



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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**INVESTIGAÇÃO DO USO DE MICRO-ONDAS/SOLVENTE EUTÉTICO  
PROFUNDO NA SÍNTESE DE 2-AMINOCROMENOS**

**DAMIÃO ALVES DOS SANTOS SILVA**

**SAPIENTIA AEDIFICAT**

**JOÃO PESSOA - PB**

**2023**



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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**INVESTIGAÇÃO DO USO DE MICRO-ONDAS/SOLVENTE EUTÉTICO  
PROFUNDO NA SÍNTESE DE 2-AMINOCROMENOS**

**DAMIÃO ALVES DOS SANTOS SILVA**

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

**ORIENTADORA: Prof. Dra. Juliana Alves Vale**

**SAPIENTIA AEDIFICAT**

**JOÃO PESSOA - PB**

**2023**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

S586i Silva, Damião Alves dos Santos.  
Investigação do uso de micro-ondas/solvente eutético profundo na síntese de 2-aminocromenos / Damião Alves dos Santos Silva. - João Pessoa, 2023.  
89 f. : il.

Orientação: Juliana Alves Vale.  
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. Química orgânica. 2. Aminocromenos. 3. Micro-ondas. 4. Knoevenagel-Michael. 5. Reações em cascata. I. Vale, Juliana Alves. II. Título.

UFPB/BC

CDU 547(043)

## **Investigação do uso de micro-ondas/solvente eutético profundo na síntese de 2-aminocromenos.**

Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno Damiano Alves dos Santos Silva e aprovada pela banca examinadora em 09 de junho de 2023.



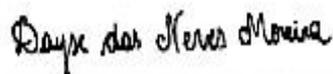
---

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



---

Prof. Dr. Kristerson Reinaldo de Luna Freire  
Cbiotec/UFPB



---

Profa. Dra. Dayse das Neves Moreira  
Departamento de Química – CCEN/UFPB  
Examinadora Interno

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me abençoar durante toda a minha caminhada da graduação e ter proporcionado momentos indescritíveis que vivi no curso e com as pessoas que conheci. Que ele continue me abençoando e iluminando.

A minha mãe e rainha Cícera Alves, mulher, agricultora, que mesmo com as dificuldades, sempre priorizou a educação dos filhos, por ter me incentivado a estudar e ter apoiado todas as minhas decisões. Por me ensinar a dar valor às coisas simples da vida e ter ajudado a construir meus valores através de um cabo de enxada e de uma chibanca.

Aos meus avós, Francisco Joaquim (*in memoriam*) e Raimunda Alves (*in memoriam*), por todos os ensinamentos e apoio enquanto estiveram nesse mundo, e por continuar olhando por mim lá do céu.

Aos meus irmãos, Lucas e Daniel e ao meu padrasto Luiz (Zito), que mesmo com todas as nossas indiferenças sempre torceram por mim.

A meu amigo Cicero, por todo seu incentivo e apoio não só durante o mestrado, mas em todos os momentos da minha vida.

Ao meu padrinho Pedro dos Santos pelos seus ensinamentos, conselhos e compartilhamento dos seus conhecimentos sobre a roça, e por ser um exemplo, de que as pessoas não necessariamente precisam frequentar a escola para adquirir conhecimento.

Ao exemplo de casal, José Alcides e Maria José, por todo apoio, incentivo e conselhos dados.

Aos meus amigos Camila, Jackeline Lima, Itamar, Gutierrez, Marcelo, Cleiton, Walber, Uilen, Ivory, por compartilharmos e vivenciarmos grandes momentos e alegria, nos quais descobrimos o verdadeiro valor da amizade.

A Italo, Usiel e Bruno, amigos com quem morei no Ap 202 e que vivenciamos e dividimos muita alegria. Grato por todo apoio e acolhimento.

Aos meus amigos de turma e colegas de laboratórios, Poliana, Paloma, Renata, Ryan por todos os momentos e experiências compartilhadas.

A professora Juliana Alves Vale pela competente orientação e contribuição durante essa pesquisa e por ter acreditado em mim.

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

À UFPB e a CAPES pelo apoio financeiro concedido.

Por fim, agradeço a todos que fizeram parte dessa trajetória, e que contribuíram de forma direta ou indireta para meu crescimento esse período e a concretização desse sonho.

## RESUMO

Compostos que possuem um núcleo base do anel pirano são bem relatados na literatura como potenciais e promissores candidatos a serem utilizados em diversas aplicações farmacológicas, principalmente, na formulação de fármacos que desempenham atividades analgésica, anticâncer, antimicrobiana e anti-HIV. Nesse contexto, rotas sintéticas eficientes e de fácil preparação, que sejam menos agressivas ao meio ambiente e se processem sem o uso de catalisadores vêm sendo desenvolvidas para a síntese desses compostos. Intencionado em propor um sistema com novas condições reacionais para a síntese de aminocromenos que possuem como unidade base o anel pirano, foi desenvolvida uma rota sintética na qual processa-se na ausência de catalisador e tem como solvente no meio reacional a mistura eutética de fácil preparação, formada por cloreto de colina e ureia, além de ser utilizada a irradiação por micro-ondas como fonte de aquecimento do sistema. Dessa forma, partindo para as sínteses dos compostos em uma reação em cascata que envolve a condensação de Knoevenagel-adição de Michael-ciclização intramolecular, que ocorre entre um composto carbonílico e um composto de metileno ativo, foi utilizado como substratos o salicilaldeído e a malononitrila, respectivamente, em meio reacional com a presença do solvente eutético de ChCl/ureia a temperatura de 60 °C sob irradiação de micro-ondas. O acompanhamento por CCD mostrou que o consumo dos reagentes se deu em um tempo hábil de apenas 0,5 minutos. Diversos outros salicilaldeídos com diferentes grupos substituintes foram utilizados a fim de verificar a influência destes grupos na cinética da reação para a obtenção de diferentes 2-amino-4H-cromenos. Em todas as reações, os reagentes foram rapidamente consumidos, apresentando intervalos de tempos que variaram entre 10 e 15 minutos a depender do salicilaldeído utilizado e da razão molar destes com a malononitrila. Nas reações entre salicilaldeídos e malononitrila, na proporção de 1:2 foi observada a formação de misturas de dois produtos derivados do 2-amino-4H-cromenos (3a e 4a) em que, através das análises por HPLC, constatou-se que o produto em maior quantidade é o composto 4a que até então só poderia ser obtido a partir de 3 equivalentes de malononitrila. Nas reações entre os salicilaldeídos e a malononitrila, na proporção molar 1:3, as análises mostraram também uma mistura de produtos para a maiorias das reações, sendo formado em maior proporção os produtos desejados (4a-4f). As tentativas de purificação dos sólidos obtidos nas sínteses resultaram no isolamento de dois produtos, o 4a e o 4e, que apresentaram rendimentos de 95% e 72%, respectivamente. O sistema reacional aqui apresentado e as condições empregadas se mostram eficientes e podem ser empregadas em reações de síntese de aminocromenos.

**Palavras-chaves:** Aminocromenos, Micro-ondas, Knoevenagel-Michael, Reações em Cascata.

## ABSTRACT

Compounds that have a nucleus based on the pyran ring are well reported in the literature as potential and promising candidates to be used in several pharmacological applications, mainly in the formulation of drugs that perform analgesic, anticancer, antimicrobial and anti-HIV activities. In this context, efficient and easy-to-prepare synthetic routes that are less harmful to the environment and are processed without the use of catalysts have been developed for the synthesis of these compounds. With the intention of proposing a system with new reaction conditions for the synthesis of aminochromenes that have the pyran ring as their base unit, a synthetic route was developed in which it is processed in the absence of a catalyst and has the easily prepared eutectic mixture as the solvent in the reaction medium. , formed by choline chloride and urea, in addition to using microwave radiation as a heating source for the system. Thus, starting with the syntheses of compounds in a cascade reaction involving Knoevenagel condensation-Michael addition-intramolecular cyclization, which occurs between a carbonyl compound and an active methylene compound, we used salicylaldehyde and malononitrile as substrates, respectively, in a reaction medium with the presence of the eutectic solvent of ChCl/urea at a temperature of 60 °C under microwave irradiation. Monitoring by CCD showed that the reagents were consumed in a timely manner of just 0.5 minutes. Several other salicylaldehydes with different substituent groups were used in order to verify the influence of these groups on the reaction kinetics to obtain different 2-amino-4H-chromenes. In all reactions, the reagents were quickly consumed, with time intervals that varied between 10 and 15 minutes depending on the salicylaldehyde used and their molar ratio with malononitrile. In the reactions between salicylaldehydes and malononitrile, in the proportion of 1:2, the formation of mixtures of two products derived from 2-amino-4H-chromenes (3a and 4a) was observed in which, through the HPLC analyses, it was verified that the product in greater quantity is compound 4a, which until then could only be obtained from 3 equivalents of malononitrile. In the reactions between salicylaldehydes and malononitrile, in the molar ratio 1:3, the analyzes also showed a mixture of products for most of the reactions, with the desired products being formed in greater proportion (4a-4f). Attempts to purify the solids obtained in the synthesis resulted in the isolation of two products, 4a and 4e, which presented yields of 95% and 72%, respectively. The reaction system presented here and the conditions employed are efficient and can be easily used in aminochromene synthesis reactions.

**Keywords:** Aminochromenes, Microwaves, Knoevenagel-Michael, Cascade Reactions.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>[BMIM]PF<sub>6</sub></b>	1-Butil-3- metilimidazólio hexafluorofosfato
<b>CALB</b>	Candida antirretica lipase B
<b>CCD</b>	Cromatografia em camada delgada
<b>CaOH</b>	Hidróxido de cálcio
<b>ChCl</b>	Cloreto de colina
<b>CFL</b>	Lâmpada fluorescente compacta
<b>DES</b>	Solvente Eutético Profundo
<b>DHPMs</b>	Di-hidropiridonas
<b>EDDF</b>	Diformato de etileno-diamônio
<b>eV</b>	Elétron-volt
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	Oxido de Ferro (II,III) – Magnetita
<b>GHz</b>	Giga hertz
<b>GRE</b>	Grupo Retirador de Elétrons
<b>HBD</b>	Doador de ligação de hidrogênio
<b>HPLC</b>	Cromatografia líquida de Alta Eficiência
<b>HRMS</b>	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
<b>KF</b>	Fluoreto de potássio
<b>KPF<sub>6</sub></b>	Hexafluorofosfato de potássio
<b>LiClO<sub>4</sub></b>	Perclorato de lítio
<b>MHz</b>	Mega-hertz
<b>NaBr</b>	Brometo de sódio
<b>NaOAc</b>	Acetato de sódio
<b>NaOH</b>	Hidróxido de sódio
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b>TMSCN</b>	Trimetilsilano
<b>UV-Vis</b>	Ultra violeta-visível
<b>W</b>	Watts
<b>ε</b>	Constante dielétrica
<b>ε''</b>	Perda dielétrica

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1:</b> Esquema de síntese para os derivados do 2-amino-5-hidroxi-4H-cromeno.....	19
<b>Esquema 2:</b> Utilização do nanocatalisador de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> na obtenção de derivados 2-amino-4H-cromeno.....	20
<b>Esquema 3:</b> Síntese de derivados do 2-amino-4H-cromeno usando cloreto de colina/ureia e etanol:água.....	20
<b>Esquema 4:</b> Síntese de variados compostos derivados do 2-amino-4H-cromeno a partir de salicilaldeídos com diferentes metilenos ativo.....	21
<b>Esquema 5:</b> Representação esquemática da síntese de derivados do 2-aminocromeno.....	25
<b>Esquema 6:</b> Representação da síntese do Amino-1-(4-nitrofenil)-1H-benzo-cromeno-2-Carbonitrila.....	26
<b>Esquema 7:</b> Representação da síntese do 2-amino-4-(2,6-diclorofenil)-4H-benzo-cromeno-3-carbonitrila.....	27
<b>Esquema 8:</b> Representação genérica da reação para a síntese do adulto de Knoevenagel.....	36
<b>Esquema 9:</b> Síntese do adulto de Knoevenagel a partir de aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados e acetoacetato catalisado por lipase.....	37
<b>Esquema 10:</b> Reação catalisada por lipase utilizando benzaldeído e malononitrila.....	38
<b>Esquema 11:</b> Síntese do líquido iônico obtido a partir da mistura entre metanossulfonato de 1-butil-3- metilimidazólio e o sal hexafluorofosfato de potássio (KPF <sub>6</sub> ).....	45
<b>Figura 12:</b> Síntese do solvente eutético a partir da mistura entre cloreto de colina e ureia na razão molar 1:2.....	45
<b>Esquema 13:</b> Proposta de mecanismo para a reação de obtenção dos compostos 3a e 4a utilizando como solvente a mistura eutético ChCl/ureia (1:2).....	53

## Lista de Figuras

- Figura 1:** Diferentes designações para os cromenos, considerando a posição de insaturação e a presença ou não da carbonila como substituinte do anel pirano..... 17
- Figura 2:** Estrutura base para os derivados do 2-amino-4H-cromeno e 2-amino-2H-cromeno..... 18
- Figura 3:** Regiões susceptíveis para a síntese de fármacos a partir do 2-amino-4H-cromeno..... 25
- Figura 4:** Diferença de transferência de energia em aquecimentos promovidos por: a) micro-ondas; b) banho em óleo..... 28
- Figura 5:** Espectro de ondas eletromagnéticas..... 29
- Figura 6:** Efeito da aplicação de um campo elétrico na orientação dos dipolos: a) ausência do campo elétrico; b) submetido a um campo elétrico contínuo; c) submetido a um campo elétrico alternado de alta frequência..... 29
- Figura 7:** Representação do diagrama de fase para a obtenção de uma mistura eutética..... 33
- Figura 8:** a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) referente ao composto **4a**. b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) referente ao composto **3d**..... 58
- Figura 9:** a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) referente ao composto **4a**. b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) referente ao composto **4a**..... 62
- Figura 10:** a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) referente ao composto **4e**. b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) referente ao composto **4e**..... 63
- Figura 11:** Cromatogramas obtidos através da análise por HPLC. a) padrão 1:3. produto obtido da reação 1:2. b) padrão 1:2. c) produto obtido da reação 1:2..... 65

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Síntese de variados compostos derivados do 2-amino-4H-cromeno a partir da reação entre o salicilaldeídos e a malononitrila.....	23
<b>Tabela 2:</b> Representação dos diversos tipos de sínteses orgânicas assistidas por irradiação de micro-ondas.....	31
<b>Tabela 3:</b> Classificação dos solventes eutéticos de acordo com sua composição.....	34
<b>Tabela 4:</b> Reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais, grau de pureza e suas procedências.....	43
<b>Tabela 5:</b> Condições usadas para as análises em HPLC dos compostos sintetizados.....	44
<b>Tabela 6:</b> Tempos reacionais com diferentes solventes para a síntese dos produtos <b>3a</b> e <b>4a</b> .....	48
<b>Tabela 7:</b> Análise da influência da CAL-B na síntese do produto <b>3a</b> e <b>4a</b> .....	51
<b>Tabela 8:</b> Comparação dos tempos reacionais para a síntese de aminocromenos em aquecimento em banho de óleo <i>versus</i> aquecimento em micro-ondas.....	54
<b>Tabela 9:</b> Reatividade do salicilaldeído com diferentes grupos substituintes na razão molar 1:2 (salicilaldeído:malononitrila) na presença do DES ChCl/ureia sob irradiação de micro-ondas.....	56
<b>Tabela 10:</b> Reatividade do salicilaldeído com diferentes grupos substituintes na razão molar 1:3 (salicilaldeído:malononitrila) na presença do DES ChCl/ureia sob irradiação de micro-ondas.....	60

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
2.1 Cromenos .....	17
2.2 Potencial biológico dos aminocromenos .....	25
2.3 Aquecimento convencional <i>versus</i> aquecimento por micro-ondas .....	28
2.4 Uso de micro-ondas na Síntese Orgânica.....	30
2.5 Solventes Eutéticos.....	32
2.5.1 Tipos de Solventes Eutéticos .....	33
2.6 Reação de condensação de Knoevenagel .....	36
3. OBJETIVOS.....	41
3.1 Objetivo geral.....	41
3.2 Objetivos específicos .....	41
4. METODOLOGIA.....	43
4.1 Solventes e Reagentes .....	43
4.2 Medidas Instrumentais.....	43
4.3 Síntese dos Solventes .....	44
4.3.1 Etanol:Água (1:2) .....	44
4.3.2 Líquido Iônico .....	44
4.3.3 Solvente Eutético.....	45
4.4 Síntese dos Aminocromenos.....	46
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	48
5.1 Analisando o comportamento reacional de uma variedade de aldeídos aromáticos .....	56
5.2 Análise da obtenção dos aminocromenos por comparação com o tempo de retenção dos padrões através da técnica de HPLC para a reação 1:2 .....	64
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	68
REFERÊNCIAS .....	69

---

# **CAPÍTULO 1**

---

---

## 1. INTRODUÇÃO

Visando métodos de síntese mais sustentáveis, que contribuam para uma química mais segura e economicamente atrativa, as reações em cascata ganharam grande relevância e têm sido objeto de pesquisa nos últimos anos. Caracterizadas pelas sucessivas transformações químicas em um único sistema que promovem o consumo dos intermediários logo após sua formação, as reações sequenciais como também são conhecidas, apresentam inúmeros benefícios para a química sintética, que incluem a economia de átomos, a diminuição das etapas de laboratório e a redução no tempo das sínteses. Se enquadram ainda nos princípios da química verde, pois a geração de resíduos é minimizada pela redução do uso de solventes, considerando que todas as etapas para a obtenção de um produto ocorrem em um único sistema reacional, evitando o isolamento de intermediários das reações e diminuindo as perdas de material [1,2].

Dessa forma, inúmeros compostos vêm sendo obtidos por meio das reações em cascata, como é o caso dos aminocromenos, compostos sintetizados a partir de reações sequenciais, que tem como etapas chaves as reações de Knoevenagel-Michael [3]. Essa classe de compostos despertam um grande interesse científico, principalmente na área farmacológica, visto que sua estrutura base é um sítio reacional para a obtenção de moléculas com um grande potencial para exercer atividade biológica [4].

Nesse contexto, têm-se a necessidade de investigar e propor métodos reacionais que proporcione a obtenção dos aminocromenos e de seus derivados, a partir de rotas sintéticas mais efetivas, que minimizem os custos da síntese, o consumo de energia, a geração de resíduos e os tempos das reações.

Em concordância com isso, a radiação de micro-ondas tem sido usada para promover o aquecimento de sistemas reacionais para a síntese dos mais variados compostos, dentre eles os aminocromenos. O aquecimento de reações orgânicas por meio de micro-ondas tem ganhado relevância, sobre tudo, por apresentar um aquecimento eficiente, tornando as reações mais rápidas [5,6]. Esse método de aquecimento pode ser também considerando ecoamigável, pois sua combinação com as reações em cascata contribui para a diminuição das etapas de síntese, e conseqüentemente a redução na geração de resíduos.

Nessa mesma perspectiva na qual busca-se propor métodos de síntese mais eficientes e que sejam ambientalmente corretos, surge os Solventes Eutéticos Profundos (*Deep Eutectic*

*Solvents*– DES), mistura formada a partir de dois ou mais componentes e que se comportam como uma substância pura. Algumas propriedades físicas e químicas como a alta solubilidade em água, a baixa pressão de vapor e a alta estabilidade térmica e baixa toxicidade, fazem dessas misturas, promissores substitutos dos solventes convencionais em reações orgânicas [7]. Por apresentar essas características, os DES's vêm sendo utilizados em diversos tipos de reações, dentre elas, a síntese de aminocromenos.

Considerando a ampla aplicabilidade dos aminocromenos, faz-se necessário a busca por métodos de síntese e condições reacionais que proporcione um curto tempo reacional, além disso, sejam economicamente viáveis e que resultem na geração mínima de resíduos. Nessa perspectiva, este estudo propõe a investigação da influência de diferentes solventes na cinética de reação para a síntese de aminocromenos, bem como a avaliação da estequiometria reacional entre o salicilaldeído e seus derivados e a malononitrila nos sistemas reacionais, utilizando como meio de aquecimento a irradiação de micro-ondas.

---

## **CAPÍTULO 2**

---

---

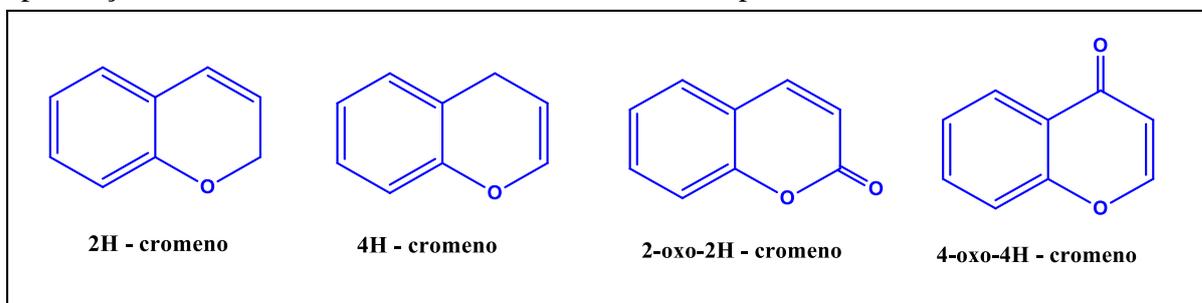
## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Cromenos

Os cromenos e seus derivados apresentam grande interesse científico, considerando que já foram identificados diversos produtos naturais que possuem uma unidade de cromeno em sua estrutura e apresentam atividade biológica. Alguns desses compostos estão presentes em plantas, enquanto que outros são de origem totalmente sintética [8]. Muitos compostos derivados dos cromenos vêm sendo explorados pela química sintética, com diferentes rotas de síntese, uma vez que possuem ampla aplicabilidade, principalmente, no meio farmacológico.

Possuindo como unidade base o anel pirano, os cromenos e seus compostos análogos podem ter várias designações, a depender da ausência ou presença do grupo carbonila. O núcleo base dessas moléculas são estruturas bases para inúmeros compostos naturais, apresentando grande relevância biológica [9]. A seguir, na [Figura 1](#), são apresentadas diferentes designações para os compostos derivados dos cromenos.

**Figura 1:** Diferentes designações para os cromenos, considerando a posição de insaturação e a presença ou não da carbonila como substituinte do anel pirano.



**Fonte:** Adaptado de Pratap e Ram [10].

Os derivados que possuem a presença da carbonila são conhecidos como cumarinas e podem ser extraídas de fontes naturais. Apesar de mais de 1300 cumarinas já terem sido identificadas de espécies vegetais, esta classe de composto é bastante explorada pela química sintética, podendo ser obtidos sinteticamente a partir da reação de condensação de Knoevenagel, reação essa que ocorre entre compostos carbonílicos e metilenos ativos [11].

Na literatura são relatadas inúmeras propriedades biológicas atribuídas as cumarinas e seus derivados sintéticos, por desempenharem um importante papel na fisiologia das plantas, atuando principalmente como antioxidante e inibidor enzimático. Acredita-se que essa classe

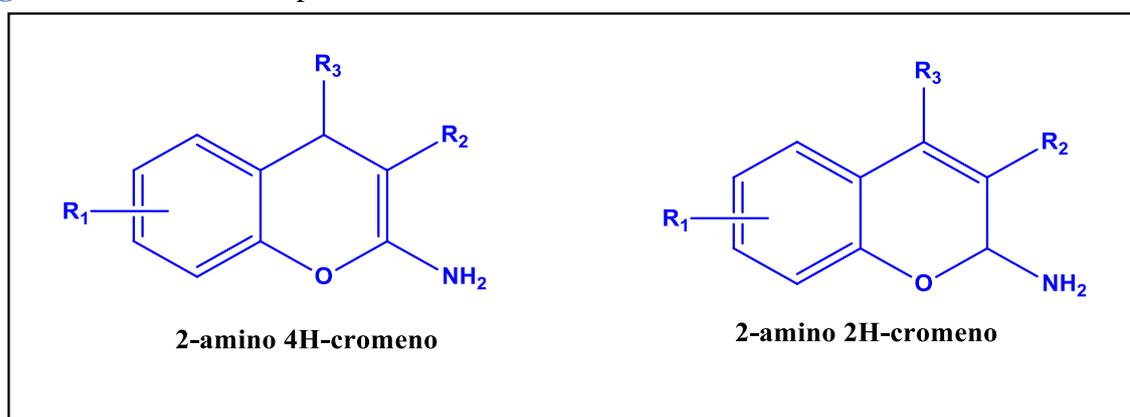
de compostos podem ser base para a descoberta de novos fármacos, o que desperta um relevante interesse no desenvolvimento de novas moléculas com potencial biológico [11-12].

Por apresentarem a capacidade de exercerem interações não covalentes com estruturas proteicas, fato esse que permite um amplo espectro em desempenhar atividades biológicas, as cumarinas e seus derivados podem apresentar grandes contribuições para a pesquisa científica, principalmente, na prevenção e combate de doenças. Nessa perspectiva, há diversos trabalhos que investigam o uso dessas moléculas no desempenho de atividade farmacológica, tais como antiviral [13], antifúngico [14], anti-inflamatória [15] e antitumoral [16].

Dessa forma, modernas e inovadoras estratégias de síntese têm sido estudadas para a obtenção dos cromenos e seus derivados. Rotas sintéticas que incluem reações multicomponentes, o uso de nanopartículas como catalisadores, sínteses assistidas por micro-ondas, metodologias verdes que usam solventes “ecoamigáveis” que atuam também como catalisadores e o emprego da catálise biológica são alguns dos métodos descritos como sendo eficientes e que proporcionam elevados rendimentos para a síntese desses compostos [17].

Dentre as classes de compostos que também possuem o anel pirano em sua estrutura base e vêm sendo bastante explorado no desenvolvimento de variados métodos de síntese, estão os aminocromenos. Caracterizados pela substituição da carbonila (C=O) por um grupo amino ( $-NH_2$ ), esta classe de moléculas tem ganhado destaque dentre o grupo de compostos da qual fazem parte. Na [Figura 2](#) são representadas as estruturas do 2-amino-4H-cromeno e 2-amino-2H-cromeno, compostos que fazem parte da classe dos aminocromenos.

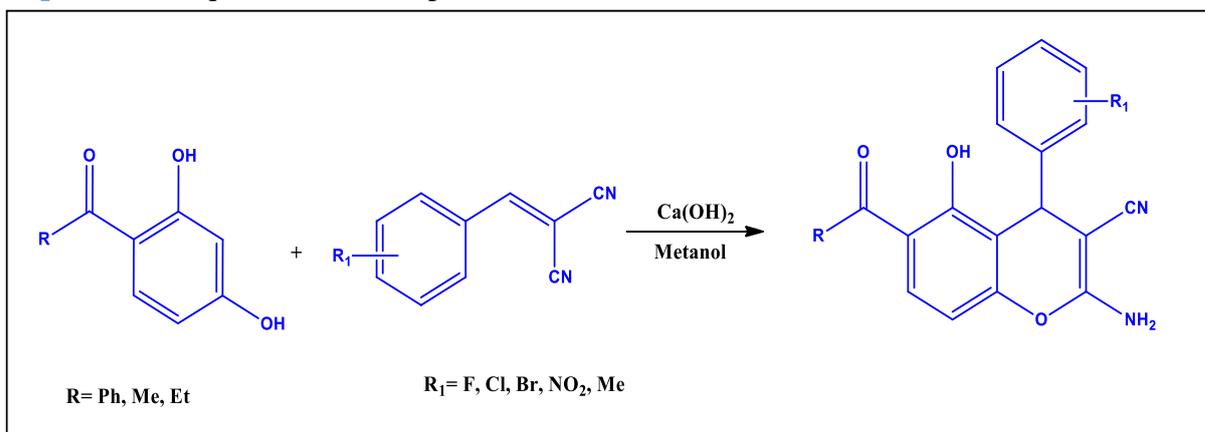
**Figura 2:** Estrutura base para os derivados do 2-amino-4H-cromeno e 2-amino-2H-cromeno.



Fonte: Adaptado de Safari e colaboradores [18] e Ramesh e colaboradores [19].

Diferentes métodos de síntese são relatados na literatura, na qual utilizam variados substratos para a obtenção destes compostos. Como por exemplo Kolla e Lee [20], que apresentam um método eficiente para a síntese de vários derivados do 2-amino-4H-cromeno. Estes pesquisadores realizaram as reações empregando diferentes resorcinóis e o 2-benzilideno malononitrila na presença de metanol com o sistema catalisado por hidróxido de cálcio ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ) e a temperatura ambiente (Esquema 1). Os produtos desejados foram obtidos com rendimentos que variam entre 72% e 90%.

**Esquema 1:** Esquema de síntese para os derivados do 2-amino-5-hidroxi-4H-cromeno.

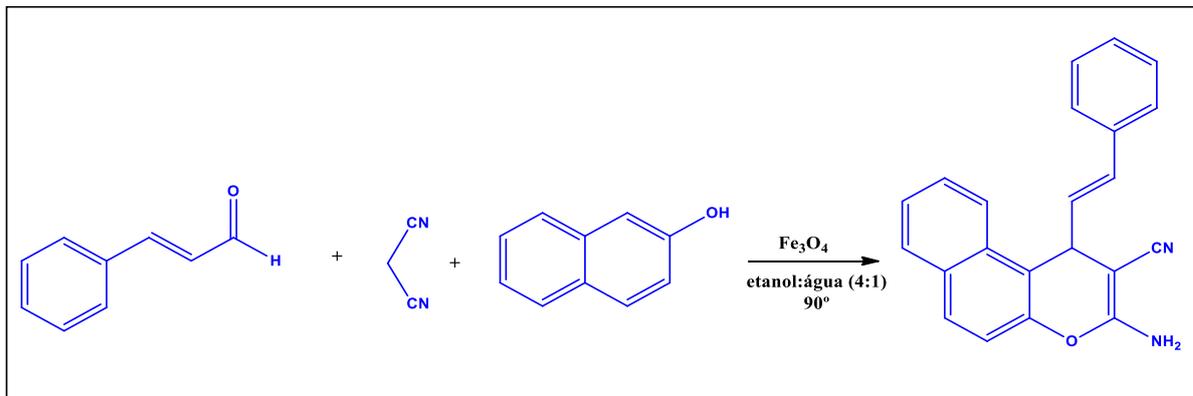


Fonte: Adaptado de Kolla e Lee [20].

Os bons rendimentos na obtenção dos produtos de interesse e as condições brandas empregadas na rota sintética do sistema, demonstra a eficiência do método aplicado na pesquisa.

A síntese de compostos derivados do 2-amino-4H-cromenos também foi investigada por Liandi e seu grupo de pesquisa [21]. Em seus estudos, os pesquisadores descrevem uma rota sintética eficiente que é apresentada no Esquema 2. Foi desenvolvida uma rota de síntese a partir da aplicação de um nanocatalisador de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  à uma mistura reacional de cinamaldeído, malononitrila e  $\beta$ -naftol, diluída em um solvente formado pela mistura binária água:etanol (4:1, v/v).

**Esquema 2:** Utilização do nanocatalisador de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  na obtenção de derivados 2-amino-4H-cromeno.

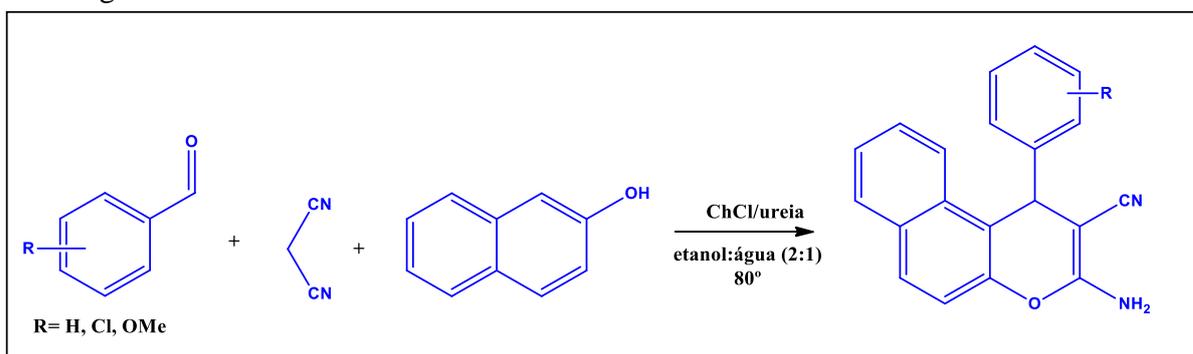


Fonte: Adaptado de Liandi e colaboradores [21].

As condições otimizadas para as reações de síntese do composto acima descrito, apontam que após 90 minutos, o sistema reacional formado com 5% do nanocatalisador e a uma temperatura de  $90^\circ\text{C}$ , levam aos maiores rendimentos (72%) do produto final.

Usando um método considerado mais “verde”, Maleki e colaboradores [22], cujo a síntese é descrita no Esquema 3, realizaram reações *one pot* entre  $\beta$ -naftol, malononitrila e aldeídos aromáticos com diferentes substituintes na presença de um solvente obtido pela mistura eutética de cloreto de colina/ureia (1:2) e uma mistura azeotrópica constituída de água/etanol (2:1, v/v), a temperatura de  $80^\circ\text{C}$ , em que os produtos foram obtidos em apenas 15 minutos de reação e com rendimentos de variam entre 89% e 93%.

**Esquema 3:** Síntese de derivados do 2-amino-4H-cromeno usando cloreto de colina/ureia e etanol:água.



Fonte: Adaptado de Maleki e colaboradores [22].

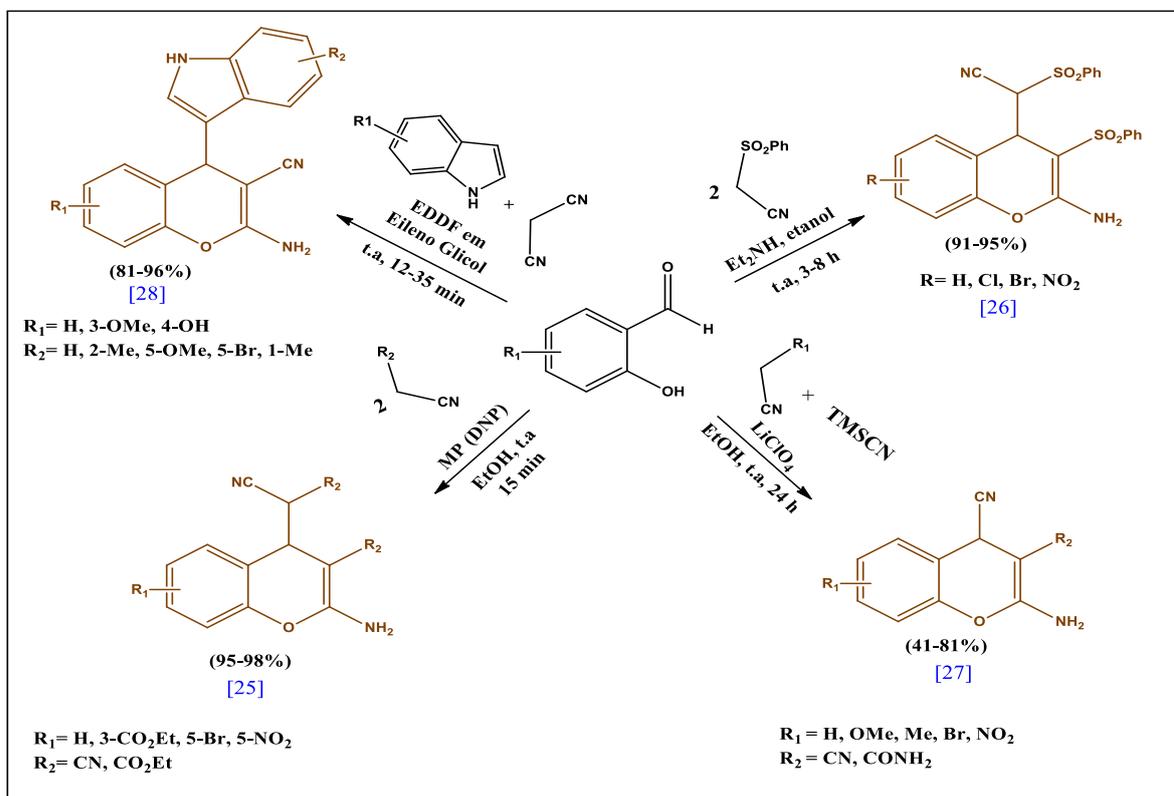
Para a síntese do aminocromeno acima descritos, os pesquisadores relatam que as condições empregadas na pesquisa para obtenção dos compostos com o meio reacional formado pelo solvente obtido a partir da mistura entre o cloreto de colina e a ureia

(ChCl/ureia) e pela mistura etanol:água é o mais eficiente em termos de tempo e rendimento quando comparadas com outras metodologias descritas na literatura.

Diante do exposto, percebe-se que os compostos derivados do 2-aminocromeno podem ser obtidos através dos mais variados substratos e por meio de diferentes rotas sintéticas, o que gera um campo amplo para o estudo e investigação de condições reacionais para a obtenção destes compostos.

Outro fator importante que desperta o interesse da química sintética na obtenção de aminocromenos, está relacionado ao fato, que uma das etapas de síntese destes compostos é a reação de condensação de Knoevenagel. Isto é, exige como materiais de partida um composto carbonílico e um composto de metileno ativo [23]. Na literatura são descritos o uso de diversos compostos carbonílicos como precursores nas reações de síntese dos aminocromenos [24]. Dentre esta classe de compostos, o salicilaldeído e seus derivados são as substâncias que têm recebido ênfase nos trabalhos que relatam os estudos de diferentes metodologias para a obtenção dos aminocromenos. O Esquema 4 apresenta diferentes rotas sintéticas empregadas para a obtenção de diversos aminocromenos a partir de diversos salicilaldeídos e de diferentes metilenos ativos.

**Esquema 4:** Síntese de variados compostos derivados do 2-amino-4H-cromeno a partir de salicilaldeídos com diferentes metilenos ativo.



Fonte: Elaborado pelo auto com base na literatura.

Como é apresentado no [Esquema 4](#), vários métodos com diferentes substratos são utilizados para a síntese de aminocromenos. Tendo como composto carbonílico o salicilaldeído e seus análogos, e usando a malononitrila ou o cianoacetato de etila como composto metilênico, Panja e seu grupo de pesquisa [25] desenvolveram um protocolo para a síntese em alto rendimento (95-98%) e em baixo tempo reacional de diversos aminocromenos, em que as reações ocorreram na presença do organocatalisador (MP(DNP)), um complexo molecular formado a partir da mistura entre a N-metil-piperidina (MP) e o dinitrofenol (DNP), que atuam em várias etapas das reações como receptor e doador de próton, respectivamente. Seguindo a ideia da organocatálise, Kulkarni e colaboradores [26], usaram a dietilamina ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ) como um catalisador para a síntese de derivados do 2-amino-4H-cromeno. De acordo com os pesquisadores, a disponibilidade comercial e o baixo custo do catalisador, além da reação ser conduzida a temperatura ambiente e proporcionar rendimentos acima de 90%, torna este método simples e eficiente para a síntese de uma ampla variedade de aminocromenos.

Em uma reação multicomponente realizada com variados salicilaldeídos, malononitrila ou cianoacetanamida e cianeto de trimetilsilano (TMSCN), Moafi e colaboradores [27] ([Esquema 4](#)) investigaram a síntese de derivados do 2-amino-4H-cromeno. A rota sintética proposta pelos pesquisadores apresentou rendimentos que variam entre 41% e 81% para os produtos desejados após 24 horas, quando a reação foi realizada na presença do catalisador de perclorato de lítio ( $\text{LiClO}_4$ ), na qual atua como ácido de Lewis em algumas etapas da síntese. Os pesquisadores ainda relatam, que na ausência do  $\text{LiClO}_4$  ocorre apenas a formação de traços dos produtos, mostrando assim, a importância do catalisador para a reação. Thakur e colaboradores [28] desenvolveram um sistema catalítico eficiente a partir do EDDF (*ethylene-diammonium-diformate*) em etilenoglicol, onde relatam que o EDDF atua em diferentes etapas da reação, dentre elas na ativação dos reagentes na primeira etapa da síntese. Os resultados da pesquisa mostraram que o 2-amino-4-indolocromeno e seus derivados foram obtidos em excelentes rendimentos (81-96%) em um intervalo de tempo que varia de 12 a 35 minutos e sem a formação de subprodutos. Como foi visto, o uso de variados substratos na obtenção dos aminocromenos, possibilita a investigação de diferentes rotas para a síntese dessas moléculas.

A estrutura base dos aminocromenos é o anel fundido com a presença de um grupo amino ( $-\text{NH}_2$ ), que pode ser obtido a partir da reação entre o salicilaldeído ou seus derivados e um composto metilênico que tenha ao menos um grupo ciano ( $-\text{CN}$ ) em sua estrutura.

Assim, a grande diversidade de substâncias que podem ser usadas como material de partida para a síntese desses compostos, possibilita uma vasta abrangência em métodos reacionais.

A natureza do composto metilênico usado como precursor na síntese dos aminocromenos influencia diretamente na cinética reacional de obtenção destes compostos [29]. Em conformidade com isso, a malononitrila, que é um composto metilênico e apresenta uma elevada reatividade, vêm sendo bastante explorada em diferentes rotas sintéticas para a produção de aminocromenos com curtos intervalos de tempo. A seguir, a [Tabela 1](#) apresenta a síntese de derivados do 2-amino-4H-cromeno em que a malononitrila é usada como composto metilênico em diferentes condições reacionais.

**Tabela 1:** Síntese de variados compostos derivados do 2-amino-4H-cromeno a partir da reação entre os salicilaldeídos e a malononitrila.

R	Condições Reacionais	Rendimento	Referência
H, Br, NO <sub>2</sub> , OMe	Eletrólise 0,05 F/mol, NaBr, EtOH, 15 min.	65-85 %	[30]
H, Br, Cl, Me, OMe, OEt	CFL (22W), Etanol:água (1:1), t.a, 7-10 min	87-98%	[31]
H, Br, Cl, OH, OMe, NO <sub>2</sub> , F	Lipase, micro-ondas, EtOH, 60 °C, 2 - 5 min.	91-96%	[32]
H, Br, Cl, Me, OMe, OEt	NaOAc ou KF, t.a, 10 min.	82-99%	[33]

**Fonte:** Elaborado pelo autor com base na literatura.

Através da eletrocatalise, Elinson e seu grupo de pesquisa [30] propuseram um método de síntese para diversos aminocromenos obtidos a partir da mistura reacional de 1 equivalente molar do salicilaldeído e 2 equivalentes molares de malononitrila na presença de Brometo de sódio (NaBr) e etanol. Esta mistura foi eletrolisada em uma célula eletroquímica formada por um ânodo de grafite e um cátodo de ferro sob uma densidade de corrente constante de 10

mA/cm<sup>2</sup> a temperatura ambiente. Os produtos de interesse foram obtidos em 15 minutos de reação com bons rendimentos (65-85%). Já Yadav e colaboradores [31] promoveram a síntese dos derivados do 2-amino-4H-cromeno utilizando uma rota sintética altamente eficiente e ecologicamente correta, a partir da irradiação de uma luz visível CFL (*Compact Fluorescent Lamp*) de 22 W em meio reacional formado pela mistura de etanol/água (1:1, v/v). O método adotado, apresenta condições reacionais brandas e de curto tempo (7-10 min.), além de levar a formação dos produtos com excelentes rendimentos (87% a 98%) de forma seletiva utilizando a fotocatalise.

Usando um protocolo verde, Yang e colaboradores [32], através de reações de condensação realizadas com diferentes salicilaldeídos e a malononitrila, promoveram a síntese de vários aminocromenos empregando o processo da biocatalise por meio do uso de lipases, um grupo de enzima que é bastante utilizado em reações de síntese orgânica para formar ligações carbono-carbono, devido sua capacidade de atuação em meio orgânico. Fazendo o uso de algumas lipases, dentre elas a enzima CAL-B e utilizando a irradiação de micro-ondas como forma de aquecimento dos sistemas reacionais, Yang e seu grupo de pesquisa [32], obtiveram os compostos de interesse com rendimentos insolado que variam entre 91% e 96% com tempos reacionais de 2 a 5 minutos. O curto tempo reacional para a síntese dos compostos no estudo está diretamente relacionado com a atuação das lipases, pois essas enzimas podem catalisar tanto a reação de adição de Michel, como a reação de condensação de Knoevenagel, reações estas que são as etapas chaves para a obtenção dos aminocromenos.

A síntese dos aminocromenos também foram investigadas por Medvedev e sua equipe de pesquisa [33]. Utilizando a moagem mecanoquímica, os pesquisadores sintetizaram inúmeros aminocromenos a partir do sistema reacional livre de solvente formado por um salicilaldeído (2 mmol) e a malononitrila (4 mmol) na presença do acetato de sódio (NaOAc) ou fluoreto de potássio (KF) atuando como base. Após 10 minutos nestas condições os produtos foram isolados em altos rendimentos (82-99%). Os pesquisadores ainda relatam que o mesmo sistema foi testado na ausência de uma base, contudo, não foi observada a formação de nenhum produto.

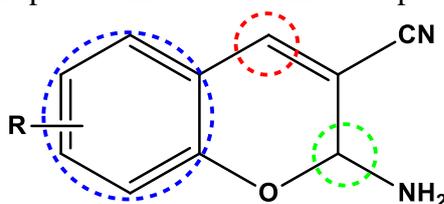
Percebe-se que inúmeras pesquisas têm concentrados seus esforços na busca e investigação de diferentes métodos reacionais para a síntese dos aminocromenos com condições otimizadas e que apresentem um curto tempo reacional. Isto pode ser justificado pelo potencial biológico atribuído a estes compostos, considerando que são encontrados

diversos relatos de que essa classe de moléculas pode apresentar um amplo espectro de atividade biológica [34].

## 2.2 Potencial biológico dos aminocromenos

Os aminocromenos e seus derivados despertam o interesse em várias áreas da indústria, principalmente na área farmacológica para o planejamento de novos fármacos com funções analgésica, anticâncer, antimicrobiana, anti-HIV, entre outras [17]. Isso tudo se deve as características da estrutura base desses compostos, que possibilita a síntese de inúmeros moléculas da qual se apresentam como promissoras substâncias com diferentes propriedades biológicas [35]. A **Figura 3** mostra possíveis regiões na estrutura base dos aminocromenos que podem ser sítios reacionais para desenvolvimento de variadas moléculas.

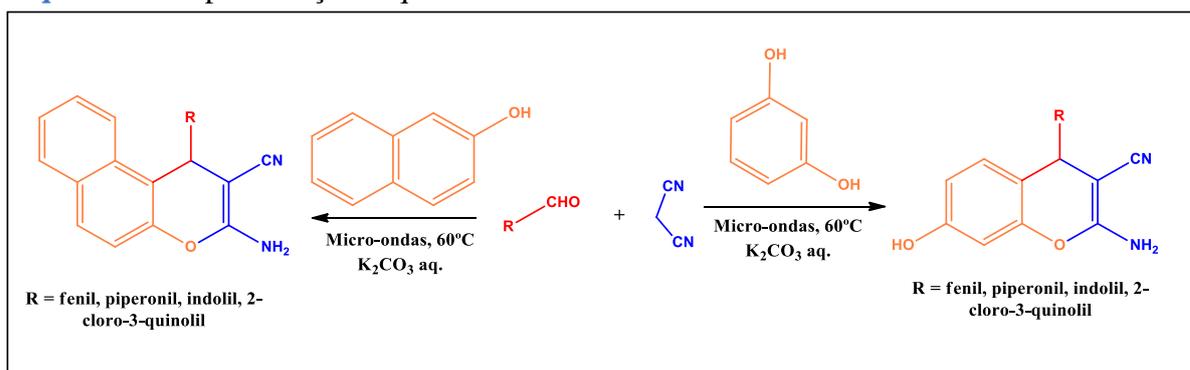
**Figura 3:** Regiões susceptíveis para a síntese de fármacos a partir do 2-amino-4H-cromeno.



**Fonte:** Adaptado de Raj e Lee [35].

Vários trabalhos já foram publicados, relatando a bioatividade dos derivados dos aminocromenos e o seu potencial farmacológico. Kidwai e colaboradores [36] sintetizaram vários 2-aminocromenos com diferentes grupos substituintes. Após obterem os produtos com excelentes rendimentos que variam entre 87-92% (**Esquema 5**), submeteram os compostos sintetizados a testes de atividade antibacteriana.

**Esquema 5:** Representação esquemática da síntese de derivados do 2-aminocromeno.

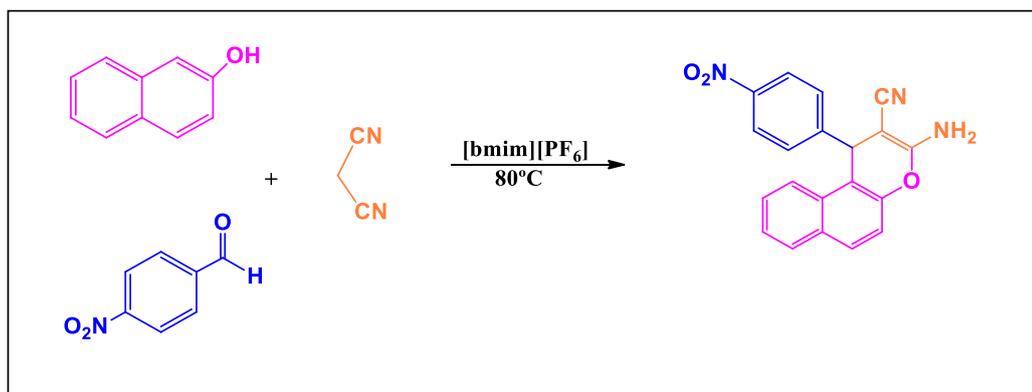


**Fonte:** Adaptado de Kidwai e colaboradores [36].

Em seus relatos, os pesquisadores afirmam que todos os compostos sintetizados apresentaram bons índices de inibição contra as bactérias *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.

O potencial de atividade biológica dos derivados dos aminocromenos também foram investigados por Rao e colaboradores [37]. Em seus estudos, os pesquisadores realizaram a síntese de diversos aminocromenos e investigaram a atividade biológicas das moléculas para a inibição da proteína quinase c-Src, biomolécula na qual o aumento de sua atividade pode contribuir para o desenvolvimento de vários tipos de tumores humanos, incluído os cânceres de mama, próstata, ovário e pâncreas. Dentre os compostos analisados, o amino-1-(4-nitrofenil)-1H-benzo-cromeno-2-carbonitrila, cujo a síntese é representada a seguir no Esquema 6, exibiu atividade inibitória significativa, com concentração mínima necessária para inibição de 50% do crescimento celular (CI<sub>50</sub>) de 50 µM.

**Esquema 6:** Representação da síntese do Amino-1-(4-nitrofenil)-1H-benzo-cromeno-2-Carbonitrila.



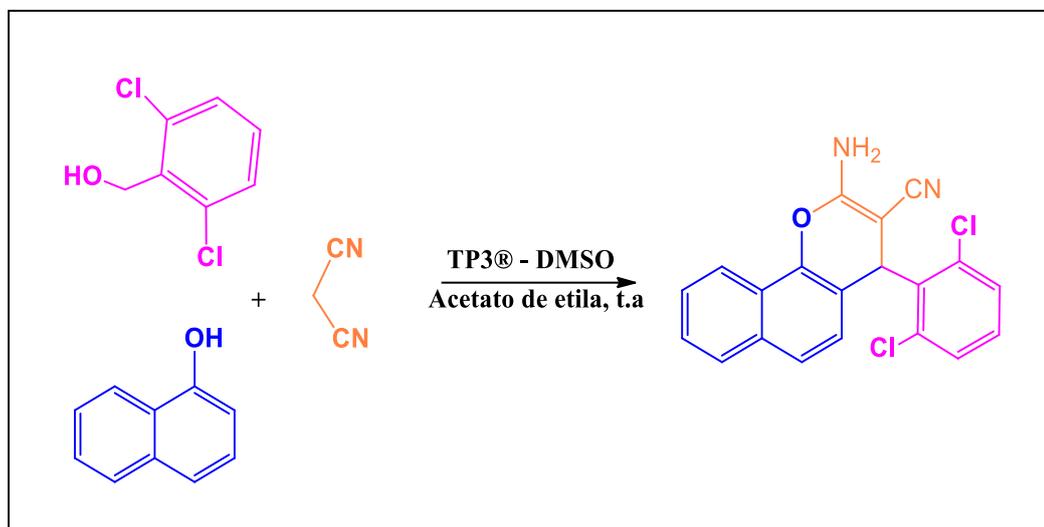
**Fonte:** Adaptado de Rao e colaboradores [37].

A avaliação da inibição de crescimento foi realizada frente a três diferentes linhagens de células cancerígenas, a adenocarcinoma de mama humano, adenocarcinoma de ovário e a leucemia linfoblástica aguda. Curiosamente, o amino-1-(4-nitrofenil)-1H-benzo[f]cromeno-2-carbonitrila (produto da reação apresentado no Esquema 6) inibiu potentemente a proliferação celular das três linhagens celulares [37].

Na mesma perspectiva, Keerthy e seu grupo de pesquisa [38] testaram os efeitos citotóxicos de uma série de derivados de aminocromenos (20 compostos) em linhagem celular de leucemia mielóide aguda (AML), usando 3 concentrações diferentes (10, 50 e 100 mM) de 2-amino-cromeno-carbonitrilas. Entre as substâncias submetidas ao teste, o derivado sintético

apresentado no **Esquema 7** demonstrou diminuição significativa na multiplicação das células cancerígenas [38].

**Esquema 7:** Representação da síntese do 2-amino-4-(2,6-diclorofenil)-4H-benzo-cromeno-3-carbonitrila.



**Fonte:** Adaptado de Keerthy e colaboradores [38].

Para este aminocromeno foram realizados estudos adicionais a fim de avaliar sua atividade antiproliferativa em outras linhagens de células AML. Mais uma vez, o composto apresentou resultados consideráveis no combate a proliferação das células cancerígenas, apresentando-se com um promissor agente anticancerígeno.

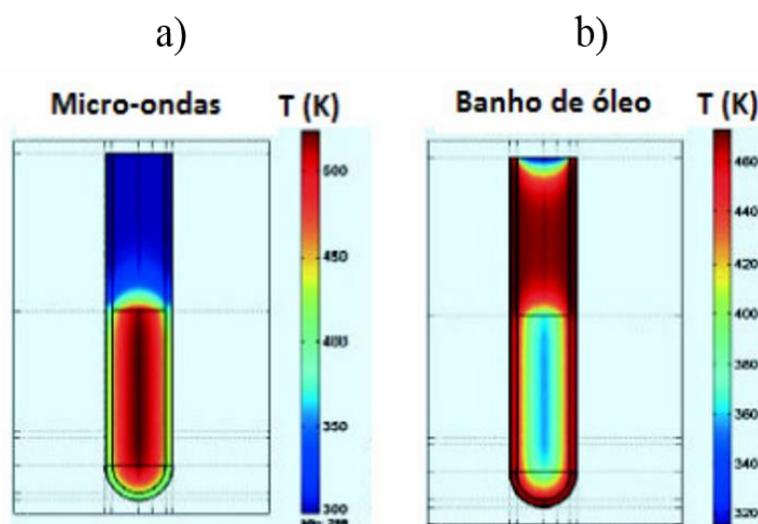
Considerando o grande potencial farmacológico apresentado pelos aminocromenos, surge a necessidade de investigar métodos de síntese para esses compostos que promovam a obtenção destas moléculas com rotas sintéticas otimizadas e com condições que favoreçam a síntese desses compostos.

Nessa concepção, um dos métodos que podem ser investigados para melhorar a cinética reacional dos aminocromenos, é o modo de aquecimento para aqueles sistemas que necessitam de calor para se processarem, visto que na maioria das sínteses orgânicas realizadas sob aquecimento, a forma de fornecer energia para o sistema reacional é através do modo convencional (transferência de calor de uma fonte externa). No final do século passado, o uso de aparelhos de micro-ondas para essa funcionalidade, apresentou-se como um método eficiente e inovador de aquecimento de sistema de reação, onde sua principal influência é na considerável diminuição do tempo reacional [39,40].

### 2.3 Aquecimento convencional *versus* aquecimento por micro-ondas

As reações orgânicas em sua grande maioria são realizadas sob uma fonte de aquecimento. Atualmente, dois métodos de aquecimento são utilizados para promover as transformações orgânicas: o aquecimento convencional, usando frequentemente o banho em óleo para transferir calor de uma fonte externa para o sistema reacional ou o uso da irradiação por micro-ondas. A seguir, a [Figura 4](#) ilustra a diferença entre esses dois tipos de aquecimento.

**Figura 4:** Diferença de transferência de energia em aquecimentos promovidos por: a) micro-ondas; b) banho em óleo.

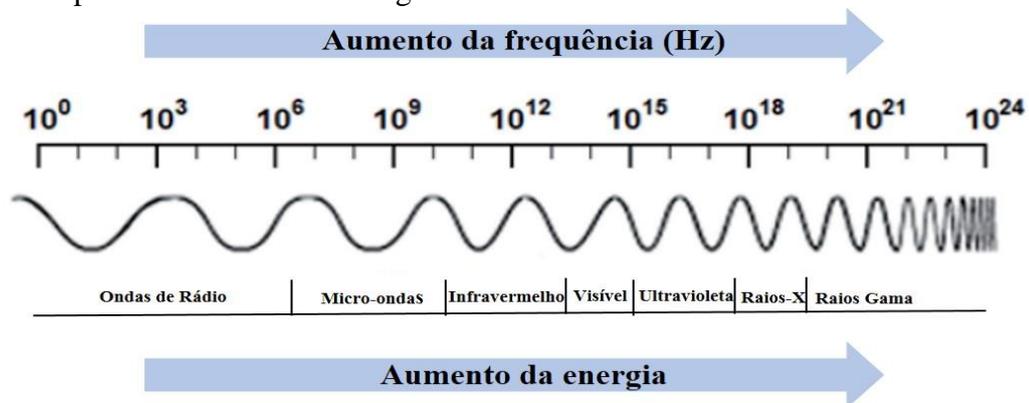


**Fonte:** Adaptado de Kappe e Daliinger [41].

Pelo método convencional, o calor direcionado para os reagentes passa primeiro pelas paredes do recipiente para depois atingir o meio reacional. Isso provoca uma ativação lenta dos reagentes e uma grande perda de energia durante o processo, pois o recipiente onde ocorre a reação é aquecido para só então, transferir calor por conversão ao sistema. Já quando o aquecimento é promovido por micro-ondas, a irradiação se acopla diretamente com o meio reacional, promovendo assim, um aquecimento mais rápido e efetivo [41].

Localizada no espectro magnético entre a região da radiação infravermelha e as ondas de rádio, a radiação de micro-ondas é um tipo de energia eletromagnética não ionizante com frequência na faixa de 300 a 300.000 MHz.

**Figura 5:** Espectro de ondas eletromagnéticas.

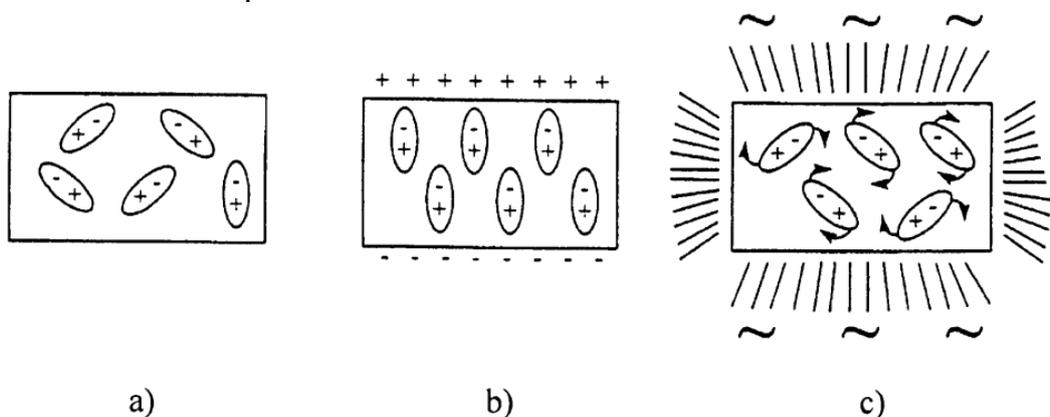


**Fonte:** Adaptado de Ari Adi e colaboradores [42].

Muitos equipamentos de telecomunicações operam em diferentes frequências dessa região do espectro. A fim de evitar interferências nesses sistemas, os fornos de micro-ondas, tanto os domésticos quanto os industriais, utilizam uma frequência fixa de 2,45 GHz, o que corresponde a um comprimento de onda de 12,25 cm. Por ter um comprimento de onda tão alto a energia associada a esta onda eletromagnética é relativamente baixa, cerca de 0,0016 eV [43].

O aquecimento por micro-ondas depende diretamente das propriedades dielétricas das substâncias envolvidas. Dessa maneira, a capacidade de um material converter energia eletromagnética em energia térmica está associada às características físicas destes [44].

**Figura 6:** Efeito da aplicação de um campo elétrico na orientação dos dipolos: a) ausência do campo elétrico; b) submetido a um campo elétrico contínuo; c) submetido a um campo elétrico alternado de alta frequência.



**Fonte:** Adaptado de Perreux e Loupy [45].

A eficiência do aquecimento por irradiação de micro-ondas depende exclusivamente da interação das substâncias com as ondas eletromagnéticas. Os compostos polares e iônicos possuem um momento dipolo. Este, por sua vez, é sensível ao campo elétrico gerado pela irradiação de micro-ondas e tenta se alinhar com o campo por rotação. Ao ser submetido a uma corrente alternada, ocorre a inversão do campo elétrico a cada alternância, fazendo com que os dipolos se movam juntos com o campo elétrico invertido. Esse fenômeno provoca rotação e fricção das moléculas se dissipando na forma de aquecimento interno homogêneo [46].

## 2.4 Uso de micro-ondas na Síntese Orgânica

Nas últimas décadas diversas estratégias de síntese foram propostas e estudadas a fim de propor métodos sintéticos mais eficientes para as reações orgânicas. Muitas dessas transformações só ocorrem efetivamente quando um meio externo fornece energia para aumentar a cinética da reação. Por muito tempo, as reações orgânicas foram conduzidas usando a energia térmica gerada pelo aquecimento convencional. Entretanto, este método não apresenta uma boa eficiência de aquecimento, além de gerar resíduos ao final do processo, já que, em sua vasta maioria, utiliza-se de banho de óleo como fonte de aquecimento.

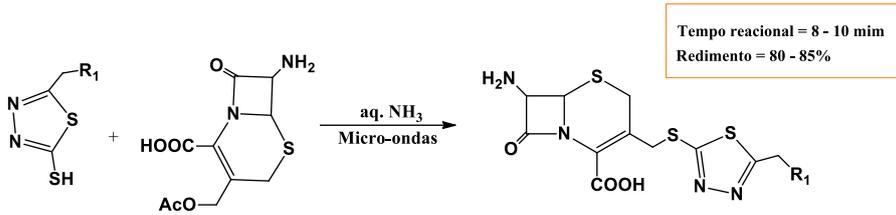
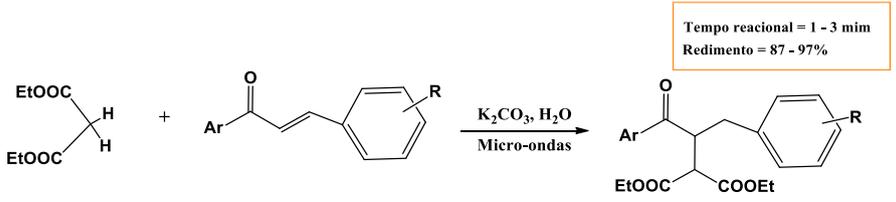
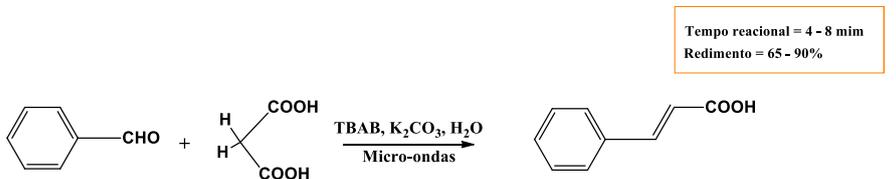
A necessidade por metodologias mais ecológicas, limpa e que promovam uma melhor cinética para as reações orgânicas, fez com que o uso da irradiação de micro-ondas ganhasse ênfase e tornando-se uma promissora e poderosa alternativa como fonte energética para a promoção das reações orgânicas [47].

Os trabalhos pioneiros relatando o uso de irradiação de micro-ondas foram registrados na síntese orgânica em 1986, quando Giguere e colaboradores [39] e Gedye e colaboradores [40], com estudos independentes, realizaram reações orgânicas assistidas por meio de fornos de micro-ondas domésticos. Os resultados foram tão satisfatórios que esta nova alternativa de aquecimento impulsionou a aplicação desse método nas mais variadas rotas de sínteses.

Um dos principais ganhos da Química Orgânica Sintética com o uso da irradiação de micro-ondas como meio de aquecimento para a promoção de reações, foi a redução dos tempos reacionais. As reações assistidas por micro-ondas permitem a interação direta entre o meio reacional (reagentes e solvente) e o campo eletromagnético, o que torna o aquecimento mais rápido e efetivo, influenciando na cinética da reação [48]. Na [Tabela 2](#) são mostrados

diversos tipos de reações orgânicas realizadas sob irradiação de micro-ondas com tempos reacionais bem consideráveis.

**Tabela 2:** Representação dos diversos tipos de sínteses orgânicas assistidas por irradiação de micro-ondas.

Reação	Tipo de reação	Ref.
 <p>Tempo reacional = 8 - 10 min Redimento = 80 - 85%</p>	Substituição nucleofílica	[71]
 <p>Tempo reacional = 1 - 3 min Redimento = 87 - 97%</p>	Adição de Michel	[72]
 <p>Tempo reacional = 2 - 15 min Redimento = 66 - 92%</p>	Síntese do Éter de Williamson	[73]
 <p>Tempo reacional = 4 - 8 min Redimento = 65 - 90%</p>	Condensação de Knoevenagel	[74]

Fonte: Elaborado com base na literatura.

O uso da irradiação de micro-ondas nos mais diferentes meios reacionais apresentados na Tabela 2, torna este método de aquecimento aplicável para amplas rotas de síntese, promovendo não só curtos tempos reacionais, mas também excelentes rendimentos dos produtos de interesse.

Um fator que pode influenciar diretamente na eficiência do aquecimento por irradiação de micro-ondas é a natureza do solvente que compõe o meio reacional dos sistemas. Considerando que as características destas substâncias são determinantes para conversão da energia eletromagnética em energia térmica.

Uma classe de solventes que se apresentam com características condizentes para proporcionar um meio reacional favorável para o aquecimento gerado por micro-ondas, são os Solventes Eutéticos Profundos – DES's, misturas das quais são preparadas a partir de duas ou mais substâncias.

## 2.5 Solventes Eutéticos

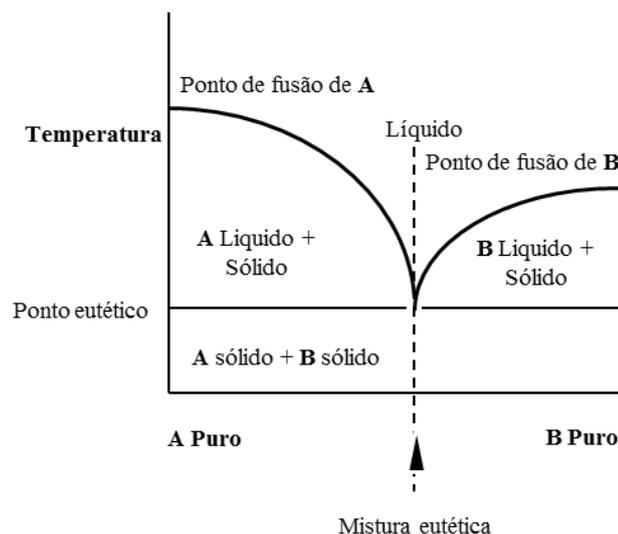
A busca por métodos de síntese mais limpo e menos agressivo ao meio ambiente ganhou mais ênfase na última década do século XX. Com o surgimento da Química Verde, onde diversos meios e rotas sintéticas começaram a ser desenvolvidas para atender a essa nova área da Química. Desse modo, novos solventes alternativamente mais “amigáveis” ao meio ambiente têm sido utilizados em processos reacionais para substituir os solventes orgânicos voláteis.

Os primeiros solventes “ecoamigáveis” a serem utilizados a partir desse período foram os líquidos iônicos, que compõem uma nova classe de solventes. Por não serem voláteis e solubilizarem compostos orgânicos, inorgânico e até polímeros, esses solventes ganharam destaque para substituir os solventes orgânicos [49]. Entretanto, devido à complexidade da produção, o alto custo das substâncias para a preparação desse tipo de solvente e por terem etapas que geram resíduos no final do processo, a busca por outros solventes alternativos de menor custo e menos agressivo ao ambiente tornou-se pertinente.

Com isso, a partir do começo deste século, a utilização de uma nova classe de solventes “ecoamigáveis”, denominada de solventes eutéticos profundos – DES,s (*Deep Eutectic Solvents*), vêm sendo investigada nas reações de síntese orgânica. Por apresentarem menor custo e simplicidade na sua produção, esses solventes vêm ocupando o espaço dos líquidos iônicos e de outros solventes tradicionais nos processos de síntese. Devido a sua elevada estabilidade térmica e química, a alta capacidade de solvatação e sua inércia em reações que envolvam a formação de água, essas misturas têm se apresentados como excelentes meios reacionais [50].

Produzida a partir de dois ou mais compostos que são imiscíveis na fase sólida, a mistura eutética para a produção do DES é formada quando ocorre uma mudança de fase em uma temperatura específica. A mistura eutética possui um estado físico diferente dos seus propulsores, devido possuir menor energia de rede, o que ocasiona uma menor temperatura de fusão da mistura em relação aos seus componentes individuais [51].

**Figura 7:** Representação do diagrama de fase para a obtenção de uma mistura eutética.



**Fonte:** Adaptado de Alonso e colaboradores [51].

Por ter como principal característica o ponto de fusão mais baixo quando comparado com as substâncias que lhe deram origem, esse ponto eutético dos DES's é influenciado pela natureza dos doadores de ligação de hidrogênios (HBD - *Hydrogen Bond Donor*) e a formação de ligações de hidrogênios intramolecular na mistura. O ponto de fusão dos DES's também são influenciados pela fração molar do HBD e pelo tipo de sal utilizado em sua síntese [52].

### 2.5.1 Tipos de Solventes Eutéticos

Existem vários tipos de DES's descrito na literatura na qual os mais relatados são produzidos a partir de substâncias capazes de estabelecer ligações de hidrogênio entre si. Atualmente os solventes eutéticos são devidos em quatro classes, como mostra a [Tabela 3](#).

**Tabela 3:** Classificação dos solventes eutéticos de acordo com sua composição.

<b>Tipo</b>	<b>Formula Geral</b>	<b>Termos</b>
Tipo I	$Cat^+X^- zMCl_x$	M = Zn, Sn, Fe, Al, Ga, In
Tipo II	$Cat^+X^- zMCl_x.yH_2O$	M = Cr, Cu, Co, Ni, Fe
Tipo III	$Cat^+X^- zRZ$	Z = CONH <sub>2</sub> , COOH, OH
Tipo IV	$MCl_x + RZ$	M = Zn, Al

**Fonte:** Adaptado de Smith, Abbott e Ryder [53].

Para os DES's dos tipos I, II e III em suas fórmulas gerais tanto o cátion amônio quanto o fosfônio podem ser a espécie catiônica  $Cat^+$ . O ânion  $X^-$  na maioria das vezes é um haleto. A letra z determina o número de moléculas de  $MCl_x$  (Tipo I),  $MCl_x.yH_2O$  (Tipo II) e RZ (Tipo III) que se liga com a espécie  $X^-$ . Na espécie  $MCl_x$ , nos tipos I e II, a letra M refere-se aos diferentes tipos de metais utilizados para a síntese dos solventes eutéticos dessas duas classes. Já a letra x, determina o número de átomos de cloro que forma o sal metálico não-hidratado (Tipo I –  $MCl_x$ ) ou hidrato (Tipo II -  $MCl_x.yH_2O$ ). Nos DES do tipo II, a letra y é atribuída a quantidade de moléculas água cristalizadas que compõe os sais hidratados. No tipo III, o R representa um grupo aril ou alquil e Z refere-se aos grupos funcionais orgânicos amida, ácido carboxílico e álcool. Por fim, a espécie RZ no tipo IV representa diferentes doadores de ligação de hidrogênio (HBD) a exemplo da ureia, acetanamida e etilenoglicol [54].

As condições reacionais utilizadas em uma síntese são cruciais para a obtenção de rotas sintéticas eficientes e otimizadas, que favoreçam a cinética da reação e se estabeleça um sistema reacional adequado para o processamento de reações. Além do ponto de vista operacional, a escolha de uma rota sintética que ao final do processo produza o mínimo de resíduos e que seja ambientalmente correta se faz necessário, considerando que a grande parte das reações ainda produzem ao seu final, rejeitos altamente poluentes. Na síntese orgânica isso não é diferente, considerando que a maioria dessas reações são realizadas sob condições que ao término do processo gera resíduos que podem causar graves danos ao meio ambiente.

Um dos grandes problemas da síntese orgânica é a utilização de solventes convencionais que têm como principais características a alta volatilidade e inflamabilidade, o que pode dificultar a operacionalidade do sistema reacional, além de aumentar os riscos ambientais devido sua toxicidade. A busca por solventes que possuam características na qual

proporcione procedimentos de síntese com menos riscos de operação e que sejam mais “ecoamigáveis vêm aumentando ao longo dos anos [55].

Os solventes eutéticos são vistos como uma classe de promissoras substâncias que podem vir a substituir os solventes orgânicos convencionais, proporcionando o desenvolvimento de sistemas reacionais menos tóxicos e ambientalmente benigno [56]. Essa classe de solventes surgiu no final do século passado e ganhou mais ênfase nas duas últimas décadas. Na literatura é possível encontrar relatos de diversas reações orgânicas que se processam na presença dessas misturas eutéticas, descritas a seguir.

Azizi e colaboradores [57] utilizaram o DES de cloreto de colina/ureia em reações de adição de Michael para a formação de compostos com ligações carbono-enxofre em sistemas de reações multicomponentes. Na síntese foram usados como materiais de partida a tioureia, alguns alcenos deficientes de elétrons e variados haletos de alquilas. Todas as reações ocorreram sob condições básicas, na presença de NaOH. Em seus trabalhos, os autores exploram a abrangência da adição Michel e obtém inúmeros compostos com elevados rendimentos, além de evidenciarem que uma vasta quantidade de compostos alfa e beta insaturados sofrem adição do tipo 1,4 quando reagem com a tioureia e diversos haletos de alquilas na presença de DES de ChCl/ureia.

Os solventes eutéticos vêm sendo usados em muitas reações para a síntese de compostos orgânicos. Há diversos relatos na literatura sobre aplicação destes solventes nos mais variados tipos de reações orgânicas. Como é o caso de Gore e colaboradores [58], que usaram uma mistura eutética formada por L- (+) – ácido-tártarico e cloreto de colina (50:50) como meio reacional para a síntese de tiopirimidonas a partir do 3-hidroxi bezaldeído, acetoacetato de etila e a tioureia, obtendo bom rendimento na formação do monastrol, um importante fármaco com ação anticancerígena.

Outra importante reação na síntese orgânica é a reação de Diels-Alder. Esse tipo de síntese é comumente realizado na presença de solventes orgânicos, entretanto Ilgen e König [59] investigaram o comportamento deste tipo de reação utilizando como meio reacional solventes eutéticos obtidos a partir da mistura de substâncias extraídas de produtos naturais (carboidratos simples, álcoois e ácido cítrico com sais inorgânicos ou ureia). Em seus estudos os autores alcançaram ótimos resultados com excelentes rendimentos para a reação de ciclo adição de Diels-Alder em que utilizaram como substrato o ciclo pentadieno e n-butil acrilato,

em um sistema catalisado pela L-prolina na presença da mistura eutética formada por L – carnitina e ureia (2:3).

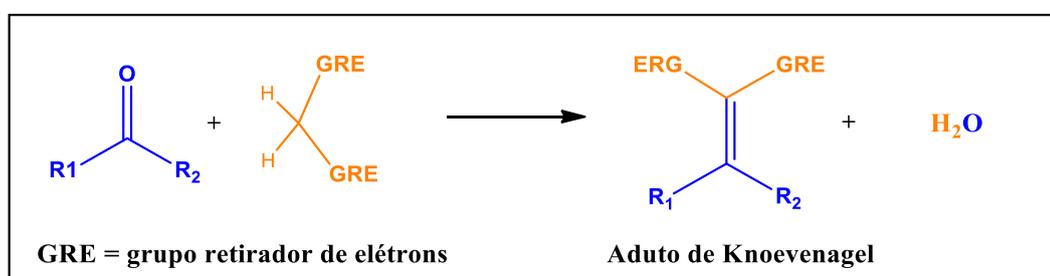
Uma outra interessante aplicação do uso de solventes eutéticos em reações orgânicas foi realizada por Liu e seu grupo de pesquisa [60] com o intuito de otimizar as condições da reação entre aldeídos aromáticos e diversos compostos de metilenos ativos via condensação de Knoevenagel. Os autores realizaram inúmeros ensaios usando diferentes quantidades de DES produzido por meio da mistura de ChCl/ureia (1:2) como sistema catalisador-solvente. Em um dos experimentos realizados, os resultados demonstraram que a reação feita utilizando como materiais de partida o bezaldeído e malononitrila na presença de 20% do solvente eutético de ChCl/ureia (1:2) apresentaram excelentes rendimentos [60].

## 2.6 Reação de condensação de Knoevenagel

Sendo bastante relatada na literatura e apresentando diversas metodologias de síntese para a obtenção de compostos de estrutura heterocíclica com um relevante interesse científico, principalmente no desenvolvimento de novos fármacos, a versatilidade de aplicação da condensação de Knoevenagel desempenha um importante papel na síntese orgânica [61, 62].

A condensação de Knoevenagel é uma reação do tipo condensação aldólica, evidenciada pela primeira vez por Amil Knoevenagel (1896), ao utilizar como materiais de partida um composto carbonílico (aldeído ou cetona), na qual reage com um composto de metileno ativo, dando origem a um produto  $\alpha,\beta$ -insaturado, também denominado aduto de Knoevenagel [63].

**Esquema 8:** Representação genérica da reação para a síntese do aduto de Knoevenagel.



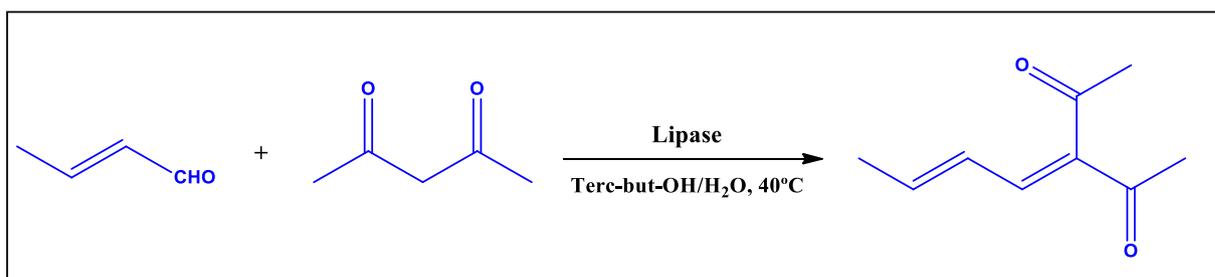
Apresentando-se como uma importante reação, principalmente para a formação de ligações carbono-carbono, os processos de sínteses na qual envolvem a condensação de Knoevenagel muitas vezes necessitam de um catalisador para que as reações aconteçam de

forma efetiva, com isso, inúmeros métodos de síntese da qual fazem o uso da catálise vêm sendo aplicado nas reações que envolvem a condensação de Knoevenagel. Dentre os diversos métodos, pode-se citar o uso de biocatalisadores, processo que utiliza na maioria das vezes uma enzima para otimizar uma transformação química [64]. O emprego de um biocatalisador apresenta vários benefícios, pois são espécies químico e regioseletivas, exigem condições brandas de reação, diminuindo assim a geração de resíduos e a toxicidade ao fim de uma síntese, além de promover o aumento da cinética reacional, substituindo os catalisadores químicos convencionais, e desta forma se aliando com os princípios da química verde [65].

Um grupo de enzima que é bem explorado pela biocatálise, são as lipases, biomoléculas que atuam principalmente em reações que envolvem esterificações, entretanto na literatura há diversos relatos descrevendo a atuação dessas enzimas na formação de ligações carbono-carbono, como é o caso das reações que envolvem a condensação de Knoevenagel [66].

Wang e colaboradores [67] realizaram um estudo com cinco tipos de lipases para avaliar o poder catalíticos dessas enzimas, segundo os pesquisadores todas as lipases utilizadas no estudo podem catalisar a reação de síntese do composto que apresentado no esquema a seguir.

**Esquema 9:** Síntese do aduto de Knoevenagel a partir de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e acetoacetato catalisado por lipase.

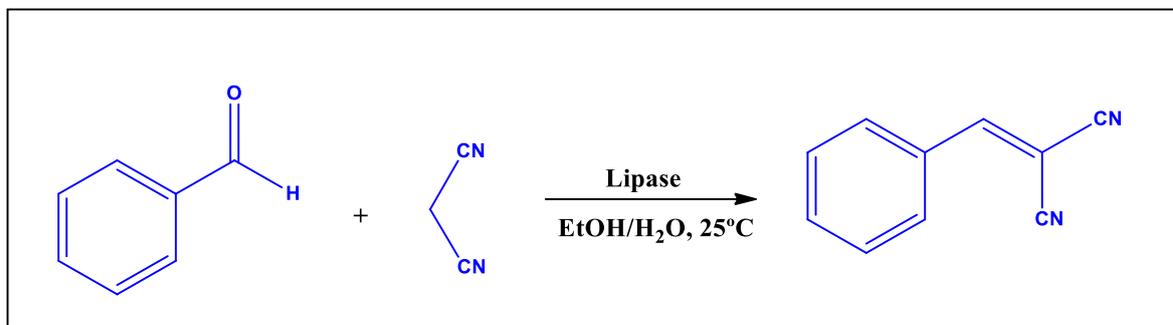


Fonte: Wang e colaboradores, 2014.

As reações que envolvem a condensação de Knoevenagel foram realizadas utilizando aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e compostos metilenos ativos. Para a reação acima descrita, os melhores resultados para a obtenção do produto ocorreram quando a lipase PPL (*lipase from porcine pancreas*) ou a CAL-B (*Candida antarctica lipase B*) foi utilizada como biocatalisador, o rendimento da reação foi de até 92%.

Fazendo o uso da biocatálise, Li e seu grupo de pesquisa [68] utilizaram como composto carbonílico, o bezaldeído e como metileno ativo, a malononitrila para a síntese de um adulto de Knoevenagel a partir do emprego de lipases como biocatalisador

Esquema 10: Reação catalisada por lipase utilizando benzaldeído e malononitrila.



Fonte: Li e colaboradores, 2015.

Através de estudos cinéticos, os pesquisadores relatam que as lipases utilizadas na pesquisa apresentam um aumento significativo na cinética reacional para a obtenção do composto. Desta forma, o uso das lipases tem como principal vantagem a redução no tempo de síntese das reações que envolvem a condensação de Knoevenagel.

Um outro fator que também influencia na cinética reacional é o solvente utilizado na síntese. Em sua maioria, as reações químicas são realizadas na presença de solventes orgânicos [60]. Entretanto, com o surgimento da Química Verde, novos solventes vêm sendo utilizados neste tipo de reação, a fim de propor metodologias de menor impacto ambiental [69].

Conhecidos como solventes “verdes” por serem biodegradáveis e não tóxicos, além de fácil preparação, os DES’s já foram aplicados em rotas sintéticas relatadas na literatura para o desenvolvimento de metodologias ecologicamente corretas, como mostra o trabalho de Wang e colaboradores [69]. Esses pesquisadores realizaram vários ensaios para analisar a eficiência de diferentes misturas eutéticas em comparação com a água na condensação de Knoevenagel, realizada entre o bezaldeído e a acetilcetona, catalisada por L-prolina. No estudo, usaram DES’s produzidos a partir da mistura do cloreto de colina com diferentes doadores de ligação de hidrogênio (glicerol, etilenoglicol e ureia) em diferentes proporções. Seus resultados demonstraram que a reação na presença da água resultou em um rendimento de 17,6% para o produto, enquanto que o meio reacional formado pelo solvente eutético de cloreto de colina/glicerol (1:1) elevou o rendimento do produto desejado para 96%. Os resultados evidenciam que a ocorrência da reação em DES’s garante um melhor rendimento de formação

do produto via condensação de Knoevenagel, quando comparada com o obtido a partir da reação feita em água.

Um meio reacional que vem sendo bastante explorado em reações desta natureza é a mistura eutética composta por cloreto de colina/ureia (1:2). Esse sistema se apresenta como uma alternativa para síntese de compostos que passam pela condensação de Knoevenagel. Liu e colaboradores [60] relatam em seus estudos a utilização desta mistura eutética como solvente/catalisador em reações que envolvem esse tipo de condensação a partir da combinação de diferentes compostos de metilenos ativos com diversos aldeídos aromáticos. Nos resultados obtidos pelos os pesquisadores percebem-se que o solvente eutético usado no estudo forma um meio reacional favorável para a síntese de composto que envolvem a condensação de Knoevenagel. Constata-se também que a malononitrila é o composto de metileno ativo que conduz a reação para os melhores rendimentos, proporcionando até 96% dos compostos resultantes da reação de condensação de Knoevenagel.

---

## **CAPÍTULO 3**

---

---

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Realizar a síntese de 2-amino-4H-cromenos a partir da reação entre salicilaldeídos e malononitrila utilizando a irradiação de micro-ondas como modo de aquecimento e a presença de um solvente que proporcione um meio reacional eficiente para as reações de síntese e que seja mais benigna ao meio ambiente.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a influência de diferentes tipos de solventes para a síntese de aminocromenos na proporção molar 1:2 (salicilaldeído:malononitrila) com enzima CAL-B atuando como catalisador;
- Definir o solvente que promova o melhor tempo reacional para a síntese dos aminocromenos;
- Analisar a influência da enzima CAL-B para cinética das reações de sínteses dos aminocromenos;
- Verificar a influência do método de aquecimento (irradiação de micro-onda *versus* aquecimento convencional) para o sistema reacional escolhido;
- Aplicar as melhores condições reacionais obtidas para realizar a síntese de diversos aminocromenos, utilizando tanto na proporção molar 1:2, como na proporção 1:3 entre diferentes salicilaldeídos e a malononitrila;

---

## **CAPÍTULO 4**

---

---

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Solventes e Reagentes

Todos os reagentes e solventes utilizados nas etapas de síntese e nas análises experimentais desta pesquisa são listados a seguir com seus respectivos graus de pureza e suas procedências.

**Tabela 4.** Reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais, grau de pureza e suas procedências.

REAGENTES		
Reagente	Pureza	Procedência
Malononitrila	99%	Sigma-Aldrich®
Salicilaldeído	98%	Sigma-Aldrich®
5-Nitrosalicilaldeído	98%	Sigma-Aldrich®
Orto-vanilina	99%	Sigma-Aldrich®
2-Hidroxi-5-metoxi-benzaldeído	98%	Sigma-Aldrich®
5-Clorosalicilaldeído	98%	Sigma-Aldrich®
2,4-Dihidroxibenzaldeído	98%	Sigma-Aldrich®
Cloreto de colina	99%	Sigma-Aldrich®
Ureia	98%	Sigma-Aldrich®
Metanossulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio	98%	Sigma-Aldrich®
Hexafluorofosfato de potássio	98%	Sigma-Aldrich®
SOLVENTES		
Solvente	Pureza	Procedência
Etanol absoluto, 200 proof	99,5%	Tedia®
Etanol 95%	95%	QHEMIS®
Água deionizada (H <sub>2</sub> O)	-	LCCQS
Hexano 98,5 %	98,5%	Química Moderna®
Acetato de etila 99,8%	99,8%	Tedia®
Acetonitrila 99,5 %	99,5%	Tedia®
ChCl/ureia	-	LaSOB
[BMIM]PF <sub>6</sub>	-	LaSOB
Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-D <sub>6</sub> ) 99,9% + 0,05% v/v TMS		Cambridge Isotope Laboratories
Acetonitrila HPLC	99,9%	Tedia®

### 4.2 Medidas Instrumentais

As análises por cromatografia líquida de alta eficiência (High Performance Liquid Chromatography – HPLC) foram realizadas em um cromatógrafo da Shimadzu® - modelo LC-

20AT equipado com um detector UV-Vis e coluna C-18 de 15 cm sob as condições apresentadas na [Tabela 5](#).

**Tabela 5:** Condições usadas para as análises em HPLC dos compostos sintetizados.

Coluna	Condições de análise
Fase Móvel	Água/Acetonitrila (60:40 v/v)
Tipo de Fase	Fase reversa
Modo Eluição	Isocrático
Temperatura	Ambiente (25° C)
Volume Injetado	10 µL

Inicialmente, foram realizadas injeções dos padrões de forma individual para a obtenção do tempo de retenção de cada composto e avaliar a sensibilidade do detector. Posteriormente, ocorreu as análises dos compostos sintetizados. Todas as amostras analisadas por HPLC foram preparadas utilizando 1 mg de cada substância submetida a análise e dissolvendo-as em 1 mL de acetonitrila.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono-13 foram registrados em um espectrômetro VARIAN<sup>®</sup> Mercury Spectra AC 20 (300 ou 400 MHz para RMN <sup>1</sup>H e 75 ou 100 MHz para RMN <sup>13</sup>C), pertencente à Unidade de Central Analítica, UNICAL, do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da UFPB, IPeFarMUFPB. Os dados obtidos nas análises foram tratados no software MestReNova<sup>®</sup>, versão 14.2.0-26256.

### 4.3 SÍNTESE DOS SOLVENTES

#### 4.3.1 Etanol:Água (1:2)

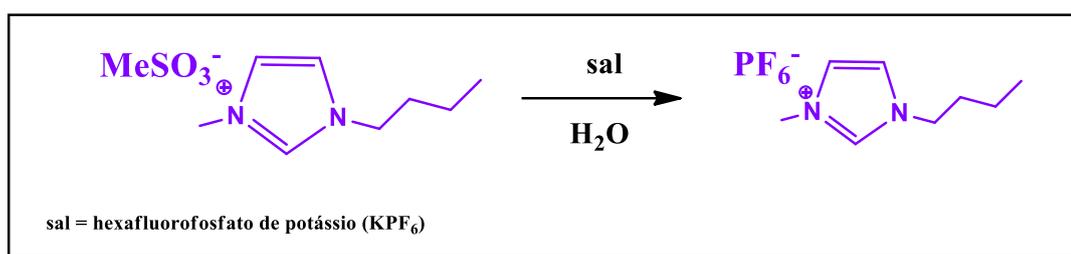
O solvente obtido a partir da mistura etanol:água (3:7 v:v) foi preparado utilizando 3 mL de etanol 99% e 7 mL de água deionizada. A solução foi agitada manualmente e logo depois foi armazenada sob refrigeração em recipiente âmbar.

#### 4.3.2 Líquido Iônico

A síntese do líquido iônico foi realizada com base na metodologia proposta por Cassol e colaboradores [75], utilizando a mistura de 0,02 mol de metanossulfonato de 1-butil-3-

metilimidazólio, 0,02 mol do sal hexafluorofosfato de potássio ( $\text{KPF}_6$ ) e 40 mL de água destilada. O sistema foi agitado durante 30 minutos. Após esse tempo, adicionou-se 40 mL de diclorometano e agitou-se por mais 15 minutos. A fase orgânica formada foi separada, seca com sulfato de sódio anidro e filtrada em coluna de alumina. O solvente foi evaporado e seco sob vácuo, restando um líquido viscoso com coloração levemente amarela.

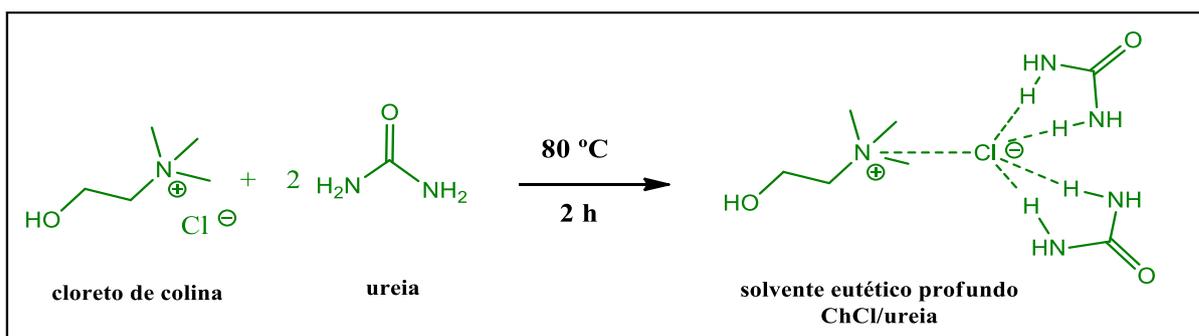
**Esquema 11:** Síntese do líquido iônico  $[\text{BMIM}]\text{PF}_6$  obtido a partir da mistura entre metanossulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio e o sal hexafluorofosfato de potássio ( $\text{KPF}_6$ ).



#### 4.3.3 Solvente Eutético

O solvente Eutético foi obtido através da mistura entre o cloreto de colina e a ureia em uma razão molar 1:2 (cloreto de colina:ureia), conforme [Esquema 12](#). Para a preparação do solvente, foram utilizados 25 mmol de cloreto de colina e 50 mmol de ureia. As substâncias foram pesadas em uma balança analítica e logo em seguida, transferidas para um balão de reação de 50 ml e colocadas sob agitação magnética durante duas horas sob aquecimento em banho de óleo a 80 °C. Após esse tempo, notou-se a formação de um líquido incolor e viscoso, então o aquecimento foi interrompido. Atingida a temperatura ambiente, transferiu-se a mistura eutética para um recipiente de vidro, este foi lacrado com parafilme e armazenado em um dessecador.

**Esquema 12:** Síntese do solvente eutético a partir da mistura entre cloreto de colina e ureia na razão molar 1:2.



#### 4.4 Síntese dos Aminocromenos

A escolha das condições reacionais foi baseada no método proposto por Yang e colaboradores [32]. As sínteses ocorreram em um tubo de ensaio de 10 mL específico para reações em micro-ondas, onde foram adicionados 0,5 mmol de salicilaldeído e 1,0 mmol de malononitrila, 1 mL do solvente correspondente e 15 mg da enzima CAL-B. As reações se processaram sob agitação magnética com irradiação de micro-ondas, a uma temperatura de 60° C com rampa de aquecimento de 1,5 minutos com o tempo variando entre 0,5 e 30 minutos. A conversão dos reagentes em produtos foi acompanhada por CCD (cromatografia em camada delgada) utilizando a mistura de solvente hexano:acetato de etila na proporção 6:4 (v:v) para eluição.

As demais sínteses se deram a partir da mistura reacional de 0,5 mmol do salicilaldeído correspondente, 1,0 ou 1,5 mmol de malononitrila e 1 mL de solvente que apresentou o melhor tempo reacional. O modo de aquecimento e o acompanhamento do consumo dos reagentes e a formação dos produtos ocorreram usando os mesmos métodos empregados para as reações de otimização. Já os intervalos de tempo variaram entre 0,5 e 15 minutos.

Após o término das reações, a mistura reacional foi lavada 3 vezes com água deionizada gelada para a total remoção do solvente, sendo o sistema submetido a agitação por 30 minutos a temperatura ambiente a cada lavagem. Em seguida, foi realizada uma filtração sob pressão reduzida para obtenção do produto sólido. Os sólidos obtidos foram submetidos a análise de HPLC para confirmar a conversão total dos reagentes em produtos e verificar a pureza do produto final.

---

## **CAPÍTULO 5**

---

---

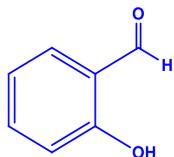
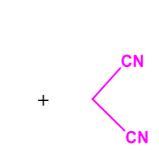
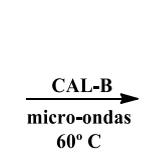
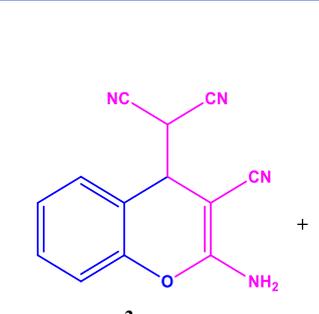
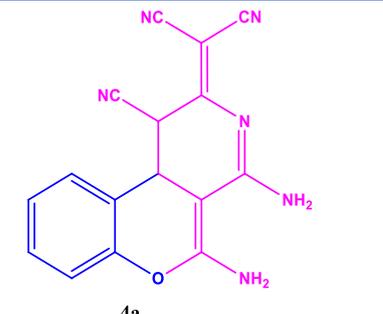
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inspirado no trabalho de Yang e colaboradores [32], que realizaram sob irradiação de micro-ondas a síntese de diferentes compostos derivados do 2-amino-4H-cromeno a partir de uma variedade de salicilaldeídos (1 equivalente) e malononitrila (2 equivalentes), na qual avaliaram o efeito de alguns solventes orgânicos, sendo que o meio reacional formado por etanol foi aquele que apresentou os melhores resultados para a cinética da reação. No estudo, os pesquisadores também avaliaram o poder catalítico de diversas lipases, dentre elas a CAL-B (*Candida antarctica lipase B*) para as reações de síntese de aminocromenos. Buscando reproduzir a metodologia de Yang e seu grupo de pesquisa, afim de verificar a reprodutibilidade do sistema proposto referente ao tempo da reação aplicou-se a CAL-B como catalisador na presença de etanol para a síntese de 2-amino-4H-cromenos sob a mesma condição proposta por Yang e colaborados [32] e os resultados obtidos foram registrados na [Tabela 6](#) (entrada 1). Todas as reações ocorreram com agitação magnética, a uma temperatura de 60 °C e sob irradiação de micro-ondas.

Outros solventes com diferentes características foram testados, além da análise do comportamento cinético da reação ao ser realizada na ausência de solvente. Todos os resultados estão registrados na [Tabela 6](#).

As reações de otimização descritas a seguir foram realizadas com intuito de encontrar um solvente com características ecoamigáveis e que proporcione um melhor tempo de reação. Os solventes utilizados nas reações e os tempos reacionais estão descritos na [Tabela 6](#). Esperava-se obter apenas o produto **3a** quando o salicilaldeído e malononitrila reagem entre si na proporção molar 1:2. No entanto, as análises por HPLC apontaram para uma mistura de produtos dos compostos **3a** e **4a**.

**Tabela 6:** Tempos reacionais com diferentes solventes para a síntese dos produtos **3a** e **4a**.

 0,5 mmol	 1,0 mmol		 <b>3a</b>	 <b>4a</b>
Entrada	Solvente	Tempo de reação <sup>b</sup>	Proporção% *	

1	Etanol	30 min. <sup>c</sup>	60 - <b>3a</b> / 40 - <b>4a</b>
2	Etanol:água (3:7)	5 min	10 - <b>3a</b> / 90 - <b>4a</b>
3	Líquido iônico [BMIM]PF <sub>6</sub>	30 min. <sup>c</sup>	72 - <b>3a</b> / 28 - <b>4a</b>
4	Solvente Eutético ChCl/ureia <sup>a</sup>	0,5 min	4,8 - <b>3a</b> / 95,2 - <b>4a</b>
5	–	30 min. <sup>c</sup>	16 - <b>3a</b> / 25 - <b>4a</b>

<sup>a</sup> cloreto de colina:ureia

<sup>b</sup> condições da reação: 0,5 mmol de salicilaldeído, 1,0 mmol de malononitrila, 15 mg de CAL-B e 1 mL de solvente.

<sup>c</sup> após esse tempo não houve consumo total dos reagentes.

Os resultados encontrados para a síntese dos aminocromenos quando o meio reacional tem a presença do etanol (entrada 1) não corroboram como com os resultados alcançado por Yang e seu grupo de pesquisa [32]. No sistema reacional formado pela fração molar 1:2 entre salicilaldeído e malononitrila respectivamente, os pesquisadores obtiveram com um alto rendimento (91%) e em um curto intervalo de tempo (2 minutos) o composto **3a**, como sendo o único produto da reação. A princípio, reproduzimos a reação com o mesmo intervalo de tempo utilizado pelo grupo de pesquisa de Yang, entretanto, por meio da análise por CCD foi verificado no meio reacional ainda tinha a presença do reagente limitante (salicilaldeído). Diante disso, a reação prosseguiu-se para intervalos de tempos maiores e mesmo assim não foi verificado o total consumo dos reagentes. Após 30 minutos, a reação foi interrompida e o sólido formado no meio reacional foi filtrado e após sua total secagem, foi submetido a análise em HPLC para determinar a proporção dos compostos presentes. Constatou-se que existia uma mistura de produtos, sendo que o produto **3a** representava 60% da composição da mistura e 40% era do produto **4a**.

Quando o meio reacional é formado pela mistura binária etanol:água (3:7, v:v) (entrada 2, da Tabela 6), percebe-se que a cinética que reação é favorecida quando comparada com a reação que ocorre na presença apenas do etanol (entrada 1). Através do acompanhamento por CCD, verificou-se que, quando o meio reacional é composto pela mistura etanol:água, o tempo para total consumo do reagente limitante (salicilaldeído) é de apenas 5 minutos. A diferença de tempo entre este meio reacional e o formado apenas por etanol (entrada 1), pode estar relacionada com a diferença da constante dielétrica ( $\epsilon$ ) dos dois solventes. O valor da  $\epsilon$  para o etanol de  $\epsilon = 24,3$ , já a água apresenta um valor de  $\epsilon = 80,4$ . Como o solvente obtido através da mistura etanol/água é composto por 70% de água, então espera-se que o valor da  $\epsilon$  para essa mistura apresente uma constante dielétrica maior que a observada para o etanol. Considerando que o aquecimento das reações é feito por meio da

irradiação de micro-ondas (energia eletromagnética) e que quanto maior o valor da  $\epsilon$  para uma substância, maior será sua eficiência em converter a energia eletromagnética em energia térmica em um sistema, justifica-se a razão pela qual o solvente etanol/água (3:7, v:v) proporcione um tempo reacional menor que o da reação que se processa na presença apenas de etanol [76].

Por apresentarem características incomum com alguns solventes orgânicos, que proporcionam um meio reacional favorável para reações realizadas sob a irradiação de micro-ondas, investigou-se também o comportamento da reação de síntese dos aminocromenos utilizando o líquido iônico [BMIM]PF<sub>6</sub> (hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio) como meio reacional. Os líquidos iônicos apresentam propriedades catalíticas, são polares e possuem constante dielétrica com valores razoáveis, o que fazem destes compostos bons candidatos no uso de otimizações de sínteses. Esperava-se que a presença do líquido iônico no sistema reacional resultasse em um tempo de reação curto, porém o que foi observado, é que a utilização do [BMIM]PF<sub>6</sub> para a obtenção do derivado do 2-amino-4H-cromeno (entrada 3, Tabela 6) não foi eficiente, e que mesmo após 30 minutos de reação, os reagentes não foram totalmente consumidos. As análises por HPLC mostraram que a mistura resultante da reação, continha 72% do composto **3a** e 28% do composto **4a**. Uma possível explicação para o observado na cinética da reação com a presença do líquido iônico pode estar relacionada com tamanho da cadeia do solvente utilizado e suas propriedades físicas. Devido possuir uma cadeia longa, quando comparada aos demais solventes descritos na Tabela 6 e ter um forte caráter polar iônico [77], o [BMIM]PF<sub>6</sub> pode atuar na solvatação os reagentes de forma efetiva e com isso diminuir o número de colisões entre eles.

O melhor de tempo reacional foi quando o DES ChCl/ureia foi utilizado como meio solvente para a síntese dos derivados do 2-amino-4H-cromeno. Como explicitado na Tabela 6 (entrada 4), a cinética da reação na presença deste solvente foi a mais eficiente, apresentando um tempo reacional muito satisfatório (0,5 minutos) para o consumo total dos reagentes. O rápido consumo dos materiais de partida pode ser explicado com base nas propriedades do solvente eutético utilizado na reação. Por apresentar alta polaridade e ser de natureza iônica, características essas que contribui para um aquecimento efetivo do sistema reacional quando submetido a radiação de micro-ondas. O DES obtido a partir do cloreto de colina (ChCl) e da ureia, pode possuir excelentes propriedades dielétricas que são capazes de converter de forma eficiente, a energia eletromagnética (micro-ondas) em energia térmica e assim, contribuir para um aquecimento efetivo do sistema da reacional [78]. O sólido obtido na reação foi submetido

a análise em HPLC e foi constatado que se obteve uma mistura dos produtos **3a** e **4a** nas proporções 4,8% e 95,2 %, respectivamente.

O comportamento da reação de síntese dos aminocromenos foi também analisada na ausência de um solvente (entrada 5), e observou-se que mesmo após o tempo reacional de 30 minutos sob a irradiação de micro-ondas, não ocorreu o consumo total dos reagentes e que ao final da reação obteve-se 16% do composto **3a** e 25% do composto **4a**. Ao comparar as reações que ocorreram na presença de algum solvente, com a reação realizada livre de solvente, percebe-se que os sistemas diluídos favorecem a formação dos produtos **3a** e **4a**, reforçando ainda mais que as características do solvente influencia diretamente no cinética reacional.

Todas as reações realizadas com os diferentes solventes, ocorreram na presença da enzima CAL-B. Assim, a fim de compreender a influência deste biocatalisador na síntese dos aminocromenos, optou-se por investigar sua atuação nos sistemas reacionais que apresentaram os dois melhores tempos de reação (entradas 2 e 4, [Tabela 6](#)) para a obtenção dos compostos a partir da reação entre 0,5 mmol de salicilaldeído e 1,0 mmol de malononitrila. Foram realizados ensaios reacionais na qual utilizamos como meio reacional a mistura etanol:água (3:7, v:v) e o solvente eutético ChCl/ureia (1:2). Para avaliar a influência da enzima, reações em branco (sem a presença da CAL-B) foram realizadas usando as demais condições reacionais. Os dados obtidos nos experimentos estão descritos a seguir na [Tabela 7](#).

**Tabela 7:** Análise da influência da CAL-B na síntese do produto **3a** e **4a**.

Entrada	Solvente	Enzima	Tempo de reação	Proporção %
1	Etanol:água (3:7)	CAL-B	5 min. <sup>a</sup>	<b>3a</b> (10%) – <b>4a</b> (90%)
2	Etanol:água (3:7)	-	6:30 min. <sup>b</sup>	<b>3a</b> (28%) – <b>4a</b> (72%)
3	Solvente eutético	CAL-B	0,5 min. <sup>a</sup>	<b>3a</b> (4,8%) – <b>4a</b> (95,2%)
4	Solvente eutético	-	0,5 min. <sup>b</sup>	<b>3a</b> (5%) – <b>4a</b> (95%)

<sup>a</sup> condições da reação: 0,5 mmol de salicilaldeído, 1,0 mmol de malononitrila, 15 mg de CAL-B e 1 mL do solvente.

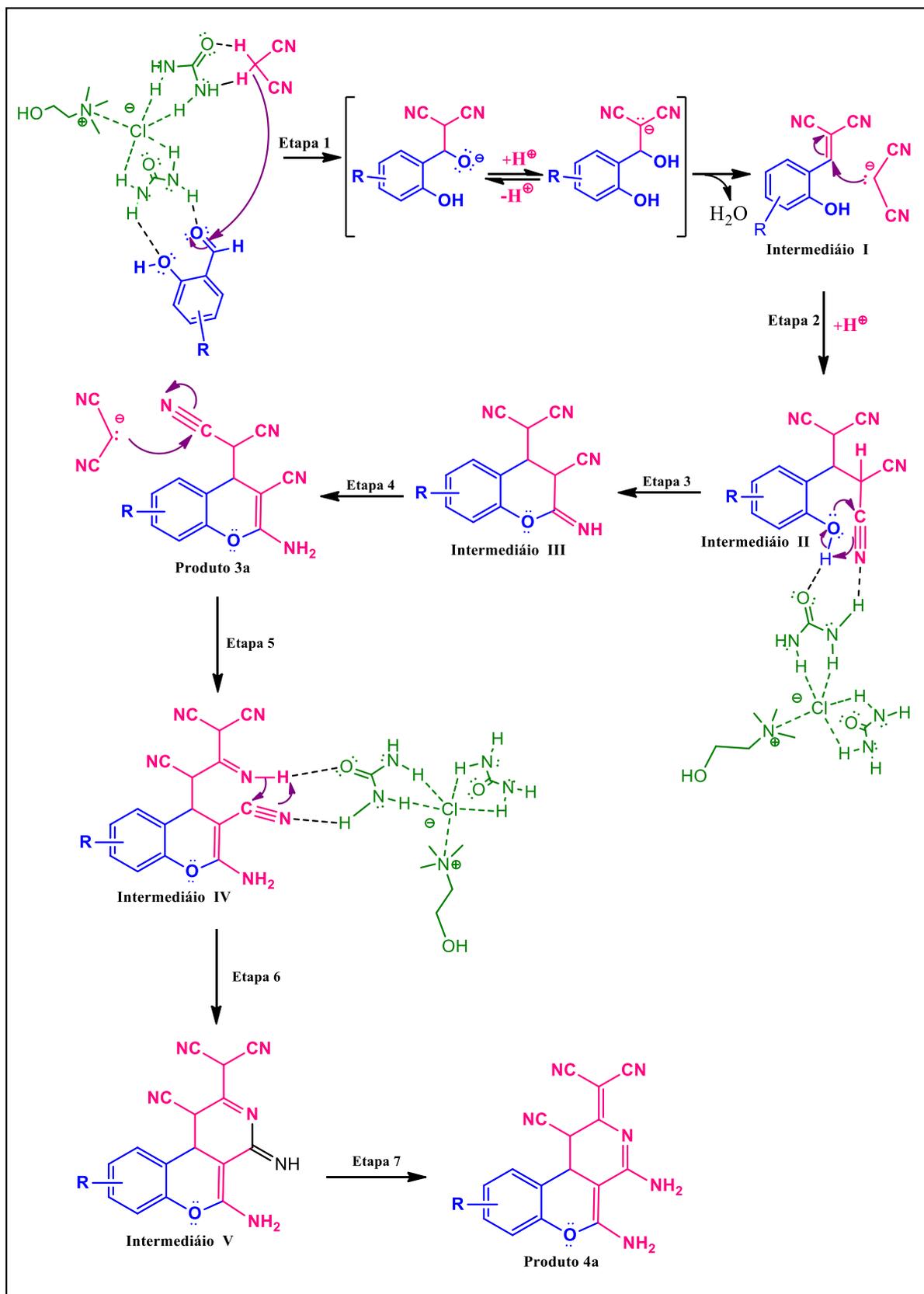
<sup>b</sup> condições da reação: 0,5 mmol de salicilaldeído, 1,0 mmol de malononitrila e 1 mL do solvente.

Analisando os resultados da [Tabela 7](#) e comparando os tempos reacionais quando a reação se processa com e sem a enzima CAL-B (entradas 1 e 2, [Tabela 7](#)) utilizando como solvente a mistura binária etanol:água (3:7), evidencia-se que a presença da enzima no meio reacional influencia discretamente na cinética da reação, promovendo uma leve redução no tempo reacional. Considerando que a CAL-B pertence ao grupo de enzimas denominado de lipase, em que esta classe de enzimas é capaz de catalisar reações que envolvem um processo de esterificação. As reações aqui estudadas passam por uma etapa de ciclo-esterificação, o que pode justificar a diferença entre os tempos reacionais (entrada 1 e 2 da [Tabela 7](#)) para a reação catalisada ou não pela CAL-B quando o meio da mistura reacional é formado pelo solvente etanol:água. Tal observação corrobora com os relatos encontrados na literatura, na qual destacam a atuação catalítica das lipases para reações que envolvem a síntese dos aminocromenos [\[79\]](#).

Quando investigada a influência da lipase para reação de síntese dos aminocromenos utilizando o DES ChCl/ureia (entradas 3 e 4, [Tabela 7](#)), observa-se que o tempo de síntese não é divergente quando a reação é realizada na presença da enzima CAL-B (entrada 3) ou em sua ausência (entrada 4). Considerando que na presença ou não da lipase, o tempo reacional foi o mesmo, tal observação pode ser atribuída às propriedades catalíticas do solvente utilizado, tendo em vista que para a classe de solventes a qual o ChCl/ureia pertence, a literatura relata que essas misturas eutéticas podem apresentar atividade catalítica em vários tipos de reações orgânicas [\[10\]](#). Como o DES é o solvente que proporciona o melhor tempo reacional e a presença da CAL-B não influencia na cinética reacional quando este solvente é utilizado como meio reacional para a síntese dos aminocromenos, a partir daqui, todas as reações realizadas serão utilizando o DES ChCl/ureia e sem presença da enzima no sistema reacional.

Diante do que foi discutido e levando em conta que a formação do produto ocorre através de uma reação de condensação, na qual envolve a transferência de prótons e a formação de intermediários carregados [\[61\]](#), podemos prever que o DES atua nas etapas que antecedem os produtos finais, além de apresentar algumas características intrínsecas para o meio reacional que favorece o aquecimento em micro-ondas. Visto isso, fica evidente que o DES pode proporcionar um meio reacional que favorece a reação, o que nos leva a uma possível explicação do porquê essa mistura eutética resultou em um menor tempo de reação para a síntese dos aminocromenos. Para isso e com base na literatura, uma proposta de mecanismo é apresentada no [Esquema 13](#).

**Esquema 13:** Proposta de mecanismo para a reação de obtenção dos compostos 3a e 4a utilizando como solvente a mistura eutético ChCl/ureia (1:2)

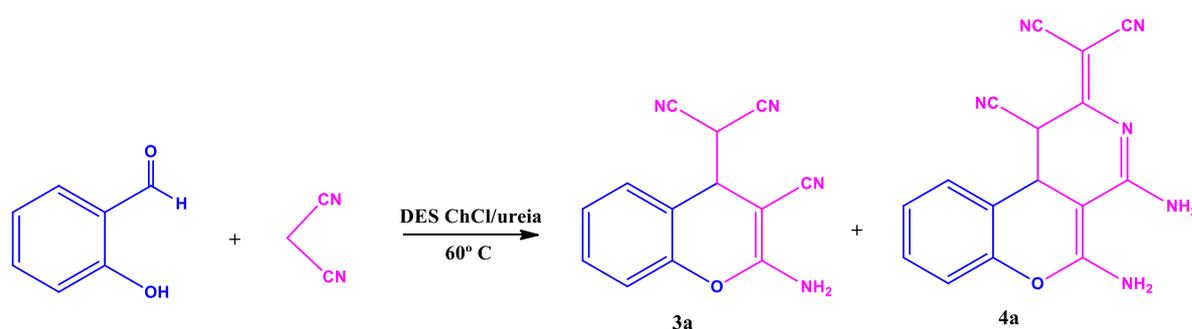


**Fonte:** Elaborado pelo autor com base em Azizi e colaboradores (2014) [80] e Yang e Colaboradores (2015) [32].

De acordo com proposta de mecanismo apresentada, na primeira etapa o salicilaldeído e a malononitrila são ativados pelo solvente eutético. Dessa forma o aldeído é atacado pela malononitrila ativada e então ocorre a condensação de Knoevenagel resultando na formação de dois intermediários que estão em equilíbrio e que logo em seguida se convertem no adulto de Knoevenagel (intermediário I). Na etapa 2, temos a ocorrência de uma adição de Michael, em que o adulto de Knoevenagel sofre um ataque nucleofílico de uma malononitrila desprotonada para formar o intermediário II. Em seguida, na etapa 3, temos uma ciclização intramolecular (intermediário III), onde novamente nota-se o DES atuando como um catalisador e favorecendo a ciclização. Na etapa 4, ocorre uma isomerização, dando origem ao produto **3a**. Este produto sofre uma nova adição nucleofílica de malononitrila (etapa 5), dando origem ao intermediário IV. Na etapa 6, o DES atua novamente para favorecer uma ciclização intramolecular para formar o intermediário V. Por fim, na etapa 7, uma isomerização leva a formação do produto **4a**.

Definido que o DES de ChCl/ureia é o solvente que apresenta meio reacional mais eficiente para síntese dos aminocromenos desta pesquisa, o próximo passo foi a análise da influência do método de aquecimento do sistema com o solvente o DES. As reações realizadas tanto pelo método de aquecimento convencional (banho em óleo), tanto por aquecimento sob a irradiação de micro-ondas foram acompanhadas por CCD e os tempos reacionais de cada método estão descritos na [Tabela 8](#).

**Tabela 8:** Comparação dos tempos reacionais para a síntese de aminocromenos em aquecimento em banho de óleo *versus* aquecimento em micro-ondas.



Método de aquecimento	Tempo da reação (1:2) <sup>a</sup>	Tempo da reação (1:3) <sup>b</sup>
Banho em óleo	4 horas	3 horas
Micro-ondas	0,5 mim.	0,5 mim.

<sup>a</sup> 1 equivalente molar de salicilaldeído e 2 equivalentes molares da malononitrila, 60 °C e 1 mL do DES ChCl/ureia.

<sup>b</sup> 1 equivalente molar de salicilaldeído e 3 equivalentes molares da malononitrila, 60 °C e 1 mL do DES ChCl/ureia

Quando a reação é conduzida pelo método de aquecimento convencional (banho em óleo), observa-se um elevado tempo reacional em comparação com o método conduzido pela irradiação de micro-ondas. Essa ocorrência já era esperada, levando em consideração o que é descrito por Díaz-Ortiz e seu grupo de pesquisa [81]. Segundo os pesquisadores, o aquecimento convencional é uma forma lenta, ineficiente e não seletiva, pois a transferência de energia para um sistema reacional ocorre por condução e conversão para o interior da amostra. Além disso, os reagentes são ativados lentamente por uma fonte de calor externa, em que a energia térmica direcionada para meio reacional passa primeiro pela superfície do recipiente do sistema para depois atingir os reagentes e solvente. Dessa forma, esse método de aquecimento é totalmente dependente de uma agitação eficiente do sistema a fim de proporcionar uma melhor distribuição do calor.

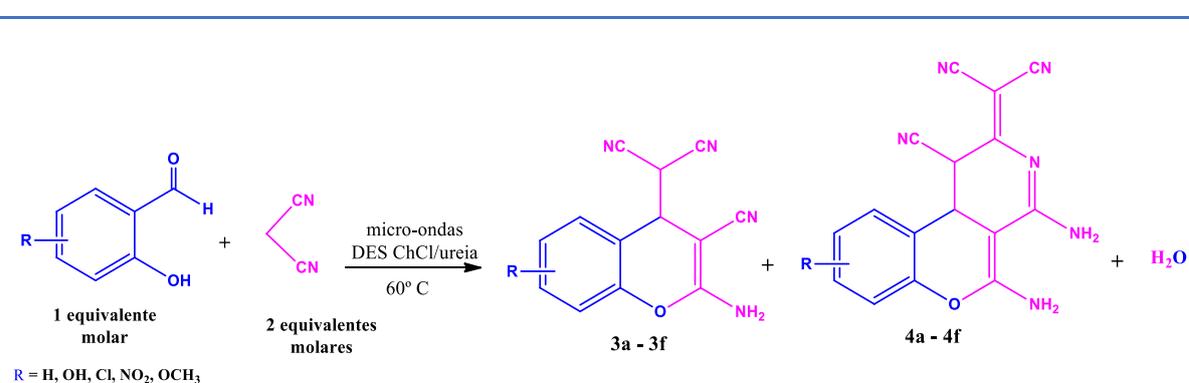
Um fator que pode contribuir para o decréscimo do tempo de reação observado na síntese dos produtos **3a** e **4a** quando o meio reacional se processa sob o aquecimento por irradiação de micro-ondas, pode está relacionado com as propriedades dielétricas do solvente eutético ChCl/ureia. Apesar dos valores destas propriedades não possam ser determinados para as misturas eutéticas, a natureza iônica e a polaridade das substâncias que as compõem, podem influenciar diretamente no aquecimento por irradiação de micro-ondas. Paveglio [78] destaca que um dos fatores determinantes para o alto desempenho das misturas eutéticas na cinética das reações aquecidas em micro-ondas pode estar diretamente relacionado com a perda dielétrica ( $\epsilon''$ ) dessas misturas, tendo em vista que essa propriedade expressa a eficiência na qual a radiação eletromagnética é convertida em energia térmica. Ou seja, quanto maior a perda dielétrica de um material, mais rápido ocorre o aquecimento do sistema, o que pode influenciar diretamente no tempo de uma reação.

Os produtos obtidos nas reações realizadas nesta pesquisa já haviam sido previamente sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa por meio de outras condições reacionais e caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para serem utilizados como padrões. Dessa maneira, a formação dos produtos utilizando as condições reacionais aqui apresentadas foi acompanhada por CCD e comparadas com padrões via injeção em HPLC, além de determinar as proporções dos produtos formados nessa mesma análise.

## 5.1 Analisando o comportamento reacional de uma variedade de aldeídos aromáticos

Partindo como referência do salicilaldeído que foi consumido totalmente no meio reacional em apenas 0,5 minuto (Tabela 9, entrada 1), foram utilizados diversos salicilaldeídos com grupos substituintes retiradores ou doadores de densidade eletrônica para o anel aromático. As reações foram realizadas com a finalidade de observar a influência dos grupos substituintes na cinética de reação, dentro do método já otimizado.

**Tabela 9:** Reatividade do salicilaldeído com diferentes grupos substituintes na razão molar 1:2 (salicilaldeído:malononitrila) na presença do DES ChCl/ureia sob irradiação de micro-ondas.



Entrada	R	Tempo (min)	Proporção %
1	-H	0,5	3a (5%) – 4a (95%)
2	3 -OCH <sub>3</sub>	10	3b (27,2%) – 4b (39,9%)
3	4 -OH	10	3c (17,1%) – 4c (31,3%)
4	5 -OCH <sub>3</sub>	10	3d (95%) <sup>#</sup>
5	5 -Cl	10	3e (33,2%) – 4e (67,8%)
6	5 -NO <sub>2</sub>	10	3f (16,7%) – 4f (32,1%)

\* Proporções determinadas por análise em HPLC.

# Obtenção de um único produto e rendimento isolado.

Em todas as reações o consumo do substrato foi acompanhado por CCD e como o salicilaldeído sem substituinte foi totalmente consumido em 0,5 minutos, para as demais

reações neste mesmo intervalo de tempo era retirada uma alíquota do sistema reacional para verificar o consumo do substrato. Entretanto, em todas as reações na qual se utilizou o salicilaldeído com um grupo substituinte, foi verificado que para esse intervalo de tempo, os reagentes não eram totalmente consumidos. Assim, outras alíquotas foram retiradas com esse mesmo intervalo (0,5 minutos) até atingir o tempo de 2 minutos. Porém, ainda assim foi constatado que havia a presença do substrato no meio reacional, as reações continuaram sendo acompanhadas, no entanto as alíquotas a partir de então só foram retiradas para análise em CCD em intervalos de tempo de 2 minutos. Isso se procedeu até o tempo de cada reação completar 10 minutos.

Ao atingir o tempo de 10 minutos, em todas as reações o acompanhamento por cromatografia em camada delgada apontou que para todos os sistemas, quando utilizados os diferentes salicilaldeídos, houve o consumo total do reagente limitante. A partir disso, as reações foram interrompidas e após os sistemas atingirem a temperatura ambiente, foi adicionada água deionizada gelada e os sólidos resultante das sínteses foram filtrados sob vácuo para remoção do solvente. Após total secagem e através das análises por HPLC foi constatada que a maioria dos sólidos obtidos nas reações possuíam uma mistura dos produtos **3a-3f** e **4a-4f**, e que a presença dos compostos **4a-4f** se dá em maior proporção.

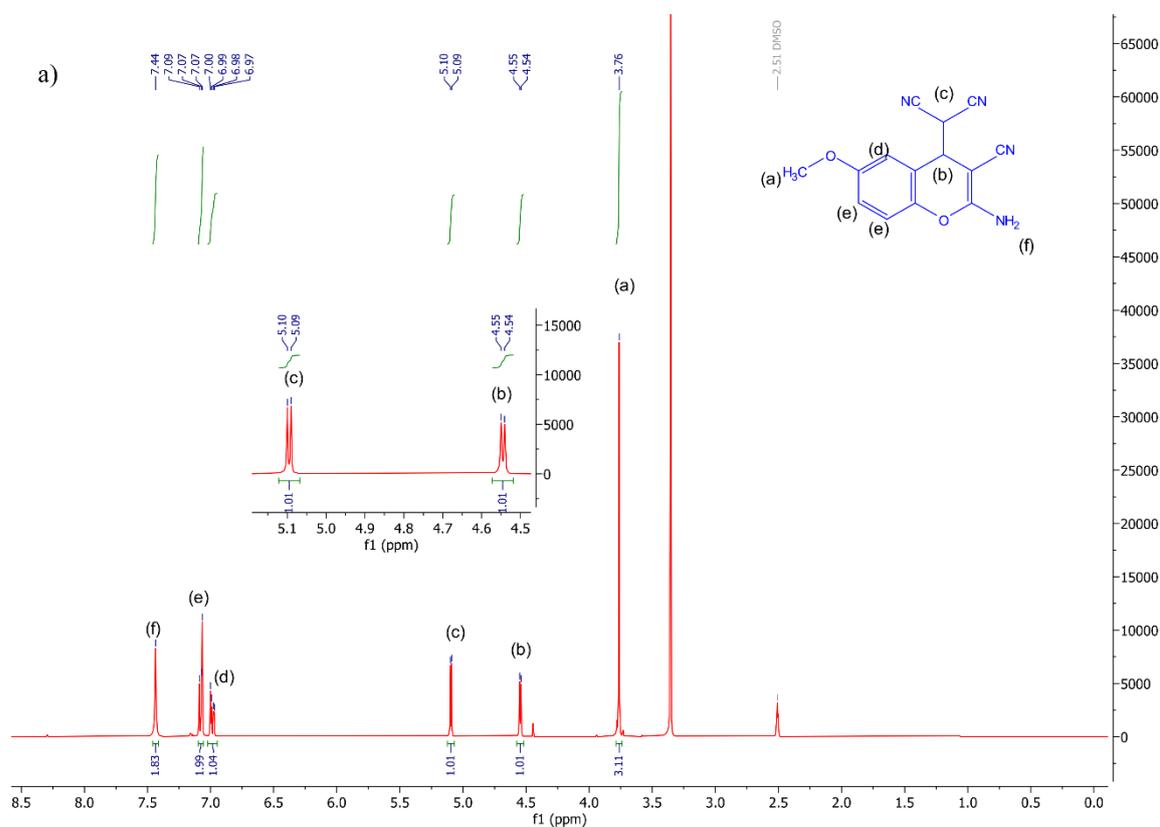
Esperava-se que os salicilaldeídos com os diferentes grupos substituintes, apresentassem tempos de reações distintos, considerando que a natureza desses grupos pode influenciar diretamente na cinética reacional. Nas reações em que os substratos possuem grupos substituintes retiradores de elétrons (-Cl, -NO<sub>2</sub>), esperava-se um tempo reacional menor em comparação aos substratos com um grupo substituinte doadores de elétrons (-OCH<sub>3</sub>, -OH), pois para os compostos 5-nitro-salicilaldeído e 5-cloro-salicilaldeído, os substituintes são grupos ativante da carbonila, o que em tese, a torna mais susceptível ao ataque nucleofílico pela malononitrila (etapa 1, [Esquema 13](#)).

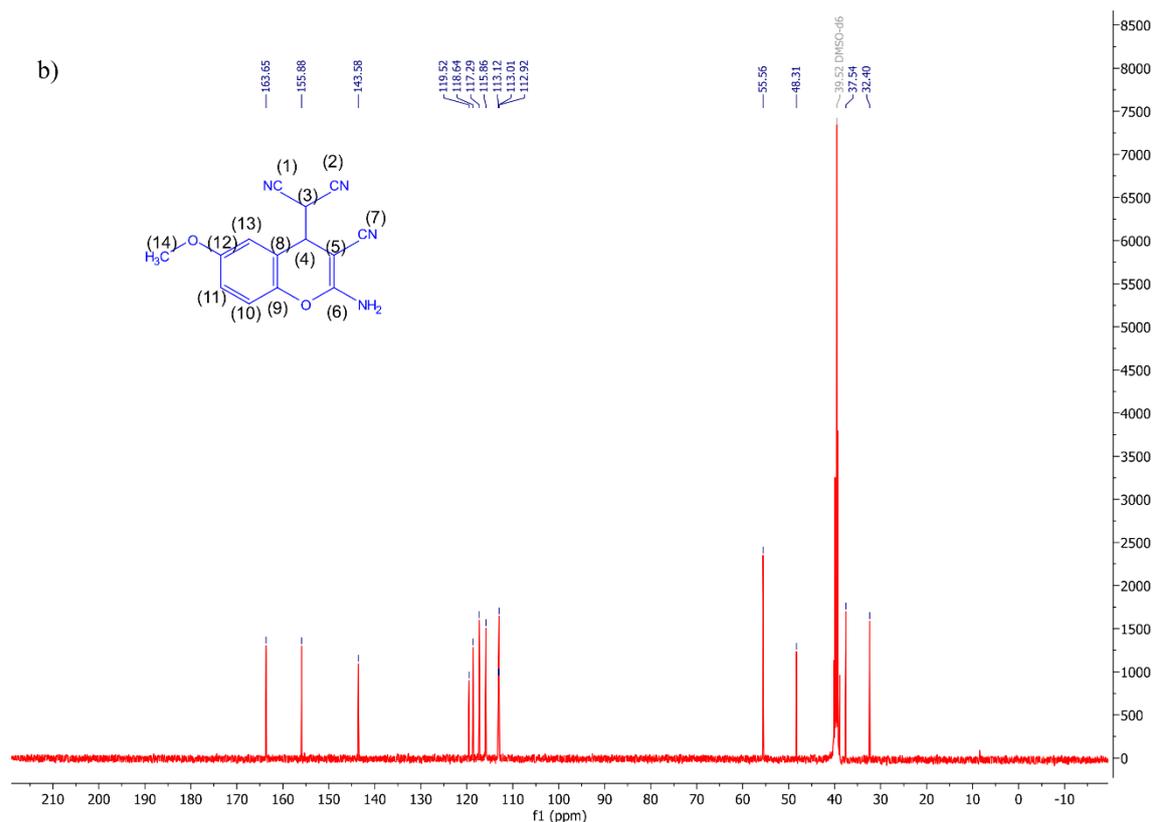
Não foi observado uma redução no tempo para as reações em que os compostos 5-nitrosalicilaldeído e 5-clorosalicilaldeído foram usados como substrato. Uma possível explicação para essa ocorrência estaria na etapa 3 da proposta de mecanismo apresentada no [Esquema 13](#). Nesta etapa, ocorre uma ciclização intramolecular, em que o oxigênio do grupo hidroxila da posição orto a carbonila do anel aromático, atua como nucleófilo. Os substituintes que possuem grupos retiradores de elétrons podem retirar densidade eletrônica do oxigênio da hidroxila, através do efeito indutivo, tornando-o um nucleófilo menos efetivo. Entretanto se isso fosse o fator determinante para cinética das reações, os grupos doadores de

densidade eletrônica (-OCH<sub>3</sub>, -OH) proporcionaria para a etapa de ciclização, uma condição mais favorável e com isso teríamos tempos distintos nas reações realizadas. Dado isso, a explicação mais coerente que justifica o igual tempo reacional observado para as reações com os diferentes salicilaldeídos está no solvente utilizado nas reações, reforçando ainda mais a hipótese de que ele é o responsável pelo controle cinético da reação para a síntese dos compostos aqui realizadas.

Na reação em que utilizamos o salicilaldeído com o grupo metóxi (-OCH<sub>3</sub>) como substituinte na posição 5 do anel aromático (entrada 4 da [Tabela 9](#)), obtivemos o produto **3d** como sendo o único produto da síntese, em que o rendimento isolado foi de 95%. Para confirmar a obtenção do composto e elucidar sua estrutura, realizamos análises de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do sólido obtido na reação. A [Figura 8](#) a seguir mostra os dados obtidos por RMN do composto **3d**.

**Figura 8:** a) Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) referente ao composto **3d**. b) Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) referente ao composto **3d**.



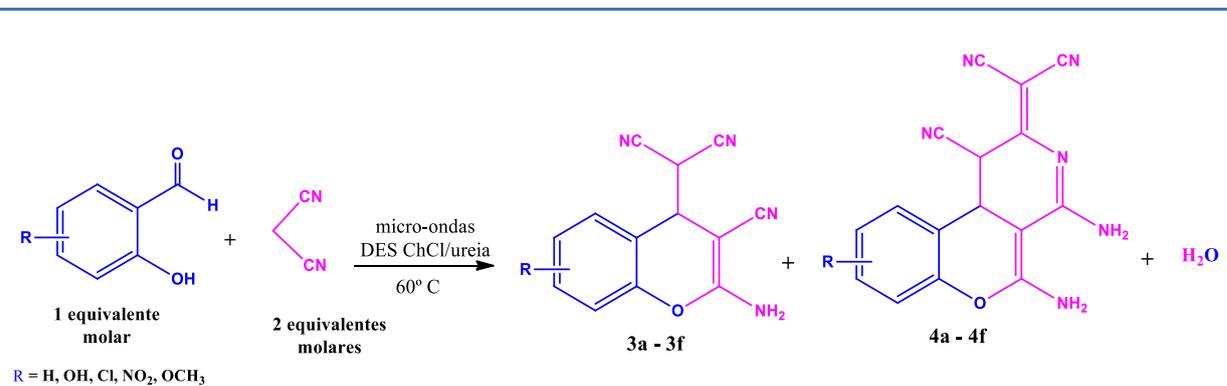


A presença de um singlete em 3,7 ppm refere-se aos hidrogênios (a) da metila do grupo metóxi presente na molécula do composto **3d**. É possível também identificar um singlete em 7,4 ppm que pode ser atribuído aos dois hidrogênio (f) que compõe o grupo amino, além de dois dupletos, um em 4,5 ppm e outro em 5,1 ppm que são referentes aos hidrogênios (b) e (c) respectivamente, confirmando que estão ligados a carbonos com hibridização  $\text{sp}^3$ . No RMN de  $^{13}\text{C}$  é possível identificar a presença do átomos de carbono (C14) do grupo metóxi através do deslocamento químico em 55,5 ppm, já os deslocamentos em 32,4 e 37,5 ppm são atribuídos aos carbonos (C3) e (C4), respectivamente e confirmam natureza  $\text{sp}^3$  para esses carbonos. O conjunto de picos entre 112,9-119,5 ppm são atribuídos aos carbonos que compõe o anel aromático da molécula. Ainda é possível visualizar três picos com deslocamentos químicos de 143,5 ppm, 155,8 ppm e 163,6 ppm resultante dos carbonos dos 3 grupos cianos.

Uma vez que não foi possível obter um único produto nas reações a partir de 1 (um) equivalente de salicilaldeído e 2 (dois) equivalentes de malononitrila e que um desses produtos é proveniente da adição sequencial de três equivalentes da malononitrila, gerando o produto **4a**, optamos por aplicar a melhor metodologia encontrada para a reação entre

diversos salicilaldeídos e malononitrila utilizando 3 equivalentes de malononitrila. O tempo de reação e as proporções dos produtos formados estão descritos na [Tabela 10](#).

**Tabela 10:** Reatividade do salicilaldeído com diferentes grupos substituintes na razão molar 1:3 (salicilaldeído:malononitrila) na presença do DES ChCl/ureia sob irradiação de micro-ondas.



Entrada	R	Tempo (min)	Proporção%*
1	-H	0,5	4a (95%) <sup>#</sup>
2	3 -OCH <sub>3</sub>	15	3b (10,2%) - 4b (40,7%)
3	4 -OH	15	3c (39,1%) - 4c (25,5%)
4	5 -OCH <sub>3</sub>	15	3d (22,5%) - 4d (58,3%)
5	5 -Cl	15	4e (70,2%) <sup>#</sup>
6	5 -NO <sub>2</sub>	15	3f (14,4%) - 4f (35,6%)

\* Proporções determinadas por análise em HPLC.

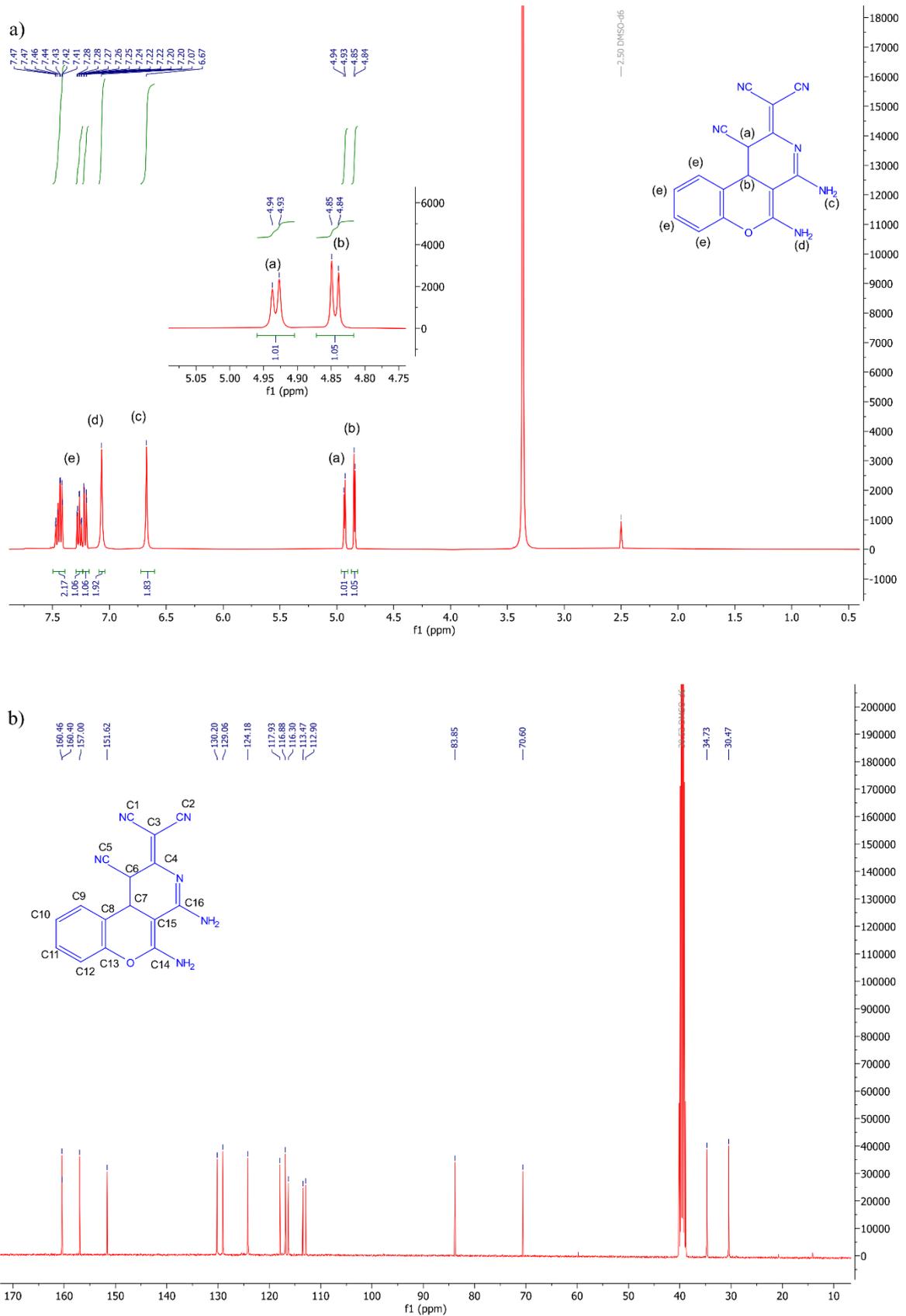
# Obtenção de um único produto e rendimento isolado.

Assim como nas demais reações até aqui apresentadas, a síntese dos compostos apresentados na [Tabela 10](#) foi acompanhada por CCD até o consumo do reagente limitante. Um fato a ser observado é que o tempo reacional para a obtenção dos aminocromenos com grupos substituintes quando se utiliza 3 equivalentes molares de malononitrila aumenta para 15 minutos.

Assim como nas reações em que utilizamos 2 equivalentes de malononitrila, o acompanhamento por CCD até o término das reações, apontaram que a maioria das sínteses para obtenção dos compostos **4a-f** resultaram em uma mistura de produtos. Após filtração a vácuo, lavagem com água deionizada gelada para a remoção do solvente e ocorrida a completa secagem, os sólidos obtidos foram submetidos a análises de HPLC e constatou-se a existência de uma mistura de produtos, porém, a maior proporção nas misturas resultantes das sínteses é referente aos produtos desejados (**4a-f**), exceto a entrada 3, onde o produto em maior proporção é o **3c**. Com isso, os resultados demonstram que tanto no sistema 1:2, quanto 1:3 (salicilaldeído e seus derivados:malononitrila) por mais que a maioria das reações resultem em uma mistura de produtos, as condições aqui empregadas seguem uma tendência de formar em maior quantidade os produtos **4a-4f**. Essa observação, pode estar relacionada diretamente com a atuação do DES em algumas etapas de síntese até a formação do composto **4a** e seus análogos. Como foi mostrado na proposta de mecanismo no [Esquema 13](#), o DES participa efetivamente em várias etapas da reação, podendo assim, favorecer cineticamente a formação desses produtos (**4a-4f**).

Para as reações em que utilizamos o salicilaldeído sem substituinte ou com o grupo cloro (-Cl) como substituinte na posição 5 do anel aromático, as análises de HPLC mostraram a existência predominante de um único pico, e que apenas o processo de lavagem para a remoção do solvente e de eventuais impurezas, levam ao isolamento dos produtos **4a** (entrada 1) e **4e** (entrada 5), apresentando rendimentos de 95% e 72%, respectivamente. A fim de confirmar o êxito na síntese destes compostos e elucidar suas estruturas, realizamos análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do sólido obtido nas reações. A [Figura 9](#) a seguir refere-se aos dados obtidos por RMN do composto **4a**.

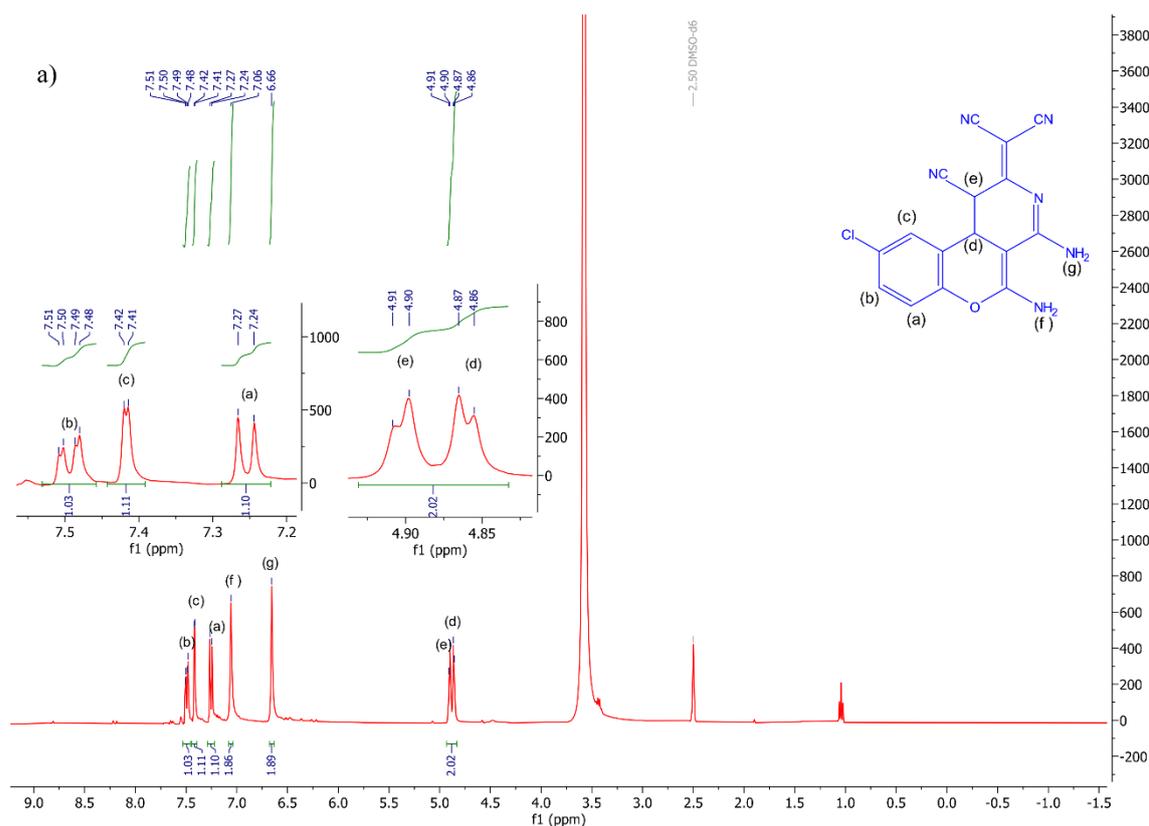
**Figura 9:** a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) referente ao composto **4a**. b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) referente ao composto **4a**.

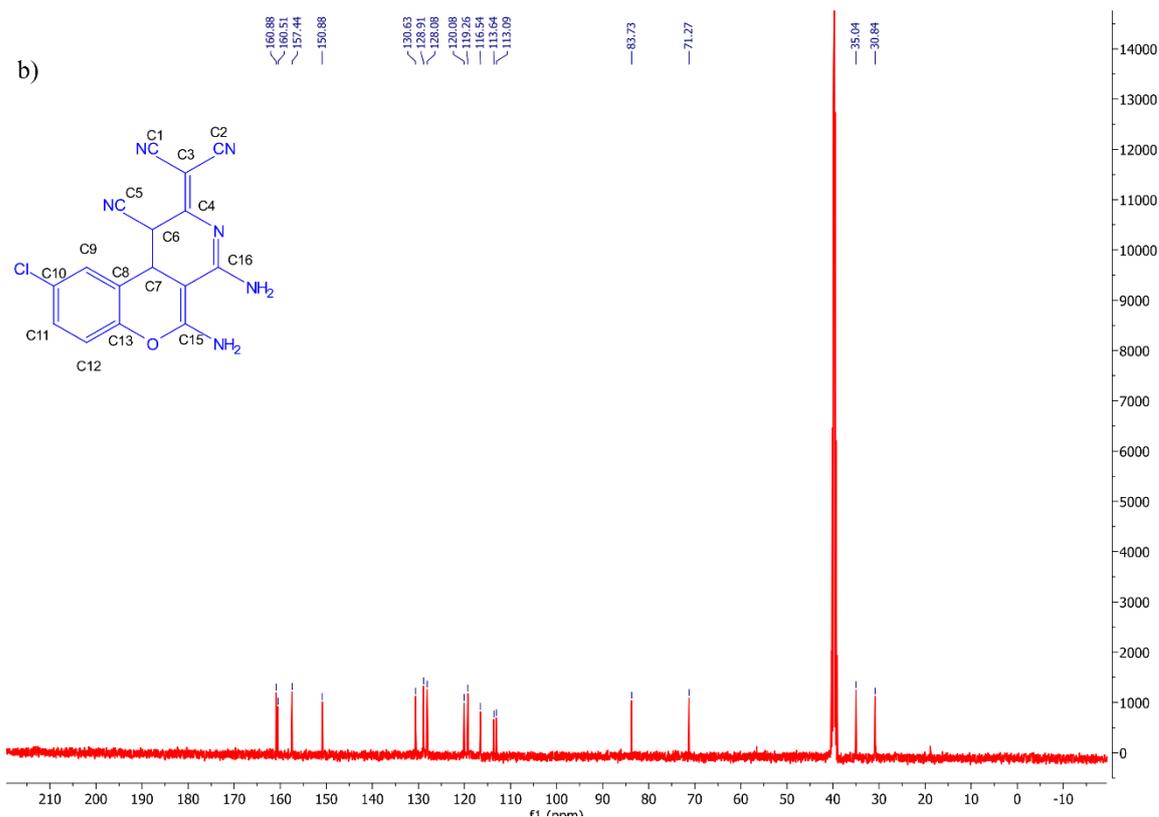


As principais evidências que para a reação na proporção molar 1:3 entre os reagentes levou apenas a formação do produto **4a** podem ser confirmadas pela presença dos hidrogênios (c) e (d) dos grupos aminos que é visivelmente identificada no RMN de  $^1\text{H}$  com singletos na região de entre 6,5-7,0 ppm, e o surgimento de dois dubletos na região próximo de 5 ppm que são referentes aos hidrogênios (a) e (b). Já no RMN de  $^{13}\text{C}$  é possível identificar a presença de dois átomos de carbonos (C6 e C7) através dos deslocamentos químicos em 34,7 ppm e 30,4 ppm que confirmam natureza  $\text{sp}^3$  para esses carbonos.

As análises de dados dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do sólido obtido da reação da entrada 5 (Tabela 10) e comparando com dados de RMN da literatura, confirmam ser do composto **4e**. A Figura 10 a seguir descrevem esses resultados.

**Figura 10:** a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) referente ao composto **4e**. b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) referente ao composto **4e**.





A formação do **4e** pode ser evidenciada no RMN de  $^1\text{H}$  pela presença de 3 picos na região entre 7,2 e 7,5 ppm referentes aos hidrogênios a, b e c pertencentes ao anel aromático, além de 2 singletos referentes aos hidrogênios dos 2 grupos aminos presente na molécula do composto, um em 6,6 ppm atribuído aos hidrogênios (g) e o outro em 7,0 ppm, referentes aos hidrogênios (f). Já no RMN de  $^{13}\text{C}$  é possível identificar a presença de dois átomos de carbonos (C6 e C7) através dos deslocamentos químicos em 35,0 ppm e 30,8 ppm que confirmam natureza  $\text{sp}^3$  para esses carbonos.

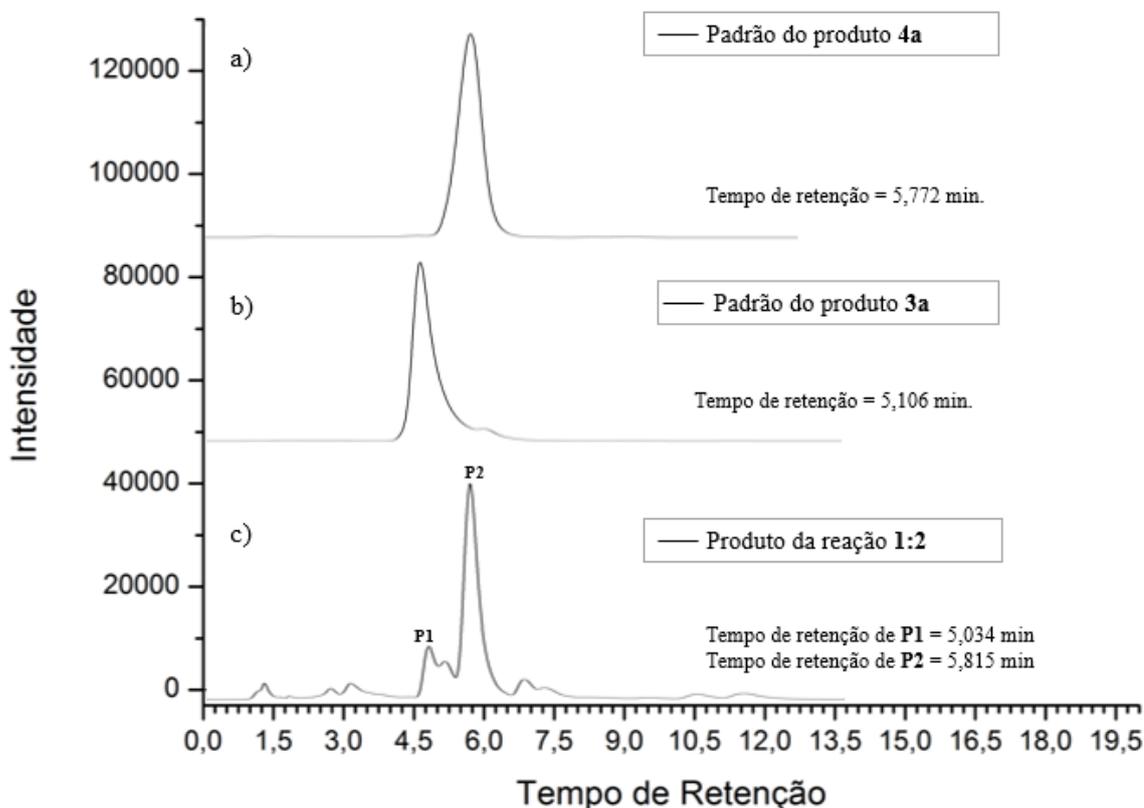
Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  obtidos dos compostos **4a** e **4e** corroboram com os resultados descritos por Yang e colaboradores [32].

## 5.2 Análise da obtenção dos aminocromenos por comparação com o tempo de retenção dos padrões através da técnica de HPLC para a reação 1:2

Visto que através do acompanhamento da reação por CCD, o sistema reacional em que se tinha 1 equivalente molar de salicilaldeído e 2 equivalentes molares de malononitrila apresentava dois  $\text{Rf}$ 's ao final da reação e que estes coincidiam com os  $\text{Rf}$ 's dos padrões dos produtos obtidos com 2 e 3 equivalentes de malononitrila, foram realizadas análises de HPLC, visando confirmar a formação dos dois produtos. Os cromatogramas com os tempos de

retenção do sólido obtido na reação e dos padrões **3a** (1:2) e **4a** (1:3) são apresentados a seguir.

**Figura 11:** Cromatogramas obtidos através da análise por HPLC. a) padrão 1:3. produto obtido da reação 1:2. b) padrão 1:2. c) produto obtido da reação 1:2.



Observando o tempo de retenção e intensidade dos picos em cada cromatograma, fica evidente que a metodologia utilizada nessa pesquisa conduz a reação em que se utiliza 1 equivalente molar de salicilaldeído e 2 equivalentes molares de malononitrila também conduz para o produto **4a** que apenas era obtido até então por outras condições reacionais somente quando de utilizava 3 equivalentes do composto de metileno ativo.

Estequiometricamente, o resultado observado gerou estranheza, pois teoricamente apenas duas malononitrilas se acoplariam ao salicilaldeído. Entretanto, o meio reacional de qualquer sistema de síntese é um ambiente complexo e dinâmico, tal qual o consumo dos reagentes e a formação dos produtos ocorrem de maneira gradativa, com isso pode-se prever, que no sistema reacional em estudo ocorra colisões entre o produto 1:2 (salicilaldeído:malononitrila) com outra molécula de malononitrila, levando a formação do produto 1:3 (salicilaldeído:malononitrila), o que explicaria a ocorrência incomum observada na reação de síntese do aminocromeno por meio das condições reacionais estudadas.

Para as demais reações de síntese realizadas entre os diferentes salicilaldeídos substituídos e a malononitrila usando a proporção molar 1:2 ou 1:3, através dos cromatogramas que são apresentados no Apêndice 1 e que foram obtidos através das análises realizadas por HPLC, observa-se a presença de mais de um pico, o que nos leva a interpretar a existência de uma mistura de compostos. Salientamos aqui, que vários métodos de purificação foram tentados durante a pesquisa, a fim de separar os componentes obtidos como produtos nas reações. Os métodos analíticos de extração líquido-líquido e recristalização foram testados, porém, a dificuldade de solubilização entre os solventes orgânicos e o material sólido obtido nas reações frustraram todas as tentativas de purificação.

---

## **CAPÍTULO 6**

---

---

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta pesquisa, foi determinado um sistema de síntese com condições reacionais favoráveis para a obtenção de aminocromenos a partir da condensação em cascata de Knoevenagel-Michael. O sistema reacional aqui proposto vai de encontro ao que é estabelecido pela química verde, visto que todas as reações realizadas se processaram na presença de um solvente que apresenta características ecoamigáveis, ser biodegradável, apresentar baixa toxicidade, alta estabilidade térmica, fácil obtenção e alta solubilidade em água.

Evidenciou-se no estudo, a influência do solvente e a natureza deste nas reações de síntese orgânica, visto que no sistema reacional no qual ocorreu na ausência de solvente, os substratos não foram totalmente consumidos. Ainda, dos solventes utilizados para otimizar as reações de síntese dos aminocromenos, constatou-se que o melhor solvente para obtenção dos compostos sintetizados foi a mistura eutética formada por cloreto de colina/ureia na razão molar 1:2 (salicilaldeído: malononitrila). Ao comparar a eficiência do aquecimento convencional com o aquecimento por meio da irradiação de micro-ondas, foi perceptível a grande redução no tempo reacional proporcionado pela irradiação de micro-ondas para o sistema utilizado para a síntese dos aminocromenos.

As reações com os diferentes salicilaldeídos tanto para na proporção molar 1:2, quanto para 1:3 com a malononitrila revela que a natureza dos grupos substituintes influencia diretamente no tempo reacional do sistema aqui proposto e que uma análise mais detalhada se faz necessária, a fim de entender com maior profundidade a influência dos grupos retiradores e doadores de elétrons na condução das reações. Constatou-se também, que para o sistema proposto, a razão molar entre os salicilaldeídos com ou sem substituintes e a malononitrila, infere diretamente na cinética reacional, sendo que para nas reações 1:2 o tempo de consumo dos reagentes ocorre entre 0,5 e 10 minutos, já para as reações em que a proporção molar é 1:3 o intervalo de tempo é entre 0,5 e 15 minutos para a conversão de reagentes em produtos.

Por fim, baseado nos resultados obtidos durante a pesquisa e as discussões aqui elencadas, pode-se afirmar que o sistema reacional aqui apresentado e as condições empregadas se mostra eficiente e pode ser facilmente utilizado na condensação de Knoevenagel para a síntese de aminocromenos.

## REFERÊNCIAS

1. Ramachary, D. B., & Jain, S. (2011). Sequential one-pot combination of multi-component and multi-catalysis cascade reactions: an emerging technology in organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.*, 9(5), 1277–1300. <https://doi:10.1039/c0ob00611d>.
2. Nicolaou, K. C., Edmonds, D. J., & Bulger, P. G. (2006). Cascade Reactions in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(43), 7134–7186. <https://doi:10.1002/anie.200601872>
3. Keshavarzipour, F., & Tavakol, H. (2015). The synthesis of coumarin derivatives using choline chloride/zinc chloride as a deep eutectic solvent. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 13(1), 149–153. <https://doi.org/10.1007/s13738-015-0722-9>.
4. Patil, S. A., Patil, S. A., Patil, R. (2015). Microwave-assisted synthesis of chromenes: biological and chemical importance. *Future Medicinal Chemistry*, 7(7), 893–909. <https://doi:10.4155/fmc.15.38>.
5. Kumar, A., Kuang, Y., Liang, Z., & Sun, X. (2020). Microwave Chemistry, Recent Advancements and Eco-Friendly Microwave-Assisted Synthesis of Nanoarchitectures and Their Applications: A Review. *Materials Today Nano*, 100076. <https://doi:10.1016/j.mtnano.2020.100076>.
6. Da Rocha, D. R., Mota, K., da Silva, I. M. C. B., Ferreira, V. F., Ferreira, S. B., & da Silva, F. de C. (2014). Synthesis of fused chromene-1,4-naphthoquinones via ring-closing metathesis and Knoevenagel-electrocyclization under acid catalysis and microwave irradiation. *Tetrahedron*, 3266–3270. <https://doi:10.1016/j.tet.2013.11.068>.
7. El Achkar, T., Greige-Gerges, H., & Fourmentin, S. (2021). Basics and properties of deep eutectic solvents: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 19(4), 3397–3408. <https://doi:10.1007/s10311-021-01225-8>.
8. O'Kennedy, & R. D. Thornes (Eds.), *Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action* (pp. 185-208). John Wiley & Sons.
9. Das, S. G., Srinivasan, B., Hermanson, D. L., Bleeker, N. P., Doshi, J. M., Tang, R. Xing, C. (2011). Structure–Activity Relationship and Molecular Mechanisms of Ethyl 2-Amino-6-(3,5-dimethoxyphenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-4H-chromene-3-carboxylate (CXL017) and Its Analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(16), <https://doi.org/5937–5948>. [doi:10.1021/jm200764t](https://doi.org/10.1021/jm200764t).

10. Pratap, R., & Ram, V. J. (2014). Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[h]chromenes in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, 114(20), 10476–10526. <https://doi:10.1021/cr500075s> .
11. Tsai, W.-T., Hsien, K.-J., Hsu, H.-C., Lin, C.-M., Lin, K.-Y., & Chiu, C.-H. (2008). Utilization of ground eggshell waste as an adsorbent for the removal of dyes from aqueous solution. *Bioresource Technology*, 99(6), 1623–1629. <https://doi:10.1016/j.biortech.2007.04.010>.
12. Medina, F. G., Marrero, J. G., Macías-Alonso, M., González, M. C., Córdova-Guerrero, I., Teissier García, A. G., & Osegueda-Robles, S. (2015). Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity. *Natural Product Reports*, 32(10), 1472–1507. <https://doi:10.1039/c4np00162a>.
13. Conti, C., Proietti Monaco, L., & Desideri, N. (2014). Synthesis and anti-rhinovirus activity of novel 3-[2-(pyridinyl)vinyl]substituted -2H-chromenes and -4H-chromen-4-ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(3), 1201–1207. <https://doi:10.1016/j.bmc.2013.11.054>.
14. Feliciano, A.; Gómez-García, O.; Escalante, C.H.; Rodríguez-Hernández, M.A.; Vargas-Fuentes, M.; Andrade-Pavón, D.; Villa-Tanaca, L.; Álvarez-Toledano, C.; Ramírez-Apan, M.T.; Vázquez, M.A.; Tamariz, J.; Delgado, F. (2021). Three-Component Synthesis of 2-Amino-3-cyano-4H-chromenes, In Silico Analysis of Their Pharmacological Profile, and In Vitro Anticancer and Antifungal Testing. *Pharmaceuticals*, 23(9), 1110. <https://doi.org/10.3390/ph14111110>.
15. Witaicenis, A., Seito, L. N., & Di Stasi, L. C. (2010). Intestinal anti-inflammatory activity of esculetin and 4-methylesculetin in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. *Chemico-Biological Interactions*, 186(2), 211–218. <https://doi:10.1016/j.cbi.2010.03.045>.
16. Shestopalov, A. M., Litvinov, Y. M., Rodinovskaya, L. A., Malyshev, O. R., Semenova, M. N., & Semenov, V. V. (2012). Polyalkoxy Substituted 4H-Chromenes: Synthesis by Domino Reaction and Anticancer Activity. *ACS Combinatorial Science*, 14(8), 484–490. <https://doi:10.1021/co300062e>.

17. Dupoirieux, L., Pourquier, D., & Souyris, F. (1995). Powdered eggshell: a pilot study on a new bone substitute for use in maxillofacial surgery. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 23(3), 187–194. [https://doi:10.1016/s1010-5182\(05\)80009-5](https://doi:10.1016/s1010-5182(05)80009-5).
18. Safari, J., Zarnegar, Z., & Heydarian, M. (2013). Practical, ecofriendly, and highly efficient synthesis of 2-amino-4H-chromenes using nanocrystalline MgO as a reusable heterogeneous catalyst in aqueous media. *Journal of Taibah University for Science*, 7(1), 17–25. <https://doi:10.1016/j.jtusci.2013.03.001>.
19. Ramesh, R., Vadivel, P., Maheswari, S., & Lalitha, A. (2016). Click and facile access of substituted tetrahydro-4H-chromenes using 2-aminopyridine as a catalyst. *Research on Chemical Intermediates*, 42(10), 7625–7636. <https://doi:10.1007/s11164-016-2557-0>.
20. Kolla, S. R.; Lee, Y. R. (2011). Ca(OH)<sub>2</sub>-mediated efficient synthesis of 2-amino-5-hydroxy-4H-chromene derivatives with various substituents. *Tetrahedron*, 67(43), 8271–8275. <https://doi:10.1016/j.tet.2011.08.086>.
21. Liandi, A. R., Tri Yunarti, R., Fajri Nurmawan, M., & Herry Cahyana, A. (2020). The Utilization of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanocatalyst in Modifying Cinnamaldehyde Compound to Synthesis 2-Amino-4H-Chromene Derivative. *Materials Today: Proceedings*, 22, 193–198. <https://doi:10.1016/j.matpr.2019.08.087>.
22. Maleki, B., Tayebee, R., Khoshsima, A., & Ahmadpoor, F. (2020). Facile Protocol for the Synthesis of 2-Amino-4H-Chromene Derivatives using Choline Chloride/Urea. *Organic Preparations and Procedures International*, 53(1), 34–41. <https://doi:10.1080/00304948.2020.1833623>.
23. Van Beurden, K., de Koning, S., Molendijk, D., & van Schijndel, J. (2020). The Knoevenagel reaction: a review of the unfinished treasure map to forming carbon–carbon bonds. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 13(4), 349–364. <https://doi:10.1080/17518253.2020.1851398>.
24. Heravi, M., M., Zadsirjan, V., Mollaiye, M., Heydari, M., & Taheri Kal Koshvandi, A. (2018). Salicylaldehydes as privileged synthons in multicomponent reactions. *Russian Chemical Reviews*, 87(6), 553–585. <https://doi:10.1070/rcr4780>.

25. Panja, S. K., Dwivedi, N., & Saha, S. (2015). First report of the application of simple molecular complexes as organo-catalysts for Knoevenagel condensation. *RSC Advances*, 5(80), 65526–65531. <https://doi:10.1039/c5ra09036a>.
26. Kulkarni, M. A., Pandit, K. S., Desai, U. V., Lad, U. P., & Wadgaonkar, P. P. (2013). Diethylamine: A smart organocatalyst in eco-safe and diastereoselective synthesis of medicinally privileged 2-amino-4H-chromenes at ambient temperature. *Comptes Rendus Chimie*, 16(8), 689–695. <https://doi:10.1016/j.crci.2013.02.016>.
27. Moafi, L., Ahadi, S., & Bazgir, A. (2010). New HA 14-1 analogues: synthesis of 2-amino-4-cyano-4H-chromenes. *Tetrahedron Letters*, 51(48), 6270–6274. <https://doi:10.1016/j.tetlet.2010.09.090>.
28. Thakur, A., Linga Reddy, P., Tripathi, M., & Rawat, D. S. (2015). Facile construction of 3-indolochromenes and 3-indoloxanthenes via EDDF catalyzed one-pot three component reactions. *New Journal of Chemistry*, 39(8), 6253–6260. <https://doi:10.1039/c5nj01288k>.
29. Meng, X.-Y., Wang, H.-J., Wang, C.-P. Zhang, Z.-H. (2011). Disodium Hydrogen Phosphate as an Efficient and Cheap Catalyst for the Synthesis of 2-Aminochromenes. *Synthetic Communications*, 41(23), 3477–3484. <https://doi:10.1080/00397911.2010.518299>.
30. Elinson, M. N., Dorofeev, A. S., Feducovich, S. K., Nasybullin, R. F., Gorbunov, S. V., & Nikishin, G. I. (2006). Electrocatalytic chain transformation of salicylaldehydes and malononitrile into substituted 4H-chromenes. *Electrochemistry Communications*, 8(10), 1567–1571. <https://doi:10.1016/j.elecom.2006.07.009>.
31. Yadav, S., Srivastava, M., Rai, P., Singh, J., Prasad Tiwari, K., & Singh, J. (2015). Visible light induced, catalyst free, convenient synthesis of chromene nucleus and its derivatives using water–ethanol mixture as a solvent. *New Journal of Chemistry*, 39(6), 4556–4561. <https://doi:10.1039/c5nj00002e>.
32. Yang, F., Wang, Z., Wang, H., Wang, C., & Wang, L. (2015). An efficient condensation of substituted salicylaldehyde and malononitrile catalyzed by lipase under microwave irradiation. *RSC Advances*, 5(70), 57122–57126. <https://doi.org/10.1039/C5RA10565J>.

33. Medvedev, M. G., Ilovaisky, A. I., Merkulova, V. M., Zaimovskaya, T. A., & Nikishin, G. I. (2013). Solvent-free cascade assembling of salicylic aldehydes and malononitrile: rapid and efficient approach to 2-amino-4H-chromene scaffold. *Mendeleev Communications*, 23(2), 94–95. <https://doi:10.1016/j.mencom.2013.03.014>.
34. Abid-Jarraya, N., Turki-Guermazi, H., Khemakhem, K., Abid, S., Saffon, N., & Fery-Forgues, S. (2014). Investigations in the methoxy-iminocoumarin series: Highly efficient photoluminescent dyes and easy preparation of green-emitting crystalline microfibers. *Dyes and Pigments*, 101, 164–171. <https://doi:10.1016/j.dyepig.2013.09.043>.
35. Raj, V.; Lee, J. (2020). 2H/4H-Chromenes – A Versatile Biologically Attractive Scaffold. *Frontiers in Chemistry*, 8. <https://doi:10.3389/fchem.2020.00623>.
36. Kidwai, M., Saxena, S., Rahman Khan, M. K.; Thukral, S. S. (2005). Aqua mediated synthesis of substituted 2-amino-4H-chromenes and in vitro study as antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(19), 4295–4298. <https://doi:10.1016/j.bmcl.2005.06.041>.
37. Rao, M. S., Chhikara, B. S., Tiwari, R., Nasrolahi Shirazi, A., Parang, K., Kumar, A. "Greener synthesis of 2-aminochromenes in ionic liquid and evaluation of their antiproliferative activities." *Chemistry & Biology Interface* (2012) 2, 362-372
38. Keerthy, H. K. et al. (2014). Synthesis and Characterization of Novel 2-Amino-Chromene-Nitriles that Target Bcl-2 in Acute Myeloid Leukemia Cell Lines. *PLoS ONE*, 9(9), e107118. <https://doi:10.1371/journal.pone.0107118>.
39. Giguere, R. J., Bray, T. L., Duncan, S. M., & Majetich, G. (1986). Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Letters*, 27(41), 4945–4948. [https://doi:10.1016/s0040-4039\(00\)85103-5](https://doi:10.1016/s0040-4039(00)85103-5).
40. Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L. Rousell, J. (1986). The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Letters*, 27(3), 279–282. [https://doi:10.1016/s0040-4039\(00\)83996-9](https://doi:10.1016/s0040-4039(00)83996-9).
41. Kappe, C. O. Dallinger, D. (2005). The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(1), 51–63. <https://doi:10.1038/nrd1926>.

42. Ari Adi, W. et al. (2019). Metamaterial: Smart Magnetic Material for Microwave Absorbing Material. Electromagnetic Fields and Waves. <https://doi:10.5772/intechopen.84471>.
43. Chatti, S., Bortolussi, M. Loupy, A. (2000). Synthesis of New Diols Derived from Dianhydrohexitols Ethers under Microwave-Assisted Phase Transfer Catalysis. *Tetrahedron*, 56(32), 5877–5883. [https://doi:10.1016/s0040-4020\(00\)00539-1](https://doi:10.1016/s0040-4020(00)00539-1).
44. Vidal, T., Petit, A., Loupy, A. Gedye, R. N. (2000). Re-examination of Microwave-Induced Synthesis of Phthalimides. *Tetrahedron*, 56(30), 5473–5478. [https://doi:10.1016/s0040-4020\(00\)00445-2](https://doi:10.1016/s0040-4020(00)00445-2).
45. Perreux, L., & Loupy, A. (2001). A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations. *Tetrahedron*, 57(45), 9199–9223. [https://doi:10.1016/s0040-4020\(01\)00905-x](https://doi:10.1016/s0040-4020(01)00905-x).
46. Gupta, Monika; Paul, Satya; Gupta, Rajive. (2009). General Characteristics and Applications of Microwaves in Organic Synthesis. *Acta Chimica Slovenica*, v. 56, n. 4. ISSN: 1580-3155.
47. Naik, B. D., & Desai, K. R. (2004). Microwave Assisted Heterocyclization: A Rapid and Efficient Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Thiazolidinones. *E-Journal of Chemistry*, 1(5), 263–266. <https://doi:10.1155/2004/435147>.
48. Hayes, Brittany L. Microwave synthesis: chemistry at the speed of light. Cem Corporation, 2002.
49. Lenardão, E. J., Freitag, R. A., Dabdoub, M. J., Batista, A. C. F., Silveira, C. D. C. Green chemistry: the 12 principles of green chemistry and its insertion in the teaching and research activities. *Química Nova*, v. 26, n. 1, p. 123-129, 2003.
50. Maleki, B., Tayebee, R., Khoshsima, A., & Ahmadpoor, F. (2020). Facile Protocol for the Synthesis of 2-Amino-4H-Chromene Derivatives using Choline Chloride/Urea. *Organic Preparations and Procedures International*, 53(1), 34–41. <https://doi:10.1080/00304948.2020.1833623>.
51. Alonso, D. A., Baeza, A., Chinchilla, R., Guillena, G., Pastor, I. M., & Ramón, D. J. (2016). Deep Eutectic Solvents: The Organic Reaction Medium of the Century.

- European Journal of Organic Chemistry, 2016(4), 612–632.  
<https://doi:10.1002/ejoc.201501197>.
52. DAI, Y. Natural Deep Eutectic Solvents and their application in natural product research and development. 2013. 193f. Tese de doutorado – Universiteit Leiden. 2013.
53. Smith, E. L., Abbott, A. P., & Ryder, K. S. (2014). Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chemical Reviews*, 114(21), 11060–11082.  
<https://doi:10.1021/cr300162p>.
54. Abbott, A. P., Barron, J. C., Ryder, K. S., & Wilson, D. (2007). Eutectic-Based Ionic Liquids with Metal-Containing Anions and Cations. *Chemistry - A European Journal*, 13(22), 6495–6501. <https://doi:10.1002/chem.200601738>.
55. Alonso, D. A., Baeza, A., Chinchilla, R., Guillena, G., Pastor, I. M., & Ramón, D. J. (2016). Deep Eutectic Solvents: The Organic Reaction Medium of the Century. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016(4), 612–632.  
<https://doi:10.1002/ejoc.201501197>.
56. Liu, P., Hao, J.-W., Mo, L.-P., Zhang, Z.-H. (2015). Recent advances in the application of deep eutectic solvents as sustainable media as well as catalysts in organic reactions. *RSC Advances*, 5(60), 48675–48704.  
<https://doi:10.1039/c5ra05746a>.
57. Azizi, N., Yadollahy, Z., & Rahimzadeh-Oskooee, A. (2014). An atom-economic and odorless thia-Michael addition in a deep eutectic solvent. *Tetrahedron Letters*, 55(10), 1722–1725. <https://doi:10.1016/j.tetlet.2014.01.104>.
58. Gore, S., Baskaran, S., & Koenig, B. (2011). Efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones in low melting tartaric acid–urea mixtures. *Green Chemistry*, 13(4), 1009. <https://doi:10.1039/c1gc00009h>.
59. Ilgen, F. König, B. (2009). Organic reactions in low melting mixtures based on carbohydrates and l-carnitine—a comparison. *Green Chemistry*, 11(6), 848.  
<https://doi:10.1039/b816551c>.
60. Liu, S., Ni, Y., Wei, W., Qiu, F., Xu, S., Ying, A. (2014). Choline chloride and urea based eutectic solvents: effective catalytic systems for the Knoevenagel condensation

- reactions of substituted acetonitriles. *Journal of Chemical Research*, 38(3), 186–188. <https://doi:10.3184/174751914x13926483381319>.
61. Taha, N., Sasson, Y. Chidambaram, M. (2008). Phase transfer methodology for the synthesis of substituted stilbenes under Knoevenagel condensation condition. *Applied Catalysis A: General*, 350(2), 217–224. <https://doi:10.1016/j.apcata.2008.08.01>.
  62. Pałasz, A. Pałasz, T. (2011). Knoevenagel condensation of cyclic ketones with benzoylacetonitrile and N,N'-dimethylbarbituric acid. Application of sterically hindered condensation products in the synthesis of spiro and dispiropyrans by hetero-Diels–Alder reactions. *Tetrahedron*, 67(7), 1422–1431. <https://doi:10.1016/j.tet.2010.12.053>.
  63. Knoevenagel, E. Ueber eine darstellungsweise der glutarsäure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, v. 27, n. 2, p. 2345-2346, 1894.
  64. Nobeli, I., Favia, A. D., & Thornton, J. M. (2009). Protein promiscuity and its implications for biotechnology. *Nature Biotechnology*, 27(2), 157–167. <https://doi:10.1038/nbt1519>.
  65. Lai, Y.-F., Zheng, H., Chai, S.-J., Zhang, P.-F., & Chen, X.-Z. (2010). Lipase-catalysed tandem Knoevenagel condensation and esterification with alcohol cosolvents. *Green Chemistry*, 12(11), 1917. <https://doi:10.1039/c004547k>.
  66. Svedendahl, M., Hult, K., & Berglund, P. (2005). Fast Carbon–Carbon Bond Formation by a Promiscuous Lipase. *Journal of the American Chemical Society*, 127(51), 17988–17989. <https://doi:10.1021/ja056660r>.
  67. Wang, Z., Wang, C.-Y., Wang, H.-R., Zhang, H., Su, Y.-L., Ji, T.-F., & Wang, L. (2014). Lipase-catalyzed Knoevenagel condensation between  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes and active methylene compounds. *Chinese Chemical Letters*, 25(5), 802–804. <https://doi:10.1016/j.ccllet.2014.03.036>.
  68. Li, W., Li, R., Yu, X., Xu, X., Guo, Z., Tan, T., & Fedosov, S. N. (2015). Lipase-catalyzed Knoevenagel condensation in water–ethanol solvent system. Does the enzyme possess the substrate promiscuity? *Biochemical Engineering Journal*, 101, 99–107. <https://doi:10.1016/j.bej.2015.04.021>.
  69. Forsyth, S. A., Fröhlich, U., Goodrich, P., Gunaratne, H. Q. N., Hardacre, C., McKeown, A. Sedon, K. R. (2010). Functionalised ionic liquids: synthesis of ionic liquids with tethered basic groups and their use in Heck and Knoevenagel reactions. *New Journal of Chemistry*, 34(4), 723. <https://doi:10.1039/b9nj00729f>.

70. Wang, Y., Yao, Q.-X., He, J.-R., Liang, Z.-H., Li, X., Cheng, H., & Li, L.-L. (2021). L-proline-catalyzed Knoevenagel reaction promoted by choline chloride-based deep eutectic solvents. *Biomass Conversion and Biorefinery*. <https://doi:10.1007/s13399-021-01747-9>.
71. Kidwai, M., Bhushan, K. R. Misra, P. (1999). A Rapid and Cheap Synthesis of Cephalosporins. *Chemistry Letters*, 28(6), 487–488. <https://doi:10.1246/cl.1999.487>.
72. Paul, S., Gupta, M., Singh, P. P., Gupta, R. Loupy, A. (2005). A Mild, Efficient, and Green Procedure for Michael Addition of Active Methylene Compounds to Chalcones Under Microwave Irradiation. *Synthetic Communications*, 35(2), 325–332. <https://doi:10.1081/scc-200048473>.
73. Paul, S. Gupta, M. (2004). Zinc-catalyzed Williamson ether synthesis in the absence of base. *Tetrahedron Letters*, 45(48), 8825–8829. <https://doi:10.1016/j.tetlet.2004.10.009>.
74. Gupta, Monika; Wakhloo, Basant Purnima. Tetrabutylammoniumbromide mediated Knoevenagel condensation in water: Synthesis of cinnamic acids. *Arkivoc*, v. 2007, p. 94-98, 2007. ISSN 1424-6376
75. Cassol, C. C., Ebeling, G., Ferrera, B., Dupont, J. A Simple and Practical Method for the Preparation and Purity Determination of Halide - Free Imidazolium Ionic Liquids. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v. 348, n. 1 - 2, p. 243-248, 2006.
76. Lima Junior, Claudio Gabriel et al. Investigação da reação de Morita-Baylis-Hillman em reator de micro-ondas usando aldeídos aromáticos e isatina como eletrófilos: avaliação da atividade citotóxica em linhagem de células de leucemia promielocítica humanas (HL-60). 2012.
77. Ramachary, D. B., & Jain, S. (2011). Sequential one-pot combination of multi-component and multi-catalysis cascade reactions: an emerging technology in organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.*, 9(5), 1277–1300. <https://doi:10.1039/c0ob00611d>.
78. Paveglio, Guilherme Caneppele et al. Síntese, caracterização e aplicação de solventes eutéticos em reações envolvendo formação ou derivatização de heterociclos. 2016.
79. Koszelewski, D., Paprocki, D., Madej, A., Borys, F., Brodzka, A., & Ostaszewski, R. (2017). Enzymatic Tandem Approach to Knoevenagel Condensation of Acetaldehyde with Acidic Methylene Compounds in Organic Media. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(31), 4572–4579. <https://doi:10.1002/ejoc.201700936>.

80. Azizi, N., Mariami, M., & Edrisi, M. (2014). Greener construction of 4H-chromenes based dyes in deep eutectic solvent. *Dyes and Pigments*, 100, 215–221. <https://doi:10.1016/j.dyepig.2013.09.007>.
81. Díaz-Ortiz, Á., Prieto, P., & de la Hoz, A. (2018). A Critical Overview on the Effect of Microwave Irradiation in Organic Synthesis. *The Chemical Record*. <https://doi:10.1002/tcr.201800059>.

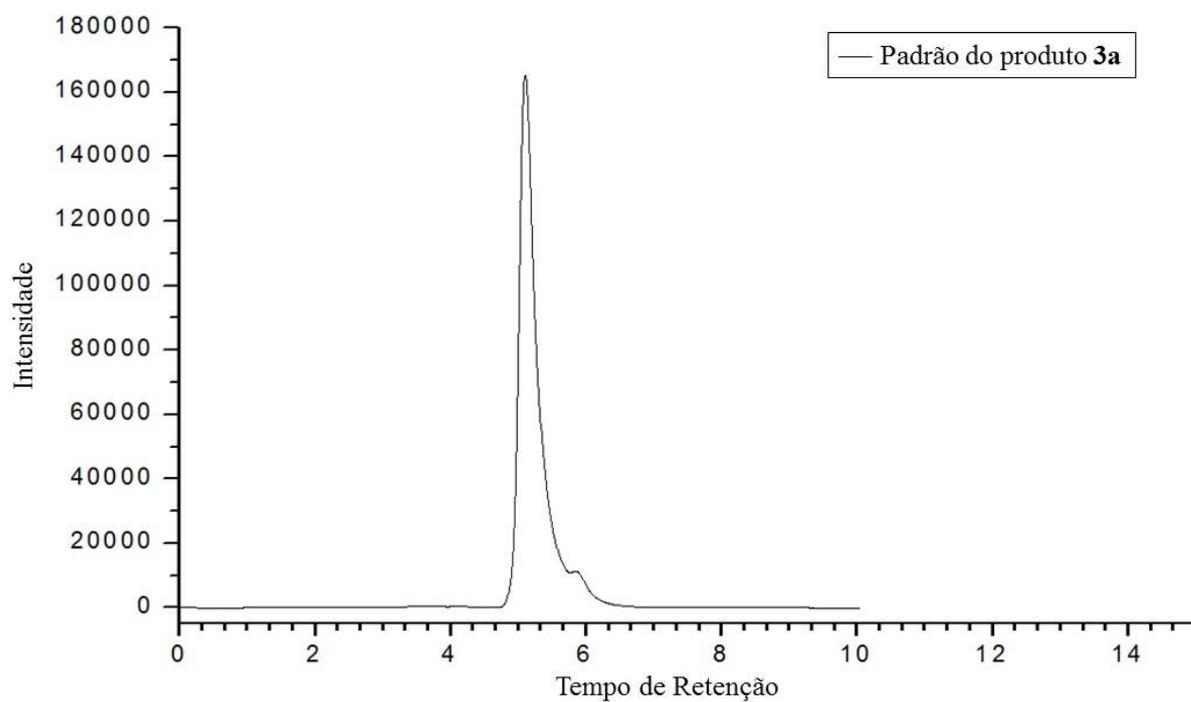
---

# APÊNDICES

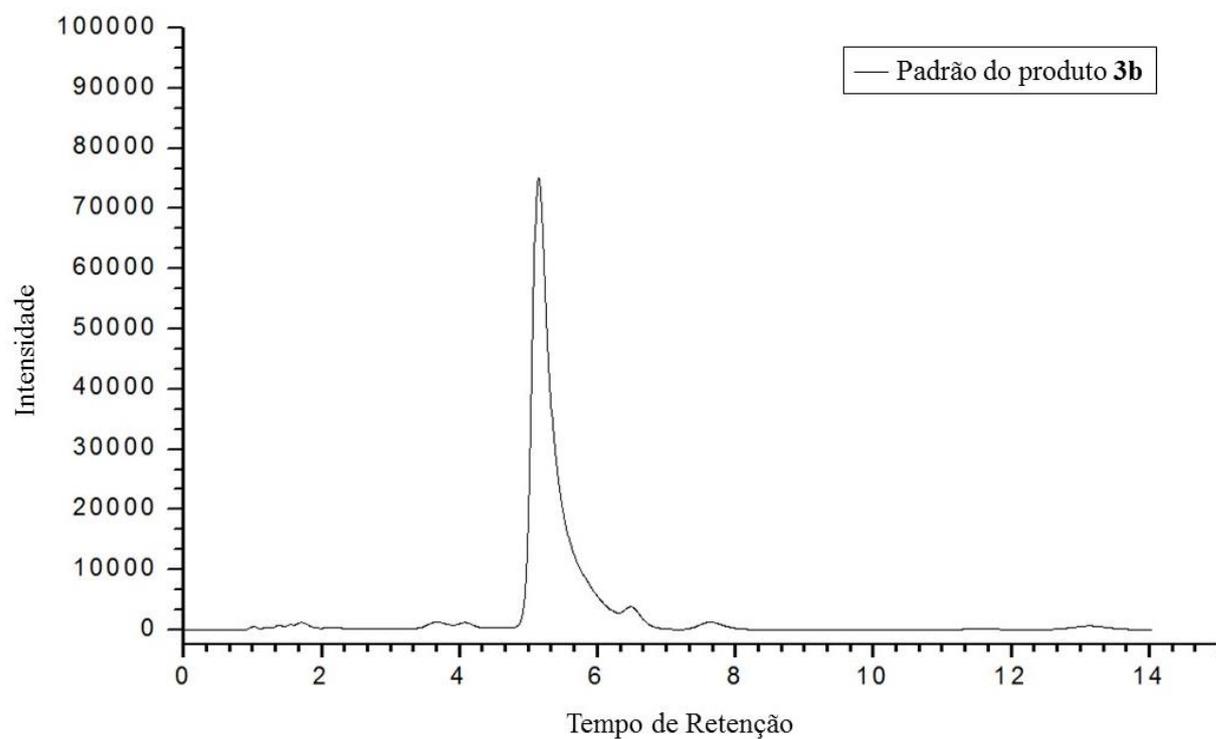
---

---

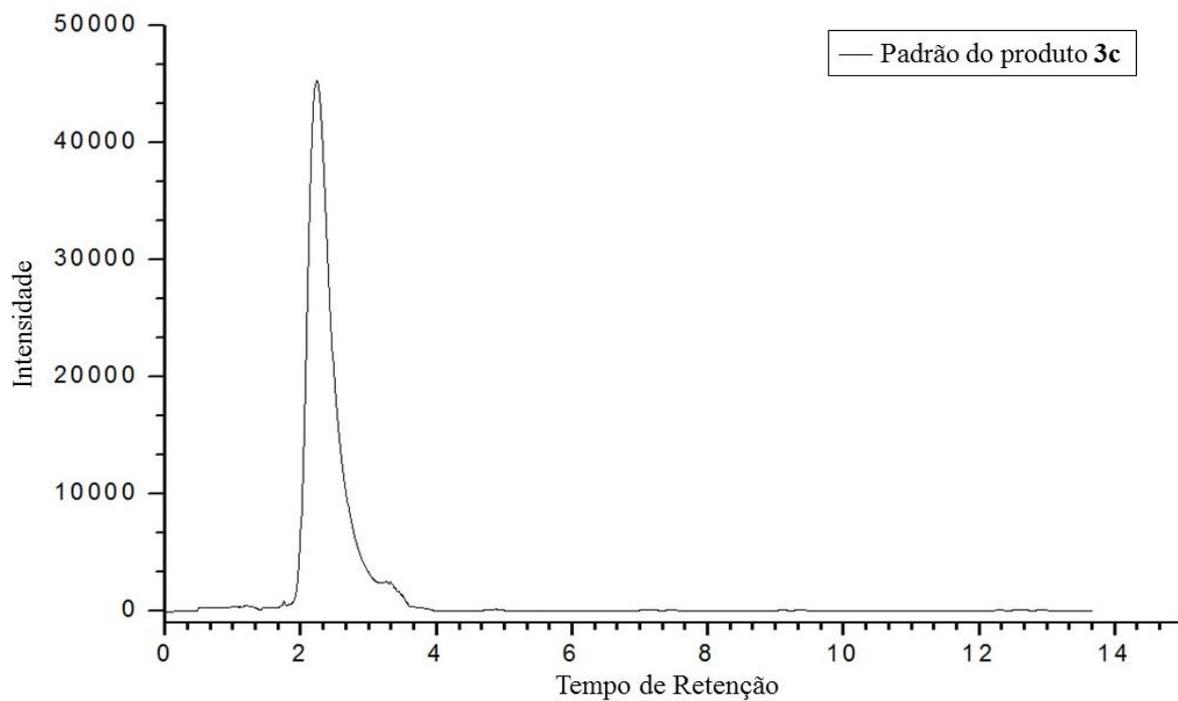
**Cromatograma 1:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **3a**.



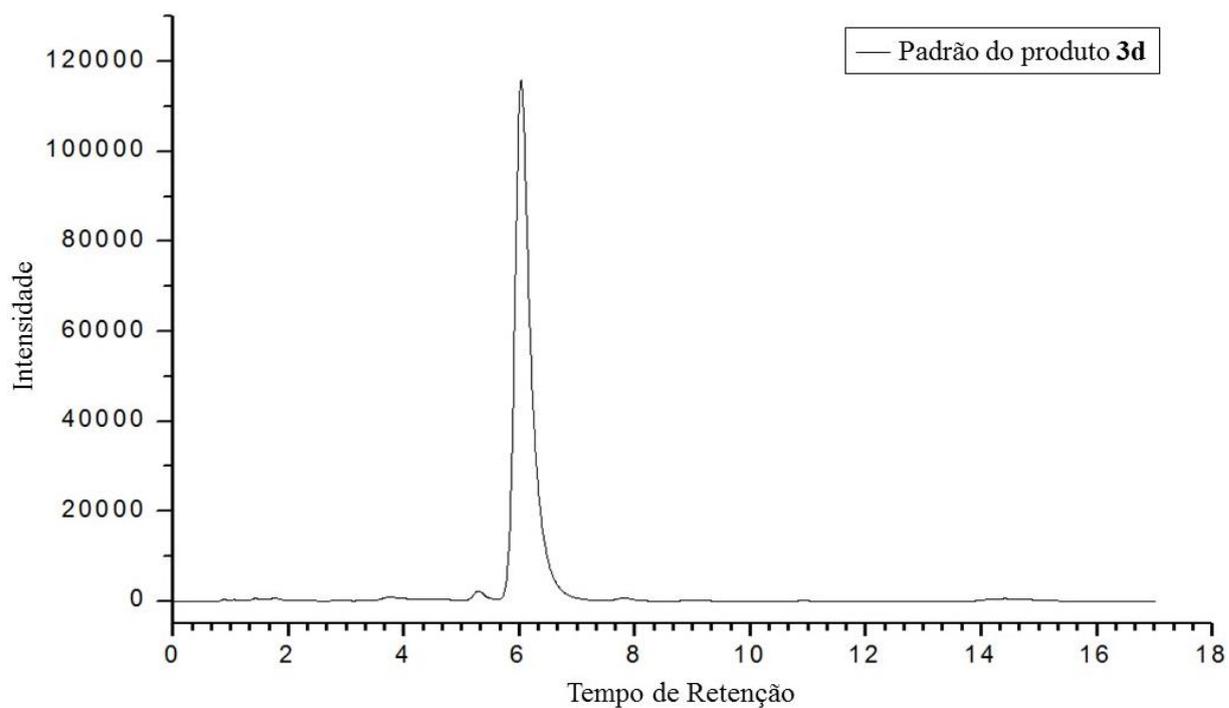
**Cromatograma 2:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **3b**.



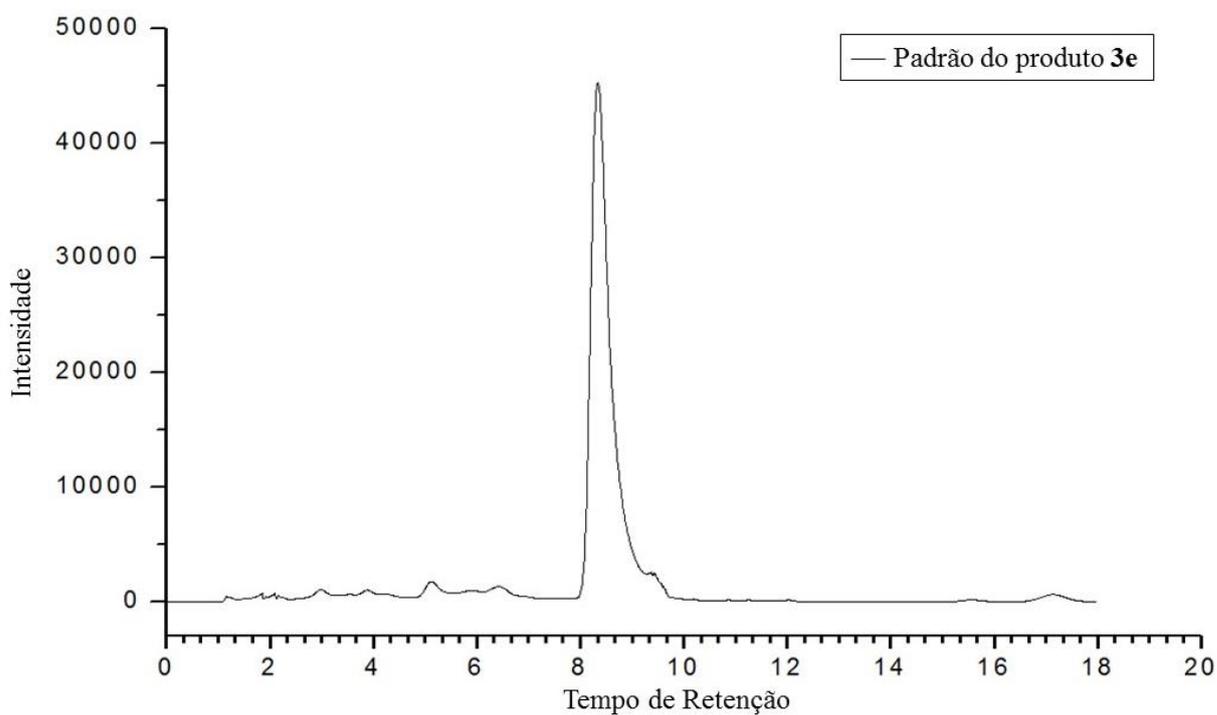
**Cromatograma 3:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **3c**.



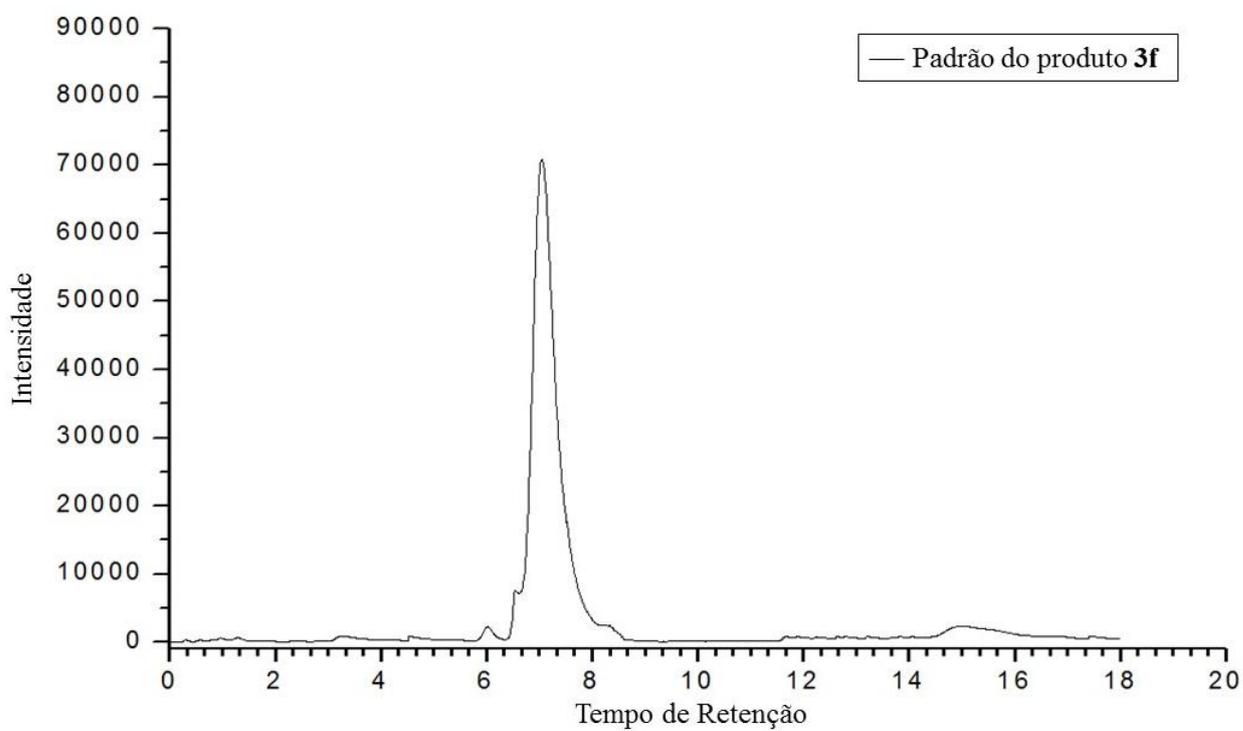
**Cromatograma 4:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **3d**.



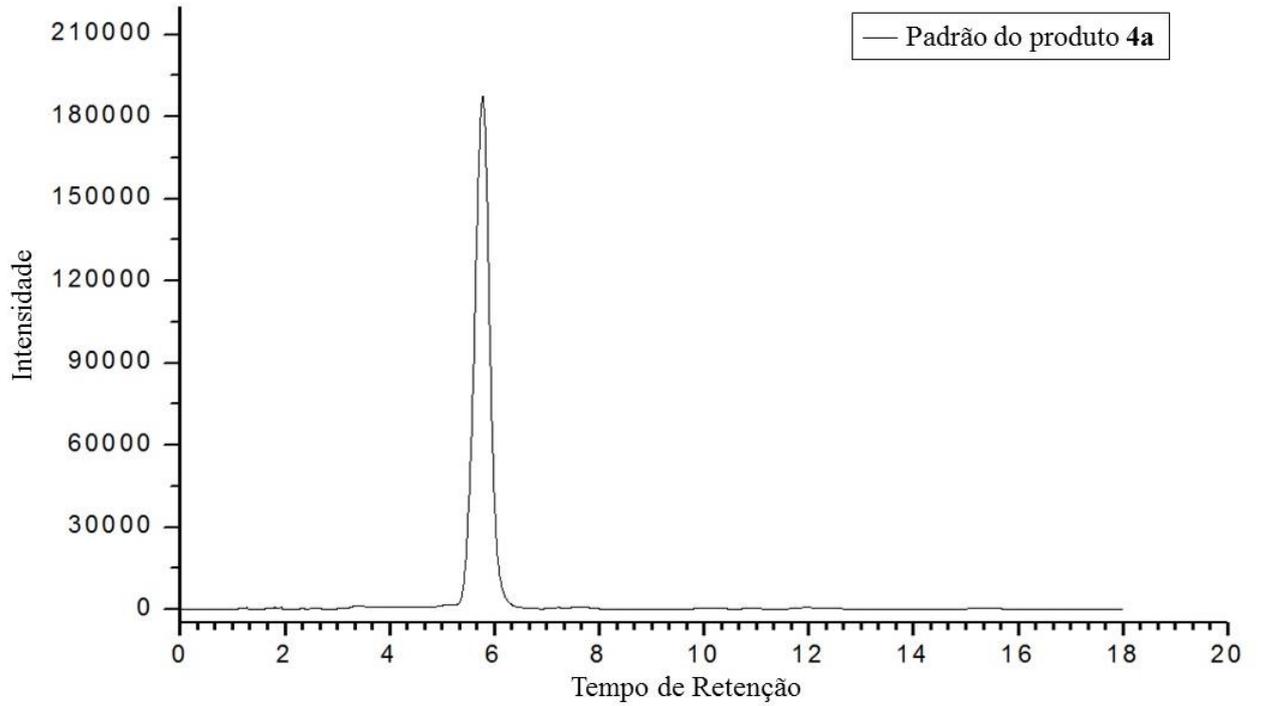
**Cromatograma 5:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **3e**.



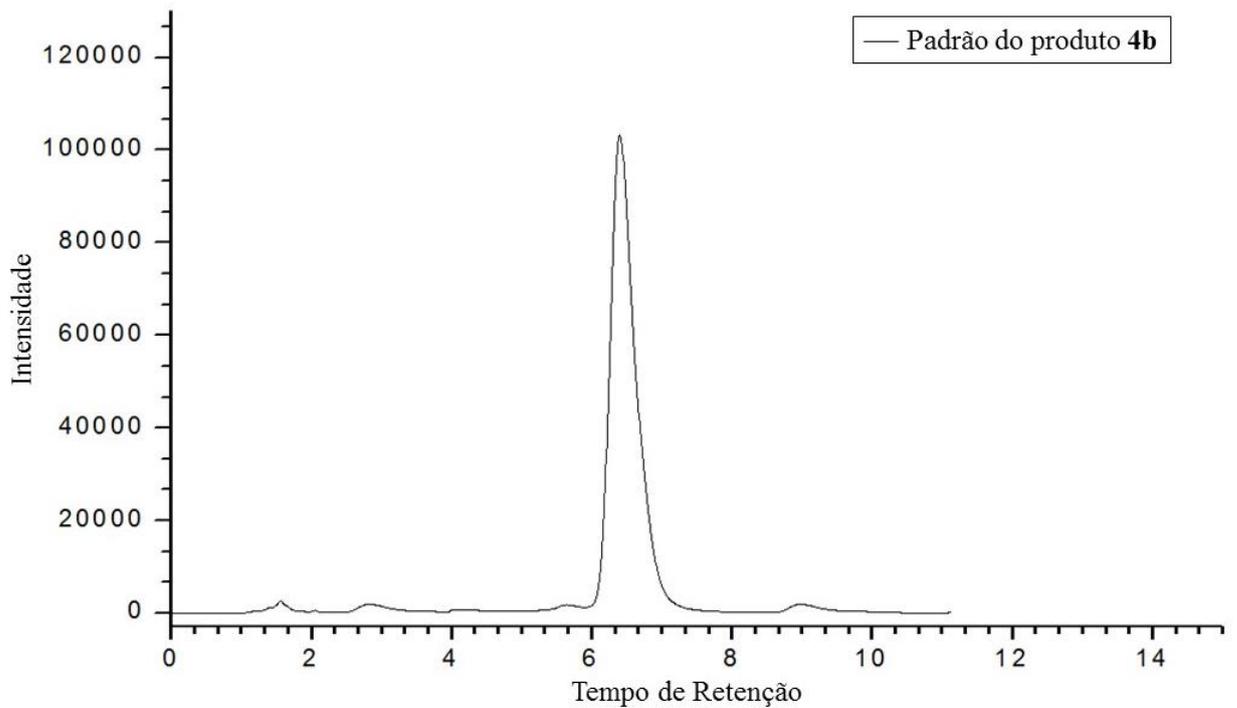
**Cromatograma 6:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **3f**.



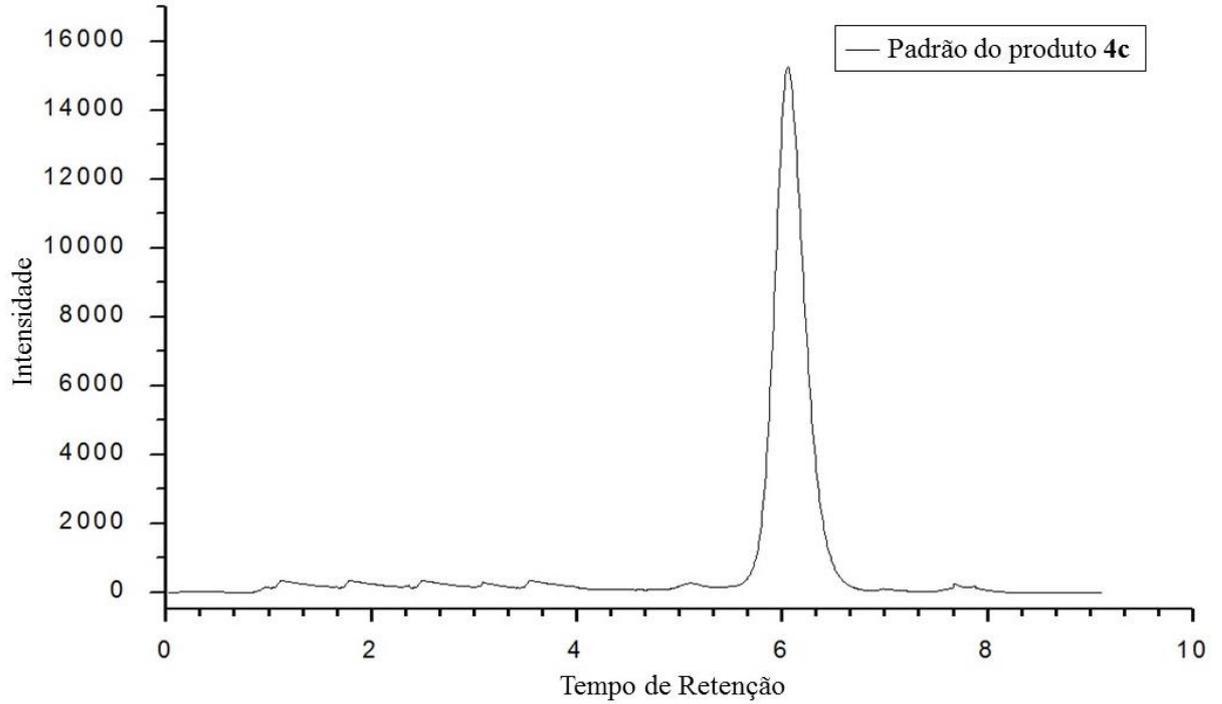
**Cromatograma 7:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **4a**.



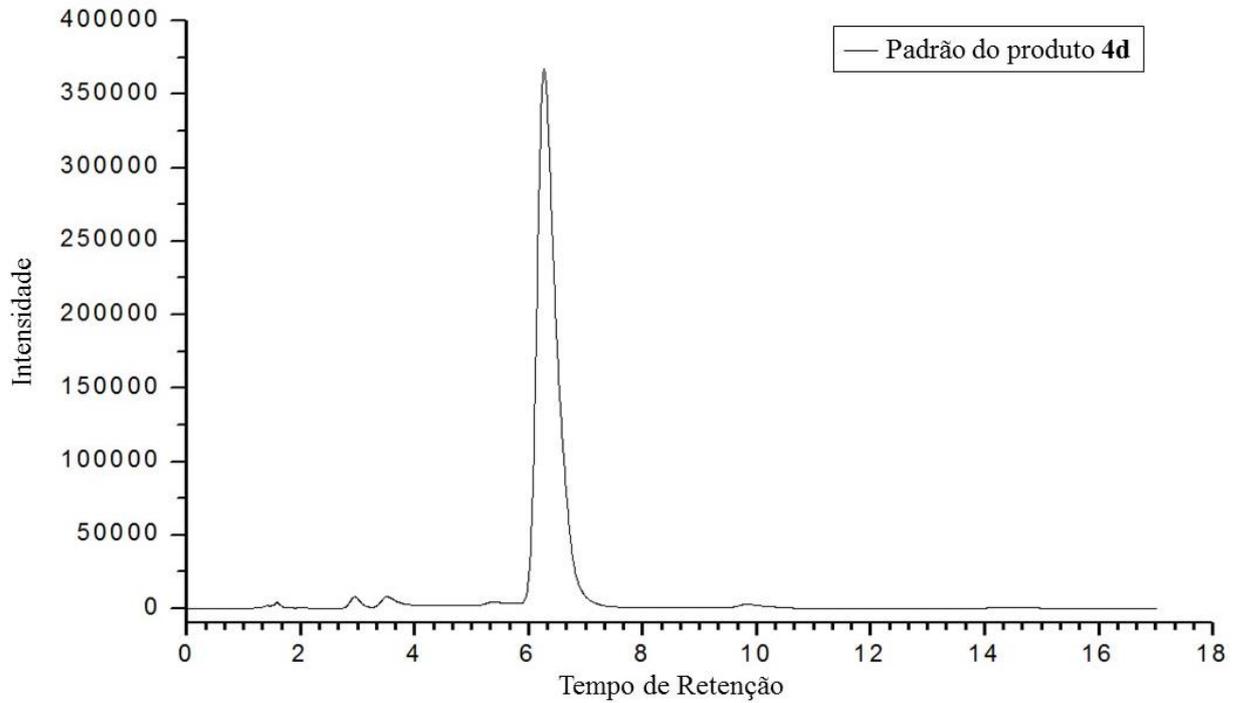
**Cromatograma 8:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **4b**.



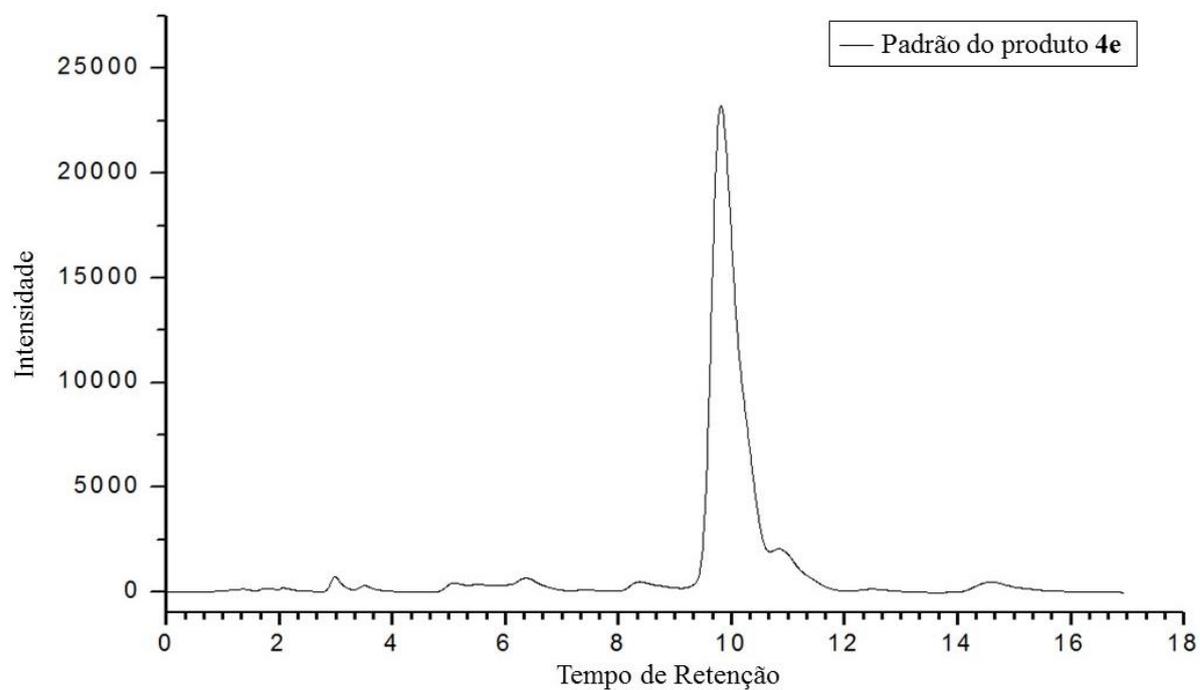
**Cromatograma 9:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **4c**.



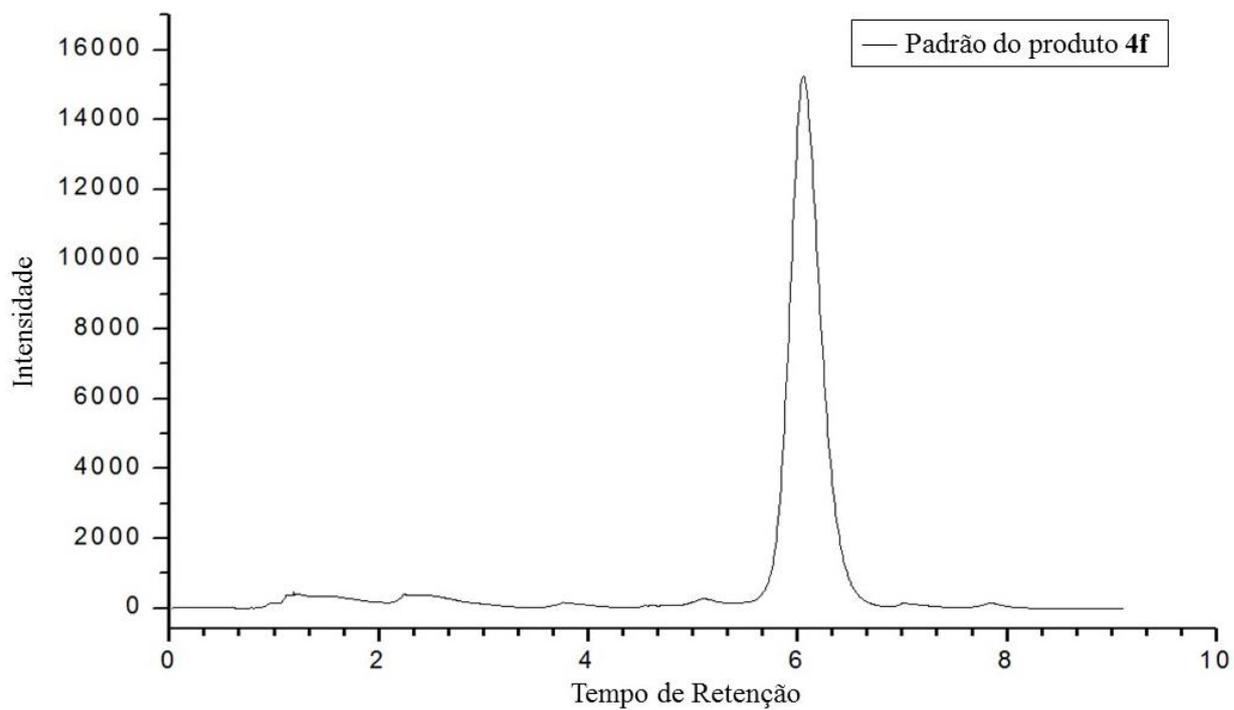
**Cromatograma 10:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **4d**.



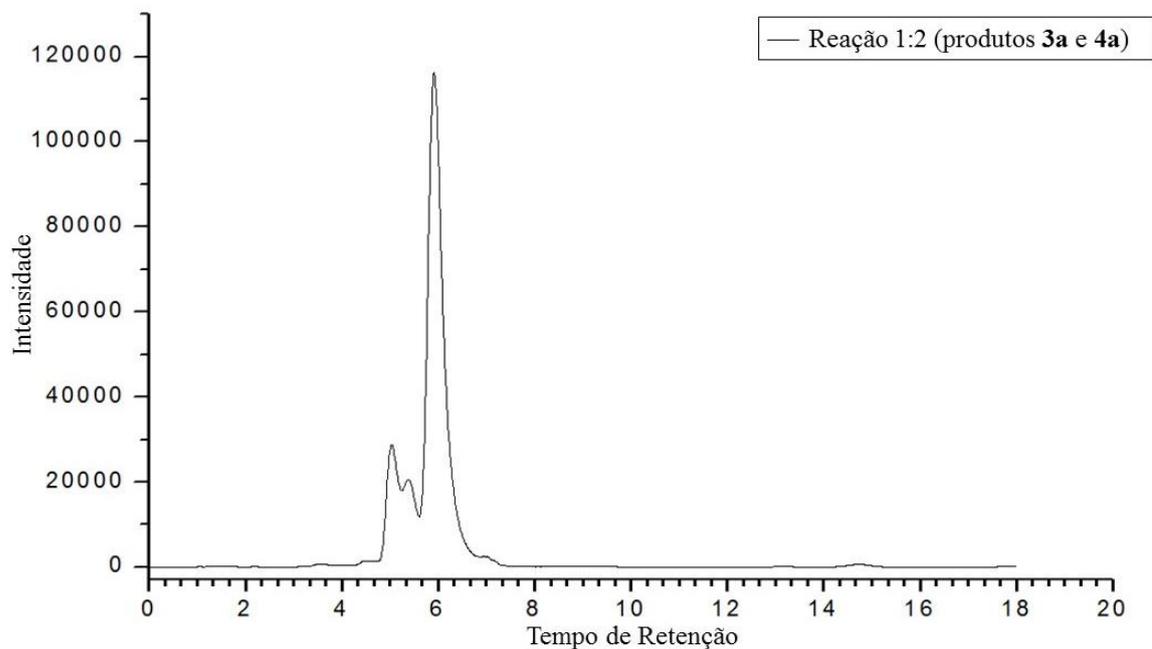
**Cromatograma 11:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **4e**.



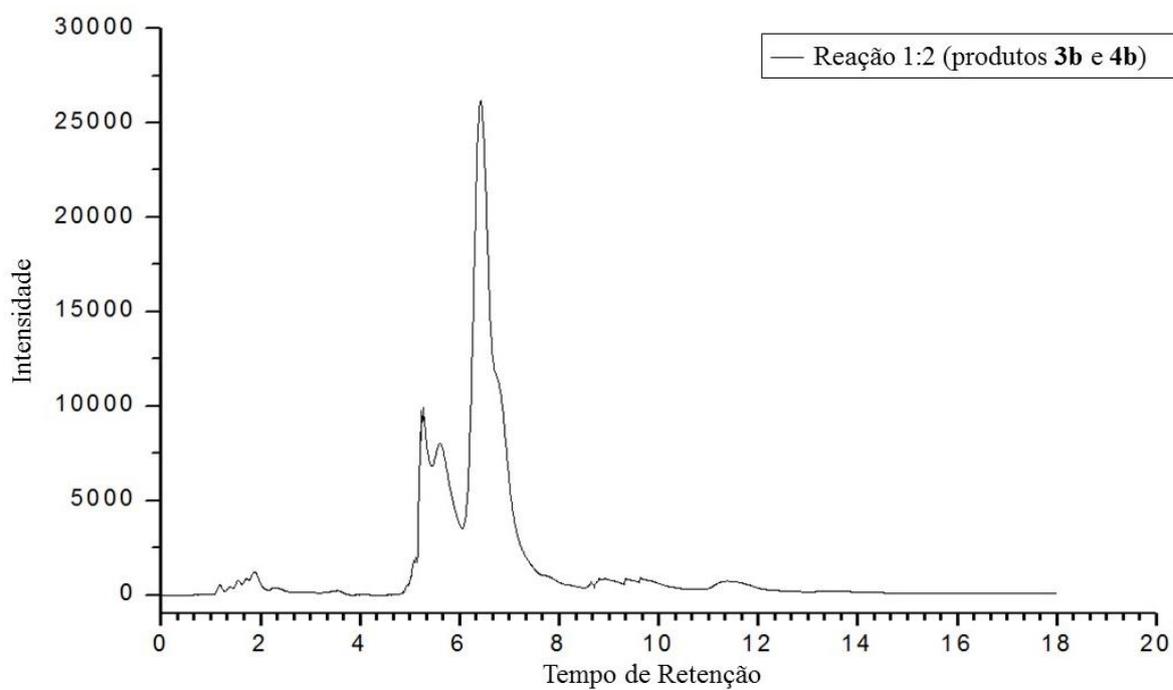
**Cromatograma 12:** Cromatograma de HPLC do padrão do composto **4c**.



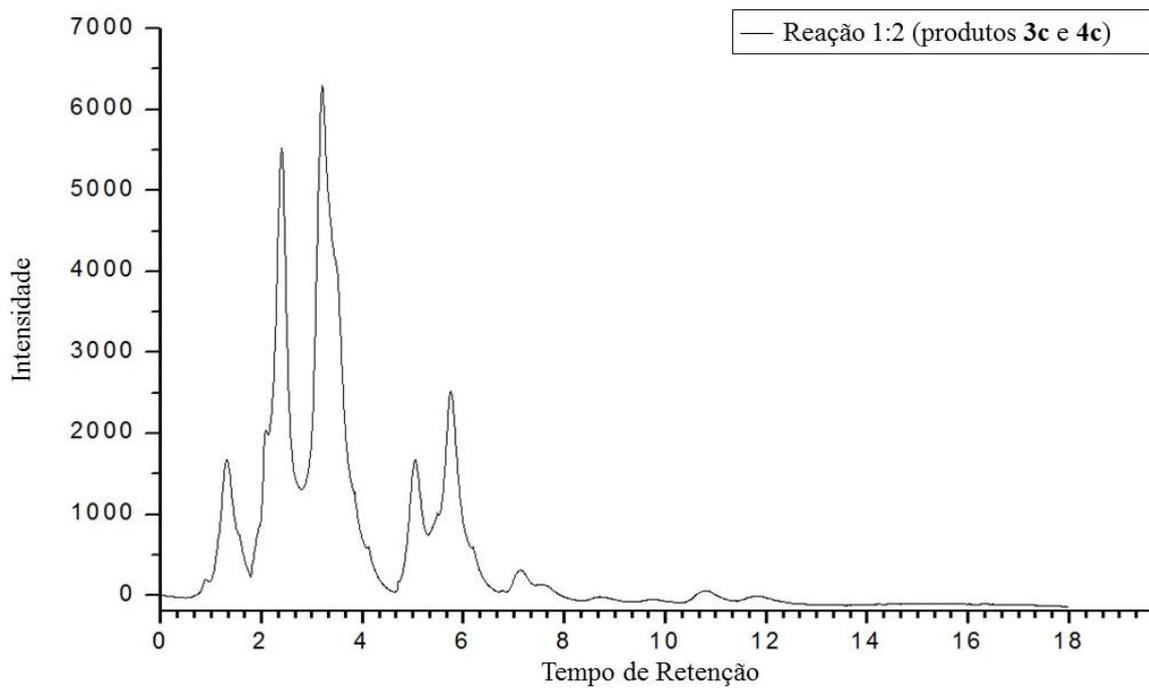
**Cromatograma 13:** Cromatograma de HPLC da reação 1:2 (produtos **3a** e **4a**).



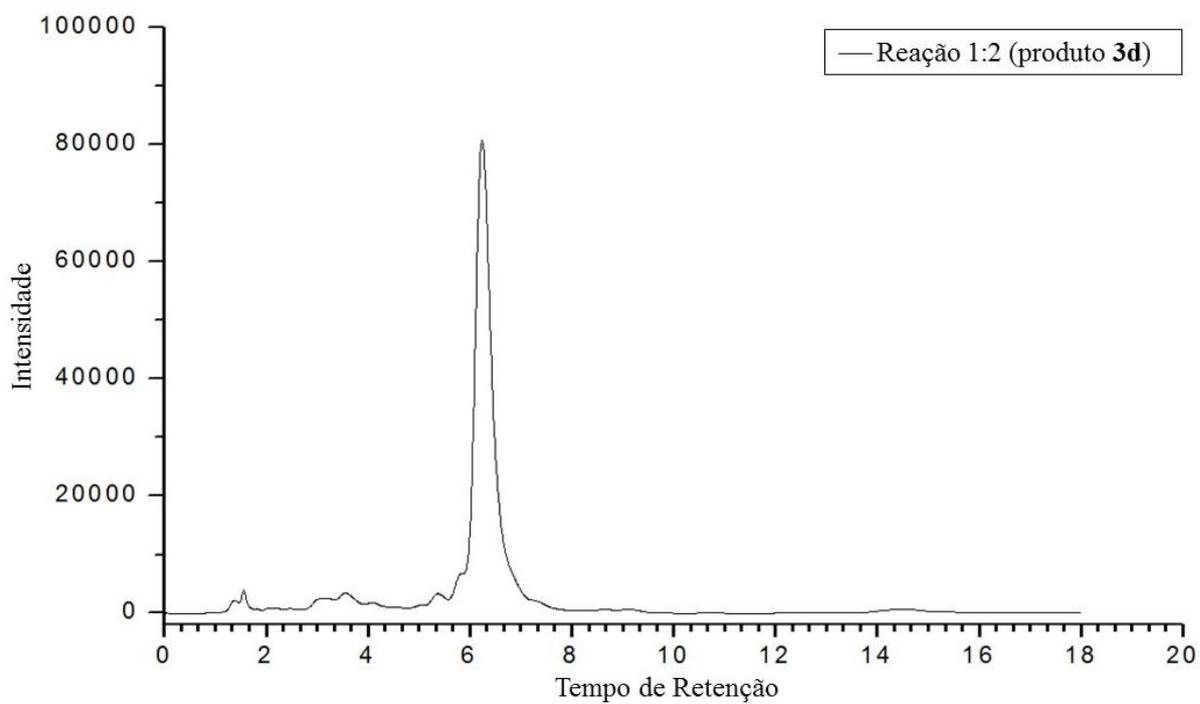
**Cromatograma 14:** Cromatograma de HPLC da reação 1:2 (produtos **3b** e **4b**).



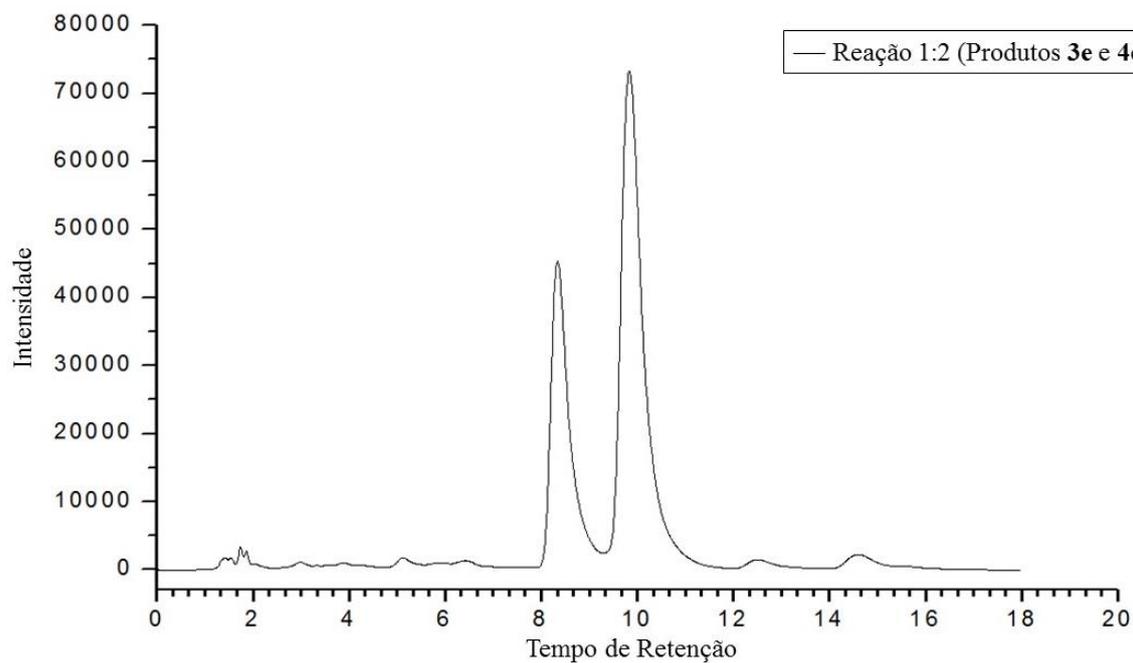
**Cromatograma 15:** Cromatograma de HPLC da reação 1:2 (produtos **3c** e **4c**).



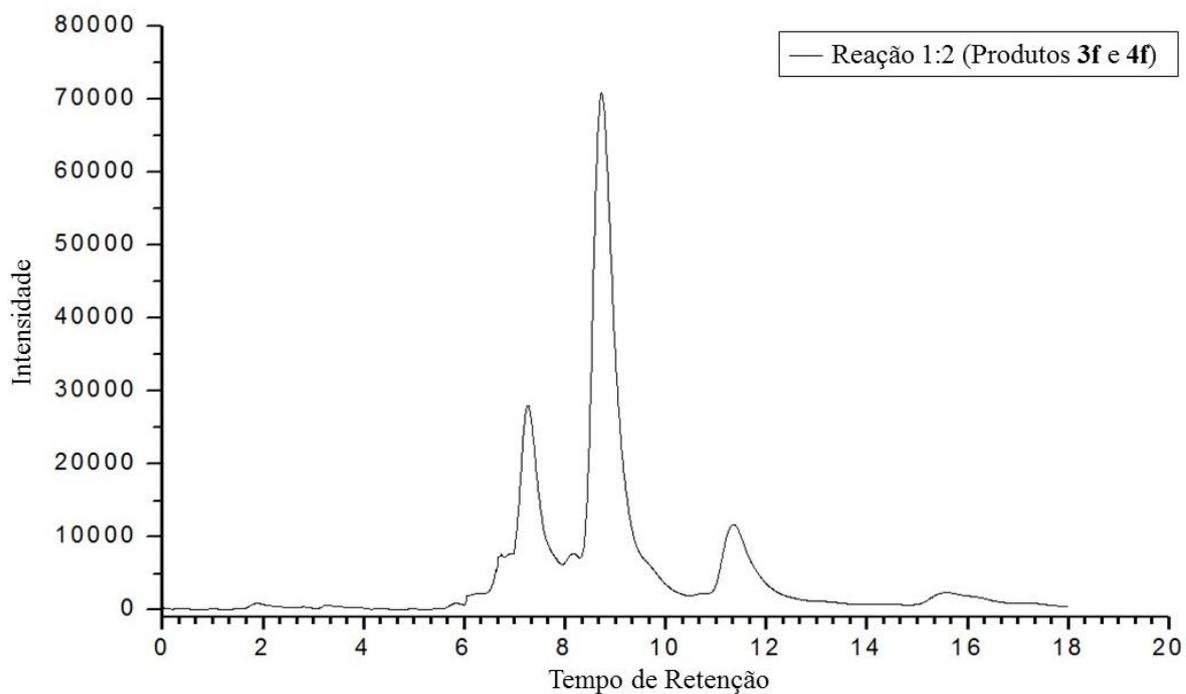
**Cromatograma 16:** Cromatograma de HPLC da reação 1:2 (produto **3d**).



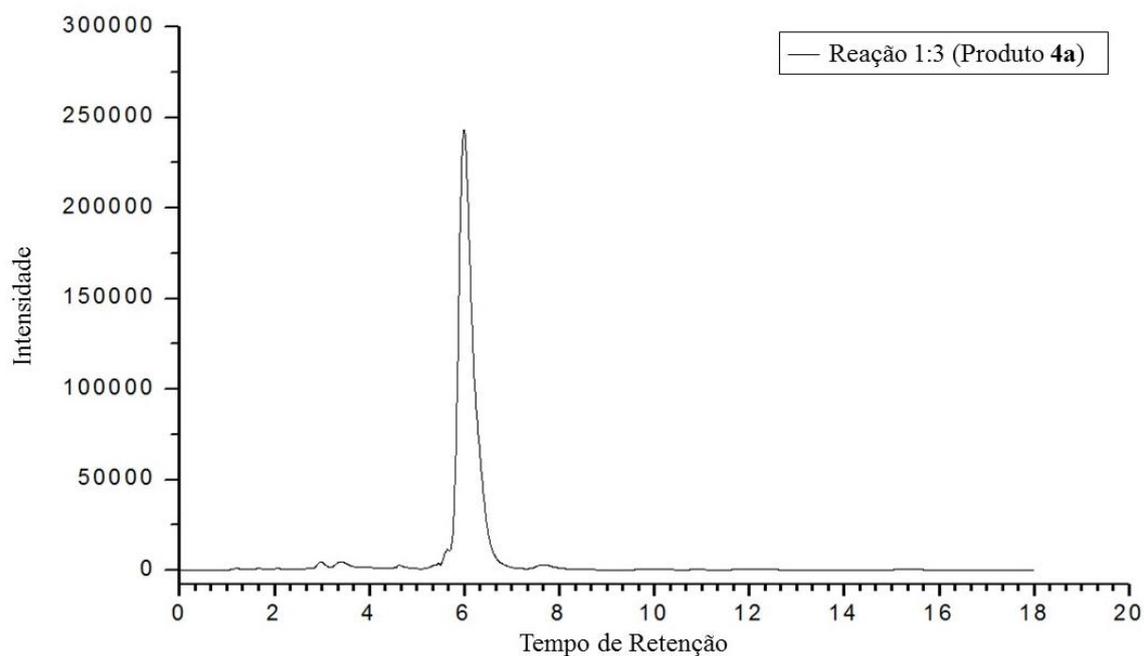
**Cromatograma 17:** Cromatograma de HPLC da reação 1:2 (produtos **3e** e **4e**).



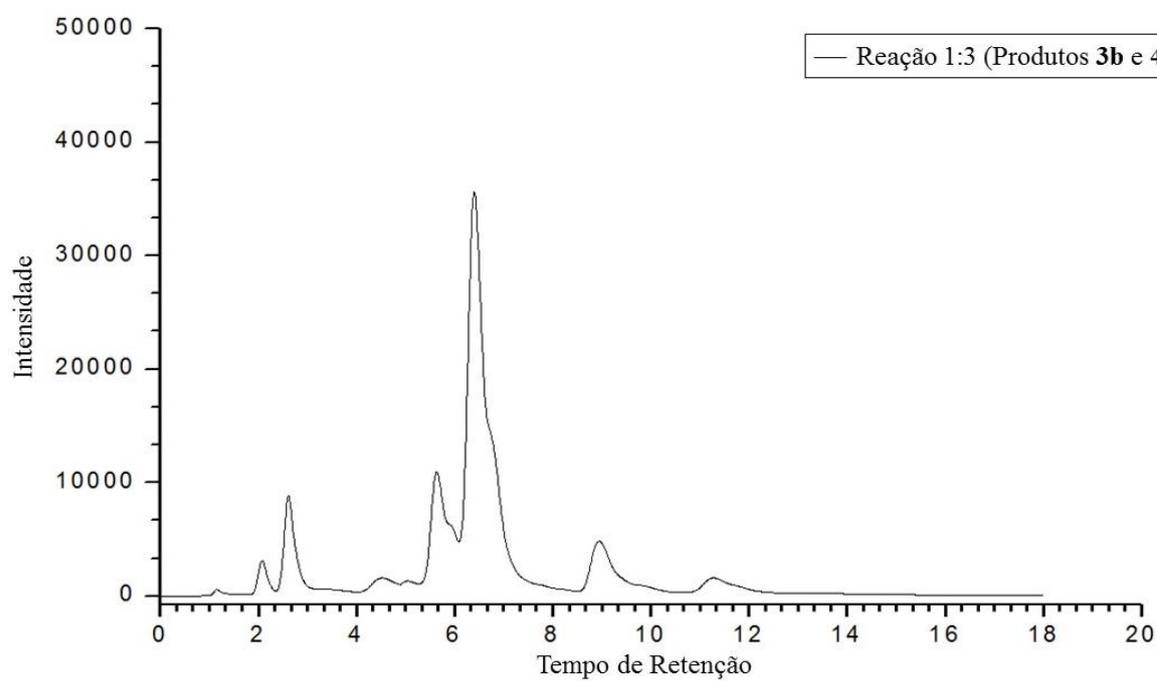
**Cromatograma 18:** Cromatograma de HPLC da reação 1:2 (produtos **3f** e **4f**).



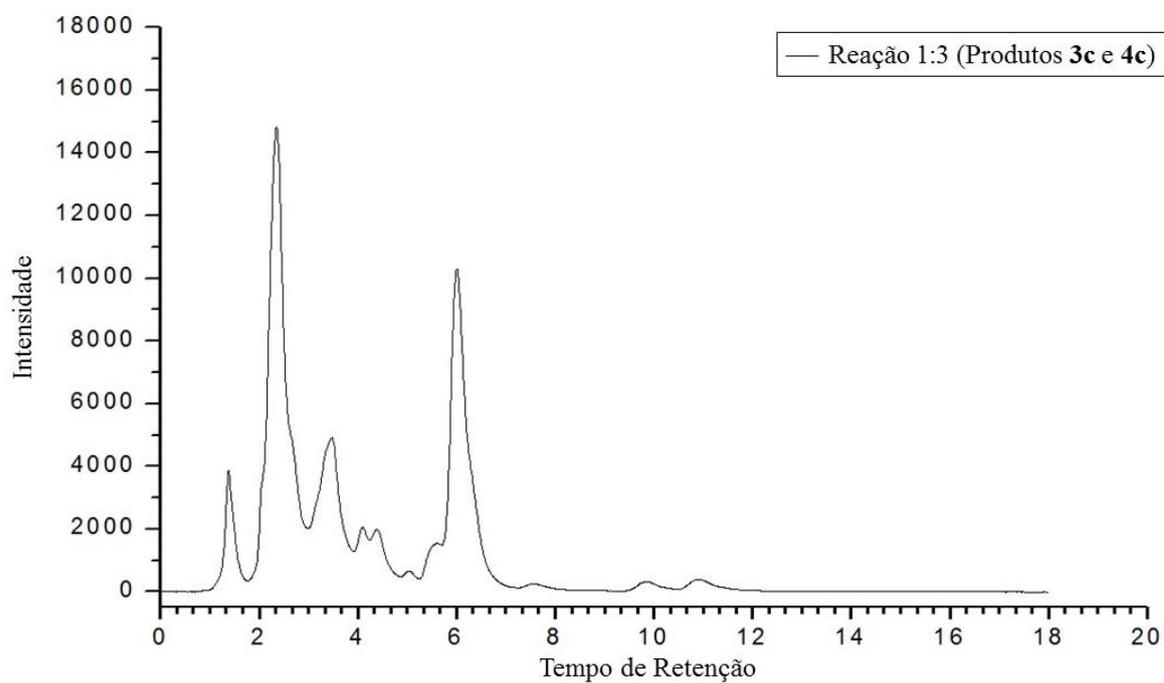
**Cromatograma 19:** Cromatograma de HPLC da reação 1:3 (produto **4a**).



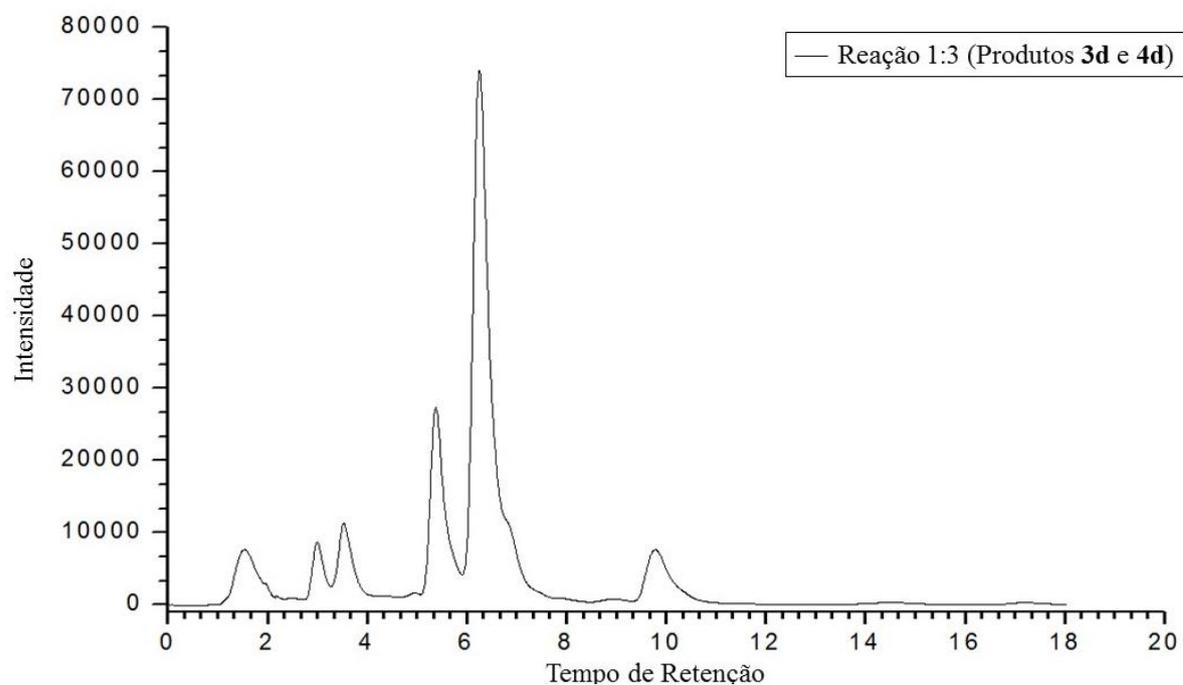
**Cromatograma 20:** Cromatograma de HPLC da reação 1:3 (produto **3b** e **4b**).



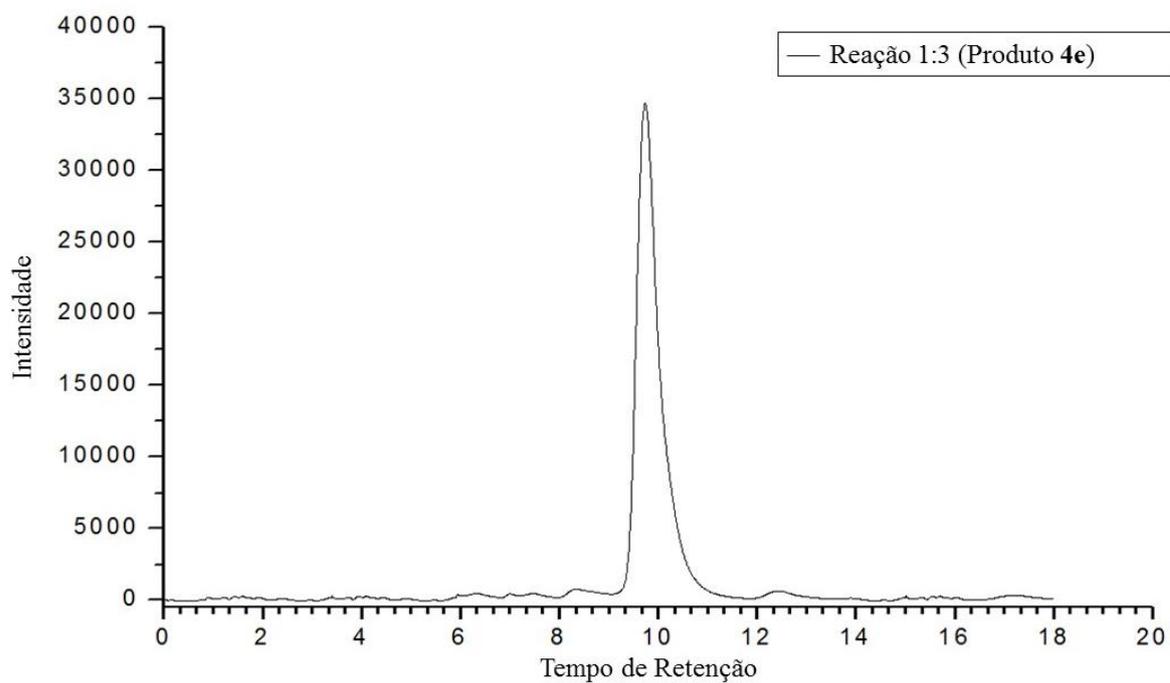
**Cromatograma 21:** Cromatograma de HPLC da reação 1:3 (produto **3c** e **4c**).



**Cromatograma 22:** Cromatograma de HPLC da reação 1:3 (produto **3d** e **4d**).



**Cromatograma 23:** Cromatograma de HPLC da reação 1:3 (produto **4e**).



**Cromatograma 24:** Cromatograma de HPLC da reação 1:3 (produtos **3f** e **4f**).

