

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA AMBIENTAL
LABORATÓRIO DE MATERIAIS HÍBRIDOS

CRISTIANE REGINA WINCK

**ESTUDO DE NOVOS CATALISADORES HETEROGÊNEOS NAS
SÍNTESES MULTICOMPONENTES DE β -ENAMINONAS E
1,4-DIIDROPIRIDINA EM ULTRASSOM.**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA
AMBIENTAL**

DOURADOS/MS

MARÇO/2013

CRISTIANE REGINA WINCK

**ESTUDO DE NOVOS CATALISADORES HETEROGÊNEOS NAS
SÍNTESES MULTICOMPONENTES DE β -ENAMINONAS E
1,4-DIIDROPIRIDINA EM ULTRASSOM.**

ORIENTADOR: Dr. NELSON LUÍS DE CAMPOS DOMINGUES

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e tecnologia Ambiental, como um dos requisitos parcial para a obtenção do título de mestre em Ciência e Tecnologia na área de concentração Tecnologia.

DOURADOS/MS

MARÇO/2013

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central - UFGD

547.2
W761e

Winck, Cristiane Regina.

Estudo de novos catalisadores heterogêneos nas sínteses multicomponentes de β -enaminonas e 1,4-Diidropiridinas em ultrassom / Cristiane Regina Winck. – Dourados, MS : UFGD, 2013.

96 f.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues.


Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) – Universidade Federal da Grande Dourados.

1. Catalizadores – Química. 2. Reações químicas. 3. Ultrassom. I. Título.



Termo de Aprovação

Após apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora, foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: “**Estudo de novos catalisadores heterogêneos nas sínteses multicomponentes de beta-enaminonas e 1,4-diidropiridinas**”, de autoria de Cristiane Regina Winck, apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados.



Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues
(Orientador - UFGD)
Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes
Membro Examinador (UFMS)



Prof. Dr. Andreilson Wellington Rinaldi
Membro Examinador (UEM)

Dourados/MS, 13 de março de 2013.

“O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza de seus sonhos.”

Elleanor Roosevelt

“Morre lentamente quem não vira a mesa quando está infeliz com o seu trabalho, quem não arrisca o certo pelo incerto para ir atrás de um sonho, quem não se permite, pelo menos uma vez na vida, fugir dos conselhos sensatos. Morre lentamente quem passa os dias queixando-se da má sorte ou da chuva que cai incessante.”

(Pablo Neruda)

DEDICATÓRIA

Não existe sentimento mais forte que o amor, e se hoje sei o que isso significa, é porque aprendi com minha família. Por isso dedico essa dissertação a todos os meus familiares em especial, aos meus pais, minhas irmãs e meu esposo.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida, por ter me concedido saúde e discernimento, por me inspirar e me fortalecer em cada momento.

Aos pais Elani e Luciano por quem tenho um amor infinito, agradeço pela educação, pelos exemplos de luta, de honestidade e simplicidade, pelo amor, carinho e apoio incondicional.

As minhas irmãs Gracielle, Dayane e Larissa por serem parte de mim, pelo estímulo e carinho.

Ao meu esposo Carlos pelo amor, por estar sempre ao meu lado, por compartilhar de minhas lágrimas e sorrisos, dos meus medos e inseguranças, pela sua paciência e compreensão. Dividido com você agora, assim como em todos os outros dias, o mérito desta conquista.

Agradeço a todos os meus familiares: tios, tias, primas, primos, avós, sogra, sogro, cunhados e cunhadas por existirem e estarem sempre ao meu lado.

Ao meu orientador e pai científico Nelson Luis de Campos Domingues ao qual as palavras jamais serão suficientes para agradecer e para expressar toda minha admiração e respeito.

Professor Nelson dizem que um mestre de verdade é aquele que consegue fazer a diferença. Que por pura devoção, transmite aos alunos lições do coração. É se dedicar a arte de ensinar, de manhã, à tarde e a noite sem desanimar. Ser mestre é privilégio de alguns iluminados, é consequência de corações vocacionados, é o maior presente que se poderia ter, é ensinar, ensinar, ensinar, até morrer!

Que você continue fazendo a diferença na vida das pessoas através dos seus conselhos, exemplos, paciência e dedicação. Obrigado nos fazer acreditar que somos capazes, pelas palavras amigas e humanas, por se preocupar realmente com cada um de seus “filhos”. Sou imensamente feliz por fazer parte da sua “família”.

Ao professor Andrelson Rinaldi por compartilhar sua sabedoria, pelo apoio, incentivo e carinho.

A todos os amigos do LMH (Laboratório de Materiais Híbridos) que com certeza possuem um lugarzinho especial dentro do meu coração: Aline, Ândrea, Bianca, Elias, Elvis, Érica, Felipe (pinduca), Keila, Larisse, Lígia, Mariana, Mírian, Paula, Rafael e Silvia por fazerem parte da minha vida e dos meus dias, por todos os momentos que

passamos juntos, pelos risos, pelo apoio, por me aguentarem cantando e por me ensinarem a ser uma pessoa sempre melhor.

Agradeço a Ana, a Dayana, ao Vicente, ao Rodrigo, ao Wellington, e ao Bauru pela amizade.

Agradeço em especial a minha amiga Persiely pela parceria, pelo apoio, pelas conversas, desabafos, pelas risadas e cervejas tomadas.

Agradeço aos meus queridos amigos Alex, Jaqueline, Beto, Luana, Kika, Márcio, Joyce, João Flávio, Daniele, Leandro, Michelle, Rodrigo, Janaína, Foca, Dalize e Pedro pela força, pelo incentivo e por compartilharem comigo esta vitória.

Ao professor Roberto da Silva Gomes pelo apoio e pelas análises de RMN.

E a todos que torceram por mim e de alguma maneira contribuíram para que este trabalho pudesse ser realizado.

Ao CNPQ, pelo apoio financeiro para realização deste trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS

EPA	Agência de Proteção Ambiental (Environmental Protection Agency)
OPPT	Instituto de Prevenção à Poluição e Tóxicos
MCR	Reações multicomponentes (Multi Component Reactions)
DHP	1,4- Diidropiridinas
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
PPh ₃	Trifenilfosfina
NH ₄ OAc	Acetato de amônio
EtOH	Etanol
MTBE	Acetilacetona/metil terc-butil éter
DCE	Dicloroetano
MeOH	Metanol
NPBA	Ácido 3-nitrofenilborônico
NPs	Nanopartículas
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
kHz	Quilo-Hertz
MHz	Mega Hertz

SONAR	Sound Navigation And Ranging
AcOEt	Acetato de etila
CCl ₄	Tetracloroeto de carbono
CG/MS	Cromatografia Gasosa Acoplada ao Detector de Massas
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
J	Constante de acoplamento
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
IV	Infravermelho
ppm	Partes por milhão
KBr	Brometo de potássio
Ac ₂ O	Anidrido acético
AcOH	Ácido acético
KH ₂ PO ₄	Hidrogenofosfato de potássio
BF ₃ OEt ₂	Triflúorboroeterato
s	Singleto
d	Dubleto
t	Tripleto

quart	Quarteto
quint	Quinteto
sext	Sexteto
m	Multipleteo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos obtidos na síntese de β -enaminonas utilizando o catalisador bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II) e ultrassom.	48
Tabela 2: Valores de pK_b para as aminas.	48
Tabela 3: Rendimentos obtidos na síntese de β -enaminonas utilizando o catalisador bis-glicinato de zinco (II) e ultrassom.	49
Tabela 4: Rendimentos obtidos na síntese de β -enaminonas utilizando nanopartículas de óxido de zinco como catalisador e ultrassom.	50
Tabela 5: Porcentagem de conversão do produto final utilizando o catalisador bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II), agitação mecânica e ultrassom.	52
Tabela 6: Porcentagem de conversão do produto final utilizando como catalisador bis-glicinato de zinco (II) e ultrassom.	55
Tabela 7: Porcentagem de conversão do produto final utilizando como catalisador nanopartículas de óxido de zinco e ultrassom.	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diferentes β -enaminonas sintetizadas a partir de reações multicomponentes.	2
Figura 2: Diferentes 1,4-Diidropiridinas sintetizadas a partir de reações multicomponentes de Hantzsch.	2
Figura 3: Representação das reações multicomponentes.	6
Figura 4: Vantagens relacionadas à utilização de reações multicomponentes.	7
Figura 5: Representação geral da reação de Hantzsch.	8
Figura 6: Primeira etapa da reação de Hantzsch.	9
Figura 7: Uma das etapas da reação de Hantzsch.	9
Figura 8: Etapa final da condensação.	9
Figura 9: Estruturas isoméricas das Diidropiridinas.	10
Figura 10: Estrutura de heterociclos com atividade biológica.	11
Figura 11: Representação geral do sistema NADH/NAD ⁺ .	11
Figura 12: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando PPh ₃ como base de Lewis.	12
Figura 13: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando-se a enzima lipase como catalisador.	12
Figura 14: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando-se óxido de	13

lantânio como catalisador e irradiação por microondas.

Figura 15: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando-se nanopartículas de nitreto de alumínio como catalisador. 14

Figura 16: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando celulose com ácido sulfúrico como catalisador. 14

Figura 17: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando cloreto de zinco como ácido de Lewis em refluxo. 15

Figura 18: Centros reativos das enaminonas. 16

Figura 19: Formas tautoméricas das enaminonas acíclicas. 16

Figura 20: Isômeros geométricos de enaminonas. 17

Figura 21: Síntese de β -enaminonas utilizando-se nanopartículas de cobre (II) como catalisador. 19

Figura 22: Síntese de β -enaminonas utilizando-se nanopartículas de prata como catalisador. 19

Figura 23: Síntese de β -enaminonas utilizando-se Amberlyst-15[®] como catalisador. 20

Figura 24: Síntese de β -enaminonas utilizando-se NPBA como catalisador. 20

Figura 25: Síntese de β -enaminonas utilizando-se nanopartículas de óxido de zinco como catalisador. 21

Figura 26: Síntese de β -enaminonas utilizando-se hidrogenossulfato férrico com sílica como catalisador. 21

Figura 27: Síntese de β -enaminonas utilizando-se acetilacetato de vanádio como catalisador.	22
Figura 28: Estrutura do catalisador bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II).	24
Figura 29: Síntese de quinoxalinas utilizando bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II) como catalisador.	25
Figura 30: Síntese de pirazóis utilizando bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II) como catalisador.	25
Figura 31: Estrutura do catalisador bis-glicinato de zinco (II).	25
Figura 32: Síntese de Xantenos utilizando nanopartículas de óxido de zinco como catalisador.	28
Figura 33: Espectro sonoro.	29
Figura 34: Crescimento de bolha e implosão num líquido irradiado com ultrassom.	30
Figura 35: Reação de desprotonação do dimetilsulfóxido com irradiação de ultrassom.	31
Figura 36: Uso de ultrassom na síntese de 1,2,3-triazóis.	31
Figura 37: Aplicação do ultrassom na síntese de aminocarboidratos derivados de lapachol.	32
Figura 38: Síntese de 1, 2, 4- oxazodiazóis mediada por ultrassom.	32
Figura 39: Síntese de Azlactonas utilizando-se nanopartículas de óxido de ferro (III) em ultrassom.	33

Figura 40: Síntese do catalisador bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II).	35
Figura 41: Síntese do catalisador bis-glicinato de zinco (II).	36
Figura 42: Síntese de β -enaminonas em ultrassom.	37
Figura 43: Síntese do composto (Z)-3-(fenilamino)but-2-enoato de etila.	38
Figura 44: Síntese do composto (Z)-3-(benzilamino)but-2-enoato de etila.	39
Figura 45: Síntese do composto (Z)-3-(butilamino)but-2-enoato de etila.	40
Figura 46: Síntese do composto (Z)-3-(ciclohexilamino)but-2-enoato de etila.	41
Figura 47: Síntese do intermediário enamina e da 1,4-Diidropiridina.	42
Figura 48: Síntese do composto 1,4-Diidro-2-metil-1,4-difenilpiridina-3-carboxilato de etila.	43
Figura 49: Síntese do composto 1-benzil-1,4-Diidro-2-metil-4-fenilpiridina-3-carboxilato de etila.	43
Figura 50: Síntese do composto 1-butil-1,4-Diidro-2-metil-4-fenilpiridina-3-carboxilato de etila.	44
Figura 51: Síntese do composto 1-ciclohexil-1,4-Diidro-2-metil-4-fenilpiridina-3-carboxilato de etila	45
Figura 52: Estrutura obtida para o intermediário enamínico proveniente da interação da enamina contendo a anilina e o bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II).	53
Figura 53: Estrutura obtida para o intermediário enamínico proveniente da interação da enamina proveniente da ciclohexilamina e o bis- <i>L</i> -prolinato de	54

zinco (II).

Figura 54: Estrutura obtida para os intermediários enamínicos contendo a anilina (a) e a ciclohexilamina (b) e o bis-*L*-prolinato de zinco (II) apresentando os orbitais HOMO -1. 54

RESUMO

As reações multicomponentes (RMC) são definidas como reações onde mais de dois componentes reagem para formar o produto, incorporando essencialmente todos, ou a maioria, dos átomos dos materiais de partida. Isto permite que esta reação se encaixe perfeitamente no conceito de economia de átomos, associando procedimentos sintéticos simples a uma minimização na formação de subprodutos. Como consequência, este processo diminui os custos e a duração das reações e, também, representa um eficiente processo *one-pot* de construir moléculas complexas. Por estas razões as, RMCs, são ferramentas superiores para a síntese orgânica quando comparadas às habituais reações químicas clássicas, em que só um ou dois materiais de partida são unidos para a formação do produto, seguindo os princípios da química verde. A utilização de catalisadores heterogêneos (complexos metálicos e nanopartículas) e ultrassom no desenvolvimento das RMC tem sido objeto de interesse crescente entre os grupos de pesquisa. Buscando-se, então, desenvolver uma nova metodologia sintética, mais eficiente e ambientalmente mais correta, realizou-se neste projeto a aplicação destes catalisadores em reações multicomponentes para a síntese de β - enaminonas que são uma classe de importantes intermediários na síntese de heterociclos e de 1,4 – Diidropiridinas que apresentam um vasto espectro de atividade biológica e farmacológica.

Palavras-chaves: Reações multicomponentes, catálise heterogênea e ultrassom.

ABSTRACT

Multi component Reactions (MCR) are defined as reactions where more than two components react to form the product, incorporating essentially all, or at least most of the atoms of the starting materials. This allows this reaction to fit into the concept of atom economy, associating a simple synthetic procedures to minimise the formation of by-products. As a consequence, this process reduces costs and duration of the reactions and also represents an efficient one-pot process to build complex molecules. For these reasons above, the MCRs are superior tools for organic synthesis compared to classical chemical reactions, in which only one or two starting materials are united to form the product, following the principles of the Green chemistry. The use of heterogeneous catalysts (metal complexes and nanoparticles) and ultrasound in the development of MCR have been the subject of growing interest among research groups. In the attempt to develop a new synthetic methodology, more efficient and environmentally correct, it was used such multi-component catalysts in reactions for the synthesis of β -enaminones which is a class of important mediators in the synthesis of heterocycles and 1,4 - Dihydropyridines that present a broad spectrum of biological and pharmacological activity.

Keywords: multicomponent reactions, heterogeneous catalysis and ultrasound.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	1
II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
II.1 QUÍMICA VERDE	3
II.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES	5
II.3 REAÇÕES DE HANTZSCH	8
II.4 1,4-DIIDROPIRIDINAS	10
II.5 ENAMINONAS	15
II.6 CATÁLISE	22
II.6.1 CATÁLISE HETEROGÊNEA	23
II.6.2 ORGANOCATÁLISE	24
II.6.3 NANOPARTÍCULAS METÁLICAS	26
II.6.3.1 NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE ZINCO	27
II.7 ULTRASSOM	28
III. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	34
III.1 MATERIAIS	34
III.1.2 REAGENTES E SOLVENTES	34
III.1.3 CATALISADORES	34
III.1.4 EQUIPAMENTOS	34
III.2 SÍNTESE DO CATALISADOR BIS- <i>L</i> -PROLINATO DE ZINCO II	35
III.3 SÍNTESE DO CATALISADOR BIS-GLICINATO DE ZINCO (II)	36
III.4 SÍNTESE GERAL DE β -ENAMINONAS	36
III.4.1 SÍNTESE DO COMPOSTO (Z)-3-(FENILAMINO)BUT-2-ENOATO DE ETILA	37
III.4.2 SÍNTESE DO COMPOSTO (Z)-3-(BENZILAMINO)BUT-2-ENOATO DE ETILA	38

III.4.3 SÍNTESE DO COMPOSTO (Z)-3-(BUTILAMINO)BUT-2-ENOATO DE ETILA	39
III.4.4 SÍNTESE DO COMPOSTO (Z)-3-(CICLOHEXILAMINO)BUT-2-ENOATO DE ETILA	40
III.5 SÍNTESE GERAL DAS 1,4-DIIDROPIRIDINAS	40
III.5.1 SÍNTESE DO COMPOSTO 1,4-DIIDRO-2-METIL-1,4-DIFENILPIRIDINA-3-CARBOXILATO DE ETILA	42
III.5.2 SÍNTESE DO COMPOSTO 1-BENZIL-1,4-DIIDRO-2-METIL-4-FENILPIRIDINA-3-CARBOXILATO DE ETILA	42
III.5.3 SÍNTESE DO COMPOSTO 1-BUTIL-1,4-DIIDRO-2-METIL-4-FENILPIRIDINA-3-CARBOXILATO DE ETILA	43
III.5.4 SÍNTESE DO COMPOSTO 1-CICLOHEXIL-1,4-DIIDRO-2-METIL-4-FENILPIRIDINA-3-CARBOXILATO DE ETILA	43
IV. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OBTIDOS	45
IV.1 CROMATÓGRAFO GASOSO	45
IV.2 MEDIDAS NO INFRAVERMELHO	45
IV.3 MEDIDAS DE RESSÔNANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	46
V. RESULTADOS E DISCUSSÕES	15
V.1 β -ENAMINONAS	47
V.1.1 CATALISADOR BIS- <i>L</i> -PROLINATO DE ZINCO (II)	47
V.1.2 CATALISADOR BIS-GLICINATO DE ZINCO (II)	49
V.1.3 CATALISADOR NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE ZINCO	50
V.2 1,4-DIIDROPIRIDINAS	51
V.2.1 CATALISADOR BIS- <i>L</i> -PROLINATO DE ZINCO (II)	51
V.2.2 CATALISADOR BIS-GLICINATO DE ZINCO (II)	55
V.2.3 CATALISADOR NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE ZINCO	56
VI. CONCLUSÕES	58

VII. REFERÊNCIAS E NOTAS	60
VIII. MEMORIAL DAS ATIVIDADES	68
VIII.1 CRÉDITOS EXIGIDOS PELO PROGRAMA	68
VIII.2 CRÉDITOS CUMPRIDOS	68
VIII.3 TRABALHOS PUBLICADOS EM ANAIS DE CONGRESSO	68
IX. ANEXOS	70

I. INTRODUÇÃO

Uma das linhas de trabalho de nosso grupo de pesquisa tem sido a utilização de reações multicomponentes e catálise heterogênea para a ciclofuncionalização nucleofílica. De modo, a se obter heterociclos nitrogenados com atividades biológicas comprovadas a partir de β -enaminonas.

Os compostos heterocíclicos nitrogenados estão presentes em nosso cotidiano nas mais diversas formas e apresentam diversas aplicações dentre as quais podemos citar a química medicinal sob a forma de fármacos para o tratamento de várias doenças (AFFELDT, 2011).

Nas últimas décadas, tem sido um desafio para os laboratórios de pesquisa em síntese orgânica encontrar novas metodologias em que se produzam classes inéditas de moléculas bioativas e, simultaneamente, apresentem um menor tempo para chegar à molécula alvo e menor custo de produção, sem causar danos ao ambiente. Com essas dificuldades e por possuir essas características, as reações multicomponentes ganharam espaço nos laboratórios de pesquisa e na indústria farmacêutica, devido à facilidade do processo experimental e por se encaixar em todas as características da Química Verde (AFFELDT, 2011).

Muitos heterociclos nitrogenados são obtidos através de reações multicomponentes, como as reações de Hantzsch, Radzizewski e Biginelli para obtenção de 1,4-Diidropiridinas, indóis e diidropirimidinonas substituídas (AFFELDT, 2011).

Tendo em vista a importância e a ampla aplicação dos heterociclos nitrogenados, este trabalho tem por objetivo desenvolver uma metodologia ambientalmente correta, através do uso de reações multicomponentes e da catálise heterogênea para a síntese de β -enaminonas (Figura 1) e de 1,4-Diidropiridinas (Figura 2) que são compostos que apresentam potencial atividade biológica.

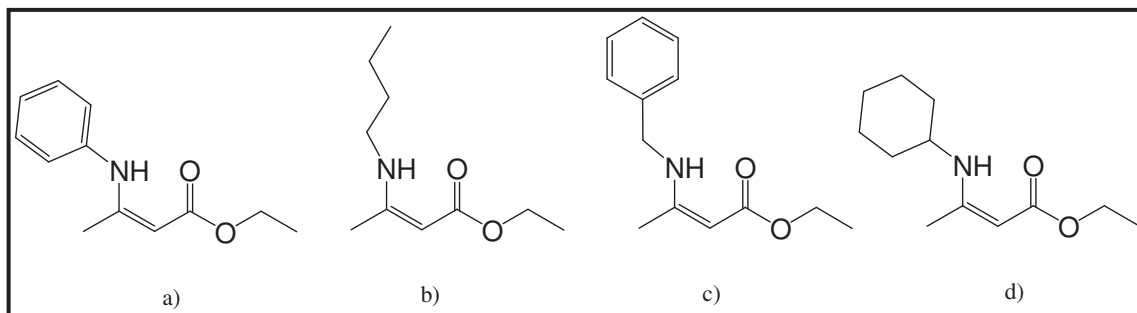


Figura 1: Diferentes β -enaminonas sintetizadas a partir de reações multicomponentes.

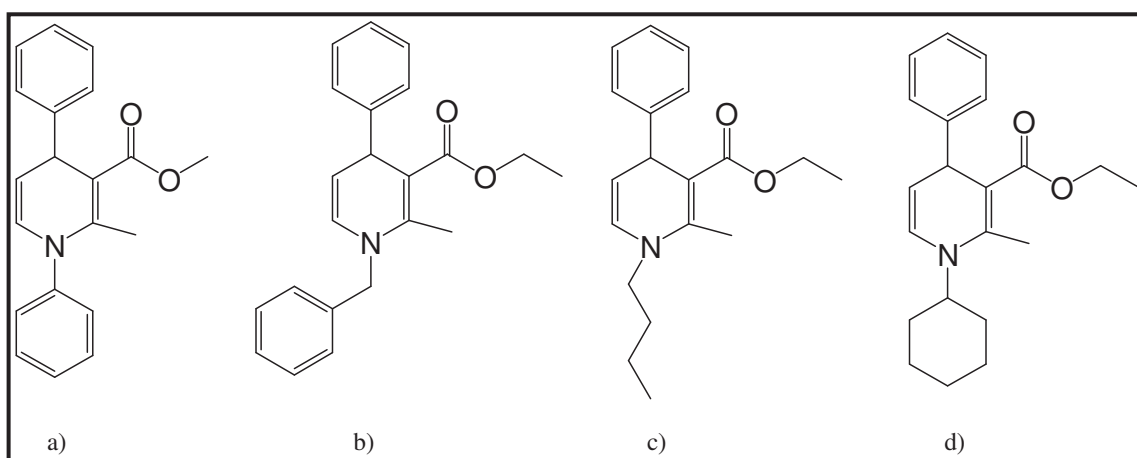


Figura 2: Diferentes 1,4-Diidropiridinas sintetizadas a partir de reações multicomponentes de Hantzsch.

- Testar a eficiência de diferentes catalisadores heterogêneos como, bis-*L*-prolinato de zinco (II), bis-glicinato de zinco (II) e de nanopartículas de óxido de zinco na síntese de β -enaminonas e de 1,4-Diidropiridinas.
- Testar a eficiência do ultrassom no processo de síntese.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

II.1 QUÍMICA VERDE

A questão ecológica mundial ou a preocupação com o meio ambiente surgiu no final da década de 1960 e tomou impulso na década de 1970, desde então tem sido constante a realização de encontros, debates e grandes conferências para a discussão sobre o meio ambiente, mudanças climáticas, poluição, geração de resíduos, ou seja, têm se buscado soluções e novos valores éticos para reger questões sociais, econômicas e ambientais das quais depende o desenvolvimento de vários países (FARIAS, *et al*; 2011).

O conceito de Química Verde surge em 1993, quando o programa “Rotas Sintéticas Alternativas para Prevenção de Poluição”, que era uma linha de financiamento para projetos de pesquisa que incluíssem a prevenção da poluição em suas rotas sintéticas, proposto pela EPA (*Environmental Protection Agency*) por meio do Instituto de Prevenção à Poluição e Tóxicos (OPPT), foi expandido para abranger outros temas, tais como solventes ecológicos e produtos químicos mais seguros (FARIAS, *et al*; 2011).

A Química Verde tem a preocupação com o desenvolvimento de tecnologias e processos capazes de reduzir ou não gerar poluição, ou seja, reduzir o impacto que processos químicos provocam ao meio ambiente, gerando o desenvolvimento econômico e social de forma limpa e sustentável (PRADO, 2003).

A partir daí foram criados alguns princípios básicos englobando tópicos essenciais para que o seu real significado seja implantado chamado de 12 Princípios da Química Verde (ANASTAS, *et al*; 2000):

- 1) Prevenção: a prevenção de resíduos é melhor que o tratamento posterior;
- 2) Eficiência atômica: a síntese química deve maximizar a incorporação de todos os átomos dos reagentes no produto final desejado;
- 3) Síntese com reagentes de menor toxicidade: a síntese química ideal sempre que possível deve utilizar e gerar substâncias que não sejam perigosas para a saúde humana e para o meio ambiente;

- 4) Desenvolvimento de compostos seguros: os produtos químicos devem ser projetados para preservar a eficácia da sua função e serem atóxicos;
- 5) Catálise: reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são superiores aos reagentes estequiométricos;
- 6) Redução de solventes e auxiliares: a utilização de auxiliares (solventes, agentes de separação etc) deve ser minimizada ou usadas substâncias inócuas no processo;
- 7) Eficiência energética: a demanda de energia deve ser minimizada através de métodos sintéticos que utilizem temperatura e pressão ambiente, diminuindo o impacto econômico e ambiental;
- 8) Uso de matéria-prima renovável: sempre que possível técnica e economicamente utilizar matérias-primas cada vez mais renováveis;
- 9) Redução no uso de derivados: derivações devem ser minimizadas, pois processos que utilizam reagentes bloqueados, de proteção ou desproteção, e modificadores temporários requerem reagentes adicionais e, conseqüentemente, podem produzir subprodutos indesejáveis.
- 10) Desenvolvimento de compostos degradáveis: produtos químicos devem degradar em inócuo produtos tóxicos não permanecendo no meio ambiente;
- 11) Análise em tempo real para prevenção da poluição: processos químicos exigem um melhor controle por meio do desenvolvimento de metodologias analíticas, permitindo assim o monitoramento em tempo real, para controle da formação de compostos indesejáveis;
- 12) Química segura para prevenção de acidentes: as substâncias e a forma com que uma substância é usada em um processo químico devem ser escolhidos de forma que assegure um potencial mínimo para acidentes incluindo vazamentos, explosões e incêndios.

Terminologias como tecnologia limpa, processo limpo, síntese limpa e Química Verde, tem se tornado frequente na literatura dos últimos anos e demonstram uma nova conduta química para o aprimoramento de processos com o objetivo de redução na geração de resíduos e efluentes tóxicos, bem como a menor produção de gases indesejáveis ao meio ambiente (SANSEVERINO, 2000).

As atividades produtivas na área de química são normalmente de risco e potenciais causadoras de poluição, visto que trabalha-se com substâncias muitas vezes tóxicas e/ou inflamáveis e após um processo químico normalmente geram um “lixo tóxico” que precisa ser tratado (*resíduo*) (SILVA, *et al*; 2005).

Considerando a necessidade de um contínuo desenvolvimento econômico, social e ambientalmente sustentável, com vistas à manutenção da qualidade de vida em todo o planeta, torna-se extremamente importante uma conduta química com o aprimoramento de técnicas e metodologias, e geração de menor quantidade de resíduos e efluentes tóxicos (DUARTE, *et al*; 2010).

Portanto, aplicando os conceitos de Química Verde em uma reação ideal na síntese orgânica, devem ser levados em consideração alguns requisitos: a utilização de material de partida com baixo valor agregado, que não sejam tóxicos ao meio ambiente e aos seres humanos, reações que ocorrem rapidamente em condições brandas de temperatura e pressão, escolha de uma rota sintética o mais convergente possível, para que haja a menor formação de resíduos (SOUZA, 2010).

Assim, o aumento desta consciência ambiental na área de química orgânica está intrinsecamente relacionado com uma classe de reações chamadas de reações multicomponentes (SOUZA, 2010).

As reações multicomponentes tem uma grande importância no desenvolvimento e aplicação da Química Verde. A ideia é priorizar rotas sintéticas mais simples, utilizando reações mais “limpas” por meio de economia de átomos, menor tempo de reação e menor quantidade de energia envolvida em cada processo, tendo como preocupação a preservação do meio ambiente (SOUZA, 2010).

II.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

Um procedimento sintético conhecido desde o século XIX denominado de reações multicomponentes (MCR – Multi Component Reactions) ocorre quando três ou mais reagentes são adicionados de forma *one-pot* (juntos ou quase ao mesmo tempo) a um sistema reacional para formar um produto que agrega características estruturais de cada um dos reagentes (Figura 3) (VIEIRA, 2010).

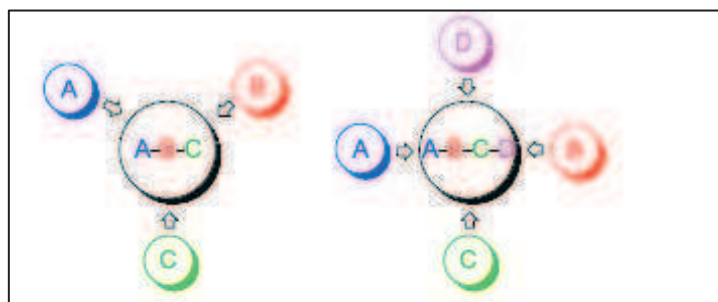


Figura 3: Representação das reações multicomponentes (VIEIRA, 2010).

Muitos processos químicos são chamados de reações *one-pot* porque os reagentes são diretamente convertidos, sem alteração no meio reacional, ou seja, sem a adição de novos substratos. Assim, o termo “reação multicomponente *one-pot*” só tem significado se o seu produto contém pelo menos duas novas ligações atômicas. Portanto, as MCR fazem parte dessa classe de reações (TAKADA, 2006).

As MCR não convertem simultaneamente os seus reagentes em produto em um único passo, todavia, ocorre a formação de intermediários até que haja a formação do produto. Uma importante característica é que os materiais de partida são suficientes para gerar o produto final, sem a necessidade de adição de novos reagentes (TAKADA, 2006).

As rotas sintéticas convencionais, com várias etapas, exigem quantidades crescentes de trabalho que, usualmente, resultam em baixos rendimentos globais do produto. Quanto maior o número de etapas, mais elaborações metodológicas são necessárias, porque a cada etapa é preciso isolar e purificar o produto intermediário, resultando em uma grande perda de massa do produto final, o que diminui a eficiência do processo (TAKADA, 2006).

As MCR apresentam várias vantagens em relação às reações tradicionais. Os materiais de partida são comercialmente disponíveis ou facilmente preparados, são ideais para serem usadas estrategicamente na química combinatória por formarem facilmente amplas bibliotecas de compostos, em tempos diminutos e com muita variedade estrutural (TAKADA, 2006).

As MCR têm a característica de serem altamente convergentes trazendo vantagens em termos de tempo, reprodutibilidade e rendimento, como apresenta a Figura 4 (SOUZA, 2010). Esses processos vêm ganhando cada vez mais interesse

acadêmico bem como econômico e são aplicados com grande eficiência na síntese de compostos heterocíclicos. Devido à toxicidade dos solventes e reagentes usados nas sínteses de compostos heterocíclicos, os químicos sintéticos se voltam para sínteses que gerem e use a menor quantidade de substâncias nocivas ao meio ambiente, estratégia que está inserida no campo da Química Verde (GONÇALVES, *et al*; 2006).



Figura 4: Vantagens relacionadas à utilização de reações multicomponentes (SOUZA, 2010).

A síntese orgânica é um dos pilares da indústria farmoquímica. Igualmente a outras áreas da ciência, avanços ocorrem rapidamente. Os processos químicos são inovados com novas reações, condições reacionais mais simples, acoplamento de reações, processos multicomponentes, novos catalisadores mais eficientes, etc. As indústrias de insumos de química fina e farmoquímicas precisam estar alerta para esta evolução, não apenas para a procura de novos fármacos, como também para os processos implantados, visando sempre a uma melhor adequação destes às novas demandas ambientais (ROCHA, *et al*; 2008).

Um processo sintético eficiente deve, em linhas gerais, ser seletivo, ter o menor número de etapas possíveis, não agredir o meio ambiente e ser catalítico sempre que possível (SANSEVERINO, 2000).

A utilização de MCR é amplamente utilizada nos dias atuais, porém seus primeiros relatos datam do século XIX, como é o caso da reação de síntese de aminoácidos Strecker, descoberta em 1850. A partir de 1882 outras importantes MCR

foram reportadas, como exemplo a síntese de Diidropiridinas de Hantzsch (1882), a reação para obtenção de Diidropiridinas de Biginelli (1891), a reação de Mannich (1912), a reação de Passerini (1921), a reação tetracomponente de Ugi (1959), entre outras (SOUZA, 2010).

Como os produtos de interesse deste trabalho são gerados a partir de reações multicomponentes de Hantzsch, daremos um maior enfoque a esta reação.

II.3 REAÇÃO DE HANTZSCH

Em 1882, o químico alemão Arthur Rudolf Hantzsch (1857 – 1935) realizou a primeira síntese de derivados piridínicos polissubstituídos. O protocolo clássico desenvolvido por Hantzsch envolve uma reação tricomponente entre um equivalente de aldeído, dois equivalentes de acetoacetato de etila e amônia em excesso. A síntese resulta na formação de um núcleo Diidropiridínico simétrico, totalmente substituído, como ilustrado na Figura 5 (WENDLER, 2010).

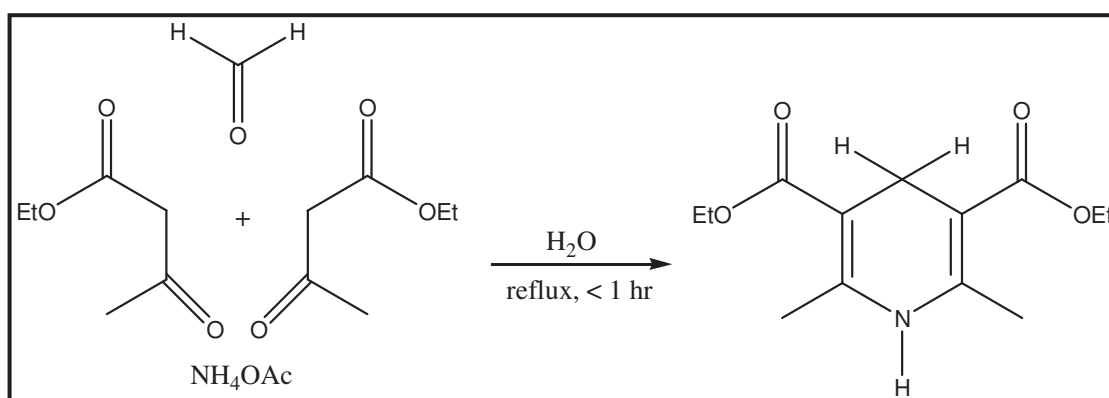


Figura 5: Representação geral da reação de Hantzsch (WENDLER, 2010).

Em termos mecanísticos, a primeira etapa da reação de Hantzsch envolve a condensação do aldeído com um equivalente do composto 1,3-dicarbonílico que leva a um primeiro intermediário α,β -insaturado. Na presença de um ácido de Lewis, essa etapa é facilitada através da complexação deste com o oxigênio do aldeído ou ainda no auxílio da enolização do composto 1,3-dicarbonílico (Figura 6).

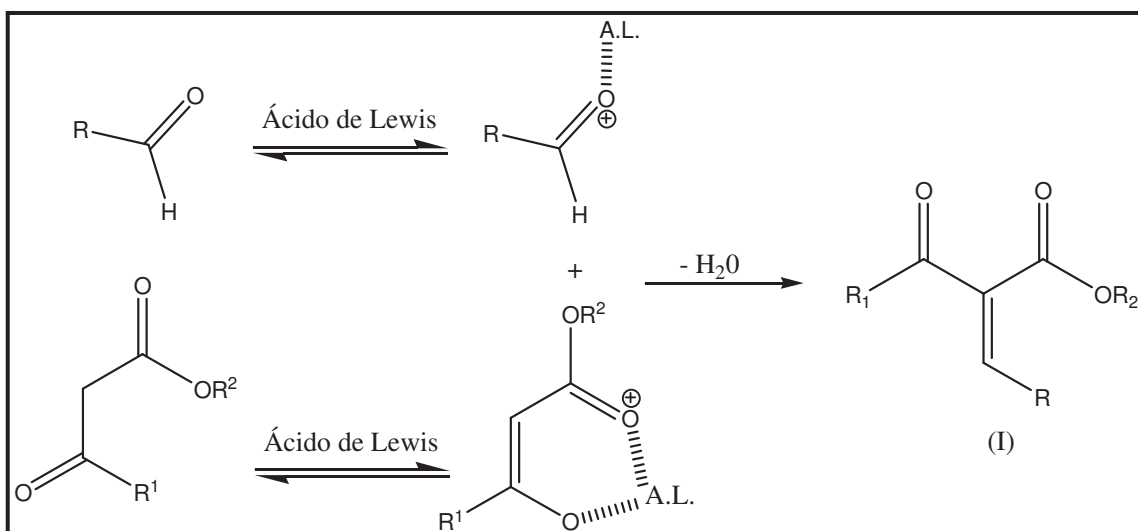


Figura 6: Primeira etapa da reação de Hantzsch.

O segundo equivalente do β -cetoéster reage com a amônia e, após hidrólise, um segundo intermediário enamina é formado (Figura 7).

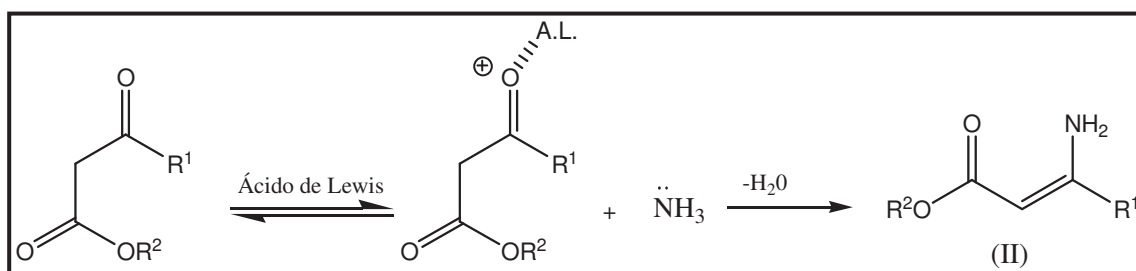


Figura 7: Uma das etapas da reação de Hantzsch.

A condensação subsequente entre os intermediários I e II leva ao produto 1,4-Diidropiridina almejado (Figura 8).

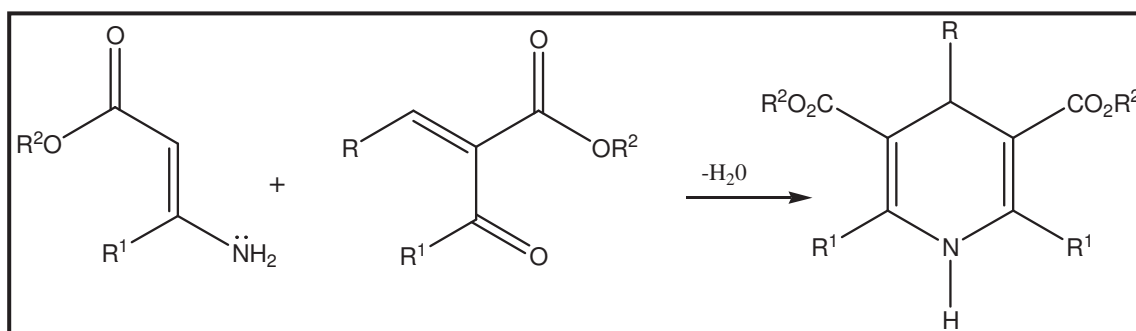


Figura 8: Etapa final da condensação.

A reação de Hantzsch é uma multicomponente precursora na síntese de 1,4-Diidropiridinas e seus derivados constituem um dos métodos mais eficazes para a síntese de alguns fármacos. A síntese multicomponente original de Hantzsch utilizava ácidos fortes e apresentava baixos rendimentos. Esses motivos influenciaram na busca de novas metodologias sintéticas e vários ácidos de Lewis têm sido usados com sucesso (AFFELDT, 2011).

II.4 1,4-DIIDROPIRIDINAS

A química das Diidropiridinas começou em 1882 quando Hantzsch utilizando uma reação tricomponente realizou a síntese de uma 1,4-Diidropiridina.

Em teoria, cinco Diidropiridinas isoméricas são capazes de existir (Figura 9), mas de fato, a maioria das Diidropiridinas conhecidas possuem ou estrutura 1,2-Diidro ou a estrutura 1,4- Diidro. A razão das 1,2 e 1,4 serem mais comuns do que as 2,3; 3,4 e 2,5-Diidropiridinas é o fato das 1,2 e 1,4-Diidropiridinas possuírem mais carbonos de hibridização sp^2 , o que confere uma maior estabilidade na molécula (SOARES, *et al*; 2007).

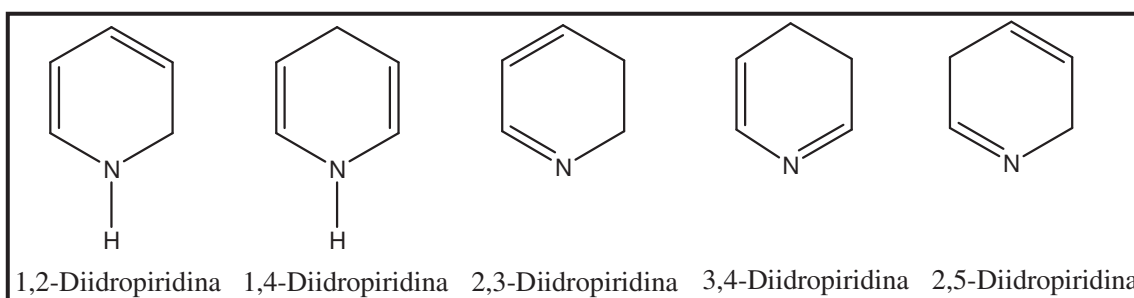


Figura 9: Estruturas isoméricas das Diidropiridinas.

A síntese das Diidropiridinas tem recebido muita atenção, pois esta classe de substância apresenta um variado espectro de atividades biológicas como: vasodilatador, broncodilatador, antiaterosclerótica, antitumoral, hepatoprotetor e atividade antidiabete (KUMAR, *et al*; 2010). Esses compostos são importantes agentes bloqueadores dos canais de cálcio e como tais comercializados, por exemplo, em medicamentos como: nifedipino, amlodipino ou nimodipino (Figura 10). Essa classe de compostos tem

emergido com uma classe importante de drogas nos tratamentos de doenças cardiovasculares incluindo a hipertensão arterial.

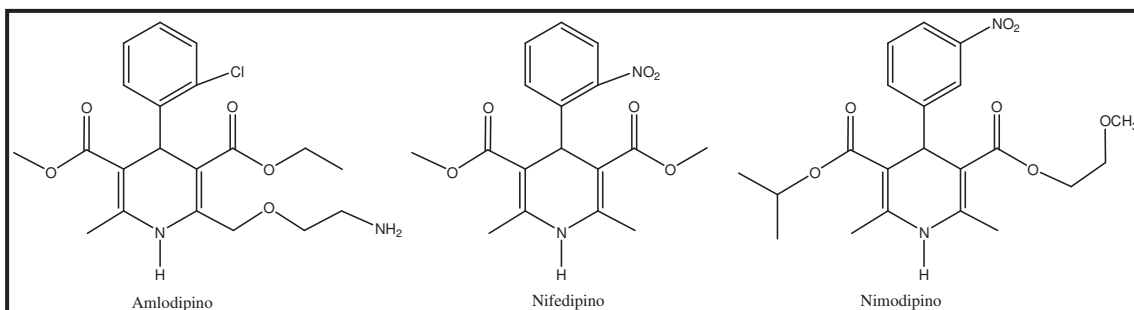


Figura 10: Estrutura de heterociclos com atividade biológica.

Além disso, as 1,4-Diidropiridinas atuam como agentes redutores de iminas, aldeídos e cetonas (SOARES, *et al*; 2007).

As Diidropiridinas têm sido recentemente reconhecidas como análogo de baixo peso molecular do NADH, devido a sua semelhança estrutural ao sistema biológico NADH⁺/NAD (SOARES, *et al*; 2007).

A forma NADH é obtida pela redução do NAD⁺ com dois elétrons e aceitação de um próton (H⁺), como ilustrado na Figura 11. Quimicamente, é um composto orgânico (a forma ativa da coenzima B₃) encontrado nas células de todos os seres vivos, usado como "transportador de elétrons" nas reações metabólicas de oxirredução, tendo um papel preponderante na produção de energia para a célula (SOARES, *et al*; 2007).

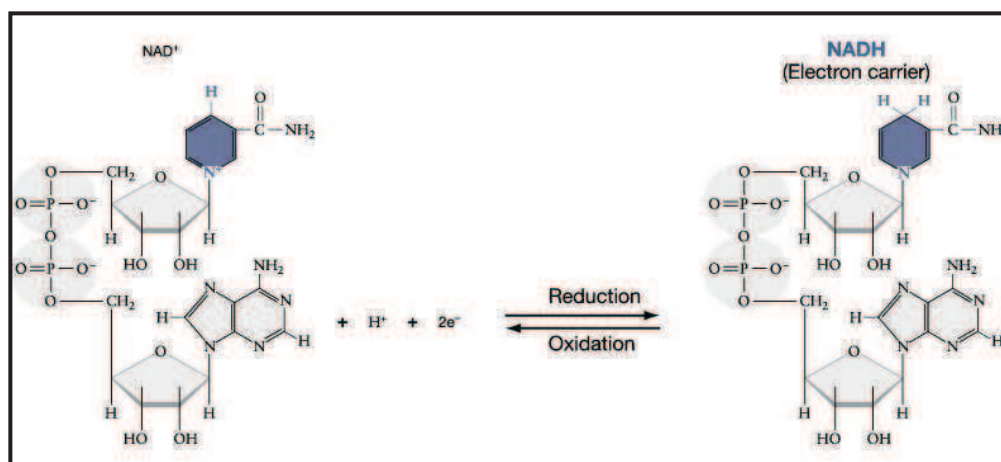


Figura 11: Representação geral do sistema NADH/NAD⁺.

Fonte : <http://www.uic.edu/classes/bios/bios100/lectures/respiration.htm>. Acesso em 24/01/2013.

Há uma variedade de artigos relacionados à síntese de compostos da classe 1,4-Diidropiridina. Eles fazem uso de solventes polares, enzimas, nanopartículas, diferentes ácidos e bases de Lewis, em condições ambientes, refluxo e microondas como relatado a seguir.

DEBACHE, *et al*; 2009 utilizaram PPh_3 como base de Lewis em etanol, sob condição de refluxo para catalisar a reação de Hantzsch, na qual utilizou-se 2 equivalentes de acetoacetato de etila, acetato de amônio e diferentes aldeídos. Primeiramente, realizou-se o estudo metodológico da influência do solvente e em seguida da quantidade do catalisador PPh_3 (Figura 12).

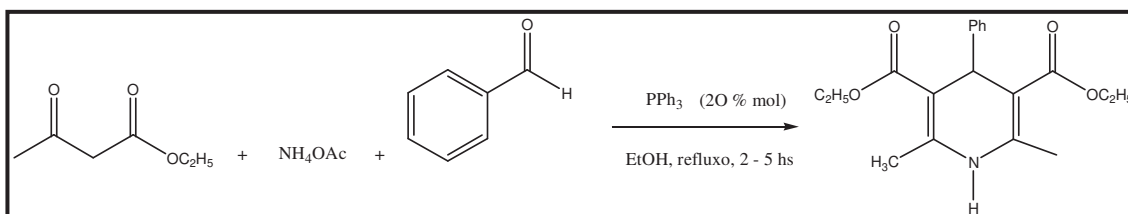


Figura 12: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando PPh_3 como base de Lewis.

Com a metodologia otimizada, variaram-se os aldeídos e os produtos foram isolados em rendimentos que variam entre 72 e 95%.

No trabalho de WANG, *et al*; 2011 utilizou-se a enzima lipase *Candida Antartica* (Cal-B) para catalisar a reação tricomponente de Hantzsch, na qual utilizou-se diferentes aldeído, 2 equivalentes de acetilacetona, acetamida e como sistema solvente a mistura acetilacetona/metil terc-butil éter (MTBE). Algumas condições reacionais foram investigadas como, o estudo do solvente, a quantidade de enzima e a temperatura (Figura 13).

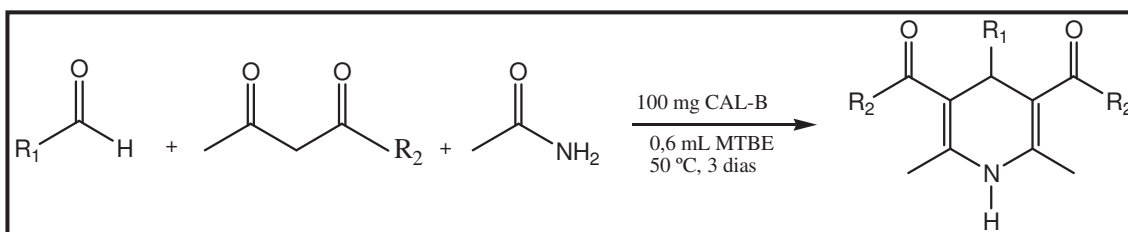


Figura 13: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando-se a enzima lipase como catalisador.

Após a otimização do processo verificou-se que o melhor rendimento reacional (85 a 92 %) foi obtido utilizando-se 100 mg da enzima, na temperatura de 50 °C por 3 dias.

KURAITHEERTHAKUMARAN, *et al*; 2011 utilizaram óxido de lantânio como catalisador nas reação de Hantzsch, na qual reagiu-se diferentes aldeídos, 2 equivalentes de acetoacetato de etila e acetato de amônio sob irradiação de microondas (Figura 14).

Primeiramente, testou-se o melhor tempo reacional em microondas, o catalisador a ser utilizado (óxido de lantânio, nafion-H, amberlite-IR-120, sílica com ácido sulfúrico, zeolita, KH_2PO_4 e BF_3OEt_2) e a quantidade ideal do mesmo.

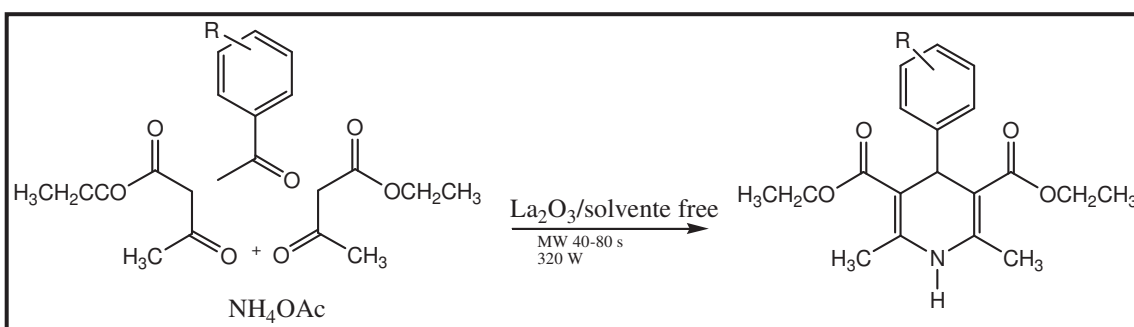


Figura 14: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando-se óxido de lantânio como catalisador e irradiação por microondas.

Após análise dos parâmetros, verificou-se que o catalisador que possibilitou melhor rendimento reacional (90-98%) foi o óxido de lantânio (La_2O_3) na concentração de 10 mol %. Essa reação foi realizada sem o uso de solvente e sob irradiação de microondas no tempo entre 40 e 80 s.

CHOGHAMARANI, *et al*; 2011 mostram a atuação de nanopartículas de nitreto de alumínio em presença da água agindo como a fonte geradora de amônia, empregada na preparação de 1,4-Diidropiridinas e *bis*-(1,4-Diidropiridinas). Um procedimento eficiente e simples, "*one-pot*", é apresentado para síntese de 1,4-Diidropiridina e dos derivados de *bis*-(1,4-Diidropiridina), obtidos pela reação de 2 equivalentes de acetoacetato de metila ou acetoacetato de etila com 1 equivalente de diferentes aldeídos ou dialdeídos e nitreto de alumínio em água a 80 °C (Figura 15), com elevada pureza e com bons rendimentos (60 %).

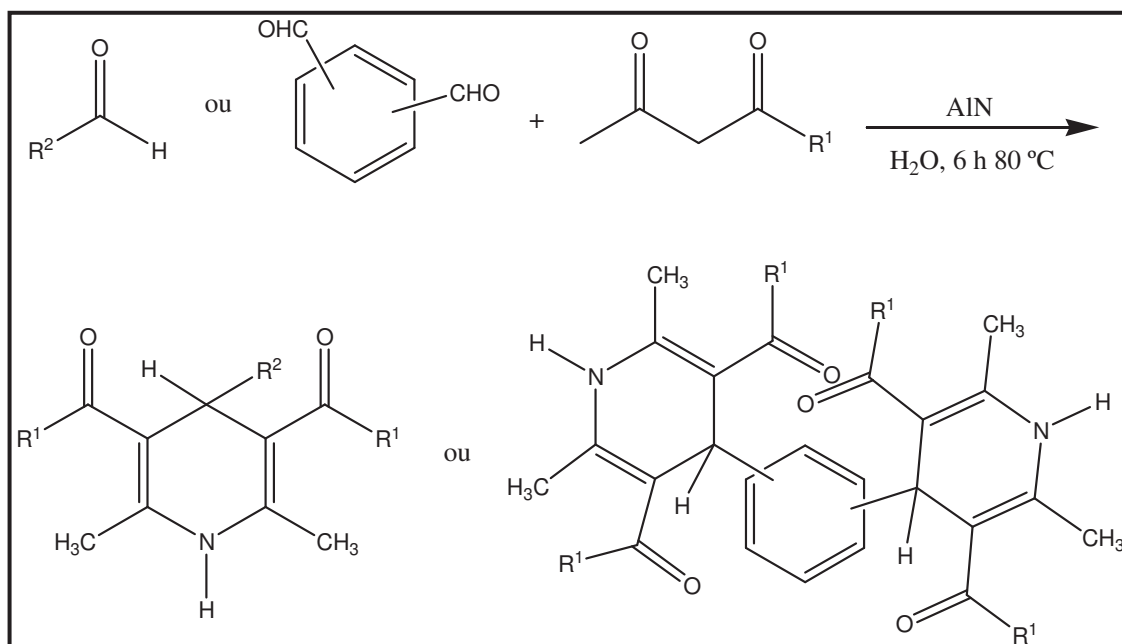


Figura 15: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando-se nanopartículas de nitreto de alumínio como catalisador.

MURTHY, *et al*; 2012 realizaram uma síntese tricomponente de Hantzsch com o objetivo de produzir 1,4-Diidropiridinas, a partir da reação entre 2 equivalentes de acetoacetato de etila, aldeído aromáticos e acetato de amônio e como catalisador celulose com ácido sulfúrico (Figura 16). Realizou-se inicialmente o estudo da influência do solvente, da quantidade do catalisador e da temperatura reacional.

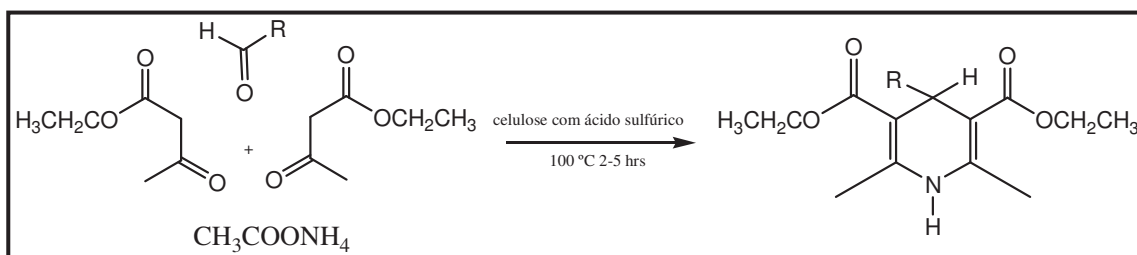


Figura 16: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando celulose com ácido sulfúrico como catalisador.

Após a *otimização* do processo, verificou-se que a melhor condição reacional ocorria sem a presença de solventes, à temperatura de 100 °C no tempo de 2 a 5 horas, obtendo rendimentos entre 78 e 92%.

BALALAIE, *et al*; 2013 utilizaram cloreto de zinco (ZnCl_2) como ácido de Lewis, sob condição de refluxo (8 – 12 h) para catalisar a reação tricomponente de Hantzsch, na qual reagiu-se metil arilmetilideno piruvato com diferentes aminas primárias e acetilenodicarboxilatos de alquila (Figura 17). Primeiramente, alguns parâmetros como solventes e quantidade de catalisador foram avaliados.

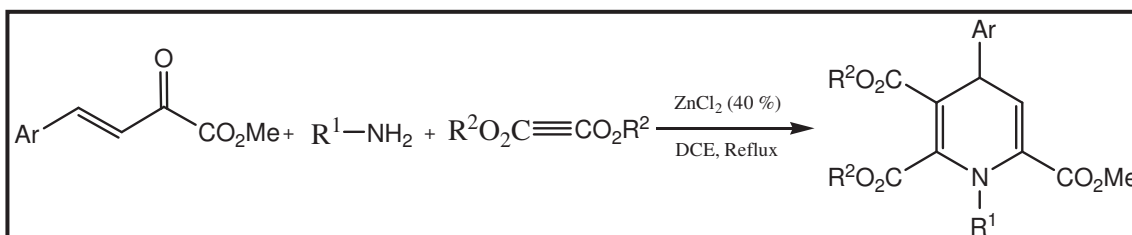


Figura 17: Síntese de derivados de 1,4-Diidropiridinas utilizando cloreto de zinco como ácido de Lewis em refluxo.

Após análise dos parâmetros reacionais, verificou-se que os melhores rendimentos (42 a 87 %) foram obtidos com 40 mol % do catalisador em dicloroetano como solvente.

II.5 ENAMINONAS

As β -Enaminonas são compostos β -enamino carbonílicos, derivados de β -dicetonas, β -cetoésteres e outros compostos β -dicarbonílicos que apresentam o sistema conjugado $\text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ (FERRAZ, *et al*; 2004).

Tanto a reatividade como as propriedades físico-químicas das β -enaminonas estão relacionadas com a conformação e a distribuição eletrônica do sistema $\text{N}_a-\text{C}_b=\text{C}_c-\text{C}_d=\text{O}_e$, que possui três centros nucleofílicos ($a-c-e$) e dois eletrofílicos ($b-d$), como ilustra a Figura 18 (FERRAZ, *et al*; 2007).

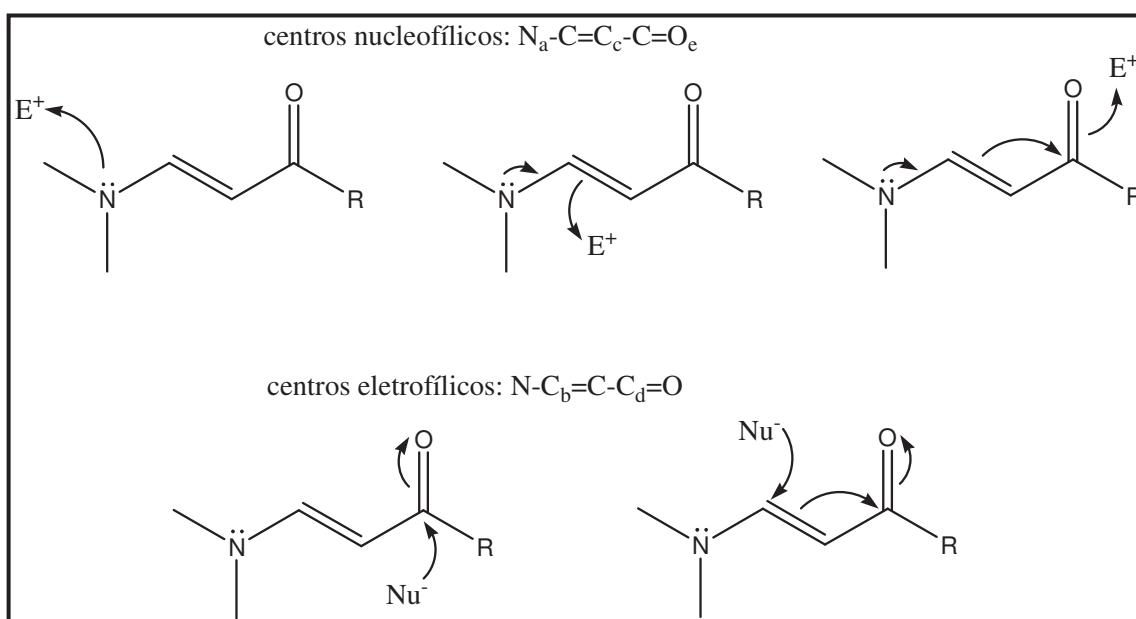


Figura 18: Centros reativos das enaminonas.

Dessa forma, as enaminonas representam uma classe de intermediários muito importantes em síntese orgânica, por combinarem a nucleofilidade das enaminas com a eletrofilicidade das enonas (MARTINS, *et al*; 2012).

As enaminonas têm sido amplamente investigadas por causa de suas importantes características estruturais, tais como apresentar-se com formas geométricas distintas e isomerismo peculiar com equilíbrio tautomérico, que as distingue dos seus correlatos estruturais enamina e enona (FERRAZ, *et al*; 2004).

As enaminonas acíclicas primárias e secundárias podem apresentar, teoricamente, três formas tautoméricas: forma iminoenol (I), forma cetoamino (II) e forma oxoimino (III), como ilustra a Figura 19.

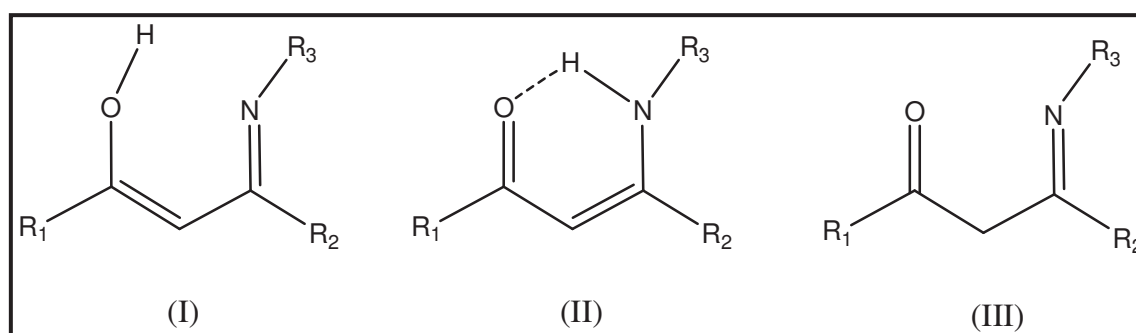


Figura 19: Formas tautoméricas das enaminonas acíclicas.

A estrutura tautomérica de predominância nos β -enamino compostos acíclicos é a II, que é estabilizada pela contribuição da forma polar, o que pode ser confirmado através de estudos espectroscópicos de RMN. Segundo ORIQUES, 2005 citado por FERRAZ, *et al*; 2004, os espectros de RMN de ^1H em CCl_4 , apresentam sinais mais desprotegidos que só podem ser atribuídos a hidrogênios ácidos fazendo parte de ligações de hidrogênio.

A deslocalização de elétrons π , decorrente do efeito mesomérico dos substituintes acil e amino sobre a ligação dupla (o que também é denominado efeito "push-pull" de elétrons), tem como consequência uma notável polarização destes carbonos olefínicos e a coexistência de isômeros conformacionais e configuracionais, devido à restrição rotacional de ligações σ (aumento do caráter p das ligações N-C e C-CO) e à atenuação da barreira de isomerização da dupla ligação olefínica (caráter π diminuído) (FERRAZ, *et al*; 2004).

Quatro formas isoméricas (Figura 20) são possíveis, e a predominância e a interconversão entre elas dependem de diversos fatores estruturais. O tipo e o volume de substituintes em enamionas acíclicas podem favorecer uma determinada forma isomérica, em razão de uma menor tensão estrutural ou de uma maior planaridade para conjugação de elétrons π (FERRAZ, *et al*; 2004).

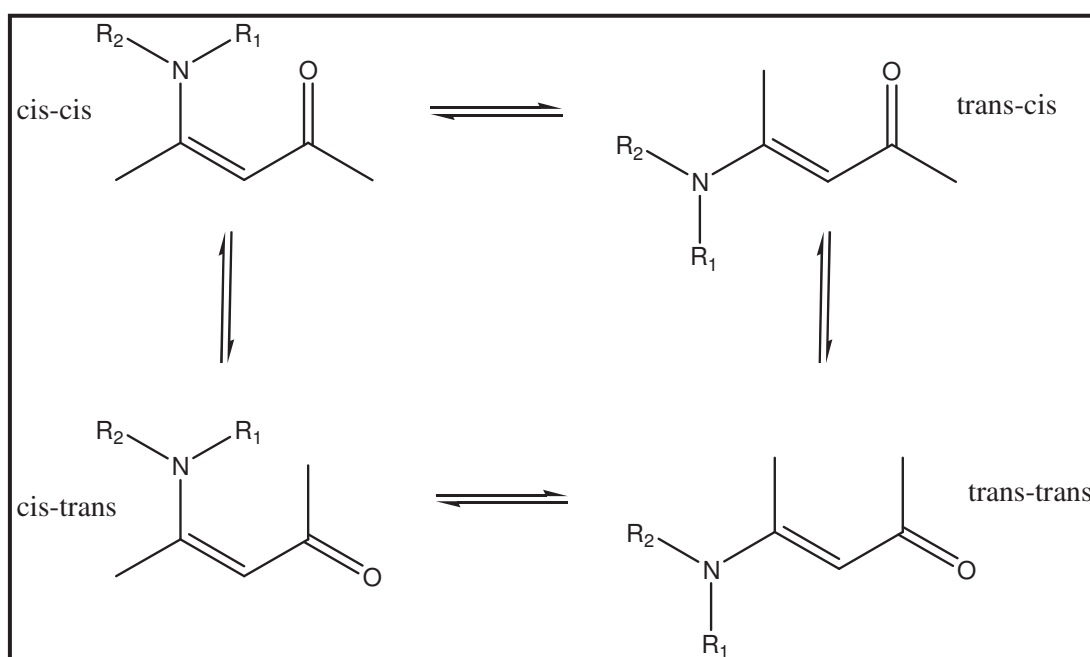


Figura 20: Isômeros geométricos de enamionas.

As enaminonas apresentam ampla aplicação na síntese de compostos heterocíclicos como: 1,4-Diidropiridinas, pirrol, oxazol, piridinonas, quinolinas, dibenzodiazepinas, tetraidrobenzoxazinas (NARSAIAH, *et al*; 2011). Esses compostos tem atraído muito atenção devido ao fato de serem muito úteis na síntese de compostos biologicamente ativos como: anti-inflamatórios, anti-tumorais, anti-bacterianos, e anti-convulsivantes.

Embora a síntese de β -enaminonas esteja sendo amplamente explorada, poucos trabalhos têm demonstrado a utilização de aminas secundárias em síntese orgânica, isso deve-se ao fato delas serem menos reativas que as aminas primárias. Portanto, o desenvolvimento de sínteses de β -enaminonas utilizando diferentes materiais de partida, com boa eficiência e melhores rendimentos é de grande interesse (MARTINS, *et al*; 2012).

Uma das maneiras mais usuais de classificar a preparação de enaminonas é através do tipo de reação empregada, como condensação, adição, acilação de enaminas e abertura de heterocíclicos. A preparação mais conhecida de β -enaminonas envolve a condensação direta de compostos β -dicarbonílicos com aminas, em refluxo com solventes aromáticos e remoção azeotrópica de água (FERRAZ, *et al*; 2007). Analisando-se as publicações dos últimos cinco anos, percebe-se que muitas adaptações nesse processo têm sido feitas, como uso de suporte sólido, nanopartículas, ácidos de Lewis como catalisadores, processos ambientalmente mais corretos como uso de temperatura ambiente e ausência de solventes nos processos reacionais.

KIDWAI, *et al*; 2009 utilizaram nanopartículas de cobre (II) como catalisador para a síntese de β -enaminonas. Para a síntese do composto de interesse, reagiu-se acetilacetona com diferentes aminas em metanol, com aquecimento entre 40 e 50 °C por 2,5 h (Figura 21). Inicialmente realizou-se o estudo do solvente, do tempo reacional e da interferência no rendimento reacional do tamanho da nanopartícula. Obtiveram-se rendimentos entre 85 e 94 %, utilizando-se 10 mol % do catalisador que apresentou tamanho ideal da partícula de 20 nm.

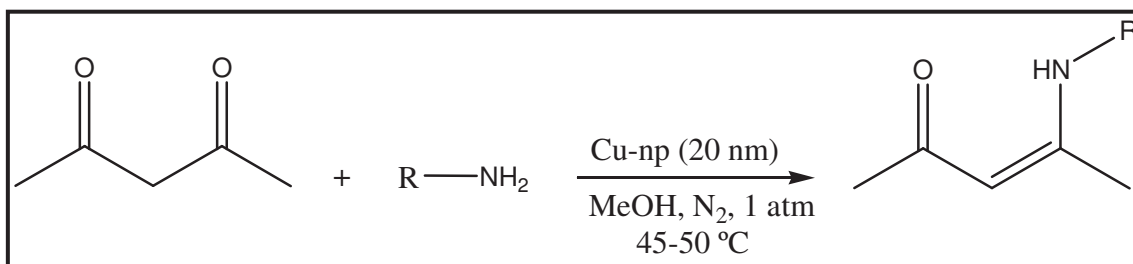


Figura 21: Síntese de β -enaminonas utilizando-se nanopartículas de cobre (II) como catalisador.

No trabalho de BHATTE, *et al*; 2010 realizou-se a síntese de β -enaminonas utilizando-se nanopartículas de prata como catalisador, sob condição de refluxo, na qual reagiu-se 1 equivalente de acetilacetona com diferentes aminas, como ilustra a Figura 22. Primeiramente, avaliaram-se fatores como solvente, quantidade de catalisador, reutilização do catalisador e temperatura reacional.

Obtiveram-se rendimentos em torno de 90 % do produto de interesse, utilizando-se 0,2 mmol do catalisador, metanol como solvente e temperatura de 60 °C em refluxo (2 - 8 h). Reutilizou-se o catalisador por três vezes consecutivas, obtendo-se rendimentos entre 85 e 90 %.

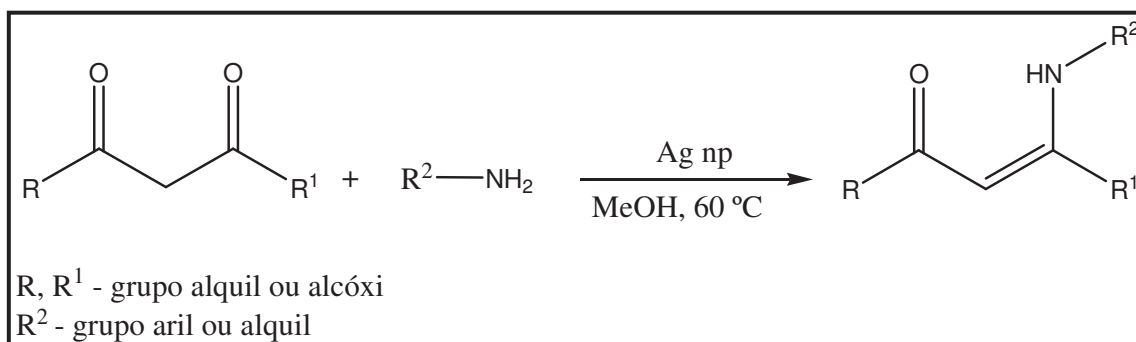


Figura 22: Síntese de β -enaminonas utilizando-se nanopartículas de prata como catalisador.

NARSAIAH, *et al*; 2011 utilizaram Amberlyst-15[®] como catalisador ácido síntese de β -enaminonas, na qual reagiu-se diferentes compostos dicarbonílicos com variadas aminas em diclorometano e a temperatura ambiente (Figura 23). A reação apresentou rendimentos entre 85 e 94 % após 2 a 3 h de reação. Testou-se a reutilização do catalisador. Este apresentou eficiência em três reutilizações, o que propiciou rendimentos entre 92 - 94 % do produto de interesse.

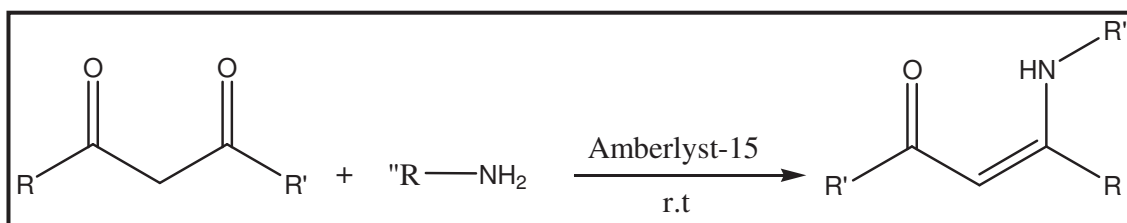


Figura 23: Síntese de β -enaminonas utilizando-se Amberlyst-15[®] como catalisador.

No trabalho de ADUDE, *et al*; 2012 utilizaram como catalisador para a síntese de β -enaminonas o ácido 3-nitrofenilborônico (NPBA), no qual reagiu-se diferentes compostos dicarbônicos (acetoacetato de metila e de etila) com variadas aminas em temperatura ambiente e sem a presença de solvente (Figura 24). A partir de estudos preliminares, verificou-se que quantidade de catalisador que propiciou os melhores rendimentos (83 – 95 %) foi 2,5 mol %, a partir de um tempo reacional de 2 h.

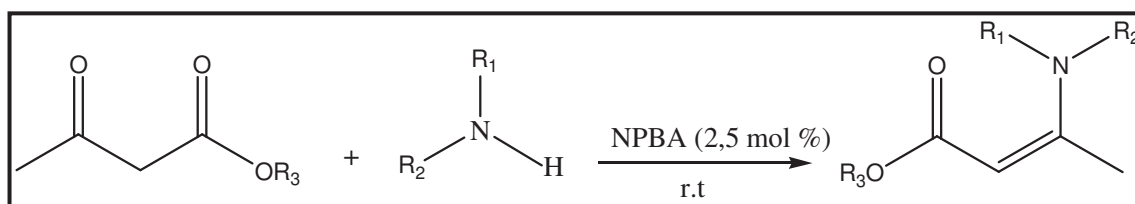


Figura 24: Síntese de β -enaminonas utilizando-se NPBA como catalisador.

INDULAR, *et al*; 2012 sintetizaram β -enaminonas a partir da reação entre diferentes compostos β -cetocarbônicos com variadas aminas, utilizando-se como catalisador nanopartículas de óxido de zinco, como ilustra a Figura 25. Após estudos das condições reacionais, observou-se que os melhores rendimentos (70 – 98 %) são obtidos após 3 h de reação a 80 °C e sem a inserção de solventes e utilizando-se 5 mol % de catalisador. Estudos de reutilização do catalisador demonstraram a mesma eficiência após quatro reações.

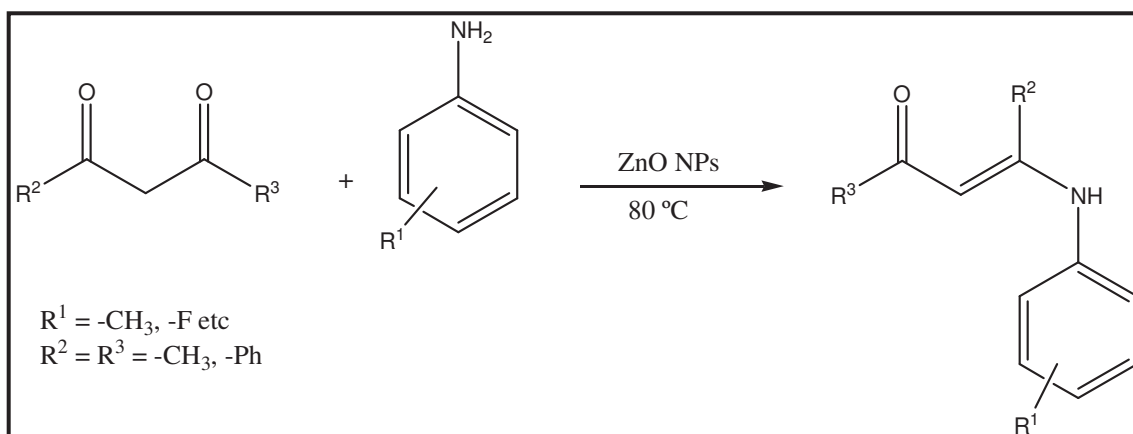


Figura 25: Síntese de β -enaminonas utilizando-se nanopartículas de óxido de zinco como catalisador.

ESHGHI, *et al*; 2012 sintetizaram β -enaminonas e β -enaminoésteres utilizando-se diferentes compostos β -cetocarbônicos e variadas aminas com hidrogenossulfato férrico em sílica [$Fe(HSO_4)_3 \cdot SiO_2$] como catalisador (Figura 26). Realizou-se a reação em temperatura ambiente e sem a presença de solvente. Estudos de parâmetros reacionais como quantidade do catalisador, reutilização do mesmo, tempo reacional e temperatura foram realizados inicialmente.

Obtiveram-se os melhores rendimentos (60 – 95 %) dos produtos de interesse entre 12 e 30 minutos de reação, utilizando-se 25 mol % do catalisador, que demonstrou ser eficiente por cinco reutilizações.

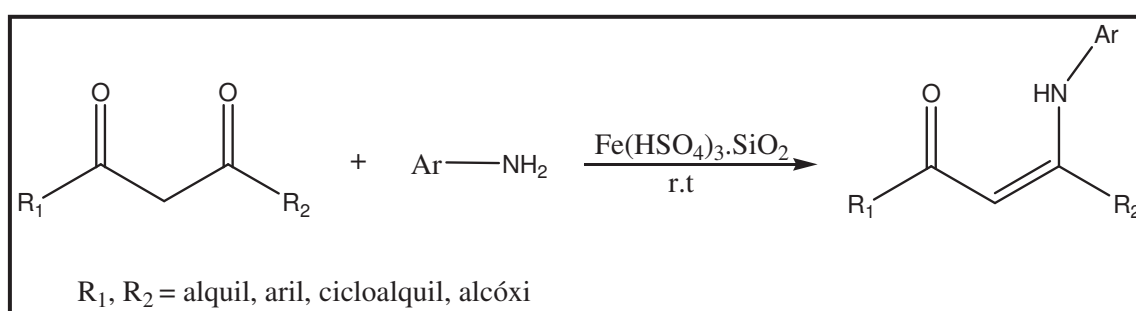


Figura 26: Síntese de β -enaminonas utilizando-se hidrogenossulfato férrico com sílica como catalisador.

LASKAR, *et al*; 2013 utilizaram acetilacetonato de vanádio [$VO(acac)_2$] como catalisador na síntese de β -enaminonas e β -enaminoésteres. Realizou-se esta síntese através da reação entre diferentes dicetonas e β -cetoésteres e variadas aminas em temperatura ambiente, como ilustra a Figura 27. Obtiveram-se os melhores rendimentos

reacionais (76 – 93 %) utilizando-se 10 mol % do catalisador e em 15 minutos de reação.

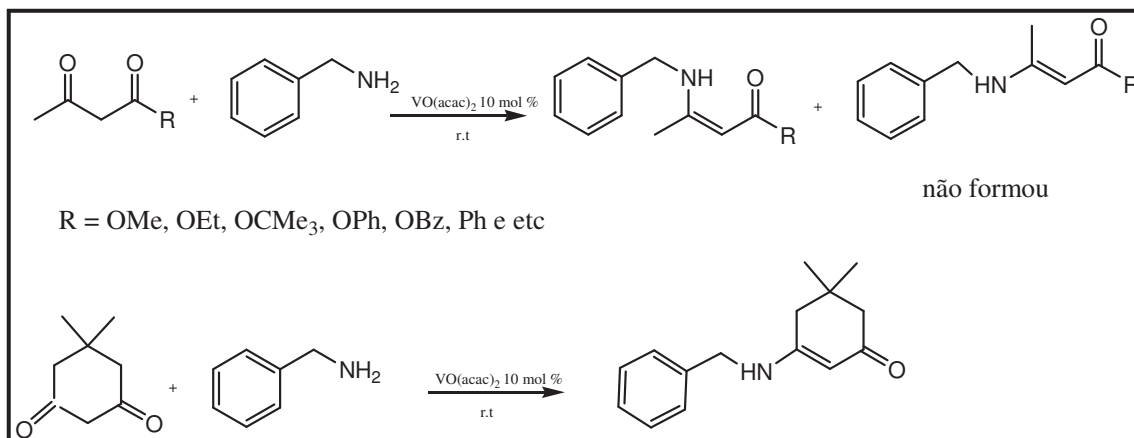


Figura 27: Síntese de β -enaminonas utilizando-se acetilacetonato de vanádio como catalisador.

II.6 CATÁLISE

Desde o final do século XX, a preocupação da sociedade com aspectos ambientais, tem contribuído para o desenvolvimento de pesquisas que visam à conversão de subprodutos de reações em produtos úteis e o tratamento de todos os tipos de resíduos para a preservação e proteção do meio ambiente. Devido a essa maior preocupação ambiental, tornou-se necessário a implantação de legislações mais rigorosas que contribuíssem para a investigação de novos materiais que catalisassem as reações e tornassem os processos reacionais mais eficientes (FECHETE, 2012).

A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) definiu um catalisador como "uma substância que aumenta a taxa de conversão de uma reação sem alterar o padrão geral da energia de Gibbs". O processo químico de aumentar a velocidade de reação ou modificar o caminho dela é chamado catálise (FECHETE, *et al*; 2012).

A catálise é um campo importante na química, cerca de 90% dos processos químicos envolvem catalisadores em pelo menos um dos seus passos (FECHETE, *et al*; 2012).

A catálise promovida por metais de transição vem demonstrando ser uma das melhores abordagens em termos de economia de átomos seja no sentido de se melhorarem os processos existentes ou, mais importante ainda, no desenvolvimento de novas reações mais limpas e seletivas (DUPONT, 2000).

II.6.1 CATÁLISE HETEROGÊNEA

Catálise heterogênea é um termo químico que descreve a catálise na qual o catalisador se encontra em uma fase diferente dos reagentes. Normalmente o catalisador é sólido e os reagentes e produtos estão na forma líquida ou gasosa. Para que ocorra a reação, um ou mais reagentes se difundem sobre a superfície do catalisador que então irá adsorvê-los (SMITH, *et al*; 1999). Essa adsorção pode ser relativamente fraca, fenômeno denominado de adsorção física ou de van der Waals, ou pode ser mais forte, denominado de adsorção química ou quimissorção. A diferença entre esses dois tipos de adsorção pode ser medida, pois durante a quimissorção a quantidade de calor liberado é maior que na adsorção física. A adsorção química é muito mais comum em catálise heterogênea e ela, normalmente, ocorre em determinados sítios da superfície, denominados sítios ativos, cuja natureza pode ser complexa, em função dos defeitos de superfícies existentes no catalisador (RUSSEL, 1994). Esse transporte dos reagentes e produtos de uma fase para outros locais é um dos fatores dominantes que limitam a velocidade da reação. É importante entender a natureza desse transporte, a química na superfície, assim como a dispersão, que são as áreas mais importantes no estudo da catálise heterogênea. A difusão e a velocidade de reação para diversas reações na superfície dependem exclusivamente da constante de velocidade e da concentração dos reagentes (SMITH, *et al*; 1999).

A catálise heterogênea apresenta grande aplicabilidade em reações orgânicas, visto a facilidade de separação dos produtos do meio reacional e a possibilidade de recuperação do catalisador (DUPONT, 2000).

II.6.2 ORGANOCATÁLISE

Recentemente, complexos metálicos emergiram como uma classe de reagentes que representam uma nova metodologia para a química verde (KIDWAI, *et al*; 2011).

Atualmente o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) {Zn [(*L*)-Prolina]₂} (Figura 28) tem sido explorado como um poderoso catalisador para algumas reações orgânicas, tais como reações aldólicas e reação de Hantzsch, devido a sua propriedade de agir como um ácido de Lewis (KIDWAI, *et al*; 2011).

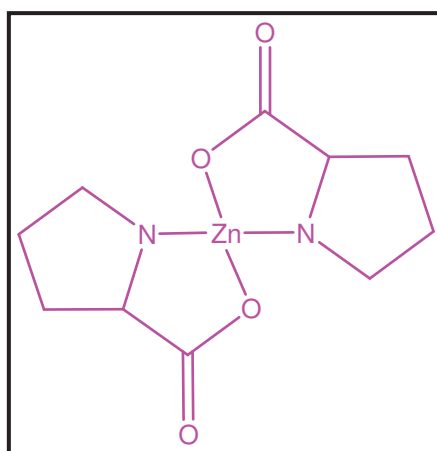


Figura 28: Estrutura do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II).

Este complexo é solúvel em água, mas não é solúvel em solventes orgânicos, o que permite uma recuperação simples e quantitativa do catalisador (HERAVI, *et al*; 2007).

HERAVI, *et al*; 2007 sintetizaram quinoxalinas utilizando-se como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II), na qual reagiu-se *o*-fenilendiamina com compostos 1,2-dicarbonílicos em ácido acético (Figura 29). Primeiramente, realizou-se o estudo do solvente, da quantidade do catalisador e da temperatura.

Obtiveram-se rendimentos de 96 % utilizando-se 10 mol % do catalisador, como solvente o ácido acético por um tempo de 5 minutos em temperatura ambiente. A fim de tornar esta reação ambientalmente mais correta, testou-se a mesma reação com água, sob condição de refluxo por 24 h, mas o rendimento diminuiu para 59 %.

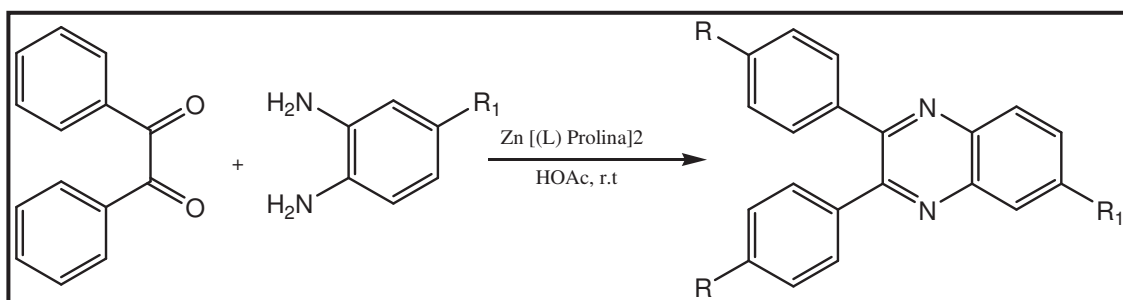


Figura 29: Síntese de quinoxalinas utilizando bis-*L*-prolinato de zinco (II) como catalisador.

Recentemente KIDWAI, *et al*; 2011 realizaram a síntese de pirazóis utilizando-se $\text{Zn} [(L)\text{-Prolina}]_2$ como catalisador e água como solvente. Para a obtenção do produto de interesse, reagiu-se compostos 1,3-dicarbonílicos com fenilhidrazina por 5 horas em temperatura ambiente (Figura 30). Rendimentos de 90 % foram alcançados utilizando-se 2 mol % de catalisador e o mesmo apresentou eficácia por cinco reutilizações consecutivas.

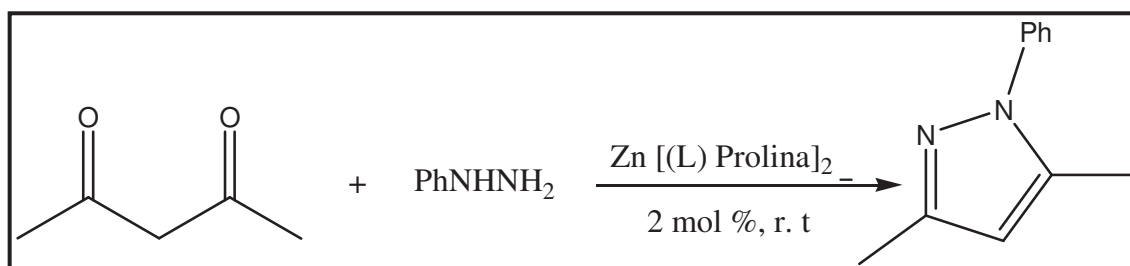


Figura 30: Síntese de pirazóis utilizando bis-*L*-prolinato de zinco (II) como catalisador.

Neste trabalho também utilizou-se como catalisador na síntese de β -enaminonas e 1,4-Diidropiridinas a bis-glicinato de zinco (II), representado na Figura 31.

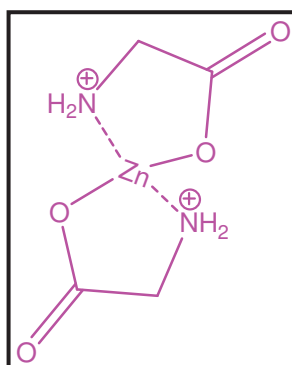


Figura 31: Estrutura do catalisador bis-glicinato de zinco (II).

II.6.3 NANOPARTÍCULAS METÁLICAS

Atualmente, cada vez mais esforços estão sendo dirigidos para a obtenção de materiais funcionais, com melhor desempenho e características diferenciadas, relativos a uma ampla gama de propriedades físicas e químicas. A alta demanda por materiais mais resistentes, mais leves, mais duros, mais estáveis ou com melhores propriedades térmicas, elétricas ou magnéticas é a força motriz que tem levado ao desenvolvimento de uma variedade de ligas, compostos e compósitos, cada vez mais avançados e/ou de custos mais baixos (BIONDO, 2010).

Neste amplo universo de pesquisa e desenvolvimento, uma nova área tem chamado à atenção e experimenta fortes e crescentes investimentos: a nanotecnologia (BIONDO, 2010).

Desde o século XIX, quando Faraday estudou a cor de partículas coloidais de Au, que se conhece a relação entre as propriedades e o tamanho de partículas (FERREIRA, 2010). Entretanto, apenas nos últimos 10 anos, os estudos sobre nanopartículas (NPs) vêm se destacando como tema em muitas pesquisas nas diversas áreas da ciência e tecnologia. Estes estudos foram impulsionados pela habilidade de controlar as propriedades dos materiais através do tamanho das partículas, tornando-os significativamente diferentes quando comparados ao seu estado estendido (*bulk*) (OLIVEIRA, 2009).

O termo “*nano*” é derivado da palavra grega <nános> que significa “anão”. Na acepção moderna desta palavra nano é um termo técnico utilizado na ciência quando se trata de dimensões da ordem de um bilionésimo do metro, ou seja, quando falamos em materiais nanoestruturados estamos nos referindo a materiais com dimensões extremamente pequenas, os quais são constituídos por um número bastante reduzido de átomos (CASTRO, 2009).

Muitos consideram como ponto inicial da nanotecnologia, a palestra proferida, em 1959, por Richard Feynman, Prêmio Nobel de Física, na qual ele sugeriu que um dia seria possível manipular átomos individualmente, uma ideia revolucionária na época. Como ilustração, Feynman desafiou a comunidade científica a diminuir em 25 mil vezes a página de um livro.

O termo nanotecnologia surgiu apenas em 1974, quando um pesquisador da Universidade de Tóquio, Norio Taniguchi, fez a distinção entre engenharia em escala micrométrica (no início da década de 1970, a microeletrônica moderna estava começando a dar seus primeiros passos em larga escala) e o novo campo da engenharia, em escala submicrométrica, que estava começando a emergir.

O visionarismo de Feynman, somente se tornou realidade nos anos 80 com o desenvolvimento dos assim chamados, microscópios de varredura por sonda, que de maneira geral, mapeiam as superfícies de objetos de dimensões nanométricas, por meio de uma agulha muito fina, construindo uma imagem com resolução em escala atômica. Este equipamento tornou possível manipular individualmente nada menos do que um átomo, a menor unidade possível de um elemento químico. Dentre os microscópios de varredura por sonda, destacam-se os de tunelamento, de força atômica e de campo, que permitiram avanços relativos à manufatura molecular e atômica (OLIVEIRA, 2009).

O uso de nanopartículas como catalisadores em reações orgânicas tem atraído considerável interesse nos últimos anos. Embora o uso de um catalisador de dimensões nanométricas propiciarem uma melhora substancial na atividade catalítica, devido a sua grande área superficial, um desafio importante para química verde é o desenvolvimento de novas tecnologias para separação e reciclagem desses catalisadores. Neste contexto, a atenção, tem sido dada à utilização de óxidos de metais magnéticos nanoparticulados como catalisadores heterogêneos facilmente reciclados para várias reações orgânicas (KOOTI, *et al*; 2012).

II.6.3.1 NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE ZINCO

Atualmente, o estudo de NPs, em especial as NPs de óxido de zinco (ZnO), têm apresentado elevada importância e um aumento crescente do número de publicações científicas (FERREIRA, 2010).

Esta tendência deve-se ao baixo custo e a não toxicidade do ZnO que os tornaram propícios a diversas aplicações nos mais variados campos da química, física e biologia. Dentre as aplicações das NPs de ZnO, em especial, destacam-se sua utilização no tratamento do câncer (HANLEY, *et al*; 2008), em fotocatalisadores para degradar

poluentes em água (VILLASENOR, *et al*; 1998), materiais bloqueadores de radiação ultravioleta (BECHERI, *et al*; 2008), células solares sintetizadas por corantes (RANI, *et al*; 2008) e catálise. Estas diversificações nas aplicações das NPs passaram a requerer propriedades cada vez mais específicas destes materiais de modo que, além do tamanho da partícula, a morfologia e a estrutura, ambas influenciadas por cada método de síntese, passam a despertar interesse de estudo (FERREIRA, 2010).

Durante a última década, os óxidos de metais nanocristalinos têm recebido atenção significativa como catalisadores eficientes em diversas reações orgânicas, devido a sua elevada área superficial e o número de coordenação que propiciam um maior número de sítios ativos por unidade de área. Atualmente, nanopartículas de óxido de zinco foram utilizadas como catalisador em muitas reações, incluindo a reação de Mannich, condensação de Knoevenagel, síntese de cumarinas, β -fosfonomalonatos, benzimidazol, β -acetamido cetonas/ésteres, de 4-amino-5-pirimidinecarbonitrilas e polihidroquinolina (GHOMI, *et al*;2012).

GHOMI, *et al*; 2012 utilizaram nanopartículas de óxido de zinco como catalisador na síntese multicomponentes de xantenos, na qual reagiu-se 2 equivalentes de dimedona e 2-naftol com vários aldeídos sem a presença de solventes, a 80 °C (Figura 32). Obteve-se rendimentos de 92 % após 17 minutos de reação, utilizando-se 10 mol % do catalisador.

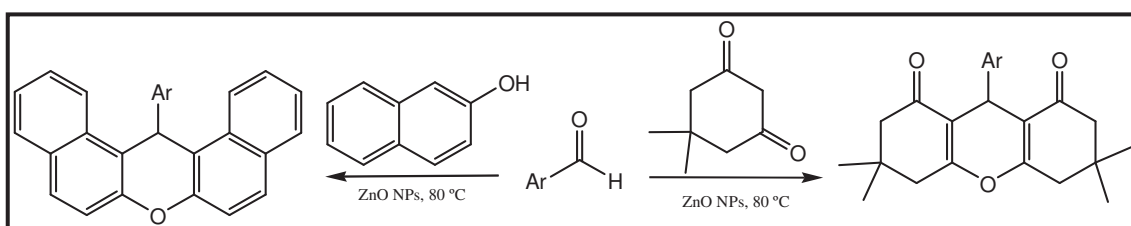


Figura 32: Síntese de Xantenos utilizando nanopartículas de óxido de zinco como catalisador.

II.7 ULTRASSOM

O ultrassom pode ser simplesmente definido como um som ou como uma frequência que é demasiadamente elevada para o ouvido humano detectar, isto é superior a 20 kHz (20.000 Hz, Hertz ciclo = por segundo) como representado na Figura 33 (LEONELLI, *et al*; 2010).

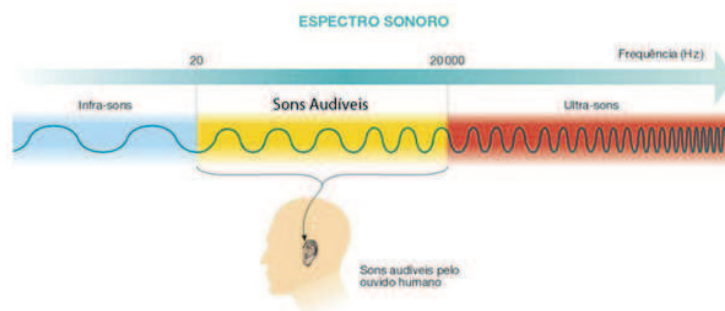


Figura 33: Espectro sonoro.

Fonte : http://www.aulas-fisica-quimica.com/8f_07.html. Acesso em 30/11/2012.

Neste processo ocorre a formação de bolhas de cavitação geradas pela onda de ultrassom que passam através do líquido (LEONELLI, *et al*; 2010). A descoberta do ultrassom ocorreu em 1880 por Curie estudando o efeito piezoeletrico. Langevin em 1912 desenvolveu um aparelho capaz medir a profundidade do mar, atualmente conhecido como Sound Navigation And Ranging - SONAR (BARBOZA, *et al*; 1992). O SONAR envia um pulso de ultrassom para o fundo do mar, e depois esta onda é refletida para um detector. Materiais piezoeletricos respondem a aplicação de campo elétrico, com potencial alternado com alta frequência, convertendo energia elétrica em energia mecânica de vibração. O efeito ultrassônico é um fenômeno físico baseado no processo de criar, aumentar e implodir cavidades de vapor e gases denominado cavitação promovendo efeitos de ativação em reações químicas. Durante a etapa de compressão a pressão é positiva, enquanto que a expansão resulta em vácuo, chamado de pressão negativa, constituindo-se em um ciclo de compressão-expansão que gera as cavidades. Em um líquido com partículas sólidas dispersas, os gases são adsorvidos nos poros das partículas. Na etapa de compressão os gases ou vapores, no interior da cavidade, são comprimidos para o interior da partícula e na etapa de expansão esses gases ou vapores são dirigidos para fora da partícula. A cavidade aumenta de tamanho

em direção ao interior do líquido, separa-se da partícula permanecendo um núcleo na cavidade. A origem da cavitação se deve ao fato que, durante a expansão, os gases adsorvidos no líquido ao redor da cavidade ou na interface, evaporam-se resultando na expansão da cavidade. Durante a etapa de compressão estes gases ou vapores não retornam completamente ao líquido, resultando num aumento efetivo da cavidade. Ciclos periódicos de compressão e expansão causam aumento do tamanho da cavidade. A cavidade ao atingir um tamanho crítico implode-se, liberando grande quantidade de calor e pressão num curto período de tempo e em pontos localizados do líquido (Figura 34) (MARTINES, *et al*; 2000).

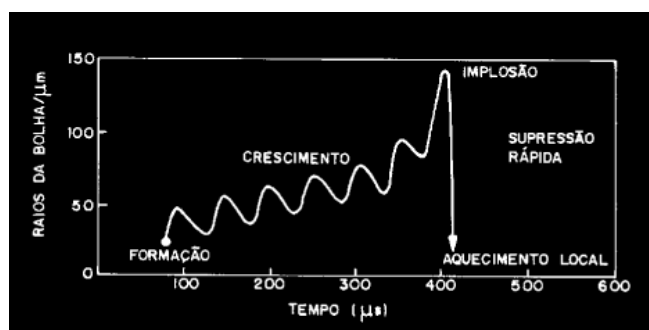


Figura 34: Crescimento de bolha e implosão num líquido irradiado com ultrassom (MARTINES, *et al*; 2000).

No ultrassom a precisão do termômetro é comprometida devido ao tempo de alcance do equilíbrio térmico entre o termômetro e o meio líquido de propagação. Portanto, o termômetro mede a média do aquecimento da compressão e de resfriamento da expansão (MARTINES, *et al*; 2000).

A utilização do ultrassom no campo da química orgânica recebeu considerável atenção nas últimas duas décadas. Desde o início da sonoquímica ficou claro que a cavitação acústica apresentaria inúmeras vantagens em relação ao aquecimento convencional, devido à possibilidade de realização de processos sintéticos mais rápidos e mais limpo e em alguns casos com maiores rendimentos, o que vem de encontro com os princípios da Química Verde (SUDHA, *et al*; 2012).

Em 1927, Alfredo Loomis e colaboradores observaram, pela primeira vez, os efeitos das ondas ultra-sonoras em sistemas químicos e biológicos. Em 1950 foram comercializados os primeiros aparelhos geradores de ondas ultra-sonoras, o que

possibilitou estudar o efeito dessas ondas sobre os sistemas químicos (BARBOSA, *et al*; 1992).

As primeiras tentativas para colocar em evidência o papel específico das ondas de ultrassom na química foram realizadas através de várias reações em meio aquoso, porém os primeiros resultados apresentaram efeitos modestos. Os primeiros resultados significativos para seu uso na química só apareceram com os estudos de sonoquímica em sistemas heterogêneos. A primeira utilização do ultrassom em sistemas heterogêneos sólido-líquido foi empregada por Sjöberg, em 1966, para desprotonar dimetilsulfóxido em presença de hidreto de sódio (BARBOSA, *et al*; 1992). A Figura 35 ilustra a reação descrita.

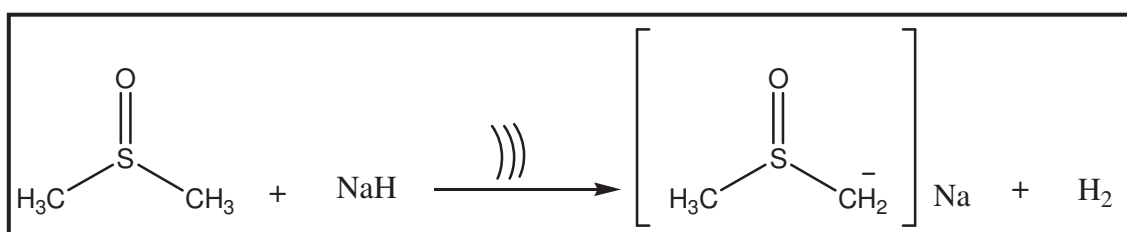


Figura 35: Reação de desprotonação do dimetilsulfóxido com irradiação de ultrassom.

Recentemente, uma importante revisão descreve vários exemplos no preparo de heterociclos empregando a irradiação de ultrassom (CELLA, *et al*; 2009). Um exemplo interessante destacado por estes autores foi a geração *in situ* de alquilazidas com posterior reação de cicloadição com alcinos terminais para formar compostos heterocíclicos do tipo 1,2,3-triazólico (Figura 36). A geração *in situ* do composto alquilazida ocorre via uma reação de substituição nucleofílica no haleto de alquila pelo grupo azida.

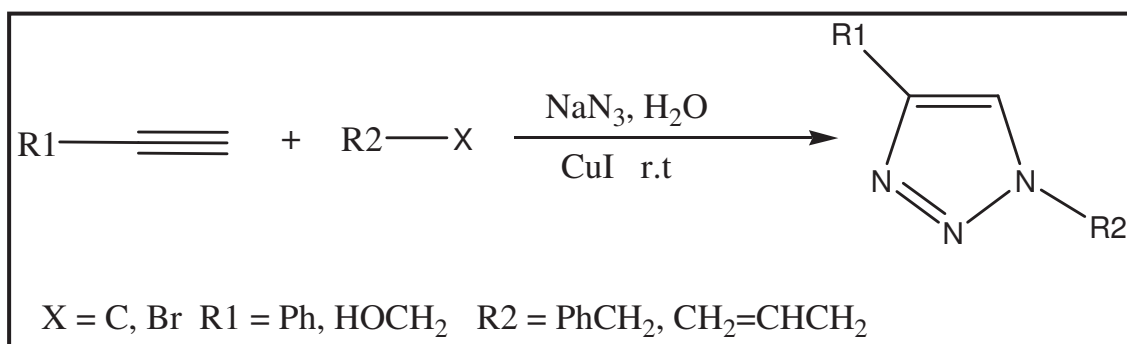


Figura 36: Uso de ultrassom na síntese de 1,2,3-triazóis.

FRANCO, *et al*; 2011 descreveram que em condições brandas a síntese de aminocarboidratos derivados do lapachol foi acelerada pelo uso da energia de ultrassom de acordo com a Figura 37.

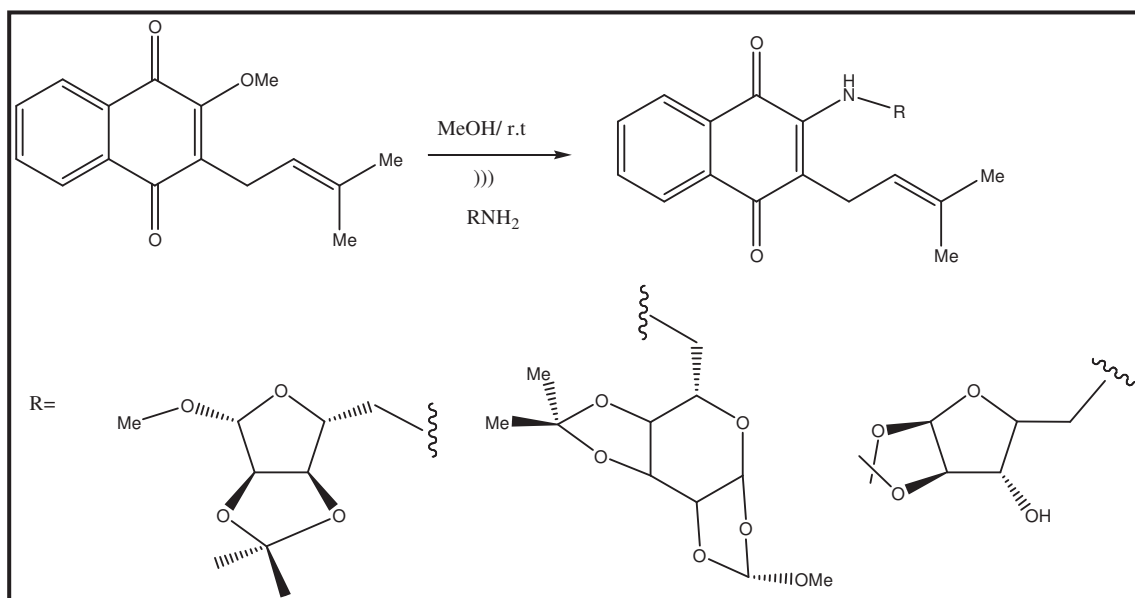


Figura 37: Aplicação do ultrassom na síntese de aminocarboidratos derivados de lapachol.

BRETANHA, *et al*; 2011 relataram a síntese de 1,2,4-oxadiazóis sobre irradiação de ultrassom. Os 1,2,4-oxadiazóis foram sintetizados a partir de cloretos de acila e da tricloroacetoamidoxima, usando acetato de etila como solvente (Figura 38). O tempo reacional foi de 15 minutos e os produtos foram obtidos com excelentes rendimentos (84-98%).

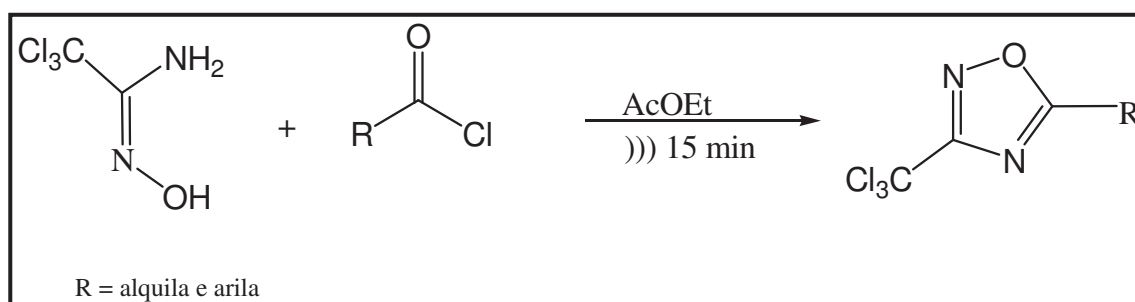


Figura 38: Síntese de 1, 2, 4- oxadiazóis mediada por ultrassom.

AHMADI, *et al*; 2013 sintetizaram azlactonas, utilizando-se como catalisador nanopartículas de óxido de ferro (III), a partir da reação entre aldeídos aromáticos, ácido hipúrico em ultrassom por 10 minutos, obtendo-se 95 % de rendimento (Figura 39).

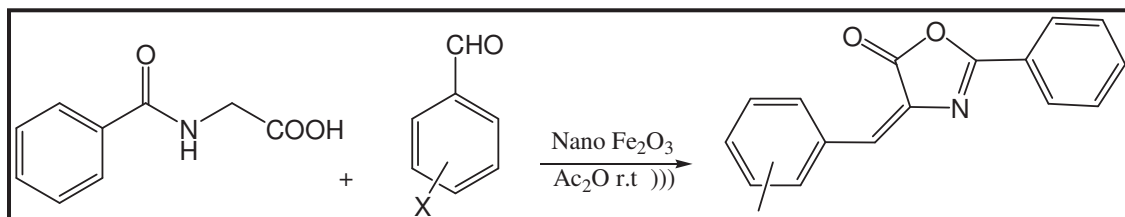


Figura 39: Síntese de Azlactonas utilizando-se nanopartículas de óxido de ferro (III) em ultrassom.

III. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

III.1 MATERIAIS

III.1.2 REAGENTES E SOLVENTES

Os reagentes empregados neste estudo foram: cinamaldeído (Aldrich), acetoacetato de etila (Vetec), benzilamina (Fluka analytical), butilamina (Aldrich), ciclohexilamina (Aldrich), anilina (Synth), etanol (Dinâmica), metanol (Dinâmica), hexano (Dinâmica), acetato de etila (Vetec) todos com grau de pureza P.A. Como secante nas reações utilizou-se o sulfato de sódio (ProQuímios) grau de pureza P.A. Para separação em coluna cromatográfica foi usada a sílica gel 70-230 Mesh e sílica flash[®] 70-230 Mesh.

III.1.3 CATALISADORES

Como catalisadores nanopartículas de óxido de zinco (Aldrich). Para a síntese do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) e bis-glicinato de zinco (II) utilizou-se como reagentes: prolina (Ajinomoto), glicina (ProQuímios), trietilamina (SAFC) e acetato de zinco (II) (Vetec).

III.1.4 EQUIPAMENTOS

- Ultrassom (UltraCleaner 1400A com aquecimento);
- Balança analítica digital (Marte);
- Centrífuga 206 BL (Fanem).
- Agitador magnético (Marconi)
- Rotaevaporador (Fisatom);
- Estufa a vácuo (Marconi).

- Manta de aquecimento
- Cromatógrafo a gás (Varian 431-CG) acoplado a um detector de massas (Varian 210-MS);
- Espectrofotômetro de IV, FTIR modelo 4000 (Jasco)
- Ressonância Magnética Nuclear, Bruker com frequência de 300 MHz para o ^1H e 75 MHz ^{13}C .

III.2 SÍNTESE DO CATALISADOR BIS-*L*-PROLINATO DE ZINCO (II)

Primeiramente, realizou-se a síntese do bis-*L*-prolinato de zinco (II), seguindo a metodologia descrita por KIDWAI, *et al*, 2011 com a finalidade de utilização no processo de catálise das reações de síntese de 1,4-Diidropiridinas, como apresentado na Figura 40.

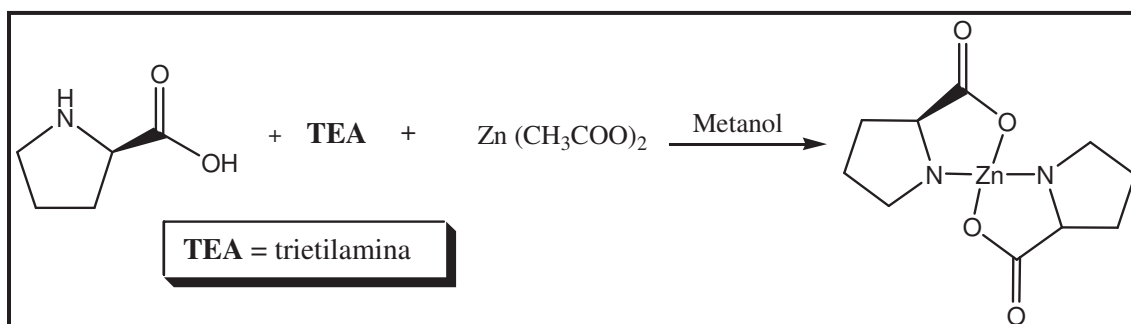


Figura 40: Síntese do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II).

Para a síntese deste catalisador foram utilizados como reagentes a *L*-prolina (4,4 mmol), trietilamina (4,4 mmol) e o acetato de zinco (2 mmol) em meio de metanol (10 mL). Os dois primeiros reagentes (*L*-prolina e trietilamina) juntamente com o solvente metanol foram agitados por 10 minutos com posterior adição do acetato de zinco. O bruto de reação foi agitado por aproximadamente 45 minutos e após esse tempo filtrou-se o sólido formado e deixou-se secar por 24 horas. Logo após a secagem, a massa resultante proporcionou 95% de rendimento, por fim utilizou este catalisador sem breve purificação. Foram realizadas análises de RMN de ^1H , para confirmação da estrutura (Anexo N).

III.3 SÍNTESE DO CATALISADOR BIS-GLICINATO DE ZINCO (II)

Realizou-se a síntese do bis-glicinato de zinco (II), seguindo a metodologia descrita por NISHAT, *et al*; 2010 (Figura 41). Para esta síntese foram utilizados como reagentes a glicina (6,6 mmol), trietilamina (4,3 mmol) e o acetato de zinco (2 mmol) em meio de metanol (10 mL). Agitou-se os dois primeiros reagentes (glicina e trietilamina) juntamente com o solvente metanol por 10 minutos com posterior adição do acetato de zinco, a mistura foi colocada em refluxo por 1 hora á 80°C. Após esse tempo filtrou-se o sólido formado e deixou-se secar por 24 horas. Logo após a secagem, a massa resultante proporcionou 97% de rendimento. Foram realizadas análises de RMN de ^1H , para confirmação da estrutura (Anexo M).

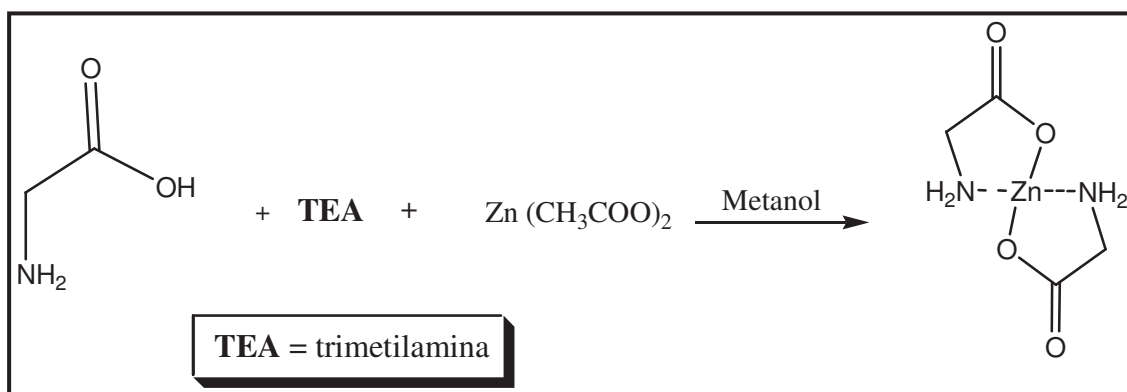


Figura 41: Síntese do catalisador bis-glicinato de zinco (II).

III.4 SÍNTESE GERAL DE β -ENAMINONAS

Realizou-se a síntese das β -enaminonas reagindo-se o acetoacetato de etila com variadas aminas: anilina, benzilamina, butilamina e ciclohexilamina. Como catalisador utilizou-se o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (10% mol), bis-glicinato de zinco (II) (10% mol) e nanopartículas de óxido de zinco – ZnO (10% mol). As reações foram realizadas em ultrassom por 1 hora a 60 °C, como descrito na Figura 42.

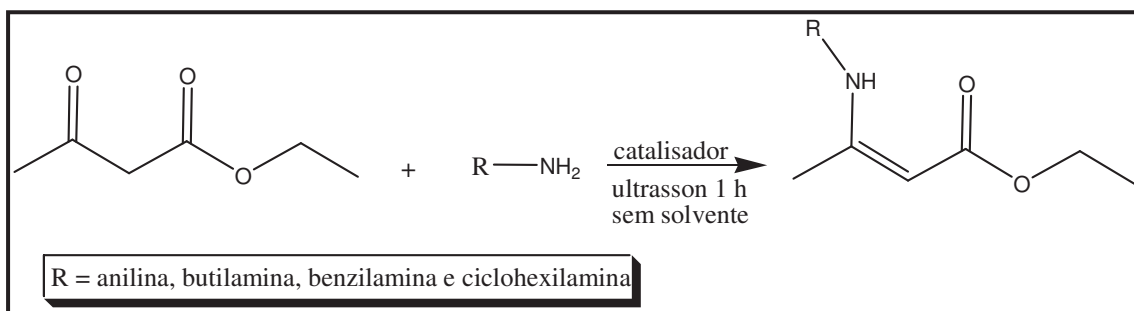


Figura 42: Síntese de β -enaminonas em ultrassom.

Todas as reações foram monitoradas via cromatografia em camada fina (TLC) e, logo após a visualização da formação do composto, o conteúdo das reações foram rotaevaporadas e secas em estufa a vácuo.

A purificação do produto das reações com butilamina, benzilamina e ciclohexilamina, foi realizada por cromatografia em coluna com sílica flash, utilizando-se 30 g de sílica para 1 g de composto e como sistema solvente hexano e acetato de etila na proporção 95:5.

Realizou-se a purificação do produto contendo anilina através de destilação em temperatura de 127 °C.

III.4.1 SÍNTESE DO COMPOSTO (Z)-3-(FENILAMINO)BUT-2-ENOATO DE ETILA

Para a síntese do composto (Z)-3-(fenilamino)but-2-enoato de etila (Figura 43) reagiu-se 1,5 mmol de acetoacetato de etila, 1,5 mmol de anilina com os respectivos catalisadores [bis-L-prolinato de zinco (II) (10% mol), bis-glicinato de zinco (II) (10% mol) e nanopartículas de óxido de zinco – ZnO (10% mol)], sem a presença de solvente.

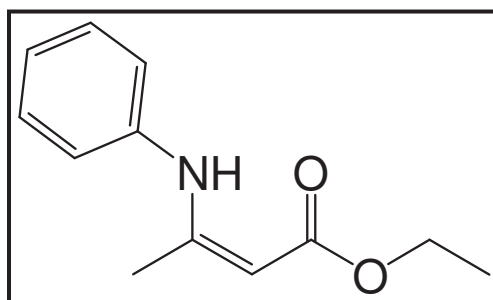


Figura 43: Síntese do composto (Z)-3-(fenilamino)but-2-enoato de etila.

Os espectros de infravermelho (Anexo A) apresentaram como principais bandas de estiramento: as bandas de $\nu_{\text{N-H}}$ em torno de 3149 cm^{-1} , as bandas de $\nu_{\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}}$ em torno de 2973 cm^{-1} , as bandas de $\nu_{\text{C=O}}$ do éster em aproximadamente 1649 cm^{-1} , as bandas de $\nu_{\text{C=C}}$ em torno de 1617 cm^{-1} , as bandas de $\nu_{\text{C-N}}$ de em torno de 1166 cm^{-1} , as bandas de deformação simétrica fora do plano $\delta_{\text{N-H}}$ em torno de 747 cm^{-1} e $\delta_{\text{C}_{\text{sp}^2\text{-H}}}$ do anel em torno de 697 cm^{-1} .

CG/MS [M(%)]: 206 (35), 160 (47,5), 130 (87), 118 (100), 77 (73) e 40 (21,6) - (Anexo E).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS): 10.37 (1H, s); 7.26 (2H, m); 7.06 (3H, m); 4.67 (1H, m), 3.06 (1H, s), 4.14 (2H, quart, $J=7,2 \text{ Hz}$); 1.96 (3H, s) e 1.26 (3H, t, $J=7,2 \text{ Hz}$) - (Anexo P).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS): 170.2; 158.7; 139.2; 128.9; 124.7; 124.2; 85.9; 58.6; 20.1 e 14.4 - (Anexo Q).

DEPT/135: 128.9 (+); 124.7 (+); 124.2 (+); 85.9 (+); 58.6 (-); 20.18 (+) e 14.48 (+) - (Anexo R).

III.4.2 SÍNTESE DO COMPOSTO (Z)-3-(BENZILAMINO)BUT-2-ENOATO DE ETILA

Para a síntese do composto (Z)-3-(benzilamino)but-2-enoato de etila (Figura 44) reagiu-se 1,5 mmol de acetoacetato de etila, 1,5 mmol da benzilamina com os respectivos catalisadores [bis-*L*-prolinato de zinco (II) (10% mol), bis-glicinato de zinco

(II) (10% mol) e nanopartículas de óxido de zinco – ZnO (10% mol)], sem a presença de solvente.

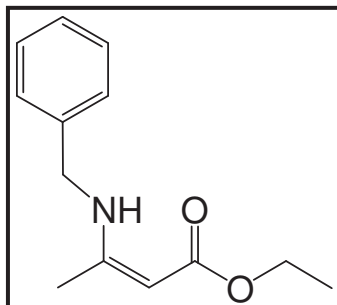


Figura 44: Síntese do composto (Z)-3-(benzilamino)but-2-enoato de etila.

Os espectros de infravermelho (Anexo B) apresentaram como principais bandas de estiramento: as bandas de $\nu_{\text{N-H}}$ em torno de 3390 cm^{-1} , as bandas de $\nu_{\text{C}_{\text{sp}^3-\text{H}}}$ em torno de 2932 cm^{-1} , as bandas de $\nu_{\text{C=O}}$ do éster em aproximadamente 1644 cm^{-1} , as bandas de $\nu_{\text{C=C}}$ em torno de 1604 cm^{-1} , as bandas de $\nu_{\text{C-N}}$ de aminas aromáticas em torno de 1163 cm^{-1} , as bandas de deformação simétrica fora do plano $\delta_{\text{N-H}}$ em torno de 781 cm^{-1} e $\delta_{\text{C}_{\text{sp}^2-\text{H}}}$ do anel em torno de 691 cm^{-1} .

CG/MS [M(%]): 219 (63,5), 174 (43), 105 (28,5) e 91 (92,1) - (Anexo F).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS): 8.94 (1H, s); 7.25 (1H, m); 4.5 (1H, s); 4.37 (2H, d, $J=6,3 \text{ Hz}$); 4,06 (2H, quart, $J=7,2 \text{ Hz}$); 1.86 (3H, s) e 1.23 (3H, t, $J=7,2 \text{ Hz}$) – (Anexo V).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS): 170.2; 161.4; 138.5; 128.5; 127.0; 126.4; 82.9; 58.0; 46.5; 19.0 e 14.4 – (Anexo W).

DEPT/135: 128.5 (+); 127.0 (+); 126.4 (+); 82.9 (+); 58.1 (-); 46.5 (-); 19.1 (+) e 14.4 (+) – (Anexo X).

III.4.3 SÍNTESE DO COMPOSTO (Z)-3-(BUTILAMINO)BUT-2-ENOATO DE ETILA

Para a síntese do composto (Z)-3-(butilamino)but-2-enoato de etila (Figura 45) reagiu-se 1,5 mmol de acetoacetato de etila, 1,5 mmol da butilamina com os respectivos

catalisadores [bis-*L*-prolinato de zinco (II) (10% mol), bis-glicinato de zinco (II) (10% mol) e nanopartículas de óxido de zinco – ZnO (10% mol)], sem a presença de solvente.

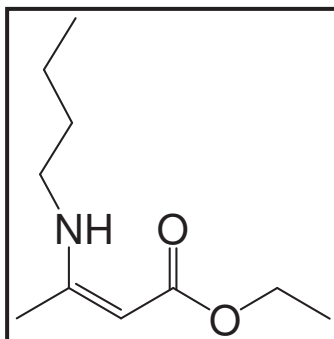


Figura 45: Síntese do composto (Z)-3-(butilamino)but-2-enoato de etila.

Os espectros de infravermelho (Anexo C) apresentaram como principais bandas de estiramento: as bandas de ν N-H em torno de 3390 cm^{-1} , as bandas de ν CH₂ em torno de 2980 , as bandas de ν Csp³-H em torno de 2932 cm^{-1} , as bandas de ν C=O do éster em aproximadamente 1644 cm^{-1} , as bandas de ν C=C em torno de 1600 cm^{-1} e as bandas de deformação simétrica fora do plano N-H em torno de 781 cm^{-1} .

CG/MS [M(%)]: 186 (98), 140 (89,4), 96 (98), 55 (54,5) e 42 (91,3) – (Anexo G).

RMN ¹H (CDCl₃/TMS): 8.43 (1H, s); 4.28 (1H, s); 3.94 (2H, quart J = 7,2 Hz); 3.06 (2H, quart, J = 7,2 Hz), 1.77 (3H, s); 1.41 (2H, quint, J = 6,9 Hz); 1.26 (2H, s, J = 6,9 Hz), 1.10 (3H, t, J = 7,2Hz) e 0.80 (3H, t, J = 7,2Hz) – (Anexo S).

RMN ¹³C (CDCl₃/TMS): 170.2; 161.5; 81.5; 57.7; 42.3; 32.1; 19.6; 18.9; 14.3 e 13.4 – (Anexo T).

DEPT/135: 81.5 (+); 57.8 (-); 42.4 (-); 32.2 (-); 19.7 (-); 19.0 (+); 14.4 (+) e 13.9 (+) – (Anexo U).

III.4.4 SÍNTESE DO COMPOSTO (Z)-3-(CICLOHEXILAMINO)BUT-2-ENOATO DE ETILA

Para a síntese do composto (Z)-3-(ciclohexilamino)but-2-enoato de etila (Figura 46) reagiu-se 1,5 mmol de acetoacetato de etila, 1,5 mmol da ciclohexilamina com os

respectivos catalisadores [bis-*L*-prolinato de zinco (II) (10% mol), bis-glicinato de zinco (II) (10% mol) e nanopartículas de óxido de zinco – ZnO (10% mol)], sem a presença de solvente.

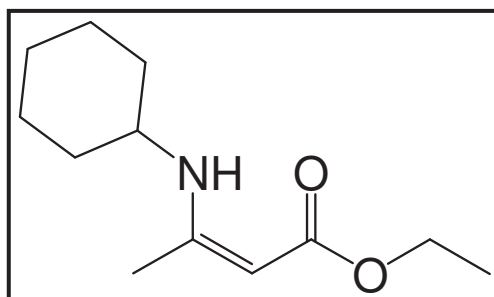


Figura 46: Síntese do composto (Z)-3-(ciclohexilamino)but-2-enoato de etila.

Os espectros de infravermelho (Anexo D) apresentaram como principais bandas de estiramento: as bandas de $\nu_{\text{N-H}}$ em torno de 3274 cm^{-1} , as bandas de $\nu_{\text{C-H}}$ anel aromático em torno de 2924 , as bandas de $\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$ em torno de 2857 cm^{-1} , as bandas de $\nu_{\text{C=O}}$ do éster em aproximadamente 1644 cm^{-1} , as bandas de $\nu_{\text{C=C}}$ em torno de 1612 cm^{-1} , as bandas de deformação simétrica fora do plano $\delta_{\text{N-H}}$ em torno de 785 cm^{-1} e $\delta_{\text{Csp}^2\text{-H}}$ do anel em torno de 691 cm^{-1} .

CG/MS [M(%)]: 212 (63,1), 166 (35,7), 130 (98,4), 122 (43,3), 84 (100), 55 (33,3) e 42 (74,1) – (Anexo H).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS): 8.50 (1H, d, $J = 8,4 \text{ Hz}$); 4.26 (1H, s); 3.97 (2H, quart $J = 7,2 \text{ Hz}$); 3.21 (1H, m), 3.06 (1H, m), 1.81 (3H, s); 1.76 (2H, m); 1.62 (2H, m) e 1.49 (8H, m) – (Anexo Y).

DEPT/135: 81.8 (+); 58.3 (-); 51.5 (+); 34.5 (-); 25.6 (-); 24.8 (-); 19.4 (+) e 14.9 (+) – (Anexo – Z).

III.5 SÍNTESE GERAL DAS 1,4-DIIDROPIRIDINAS

Realizou-se a síntese do intermediário enamina (Passo 1, Figura 47) reagindo-se o acetoacetato de etila com variadas aminas: anilina, benzilamina, butilamina e ciclohexilamina e como catalisador o bis-*L*-prolinato de zinco (II) (20% mol), bis-glicinato de zinco (II) (20% mol) e nanopartículas de óxido de zinco - ZnO (20% mol)

em ultrasson por 1 h. Em seguida, acrescentou-se o aldeído e o etanol no meio reacional (Passo 2, Figura 47), deixando reagir por 4 h em ultrassom a 60 °C.

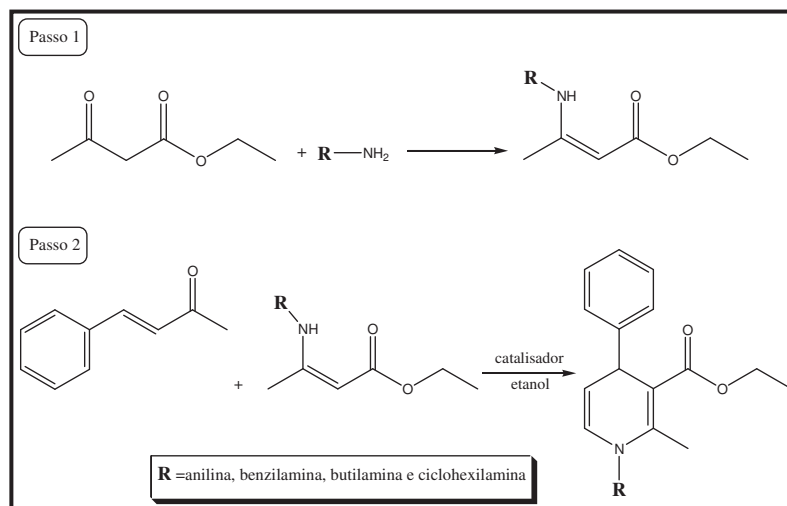


Figura 47: Síntese do intermediário enamina e da 1,4-Diidropiridina.

Todas as reações foram monitoradas via cromatografia em camada fina (TLC), logo após a formação do composto de interesse foram rotaevaporadas e secas em estufa a vácuo.

A purificação do produto bruto de cada reação foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 Mesh) utilizando-se 30 g de sílica para 1 g de composto e como sistema solvente hexano e acetato de etila na proporção 9:1.

III.5.1 SÍNTESE DO COMPOSTO 1,4-DIIDRO-2-METIL-1,4-DIFENILPIRIDINA-3-CARBOXILATO DE ETILA.

Para a síntese do composto 1,4-Diidro-2-metil-1,4-difenilpiridina-3-carboxilato de etila (Figura 48) reagiu-se 1,5 mmol de acetoacetato de etila, 1,5 mmol de anilina com os respectivos catalisadores [bis-*L*-prolinato de zinco (II) (20% mol), bis-glicinato de zinco (II) (20% mol) e nanopartículas de óxido de zinco – ZnO (20% mol)]. Em seguida, adicionou-se 1,5 mmol de cinamaldeído e 5 mL de etanol.

CG/MS [M(%)]: 319 (59,6), 243 (32), 214 (61,6) e 51 (34,7) – (Anexo I).

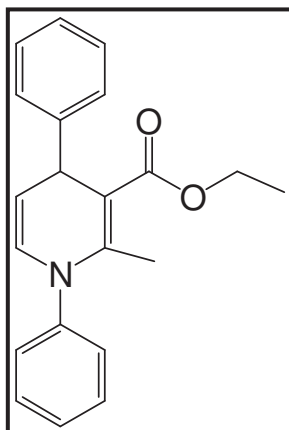


Figura 48: Síntese do composto 1,4-Diidro-2-metil-1,4-difenilpiridina-3-carboxilato de etila.

III.5.2 SÍNTESE DO COMPOSTO 1-BENZIL-1,4-DIIDRO-2-METIL-4-FENILPIRIDINA-3-CARBOXILATO DE ETILA.

Para a síntese do composto 1-benzil-1,4-Diidro-2-metil-4-fenilpiridina-3-carboxilato de etila (Figura 49) Reagiu-se 1,5 mmol de acetoacetato de etila, 1,5 mmol de benzilamina com os respectivos catalisadores [bis-*L*-prolinato de zinco (II) (20% mol), bis-glicinato de zinco (II) (20% mol) e nanopartículas de óxido de zinco – ZnO (20% mol)]. Em seguida, adicionou-se 1,5 mmol de cinamaldeído e 5 mL de etanol.

CG/MS [M(%): 333 (58), 256 (95) e 91 (100) – (Anexo J).

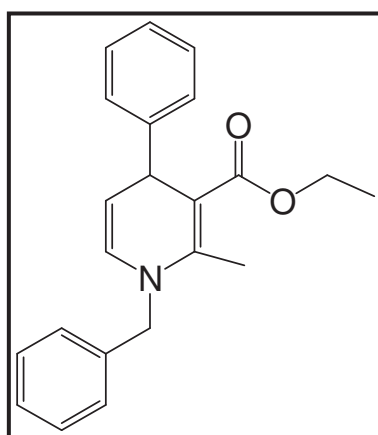


Figura 49: Síntese do composto 1-benzil-1,4-Diidro-2-metil-4-fenilpiridina-3-carboxilato de etila.

III.5.3 SÍNTESE DO COMPOSTO 1-BUTIL-1,4-DIIDRO-2-METIL-4-FENILPIRIDINA-3-CARBOXILATO DE ETILA.

Para a síntese do composto 1-butil-1,4-Diidro-2-metil-4-fenilpiridina-3-carboxilato de etila (Figura 50) reagiu-se 1,5 mmol de acetoacetato de etila, 1,5 mmol de butilamina com os respectivos catalisadores [bis-*L*-prolinato de zinco (II) (20% mol), bis-glicinato de zinco (II) (20% mol) e nanopartículas de óxido de zinco – ZnO (20% mol)]. Em seguida, adicionou-se 1,5 mmol de cinamaldeído e 5 mL de etanol.

CG/MS [M(%): 299 (57), 226 (52) e 222 (100) – (Anexo K).

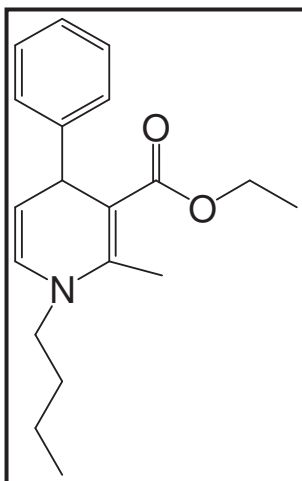


Figura 50: Síntese do composto 1-butil-1,4-Diidro-2-metil-4-fenilpiridina-3-carboxilato de etila.

III.5.4 SÍNTESE DO COMPOSTO 1-CICLOHEXIL-1,4-DIIDRO-2-METIL-4-FENILPIRIDINA-3-CARBOXILATO DE ETILA.

Para a síntese do composto 1-ciclohexil-1,4-Diidro-2-metil-4-fenilpiridina-3-carboxilato de etila (Figura 51) reagiu-se 1,5 mmol de acetoacetato de etila, 1,5 mmol de ciclohexilamina com os respectivos catalisadores [bis-*L*-prolinato de zinco (II) (20% mol), bis-glicinato de zinco (II) (20% mol) e nanopartículas de óxido de zinco – ZnO (20% mol)]. Em seguida, adicionou-se 1,5 mmol de cinamaldeído e 5 mL de etanol.

CG/MS [M(%): 325 (70,4), 252 (100) e 166 (0,8) – (Anexo L).

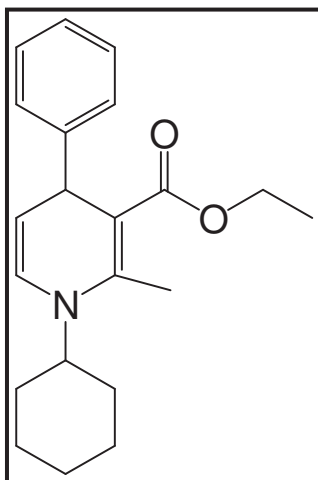


Figura 51: Síntese do composto 1-ciclohexil-1,4-Diidro-2-metil-4-fenilpiridina-3-carboxilato de etila.

IV. CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OBTIDOS

As β -enaminonas obtidas foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho (IV) e por cromatografia gasosa acoplada a um detector de massas (CG/MS). As 1,4-Diidropiridinas foram caracterizadas por cromatografia gasosa. E as estruturas dos catalisadores bis-*L*-prolinato de zinco (II) e bis-glicinato de zinco (II) por Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C .

IV.1 CROMATÓGRAFO GASOSO

Para as análises realizadas no cromatógrafo gasoso utilizou-se as seguintes condições de operação:

- Temperatura do injetor: 280 °C.
- Temperatura do detector: 280 °C.
- Fluxo do gás de arraste: (He) 80 kPa de pressão.
- Razão de split: splitless 1/25.
- Fluxo da coluna: 1 mL/min.
- Temperatura do forno: 250 °C.

IV.2 MEDIDAS NO INFRAVERMELHO

Os espectros de infravermelho foram registrados no espectrômetro da Jasco.

Os espectros de infravermelho foram realizadas utilizando uma cela de KBr. As regiões de interesse analisadas para as β -enaminonas nos espectros foram às regiões correspondentes à transição fundamental da vibração de estiramento da carbonila do éster ($1750 - 1735 \text{ cm}^{-1}$) e a região referente à vibração de estiramento da ligação N-H que compreende a região de 3500 a 3100 cm^{-1} . Para este procedimento utilizou-se cela de KBr $0,5 \text{ mm}$ de caminho óptico. Os espectros foram registrados à temperatura ambiente. As condições gerais nas quais as bandas foram registradas, sendo as mesmas para todos os compostos, são:

- Resolução: $1,0 \text{ cm}^{-1}$
- Número de onda: 400 a 4000 cm^{-1}

IV.3 MEDIDAS DE RESSÔNANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H foram registrados no espectrômetro (Bruker) e determinados em solução de concentração $5 \times 10^{-1} \text{ M}$ em CDCl_3 como referência interna.

Utilizou-se um campo magnético de $11,74 \text{ Tesla}$ e radiofrequência de 300 MHz para ^1H e 75 MHz para o núcleo de ^{13}C . Os valores de deslocamento químico foram atribuídos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

V. RESULTADOS E DISCUSSÕES.

V.1 β -ENAMINONAS

Todas as reações de síntese das β -enaminonas foram realizadas sem a presença de solventes e com o auxílio do ultrassom, buscando-se desenvolver uma metodologia ambientalmente mais correta e voltada para os princípios da Química Verde.

Segundo PRADO, 2003 a utilização de solventes e auxiliares deve ser evitada quando possível ou usadas inocuamente no processo, pois os solventes e auxiliares utilizados em processos químicos representam um dos principais problemas da indústria química, devido à geração de resíduos.

O sexto princípio da Química Verde aborda aspectos como a diminuição do consumo energético em processos químicos, desenvolvendo novas reações que possam ser efetuadas de maneira a minimizar o consumo de energia. Uma opção é substituir, por exemplo, o aquecimento convencional por fontes de energia alternativas, como as microondas e o ultrassom, diminuindo desta forma a utilização de combustíveis fósseis que são fontes não renováveis e que causam muito mais danos ao meio ambiente (LENARDÃO, *et al*; 2003).

A metodologia utilizada para a síntese de β -enaminonas mostrou-se muito eficiente, já que propiciou a obtenção do produto de interesse, utilizando-se diferentes aminas e catalisadores, como podemos observar nos espectros de infravermelho, e espectros de massas que apresentam dados correspondentes ao da literatura (Anexos A a H).

V.1.1 CATALISADOR BIS-*L*-PROLINATO DE ZINCO (II)

Os dados dispostos na Tabela 1 foram obtidos através da reação do acetoacetato de etila com variadas aminas e com o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II).

Tabela 1: Rendimentos obtidos na síntese de β -enaminonas utilizando o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) e ultrassom.

Entrada	Aminas	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Anilina	1 h	63
2	Benzilamina	1 h	65
3	Butilamina	1 h	69
4	Ciclohexilamina	1 h	67

Através da análise dos dados apresentados na Tabela 1 pôde-se observar que o melhor rendimento foi obtido utilizando-se como amina a butilamina. Isso se deve ao fato de aminas alifáticas serem mais reativas que aminas cíclicas. No entanto, também pode estar relacionado com a basicidade das aminas (Tabela 2), pois ao diminuir o caráter básico ocorre um decréscimo no rendimento reacional. Todavia, vale ressaltar a ordem de basicidade: butilamina > ciclohexilamina > benzilamina > anilina.

A Tabela 2 apresenta os valores de pK_b das aminas (anilina, benzilamina, butilamina e ciclohexilamina) utilizadas na síntese das β -enaminonas e das 1,4-Diidropiridinas.

Tabela 2: Valores de pK_b das aminas.

Entrada	Aminas	pK_b
1	Anilina	10,01
2	Benzilamina	4,66
3	Butilamina	3,22
4	Ciclohexilamina	3,30

Fonte: Amarego, W. L. F, Perrin, D.D. **Purification of laboratory chemistry** Ed. 4. Butterworth Heinemann, 2000.

V.1.2 CATALISADOR BIS-GLICINATO DE ZINCO (II)

Os dados dispostos na Tabela 3 foram obtidos através da reação do acetoacetato de etila com variadas aminas e com o catalisador bis-glicinato de zinco (II).

Tabela 3: Rendimentos obtidos na síntese de β -enaminonas utilizando o catalisador bis-glicinato de zinco (II) e ultrassom.

Entrada	Aminas	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Anilina	1 h	87
2	Benzilamina	1 h	92
3	Butilamina	1 h	99
4	Ciclohexilamina	1 h	96

Observa-se nos dados a Tabela 3, que os rendimentos obtidos também podem ter influência da basicidade, pois a β -enaminona proveniente da butilamina apresentou o melhor rendimento reacional, seguido da ciclohexilamina e da anilina.

Comparando-se os resultados obtidos entre os dois catalisadores citados, percebe-se que os rendimentos das β -enaminonas foram superiores quando se utilizou o catalisador bis-glicinato de zinco (II). Isso se deve ao fato da estrutura do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) apresentar um volume maior, o que pode ter dificultado a interação com o intermediário formado entre a amina e o acetoacetato de etila durante o processo reacional.

V.1.3 CATALISADOR NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE ZINCO

Os dados dispostos na Tabela 4 foram obtidos através da reação do acetoacetato de etila com variadas aminas e nanopartículas de óxido de zinco como catalisador.

Tabela 4: Rendimentos obtidos na síntese de β -enaminonas utilizando nanopartículas de óxido de zinco como catalisador e ultrassom.

Entrada	Aminas	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Anilina	1 h	96
2	Benzilamina	1 h	84
3	Butilamina	1 h	80
4	Ciclohexilamina	1 h	83

Analisando-se os dados da Tabela 4, percebemos que todas as β -enaminonas produzidas a partir das diferentes aminas, apresentaram ótimos rendimentos reacionais, o que possivelmente está relacionado com o tamanho de partícula do catalisador.

No entanto, os resultados demonstraram uma tendência oposta àquela obtida utilizando-se o bis-*L*-prolinato de zinco (II) e o bis-glicinato de zinco (II) como catalisadores, pois as aminas menos básicas apresentaram os melhores rendimentos reacionais, como é o caso do produto formado a partir da anilina (96%).

Cabe salientar que não foi encontrado na literatura nenhum relato de sínteses de β -enaminonas utilizando-se nanopartículas de óxido de zinco e ultrassom. Como já citado, INDULAR, *et al*; 2012 propuseram a síntese de várias β -enaminonas, utilizando-se nanopartículas de óxido de zinco e agitação mecânica, com tempo reacional de 3 horas, temperatura de 80 °C e rendimentos que variam entre 70 e 98 %.

Como pôde-se perceber a rota sintética desenvolvida neste trabalho, demonstrou-se muito eficiente já que propiciou a obtenção dos produtos de interesse com rendimentos similares aos encontrados na literatura, em menor tempo reacional e em condições mais brandas.

V.2 1,4-DIIDROPIRIDINAS

A metodologia utilizada para a síntese de 1,4-Diidropiridinas mostrou-se muito eficiente, já que propiciou a obtenção do produto de interesse, utilizando-se diferentes aminas e catalisadores, como podemos observar nos espectros de massas que apresentam dados correspondentes ao da literatura (Anexos I a L).

Todas as 1,4-Diidropiridinas sintetizadas foram purificadas em coluna cromatográfica, no entanto apresentaram baixos rendimentos. Tentou-se exaustivamente aprimorar o processo de purificação variando o tipo de sílica e a fase móvel, mas não obtendo-se êxito. Isto porque dados cromatográficos (CG/MS) indicavam uma maior porcentagem de conversão que os obtidos via coluna cromatográfica.

Essa dificuldade em se obter rendimentos mais significativos, está relacionada ao fato de não se conseguir separar na coluna cromatográfica o intermediário enamina e o composto de interesse, como mostra o espectro de RMN ^1H do Anexo O. Decorrente disso todos os resultados referentes às 1,4-Diidropiridinas estão apresentados em percentual de conversão.

É importante salientar que não consta na literatura reações multicomponentes de Hantzsch para sínteses de 1,4-Diidropiridinas utilizando-se os catalisadores apresentados neste trabalho e ultrassom.

V.2.1 CATALISADOR BIS-*L*-PROLINATO DE ZINCO (II)

Realizou-se a síntese do intermediário enamina, reagindo-se o acetoacetato de etila com diferentes aminas (anilina, benzilamina, butilamina e ciclohexilamina). Em seguida, adicionou-se o cinamaldeído, o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) e o etanol, como mostra a Tabela 5.

Tabela 5: Porcentagem de conversão do produto final utilizando o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II), agitação mecânica e ultrassom.

Entrada	Aminas	Conversão (%) Ultrassom/Tempo (h)	Conversão (%) Agitação/Tempo (h)
1	Anilina	84% / 5 h	45% / 24 h
2	Benzilamina	80% / 5 h	*
3	Butilamina	70% / 5 h	*
4	Ciclohexilamina	49% / 5 h	*

- Não houve formação de produto.

* Não foi realizada.

Através da análise da Tabela 5 pôde-se observar que a melhor porcentagem de conversão foi obtida utilizando-se como amina a anilina juntamente com o método de sonificação via ultrassom (entrada 1 Tabela 5, 84%), pois em agitação mecânica obteve-se o mesmo composto com tempo reacional de 24 h e conversão de apenas 45%, o que não é vantajoso tanto em um âmbito industrial, quanto ambiental.

Já a reação com a anilina a qual proporciona o maior rendimento corresponde ao fato não apenas da estrutura da amina, mas também à estrutura tridimensional do catalisador e seus intermediários reacionais. Tendo em vista a possível estrutura tetraédrica do catalisador [Anexo N, espectro de ^{13}C para a bis-*L*-prolinato de zinco (II)], a inserção da enamina, resultante da condensação do composto cetônico e a anilina, na estrutura do catalisador, proporciona decorrente da planaridade do anel aromático, um melhor acoplamento e, conjuntamente a isto, uma menor energia potencial correspondente à estabilização deste intermediário (Figura 52).

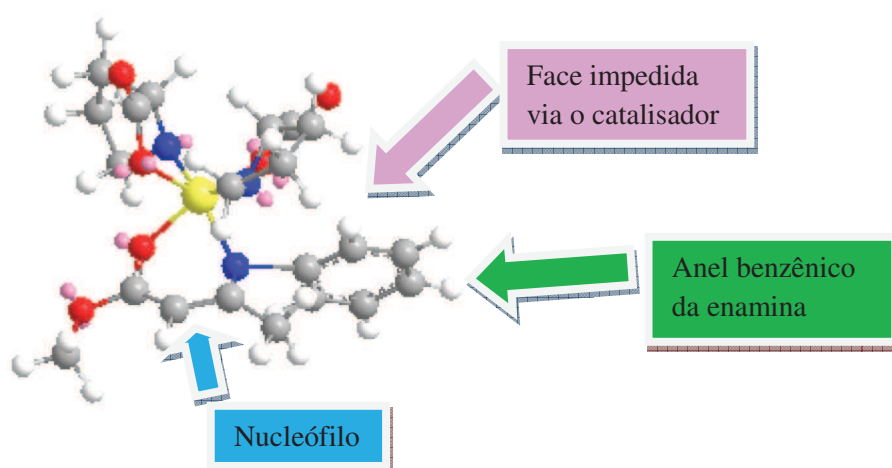


Figura 52. Estrutura obtida para o intermediário enamínico proveniente da interação da enamina contendo a anilina e o bis-*L*-prolinato de zinco (II).

Os dados de orbital molecular para os intermediários enamínicos contendo a anilina e a ciclohexilamina (Figura 54) indicam que a energia para a enamina contendo o grupamento ciclohexila é maior (HOMO -1 = -8,963 eV) quando comparada com o mesmo intermediário contendo a fenila (HOMO -1 = -9,603 eV). Observando-se apenas do valor de HOMO -1 pressupõe-se que o derivado ciclohexila é melhor nucleófilo do que o que contém a fenila. Todavia a descrição de orbital molecular de Hückel nos indica que há uma maior contribuição do carbono α na estrutura do intermediário, a qual o torna mais nucleofílico à reação de Michael. Isto fica evidente quando comparamos os rendimentos obtidos pela reação entre a anilina e a ciclohexilamina. A ciclohexilamina adota a conformação cadeira (Figura 53), a qual apresenta um maior efeito estérico, o que aumenta a energia potencial do sistema, diminuindo, assim, o rendimento reacional (49%, entrada 4, Tabela 5).

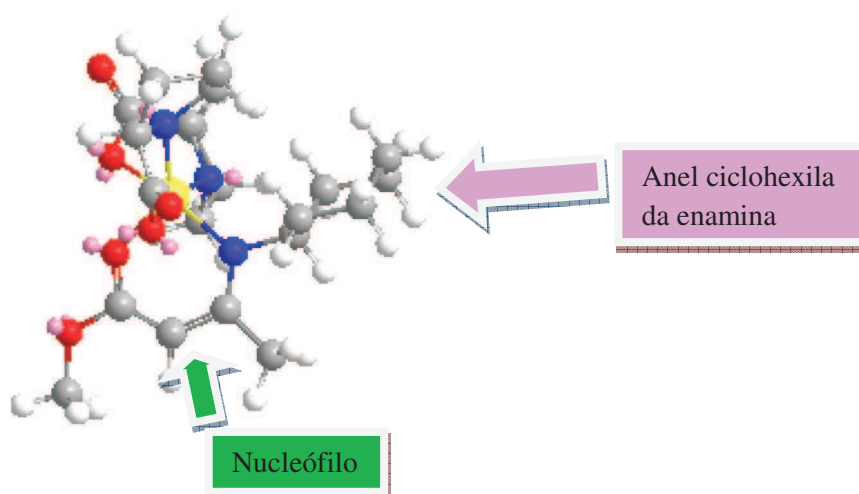


Figura 53. Estrutura obtida para o intermediário enamínico proveniente da interação da enamina proveniente da ciclohexilamina e o bis-*L*-prolinato de zinco (II).

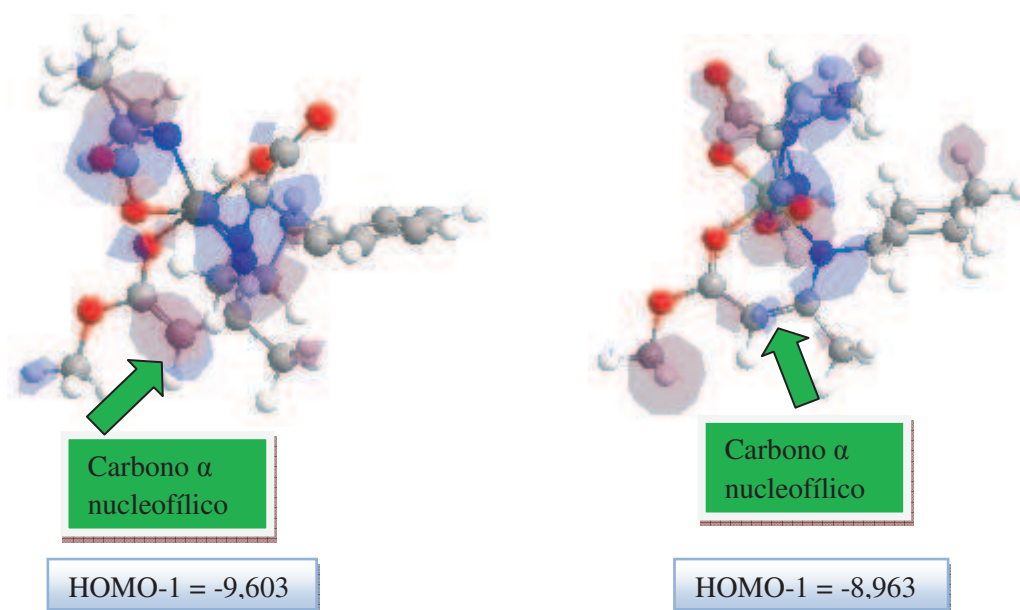


Figura 54. Estrutura obtida para os intermediários enamínicos contendo a anilina (a) e a ciclohexilamina (b) e o bis-*L*-prolinato de zinco (II) apresentando os orbitais HOMO -1.

A reação contendo a butilamina deveria ter apresentado o maior percentual de conversão já que o volume de sua estrutura proporciona um menor impedimento estéreo, no entanto, dados espectrais demonstraram que este composto é termossensível, por isso ao ser injetado no espectrômetro de massas ele sofre a ação da temperatura do

injetor, o pode ter propiciado a decomposição do produto de interesse dentro coluna cromatográfica e possibilitado a formação de produtos indesejáveis.

Por fim, a reação envolvendo a benzilamina apresenta um rendimento intermediário tendo em vista que a sua estrutura apresenta um espaçador (-CH₂-) o que permite que a mesma adote conformações que envolva o anel aromático em uma região do espaço o mais distante possível.

V.2.2 CATALISADOR BIS-GLICINATO DE ZINCO (II)

Realizou-se a síntese do intermediário enamina, reagindo-se o acetoacetato de etila com diferentes aminas (anilina, benzilamina, butilamina e ciclohexilamina). Em seguida, adicionou-se o cinamaldeído, bis-glicinato de zinco (II) e o etanol, como mostra a Tabela 6.

Tabela 6: Porcentagem de conversão do produto final utilizando como catalisador bis-glicinato de zinco (II) e ultrassom.

Entrada	Aminas	Conversão (%)
		Ultrassom/Tempo (h)
1	Anilina	10% / 5 h
2	Benzilamina	48% / 5 h
3	Butilamina	34% / 5 h
4	Ciclohexilamina	75% / 5 h

- Não houve formação de produto.

Analisando-se dados apresentados na Tabela 6, podemos perceber que o maior percentual de conversão ao produto final foi obtido utilizando-se como amina a ciclohexilamina (75 %, entrada 4). Esses resultados podem estar relacionados à basicidade das aminas, pois ao aumentar o pKa (Tabela 2) o percentual de conversão diminui. No entanto, o composto sintetizado a partir da butilamina não apresentou a

mesma tendência. Acredita-se que neste caso, assim como já descrito anteriormente, houve decomposição do composto de interesse, o que diminuiu o seu percentual de conversão.

Contudo, estes percentuais de conversão também podem estar relacionados com a estrutura tridimensional do catalisador e dos seus intermediários reacionais, pois o catalisador bis-glicinato de zinco (II) apresenta possivelmente a mesma estrutura tetraédrica (Anexo M) que o catalisador bis-*L*-glicinato de zinco (II), no entanto, como o volume da estrutura deste catalisador é menor, acredita-se que haja um menor impedimento estérico e conseqüentemente uma maior interação entre esta estrutura e a das aminas mais volumosas como a ciclohexilamina.

Como já foi descrito anteriormente, os valores de HOMO-1 para o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) demonstraram que o derivado contendo a ciclohexila é mais nucleofílico que aquele contendo a fenila e que o percentual de conversão obtido para o produto de interesse foi menor quando se utilizou a ciclohexilamina devido ao impedimento estérico existente.

No entanto, todas estas constatações e a influência real do volume do catalisador bis-glicinato de zinco (II) no processo reacional só poderão ser confirmadas através da realização de cálculos teóricos que comprovem a interação entre as estruturas e a energia envolvida no estado de transição.

V.2.3 CATALISADOR NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE ZINCO (II)

Realizou-se a síntese do intermediário enamina, reagindo-se o acetoacetato de etila com diferentes aminas (anilina, benzilamina, butilamina e ciclohexilamina). Em seguida, adicionou-se o cinamaldeído, nanopartículas de óxido de zinco e o etanol, como mostra a Tabela 7.

Tabela 7: Porcentagem de conversão do produto final utilizando como catalisador nanopartículas de óxido de zinco e ultrassom.

Entrada	Aminas	Conversão (%) Ultrassom/Tempo (h)
1	Anilina	31 % /5h
2	Benzilamina	27 % /5h
3	Butilamina	94 % /5h
4	Ciclohexilamina	77 % /5h

Analisando-se a os dados apresentados pela Tabela 7, observamos novamente a influência da basicidade na conversão do composto de interesse. A butilamina que apresenta um pK_b igual a 3,22 e portanto é a amina mais básica, apresentou um maior percentual de conversão (entrada 3, Tabela 7), seguido da ciclohexilamina que apresenta um valor de pK_b igual a 3,30. No entanto, quando observamos os percentuais de conversão da benzilamina (entrada 2, Tabela 7) e da anilina (entrada 1, Tabela 7), verificamos que elas não seguem o mesmo efeito, já que a benzilamina que tem um valor de pK_b igual a 4,66 e portanto, é mais básica que a anilina ($pK_b = 10,01$), deveria apresentar um percentual de conversão maior.

VI. CONCLUSÕES

Do exposto anteriormente, podemos concluir que:

- A metodologia desenvolvida utilizando-se como catalisadores os complexos metálicos e nanopartículas de óxido de zinco foi eficiente na síntese de β -enaminonas e de 1,4-Diidropiridinas.
- Todas as sínteses realizadas apresentaram alto grau de influência da basicidade.
- O catalisador bis-glicinato de zinco (II) mostrou-se mais eficiente na síntese de β -enaminonas do que o bis-*L*-prolinato de zinco (II), devido ao volume de sua estrutura.
- As sínteses de β -enaminonas utilizando-se nanopartículas de óxido de zinco apresentaram elevados rendimentos devido a menor área superficial do catalisador.
- As sínteses de 1,4-Diidropiridinas realizadas com o catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) apresentaram maior percentual de conversão utilizando-se como amina a anilina devido ao menor impedimento estérico.
- As sínteses de 1,4-Diidropiridinas realizadas com o catalisador bis-glicinato de zinco (II) apresentaram maior percentual de conversão utilizando-se aminas mais básicas como a ciclohexilamina. Acredita-se que o volume da estrutura do catalisador tenha interferido nos percentuais de conversão obtidos.
- As 1,4-Diidropiridinas produzidas a partir de nanopartículas de óxido de zinco, apresentaram elevados percentuais de conversão, principalmente na síntese utilizando-se aminas mais básicas, como a butilamina e ciclohexilamina.
- Cumpre informar que não constam na literatura reações multicomponentes para a síntese de β -enaminonas e de 1,4-Diidropiridinas catalisadas por bis-*L*-prolinato de zinco (II) e bis-glicinato de zinco (II).
- A metodologia utilizando-se ultrassom e nanopartículas de óxido de zinco como catalisador nas reações multicomponentes de formação de β -enaminonas e 1,4-Diidropiridinas é inédita.
- O ultrassom demonstrou ser muito eficaz em síntese orgânica, pois reduziu o tempo reacional, o que gera economia de energia e está de acordo com os princípios da Química Verde.

- O processo de purificação das 1,4-Diidropiridinas, no qual utilizou-se metodologias clássicas, constituiu uma das maiores dificuldades encontradas.

VII. REFERÊNCIAS E NOTAS

ADUBE, R. N.; TIGOTE, R. M.; BHUSARE, S. R. **3- Nitrophenylboronic acid-catalyzed synthesis of β -enaminones under solvent-free conditions.** *Pelagia Reserarch Library*. v. 3, p. 231-235, 2012.

AFFELDT, R. F. **Síntese e estudo fotofísico de novos heterociclos nitrogenados contendo fluoróforos benzazólicos.** 83 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

AHMADI, S. J.; SADJADI, S.; HOSSEINPOUR, M. **A green protocol for Erlenmeyer-Plochl reaction by using iron oxide nanoparticles under ultra sonic irradiation.** *Ultrasonics Sonochemistry*. v. 20, p. 408-412, 2013.

ANASTAS, P. T.; LANKEY, R. L. **Life cycle assessment and green chemistry: the yin and yang of industrial ecology.** *Green Chemistry*. v. 2, p. 289-295, 2000.

BALALAIE, S.; BAOOSI, L.; TAHOORI, F.; ROMINGER, F.; BIJANZADEH, H. R. **Synthesis of polysubstituted 1,4-dihydropyridines via three-component reaction.** *Tetrahedron*. v. 60, p. 738-743, 2013.

BARBOSA, J. C. S.; SERRA, A. A. **Ultra-som (I): Influencia do ultra-som na química.** *Química Nova*. v. 15, p. 302-316, 1992.

BECHERI, A.; DURR, M.; LO NOSTRO, P.; BAGLIONI, P. **Synthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles: application to textiles as UV absorbers.** *Journal of Nanoparticle Research*. v. 10, p. 679-689, 2008.

BIONDO, V. **Produção e caracterização de nanoplacas metálicas obtidas por moagem de alta energia.** 171 f. Tese de doutorado. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2010.

BHATTE, K. D.; TAMBADE, P. J.; DHAKE, K. P.; BHANAGE, B. M. **Silver nanoparticles as an efficient, heterogeneous and recyclable catalyst for synthesis of β -enammines.** *Catalysis Communications*. v. 11, p. 1233-1237, 2010.

BRETANHA, L. C.; TEIXEIRA, V. E.; RITTER, M.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W.; PEREIRA, C. M. P.; FREITAG, R. A. **Ultrasound-promoted synthesis of 3-trichloromethyl-5-alkyl(aryl)-1,2,4-oxadiazoles.** *Ultrasonics Sonochemistry*. v. 18, p. 704-707, 2011.

CASTRO, E. G. **Nanopartículas de platina e seus nanocompósitos com nanotubos e outras formas de carbono: preparação, caracterização e propriedades.** 181 f. Tese de doutorado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

CELLA, R.; STEFANI, H. A. **Ultrasound in Heterocycles Chemistry.** *Tetrahedron*, v. 65, p. 2619-2641, 2009.

CHOGHAMARANI, A. G.; ZOLFIGOL, M. A.; HAJJAMI, M.; GOUDARZIAFSHAR, H.; NIKOORAZM, M.; YOUSELFI, B.; TAHMASBI, B. **Nano aluminium nitride as a solid source of ammonia for the preparation of hantzsch 1,4-dihydropyridines and bis-(1,4-dihydropyridines) in water via one pot multicomponent reaction.** *Journal of the Brazilian Chemical Society*. v. 22, p. 525-531, 2011.

DEBACHE, A.; CARBONI, B.; GHALEM, W.; BOULCINA, R.; BELFAITAH, A.; RHOUATI, S. **An efficient one-step synthesis of 1,4-dihydropyridines via a triphenylphosphine-catalyzed three-component Hantzsch reaction under mild conditions.** *Tetrahedron Lett.* v. 50, p. 5248-5250, 2009.

DUARTE, P. D.; SANGI, D. P.; CORRÊA, A. G. **Síntese de Compostos N-Heterociclos Empregando Micro-ondas.** *Virtual Química*. v. 2, p. 204-213, 2010.

DUPONT, J. **Economia de átomos, engenharia molecular e catálise organometálica bifásica: conceitos moleculares para tecnologias limpas.** *Química Nova*. v. 23, p. 1-3, 2000.

ESHGHI, H.; SEYEDI, S. M.; SAFAEI, E.; VAKILI, M.; FARHADIPOUR, A.; MOKHTARI, M. B. **Silica supported Fe(HSO₄)₃ as an efficient, heterogeneous and recyclable catalyst for synthesis of β-enaminones and β-enamino esters.** *Journal of molecular Catalysis A: Chemical*. v. 363-364, p. 430-436, 2012.

FARIAS, L. A.; FÁVARO, D. I. T. **Vinte anos de Química Verde: conquistas e desafios.** *Química Nova*. v. 34, p. 1089-1093, 2011.

FECHETE, I.; WANG, Y.; VÉDRINE, J. C. **The past, present and future of heterogeneous catalysis.** *Catalysis Today*. v. 189, p. 2-27, 2012.

FERRAZ, H. M. C.; PEREIRA, F. L. C. **Síntese de enaminonas.** *Química Nova*. v. 27, p. 89-95, 2004.

FERRAZ, H. M. C.; GONÇALO, E. R. S. **Preparações e aplicações sintéticas recentes de enaminonas.** *Química Nova*. v. 30, p. 957-964, 2007.

FERREIRA, N. S. **Morfologia e propriedades estruturais de nanopartículas de zno sintetizadas pelo processo sol-gel proteico.** 51 f. Dissertação (Mestrado em física). Universidade Federal do Sergipe, São Cristóvão, 2010.

FRANCO, C. F. J.; JORDÃO, A. K.; FERREIRA, V. F.; PINTO, A. C.; DE SOUZA, M. C. B. V. ; RESENDE, J. A. L. C.; CUNHA, A. C. **Synthesis of New 2-Aminocarbohydrate-1,4-Naphthoquinone Derivatives Promoted by Ultrasonic Irradiation.** *Journal of the Brazilian Chemical Society*. v. 22, p.187-193, 2011.

GONÇALVES, M.; ALMEIDA, Q. A. R.; SOARES, R. F.; FERRE, F. T.; COELHO, R. B.; JUNIOR, J. J.; SILVA, F. M. **Química Verde: Reações Multicomponentes na**

Síntese de Heterociclos. 29^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Águas de Lindóia, São Paulo, 2006.

GHOMI, J. S.; GHASEMZADEH, A. **Zinc oxide nanoparticles: A highly efficient and readily recyclable catalyst for the synthesis of xanthenes.** *SciVerse ScienceDirect*. v. 23, p. 1225-1229, 2012.

HERAVI, M. M.; TEHRANI, M. H.; BAKHTIARI, K.; OSKOOIE, H. A. **Zn[(L)proline]: A powerful catalyst for the very fast synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature.** *Catalysis Communications*. v. 8, p. 1341-1344, 2007.

HANLEY, C.; LAYNE, J.; PUNNOOSE, A.; REDDY, K. M.; COOMBS, I.; COOMBS, A.; FERIS, K.; WINGETT, D. **Preferential killing of cancer cells and activated human T cells using ZnO nanoparticles.** *Nanotechnology*, v. 19, p. -, 2008.

INDULKAR, J. U.; KALE, S. R.; GAWANDE, M. B.; JAYARAM, R. V. **Ecofriendly and facile Nano ZnO catalyzed solvent-free enamination 1,3-dicarbonyls.** *Tetrahedron Letters*. v. 53, p. 3857-3860, 2012.

KIDWAY, M.; BHARDWAJ, S.; MISHRA, N. K.; BANSAL, V.; KUMAR, A.; MOZUMDAR, S. **A novel method for the synthesis of β -enaminones using Cu-nanoparticles as catalyst.** *Catalysis Communications*. v. 10, p. 1514-1517, 2009.

KIDWAI, M.; JAIN, A.; PODDAR, R. **Zn[(L)proline]₂ in water: A new easily accessible and recyclable catalytic system for the synthesis of pyrazole.** *Journal of Organometallic Chemistry*. v. 25, p. 1939-1944, 2011.

KIDWAY, M.; JAIN, A.; PODDAR, R.; BHARDWAJ, S. **Bis [(L) prolinato-N,O]Zn in acetic acid – water: a novel catalytic system for the synthesis of β -amino carbonyls via Mannich reaction at room temperature.** *Applied Organometallic Chemistry*. v. 25, p. 335-340, 2011.

KOOTI, M.; AFSHARI, M. **Magnetic cobalt ferrite nanoparticles as an efficient catalyst for oxidation of alkenes.** *Scientia Iranica*. v. 6, p. 1-5, 2012.

KUMAR, A.; MAURYA, R. A.; SHARMA, S. KUMAR, M.; BHATIA, G. **Synthesis and biological evaluation of N-aryl-1,4-dihydropyridines as novel antidyslipidemic and antioxidant agents.** *European Journal of Medicinal Chemistry*. v. 45, p. 501-509, 2010.

KURAITHEERTHAKUMARAN, A.; PAZHAMALAI, S.; GOPALAKRISHNAN, M. **An efficient and solvent-free one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridines under microwavw irradiation.** *ScienceDirect*. v. 22, p. 1199-1202, 2011.

LASKAR, R. A.; BEGUM, N. A.; MIR, M. H.; ALI, S.; KHAN, A. T. **Vanadium (IV) acetylacetonate catalyzed stereoselective synthesis of synthesis of β -enaminoesters and β -enaminones.** *Tetrahedron Letters*. v. 54, p. 436-440, 2013.

LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUD, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. C. **"Green chemistry" - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa.** *Química Nova*. v. 26, p. 123-129, 2003.

LEONELLI, C.; TIMOTHY, J. M. **Microwave and ultrasonic processing: Now a realistic option for industry.** *Chemical Engineering and Processing*. v. 49, p. 885-900, 2010.

MARTINES, M. A. U.; DAVOLOS, M. R.; JUNIOR, M. J. **O efeito do ultra-som em reações químicas.** *Química Nova*. v. 23, p. 251-256, 2000.

MARTINS, M. A. P.; ROSSATTO, M.; PROLA, L. D. T; PIZZUTI, L.; MOREIRA, D. N.; CAMPOS, P. T.; FRIZZO, C. P.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H.G. **Ultrasound promoted the synthesis of N-propargylic b-enaminones.** *Ultrasonics Sonochemistry*. v. 19, p. 227-231, 2012.

MURTHY, Y. L. N.; RAJACK, A.; RAMJI, M. T.; BABU, J. J.; PRAVEEN, C.; LAKSHMI, A. K. **Design, solvent free synthesis, and antimicrobial evaluation of 1,4 dihydropyridines.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 22, p. 6016-6023, 2012.

NARSAIAH, A. V.; REDDY, A. R.; REDDY, B. V. S.; YADAV, J. S. **Amberlyst-15: An Efficient, Cost-Effective and Recyclable Heterogeneous Solid Acid Catalyst for the Synthesis of β -Enaminones and β -Enamino Esters.** *The Open Catalysis Journal*. v. 4, p. 43-46, 2011.

NISHAT N.; HASNAIN S.; DHYANI S.; ASMA. **Coordination polymers of glutaldehyde with glycine metal complexes: synthesis, spectral characterization, and their biological evaluation.** *Journal of Coordination Chemistry*. v. 63, p. 3859-3870, 2010.

OLIVEIRA, D. M. F. **Síntese e caracterização de óxidos metálicos nanoestruturados e sua utilização em nanocompósitos com poli(álcool vinílico).** 172 f. Tese de doutorado. Universidade Estadual de Maringá, Maringá. 2009.

PRADO, A. G. S. **Química Verde: os Desafios da Química do Novo Milênio.** *Química Nova*. v. 26, p. 738-744, 2003.

RANI, S.; SURI, P.; SHISHODIA, P. K.; MEHRA, R. M. **Synthesis of nanocrystalline ZnO powder via sol-gel route for dye-sensitized solar cells.** *Solar Energy Materials and Solar Cells*. v. 92, p. 1639-1645, 2008.

ROCHA, D. R.; FERREIRA, V. F.; SANTOS, W. C. **Aspectos da Síntese Orgânica no Desenvolvimento de Método e de Moléculas Biologicamente Ativas.** *Revista Processos Químicos*. v. 2, p. 9-22, 2008.

RUSSEL, J. B. *Química Geral*. v. 2, p. 667-670. São Paulo: Makron, Books, 1994.

SANSEVERINO, A. M. **Síntese Orgânica Limpa**. *Química Nova*. v. 23, p. 102-107, 2000.

SILVA, F. M.; LACERDA, P. S. B.; JUNIOR, J. J. **Desenvolvimento Sustentável e Química Verde**. *Química Nova*. v. 28, p. 103-110, 2005.

SMITH, G.V.; NOTHEISZ, F. **Heterogeneous catalysis in organic chemistry**. p. 1-28. New York: Academic Press, 1999.

SOARES, L. A.; AFFELDT, R. F.; CARVALHO, V. P.; RUSSOWSKY, D. **Síntese Multicomponente de Diidropiridinas do tipo Hantzsch**. *30^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*. Águas de Lindóia, São Paulo, 2007.

SOUZA, A. C. B. **Estudos visando a síntese de compostos com atividade biológica, contendo o núcleo naftoquinônico, via reações multicomponentes (RCM) do tipo Hantzsch e reações de acoplamento de sonogashira**. 214 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade de Brasília, Brasília, 2010.

SUDHA, S.; PASHA, M. A.; **Ultrasound assisted synthesis of tetrahydrobenzo[c]xanthene-11-ones using CAN as catalyst**. *Ultrasonics Sonochemistry*. v. 19, p. 994-998, 2012.

TAKADA, S. C. S. **Estudo da Reação de Passerini em Solventes Alternativos**. 161 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

VILLASENOR, J.; REYES, P.; PECCHI, G. **Photodegradation of pentachlorophenol on ZnO**. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. v. 72, p. 105-110, 1998.

VIEIRA, W. Y. **Reações multicomponentes de Diels-Alder com p-Benzoquinonas: Intermediários para Sesquiterpenos Eudesmanos**. 271 f. Tese de doutorado. Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2010.

WANG, J. L.; LIU, B. K.; YIN, C.; WU, Q.; LIN, X. F. **Candida Antarctica lipase B-catalyzed the unprecedented three-component Hantzsch-type reaction of aldehyde with acetamide and 1,3-dicarbonyl compounds in non-aqueous solvent.** *Tetrahedron*. v. 67, p. 2689-2692, 2011.

WENDLER, E. P. **Reações Multicomponentes na preparação de compostos nitrogenados polifuncionalizados.** 261 f. Tese de doutorado. Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2010.

VIII. MEMORIAL DAS ATIVIDADES**VIII.1 CRÉDITOS EXIGIDOS PELO PROGRAMA**

Total de créditos exigidos pelo programa: 28

- Disciplinas obrigatórias: 4
- Disciplinas optativas: 14
- Seminários: 2
- Estágio Docência: 2
- Dissertação: 6

VIII.2 CRÉDITOS CUMPRIDOS

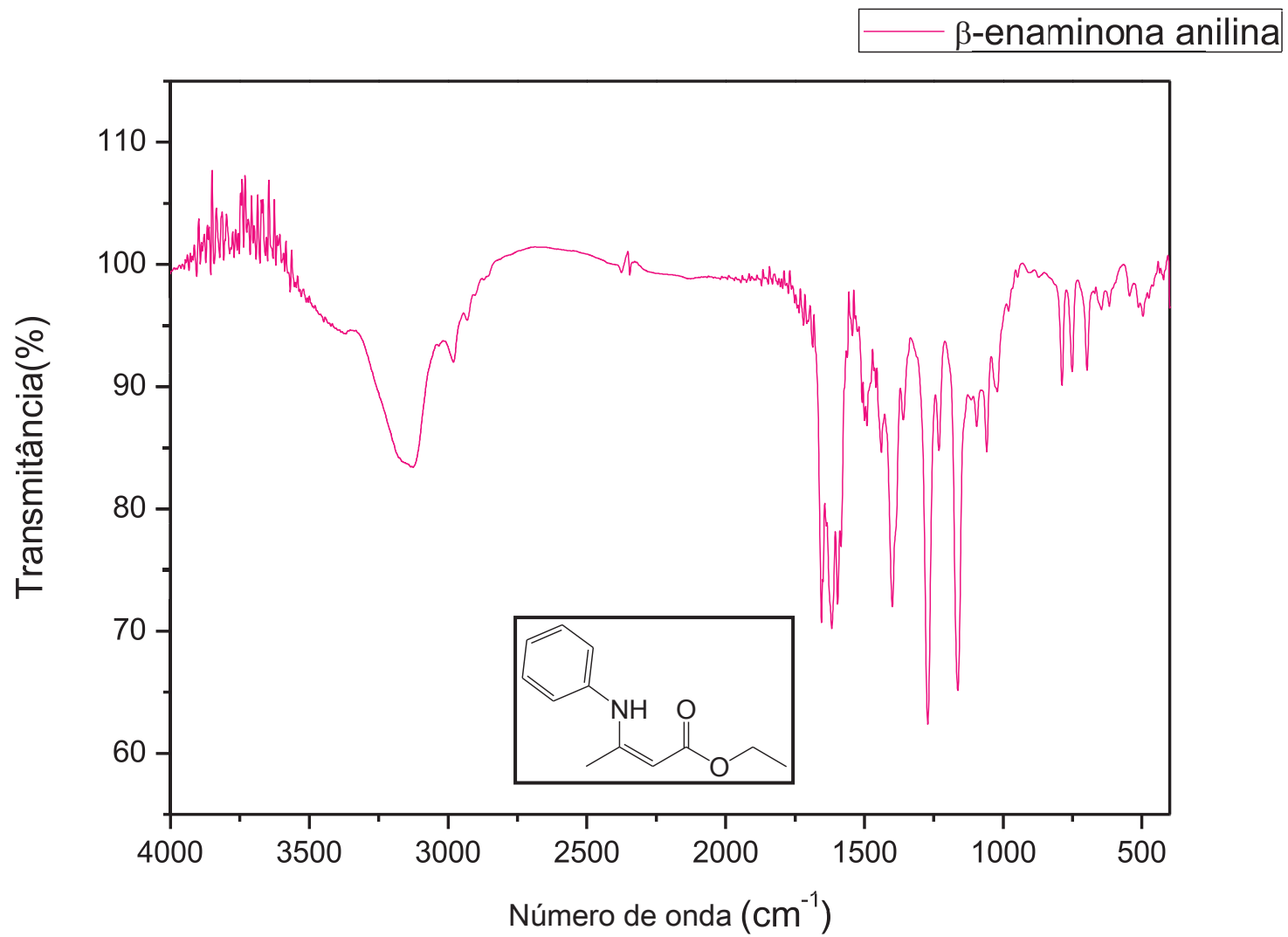
Disciplinas Cursadas	Créditos	Conceitos
Obrigatórias		
Inovação Biotecnológica	02	A
Meio Ambiente e Tecnologia	02	B
Fundamentos de Química Verde	04	A
Introdução às Técnicas aplicadas ao monitoramento ambiental	04	A
Determinação Estrutural de Compostos Orgânicos	04	A
Estereoquímica	04	B
Estágio e Docência	02	A
Seminário	02	A
Dissertação	06	-

VIII. 3 TRABALHOS PUBLICADOS EM ANAIS DE CONGRESSO

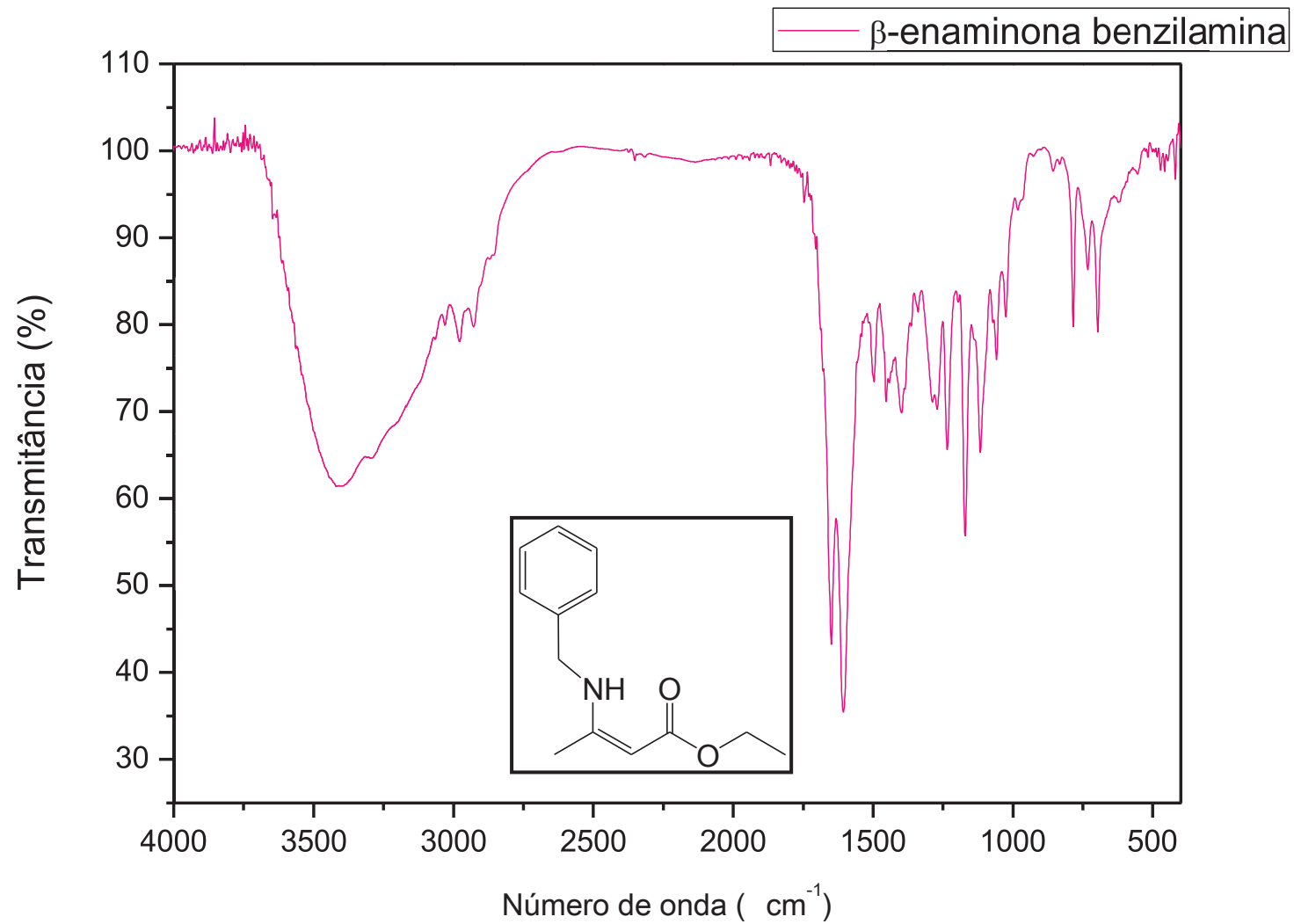
- IV Workshop Norte, Nordeste e Centro-Oeste de Síntese Orgânica (WSO). *Estudo sistemático do emprego de catalisadores enzimáticos na formação de ligações carbono-heteroátomos*. 10-12 de abril, **2012**. Bonito MS.

- IV Workshop Norte, Nordeste e Centro-Oeste de Síntese Orgânica (WSO). *Síntese de alguns derivados de beta-aminocetônicos via reação de Mannich utilizando biocatalisadores*. 10-12 de abril, **2012**. Bonito/MS.
- IV Workshop Norte, Nordeste e Centro-Oeste de Síntese Orgânica (WSO). *Aplicação do bis-(L) prolinato de zinco (II) nas reações de síntese de algumas 1,4-Dihidropiridinas*. 10-12 de abril, **2012**. Bonito/MS.
- 52° Congresso Brasileiro de Química. *Materiais híbridos aplicados como catalisadores em reação de formação de dissulfetos*, Outubro, **2012**. Recife/PE.
- 8 th National Cancer Research Institute (NCRI). *Growth inhibition of HePG2 and HTC hepatic tumor cells by Nickel (II) Complex derived from Schiff base*. 4-7 November, **2012**. Liverpool/UK.
- 8th National Cancer Research Institute (NCRI). *Schiff base nickel (II) complex inhibit Lucena-1 proliferation*. 4-7 November, **2012**. Liverpool/UK.
- 8th National Cancer Research Institute (NCRI). *Inhibition of K562 leukemia cells proliferation by complex of Schiff base with Nickel (II) ion*. 4-7 November, **2012**. Liverpool/UK.
- Revista Orbital. *Systematic study of the employment of enzymatic catalysts on the formation of carbon-heteroatoms*. p. 94-95, vol. 4, n°. suppl. 1 - April **2012**.
- Revista Orbital. *Synthesis of some derivatives of compounds β -aminoketonic through Mannich reaction by using biocatalysts*. p. 110-112, vol. 4, n°. suppl. 1 - April **2012**.
- Revista Orbital. *Application of bis-(L) zinc proline (II) on the synthesis reactions of some 1,4-dihydropyridines*. p. 96-97, vol. 4, n°. suppl. 1 - April **2012**.

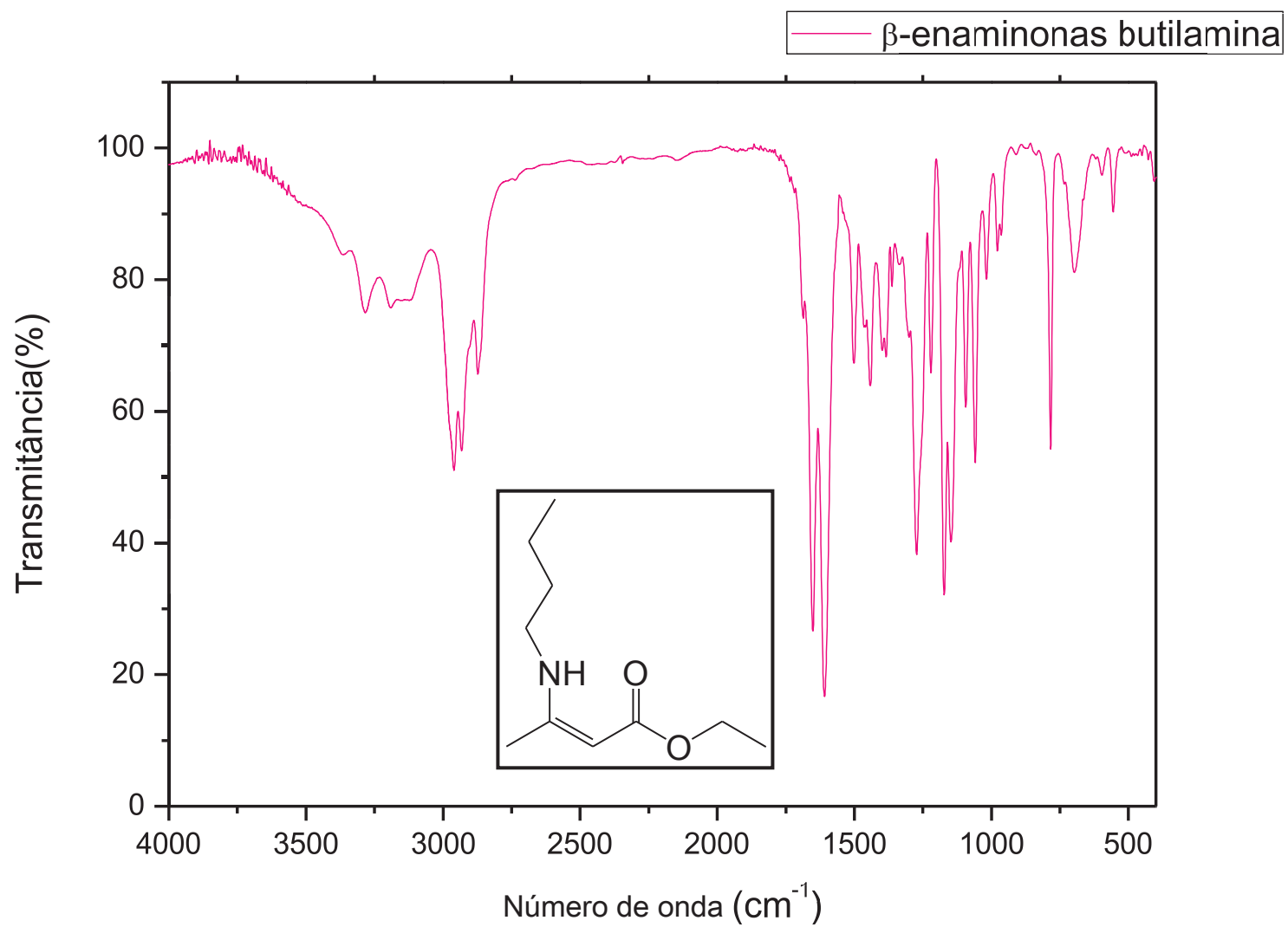
IX. ANEXOS



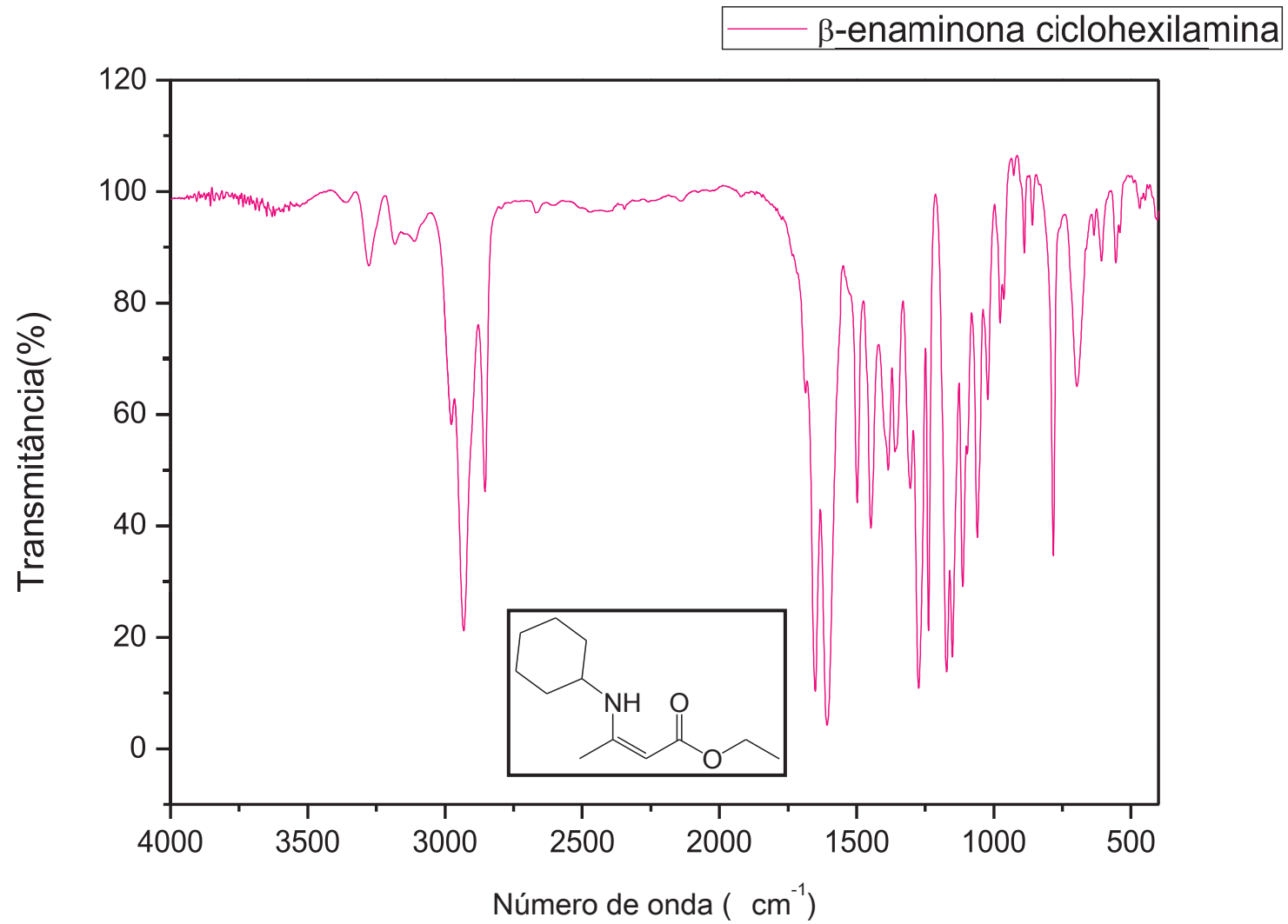
Anexo A: Espectro de infravermelho do composto β -enaminona com anilina.



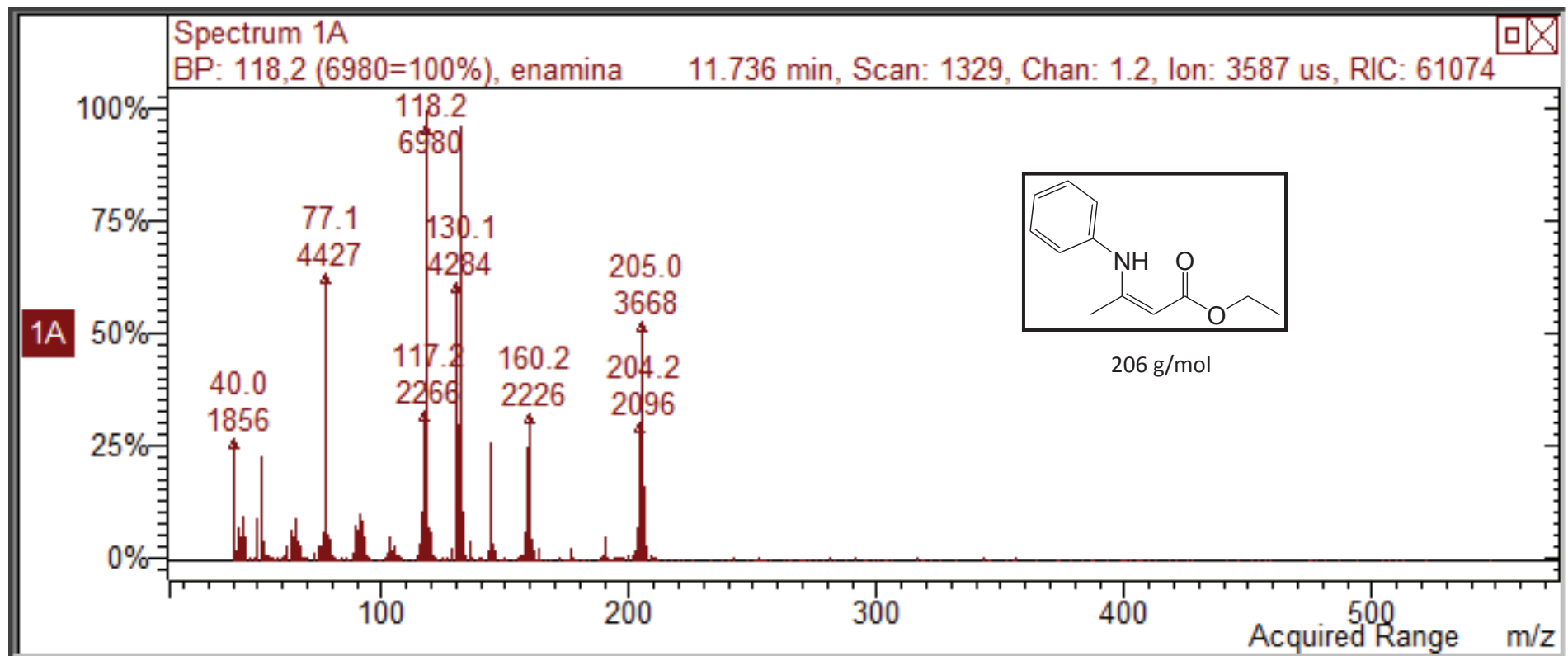
Anexo B: Espectro de infravermelho do composto β -enaminona com benzilamina.



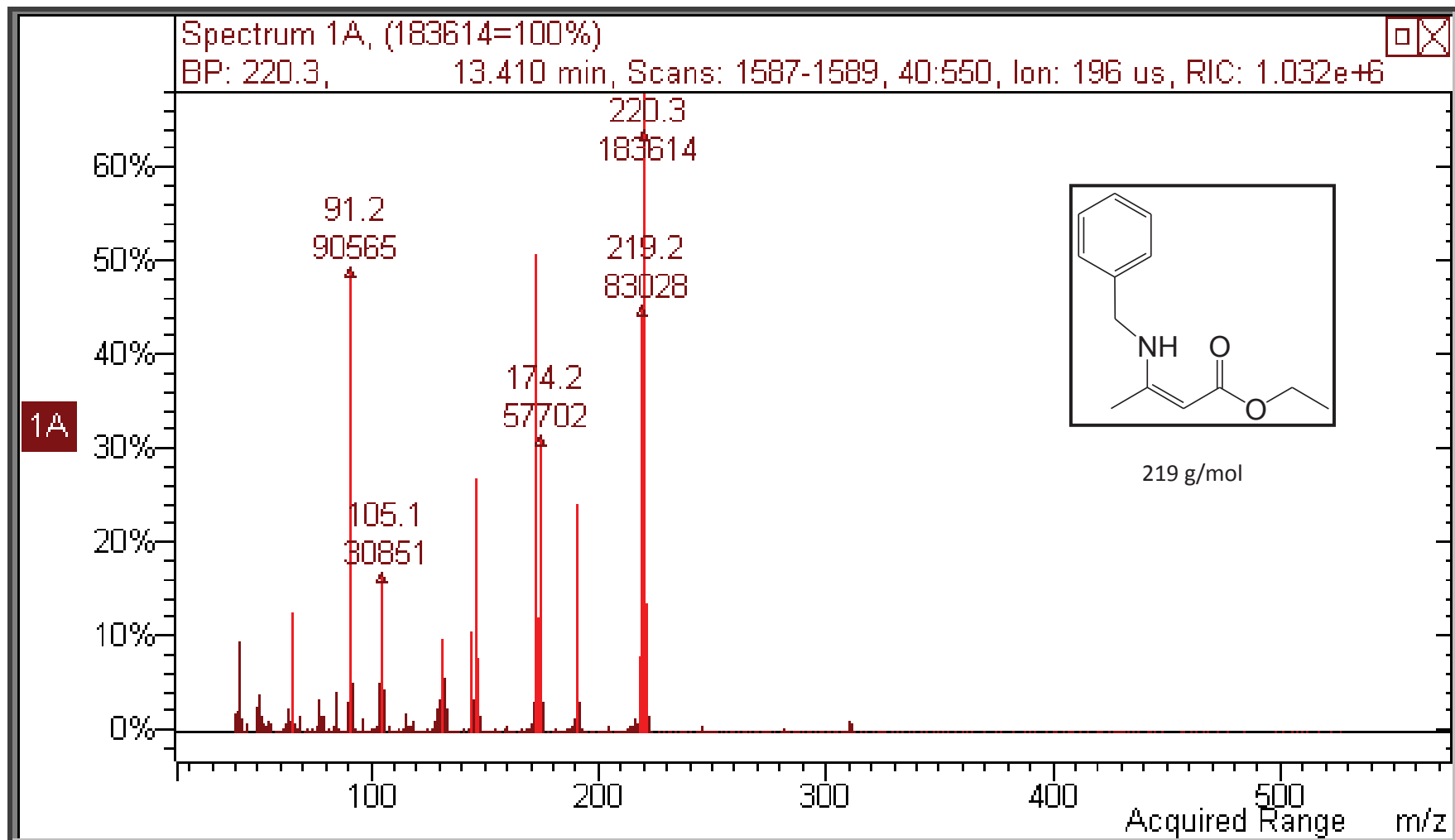
Anexo C: Espectro de infravermelho do composto β -enaminona com butilamina.



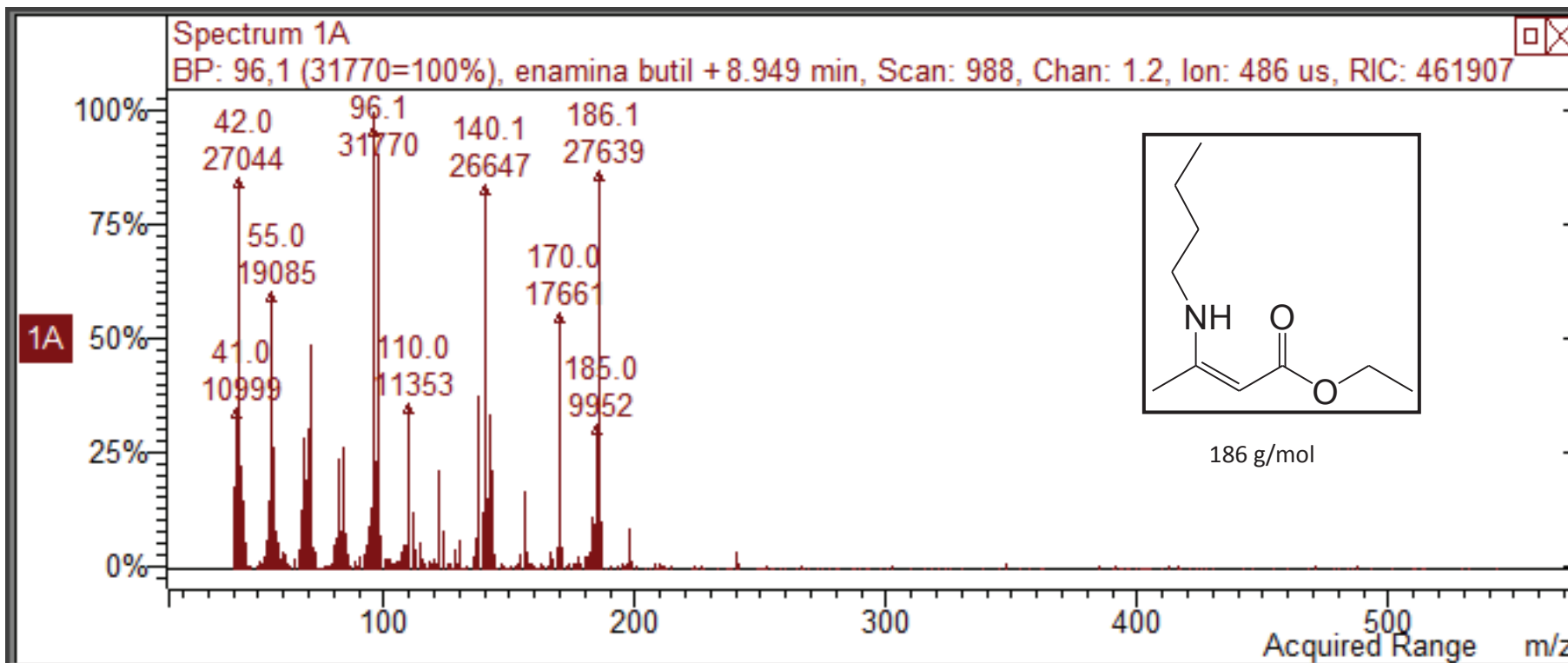
Anexo D: Espectro de infravermelho do composto β -enaminona com ciclohexilamina.



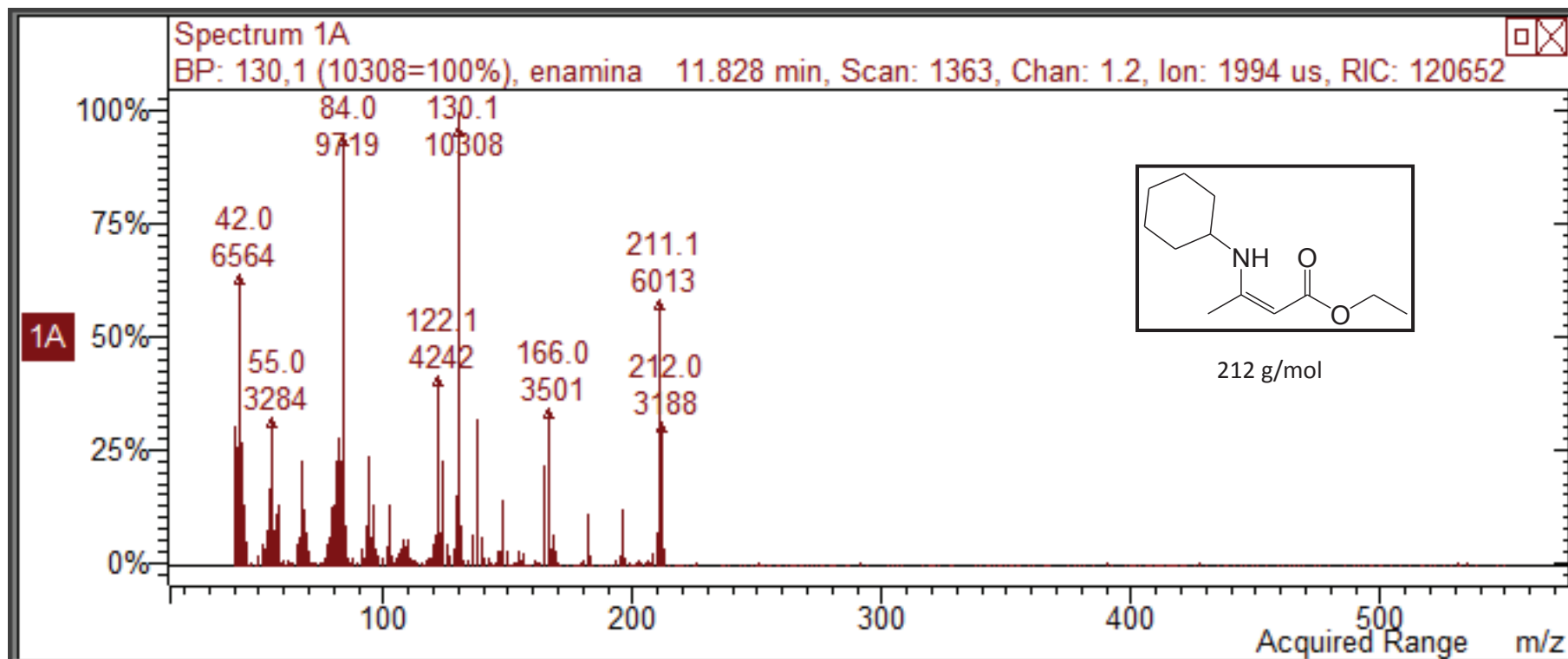
Anexo E: Espectro de massas do composto β -enaminona com anilina.



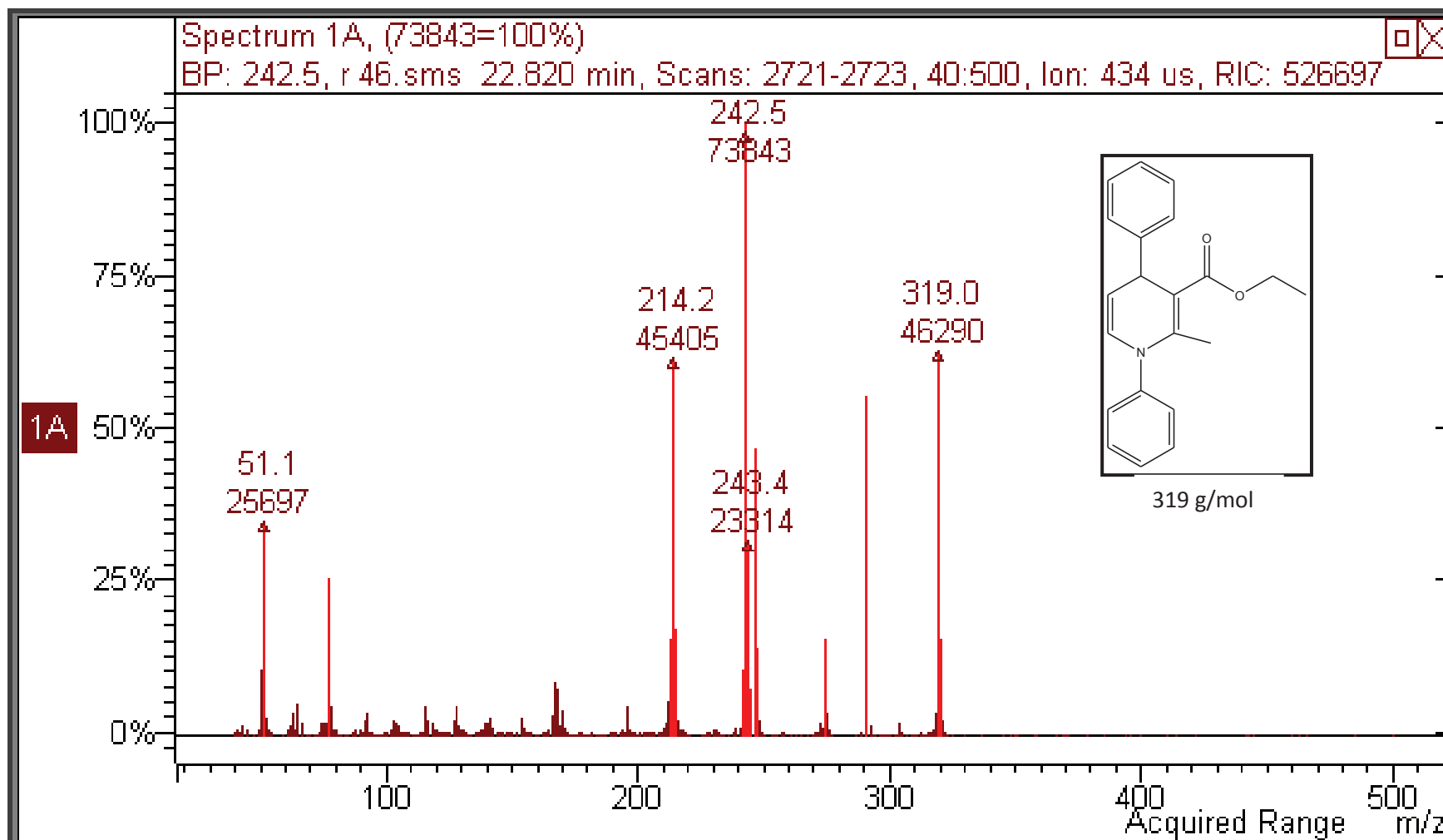
Anexo F: Espectro de massas do composto β -enaminona com benzilamina.



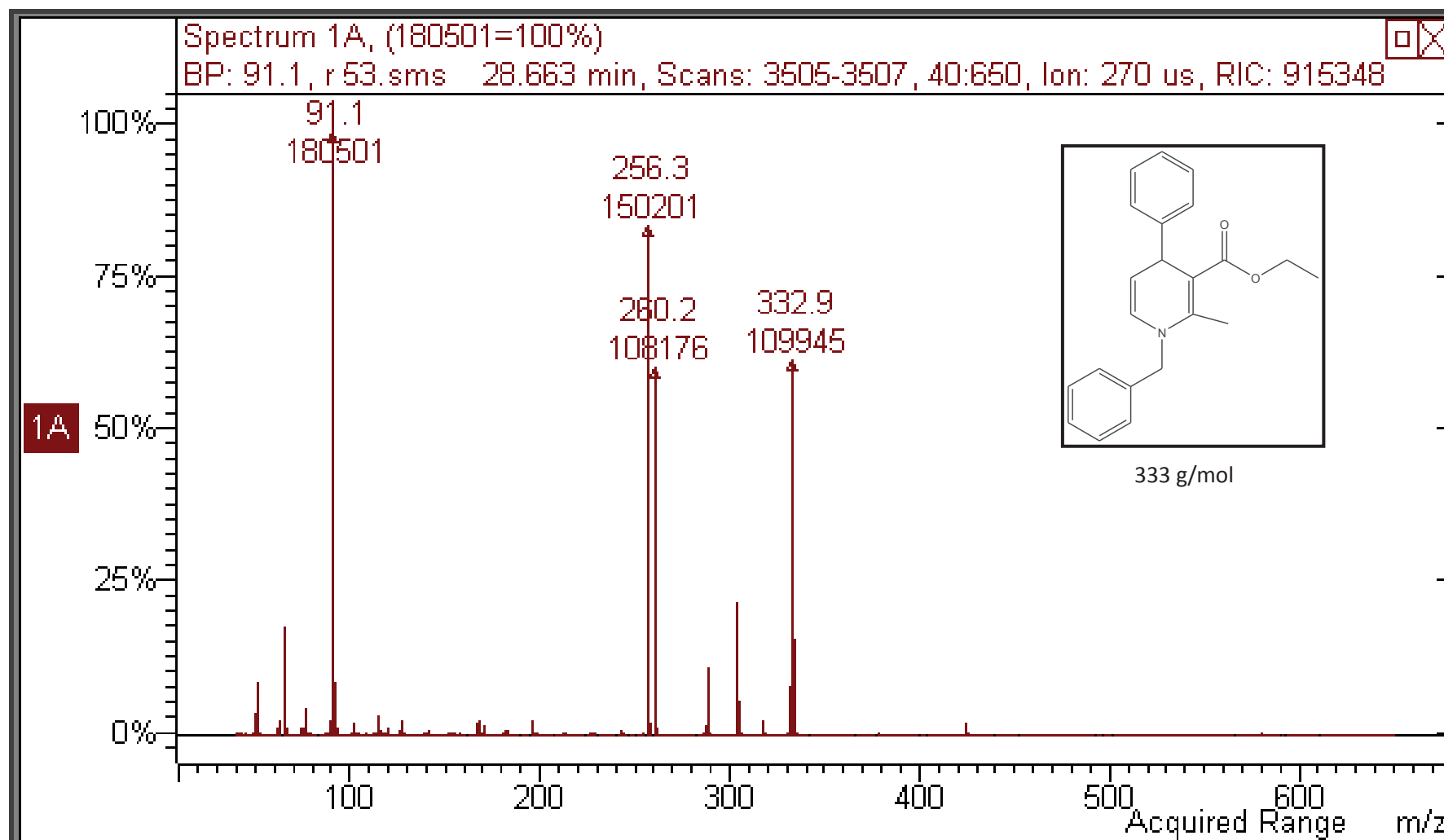
Anexo G: Espectro de massas do composto β -enaminona com butilamina.



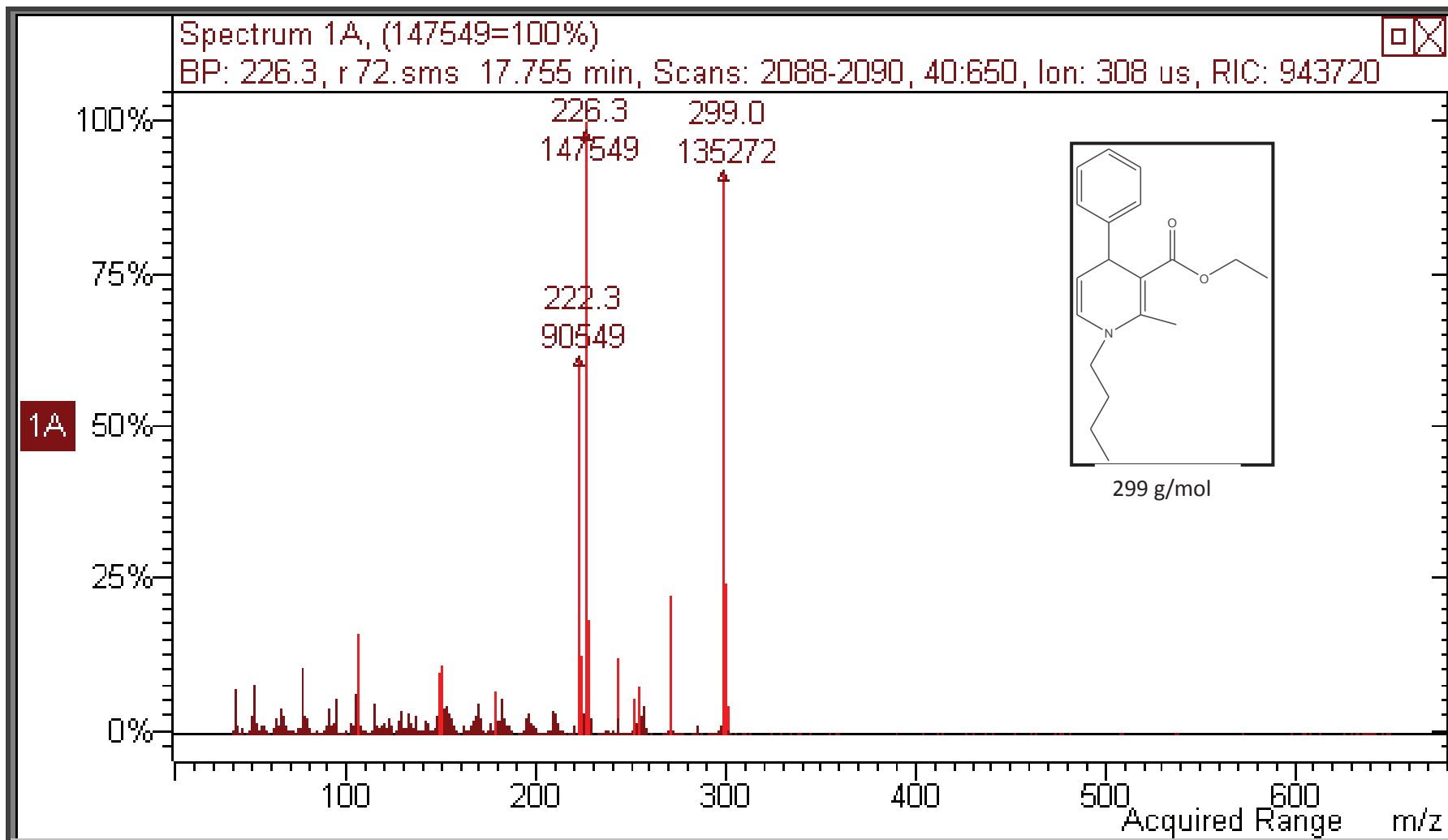
Anexo H: Espectro de massas do composto β -enaminona com ciclohexilamina.



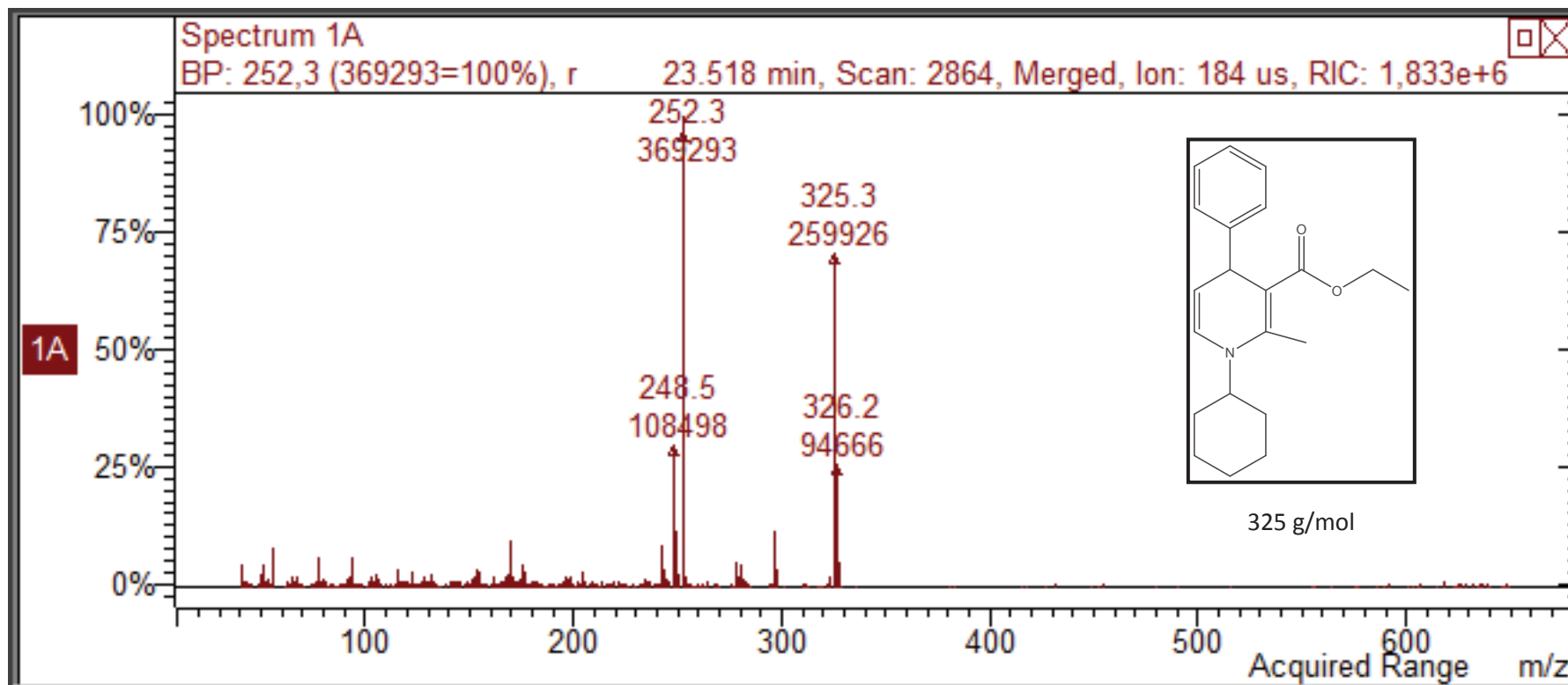
Anexo I: Espectro de massas da 1,4-Diidropiridina com anilina.



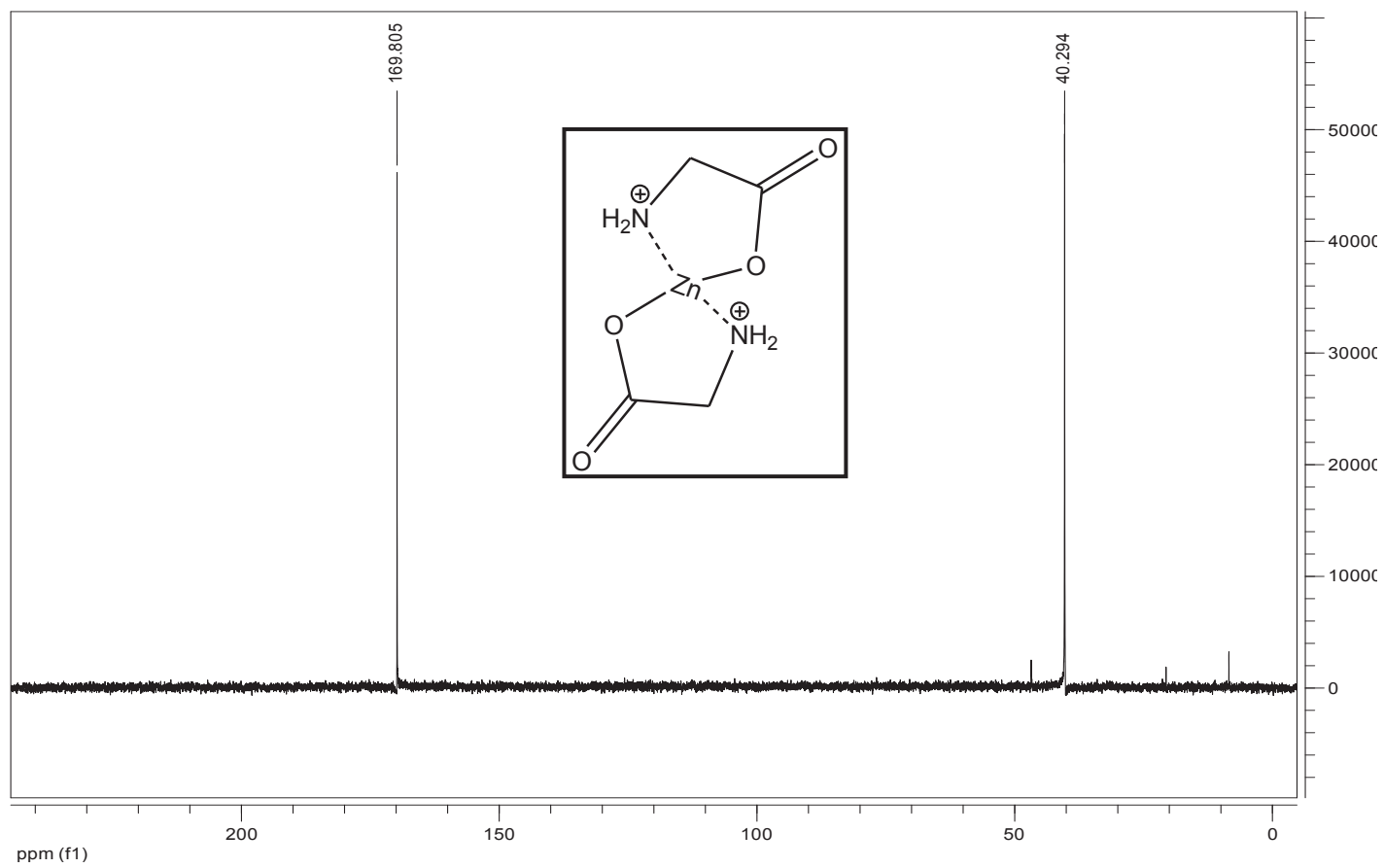
Anexo J: Espectro de massas da 1,4-Diidropiridina com benzilamina.



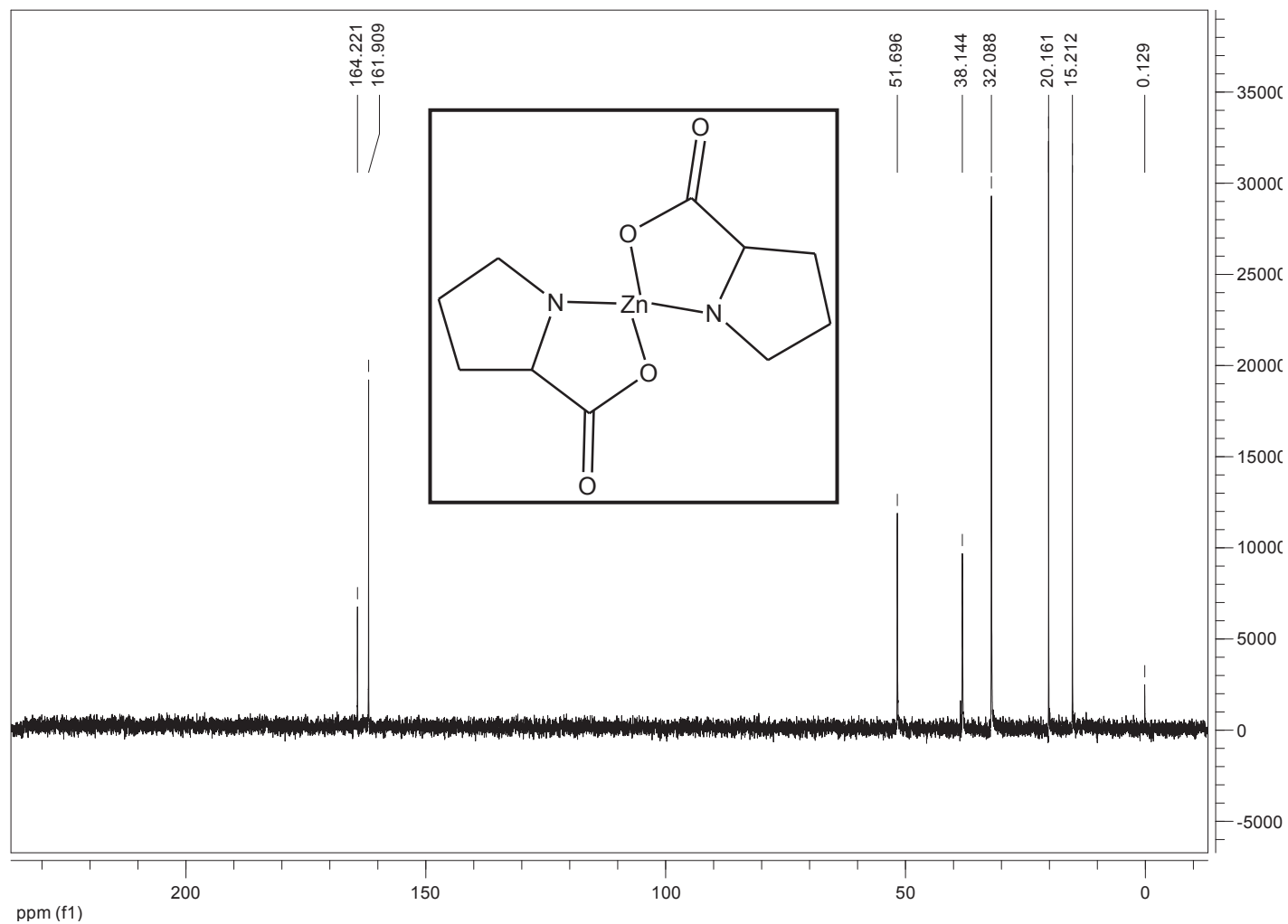
Anexo K: Espectro de massas da 1,4-Diidropiridina com butilamina.



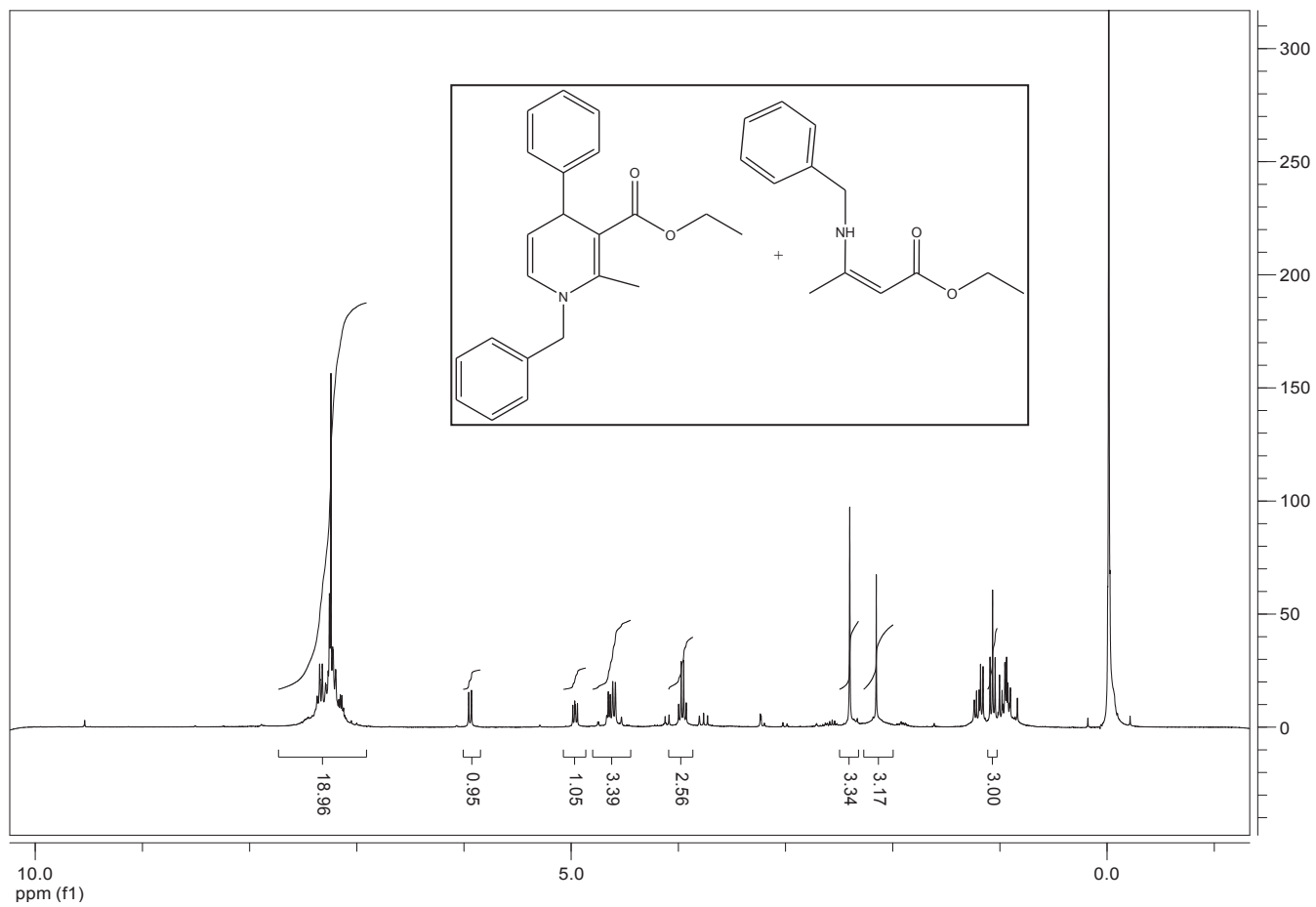
Anexo L: Espectro de massas da 1,4-Diidropiridina com ciclohexilamina.



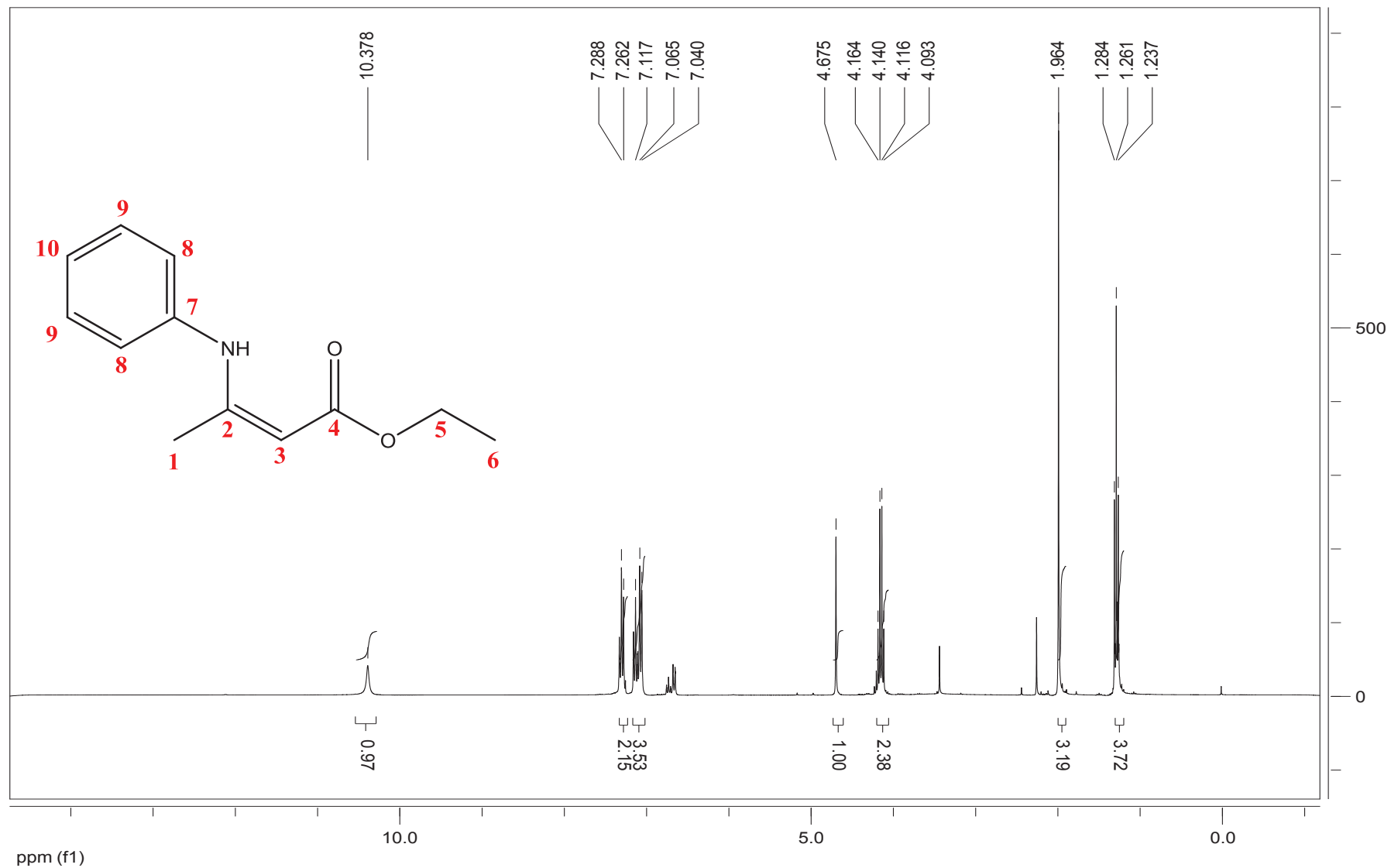
Anexo M: Espectro de RMN ^{13}C para o composto bis-glicinato de zinco (II).



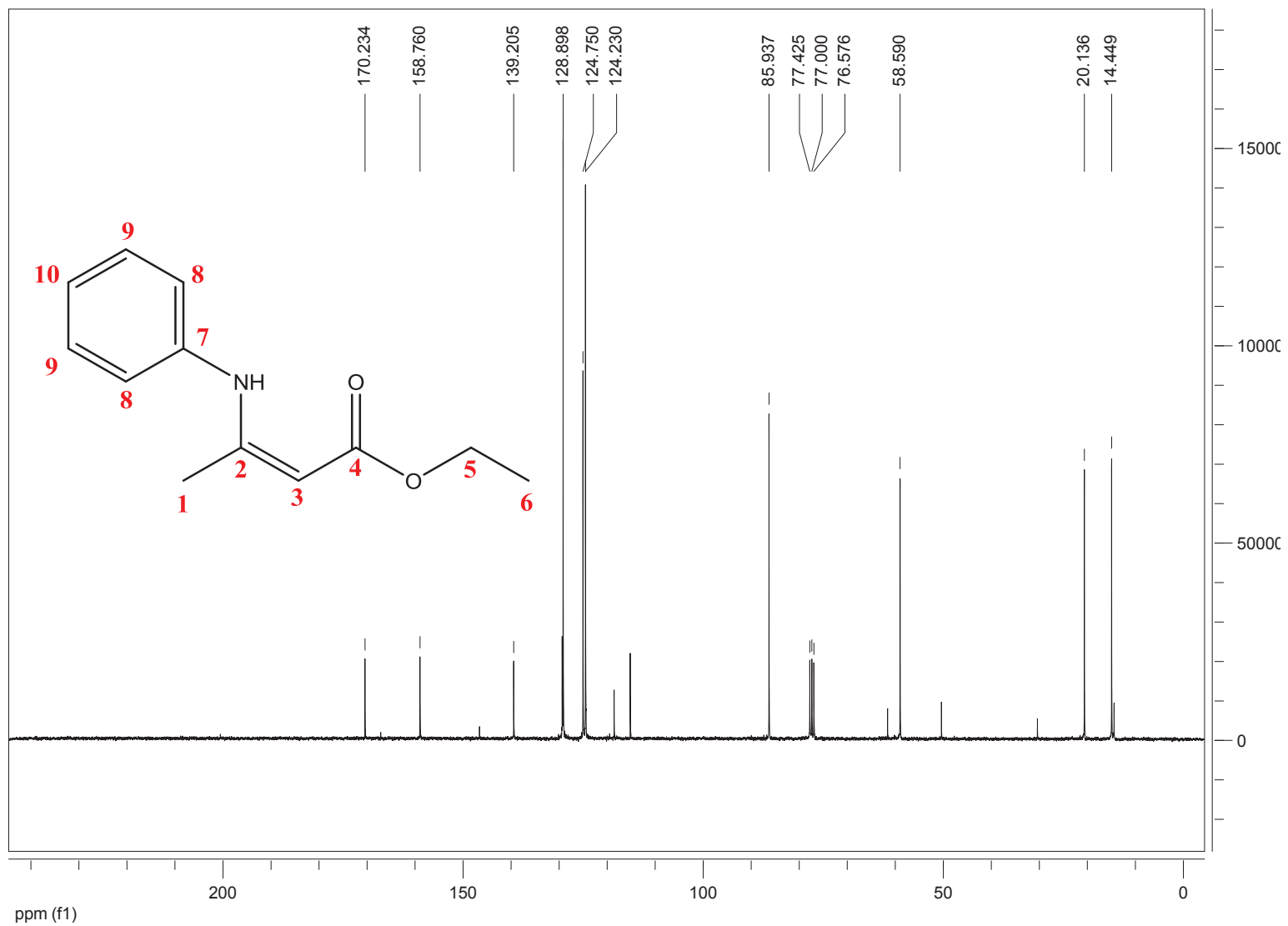
Anexo N: Espectro de RMN ^{13}C para o composto bis-*L*-prolinato de zinco (II).



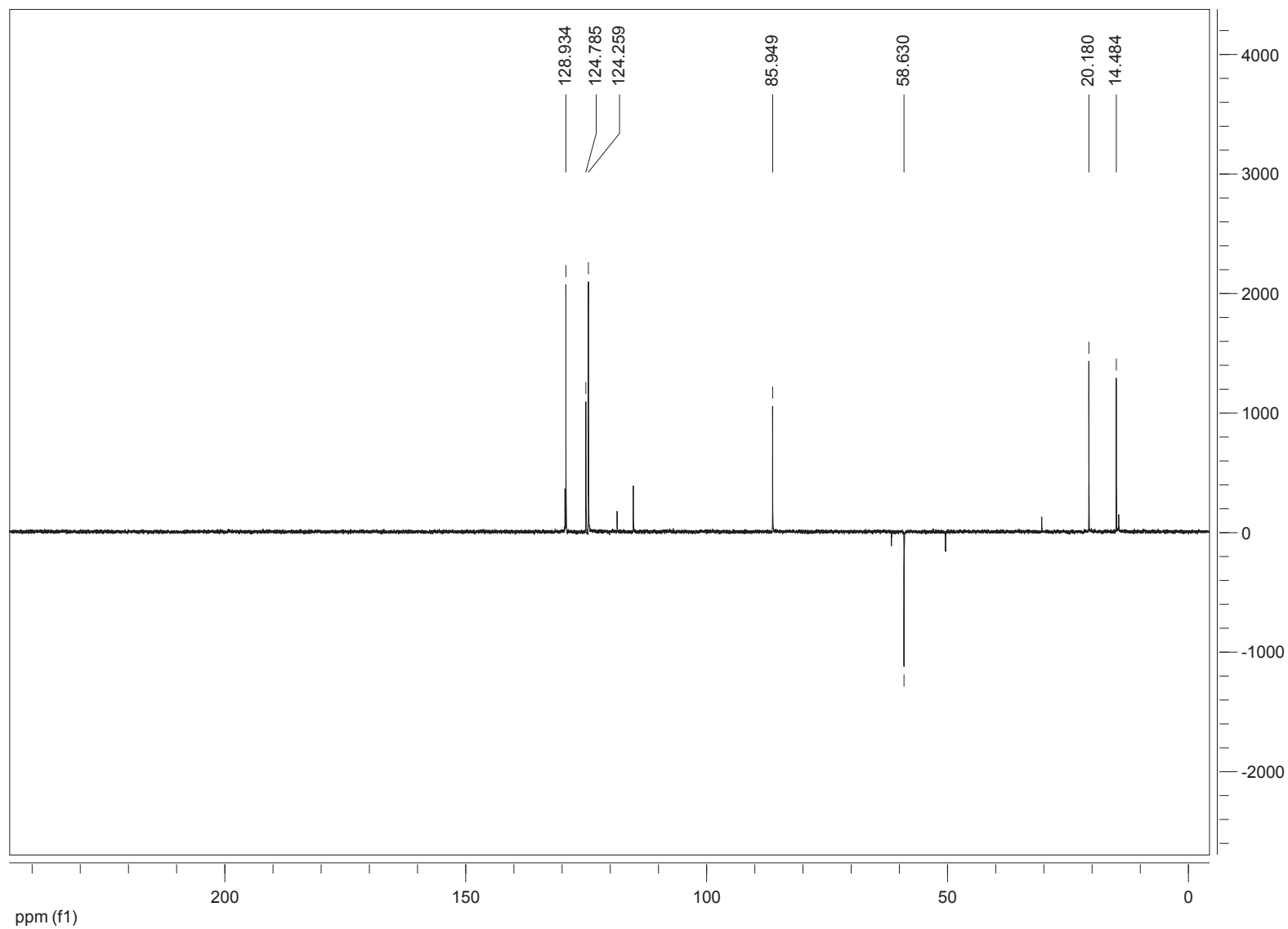
Anexo O: Espectro de RMN ^1H para a mistura enamina e 1,4-Diidropiridina.



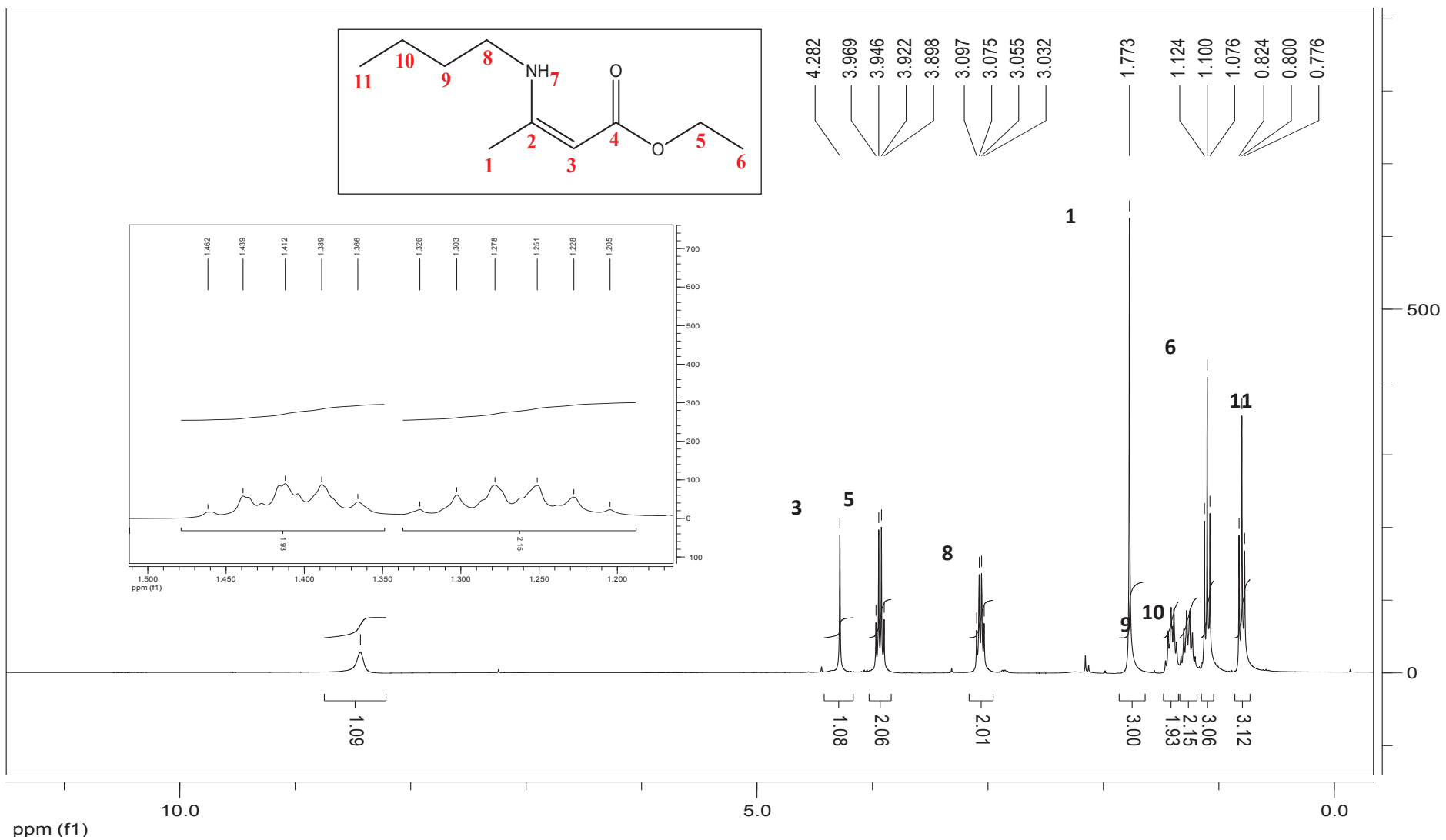
Anexo P: Espectro de RMN ^1H para β -enaminona com anilina em CDCl_3 .



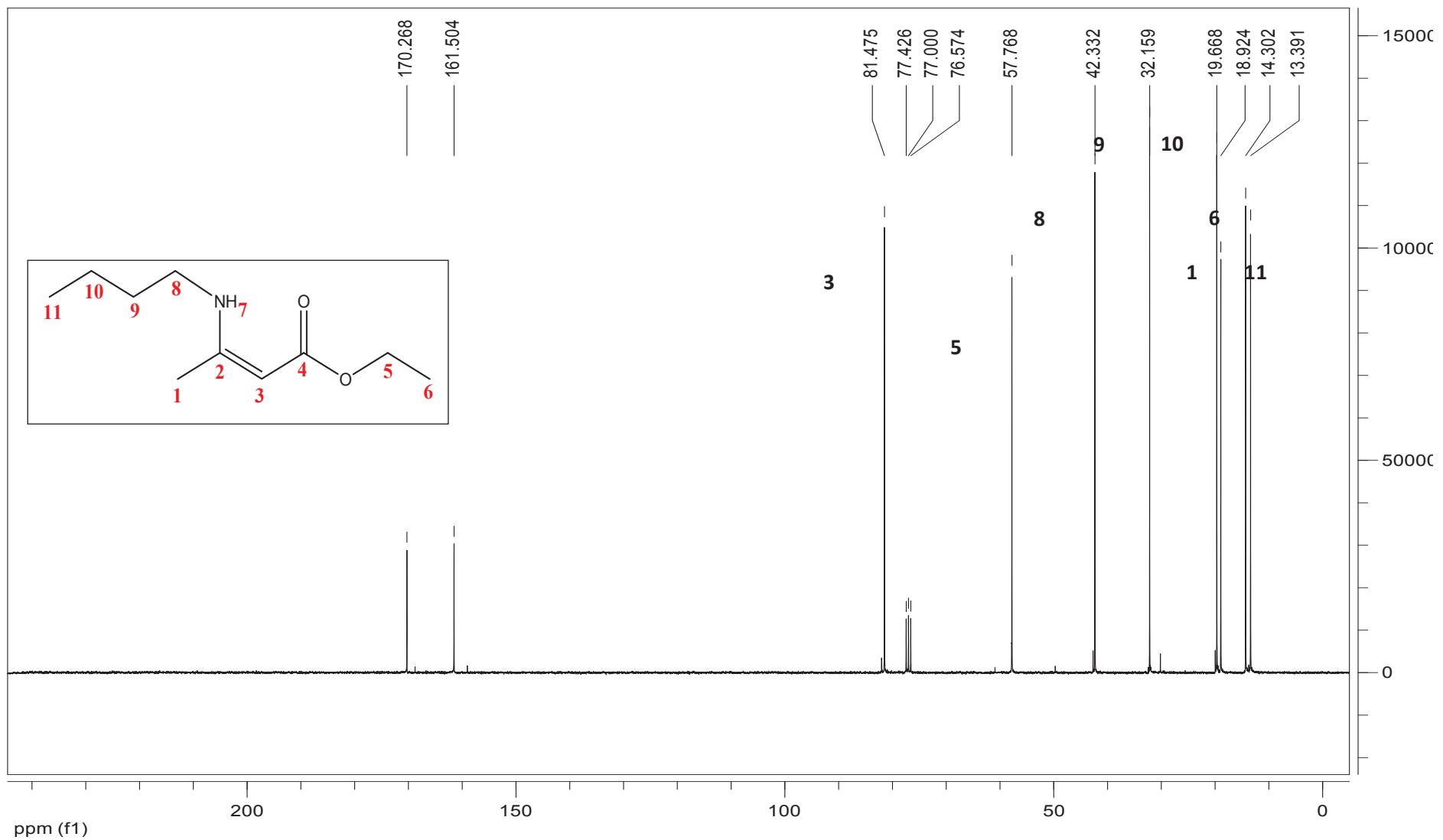
Anexo Q: Espectro de RMN ¹³C para β-enaminona com anilina em CDCl₃.



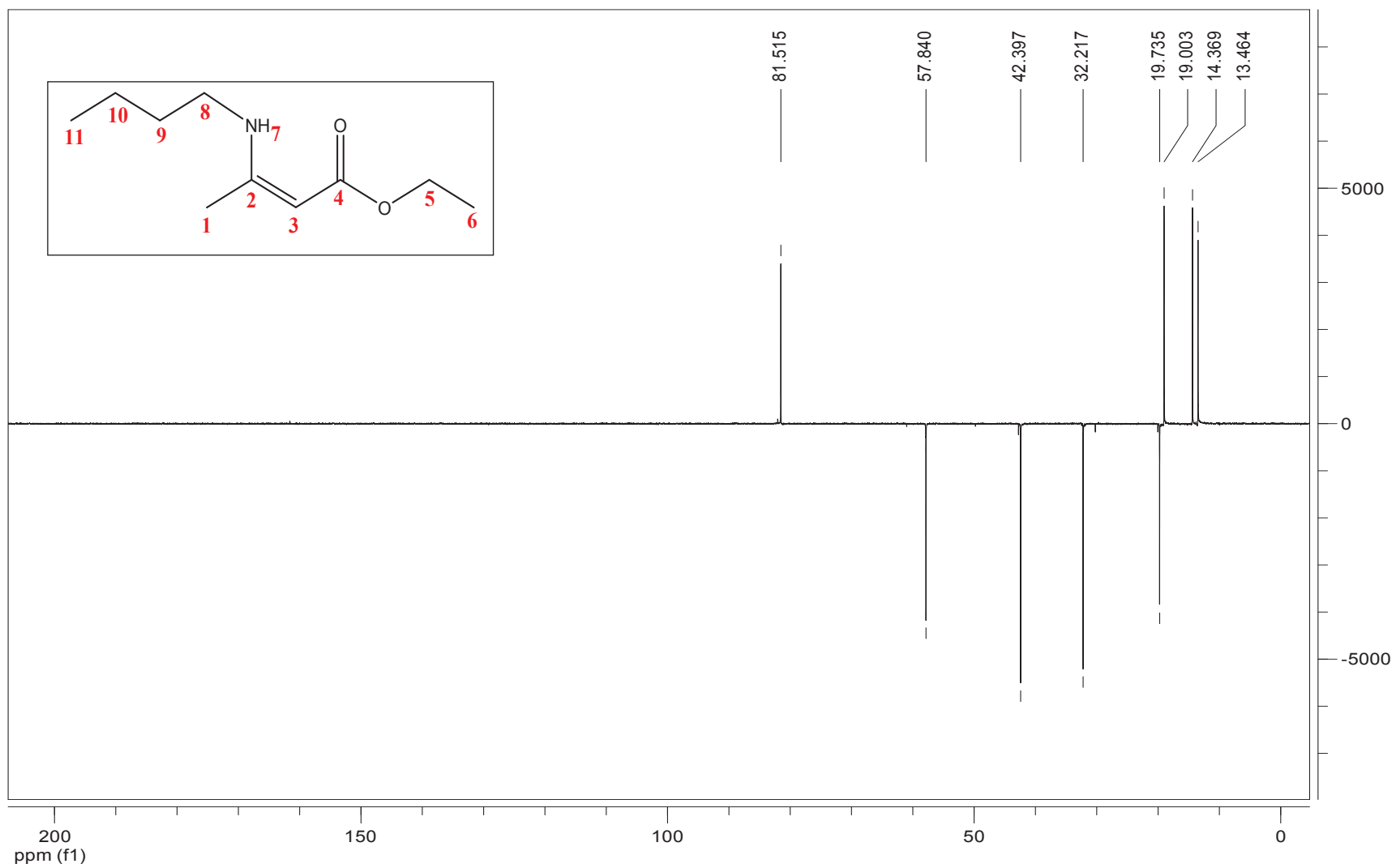
Anexo R: Espectro de RMN DEPT-135 para β -enaminona com anilina em CDCl_3 .



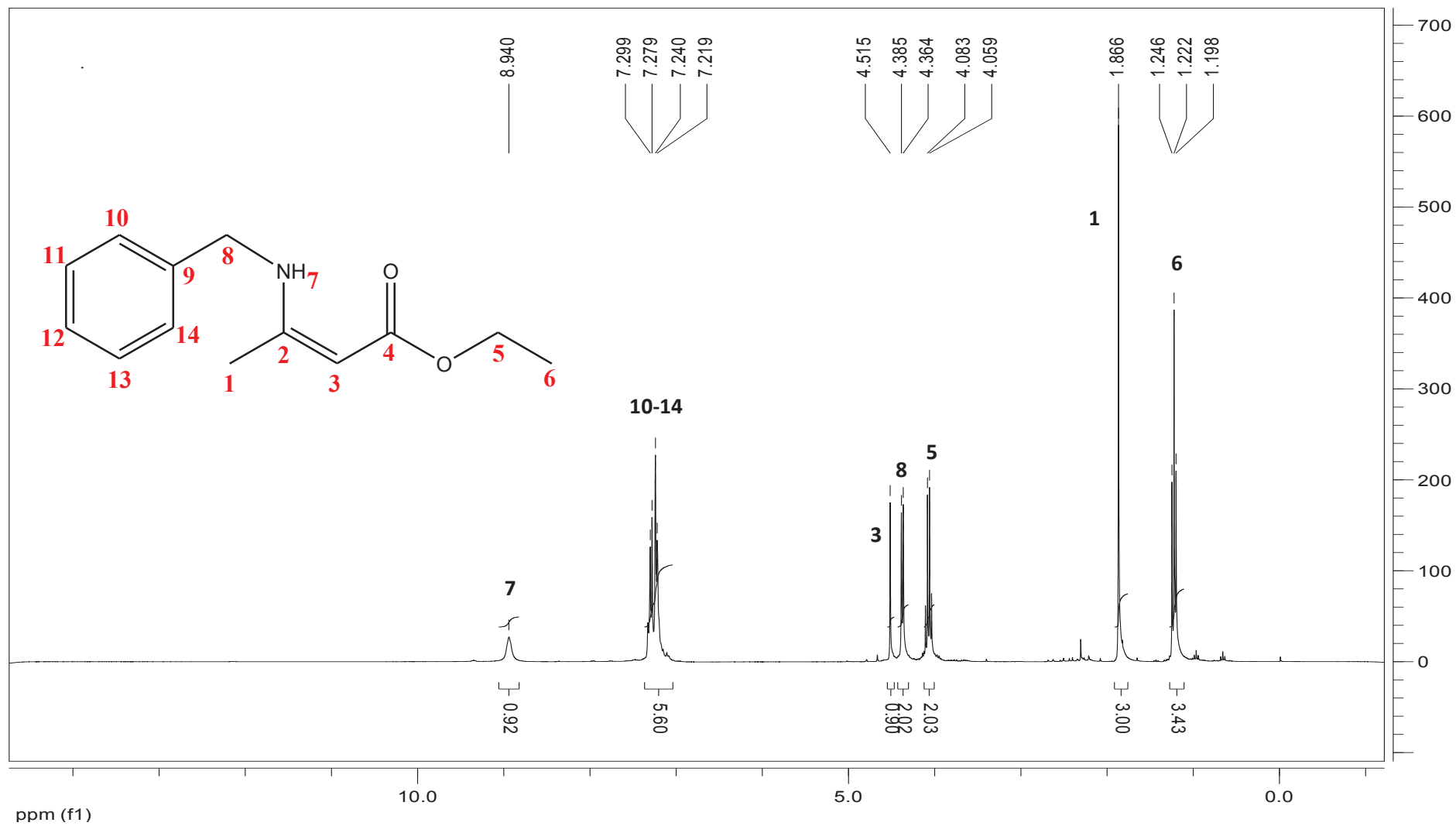
Anexo S: Espectro de RMN ^1H para β -enaminona com butilamina em CDCl_3 .



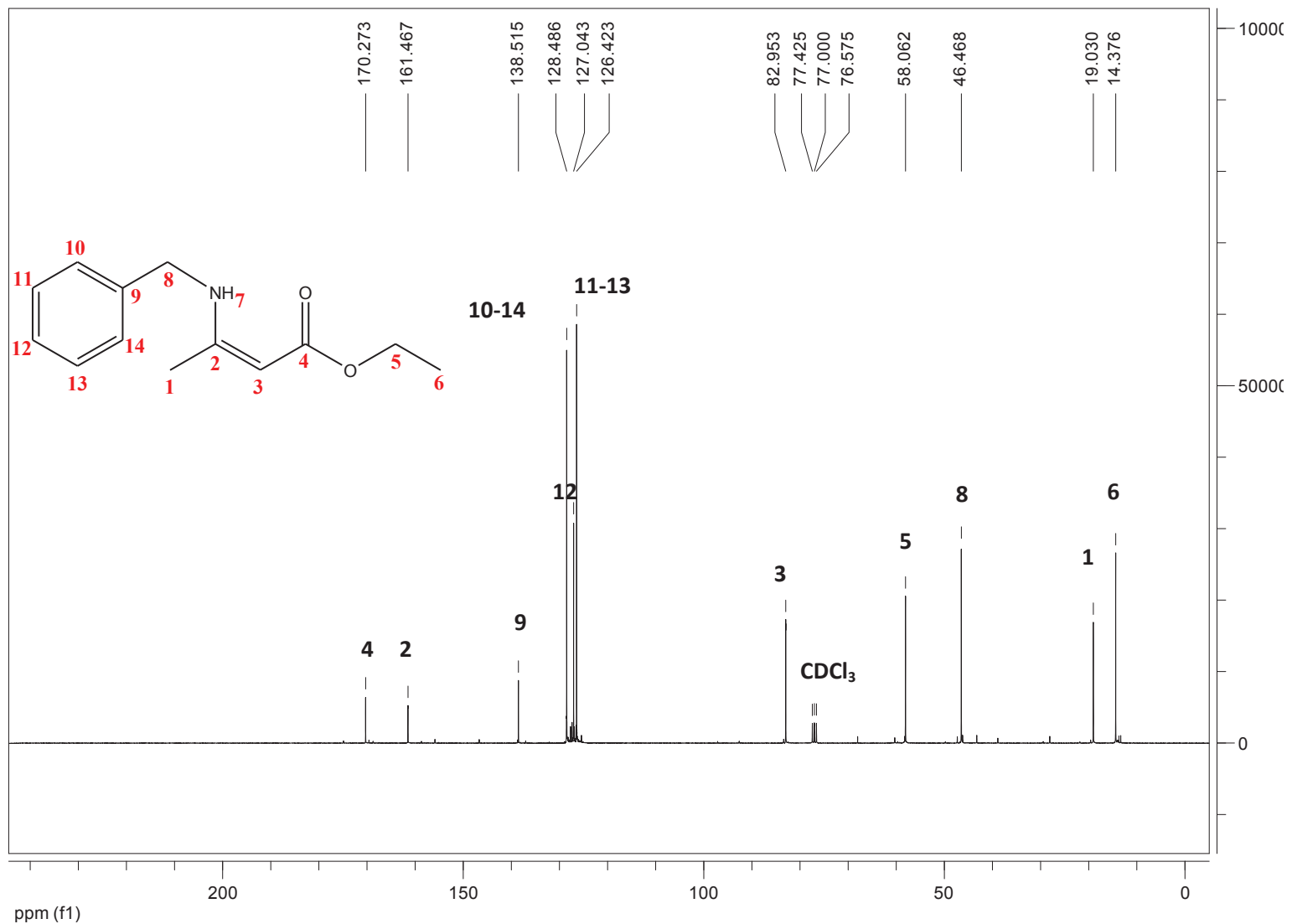
Anexo T: Espectro de RMN ^{13}C para β -enaminona com butilamina em CDCl_3 .



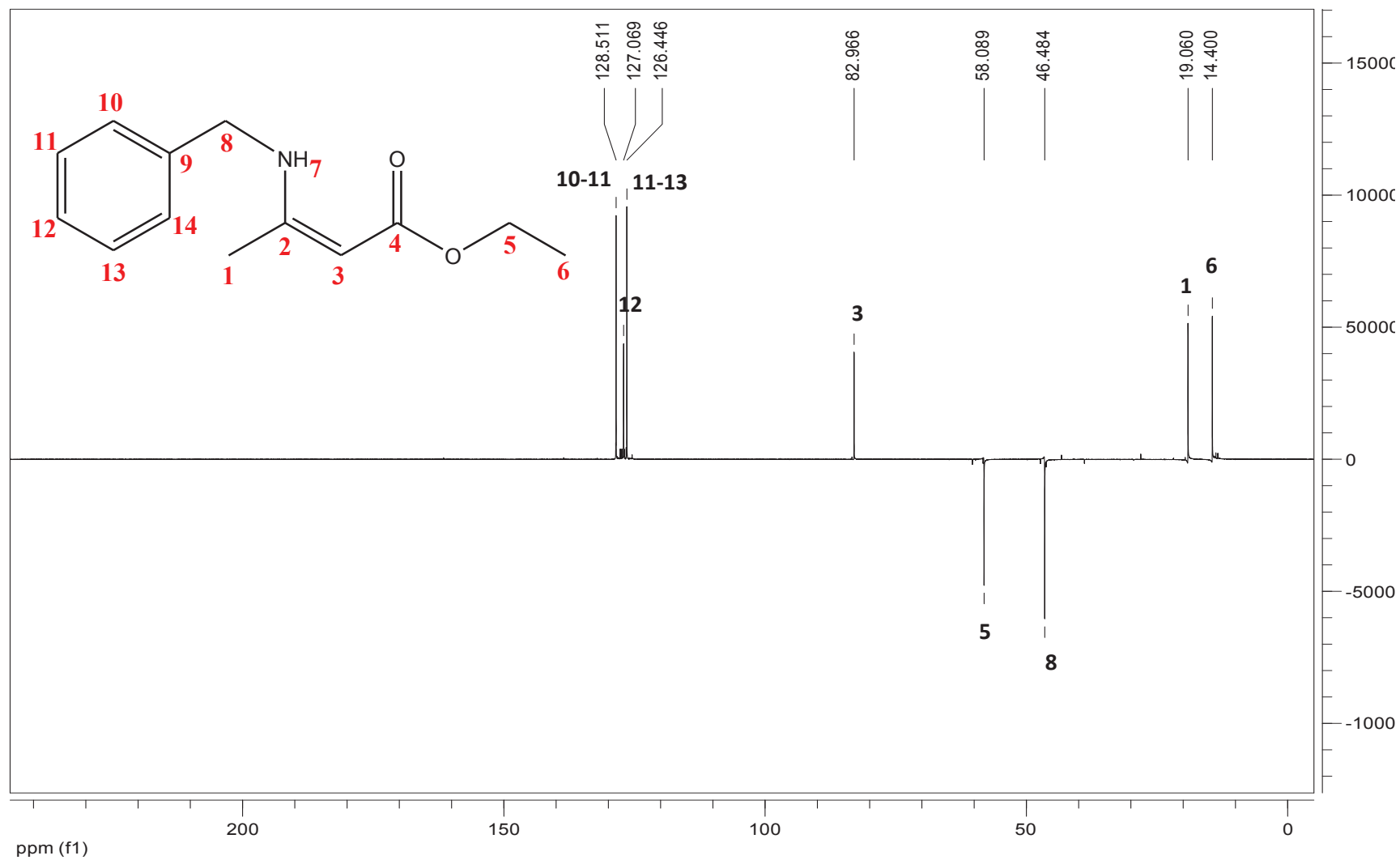
Anexo U: Espectro de RMN DEPT-135 para β -enaminona com butilamina em CDCl_3



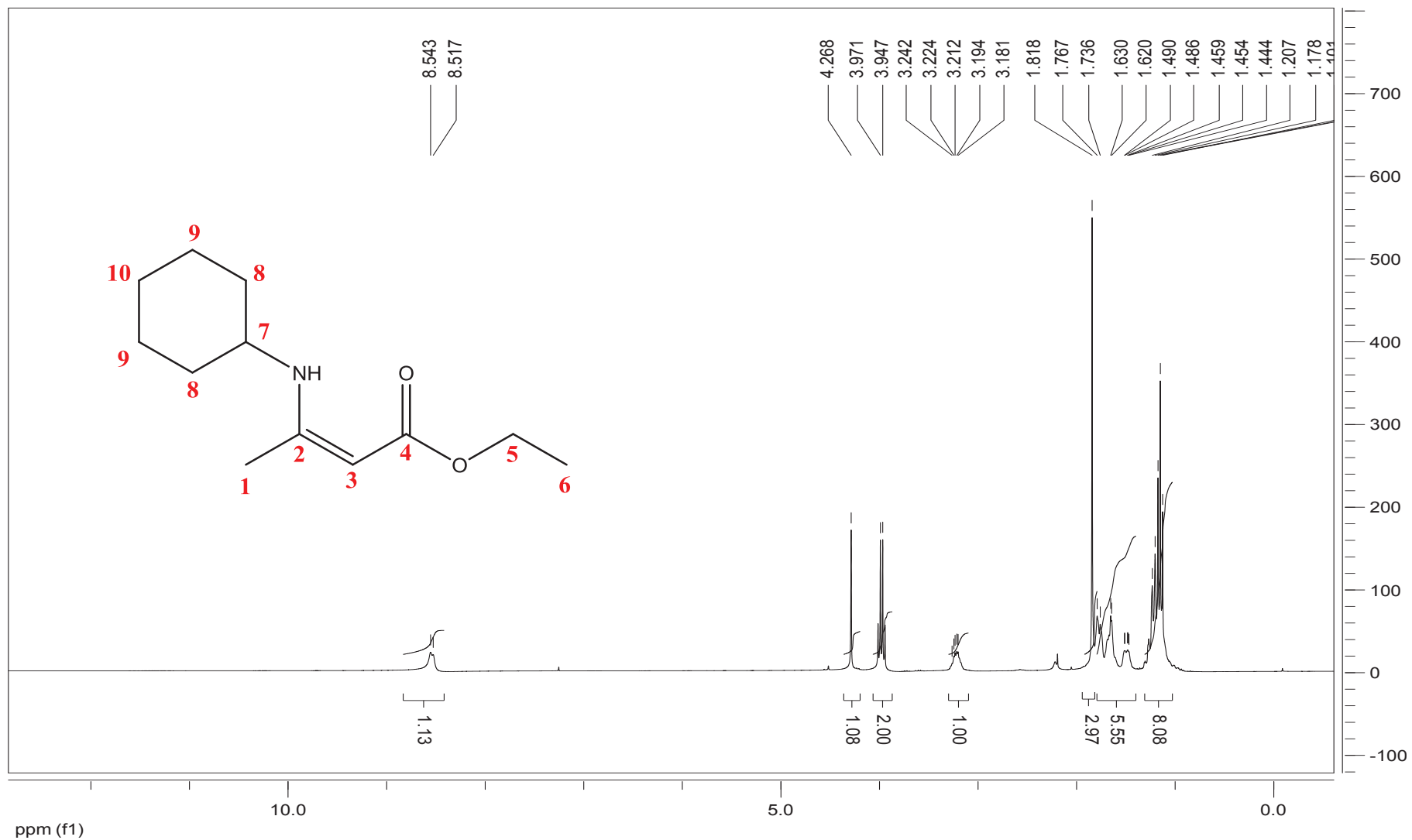
Anexo V: Espectro de RMN ^1H para β -enaminona com benzilamina em CDCl_3 .



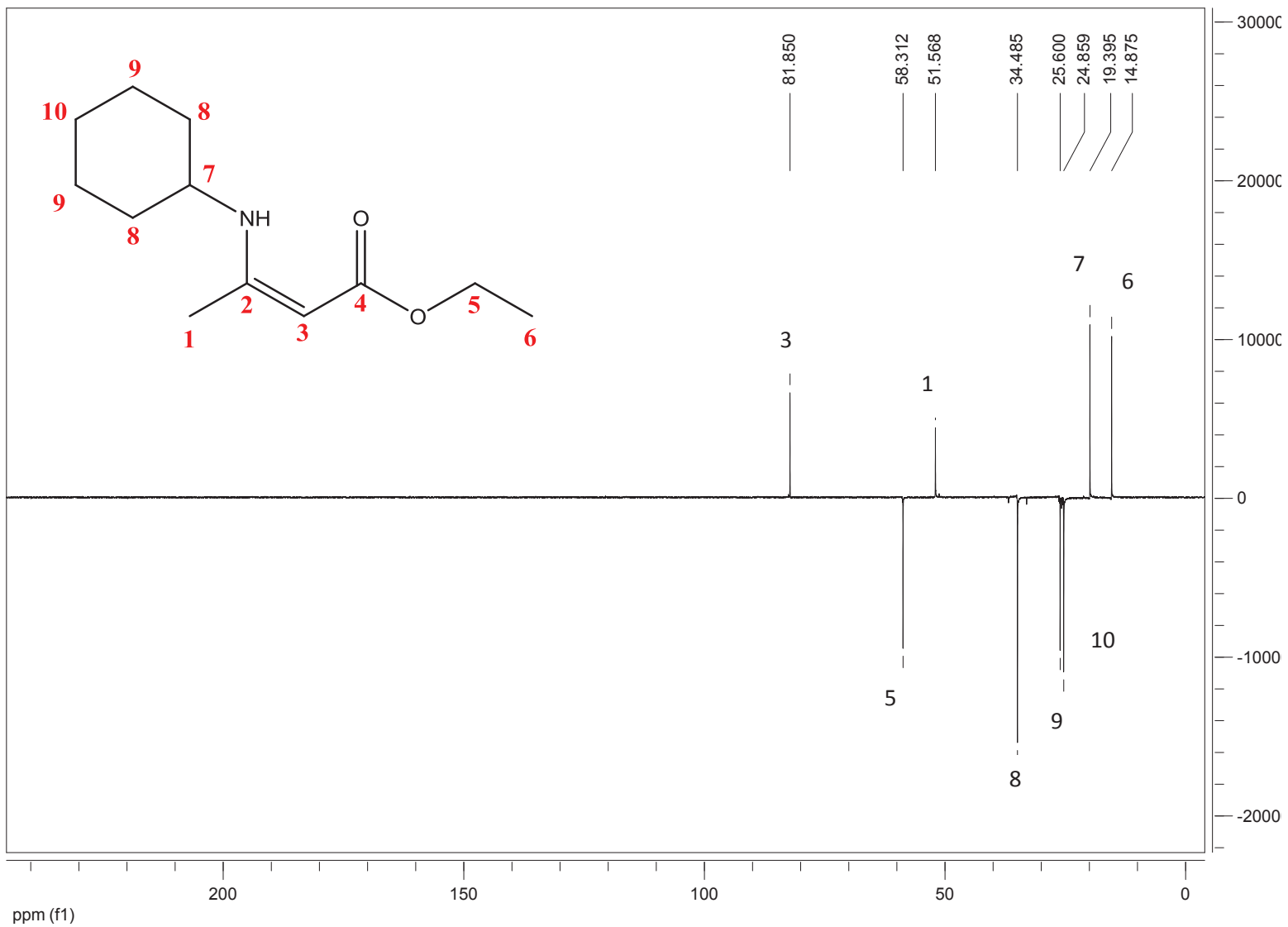
Anexo W: Espectro de RMN ^{13}C para β -enaminona com benzilamina em CDCl_3 .



Anexo X: Espectro de RMN DEPT-135 para β -enaminona com benzilamina em CDCl_3 .



Anexo Y: Espectro de RMN ¹H para β-enaminona com ciclohexilamina em CDCl₃.



Anexo Z: Espectro de RMN DEPT-135 para β -enaminona com ciclohexilamina em CDCl_3 .