



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**QUITOSANA-EDTA COMO CATALISADOR HETEROGENEIZADO
BIFUNCIONAL PARA A REAÇÃO DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL**

PALOMA GOMES DE ABRANTES

**JOÃO PESSOA – PB
2021**



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**QUITOSANA-EDTA COMO CATALISADOR HETEROGENEIZADO
BIFUNCIONAL PARA A REAÇÃO DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL**

PALOMA GOMES DE ABRANTES

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

1° ORIENTADOR: JULIANA ALVES VALE

2° ORIENTADOR: ERCULES EPAMINONDAS DE SOUSA TEOTONIO

**JOÃO PESSOA – PB
2021**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A161q Abrantes, Paloma Gomes de.
Quitosana-EDTA como catalisador heterogeneizado
bifuncional para a reação de condensação de Knoevenagel
/ Paloma Gomes de Abrantes. - João Pessoa, 2021.
121 f. : il.

Orientação: Juliana Alves Vale.
Coorientação: Êrcules Epaminondas de Sousa Teotonio.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

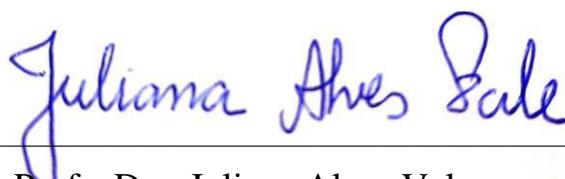
1. Química orgânica. 2. Catálise heterogênea. 3.
Quitosana. 4. Condensação de Knoevenagel. I. Vale,
Juliana Alves. II. Teotonio, Êrcules Epaminondas de
Sousa. III. Título.

UFPB/BC

CDU 547(043)

Quitosana-EDTA como catalisador heterogeneizado bifuncional para a reação de condensação de Knoevenagel.

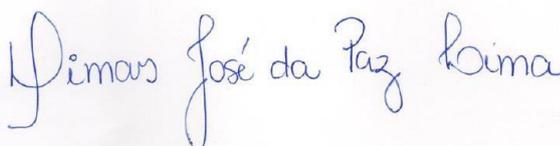
Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Paloma Gomes de Abrantes e aprovada pela banca examinadora em 24 de agosto de 2021.



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



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



Prof. Dr. Dimas José da Paz Lima
Instituto de Química e Biotecnologia - UFAL
Examinador Externo



Prof. Dr. Fausthon Fred da Silva
Departamento de Química-UFPB
Examinador Interno

Dedico este trabalho à minha família e àqueles que de alguma forma estiveram ao meu lado, me incentivando a buscar e realizar os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primariamente, a Deus por me conceder cada dia da minha vida, por proporcionar tantas maravilhas e por me auxiliar nos caminhos que trouxeram tantos frutos e me fizeram chegar até aqui. Agradeço pela força e por ter sido um dos meus melhores amigos nessa caminhada. Sem a ajuda dEle, talvez, eu nada seria.

Agradeço à minha família que sempre esteve ao meu lado, apoiando, aconselhando, dando-me amor e carinho, mas, acima de tudo, me dando esperança e vontade de nunca desistir dos meus sonhos.

Agradeço aos professores Dra. Juliana Alves Vale e Dr. Ercules Epaminondas de Sousa Teotonio pela orientação e oportunidade de realizar este trabalho. Agradeço pela paciência e tudo o que me foi ensinado.

Agradeço a todos os professores que passaram pela minha vida, pois cada um deles contribuiu de alguma forma para minha formação acadêmica e pessoal. Agradeço a todos os professores do PPGQ da UFPB e aos professores do IFPB – campus Sousa, em especial a João Batista Moura de Resende Filho, José Aurino Arruda Campos Filho, Valmiza Rodrigues Durand, Higo de Lima Bezerra Cavalcanti, Antônio Ferreira Gadelha, Anderson Sávio de Medeiros Simões, Patrícia Roque Lemos Azevedo e Dácio Alves de Azevedo, que sempre acreditaram no meu esforço e me incentivaram a buscar mais.

Agradeço a todos os colegas e amigos do LaSOB, principalmente, Nathália Kellyne Silva Marinho Falcão e João Marcos Gomes de Oliveira Ferreira. Agradeço também a todos do LCCQS, em especial, a Israel Ferreira da Costa. A eles, muita admiração, carinho e gratidão por tudo. Agradeço também a todos dos demais laboratórios do PPGQ, que sempre foram solícitos para ajudar, e aos técnicos da Central Analítica pelas análises realizadas.

Agradeço ao meu namorado, Edson Carlos Monteiro Pordeus, que mesmo sabendo o quão difícil seriam esses anos, nunca deixou de me incentivar e acreditar em mim.

Agradeço aos meus amigos, Edvan Alves Ferreira, Daniele Pereira, Joana Dark Bezerra, Maria Joseílda da Silva, Maíre Gomes de Meneses, Kelvin Costa de Araújo por me ajudarem desde o início.

Agradeço à Universidade Federal da Paraíba, ao Programa de Pós-Graduação em Química e à Secretaria de Pós-Graduação do Departamento de Química.

Por fim, agradeço à Capes pela bolsa concedida.

Peço desculpa aos que, por ventura, esqueci de mencionar. Mas saibam que todos foram partes fundamentais nesse processo de formação acadêmica, profissional e pessoal.

A todos, meu MUITO OBRIGADA!

Me movo como educador, porque, primeiro, me movo como gente.

Paulo Freire

RESUMO

A reação de condensação de Knoevenagel é conhecida na Química Orgânica como uma reação eficiente para a síntese de novas ligações C-C, sendo originalmente catalisada em meio homogêneo. No entanto, a crescente busca por sistemas menos poluentes tem proporcionado a ampliação da produção de catalisadores de fácil separação, como os heterogêneos ou heterogeneizados. Neste contexto, a quitosana tem se mostrado bastante promissora para a imobilização de várias moléculas para uso na catálise heterogênea. Já se sabe que a quitosana funcionalizada com EDTA é um ótimo adsorvente de metais de transição e íons terras raras no tratamento de efluentes, mas seu uso como catalisador ainda é pouco explorado. Dessa forma, quitosanas de pesos moleculares baixo (QPB) e médio (QPM) foram modificadas com EDTA e aplicadas à reação de Knoevenagel como catalisador heterogeneizado bifuncional à temperatura ambiente entre variados aldeídos/cetonas e compostos de metileno ativo. As QPB, QPM, QPB-EDTA-24h, QPM-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h foram caracterizadas por espectroscopia de absorção no infravermelho, difração de raios-X de pó, análise termogravimétrica e análise térmica diferencial. A estimativa da quantidade de EDTA funcionalizado as quitosanas foi realizada indiretamente por meio de método adaptado de espectrofotometria de absorção no UV-Vis utilizando ninidrina. Este por sua vez, mostrou que a QPB-EDTA-72h apresenta uma quantidade de EDTA funcionalizado a superfície do polímero maior que as demais sintetizadas, indicando que o maior tempo de funcionalização aumenta o número de grupos aminos modificados. Além disso, a QPB-EDTA-72h possibilitou a finalização da reação em tempos curtos (0,5-120 min) com bons rendimentos isolados (78-98%), sendo recuperada e reutilizada por 6 ciclos. De modo geral, a QPB-EDTA-72h se apresentou como um bom catalisador heterogeneizado bifuncional reutilizável na reação de condensação de Knoevenagel.

PALAVRAS-CHAVE: Catálise heterogênea; Quitosana; Condensação de Knoevenagel.

ABSTRACT

The Knoevenagel condensation reaction is known in Organic Chemistry as an efficient reaction for the synthesis of new C-C bonds, being originally catalyzed in a homogeneous medium. However, the growing search for less polluting systems has provided the expansion of the production of easily separated catalysts, such as heterogeneous or heterogenized. In this context, chitosan has shown to be very promising for the immobilization of several molecules for use in heterogeneous catalysis. It is already known that chitosan functionalized with EDTA is an excellent adsorbent of transition metals and rare earth ions in the treatment of effluents, but its use as a catalyst is still little explored. Thus, chitosan with low molecular weight (QPB) and medium (QPM) was modified with EDTA and applied to the Knoevenagel reaction as a bifunctional heterogenized catalyst at room temperature between various aldehydes/ketones and active methylene compounds. QPB, QPM, QPB-EDTA-24h, QPM-EDTA-24h, and QPB-EDTA-72h were characterized by infrared absorption spectroscopy, powder X-ray diffraction, thermogravimetric analysis, and differential thermal analysis. The estimation of the amount of EDTA functionalized to chitosan was performed indirectly through an adapted method of UV-Vis absorption spectrophotometry using ninhydrin. This, in turn, showed that QPB-EDTA-72h presents a greater amount of functionalized EDTA at the polymer surface than the others synthesized, indicating that the longer functionalization time increases the number of modified amino groups. In addition, QPB-EDTA-72h enabled the completion of the reaction in short times (0.5-120 min) with good isolated yields (78-98%), being recovered and reused for 6 cycles. In general, QPB-EDTA-72h presented itself as a good reusable bifunctional heterogenized catalyst in the Knoevenagel condensation reaction.

KEYWORDS: Heterogeneous Catalysis; Chitosan; Knoevenagel Condensation.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CALB	<i>Candida antarctica lipase B</i>
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl₃	Clorofórmio Deuterado
Da	Daltons
DMF	Dimetilformamida
DRX	Difração de Raios X
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTPA	Ácido Dietilenotriaminopentacético
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
FT-IR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
GD	Grau de Desacetilação
GlcN	Glucosamina
<i>ICR</i>	Índice de cristalinidade
IDA	Ácido Iminodiacético
MB	Azul de Metileno
MMO	Óxido de metais mistos
MOF	Estrutura metal-orgânica
PM	Peso molecular
PMO	Organossilica mesoporosa periódica
QPB	Quitosana de Peso Baixo
QPM	Quitosana de Peso Médio
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
TGA	Análise Termogravimétrica
δ	Deslocamento Químico
MTB	Metanotetrabenzoato

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Ilustração esquemática do processo de desacetilação da quitina em quitosana em meio alcalino	26
Esquema 2. Ilustração esquemática dos processos de despolimerização da quitosana de peso molecular elevado em quitosanas de peso molecular mais baixos	28
Esquema 3. Ilustração esquemática de alguns exemplos obtidos a partir da modificação da quitosana	30
Esquema 4. Ilustração esquemática da aplicação da quitosana funcionalizada com triácido imida como catalisador heterogeneizado para a reação de acoplamento cruzado de Heck	31
Esquema 5. Ilustração esquemática da aplicação de materiais de Pd@PCSM como catalisador heterogeneizado para a reação de acoplamento cruzado de Heck	32
Esquema 6. Ilustração esquemática da aplicação de materiais de CS-CA/Cu-MOF como catalisador heterogêneo para a reação de Condensação de Knoevenagel	33
Esquema 7. Representação genérica para a reação de Condensação de Knoevenagel	34
Esquema 8. Ilustração esquemática do produto de Knoevenagel utilizado na síntese de emetina e tubulosina	36
Esquema 9. Ilustração esquemática do produto de Knoevenagel utilizado na síntese da altissimacumarina D	36
Esquema 10. Ilustração esquemática do produto de Knoevenagel utilizado na síntese do (+) - ácido litospérmico	37
Esquema 11. Ilustração esquemática da aplicação de materiais de PMO-Py como catalisador para a reação de Knoevenagel	38
Esquema 12. Ilustração esquemática da aplicação dos materiais a base de cério e zircônio como catalisador para a reação de Knoevenagel	39
Esquema 13. Ilustração esquemática da aplicação dos materiais a base quitosana como catalisador para a reação de Knoevenagel	40
Esquema 14. Ilustração esquemática da aplicação da PMA-co-PAA@CTS-CALB como biocatalisador para a reação de Knoevenagel	40
Esquema 15. Ilustração esquemática da aplicação do material [(EDA)(HPS)] como catalisador para a reação de Knoevenagel	41
Esquema 16. Ilustração esquemática com o material de Pb(II)-MOF como catalisador para a reação de Knoevenagel	42

Esquema 17. Reação de síntese do dianidrido de EDTA	51
Esquema 18. Reação de funcionalização da quitosana com o dianidrido de EDTA	52
Esquema 19. Reação entre ninidrina e quitosana	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fórmulas estruturais da celulose (A), quitina (B) e quitosana (C)	26
Figura 2.	Mecanismo para condensação Knoevenagel de aldeídos com aminas secundárias via formação de íon imínio	35
Figura 3.	Medidas instrumentais usadas na caracterização dos catalisadores e dos adutos de Knoevenagel	48
Figura 4.	Espectros de IF-TR dos materiais QPB (a), QPB-EDTA-24h (b), QPB-EDTA-72h (c) e QPB-EDTA-72h-reutilizado (d) (seis ciclos) registrados no intervalo de 400–4000 cm^{-1} usando pastilha de KBr	61
Figura 5.	Espectros de IF-TR dos materiais QPM (e) e QPM-EDTA-24h (f) registrados no intervalo de 400–4000 cm^{-1} usando pastilha de KBr	62
Figura 6.	DRXs das QPB (a), QPM (b), QPM-EDTA-24h (c), QPB-EDTA-24h (d) e QPB-EDTA-72h (e)	63
Figura 7.	Curvas de TGA/DTA das QPB, QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h na faixa de 25 a 900 ° C usando atmosfera de N_2	65
Figura 8.	Curvas de TGA/DTA das QPM e QPM-EDTA-24h na faixa de 25 a 900 ° C usando atmosfera de N_2	66
Figura 9.	Curvas de TGA/DTA das QPB, QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h na faixa de 25 a 900 ° C usando atmosfera de ar sintético	67
Figura 10.	Curvas de TGA/DTA das QPM e QPM-EDTA-24h na faixa de 25 a 900 ° C usando atmosfera de ar sintético	68
Figura 11.	Espectros de absorção da ninidrina e das QPB (a), QPB-EDTA-24h (b) e QPB-EDTA-72h (c) com curva de calibração para a quantificação dos grupos aminos das quitosanas	69
Figura 12.	Espectros de absorção da ninidrina e das QPM e QPM-EDTA-24h com curva de calibração para a quantificação dos grupos aminos das quitosanas	70
Figura 13.	Proposta de mecanismo para a reação de Knoevenagel utilizando a QPB-EDTA-72h como catalisador heterogeneizado bifuncional	73
Figura 14.	Desempenho da reciclagem do QPB-EDTA-72h no Knoevenagel Condensação entre 4- NO_2 -benzaldeído e malononitrila	85
Figura 15.	Espectros de IF-TR dos materiais QPB-EDTA-72h (c) e QPB-EDTA-72h-reuso (d) registrados no intervalo de 400–4000 cm^{-1} usando pastilha de KBr	85

Figura A1.	Espectros de IF-TR do EDTA (a) e dianindrido de EDTA (b) registrados no intervalo de 400–4000 cm^{-1} usando pastilha de KBr	103
Figura B1.	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 1	104
Figura B2.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto 1	104
Figura B3.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 2	105
Figura B4.	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 2	105
Figura B5.	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 3	106
Figura B6.	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 3	106
Figura B7.	Espectro de RMN ^1H (101 MHz, CDCl_3) do Composto 4	107
Figura B8.	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do Composto 4	107
Figura B9.	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 5	108
Figura B10.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto 5	108
Figura B11.	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 6	109
Figura B12.	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 6	109
Figura B13.	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 7	110
Figura B15.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto 7	110
Figura B15.	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 8	111
Figura B16.	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 8	111
Figura B17.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 9	112
Figura B18.	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 9	112
Figura B19.	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 10	113
Figura B20.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto 10	113
Figura B21.	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 11	114
Figura B22.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto 11	114
Figura B23.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 12	115
Figura B24.	Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 12	115

Figura B25.	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 13	116
Figura B26.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto 13	116
Figura B27.	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 14	117
Figura B28.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto 14	117
Figura B29.	Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 15	118
Figura B30.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto 15	118
Figura B31.	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do Composto 16	119
Figura B32.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) do Composto 16	119
Figura B33.	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do Composto 17	120
Figura B34.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) do Composto 17	120
Figura B35.	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do Composto 18	121
Figura B36.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) do Composto 18	121
Figura B37.	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do Composto 19	122
Figura B38.	Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6) do Composto 19	122

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais e suas procedências	46
Tabela 2.	Índices de cristalinidade (% <i>Icr</i>) de cada material a base de quitosana	63
Tabela 3.	Teste da atividade catalítica dos materiais baseados em quitosana na reação de Condensação de Knoevenagel com benzaldeído e malononitrila ^a	69
Tabela 4.	Teste de solvente da reação de Condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila usando QPB-EDTA-72h como catalisador ^a	72
Tabela 5.	Teste da quantidade de catalisador QPB-EDTA-72h na reação de Condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila ^a	73
Tabela 6.	Reações de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e metilenos ativos usando o material QPB-EDTA-72h como catalisador ^a	74
Tabela 7.	Reações de condensação de Knoevenagel entre aldeídos e malononitrila usando o material QPB-EDTA-72h como catalisador ^a	77
Tabela 8.	Reações de Condensação de Knoevenagel entre cetonas (isatinas) e malononitrila usando o material QPB-EDTA-72h como catalisador ^a	83

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
2.1	CATÁLISE	21
2.2	A QUITOSANA	23
2.2.1	Os diferentes pesos moleculares da quitosana	25
2.2.2	Modificações químicas da quitosana	27
2.3	A REAÇÃO DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL	31
2.3.1	A Catálise na reação de Condensação de Knoevenagel	35
3	OBJETIVOS	42
3.1	OBJETIVO GERAL	42
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
4	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	44
4.1	SOLVENTES E REAGENTES	44
4.2	MEDIDAS INSTRUMENTAIS	46
4.2.1	Espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier	46
4.2.2	Análise termogravimétrica	46
4.2.3	Difração de Raios X de pó	47
4.2.4	Espectrofotometria de absorção no UV-Vis	47
4.2.5	Cromatografia em Camada Delgada	47
4.2.6	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13	48
4.3	SÍNTESE DO CATALISADOR	48
4.3.1	Tratamento dos solventes	48
4.3.2	Tratamento da quitosana	48
4.3.3	Síntese do dianidrido de EDTA	49
4.3.4	Reação de funcionalização da quitosana com o dianidridos de EDTA	49
4.3.5	Determinação da concentração de EDTA funcionalizado a quitosana	50
4.4	SÍNTESE DOS PRODUTOS DE KNOEVENAGEL	51
4.4.1	Obtenção da mistura binária EtOH:H ₂ O (3:7)	51
4.4.2	Procedimentos gerais para a reação de Condensação de Knoevenagel	52
4.4.3	Dados de deslocamentos químico dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C	52
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	58
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES	58

5.1.1	1 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho para os materiais a base de quitosana	58
5.1.2	Difração de Raios X de pó dos materiais a base de quitosana	60
5.1.3	Análise termogravimétrica e térmica diferencial dos materiais a base de quitosana	62
5.1.4	Estimativa da concentração de EDTA funcionalizado à quitosana	66
5.2	TESTE DE ATIVIDADE CATALÍTICA NAS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL	68
5.2.1	Escolha do catalisador a base de quitosana para a reação de Condensação de Knoevenagel	68
5.2.2	Otimização da reação de Condensação de Knoevenagel usando QPBEDTA-72h como catalisador	72
5.2.3	Reação de Knoevenagel entre benzaldeído e outros compostos de metileno ativo usando QPB-EDTA-72h como catalisador	74
5.2.4	Aplicação do catalisador com variados aldeídos e cetonas	76
5.2.3	Estudo de reciclagem do catalisador QPB-EDTA-72h	82
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
7	PERSPECTIVAS	87
	REFERÊNCIAS	88
	ANEXO A	101
	ANEXO B	102

CAPÍTULO I

Introdução

1 INTRODUÇÃO

O significativo aumento da preocupação com o meio ambiente tem induzido o desenvolvimento de novas metodologias que buscam reduzir a poluição proveniente de resíduos de sínteses orgânica e inorgânica. Conseqüentemente, a abordagem no que diz respeito ao uso de catalisadores conquistou mais ênfase entre os pesquisadores, uma vez que o uso desses materiais promove a redução da geração de resíduos, a compactação de processos químicos, contornando a utilização de solventes e reagentes perigosos ou tóxicos [1, 2].

Embora o uso de catalisadores seja conhecido desde as antigas atividades humanas, como, por exemplo, na produção de etanol a partir da fermentação de açúcares com micro-organismos, somente a partir de 1970 os processos catalíticos tornaram-se familiares para o público de modo geral. Esse início se deu em virtude da busca por sistemas mais eficientes, rápidos, econômicos e que gerassem menos resíduos, caracterizando-se como um ramo amplamente utilizado em processos químicos industriais de pequena e larga escala, sendo este último, em sua grande maioria, realizado somente com o auxílio de catalisadores [3, 4].

De acordo com [Ballester e Scarso \(2019\) \[5\]](#), quando um substrato e um catalisador entram em contato, esses se envolvem por meio de interações atrativas fracas ou fortes reversíveis que preparam o sistema para o real processo catalítico, ou seja, a estabilização do estado de transição. Como consequência, há a diminuição do tempo de finalização de uma reação em comparação com o processo não-catalisado. Essas interações são encarregadas de possibilitar a organização da orientação do substrato, bem como da sua ativação, permitindo o processamento de toda a transformação química.

A reação de Condensação de Knoevenagel é uma reação de síntese orgânica do tipo aldol realizada entre um composto carbonilado e um compostos de metileno ativo, gerando produtos versáteis utilizados como intermediários para a síntese de diversos fármacos [6]. Originalmente, essa reação foi catalisada por uma base fraca, como a piperidina, em um sistema homogêneo [7]. No entanto, devido à busca por sistemas considerados “eco-amigáveis”, catalisadores heterogêneos ou heterogeneizados têm sido produzidos e empregados nessa reação. Esses catalisadores destacam-se por não serem homogeneizados no meio reacional, tornando-se facilmente isolados e reutilizáveis, além de apresentarem outras inúmeras vantagens [3].

Em decorrência das vantagens da catálise heterogênea, os processos de heterogeneização de catalisadores utilizando suportes têm conquistado o interesse de muitos pesquisadores nos últimos anos. Compostos inorgânicos, como sílica, alumina, estruturas metalorgânicas (do inglês, *Metal-Organic Frameworks* (MOFs)) e polímeros orgânicos sintéticos, vêm sendo empregados como suporte de imobilização de sítios catalíticos [8]. A quitosana, por exemplo, é um polímero que emergiu em rumos interessantes na área da catálise, sendo um dos muitos tipos de suportes usados para processos de catálise heterogênea [9, 10].

A biodegradabilidade, biocompatibilidade, abundância e facilidade de obtenção da quitosana, além da boa estabilidade térmica e química são características bastante atraentes para seu uso como suporte de catalisadores heterogêneos ou heterogeneizados. A presença de grupos funcionais hidroxila e amino livres no esqueleto polimérico da quitosana explica suas diferentes aplicações na indústria química, como permitir a modificação de sua estrutura por meio da funcionalização dos grupos aminos [11-13].

Várias reações orgânicas são constantemente realizadas com a quitosana modificada ou utilizada como suporte de sítios catalíticos heterogeneizados [9, 13]. O dianidrido de etilenodiaminotetracético (EDTA), por exemplo, tem sido utilizado como um dos sistemas orgânicos capazes de modificar a quitosana e atuar como agente quelante de metais de transição ou íons terras raras no tratamento de águas residuais e industriais [14, 15]. No entanto, a aplicação desses materiais como catalisador é desconhecida. Dessa forma, neste trabalho, quitosanas de pesos moleculares baixo (QPB) e médio (QPM) foram funcionalizadas com EDTA e aplicadas como catalisador heterogeneizado bifuncional na reação de Condensação de Knoevenagel para obtenção de adutos à temperatura ambiente entre aldeídos e cetonas e variados compostos de metileno ativo.

CAPÍTULO II

Fundamentação Teórica

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 CATÁLISE

Muitas reações biológicas e sínteses industriais demandam o uso de catalisadores. Esses são definidos como as substâncias que aumentam a velocidade de uma reação sem modificar a energia de Gibbs padrão na reação. Além disso, são considerados como um reagente e um produto da reação [16]. Geralmente, as reações catalisadas se processam mais rápido, devido à diminuição da energia de ativação da etapa que apresenta a maior barreira energética, chamada de etapa lenta, ou promovem a reação por uma rota mais energeticamente favorável [17].

O catalisador em uma reação geralmente entra em combinação química com os materiais de partida, mas regenera-se no final. Desse modo, a quantidade dessa substância permanece inalterada. Como o catalisador não é consumido, cada molécula dele pode induzir a transformação de inúmeras moléculas de reagente, sendo que, o número de transformações realizadas por minuto por cada molécula de catalisador pode atingir a faixa dos milhões. Caso contrário, se a adição de uma substância diminui a velocidade de uma reação química, diz-se que esta sofreu catálise negativa e a substância que promoveu esse retardo reacional é chamada de inibidor [3-5].

Apesar de vários processos catalíticos ocorrerem de forma natural, os processos envolvendo catalisadores artificiais conquistaram notoriedade por sua importância. Cerca de 85 a 90% dos processos industriais incluem pelo menos uma etapa catalítica. Diversos produtos intermediários orgânicos, necessários para a produção de plásticos, fibras sintéticas, fármacos, corantes, agentes de proteção de cultivos, resinas e pigmentos, são produzidos por meio de processos catalíticos. Além desses, outros exemplos podem ser citados, como a síntese de amônia para produção de fertilizantes, uso de conversores catalíticos em automóveis, craqueamento do petróleo, etc. [3, 18].

Os catalisadores são classificados, geralmente, de acordo com seu estado físico, sua natureza química ou a natureza das reações que catalisam, podendo ser gases, líquidos ou sólidos. Estes são divididos em (1) catalisadores homogêneos: aqueles que se encontram na mesma fase que o meio reacional (comumente líquido ou gasoso); e (2) catalisadores heterogêneos: apresentam-se em fase diferente (em geral sólidos para reações cujos reagentes são líquidos ou gasosos) [19-21]. Além desses tipos, existem os catalisadores intermediários, como, por exemplo, os catalisadores suportados que também podem ser chamados de

heterogeneizados. Esses são catalisadores homogêneos ligados a suportes sólidos, isto é, foram modificados para atuarem na catálise heterogênea. Neste caso, a espécie ativa cataliticamente é sobreposta a um suporte, geralmente, de grande área superficial e/ou poroso [3].

Os catalisadores homogêneos possuem maior grau de dispersão quando comparados aos catalisadores heterogêneos, tendo em vista que, teoricamente, cada átomo pode atuar individualmente como um sítio ativo. Logo, apresentam alta performance por unidade de massa, ou seja, o número de colisões entre as espécies catalíticas e as moléculas presentes na reação é maior, permitindo a utilização de quantidades menores de catalisador [22]. Por outro lado, apresentam sérias desvantagens, como dificuldade de separação do meio de reação e baixa capacidade de recuperação e reutilização do catalisador. Esses problemas podem causar danos ao meio ambiente e trazer custos para a indústria, o que limita vigorosamente a maior aplicabilidade desses sistemas às diversas sínteses orgânicas [22, 23].

Com base nesses aspectos, tem havido um interesse crescente na heterogeneização dos sistemas catalíticos homogêneos utilizando diferentes suportes. Estes, por sua vez, devem apresentar imiscibilidade com o sistema reacional e não podem reagir com a espécie cataliticamente ativa ou com os substratos da reação [24]. O uso de suportes na heterogeneização dos catalisadores homogêneos diminui os custos da produção dos catalisadores, permite alta atividade, proporcionando taxas de reação rápidas, tempos de reação curtos e rendimento máximo. Além disso, a seletividade facilita a eliminação de produtos secundários e redução dos custos de purificação, assim como a regenerabilidade ajuda a manter baixos os custos do processo. Esta estratégia pode fornecer novos catalisadores sólidos recicláveis e reutilizáveis que facilitam a separação de catalisadores geralmente caros da mistura reacional, tornando o processo catalítico valioso e econômico para uma ampla gama de aplicações industriais [3, 4].

Existem muitos relatos sobre o uso de vários suportes insolúveis para imobilizar catalisadores homogêneos [23, 24]. Recentemente, materiais naturais, especialmente polímeros de base biológica, são uma das estruturas adequadas e interessantes para catalisadores sólidos. Como um biopolímero amplamente utilizado, a quitosana, por exemplo, provou ser uma boa escolha devido às suas propriedades físico-químicas destacadas neste trabalho [25-27].

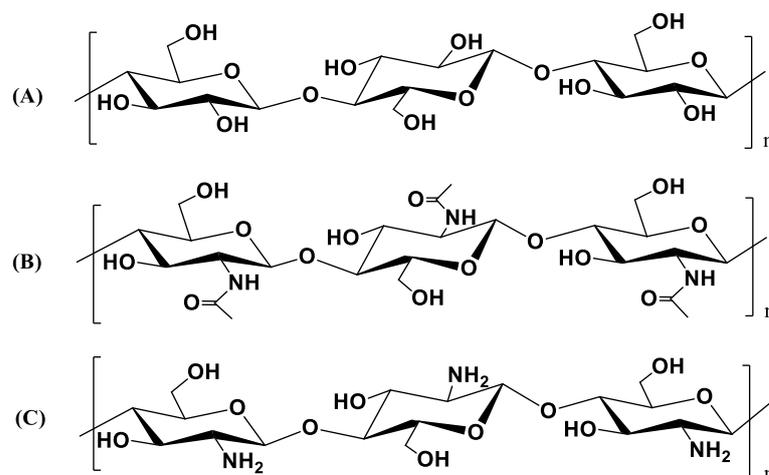
2.2 A QUITOSANA

Os organismos marinhos têm sido explorados como fontes importantes de novos compostos naturais, compreendendo tanto pequenas moléculas como macromoléculas. Os materiais de origem marinha que mais se destacam atualmente podem ser classificados em três grupos: os polissacarídeos, proteínas e lipídios. Entre os inúmeros polissacarídeos obtidos desse ambiente, a quitina apresenta grande visibilidade devido sua alta disponibilidade, sendo considerado o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza, ficando atrás apenas da celulose [28, 29].

Anualmente, 100 bilhões de toneladas de quitina são biossintetizados a partir de resíduos da concha de crustáceos, exoesqueletos de insetos e moluscos, das paredes celulares de alguns fungos e organismos relacionados [30]. Embora as características e propriedades funcionais da quitina, como abundância, biodegradabilidade, alta estabilidade, biocompatibilidade e bioatividade, sejam atraentes, a baixa solubilidade limita sua aplicação. Isso torna a quitina pouco útil e faz com que a atenção seja desviada para a quitosana, que é o principal derivado desse material [31; 32].

A quitosana ($\beta(1\rightarrow4)$ -2-amino-2-desoxi-D-glicopirranose) é um polímero de baixo custo, biodegradável, biocompatível, com baixa toxicidade e cristalinidade, além de alta disponibilidade, cujas propriedades estão sendo estudadas constantemente para diversas aplicações [33, 34]. A quitosana é obtida por meio da N-desacetilação de quitina pré-purificada, mas embora esse processo seja relativamente simples, não acontece de modo homogêneo e completo ao longo da cadeia polimérica. Quimicamente, quanto maior o grau de desacetilação da quitosana, maior será a influência sobre algumas de suas propriedades físico-químicas, como solubilidade, viscosidade, pKa, etc. [35-37].

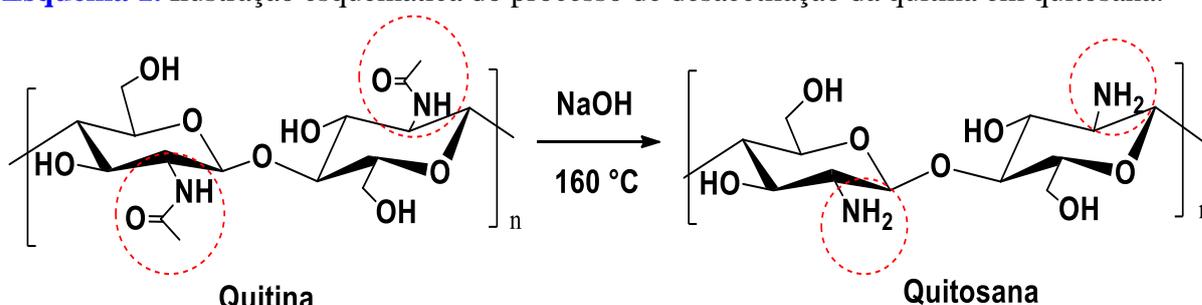
A quitina e quitosana possuem estrutura química muito semelhante a da celulose. Entretanto, o grupo hidroxila na posição C-2 da celulose é substituído, predominantemente, por grupos acetamidas na quitina e por grupos aminos na quitosana (**Figura 1**). Vale destacar que, embora esses polímeros sejam, geralmente, representados como homopolímeros estritos, sua existência prevalece na forma de copolímeros [30].

Figura 1. Fórmulas estruturais dos meros da celulose (A), quitina (B) e quitosana (C).

Fonte: Adaptado de [Elsoud e Kady \(2019\) \[30\]](#).

A quitosana pode ser obtida da quitina por meio do processo de *N*-desacetilação, como mostrado no [Esquema 1](#). Este processo consiste na transformação da quitina em quitosana pela remoção dos grupos acetis. Geralmente, a preparação da quitosana é realizada em meio alcalino, utilizando solução concentrada de hidróxido de sódio (NaOH) ou potássio (KOH) a alta temperatura, mas também pode ser obtida por meio de enzima quitina desacetilase [\[35, 38\]](#).

O grau de desacetilação (GD) da quitina tem que ser igual ou superior aos 50%, assim a torna solúvel em soluções aquosas de ácidos e passa a ser considerada quitosana [\[35, 38-39\]](#). No entanto, a solubilidade da quitosana é influenciada por outros fatores além do grau de desacetilação, como o peso molecular, a concentração do ácido e da quitosana e a força iônica do meio. A quitosana obtida da quitina normalmente não possui grau de desacetilação e peso molecular elevados, uma vez que o aumento destes promovem o aumento das possibilidades de degradação do polímero [\[40, 41\]](#).

Esquema 1. Ilustração esquemática do processo de desacetilação da quitina em quitosana.

Fonte: Adaptado de [Muxika et al. \(2017\) \[35\]](#).

A quitosana é insolúvel em água, solventes orgânicos e bases, mas a presença de grupos aminos em sua superfície permite que esse polímero seja protonado e, conseqüentemente, solubilizado em soluções ácidas diluídas cujo pH é inferior a 6,0, tendo em vista que esses grupos protonados possuem $pK_a = 6,3$. Os grupos aminos indicam que o pH pode alterar significativamente o estado carregado e influenciar em algumas propriedades da quitosana. Caso as soluções ácidas diluídas possuam $pH < 6,5$, a protonação dos grupos aminos permitirá que a quitosana fique carregada positivamente e se torne solúvel em água, estando na versão de polieletrólito catiônico. Em contrapartida, se as soluções possuírem $pH > 6,5$, haverá uma desprotonação dos grupos aminos, tornando a quitosana insolúvel no meio aquoso [36, 37, 40, 42].

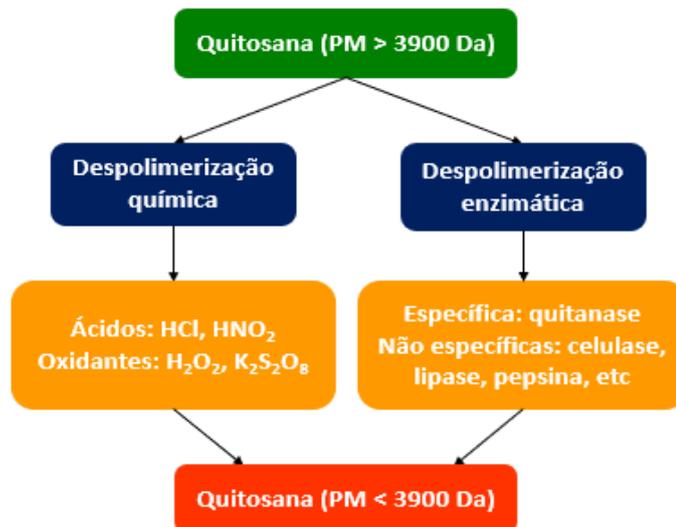
A solubilidade da quitosana em soluções ácidas diluídas permite que esse polímero seja moldado e trabalhado em diversas formas, originando filmes, géis, membranas porosas, microesferas, tubos, esponjas, pó, fibras, etc. Essa característica associada com sua atividade biológica versátil, biodegradabilidade e baixa toxicidade são aspectos importantes para inúmeras aplicações biomédicas, como a produção lentes de contato, curativos, no uso como agente bacteriostático, fungistático e de revestimento ou encapsulação de fármacos [39, 43].

3.2.2 Os diferentes pesos moleculares da quitosana

Na quitosana comercial, o grau de desacetilação varia de 70 a 90% e o peso molecular pode ser encontrado entre 2×10^6 a 5×10^4 Da, sendo classificada em três tipos diferentes: quitosana de peso molecular baixo (PM inferior a 150 kDa), quitosana de peso molecular médio (PM de 150 a 700 kDa) e quitosana de peso molecular alto (PM superior a 700 kDa) [44]. O grau de polimerização (GP), que determina o peso molecular do polímero, associado ao GD são dois parâmetros importantes que implicam o uso de quitosanas em várias aplicações [45, 46].

As quitosanas de diferentes pesos moleculares podem ser obtidas a partir da degradação da quitosana de peso molecular superior a 3900 Da, tendo a viscosidade das soluções de quitosana como parâmetro para estimar o peso molecular, já que a mesma aumenta com o aumento do peso molecular. Para isso, os métodos de despolimerização química e enzimática podem ser utilizados, como observado no **Esquema 2**. Normalmente, as enzimas são escolhidas frente aos reagentes químicos, na busca de minimizar os riscos ambientais provocados por estes, sendo aceitáveis os métodos que promovam a redução do peso molecular da quitosana sem causar alterações em sua estrutura química [47].

Esquema 2. Ilustração esquemática dos processos de despolimerização da quitosana de peso molecular elevado em quitosanas de peso molecular mais baixos.



Fonte: Adaptado de Hamed, Özogul e Regenstein (2016) [47].

As quitosanas de pesos moleculares alto (QPA) e médio (QPM) são comumente utilizadas para a floculação de bioplásticos, filmes finos e produção de biofibras [43]. Sabe-se que a quitosana de peso molecular alto é essencial na formação de grandes agregados em processos de separação de sólido/líquido. Entretanto, as aplicações na indústria são restritas devido à baixa solubilidade em pH neutro e alta viscosidade das soluções preparadas com esse polímero, dificultando seu uso em grandes escalas. Em contrapartida, as soluções de quitosana de peso molecular baixo apresentam fácil execução e aplicação em escala industrial, pois estas possuem baixa viscosidade e comprimento de cadeia curto [47].

O peso molecular da quitosana é reconhecido como uma das propriedades mais importantes em sua atividade antitumoral [48]. Em investigações sobre a influência dos variados pesos moleculares das quitosanas na sua atividade coagulante mostrou que uso de quitosana de peso molecular alto aumentou a capacidade de formação do complexo caseína-quitosana para sedimentação em comparação com o polissacarídeo de peso molecular baixo [49].

Na utilização da quitosana de diferentes pesos moleculares como uma matriz de imobilização de enzima para a fabricação de um biossensor de glicose, identificou-se que a quitosana de peso molecular médio apresentou a melhor atividade catalítica, maior afinidade para a enzima, maior sensibilidade, melhor repetibilidade e reprodutibilidade em relação à medição de glicose que a quitosana de peso molecular baixo [50]. Além desses, vários outros

trabalhos apontam a influência do peso molecular da quitosana na aplicação como fungicida [51], bactericida [52], antioxidante [53], material de revestimento [54], imunopotenciador [55], molde para preparação de microestruturas [56], sistema de nano liberação de medicamento [57] e na resistência da cadeia à tração [58].

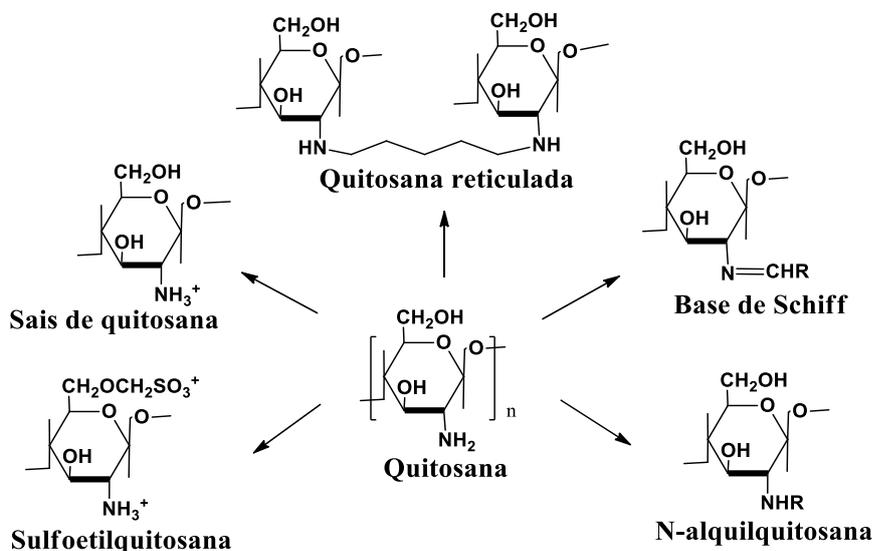
2.2.2 Modificações químicas da quitosana

A quitosana é um polímero propenso às modificações químicas em consequência dos grupos funcionais livres presentes em sua superfície. Essas possíveis modificações são de grande importância científica, visto que não afetam estruturalmente a cadeia polimérica da quitosana, mas adicionam novas propriedades ou aprimoram as já existentes, tais como melhoria das propriedades mecânicas, seletividade e aumento do número de sítios reativos para diversas espécies químicas [12, 27, 59]. As modificações da quitosana geram uma série de derivados com propriedades distintas para aplicações em vários ramos diferentes, como na catálise de reações [60-62], no tratamento de efluentes [63], e na separação de íons terras raras por cromatografia [14], etc.

Os grupos funcionais hidroxila e amina presentes na quitosana oferecem múltiplas possibilidades de modificações, como a tosilção, alquilação, quaternização, carboxilação, acilação, sulfonação, amidação, formação de base de Schiff, acetilação, sililação, sulfonação, carboxialquilação entre outras [64, 65]. No **Esquema 3** são mostrados alguns exemplos de produtos obtidos a partir de algumas dessas modificações da quitosana.

Embora a maior parte das modificações químicas da quitosana ocorra nos grupos aminos, uma vez que são mais reativos, as hidroxilas presentes nos carbonos 3 e 6 também são susceptíveis a reações de modificação, sendo o grupo hidroxila do carbono 6 o mais reativo e menos impedido estericamente em comparação ao do carbono 3 [36].

Esquema 3. Ilustração esquemática de alguns exemplos obtidos a partir da modificação da quitosana.



Fonte: Adaptado de Peter (1995) [66].

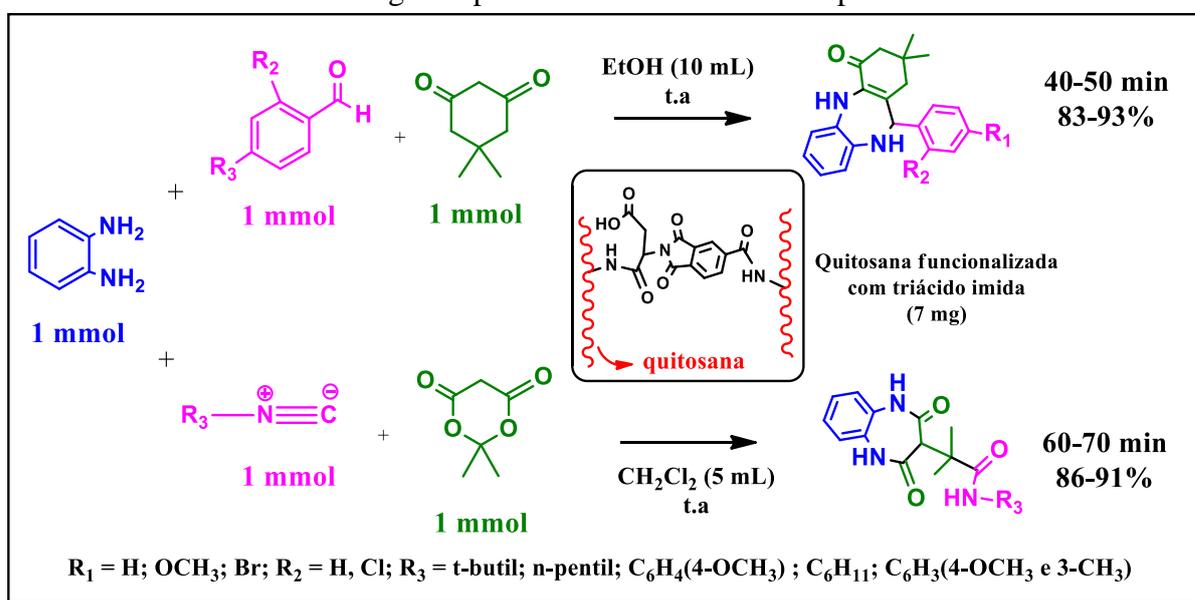
Diferentes moléculas orgânicas, como EDTA, DTPA, ácido iminodiacético (IDA), 8-hidroxiquinolina ou tiourea, podem modificar a quitosana, formando derivados muito seletivos para a adsorção de determinados metais. A funcionalização da quitosana com ácido iminodiacético permite a formação de um derivado capaz de adsorver a platina e outros elementos do seu grupo [67]. Por outro lado, a quitosana funcionalizada com 8-hidroxiquinolina é seletiva para o gálio [68], enquanto que a mesma funcionalizada com tiourea é adequada para capturar mercúrio [69]. Além dessas aplicações, a quitosana modificada pode ser usada como fase estacionária em cromatografia líquida para a separação de misturas de íons metálicos [70, 14].

A quitosana funcionalizada com DTPA e EDTA pode ser usada para a recuperação de íons terras raras [71-73]. O destino ambiental desses agentes quelantes tem sido questionado, porém, quando imobilizados, não se espera que EDTA e DTPA sejam compostos críticos para a natureza [14, 70, 74]. Por meio das características alcançadas ou aprimoradas após a funcionalização, a quitosana pode ser utilizada no tratamento de águas residuais, industriais e agrícolas. Chen *et al.* (2019) [75], por exemplo, propõem a produção de um adsorvente composto de quitosana magnética funcionalizado com EDTA (Fe₃O₄-CS/EDTA), produzido para a captura simultânea de azul de metileno (MB) e metais pesados (Pb (II) ou Cu (II)) de águas residuais complexas através de múltiplos mecanismos. Vários outros trabalhos relatados na literatura propõem a síntese de diferentes materiais a base de quitosana modificada com EDTA e aplicação como adsorvente de metais ou corantes [15, 63, 74, 76-80]. No entanto, não

se tem relatos sobre o uso desses materiais, especialmente a quitosana modificada com EDTA¹, na catálise de reações.

As características muito atraentes, como baixo custo, disponibilidade natural do suporte, insolubilidade, ausência de metais de transição ou de íons metálicos raros e fácil preparação, fazem da quitosana modificada com EDTA um material simples, barato e “eco-amigável” para aplicação como catalisador heterogêneo. Por outro lado, diferentes materiais a base de quitosana já são conhecidos com aplicações na catálise. Por exemplo, [Esfandiari *et al.* \(2020\) \[82\]](#) propõem o uso da quitosana funcionalizada por triácido imida como um catalisador heterogêneo eficaz para a síntese de benzodiazepinas por reações multicomponentes à temperatura ambiente (**Esquema 4**). Como resultados, observou-se que a quitosana funcionalizada por triácido imida permite a produção dos compostos desejados em altos rendimentos, com excelente recuperação e método de processamento simples. Além disso, a quitosana funcionalizada por triácido imida possui uma boa reciclabilidade, podendo ser reutilizada por 6 vezes.

Esquema 4. Ilustração esquemática da aplicação da quitosana funcionalizada com triácido imida como catalisador heterogêneo para a síntese de benzodiazepinas.



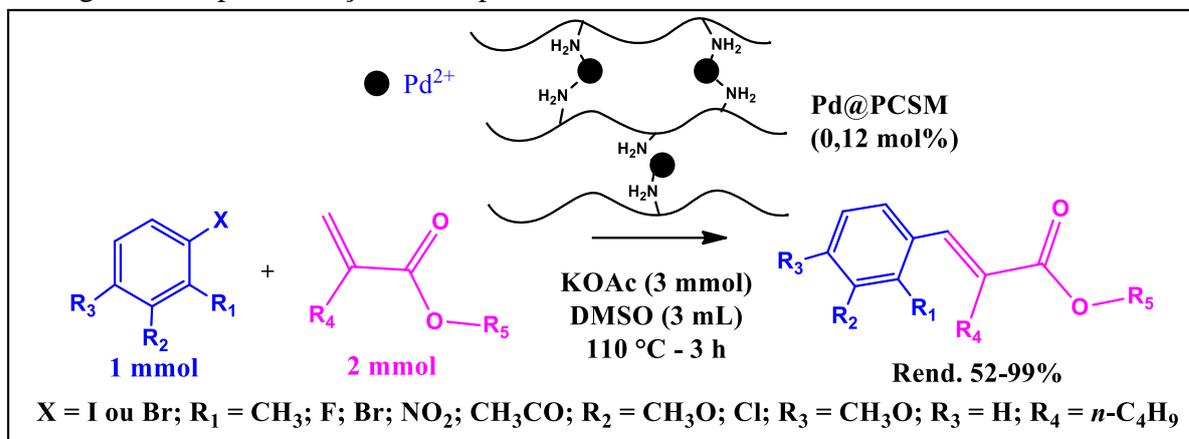
Fonte: Adaptado de [Esfandiari *et al.* \(2021\) \[82\]](#).

[Zeng *et al.* \(2014\) \[83\]](#) relataram o uso de quitosana reticulada diretamente por membranas catiônicas de Pd (II) (Pd@PCSM) como catalisador heterogêneo altamente

¹Busca realizada no banco de dados do SciFinder® em 21 de junho de 2021, utilizando as palavras-chave para a pesquisa “EDTA modified chitosan catalyst”, “EDTA-functionalized chitosan catalyst”, “EDTA and chitosan and catalysis” ou “EDTA and chitosan”.

eficiente em reações de acoplamento cruzado de Heck, gerando produtos entre haletos aromáticos com acrilatos, cujos rendimentos foram superiores a 50% utilizando DMSO como solvente. Os autores destacam que os efeitos da reticulação da quitosana com Pd²⁺ proporcionaram uma melhoria das propriedades mecânicas e estabilidades térmicas desse polímero, além deste catalisador poder ser reciclado seis vezes sem uma redução considerável de conversão (**Esquema 5**).

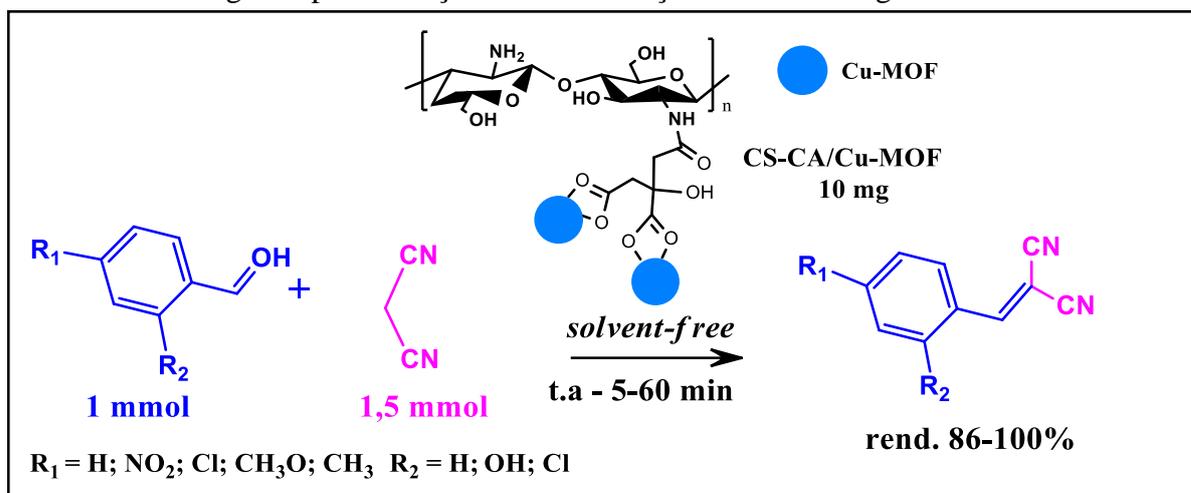
Esquema 5. Ilustração esquemática da aplicação de materiais de Pd@PCSM como catalisador heterogeneizado para a reação de acoplamento cruzado de Heck.



Fonte: Adaptado de Zeng *et al.* (2014) [83].

Outros autores, como Yousefian e Rafiee (2020) [13], por exemplo, apresentam uma nova estrutura metal-orgânica à base de cobre e quitosana modificada imobilizada (CS-CA/Cu-MOF) como um catalisador mesoporoso eficiente e econômico para a condensação de Knoevenagel entre variados aldeídos aromáticos com malononitrila sob condições de reação moderadas. O catalisador foi reutilizado oito vezes sem uma diminuição notável na atividade catalítica. O uso de CS-CA/Cu-MOF proporcionou boa atividade catalítica, alta reciclabilidade, tempo de reação curto a temperatura ambiente e um processamento fácil para a condensação Knoevenagel (**Esquema 6**).

Esquema 6. Ilustração esquemática da aplicação de materiais de CS-CA/Cu-MOF como catalisador heterogêneo para a reação de Condensação de Knoevenagel.



Fonte: Adaptado de Yousefian e Rafiee (2020) [13].

De modo geral, este biopolímero é capaz de ser facilmente modificado e vem sendo explorado como uma matriz para produzir catalisadores heterogêneos/heterogeneizados eficazes para várias reações orgânicas, inclusive a reação estudada neste trabalho. No entanto, a maioria desses materiais preparados são baseados em íons metálicos como sítios ativos para o processo catalítico, que em grande maioria pode causar poluição secundária. Além disso, a imobilização de íons metálicos baseados em metais raros torna esses catalisadores muito caros. Neste contexto, os esforços estão focados no desenvolvimento de novos catalisadores com boa relação custo-benefício e sem metal para várias transformações orgânicas.

2.3 A REAÇÃO DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

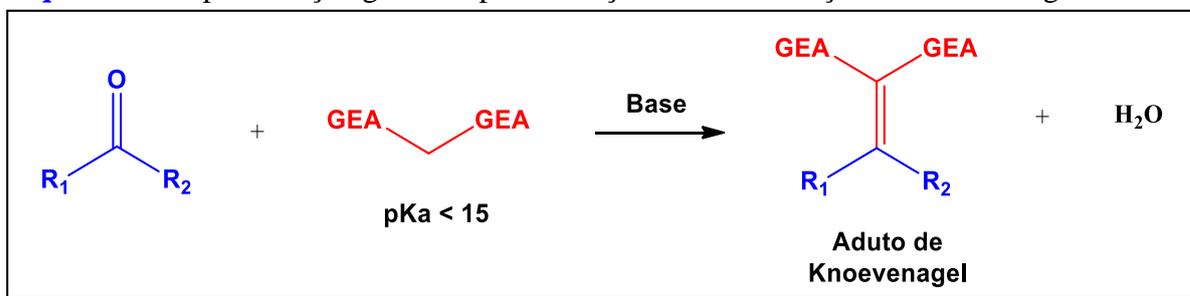
A formação de ligações carbono-carbono é uma exploração que demandou uma extensa pesquisa nos últimos 125 anos da história da química. Estabelecer essas conexões continua sendo a chave para a produção de vários produtos avançados de importância social. No passado, as reações de Knoevenagel envolviam uma grande parte dessas reações [84]. As moléculas sintetizadas na reação de Knoevenagel são utilizadas para múltiplas finalidades, incluindo a produção de pesticidas e compostos específicos para regulação enzimática [85-87]. Além disso, produtos dessa reação têm ações farmacológicas, como atividades antivirais, antituberculose, antiparkinsoniana, antidiabética, antioxidante e anticancerígena [12, 88-92].

Com o tempo, as moléculas sintetizadas pela reação de Knoevenagel modificada têm sido usadas diretamente em produtos, mas também de forma indireta como intermediários

sintéticos para síntese moléculas estruturalmente mais complexas. A reação de Knoevenagel em grande escala é usada para sintetizar estilbenos, espiropiranos e dispiropiranos. Essa produção oferece uma ampla gama de produtos para as indústrias agroquímica e farmacêutica [93, 94]. Nessa perspectiva, nota-se a importância da química de Knoevenagel, que tem sido esquecida repetidamente ao longo da história.

A reação de condensação de Knoevenagel é uma transformação orgânica com enorme potencial para formar novas ligações carbono-carbono e foi proposta por Emil Albert Knoevenagel entre 1894 e 1896 [95]. Essa reação é geralmente realizada entre um composto carbonilado (aldeído ou cetona) e um metileno ativado (moléculas portadoras de hidrogênios ácidos, uma vez que o carbono- α está ligado a grupos eletroatratores (GEA)) na presença de um catalisador básico (**Esquema 7**), como aminas primárias, secundárias e terciárias [96, 97]. A condensação de Knoevenagel pode ser considerada uma variante da condensação aldólica, sendo a elevada acidez do composto de metileno ativo ($pK_a < 15$), em comparação aos compostos carbonilados ($pK_a > 19$) utilizados na condensação aldólica convencional, o que diferencia esses dois tipos de condensação [98].

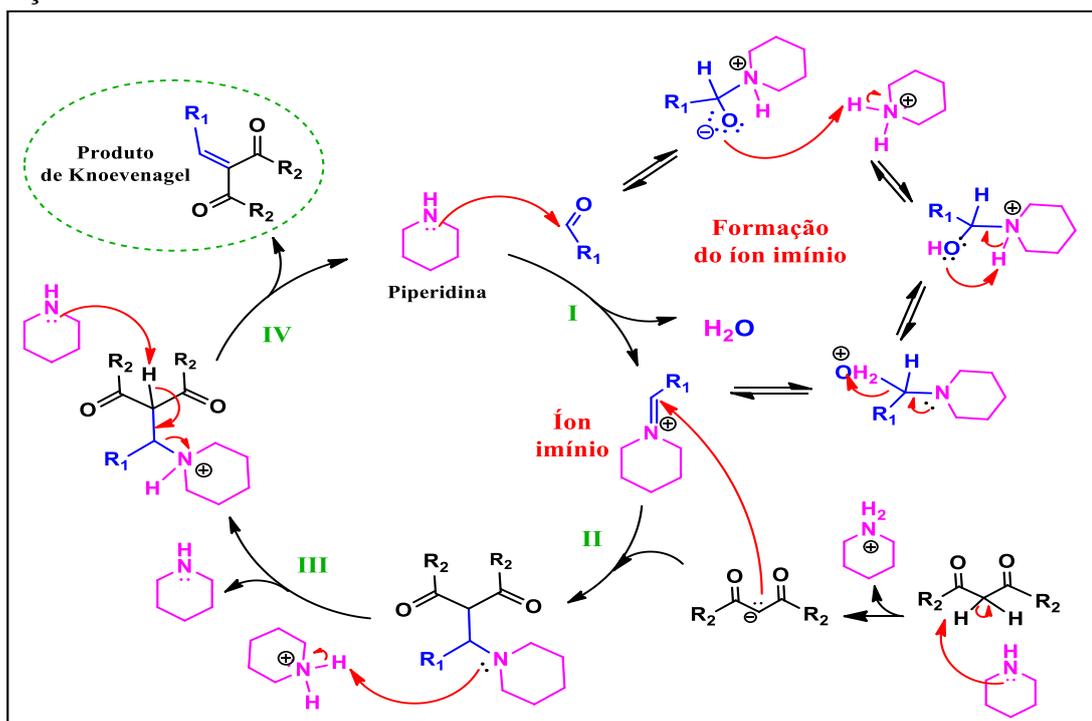
Esquema 7. Representação genérica para a reação de Condensação de Knoevenagel.



Na reação de Knoevenagel de aldeídos aromáticos com aminas terciárias, nenhum intermediário catalítico é identificado, apenas o reagente seria desprotonado, levando às espécies reativas necessárias. No entanto, para a reação de Knoevenagel catalisada por amina secundária e primária, é observado a formação do íon imínio como intermediário que é, em essência, um intermediário catalítico [84]. Na **Figura 2**, observa-se um mecanismo para a condensação Knoevenagel de aldeídos com aminas secundárias. Na etapa I, o aldeído sofre um ataque nucleofílico pela piperidina que elimina água, resultando em um intermediário estável, o íon imínio. Na etapa II, a piperidina desprotona o composto de metileno, onde um carbânion é gerado e que, subsequentemente, inicia um ataque nucleofílico, formando um intermediário com carbono tetraédrico. Este, na etapa III, desprotona a piperidina, gerando um intermediário

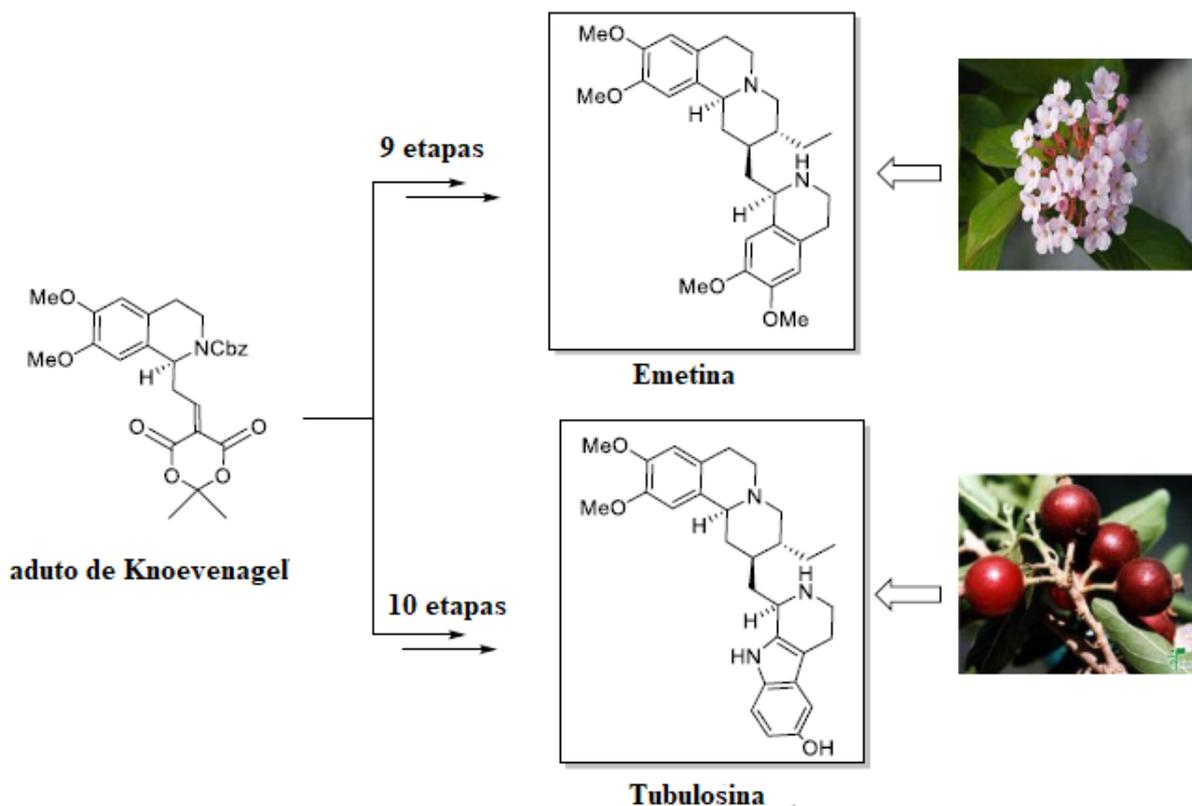
que é desprotonado no carbono- α , onde é formada a ligação dupla C-C, e que, conseqüentemente, provoca a saída da piperidina na etapa IV e libera o composto α,β -insaturado gerado.

Figura 2. Mecanismo para condensação Knoevenagel de aldeídos com aminas secundárias via formação de íon imínio.



Os produtos α,β -insaturados sintetizados por reação de Knoevenagel são aplicados como intermediários na produção de vários compostos de ocorrência natural [7, 85]. Os alcalóides Ipecacuanha emetina e Alangium tubulosina, por exemplo, são naturalmente extraídos das raízes de *Psychotria Ipecacuanha* e dos frutos secos da *Alangium lamarckii*, respectivamente. No entanto, podem ser obtidos a partir de reações que envolvem a condensação de Knoevenagel como uma das etapas chave. Nesta via, o composto apresenta-se como intermediário obtido por condensação de Knoevenagel do ácido de Meldrum e isoquinolinacetaldeído (1S), que é convertido no produto natural enantiopuro emetina (em nove etapas) e tubulosina (em dez etapas) com elevada pureza [99] (Esquema 8).

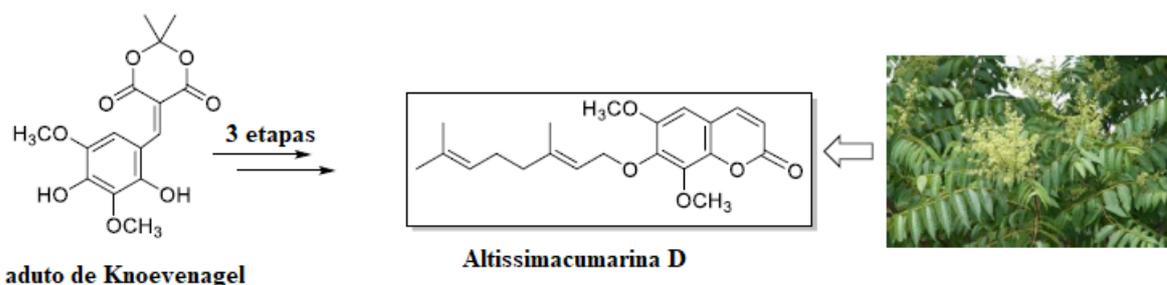
Esquema 8. Ilustração esquemática do produto de Knoevenagel utilizado na síntese de emetina e tubulosina.



Fonte: Adaptado de Heravi *et al.* (2020) [85].

A Altissimacumarina D é extraída da *Ailanthus altissima*, uma planta aplicada na medicina tradicional chinesa e coreana. A síntese desse produto vegetal acontece com etapas que originam o 2,4-dihidroxi-3,5-dimetoxibenzaldeído que, em seguida, é reagido com ácido de Meldrum para fornecer o aduto de Knoevenagel com alto rendimento. Após três etapas, a altissimacumarina D é obtida com um rendimento médio de 54% [100] (**Esquema 9**).

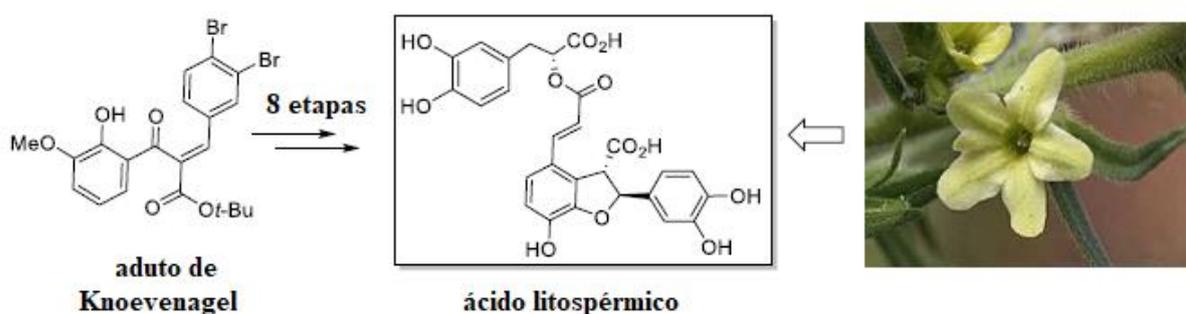
Esquema 9. Ilustração esquemática do produto de Knoevenagel utilizado na síntese da altissimacumarina D.



Fonte: Adaptado de Heravi *et al.* (2020) [85].

O ácido litospérmico é um outro composto de origem natural que pode ser sintetizado através de reações que envolvem a condensação de Knoevenagel. Geralmente, este composto é extraído da raiz de *Lithospermum ruderale* e pode ser identificado como um trímero do ácido caféico A. A síntese assimétrica do ácido (+) – litospérmico pode ser realizada de forma convergente em oito etapas, mas a etapa em que envolve a condensação de Knoevenagel gera o alquilideno β -cetoéster através da reação entre o β -cetoéster e 3,4-dibromobenzaldeído. Após oito etapas, o cetoéster é convertido no produto natural [101] (**Esquema 10**).

Esquema 10. Ilustração esquemática do produto de Knoevenagel utilizado na síntese do (+) - ácido litospérmico.



Fonte: Adaptado de Heravi *et al.* (2020) [85].

Além desses exemplos, outros inúmeros compostos naturais podem ser citados, como o quimiopreventivo e quimioterápico (-)-degelina [102], o alcalóide lycopódico cermizina C [103], o anti-inseto leporin A [104], o antibiótico sesquiterpeno albaflavenona [105], o metabólito microbiano epolactaeno [106], o antitumoral defucogilvocarcina V [107], entre outros. Sendo assim, nota-se a extensa usabilidade da reação de condensação de Knoevenagel como uma etapa vital na síntese total de produtos naturais biologicamente ativos.

2.3.1 A Catálise na Reação de Condensação Knoevenagel

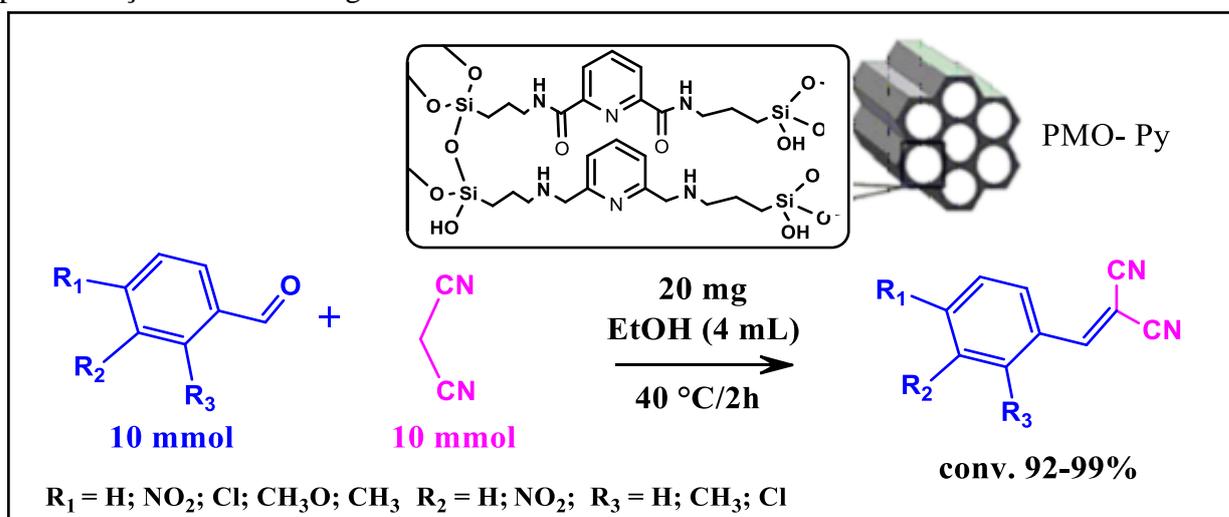
A reação de Condensação de Knoevenagel é geralmente catalisada por bases fracas em sistemas homogêneos. No entanto, a recuperação desses catalisadores está associada à poluição ambiental, uma vez que necessita de métodos laboriosos ou faz uso de uma grande carga de solventes, que na maioria são tóxicos. Sob o viés da Química Verde, a utilização de catalisadores homogêneos e solventes tóxicos são indesejáveis e, por isso, novos sistemas de síntese envolvendo catalisadores ecologicamente corretos e solventes menos tóxicos têm sido de grande interesse [108]. Por outro lado, os catalisadores heterogêneos/heterogeneizados

garantem vantagens por meio da redução de resíduos, fácil recuperação do meio reacional através de métodos simples e seguros, bem como a possibilidades de reutilização em novas reações. Dessa forma, vários destes materiais têm sido desenvolvidos e aplicados em reações de síntese orgânica [109, 110].

Nos últimos anos, para a reação de condensação de Knoevenagel, vários catalisadores heterogêneos/heterogeneizados vêm sendo desenvolvidos e empregados a essa reação com o intuito de aumentar rendimentos, diminuir tempo de reação, aumentar seletividade, proporcionar condições mais amenas, etc. Muitos deles são a base de óxidos metálicos [111, 112], sílica mesoporosa funcionaliza [113-115], argilominerais [116], nanopartículas magnéticas modificadas [117, 118], MOFs [13, 119-121], polímeros [11, 122], líquidos iônicos [110, 123], enzimas imobilizadas [124], nano organossais [125] etc. Para efeito de exemplificação, alguns trabalhos que fazem uso desses catalisadores são detalhados.

Rajabi *et al.* (2020) [114] propôs a modificação de organossílicas mesoporosas periódicas (PMOs) através da incorporação de dicarboxilatos de piridina como grupos de ponte uniformemente distribuídos nas paredes dos poros nanoestruturados da sílica, desenvolvendo um catalisador de PMO semelhante a um cristal. O material de PMO-Py-foi aplicado à reação de condensação de Knoevenagel entre variados aldeídos aromáticos e malononitrila usando etanol como solvente (**Esquema 11**) e mostrou ser um catalisador básico heterogêneo altamente ativo, estável e reciclável por até 10 vezes.

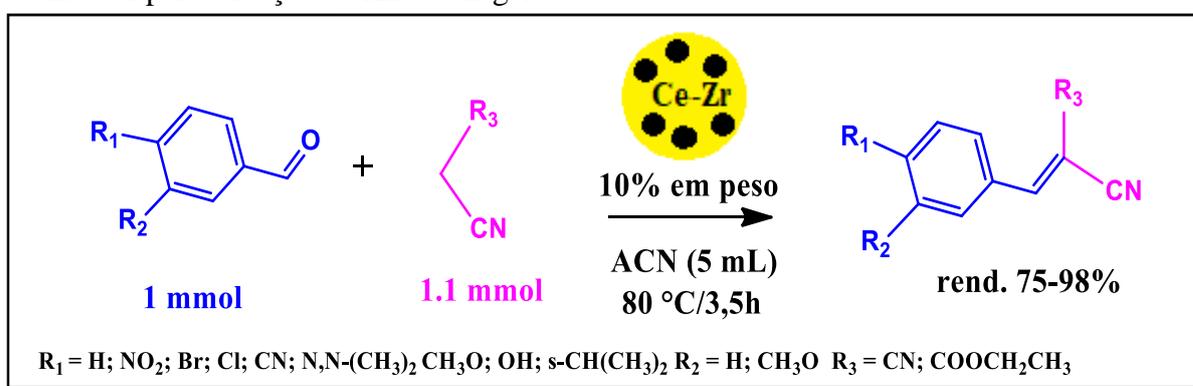
Esquema 11. Ilustração esquemática da aplicação de materiais de PMO-Py como catalisador para a reação de Knoevenagel.



Fonte: Adaptado de Rajabi *et al.* (2020) [114].

Sahani e colaboradores (2018) [111] exploram os óxidos de metais mistos (MMOs) e propuseram o uso de materiais a base de cério e zircônia ($\text{CeZrO}_{4-\delta}$) como catalisadores para a condensação Knoevenagel. Vários aldeídos foram efetivamente condensados com malononitrila ou cianoacetato de etila utilizando acetonitrila como solvente a $80\text{ }^\circ\text{C}$ e o catalisador de $\text{CeZrO}_{4-\delta}$, obtendo produtos com rendimento elevados (**Esquema 12**). Além disso, o $\text{CeZrO}_{4-\delta}$ foi efetivamente reutilizado por cinco ciclos consecutivos sem perda significativa de atividade. Vale mencionar que os autores destacam esse trabalho como o primeiro reportado sobre o uso da $\text{CeZrO}_{4-\delta}$ pura, ou seja, sem fazer uso de suporte catalítico.

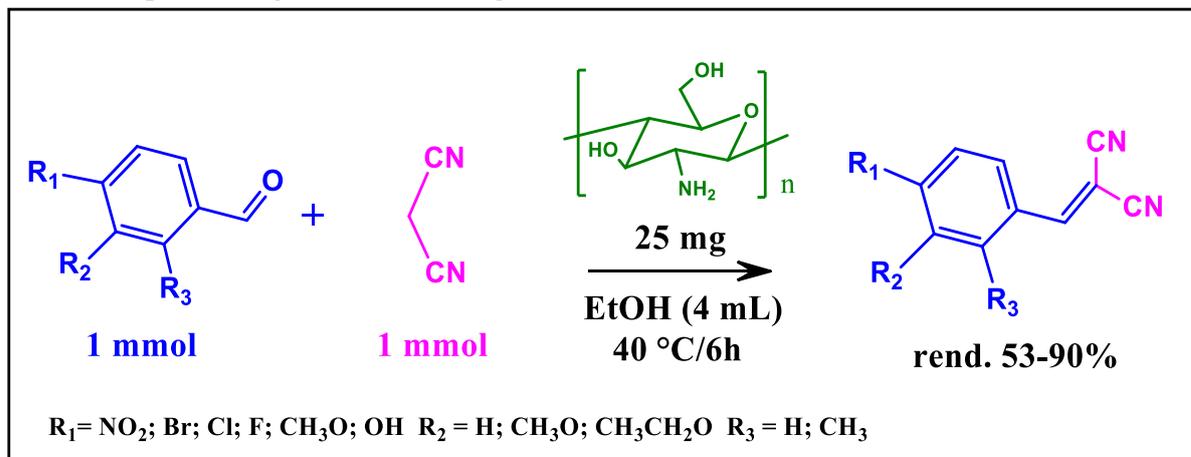
Esquema 12. Ilustração esquemática da aplicação dos materiais a base de cério e zircônio como catalisador para a reação de Knoevenagel.



Fonte: Adaptado de Sahani et al. (2018) [111].

Da classe dos catalisadores a base de polímeros, pode-se destacar, por exemplo, a quitosana. Esse material pode ser aplicado na sua forma original ou modificado, como é proposto neste trabalho. Saktivel e Dhakshinamoorthy (2017) [11] relatam o uso da quitosana comercial sem modificações como um catalisador de base sólida heterogênea para a reação de condensação de Knoevenagel de compostos carbonilados com malononitrila a $40\text{ }^\circ\text{C}$ (**Esquema 13**). Como resultado, observou-se a formação dos produtos de Knoevenagel em 6 horas de reação. Além disso, através de estudos de estabilidade, notou-se que o catalisador pode ser reutilizado por quatro vezes sem perdas significativas de sua atividade catalítica.

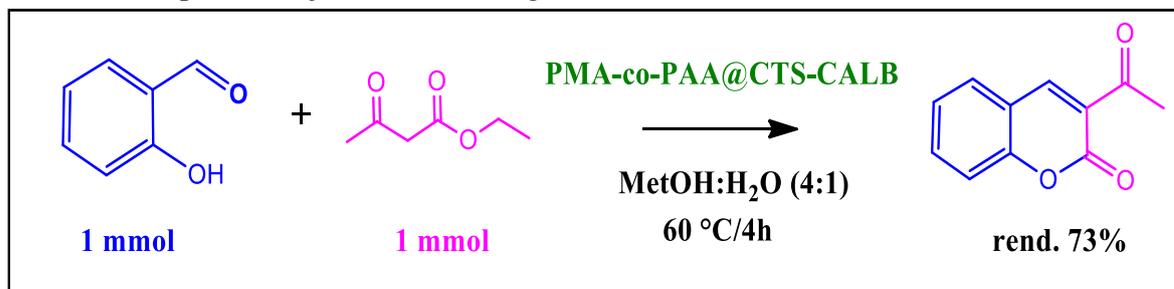
Esquema 13. Ilustração esquemática da aplicação dos materiais a base quitosana como catalisador para a reação de Knoevenagel.



Fonte: Adaptado de Sakhivel e Dhakshinamoorthy (2017) [11].

No trabalho de Wang *et al.* (2018) [124] é proposto uma síntese verde do composto benzopirano utilizando a lipase imobilizada como biocatalisador heterogeneizado. A síntese desse biomaterial foi realizada através de uma membrana fibrosa de quitosana funcionalizada com Poli(Metil Acrilato-co-Ácido Acrílico), denominado de CTS@PMA-co-PAA, que foi projetado para imobilização da *Candida antarctica lipase B* (CALB). O CALB imobilizado em CTS@PMA-co-PAA foi empregado como um catalisador ecologicamente correto na reação de condensação de Knoevenagel entre o salicilaldeído e acetoacetato de etila em meio orgânico aquoso misto (MetOH:H₂O 4:1), como mostra a **Esquema 14**. É interessante apontar que a atividade catalítica e estabilidade do CALB em fibra modificada com quitosana é melhor do que sua contraparte não imobilizada, o que indica que o suporte é imprescindível. Além disso, este catalisador CALB imobilizado apresentou 45% da atividade inicial após 5 ciclos.

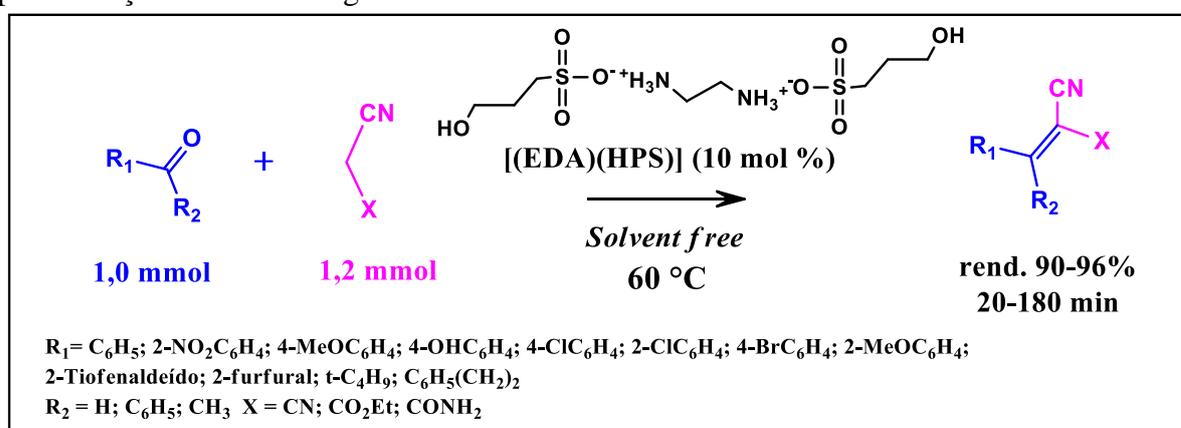
Esquema 14. Ilustração esquemática da aplicação da PMA-co-PAA@CTS-CALB como biocatalisador para a reação de Knoevenagel.



Fonte: Adaptado de Wang *et al.* (2018) [124].

Honarmand (2017) [125] apresentou pela primeira vez a síntese de 1,2-etanodiamônio-3-hidroxiopropano-1-sulfonato [(EDA)(HPS)] como um nano organossal e o explorou como catalisador para condensação Knoevenagel sem o uso de solvente. De acordo com os resultados obtidos, nota-se que o material [(EDA)(HPS)] se mostrou um ótimo catalisador para a reação estudada, obtendo produtos com altos rendimentos isolados (**Esquema 15**). Além disso, os resultados ilustraram que o organocatalisador [(EDA)(HPS)] pode ser recuperado e reutilizado pelo menos cinco vezes sem perda significativa da atividade catalítica inicial.

Esquema 15. Ilustração esquemática da aplicação do material [(EDA)(HPS)] como catalisador para a reação de Knoevenagel.



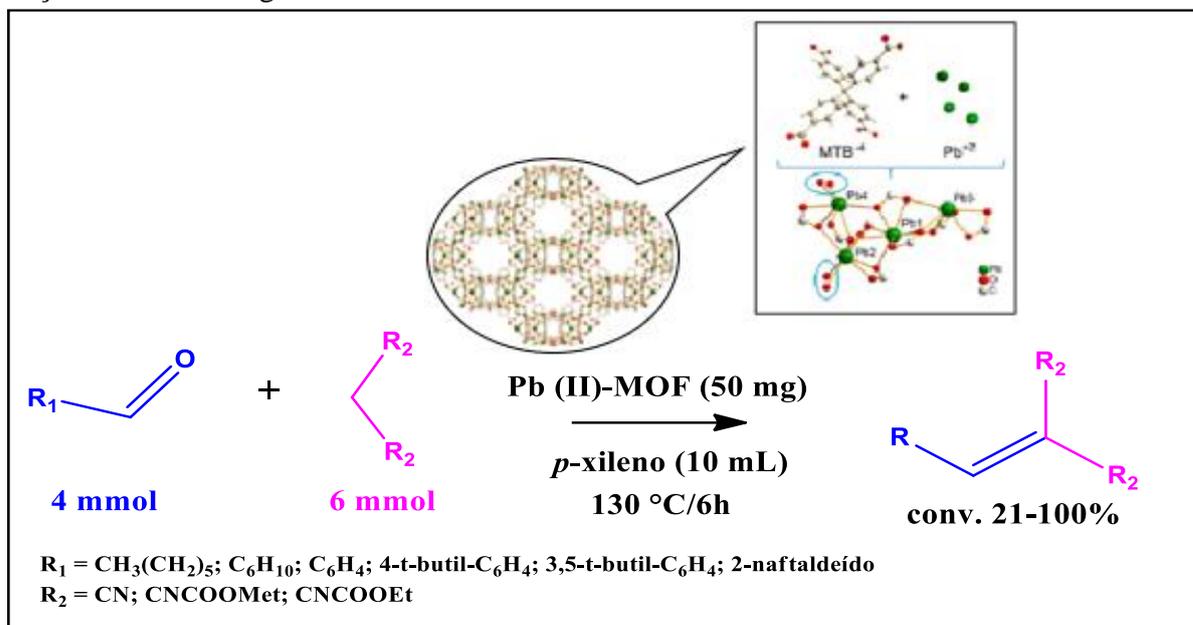
Fonte: Adaptado de Honarmand (2017) [125].

Almáši *et al.* (2018) [119] relatam a síntese de uma estrutura metal-orgânica de Pb(II) que foi aplicada como catalisador heterogeneizado para a reação de Knoevenagel em variadas condições. Para isso, utilizaram íons chumbo (II) e ligantes metanotetrabenzoato (MTB) na preparação do composto $\{[Pb_4(\mu_8\text{-MTB})_2(H_2O)_4] \cdot 5DMF \cdot H_2O\}_n$, chamado simplifadamente de Pb(II)-MOF. Os resultados obtidos na reação de condensação de Knoevenagel de diferentes aldeídos volumosos (n-heptanal, ciclohexano carbaldeído, benzaldeído, 4-terc-butilbenzaldeído, 3,5-ditert-butilbenzaldeído, 2-naftaldeído) com compostos de metileno ativos (malononitrila, cianoacetato de metila e acetoacetato de etila) em diferentes temperaturas (70-130 °C) mostraram que o material Pb (II)-MOF é menos eficiente para a condensação Knoevenagel de aldeídos aromáticos maiores com metilenos ativos selecionados.

Os mesmos autores (Almáši *et al.*, 2018) [119] ainda apontam em seu trabalho que aldeídos com menor diâmetro cinético e o benzaldeído demonstraram altas conversões e rendimentos para os produtos desejados. Dos solventes testados na reação (*p*-xileno, tolueno e benzeno), o *p*-xileno foi o que melhor apresentou resultado, além de apresentar temperatura de

ebulição (138,4 °C) acima da temperatura máxima utilizada para a realizar a reação em questão. Segundo os autores, o catalisador Pb(II)-MOF foi testado e pode ser reutilizado por até 3 ciclos. No **Esquema 16**, é mostrado o esquema para a reação utilizando o Pb (II)-MOF como catalisador à 130 °C.

Esquema 16. Ilustração esquemática com o material de Pb(II)-MOF como catalisador para a reação de Knoevenagel.



Fonte: Adaptado de *Almási et al.* (2018) [119].

Embora muitos sistemas sejam favoráveis para a síntese dos adutos de Knoevenagel, muitos ainda sofrem desvantagens relacionadas ao uso de solventes orgânicos, catalisadores caros ou que contenham metais que causam poluição secundária, procedimentos trabalhosos, longos tempos de reação ou rendimentos baixos. Portanto, a busca por novos catalisadores considerados “eco-amigáveis” para a reação de Condensação de Knoevenagel continua sendo um tópico de interesse na química orgânica sintética e objeto de estudo deste trabalho.

CAPÍTULO III

Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

✓ Avaliar a eficiência de materiais a base de quitosana de pesos moleculares médio e baixo funcionalizados com EDTA como catalisadores heterogeneizados bifuncionais na reação de Condensação de Knoevenagel à temperatura ambiente.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

✓ Sintetizar e caracterizar os materiais a base de quitosana de médio e baixo peso molecular funcionalizados com EDTA utilizando as técnicas de espectroscopia de absorção na região do infravermelho, difração de raios X de pó, análise termogravimétrica e térmica diferencial;

✓ Estimar a concentração de EDTA funcionalizado à quitosana utilizando método indireto de espectrofotometria de absorção no UV-vis;

✓ Testar a atividade catalítica e a viabilidade desses materiais na reação de Knoevenagel entre benzaldeído e malononitrila sob condições diversas.;

✓ Avaliar a atividade catalítica do catalisador escolhido com diferentes aldeídos e cetonas e variados metilenos ativos;

✓ Verificar a reciclabilidade do material escolhido como catalisador para reação de Condensação de Knoevenagel.

CAPÍTULO IV

Procedimiento Experimental

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 SOLVENTES E REAGENTES

Todos os reagentes e solventes utilizados para o desenvolvimento experimental deste trabalho estão listados na **Tabela 1**, bem como a procedência dos respectivos.

Tabela 1. Reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais e suas procedências. (continua).

SÍNTESE DO CATALISADOR	
Reagentes/Solventes	Procedência
N-metil-2-pirrolidona 99%	Sigma-Aldrich [®]
N,N-Dimetilformamida 99,8%	Dinâmica [®]
Anidrido Acético 99%	Dinâmica [®]
Piridina 99%	Sigma-Aldrich [®]
Quitosana de Peso Molecular Baixo 78-85%	Sigma-Aldrich [®]
Quitosana de Peso Molecular Médio 78-85%	Sigma-Aldrich [®]
Ácido Etilenodiaminotetracético 99%	Sigma-Aldrich [®]
Água deionizada	LCCQS
Etanol 99%	Alphatec [®]
Éter etílico 99%	Synth [®]
Hidróxido de sódio 99%	QHEMIS [®]
Ninidrina 99%	Sigma-Aldrich [®]
D-glucosamina hidrocloreídrica 99%	Sigma-Aldrich [®]
REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL	
Reagentes/Solventes	Procedência
Tolueno 99,5%	Tedia [®]
Etanol absoluto, 200 proof 99,5%	Tedia [®]
Etanol 95%	QHEMIS [®]
Água deionizada (H ₂ O)	LCCQS
Hexano 98,5 %	Química moderna [®]
Acetato de etila 99,8%	Tedia [®]
Malononitrila ≥99%	Sigma-Aldrich [®]
Cianoacetato de Metila 99%	Sigma-Aldrich [®]
Cianoacetato de Etila >98%	Sigma-Aldrich [®]

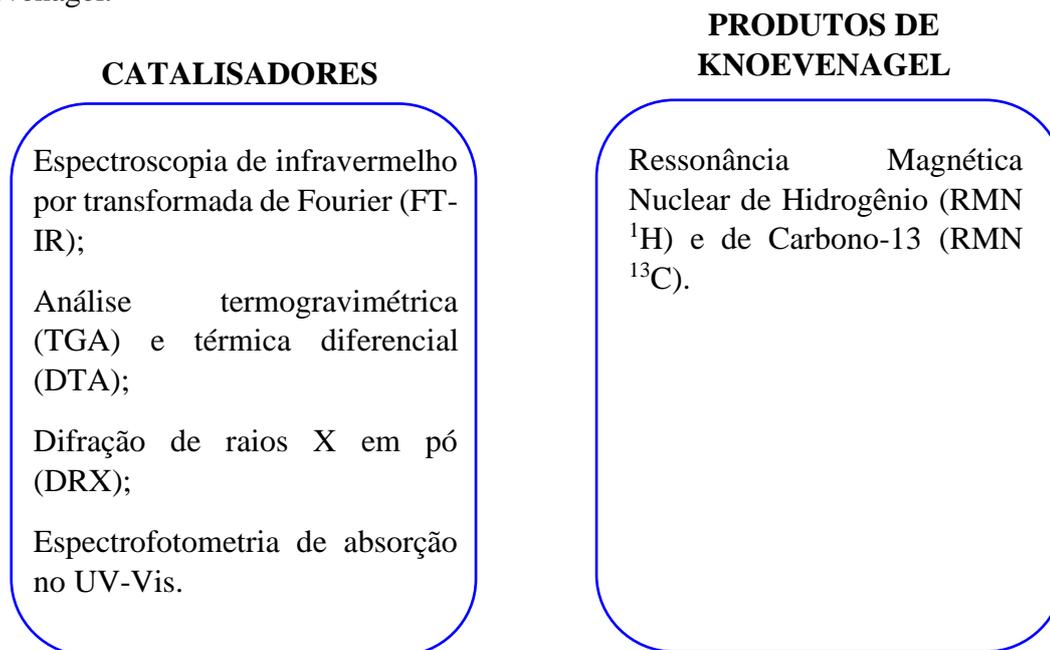
Tabela 1. (continuação) Reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais e suas procedências.

Indandiona (sintetizado)	LaSOB
Dimedona	Sigma-Aldrich [®]
Benzaldeído ≥98%	Sigma-Aldrich [®]
2-nitrobenzaldeído 99%	Merk [®]
3-nitrobenzaldeído 99%	Merk [®]
REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL	
Reagentes/Solventes	Procedência
4-nitrobenzaldeído 99%	Merk [®]
4-clorobenzaldeído 97%	Sigma-Aldrich [®]
4-metoxibenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich [®]
4-(dimetilamino)benzaldeído 99%	Sigma-Aldrich [®]
1-naftaldeído 95%	Sigma-Aldrich [®]
Furfural 99%	Sigma-Aldrich [®]
3-piridinacarboxialdeído 98%	Sigma-Aldrich [®]
Heptanal 95%	Sigma-Aldrich [®]
Isatina (sintetizado)	LASOM
5-cloroisatina (sintetizado)	LASOM
5-bromoisatina (sintetizado)	LASOM
5-nitroisatina (sintetizado)	LASOM
Sulfato de sódio anidro 99%	Vetec [®]
Cloreto de sódio 99%	QHEMIS [®]
Acetona 98%	Alfatec [®]
MEDIDAS INSTRUMENTAIS	
Reagentes/Solventes	Procedência
Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-D ₆) 99,9% + 0,05% v/v TMS	Cambridge Isotope Laboratories
Clorofórmio deuterado (CHCl ₃) (CDCl ₃) estabilizado com prata, 99,8%	Cambridge Isotope Laboratories
Ar sintético pressurizado O ₂ 20%, N ₂ 80%, +/- 0,5%	White Martins
Nitrogênio (N ₂) Gás comprimido, N.E.	White Martins
Brometo de potássio (KBr) grau FT-IR, ≥99%	Sigma-Aldrich [®]

4.2 MEDIDAS INSTRUMENTAIS

As medidas instrumentais utilizadas para caracterizar os catalisadores e os produtos da reação de Condensação de Knoevenagel estão descritas no **Figura 3**.

Figura 3. Medidas instrumentais usadas na caracterização dos catalisadores e dos adutos de Knoevenagel.



4.2.1 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho por transformada de Fourier

Os espectros de absorção na região do infravermelho dos materiais de quitosana de baixo e médio peso molecular funcionalizadas com EDTA foram registrados na faixa espectral de 400-4000 cm^{-1} , em um espectrofotômetro FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectrophotometer), modelo IRPrestige-21 da Shimadzu®, localizado no Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal (LASOM) da UFPB, utilizando-se pastilhas de KBr como suporte para a análise das amostras. O registro dos espectros foi programado via software IRSolution®, os dados obtidos foram tratados no software OriginPro® 8.5.

4.2.2 Análise Termogravimétrica

As análises termogravimétricas (TGA) e térmica diferencial (DTA) foram registradas em um sistema de análises térmicas da Shimadzu®, modelo DTG-60H, do PPGQ-UFPB

(Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba), instalado no Laboratório de Compostos de Coordenação e Química de Superfície (LCCQS) da UFPB, com taxa de aquecimento igual a 10°C/min em faixa de temperatura de 25 a 900 °C, sob atmosfera de nitrogênio (N₂) e atmosfera de ar sintético, cujo fluxo foi de 50 mL/ min.

4.2.3 Difração de raios X de pó (DRX)

As análises de difração de raios-X (DRX) das amostras foram realizadas em um difratograma da Shimadzu®, modelo Lab-X XRD-6000 (pertencente ao Laboratório de Combustíveis e Materiais – LACOM – da UFPB), utilizando o método do pó com radiação Cu-K α ($\lambda = 0,1541$ nm) e faixa de varredura 2θ de 2 a 80°, com um passo de 0,6 °/min.

O índice de cristalinidade (I_{CR}) foi determinado através da **Equação 1** [126].

$$CrI = \frac{I_{110} - I_{020}}{I_{110}} \times 100 \quad \text{Eq.1}$$

Sendo que I_{110} e I_{020} correspondem as intensidades dos sinais das regiões 10 e 20° de 2θ respectivamente.

4.2.4 Espectrofotometria de absorção no UV-Vis

Os espectros de absorção no UV-vis para determinação da concentração de EDTA funcionalizado às quitosanas de baixo e médio peso molecular foram registrados usando-se um espectrofotômetro U3000 Shimadzu pertecente ao LCCQS da UFPB, cujo intervalo de varredura compreendeu 190,00 a 800,00 nm, fenda de 1 nm e velocidade de varredura entre 2 a 3000 nm/ min.

4. 2.5 Cromatografia em Camada Delgada

O progresso das reações de Condensação de Knoevenagel foi acompanhado através da Cromatografia em Camada Delgada (CCD) utilizando mini placas de alumínio revestida com sílica gel (com marcador de fluorescência) e os reagentes de partidas e produtos já disponíveis como referência. Foi utilizado como reveladores a câmara ultravioleta e solução etanólica de ácido fosfomolibdico 5% (m/v) acompanhado de aquecimento. As substâncias mais polares,

como os produtos de Knoevenagel, apresentavam um menor fator de retenção (R_f), ficando mais próximas da linha base da placa cromatográfica. Dessa forma, são facilmente diferenciadas do substrato carbonílico por CCD.

4.2.6 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono-13 foram realizados utilizando DMSO- d_6 e $CDCl_3$ como solvente e registrados em um espectrômetro VARIAN® Mercury Spectra AC 20 (101, 200, 300 ou 400 MHz para RMN- 1H e 101, 50 ou 75 MHz para RMN- ^{13}C), pertencente à Unidade de Central Analítica, UNICAL, do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da UFPB, IPeFarMUFPB. Os dados obtidos nas análises foram tratados no software MestReNova®, versão 6.1.0-6224.

4.3 SÍNTESE DOS CATALISADORES

4.3.1 Tratamento dos solventes

Os solventes N-metil-2-pirrolidona, DMF, anidrido acético e piridina utilizados na síntese dos catalisadores de quitosana funcionalizada com EDTA foram secos através da destilação fracionada e armazenados em recipiente contendo peneira molecular. Essa etapa foi realizada a fim de retirar qualquer água adsorvida pelos solventes que pudessem interferir na funcionalização da quitosana.

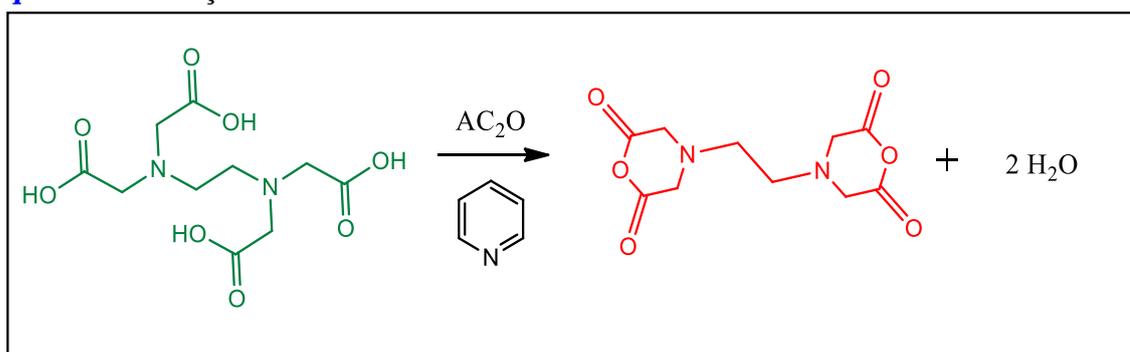
4.3.2 Tratamento da quitosana (QPM e QPB)

Para facilitar a funcionalização da quitosana, necessitou-se a realização de um procedimento que tornasse os grupos aminos acessíveis para reagir modificando a superfície da matriz. Esse procedimento consistiu em secar aproximadamente 3,5 g de quitosana de peso molecular médio (QPM) com grau de desacetilação entre 75-80% a 60 °C sob pressão reduzida por 12 horas. Posteriormente, a quitosana seca foi posta em contato com 100 mL de DMF, ficando em banho de óleo em chapa de aquecimento com temperatura de aproximadamente 50 °C, sob agitação magnética e em sistema fechado durante 24 horas. Esse procedimento foi repetido para a quitosana de peso molecular baixo (QPB).

4.3.3 Síntese do dianidrido de EDTA

A síntese do dianidrido de EDTA foi realizada com base em metodologia já relatada na literatura [127]. Para isso, foram utilizados 8,0 g de EDTA. Essa massa foi adicionada a um balão de fundo redondo com três entradas, e, posteriormente, adicionados 13 mL de piridina e 10 mL de anidrido acético. Ao balão, foi conectado um condensador de bolas, e o sistema foi submetido a agitação magnética e aquecimento em chapa de aquecimento utilizando banho de óleo a uma temperatura de 70 °C por 24 horas. Além disso, para manter o sistema em atmosfera inerte, foi utilizado fluxo constante de nitrogênio gasoso. A reação de síntese do dianidrido de EDTA pode ser observada no **Esquema 17**.

Esquema 17. Reação de síntese do dianidrido de EDTA.



Após finalizada a reação, o produto foi filtrado e tratado com aproximadamente 150 mL de anidrido acético e 45 mL de éter etílico. Para evitar que o dianidrido de EDTA hidrolisasse devido a umidade do ar, a filtração e o tratamento do produto aconteceram sob atmosfera de nitrogênio gasoso. Posteriormente, o material final foi seco em linha de vácuo a uma temperatura de 50 °C.

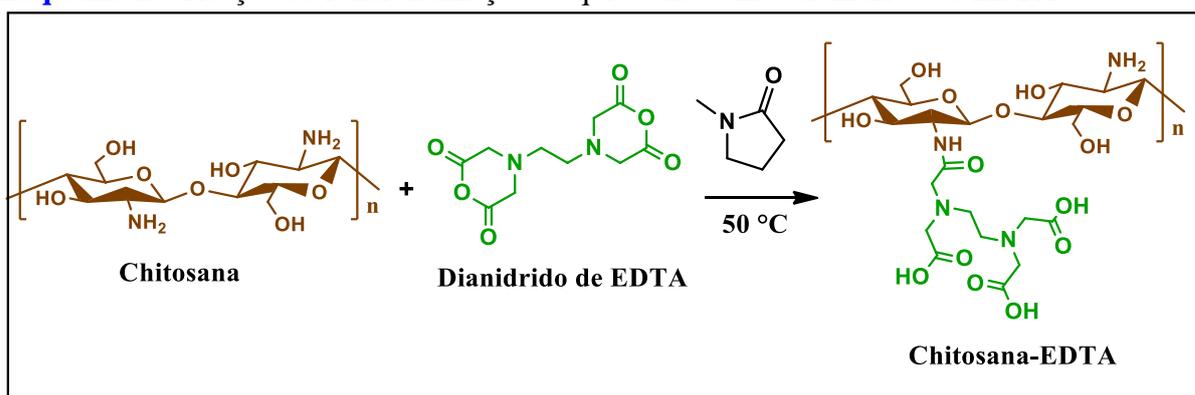
4.3.4 Reação de funcionalização da quitosana com o dianidrido de EDTA

A reação de funcionalização da quitosana com o dianidrido de EDTA foi realizada em sistema fechado e com fluxo constante de nitrogênio gasoso. Em um balão de fundo redondo de três entradas, foram solubilizados 2,0 g do dianidrido de EDTA em 35 mL de N-metil-2-pirrolidona a 50 °C e sob agitação. Posteriormente, foram adicionados 3,5 g de QPM previamente seca e tratada com DMF. O sistema ficou em aquecimento em chapa de aquecimento com banho de óleo e sob agitação magnética por 24 horas.

Após finalização da reação, a quitosana modificada e denominada QPM-EDTA-24h foi filtrada e lavada com N-metil-2-pirrolidona a 50 °C. Em seguida, foi transferida para um béquer contendo 200 mL de água deionizada, onde ficou sob agitação por 1 hora para que os anidridos pudessem abrir. Para remover o EDTA que não reagiu, adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio (0,1 mol.L⁻¹). Por fim, o material final foi filtrado e seco em pressão reduzida por 12 horas a 50 °C.

O mesmo procedimento foi realizado para a funcionalização da QPB denominada de QPB-EDTA-24h. Já para a funcionalização da QPB-EDTA-72h, foi alterado apenas o tempo reacional, no qual foi aumentado para 72 horas, com a intenção de forçar uma maior modificação dos grupos aminos livres presentes na superfície da quitosana. A reação de funcionalização da quitosana com o dianidrido de EDTA pode ser observada no **Esquema 18**.

Esquema 18. Reação de funcionalização da quitosana com o dianidrido de EDTA.



4.3.5 Determinação da concentração de EDTA funcionalizado a quitosana

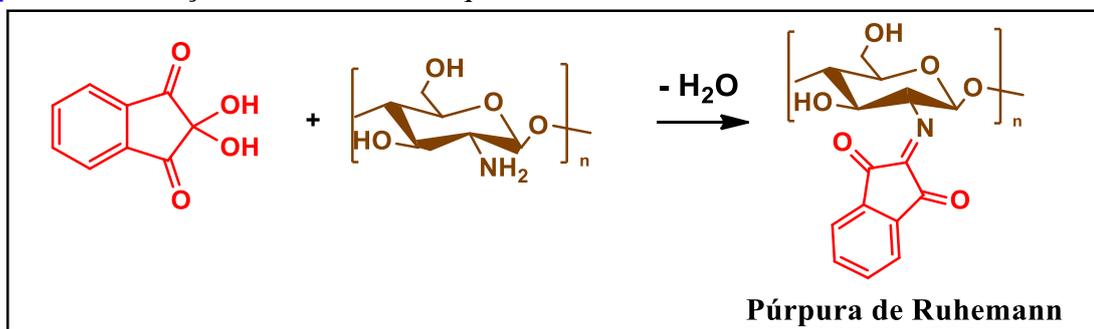
A quantidade de EDTA funcionalizado na superfície da quitosana foi determinada indiretamente com base na diminuição da quantidade de grupos aminos livres. Para quantificar esses grupos presentes na quitosana, o método da ninidrina descrito por [Taylor e Howard \(1993\) \[128\]](#) foi adaptado e aplicado. Este método tem se mostrado eficiente para estimar e comprovar a presença de grupos NH₂ em diferentes materiais. Na reação entre a ninidrina e os grupos aminos livres, uma cor azul profunda ou roxa, conhecida como púrpura de Ruhemann, é desenvolvida.

Para realizar a curva de calibração, 800 µL de uma solução etanólica de ninidrina (0,2 mol.L⁻¹) foi reagida com 600 µL de uma solução aquosa de glucosamina (0,1 mol. L⁻¹) sob agitação magnética, aquecimento a 65 °C e pH controlado com tampão fosfato (pH=6,4) por 50

minutos. Durante a reação, a cor púrpura foi desenvolvida. Após resfriamento, a reação foi transferida para um balão volumétrico de 250 mL e aferida com solução EtOH:H₂O (1:4), sendo esta responsável pela não precipitação do fosfato utilizado para a preparação do tampão. Posteriormente, foi realizada a curva de calibração utilizando 7 pontos com concentrações obtidas por meio das medidas de absorção na região do UV-Vis com máximo de banda em 567 nm, correspondente ao produto da reação da ninidrina com os grupos NH₂ da glucosamina, ou seja, a formação da púrpura de Ruehmann.

No caso das superfícies de quitosana, 22 mg foi reagido com soluções de ninidrina sob condições reacionais semelhantes às usadas para obter a curva analítica e a medição do espectro de absorção em UV-vis foi realizada observando a banda característica com no máximo 567 nm, característico da púrpura de Ruhemann (**Esquema 19**). Partindo da absorção máxima em cada caso, foi obtida a curva padrão de concentração de glucosamina e determinada a concentração de aminas livres em superfícies de quitosanas através da Lei de Lambert-Beer. Em seguida, estimado a quantidade de EDTA funcionalizado às quitosanas.

Esquema 19. Reação entre ninidrina e quitosana.



4.4 SÍNTESE DOS PRODUTOS DE KNOEVENAGEL

4.4.1 Obtenção da mistura binária Etanol:Água (3:7)

A mistura binária Etanol:Água (3:7) foi preparada utilizando 3 mL de etanol 99,5% e 7 mL de água deionizada. A solução foi agitada manualmente até atingir temperatura ambiente e armazenada sob refrigeração em recipiente âmbar.

4.4.2 Procedimentos gerais para as reações de Condensação de Knoevenagel

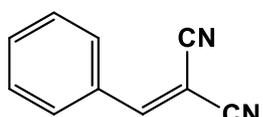
Em um tubo de ensaio foram adicionados 3 mg do catalisador QPB-EDTA-72h, 1 mmol do aldeído ou cetona, 1 mmol de malononitrila (200 μ L de uma solução a 5 mol/L em THF) e 0,5 mL de solvente (etanol:água 3:7), respectivamente. O sistema permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente, e a reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada.

Após o término das reações em etanol:água (3:7), a mistura reacional foi filtrada para a recuperação do catalisador e ao filtrado adicionados 5 mL de água destilada e 5 mL de acetato de etila, sendo a mistura formada transferida para um funil de separação, onde deu-se a realização da extração líquido-líquido por três vezes. Posteriormente, a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl (quando observada a formação de uma emulsão), seca com sulfato de sódio anidro e rotaevaporada para obtenção do produto sólido.

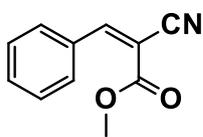
Quando necessário, o produto foi purificado por coluna cromatográfica, tendo a sílica SiliaFrash® F60 como fase fixa e a mistura de eluentes 9:1 (hexano:acetato de etila) como fase móvel. Os produtos obtidos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C).

O catalisador foi lavado com água destilada, etanol e acetona, posteriormente, seco à temperatura ambiente durante 12 horas para que pudesse ser reutilizado em novas reações.

4.4.3 Dados de deslocamentos dos Espectros de RMN ^1H e ^{13}C

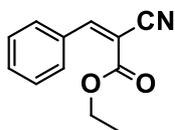


2-(Benzilideno)malononitrila (1) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, 2H, J 7,0 Hz), δ 7,79 (s, 1H), δ 7,57 (m, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 82,56, δ 113,62, δ 112,47, δ 130,61, δ 130,77, δ 134,54, δ 159,97. Dados condizentes com os obtidos por Yamashita *et al.* (2005) [129].

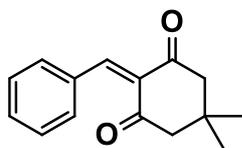


2-Ciano-3-fenilacrilato de metila (2) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,94 (s, 3H), δ 7,55 (m, 3H), δ 7,99 (d, 2H, J 3,0 Hz), δ 8,26 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ

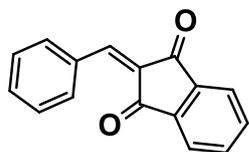
53,37, δ 102,60, δ 115,40, δ 129,28, δ 131,08, δ 131,41, δ 133,38, δ 155,27, δ 168,12. Dados condizentes com os obtidos por [Moussaoui e Salem \(2007\) \[130\]](#).



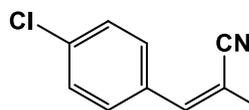
2-Ciano-3-fenilacrilato de etila (3) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3,94 (s, 3H), δ 4,38 (q, 2H, J 7,2 Hz), δ 7,51 (m, 3H), δ 7,99 (d, 2H, J 6,9 Hz), δ 8,25 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,17, δ 62,77, δ 102,95, δ 115,49, δ 129,28, δ 131,07, δ 131,44, δ 133,32, δ 155,10, δ 162,50. Dados condizentes com os obtidos por [Postole *et al.* \(2010\) \[131\]](#).



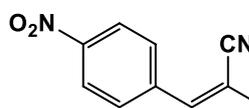
2-benzilideno-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (4) ^1H NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 7,27-7,09 (m, 5 H), δ 5,52 (s, 1H), δ 2,42 (s, 4H), δ 1,22 (s, 3H), δ 1,08 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 190,91, δ 189,84, δ 138,52, δ 128,64, δ 127,23, δ 126,29, δ 116,04, δ 47,52, δ 46,90, δ 33,20, δ 31,87, δ 30,10, δ 27,86. Dados condizentes com os obtidos por [Shaibuna *et al.* \(2020\) \[132\]](#).



2-benzilideno-2H-indeno-1,3-diona (5) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (m, 3H), δ 7,81 (m, 2H), δ 7,89 (s, 1H), δ 8,00 (m, 2H), δ 8,43 (m, 2H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 123,33, δ 128,78, δ 129,13, δ 133,04, δ 133,19, δ 134,13, δ 135,21, δ 135,41, δ 140,02, δ 142,90, δ 146,99, δ 189,02, δ 190,29. Dados condizentes com os obtidos por [Li *et al.* \(2008\) \[133\]](#).

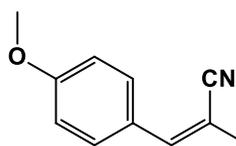


2-(4-clorobenzilideno)Malononitrila (6) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, 2H, J 8,6 Hz), δ 7,74 (s, 1H), δ 7,52 (d, 2H, J 8,6 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 83,31, δ 112,34, δ 113,44, δ 129,25, δ 130,07, δ 131,84, δ 141,16, δ 158,31. Dados condizentes com os obtidos por [Moussaoui e Salem \(2007\) \[130\]](#).

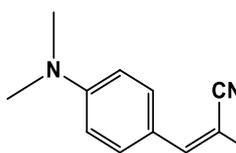


2-(4-Nitrobenzilideno)malononitrila (7) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, 2H, J 8,8 Hz), δ 8,07 (d, 2H, J 8,8 Hz), δ 7,89 (s, 1H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ

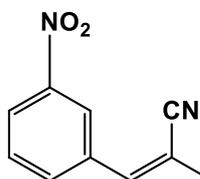
87,48, δ 111,60, δ 112,64, δ 131,32, δ 135,80, δ 150,33, δ 156,94. Dados condizentes com os obtidos por [Li et al. \(2008\) \[133\]](#).



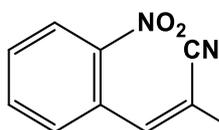
2-(4-Metoxibenzilideno)malononitrila (8) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, 2H, J 8,8 Hz), δ 7,66 (s, 1H), δ 7,02 (d, 2H, J 8,8 Hz), δ 3,92 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 55,79, δ 78,55, δ 113,34, δ 114,43, δ 115,12, δ 124,01, δ 133,46, δ 158,89, δ 164,80. Dados condizentes com os obtidos por [Moussaoui e Salem \(2007\) \[130\]](#).



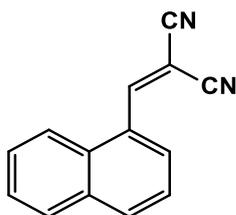
2-(4-Dimetilaminobenzilideno)malononitrila (9) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,14 (s, 6H), δ 6,68 (d, 2H, J 9,3 Hz), δ 7,43 (s, 1H), δ 7,79 (d, 2H, J 9,3 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 40,02, δ 71,72, δ 111,54, δ 114,87, δ 115,94, δ 119,21, δ 133,72, δ 154,20, δ 157,98. Dados condizentes com os obtidos por [Szlapa et al. \(2016\) \[134\]](#).



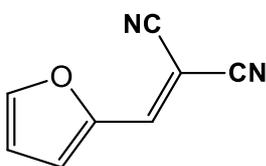
2-(3-Nitrobenzilideno)malononitrila (10) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (s, 1H), δ 8,48 (dd, 1H, J 1,0 Hz), δ 8,33 (d, 1H, J 7,8 Hz), δ 7,91 (s, 1H), δ 7,82 (t, 1H, J 8,0 Hz); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 86,75, δ 111,64, δ 112,66, δ 125,59, δ 128,25, δ 131,01, δ 131,98, δ 134,82, δ 148,61, δ 157,01. Dados condizentes com os obtidos por [Hosseini-Sarvari et al. \(2007\) \[135\]](#).



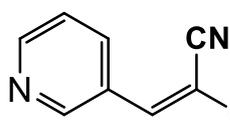
2-(2-Nitrobenzilideno)malononitrila (11) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), δ 8,35 (dd, 1H, J 1,6 Hz), δ 7,84 (m, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 88,55, δ 110,94, δ 112,19, δ 125,85, δ 126,69, δ 130,45, δ 133,40, δ 134,93, δ 158,75. Dados condizentes com os obtidos por [Rane et al. \(2010\) \[136\]](#).



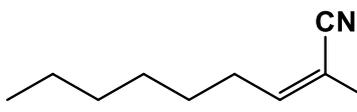
2-((1-naftil)-metileno)malononitrila (12) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (m, 2H), δ 7,88 (d, 1H, J 3,6 Hz), δ 7,94 (m, 3H), δ 8,06 (dd, 1H, J 1,8 Hz), δ 8,27 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 82,19, δ 112,81, δ 113,94, δ 124,14, δ 127,67, δ 127,96, δ 128,48, δ 129,60, δ 129,93, δ 132,55, δ 134,38, δ 135,80, δ 159,64. Dados condizentes com os obtidos por [Lin *et al.* \(2013\) \[137\]](#).



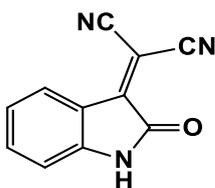
2-((2-furanil)metileno)malononitrila (13) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1H), δ 7,50 (s, 1H), δ 7,34 (d, 1H, J 3,6 Hz), δ 6,70 (d, 1H, J 2,0 Hz); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 77,68, δ 112,56, δ 113,76, δ 114,42, δ 123,38, δ 143,04, δ 148,08, δ 149,51. Dados condizentes com os obtidos por [Li *et al.* \(2008\) \[133\]](#).



2-((3-piridil)metileno)malononitrila (14) ^1H NMR (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); ^{13}C NMR (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. Dados condizentes com os obtidos por [Moemeni *et al.* \(2015\) \[138\]](#).

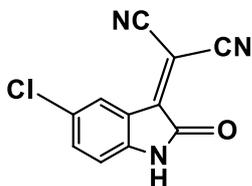


2-(heptilideno)malononitrila (15) ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (s, 3H), δ 1,55 (m, 8H), δ 7,34 (q, 2H, J 7,8 Hz), δ 7,34 (t, 1H, J 8,0 Hz); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 13,96, δ 22,39, δ 27,53, δ 28,74, δ 31,27, δ 32,98, δ 89,78, δ 110,54, δ 112,14, δ 110,94, δ 169,99. Dados condizentes com os obtidos por [Zhang *et al.* \(2006\) \[139\]](#).

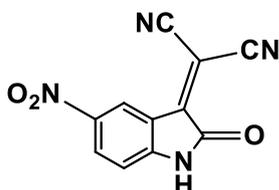


2-(2-oxoindolin-3-ilideno)malononitrila (16) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s, 1H), δ 7,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), δ 7,65 – 7,48 (m, 1H), δ 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), δ 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO-d_6) δ 163,69, δ 150,56, δ 146,44, δ

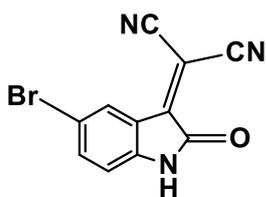
137,80, δ 125,83, δ 122,88, δ 118,59, δ 113,01, δ 111,60, δ 80,56. Dados condizentes com os obtidos por [Azad *et al.* \(2021\) \[97\]](#).



2-(5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno)malononitrila (17) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), δ 7,77 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), δ 7,63 (dd, $J = 8,5; 2,1$ Hz, 1H), δ 6,97 (dd, $J = 8,5; 0,4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6) δ 163,93, δ 150,08, δ 145,64, δ 137,39 δ 126,96, δ 125,21 δ 120,43, δ 113,75 δ 113,17, δ 111,62, δ 82,77. Dados condizentes com os obtidos por [Yang *et al.* \(2013\) \[140\]](#).



2-(5-nitro-2-oxoindolin-3-ilideno)malononitrila (18) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,94 (s, 1H), δ 8,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), δ 8,45 (dd, $J = 8,8; 2,2$ Hz, 1H), δ 7,15 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 164,48, δ 151,62, δ 149,75, δ 142,85, δ 133,11, δ 121,16, δ 119,27, δ 112,96, δ 111,39, δ 83,92. Dados condizentes com os obtidos por [Yang *et al.* \(2013\) \[140\]](#).



2-(5-bromo-2-oxoindolin-3-ilideno)malononitrila (19) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,37 (s, 1H), δ 7,87 (s, 1H), δ 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), δ 6,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 163,77, δ 149,86, δ 145,95, δ 120,86, δ 114,44, δ 113,14, δ 111,58, δ 82,67. Dados condizentes com os obtidos por [Azad *et al.* \(2021\) \[97\]](#).

CAPÍTULO V

Resultados e Discussão

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS CATALISADORES

Os catalisadores de quitosana de peso baixo (QPB), quitosana de peso médio (QPM), quitosana de peso médio funcionalizada com EDTA por 24 horas (QPM-EDTA-24h), quitosana de peso baixo funcionalizada com EDTA por 24 horas (QPB-EDTA-24h) e quitosana de peso baixo funcionalizada com EDTA por 72 horas (QPB-EDTA-72h) foram caracterizados por Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FT-IR), Análise Termogravimétrica (TGA), Análise térmica diferencial (DTA), Difração de Raios X de pó (DRX) e Espectrofotometria de absorção no UV-Vis.

5.1.1 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho para os materiais a base de quitosana

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho foi realizada a fim de comprovar a formação do dianidrido de EDTA utilizado na funcionalização das quitosanas, além de identificar os grupos funcionais presentes na superfície das quitosanas antes e depois da modificação.

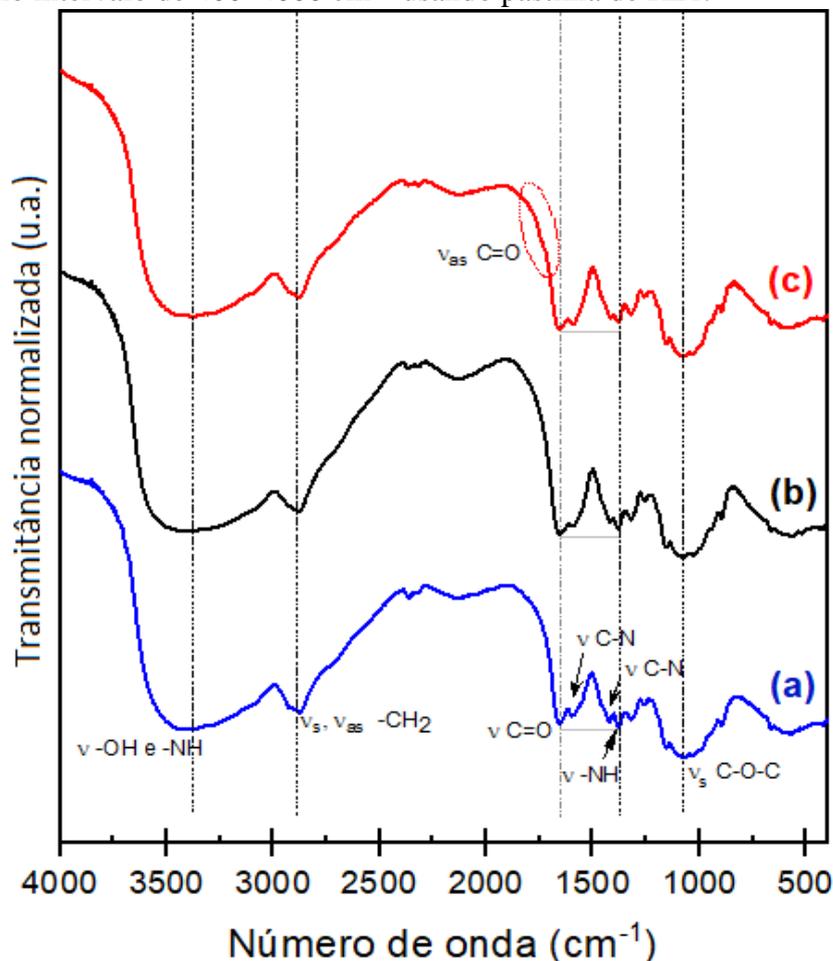
Os espectros FT-IR do dianidrido de EDTA e do ácido de origem (EDTA) podem ser observados no anexo A. No espectro do EDTA (**Figura A1 (a)**) são observadas bandas em 1700 e 1310 cm^{-1} , atribuídas ao estiramento C=O e C-O, respectivamente. Em contrapartida, o espectro do dianidrido de EDTA (**Figura A1 (b)**) apresenta bandas em 1810 e 1740 cm^{-1} , relacionadas ao estiramento assimétrico e simétrico da carbonila (C=O), respectivamente, além de múltiplas bandas que caracterizam o estiramento da ligação C-O em 1070 cm^{-1} . Esses resultados corroboram com os descritos na literatura [127].

Os espectros FT-IR para as quitosanas puras e modificadas de peso molecular baixo e médio são apresentados nas **Figuras 4 (a)** e **5 (e)**, respectivamente. O espectro da matriz QPB (**Figura 4 (a)**) exibiu uma banda vibracional larga na região de 3377 cm^{-1} relativa ao estiramento de -OH (sobrepondo banda relativa a estiramento de -NH). Observou-se também duas bandas em 2924 e 2876 cm^{-1} , relacionadas aos estiramentos simétrico e assimétrico de -CH₂ alifático, respectivamente, assim como outra banda em 1655 cm^{-1} , atribuída a deformação axial C=O do grupo acetamida (NHC=O). Já as bandas das regiões de 1592, 1422 e 1381 cm^{-1}

estão relacionadas a deformação axial C-N da acetamida, deformação axial de C-N de grupos aminos e deformação angular de N-H, respectivamente. Além disso, notou-se a presença de uma banda em 1074 cm^{-1} , atribuída ao estiramento simétrico das ligações C-O-C do anel glicopiranosídeo, como descrito por [Veisi et al. \(2018\) \[141\]](#).

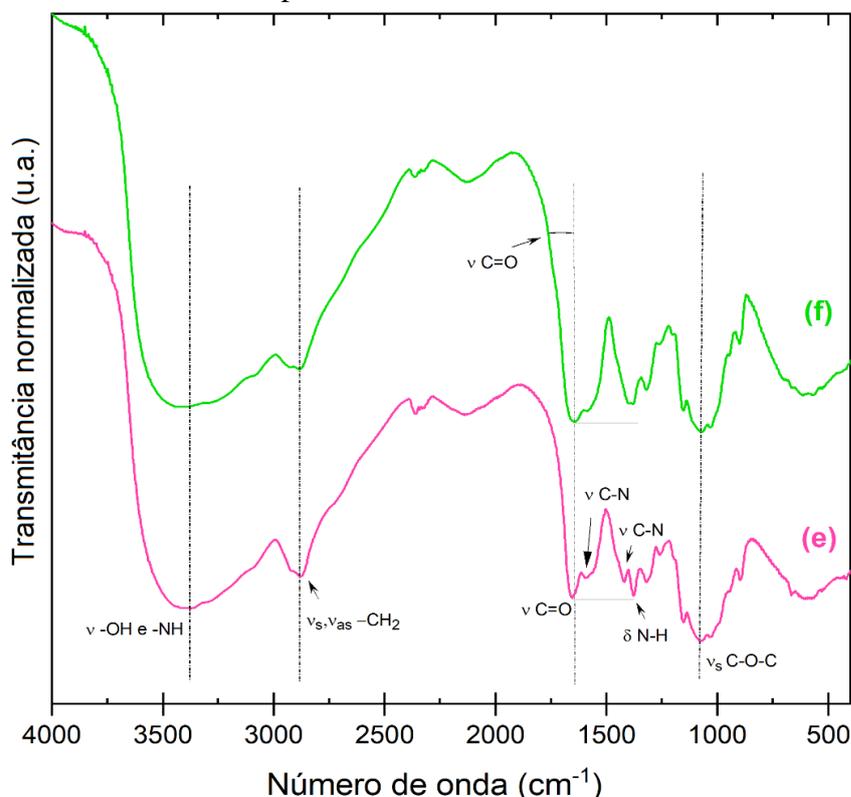
Os espectros das QPB-EDTA-24h, QPB-EDTA-72h ([Figura 4 \(b\) e \(c\)](#)) não apresentaram alterações significativas nas bandas em comparação ao da matriz. A banda de alongamento assimétrico (C = O) da porção EDTA covalentemente ligada à superfície de quitosana aparece como um ombro fraco em 1751 cm^{-1} que é especialmente mais evidente em QPB-EDTA-72h. Além disso, pode-se destacar um aumento na intensidade relativa da banda em 1655 cm^{-1} para os materiais de QPB-EDTA-24h, QPB-EDTA-72h ([Figura 4 \(b\) e \(c\)](#)) e em comparação com essa banda a matriz precursora ([Figura 4 \(a\)](#)). Essas pequenas mudanças fornecem evidências de que o processo de funcionalização da quitosanas com o EDTA foi eficiente.

Figura 4. Espectros de FT-IR dos materiais QPB (a), QPB-EDTA-24h (b) e QPB-EDTA-72h (c) registrados no intervalo de $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ usando pastilha de KBr.



Para os materiais QPM e QPM-EDTA-24h (**Figura 5 (e)** e **(f)**) são observadas bandas semelhantes aos da QPB. O espectro para a QPM-EDTA-24h (**Figura 5 (f)**) também não apresentou alterações significativas nas bandas em comparação ao da matriz, sendo observados o aumento da intensidade das bandas de 1655 e 1377 cm^{-1} , além do alargamento em 1751 cm^{-1} . Essas pequenas mudanças fornecem evidências de que o processo de funcionalização das quitosanas com o EDTA foi eficiente.

Figura 5. Espectros de FT-IR dos materiais QPM (e) e QPM-EDTA-24h (f) registrados no intervalo de 400–4000 cm^{-1} usando pastilha de KBr.



5.1.2 Difração de Raios X de pó dos materiais a base de quitosana

A difração de raios X de pó (DRX) foi empregada para determinar a natureza cristalina das quitosanas de peso molecular baixo e médio antes e depois da funcionalização com EDTA, e são exibidos na **Figura 6**.

Os difratogramas das QPB, QPM, QPM-EDTA-24h, QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h registraram perfis bastante semelhantes. Os índices de Miller dos picos de difração característicos da quitosana foram (020) e (110). Por sua vez, o padrão de difração de quitosana típico, dado na forma de ângulo, mostrou picos de reflexões de base larga em 2θ em torno de

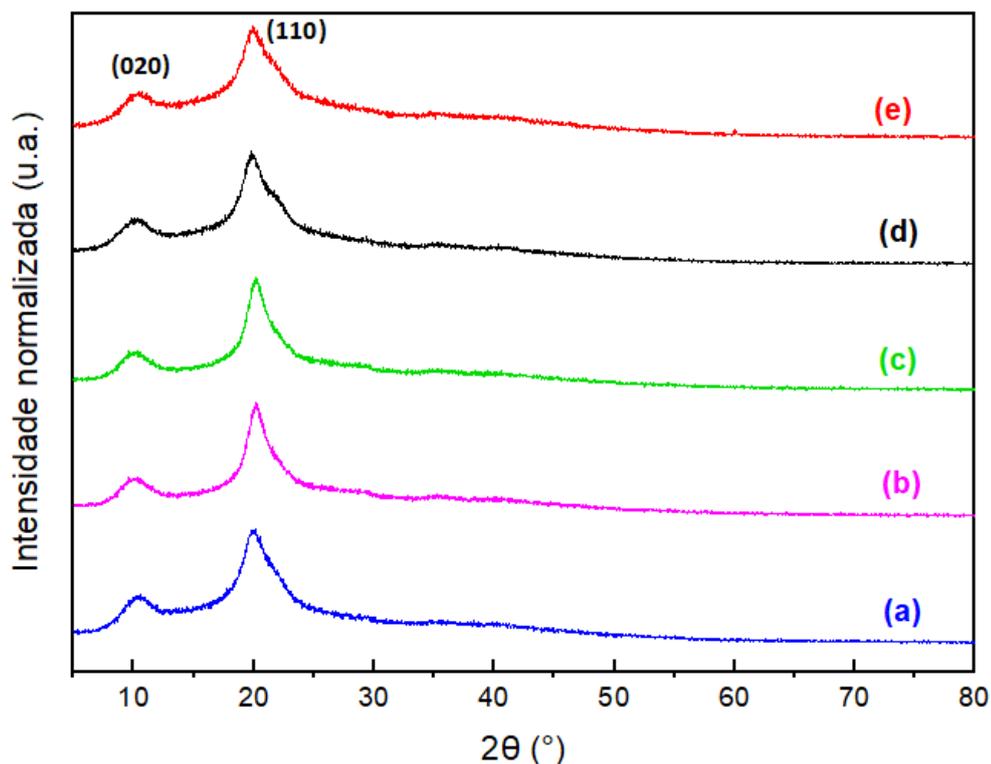
10° e 20° (**Figura 6**), corroborando com os resultados obtidos por [Kumirska *et al.* \(2010\)](#) [142]. Por meio desses dados e dos índices de cristalinidade entre 50 e 55% (**Tabela 2**), pode-se destacar a natureza semicristalina desses materiais mesmo após a funcionalização com EDTA, o que indica que essa modificação não altera a cristalinidade da quitosanas, já que ambos apresentaram difratogramas semelhantes e índices de cristalinidade próximos.

Tabela 2. Índices de cristalinidade (%*I_{cr}*) de cada material a base de quitosana.

Material	<i>I</i> ₀₂₀	<i>I</i> ₁₁₀	% <i>I_{cr}</i>
QPM	899	2040	55,93
QPB	1102	2306	52,21
QPM-EDTA-24h	587	1180	50,51
QPB-EDTA-24h	972	2082	53,31
QPB-EDTA-72h	956	2018	52,62

A cristalinidade da quitosana é prevista por [Baran \(2017\)](#) [143], que caracterizam seu perfil como semicristalino por efeito das fortes interações intra e intermoleculares geradas pelas ligações de hidrogênio entre os grupos funcionais presentes na superfície desse polímero, como os grupos aminos, álcoois e amidas, fornecendo dessa forma, certa organização à estrutura da quitosana.

Figura 6. DRXs das QPB (a), QPM (b), QPM-EDTA-24h (c), QPB-EDTA-24h (d) e QPB-EDTA-72h (e).



5.1.3 Análise termogravimétrica e análise térmica diferencial dos materiais a base de quitosana

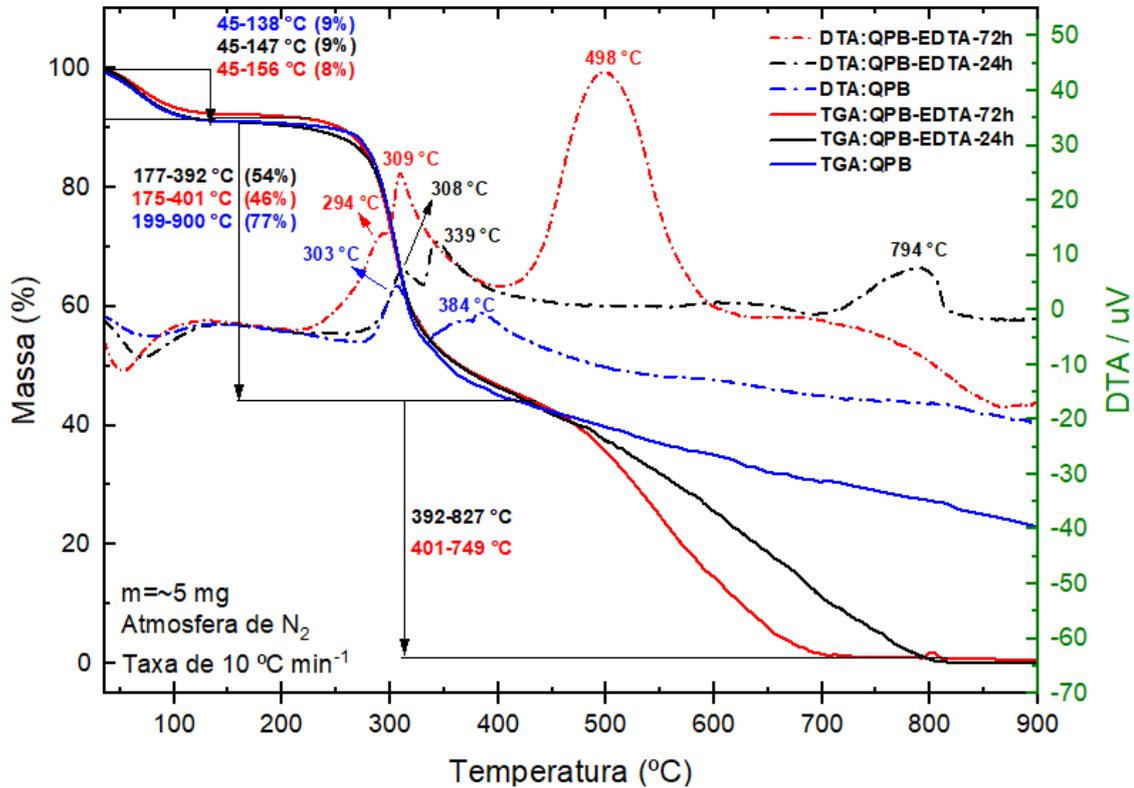
A estabilidade térmica dos materiais de quitosana foram avaliadas por análise termogravimétrica (TGA) e análise térmica diferencial (DTA) em duas atmosferas. Nas **Figuras 7 e 8** são mostradas as curvas de TGA/DTA em atmosfera de N₂ para as quitosanas de pesos moleculares baixo e médio antes e após a funcionalização, respectivamente. Nas **Figuras 9 e 10** são mostradas as curvas de TGA/DTA em atmosfera de ar sintético para os mesmos materiais.

Nas curvas das TGAs em atmosfera de N₂ das QPB, QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h (**Figura 7**) são observados perfis de decomposição térmica semelhantes, principalmente, nos primeiros eventos de perda de massa. Para ambas as amostras, o primeiro evento inicia-se abaixo de 100 °C e corresponde a perda de água adsorvida fisicamente às quitosanas por meio de ligações de hidrogênio com os grupos amino e hidroxila de sua superfície, como [Dantas et al, \(2016\) \[144\]](#) apontam. As perdas de massa nesse evento foram de 8% para a QPB-EDTA-72h e 9 % para as QPB e QPB-EDTA-24h, como destacado na **Figura 7**.

O segundo evento de decomposição térmica inicia-se em 177 e 175 °C para as QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h, respectivamente, e 199 °C para a QPB (**Figura 7**), e está relacionado com a despolimerização da cadeia polimérica, que continua lentamente até 900 °C para a matriz sem modificação, com 23% de massa residual. Para as QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h, a massa perdida nesse evento corresponde a 54 e 46%, respectivamente. Um terceiro evento pode ser observado entre 392-827 °C e 401-749 °C para as QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h, respectivamente, correspondendo à decomposição completa do anel glicopiranosídeo e do carbono residual da quitosana, como relatado na literatura [\[145\]](#).

A partir das curvas das DTAs, são observados picos relacionados com as temperaturas das taxas máximas de decomposição térmica dos segundo e terceiro eventos para as QPB, QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h (**Figura 7**). O conjunto de picos entre 294-384 °C estão relacionados com as temperaturas da taxa máxima de despolimerização da cadeia polimérica dos materiais em questão, e os picos de 498 e 794 °C, relacionados com a temperatura da taxa máxima de decomposição do anel glicopiranosídeo e carbonização das QPB-EDTA-72h e QPB-EDTA-24h, respectivamente. É importante notar que as quitosanas modificadas apresentam picos mais amplos e com maior intensidade. Isso indica que a funcionalização com EDTA pode alterar a estabilidade térmica desse polímero.

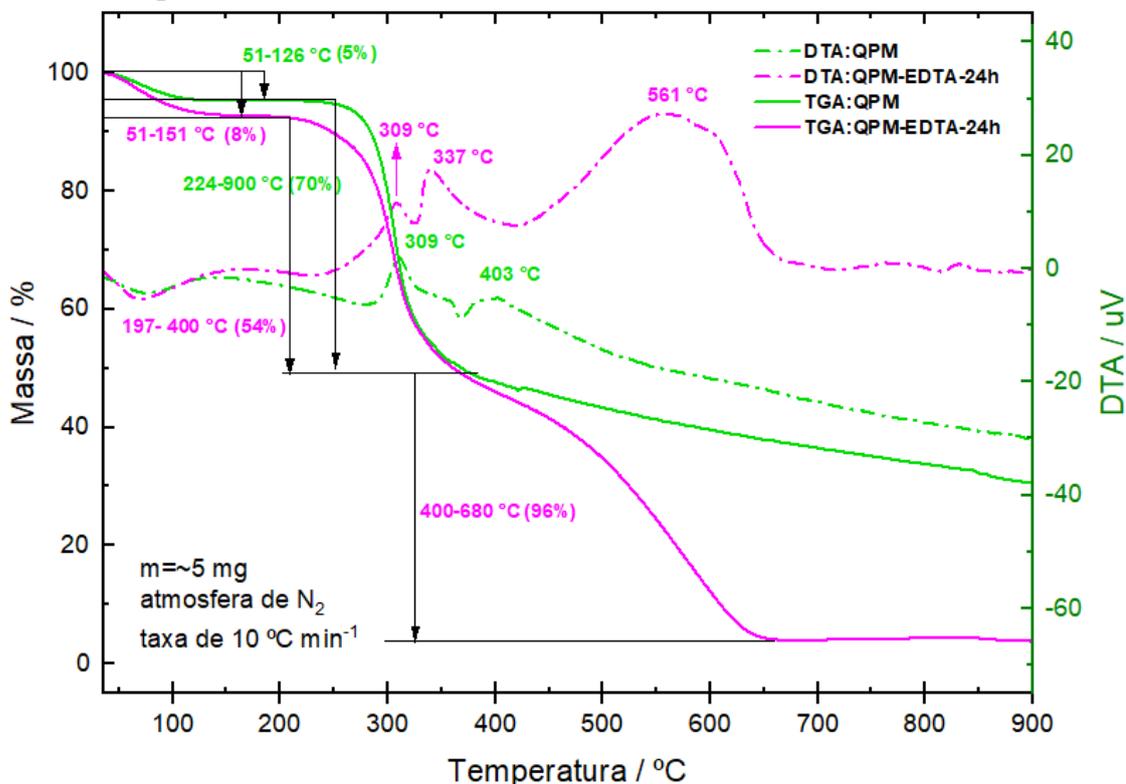
Figura 7. Curvas de TGA/DTA das QPB, QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h na faixa de 25 a 900 °C usando atmosfera de N₂.



Nas curvas das TGAs em atmosfera de N₂ para as QPM e QPM-EDTA-24h (**Figura 8**), também são observados perfis de decomposição térmica semelhantes. O primeiro evento de decomposição inicia-se abaixo de 100 °C, apresentando perda de massa de 5 e 8% para as QPM e QPM-EDTA-24h, respectivamente (**Figura 8**). O segundo evento, inicia-se em 224 °C e continua lentamente até 900 °C para a QPM, com 30% de massa residual. Para a QPM-EDTA-24h, esse evento acontece entre 197 e 400 °C, apresentando perda de massa de 54% e tendo continuidade para um terceiro evento de decomposição térmica que se estende até 680 °C, cuja massa residual correspondente a 4%.

A partir das curvas das DTAs das QPM e QPM-EDTA-24h, também são observados picos relacionados com as temperaturas das taxas máximas de decomposição térmica dos segundo e terceiro eventos (**Figura 8**). O conjunto de picos entre 309-403 °C estão relacionados com as temperaturas da taxa máxima de despolimerização da cadeia polimérica dos materiais em questão, e o pico em 561 °C, relacionado com a temperatura da taxa máxima de decomposição do anel glicopiranosídeo e carbonização da QPM-EDTA-24h. Nota-se também que a quitosana modificada apresenta picos mais amplos e com maior intensidade, indicando que a funcionalização com EDTA pode alterar a estabilidade térmica desse polímero.

Figura 8. Curvas de TGA/DTA das QPM e QPM-EDTA-24h na faixa de 25 a 900 ° C usando atmosfera de N₂.

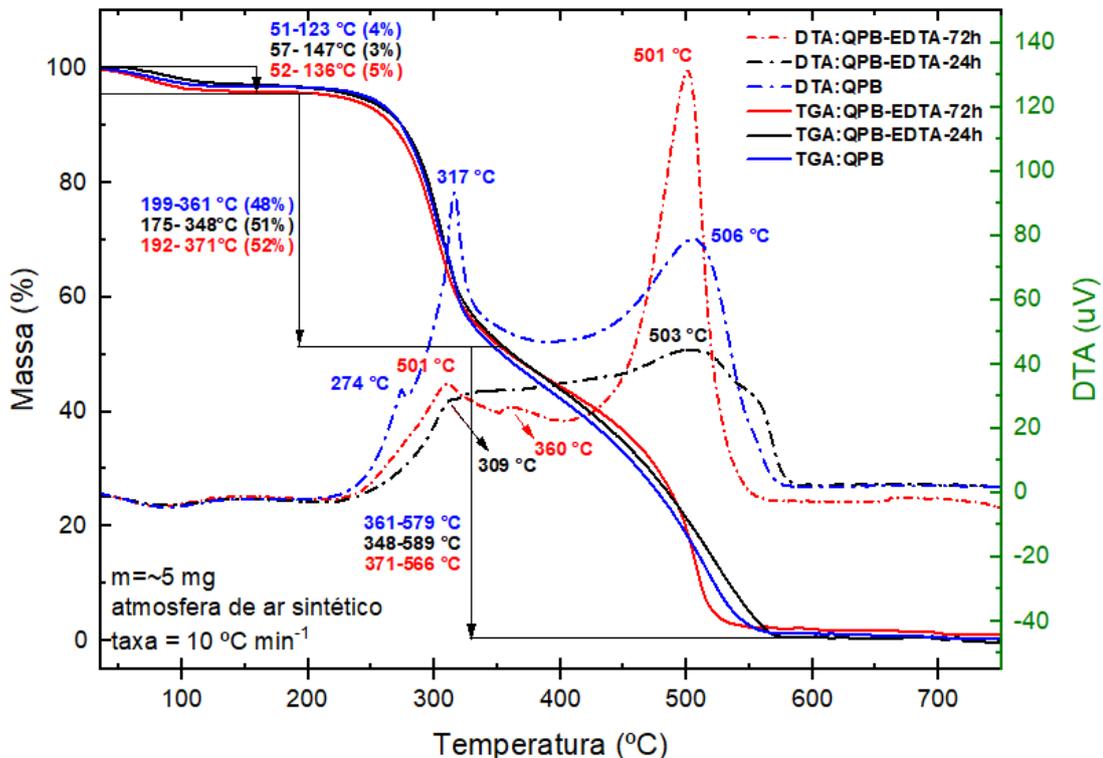


Ao contrário das curvas das TGAs em atmosfera de N₂, em que a decomposição térmica no terceiro evento não é tão acentuada para as QPB (**Figura 7**) e QPM (**Figura 8**), na atmosfera de ar sintético (**Figuras 9 e 10**) observa-se que a decomposição térmica dessas matrizes se assemelham em todos os eventos de decomposição das QPB-EDTA-24h, QPB-EDTA-72h e QPM-EDTA-24h. Comparando esses resultados, nota-se que as TGA/DTA em atmosfera de ar sintético para esses materiais apresentam eventos de decomposição em temperaturas mais baixas devido ao maior potencial de oxidação dessa atmosfera, promovendo a decomposição mais rápida.

Nas curvas de TGAs em atmosfera de ar sintético para as QPB, QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h (**Figura 9**), o primeiro evento de decomposição térmica também se inicia abaixo de 100 °C, apresentando perdas de massa que variam em 3 a 5%. Um segundo evento de decomposição também é observado, apresentando perdas de massa entre 48 e 52%, e iniciando-se em 199 °C para a QPB, 175 °C para a QPB-EDTA-24h e 192 °C para a QPB-EDTA-72h. Entre 348 e 371 °C, aproximadamente, origina-se um terceiro evento de decomposição completa para as QPB, QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h.

A partir das curvas da DTAs para esses mesmos materiais, também são observados picos relacionados com as temperaturas das taxas máximas de decomposição térmica dos segundo e terceiro eventos (**Figura 9**). O conjunto de picos entre 274-360 °C estão relacionados com as temperaturas da taxa máxima de decomposição térmica do segundo evento, e os picos entre 501 e 506 °C, relacionados com a temperatura da taxa máxima de decomposição do terceiro evento.

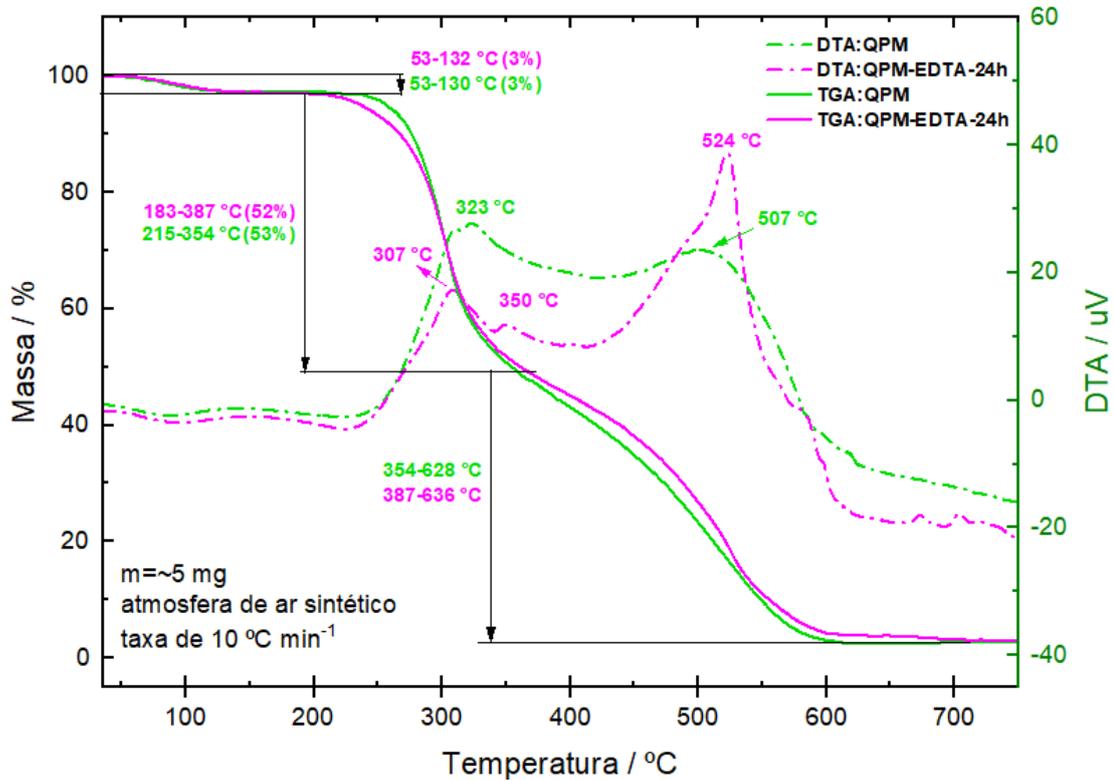
Figura 9. Curvas de TGA/DTA das QPB, QPB-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h na faixa de 25 a 900 °C usando atmosfera de ar sintético.



Para as QPM e QPM-EDTA-24h (**Figura 10**), os mesmos eventos de decomposição térmica também foram observados através das curvas de TGAs em atmosfera de ar sintético. O primeiro evento, apresentou intervalo de temperatura de 53-132 °C para a QPM e 53-130 °C para a QPM-EDTA-24h, onde as perdas de massa corresponderam a 3% para ambos os materiais. Para a QPM, o segundo evento de decomposição iniciou-se a 215 °C, enquanto que para a QPM-EDTA-24h este mesmo evento deu-se início a 183 °C, cujas perdas de massas foram de 53 e 52%, respectivamente. O terceiro evento de decomposição térmica para as QPM e QPM-EDTA-24h origina-se a 354 e 387 °C, respectivamente, finalizando-se a aproximadamente a 630 °C. Nas DTAs em ar sintético para esses mesmos materiais (**Figura 10**), o conjunto de picos relacionados com as temperaturas da taxa máxima de decomposição

térmica do segundo evento apresentam-se entre 307 e 350 °C, e os picos relacionados com a temperatura da taxa máxima de decomposição do terceiro evento entre 507 e 524 °C.

Figura 10. Curvas de TGA/DTA das QPM e QPM-EDTA-24h na faixa de 25 a 900 °C usando atmosfera de ar sintético.



5.1.4 Estimativa da concentração de EDTA funcionalizado às quitosanas

A quantidade de moléculas de EDTA ligadas covalentemente à superfície dos materiais de QPB-EDTA-24h, QPM-EDTA-24h e QPB-EDTA-72h foram investigados indiretamente analisando as quantidades de grupos NH₂ nas quitosanas funcionalizadas e não funcionalizadas por meio da formação do complexo de Ruhemann e medidas por espectrofotometria UV-Visível.

As **Figuras 11** e **12** mostram as curvas padrões da glucosamina, apresentando uma relação linear entre a absorbância a 567 nm e a concentração da glucosamina e a quantidade de grupos aminos acessíveis na superfície dos materiais de quitosana de peso molecular baixo e médio antes e depois da funcionalização com EDTA. Na **Figura 11**, é possível notar que o material de QPB-EDTA-72h apresentou menor quantidade de grupos aminos que o QPB-EDTA-24h e, conseqüentemente, maior quantidade de EDTA funcionalizados à superfície,

estimando-se $0,7 \text{ mmol.g}^{-1}$ e $0,4 \text{ mmol.g}^{-1}$ de EDTA ligado às cadeias de quitosanas funcionalizadas por 72 e 24h, respectivamente. Esses resultados sugerem que o maior tempo para a reação de funcionalização promove maior imobilização do EDTA na superfície da quitosana.

Para os materiais de QPM e QPM-EDTA-24h (**Figura 12**), observa-se que a quantidade de grupos aminos é menor para a QPM-EDTA-24h, denotando a modificação do polímero pelas moléculas de EDTA, sendo essa quantidade estimada equivalente a $0,2 \text{ mmol.g}^{-1}$.

Ao comparar a quantidade de EDTA funcionalizado às quitosanas de diferentes pesos moleculares, nota-se que para a QPB estima-se maior concentração de EDTA. Os polímeros de pesos moleculares elevados apresentam cadeias mais longas, conseqüentemente, a possibilidade de cruzamento das cadeias é maior, o que implica diretamente no acesso aos sítios ativos onde acontecerão as modificações [146]. Dessa forma, pode-se considerar que a maior funcionalização da QPB com EDTA ocorre em virtude de seu menor peso molecular. Esse resultado reflete na sua atividade catalítica, avaliada na reação de Condensação de Knoevenagel.

Figura 11. Espectros de absorção da ninidrina e das QPB (a), QPB-EDTA-24h (b) e QPB-EDTA-72h (c) com curva de calibração para a quantificação dos grupos aminos das quitosanas.

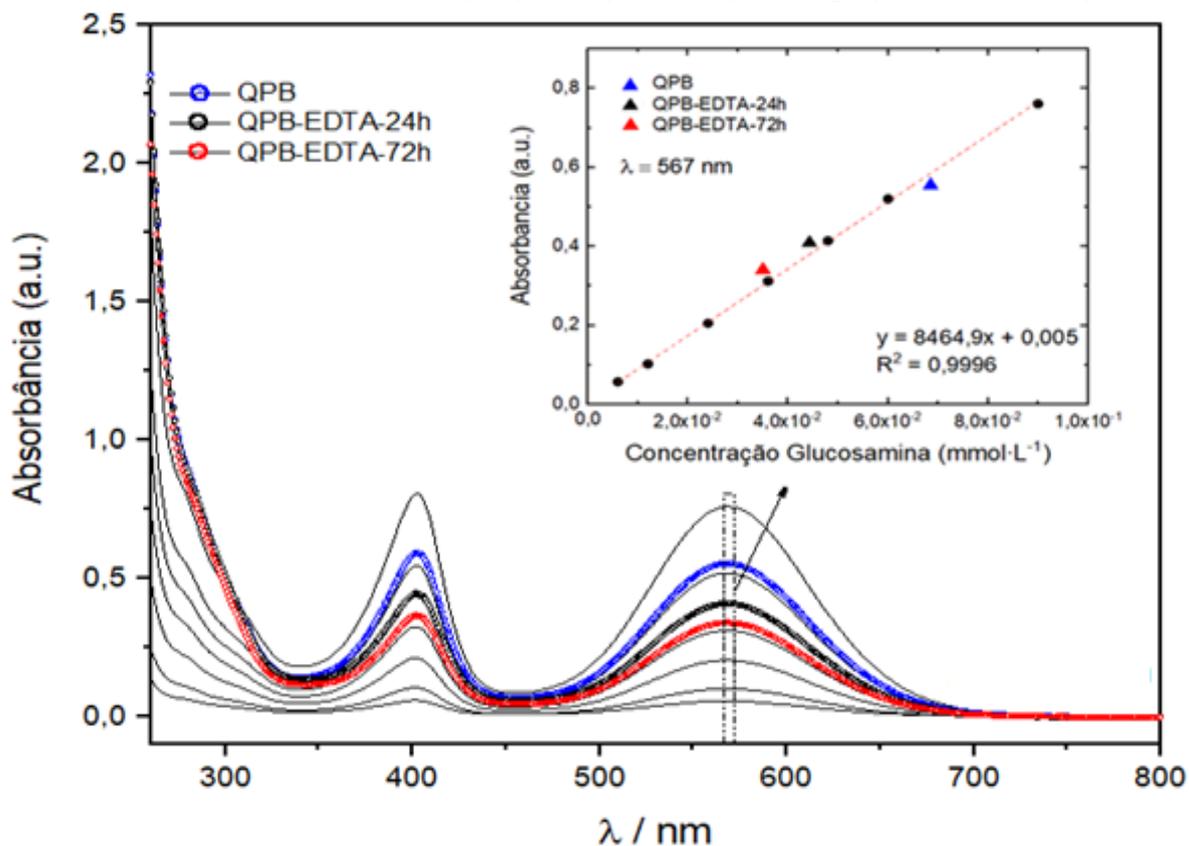
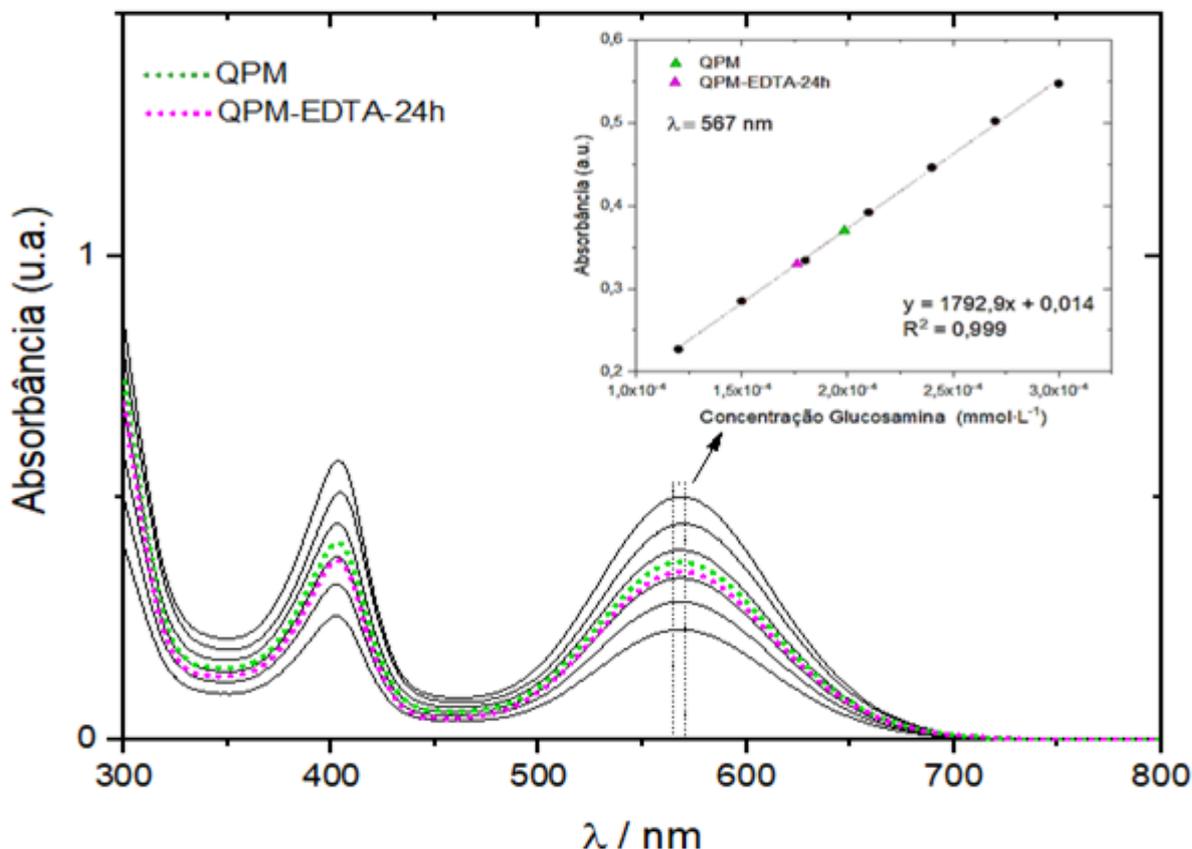


Figura 12. Espectros de absorção da ninidrina e das QPM e QPM-EDTA-24h com curva de calibração para a quantificação dos grupos aminos das quitosanas.



5.2 TESTE DE ATIVIDADE CATALÍTICA NAS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

5.2.1 Escolha do catalisador a base de quitosana para a reação de Condensação de Knoevenagel

Inicialmente, as quitosanas puras e modificadas de peso molecular baixo e médio foram testadas com o propósito de identificar qual desses materiais possui maior potencial de atuar como catalisador na Reação de Condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e malononitrila (reação modelo) à temperatura ambiente, conforme [Tabela 3](#). Dessa forma, os materiais foram aplicados na reação utilizando, a priori, o etanol como solvente, uma vez que este solvente é bastante empregado na reação de Knoevenagel [147]. A quantidade de catalisador foi estabelecida aleatoriamente, iniciando com 10 mg.

Tabela 3. Teste da atividade catalítica dos materiais baseados em quitosana na reação de Condensação de Knoevenagel com benzaldeído e malononitrila^a.

Entrada	Catalisador	Tempo reacional (min) ^b
1	-	480 ^c
2	QPM	120
3	QPB	90
4	QPM-EDTA-24h	90
5	QPB-EDTA-24h	60
6	QPB-EDTA-72h	30

^aCondições reacionais: benzaldeído (1,0 mmol), malononitrila (1,0 mmol), 0,5 mL de EtOH, 10 mg de catalisador; ^bas reações foram monitoradas por CCD até o desaparecimento do benzaldeído; ^creação não finalizada. As alíquotas foram coletadas da reação a cada 10 minutos durante os primeiros 30 minutos, posteriormente, a cada 30 minutos até finalização da reação.

A Condensação de Knoevenagel é uma reação que pode durar horas ou até dias se não houver o uso de catalisador. Como observado na entrada 1 (**Tabela 3**), a reação não catalisada e à temperatura ambiente entre o benzaldeído e a malononitrila não promoveu a conversão completa dos materiais de partida em produto mesmo após 8 horas.

Na avaliação da atividade catalítica das QPM e QPB (entradas 2 e 3, **Tabela 3**), observou-se que as reações apresentaram um tempo reacional inferior ao da reação não catalisada (entrada 1, **Tabela 3**), sendo esses resultados justificados pela participação de sítios ativos básicos presentes na superfície da quitosana, uma vez que grupos aminos são bases importantes na Condensação de Knoevenagel. No entanto, embora ambas as matrizes tenham apresentado tempos de conversão baixos, a QPB (entrada 3, **Tabela 3**) apresentou uma diferença de 30 minutos em comparação à QPM (entrada 2, **Tabela 3**), isso porque a QPB possui cadeia polimérica menor, permitindo que seus sítios ativos estejam mais acessíveis para realizarem a catálise.

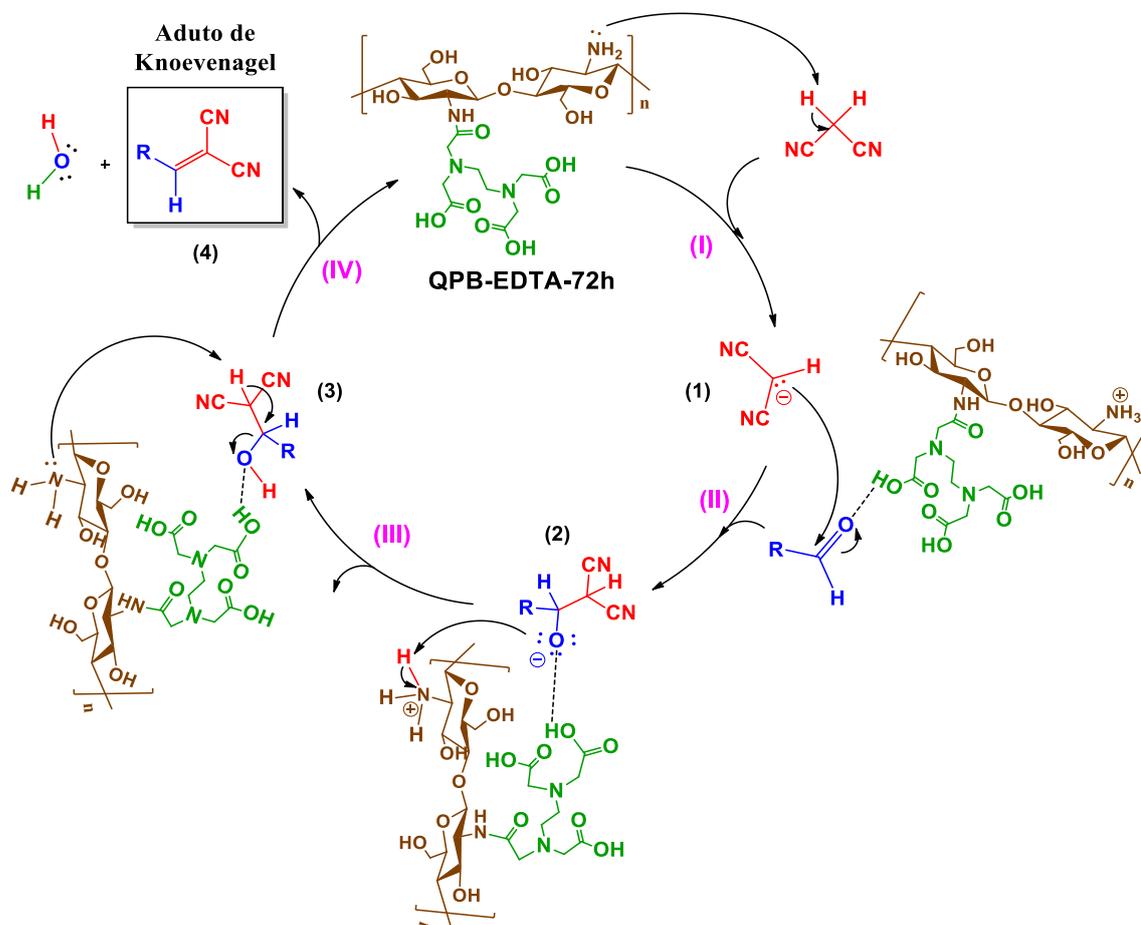
Analisando as reações com as quitosanas funcionalizadas com EDTA (entradas 4, 5 e 6, **Tabela 3**), constatou-se uma redução considerável no tempo de reação. Esta melhora na velocidade da reação pode ser atribuída à participação dos grupos carboxílicos do EDTA, atuando como sítios ativos ácidos capazes de ativarem a carbonila do substrato, deixando-a mais eletrofílica e susceptível ao ataque nucleofílico. Este efeito atrelado à participação dos grupos aminos residuais como sítios básicos (considerando que a quitosana não é homogeneamente funcionalizada) fazem das quitosanas funcionalizadas EDTA um catalisador heterogeneizado bifuncional.

Comparando as reações usando as QPM-EDTA-24h e QPB-EDTA-24h (entradas 4 e 5, respectivamente, **Tabela 3**), é notório uma diferença de tempo de conversão, atribuída à influência dos diferentes pesos moleculares dos materiais utilizados como catalisador. Considerando a concentração de EDTA estimada para esses materiais de pesos moleculares diferentes, é possível afirmar que a QPB-EDTA-24h possui uma quantidade de sítios ativos ácidos maior que a QPM-EDTA-24h, o que influencia diretamente na sua atuação como catalisador heterogeneizado bifuncional na reação de Knoevenagel, proporcionando tempos menores à mesma.

Na reação em que foi utilizada a QPB-EDTA-72h (entrada 6, **Tabela 3**) como catalisador heterogeneizado bifuncional, observou-se o menor tempo de finalização da reação entre o benzaldeído e a malononitrila. O favorecimento dessa reação ocorre devido à maior concentração de EDTA funcionalizado à quitosana, tendo em vista que o tempo nessa etapa da síntese do material foi aumentado com o intuito de provocar a maior modificação dos grupos aminos da matriz em questão.

Os pesquisadores [Alirezvani e colaboradores \(2018\) \[7\]](#) propõem em seu trabalho a síntese e aplicação da quitosana funcionalizada com melamina (CS-Pr-Me) como catalisador heterogêneo bifuncional na reação de Knoevenagel. No caso da QPB-EDTA-72h, propõe-se o catalisador heterogeneizado bifuncional, cuja participação na reação se procede por meio da ativação da carbonila por interação de ligação de hidrogênio, utilizando os hidrogênios dos grupos carboxílicos do EDTA, além da ativação do composto de metileno ativo por desprotonação por meio dos grupos aminos residuais da superfície da quitosana. Uma proposta de mecanismo pode ser observada na **Figura 13**.

Figura 13. Proposta de mecanismo para a reação de Knoevenagel utilizando a QPB-EDTA-72h como catalisador heterogeneizado bifuncional.



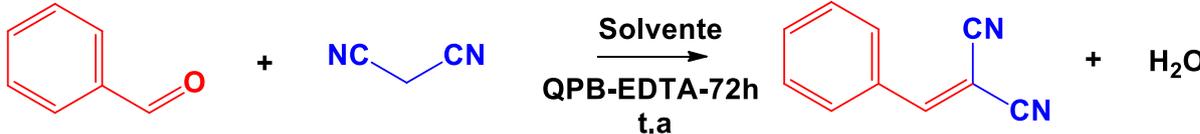
Fonte: Adaptado de Alirezvani e colaboradores (2018) [7].

Na primeira etapa, um dos átomos de hidrogênio ácidos do composto de metileno ativo é abstraído pelo grupo amino residual da superfície do catalisador QPB-EDTA-72h para produzir o carbanion (1) . Posteriormente, o átomo de hidrogênio polarizado do grupo carboxílico do EDTA ativa a carbonila do aldeído para intensificar o caráter eletrofílico do carbono carbonílico, onde ocorre o ataque nucleofílico, gerando o intermediário (2) . Na terceira etapa, o intermediário (2) é protonado pelo hidrogênio do grupo amino residual do catalisador QPB-EDTA-72h. Em seguida, a desidratação do intermediário (3) novamente é acelerada pelo catalisador heterogeneizado bifuncional, onde ocorre a abstração do próton do carbono tetraédrico, gerando a ligação dupla C-C e provocando a saída de água para se obter o aduto Knoevenagel desejado (4) .

5.2.2 Otimização da reação de condensação de Knoevenagel usando QPB-EDTA-72h como catalisador

A reação entre o benzaldeído e a malononitrila foi reproduzida como reação modelo, tendo em vista a otimização de suas condições (solvente e quantidade de catalisador) utilizando a QPB-EDTA-72h como catalisador à temperatura ambiente. Na **Tabela 4** são mostrados os dados obtidos para o teste de solvente da reação.

Tabela 4. Teste de solvente da reação de Condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila usando QPB-EDTA-72h como catalisador^a.



Entrada	Solvente	Tempo reacional (min) ^b
1	Tolueno	300
2	THF	180
3	Água	60
4	EtOH 99%	30
5	EtOH 95 %	30
6	EtOH:H ₂ O (3:7)	15

^aCondições reacionais: benzaldeído (1,0 mmol), malononitrila (1,0 mmol), 0,5 mL de solvente, 10 mg de QPB-EDTA-72h; ^bas reações foram monitoradas por CCD até o desaparecimento do benzaldeído. As alíquotas foram coletadas da reação a cada 5 minutos durante os primeiros 30 minutos, posteriormente, a cada 30 minutos até a finalização da reação.

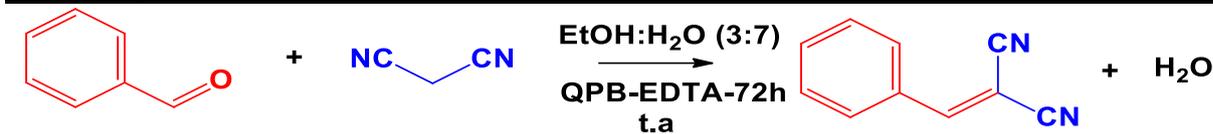
Como pode ser observado na **Tabela 4**, a Condensação de Knoevenagel foi realizada com solventes apolares, polares apróticos e próticos. Representando a classe dos solventes apolares, utilizou-se o tolueno (entrada 1, **Tabela 4**) como solvente, o qual propiciou uma conversão mais lenta, gerando um tempo reacional final de 300 minutos. Esse baixo efeito do solvente na velocidade da reação se deve a sua apolaridade, sendo possível afirmar que a Condensação de Knoevenagel não é favorecida por solventes apolares [148].

Subsequentemente, a reação foi realizada em THF (entrada 2, **Tabela 4**), tendo em vista avaliar o efeito de solventes polares apróticos. Esse, por sua vez, permitiu um aumento de 5 vezes na velocidade da reação se comparada com a entrada 1. Contudo, esse resultado ainda não foi suficientemente favorável para selecionar o THF como o solvente ideal. À vista disso, solventes polares próticos também foram testados.

Os tempos de conversão das reações com água, etanol 99% e 95% (entradas 3, 4 e 5, respectivamente, **Tabela 4**), bem como da mistura binária etanol:água (3:7) (entrada 6, **Tabela**

4) mostram-se bastante promissores, certificando o alto efeito dos solventes polares próticos na Condensação de Knoevenagel. No entanto, a mistura binária etanol:água (3:7) (entrada 6, **Tabela 4**) permitiu que a conversão total dos reagentes em produtos acontecesse em apenas 15 minutos. Segundo *Ferreira et al. (2018) [148]*, a mistura etanol-água apresenta características que contribuem positivamente para a Condensação de Knoevenagel, como a capacidade de solvatar íons devido à formação de cadeias moleculares por meio de interações do tipo ligação de hidrogênio e em virtude da baixa constante dielétrica da mistura frente a solventes puros. Dessa forma, a mesma foi selecionada como solvente ideal, e o teste de otimização da quantidade de catalisador foi efetuado e descrito na **Tabela 5**.

Tabela 5. Teste da quantidade de catalisador QPB-EDTA-72h na reação de Condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila^a.



Entrada	Massa de Catalisador (mg)	Tempo reacional (min) ^b
1	10	15
2	7	15
3	5	15
4	3	15

^aCondições reacionais: benzaldeído (1,0 mmol), malononitrila (1,0 mmol), 0,5 mL de EtOH:H₂O (3:7); ^bas reações foram monitoradas por CCD até o desaparecimento do benzaldeído. As alíquotas foram coletadas da reação a cada 5 minutos até a finalização da reação.

Para avaliar a influência da quantidade de catalisador na reação, a Condensação de Knoevenagel foi realizada com uma variação de massa de QPB-EDTA-72h entre 3 e 10 mg, conforme a **Tabela 5**. A partir disso, notou-se que mesmo variando a quantidade, todas as reações apresentaram tempos de conversões iguais (entradas 1-4, **Tabela 5**). Isso indica que 3 mg de catalisador (entrada 4, **Tabela 5**) - a menor quantidade de catalisador testada - já possui o número de sítios ativos suficiente para que a reação aconteça em 15 minutos e que massas superiores não interferem na velocidade. Dessa maneira, conforme sugerido pela Química Verde, bem como visando a diminuição do uso de materiais em processos químicos, 3 mg foi escolhida como a quantidade ideal de catalisador para ser utilizada na reação de Condensação de Knoevenagel.

5.2.3 Reação de Knoevenagel entre benzaldeído e outros compostos de metileno ativo usando QPB-EDTA-72h como catalisador

Após otimizar as condições da reação de condensação de Knoevenagel utilizando o catalisador QPB-EDTA-72h à temperatura ambiente entre o benzaldeído e a malononitrila, outros compostos metileno ativos também foram testados e os resultados apontados na **Tabela 6**.

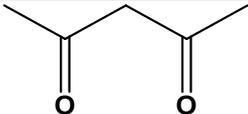
Tabela 6. Reações de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e metileno ativos usando o material QPB-EDTA-72h como catalisador^a (continua).

c1ccc(cc1)C=O + GEA-CH2-GEA
 $\xrightarrow[\text{QPB-EDTA-72h, t.a.}]{\text{EtOH:H}_2\text{O (3:7)}}$
c1ccc(cc1)C=C(GEA)GEA + H2O

1-8

Entrada	Metileno ativo	Tempo (h) ^b	Rendimento isolado (%)
1	<chem>NC-CH2-CN</chem>	0,25	88
2	<chem>CO-C(=O)-CH2-CN</chem>	2	82
3	<chem>CCOC(=O)-CH2-CN</chem>	3	75
4	<chem>CC1(C)C(=O)CC(=O)C1</chem>	1	85
5	<chem>O=C1C(=O)c2ccccc12</chem>	24	55
6	<chem>CC(=O)CC(=O)OCC</chem>	72	-
7	<chem>COC(=O)CC(=O)OC</chem>	72	-

Tabela 6. (continuação) Reações de condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e metilenos ativos usando o material QPB-EDTA-72h como catalisador^a

8		72	-
---	---	----	---

^aCondições reacionais: benzaldeído (1,0 mmol), metileno ativo (1,0 mmol), 0,5 mL de EtOH:H₂O (3:7), 3 mg de QPB-EDTA-72h; ^bas reações foram monitoradas por CCD até o desaparecimento do benzaldeído; As alíquotas da reação foram coletadas a cada 5 minutos durante os primeiros 30 minutos, posteriormente, a cada 30 minutos durante 2 horas e, por fim, a cada 12 horas até a finalização da reação.

Inicialmente, a malononitrila e os cianoésteres foram testados como representantes de metilenos ativos mais comumente utilizados na reação de Condensação de Knoevenagel (entradas 1-3, **Tabela 6**). Dentre esses ensaios, a malononitrila se destacou como o melhor metileno ativo para a reação em questão, demandando apenas 15 minutos para conclusão com ótimo rendimento isolado do aduto de Knoevenagel **1** (entrada 1, **Tabela 6**). A diferença de tempo entre as reações 1-3 (**Tabela 6**) pode ser compreendida ao analisar algumas características dessas moléculas.

A malononitrila ($pK_a = 11$) [149] apresenta geometria angular, com grau de liberdade reduzido, assim como dispõe de hibridização sp nos carbonos dos grupos nitrilas (CN) ligados ao metileno ativo, ou seja, arranjo espacial linear nessa parte da molécula. Essas características agregam estabilidade conformacional ao composto, bem como um menor impedimento estérico, o que permite a formação, solvatação e estabilização do íon intermediário formado na reação. Além disso, a acidez do hidrogênio α -carbono presente na estrutura dessa molécula proporciona boa reatividade na Condensação de Knoevenagel. Entretanto, os cianoacetato de metila ($pK_a = 9,0$) [150] e ciano acetato de etila ($pK_a = 10,2$) [149] (entradas 2 e 3, **Tabela 6**) só apresentam essas características em um lado da molécula, sendo que a outra, equivalente a ésteres de metila e etila, respectivamente, apresenta maleabilidade e volume maior, que dificulta estericamente a solvatação do substrato e, conseqüentemente, necessita de maior tempo para a formação do íon intermediário e finalização da reação, como ocorrido nas entradas 2 e 3 (**Tabela 6**), cujos rendimentos dos adutos de Knoevenagel **2** e **3** foram inferiores ao da reação com malononitrila. Tais características justificam o desempenho desses compostos de metilenos ativos, embora ambos apresentem hidrogênios mais ácidos, segundo seus valores de pK_a s.

Os metilenos ativos cíclicos, como dimedona e indandiona, também foram testados na reação (entradas 4 e 5, **Tabela 6**). Nota-se que as dimedona ($pK_a = 5,2$) [151] e indandiona ($pK_a = 8,95$) [149] apresentaram tempos reacionais maiores que a malononitrila (entrada 1, **Tabela**

6), assim como rendimentos isolados mais baixos. De acordo com os pK_a s desses compostos de metilenos, esperava-se que essas reações demandassem menos tempo para concluírem-se em comparação à malononitrila, uma vez que esses compostos apresentam hidrogênios mais ácidos. No entanto, os resultados observados não se equivalem ao esperado, já que os adutos de Knoevenagel **4** e **5** foram obtidos em tempos maiores e rendimentos mais baixos. Dessa forma, atribuem-se tais resultados à dificuldade de solvatação do íon intermediário causada pelo impedimento estérico das moléculas em virtude de seu volume mais acentuado.

Por fim, foram testados compostos com metilenos ativos dos tipos diésteres e dicetona (entradas 6-8, **Tabela 6**). O acetoacetato de etila ($pK_a = 10,7$) [149], dimetil malonato ($pK_a = 12,9$) [149] e a acetilacetona ($pK_a = 8,9$) [149] não se demonstraram eficazes para a reação de Condensação de Knoevenagel, visto que não reagiram com o benzaldeído para formação dos adutos de Knoevenagel **6-8** esperados mesmo após 72 horas de reação. Considerando os pK_a s do acetoacetato de etila e acetilacetona, esperava-se que esses compostos reagissem com o benzaldeído formando os produtos desejados **6** e **8**, uma vez que apresentam hidrogênios mais ácidos que a malononitrila. No entanto, observando a forma estrutural desses metilenos ativos (entradas 6 e 8, **Tabela 6**), é possível perceber que os mesmos apresentam grupos substituintes volumosos e significativa maleabilidade conformacional, gerando um maior impedimento estérico e dificultando sua solvatação, o que explica a inexistências dos produtos no sistema reacional. Já o dimetil malonato (entrada 7, **Tabela 6**) apresenta hidrogênios menos ácidos, além de possuir grupos substituintes volumosos e significativa maleabilidade conformacional.

Considerando esses resultados e destacando a malononitrila como melhor metileno ativo para a reação de Condensação de Knoevenagel, esse composto de metileno ativo foi aplicado em outras reações com uma grande variedade de aldeídos e derivados de isatinas.

5.2.4 Aplicação do catalisador com variados aldeídos e cetonas

Tomando como base o melhor catalisador, quantidade de catalisador, metileno ativo e solvente, realizou-se a reação de Condensação de Knoevenagel utilizando variados aldeídos e cetonas à temperatura ambiente, sendo os resultados apresentados nas **Tabela 7**, respectivamente.

Tabela 7. Reações de condensação de Knoevenagel entre aldeídos e malononitrila usando o material QPB-EDTA-72h como catalisador^a (continua).

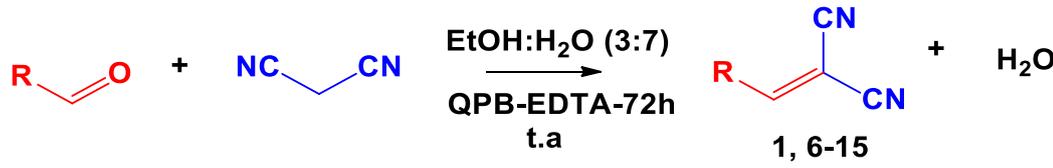
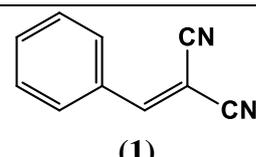
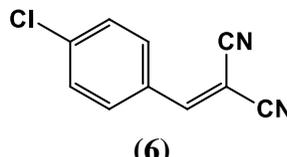
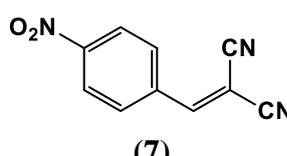
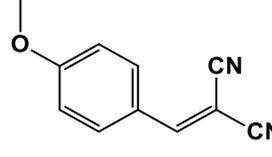
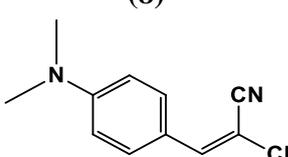
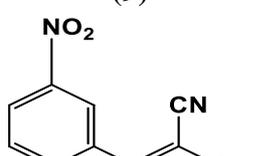
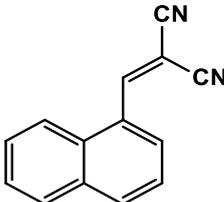
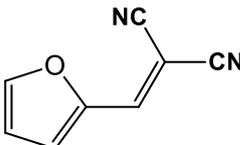
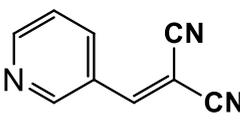
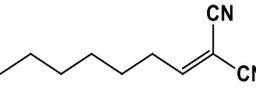
Entrada	Produto	Tempo (min) ^b	Rendimento Isolado (%)	Tempo (min)/Rendimento (%) ^c ou conversão (%) ^d [lit]
				
1	 (1)	15	88	360/65 ^c [152]
2	 (6)	50	83	240/85 ^c [153]
3	 (7)	15	98	300/95 ^c [152]
4	 (8)	40	90	240/63 ^d [153]
5	 (9)	120	95	240/71 ^d [153]
6	 (10)	60	93	1380/99 ^d [154]
7	 (11)	80	92	360/80 ^c [152]

Tabela 7. (continuação) Reações de condensação de Knoevenagel entre aldeídos e malononitrila usando o material QPB-EDTA-72h como catalisador^a.

8	 (12)	20	92	120/93 ^d [155]
9	 (13)	10	84	240/80 ^d [153]
10	 (14)	5	91	120/94 ^c [156]
11	 (15)	30	78	300/63 ^d [157]

^aCondições reacionais: aldeído (1,0 mmol), malononitrila (1,0 mmol), 0,5 mL de EtOH:H₂O (3:7), 3 mg de QPB-EDTA-72h; ^bas reações foram monitoradas por CCD até o desaparecimento do aldeído. As alíquotas da reação foram coletadas a cada 1 minuto durante 5 minutos, em seguida a cada 5 minutos durante 30 minutos e a cada 10 minutos após esse tempo até 1 hora e, por fim, a cada 30 minutos até a finalização da reação.

As primeiras reações foram realizadas com aldeídos aromáticos monossustituídos com grupos eletroatratores ou eletrodoadores na posição *para* (entradas 2-5, **Tabela 7**). Posteriormente, foram testados os benzaldeídos com grupos substituintes nas posições *meta* e *orto*, além de outras classes de aldeídos (entradas 6-11, **Tabela 7**).

O 4-Cl-benzaldeído, testado na entrada 2 da **Tabela 7**, apresenta grupo substituinte halogenado que pode atuar como eletrodoador por ressonância ou eletroatrator por indução. A reação utilizando esse aldeído aconteceu em tempo superior ao do benzaldeído (entrada 1, **Tabela 7**) com pequena variação de rendimento isolado do aduto de Knoevenagel **6**. Nesse caso, destaca-se a predominância do efeito doador de elétrons por ressonância do substituinte desativando a carbonila, conseqüentemente, tornando a reação mais lenta. Estudos relatados na literatura comprovam esse comportamento para halogêneos como grupo substituinte de aromáticos, principalmente nas posições *para* e *orto* [158].

Outro representante da classe de benzaldeídos *para*-substituídos testados foi o 4-NO₂-benzaldeído (entrada 3, **Tabela 7**), que apresentou tempo reacional de 15 minutos. O efeito

retirador de elétrons do substituinte nesse aldeído já era previsto como o responsável por auxiliar na redução do tempo de reação, mas nesse caso, sua ação proporcionou mesmo tempo que a reação sem substituinte (entrada 1, **Tabela 7**), porém o aduto de Knoevenagel **7** foi obtido com rendimento superior. Pesquisadores como [Mondal, Modak e Bhaumik \(2011\) \[152\]](#) realizaram a reação entre o 4-NO₂-benzaldeído (1 mmol) e a malononitrila (1 mmol) utilizando 20 mg de sílica mesoporosa aminofuncionalizada como catalisador heterogêneo e etanol como solvente à temperatura ambiente, obtendo o aduto de Knoevenagel **7** em 5 horas. Comparando esse resultado com o obtido neste trabalho, nota-se a eficiência do catalisador QPB-EDTA-72h para essa reação à temperatura ambiente que, além de demandar uma quantidade de catalisador 6 vezes menor, propõe a síntese desse aduto 20 vezes mais rápida.

Os aldeídos aromáticos monossustituídos com grupos eletrodoadores também foram testados na Condensação de Knoevenagel. A reação com 4-metóxi-benzaldeído e o 4-N,N-dimetilamino-benzaldeído (entradas 4 e 5, **Tabela 7**) apresentaram tempos reacionais maiores que a reação com benzaldeído, justificados pela desativação da carbonila em decorrência do efeito de ressonância positivo promovido pelos substituintes 4-metoxi (-OCH₃) e 4-N,N-dimetilamino (-N(CH₃)₂) presentes no anel aromático do aldeído. Os compostos **8** e **9** foram obtidos com rendimentos elevados, equivalentes a 92 e 95%, respectivamente. Posteriormente, foram realizadas as reações utilizando os aldeídos *meta* e *para* substituídos a fim de identificar a influência de outros efeitos, como o efeito estérico.

As reações com o 3-NO₂-benzaldeído e 2-NO₂-benzaldeído (entradas 6 e 7, **Tabela 7**), ou seja, aldeídos com grupo substituinte eletroretirador por indução, apresentaram tempos reacionais significativamente maiores que o observado na reação com o aldeído *para*-substituído (entrada 3, **Tabela 7**), gerando os adutos de Knoevenagel **10** e **11** com rendimentos de 93 e 92%, respectivamente. Esse resultado pode ser atribuído, provavelmente, ao efeito estérico que os grupos -NO₂ promovem ao centro eletrofílico do substrato, sendo mais acentuado no 2-NO₂-benzaldeído devido à posição *orto* do grupo substituinte. Esse mesmo resultado foi observado por [Resende Filho et al. \(2016\) \[117\]](#).

Para compreender o comportamento de aldeídos aromáticos bicíclicos na presença do catalisador QPB-EDTA-72h, o 1-naftaldeído (entrada 8, **Tabela 7**) foi testado e identificado que, mesmo com um caráter menos polar, teve consumo total dos reagentes em 20 minutos e produziu o aduto de Knoevenagel **12** foi obtido com 92% de rendimento isolado. [Luan e colaboradores \(2015\) \[155\]](#) realizaram a reação do 1-naftaldeído (1 mmol) com malononitrila (1,5 mmol) utilizando três catalisadores de estruturas metal-orgânicas derivadas de metais de

transição comuns (Zr, Al e Cr) funcionalizadas com aminas primárias (UiO-66–NH–RNH₂, Al-MIL-53–NH–RNH₂ e Cr-MIL-101–NH–RNH₂) à temperatura ambiente e usando tolueno como solvente, mas obtiveram resultados inferiores ao sistema proposto com QPB-EDTA-72h, que faz uso de solvente cuja composição equivale a 70% de água, ou seja, solvente atóxico e considerado ecologicamente benigno de acordo com a Química Verde.

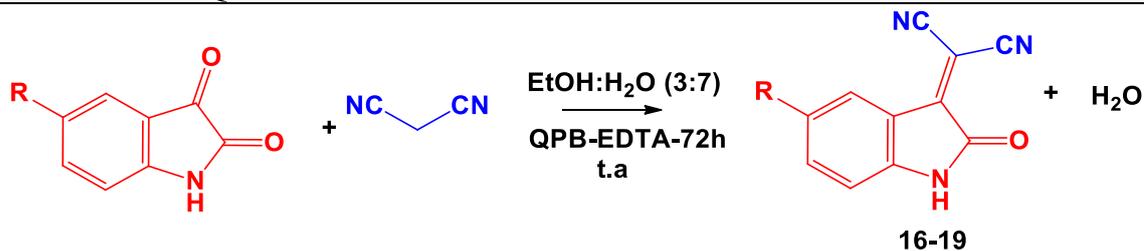
O furfural e 3-piridinacarboxialdeído são aldeídos aromáticos que apresentam heteroátomo em suas estruturas e também foram avaliados na reação de Knoevenagel utilizando o material a base de quitosana como catalisador. As reações com esses substratos (entradas 9 e 10, **Tabela 7**) se mostraram mais eficazes em relação aos demais testados, indicando, que o efeito indutivo do heteroátomo favorece a eletrofilicidade da carbonila, gerando os adutos de Knoevenagel **13** e **14** com rendimentos de 84 e 91%, respectivamente.

O heptanal (entrada 11, **Tabela 7**), testado como aldeído alifático e acíclico, apresentou reatividade semelhante aos aldeídos aromáticos. Essa reação possibilitou a obtenção do aduto de Knoevenagel **15** em apenas 30 minutos e com rendimento menor (78%) que os obtidos nas reações com aldeídos aromáticos. No entanto, [Martinez e colaboradores \(2017\) \[157\]](#) obtiveram o produto **15** após 5 horas de reação, cujo rendimento foi equivalente a 63%, utilizando 53 mg da estrutura metal-orgânica MIL-53 (Al) como catalisador a 80 °C e com 10 mL de DMF como solvente. Comparando esse último resultado com o obtido neste trabalho (entrada 11, **Tabela 7**), é possível destacar que o sistema utilizando a QPB-EDTA-72 como catalisador permite que o produto **15** seja formado 10 vezes mais rápido e com um rendimento maior, além de utilizar um solvente mais ecologicamente correto.

De modo geral, os tempos reacionais foram bastante curtos, considerando a reação à temperatura ambiente, sendo aquelas realizadas com aldeídos substituídos com grupos ativadores da carbonila mais rápidas que as com grupos desativadores.

Após as reações com os aldeídos como compostos carbonilados, foram realizadas algumas reações entre cetonas e a malononitrila, em etanol:água (3:7), utilizando o material QPB-EDTA-72h como catalisador (**Tabela 8**). As isatinas sem substituinte e substituída no carbono 5 por grupos possivelmente eletrodoadores e eletroatratores foram escolhidas como representantes das cetonas por serem moléculas versáteis e com elevada aplicabilidade farmacológica.

Tabela 8. Reações de Condensação de Knoevenagel entre isatina e derivados e malononitrila usando o material QPB-EDTA-72h como catalisador^a.



Entrada	Produto	Tempo (min) ^b	Rendimento isolado (%)	Tempo (min)/rendimento (%) ^c ou conversão (%) ^d [lit]
1	<p>(16)</p>	1	94	10/99 ^c [151]
2	<p>(17)</p>	0,5	92	10/96 ^c [151]
3	<p>(18)</p>	0,5	92	25/94 ^c [151]
4	<p>(19)</p>	1	94	15/99 ^c [151]

^aCondições reacionais: cetona (1,0 mmol), malononitrila (1,0 mmol), 0,5 mL de EtOH:H₂O (3:7), 3 mg de QPB-EDTA-72h; ^bAs reações foram monitoradas por CCD até o desaparecimento da isatina.

Analisando a **Tabela 8**, nota-se que as reações envolvendo as isatinas e derivados e malononitrila apresentaram excelentes resultados à temperatura ambiente. Na reação 1 (entrada 1, **Tabela 8**), onde a isatina aplicada não apresenta grupo substituinte no carbono 5 do anel aromático, é possível destacar a alta reatividade desse substrato no sistema proposto, já que o

aduto de Knoevenagel **16** é formado em apenas 1 minuto com excelente rendimento. Buscando explicar esse resultado, pode-se destacar a maior eletrofilicidade da carbonila cetônica, proporcionando uma reação mais rápida.

Na reação 2, ao utilizar o 5-Cl-isatina (entrada 2, **Tabela 8**), o tempo de reação foi diminuído a metade indicando que a presença do grupo substituinte nesse reagente aumenta a eletrofilicidade da carbonila cetônica por meio da atração dos elétrons por indução, corroborando para o ataque nucleofílico e formação do produto **17** sem alta demanda energética. O mesmo pode ser observado para a reação com o 5-NO₂-isatina (entrada 3, **Tabela 8**), tendo em consideração o mesmo efeito para -NO₂ como grupo substituinte levando à formação do aduto de Knoevenagel **18** em apenas 0,5 minutos e com rendimento elevado, equivalente a 92%. Em contrapartida, a reação com o 5-Br-isatina (entrada 4, **Tabela 8**) apresentou tempo semelhante a reação com isatina sem substituinte (entrada 1, **Tabela 8**) e aduto **19** foi obtido com 94% de rendimento.

As sínteses dos adutos de isatinas a partir das isatinas (com e sem substituintes) e malononitrila também foram realizadas no trabalho de Gupta *et al.* (2015) [151]. Estes pesquisadores desenvolveram um catalisador heterogêneo de piperazina dimérico (IMPC) e o utilizaram para obter os produtos **16-19** que, embora tenham sido produzidos com rendimentos até 5% mais elevados, apresentaram sínteses até 50 vezes mais demoradas que o observado na reação com QPB-EDTA-72h como catalisador, como na reação com o 4-NO₂-isatina (0,3 mmol), onde o produto foi obtido em 25 minutos utilizando 25 mg de catalisador a temperatura ambiente.

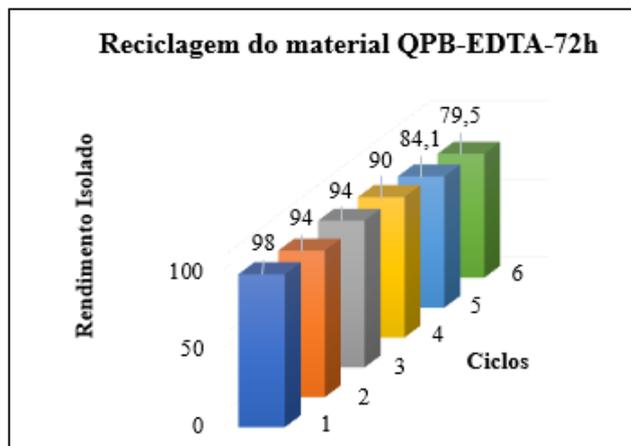
De modo geral, os tempos de reação obtidos com o uso do catalisador heterogeneizado a base de quitosana para as isatinas são inferiores a outros catalisadores mencionados na literatura no que diz respeito ao tempo, além de apresentarem rendimentos isolados acima de 92%.

5.2.5 Estudo da reciclagem do catalisador QPB-EDTA-72h

Uma das características mais relevantes de um catalisador heterogêneo é a fácil separação do meio reacional e reutilização em novos ciclos. Desta forma, o catalisador QPB-EDTA-72h foi submetido a testes de reutilização na reação de Knoevenagel entre 4-NO₂-benzaldeído e malononitrila. Após o primeiro ciclo, o catalisador foi tratado e seco para posteriores aplicações, sendo estas realizadas por até seis vezes. Durante os testes de

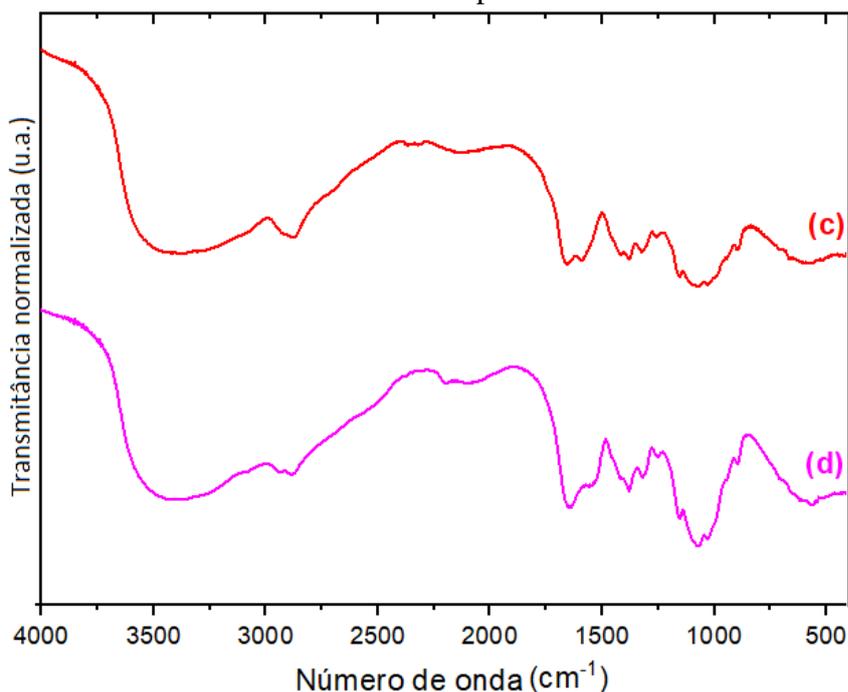
reciclagem, verificou-se uma pequena diminuição de atividade catalítica do catalisador, apresentando uma perda de rendimento entre 4-6% ao longo de cada ciclo, como mostra a **Figura 14**.

Figura 14. Desempenho da reciclagem do QPB-EDTA-72h no Knoevenagel Condensação entre 4-NO₂-benzaldeído e malononitrila.



Os espectros de infravermelho do catalisador antes (**c**) e depois (**d**) do teste de reciclagem (seis vezes) não registraram alterações consideráveis (**Figura 15**), indicando que, ao longo das reações, o catalisador não sofre mudanças químicas significativas e retém sua atividade catalítica, sustentando a capacidade de ser reciclado em reações de Knoevenagel.

Figura 15. Espectros de IF-TR dos materiais QPB-EDTA-72h (**c**) e QPB-EDTA-72h-reuso (**d**) registrados no intervalo de 400–4000 cm⁻¹ usando pastilha de KBr.



CAPÍTULO VI

Considerações Finais

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese e caracterização das quitosanas de peso molecular baixo e médio modificadas com EDTA se mostraram promissoras. A estimativa da quantidade de EDTA ligado à superfície da quitosana, realizada indiretamente por meio de método adaptado de espectrofotometria no UV-vis utilizando ninidrina, possibilitou comprovar a maior concentração de EDTA na quitosana modificada por 72h, indicando que, na síntese desse material, o maior tempo de funcionalização permite a modificação de um maior número de grupos aminos livres presentes ao longo da cadeia do polímero.

As quitosanas modificadas e não modificadas aplicadas na catálise da reação de condensação de Knoevenagel à temperatura ambiente se mostraram promissoras. As QPB e QPM apresentaram boa atividade catalítica para a reação de Knoevenagel, porém a modificação com EDTA permitiu tempos de reação mais curtos, principalmente, utilizando as quitosanas de peso molecular baixo. Dentre estas, a QPB-EDTA-72h se mostrou um ótimo catalisador heterogêneo para a reação não otimizada, concluindo-se em 30 minutos. Além disso, após otimização das condições reacionais, a QPB-EDTA-72h em mistura binária etanol:água (3:7) reduziu o tempo de finalização da reação entre benzaldeído e malononitrila para 15 minutos.

Nas reações com variados aldeídos e cetonas e malononitrila como metileno ativo, a QPB-EDTA-72h possibilitou tempos de finalização mais curtos que alguns sistemas reportados na literatura, onde se faz uso de solventes orgânicos tóxicos e catalisadores heterogêneos cuja síntese é mais complexa ou envolve metais de transição perigosos ou caros. Além disso, observou-se ótimos rendimentos isolados, sendo este material considerado um catalisador recuperável e reutilizável.

Em síntese, pode-se concluir que os materiais de quitosana funcionalizados com EDTA podem ser facilmente obtidos e utilizados como catalisador heterogeneizado recuperável para a reação de Condensação de Knoevenagel à temperatura ambiente entre variados aldeídos e cetonas e a malononitrila.

CAPÍTULO VII

Perspectivas

7 PERSPECTIVAS

Como perspectivas para este trabalho, pretende-se avaliar o catalisador QPB-EDTA-72h reciclado e reutilizado em 6 ciclos reacionais por Espectroscopia Raman e Espectrofotometria de UV-Vis, a fim de compreender mais sobre a lixiviação desse catalisador nas reações de Knoevenagel. Além disso, espera-se aplicar o material QPB-EDTA-72h como catalisador em reações derivadas da condensação de Knoevenagel, assim como funcionalizar a quitosana de peso molecular baixo com outras moléculas orgânicas, originando novos catalisadores para reações multicomponentes.

REFERÊNCIAS

- [1] GATES, B. C. Concluding remarks: progress toward the design of solid catalysts. **Faraday Discussions**, v. 188, p. 591-602, 2016.
- [2] LANZAFAME, P.; PERATHONER, S.; CENTI, G.; GROSS, S.; HENSEN, E. J. M. Grand challenges for catalysis in the Science and Technology Roadmap on Catalysis for Europe: moving ahead for a sustainable future. **Catalysis Science & Technology**, v. 7, n. 22, p. 5182-5194, 2017.
- [3] HAGEN, J. **Industrial Catalysis A Practical Approach**, 2. ed. Germany: Wiley - Vch, 2006.
- [4] ROTHENBERG, G. **Catalysis: Concepts and Green Applications**, Weinheim: Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008.
- [5] BALLESTER, P.; SCARSO, A. Editorial: supramolecular aspects in catalysis. **Frontiers In Chemistry**, v. 7, p. 174-175, 26 mar. 2019.
- [6] KHARE, R.; PANDEY, J.; SMRITI, S.; RUCHI, R. The Importance and Applications of Knoevenagel Reaction. **Oriental Journal of Chemistry**, v. 35, n. 1, p. 423-429, 25 fev. 2019.
- [7] ALIREZVANI, Z.; DEKAMIN, M. G.; DAVOODI, F.; VALIEY, E. Melamine-Functionalized Chitosan: A New Bio-Based Reusable Bifunctional Organocatalyst for the Synthesis of Cyanocinnamionitrile Intermediates and Densely Functionalized Nicotinonitrile Derivatives. **Chemistry Select**, n. 3, p. 10450–10463, 2018.
- [8] COZZI, F. Immobilization of Organic Catalysts: when, why, and how. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 348, n. 12-13, p. 1367-1390, ago. 2006.
- [9] ZHANG, C.; LU, D.; JIANG, P.; LI, J.; LENG, Y. Thiol Functionalized Cross-Linked Chitosan Polymer Supporting Palladium for Oxidative Heck Reaction and Reduction of p-Nitrophenol. **Catalysis Letters**, v. 147, n. 10, p. 2534-2541, 28 ago. 2017.
- [10] CHEN, X.; XU, X.; ZHENG, X.; GUAN, X.; LIU, P. Chitosan supported palladium nanoparticles: the novel catalysts for hydrogen generation from hydrolysis of ammonia borane. **Materials Research Bulletin**, v. 103, p. 89-95, jul. 2018.
- [11] SAKTHIVEL, B.; DHAKSHINAMOORTHY, A. Chitosan as a reusable solid base catalyst for Knoevenagel condensation reaction. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 485, p. 75-80, jan. 2017.
- [12] MOLNAR, A. The use of chitosan-based metal catalysts in organic transformations. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 388, p. 126-171, jun. 2019.
- [13] YOUSEFIAN, M.; RAFIEE, Z. Cu-metal-organic framework supported on chitosan for efficient condensation of aromatic aldehydes and malononitrile. **Carbohydrate Polymers**, v. 228, p. 115393, jan. 2020.

- [14] ROOSEN, J.; BINNEMANS, K. Adsorption and chromatographic separation of rare earths with EDTA- and DTPA-functionalized chitosan biopolymers. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 2, n. 5, p. 1530-1540, 2014.
- [15] REPO, E.; WARCHOI, J. K.; BHATNAGAR, A.; SILLANPÄÄ, M. Heavy metals adsorption by novel EDTA-modified chitosan–silica hybrid materials. **Journal Of Colloid and Interface Science**, v. 358, n. 1, p. 261-267, jun. 2011.
- [16] IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "**Gold Book**"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk.
- [17] SHRIVER, D. F.; ATKINS, Peter W. **Química Inorgânica**. 4. ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.
- [18] VÉDRINE, J. Heterogeneous Catalysis on Metal Oxides. **Catalysts**, v. 7, n. 11, p. 341, 10 nov. 2017.
- [19] ROSS, J. R. H. Heterogeneous Catalysis – Chemistry in Two Dimensions. **Heterogeneous Catalysis**, p. 1-15, 2012.
- [20] DIAS, F. R. F.; FERREIRA, V. F.; CUNHA, A. C. An Overview of the Different Types of Catalysts in Organic Synthesis. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p. 840-871, 2012.
- [21] FRIEND, C. M.; XU, B. Heterogeneous Catalysis: a central science for a sustainable future. **Accounts Of Chemical Research**, v. 50, n. 3, p. 517-521, 21 mar. 2017.
- [22] CHAUDHARI, R.V. Fundamentals of Homogeneous Catalysis. **Industrial Catalytic Processes for Fine And Specialty Chemicals**, p. 17-39, 2016.
- [23] FARNETTI, E; DI MONTE, R.; KAŠPAR, J. Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *In*: BERTINI, Ivano. **Inorganic and Bio-Inorganic Chemistry**. EOLSS, p. 50-86, 2009.
- [24] SHERRINGTON, D. C.; KYBETT, A. P. Supported Catalysts and Their Applications. **Royal Society of Chemistry**, 2006.
- [25] DONG, Y.; BI, J.; MING, S.; ZHANG, S.; ZHU, D.; MENG, Di; LI, T. Functionalized chitosan as a novel support for stabilizing palladium in Suzuki reactions. **Carbohydrate Polymers**, v. 260, p. 117815, maio 2021.
- [26] HAJIPOUR, A. R.; ABOLFATHI, P. Novel triazole-modified chitosan@nickel nanoparticles: efficient and recoverable catalysts for suzuki reaction. **New Journal Of Chemistry**, v. 41, n. 6, p. 2386-2391, 2017.
- [27] ANTONY, R.; ARUN, T.; MANICKAM, S. Theodore David. A review on applications of chitosan-based Schiff bases. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 129, p. 615-633, maio 2019.

- [28] RAFIGH, S. M.; HEYDARINASAB, A. Mesoporous Chitosan–SiO₂ Nanoparticles: synthesis, characterization, and CO₂ adsorption capacity. **Acs Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 5, n. 11, p. 10379-10386, 3 out. 2017.
- [29] RUOCCO, N.; COSTANTINI, S.; GUARINIELLO, S.; COSTANTINI, M. Polysaccharides from the Marine Environment with Pharmacological, Cosmeceutical and Nutraceutical Potential. **Molecules**, v. 21, n. 5, p. 551, 27 abr. 2016.
- [30] ELSOUD, M. M. A.; KADY, E. M. El. Current trends in fungal biosynthesis of chitin and chitosan. **Bulletin Of The National Research Centre**, v. 43, n. 1, p. 1-12, 5 abr. 2019.
- [31] ZHANG, Y.; CHEN, Z.; BIAN, W.; FENG, L.; WU, Z.; WANG, P.; ZENG, X.; WU, T. Stabilizing oil-in-water emulsions with regenerated chitin nanofibers. **Food Chemistry**, v. 183, p. 115-121, set. 2015.
- [32] ROBERTS, G. A. F. **Chitin Chemistry**. London: Mac Millan. 1st, 1992.
- [33] KUMARI, S.; KISHOR, R. Chitin and chitosan: origin, properties, and applications. **Handbook Of Chitin And Chitosan**, p. 1-33, 2020.
- [34] MOUSSOUT, H.; AAZZA, M.; AHLAFI, H. Thermal degradation characteristics of chitin, chitosan, Al₂O₃/chitosan, and benonite/chitosan nanocomposites. **Handbook Of Chitin And Chitosan**, p. 139-174, 2020.
- [35] MUXIKA, A.; ETXABIDE, A.; URANGA, J.; GUERRERO, P.; LACABA, K. de. Chitosan as a bioactive polymer: processing, properties and applications. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 105, p. 1358-1368, dez. 2017.
- [36] KNIDRI, H. El; BELAABED, R.; ADDAOU, A.; LAAJEB, A.; LAHSINI, A. Extraction, chemical modification and characterization of chitin and chitosan. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 120, p. 1181-1189, dez. 2018.
- [37] MUZZARELLI, R. A. A.; BOUDRANT, J.; MEYER, D.; MANNO, N.; DEMARCHIS, M.; PAOLETTI, M. G. Current views on fungal chitin/chitosan, human chitinases, food preservation, glucans, pectins and inulin: a tribute to henri braconnot, precursor of the carbohydrate polymers science, on the chitin bicentennial. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 2, p. 995-1012, jan. 2012.
- [38] ROLIM, A. E. H.; CARVALHO, F. A. A.; COSTA, R. C. C.; ROSA, F. P. Chitosan Scaffolds - Physico -Chemical and Biological Properties for Bone Repair. **Revista Virtual de Química**, p. 211-228, 2018.
- [39] CASTRO, S. P. M.; PAULI, E. G. L. Is Chitosan a New Panacea? Areas of Application. **The Complex World of Polysaccharides**, p. 1-46, 31 out. 2012.
- [40] SZYMAńska, E.; WINNICKA, K. Stability of Chitosan—A Challenge for Pharmaceutical and Biomedical Applications. **Marine Drugs**, v. 13, n. 4, p. 1819-1846, 1 abr. 2015.

- [41] GIRALDO, J. D.; RIVAS, B; L. Direct ionization and solubility of chitosan in aqueous solutions with acetic acid. **Polymer Bulletin**, v. 78, n. 3, p. 1465-1488, 16 mar. 2020.
- [42] JAIN, A.; GULBAKE, A.; SHILPI, S.; JAIN, A.; HURKAT, P.; JAIN, S. K. A New Horizon in Modifications of Chitosan: syntheses and applications. **Critical Reviews In Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 30, n. 2, p. 81-181, 2013.
- [43] AZUMA, K.; IZUMI, R.; OSAKI, T.; IFUKU, S.; MORIMOTO, M.; SAIMOTO, H.; MINAMI, S.; OKAMOTO, Y. Chitin, Chitosan, and Its Derivatives for Wound Healing: old and new materials. **Journal Of Functional Biomaterials**, v. 6, n. 1, p. 104-142, 13 mar. 2015.
- [44] MINH, N. C.; VAN HOA, N.; TRUNG, T. S. Preparation, properties, and application of low-molecular-weight chitosan. **Handbook Of Chitin And Chitosan**, p. 453-471, 2020.
- [45] GOY, R. C.; BRITTO, D.; ASSIS, O. B. G. A Review of the Antimicrobial Activity of Chitosan. **POLÍMEROS: CIÊNCIA E TECNOLOGIA**, vol. 19, nº 3, p. 241-247, 2009.
- [46] MOURYA, V. K.; INAMDAR, N. N. Chitosan-modifications and applications: opportunities galore. **Reactive And Functional Polymers**, v. 68, n. 6, p. 1013-1051, jun. 2008.
- [47] HAMED, I.; ÖZOGUL, F.; REGENSTEIN, J. M. Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitooligosaccharides): a review. **Trends In Food Science & Technology**, v. 48, p. 40-50, fev. 2016.
- [48] TAN, G.; KAYA, M.; TEVLEK, A.; SARGIN, I.; BARAN, T. Antitumor activity of chitosan from mayfly with comparison to commercially available low, medium and high molecular weight chitosans. **In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal**, v. 54, n. 5, p. 366-374, 13 abr. 2018.
- [49] KURCHENKO, V. P.; RADZEVICH, T. V.; RIZEVSKY, S. V.; VARLAMOV, V. P.; YAKOVLEVA, I. V.; TIKHONOV, V. E.; ALIEVA, L. R. Influence of Molecular Weight of Chitosan on Interaction with Casein. **Applied Biochemistry And Microbiology**, v. 54, n. 5, p. 501-504, set. 2018.
- [50] ANG, L. F.; POR, L. Y.; YAM, M. F. Study on Different Molecular Weights of Chitosan as an Immobilization Matrix for a Glucose Biosensor. **Plos One**, v. 8, n. 8, p. 70597, 5 ago. 2013.
- [51] BADAWY, M. E.I.; RABEA, E. I. Potential of the biopolymer chitosan with different molecular weights to control postharvest gray mold of tomato fruit. **Postharvest Biology And Technology**, v. 51, n. 1, p. 110-117, jan. 2009.
- [52] KIM, K. W.; MIN, B.J.; KIM, Y. T.; KIMMEL, R. M.; COOKSEY, K.; PARK, S.I. Antimicrobial activity against foodborne pathogens of chitosan biopolymer films of different molecular weights. **Lwt - Food Science And Technology**, v. 44, n. 2, p. 565-569, mar. 2011.
- [53] ZHANG, W.; ZHAO, H.; ZHANG, J.; SHENG, Z.; CAO, J.; JIANG, W. Different molecular weights chitosan coatings delay the senescence of postharvest nectarine fruit in relation to changes of redox state and respiratory pathway metabolism. **Food Chemistry**, v. 289, p. 160-168, ago. 2019.

- [54] MOHAMMADZADEH, A.; SADRI, M.; AFGHAHI, S. S. S.; ALIZADEH, Y.; NAJAFIAN, S.; HOSSEINI, H. In vitro biocompatibility of low and medium molecular weight chitosan-coated Fe₃O₄ nanoparticles. **Nanomedicine Research Journal**, v. 2, n. 4, p. 250-259, 2017.
- [55] SALEH, A. A. Comparison of Adjuvant Efficacy of Different Molecular Weights of Chitosan and Aluminum Hydroxide for Inactivated Rabies Vaccine. **Beni-Suef Veterinary Medical Journal**, 7th SCI. CONF. v. 22, n.1, p. 105-111. 2013.
- [56] WU, T.; SHAO, Q.; GE, S.; ZHAO, W.; LIU, Q. Influence of molecular weight of chitosan on the microstructures and photocatalytic property of ZrO₂ prepared by chitosan templates method. **Materials Research Bulletin**, v. 83, p. 657-663, nov. 2016.
- [57] QINNA, N.; KARWI, Q.; AL-JBOUR, N.; AL-REMAWI, M.; ALHUSSAINY, T.; AL-SO'UD, K.; OMARI, M.; BADWAN, A. Influence of Molecular Weight and Degree of Deacetylation of Low Molecular Weight Chitosan on the Bioactivity of Oral Insulin Preparations. **Marine Drugs**, v. 13, n. 4, p. 1710-1725, 27 mar. 2015.
- [58] HUEI, C R. Effect of molecular weight of chitosan with the same degree of deacetylation on the thermal, mechanical, and permeability properties of the prepared membrane. **Carbohydrate Polymers**, v. 29, n. 4, p. 353-358, abr. 1996.
- [59] DEKAMIN, M. G.; AZIMOSHAN, M.; RAMEZANI, L. Chitosan: a highly efficient renewable and recoverable bio-polymer catalyst for the expeditious synthesis of α -amino nitriles and imines under mild conditions. **Green Chemistry**, v. 15, n. 3, p. 811, 2013.
- [60] GOFF, R. L.; MAHÉ, O.; COZ-BOTREL, R. L.; MALO, S.; GOUPIL, J. M.; BRIÈRE, J. F.; DEZ, I. Insight in chitosan aerogels derivatives -Application in catalysis. **Reactive And Functional Polymers**, v. 146, p. 104393, jan. 2020.
- [61] ZENG, M; WANG, Y.; LIU, Q.; YUAN, X.; ZUO, S.; FENG, R.; YANG, J.; WANG, B.; QI, C.; LIN, Y. Encaging Palladium Nanoparticles in Chitosan Modified Montmorillonite for Efficient, Recyclable Catalysts. **Acs Applied Materials & Interfaces**, v. 8, n. 48, p. 33157-33164, 2016.
- [62] BONARDD, S.; SALDÍAS, C.; RAMÍREZ, O.; RADIĆ, D.; RECIO, F. J.; URZĀA, M.; LEIVA, A. A novel environmentally friendly method in solid phase for in situ synthesis of chitosan-gold bionanocomposites with catalytic applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 207, p. 533-541, mar. 2019.
- [63] MANZOOR, K.; AHMAD, M.; AHMAD, S.; IKRAM, S. Synthesis, Characterization, Kinetics, and Thermodynamics of EDTA-Modified Chitosan-Carboxymethyl Cellulose as Cu(II) Ion Adsorbent. **Acs Omega**, v. 4, n. 17, p. 17425-17437, 7 out. 2019.
- [64] RAJASREE, R.; RAHATE, K.P. An overview on various modifications of chitosan and it's applications. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. v. 4, n. 11, p. 4175-4193, 1 nov. 2013.

- [65] CHOPIN, N.; GUILLORY, X.; WEISS, P.; BIDEAU, J.; COLLIEC-JOUAULT, S. Design Polysaccharides of Marine Origin: chemical modifications to reach advanced versatile compounds. **Current Organic Chemistry**, v. 18, n. 7, p. 867-895, 31 maio 2014.
- [66] PETER, M. G. Applications and environmental aspects of chitin and chitosan. **Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry**, p. 629-640, 1995.
- [67] INOUE, K.; YAMAGUCHI, T.; IWASAKI, M.; OHTO, K.; YOSHIZUKA, K. Adsorption of Some Platinum-Group Metals on Some Complexane Types of Chemically-Modified Chitosan. **Separation Science and Technology**, 30, 2477–2489, 1995.
- [68] INOUE, K.; HIRAKAWA, H.; ISHIKAWA, Y.; YAMAGUCHI, T.; NAGATA, J.; OHTO, K.; YOSHIZUKA, K. Adsorption of Metal Ions on Gallium (III)-Templated Oxine Type of Chemically Modified Chitosan. **Separation Science and Technology**. **Separation Science and Technology**, 31, 2273–2285, 1996.
- [69] GAVILAN, K. C.; PESTOV, A. V.; GARCIA, H. M.; YATLUK, Y.; ROUSSY, J.; GUIBAL, E. Mercury sorption on a thiocarbamoyl derivative of chitosan. **Journal of Hazardous Materials**, 165, 415–426 2009.
- [70] REPO, E.; WARCHOL, J. K.; KURNIAWAN, T. A.; SILLANPÄÄ, M. E.T. Adsorption of Co(II) and Ni(II) by EDTA- and/or DTPA-modified chitosan: kinetic and equilibrium modeling. **Chemical Engineering Journal**, v. 161, n. 1-2, p. 73-82, jul. 2010.
- [71] GONSALVES, A. D.; ARAUJO, C. R. M.; SOARES, N. A.; GOULART, M. O. F.; ABREU, F. C. **Química Nova**, 34, 1215–1223, 2011.
- [72] INOUE, K.; BABA, Y. Chitosan: A versatile biopolymer for separation, purification, and concentration of metal ions. **Ion Exchange and Solvent Extraction**, ed. A. K. Sengupta, CRC Press, Boca Raton, v. 18, p. 339–374, 2007.
- [73] DARRAS, V.; NELEA, M.; WINNIK, F. M.; BUSCHMANN, M. D. Chitosan modified with gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid for magnetic resonance imaging of DNA/chitosan nanoparticles. **Carbohydrate Polymers**, v. 80, n. 4, p. 1137-1146, maio 2010.
- [74] REPO, E.; MALINEN, L.; KOIVULA, R.; HARJULA, R.; SILLANPÄÄ, M. Capture of Co(II) from its aqueous EDTA-chelate by DTPA-modified silica gel and chitosan. **Journal of Hazardous Materials**, v. 187, n. 1-3, p. 122-132, mar. 2011.
- [75] CHEN, B.; ZHAO, H.; CHEN, S.; LONG, F.; HUANG, B.; YANG, B.; PAN, X. A magnetically recyclable chitosan composite adsorbent functionalized with EDTA for simultaneous capture of anionic dye and heavy metals in complex wastewater. **Chemical Engineering Journal**, v. 356, p. 69-80, jan. 2019.
- [76] GE, H.; HUANG, S. Microwave preparation and adsorption properties of EDTA-modified cross-linked chitosan. **Journal Of Applied Polymer Science**, v. 115, n. 1, p. 514-519, 2010.
- [77] FENG, J.; CHEN, Y.; LI, F.; CUI, L.; SHI, N.; KONG, W.; ZHANG, Y. Synthesis, Characterization and In Vitro Evaluation of a Novel Glycol Chitosan-EDTA Conjugate to

Inhibit Aminopeptidase-Mediated Degradation of Thymopoietin Oligopeptides. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1253, 26 jul. 2017.

[78] REN, Y.; ABBOOD, H. A.; HE, F.; PENG, H.; HUANG, K. Magnetic EDTA-modified chitosan/SiO₂/Fe₃O₄ adsorbent: preparation, characterization, and application in heavy metal adsorption. **Chemical Engineering Journal**, v. 226, p. 300-311, jun. 2013.

[79] SALAHSHOOR, Z.; SHAHBAZI, A.; MADDAAH, S. Magnetic field-influenced nanofiltration membrane blended by CS-EDTA-mGO as multi-functionality green modifier to enhance nanofiltration performance, efficient removal of Na₂SO₄/Pb²⁺/RR195 and cyclic wastewater treatment. **Chemosphere**, v. 278, p. 130379, set. 2021.

[80] REPO, E.; KOIVULA, R.; HARJULA, R.; SILLANPÄÄ, M. Effect of EDTA and some other interfering species on the adsorption of Co(II) by EDTA-modified chitosan. **Desalination**, v. 321, p. 93-102, jul. 2013.

[81] WANG, J.; MAO, M.; ATIF, S.; CHEN, Y. Adsorption behavior and mechanism of aqueous Cr(III) and Cr(III)-EDTA chelates on DTPA-chitosan modified Fe₃O₄@SiO₂. **Reactive And Functional Polymers**, v. 156, p. 104720, nov. 2020.

[82] ESFANDIARI, M.; ABBAS, A. K.; VAKILI, M. R.; SHAHBAZI-ALAVI, H.; SAFAEI-GHOMI, J. Synthesis of benzodiazepines catalyzed by chitosan functionalized by triacid imide as a superior catalyst. **Research On Chemical Intermediates**, v. 47, n. 2, p. 483-496, 2020.

[83] ZENG, M.; YUAN, X.; YANG, Z.; QI, C. Novel macroporous palladium cation crosslinked chitosan membranes for heterogeneous catalysis application. **International Journal Of Biological Macromolecules**, v. 68, p. 189-197, jul. 2014.

[84] VAN BEURDEN, K.; KONING, S.; MOLENDIJK, D.; VAN SCHIJNDEL, J. The Knoevenagel reaction: a review of the unfinished treasure map to forming carbon-carbon bonds. **Green Chemistry Letters And Reviews**, v. 13, n. 4, p. 349-364, 1 out. 2020.

[85] HERAVI, M. M.; JANATI, F.; ZADSIRJAN, V. Applications of Knoevenagel condensation reaction in the total synthesis of natural products. **Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly**, v. 151, n. 4, p. 439-482, abr. 2020.

[86] EZER, M.; YILDIRM, L. T.; BAYRO, O.; VERSPOHL, E. J.; DUNDAR, O. B. Synthesis and antidiabetic activity of morpholinothiazolyl-2,4-thiazolidinedione derivatives. **Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 3, p. 419-427, 8 jul. 2011.

[87] BOZDAG-DÜNDAR, O.; VERSPOHL, E.J.; DAS-EVCIMEN, N.; KAUP, R.M.; BAUER, K.; SARIKAYA, M.; EVRANOS, B.; ERTAN, R. Synthesis and Biological Activity of Some new Flavonyl-2,4- Thiazolidinediones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 16, p. 6747-6751. 2008.

[88] UGWU, D.I.; EZEMA, B.E.; EZE, F.U.; UGWUJA, D.I. Synthesis and Structural Activity Relationship Study of Antitubercular Carboxamides. **International Journal of Medicinal Chemistry**, 6, p. 1-18, 2014.

- [89] UNLUSOY, M.C.; KAZAK, C.; BAYRO, O.; VERSPOHL, E.J.; ERTAN, R.; DUNDAR, O.B. Synthesis and Antidiabetic Activity of 2,4- Thiazolidindione, Imidazolidinedione and 2-Thioxo-Imidazolidine-4-one Derivatives Bearing 6-Methyl Chromonyl Pharmacophore. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, 28, p. 1205–1210, 2012.
- [90] ALI, I.; HAQUE, A.; HSIEH, M. Curcumin-I Knoevenagel's Condensates and Their Schiff's Bases as Anticancer Agents: Synthesis, Pharmacological and Simulation Studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 21, p. 3808–3820, 2013.
- [91] KIM, S.; KIM, E.; HONG, J.H. The First Synthesis of 4'-Branched 5'-Deoxycarbocyclic 9-Deazaadenosine and Phosphonic Acids as Antiviral Agents. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids**, 34, p. 163–179, 2015.
- [92] GOKSU, H.; GÜLTEKIN, E. Pd nanoparticles Incarcerated in Aluminium Oxy-Hydroxide: an efficient and recyclable heterogeneous catalyst for selective Knoevenagel condensation. **Chemistryselect**, v. 2, n. 1, p. 458-463, 3 jan. 2017.
- [93] TAHA, N.; SASSON, Y.; CHIDAMBARAM, M. Phase Transfer Methodology for the Synthesis of Substituted Stilbenes Green Chemistry Letters and Reviews 361 under Knoevenagel Condensation Condition. **Applied. Catalysis**, 350, p. 217–224. 2008.
- [94] PALASZ, A.; PALASZ, T. Knoevenagel Condensation of Cyclic Ketones with Benzoyl Acetonitrile and N, N-diethyl Barbituric Acid. Application of Sterically Hindered Condensation Products in the Synthesis of Spiro and Dispiropyrans by Hetero-Diels-Alder Reactions. **Tetrahedron**, 67, p. 1411–1431, 2011.
- [95] KNOEVENAGEL, E. **Ueber eine Darstellungsweise der Glutarsäure**. 1894.
- [96] EBITANI, K. 2.14 Other Condensation Reactions (Knoevenagel, Perkin, Darzens). **Comprehensive Organic Synthesis II**, p. 571-605, 2014.
- [97] AZAD, I.; KHAN, T.; AHMAD, R.; KAMAL, A.; KHAN, A. R.; NASIBULLAH, M. A Simplistic Approach for Preparation of Alkylidenemalononitrile Derivatives: characterization, in silico studies, quantum chemical evaluation, molecular docking, and in vitro biological activity evaluation. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1228, p. 129451, mar. 2021.
- [98] SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry**. 2006.
- [99] TIETZE, L. F.; RACKELMANN, N. Domino reactions in the synthesis of heterocyclic natural products and analogs. **Pure and Applied Chemistry**, Vol. 76, No. 11, pp. 1967–1983, 2004.
- [100] SILVA, A.; BENELKEBIR, H.; LOPES, R.; LOPES, C.; A GANESAN. Total Synthesis of Altissimacoumarin D, a Small Molecule Sirtuin1 Activator. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, p. 1157-1161, 2018.
- [101] GHOSH, A. K.; CHENG, X.; ZHOU, B. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Lithospermic Acid. **Organic Letters**, v. 14, n. 19, p. 5046-5049, 14 set. 2012.

- [102] FARMER, R. L.; SCHEIDT, K. A. A concise enantioselective synthesis and cytotoxic evaluation of the anticancer rotenoid deguelin enabled by a tandem Knoevenagel/conjugate addition/decarboxylation sequence. **Chemical Science**, v. 4, n. 8, p. 3304, 2013.
- [103] SNIDER, B. B.; GRABOWSKI, J. F. Total Synthesis of (-)-Senepodine G and (-)-Cermizine C. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 72, n. 3, p. 1039-1042, fev. 2007.
- [104] SNIDER, B. B.; LU, Q. Total Synthesis of ((±)-Leporin A. **The Journal of Organic Chemistry**, p. 2839-2844, 1996.
- [105] KOBAYASHI, T.; KON, Y.; ABE, H.; ITO, H. Concise Total Synthesis of Albaflavenone Utilizing Sequential Intramolecular Aldol Condensation: determination of absolute configuration. **Organic Letters**, v. 16, n. 24, p. 6397-6399, 2014.
- [106] HAYASHI, Y.; KANAYAMA, J.; YAMAGUCHI, J.; SHOJI, M. Diastereoselective Total Synthesis of Both Enantiomers of Epolactaene. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 67, n. 26, p. 9443-9448, dez. 2002.
- [107] NANDALURU, P. R.; BODWELL, G. J. An Inverse Electron Demand Diels–Alder-Based Total Synthesis of Defucogilvocarcin V and Some C-8 Analogues. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 77, n. 18, p. 8028-8037, 4 set. 2012.
- [108] MENEGATTI, R. Green Chemistry – Aspects for the Knoevenagel Reaction. In: **Green Chemistry – Environmentally Benign Approaches**, M. Kidwai, N. K. Mishra (eds.). InTech, 2012. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/green-chemistry-environmentally-benign-approaches/green-chemistry-aspects-for-knoevenagel-reaction>>. Acesso: 01 abril. 2021.
- [109] ABBASI, M.; HARIFI-MOOD, A. R.; NOSOOD, Y. L. Reaction kinetics investigation of Malononitrile with substituted benzaldehydes in aqueous solutions of ethaline as deep eutectic solvent. **International Journal of Chemical Kinetics**, v. 52, n. 8, p. 513-519, 20 abr. 2020.
- [110] HIERRO, I.; PÉREZ, Y.; FAJARDO, M. Supported choline hydroxide (ionic liquid) on mesoporous silica as heterogeneous catalyst for Knoevenagel condensation reactions. **Microporous And Mesoporous Materials**, v. 263, p. 173-180, jun. 2018.
- [111] SAHANI, A. J.; BURANGE, A. S.; JAYARAM, R. V. An efficient Knoevenagel condensation of aldehydes with active methylene compounds over novel, robust CeZrO_{4-δ} catalyst. **Research On Chemical Intermediates**, v. 44, n. 12, p. 7805-7814, 7 set. 2018.
- [112] PULLABHOTLA, V. R. R.; RAHMAN, A.; JONNALAGADDA, S. B. Selective catalytic Knoevenagel condensation by Ni–SiO₂ supported heterogeneous catalysts: an environmentally benign approach. **Catalysis Communications**, v. 10, n. 4, p. 365-369, jan. 2009.
- [113] YAO, N.; TAN, J.; LIU, X.; LIU, Y.; HU, Y. L. Multifunctional periodic mesoporous organosilica supported dual imidazolium ionic liquids as novel and efficient catalysts for heterogeneous Knoevenagel condensation. **Journal Of Saudi Chemical Society**, v. 23, n. 6, p. 740-752, set. 2019.

- [114] RAJABI, F.; EBRAHIMI, A. Z.; RABIEE, A.; PINEDA, A.; LUQUE, R. Synthesis and Characterization of Novel Pyridine Periodic Mesoporous Organosilicas and Its Catalytic Activity in the Knoevenagel Condensation Reaction. **Materials**, v. 13, n. 5, p. 1097, 2020.
- [115] GUPTA, N.; ROY, T.; GHOSH, D.; ABDI, S. H. R.; KURESHY, R. I.; KHAN, N. UI 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 Advances**, v. 5, n. 23, p. 17843-17850, 2015.
- [116] CHTOUROU, M.; LAHYANI, A.; TRABELSI, M. Alkaline–modified montmorillonite K10: an efficient catalyst for green condensation reaction of aromatic aldehydes with active methylene compounds. **Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis**, v. 126, n. 1, p. 237-247, 12 nov. 2018.
- [117] RESENDE FILHO, J. B. M.; PIRES, G. P.; FERREIRA, J. M. G. O.; 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**, v. 147, n. 1, p. 167-180, 2 dez. 2016.
- [118] KAKESH, N.; SAYYAH, S.; BADRI, R. Magnetic nanoparticle coated with ionic organic networks: a robust catalyst for Knoevenagel condensation. **Comptes Rendus Chimie**, v. 21, n. 11, p. 1023-1028, nov. 2018.
- [119] ALMASI, M.; ZELENÁK, V.; OPANASENKO, M. V.; ČEJKA, J. Efficient and Reusable Pb(II) Metal–Organic Framework for Knoevenagel Condensation. **Catalysis Letters**, v. 148, n. 8, p. 2263-2273, 30 jun. 2018.
- [120] ZHAI, Z. W.; YANG, S. H.; LV, Y. R.; DU, C. X.; LI, L. K.; ZANG, S. Q. Amino functionalized Zn/Cd-metal–organic frameworks for selective CO₂ adsorption and Knoevenagel condensation reactions. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 12, p. 4007-4014, 2019.
- [121] REN, Y.; LU, J.; JIANG, O.; CHENG, X.; CHEN, J. Amine-grafted on lanthanide metal-organic frameworks: Three solid base catalysts for Knoevenagel condensation reaction. **Chinese Journal of Catalysis** 36, p. 1949–1956. 2015.
- [122] RANI, D.; SINGLA, P.; AGARWAL, J. ‘Chitosan in water’ as an eco-friendly and efficient catalytic system for Knoevenagel condensation reaction. **Carbohydrate Polymers**, v. 202, p. 355-364, dez. 2018.
- [123] MA, M.; LI, H.; YANG, W.; WU, Q.; SHI, D.; ZHAO, Y.; FENG, C.; JIAO, Q. Polystyrene Nanometer-Sized Particles Supported Alkaline Imidazolium Ionic Liquids as Reusable and Efficient Catalysts for the Knoevenagel Condensation in Aqueous Phase. **Catalysis Letters**, v. 148, n. 1, p. 134-143, 25 nov. 2017.
- [124] WANG, C.; WANG, N.; LIU, X.; WAN, P.; HE, X.; SHANG, Y. Expanding Application of Immobilized *Candida Antarctica* Lipase B: a green enzyme catalyst for Knoevenagel condensation reaction. **Fibers And Polymers**, v. 19, n. 8, p. 1611-1617, ago. 2018.

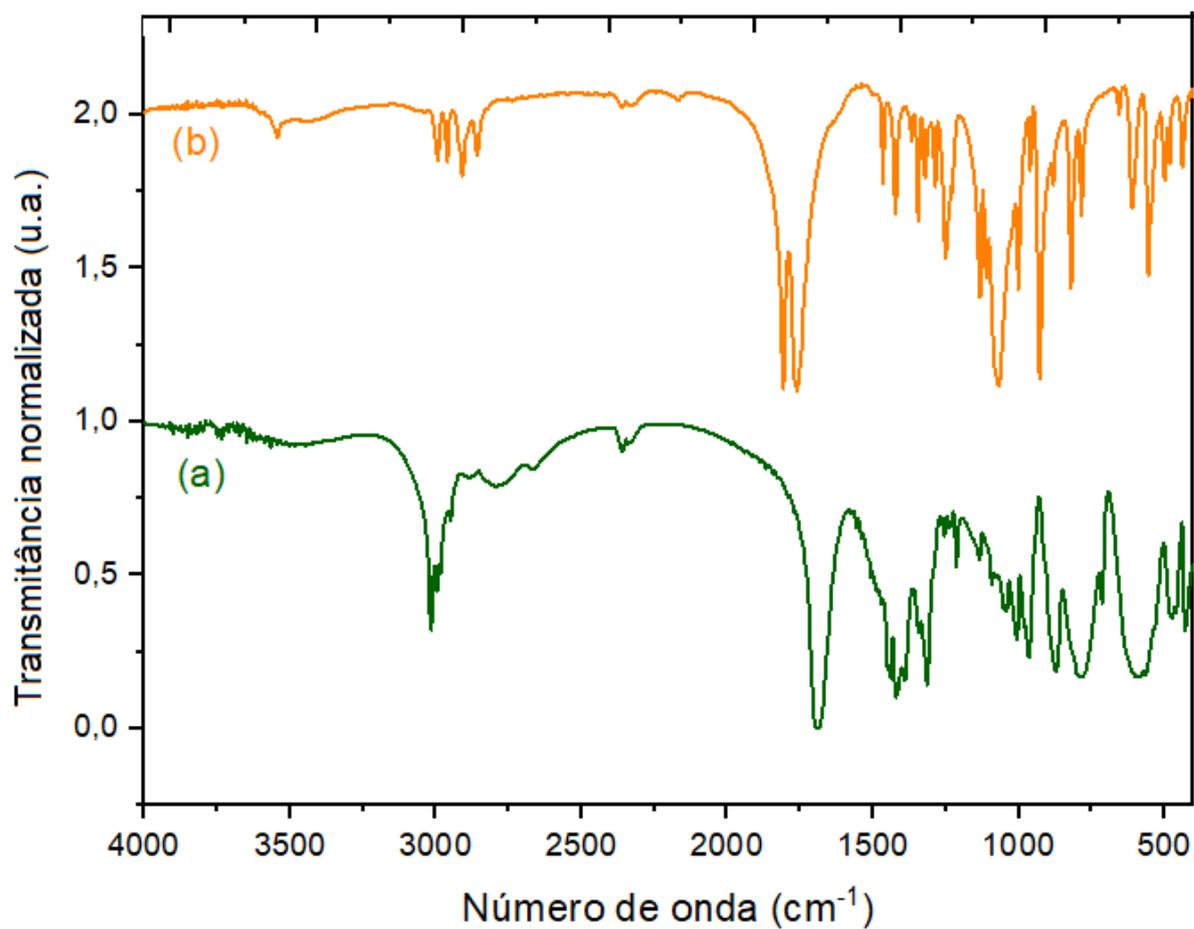
- [125] HONARMAND, M. Green synthesis of a nano salt and its application as multifunctional organocatalyst for Knoevenagel condensation. **Research On Chemical Intermediates**, v. 43, n. 11, p. 6421-6432, 14 jun. 2017.
- [126] FOCHER, B.; BELTRANME, P.L.; NAGGI, A.; TORRI, G. Alkaline N-deacetylation of chitin enhanced by flash treatments: reaction kinetics and structure modifications. **Carbohydrate Polymers**.12, 405–418, 1990.
- [127] CAPRETTA, A.; MAHARAJH, R. B.; BELL, R. A. Synthesis and characterization of cyclomaltoheptaose-based metal chelants as probes for intestinal permeability. **Carbohydrate Research** **267**, p.49-63. 1995.
- [128] TAYLOR, I.; HOWARD, A. G. Measurement of primary amine groups on surface-modified silica and their role in metal binding. **Analytica Chimica Acta**, 271, p. 77-82, 1993.
- [129] YAMASHITA, K., TANAKA, T., HAYASHI, M. Use of isopropyl alcohol as a solvent in Ti (O-i-Pr)₄ catalyzed Knoevenagel reactions. **Tetrahedron**, v. 61, n. 33, pág. 7981-7985, 2005.
- [130] MOUSSAOUI, Y.; SALEM, R. Catalyzed Knoevenagel reactions on inorganic solid supports: Application to the synthesis of coumarine compounds. **Comptes Rendus Chimie**, v. 10, n12, p. 1162-1169, 2007.
- [131] POSTOLE, G.; CHOWDHURY, B.; KARMAKAR, B.; PINKI, K.; BANERJI, J.; AUROUX, Aline. Knoevenagel condensation reaction over acid–base bifunctional nanocrystalline Ce_xZr_{1-x}O₂ solid solutions. **Journal Of Catalysis**. v. 269, n. 1, p. 110-121, 1 jan. 2010.
- [132] SHAIBUNA, M.; HIBA, K.; THERESA, L. V.; SREEKUMAR, K. A new type IV DES: a competent green catalyst and solvent for the synthesis of α,β -unsaturated diketones and dicyano compounds by Knoevenagel condensation reaction. **New Journal Of Chemistry**, v. 44, n. 34, p. 14723-14732, 2020.
- [133] LI, Z.; LI, H.; GUO, X.; CAO, L.; YU, R.; LI, H.; PAN, S. C–H Bond Oxidation Initiated Pummerer- and Knoevenagel-Type Reactions of Benzyl Sulfide and 1,3-Dicarbonyl Compounds. **Organic Letters**, v. 10, n. 5, p. 803-805, 1 fev. 2008.
- [134] SZLAPA, A.; KULA, S.; BIASZKIEWICZ, U.; GRUCELA, M.; SCHAB-BALCERZAK, E.; FILAPEK, M. Simple donor– π –acceptor derivatives exhibiting aggregation-induced emission characteristics for use as emitting layer in OLED. **Dyes And Pigments**, v. 129, p. 80-89, jun. 2016.
- [135] HOSSEINI-SARVARI, M.; SHARGHI, H.; ETEMAD, S. Solvent-free Knoevenagel Condensations over TiO₂. **Chinese Journal Of Chemistry**, v. 25, n. 10, p. 1563-1567, 2007.
- [136] RANE, B. S.; KAZI, M. A.; BAGUL, S. M.; SHELAR, D. P.; TOCHE, R. B.; JACHAK, M. N. Synthesis of Novel Spiro-Oxazino-Quinoline Derivatives and Study of Their Photophysical Properties. **Journal Of Fluorescence**, v. 20, n. 1, p. 415-420, 15 out. 2010.

- [137] LIN, Q.; CHEN, P.; FU, Y. P.; ZHANG, Y. M.; SHI, B. B.; ZHANG, P.; WEI, T. B. A green synthesis of a simple chemosensor that could instantly detect cyanide with high selectivity in aqueous solution. **Chinese Chemical Letters**, v. 24, n. 8, p. 699-702, ago. 2013.
- [138] MOEMENI, M. H.; AMROLLAHI, M. A.; TAMADDON, F. A facile catalyst-free Knoevenagel condensations of pyridinecarbaldehydes and active methylene compounds. **Bulgarian Chemical communications**, v. 47, n. 1, p. 7-12, 2015.
- [139] ZHANG, M.; ZHANG, A. Q.; CHEN, H. H.; CHEN, J.; CHEN, H. Y. Fast Method for Synthesis of Ylidenemalononitriles. **Synthetic Communications**, v. 36, n. 22, p. 3441-3445, 1 nov. 2006.
- [140] YANG, X. J.; ZHANG, Y. S. Molecular Iodine: a powerful catalyst for the knoevenagel condensation of isatins with malononitrile. **Journal Of Chemistry**, v. 2013, p. 1-4, 2013.
- [141] VEISI, H.; SAJJADIFAR, S.; BIABRI, P. M.; HEMMATI, S. Oxo-vanadium complex immobilized on chitosan coated-magnetic nanoparticles (Fe_3O_4): a heterogeneous and recyclable nanocatalyst for the chemoselective oxidation of sulfides to sulfoxides with H_2O_2 . **Polyhedron**, v. 153, p. 240-247, out. 2018.
- [142] KUMIRSKA, J.; CZERWICKA, M.; KACZYŃSKI, Z.; BYCHOWSKA, A.; BRZOZOWSKI, K.; THÖMING, J.; STEPNOWSKI, P. Application of Spectroscopic Methods for Structural Analysis of Chitin and Chitosan. **Marine Drugs**, v. 8, n. 5, p. 1567-1636, 29 abr. 2010.
- [143] BARAN, T. A new chitosan Schiff base supported Pd(II) complex for microwave-assisted synthesis of biaryls compounds. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1141, p. 535-541, 2017.
- [144] DANTAS, M. J. L.; FIDÉLES, T. B.; CARRODEGUAS, R. G. M.; FOOK, V. L. Obtenção e caracterização de esferas de quitosana/hidroxiapatita gerada *in situ*. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 11, n. 1, p. 18-24, 2016.
- [145] MASYKUR, A.; SANTOSA, S. J.; SISWANTA, D.; JUMINA. Grafting of chloroacetic acid on egde cross-linked chitosan to enhance stability and adsorption capacity for Pb(ii) ions. **Indonesian Journal of Chemistry**, 14 (1), 63 – 70, 2014.
- [146] ALVES, H. J.; FURMAN, M.; KUGELMEIER, C. L.; OLIVEIRA, C. R.; BACH, V. R.; LUPATINI, Karine Natani; NEVES, Andressa Caroline; ARANTES, Mabel Karina. Effect of shrimp shells milling on the molar mass of chitosan. **Polímeros**, v. 27, n. 1, p. 41-47, mar. 2017.
- [147] DHAKSHINAMOORTHY, A.; HEIDENREICH, N.; LENZEN, D.; STOCK, N. Knoevenagel condensation reaction catalysed by Al-MOFs with CAU-1 and CAU-10-type structures. **Crystengcomm**, v. 19, n. 29, p. 4187-4193, 2017.
- [148] FERREIRA, J.; RESENDE FILHO, J.; BATISTA, P.; TEOTONIO, E.; VALE, J. Rapid and Efficient Uncatalyzed Knoevenagel Condensations from Binary Mixture of Ethanol and Water. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, p. 1382-1385, 2017.

- [149] HELLER, S. T.; SILVERSTEIN, T. P. PKa values in the undergraduate curriculum: introducing pka values measured in dmsO to illustrate solvent effects. **Chemtexts**, v. 6, n. 2, p. 1-17, 2020.
- [150] URBAN, F. J.; BREITENBACH, R.; GONYAW, D. A novel synthesis of the antipsychotic agent ziprasidone. **Synthetic Communications**, 26(8), 1629-1638, 1996.
- [151] GUPTA, V.; CARROLL, K. S. Profiling the reactivity of cyclic C-nucleophiles towards electrophilic sulfur in cysteine sulfenic acid. **Chemical Science**, v. 7, n. 1, p. 400-415, 2016.
- [152] MONDAL, J.; MODAK, A.; BHAUMIK, A. Highly efficient mesoporous base catalyzed Knoevenagel condensation of different aromatic aldehydes with malononitrile and subsequent noncatalytic Diels–Alder reactions. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical** 335, p. 236–241. 2011.
- [153] FARZANEH, F.; MALEKI, M. K.; GHANDI, M. Multifunctional Cu(II) organic–inorganic hybrid as a catalyst for Knoevenagel condensation. **Reaction Kinetics, Mechanisms And Catalysis**, v. 117, n. 1, p. 87-101, 14 ago. 2015.
- [154] WANG, J. S.; JIN, F. Z.; MA, H. C.; LI, X. B.; LIU, M. Y.; KAN, J. L.; CHEN, G. J.; DONG, Y. B. Au@Cu(II)-MOF: highly efficient bifunctional heterogeneous catalyst for successive oxidation-condensation reactions. **Inorganic Chemistry**, v. 55, n. 13, p. 6685-6691, 2016.
- [155] LUAN, Y.; QI, Y.; GAO, H.; ANDRIAMITANTSOA, R. S.; ZHENG, N.; WANG, G. A general post-synthetic modification approach of amino-tagged metal–organic frameworks to access efficient catalysts for the Knoevenagel condensation reaction. **Journal Of Materials Chemistry A**, v. 3, n. 33, p. 17320-17331, 2015.
- [156] TAVAKOLIAN, M.; NAJAFPOUR, M. M. Molybdenum carbide as an efficient and durable catalyst for aqueous Knoevenagel condensation. **New Journal Of Chemistry**, v. 43, n. 42, p. 16437-16440, 2019.
- [157] MARTÍNEZ, F.; ORCAJO, G.; BRIONES, D.; LEO, P.; CALLEJA, G. Catalytic advantages of NH₂ -modified MIL-53(Al) materials for Knoevenagel condensation reaction. **Microporous And Mesoporous Materials**, v. 246, p. 43-50, jul. 2017.
- [158] BASTOS, M. P. Relações Lineares de Energia Livre e Atividade Farmacológica. Parte I – Equação de Hammett. **Química Nova**. Julho de 1984.

ANEXO A

Figura A1. Espectros de FT-IR do EDTA (a) e dianindrido de EDTA (b) registrados no intervalo de 400–4000 cm^{-1} usando pastilha de KBr.



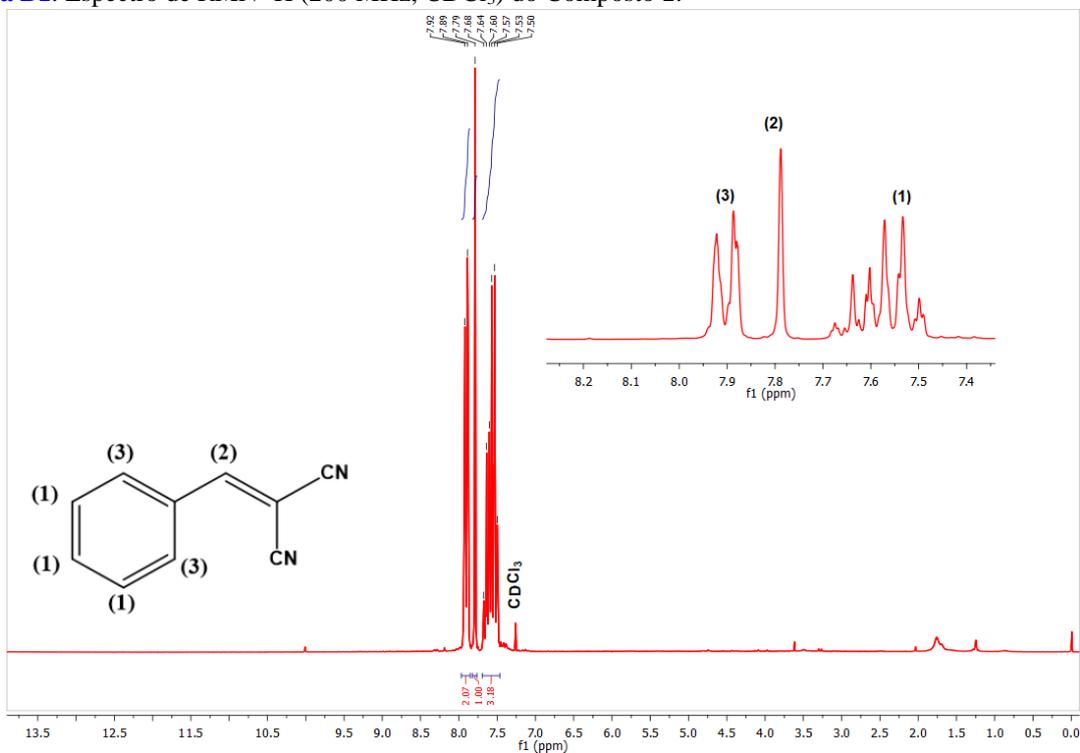
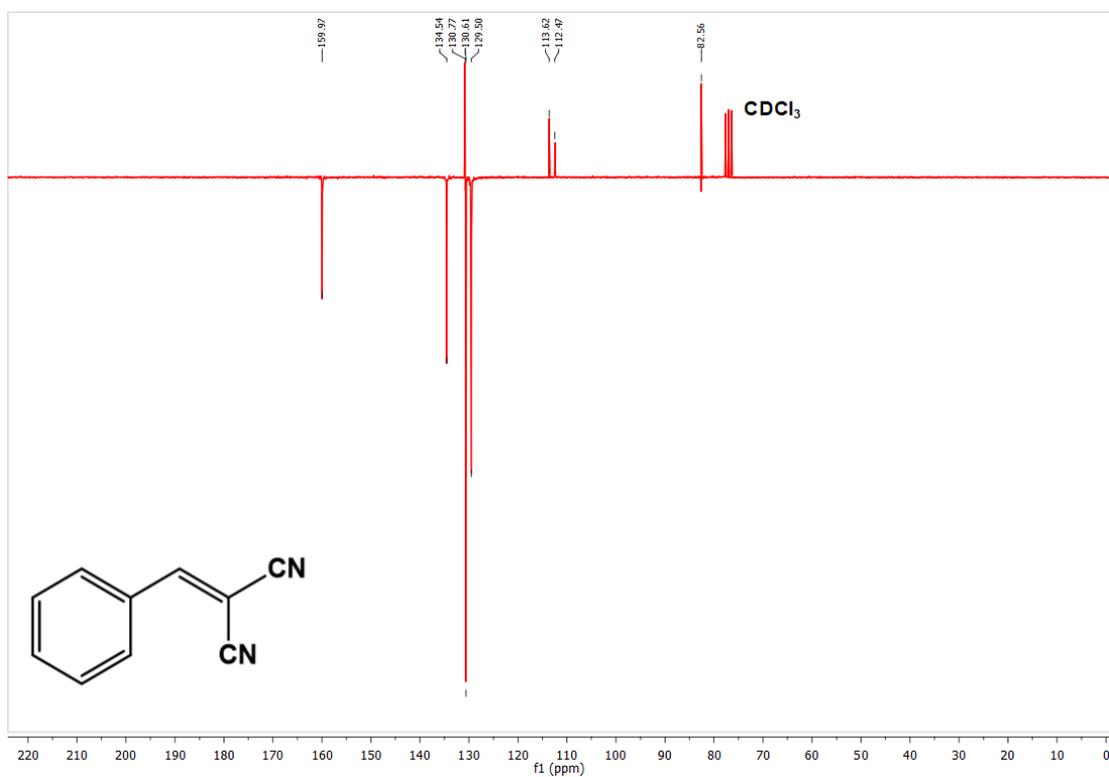
ANEXO B**Figura B1.** Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto **1**.**Figura B2.** Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto **1**.

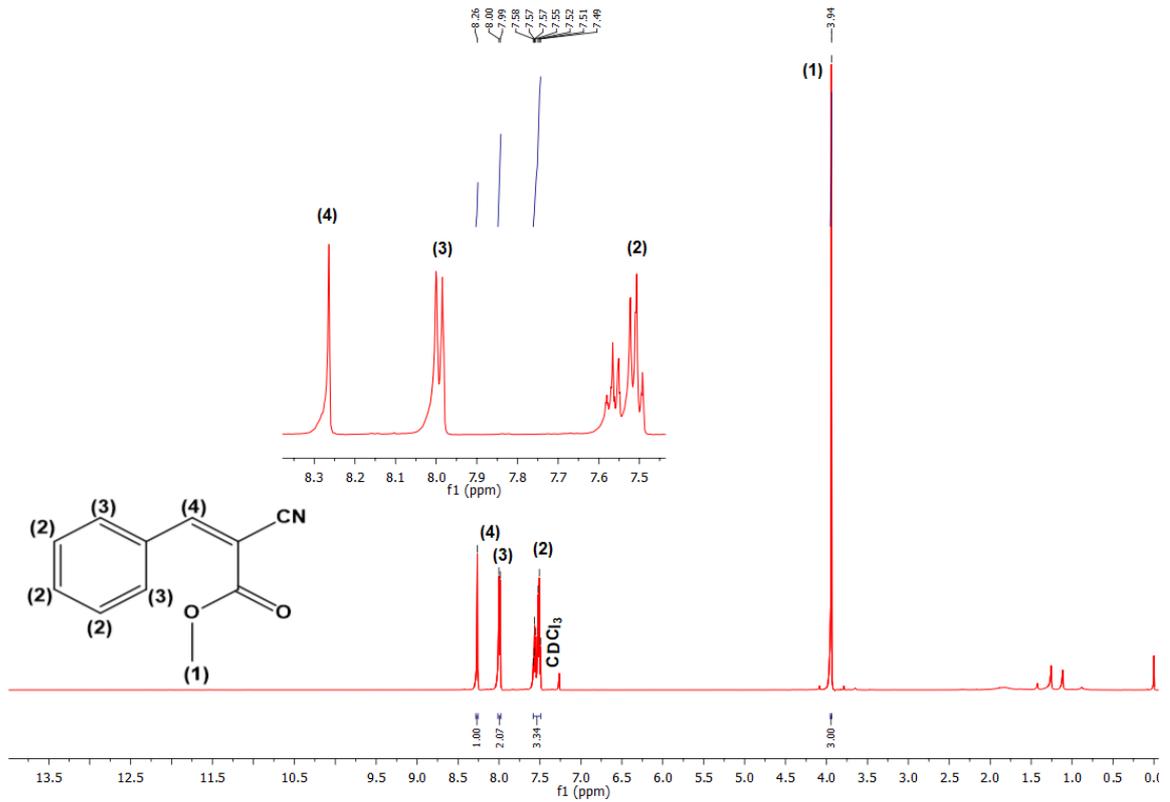
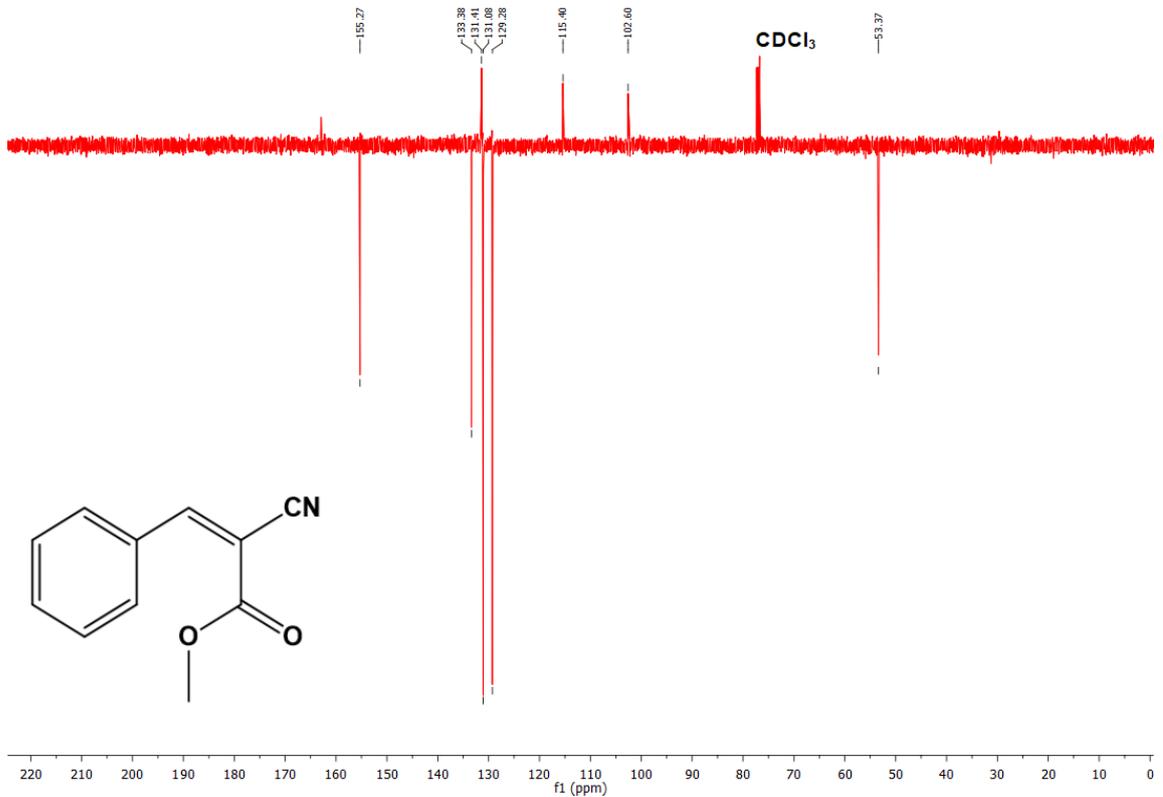
Figura B3. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto 2.**Figura B4.** Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 2.

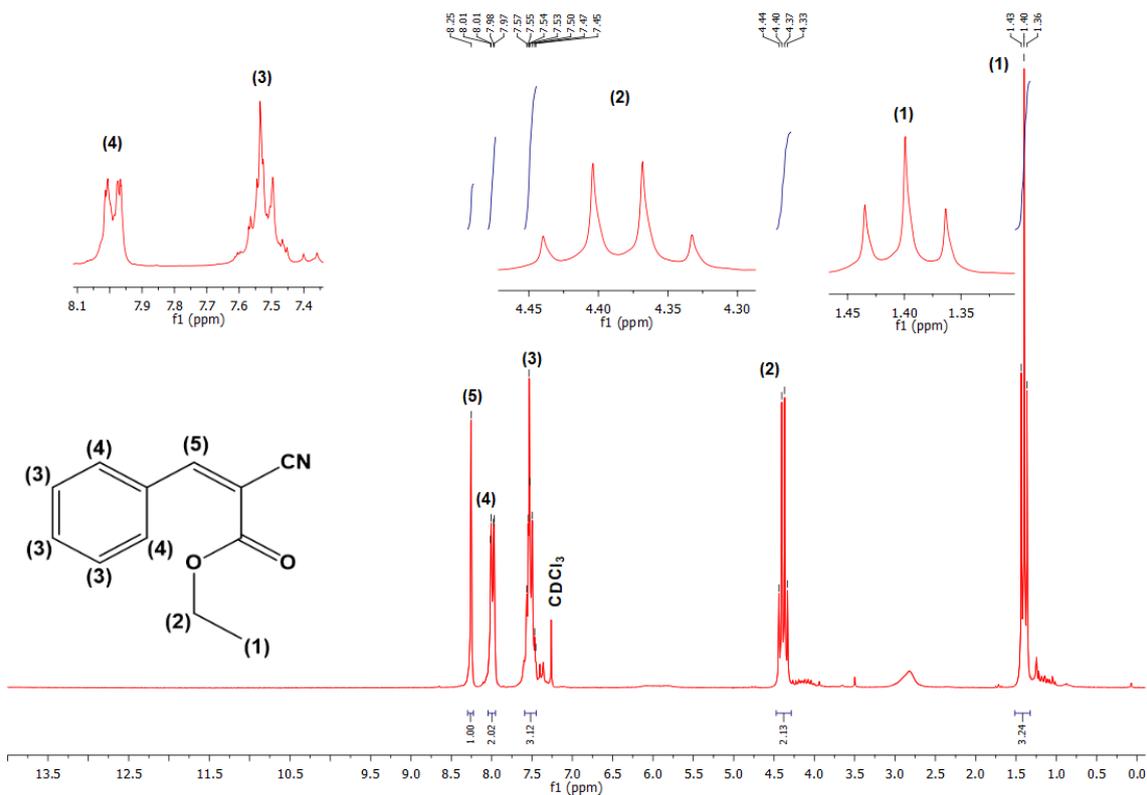
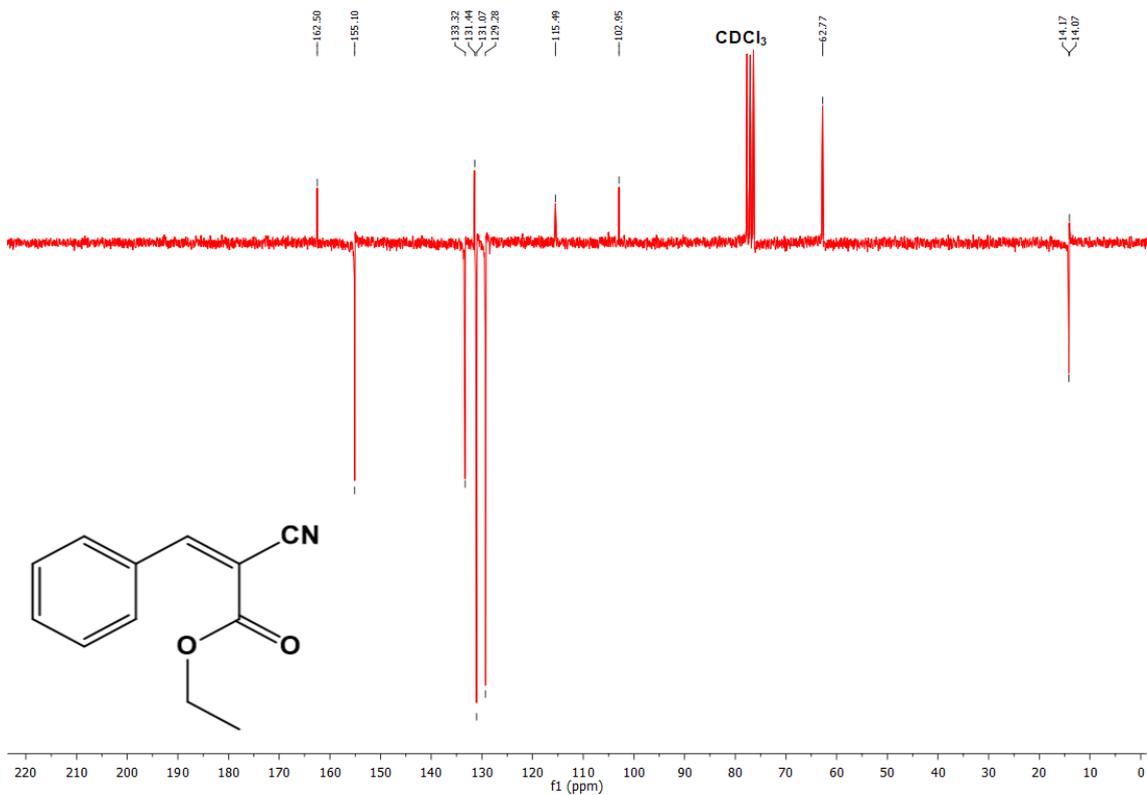
Figura B5. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 3.Figura B6. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto 3.

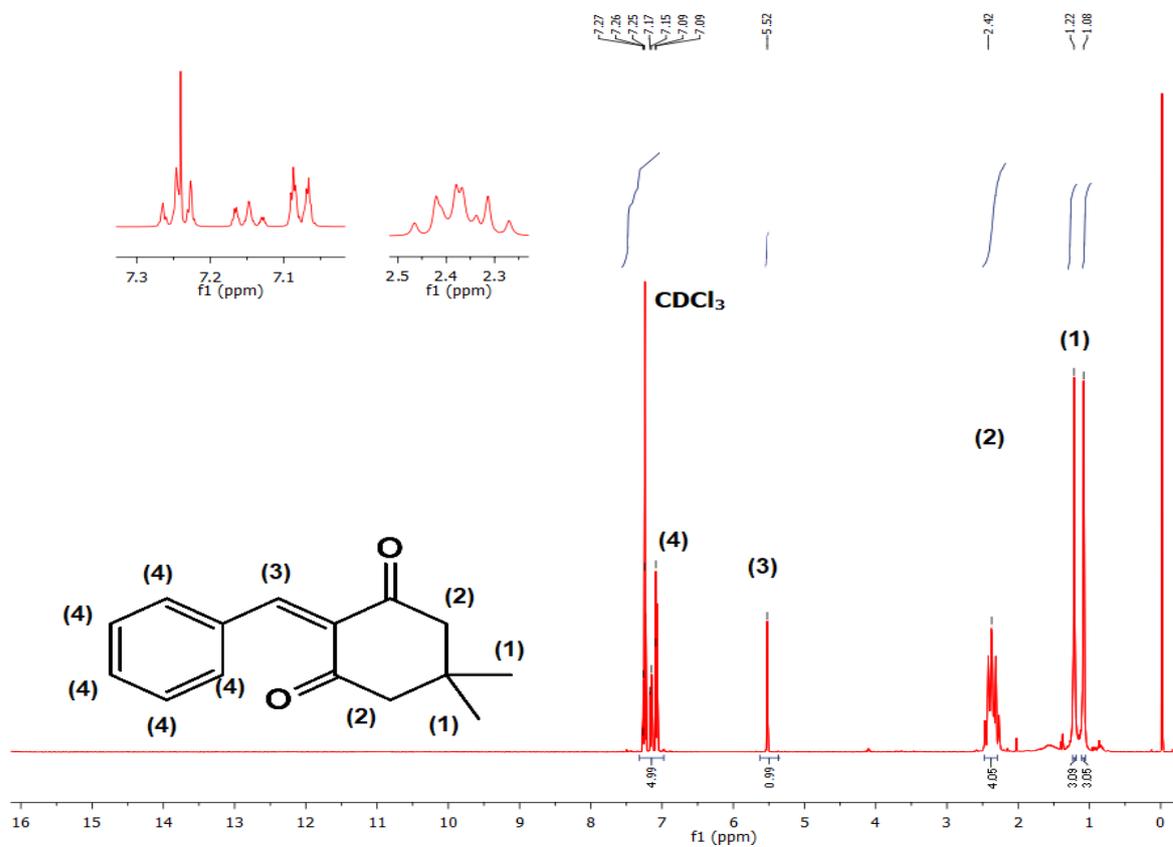
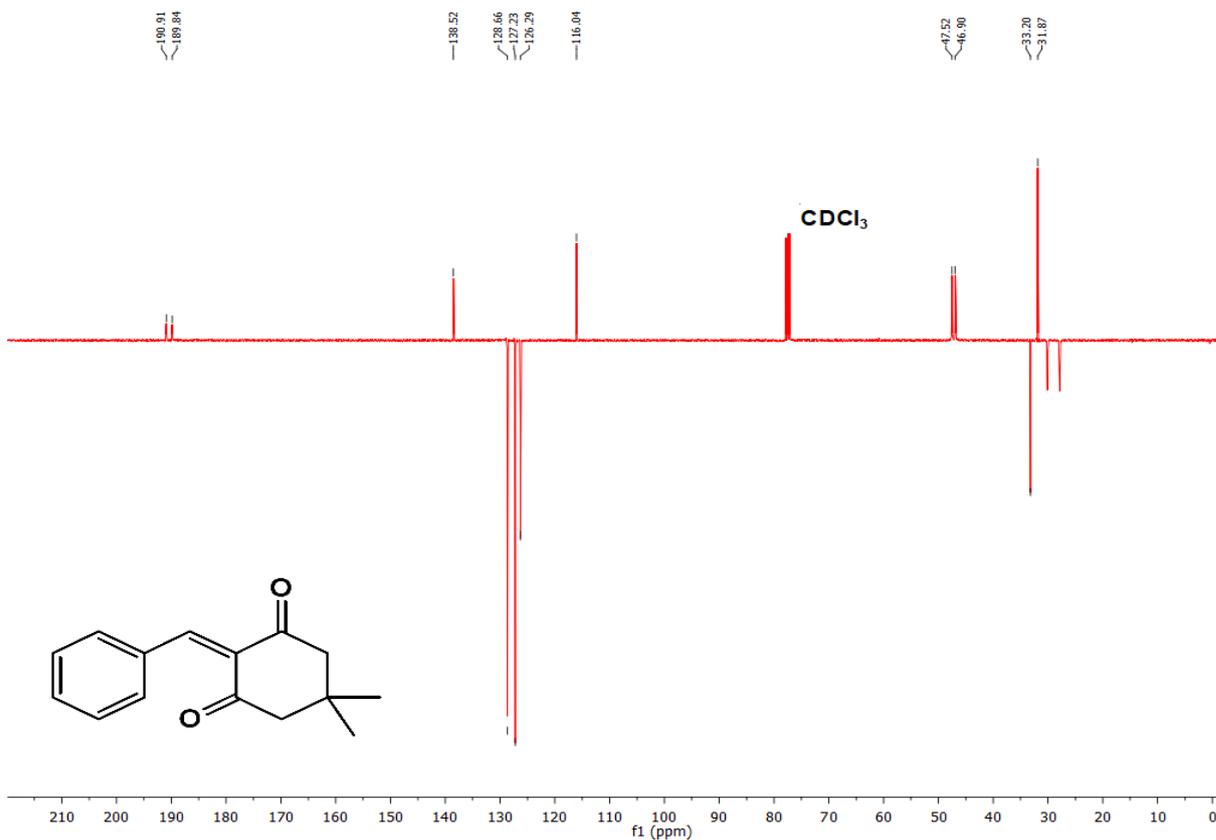
Figura B7. Espectro de RMN ^1H (101 MHz, CDCl_3) do Composto 4.**Figura B8.** Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do Composto 4.

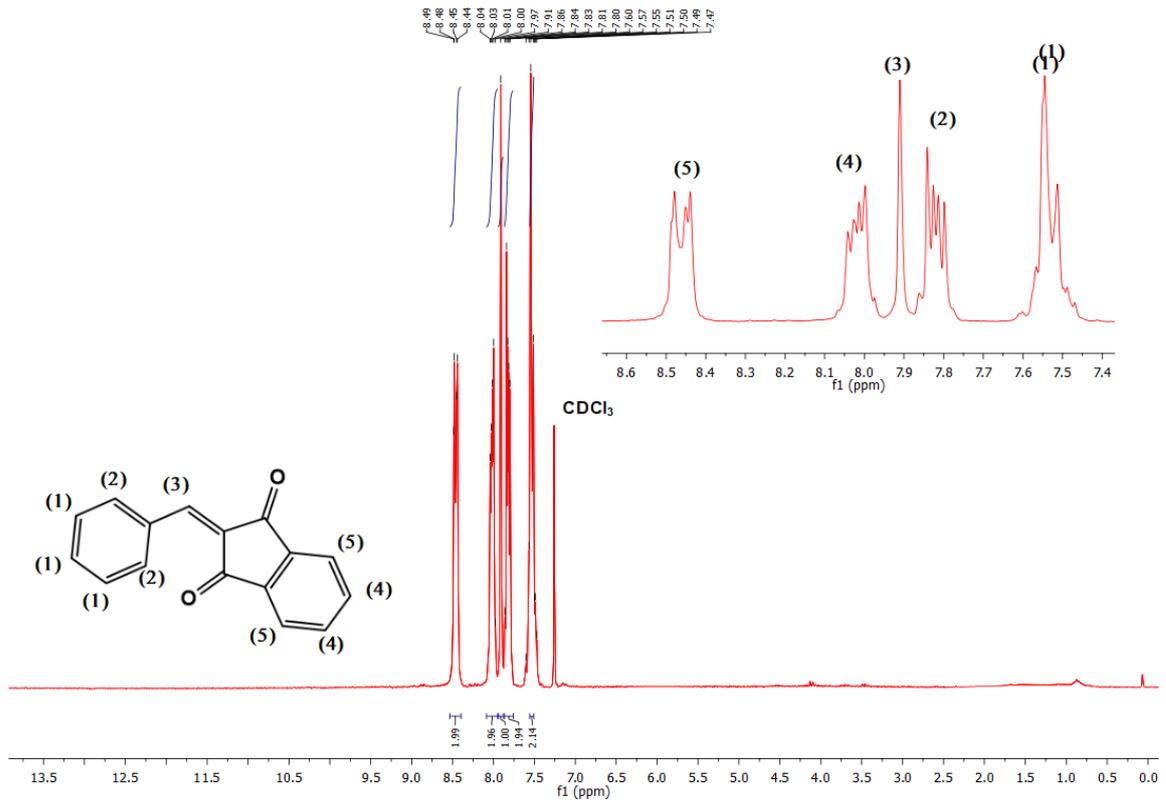
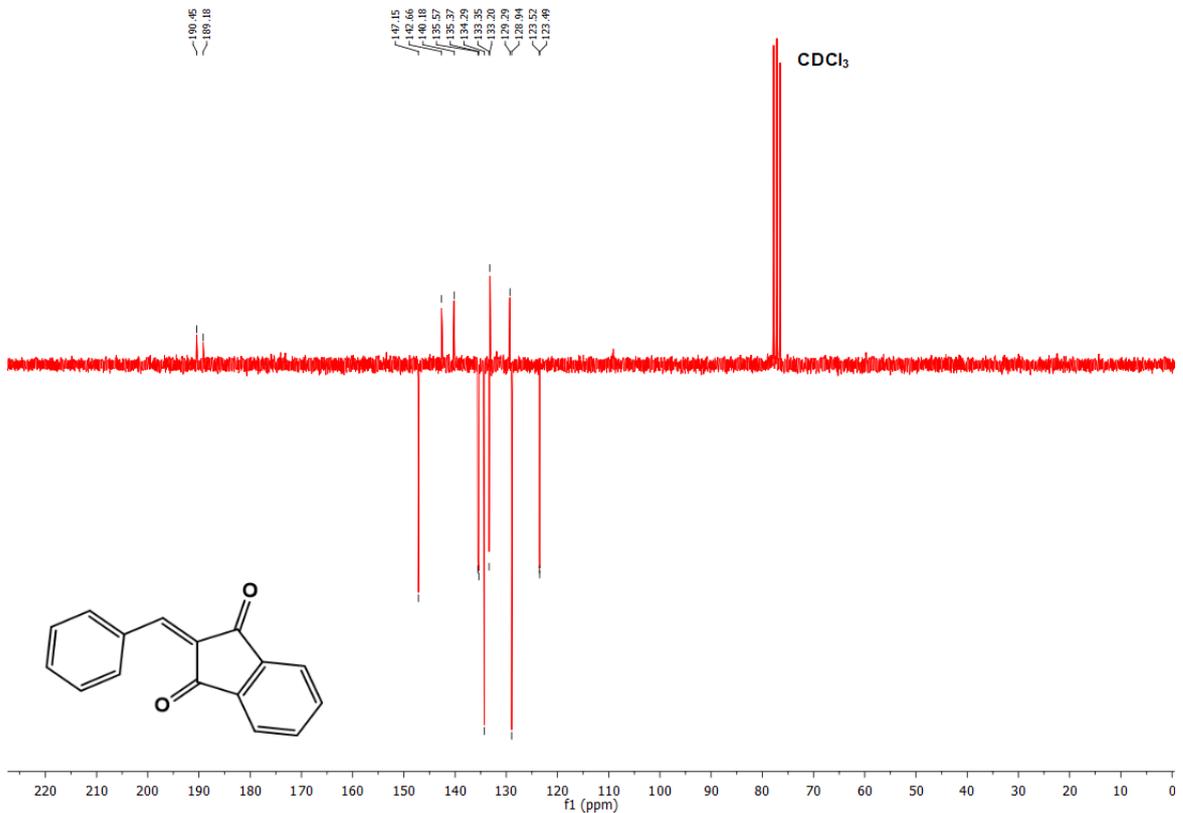
Figura B9. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 5.**Figura B10.** Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto 5.

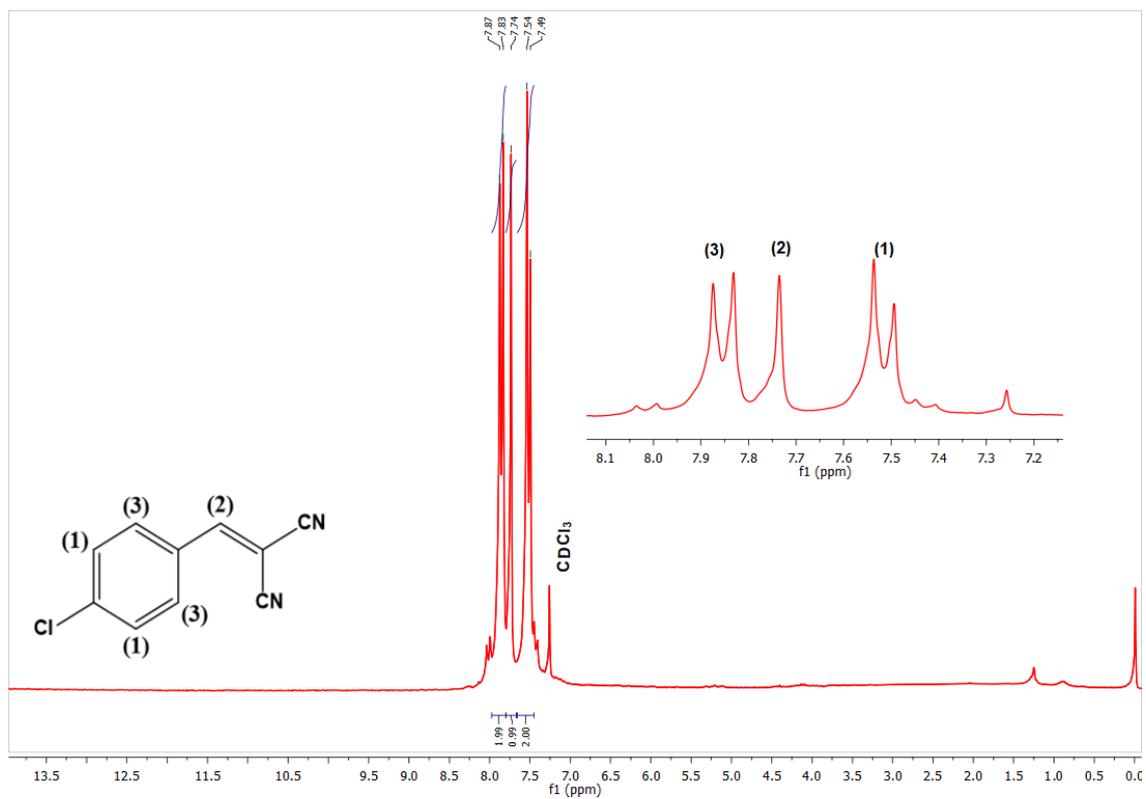
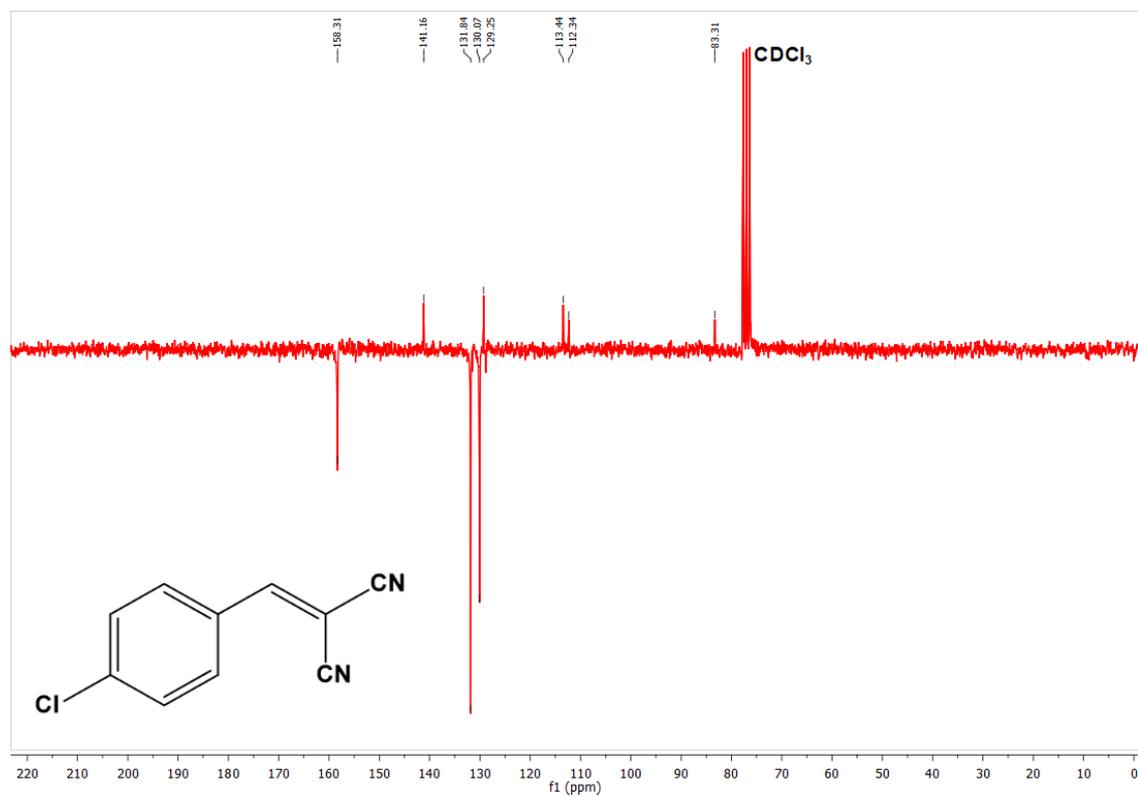
Figura B11. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto **6**.**Figura B12.** Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto **6**.

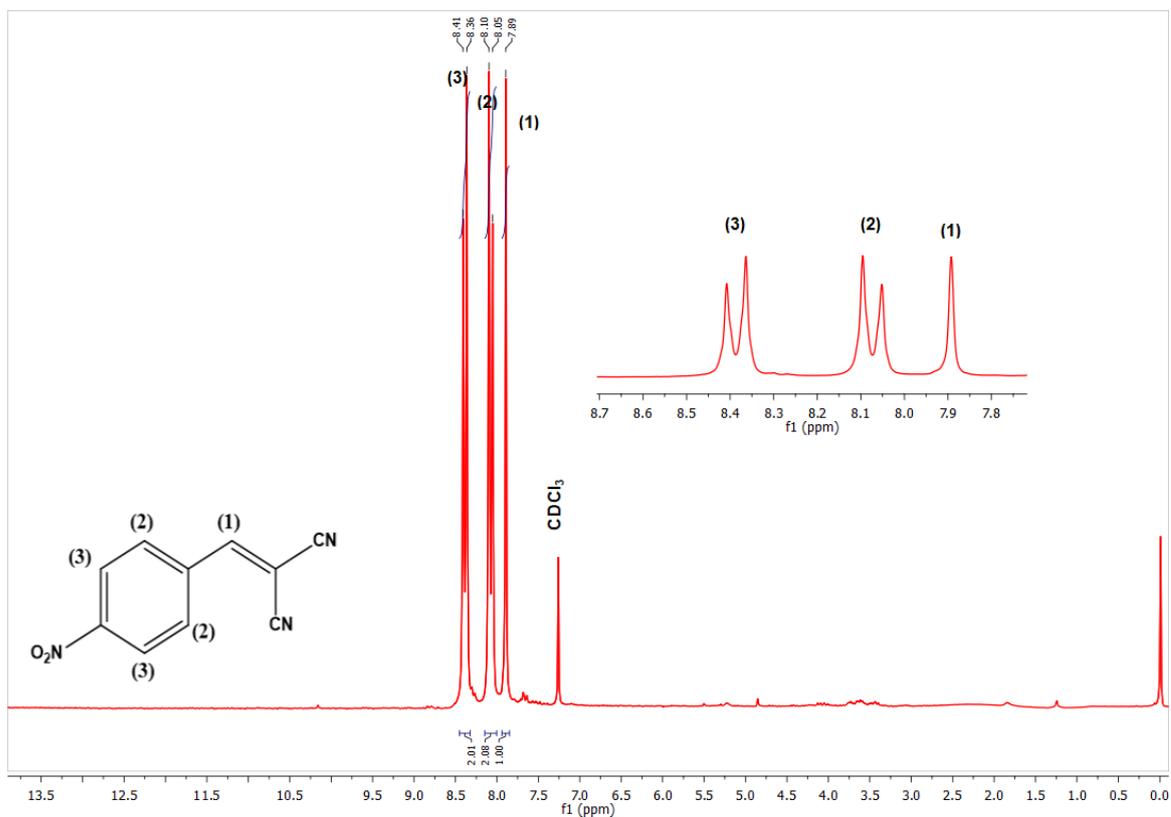
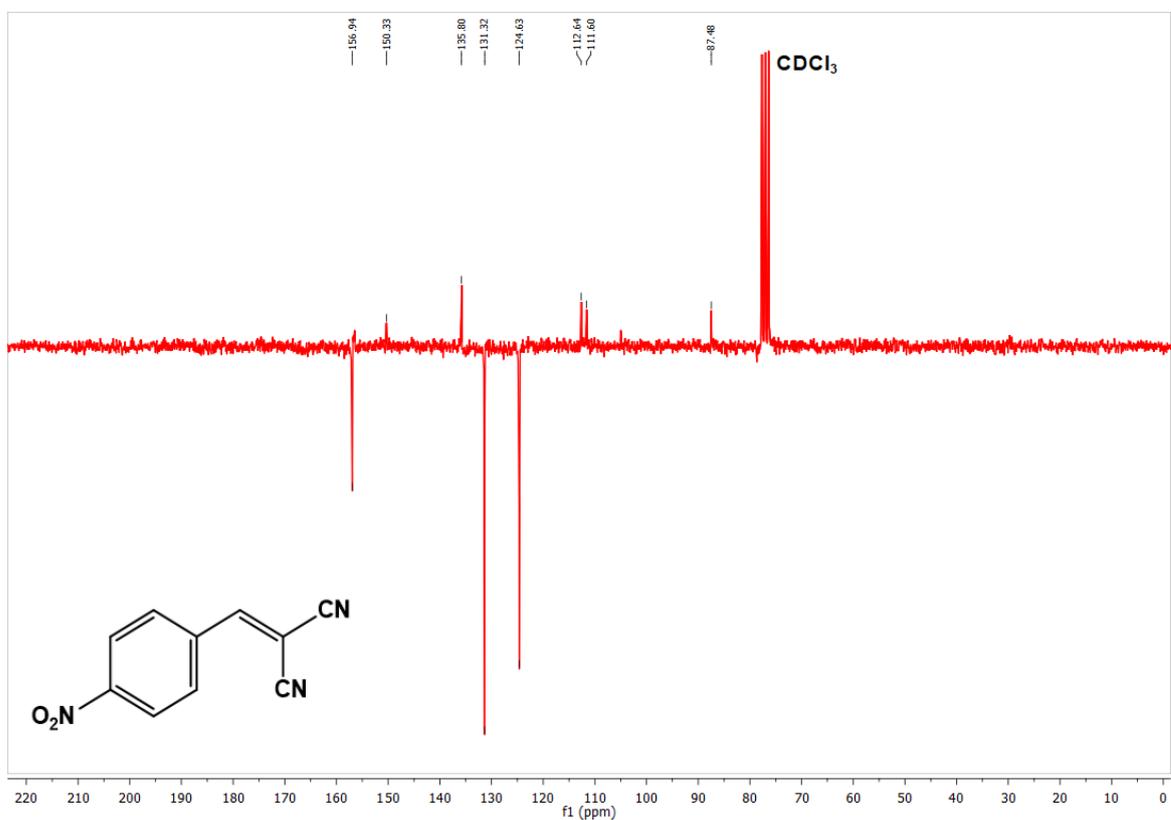
Figura B13. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto 7.**Figura B14.** Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto 7.

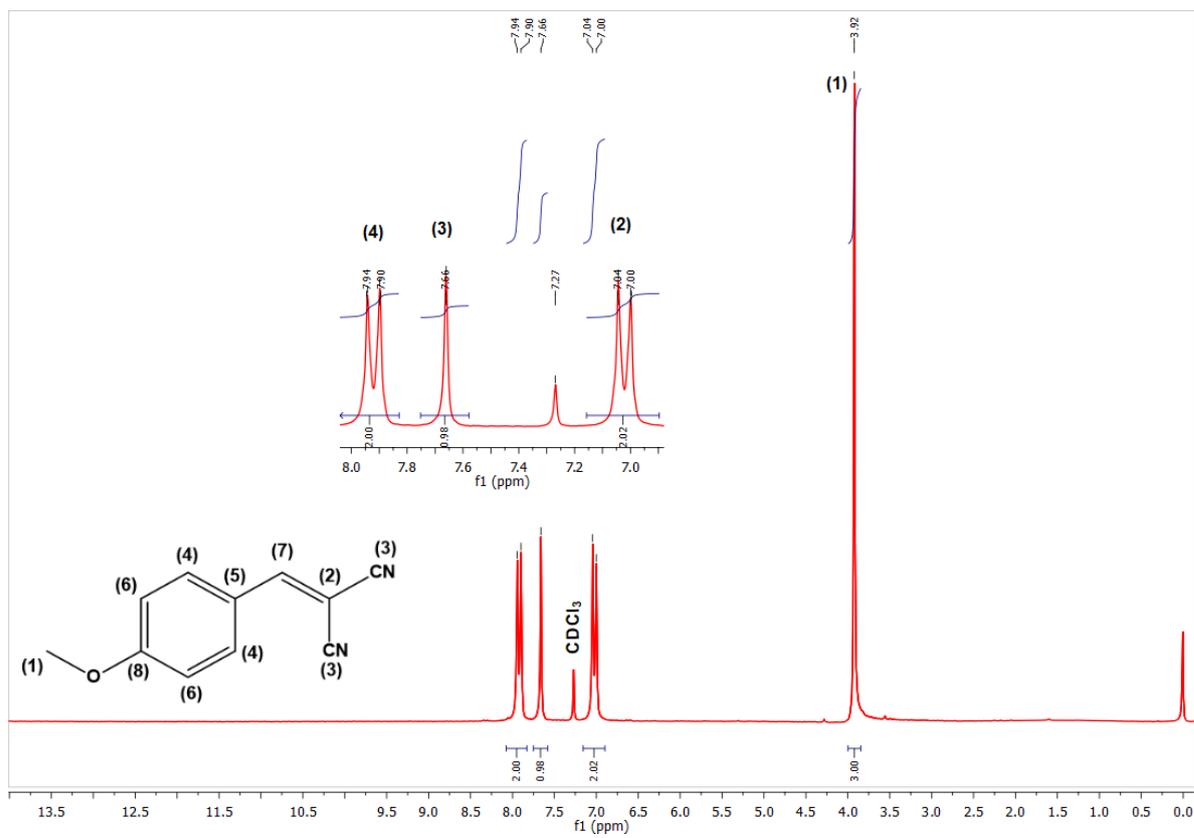
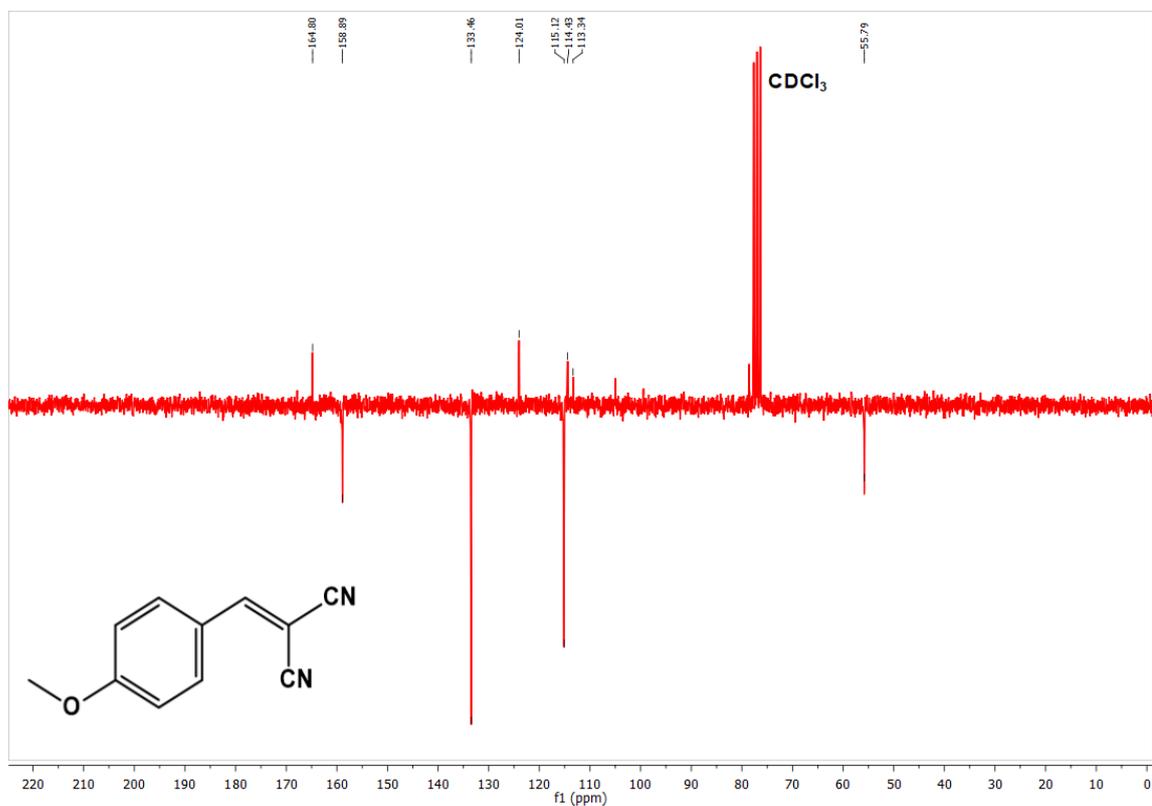
Figura B15. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto **8**.**Figura B16.** Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto **8**.

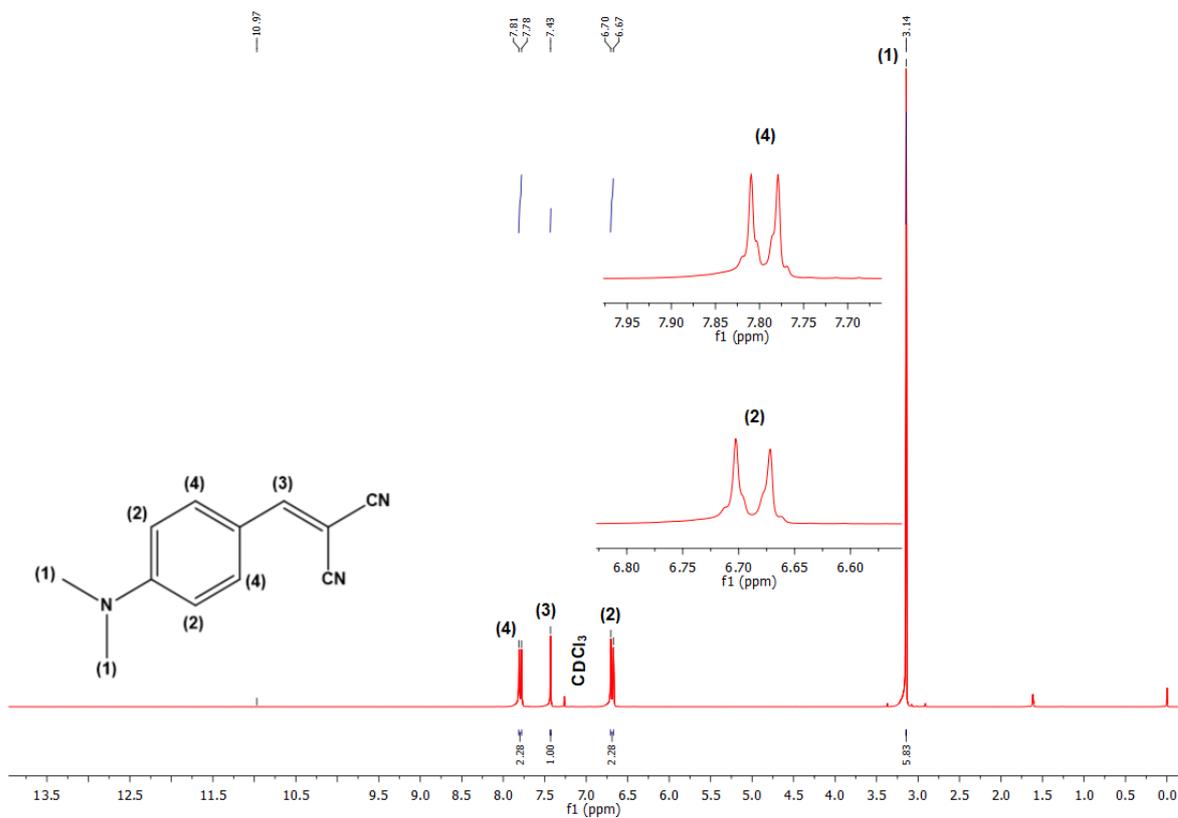
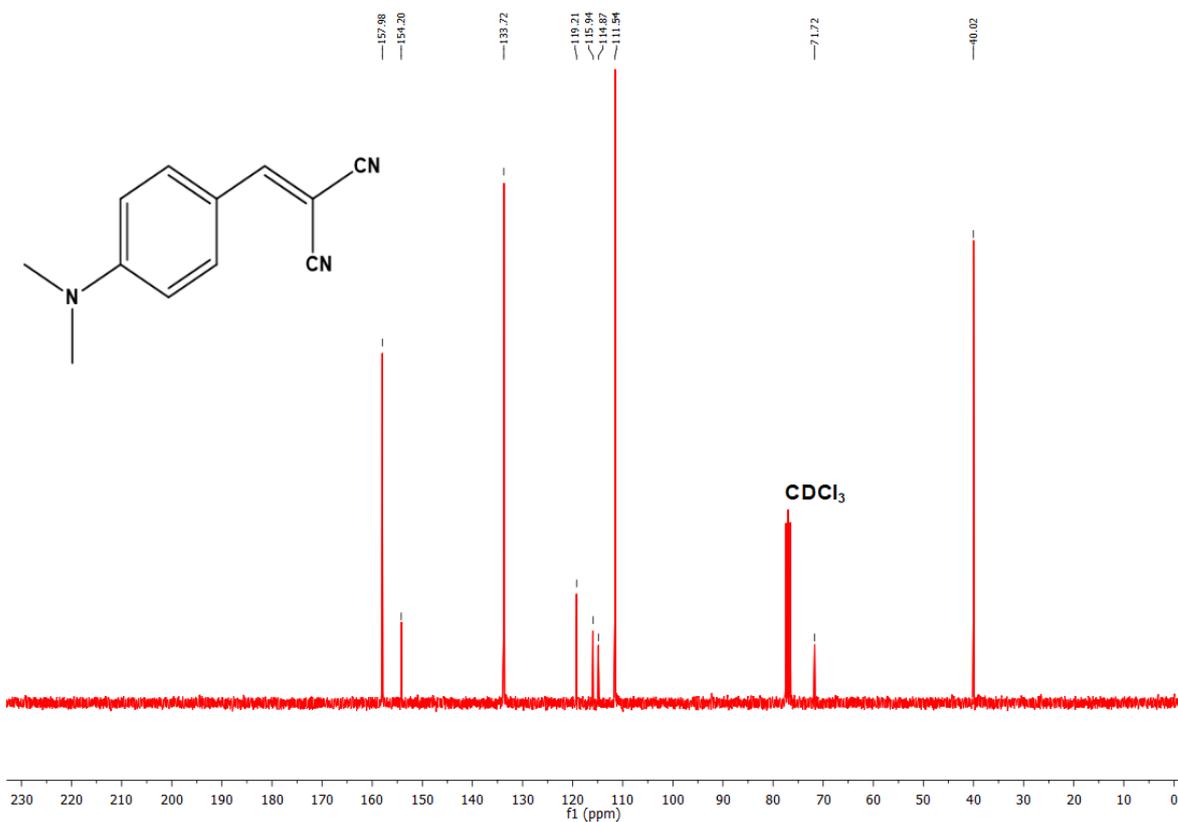
Figura B17. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto **9**.**Figura B18.** Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto **9**.

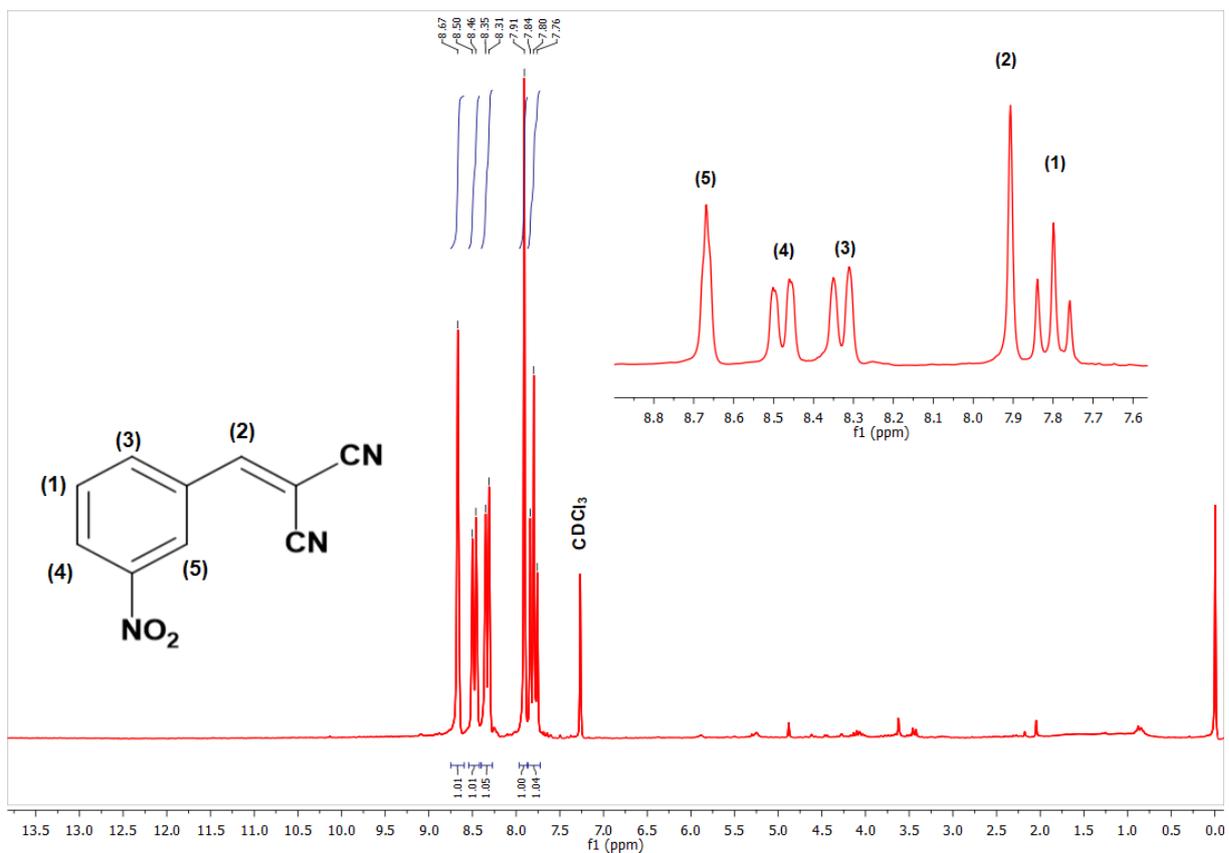
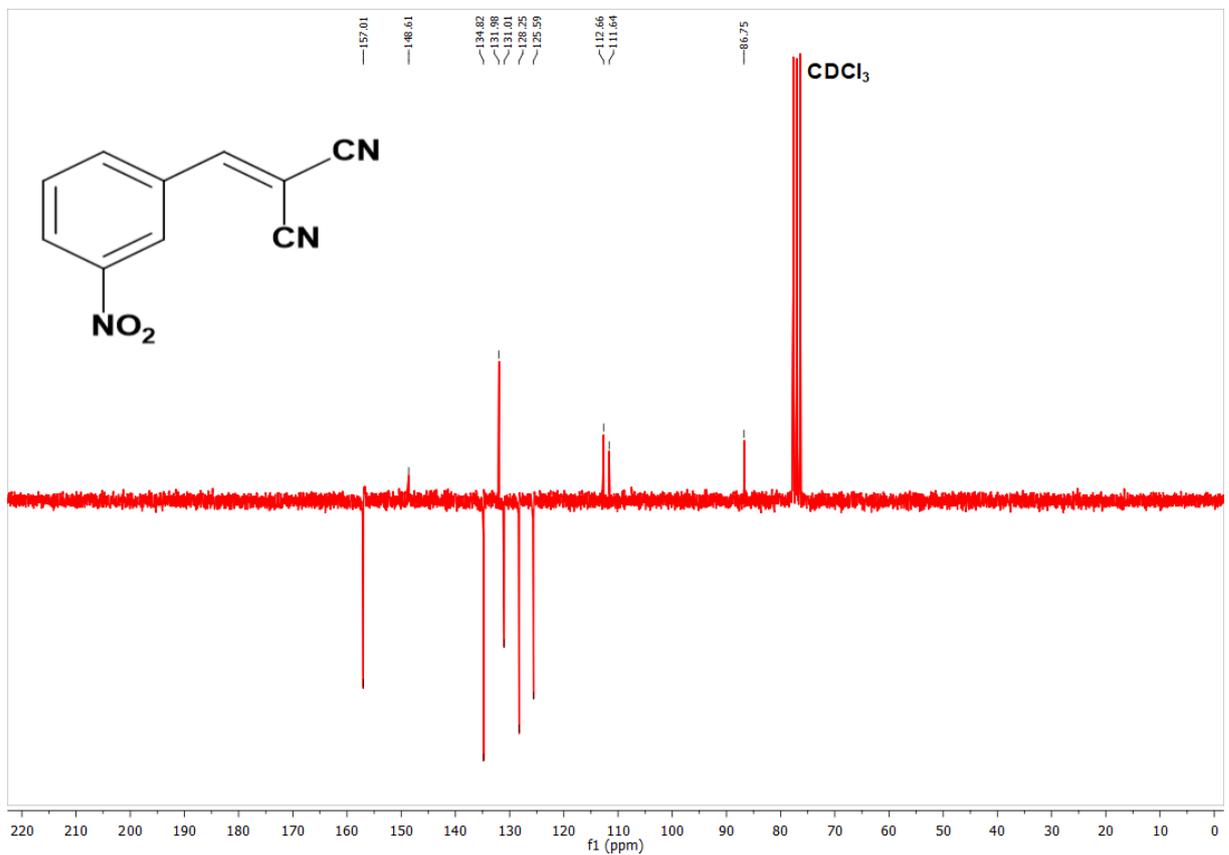
Figura B19. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto **10**.**Figura B20.** Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto **10**.

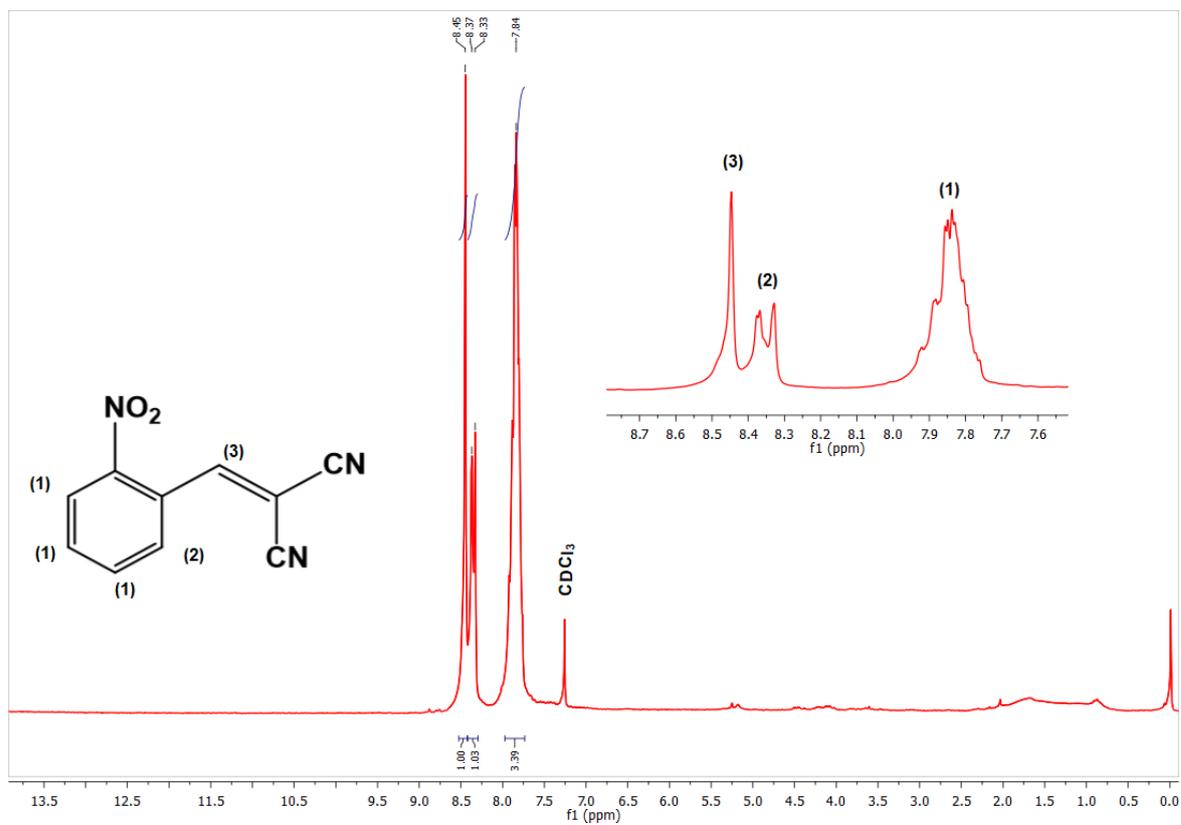
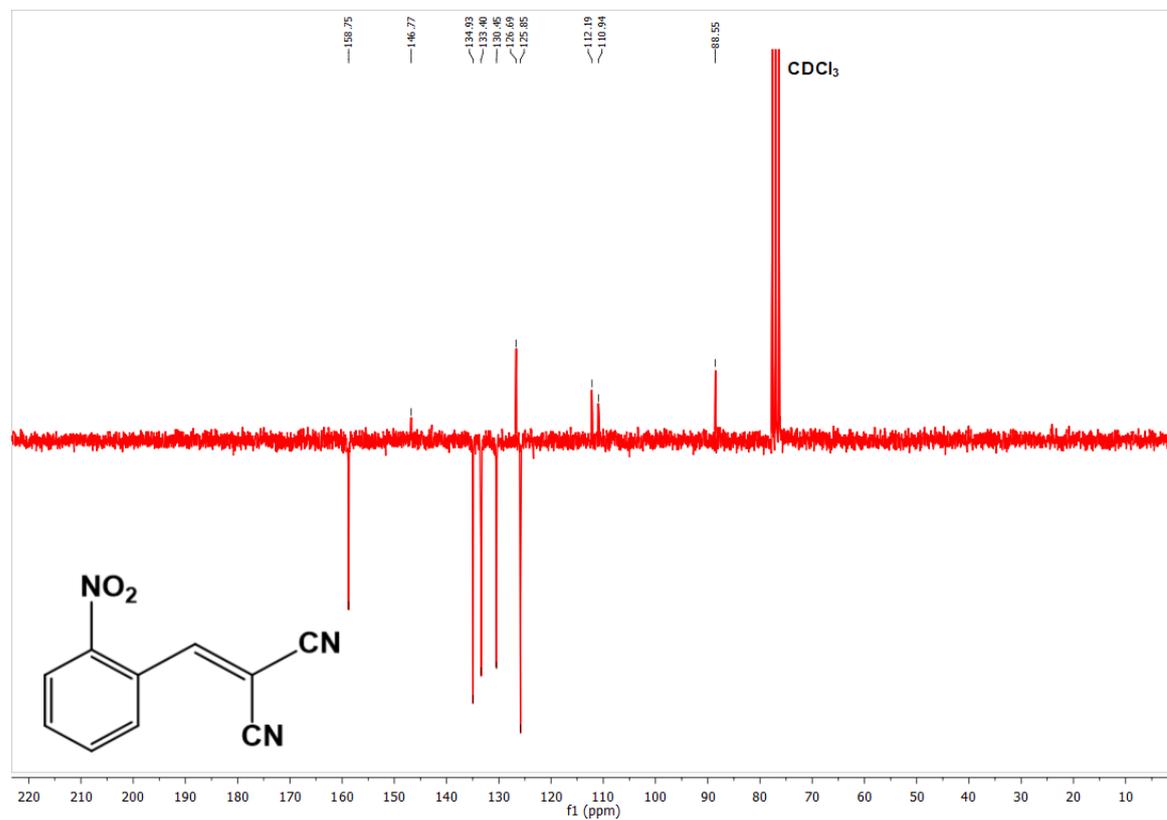
Figura B21. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto **11**.**Figura B22.** Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto **11**.

Figura B23. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto **12**.

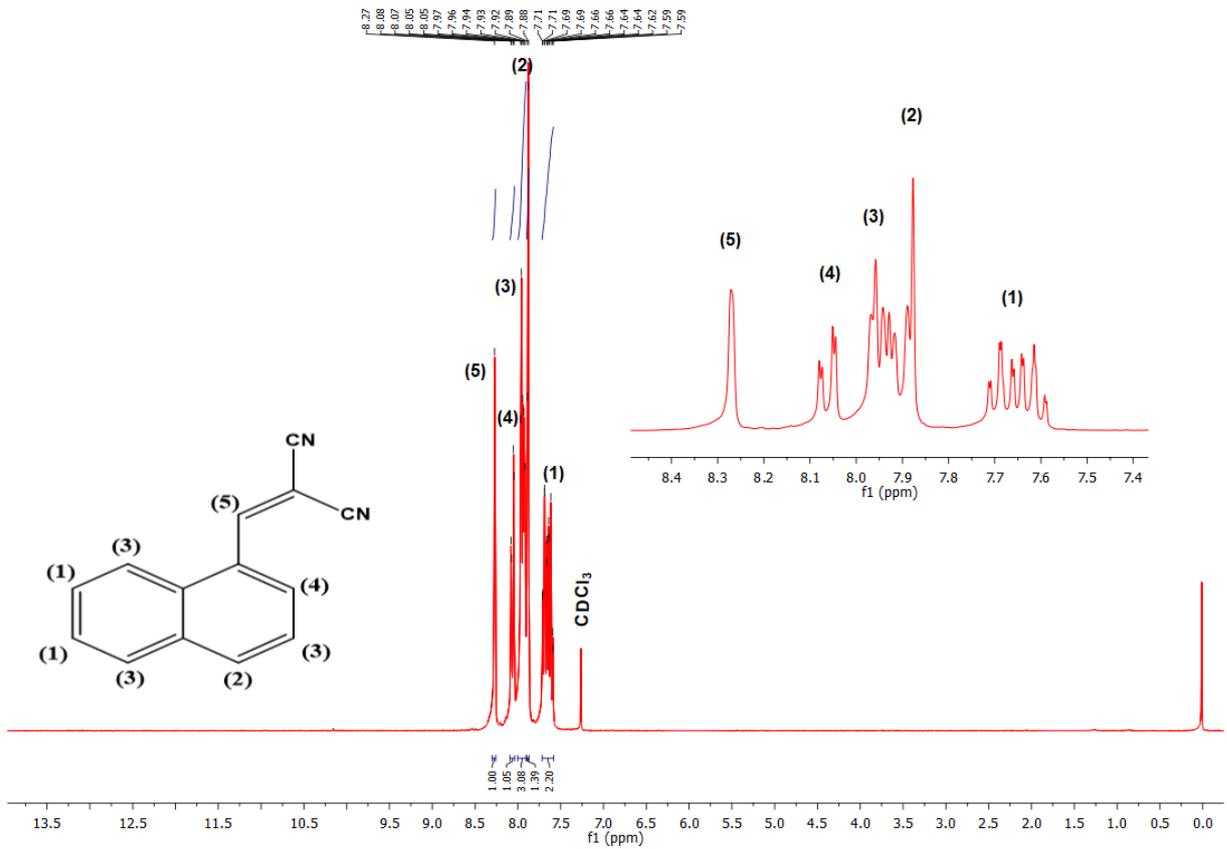


Figura B24. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Composto **12**.

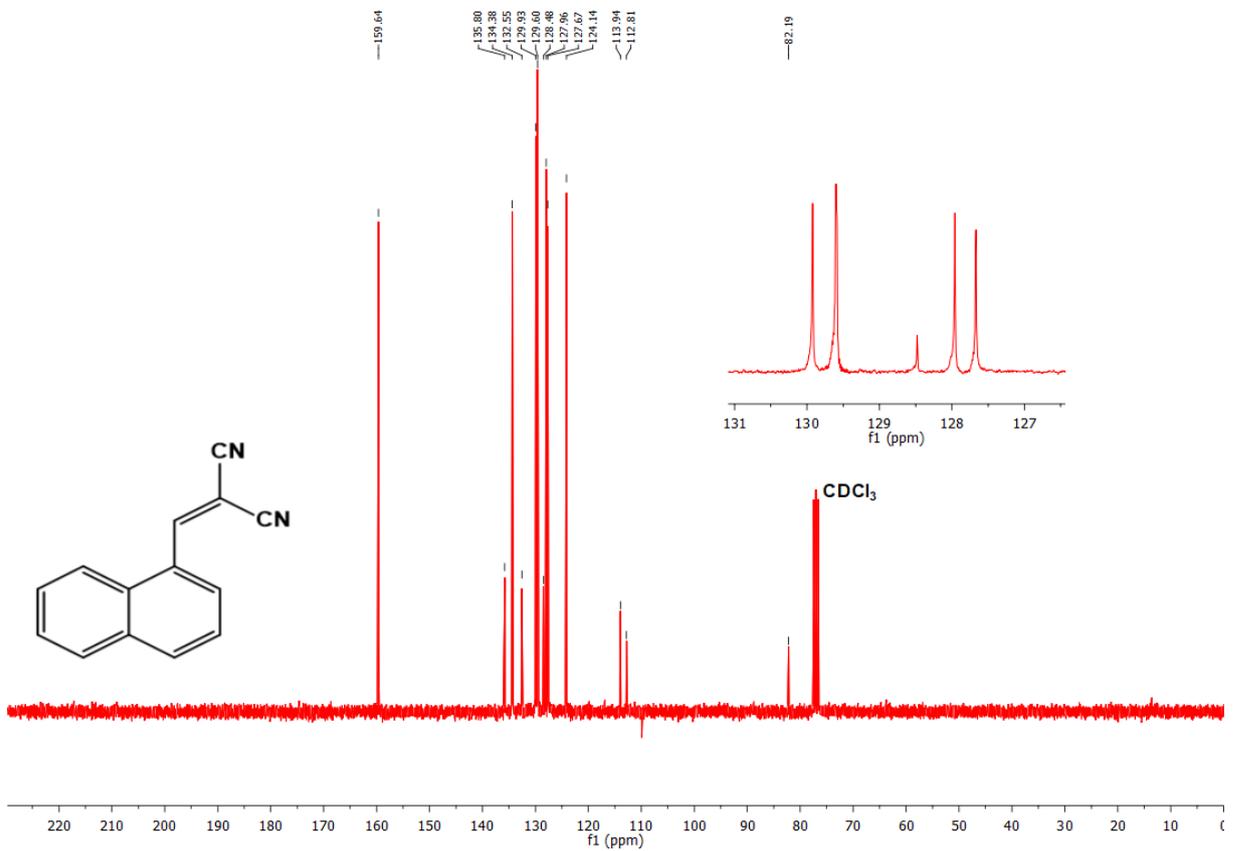


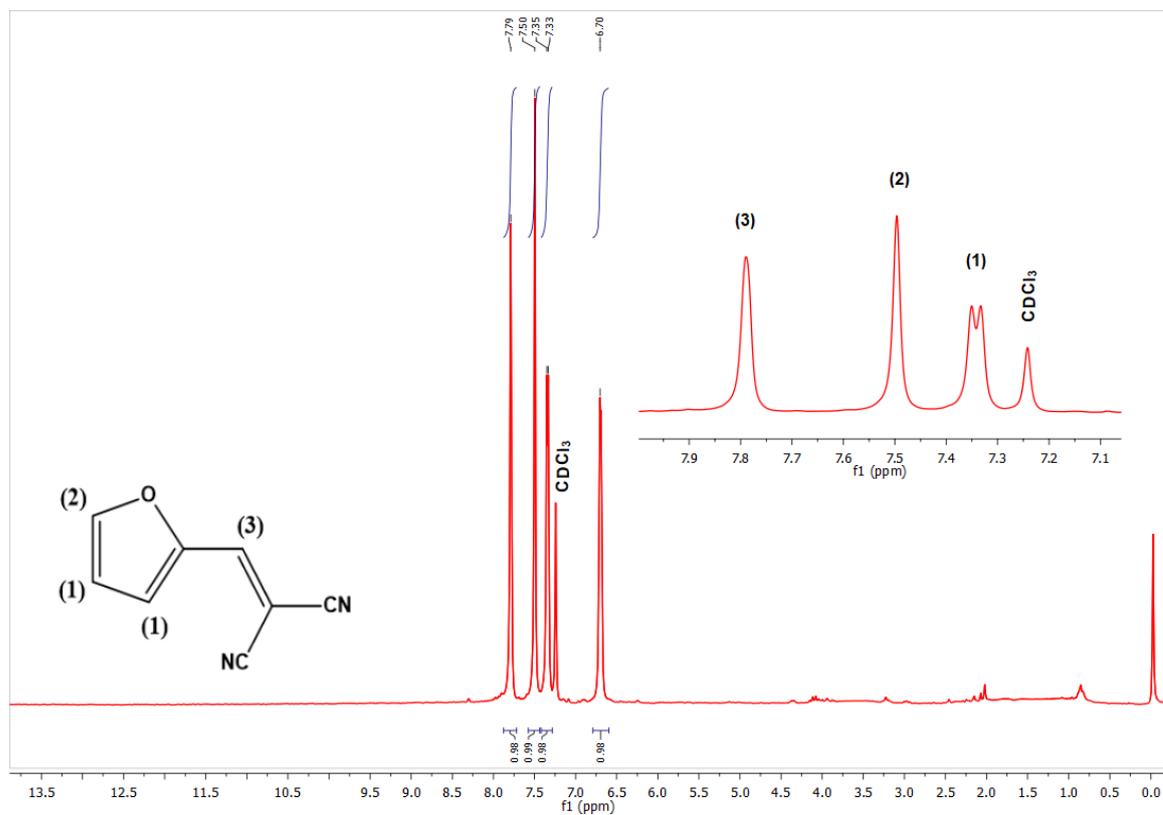
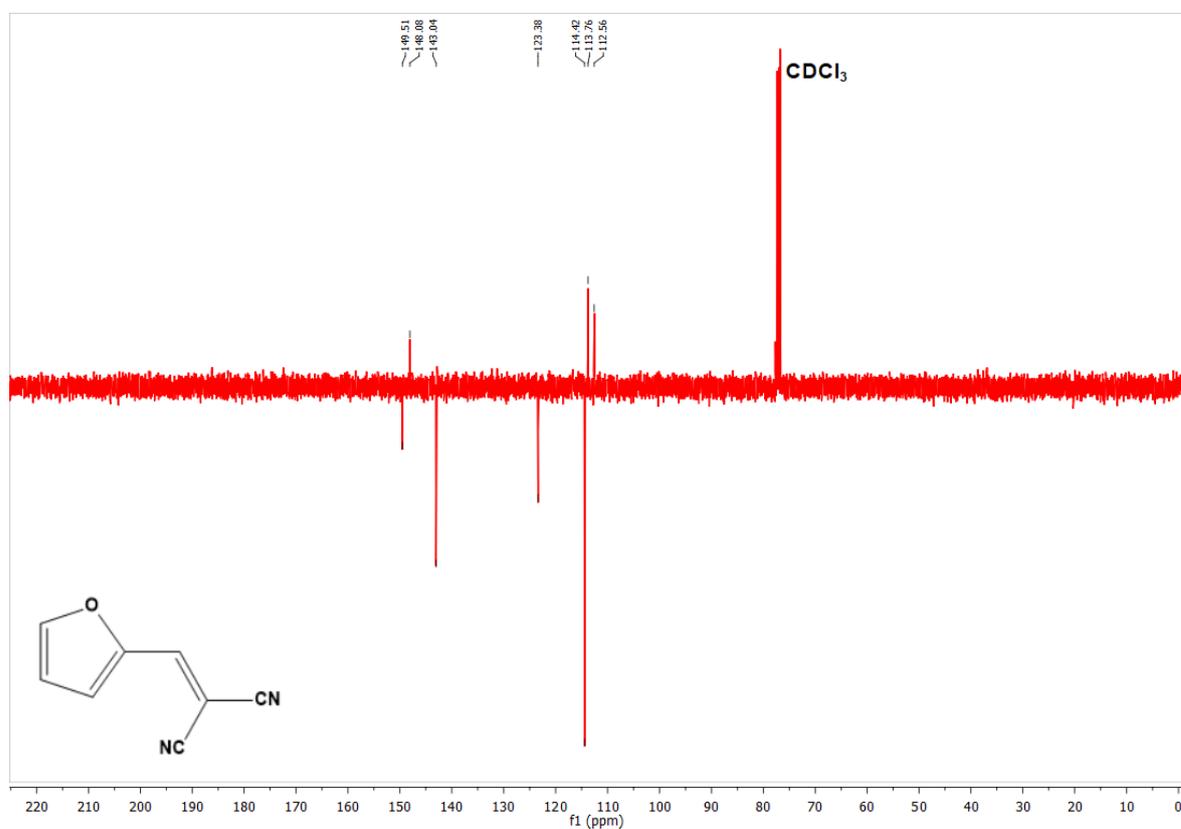
Figura B25. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto **13**.**Figura B26.** Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto **13**.

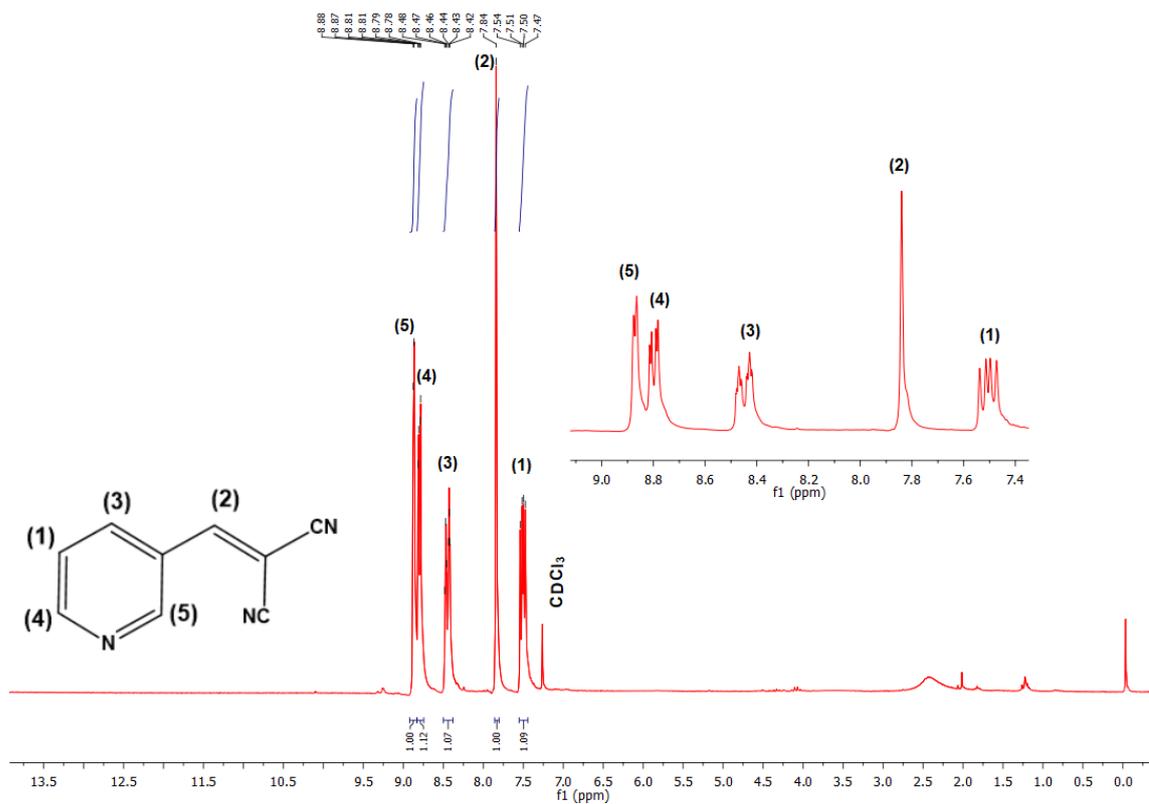
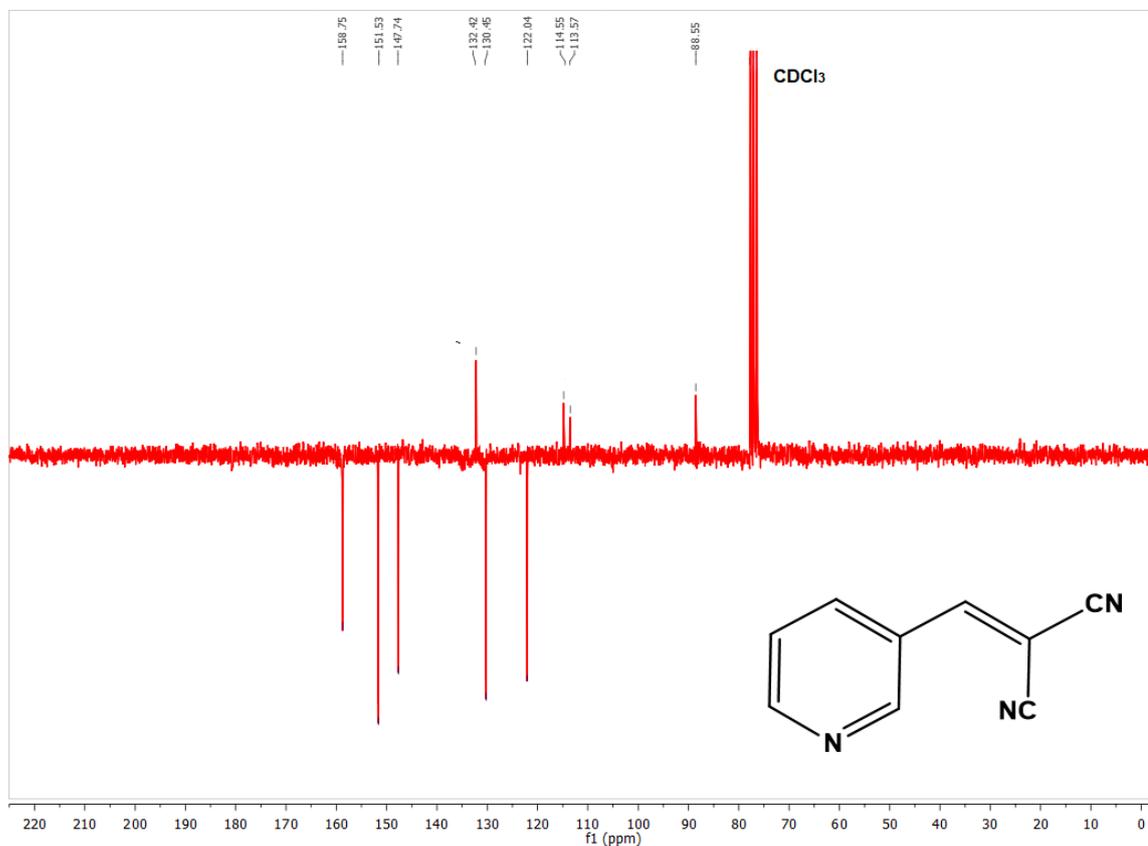
Figura B27. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Composto **14**.**Figura B28.** Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto **14**.

Figura B29. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Composto **15**.

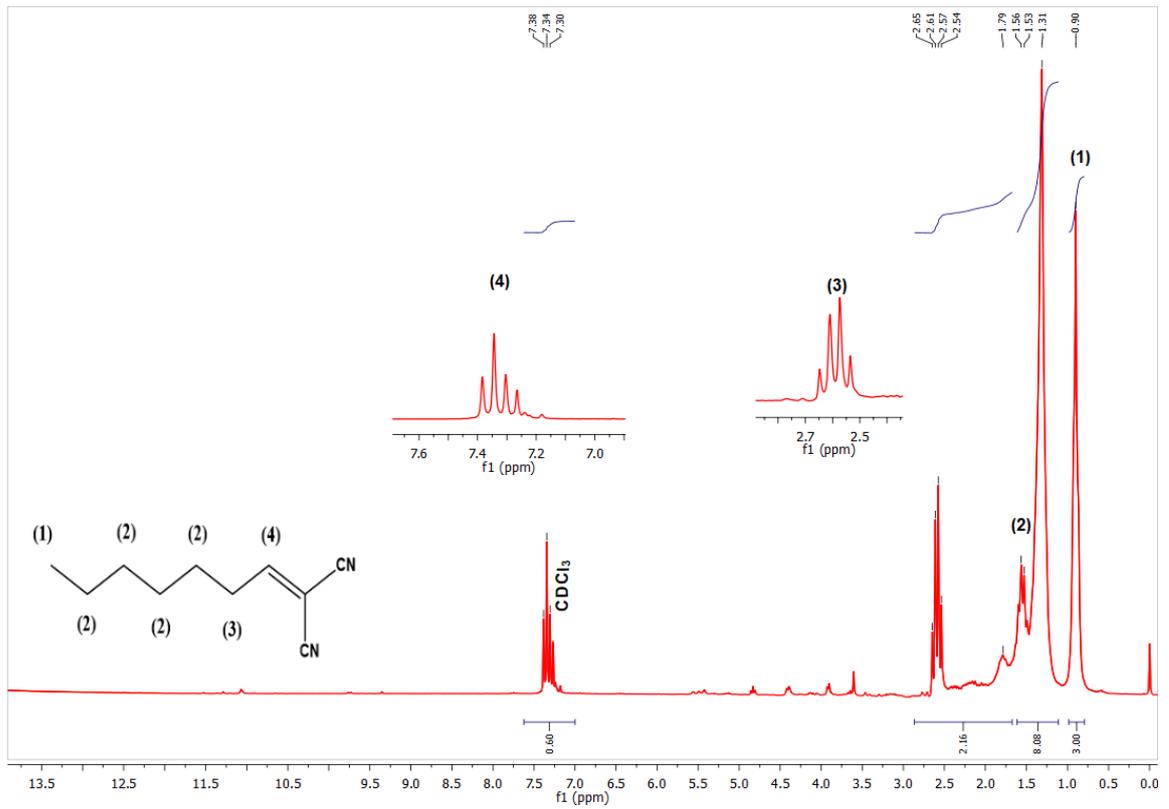


Figura B30. Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do Composto **15**.

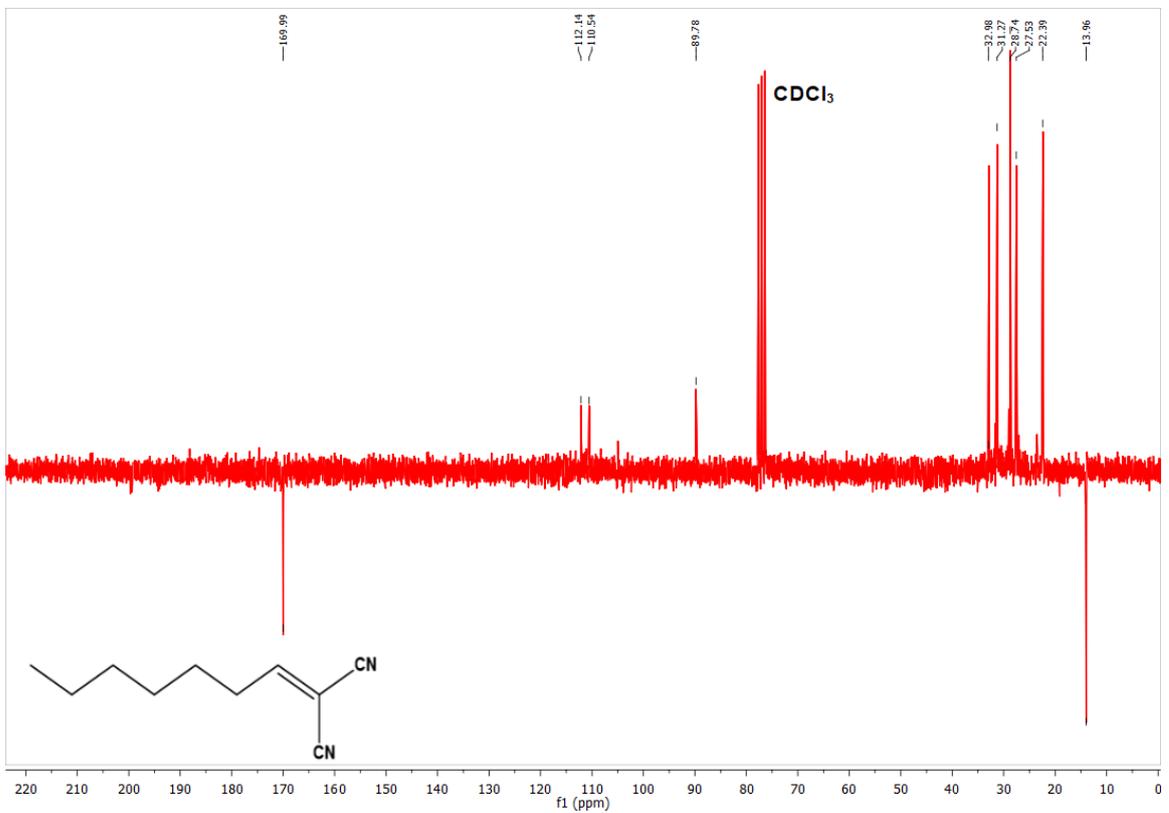


Figura B31. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto **16**.

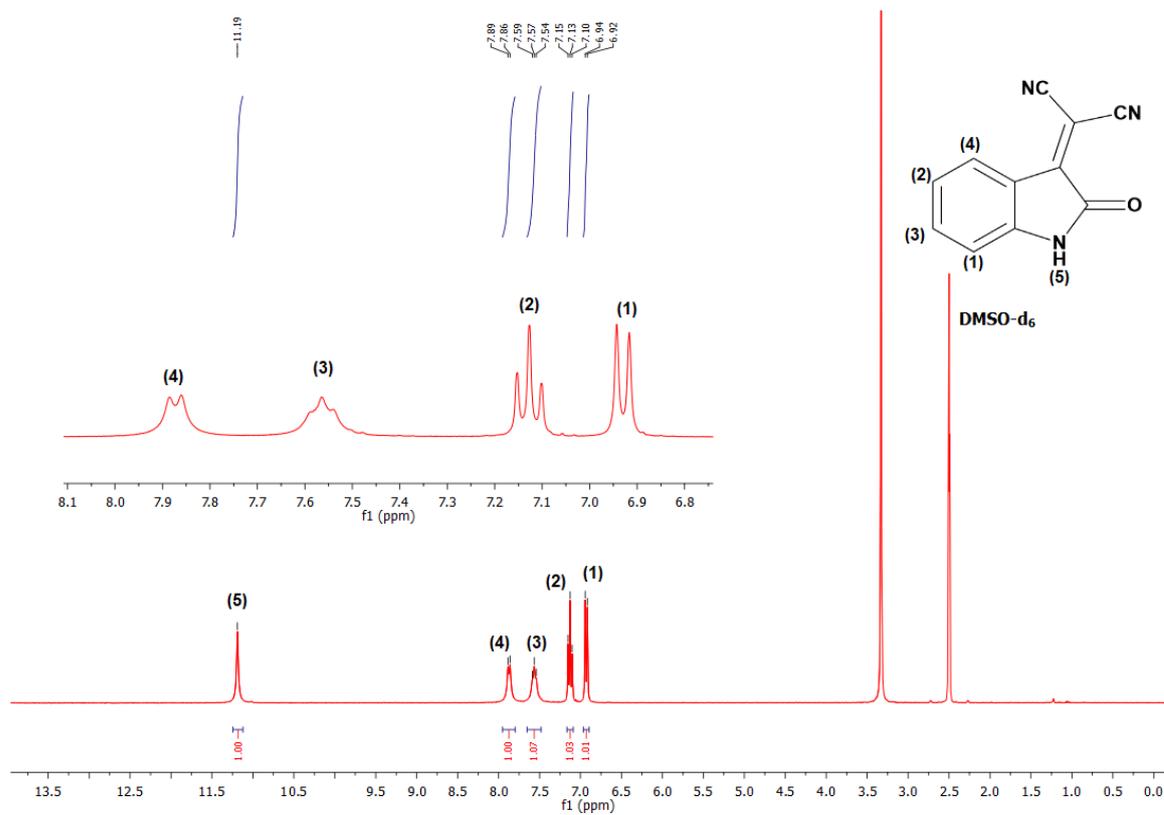


Figura B32. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto **16**.

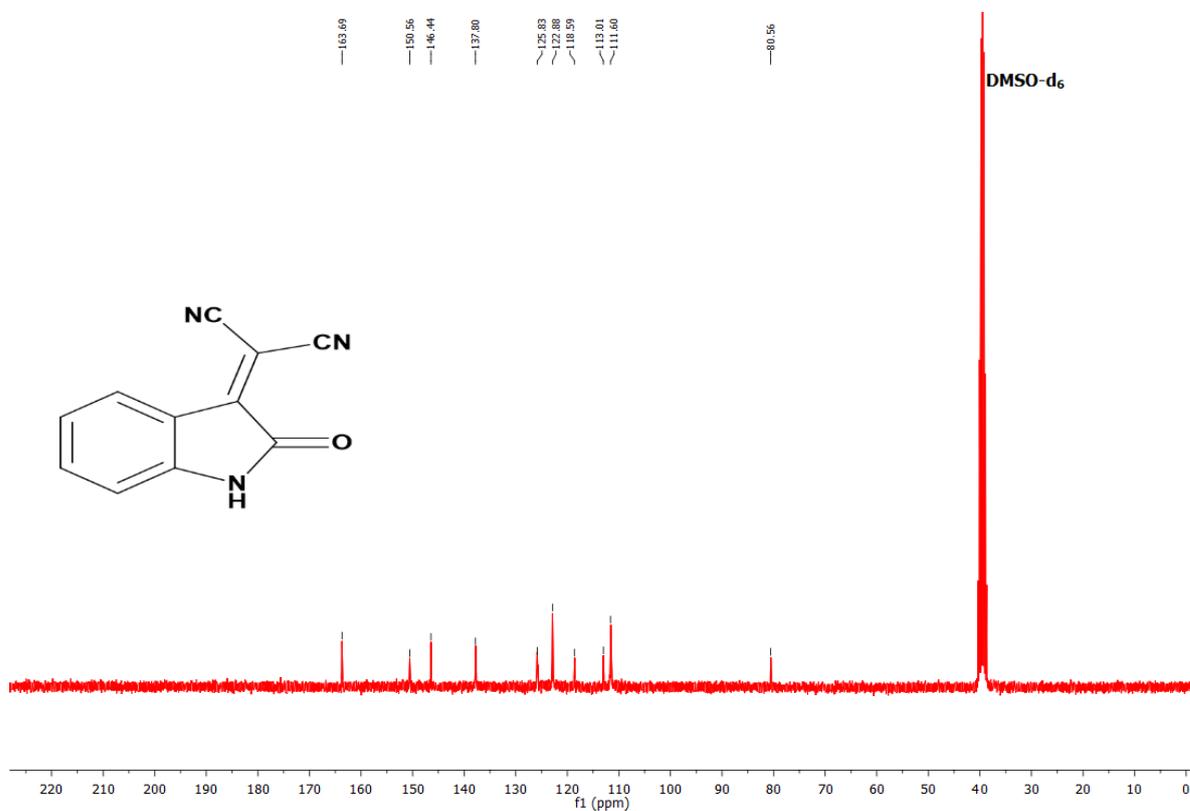


Figura B33. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto 17.

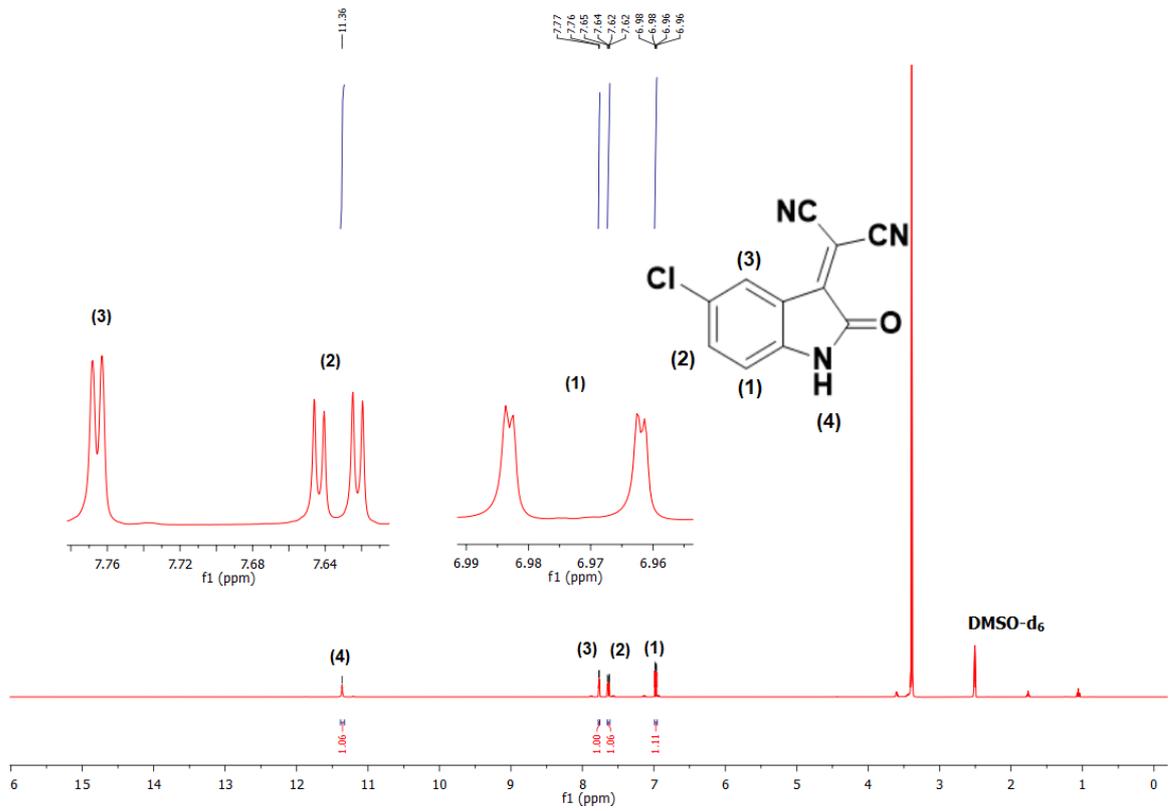


Figura B34. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto 17.

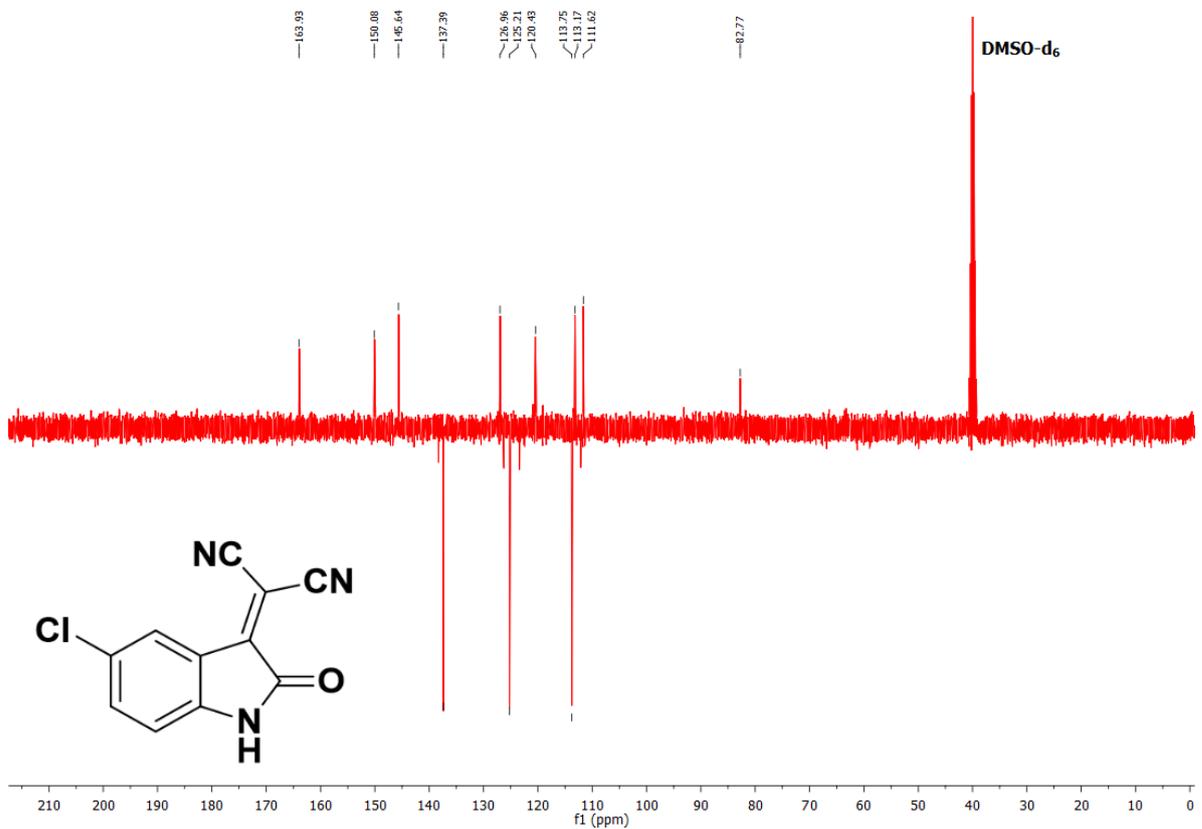


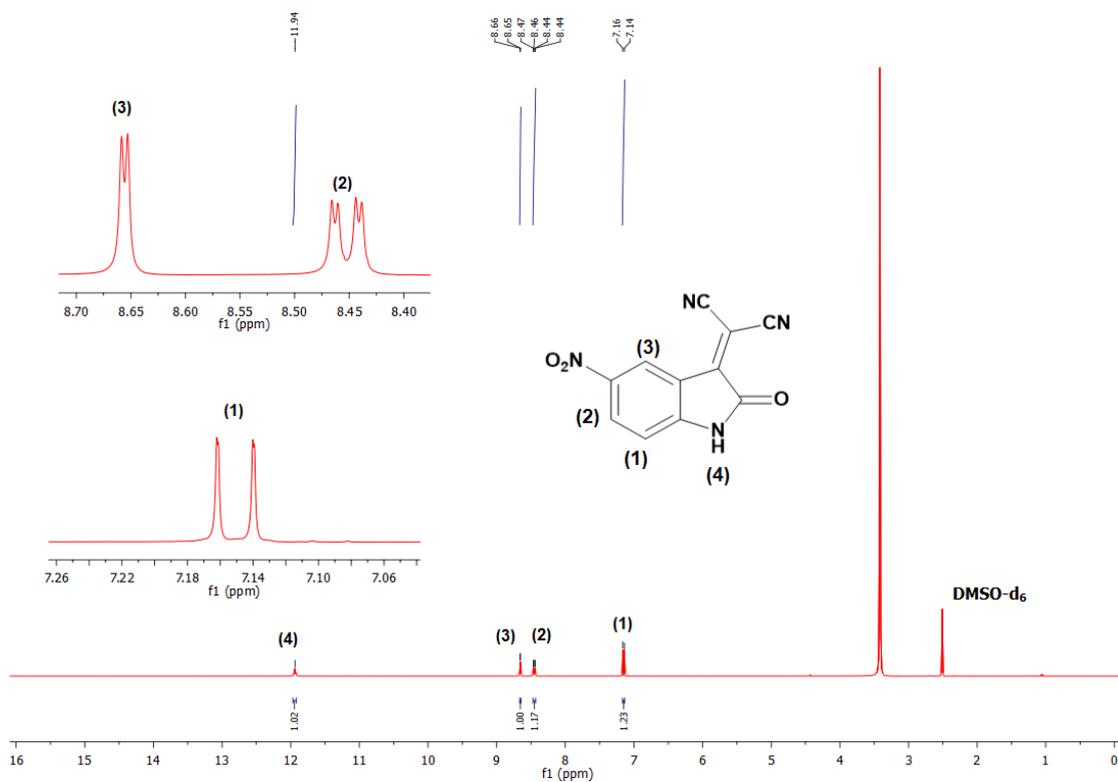
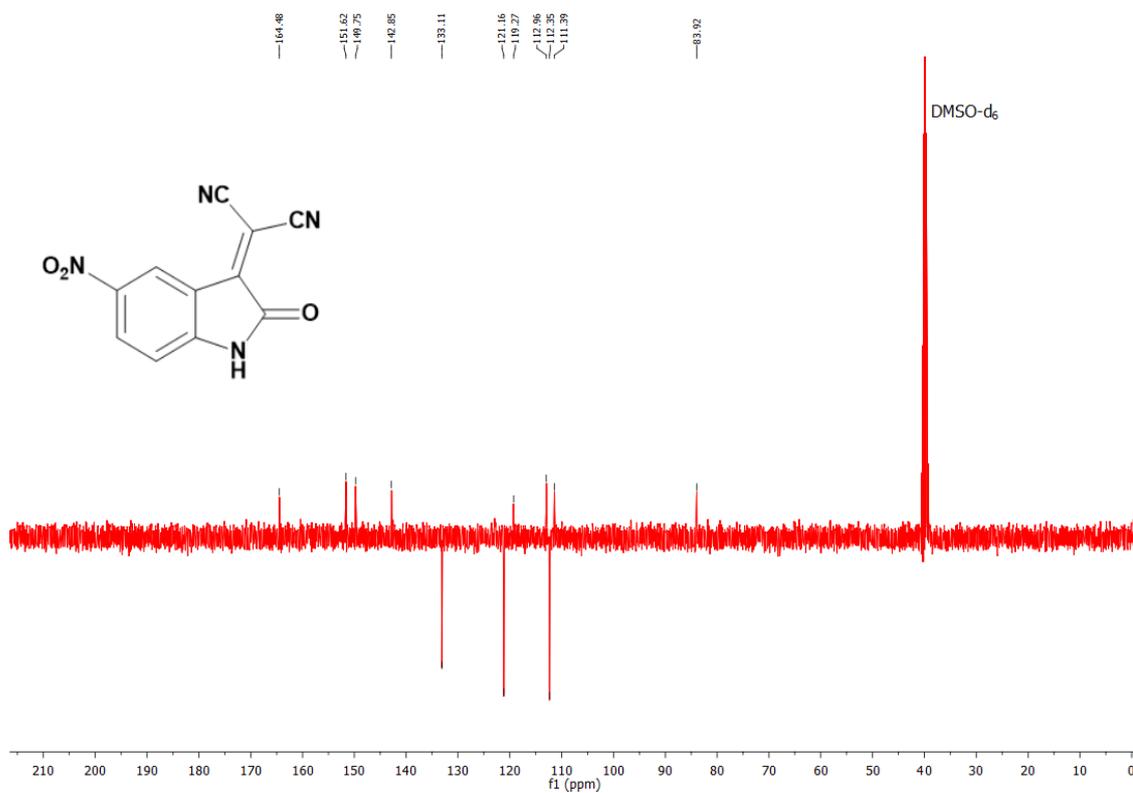
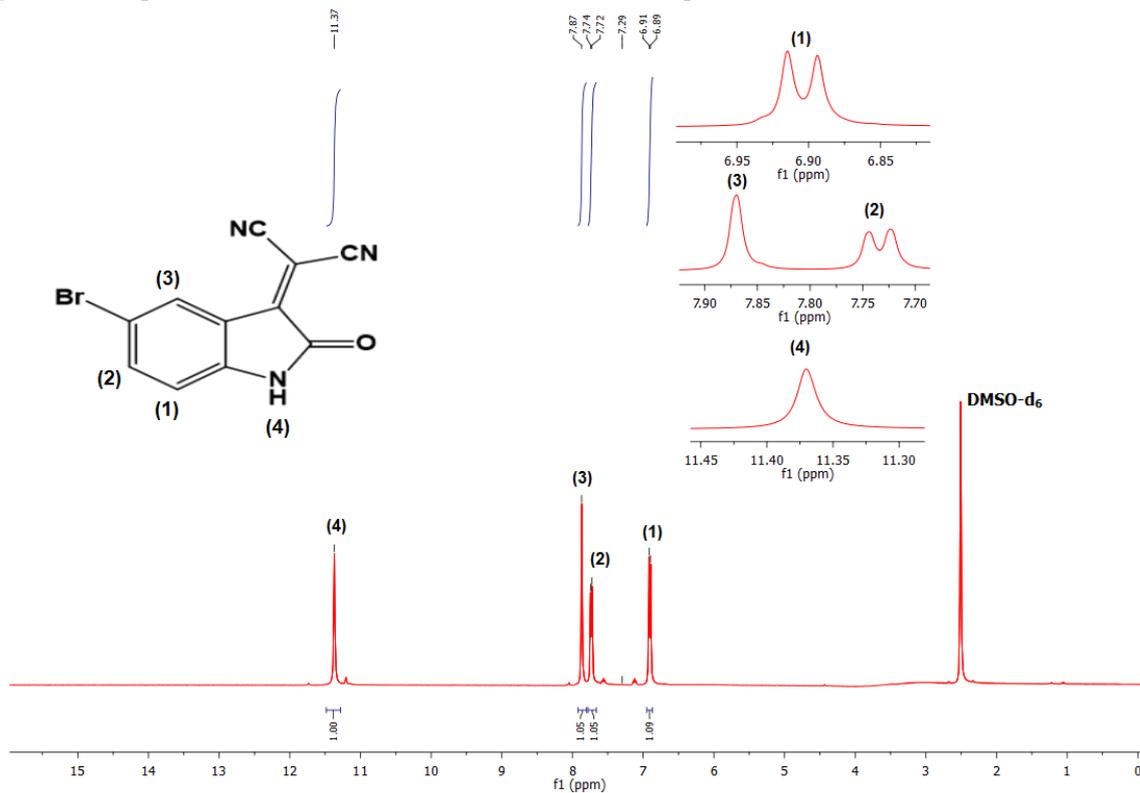
Figura B35. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto **18**.**Figura B36.** Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto **18**.

Figura B37. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do Composto **19**.**Figura B38.** Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz) do Composto **19**.