

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

**TESE DE DOUTORADO**

**CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL E SÍNTESE DE N-ACILIDRAZONAS  
CATALISADAS POR NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS FUNCIONALIZADAS**

**JOÃO BATISTA MOURA DE RESENDE FILHO**

**JOÃO PESSOA – PB**

**2016**

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

**TESE DE DOUTORADO**

**CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL E SÍNTESE DE N-ACILIDRAZONAS  
CATALISADAS POR NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS FUNCIONALIZADAS**

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

**JOÃO BATISTA MOURA DE RESENDE FILHO**

**1° ORIENTADOR: JULIANA ALVES VALE**

**2° ORIENTADOR: ERCULES EPAMINONDAS DE SOUSA TEOTONIO**

**JOÃO PESSOA – PB**

**2016**

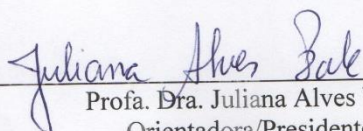
R433c Resende Filho, João Batista Moura de.  
Condensação de Knoevenagel e síntese de n-  
acilidrazonas catalisadas por nanopartículas magnéticas  
funcionalizadas / João Batista Moura de Resende Filho.- João  
Pessoa, 2016.  
154f. : il.  
Orientadores: Juliana Alves Vale, Ercules Epaminondas de  
Sousa Teotonio  
Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN  
1. Química orgânica. 2. Catálise heterogênea.  
3. Nanopartículas magnéticas. 4. Condensação de  
Knoevenagel. 5. N-acilidrazonas.

UFPB/BC

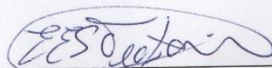
CDU: 547(043)

**Condensação de Knoevenagel e síntese de n-  
acilidrazonas catalisadas por nanopartículas magnéticas  
funcionalizadas.**

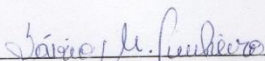
Tese de Doutorado apresentada pelo aluno João Batista Moura de Resende Filho e aprovada pela banca examinadora em 16 de dezembro de 2016.



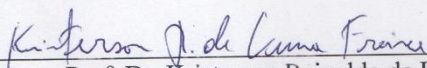
Profª. Dra. Juliana Alves Vale  
Orientadora/Presidente



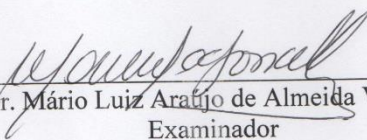
Prof. Dr. Ercules Epaminondas de Sousa Teotônio  
2º. Orientador



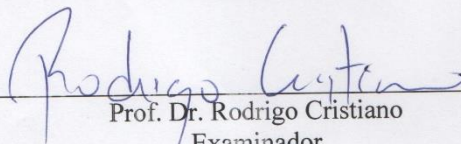
Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro  
Examinador



Prof. Dr. Kristerson Reinaldo de Luna Freire  
Examinador



Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos  
Examinador



Prof. Dr. Rodrigo Cristiano  
Examinador

Dedico este trabalho a minha avó (*in memoriam*), Irene Moura de Resende, que me incentivou ao estudo desde a minha infância. Apesar de não poder ver este trabalho concluído, espero que ele faça jus ao seu esforço e dedicação para a minha educação.

Para que eu pudesse chegar até o presente momento foram necessários 7 anos de estudo no Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Campus João Pessoa, 3 anos e meio de estudo no curso superior de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba (IFPB), Campus João Pessoa, e outros 11 anos de estudo na Educação Básica, no Instituto Rio Branco (onde cursei o Ensino Médio) e no Instituto de Educação Carrazzoni (onde cursei o Ensino Fundamental I e II). Isso tudo focando apenas no âmbito escolar, sem mencionar os 28 anos vividos nos mais diversos ambientes (familiar, de lazer e entretenimento, de trabalho etc.). Embora o conhecimento formal que eu tenha aprendido ao longo desses anos seja importante, não só para minha formação acadêmica, mas como para a construção do meu ser como cidadão, as relações que estabeleci com as mais diversas pessoas que entraram em minha vida (e a marcaram) ao longo dos anos foram muito mais impactantes, muito mais relevantes. Mesmo não tendo mais contato com muitas delas, eu gostaria de deixar aqui meu agradecimento, por terem me ajudado, de alguma forma, a chegar onde estou. Serei, sempre, eternamente grato a todos vocês que participaram dessa não tão breve história:

Adriel Josef Rodrigues Resende de Andrade, Alessandra Marcone Tavares, Alessandra Rodrigues de Resende, Ana Flávia Felix Farias, Aline Kelly Rezende dos Santos Ribeiro, Anderson Savio de Medeiros Simões, André Leonardo Patrício Silva, Andrea Suame Gouvea C. Pontes, Antônia Lúcia de Souza, Antônio Cícero de Souza, Augusto Dantas Filho, Auri Moreira de Resende, Auri Moreira de Resende Neto, Carlos Alberto Fernandes de Oliveira, Carlos Moura de Resende, Christian Carlos de Sousa, Clarissa Gomes de Carvalho Maia, Cristiane Rodrigues de Melo, Cristiano Tenório dos Santos, Daniel Assis Chaves, Danyelle S. Farias, Dariston Kleber Sousa Pereira, Edivaldo Ribeiro Selpa Neto, Edvaldo Alves da Silva Júnior, Elaine da Silva Vasconcelos, Eleonora Rodrigues de Resende, Eliel Lucena de Sousa, Emanuel Guedes Soares da Costa, Ercules Epaminondas de S. Teotônio, Ernani Lacerda de Oliveira Neto, Francilda Araújo Inácio, Francisco de Assis Fernandes Nobre, Francisco Emanuel Ferreira de Almeida, Francisco Jackson Ferreira, Gabriela Resende Grisi, Genilson dos Santos Pereira, Geórgia Batista Vieira de Lima, Gerlaine Rodrigues de Melo, Gesilvado Jesus Alves de Figueiredo, Gilvan Pozzobon Pires, Gleidistony Carvalho de Almeida, Hermi Felinto Brito, Higo de Lima Bezerra Cavalcanti, Iêda Maria Garcia dos Santos, Inakã Silva Barreto, Iran Ferreira da Silva, Irene Moura de Resende, Isabele Nery, Isabelle Nogueira Peixoto, Israel Ferreira da Costa, Ivan

Pessoa de Melo Filho, Jacqueline Cristina Bueno Janice de Jesus, Jailson Machado Ferreira, Janete Nunes, Jannine Cardoso Silva, Jefferson Thiago da Silva Lima, João Batista Moura de Resende, João Jarllys Nóbrega de Souza, João Marcos Gomes de Oliveira Ferreira, Jonathan Freire Rodrigues Resende de Andrade, Jordânia Pereira Firmino, Jorge Gonçalo Fernandes Lorenzo, José Aurino Arruda Campos Filho, José Ferreira Sarmiento Neto, José Freire de Andrade Segundo, José Geraldo P. Espínola, José Maurício de A. Monteiro Júnior, Juan Gabriel Rezende dos Santos Ribeiro, Juliana Alves Vale, Júlio Santos Rebouças, Katia Messias Bichinho, Kercya Vieira de Sousa, Leandro Severino de Oliveira, Leia Lucena de Sousa, Liliane Rodrigues de Andrade, Luana Nahala de Lucena Brunet, Luan Crispim Gonçalves Ramos, Luiz Carlos Chaves, Luiz Fernando Santos de Vasconcelos, Luzimar Lucena de Sousa, Márcia de Lourdes Bezerra dos Santos, Maria Cristina Madeira da Silva, Maria da Penha Rezende dos Santos, Maria de Fátima Vilar de Queiroz, Maria Gardênia da Fonseca, Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos, Mastroianni Domenico Grisi, Michaela Resende Grisi, Michael Jonathan Silva de Vasconcelos, Michelangelo Domenico Grisi, Nathália Kellyne Silva Marinho Falcão, Poliane Karenine Batista, Priscilla do Nascimento Fernandes Alves, Rafaella Camilla Meira Prado de Brito, Raimunda Rilva de Sousa, Ranieri Rodrigues, Raquel Finazzi Vilela, Sávio Moita Pinheiro, Sheyla Rodrigues de Resende, Sonnalle Silva Costa, Suely Oliveira Carneiro, Thamires dos Santos Moreira, Thomas Everton Abrantes Silva, Umberto Gomes da Silva Júnior, Vânia Maria de Medeiros, Vanúbia Pontes dos Santos, Wagner M. Faustino, Yasmine Ísis Fernandes do Nascimento, Yen Galdino de Paiva, Yolanda Cavalcete de Miranda.

“Talvez esse homem seja mesmo um tolo. No entanto, é menos tolo que o rei, que o vaidoso, que o empresário, que o beberrão. Seu trabalho ao menos tem um sentido. Quando acende o lampião, é como se fizesse nascer mais uma estrela, ou uma flor. Quando o apaga, porém, faz adormecer a estrela ou a flor. É um belo trabalho. E, sendo belo, tem sua utilidade.”

(Antoine de Saint-Exupéry – O Pequeno Príncipe)



## RESUMO

A reação de condensação de Knoevenagel é uma das reações mais utilizadas em síntese orgânica para formação de ligação C–C, sendo usada como uma das etapas para a síntese de várias moléculas. As N-acilidrazonas, por sua vez, são moléculas que apresentam considerável atividade biológica, o que impulsionou os trabalhos envolvendo a síntese das mesmas nos últimos anos. O presente trabalho consiste na utilização de nanopartículas magnéticas funcionalizadas como catalisadores nas reações de condensação de Knoevenagel e na síntese de N-acilidrazonas. As nanopartículas magnéticas (magnetita,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) foram sintetizadas pelo método de coprecipitação química, revestidas com sílica ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ ) e funcionalizadas com grupos aminos ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ , em que  $3\text{N} = \text{N}^1\text{-(3-trimetoxisililpropil)dielentriammina}$ ) e com íons terras raras adsorvidos ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ , em que  $1\text{N} = 3\text{-aminopropiltrimetoxissilano}$ ). Elas foram caracterizadas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho, DR-X, análises termogravimétricas, análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio e medidas de magnetização. As nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  foram usadas como catalisadores nas reações de condensação de Knoevenagel, apresentando bons rendimentos isolados (71-100%) e tempos reacionais (10-45 min). Os grupos aminos presente no material atuam como base, promovendo a desprotonação do metileno, e como catalisador na reação, ativando o carbono carbonílico através da formação do íon imínio. Já as nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  foram utilizadas como catalisadores na síntese das N-acilidrazonas, também apresentando bons rendimentos isolados (65-95%) e tempos reacionais (2-180 min). Em linhas gerais, as nanopartículas magnéticas sintetizadas apresentaram boa atividade catalítica, sendo facilmente recuperada por separação magnética e reutilizada em reações subsequentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Catálise heterogênea; Nanopartículas magnéticas; Condensação de Knoevenagel; N-acilidrazonas.

## ABSTRACT

The Knoevenagel condensation is one of the most important methods to perform new C-C bonds in organic compounds, and it was used at least in one-step on the synthesis of several molecules. The N-acylhydrazones, in turn, are molecules with considerable biological activity, which increased the number of papers involving the synthesis of N-acylhydrazones in the last years. This present work consists of the use of magnetic nanoparticles functionalized as catalysts in the Knoevenagel condensations and the synthesis of N-acylhydrazones. The magnetic nanoparticles,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , were prepared by the chemical coprecipitation method, coated with sílica,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ , and functionalized with amino groups ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ , which  $3\text{N} = \text{N}^1\text{-(3-trimethoxysilylpropyl)diethylenetriamine}$ ) and lanthanide ions ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ , which  $1\text{N} = (3\text{-aminopropyl)trimethoxysilane}$ ). These materials were characterized by absorption spectroscopy in infrared region, X-ray diffraction (X-RD), thermogravimetric analysis, elemental analysis of carbon, hydrogen and nitrogen, and magnetization measurements. The  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  magnetic nanoparticles were used as catalysts in the Knoevenagel condensation, showing good isolated yields (71-100%) and reaction times (10-45 min). The amino groups in the functionalized magnetic nanoparticle act as bases, promoting the desprotonation of methylene group, and as catalyst in the reaction, activating the carbonylic carbon by the iminium ion formation. The  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  magnetic nanoparticles were used as catalysts in the synthesis of N-acylhydrazones, showing also good isolated yields (65-95%) and reaction times (2-180 min). In conclusion, the magnetic nanoparticles synthesized showed a good catalytic activity, easily recovered by magnetic separation and reused in subsequent reactions.

**KEYWORDS:** Heterogeneous catalysis; Magnetic nanoparticles; Knoevenagel condensation; N-acylhydrazones.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Esquema demonstrativo da síntese da nanopartícula Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -PGMA-CD e sua utilização na oxidação do álcool benzílico [25] ..... 28	28
<b>Figura 2</b>	Quadro sintético da síntese das nanopartículas NPM@SiO <sub>2</sub> -TBD e NPM-TBD e sua utilização na reação de transesterificação do óleo de soja com metanol: síntese, atividade catalítica e recuperação do catalisador [26] ..... 29	29
<b>Figura 3</b>	Quadro sintético do trabalho desenvolvido por Santos et al. [28]: síntese das nanopartículas magnéticas e atividade catalítica ..... 30	30
<b>Figura 4</b>	Quadro sintético do trabalho desenvolvido por Zarnaghash et al. [29]: síntese das nanopartículas magnéticas e atividade catalítica em reações de aminação de Buchwald-Hartwig ..... 31	31
<b>Figura 5</b>	Esquema geral de uma condensação de Knoevenagel ..... 32	32
<b>Figura 6</b>	Esquema geral de condensações aldólicas e de Knoevenagel, denotando a diferença entre os valores dos pKa dos hidrogênios $\alpha$ -carbonílicos de compostos análogos ..... 33	33
<b>Figura 7</b>	Mecanismo da condensação de Knoevenagel com formação do íon imínio para ativação do carbono carbonílico ..... 34	34
<b>Figura 8</b>	Mecanismo geral da condensação de Knoevenagel com formação de enol (mecanismo análogo à condensação aldólica) ..... 34	34
<b>Figura 9</b>	Mecanismo da reação em cascata Knoevenagel-Michael ..... 36	36
<b>Figura 10</b>	Síntese de 4,4'-(arilmetileno)-bis(3-metil-1-fenil-1H-pirazoles-5-ol) a partir da organocatálise homogênea da reação em cascata, ciclocondensação-Knoevenagel-Michael, multicomponentes [140] ..... 36	36
<b>Figura 11</b>	Síntese de derivados quinolina-pirano-pirazóis/cumarinas tetra- e pentacíclicos via reação em cascata Knoevenagel-IHDA sob condições “verdes” [146] ..... 37	37
<b>Figura 12</b>	Trabalhos publicados em cada ano concernentes à condensação de Knoevenagel catalisada por material suportado em nanopartículas magnéticas (SciFinder®, 11 de maio de 2015, 13:15) ..... 44	44
<b>Figura 13</b>	Estruturas geral de uma hidrazona e de hidrazonas N-substituídas ... 50	50
<b>Figura 14</b>	Esquema geral de síntese de hidrazonas ..... 50	50

<b>Figura 15</b>	Diastereoisômeros e rotâmeros possíveis para as hidrazonas N-substituídas .....	50
<b>Figura 16</b>	Estruturas baseadas em N-acilhidrazonas reportadas na literatura que apresentam atividades biológicas .....	52
<b>Figura 17</b>	Esquema geral da síntese de N-acilhidrazonas .....	52
<b>Figura 18</b>	Estrutura das N-acilhidrazonas sintetizadas a partir de benzidrazidas e cetonas reportados na literatura [220] e [224], com suas respectivas proporções diastereoisoméricas .....	54
<b>Figura 19</b>	Mecanismo da síntese de N-acilhidrazonas utilizando $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ como catalisador [224] .....	54
<b>Figura 20</b>	Técnicas de caracterização utilizadas no presente trabalho .....	57
<b>Figura 21</b>	Esquema da rota sintética das nanopartículas magnéticas $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - x\text{N}$ (em que $x = 1, 2$ ou $3$ ) .....	60
<b>Figura 22</b>	Esquema da rota sintética das nanopartículas magnéticas $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - 1\text{N} - \text{EDTA} - \text{Ln}^{3+}$ (em que $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$ ou $\text{Yb}^{3+}$ ) .....	62
<b>Figura 23</b>	Difratogramas de raios X das nanopartículas (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - 3\text{N}$ e (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - 1\text{N} - \text{EDTA} - \text{Tb}^{3+}$ .....	69
<b>Figura 24</b>	Curvas de magnetização das nanopartículas magnéticas (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - 3\text{N}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - 1\text{N} - \text{EDTA} - \text{Tb}^{3+}$ , registradas a temperatura ambiente .....	70
<b>Figura 25</b>	Espectros de absorção na região do infravermelho das nanopartículas magnéticas (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - 3\text{N}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - 1\text{N} - \text{EDTA} - \text{Tb}^{3+}$ registrados na faixa de $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ , em pastilhas de KBr .....	72
<b>Figura 26</b>	Análises térmicas TG-DTG das nanopartículas magnéticas (a) $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , (b) $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - 3\text{N}$ e (c) $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - 1\text{N} - \text{EDTA} - \text{Tb}^{3+}$ .....	73
<b>Figura 27</b>	Mecanismo proposto para a reação de Knoevenagel catalisada pelas nanopartículas magnéticas $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - 3\text{N}$ .....	80
<b>Figura 28</b>	(a) Nanopartículas magnéticas $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2 - 3\text{N}$ homoganeamente dispersas no meio reacional e (b) atraídas magneticamente às paredes do frasco reacional .....	81

<b>Figura 29</b>	Reutilização das nanopartículas magnéticas Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -3N na condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e malononitrila, em tolueno .....	81
<b>Figura 30</b>	Espectros de absorção na região do infravermelho (a) das nanopartículas Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -3N e (b) do catalisador Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -3N reutilizado (6 vezes), registrados na faixa espectral de 400-4000 cm <sup>-1</sup> , utilizando pastilhas de KBr como suporte para a análise .....	82
<b>Figura 31</b>	(a) Esquema genérico para a síntese dos catalisadores Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -xN-EDTA-Ln <sup>3+</sup> . (b) Esquema genérico da síntese de N-acilhidrazonas com os referidos catalisadores contendo íons terras raras, Ln <sup>3+</sup> .....	83
<b>Figura 32</b>	Efeito do raio iônico do íon terra rara presente no catalisador Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Ln <sup>3+</sup> na síntese de N-acilhidrazonas .....	83
<b>Figura 33</b>	Efeito do raio iônico do íon terra rara na síntese de N-acilhidrazonas em meio homogêneo utilizando sais de terras raras, LnCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O [184] .....	84
<b>Figura 34</b>	Mecanismo proposto para a reação de Knoevenagel catalisada pelas nanopartículas magnéticas Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Tb <sup>3+</sup> .....	88
<b>Figura A1</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (1) registrado na faixa de 400-4000 cm <sup>-1</sup> , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	100
<b>Figura A2</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto (1), registrado em solução (CDCl <sub>3</sub> ), 200 MHz .....	100
<b>Figura A3</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto (1), registrado em solução (CDCl <sub>3</sub> ), 50 MHz .....	101
<b>Figura A4</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto (2), registrado em solução (CDCl <sub>3</sub> ), 200 MHz .....	101
<b>Figura A5</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto (2), registrado em solução (CDCl <sub>3</sub> ), 50 MHz .....	102
<b>Figura A6</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto (3), registrado em solução (CDCl <sub>3</sub> ), 200 MHz .....	102
<b>Figura A7</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto (3), registrado em solução (CDCl <sub>3</sub> ), 50 MHz .....	103

<b>Figura A8</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (4), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	103
<b>Figura A9</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto (4), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	104
<b>Figura A10</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (5) registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	104
<b>Figura A11</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (5), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	105
<b>Figura A12</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto (5), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	105
<b>Figura A13</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (6) registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	106
<b>Figura A14</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (6), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	106
<b>Figura A15</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto (6), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	107
<b>Figura A16</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (7) registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	107
<b>Figura A17</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (7), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	108
<b>Figura A18</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto (7), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	108
<b>Figura A19</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (8) registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	109
<b>Figura A20</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (8), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	109
<b>Figura A15</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto (8), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	110

<b>Figura A21</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(9)</b> registrado na faixa de 400-4000 $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	110
<b>Figura A22</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(9)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	111
<b>Figura A23</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(9)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	111
<b>Figura A24</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(10)</b> registrado na faixa de 400-4000 $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	112
<b>Figura A25</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(10)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	112
<b>Figura A26</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(10)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	113
<b>Figura A27</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(11)</b> registrado na faixa de 400-4000 $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	113
<b>Figura A28</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(11)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	114
<b>Figura A29</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(11)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	114
<b>Figura A30</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(12)</b> registrado na faixa de 400-4000 $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	115
<b>Figura A31</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(12)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	115
<b>Figura A32</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(12)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	116
<b>Figura A33</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(13)</b> registrado na faixa de 400-4000 $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	116
<b>Figura A34</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(13)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	117

<b>Figura A35</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(13)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	117
<b>Figura A36</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(14)</b> registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	118
<b>Figura A37</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(14)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	118
<b>Figura A38</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(14)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	119
<b>Figura A39</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(15)</b> registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	119
<b>Figura A40</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(15)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	120
<b>Figura A41</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(15)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	120
<b>Figura A42</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(16)</b> registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	121
<b>Figura A43</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(16)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	121
<b>Figura A44</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(16)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	122
<b>Figura A45</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(17)</b> registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	122
<b>Figura A46</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(17)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	123
<b>Figura A47</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(17)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	123
<b>Figura A48</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(18)</b> registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	124



<b>Figura A49</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(18)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	124
<b>Figura A50</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(18)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	125
<b>Figura A51</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(19)</b> registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	125
<b>Figura A52</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(19)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	126
<b>Figura A53</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(19)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	126
<b>Figura A54</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(20)</b> registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	127
<b>Figura A55</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(20)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	127
<b>Figura A56</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(20)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	128
<b>Figura A57</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(21)</b> registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	128
<b>Figura A58</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(21)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	129
<b>Figura A59</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(21)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	129
<b>Figura A60</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(22)</b> registrado na faixa de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	130
<b>Figura A61</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(22)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	130
<b>Figura A62</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(22)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	131

<b>Figura A63</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(23)</b> registrado na faixa de 400-4000 $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	131
<b>Figura A64</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(23)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	132
<b>Figura A65</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(23)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	132
<b>Figura A66</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(24)</b> registrado na faixa de 400-4000 $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	133
<b>Figura A67</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(24)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	133
<b>Figura A68</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(24)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	134
<b>Figura A69</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(25)</b> registrado na faixa de 400-4000 $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	134
<b>Figura A70</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(25)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	135
<b>Figura A71</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(25)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	135
<b>Figura A72</b>	Espectro de absorção na região do infravermelho do composto <b>(26)</b> registrado na faixa de 400-4000 $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR .....	136
<b>Figura A73</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>(26)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz .....	136
<b>Figura A74</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>(26)</b> , registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz .....	137

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Comparações entre vantagens/desvantagens entre catalisadores homogêneos e heterogêneos .....	26
<b>Tabela 2</b>	Visão geral de alguns trabalhos publicados recentemente concernentes à catálise heterogênea das reações de condensação de Knoevenagel .....	40
<b>Tabela 3</b>	Visão geral dos trabalhos publicados concernentes à catálise heterogênea das reações de condensação de Knoevenagel utilizando nanopartículas magnéticas como suporte .....	46
<b>Tabela 4</b>	Reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais e suas procedências .....	55
<b>Tabela 5</b>	Porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos catalisadores	71
<b>Tabela 6</b>	Porcentagens de íons terras raras adsorvidos nas nanopartículas magnéticas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Ln}^{3+}$ , determinadas por titulação complexométrica com EDTA .....	73
<b>Tabela 7</b>	Teste de atividade catalítica de diversos materiais baseados em nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ encapsuladas com $\text{SiO}_2$ na condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila. <sup>a</sup> .....	74
<b>Tabela 8</b>	Otimização das condições reacionais da condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila (reação modelo). <sup>a</sup> .....	75
<b>Tabela 9</b>	Reações de condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e outros compostos com metileno ativo, usando o $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ como catalisador, em água. <sup>a</sup> .....	77
<b>Tabela 10</b>	Reações de condensação de Knoevenagel entre aldeídos e a malononitrila, utilizando o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ como catalisador. <sup>a</sup> .....	77
<b>Tabela 11</b>	Reações de condensação de Knoevenagel entre cetonas e a malononitrila, em água, utilizando o material $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ como catalisador. <sup>a</sup> .....	79

<b>Tabela 12</b>	Otimização das condições reacionais, utilizando-se a reação modelo entre a vanilina e a benzidrazida. <sup>a</sup> .....	85
<b>Tabela 13</b>	Síntese de N-acilhidrazonas a partir de aldeídos/cetonas e hidrazidas, utilizando o material Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Tb <sup>3+</sup> como catalisador .....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACN	Acetonitrila
AEAEAPTMS	N <sup>1</sup> -(3-trimetoxisililpropil)dietilenotriamina
AEPTMS	N-[3-(trimetoxisilil)propil]etilenodiamina
APTMS	3-aminopropiltrimetoxissilano
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CHN	Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
FID	Detector de Ionização de Chama
FTIR-ATR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier por Reflectância Total Atenuada
GC	Cromatógrafo Gasoso
IV	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho
NPM	Nanopartícula magnética
PVP	Polivinilpirrolidona
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
TEOS	Tetraetilortossilicato
TGA	Análises Termogravimétricas
THF	Tetraidrofurano
VSM	Magnetômetro de Amostra Vibrante

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>22</b>
<b>1.1</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>24</b>
1.1.1	OBJETIVO GERAL .....	24
1.1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	24
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>26</b>
<b>2.1</b>	<b>Suportes em catálise heterogênea .....</b>	<b>26</b>
2.1.1	NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS COMO SUPORTE PARA CATÁLISE HETEROGÊNEA .....	27
<b>2.2</b>	<b>Reação de Condensação de Knoevenagel .....</b>	<b>31</b>
2.2.1	VISÃO GERAL DA CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL .....	31
2.2.2	RECENTES AVANÇOS NAS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL .....	38
<b>2.3</b>	<b>Síntese de N-acilidrazonas .....</b>	<b>50</b>
2.3.1	VISÃO GERAL DA SÍNTESE DE N-ACILIDRAZONAS .....	52
<b>3</b>	<b>PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....</b>	<b>55</b>
<b>3.1</b>	<b>Solventes e reagentes .....</b>	<b>55</b>
<b>3.2</b>	<b>Medidas instrumentais .....</b>	<b>57</b>
<b>3.3</b>	<b>Síntese dos catalisadores Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-xN (x = 1, 2 ou 3) .....</b>	<b>59</b>
<b>3.4</b>	<b>Síntese dos catalisadores Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-1N-EDTA-Ln<sup>3+</sup> .....</b>	<b>61</b>
<b>3.5</b>	<b>Procedimentos gerais para as reações de condensação de Knoevenagel ..</b>	<b>62</b>
<b>3.6</b>	<b>Procedimentos gerais para a síntese das N-acilidrazonas .....</b>	<b>65</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>69</b>
<b>4.1</b>	<b>Caracterização dos catalisadores Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N e Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-1N- EDTA-Tb<sup>3+</sup> .....</b>	<b>69</b>
<b>4.2</b>	<b>Teste de atividade catalítica nas reações de condensação de Knoevenagel</b>	<b>73</b>
<b>4.3</b>	<b>Teste de atividade catalítica nas sínteses de N-acilidrazonas .....</b>	<b>82</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>89</b>

<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>90</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>99</b>
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>100</b>
<b>APÊNDICE B .....</b>	<b>118</b>
<b>APÊNDICE C .....</b>	<b>138</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Catalisadores são utilizados desde o início da civilização em diversas atividades antrópicas, tais como o uso de microorganismos nos processos de fermentação para produção de bebidas alcólicas [1]. Ao longo dos anos o ramo da catálise cresceu consideravelmente e os trabalhos desenvolvidos nessa área tem sido largamente utilizados em vários processos químicos na indústria, na produção de fármacos etc. Nas últimas décadas, por exemplo, diversos trabalhos têm sido reportados sobre a produção de novos catalisadores que permitam condições reacionais mais brandas e ecoamigáveis [2,3].

A catálise consiste na ação de uma substância que possibilita um caminho alternativo para que uma dada reação ocorra, envolvendo uma menor energia de ativação quando comparada com o caminho da reação não-catalisada. Essa diminuição da energia de ativação ocorre devido à estabilização que o catalisador (substância que promove a catálise) confere ao estado de transição da etapa determinante da velocidade da reação [1].

Reações como a condensação de Knoevenagel e a síntese de N-acilidrazonas podem durar horas e até dias, dependendo das condições reacionais, sem a presença de um catalisador. Para essas reações, foco da presente tese, vários catalisadores têm sido desenvolvidos ao longo dos anos, considerando diferentes condições reacionais, meios de interação, substratos etc.

Como os catalisadores atuam na etapa lenta de uma reação química, o conhecimento do mecanismo da reação é de grande relevância. Os diversos trabalhos que abordam as reações de condensação de Knoevenagel englobam um número considerável de diferentes substratos, solventes e catalisadores, portanto, sendo desaconselhável o estabelecimento de um mecanismo fixo para essa reação. O que pode-se perceber nos diversos trabalhos que reportam mecanismos dessas reações é que os catalisadores que contem grupos aminos primários e secundários geralmente ativam a carbonila do substrato carbonilado através da formação de um íon amínio ou amina, além de atuar como base na desprotonação do metileno ativo [4,5].

Bednarz e Bogdal (2009) [6] realizaram um estudo cinético e mecanístico da reação entre o salicilaldeído e malonato de dietila em tolueno, catalisada por amins secundárias. Nesse estudo, os autores identificaram, através de análises de RMN  $^1\text{H}$ , espectroscopia Raman e métodos cromatográficos (HPLC e GC/MS) a predominância do intermediário amina, em detrimento da formação de intermediários imínicos e hemiaminais.



Outros estudos reportaram que a deaminação desses intermediários, com a consequente formação da instauração, é a etapa determinante da velocidade da reação [4]. Nenhum estudo mecanístico da síntese de N-acilidrazonas a partir de hidrazidas e compostos carbonilados (aldeídos e cetonas) foi encontrado até o presente momento, em nossa pesquisa.

Os estudos mecanísticos das reações de condensação de Knoevenagel geralmente envolvem catalisadores homogêneos, que permitam o acompanhamento das reações através de técnicas como a Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  ou  $^{13}\text{C}$ , cromatografia e espectrometria de massas etc. Recentemente, muitos dos trabalhos envolvendo a catálise das reações aqui mencionadas consistem na síntese e na utilização de catalisadores heterogêneos. Esses catalisadores caracterizam-se por não apresentarem homogeneidade com o sistema reacional, sendo, portanto, mais fáceis de serem recuperados (com uma simples filtração, por exemplo) [7].

Sopesando a catálise sobre o viés da “Química Verde”, percebemos o motivo pelo qual a catálise heterogênea em síntese orgânica tem sido amplamente explorada nas últimas décadas. Esses tipos de catalisadores apresentam algumas vantagens em relação àqueles usados em catálise homogênea, pois eles podem ser facilmente recuperados e reutilizados, além de não se apresentarem como um empecilho no processo de purificação do produto final [8,9]. De 2000 a 2016, cerca de 50249 trabalhos foram publicados envolvendo catálise heterogênea de reações orgânicas diversas, enquanto cerca de 38038 foram publicados envolvendo catálise homogênea.\*

No decorrer dos anos, diversas espécies químicas (íons metálicos, moléculas orgânicas, metais etc.) foram adsorvidas (ou ligadas quimicamente) em suportes para utilização em catálise heterogênea. A heterogeneização dessas espécies visavam o aprimoramento de reações orgânicas conhecidas e/ou largamente utilizadas e que se utilizavam de catalisadores homogêneos, cujos métodos de purificação eram laboriosos [7]. Recentemente, nanopartículas magnéticas (NPMs) têm sido largamente utilizadas como suporte para catalisadores [10-16]. A dimensão dessas partículas por si só conferem elevada área superficial quando comparada com outros suportes catalíticos [15], possibilitando a ancoragem de um número maior de sítios ativos para catálise. Além disso, a natureza magnética desses suportes torna desnecessária a separação do catalisador por técnicas de cromatografia e extração (usualmente utilizadas em catálise homogênea) ou por centrifugação e filtração (usadas em catálise heterogênea) [16]. Como vantagens das NPMs

---

\*Busca realizada no banco de dados do SciFinder®, em 24 de novembro de 2016, às 15:18, utilizando-se como palavras-chave para a pesquisa “*heterogeneous catalysis*” e “*homogeneous catalysis*”, excluindo-se as duplicatas.

como suporte catalítico, podem-se relacionar os seguintes tópicos: 1) facilidade na recuperação do catalisador por simples separação magnética, reduzindo etapas de purificação, desperdícios e custos de produção; 2) algumas NPMs são materiais não-tóxicos e recicláveis (denominados, portanto, de materiais “ecoamigáveis”); e 3) a estabilidade do suporte e a facilidade no acesso aos sítios ativos, possibilitando o uso de solventes menos tóxicos do que aqueles usados em catálise homogênea ou até mesmo a exclusão do solvente (*free-solvent reactions*) [10,11].

Com base no que foi previamente exposto, o presente trabalho consiste na avaliação catalítica de espécies químicas heterogeneizadas em nanopartículas magnéticas de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) revestidas com sílica em reações orgânicas, tais como a condensação de Knoevenagel e a síntese de N-acilidrazonas, comparando os resultados obtidos com os testes catalíticos de outros catalisadores (homogêneos e heterogêneos) reportados na literatura.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficiência catalítica de espécies químicas (compostos amínicos e íons terras raras) heterogeneizadas em nanopartículas magnéticas de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) encapsuladas com sílica nas reações orgânicas de condensação de Knoevenagel e na síntese de N-acilidrazonas.

### 1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O objetivo geral do presente trabalho será alcançado mediante a efetivação dos seguintes objetivos específicos:

- ✓ Sintetizar e caracterizar nanopartículas magnéticas revestidas com sílica (*core-shell*) amino-funcionalizadas (processo de heterogeneização de moléculas orgânicas contendo grupos aminos primários e secundários):  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N}$  (1N = (3-aminopropil)trimetoxissilano);  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-2N}$  (2N = N-[3-(trimetoxissilil)propil]etilenodiamina); e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  (3N =  $\text{N}^1$ -[3-trimetoxissililpropil]dietilenotriamina);

- ✓ Testar a viabilidade e eficiência catalítica das nanopartículas sintetizadas na reação modelo de condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila, sob diversas condições;
- ✓ Avaliar a eficiência catalítica do material com diferentes substratos carbonilados (aldeídos e cetonas alifáticas e aromáticas) e com diferentes compostos com metileno ativo ( $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -diésteres,  $\beta$ -cetoéster,  $\beta$ -cianoéster etc.);
- ✓ Caracterizar os compostos obtidos nas reações de condensação de Knoevenagel;
- ✓ Verificar a reciclabilidade do material nas reações de condensação de Knoevenagel;
- ✓ Adsorver íons terras raras trivalentes,  $\text{Ln}^{3+}$  (processo de heterogeneização de íons terras raras), nas nanopartículas magnéticas:  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-xN-EDTA-Ln}^{3+}$ , em que  $x = 1, 2$  ou  $3$  e  $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  ou  $\text{Yb}^{3+}$ );
- ✓ Testar a eficiência catalítica das nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-xN-EDTA}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-xN-EDTA-Ln}^{3+}$  (em que  $x = 1, 2$  ou  $3$  e  $\text{Ln}^{3+} = \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}$  e  $\text{Tb}^{3+}$ ) nas reações de condensação de Knoevenagel;
- ✓ Testar a eficiência catalítica das nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-xN-EDTA-Ln}^{3+}$  (em que  $x = 1, 2$  ou  $3$  e  $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  ou  $\text{Yb}^{3+}$ ) na síntese de N-acilidrazonas;
- ✓ Caracterizar os compostos obtidos nas sínteses de N-acilidrazonas.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Suportes em catálise heterogênea

Tradicionalmente, os catalisadores eram distinguidos entre homogêneos e heterogêneos, considerando se estes compostos estavam na mesma fase do meio reacional ou não. Posteriormente, o conceito de catalisadores heterogeneizados foi introduzido àqueles. Nesse último caso, espécies químicas (íons, compostos orgânicos, complexos metálicos etc.) que atuavam como catalisadores homogêneos foram “ligados” à superfície de um material imiscível (denominados, posteriormente, de suportes) com o meio reacional, estando, portanto, em fase distinta da qual se encontra os substratos da reação (processo de heterogeneização) [8].

A ideia de heterogeneizar compostos utilizados como catalisadores homogêneos deve-se, basicamente, às vantagens da catálise heterogênea quando comparadas à homogênea (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Comparações entre vantagens/desvantagens entre catalisadores homogêneos e heterogêneos.

Item	Catalisador homogêneo	Catalisador heterogêneo
<b>Recuperação do catalisador</b>	Difícil e dispendiosa: cristalização, cromatografia etc.	Fácil e barata: filtração, separação magnética etc.
<b>Estabilidade térmica</b>	Pequena	Elevada
<b>Seletividade</b>	Excelente: único sítio ativo	Boa: múltiplos sítios ativos
<b>Estudo mecanístico*</b>	Permite	Não permite

\*Através de técnicas cromatográficas, espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e/ou  $^{13}\text{C}$ , dentre outras.

Ao se abordar o processo de heterogeneização de catalisadores homogêneos não há como deixar de discorrer sobre o suporte onde esses compostos serão “ligados” (quimicamente ou por adsorção). Esses suportes são, em sua maioria, materiais sólidos com elevada área superficial, a qual os catalisadores são “ligados/ancorados”.

Os materiais usados como suporte devem ser imiscíveis com o meio reacional e não podem ser decompostos ou apresentar reações paralelas com o catalisador e/ou com os substratos da reação. Existem vários tipos de materiais, orgânicos e inorgânicos, usados como suporte catalítico. A escolha do material se deve, basicamente, às características do composto que se quer heterogeneizar (ligar ao suporte) e à reação onde tal material será aplicado [17].

Inúmeros avanços têm sido reportados na área de catálise heterogênea no que tange ao uso de suportes para catalisadores diversos. Dentre esses avanços, podemos citar: 1) o aumento da área superficial dos materiais, tais como o uso de nanopartículas como suporte catalítico [18-20]; 2) a utilização de processos de separação/purificação mais simples com base nas características intrínsecas ao material como, por exemplo, a recuperação de catalisadores paramagnéticos por separação magnética [10-12]; 3) a produção de suportes catalíticos biodegradáveis, em consonância com os princípios expressos na Química Verde [21-23]; entre outros.

### 2.1.1 NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS COMO SUPORTE PARA CATÁLISE HETEROGÊNEA

A utilização de nanopartículas como suportes é considerada por muitos como sendo um caminho que acopla as vantagens dos catalisadores homogêneos e heterogêneos, devido a sua elevada área superficial. Dentre essas vantagens estão: facilidade na recuperação, diminuição do tempo reacional quando comparadas aos materiais heterogêneos similares, estabilidade térmica etc. Um grupo importante de nanopartículas são as magnéticas. Elas apresentam as mesmas vantagens citadas anteriormente e, além disso, podem ser facilmente recuperadas por separação magnética, sem a necessidade de filtrações e/ou remoção do catalisador do balão/frasco de reação para reuso [10,12].

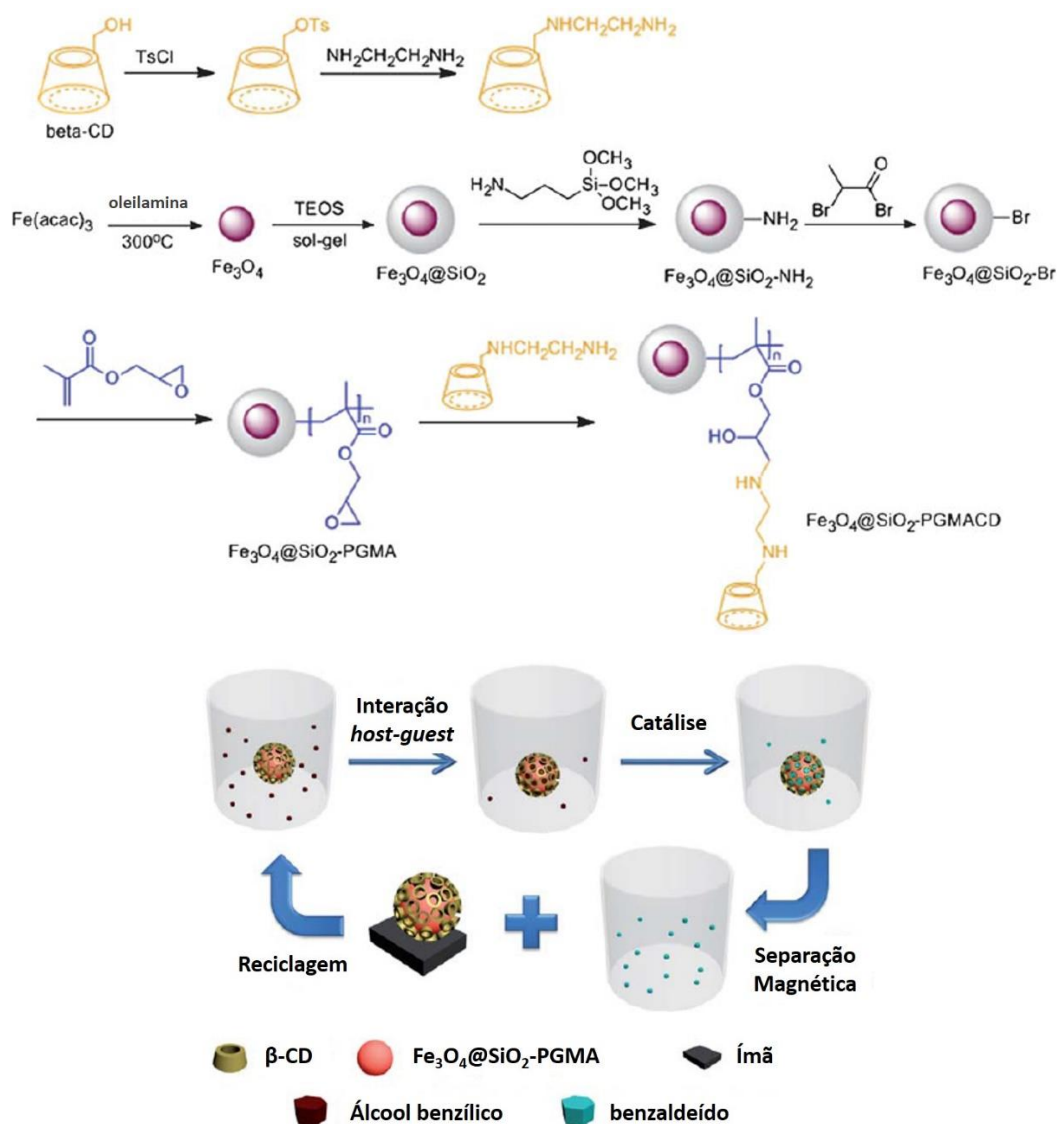
Vários tipos de nanoestruturas magnéticas têm sido desenvolvidos para utilização em catálise nas mais diversas reações orgânicas. Normalmente, essas estruturas apresentam um núcleo magnético envolto por uma camada (geralmente, sílica) no intuito de 1) proteger o núcleo magnético e 2) aumentar a reatividade química da superfície, possibilitando a ancoragem de catalisadores, tais como moléculas orgânicas, íons metálicos etc [12].

A superfície de uma nanopartícula magnética (NPM) é relativamente inerte e, normalmente, não permitem ligações covalentes fortes com moléculas que apresentem sítios ativos para catálise de reações orgânicas [10]. Essa “ativação” das NPMs para posterior funcionalização pode ser feita, no entanto, revestindo-a com uma camada de sílica sobre a superfície (*core-shell*), tendo em vista que a sílica é um material barato e pode ser facilmente funcionalizada devido ao grande número de grupos silanóis em sua superfície [24].

No que concerne ao desenvolvimento de novas nanopartículas magnéticas funcionalizadas e aplicação em catálise, há inúmeros trabalhos relatados na literatura. Logo, apenas alguns desses trabalhos serão mencionados para efeito de exemplificação.

Kang et al. [25] sintetizaram nanopartículas magnéticas funcionalizadas com  $\beta$ -ciclodextrinas modificadas ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-PGMA-CD}$ ) e utilizaram-nas como catalisadores na oxidação seletiva de álcoois, apresentando resultados similares à eficiência catalítica da  $\beta$ -ciclodextrina pura. A conversão média da oxidação do álcool benzílico, por exemplo, foi aproximadamente 84% (em até 5 ciclos reacionais), análogo aos resultados utilizando-se ciclodextrinas livres. Além disso, esse material apresentou um elevado poder de adsorção de bisfenol A (4,4'-dihidróxi-2,2-difenilpropano) em soluções aquosas (**Figura 1**).

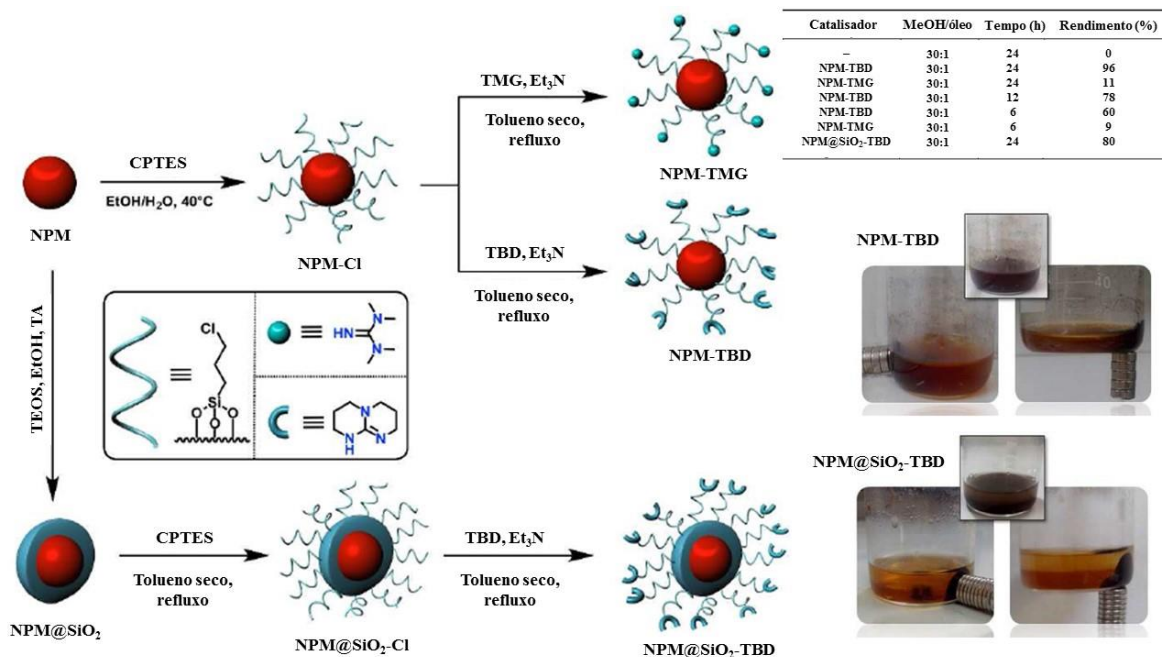
**Figura 1.** Esquema demonstrativo da síntese da nanopartícula  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-PGMA-CD}$  e sua utilização na oxidação do álcool benzílico [25].



FONTE: Adaptado da referência [25].

Santos e coautores [26] prepararam três nanopartículas magnéticas (NPMs) modificadas utilizando-se duas superbases orgânicas (1,5,7-triazobiciclo[4,4,0]dec-5-eno – TBD – e 1,1,3,3-tetrametilguanidina – TMG): NPM-TBD, NPM-TMG e NPM@SiO<sub>2</sub>-TBD. As NPMs sintetizadas foram caracterizadas por diversas técnicas. Esses materiais foram utilizados na reação de esterificação do óleo de soja em diferentes condições, apresentando excelentes resultados, especialmente a NPM-TMG (96% de conversão em biodiesel no primeiro ciclo catalítico). Entretanto, apesar da NPM-TMG apresentar maior eficiência catalítica, a NPM@SiO<sub>2</sub>-TBD apresentou melhores resultados na reciclagem do material (NPM-TMG: 96 a 4% do 1° ao 4° ciclo reacional; e NPM@SiO<sub>2</sub>-TBD: 80-45% do 1° ao 4° ciclo reacional). Os autores ressaltam as vantagens da utilização das nanopartículas magnéticas como suporte catalítico para a produção de biodiesel, destacando o caráter limpo e econômico do protocolo utilizado pelos mesmos (**Figura 2**).

**Figura 2.** Quadro sintético da síntese das nanopartículas NPM@SiO<sub>2</sub>-TBD e NPM-TBD e sua utilização na reação de transesterificação do óleo de soja com metanol: síntese, atividade catalítica e recuperação do catalisador [26].



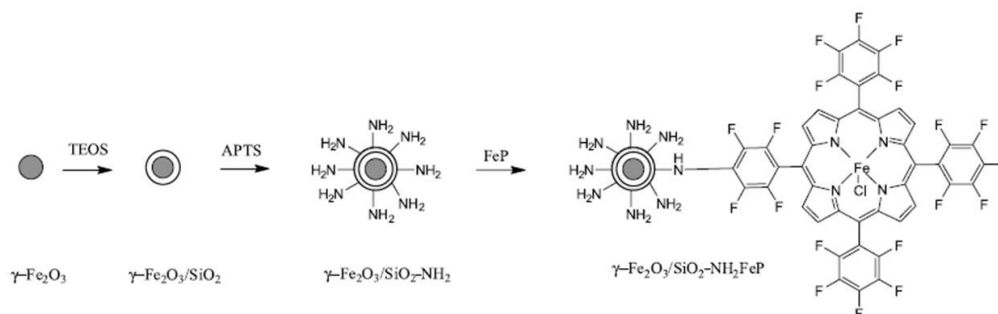
NPM: Nanopartícula magnética, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; TEOS: tetraetilortossilicato; EtOH: etanol; MeOH: metanol; H<sub>2</sub>O: água; TA: temperatura ambiente; Et<sub>3</sub>N: trietilamina; CPTES: 3-(cloropropil)trimetoxissilano; TMG: 1,1,3,3-tetrametilguanidina; TBD: 1,5,7-triazobiciclo[4,4,0]dec-5-eno.

FONTE: Adaptado da referência [26].

Zolfigol e coautores [27] desenvolveram nanopartículas de ferro encapsuladas com sílica que, por sua vez, foram funcionalizadas com complexos de paládio. Essas nanopartículas foram utilizadas na O-arilação de fenóis e na reação de Sonogashira em meio aquoso, obtendo-se elevados rendimentos e boa reciclabilidade.

Santos et al. [28] descreveram a imobilização por ligação covalente de uma ferroporfirina, cloreto de 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirinaferro(III) (FeTFPPCl), sobre nanopartículas de magnetita recobertas com sílica aminofuncionalizada ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2\text{-NHFeP}$ ), sua caracterização e aplicação como catalisador em reações de oxidação de hidrocarbonetos (estireno, (Z)-cicloocteno e R-(+)-limoneno) e de um herbicida (simazina), utilizando-se peróxido de hidrogênio ou ácido metacloroperbenzóico como agentes oxidantes. O material apresentou excelente atividade catalítica, com elevados rendimentos e seletividade na oxidação dos hidrocarbonetos (oxidação do estireno, 89%, do cicloocteno, 71%, e do (+)-limoneno, 86%). Um dos dados mais interessantes do trabalho diz respeito à oxidação do herbicida simazina: 1) utilizando-se o catalisador homogêneo (Fe(TFPP)Cl livre) obtém-se uma série de produtos de oxidação do herbicida (4 produtos), tanto utilizando m-CPBA quanto  $\text{H}_2\text{O}_2$  como agente oxidantes; 2) já na oxidação da simazina catalisada pela porfirina ancorada na nanopartícula magnética,  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{/SiO}_2\text{-NHFeP}$ , obteve-se 100% de seletividade para um produto desalogenado (6-hidróxi-2-etilamino-4-amino-1,3,5-triazina – OEAT). Vale a pena mencionar que nos estudos de reciclagem do catalisador para a reação de oxidação do (+)-limoneno, a atividade catalítica do material  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{/SiO}_2\text{-NHFeP}$  foi mantida em 90% após 10 reações consecutivas (**Figura 3**).

**Figura 3.** Quadro sintético do trabalho desenvolvido por Santos et al. [28]: síntese das nanopartículas magnéticas e atividade catalítica.



Catalisador	Oxidante	Seletividade Relativa (%)					Conversão CEET* (%)
		OEAT	CEAT	OEET	ODDT	ODET	
Fe(TFPP)Cl	m-CPBA	0	18	13	11	58	22
Fe(TFPP)Cl	$\text{H}_2\text{O}_2$	–	75	–	19	6	< 1
$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{/SiO}_2\text{-NHFeP}$	m-CPBA	100	–	–	–	–	12
$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{/SiO}_2\text{-NHFeP}$	$\text{H}_2\text{O}_2$	100	–	–	–	–	< 1

\*Catalisador/oxidante/substrato 1:60:60

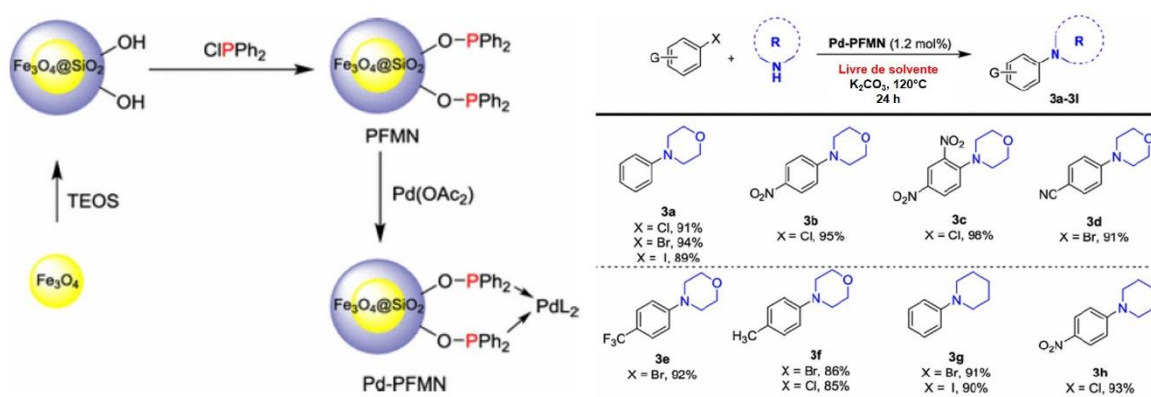
OEAT: 6-hidróxi-2-etilamino-4-amino-1,3,5-triazina; CEAT: 6-cloro-2-etilamino-4-amino-1,3,5-triazina; OEET: 6-hidróxi-2,4-dietilamino-1,3,5-triazina; ODDT: 6-hidróxi-2,4-diacetoamida-1,3,5-triazina; ODET: 6-hidróxi-2-diacetoamida-4-etilamino-1,3,5-triazina.

FONTE: Adaptado da referência [28].



Zarnaghash et al. [29] adsorveram paládio em nanopartículas magnéticas fosfinofuncionalizadas (Pd-P-NPM) e utilizaram esse material como catalisador na reação de aminação de Buchwald-Hartwig, em condições livre de solventes. Todas as reações efetuadas (20, no total) apresentaram bons rendimentos (85-98%) no período de 24 h. O material pode ser facilmente recuperado do meio reacional por separação magnética e foi reutilizado até 5 vezes sem perdas consideráveis do material nem da atividade catalítica (5 ciclos catalíticos: 94-88%) (**Figura 4**).

**Figura 4.** Quadro sintético do trabalho desenvolvido por Zarnaghash et al. [29]: síntese das nanopartículas magnéticas e atividade catalítica em reações de aminação de Buchwald-Hartwig.



FONTE: Adaptado da referência [29].

Em suma, o interesse em utilizar nanopartículas magnéticas como suporte para substâncias que apresentem atividade catalítica tem aumentado ao longo das décadas, tendo em vista a facilidade na recuperação (via separação magnética) e reutilização dessa espécie de catalisador [12,30]. Portanto, várias reações orgânicas foram utilizadas para verificar a viabilidade da utilização desses novos materiais, tanto como suportes quanto como catalisadores propriamente ditos, incluindo a condensação de Knoevenagel [31-51], uma das reações abordadas neste trabalho.

## 2.2 Reação de Condensação de Knoevenagel

### 2.2.1 VISÃO GERAL DA CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

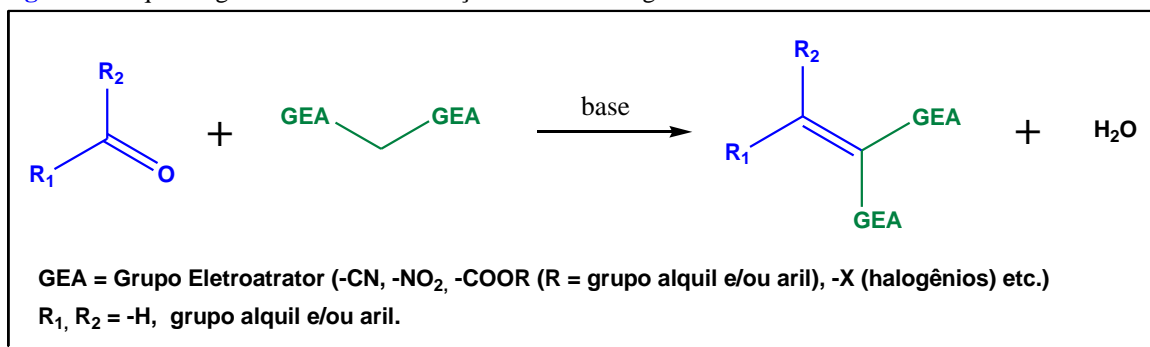
A condensação de Knoevenagel é uma clássica reação orgânica de formação de ligação C-C [52]. Ela apresenta elevada relevância devido a seu rol de aplicações na indústria

química e farmacêutica, sendo utilizada pelo menos em uma etapa na síntese de diversas moléculas [53-58] e vários fármacos [59-63].

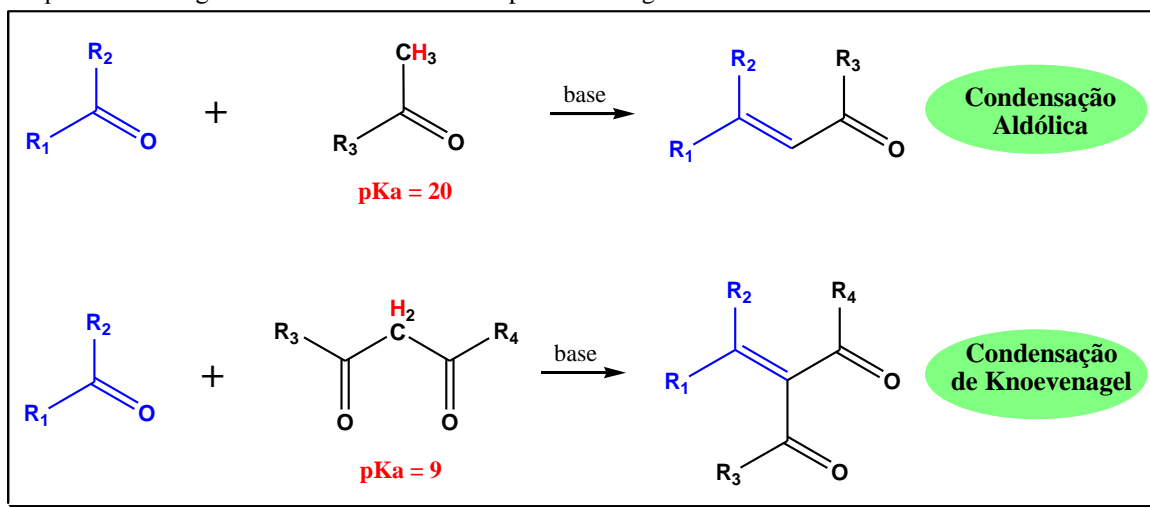
Nos trabalhos realizados por Emil Knoevenagel, a reação de condensação era catalisada em meio homogêneo, utilizando-se amônia e aminas como base, tais como a piperidina e a piperazina. Ao longo dos anos, várias alterações foram feitas na condensação de Knoevenagel, dentre as quais destacamos as que se referem à busca de novos materiais que melhorem a atividade catalítica dessa reação. Muitos desses trabalhos encontram respaldo na denominada “Química Verde” [64-68], que tem por eixo norteador o desenvolvimento de novas técnicas para a pesquisa e a produção de produtos e processos na indústria química que sejam ambientalmente aceitáveis. Dentre os princípios que fundamentam a Química Verde, destacamos o que se refere à catálise: uso de substâncias em quantidades catalíticas (e não estequiométricas) que sejam de fácil recuperação e que possam ser reutilizadas diversas vezes com o mínimo de perda em sua atividade catalítica [69,70].

A reação de Knoevenagel é uma condensação do tipo aldol entre um composto carbonilado, geralmente uma cetona ou um aldeído, e outro com metileno ativo ( $\text{CH}_2$  ligado a dois grupos retiradores de elétrons ou eletroatradores – GEA), na presença de uma base fraca, tais como amônia, aminas etc. [71] (**Figura 5**). Logo, a principal diferença entre a condensação de Knoevenagel e uma condensação aldólica está na elevada acidez do hidrogênio metilênico quando comparado a um hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico [72] (**Figura 6**). Essa elevada acidez deve-se à ressonância existente entre o grupo metileno e os dois grupos eletroatradores a ele ligados, pois quanto maior a eficácia da estabilização da carga negativa por ressonância, maior a estabilidade da base conjugada e, conseqüentemente, maior será a acidez do hidrogênio metilênico [73].

**Figura 5.** Esquema geral de uma condensação de Knoevenagel.



**Figura 6.** Esquema geral de condensações aldólicas e de Knoevenagel, denotando a diferença entre os valores dos pKa dos hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos de compostos análogos.

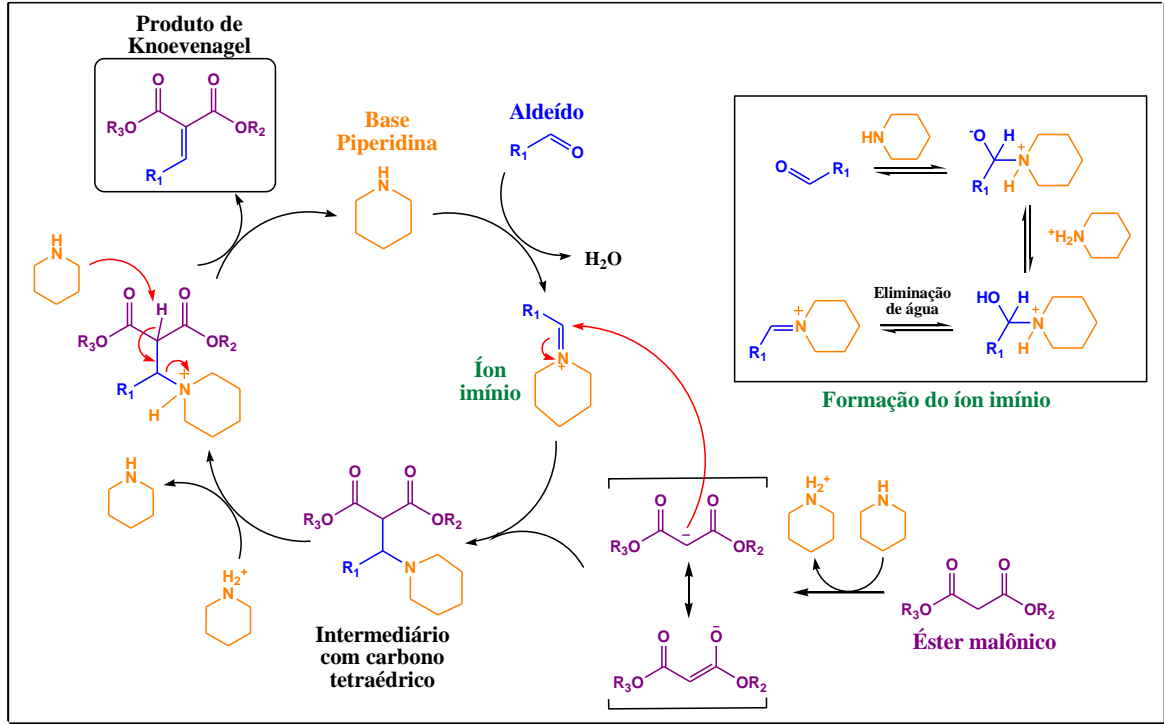


O primeiro mecanismo da condensação de Knoevenagel catalisada por aminas foi proposto pelo próprio autor em 1898. Neste, a primeira etapa consistiria na formação de uma espécie iônica intermediária, o íon imínio ( $R_1R_2CN^+R_3R_4$ ), que teria por objetivo a ativação da carbonila, tornando-a mais suscetível ao ataque nucleofílico do carbânion formado na etapa de desprotonação. Estudos mecanísticos [4-6] sugerem que as reações de condensação de Knoevenagel entre aldeídos/cetonas e compostos com metileno ativo e que utilizam aminas primárias ou secundárias como catalisadores, geralmente ocorrem via formação de íon imínio ou de um aminal como intermediário da reação, sendo a etapa de eliminação a provável etapa determinante da velocidade da reação (**Figura 7**). Vale a pena destacar que, devido à considerável versatilidade da reação de Knoevenagel, não é possível estabelecer com certeza um mecanismo uniforme para todas as classes de catalisadores utilizados ao longo dos anos. Dependendo do tipo de catalisador e substratos utilizados nas reações de condensação de Knoevenagel, ela pode se processar via formação do íon imínio ou aminal ou pela formação de outros intermediários de reação.

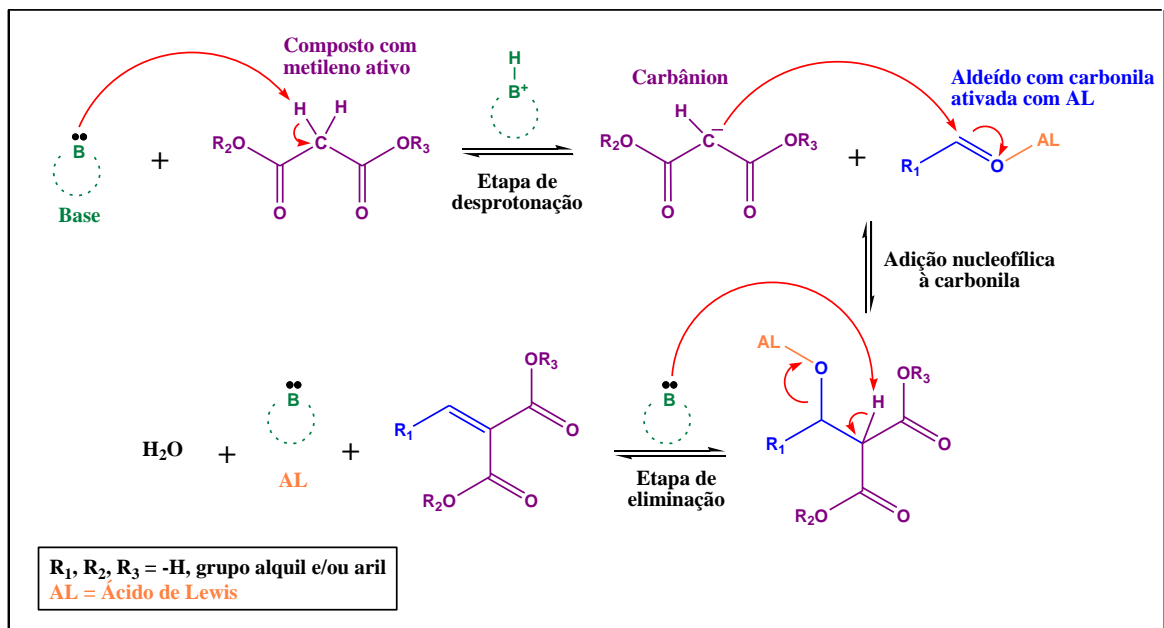
Em 1904, Hann e Lapworth [73] propôs outro mecanismo para a condensação de Knoevenagel, sendo este análogo ao de uma condensação aldólica e contendo, basicamente, três etapas principais: 1) desprotonação do metileno ativo pela ação da base; 2) ataque nucleofílico do carbânion formado ao carbono carbonílico de um aldeído ou de uma cetona, formando uma ligação C-C entre as duas espécies envolvidas; e 3) eliminação de uma molécula água e formação da insaturação (dupla ligação) (**Figura 8**). Estudos sugerem que o mecanismo proposto por Hann e Lapworth ocorre em reações de condensação de Knoevenagel não catalisada [74,75] ou com a utilização de ácidos de Lewis como

catalisadores [76,77], sendo a ionização do composto com metileno ativo geralmente a etapa determinante da velocidade da reação.

**Figura 7.** Mecanismo da condensação de Knoevenagel com formação de íon imínio para ativação do carbono carbonílico.



**Figura 8.** Mecanismo geral da condensação de Knoevenagel com formação de enol (mecanismo análogo à condensação aldólica).



Diversos trabalhos têm sido reportados na literatura apresentando evidências que corroboram com ambos os mecanismos de reação, seja por aquele análogo à condensação aldólica (via formação de intermediário enol) [78-80] ou pela formação de um intermediário imínico ou amina [81-85].

Posteriormente à primeira descrição da condensação de Knoevenagel, outros pesquisadores realizaram modificações nas condições reacionais. As mais conhecidas são as modificações de Doebner [86] e a reação de Henry [87,88]. Na primeira, por exemplo, Doebner utilizou a piridina como solvente e a piperidina como catalisador (ambos básicos), promovendo, após a condensação, uma descarboxilação do produto [86]. Outros trabalhos, também reportados por Knoevenagel e por outros autores ao longo dos anos [89-91], observaram a formação do bis-aduto de Michael. Esses compostos são formados a partir de uma subsequente reação de adição de Michael entre o produto da condensação de Knoevenagel e o composto com metileno ativo.

Ao longo dos anos, diversos trabalhos foram publicados envolvendo o uso de reações de condensação de Knoevenagel como etapas de *reações dominó* [89-91,92-101]. Esse termo é utilizado para designar quando duas ou mais reações ocorrem consecutivamente em um único sistema, ou seja, quando o reagente da próxima etapa reacional é baseado na funcionalidade do produto gerado na etapa anterior [92].

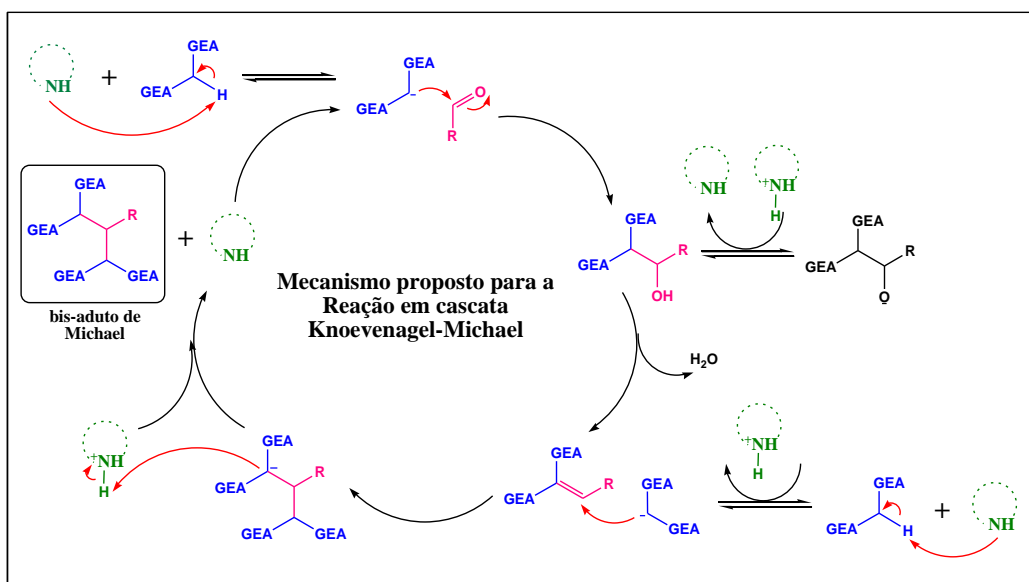
Podemos relatar diversas reações dominó nas quais a condensação de Knoevenagel faz parte: Knoevenagel-Michael [89-91,93], Knoevenagel-hetero-Diels-Alder [94-97], oxa-Knoevenagel [98], Knoevenagel/Perkin-Heck/Suzuki [99], Ugi-Knoevenagel [100] ou Knoevenagel-Ugi [101], entre outras.

A reação dominó Knoevenagel-Michael é uma das mais comuns e bastante utilizada na síntese de diversas moléculas. Os primeiros bis-aduto obtidos por essa via reacional foram reportados por Emil Knoevenagel, nas suas reações de condensação entre o formaldeído e o malonato de dietila, benzoilacetato de etila, entre outros compostos com metileno ativo. Nessa reação dominó, a primeira etapa é uma condensação de Knoevenagel e, na segunda etapa, outra molécula contendo o carbânion (composto com metileno ativo desprotonado) realiza um ataque nucleofílico ao carbono da dupla ligação do produto da condensação de Knoevenagel (adição de Michael) (**Figura 9**).

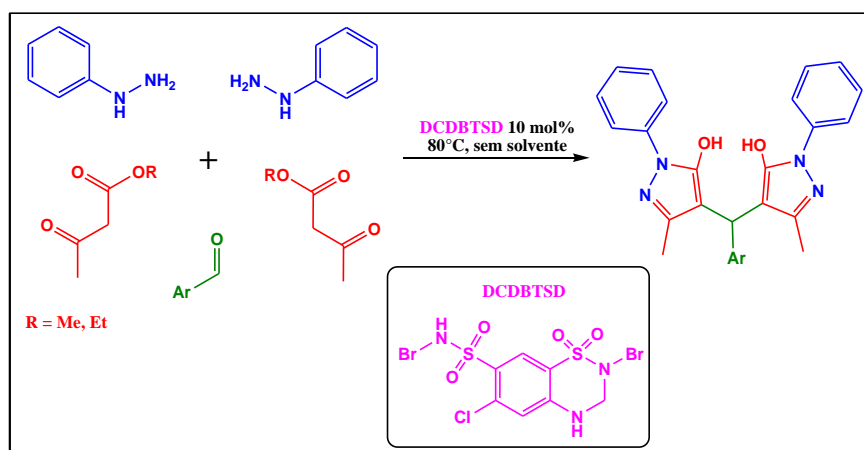
Reações dominó Knoevenagel-Michael utilizando-se multicomponentes também tem sido reportadas na literatura, assim como reações dominó subsequentes (ciclocondensação-Knoevenagel-Michael [102], Knoevenagel-Michael-ciclização etc. [103-

105]). Khazei e coautores [102], por exemplo, reportaram a síntese de 4,4'-(arilmetileno)-bis(3-metil-1-fenil-1H-pirazoles-5-ol) a partir da catálise homogênea de uma reação com multicomponentes dominó, ciclocondensação-Knoevenagel-Michael, em condições relativamente amenas (80°C e livre de solvente) (**Figura 10**). Esses compostos tem larga aplicação como pesticidas e também na indústria farmacêutica e sua rota usual de síntese, na presença de n catalisadores diferentes, apresenta algumas desvantagens, tais como baixo rendimento, tempos reacionais longos, uso de solventes tóxicos etc. A rota sistemática proposta pelos autores [102], envolvendo a organocatálise da reação multicomponente dominó ciclocondensação-Knoevenagel-Michael, denota bons tempos reacionais (35-105 minutos) e ótimos rendimentos isolados (71-82%), além de não utilizar solventes orgânicos e o processo de purificação ser simples (recristalização em etanol 95%).

**Figura 9.** Mecanismo da reação dominó Knoevenagel-Michael.



**Figura 10.** Síntese de 4,4'-(arilmetileno)-bis(3-metil-1-fenil-1H-pirazoles-5-ol) a partir da organocatálise homogênea da reação dominó, ciclocondensação-Knoevenagel-Michael, multicomponentes [102].

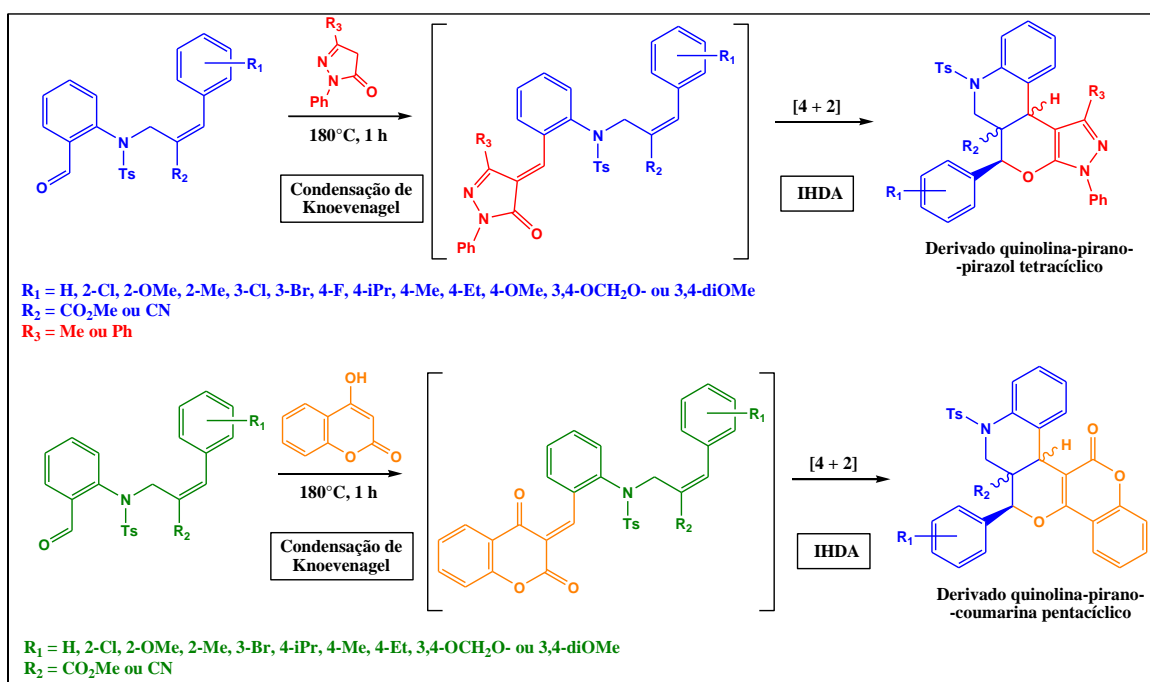


Esse trabalho, assim como diversos outros envolvendo reações dominó e a reformulação das sínteses clássicas, apresentam vias reacionais que buscam obter melhores resultados (especialmente àqueles relacionados ao rendimento e ao tempo de reação) e cujos impactos ambientais sejam menores (que atendam aos princípios da Química Verde).

Outro exemplo que pode ser citado, sob a perspectiva da Química Verde, é a reação dominó Knoevenagel-hetero-Diels-Alder, com o uso de catalisadores “ecoamigáveis”. Essa reação dominó pode ser destacada devido à utilização de procedimentos “verdes”, principalmente no que concerne aos princípios da economia atômica e do impedimento da formação de subprodutos. Nessa reação dominó, há a perda de apenas uma molécula de água oriunda da condensação de Knoevenagel, enquanto que na reação de ciclização intramolecular – hetero-Diels-Alder (IHDA) não há perda de átomos [106,107]. Por conseguinte, moléculas complexas, naturais e/ou que tenham atividade biológica (sejam como fármacos, pesticidas etc.), que possam ser sintetizadas *one-pot* via reação dominó Knoevenagel-hetero-Diels-Alder [108,109] ou que a utilizem em uma das etapas em uma síntese total [110,111] apresentam vantagens sob a perspectiva ambiental.

Bakthadoss e Kannan [106], por exemplo, desenvolveram uma nova rota sintética para derivados da quinolina-pirano-pirazóis tetracíclicos e quinolina-pirano-cumarinas pentacíclicos via reação dominó Knoevenagel-IHDA (intramolecular hetero-Diels-Alder) (Figura 11).

**Figura 11.** Síntese de derivados quinolina-pirano-pirazóis/cumarinas tetra- e pentacíclicos via reação dominó Knoevenagel-IHDA sob condições “verdes” [106].



Esse novo protocolo apresenta diversos pontos positivos, tais como rendimentos elevados (91-98%), tempos reacionais consideravelmente curtos (~1 h) e a não utilização de catalisadores e solventes. Além das reações dominó contendo a condensação de Knoevenagel como etapa reacional, outros avanços na determinada reação de condensação foram realizados ao longo dos anos.

## 2.2.2 RECENTES AVANÇOS NAS REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

Com o desenvolvimento de novas técnicas em síntese orgânica, tais como o desenvolvimento de novos catalisadores para catálise heterogênea (nanopartículas, MOFs, argilominerais, sílica/alumina funcionalizada etc.), o uso de microondas, líquidos iônicos e ultrassom (Sonoquímica), vários avanços foram reportados concernentes à condensação de Knoevenagel [112-136] e à síntese de novos compostos a partir da respectiva condensação, associada ou não com outras reações. Além disso, a reavaliação das rotas sintéticas clássicas sob o viés da Química Verde, principalmente no que diz respeito ao uso de solventes menos tóxicos, tais como a água, ou até mesmo a não utilização de solventes e/ou catalisadores, contribuíram para o desenvolvimento de diversos trabalhos envolvendo a reavaliação das condições clássicas da respectiva reação de condensação, o que pode ser percebido pelo considerável número de trabalhos publicados nos últimos anos [65,137].

Vários materiais foram desenvolvidos e testados como catalisadores em reações de condensação de Knoevenagel ao longo dos anos [65,137], no intuito de promoverem 1) melhores rendimentos, 2) tempos reacionais mais rápidos, 3) condições reacionais amenas, 4) menores impactos ambientais, 5) maior seletividade, 6) possibilitar reações de condensação de Knoevenagel com novos substratos etc. Vale a pena mencionar que alguns trabalhos relatam a avaliação catalítica do material apenas como informação complementar, focando-se na síntese e na caracterização, devido ao ineditismo do material sintetizado e/ou da técnica utilizada [121,138].

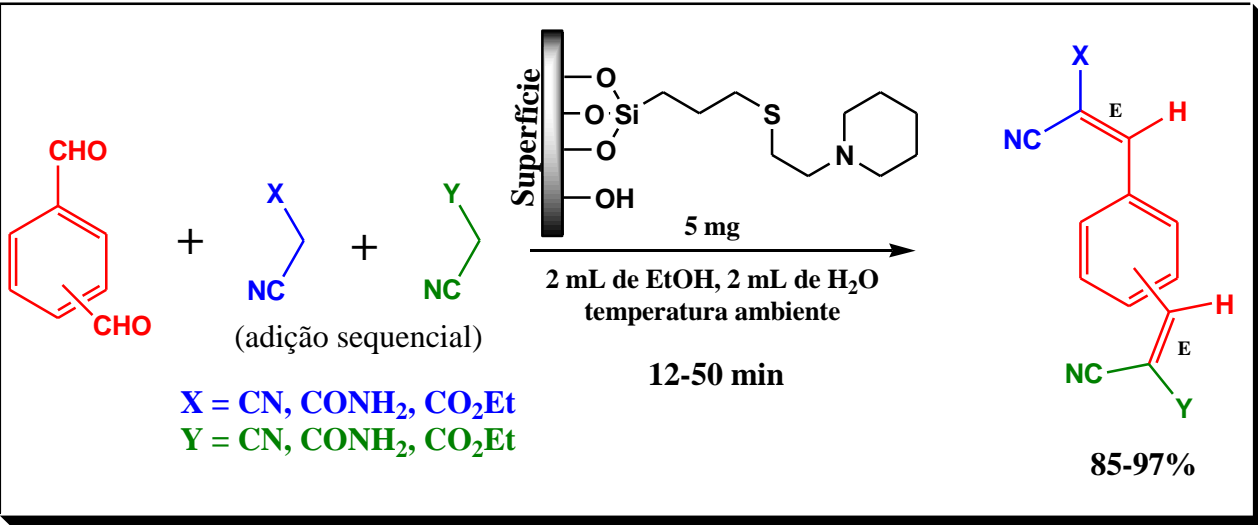
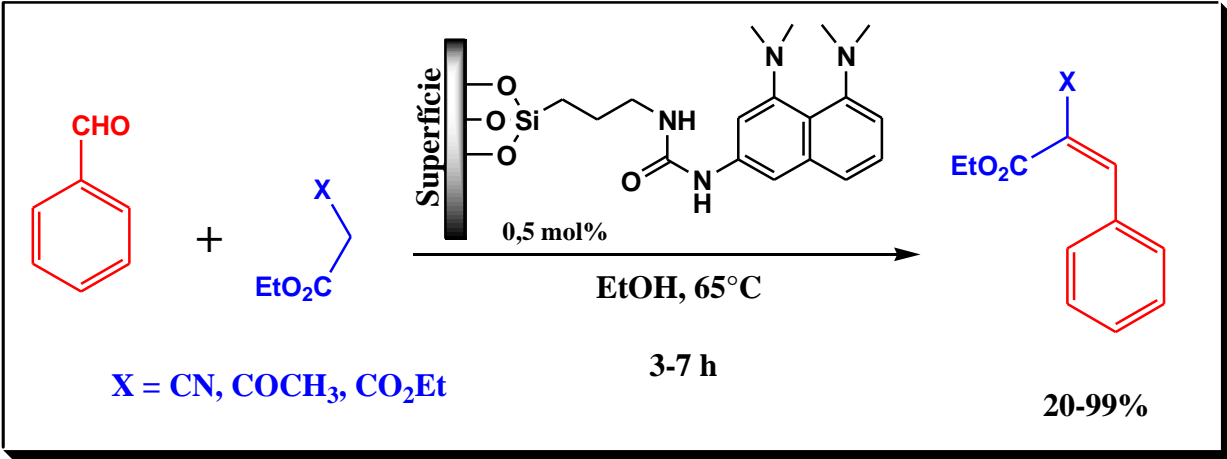
Devido à versatilidade da reação de condensação de Knoevenagel, diversos catalisadores, tanto básicos quanto ácidos, tem sido desenvolvidos e utilizados na referente reação. Sílica [112-114], alumina [115], argilominerais [116-120], polímeros [121-123], MOFs [124-126], óxidos metálicos [127,128], extratos de sucos [129], sais orgânicos/inorgânicos [130-133] e compostos orgânicos [134-136] são alguns exemplos de



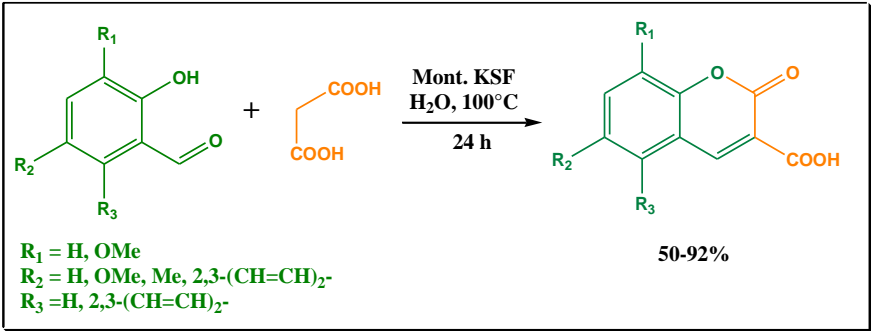
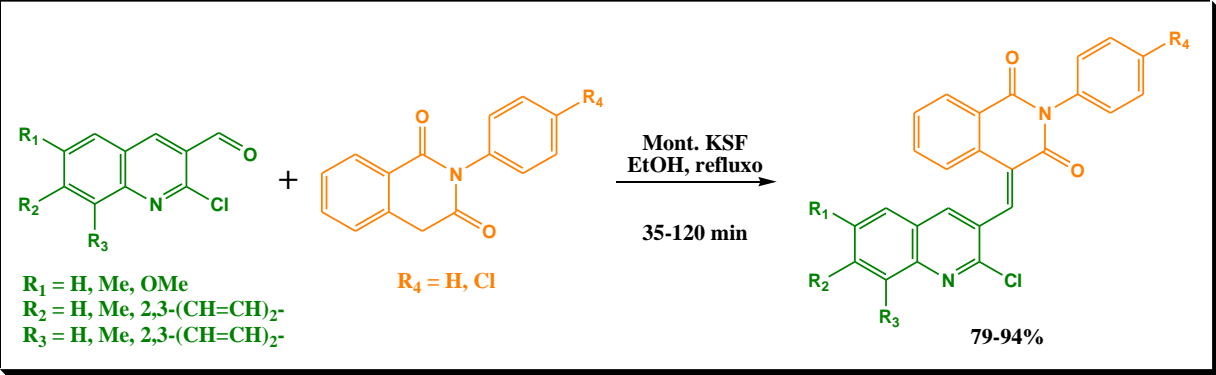
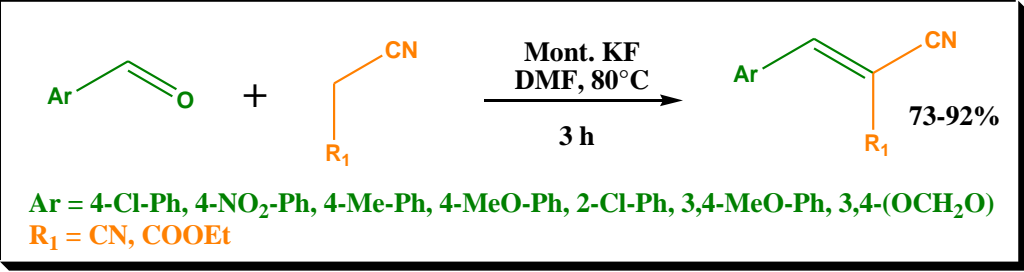
materiais usados como catalisadores em reações de condensação de Knoevenagel. A maioria desses materiais são usados na catálise heterogênea da respectiva reação, embora haja diversos relatos envolvendo a catálise homogênea da mesma.

A **Tabela 2** a seguir demonstra a visão geral de alguns trabalhos publicados recentemente na área de catálise heterogênea das reações de condensação de Knoevenagel com diversos substratos.

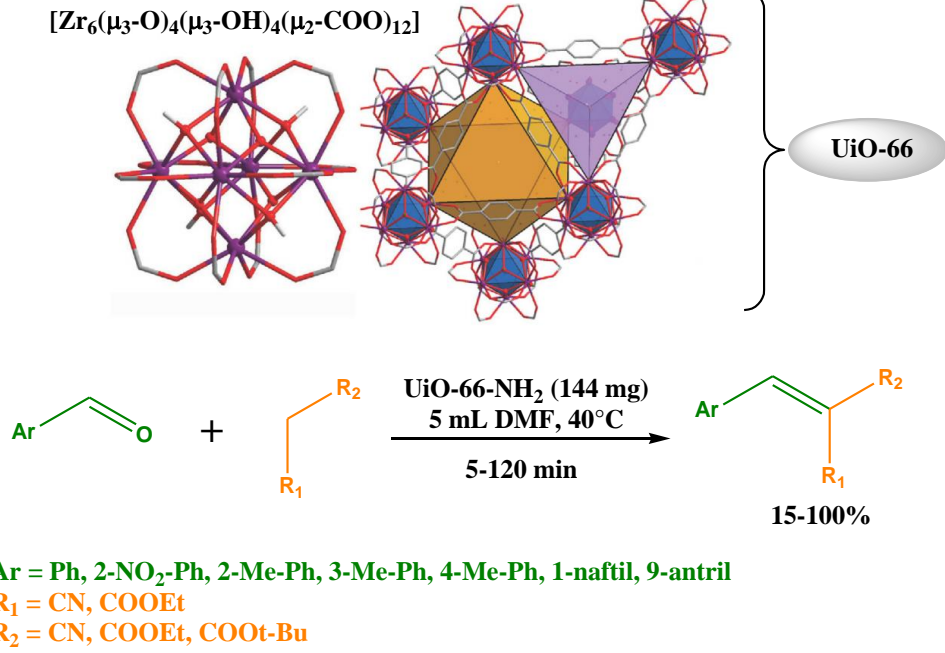
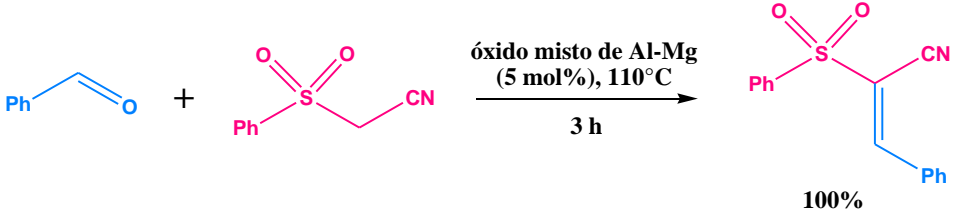
**Tabela 2.** Visão geral de alguns trabalhos publicados recentemente concernentes à catálise heterogênea das reações de condensação de Knoevenagel. (continua)

Tipo de catalisador	Esquema geral de reação	Referência
Sílica funcionalizada	 <p> <math>\text{CHO}</math> + <math>\text{X-CH}_2\text{-NC}</math> + <math>\text{Y-CH}_2\text{-NC}</math> (adição sequencial)         </p> <p> <math>\text{X} = \text{CN, CONH}_2, \text{CO}_2\text{Et}</math>  <math>\text{Y} = \text{CN, CONH}_2, \text{CO}_2\text{Et}</math> </p> <p>           Superfície (5 mg)            2 mL de EtOH, 2 mL de H<sub>2</sub>O            temperatura ambiente            12-50 min         </p> <p> <math>\text{X}</math>  <math>\text{NC}</math> = <math>\text{E}</math> = <math>\text{H}</math>  <math>\text{NC}</math> = <math>\text{E}</math> = <math>\text{Y}</math>            85-97%         </p>	[112]
	 <p> <math>\text{CHO}</math> + <math>\text{X-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}</math> </p> <p> <math>\text{X} = \text{CN, COCH}_3, \text{CO}_2\text{Et}</math> </p> <p>           Superfície (0,5 mol%)            EtOH, 65°C            3-7 h         </p> <p> <math>\text{X}</math>  <math>\text{EtO}_2\text{C}</math>            20-99%         </p>	[114]

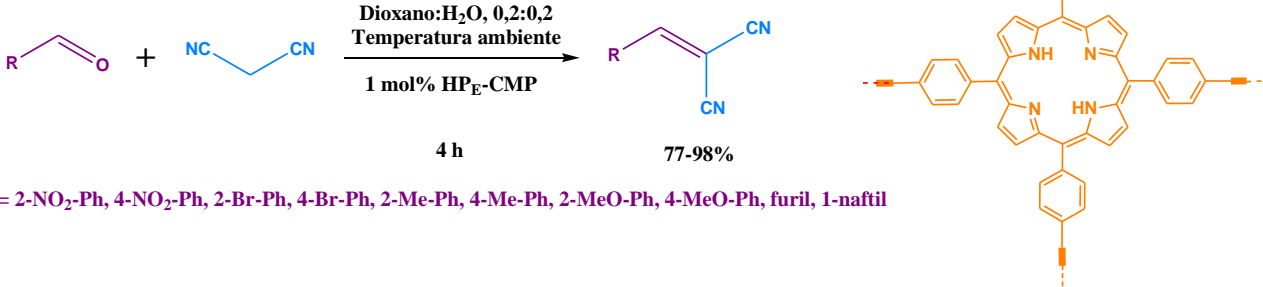
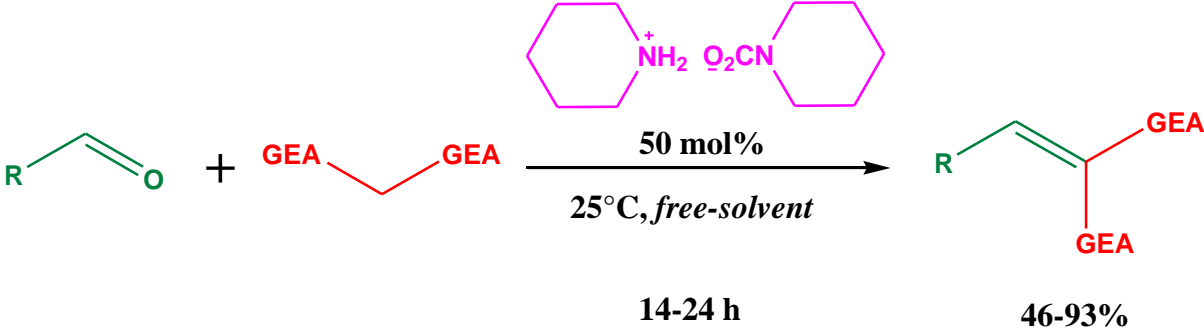
**Tabela 2.** (continuação) Visão geral de alguns trabalhos publicados recentemente concernentes à catálise heterogênea das reações de condensação de Knoevenagel. (continua)

Tipo de catalisador	Esquema geral de reação	Referência
	 <p> <math>R_1 = \text{H, OMe}</math>  <math>R_2 = \text{H, OMe, Me, 2,3-(CH=CH)}_2</math>-  <math>R_3 = \text{H, 2,3-(CH=CH)}_2</math>- </p> <p style="text-align: center;">50-92%</p>	[116]
Argilomineral	 <p> <math>R_1 = \text{H, Me, OMe}</math>  <math>R_2 = \text{H, Me, 2,3-(CH=CH)}_2</math>-  <math>R_3 = \text{H, Me, 2,3-(CH=CH)}_2</math>-  <math>R_4 = \text{H, Cl}</math> </p> <p style="text-align: center;">79-94%</p>	[117]
	 <p> <math>\text{Ar} = 4\text{-Cl-Ph, 4-NO}_2\text{-Ph, 4-Me-Ph, 4-MeO-Ph, 2-Cl-Ph, 3,4-Me}_2\text{O-Ph, 3,4-(OCH}_2\text{O)}</math>  <math>R_1 = \text{CN, COOEt}</math> </p> <p style="text-align: center;">73-92%</p>	[120]

**Tabela 2.** (continuação) Visão geral de alguns trabalhos publicados recentemente concernentes à catálise heterogênea das reações de condensação de Knoevenagel. (continua)

Tipo de catalisador	Esquema geral de reação	Referência
MOF	<p style="text-align: center;">cluster  <math>[\text{Zr}_6(\mu_3\text{-O})_4(\mu_3\text{-OH})_4(\mu_2\text{-COO})_{12}]</math></p>  <p style="text-align: center;"> <math>\text{Ar}-\text{CHO} + \text{R}_1\text{-CH}_2\text{-CR}_2 \xrightarrow[\text{5-120 min}]{\text{UiO-66-NH}_2 (144 \text{ mg}), \text{5 mL DMF}, 40^\circ\text{C}}</math> <math>\text{Ar}-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_1)\text{-CR}_2</math> </p> <p style="text-align: center;">15-100%</p> <p>Ar = Ph, 2-NO<sub>2</sub>-Ph, 2-Me-Ph, 3-Me-Ph, 4-Me-Ph, 1-naftil, 9-antril  R<sub>1</sub> = CN, COOEt  R<sub>2</sub> = CN, COOEt, COOt-Bu</p>	[124]
Mistura de óxidos metálicos	 <p style="text-align: center;"> <math>\text{Ph}-\text{CHO} + \text{Ph}-\text{S}(\text{O})_2\text{-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[\text{3 h}]{\text{óxido misto de Al-Mg (5 mol\%), 110}^\circ\text{C}}</math> <math>\text{Ph}-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{-CH}(\text{Ph})-\text{S}(\text{O})_2\text{-Ph}</math> </p> <p style="text-align: center;">100%</p>	[128]

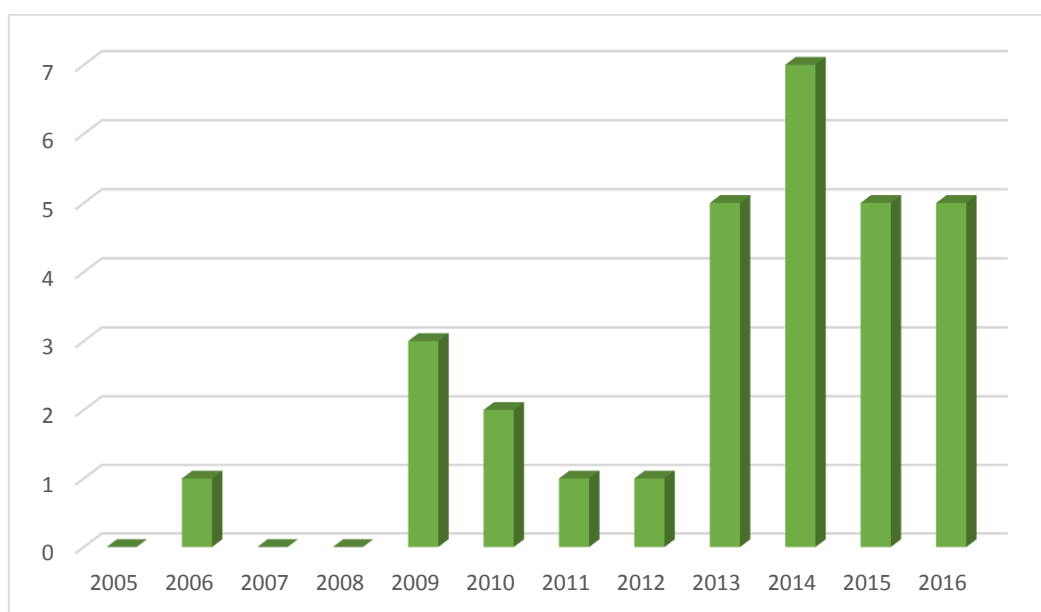
**Tabela 2.** (continuação) Visão geral de alguns trabalhos publicados recentemente concernentes à catálise heterogênea das reações de condensação de Knoevenagel.

Tipo de catalisador	Esquema geral de reação	Referência
Polímero	 <p>R = 2-NO<sub>2</sub>-Ph, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, 2-Br-Ph, 4-Br-Ph, 2-Me-Ph, 4-Me-Ph, 2-MeO-Ph, 4-MeO-Ph, furil, 1-naftil</p>	[123]
Sais	 <p>R = Ph, 4-Cl-Ph, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, 4-CN-Ph, 4-MeO-Ph, 2-NO<sub>2</sub>-Ph, 3-NO<sub>2</sub>-Ph, 1-naftil, 2-naftil  GEA = CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Bn, COMe, CO<sub>2</sub>Et/COMe, CO<sub>2</sub>Et/CN</p>	[133]

Além do desenvolvimento de novos catalisadores, recentes trabalhos também reportaram a condensação de Knoevenagel em líquidos iônicos (LIs) [139-141]. Nos últimos 20 anos, LIs têm sido largamente utilizados como solventes/catalisadores em reações orgânicas. Inicialmente desenvolvidos para servirem como eletrólitos em baterias [142], a aplicação de LIs em síntese orgânica apresenta uma série de vantagens, tais como a substituição de solventes tóxicos e/ou voláteis, capacidade catalítica, facilidade na recuperação do LI por extração (geralmente com éteres), a possibilidade de reutilização do solvente/catalisador e a possibilidade de atingir elevadas temperaturas [143].

Os trabalhos envolvendo a respectiva reação de condensação catalisada por material suportado em nanopartículas magnéticas são recentes, publicados entre 2000 e 2016, sendo mais da metade deles publicado nos últimos três anos (**Figura 12**).

**Figura 12.** Trabalhos publicados em cada ano concernentes à condensação de Knoevenagel catalisada por material suportado em nanopartículas magnéticas (SciFinder®, 28 de novembro de 2016, 10:25).

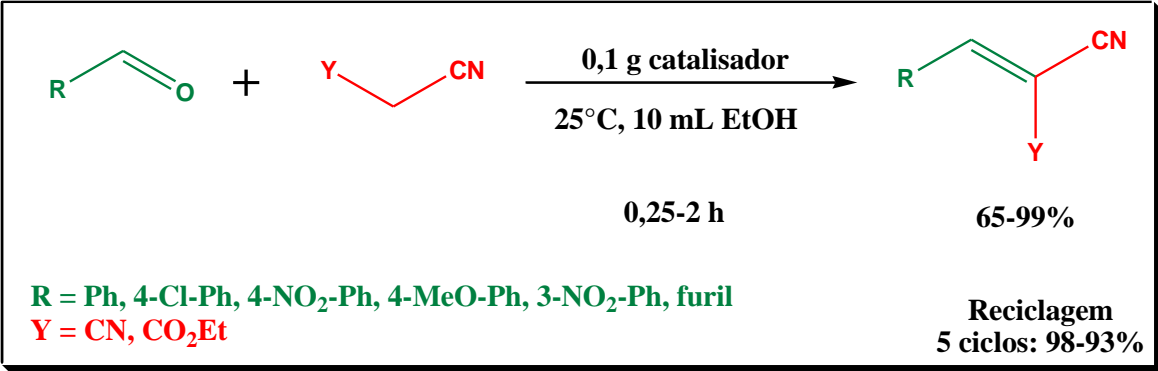
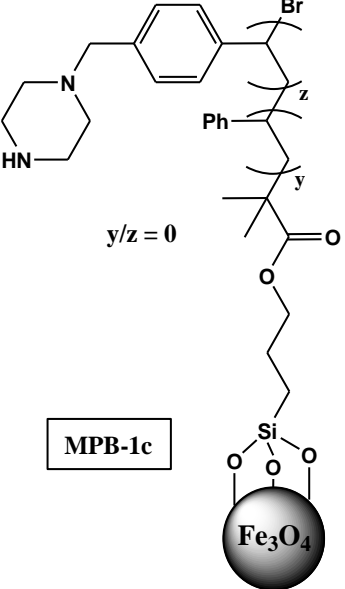
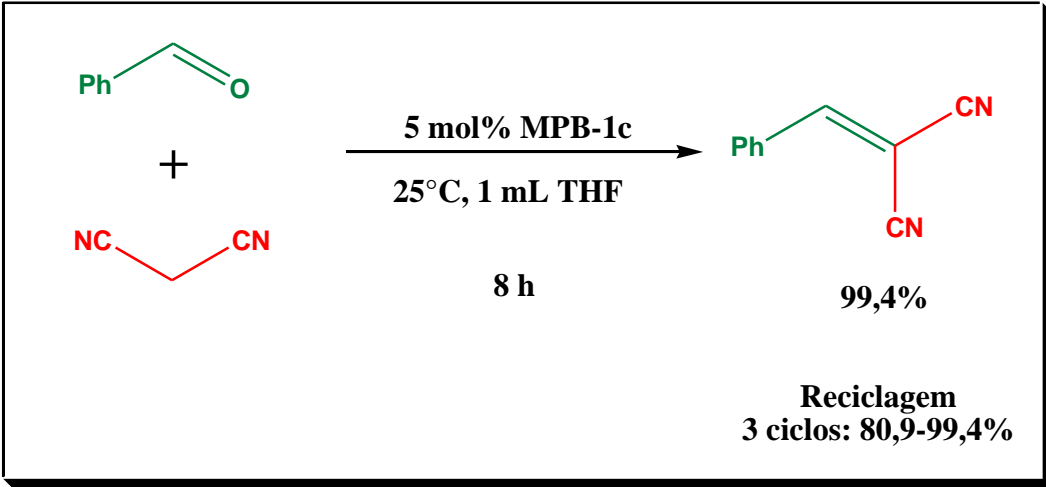


O primeiro trabalho envolvendo a catálise da reação de Knoevenagel com nanopartículas magnéticas amino-funcionalizadas foi reportado por Phan e Jones, em 2006 [31]. Nele, os autores sintetizaram nanopartículas magnéticas de ferro e cobalto,  $\text{CoFe}_2\text{O}_3$ , encapsuladas com sílica funcionalizada com o grupo N-[3-(trimetoxisilil)propil]etilenodiamina, testando sua atividade catalítica na reação de condensação de Knoevenagel entre a malononitrila e diversos aldeídos aromáticos e heteroaromáticos. As reações efetuadas pelos autores foram concluídas em torno de 2 h, obtendo-se conversão entre 69 e 100%, nas seguintes condições: 1:1 (aldeído:malononitrila), 1 mL de benzeno, 1,5 mol% do catalisador e temperatura ambiente.

Os autores ainda compararam a eficiência catalítica dos organossilanos suportados nas nanopartículas magnéticas na reação de Knoevenagel com a eficiência catalítica das sílicas mesoporosas SBA-15 (com poros grandes e pequenos) e MCM-48 amino-funcionalizadas. Os resultados demonstraram que a eficiência catalítica das nanopartículas magnéticas modificadas é equivalente à da sílica mesoporosa SBA-15 com poros grandes e maior do que as demais (SBA-15 com poros pequenos e MCM-48). Eles concluem que a superfície das nanopartículas magnéticas amino-funcionalizadas apresentam suficientes sítios básicos disponíveis para catalisar eficientemente a condensação de Knoevenagel, sendo consideradas boas alternativas para a substituição do uso de sílicas mesoporosas como catalisadores, tendo em vista que a recuperação do primeiro material é mais simples, sendo facilmente reutilizada [31].

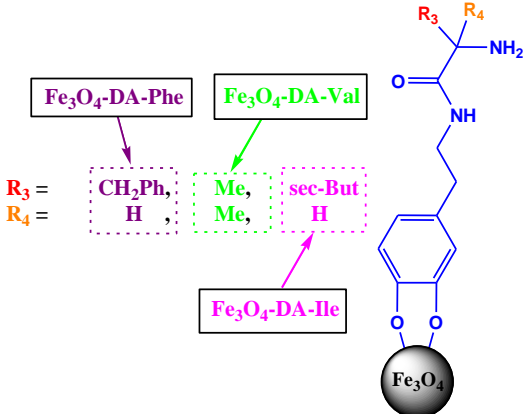
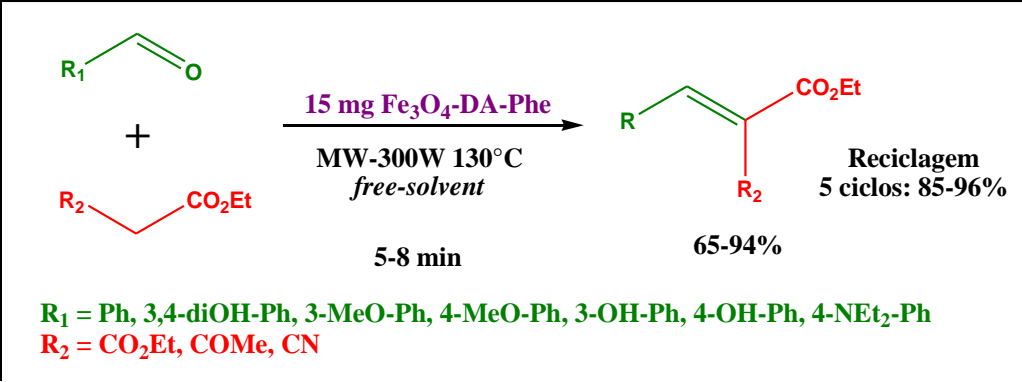
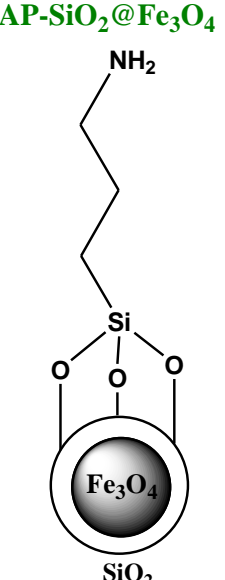
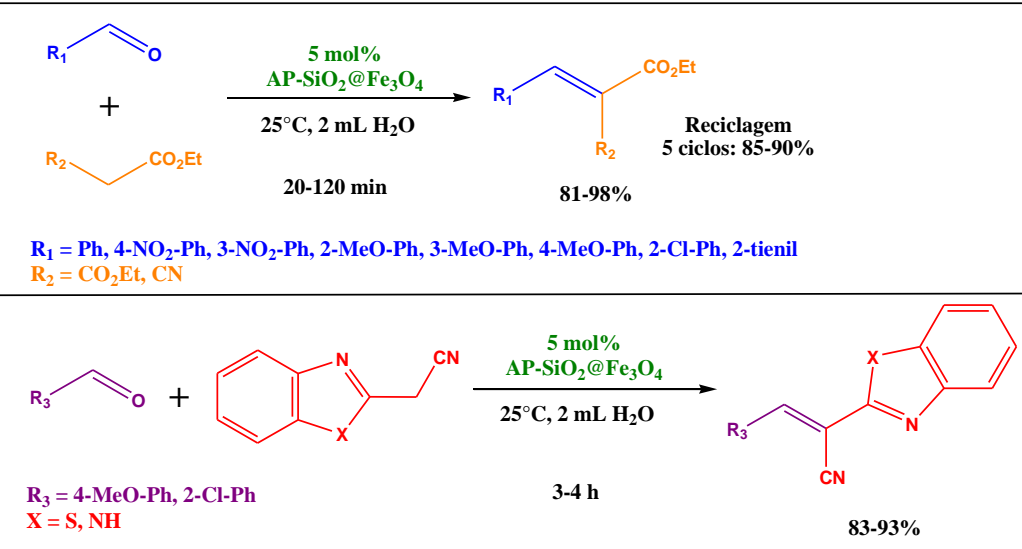
A **Tabela 3** apresenta uma visão geral dos trabalhos publicados concernentes à catálise da condensação de Knoevenagel contendo nanopartículas magnéticas como suporte.

**Tabela 3.** Visão geral dos trabalhos publicados concernentes à catálise heterogênea das reações de condensação de Knoevenagel utilizando nanopartículas magnéticas como suporte. (continua)

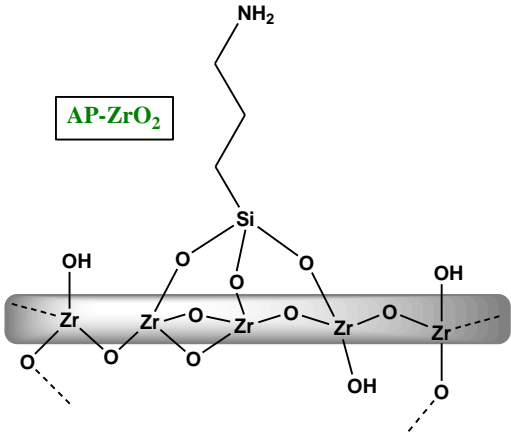
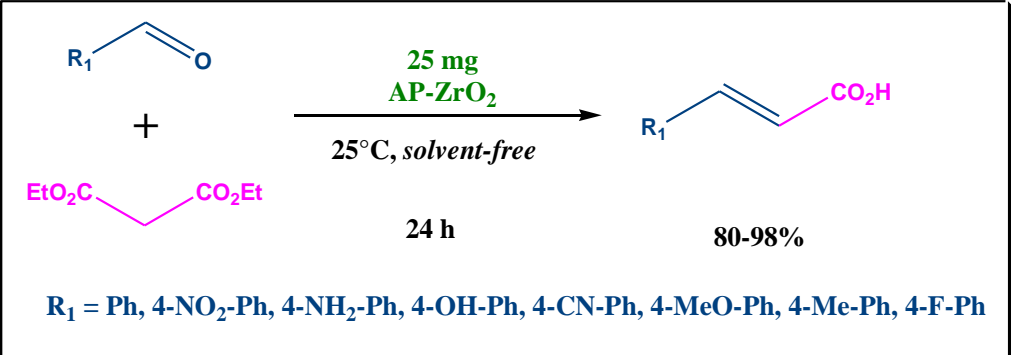
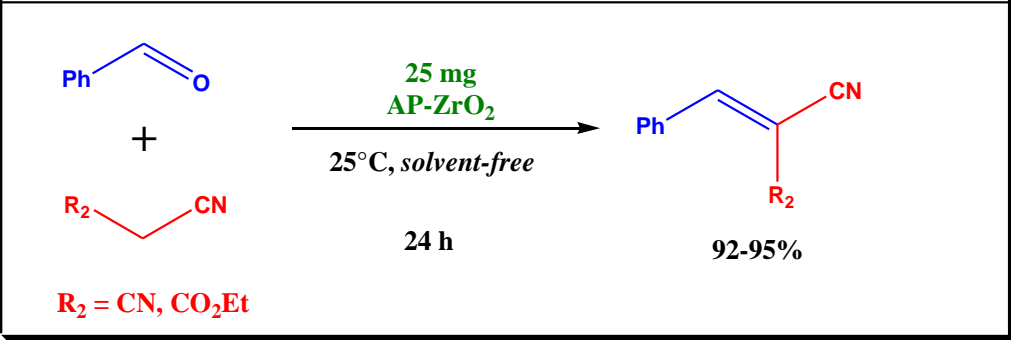
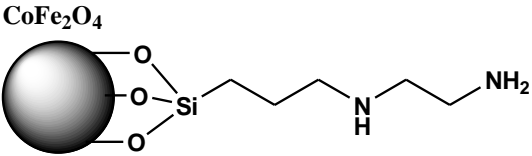
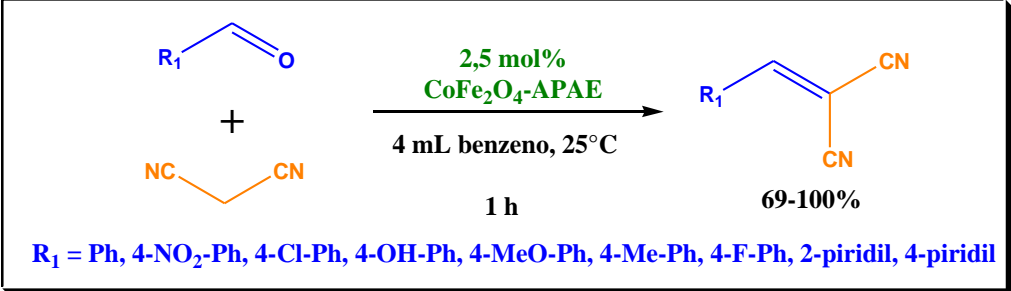
Catalisador	Esquema geral de reação	Referência
MgFe <sub>2</sub> O	 <p> <math>R-CHO + Y-CN \xrightarrow[25^\circ C, 10 \text{ mL EtOH}]{0,1 \text{ g catalisador}}</math> <math>R-CH=C(Y)CN</math> </p> <p>0,25-2 h      65-99%</p> <p><b>R = Ph, 4-Cl-Ph, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, 4-MeO-Ph, 3-NO<sub>2</sub>-Ph, furil</b>  <b>Y = CN, CO<sub>2</sub>Et</b></p> <p><b>Reciclagem</b>  <b>5 ciclos: 98-93%</b></p>	[33]
 <p>MPB-1c</p> <p>y/z = 0</p> <p>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></p>	 <p> <math>Ph-CHO + NC-CN \xrightarrow[25^\circ C, 1 \text{ mL THF}]{5 \text{ mol\% MPB-1c}}</math> <math>Ph-CH=C(CN)_2</math> </p> <p>8 h      99,4%</p> <p><b>Reciclagem</b>  <b>3 ciclos: 80,9-99,4%</b></p>	[34]



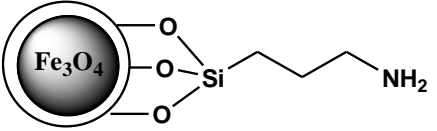
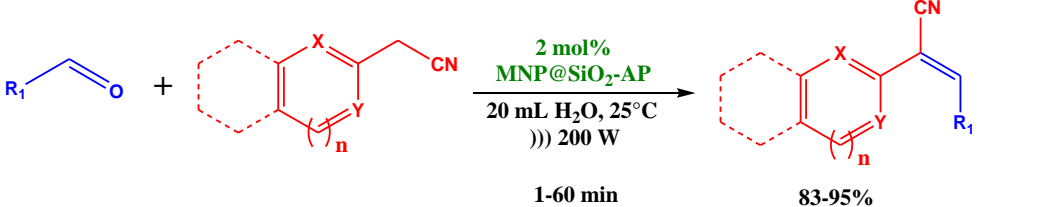
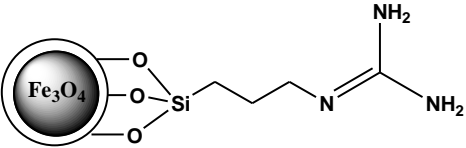
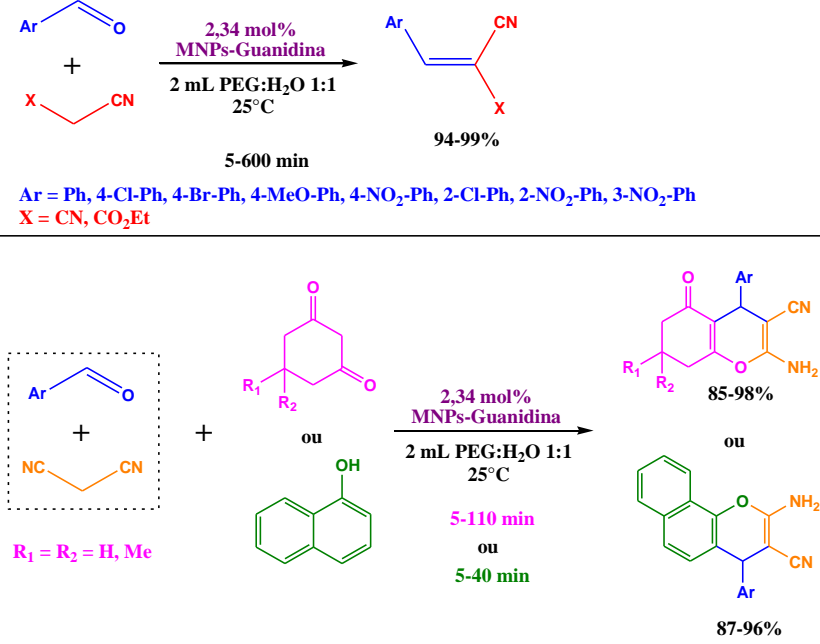
**Tabela 3.** (continuação) Visão geral dos trabalhos publicados concernentes à catálise heterogênea das reações de condensação de Knoevenagel utilizando nanopartículas magnéticas como suporte. (continua)

Catalisador	Esquema geral de reação	Referência
	 <p> <math>R_1 = \text{Ph, 3,4-diOH-Ph, 3-MeO-Ph, 4-MeO-Ph, 3-OH-Ph, 4-OH-Ph, 4-NEt}_2\text{-Ph}</math>  <math>R_2 = \text{CO}_2\text{Et, COMe, CN}</math> </p>	[35]
<p>AP-SiO<sub>2</sub>@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></p> 	 <p> <math>R_1 = \text{Ph, 4-NO}_2\text{-Ph, 3-NO}_2\text{-Ph, 2-MeO-Ph, 3-MeO-Ph, 4-MeO-Ph, 2-Cl-Ph, 2-tienil}</math>  <math>R_2 = \text{CO}_2\text{Et, CN}</math> </p> <p> <math>R_3 = \text{4-MeO-Ph, 2-Cl-Ph}</math>  <math>X = \text{S, NH}</math> </p>	[36]

**Tabela 3.** (continuação) Visão geral dos trabalhos publicados concernentes à catálise heterogênea das reações de condensação de Knoevenagel utilizando nanopartículas magnéticas como suporte. (continua)

Catalisador	Esquema geral de reação	Referência
 <p>AP-ZrO<sub>2</sub></p>	 <p>25 mg AP-ZrO<sub>2</sub></p> <p>25°C, solvent-free</p> <p>24 h</p> <p>80-98%</p> <p>R<sub>1</sub> = Ph, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, 4-NH<sub>2</sub>-Ph, 4-OH-Ph, 4-CN-Ph, 4-MeO-Ph, 4-Me-Ph, 4-F-Ph</p> <hr/>  <p>25 mg AP-ZrO<sub>2</sub></p> <p>25°C, solvent-free</p> <p>24 h</p> <p>92-95%</p> <p>R<sub>2</sub> = CN, CO<sub>2</sub>Et</p>	[38]
 <p>CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub></p>	 <p>2,5 mol% CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-APAE</p> <p>4 mL benzeno, 25°C</p> <p>1 h</p> <p>69-100%</p> <p>R<sub>1</sub> = Ph, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, 4-Cl-Ph, 4-OH-Ph, 4-MeO-Ph, 4-Me-Ph, 4-F-Ph, 2-piridil, 4-piridil</p>	[31]

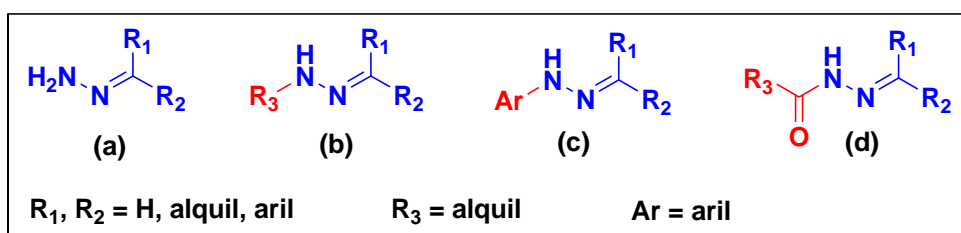
**Tabela 3.** (continuação) Visão geral dos trabalhos publicados concernentes à catálise heterogênea das reações de condensação de Knoevenagel utilizando nanopartículas magnéticas como suporte.

Catalisador	Esquema geral de reação	Referência
 <p style="text-align: center;"><b>MNP@SiO<sub>2</sub>-AP</b></p>	 <p style="text-align: center;"> <math>R_1 = \text{Ph, 1-naftil, 4-CF}_3\text{-Ph, 4-Cl-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 2-MeO-Ph, 3-MeO-Ph, 4-MeO-Ph, 4-Me-Ph, 4-OH-Ph}</math>  <math>X = \text{C, N, S; Y = C, N; n = 0 ou 1}</math> </p>	[51]
 <p style="text-align: center;"><b>MNPS-guanidina</b></p>	 <p style="text-align: center;"> <math>\text{Ar} = \text{Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-MeO-Ph, 4-NO}_2\text{-Ph, 2-Cl-Ph, 2-NO}_2\text{-Ph, 3-NO}_2\text{-Ph}</math>  <math>X = \text{CN, CO}_2\text{Et}</math> </p>	[40]

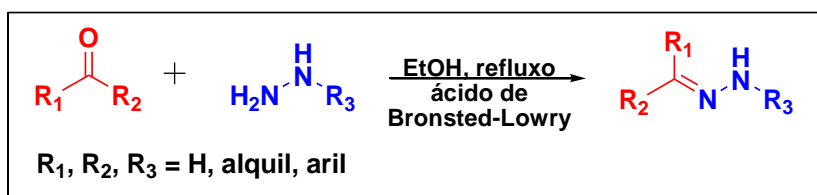
### 2.3 Síntese de N-acilidrazonas

As hidrazonas são compostos orgânicos que apresentam a estrutura base  $R_1R_2C=N-NH_2$  (**Figura 13a**). Elas são usualmente obtidas através da reação entre um composto carbonilado (aldeído ou cetona) e uma hidrazina (**Figura 14**). Os hidrogênios ligados ao nitrogênio da hidrazona podem ser substituídos por grupos alquilas (**Figura 13b**), arilas (**Figura 13c**), acilas (**Figura 13d**), entre outros [144].

**Figura 13.** Estruturas geral de uma hidrazona e de hidrazonas N-substituídas.

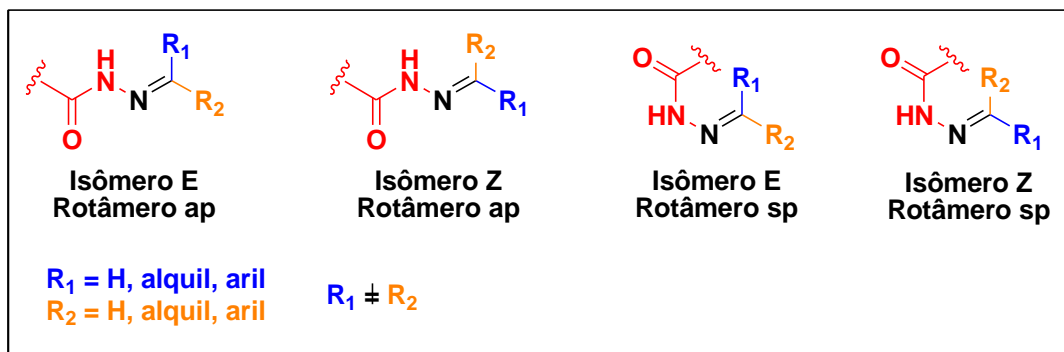


**Figura 14.** Esquema geral de síntese de hidrazonas.



As hidrazonas N-substituídas apresentam quatro possíveis estruturas devido à possibilidade de formação de dois diastereoisômeros (E e Z) em associação com os seus possíveis rotâmeros antiperiplanar (ap) e syn-periplanar (sp) (**Figura 15**). Dependendo das condições reacionais em que as hidrazonas N-substituídas são sintetizadas, tais como temperatura, uso de micro-ondas ou ultrassom, utilização de catalisadores específicos etc., a formação de um isômero pode ser favorecida em detrimento do outro [145].

**Figura 15.** Diastereoisômeros e rotâmeros possíveis para as hidrazonas N-substituídas.



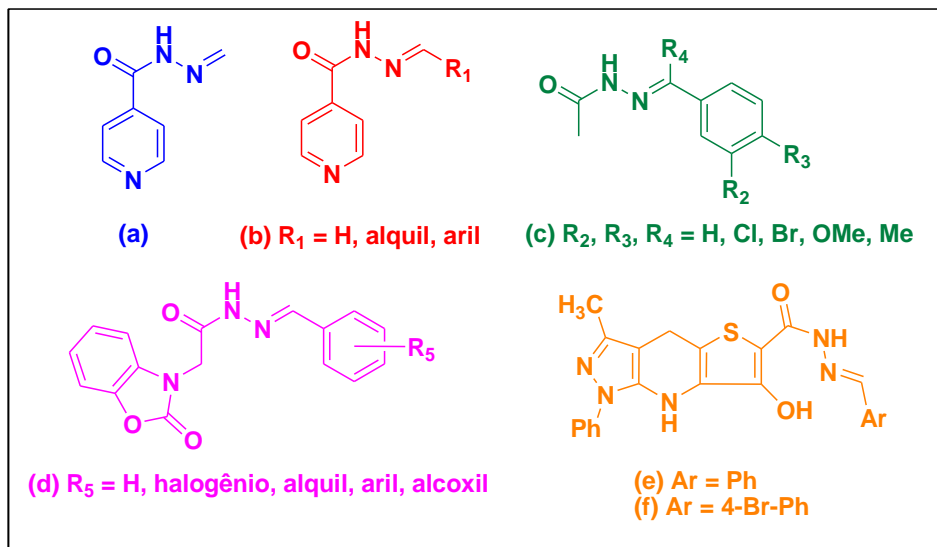
As N-acilidrazonas apresentam uma variedade de atividades biológicas [146], tais como analgésica [147], anti-inflamatória [148], antimicrobiana [149], anticonvulsivante [150], antituberculosa [151], antiviral [152], antitumoral [153], antiplaquetária [154], antimalárica [155], antichagásica [156], entre outros.

A Isoniazida® (INH) ou a hidrazida do ácido isonicotínico (**Figura 16a**) foi a primeira N-acilidrazida com ação antituberculosa, apresentando intensa atividade inibidora do vírus *M. tuberculosis* H37Rv, *in vitro*, e utilizada na quimioprofilaxia primária e secundária dessa doença. Essa atividade foi descoberta em 1912 e, somente em 1951, o composto começou a ser utilizado no tratamento da tuberculose [145, 157]. Sah e Peoples sintetizaram novas N-acilidrazonas análogas à INH (**Figura 16b**), utilizando diversas cetonas e aldeídos. Esses compostos apresentaram atividade antituberculosa similar à INH e menor toxicidade, em testes realizados *in vivo*, em ratos [158]. De acordo com Buu-Hoi et al., a menor toxicidade desses compostos deve-se à presença de grupos substituintes no grupo –NH<sub>2</sub> de uma hidrazona [159].

Dimmock e coautores reportaram a síntese de uma série de N-acetilidrazonas – 12 compostos – (**Figura 16c**), oxamoidrazonas e semicarbazonas e a subsequente avaliação desses compostos como agentes anticonvulsivantes em ratos. A diferença dos grupos ligados ao nitrogênio terminal da hidrazona apresentaram influência considerável na atuação do composto como agente anticonvulsivante, sendo as N-acetilidrazonas as que apresentaram melhores resultados [160]. Çakir et al. também sintetizaram 15 novas hidrazonas de (2-oxobenzoxazolina-3-il)acetohidrazida (**Figura 16d**) e realizaram testes biológicos desses compostos. Todos eles apresentaram atividades antiepilépticas em testes scPTZ (pentilenotetrazol subcutâneo) em ratos [161].

Fraga e colaboradores [162] desenvolveram novos derivados tricíclicos de N-acilidrazonas e avaliaram sua habilidade de inibição de agregação de plaquetas em plasma de coelhos, enriquecido pelo processo de indução através do fator ativador plaquetário (PAF – adição de um fosfolípido derivado da fosfatidilcolina da membrana plaquetária que é capaz de ativar as plaquetas por uma via independente, a do ácido araquidônico e/ou liberação de cálcio intracelular) a 50 nM. Os compostos benzilideno- (**Figura 16e**) e 4'-bromobenzilideno-3-hidróxi-8-metil-6-fenilpirazol[3,4-b]tieno-[2,3-d]piridina-2-carbohidrazida (**Figura 16f**) apresentaram, respectivamente, 10,4% e 13,6% de inibição de agregação plaquetária por indução de PAF.

**Figura 16.** Estruturas baseadas em N-acilidrazonas reportadas na literatura que apresentam atividades biológicas.

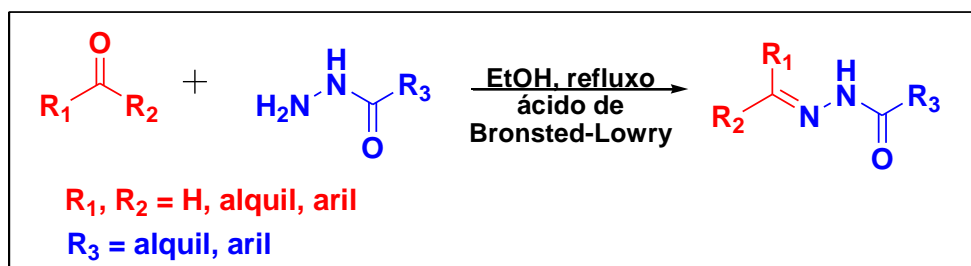


Esses e muitos outros exemplos de trabalhos reportados na literatura concernentes à síntese de derivados de N-acilidrazonas e sua aplicação em ensaios biológicos podem ser citados, especialmente nas últimas décadas. Logo, é de grande interesse o desenvolvimento de novas metodologias e/ou novos materiais que aprimorem a síntese de N-acilidrazonas.

### 2.3.1 VISÃO GERAL DA SÍNTESE DE N-ACILIDRAZONAS

As N-acilidrazonas apresentam uma gama de atividades biológicas e, por esse motivo, há um grande interesse na aplicação desses compostos na área medicinal. Isso, por sua vez, confere grande importância na síntese de novas N-acilidrazonas modificadas e em metodologias de síntese com condições mais brandas. A síntese de N-acilidrazonas (**Figura 17**) é geralmente feita utilizando-se hidrazidas e compostos carbonilados (aldeídos e cetonas) aromáticos ou alifáticos na presença de um ácido de Bronsted-Lowry, em solvente polar prótico e sob refluxo [163-165], similar à síntese de hidrazonas.

**Figura 17.** Esquema geral da síntese de N-acilidrazonas.

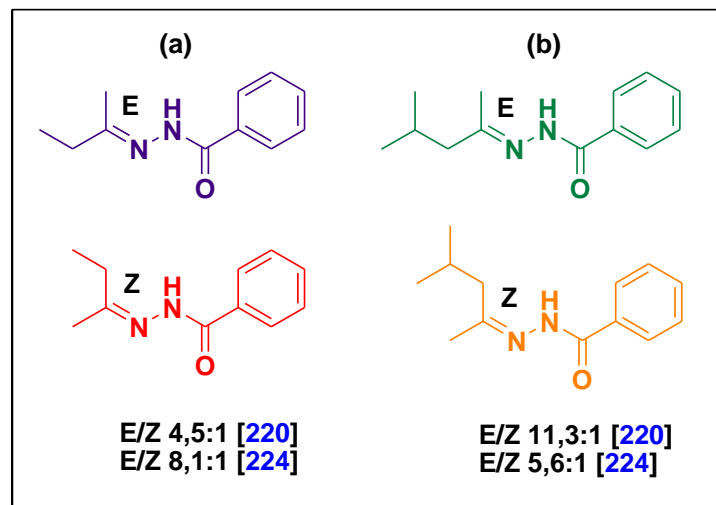


Nas condições mencionadas anteriormente, ocorre a formação de uma mistura de diastereoisômero (E e Z), com predominância do isômero E. De acordo com Santos Filho e coautores, a formação predominante do diastereoisômero Z está diretamente relacionada com a temperatura do sistema reacional, e a razão E/Z é dependente das características estruturais dos materiais de partida [166,167]. Já o diastereoisômero E é formado predominantemente utilizando-se hidrazidas reativas o suficiente para permitir a reação a temperatura ambiente, sob catálise ácida [166,168,169]. Devido à sua grande atividade biológica, é de extrema importância que as N-acilidrazonas sintetizadas tenham elevado grau de pureza diastereoisomérica, evitando falsos resultados de atividades biológicas e possíveis problemas.

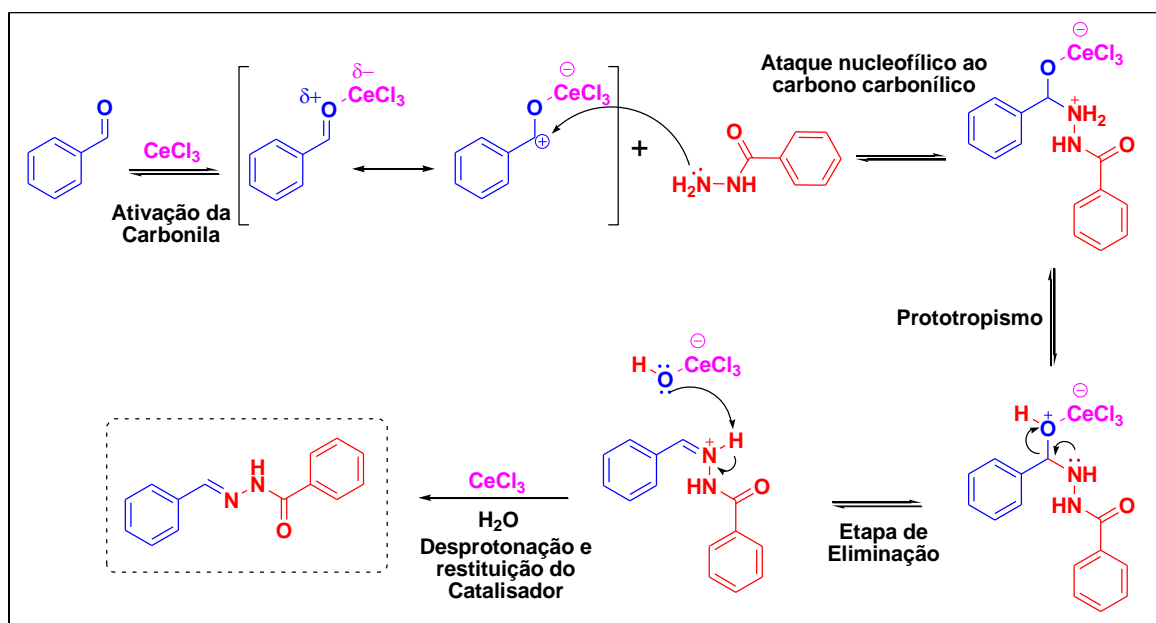
Recentemente, Santos Filho [166] reportou a utilização de cloreto de cério(III) heptahidratado como ácido de Lewis na reação de condensação entre hidrazidas e compostos carbonilados (aldeídos e cetonas). O respectivo terra rara demonstrou elevada eficiência catalítica (90-98%) e seletividade, em tempos extremamente curtos (segundos para as reações aldeídos e minutos/horas para as reações com cetonas). As proporções diastereoisoméricas foram determinadas por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ). Nas reações com aldeídos, obteve-se somente o diastereoisômero E, demonstrando elevada diastereosseletividade do íon cério(III). Vale a pena destacar que apenas a reação com o aldeído benzo[*d*][1,3]dioxo-5-carbaldeído apresentou uma mistura de isômeros E/Z, todavia, tendo o diastereoisômero E como predominante. Já nas reações com cetonas, os produtos obtidos também apresentavam misturas diastereoisoméricas E/Z com predominância do isômero E. Entretanto, quando comparados com dados dessas reações na literatura as proporções obtidas no respectivo trabalho mostravam a vantagem do método, tais como os compostos da **Figuras 18a** (E/Z 4,5:1 [170] e 8,1:1 [166]) e **18b** (E/Z 5,6:1 [170]; 11,3:1 [166]).

O mecanismo apresentado pelo autor, baseado em trabalhos anteriores, consiste (**Figura 19**), basicamente, em cinco etapas: 1) a primeira etapa é a ativação da carbonila pelo íon cério(III), aumentando a eletrofilicidade do carbono carbonílico, 2) facilitando o ataque nucleofílico do N terminal da hidrazida ao carbono carbonílico. 3) Em seguida, há um prototropismo do átomo de N para o átomo de O ligado ao cério(III) e 4) a consequente formação da instauração entre o N e o carbono carbonílico e a eliminação do grupo  $[\text{CeCl}_3\text{OH}]^-$ . Por fim, 5) o hidrogênio ligado ao N com carência de densidade eletrônica é capturado pelo grupo abandonador, formando água e restituindo o catalisador.

**Figura 18.** Estrutura das N-acilidrazonas sintetizadas a partir de benzidrazidas e cetonas reportados na literatura [166] e [170], com suas respectivas proporções diastereoisoméricas.



**Figura 19.** Mecanismo da síntese de N-acilidrazonas utilizando  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  como catalisador [170].



Todavia, a presente metodologia apresenta alguns problemas, tais como traços de cério(III) presentes no produto final, além de dificuldades referentes à recuperação e reutilização do catalisador  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (catálise homogênea). Além disso, até nosso conhecimento, nenhum trabalho foi reportado utilizando-se outros íons terras raras como catalisadores na síntese de N-acilidrazonas, sejam na forma de sais, complexos etc.



### 3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

#### 3.1 Solventes e reagentes

Os reagentes/solventes utilizados durante os procedimentos experimentais da presente pesquisa encontram-se listados na **Tabela 4** a seguir, assim como a procedência dos respectivos.

**Tabela 4.** Reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais e suas procedências. (continua)

SÍNTESE DO CATALISADOR			
Reagente/Solvente	Procedência	Reagente/Solvente	Procedência
FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O ACS 97%	Sigma- Aldrich	EDTA ACS 99,4%	Sigma- Aldrich
FeCl <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O puriss., p.a., ≥99%	Sigma- Aldrich	Etanol (EtOH) absoluto, 200 proof	Tedia
PVP massa molar média 40000	Sigma- Aldrich	Hidróxido de amônio (NH <sub>4</sub> OH) ACS 28,0-30,0% NH <sub>3</sub>	Sigma- Aldrich
TEOS 98%	Sigma- Aldrich	Piridina (py) ACS ≥99,0%	Sigma- Aldrich
APTMS 97%	Sigma- Aldrich	Hidróxido de sódio (NaOH) ACS ≥97,0%	Sigma- Aldrich
AEAPTMS 97%	Sigma- Aldrich	Peneira molecular 3 Å 4-8 mesh	Sigma- Aldrich
AEAEAPTMS grau técnico	Sigma- Aldrich	Ácido clorídrico (HCl) 37% ACS	Tedia
Óxido de lantânio(III) ≥99,9% (La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	Sigma- Aldrich	Óxido de itérbio(III) 99,9% (Yb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	Sigma- Aldrich
Óxido de európio(III) 99,9% (Eu <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	Sigma- Aldrich	Óxido de térbio(III,IV) 99,9% (Tb <sub>4</sub> O <sub>7</sub> )	Sigma- Aldrich
Óxido de samário(III) 99,9% (Sm <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	Sigma- Aldrich	Óxido de gadolínio(III) 99,9% (Gd <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	Sigma- Aldrich
Óxido de cério(IV) 99,995% (CeO <sub>2</sub> )	Sigma- Aldrich	Óxido de érbio(III) 99,9% (Er <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	Sigma- Aldrich
Peróxido de hidrogênio (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) ACS 29-32%	Sigma- Aldrich	Nitrato de prata (AgNO <sub>3</sub> ) ACS ≥99,9%	Sigma- Aldrich
REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL			
Reagente/Solvente	Procedência	Reagente/Solvente	Procedência
2-carboxialdeído de tiófenos 98%	Sigma- Aldrich	Acetato de etila (AcOEt) P.A. – ACS 99,5%	Química Moderna
2-naftaldeído 98%	Sigma- Aldrich	Acetonitrila (ACN) P.A.	Vetec

2-nitrobenzaldeído 99%	Merck	Hexano (C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> ) P.A. 98,5%	Química Moderna
---------------------------	-------	--	--------------------

**Tabela 4.** (continuação) Reagentes e solventes utilizados nos procedimentos experimentais e suas procedências.

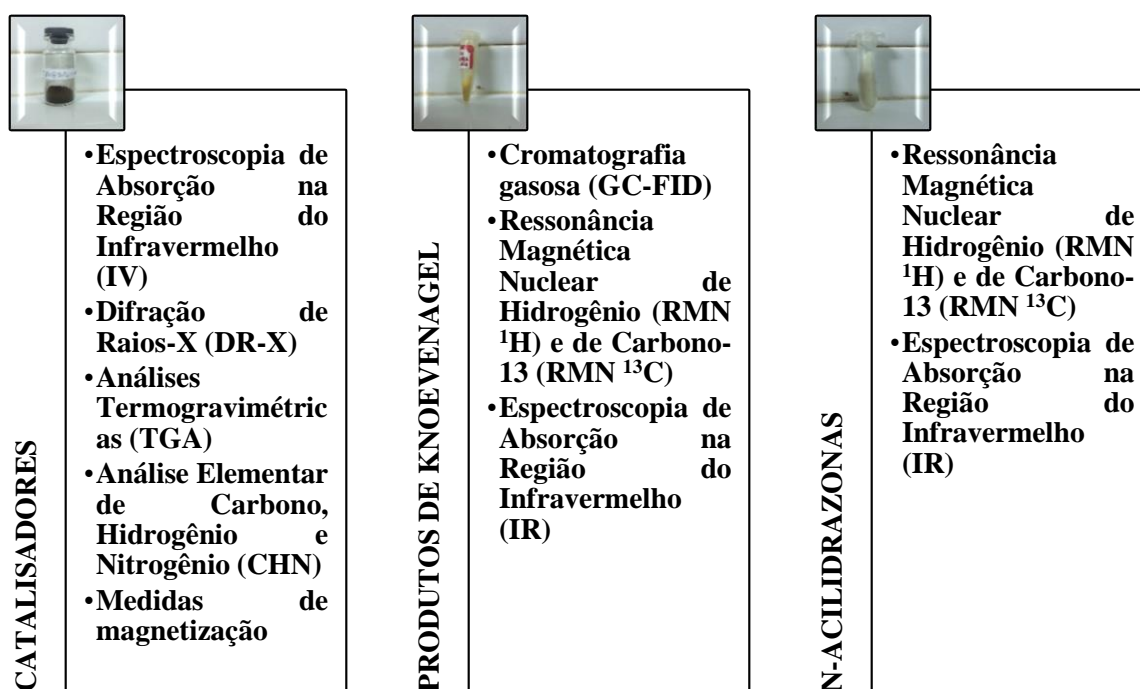
<b>REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL</b>			
<b>Reagente/Solvente</b>	<b>Procedência</b>	<b>Reagente/Solvente</b>	<b>Procedência</b>
2-nitrobenzaldeído 99%	Merck	Hexano (C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> ) P.A. 98,5%	Química Moderna
4-clorobenzaldeído 97%	Sigma- Aldrich	Clorofórmio (CHCl <sub>3</sub> ) anidro, 99+%	Sigma- Aldrich
4-nitrobenzaldeído 99%	Acros Organics	Tetrahidrofurano (THF) P.A. ACS 99%	Vetec
4-metoxibenzaldeído 98%	Sigma- Aldrich	Tolueno (H <sub>3</sub> CPh) grau esp. HPLC	Tedia
Benzaldeído FG, FCC, ≥98%	Sigma- Aldrich	Etanol (EtOH) absoluto, 200 proof	Tedia
Furfural ACS 99%	Sigma- Aldrich	Metanol (MeOH) grau esp. HPLC	Tedia
Heptanal 95%	Sigma- Aldrich	Água deionizada (H <sub>2</sub> O)	LCCQS
Malononitrila ≥99%	Sigma- Aldrich	Sílica SiliaFlash® F60 40-63 μm	Tedia
<b>SÍNTESE DE N-ACILIDRAZONAS</b>			
<b>Reagente/Solvente</b>	<b>Procedência</b>	<b>Reagente/Solvente</b>	<b>Procedência</b>
Hidrazina monohidratada (N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O), 64-65%, 98%	Sigma- Aldrich	Etanol (EtOH) P.A. ACS – 95%	Qhemis
Benzaldeído FG, FCC, ≥98%	Sigma- Aldrich	Butanona ACS P.A.	Merck
4-nitrobenzaldeído 99%	Acros Organics	Ciclohexanona 99,8%	Sigma- Aldrich
4-metoxibenzaldeído 98%	Sigma- Aldrich	Acetofenona FG, FCC, ≥98%	Sigma- Aldrich
4-aminobenzaldeído	Sigma- Aldrich	3,5-dinitrobenzaldeído 98%	Sigma- Aldrich
2-nitrobenzaldeído 99%	Merck	3-nitrobenzaldeído 99%	Merck
<b>ANÁLISES INSTRUMENTAIS</b>			
<b>Reagente/Solvente</b>	<b>Procedência</b>	<b>Reagente/Solvente</b>	<b>Procedência</b>
Clorofórmio deuterado (CDCl <sub>3</sub> ) estabilizado com prata, 99,8%	Cambridge Isotope Laboratories	Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO D <sub>6</sub> ) 99,9% + 0,05% v/v TMS	Cambridge Isotope Laboratories
Brometo de potássio (KBr) grau FT-IR, ≥99%	Sigma- Aldrich	Ar sintético pressurizado O <sub>2</sub> 20%, N <sub>2</sub> 80%, +/-0,5%	White Martins
Nitrogênio (N <sub>2</sub> ) Gás comprimido, N.E.	White Martins	Hidrogênio (H <sub>2</sub> ) 99,999%	Linde Gás

Clorofórmio (CHCl <sub>3</sub> ) anidro, 99+%	Sigma- Aldrich	Acetato de etila (AcOEt) P.A. – ACS 99,5%	Química Moderna
--	-------------------	--	--------------------

### 3.2 Medidas instrumentais

As técnicas utilizadas para caracterizar as nanopartículas magnéticas funcionalizadas (catalisadores) e os produtos das reações orgânicas realizadas na presente pesquisa encontram-se dispostas na **Figura 20**.

**Figura 20.** Técnicas de caracterização utilizadas no presente trabalho.



Os cromatogramas das reações de condensação de Knoevenagel, utilizados para o acompanhamento de algumas reações e verificação da pureza do produto final, foram registrados em um Cromatógrafo Gasoso GC-QP2010 da Shimadzu® (pertencente ao Laboratório de Síntese Orgânica e Biocatálise da Universidade Federal da Paraíba – UFPB), equipado com detector FID (*Flame Ionization Detector* – Detector de Ionização de Chama) e coluna capilar Rtx-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), tendo o gás nitrogênio (N<sub>2</sub>) como gás de arraste. O gradiente utilizado foi de 35°C/min, na faixa de temperatura de 80-300°C. As amostras analisadas no cromatógrafo gasoso foram preparadas retirando-se uma alíquota (uma gota) do meio reacional, após separação magnética, e dissolvendo-as em aproximadamente 1,5 mL de acetado de etila ou clorofórmio.

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

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) das nanopartículas magnéticas foram registrados em um espectrofotômetro FTIR (*Fourier Transform Infrared Spectrophotometer*), modelo IRPRESTIGE-21 da Shimadzu®, situado no Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal (LASOM) da UFPB, utilizando-se pastilhas de KBr como suporte para a análise das amostras. Os determinados espectros foram registrados via software IRSolution®, na faixa espectral de 400-4000 cm<sup>-1</sup> e os dados obtidos foram tratados no software OriginPro® 8.5. Já os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) dos compostos orgânicos sintetizados foram registrados em um espectrofotômetro Vertex 70 da Bruker®, situado no Laboratório de Caracterização do Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), utilizando-se a técnica de FTIR-ATR (*Fourier Transform Infrared Spectrophotometer – Attenuated Total Reflectance* – Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier por Reflectância Total Atenuada) prensada sob cristal de germânio. Os determinados espectros foram tratados no software Opus® na faixa espectral de 400-4000 cm<sup>-1</sup> e os dados obtidos foram tratados no software OriginPro® 8.5.

As porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos materiais utilizados como catalisadores foram determinadas utilizando-se um microanalisador CHN, modelo 2400 Perkin Elmer, pertencente ao laboratório da Central Analítica do Instituto de Química da USP (Universidade de São Paulo), São Paulo.

As análises de difração de raios-X (DR-X) das amostras foram realizadas em um difratograma da Shimadzu®, modelo Lab-X XRD-6000 (pertencente ao Laboratório de Combustíveis e Materiais – LACOM – da UFPB), utilizando o método do pó com radiação Cu-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,1541$  nm).

As análises termogravimétricas (TGA) foram registradas em um sistema de análises térmicas da Shimadzu®, modelo DTG-60H, pertencente ao PPGQ-UFPB (Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba), situado no Laboratório de Compostos de Coordenação e Química de Superfície (LCCQS) da UFPB,

com taxa de aquecimento igual a 10°C/min, sob atmosfera de nitrogênio (N<sub>2</sub>) e cadinho de alumínio.

As medidas das curvas de magnetização a temperatura ambiente foram registradas em um Magnetômetro de Amostra Vibrante (VSM, do inglês *Vibrating Sample Magnetometer*), situado no Departamento de Física (DF) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), sob uma faixa de campo de teste de -15000 a 15000 Oe.

### 3.3 Síntese dos catalisadores Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-xN (x = 1, 2 ou 3)

As nanopartículas magnéticas de magnetita, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, foram preparadas pelo método de coprecipitação química [171]. Em um balão de reação, 21,5 mmol de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O e 10,75 mmol de FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O foram misturados em 170 mL de água Milli-Q. A solução foi aquecida até aproximadamente 70°C e, posteriormente, uma solução de NaOH a 2,5 mol/L foi adicionada (gota a gota) até atingir o pH 11 (~37 mL da solução). O sistema permaneceu em aquecimento e agitação mecânica por 2 horas sob atmosfera inerte (N<sub>2</sub>).

O sólido preto obtido foi separado da mistura através do uso de um magneto (Nd-Fe-B, 60-60-30 mm) e lavado com água deionizada diversas vezes (7 x 100 mL). Essa lavagem tem por intuito a remoção do cloreto e outras impurezas solúveis no respectivo solvente. Vale a pena destacar que a presença de cloreto livre foi determinado qualitativamente na água de lavagem através de teste de precipitação com nitrato de prata, sendo o presente teste usado como indicativo para a interrupção do processo de lavagem.

Após a lavagem com água deionizada, o produto foi lavado com 70 mL de etanol e, posteriormente, colocado em suspensão no respectivo solvente (170 mL). À determinada suspensão foi adicionada uma solução aquosa de polivinilpirrolidona – PVP – (3 g dissolvidos em 20 mL de água deionizada), que tem por intuito evitar que as partículas formem aglomerados [171]. A respectiva mistura foi aquecida novamente até 70°C. Logo após, 7,2 mmol de tetraetilortossilicato (1,602 mL), TEOS, foi adicionado ao sistema seguido de 2,202 mL de NH<sub>4</sub>OH concentrado. A mistura reacional permaneceu sob aquecimento (70°C), agitação mecânica e atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) por 8 h.

As nanopartículas magnéticas (NPMs) encapsuladas com sílica (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>) foram decantadas magneticamente com o auxílio de um magneto (Nd-Fe-B, 60-60-30 mm). As NPMs foram lavadas exaustivamente: duas vezes com 100 mL de água destilada e seis vezes com 50 mL de etanol. Essa lavagem tem por intuito a remoção do PVP, NH<sub>4</sub>OH e

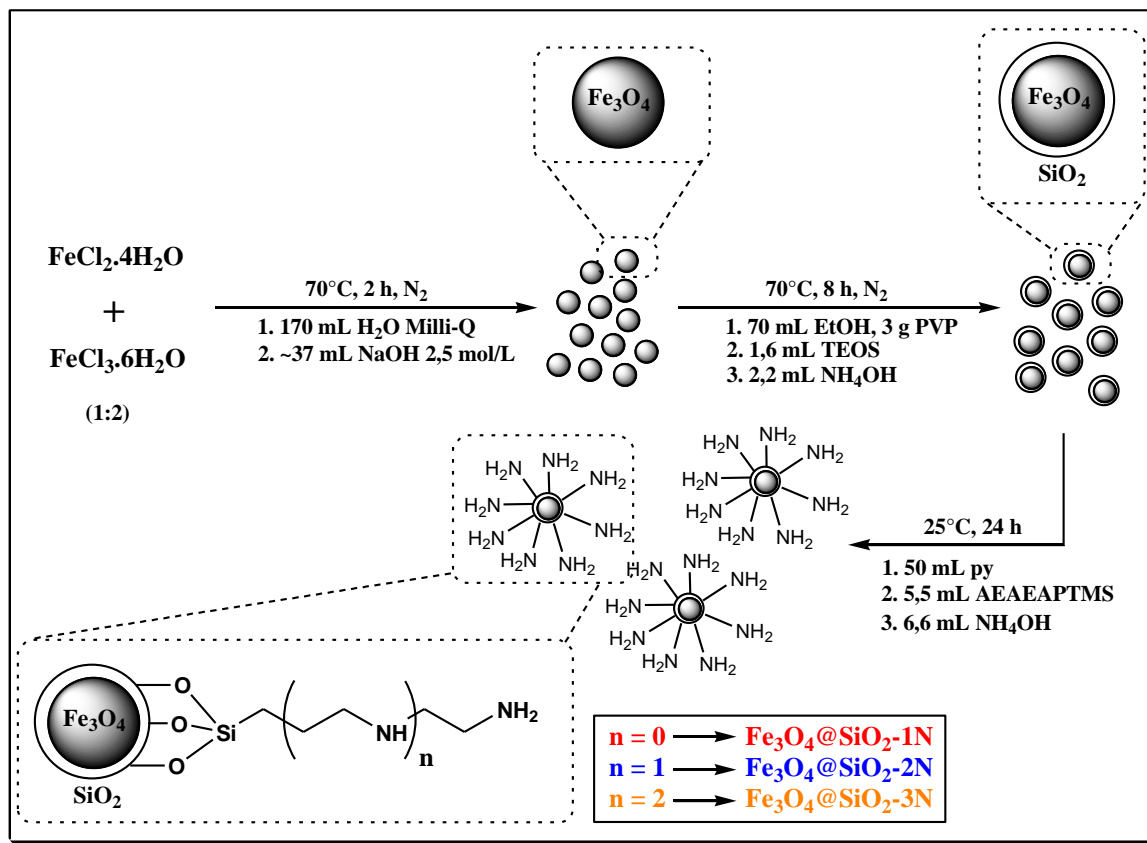
TEOS que não reagiram. As nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  foram secas sob pressão reduzida e à temperatura ambiente.

Aproximadamente 1 g de  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  foi colocado em suspensão em 50 mL de piridina. Logo após, 2,9 mmol de  $\text{N}^1$ -(3-trimetoxisililpropil)dietilenotriamina, AEAEAPTMS (5,46 mL), foram adicionados, seguido pela adição de 6,6 mL de hidróxido de amônio concentrado. A mistura reacional permaneceu sob agitação mecânica e à temperatura ambiente por 24 h. As nanopartículas magnéticas revestidas com sílica amina-funcionalizadas ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ ) foram decantadas magneticamente e lavadas exaustivamente com água (2 x 100 mL) e etanol (9 x 50 mL). Após lavagem, o material foi seco sob pressão reduzida e à temperatura ambiente.

Os mesmos procedimentos experimentais foram utilizados para a síntese das nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-2N}$ , também usadas nos testes de avaliação catalítica, diferindo apenas no organossilano utilizado para a funcionalização da superfície da sílica: (3-aminopropil)trimetoxissilano, APTMS (para  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N}$ ), e N-[3-(trimetoxisilil)propil]etilenodiamina, AEAPTMS (para  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-2N}$ ) [171].

A **Figura 21** mostra o resumo da rota sintética usada para a produção das nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-xN}$  (em que  $x = 1, 2$  ou  $3$ ).

**Figura 21.** Esquema da rota sintética das nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-xN}$  (em que  $x = 1, 2$  ou  $3$ ).



### 3.4 Síntese dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Ln}^{3+}$

Os procedimentos para a síntese dos materiais  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-xN-EDTA}$  (em que  $x = 1, 2$  ou  $3$ ), assim como a caracterização destes encontram-se descritos na tese de doutorado em Química de Gilvan P. Pires [171], da UFPB, e no artigo publicado pelo grupo de pesquisa do LCCQS-UFPB ao qual o respectivo faz parte [172].

Considerando que: 1) a síntese e a caracterização dos materiais  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-xN-EDTA}$  estão no foco do trabalho mencionado anteriormente [171, 172]; 2) essas etapas foram realizadas em parceria com o referido grupo de pesquisa do LCCQS-UFPB; e 3) o foco desta tese é a aplicação de nanopartículas magnéticas funcionalizadas como catalisadores em síntese orgânica, não será feita a descrição dos procedimentos experimentais desses materiais, bem como das suas respectivas caracterizações. Neste tópico, portanto, só serão descritos os procedimentos para a adsorção dos íons terras raras aos materiais  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-xN-EDTA}$  (em que  $x = 1, 2$  ou  $3$ ).

Os cloretos de terras raras,  $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  ou  $\text{Yb}^{3+}$ ), foram preparados a partir da reação entre os seus respectivos óxidos

( $\text{Ln}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  ou  $\text{Yb}^{3+}$ ) e ácido clorídrico concentrado, de acordo com o método descrito na literatura [173]. Vale a pena mencionar que para a síntese dos cloretos de cério e térbio foi necessária a adição de peróxido de hidrogênio, no intuito de reduzir os íons tetravalentes presentes nos óxidos ( $\text{CeO}_2$  e  $\text{Tb}_4\text{O}_7$ ) [174].

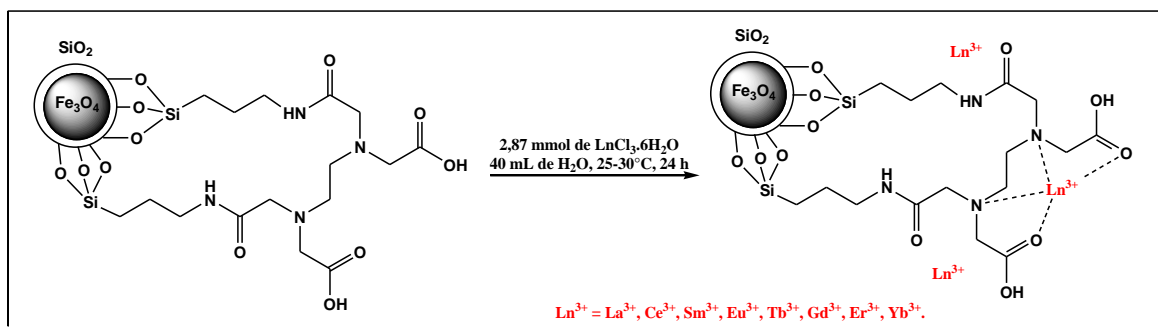
A adição de íons terras raras às nanopartículas magnéticas funcionalizadas com EDTA foi realizada de acordo com os procedimentos descritos a seguir:

Em um béquer, dissolveram-se 2,87 mmol de  $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em 10 mL de água deionizada. Essa solução foi adicionada a uma suspensão de 1 g de  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$  em 30 mL de água deionizada. O sistema permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h. Em seguida, o sobrenadante foi descartado e as nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Ln}^{3+}$  ( $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  ou  $\text{Yb}^{3+}$ ) foram lavadas com água destilada (7 x 40 mL) e com etanol (2 x 50 mL), no intuito de remover cloreto de terra rara não adsorvido e outras impurezas existentes. Por fim, o material foi seco a temperatura ambiente por 24 h e depois sob pressão reduzida por 4 h.

Os procedimentos experimentais para a síntese dos materiais  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-2N-EDTA-Tb}^{3+}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N-EDTA-Tb}^{3+}$  foram idênticos ao mencionado anteriormente, mudando-se apenas a nanopartícula funcionalizada utilizada,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-2N-EDTA}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N-EDTA}$ , respectivamente.

A **Figura 22** mostra o resumo da rota sintética usada para a produção das nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Ln}^{3+}$  ( $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  ou  $\text{Yb}^{3+}$ ), posteriormente usadas como catalisador na presente pesquisa.

**Figura 22.** Esquema da rota sintética das nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Ln}^{3+}$  (em que  $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  ou  $\text{Yb}^{3+}$ ).



### 3.5 Procedimentos gerais para as reações de condensação de Knoevenagel



Em um tubo de ensaio foram adicionados 5 mg do catalisador  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ , 0,1 mmol do aldeído, 0,1 mmol de malononitrila (20  $\mu\text{L}$  de uma solução a 5 mol/L em THF) e 0,4 mL de solvente (tolueno ou água), respectivamente. O sistema permaneceu sob agitação magnética e aquecimento ( $75^\circ\text{C}$ ) por 10-60 min e a reação foi monitorada por cromatografia gasosa.

Após o término das reações em tolueno, o catalisador foi removido por separação magnética, utilizando-se um magneto de Nd-Fe-B (60 mm x 60 mm x 30 mm), e, quando necessária, a mistura reacional foi purificada por coluna cromatográfica (7 cm de altura, 2 cm de diâmetro), tendo a sílica SiliaFrash® F60 como fase fixa e a mistura de eluentes 7:3 (hexano:acetato de etila) como fase móvel.

Nas reações em água, o catalisador também foi removido por separação magnética e o produto foi obtido por filtração sob pressão reduzida (caso precipitasse em meio aquoso) ou por extração líquido-líquido com acetato de etila. Quando necessário, os produtos foram recristalizados em acetato de etila e secos sobre pressão reduzida. Os produtos obtidos foram caracterizados por Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ).

2-(benzilideno)malononitrila (**1**). IV ( $\text{KBr}$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3035w  $\nu(\text{C}=\text{H})$ , 2225m  $\nu(\text{CN})$ , 1591s  $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{C})$ , 1568s  $\nu(\text{C}-\text{C})_{\text{Ar}}$ , 1450m  $\nu(\text{C}-\text{C})_{\text{Ar}}$ , 1219m  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar}-\text{H})$ , 958m  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar}-\text{H})$ , 756s  $\delta(\text{C}=\text{H})$ , 677s  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar}-\text{H})$ , 617m  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar}-\text{H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,91 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz),  $\delta$  7,79 (s, 1H),  $\delta$  7,57 (m, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  82,56 ( $-\text{C}=\underline{\text{C}}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  113,62 ( $\underline{\text{C}}\text{N}$ ),  $\delta$  112,47 ( $\underline{\text{C}}\text{N}$ ),  $\delta$  130,61 (**Ph**),  $\delta$  130,77 (**Ph**),  $\delta$  134,54 (**Ph**),  $\delta$  159,97 ( $\text{Ph}-\underline{\text{C}}=\text{C}$ ) [41].

2-ciano-3-fenilacrilato de metila (**2**). RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.26 (s, 1H),  $\delta$  7.99 (d, 2H,  $J = 3.0$  Hz),  $\delta$  7.52 (m, 3H),  $\delta$  3.94 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  53.37 ( $-\text{O}=\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $\delta$  102.60 ( $\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CN}$ ),  $\delta$  115.40 ( $\underline{\text{C}}\text{N}$ ),  $\delta$  129.28 (**Ph**),  $\delta$  131.08 (**Ph**),  $\delta$  131.41 (**Ph**),  $\delta$  133.38 (**Ph**),  $\delta$  155.27 ( $\text{Ph}-\underline{\text{C}}=\text{C}$ ),  $\delta$  162.96 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ) [41].

2-ciano-3-fenilacrilato de etila (**3**). RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.25 (s, 1H),  $\delta$  7.99 (d, 2H,  $J = 3.6$  Hz),  $\delta$  7.52 (m, 3H),  $\delta$  4.39 (q, 2H,  $J = 2.8$  Hz),  $\delta$  1.40 (t, 3H,  $J = 2.8$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  14.14 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $\delta$  62.71 ( $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ ),  $\delta$  103.08 ( $\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CN}$ ),  $\delta$  115.43 ( $\underline{\text{C}}\text{N}$ ),  $\delta$  129.25 (**Ph**),  $\delta$  131.04 (**Ph**),  $\delta$  131.49 (**Ph**),  $\delta$  133.25 (**Ph**),  $\delta$  154.97 ( $\text{Ph}-\underline{\text{C}}=\text{C}$ ),  $\delta$  162.46 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ) [41].

2-benzilideno-2*H*-indeno-1,3-diono (**4**). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.43 (m, 2H), δ 8.00 (m, 2H), δ 7.89 (s, 1H), δ 7.80 (m, 2H), δ 7.51 (m, 3H); RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): δ 123.33 (**Ph**), δ 128.78 (**Ph**), δ 129.13 (**Ph**), δ 133.04 (Ph-C=C), δ 133.19 (**Ph**), δ 134.13 (**Ph**), δ 135.21 (**Ph**), δ 135.41 (**Ph**), δ 140.02 (**Ph**), δ 142.50 (**Ph**), δ 146.99 (Ph-C=C), δ 189.02 (C=O), δ 190.29 (C=O) [41].

2-(4-clorobenzilideno)malononitrila (**5**). IV (KBr,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3103w  $\nu$ (Ar-H), 3028w  $\nu$ (=C-H), 2979w  $\nu$ (Ar-H), 2227m  $\nu$ (CN), 1572s  $\nu_{\text{as}}$ (C=C), 1408s  $\nu$ (C-C)<sub>Ar</sub>, 1053m  $\nu$ (Ar-Cl), 947w  $\delta$ (=C-H), 868w  $\delta_{\text{ip}}$ (Ar-H), 737s  $\delta_{\text{oop}}$ (Ar-H); RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz), δ 7,74 (s, 1H), δ 7,52 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz); RMN <sup>13</sup>C (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 83,31 (-C=C-(CN)<sub>2</sub>), δ 112,34 (CN), δ 113,44 (CN), δ 129,25 (**Ph**), δ 130,07 (**Ph**), δ 131,84 (**Ph**), δ 141,16 (**Ph**), δ 158,31 (Ph-C=C) [41].

2-(4-metoxibenzilideno)malononitrila (**6**). IV (KBr,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3032w  $\nu$ (=C-H), 2949w  $\nu$ (Ar-H), 2224m  $\nu$ (CN), 1604m  $\nu_{\text{as}}$ (C=C), 1570s  $\nu_{\text{as}}$ (C=C), 1512m  $\nu$ (C-C)<sub>Ar</sub>, 1448w  $\nu$ (C-C)<sub>Ar</sub>, 1319m  $\delta_{\text{rocking}}$ (C-H)<sub>Me</sub>, 1277s  $\nu_{\text{as}}$ (Ar-O-C), 1182s  $\nu_{\text{as}}$ (Ar-O-C), 1022m  $\delta_{\text{ip}}$ (Ar-H), 937w  $\delta$ (=C-H), 833m  $\delta_{\text{oop}}$ (Ar-H); RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), δ 7,66 (s, 1H), δ 7,02 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), δ 3,92 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 55,79 (H<sub>3</sub>C-O-), δ 78,55 (-C=C-(CN)<sub>2</sub>), δ 113,34 (CN), δ 114,43 (CN), δ 115,12 (**Ph**), δ 124,01 (**Ph**), δ 133,46 (**Ph**), δ 158,89 (Ph-C=C), δ 164,80 (**Ph**) [41].

2-(4-nitrobenzilideno)malononitrila (**7**). IV (KBr,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3107  $\nu$ (Ar-H), 3091  $\nu$ (Ar-H), 3030w  $\nu$ (=C-H), 2231m  $\nu$ (CN), 1574s  $\nu_{\text{as}}$ (C=C), 1410s  $\nu$ (C-C)<sub>Ar</sub>, 1265m  $\nu$ (NO), 1051m  $\delta_{\text{ip}}$ (Ar-H), 870m  $\delta$ (=C-H), 740s  $\delta_{\text{oop}}$ (Ar-H); RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,39 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), δ 8,07 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), δ 7,89 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): δ 87,48 (-C=C-(CN)<sub>2</sub>), δ 111,60 (CN), δ 112,64 (CN), δ 131,32 (**Ph**), δ 135,80 (**Ph**), δ 150,33 (**Ph**), δ 156,94 (Ph-C=C) [41].

2-(3-nitrobenzilideno)malononitrila (**8**). IV (KBr,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3107  $\nu$ (Ar-H), 3030w  $\nu$ (=C-H), 2229m  $\nu$ (CN), 1574s  $\nu_{\text{as}}$ (C=C), 1410s  $\nu$ (C-C)<sub>Ar</sub>, 1265m  $\nu$ (NO), 1095m  $\delta_{\text{ip}}$ (Ar-H), 1051m  $\delta_{\text{ip}}$ (Ar-H), 870m  $\delta$ (=C-H), 742s  $\delta_{\text{oop}}$ (Ar-H); RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,67 (s, 1H), δ 8,48 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), δ 8,33 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), δ 7,91 (s, 1H), δ 7,82 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): δ 86,75 (-C=C-(CN)<sub>2</sub>), δ 111,64 (CN), δ 112,66 (CN), δ 125,59 (**Ph**), δ 128,25 (**Ph**), δ 131,01 (**Ph**), δ 131,98 (**Ph**-C=C), δ 134,82 (**Ph**), δ 148,61 (**Ph**-NO<sub>2</sub>), δ 157,01 (Ph-C=C) [41].

2-(2-nitrobenzilideno)malononitrila (**9**). IV (KBr,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3107  $\nu$ (Ar-H), 3030w  $\nu$ (=C-H), 2229m  $\nu$ (CN), 1581s  $\nu_{\text{as}}$ (C=C), 1562m  $\nu$ (C-C)<sub>Ar</sub>, 1412m  $\nu$ (C-C)<sub>Ar</sub>, 1219m

$\nu(\text{NO})$ , 1095m  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 827m  $\delta(=\text{C-H})$ , 742s  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,45 (s, 1H),  $\delta$  8,35 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz),  $\delta$  7,84 (m, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  88,55 ( $-\text{C}=\underline{\text{C}}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  110,94 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  112,19 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  125,85 (**Ph**),  $\delta$  126,69 (**Ph**),  $\delta$  130,45 (**Ph**),  $\delta$  133,40 (**Ph**),  $\delta$  134,93 (**Ph**),  $\delta$  158,75 ( $\text{Ph}-\underline{\text{C}}=\text{C}$ ) [41].

2-(heptilideno)malononitrila (**10**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3045w  $\nu(=\text{C-H})$ , 2941w  $\nu(\text{C-H})$ , 2233w  $\nu(\text{CN})$ , 1606s  $\nu_s(\text{C}=\text{C})$ , 1522m  $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{C})$ , 1458m  $\delta(\text{CH}_2)$ , 1396w  $\delta(\text{CH}_3)$ , 1024m  $\delta(=\text{C-H})$ , 768m  $\delta_{\text{ip}}(\text{CH}_2)_{\text{rocking}}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (s, 3H),  $\delta$  1,55 (m, 8H),  $\delta$  7,34 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz),  $\delta$  7,34 (t, 1H,  $J = 8,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  13,96 ( $-\text{CH}_3$ ),  $\delta$  22,39 ( $-\text{CH}_2-$ ),  $\delta$  27,53 ( $-\text{CH}_2-$ ),  $\delta$  28,74 ( $-\text{CH}_2-$ ),  $\delta$  31,27 ( $-\text{CH}_2-$ ),  $\delta$  32,98 ( $-\text{CH}_2-$ ),  $\delta$  89,78 ( $-\text{C}=\underline{\text{C}}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  110,54 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  112,14 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  110,94 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  169,99 ( $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}=\text{C}$ ) [41].

2-((2-tiofenil)metileno)malononitrila (**11**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3103w  $\nu(\text{C-H})$ , 3026w  $\nu(=\text{C-H})$ , 2924w  $\nu(\text{C-H})$ , 2854w  $\nu(\text{C-H})$ , 2225m  $\nu(\text{CN})$ , 1572s  $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{C})$ , 1408s  $\nu(\text{C-C})$ , 1321m  $\nu(\text{C-C})$ , 1053m  $\delta(=\text{C-H})$ , 947w  $\delta_{\text{ip}}(\text{C-H})$ , 866w  $\delta_{\text{ip}}(\text{C-H})$ , 735s  $\nu(\text{C-S})$ , 609m  $\nu(\text{C-S})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,89 (s, 1H),  $\delta$  7,90 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz),  $\delta$  7,82 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz),  $\delta$  7,29 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  78,35 ( $-\text{C}=\underline{\text{C}}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  112,93 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  113,77 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  129,01 ( $=\underline{\text{C}}-\text{S}-$ ),  $\delta$  135,38 ( $-\text{S}-\underline{\text{C}}(\text{CHC}(\text{CN})_2)=\text{C}-$ ),  $\delta$  136,90 ( $-\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{C}=\text{C}-$ ),  $\delta$  138,15 ( $-\text{C}=\text{C}-\underline{\text{C}}=\text{C}-$ ),  $\delta$  151,09 (tiofenil- $\underline{\text{C}}=\text{C}$ ) [41].

2-((2-furanil)metileno)malononitrila (**12**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3109w  $\nu(\text{C-H})$ , 3032w  $\nu(=\text{C-H})$ , 2231m  $\nu(\text{CN})$ , 1583s  $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{C})$ , 1523w  $\nu(\text{C-C})$ , 1219m  $\nu(\text{C-O})$ , 1095s  $\delta(=\text{C-H})$ , 935w  $\delta_{\text{ip}}(\text{C-H})$ , 827s  $\delta_{\text{oop}}(\text{C-H})$ , 744w  $\delta_{\text{oop}}(\text{C-H})$ ;  $\delta$  7,79 (s, 1H),  $\delta$  7,50 (s, 1H),  $\delta$  7,34 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz),  $\delta$  6,70 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  77,68 ( $-\text{C}=\underline{\text{C}}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  112,56 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  113,76 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  114,42 ( $=\underline{\text{C}}-\text{O}-$ ),  $\delta$  123,38 ( $-\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{C}=\text{C}-$ ),  $\delta$  143,04 ( $-\text{C}=\text{C}-\underline{\text{C}}=\text{C}-$ ),  $\delta$  148,08 ( $-\text{S}-\underline{\text{C}}(\text{CHC}(\text{CN})_2)=\text{C}-$ ),  $\delta$  149,51 (furanil- $\underline{\text{C}}=\text{C}$ ) [41].

2-((2-naftil)-metileno)malononitrila (**13**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3107w  $\nu(\text{Ar-H})$ , 3091w  $\nu(\text{Ar-H})$ , 3032w  $\nu(=\text{C-H})$ , 2231w  $\nu(\text{CN})$ , 1583s  $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{C})$ , 1525s  $\nu(\text{C-C})_{\text{Ar}}$ , 1348s  $\nu(\text{C-C})_{\text{Ar}}$ , 1219m  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 1097m  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 829m  $\delta(=\text{C-H})$ , 742m  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ , 675m  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,93 (m, 5H),  $\delta$  7,62 (m, 2H),  $\delta$  8,28 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  82,18 ( $-\text{C}=\underline{\text{C}}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  112,89 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  114,03 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  124,18 (**Naph**),  $\delta$  127,75 (**Naph**),  $\delta$  128,04 (**Naph**),  $\delta$  128,53 (**Naph**),  $\delta$  129,68 (**Naph**),  $\delta$  130,02 (**Naph**),  $\delta$  132,60 (**Naph**),  $\delta$  134,53 (**Naph**),  $\delta$  135,87 (**Naph**),  $\delta$  159,79 ( $\text{Ph}-\underline{\text{C}}=\text{C}$ ) [41].

### 3.6 Procedimentos gerais para a síntese das N-acilidrazonas

Em um tubo de ensaio foram adicionados 0,1 mmol do aldeído/cetona, 0,1 mmol da hidrazida, 0,5 mL de etanol e 8 mg do catalisador  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ , respectivamente. O sistema permaneceu sob agitação magnética e aquecimento ( $75^\circ\text{C}$ ) por 2-180 min. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD).

Após o término da reação, o catalisador foi removido por separação magnética, utilizando-se um magneto de Nd-Fe-B (60 mm x 60 mm x 30 mm). Em seguida, à mistura reacional foi adicionada água destilada gelada, ocorrendo imediata precipitação do produto. O sistema permaneceu na geladeira por 2 h, no intuito de promover total precipitação do produto. Ao término do referido tempo, o produto foi filtrado e seco a pressão reduzida. Todos os produtos obtidos foram caracterizados por Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ).

(*E/Z*)-*N'*-(4-hidróxi-3-metoxibenzilideno)benzohidrazida (**14**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3483m  $\nu(\text{O-H})$ , 3238w  $\nu(\text{CON-H})$ , 3078w, 3062w  $\nu(\text{Ar-H})$ , 1633s  $\nu(\text{C=O})$ , 1608s  $\nu(\text{N-H})$ , 1562m  $\nu(\text{C=N})$ , 1514s  $\delta(\text{N-H})$ , 1292s  $\nu(\text{C-O})$ , 1269m  $\nu(\text{CO-N})$ , 1165w, 1022w  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 960w, 897w  $\delta(=\text{C-H})$ , 814w, 694s  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,83 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz),  $\delta$  7,08 (d, 2H,  $J = 8$  Hz),  $\delta$  7,40 (s, 1H),  $\delta$  7,53 (m, 3H),  $\delta$  7,87 (d, 2H,  $J = 7,4$  Hz),  $\delta$  8,30 (s, 1H),  $\delta$  9,70 (s, 1H),  $\delta$  11,76 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  63,1 ( $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 127,5,  $\delta$  116,5 (**Ar**),  $\delta$  122,9 (**Ar**),  $\delta$  129,9 (**Ar**),  $\delta$  135,0 (**Ar**),  $\delta$  136,1 (**Ar**),  $\delta$  139,3 (**Ar**),  $\delta$  140,8 (**Ar**),  $\delta$  155,6 (**Ar-O-**),  $\delta$  156,2 ( $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H-Ar}$ ),  $\delta$  156,5 (**Ar-O-**),  $\delta$  170,9 (**C=O**) [166].

(*E/Z*)-*N'*-(benzilideno)benzohidrazida (**15**). 3180w, 3155w  $\nu(\text{CON-H})$ , 3062w, 3032w  $\nu(\text{Ar-H})$ , 1641s  $\nu(\text{C=O})$ , 1602w  $\nu(\text{N-H})$ , 1554m  $\nu(\text{C=N})$ , 1288m  $\nu(\text{CO-N})$ , 1144w, 1059w  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 972w, 914w  $\delta(=\text{C-H})$ , 762w, 694s, 677s  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,75 (m, 6H),  $\delta$  7,95 (d, 2H,  $J = 3,8$  Hz),  $\delta$  8,14 (d, 2H,  $J = 6,6$  Hz),  $\delta$  8,68 (s, 1H),  $\delta$  12,09 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  127,5 (**Ar**),  $\delta$  128,0 (**Ar**),  $\delta$  128,9 (**Ar**),  $\delta$  129,3 (**Ar**),  $\delta$  130,5 (**Ar**),  $\delta$  132,2 (**Ar**),  $\delta$  134,8 (**Ar**),  $\delta$  148,2 ( $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H-Ar}$ ),  $\delta$  181,3 (**C=O**) [166].

(*E/Z*)-*N'*-(benzilideno)-4-metoxibenzohidrazida (**16**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3201w  $\nu(\text{CON-H})$ , 3068w, 3028w  $\nu(\text{Ar-H})$ , 2958w, 2931w, 2908w, 2839w  $\nu(\text{C-H})$ , 1631s  $\nu(\text{C=O})$ , 1604s ( $\text{N-H}$ ), 1547m  $\nu(\text{C=N})$ , 1510s  $\delta(\text{N-H})$ , 1315m  $\nu(\text{CO-N})$ , 1261s  $\nu(\text{C-O})$ ,

1174s, 1055m, 1036m  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 968m, 914m  $\delta(=\text{C-H})$ , 845m, 766m, 696m  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,80 (s, 3H),  $\delta$  7,03 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz),  $\delta$  7,40 (m, 3H),  $\delta$  7,68 (d, 2H,  $J = 3,8$  Hz),  $\delta$  7,89 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz),  $\delta$  8,42 (s, 1H),  $\delta$  11,71 (s, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  59,8 ( $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $\delta$  118,1 (**Ar**),  $\delta$  129,8 (**Ar**- $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  $\delta$  131,4 (**Ar**),  $\delta$  133,2 (**Ar**),  $\delta$  133,9 (**Ar**),  $\delta$  134,3 (**Ar**),  $\delta$  138,8 (**Ar**- $\text{C}=\text{O}$ ),  $\delta$  151,2 ( $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Ar}$ ),  $\delta$  166,4 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ) [166].

(*E/Z*)- $\text{N}'$ -(benzilideno)-3,5-dinitrobenzohidrazida (**17**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3217w, 3190w  $\nu(\text{CON-H})$ , 3114w, 3068w, 3032w  $\nu(\text{Ar-H})$ , 1653s  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1602m  $\nu(\text{N-H})$ , 1552s  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1516s  $\delta(\text{N-H})$ , 1346s  $\nu_s(\text{NO}_2)$ , 1288s  $\nu(\text{CO-N})$ , 1140w, 1057w  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 958w, 914w  $\delta(=\text{C-H})$ , 866m, 841m, 715s, 685s, 658s  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46 (t, 3H,  $J = 5,6$  Hz),  $\delta$  7,76 (m, 2H),  $\delta$  8,48 (s, 1H),  $\delta$  8,97 (m, 1H),  $\delta$  7,76 (m, 2H),  $\delta$  9,10 (d, 2H,  $J = 1,0$  Hz),  $\delta$  12,41 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  125,7 (**Ar**),  $\delta$  131,8 (**Ar**),  $\delta$  132,3 (**Ar**),  $\delta$  133,3 (**Ar**),  $\delta$  134,9 (**Ar**),  $\delta$  138,2 (**Ar**),  $\delta$  140,3 (**Ar**),  $\delta$  152,5 (**Ar**- $\text{NO}_2$ ),  $\delta$  154,1 ( $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Ar}$ ),  $\delta$  163,4 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ) [166].

(*E/Z*)- $\text{N}'$ -(benzilideno)-4-nitrobenzohidrazida (**18**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3217w, 3190w  $\nu(\text{CON-H})$ , 3114w, 3068w, 3032w  $\nu(\text{Ar-H})$ , 1654s  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1602m  $\nu(\text{N-H})$ , 1552s  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1516s  $\delta(\text{N-H})$ , 1346s  $\nu_s(\text{NO}_2)$ , 1288s  $\nu(\text{CO-N})$ , 1140w, 1057w  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 958w, 914w  $\delta(=\text{C-H})$ , 866m, 841m, 758w, 715s, 685s, 658s  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,44 (t, 3H,  $J = 5,6$  Hz),  $\delta$  7,73 (m, 2H),  $\delta$  8,12 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz),  $\delta$  8,35 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz),  $\delta$  8,44 (s, 1H),  $\delta$  12,12 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  128,1 (**Ar**),  $\delta$  131,6 (**Ar**),  $\delta$  133,3 (**Ar**),  $\delta$  133,6 (**Ar**),  $\delta$  134,8 (**Ar**),  $\delta$  138,4 (**Ar**),  $\delta$  143,4 (**Ar**- $\text{NO}_2$ ),  $\delta$  153,3 ( $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Ar}$ ),  $\delta$  165,9 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ) [166].

(*E/Z*)- $\text{N}'$ -(2-nitrobenzilideno)benzohidrazida (**19**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3161w  $\nu(\text{CON-H})$ , 3049w, 3016w  $\nu(\text{Ar-H})$ , 1647s  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1566m  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1525s  $\delta(\text{N-H})$ , 1344s  $\nu_s(\text{NO}_2)$ , 1294s  $\nu(\text{CO-N})$ , 1153w, 1076w  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 960w, 918w  $\delta(=\text{C-H})$ , 860w, 739w, 692s  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,79 (m, 9H),  $\delta$  8,84 (s, 1H),  $\delta$  12,19 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  129,1 (**Ar**),  $\delta$  132,1 (**Ar**),  $\delta$  132,3 (**Ar**),  $\delta$  132,9 (**Ar**),  $\delta$  133,1 (**Ar**),  $\delta$  135,1 (**Ar**),  $\delta$  138,1 (**Ar**),  $\delta$  147,3 ( $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Ar}$ ),  $\delta$  152,6 (**Ar**- $\text{NO}_2$ ),  $\delta$  167,7 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ) [166].

(*E/Z*)- $\text{N}'$ -(4-nitrobenzilideno)benzohidrazida (**20**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3180w  $\nu(\text{CON-H})$ , 3066w, 3012w, 2848w  $\nu(\text{Ar-H})$ , 1647s  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1570m  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1520s  $\delta(\text{N-H})$ , 1342s  $\nu_s(\text{NO}_2)$ , 1294s  $\nu(\text{CO-N})$ , 1153w, 1007w, 1080w  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 947w, 918w  $\delta(=\text{C-H})$ , 833w, 696s, 677m  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,57 (m, 3H),  $\delta$  7,93 (d, 2H,

$J = 7,0$  Hz),  $\delta$  7,99 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz),  $\delta$  8,30 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz),  $\delta$  8,55 (s, 1H),  $\delta$  12,16 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  124,1 (**Ar**),  $\delta$  127,8 (**Ar**),  $\delta$  128,0 (**Ar**),  $\delta$  128,6 (**Ar**),  $\delta$  132,1 (**Ar**),  $\delta$  140,7 (**Ar**),  $\delta$  145,3 (N=CH-Ar),  $\delta$  147,9 (**Ar**-NO<sub>2</sub>),  $\delta$  165,7 (C=O) [166].

(*E/Z*)-*N'*-(4-metoxibenzilideno)benzohidrazida (**21**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3199w  $\nu$ (CON-H), 3068w, 3024w  $\nu$ (Ar-H), 2839w  $\nu$ (C-H), 1641s  $\nu$ (C=O), 1604m (N-H), 1550m  $\nu$ (C=N), 1512s  $\delta$ (N-H), 1286m  $\nu$ (C-O), 1257s  $\nu$ (CO-N), 1169m, 1026m  $\delta_{\text{ip}}$ (Ar-H), 968w, 914w  $\delta$ (=C-H), 831m, 696s  $\delta_{\text{oop}}$ (Ar-H); RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,80 (s, 3H),  $\delta$  7,02 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz),  $\delta$  7,54 (m, 3H),  $\delta$  7,67 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz),  $\delta$  7,89 (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz),  $\delta$  8,39 (s, 1H),  $\delta$  11,72 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  55,3 (-OCH<sub>3</sub>),  $\delta$  114,4 (**Ar**),  $\delta$  126,9 (**Ar**-OCH<sub>3</sub>),  $\delta$  127,6 (**Ar**),  $\delta$  128,5 (**Ar**),  $\delta$  128,7 (**Ar**),  $\delta$  131,7 (**Ar**),  $\delta$  133,6 (**Ar**),  $\delta$  147,7 (N=CH-Ar),  $\delta$  160,9 (C=O),  $\delta$  162,9 (C=O) [166].

*N'*-(ciclohexilideno)benzohidrazida (**22**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3246w  $\nu$ (CON-H), 3064w, 3030w  $\nu$ (Ar-H), 2949w, 2933w, 2858w  $\nu$ (C-H), 1662s  $\nu$ (C=O), 1641m  $\nu$ (N-H), 1523s  $\nu$ (C=N), 1278m  $\nu$ (CO-N), 1134w, 1034w  $\delta_{\text{ip}}$ (Ar-H), 912w  $\delta$ (=C-H), 719m, 696m  $\delta_{\text{oop}}$ (Ar-H); RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,59 (s, 2H),  $\delta$  1,66 (s, 1H),  $\delta$  2,34 (d, 2H,  $J = 14,0$  Hz),  $\delta$  7,51 (m, 5H),  $\delta$  10,65 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  25,1 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  25,7 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  26,9 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  28,1 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  35,1 (C=N),  $\delta$  127,6 (**Ar**),  $\delta$  128,2 (**Ar**),  $\delta$  131,2 (**Ar**),  $\delta$  134,1 (**Ar**),  $\delta$  166,3 (C=O). [166].

(*E/Z*)-*N'*-(butan-2-ilideno)benzohidrazida (**23**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300w, 3211w  $\nu$ (CON-H), 3051w, 3022w  $\nu$ (Ar-H), 2929w, 2875w  $\nu$ (C-H), 1658m  $\nu$ (C=O), 1614m  $\nu$ (N-H), 1562m  $\nu$ (C=N), 1348m  $\nu$ (CO-N), 1122w  $\delta_{\text{ip}}$ (Ar-H), 991w  $\delta$ (=C-H), 885w, 685s  $\delta_{\text{oop}}$ (Ar-H); RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26 (s, 3H),  $\delta$  2,12 (s, 3H),  $\delta$  2,48 (s, 2H),  $\delta$  7,80 (m, 5H),  $\delta$  10,58 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  10,3 (CH<sub>3</sub>),  $\delta$  11,2 (CH<sub>3</sub>),  $\delta$  24,3 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  32,0 (N=C),  $\delta$  128,1 (**Ar**),  $\delta$  128,7 (**Ar**),  $\delta$  131,6 (**Ar**),  $\delta$  134,7 (**Ar**),  $\delta$  163,6 (C=O) [166].

(*E/Z*)-*N'*-(1-fenil-1-etilideno)benzohidrazida (**24**). IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3302w, 3194w  $\nu$ (CON-H), 3053w, 3001w  $\nu$ (Ar-H), 2879w  $\nu$ (C-H), 1639m  $\nu$ (C=O), 1610m  $\nu$ (N-H), 1543m  $\nu$ (C=N), 1354m  $\delta_{\text{rock}}$ (C-H), 1286m  $\nu$ (CO-N), 1132w  $\delta_{\text{ip}}$ (Ar-H), 995w  $\delta$ (=C-H), 891w, 758w, 688s  $\delta_{\text{oop}}$ (Ar-H); RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,35 (s, 3H),  $\delta$  7,53 (m, 6H),  $\delta$  7,90 (m, 4H),  $\delta$  10,74 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  15,0 (CH<sub>3</sub>),  $\delta$  126,8 (**Ar**),  $\delta$  128,3 (**Ar**),  $\delta$  128,8 (**Ar**),  $\delta$  129,9 (**Ar**),  $\delta$  131,8 (**Ar**),  $\delta$  134,6 (**Ar**),  $\delta$  138,6 (**Ar**),  $\delta$  155,9 (N=CH),  $\delta$  164,3 (C=O) [166].

N<sup>7</sup>-(ciclohexilideno)-4-aminobenzohidrazida (**25**). IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3302w, 3222w, 3180w  $\nu(\text{CON-H, ArN-H})$ , 3053w, 2987w, 2952w  $\nu(\text{Ar-H})$ , 2885w, 2837w  $\nu(\text{C-H})$ , 1662m  $\nu(\text{C=O})$ , 1610m  $\nu(\text{N-H})$ , 1568m  $\nu(\text{C=N})$ , 1354s  $\nu(\text{Ar-N, CO-N})$ , 1124w  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 995w  $\delta(\text{=C-H})$ , 887w, 808w, 686s  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,56 (s, 2H),  $\delta$  1,61 (s, 1H),  $\delta$  2,26 (s, 1H),  $\delta$  2,33 (s, 1H),  $\delta$  5,63 (s, 2H),  $\delta$  6,54 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz),  $\delta$  7,57 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz),  $\delta$  10,15 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  25,6 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  26,1 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  27,4 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  28,2 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  35,5 (C=N),  $\delta$  109,9 (**Ar**),  $\delta$  112,9 (**Ar**),  $\delta$  120,8 (**Ar**),  $\delta$  129,7 (**Ar**),  $\delta$  152,2 ( $\text{H}_2\text{N-C}$ ),  $\delta$  164,1 (C=O) [166].

N<sup>7</sup>-(ciclohexilideno)-4-nitrobenzohidrazida (**26**). IV (KBr,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3303w, 3190w  $\nu(\text{CON-H})$ , 3053w, 3003w  $\nu(\text{Ar-H})$ , 2945w, 2883w  $\nu(\text{C-H})$ , 1637m  $\nu(\text{C=O})$ , 1608m  $\nu(\text{N-H})$ , 1572m  $\nu(\text{C=N})$ , 1354s  $\nu(\text{CO-N})$ , 1130w  $\delta_{\text{ip}}(\text{Ar-H})$ , 995w  $\delta(\text{=C-H})$ , 891w, 760w, 688s  $\delta_{\text{oop}}(\text{Ar-H})$ ; RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,39 (m, 10H),  $\delta$  6,52 (m, 2H),  $\delta$  7,54 (m, 2H),  $\delta$  9,27 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  25,6 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  26,1 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  27,3 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  28,2 (CH<sub>2</sub>),  $\delta$  113,0 (**Ar**),  $\delta$  120,2 (**Ar**),  $\delta$  128,9 (**Ar**),  $\delta$  152,0 ( $\text{N=C}$ ),  $\delta$  152,2 ( $\text{H}_2\text{N-C}$ ),  $\delta$  166,9 (C=O) [166].

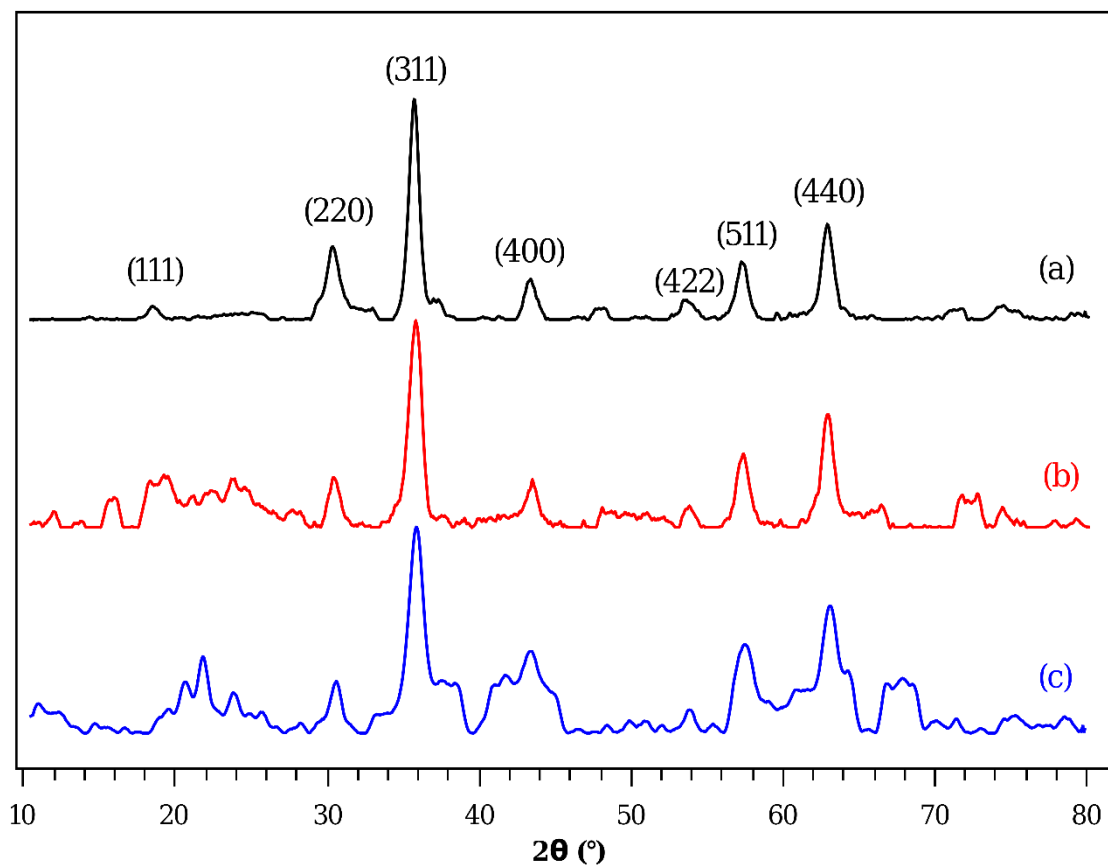
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Caracterização dos catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$

As nanopartículas magnéticas utilizadas como catalisadores na presente pesquisa,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ , foram caracterizadas por Difração de Raios-X (DR-X), Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV), Análises Termogravimétricas (TGA), Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio (CHN) e por medidas de magnetização.

Os difratogramas de raios X das nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  encontram-se dispostos na **Figura 23**. Os picos presentes nos difratogramas estão em concordância com a fase da magnetita (arquivo JCPDS No. 19-0629). Além disso, um largo pico de  $2\theta = 20\text{-}30^\circ$  corresponde à presença de siloxanos na superfície da nanopartícula magnética.

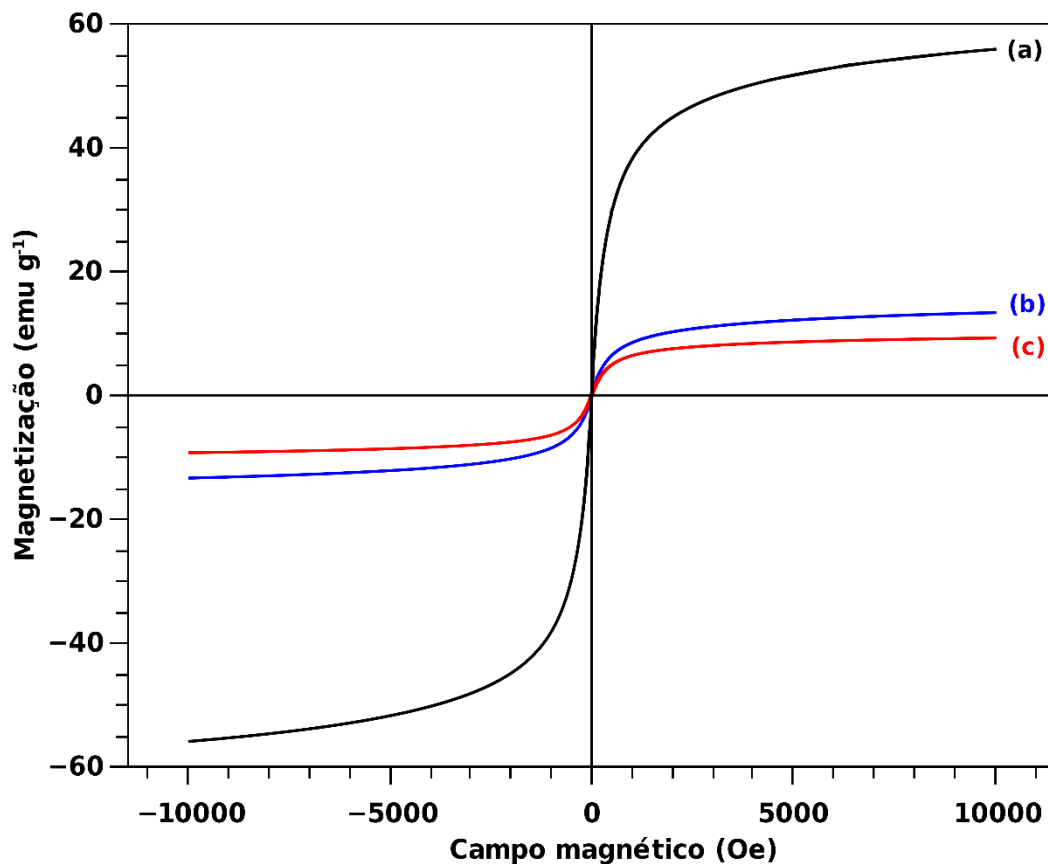
**Figura 23.** Difratogramas de raios X das nanopartículas (a)  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , (b)  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  e (c)  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ .





A **Figura 24** mostra as curvas de magnetização das nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ , registradas em um VSM (Magnetômetro de Amostra Vibrante), à temperatura ambiente. A curva de magnetização mostra uma histerese próxima a zero, indicando propriedades superparamagnéticas. Os valores da magnetização de saturação ( $\sigma_s$ ) são 83,6, 10,0 e 14,6  $\text{emu.g}^{-1}$  para as nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ , respectivamente. Os menores valores de  $\sigma_s$  para os materiais de  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ , quando comparados ao valor encontrado para a magnetita,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , podem ser atribuídos ao sucesso da etapa de revestimento das partículas magnéticas com sílica, resultando num teor inferior de magnetita por grama das respectivas amostras. No entanto, vale a pena frisar, os catalisadores  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  mantiveram magnetização suficiente para permitir a separação magnética através da utilização de um ímã regular.

**Figura 24.** Curvas de magnetização das nanopartículas magnéticas (a)  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , (b)  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ , registradas a temperatura ambiente.



Os resultados referentes da análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio estão apresentados na **Tabela 5** a seguir.

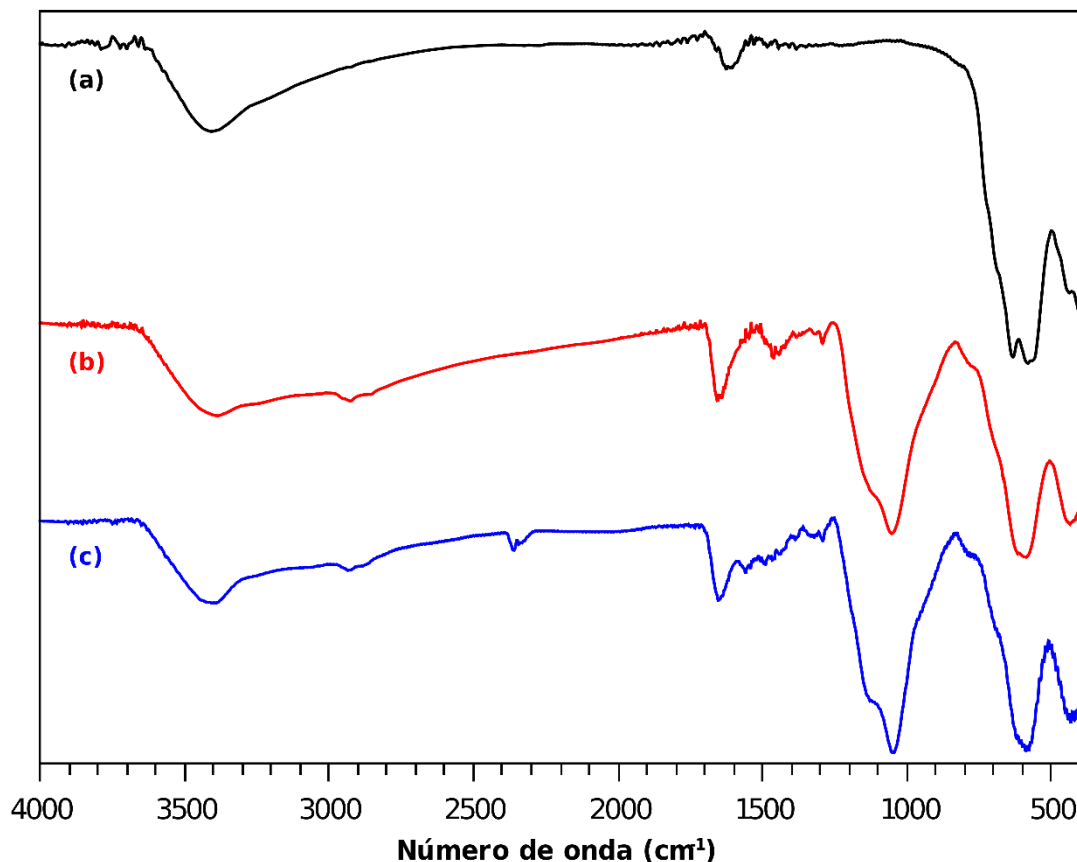
**Tabela 5.** Porcentagens de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos catalisadores.

Catalisador	%C (Exp.)	%H (Exp.)	%N (Exp.)
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -3N	14,70	3,21	7,33
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	27,91	5,81	10,00

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) das nanopartículas magnéticas Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N e Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-1N-EDTA-Tb<sup>3+</sup> são apresentados na **Figura 25**. O espectro IV da amostra Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (**Figura 25a**) é caracterizado por uma banda forte centrada em 596 cm<sup>-1</sup>, atribuída ao estiramento  $\nu(\text{Fe-O})$ , relacionado aos modos vibracionais dos cátions presentes em sítios tetraédricos e octaédricos. Por outro lado, a banda situada em ~435 cm<sup>-1</sup> é atribuída ao estiramento  $\nu(\text{Fe-O})$ , referente apenas ao modo de vibração de centros metálicos em sítios octaédricos [175]. A banda em torno de 1641 cm<sup>-1</sup> pode ser atribuída à deformação  $\delta(\text{OH})$  e a banda larga presente na região de ~3387 cm<sup>-1</sup> é imputada ao estiramento  $\nu(\text{OH})$  devido à presença de moléculas de água coordenadas aos íons Fe<sup>n+</sup> (n = 2 ou 3) [176].

Além das atribuições dos estiramentos  $\nu(\text{Fe-O})$ , os espectros IV dos catalisadores Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N (**Figura 25b**) e Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-1N-EDTA-Tb<sup>3+</sup> (**Figura 25c**) mostram uma banda em torno de 1050 cm<sup>-1</sup>, atribuída aos modos de estiramento assimétricos dos grupos silanóis  $\nu_{\text{as}}(\text{Si-O})$ . Ainda em ambos os materiais, é possível observar uma banda de absorção em torno de 1460 cm<sup>-1</sup> e duas bandas entre 2600 e 2850 cm<sup>-1</sup>, que podem ser atribuídas a deformações e estiramentos de grupos -CH<sub>2</sub>-,  $\delta(\text{CH})$  e  $\nu(\text{CH})$ , presentes tanto no grupo ancorado diretamente à superfície (em ambos os catalisadores) quanto no esqueleto da estrutura do EDTA (presente no último catalisador mencionado). No espectro de absorção na região do infravermelho do catalisador Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-1N-EDTA-Tb<sup>3+</sup> (**Figura 25c**), na faixa entre 1500 e 1600 cm<sup>-1</sup>, pode ser observado um sinal atribuído aos grupos carboxilas do EDTA. Estes resultados evidenciam o revestimento efetivo das nanopartículas magnéticas com sílica, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>, e da funcionalização destas nanopartículas com o grupo orgânico (AEAEAPTMS para Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N ou APTMS-EDTA para Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-1N-EDTA-Tb<sup>3+</sup>), assim como da adição de íons terras raras à estrutura do referido catalisador.

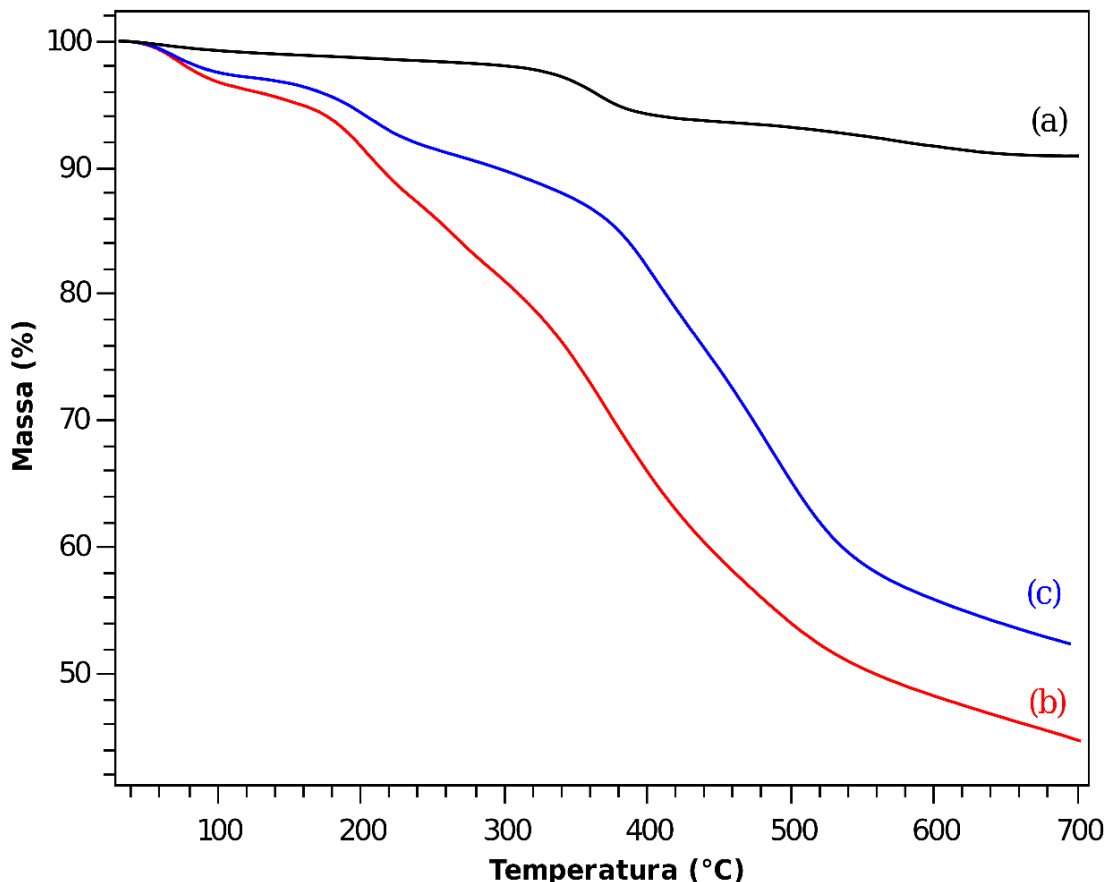
**Figura 25.** Espectros de absorção na região do infravermelho das nanopartículas magnéticas (a)  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , (b)  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  registrados na faixa de  $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , em pastilhas de KBr.



A estabilidade térmica da superfície ativa do catalisador foi avaliada através de análises termogravimétricas, TGA (**Figura 26**). As nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  sofrem a primeira perda de massa abaixo de  $120^\circ\text{C}$ , sendo esta referente à perda de moléculas de solvente (água ou etanol) adsorvidas durante o processo de síntese. Entre  $150\text{-}540^\circ\text{C}$  observa-se a perda de massa de cerca de 30% da massa, relacionada com a decomposição da parte orgânica (grupos aminos ou grupos amino-EDTA) ancorada à superfície das nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ , respectivamente. Além disso, a curva de DTG mostra que a decomposição das estruturas orgânicas ocorre na faixa de  $300\text{-}450^\circ\text{C}$ . Os resultados das análises térmicas indicam que os catalisadores são estáveis em uma atmosfera de nitrogênio,  $\text{N}_2$ , até a temperatura de  $150^\circ\text{C}$ .

A porcentagem de terra rara ( $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  e  $\text{Yb}^{3+}$ ) adsorvido nos materiais  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$  foi determinada por método indireto, através da titulação complexométrica com EDTA da solução resultante do processo de adsorção do íon terra rara à superfície. Os valores encontrados para as porcentagens de adsorção de terras raras nas nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Ln}^{3+}$  estão dispostos na **Tabela 6**.

**Figura 26.** Análises térmicas (TG) das nanopartículas magnéticas (a)  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , (b)  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  e (c)  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ .



**Tabela 6.** Percentagens de íons terras raras adsorvidos nas nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Ln}^{3+}$ , determinadas por titulação complexométrica com EDTA.

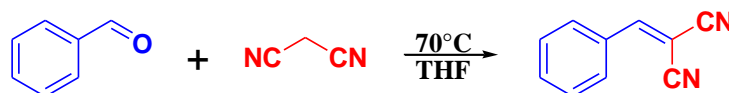
Entrada	Nanopartícula magnética	Porcentagem adsorvida (%)
1	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-La}^{3+}$	17,6
2	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Ce}^{3+}$	16,3
3	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Sm}^{3+}$	10,4
4	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Eu}^{3+}$	13,7
5	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Gd}^{3+}$	9,4
6	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$	9,4
7	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Er}^{3+}$	16,3
8	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Yb}^{3+}$	21,6

#### 4.2 Teste de atividade catalítica nas reações de condensação de Knoevenagel

Inicialmente, foram testados diversos materiais baseados em nanopartículas magnéticas de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) encapsuladas com sílica ( $\text{SiO}_2$ ) (Tabela 7), no intuito de (1) identificar a possibilidade de catálise da reação de condensação de Knoevenagel, (2) encontrar o melhor material para a catálise e (3) auxiliar na elucidação do mecanismo da reação.

A escolha do solvente para iniciar os testes catalíticos dos materiais presentes na **Tabela 7** foi feita aleatoriamente, com base em trabalhos previamente reportados concernentes à catálise da condensação de Knoevenagel [177-179]. A quantidade inicial de catalisador (10 mg) também foi estabelecida aleatoriamente.

**Tabela 7.** Teste de atividade catalítica de diversos materiais baseados em nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> encapsuladas com SiO<sub>2</sub> na condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila.<sup>a</sup>



Entrada	Catalisador	Tempo de reação <sup>b</sup> (min)	Conversão <sup>b</sup> (%)
1	–	90	–
2	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	90	–
3	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub>	90	6
4	SiO <sub>2</sub>	90	40
5	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N	60	100
6	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -2N	25	100
7	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -3N	15	100
8	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA	90	35
9	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -3N-EDTA	90	89
10	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -3N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	90	36

<sup>a</sup>Condições reacionais: benzaldeído (0,1 mmol), malononitrila (0,1 mmol), 0,4 mL de THF, 10 mg do catalisador, 70°C. <sup>b</sup>Os tempos reacionais e as porcentagens de conversão no produto foram determinados por cromatografia gasosa (CG). As alíquotas foram retiradas a cada 5 minutos (nos primeiros 30 min) e a cada 10 min após o referido tempo.

Os resultados da **Tabela 7** mostram que o material Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N (entrada 7, **Tabela 7**) é o melhor catalisador, tanto em relação ao tempo reacional quanto à porcentagem de conversão. Isso se deve, provavelmente, ao maior número de sítios básicos no respectivo catalisador (dois grupos –NH– e um grupo –NH<sub>2</sub>) e, também, pela distância entre o grupo amino terminal, –NH<sub>2</sub> (sítio básico mais forte), e a superfície da sílica, evitando possíveis impedimentos estéricos. Essa justificativa pode ser percebida ao se comparar os resultados dos tempos reacionais das entradas 5-7. A relevância de grupos aminos como base para a condensação de Knoevenagel é bem conhecida, sendo facilmente percebida quando o EDTA é adicionado ao grupo amino terminal via reação de amidação (entrada 8, **Tabela 7**). Comparando-se as entradas análogos 5 (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-1N) e 8 (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-1N-EDTA) da **Tabela 7**, verificamos uma drástica queda na eficiência catalítica do material. O mesmo efeito pode ser observado ao se adsorver íons terras raras na superfície do material (entrada 9, **Tabela 7**), tendo em vista que eles apresentam forte interação com sítios básicos duros, tais como os grupos carboxilas do EDTA e grupos aminos secundários (–NH–), diminuindo, portanto, a atividade catalítica dos respectivos grupos presentes no material.

As reações de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila sem catalisador (entrada 1, **Tabela 7**) e com nanopartículas de magnetita,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (entrada 2, **Tabela 7**), nas condições estabelecidas acima, não apresentaram quantidades mensuráveis do produto no tempo observado (90 min). Este último sugere que a nanopartícula magnética não interfere na reação e tem como finalidade apenas permitir a recuperação do catalisador por separação magnética. No mesmo período de tempo (90 min), foi verificada a atividade catalítica da sílica livre ( $\text{SiO}_2$ , entrada 4, **Tabela 7**) e magnetita revestida com sílica ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ , entrada 3, **Tabela 7**). Uma pequena quantidade do produto é formada, sugerindo que os grupos silanóis da superfície da sílica podem funcionar como sítios ácidos e promover a catálise ácida da reação de Knoevenagel. Devido ao caráter ácido da sílica, é pouco provável que os grupos silanatos atuem como sítios básicos para as reações de condensação de Knoevenagel. Este pensamento está em consonância com as propostas de Brillon e Sauvé [180], que testaram a reação de condensação de Knoevenagel na presença de sílica gel. Nesse trabalho, os autores sugerem que a sílica favorece a reação através da ativação dos compostos carbonílicos, elevando sua eletrofilicidade, além de atuar como agente desidratante no intermediário aldol formado. Todavia, vale a pena mencionar que essas reações são consideravelmente lentas, tendo os tempos reacionais expressos em horas (13-168 h).

Embora a sílica possa atuar como catalisador da reação de condensação de Knoevenagel, a participação dos grupos silanóis na catálise dos materiais funcionalizados, entradas 5-10, **Tabela 7**, é praticamente nula, considerando que a superfície da sílica está saturada do material orgânico ancorado. Além disso, a catálise básica da condensação de Knoevenagel é bem mais eficiente do que a catálise ácida, o que pode ser percebido quando comparados aos resultados (e condições reacionais) da literatura com a utilização de catalisadores básicos [134] e ácidos [181].

Após a escolha do melhor material para catálise, a reação de condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila foi usada como modelo para a otimização das condições reacionais (solvente, temperatura e quantidade do catalisador) (**Tabela 8**).

**Tabela 8.** Otimização das condições reacionais da condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila (reação modelo).<sup>a</sup> (continua)

Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	Catalisador (mg)	Tempo de reação <sup>b</sup> (min)	Conversão <sup>b</sup> (%)
1	THF	70 <sup>c</sup>	10	15	100
2	THF	70 <sup>c</sup>	5	20	95

**Tabela 8.** (continuação) Otimização das condições reacionais da condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila (reação modelo).<sup>a</sup>

Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	Catalisador (mg)	Tempo de reação <sup>b</sup> (min)	Conversão <sup>b</sup> (%)
3	THF	70 <sup>c</sup>	3	45	84
4	THF	70 <sup>c</sup>	1	90	55
5	–	75	5	360	100
6	Álcool etílico	75	5	25	95
7	Acetonitrila	75	5	15	100
8	Água destilada	75	5	12	100
9	Acetato de etila	75	5	45	100
10	Clorofórmio	60 <sup>c</sup>	5	90	98
11	Tolueno	75	5	10	100
12	Tolueno	TA <sup>d</sup>	5	120	93
13	Tolueno	TA, ))) <sup>e</sup>	5	120	94
14	Tolueno	75	3	45	94
15	Tolueno	75	1	60	54

<sup>a</sup>Condições reacionais gerais: benzaldeído (0,1 mmol), malononitrila (0,1 mmol), 0,4 mL de solvente, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N como catalisador. <sup>b</sup>Os tempos reacionais e as porcentagens de conversão no produto foram determinados por CG). As alíquotas foram retiradas a cada 2 minutos (nos primeiros 20 min) e a cada 5 min após o referido tempo (a cada 10 min para as entradas 4, 5, 10, 12 e 13). <sup>c</sup>Temperatura de refluxo do solvente. <sup>d</sup>Temperatura ambiente (25-30°C). <sup>e</sup>Sob ultrassom e temperatura ambiente (25-30°C).

Como pode ser observado na **Tabela 8** (entradas 1-4), ocorrem a diminuição na porcentagem de conversão e o aumento no tempo reacional conforme a redução da quantidade de catalisador, devido ao menor número de sítios básicos para catálise. Entretanto, a diferença entre as entradas 1 e 2 da **Tabela 8** é consideravelmente pequena, indicando, portanto, que 5 mg do catalisador constitui em quantidade suficiente para a catálise da reação, mantendo uma boa relação entre tempo reacional e rendimento. Após determinada a melhor quantidade de catalisador Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N, foi investigada a influência de solventes na reação de Knoevenagel (entradas 5-11, **Tabela 8**). De um modo geral, a reação é finalizada em períodos de tempo curtos em diversos solventes, apolares e polares, próticos e apróticos. Supreendentemente, a reação em tolueno (solvente apolar) foi a que obteve melhor resultado no que tange ao tempo da reação (entrada 11, **Tabela 8**, 10 min). Entretanto, o tempo da reação realizada em água (solvente polar prótico) foi bastante próximo (entrada 8, **Tabela 8**, 12 min). Considerando, portanto, a não-toxicidade da água (relevante aspecto relacionado à “Química Verde”) e o tempo reacional do tolueno, as demais reações foram efetuadas em ambos os solventes para efeitos de comparação. Vale a pena citar que as reações sob aquecimento são mais efetivas do que aquelas realizadas à temperatura ambiente ou sob ultrassom (entradas 12 e 13, **Tabela 8**). Nas últimas décadas houve um considerável aumento no uso do ultrassom em síntese orgânica, apresentando consideráveis vantagens em termos de rendimento, seletividade, redução de tempos reacionais etc. Por esse motivo, o presente projeto verificou o uso do catalisador na

determinada reação sob ultrassom. Entretanto, a reação sob ultrassom ou sob agitação magnética à temperatura ambiente não apresentou diferenças, sugerindo que a interação entre as diferentes fases do meio não foi favorecida e nem ocorreu a ativação ou degradação do catalisador.

Após a otimização das condições reacionais da reação modelo, o catalisador foi testado em reações entre o benzaldeído e alguns compostos com metileno ativo (**Tabela 9**).

**Tabela 9.** Reações de condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e outros compostos com metileno ativo, usando o  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  como catalisador, em água.<sup>a</sup>

Entrada	Composto com metileno ativo	Tempo (min) <sup>b</sup>	Rendimento isolado (%)
1		12	100
2		30	80
3		25	75
4		20	82

<sup>a</sup>Condições reacionais: benzaldeído (0,1 mmol), composto com metileno ativo (0,1 mmol), 0,4 mL de água, 5 mg de  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ , 75°C. <sup>b</sup>Os tempos de reações foram determinados por GC. As alíquotas foram retiradas a cada 2 minutos.

A malononitrila foi o composto com metileno ativo mais reativo, considerando os compostos testados. Logo, foram realizadas diversas reações com diferentes aldeídos nas mesmas condições, usando tolueno (considerando o melhor tempo reacional) ou água (considerando tempo reacional curto e sua atoxicidade – *green solvent*) como solvente (**Tabela 10**).

**Tabela 10.** Reações de condensação de Knoevenagel entre aldeídos e a malononitrila, utilizando o material  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  como catalisador.<sup>a</sup> (continua)

Entrada	R <sub>1</sub>	Tempo (min) <sup>b</sup>		Rendimento isolado (%)		Tempo reacional (min) – Rendimento isolado (%) [lit.]
		Tolueno	Água	Tolueno	Água	
1	Ph-	10	12	100	93	480 – 99 [58]
2	4-Cl-Ph-	20	40	90	87	120 – 100 [229]
3	4-MeO-Ph-	30	10	85	88	60 – 94 [60]
4	4-NO <sub>2</sub> -Ph-	10	10	100	94	5 – 99 [64]
5	3-NO <sub>2</sub> -Ph-	25	30	97	96	60 – 98 [64]
6	2-NO <sub>2</sub> -Ph-	45	30	100	95	90 – 98 [64]



**Tabela 10.** (continuação) Reações de condensação de Knoevenagel entre aldeídos e a malononitrila, utilizando o material Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N como catalisador.<sup>a</sup>

Entrada	R <sub>1</sub>	Tempo (min) <sup>b</sup>		Rendimento isolado (%)		Tempo reacional (min) – Rendimento isolado (%) [lit.]
		Tolueno	Água	Tolueno	Água	
7	H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	15	22	80	72	– <sup>c</sup>
8	2-tiophenyl-	10	4	87	71	120 – 89 [60]
9	2-furanyl-	5	4	83	90	120 – 71 [229]
10	2-naphthyl-	45	20	93	96	– <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Condições reacionais: aldeído (0,1 mmol), malononitrila (0,1 mmol), 0,4 mL de solvente, 5 mg de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N, 75°C. <sup>b</sup>Os tempos de reações foram determinados por GC. As alíquotas foram retiradas a cada 2 minutos (nos primeiros 30 min) e a cada 5 min após o referido tempo. Para as entradas 8 e 9, as alíquotas foram retiradas a cada minuto. <sup>c</sup>Não foram encontrados trabalhos que reportassem a síntese desses produtos com catalisadores baseados em nanopartículas magnéticas.

De um modo geral, as reações com o catalisador Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N apresentaram excelentes rendimentos isolados (71-100%) em tempos reacionais consideravelmente curtos (em minutos), especialmente comparados com outros catalisadores suportados em nanopartículas magnéticas reportados na literatura.

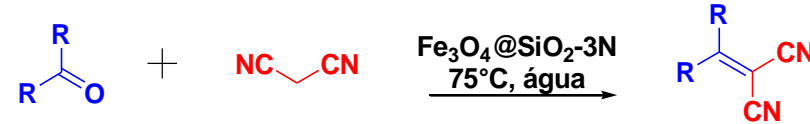
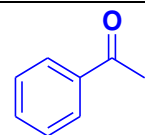
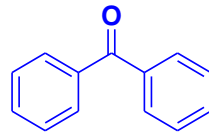
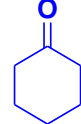
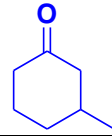
As reações com aldeídos aromáticos monossustituídos contendo grupos substituintes eletroatratores por indução (entrada 2, **Tabela 10**) ou por ressonância (entrada 4, **Tabela 10**), na posição 4, apresentaram tempos reacionais similares e foram levemente mais rápidas do que aquelas utilizando grupos doadores de elétrons (entrada 3, **Tabela 10**). A reação com o 3-NO<sub>2</sub>-benzaldeído (substituinte com forte caráter eletroretirador) na posição 3 (entrada 5, **Tabela 10**) não apresentou resultados significativamente diferentes daquele na posição 4 (entrada 4, **Tabela 10**). Entretanto, na reação com o 2-NO<sub>2</sub>-benzaldeído (entrada 6, **Tabela 10**), observou-se um maior tempo reacional, devido, provavelmente, ao efeito estérico do grupo substituinte na posição *orto*.

Reações com aldeídos alifáticos, tais como o heptanal (entrada 7, **Tabela 10**), também foram investigadas, apresentando reatividade similar aos aromáticos, considerando o tempo reacional. Além disso, aldeídos heteroaromáticos (entradas 8 e 9, **Tabela 10**) também foram utilizados como reagentes nas condensações de Knoevenagel, apresentando os melhores tempos reacionais dentre os aldeídos testados. O furfural é largamente utilizado nos testes de avaliação catalítica da condensação de Knoevenagel, pois ele pode facilmente promover reações de polimerização, dependendo do catalisador usado e das condições reacionais. Entretanto, nenhuma polimerização foi identificada na reação do furfural (entrada 9, **Tabela 10**) utilizando-se o catalisador Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N.

Em linhas gerais, os tempos das reações em tolueno e água foram bastante próximos, sendo aquelas realizadas neste último solvente levemente mais rápidas do que o primeiro. Vale a pena mencionar que, além dos aldeídos já mencionados, outros foram utilizados no intuito de verificar a constância do comportamento dessas reações na presença do respectivo catalisador.

Após as reações utilizando aldeídos como compostos carbonilados, foram realizadas algumas reações testes entre cetonas e a malononitrila, em água, utilizando o material  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  como catalisador (**Tabela 11**).

**Tabela 11.** Reações de condensação de Knoevenagel entre cetonas e a malononitrila, em água, utilizando o material  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  como catalisador.<sup>a</sup>

			
Entrada	Cetona	Tempo (h) <sup>b</sup>	Rendimento isolado (%)
1		10	81
2		72	75
3		3	82
4		4	83

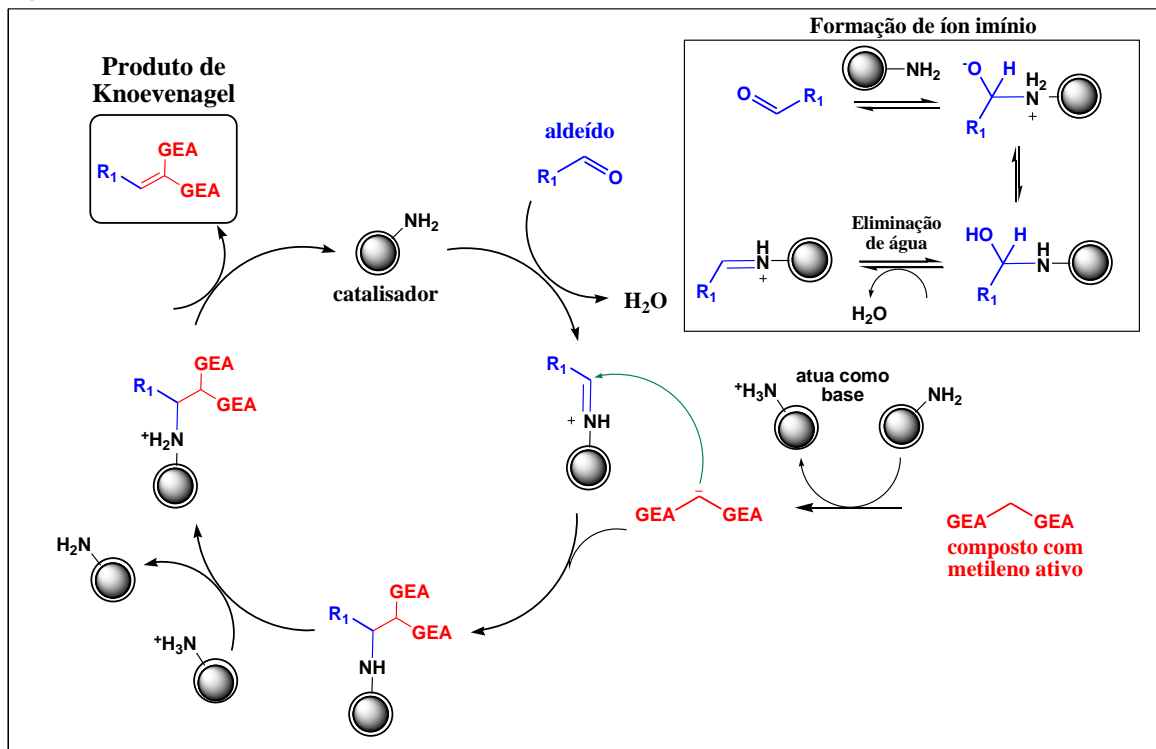
<sup>a</sup>Condições reacionais: cetonas (0,1 mmol), malononitrila (0,1 mmol), 0,4 mL de água, 5 mg de  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ , 75°C. <sup>b</sup>Os tempos de reações foram determinados por GC. As alíquotas foram retiradas a cada 10 minutos (nos primeiros 30 min) e a cada 30 min após o referido tempo.

As reações com cetona foram mais lentas do que as reações com os aldeídos, considerando a baixa reatividade do grupo carbonila das primeiras funções. As reações com as cetonas com grupos aromáticos (entradas 1 e 2, **Tabela 11**) apresentaram tempos reacionais menores do que as reações com as cetonas alifáticas (entradas 3 e 4, **Tabela 11**), sugerindo uma forte desativação do grupo carbonila por efeito mesomérico.

O mecanismo proposto para as reações de condensação de Knoevenagel catalisada pelas nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  está disposto na **Figura 27**. Esse mecanismo é consistente com o proposto inicialmente pelo próprio Emil Knoevangel e

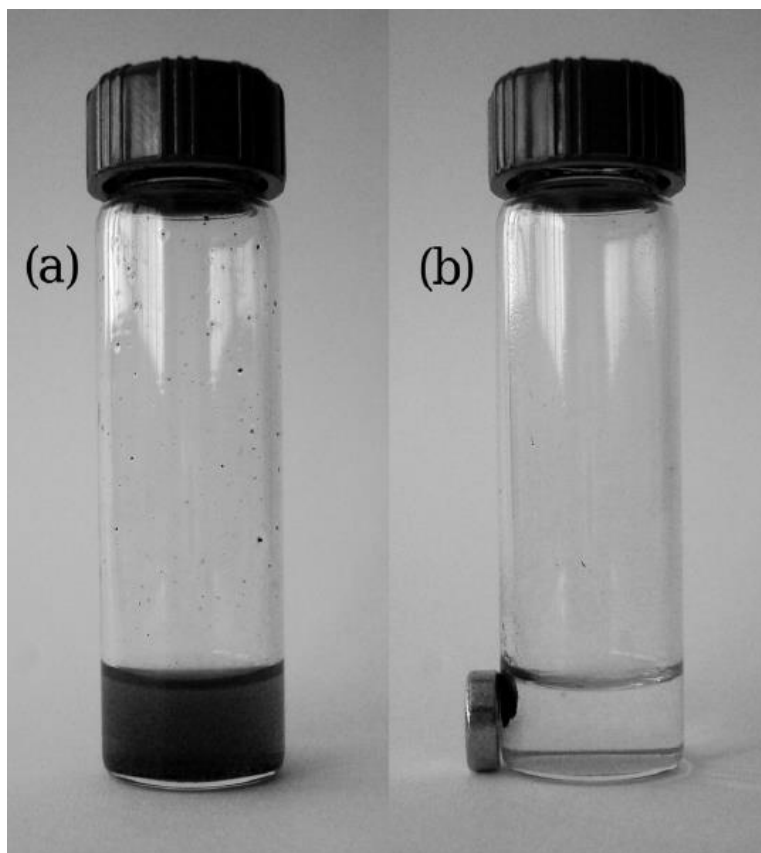
corroborado por trabalhos posteriores [4-6], através da ativação da carbonila do aldeído/cetona através da formação do íon imínio.

**Figura 27.** Mecanismo proposto para a reação de Knoevenagel catalisada pelas nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$ .

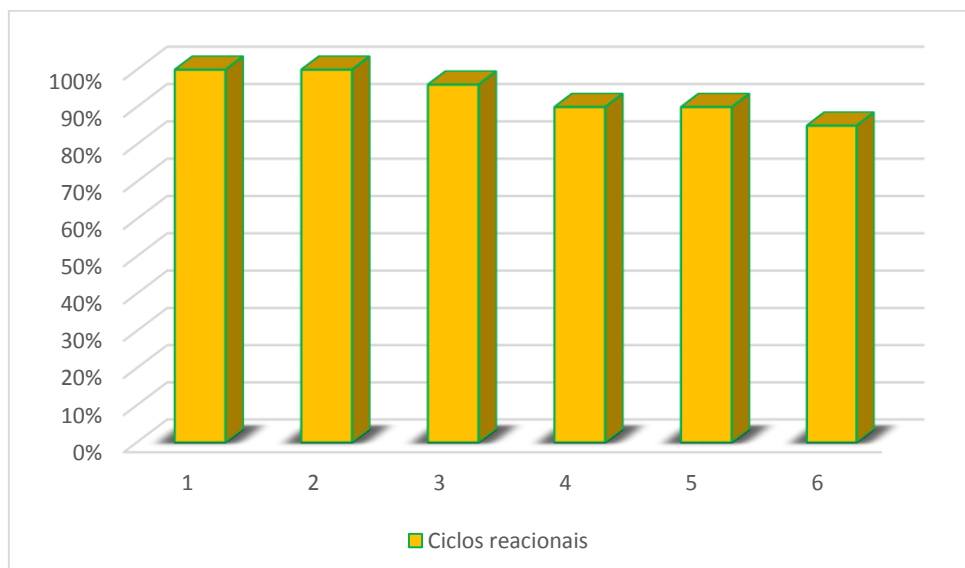


A principal vantagem da utilização de catalisadores magnéticos é a sua facilidade de recuperação e reutilização por separação magnética, reduzindo a perda de massa ao longo dos ciclos de reutilização do material. Com base nisso, o catalisador foi recuperado e reutilizado até seis vezes na reação de condensação de Knoevenagel entre o benzaldeído e a malononitrila, sem que ocorresse perda significativa da atividade catalítica do material (**Figura 28**). Após cada ciclo de reação, o meio reacional era vertido em outro recipiente e o catalisador ("preso" no frasco inicial com um ímã, **Figura 29**) era lavado várias vezes com tolueno e seco sob pressão reduzida para reutilização no próximo ciclo reacional.

**Figura 28.** (a) Nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  homogeneamente dispersas no meio reacional e (b) atraídas magneticamente às paredes do frasco reacional.



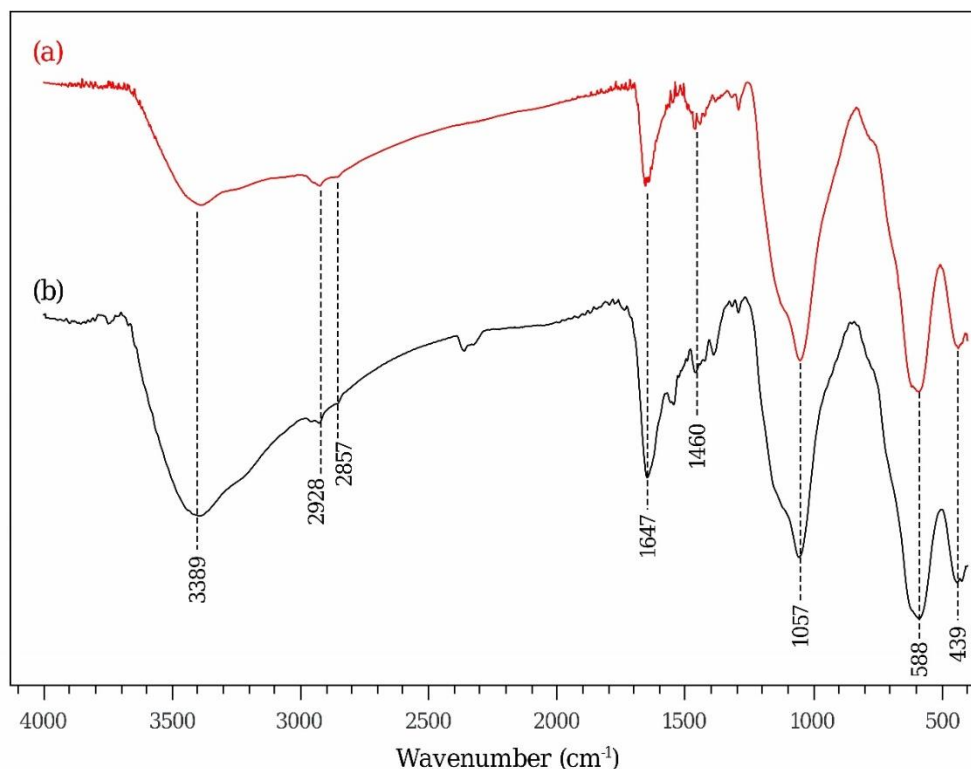
**Figura 29.** Reutilização das nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  na condensação de Knoevenagel entre benzaldeído e malononitrila, em tolueno.



Os espectros de absorção na região do infravermelho das nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  antes e após utilização como catalisador na reação de Knoevenagel (6 vezes) são similares, indicando que nenhuma mudança química significativa ocorre na

superfície do catalisador heterogêneo, dentro do número de ciclos reacionais em que a atividade catalítica do material foi verificada (**Figura 30**).

**Figura 30.** Espectros de absorção na região do infravermelho (a) das nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  e (b) do catalisador  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  reutilizado (6 vezes), registrados na faixa espectral de  $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , utilizando pastilhas de KBr como suporte para a análise.



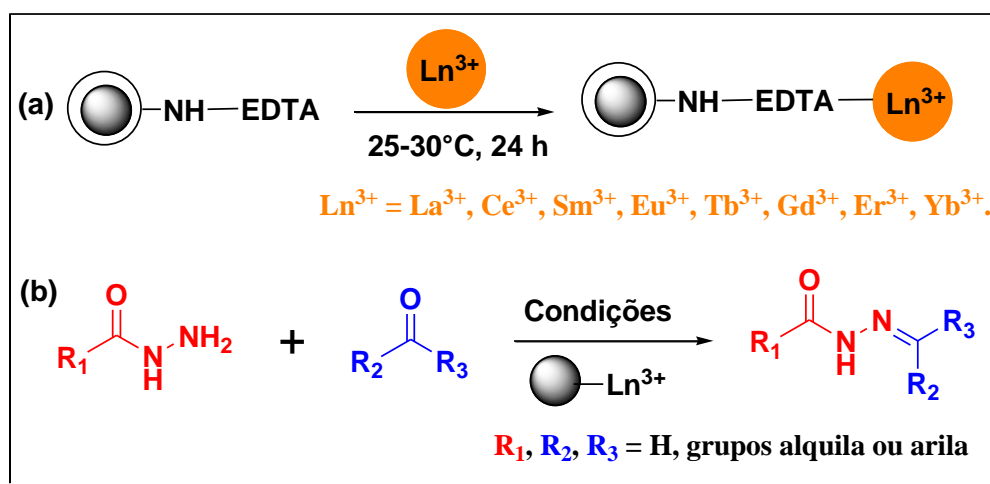
#### 4.4 Teste de atividade catalítica nas sínteses de N-acilidrazonas

A adição de íons terras raras nas nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-xN-EDTA}$  (em que  $x = 1, 2, 3$ ) (**Figura 31a**) possibilita uma série de perspectivas para testes catalíticos, tendo em vista que aqueles íons são excelentes ácidos de Lewis. Além disso, nessas nanopartículas os íons terras raras encontram-se ligados com os átomos doadores das carbonilas do EDTA e dos grupos aminos (do próprio EDTA e dos espaçadores), diferindo de diversos materiais que apresentam íons terras raras apenas adsorvidos em sua superfície [182,183]. Portanto, devido à ligação existente entre os íons terras raras e as moléculas orgânicas ancoradas na superfície da nanopartícula magnética, esses íons dificilmente são liberados durante a reação, evitando contaminações com o respectivo ácido de Lewis.

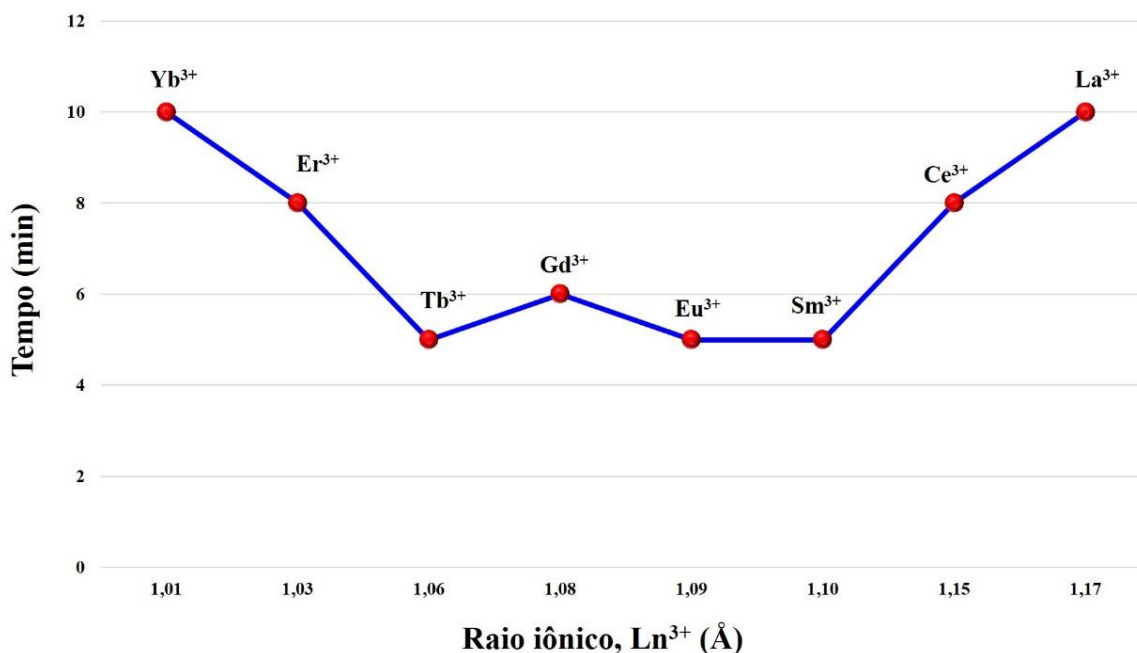
Inicialmente, verificou-se a influência do raio iônico do íon terra rara presente na nanopartícula magnética na síntese de N-acilidrazonas (**Figura 31b**). Para tanto, partiu-se de uma reação padrão entre a vanilina e a benzidrazida, em etanol, utilizando 10 mol% de

catalisador  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Ln}^{3+}$  (porcentagem em relação à quantidade de terra rara presente no material), em que  $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  e  $\text{Yb}^{3+}$ . Como pode ser observado na **Figura 32**, as reações com os catalisadores contendo os íons terras raras com raios iônicos limítrofes (menores,  $\text{Yb}^{3+}$  e  $\text{Er}^{3+}$ ; e maiores,  $\text{La}^{3+}$  e  $\text{Ce}^{3+}$ ) apresentaram maior tempo do que àquelas contendo raios iônicos intermediários ( $\text{Tb}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Eu}^{3+}$  e  $\text{Sm}^{3+}$ ).

**Figura 31.** (a) Esquema genérico para a síntese dos catalisadores  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-xN-EDTA-Ln}^{3+}$ . (b) Esquema genérico da síntese de N-acilidrazonas com os referidos catalisadores contendo íons terras raras,  $\text{Ln}^{3+}$ .



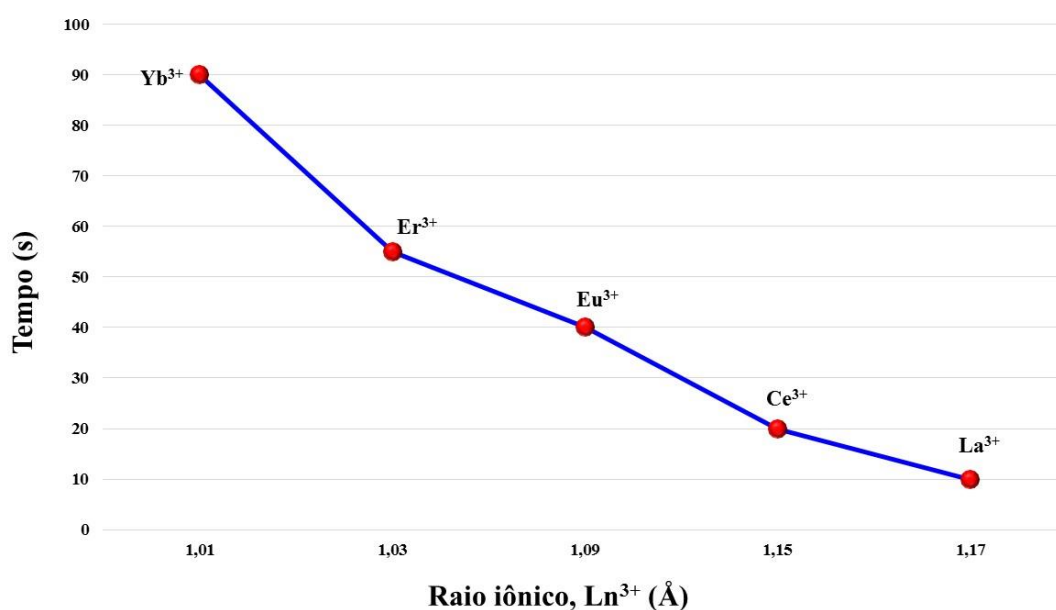
**Figura 32.** Efeito do raio iônico do íon terra rara presente no catalisador  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Ln}^{3+}$  na síntese de N-acilidrazonas.



Condições reacionais: 0,1 mmol de benzidrazida, 0,1 mmol de vanilina, 10 mol% de catalisador  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Ln}^{3+}$ , 0,5 mL de etanol,  $75^\circ\text{C}$ .

Esse comportamento difere das reações catalisadas em meio homogêneo com sais de terras raras, especialmente cloretos,  $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (**Figura 33**) [184]. Isso se deve, provavelmente, porque os íons de menor raio iônico ( $\text{Yb}^{3+}$  e  $\text{Er}^{3+}$ ) podem ter sua esfera de coordenação totalmente preenchida através da formação de quelatos com o EDTA presente na estrutura da nanopartícula magnética, dificultando, portanto, a ativação da carbonila do aldeído, e tornando a reação mais lenta em relação aos íons terras raras de raio iônico intermediários ( $\text{Sm}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  e  $\text{Tb}^{3+}$ ). Já os íons terras raras de maior raio iônico ( $\text{La}^{3+}$  e  $\text{Ce}^{3+}$ ) possibilita a maior coordenação de moléculas de água em sua esfera de coordenação, quando comparados aos íons terras raras de raios iônicos menores e intermediários, o que, por sua vez, também pode dificultar a ativação da carbonila do aldeído na reação, justificando o maior tempo reacional quando comparados aos íons de raio iônico intermediário.

**Figura 33.** Efeito do raio iônico do íon terra rara na síntese de N-acilidrazonas em meio homogêneo utilizando sais de terras raras,  $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [184].



Condições reacionais: 0,1 mmol de benzidrazida, 0,1 mmol de vanilina, 1 mol% de catalisador  $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 0,5 mL de etanol,  $75^\circ\text{C}$ .

Verificada a atividade catalítica do material, foram testadas a variação de algumas condições reacionais, tais como solvente, temperatura e quantidade do catalisador. Como os catalisadores contendo íons terras raras de raios iônicos intermediários apresentaram o mesmo tempo reacional, o catalisador  $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  foi

escolhido aleatoriamente para dar continuidade ao teste catalítico e a otimização das condições reacionais (**Tabela 12**).

**Tabela 12.** Otimização das condições reacionais, utilizando-se a reação modelo entre a vanilina e a benzidrazida.<sup>a</sup>

En-trada	Quantidade do Catalisador	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo <sup>b</sup> (min)	Rendimento isolado (%)
1	10 mol% Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -3N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	EtOH	75	5	92
2	10 mol% Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -2N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	EtOH	75	8	91
3	10 mol% Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	EtOH	75	5	95
4	–	EtOH	75	180	88
5	10 mol% Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	EtOH	TA <sup>c</sup>	30	98
6	10 mol% Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	EtOH	TA <sup>c</sup> , ))) <sup>d</sup>	30	95
7	10 mol% Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	H <sub>2</sub> O	75	8	96
8	10 mol% Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	ACN	75	120	84
9	10 mol% Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	DMF	75	30	97
10	5 mol% Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	EtOH	75	8	100
11	1 mol% Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @SiO <sub>2</sub> -1N-EDTA-Tb <sup>3+</sup>	EtOH	75	35	95

<sup>a</sup>Condições reacionais gerais: vanilina (0,1 mmol), benzidrazida (0,1 mmol), 0,5 mL de solvente, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-xN-EDTA-Tb<sup>3+</sup> (x = 1, 2, 3) como catalisador. <sup>b</sup>Os tempos reacionais foram determinados por CCD. <sup>c</sup>Temperatura ambiente (25-30°C). <sup>d</sup>Sob ultrassom.

A reação modelo utilizada sem a presença de catalisador (entrada 4, **Tabela 12**) foi finalizada em 180 min. Com a utilização do catalisador heterogêneo Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-xN-EDTA-Tb<sup>3+</sup> (em que x = 1, 2 ou 3), as reações foram finalizadas entre 5 e 30 min, apresentando uma considerável redução do tempo reacional. O distanciamento do grupo EDTA da superfície da nanopartícula e, conseqüentemente, a presença de grupos –NH– presentes na estrutura não se constituem em fatores relevantes para a velocidade da reação (entradas 1-3, **Tabela 12**), motivo pelo qual todos os demais testes foram feitos com o catalisador mais simples Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-1N-EDTA-Tb<sup>3+</sup>. As reações quando efetivadas sob temperatura ambiente e sob ultrassom (entradas 5 e 6, **Tabela 12**) apresentaram maiores tempos reacionais quando comparadas àquelas com aquecimento (75°C). Além do etanol (solvente inicialmente utilizado), outros solventes foram testados na reação (entradas 3-9, **Tabela 12**), entretanto, com exceção da reação em água que apresentou tempo similar ao etanol (entradas 3 e 7, **Tabela 12**), todas os demais solventes não promoveram uma diminuição no tempo da reação. Por fim, verificou-se a quantidade de catalisador utilizado nas condições estabelecidas (etanol, 75°C) (entradas 10 e 11, **Tabela 12**). Como a diferença entre os tempos reacionais utilizando-se 10 mol% e 5 mol% do catalisador foram pequenas



(entradas 3 e 10, **Tabela 12**), optou-se por utilizar a menor quantidade de catalisador para as demais reações.

Estabelecidas as melhores condições reacionais, o catalisador  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  foi utilizado na síntese de N-acilidrazonas utilizando-se diversos aldeídos ou cetonas, como compostos carbonilados, e hidrazidas, apresentando ou não grupos doadores ou retiradores de elétrons (**Tabela 13**).

**Tabela 13.** Síntese de N-acilidrazonas a partir de aldeídos/cetonas e hidrazidas, utilizando o material  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  como catalisador. (continua)

5 mol% cat.  
0,5 mL EtOH, 75°C

cat. =  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$

Entrada	Hidrazida (0,1 mmol)	Aldeído/Cetona (0,1 mmol)	Tempo (min)	Rendimento isolado (%)
1			2	82
2			6	85
3			8	95
4			6	80
5			10	90
6			6	95
7			6	86

**Tabela 13.** (continuação) Síntese de N-acilidrazonas a partir de aldeídos/cetonas e hidrazidas, utilizando o material  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  como catalisador.

5 mol% cat.  
0,5 mL EtOH, 75°C

cat. =  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$

Entrada	Hidrazida (0,1 mmol)	Aldeído/Cetona (0,1 mmol)	Tempo (min)	Rendimento isolado (%)
8			6	91
9			15	78
10			60	82
11			60	84
12			120	89
13			180	65

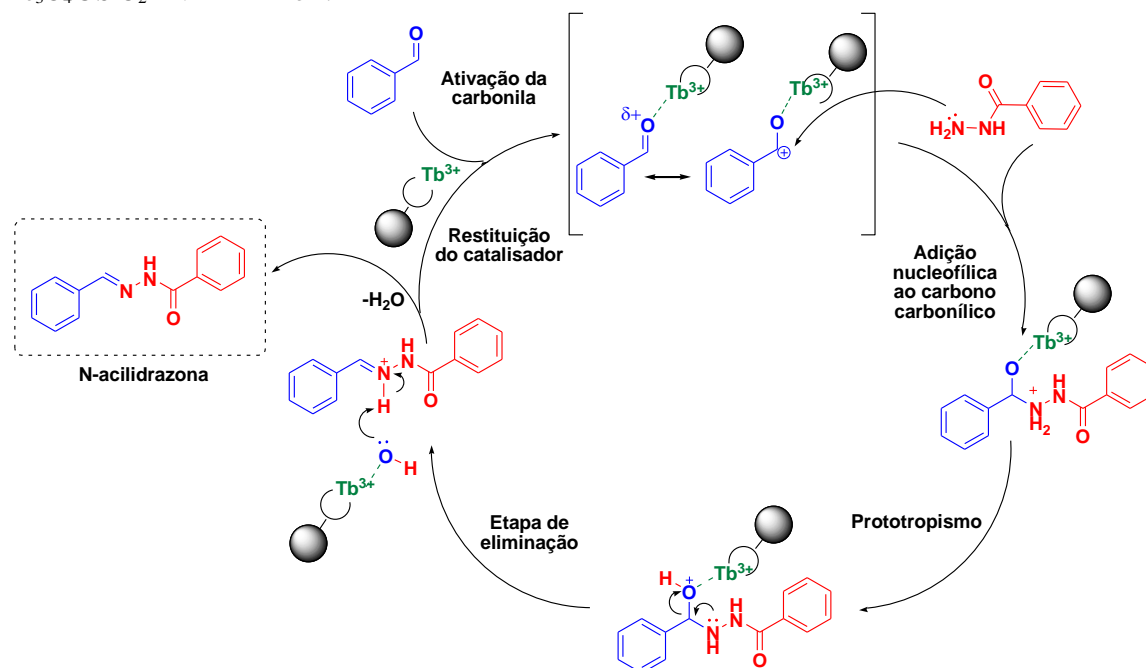
De um modo geral, as reações com o catalisador  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  apresentaram bons rendimentos isolados (65-95%) em tempos reacionais consideravelmente curtos (na faixa de minutos), especialmente quando comparados com métodos tradicionais de síntese de N-acilidrazonas [164-166].

As reações com hidrazidas substituídas (entradas 2-4, **Tabela 13**), assim como com aldeídos aromáticos com substituintes (entradas 5-8, **Tabela 13**), não apresentaram tempos reacionais significativamente diferentes, sugerindo que o efeito de atração/doação de elétrons ao sistema aromático pelo grupo substituinte não interfere expressivamente no mecanismo da reação (ver **Figura 19**), o que, por sua vez, pode encontrar explicação na efetiva ativação da carbonila pelo íon terra rara. As reações com as cetonas (entradas 9-13,

**Tabela 13)** apresentaram tempos reacionais maiores do que àquelas com os aldeídos, devido a sua menor reatividade.

O mecanismo proposto para as reações de síntese de N-acilidrazonas catalisada pelas nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  está disposto na **Figura 34**. Esse mecanismo é consistente com o presente no trabalho de Santos Filho [166], em que o íon térbio(III) promove a ativação da carbonila do aldeído/cetona, facilitando o ataque subsequente do nitrogênio da hidrazida.

**Figura 34.** Mecanismo proposto para a síntese de N-acilidrazonas catalisada pelas nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ .



Diversos trabalhos que reportam a síntese de N-R-hidrazonas (em que R = grupo alquila, arila ou acila), destacam a preponderância do isômero *E* como produto [170,185]. A justificativa predominante para este fato está relacionada com o considerável impedimento estérico do isômero *Z*, favorecendo, portanto, a obtenção apenas do isômero *E*. Eles determinaram a proporção diastereoisomérica dos compostos com base na razão entre as áreas dos sinais CON-H dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ . Entretanto, os sinais duplicados na faixa de 11 ppm que aparecem em alguns espectros de RMN  $^1\text{H}$  das N-acilidrazonas são oriundos da mistura de rotâmeros *sp* (syn-periplanar) e *ap* (antiperiplanar) do diastereoisômero preponderante, e não uma mistura *E/Z* da N-acilidrazona em questão, como proposto pelos mencionados autores. Essa relação entre a duplicação dos sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  com os possíveis rotâmeros do diastereoisômero preponderante foi demonstrada

recentemente em trabalhos publicados envolvendo a síntese de N-alkil- e N-acilidrazonas [186,187].

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho consistiu na aplicação de materiais magnéticos (nanopartículas magnéticas funcionalizadas com grupos aminos,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ , e íons terras raras,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$ ) na catálise das reações de condensação de Knoevenagel e de síntese de N-acilidrazonas.

Inicialmente, utilizou-se as nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-xN-EDTA-Ln}^{3+}$  (em que  $x = 1, 2$  ou  $3$ , e  $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  ou  $\text{Yb}^{3+}$ ) para as reações de condensação de Knoevenagel, no intuito de que os íons  $\text{Ln}^{3+}$  presentes na estrutura do material funcionasse como ácido de Lewis, promovendo a catálise da reação, e que os grupos aminos secundários (espaçadores da estrutura) funcionasse como base para a desprotonação do metileno ativo. Entretanto, com a adsorção de íons terras raras na estrutura, ocorreu uma diminuição considerável na catálise das reações de Knoevenagel, provavelmente devido à coordenação dos sítios básicos aos íons terras raras.

As nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  foram as que obtiveram melhores resultados na catálise das reações de condensação de Knoevenagel quando comparadas com os outros materiais testados, no que tange ao rendimento isolado (71-100%) e tempos reacionais (10-45 min).

Dentre as reações com diferentes compostos com metileno ativo, as reações com a malononitrila foram as que obtiveram melhores rendimentos e tempos reacionais. O catalisador  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  foi reutilizado até 6 vezes, sendo facilmente recuperado por separação magnética e apresentando baixa perda da sua atividade catalítica.

As nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-xN-EDTA-Ln}^{3+}$  (em que  $x = 1, 2$  ou  $3$ , e  $\text{Ln}^{3+} = \text{La}^{3+}, \text{Ce}^{3+}, \text{Sm}^{3+}, \text{Eu}^{3+}, \text{Gd}^{3+}, \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  ou  $\text{Yb}^{3+}$ ) foram testadas na síntese de N-acilidrazonas, apresentando atividade catalítica. Dentre os materiais testados, o que tem  $\text{Tb}^{3+}$  adsorvido foi o que apresentou melhores resultados na catálise da respectiva reação (rendimento isolado: 65-95%; tempos reacionais: 2-180 min), diferindo dos resultados encontrados para a catálise dessa reação com íons livres. Essa diferença sugere que os íons terras raras de raio intermediário, adsorvidos no material, conseguem ativar a carbonila do

aldeído/cetona mais facilmente do que os de raios limítrofes. Não foi realizado nenhum estudo dos isômeros formados na reação (quando essa formação for possível).

Em suma, as nanopartículas magnéticas  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA-Tb}^{3+}$  apresentam-se como excelentes catalisadores para as reações de condensação de Knoevenagel e síntese de N-acilidrazonas, respectivamente, possibilitando a utilização de diferentes substratos e condições reacionais para a síntese de moléculas inéditas ou para o estudo dessas reações com catálise heterogênea.

## REFERÊNCIAS

- [1] B. Lindström, L. J. Petterson. *CATTECH*, **7**, 130 (2003).
- [2] J. H. Clark. *Pure Appl. Chem.*, **73**, 103 (2001).
- [3] R. A. Sheldon. *Chem. Ind.*, **1**, 12 (1997).
- [4] S. Kinastowski, W. Mroczyk, *Bul. Pol. Acad. Sci. Chem.*, **37**, 109 (1989).
- [5] S. Kinastowski, W. Mroczyk, *Pol. J. Chem.*, **58**, 179 (1984).
- [6] S. Bednarz, D. Bogdal, *Int. J. Chem. Kinet.*, **41**, 589 (2009).
- [7] G. V. Smith. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*, Academic Press, 1999.
- [8] E. Farnetti, R. Di Monte, J. Kaspar. *Homogeneous and Heterogeneous Catalysis*. In: *Inorganic and Bio-Inorganic Chemistry*, Ivano Bertin (ed.), vol. 2. UNESCO/EOLSS: Itália, (2011).
- [9] M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra. *RSC Adv.*, **2**, 16 (2012).
- [10] R. Dalpozzo. *Green Chem.*, **2015**, 1 (2015).
- [11] L. M. Rossi, N. J. S. Costa, F. P. Silva, R. Wojcieszak. *Green Chem.*, **16**, 2906 (2014).
- [12] J. Govan, Y. K. Gun'ko. *Nanomaterials*, **4**, 222 (2014).
- [13] R. Mrówczyński, A. Nan, J. Liebscher. *RSC Adv.*, **4**, 5927 (2014).
- [14] T. Cheng, D. Zhang, H. Li, G. Liu. *Green Chem.*, **16**, 3401 (2014).
- [15] L. L. Chang, N. Erathodiyil, J. Y. Ying. *Acc. Chem. Res.*, **46**, 1825 (2012).
- [16] R. B. N. Baig, R. S. Varma. *Chem. Commun.*, **49**, 752 (2013).
- [17] D. C. Sherrington, A. P. Kybett. *Supported Catalysts and Their Applications*. Royal Society of Chemistry, 2006.
- [18] D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzaes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 7852 (2005).
- [19] D. Astruc. *Nanoparticles and Catalysis*. John Wiley & Sons, Inc., 2008.

- [20] S. Schauer mann, N. Nilius, S. Shaikhutdinov, H.-J. Freund. *Acc. Chem. Res.*, **46**, 1673 (2013).
- [21] A. Shaabani, A. Rahmati, Z. Badri. *Catal. Commun.*, **9**, 13 (2008).
- [22] H. R. Shaterian, F. Rigi. *Res. Chem. Intermed.*, **40**, 2983 (2014).
- [23] S. Rostamnia, A. Hassankhani. *Supramol. Chem.*, **26**, 736 (2014).
- [24] S. Kralj, D. Makovec, S. Campelj, M. Drofenik. *J. Magn. Magn. Mater.*, **322**, 1847 (2010).
- [25] Y. Kang, L. Zhou, X. Li, J. Yuan. *J. Mater. Chem.*, **21**, 3704 (2011).
- [26] E. C. S. Santos, T. C. Santos, R. B. Guimarães, L. Ishida, R. S. Freitas, C. M. Ronconi. *RSC Adv.*, **5**, 48031, 2015.
- [27] M A. Zolfigol, V. Khakyzadeh, A. R. Moosavi-Zare, A. Rostami, A. Zare, N. Iranpoor, M. H. Beyzavi, R. Luque. *Green Chem.*, **15**, 2132 (2013).
- [28] J. S. Santos, A. L. Faria, P. M. S. Amorin, F. M. La Luna, K. L. Caiado, D. O. C. Silva, P. P. C. Sartoratto, M. D. Assis. *J. Braz. Chem. Soc.*, **23**, 1411 (2012).
- [29] N. Zarnaghash, F. Panahi, A. Khalafi-Nezhad. *J. Iran. Chem. Soc.*, **12**, 2057 (2015).
- [30] B. I. Kharisov, H. V. Rasika Dias, O. V. Kharissova. *Arabian J. Chem.*, **2014** (2014).
- [31] N. T. S. Phan, C. W. Jones. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **253**, 123 (2006).
- [32] X. Chen, M. Arruebo, K. L. Yeung. *Catal. Today*, **204**, 140 (2013).
- [33] Z. Gao, J. Zhou, F. Cui, Y. Zhu, Z. Hua, J. Shi. *Dalton Trans.*, **39**, 11132 (2010).
- [34] C. S. Gill, W. Long, C. W. Jones. *Catal. Lett.*, **131**, 425 (2009).
- [35] D. Girija, H. S. B. Naik, B. V. Kumar, C. N. Sudhamani, K. N. Harish. *Lett. Org. Chem.*, **10**, 468 (2013).
- [36] S. Liu, Y. Ni, J. Yang, H. Hu, A. Ying, S. Xu. *Chin. J. Chem.*, **32**, 343 (2014).
- [37] Q. Li, S. Jiang, S. Ji, M. Ammar, Q. Zhang, J. Yan. *J. Solid State Chem.*, **223**, 65 (2015).
- [38] K. M. Parida, S. Mallick, P. C. Sahoo, S. K. Rana. *Appl. Catal. A-Gen.*, **381**, 226 (2010).
- [39] A. Pourjavadi, S. H. Housseini, S. S. Amin. *Chem. Eng. J.*, **247**, 85 (2014).
- [40] A. Rostami, B. Atashkar, H. Gholami. *Catal. Commun.*, **37**, 69 (2013).
- [41] E. M. Schneider, R. A. Raso, C. J. Hofer, M. Zeltner, R. D. Stettler, S. C. Hess, R. N. Grass, W. J. Stark. *J. Org. Chem.*, **79**, 10908 (2014).
- [42] K. K. Senapati, C. Borgohain, P. Phukan. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **339**, 24 (2011).
- [43] F. Shahbazi, K. Amani. *Catal. Commun.*, **55**, 57 (2014).
- [44] R. K. Sharma, Y. Monga, A. Puri. *Catal. Commun.*, **35**, 110 (2013).

- [45] S. N. Shelke, S. R. Bankar, G. R. Mhaske, S. S. Kadam, D. K. Murade, S. B. Bhorkade, A. K. Rathi, N. Bundaleski, O. M. N. D. Teodoro, R. Zboril, R. S. Varma, M. B. Gawande. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2**, 1699 (2014).
- [46] A. Ying, F. Qiu, C. Wu, H. Hu, J. Yang. *RSC Adv.*, **4**, 33175 (2014).
- [47] Y. Zhang, C. Xia. *Appl. Catal. A-Gen.*, **366**, 141 (2009).
- [48] Y. Zhang, C. Xia, Y. Zhao. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **306**, 107 (2009).
- [49] T. Zhang, X. Zhang, X. Yan, L. Kong, G. Zhang, H. Liu, J. Qiu, K. L. Yeung. *Chem. Eng. J.*, **228**, 398 (2013).
- [50] F. Zamani, E. Izadi. *Chin. J. Catal.*, **35**, 21 (2014).
- [51] A. Ying, L. Wang, F. Qiu, H. Hu, J. Yang. *C. R. Chimie*, **18**, 223 (2015).
- [52] T. Laue, A. Plagens. *Named Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd: Wolfsburg, Alemanha (2005).
- [53] A. R. Bhat, R. S. Dongre, R. S. Selokar. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.*, **5**, 422 (2014).
- [54] N. C. Desai, H. M. Satodiya, K. M. Rajpara, V. V. Joshi, K. Bhatt, H. V. Vaghani. *Anti-Infective Agents*, **12**, 85 (2014).
- [55] S. Guiheneuf, L. Paquin, F. Carreaux, E. Durieu, T. Roisnel, L. Meijer, J. Bazureau. *Mol. Divers.*, **18**, 375 (2014).
- [56] J. Kato, R. Ijuin, H. Aoyama, T. Yokomatsu. *Tetrahedron*, **70**, 2766 (2014).
- [57] H. R. Kim, H. J. Lee, Y. J. Choi, Y. J. Park, Y. Woo, S. J. Kim, M. H. Park, H. W. Lee, P. Chun, H. Y. Chung, H. R. Moon. *Med. Chem. Commun.*, **5**, 1410 (2014).
- [58] K. A. Krasnov, V. N. Khrustalev. *Cryst. Growth Des.*, **14**, 3975 (2014).
- [59] A. R. Longstreet, S. M. Opalka, B. S. Campbell, B. F. Gupton, D. T. McQuade. *Beilstein J. Org. Chem.*, **9**, 2570 (2013).
- [60] L. R. Madivada, R. R. Anumala, G. Gilla, S. Alla, K. Charagondla, M. Kagga, A. Bhattacharya, R. Bandichhor. *Org. Process Res. Dev.*, **13**, 1190 (2009).
- [61] C. A. Martinez, S. Hu, Y. Dumond, J. Tao, P. Kelleher, L. Tully. *Org. Process Res. Dev.*, **12**, 392 (2008).
- [62] S. D. Walker, C. J. Borths, E. DiVirgilio, L. Huang, P. Liu, H. Morrison, K. Sugi, M. Tanaka, J. C. S. Woo, M. M. Faul. *Org. Process Res. Dev.*, **15**, 570 (2011).
- [63] M. A. Kuzemko, S. D. V. Arnum, H. J. Niemczyk. *Org. Process Res. Dev.*, **11**, 470 (2007).
- [64] A. McCluskey, P. J. Robinson, T. Hill, J. L. Scott, J. K. Edwards. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3117 (2002).

- [65] R. Menegatti. *Green Chemistry – Aspects for the Knoevenagel Reaction*. In: *Green Chemistry – Environmentally Benign Approaches*, M. Kidwai, N. K. Mishra (eds.). InTech, (2012). Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/green-chemistry-environmentally-benign-approaches/green-chemistry-aspects-for-knoevenagel-reaction->>. Acesso: 13 mai. 2015.
- [66] M. A. Pasha, K. Manjula, V. P. Jayashankara. *Indian J. Chem.*, **49B**, 1428 (2010).
- [67] H. Kiyani, F. Ghorbani. *Jordan J. Chem.*, **8**, 191 (2013).
- [68] R. Pal. *Int. J. Adv. Chem.*, **2**, 27 (2014).
- [69] P. T. Anastas, J. C. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, EUA (2000).
- [70] E. J. Lenardão, R. A. Freitag, M. J. Dabdoub, A. C. F. Batista, C. C. Silveira. *Quim. Nova*, **26**, 123 (2003).
- [71] G. Jones. *Org. React.*, **15**, 204 (1967).
- [72] B. Smith, J. March. *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd: New York, EUA (2006).
- [73] A. C. O. Hann, A. Lapworth, *J. Chem. Soc.*, **85**, 46 (1904).
- [74] S. Patai, J. Zabicky, Y. Israell, *J. Chem. Soc.*, 2038 (1960).
- [75] S. Patai, Y. Israell, *J. Chem. Soc.*, 2020 (1960).
- [76] A. Renzetti, A. Marrone, S. Gérard, J. Sapi, H. Nakazawa, N. Re, A. Fontana, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **17**, 8964 (2015).
- [77] A. Marrone, A. Renzetti, P. De Maria, S. Gérard, J. Sapi, A. Fontana, N. Re, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **15**, 11537 (2009).
- [78] S. Bednarz, D. Bogdal. *Int. J. Chem. Kinet.*, **41**, 589 (2009).
- [79] K. Gräf, T. Körzdörfer, S. Kümmel, M. Thelakkat. *New J. Chem.*, **37**, 1417 (2013).
- [80] R. Bruckner. *Organic Mechanisms: reactions, stereochemistry and synthesis*. Springer-Verlag, 2010.
- [81] G. Charles, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 1576 (1963).
- [82] T. I. Crowell, D. W. Peck, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1075 (1953).
- [83] M. Laspéras, T. Llorett, L. Chaves, I. Rodriguez, A. Cauvel, D. Brunel, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **108**, 75 (1997).
- [84] B. List. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 1730 (2010).
- [85] V. Aldabalde, M. Risso, M. L. Derrudi, F. Geymonat, G. Seoane, D. Gamenara, P. Saenz-Méndez. *Open J. Phys. Chem.*, **1**, 85 (2011).



- [86] O. Doebner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **33**, 2140 (1900).
- [87] L. Henry, *C. R. Acad. Sci. Ser. C*, **1985**, 1265 (1985).
- [88] L. Henry, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **13**, 999 (1985).
- [89] R. Fan, W. Wang, D. Pu, J. Wu, *J. Org. Chem.*, **72**, 5905 (2007).
- [90] M. N. Elinson, O. O. Sokolova, R. F. Nasybullin, *Heterocycl. Commun.*, **21**, 97 (2015).
- [91] S. Sobhani, A. Hasaninejad, M. F. Maleki, Z. P. Parizi, *Synth. Commun.*, **42**, 2245 (2012).
- [92] T. L. Ho. *Tandem Organic Reactions*, John Wiley & Sons Ltd: New York, USA (1992).
- [93] S. I. Bhat, D. R. Trivedi, *RSC Adv.*, **4**, 11300 (2014).
- [94] M. Bakthadoss, G. Sivakumar, *Tetrahedron Lett.*, **55**, 1765 (2014).
- [95] D. Bhuyan, M. M. Sarmah, Y. Dommaraju, D. Prajapati, *Tetrahedron Lett.*, **55**, 5133 (2014).
- [96] S. Balalaie, J. Azizian, A. Shamel, H. R. Bijanzadeh, *J. Iran. Chem. Soc.*, **12**, 631 (2015).
- [97] N. J. Parmar, B. M. Labana, H. A. Barad, R. Kant, V. K. Gupta. *Monatsh. Chem.*, **145**, 1179 (2014).
- [98] C. Chen, H. Yang, J. Chen, R. Zhang, L. Guo, H. Gan, B. Song, W. Zhu, L. Hua, Z. Hou, *Catal. Commun.*, **47**, 49 (2014).
- [99] N. Sharma, A. Sharma, A. Shard, R. Kumar, Saima, A. K. Sinha. *Chem. Eur. J.*, **17**, 10350 (2011).
- [100] S. Marcaccini, R. Pepino, M. C. Pozo, S. Basurto, M. García-Valverde, T. Torroba. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3999 (2004).
- [101] S. Shaabani, A. Shaabani, S. W. Ng. *ACS Comb. Sci.*, **16**, 176 (2014).
- [102] A. Khazaei, F. Abbasi, A. R. Moosavi-Zare, *New J. Chem.*, **38**, 5287 (2014).
- [103] A. R. Moosavi-Zare, M. A. Zolfigol O. Khaledian, V. Khakyzadeh, M. D. Farahani, H. G. Kruger, *New J. Chem.*, **38**, 2342 (2014).
- [104] J. Kamalraja, D. Muralidharan, P. T. Perumal, *Synlett*, **23**, 2894 (2012).
- [105] S. Ahadi, T. Kamranifard, M. Armaghan, H. R. Khavasi, A. Bazgir, *RSC Adv.*, **4**, 7296 (2014).
- [106] K. Banert, S. Bochmann, A. Ihle, O. Plefka, F. Taubert, T. Walther, M. Korb, T. Rüffer, H. Lang. *Molecules*, **19**, 14022 (2014).
- [107] R. G. Jacob, G. Perin, G. V. Botteselle, E. J. Lenardão. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 6809 (2003).

- [108] M. Bakthadoss, D. Kannan. *RSC Adv.*, **4**, 11723 (2014).
- [109] M. M. V. Ramana, V. V. Kenkare, D. N. Navale. *J. Chem. Pharm. Res.*, **5**, 71 (2013).
- [110] L. F. Tietze, N. Böhnke, S. Dietz. *Org. Lett.*, **11**, 2948 (2009).
- [111] D. B. Ramachary, K. Anebouselvy, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III. *J. Org. Chem.*, **69**, 5838 (2004).
- [112] C. Mukhopadhyay, S. Ray. *Catal. Commun.*, **12**, 1496 (2011).
- [113] K. Isobe, T. Hoshi, T. Suzuki, H. Hagiwara. *Mol. Divers.*, **9**, 317 (2005).
- [114] A. Corma, S. Iborra, I. Rodríguez, F. Sánchez. *J. Catal.*, **211**, 208 (2002).
- [115] A. Amoozadeh, M. Ahmadzadeh, E. Kolvari. *J. Chem.*, **2013**, 1 (2013).
- [116] F. Bigi, L. Chesini, R. Maggi, G. Sartori. *J. Org. Chem.*, **64**, 1033 (1999).
- [117] V. Krishnakumar, F. N. Khan, B. K. Mandal, E. Jeong, J. S. Jin. *Res. Chem. Intermed.*, **40**, 1 (2014).
- [118] E. Ramesh, R. Raghunathan. *Synth. Commun.*, **39**, 613 (2009).
- [119] M. Chakrabarty, A. Mukherji, S. Arima, Y. Harigaya, G. Pilet. *Monatsh. Chem.*, **140**, 189 (2009).
- [120] D. Shi, X. Wang, C. Yao, L. Mu. *J. Chem. Res. (S)*, **2002**, 344 (2002).
- [121] V. M. Suresh, S. Bonakala, H. S. Atreya, S. Balasubramanian, T. K. Maji. *Appl. Mater. Interfaces*, **6**, 4630 (2014).
- [122] D. Xu, S. Shi, Y. Wang. *RSC Adv.*, **3**, 23075 (2013).
- [123] X. Liu, S. A. Y. Zhang, X. Luo, H. Xia, H. Li, Y. Mu. *RSC Adv.*, **4**, 6447 (2014).
- [124] Y. Yang, H. Yao, F. Xi, E. Gao. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **390**, 198 (2014).
- [125] M. Y. Masoomi, S. Beheshti, A. Morsali. *Cryst. Growth Des.*, **15**, 2533 (2015).
- [126] D. Wang, Z. Li. *Catal. Sci. Technol.*, **5**, 1623 (2015).
- [127] V. Calvino-Casilda, R. M. Martín-Aranda, A. J. López-Peinado, I. Sobczak, M. Ziolek. *Catal. Today*, **142**, 278 (2009).
- [128] C. N. Pérez, J. L. F. Monteiro, J. M. López Neto, C. A. Henriques. *Quim. Nova*, **32**, 2341 (2009).
- [129] R. Pal, T. Sarkar. *Int. J. Org. Chem.*, **4**, 106 (2014).
- [130] P. Leelavathi, S. R. Kumar. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **240**, 99 (2005).
- [131] P. S. Rao, R. V. Venkataratnam. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5821 (1991).
- [132] H. Jiang, M. Wang, Z. Song, H. Gong. *Prep. Biochem. Biotech.*, **39**, 194 (2009).
- [133] N. Mase, T. Horibe. *Org. Lett.*, **15**, 1854 (2013).
- [134] S. B. Phadtare, G. S. Shankarling. *Environ. Chem. Lett.*, **10**, 363 (2012).

- [135] D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III. *Synlett*, **12**, 1910 (2003).
- [136] T. Inokuchi, H. Kawafuchi. *J. Org. Chem.*, **71**, 947 (2006).
- [137] Y. Bian, Y. Qin, L. Xiao, J. Li. *Chin. J. Org. Chem.*, **26**, 1165 (2006).
- [138] H. H. Lee, S. H. Jung, S. Park, K. Park, J. H. Jung. *New J. Chem.*, **37**, 2330 (2013).
- [139] S. Zhao, X. Wang, L. Zhang. *RSC Adv.*, **3**, 11691 (2013).
- [140] B. C. Ranu, R. Jana. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3767 (2006).
- [141] C. Zhuo, D. Xian, W. Jian-wei, X. Hui. *Org. Chem.*, **2011**, 1 (2011).
- [142] M. Galinski, A. Lewandowski, I. Stepniak. *Electrochim. Acta*, **51**, 5567 (2006).
- [143] H. Olivier-Bourbigou, L. Magna. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **182-183**, 419 (2002).
- [144] IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2<sup>a</sup> ed. (the "Gold Book"). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).
- [145] M. Nakka. Synthesis, characterization and biological activities of novel hybrid molecules related to substituted hydrazones, sulphonamides and sulphonates of non-steroidal anti inflammatory drugs. *Tese de doutorado*. Jawaharlal Nehru Technological University, 2011. 301 p.
- [146] S. Rollas, S. G. Küçükgülzel. *Molecules*, **12**, 1910 (2007).
- [147] S. G. Küçükgülzel, S. Rollas, H. Erdeniz, M. Kiraz. *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 153 (1999).
- [148] A. R. Todeschini, A. L. Miranda, C. M. Silva, S. C. Parrini, E. J. Barreiro. *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 187 (2000).
- [149] H. J. C. Bezerra Neto, D. I. Lacerda, A. L. P. Miranda, H. M. Alves, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 7924 (2006).
- [150] R. Kulandasamy, A. V. Adhikari, J. P. Adhikari. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 3672 (2009).
- [151] F. R. Pavan, P. I. S. Maia, S. R. A. Leite, V. M. Deflon, A. A. Batista, D. N. Sato, S. G. Franzbau, C. Q. F. Leite. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 1898 (2010).
- [152] M. T. Abdel-Aal, W. A. El-Sayed, E. H. El-Ashry. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **339**, 656 (2006).
- [153] A. H. Abadi, A. A. H. Eissa, G. S. Hassan. *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 838 (2003).
- [154] G. A. Silva, L. M. M. Costa, F. C. F. Brito, A. L. P. Miranda, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga. *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 3149 (2004).
- [155] A. Walcourt, M. Loyevsky, D. B. Lovejoy, V. R. Gordeuk, D. R. Richardson. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **36**, 401 (2004).

- [156] S. A. Carvalho, L. O. Feitosa, M. Soares, T. E. Costa, M. G. Henriques, K. Salomão, S. L. de Castro, M. Kaiser, R. Brun, J. L. Wardell, G. H. Trossini, A. D. Andricopulo, E. F. da Silva, C. A. Fraga. *Eur. J. Med. Chem.*, **54**, 512 (2012).
- [157] N. I. S. Pineda, S. M. Pereira, E. D. Matos, M. L. Barreto. *J. Bras. Pneumol.*, **30**, 485 (2004).
- [158] P. P. T. Sah, S. A. Peoples. *J. Am. Pharm. Assoc.*, **43**, 513 (1954).
- [159] P. H. Buu-Hoi, D. Xuong, H. Nam, F. Binon, R. Royer. *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1358 (1953).
- [160] J. R. Dimmock, S. C. Vashishtha, J. P. Stables. *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 241 (2000).
- [161] B. Çakir, Ö. Dag, E. Yildirim, K. Erol, M. F. Sahin. *J. Fac. Pharm. Gazi.*, **18**, 99 (2001).
- [162] A. G. M. Fraga, C. R. Rodrigues, A. L. P. Miranda, E. F. Barreiro, C. A. M. Fraga. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **11**, 285 (2000).
- [163] C. S. de Oliveira, B. F. Lira, V. S. Falcão-Silva, J. P. Siqueira Júnior, J. M. Barbosa Filho, P. F. de Athayde Filho. *Molecules*, **12**, 5095 (2012).
- [164] D. Kumar, V. Judge, R. Narang, S. Sangwan, E. De Clercq, J. Balzarini, B. Narasimhan. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 2806 (2010).
- [165] S. D. Toliwal, J. Kalpesh, G. Akshay, B. Anjum. *J. Appl. Chem. Res.*, **10**, 64 (2010).
- [166] J. M. dos Santos Filho. *Eur. J. Org. Chem.*, 6411, (2014).
- [167] J. M. dos Santos Filho, J. G. de Lima, L. F. C. C. Leite, E. A. Ximenes, J. B. P. da Silva, P. C. Lima, I. R. Pitta. *Heterocycl. Chem.*, **11**, 29 (2005).
- [168] J. M. dos Santos Filho, A. C. L. Leite, B. G. de Oliveira, D. R. M. Moreira, M. S. Lima, M. B. P. Soares, L. F. C. C. Leite. *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 6682 (2009).
- [169] J. M. dos Santos Filho, D. R. M. Moreira, C. A. de Simone, R. S. Ferreira, J. H. McKerrow, C. S. Meira, E. T. Guimarães, M. B. P. Soares. *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 6423 (2012).
- [170] M. M. Andrade, M. T. Barros. *J. Comb. Chem.*, **12**, 245 (2010).
- [171] G. P. Pires. *Materiais híbridos magnéticos luminescentes envolvendo complexos de íons terras raras. Tese de Doutorado* – Universidade Federal da Paraíba (UFPB): João Pessoa (PB), 2016. 108 p.
- [172] G. P. Pires, I. F. Costa, H. F. Brito, W. M. Faustino, E. E. S. Teotonio, *Dalton Trans.*, **45**, 10960 (2016).

- [173] G. Czack. *Handbook of Inorganic Chemistry*, 8<sup>a</sup> ed., v. 39, C 4b. H. Bergmann (eds.). Berlin: Springer, 1982. 268 p.
- [174] M. P. Bemquerer, C. Bloch, H. F. Brito, E. E. S. Teotonio, M. T. M. Miranda. *J. Inorg. Biochem.*, **91**, 363 (2002).
- [175] S. J. Iyengar, M. Joy, C. K. Ghosh, S. Dey, R. K. Kotnala, S. Ghosh. *RSC Adv.*, **4**, 64919 (2014).
- [176] A. Ebrahiminezhad, Y. Ghasemi, S. Rasoul-Amini, J. Barar, S. Davaran. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **33**, 3957 (2012).
- [177] W. Lehnert. *Tetrahedron*, **28**, 663 (1972).
- [178] W. Lehnert. *Tetrahedron*, **29**, 635 (1973).
- [179] M. S. Abaee, M. M. Mojtahedi, M. M. Zahedi, G. Khanalizadeh. *Arkivoc*, **XV**, 48 (2006).
- [180] D. Brillon, G. Sauvé. *J. Org. Chem.*, **57**, 1838 (1992).
- [181] D. Prajapati, J. S. Sandhu. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1*, 739 (1993).
- [182] H. Imamura, H. Sugimoto, Y. Sakata, S. Tsuchiya. *J. Catal.*, **136**, 271 (1992).
- [183] M. Majdan, S. Pikus, A. Gladyz-Plaska, L. Fuks, E. Zieba. *Colloid Surface A*, **209**, 27 (2002).
- [184] L. F. S. Vasconcelos. *Aplicação de compostos de íons lantanídeos atuando como catalisadores em reações orgânicas – aplicação de ácidos de Lewis baseado em compostos de íons lantanídeos na síntese de derivados de N-acilhidrazonas*. Relatório de Iniciação Científica (Orientadora: Juliana Alves Vale), Universidade Federal da Paraíba (UFPB). João Pessoa: UFPB, 2015.
- [185] G. Palla, C. Pelizzi, G. Predrieri, C. Vignali, *Gazz. Chim. Ital.*, **112**, 339, (1982).
- [186] A. B. Lopes, E. Miguez, A. E. Kümmerle, V. M. Rumjanek, C. A. M. Fraga, E. J. Barreiro. *Molecules*, **18**, 11683 (2013).
- [187] B. Tian, M. He, S. Tang, I. Hewlett, Z. Tan, J. Li, Y. Jin, M. Yang. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 2162 (2009).

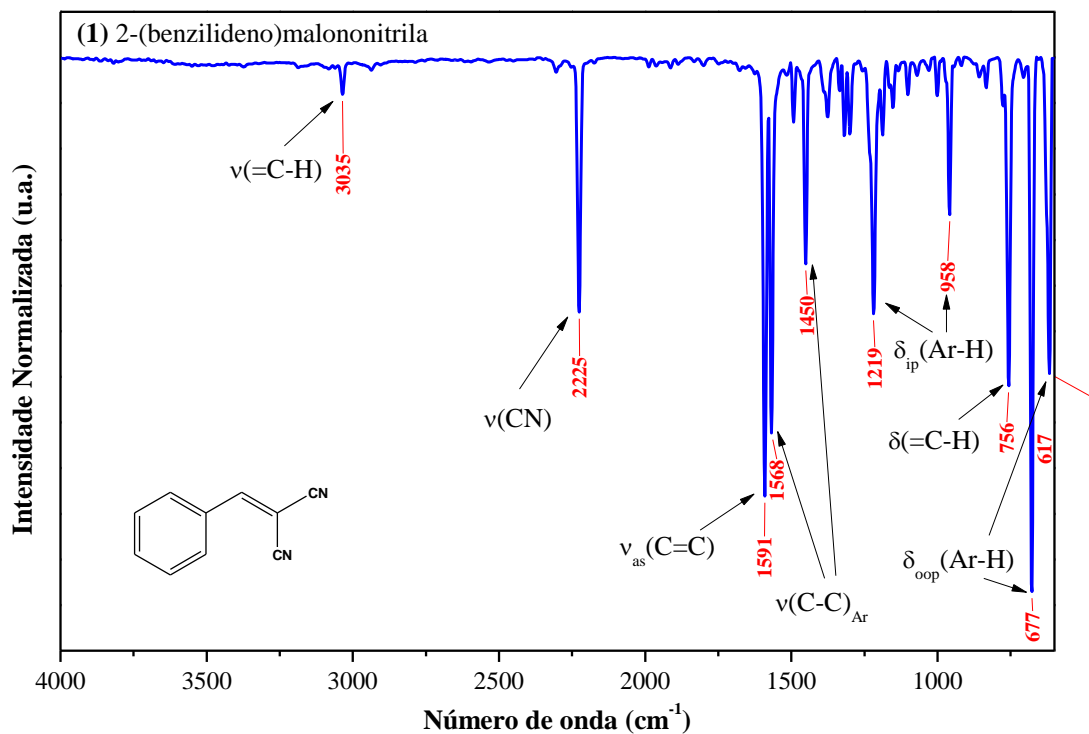
## APÊNDICES

Neste capítulo, estão presentes os espectros utilizados para a caracterização dos produtos obtidos nas sínteses orgânicas (condensação de Knoevenagel e síntese de N-acilhidrazonas) da presente pesquisa:

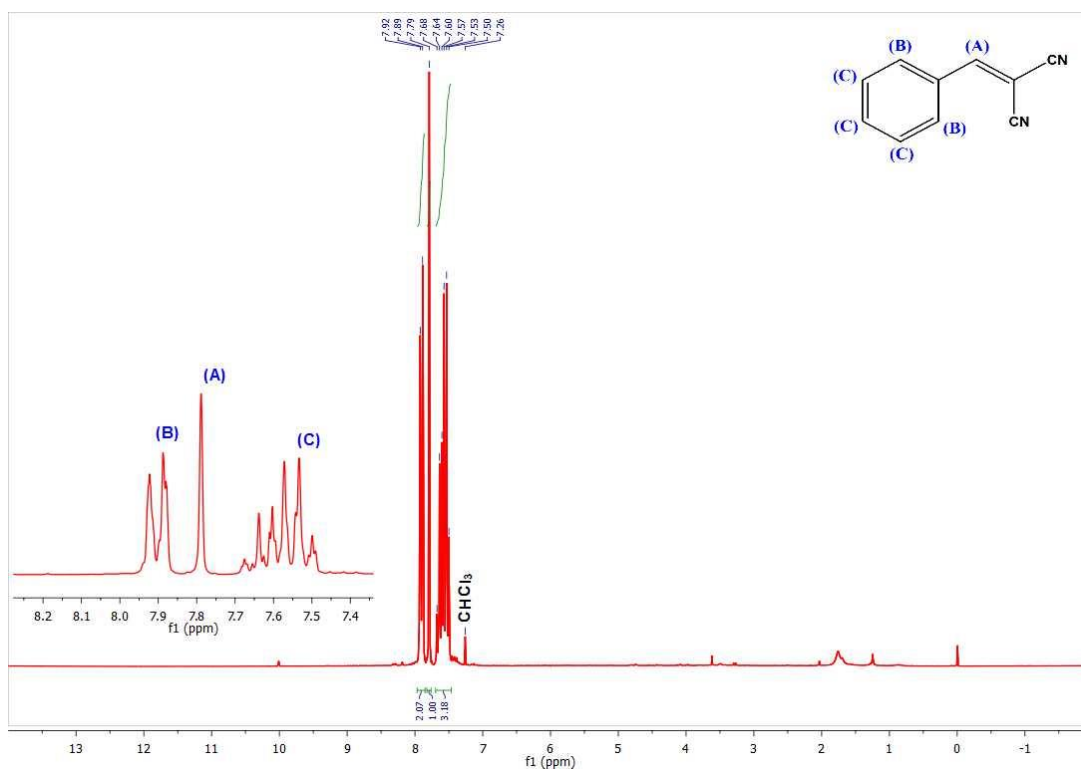
- Apêndice A: espectros de Absorção na Região do Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e de Carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) dos produtos das condensações de Knoevenagel.
- Apêndice B: espectros de Absorção na Região do Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e de Carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) dos produtos das sínteses de N-acilhidrazonas.
- Apêndice C: artigo publicado no periódico *Catalysis Letters*. Ref.: J. B. M. Resende Filho, G. P. Pires, J. M. G. Oliveira Ferreira, E. E. S. Teotonio, J. A. Vale, *Catal. Lett.* 1 (2016). Doi:10.1007/s10562-016-1916-1.

## APÊNDICE A

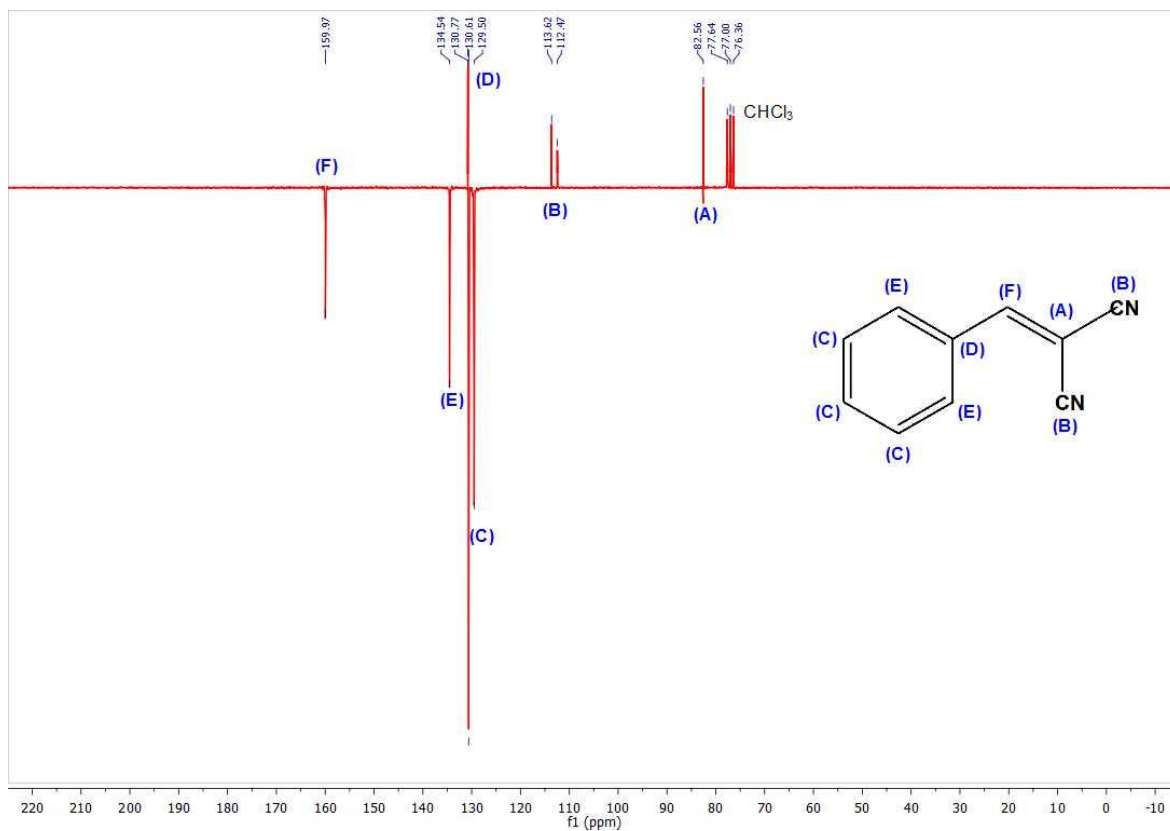
**Figura A1.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(1)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR



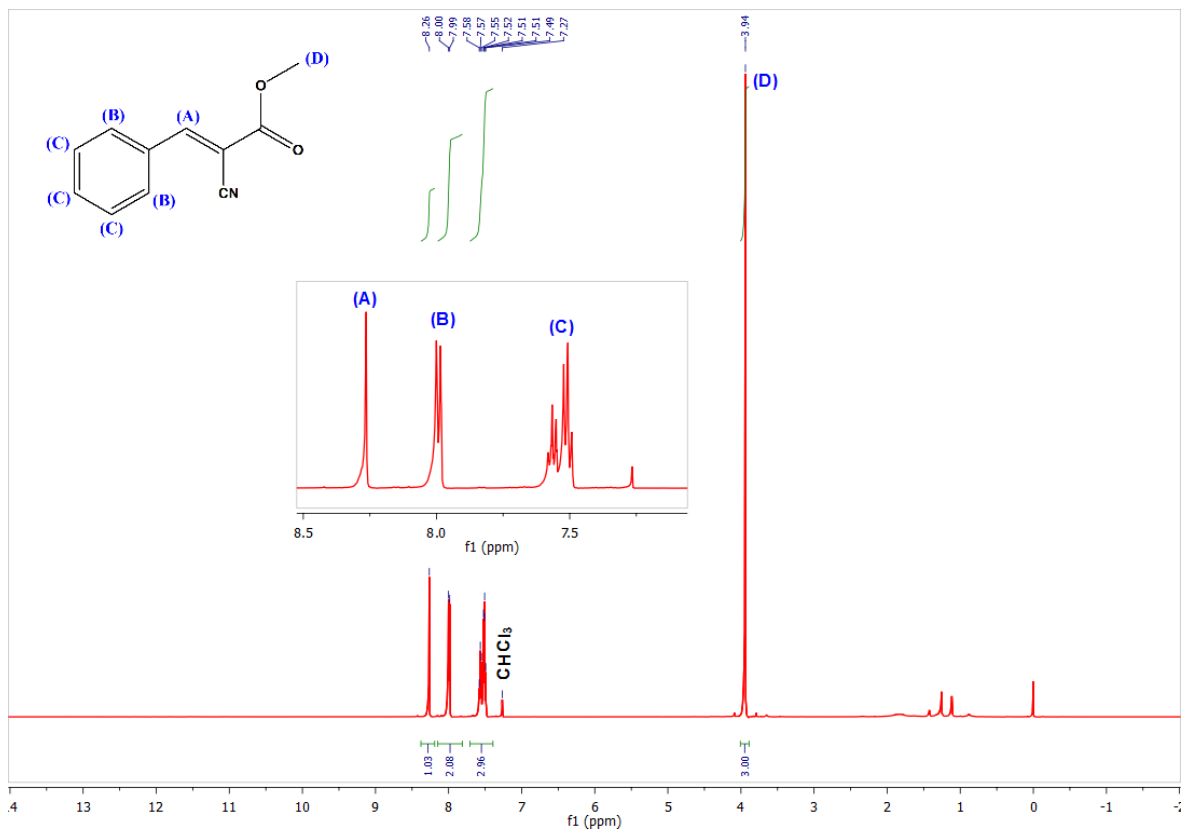
**Figura A2.** Espectro de RMN  $^1H$  do composto **(1)**, registrado em solução ( $CDCl_3$ ), 200 MHz.



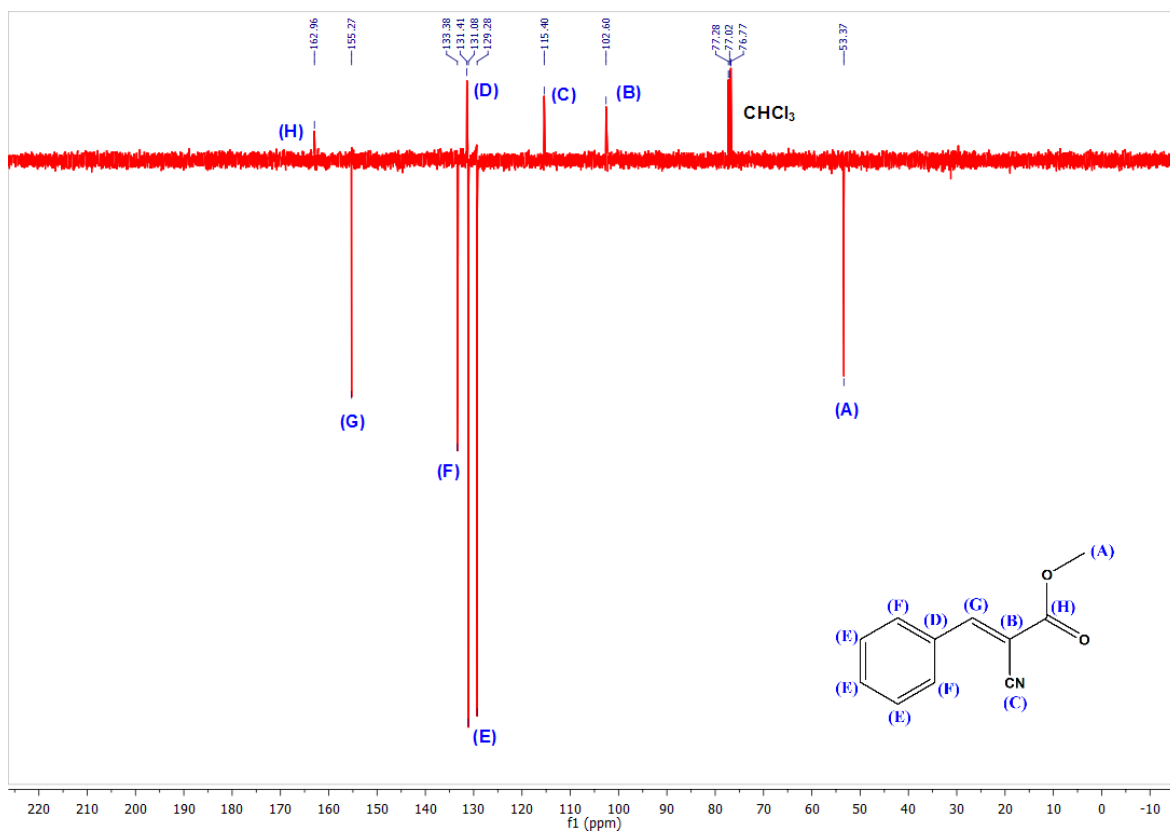
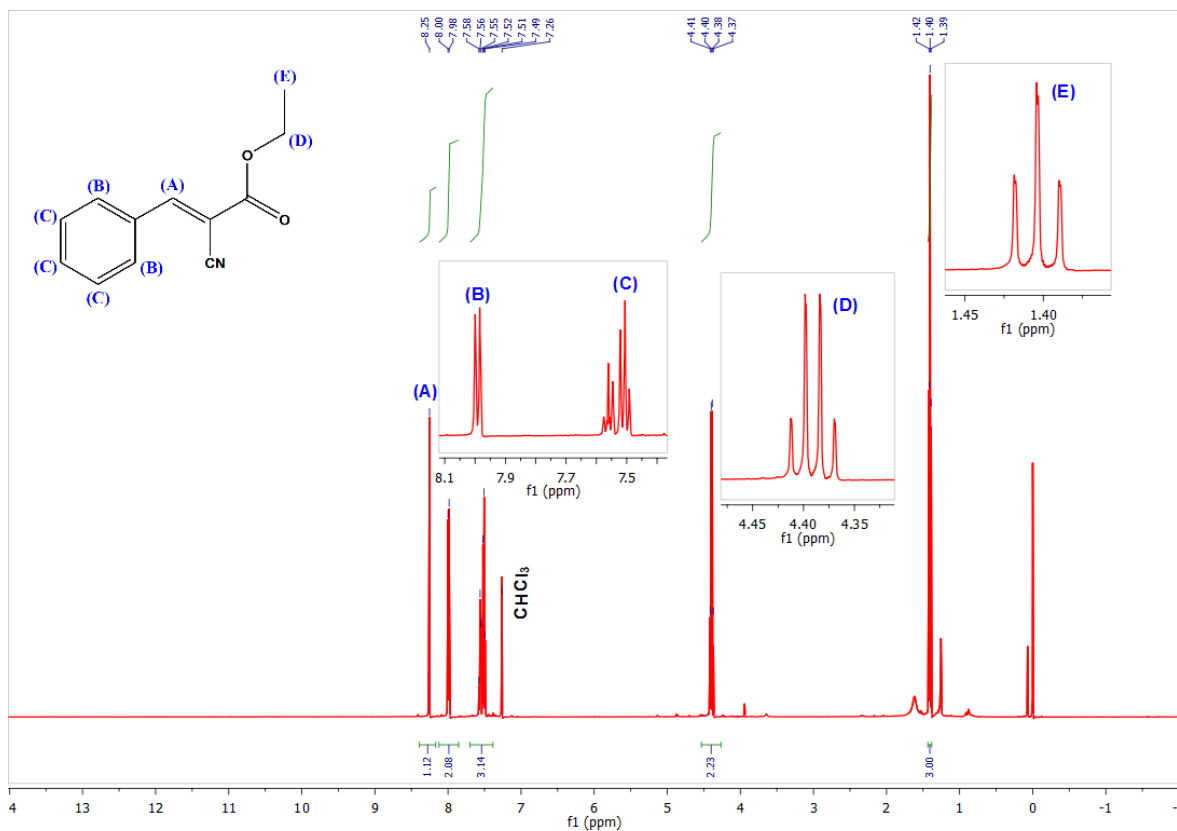
**Figura A3.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (1), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.

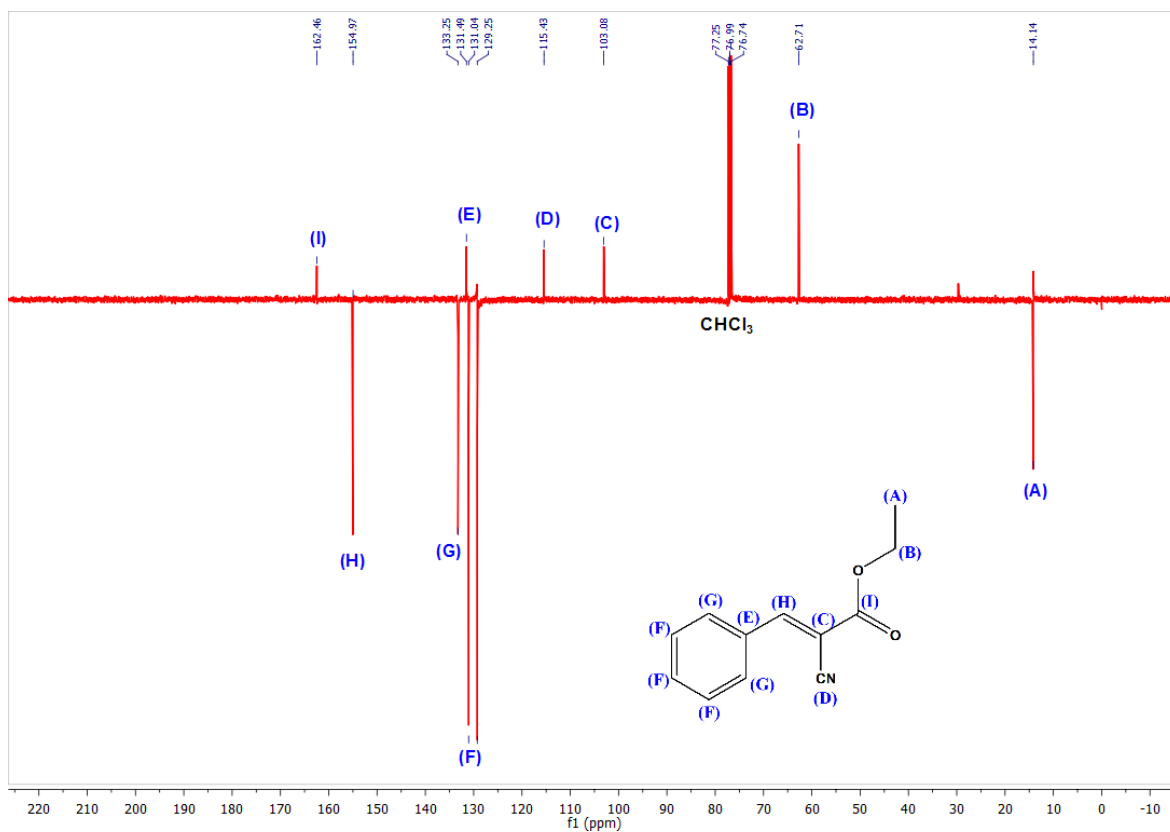
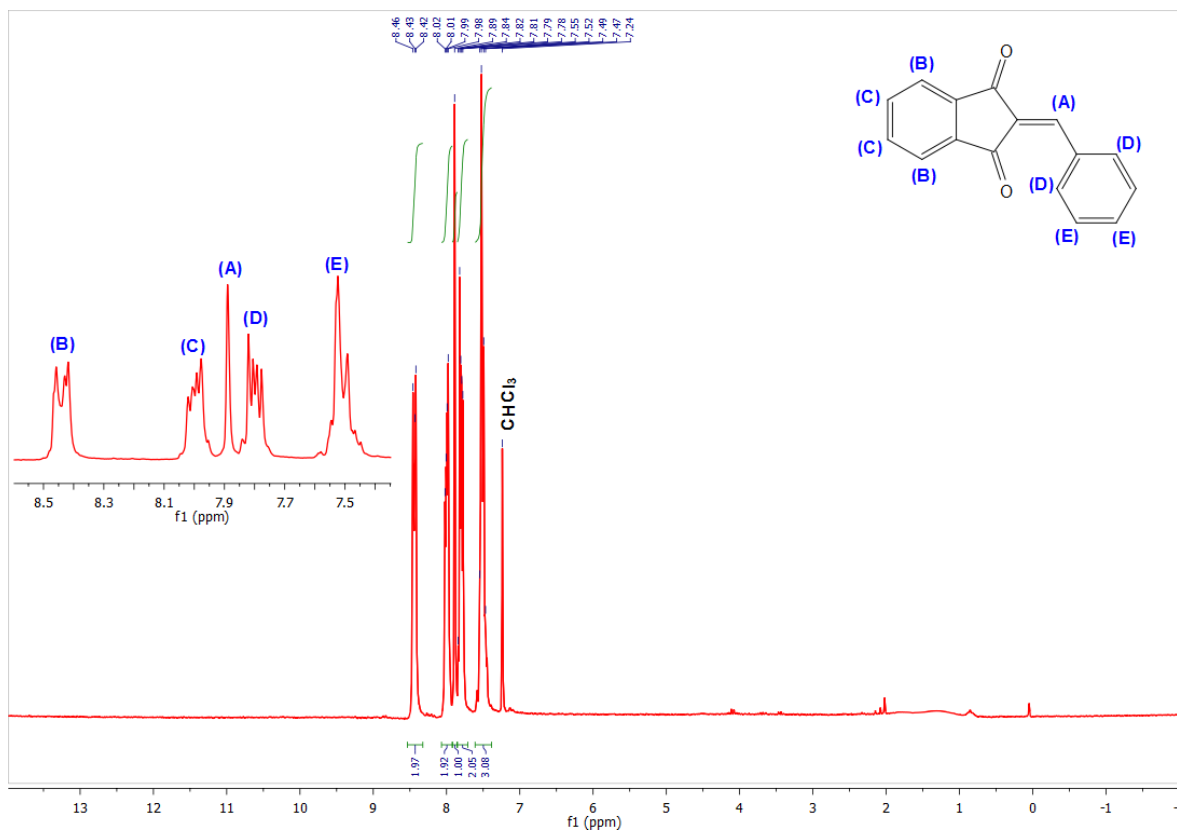


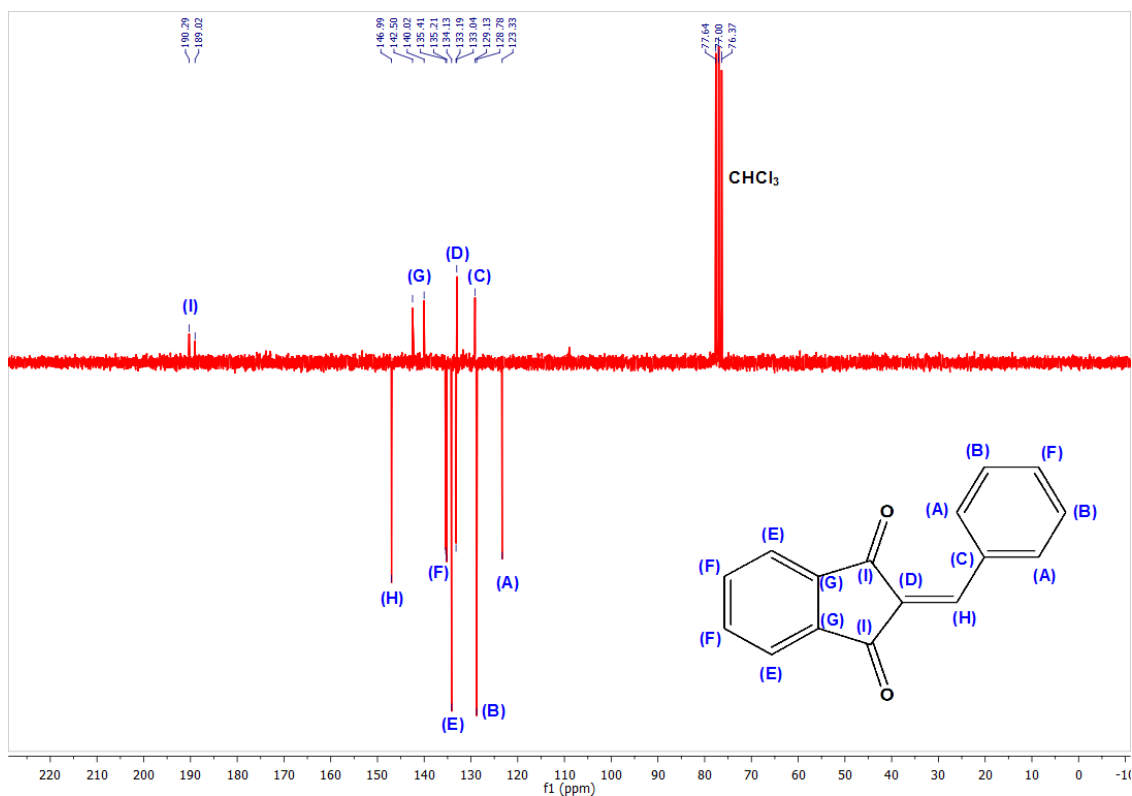
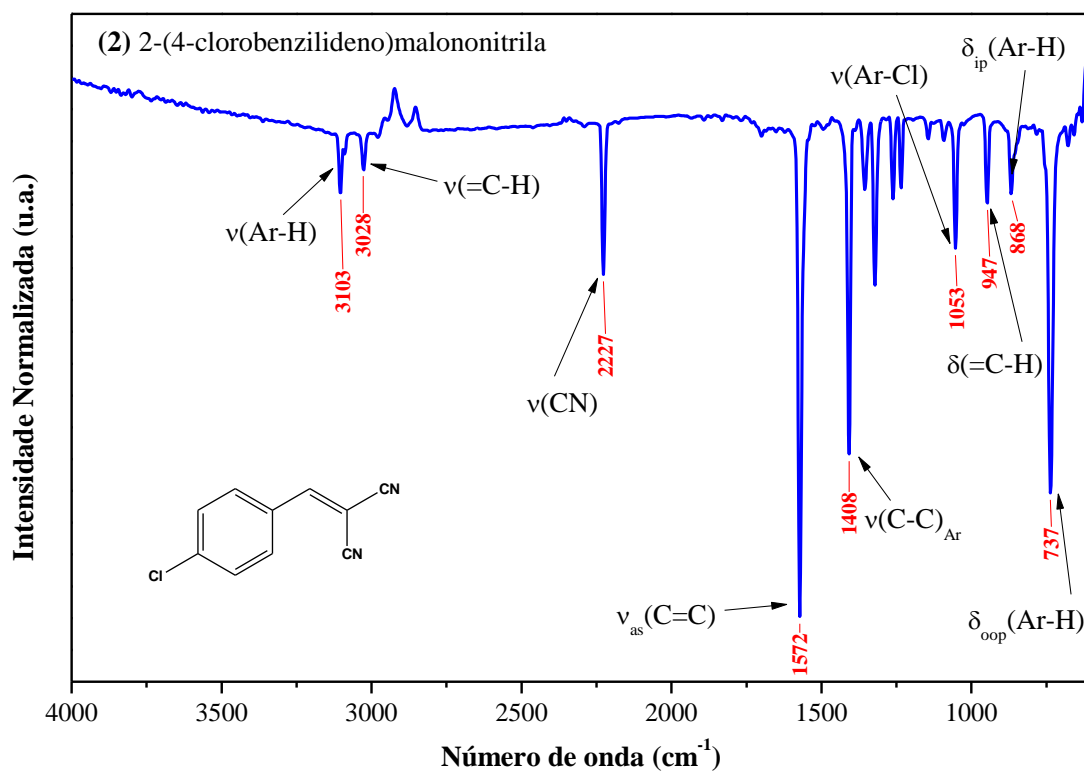
**Figura A4.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (2), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.



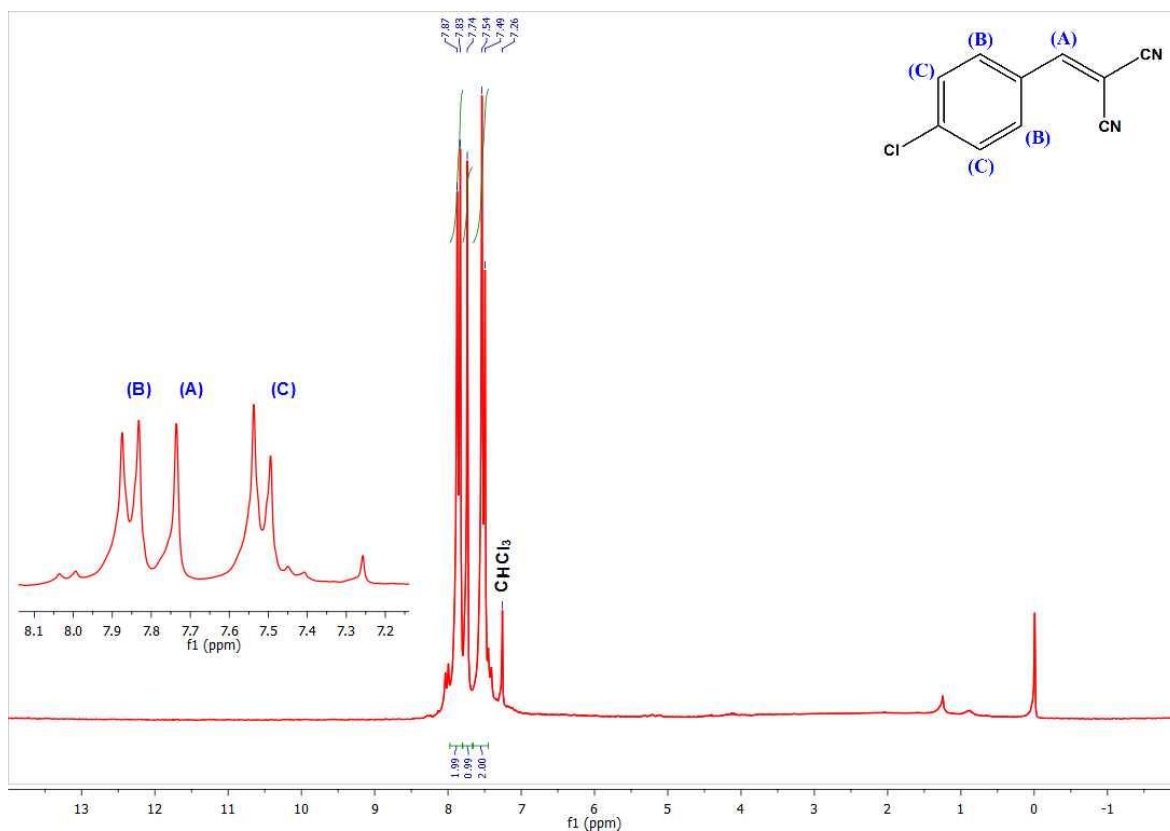


**Figura A5.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (2), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.**Figura A6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (3), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.

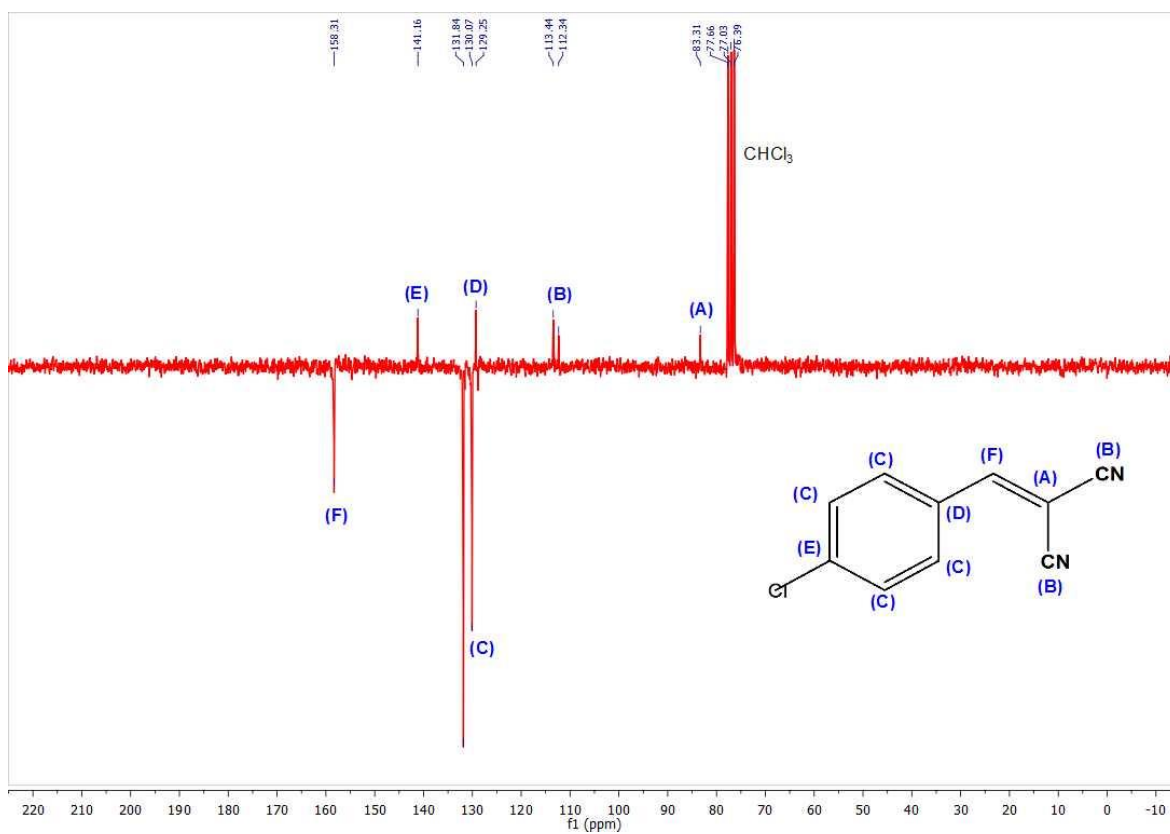
**Figura A7.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (3), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.**Figura A8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (4), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.

**Figura A9.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (4), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.**Figura A10.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (5) registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

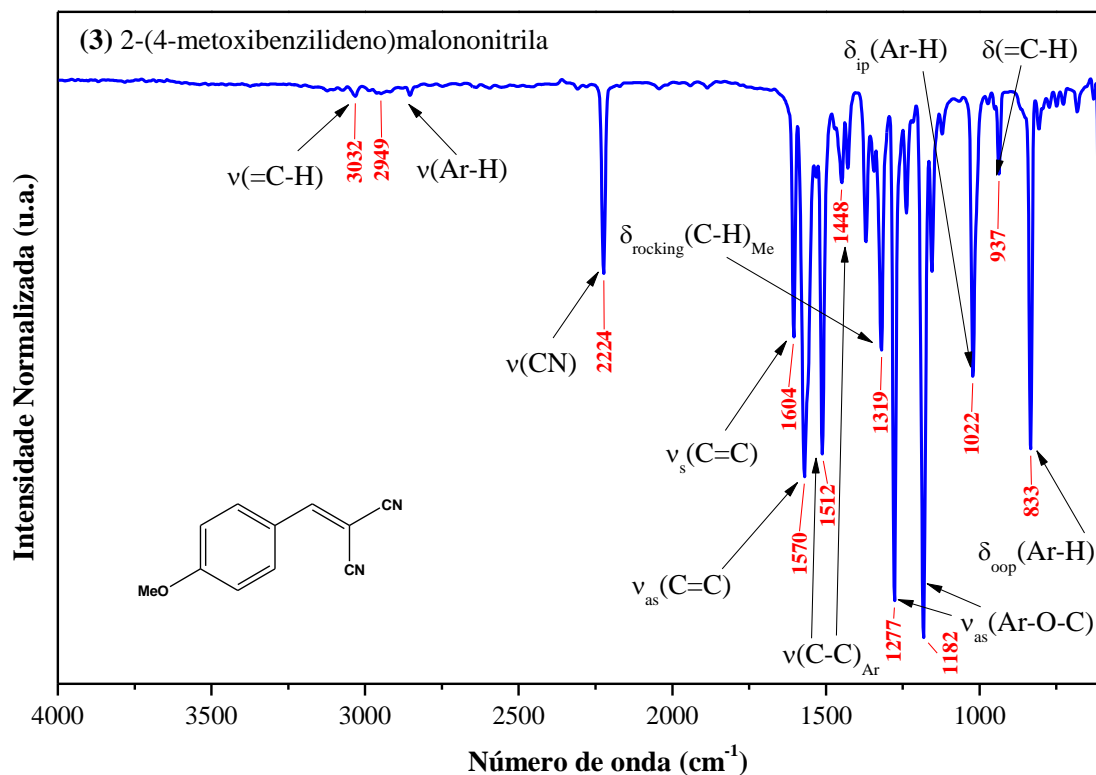
**Figura A11.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (5), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.



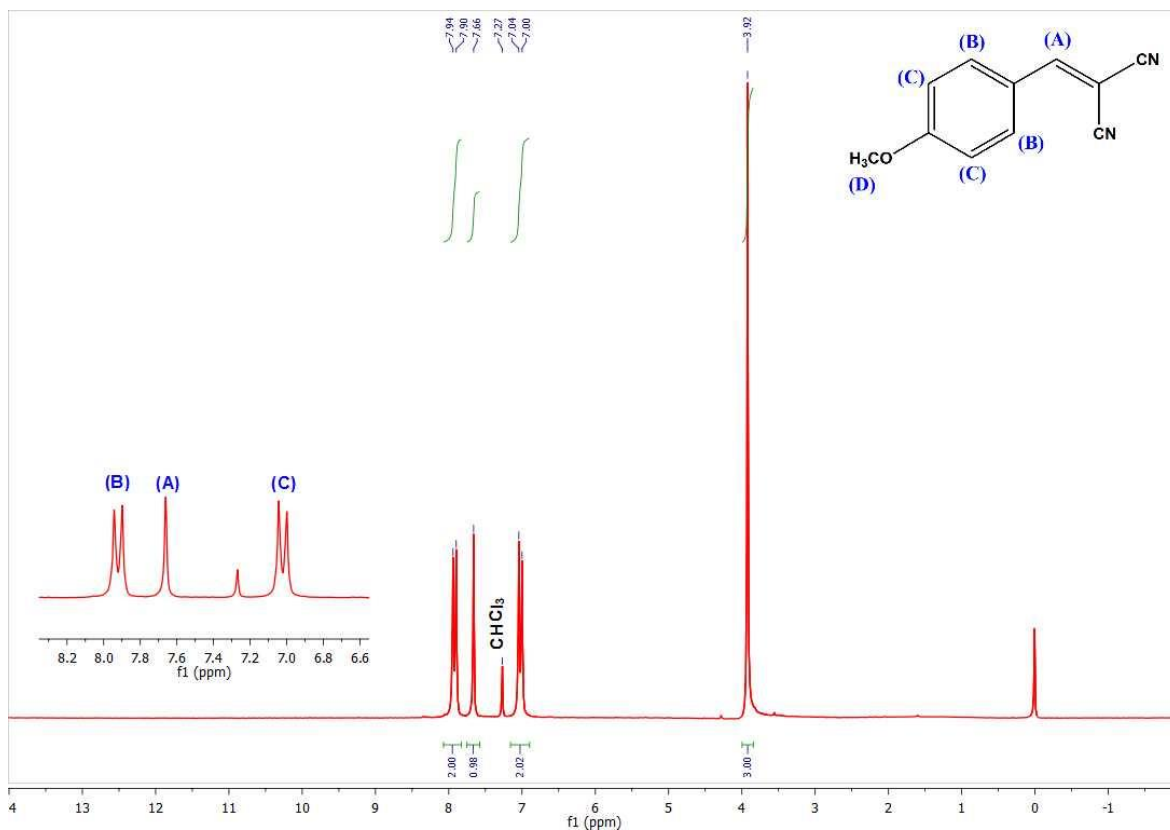
**Figura A12.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (5), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.

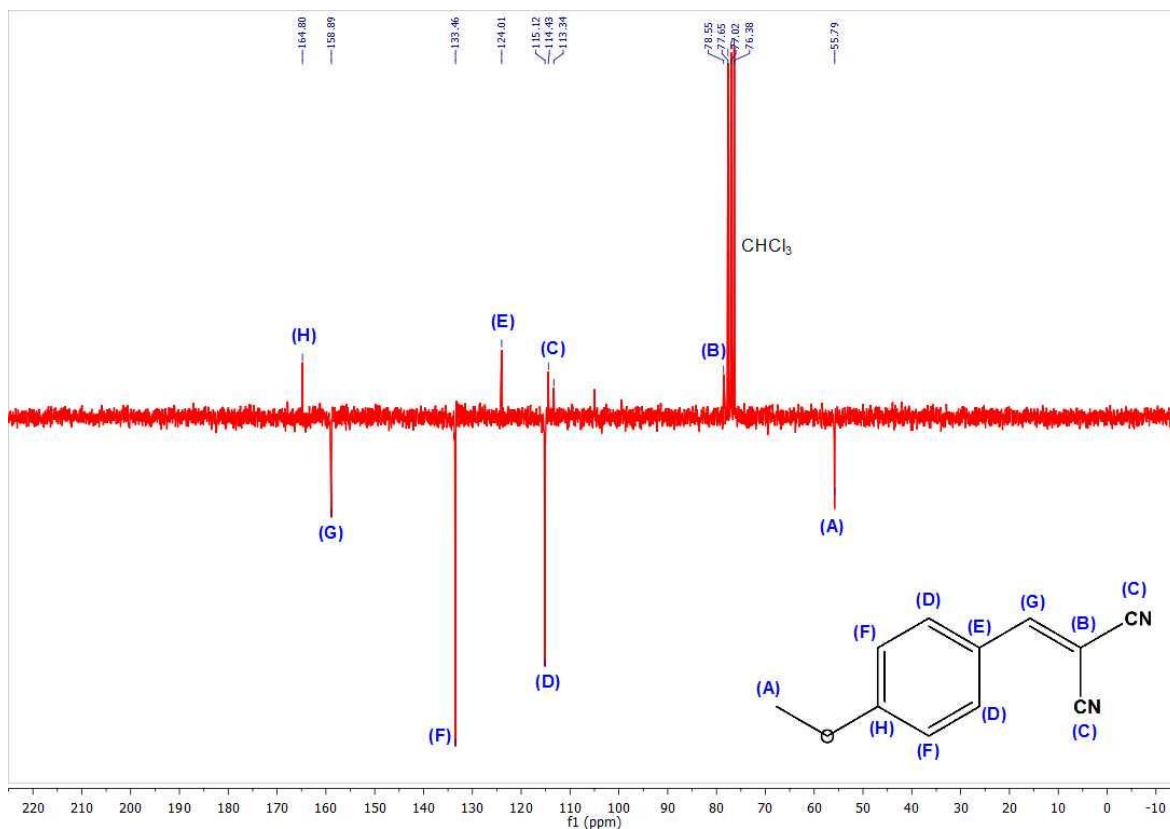
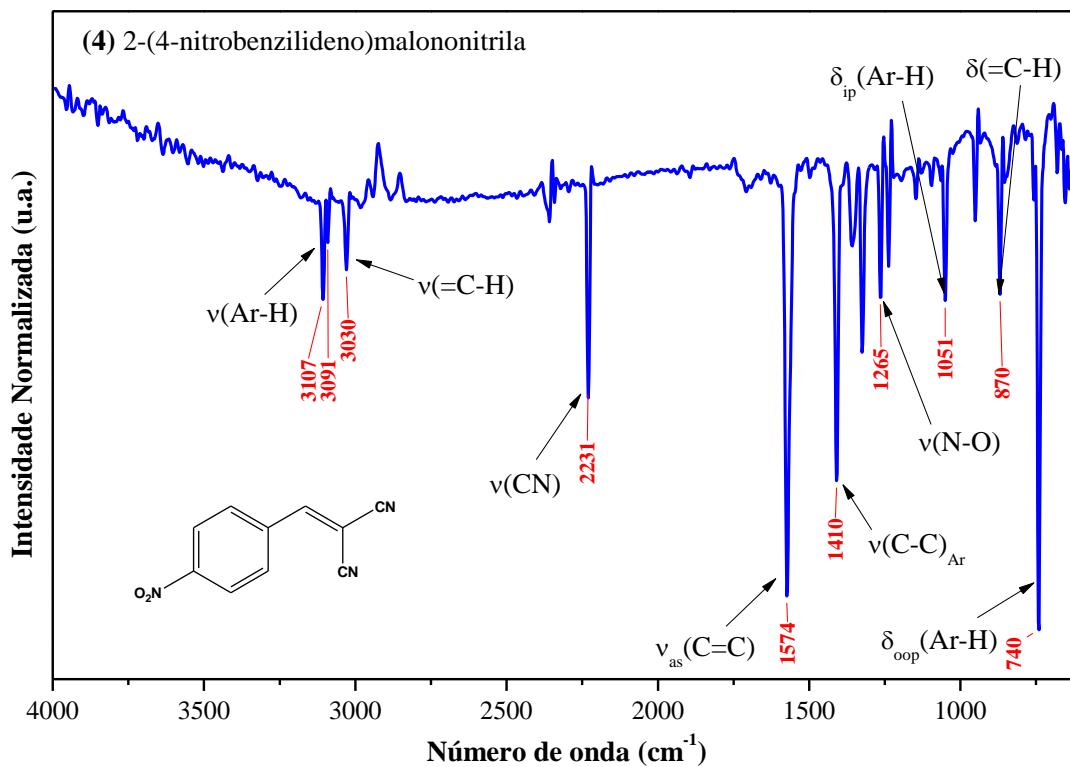


**Figura A13.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(6)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

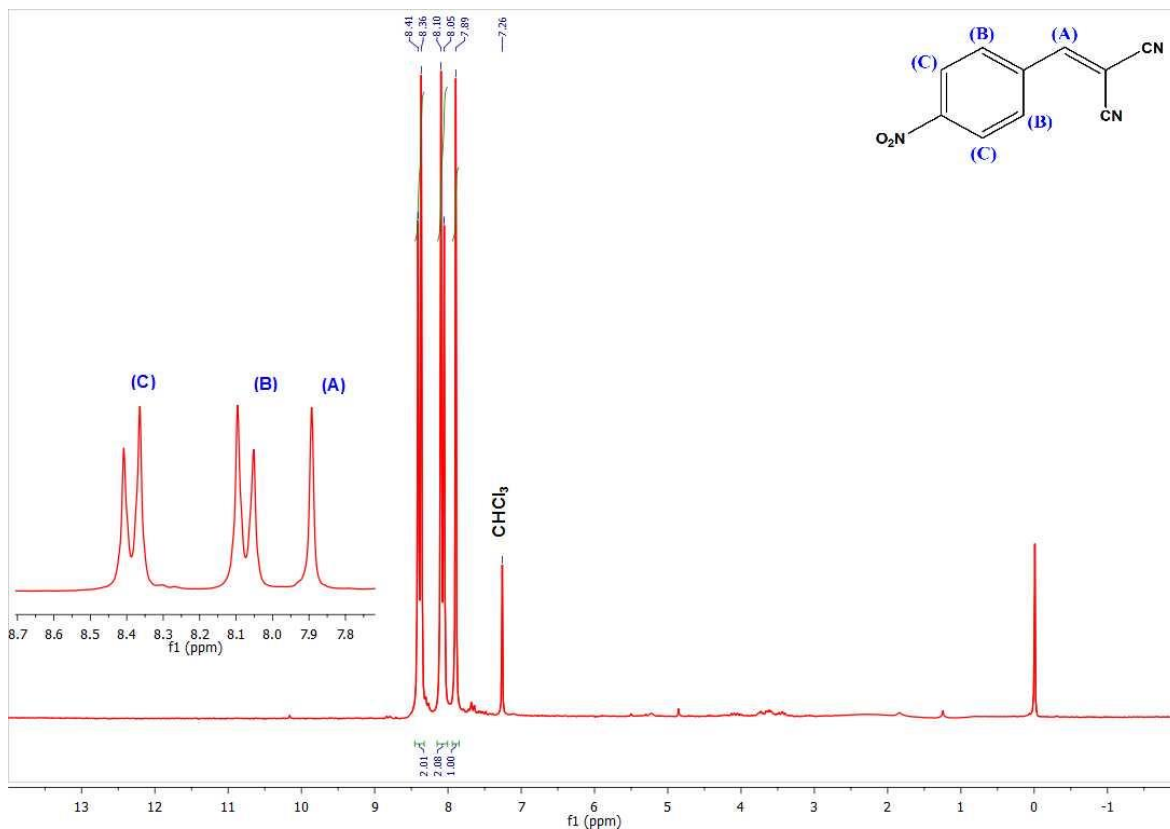


**Figura A14.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **(6)**, registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.

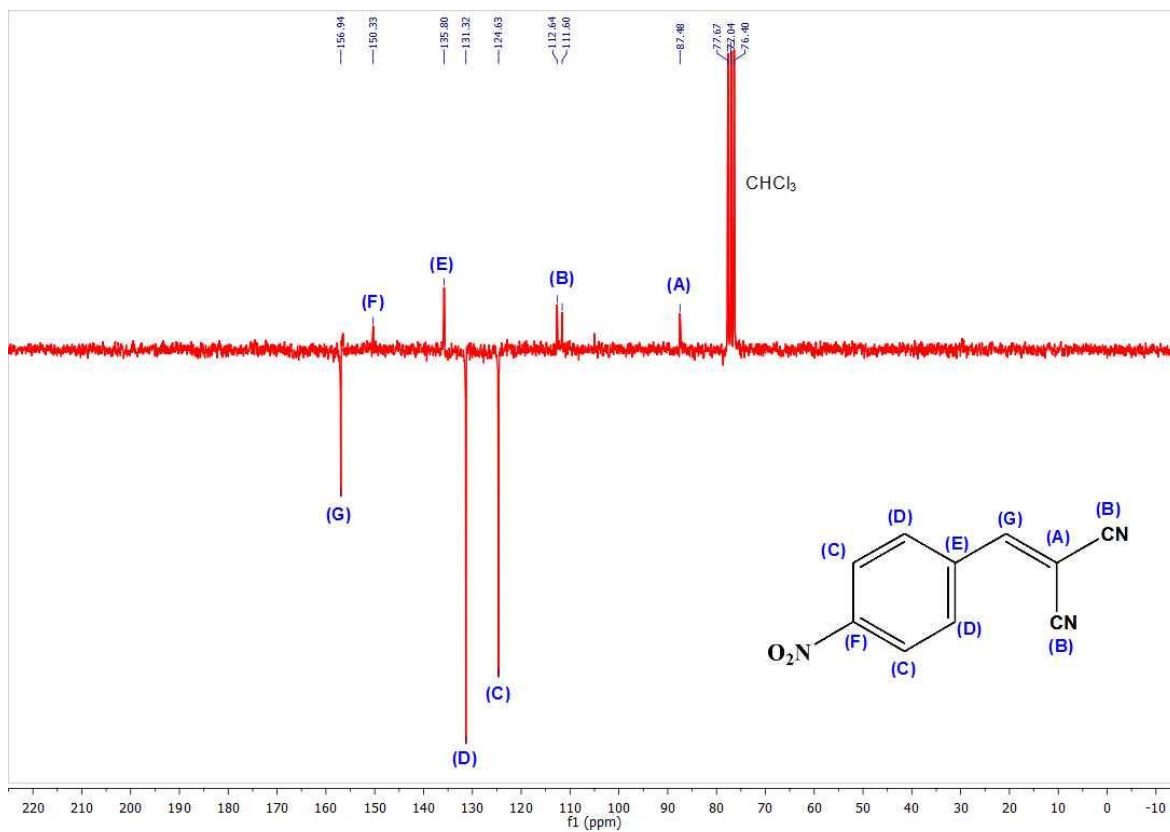


**Figura A15.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (6), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.**Figura A16.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (7) registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

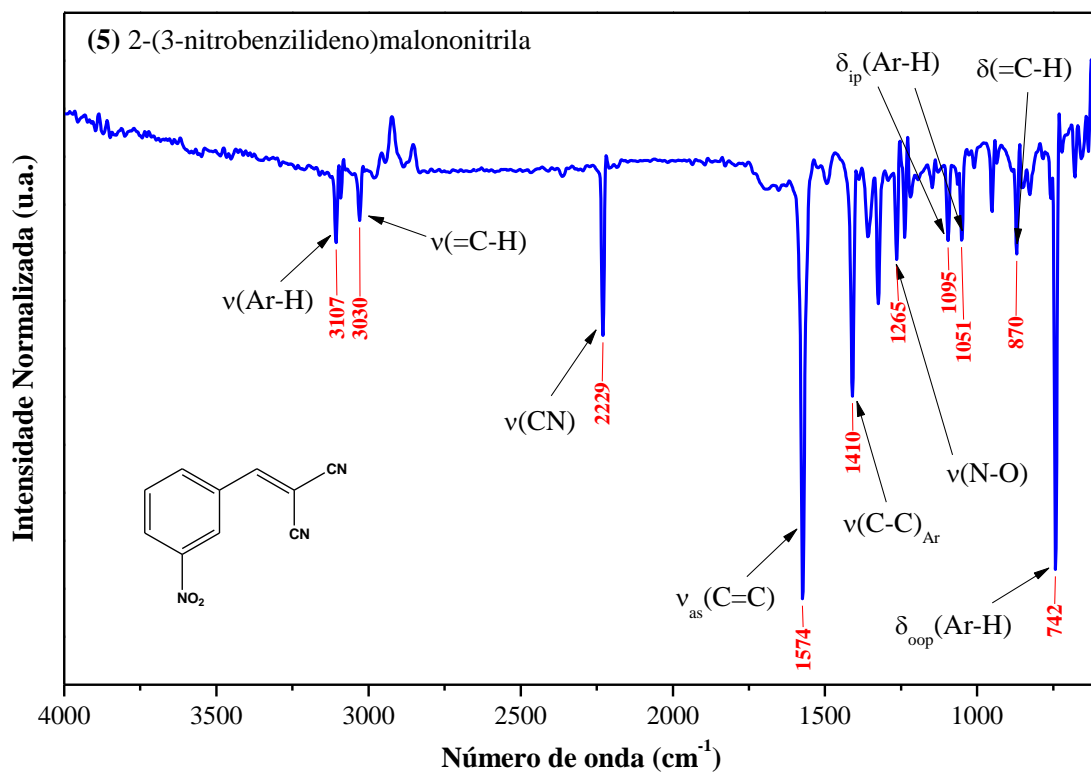
**Figura A17.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (7), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.



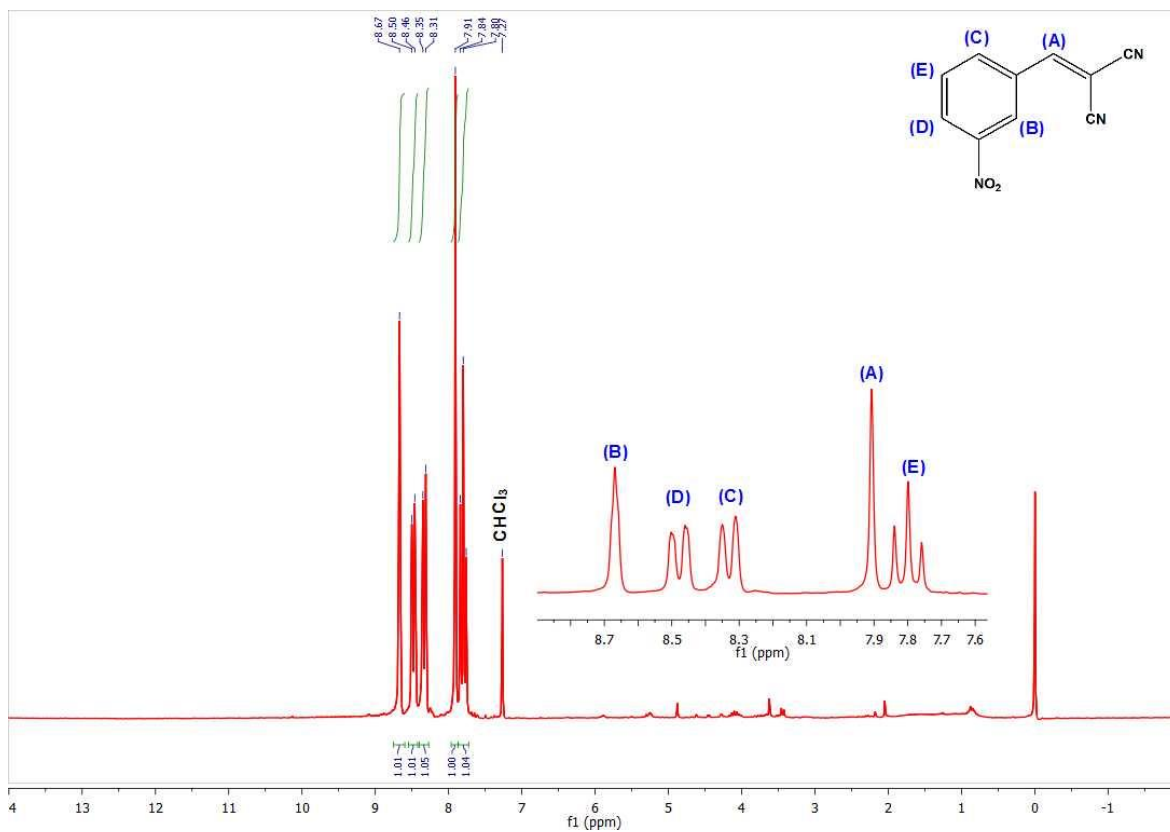
**Figura A18.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (7), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.



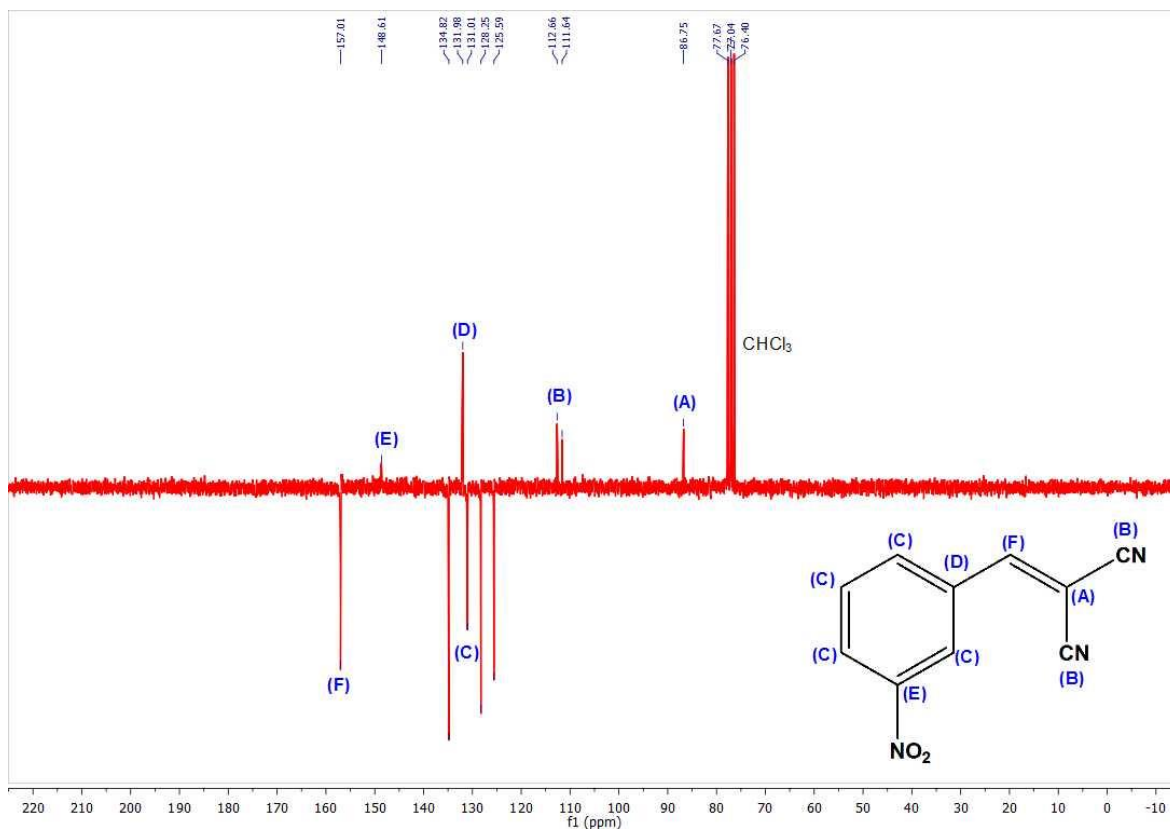
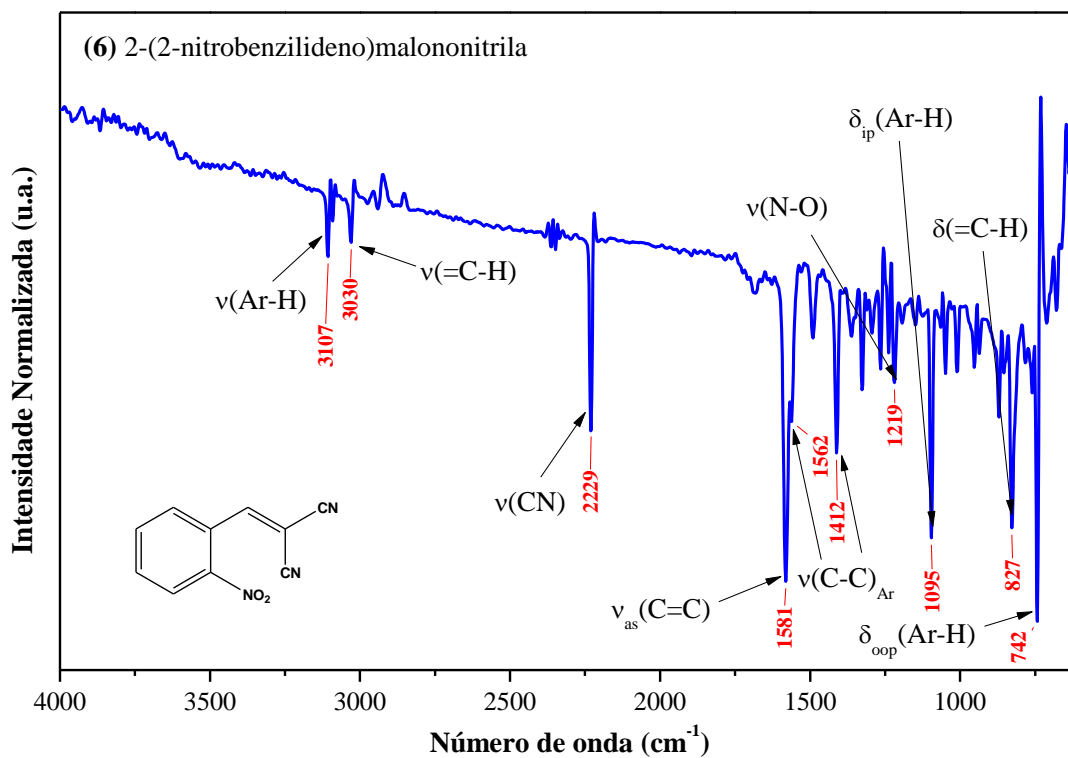
**Figura A19.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(8)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

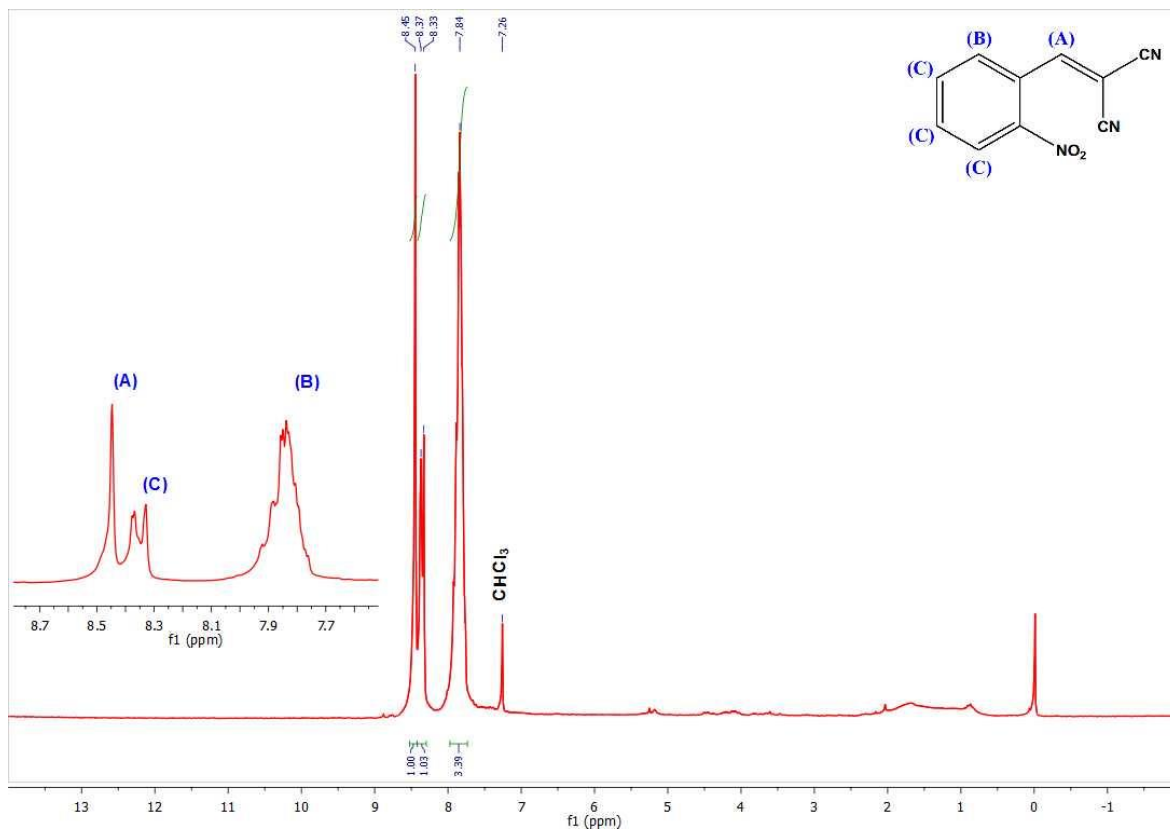
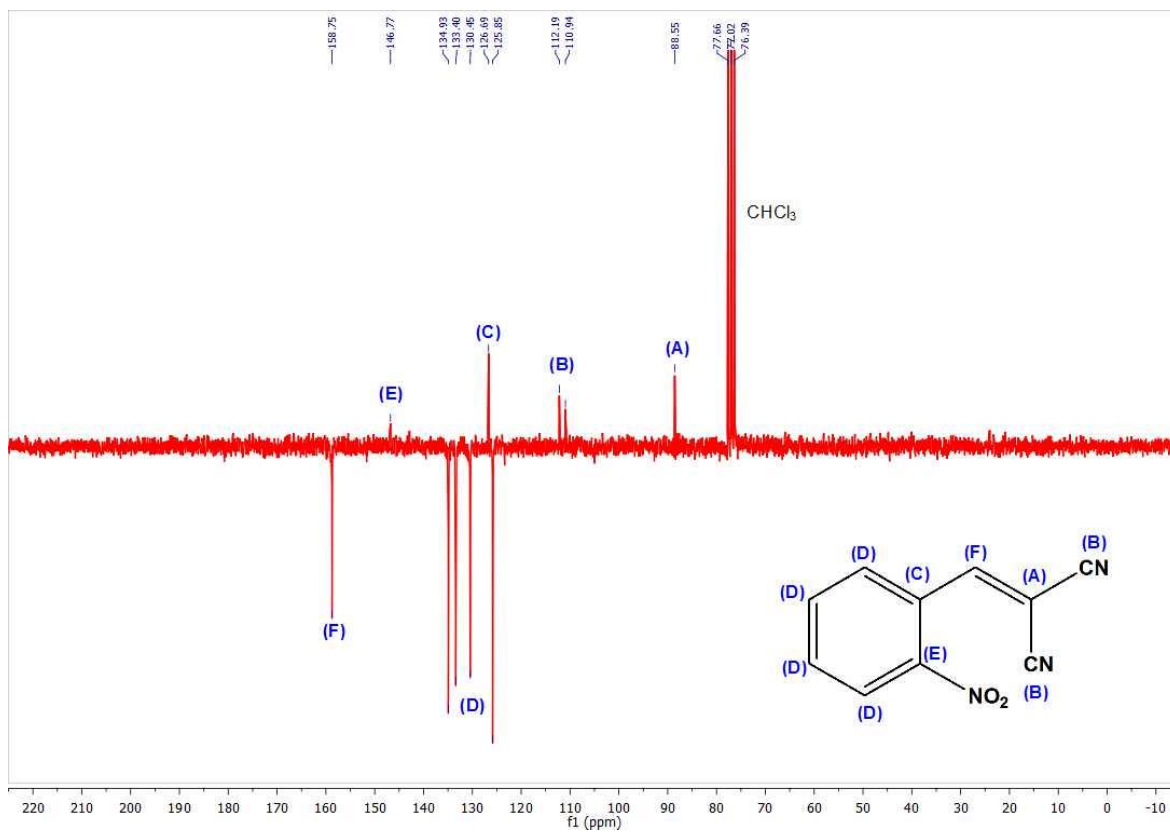


**Figura A19.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **(8)**, registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.

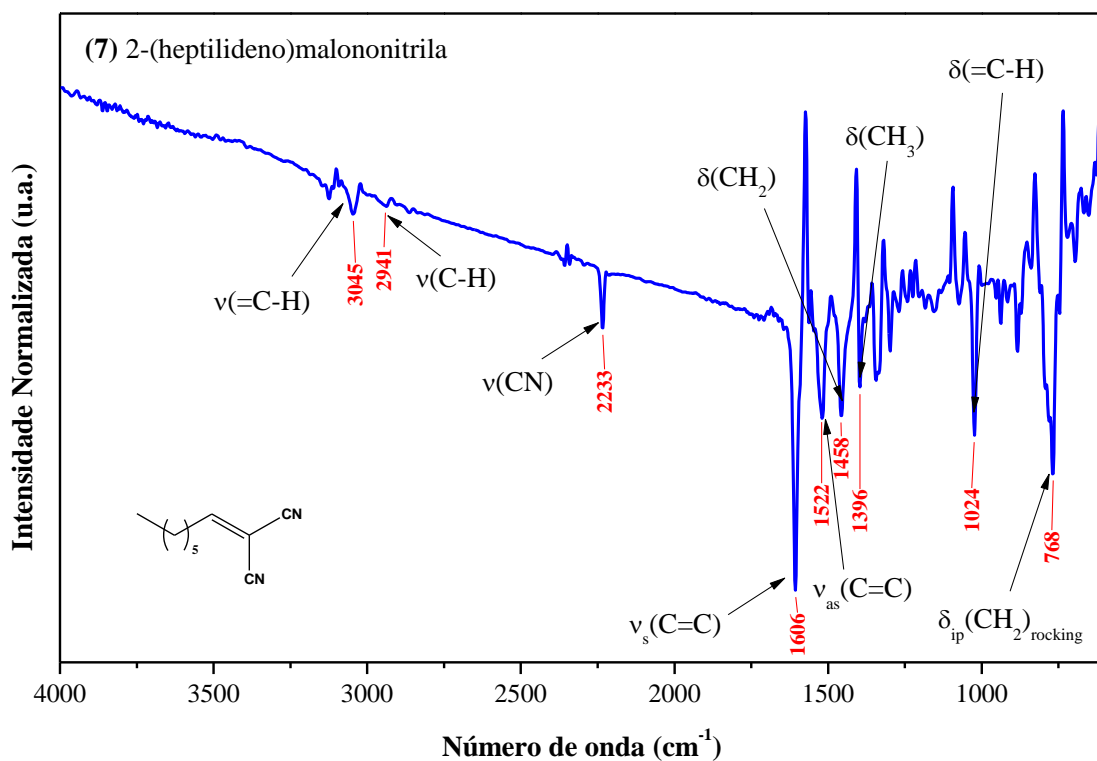




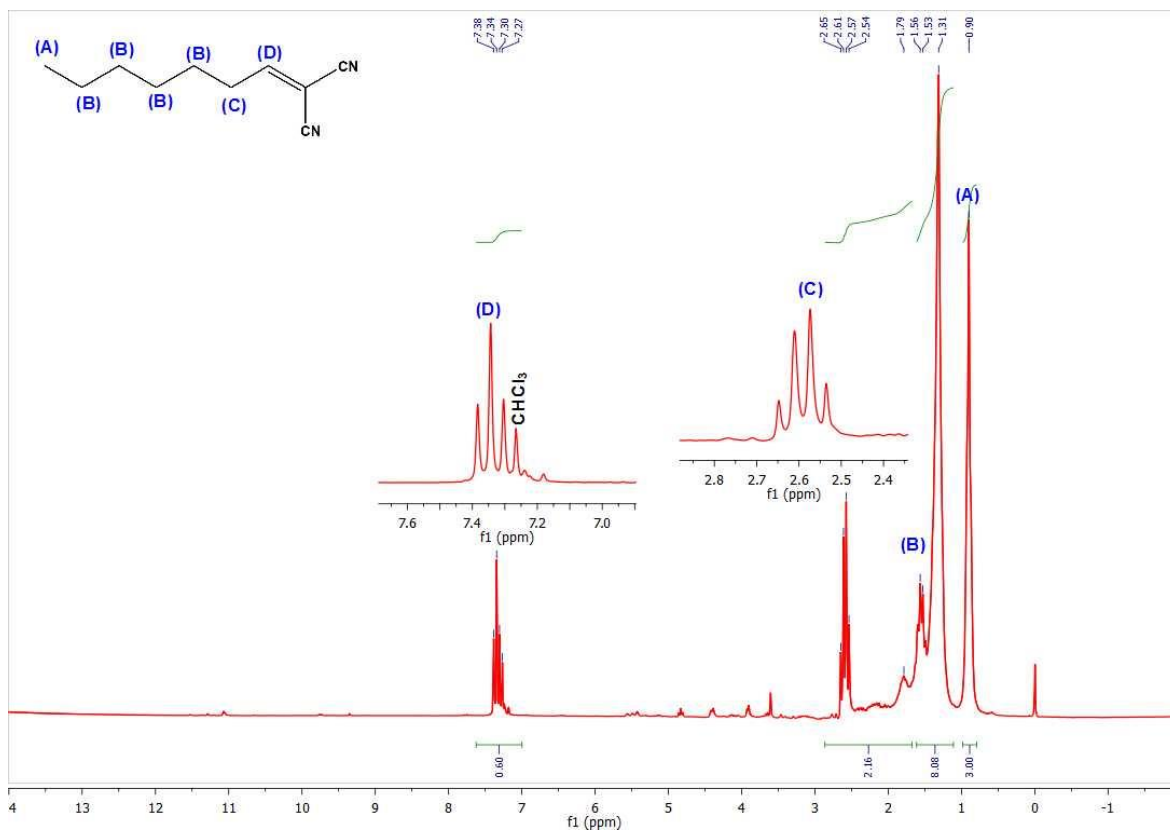
**Figura A19.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **(8)**, registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.**Figura A20.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(9)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

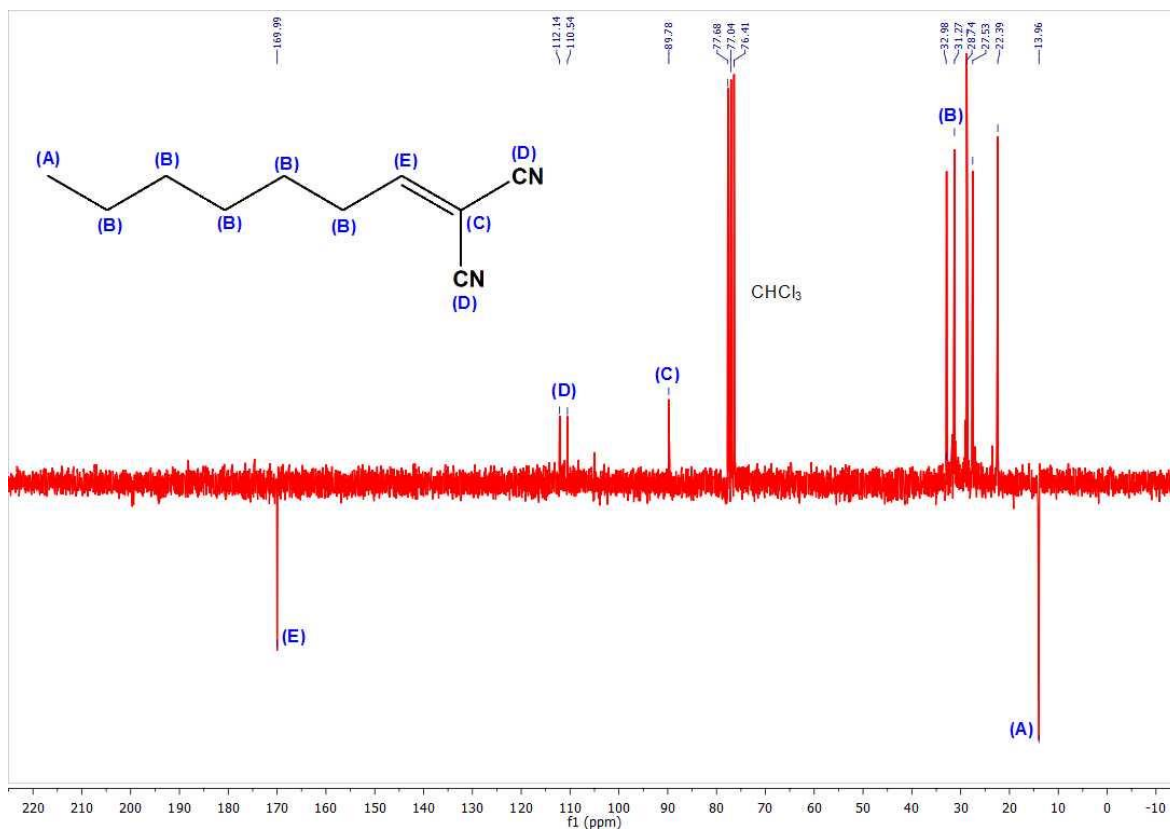
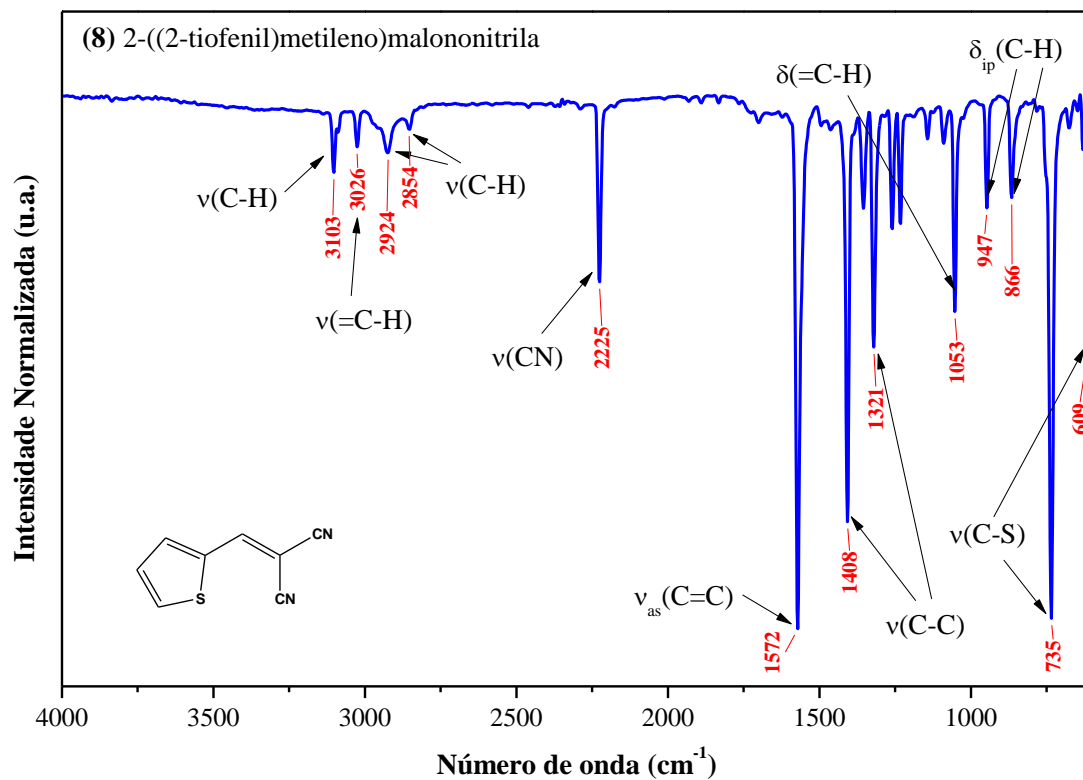
**Figura A21.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (9), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.**Figura A22.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (9), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.

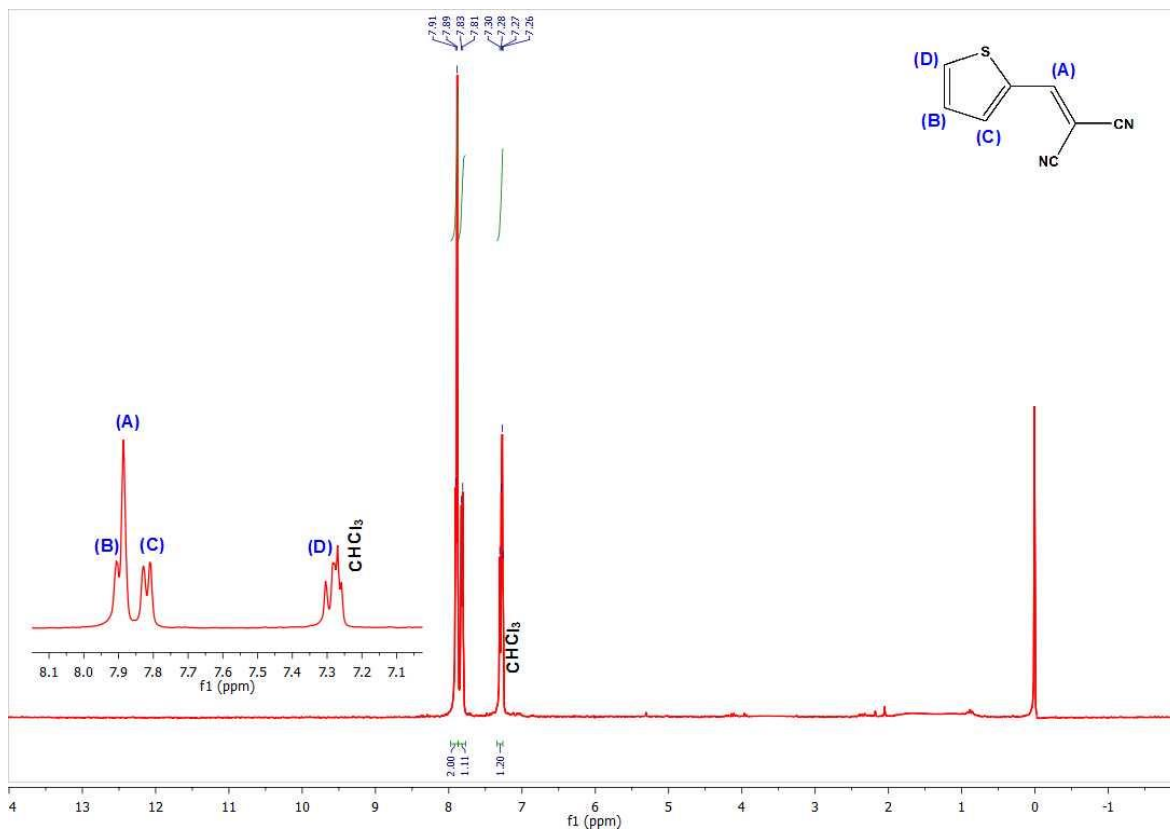
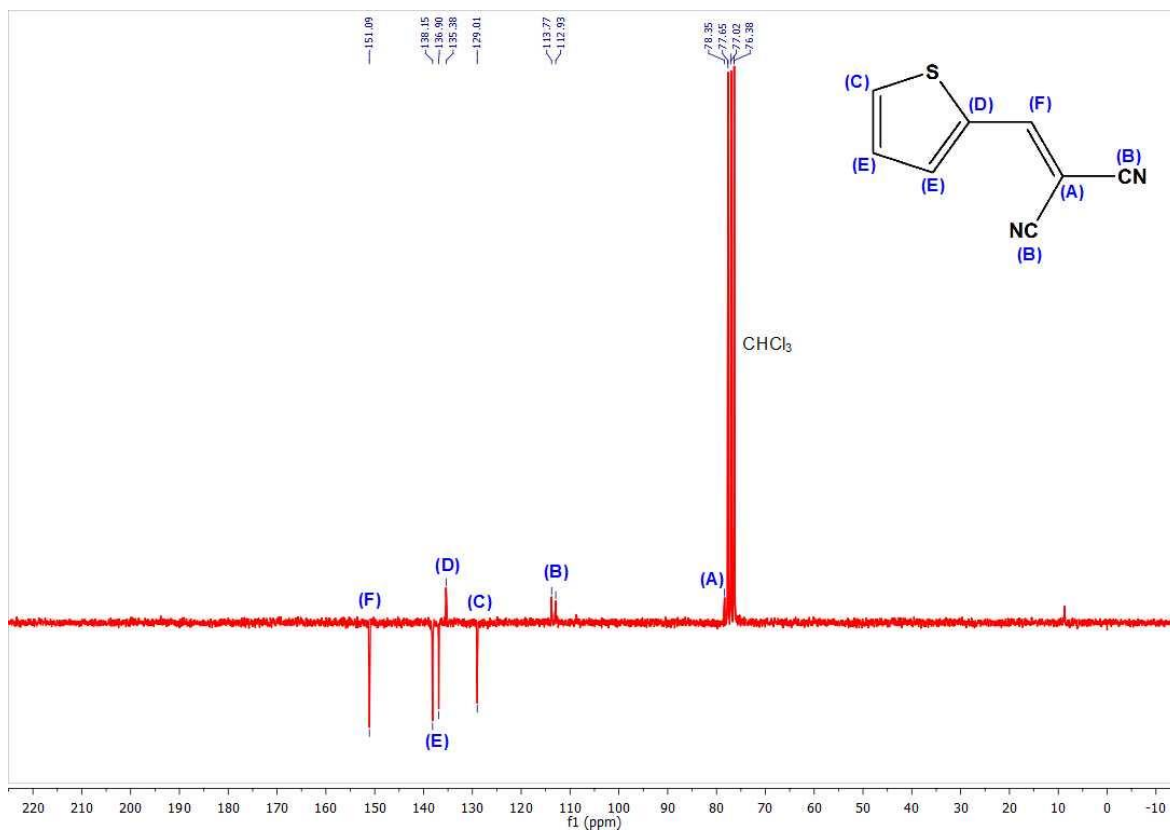
**Figura A23.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(10)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.



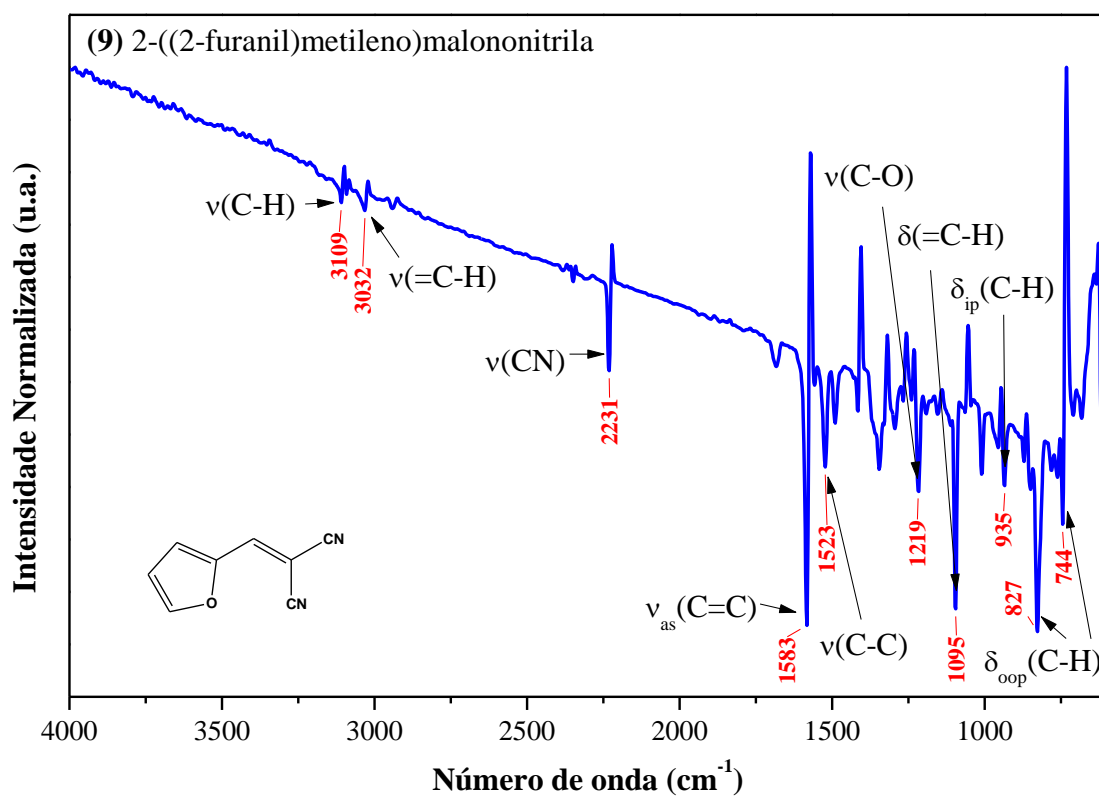
**Figura A24.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **(10)**, registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.



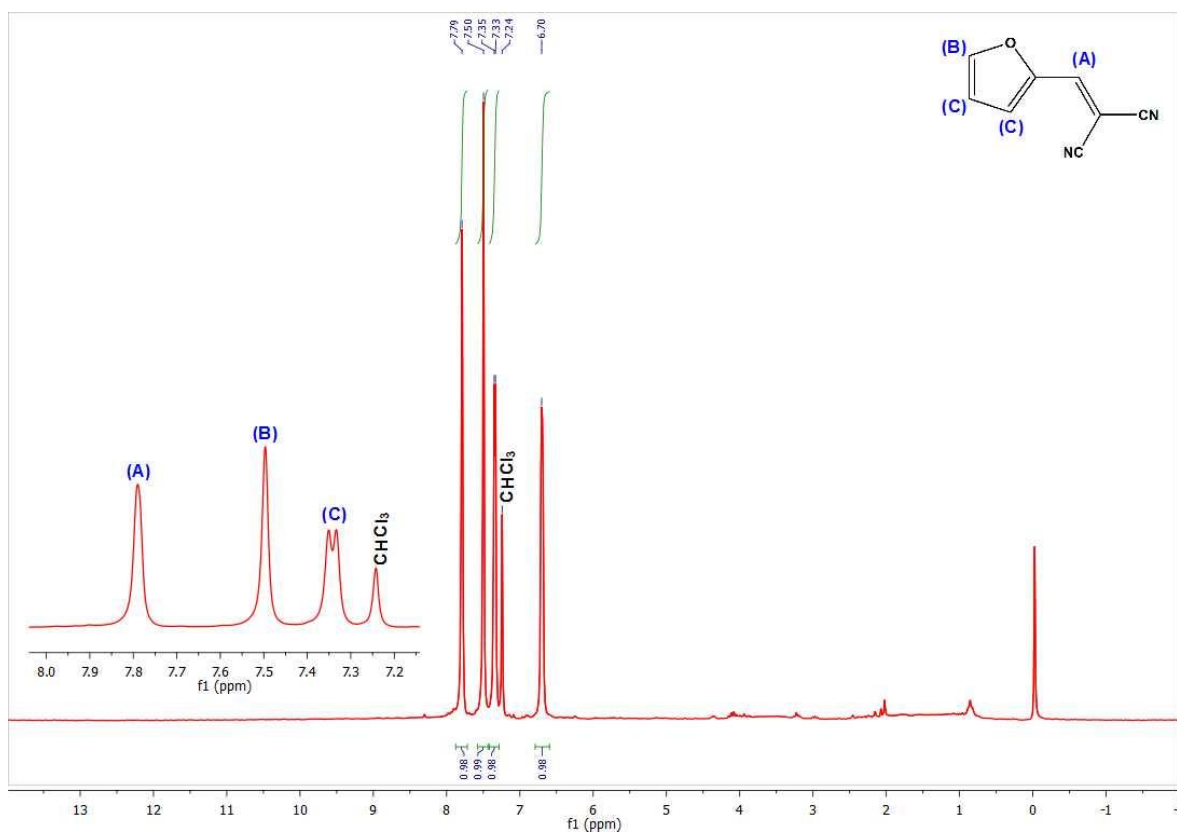
**Figura A25.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**10**), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.**Figura A26.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (**11**) registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

**Figura A27.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (**11**), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.**Figura A28.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**11**), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.

**Figura A29.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (12) registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.



**Figura A30.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (12), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.



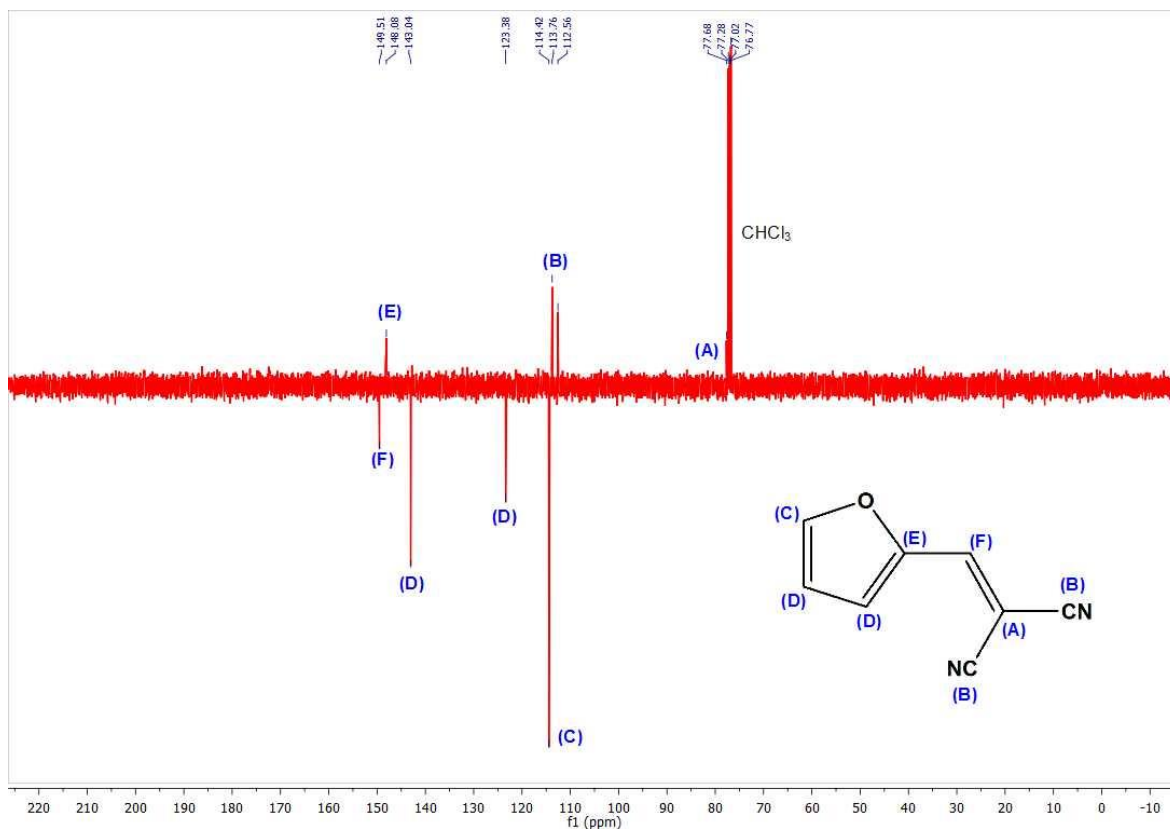
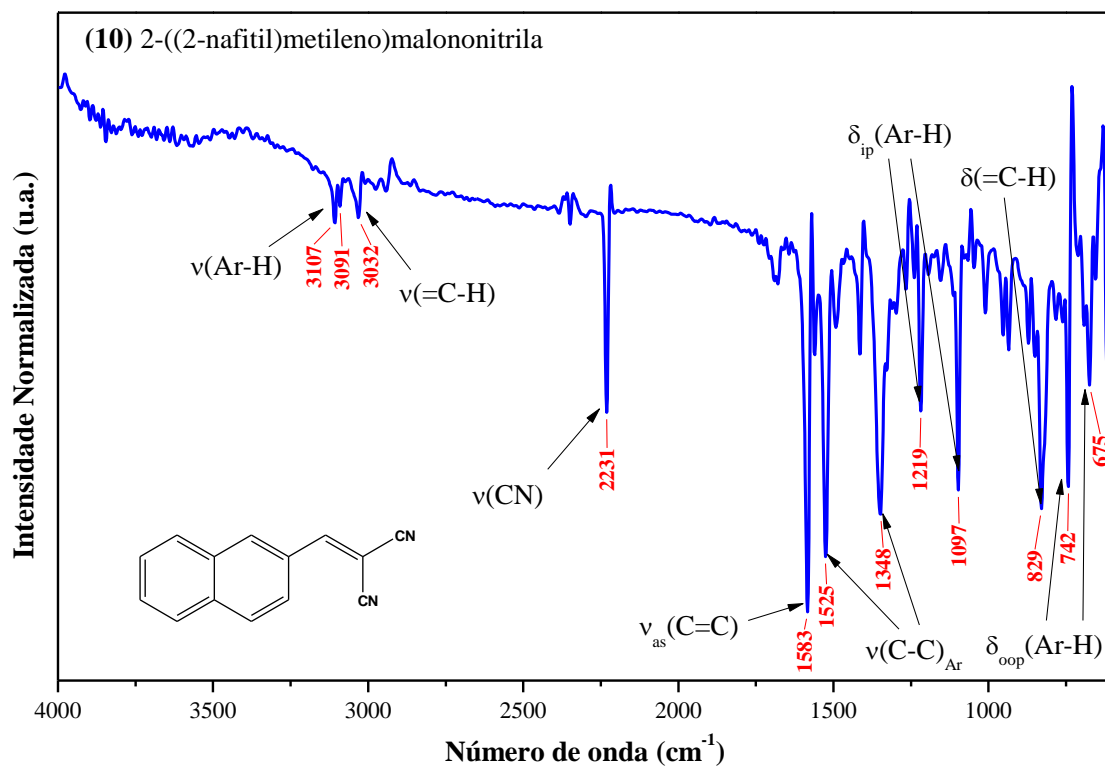
**Figura A31.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **(12)**, registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.**Figura A32.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(13)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

Figura A33. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (13), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz.

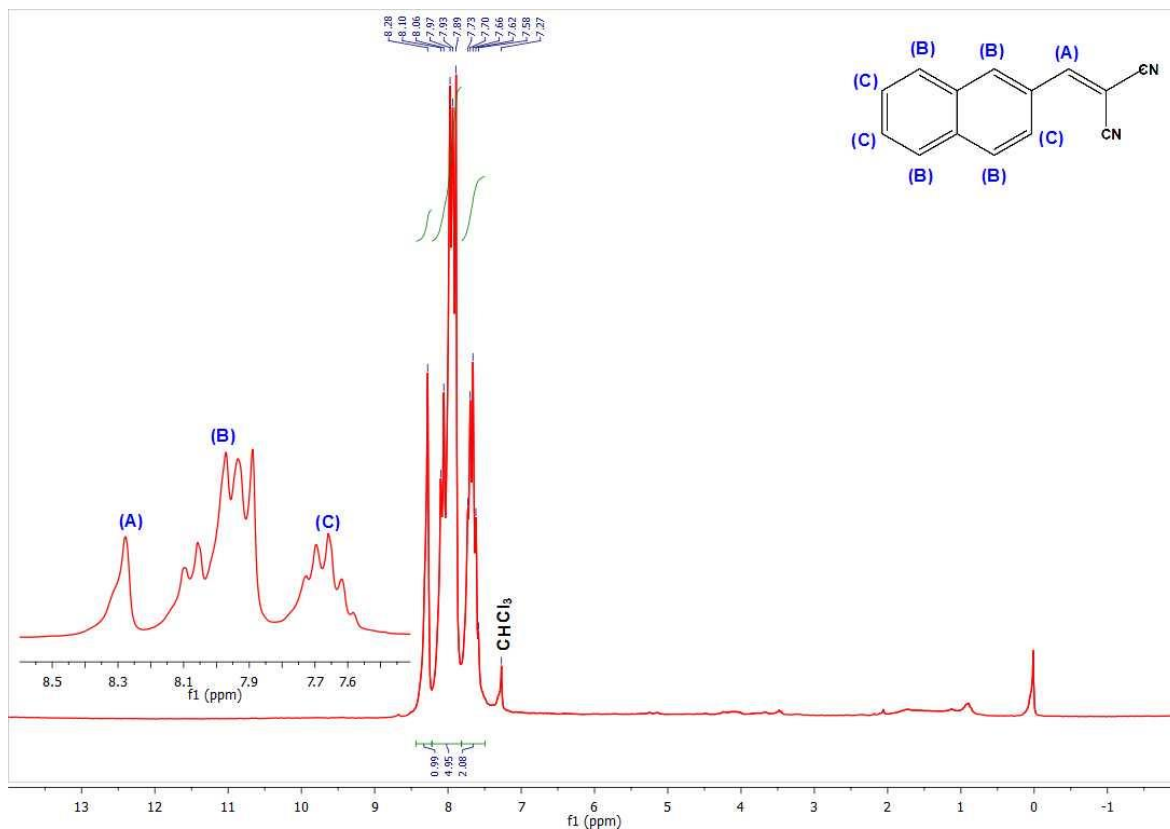
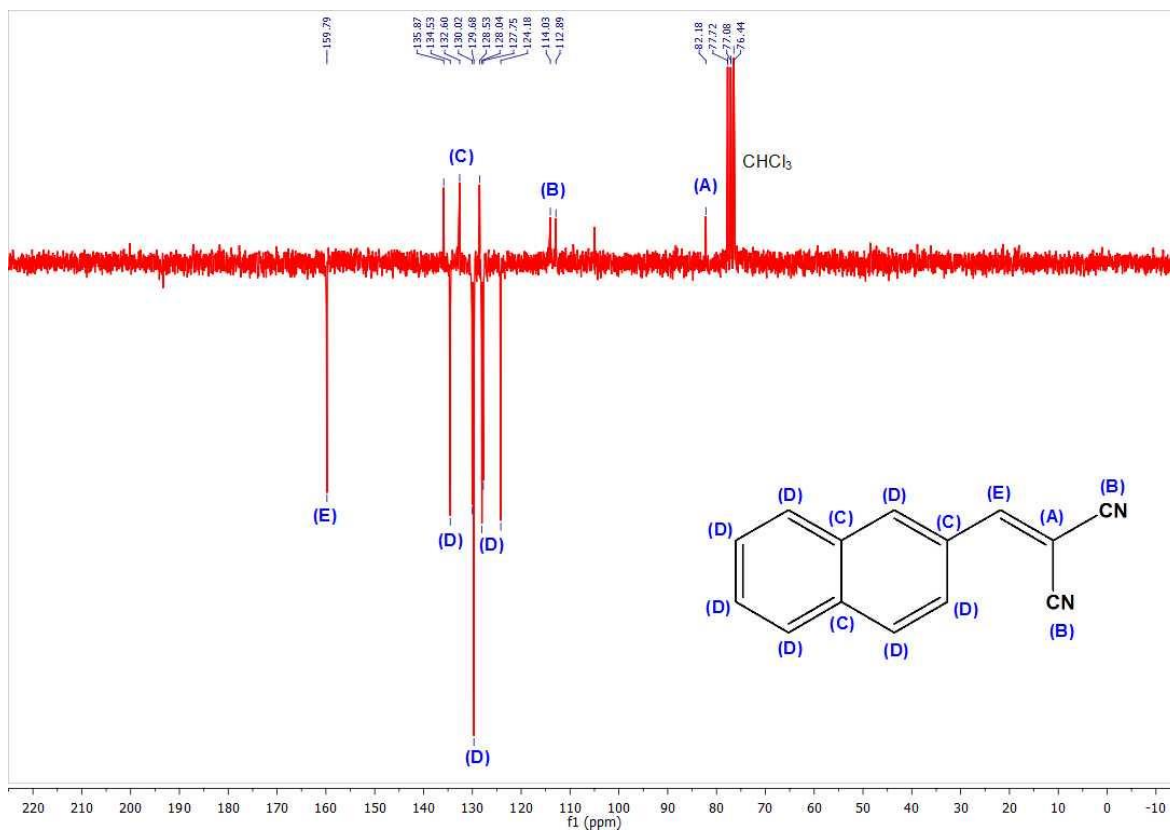


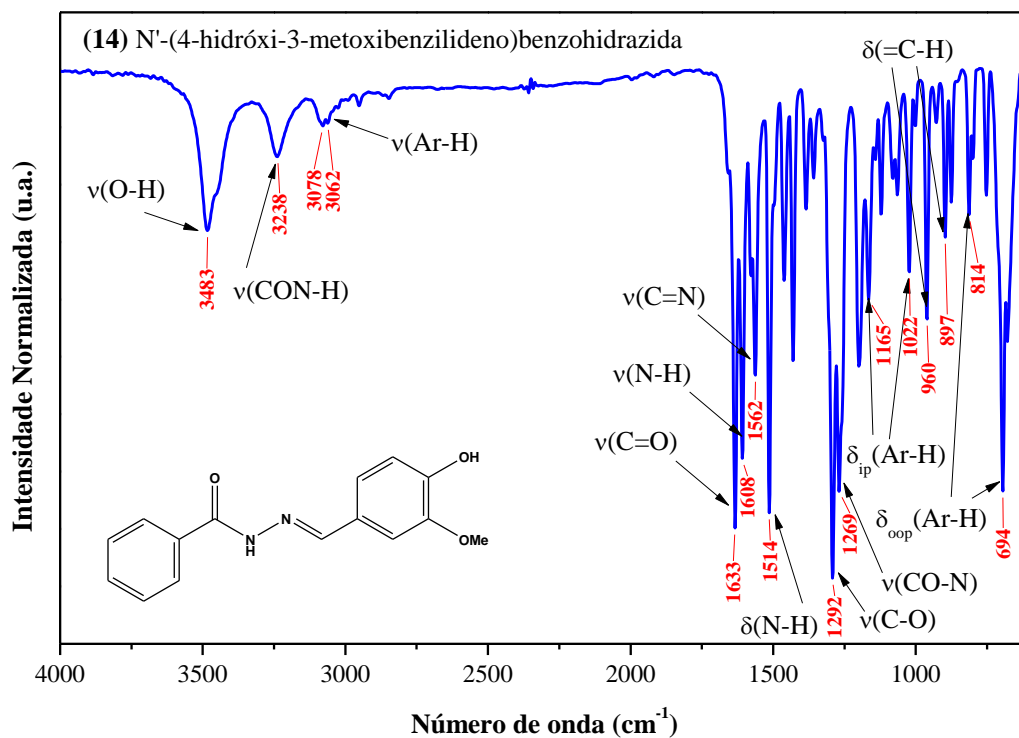
Figura A34. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (13), registrado em solução ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz.



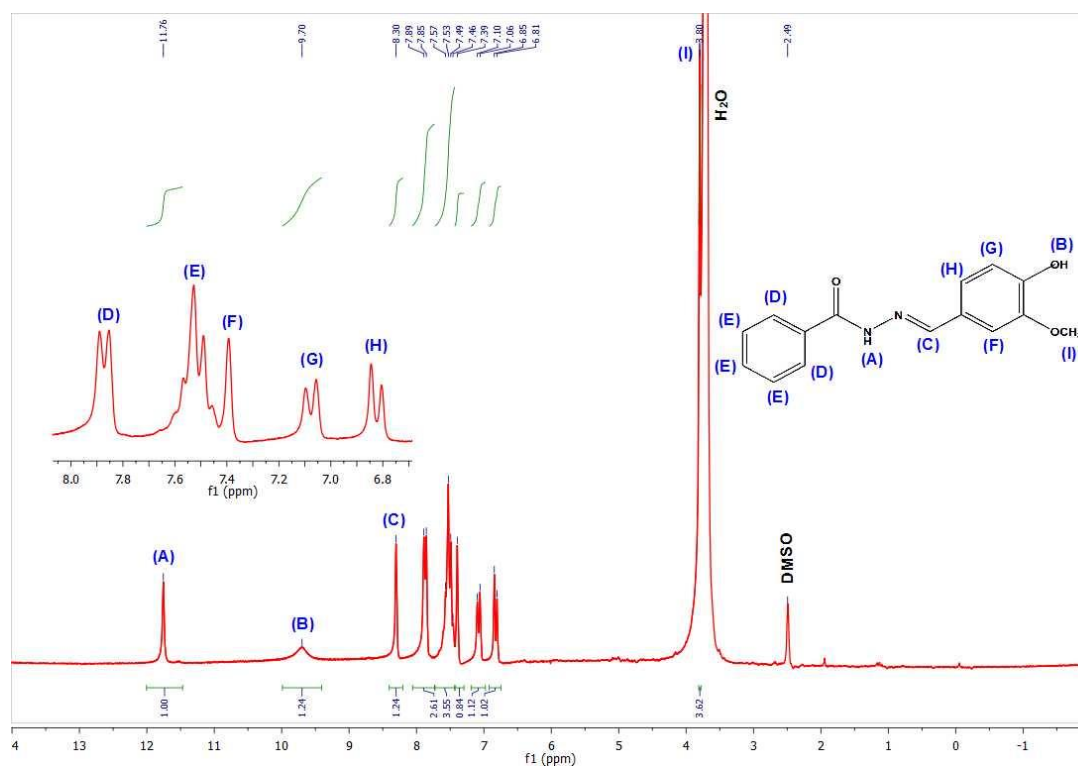


## APÊNDICE B

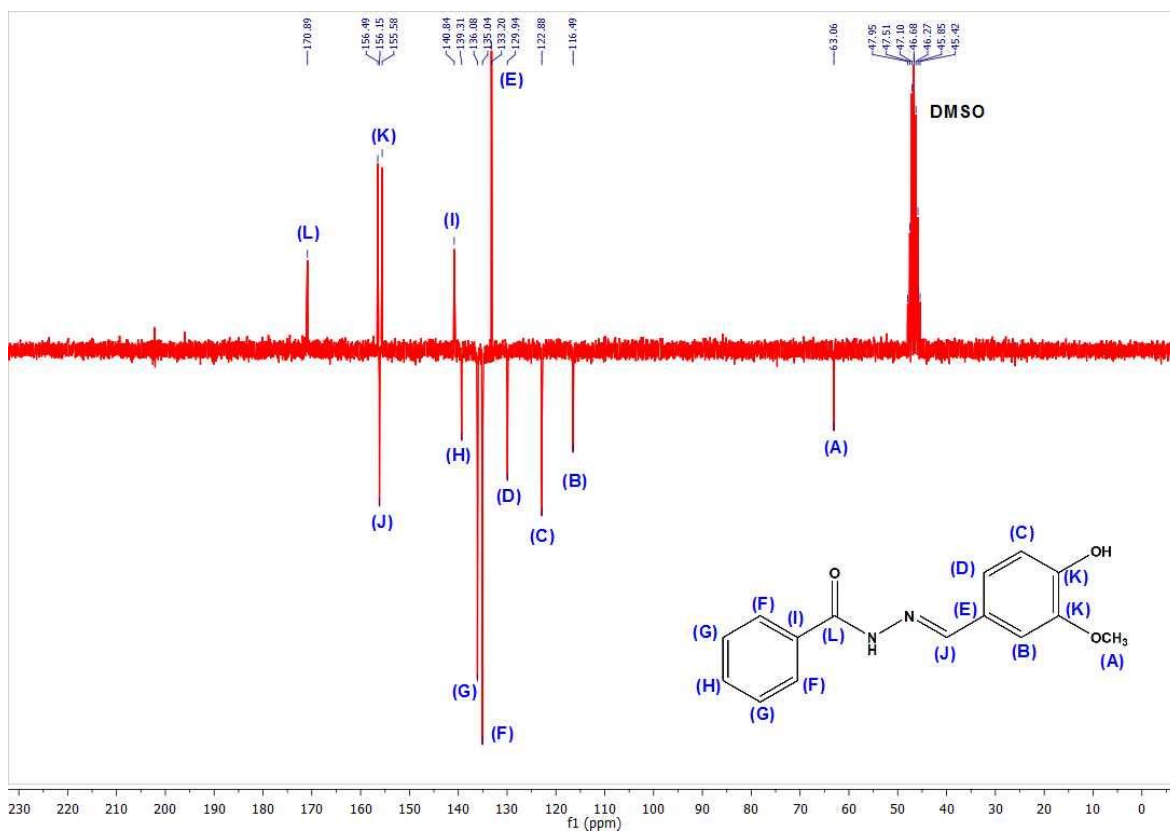
**Figura A35.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(14)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.



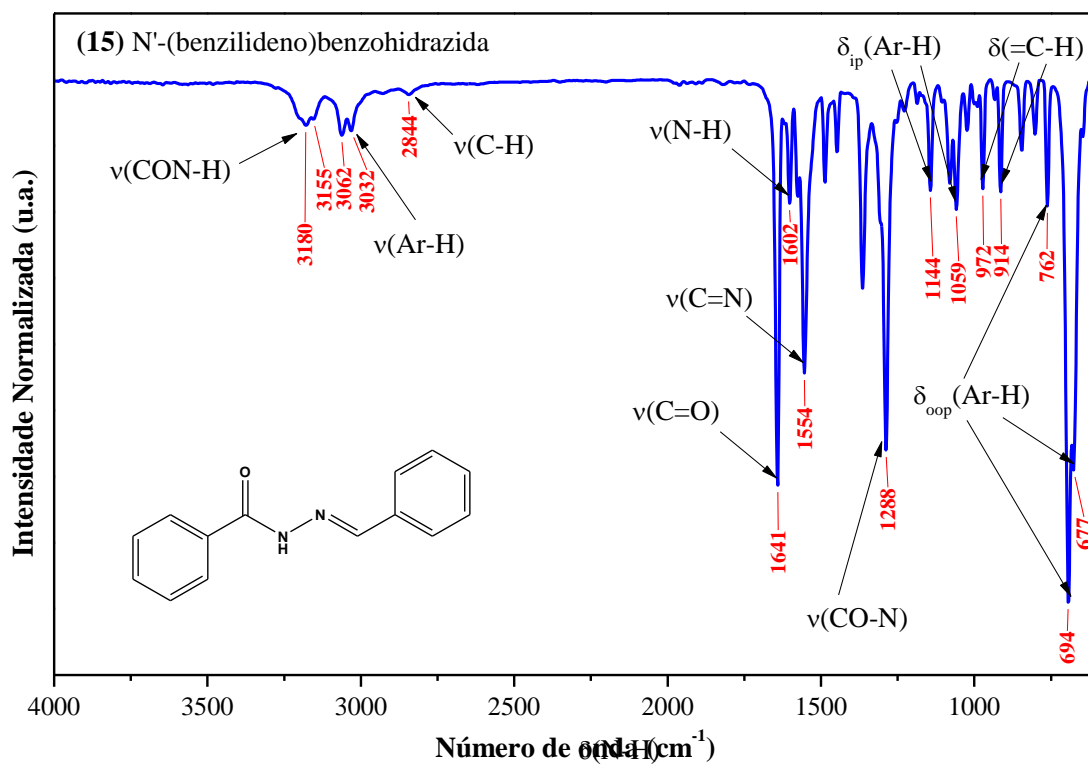
**Figura A36.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **(14)**, registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.



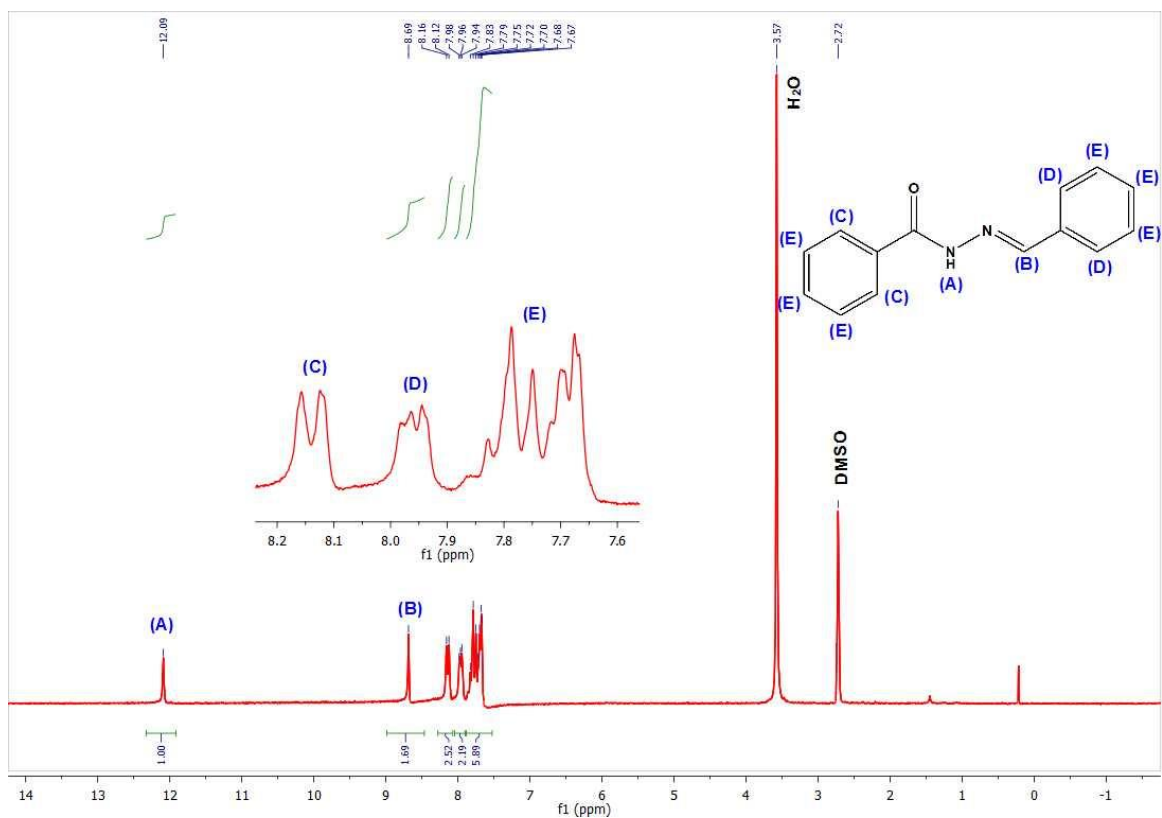
**Figura A37.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (14), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.



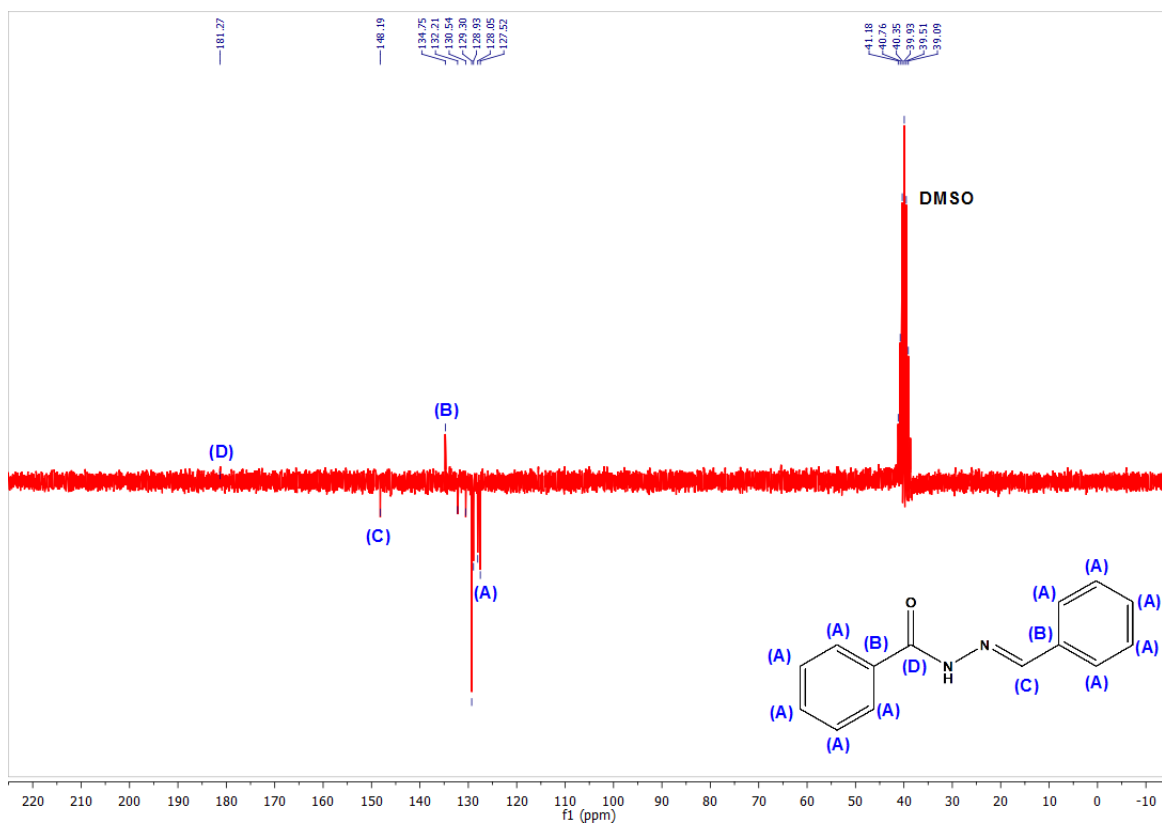
**Figura A38.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (15) registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.



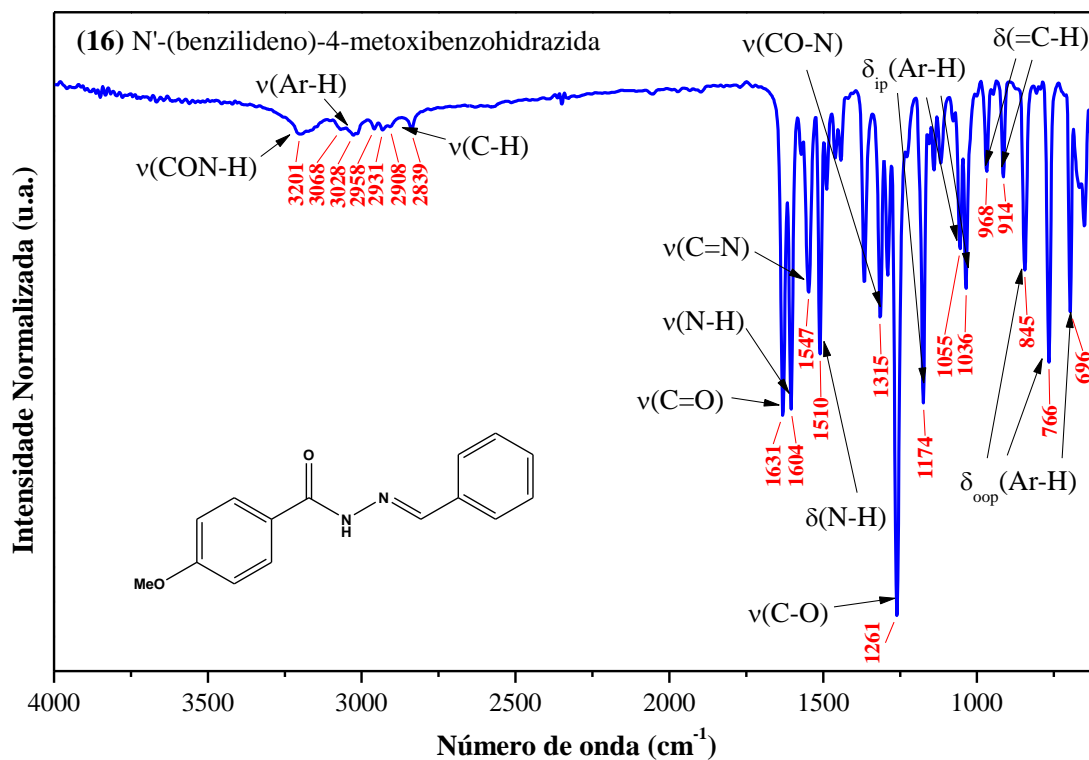
**Figura A39.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (**15**), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.



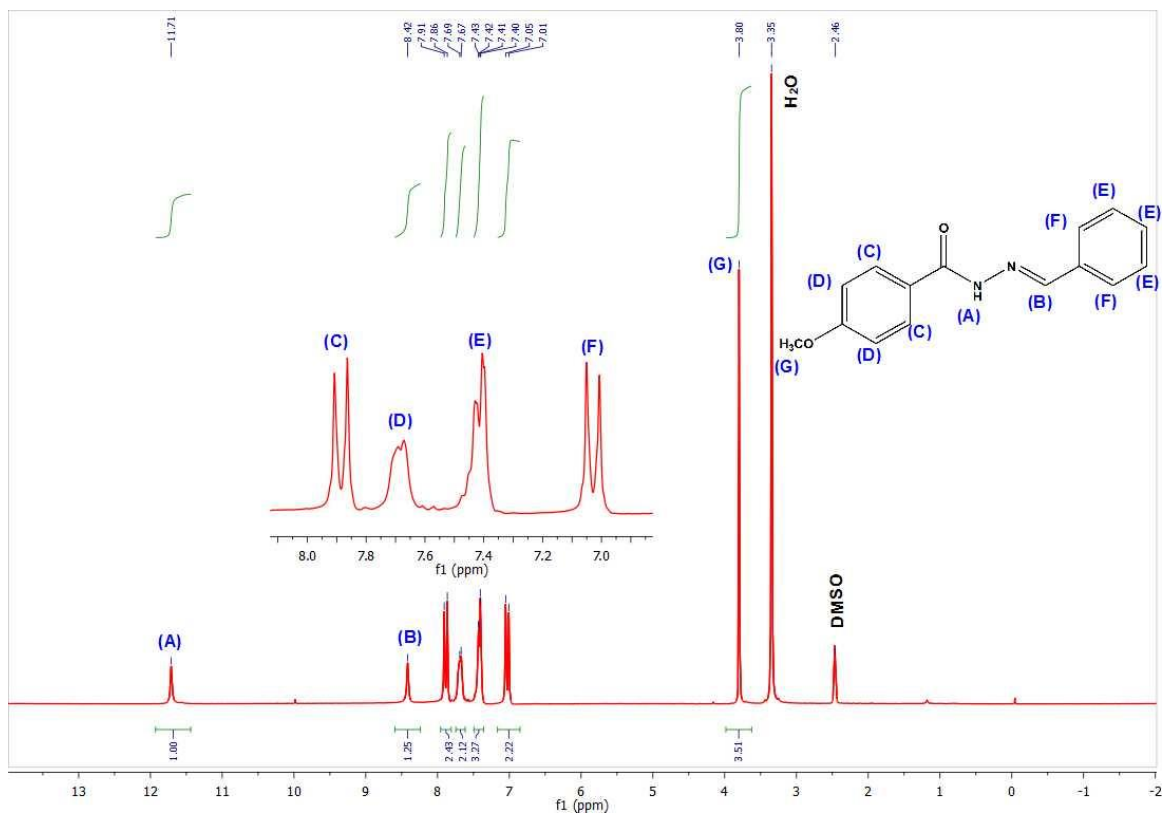
**Figura A40.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**15**), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.

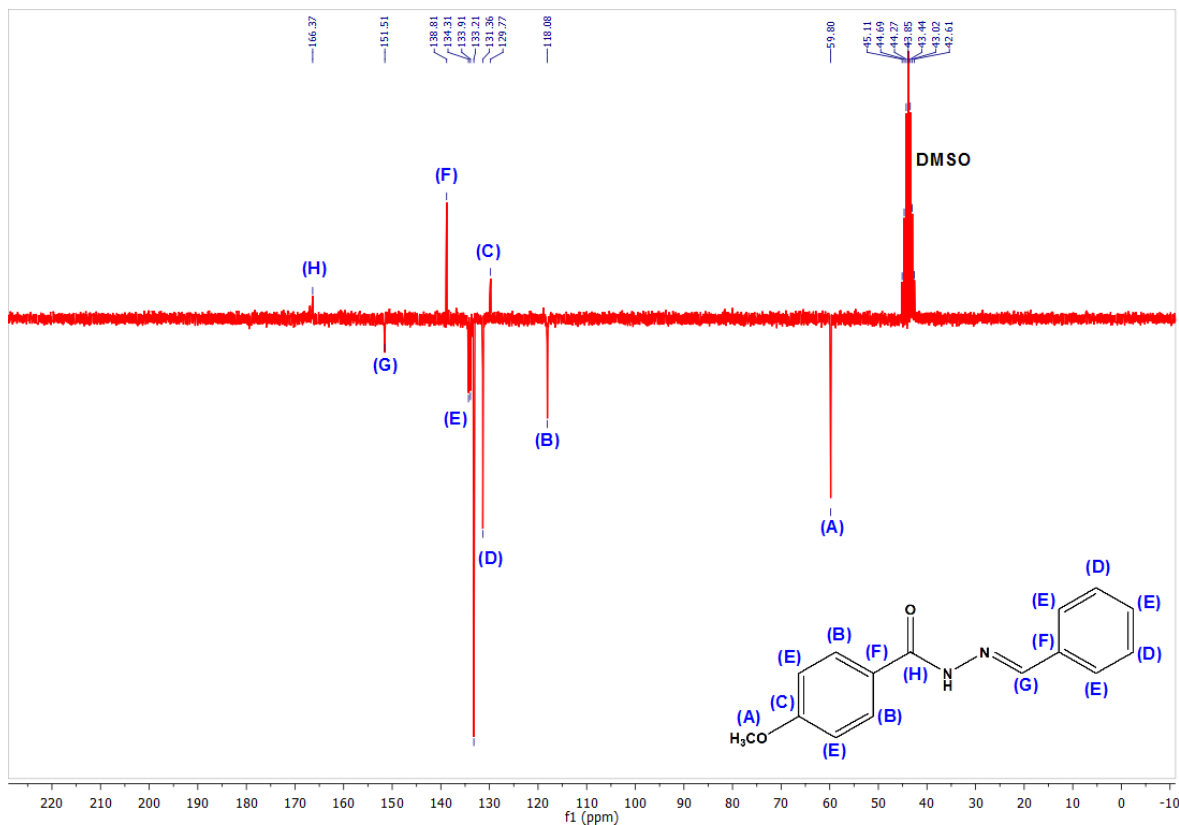
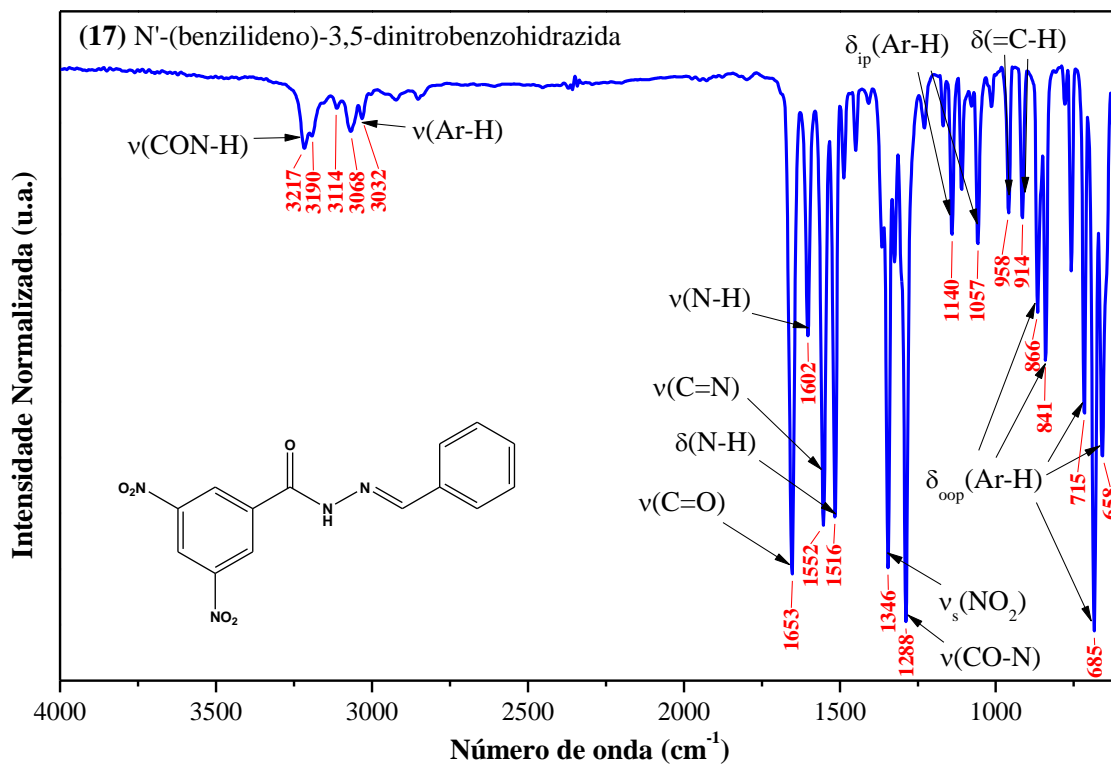


**Figura A41.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(16)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

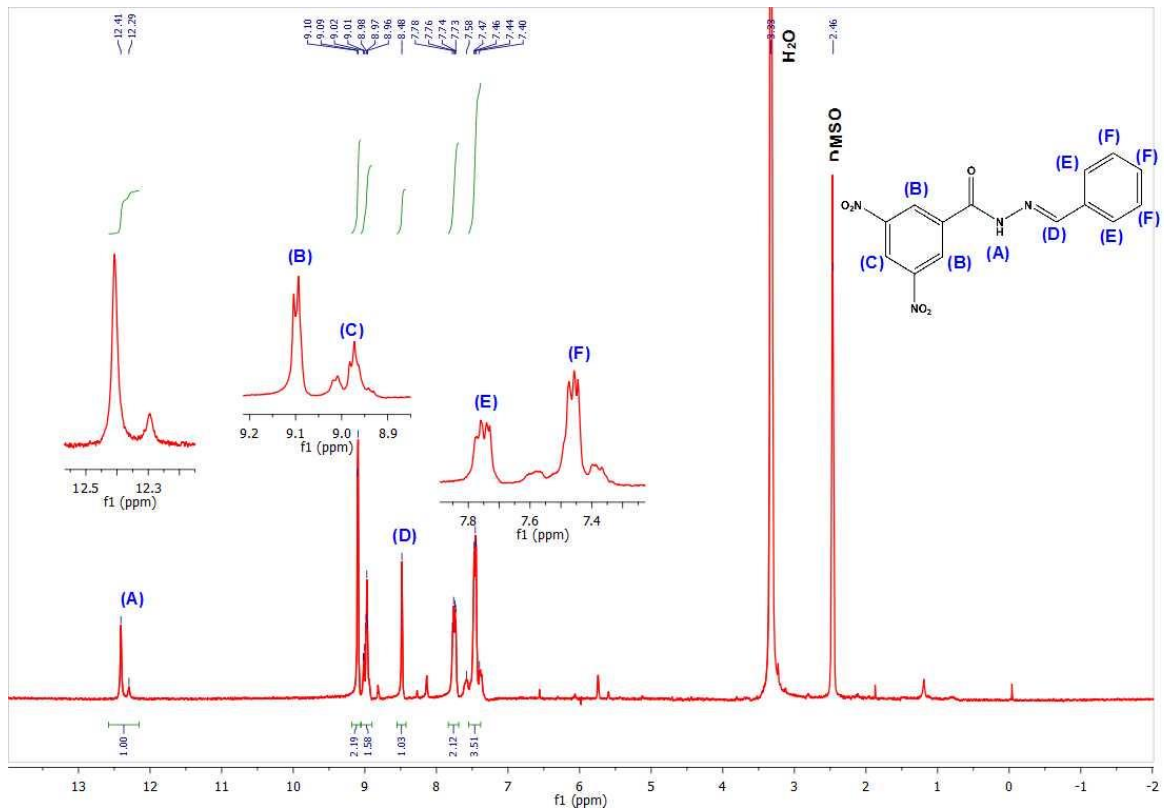


**Figura A42.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **(16)**, registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.

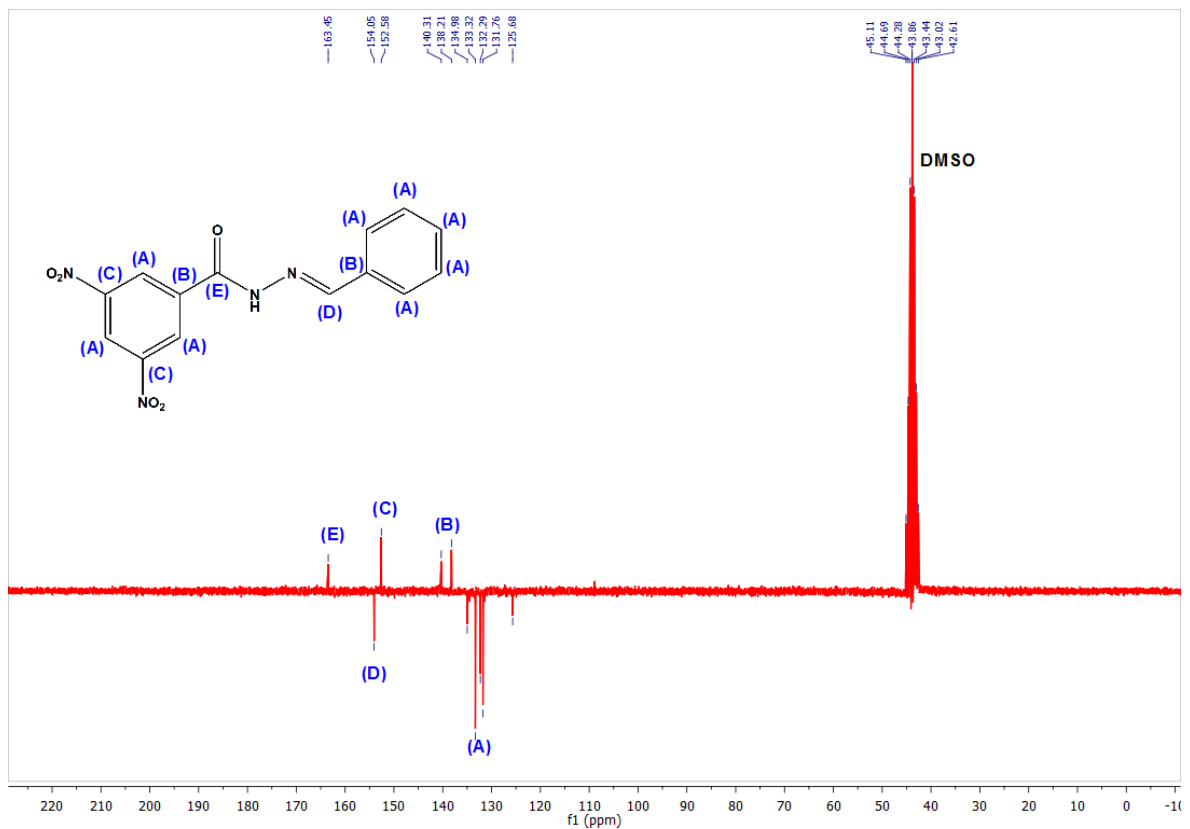


**Figura A43.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**16**), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.**Figura A44.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (**17**) registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

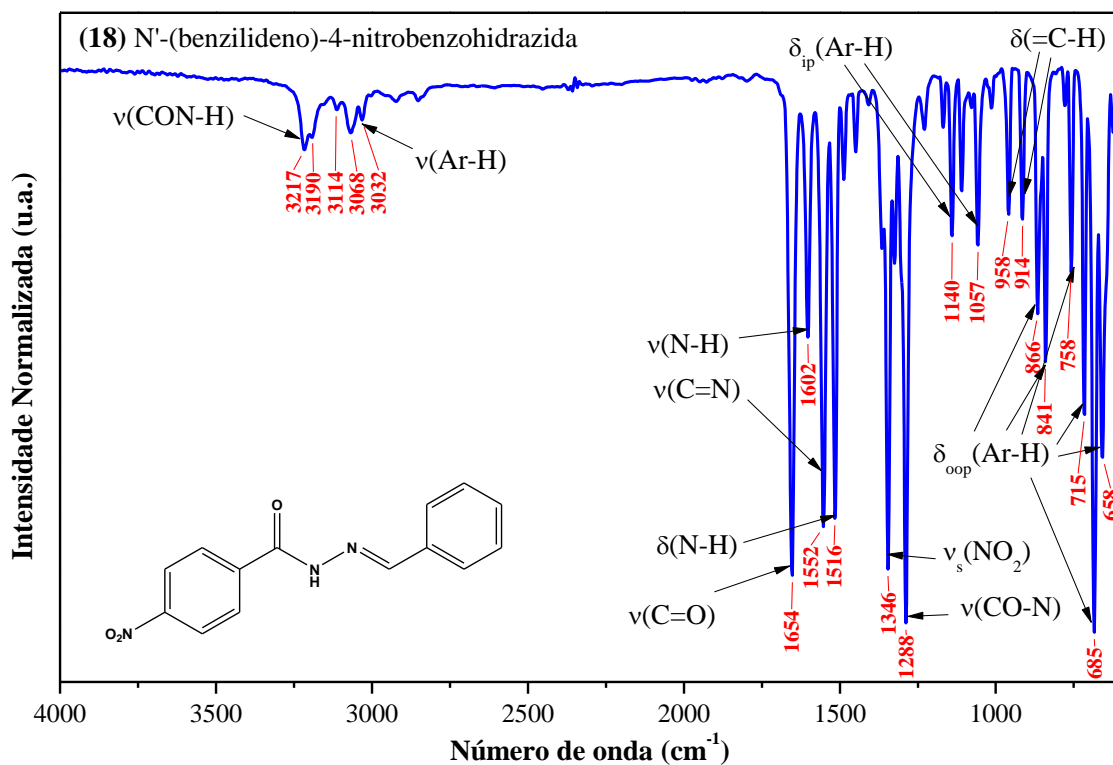
**Figura A45.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (17), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.



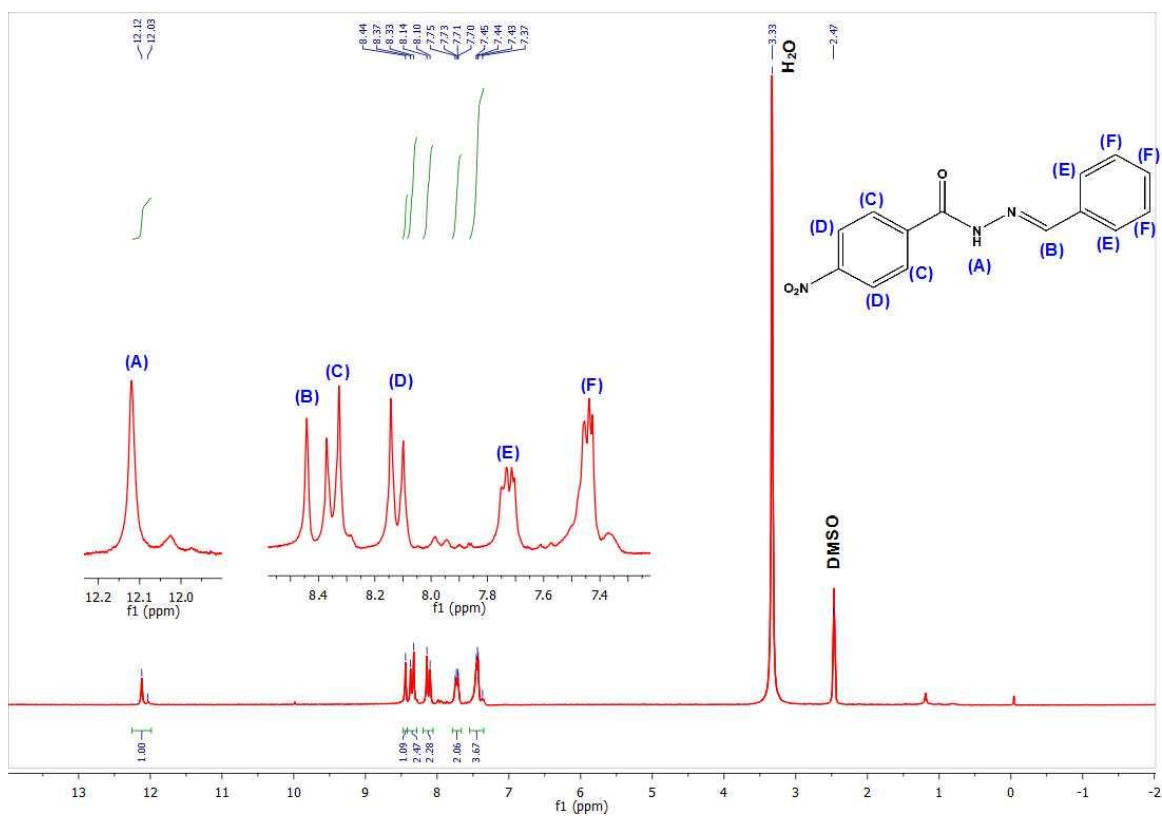
**Figura A46.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (17), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.

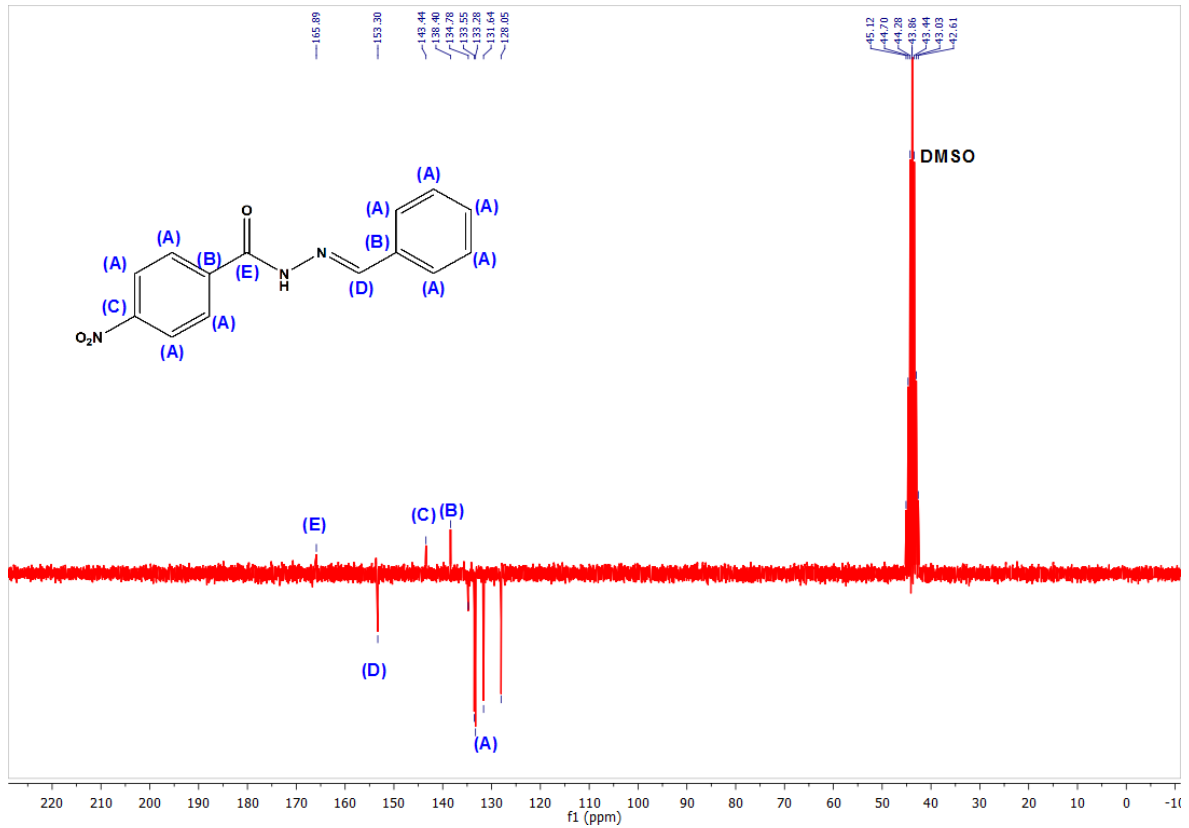
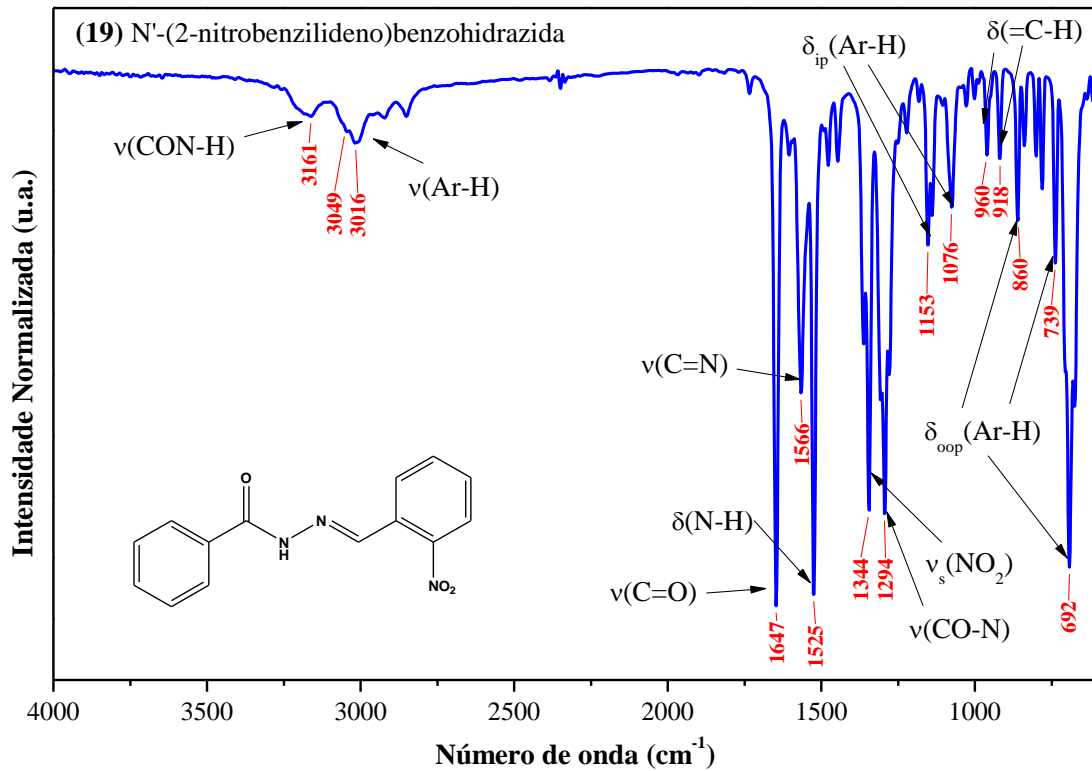


**Figura A47.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(18)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

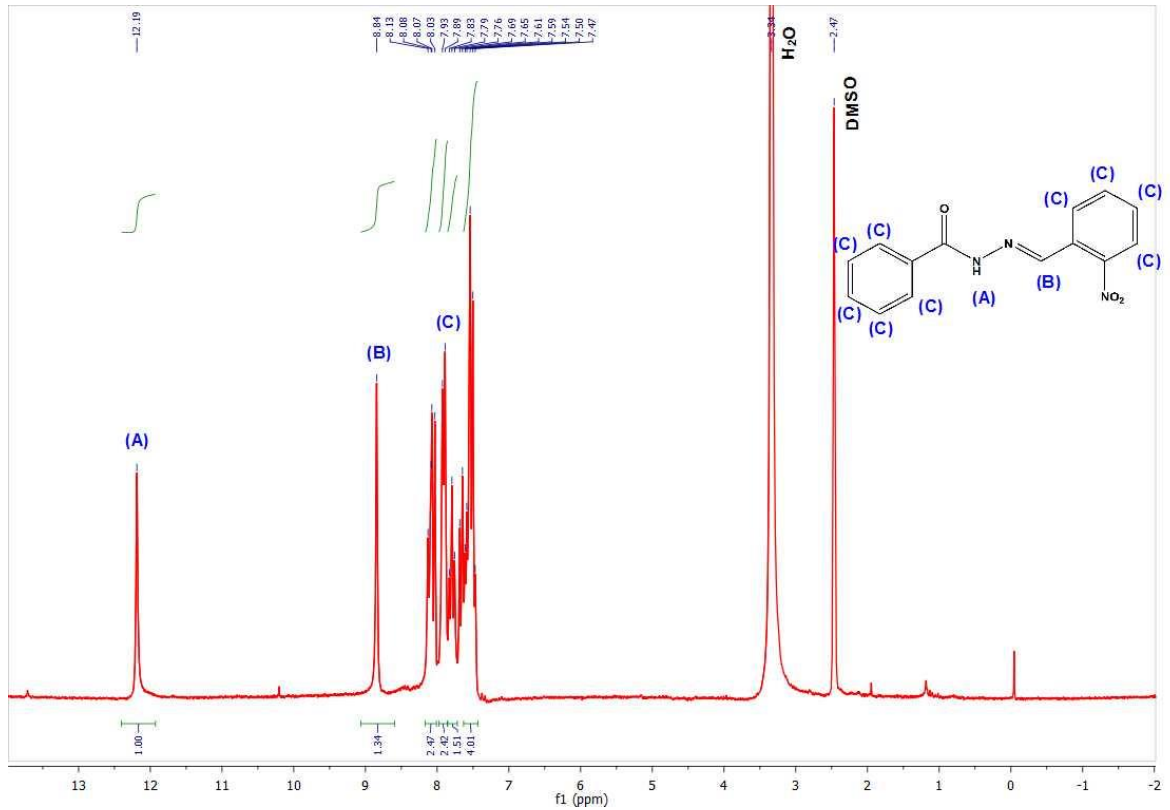
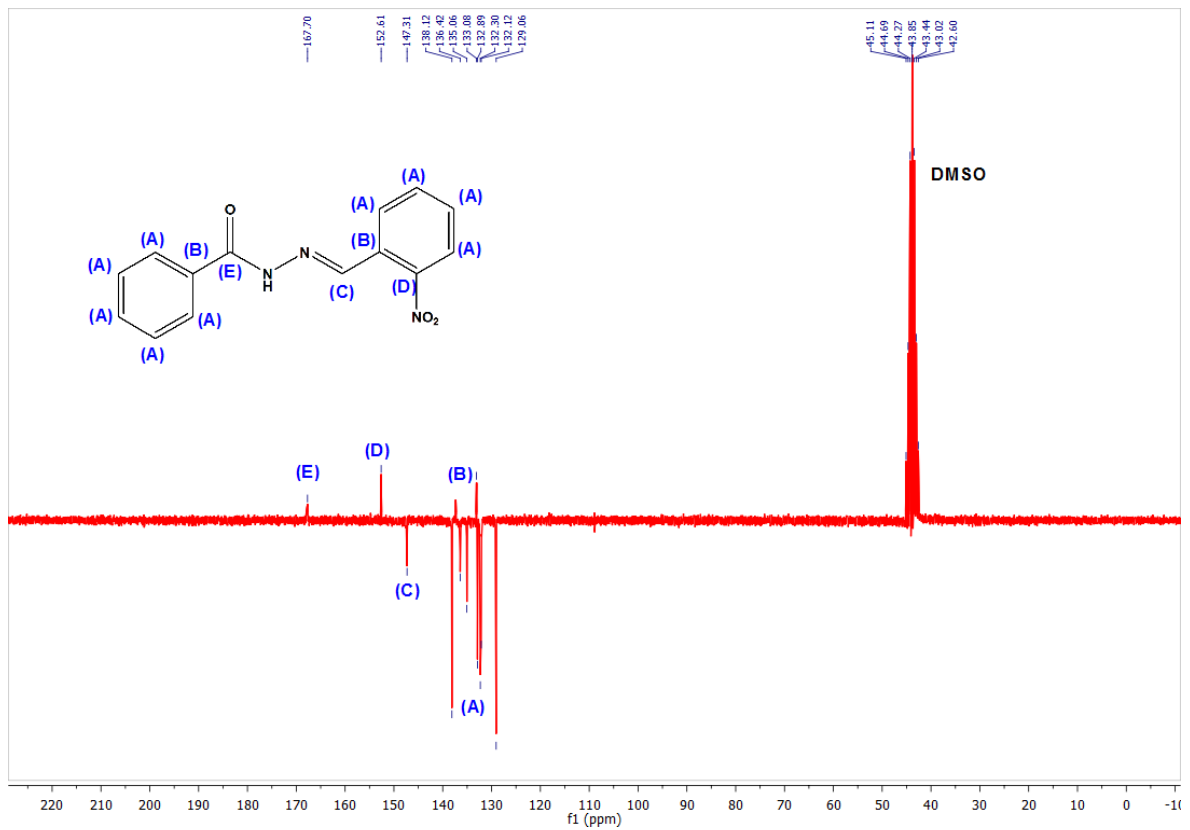


**Figura A48.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **(18)**, registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.

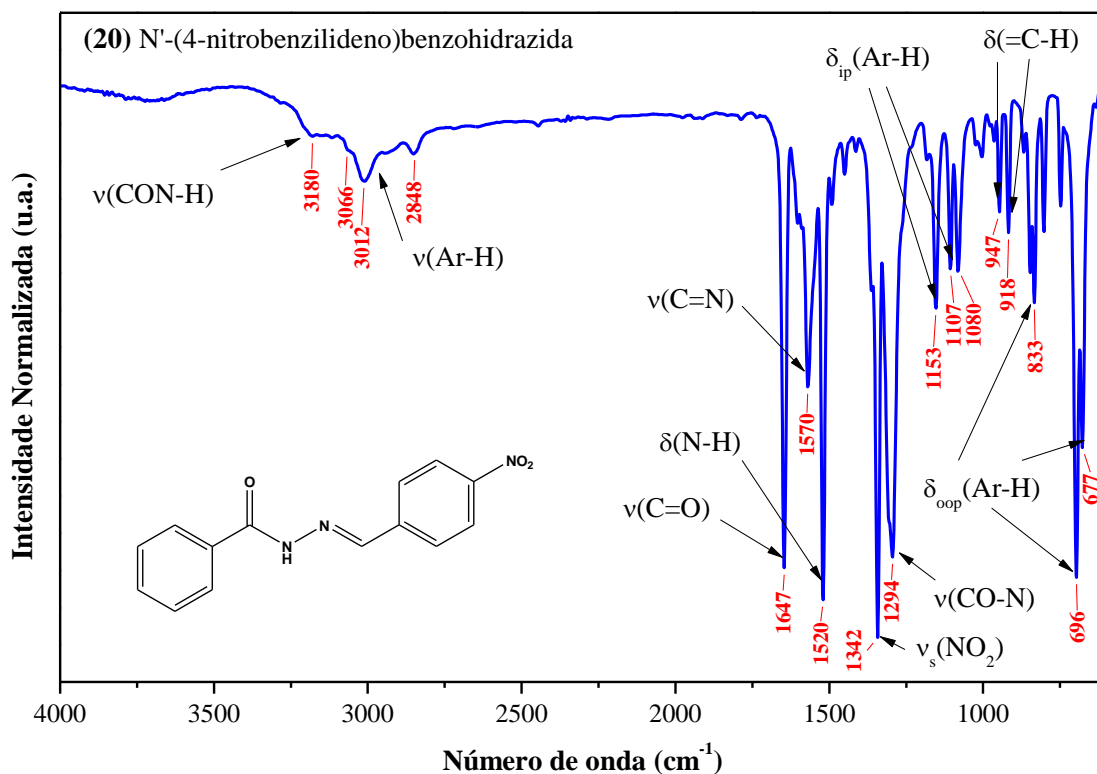


**Figura A49.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (18), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.**Figura A50.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (19) registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

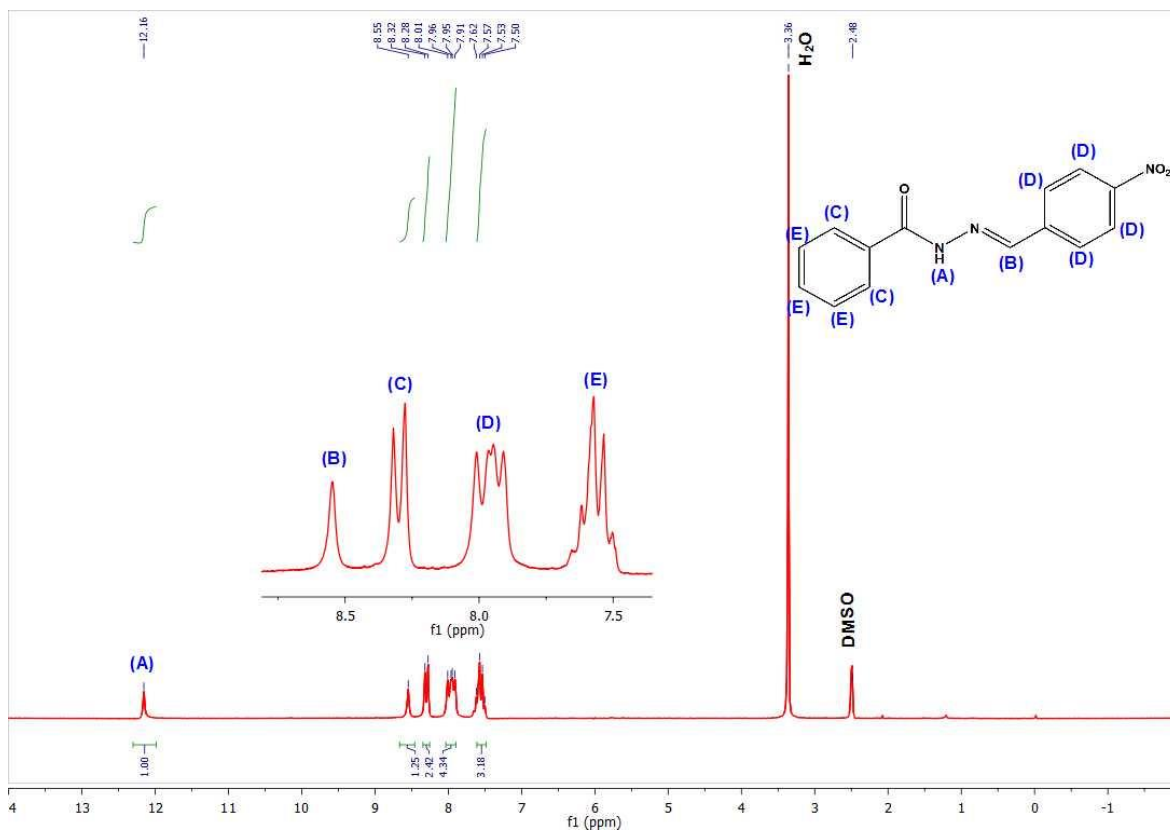


**Figura A51.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (**19**), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.**Figura A52.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**19**), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.

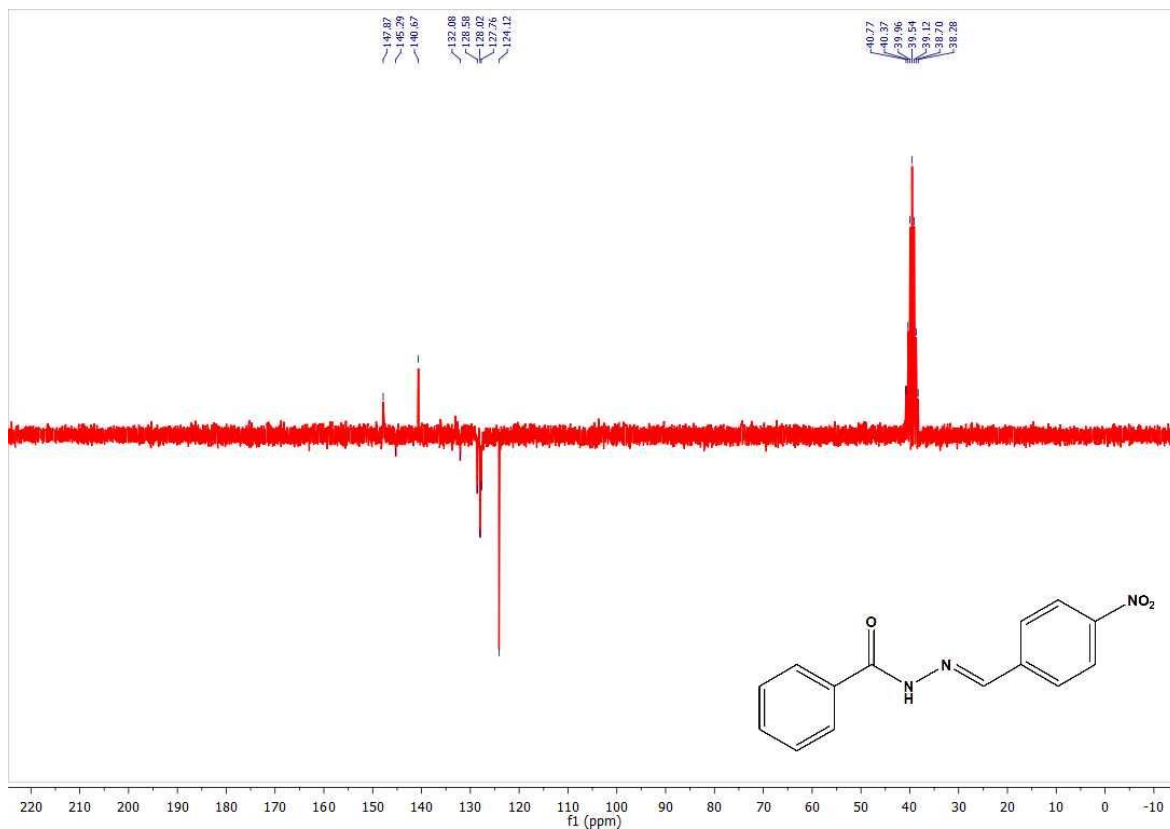
**Figura A53.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(20)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.



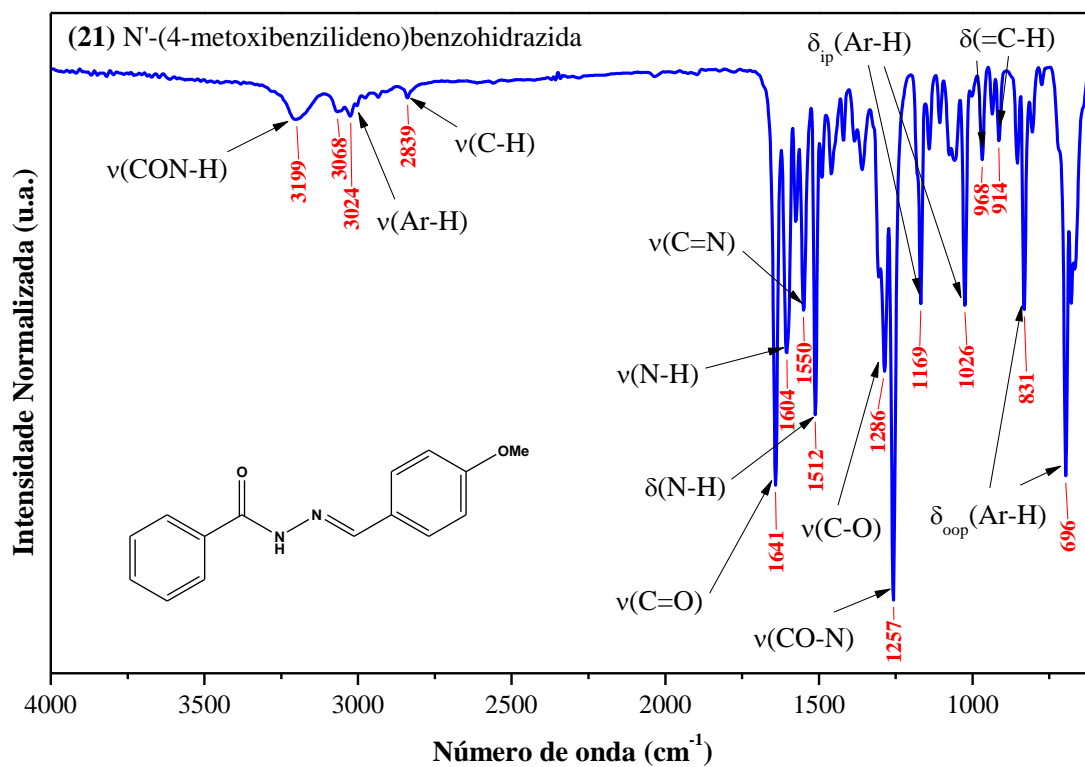
**Figura A54.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **(20)**, registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.

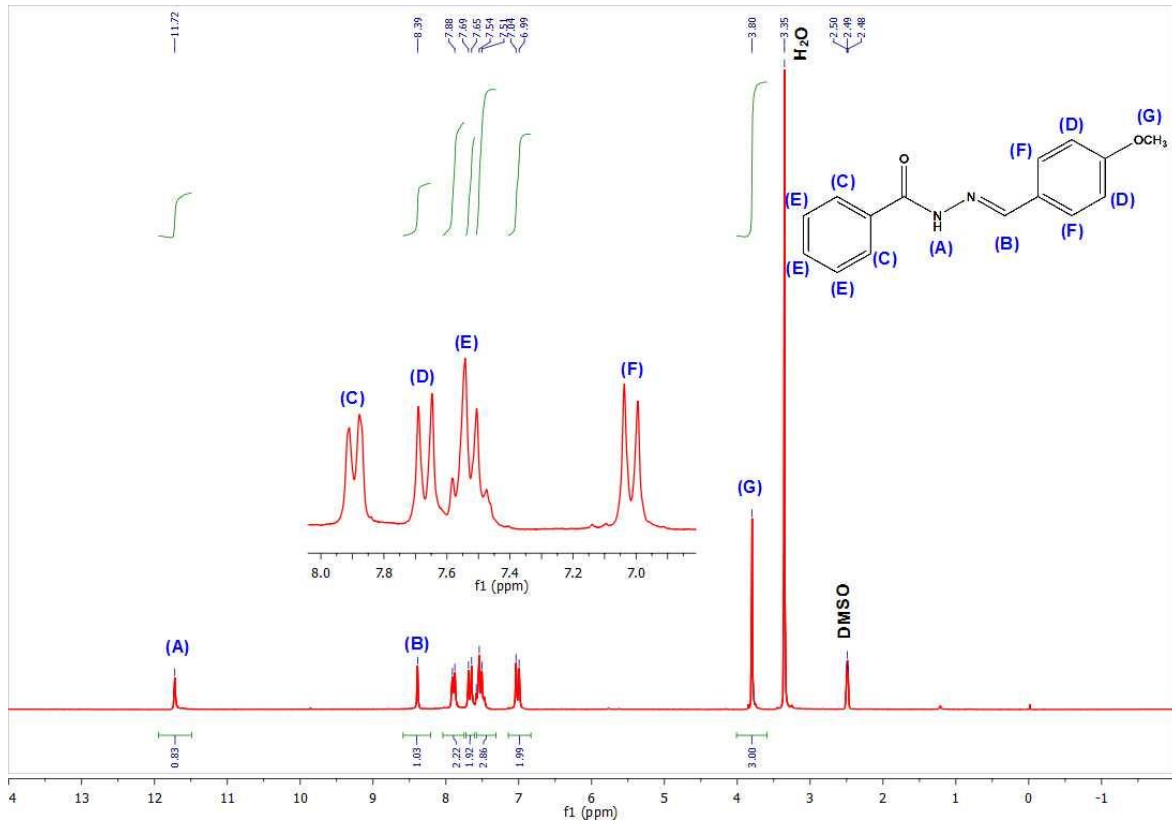
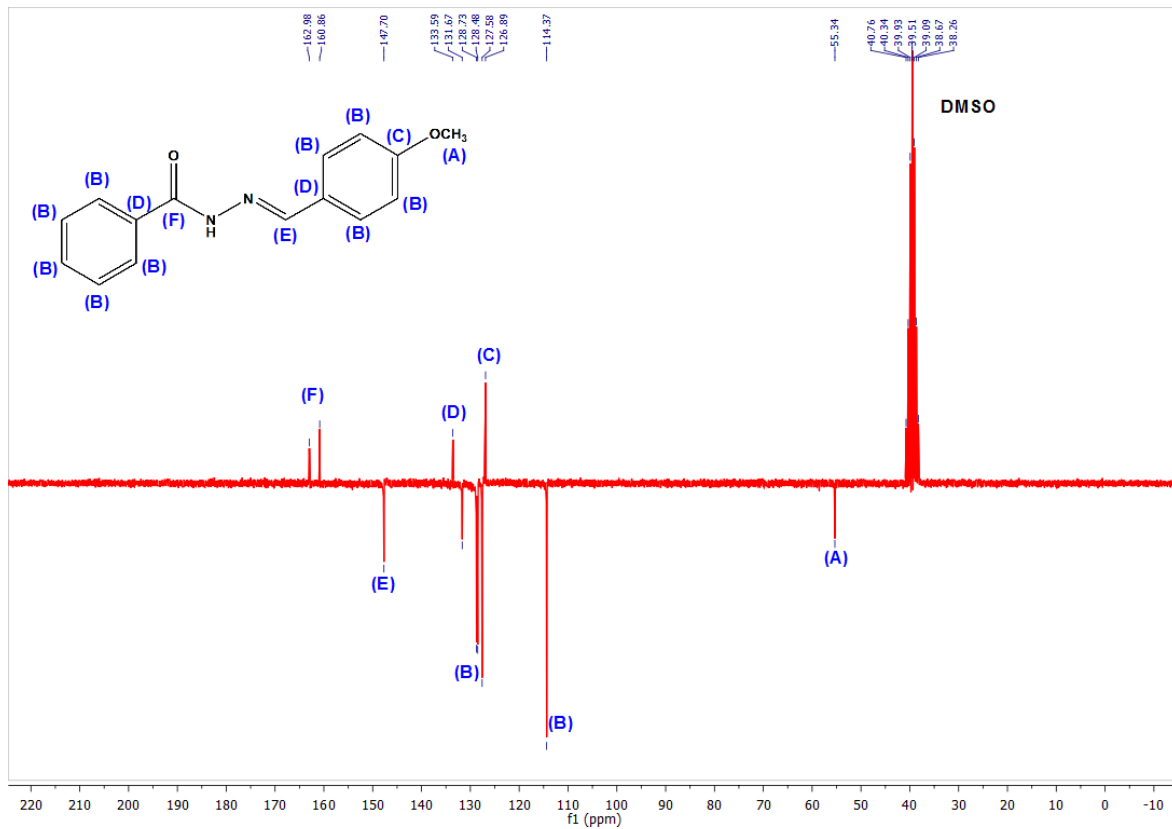


**Figura A55.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**20**), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.

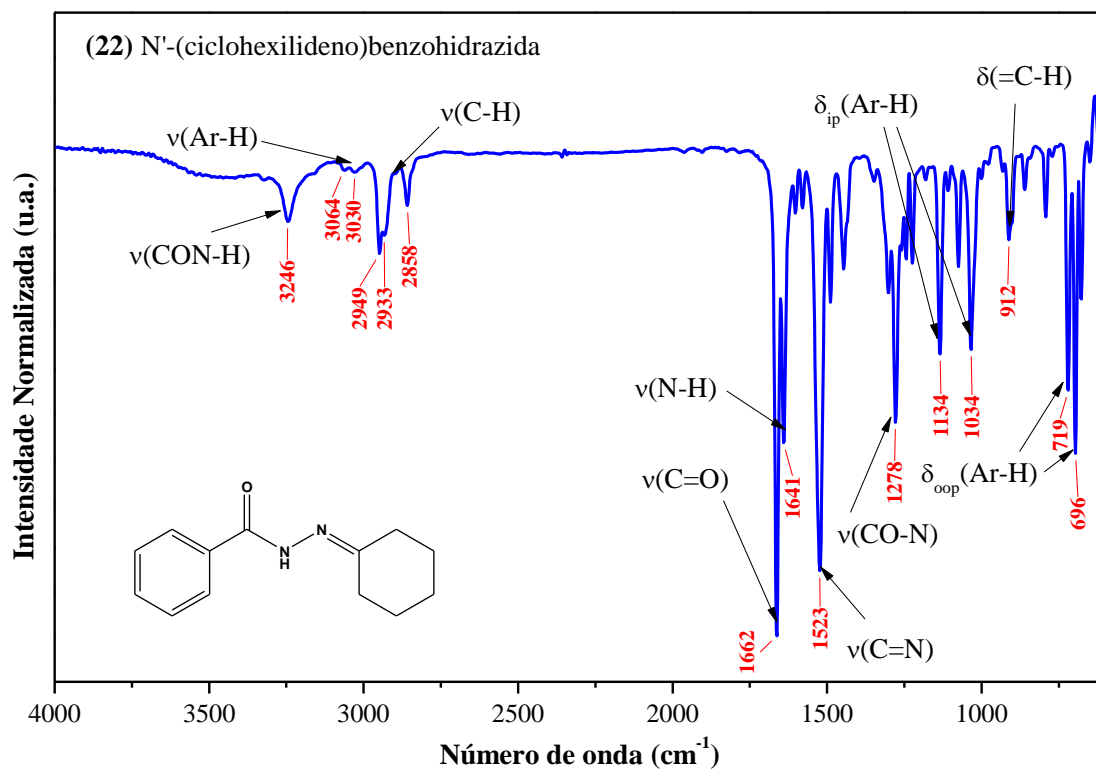


**Figura A56.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (**21**) registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

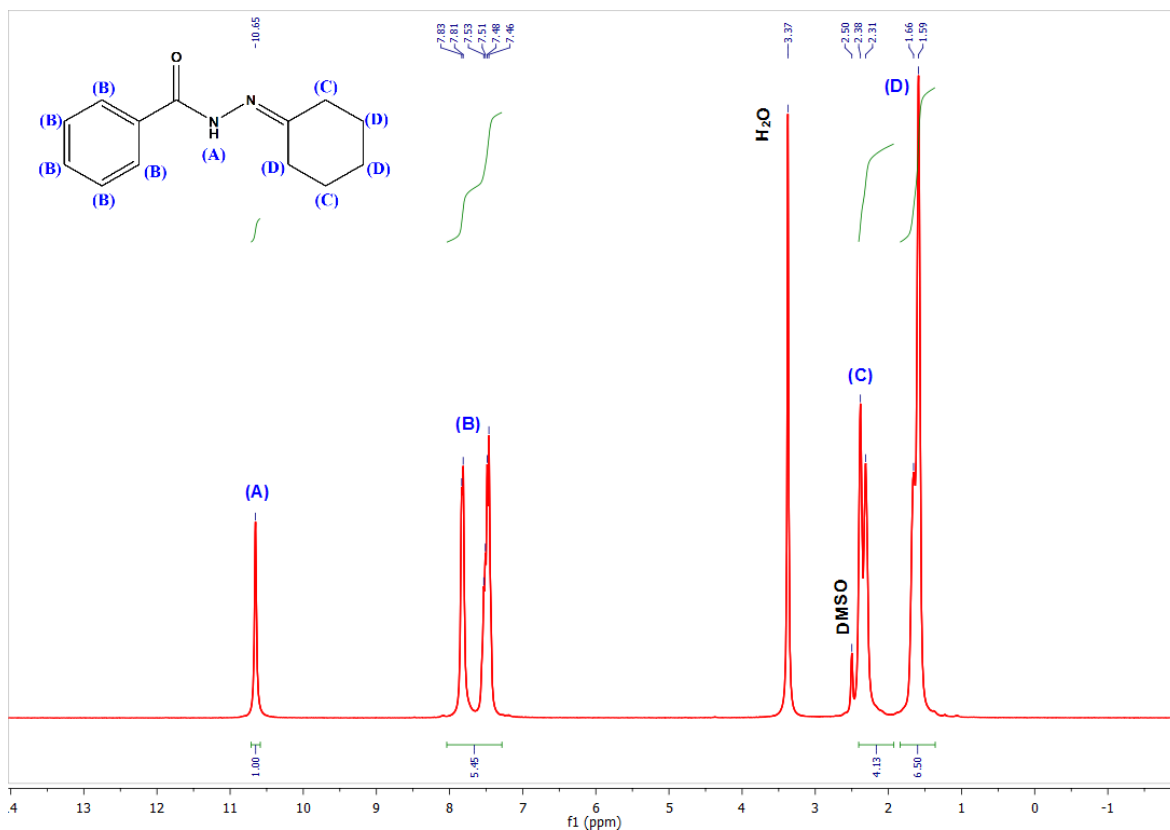


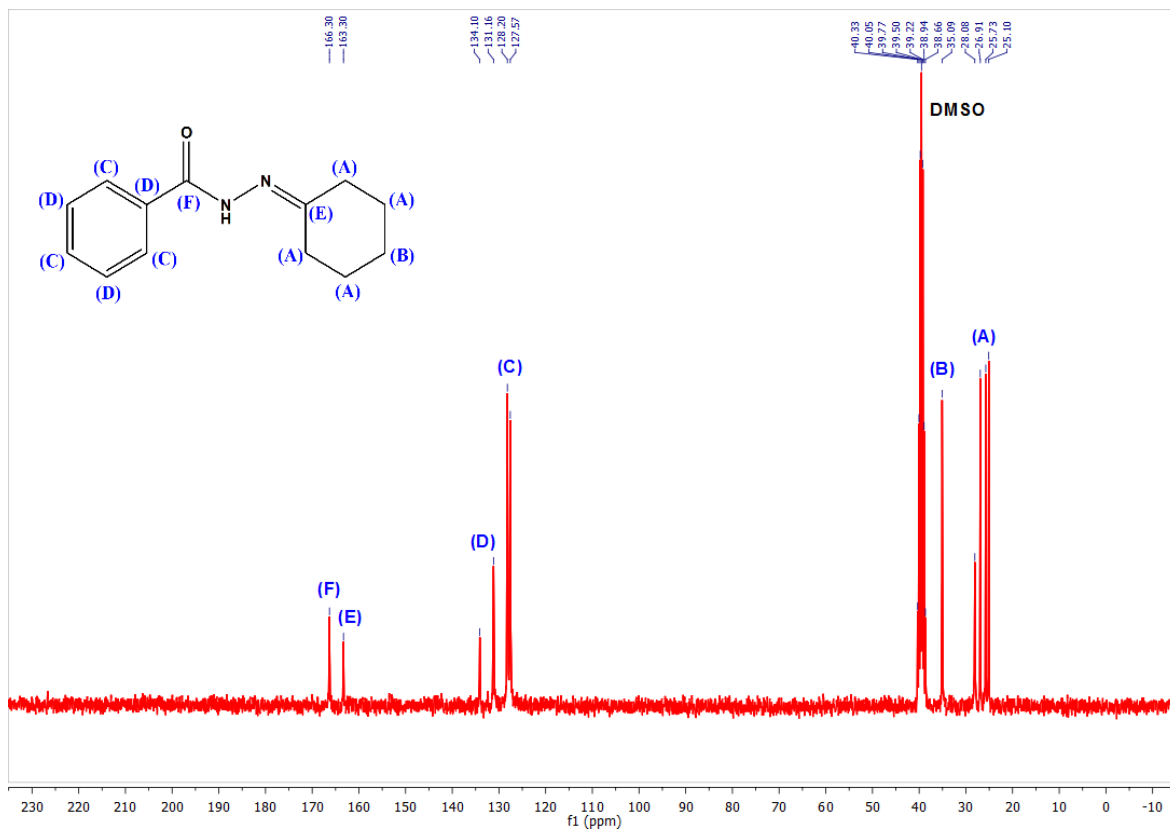
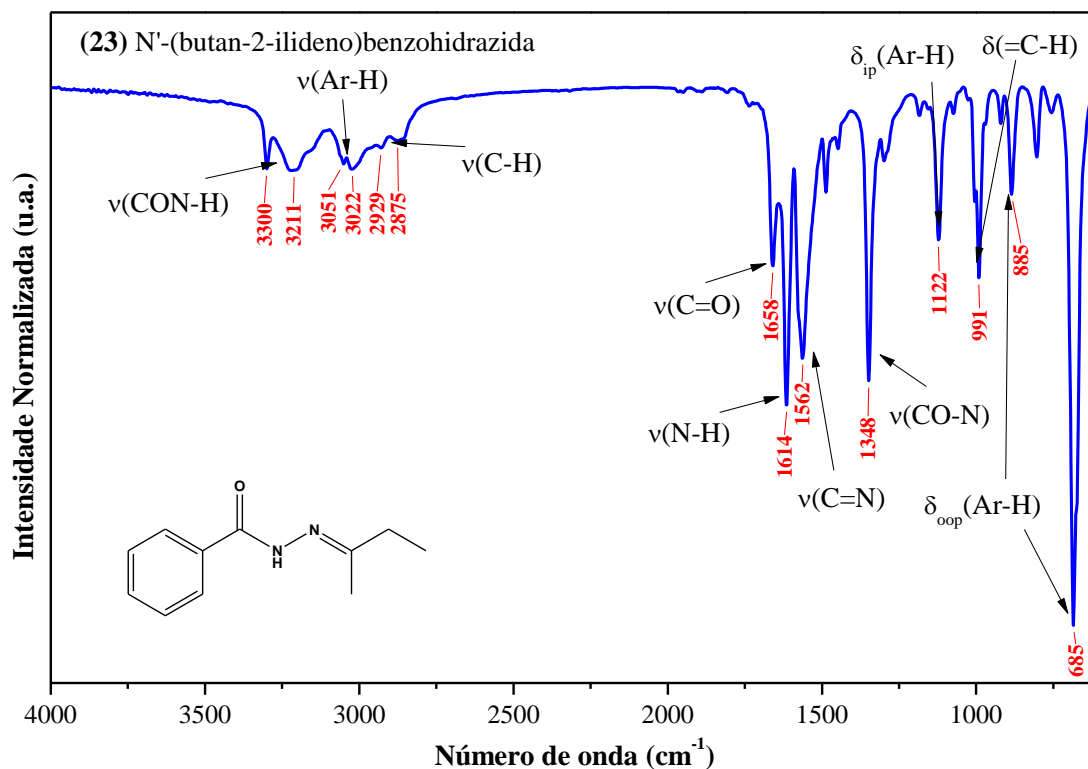
**Figura A57.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (21), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.**Figura A58.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (21), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.

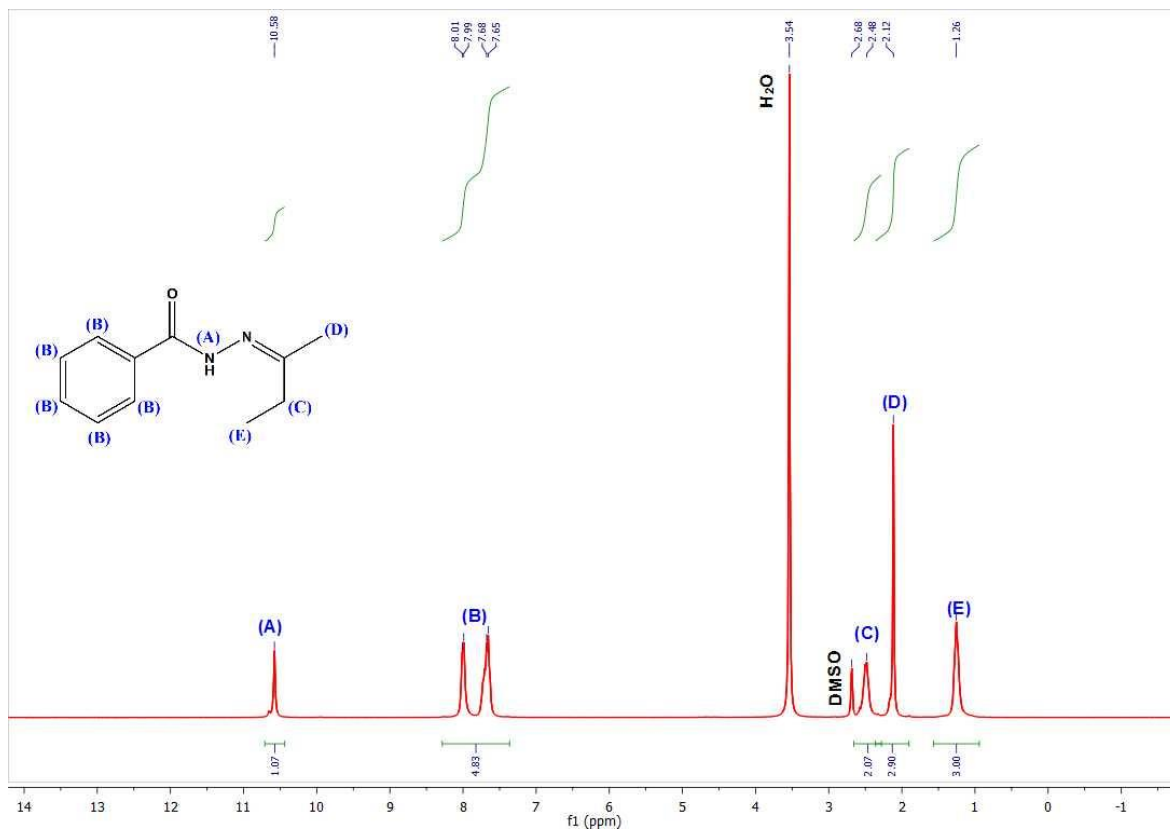
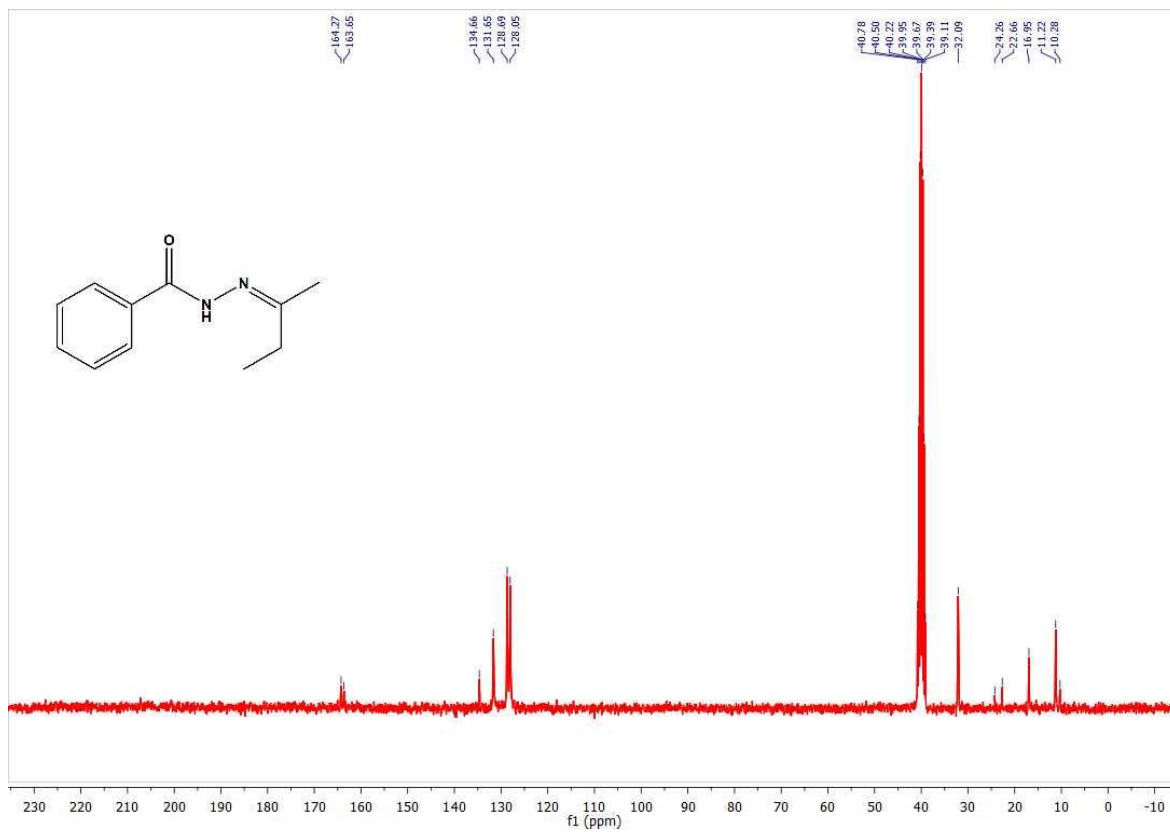
**Figura A59.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(22)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.



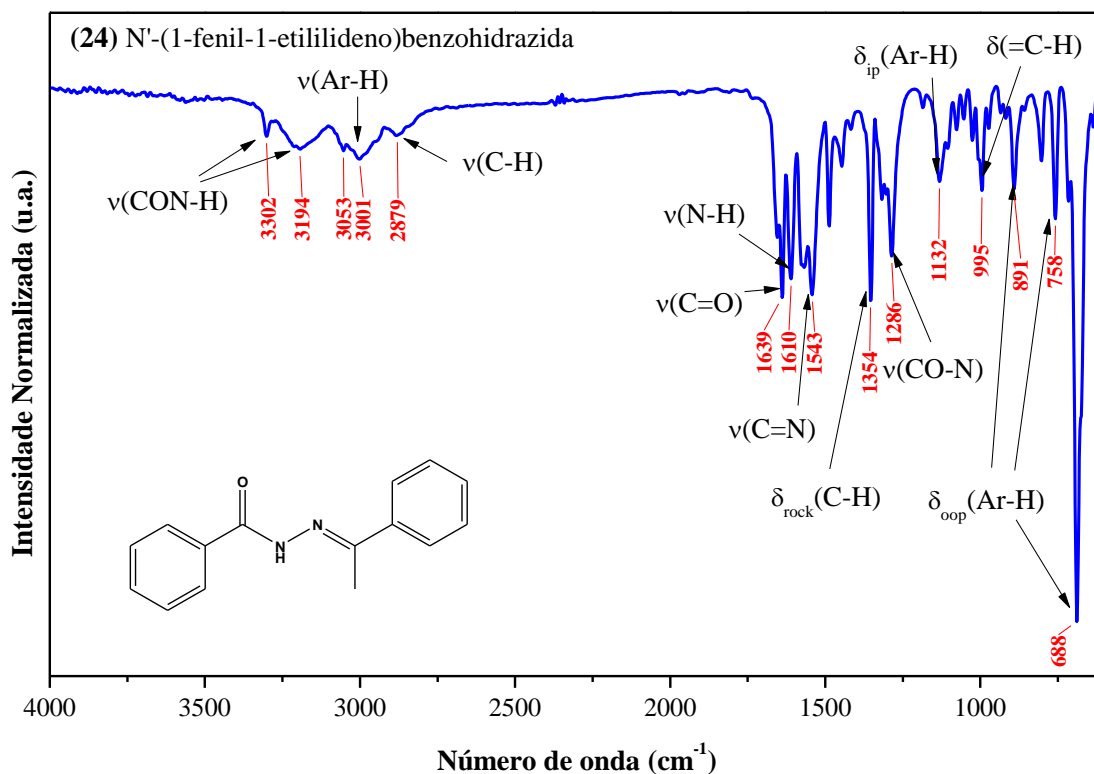
**Figura A60.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **(22)**, registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.



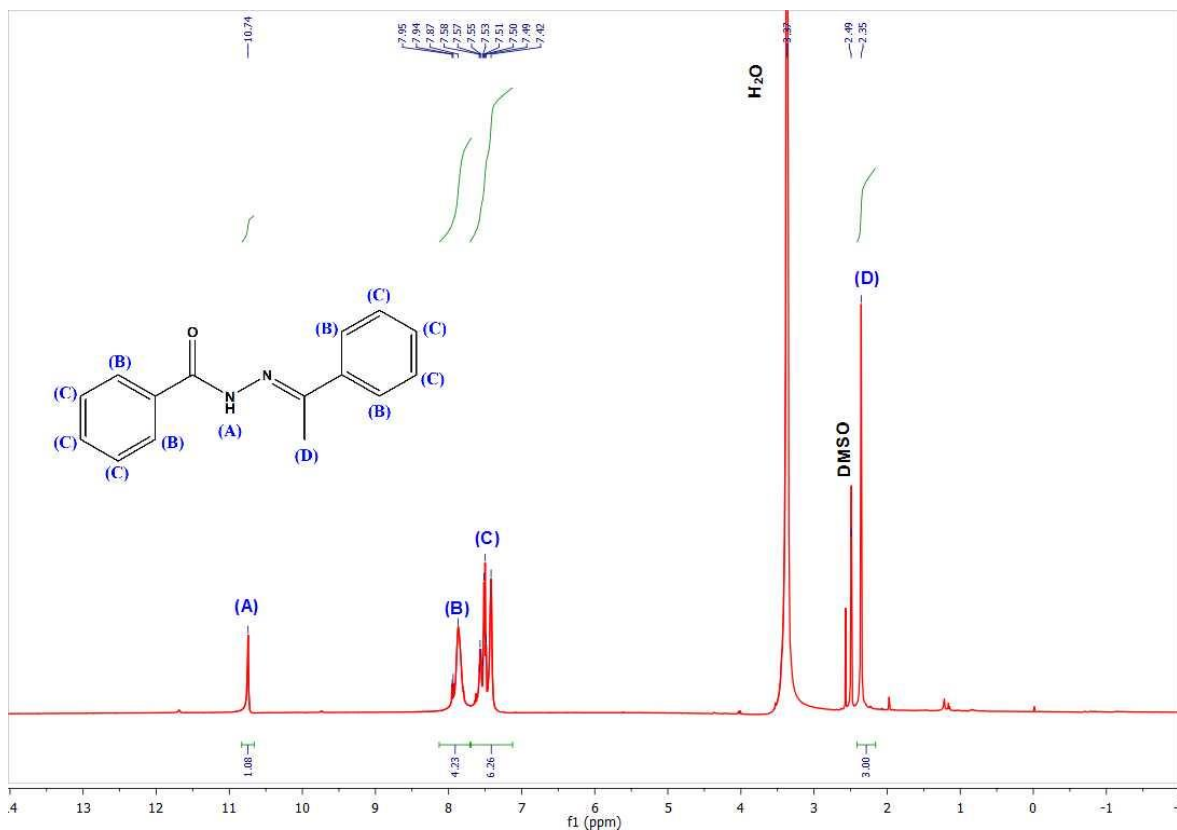
**Figura A61.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**22**), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.**Figura A62.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (**23**) registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

**Figura A63.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (**23**), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.**Figura A64.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**23**), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.

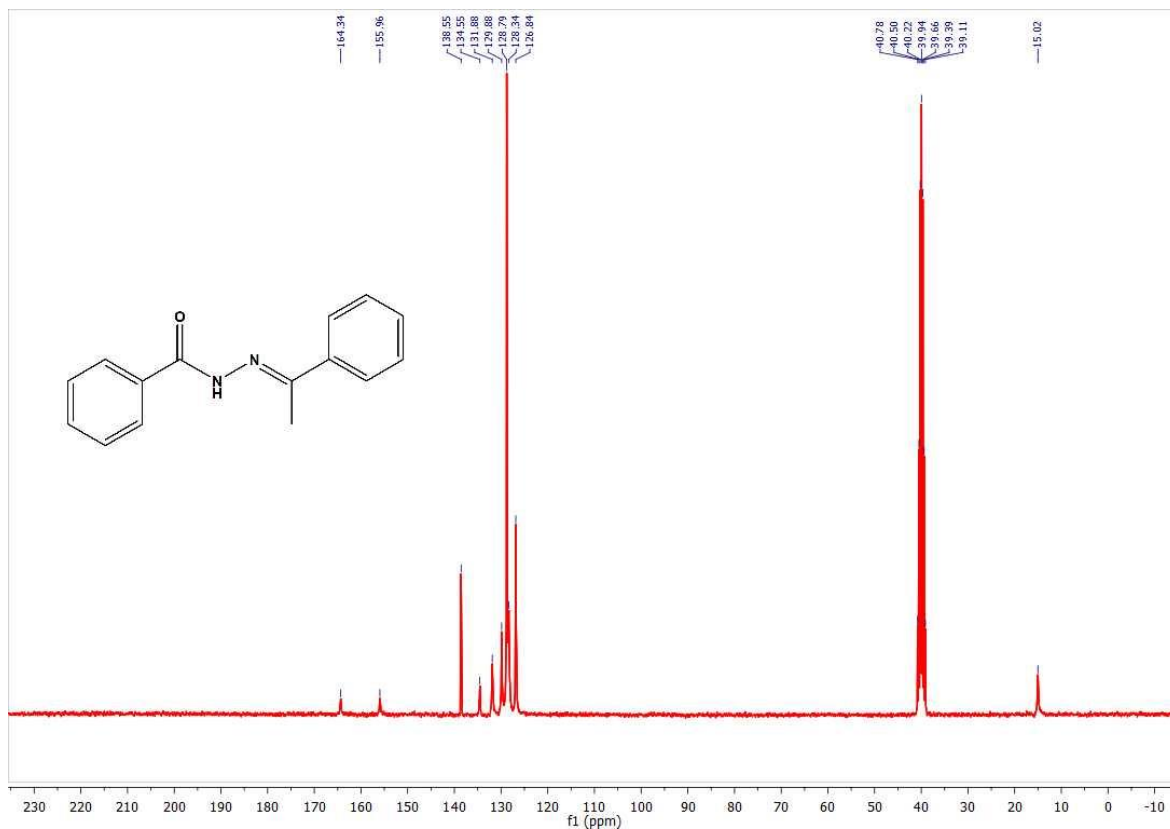
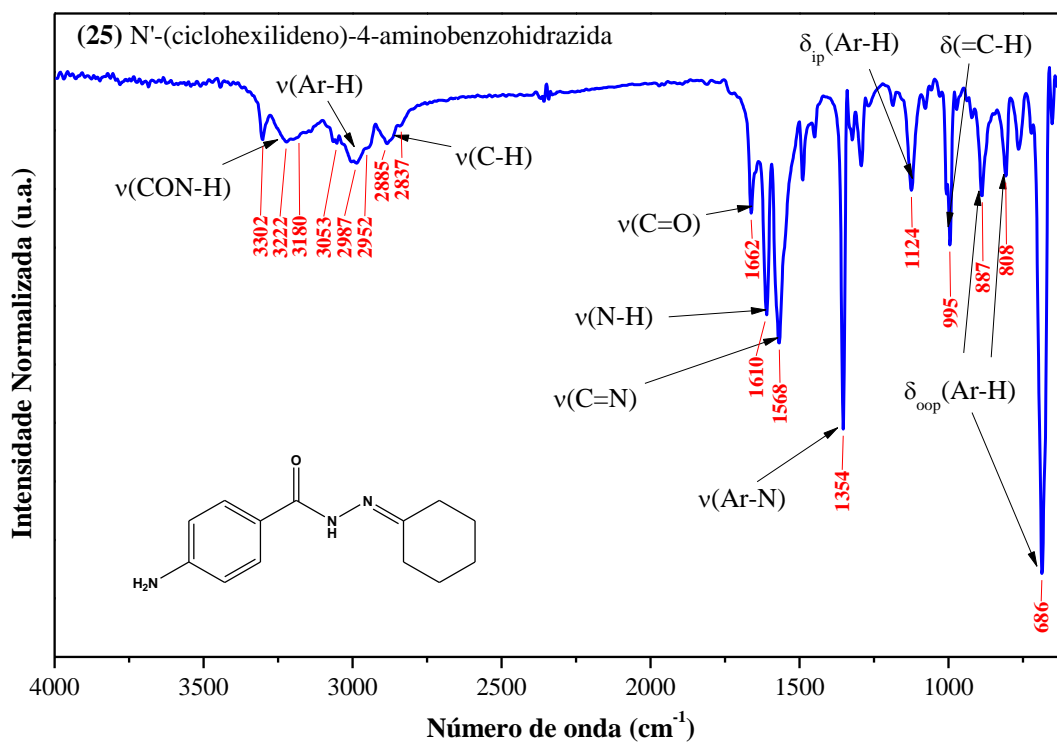
**Figura A65.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(24)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

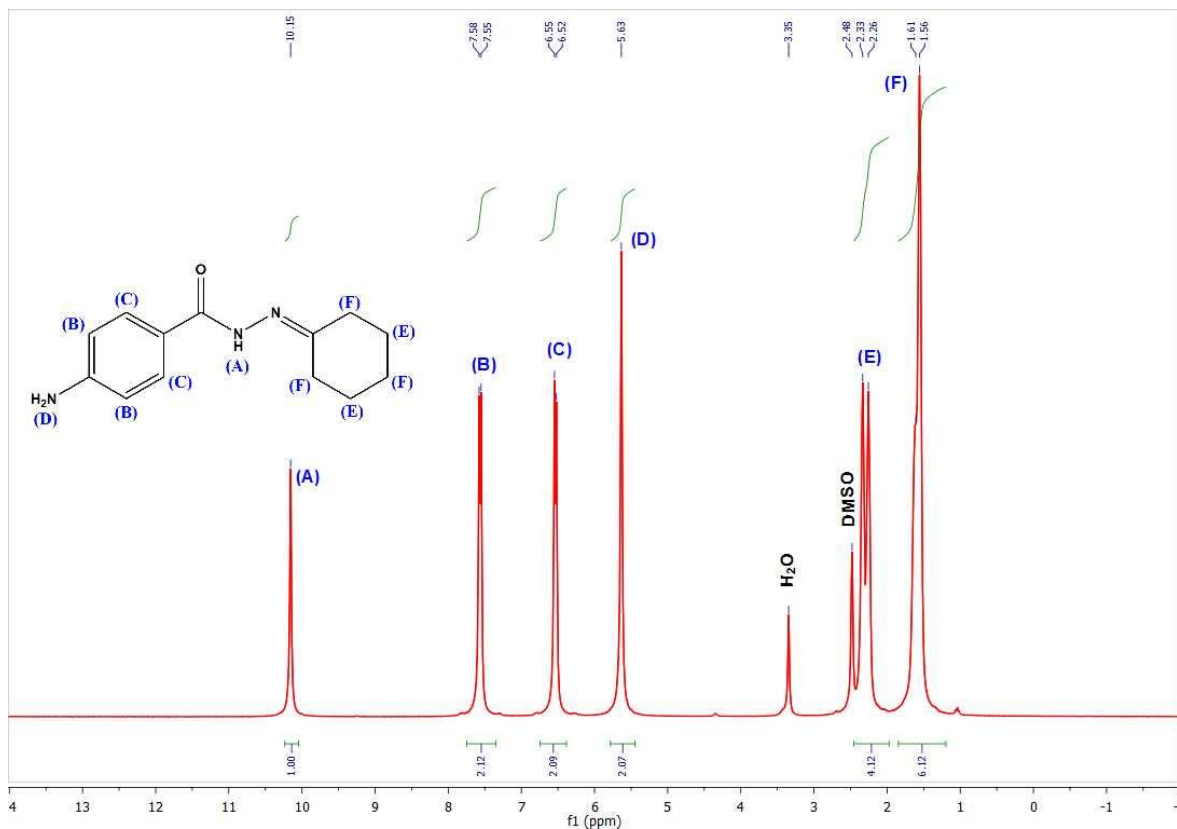
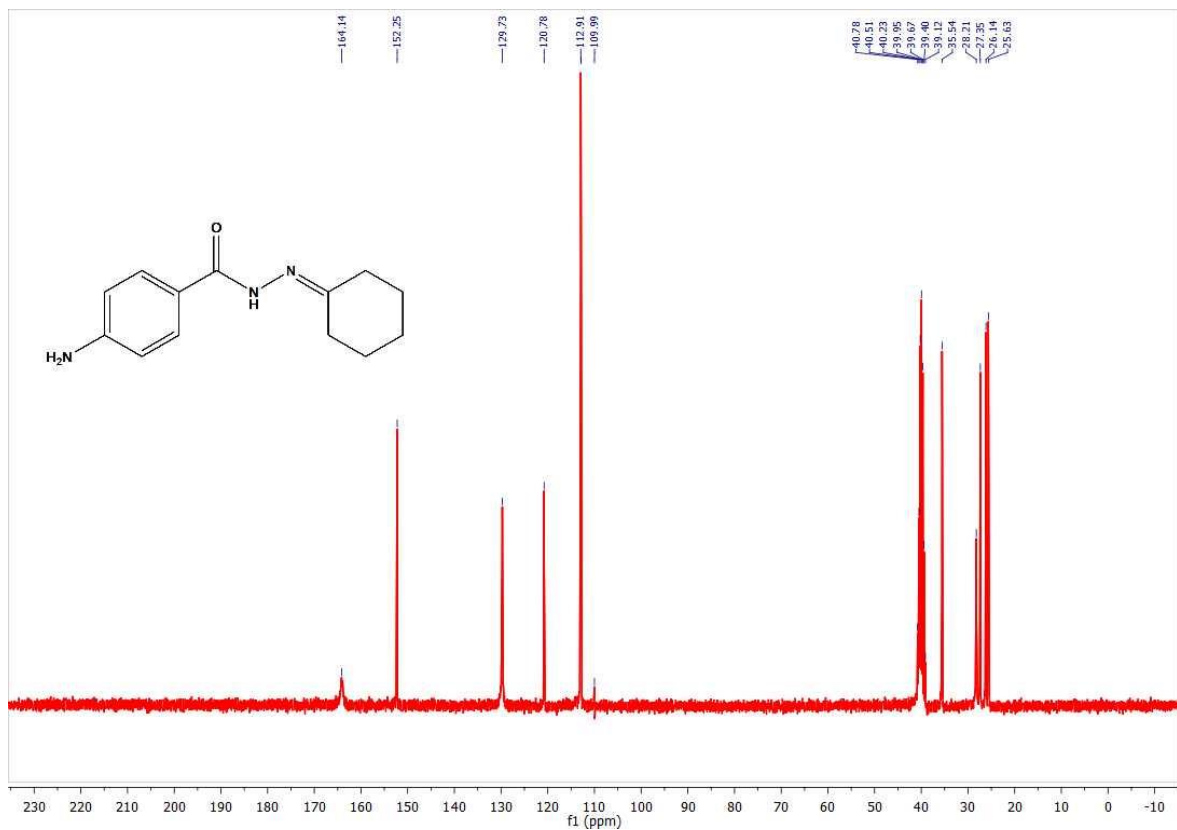


**Figura A66.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **(24)**, registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.

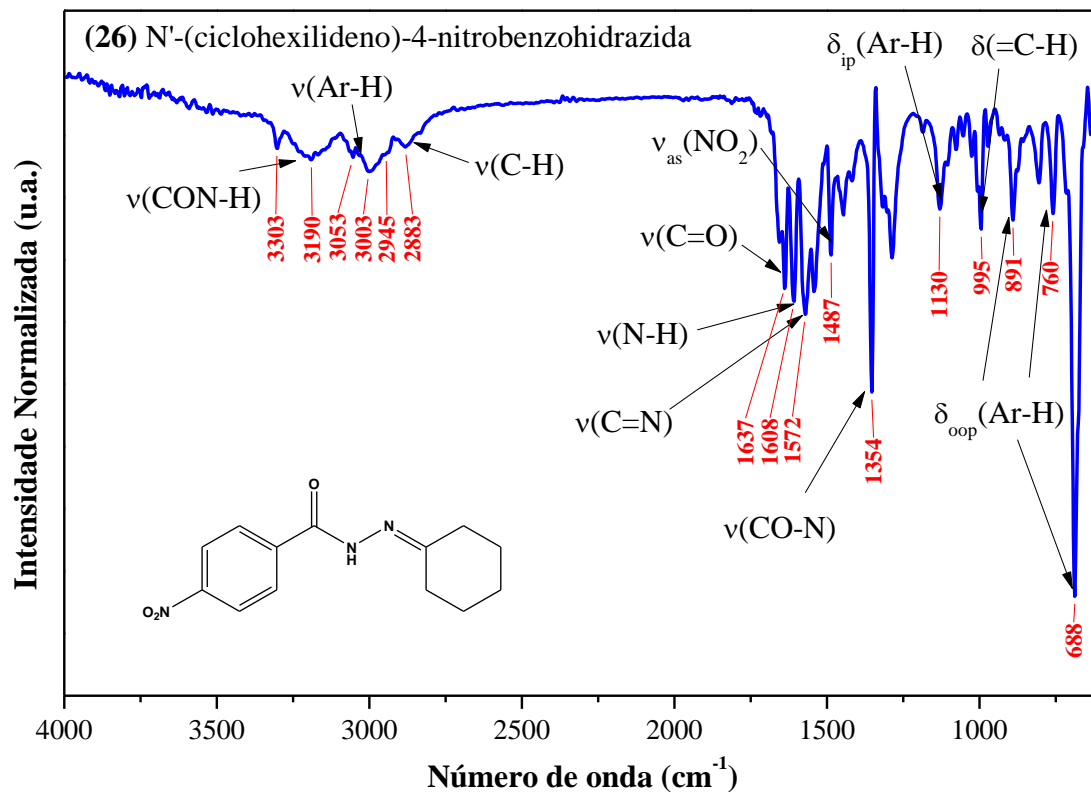




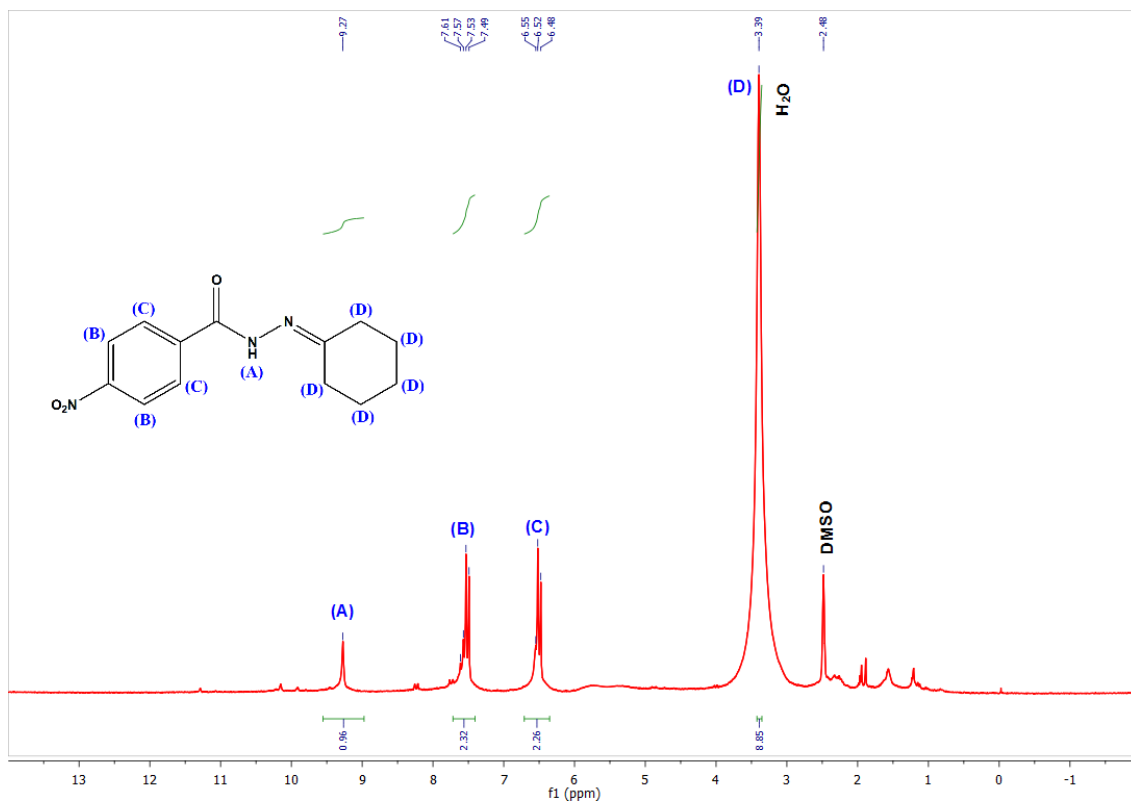
**Figura A67.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**24**), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.**Figura A68.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto (**25**) registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.

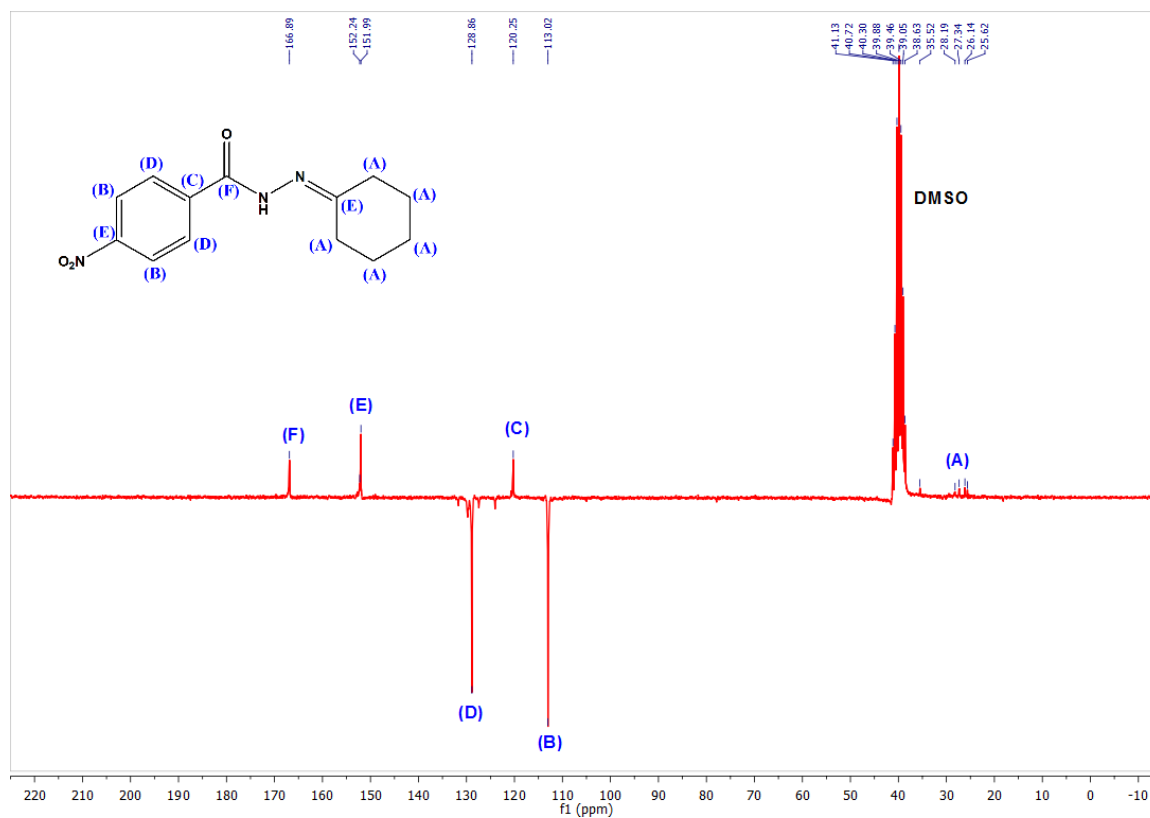
**Figura A69.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (25), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.**Figura A70.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (25), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.

**Figura A71.** Espectro de absorção na região do infravermelho do composto **(26)** registrado na faixa de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se a técnica de FTIR-ATR.



**Figura A72.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **(26)**, registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 200 MHz.



**Figura A73.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**26**), registrado em solução (DMSO- $d_6$ ), 50 MHz.

## APÊNDICE C

Artigo publicado no periódico Catalysis Letters. Ref.: J. B. M. Resende Filho, G. P. Pires, J. M. G. Oliveira Ferreira, E. E. S. Teotonio, J. A. Vale, *Catal. Lett.* 1 (2016).  
Doi:10.1007/s10562-016-1916-1.



## Knoevenagel Condensation of Aldehydes and Ketones with Malononitrile Catalyzed by Amine Compounds-Tethered $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ Nanoparticles

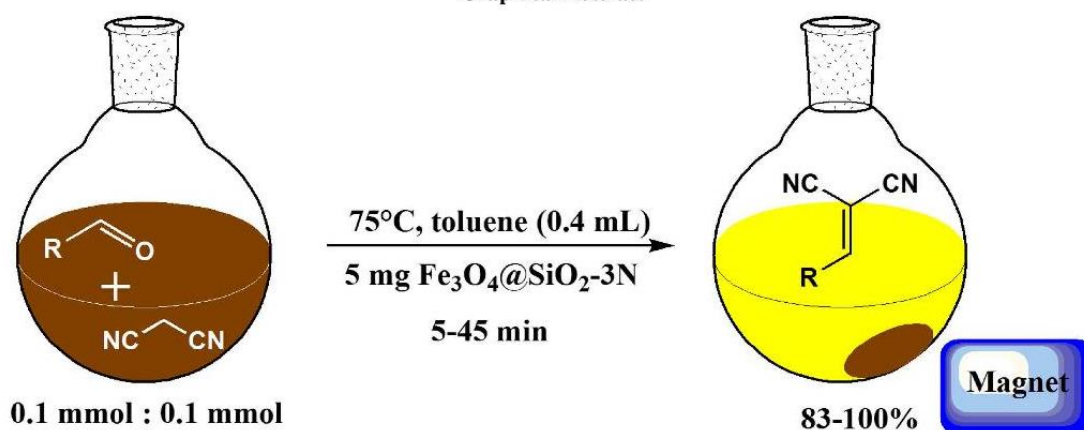
João Batista M. de Resende Filho<sup>1</sup> · Gilvan P. Pires<sup>1</sup> ·  
João Marcos Gomes de Oliveira Ferreira<sup>1</sup> · Ercules E. S. Teotonio<sup>1</sup> · Juliana A. Vale<sup>1</sup>

Received: 12 September 2016 / Accepted: 9 November 2016  
© Springer Science+Business Media New York 2016

**Abstract** A new magnetic nanoparticle supported-catalyst was developed for the Knoevenagel condensation between malononitrile and several aldehydes. The  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2-3\text{N}$  (where  $3\text{N} = \text{N}^1-(3\text{-trimethoxysilylpropyl})\text{diethylenetriamine}$ ) catalyst was characterized by XRD, infrared

spectroscopy, and thermogravimetric analysis. The reactions provide excellent yields in a shorter reaction time in relation to others reported in the literature. The catalyst was easily recovered and reused until six times without significant loss of its catalytic capacity.

### Graphical Abstract



**Keywords** Knoevenagel condensation · Magnetic supported-catalyst · Heterogeneous catalysis

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s10562-016-1916-1) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Juliana A. Vale  
julianadqf@yahoo.com.br

<sup>1</sup> Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB 58051-970, Brazil

### 1 Introduction

The Knoevenagel condensation [1] corresponds to aldol organic reactions between active methylene and carbonylated compounds such as aldehydes [2–5] and ketones [6–8]. This reaction is commonly catalyzed by weak

bases such as amines under homogeneous conditions. The proposed mechanism for the Knoevenagel condensation involves deprotonation of the active methylene compound by using a weak base, and subsequent attack of the resulting carbanion to the carbonyl group of the aldehyde or ketone, concluding with a water elimination step [1]. This kind of reactions is one of the most important methods to perform new C–C bonds in organic compounds. Consequently, it is present at least in one-step on the synthesis of several molecules [9–11], drugs [12, 13] and total synthesis [14–17]. For example, in the synthesis of (S)-(+)-3-aminomethyl-5-methylhexanoic acid, the first step is the Knoevenagel condensation between isovaleraldehyde and diethyl malonate (first-generation Pregabalin manufacturing process) [18, 19]. In addition, many other drugs have been synthesized by using this condensation process, such as atorvastatin [20], pioglitazone [21], entacapone [22], coartem [23] etc.

Throughout the years, several new catalysts for Knoevenagel condensation were developed to heterogeneous [24, 25] or homogeneous catalysis [26, 27]. Up to now, the main researches were concerned in the preparation of new catalysts that enable reactions in several media and substrates. The catalysts were based on different materials such as clays [28, 29], MOFs [30–32], organic compounds [33, 34], enzymes [35, 36], composite oxides [37–39]. In particular, the heterogeneous catalysts have received great attention in the last decades [28–32, 37–54] owing to their capability to overcome some difficulties on the catalysis, such as low yield and catalyst recovery, due to the loss in the purification process.

Magnetic nanoparticles (MNPs) have been investigated as inorganic supports for innumerable reactive species that present potential application in organic catalysis. In this case, a single material combines the properties assigned to the MNPs such as the high surface area and its separation ability by applying an external magnet field, with those ones of the active catalyst covalently bonded on the surface of the inorganic matrix. Consequently, the smart strategy of using heterogeneous catalysis based on functionalized MNPs is usually more effective than those ones involving separation procedures such as filtration or centrifugation. Most attention has been focused on the preparation of magnetic core–shell structures by coating magnetic nanoparticles with a SiO<sub>2</sub> shell in order to avoid degradation of the naked MNPs in the reaction system or during the separation process. Furthermore, this inorganic shell became the subsequent functionalization with the active species more effective [55]. Over the last years, the use of magnetic nanoparticles as heterogeneous catalyst was reported in several reactions: Michael addition [40, 56], Pechmann reaction [41], Friedel–Crafts alkylation [40, 42], Mannich reaction [43], Paal–Knorr reaction [57] among others [57–59].

Recently, some focus on the use of magnetic nanoparticles for Knoevenagel condensation catalysis has been reported [44–54]. These new catalysts have promoted good yields, between 0.5 [51] to 18 [49] hours in mild conditions. However, the reaction times have been relatively high and their study with different substrates is still limited. Therefore, this work presents the synthesis and characterization of a new magnetic nanocatalyst, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-3N (where 3N = N<sup>1</sup>-(3-trimethoxysilylpropyl)diethylenetriamine), and the catalytic activity test using a Knoevenagel condensation between carbonyl compounds (aldehydes and ketones) and malononitrile, comparing with other similar catalysts such as Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-1N and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-2N (where 1N = (3-aminopropyl)trimethoxysilane, and 2N = N-[3-(trimethoxysilyl)propyl]ethylenediamine), and some others described in literature.

## 2 Experimental

### 2.1 Reagents and Instruments

Iron(III) chloride hexahydrate (FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, ACS reagent, 97%) iron(II) chloride tetrahydrate (FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, puriss. p.a., ≥99%), sodium hydroxide (ACS reagent, ≥97.0%), silver nitrate (AgNO<sub>3</sub>, ACS reagent, ≥99.0%), polyvinylpyrrolidone (PVP, average molecular weight 40,000), tetraethoxysilane (TEOS, reagent grade, 98%), pyridine (ACS reagent, ≥99.0%), ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA, ACS, 99.4%), ammonium hydroxide solution (NH<sub>4</sub>OH, ACS reagent, 28.0–30.0% NH<sub>3</sub> basis), (3-aminopropyl)trimethoxysilane 97% (H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), N-[3-(trimethoxysilyl)propyl]ethylenediamine 97% (H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>HN(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), N<sup>1</sup>-(3-trimethoxysilylpropyl)diethylenetriamine technical grade (H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>HN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), the aldehydes, and the malononitrile were obtained from Sigma-Aldrich Co. Ethanol (200 Proof) was purchased from Tedia. All chemicals were employed without further purification. Pyridine was stored over 3 Å molecular sieve.

Elemental analysis (C, H, and N) were carried out using a Perkin Elmer 2400 elemental microanalyzer. The X-ray diffraction (XRD) patterns of all MNPs were recorded with a Shimadzu Lab-X XRD-6000 diffractometer, using Cu-Kα radiation (λ = 0.1541 nm). Measurements of magnetization curves at room temperature were performed by using a Quantum Design Vibrating Sample Magnetometer (VSM) under a test field range of –15,000 to 15,000 Oe. The shape and nanostructural features were determined by transmission electron microscopy (TEM) using a JEM-1200(JEOL) operating at 120 kV. Fourier-transform infrared (FT-IR) spectra were carried out in a Shimadzu IRTracer-100 FTIR spectrophotometer using KBr pellet

technique with a measuring range 400–4000  $\text{cm}^{-1}$ . Thermogravimetric analysis (TGA) was performed on a Shimadzu DTG-60H thermal analyzer system at the heating rate of 10  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$  in  $\text{N}_2$  atmosphere. The  $^1\text{H NMR}$  spectra was recorded on a VARIAN Mercury 200 MHz. The chromatograms were recorded on a GC-QP2010-Shimadzu equipped with FID detector and capillary Rtx-5 column (30  $\text{m} \times 0.25 \text{ mm} \times 0.25 \mu\text{m}$ ) and  $\text{N}_2$  as carry gas. Heating gradient: 80–300  $^{\circ}\text{C}$  (35  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ). From time to time an aliquot of the reaction mixture was extracted with ethyl acetate for analysis.

## 2.2 Preparation of the Catalyst

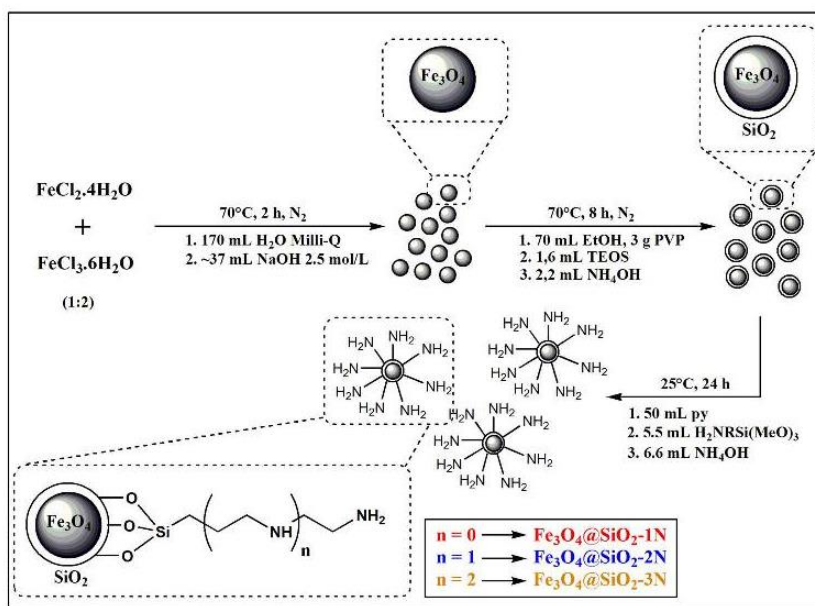
$\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles were prepared by the chemical co-precipitation method. 7.2 mmol of  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  and 3.6 mmol of  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  were mixed with 60 mL of deionized water. The resulting solution was then brought to a reaction temperature of 70  $^{\circ}\text{C}$ . After that, 2.5 mol  $\text{L}^{-1}$  NaOH solution was added dropwise until a pH of 11 was achieved. The reaction system was kept under mechanical stirrer for 2 h under  $\text{N}_2$  atmosphere.

The black solid was separated from the mixture by using a magnet (Nd2Fe14B, N50, 50.8  $\times$  50.8  $\times$  25.4 mm) and thoroughly washed with deionized water until no more  $\text{Cl}^-$  ions could be qualitatively detected by silver nitrate test. The resulting material was dried for 12 h at room temperature under reduced pressure. To a suspension containing 1 g of the magnetic nanoparticles in

60 mL of ethanol it was added 3 g of PVP previously dissolved in 20 mL of deionized water. After this, the temperature was raised to 60  $^{\circ}\text{C}$ , and 2.4 mmol of TEOS was added to the reaction system, followed by the addition of 0.734 mL of  $\text{NH}_4\text{OH}$ . This mixture was allowed to react at a constant temperature of 60  $^{\circ}\text{C}$  for 8 h, and the particles produced were magnetically decanted. The resulting material was washed twice with 100 mL of deionized water, then six times with 50 mL of ethanol, and dried under reduced pressure at room temperature. To a suspension of 0.5 g of this material in 50 mL of pyridine, 2.9 mmol of the silane  $\text{N}^1$ -(3-trimethoxysilylpropyl)diethylenetriamine were added as well as 1.1 mL of  $\text{NH}_4\text{OH}$ . The mixture was constantly stirred by using a mechanical stirrer for 24 h at room temperature. The resulting amino-functionalized particles were magnetically decanted and washed twice with 50 mL of deionized water and six times with 50 mL of ethanol, and dried under reduced pressure at room temperature. The Scheme 1 shows a summary of the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  catalyst preparation.

The same procedures were used with the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N}$  and  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-2N}$  catalysts, changing only the silane reagent, (3-aminopropyl)trimethoxysilane for the first and  $\text{N}$ -[3-(trimethoxysilyl)propyl]ethylenediamine for the second, and these catalysts have been reported in literature [46, 60]. The  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$  catalyst was synthesized according to the procedures as reported in the literature [61].

**Scheme 1** Synthesis of the magnetic nanoparticle supported catalyst,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$





### 2.3 General Procedure for Knoevenagel Condensation

A mixture of the aldehyde/ketone (0.1 mmol), compound of active methylene group (0.1 mmol), catalyst (5 mg) and solvent (toluene or water, 0.4 mL) was added in a glass tube and mechanically stirred at 75 °C. The reaction progress was monitored by Gas Chromatography with FID detector. After the completion of this reaction, the catalyst was removed by magnetic separation. For the reactions in toluene, the mixture was purified by using column chromatography, and for the reactions in water, the product was precipitated with cool water, filtrated and dried under low pressure. All the products were characterized by  $^1\text{H}$  NMR, and  $^{13}\text{C}$  NMR.

#### 2.3.1 2-Benzylidenemalononitrile (1)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.91 (d, 2H,  $J=7.0$  Hz),  $\delta$  7.79 (s, 1H),  $\delta$  7.57 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  82.56 ( $-\text{C}=\text{C}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  113.62 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  112.47 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  130.61 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  130.77 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  134.54 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  159.97 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ).

#### 2.3.2 Methyl 2-Cyano-3-Phenylacrylate (2)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.26 (s, 1H),  $\delta$  7.99 (d, 2H,  $J=3.0$  Hz),  $\delta$  7.52 (m, 3H),  $\delta$  3.94 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  53.37 ( $-\text{O}=\text{CCH}_3$ ),  $\delta$  102.60 ( $\text{C}_\alpha-\text{CN}$ ),  $\delta$  115.40 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  129.28 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  131.08 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  131.41 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  133.38 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  155.27 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ),  $\delta$  162.96 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

#### 2.3.3 Ethyl 2-Cyano-3-Phenylacrylate (3)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.25 (s, 1H),  $\delta$  7.99 (d, 2H,  $J=3.6$  Hz),  $\delta$  7.52 (m, 3H),  $\delta$  4.39 (q, 2H,  $J=2.8$  Hz),  $\delta$  1.40 (t, 3H,  $J=2.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  14.14 ( $-\text{CH}_3$ ),  $\delta$  62.71 ( $\text{O}-\text{CH}_2-$ ),  $\delta$  103.08 ( $\text{C}_\alpha-\text{CN}$ ),  $\delta$  115.43 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  129.25 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  131.04 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  131.49 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  133.25 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  154.97 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ),  $\delta$  162.46 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

#### 2.3.4 2-Benzylidene-2H-Indene-1,3-Dione (4)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.43 (m, 2H),  $\delta$  8.00 (m, 2H),  $\delta$  7.89 (s, 1H),  $\delta$  7.80 (m, 2H),  $\delta$  7.51 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  123.33 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  128.78 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  129.13 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  133.04 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ),  $\delta$  133.19 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  134.13 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  135.21 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  135.41 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  140.02

( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  142.50 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  146.99 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ),  $\delta$  189.02 ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $\delta$  190.29 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

#### 2.3.5 2-(4-Chlorobenzylidene)Malononitrile (5)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz),  $\delta$  7.74 (s, 1H),  $\delta$  7.52 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  83.31 ( $-\text{C}=\text{C}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  112.34 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  113.44 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  129.25 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  130.07 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  131.84 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  141.16 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  158.31 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ).

#### 2.3.6 2-(4-Methoxybenzylidene)Malononitrile (6)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92 (d, 2H,  $J=8$  Hz),  $\delta$  7.66 (s, 1H),  $\delta$  7.02 (d, 2H,  $J=8$  Hz),  $\delta$  3.92 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  55.79 ( $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ ),  $\delta$  78.55 ( $-\text{C}=\text{C}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  113.34 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  114.43 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  115.12 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  124.01 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  133.46 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  158.89 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ),  $\delta$  164.80 ( $\text{Ph}$ ).

#### 2.3.7 2-(4-Nitrobenzylidene)Malononitrile (7)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.39 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz),  $\delta$  8.07 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz),  $\delta$  7.89 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  87.48 ( $-\text{C}=\text{C}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  111.60 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  112.64 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  131.32 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  135.80 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  150.33 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  156.94 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ).

#### 2.3.8 2-(3-Nitrobenzylidene)Malononitrile (8)

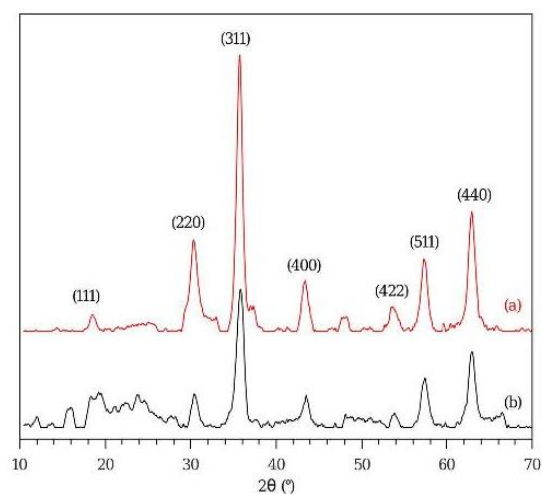
$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.67 (s, 1H),  $\delta$  8.48 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz),  $\delta$  8.33 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz),  $\delta$  7.91 (s, 1H),  $\delta$  7.82 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  86.75 ( $-\text{C}=\text{C}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  111.64 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  112.66 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  125.59 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  128.25 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  131.01 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  131.98 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ),  $\delta$  134.82 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  148.61 ( $\text{Ph}-\text{NO}_2$ ),  $\delta$  157.01 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ).

#### 2.3.9 2-(2-Nitrobenzylidene)Malononitrile (9)

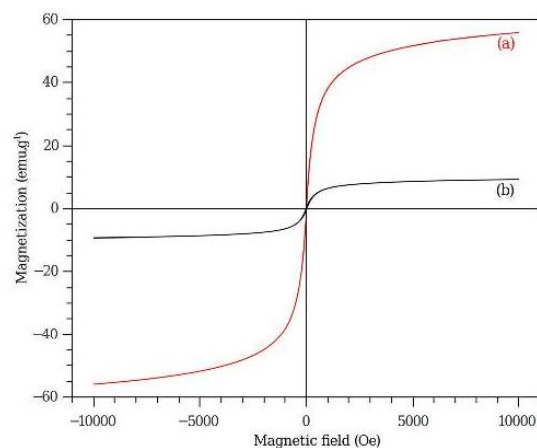
$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.45 (s, 1H),  $\delta$  8.35 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz),  $\delta$  7.84 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  88.55 ( $-\text{C}=\text{C}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  110.94 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  112.19 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  125.85 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  126.69 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  130.45 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  133.40 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  134.93 ( $\text{Ph}$ ),  $\delta$  158.75 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ).

#### 2.3.10 2-(Heptylidene)Malononitrile (10)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90 (s, 3H),  $\delta$  1.55 (m, 8H),  $\delta$  7.34 (q, 2H,  $J=7.5$  Hz),  $\delta$  7.34 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  13.96 ( $-\text{CH}_3$ ),  $\delta$  22.39 ( $-\text{CH}_2-$ ),  $\delta$  27.53 ( $-\text{CH}_2-$ ),  $\delta$  28.74 ( $-\text{CH}_2-$ ),  $\delta$  31.27 ( $-\text{CH}_2-$ ),  $\delta$  32.98 ( $-\text{CH}_2-$ ),  $\delta$



**Fig. 1** XRD patterns of **a**  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and **b**  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  samples



**Fig. 3** Magnetization curves at room temperature of **a**  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and **b**  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  materials

89.78 ( $-\text{C}=\text{C}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  110.54 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  112.14 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  110.94 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  169.99 ( $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$ ).

### 2.3.11 2-(2-Thiophenylmethylidene)Malononitrile (11)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (s, 1H),  $\delta$  7.90 (d, 1H,  $J=4.0$  Hz),  $\delta$  7.82 (d, 1H,  $J=4.0$  Hz),  $\delta$  7.29 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  78.35 ( $-\text{C}=\text{C}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  112.93 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  113.77 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  129.01 ( $=\text{C}-\text{S}-$ ),  $\delta$  135.38 ( $-\text{S}-\text{C}(\text{CHC}(\text{CN})_2)=\text{C}-$ ),  $\delta$  136.90 ( $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$ ),  $\delta$  138.15 ( $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$ ),  $\delta$  151.09 (thiophenyl- $\text{C}=\text{C}$ ).

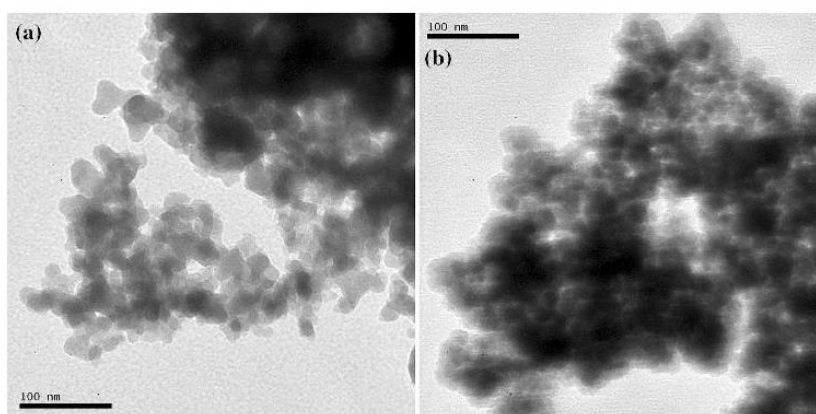
### 2.3.12 2-(2-Furanylmethylidene)Malononitrile (12)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79 (s, 1H),  $\delta$  7.50 (s, 1H),  $\delta$  7.34 (d, 1H,  $J=4.0$  Hz),  $\delta$  6.70 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  77.68 ( $-\text{C}=\text{C}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  112.56 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  113.76 ( $\text{CN}$ ),  $\delta$  114.42 ( $=\text{C}-\text{O}-$ ),  $\delta$  123.38 ( $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$ ),  $\delta$  143.04 ( $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$ ),  $\delta$  148.08 ( $-\text{S}-\text{C}(\text{CHC}(\text{CN})_2)=\text{C}-$ ),  $\delta$  149.51 (furanyl- $\text{C}=\text{C}$ ).

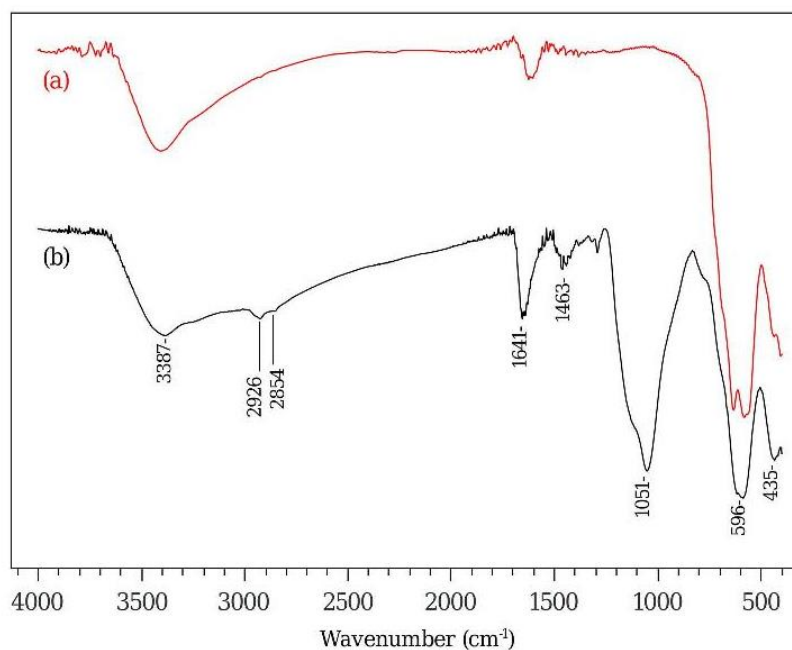
### 2.3.13 2-(2-Naphthylmethylidene)Malononitrile (13)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.93 (m, 5H),  $\delta$  7.62 (m, 2H),  $\delta$  8.28 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

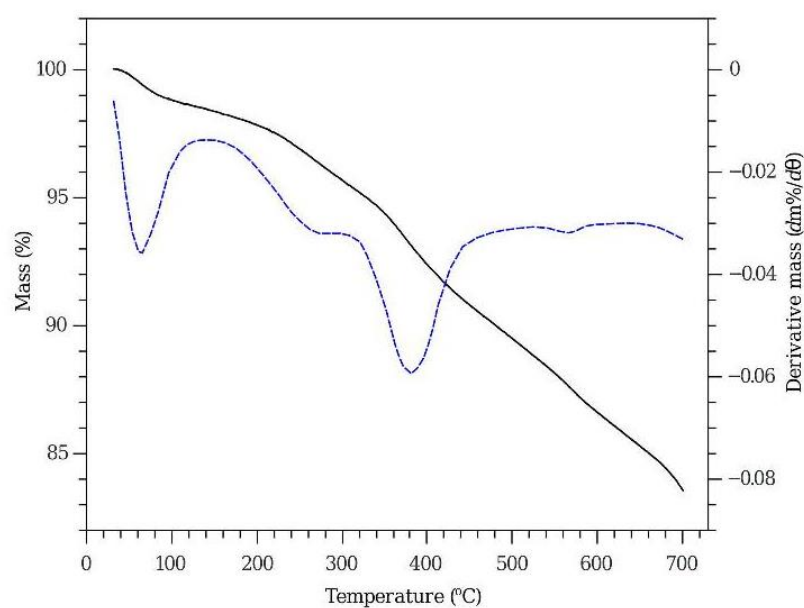
**Fig. 2** TEM images of **a**  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and **b**  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  samples



**Fig. 4** FT-IR spectra of **a**  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and **b**  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  samples registered in the range  $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$  using KBr pellets



**Fig. 5** TG-DTG analysis for **a**  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and **b**  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  materials



$\delta$  82.18 ( $-\text{C}=\text{C}-(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  112.89 (**CN**),  $\delta$  114.03 (**CN**),  
 $\delta$  124.18 (**Naph**),  $\delta$  127.75 (**Naph**),  $\delta$  128.04 (**Naph**),  
 $\delta$  128.53 (**Naph**),  $\delta$  129.68 (**Naph**),  $\delta$  130.02 (**Naph**),  $\delta$   
 $\delta$  132.60 (**Naph**),  $\delta$  134.53 (**Naph**),  $\delta$  135.87 (**Naph**),  $\delta$   
 $\delta$  159.79 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{C}$ ).

**2.3.14 2-(1-Phenylethylidene)Malononitrile (14)**

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.50 (m, 5H),  $\delta$  2.62 (s, 3H).

Knoevenagel Condensation of Aldehydes and Ketones with Malononitrile Catalyzed by Amine...

**Table 1** The effect of different types of nanoparticles based  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and  $\text{SiO}_2$ 

Entry	Catalyst	Time <sup>a</sup> /min	Conversion <sup>a</sup> /%
1	–	90	–
2	$\text{Fe}_3\text{O}_4$	90	–
3	$\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2$	90	6
4	$\text{SiO}_2$	90	40
5	$\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-1N}$	60	100
6	$\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-2N}$	25	100
7	$\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$	15	100
8	$\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-1N-EDTA}$	90	35

Reaction conditions: benzaldehyde (0.1 mmol), malononitrile (0.1 mmol), 0.4 mL of THF, 10 mg of the catalyst, 75 °C

<sup>a</sup>The reaction time and conversions were determined by GC analysis

**Table 2** Optimization of solvent and amount of the catalyst in Knoevenagel condensation

Entry	Solvent	Catalyst/mg	Time <sup>a</sup> /min	Conversion <sup>a</sup> /%
1	THF	10	15	100
2	THF	5	20	94
3	THF	3	45	84
4	THF	1	90	55
5	–	5	20	100
6	Toluene	5	10	100
7	Acetonitrile	5	15	100
8	Chloroform <sup>b</sup>	5	90	98
9	Distilled water	5	12	100
10	Ethyl acetate	5	45	100
11	Toluene	3	45	94
12	Toluene	1	60	54

Reaction conditions: benzaldehyde (0.1 mmol), malononitrile (0.1 mmol), 0.4 mL of the solvent,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  catalyst, 75 °C

<sup>a</sup>The reaction time and conversions were determined by GC analysis

<sup>b</sup>Reaction temperature: 60 °C

### 2.3.15 2-(Diphenylmethylene)Malononitrile (15)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (m, 4H),  $\delta$  7.50 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  105.13 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  128.28 ( $\underline{\text{Ph}}$ ),  $\delta$  130.06 ( $\underline{\text{Ph}}$ ),  $\delta$  132.44 ( $\underline{\text{Ph}}$ ),  $\delta$  137.55 ( $\underline{\text{Ph}}$ ),  $\delta$  196.84 ( $(\text{Ph})_2\text{-}\underline{\text{C}}=\text{C}(\text{CN})_2$ ).

### 2.3.16 2-Cyclohexylidenemalononitrile (16)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.64 (m, 4H),  $\delta$  1.79 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  25.04

( $-\underline{\text{CH}}_2-$ ),  $\delta$  27.98 ( $-\underline{\text{CH}}_2-$ ),  $\delta$  34.77 ( $=\text{C}-\underline{\text{CH}}_2-$ ),  $\delta$  105.00 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}(\text{CN})_2$ ),  $\delta$  111.68 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  185.10 ( $-\underline{\text{C}}=\text{C}(\text{CN})_2$ ).

### 2.3.17 2-(3-Methylcyclohexylidene)Malononitrile (17)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.28 (s, 1H,  $J=2.2$  Hz),  $\delta$  2.03 (m, 2H),  $\delta$  1.83 (m, 3H),  $\delta$  1.55 (m, 1H),  $\delta$  1.25 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):  $\delta$  17.74 ( $-\underline{\text{CH}}_3$ ),  $\delta$  22.69 ( $-\underline{\text{CH}}_2-$ ),  $\delta$  29.35 ( $-\underline{\text{CH}}_2-$ ),  $\delta$  30.38 ( $-\underline{\text{CH}}_2-$ ),  $\delta$  31.17 ( $-\underline{\text{CH}}(\text{Me})-$ ),  $\delta$  38.52 ( $-\underline{\text{CH}}_2-$ ),  $\delta$  78.67 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{CN})_2$ ),  $\delta$  107.75 ( $\underline{\text{CN}}$ ),  $\delta$  180.31 ( $\underline{\text{C}}=\text{C}(\text{CN})_2$ ).


## 3 Results and Discussion


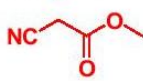
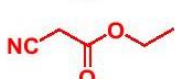
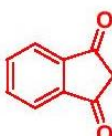
### 3.1 Characterization of the Catalyst

The results of elemental analysis (C, H, and N) of the catalyst  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  show the loading of amine on the surface of magnetic nanoparticle: C 14.70%, H 3.21%, and N 7.33%. The X-ray diffraction (XRD) pattern of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  particles are shown in Fig. 1. The characteristic peaks of magnetite and relative intensity match well with the standard  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  sample (JCPDS file No. 19–0629). Furthermore, the broad peak from  $2\theta=20^\circ\text{--}30^\circ$  is in agreement with the siloxane lattice grown on the surface of magnetic particles.

The Fig. 2 shows TEM images for  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  magnetic nanoparticles. As can be seen in micrographs, the materials present the same granular structure, formed by submicron particles. In the micrograph of  $\text{Fe}_3\text{O}_4@/\text{SiO}_2\text{-3N}$  sample, it is possible observe lower contrast edges, suggesting a effective

**Table 3** Knoevenagel condensation between benzaldehyde and other compounds with methylene active groups using the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  as catalyst in water



Entry	Compound with MAG	Time/min <sup>a</sup>	Isolated yield/%
1		12	100
2		30	80
3		25	75
4		20	82

Reaction conditions: benzaldehyde (0.1 mmol), compound with methylene active group (0.1 mmol), 0.4 mL of water, 5 mg of  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$ , 75 °C

<sup>a</sup>The reactions time were determined by GC analysis

silica coating of the  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  particles by siloxane network ( $\equiv\text{Si-O-Si}\equiv$ ), which presents electronic density lower than of the magnetite.

Figure 3 shows the room temperature magnetization curves of the materials as measured by a VSM. The hysteresis loops show nearly zero hysteresis indicating superparamagnetic properties. The values of the saturation magnetization ( $\sigma_s$ ) for  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  magnetic materials are 83.6 and 10.0  $\text{emu g}^{-1}$ , respectively. The lowest for the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  material may be attributed to the success of the particles coating step, resulting in a lower content of magnetite per gram of the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  sample. Nevertheless, the catalyst  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  still maintained a sufficient magnetization to allow the magnetic separation with a regular magnet.

The FT-IR spectra for magnetic nanoparticles are presented in the Fig. 4. The spectrum for the  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  sample is characterized by a strong band centered at  $596 \text{ cm}^{-1}$ , which may be attributed to  $\nu(\text{Fe-O})$  stretching vibration modes involving the metallic ions in tetrahedral and octahedral sites. On the other hand, the band at  $\sim 435 \text{ cm}^{-1}$  is assigned to the  $\nu(\text{Fe-O})$  stretching vibration modes for metal centers in octahedral sites only [62]. The band around  $1641 \text{ cm}^{-1}$  can be assigned to the HO-H deformation  $\delta(\text{OH})$  and the broad band at  $\sim 3387 \text{ cm}^{-1}$  is due to O-H stretching vibrations arising from hydroxyl ions or water molecules coordinated to  $\text{Fe}^{3+}$  ions, where  $n=2$  or 3, of unsaturated surface [63]. In addition to the Fe-O assignments, the FT-IR spectrum for  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  also shows a band at  $\sim 1051 \text{ cm}^{-1}$

assigned to the asymmetric stretching modes  $\nu_{\text{as}}(\text{Si-O})$  from  $\equiv\text{Si-O-Si}\equiv$  groups. Moreover, it is possible to see the absorption band at  $\sim 1463 \text{ cm}^{-1}$  and two bands at 2854 and  $2626 \text{ cm}^{-1}$  that may be ascribed to the  $\delta(\text{C-H})$  deformation and  $\nu(\text{C-H})$  stretching vibration modes of the  $-\text{CH}_2$  groups belong to ethylenediamine moieties on the nanoparticle surfaces. These results give evidences of the operative coating of the  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  particles with  $\text{SiO}_2$  and of the functionalization of these nanoparticles with the organic group.

The thermal stability of the active surface of the catalyst was evaluated by TGA, as seen in the TG curves shown in Fig. 5.  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-3N}$  undergoes the first mass loss below  $120 \text{ }^\circ\text{C}$ , which is due to the loss of adsorbed or trapped solvent molecules (water or ethanol). It is observed a mass loss of approximately 11% of the weight that is seen in the temperature range of  $150\text{--}540 \text{ }^\circ\text{C}$ , which is related to the decomposition of 3N amino group. Besides, the DTG curve shows that the decomposition of the organic structure mainly occurred as from  $300$  to  $450 \text{ }^\circ\text{C}$ , which is related to the main weight loss of 6%. The peak in the DTG curve shows that the fastest loss of the 3-aminopropyl group occurred at  $380 \text{ }^\circ\text{C}$ . The results indicate that the catalyst is stable in a nitrogen atmosphere up to  $150 \text{ }^\circ\text{C}$ .

### 3.2 Catalytic Activity Test

First, various catalyst based on nanoparticles  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and  $\text{SiO}_2$  (Table 1) were tested in order to identify the best

## Knoevenagel Condensation of Aldehydes and Ketones with Malononitrile Catalyzed by Amine...

**Table 4** Knoevenagel condensation between aldehydes and malononitrile using the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  as catalyst

Entry	Aldehyde	Time <sup>a</sup> /min		Isolated yield/%		Time/min–yield/% [lit]
		Toluene	Water	Toluene	Water	
1		10	12	100	93	480–99 [49]
2		20	40	90	87	120–100 [61]
3		30	10	85	88	60–94 [46]
4		10	10	100	94	5–99 [64]
5		25	30	97	96	60–98 [64]
6		45	30	100	95	90–98 [64]
7		15	22	80	72	– <sup>b</sup>
8		10	4	87	71	120–89 [46]
9		5	4	83	90	120–71 [61]
10		45	20	93	96	– <sup>b</sup>

Reaction conditions: aldehyde (0.1 mmol), malononitrile (0.1 mmol), 0.4 mL of toluene (or water), 5 mg of  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ , 75 °C

<sup>a</sup>The reactions time were determined by GC analysis

<sup>b</sup>No reported any magnetic nanoparticles-supported catalyst reaction with the correspondent aldehyde

material for the Knoevenagel condensation catalysis and to aid the reaction mechanism elucidation.

The results in Table 1 show that the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  is the best catalyst, which may be explained by its highest number of the nitrogen sites ( $-\text{NH}-$  and  $-\text{NH}_2$ ), and its longest distance between the  $-\text{NH}_2$  site and silica surface. This last is notable when comparing the results of the entries 5–7 in Table 1. When the EDTA group (entry 8, Table 1) is added in the nanoparticle, the catalysis

efficiency decays in comparison with the magnetic nanoparticle analog (entry 5, Table 1), suggesting a basic catalysis due to the presence of amino group, in accordance with previous papers [1, 44, 46]. The Knoevenagel condensation between benzaldehyde and malononitrile without catalyst (entry 1, Table 1) and only with nanoparticle  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  as catalyst (entry 2, Table 1) does not happen until 90 min time. This behavior suggests that the magnetic nanoparticles work out only the magnetic separation; they do not

**Table 5** Knoevenagel condensation between ketones and malononitrile using the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  as catalyst in water

Entry	Ketone	Time/h <sup>a</sup>	Isolated yield/%
1		10	81
2		72	75
3		3	82
4		4	83

Reaction conditions: ketones (0.1 mmol), malononitrile (0.1 mmol), 0.4 mL of water, 5 mg of  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ , 75 °C

<sup>a</sup>The reactions time were determined by GC analysis

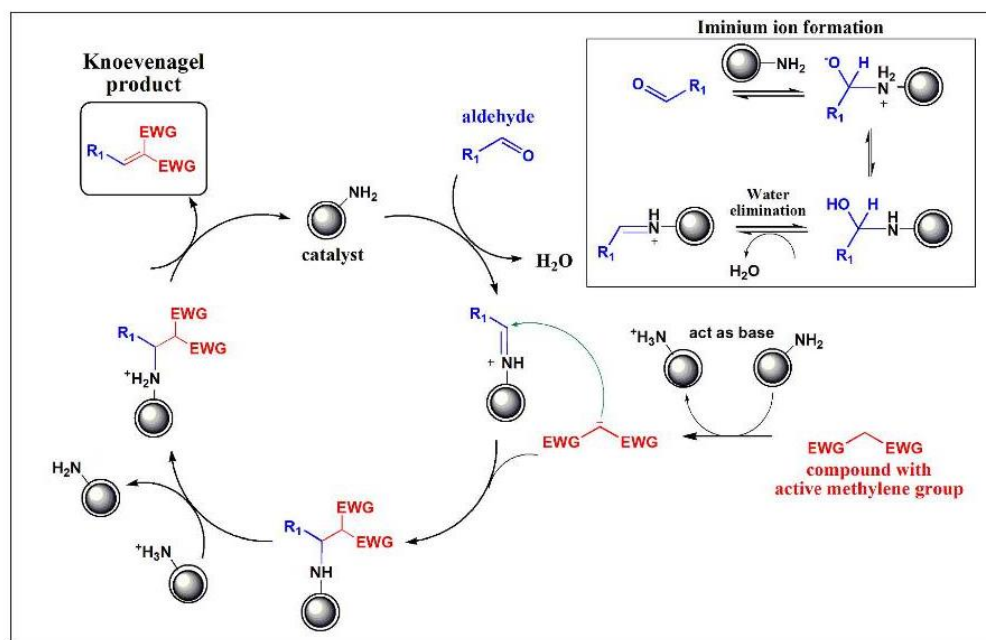
participate effectively in the reaction. In the same period of time, a small percentage of conversion was observed when  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  (entry 3, Table 1) and  $\text{SiO}_2$  (entry 4, Table 1) were used as catalyst, suggesting that the silanol groups on the silica surface act as acid site for the Knoevenagel condensation catalysis.

The reaction at room temperature is considering slower than reaction with heating: 10 min for benzaldehyde and malononitrile at room temperature and 120 min for the same reaction at 75 °C. Because of this, the following reactions were performed under heating (75 °C). To optimize the Knoevenagel condensation conditions (solvent and the amount of the catalyst), the reaction between benzaldehyde and malononitrile was used as a model (Table 2).

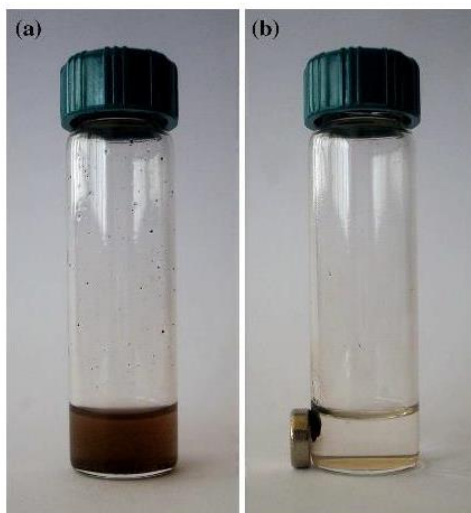
Initially, the solvent was chosen randomly (THF) in order to verify the best amount of the catalyst for the reaction. As can be seen in Table 2 (entries 1–4), there is a considerable increase in the GC yield from 55 to 100%, but no significant difference between the entries 1 and 2 (Table 2) is observed, suggesting that the amount of catalyst in entry 2 (Table 2) is the best choice, based on the reaction time and conversion factors. After the determination of the best amount of the catalyst, the influence of solvent on the Knoevenagel condensation catalyzed by  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  was

investigated (entries 2 and 5–10, Table 2). Good yield was obtained for all the solvents used in this work; however it was observed significant differences in the reaction time. For the solvents toluene (entry 6, Table 2), acetonitrile (entry 7, Table 2), and water (entry 9, Table 2), a good time reaction was observed (10–15 min.). The best result was achieved by using toluene or water as solvent, considering the relation between reaction time and yield. The reactions with the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-1N}$  and  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-2N}$  catalysts in these solvents present a longer reaction time (in water: 20 min, 89% and 30 min; 90%, respectively; in toluene: 20 min, 93% and 40 min; 91%, respectively), confirming the best result for  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$ . It is worth mentioning that this reaction at room temperature finished in 120 min (conversion 93%).

After the optimization of the conditions for the Knoevenagel condensations between benzaldehyde and malononitrile, we verified the efficiency of this catalyst with other compounds with methylene active groups (MAG), using water as solvent, considering an ecofriendly approach (Table 3). All the reactions showed good isolated yields in considerable short reaction times. In comparison, the reactions with these compounds are slower than reaction with



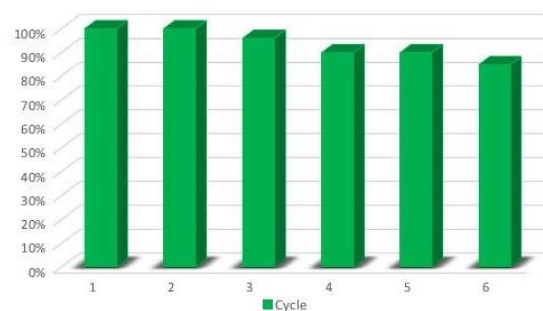
**Fig. 6** Proposed mechanism for Knoevenagel condensation using  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  as catalyst



**Fig. 7** Reused  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  homogeneously dispersed in reactional medium (a) and magnetically attracted to the wall of reaction vessel (b)

malononitrile, as well expected considering the high acidity of the  $\alpha$ -carbon hydrogen.

The malononitrile is the most reactive compound with MAG, considering the compounds tested. Then, several



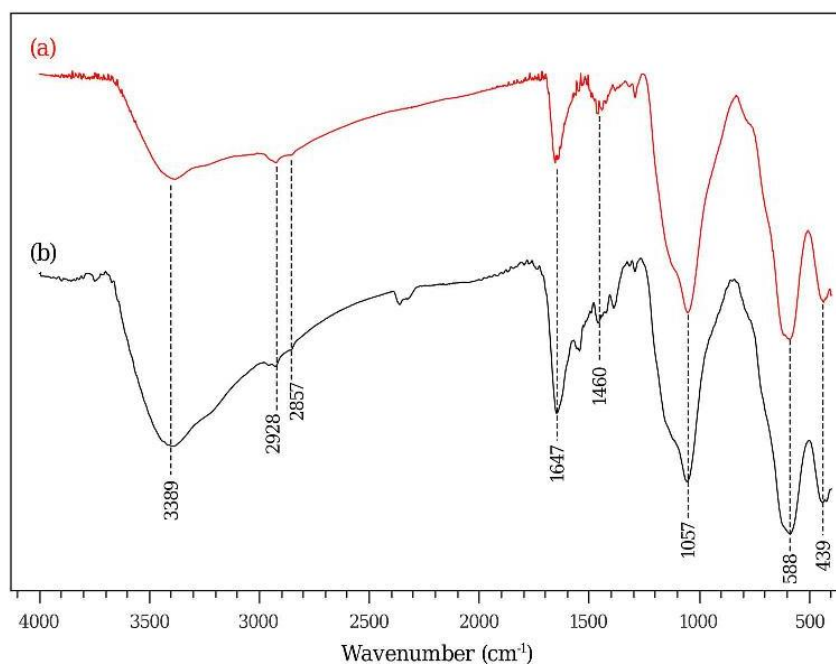
**Fig. 8** Recycling performance of the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  in the Knoevenagel Condensation between benzaldehyde and malononitrile

aldehydes were reacted with malononitrile in the same conditions (Table 4), using toluene (considering the best time) or water (considering the short time and non-toxic properties/"green" solvent) as solvent.

The reactions with several aldehydes with the catalyst  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  show good isolated yields and a fast reaction time compared with other magnetic nanoparticles-supported catalysts reported in the literature. In general, the reactions in water or toluene were fast (in minutes), and present close values, except the 4-chlorobenzaldehyde, probable because it is insoluble in water (entry 2). In addition, it is possible to verify that some reactions in water



**Fig. 9** FT-IR spectra of **a** fresh  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  and **b** reused  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  (six times) registered in the range  $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$  using KBr pellets



were considerable faster than toluene, suggesting a reaction mechanism favored by a protic polar solvent.

The effect of substituents at the aromatic ring of the aldehydes on the Knoevenagel condensation was investigated. The functionalized aromatic aldehydes with electron-withdrawing group as substituent (such as nitro and chloro group) at the 4-position (entries 2 and 4, Table 3) show good isolated yield and a faster reaction time in comparison with the functionalized aromatic aldehydes presenting an electron-donating group as substituent (such as methoxy group) at the 4-position (entry 3, Table 3). The times reaction with 2- $\text{NO}_2$ -benzaldehyde (entry 6, Table 3) is lower than that one with 3- $\text{NO}_2$ -benzaldehyde (entry 5, Table 3) which in turn is slower than 4- $\text{NO}_2$ -benzaldehyde (entry 4, Table 3), suggesting a higher steric hindrance. It is also interesting to note that the reaction with aliphatic aldehyde (entry 7, Table 2) presents similar reaction time and yield when compared with the aromatic aldehydes. In addition, 2-naphthaldehyde (entry 10, Table 3) are slower than other aromatic aldehydes, indicating a possible steric hindrance. The reaction between a heteroaromatic aldehyde (such as 2-thiophenecarboxyaldehyde and furfural) and malononitrile also shows an excellent reaction time and a relatively good yield (entries 8 and 9, Table 3), and there is not identification of polymerization with the furfural.

The catalyst was used in reactions with some ketones and malononitrile using water as solvent (Table 5).

The reactions with ketones are slower than reactions with aldehydes, considering the low reactivity of carbonyl group. The ketones with aromatic groups (entries 1 and 2) shows times reaction slower than aliphatic ketones (entries 3 and 4), suggesting a high deactivation of the carbonyl group by mesomeric effect. As the aliphatic ketones present the same times reaction any steric effect was observed with the cyclohexanones monosubstituted.

The  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  catalyst is easily produced and is an unexpensive material and showed good results when compared with other similar catalysts used in Knoevenagel condensation [44, 46]. A proposed mechanism using the catalyst  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  was showed in Fig. 6. This mechanism is in agreement with others mechanism reported in literature [50]. We suggest that the best results with  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  catalyst compared with others materials it is probably due of (1) the great number of nitrogen atoms tethered on nanoparticle surface and (2) the distance between the terminal amino group,  $-\text{NH}_2$ , and the nanoparticle surface.

### 3.3 Recyclability Studies

The main advantage of magnetic catalysts is due to their several reuses without mass loss (i.e. catalytic activity) during the cycles owing to a simple magnetic separation step. In this way, the catalyst was subjected to reuse and recycle

tests in Knoevenagel reaction of benzaldehyde and malononitrile. After each run, the catalyst was attracted to the wall of reaction vessel by a magnet as shown in Fig. 7. The recovered catalyst was used for the next cycle after simply washing with toluene and removing the residue solvent under low pressure. The recovered catalyst maintained practically the same activity up to six cycles, presenting only 5–10% loss over the cycles (Fig. 8).

The FT-IR spectra of fresh catalyst and reused catalyst (six times) are very similar, indicating that no significant chemical changes occur in the heterogeneous catalyst in the number of cycles in which it retains its catalytic activity (Fig. 9). These findings support the catalyst capabilities for the recycle in Knoevenagel reactions.

#### 4 Conclusions

The  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  (where  $3\text{N}=\text{N}^1\text{-(3-trimethoxysilylpropyl)diethylenetriamine}$ ) is an excellent recyclable catalyst for the Knoevenagel condensation between aldehydes and malononitrile in toluene at 75 °C. Compared with other catalysts and methods reported in the literature, the  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-3N}$  catalyst shows better relation with reaction time and isolated yield. In addition, the catalyst practically leaves no residue in the reaction medium (verified by GC analysis) and the purification procedures are easier than the conventional process, reducing the costs of a possible production on an industrial scale.

**Acknowledgements** Capes, and CNPq for the financial support and Unical (Unidade de Central Analítica) of the IPeFarM-UFPB (Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da UFPB) for the assistance in the NMR analysis.

#### References

- Jones G (1967) *Org Reactions* 15:204
- Paulo BRS, Zampieri DS, Zukerman-Schpector J, Tiekink ERT, Rodrigues JAR, Moran PJS (2012) *J Brazil Chem Soc* 23:825
- Wang S, Ren Z, Cao W, Tong W (2001) *Synthetic Commun* 31:673
- Ogiwara Y, Takahashi K, Kitazawa T, Sakai N (2015) *J Org Chem* 80:3101
- Ren Y, Cai C (2007) *Synthetic Commun* 37:2209
- Mowry DT (1945) *J Am Chem Soc* 67:1050
- Palasz A, Palasz T (2011) *Tetrahedron* 67:1422
- Jones G, Era WJ (1966) *Tetrahedron* 22:3021
- Abass M, Mohamed EA, Ismail MM, Mayas AS (2011) *J Mex Chem Soc* 55:224
- Dhorajiya BD, Dholakiya BZ (2014) *Green Chem Lett Rev* 7:1
- Guiheneuf S, Paquin L, Carreaux F, Durieu E, Roisnel T, Meijer L, Bazureau J (2014) *Mol Divers* 18:375
- Watson TJN, Horgan SW, Shah RS, Farr RA, Schnettler RA, Nevill Jr CR, Weiberth FJ, Huber EW, Baron BM, Webster ME, Mishra RK, Harrison BL, Nyce PL, Rand CL, Goralski CT (2000) *Org Process Res Dev* 4:477
- Teixeira LHP, Fraga CAM, Barreiro EJ (1998) *J Brazil Chem Soc* 9:119
- Mandal M, Yun H, Dudley GB, Lin S, Tan DS, Danishefsky SJ (2005) *J Org Chem* 70:10619
- Horeischi F, Biber N, Plietker B (2014) *J Am Chem Soc* 136:4026
- Wei L, Xiao M, Xie Z (2014) *Org Lett* 16:2784
- Jung J, Lim E, Lee Y, Min D, Ricci J, Park O, Jung M (2012) *Molecules* 17:2091
- Hoekstra MS, Sobieray DM, Schwindt MA, Mulhern TA, Grote TM, Huckabee BK, Hendrickson VS, Franklin LC, Granger EJ, Karrick GL (1997) *Org Process Res Dev* 1:26
- Roy BN, Singh GP, Lathi PS, Agrawal MK, Mitra R, Pise VS (2012) *Indian J Chem B* 51:1470
- Ying A, Wang L, Qiu F, Hu H, Yang J (2015) *C R Chimie* 18:223
- Meguro K, Fujita T, Hatanaka C, Ooi S. (1989) *US Patent* 4(812):570
- Srikanth G, Ray UK, Rao DVNS, Gupta PB, Lavanya P, Islam A (2012) *Synthetic Commun* 42:1359
- Beutler U, Fuenfschilling PC, Steinkemper A (2007) *Org Process Res Dev* 11:341
- Gupta R, Gupta M, Paul S, Gupta R (2009) *Bull Koeran Chem Soc* 30:2419
- Vaid R, Gupta M (2015) *Monatsh Chem* 146:645
- Raytchev PD, Roussi L, Dutasta J, Martinez A, Dufaud V (2012) *Catal Commun* 28:1
- Zhang Y, Liu S, Liu S, Liu F, Zhang H, He Y, Xiao F (2011) *Catal Commun* 12:1212
- Thorat MT, Jagdale MH, Mane RB, Salunkhe MM, Wadgaonkar PP (1987) *Curr Sci* 56:771
- Bigi F, Chesini L, Maggi R, Sartori G (1999) *J Org Chem* 64:1033
- Almási M, Zelenák V, Opanasenko M, Cisarová I (2015) *Catal Today* 243:184
- Almási M, Zelenák V, Opanasenko M, Cejka J (2014) *Dalton Trans* 43:3730
- Xamena FXL, Cirujano FG, Corma A (2012) *Micropor Mesopor Mat* 157:112
- Abae MS, Cheraghi S (2014) *Turk J Chem* 38:650
- Prout FS, Abdel-Latif AA, Kamal MR (1963) *J Chem Eng Data* 4:597
- Hu W, Guan Z, Deng X, He Y (2012) *Biochimie* 94:656
- Ding Y, Ni X, Gu M, Li S, Huang H, Hu Y (2015) *Catal Commun* 64:101
- Gawande MB, Jayaram RV (2006) *Catal Commun* 7:931
- Wei Y, Zhang S, Yin S, Zhao C, Luo S, Au C (2011) *Catal Commun* 12:1333
- Mobarakeh MI, Saffar-Taluri A, Tabrizi SAH (2014) *Res Chem Intermediat* 2014:1
- Mahmoudi H, Jafari AA, Saeedi S, Firouzabadi H (2015) *RSC Adv* 5:3023
- Mobaraki A, Yasham S, Movassagh B (2015) *Synlett* 26:A
- Riente P, Yadav J, Pericàs MA (2012) *Org Lett* 14:3668
- Rafiee E, Eavani S (2011) *Green Chem* 13:2116
- Schneider EM, Raso RA, Hofer CJ, Zeltner M, Stettler RD, Hess SC, Grass RN, Stark WJ (2014) *J Org Chem* 79:10908
- Shahbazi F, Amani K (2014) *Catal Commun* 55:57
- Liu S, Ni Y, Yang J, Hu H, Ying A, Xu S (2014) *Chin J Chem* 32:343
- Ying A, Qiu F, Wu C, Hu H, Yang J (2014) *RSC Adv* 4:33175
- Zamani F, Izadi E (2014) *Chinese J Catal* 35:21
- Gill CS, Long W, Jones CW (2009) *Catal Lett* 131:425
- Chen X, Arruebo M, Yeung KL (2013) *Catal Today* 204:140

51. Gao Z, Zhou J, Cui F, Zhu Y, Hua Z, Shi J (2010) *Dalton Trans* 39:11132
52. Li Q, Jiang S, Ji S, Ammar M, Zhang Q, Yan J (2015) *J Solid State Chem* 223:65
53. Parida KM, Mallick S, Sahoo PC, Rana SK (2010) *Appl Catal A Gen* 381:226
54. Zhang Y, Zhao Y, Xia C (2009) *J Mol Catal A Chem* 306:107
55. Vincent B, Edwards J, Emmett S, Jones A (1986) *Colloid Surface* 18:261
56. Ying A, Liu S, Li Z, Chen G, Yang J, Yan H, Xu S (2016) *Adv Synth Catal* 358:2116
57. Baig RBN, Varma RS (2013) *Green Chem* 15:398
58. Gawande MB, Branco PS, Varma RS (2013) *Chem Soc Rev* 42:3371
59. Ying A, Hou H, Liu S, Chen G, Yang J, Xu S (2016) *ACS Sustainable Chem Eng* 4:625
60. Phan NTS, Jones CW (2006) *J Mol Catal A Chem* 253:123
61. Patel D, Kell A, Simard B, Deng J, Xiang B, Lin H, Gruwel M, Tian G (2010) *Biomaterials* 31:2866
62. Iyengar SJ, Joy M, Ghosh CK, Dey S, Kotnala RK, Ghosh S (2014) *RSC Adv* 4:64919
63. Ebrahiminezhad A, Ghasemi Y, Rasoul-Amini S, Barar J, Davaran S (2012) *Bull Korean Chem Soc* 33:3957
64. Rostami A, Atashkar B, Gholami H (2013) *Catal Commun* 37:69