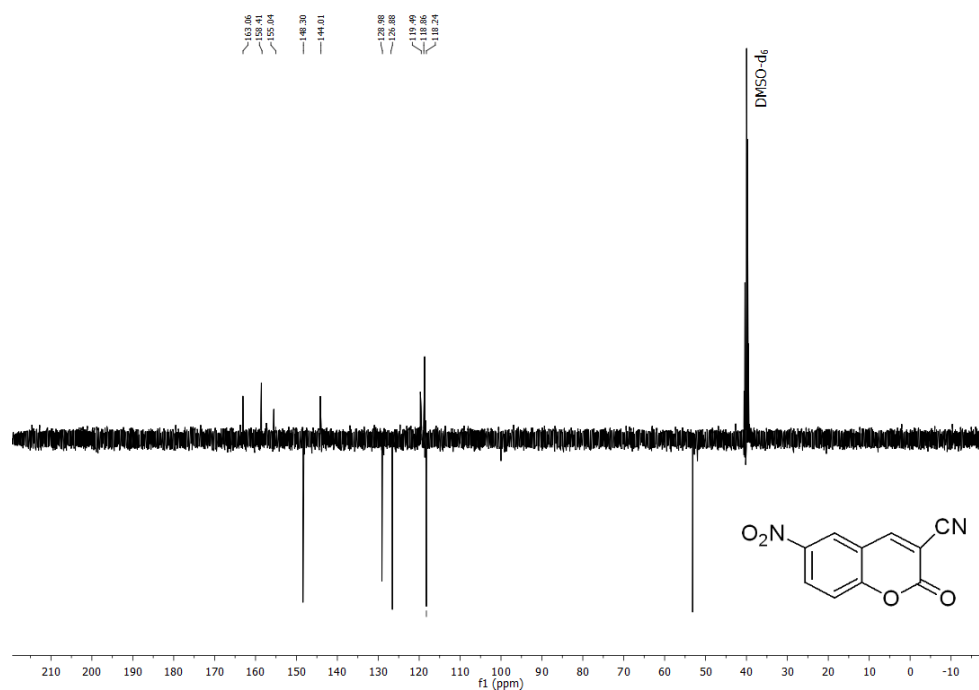


Espectro 44 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (**5a**).

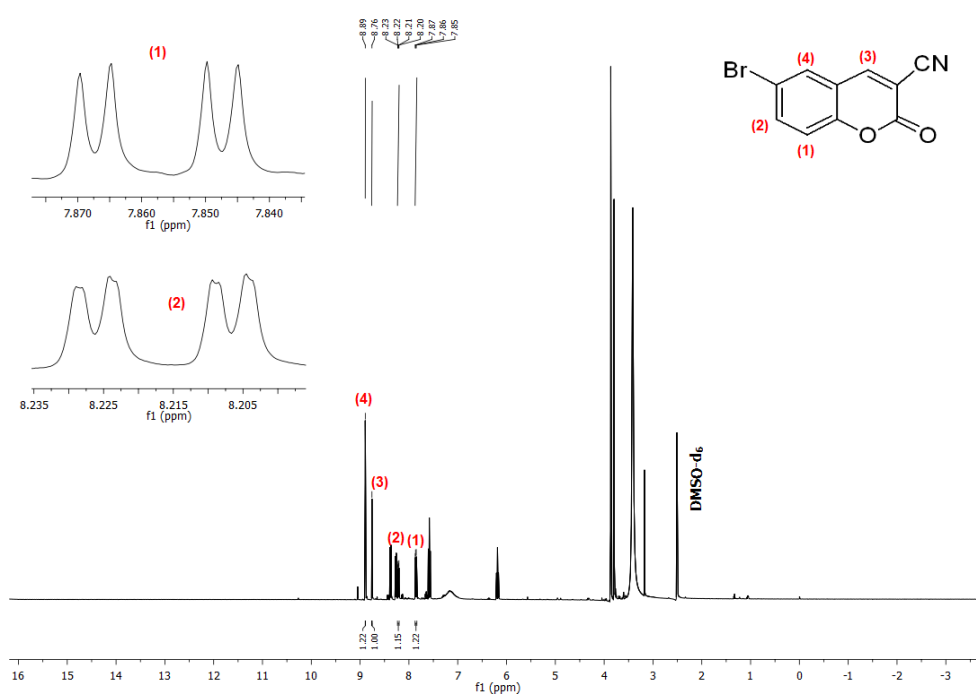


Espectro 45 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de 2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (**5a**).**Espectro 46** - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 6-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (**5c**).

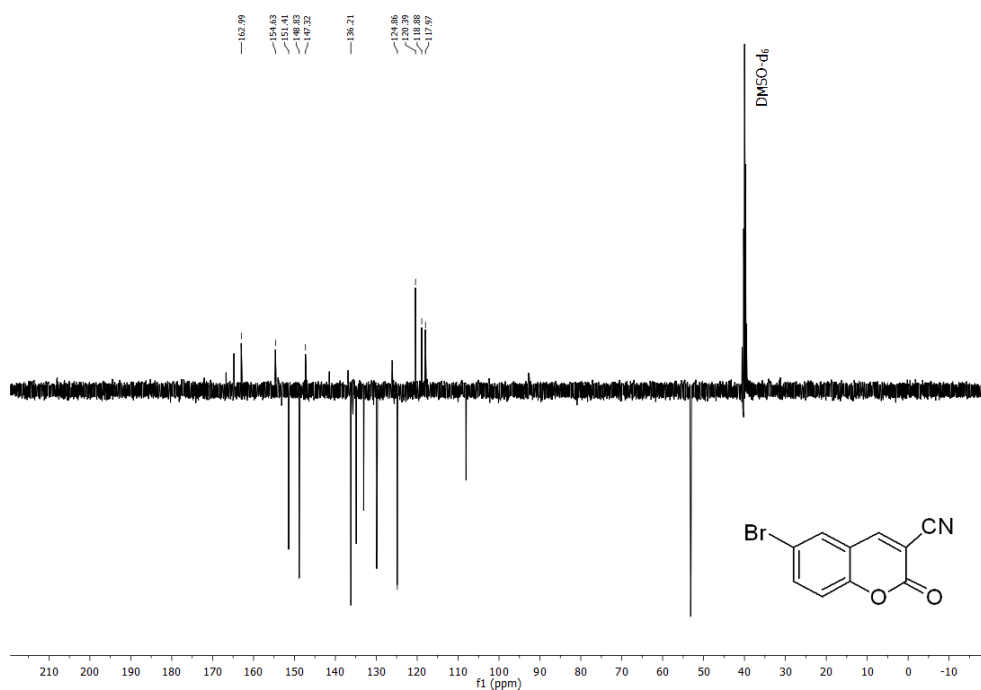
Espectro 47 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de 6-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5c).



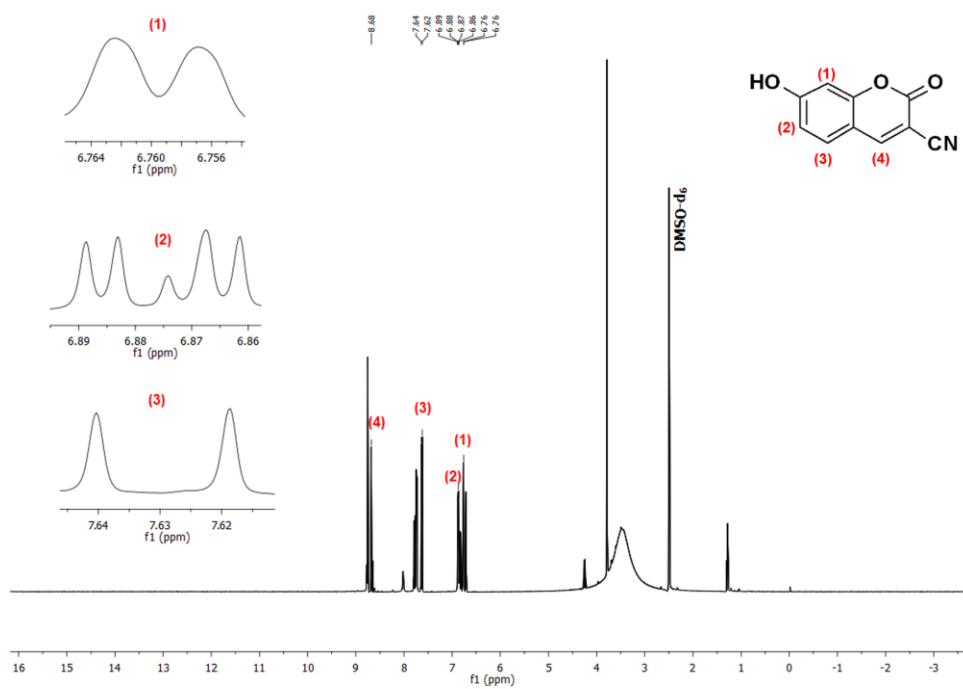
Espectro 48 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 6-bromo-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (5d).



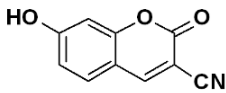
Espectro 49 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de 6-bromo-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (**5d**).



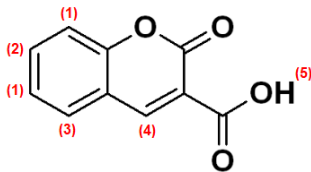
Espectro 50 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila (**5e**).



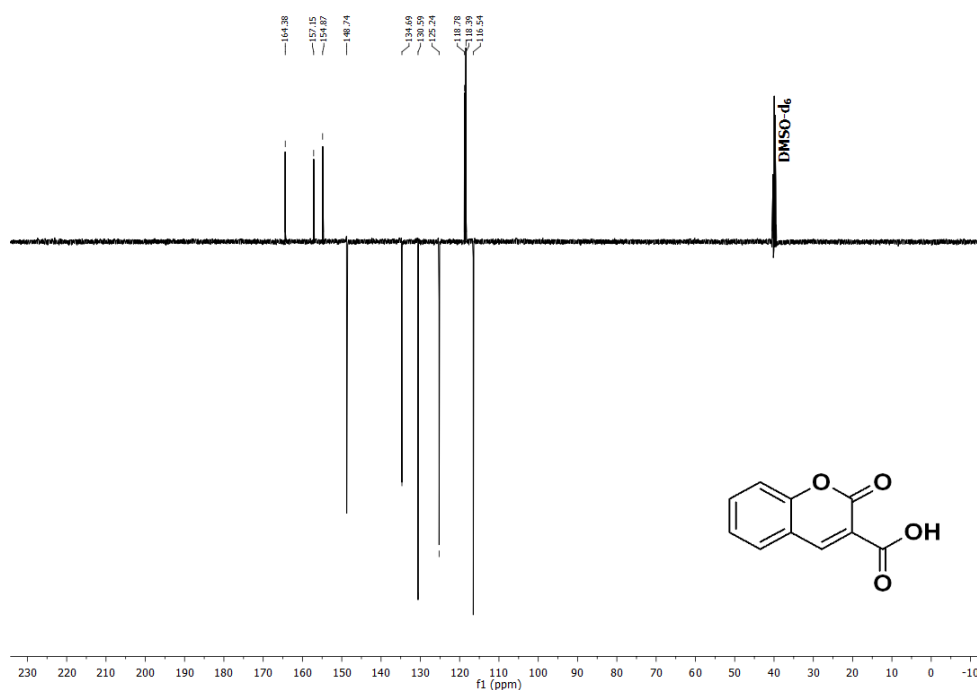
(5e).



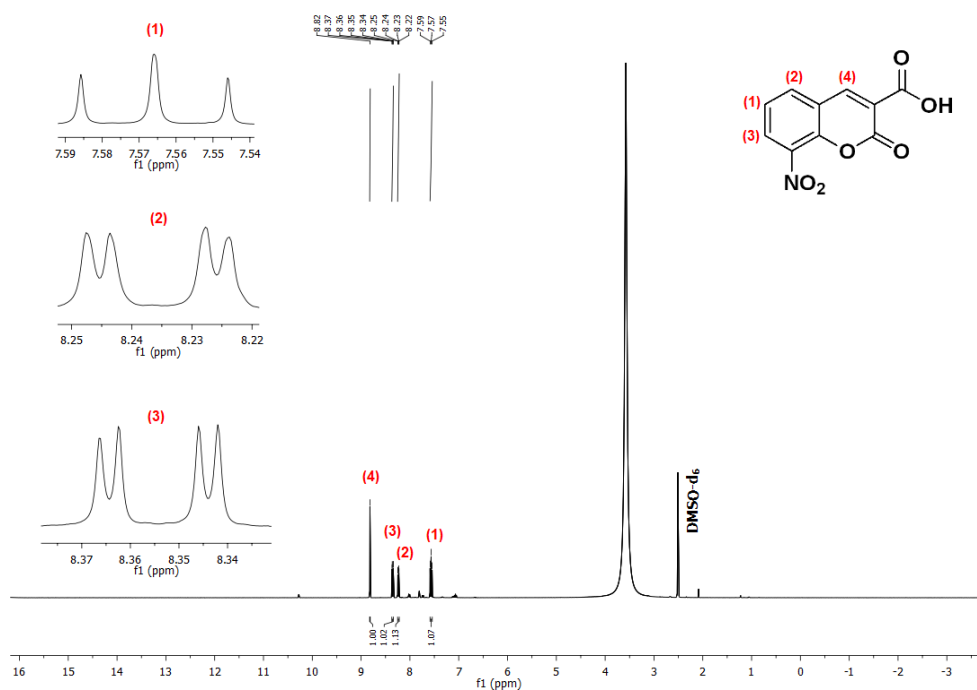
Espectro 52 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5f**).



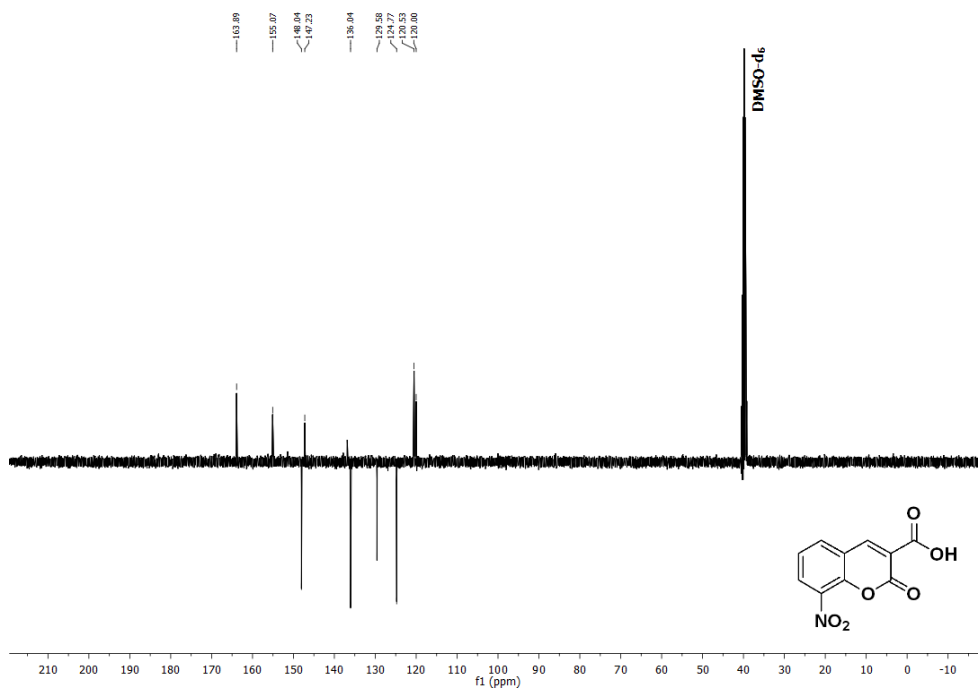
Espectro 53 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de Ácido 2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5f**).



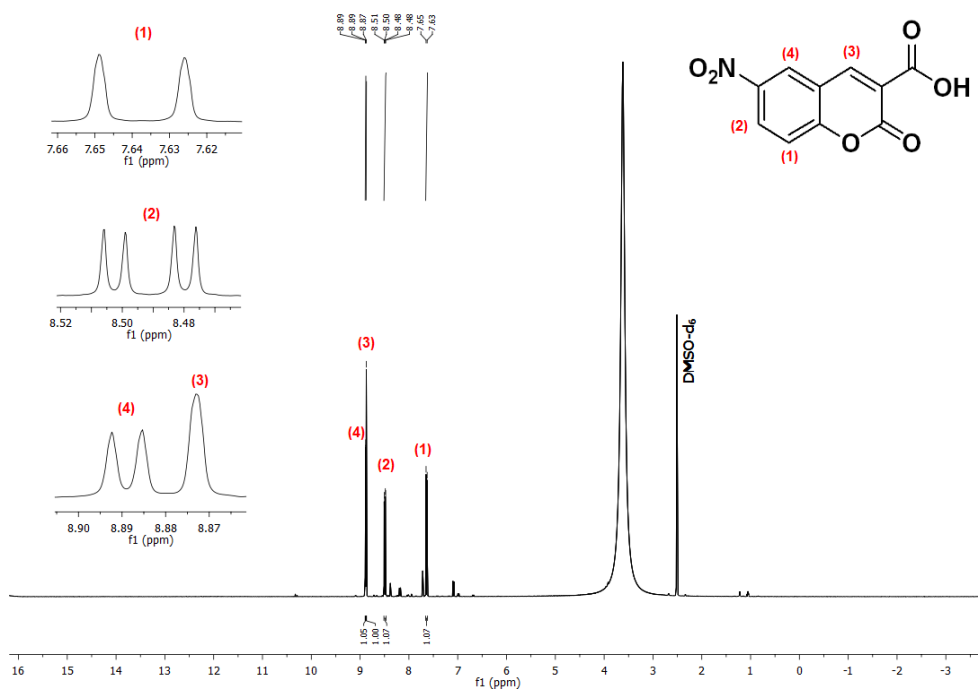
Espectro 54 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de Ácido 8-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5g**).



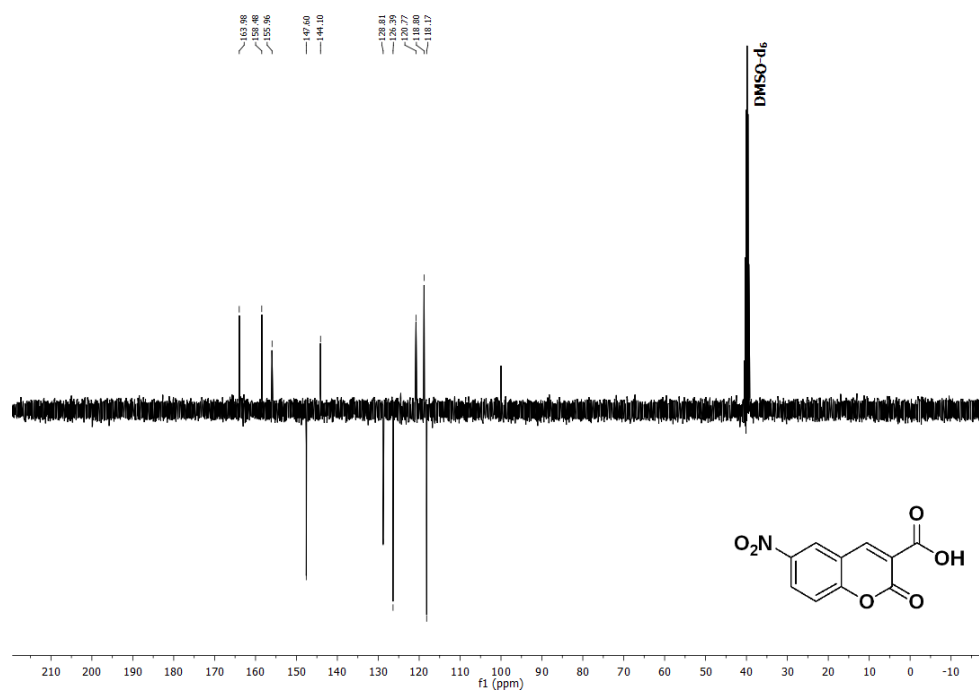
Espectro 55 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de Ácido 8-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5g**).



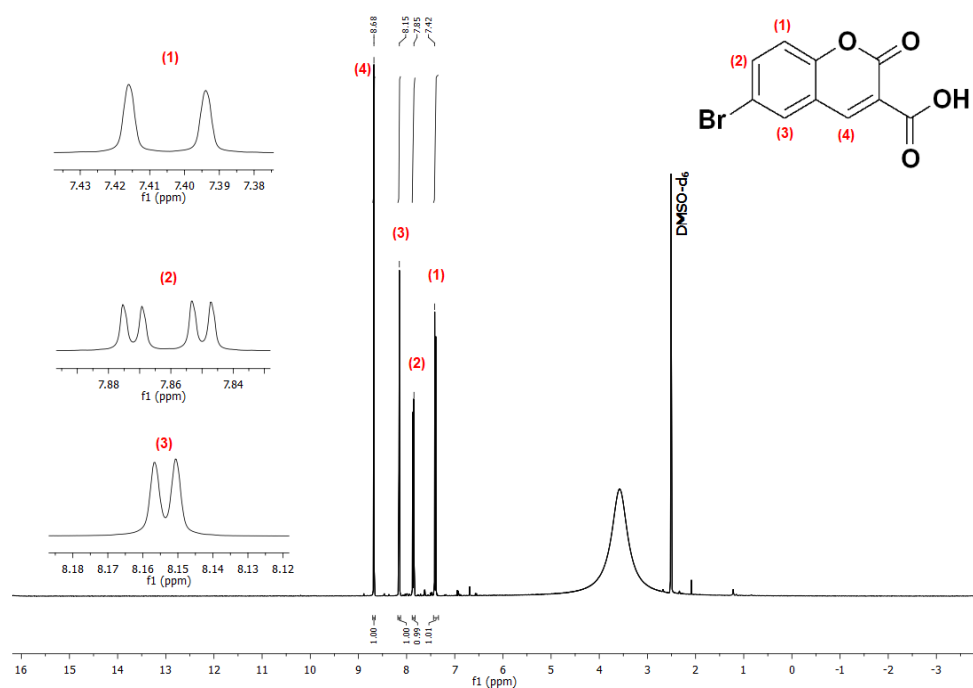
Espectro 56 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de Ácido 6-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5h**).



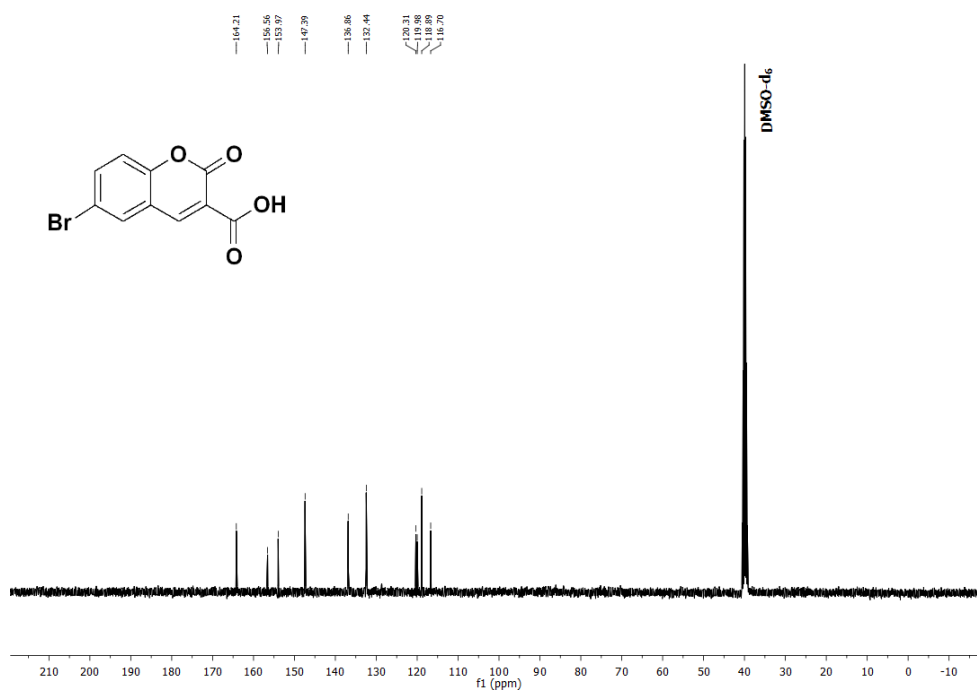
Espectro 57 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de Ácido 6-nitro-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5h**).



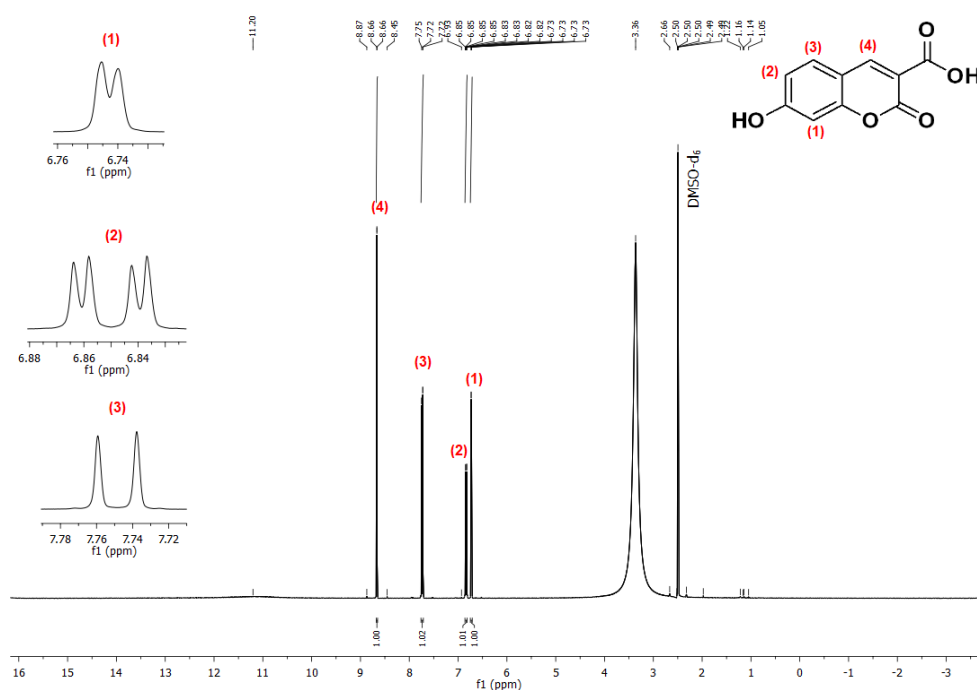
Espectro 58 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de Ácido 6-bromo-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5i**).



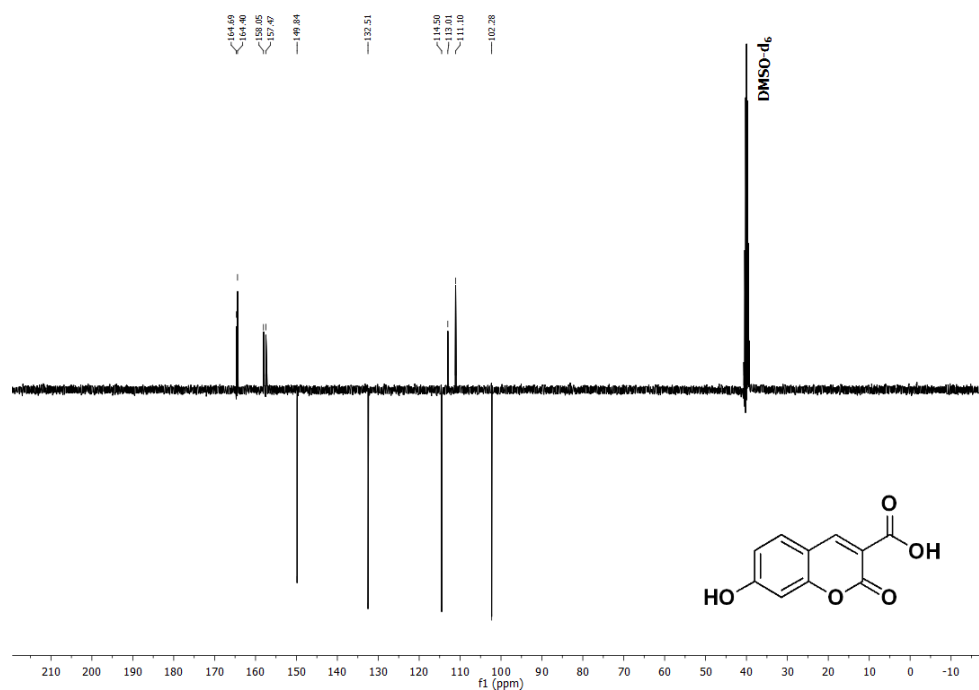
Espectro 59 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de Ácido 6-bromo-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5i**).



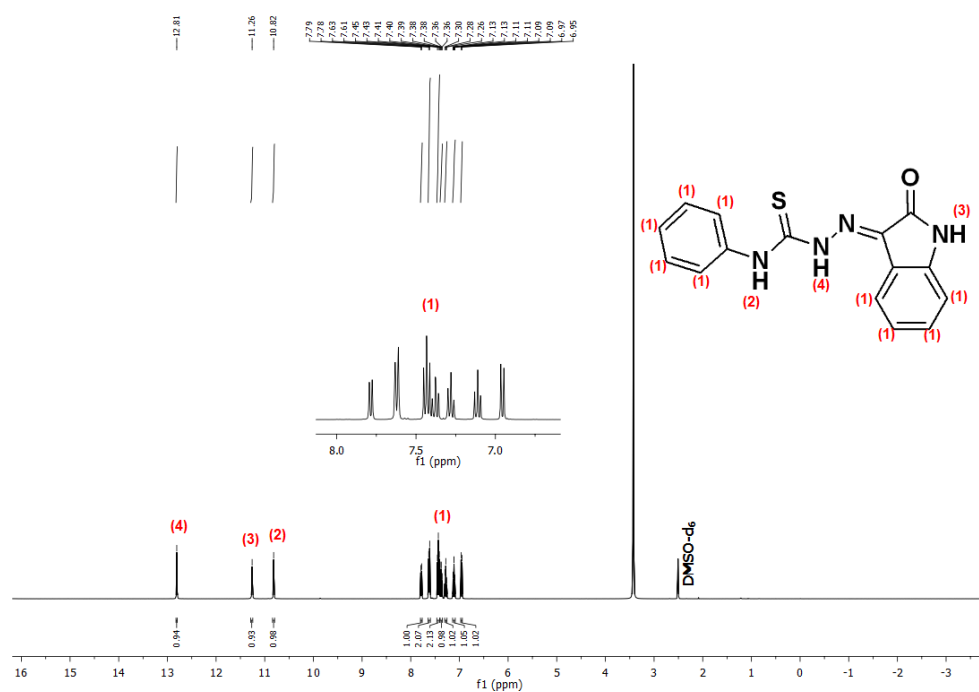
Espectro 60 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de Ácido 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5j**).



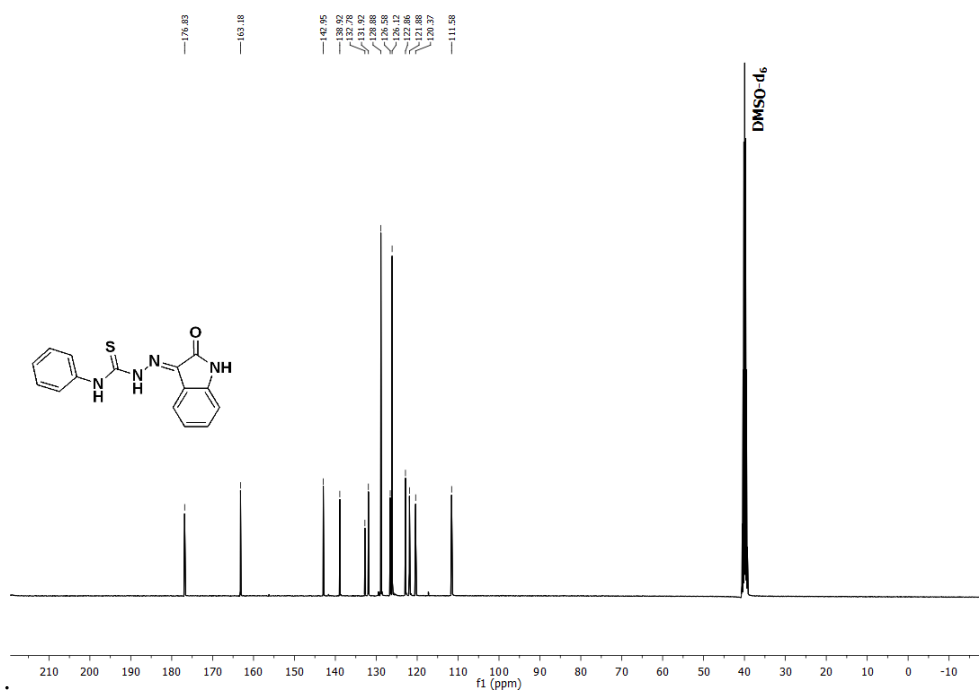
Espectro 61 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de Ácido 7-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (**5j**).



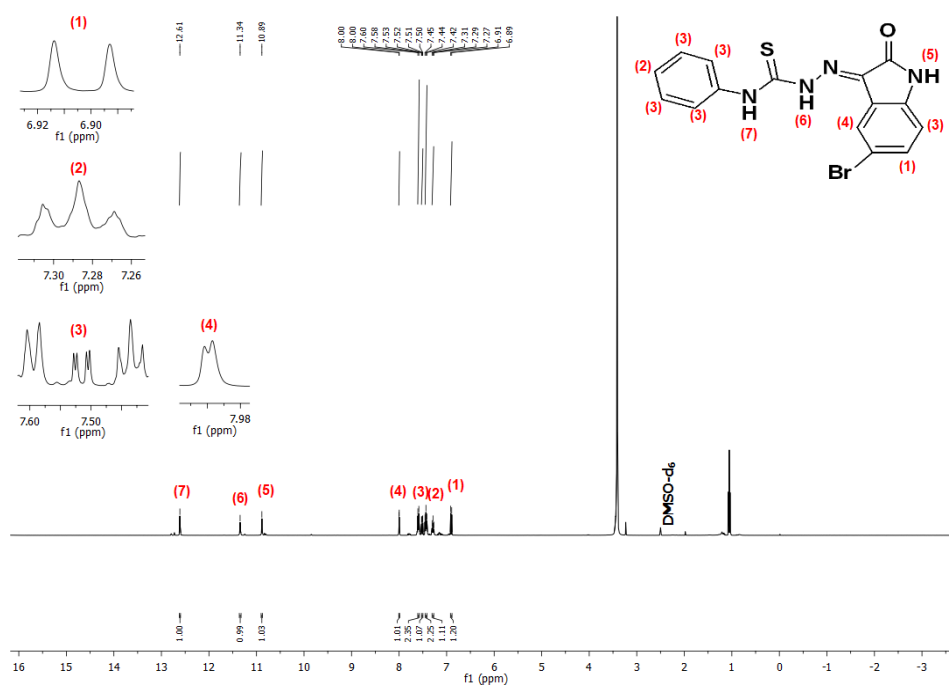
Espectro 62 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de (*E*)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotoamida (**7a**).



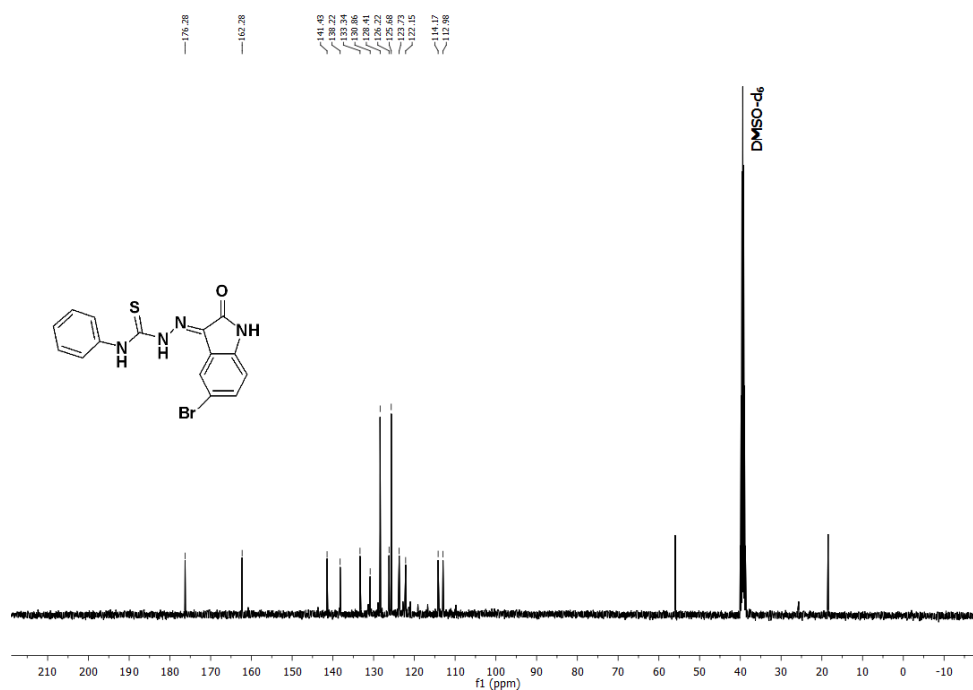
Espectro 63 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de (*E*)-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida (**7a**).



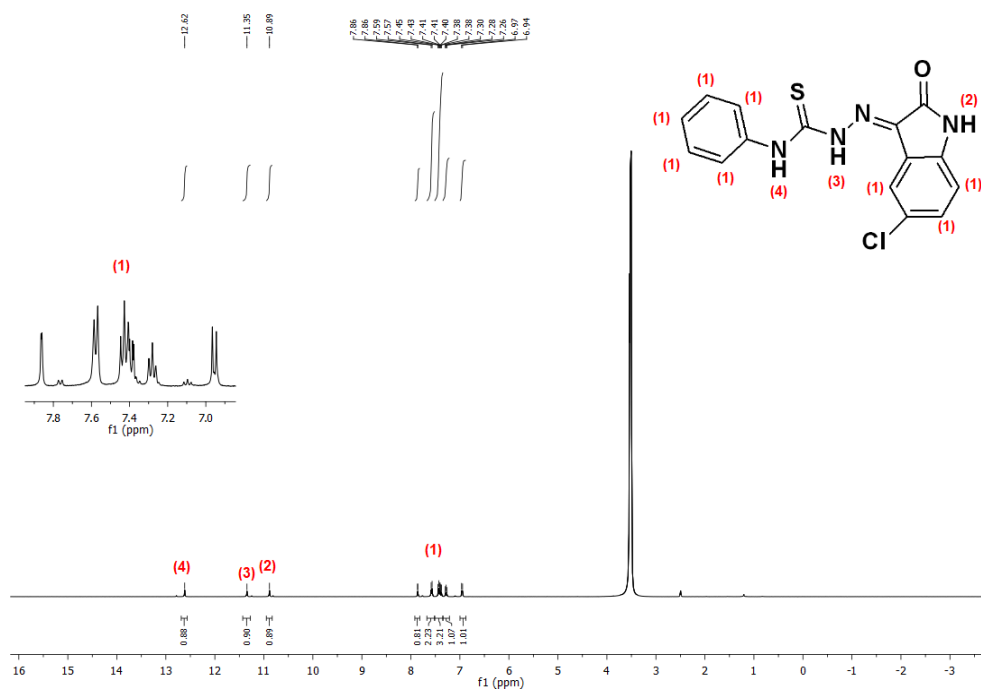
Espectro 64 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de (*E*)-2-(5-bromo-2-oxoindolin-3-ilideno)-N-fenil-hidrazinocarbotioamida (**7b**).



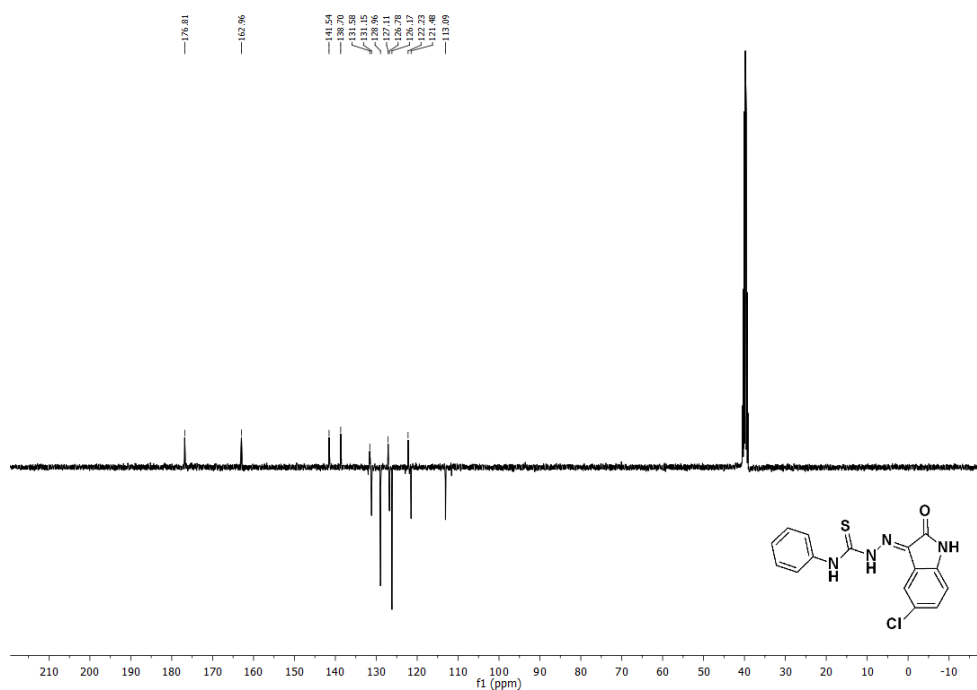
Espectro 65 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de (*E*)-2-(5-bromo-2-oxoindolin-3-ilideno)-*N*-fenil-hidrazinacarbotoamida (**7b**).



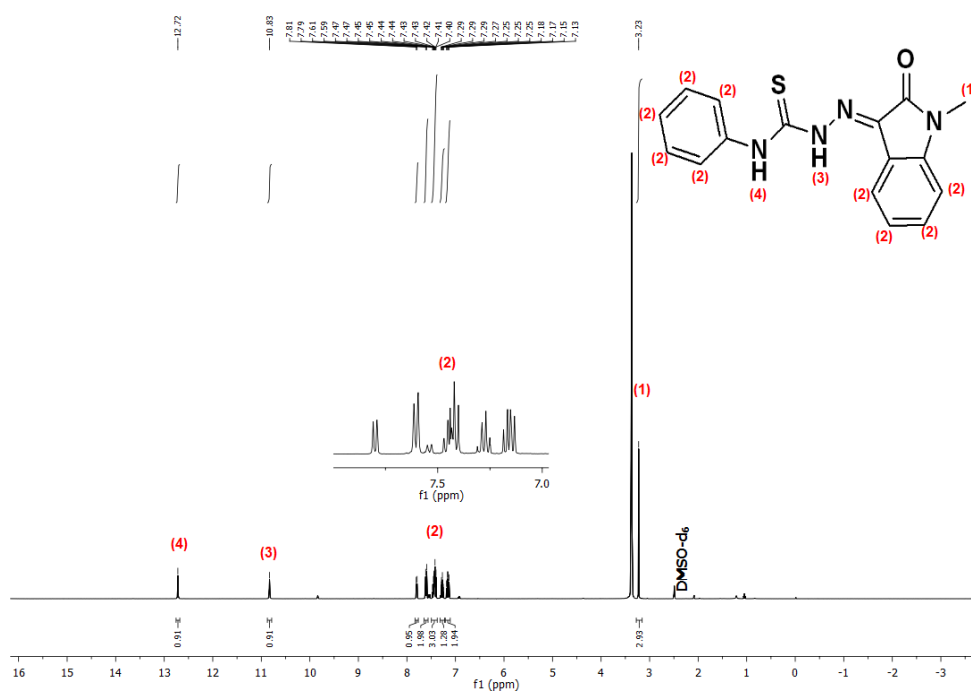
Espectro 66 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de (*E*)-2-(5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno)-*N*-fenil-Hidrazinacarbotoamida (**7c**).



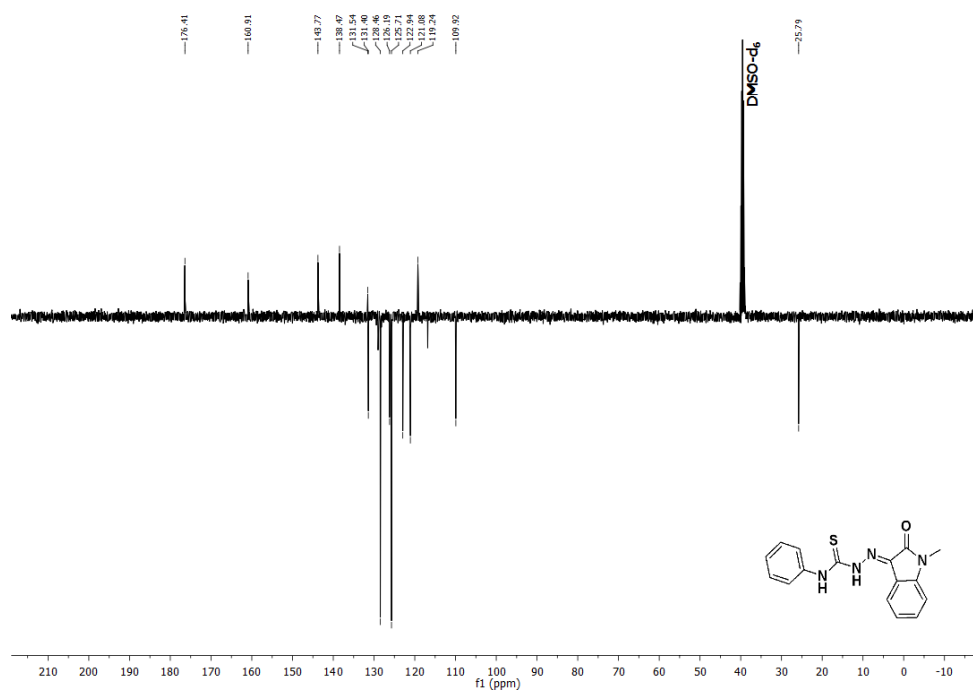
Espectro 67 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de (*E*)-2-(5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno)-*N*-fenil-hidrazinacarbotioamida (**7c**).



Espectro 68 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de (*E*)-2-(1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-*N*-fenil-hidrazinacarbotioamida (**7d**).



Espectro 69 - Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) de (*E*)-2-(1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)-*N*-fenil- hidrazinacarbotioamida (**7d**).



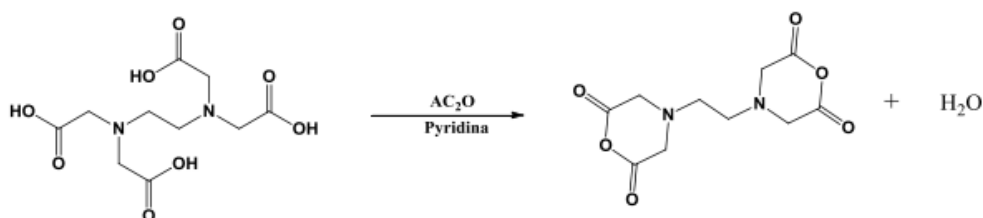
APÊNDICE A

A.1. Síntese do dianidrido de EDTA (EDTA-DA)

A síntese do dianidrido de EDTA foi realizada conforme metodologia descrita por CAPRETA (1995). Adicionou-se, aproximadamente, 18 g do ácido de EDTA em um balão redondo de três bocas, em seguida foram adicionados 31,0 mL de piridina e 24,0 mL de anidrido acético, ambos previamente secos (Figura D1). Ao balão foi conectado um condensador de bolas, e o sistema foi mantido sob agitação magnética, à 70 ° C e sob atmosfera inerte, com fluxo de nitrogênio gasoso (N₂) durante 24 h. O aquecimento foi realizado utilizando uma chapa de aquecimento e banho de óleo, a fim de manter a temperatura homogênea.

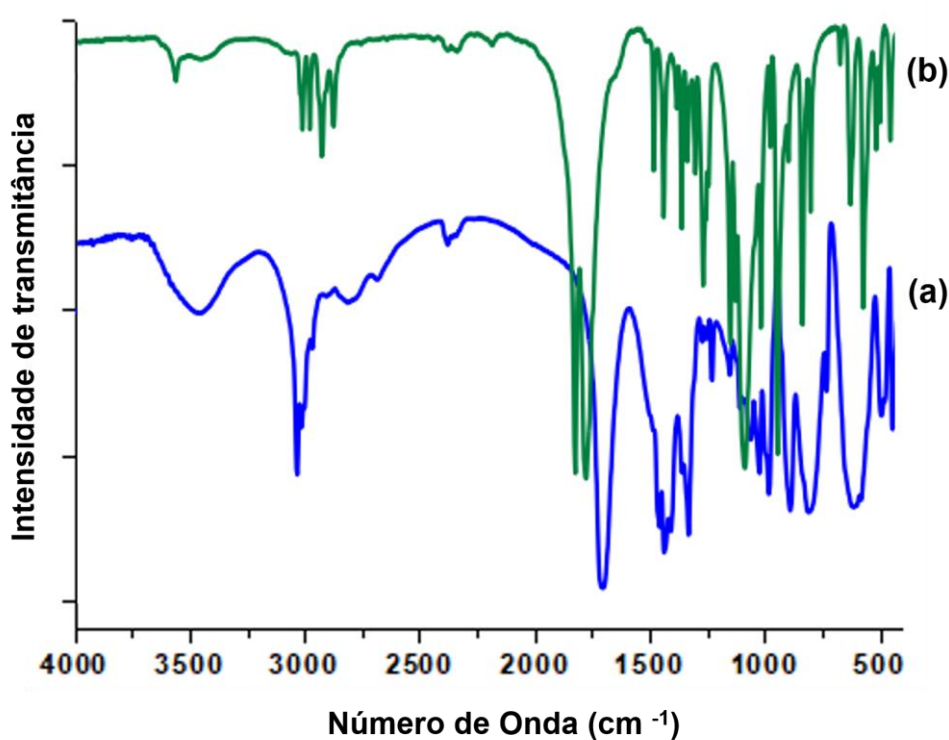
O produto formado (sólido de coloração creme) foi filtrado e lavado com aproximadamente 150 mL de anidrido acético e 45 mL de éter etílico. Essa etapa de filtração e lavagem também foi realizada em atmosfera de nitrogênio, para evitar reações de hidrólise. Por fim, o material foi coletado e seco em linha de vaco a uma temperatura de aproximadamente 50 ° C.

Figura A1 – Representação da reação de síntese do dianidrido de EDTA.



Para confirmar a efetivação da síntese, o dianidrido de EDTA foi caracterizado pela técnica de espectroscopia eletrônica de absorção no infravermelho (Figura D2). No espectro é possível observar duas bandas, uma na região em 1700 cm^{-1} e outra em 1740 cm^{-1} atribuídas ao estiramento simétrico e assimétrico da carbonila (C=O), respectivamente. Também podem ser identificadas múltiplas bandas características de estiramento (C-O) em torno de 1070 cm^{-1} .

Figura A2 – Espectros na região do Infravermelho d (a) ácido de EDTA (linha azul) e do (b) dianidrido de EDTA (linha verde).



APÊNDICE B

B.1. Determinação dos produtos da reação síntese de iminocromeno via condensação de Knoevenagel por cromatografia a gás (CG).

As condições de operação do cromatógrafo a gás (CG-MS), a programação de temperatura da coluna e os tempos de retenção dos produtos da reação de acoplamento C-C estão descritos respectivamente na Tabela B.1, na Figura B.1 e na Tabela B.2.

Tabela B.1 - Condições de operação do cromatógrafo nas análises das reações reação síntese de iminocromeno via condensação de Knoevenagel.

Condições de análise	
Temperaturas:	
Injetor: 280 °C	Detector: 300 °C
Split:	1:30
Fluxos:	
Hélio: 3 mL min ⁻¹	

Figura B.1 - Programa de temperatura da coluna utilizado nas análises da reação de síntese de iminocromeno via condensação de Knoevenagel por cromatografia a gás.

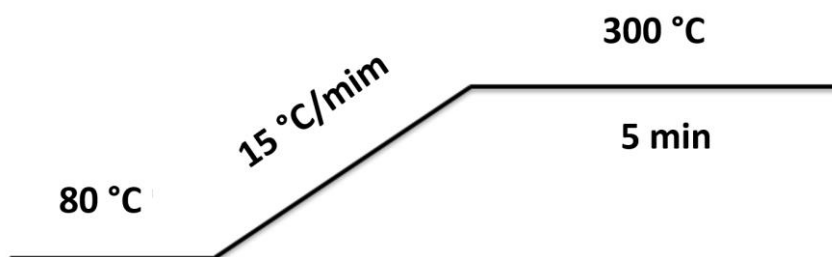
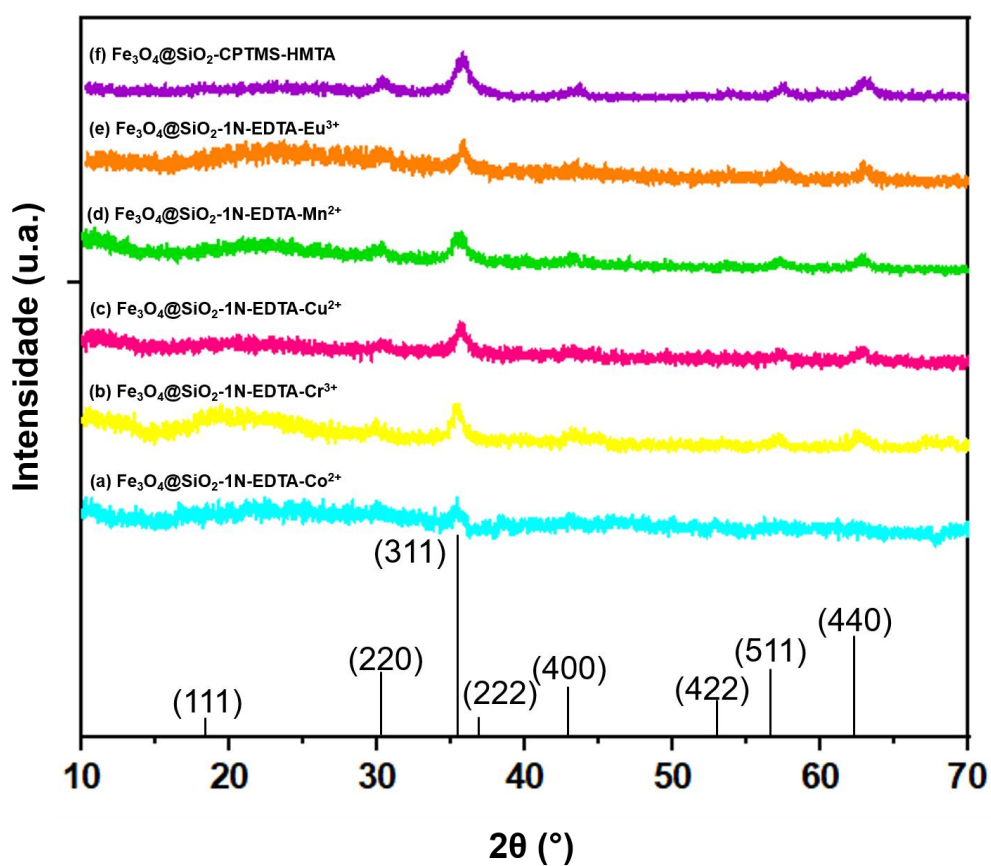


Tabela B.2 - Tempo de retenção dos produtos e subprodutos formados na reação de síntese de iminocromeno via condensação de Knoevenagel.

Substância	Aduto de Knoevenagel	Iminicromeno
Tempo de retenção (min)	3,6	2,5

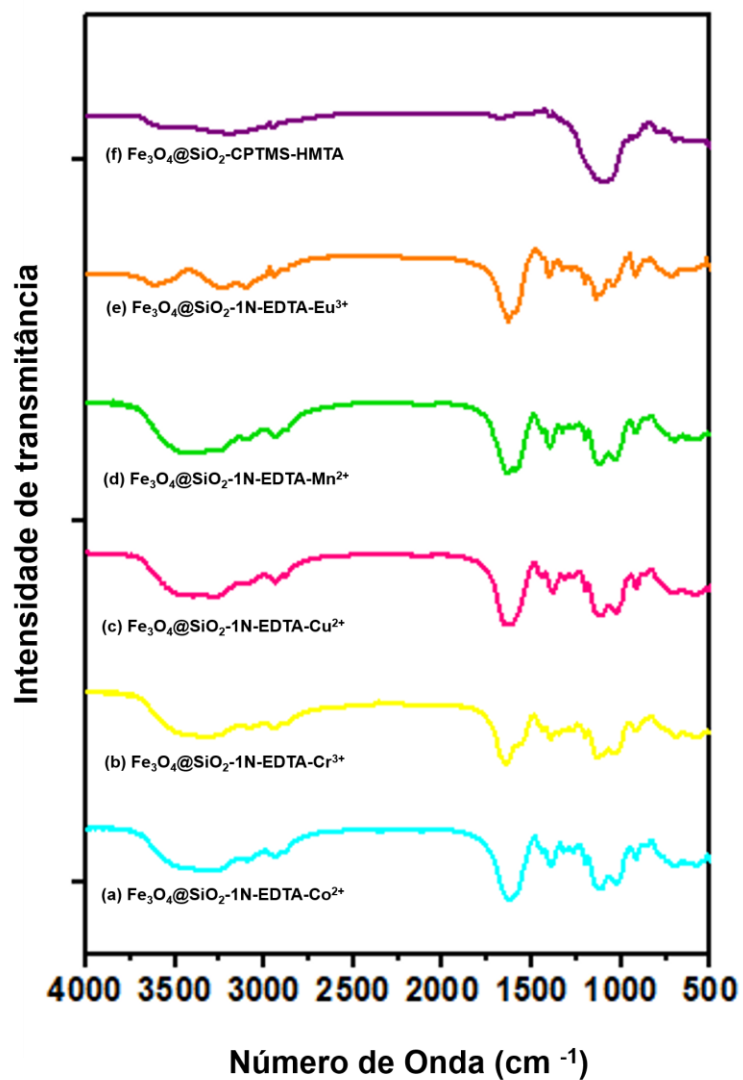
APÊNDICE C

Figura C1 - Difrátogramas de raios X das nanopartículas: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Co}^{2+}$, (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cu}^{2+}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$, (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$ e (f) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$.



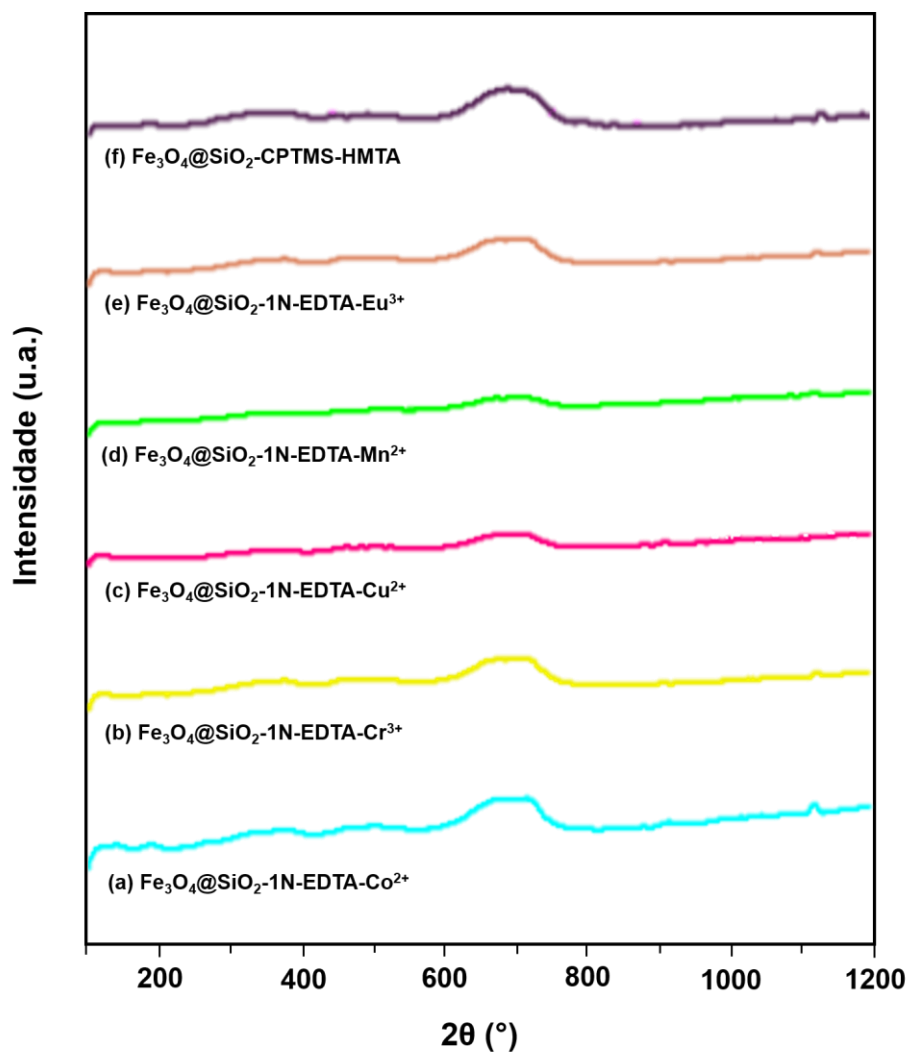
APÊNDICE D

Figura D1 - Espectros de absorção na região do infravermelho das nanopartículas magnéticas: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Co}^{2+}$, (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cu}^{2+}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$, (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$ e (f) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$.



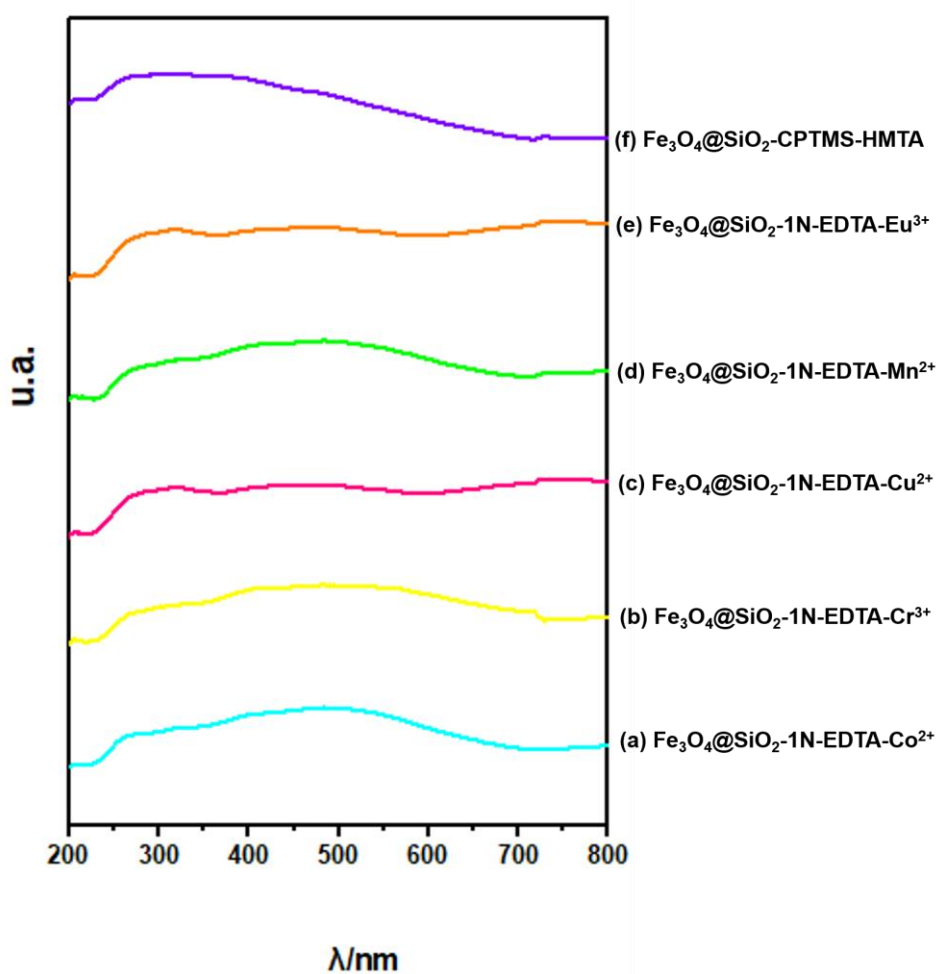
APÊNDICE E

Figura E1 - Espectros Raman dos materiais: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Co}^{2+}$, (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cu}^{2+}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$, (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$ e (f) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$.



APÊNDICE F

Figura F1 - Espectros UV-vis de reflectância difusa dos sólidos: (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Co}^{2+}$, (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$, (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cu}^{2+}$, (d) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Mn}^{2+}$, (e) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$ e (f) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-CPTMS-HMTA}$.



APÊNDICE G

G.1. Cromatograma do CG-MS

Nesta seção serão apresentados os cromatogramas obtidos por CG-MS dos produtos das reações com salicilaldeído e malononitrila empregando os catalisadores estudados nesta pesquisa.

Figura G.1 – Cromatograma do produto da reação entre salicilaldeído e malononitrila, com $T_R = 7,1$ min, utilizando o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Cr}^{3+}$.

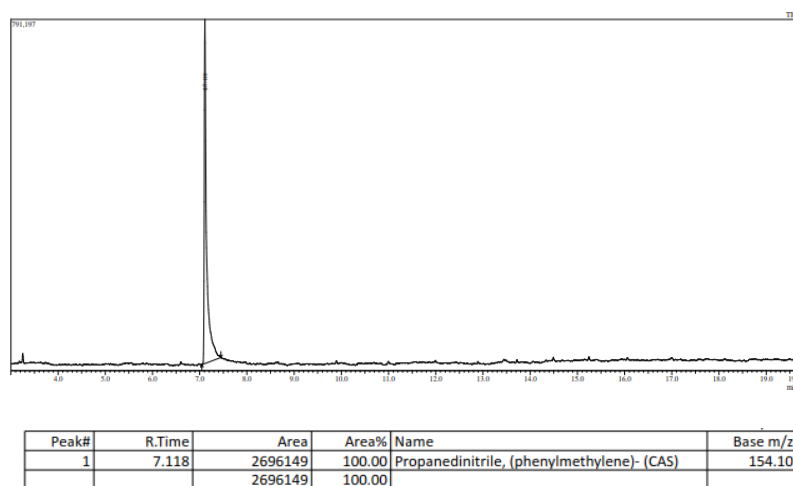


Figura G.2 – Cromatograma do produto da reação entre salicilaldeído e malononitrila, com $T_R = 10,02$ min, utilizando o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$.

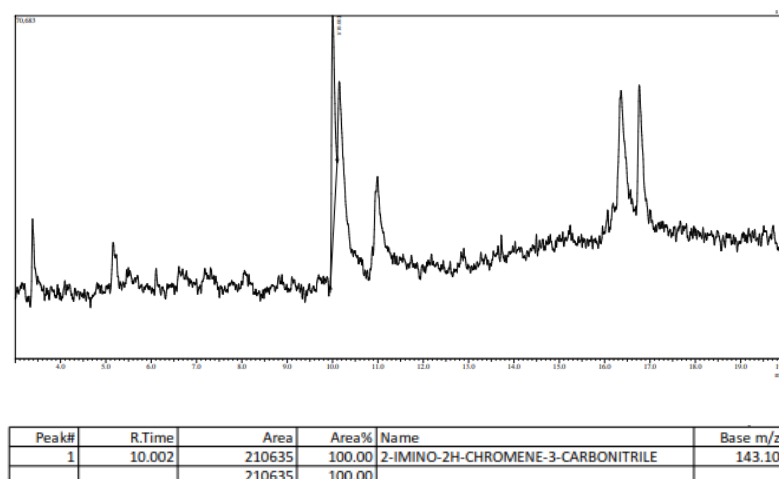
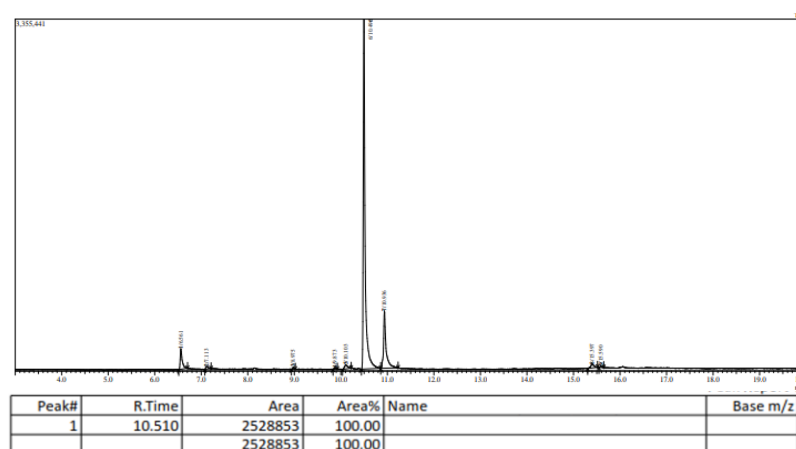


Figura G.3— Cromatograma do produto da reação entre salicilaldeído e malononitrila, com $T_R = 10,5$ min, utilizando o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$.



APÊNDICE H

Figura H.1 – Espectros na região do Infravermelho do 2- (4,5-diamino-1-ciano-7-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila, formado na reação entre 5-NO₂-ressorcinaldeído e malononitrila (em excesso) com o catalisador Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺ (**4b**).

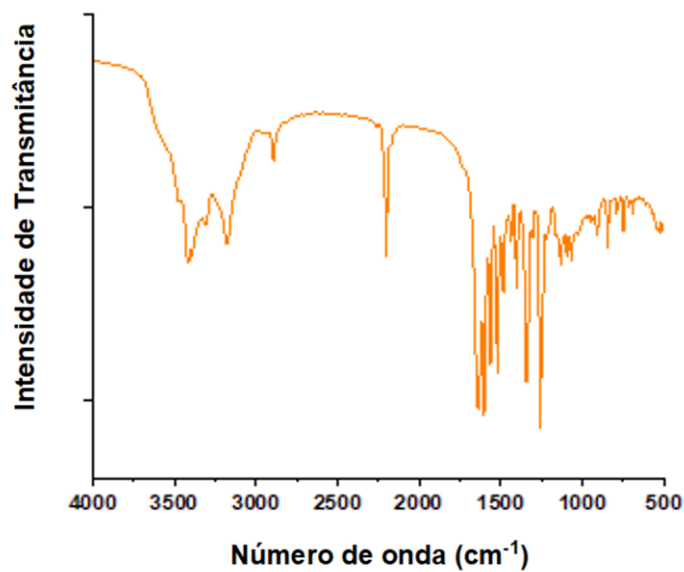


Figura H.2 – Espectros na região do Infravermelho do produto 2- (4,5-diamino-9-bromo-1-ciano-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila, formado na reação entre 5-Br-salicilaldeído e malononitrila (em excesso) com o catalisador Fe₃O₄@SiO₂-1N-EDTA-Tb³⁺ (**4c**).

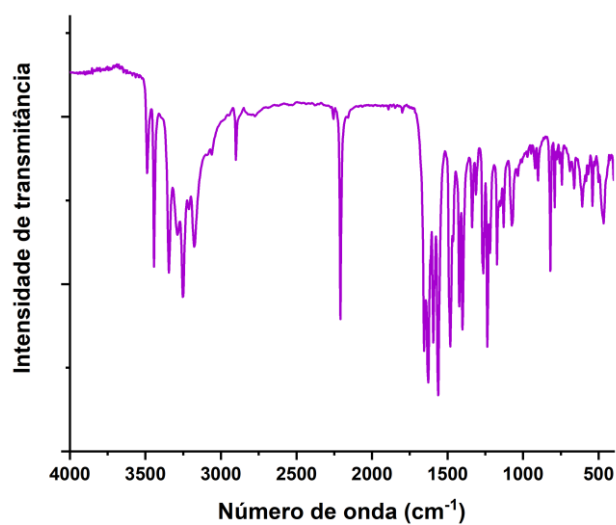


Figura H.3 – Espectros na região do Infravermelho do produto 2- (4,5-diamino-1-ciano-8-hidroxi-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila, formado na reação entre β -ressorcinaldeído e malononitrila (em excesso) com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ (**4d**).

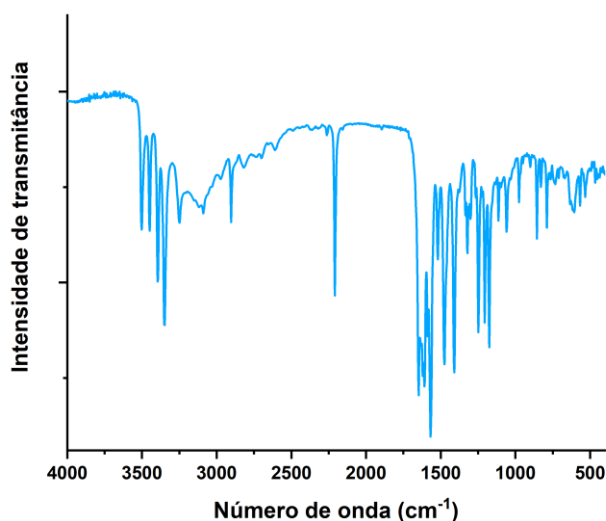


Figura H.4 – Espectros na região do Infravermelho do produto 2- (4,5-diamino-1-ciano-9-nitro-1H-cromeno [3,4-c] piridin-2 (10bH) -ilideno) malononitrila, formado na reação entre 3- NO_2 -ressorcinaldeído e malononitrila (em excesso) com o catalisador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ (**4e**).

