

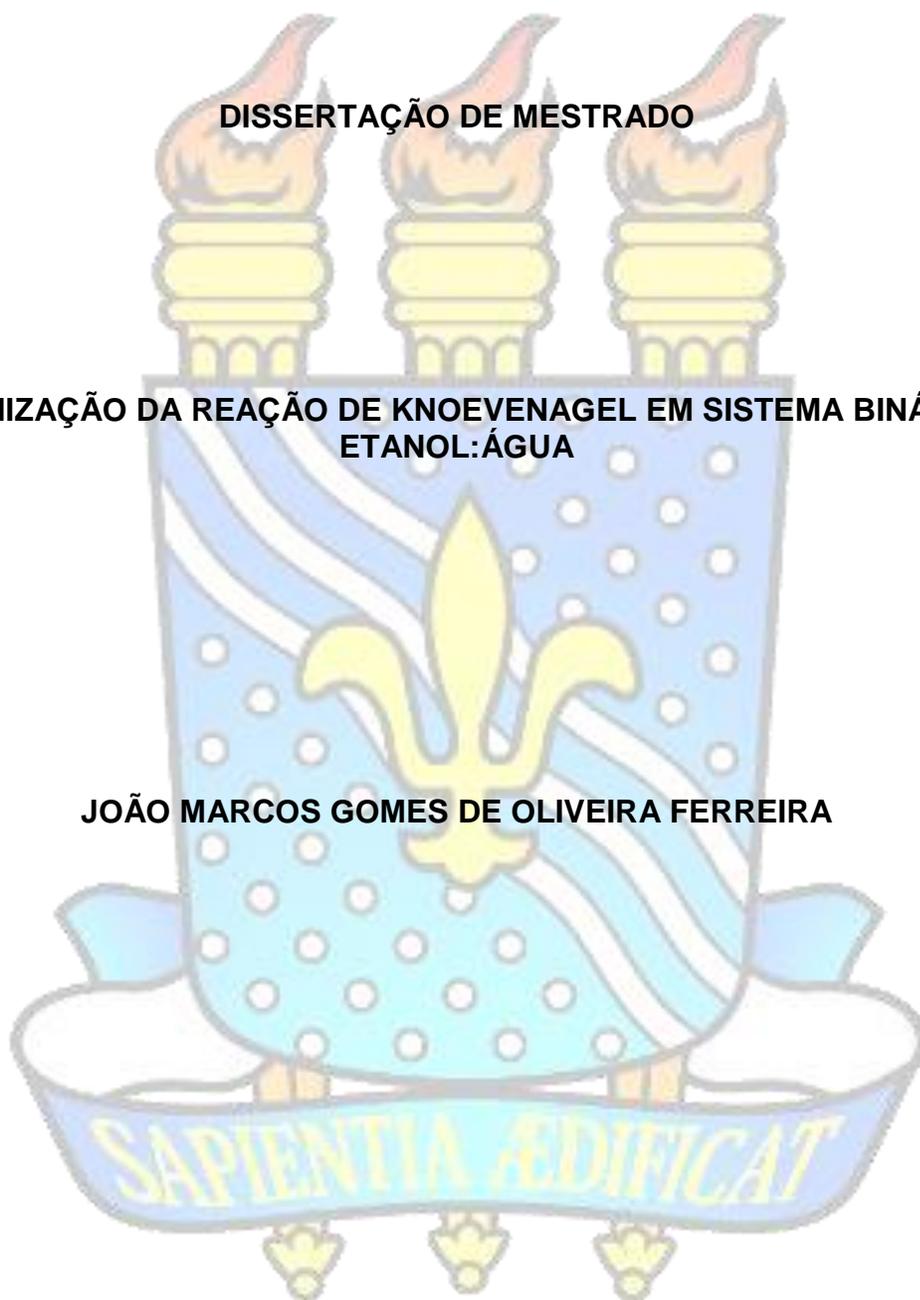


**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE KNOEVENAGEL EM SISTEMA BINÁRIO
ETANOL:ÁGUA**

JOÃO MARCOS GOMES DE OLIVEIRA FERREIRA



**João Pessoa – PB
Agosto/2016**



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE KNOEVENAGEL EM SISTEMA BINÁRIO
ETANOL:ÁGUA

João Marcos Gomes de Oliveira Ferreira*

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba como requisito para a obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração em Química Orgânica.

Orientadora: Juliana Alves Vale

*Bolsista (Capes)

João Pessoa – PB
Agosto/2016

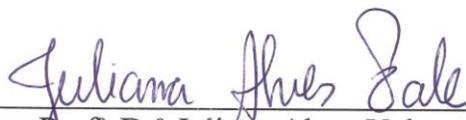
F383o Ferreira, João Marcos Gomes de Oliveira.
Otimização da reação de Knoevenagel em sistema binário
etanol:água / João Marcos Gomes de Oliveira Ferreira.- João
Pessoa, 2016.
135f. : il.
Orientadora: Juliana Alves Vale
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN
1. Química orgânica. 2. Condensação de Knoevenagel.
3. Química verde. 4. Solvente - efeito.

UFPB/BC

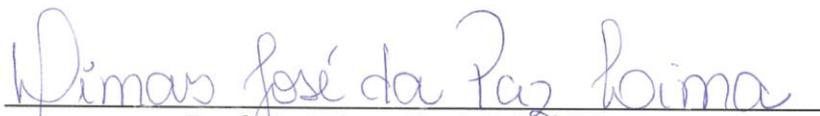
CDU: 547(043)

Otimização da reação de Knoevenagel em sistema binário etanol: água.

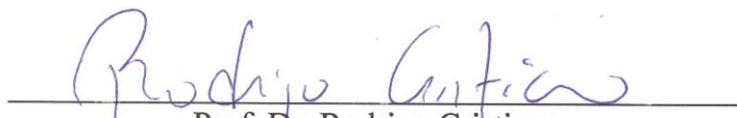
Dissertação de Mestrado apresentada pelo mestrando João Marcos Gomes de Oliveira Ferreira e aprovada pela banca examinadora abaixo, em 26 de agosto de 2016.



Prof.^a Dr.^a Juliana Alves Vale
Orientadora/Presidente



Prof. Dr. Dimas José da Paz Lima
Examinador



Prof. Dr. Rodrigo Cristiano
Examinador

Dedico este trabalho aos meus pais Gilvandro e Adelma Ferreira, bem como a minha irmã Adenice Ferreira e a meu avô Severino Bráz, os quais são meus incentivadores principais e protagonistas do amor familiar por mim desfrutado.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ser tudo em minha vida: minha força, minha alegria, meu protetor, meu Senhor, meu Pai Celestial.

A todos os meus familiares por todo amor, carinho, encorajamento e suporte.

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

Aos professores Mário Luíz Araújo de Almeida Vasconcellos e Cláudio Gabriel Lima Júnior, que juntamente com a professora Dr^a. Juliana Alves Vale, foram importantes intermediadores do conhecimento nesta fase de minha caminhada acadêmica.

A João Batista, Poliane, Edvaldo, André, Luan, Christian, Luiz Fernando, Claudionor e Genilson, pela amizade, pelo aprendizado mútuo, por fazerem dessa uma trajetória enriquecedora e descontraída. Em suma, por serem exemplos de pessoas excelentes e exímios profissionais.

Aos professores Dr. Rodrigo Cristiano e Dr. Cláudio Gabriel Lima Júnior pelas sugestões concedidas.

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

À Universidade Federal da Paraíba, ao PPGQ (Programa de Pós-Graduação em Química) e seu corpo docente pela oportunidade de realização desse trabalho.

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

A Central Analítica pelo apoio nas análises de RMN.

A Capes, pela concessão da bolsa de estudo.

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

Verso de um simples Paraibano
Admirador do dom de educar
Que influenciado por Mendeleev e Ariano
Aprendeu a escrever e “Quimicar”.
(João Marcos G. de O. Ferreira)

RESUMO

No cenário científico atual é crescente a necessidade de novas metodologias que satisfaçam tanto seu objetivo principal, ao qual foi desenvolvido, quanto às expectativas de uma química verde, preocupada com o meio ambiente e redução dos impactos no mesmo. Frente a tal necessidade de adequação, vêm se desenvolvendo meios alternativos para supri-la. Catalisadores recicláveis; troca de substratos; utilização de reagentes menos tóxicos; reações sem catalisadores e/ou livres de solventes, vêm sendo propostos e ostentando bons resultados aos seus objetivos. Vislumbrando um novo sistema reacional para a Condensação de Knoevenagel, foi desenvolvido um sistema sem catalisador, em uma reação padrão entre benzaldeído e malononitrila, a fim de conhecer suas melhores condições de atuação. Dentre os testes do solvente, o que mais se destacou, em termos de aumento de velocidade de reação, por incidência de efeito do solvente, foi uma mistura binária de etanol:água (3:7). Foi perceptível a necessidade de aquecimento, apresentando melhor tempo reacional na faixa de 75-80°C, e de 0,4mL da mistura binária para cada mol de substratos. Visto tais condições, o sistema foi aplicado em uma série de compostos com metileno ativo, aldeídos e cetonas, a fim de compreender a extensão de sua aplicabilidade. Dentre os testes, o sistema se mostrou viável para a utilização de malononitrila, cianoésteres, ácido de meldrum e Indandiona como compostos com metileno ativo na condensação de Knoevenagel; sendo a Malonitrila a mais reativa. A mistura binária foi eficientemente aplicada na reação Knoevenagel para uma variedade de aldeídos estruturalmente distintos, onde observamos uma rápida conversão nos produtos com tempos reacionais de 1 a 60 min e rendimentos satisfatórios de 55 a 100%. Para as cetonas alifáticas, o sistema otimizado proporcionou tempos reacionais de 5 a 6 horas, com rendimentos satisfatórios de 74 a 75%.

Palavras chaves: Condensação de Knoevenagel; Química Verde; Efeito do Solvente.

ABSTRACT

In the current scientific scenario is increasing the need for new methodologies that meet both their main goal, which was developed as the expectations of a green chemistry, concerned about the environment and reducing impacts on it. Faced with such a need to adapt, have been developing alternative means to provide it. Recyclable catalysts; exchange of substrates; use of less toxic reagents; reactions without catalysts and/or free of solvents, are being proposed and boasting good results to your goals. Glimpsing a new reaction system for the Knoevenagel condensation, was developed a system without catalyst in a standard reaction between benzaldehyde and malononitrile, in order to meet your requirements best, and their conditions of operation. Among the tests of the solvent, which most outstanding in terms of increased speed of reaction by incidence of the solvent effect was a binary mixture of ethanol: water (3:7). It was apparent the need for heating, showing better reaction time in the range of 75-80° C, and 0,4 mL of binary mixture for each mole of substrates. Seen such conditions, the system was applied to a series of compounds with active methylene, aldehydes and ketones, in order to understand its Among the tests, the system has proven feasible to use malononitrile, cyanoesters, Meldrum's acid and Indandione with active methylene compounds as the Knoevenagel condensation; Malonitrile being the most reactive. The binary mixture was effectively applied in the Knoevenagel condensation reaction to a variety of structurally different aldehydes, where we observed a quick conversion with products of the 60 min to 1 min of time reactional and satisfactory income of 55 to 100%. For aliphatic ketones, the optimized system afforded reaction times of 5 to 6 hours, with satisfactory yields 74-75%.

Keywords: Knoevenagel Condensation ; Green Chemistry ; Solvent Effect

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular da Lumefantrina.	11
Figura 2 - Cumarina e seus derivados.....	13
Figura 3 - Estrutura da Atorvastatina e do fármaco AMG 837.....	20
Figura 4 - Nanopartícula magnética funcionalizada por líquido iônico com diferentes substituintes.	26
Figura 5 - Interações intermoleculares da água, solvente polar prótico.	29
Figura 6 - Estrutura base dos cromenos.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Constante dielétrica de alguns solventes.....	28
Tabela 2 - Testes de solventes na reação de Knoevenagel.	36
Tabela 3 - Resultados com solventes de baixa pureza.....	42
Tabela 4 - Testes com misturas binárias na reação de Knoevenagel.....	43
Tabela 5 - Teste de comparação entre 3:7 e 1:9 Etanol:Água.....	44
Tabela 6 - Reações de Knoevenagel com fatores condicionantes.	49
Tabela 7 - Interferência do grupo metileno ativo na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água.....	52
Tabela 8 - Reatividade de benzaldeídos para-substituídos na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).....	59
Tabela 9 - Reatividade de benzaldeídos Meta-substituídos e Orto-substituídos na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).	62
Tabela 10 - Reatividade de Benzaldeídos Di e Tri-substituídos na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).....	65
Tabela 11 - Reatividade de Aldeídos Naftalenos na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7)	66
Tabela 12 - Reatividade de Aldeídos com anéis aromáticos de cinco membros heteroatômicos na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).....	67
Tabela 13 - Reatividade de Carboxialdeídos Piridina na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).....	69

Tabela 14 - Reatividade de Cetonas Cíclicas Alifáticas na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).....	72
Tabela 15 - Solventes utilizados na parte experimental.....	77
Tabela 16 - Compostos com metileno ativo utilizados na parte experimental.	77
Tabela 17 - Compostos Carbonílicos utilizados na parte experimental.	78
Tabela 18 - Sais inorgânicos utilizados na parte experimental.	79
Tabela 19 - Reagentes/Solventes utilizados nas análises instrumentais.....	79

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Condensação de Knoevenagel.....	4
Esquema 2 - Mecanismos da condensação aldólica em meio básico e ácido.....	7
Esquema 3 - Possibilidade de formação de Produtos Simétricos e Mistos.....	8
Esquema 4 - Formação do bis-aduto.....	9
Esquema 5 - Formação de Olefina substituída.....	10
Esquema 6 - Rota sintética para a formação da Coumarina.....	12
Esquema 7 - Primeira proposta de mecanismo da Reação de Knoevenagel.....	14
Esquema 8 - Proposta de mecanismo de reação da formação do íon imínio.....	16
Esquema 9 - Proposta de mecanismo da reação do íon imínio com o composto com metileno ativo.....	17
Esquema 10 - Formação do bis-aduto de Michael.....	19
Esquema 11 - Desprotonação do Composto com Metileno ativo na reação de Knoevenagel.....	38
Esquema 12 - Proposta de formação de íons oxônios.....	40
Esquema 13 - Reação padrão otimizada utilizando a mistura binária etanol:água.....	56
Esquema 14 - Reatividade de Aldeídos Bicíclicos aromáticos com heteroátomos na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).....	68
Esquema 15 - Reatividade de Aldeídos Alifático Acíclico na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).....	70

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (1), (a).....	92
Espectro 2 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (1), (a).....	92
Espectro 3 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (b).....	93
Espectro 4 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (b).....	93
Espectro 5 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (c).....	94
Espectro 6 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (c).....	94
Espectro 7 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (d).....	95
Espectro 8 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (d).....	95
Espectro 9 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (e).....	96
Espectro 10 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (e).....	96
Espectro 11 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (2).....	97
Espectro 12 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (2).....	97
Espectro 13 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3).....	98
Espectro 14 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (3).....	98
Espectro 15 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (4).....	99
Espectro 16 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (4).....	99
Espectro 17 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (5).....	100
Espectro 18 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (5).....	100

Espectro 19 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (6)	101
Espectro 20 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (6).....	101
Espectro 21 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (7).	102
Espectro 22 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (7).....	102
Espectro 23 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (8).	103
Espectro 24 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (8).....	103
Espectro 25 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (9).	104
Espectro 26 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (9).....	104
Espectro 27 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (10).	105
Espectro 28 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (10).....	105
Espectro 29 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (11).	106
Espectro 30 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (11).....	106
Espectro 31 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (12).	107
Espectro 32 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (12).....	107
Espectro 33 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (13).	108
Espectro 34 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (13).....	108
Espectro 35 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (14).	109
Espectro 36 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (14).....	109
Espectro 37 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (15).	110
Espectro 38 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (15).....	110

Espectro 39 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (16).	111
Espectro 40 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (16).....	111
Espectro 41 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (17).	112
Espectro 42 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (17).....	112
Espectro 43 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (18).	113
Espectro 44 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (18).....	113
Espectro 45 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (19).	114
Espectro 46 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (19).....	114
Espectro 47 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (20).	115
Espectro 48 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (20).....	115
Espectro 49 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (21).	116
Espectro 50 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (21).....	116
Espectro 51 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (22).	117
Espectro 52 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (22).....	117
Espectro 53 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (23).	118
Espectro 54 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (23).....	118

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico dos picos nos espectros de RMN
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
E1cB	Reação de eliminação unimolecular via base conjugada
E2	Reação de eliminação bimolecular
Etgol	Etilenoglicol
EtOH	Etanol
GAP	Variação de energia entre os orbitais HOMO e LUMO das moléculas reagentes.
GC	<i>Gas Chromatograph</i> (Cromatógrafo Gasoso)
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (Orbital Molecular Ocupado mais alto)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografia líquida de alta eficiência)
IL	<i>Ionic liquid</i> (Líquido Iônico)
IL@MOF	Líquido Iônico suportado em estrutura Organometálica
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> (Orbital Molecular não ocupado mais baixo)
MM2	Método de Mecânica Molecular versão 2
MOC	<i>Magnetic organic catalyst</i> (Organocatalisador Magnético)
MOF	<i>Metal-organic frameworks</i> (Estrutura Organometálica)
OM	Orbital Molecular
pKa	Logaritmo da Constante de Acidez
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
t. a.	Temperatura Ambiente
TOM	Teria dos Orbitais Moleculares

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	3
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
2.1	Condensação Aldólica	6
2.2	Condensação de Knoevenagel	9
2.3	Catalisadores e Condensação de Knoevenagel	22
2.4	A importância do solvente	28
3	OBJETIVOS	33
3.1	Objetivo Geral	33
3.2	Objetivos Específicos	33
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	35
4.1	Escolha do solvente	35
4.2	Efeito da temperatura, de condicionantes, de concentração na reação Knoevenagel em mistura binária etanol:água	48
4.3	Efeito do grupo metileno ativo na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7)	51
4.4	Síntese de uma série de adutos de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7)	56
4.4.1	Utilizando uma variedade de Aldeídos	57
4.4.2	Utilizando cetonas	71
5	CONCLUSÕES	74
6	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	77
6.1	Medidas instrumentais	79
6.2	Procedimento para a obtenção da mistura binária Etanol:Água (3:7)	80
6.3	Procedimento geral para síntese dos produtos de Knoevenagel	80
6.3.1	Procedimento de Precipitação	81
6.3.2	Procedimento de Extração Líquido-Líquido	81
6.4	Cromatografia em camada delgada	82
6.5	Dados obtidos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos respectivos produtos de Knoevenagel sintetizados	83
	APÊNDICES	92



Capítulo 1: Introdução



1 INTRODUÇÃO

De um modo geral, no início das pesquisas científicas, na área de Química, o que se primava era a exploração do novo, sem medição de esforços para tal. Porém, atualmente, a preocupação que mais ecoa no meio científico é o desenvolvimento de metodologias que satisfazem seus objetivos, alcançando o produto desejado, em consonância com o critério de ecologicamente amigável, disseminando uma química verde.

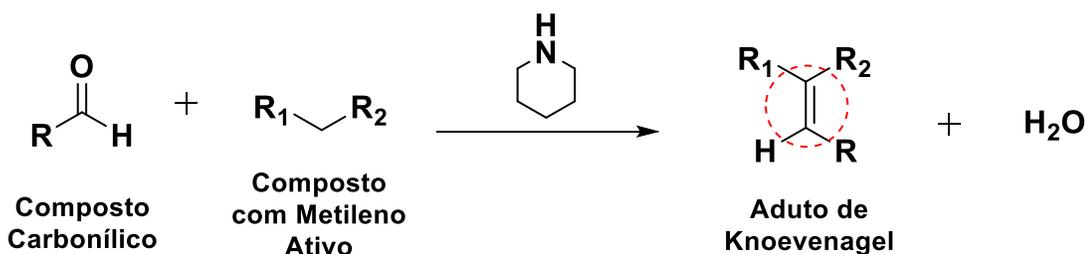
Frente a esta nova tendência, pesquisadores passaram a desenvolver catalisadores recicláveis, que podem ser recuperados e reutilizados, e a propor meios reacionais, e solventes, menos tóxicos e acessíveis para a execução da reação desejada; visto que, a maioria das condições, outrora, apresentavam solventes tóxicos, cancerígenos, e catalisadores descartáveis, o que cada vez inviabilizava sua aplicabilidade na indústria, devido aumento do custeio do procedimento, e ameaçava a integridade da fauna e da flora de todo ecossistema adjacente à área industrial.¹

A condensação de Knoevenagel, assim como demais reações e sínteses, também vem se aperfeiçoando conforme as necessidades. Esta reação é uma variação de condensação aldólica mista, catalisada por uma base, que tem como principal produto adutos de Knoevenagel (Esquema 1), que são olefinas substituídas e intermediárias sintéticas de variados compostos de importância biológica².

¹ THIRUPATHI, G. et al. L-Tyrosine as an Eco-Friendly and Efficient Catalyst for Knoevenagel Condensation of Arylaldehydes with Meldrum's Acid in Solvent-Free Condition under Grindstone Method. **Organic Chemistry International**, v. 2012, 2012.

² CHANDRASEKAR, T.; RAMAN, N. Exploration of cellular DNA lesion, DNA-binding and biocidal ordeal of novel curcumin based Knoevenagel Schiff base complexes incorporating tryptophan: Synthesis and structural validation. **Journal of Molecular Structure**, v. 1116, p. 146-154, 2016.

Esquema 1 - Condensação de Knoevenagel



Com o intuito de substituir a Piperidina, catalisador básico comumente utilizado nesta condensação, vêm emergindo propostas de alguns catalisadores recicláveis com estruturas Organo-Metálicas (MOFs), outros com propriedades magnéticas; mas todos visando satisfazer ambientalistas e desempenhar seu papel catalítico com maestria.³

Além destes catalisadores, vêm se promovendo a catálise sem solvente. Nestes sistemas há apenas reagentes e o catalisador da reação, a exemplo de Líquidos iônicos.⁴ Esta alternativa se viabiliza pela diminuição de reagentes utilizados, ausência do solvente, sem afetar o meio reacional e a formação do produto principal. Frente a tantos avanços, o estudo de efeito do solvente é negligenciado, sendo apenas uma fase para a escolha do melhor solvente que auxiliará determinado catalisador. Porém não se dá tanta notoriedade a este efeito de forma isolada; sendo assim, o estudo do efeito de solvente na Condensação de Knoevenagel sem catalisador se demonstra uma temática atraente às exigências atuais, de grande valia ambiental e objeto de nosso estudo neste trabalho.

³ (a) PRADO, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 738-744, 2003; (b) CHÀVEZ, J. E. et al. Iron complexes with nitrogen bidentate ligands as green catalysts for alcohol oxidation. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, 2016. (c) NASROLLAHZADEH, M.; SAJADI, S. M.; HATAMIFARD, A. Waste chicken eggshell as a natural valuable resource and environmentally benign support for biosynthesis of catalytically active Cu/eggshell, Fe₃O₄/eggshell and Cu/Fe₃O₄/eggshell nanocomposites. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 191, p. 209-227, 2016.

⁴ OUYANG, F. et al. Tetrabutylphosphonium amino acid ionic liquids as efficient catalysts for solvent-free Knoevenagel condensation reactions. **Korean Journal of Chemical Engineering**, v. 31, n. 8, p. 1377-1383, 2014.



Capítulo 2:
Fundamentação
Teórica



2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Condensação Aldólica

Na complexa “simplicidade” da natureza, há vários processos bioquímicos que resultam em condensações carbonílicas, sendo esta uma etapa para a biossíntese de uma grande demanda de compostos naturais. A condensação carbonílica pode se proceder com todos os tipos de compostos carbonílicos, sendo estes anidridos ácidos, nitrilas, amidas, ésteres, cetonas e aldeídos.^{5,6,7}

A Condensação aldólica é um tipo de reação carbonílica. Para o desencadeamento da condensação aldólica é necessária a presença de hidrogênio α em um dos compostos carbonílicos reagentes; sendo o arranjo espacial molecular destes de suma importância na influência da cinética da reação.⁶⁻⁸

Na condensação aldólica a etapa de ataque nucleofílico é uma etapa essencial para o desenvolvimento reacional. Sendo assim, quanto mais “protegido”, por ligações e substituintes, tiver o carbono eletrofílico da carbonila, maior será a demanda energética e temporal para a consolidação do ataque nucleofílico. Esta é a principal explicação para a maior reatividade de aldeídos, frente a cetonas, como eletrófilo.^{5,9,10}

Primeiramente, na condensação aldólica, é estabelecido o β -hidroxi-aldeído ou β -hidroxi-cetona. Logo após, este produto sofre uma desidratação, estabelecendo produtos com dupla ligação conjugada à carbonila.⁵⁻¹⁰

⁵ MCMURRY, J.; SIMANEK, E. **Fundamentals of organic chemistry**. Thomson-Brooks/Cole, 2003.

⁶ ALLINGER, N. L. **Química orgânica**. Reverté, 1974.

⁷ ROBERTS, J. D.; CASERIO, M. C. **Basic principles of organic chemistry**. Wa Benjamin, Inc., 1997.

⁸ CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic Chemistry**. Oxford: Oxford University Press. 2001.

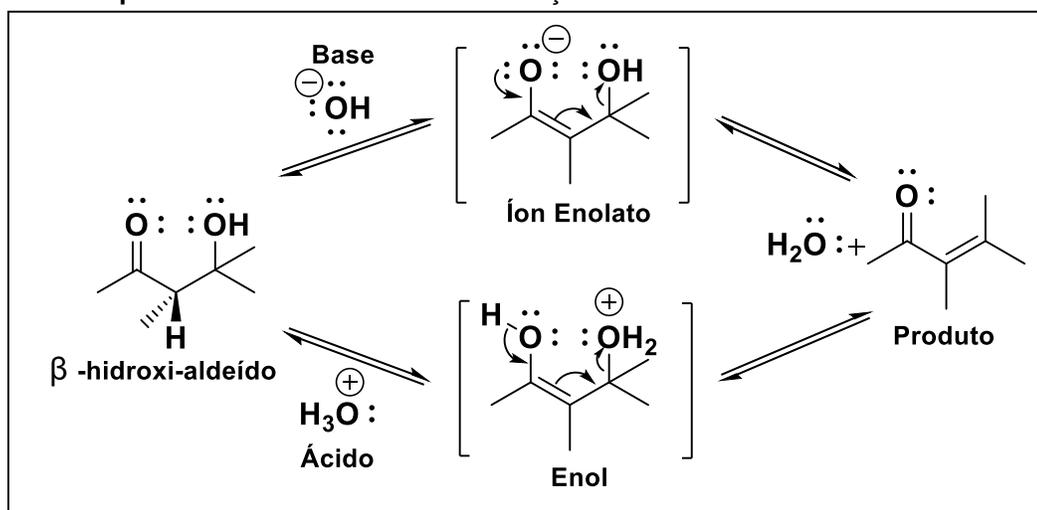
⁹ BRUCKNER, R. **Advanced organic chemistry: Reaction mechanisms**. Academic Press, 2001.

¹⁰ BRUCE, P. Y. **Essential organic chemistry**. Pearson Education, 2006.

A desidratação é uma etapa essencial para a condensação aldólica, e ela pode ocorrer de duas maneiras: em meio ácido ou básico (Esquema 2).^{6,9}

Sob condições ácidas o enol é formado, posteriormente a hidroxila é protonada e eliminada em forma de água. Já em condições básicas, decorrerá conforme uma reação do tipo E1cB, onde hidrogênio ácido é removido pela base resultando em um íon enolato. Este íon enolato, em busca de estabilidade, promove a formação de uma ligação π que elimina o grupo hidroxila no meio básico, estabelecendo o produto final.^{5,9}

Esquema 2 - Mecanismos da condensação aldólica em meio básico e ácido.



*Adaptado de McMurry e Simanek⁵.

Em suma, como principais produtos da condensação aldólica podemos obter um(a) cetona/aldeído alfa beta insaturado, dependendo dos reagentes e condições experimentais.^{7,11}

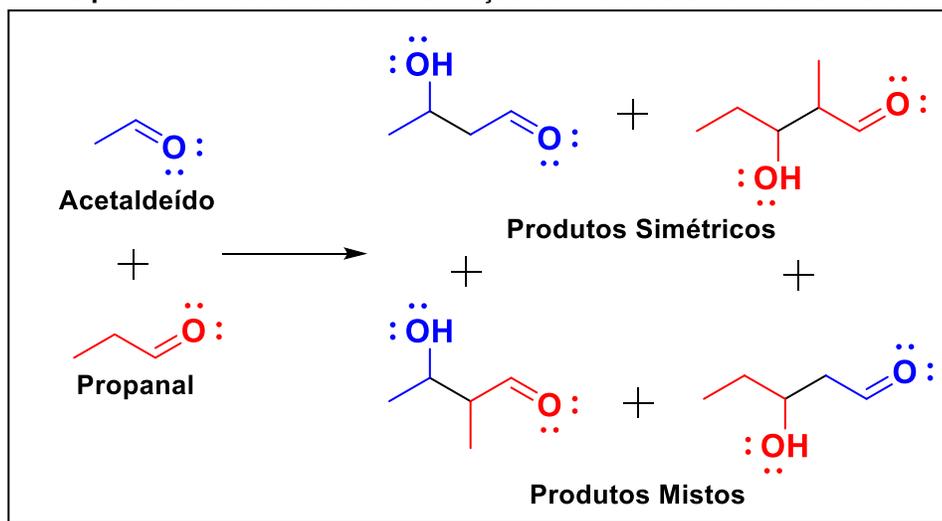
As condensações aldólicas podem ser classificadas em simétricas – em que os compostos carbonílicos são idênticos - ou mistas – os compostos carbonílicos são diferentes (Esquema 3).^{5,7}

Na condensação aldólica mista, devido à utilização de dois compostos carbonílicos distintos, há a possibilidade de formação de até quatro produtos possíveis. O exemplo é a reação, em meio básico, do acetoaldeído com o propanal. Como

¹¹ MONSON, R. **Advanced organic synthesis: methods and techniques**. Elsevier, 2012.

resultado, há a formação de uma mistura com dois produtos aldólicos simétricos e dois produtos mistos. Esta ampla possibilidade de compostos inviabiliza o uso desta reação, nestas condições, tendo em vista a formação de produtos indesejados. ^{5,8}

Esquema 3 - Possibilidade de formação de Produtos Simétricos e Mistos.



*Adaptado de McMurry e Simanek ⁵.

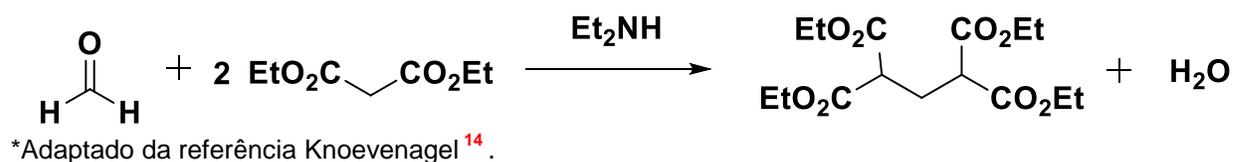
Frente à necessidade de se utilizar a condensação aldólica mista, para a estruturação de moléculas, foi visto que este tipo de reação pode ser direcionado a formação de um único produto se, somente se, duas condições sejam efetivas. ^{6,7,9} Primeiramente é necessário que um dos compostos carbonílicos possua um carbonila desprotegida; seja um bom receptor nucleofílico e não possua nenhum hidrogênio ácido em sua estrutura.

A segunda condição necessária é que o outro composto carbonílico possua um caráter mais ácido que o primeiro, sendo facilmente convertido em seu respectivo íon enolato. Satisfazendo estas primícias há a resolução da formação de subprodutos e o aumento do rendimento do produto desejado. ^{6,7,9,11} Dentre este tipo de condensação aldólica, mista, se encontra a condensação de Knoevenagel.

2.2 Condensação de Knoevenagel

A condensação de Knoevenagel é uma variação específica de uma gama de possibilidades de condensações aldólicas. Na reação de Knoevenagel os reagentes devem apresentar características específicas, tais como: um deles ser um aldeído, ou cetona, que não disponha de H ácidos em sua estrutura; sendo o outro composto, um possuidor de metileno ativo¹². Em relação à cinética, a catálise desta condensação se procede através de bases como aminas, amidas ou seus respectivos sais¹³. Esta reação foi tornada conhecida em 1894 após a publicação do trabalho de Emil Knoevenagel¹⁴, no qual o mesmo propunha, e realizara, uma condensação entre formaldeído e malonato de dietila, catalisada por dietilamina, na qual obteve um bis-aduto como produto principal (Esquema 4). A priori, este não era o produto desejado, mas já rendeu visibilidade a Knoevenagel no cenário científico.

Esquema 4 - Formação do bis-aduto.



Visando alcançar seu objetivo de produzir olefinas substituídas a partir de uma condensação entre compostos carbonílicos e metilenos ativos, Knoevenagel continuou suas pesquisas e, em 1896, publicou o trabalho no qual obteve êxito. Com a mudança no sistema reacional, o pesquisador conseguiu sintetizar uma olefina substituída a partir de benzaldeído e acetoacetato de etila, como reagentes, utilizando piperidina como catalisador, a 0°C (Esquema 5).¹⁵

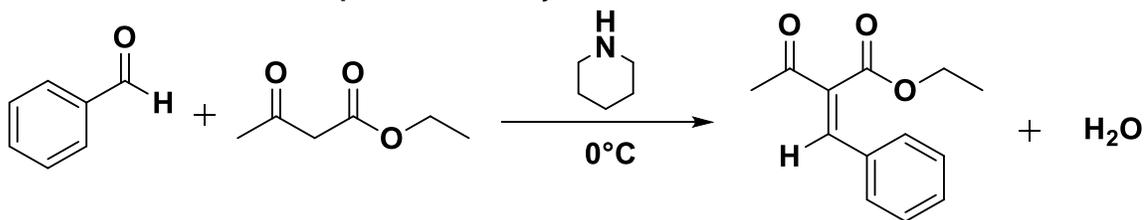
¹² MARCH, J. **Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure**; Wiley-Interscience publication, 4^a ed., New York, 1992.

¹³ TIETZE, L. F. BEIFUSS, U. in **Comprehensive Organic Synthesis** (Ed.: B. M. Trost), Pergamon Press: Oxford, vol.2, pp. 341-392, 1991.

¹⁴ KNOEVENAGEL, E. Ueber eine darstellungsweise der glutarsäure. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 27, n. 2, p. 2345-2346, 1894.

¹⁵ KNOEVENAGEL, E. Ueber eine darstellungsweise des benzylidenacetessigesters. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 29, n. 1, p. 172-174, 1896.

Esquema 5 - Formação de Olefina substituída.



*Adaptado da referência Knoevenagel¹⁵

A disposição e reatividade do composto com metileno ativo é essencial para que a reação de Knoevenagel aconteça. Os chamados “metilenos ativos” são compostos orgânicos que possuem metilenos, em sua estrutura, que são diretamente ligados a grupos eletroatratores (CN, COOR, COR, entre outros), que deslocam e estabilizam a carga do íon formado, agregando um caráter ácido aos metilenos, que, devido à estabilidade de sua base conjugada, desprotonam mais facilmente gerando um carbânion ativo para um ataque nucleofílico. A acidez dos hidrogênios do metileno varia conforme a disposição dos grupos eletroatratores vizinhos.⁷

Esta condensação é amplamente aplicada na síntese de compostos orgânicos, tais como, bioativos¹⁶, polímeros¹⁷, intermediários sintéticos¹⁸, dentre outros. Através da condensação de Knoevenagel o químico sintético dispõe de uma ferramenta eficaz para o aumento da cadeia carbônica e, principalmente, para sua funcionalização.¹⁹

A inserção de compostos com metilenos ativos – como compostos β-dicarbonílicos, a exemplo dos β-cetoésteres e β-cetoácidos, além de β-cianoésteres,

¹⁶ COULIBALY, W. K. et al. Prospective study directed to the synthesis of unsymmetrical linked bis-5-arylidene rhodanine derivatives via “one-pot two steps” reactions under microwave irradiation with their antitumor activity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 4, p. 1653-1661, 2015.

¹⁷ KWAK, G.; FUJIKI, M. Colored and luminous aliphatic polyester via one-pot intra-and intermolecular Knoevenagel reactions. **Macromolecules**, v. 37, n. 6, p. 2021-2025, 2004.

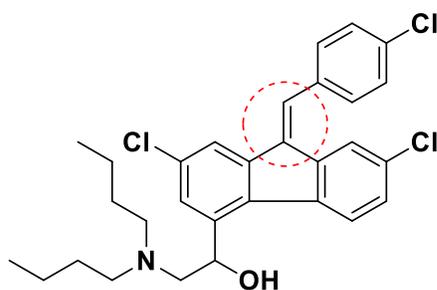
¹⁸ ZHANG, H. et al. A novel polybenzoxazine containing styrylpyridine structure via the Knoevenagel reaction. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 131, n. 19, 2014.

¹⁹ NOKAMI, J. et al. Convenient Formation of 4-Hydroxyalk-2-en-1-one Functionality via A Knoevenagel-type Carbon Chain Elongation Reaction of Aldehyde with 1-Arylsulfinylalkan-2-one. **The Journal of organic chemistry**, v. 66, n. 4, p. 1228-1232, 2001.

malonatos, e outros - na estrutura molecular geralmente se faz uso de uma condensação de Knoevenagel como uma de suas etapas de síntese.¹⁴⁻¹⁹

Um dos exemplos práticos da importância desta reação é a Lumefantrina. Desenvolvida na China, e registrada em 1977 como droga antimalárica, a Lumefantrina (Figura 1), dispõe da condensação de Knoevenagel como etapa essencial para a sua síntese.²⁰

Figura 1 - Estrutura molecular da Lumefantrina.



A Lumefantrina é apenas um de vários compostos orgânicos dependentes desta condensação para a sua formação. Dentre estes também podemos destacar a síntese de cumarinas, que são compostos obtidos, também, pela condensação de Knoevenagel entre salicilaldeído e um composto com metileno ativo, como ácidos ou ésteres malônicos, na presença de um catalisador^{21,22}.

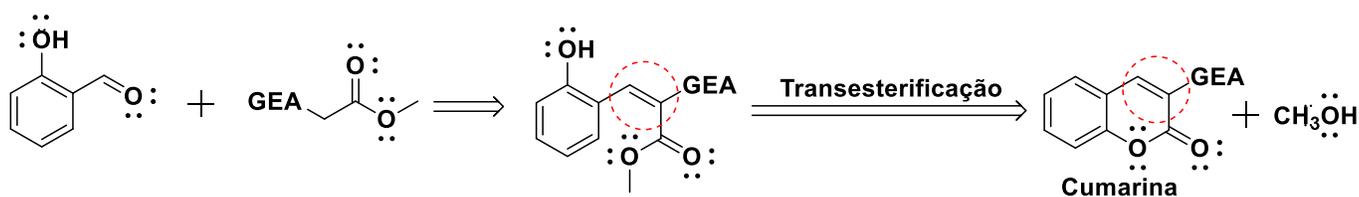
²⁰ PINHEIRO, P. N. Q. et al. Aspectos farmacológicos do antimalárico lumefantrina. **Rev. para. med**, v. 27, n. 1, 2013.

²¹ TROST, B. M. **Comprehensive organic synthesis**. Pergamon, Oxford, pp. 341–394, 1991.

²² RANU, B. C.; JANA, R. Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium—A Simple, Efficient and Green Procedure for Knoevenagel Condensation of Aliphatic and Aromatic Carbonyl Compounds Using a Task-Specific Basic Ionic Liquid. **European journal of organic chemistry**, v. 2006, n. 16, p. 3767-3770, 2006.

A síntese de cumarina vale ser ressaltada devido apresentar peculiaridade; pois nesta não há apenas a condensação de Knoevenagel, mas também uma posterior ciclização devido à disponibilidade espacial dos substituintes e a menor disposição energética da conformação final aromática, que contribui para a força motriz da reação^{23,24} (Esquema 6).

Esquema 6 - Rota sintética para a formação da Coumarina.



*Adaptado da referência Keshavarzipour²³.

A partir da estrutura base da cumarina²⁵, possibilita-se variadas sínteses com distintos e determinados fins. A cumarina e seus derivados são utilizados, de forma abrangente na indústria de cosméticos e, principalmente, de fármacos. Reddy et al.²⁶, Gupta et al.²⁷ e Patel et al.²⁸ desenvolveram e testaram diferentes fármacos, com bases cumarínicas, mas com atividades diferentes: anticâncer²⁶, analgésico²⁷ e antimicrobiana/anti-tuberculose²⁸ (Figura 2).

²³ KESHAVARZIPOUR, F.; TAVAKOL, H. The synthesis of coumarin derivatives using choline chloride/zinc chloride as a deep eutectic solvent. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 13, n. 1, p. 149-153, 2016.

²⁴ BIGI, F. et al. Montmorillonite KSF as an inorganic, water stable, and reusable catalyst for the Knoevenagel synthesis of coumarin-3-carboxylic acids. **The Journal of organic chemistry**, v. 64, n. 3, p. 1033-1035, 1999.

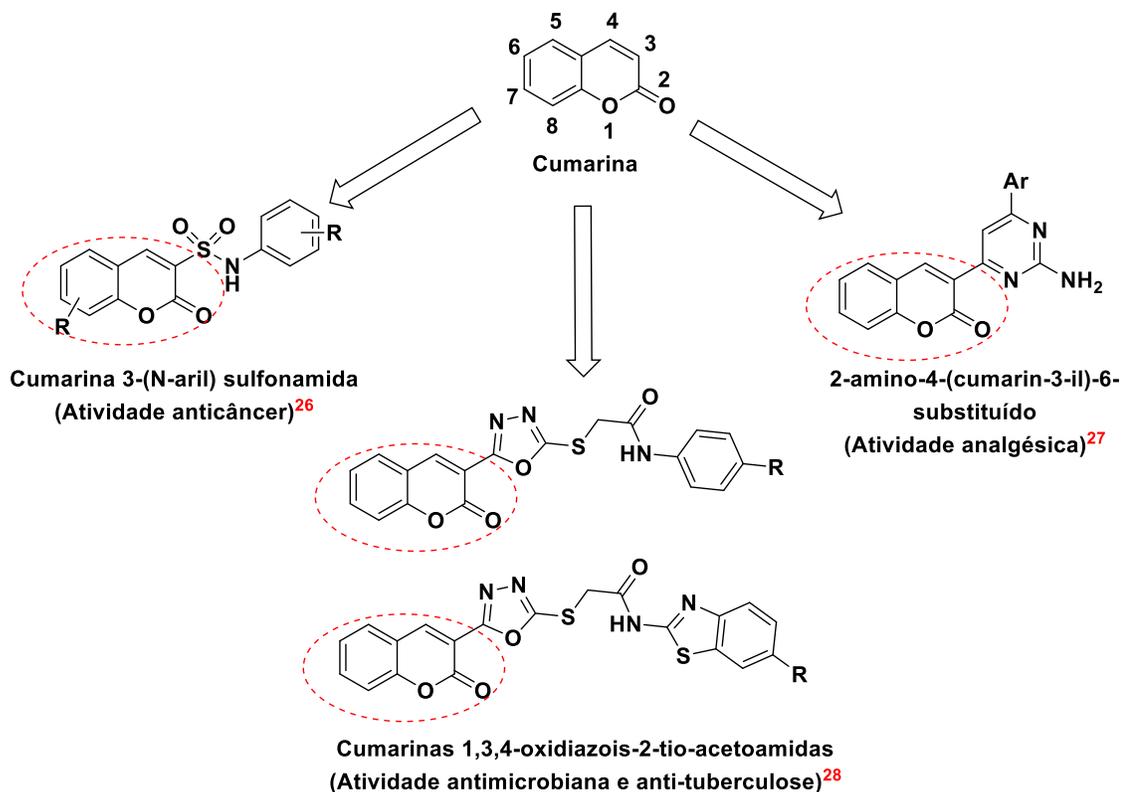
²⁵ KERI, R. S. et al. Recent progress in the drug development of coumarin derivatives as potent antituberculosis agents. **European journal of medicinal chemistry**, v. 100, p. 257-269, 2015.

²⁶ REDDY, N. S. et al. Synthesis of new coumarin 3-(N-aryl) sulfonamides and their anticancer activity. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 14, n. 15, p. 4093-4097, 2004.

²⁷ GUPTA, J. K. et al. Analgesic study of novel pyrimidine derivatives linked with coumarin moiety. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 8, p. 1625-1632, 2012.

²⁸ PATEL, R. V.; KUMARI, P.; RAJANI, D. P.; CHIKHALIA, K. H. Synthesis of coumarin-based 1,3,4-oxadiazol-2ylthio-N-phenyl/benzothiazolyl acetamides as antimicrobial and antituberculosis agents, **Med. Chem. Res.** 22, 195-210, 2013.

Figura 2 - Cumarina e seus derivados.

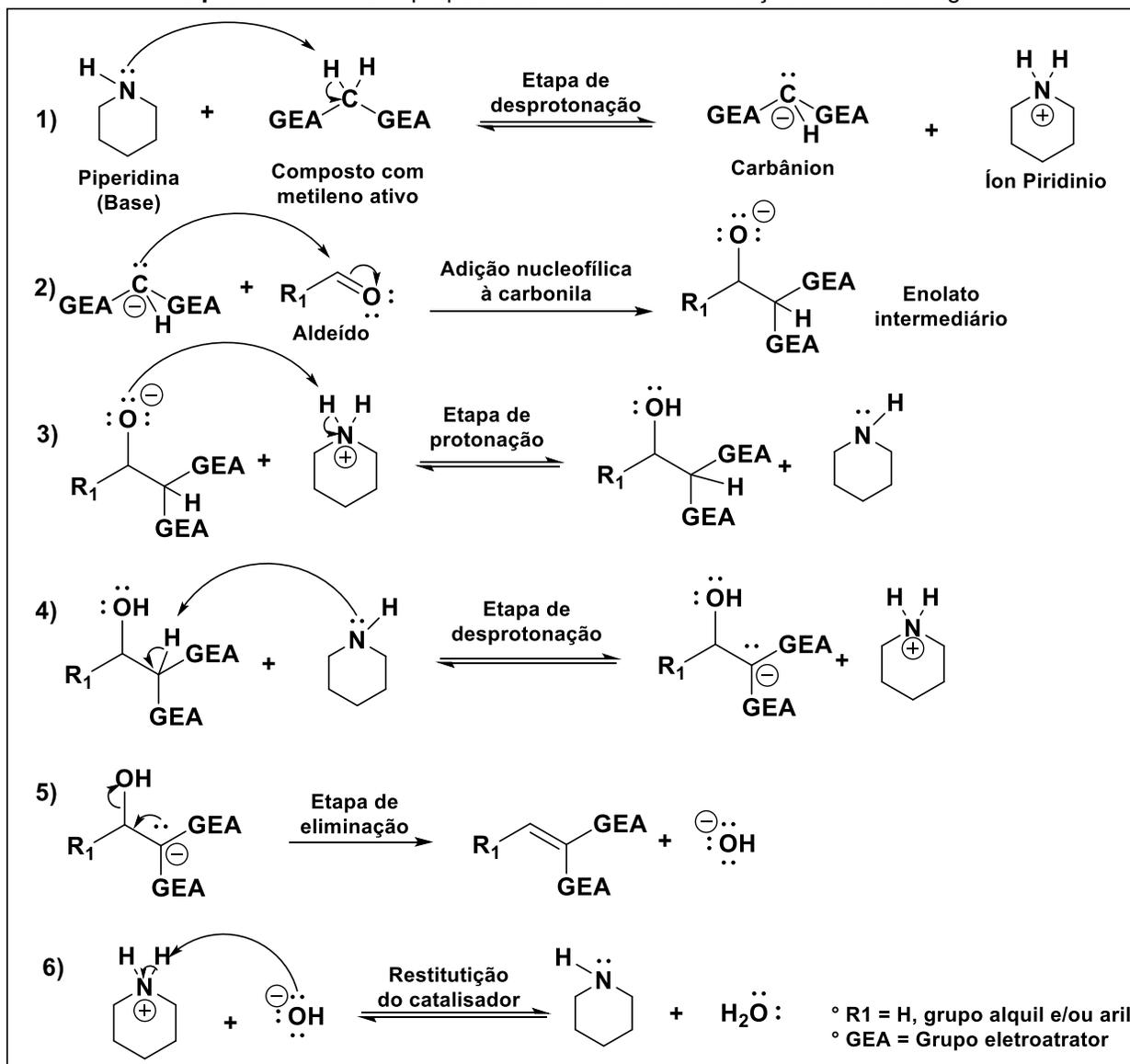


Visto a relevância da condensação de Knoevenagel, bem como a necessidade de seu conhecimento e aprimoramento da reação, pesquisas vêm sendo desenvolvidas nesta área, buscando novas metodologias, principalmente priorizando uma abordagem mais ecologicamente correta. Como a exemplo de Viswanadham, que desenvolveu um catalisador heterogêneo, que pode ser facilmente separado depois da conclusão da reação, à base de Vanádio; que dispensa e utilização de solvente na reação, diminuindo assim, a quantidade de reagentes utilizados, se enquadrando nas exigências da Química Verde.²⁹ Porém, mesmo com todos estes avanços, quando se refere à proposição de mecanismo de reação, este se mostra conservador, não tendo muitos avanços atuais.

²⁹ VISWANADHAM, B. et al. Efficient Solvent Free Knoevenagel Condensation Over Vanadium Containing Heteropolyacid Catalysts. **Catalysis Letters**, p. 1-9, 2015.

A partir do sistema reacional original estabelecido e predição de seus produtos^{14,15}, pesquisadores propuseram duas rotas mecanísticas para descrever a ocorrência da condensação de Knoevenagel. A primeira segue o mesmo raciocínio, e princípios, das condensações aldólicas. (Esquema 7)

Esquema 7 - Primeira proposta de mecanismo da Reação de Knoevenagel.



*Adaptado da referência Kohler e Corson³⁰.

³⁰ KOHLER, E. P.; CORSON, B. B. The mechanism underlying the reaction between aldehydes or ketones and tautomeric substances of the keto-enol type. **Journal of the American Chemical Society**, v. 45, n. 8, p. 1975-1986, 1923.

De maneira mais minuciosa podemos descrever o mecanismo de tal forma: 1) Etapa de desprotonação: A piperidina abstrai um dos prótons ácidos do metileno ativo gerando como produtos um carbânion e o íon piridínio; 2) Adição nucleofílica à carbonila: o par de elétrons disponíveis no carbânion promovem um ataque nucleofílico ao carbono da carbonila do aldeído, com isso, a ligação pi da carbonila é rompida e seus elétrons deslocados para o átomo de Oxigênio, efetivando a reação de adição, tendo como produto o enolato intermediário da reação de Knoevenagel; 3) Etapa de protonação: um par de elétrons do enolato abstrai um próton do íon piridínio, reestabelecendo o catalisador e formando um álcool como produto; 4) Etapa de desprotonação: há a abstração do segundo hidrogênio ácido do metileno ativo por parte da piperidina, formando outro carbânion e o íon piridínio; 5) Etapa de Eliminação: o par de elétrons do carbânion promove uma eliminação unimolecular via base conjugada (E1cB), expulsando a hidroxila, grupo abandonador; 6) Restituição do catalisador: a hidroxila desprendida no meio reacional abstrai um próton do íon piridínio, restituindo o catalisador e formando água, finalizando a reação.

Hann e Lapworth³¹, Cope³², e McBee et al.³³ comungam do mesmo pensamento, definindo esta como a proposta de mecanismo para a condensação de Knoevenagel. De todas estas etapas, as principais destacadas por eles são a 1) desprotonação do composto com metileno ativo, a 2) adição nucleofílica e a 5) eliminação da água e a formação do produto de Knoevenagel.

Em contrapartida, a outra proposta de mecanismo para a condensação de Knoevenagel é impressa quando há meio ácido catalisado por base.

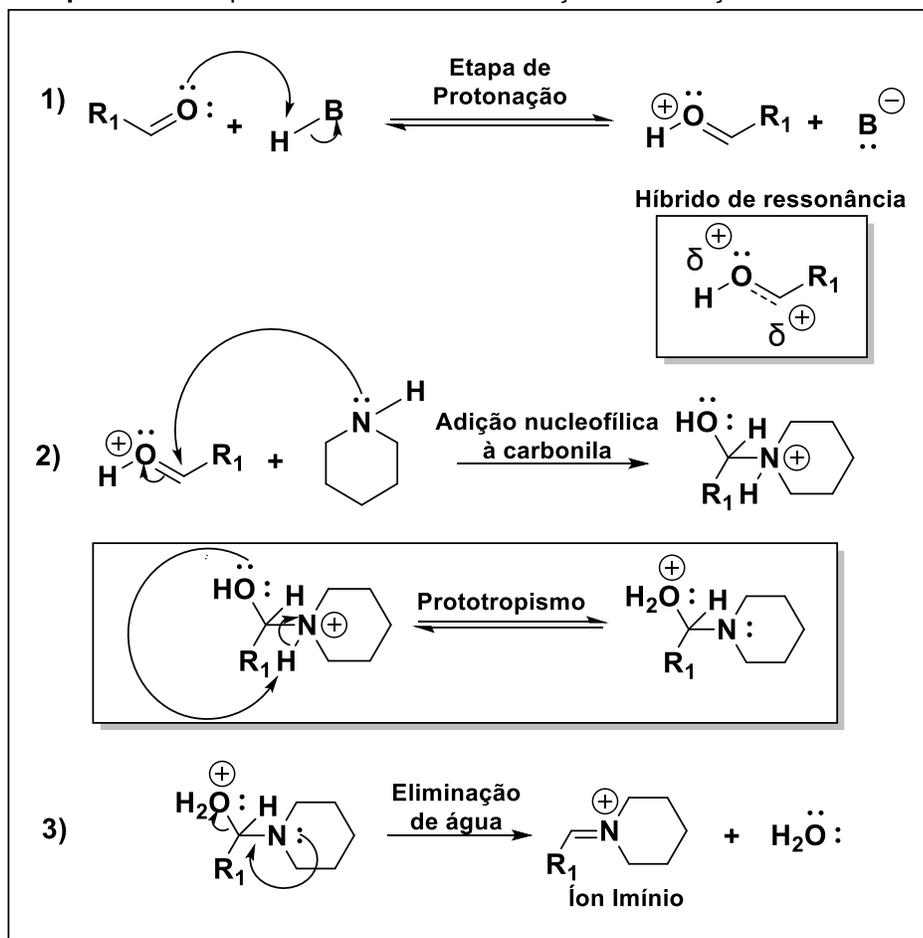
³¹ HANN, A. C. O.; LAPWORTH, A. VII.—Optically active esters of β -ketonic and β -aldehydic acids. Part IV. Condensation of aldehydes with menthyl acetoacetate. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, v. 85, p. 46-56, 1904.

³² COPE, A. C. Condensation reactions. I. The condensation of ketones with cyanoacetic esters and the mechanism of the Knoevenagel reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 59, n. 11, p. 2327-2330, 1937.

³³ MCBEE, E. T.; KIM, Y. S.; BRAENDLIN, H. P. Preparation and Reactivity of Polyfluorinated β , β -Disubstituted α , β -Unsaturated Acids and Esters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 84, n. 16, p. 3154-3157, 1962.

Sugerida por Knoevenagel¹⁵ e explanada por Kohler e Corson³⁰ e por Jones³⁴, esta proposta de mecanismo é desenvolvida em duas etapas: primeiramente a formação do íon imínio (Esquema 8) e, a posteriori, a condensação de Knoevenagel na íntegra (Esquema 9).

Esquema 8 - Proposta de mecanismo de reação da formação do íon imínio.

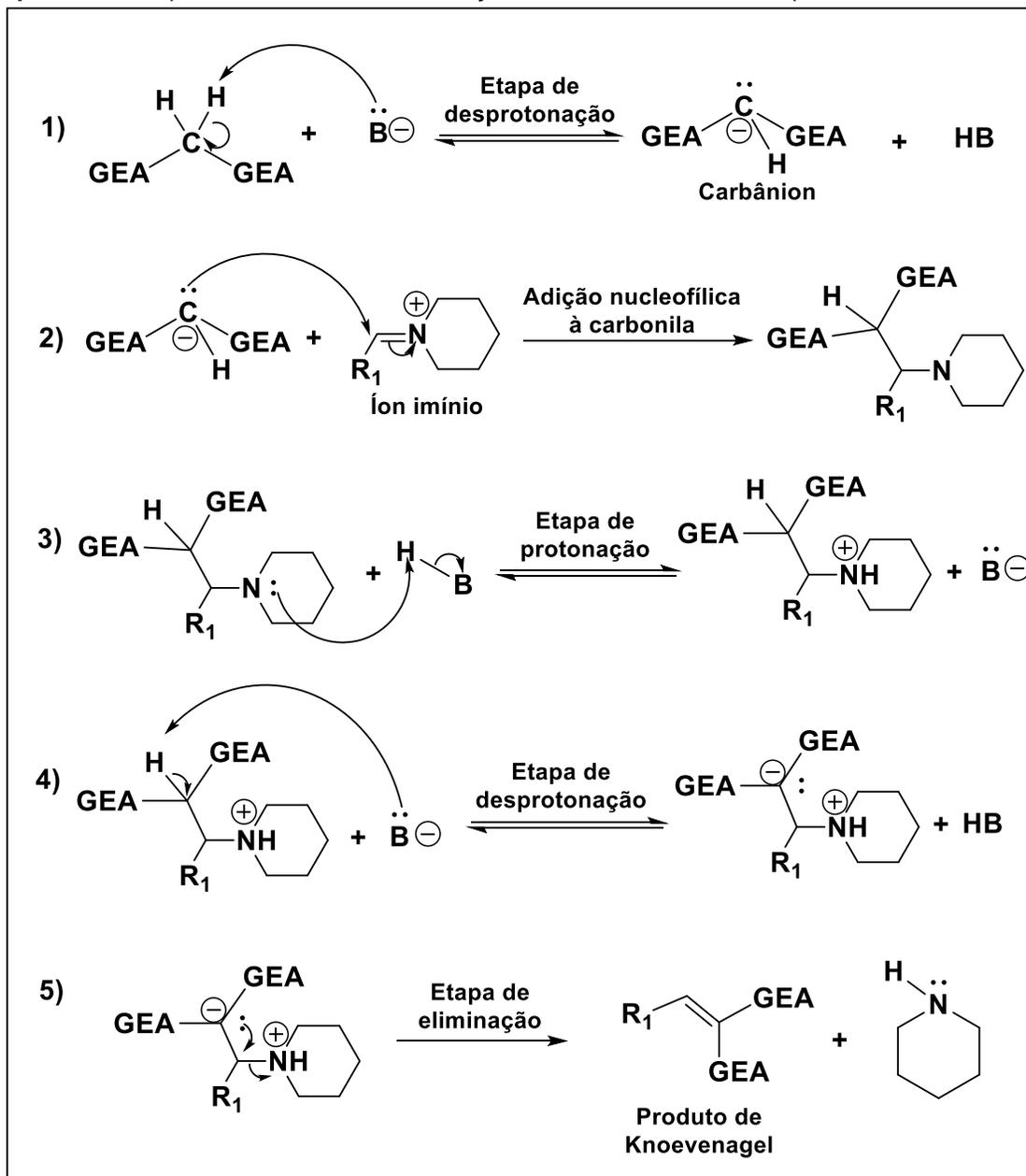


*Adaptado das referências Kohler e Corson³⁰ e Jones³⁴.

Para a formação do íon imínio (Esquema 8), propõe-se a seguinte trajetória mecanística: 1) Etapa de protonação gerando o íon oxônio e uma base, que continuará sua participação na segunda etapa da proposta de mecanismo; 2) Adição nucleofílica do catalisador à carbonila, formando um intermediário de reação que se reestrutura, migrando próton de modo intramolecular, através de prototropismo; 3) Etapa de eliminação de água e estabelecimento do íon imínio.

³⁴ JONES, G. The Knoevenagel condensation. **Organic reactions**, 1967.

Esquema 9 - Proposta de mecanismo da reação do íon imínio com o composto com metileno ativo.



*Adaptado das referências Kohler e Corson³⁰ e Jones³⁴

Dando continuidade, na segunda etapa da proposta de mecanismo (Esquema 9), esta se minucia da seguinte maneira: 1) o composto com metileno ativo é desprotonado pela base, originada do esquema 8, gerando o carbânion; 2) O carbânion promove um ataque nucleofílico à carbonila do íon imínio; 3) O nitrogênio do intermediário de reação é protonado; 4) A base desprotona o segundo hidrogênio ácido do metileno ativo, originando um zwitterion; 5) Ocorre a etapa de eliminação do catalisador e o estabelecimento do aduto de Knoevenagel.

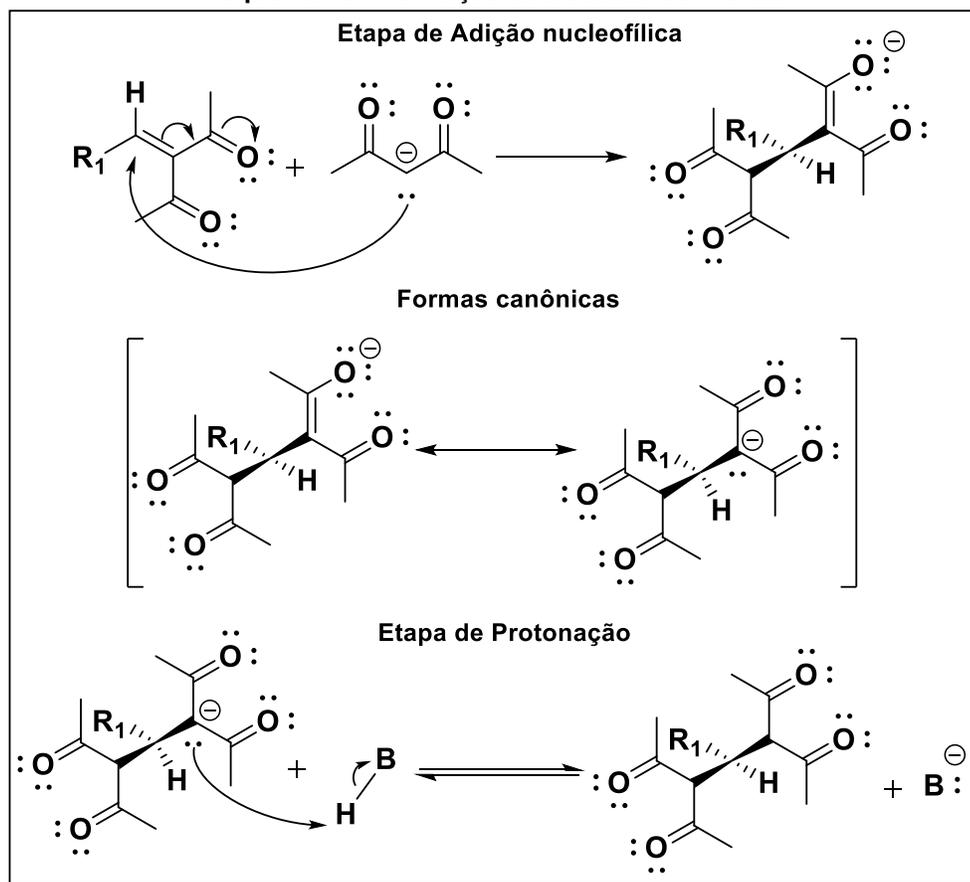
Esta segunda proposta de mecanismo, além de ser aceitável para aminas, também é plausível quando se utiliza fosfinas, como catalisadores da reação de condensação de Knoevenagel.³⁵

A condensação de Knoevenagel, além dos mecanismos usuais, também apresenta possibilidade de reações secundárias, sendo mais comum a formação do bis-aduto de Michael (Esquema 10).^{14,36}

³⁵ YADAV, J. S. et al. Phosphane-catalyzed Knoevenagel condensation: A facile synthesis of α -cyanoacrylates and α -cyanoacrylonitriles. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2004, n. 3, p. 546-551, 2004.

³⁶ BIGI, F. et al. Clean synthesis in water. Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum's acid and aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 31, p. 5203-5205, 2001.

Esquema 10 - Formação do bis-aduto de Michael.

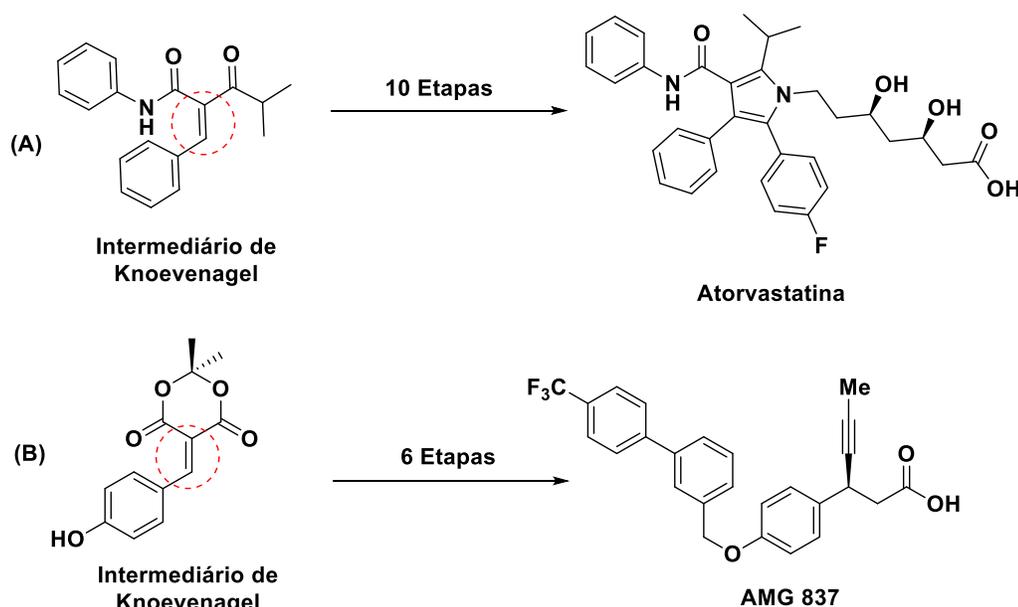


*Adaptado de Bigi³⁶

Quando o intuito da reação é, unicamente, a formação do produto da condensação de Knoevenagel, utiliza-se um leve excesso do aldeído para evitar a formação do bis-aduto de Michael, tendo em vista que o mesmo tende a se formar quando há excesso do composto com metileno ativo. Caso contrário, se o objetivo for a formação do bis-aduto de Michael, a reação será favorecida se disponibilizado 2 equivalentes do composto com metileno ativo para cada 1 equivalente de aldeído.³⁶

Os adutos de Knoevenagel são de grande relevância sintética, pois são importantes intermediários de sínteses de uma gama de fármacos (Figura 3). Desde anticâncer³⁷, antifúngico³⁸, antileishmanial³⁹, até reguladores de colesterol e glicemia; a exemplo da atorvastatina^{40,41} e do fármaco AMG 837, que age como agonista do Receptor GPR40, auxiliando no combate a diabetes do tipo 2.⁴²

Figura 3 - Estrutura da Atorvastatina e do fármaco AMG 837.



*Adaptada de (A) Woo⁴¹ e (B) Walker⁴²

³⁷ ZUO, Y. et al. Synthesis and cytotoxicity evaluation of biaryl-based chalcones and their potential in TNF α -induced nuclear factor- κ B activation inhibition. **European journal of medicinal chemistry**, v. 50, p. 393-404, 2012.

³⁸ TICHOTOVÁ, L. et al. Synthesis and biological activity of desmethoxy analogues of coruscanone A. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 21, n. 20, p. 6062-6066, 2011.

³⁹ RIVEIRA, M. J. et al. Synthesis and biological activity profile of novel 2-cinnamylidene-1, 3-diones related to coruscanone A: promising new antileishmanial agents. **MedChemComm**, v. 3, n. 10, p. 1294-1298, 2012.

⁴⁰ LI, J. J. et al. **Contemporary drug synthesis**. John Wiley & Sons, 2004.

⁴¹ WOO, P. W. K. et al. Atorvastatin, an HMG-COA reductase inhibitor and efficient lipid-regulating agent. Part I. Synthesis of ring-labeled [¹⁴C₆] atorvastatin. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 42, n. 2, p. 121-127, 1999.

⁴² WALKER, S. D. et al. Development of a scalable synthesis of a GPR40 receptor agonist. **Organic Process Research & Development**, v. 15, n. 3, p. 570-580, 2011.

Para a obtenção de êxito na formação de adutos de Knoevenagel, buscando melhores rendimentos, em tempos aceitáveis, há quatro fatores que sempre devem ser considerados: o composto carbonílico, a reatividade do composto com metileno ativo, o catalisador e o solvente.¹⁵ Sendo estes dois últimos, mais intensamente, usados como objeto de estudo.^{43,44}

⁴³ JIA, Y. et al. Classical Keggin Intercalated into Layered Double Hydroxides: Facile Preparation and Catalytic Efficiency in Knoevenagel Condensation Reactions. **Chemistry–A European Journal**, v. 21, n. 42, p. 14862-14870, 2015.

⁴⁴ MCCLUSKEY, A. et al. Green chemistry approaches to the Knoevenagel condensation: comparison of ethanol, water and solvent free (dry grind) approaches. **Tetrahedron letters**, v. 43, n. 17, p. 3117-3120, 2002.

2.3 Catalisadores e Condensação de Knoevenagel

A cinética química é uma vertente da química que estuda a velocidade das reações, bem como seus mecanismos. Dentre os fatores que influenciam a velocidade da reação está a temperatura, a concentração, a superfície de contato e os catalisadores. Todos influenciam no meio reacional de maneira particular e atuante na cinética da reação. ^{45,46}

A temperatura está diretamente relacionada à energia do sistema. Quando um aumento da temperatura é proporcionado, significa que energia está sendo cedida ao sistema, favorecendo reações endotérmicas. Em contrapartida, quando diminui a temperatura do sistema há a retirada de energia do meio reacional, favorecendo reações exotérmicas. Tendo em vista a necessidade de cada sistema, o aumento ou diminuição da temperatura pode favorecer a reação contribuindo para o aumento da sua velocidade. ⁴⁶

Embasada na teoria de colisão, a concentração também é determinante para a velocidade da reação. Segundo a teoria, a reação se procede mediante as colisões moleculares entre os reagentes. Nesta, a colisão para ser efetiva tem de romper barreiras estéricas e alcançar o posicionamento adequado para a interação intermolecular. No meio reacional, com as moléculas em movimento, a probabilidade de colisão fica diretamente proporcional à concentração do meio. Pois quanto maior a quantidade de moléculas de reagentes, maior a probabilidade de colisão entre elas, demandando menor tempo para a efetivação das interações, concluindo a reação rapidamente. Esta variação de concentração pode se proceder aumentando ou diminuindo a quantidade de moléculas de reagentes, tal como, variando a pressão do sistema. ^{45,46}

⁴⁵ CHANG, R. **Química Geral: Conceitos essenciais**. 4ª Edição. São Paulo: McGraw-Hill, 2006. Pags 439-470.

⁴⁶ ATKINS, P. W.; JONES, L. **Princípios de Química-: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente**. 5ª Edição. Porto Alegre: Bookman Editora, 2012. Pags 561-610.

Outro fator, também influente, é a superfície de contato, que se demonstra diretamente proporcional ao aumento da velocidade da reação. Este fator está correlacionado ao estado físico em que se encontram os reagentes e integrantes da reação. Podendo se apresentar em forma de gás, líquido ou sólido, os reagentes apresentam grau de liberdade moleculares diferentes em cada um destes; sendo dispostos em ordem crescente de grau de liberdade: Sólido < Líquido < Gasoso. Quanto maior a permeabilidade e superfície de contato entre os reagentes, maior serão as interações entre eles. Conseqüentemente, o sistema gasoso-gasoso é, destacadamente, favorável na perspectiva cinética, devido apresentar um sistema homogêneo de grande grau de liberdade molecular. Valendo salientar que sistemas homogêneos são mais favoráveis por dispor de reagentes de mesmo grau organizacional e comportamental, favorecendo interações.⁴⁵

Toda reação, para que se proceda, deve sobrepor uma energia de ativação: energia total necessária para o desencadeamento da reação. Quando a energia de ativação é muito alta, ou se prioriza maior velocidade de reação, fazem-se uso de catalisadores na reação. Catalisadores são substâncias que interagem com os reagentes, promovendo reações intermediárias que possuem menor energia de ativação do que a reação normal, demandando menor energia e tempo, acelerando o processo. Uma das principais características dos catalisadores é sua total restituição ao final da reação.^{45,46} Podemos elencar os catalisadores em três tipologias: Heterogêneos, que se apresentam em estado físico diferente do meio reacional (Exemplo: catalisador sólido em meio líquido); Homogêneo, que se dispõe em mesmo estado físico que os demais reagentes (Exemplo: Catalisador líquido em meio reacional líquido); e Catalisadores enzimáticos, que são constituídos de enzimas, proteínas, que atuam como catalisador em uma reação química.⁴⁶

No âmbito da pesquisa científica sobre catálise e síntese orgânica, há o surgimento de uma gama de propostas catalíticas para varias reações. Dentre estas propostas estão: catalisadores heterogêneos complexados, que dispõem em sua estrutura um centro com íon metálico com, geralmente, compostos orgânicos complexados a ele⁴⁷; a fotocatálise heterogênea, que se vale da incidência de radiação eletromagnética para auxiliar a ação do catalisador heterogêneo da reação⁴⁸; a eletrocatalise, que se utilizam eletrodos que promovem oxirredução dos compostos da reação diminuindo o tempo reacional⁴⁹; a catálise orgânica, na qual, além dos reagentes, os catalisadores também são compostos orgânicos, com a diferença de não serem integrados nos produtos, sendo restituídos no processo final.⁵⁰

Além destes elencados e outros, há três grupos de catalisadores que vêm tomando grande espaço no cenário de síntese, principalmente correlatas à química verde, que são os MOFs (estruturas metal-orgânicas)⁵¹, os MOCs (Organocatalisadores Magnéticos)⁵² e os líquidos iônicos⁵³. Visto a necessidade da inserção de uma química mais verde, estes catalisadores alternativos vêm se destacando.

⁴⁷ SRIVASTAVA, S.; AGGARWAL, H.; GUPTA, R. Three-Dimensional Heterometallic Coordination Networks: Syntheses, Crystal Structures, Topologies, and Heterogeneous Catalysis. **Crystal Growth & Design**, v. 15, n. 8, p. 4110-4122, 2015.

⁴⁸ CARRIJO, R. M. C.; ROMERO, J. R. Oxidações catalíticas e eletrocatalíticas de substratos orgânicos. O cério como oxidante. **Química Nova**, v. 23, n. 3, p. 331-337, 2000.

⁴⁹ WANG, D.; LI, Z. Bi-functional NH 2-MIL-101 (Fe) for one-pot tandem photo-oxidation/Knoevenagel condensation between aromatic alcohols and active methylene compounds. **Catalysis Science & Technology**, v. 5, n. 3, p. 1623-1628, 2015.

⁵⁰ STACEY, J. M. et al. Green carbonyl condensation reactions demonstr.ating solvent and organocatalyst recyclability. **Journal of Chemical Education**, v. 90, n. 8, p. 1067-1070, 2013.

⁵¹ REGATI, S. et al. Enantioselective ring-opening of meso-epoxides by aromatic amines catalyzed by a homochiral metal-organic framework. **Chemical Communications**, v. 49, n. 84, p. 9836-9838, 2013.

⁵² MRÓWCZYŃSKI, R.; NAN, A.; LIEBSCHER, J. Magnetic nanoparticle-supported organocatalysts—an efficient way of recycling and reuse. **RSC Advances**, v. 4, n. 12, p. 5927-5952, 2014.

⁵³ LIU, X. et al. L-Proline as an efficient and reusable promoter for the synthesis of coumarins in ionic liquid. **Journal of Zhejiang University Science B**, v. 9, n. 12, p. 990-995, 2008.

Tal quais as demais reações, a condensação de Knoevenagel está inserida nesta pesquisa em busca de um aprimoramento de cunho ecológico. Tendo em vista o seu sistema original, o qual dispunha de piperidina - solvente corrosivo, tóxico e inflamável⁵⁴ – como catalisador, novas tecnologias vêm sendo testadas e aprovadas, visando sua substituição. ⁴⁷⁻⁵³

Semelhantemente aos demais avanços catalíticos, a condensação de Knoevenagel não se destoa do quadro vivenciado na síntese orgânica, protagonizando a emergência de catalisadores ecologicamente corretos, no qual têm destaque os MOFs ^{55,56}, MOCs ^{57,58} e líquidos iônicos. ^{59,60,61} Todos estes catalisadores atuam, na condensação de Knoevenagel, como receptores ou doadores de prótons, visando o ataque nucleofílico, a eliminação de água e a formação do produto final. ⁵⁵⁻⁶¹

⁵⁴ **Especificações sobre a Piperidina 99% Sigma-Aldrich.** Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/104094?lang=pt®ion=BR>, Acesso em 24 de Abril de 2016.

⁵⁵ POLOŽIJ, M. et al. Catalysis by Dynamically Formed Defects in a Metal–Organic Framework Structure: Knoevenagel Reaction Catalyzed by Copper Benzene-1, 3, 5-tricarboxylate. **ChemCatChem**, v. 6, n. 10, p. 2821-2824, 2014.

⁵⁶ YI, X. et al. Synthesis and click modification of an azido-functionalized Zr (iv) metal–organic framework and a catalytic study. **RSC Advances**, v. 5, n. 2, p. 893-900, 2015.

⁵⁷ SHARMA, R. K.; MONGA, Y.; PURI, A. Zirconium (IV)-modified silica@ magnetic nanocomposites: Fabrication, characterization and application as efficient, selective and reusable nanocatalysts for Friedel–Crafts, Knoevenagel and Pechmann condensation reactions. **Catalysis Communications**, v. 35, p. 110-114, 2013.

⁵⁸ ROSTAMI, A.; ATASHKAR, B.; GHOLAMI, H. Novel magnetic nanoparticles Fe₃O₄-immobilized domino Knoevenagel condensation, Michael addition, and cyclization catalyst. **Catalysis Communications**, v. 37, p. 69-74, 2013.

⁵⁹ XU, D. et al. A simple, efficient and green procedure for Knoevenagel condensation catalyzed by [C₄dabco][BF₄] ionic liquid in water. **Green Chemistry**, v. 12, n. 3, p. 514-517, 2010.

⁶⁰ BENZEKRI, Z. et al. Dicalcium phosphate dehydrate DCPD as a highly efficient and reusable catalyst for Knoevenagel condensation. **Synthetic Communications**, v. 46, n. 5, p. 442-451, 2016.

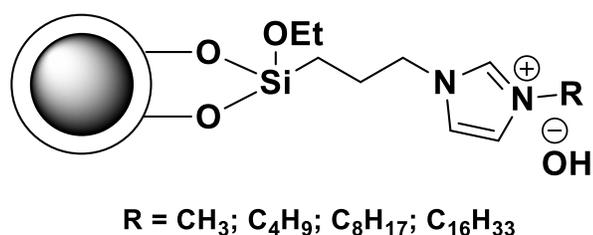
⁶¹ HU, X.; NGWA, C.; ZHENG, Q. A Simple and Efficient Procedure for Knoevenagel Reaction Promoted by Imidazolium-Based Ionic Liquids. **Current Organic Synthesis**, v. 13, n. 1, p. 101-110, 2016.

Atualmente, outra vertente de catalisadores que vêm se destacando no meio científico são os catalisadores híbridos, que surgem desempenhando melhor papel e alcançando uma maior seletividade do que seus precursores originais isolados. Dentre estes catalisadores híbridos podemos destacar o Líquido Iônico (IL) suportado em MOF (IL@MOFs) e Nanopartículas magnéticas funcionalizadas por líquidos iônicos.^{62,63}

Os IL@MOFs vêm se destacando na absorção de gases, na catálise, no auxílio da síntese de carbonos com nanoporos e de condutores iônicos, além de se caracterizar um excelente catalisador na condensação de Knoevenagel.⁶²

Já se tratando de Nanopartículas magnéticas funcionalizadas por líquidos iônicos, estas ganharam visibilidade a partir do trabalho desenvolvido por Zhang e colaboradores. Em seu trabalho, publicado pela Journal of Molecular Catalysis em 2009, Zhang propôs a síntese de uma nanopartícula estruturada por Fe₃O₄ encapsulado em hidroxiapatita, a qual é suporte para sílica, que é funcionalizada por líquidos iônicos (Figura 4); obtendo rendimentos de 60% a >99% em uma hora de reação entre aldeídos e malononitrila.⁶³

Figura 4 - Nanopartícula magnética funcionalizada por líquido iônico com diferentes substituintes.



*Figura extraída do trabalho de Zhang et al.⁶³

⁶² (a) FUJIE, K.; KITAGAWA, H. Ionic liquid transported into metal–organic frameworks. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 307, p. 382-390, 2016; (b) TAHER, A. et al. Amine-functionalized Metal-Organic Frameworks: An Efficient and Recyclable Heterogeneous Catalyst for the Knoevenagel Condensation Reaction. **Synlett**, v. 27, n. 09, p. 1433-1437, 2016.

⁶³ ZHANG, Y.; ZHAO, Y.; XIA, C. Basic ionic liquids supported on hydroxyapatite-encapsulated γ -Fe₂O₃ nanocrystallites: An efficient magnetic and recyclable heterogeneous catalyst for aqueous Knoevenagel condensation. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 306, n. 1, p. 107-112, 2009.

Além das condensações de Knoevenagel auxiliadas cineticamente por intermédio de catalisadores, há uma nova vertente a qual tem como objeto de estudo a realização da condensação sem catalisador.⁶⁴ Geralmente são realizadas apenas com a disposição dos reagentes em solventes. O trabalho desenvolvido por Trotzki apresenta uma série de reações, as quais foram realizadas com aldeídos substituídos e malononitrila como reagente, utilizando alguns solventes, em destaque o etanol. Sem catalisador no meio reacional, mas com resultados cinéticos concorrentes, destaca-se esta atividade sendo derivada do efeito solvente, que se demonstra mais efetivo que se utiliza solventes polares e polares próticos, na condensação de Knoevenagel.⁶⁵

⁶⁴ QING-FANG, C. et al. Uncatalyzed Condensation of Active Methylene Compounds with Aldehydes or Ketones in Aqueous Medium. **CHINESE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY**, v. 28, n. 10, p. 1767-1771, 2008.

⁶⁵ TROTZKI, R.; HOFFMANN, M. M.; ONDRUSCHKA, B. The Knoevenagel condensation at room temperature. **Green Chemistry**, v. 10, n. 8, p. 873-878, 2008.

2.4 A importância do solvente

Grande parte das reações se procede em solventes, desde a indústria até as reações metabólicas que acontecem em nosso organismo em meio aquoso. Estes auxiliam na dissolução, dispensação, estabilização, favorecimento entrópico e interação entre os reagentes.

Os solventes orgânicos podem ser classificados, de um modo geral, por intermédio de sua estrutura e comportamento, sendo elencados em duas categorias: Apolar e Polar. Esta classificação leva em consideração a constante dielétrica dos solventes. Quanto maior a constante dielétrica, maior a polaridade do solvente, o classificando como polar.⁶⁶

Além desta classificação, os solventes polares podem ser subdivididos em duas categorias: próticos e apróticos (Tabela 1). Polares próticos são aqueles que dispõem de um hidrogênio ligado a um heteroátomo, eletronegativo, em sua estrutura molecular; e os apróticos são os que não apresentam tal característica.^{66,67}

Tabela 1 - Constante dielétrica de alguns solventes.

Solventes					
Apolar		Polar			
		Aprótico		Prótico	
Hexano	1,9	Piridina	12	Ácido acético	6,1
Ciclopentano	2,0	Acetona	21	Amônia	22
Dioxano	2,2	Nitrometano	36	Etanol	24,5
Benzeno	2,3	Acetonitrila	38	Água	78

*Tabela adaptada de Sundberg e Carey⁶⁶.

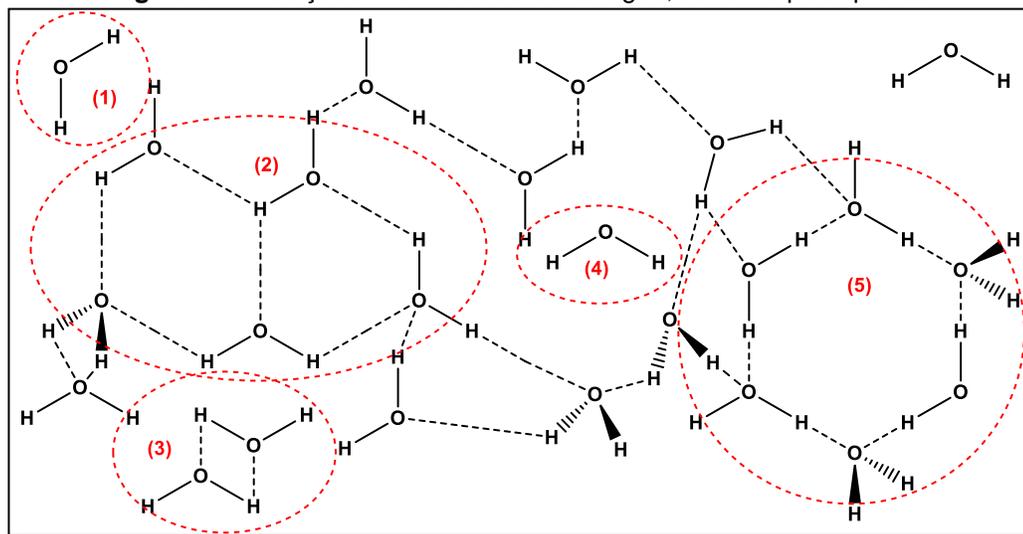
⁶⁶ SUNDBERG, R. J.; CAREY, F. A. **Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanism**. Springer, New York, 2007.

⁶⁷ PARKER, A. J. The effects of solvation on the properties of anions in dipolar aprotic solvents. **Quarterly Reviews, Chemical Society**, v. 16, n. 2, p. 163-187, 1962.

Um dos principais representantes dos solventes polares próticos é a água. Esta apresenta um momento dipolo considerável, 1,85 Debyes, que lhe atribui uma polaridade de carga, que a torna susceptível às interações moleculares, tanto entre ela e outros reagentes, quanto entre moléculas de água entre si. Estas interações entre moléculas de água, assim como nos demais solventes polares próticos, se dá por intermédio de ligações de hidrogênio, estabelecidas pela diferença de potencial eletrostático e estabilização de carga.⁶⁸ Estas apresentam energia maior que 5 kcal/mol, que evidenciam a sua constituição por atração eletrostática, de forte interação.⁶⁹

As ligações de hidrogênios se dispõem de diversas formas, tendo em vista a organização amorfa do solvente (Figura 5). Porém, podem ser evidenciadas interações mais comuns, tais como: (1) Moléculas dispersas; (2) Cadeias estruturais bem estabelecidas; (3) Dímeros; (4) Moléculas aprisionadas em estruturas circundantes; e (5) Vacâncias estruturais⁷⁰

Figura 5 - Interações intermoleculares da água, solvente polar prótico.



⁶⁸ ISRAELACHVILI, J. N. **Intermolecular and surface forces: revised third edition**. Academic press, p. 71 – 105, 2011.

⁶⁹ OLIVEIRA, B. G.; LEITE, L. F. C. C. A quantum chemical study of red-shift and blue-shift hydrogen bonds in bimolecular and trimolecular methylhydrazine-hydrate complexes. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 915, n. 1, p. 38-42, 2009.

⁷⁰ REICHARDT, C.; WELTON, T. **Solvents and solvent effects in organic chemistry**. John Wiley & Sons, 2011.

Se valendo destas possibilidades de interação, os solventes polares práticos são solventes versáteis na química, podendo interagir, solvatando, tanto cátions quanto ânions. Esta característica possibilita a promoção de efeito solvente em algumas reações. ⁶⁶⁻⁷¹

O Efeito de solvente foi ponderado a partir da percepção da diferença de valores de energia das reações quando considerado o seu meio. A priori, os estudos das reações, bem como dos seus reagentes, eram realizados considerando apenas a influência da estrutura, desconsiderando a influencia do solvente, obtendo valores considerados de fase gasosa. ⁷¹

Porém, quando o solvente passou a ser estimado, computacional e experimentalmente, foi perceptível uma diminuição de energia de ativação, tanto quanto do estado de transição, das reações. Esta variação de energia foi explicada através do efeito do solvente que, por solvatação, estabiliza o estado de transição, fazendo-o proceder em demandas enérgicas menores do que na fase gasosa. ⁶⁶

Quando tratamos da acidez dos ácidos halogenídricos, torna-se mais evidente o efeito de solvente, e podemos perceber a sua influência na questão de acidez e basicidade. ^{71,72} Estes, em fase gasosa, se dispõem em ordem decrescente de acidez $HI > HBr > HCl > HF$, apresentando diferenças discretas de Energia Livre de Gibbs, que indica a espontaneidade da reação, variando de 314,3 à 365,5 Kcal/mol. Porém, quando considerados, e submetidos, em meio solvatado, usando água como solvente, há uma drástica diminuição de demanda enérgica para a dissociação do próton e sua base conjugada; sendo isto, derivado das interações do solvente, estabilizando os produtos, diminuindo a entropia e, conseqüentemente, a Energia Livre de Gibbs da reação, agregando um caráter mais espontâneo à dissociação em meio aquoso. ⁷¹

⁷¹ COSTA, P.; FERREIRA, V.; ESTEVES, P.; VASCONCELLOS, M. **Ácidos e bases em química orgânica**, Porto Alegre, Bookman, 2005.

⁷² VICHI, E. J. S. et al. Sobre a força de ácidos e bases: algumas considerações. **Química Nova**, Vol. 31, No. 6, 1591-1594, 2008.

Se valendo desta alternativa, da contribuição do efeito de solvente para a reação, é aconselhável, principalmente se tratando de cinética e de proposição de catalisadores novos, um estudo de solvente, visando, com o auxílio deste efeito, a otimização total do sistema. Catalisadores propostos para a condensação de Knoevenagel, tendem a passar por um teste de solvente que, em sua maioria, destacam solventes polares próticos como os mais promissores ⁷³, com destaque para a água ^{74,75} e o etanol. ^{76,77}

A água se destaca como bom solvente na condensação de Knoevenagel, desconstruindo paradigmas que, outrora, a subjugava como inadequada, na posição de solvente. Este pensamento era embasado na possibilidade teórica da baixa do rendimento, devido ao excesso de água, desfavorecendo o equilíbrio na formação dos produtos, o que não favoreceria a eliminação da água na etapa intermediária da condensação de Knoevenagel.⁷⁸ Porém, sendo refutado quando, tão logo, foi posto a teste a água como solvente, e a mesma se demonstrar eficaz e viável. Sendo assim, o efeito do solvente influente e um fator a ser considerado, e não negligenciado, no estudo de otimização de meios reacionais.

⁷³ LASZLO, P. Catalysis of organic reactions by inorganic solids. **Accounts of Chemical Research**, v. 19, n. 4, p. 121-127, 1986.

⁷⁴ ISOBE, K. et al. Knoevenagel reaction in water catalyzed by amine supported on silica gel. **Molecular diversity**, v. 9, n. 4, p. 317-320, 2005.

⁷⁵ ABEDINI, M. et al. Succinimidinium N-sulfonic acid hydrogen sulfate as an efficient ionic liquid catalyst for the synthesis of 5-arylmethylene-pyrimidine-2, 4, 6-trione and pyrano [2, 3-d] pyrimidinone derivatives. **Research on Chemical Intermediates**, V. 42, iss:5, p. 4443 -4458, 2016.

⁷⁶ WACH, A. et al. Control of availability of poly (vinylamine)-derived basic sites, catalytically active in Knoevenagel condensation, by deposition on various mesoporous silicas. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 226, p. 433-443, 2016.

⁷⁷ ELHAMIFAR, D.; KAZEMPOOR, S. Synthesis and Characterization of Ionic Liquid Based Bifunctional Periodic Mesoporous Organosilica Supported Potassium Carbonate as Very Efficient Nanocatalyst for the Knoevenagel Condensation. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, 2016.

⁷⁸ PRATT, E. F.; WERBLE, E. Reaction Rates by Distillation. III. The Effect of Changes in Structure on the Rate of the Knoevenagel Reaction¹, 2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 72, n. 10, p. 4638-4641, 1950.



Capítulo 3:
Objetivos



3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Propor um sistema otimizador de velocidade para a condensação de Knoevenagel sem catalisador, Considerando a sua aplicabilidade, reprodutibilidade e eficácia.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a influência de solventes apolares, polares e polares próticos na velocidade de reação de condensação de Knoevenagel sem catalisador;
- Definir o melhor solvente e fatores condicionantes para Condensação de Knoevenagel sem catalisador e estabelecer o sistema mais otimizador;
- Aplicar o sistema otimizado para a síntese de uma série de compostos de Knoevenagel, visando vislumbrar a eficácia de sua aplicabilidade e replicação;
- Caracterizar os compostos sintetizados visando à corroboração da eficácia do sistema obtendo êxito na formação do produto.



Capítulo 4:
Resultados e
discussões



4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Visando a concretização dos objetivos estipulados, estabelecemos sistemas nos quais pudéssemos estudar condições da reação Knoevenagel utilizando apenas os reagentes apropriados, solventes e condições experimentais variáveis, sem influência de catalisador. Desta maneira, avaliamos nesse trabalho a atuação do solvente na velocidade da reação de Condensação de Knoevenagel.

4.1 Escolha do solvente

Para observarmos apenas o efeito do solvente, foram realizados testes variando a natureza dos mesmos. Realizou-se a reação padrão (Tabela 2) utilizando 0,1mmol de benzaldeído, como eletrófilo e 0,1mmol de malononitrila, como nucleófilo da reação de Knoevenagel, sob agitação e na temperatura de refluxo do solvente utilizado, como pode ser observado os resultados coletados na Tabela 2.

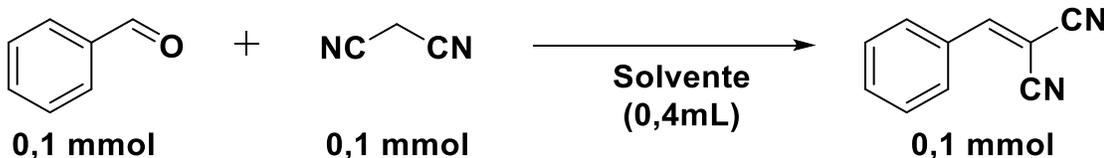
Antes de avaliarmos a influência do solvente na reação de Knoevenagel, necessitávamos saber como seria o comportamento da reação sem solvente (Tabela 2, entrada 1). Esta reação foi uma exceção às demais seguintes no tocante à quantidade de reagentes utilizados; a qual foi realizada com o quádruplo (0,4 mmol de cada reagente) da quantidade de mols dos reagentes da reação padrão (Tabela 2), a fim de obtermos um volume suficiente para a viabilidade da agitação magnética. Livre de solvente, a reação se sucedeu no tempo de 9h, até a total conversão em produto.

Quando buscado na literatura, não foi encontrado experimento equivalente a fins de comparação. Porém, nesta busca, foi perceptível a discrepância de definição de atividade catalítica; pois Larrea⁷⁹, fazendo uso de uma estrutura organometálica, [NaCu(2,4-HPdc)(2,4-Pdc)] , como “catalisador”, em tolueno, decorreu esta mesma em

⁷⁹ LARREA, E. S. et al. [NaCu (2, 4-HPdc)(2, 4-Pdc)] Mixed Metal–Organic Framework as a Heterogeneous Catalyst. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2015, n. 28, p. 4699-4707, 2015.

24h de duração, obtendo apenas 64% de conversão ao produto final. Se caso tivesse replicado este teste sem solvente, perceberia a ineficácia catalítica de seu método, tendo em vista que apenas com os reagentes, livres de solvente, sucede-se em tempo mais otimizado.

Tabela 2 - Testes de solventes na reação de Knoevenagel.

			
Entrada ^a	Solvente	Temperatura	Tempo
1	-	75-80°C	9 h
2	Tolueno	75-80°C	48 h
3	THF	66°C ^b	36 h
4	Água	75-80°C	1 h
5	Metanol	65°C ^b	1 h
6	Etanol	75-80°C	1 h
7	n-propanol	75-80°C	1,5 h
8	n-butanol	75-80°C	2,5 h
9	n-octanol	75-80°C	6 h
10	Isopropanol	75-80°C	1 h
11	terc-butanol	75-80°C	9 h
12	Ciclohexanol	75-80°C	6 h
13	Etilenoglicol (Etgol)	75-80°C	10 min

^aAnalisadas por CCD e a conversão por GC. ^bTemperatura de refluxo do respectivo solvente.

Tomando como referência o tempo da reação livre de solvente, podemos estabelecer como solvente favorecedor cinético à reação de Knoevenagel àqueles que demandarem menor tempo reacional, comparado à entrada 1.

Tendo em vista o parâmetro supracitado, abrangeram-se os testes para a variação de solventes, a fim de vislumbrar seus efeitos incididos no sistema. Há uma infinita variedade de solventes orgânicos, mas todos eles podem ser divididos e classificados em três variáveis apenas: Solventes apolares, polares apróticos e polares próticos.^{80,81} Sabendo disso, foram eleitos alguns representantes de cada classificação para o estudo em questão. Todavia, o representante que destacasse abriria um leque de possibilidades para demais solventes de mesma linhagem e segmento. Então se deu início aos testes com os percussores.

Representando a classe de solventes apolares, utilizamos o tolueno como solvente (Tabela 2, entrada 2); este demandou 48 horas para a conclusão da reação, demonstrando um atraso no tempo reacional, quando comparado a reação sem solvente (Tabela 2, entrada 1). Esta não-atividade do efeito solvente na condensação de Knoevenagel, por parte dos solventes apolares, já é conhecida; sendo estes utilizados em testes os quais vislumbram isolar a atividade do catalisador em questão, descartando toda a atividade do efeito do solvente. Verstesaljai⁸², utilizou-se do tolueno como solvente para testar a atividade catalítica de alguns complexos de Paládio. Seus resultados se demonstraram promissores, e toda atividade cinética da reação foi atribuída ao catalisador. O conhecido pela literatura e os resultados experimentais - resultado do Tolueno, o qual demandou 48h para a conversão total em produto - nos fundamenta a afirmar que a apolaridade do solvente não favorece a reação de Knoevenagel, atentando para a possível necessidade de um solvente polar no meio reacional.

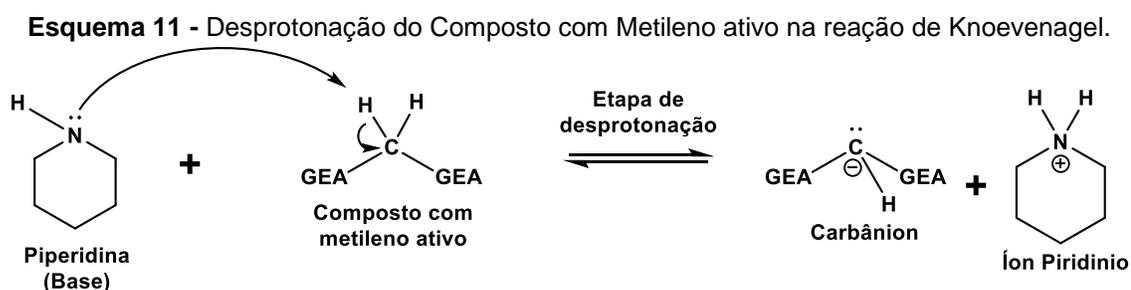
⁸⁰ SUNDBERG, R. J.; CAREY, F. A. **Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanism**. Springer, New York, 2007.

⁸¹ PARKER, A. J. The effects of solvation on the properties of anions in dipolar aprotic solvents. **Quarterly Reviews, Chemical Society**, v. 16, n. 2, p. 163-187, 1962.

⁸² VERTESALJAI, P.; NAVARATNE, P. V.; GRENNING, A. J. Knoevenagel Adducts as Trimethylenemethane Dipole Surrogates. **Angewandte Chemie**, v. 128, n. 1, p. 325-328, 2016.

Almejando corroborar esta hipótese, fizemos o uso de um solvente polar aprótico, o THF (entrada 3, da Tabela 2), Com momento dipolo modesto, 1,63 D⁸³, este também apresentou uma considerável retardação do tempo reacional, levando 36 h, porém sendo menor que o tempo de reação em tolueno. Com isso, traz-se à luz que a polaridade do solvente influencia na velocidade da reação, mas, esta característica, por si só, não é suficiente para tornar um solvente favorável frente à condensação de Knoevenagel.

Mediante a estes resultados iniciais, podemos os considerar previsíveis teoricamente e comprovados na prática. Pois na condensação de Knoevenagel a primeira etapa é a etapa mais importante da reação (Esquema 11), a desprotonação do metileno ativo. Quando há a desprotonação do mesmo, há a formação de um carbânion. Em meio básico, como é a reação original de Knoevenagel, a desprotonação ocorre facilmente pela basicidade do catalisador e diferença de pK_as entre o mesmo e o composto com metileno ativo.^{14,15}



Quando desprovido do elemento fornecedor de tal força motriz, o catalisador, se faz necessário que outros efeitos incidam promovendo a estabilidade necessária para que se proceda a reação, a exemplo do efeito do solvente. Porém, sem disponibilidade de dipolo e com polaridade considerável, mas sem hidrogênio ligado a átomos eletronegativos, o tolueno e o THF, respectivamente, não viabilizam a solvatação de ânions. Sendo esta uma das explicações para a baixa velocidade de reação.

⁸³ SINGH, Man. Surface tension and viscosity measurements of liquids with the survismeter: a single instrumental unit. **Physics and Chemistry of Liquids**, v. 44, n. 5, p. 579-584, 2006.

Visando a estabilização do carbânion da reação, previu-se que a última classificação de solventes, os polares próticos, desempenhariam melhor efeito do solvente devido à boa solvatação, tanto de cátions quanto de ânions, e por apresentar características estruturais e eletrônicas do catalisador original da reação de Knoevenagel, a piperidina; que é uma amina básica polar prótica. O que fundamenta este otimismo pelos solventes polares próticos é, também, o seu bom desempenho quando utilizados como solventes em testes de catalisadores da condensação de Knoevenagel apresentados na literatura.⁸⁴ Embasados nesta perspectiva, focamos nos solventes polares próticos.

Como o solvente que nos atentou a esta pesquisa foi o etanol, definimos este como solvente representante dos solventes polares próticos. Como previsto, o etanol desempenhou um excelente papel na aceleração da velocidade de reação, demandando apenas 1h para a conclusão da mesma (Tabela 2, entrada 6), se demonstrando assim, o primeiro solvente favorecedor à Condensação de Knoevenagel. Frente a este resultado, focou-se nos álcoois para os demais testes de solvente, com o intuito de abranger um maior leque de variedades de álcoois e elucidar seu comportamento mediante à condensação de Knoevenagel.

Primeiramente, deu-se início dos ensaios com álcoois acíclicos de cadeia simples. Com a variação dos álcoois (Tabela 2, entradas 5 a 9) podemos perceber um aumento do tempo reacional diretamente proporcional ao aumento da cadeia do álcool, apresentando um crescimento linear de 1h à 6h, do metanol ao octanol respectivamente.

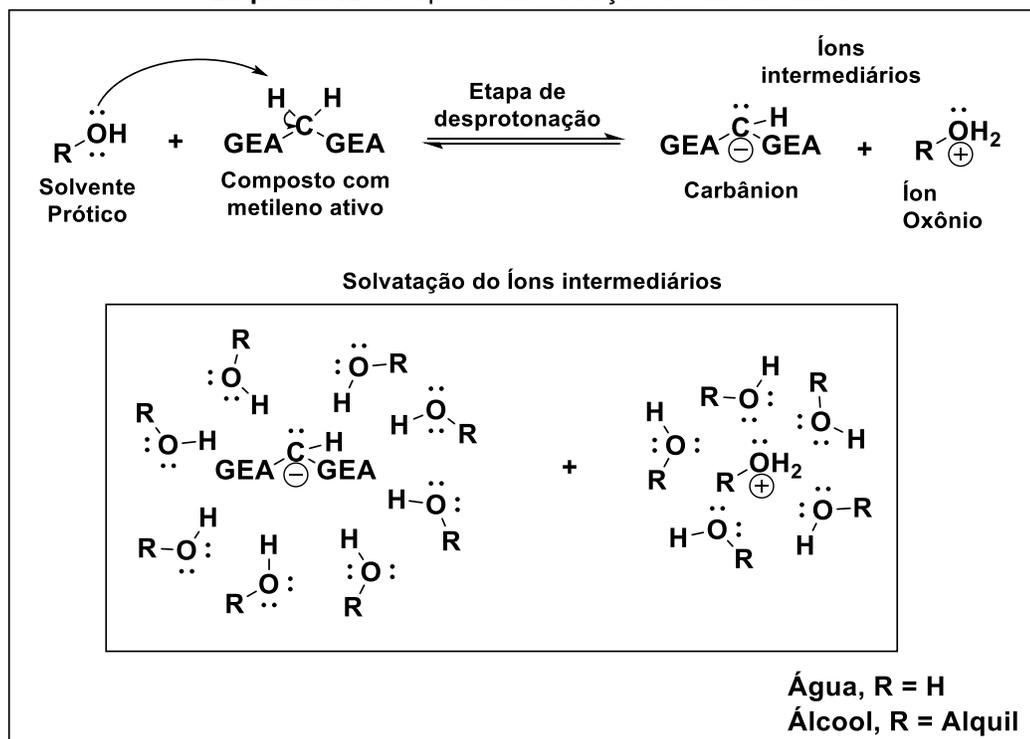
Álcoois acíclicos ramificados, com um arranjo espacial mais volumoso, a exemplo do isopropanol (Tabela 2, entrada 10) e do Terc-butanol (Tabela 2, entrada 11), também demonstraram uma linearidade na relação do aumento da cadeia carbônica com a diminuição do efeito solvente, sendo esta relação inversamente proporcional e claramente vista pela diferença de tempo entre estes, que demandaram

⁸⁴ FARZANEH, F.; MALEKI, M. K.; GHANDI, M. Multifunctional Cu (II) organic–inorganic hybrid as a catalyst for Knoevenagel condensation. **Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis**, v. 117, n. 1, p. 87-101, 2016.

1h e 9h, respectivamente. De mesma forma, o ciclohexanol (álcool cíclico) também demonstrou pouco favorecimento reacional, em relação aos acíclicos não-ramificados, concluindo a reação em 6h (Tabela 2, entrada 12). Através desses dados podemos perceber a importância do arranjo espacial do solvente para otimização da reação. Quanto menor a cadeia do solvente menor será o impedimento estérico, o qual favorecerá a solvatação do íon metilênico, tornando-o mais estável e agregando um caráter mais ácido ao seu próton oriundo, favorecendo a etapa inicial da reação de condensação de Knoevenagel, que é a desprotonação do hidrogênio ácido do composto com metileno ativo.

Visto a grande eficácia dos álcoois, resolvemos duplicar a disponibilidade de sítios básicos utilizando um diol (Etilenoglicol - Eto) como solvente. O mesmo demonstrou um resultado promissor (apenas 10 min de reação, entrada 13, Tabela 2), evidenciando uma relação diretamente proporcional entre a atividade cinética e a disponibilidade de pares de elétrons livres dispostos para a abstração de prótons e formação de íons oxônios, $[\text{ROH}_2]^+$ (Esquema 12), que são essenciais para a formação dos intermediários da reação.

Esquema 12 - Proposta de formação de íons oxônios.



Além disso, essa quantidade maior de hidroxilas possibilita maior disposição de prótons para a solvatação e estabilização do ânion intermediário de reação. A maior atividade catalítica do Etgol pode ser atribuída, também, à sua cadeia carbônica pequena, o que é um fator determinante como foi supracitado. Até então, o Etilenoglicol, nos testes realizados, se demonstrou como o solvente mais eficaz para a incidência do efeito do solvente na condensação de Knoevenagel sem catalisador.

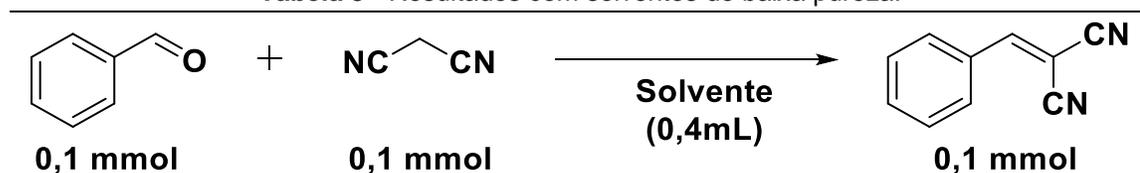
Outro solvente polar prótico escolhido foi a água, solvente o qual, recentemente, vem se destacando como um bom solvente para condensação de Knoevenagel. Este, também, apresentou um bom desempenho de efeito de solvente, acelerando a reação e decorrendo, até a finalização da mesma, em apenas 1 hora (Tabela 2, entrada 4). Sendo este resultado coerente e dentro dos parâmetros dos resultados dos testes feitos por Bigi et al.⁸⁵ e Bigi e Quarantelli⁸⁶, que também estudaram a aceleração da reação de Knoevenagel utilizado apenas a água, como o solvente e componente favorecedor da cinética da condensação.

Frente à disponibilidade de mesmos reagentes, porém com diferentes procedências e concentrações de pureza e hidratação, além dos seus respectivos HPLC (TEDIA), foi realizado o teste com Etanol 95% e Metanol 99,8%, ambos da QHEMIS. Como resultado, o produto das reações, tanto do Etanol 95% e Metanol 99,8%, foram obtidos em metade do tempo (30 min) que se procedeu no ensaio com seus respectivos solventes puros. (Tabela 03) Com isso, constatou-se que os solventes que apresentam uma pequena porcentagem de água, hidratados, melhor favorecem a reação de Knoevenagel do que os seus respectivos “puros” (comparar Tabela 2, entradas 5 e 6 com tabela 3, entradas 1 e 2). Frente a esta nova evidência, embasamos a ampliar o teste de solvente para misturas binárias entre o solvente e água.

⁸⁵ BIGI, F.; CONFORTI, M. L.; MAGGI, R.; PICCINNO, A.; SARTORI, G. Clean synthesis in water: uncatalysed preparation of ylidenemalononitriles. **Green Chemistry**, v. 2, n. 3, p. 101-103, 2000.

⁸⁶ BIGI, F.; QUARANTELLI, C. The Knoevenagel Condensation in Water. **Current Organic Synthesis**, v. 9, n. 1, p. 31-39, 2012.

Tabela 3 - Resultados com solventes de baixa pureza.



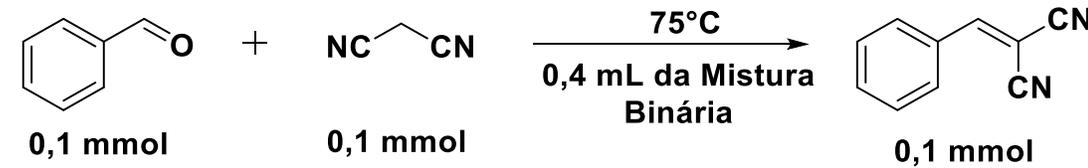
Entrada ^a	Solvente	Temperatura	Tempo	Conversão [*]
1	Metanol 95%	65°C ^b	30 min	100%
2	Etanol 99,8%	75-80°C	30 min	100%

^aAnalisadas por CCD e a conversão por GC. ^b Temperatura de refluxo do respectivo solvente.

A priori, o critério de seleção dos solventes, que foram utilizados no teste de misturas binárias com água, foi o de apresentar melhor desempenho nos testes de solvente. Com isso, os três solventes que melhor favoreceram a Condensação de Knoevenagel sem catalisador, na fase de ensaios anterior, foram o Etilenoglicol (Etgol), o Etanol e o Metanol.

Como ambos, etanol e metanol, apresentaram mesmo desempenho, selecionou-se o etanol como melhor solvente, entre eles dois; devido ao seu maior ponto de ebulição e por apresentar menor toxicidade. Sendo assim, deu-se prosseguimento aos testes de solventes com as misturas binárias de Etanol:Água e Etilenoglicol:Água (Tabela 4). Prepararam-se as respectivas misturas em proporções volume/volume variadas, que foram escolhidas no intuito de abranger intervalos regulares de diferentes proporções, e então estas foram postas em teste.

Tabela 4 - Testes com misturas binárias na reação de Knoevenagel.

					
Entrada ^a	Etgol:H ₂ O	Tempo*/Rend	Entrada ^a	Etanol:H ₂ O	Tempo/Rend
1	1:9	45 min (79%)	5	1:9	4 min (81%)
2	3:7	6 min (80%)	6	3:7	4 min (83%)
3	1:1	8 min (82%)	7	1:1	6 min (85%)
4	7:3	9 min (84%)	8	7:3	10 min (86%)

^a Analisadas por CCD e a conversão por GC.

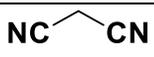
Como o Etgol se demonstrou o melhor solvente, deu-se início ao teste de misturas binárias, entre solventes orgânicos e água, a partir dele. Como podemos constatar, na tabela 4, os resultados obtidos nos testes de Etgol:Água, em diferentes proporções, não apresentou uma linearidade de ação. À medida que se foi aumentando a proporção de água misturada ao solvente foi notório um sútil aumento da velocidade de reação, que variou de 9 a 6 min da proporção 7:3 para a 3:7 (Etgol:Água, Tabela 4, entradas 4 e 2 respectivamente). Porém quando se aumentou a proporção de água, utilizando 1:9 (Etgol:Água) (Tabela 4, entrada 1), houve um desvio de comportamento, retroagindo os avanços e retardando a reação, comparada aos demais sistemas com misturas binárias de sua categoria, demandando 45 min para a sua conclusão. Frente a esta realidade, por hora, conclui-se ser 3:7 (Etgol:Água) a mistura binária mais eficaz para agir como solvente visando a o aumento da velocidade de reação da condensação de Knoevenagel sem catalisador. Porém, deu-se continuidade aos testes de misturas binárias utilizando, agora, o etanol como solvente orgânico da mistura. Para a realização dos testes com Etanol:Água foram mantidas as mesmas proporções utilizadas com o Etgol, a fim de melhor visualização e comparação de comportamento.

As misturas binárias Etanol:Água, além de serem uma nova vertente, demonstraram resultados promissores. Na medida em que se aumentava a proporção de água nas misturas binárias, Etanol:Água, o sistema mostrou-se mais favorável,

configurando uma regressão linear do tempo reacional, saindo de 10 min (Tabela 4, entrada 8) até 4 min (Tabela 4, entrada 8) com a variação de 7:3 a 1:9 (Etanol:Água).

Dentre os resultados obtidos, as misturas binárias 3:7 e 1:9 Etanol:Água apresentaram melhor desempenho e o mesmo tempo de conclusão da reação, 4 min (Tabela 4, entradas 5 e 6), bem como rendimentos isolados bem próximos, configurando um impasse para a definição da proporção da melhor mistura binária. A fim de elucidar tal questionamento, efetuaram-se testes dispendo do 4-Cl-benzaldeído como substrato, para a pré-visualização da ação da mistura binária frente a uma estrutura contendo um grupo substituinte. Realizaram-se as reações (Tabela 5) e foram avaliados seus tempos de total conversação no respectivo produto e o rendimento isolado do mesmo.

Tabela 5 - Teste de comparação entre 3:7 e 1:9 Etanol:Água.

Aldeído 0,1 mmol	NC  CN 0,1 mmol	75°C 0,4mL de Mistura binária Etanol:Água	Tempo *	Produto de Knoevenagel Rendimento isolado**
Entrada	Aldeído	(Etanol/H ₂ O)		
1	4-Cl- Benzaldeído	1:9	25 min	68%
2	4-Cl- Benzaldeído	3:7	20 min	84%

*Reação analisada por CCD e a conversão por GC. ** Obtidos via precipitação. ***Resultados obtidos por média de duplicatas.

Diferentemente do benzaldeído (Tabela 4, entradas 5 e 6, as quais obtiveram mesmo rendimento para as duas misturas binárias), quando há um grupo substituinte agregado na estrutura do aldeído se destoou uma diferença tanto de tempo quanto de rendimento. Sendo assim, a mistura 3:7 (Etanol:Água) se mostrou mais eficaz tanto no favorecimento cinético da reação, demandando 20 min (Tabela 5, entrada 2) para total conversão em produto, quanto no rendimento, apresentando menor perda de produto no processo de isolamento, obtendo 84% de rendimento isolado. Esta diferença de ação, frente ao substrato com grupo substituinte, demonstra a flexibilidade de propriedades da mistura. Mesmo com todas as características termodinâmicas e

estruturais da 1:9, além das interações intermoleculares possíveis características da mistura de água e etanol⁸⁷, a mistura 3:7 (Etanol:Água) apresenta mais uma característica que a faz se sobressair nos seus resultados. Por dispor de uma maior demanda de moléculas de etanol, quando comparada a mistura binária 1:9, a mistura 3:7 (Etanol:Água) apresenta um caráter ligeiramente mais básico, e essa basicidade a mais lhe agrega maior velocidade e probabilidade de totalidade de conversão.

Além de basicidade, a maior disposição de moléculas de etanol na mistura binária traz consigo uma abrangência de solvatação de substratos, derivada da sua menor constante dielétrica e menor tensão superficial, em relação à água pura.^{88,89} Sendo assim, como resultados dos testes de solventes, constata-se que o melhor solvente para a condensação de Knoevenagel sem catalisador, não é um solvente puro, mas sim uma mistura binária entre dois solventes. Dentre todos os testes a mistura binária 3:7 (Etanol:Água) se demonstrou a mais eficaz no aumento da cinética da reação e, conseqüentemente foi a eleita como o sistema de solvente mais adequado para condensação de Knoevenagel sem catalisador, nas condições apresentadas.

As propriedades e desempenho, bem como viabilidade dos solventes, água e etanol, torna-os de boa visibilidade científica. Além de promoverem efeito do solvente isoladamente, é conhecida a eficácia, também, da mistura binária Etanol/Água.^{68,70,72}

⁸⁷ MEJÍA, S. M.; FLÓREZ, E.; MONDRAGÓN, F. An orbital and electron density analysis of weak interactions in ethanol-water, methanol-water, ethanol and methanol small clusters. **The Journal of chemical physics**, v. 136, n. 14, p. 144306, 2012.

⁸⁸ AKERLOF, G. Dielectric constants of some organic solvent-water mixtures at various temperatures. **Journal of the American Chemical Society**, v. 54, n. 11, p. 4125-4139, 1932.

⁸⁹ VAN LEEUWEN, M. E. Derivation of Stockmayer potential parameters for polar fluids. **Fluid Phase Equilibria**, v. 99, p. 1-18, 1994.

A água e o etanol, por serem ambos polares práticos, gozam de grande afinidade, da qual se origina grande interação intermolecular, gerando uma mistura azeotrópica. Estas ligações de hidrogênio entre as moléculas são tão intensas que há a formação, até, de polímeros de água e etanol, com tempo de vida determinado, porém evidenciados experimentalmente.⁹⁰

Mesmo sendo uma mistura, esta apresenta tendências de seus derivados isolados, proporcionando a redução da energia do estado de transição da etapa lenta de reação, o efeito do solvente;⁹¹ Além de apresentar constante dielétrica intermediária, que favorece maior interação com moléculas menos polares e abrangendo a aplicabilidade da mistura.⁹²

Esta mistura binária, além de seu desempenho satisfatório, apresenta, em sua constituição, 70% de água, que por ser um solvente não tóxico e abundante, a caracteriza como uma mistura ambientalmente amigável e viável. Apresentando também, já na fase dos testes de solvente, a possibilidade de precipitação e cristalização dos produtos de Knoevenagel no próprio meio reacional; sendo algo atrativo no âmbito da Química Verde, tendo em vista a facilidade de isolamento do produto, quando sólido, apenas com a redução de temperatura do meio reacional, dispensando a necessidade de processos de isolamentos mais complexos. Considerando que a maioria dos produtos de Knoevenagel apresenta-se em estado sólido, esta alternativa de isolamento no próprio sistema da mistura binária é outra vantagem a ser destacada a favor da proposta.

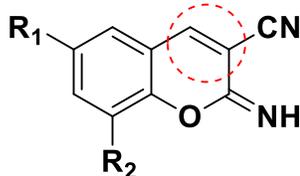
⁹⁰ NISHI, N. et al. Molecular association in ethanol-water mixtures studied by mass spectrometric analysis of clusters generated through adiabatic expansion of liquid jets. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 16, p. 5246-5255, 1988.

⁹¹ KOSOWER, E. M. The effect of solvent on spectra. I. A new empirical measure of solvent polarity: Z-values. **Journal of the American Chemical Society**, v. 80, n. 13, p. 3253-3260, 1958.

⁹² AKERLOF, G. Dielectric constants of some organic solvent-water mixtures at various temperatures. **Journal of the American Chemical Society**, v. 54, n. 11, p. 4125-4139, 1932.

Yadav, por exemplo, se valeu desta mistura binária para o êxito de sua síntese. Em seus experimentos utilizou um sistema com salicilaldeído e malononitrila em uma mistura de Etanol:Água (1:1), sob o qual incidia uma luz visível objetivando a síntese de cromenos, que se valem da condensação de Knoevenagel como uma das etapas principais. Cromenos são estruturas presentes em alguns produtos naturais e demonstram atividades diferentes, tais com antiviral, anticoagulante, antimicrobiano, antitumoral, dentre outras.⁹³

Figura 6 - Estrutura base dos cromenos.



*Adaptado de Yadav⁹³

⁹³ YADAV, S. et al. Visible light induced, catalyst free, convenient synthesis of chromene nucleus and its derivatives using water–ethanol mixture as a solvent. **New Journal of Chemistry**, v. 39, n. 6, p. 4556-4561, 2015.

4.2 Efeito da temperatura, de condicionantes, de concentração na reação Knoevenagel em mistura binária etanol:água

Determinado o melhor solvente, iniciou-se uma avaliação da influência de outros fatores ao sistema, tais como: a variação de temperatura, o uso de ultrassom e a variação de concentração do meio reacional, visando estabelecer parâmetros de condicionamentos da reação, deu-se início aos testes.

Para a realização destes ensaios, se utilizou a reação estipulada como padrão, entre benzaldeído e malononitrila, e o melhor solvente, sob agitação magnética, sendo variados apenas os fatores externos e concentração.

Dois sistemas foram montados sem aquecimento, à temperatura ambiente, cerca de 25°C (Tabela 6, entradas 1 e 2), sendo um deles submetido a um aparelho de ultrassom (Tabela 6, entradas 2). Seus resultados demonstraram a necessidade de aquecimento do sistema, pois à temperatura ambiente a velocidade de reação foi reduzida, fazendo a reação padrão decorrer 2,5h para sua conclusão; sendo que outrora, quando aquecida, à 75-80°C, só levava apenas 4 minutos (Tabela 4, entrada 6). Frente a este dado, constatou-se a necessidade da incidência de energia sob o sistema para a otimização do mesmo. Kolbe, em 1985, já tinha percebido a necessidade de aquecimento para maior atividade de interação, decorrente de maior excitação molecular dos componentes da mistura entre etanol e água, destacando melhor atividade sob temperaturas superiores à 70° C.⁹⁴ Além disso, estes dois sistemas apresentaram o mesmo tempo de conclusão de reação. Tais evidências apontam a ineficácia do ultrassom, quando o foco é o aumento da cinética da reação, tornando este um fator dispensável.

⁹⁴ KOLBE, B.; GMEHLING, J. Thermodynamic properties of ethanol+ water II. Potentials and limits of G E models. **Fluid phase equilibria**, v. 23, n. 2, p. 227-242, 1985.

Tabela 6 - Reações de Knoevenagel com fatores condicionantes.

Entrada	Ultrassom	Volume do Solvente (X)	Temperatura (W)	Tempo de Conversão ^a
1	Não	0,4 mL	T.A.	2,5 h
2	Sim	0,4 mL	T.A.	2,5 h
3	Não	0,4 mL	0° C	12 h
4	Não	0,2 mL	75-80° C	20 min
5	Não	0,8 mL	75-80° C	8 min

^a Analisadas por CCD e a conversão por GC.

A cargo de complementaridade dos dados, realizou-se também a reação padrão sob refrigeração (Tabela 6, entradas 3). Esta foi montada sobre um banho de gelo, o qual mantinha a temperatura do sistema em torno de 0 a 5°C. Como esta reação decorreu durante 12 h, mais uma vez a necessidade de aquecimento, de nosso sistema proposto, se demonstrou necessária para o aumento da velocidade de reação. Essa necessidade de aquecimento provém da atividade do solvente. Como este catalisa a reação, por solvatação, e estabiliza o íon intermediário, o tornando ativo, há a necessidade de incidência de energia sobre o sistema. Este fornecimento extra de energia promove o aumento da entropia e, linearmente, do grau de liberdade das moléculas do sistema. De forma que as moléculas são mais excitadas e desempenham seu papel na reação com maior facilidade e agilidade, em suma, favorecendo a reação.⁹⁴

Na continuidade destes ensaios, também foi posta à prova a influência da concentração do meio reacional. Tomou-se como referência a entrada 6, da Tabela 4, na qual se utilizou 0,4 mL da mistura binária como solvente, sob 75-80°C, procedendo a conclusão da reação padrão em apenas 4 minutos. Com base neste parâmetro, foram investigados dois sistemas, onde se duplicou a quantidade de solvente em um, e no outro se reduziu pela metade a quantidade do mesmo. Nos dois ensaios foi perceptível

que há um pequeno atraso no tempo da reação, tanto quando se é duplicado, quanto reduzido pela metade, o solvente no meio reacional. Mesmo apresentando tendências semelhantes, as entradas 5 e 4, ambos da Tabela 6, apresentaram tempos de conversão diferentes, levando 8 e 20 min para a sua conclusão, respectivamente.

O leve atraso no tempo reacional, quando duplicada a quantidade de solvente (Tabela 6, entrada 5), pode ser explicado pela diminuição da probabilidade de colisão dos substratos. O qual resulta em maior tempo para que as moléculas se colidam interagindo entre si, na formação do produto principal.⁴⁶ Já o atraso do sistema, o qual foi reduzido pela metade o solvente (Tabela 6, entrada 4), se demonstrou mais significativo, sendo 5 vezes mais lenta do que a reação padrão original. Esta diminuição na atividade cinética pode ser compreendida pela perspectiva de necessidade de solvatação⁹⁵. Devido à disponibilidade de solvente reduzida, nem todas as moléculas do substrato são transformadas no seu respectivo íon de forma instantânea. De início, a solvatação das primeiras moléculas ocorre, e a das demais restantes se procede mediante a formação dos primeiros produtos e da liberação de moléculas solvatantes que, tão logo, voltam a atuar em um novo ciclo até a conclusão da reação.

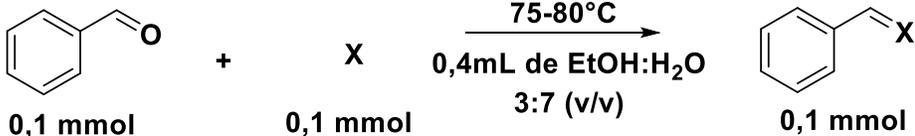
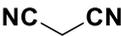
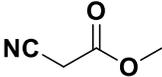
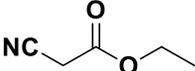
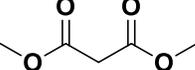
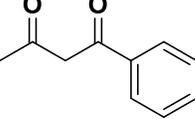
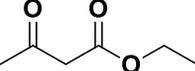
⁹⁵ KNIPE, A. C.; WATTS, W. E. **Organic Reaction Mechanisms**, 1980. John Wiley & Sons, 2008.

4.3 Efeito do grupo metileno ativo na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).

Primeiramente, buscou-se avaliar a ação do sistema proposto em diferentes tipos de substratos fontes de metileno ativo. Para tal, manteve-se o benzaldeído, como o composto carbonílico padrão, devido a sua neutralidade, sem interferência de grupos substituintes, e a sua contínua utilização como substrato padrão apresentado vastamente na literatura ⁴⁵⁻⁶⁵, adequando os ensaios ao convencional nas pesquisas e tornando-os comparáveis aos catalisadores e sistemas catalíticos já desenvolvidos e propostos. Alterando apenas o composto com metileno ativo, concentra-se a atividade de ocorrência da reação no mesmo, que seria o único fator alterado e determinante na ocorrência e conclusão da reação. Sendo assim, fez-se uma série de ensaios para a melhor compreensão da ação, do sistema proposto, em cada caso. Para estes testes foram utilizados β -dicetonas, β -cetoesteres, cianoesteres, em suma, compostos com metilenos dispostos de hidrogênios, de caráter ácido, intrínsecos em suas estruturas.

Faz-se necessário a busca do comportamento da fonte de metileno ativo sob o sistema proposto, pois este é o substrato mais importante da condensação de Knoevenagel, que a partir deste é proveniente o íon intermediário desencadeador do mecanismo da reação. Visto esta importância, deu-se início aos testes dos metilenos ativos e os resultados estão mostrados na Tabela 7.

Tabela 7 - Interferência do grupo metileno ativo na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água.

					
Entrada*	Composto com Metileno Ativo (X)	pK _a	Tempo	Conversão	Rendimento Isolado
1		11,1 ⁹⁶	4 min	100%	93% (a)
2		13,1 ⁹⁷	26h	100%	80% (b)
3		13,1 ⁹⁹	16h	100%	83% (c)
4		16,4 ⁹⁸	48	NR	-
5		16,8 ⁹⁹	48h	NR	-
6		14,3 ⁹⁹	48h	NR	-

* Analisadas por CCD e a conversão por GC.

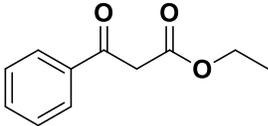
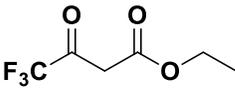
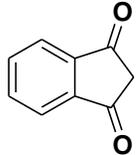
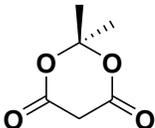
⁹⁶ XU, C. et al. High surface area MgO as a highly effective heterogeneous base catalyst for michael addition and knoevenagel condensation reactions. **Synthesis**, v. 2005, n. 19, p. 3468-3476, 2005.

⁹⁷ ZAKI, M. E. A.; PROENÇA, M. F. The synthesis of imidazo [4, 5-d] pyridines from a substituted imidazole and acyl or sulfonyl acetonitrile. **Tetrahedron**, v. 63, n. 18, p. 3745-3753, 2007.

⁹⁸ FENSTER, E. et al. Nucleophilic addition to iminium ethers in the preparation of functionalized N-alkyl heterocycles. **The Journal of organic chemistry**, v. 73, n. 1, p. 201-205, 2008.

⁹⁹ SHUKLA, J. P.; SHARMA, R. S.; PATIL, M. R. Proton dissociation constants of benzoylacetone and isonitrosobenzoylacetone in aqueous dioxane media. **Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly**, v. 118, n. 8-9, p. 931-946, 1987.

Continuação da Tabela 7 - Interferência do grupo metileno ativo na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água.

7		10,3 ¹⁰⁰ --	48h	NR	-
8		7,9 ¹⁰¹ -	48h	NR	-
9		7,2 ¹⁰²	4h	100%	83% (d)
10		7,3 ¹⁰³	4h	100%	80% (e)

* Analisadas por CCD e a conversão por GC.

Primeiramente foram postos a teste a malononitrila e os cianoésteres. Como resultado, revelado através dos ensaios, foi perceptível a viabilidade de aplicação do sistema proposto, conduzindo à conclusão de todas as reações. Porém, dentre estes, o único composto com metileno ativo que se demonstrou mais reativo e favorecedor à eficácia do sistema proposto mediante a cinética do mesmo, foi a malononitrila, demandando apenas 4 min (Tabela 7, entrada 1) e confirmando, em forma de triplicata, o tempo desta reação testada desde a etapa de testes de solvente (Tabela 4, entrada 6).

¹⁰⁰ ANGELETTI, E. et al. Amino groups immobilized on silica gel: an efficient and reusable heterogeneous catalyst for the Knoevenagel condensation. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 1, p. 105-107, 1989.

¹⁰¹ SHUKLA, J. P.; SHARMA, R. S. Thermodynamic Proton Ionization Constants of some fluorinated β -ketoesters in dioxane-water mixtures. Influence of terminal group substitution. **Journal für Praktische Chemie**, v. 332, n. 5, p. 619-628, 1990.

¹⁰² TU, S. et al. An efficient and expeditious microwave-assisted synthesis of 4-azafluorenones via a multi-component reaction. **Tetrahedron letters**, v. 48, n. 8, p. 1369-1374, 2007.

¹⁰³ FLORES, P.; REZENDE, M. C.; JARA, F. A solvatochromic derivative of Meldrum's acid. **Dyes and pigments**, v. 62, n. 3, p. 277-281, 2004.

Esta diferença de tempo, entre as entradas 1, 2 e 3 da tabela 7, pode ser mais bem compreendida tendo em vista variação de pK_a e de conformação. A malononitrila, além de ser mais ácida comparada os cianoésteres (Tabela 7, entradas 2 e 3), possui dois grupos CN ligados a seu Metileno Ativo. As nitrilas possuem ligações triplas entre o C e o N, o que agrega uma configuração de hibridização sp , para o seu carbono, a conformando em uma organização espacial linear. A linearidade dos grupos nitrilas faz com que a malononitrila apresente uma geometria angular, com grau de liberdade reduzido. Esta característica agrega uma conformação mais estável e estericamente desimpedida para a formação, solvatação e estabilização do íon intermediário. Já os dois cianoésteres, dispõem desta característica em apenas um substituinte, sendo o outro um éster de metila e etila, respectivamente. A conformação dos ésteres é mais maleável e volumosa, promovendo um impedimento estérico para a solvatação do substrato, demandando mais tempo para a formação e estabilização do carbânion intermediário e a conclusão da reação, vista que decorreu em 26 e 16 horas (Tabela 7, entradas 2 e 3), respectivamente.

Testando o sistema proposto na utilização de diéster e dicetona (Tabela 7, entradas 4 e 5, respectivamente), como compostos fonte de metileno ativo, os mesmos não se demonstraram eficazes, não reagindo. Os testes foram acompanhados até um tempo limite estipulado, de 48h; e dentro deste período não se percebeu formação de produto, e sim, a oxidação do benzaldeído em ácido benzoico. Este comportamento, embasado nos resultados dos primeiros compostos com metileno ativo, era esperado devido ao valor do pK_a maior e por apresentarem grupos substituintes ao metileno ativo que são volumosos e possuem uma maleabilidade conformacional, que protagonizam um impedimento estérico do acesso do solvente ao mesmo.

Posteriormente foram postos a teste os compostos com metilenos ativos variações de acetato de etila: O aceto, o benzoil e o 4,4,4-F-aceto, acetatos de etila (Tabela 7, entradas 6, 7 e 8, respectivamente). De forma análoga aos diéster e dicetona, com estes, também, não houve a formação de produtos. Sendo assim, pôde-se perceber a prevalência do efeito estérico em nosso sistema de solvente. Tendo em vista que as entradas 7 e 8, da tabela 7, apresentam pK_a s menores que o da

Malononitrila, a mais reativa até então; e mesmo com caráter mais ácido, estes compostos não se demonstraram reativos ao nosso sistema proposto. Essa não-reatividade pode lhes ser atribuída devido a suposição da maleabilidade e volume espacial atrapalharem, estericamente, o acesso do solvente ao metileno ativo, dificultando o desencadeamento da reação.

Visto isso, fizemos testes com outros metilenos ativos, sendo estes, agora, de conformação mais rígida, por serem cíclicos, além de disporem de ressonância preservando suas estabilidades estruturais. Para tal, testou-se a indandiona (Tabela 7, entrada 9) e o ácido de Meldrum (Tabela 7, entrada 10). Ambos demonstraram atividade e boa resposta ao sistema proposto, porém, se focássemos apenas no pK_a destes, previa-se maior atividade, devido suas maiores acidez. Entretanto, as reações decorreram em 4 horas até a conclusão.

Tendo em vista a inatividade de compostos com pK_a s baixos e a atividade de compostos menos ácidos, o sistema apresentou um efeito nivelador de solvente, no qual o fator estérico é determinante para a acidez do composto, no meio reacional, bem como para cinética e ocorrência da reação. Dentre estes testes, podemos sugerir que o sistema proposto, condensação de Knoevenagel sem catalisador em mistura 3:7 (Etanol:Água), é mais eficaz quando o composto com metileno ativo é menos volumoso e com uma conformação espacialmente mais bem definida e estável. Não menosprezando também, a afinidade entre o composto com metileno ativo e o sistema de solvente. Sendo baixa a interação das moléculas de substratos menos polares com as moleculares polares do sistema binário, dificultando a solvatação do metileno e demandando mais tempo para o desencadeamento da reação.

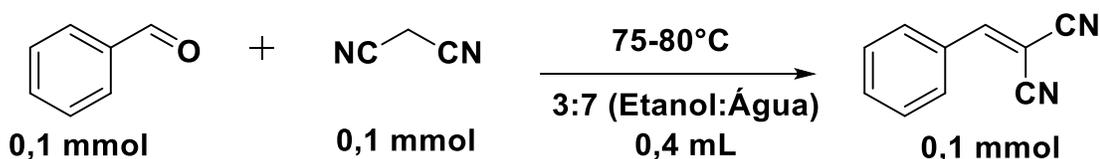
Além de testar os compostos com metileno ativo, replicou reação da entrada 1 da tabela 7, em uma escala 10 vezes maior, visando compreender o comportamento do sistema. Este desenvolveu a reação em mesmo tempo, 4 minutos, com rendimento de 90%. Tal equivalência de resultados, entre a reação utilizando 1mmol de substratos e 4mL de mistura binária e a reação da entrada 1 da tabela 7, indica a usabilidade do sistema em escalas maiores, com possível aplicabilidade industrial.

Sendo a Malononitrila um composto com metileno ativo com grupos substituintes com rigidez conformacional linear e pouco volumoso, bem como sua relativa polaridade, possibilita maior interação com o sistema de solvente que, por solvatação, lhe atribui um caráter mais ácido, o promovendo como o composto com metileno ativo mais reativo ao sistema proposto.

4.4 Síntese de uma série de adutos de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).

Diante das condições da reação de Knoevenagel já otimizadas para o benzaldeído e o metileno ativo mais reativo (Tabela 7, entrada 1), conforme representado no esquema 13, o estudo da reação foi estendida a uma série de aldeídos e cetonas com fatores eletrônicos e estéricos diversos.

Esquema 13 - Reação padrão otimizada utilizando a mistura binária etanol:água.



Vale salientar que os substratos, aldeídos e cetonas, utilizados nesta fase de testes foram escolhidos mediante sua disponibilidade e representação de diversas classificações, como: aromáticos, bicíclicos, alifáticos, dentre outras. Esse cuidado tomado, na busca de, pelo menos, um representante de cada classificação e característica estrutural, se deu devido à necessidade de estudar o comportamento cinético destes quando submetidos ao sistema proposto.

4.4.1 Utilizando uma variedade de Aldeídos

Tomando como referência o benzaldeído, que se converteu, totalmente, em seu respectivo produto, em 4 minutos (Tabela 8, entrada 1), utilizamos alguns benzaldeídos com grupos substituintes para a visualização da interferência do grupo na reatividade e velocidade da reação, dentro do sistema proposto.

Para melhor compressão da influência do grupo substituinte no benzaldeído, foram feitos cálculos computacionais semi-empíricos para a obtenção do valor dos orbitais moleculares com base na Extensão de Huckel. Para tal, se fez uso do ChemBioDraw, do ChemBioDraw 3D e do Gaussian 09.

Primeiramente foi feita a otimização da geometria molecular, utilizando o cálculo de minimização de energia do Método de Mecânica Molecular versão 2 (MM2). Proposto por Allinger; este é um método que leva em consideração o campo de força molecular¹⁰⁴. Logo após a otimização da geometria, fez-se o cálculo dos orbitais moleculares através do Método de Huckel, que se vale da Teoria de Extensão de Huckel para estabelecimentos dos valores. Este método é vastamente utilizado quando se trata de moléculas planares com sistemas conjugados ou aromáticos, pois se vale, prioritariamente, da influência das ligações Pi na reatividade molecular.^{105,66} Tanto o MM2, quanto o Método de extensão de Huckel são aconselhados, e eficazes, para moléculas pequenas, dos quais culminaram os valores dos LUMOs (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).^{66,104,105}

Nossa análise se direciona nas energias do LUMO, pois este é o orbital do composto carbonílico, o aldeído, que interage com o HOMO do composto com metileno ativo durante o ataque nucleofílico. Em vias gerais, a interação entre orbitais

¹⁰⁴ JENSEN, Frank. **Introduction to computational chemistry**. John Wiley & Sons, 2013.

¹⁰⁵ HOFFMANN, Roald. An extended Hückel theory. I. hydrocarbons. **The Journal of Chemical Physics**, v. 39, n. 6, p. 1397-1412, 1963.

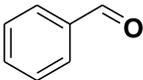
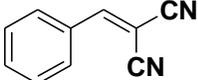
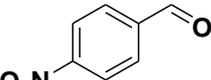
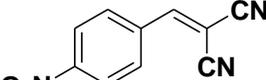
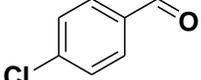
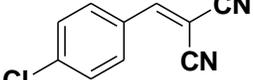
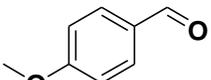
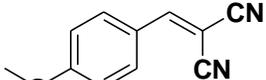
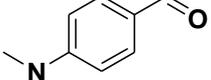
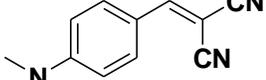
moleculares é favorecida quanto menor for a variação de energia entre eles, apresentando menor *gap*.^{106,107} Sendo assim, tomando como referência o LUMO do benzaldeído, -5,171 eV (Tabela 8, entrada 1), os aldeídos que se apresentarem LUMO de maior valor, apresentarão uma maior variação de GAP, tendendo a um atraso na velocidade reação devido a maior variação de energia entre os orbitais moleculares. Já os que apresentarem menor valor do LUMO, tenderão a ser mais favorecida a reação, devido a menor diferença de orbitais moleculares, favorecendo a interação dos mesmos e a cinética da reação.

O cálculo dos orbitais moleculares, considerando a Extensão de Huckel, pondera apenas os elétrons das ligações pi e o efeito de ressonância. Porém, não se pode desprezar a influência de outros fatores, como o efeito indutivo, por exemplo. Nessa constante busca de melhor compreender a prevalência do efeito indutivo ou de ressonância, podemos parametrizar como efeito ressonância predominante, quando obedece a racionalidade supracitada, e como efeito indutivo predominante, as que fugirem à regra, não se demonstrando coerentes aos valores apresentados e suas predições.

¹⁰⁶ PEARSON, R. G. Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 83, n. 22, p. 8440-8441, 1986.

¹⁰⁷ RONCALI, J. Molecular engineering of the band gap of π -conjugated systems: Facing technological applications. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 28, n. 17, p. 1761-1775, 2007.

Tabela 8 - Reatividade de benzaldeídos para-substituídos na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).

Entrada	Aldeído LUMO	Produto	Tempo/min	Rendimento isolado (%)
1	 -5,171 eV	 (1)	4	82 [#]
2	 -7,055 eV	 (2)	1	93 [#]
3	 -4,457 eV	 (3)	20	84 [#]
4	 -4,586 eV	 (4)	60	85 [#]
5	 -3,160 eV	 (5)	50	94 [#]

[#] Isolamento obtido por Precipitação. [&] Isolamento obtido por Extração. * Analisadas por CCD e a conversão por GC.

Primeiramente, nesta fase de testes, foram selecionados alguns aldeídos para-substituídos. Como representante dos grupos ativantes da carbonila, utilizou-se o 4-NO₂-Benzaldeído (Tabela 8, entrada 2). Este se mostrou mais reativo demandando apenas 1 minuto para conclusão da reação. Resultado o qual já era previsível, considerando a vigência da Extensão de Huckel. Pois como o valor do LUMO, -7,055 eV, é menor que o do benzaldeído (Tabela 8, entrada 1), -5,171 eV, sua interação com o HOMO do composto com metileno ativo é mais propícia e favorecida pela menor diferença de energia. Logo após, fez-se testes com os grupos doadores.

O 4-Clorobenzaldeído (Tabela 8, entradas 3) demonstrou um atraso na conclusão da reação. Esse resultado é devido à natureza do grupo, que quando substituinte na molécula de benzaldeído, aumenta o valor do LUMO, dificultando as interações dos OMs (Orbitais Moleculares). Além disso, os halogênios são substituintes atípicos, pois ora podem agir como doador, compartilhando um dos seus pares de elétrons livres visando estabilidade da estrutura molecular, e ora como eletroatrator, promovendo o deslocamento de densidade eletrônica devido seu forte efeito indutivo decorrente de sua eletronegatividade. No caso do benzaldeído para-halogenado, o fator da ressonância predomina, estabelecendo o halogênio como grupo doador, os quais ativam todo o anel aromático, com mais ênfase nas posições orto e para. Devido à disponibilidade de carga negativa próxima ao carbono da carbonila, que é parcialmente positivo, desativa a carbonila tornando a reação ligeiramente mais lenta. Este comportamento do Cloro como grupo substituinte em anel aromático foi evidenciado no estudo realizado por Bastos¹⁰⁸, que utilizando a equação de Hammett, buscou compreender o efeito de ressonância e indutivo dos grupos substituintes na atividade de fármacos; dentre eles os halogênios, que se demonstraram doadores por ressonância, principalmente na posição para-substituído.

Os compostos **4** e **5**, de entrada 4 e 9, da Tabela 8, também se demonstraram coerentes ao que se esperava da ação de um grupo doador sobre a carbonila do aldeído, promovendo a diminuição de sua reatividade.

Se tratando de comparação com outros sistemas, podemos perceber a eficácia cinética do sistema proposto. Zhao et al.¹⁰⁹, em 2014, realizaram a condensação de Knoevenagel com o auxílio de Sevelamer, um fármaco para hiperfosfatemia que possui vários grupos amino intrínsecos em sua estrutura, como catalisador, em meio aquoso sob temperatura ambiente. Como seus resultados, obteve a partir dos seguintes reagentes o seus produtos nos respectivos tempos: Benzaldeído em 30 min, com

¹⁰⁸ BASTOS, M. P. Relações Lineares de Energia Livre e Atividade Farmacológica. Parte I-Equação de Hammett. **Química Nova**, p. 141-150, 1984.

¹⁰⁹ ZHAO, Xian-Liang et al. Sevelamer as an efficient and reusable heterogeneous catalyst for the Knoevenagel reaction in water. **Chinese Chemical Letters**, v. 25, n. 8, p. 1141-1144, 2014.

rendimento de 91%; 4-NO₂-Benzaldeído em 20 min, com rendimento de 91%; e 4-Metóxi-Benzaldeído em 60 min, com rendimento de 91%. Todos eles, mesmo com auxílio de catalisador na reação, demandaram maior tempo de reação comparado ao nosso sistema proposto; com exceção do 4-Metóxi-Benzaldeído, que concluiu a reação em mesmo tempo, mas com pouca diferença de rendimento, tornando a permuta de metodologia viável, principalmente quando o objetivo é uma química mais verde, com a dispensa do catalisador.

A posteriori, fez-se ensaios com benzaldeídos orto e meta-substituídos. O grupo substituinte NO₂ (Tabela 9, entradas 1 e 3, assim como o da Tabela 8, entrada 2) é contribuinte na desativação de todo anel aromático, configurando maior densidade eletrônica na posição meta, essa característica lhe agrega caráter meta dirigente em compostos aromáticos, como a exemplo do benzaldeído. Visto essa característica, os mesmos, demonstraram resultados coerentes à literatura referente à sua estrutura e efeito de ressonância. Em termos apenas estruturais, os grupos desativadores apresentam maior ativação da carbonila, quando a mesma se encontra nas determinadas posições, na ordem 4 > 2 > 3¹¹⁰, referentes ao grupo substituinte no anel aromático.

Com esses testes, podemos perceber esta mesma sequência de reatividade da carbonila do aldeído quando posicionada nas determinadas posições, 4 > 2 > 3, referentes aos grupos substituintes NO₂. Corroborando, assim, a prevalência da influência estrutural do aldeído e a ausência de impedimento estérico por causa do grupo substituintes, em aldeídos. Pois se houvesse impedimento, o tempo reacional da condensação do composto **8** (Tabela 9, entrada 3) apresentaria resultados discrepantes ao esperado, devido à dificuldade de interação.

¹¹⁰ SOLOMONS, T. W. G.; Química Orgânica, 8ª ed., Livros Técnicos e Científicos: Rio de Janeiro, vol. 2, 2006.

da reação com 10 minutos e ostentando um rendimento de 92%. Já Zhang¹¹², fez testes com alguns aldeídos, dentre eles o 2-NO₂-Benzaldeído. Em seus resultados, este obteve o respectivo produto com rendimento de 95% em 4 horas de reação. Neste, se valia de um catalisador multifuncional à base de carbazol conjugado de polímero microporoso MFCMP-1, solvente sendo uma mistura binária de Água:Dioxano (1:1) e temperatura ambiente.

Os benzaldeídos Orto e Meta-substituídos com o grupo Metóxi (CH₃O-) também decorreram a reação em tempos estimáveis. Quando a carbonila se apresenta disposta em uma das posições, esta é ligeiramente desativada, retardando o tempo de conclusão da reação. Semelhante ao teoricamente esperado, na prática, podemos constatar na Tabela 8, entrada 4, e na Tabela 9, entradas 2 e 4, o mesmo comportamento; apresentando, os compostos **4**, **7** e **9**, os respectivos tempos de 60, 40 e 50 minutos de reação para suas sínteses. Sendo assim, o fator estérico não é tão atuante, para tal grupo substituinte, porém é perceptível sutilmente, tendo em vista a pouca diferença de tempo entre o benzaldeído orto substituído e os demais, meta e para substituídos. Dentre estes, o 4-metóxi-benzaldeído se demonstrou o eletrófilo menos reativo; sendo coerente às predições teóricas. Pois, por apresentar maior valor de LUMO, -4,586 eV, este demandaria mais energia e tempo para sua conclusão de reação, frente aos demais; e isso foi corroborado na prática.

Realizamos também o estudo em benzaldeídos di e tri-substituídos em diversas posições e os resultados estão mostrados na Tabela 10. Nos testes com benzaldeídos di e tri-substituídos, embasado pelo valor dos orbitais LUMOs calculados considerando a extensão de Huckel, que apresentaram valores mais altos que o do benzaldeído (Tabela 8, entrada 1), esperava-se um atraso do tempo reacional em todos os compostos da Tabela 10. Como podemos perceber no tempo reacional para a formação do produto **10**; este atraso pode ser mais bem compreendido quando se tem vista que

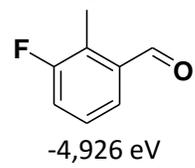
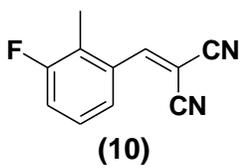
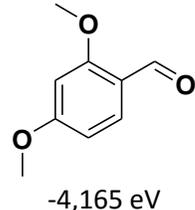
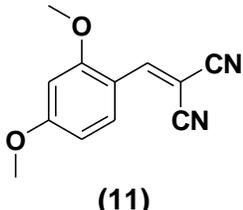
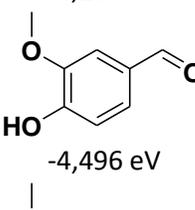
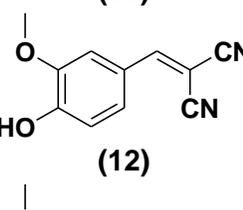
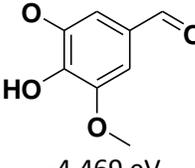
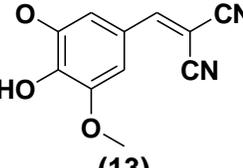
¹¹² ZHANG, Y. et al. Gas uptake, molecular sensing and organocatalytic performances of a multifunctional carbazole-based conjugated microporous polymer. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 2, n. 33, p. 13422-13430, 2014.

os grupos substituintes do respectivo aldeído é um halogênio, doador por ressonância, e um grupo metil, que é um grupo doador por hiperconjugação^{113,114}. Entretanto, isso não foi observado na entrada 4, desta tabela, na qual o benzaldeído tri-substituído por grupos doadores por grupos doadores, se demonstrou mais rápido do que o dissustituído, a exemplo do 2,4-dimetóxi-benzaldeído (Tabela 10, entrada 2), que decorreu por pouco mais de uma hora antes da total conversão do aldeído e malononitrila no seu respectivo produto de Knoevenagel (**11**). Este resultado dar-se-á pela prevalência do forte efeito indutivo. O 3,5-Metóxi-4-OH-Benzaldeído (Tabela 10, entrada 4) é substituído por grupos doadores de elétrons por ressonância, porém possuem, intrínsecos em sua estrutura, átomos de oxigênios eletronegativos. A disposição destes grupos substituintes no anel aromático do benzaldeído promove um deslocamento de carga ao seu encontro, ativando a carbonila na sua extremidade e favorecendo a ocorrência e cinética da reação.

¹¹³ PROSS, Addy; RADOM, Leo; RIGGS, Noel V. A theoretical approach to substituent effects. Structural consequences of methyl hyperconjugation. Methyl tilt angles and carbon-hydrogen bond lengths. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 7, p. 2253-2259, 1980.

¹¹⁴ MULLIKEN, Robert S.; RIEKE, Carol A.; BROWN, Weldon G. Hyperconjugation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 63, n. 1, p. 41-56, 1941.

Tabela 10 - Reatividade de Benzaldeídos Di e Tri-substituídos na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7)

$\text{R}_1\text{-CHO} + \text{NC-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[0,4 \text{ mL de EtOH:H}_2\text{O}]{75-80^\circ\text{C}} \text{R}_1\text{-CH=C(CN)}_2$				
0,1 mmol	0,1 mmol	3:7 (v/v)	0,1 mmol	
Entrada	Aldeído LUMO	Produto	Tempo/min	Rendimento isolado (%)
1	 -4,926 eV	 (10)	25	92 ^{&}
2	 -4,165 eV	 (11)	25	94 [#]
3	 -4,496 eV	 (12)	45	89 ^{&}
4	 -4,469 eV	 (13)	3	99 ^{&}

[#] Isolamento obtido por Precipitação. [&] Isolamento obtido por Extração. * Analisadas por CCD e a conversão por GC.

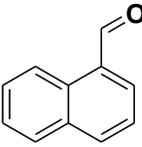
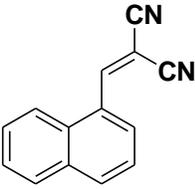
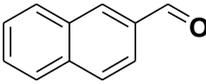
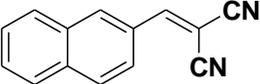
Frente aos resultados obtidos por Patil et al.¹¹⁵, podemos perceber a eficácia do nosso sistema proposto. No seu trabalho, Patil et al., realizou a reação com o 3-Metóxi-4-OH-Benzaldeído utilizando casca de ovo calcinada como catalisador, em água à temperatura ambiente; como resultado obteve o produto **12** em 50 min de reação com rendimento de 92%. Sendo os nossos resultados, para este respectivo produto (Tabela

¹¹⁵ PATIL, S.; JADHAV, S. D.; DESHMUKH, M. B. Calcined eggshell (CES): An efficient natural catalyst for Knoevenagel condensation under aqueous condition. *Journal of Chemical Sciences*, v. 125, n. 4, p. 851-857, 2013.

10, entrada 3), de 45 minutos para a conclusão da reação com obtenção de 89% de rendimento isolado, havendo uma redução do tempo reacional e sutil diferença de rendimento, porém viável frente ao menor tempo e dispensa de catalisador.

Até então, tinha se posto a testes o sistema de etanol:água (3:7) com substratos simples. Sendo assim, utilizou-se naftaldeídos como reagentes, visando compreender o comportamento do sistema mediante aos compostos carbonílicos bicíclicos aromáticos. Frente a substratos com caráter menos polar, como os naftaldeídos, o sistema, proposto neste trabalho, também se demonstrou eficaz. Sendo cineticamente viável, decorrendo 20 e 30 minutos, com consumo total do 1-naftaldeído (Tabela 11, entrada 1) e do 2-naftaldeído(Tabela 11, entrada 2), respectivamente. Conduzindo à total conversão dos substratos com a obtenção bons rendimentos isolados.

Tabela 11 - Reatividade de Aldeídos Naftalenos na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7)

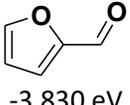
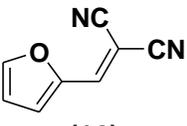
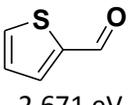
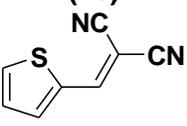
$ \begin{array}{c} \text{R}_1\text{-CHO} + \text{NC-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[0,4 \text{ mL de EtOH:H}_2\text{O}]{75-80^\circ\text{C}} \text{R}_1\text{-CH=C(CN)}_2 \\ 0,1 \text{ mmol} \quad 0,1 \text{ mmol} \quad 3:7 \text{ (v/v)} \quad 0,1 \text{ mmol} \end{array} $				
Entrada	Aldeído LUMO	Produto	Tempo/min	Rendimento isolado (%)
1	 -5,895 eV	 (14)	20	89 [#]
2	 -5,572 eV	 (15)	30	95 [#]

[#] Isolamento obtido por Precipitação. * Analisadas por CCD e a conversão por GC.

Quando buscado na literatura, fica notório o nivelamento do sistema proposto a outros bem mais elaborados e dispendiosos. Srivastava et al.¹¹⁶, em seu trabalho, utilizando uma estrutura cristalina de coordenação tridimensional heterometálica como catalisador, em etanol à 50° C, obteve o produto **15** em 30 min, com rendimento de 99%. Em nossos resultados obtivemos o mesmo tempo reacional, porém com um rendimento 4% menor, variação sutil e aceitável; o que viabiliza a troca de um sistema pelo outro sem alterações discrepantes de resultado.

Dando continuidade aos testes com aldeídos, utilizamos compostos com anel aromático de cinco membros heteroatômico, para tal se valeu do furano-2-carbaldeído (Tabela 12, entrada 1) e do tiofeno-2-carbaldeído (Tabela 12, entrada 2) como representantes. Ambos, mesmo apresentando valores dos LUMOs altos, se demonstraram aldeídos reativos decorrendo a reação em tempo hábil, 15 minutos. Esta atividade pode ser mais bem compreendida pela prevalência do efeito indutivo sobre o de ressonância, devido a proximidade de heteroátomos eletronegativos da região onde se encontra disposto a carbonila.

Tabela 12 - Reatividade de Aldeídos com anéis aromáticos de cinco membros heteroatômicos na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7)

$ \begin{array}{c} \text{R}_1\text{-CHO} + \text{NC-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[0,4 \text{ mL de EtOH:H}_2\text{O}]{75-80^\circ\text{C}} \text{R}_1\text{-CH=C(CN)}_2 \\ 0,1 \text{ mmol} \quad 0,1 \text{ mmol} \quad 3:7 \text{ (v/v)} \quad 0,1 \text{ mmol} \end{array} $				
Entrada	Aldeído LUMO	Produto	Tempo/min	Rendimento isolado (%)
1	 -3,830 eV	 (16)	15	75 ^{&}
2	 -2,671 eV	 (17)	15	55 [#]

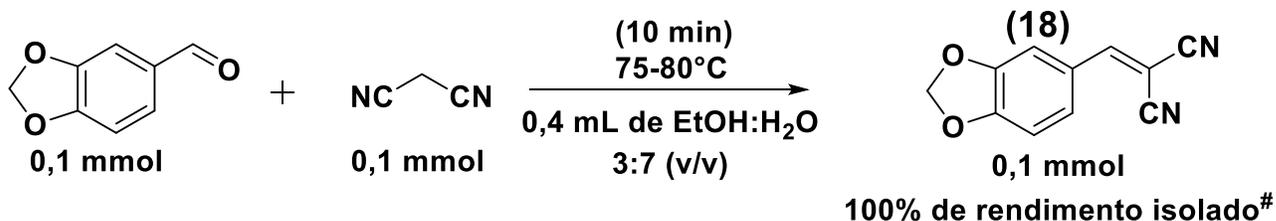
[#] Isolamento obtido por Precipitação. [&] Isolamento obtido por Extração. * Analisadas por CCD e a conversão por GC.

¹¹⁶ SRIVASTAVA, Sumit; AGGARWAL, Himanshu; GUPTA, Rajeev. Three-Dimensional Heterometallic Coordination Networks: Syntheses, Crystal Structures, Topologies, and Heterogeneous Catalysis. **Crystal Growth & Design**, v. 15, n. 8, p. 4110-4122, 2015.

Zhao et al.¹¹⁷, em 2014, mesmo se valendo se um catalisador, obteve os produtos **16** e **17** em 30 min, ambos, com rendimentos de 92 e 94%, respectivamente. Na perspectiva de viabilidade, em nosso sistema, mais simples, sem catalisador, o favorecimento cinético foi bem mais otimizado, demandando metade do tempo obtido por Zhao.

O sistema proposto, também se demonstrou eficaz em aldeídos bicíclicos heteroatômicos. Como representante, utilizamos o Benzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído (Esquema 14), o qual demonstrou resultado cineticamente favorável, demandando 10 minutos para a conclusão da reação, com obtenção de 100% de rendimento isolado; se apresentando mais eficaz do que o ensaio feito por Abdelrazek et al.¹¹⁸ em seu trabalho; no qual realizou esta mesma reação sob diferentes condições (Solvente: Etanol; Catalisador: Piperidina; Temperatura de refluxo) obtendo em 3 horas de reação, apenas, 52% do produto **18**.

Esquema 14 - Reatividade de Aldeídos Bicíclicos aromáticos com heteroátomos na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7).



[#] Isolamento obtido por Precipitação. * Analisada por CCD e a conversão por GC.

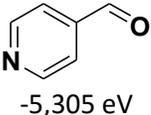
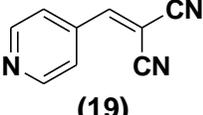
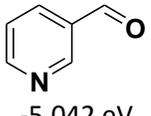
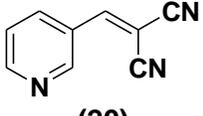
Esta velocidade de reação, do esquema 14, possivelmente é desencadeada pela prevalência do efeito indutivo dos heteroátomos, favorecendo a ativação da carbonila e, conseqüentemente o desencadeamento da reação.

¹¹⁷ ZHAO, Xian-Liang et al. Sevelamer as an efficient and reusable heterogeneous catalyst for the Knoevenagel reaction in water. **Chinese Chemical Letters**, v. 25, n. 8, p. 1141-1144, 2014.

¹¹⁸ ABDELRAZEK, Fathy M.; METWALLY, Nadia H.; SOBHAY, Nehal A. Synthesis and molluscicidal activity of some newly substituted chromene and pyrano [2, 3-c] pyrazole derivatives. **Afinidad**, v. 65, n. 538, 2008.

Com os piridinacarboxaldeídos (Tabela 13, entradas 1 e 2) obtivemos resultados admiráveis, pois as reações se procederam em apenas 1 minuto, tempo mínimo de acompanhamento possibilitado por CCD.

Tabela 13 - Reatividade de Carboxialdeídos Piridina na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7)

$ \begin{array}{c} \text{R}_1\text{-CHO} + \text{NC-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[0,4 \text{ mL de EtOH:H}_2\text{O}]{75-80^\circ\text{C}} \text{R}_1\text{-CH=C(CN)}_2 \\ 0,1 \text{ mmol} \quad 0,1 \text{ mmol} \quad 3:7 \text{ (v/v)} \quad 0,1 \text{ mmol} \end{array} $				
Entrada	Aldeído LUMO	Produto	Tempo/min	Rendimento isolado (%)
1	 -5,305 eV	 (19)	1	91 ^{&}
2	 -5,042 eV	 (20)	1	92 ^{&}

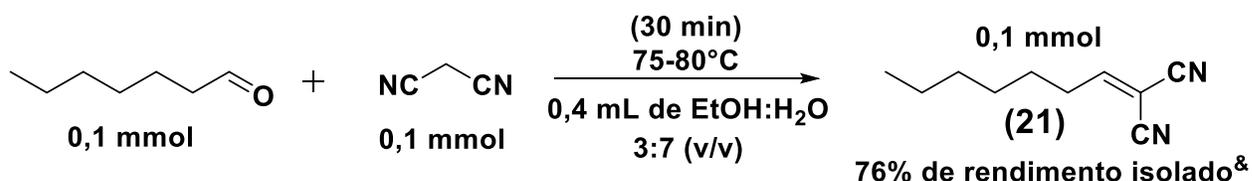
[&] Isolamento obtido por Extração. * Analisadas por CCD e a conversão por GC.

A explicação poderia se proceder pela eletronegatividade do heteroátomo de nitrogênio, tal qual o seu par de elétrons não ligantes podem estar atuando como base de Lewis, agindo como catalisador no sistema proposto, promovendo o aumento da cinética do processo de obtenção do produto. Esta proposta de mecanismo de atuação atípica dos piridinacarboxialdeídos foi trazida à luz por intermédio do trabalho de Moemeni et al.¹¹⁹; Neste mesmo trabalho, podemos perceber a eficácia do nosso sistema proposto frente aos seus resultados apresentados. Moemeni et al. realizou estas mesmas reações em condições bem semelhantes : Sem catalisador, em solvente de mistura binária Água:Etanol (1:1), sob temperatura ambiente. Como resultados, obteve tempos mais elevados e rendimentos próximos ao obtidos em nosso trabalho; decorrendo a reação em 30 e 40 min, com rendimentos de 95 e 93% para os compostos **19** e **20**, respectivamente.

¹¹⁹ MOEMENI, M. H.; AMROLLAHI, M. A.; TAMADDON, F. A facile catalyst-free Knoevenagel condensation of pyridinecarbaldehydes and active methylene compounds. **Bulgarian Chemical Communications**, v 47, n 1, pg. 7–12, 2015.

Por fim, testamos o sistema proposto com heptanaldeído (Esquema 15), representante dos compostos alifáticos acíclicos. Este, também, respondeu bem à incidência do sistema proposto, tanto cineticamente, demandando 30 minutos de reação, quanto qualitativamente, apresentando um bom rendimento isolado.

Esquema 15 - Reatividade de Aldeídos Alifático Acíclico na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7)



[&] Isolamento obtido por Extração. * Analisada por CCD e a conversão por GC.

Tomando todos estes resultados, podemos perceber e comprovar a eficiência da mistura Etanol:Água (3:7) como solvente na condensação de Knoevenagel sem catalisador. Sendo este um sistema aplicável para diversos tipos estruturais de aldeídos reagindo com malononitrila. Além de se mostrar cineticamente hábil, o sistema respondeu bem às expectativas analíticas, ostentando rendimentos isolados satisfatórios. Tal resultado, do heptanaldeído, pode ser equiparado ao apresentado no trabalho de Paun et al.¹²⁰, que também obteve o produto **21** em apenas 30 min; sendo que Paun et al. fez uso de Líquidos iônicos básicos para a promoção da reação. Visto a equivalência desses sistemas, no tocante à cinética, o proposto pelo nosso trabalho se mostra mais acessível mediante disponibilidade, e igualmente atuante, comparado a alguns líquidos iônicos mais elaborados e restritos.

¹²⁰ PAUN, C. et al. Supported and liquid phase task specific ionic liquids for base catalysed Knoevenagel reactions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 269, n. 1, p. 64-71, 2007.

4.4.2 Utilizando cetonas

Visto a aplicabilidade e eficácia do sistema proposto em aldeídos, estenderam-se os testes para a utilização de cetonas como o composto carbonílico da reação de Knoevenagel utilizando a mistura binária etanol:água como solvente da reação. Tal qual a no estudo com os aldeídos, mantivemos a utilização da Malononitrila como o composto com metileno ativo.

Visando compreender o comportamento das cetonas, selecionamos cetonas alifáticas cíclicas para esta etapa. Estas foram escolhidas mediante a disponibilidade e por apresentar pontos de ebulição mais elevados, sendo viáveis à submissão ao nosso sistema proposto, que varia em temperaturas entre 75 – 80°C.

As cetonas possuem uma carbonila não-terminal, ou seja, dissubstituída. Esses grupos ligados à carbonila, da cetona, diminuem a disponibilidade de acesso à carbonila. Tendo conhecimento disso, previa-se um tempo de reação mais estendido para tais compostos. Buscando confirmar tais previsões, foram realizados os testes com ciclohexanonas (Tabela 14).

Para tal, utilizamos ciclohexanonas metiladas (entradas 1 e 2, respectivamente, Tabela 15). Em nossos resultados, ficou nítida, novamente, a influência do volume espacial na eficácia do sistema proposto. Utilizando a 3-CH₃-ciclohexanona (Tabela 14, entrada 2), como composto carbonílico reagente, obteve-se total conversão em produto **23** em 6 horas de reação. Quando mudamos a posição da metila, visando a formação do produto **22** (Tabela 14, entrada 1), percebeu-se um considerável aumento da cinética, reduzindo o tempo de reação a 5 horas de duração, alcançando um resultado satisfatório, comprobatório e almejado.

Tabela 14 - Reatividade de Cetonas Cíclicas Alifáticas na reação de Knoevenagel em mistura binária etanol:água (3:7)

Entrada	R	Tempo/h	Rendimento isolado (%)
1	4-CH ₃ (22)	5	75 ^{&}
2	3-CH ₃ (23)	6	74 ^{&}

[&] Isolamento obtido por Extração. * Analisadas por CCD e a conversão por GC.

A síntese dos produtos **22** e **23** também foram realizadas no trabalho de Corma e Renz. Estes realizaram as reações com auxílio de zeólitos contendo estanho, Sn-MCM-41, como catalisador; obtendo os respectivos produtos em 2 e 4 horas, com 93 e 92% de rendimento. Mesmo nossos resultados, para os produtos **22** e **23**, apresentando menores rendimentos e tempos reacionais maiores, os mesmos continuam se mostrando viáveis. Pois mesmo com a pouca diferença de tempo, nosso sistema ainda se demonstra cineticamente favorável e viável, tendo em vista a simplicidade do sistema, a ausência de catalisador e a pouca diferença de perda de rendimento, considerando o sistema catalítico proposto por Corma e Renz. ¹²¹

¹²¹ CORMA, Avelino; RENZ, Michael. Experimental evidence for a dual site mechanism in Sn-Beta and Sn-MCM-41 catalysts for the Baeyer-Villiger oxidation. **Collection of Czechoslovak chemical communications**, v. 70, n. 10, p. 1727-1736, 2005.



Capítulo 5:
Conclusões



5 CONCLUSÕES

Como fruto deste trabalho, foi estabelecido um sistema favorável para a Condensação de Knoevenagel sem catalisador. Visando corresponder às expectativas e exigências da Química verde, com a redução de toxicidade e de substâncias de uma reação, focamos na utilização do efeito de solvente, descartando a necessidade de catalisador, para o favorecimento da reação. Dentre os testes, a mistura binária de Etanol:Água (3:7) se destacou, tanto em perspectiva cinética quanto analítica, como o melhor solvente para a condensação de Knoevenagel. Além do melhor solvente, foi percebida a necessidade de aquecimento do sistema e, que o mesmo, necessita de apresentar determinada concentração para a otimização da reação, sendo necessário 0,4mL da mistura binária Etanol:Água (3:7) para cada mol de substrato.

Depois de estipular o melhor solvente e condições do sistema, ampliou-se os testes para a variação dos substratos. Foi perceptível, nos resultados, a grande influência estérica na eficácia deste sistema. Não sendo aconselhado na utilização de reação de Knoevenagel com compostos com metileno ativo que apresentam muitos graus de liberdade conformacional e volume espacial, tais como: dimetilmalonato, benzoilacetona, benzoilacetato de etila, 4,4,4-F-acetoacetato de etila e acetoacetato de etila. Entretanto, tratando de composto com metileno ativo, o sistema é viável para a utilização de malononitrila, cianoésteres, ácido de meldrum e Indandiona como substratos. Esta questão estérica e de volume é influente devido a estabilidade dos intermediários de reação se proceder por solvatação, quanto maior a dificuldade de acesso do solvente ao metileno, menor é o favorecimento do intermediário desencadeador da reação de Condensação de Knoevenagel.

Além dos compostos com metileno ativo, esta dependência estérica também se demonstrou predominante na variação dos compostos carbonílicos da reação como aldeídos e cetonas. O sistema evidenciou sua aplicabilidade em uma ampla variedade de aldeídos, apresentando tempos de reação viáveis (de 1 minuto à 1 hora) e

rendimentos variando de bom a excelente (55% à 100%). Porém com a utilização de cetonas, mas impedidas estericamente devido a sua carbonila dissubstituída e maior desativação da mesma por hiperconjugação, o sistema possibilita a conclusão de reação, utilizando cetonas alifáticas, reagindo em questão de horas e apresentando rendimentos bons, na faixa de 75%.

Em suma, se focarmos nos resultados apresentados, cinéticos e analíticos, da aplicabilidade do sistema proposto, conclui-se que este pode ser utilizado, preferencialmente, em reações de Knoevenagel entre aldeídos e malononitrila, melhor composto carbonílico e melhor composto com metileno ativo, respectivamente.

A mistura binária Etanol:Água (3:7), não apenas satisfaz os requisitos de uma Química Verde, descartando a presença de catalisador e se caracterizando como mistura de substâncias com baixa toxicidade; mas também lhe é agregado um maior caráter ecológico, visto a possibilidade de precipitação e cristalização do produto no próprio meio reacional, descartando a necessidade de etapas extras, e mais complexas, de isolamento, quando o produto sólido.



Capítulo 6:
Procedimiento
Experimental



6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Todos os reagentes e solventes utilizados na parte experimental deste trabalho, seguem elencados nas tabelas abaixo com seus respectivos teores de pureza e suas procedências.

Tabela 15 - Solventes utilizados na parte experimental.

Solventes			
Solvente	Procedência	Solvente	Procedência
Tolueno 99,5%	QHEMIS	n-butanol >99%	Tedia
Tetrahidrofurano (THF) 99%	Sigma-Aldrich	n-octanol >99%	Merck
Metanol 99,8%	QHEMIS	Isopropanol 99,5%	Merck
Metanol HPLC >99,9%	Tedia	terc-butanol >99%	Merck
Etanol 95%	QHEMIS	Ciclohexanol 99%	Dinâmica
Etanol Absoluto, 200 proof 99,5%	Tedia	Etilenoglicol (Etgol) 99%	J. T. Baker
n-propanol >99,5%	Sigma-Aldrich	Acetato de Etila 99,8%	Tedia
Água deionizada (H ₂ O)	LCCQS	Hexano 98,5%	Química Moderna

Tabela 16 - Compostos com metileno ativo utilizados na parte experimental.

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

Tabela 17 - Compostos Carbonílicos utilizados na parte experimental.

Compostos Carbonílicos: aldeídos e Cetonas			
Reagente	Procedência	Reagente	Procedência
Benzaldeído ≥98%	Sigma-Aldrich	1-naftaldeído 95%	Sigma-Aldrich
2-nitrobenzaldeído 99%	Merck	2-naftaldeído 98%	Sigma-Aldrich
3-nitrobenzaldeído 99%	Merck	Furfural 99%	Sigma-Aldrich
4-nitrobenzaldeído 99%	Acros Organics	2-tiofenocarboxialdeído 98%	Sigma-Aldrich
2-metoxibenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich	Indol-3-carboxialdeído 97%	Sigma-Aldrich
3-metoxibenzaldeído 97%	Sigma-Aldrich	2-piridinacarboxialdeído 99%	Sigma-Aldrich
4-metoxibenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich	3-piridinacarboxialdeído 98%	Sigma-Aldrich
4-fluorobenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich	4-piridinacarboxialdeído 97%	Sigma-Aldrich
4-clorobenzaldeído 97%	Sigma-Aldrich	Heptanal 95%	Sigma-Aldrich
4-bromobenzaldeído 99%	Sigma-Aldrich	1,3-benzodioxol-5-carbaldeído 99%	Sigma-Aldrich
4-metilbenzaldeído 97%	Sigma-Aldrich	Acetofenona ≥98%	Sigma-Aldrich
4-Hidroxibenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich	4-cloroacetofenona 98%	Merck
4-(dimetilamino)benzaldeído 99%	Sigma-Aldrich	4-fluoroacetofenona 98%	Merck
3-fluoro-2-metilbenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich	Ciclohexanona 99,8%	Sigma-Aldrich
2,4-dimetoxibenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich	2-Me-Ciclohexanona 99%	Sigma-Aldrich
4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich	3-Me-Ciclohexanona >97%	Sigma-Aldrich
3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído 99%	Sigma-Aldrich	4-Me-Ciclohexanona >99%	Sigma-Aldrich
4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldeído 98%	Sigma-Aldrich		

Tabela 18 - Sais inorgânicos utilizados na parte experimental.

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

Tabela 19 - Reagentes/Solventes utilizados nas análises instrumentais.

Análises Instrumentais			
Reagente/Solvente	Procedência	Reagente/Solvente	Procedência
Clorofórmio deuterado (CDCl ₃) estabilizado com prata, 99,8%	Cambridge Isotope Laboratories	Ar sintético pressurizado O ₂ 20%, N ₂ 80%, +/-0,5%	White Martins
Nitrogênio (N ₂) Gás comprimido, N.E.	White Martins	Hidrogênio (H ₂) 99,999%	Linde Gás

6.1 Medidas instrumentais

Os cromatogramas das reações de condensação de Knoevenagel, utilizados para o acompanhamento de algumas reações, confirmação de total conversão e verificação da pureza do produto final, foram registrados em um Cromatógrafo Gasoso GC-QP2010 da Shimadzu® (pertencente ao Laboratório de Síntese Orgânica e Biocatálise da Universidade Federal da Paraíba – UFPB), equipado com detector FID (*Flame Ionization Detector* – Detector de Ionização de Chama) e coluna capilar Rtx-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm), tendo o gás nitrogênio (N₂) como gás de arraste. O gradiente utilizado também foi de 35°C/min, na faixa de temperatura de 80-300°C. As amostras analisadas no cromatógrafo gasoso foram preparadas retirando-se uma alíquota (uma gota) do meio reacional, após separação magnética, e dissolvendo-as em aproximadamente 1,5 mL de acetado de etila.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono-13 foram registrados em um espectrômetro VARIAN® Mercury Spectra AC 20 (200 ou 500 MHz para RMN-¹H e 50 MHz para RMN-¹³C), pertencente à Unidade de Central Analítica, UNICAL, do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da UFPB, IPeFarM-UFPB. Os dados obtidos nas análises foram tratados no software MestReNova®, versão 6.1.0-6224.

6.2 Procedimento para a obtenção da mistura binária Etanol:Água (3:7)

Transferiu-se 7 mL de água destilada para um frasco de vidro, recipiente de armazenamento da futura mistura e em seguida adicionou-se 3 mL de etanol. A mistura foi homogeneizada manualmente por 1 minuto, estando pronta para uso quando estabilizada a temperatura a ambiente. O frasco com a mistura binária foi estocado hermeticamente fechado e sob refrigeração.

6.3 Procedimento geral para síntese dos produtos de Knoevenagel

Em um tubo de ensaio colocou-se 0,4 mL da mistura binária Etanol:Água (3:7) e em seguida adicionou-se nessa ordem 0,1 mmol do aldeído ou cetona e em seguida 0,1mmol da substância metileno ativo. A mistura foi vedada com um septo de borracha e imersa num banho de óleo à temperatura de 75-80°C sob agitação constante. A reação foi acompanhada por placa cromatográfica até o desaparecimento do aldeído ou cetona e, posteriormente, foi feita a análise via cromatografia gasosa com o intuito de certificar-se da total conversão dos reagentes em produto. Sendo isto evidenciado nas análises, a extração do produto foi realizada de duas formas, conforme descrito a seguir:

6.3.1 Procedimento de Precipitação

Manteve-se o sistema aberto sob aquecimento de 85-90° C por 2 minutos, com a finalidade de evaporar a maior quantidade do etanol da mistura reacional e adicionou-se água destilada gelada ao sistema. A diferença de temperatura favoreceu a precipitação e decantação do aduto de Knoevenagel. Posteriormente, filtrou-se o produto sob pressão reduzida e, quando necessário a purificação foi realizada com recristalização em acetato de etila. O produto puro foi seco em bomba de alto vácuo para posterior cálculo do rendimento isolado e caracterização via ressonância magnética nuclear.

6.3.2 Procedimento de Extração Líquido-Líquido

Quando finalizada a reação, e não vista a ocorrência de precipitação do produto, o processo de extração líquido-líquido foi utilizado como procedimento padrão. Neste caso, manteve-se o sistema sob aquecimento de 85-90° C por 2 minutos, com a finalidade de evaporar a maior quantidade de etanol da mistura reacional.

Após atingir a temperatura ambiente, 10 mL de água destilada foi adicionada à mistura reacional e posteriormente transferida para um funil de extração. A extração foi realizada duas vezes com acetato de etila, a fase orgânica foi isolada, posteriormente lavada com uma solução de NaCl saturada (quando emulsão foi observada), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e rota-evaporada.

Quando necessário, para a separação do produto de reagentes em excesso, o mesmo foi submetido à cromatografia de gel-filtração com auxílio de eluente 9:1 (Hexano:Acetato de Etila) visando sua purificação. O produto puro foi seco em bomba de alto vácuo para posterior cálculo do rendimento isolado e caracterização via ressonância magnética nuclear.

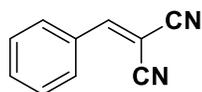
6.4 Cromatografia em camada delgada

Todo acompanhamento das reações foi sucedido através de Cromatografia de Camada Delgada (CCD). Sendo os aromáticos revelados por incidência de uma luz ultravioleta, apresentando, os substratos, uma coloração rosa a qual permitia distinguir os seus respectivos índices de retenção e, conseqüentemente, identificar os produtos e reagentes, possibilitando o acompanhamento da reação até o consumo de todo material de partida. Já os reagentes não aromáticos, foram revelados por imersão da placa cromatográfica em ácido fosfomolibdico que, posteriormente, era aquecida revelando uma macha de coloração preta no local do reagente, o composto carbonílico, sendo acompanhada até o desaparecimento da mesma, que evidenciara o consumo de todo produto e a conclusão da reação.

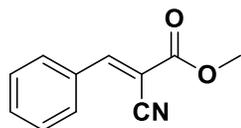
Todas as reações foram acompanhadas, inicialmente, nos intervalos de 1, 2, 3, 4, 5 minutos. Quando ainda inconclusa a reação, dava-se continuidade no acompanhamento de 5 em 5 minutos até 2 horas de reação. Quando não concluída, a mesma era acompanhada de hora em hora até completas 12 h de reação; se ainda evidenciasse reagentes a serem consumidos na reação, esta era acompanhada em intervalos de 12 em 12 horas, até a total conversão dos reagentes em produtos ou até a estagnação de consumo do reagente.

Mais polares, apresentando menor R_f do que seu respectivo composto carbonílico de origem, os produtos de Knoevenagel se dispõem próximo a base da placa cromatográfica, sendo facilmente identificados por CCD.

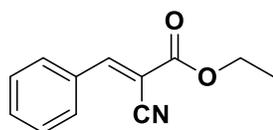
6.5 Dados obtidos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos respectivos produtos de Knoevenagel sintetizados



(1),(a) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (d, 2H), δ 7,79 (s, 1H), δ 7,57 (m, 3H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 82,56 , δ 113,62 , δ 112,47 , δ 130,61 , δ 130,77 , δ 134,54 , δ 159,97. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²²)



(b) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,94 (s, 3H), δ 7,55 (m, 3H), δ 7,99 (d, 2H), δ 8,26 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 53,37 , δ 102,60 , δ 115,40 , δ 129,28 , δ 131,08 , δ 131,41 , δ 133,38 , δ 155,27 , δ 168,12. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²³)

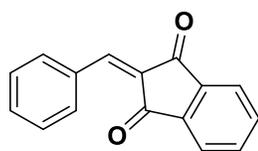


(c) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,94 (s, 3H), δ 4,38 (q, 2H), δ 7,51 (m, 3H), δ 7,99 (dd, 2H), δ 8,25 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,17 , δ 62,77 , δ 102,95 , δ 115,49 , δ 129,28 , δ 131,07 , δ 131,44 , δ 133,32 , δ 155,10 , δ 162,50. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²⁴)

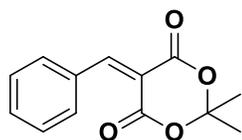
¹²² YAMASHITA, K.; TANAKA, T.; HAYASHI, M. Use of isopropyl alcohol as a solvent in Ti (O-i-Pr) 4-catalyzed Knoevenagel reactions. **Tetrahedron**, v. 61, n. 33, p. 7981-7985, 2005.

¹²³ MOUSSAOUI, Y.; SALEM, R. Catalyzed Knoevenagel reactions on inorganic solid supports: Application to the synthesis of coumarine compounds. **Comptes Rendus Chimie**, v. 10, n. 12, p. 1162-1169, 2007.

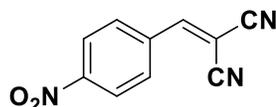
¹²⁴ POSTOLE, G. et al. Knoevenagel condensation reaction over acid-base bifunctional nanocrystalline CexZr 1-xO 2 solid solutions. **Journal of Catalysis**, v. 269, n. 1, p. 110-121, 2010.



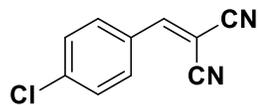
(d) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (m, 3H), δ 7,81 (m, 2H), δ 7,89 (s, 1H), δ 8,00 (m, 2H), δ 8,43 (m, 2H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 123,33 , δ 128,78 , δ 129,13 , δ 133,04 , δ 133,19 , δ 134,13 , δ 135,21 , δ 135,41 , δ 140,02 , δ 142,90 , δ 146,99 , δ 189,02 , δ 190,29. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²⁵)



(e) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,69 (s, 3H), δ 1,82 (s, 3H), δ 7,31 (m, 1H), δ 7,56 (m, 4H), δ 8,11 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 28,60 , δ 105,43 , δ 127,87 , δ 128,35 , δ 128,80 , δ 129,01 , δ 171,99 , δ 177,84. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²⁶)



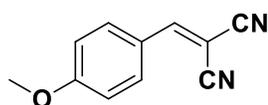
(2) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (d, 2H), δ 8,07 (d, 2H), δ 7,89 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 87,48 , δ 111,60 , δ 112,64 , δ 131,32 , δ 135,80 , δ 150,33 , δ 156,94. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²⁵)



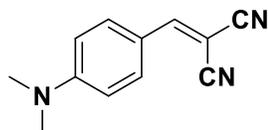
(3) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (d, 2H), δ 7,74 (s, 1H), δ 7,52 (d, 2H); RMN ^{13}C (200 MHz, CDCl_3): δ 83,31 , δ 112,34 , δ 113,44 , δ 129,25 , δ 130,07 , δ 131,84 , δ 141,16 , δ 158,31. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²³)

¹²⁵ LI, Z. et al. CH bond oxidation initiated pummerer-and knoevenagel-type reactions of benzyl sulfide and 1, 3-Dicarbonyl compounds. **Organic letters**, v. 10, n. 5, p. 803-805, 2008.

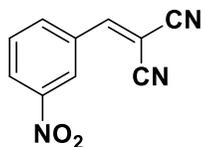
¹²⁶ JIN, T. et al. A quick and clean procedure for synthesis of 5-arylmethylene-2, 2-dimethyl-1, 3-dioxane-4, 6-diones in aqueous media. **Arkivoc**, v. 14, p. 53-58, 2006.



(4) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (d, 2H), δ 7,66 (s, 1H), δ 7,02 (d, 2H), δ 3,92 (s, 3H); RMN ^{13}C (200 MHz, CDCl_3): δ 55,79 , δ 78,55 , δ 113,34 , δ 114,43 , δ 115,12 , δ 124,01 , δ 133,46 , δ 158,89 , δ 164,80. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²³)



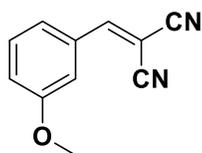
(5) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,14 (s, 6H), δ 6,68 (d, 2H), δ 7,43 (s, 1H), δ 7,79 (d, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 40,02 , δ 71,72 , δ 111,54 , δ 114,87 , δ 115,94 , δ 119,21 , δ 133,72 , δ 154,20 , δ 157,98. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²⁷)



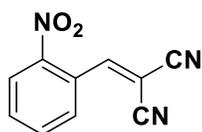
(6) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,67 (s, 1H), δ 8,48 (d, 1H), δ 8,33 (d, 1H), δ 7,91 (s, 1H), δ 7,82 (d, 1H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 86,75 , δ 111,64 , δ 112,66 , δ 125,59 , δ 128,25 , δ 131,01 , δ 131,98 , δ 134,82 , δ 148,61 , δ 157,01. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²⁸)

¹²⁷ SZŁAPA, A. et al. Simple donor- π -acceptor derivatives exhibiting aggregation-induced emission characteristics for use as emitting layer in OLED. **Dyes and Pigments**, v. 129, p. 80-89, 2016.

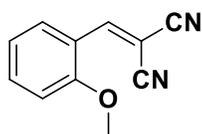
¹²⁸ HOSSEINI-SARVARI, M.; SHARGHI, H.; ETEMAD, S. Solvent-free Knoevenagel Condensations over TiO_2 . **Chinese Journal of Chemistry**, v. 25, n. 10, p. 1563-1567, 2007.



(7) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,87 (s, 3H), δ 7,17 (m, 1H), δ 7,43 (m, 2H), δ 7,49 (m, 1H), δ 7,75 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 55,53 , δ 82,98 , δ 112,59 , δ 113,64 , δ 114,07 , δ 121,35 , δ 123,90 , δ 130,57 , δ 132,04 , δ 159,86 , δ 160,14. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²⁹)



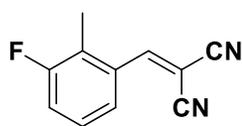
(8) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (s, 1H), δ 8,35 (d, 1H), δ 7,84 (m, 3H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 88,55 , δ 110,94 , δ 112,19 , δ 125,85 , δ 126,69 , δ 130,45 , δ 133,40 , δ 134,93 , δ 158,75. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹³⁰)



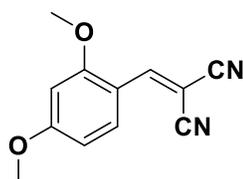
(9) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,93 (s, 3H), δ 6,99 (d, 1H), δ 7,07 (t, 1H), δ 7,58 (t, 1H), δ 8,18 (d, 1H), δ 8,30 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 55,92 , δ 81,43 , δ 111,46 , δ 112,95 , δ 114,29 , δ 120,18 , δ 121,18 , δ 128,85 , δ 136,45 , δ 154,43 , δ 158,91. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²⁹)

¹²⁹ SHAABANI, Ahmad et al. Meldrum's acid catalyzed reaction of tetracyanoethylene and aldehydes in water: A novel approach to arylidenemalononitrile. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 56, n. 10, p. 1480-1482, 2008.)

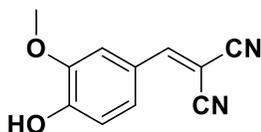
¹³⁰ RANE, B. S. et al. Synthesis of novel spiro-oxazino-quinoline derivatives and study of their photophysical properties. **Journal of fluorescence**, v. 20, n. 1, p. 415-420, 2010.



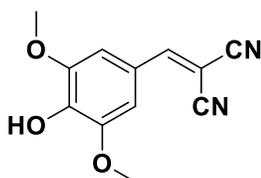
(10) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,35 (s, 3H), δ 7,31 (m, 2H), δ 7,83 (d, 1H), δ 8,07 (s, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 12,78 , δ 85,87 , δ 113,57 , δ 114,29 , δ 119,28 , δ 121,58 , δ 124,55 , δ 127,50 , δ 138,27 , δ 159,30 , δ 168,46.



(11) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H), δ 3,91 (s, 3H), δ 6,45 (d, 1H), δ 6,60 (dd, 1H), δ 8,17 (s, 1H), δ 8,26 (d, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 55,96 , δ 76,64 , δ 98,03 , δ 106,72 , δ 113,95 , δ 115,14 , δ 130,74 , δ 152,94 , δ 161,20 , δ 166,87. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹³¹)



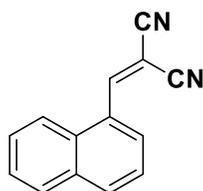
(12) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,98 (s, 3H), δ 6,48 (s, 1H), δ 7,01 (d, 1H), δ 7,32 (dd, 1H), δ 7,63 (s, 1H), δ 7,72 (d, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 56,19 , δ 78,13 , δ 110,46 , δ 113,58 , δ 114,35 , δ 115,20 , δ 123,95 , δ 128,92 , δ 147,02 , δ 152,11 , δ 159,20. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹³²)



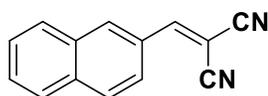
(13) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,95 (s, 6H), δ 7,23 (s, 2H), δ 7,62 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 56,52 , δ 78,57 , δ 108,24 , δ 113,57 , δ 114,29 , δ 122,71 , δ 141,38 , δ 147,30 , δ 159,30. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹³¹)

¹³¹ WANG, X. et al. Simple procedure for the synthesis of arylmethylenemalononitrile without catalyst. **Synthetic communications**, v. 35, n. 14, p. 1915-1920, 2005.

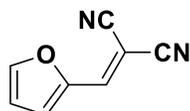
¹³² GAZIT, A. et al. Tyrphostins I: synthesis and biological activity of protein tyrosine kinase inhibitors. **Journal of medicinal chemistry**, v. 32, n. 10, p. 2344-2352, 1989.



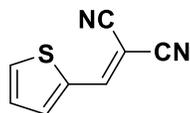
(14) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (m, 2H), δ 7,88 (d, 1H), δ 7,94 (m, 3H), δ 8,06 (dd, 1H), δ 8,27 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 82,19 , δ 112,81 , δ 113,94 , δ 124,14 , δ 127,67 , δ 127,96 , δ 128,48 , δ 129,60 , δ 129,93 , δ 132,55 , δ 134,38 , δ 135,80 , δ 159,64. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹³³)



(15) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (m, 5H), δ 7,62 (m, 2H), δ 8,28 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 82,18 , δ 112,89 , δ 114,03 , δ 124,18 , δ 127,75 , δ 128,04 , δ 128,53 , δ 129,68 , δ 130,02 , δ 132,60 , δ 134,53 , δ 135,87 , δ 159,79. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹³¹)

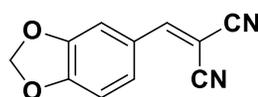


(16) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,79 (s, 1H), δ 7,50 (s, 1H), δ 7,34 (d, 1H), δ 6,70 (s, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 77,68 , δ 112,56 , δ 113,76 , δ 114,42 , δ 123,38 , δ 143,04 , δ 148,08 , δ 149,51. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²⁵)

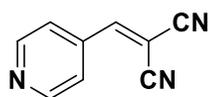


(17) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), δ 7,90 (d, 1H), δ 7,82 (d, 1H), δ 7,29 (m, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 78,35 , δ 112,93 , δ 113,77 , δ 129,01 , δ 135,38 , δ 136,90 , δ 138,15 , δ 151,09. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²⁸)

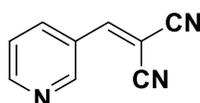
¹³³ LIN, Qi et al. A green synthesis of a simple chemosensor that could instantly detect cyanide with high selectivity in aqueous solution. **Chinese Chemical Letters**, v. 24, n. 8, p. 699-702, 2013.



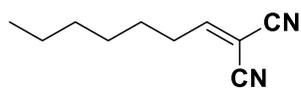
(18) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,13 (s, 2H), δ 6,93 (d, 1H), δ 7,33 (dd, 2H), δ 7,60 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 79,24 , δ 102,66 , δ 108,25 , δ 109,14 , δ 109,99 , δ 125,59 , δ 130,01 , δ 148,99 , δ 153,44 , δ 158,70. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹³⁴)



(19) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (d, 2H), δ 7,79 (s, 1H), δ 78,87 (d, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 89,25 , δ 112,56 , δ 113,76 , δ 123,38 , δ 148,08 , δ 151,70 , δ 163,40. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹¹⁹)



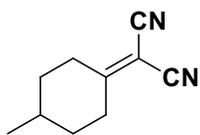
(20) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (q, 1H), δ 7,84 (s, 1H), δ 8,45 (dt, 1H), δ 8,80 (dd, 1H), δ 8,88 (ds, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 88,55 , δ 113,57 , δ 114,55 , δ 122,04 , δ 130,45 , δ 132,42 , δ 147,74 , δ 151,53 , δ 158,75. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹¹⁹)



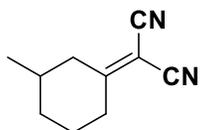
(21) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (s, 3H), δ 1,55 (m, 8H), δ 7,34 (q, 2H), δ 7,34 (t, 1H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 13,96 , δ 22,39 , δ 27,53 , δ 28,74 , δ 31,27 , δ 32,98 , δ 89,78 , δ 110,54 , δ 112,14 , δ 110,94 , δ 169,99. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹³⁵)

¹³⁴ QI, S. et al. An efficient and green procedure for the Knoevenagel condensation catalyzed by urea. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 23, n. 6, p. 745-748, 2005.

¹³⁵ ZHANG, M. et al. Fast method for synthesis of ylidene malononitriles. **Synthetic communications**, v. 36, n. 22, p. 3441-3445, 2006.



(22) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (d, 3H), δ 1,23 (qd, 4H), δ 1,76 (m, 1H), δ 2,35 (dt, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 22,72 , δ 30,19 , δ 32,74 , δ 33,66 , δ 83,21 , δ 113,34 , δ 114,43 , δ 187,91. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²¹)



(23) RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,06 (d, 3H), δ 1,25 (m, 2H), δ 1,54 (qt, 2H), δ 1,77 (m, 1H), δ 1,84 (dd, 2H), δ 2,28 (dt, 2H); RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 17,74 , δ 22,69 , δ 29,35 , δ 30,38 , δ 31,17 , δ 38,52 , δ 78,67 , δ 107,75 , δ 180,28. (Os dados obtidos foram condizentes aos apresentados na literatura, de acordo com a referência ¹²¹)

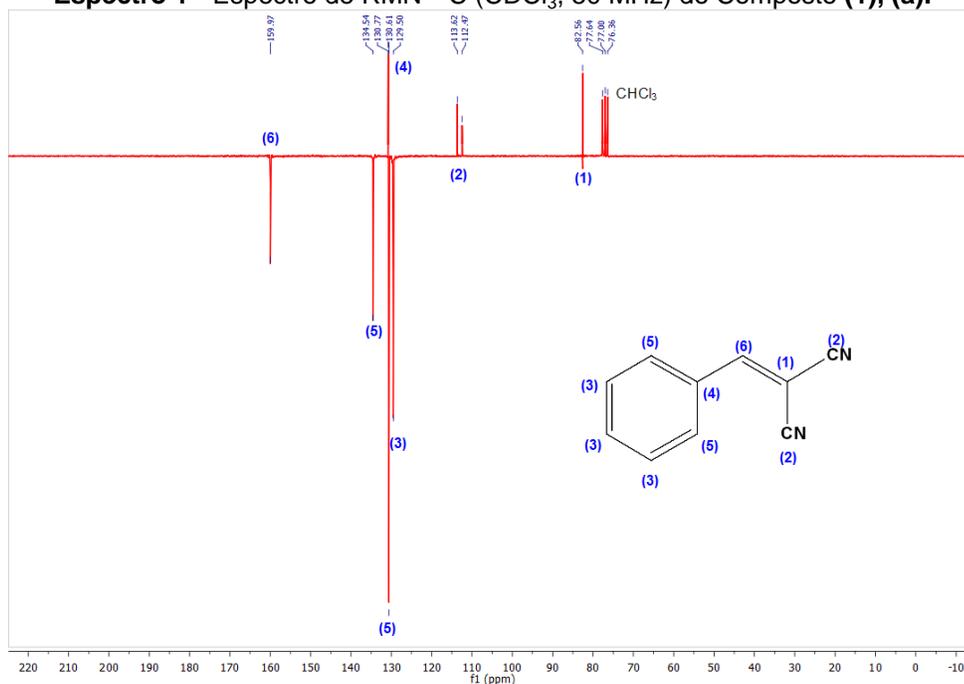


Apêndices

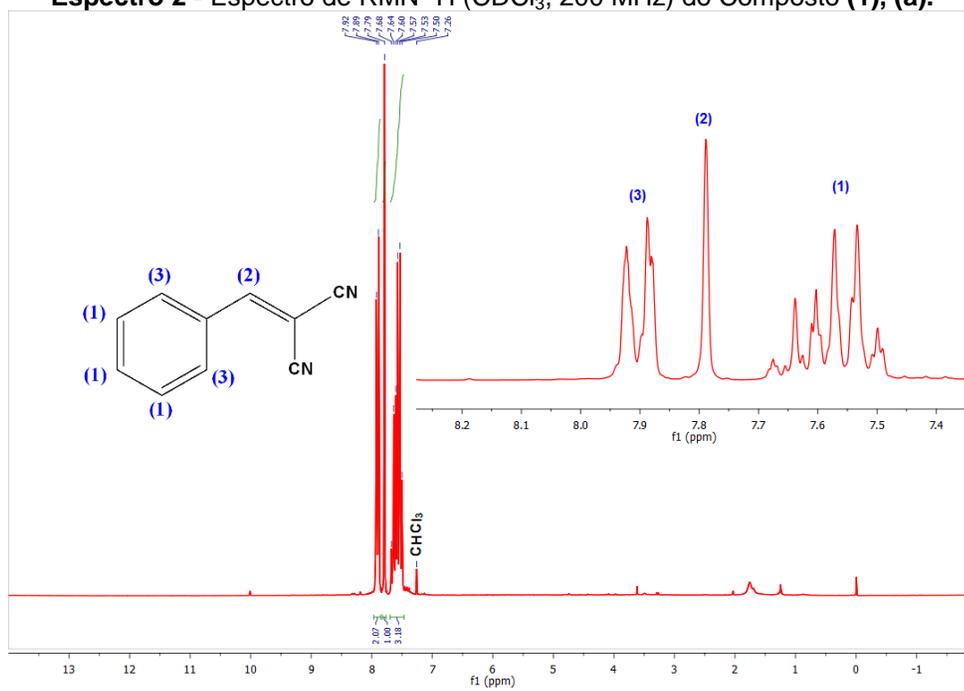


APÊNDICES

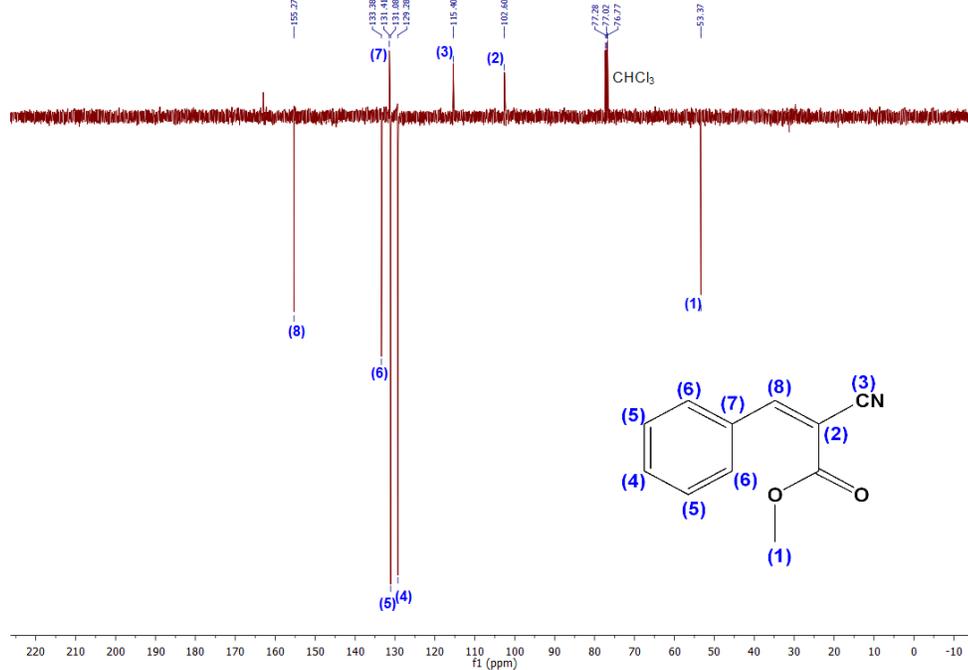
Espectro 1 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (1), (a).



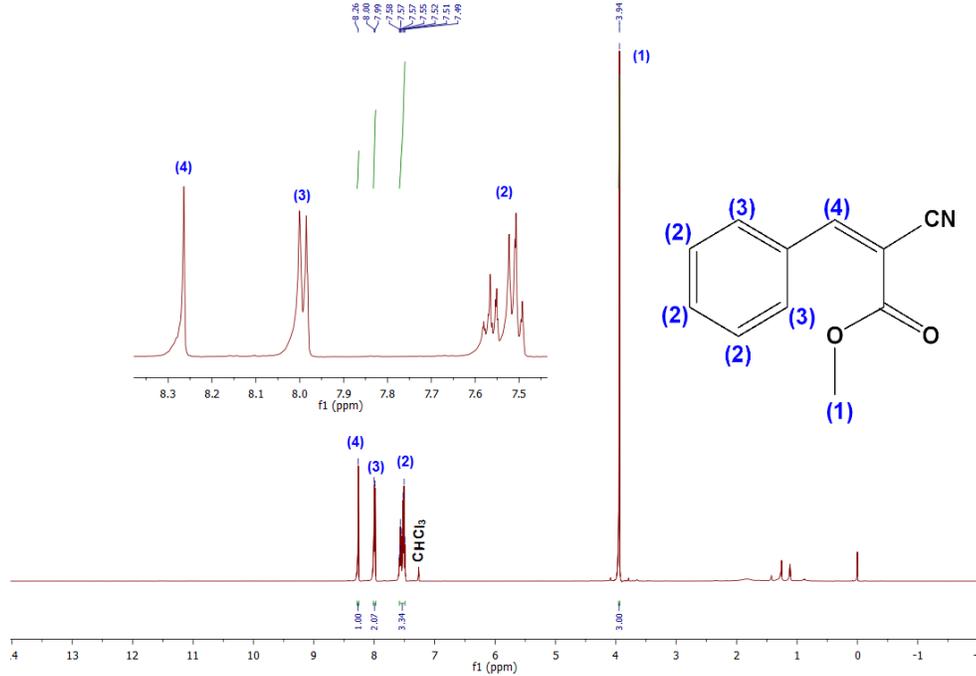
Espectro 2 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (1), (a).



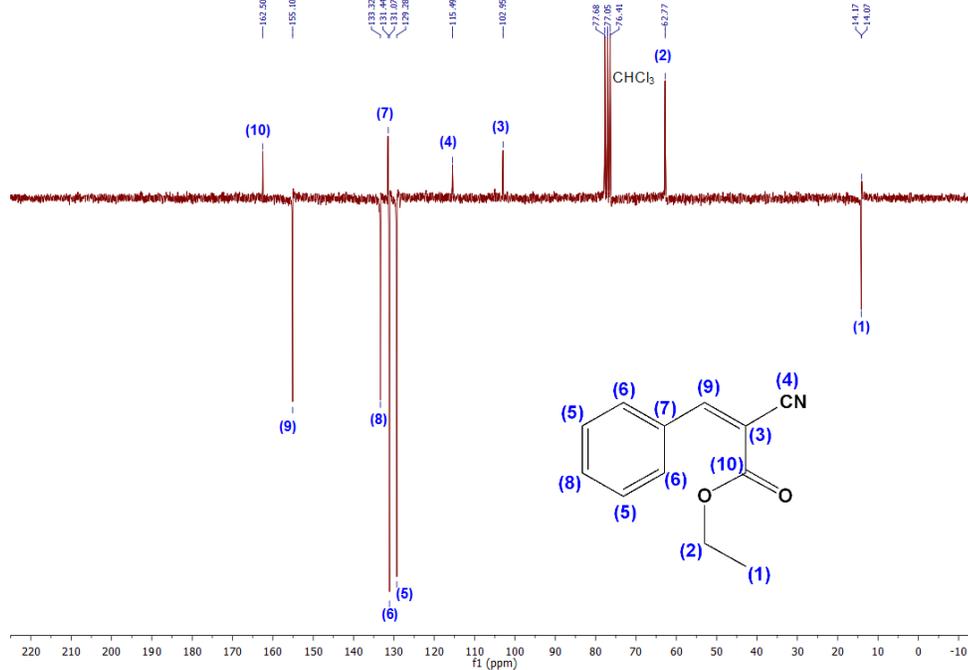
Espectro 3 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (b).



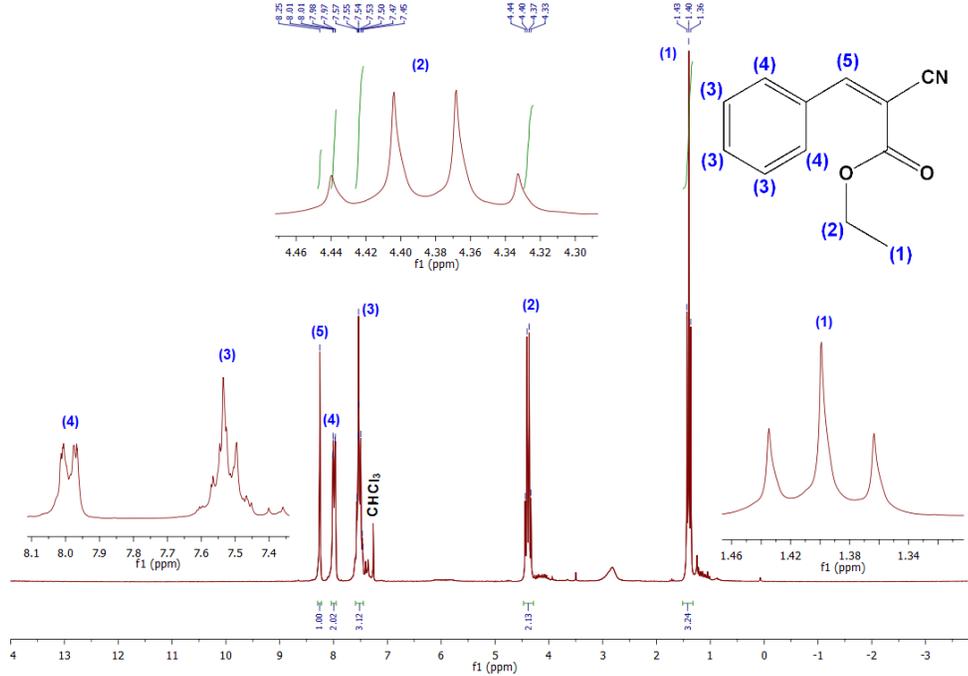
Espectro 4 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (b).



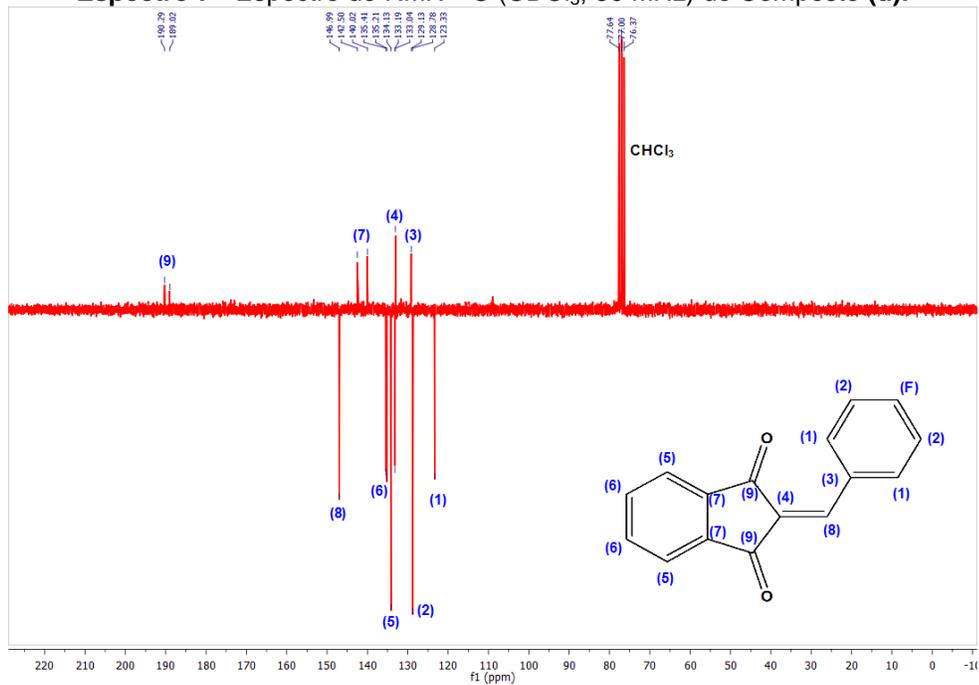
Espectro 5 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (c).



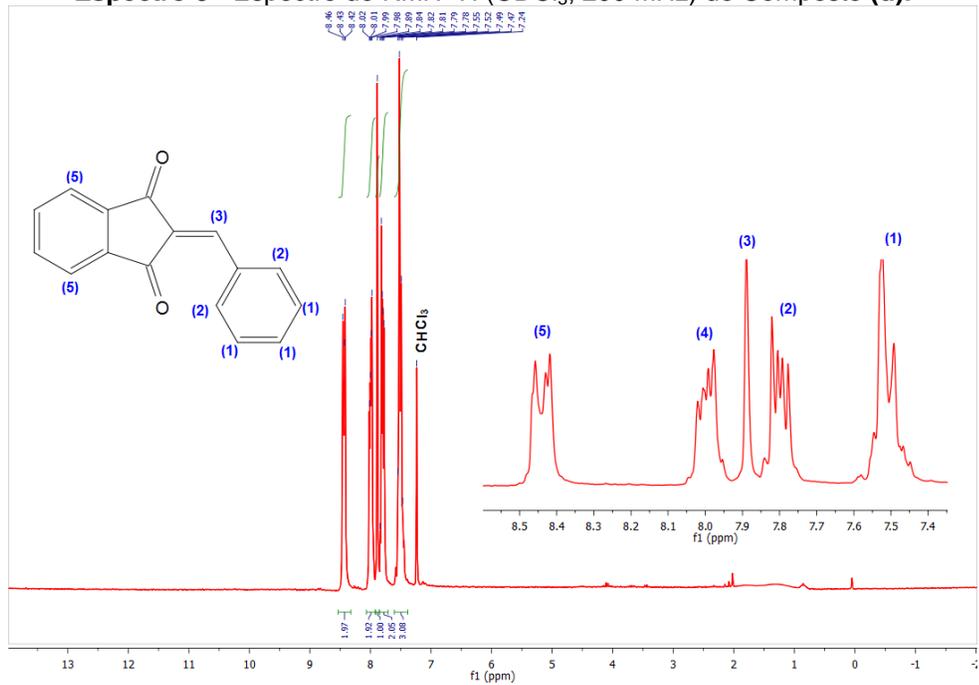
Espectro 6 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (c).



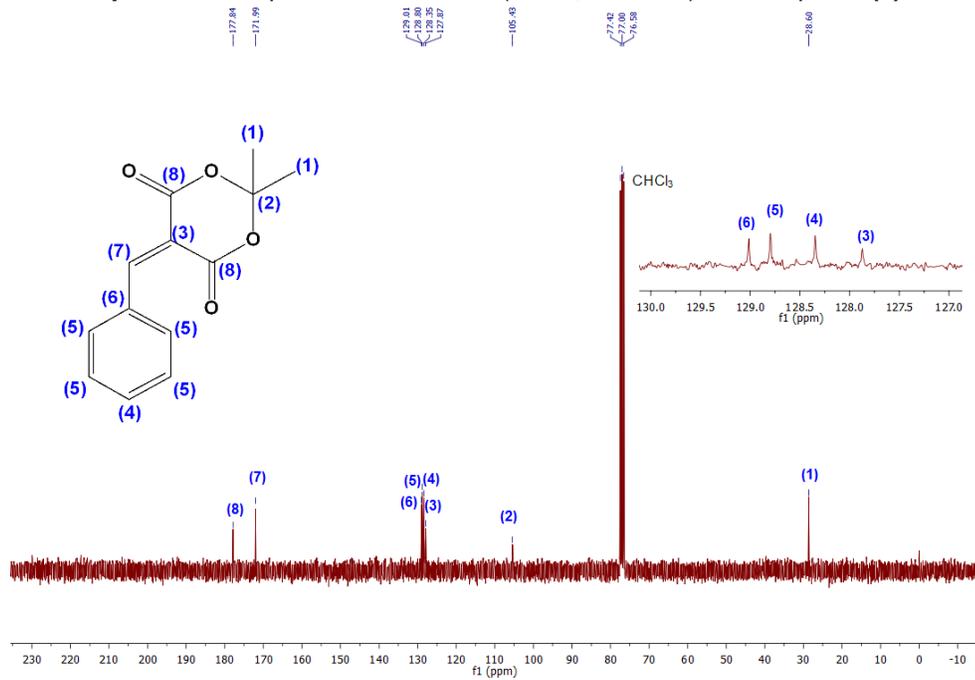
Espectro 7 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (d).



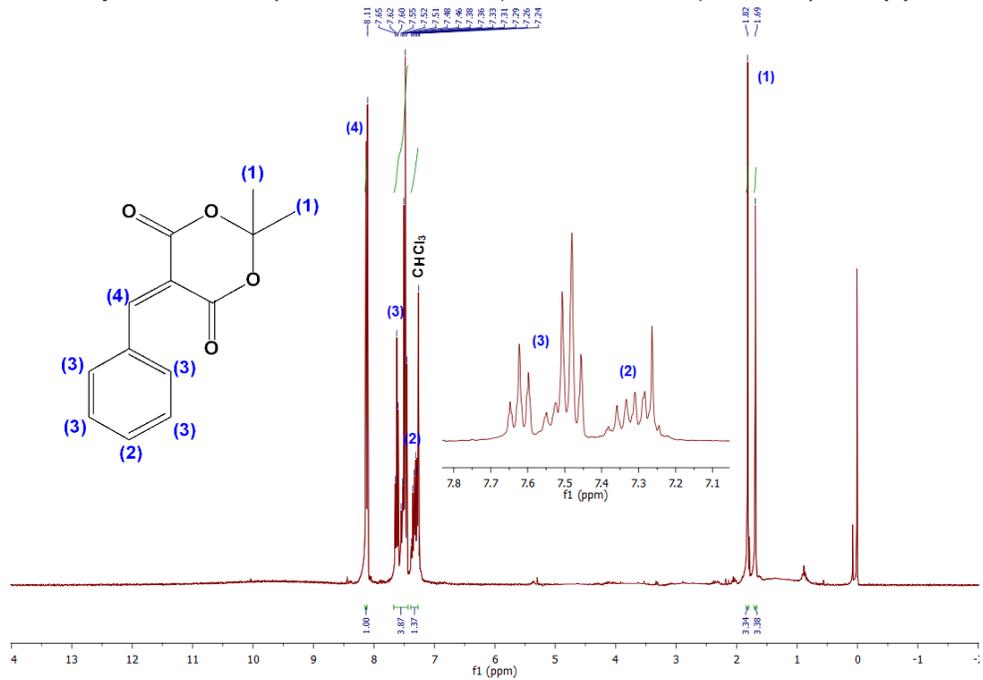
Espectro 8 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (d).



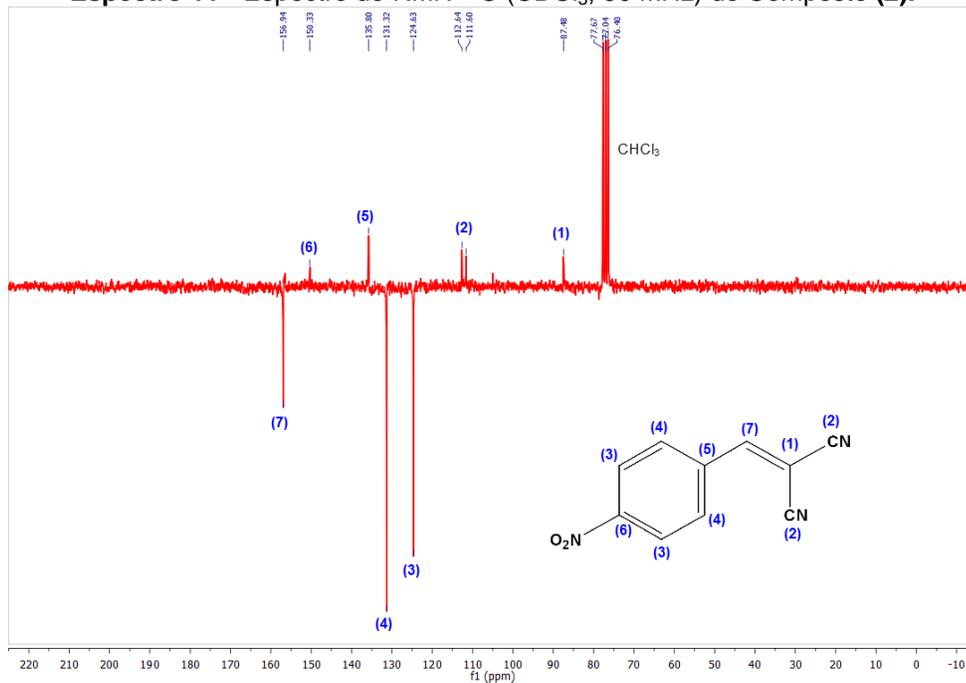
Espectro 9 - Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do Composto (e).



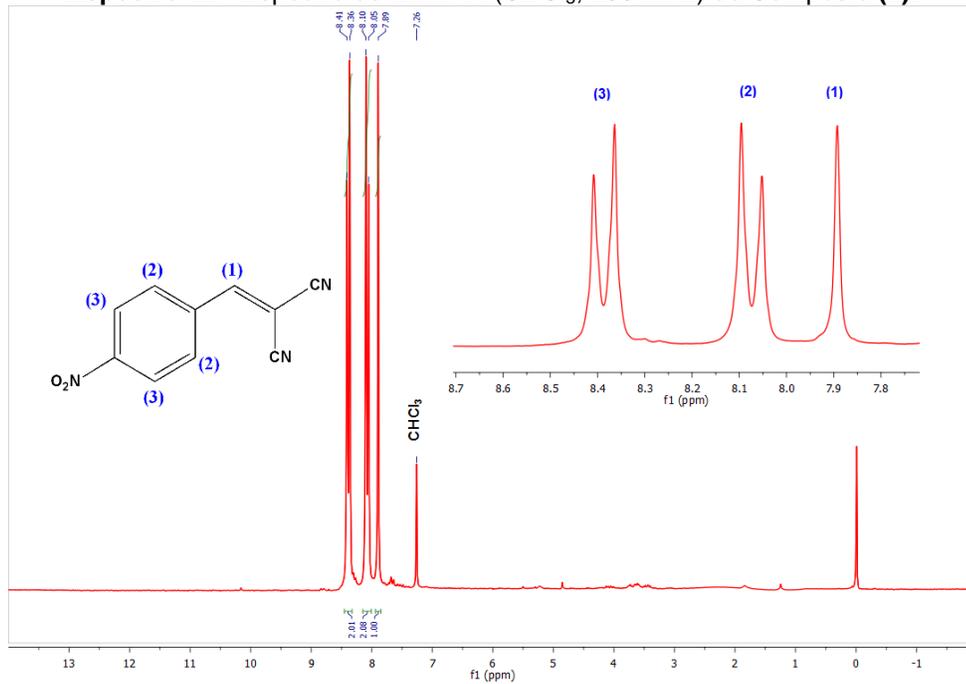
Espectro 10 - Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do Composto (e).



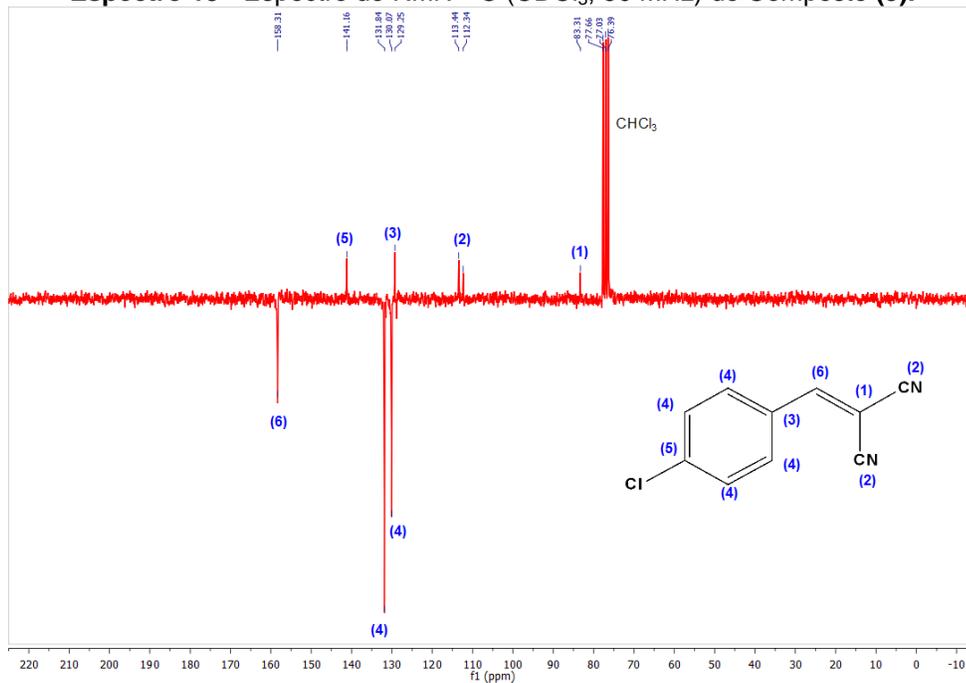
Espectro 11 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (2).



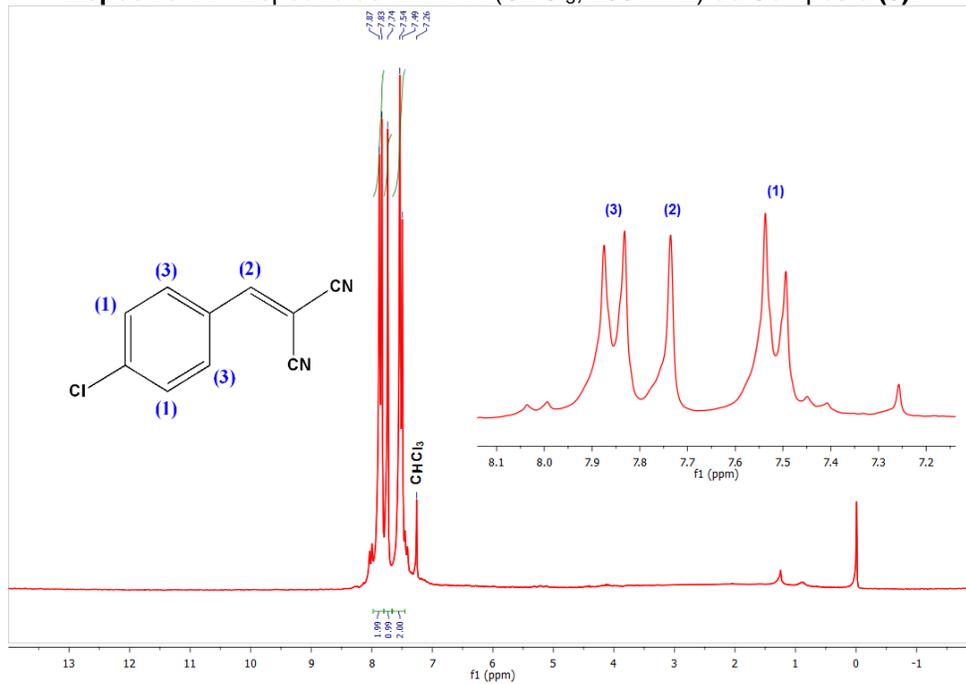
Espectro 12 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (2).



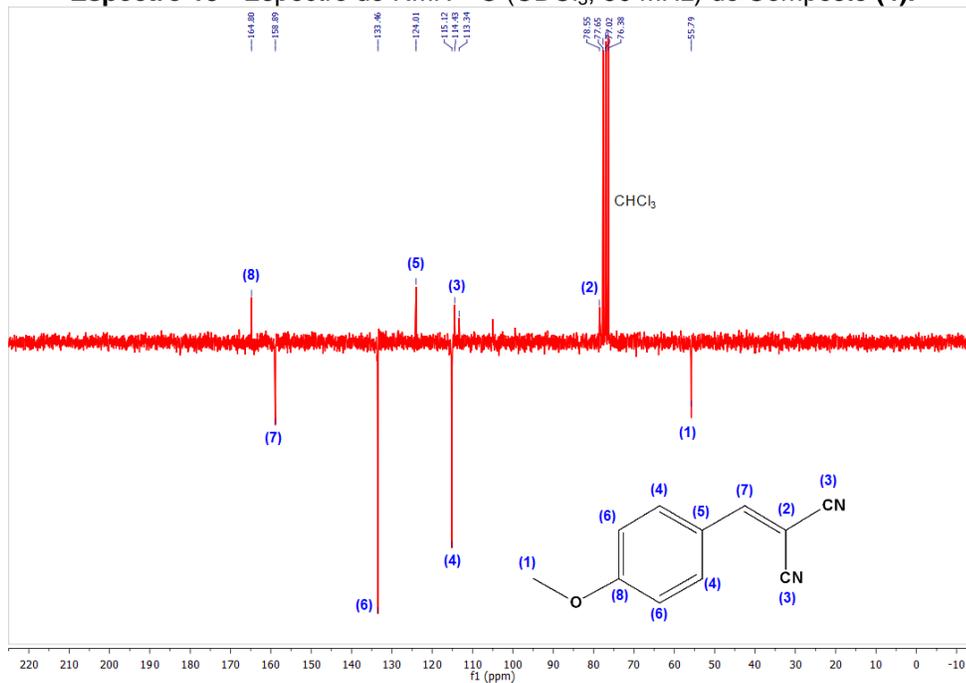
Espectro 13 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (3).



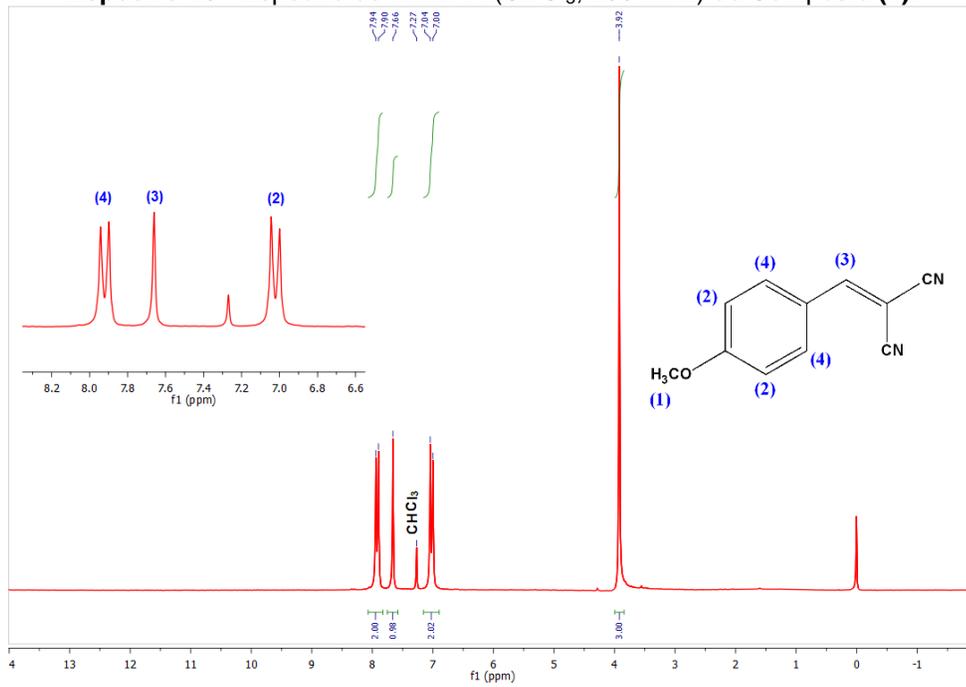
Espectro 14 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (3).



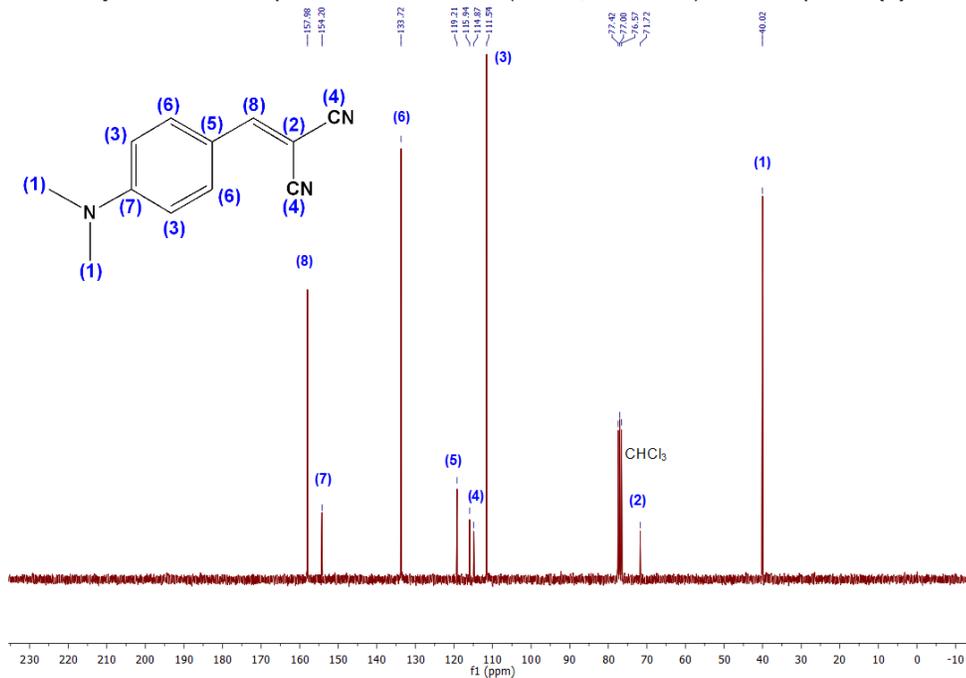
Espectro 15 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (4).



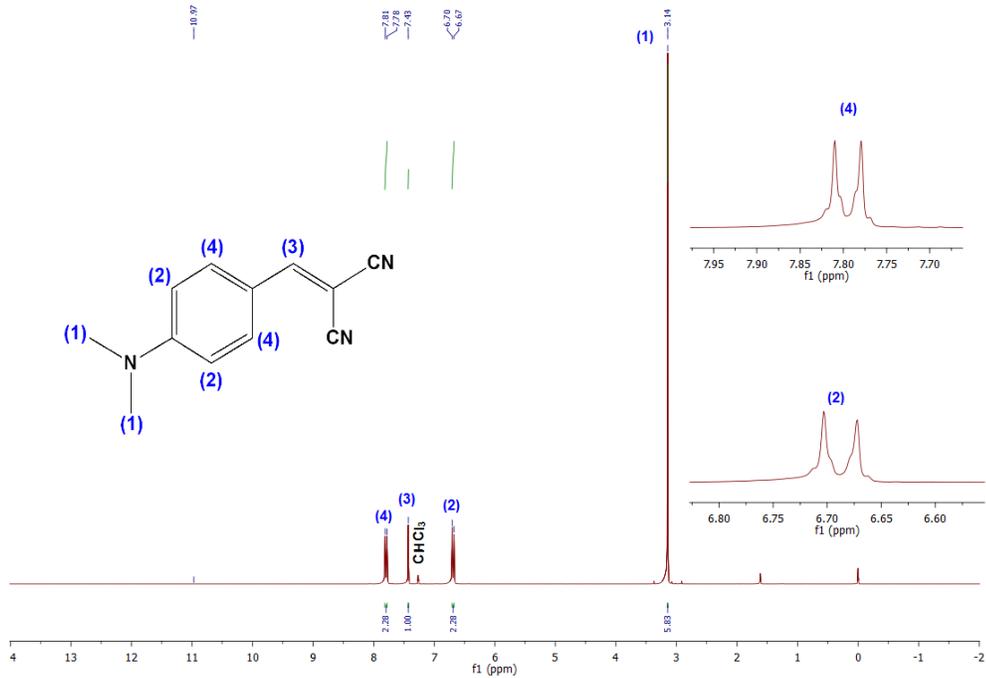
Espectro 16 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (4).



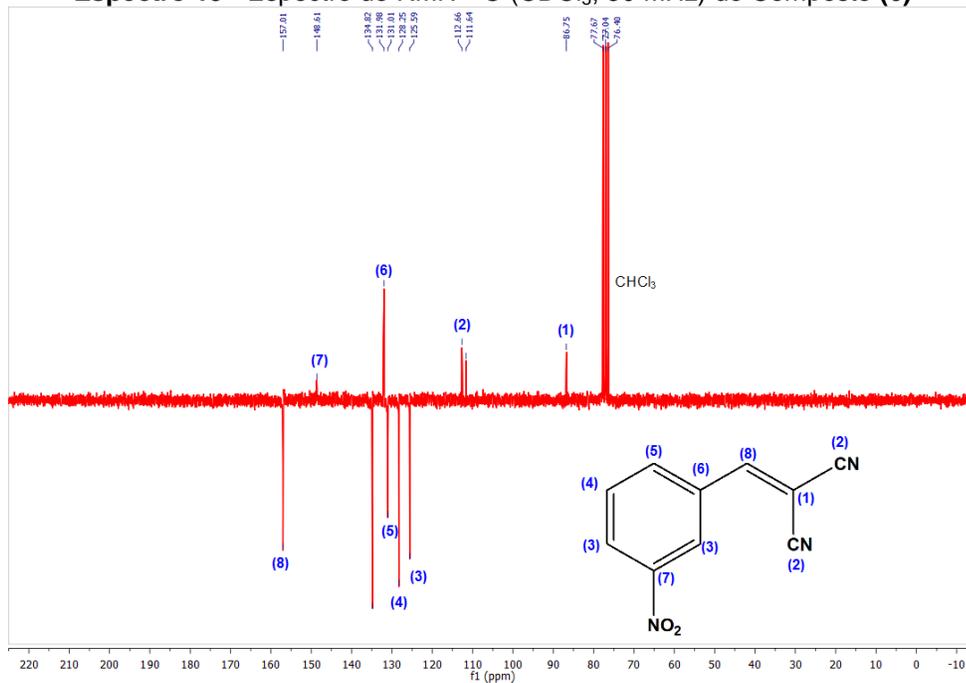
Espectro 17 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (5).



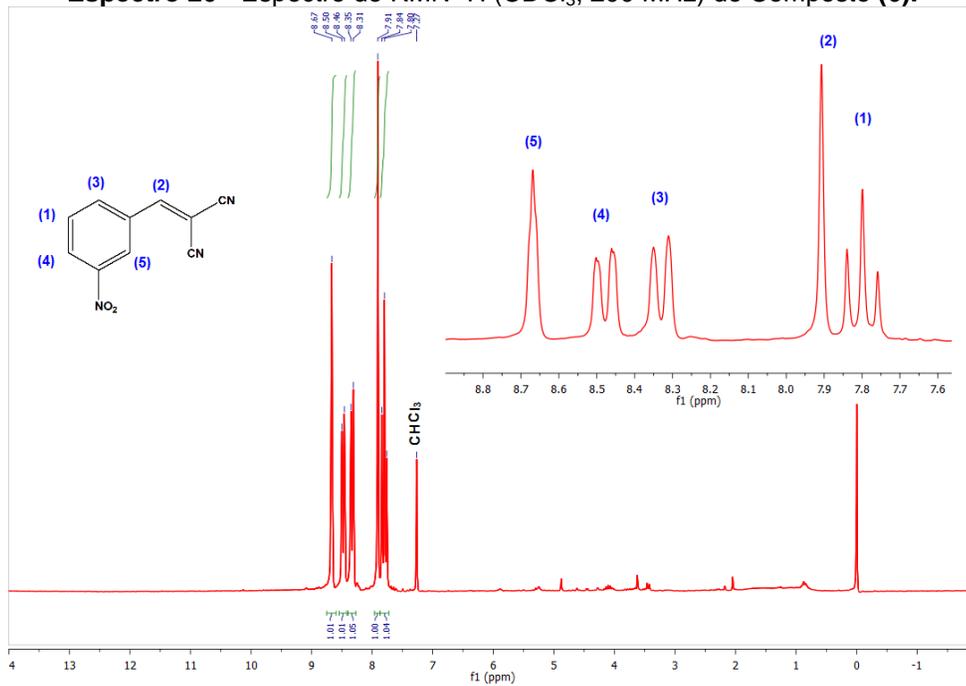
Espectro 18 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (5).



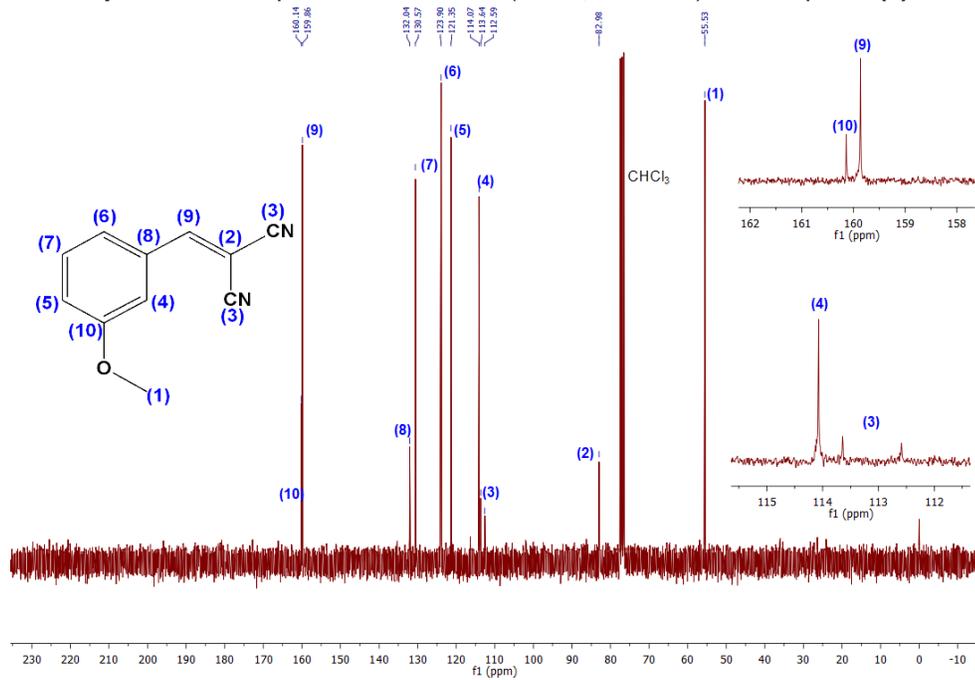
Espectro 19 - Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do Composto (6)



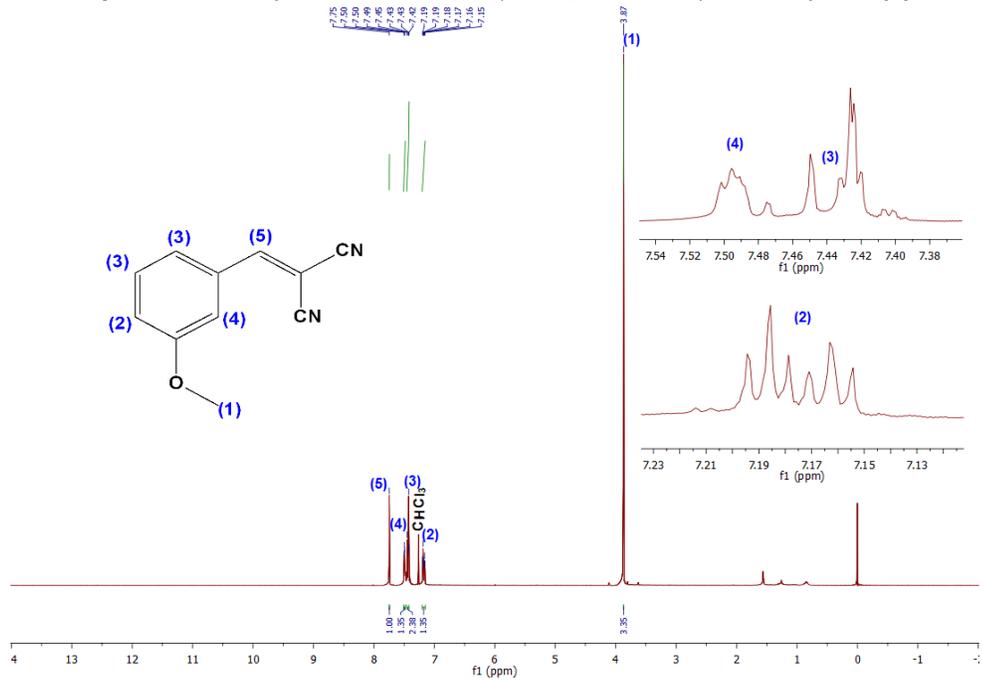
Espectro 20 - Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do Composto (6).



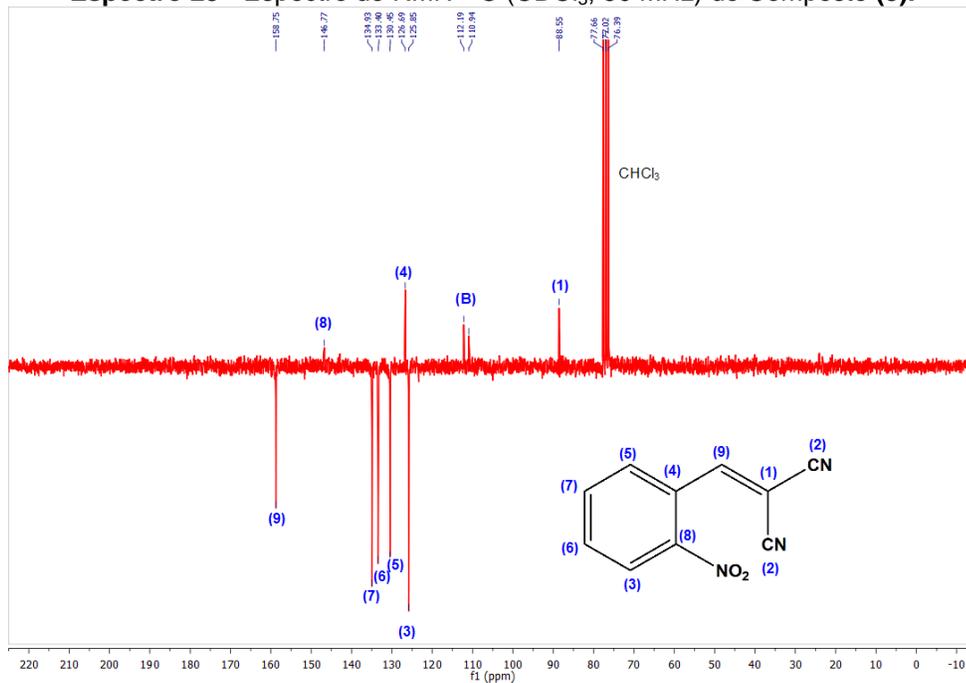
Espectro 21 - Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do Composto (7).



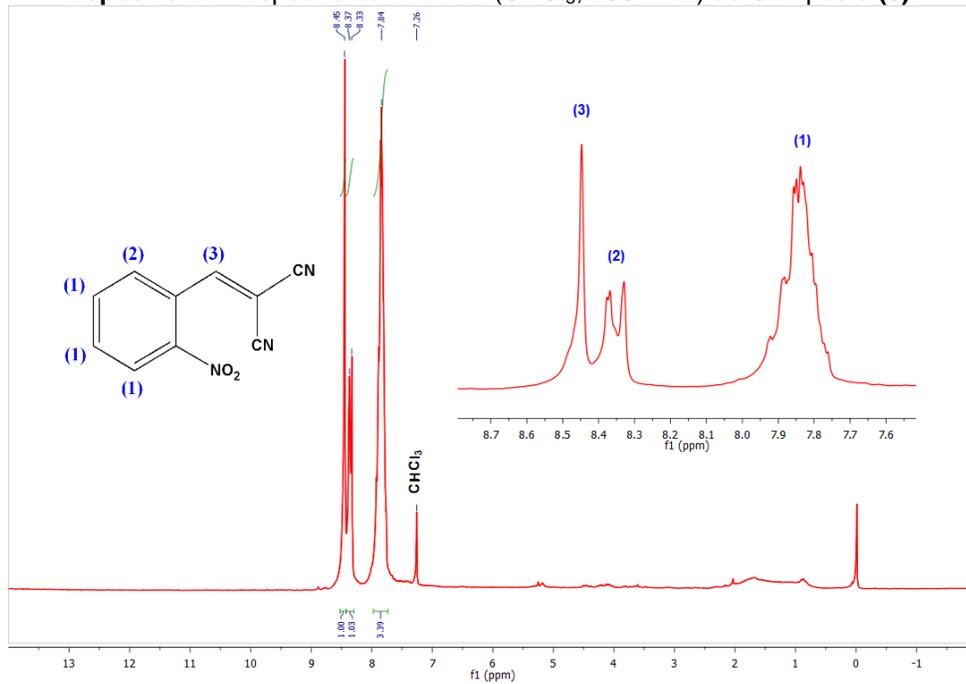
Espectro 22 - Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do Composto (7).



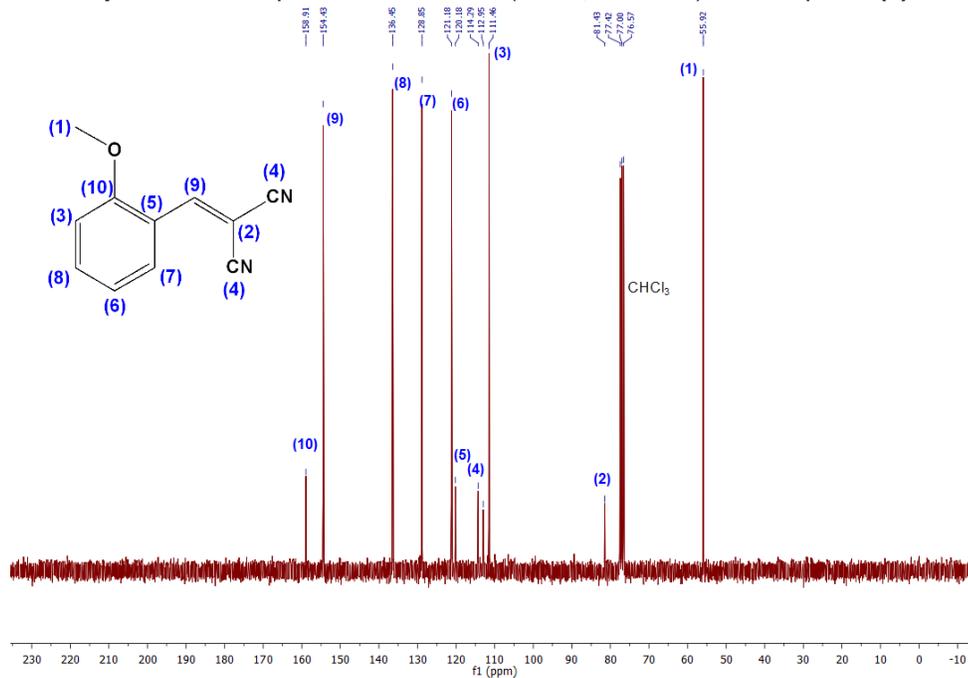
Espectro 23 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (8).



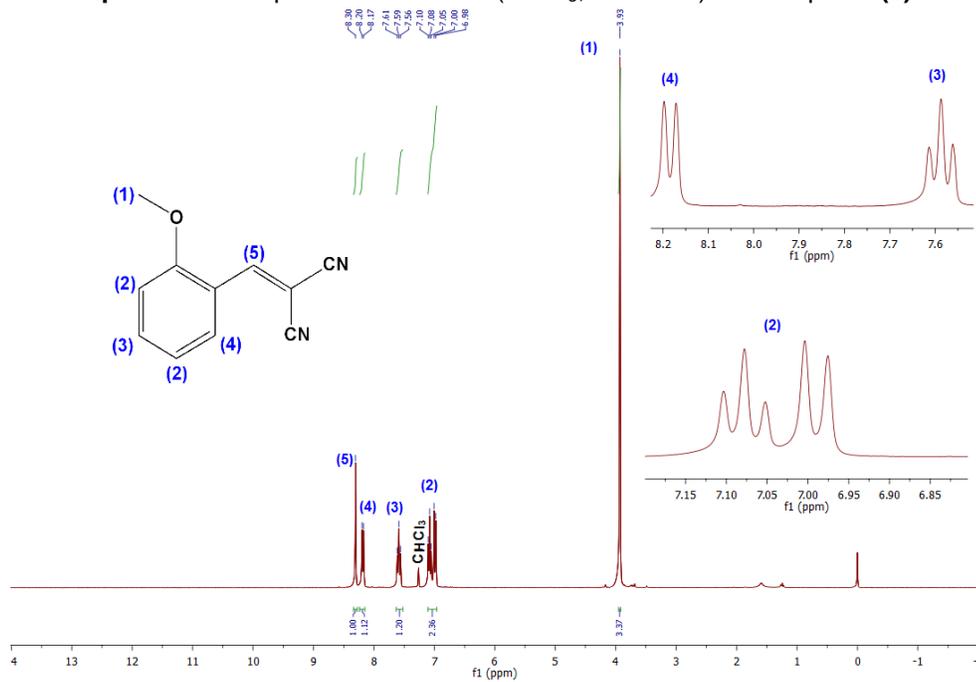
Espectro 24 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (8).



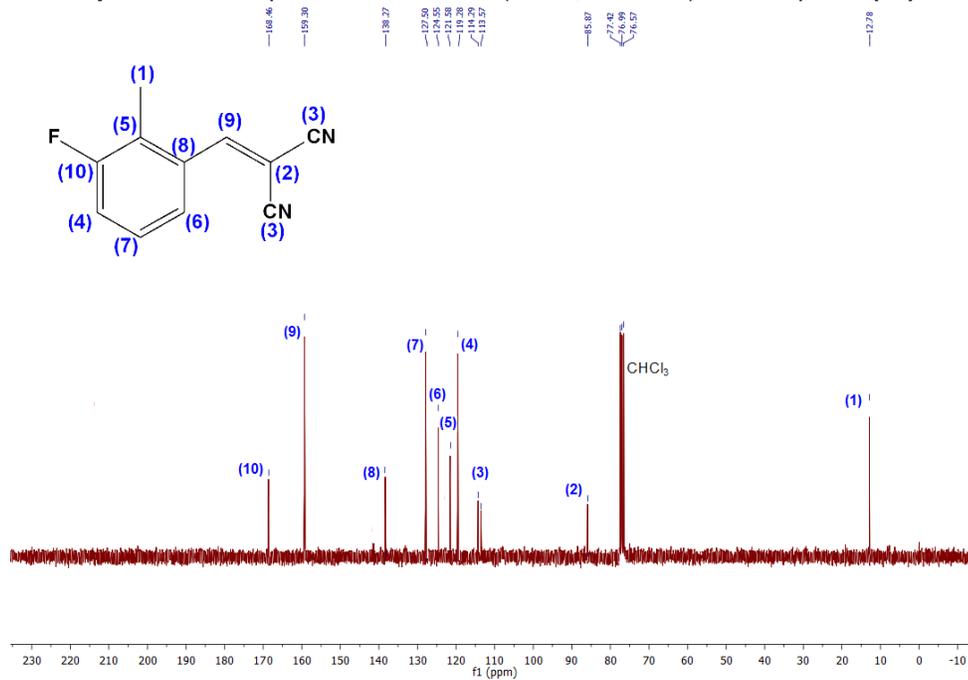
Espectro 25 - Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do Composto (9).



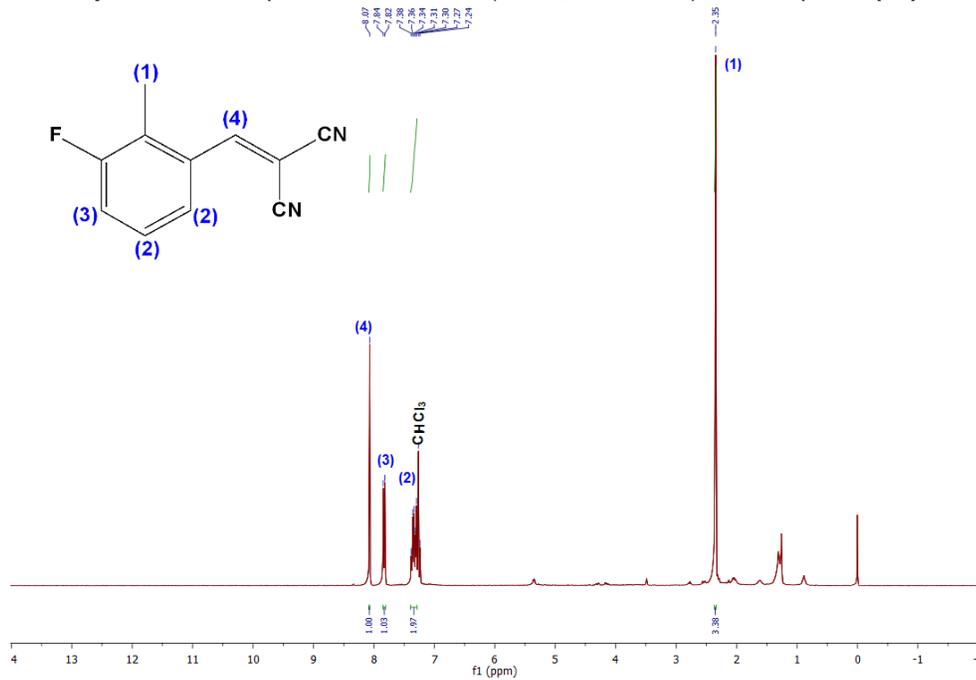
Espectro 26 - Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do Composto (9).



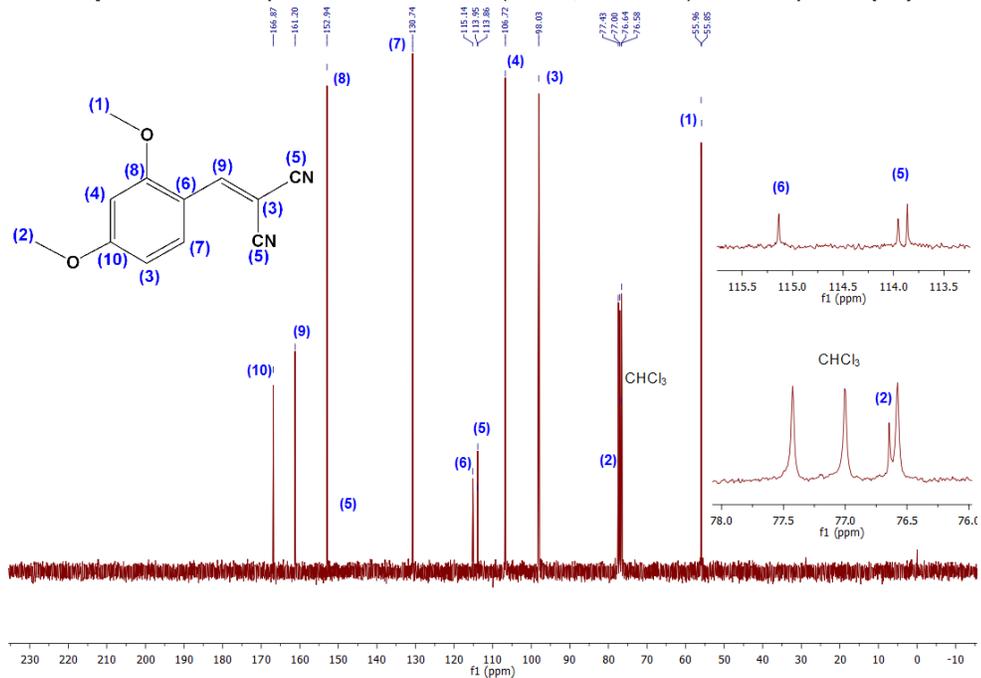
Espectro 27 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (10).



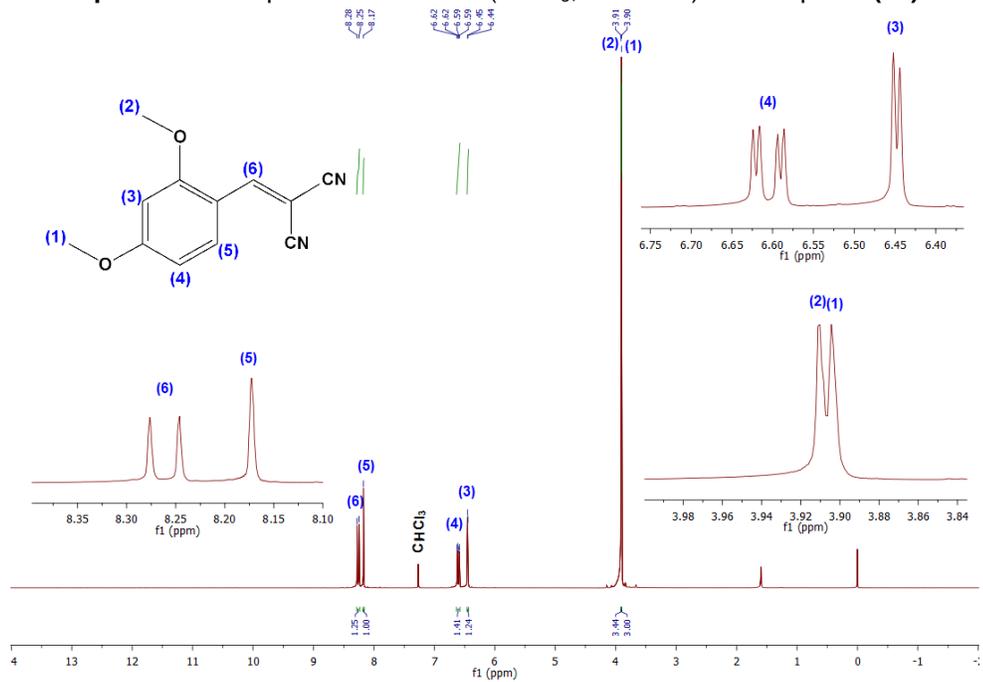
Espectro 28 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (10).



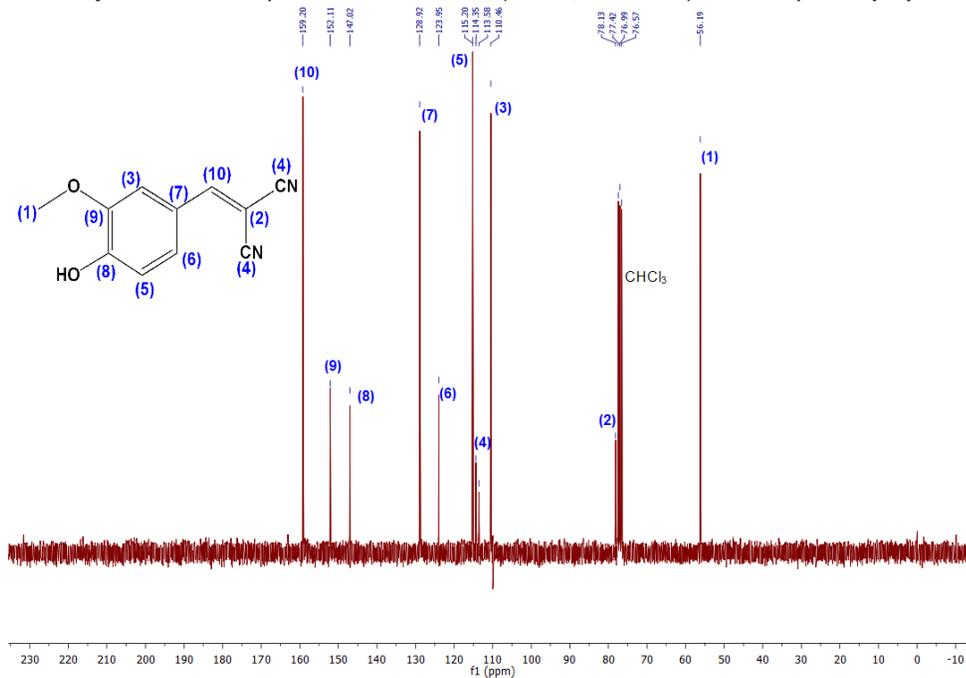
Espectro 29 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (11).



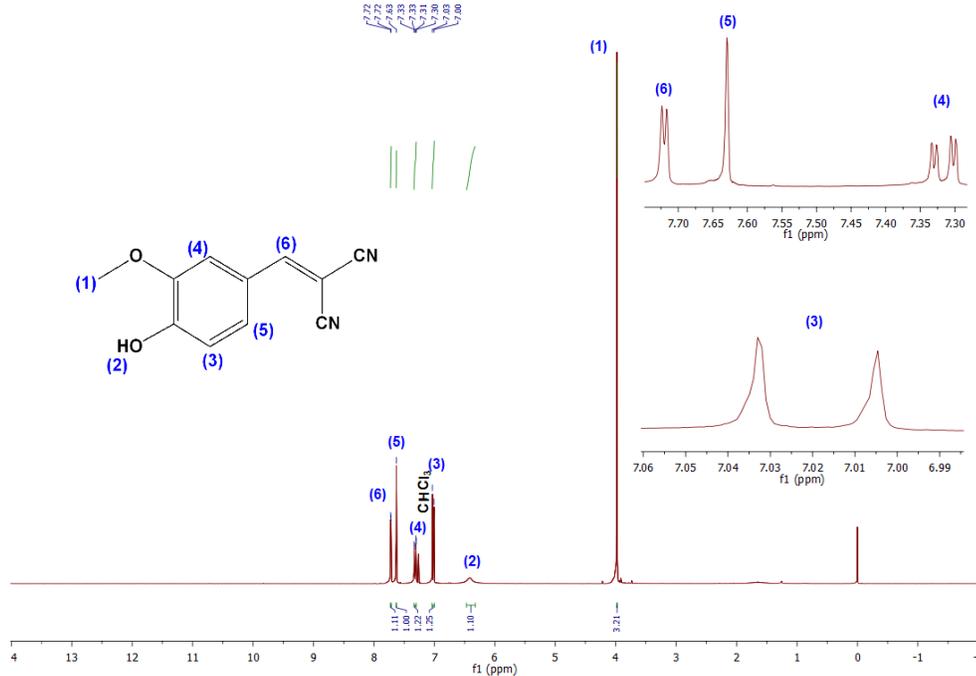
Espectro 30 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (11).



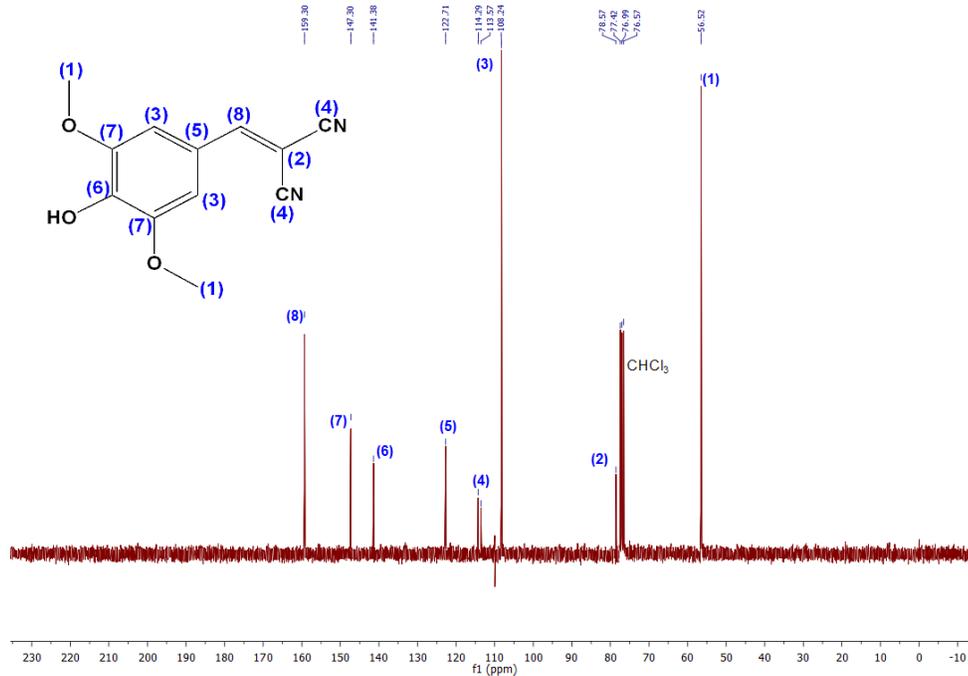
Espectro 31 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (12).



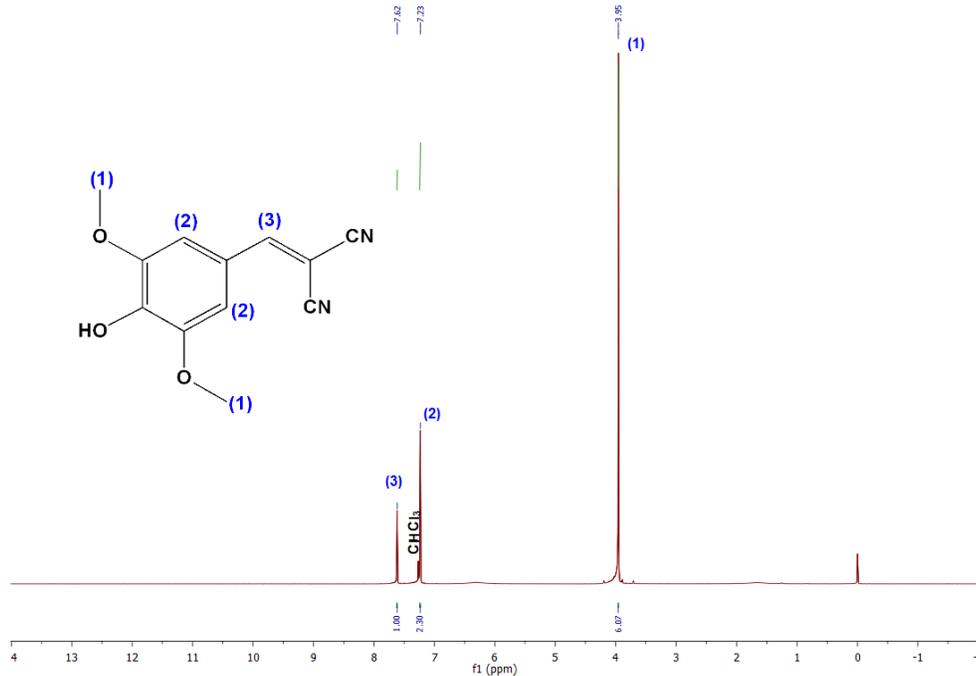
Espectro 32 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (12).



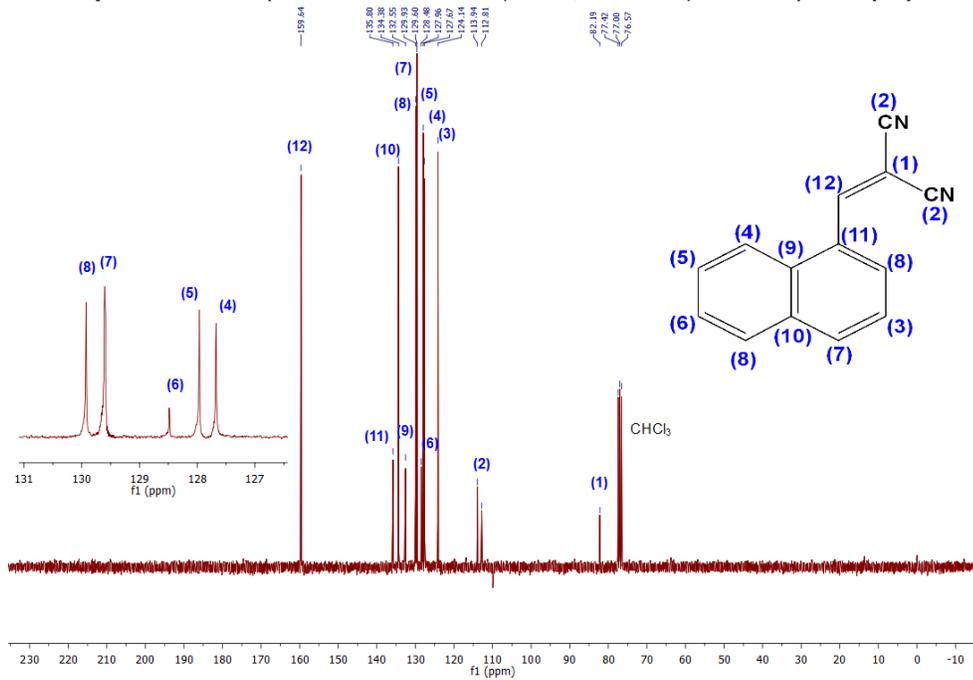
Espectro 33 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (13).



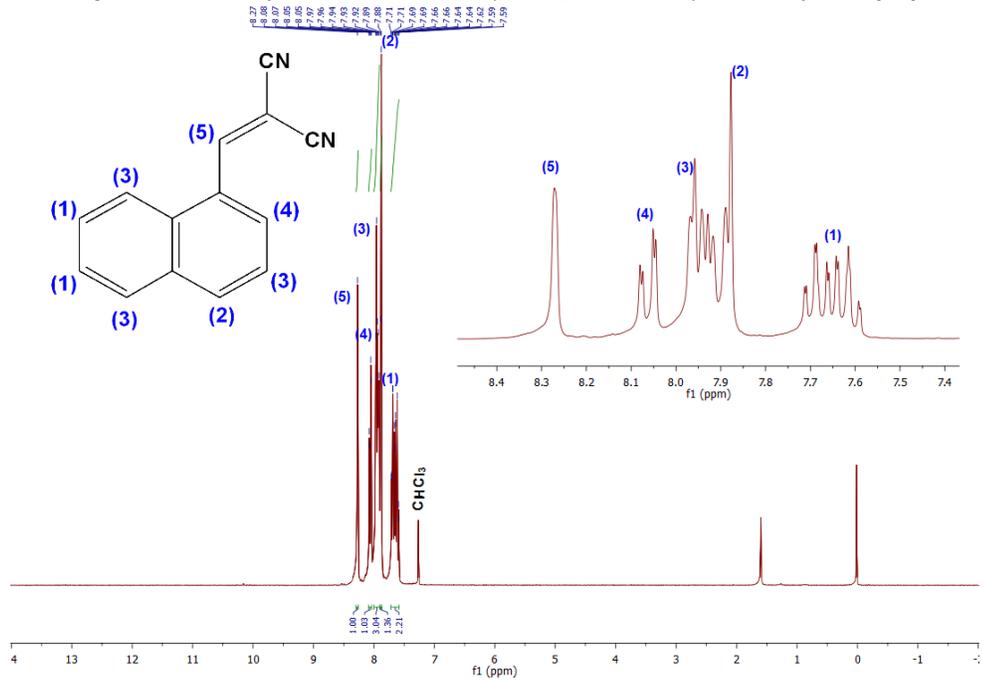
Espectro 34 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (13).



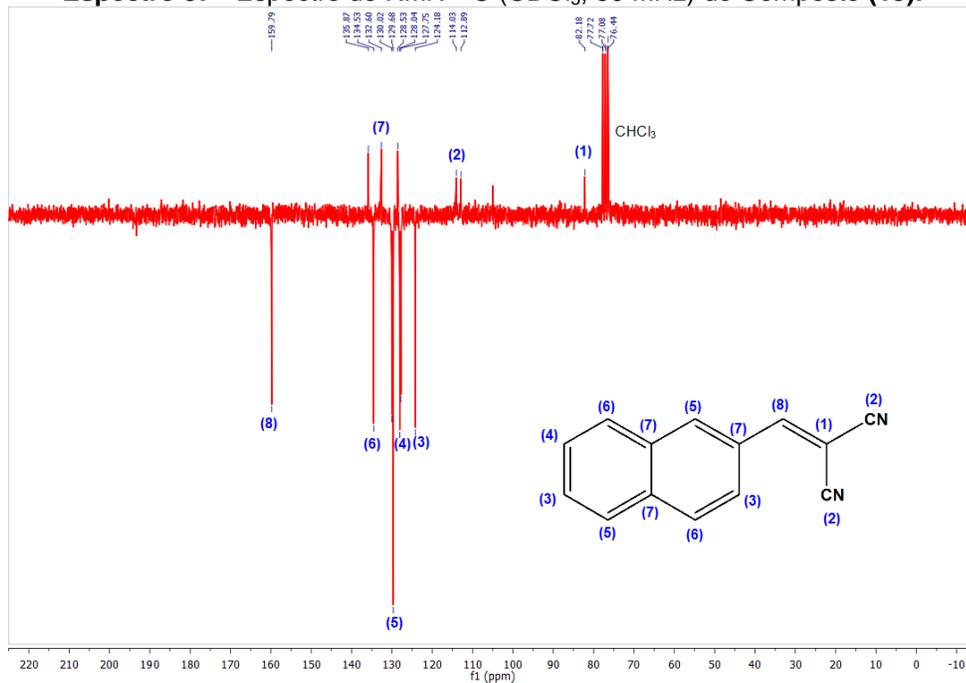
Espectro 35 - Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do Composto (14).



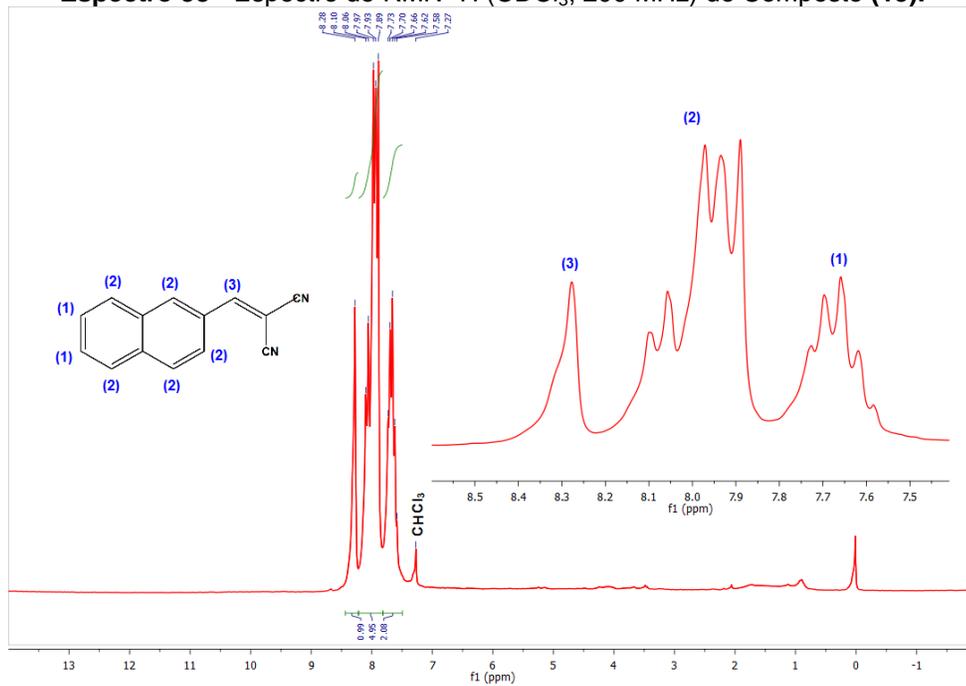
Espectro 36 - Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do Composto (14).



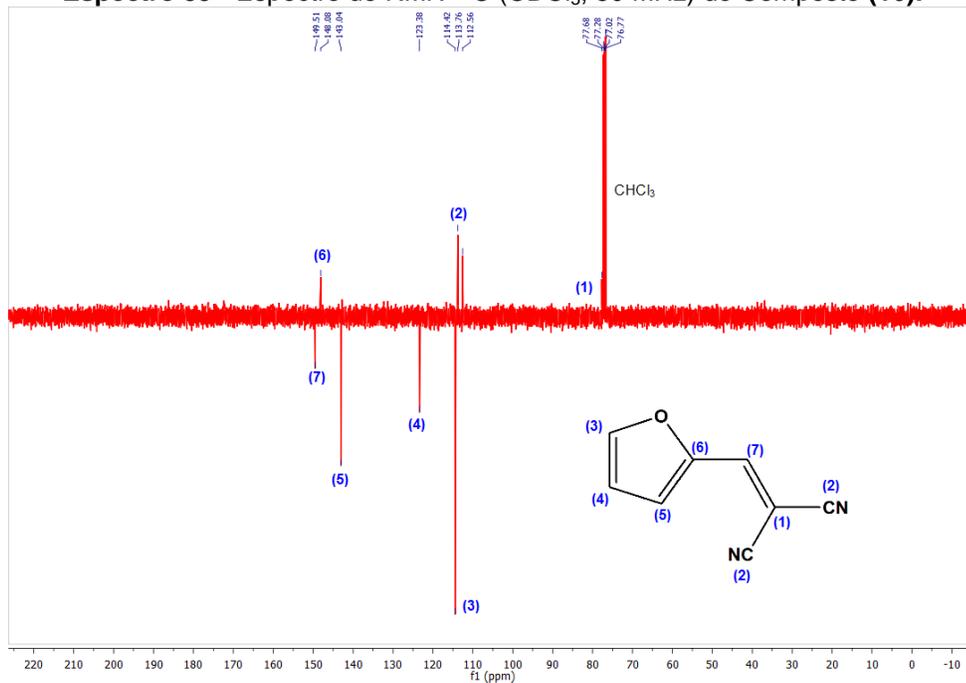
Espectro 37 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (15).



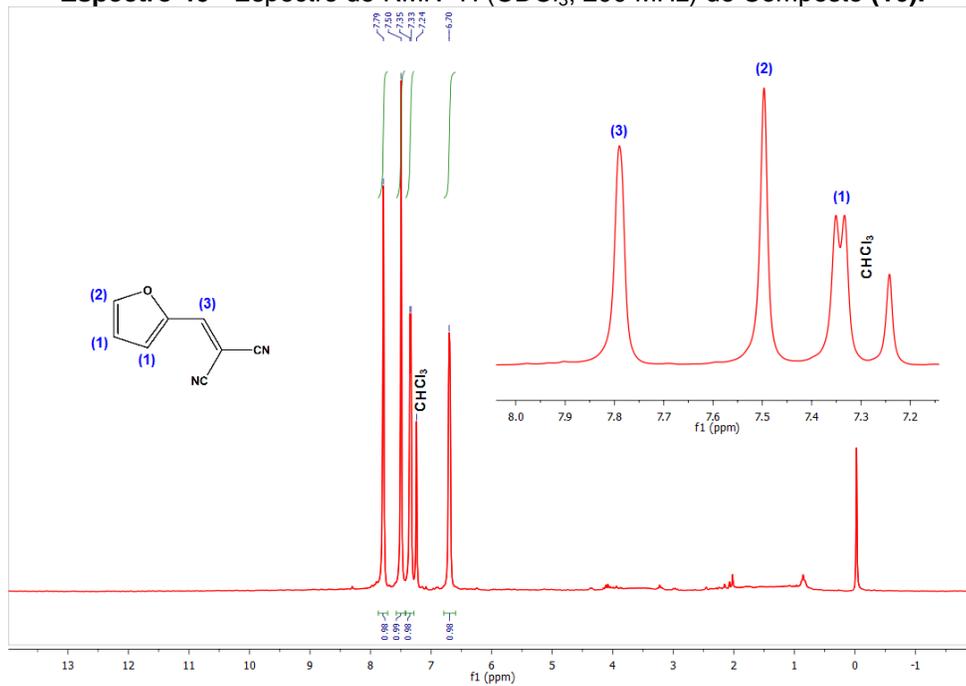
Espectro 38 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (15).



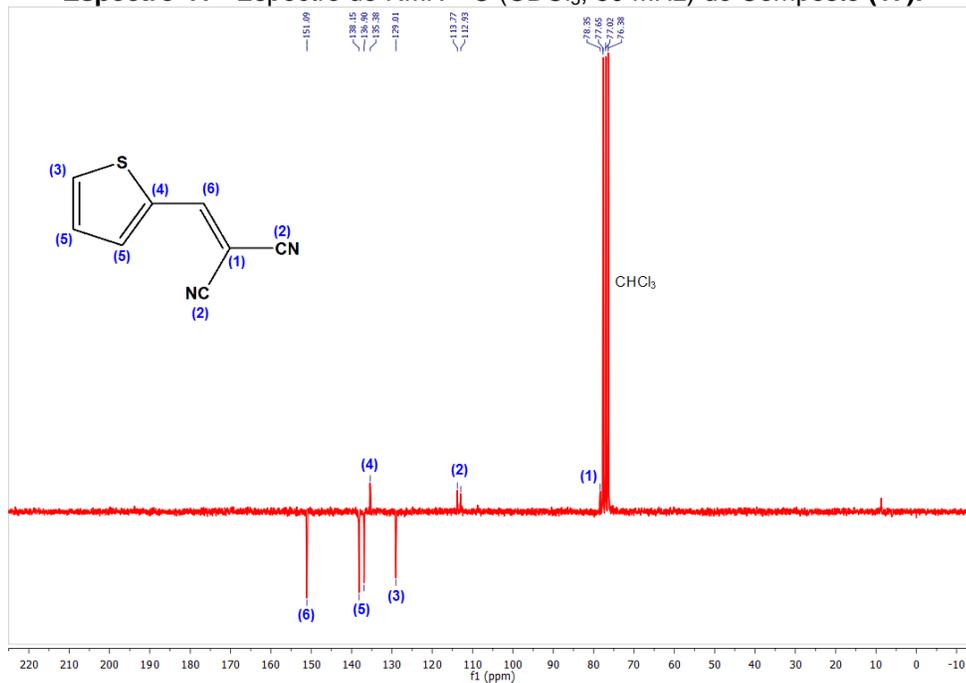
Espectro 39 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (16).



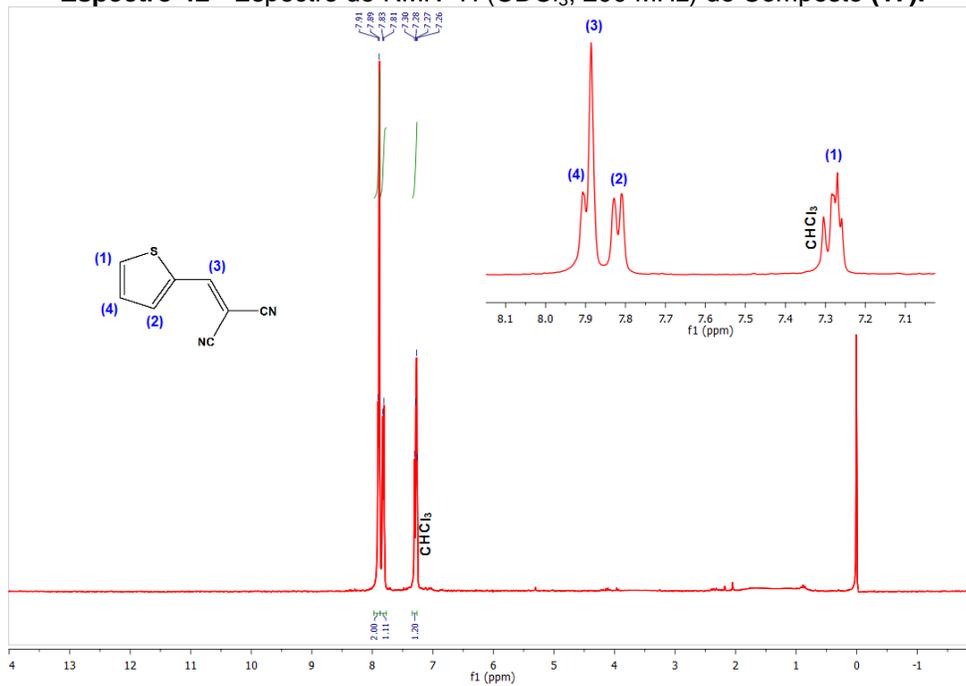
Espectro 40 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (16).



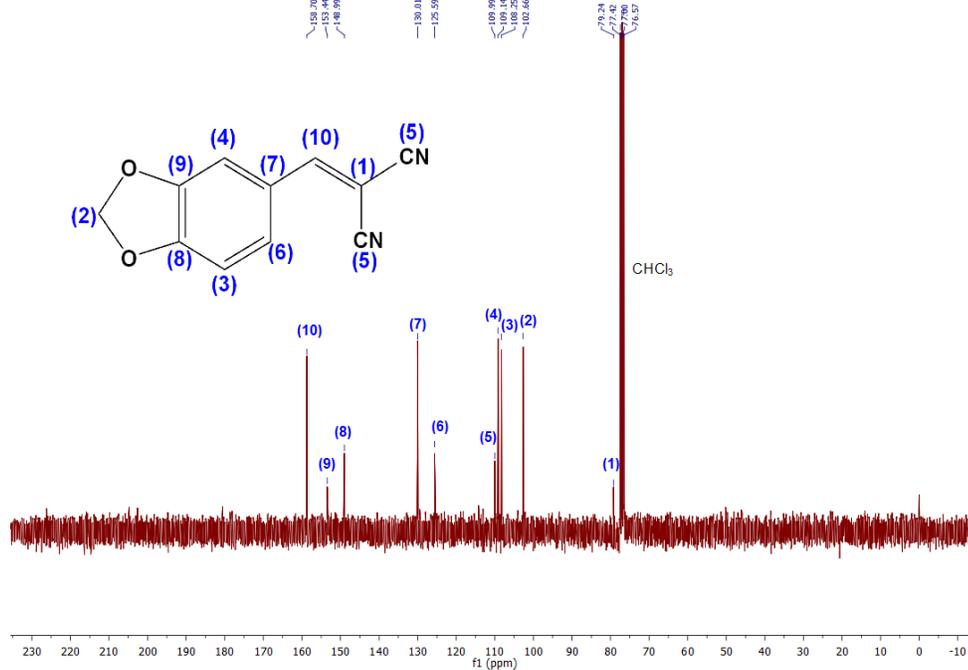
Espectro 41 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (17).



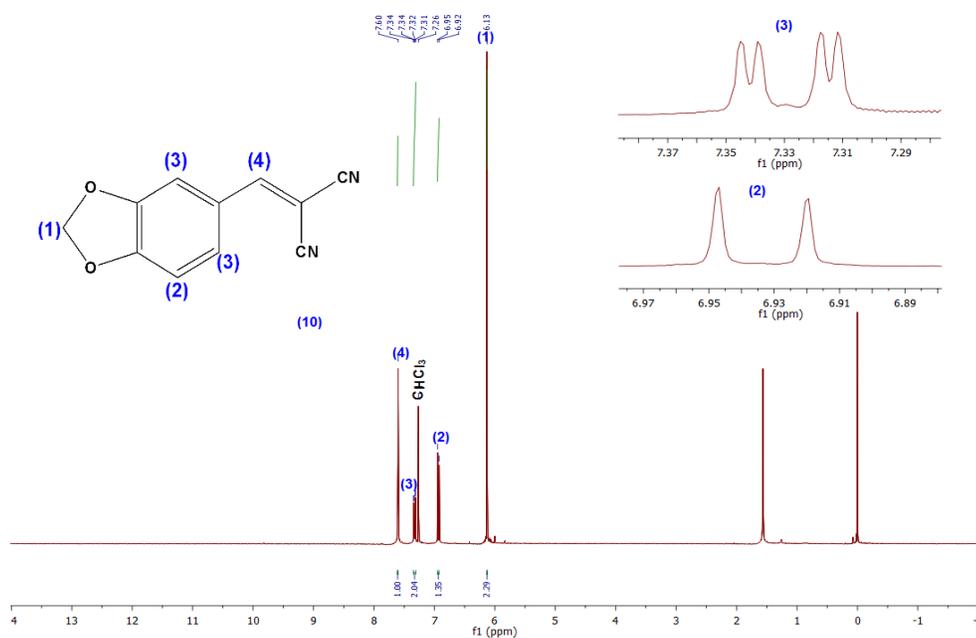
Espectro 42 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (17).



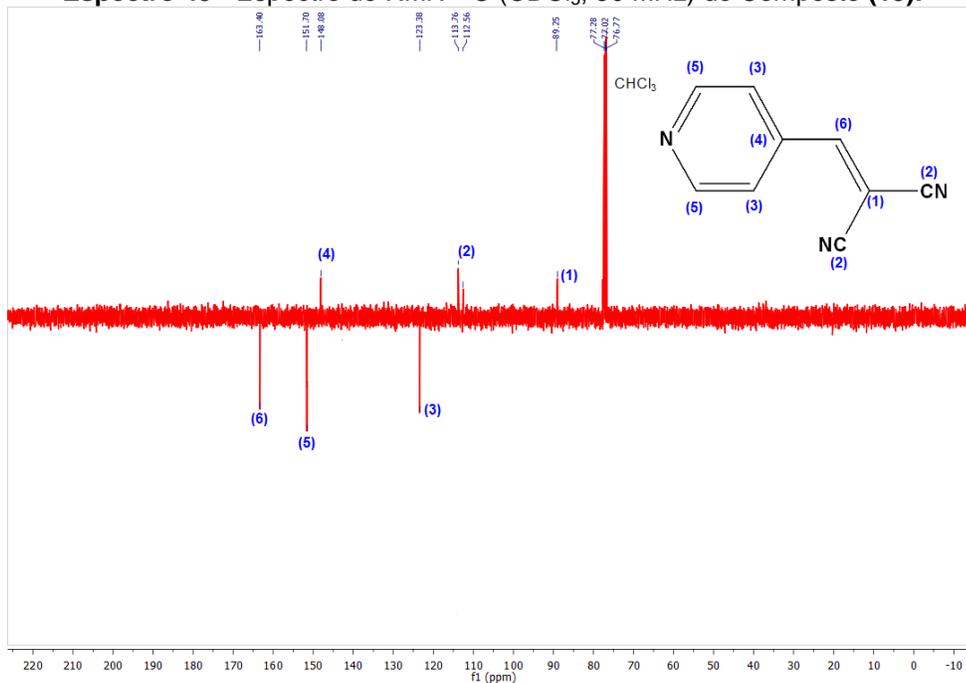
Espectro 43 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do Composto (18).



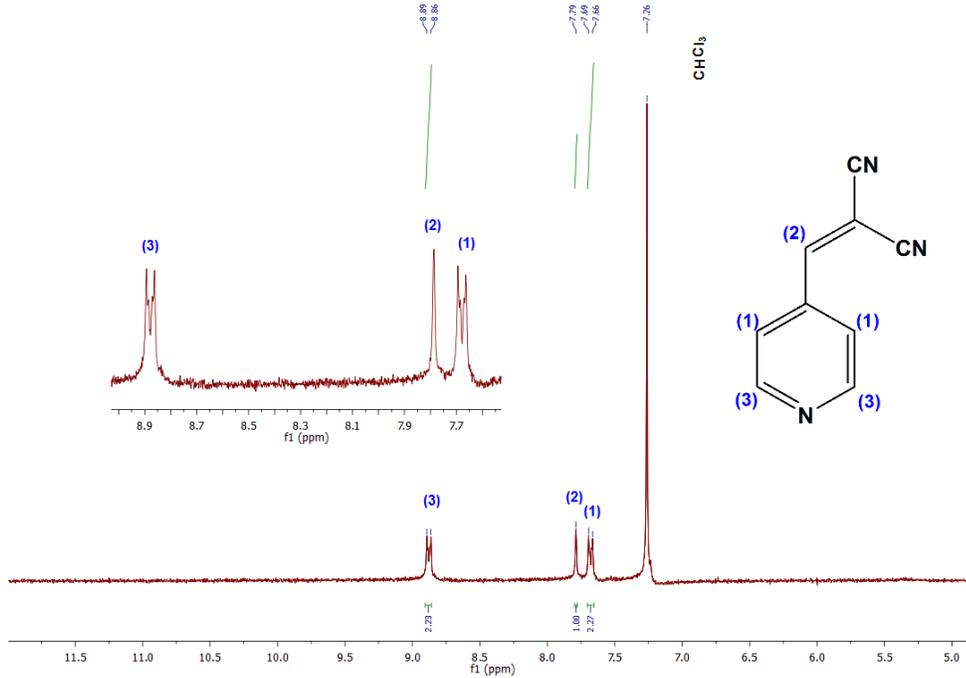
Espectro 44 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (18).



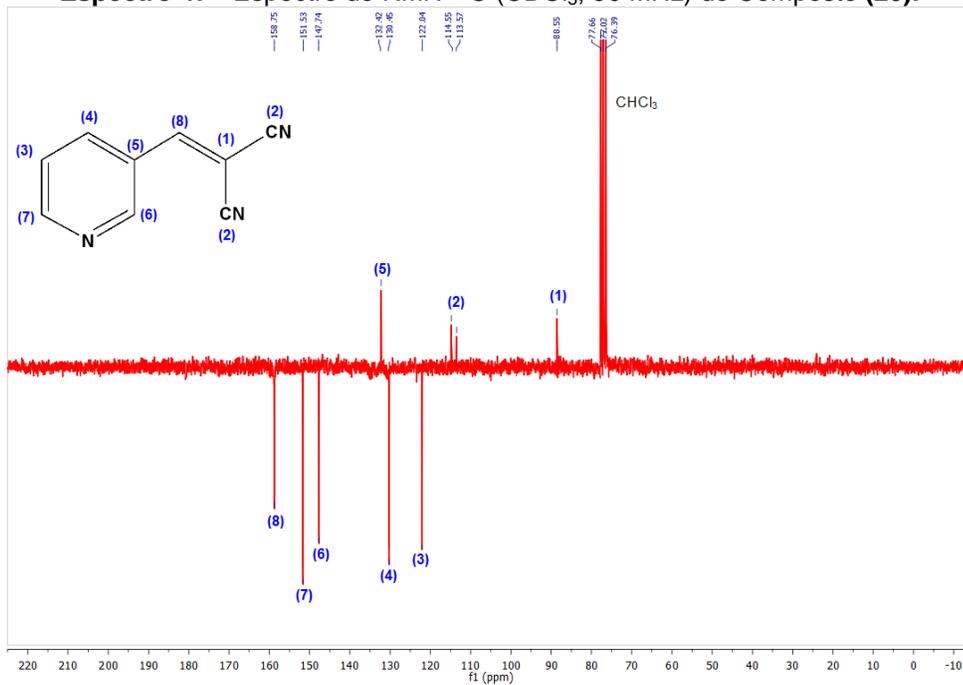
Espectro 45 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (19).



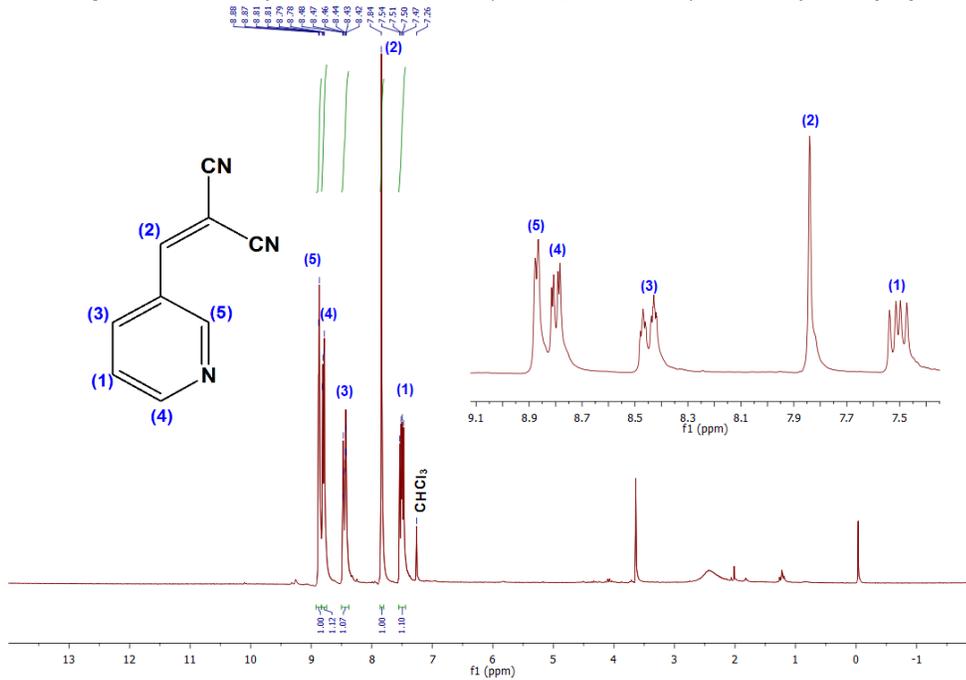
Espectro 46 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (19).



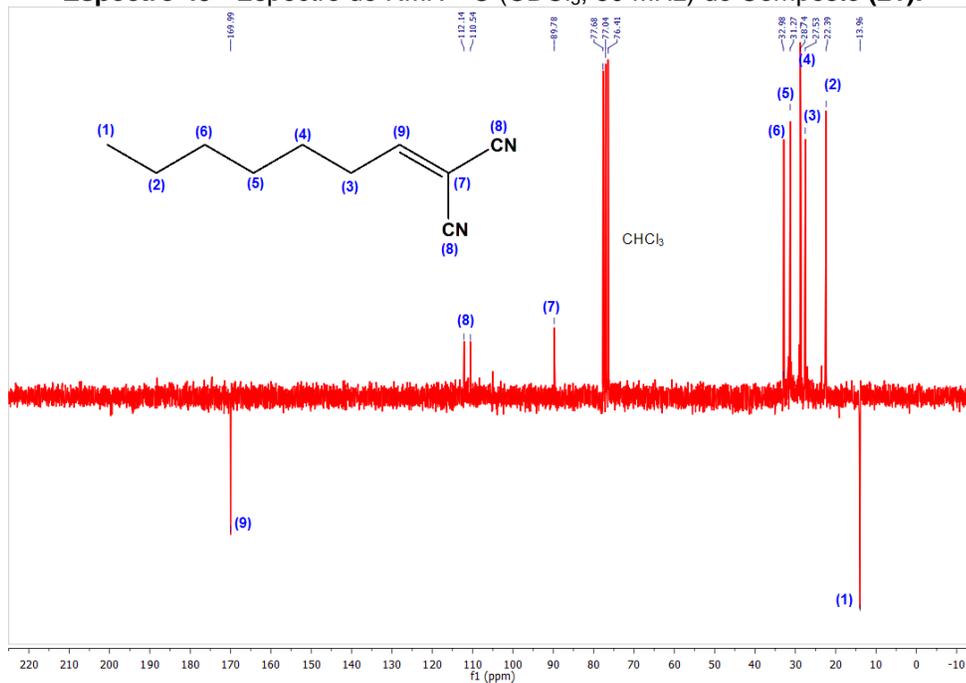
Espectro 47 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (20).



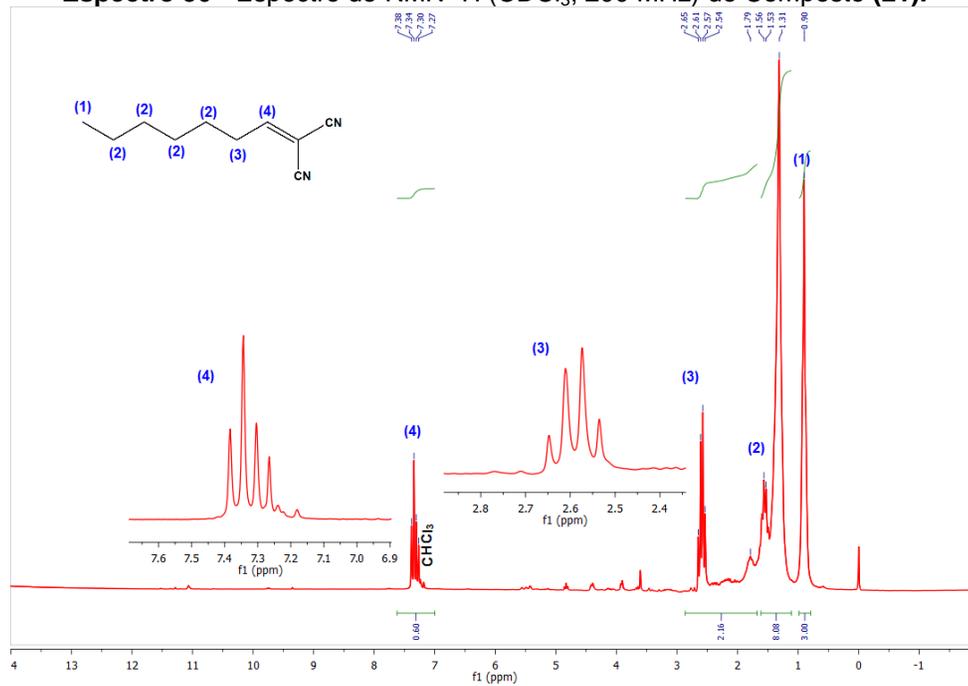
Espectro 48 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (20).



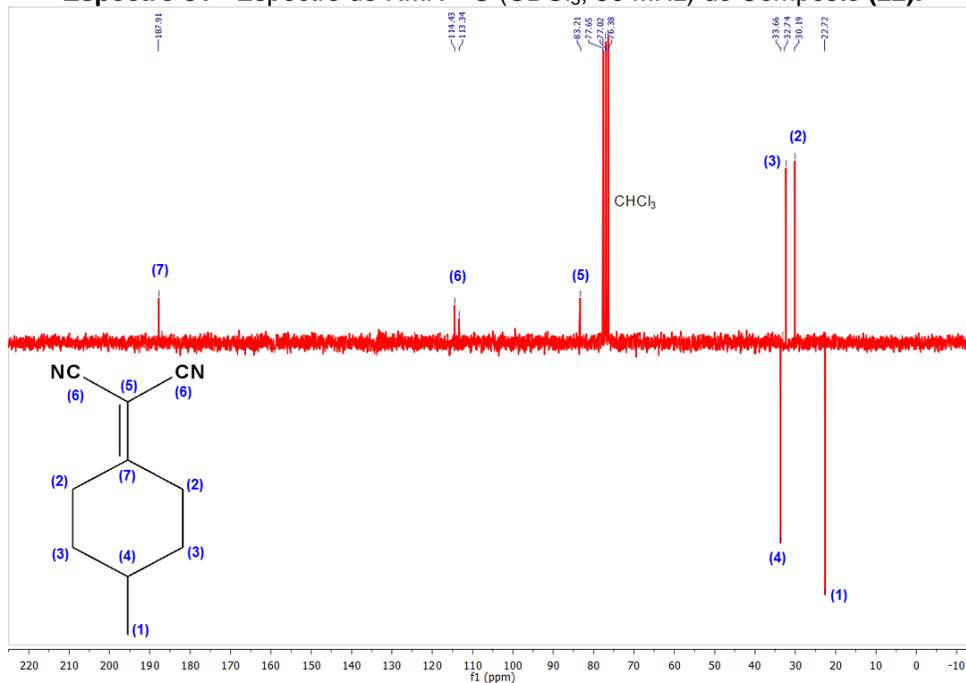
Espectro 49 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (21).



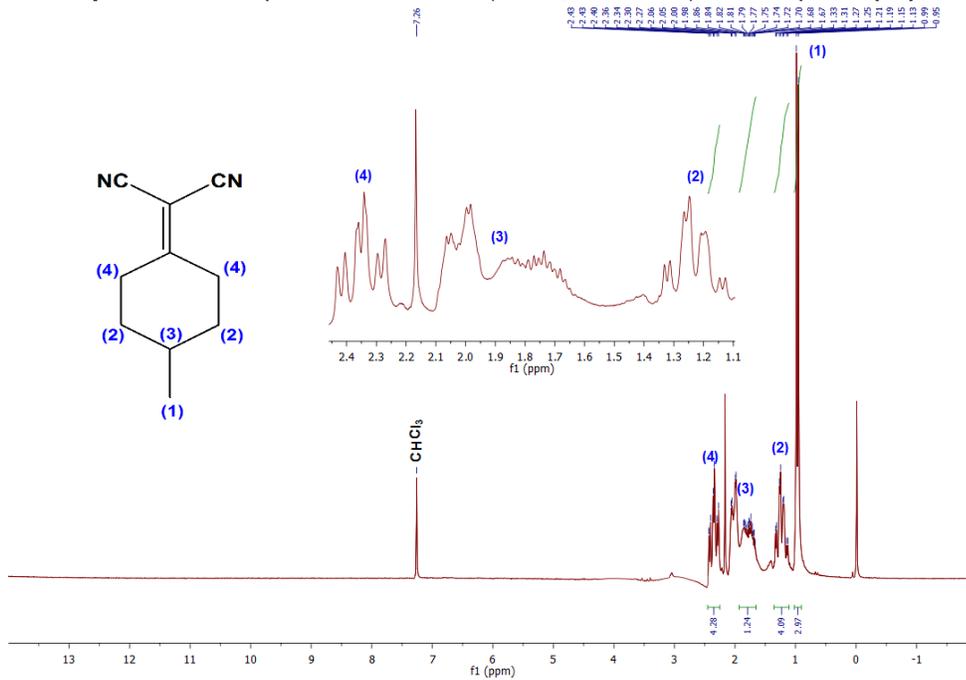
Espectro 50 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do Composto (21).



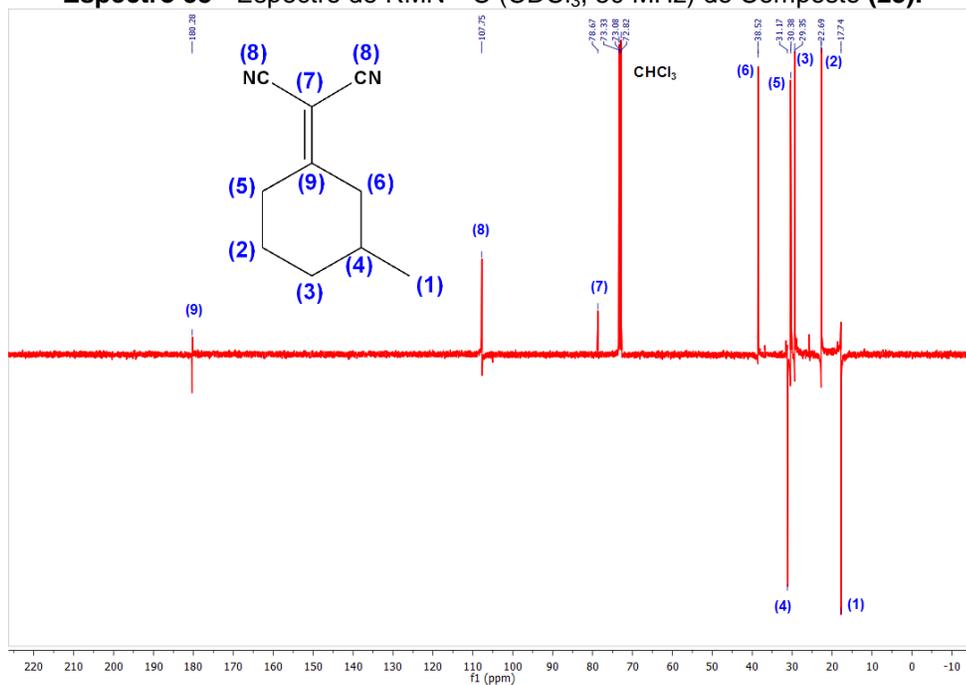
Espectro 51 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do Composto (22).



Espectro 52 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do Composto (22).



Espectro 53 - Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do Composto (23).



Espectro 54 - Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do Composto (23).

