

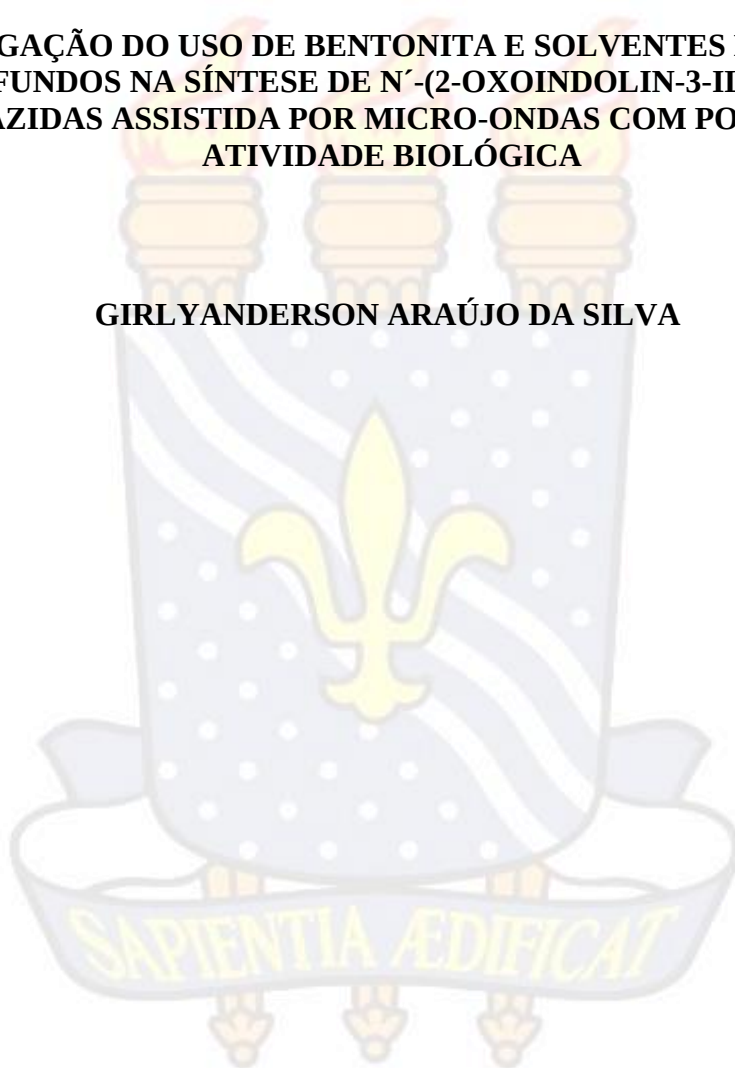


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**INVESTIGAÇÃO DO USO DE BENTONITA E SOLVENTES EUTÉTICOS
PROFUNDOS NA SÍNTESE DE N'-(2-OXOINDOLIN-3-ILIDENO)
HIDRAZIDAS ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS COM POTENCIAL
ATIVIDADE BIOLÓGICA**

GIRLYANDERSON ARAÚJO DA SILVA



JOÃO PESSOA-PB- BRASIL

Fevereiro/ 2023



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

TESE DE DOUTORADO

**INVESTIGAÇÃO DO USO DE BENTONITA E SOLVENTES EUTÉTICOS
PROFUNDOS NA SÍNTESE DE N'-(2-OXOINDOLIN-3-ILIDENO)
HIDRAZIDAS ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS COM POTENCIAL
ATIVIDADE BIOLÓGICA**

Girlyanderson Araújo da Silva

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

Área de Concentração: Química Orgânica

Orientador: Drº Claudio Gabriel Lima Junior

2ª orientadora: Drª Maria Gardênnia da Fonseca

***Bolsista (CAPES)**

JOÃO PESSOA-PB- BRASIL

Fevereiro/ 2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586i Silva, Girlyanderson Araújo da.

Investigação do uso de bentonita e solventes
eutéticos profundos na síntese de
N'-(2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazidas assistida por
micro-ondas com potencial atividade biológica /
Girlyanderson Araújo da Silva. - João Pessoa, 2023.
122 f. : il.

Orientação: Claudio Gabriel Lima Junior, Maria
Gardênnia da Fonseca.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

1. Química verde. 2. Bases de Schiff. 3. Bentonita.
4. Solventes eutéticos profundos. I. Lima Junior,
Claudio Gabriel. II. Fonseca, Maria Gardênnia da. III.
Título.

UFPB/BC

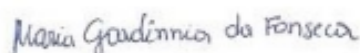
CDU 54:502.12(043)

Investigação do uso de bentonita e solventes eutéticos profundos na síntese de N'-(2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazidas assistida por micro-ondas com potencial atividade biológica.

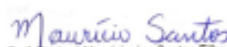
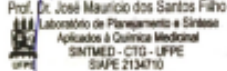
Tese de Doutorado apresentada pelo aluno Girlyanderson Araújo da Silva e aprovada pela banca examinadora em 13 de fevereiro de 2023.



Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior
DQ/UFPB
Orientador/Presidente



Profa. Dra. Maria Gardênnia da Fonseca
DQ/UFPB
2ª. Orientadora

Prof. Dr. José Maurício dos Santos Filho
Laboratório de Planejamento e Síntese
Aplicados à Química Medicinal
SINTMED - CTQ - UFPE
SIAPE 2134710

Prof. Dr. José Maurício dos Santos Filho
DQ/UFPE
Examinador



Prof. Dr. Ricardo Olimpio de Moura
DF/UEPB
Examinador



Profa. Dra. Juliana Alves Vale
DQ/UFPB
Examinadora



Profa. Dra. Ana Paula de Melo Alves de Guedes
DQ/UFPB
Examinadora

LISTA DE FIGURAS

Figura 2. 1- Representação esquemática estrutura dos argilominerais	21
Figura 2. 2- Esquema da síntese de tetra-hidropiranos usando argilas modificadas	23
Figura 2. 3- a) Rota sintética utilizada por Thirunarayanan e colaboradores (2019); b) Rota sintética utilizada por Baladji e colaboradores (2020)	23
Figura 2. 4- Reações catalisadas por montmorilonita K10	25
Figura 2. 5- Reações catalisadas por montmorilonita KSF	25
Figura 2. 6- a) Diagrama de fases para uma mistura eutética ideal. b) Interações entre moléculas aceptoras e doadoras, usando cloreto de colina e ureia como exemplo	27
Figura 2. 7- Estruturas comuns de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio (HBA's e HBD's, respectivamente) usados na formação de DES	28
Figura 2. 8 - Esquema de síntese de derivados tiazolidínicos usando DES	29
Figura 2. 9- Esquema do mecanismo da síntese de MBH usando DES	31
Figura 2. 10- Esquema de mecanismo resumido - etapas de participação catalítica do DES na síntese de espiro-oxindóis	34
Figura 2. 11- Espectro de ondas eletromagnéticas	35
Figura 2. 12- Ilustração do campo elétrico incidido sobre moléculas de água.....	36
Figura 2. 13- a) Forno micro-ondas monomodo; b) Forno micro-onda multimodo	38
Figura 2. 14- Técnicas usadas na síntese orgânica assistida por micro-ondas	39
Figura 2. 15- Esquema da reação de obtenção de bases de Schiff macrocíclicas antibacterianas e antioxidantes.....	42
Figura 2. 16- Moléculas derivadas da isatina com atividade biológica.....	43
Figura 2. 17- Bases de Schiff derivadas da isatina com atividade anticâncer.....	44
Figura 2. 18- Esquema de rota sintética utilizada por Chemchem e colaboradores (2020)	45
 Figura 4. 1- Mecanismo proposto para a síntese de bases de Schiff derivadas da isatina, usando Bentonita	 56
Figura 4. 2- Gráfico de reciclagem do catalisador bentonita	57
Figura 4. 3- Espectros de infravermelho sobrepostos correspondentes a bentonita bruta e reutilizada.....	57
Figura 4. 4- DES utilizados na investigação da síntese do produto 2a	59
Figura 4. 5- Espectro de infravermelho dos componentes puros e do DES: BzkCl/Ác. Lát. sobrepostos.....	59

Figura 4. 6- Representação das configurações E e Z obtidas após otimização de geometria em DFT para o produto 2a	65
Figura 4. 7- Espectro de infravermelho da molécula 2a (FTIR- pastilhas de KBr)	65
Figura 4. 8 - Melhor pose de 2l encaixada na DNA girase (3ILW). (Apenas hidrogênios polares para ligante são mostrados para melhor visualização)	67
Figura 6. 1 – difatograma de raios X da bentonita bruta de origem argentina	75
Figura 6. 2 – Espectro de infravermelho da bentonita bruta (pastilhas de KBr)	76
Figura 6. 3- Esquema de rotas sintéticas utilizadas para obtenção dos derivados da isatina reagentes.....	77
Figura 6. 4- Esquema de rotas sintéticas utilizadas na síntese de derivados da N- substituídos	77
Figura 6. 5- Esquema de rota sintética utilizada na síntese de derivados da N- (2-oxoindolina-3-ilideno) hidrazida	79
Figura 6. 6- Esquema de rota sintética utilizada na síntese de derivados da N- (2-oxoindolina-3-ilideno) hidrazida, com DES	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 4. 1- Otimização das condições reacionais para a síntese da molécula 2a	50
Tabela 4. 2- Resultados obtidos na variação de bentonita, utilizando micro-ondas à 80°C.....	53
Tabela 4. 3- Resultados da síntese usando bentonita e livre de solventes.....	54
Tabela 4. 4- Obtenção de bases de Schiff derivadas da isatina em condições livre de solvente catalisada por AcOH	58
Tabela 4. 5- Resultados da investigação do uso de diferentes tipos de DES na síntese do produto 2a	60
Tabela 4. 6- Resultados do uso de Bzk/Ác. Lát. (1:1) na síntese do produto 2a variando a temperatura.....	61
Tabela 4. 7- Deslocamento químico (δ em ppm) dos sinais comuns de RMN ^1H e RMN ^{13}C de 2a-l	62
Tabela 4. 8 -Valores de energia de ligação dos produtos 2a-l frente ao alvo DNA- girase	66
Tabela 4. 9- Propriedades físico-químicas e score de biodisponibilidades calculados in sílico para as substâncias 2a-2l	69
Tabela 4. 10- Propriedades farmacocinéticas calculadas in sílico para as substâncias 2a-l	69
Tabela 4. 11- Predição de toxicidade oral para as substâncias 2a- l	70
 Tabela 6. 1- Composição química da bentonita argentina bruta	 74

LISTA DE ESPECTROS

Espectro ES. 1- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) do produto 2a	100
Espectro ES. 2- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) na região entre 6.5 e 8.5 ppm do produto 2a	100
Espectro ES. 3- Espectro bidimensional HSQC (400 MHz, DMSO-d6) do produto 2a	101
Espectro ES. 4- Espectro RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6) do produto 2a	101
Espectro ES. 5- Espectro de RMN ^1H (100 MHz, DMSO-d6) do produto 2b	102
Espectro ES. 6- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) na região entre 7.0 e 8.0 ppm do produto 2b	102
Espectro ES. 7- Espectro RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6) do produto 2b	103
Espectro ES. 8- Espectro bidimensional HSQC (400 MHz, DMSO-d6) do produto 2b	103
Espectro ES. 9- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) do produto 2c	104
Espectro ES. 10- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) na região entre 6.7 e 8.2 ppm do produto 2c	104
Espectro ES. 11- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6) do produto 2c	105
Espectro ES. 12- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) do produto 2d	105
Espectro ES. 13- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) na região entre 6.7 e 8.05 ppm do produto 2d	106
Espectro ES. 14- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6) do produto 2d	106
Espectro ES. 15- Espectro bidimensional HSQC (400 MHz, DMSO-d6) do produto 2d	107
Espectro ES. 16- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) do produto 2e	107
Espectro ES. 17- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) na região entre 6.95 e 8.1 ppm do produto 2e	108
Espectro ES. 18- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6) do produto 2e	108
Espectro ES. 19- Espectro bidimensional HSQC (400 MHz, DMSO-d6) do produto 2e	109
Espectro ES. 20- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) do produto 2f	109
Espectro ES. 21- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6) do produto 2f	110
Espectro ES. 22- Espectro de massa do produto 2f	110
Espectro ES. 23- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) do produto 2g	111
Espectro ES. 24- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) na região entre 7.5 e 8.1 ppm do produto 2g	111
Espectro ES. 25- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6) do produto 2g	112
Espectro ES. 26- Espectro de massa do produto 2g	112
Espectro ES. 27- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) do produto 2h	113

Espectro ES. 28- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 7.3 e 8.15 ppm do produto 2h	113
Espectro ES. 29- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do produto 2h	114
Espectro ES. 30- Espectro de massa do produto 2h	114
Espectro ES. 31- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto 2i	115
Espectro ES. 32- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 3.4 e 8.8 ppm do produto 2i	115
Espectro ES. 33- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do produto 2i	116
Espectro ES. 34- Espectro de massa do produto 2i	116
Espectro ES. 35- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto 2j	117
Espectro ES. 36- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 6.9 e 8.6 ppm do produto 2j	117
Espectro ES. 37- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do produto 2j	118
Espectro ES. 38- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto 2k	118
Espectro ES. 39- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 6.5 e 9.2 ppm do produto 2k	119
Espectro ES. 40- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do produto 2k	119
Espectro ES. 41- Espectro de massa do produto 2k	120
Espectro ES. 42- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto 2l	120
Espectro ES. 43- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 6.9 e 8.8 ppm do produto 2l	121
Espectro ES. 44- Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) do produto 2l	121
Espectro ES. 45- Espectro de massa do produto 2j	122
Espectro ES. 46- Espectro de infravermelho (FTIR) do produto 2a (pastilhas de KBr)	122

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Química Verde em síntese orgânica	18
2.2 A importância do desenvolvimento de novos catalisadores/solventes sob o olhar da Química Verde.....	19
2.2.1 <i>O uso de argilominerais como catalisadores sólidos ácidos</i>	<i>20</i>
2.2.2 <i>Solventes eutéticos profundos (DES): Definição e vantagens</i>	<i>26</i>
2.2.3 <i>O uso de DES em síntese orgânica: aplicações recentes.....</i>	<i>28</i>
2.2.4 <i>o uso de DES com propriedades catalíticas na síntese de bases de Schiff's derivadas da isatina usando hidrazidas.....</i>	<i>31</i>
2.3 Síntese orgânica assistida por micro-ondas	34
2.3.1 <i>Tipos de MO usados na síntese orgânica.....</i>	<i>37</i>
2.3.2 <i>Micro-ondas comparado ao uso de outros métodos em síntese orgânica</i>	<i>38</i>
2.4 Bases de Schiff derivadas da isatina com atividade biológica	40
3. OBJETIVOS	48
3.1 Objetivos gerais	48
3.2 Objetivos específicos	48
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
4.1- Caracterização dos compostos 2a-l.....	62
4.2- Avaliação do potencial biológico dos produtos bases de Schiff.....	65
5. CONCLUSÃO	72
6. MATERIAIS E MÉTODOS.....	74
6.1. Obtenção dos derivados da isatina utilizados como reagentes.....	76
6.1.1- <i>Protocolo geral para preparação da 5- nitro- isatina (1j)</i>	<i>77</i>
6.1.2- <i>Protocolo geral para a síntese da 5- cloro- isatina e 5, 7- dicloro- isatina (1d e 1g).</i>	<i>78</i>
6.1.3- <i>Protocolo de síntese das moléculas N- metiladas.....</i>	<i>78</i>

6.1.4- Protocolo de síntese das moléculas <i>N</i> - aliladas	78
6.2- Protocolos utilizados na Síntese das bases de Schiff (2a- I).	79
6.2.1 Protocolo para a síntese de bases de Schiff usando bentonita, livre de solvente	79
6.2.2 Protocolo para a síntese de bases de Schiff usando AcOH, livre de solvente	79
6.2.3 Protocolo para a síntese de bases de Schiff usando DES	80
6.3- Protocolo utilizado pra preparação do DES	81
6.4- Investigação de atividade anti-leishmania sobre a forma <i>L. infantum</i>	81
6.5- Estudo de <i>docking</i> molecular	81
6.6- Caracterização e dados espectroscópicos dos produtos	82

AGRADECIMENTOS

À Deus por me permitir a realização desse trabalho, concedendo-me saúde e guiando cada um dos meus passos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Paraíba, por fornecer uma formação qualificada de profissionais mestres e doutores, junto com às instituições de fomento, CAPES, CNPq e FAPESQ pelo incentivo à pesquisa e disponibilidade de bolsas.

Ao meu orientador Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior que, pela dedicação e paciência durante a realização desse trabalho, tornou-se além de mestre, um amigo.

À minha segunda orientadora Prof.^a Dr.^a Maria Gardênnia da Fonseca que disponibilizou seu tempo e conhecimento para contribuir no meu trabalho.

Aos demais professores integrantes do Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal da Paraíba (LASOM-PB), em especial, ao Prof. Dr. Mário Vasconcellos e Prof.^a Dr.^a Dayse das Neves Moreira pelos valiosos ensinamentos.

Ao professor Dr. Edilson Beserra de Alencar Filho (UNIVASF), pela colaboração e realização dos estudos de Docking Molecular.

Ao Centro de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba (CBiotec-UFPB), na pessoa da professora Dr.^a Tatijana Keesen de Souza Lima, por colaborar com os estudos relacionados a atividade leishmanicida dos compostos finais presentes neste trabalho de tese.

Aos meus pais Gilvanda, João Alves e meu irmão Arlyson, que me deram toda base e suporte para alcance dos meus objetivos, que sempre acreditaram e torceram por mim. À minha irmã Girliane Regina, pelos conselhos e o compartilhar de toda sua experiência acadêmica.

À minha esposa Anny Karolline e filha Aimée que representaram a maior fonte de inspiração e me deram forças para nunca pensar em desistir.

Aos meus amigos do LASOM-PB por cada momento compartilhando alegrias, lutas, conhecimentos e desafios nesse período de doutorado e me proporcionaram um ambiente familiar durante a pesquisa: Aleff Castro, Maísa Cavalcanti, Sandro Dutra, Tayná Olegário, Rhuan Mendes, Isadora Gouveia, Jayne Sabino, Rachel Maia que na reta final se mostraram importantes nessa caminhada.

Aos demais amigos do laboratório e da UFPB, em especial Graycyelle Cavalcanti que me deu todo suporte necessário.

Aos técnicos do Laboratório Multiusuário de Caracterização Analítica da UFPB, Evandro e Marcelo pela realização das análises dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

Ao Laboratório de Espectrometria de Massas da Universidade Federal de Goiás, em especial ao professor Boniek Gontijo Vaz, pela realização das análises por Espectrometria de Massas.

E por fim, a todos que me impulsionaram a chegar até aqui e sempre me incentivam a alçar voos mais altos.

Título: Investigação do uso de bentonita e solventes eutéticos profundos na síntese de *N*-(2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazidas assistida por micro-ondas com potencial atividade biológica

RESUMO

As *N*-(2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazidas são iminas provenientes da isatina, que contém o núcleo indolina encontrado em diversas estruturas de moléculas bioativas. Entretanto, os protocolos mais utilizados na sua obtenção empregam solventes que apresentam toxicidade, inflamabilidade e aumentam a produção de resíduos. O presente trabalho expõe uma proposta de Química Verde para a síntese desses compostos, com o intuito de excluir ou minimizar o uso de solventes comumente utilizados na síntese dessas iminas como metanol e acetonitrila. Os protocolos ecológicos investigados neste trabalho envolvem o uso de bentonita como catalisador ou solventes eutéticos profundos, ambos com propriedades desejáveis à Química Verde como baixa toxicidade, acessibilidade, facilidade de manuseio e reuso. Foram investigados a influência da fonte de energia, tipo e quantidade do catalisador, ausência/presença de solventes, bem como o uso de solventes eutéticos profundos. O estudo demonstrou aplicação catalítica da bentonita em condições heterogêneas ou sem solventes, irradiada por micro-ondas na síntese de 12 produtos derivados da isatina e benzidrazida, sendo seis inéditos. O uso de bentonita na ausência de solventes promoveu rendimentos de 37- 96%, usando micro-ondas, em tempos de 15- 60 minutos. A bentonita pôde ser reutilizada por três ciclos, sem perdas na eficiência para a síntese da base de Schiff oriunda da reação entre isatina e benzidrazida. O solvente eutético proveniente da combinação cloreto de benzalcônio (espécie aceptora de ligação de hidrogênio) e ácido láctico (espécie doadora de ligação de hidrogênio) possibilitou excelente rendimento para a molécula que partiu da isatina sem substituição no anel aromático (99% em 10 minutos). O protocolo foi estendido para moléculas *N*-alquiladas, em que foi possível obter produtos com rendimentos de 71- 73%. Entretanto, o uso deste solvente eutético mostrou-se insatisfatório para os demais derivados da isatina com substituição no anel aromático. A metodologia empregando bentonita mostrou-se mais eficiente e na maioria dos casos, os resultados foram superiores aos encontrados na literatura, com a vantagem de promover uma química que se aproxima a atender alguns aspectos da Química Verde. Investigações adicionais no que se refere a potencial atividade biológica foram realizadas através da avaliação *in silico* preliminar de *docking* molecular e propriedades farmacocinéticas. Os resultados de *docking* molecular apontaram para afinidades de todos os compostos sintetizados com a *DNA-girase*, alvo bacteriano previamente reconhecido por compostos análogos, sendo a hidrazida nitrada contendo a porção *N*-alilada (**21**) a que apresentou melhor valor de energia de ligação. Ademais, todas as moléculas apresentaram tendência para boa biodisponibilidade oral, mostrando-se uma classe promissora para futuras investigações.

Palavras- Chave: bases de Schiff; bentonita; solventes eutéticos profundo; química verde; micro-ondas.

Title: Investigation of the use of bentonite and deep eutectic solvents in the microwave-assisted synthesis of N-(2-oxoindolin-3-ylidene) hydrazides with potential biological activity

ABSTRACT

N-(2-oxoindolin-3-ylidene) hydrazides are imines derived from isatin, which contains the indoline core, found in various structures of bioactive molecules. However, the most used protocols to obtain it use solvents that are toxic, flammable and increase the production of waste. This work presents a Green Chemistry proposal for the synthesis of these compounds, aiming to exclude or to minimize the use of commonly used solvents in the synthesis of these imines, such as methanol and acetonitrile. The ecological protocols that were investigated in this work involve the use of bentonite or deep eutectic solvents as catalysts, both with desirable properties for Green Chemistry such as low toxicity, accessibility, ease of handling and reuse. The influence of energy source, type and amount of catalyst, absence/presence of solvents, as well as the use of deep eutectic solvents were investigated. The study demonstrated the catalytic application of bentonite under heterogeneous conditions or without solvents, irradiated by microwaves in the synthesis of 12 products derived from isatin and benzhydrazide, six of which are new. The use of bentonite in the absence of solvents promoted yields of 37-96%, using microwaves, in times of 15-60 minutes. Bentonite could be reused for three cycles, without loss of efficiency for the synthesis of Schiff's base, resultant from the reaction between isatin and benzhydrazide. The eutectic solvent derived from the combination of benzalkonium chloride (hydrogen bond acceptor species) and lactic acid (hydrogen bond donor species) provided excellent yield for the molecule that originated from isatin, without substitution in the aromatic ring (99% in 10 minutes). The protocol was extended to N-alkylated molecules, where it was possible to obtain products with yields of 71-73%. However, the use of this eutectic solvent proved to be unsatisfactory for the other isatin derivatives with substitution in the aromatic ring. The methodology using bentonite proved to be more efficient and in most cases, the results were superior to those found in the literature, with the advantage of promoting a chemistry that comes close to meeting some aspects of Green Chemistry. Additional investigations regarding potential biological activity were performed through preliminary *in silico* evaluation of molecular docking and pharmacokinetic properties. Molecular docking results pointed to affinities of all synthesized compounds with DNA-gyrase, a bacterial target previously recognized by analogous compounds, with the nitrated hydrazide containing the N-allylated portion (**21**) having the best binding energy value. Furthermore, all molecules showed a tendency towards good oral bioavailability, proving to be a promising class for future investigations.

Keywords: Schiff bases; bentonite; deep eutectic solvents; green chemistry; microwave.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A química verde estabelece princípios que consideram diversos fatores além da pureza em processos sintéticos, como rendimento, tempo e custos. Muitos protocolos fazem uso de catalisadores, solventes ou meios que trazem consequências ambientais indesejáveis. Devido a tais consequências, surge a necessidade da busca por novos protocolos menos prejudiciais, denominados ecoamigáveis (do inglês, *eco-friendly*).^{20,116}

Muitas condições, como reações livres de solventes, o uso de solventes alternativos menos tóxicos, redução de resíduos e biodegradação têm sido objeto de estudo visando a maximizar a eficiência de processos sintéticos ecológicos. Nesse contexto, a aplicação da química verde para reações que promovem a síntese de moléculas potencialmente bioativas, como exemplo, derivados da isatina, despertou interesse dos pesquisadores ao longo dos anos.³¹

A isatina possui alta versatilidade sintética, podendo sofrer diversas modificações em sua estrutura, resultando em uma infinidade de derivados. Entre esses, o núcleo *N*′-(2-oxoindolin-3-ilideno)hidrazida, uma base de Schiff formada a partir da isatina e benzidrazida está presente em moléculas apontadas como potenciais agentes anti-inflamatórios. Além disso, derivados da isatina apresentam diversas aplicações biológicas, como atividade antiviral, anticâncer, entre outros.^{61,120}

Comumente, protocolos de síntese de derivados da isatina utilizam solventes tóxicos como metanol, por exemplo, e geralmente é catalisado por ácidos orgânicos sob aquecimento. Diante disso, há uma crescente necessidade de investigação de protocolos verdes, como o uso de argilominerais e substituição de solventes comuns por solventes eutéticos profundos (do inglês, *deep eutectic solvents* - DES) para esse tipo de reação.^{25,98}

Os argilominerais podem ser utilizados como catalisadores em processos heterogêneos ou reações sem o uso de solventes. Além de promover ativação ácida ou básica, a estrutura dos argilominerais permitem, em alguns casos, que possam atuar como suportes para as reações. Entre os diversos tipos de argilominerais, a bentonita foi escolhida para investigação neste trabalho devido a possuir grande porcentagem de montmorilonita na sua composição ser de fácil manuseio, reutilizável e apresentar baixo custo.²⁶

Em paralelo, outra boa alternativa é a utilização de DES, que possuem diversas aplicações, como solventes extratores, catalisadores e eluentes. Estes solventes são portadores de propriedades desejáveis à química verde, como baixa volatilidade, toxicidade e inflamabilidade. Podem ainda, oferecer condições ácidas ao sistema reacional e serem aplicados em reações envolvendo compostos carbonilados, como a porção cetônica presente na isatina.⁸³

Diversos trabalhos com bentonita, livre de solventes ou usando DES, utilizam micro-ondas devido a possibilidade do controle efetivo da variação de temperatura. Este aquecimento surge como alternativa eficiente e limpa em reações orgânicas. A utilização do reator micro-ondas em conjunto com a substituição de catalisadores comuns por reutilizáveis e ambientalmente benignos, também detém aspectos da química verde.⁶⁶

Com base no exposto, visando unir essas ferramentas, este trabalho buscou o desenvolvimento de metodologias ecoamigáveis inéditas para a síntese de *N'*-(2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazidas, assistida por micro-ondas. São discutidas a viabilidade e eficiência dos processos usando argilominerais, em reações heterogêneas ou livres de solventes e em condições de solventes eutéticos profundos. Em conjunto, o trabalho apresenta uma abordagem do potencial biológico dos produtos obtidos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Química Verde em síntese orgânica

Com o intuito de promover o desenvolvimento com sustentabilidade, em 2015 a Organização das Nações Unidas (ONU) propôs um plano intitulado “Transformando o Mundo: A agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável”, visando a diminuir os danos ambientais, que têm sido cada vez mais graves. Preocupada com o futuro do nosso planeta, a comunidade científica permanece, insistentemente, desenvolvendo protocolos sustentáveis.⁹⁷

Na busca por novos compostos sintéticos potenciais candidatos a fármacos, é comum o uso de solventes orgânicos, tanto nos processos de síntese quanto isolamento e purificação. Muitos dos solventes orgânicos voláteis que são utilizados possuem características prejudiciais ao meio ambiente, além de apresentarem toxicidade para o operador da reação e necessitarem de cuidados específicos no manuseio e armazenamento.

O termo “Química Verde” pode ser empregado para reações que resultem em produtos desejáveis sem apresentarem danos ao meio ambiente ou diminuam ao máximo os danos causados por métodos convencionais. No entanto, para que uma síntese seja realizada seguindo os princípios ideais da química verde, o uso de solvente é um dos fatores determinantes. Em muitos casos é recomendável a realização de processos sem solvente ou com solventes cujas características sejam menos poluentes. Na maioria das vezes, promover o equilíbrio entre protocolos eficientes e ecológicos não configura uma tarefa fácil e reforça a busca por metodologias alternativas.^{16,83}

O desenvolvimento desses sistemas geralmente envolve o uso de fluidos supercríticos, líquidos iônicos, água e ausência de solventes. É possível utilizar fontes de energia como micro-ondas ou ultrassom e catalisadores reutilizáveis.⁶⁶ Protocolos como aquecimento dielétrico e uso de mecanoquímica vêm sendo desenvolvidos ou otimizados ao longo da última década.³⁴

Nesse contexto, o uso de argilominerais surge como ótima alternativa, pois geralmente apresentam baixa ou nenhuma toxicidade, baixo custo e possibilidade de reutilização. A estrutura desses compostos permite a acomodação de reagentes, atuando

como suporte, ou podem promover a ativação catalítica devida presença de ácidos e bases em sua composição. Além disso, diversos relatos mostram a utilização de argilas, em especial a bentonita, em reações via micro-ondas, como uma alternativa verde eficiente em reações livres de solventes.^{10,21,66}

Desde 2003, os DES têm se destacado devido a propriedades específicas atraentes. Trata-se de uma mistura não combustível, biodegradável e sustentável, fácil de preparar e de baixo custo. São constituídas por uma espécie doadora de ligações de hidrogênio (do inglês, *hydrogen bond donor* - HBD) e uma espécie aceptora de ligação de hidrogênio (do inglês, *hydrogen bond acceptor* - HBA), que permitem várias combinações e possibilidades de novos solventes. A literatura aponta que os DES utilizados em reações assistidas via micro-ondas possuem capacidades catalíticas e potencial ecoamigável.²⁷

2.2 A importância do desenvolvimento de novos catalisadores/solventes sob o olhar da Química Verde

A aplicação de catalisadores em diversos processos naturais, biológicos ou industriais evidenciam a importância da catálise. Na indústria química ou petroquímica, na geração de energia e em processos ambientais, substâncias que aceleram as reações tornam-se fundamentais. Segundo a IUPAC os catalisadores são substâncias que têm a capacidade de aumentar a velocidade de uma reação química sem alterar a energia de Gibbs padrão na reação (ΔG°). Os catalisadores promovem a diminuição da energia de ativação da etapa que determina a velocidade da reação, diminuindo o tempo de formação dos produtos.^{12,83}

Os catalisadores podem ser classificados de acordo com sua fase reacional comparada aos reagentes como homogêneos, quando possuem a mesma fase, ou heterogêneos, possuindo fases diferentes. Embora muitas reações já consolidadas se processem bem por catálise homogênea, a facilidade de separação dos reagentes no final de processos heterogêneos torna seu uso bastante atraente. Além desses, há processos catalíticos que são classificados como heterogeneizados ou suportados. São catalisadores desenvolvidos para terem benefícios de ambos os tipos e consistem na imobilização de um catalisador homogêneo em sólidos mesoporosos, ligados por interações fracas ou fortes, dependendo do suporte.^{37,83}

É fundamental conhecer as características químicas do catalisador, como acidez e basicidade. Desde o século XIX o uso de ácidos catalíticos em processos essenciais, como desidratação, isomerização e alquilação ampliou-se na indústria. Novos compostos, especialmente sólidos ácidos, foram desenvolvidos com objetivo de oferecer maior eficiência e economia no processo completo, do início da síntese até o isolamento final.⁹²

Os sólidos podem apresentar em sua superfície sítios ácidos de Brønsted, de forma simplificada, disponibilizam íons H^+ ao meio (sistemas próticos). Em sistema não próticos, os sólidos contribuem como ácidos de Lewis, geralmente por terem metais com orbitais *d* capazes de receber elétrons. Em muitos casos podem ocorrer a incrementação de acidez, como na sílica composta por silanóis, que apresentam uma acidez fraca, entre outros aluminossilicatos.⁹²

Aluminossilicatos podem atuar como ácidos de Lewis devido alumínio na sua estrutura, como em zeólitas, ou podem ser enriquecidos com ferro, a exemplo da montmorilonita ativada por tratamento prévio. A bentonita é um tipo de argilomineral que possui grande quantidade de montmorilonita em sua composição e possui aplicabilidade principalmente em processos heterogêneos e livres de solventes.³

2.2.1 O uso de argilominerais como catalisadores sólidos ácidos

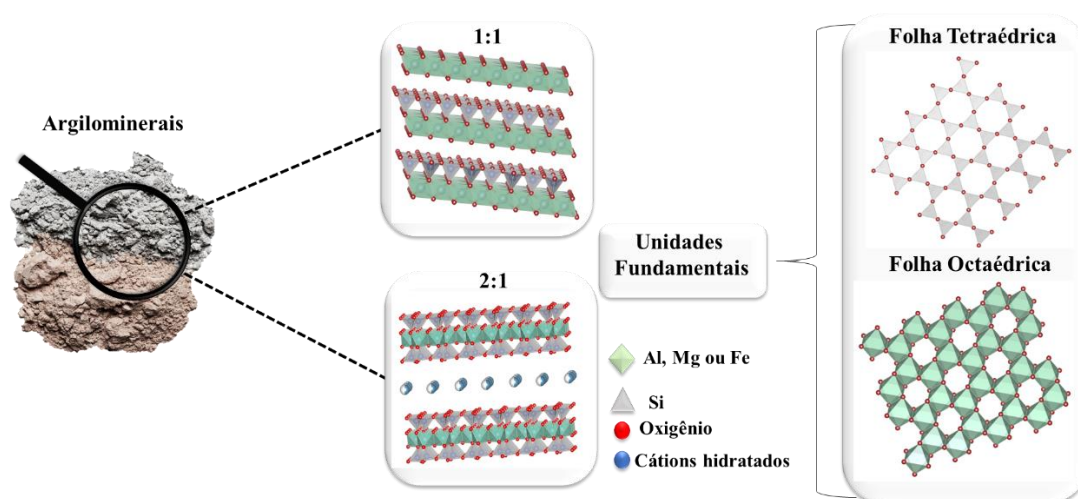
Com base no impacto ambientalmente negativo causado por métodos convencionais, estudos realizados na última década investigaram a utilização de catalisadores, sólidos ou líquidos, que proporcionam uma química limpa. Para este fim, resinas de troca iônica, óxidos metálicos, zeólitas e argilas são apontados como catalisadores eficientes já consolidados.^{3,66}

Em especial, o uso de argilominerais tem sido explorado em diversos processos sintéticos, como a síntese de *trans*-chalconas e compostos α , β - insaturados.¹⁰ A alta área superficial específica destes materiais permite que funcionem como suportes eficazes para reagentes, trazendo os benefícios da catálise heterogênea para as moléculas orgânicas complexas, apresentando alto rendimento e estereosseletividade.⁸³ As propriedades de intercalação, troca catiônica, expansão e adsorção observadas nos argilominerais estão intimamente relacionadas a sua forma estrutural (**Figura 2.1**). Os argilominerais possuem os silicatos lamelares (filossilicatos) que apresentam como

unidades estruturais fundamentais: uma folha tetraédrica ($M_{tet}O_4$) e uma folha octaédrica ($M_{oct}O_6$).²⁶

A folha tetraédrica é constituída basicamente por tetraedros de Si^{4+} coordenados a quatro átomos de oxigênio em um arranjo hexagonal contínuo e infinito. A folha octaédrica é constituída por um cátion metálico (Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} ou Fe^{2+}) coordenado a seis átomos de oxigênio e ligado ao octaedro vizinho formando um arranjo hexagonal ou pseudo-hexagonal.¹²⁶ Estas duas unidades fundamentais podem arranjar-se entre si gerando filossilicatos do tipo 1:1, onde ocorre a associação de uma folha tetraédrica com uma octaédrica, como na caulinita; ou 2:1, quando a estrutura formada consiste na união de duas folhas tetraédricas e uma folha octaédrica, como na montmorilonita.

Figura 2. 1- Representação esquemática estrutura dos argilominerais



Fonte: adaptada software “VESTA 3” (MOMMA & IZUMI, 2011)

Os filossilicatos 2:1 podem apresentar substituições isomórficas tanto na folha tetraédrica como na octaédrica e estas substituições geram uma carga líquida total negativa sobre a estrutura como, por exemplo, o Al^{3+} pode substituir o Si^{4+} na folha tetraédrica. Essa diferença de carga é compensada pela presença de cátions de metais alcalinos e alcalinos terrosos no espaçamento interlamelar destes argilominerais. Tais substituições constituem um fator importante e são determinantes para as propriedades físicas e químicas destes materiais.¹²⁶

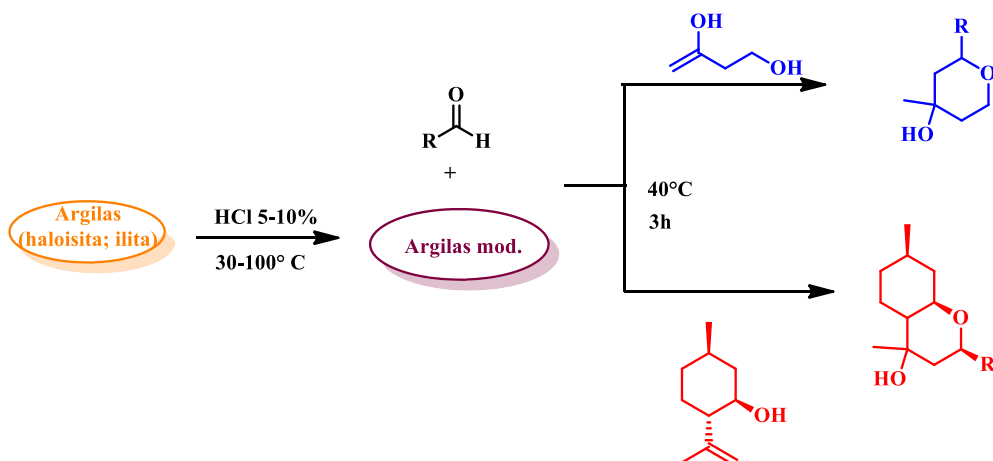
Em particular as argilas bentonitas (compostas principalmente pelo argilomineral montmorilonita $\geq 50\%$), podem ser consideradas os materiais mais importantes do ponto de vista das interações com diversas espécies, bem como da utilização em diferentes aplicações industriais.¹³¹ Essas têm uma produção mundial estimada em mais de 13 milhões de toneladas anuais e possuem diversas aplicações, que incluem: adsorventes de espécies poluentes;³³ adsorventes de graxas; biossensores;³² usos farmacêuticos e cosméticos, entre outras.⁸⁸

Do ponto de vista da catálise, a atividade dos argilominerais deriva principalmente de quatro fontes: acidez de Brønsted, acidez de Lewis, presença de espécies ativas redox e introdução de metais de transição ou cátions cataliticamente ativos. Tal atividade é uma propriedade natural destes materiais ou pode ser introduzida por troca catiônica, ativação de ácido ou deposição de co-catalisador na superfície do argilomineral.^{83,124}

As bentonitas apresentam propriedade de expansão lamelar que facilitam, por exemplo, a introdução de complexos de metal cataliticamente ativos por métodos de troca catiônica e de troca de ligante. A reatividade observada surge principalmente da dissociação de moléculas de água entre camadas, e a reação no espaço entre camadas muitas vezes leva à seletividade de forma, em termos de reagentes ou produtos. Além disso, as argilas que possuem propriedades fracamente ácidas podem ter a sua acidez melhorada quando modificadas via tratamentos ácidos orgânicos e inorgânicos. O tratamento com ácido promove um aumento da concentração de H^+ em sua superfície devido a trocas iônicas, tornando-os catalisadores promissores na formação de heterociclos, como tetra-hidropiranos (**Figura 2.2**).^{83,121,123}

O uso de montmorilonita modificada e intercalada com íon de lítio reduz o tempo de reações de esterificação do glicerol de 7 para 4 h em reações assistidas via micro-ondas com rendimentos que chegaram a 98%. A modificação, neste caso, promoveu uma estrutura estável com espaçamento maior entre as camadas.¹¹³

Figura 2. 2- Esquema da síntese de tetra-hidropiranos usando argilas modificadas



Fonte: Próprio autor com base na literatura

Em um estudo realizado por Thirunarayanan e colaboradores (2019), a bentonita tratada e enriquecida com Fe^{3+} mostrou-se eficiente como ácido de Lewis em reações de ciclização de aril enonas e fenil-hidrazinas, com rendimentos maiores que 75% (**Figura 2.3a**). Posteriormente, Baladji e colaboradores (2020) mostraram a eficiência da bentonita na síntese de chalconas em reações de condensação aldólica cruzadas, em busca de novos compostos biologicamente ativos (**Figura 2.3b**). No mecanismo proposto para essa reação, a bentonita enriquecida com FeCl_3 atua como ácido de Lewis, similarmente à protonação do oxigênio observada em reações de adição à carbonila em meio ácido.²²

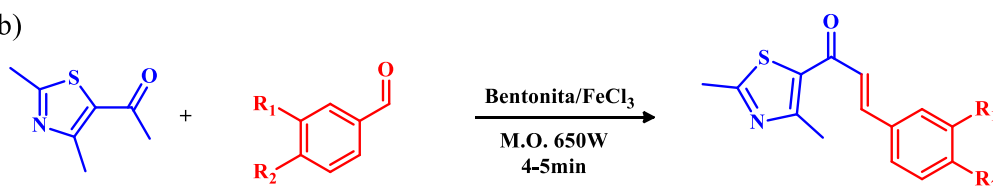
Figura 2. 3- a) Rota sintética utilizada por Thirunarayanan e colaboradores (2019); b) Rota sintética utilizada por Baladji e colaboradores (2020)

a)



R: Aromáticos ou grupos arílicos

b)



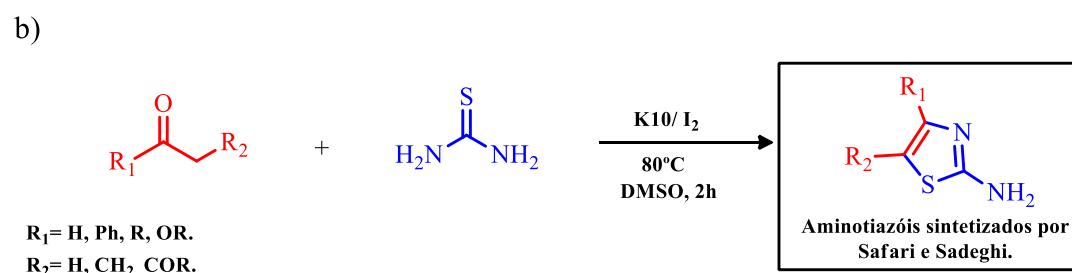
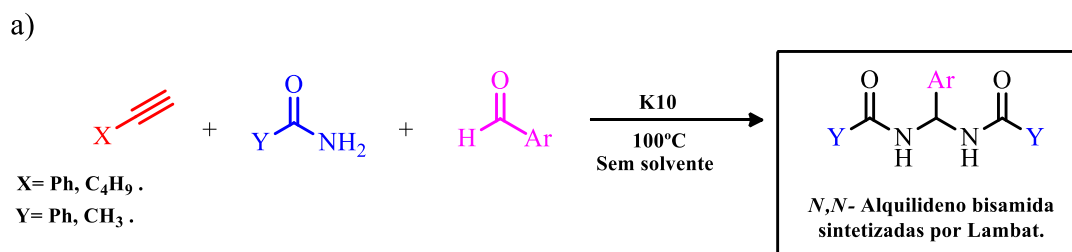
R_1 : H, Br, Cl, F, NO_2 , OC_6H_5 ,
 R_2 : Br, F, OCH_3 , CH_3 .

Em reações de formação de iminas e azadienos, a argila bentonita natural usada na proporção de 1,5 g para cada mol utilizado do composto carbonilado, promoveu reações que duraram 30 min com rendimentos maiores que 90%.¹¹⁴ Esse trabalho mostrou que, embora em muitos casos seja necessária a modificação da argila para fins de catálise ácida, é possível obter resultados catalíticos sem a modificação. Ainda sobre o uso de bentonita, Khalafy e colaboradores (2019) apresentaram bons resultados em reações envolvendo argilas naturais, em síntese regioseletiva de derivados de arilquinoxalinas.

Argilas comerciais, como a montmorilonita K10 e KSF, também podem ser utilizadas para catalisar reações envolvendo compostos carbonilados, como mostrado no trabalho de Lambat e colaboradores (2016). O grupo realizou a síntese de novos derivados de *N,N*- alquilidenos bisamídicos, geralmente obtidos em condições fortemente ácidas, usando montmorilonita K10 em reações *one-pot* (em uma única etapa) sem solventes. Os produtos apresentaram altos rendimentos em condições ambientalmente favoráveis (**Figura 2.4a**).

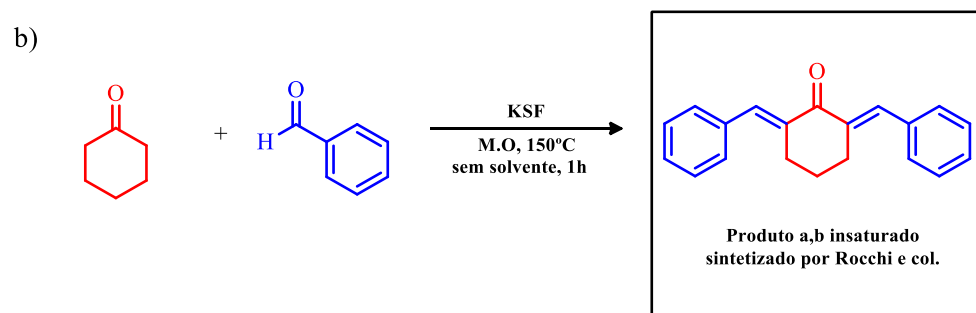
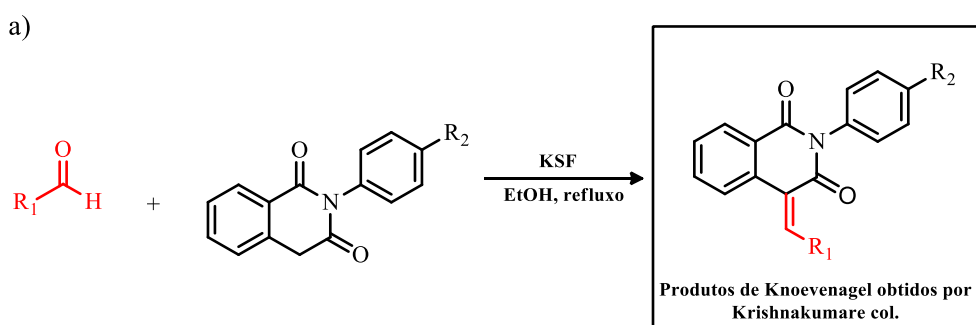
Também utilizando montmorilonita K10, Safari e Sadeghi (2016) demonstraram a eficiência da catálise para reações de síntese de aminotiazóis, que possuem atividades farmacológicas, partindo de metilcarbonilas e tioureia (**Figura 2.4b**). Já a montmorilonita KSF mostra-se eficiente em reações de síntese de Knoevenagel (**Figura 2.5a**), que consiste na reação entre um composto carbonílico e outro contendo o grupo metileno ativado e em condensações aldólicas envolvendo chalconas (**Figura 2.5b**).^{10,23,69}

Figura 2. 4- Reações catalisadas por montmorilonita K10



Fonte: Autoria do próprio autor com base na literatura.

Figura 2. 5- Reações catalisadas por montmorilonita KSF



Fonte: Autoria do próprio autor com base na literatura

Em suma, as reações catalisadas por argilominerais, em especial a bentonita, são geralmente relatadas em condições sem solvente usando irradiação de micro-ondas ou

aquecimento (refluxo) da mistura seca, seguida de extração com solvente. Tempos de reação curtos (segundos ou minutos), melhor seletividade e especificidade para substratos polares, reuso e bons rendimentos (frequentemente > 90%), são características atraentes desses processos.^{83,124}

2.2.2 Solventes eutéticos profundos (DES): Definição e vantagens

Na busca por otimização de sistemas reacionais, a escolha dos componentes leva em consideração características que facilitem o processo. Fatores como a diminuição de etapas de isolamento, facilidade na separação do produto e segurança no manuseio são fundamentais. Solventes orgânicos são muito comuns nesses sistemas e como já citado, acompanham riscos a integridade do operador e do meio ambiente, como inflamabilidade e toxicidade. Diante da busca por protocolos eficientes e mais seguros, a investigação do uso de catalisadores, acompanha a mesma ideia. Em geral, busca-se substâncias que acelerem a reação em quantidades mínimas, sejam de baixo custo, de fácil remoção e que possam ser reutilizados. Ultimamente, a investigação de alternativas que minimizam esses riscos vem crescendo, como o uso de água, líquidos iônicos (do inglês, *ionic liquids* - IL), fluidos supercríticos e solventes eutéticos profundos. Além de promover um meio reacional favorável e seguro, essas substâncias podem apresentar propriedades catalíticas, oferecendo um sistema solvente-catalisador.^{72,105,8}

Seguindo a perspectiva de substâncias ecologicamente amigáveis, os DES ganharam força na química e eletroquímica após o trabalho de Abbott e colaboradores (2004), na busca por uma alternativa versátil a líquidos iônicos. Por representarem uma alternativa verde para solventes convencionais, tais compostos despertaram interesse em diversas áreas da química.

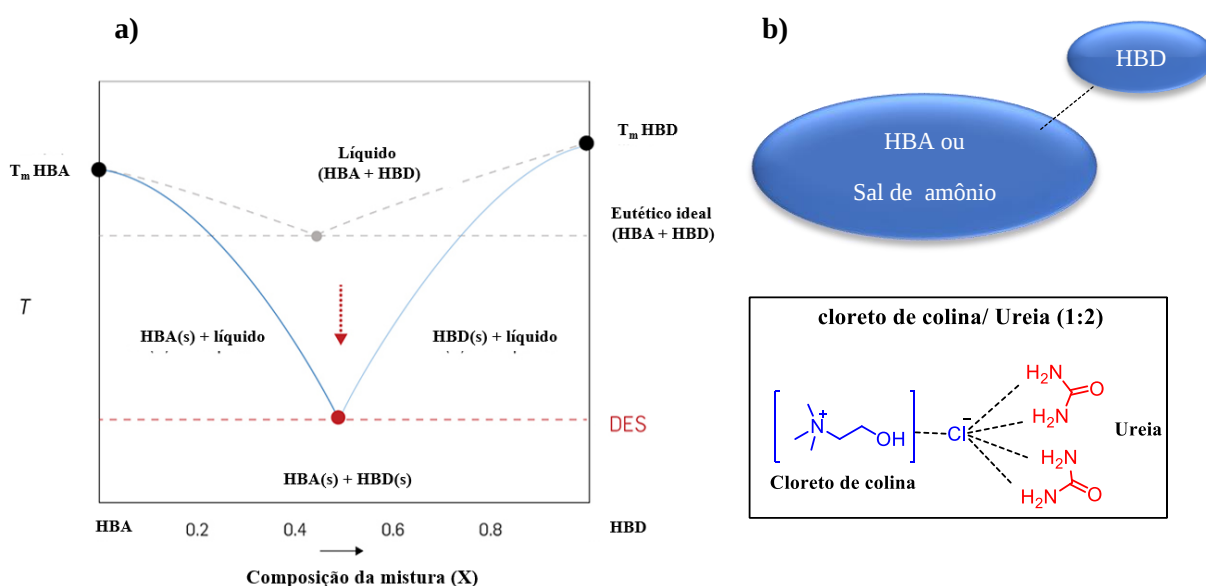
Os DES consistem numa mistura que possui ponto eutético (de fusão) menor do que seus componentes puros. O termo “profundo” atribui-se ao fato de que o ponto eutético da mistura encontra-se em temperaturas mais baixas do que o ideal. Podem ser utilizados como solventes extratores, catalisadores e eluentes, encontrando aplicações na síntese orgânica, cromatografia, modificação e decomposição de materiais. Além de apresentarem baixo custo, possuem alta biodegradabilidade e são de fácil separação.⁸²

Propriedades, como baixa volatilidade, baixa inflamabilidade, natureza dipolar e estabilidade térmica assemelham os DES aos líquidos iônicos (LI), que têm aplicações

em sistemas de extração, catálise e eletroquímica. Apesar da semelhança, diferem no processo de formação química e na fonte dos seus materiais de partida, bem como apresentam baixa toxicidade e não possuem necessidade de purificação, o que é uma vantagem sobre os LI.¹⁰⁸

Em contraste com a química dos LI, que se combinam por meio de ligações iônicas, a complexação entre um aceptor de ligação de hidrogênio (HBA) ou sal de amônio com um doador de hidrogênio (HBD) ou ácidos de Lewis, resulta na formação de um solvente eutético profundo (**Figura 2.6b**). As interações intermoleculares, como ligação de hidrogênio e força de Van der Waals causam a diminuição no ponto de fusão, comparado ao sistema ideal (**Figura 2.6a**).^{82,138} Em resumo, os DES são misturas de dois ou mais componentes, enquanto os líquidos iônicos são substâncias puras, constituídas por espécies iônicas.⁸¹

Figura 2. 6- a) Diagrama de fases para uma mistura eutética ideal. b) Interações entre moléculas aceptoras e doadoras, usando cloreto de colina e ureia como exemplo

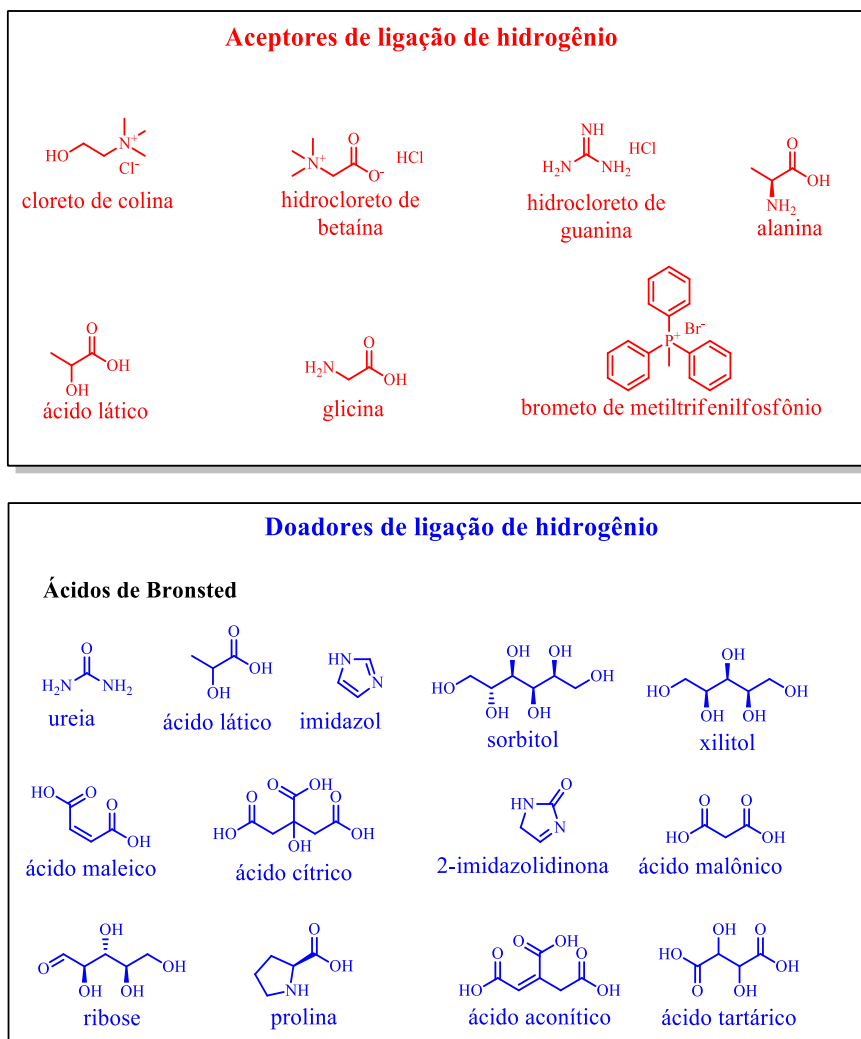


Fonte: Adaptado de Santos (2017).

Os sais quaternários de amônio possibilitam fortes interações entre HBD e o ânion. Muitos desses sais são moléculas que desempenham papéis importantes em processos biológicos, como na síntese de vitaminas e metabolismo de carboidratos. Por este motivo, os DES originados de tais moléculas podem ser classificados como solventes eutéticos profundos naturais (do inglês, *natural deep eutectic solvents* - NADES). A

figura 2.7 mostra algumas moléculas usadas como aceptores e doadores na formação de solventes eutéticos profundos.^{73,100,137}

Figura 2. 7- Estruturas comuns de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio (HBA e HBD, respectivamente) usados na formação de DES



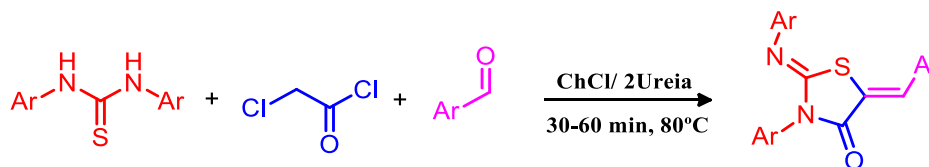
Fonte: Autoria do próprio autor com base na literatura

2.2.3 O uso de DES em síntese orgânica: aplicações recentes

Na busca constante por processos catalíticos mais ecológicos, evitando o uso de catalisadores de alto custo e tóxicos, os DES são apontados como alternativa viável e eficiente, capaz de substituir líquidos iônicos, ácidos e bases convencionais. Mobinikhaledi e Khajeh (2014) investigando reações multicomponentes com derivados de ureia aromáticos, demonstraram capacidades catalíticas do solvente eutético profundo

constituído por cloreto de colina (do inglês, *choline chloride* – ChCl) e ureia na proporção de 1:2 (**Figura 2.8**).

Figura 2. 8 - Esquema de síntese de derivados tiazolidínicos usando DES



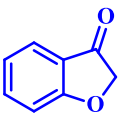
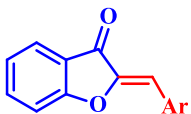
Fonte: adaptado de Mobinikhaledi e colaboradores (2013)

Nesse estudo, o DES foi apontado como catalisador na reação em um único recipiente (do inglês, *one pot*) na síntese de tiazolidinonas, heterociclos com aplicações farmacológicas, com reações que variaram de 30- 60 min sob aquecimento. Também é possível encontrar relatos de aplicações solvente- catalíticas dos DES em outras reações, como adição, substituição, ciclização e condensação.⁷⁶

Muitos desses solventes apresentam características ácidas, podendo acelerar condensações em muitos processos, como ocorre em reações de Knoevenagel. Um estudo partindo de cumaranonas e aldeídos aromáticos resultou em produtos com até 88% de rendimento em 30 min, usando DES ChCl/ureia. A comparação com o procedimento usando alumina neutra suave de Varma, que resultou em 16% de conversão no mesmo tempo, aponta a atividade catalítica do DES.⁵⁴ Anos mais tarde, foi realizada otimização do processo usando micro-ondas com rendimentos de 92% em 30 min.

A investigação de novas combinações de DES para a síntese de auronas seguiu com eficiência. Karadendrou e colaboradores (2022) conseguiram obter bons rendimentos usando DES diferentes de ChCl/ureia, em tempos menores que 30 min. Foi utilizado NADES a base de *L*-prolina ou cloreto de colina (HBA), combinado com ácidos de Brønsted (HBD). Embora os NADES tenham apresentado rendimentos menores, comparados a reação com ChCl/ureia, ainda superaram ácidos e bases convencionais (16%) em apenas 15 min (**Tabela 2.1**).

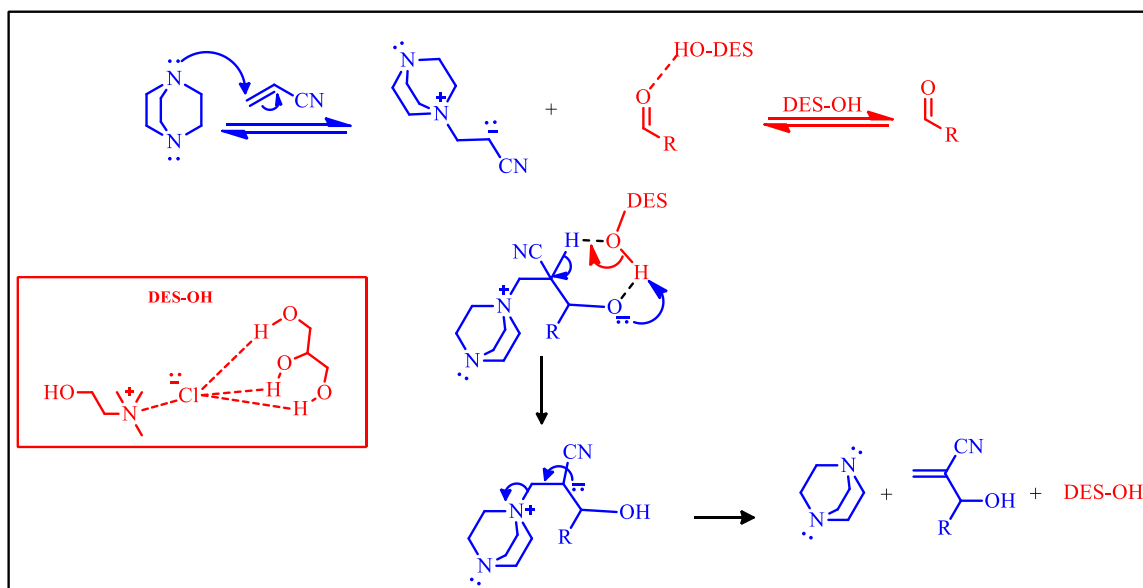
Tabela 2. 1- Resultados apresentados para a síntese de auronas usando micro-ondas e solventes eutéticos profundos

 Cumaranona  Aldeídos aromáticos DES ou NADES M.O. 80°C →  Auronas			
Solvente	representação	Tempo (min)	rend.(%)
L-prolina/Ácido oxálico (1:1)	Pro/OX (1:1)	15	58
L-prolina/Ácido láctico/ água (1:2:2,5)	Pro/AL/ W (1:2:2,5)	15	68
L-prolina/Glicerol (1:2)	Pro/Gly (1:2)	15	67
Cloreto de colina/ Ureia (1:2)	ChCl/U (1:2)	30	92

Fonte: Autoria do próprio autor com em Karadendrou e colaboradores (2022)

No trabalho de Zhao e colaboradores (2016) na investigação de reações de Morita-Baylis-Hillman (MBH), um sistema de solvente DES reciclável, cloreto de colina-glicerol e água, mostrou ótimas propriedades solvente- catalíticas. Os adutos de MBH apresentam uma vasta gama de aplicações biológicas e geralmente são sintetizados na presença de uma amina terciária, como DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) ou DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno). Observou-se que tais adutos não solubilizaram bem no DES, facilitando o isolamento por filtração. O DES possui hidrogênios ácidos que podem acelerar a reação pela ativação do grupo carbonila, aumentar a transferência de prótons do intermediário e oferecer um ambiente de íons polares para a estabilidade dos intermediários da reação, como mostra a **figura 2.9**.³⁹

Figura 2. 9- Esquema do mecanismo da síntese de MBH usando DES



Fonte: Autoria do próprio autor com base na literatura

O uso de solventes eutéticos profundos ácidos em reações que ocorrem sob irradiação de micro-ondas possibilitam otimização em diversos processos. Morais e colaboradores (2022) prepararam DES baseados em variações com cloreto de colina (ChCl) e cloreto de tetrametilamônio ((C₂H₅)₃N * HCl), como HBA; e ácidos cítrico (AC), láctico (AL), glicólico (AG), málico (AM) e levulínico (ALev) como HBD. Diversas variações deram origem a solventes que foram testados na síntese de 5-hidroxiacetilfurfural (5-HMF), usando frutose como substrato e em alguns protocolos, foi necessário o uso de um co-solvente para diminuir a viscosidade do.⁹¹ Nesse trabalho, foram obtidos produtos com até 93% de rendimentos em reações que duraram 1h.

2.2.4 o uso de DES com propriedades catalíticas na síntese de bases de Schiff's derivadas da isatina usando hidrazidas

Nota-se que já existe aplicabilidade de solventes eutéticos profundos, devido a facilidade de manuseio, variedade de combinações e procedimentos ambientalmente seguros. Os solventes eutéticos têm motivado trabalhos de síntese orgânica envolvendo derivados da isatina, não apenas como solvente, mas também como catalisador. O trabalho realizado por Castro e colaboradores (2022), apontou uma série de tiadiazolinas bioativas derivadas de isatina, promovendo uma síntese de multicomponentes com diversos DES contendo cloreto de colina (HBA). As reações ocorreram em uma única

etapa com tempos de 10- 60 min, obtendo 72% de rendimento com o DES- ChCl/Ác. oxálico. É de grande valia a investigação do uso de DES em reações aceleradas por ativação ácida de carbonilas. A síntese de iminas ou bases de Schiff apresentam características interessantes para aplicação de DES solvente-catalítico, tendo em vista que muitas dessas reações sofrem ativação ácida.⁵⁹

Bakht (2020) preparou uma série de derivados de isatina-tiazolidina usando óxido de grafeno reciclável (OG), juntamente com solvente eutético. Foi utilizado um DES a base de ChCl/ureia (1:2), tanto na síntese dos intermediários quanto dos produtos. Uma imina intermediária é obtida utilizando apenas os reagentes e o DES (ChCl/ureia), em refluxo por 1 h. Na segunda etapa da síntese, a imina é submetida a uma reação usando o mesmo DES com óxido de grafeno (OG) e ácido mercaptoacético. Em busca da otimização do processo, observou-se que o sistema DES/OG promoveu maior eficiência, comparado a outras entradas (**Tabela 2.2**).

Tabela 2. 2- Investigação da síntese de espiro-tiazolidina utilizando DES (ChCl/ureia) e óxido de grafeno

entrada	solvente	catalisador	aquecimento	tempo (h)	rend (%)
1	dioxano	-	t.a.	24	traços
2	dioxano	OG	refluxo	24	46
3	água	-	refluxo	24	NR ^a
4	água	OG	refluxo	24	51
5	ChCl/Ureia (1:2)	-	refluxo	24	NR ^a
6	ChCl/Ureia (1:2)	-	t.a.	24	traços
7	ChCl/Ureia (1:2)	OG	refluxo	4	88

a: Não houve reação

Fonte: Autoria do próprio autor com base em Bakht e colaboradore (2020).

Compostos espiro-indólicos ocupam lugar especial na química orgânica medicinal, por apresentarem diversas aplicabilidades biológicas. O trabalho realizado por

Devi e colaboradores (2020) promoveu a investigação de vários DES na síntese de moléculas espiros derivadas da isatina, em sistema *one-pot* (**tabela 2.3**). Houve a variação do grupo HBA, usando ácido malônico, ureia, ácido oxálico, ácido *p*-toluenossulfônico (APTS) e glicerina. Com base na tabela, observou-se que os menores tempos foram apresentados na utilização de ChCl/ureia (5 min) e ChCl/ ácido malônico (10 min), em que ambos apresentaram rendimentos maior ou igual a 80%.

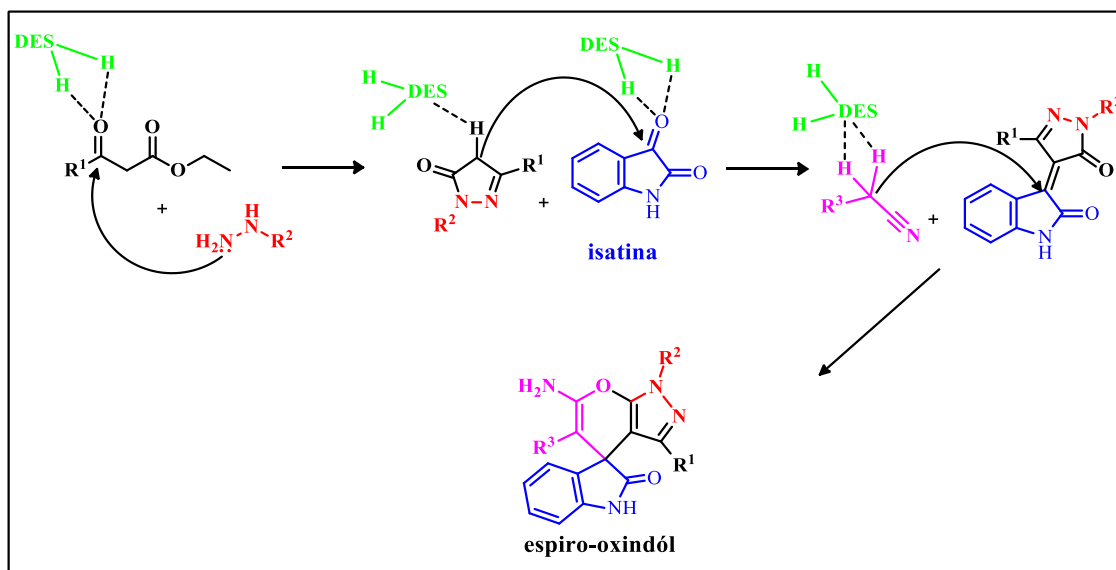
Tabela 2. 3- Otimização da síntese de espiro-oxindóis usando DES

Entrada	Solvente	tempo (min)	Temperatura (°C)	Rend. (%)
1	ChCl/Ureia (1:2)	5	t.a	85
2	ChCl/Ureia (1:2)	10	t.a	90
3	ChCl/Ureia (1:2)	30	t.a	90
4	ChCl/Ureia (1:2)	10	50	90
5	ChCl/Ureia (1:2)	10	60	90
6	ChCl/Ureia (1:2)	30	4	80
7	ChCl/Ácido malônico (1:1)	10	t.a	80
8	ChCl/Ácido oxálico (1:2)	30	t.a	70
9	ChCl/APTS (1:2)	30	t.a	60
10	ChCl/Glicerina (1:2)	30	t.a	75

Fonte: Adaptado de Devi e colaboradores (2020)

O mecanismo de ativação no derivado da isatina sugere que a diminuição do tempo reacional está atribuída a capacidade ácida do DES utilizado, como mostra a **figura 2.10**. O composto carbonilado betacetoéster ativado pelo DES sofre um ataque nucleofílico por parte da fenilidrazina. O intermediário formado promove um ataque à molécula de isatina, também ativada pelo DES. O resultado dessas combinações reage com o nucleófilo disponível (malonitrila ou dicetona).

Figura 2. 10- Esquema de mecanismo resumido - etapas de participação catalítica do DES na síntese de espiro-oxindóis



Fonte: Adaptado de Devi e colaboradores (2020).

A separação dos componentes via filtração é um fator extremamente atraente e o DES mostrou-se reutilizável por quatro ciclos, sem perdas na eficiência. Essa possibilidade de reutilização é apontada como um aspecto de economia, principalmente referente a uma escala industrial.

2.3 Síntese orgânica assistida por micro-ondas

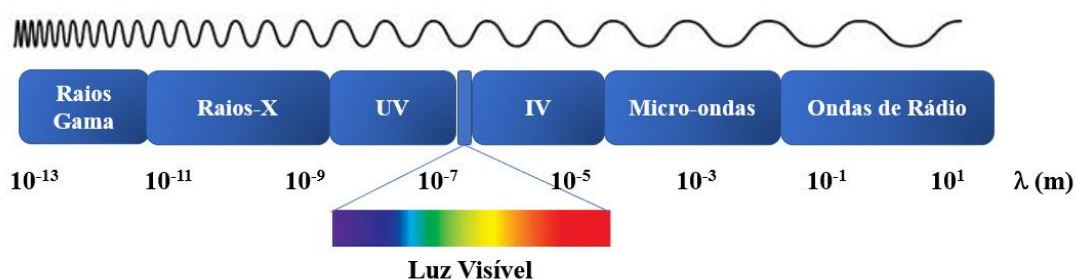
A propriedade térmica proveniente das micro-ondas foi observada durante a segunda guerra mundial através de calor gerado por uma antena de radar. Em meados do século XX foi lançado o primeiro aparelho de micro-ondas no mercado, usado em processamento de alimentos, mas só em 1955 iniciou-se o uso doméstico, movimentando o mercado da época. Desde então, o aparelho de micro-ondas foi aplicado em diversas indústrias até chegar nas aplicações de síntese orgânica.¹⁰¹

A síntese orgânica assistida por micro-ondas surgiu nas últimas décadas do século XX acompanhada de diversos benefícios sobre a química convencional. desde então, despertou interesse em diversas áreas da química, pois oferece um método rápido e econômico para processos térmicos. O fornecimento de um aquecimento pontual e mais controlado acompanha suas vantagens sobre processos térmicos clássicos, resultando em menores tempos reacionais e bons rendimentos.⁶⁶

A radiação micro-ondas no espectro eletromagnético compreende uma frequência que varia de 300-300.000 MHz (**Figura 2.11**). Essa radiação eletromagnética não possui característica ionizante, promovendo apenas uma ativação térmica, diferentemente de outras radiações, como α e γ . Geralmente, permite a aceleração das reações devido a um aquecimento homogêneo na mistura reacional, evitando a formação de regiões superaquecidas no meio em que se processa a reação.

De acordo com leis internacionais de rádio, reatores micro-ondas domésticos, industriais ou científicos devem operar em frequências específicas, para evitar interferências nas ondas de rádio. Os fornos comerciais domésticos ou científicos operam na frequência de 2450MHz.⁴⁶

Figura 2. 11- Espectro de ondas eletromagnéticas

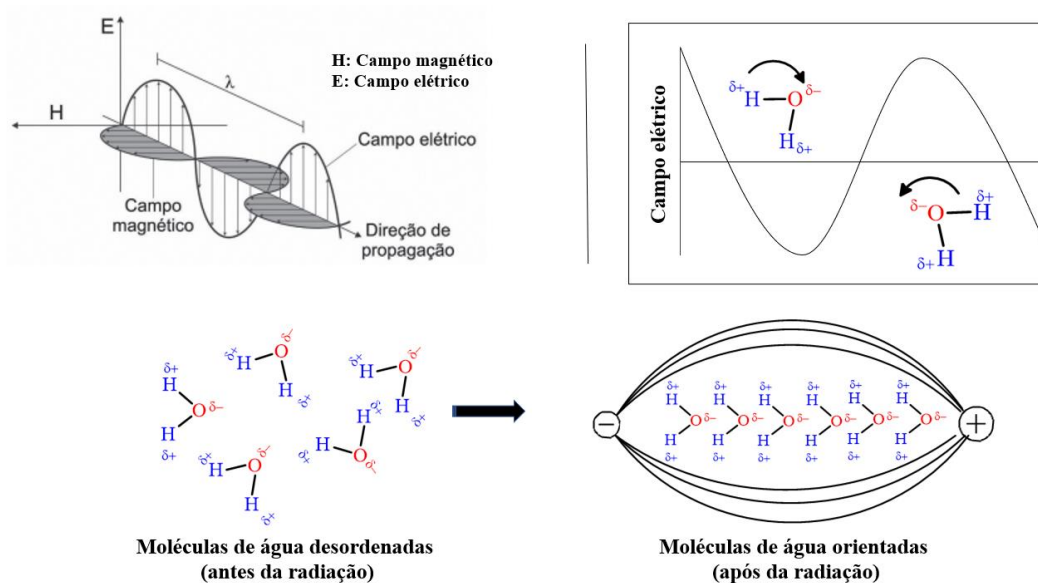


Fonte: Adaptada de Flores (2014).

É possível compreender como se dá a contribuição térmica da radiação micro-ondas, entendendo o comportamento de partículas polares quando submetidas a um campo elétrico (CE). As moléculas carregadas são forçadas a uma orientação de acordo com a polaridade do campo, formando uma polarização dielétrica. Como o CE está em constante oscilação, os dipolos se reorientam liberando energia em forma de calor, o que se chama “efeito de aquecimento dielétrico”.³⁰

Os elementos que compõem a radiação eletromagnética (campos elétricos e magnéticos) se propagam apresentando um ângulo reto entre si. Sob radiação micro-ondas, as moléculas polares tendem a rotacionar em torno do eixo, alinhando-se em uma direção determinada pela polaridade do campo (**Figura 2.12**). À medida que o campo oscila seu dipolo, as moléculas mudam de direção, realinhando-se.^{46,140}

Figura 2. 12- Ilustração do campo elétrico incidido sobre moléculas de água



Fonte: Adaptado de Flores (2014)

Como moléculas polares interagem por forças intermoleculares, o realinhamento promovido pelos campos causa atrito interno e perda dielétrica, liberando calor para o sistema reacional. Este fato promove um aquecimento altamente homogêneo, rápido e eficiente.

A propriedade dielétrica do material governa a quantidade de calor gerada pelo realinhamento das moléculas. A tendência de um material converter energia eletromagnética em forma de calor pode ser calculada pela expressão do fator de dissipação, que depende da frequência e temperatura fornecida.

A equação do fator de dissipação ou de perda é obtida por $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$. Nesta equação, ϵ'' é a perda dielétrica, que representa a medida do calor gerado pela radiação eletromagnética. ϵ' é a constante dielétrica, parâmetro que mensura a capacidade do material de polarizar quando submetido a radiação EM. δ é a dissipação da amostra, cujo valor indica a susceptibilidade do material a radiação micro-ondas.³⁰ A **tabela 2.4** mostra o valor de $\tan \delta$ para alguns materiais utilizados em diversas reações orgânicas.

Tabela 2. 4- Valores do fator de perda de alguns sólidos e solventes comuns

Sólidos	Fator de dissipação ($\tan \delta$)	líquidos	Fator de dissipação ($\tan \delta$)
Cerâmica	$5,5 \times 10^{-4}$	Água	0,157
Porcelana	11×10^{-4}	DMF	0,161
Quartzo fundido	$0,6 \times 10^{-4}$	Etanol	0,941
Sílica	$0,6 \times 10^{-4}$	Etilenoglicol	1,350
Vidro fosfatado	46×10^{-4}	Metanol	0,659

Fonte: Autoria do próprio autor com base na literatura

Como a capacidade do material de liberar calor ao receber radiação eletromagnética depende da polarizabilidade, é notório que apenas moléculas polares ou polarizáveis interagem com micro-ondas. Entretanto, solventes apolares ou materiais que não interagem com a radiação não devem ser descartados em processos térmicos, pois podem servir de veículo em reações assistidas por micro-ondas.⁸⁶

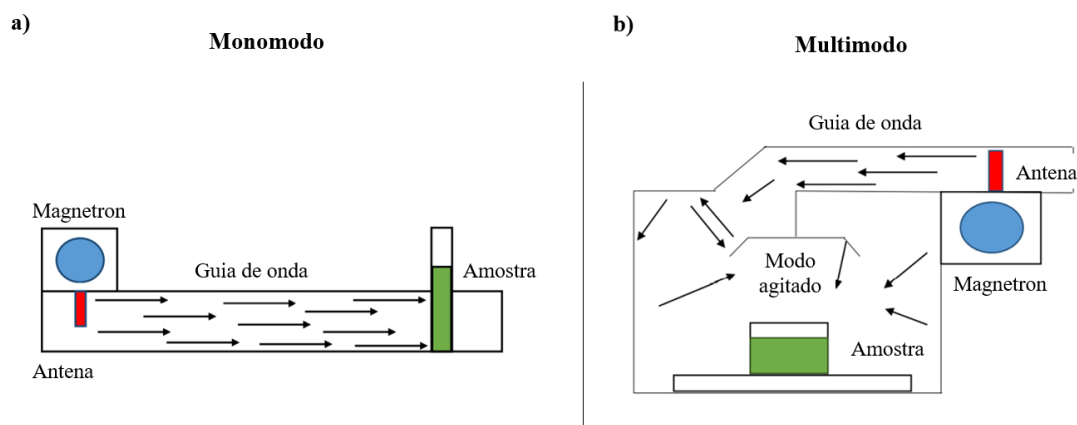
Além do fator de dissipação, outras propriedades podem influenciar o aquecimento via micro-ondas, como a viscosidade (afeta a mobilidade molecular), a profundidade de penetração, que possui relação inversamente proporcional a capacidade do material de absorver radiação e a frequência.^{12,95}

De um modo geral, deve-se considerar a capacidade do material refletir a radiação; transparência: quando o valor de $\tan \delta$ é baixo, as micro-ondas atravessam o material sem provocar efeitos; e a capacidade do material de absorver micro-ondas: materiais com alto valor de $\tan \delta$, são passíveis de aquecimento.

2.3.1 Tipos de MO usados na síntese orgânica

Existem fornos micro-ondas promotores de uma onda estacionária que se propaga em uma única direção, denominados monomodos (**Figura 2.13a**) e outros que evitam formar padrões de ondas estacionárias dentro da cavidade, onde várias ondas se propagam em direções diferentes, denominados multimodos (**Figura 2.13b**). Por possuir maior área de aquecimento, os fornos multimodo acomodam mais de uma amostra, porém apresentam um aquecimento heterogêneo e inadequado, a exemplo do forno doméstico. Já os fornos monomodo, embora acomodem uma amostra por vez, apresentam um aquecimento homogêneo e alta taxa de calor, permitindo maior controle sobre as reações.¹⁷

Figura 2. 13- a) Forno micro-ondas monomodo; b) Forno micro-onda multimodo



Fonte: Adaptado de Jain (2022)

Desde a década de 1990 muitas pesquisas na área de síntese orgânica foram feitas usando micro-ondas doméstico, entretanto, os equipamentos foram aprimorados para fins científicos. Atualmente, é possível encontrar equipamentos que permitem precisão na medição de pressão e temperatura, com particularidades que variam de acordo com o fabricante, extremamente úteis na investigação de reações orgânicas.⁵⁹ O princípio do aquecimento é o mesmo para ambos os tipos de MO (monomodo e multimodo), entretanto, cada instrumento apresenta particularidades de acordo com a tecnologia.

2.3.2 Micro-ondas comparado ao uso de outros métodos em síntese orgânica

Uma comparação feita por Chatel e colaboradores (2019) demonstrou que o micro-ondas pode ser utilizado de forma mais ampla em relação ao ultrassom. Embora o segundo seja melhor para síntese de material em grande proporção, a irradiação micro-ondas apresentou reações mais rápidas. Em seu estudo envolvendo a formação de iminas, comparou diversos métodos, como reações a temperatura ambiente, aquecimento em sistema de refluxo, ultrassom e usando reator de micro-ondas. Embora as reações tenham apresentado rendimentos semelhantes (aproximadamente, 72%), o uso de MO promoveu redução de 1h para 5 a 6 min do tempo reacional.

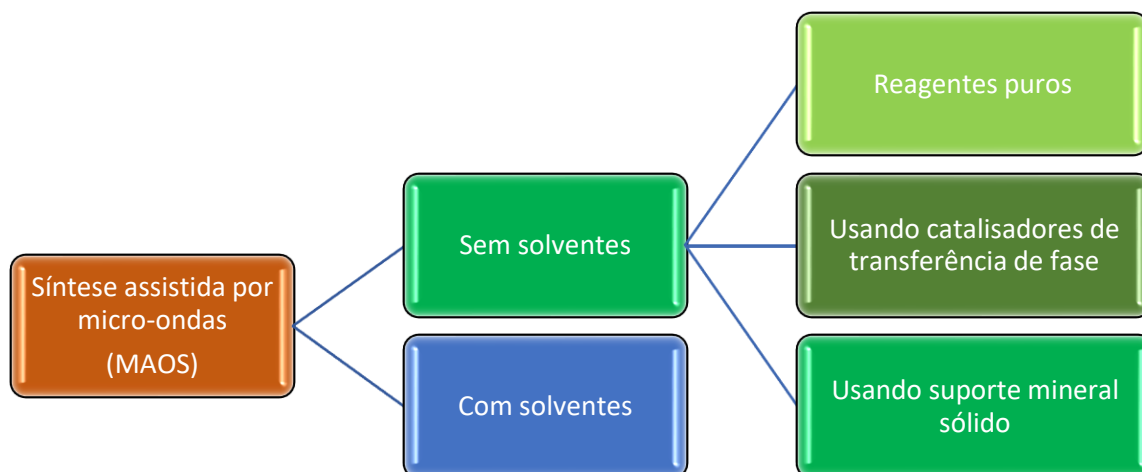
Conhecer as temperaturas em que se vai trabalhar é fundamental na escolha do solvente, pois, geralmente, solventes orgânicos possuem ponto de ebulição menor que a água. Para temperaturas maiores que 100°C é comum usar DMF ou DMSO. A água

também pode ser utilizada, visto que, quando aquecida possui constante dielétrica próxima a desses solventes, o que a torna uma alternativa verde.⁵⁹

Um estudo comparativo da síntese de bases de Schiff foi realizado por Fahami e colaboradores (2013). A pesquisa mostrou que o uso do MO exige menos solvente que o método sob aquecimento convencional, levando a um alto rendimento em menor tempo. A utilização de solventes biodegradáveis, como água ou polietilenoglicol (PEG) foi considerado uma técnica amigável para formação de iminas.¹⁰⁹

Embora haja possibilidade de química ecoamigável usando solventes biodegradáveis em micro-ondas, a ausência de solventes também diminui a poluição e atende a preocupações ambientais. Reações assistidas em micro-ondas sem solventes podem ser realizadas usando reagentes puros, catalisadores de transferência de fase (desnecessários para síntese de bases de Schiff) e suportes sólidos minerais (**Figura 2.14**). Por serem dielétricos, esses suportes absorvem muito bem as micro-ondas, resultando em um aquecimento homogêneo e rápido.^{50,52}

Figura 2. 14- Técnicas usadas na síntese orgânica assistida por micro-ondas



Fonte: Próprio autor com base na literatura

Para a síntese de bases de Schiff a irradiação de micro-ondas proporciona vários benefícios quando comparadas ao aquecimento convencional. Esta técnica pode formar

produtos em intervalos de 30 s a 1 h, sem necessidade de alterações nas condições, ou seja, em condições reacionais fixas. Ainda é capaz de fornecer um aquecimento mais preciso, seletivo e controlado, o que leva a bons rendimentos comparativos com outras técnicas.²⁹ A **tabela 2.5** resume as principais características do aquecimento convencional e sob irradiação de micro-ondas.

Tabela 2. 5- Principais diferenças entre aquecimento convencional e micro-ondas

Aquecimento convencional	Aquecimento via micro-ondas
Ocorre por meio de fontes térmicas ou elétricas	Ocorre por meio de ondas eletromagnéticas
A mistura é aquecida a partir de uma superfície	A mistura é aquecida diretamente no interior do material, evitando o recipiente
A superfície do recipiente permanece em contato físico com a fonte de calor	Não há necessidade de contato físico do recipiente com a fonte
Ocorre um aquecimento condutivo	Envolve polarização dielétrica e condução iônica
A temperatura mais alta é limitada pelo ponto de ebulição	A temperatura pode ser elevada acima do ponto de ebulição do substrato (Superaquecimento)
Todos os componentes da mistura são aquecidos quase igualmente	Um dos componentes pode ser aquecido mais, dependendo de suas propriedades dielétricas
Menor taxa de aquecimento	Maior taxa de aquecimento

Fonte: Adaptada de Jain (2022)

Como resumido na tabela acima, o micro-ondas possui algumas vantagens comparado ao aquecimento condutivo, oferecendo maior controle sobre o meio reacional. Há possibilidade de trabalhar com temperaturas mais altas e o aquecimento é pontual, ou seja, diretamente nos componentes da reação. Além, disso cada componente se comporta de acordo com suas propriedades dielétricas, podendo oferecer um aquecimento seletivo.

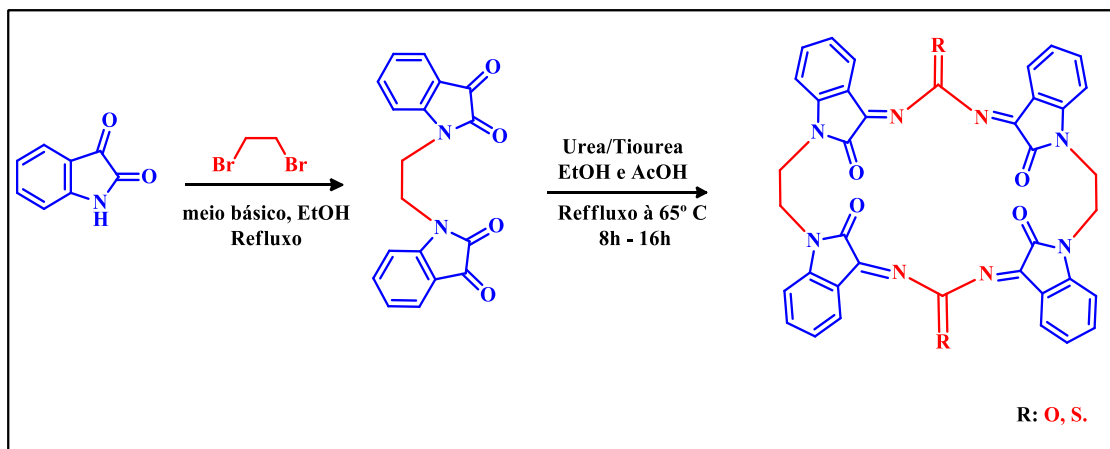
2.4 Bases de Schiff derivadas da isatina com atividade biológica

As moléculas conhecidas como bases de Schiff, que possuem um grupo $R_3R_2C=NR_1$, têm sido investigadas na busca por novos compostos antineoplásicos, anti-inflamatórios, antimicrobianos, entre outras aplicações farmacológicas.³⁶ Podem ser obtidas através de reações de condensação usando aminas primárias e compostos carbonilados, como aldeídos e cetonas, geralmente em solventes polares, onde os reagentes mais substituídos requerem a necessidade de catálise ácida.³⁵ Entre as diversas bases de Schiff, o grupo que deriva de moléculas de isatina (núcleo indolina-2,3-diona), apresenta resultados interessantes para a química medicinal, na busca por novos fármacos. Esse fato ocorre porque tal núcleo pode ser encontrado em diversas moléculas sintéticas ou naturais bioativos com uma vasta gama de atividades farmacológicas, incluindo antineoplásicas e antibacterianas. Além disso, tais derivados podem ser submetidos a mecanismos de ataque nucleofílico à carbonila cetônica, em reações de condensação com aminas primárias que resultam na formação bases de Schiff.^{22,35,41}

Hameed e colaboradores (2017) investigaram as bases de Schiff derivadas da isatina como inibidores da enzima ciclooxigenase, com resultados na atividade anti-inflamatória e redução de efeitos colaterais causados pelo tratamento com AINEs (anti-inflamatórios não esteróideais) convencionais. Outros estudos apontaram sua seletividade em relação às células de leucemia, linhagem de célula do câncer de mama, próstata e carcinoma colorretal, com efeitos citotóxicos mais significativos nas células cancerígenas do que em células saudáveis.^{22,41}

Diversos estudos na última década apontaram que essa classe de compostos apresenta atividades antibacterianas, antifúngicas, anti-HIV, analgésica e anti-inflamatória,⁵⁷ como por exemplo, o trabalho descrito por Dillepan e colaboradores (2018), que também utilizou reações em refluxo, metanol e ácido acético com duração de 8-16 h, para sintetizar cinco ligantes macrocíclicos, baseados em bases de Schiff partindo da isatina (**Figura 2.15**). Os macrocíclos demonstraram propriedades antioxidantes, além de serem ativos frente a linhagens bacterianas como *E. faecalis*, *B. megaterium*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *V. cholera*, *E. coli*, *S. typhi* and *S.*, no estudo *in vitro*, usando a penicilina como controle. Este estudo ainda revelou que a presença de heteroátomos doadores de elétrons presentes na isatina, contribuem significativamente para ligações com o DNA.

Figura 2. 15- Esquema da reação de obtenção de bases de Schiff macrocíclicas antibacterianas e antioxidantes

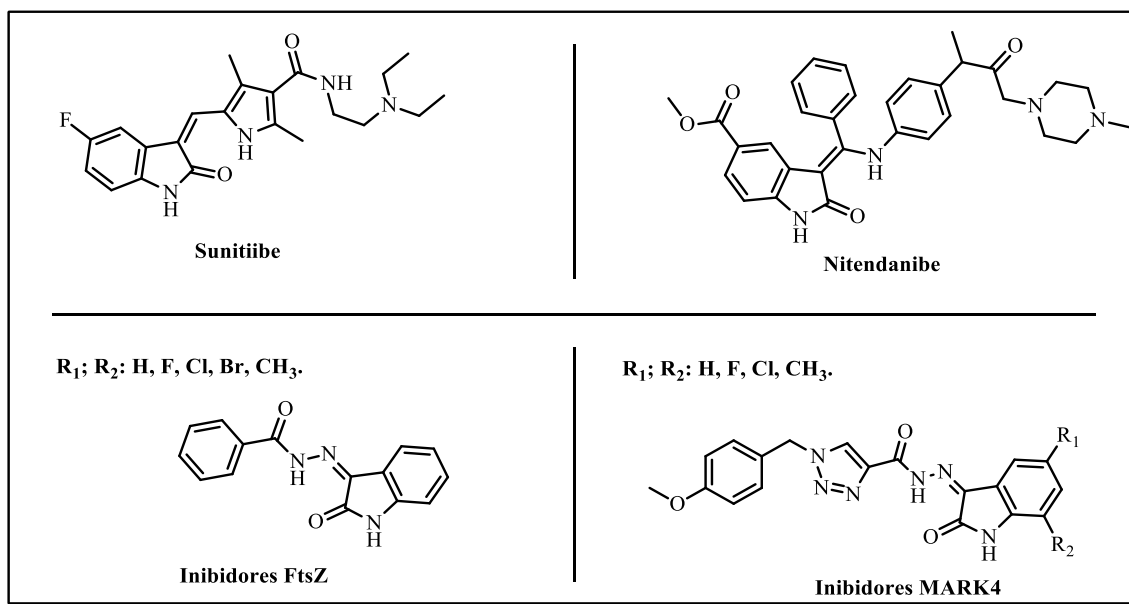


Fonte: Próprio autor com base na literatura

Um componente extremamente importante na divisão celular de bactérias, a proteína Z filamentosa sensível à temperatura (FtsZ), ao ser inibida leva a apoptose bacteriana, justificando a descoberta de novos compostos antibacterianos inibidores da FtsZ.¹¹⁵ Nesse contexto, bases de Schiff derivadas da isatina mostraram-se compostos com grande potencial antibacteriano, devido a atividades inibitórias frente a proteína FtsZ, como mostra o estudo desenvolvido por Lian e colaboradores (2016), que promoveu simulações do acoplamento de moléculas desta classe de compostos no sítio ativo FtsZ para determinar suas prováveis vias de ligação, comparando-as com fármacos já estabelecidos, cujas estruturas estão mostradas na **figura 2.16**. Além do resultado *in vitro*, que mostrou atividade antibacteriana contra *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* e *S. aureus*, e os resultados do estudo de *docking* molecular apontaram potencial seletividade frente a este alvo.

Diversos tipos de cânceres apresentam uma superexpressão de quinase 4 reguladora de afinidade de microtúbulos (MARK4), o que aponta as moléculas inibidoras dessa proteína como potenciais anticancerígenos.⁴² A **figura 2.16** contém moléculas derivadas da isatina utilizadas como drogas inibidoras de quinases, como o Sunitinibe, aprovado pela FDA em 2006 para tratamentos de câncer renal e gastrointestinal e o Nintedanib, usado em ensaios clínicos de fase III para tratamentos de câncer no pulmão.^{94,107}

Figura 2. 16- Moléculas derivadas da isatina com atividade biológica

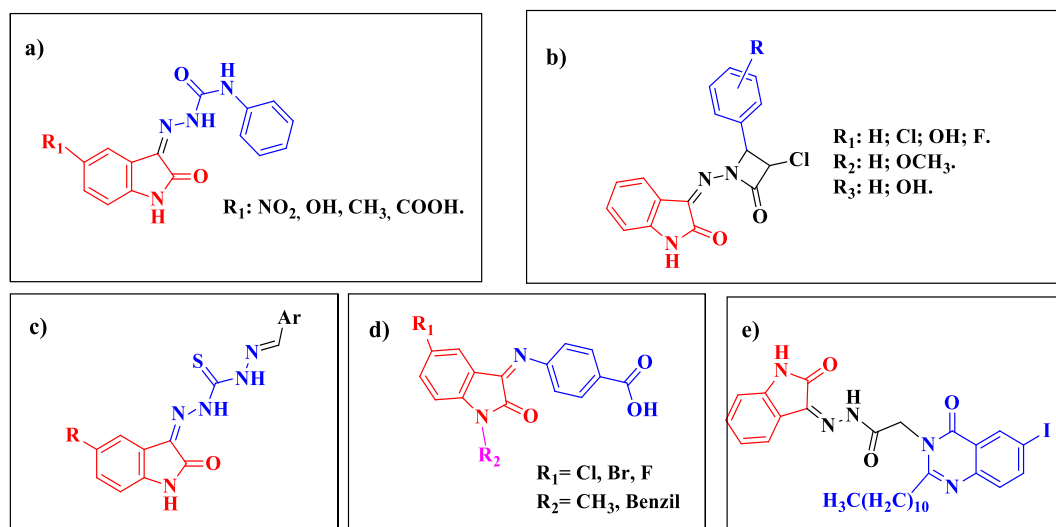


Fonte: Autoria do próprio autor com base na literatura

Bases de Schiff derivadas da isatina inibidoras da MARK4 (**Figura 2.16**) foram sintetizadas e avaliadas *in vitro* contra células MCF-7, MDA-MB-435s e HepG2, além de serem avaliadas frente a 26 tipos de quinases, mostrando alta seletividade frente a MARK4.⁹ Outro tipo de enzima quinase utilizada como alvo promissor para compostos anticâncer são as CDK's (quinases dependentes de ciclinas), por estarem envolvidas no ciclo celular de células cancerosas. Em estudos realizados por ensaios de inibição enzimática atrelados docking molecular, as bases de Schiff derivadas da isatina mostraram potencial atividade inibitória de enzimas CDK's, reforçando sua importância no que se trata de novos compostos na luta contra câncer no pulmão e de mama.^{6,7}

A **figura 2.17** mostra outras bases de Schiff derivadas da isatina apontadas como possíveis agentes anticâncer, como: **(a)** semicarbazidas que apresentaram efeitos inibitórios do crescimento do tumor, comparados a Vancristina;⁵⁸ **(b)** azometinas, ativas contra linhagem de célula do câncer de mama (MCF7) e células T de sarcoma fibro (L929);¹¹ **(c)** tiossemicarbazonas, que foram ativas contra linhagem de células do câncer de colo do útero (Hela) e fibroblastos renal (Cos-7), *in vitro*, comparadas a doxorrubicina e *in vivo*, usando camundongos;⁴⁹ **(d)** derivados do ácido benzóico, que foram comparadas ao semoxinibe e mostraram-se ativas contra HepG2, MVF7 e HFF-1⁴⁵ e; **(e)** quinazolininas, testadas contra linhagem de célula do carcinoma hepatocelular (HepG2), câncer de colo (HCT-116) e câncer de mama (MCF-7).⁵⁵

Figura 2. 17- Bases de Schiff derivadas da isatina com atividade anticâncer



Fonte: Autoria do próprio autor com base na literatura

2.4.1 O uso de metodologias limpas para a síntese de bases de Schiff

O protocolo geral da síntese de bases de Schiff, que em muitos casos inclui aquecimento convencional e catálise ácida em metanol, traz desvantagens relacionadas ao rendimento e tempo de reação. Além disso, podem ser ambientalmente desfavoráveis e reforçam a necessidade de protocolos mais limpos e eficientes.

No estudo envolvendo bases de Schiff desenvolvido por Sachdeva e colaboradores (2012), usando uma mistura equimolar de DL-alanina e aldeídos aromáticos, foi utilizado moagem simples com tempo variável entre 5 e 10 min. Esse estudo faz uma comparação entre a moagem, micro-ondas e o método de aquecimento convencional, concluindo que a reação em moagem e em micro-ondas são muito mais simples e rápidas.

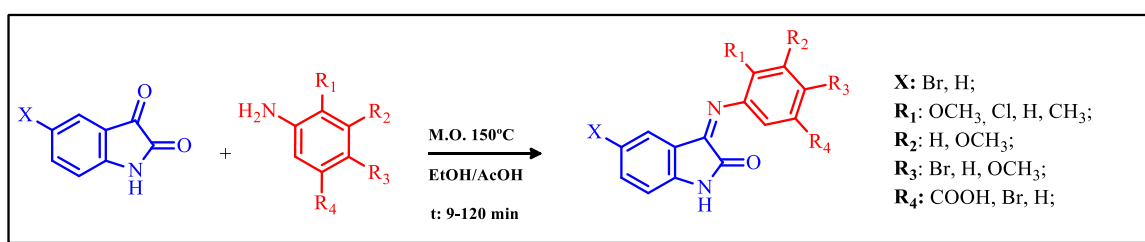
Os processos mecanoquímicos, geralmente, consomem menos energia do que outras reações de solução padrão e são considerados ótimas alternativas verdes. Usando esse processo, Tamiru e colaboradores (2015) mostraram reações com excelente conversão em produtos, com reações que duraram 2 -10 min, formando bases de Schiff de aminas aromáticas. Nove moléculas, até então inéditas, foram sintetizadas com baixa energia e sem sensibilidade aos substituintes dos reagentes. Além disso, tais compostos quase não apresentaram dificuldades no isolamento, onde a mistura foi seca ao ar livre, em seguida, moída e pesada.

Com o intuito de aumentar a rapidez e eficiência dessas reações, na última década diversos trabalhos fizeram uso de reator de micro-ondas, minimizando o tempo de horas para minutos, e em alguns casos, até segundos.⁸⁹ Yilmaz e colaboradores (2017), investigando a síntese de uma série de bases de Schiff, usando derivados de nitro-benzimidazóis, compararam o método convencional com o assistido por micro-ondas, obtendo rendimentos melhorados em reações que reduziram o tempo de 6 h para 8 min, em micro-ondas.

Recentemente, trabalhos envolvendo a síntese verde de novos compostos com potenciais biológicos fizeram uma comparação entre os métodos de aquecimento convencional, via micro-ondas e em sonicação por ultrassom. Memer e colaboradores (2019), usando aminas e aldeídos aromáticos, sintetizaram compostos com potencial atividade antimicrobiana. Neste trabalho, os maiores rendimentos foram obtidos pelo protocolo feito em ultrassom (90%) e o tempo foi reduzido de 3 min (micro-ondas) para 1,5 min (ultrassom), apontando maior eficiência para as bases de Schiff propostas feitas em sonicação.

Já na busca por novos compostos antibacterianos, Chemchem e colaboradores (2020), promoveram a síntese de 12 bases de Schiff usando a 5-bromo-isatina e diversas anilinas, utilizando micro-ondas e ultrassom, na presença de EtOH e AcOH (ácido acético), sendo o primeiro apontado como uma metodologia mais eficiente (**Figura 2.18**).

Figura 2. 18- Esquema de rota sintética utilizada por Chemchem e colaboradores (2020)



Fonte: Adaptada de Chemchem e colaboradores (2020)

Um estudo comparativo entre reações envolvendo micro-ondas, moagem e ultrassom, a partir de 3-amino-2-metilquinazolin-4(3H)-ona e benzaldeídos substituídos, mostrou que a eficiência da síntese das bases de Schiff derivadas decresce nessa ordem. O trabalho apontou tais protocolos verdes como ótima alternativa, com reações em poucos minutos (ultrassom ou micro-ondas) com rendimentos de **77-90%**.⁶⁷

Embora muitas dessas reações ainda envolvam solventes e catalisadores ambientalmente desfavoráveis, o uso de micro-ondas para a síntese de Bases de Schiff derivadas da isatina permite reações livres de solventes, contribuindo para uma química verde. O uso de micro-ondas como fonte de energia eletromagnética, tem sido amplamente observado em diferentes processos de síntese devido a sua capacidade de otimizar procedimentos e diminuir ou excluir efeitos desfavoráveis. Com isso, na busca por novas bases de Schiff biologicamente ativas, seu uso demonstra eficácia, levando ao aumento de rendimento e tempo de reação reduzido.⁵³

Como já discutido, as micro-ondas promovem um campo elétrico que aquece a amostra sem clivar as ligações moleculares, logo não ocorre alteração na estrutura da molécula, promovendo apenas efeitos cinéticos. No trabalho de síntese de bases de Schiff descrito por Kumar e colaboradores (2014) reações em micro-ondas, livres de solventes, resultaram em uma síntese seletiva muito eficiente, reduzindo tempo reacional de 24 h a 2,5 h.

Os relatos de estudo catalítico de DES para a síntese de bases de Schiff, já comentado em tópicos anteriores, bem como reações de síntese de espiro-oxindóis, podem ser um referencial para a síntese descrita no presente trabalho. O trabalho de Zang e colaboradores (2016) mostra que a formação dos produtos passa por um intermediário base de Schiff, propondo a atuação do DES na ativação da reação via protonação do oxigênio da carbonila. Nesse mesmo sentido, Loncar e Molnar (2020) efetuaram a síntese de bases de Schiff contendo o núcleo cumarínico usando cloreto de colina e Ureia, em reações à 80 °C, promovendo excelente rendimentos e fácil isolamento.

Tais propostas acima citadas abrem caminho para a investigação de argilominerais e DES com propriedades catalíticas em reações de síntese de bases de Schiff, buscando assim desenvolver protocolos ecoamigáveis para novas moléculas com potencial atividade biológica.

3. OBJETIVO

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Desenvolver metodologias verdes para a síntese de bases de Schiff com potencial atividade biológica usando benzidrazida e derivados da isatina, investigando a eficiência da bentonita e DES em protocolos ambientalmente benignos e economicamente viáveis.

3.2 Objetivos específicos

1. Investigar as condições da reação entre derivados da isatina e benzidrazida variando fonte de energia, temperatura, catalisador e solvente.
2. Investigar o uso de Bentonita como catalisadores da reação entre derivados da isatina e benzidrazida na síntese de *N'*-(2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazidas.
3. Investigar o uso de DES na síntese de *N'*-(2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazidas;
4. Investigar o potencial biológico dos produtos derivados da *N'*-(2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazidas.

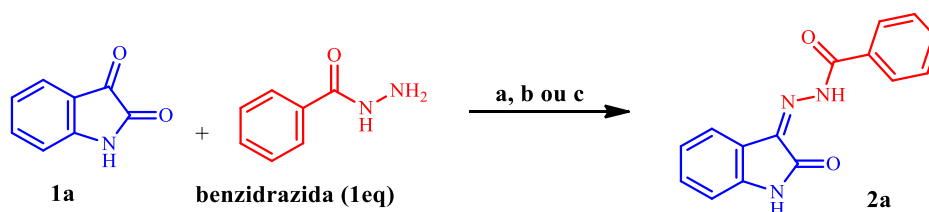
4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foi realizada a investigação na síntese da molécula mais simples da série, a *N'*-(2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazida (**2a**), usada como referência para a síntese dos outros derivados. Nesta etapa, houve a investigação do tipo da fonte de energia, do catalisador e da presença/ausência do solvente.

O protocolo comum descrito na literatura para síntese de bases de Schiff derivadas da isatina e benzidrazida faz uso de MeOH (metanol) e AcOH (ácido acético glacial), sob aquecimento. O uso do metanol confere risco a integridade do operador e ao meio ambiente, devido a inflamabilidade e toxicidade que o acompanha.¹¹⁸ A **tabela 4.1** mostra os resultados desta investigação. É notável a influência do aquecimento via micro-ondas no tempo reacional (**Entrada 3**), a temperatura ambiente (**Entrada 4**) ou aquecimento convencional em banho de óleo (**Entrada 5**). Além do fator energia foi investigado o uso de bentonita bruta e sílica gel (**Entradas 6 e 7**), com o intuito de promover uma perspectiva limpa, com reações heterogêneas (**Entradas 3- 5**) e livres de solvente (**Entradas 6- 13**).

Tabela 4. 1- Otimização das condições reacionais para a síntese da molécula **2a**



a: Reação utilizando micro-ondas a 80 °C.

b: Reação à 25 °C.

c: Reação em aparelho de refluxo à 80 °C.

Entrada	Catalisador	Solvente	Método	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rend. isolado (%)
1	AcOH	MeOH	MO	80	30	88
2	-	MeOH	MO	80	60	60
3	Bentonita	MeOH	MO	80	30	80
4	Bentonita	MeOH	Agitação	t.a. ^a	60	NR ^b
5	Bentonita	MeOH	Banho de óleo/ refluxo	80	180	86
6	Bentonita	-	MO	80	15	92
7	Sílica gel	-	MO	80	60	64

8	AcOH	-	MO	80	60	85
9	AcOH	-	MO	120	60	98
10	Bentonita	-	Agitação	t.a.	60	NR
11	Bentonita	-	MO	60	15	60
12	Bentonita	-	MO	100	15	95
13	Bentonita	-	MO	120	15	95

a: Temperatura ambiente (25° C)

b: Não ocorreu reação

O protocolo utilizado na **entrada 1** foi inspirado na literatura⁶¹ em que utilizou o MeOH (3 mL) em reação assistida por micro-ondas e catalisada por AcOH. Após acompanhamento via cromatografia de camada delgada analítica (CCDA) foi verificado conversão total em 30 min, sem sinais dos reagentes. O resultado obtido nas condições da **entrada 2** reforçou a importância do catalisador AcOH, apresentando tempo significativamente maior (60 min) na ausência do mesmo, estando em concordância com relatos anteriores para sínteses de iminas com estruturas semelhantes, em que a ativação ácida da carbonila torna-se indispensável para esse tipo de condensação.^{22,41}

Na **entrada 4**, em que a reação se processa à temperatura ambiente, não se observou formação dos produtos ainda que irradiada por 60 min, o que aponta a necessidade do aquecimento para que haja conversão. Já o sistema aquecido em banho de óleo (**Entrada 5**) apresentou maior tempo reacional entre os protocolos (180 minutos). Esse experimento reforçou as limitações que acompanham o aquecimento condutivo e evidenciou a eficiência do aquecimento via micro-ondas quando comparados com o protocolo usado na **entrada 3**.

A bentonita utilizada nesse trabalho possui origem natural, baixo custo e considerável economia, quando comparada aos valores de mercado da montmorilonita pura¹. Os dados de caracterização estão descritos no **cápítulo 6** (Materiais e Métodos) do presente trabalho. Esse material foi investigado como catalisador e se mostrou importante no processo de obtenção da molécula **2a**, com reações que apresentaram conversão completa em um intervalo de tempo de 15 a 30 minutos envolvendo sistemas heterogêneos e livres de solventes. Nas condições utilizadas na **entrada 6**, em que houve presença de bentonita sob aquecimento por micro-ondas (reação em micro-ondas a 80°C),

¹ valor da bentonita R\$ 43,20 por grama; Valor da montmorilonita pura R\$ 376,00 por grama, de acordo com a Meck/ sigma-Aldrich: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt>

os resultados foram ainda mais expressivos apontando uma eficiência catalítica da argila. Nesse experimento foi obtido o menor tempo reacional (15 min), além do que, a ausência do MeOH encaminha o trabalho para uma química limpa.^{84,104} A capacidade catalítica da bentonita foi evidenciada na **entrada 7**, quando houve sua substituição por sílica gel em condições semelhantes. Apesar da sílica conter propriedades de ácidos de Lewis e Bronsted não foi observado conversão completa ainda que irradiada por uma hora. Esse experimento foi motivado pelo fato de grande parte da bentonita ser composta por sílica gel e essa perda de eficiência pode estar relacionada à estrutura da sílica em relação à bentonita, visto que não possui metais interlamelares capazes de acelerar a reação. Já a bentonita possui natureza polar, capacidade de absorver radiação de micro-ondas de forma mais intensa e de possuir alta estabilidade térmica, além de conter cátions metálicos na superfície e interior das lamelas. Tais propriedades fazem com que argilas à base de montmorilonita sejam usadas como bons catalisadores.^{2,3,25}

O uso de AcOH na ausência de MeOH a 80° e 120° C (**Entradas 8 e 9**) resultou em conversão completa para tempos maiores que 30 minutos, apresentando menor eficiência catalítica em relação ao uso de bentonita. Por essa razão, o protocolo utilizado na **entrada 6** foi selecionado como condição ideal para a síntese dos demais derivados, além da possibilidade de reciclagem, como será abordado posteriormente.

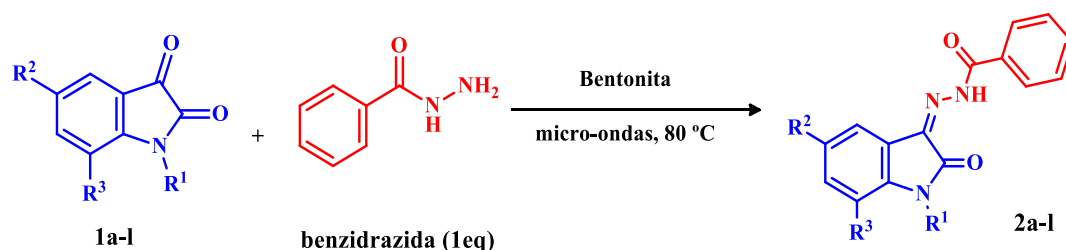
Analisando ainda os resultados obtidos nas **entradas 10-13**, em condições também isentas de solvente em 15 min, foi observado menor eficiência da bentonita a 60 °C, sem conversão completa no tempo estabelecido como padrão (15 min). O aumento da temperatura nessas condições (100 °C) não apresentou melhoria no tempo reacional quando comparada com a reação a 80° C. Posteriormente, usando bentonita sob radiação de micro-ondas à 80° C buscou-se a proporção adequada do catalisador, cujos resultados estão resumidos na **tabela 4. 2**.

Tabela 4. 2- Resultados obtidos na variação de bentonita, utilizando micro-ondas à 80°C

<chem>O=C1NC2=CC=CC=C2C1=O</chem> 1a + <chem>NC(=O)Nc1ccccc1</chem> benzidrazida $\xrightarrow[\text{bentonita}]{\text{Micro-ondas, 80}^\circ\text{C, 15 min}}$ <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2C1=NNC(=O)c3ccccc3</chem> 2a		
Entrada	Massa da bentonita (mg)	Conversão
1	10	Incompleta
2	20	Incompleta
3	30	Incompleta
4	40	Total
5	50	Total

A análise de CCDA feita após 15 min mostrou que a utilização de 10 mg de bentonita não converteu totalmente os reagentes em produto (**2a**). Esse resultado também foi apresentado pelas proporções utilizadas nas **entradas 2 e 3**, em que a massa de bentonita foi menor que 40 mg. Nas **entradas 4 e 5** não foi observado a presença de reagentes ao término da reação, apontando para conversão total quando utilizado 40-50 mg de bentonita, em concordância com a proporção usada para reações semelhantes relatadas na literatura.¹¹⁴ Com base nessa otimização estendeu-se o protocolo para os demais derivados, obtendo-se 12 moléculas (**2a- l**) em reações assistidas por micro-ondas em condições livres de solventes. Os resultados resumidos são exibidos na **tabela 4.3** e mostraram que a maioria das reações sucederam em 15 min a 80 °C. Os produtos foram sólidos com aspecto colorido, cujas cores variaram entre o amarelo e alaranjado escuro.

Tabela 4. 3- Resultados da síntese usando bentonita e livre de solventes



Entrada	Produto	R ₁	R ₂	R ₃	Tempo (min)	Rendimento isolado (%)	Rendimento da literatura (%)
1	2a	H	H	H	15 ^a	92	86
2	2b	CH ₃	H	H	15 ^a	83	86
3	2c	C ₃ H ₅	H	H	15 ^a	82	90
4	2d	H	Cl	H	60 ^b	62	92
5	2e	CH ₃	Cl	H	60 ^b	61	-
6	2f	C ₃ H ₅	Cl	H	60 ^b	66	-
7	2g	H	Cl	Cl	15 ^a	96	-
8	2h	CH ₃	Cl	Cl	15 ^a	85	-
9	2i	C ₃ H ₅	Cl	Cl	15 ^a	87	-
10	2j	H	NO ₂	H	60 ^a	46	92
11	2k	CH ₃	NO ₂	H	60 ^a	37	-
12	2l	C ₃ H ₅	NO ₂	H	60 ^a	91	-

a: Conversão total; b: Conversão incompleta (presença dos reagentes na análise de CCDA)

Foram obtidos 12 derivados, em que seis representam moléculas inéditas (**2f-i**, **2k** e **2l**). A presença de grupos elétron-atratores apenas na posição R² (porção aromática) tornou mais longo o tempo reacional, sendo possível verificar esse fato olhando para as moléculas contendo cloro (-Cl) ou nitro (-NO₂). Nessas reações foi observado conversão incompleta no tempo padrão (15 min) e tiveram o tempo reacional estendido, com análise em placa cromatográfica a cada 15 min. Todos os derivados monoclorados (**2d-f**) não converteram totalmente no produto em tempo menor que 60 min. A presença de dois cloros no anel confere um efeito elétron-atrator maior, o que pode ativar ainda mais a carbonila cetônica e acelerar a reação, podendo ser esse o motivo da conversão total em apenas 15 min. O grupo nitro possui um efeito atrator por ressonância, diferentemente dos cloros que atraem densidade eletrônica por efeito de indução. Essa propriedade deveria promover uma maior ativação do grupo carbonila que atua como eletrófilo, levando a uma redução no tempo, porém foi observado um tempo maior do que em reações não substituídas no anel aromático. O grupo nitro pode estar promovendo interações com grupos -OH's contidos na bentonita e esse efeito pode interferir na

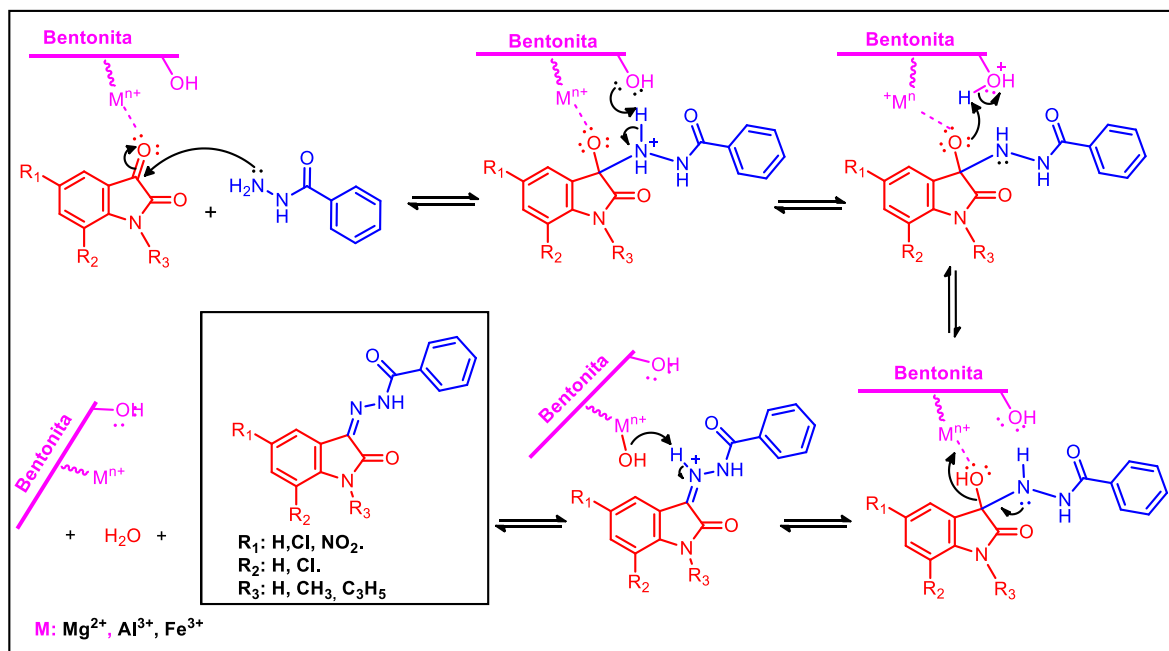
planaridade necessária para o efeito de elétron-atração sobre a molécula, resultando em um tempo de conversão de 60 min.

O protocolo de isolamento dos produtos consistiu na filtração à vácuo por meio de lavagem com H₂O gelada. Para os casos em que não houve conversão completa a água permite separar os reagentes do meio, sendo inevitável traços do produto no meio filtrante. No processo de isolamento a maioria dos produtos apresentaram rendimentos maiores que 80%. Esse protocolo verde mostrou-se bastante relevante, apresentando rendimentos semelhantes ou maiores que os relatados em trabalhos anteriores.³⁸ Entretanto, os produtos monoclorados e nitrados apresentaram rendimentos inferiores a 70% (com exceção da molécula **2l**) em que foi observado a presença de traços do produto na fase aquosa após a filtração. Na série diclorada (**2g- i**) a presença do segundo cloro na porção aromática do núcleo indolínico (posição R³) favoreceu a formação dos produtos como já discutido, o processo de isolamento resultou em rendimento isolado de 87- 96%. Simulação teórico de coeficiente de partição² apontou que os compostos diclorados possuem maior lipofilicidade, resultando em menor interação com a água durante a filtração à vácuo e consequentemente, levando a uma perda mínima na etapa de isolamento. O efeito da polaridade acrescida com a inserção do grupo substituinte na etapa de isolamento, é reforçado quando são observados rendimentos isolados ainda menores para as moléculas nitradas **2j** e **2k** (46% e 37%, respectivamente), pois ainda que convertidas totalmente em 60 min apresentaram perdas significativas. Logo, a maior hidrofobicidade apresentada pela molécula nitrada *N*-alilada (**2l**) pode ser o motivo do valor de 91% de rendimento obtido, com menor perda na filtração.

Diante dos resultados catalíticos obtidos, uma proposta mecanística baseada em trabalhos anteriores^{66,110} está apresentada na **figura 4.1**, em que é possível compreender o papel dos argilominerais em reações de síntese de bases de Schiff partindo de derivados da isatina.

² Cálculo teórico feito no site <http://www.swissadme.ch/>

Figura 4. 1- Mecanismo proposto para a síntese de bases de Schiff derivadas da isatina, usando Bentonita

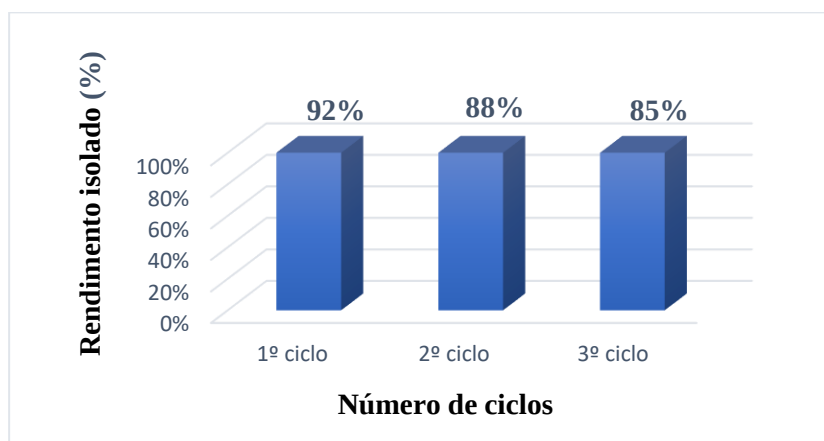
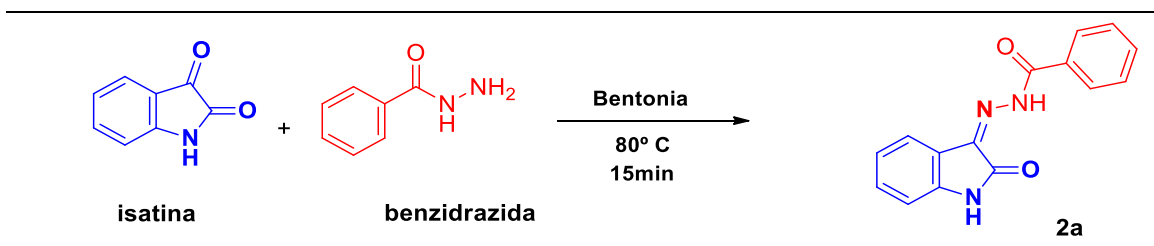


Fonte: Próprio autor com base na literatura

A bentonita utilizada é composta em maior proporção pelo argilomineral montmorilonita, um aluminossilicato de estrutura lamelar que apresenta cátions trocáveis interlamelares e metais ionizados na superfície, além de apresentarem grupos $-OH$'s superficiais. Essas características permitem que a bentonita atue como ácido de Lewis. Como mostra a **figura 4.1**, a etapa inicial de formação da *N'*-(2-oxoindolin-3-ilideno) hidrazida, consiste na ativação da cetocarbonila do derivado da isatina, por parte dos ácidos de Lewis contidos na bentonita (Mg^{2+} , Fe^{3+} ou Al^{3+}), seguida do ataque nucleofílico por parte da amina terminal contida na benzidrazida. Ocorre a formação de um intermediário carbinolamina, que devido a energia fornecida pelo sistema, forma uma imina e elimina uma molécula de água.

Após um aumento de escala na quantidade de reagentes utilizada, a bentonita foi submetida a secagem em mufla à $350\text{ }^{\circ}C$ (durante 4h) e em seguida, reutilizada. A reutilização do catalisador não apresentou efeitos na conversão dos reagentes em 15 min até o terceiro ciclo. Foi observado apenas um leve decréscimo no rendimento (apenas 7%) referente às perdas no isolamento, como mostrado no gráfico da **figura 4.2**.

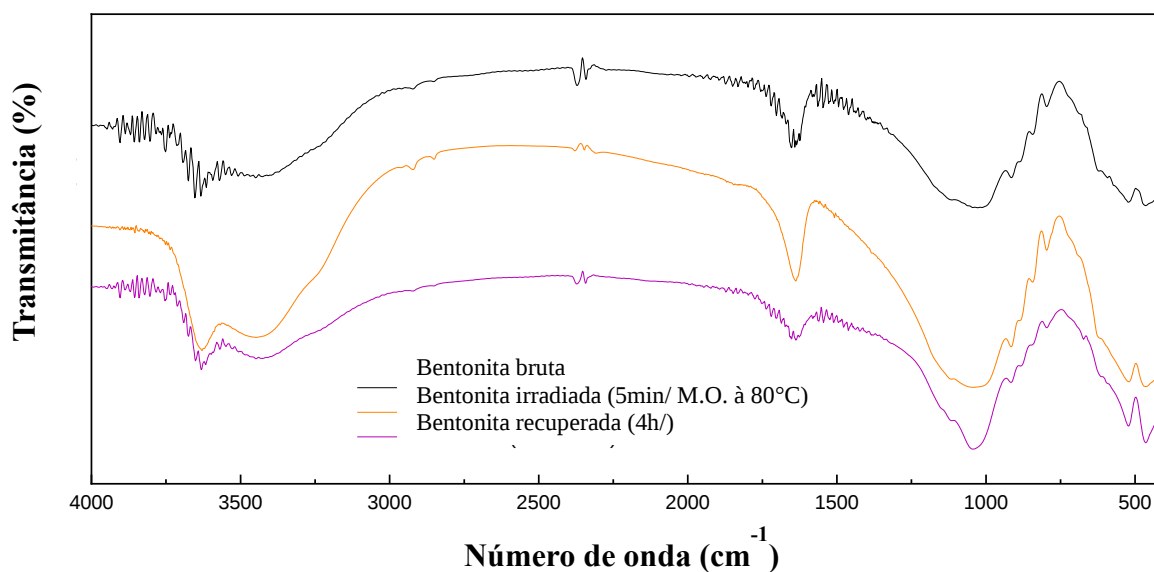
Figura 4. 2- Gráfico de reciclagem do catalisador bentonita



Fonte: Autoria própria

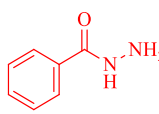
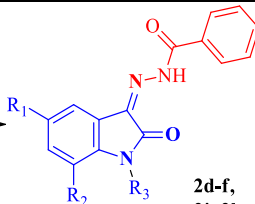
Além disso, podemos observar na **figura 4.3** que não há diferenças significativas entre o espectro de infravermelho (IV) da bentonita bruta e reutilizada. Este fato, reforça a ideia de que a bentonita é capaz de promover uma química ecologicamente viável, frente a possibilidade de reutilização e minimização de resíduos.

Figura 4. 3- Espectros de infravermelho sobrepostos correspondentes a bentonita bruta e reutilizada



Considerando os rendimentos insatisfatórios (abaixo de 70%) relacionados ao isolamento para as moléculas **2d-f** (monocloradas), **2j e 2k** (nitradas), das quais três são inéditas (**2f**, **2j e 2k**), foi realizada a investigação livre de solvente usando AcOH em quantidades catalíticas. Apesar do AcOH apresentar um tempo de conversão total maior, ou seja, menor eficiência catalítica comparado a bentonita, seu uso diminui as etapas de isolamento. O resultado dessa a investigação está apresentado na **tabela 4.4**.

Tabela 4. 4- Obtenção de bases de Schiff derivadas da isatina em condições livre de solvente catalisada por AcOH

$R_1: \text{H, Cl, NO}_2,$ $R_2: \text{H,}$ $R_3: \text{H, CH}_3, \text{alila (C}_3\text{H}_5\text{)}.$ derivado correspondente  benzidrazida $\xrightarrow[\text{15 min}]{\text{AcOH, Micro-ondas, 80}^\circ\text{C}}$  2d-f, 2j, 2k					
Entrada	Produto	R1	R2	R3	Rend. (%)
1^b	2d	Cl	H	H	89
2^b	2e	Cl	H	CH ₃	52
3^b	2f	Cl	H	C ₃ H ₅	69
4^a	2j	NO ₂	H	H	92
5^a	2k	NO ₂	H	CH ₃	95

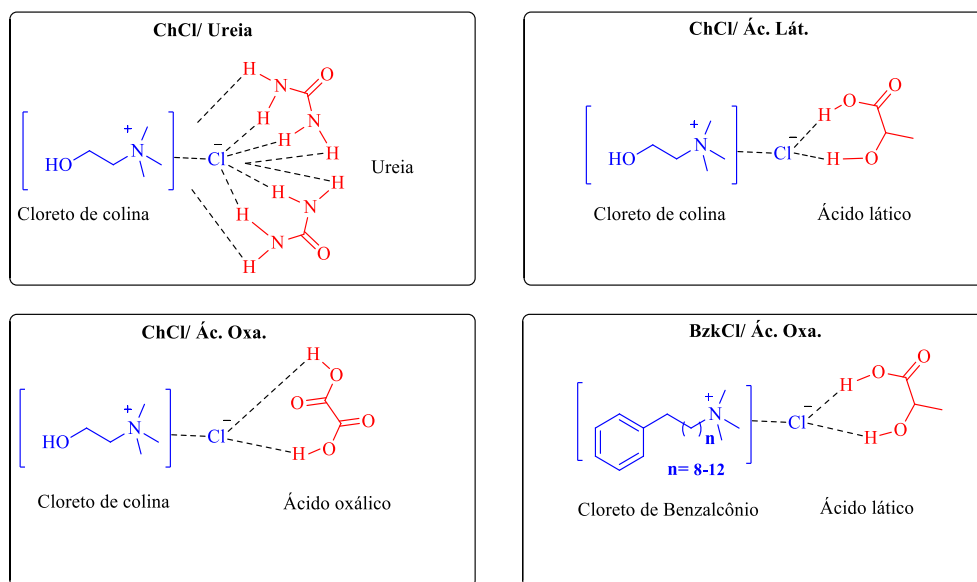
a: Conversão total; b: Conversão incompleta (presença dos reagentes na análise de CCDA)

Observou-se uma redução no rendimento para a síntese do produto **2e**, porém não houve variação significativa para a molécula **2f**, ambas da série monoclorada. Todavia, a **entrada 1** (síntese da molécula **2d**) apresentou um impacto significativo no isolamento (com 89% de rendimento), comparado ao método anterior. As moléculas nitradas (**2j e 2k**) apresentaram conversão completa em 15 min e maiores facilidades no isolamento com rendimentos maiores (92 e 95%). Neste experimento, a facilidade de remoção do catalisador permite uma filtração mais eficiente, com pouca perda de produto para o meio filtrante. Além disso, a catálise ácida promoveu uma conversão total em menor tempo para a série de moléculas nitradas.

Embora o uso de bentonita tenha apresentado bons resultados, continuou-se a busca por alternativas verdes viáveis para a síntese dos produtos **2a-l**. Foi realizado um estudo com uma variação de DES usando cloreto de benzalcônio (BzkCl) e cloreto de

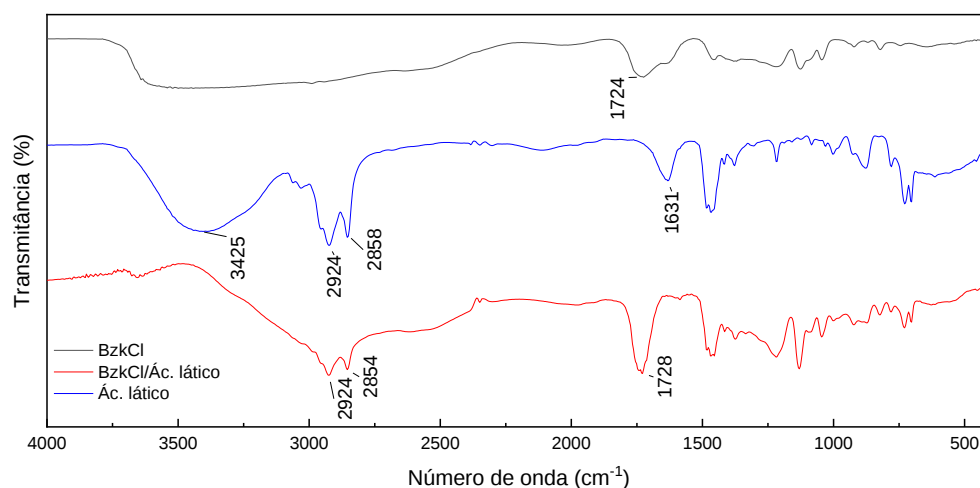
colina (ChCl) como HBA e ureia, ácido láctico e oxálico como HBD (**Figura 4.4**). A mistura eutética formada por cloreto de benzalcônio (BzkCl) e ácido láctico (Ác. Lát.) é inédita e foi confirmada pelo espectro de infravermelho mostrado na **figura 4.5**.

Figura 4. 4- DES utilizados na investigação da síntese do produto **2a**



Fonte: Autoria do próprio autor com base na literatura

Figura 4. 5- Espectro de infravermelho dos componentes puros e do DES: BzkCl/Ác. Lát. sobrepostos

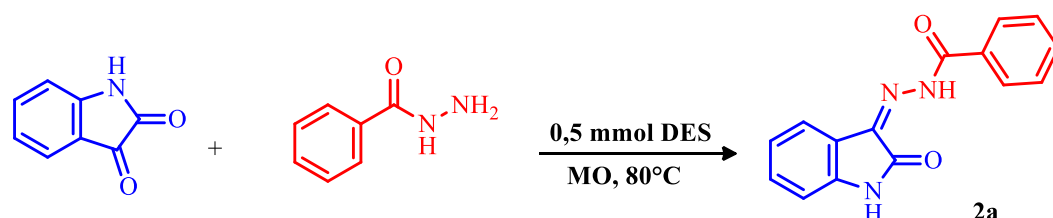


Analisando os espectros de infravermelho das substâncias utilizadas na formação do DES, pode-se observar que para o cloreto de benzalcônio há uma banda em 1724 cm^{-1} referente a vibrações de hidrogênios contidos no anel aromático, que na mistura eutética

perdeu intensidade. Já no espectro referente ao ácido láctico, observou-se uma banda larga correspondente a hidroxilas que participam interações intramoleculares e uma banda correspondente a carbonila em 1631 cm^{-1} . Para o DES: Bzk/ác. Lát. notou-se que as bandas de -OH perderam intensidade e que a carbonila contida no ácido láctico sofreu um aumento no número de onda (1728 cm^{-1}), sugerindo interações entre os dois componentes e formação do DES.⁹⁹

Inicialmente o protocolo usando DES foi investigado na síntese do produto **2a** e os resultados foram descritos na **tabela 4.5**, em que foi observado bons resultados para a mistura ChCl/ ác. Lát. e BzkCl/ Ác. Lát., ambas na proporção 1:1.

Tabela 4. 5- Resultados da investigação do uso de diferentes tipos de DES na síntese do produto **2a**



Entrada	DES	Proporção	Rend. Isolado (%)	Tempo (min)
1	ChCl/ Ác. Oxa.	1:1	62	60 ^b
2	ChCl/ Ác. Lát.	1:1	90	30 ^a
3	ChCl/ Ureia	1:2	69	60 ^b
4	BzkCl/ Ác. Lát.	1:1	99	10 ^a
5	ZnCl ₂ / Ureia	1:3	-	60 ^b

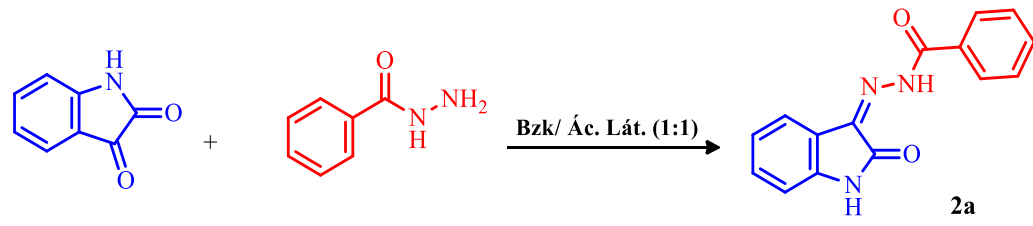
a: Conversão total; b: Conversão incompleta (presença dos reagentes na análise de CCDA)

De acordo com os resultados acima, os DES utilizados nas **entradas 1** (ChCl/Ác. Oxálico) e **3** (ChCl/Ureia) apresentaram conversão incompleta ainda que irradiados por uma hora. Os menores tempos reacionais foram obtidos na **entrada 2** (usando ChCl/Ác. Láctico), sem presença de reagentes na análise CCDA em 30 min e na **entrada 4** (usando Bc/Ác. Lát.), completando-se em apenas 10 min. O uso do DES à base de cloreto de zinco e ureia (**Entrada 5**), não permitiu que a reação progredisse completamente e na etapa de isolamento, o contato com a água solidificou rapidamente o meio, impedindo a separação dos componentes. O DES formado por cloreto de benzalcônio e ácido láctico usado na **entrada 4** é inédito e apresentou o menor tempo (**10 min**) na síntese da molécula **2a**, comparado aos outros solventes eutéticos. Devido aos DES interagirem bem com a água e serem facilmente removidos, os produtos foram isolados via filtração à vácuo e lavados com água gelada. Entretanto, o DES- Bzk/Ác. Lát. foi o único que não apresentou produto

na fase filtrante. Isso pode ocorrer devido menor polaridade do solvente, o que dificulta a solubilidade de quantidades mínimas do produto em temperaturas mais baixas. Embora o uso do DES tenha apresentado resultados interessantes, não foi possível o reúso, pois a tentativa de separá-lo da água apresentou insucesso.

Posteriormente, foi realizada a variação da temperatura e uso de micro-ondas na síntese da molécula **2a**, cujos resultados estão descritos na **tabela 4.6**. Os resultados anteriormente discutidos, em que o uso de DES a base de ChCl/ Ureia (1:1) e BzCl/ Ác. Lát. (1:1) resultaram em bons rendimentos, direcionou os passos seguintes do estudo. A escolha do DES usado na **entrada 4** baseou-se no menor tempo apresentado, além de se tratar de um solvente inédito até o presente momento.

Tabela 4. 6- Resultados do uso de Bzk/Ác. Lát. (1:1) na síntese do produto **2a** variando a temperatura



Entrada	Metodologia	Temp (°C)	Rend. Isolado (%)	Tempo (min)
1	M.O.	50	80	60 ^a
2	M.O.	80	99	10 ^b
4	Agitação	t.a. ^c	-	100

a: Conversão total; **b:** Conversão incompleta (presença dos reagentes na análise de CCDA); **c:** Temperatura ambiente (25 °C)

De acordo com os resultados, nas reações realizadas via micro-ondas a diminuição da temperatura para 50 °C (**Entrada 1**) levou a um acréscimo significativo do tempo, quando comparada ao mesmo protocolo à 80 °C (**Entrada 2**). Este fato, pode estar relacionado com propriedades físico-químicas do DES, como a viscosidade, que diminui com o acréscimo da temperatura, dificultando a solubilidade dos reagentes no meio. Novamente, não se observou progressão na reação a temperatura ambiente (**Entrada 3**), ainda que se tenha estendido o tempo acima de 1h, confirmando a dependência térmica do meio reacional. O protocolo usado na **entrada 2**, reação irradiada por micro-ondas, durante 10 min a 80 °C usando DES- Bzk/ Ác. Lát. (1:1) foi estendido para a síntese dos demais derivados (**2a-I**), baseado na sua eficiência. Nesse estudo, observou-se conversão completa apenas para a molécula **2a**, mostrando que a presença de *N*- substituições,

retarda a progressão da reação. Apesar da conversão incompleta para **2b** e **2c**, moléculas que também partiram da isatina, no isolamento foram obtidos rendimentos acima de 70% (71 e 73%, respectivamente). Isso pode ter ocorrido devido a maior interação do reagente com a porção lipofílica do DES com a presença dos grupos metila ou alila. Embora o uso do DES tenha se mostrado eficiente para as reações partindo de isatina sem substituição no anel aromático, para as moléculas substituídas (**2d-l**) não se observou progresso, mesmo após serem irradiadas por 1h. As moléculas contendo grupos retiradores no anel (derivados monoclorados, diclorados e nitrado) não apresentaram sucesso.

4.1- Caracterização dos compostos 2a-l

Os compostos sintetizados neste trabalho possuem uma estrutura geral em comum, a qual pode ser observada na **tabela 4.7**. As principais diferenças entre elas, consiste nos substituintes do anel aromático, bem como em diferentes *N*-substituições. Com isso, os espectros de RMN ^{13}C e ^1H apresentam sinais em comum, como por exemplo a presença de um sinal próximo a 160,0 ppm no RMN ^{13}C nos espectros de todos os compostos, referente à carbonila da amida contida na benzidrazida.

Tabela 4. 7- Deslocamento químico (δ em ppm) dos sinais comuns de RMN ^1H e RMN ^{13}C de **2a-l**

$\text{R}^3 = \text{H, Cl, NO}_2$ $\text{R}^5 = \text{H, Cl}$	metiladas	aliladas

RMN ¹ H							RMN ¹³ C			
Molécula	H ^{N2}	H ⁴	H ⁶	H ^{N1}	H ¹⁶	H ¹⁷	C2	C5	C9	C13
2a	13,89	7,60	7,40	11,35	-	-	127,41	120,97	163,06	132,07
2b	13,93	7,62	7,48	-	3,25	-	127,31	120,61	161,21	131,96
2c	13,85	7,60	7,46	-	4,42	5,89	127,44	120,81	160,95	131,96

2d	13,90	7,58	7,44	11,48	-	-	127,48	131,88	162,89	129,20
2e	13,79	7,62	7,53	-	3,24	-	127,50	131,30	161,01	129,22
2f	13,70	7,60	7,41	-	4,41	5,90	130,84	132,74	160,46	127,42
2g	13,68	7,61	7,54	11,73	-	-	127,29	138,40	162,45	122,71
2h	13,62	7,61	7,60	-	3,57	-	128,37	138,54	161,80	124,17
2i	13,56	7,57	7,60	-	4,71	6,02	128,58	137,60	161,64	124,37
2j	13,61	8,28	8,27	11,81	-	-	135,76	142,84	162,89	131,55
2k	13,56	8,37	8,30	-	3,07	-	135,75	144,03	162,15	132,32
2l	13,52	8,35	8,35	-	4,51	5,93	132,30	144,10	161,77	120,72

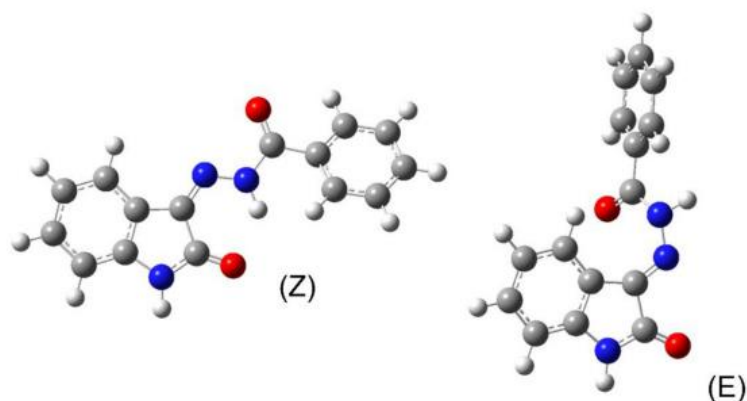
Na análise do RMN ^1H para a molécula inédita **2g**, notou-se um padrão no deslocamento dos sinais comparados aos derivados sem *N*-substituição, como o referente ao hidrogênio amídico da isatina ($\text{H}^{\text{N}1}$), que apareceu em $\delta = 11,73 \text{ ppm}$. Já o sinal referente ao NH da porção benzidrazida ($\text{H}^{\text{N}2}$), que apareceu em $\delta = 13,52\text{-}13,93 \text{ ppm}$, manteve o padrão com maior deslocamento em toda a série de 12 moléculas. As moléculas inéditas **2h** e **2k**, apresentaram um singlete referente a 3 Hidrogênios do grupo metila (H^{16} -metiladas) em $\delta = 3,57$ e $3,07 \text{ ppm}$, respectivamente, comum em todos os derivados *N*-metilados. Os derivados **2f**, **2i** e **2l**, apresentaram sinal de multipletto característico do hidrogênio vinílico (H^{17}) em $\delta = 5,90 \text{ ppm}$ e o sinal referente ao H^{16} foi deslocado para $\delta = 4,5 \text{ ppm}$. Ainda foi possível observar que a presença do segundo átomo de cloro no anel aromático em **2g** exerce maior efeito de campo sobre H^6 , quando comparado às moléculas **2a** e **2d**.⁹⁹

Os sinais de RMN ^{13}C APT foram fundamentais na caracterização das estruturas, devido à ausência/presença de sinais característicos, como de uma cetona no carbono C2 da isatina, que dá lugar ao sinal de carbono pertencente a uma imina em $\delta = 128 \text{ ppm}$, notável em todos os derivados, confirmando a formação da base de Schiff. O sinal referente ao carbono C5, para as séries cloradas e nitradas, bem como o sinal do carbono C7 em moléculas dicloradas, sofreram maior deslocamento devido à proximidade com átomos elétron-atratores (Cl e NO_2), confirmando a substituição da isatina na posição 5 e 7. Observou-se ainda, que os sinais referentes à carbonos da porção benzidrazídica, não apresentaram grandes variações no deslocamento (δ), como o da carbonila (C9), sempre próximo a $\delta = 161 \text{ ppm}$ e do átomo C13, em $\delta = 130 \text{ ppm}$.⁹⁹

As características intrínsecas, o tipo de solvente e reagentes utilizados na reação são exemplos de fatores que podem influenciar na proporção isomérica de uma molécula. Embora algumas moléculas sintetizadas nesse trabalho sejam encontradas na literatura, não há nenhuma investigação detalhada quanto a configuração do centro rígido existente. As interações intermoleculares entre os reagentes, podem induzir um arranjo mútuo, promovendo uma preferência pela formação de um dos isômeros durante o estado de transição reacional. Além disso, interações intermoleculares entre as moléculas do produto também podem contribuir para uma configuração, preferencialmente. A configuração obtida no arranjo isomérico Z, permite que ocorra uma interação intramolecular entre o oxigênio da carbonila contida na isatina e o hidrogênio proveniente da porção benzidrazídica. Esse arranjo assume uma semelhança a um anel de seis membros, conferindo estabilidade a molécula no estado transacional. Com isso, cálculos quânticos foram realizados para investigar as preferências de configuração do composto **2a**, considerando a influência dielétrica de um ambiente solvatado em DMSO.⁶⁰

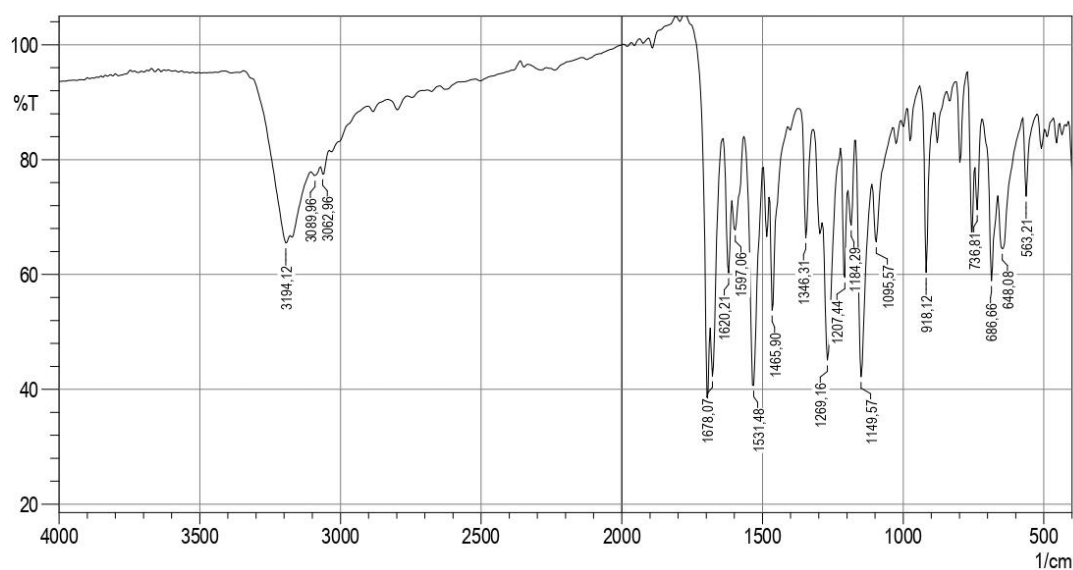
Os espectros foram obtidos em ambiente de DMSO, portanto, o objetivo desta análise foi investigar a estabilidade termodinâmica do arranjo dos produtos, sem considerar o meio reacional. Observando as geometrias otimizadas para as configurações Z e E mostradas na **figura 4.6**, é possível verificar a distância de 1,96 Å entre o hidrogênio amídico e o oxigênio da carbonila, de forma que há uma tendência efetiva de ligação de hidrogênio intramolecular, formando um pseudo-anel de seis membros. Os cálculos revelaram que a configuração Z apresentou 8,6 Kcal/mol a menos que a configuração E, o que representa termodinamicamente uma preferência de 99,99%. Outrossim, é possível atribuir características de ligação de hidrogênio intramolecular N-H---O, no espectro de infravermelho (**Figura 4.7**). O sinal referente ao NH amídico ocorreu em 3194 cm⁻¹, mostrando um desvio do número de onda comum para sinais de estiramento NH da literatura (próximo a 3400 cm⁻¹),¹² em concordância com os cálculos teóricos.

Figura 4. 6- Representação das configurações E e Z obtidas após otimização de geometria em DFT para o produto **2a**



Fonte: Adaptado da literatura (Silva *et al.*, 2022)

Figura 4. 7- Espectro de infravermelho da molécula **2a** (FTIR- pastilhas de KBr)

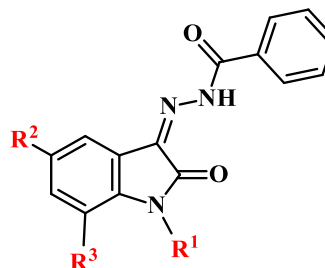


4.2- Avaliação do potencial biológico dos produtos bases de Schiff

Para todos os produtos sintetizados neste trabalho foi realizado um estudo teórico do potencial bacteriano das moléculas cujos resultados estão apresentados na **tabela 4.8**. A análise de *docking* molecular foi realizada com base em trabalhos anteriores com moléculas estruturalmente semelhantes, investigando a afinidade com a DNA-Girase *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).⁴ A análise dos dados apontou interações consideráveis que podem ocorrer com o alvo.

Tabela 4. 8 -Valores de energia de ligação dos produtos **2a-l** frente ao alvo DNA-girase

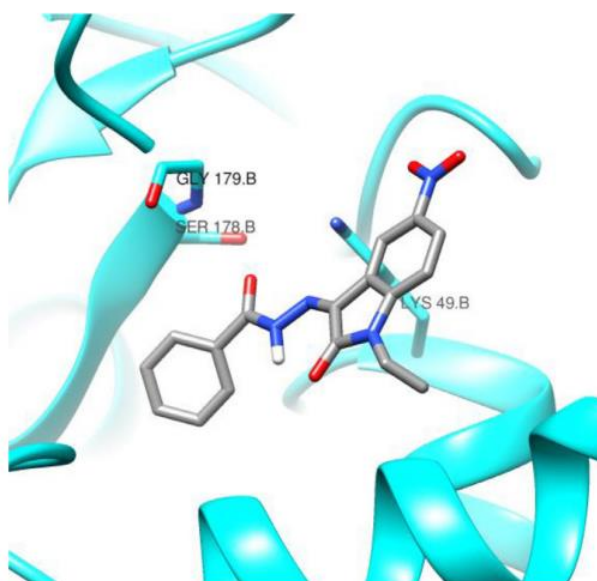
Produto	R ₁	R ₂	R ₃	Produto	R ₁	R ₂	R ₃
2a	H	H	H	2g	H	Cl	Cl
2b	CH ₃	H	H	2h	CH ₃	Cl	Cl
2c	C ₃ H ₅	H	H	2i	C ₃ H ₅	Cl	Cl
2d	H	Cl	H	2j	H	NO ₂	H
2e	CH ₃	Cl	H	2k	CH ₃	NO ₂	H
2f	C ₃ H ₅	Cl	H	2l	C ₃ H ₅	NO ₂	H



Substâncias	Energia de ligação (Kcal/mol)
2a	-6,22
2b	-6,20
2c	-6,60
2d	-6,60
2e	-6,53
2f	-6,52
2g	-6,22
2h	-6,50
2i	-6,51
2j	-6,51
2k	-6,65
2l	-6,87

Todos os compostos apresentaram energias de ligação superiores a -6,0 Kcal/mol (em módulo), com destaque para o composto **2l** (-6,87 Kcal/mol). Segundo Aboul-Fadl e colaboradores (2011), a energia que aponta afinidade com a enzima DNA girase é em torno de 6,8 Kcal/mol e estão relacionados a taxas de inibição experimental (concentração inibitória- CI₅₀). Outro fator importante que pode ser observado, é que há uma proximidade dos mesmos aminoácidos apontados por Aboul-Fadi como pontos de interação (LYS49, SER178, GLY179), quando se observa a melhor pose da molécula **2l** (Figura 4.7).

Figura 4. 8 - Melhor pose de **2l** encaixada na DNA girase (**3ILW**). (Apenas hidrogênios polares para ligante são mostrados para melhor visualização)



Fonte: Adaptado de Castro e colaboradores (2022)

Esses resultados abrem caminho para uma futura avaliação *in vitro*, devido à comparação com moléculas semelhantes de outro artigo

De forma complementar, foi realizado um estudo *in silico* analisando as propriedades físico-químicas, que são fundamentais para a farmacocinética de um fármaco¹³³ e parâmetros de toxicidade. Usando uma ferramenta online, SwissADME³, foi possível calcular alguns parâmetros relacionados a potencial biodisponibilidade oral para os compostos (**2a-l**) (**Tabela 4.9**). Foram obtidos os valores de massa molar (MM), número de doadores de ligação de hidrogênio (DLH), número de aceptores de ligação de hidrogênio (ALH), lipofilicidade (LogP) e a área de superfície topológica polar (TPSA). Com baseadas na regra de Lipinski e colaboradores (2001), um candidato a fármaco pode apresentar uma boa biodisponibilidade oral se a massa molar não exceder o valor de 500 g/mol, a quantidade de ALH for inferior a 10, o número de DLH menor que 5 e a lipofilicidade tenha valor inferior a 5. Todos os compostos sintetizados nesse trabalho se enquadram nos parâmetros da regra, não sendo violado nenhum dos parâmetros, sugerindo para uma boa biodisponibilidade oral.

³ Cálculo teórico feito no site <http://www.swissadme.ch/>

Dando continuidade ao estudo *in silico*, a **tabela 4.10** traz informações sobre a absorção gastrointestinal (AGI) e permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE), além de inibição da isoforma do citocromo P450 (CYP3A4) (que metaboliza grande quantidade de fármacos) e possível interação com a glicoproteína-p (gp-P), que indica a possibilidade de correr transporte de efluxo, diminuindo a biodisponibilidade.⁶²

De acordo com este estudo teórico, todos os produtos possuem alta absorção gastrointestinal e a maioria, apresentou permeabilidade na barreira hematoencefálica, com exceção da molécula mais simples (**2a**) e as nitradas (**2j-I**). Quanto maior a lipofilicidade da molécula, melhor será essa permeabilidade em membranas, portanto, a ausência de substituintes no anel aromático e *N*-substituição na porção derivada da isatina, bem como, os grupos nitros conferem menor lipofilicidade aos produtos. Nenhum produto apresentou resultados de possível interação com a glicoproteína-p e apenas o composto **2i** (molécula diclorada) apresentou potencial inibidor da isoforma CYP3A4, indicando dificuldade na sua metabolização. Entretanto, os valores obtidos para os demais produtos se mostraram satisfatórios.

Por fim, foi realizado um estudo teórico a fim de identificar características indesejáveis, como carcinogenicidade, que é a capacidade da molécula induzir um carcinoma, imunotoxicidade, mutagenicidade e citotoxicidade. Para o presente estudo, foi utilizado a ferramenta Web ProTox-II.

A partir dos dados apresentados na **Tabela 4.11**, podemos observar que os compostos **2d-i** destacaram-se por serem inativos em todos os parâmetros. Vale ressaltar que no estudo de investigação contra a forma promastigota de *L. Infantum*, as moléculas **2f** e **2i**, que apresentaram atividade, teoricamente possuem boa biodisponibilidade e baixa toxicidade, mostrando-se ótimos candidatos a fármacos. No entanto, as moléculas nitradas (**2j-I**), incluindo aquela que apresentou melhor resultado de interação com DNA-girase (**2I**), apresentaram potencial carcinogenicidade e mutagenicidade.

Tabela 4. 9- Propriedades físico-químicas e score de biodisponibilidades calculados in silico para as substâncias **2a-2l**

Propriedades Físico-Químicas	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	2j	2k	2l
MM (g mol⁻¹)	265.27	279.29	305.33	299.71	313.74	339.78	334.16	348.18	374.22	310.26	324.29	350.33
nDLH	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1
nALH	3	3	3	3	3	3	3	3	3	5	5	5
LogP	1.92	2.15	2.56	2.31	2.54	3.09	2.83	3.03	3.59	1.26	1.36	1.94
TPSA^a	70.56	61.77	61.77	70.56	61.77	61.77	70.56	61.77	61.77	116.38	107.59	107.59

MM – Massa molecular; nDLH – número de átomos doadores de ligação de hidrogênio; nALH – número de aceptores de ligação de hidrogênio; ^a Unidade da TPSA em Å²

Tabela 4. 10- Propriedades farmacocinéticas calculadas in silico para as substâncias **2a-l**

	Substâncias											
Farmacocinética	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	2j	2k	2l
AGI	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
BHE	N	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N
Substrato para P-gp	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Inibidor de CYP3A4	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N

Tabela 4. 11- Predição de toxicidade oral para as substâncias **2a- l**

Substância	Carcinogenicidade	Imunotoxicidade	Mutagenicidade	Citotoxicidade
2a	Ativo (0.69)	Inativo (0.98)	Inativo (0.61)	Inativo (0.80)
2b	Ativo (0.62)	Inativo (0.99)	Ativo (0.55)	Inativo (0.70)
2c	Ativo (0.63)	Inativo (0.99)	Ativo (0.51)	Inativo (0.59)
2d	Inativo (0.51)	Inativo (0.98)	Inativo (0.58)	Inativo (0.82)
2e	Inativo (0.60)	Inativo (0.89)	Inativo (0.50)	Inativo (0.70)
2f	Inativo (0.58)	Inativo (0.93)	Inativo (0.52)	Inativo (0.61)
2g	Inativo (0.51)	Inativo (0.95)	Inativo (0.58)	Inativo (0.82)
2h	Inativo (0.60)	Inativo (0.97)	Inativo (0.50)	Inativo (0.70)
2i	Inativo (0.58)	Inativo (0.97)	Inativo (0.52)	Inativo (0.61)
2j	Ativo (0.61)	Inativo (0.89)	Ativo (0.93)	Inativo (0.81)
2k	Ativo (0.65)	Inativo (0.75)	Ativo (0.93)	Inativo (0.66)
2l	Ativo (0.65)	Inativo (0.83)	Ativo (0.87)	Inativo (0.53)

5- CONCLUSÃO

5. CONCLUSÃO

Foram obtidas 12 moléculas derivadas de *N*-(oxoindolin-3-ilideno) hidrazida, sendo 6 inéditas (**2f**, **2g**, **2h**, **2i**, **2j** e **2k**). O protocolo usando bentonita bruta de origem argentina assistida por micro-ondas à 80 °C, em reações livres de solventes, mostrou ser uma alternativa verde para obtenção de moléculas que possuem potencial atividade biológica. Além da obtenção dos produtos em tempos muito menores que os da literatura, foi possível o reuso do catalisador por 3 ciclos, sem perdas significativas na eficiência. Em paralelo, o uso alternativo de AcOH em reações livres de solvente, mostrou-se mais efetivo para as moléculas **2d**, **2j** e **2k**, com rendimentos maiores em 15 min.

Os DES também conferem um aspecto verde à síntese, devido a sua baixa toxicidade. As misturas eutéticas foram obtidas com sucesso, mostrando reprodutibilidade com base na literatura. Foi obtido um DES a base de cloreto de benzalcônio e ácido láctico (BzkCl/Ác. Lát. 1:1) inédito, que se mostrou eficiente na síntese dos derivados **2a**, **2b** e **2c**. O DES em questão possibilitou a redução do tempo reacional para 10 min e apresentou um isolamento com rendimentos satisfatórios. Entretanto, mostrou-se sensível a temperaturas maiores que 100 °C e foi ineficiente para reações envolvendo derivados da isatina com substituição no anel aromático. Além disso, não apresentou reciclabilidade.

O estudo teórico dos produtos, com relação ao potencial inibidor frente a DNA-girase, revelou que há interações significativas entre o ligante e a molécula, com destaque para a molécula **2l**. Tal produto, da série nitrada, apresentou maior afinidade com o ligante alvo. Todos os compostos apresentaram potencial biodisponibilidade oral em estudos *in silico*, tornando-se uma importante classe de bases de Schiff com potencial atividade biológica.

6-MATERIAIS E MÉTODOS

6. MATERIAIS E MÉTODOS

Para obtenção dos produtos, utilizou-se isatina e benzidrazida adquiridos da Aldrich com 98% de pureza, além de solventes adquiridos da Vetec, com excelente grau de pureza sem necessidade de purificação prévia. Para obtenção dos derivados da isatina, alquilados e alilados, foi utilizado como solvente DMF seco em peneira molecular de 3A.

Para acompanhamento das reações, foi utilizada a técnica de cromatografia de camada delgada analítica (CCDA), com cromatofolhas de alumínio da marca Silicycle, suportadas em gel de sílica 60 (fase estacionária), contendo indicador de fluorescência de 254 nm e uma mistura de Acetato de Etila/Hexano como fase móvel, irradiadas em câmara de ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm. Para compostos com necessidade de purificação, foi utilizado a técnica de cromatografia em coluna flash, utilizando sílica gel (fase estacionária) da marca Arcos, apresentando uma granulometria 0.035- 0.070nm e uma mistura Acetato de Etila/Hexano como fase móvel. Os solventes foram evaporados a pressão reduzida e temperatura controlada em evaporador rotatório da marca Fisaton. A bentonita de origem Argentina utilizada neste trabalho, foi gentilmente cedida pela Bentonisa do Nordeste S.A., possui maior porcentagem de montmorilonita em sua composição e não sofreu tratamentos químicos prévios. A **tabela 6.1** descreve a composição química da bentonita argentina bruta.

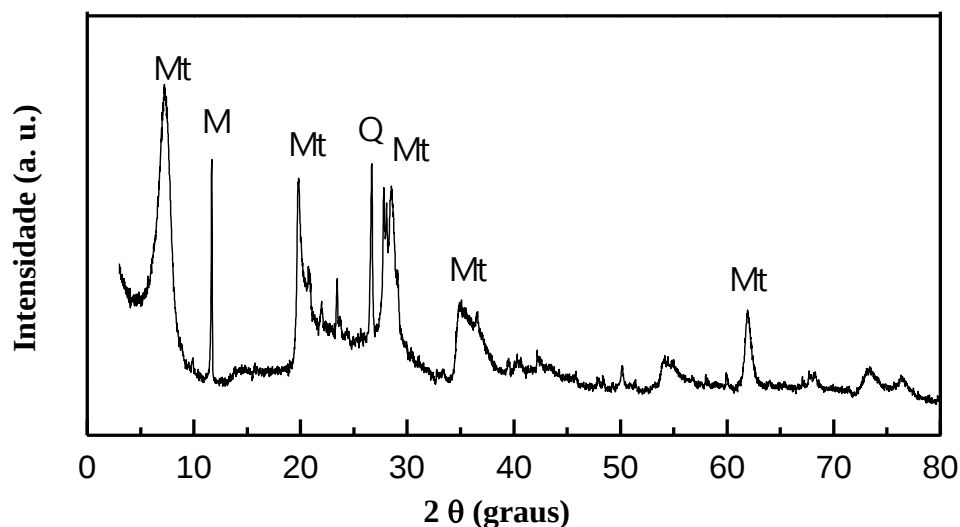
Tabela 6. 1- Composição química da bentonita argentina bruta

Constituinte	Quantidade (%)
Sílica (SiO ₂)	52,98
Alumínio (Al ₂ O ₃)	18,35
Ferro (Fe ₂ O ₃)	3,96
Titânio (TiO ₂)	0,18
Cálcio (CaO)	0,01
Magnésio (MgO)	2,47
Sódio (Na ₂ O)	2,56
Potássio (K ₂ O)	0,22

O resultado da análise de raios X foram obtidos utilizando um difratômetro da marca SHIMADZU, modelo Lab X/XRD-6000, com potência de 2 kVA, voltagem de 30 kV e corrente de 30 mA e utilizando a radiação K α ($\lambda = 0,15406$ nm) do cobre como fonte de radiação monocromática. A varredura foi realizada no intervalo 2 θ entre 3 e 80°, com um passo de 0,02° e velocidade de 0,5° min⁻¹. Para as demais amostras a varredura foi

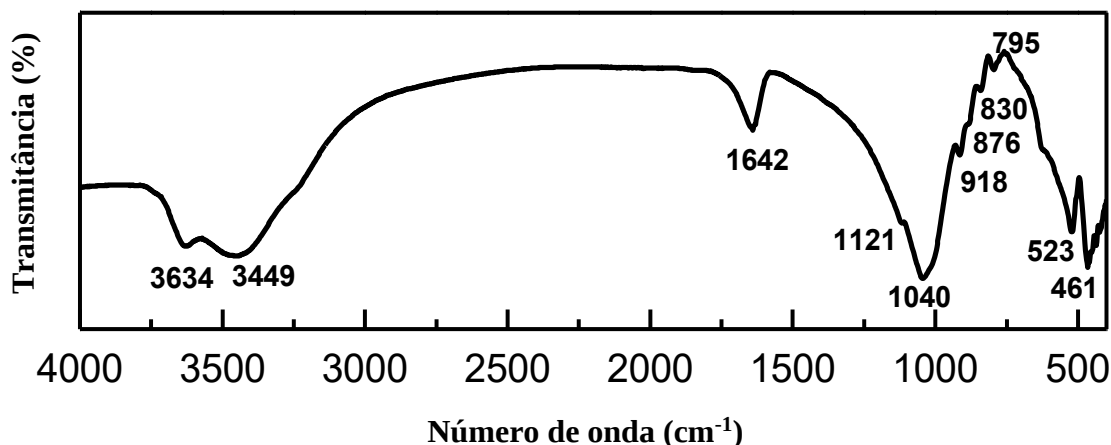
realizada no intervalo 2θ entre 3 e 80° , com um passo de $0,02^\circ$ e velocidade de 2° min^{-1} . O difratograma de raios X da bentonita bruta (**Figura 6.1**) apresentou o plano de reflexão característico para montmorillonita em 2θ igual a $7,24^\circ$, equivalente a uma distância basal de 1,22 nm (d_{001}), com base na literatura.^{102,134} Ainda foi observado picos em cerca de 2θ igual a $19,8^\circ$; $28,5^\circ$; $34,9^\circ$; $61,8^\circ$ que conforme a ficha ICDD:00-060-0318, também característicos da montmorillonita.

Figura 6. 1 – difatograma de raiox X da bentonita bruta de origem argentina



As análises das amostras foram realizadas em um equipamento IR PRESTIGE – 21, da marca SHIMADZU. Foi utilizado pastilha de KBr, mantendo a proporção de 1 mg da amostra/100 mg de KBr. A varredura foi realizada no intervalo de $4000\text{--}400 \text{ cm}^{-1}$, com resolução de 4 cm^{-1} e número de acumulações de 30 scans. De acordo com o espectro de infravermelho (**Figura 6.2**), observou-se sinais em 1040 e 1121 cm^{-1} , referentes a vibrações de estiramento simétrico e assimétrico da ligação Si-O da folha tetraédrica, enquanto as deformações Si-O-Al e Si-O-Si foram observadas em 523 e 461 cm^{-1} , respectivamente. Ainda foi possível observar sinais de vibrações de deformação do grupo OH ligado a cátions metálicos em 918 e 830 cm^{-1} , já esperadas de acordo com a composição química. Em 795 cm^{-1} há um sinal de estiramento Si-O, atribuída à quartzo, em consonância com a análise de DRX.^{102,134}

Figura 6. 2 – Espectro de infravermelho da bentonita bruta (pastilhas de KBr)



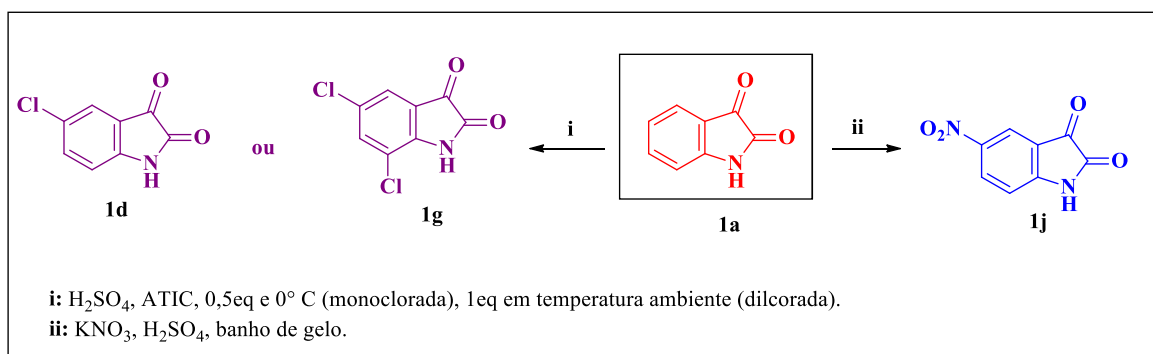
O protocolo sintético utilizado na obtenção dos produtos, foi realizado em um reator micro-ondas CEM modelo Discover-System benchmate, equipado com um sistema de irradiação contínua com potência programável 0-300 W e temperatura monitorada via sensor de infravermelho. Os pontos de fusão foram determinados usando aparelho Fisatom modelo 431D de potência máxima: 60W 50-60Hz. Foram utilizados frascos de vidro Pyrex de 10mL com parede espessa, específicos do equipamento, e selados com septos modo “closed vessel”. Durante o aquecimento, foi necessário a utilização de resfriamento da cavidade de micro-ondas para manter a temperatura controlada durante a reação no valor pré-selecionado. Todos os produtos sintetizados neste trabalho foram caracterizados mediante a análise espectroscópica de RMN ^1H e RMN ^{13}C que foram obtidos utilizando um espectrômetro Varian Mercury 500, operando a 400 MHz para RMN de ^1H e 100 MHz para RMN de ^{13}C , disponível no LMCA- Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises da Universidade Federal da Paraíba. Os deslocamentos químicos foram relatados em relação ao padrão interno tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0$), usando DMSO- d_6 como solvente. Os compostos inéditos foram ainda submetidos a espectrometria de massas por transformada de Fourier (EMTF) com ionização por electrospray (ESI-MS), usando Software Compass DataAnalysis (Brucker Daltonics, Bremen, Alemanha).

6.1. Obtenção dos derivados da isatina utilizados como reagentes

Para a obtenção dos derivados da isatina usados como material de partida, foram utilizados protocolos descritos na literatura, promovendo reações de nitração, cloração,³⁶

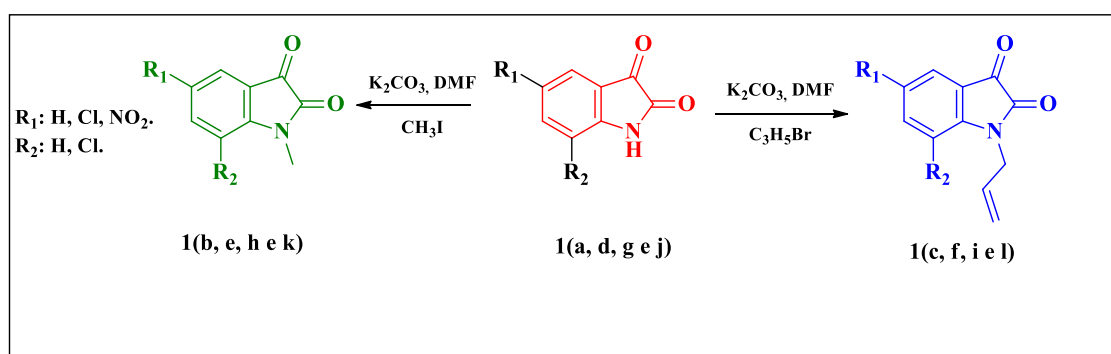
e *N*-substituição da isatina, usando iodeto de metila e brometo de alila.⁸⁰ As **figuras 6.3** e **6.4** resumem os caminhos sintéticos utilizados como estratégia para obtenção dos respectivos derivados.

Figura 6. 3- Esquema de rotas sintéticas utilizadas para obtenção dos derivados da isatina reagentes



Fonte: Autoria própria

Figura 6. 4- Esquema de rotas sintéticas utilizadas na síntese de derivados da *N*- substituídos



Finte: Autoria própria

6.1.1- Protocolo geral para preparação da 5- nitro- isatina (1j)

Foram adicionados 6,6 mmol da isatina a 15 mL de H₂SO₄ em banho de gelo, sob agitação até atingir 0 °C. Posteriormente, foi adicionado 4 mL de uma solução de KNO₃ (6,6 mmol) / H₂SO₄ (excesso), de forma lenta e a reação foi acompanhada via CCDA durante 1,5 h. A mistura reacional foi vertida em gelo picado, filtrada à vácuo, usando água destilada gelada. Foi obtido um sólido precipitado amarelo, com 70% de rendimento.

6.1.2- Protocolo geral para a síntese da 5- cloro- isatina e 5, 7- dicloro- isatina (**1d** e **1g**).

Inicialmente foi preparada uma solução contendo 20 mmol de isatina e ácido tricloroisocianúrico (ATIC) (2:1 para formação de 5- cloroisatina, **1d**; 1:1 para formação da 5,7- dicloroisatina, **1g**). Em seguida foi adicionado 12 mL de H₂SO₄ durante 5 min, sob agitação em banho de gelo. A mistura foi mantida à 0 °C (para **1d**) ou à temperatura ambiente (para **1g**) sob agitação magnética e acompanhada via CCDA. Após total conversão (15 min-**1d**; 40 min- **1g**) a mistura foi vertida sob gelo picado. Os cristais foram coletados e lavados com água gelada, obtendo-se um produto alaranjado com rendimento de 80- 93%.

6.1.3- Protocolo de síntese das moléculas N- metiladas

Em um balão de 100mL foram adicionados 5mL de DMF previamente seco, 5mmol da isatina (**1a**) ou seus derivados (**1e** e **1h**) e K₂CO₃ (1.5 equivalentes) mantendo a mistura sob agitação magnética e temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado 0,40 mL de iodeto de metila (1.5 equivalente). A reação foi acompanhada via CCDA e submetida a extração líquido-líquido usando acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi tratada com NaSO₄, filtrada e evaporada a pressão reduzida. Foi obtido um sólido avermelhado, com rendimentos variando de 51 a 88%.

6.1.4- Protocolo de síntese das moléculas N- aliladas

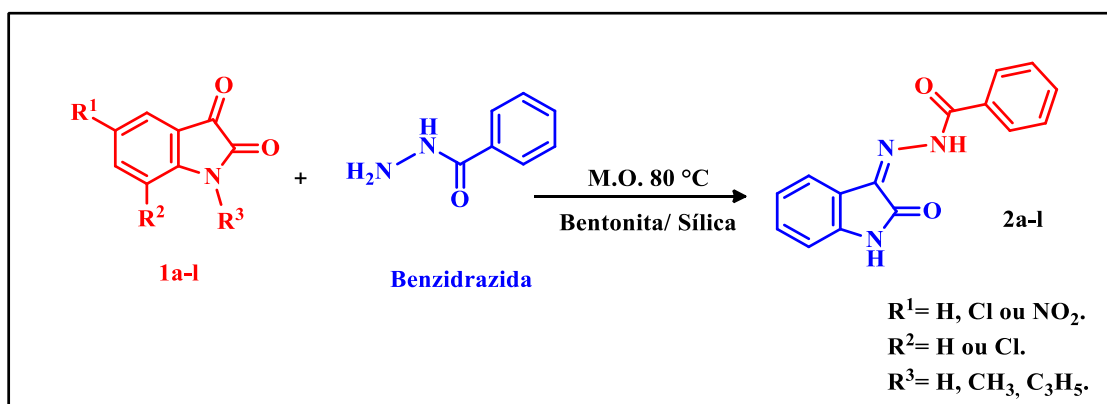
Em um balão de 100mL foram adicionados 5mL de DMF previamente seco, 5 mmol da isatina (**1a**) ou derivados (**1i** e **1l**) e K₂CO₃ (1,5 equivalente), mantendo a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente e acompanhada via CCDA. Em seguida, foi adicionado lentamente 1,5 eq de brometo de alila e manteve-se a agitação. Após 4 horas de reação foi realizada extração líquido-líquido com acetato de etila e água destilada. Em seguida, após ser submetido a tratamento com NaSO₄, a fase orgânica foi filtrada e evaporada sob pressão reduzida obtendo um sólido avermelhado, com rendimentos variando de 60 a 89%.

6.2- Protocolos utilizados na Síntese das bases de Schiff (2a- l).

6.2.1 Protocolo para a síntese de bases de Schiff usando bentonita, livre de solvente

Em um tubo específico para o aparelho micro-ondas, foi adicionado 0,25mmol do derivado da isatina e 40 mg do catalisador sólido (bentonita ou gel sílica), sob agitação para homogeneização. O tubo foi devidamente fechado e levado ao micro-ondas onde foi irradiado a 80°C, com tempo de rampa de 5min, sob agitação e acompanhamento via CCDA. Em seguida, após atingir temperatura ambiente (25 °C), foi realizado uma filtração a vácuo utilizando água gelada. Após a filtração, o sólido retido foi solubilizado em acetonitrila previamente aquecida e submetida a uma nova filtração, recuperando a bentonita para possível reutilização. O material filtrado teve o solvente evaporado e recuperado sob pressão reduzida, e posteriormente, o produto foi recristalizado em metanol (**Figura 6.3**).

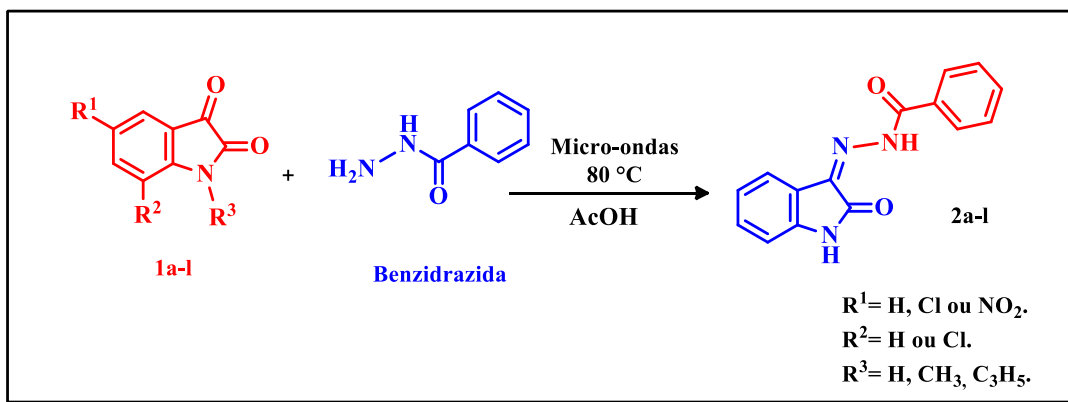
Figura 6. 5- Esquema de rota sintética utilizada na síntese de derivados da N- (2-oxoindolina-3-ilideno) hidrazida



6.2.2 Protocolo para a síntese de bases de Schiff usando AcOH, livre de solvente

Em um tubo específico para o aparelho micro-ondas, foi adicionado 0,25mmol do derivado da isatina e 0,15 mL de AcOH, sob agitação para homogeneização. O tubo foi devidamente fechado e levado ao micro-ondas onde foi irradiado a 80 °C, com tempo de rampa de 5 min, sob agitação e acompanhamento via CCDA. Em seguida, após atingir temperatura ambiente (25 °C), foi realizado uma filtração a vácuo utilizando água gelada. Posteriormente, o material filtrado foi recristalizado em metanol (**Figura 6.4**).

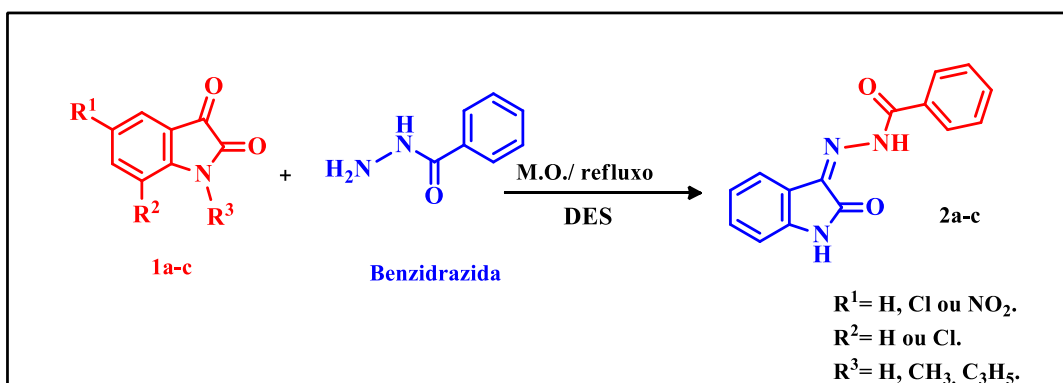
Figura 6.4- Esquema de rota sintética utilizada na síntese de derivados da *N*-(2-oxoindolina-3-ilideno) hidrazida, com AcOH.



6.2.3 Protocolo para a síntese de bases de Schiff usando DES

Em um tubo específico para o aparelho micro-ondas, foi adicionado 0,25 mmol do derivado da isatina e 0,5 mmol do respectivo DES, sob agitação para homogeneização. O tubo foi devidamente fechado e submetido a irradiação de micro-ondas ou sistema de refluxo, à temperatura de 50- 100 $^{\circ}C$, sob agitação e acompanhamento via CCDA. Em seguida, após atingir temperatura ambiente ($25\text{ }^{\circ}C$), foi realizado uma filtração a vácuo utilizando água gelada. Posteriormente, o material filtrado foi recrystalizado em metanol (**Figura 6.4**).

Figura 6. 6- Esquema de rota sintética utilizada na síntese de derivados da *N*-(2-oxoindolina-3-ilideno) hidrazida, com DES



6.3- Protocolo utilizado preparação do DES.

Foi adicionado 2 mmol do acceptor de ligação de hidrogênio (cloreto de colina, cloreto de zinco ou cloreto de benzalcônio) a um balão de 25 mL e levado à evaporação sob pressão reduzida, para eliminar os resquícios de água. Em seguida, foi adicionado a espécie doadora de ligação de hidrogênio (ureia, ácido láctico ou ácido oxálico) na proporção indicada na **tabela 4.5**, previamente pesada, ao balão contendo o HBA já sob aquecimento, onde permaneceu sob agitação por 2 h. as misturas foram confirmadas via análise de infravermelho. Foi utilizado o espectrômetro de bancada da marca Agilent Cary 630 FTIR, através da técnica ATR, na faixa de 4.000 a 650 cm^{-1} . Os dados foram analisados no *software* IRsolutions, onde foi possível observar uma banda larga entre 3.100 e 3.000 cm^{-1} característico de grupos hidroxilas (-OH) e sinais de carbonila em 1.719 cm^{-1} e 1.550 cm^{-1} .

6.4- Investigação de atividade anti-leishmania sobre a forma *L. infantum*

Todos os produtos sintetizados neste trabalho foram investigados frente a atividade anti-Leishmania sobre as formas promastigotas de *L. infantum* pelo método colorimétrico MTT, em colaboração com a Dr^a Tatijana Keesen de Souza Lima, do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba (CBiotec-UFPB).

6.5- Estudo de *docking* molecular

Os estudos de *docking* foi realizado em colaboração com o Dr. Edilson Beserra de Alencar Filho (UNIVASF), sendo as análises na literatura, em que mostra uma afinidade de moléculas semelhantes com a DNA-Girase *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) (ABOUL-FADL *et al.*, 2011). A estrutura da proteína foi obtida no RCSB-Protein Data Bank (PDB), onde possui o código PDB ID: 3ILW. Os hidrogênios e cargas polares foram atribuídas a proteínas e ligantes e todos os cálculos foram feitos usando o pacote Autodock Tools e executados em Autodock4, antes de serem docados (MORRIS *et. al.*, 2009).

Foi realizado uma otimização inicial da geometria de **2a-2l**, usando através do hamiltoniano semiempírico PM3, usando o pacote Gaussian 09W, na arquitetura de cluster CENAPAD-UFC (<http://www.cenapad.ufc.br/>). Houve o ajuste das dimensões da

caixa da grade com base na literatura, resultando em uma caixa com $50 \times 50 \times 50 \text{ \AA}$, um espaçamento interno de $0,375 \text{ \AA}$, centrado em uma coordenada X, Y, Z que inclui todos os aminoácidos previamente evidenciados. O Algoritmo Genético Lamarkiano foi usado no grande modo (até 25.000.000 de avaliações de energia). Os outros parâmetros foram escolhidos por padrão. As imagens foram geradas com *software Chimera 1.13.1rc*.¹⁰³

6.6- Caracterização e dados espectroscópicos dos produtos

Composto 2a - (Z)-N'-(2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (92% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,93 (s, 1H); 11,35 (s, 1H); 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,68 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,58-7,62 (m, 3H); 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 163,1; 142,5; 132,9; 132,1; 131,8; 129,2; 127,4; 122,8; 121,0; 119,8; 111,0. Ponto de fusão da literatura: 277-278 °C;⁷³ ponto de fusão experimental: 277-278°C.

Composto 2b - (Z)-N'-(1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (83% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,89 (s, 1H); 7,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,70 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,60-7,64 (m, 3H); 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,16-7,20 (m, 2H); 3,25 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 161,2; 143,7; 132,9; 132,0; 131,7; 129,18; 127,4; 123,3; 120,6; 119,1; 110,0; 25,7. Ponto de fusão da literatura: 175-177 °C;³⁸ ponto de fusão experimental: 175-177 °C.

Composto 2c- (Z)-N'-(1-alil-2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (82% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91(dd, J1 = 7,2, J2 = 14, 2H); 7,69 (tt, J1 = 7,4, J2 = 1,1, 1H); 7,60-7,67 (m, 3H); 7,46 (td, J = 1,1, 1H); 7,18 (t, J = 7,4, 1H); 7,12 (d, J = 7,9, 1H); 5,85-5,94 (m, 1H); 5,27 (dd, J1 = 17,2, J2 = 1,4, 1H); 5,21 (dd, J1 = 10,3, J2 = 1,3, 1H); 4,42 (d, J = 5,1, 2H); 13,85 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 161,0; 142,8; 132,9; 131, 7; 131,3; 129,2; 127,4; 123,4; 120,4; 119,2; 117,6; 110,6; 41,4. Ponto de fusão experimental: 144-145°C.

Composto 2d- (Z)-N'-(5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (62% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,88 (s, 1H); 11,46 (s, 1H); 7,90 (d, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 2H); 7,69 (tt, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H); 7,62 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,58 (d, $J = 1,8$, 1H); 7,43 (dd, $J = 8,4$, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H); 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162,9; 141,2; 133,0; 131,9; 131,2; 129,2; 127,5; 126,9; 121,6; 120,5; 112,8. Ponto de fusão da literatura: $>275^\circ\text{C}$,³⁸ ponto de fusão experimental: $277-278^\circ\text{C}$.

Composto 2e- (Z)-*N'*-(5-cloro-1-methyl-2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (61% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,78 (s, 1H); 7,91 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,62 (m, 3H); 7,71 (tt, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,53 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H); 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 3,24 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 161,0; 142,4; 133,1; 131,8; 131,0; 129,2; 127,5; 120,8; 120,1; 111,7; 25,9. Ponto de fusão da literatura: $201-202^\circ\text{C}$,³⁸ ponto de fusão experimental: $200-201^\circ\text{C}$.

Composto 2f- (Z)-*N'*-(1-allyl-5-cloro-2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (66% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,70 (s, 1H); 7,89-7,91 (m, 2H); 7,67-7,10 (m, 1H); 7,58-7,62 (m, 3H); 7,41 (dd, $J_1 = 8,4$, $J_2 = 2,2$, 1H); 7,11-7,13 (m, 1H); 5,84-5,93 (m, 1H); 5,20-5,29 (m, 1H); 4,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 160,5; 141,2; 132,7; 131,6; 130,8; 130,7; 128,9; 127,4; 127,3; 120,8; 120,1; 117,6; 111,8; 41,4. Espectrometria de massa de alta resolução - EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$: m/z 339,0775; encontrado: m/z 340,0861. ponto de fusão: $154-155^\circ\text{C}$.

Composto 2g- (Z)- *N'*-(5,7-dicloro-2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (96% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,68 (s, 1H); 11,73 (s, 1H); 7,91 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 7,67-7,71 (m, 1H); 7,59-7,63 (m, 2H); 7,54 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 7,37 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO d_6) δ 162,4; 149,3; 138,4; 136,0; 131,6; 129,8; 128,7; 127,3; 122,7; 118,7; 115,9. Espectrometria de massa de alta resolução - EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$: m/z 333,0072; encontrado: m/z 331,9968. Ponto de fusão: $203-205^\circ\text{C}$.

Composto 2h- (Z)-N'-(5,7-dicloro-1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (rendimento de 85%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,62 (s, 1H); 7,93 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 2H); 7,70 (tt, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz, 1H); 7,62-7,65 (m, 2H); 7,59-7,61 (m, 2H); 3,57 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 161,8; 138,6; 135,5; 133,5; 132,3; 129,6; 128,4; 128,1; 124,2; 119,6; 117,0; 29,2. Espectrometria de massa de alta resolução - EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$: m/z 347,0228; encontrado: m/z 346,0158. Ponto de fusão experimental: 197-200 °C.

Composto 2i- (Z)-N'-(1-alil-5,7-dicloro-2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (87% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,52 (s, 1H); 7,92 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,63-7,56- (m, 3H); 6,05-5,96 (m, 1H); 5,15-5,21 (m, 2H); 4,71 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164,0; 161,6; 137,7; 135,2; 133,5; 133,2; 132,4; 132,3; 129,6; 128,6; 128,1; 124,4; 119,7; 157,0; 132,3; 129,6; 128,6; 128,1; 124,4; 119,7; 157,0; 43,4. Espectrometria de massa de alta resolução - EMAR $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$: m/z 373,0385; encontrado: m/z 374,0457. Ponto de fusão experimental: 124-125.

Composto 2j- (Z)-N'-(5-nitro-2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (46% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,61 (s, 1H); 11,81 (s, 1H); 8,28 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,92 (dd, $J_1 = 7,0$, $J_2 = 1,4$, 2H); 7,70 (tt, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H); 7,60 - 7,64 (m, 2H); 7,16 (dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 1,7$, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163,3; 162,9; 147,1; 142,8; 135,8; 132,6; 131,6; 127,3; 127,0; 120,3; 115,4; 111,2. Ponto de fusão da literatura: >300 °C;³⁸ ponto de fusão experimental: 308-310°C.

Composto 2k- (Z)-N'-(1-metil-5-nitro-2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (37% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,56 (s, 1H); 8,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 3,07 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz,

DMSO-d₆) δ 164,1; 162,2; 148,9; 144,0; 135,8; 133,5; 132,3; 129,6; 128,1; 127,8; 120,5; 115,8; 110,2; 26,7. Espectrometria de massa de alta resolução - EMAR [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₂N₄O₄: m/z 324,0859; encontrado: m/z 325,0929. Ponto de fusão: 223-224 °C

Composto 2I- (Z)-N'-(1-alil-5-nitro-2-oxoindolin-3-ilideno) benzidrazida.

Sólido amarelo (91% de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,52 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,31 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,0 Hz, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 161,8, 148,0, 144,1, 137,3, 135,7, 133,5, 132,3, 129,6, 128,6, 128,1, 127,7, 120,7, 118,5, 116,0, 111,3, 118,5, 116,0, 111,3. Espectrometria de massa de alta resolução - EMAR [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₄N₄O₄: m/z 350,1015; encontrado: m/z 349,0929. Ponto de fusão experimental: 224-225°C.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- 1- ABBOTT, A.P.; BOOTHBY, D.; CAPPER, G.; DAVIES, D.L.; RASHEED, R. K. Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: versatile alternatives to ionic liquids. **Journal of the American Chemical Society**, v.126 (29), 9142–9147, 2004.
- 2- ABID M.; SPAETH, A.; TÖRÖK, B. An efficient synthesis of five-membered nheterocycles, **Synfacts**, v. 1, p. 10106–0107, 2007.
- 3- ABID, M.; SPAETH, A.; TOROK, B. Solvent-Free Solid Acid-Catalyzed Electrophilic Annulations: A New Green Approach for the Synthesis of Substituted Five-Membered. **Advanced Synthesis and Catalysis** , v. 348, p. 2191-2196, 2006.
- 4- ABOUL-FADL T.; ABDEL-AZIZ, H.A.; ABDEL-HAMID, M.K.; ELSAMAN, T.; THANASSI, J.; PUCCI, M.J. Schiff bases of indoline-2,3-dione: potential novel inhibitors of *mycobacterium tuberculosis* (Mtb) DNA gyrase. **Molecules**, v. 16, p. 7864–7879, 2011.
- 5- AKSHAY, K. A.; TEKURIA, V.; MOHANB, M.; TRIVEDIA, D. R. Selective colorimetric chemosensor for the detection of Hg²⁺ and arsenite ions using Isatin based Schiff's bases; DFT Studies and Applications in test strips. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 284, p. 271-280, 2019.
- 6- AL-SALEM, H. S.; ARIFUZZAMAN, M. D.; ALKAHTANI, H. M.; ABDALLA, A. N.; ISSA, I S.; ALQATHAMA, A.; ALBALAWI, F. S.; RAHMAN, A. F. M. A Series of Isatin-Hydrazones with Cytotoxic Activity and CDK2 Kinase Inhibitory Activity: A Potential Type II ATP Competitive Inhibitor. **Molecules**, v. 25, p 1-16, 2020.
- 7- AL-WARHI, T. EL KERDAWY, A. M.; ALJAEED, N.; ISMAEL, O. E.; AYYAD, R. R.; ELDEHNA, W.M.; ABDEL-AZIZ. H. A.; AL-ANSARY, G. H. Synthesis, Biological Evaluation and *In silico* Studies of Certain Oxindole–Indole Conjugates as Anticancer CDK Inhibitors. **Molecules**, v. 25, p. 1-19, 2020.
- 8- ANDRADE, C. K. Z.; DAR, A. R. Applying green processes and techniques to simplify reaction work-ups. **Tetrahedron**, v. 72, 2016.
- 9- ANEJA, B.; KHAN, N. S.; KHAN, P.; QUEEN, A.; HUSSAIN, A. M. D. REHMAN, T.; ALAJMI, M. F.; EL-SEEDI, H.R.; ALI, S. M. D.; HASSAN, I.; ABID, M. Design and development of Isatin-triazole hydrazones as potential inhibitors of microtubule affinity-regulating kinase 4 for the therapeutic management of cell proliferation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 163, p. 840-852, 2019.
- 10- ARAÚJO, A. P. L. M. O papel da glicoproteína-P nas interações fármaco-fármaco. Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa. 2015.

- 11- ARUL K.; SUNISHA K.S. In-silico design, synthesis and *in vitro* anticancer and antitubercular activity of novel azetidinone containing isatin derivatives. **International Journal Pharmaceutical Science**, v. 6, n. 9, p. 506-513, 2014.
- 12- ATKINS, P.; DE PAULA, J. Elements of Physical Chemistry. **New York: W. H. Freeman**, p. 627, 2009.
- 13- AZIZI, N.; AMIN, Z. Y.; RAHIMZADEH-OSKOOEE. An atom-economic and odorless thia-Michael addition in a deep eutectic solvent. *Tetrahedron Letters*, v. 5, p. 1722-1725, 2014.
- 14- AZIZI, N.; BATEBI, E. Highly efficient deep eutectic solvent catalyzed ring opening of epoxides. **Catalysis Science and Technology**, v. 2, p. 2445– 2448, 2012.
- 15- BAKHT M. A. Eco-friendly synthesis of isatin-thiazolidine hybrid using graphene oxide catalyst in deep eutectic solvent and further evaluated for antibacterial, anticancer and cytotoxic agents. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 16, p. 100252, 2020.
- 16- BALAJI, S.; MANIKANDAN, V.; RAJARAJAN, M.; USHA, V.; RAJALAKSHMI, S.; VENKATACHALAM, P.; MUTHUVEL, I.; THIRUNARAYANAN, G. Investigation of catalytic activity of solid acidic FeCl₃/bentonite catalyst on the synthesis of some (E)-1-(2,4-dimethylthiazol-5-yl)-3- phenylprop-2-en-1-ones by solvent-free technique. **Materials Today: Proceedings**, v. 22, p. 931-936, 2020.
- 17- BALINT, E.; TAJTI, A.; KEGLEVICH, G. Application of the Microwave Technique in Continuous Flow Processing of Organophosphorus Chemical Reactions. **Materials**, v. 12, p. 788, 2019.
- 18- BARBOSA, M. I. R.; AMORIM, L. V.; FERREIRA, H. C. Compostos poliméricos como aditivos de argilas bentoníticas. **Cerâmica**, v. 53, n. 328, p. 354–360, 2007.
- 19- BASU, B.; PAUL, S. Solid-Phase Organic Synthesis and Catalysis: Some Recent Strategies Using Alumina, Silica, and Polyionic Resins. **Journal of Catalysts**, p.20, 2013. BERGAYA, F.; LAGALY, G. **Some other materials related to clay minerals**. 2nd ed. [S. l.]: Elsevier Ltd., v. 5, 2013.
- 20- BHARDWAJ, B.; SINGH, P.; KUMAR, A.; KUMAR, S.; BUDHWAR, V. Eco-Friendly Greener Synthesis of Nanoparticles. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 10, n. 4, p. 566-576, 2020.
- 21- BHARDWAJ, B.; SINGH, P.; KUMAR, A.; KUMAR, S.; BUDHWARID, V. Eco-Friendly Greener Synthesis of Nanoparticles. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 10(4), p. 566-576, 2020.
- 22- BHRIGU, B.; PATHAK, D.; SIDDIQUI, N.; ALAM, M. S.; AHSAM, W.; INT. J. PHA. SCI. D. R. Search for Biological Active Isatins: A Short Review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 2, n. 4, p. 229-235, 2010.

- 23- BIGI, F.; CHESINI, L.; MAGGI, R.; SARTORI, G. Montmorillonite KSF as an Inorganic, Water Stable, and Reusable Catalyst for the Knoevenagel Synthesis of Coumarin-3-carboxylic Acids. **Journal Organic Chemistry**, v. 64, n. 3, 1999. BORKIN D.A., PUSCAU, M. CARLSON, A. SOLAN, A. WHEELER,
- 24- K.A. TÖRÖK, B. DEMBINSKI, R. Synthesis of diversely 1,3,5-trisubstituted pyrazoles via 5-exo-dig cyclization, **Organic Biomolecules Chemistry**, v. 10, p. 4505, 2012.
- 25- BOUGRIN K., LOUPY, A. SOUFIAOUI, M. Microwave-assisted solvent-free heterocyclic synthesis, **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry**, v. 6, p. 139–167, 2005.
- 26- BRIGATTI, M. F.; GALÁN, E.; THENG, B. K G. . Applications of deep eutectic solvents in biotechnology and biochemistry. **Structure and Mineralogy of Clay Minerals**, vol. 5, 2013.
- 27- CAO, J.; SU, E. Hydrophobic deep eutectic solvents: the new generation of green solvents for diversified and colorful applications in green chemistry. **Journal of Cleaner Production**, v. 314, 2021.
- 28- CASTRO, A.; ANDRADE, I. M. G.; COELHO, M. C.; DA COSTA, D. P.; MOREIRA, D. N.; MAIA, R. A.; LIMA, G. S.; SANTOS, G. F.; VAZ, B. G.; MILITÃO, G. C. G.; SILVA, P. B. N.; VASCONCELLOS, M. L. A. A.; LIMA-JUNIOR, C. G. Multicomponent synthesis of spiro 1,3,4-thiadiazolines with anticancer activity by using deep eutectic solvent under microwave irradiation. **Journal Heterocyclic Chemistry**. p. 1- 14, 2022.
- 29- CHAKRABORTY, M.; BAWEJA, S.; BHAGAT, S.; CHUNDAWAT, T. Microwave Assisted Synthesis of Schiff Bases: A Green Approach. **International Journal of Chemical Reactor Engineering**, v. 10, 2012.
- 30- CHANDRA, U. Microwave Heating. **Rijeka: InTech**, p. 370, 2010.
- 31- CHEMCHEM M.; MENACER R.; MERABET N.; BOURIDANE H.; YAHIAOUI S; MOUSSAOUI S.; BELKHIRI L. Green synthesis, antibacterial evaluation and QSAR analysis of some isatin Schiff bases. **Jornal of molecular structure**, v. 1208, 2020.
- 32- CHEN, C.; LIU, H.; CHEN, T.; CHEN, D.; FROST, R. L. An insight into the removal of Pb(II), Cu(II), Co(II), Cd(II), Zn(II), Ag(I), Hg(I), Cr(VI) by Na(I)-montmorillonite and Ca(II)-montmorillonite. **Applied Clay Science**, v. 118, p. 239–247, 2015.
- 33- CHINOUNE, K.; BENTALEB, K.; BOUBERKA, Z.; NADIM, A.; MASCHKE, U. Adsorption of reactive dyes from aqueous solution by dirty bentonite. **Applied Clay Science**, v. 123, p. 64–75, 2016.
- 34- CINTAS, P.; TABASSO, S.; VESELOV, V. V.; CRAVOTTO, G. Alternative reaction conditions: Enabling Technologies in solvent-free protocols. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 21, p. 44-49, 2020.

- 35- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**, 2nd ed. Oxford. University Press. 2012.
- 36- DA SILVA, B. N. M.; BASTOS, R. S.; SILVA, B. V.; PINTO, A. C. Síntese de 5-nitro-isatina e 5-cloro-isatina a partir da isonitrosoacetanilida. **Química Nova**, v. 33, p. 2279-2282, 2010.
- 37- DALPOZZO R. Magnetic nanoparticle supports for asymmetric catalysts. **Green Chemistry**, v. 17, p. 3671-3686, 2015.
- 38- DEBNATH, K.; PATHAK, S.; PRAMANIK, A. Facile synthesis of ninhydrin and isatin based hydrazones in water using PEG-OSO₃H as a highly efficient and homogeneous polymeric acid-surfactant combined catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 31, p. 4110-4115, 2013.
- 39- DEVI, T. J.; SINGH, T. P.; SINGH, O. M. The one-pot four-component eco-friendly synthesis of spirooxindoles in deep eutectic solvent. **Journal Chemistry Science**, v. 132, n. 28, p. 1- 10, 2020.
- 40- DILEEPAN, A. G. B.; PRAKASH, T.D.; KUMAR. A. G.; RAJAM, P. S.; VIOLET DHAYABARAN, V. V.; RAJARAM, R. Isatin based macrocyclic Schiff base ligands as novel candidates for antimicrobial and antioxidant drug design: *In vitro* DNA binding and biological studies. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 183, p. 191-200, 2018.
- 41- DING, Z.; ZHOU, M.; ZENG, C. Recent advances in isatin hybrids as potential anticancer agents. **Archpharm chemistry in life Sciences**, p. 1-13, 2019.
- 42- DREWES, G.; EBNETH, A.; PREUSS, U.; MANDELKOW, E.; MANDELKOW, E. MARK, a Novel Family of Protein Kinases That Phosphorylate Microtubule-Associated Proteins and Trigger Microtubule Disruptio. **Cell**, v. 89, p. 297–308, 1997.
- 43- EL-ATTAR, M. A. Z.; ELBAYAA, R. Y.; SHAABAN, O. G.; HABIB , N. S.; WAHAB, A. E. A.; ABDELWAHAB , I. A.; EL-HAWASH, S. A. Synthesis of pyrazolo-1,2,4-triazolo[4,3-a] quinoxalines as antimicrobial agents with potential inhibition of DHPS enzyme. **Future Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 2155-2175, 2018.
- 44- FAHMI, N.; SHRIVASTAVA, S.; MEENA, R.; JOSHI, S. C. SINGH, R. V. Microwave assisted synthesis, spectroscopic characterization and biological aspects of some new chromium(iii) complexes derived from N_xO donor Schiff bases. **New Journal of Chemistry**, v. 37 (5), p. 1445, 2013.
- 45- FAROOQ M.; MARHOOM, Z. M.; TAHA, N. A.; BAABBAD, A. A.; AL-WADAAN, M. A.; EL-FAHAM, A. Synthesis of Novel Class of N-Alkyl-isatin-3-iminobenzoic Acid Derivatives and Their Biological Activity in Zebrafish Embryos and Human Cancer Cell Lines. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 41, p. 350–359, 2018.
- 46- FLORES, E. M. M. (Ed.), Microwave-Assisted Sample Preparation for Trace Element Determination. Amsterdam: **Elsevier**, v. 1, p. 400, 2014.

- 47- FONSECA, C. G.; de CARVALHO, G. S. G.; WYPYCH, F.; DINIZ, R.; LEITÃO, A. A. Na⁺ as a probe to structural investigation of dehydrated smectites using NMR spectra calculated by DFT. **Applied Clay Science**, v. 126, p. 132-140, 2016.
- 48- FORD, M. C.; HO, P. S. Computational Tools to Model Halogen Bonds in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59(5), p. 1655–167, 2015.
- 49- GABR M. T.; EL- GOHARY, N. S.; EL-BENDARY, E. R.; EL-KERDAWY, M. M.; NI, N. Isatin-b-thiocarbohydrazones: Microwave-assisted synthesis, antitumor activity and structure-activity relationship. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 128, p. 36-44, 2017.
- 50- GALEMA, S.A. Microwave chemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 26, p. 233–238, 1997).
- 51- GLATSTEIN, D. A.; FRANCISCA, F. M. Influence of pH and ionic strength on Cd, Cu and Pb removal from water by adsorption in Na-bentonite. **Applied Clay Science**, v. 118, p. 61–67, 2015.
- 52- GOPALAKRISHNAN M.; SURESHKUMAR, P.; KANAGARAJAN, V.; THANUSU, J.; GOVINDARAJU, R. A convenient ‘one-pot’ synthesis and *in vitro* microbiological evaluation of novel 2,7-diaryl-[1,4]- diazepan-5-ones. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 22(6), p. 709–715, 2007.
- 53- HAMEED, A.; AL-RASHIDA, M.; UROOS, M.; ALI, S. A.; KHAN, K. M. Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 27, p. 63-79, 2017.
- 54- HAWKINS, I.; HANDY, S. T. Synthesis of aurones under neutral conditions using a deep eutectic solvent. **Tetrahedron**, v. 69, p. 9200-9204, 2013.
- 55- HEKAL M. H.; ABU, F. S. M.; ATTA-ALLAH, S.R. Ecofriendly and highly efficient microwaveinduced synthesis of novel quinazolinone-undecyl hybrids with *in vitro* antitumor activity. **Synthetic Communications**, v. 49, n. 20, p. 2630–2641, 2019.
- 56- HNTAIF, A. H.; RASHID, Z. M. The Synthesis of Schiff bases under microwave Irradiation: Review. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Science**, v. 9, p. 0974-2115, 2016.
- 57- IBRAHIM, M. M.; ELSAMAN, T.; AL-NOUR, M. Y. Synthesis, Anti-Inflammatory Activity, and *In silico* Study of Novel Diclofenac and Isatin Conjugates. **International Journal of Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 1-11, 2018.
- 58- JAFRI L.; ANSARI, F. L.; JAMIL, M.; KALSOOM, S.; QUREISHI, S.; MIRZA, B. Microwave-assisted Synthesis and Bioevaluation of Some Semicarbazones. **Chemical Biology Drug Design**, v. 79, p. 950–959, 2012.

- 59- JAIN, B.; DE, S.; BARMAN, P. Microwave-assisted synthesis and notable applications of Schiff-base and metal complexes: a comparative study. **Research on Chemical Intermediates**, v. 48, p. 2199–2251, 2022.
- 60- JAKUSOVÁ, K; DONOVALOVÁ, J.; GÁPLOVSKÝ, M.; CIGÁN, M.; STANKOVICOVÁ, H.; GÁPLOVSKÝ, A. Self-association, tautomerism and E-Z isomerization of isatina phenylsemicarbazones - spectral study and theoretical calculations, **Journal Physical Organic Chemistry**. v. 26, p. 805–v813, 2013.
- 61- JARAPULA, R.; GANGARAPU, K.; MANDA, S.; REKULAPALLY, S. Synthesis, In Vivo Anti-Inflammatory Activity, and Molecular Docking Studies of New Isatin Derivatives. **International Journal of Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 9, 2016.
- 62- JAYAKANTHAN, M.; CHANDRASEKAR, S.; MUTHUKUMARAN, J.; MATHUR, P.P. Analysis of CYP3A4-HIV-1 protease drugs interactions by computational methods for Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV/AIDS. **Journal of Molecular Graphics and Modeling**, v.28, p. 455-463, 2009
- 63- KARADENDROU, M.; KOSTOPOULOU, I.; KAKOKEFALOU, V.; TZANI, A.; DETSI, A. L-Proline-Based Natural Deep Eutectic Solvents as Efficient Solvents and Catalysts for the Ultrasound-Assisted Synthesis of Aurones via Knoevenagel Condensation. **Catalysts**, v. 12 (3), p. 249, 2022.
- 64- KHALAFY, J.; DILMAGHANI, S.; ETIVAND, N.; MARJANI, A. P. A simplified green approach for the synthesis of arylquinoxalines under solvent-free and clay-catalysed conditions. **Journal of Iranian Chemical Communication**, v. 7, p. 283-293, 2019.
- 65- KINGSTON, H.M.; HASWELL, S.J. Microwave-enhanced chemistry: fundamentals, sample preparation, and applications, **Washington: American Chemical Society**, p. 3-53, 1997.
- 66- KOKEL, A.; SCHÄFER, C.; TOROK, B. Application of microwave-assisted heterogeneous catalysis in sustainable synthesis design. **Green chemistry**, v. 16, 2017.
- 67- KOMAR, M.; PRAŠNIKAR, F.; KRALJEVI T. G.; ALADI, K.; MOLNAR, M. 3-Amino-2-methylquinazolin-4-(3H)-one Synthesis of Schiff Bases - A Green Chemistry Approach - A Comparison of Published Microwave and Ultrasound Synthesis with Mechanochemistry. **Current Green Chemistry**, v. 8 (1), p. 62-69, 2021.
- 68- KRISHNA, A. T. G.; TEKURI, V.; MOHAN, M.; TRIVEDI, D. R. Selective colorimetric chemosensor for the detection of Hg²⁺ and arsenite ions using Isatin based Schiff's bases; DFT Studies and Applications in teststrips. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 284, p. 271-280, 2019.
- 69- KRISHNAKUMAR, V.; KHAN, F. R. N.; MANDAL, B. K.; JEONG, E.; JIN, J. S. Montmorillonite-KSF-catalyzed synthesis of 4-heteroarylidene-N-aryllhomophthalimides by Knoevenagel condensation. **Research on Chemical Intermediates**, v. 41, p. 5509-5519, 2015.

- 70- KUMAR, B. S.; DHAKSHINAMOORTHY, A.; PITCHUMAN, K. K10 Montmorillonite clays as environmentally benign catalysts for organic reactions. **Catalysis Science & Technology**, v. 4, p. 2378-2396, 2014.
- 71- LAMBAT, T. L.; DEO, S. S.; INAM, F. S.; DESHMUKH, T. B.; BHAT, A. R. Montmorillonite K10: An efficient organo heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of new *N,N*-alkylidene bisamide derivatives under solvent free condition. **Karbala International Journal of Modern Science**, v. 2, p. 63-68, 2016.
- 72- LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. C. “*Green chemistry*”: os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, p. 123, 2003. doi.org/10.1590/S0100-40422003000100020.
- 73- LI, N.; WANG, Y.; XU, K.; HUANG, Y.; WEN, Q.; DING, X. Development of green betainebased deep eutectic solvent aqueous two-phase system for the extraction of protein. **Talanta**, v. 152, p. 23–32, 2016.
- 74- LIAN, Z.; SUN, J.; ZHU, H. Design, synthesis and antibacterial activity of isatin derivatives as FtsZ inhibitors. **Journal of Molecular structure**, v. 1117, p. 8-16, 2016.
- 75- LIPINSKI, C.; LOMBARDO, F.; FEENEY, P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Review**, v. 46, p. 1-23, 2001.
- 76- LIU, J.; LI, X.; ROW, K. H. Development of deep eutectic solvents for sustainable chemistry. **Journal of Molecular Liquids**, v. 362, 2022.
- 77- LONCAR, M.; MOLNAR, M. Green synthesis of coumarinyl Schiff bases utilizing choline chloride-based deep eutectic solvents. **International Electronic Conference on Medicinal Chemistry**. v. 6, 2020.
- 78- MADEJOVÁ, J. FTIR techniques in clay mineral studies, **Vibrational Spectroscopy**. v. 31 (1), p. 1–10, 2003.
- 79- AHAJAN, H.; BHARDWAJ, M.; PAUL, S. Selective Synthesis of Mono-substituted Ureas in Low Melting Citric Acid-Urea-Mannitol Mixture. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 46, p. 463-468, 2014.
- 80- MARTINEZ, S. T.; FERREIRA, V. F. The Isatins of Professor Angelo. **Revista Virtual de Química**, v. 9, 2017.
- 81- MARTINS, M. A. R.; PINHO, S. P.; COUTINHO, J. A. P. Insights into the Nature of Eutectic and Deep Eutectic Mixtures. **Journal of Solution Chemistry**, v. 48, p. 962–982, 2019.

- 82-MBOUS Y. P., HAYYAN M., HAYYAN A., WONG W. F., HASHIM A. H., LOOI C. Y. Applications of deep eutectic solvents in biotechnology and bioengineering. **Promises and challenges, Biotechnology Advances**, v. 35, p. 105-134, 2017.
- 83-MCCABE, R. W.; ADAMS, J. M. Chapter 4.3 - Clay Minerals as Catalysts. **Developments in Clay Science**, v. 5, p. 491-538, 2013.
- 84-MEDINSKY M. A., DORMAN, D. C. Recent developments in methanol toxicity, *Toxicol.* **Toxicology Letters**, v. 82-83, p. 707-711, 1995.
- 85-MERMER, A.; DEMIRBAS, N.; USLU, H.; DEMIRBAS, A.; CEYLAN, S.; SIRIN, Y. Synthesis of novel Schiff bases using green chemistry techniques; antimicrobial, antioxidant, antiurease activity screening and molecular docking studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1181, p. 412-422, 2019.
- 86-MICHAEL, D.; MINGOS, P.; BAGHURST, D. R. Tilden Lecture. Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry. **Chemical Society reviews**, v. 1, 1991.
- 87-MOBINIKHALEDI, K.; AMIRI, A. K. Natural eutectic salts catalyzed one-pot synthesis of 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones. **Research on Chemical Intermediates**, v. 39, p. 1491–1498, 2013.
- 88-MODABBERI, S.; NAMAYANDEH, A.; LÓPEZ-GALINDO, A.; VISERAS, C.; SETTI, M.; RANJBARAN, M. Characterization of Iranian bentonites to be used as pharmaceutical materials. **Applied Clay Science**, v. 116–117, p. 193–201, 2015.
- 89-MOHAMMADI, M. K. Synthesis of some isatin Schiff bases in microwave irradiation condition. **International Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 7, n. 3, p. 39-47, 2017.
- 90-MOMMA, K.; IZUMI, F. For three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. **Journal of Applied Crystallography**, v. 44, n. 6, p. 1272–1276, 2011.
- 91-MORAIS, E. S.; FREIRE, M. G.; FREIRE, C. S. R.; SILVESTRE, A. J. D. Improved Production of 5-Hydroxymethylfurfural in Acidic Deep Eutectic Solvents Using Microwave-Assisted Reactions. **International Journal Molecular Sciences**, v. 23 (4), p. 1959, 2022.
- 92-MORENO, E. L.; RAJAGOPAL, K. Desafios da acidez na catálise em estado sólido. **Química Nova**, v. 32, n. 2, p. 538-542, 2009.
- 93-MORRIS G. M.; HUEY, R.; LINDSTROM, W.; SANNER, M. F.; BELEW, R. K.; GOODSELL, D. S.; OLSON, A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility, **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, p. 2785–2791, 2009.

- 94- MOTZER, R. J.; MICHAELSON, M. D.; REDMAN, B. G.; HUDES, G. R.; WILDING, G.; FIGLIN, R. A.; GINSBERG, M. S.; KIM, S. T.; BAUM, C. M.; DEPRIMO, S. E.; LI, J. D. BELLO, C. L.; THEUER, C. P.; GEORGE, D. J.; RINI, B. I. Activity of SU11248, a Multitargeted Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Platelet-Derived Growth Factor Receptor, in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, p. 16-24, 2006.
- 95- NEAS, E. D.; COLLINS, M. J. Microwave Heating: Theoretical Concepts and Equipment Design. In: Kingston, H. M., L. B. Jassie (Eds.), Introduction to Microwave Sample Preparation: Theory and Practice, **Washington: American Chemical Society**, p. 7-32, 1988.
- 96- NONES, J.; RIELLA, H. G.; TRENTIN, A. G.; NONES, J. Effects of bentonite on different cell types: A brief review. **Applied Clay Science**, v. 105–106, p. 225–230, 2015.
- 97- OLAYA A. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development & international decade for people of African descent. **Conference: Meeting of European Network Against Racism Steering Group on Afrophobia**. 2016.
- 98- PAIVA, A.; CRAVEIRO, R.; AROSO, I.; MARTINS, M.; REIS, R. L.; DUARTE, A. R. C. Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 2(5), p. 1063–1071, 2014.
- 99- PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. “Introdução a Espectroscopia”, Tradução da 4ª ed. Americana, **Editora Cengage Learning**, 2010.
- 100- PERKINS, S.L.; PAINTER, P.; COLINA, C.M. Experimental and computational studies of choline chloride-based deep eutectic solvents. **Journal of Chemical Engineering**, v. 59 (11), p. 3652–3662, 2014.
- 101- PERREUX, L.; LOUPY, A. Microwaves in Organic Synthesis, 2nd ed. WILEY-VCH. Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006.
- 102- PETIT, S. MADEJOVA, J. Fourier transform infrared spectroscopy, in: F. Bergaya, B.K.G. Theng, G. Lagaly (Eds.), Handbook of Clay Science. **Developments in Clay Science**, v 5, p. 213–231, 2013.
- 103- PETTERSEN E.F., GODDARD, T. D.; HUANG, C. C.; COUCH, G. S.; GREENBLATT, D. M.; MENG, E. C.; FERRIN, T. E. A visualization system for exploratory research and analysis **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, p. 1605–1612, 2004.
- 104- PILLI R.A., DE ASSIS, F.F. Organic synthesis: new vistas in the Brazilian landscape. **Anais da academia brasileira de ciências**, v. 90, p. 895–941, 2018.
- 105- PRADO, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, p. 738, 2003.

- 106- PRAJAPATI, S. M.; PATEL, K. D.; VEKARIYA, R. H.; PANCHAL, S. N.; PATEL, H. D. Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 4, n. 47, p. 24463–24476, 2014.
- 107- PRENEN, H.; COOLS, J.; MENTENS, N.; FOLENS, C.; SCIOT, R.; SCHOFFSKI, P.; OOSTEROM, A.; MARYNEN, P.; DEBIEC-RYCHTER, M. Efficacy of the Kinase Inhibitor SU11248 against Gastrointestinal Stromal Tumor Mutants Refractory to Imatinib Mesylate. **Clinical Cancer Research**, v. 12, n. 8, p. 2622-2627, 2006.
- 108- RADOSEVIC, K., ČANAK, I., PANIĆ, M., MARKOV, K., BUBALO, M.C., FRECE, J., SRČEK, V.G., REDOVNIKOVIĆ, I.R. Antimicrobial, cytotoxic and antioxidative evaluation of natural deep eutectic solvents. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 14188–14196, 2018.
- 109- RAMOS, N. C.; ECHEVARRIA, A.; VALBON, A.; BORTOLUZZI, A. J.; GUEDE, P. G.; SANTOS, C. E. R. Regioselective synthesis of imines (2-*N*-amine-3-*N*-phenylmethylene)-5-pyridine) in water under microwave irradiation. **Cogent Chemistry**, v. 2, 2016.
- 110- ROCCHI, D.; GONZÁLEZ, J. F.; MENÉNDEZ, J. C. Montmorillonite Clay-Promoted, Solvent-Free Cross-Aldol Condensations under Focused Microwave Irradiation. **Molecules**, v. 19, p. 7317-7326, 2014.
- 111- SACHDEVA, H.; SAROJ, R.; KHATURIA, S.; DWIVEDI, D. Operationally simple green synthesis of some Schiff bases using grinding chemistry technique and evaluation of antimicrobial activities. **Green precessing and synrthesis**, v.1, 2012.
- 112- AFARI, J.; SADEGHI, M. Montmorillonite K10: an effective catalyst for synthesis of 2-aminothiazoles. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42 p. 8175-8183, 2016.
- 113- SAJID, M.; AYOUB, M.; UEMURA, Y.; YUSUP, S.; ABDULLAH, B.; ULLAH, S.; AQSHA, A. Catalytic Activity of Intercalated Montmorillonite Clay for Glycerol Conversion to Oligomers via Microwave Irradiation Muhammad. **Journal of the Japan Institute of Energy**, v. 99, p. 16-19, 2020.
- 114- SAOUDI A.; BENGUEDACH, A.; BENHAOUA, H. A Simple and Inexpensive Method for the Preparation of Imines and Azadienes. **Synthetic Communications**, v. 25, n. 16, p. 2349-2354, 1995.
- 115- SCHEFERS, D.; DRIESSEN, A. J. M. The polymerization mechanism of the bacterial cell division protein FtsZ. **Federation of European Biochemical Societies: Latters**, v. 506, p. 6-10, 2001.
- 116- SHELDON, R. A. Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. **Royal Society of Chemistry: Green Chem**, v. 7, n. 5, p. 267-278, 2005.
- 117- SHINADA, N. K.; DE BREVERN, A.G.; SCHMIDTKE, P. Halogens in Protein–Ligand Binding Mechanism: A Structural Perspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2019.

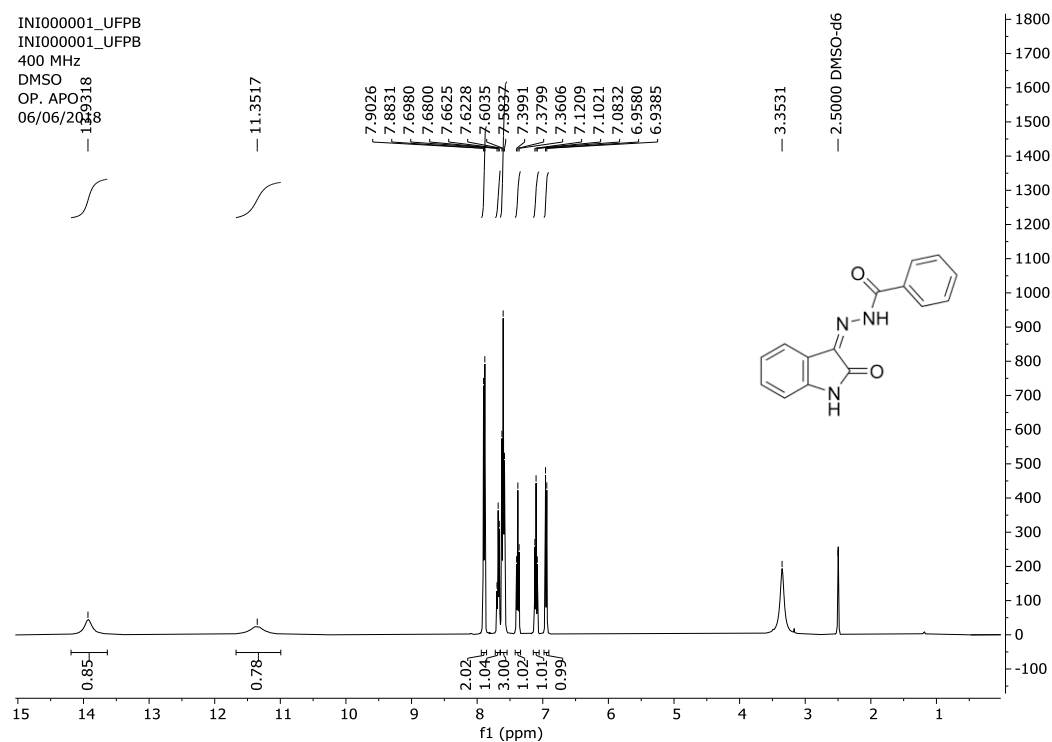
- 118- SHNTAIF, A. H.; RASHID, Z. M. The Synthesis of Schiff bases under microwave Irradiation: Review. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Science**, v. 9, p. 1066-1068, 2016.
- 119- SHRIVER, D. F.; ATKINS, Peter W. Química Inorgânica. 4. ed. Porto Alegre: Bookman, 2008.
- 120- SHUKLA, P. K.; SINGH, M. P.; PATEL, R. A Review on recent advances in chemistry, synthesis and biological applications of isatin derivatives. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 1, p. 16-22, 2018.
- 121- SYDORENKO A.Y.; KURBANA, Y. M.; AHOB, Y. A.; IHNATOVICHA, Z. V.; KUZNETSOVAC, T. F.; HEINMAAD, I.; MURZINB, D. U.; AGABEKOVA, V. E. Solvent-free synthesis of tetrahydropyran alcohols over acid-modified clays. **Molecular Catalysis**, v. 499, p 11130, 2021.
- 122- TAMIRU, T. G.; YUH-SHENG, W; LING-KANG, L. Solvent-free mechanochemical conversion of 3-ethoxysalicylaldehyde and primary aromatic amines to corresponding Schiff-bases. **Tetrahedron**, v. 71(1), p. 170–175, 2015.
- 123- TAO, L. X.; ZOU, D. X. Clay-intercalated Metal Complex Catalysts and Their Molecular Recognition Catalysis. **Progress in Chemistry**, v. 14, p. 200–206, 2002.
- 124- THENG, B. K. G. **Clay Mineral Catalysis of Organic Reactions**. 1 st. Boca Raton-FL: CRC Press, 2018.
- 125- THIRUNARAYANAN, G.; DINESHKUMAR, N.; RAJARAJAN, M. Solid acidic Bentonite/FeCl₃ catalysed solvent-free cyclization of some aryl enones: Synthesis and assessment of antimicrobial potentials of some aryl pyrazolines. **World Scientific News**, v. 117, p. 14-28, 2019.
- 126- TOURNASSAT, C.; BOURG, I. C.; STEEFEL, C. I.; BERGAYA, F. Surface Properties of Clay Minerals. **Developments in Clay Science**, v. 6, p. 5–31, 2015.
- 127- TYAGI, B.; CHUDASAMA, C. D.; JASRA, R. V. Determination of structural modification in acid activated montmorillonite clay by FT-IR spectroscopy, *Spectrochim. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. v. 64 (2), p. 273–278, 2006.
- 128- TTHRA, P. P.; RAMAN, N. Probing the potency of triazole tethered Schiff base complexes and the effect of substituents on their biological attributes. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 116, p. 194-207, 2018.
- 129- VARMA, R. S.; DAHIYA, R.; KUMAR, S. Clay catalyzed synthesis of imines and enamines under solvent-free conditions using microwave irradiation. **Tetrahedron Letters**, v. 38, p. 2039-2042, 1997.

- 130- VAZQUEZ, M.; LANDA, M.; REYES, L.; MIRANDA, R.; TAMARIZ, J.; DELGADO, F. Infrared Irradiation: Effective Promoter in the Formation of *N*-Benzylideneanilines in the Absence of Solvent. **An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry**, v. 34, 2004.
- 131- WANG, X.; UFER, K.; KLEEBERG, R. Routine investigation of structural parameters of dioctahedral smectites by the Rietveld method. **Applied Clay Science**, v. 163, p. 257–264, 2018.
- 132- WANG, Y.; CHENG, H.; HE, J.; YAO, Q.; LI, L.; LIANG, Z. Enzymes-Catalyzed Knoevenagel Condensation Promoted by Ionic Liquid and Deep Eutectic Solvent. **Catalysis Letters**, v. 152, p. 1215–1223. 2022.
- 133- WERMUTH, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry, 3th Ed, Academic Press, London, 2008.
- 134- WU, L. M.; TONG, D. S.; ZHAO, L. Z.; YU, W. H.; ZHOU, C. H.; WANG, H. Fourier transform infrared spectroscopy analysis for hydrothermal transformation of microcrystalline cellulose on montmorillonite, **Applied Clay Science**, v. 95 p. 74–82, 2014.
- 135- YILMAZ, F.; KARAALI, N.; ŞAŞMAZ, S. Microwave-assisted synthesis of some nitro-benzimidazoles and their salicyl and isatin Schiff bases. **Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia**, v. 31(2), 2017.
- 136- YVES P. M.; HAYYAN, M.; HAYYAN, A.; WONG, W. F.; HASHIM. M. A.; LOOI, C. Y. Applications of deep eutectic solvents in biotechnology and bioengineering- Promises and challenges. **Biotechnology Advances**, v. 35 (2), p. 105-134, 2017.
- 137- ZEISEL, S. H.; COSTA, K. Choline: an essential nutrient for public health. **Nutrition Reviews**. v. 67(11), p. 615–623, 2009. doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00246.x
- 138- ZHANG, Q., VIGIER, K.D.O., ROYER, S., JEROME, F. Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. **Chemical Society Reviews**, v. 41, p. 7108–7146, 2012.
- 139- ZHAO, S.; ZHI, H.; ZHANG, M.; YAN, Q.; FAN, J.; GUOA, J. Morita–Baylis–Hillman reaction in eutectic solvent under aqueous médium. **Royal Society of Chemistry Advances**. v. 6, p. 62778-62784, 2016.
- 140- ZLOTORZYNSKI, A. The Application of Microwave Radiation to Analytical and Environmental Chemistry. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 25, p. 43-76, 1995.

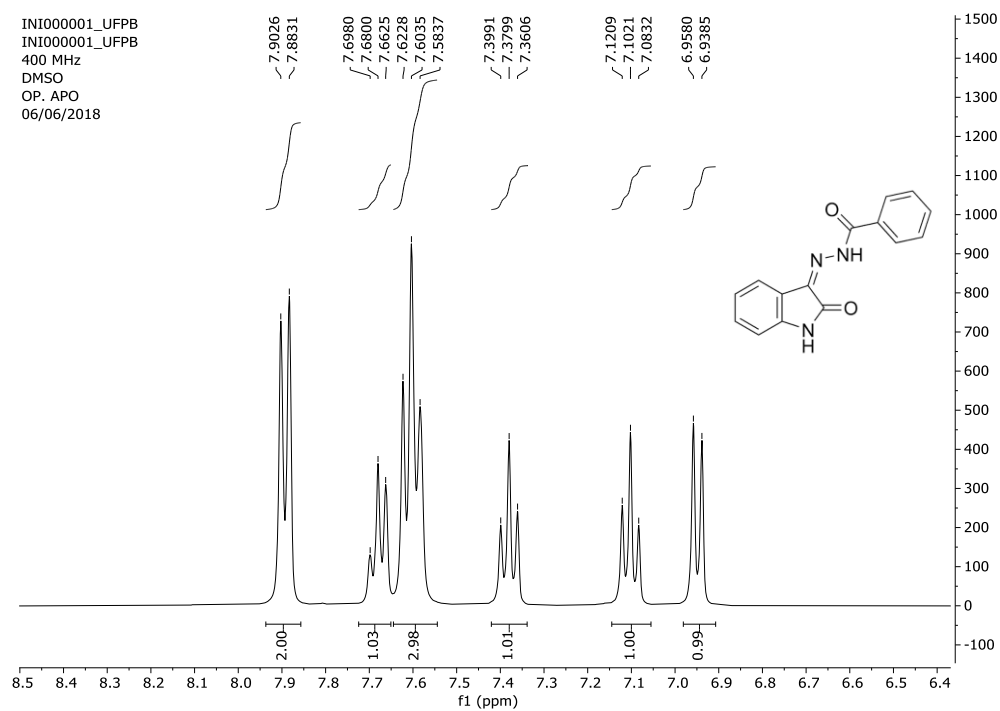
ESPECTROS

ESPECTROS

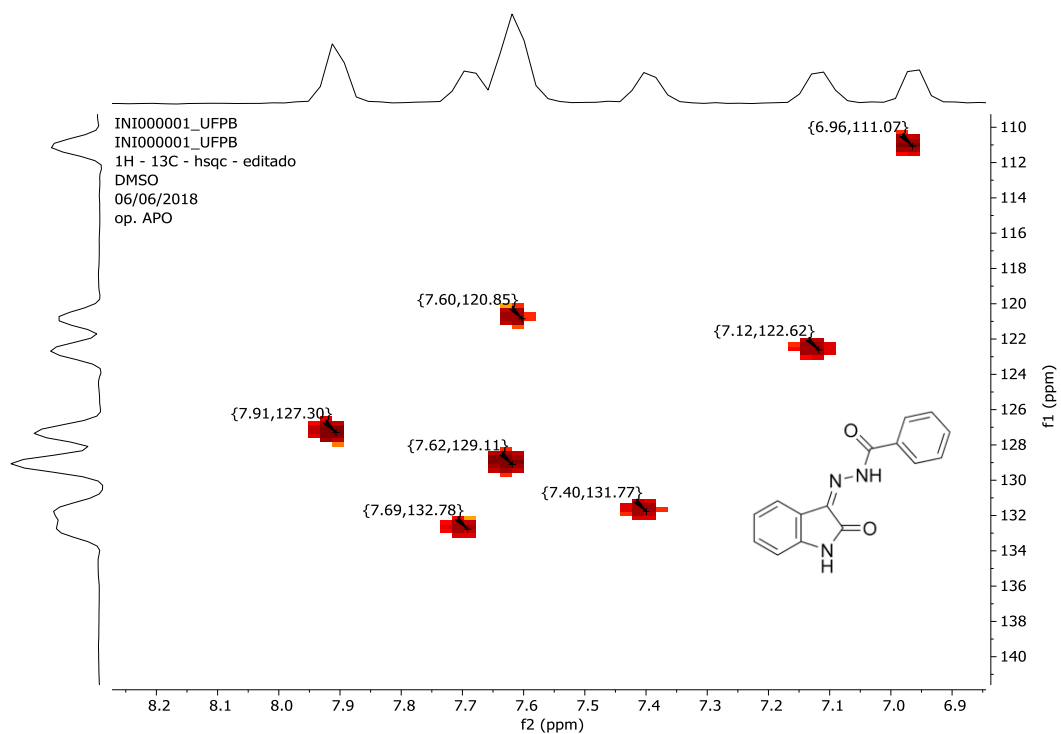
Espectro ES. 1- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto **2a**



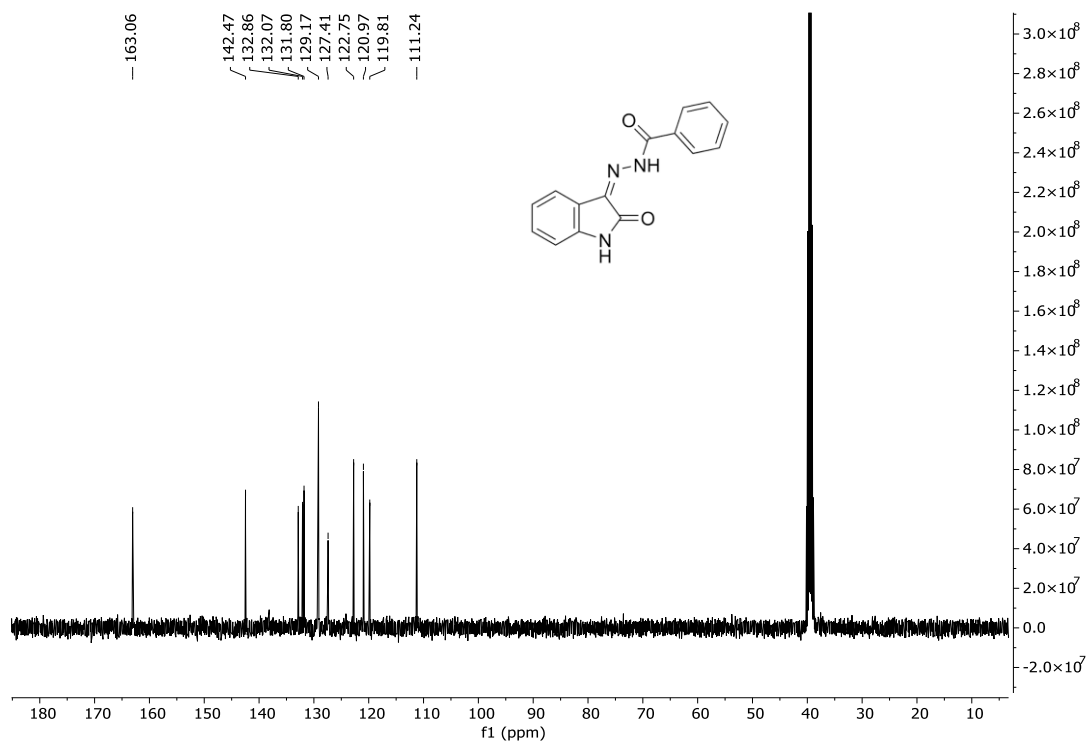
Espectro ES. 2- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 6.5 e 8.5 ppm do produto **2a**



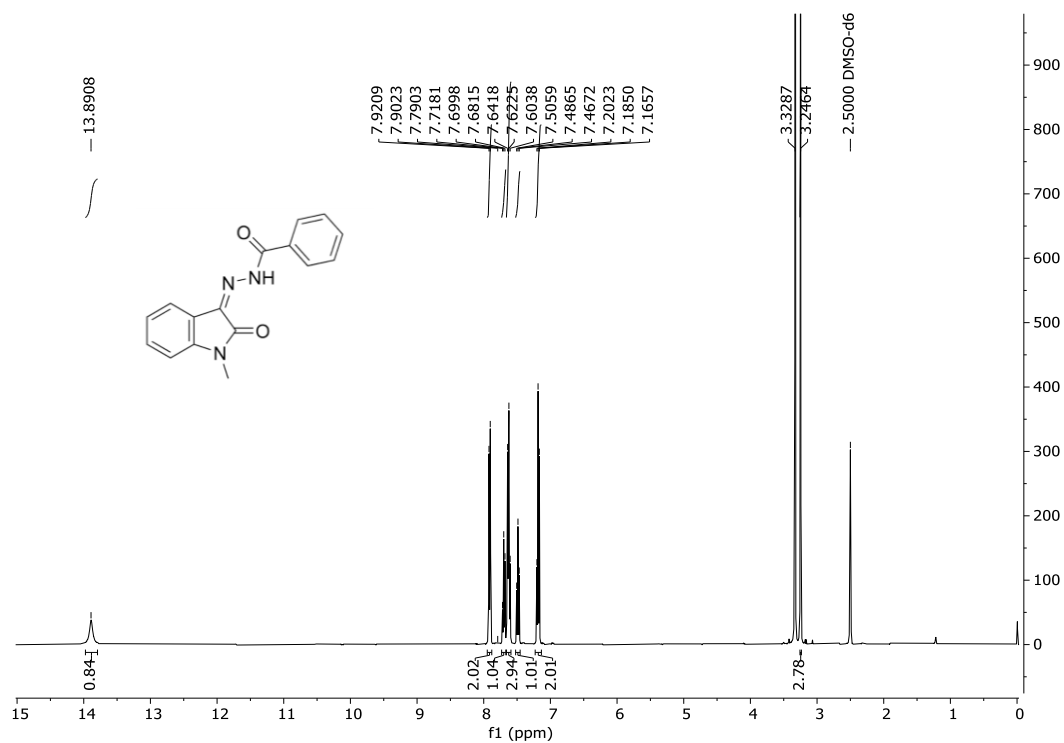
Espectro ES. 3- Espectro bidimensional HSQC (400 MHz, DMSO-d6) do produto **2a**



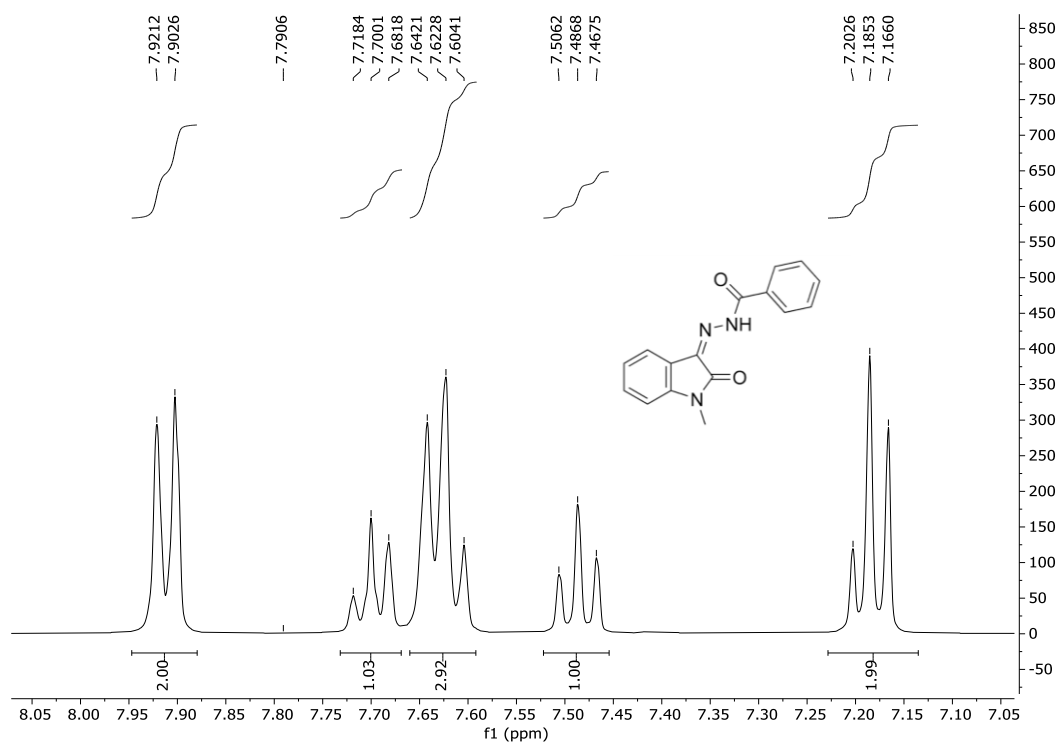
Espectro ES. 4- Espectro RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d6) do produto **2a**



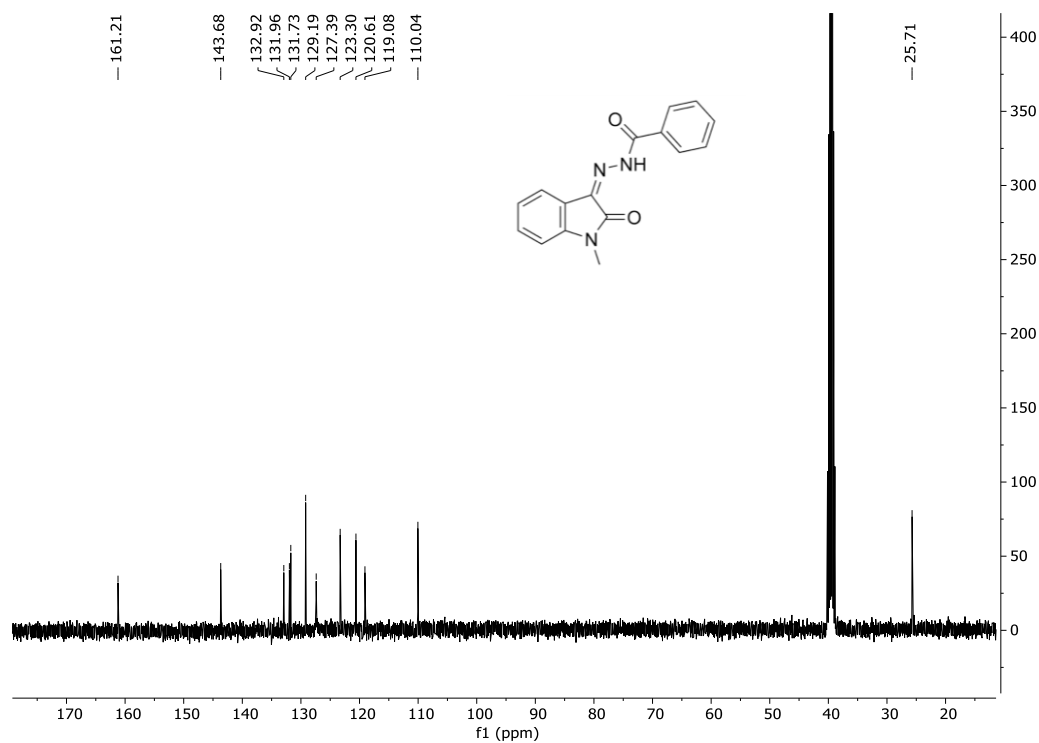
Espectro ES. 5- Espectro de RMN ^1H (100 MHz, DMSO- d_6) do produto **2b**



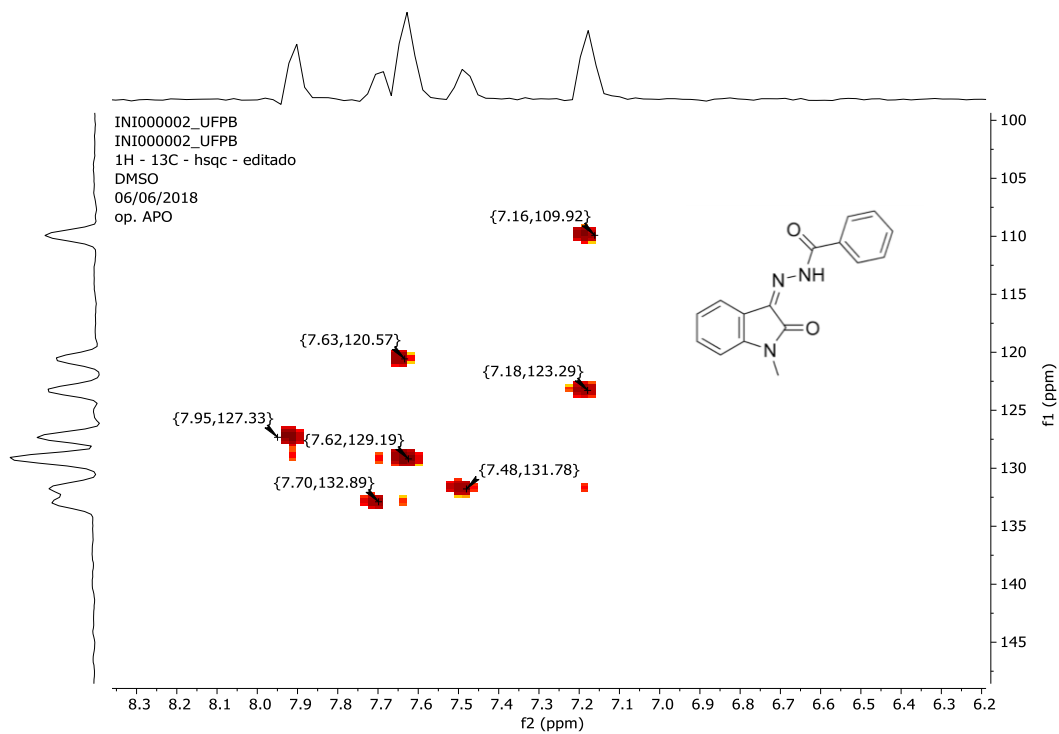
Espectro ES. 6- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 7.0 e 8.0 ppm do produto **2b**



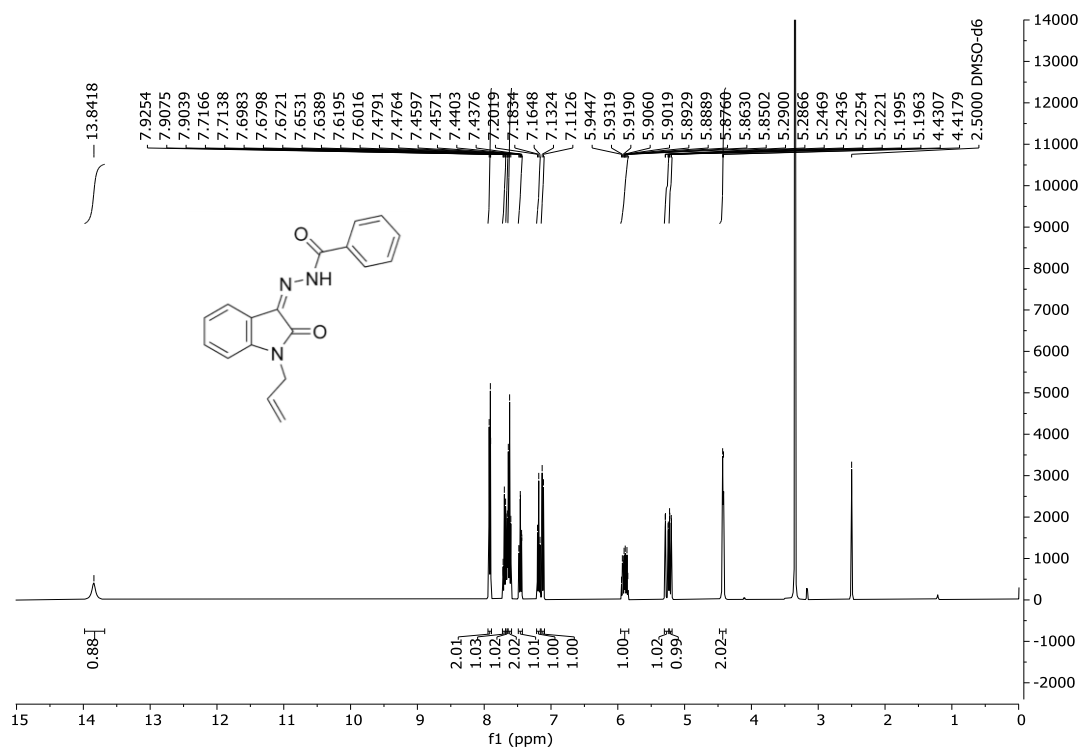
Espectro ES. 7- Espectro RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do produto **2b**



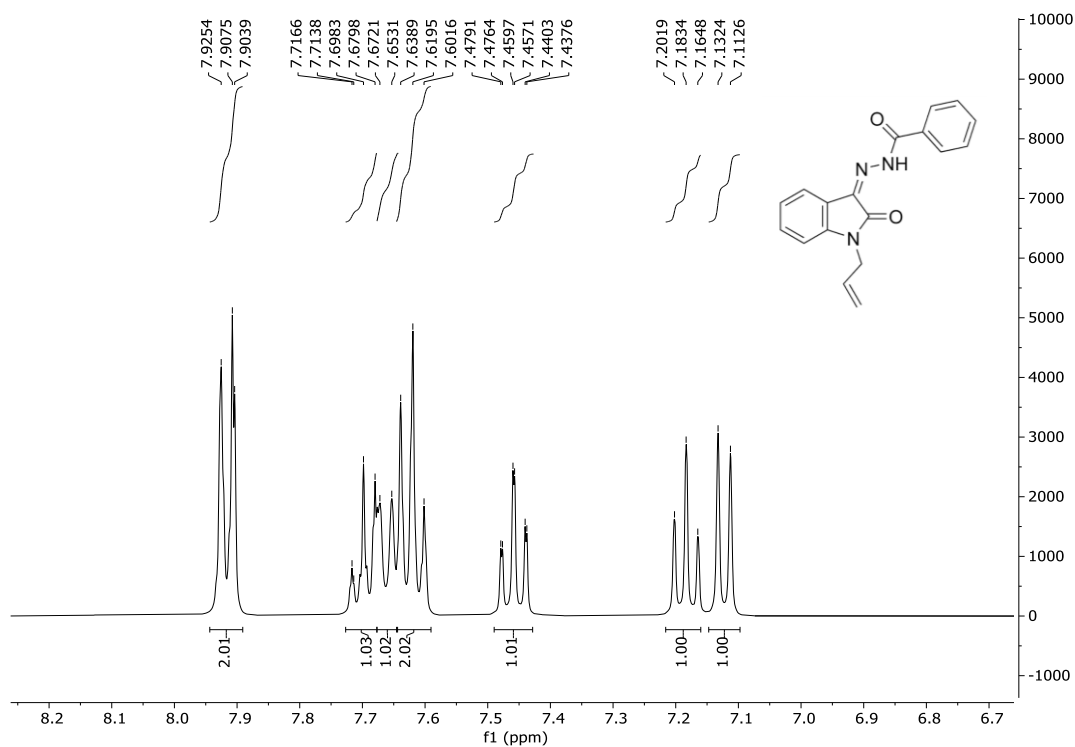
Espectro ES. 8- Espectro bidimensional HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do produto **2b**



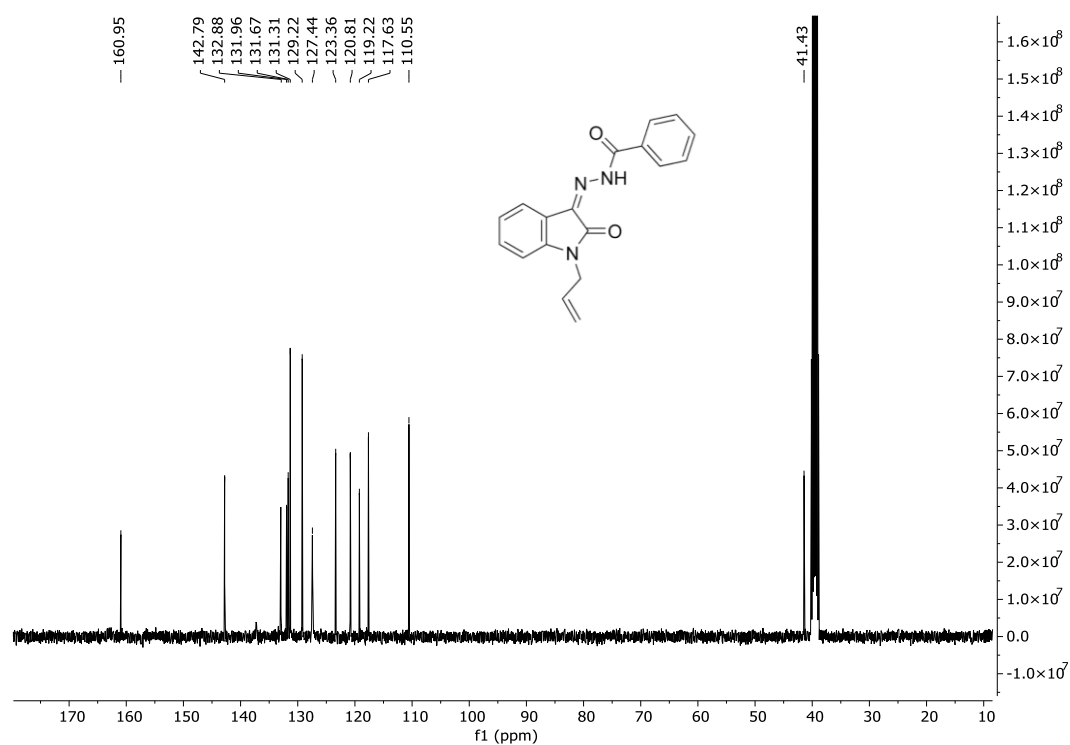
Espectro ES. 9- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto **2c**



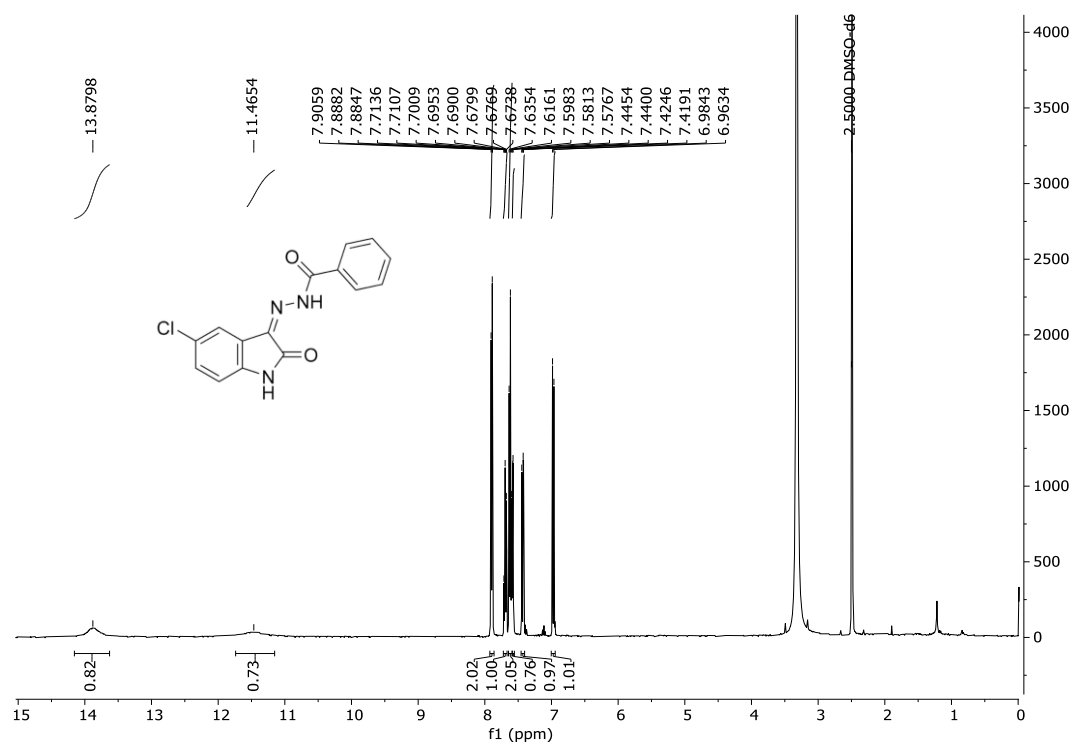
Espectro ES. 10- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 6.7 e 8.2 ppm do produto **2c**



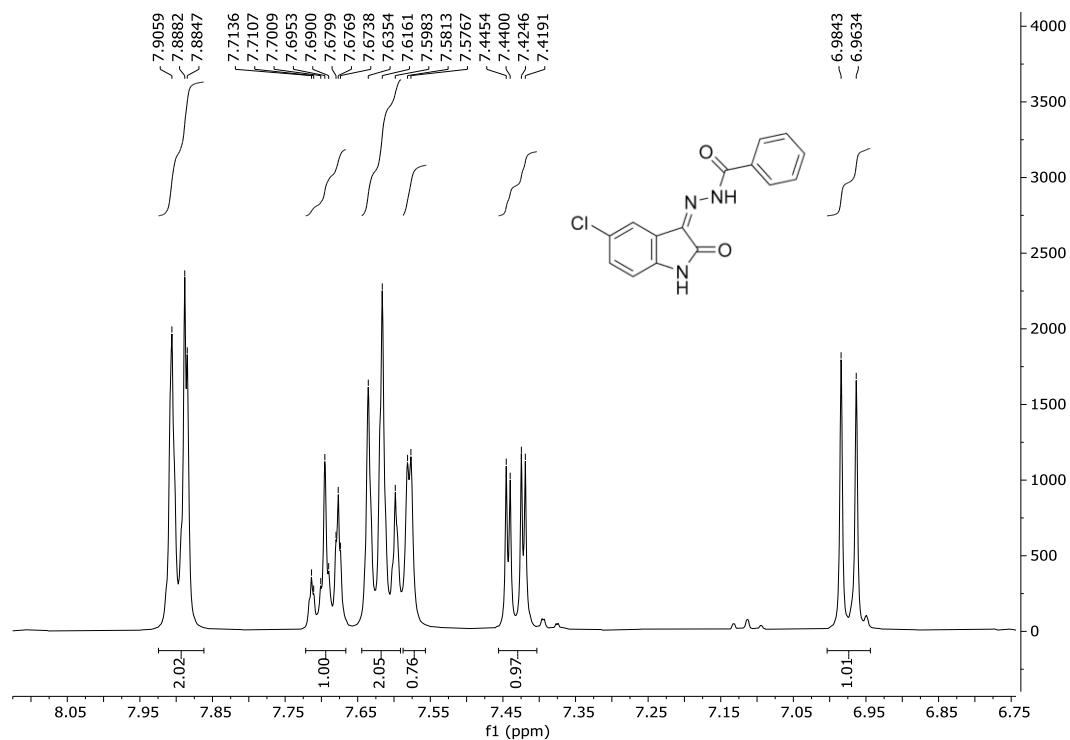
Espectro ES. 11- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆) do produto **2c**



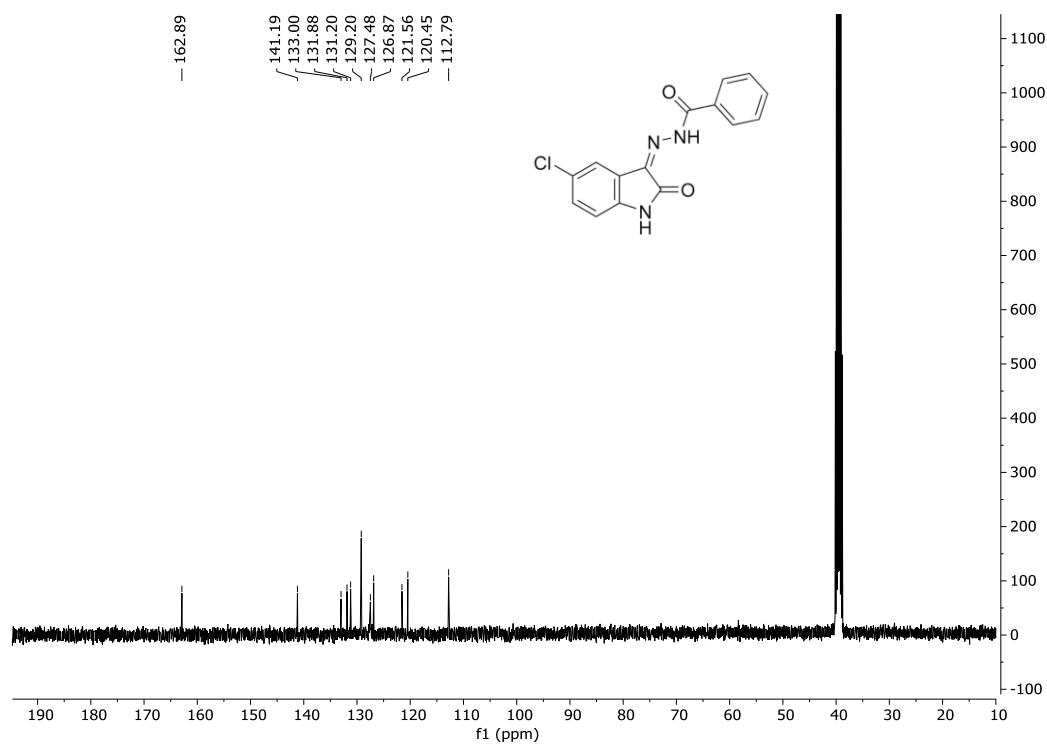
Espectro ES. 12- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) do produto **2d**



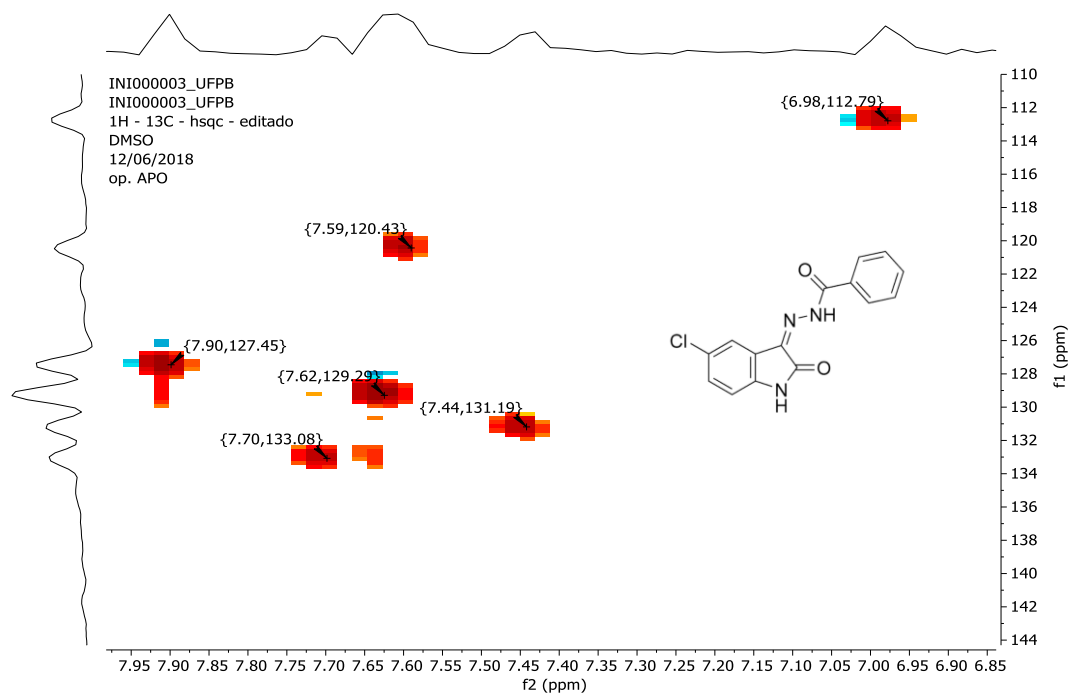
Espectro ES. 13- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 6.7 e 8.05 ppm do produto **2d**



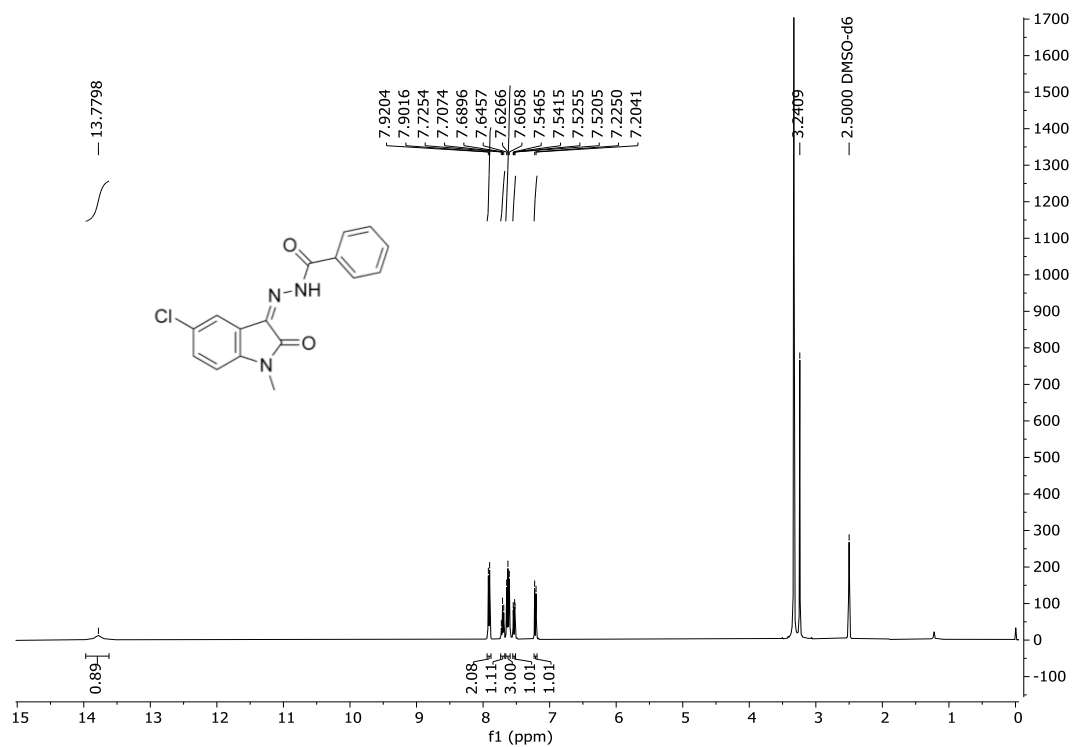
Espectro ES. 14- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do produto **2d**



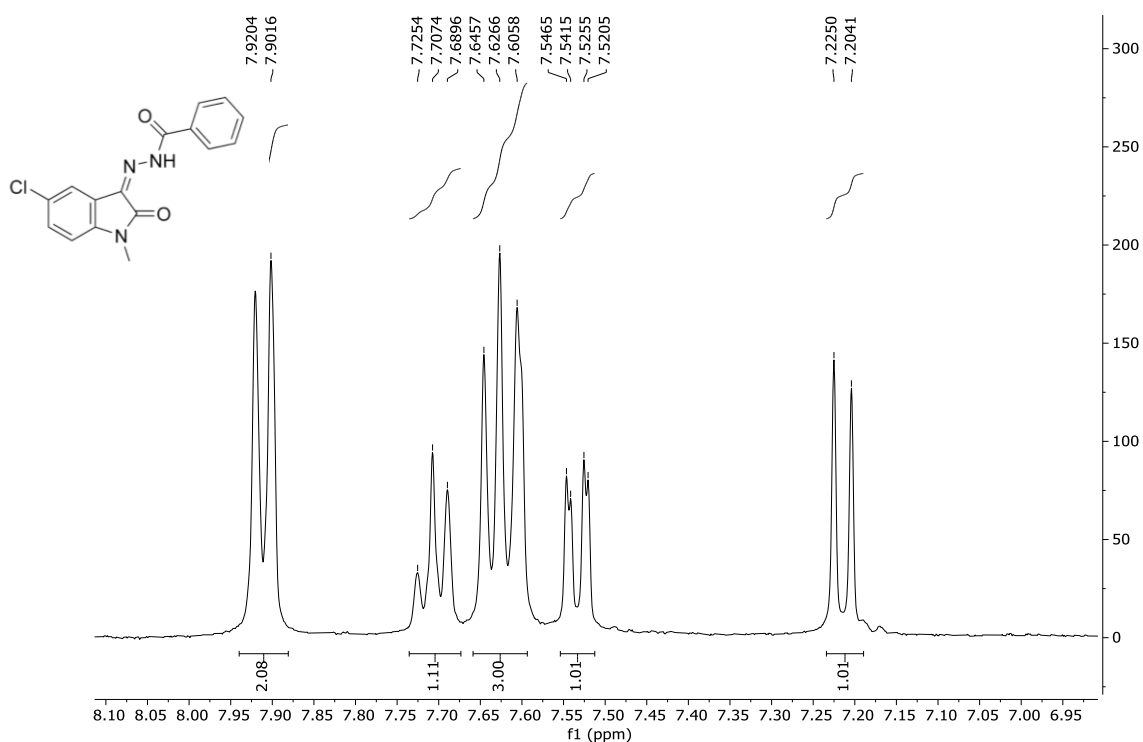
Espectro ES. 15- Espectro bidimensional HSQC (400 MHz, DMSO-d6) do produto **2d**



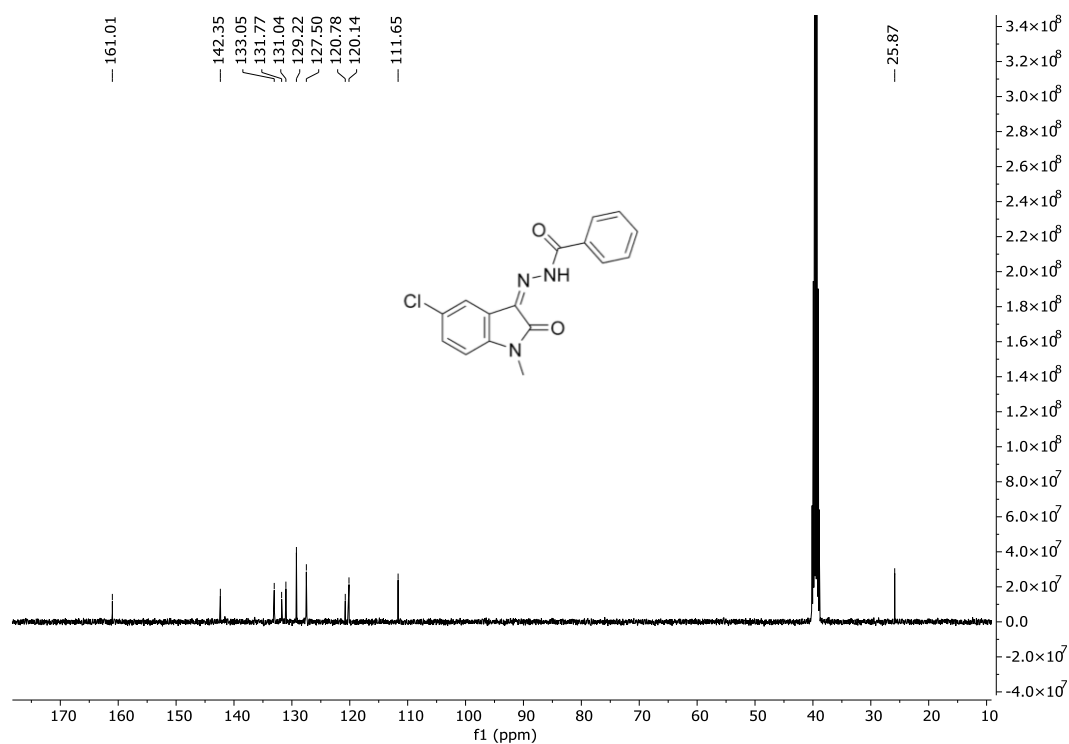
Espectro ES. 16- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) do produto **2e**



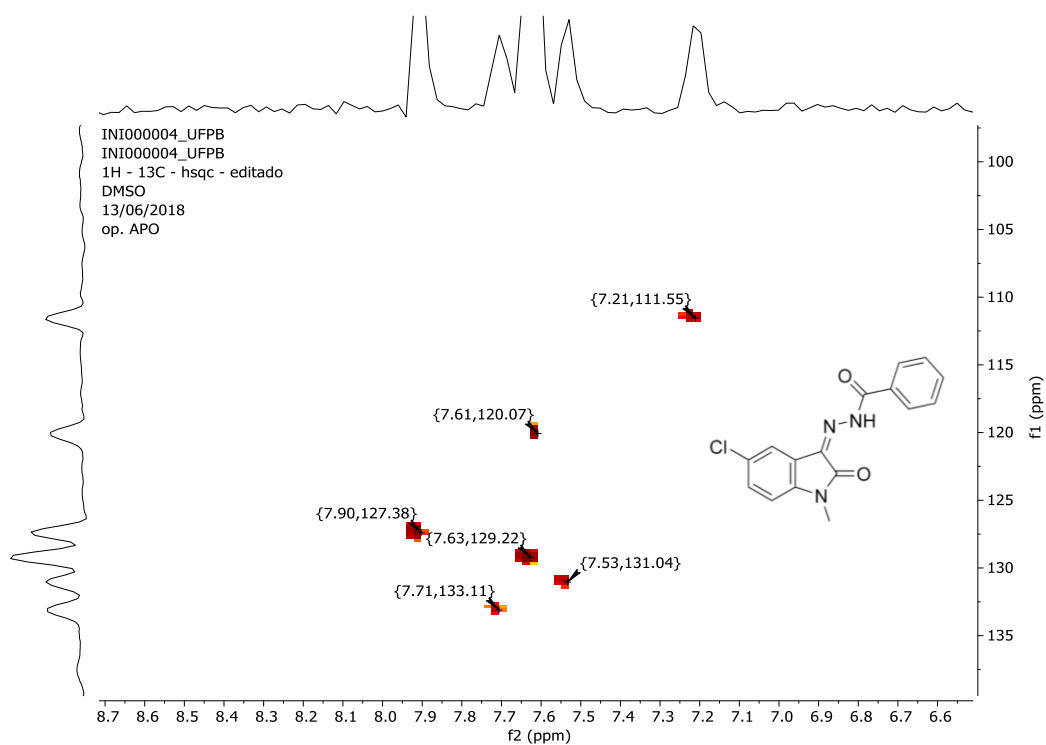
Espectro ES. 17- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 6.95 e 8.1 ppm do produto **2e**



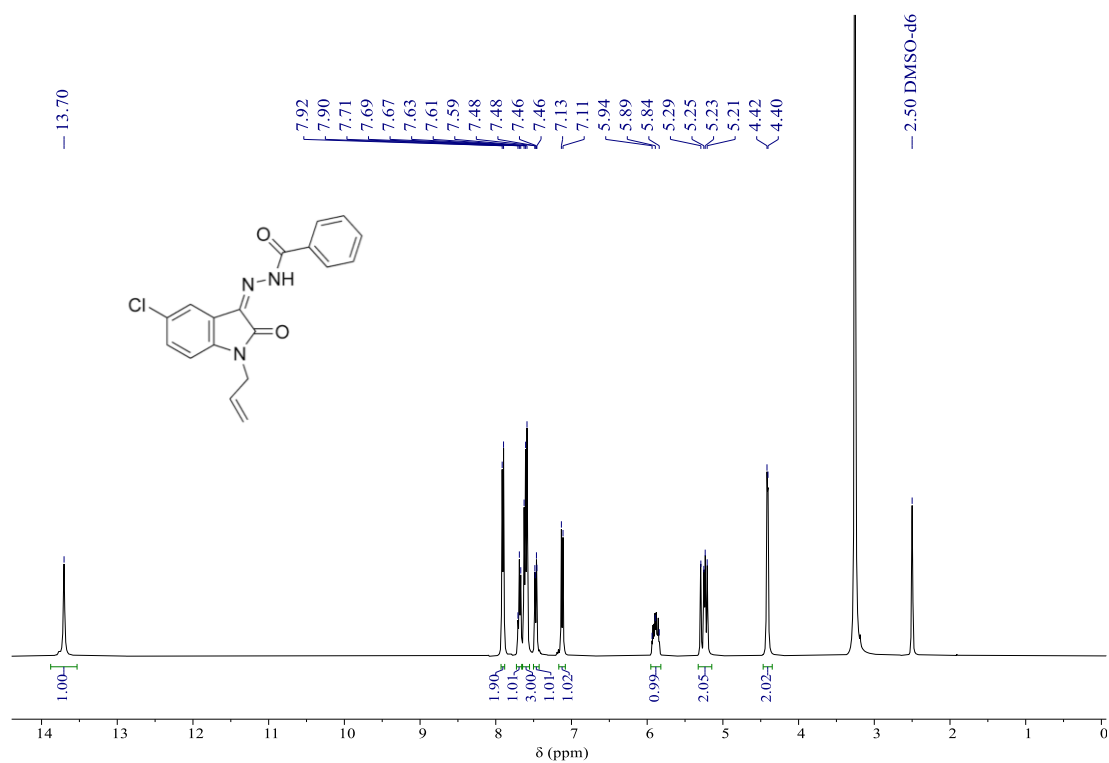
Espectro ES. 18- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do produto **2e**



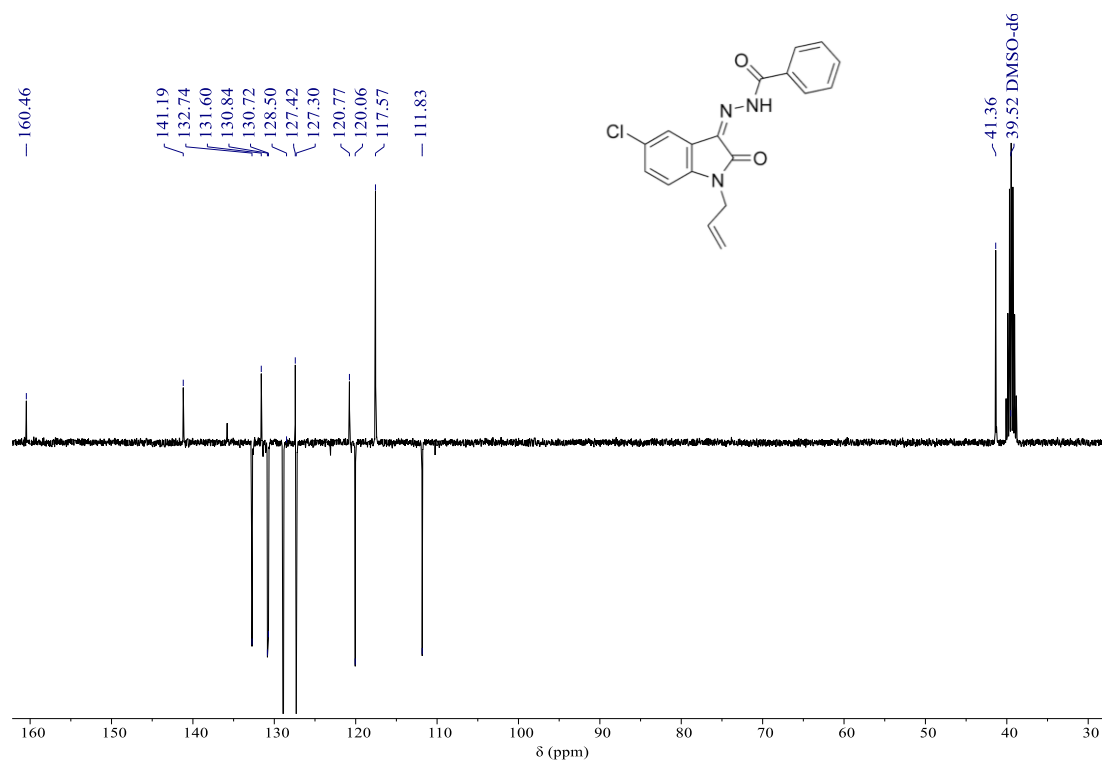
Espectro ES. 19- Espectro bidimensional HSQC (400 MHz, DMSO-d6) do produto **2e**



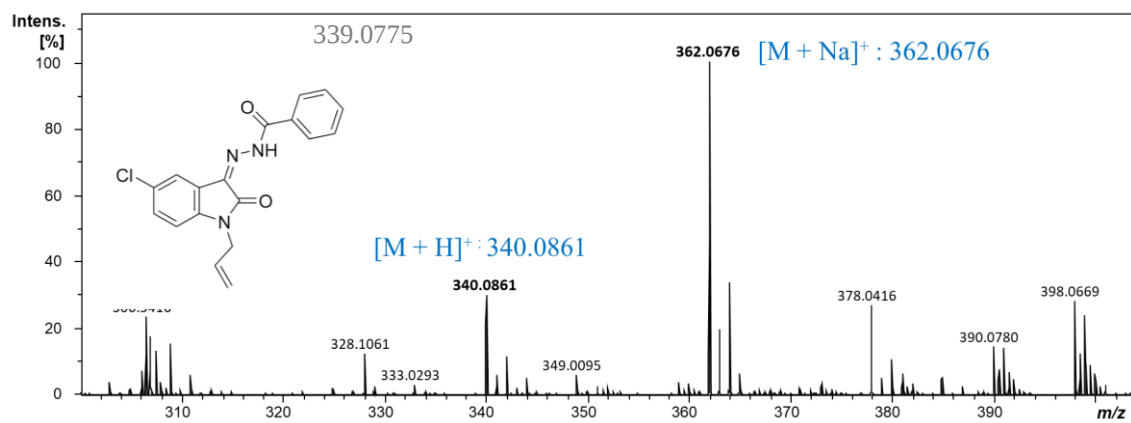
Espectro ES. 20- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) do produto **2f**



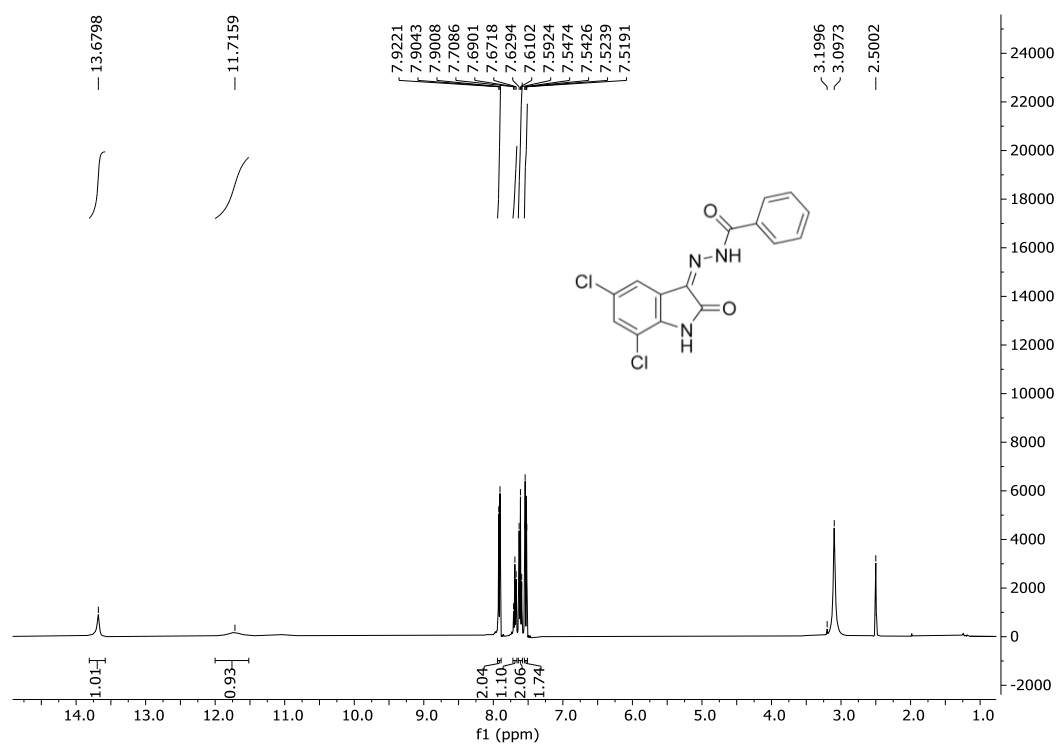
Espectro ES. 21- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆) do produto **2f**



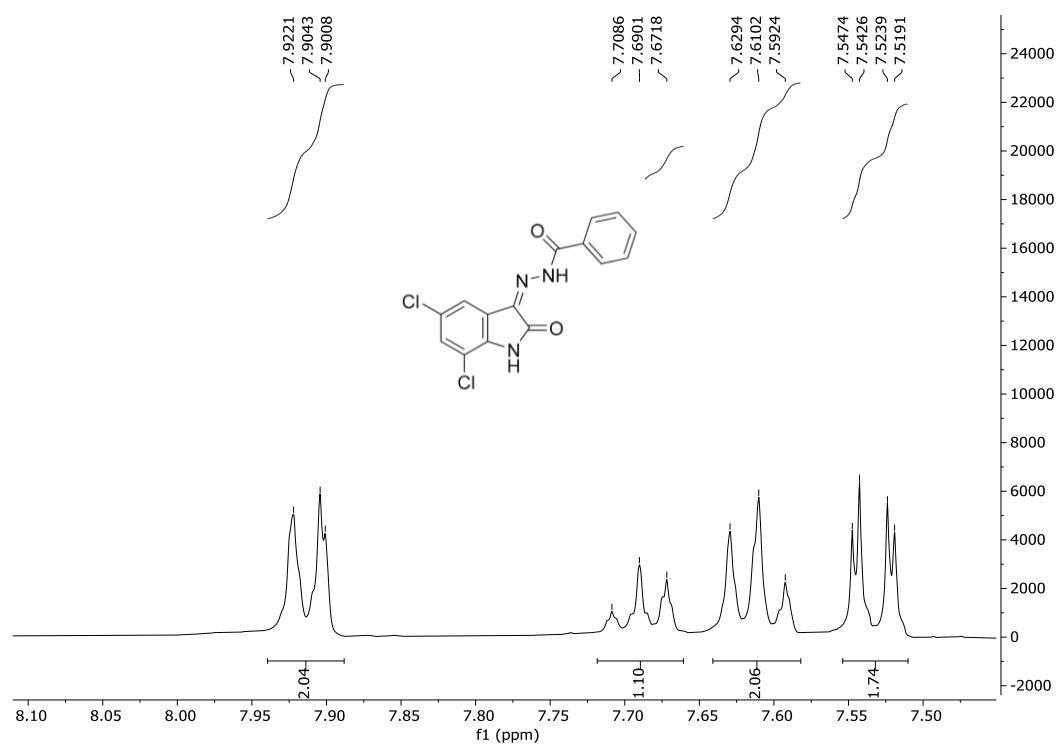
Espectro ES. 22- Espectro de massa do produto **2f**



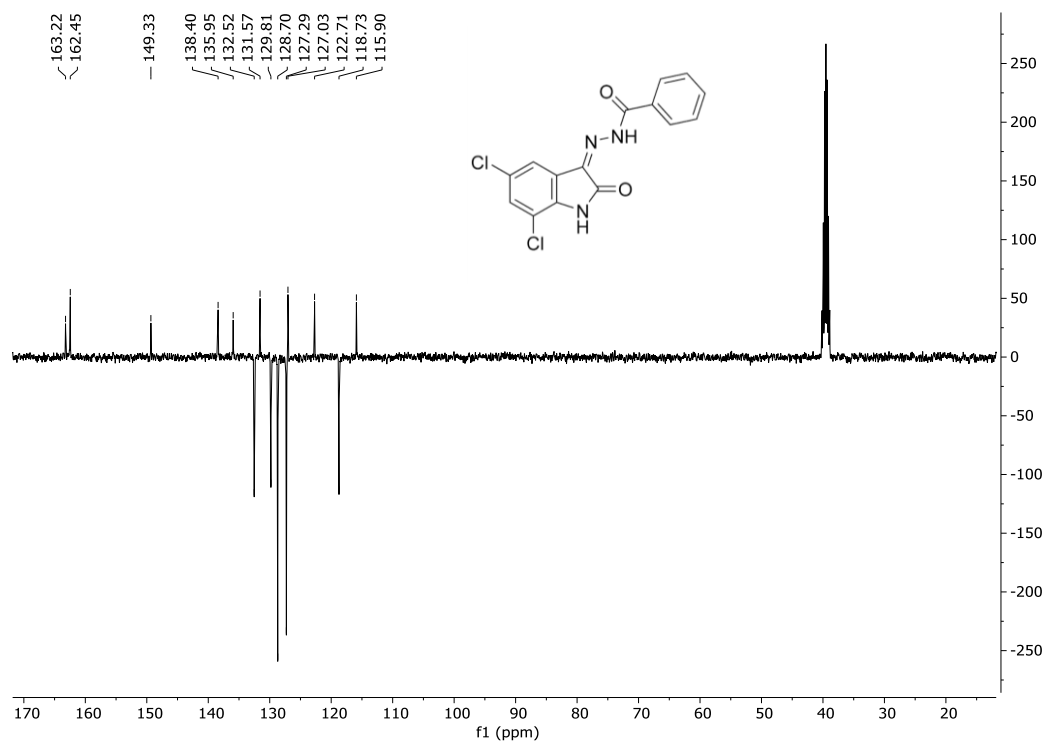
Espectro ES. 23- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto **2g**



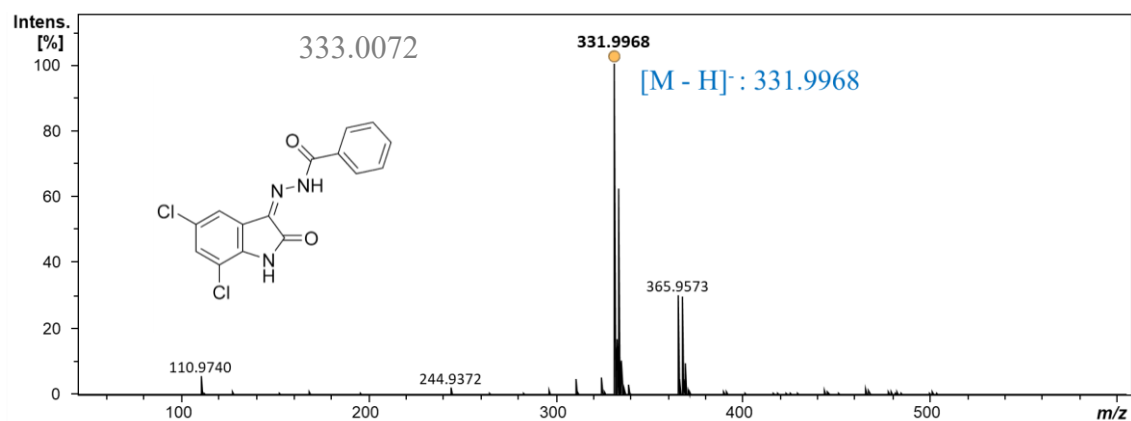
Espectro ES. 24- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 7.5 e 8.1 ppm do produto **2g**



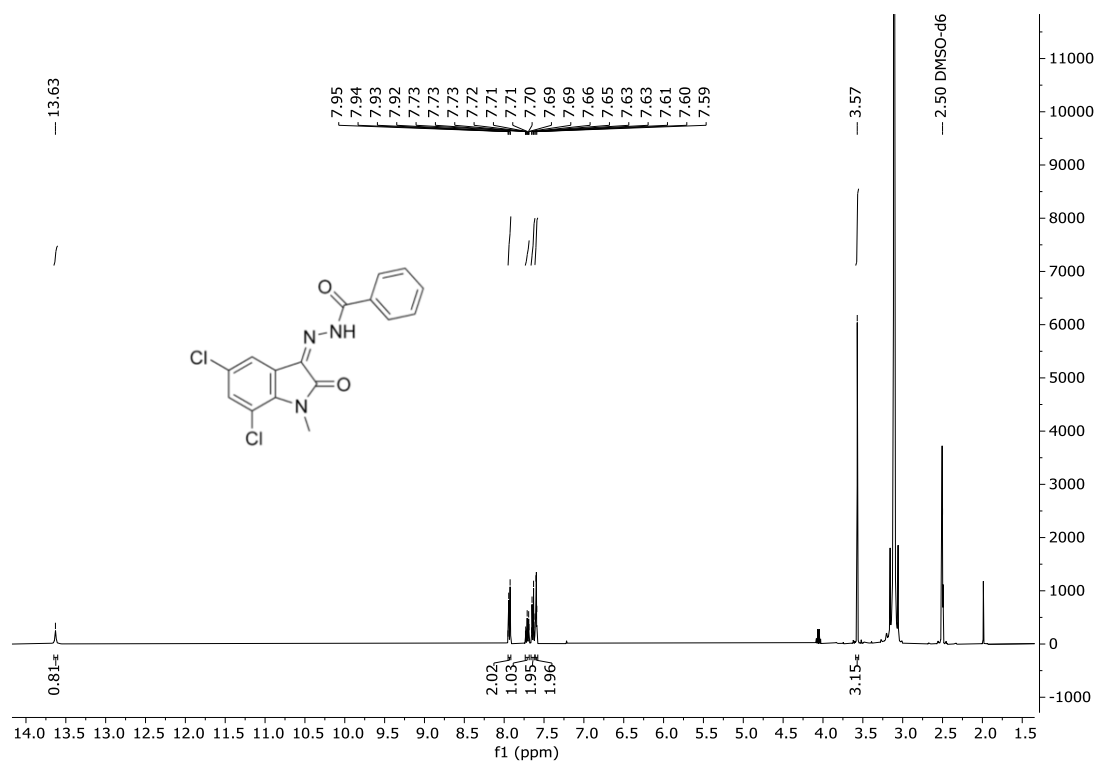
Espectro ES. 25- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆) do produto **2g**



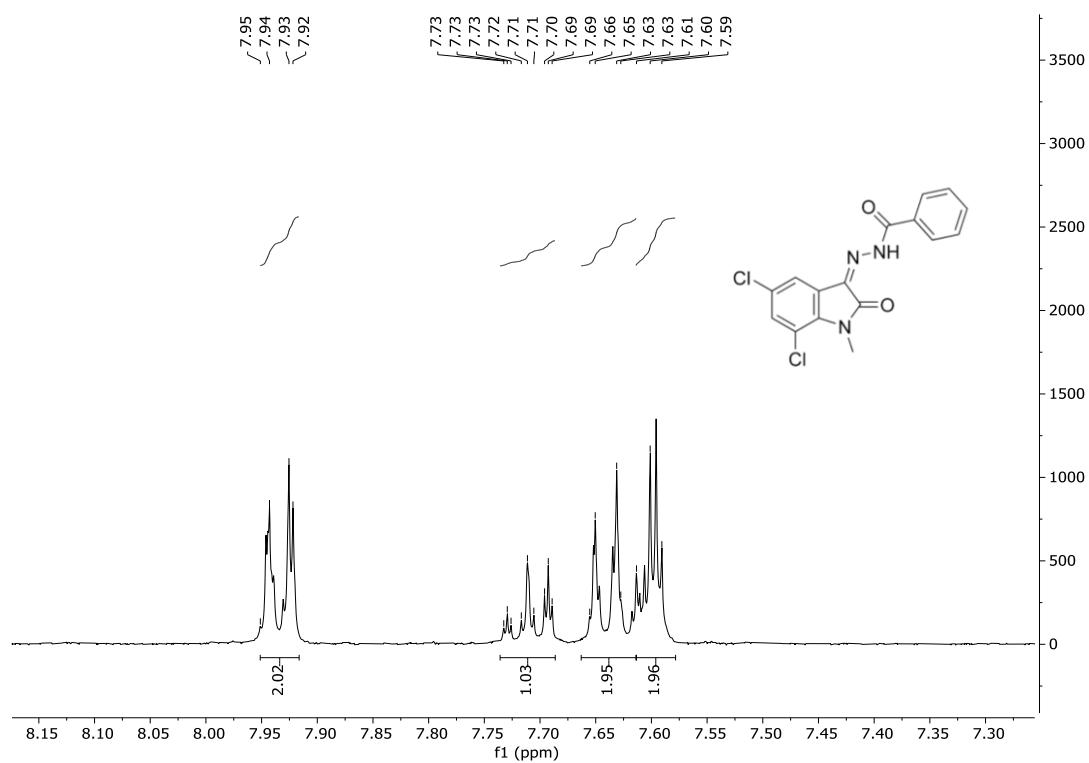
Espectro ES. 26- Espectro de massa do produto **2g**



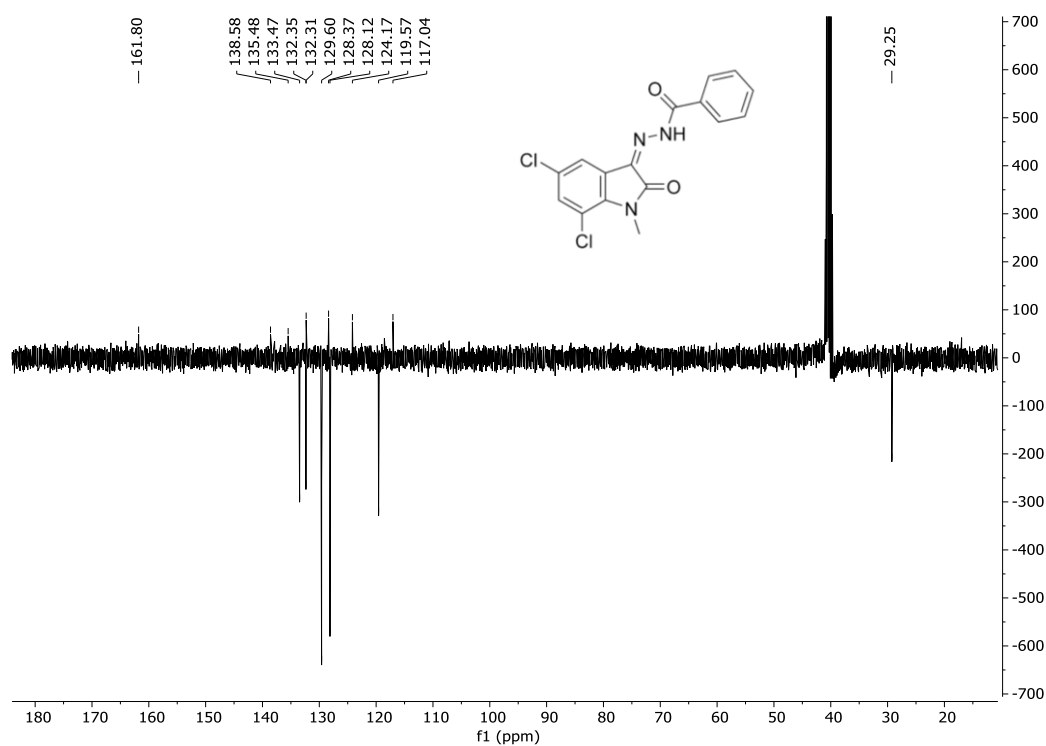
Espectro ES. 27- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto **2h**



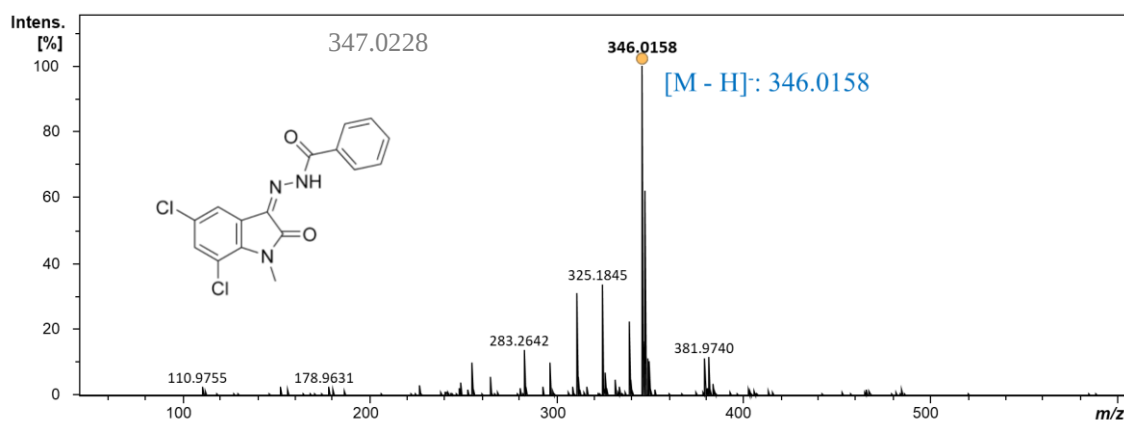
Espectro ES. 28- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 7.3 e 8.15 ppm do produto **2h**



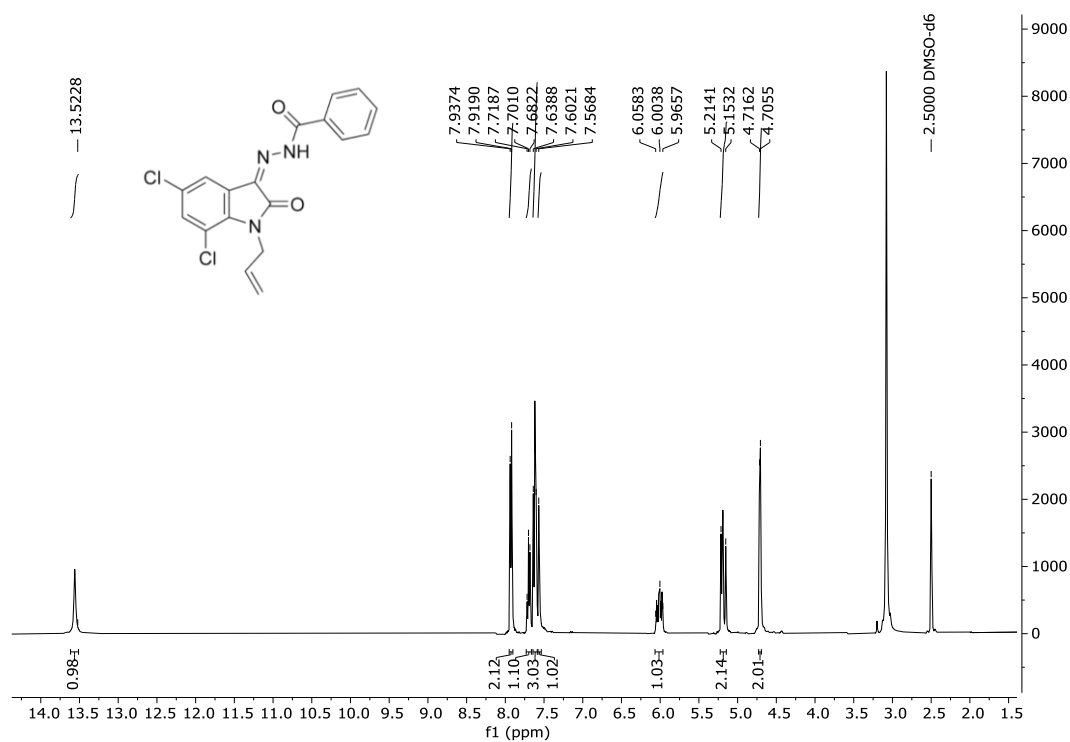
Espectro ES. 29- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆) do produto **2h**



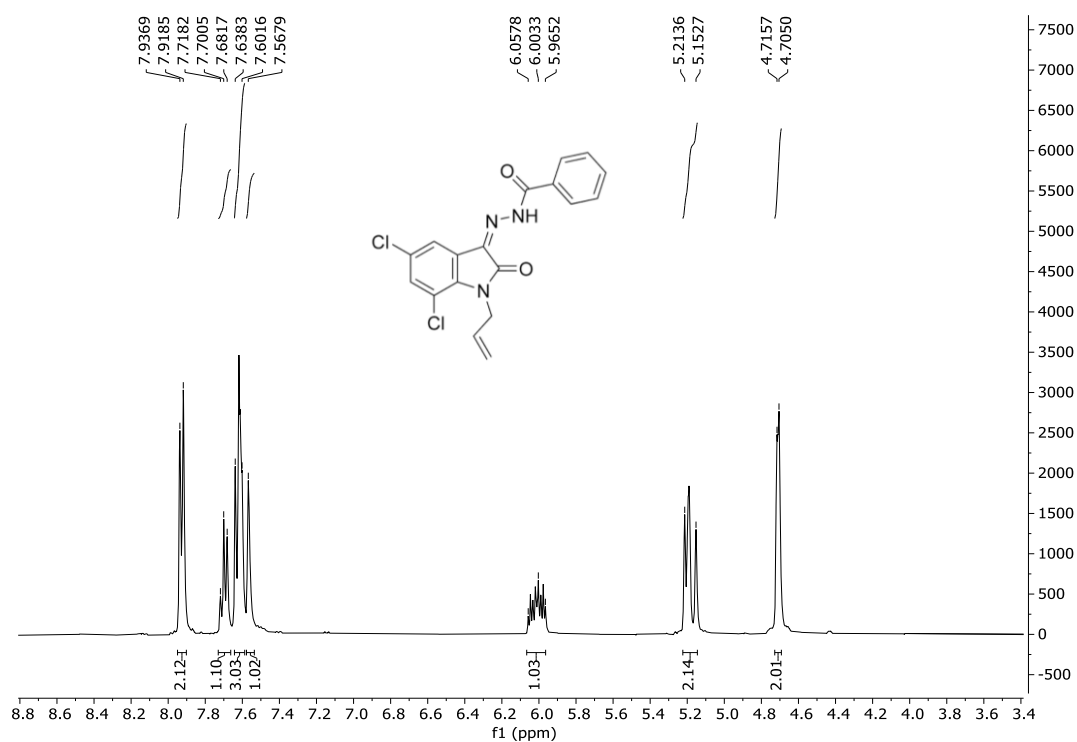
Espectro ES. 30- Espectro de massa do produto **2h**



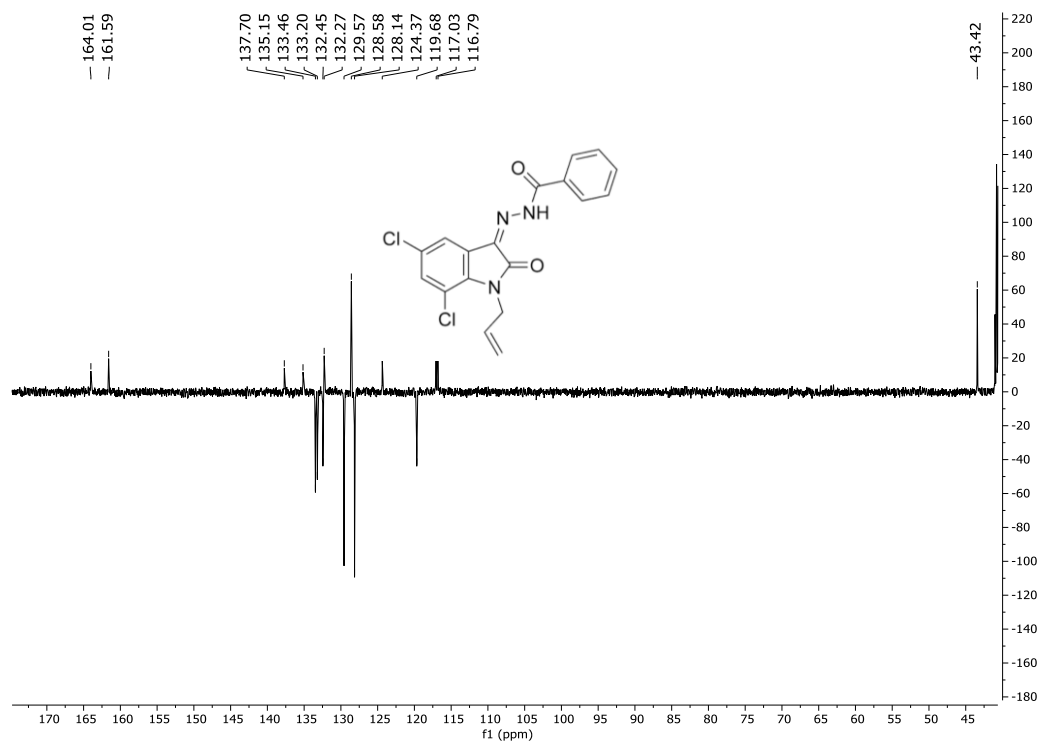
Espectro ES. 31- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto **2i**



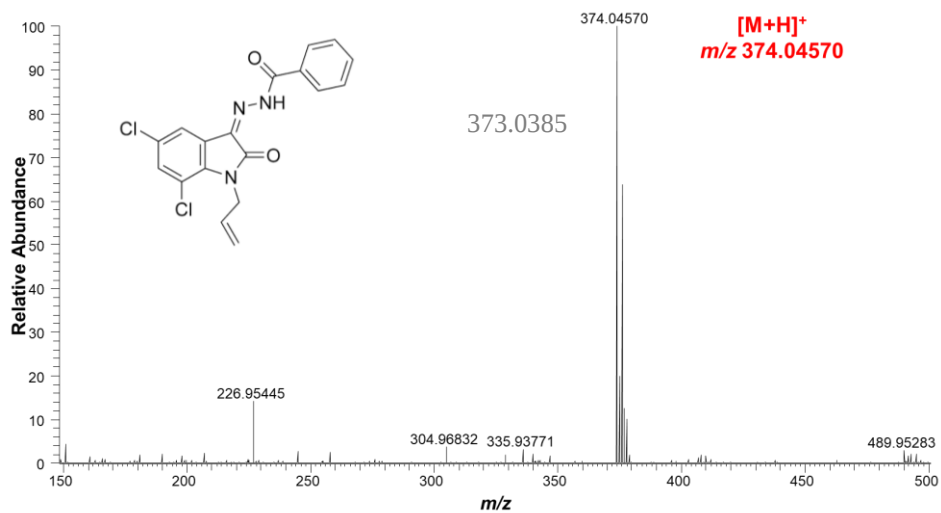
Espectro ES. 32- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 3.4 e 8.8 ppm do produto **2i**



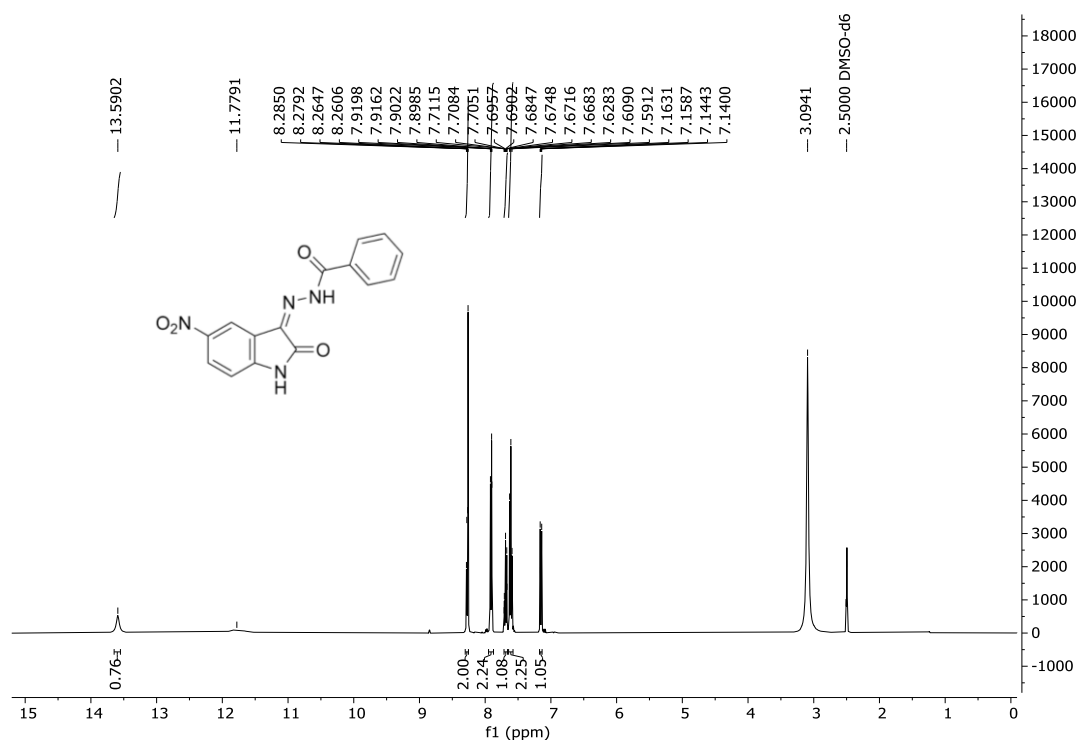
Espectro ES. 33- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do produto **2i**



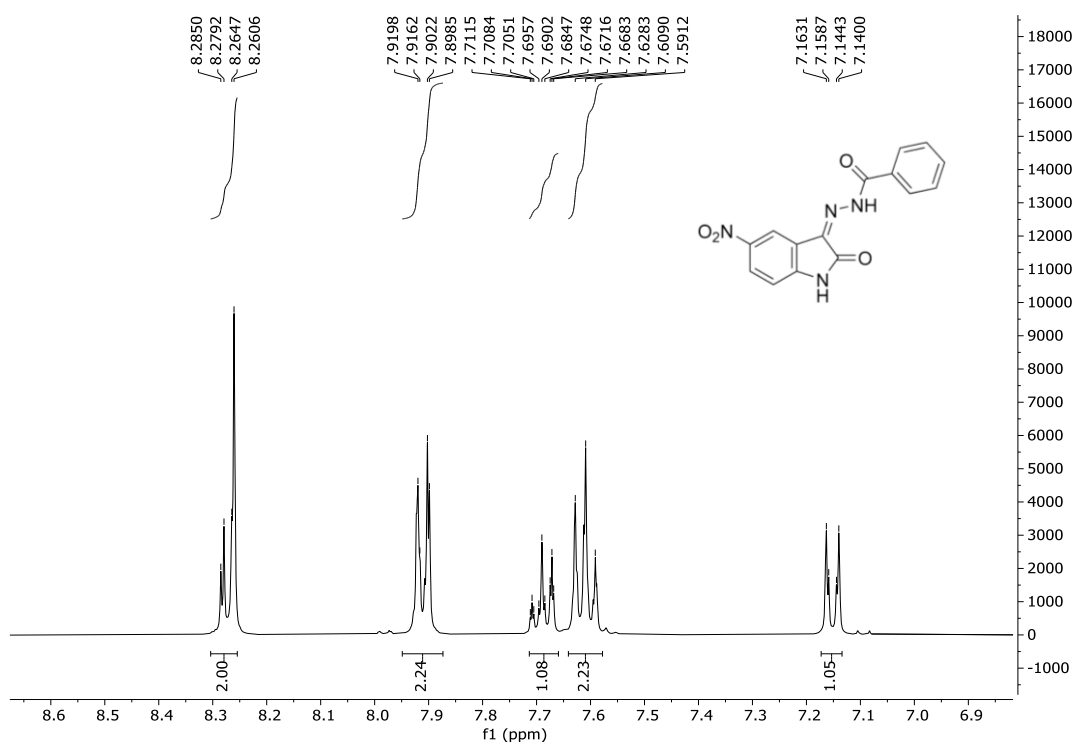
Espectro ES. 34- Espectro de massa do produto **2i**



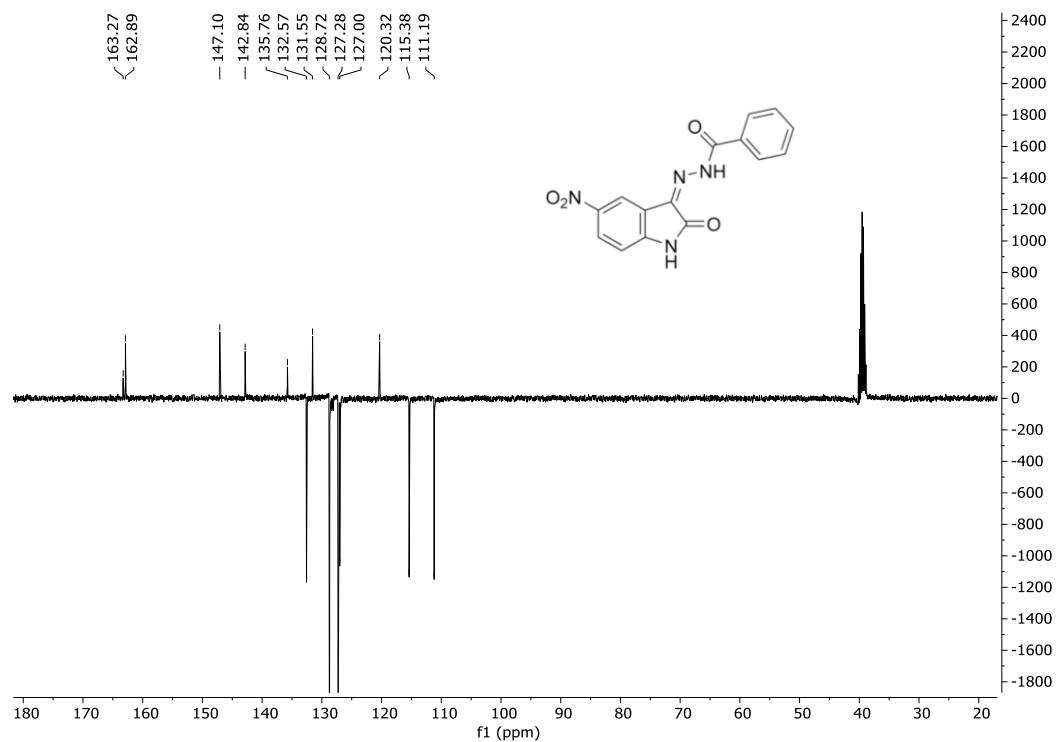
Espectro ES. 35- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto **2j**



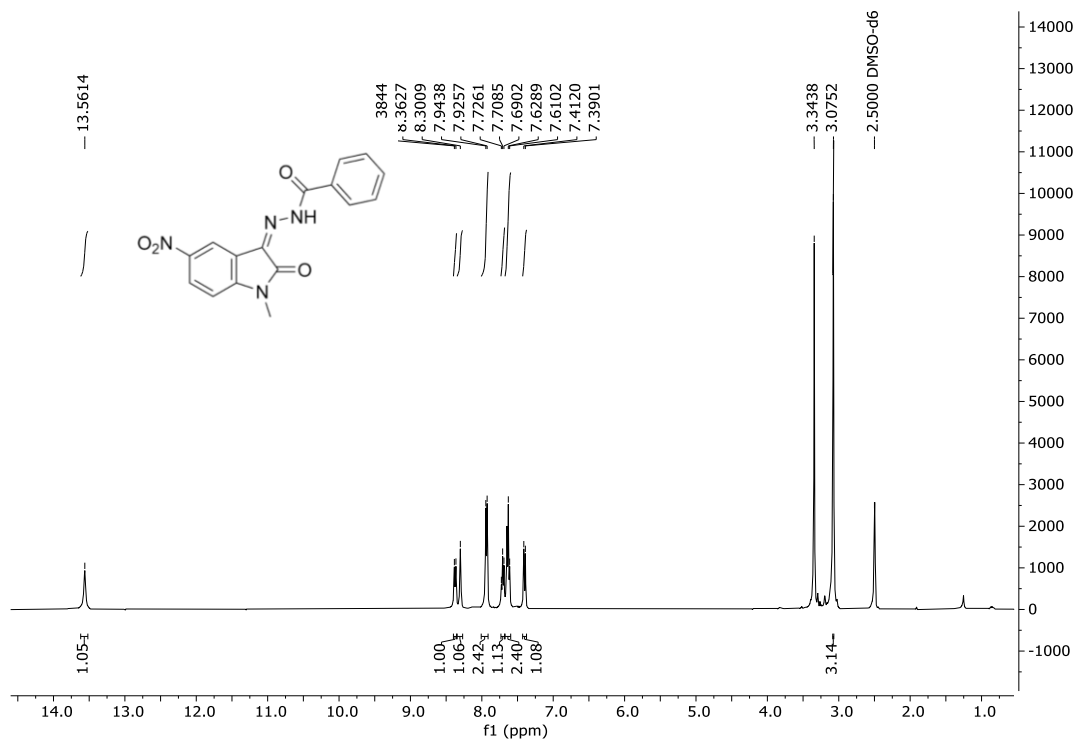
Espectro ES. 36- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 6.9 e 8.6 ppm do produto **2j**



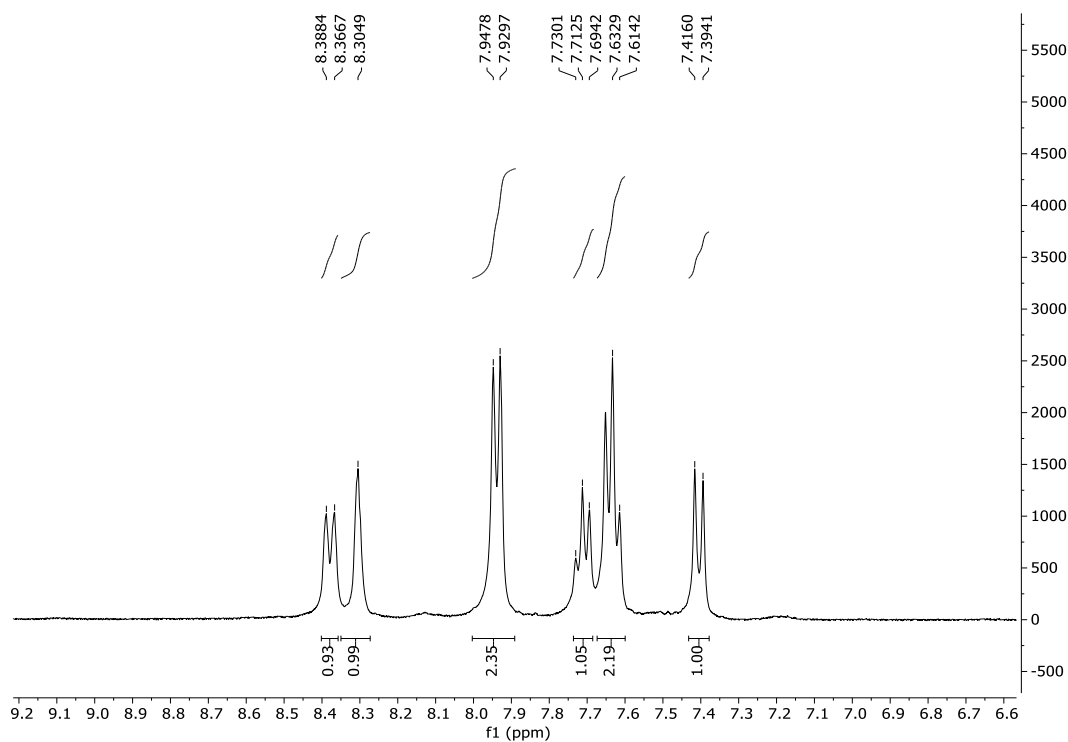
Espectro ES. 37- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do produto **2j**



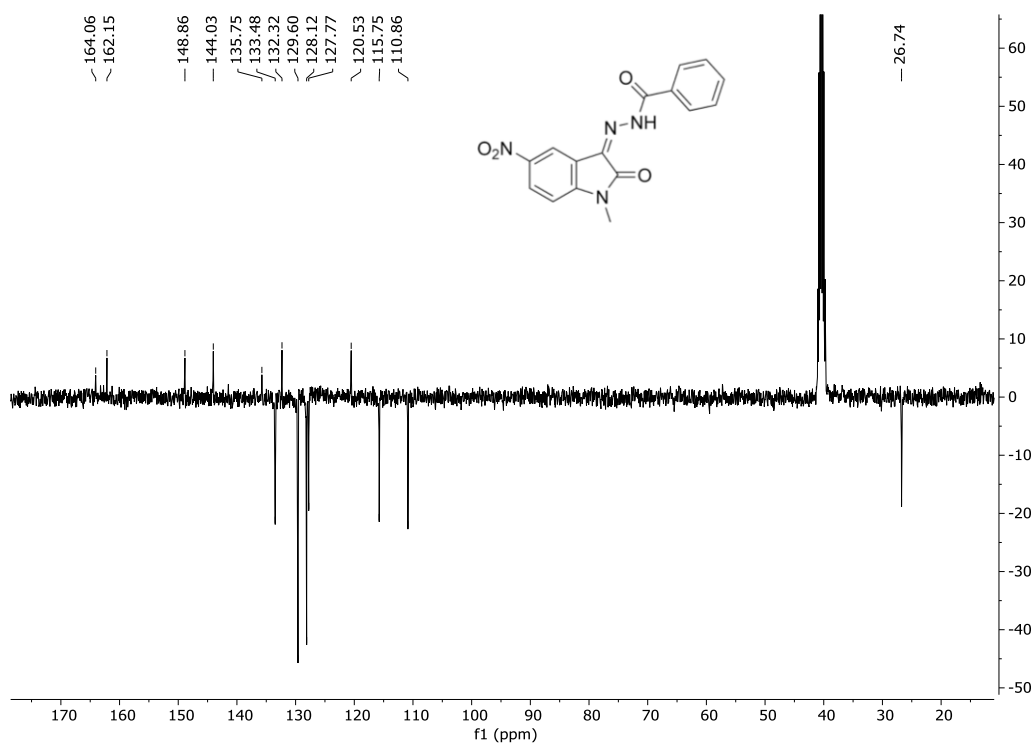
Espectro ES. 38- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto **2k**



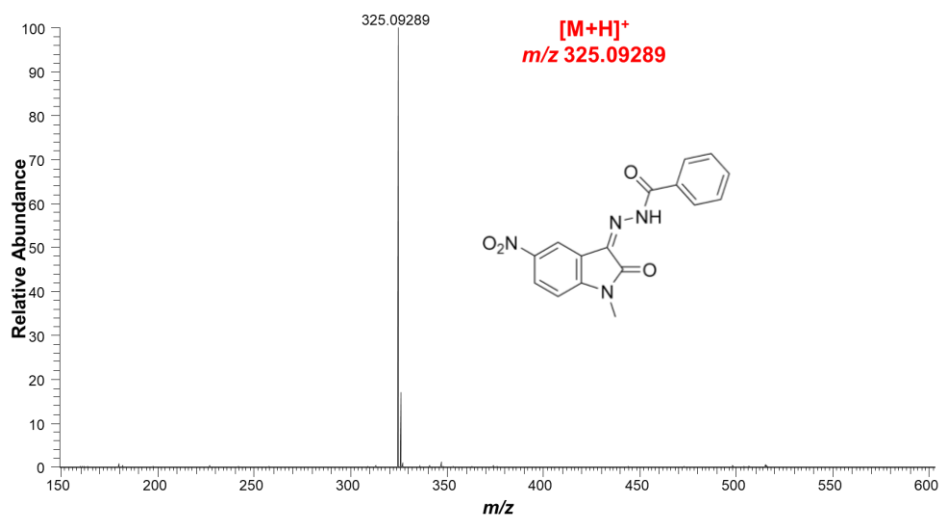
Espectro ES. 39- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 6.5 e 9.2 ppm do produto **2k**



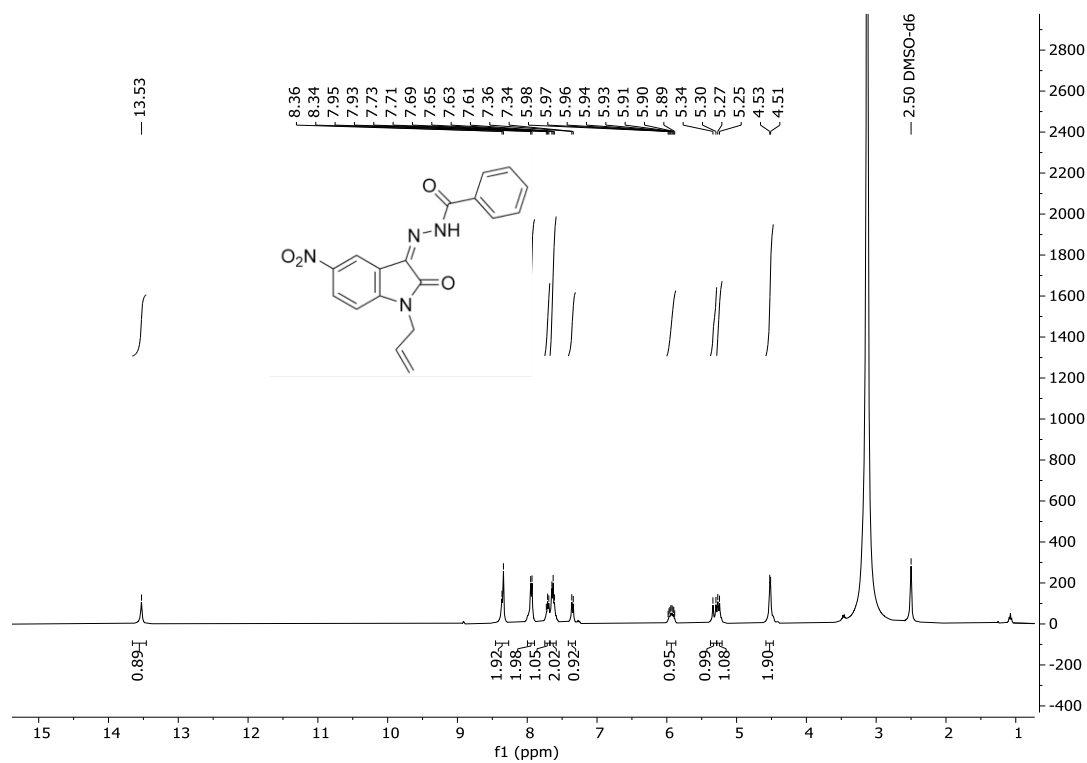
Espectro ES. 40- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do produto **2k**



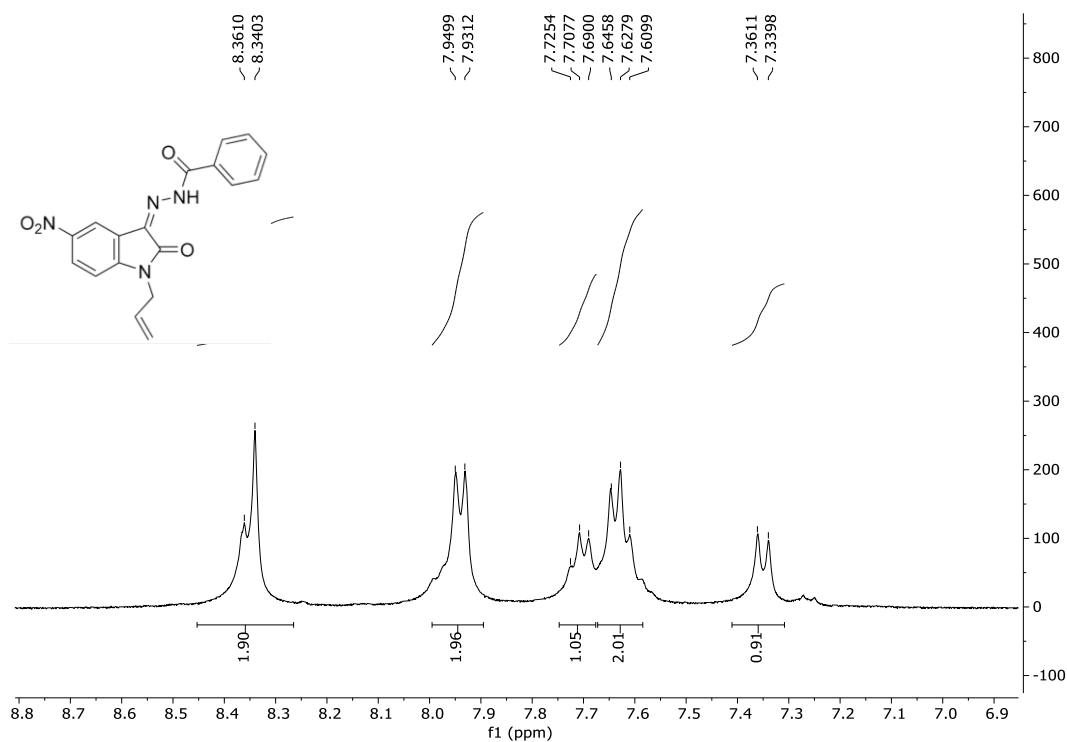
Espectro ES. 41- Espectro de massa do produto **2k**



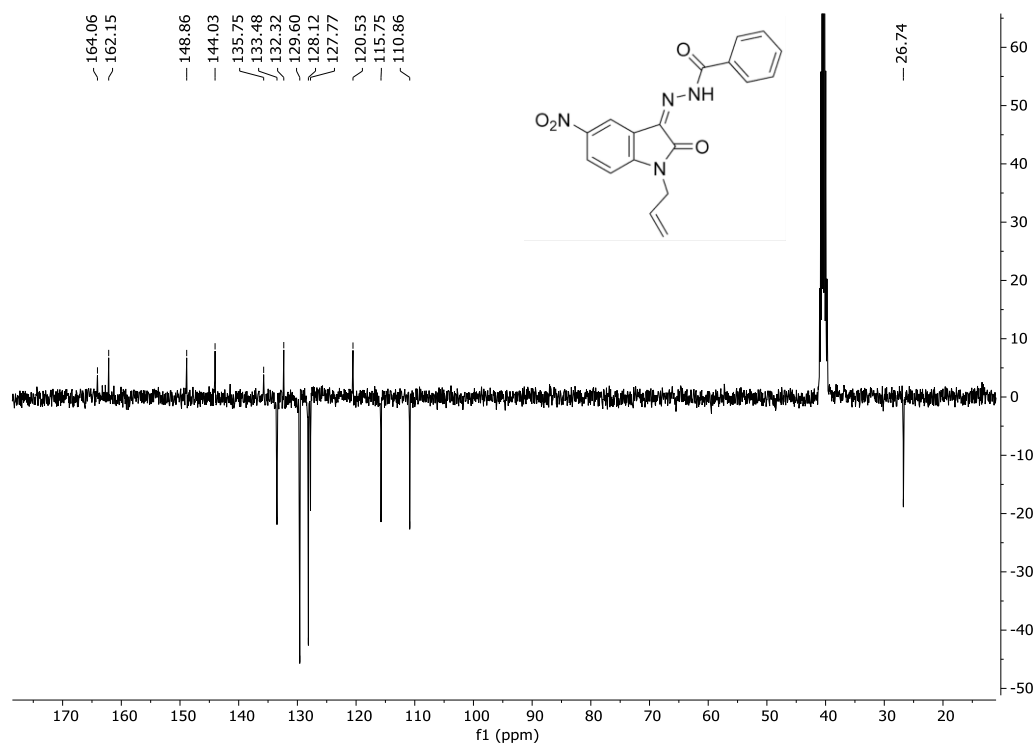
Espectro ES. 42- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do produto **2l**



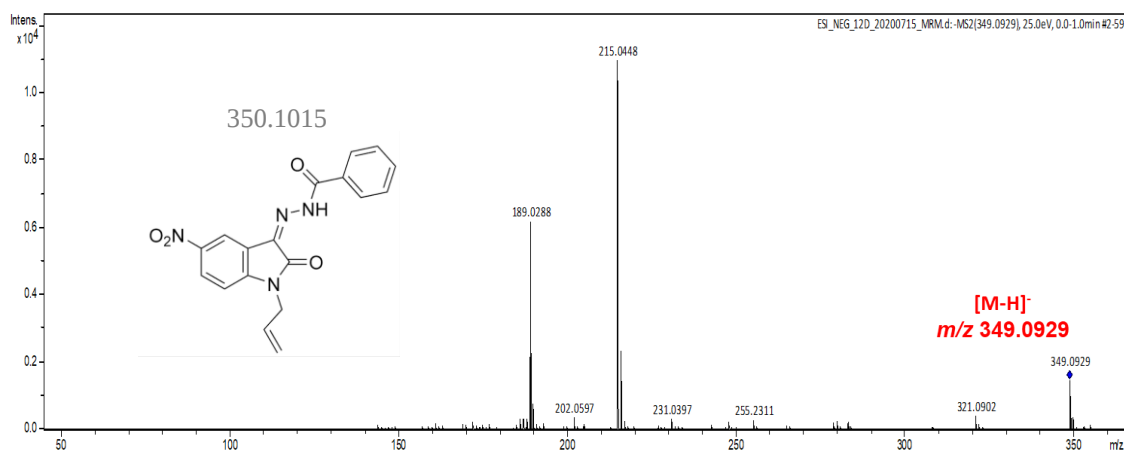
Espectro ES. 43- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) na região entre 6.9 e 8.8 ppm do produto **21**



Espectro ES. 44- Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) do produto **21**



Espectro ES. 45- Espectro de massa do produto 2j



Espectro ES. 46- Espectro de infravermelho (FTIR) do produto 2a (pastilhas de KBr)

