



**LARISSA DA SILVA**

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE UM DERIVADO  
HEXAIDROQUINOLÍNICO CATALISADA POR  
MAGNETITA**

**LAVRAS-MG  
2021**

**LARISSA DA SILVA**

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE UM DERIVADO  
HEXAIDROQUINOLÍNICO CATALISADA POR MAGNETITA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica área de concentração em Química/Bioquímica para a obtenção do título de Mestra.

Professor Doutor Sérgio Scherrer Tomasi  
Orientador

Professora Doutora Iara do Rosário Guimarães Carvalho  
Coorientadora

**LAVRAS-MG  
2021**

**LARISSA DA SILVA**

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE UM DERIVADO HEXAIDROQUINOLÍNICO  
CATALISADA POR MAGNETITA**

**HEXAHYDROQUINOLINE DERIVATIVE MULTICOMPONENT SYNTHESIS  
USING MAGNETITE AS CATALYST**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica área de concentração em Química/Bioquímica para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 23 de agosto de 2021.  
Dr. Vagner Romito de Mendonça - IFSP  
Dr. Luciana de Matos Alves Pinto - UFLA

Professor Doutor Sérgio Scherrer Tomasi  
Orientador

Professora Doutora Iara do Rosário Guimarães Carvalho  
Coorientadora

**LAVRAS-MG  
2021**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

da Silva, Larissa.

Síntese multicomponente de um derivado hexaidroquinolínico /  
Larissa da Silva. - 2021.

69 p.

Orientador(a): Sérgio Scherrer Thomasi.

Coorientador(a): Iara do Rosário Guimarães Carvalho.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de  
Lavras, 2021.

Bibliografia.

1. Reação multicomponente. 2. Química verde. 3.  
Hexaidroquinolina. I. Thomasi, Sérgio Scherrer. II. Carvalho, Iara  
do Rosário Guimarães. III. Título.

*Ao Universo, por me conceder uma  
caminhada tranquila.*

*Aos meus pais, Marco e Cássia,  
por acreditarem em mim  
quando eu mesma*

*não fui capaz de acreditar*

*Dedico*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, que me deram asas e hoje realizo mais um sonho. Por serem abrigo e proteção, por me darem força e também coragem.

Ao meu círculo seguro, Bruna e Driely, minha luz na escuridão.

Aos amigos que viraram família, Camila, Stephani, Thalyta, Matheus, Richard e Aline.

Agradeço ao meu orientador Sérgio, pela dedicação, ajuda e seu amor pela docência. Sua didática é inspiradora.

Ao Grupo de Pesquisa em Síntese Orgânica, pelas ótimas discussões químicas e pelos momentos de descontração em meio a tantas adversidades.

Agradeço às minhas amigas de infância, Lais, Luana e Carol, por serem tão presentes apesar dos 361 km que nos separaram nos últimos 7 anos.

Ao meu futuro marido Vitor, por ser meu apoio em todas as vezes onde tudo parecia desmoronar. Agradeço pelas palavras de incentivo e carinho.

Aos Professores que fizeram parte do meu aprendizado, cujos ensinamentos levarei em toda a minha vida.

À Universidade Federal de Lavras e ao Departamento de Química pela oportunidade.

Agradeço à CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – que proporcionou o desenvolvimento da minha pesquisa.

**MUITO OBRIGADA!**

## RESUMO

A reação multicomponente (RMC) envolve a combinação de três ou mais reagentes em um único frasco reacional de modo a se obter um produto que contenha todos ou a maior parte dos átomos envolvidos na reação. As sínteses tradicionais necessitam de um grande número de etapas, como a extração e purificação em cada estágio da reação até a obtenção do produto final, o que pode ocasionar perda do rendimento e uma maior produção de resíduos. A crescente preocupação ambiental e a necessidade de tornar os processos químicos menos agressivos ao meio ambiente, fazem as RMCs entrarem em destaque, pois são feitas em uma única etapa, com metodologia simplificada, gerando menor quantidade de resíduos. No contexto da *Green Chemistry*, ou química verde, o desenvolvimento de sínteses orgânicas através de RMCs se tornou uma área de pesquisa de grande interesse, neste processo existe uma grande economia atômica e eficiência. No entanto, algumas desvantagens podem ser listadas, como um grande tempo de reação e o uso de solventes orgânicos em excesso. A fim de solucionar estes problemas, a utilização de catalisadores heterogêneos em escala nanométrica pode ser incorporada na metodologia. Os óxidos de ferro magnéticos têm sido de grande interesse na síntese orgânica. Suas características paramagnéticas e insolubilidade permitem sua fácil recuperação do meio reacional. As nanopartículas de magnetita são menos tóxicas quando comparadas a outros catalisadores, e possuem boa eficiência catalítica. O objetivo deste trabalho foi aliar a execução de RMCs em meio sem solvente com catalisador heterogêneo de fácil recuperação para obtenção de produtos com muitas possibilidades de aplicação em condições menos prejudiciais ao meio ambiente. Foram avaliados os rendimentos em sínteses de derivados hexaidroquinolínicos, utilizando magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) nano particulada como catalisador. As substâncias foram obtidas a partir de uma mistura de aldeído aromático (1 mmol), dimedona (1 mmol), acetoacetato de etila (1 mmol), acetato de amônio (1,5 mmol) com diferentes concentrações de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Após recristalização dos produtos, o catalisador foi magneticamente isolado e lavado diversas vezes. A caracterização estrutural foi feita por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (600 MHz), confirmando a identidade do produto desejado. Os resultados mostraram que as substâncias foram obtidas com sucesso, a magnetita tem capacidade de catalisar a síntese dessa classe de substâncias e ainda permitiram entender e obter propostas de como seria a atuação desse catalisador na síntese desses compostos. Embora mais estudos sejam necessários para entender qual a melhor condição para otimizar a atividade catalítica do  $\text{Fe}_2\text{O}_4$  nessa reação, o trabalho mostra que essa substância tem influência no rendimento da reação de formação de hexaidroquinolinas.

**Palavras-chave:** Química verde; Magnetita; hexaidroquinolina,

## ABSTRACT

A Multicomponent Reaction (MCR) involves a combination of three or more reactants in a single reactions flask in order to obtain a product containing all or a major part of the atoms involved in the reaction. The traditional synthesis requires more laboratory manipulation, as extraction and purification in each reaction step until obtaining the final product, causing a yield loss. The growing concern about environmental issues and the need of making chemical processes less aggressive to the environment, make the MCRs come into focus, because they are done in a single step with a simplified methodology that generates less amount of chemical residues. In the context of the Green Chemistry, the development of organic synthesis through MCR, became a research area of great interest, since in this process has a great atomic economy and efficiency. However, some disadvantage can be listed such as a long reaction time and excess use of organic solvents. In order to solve these problems, heterogeneous catalyst can be incorporated into the methodology. Recently, magnetic iron oxides have been drawing attention in organic synthesis. Its paramagnetic characteristics and insolubility allow easy recovery from the reaction medium. Magnetite nanoparticles are less toxic when compared to other catalyst and have good catalytic efficiency. This project purpose was combine the MCR in solvent-free medium combined with an easy recovery heterogeneous catalysts to obtain products with many application possibilities in less harmful conditions to the environment. The yields of hexahydroquinoline derivatives synthesis were evaluated, using nano particulate magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) as catalyst. The substances were obtained from a mixture of aromatic aldehyde (1 mmol), dimedone (1 mmol), ethyl acetoacetate (1 mmol), ammonium acetate (1.5 mmol) with different amounts of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . After the products recrystallization, the catalyst was magnetically isolated and washed several times. The structural characterization was done by NMR  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  (600 MHz), confirming the identity of the desired product. The results showed that the substances were successfully obtained, the magnetite has the ability to catalyze the synthesis of this class of substances and also allowed to understand and propose how this catalyst works in the synthesis of these compounds. Although more studies are needed to understand what is the best condition to optimize the catalytic activity of  $\text{Fe}_2\text{O}_4$  in this reaction, the work shows that this substance has an influence on the yield of hexahydroquinoline formation reaction.

**Key-words:** Green chemistry, magnetite, multicomponent reactions.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Esquema da síntese de Strecker .....	14
FIGURA 2 – Esquema geral da síntese da tropinona .....	15
FIGURA 3 – Esquema geral da Reação de Mannich e Reação de Passerin .....	16
FIGURA 4 – Esquema da Reação de Hantzsch para a síntese de 1,4-dihidropiridina .....	17
FIGURA 5 – Mecanismo parcial da reação de Hantzsch .....	18
FIGURA 6 – Estruturas químicas de fármacos derivados da dihidropiridina.....	19
FIGURA 7 – Estrutura básica da quinolina.....	20
FIGURA 8 – Compostos com núcleo quinolínic.....	20
FIGURA 9 – Estrutura da quinina.....	21
FIGURA 10 – Tetrazol-quinolinas utilizadas em agroquímicos.....	21
FIGURA 11 – Estrutura do 4-benzoilisoaxazol.....	22
FIGURA 12 – Estruturas do Aspernigerin e seus derivados.....	22
FIGURA 13 – Golcide A.....	23
FIGURA 14 – Estrutura básica da hexaidroquinolina.....	24
FIGURA 15 – Análise retrossintética da HHQ pelo caminho 1.....	25
FIGURA 16 – Análise retrossintética da HHQ pelo caminho 2.....	25
FIGURA 17 – Retrosíntese de um derivado HHQ por reação de Hantzsch.....	26
FIGURA 18 – Diagrama de energia para a reação não catalisada (preto) e catalisada (vermelho) .....	27
FIGURA 19 – Esquema da recuperação de catalisador magnético.....	28
FIGURA 20 – Esquema da metodologia de síntese com solvente.....	34
FIGURA 21 – Esquema da síntese com solvente e catalisador.....	34
FIGURA 22 – Cristalização de um produto de síntese com solvente.....	35
FIGURA 23 – Esquema da síntese sem solvente e produto da maceração.....	36
FIGURA 24 – Esquema utilizado para recristalização do produto de maceração.....	36
FIGURA 25 – Esquema da separação magnética do catalisador.....	37
FIGURA 26 – Cristais obtidos após recristalização da metodologia sem solvente.....	37
FIGURA 27 – Esquema reacional da síntese multicomponente para obtenção das hexaidroquinolinas.....	38
FIGURA 28 – Difratoograma de raio X obtido para a magnetita.....	40
FIGURA 29 – Esquema da numeração dos átomos no derivado hexaidroquinolínic...	41
FIGURA 30 – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz) do produto da síntese 6. CDCl <sub>3</sub> -d <sub>1</sub> ....	41

FIGURA 31 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz) $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ . Ampliado na região dos aromáticos.....	42
FIGURA 32 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz) $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ . Ampliado na região entre 3,8 e 5,4 ppm.....	43
FIGURA 33 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz) $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ . Ampliado na região dos alifáticos.....	44
FIGURA 34 – espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (150 MHz) do produto da síntese 6. $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ ...	45
FIGURA 35 – Esquema dos reagentes e produto da síntese multicomponente.....	47
FIGURA 36 – Mecanismo da condensação aldólica.....	48
FIGURA 37 – Mecanismo da Adição de Michael e formação da imina.....	49
FIGURA 38 – Equilíbrio químico entre a imina e a enamina.....	49
FIGURA 39 – Mecanismos da reação intramolecular e formação do produto final.....	50
FIGURA 40 – Complexo formado entre os reagentes e a magnetita.....	52
FIGURA 41 – Esquema da polarização das ligações químicas.....	53
FIGURA 42 – Esquema de formação do aldol.....	54
FIGURA 43 – Esquema geral do mecanismo do catalisador.....	54
FIGURA 44 – Interação do catalisador com reagentes da síntese de polihidroquinolina.....	55
FIGURA 45 – Esquema da ação do catalisador no átomo de nitrogênio.....	57
FIGURA 46 – Produto da síntese 11 logo após maceração (A) e produto da síntese 7 aderido ao vidro (B).....	57
FIGURA 47 – Cristais aderidos na magnetita.....	58
FIGURA 48 – Esquema da interação entre o catalisador e a hexaidroquinolina.....	58
FIGURA 49 – Formação e propagação das espécies radicalares.....	59
FIGURA 50 – Formação do ácido benzoico.....	60
FIGURA 51 – Rotaevaporador (1) e cristais do contaminante (2) .....	60

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO .....	14
2.1	SÍNTESE MULTICOMPONENTE .....	14
2.1.1	Síntese de Hantzsch.....	16
2.2	POLIHIDROQUINOLINAS .....	19
2.2.1	Hexaidroquinolinas .....	23
2.3	CATÁLISE.....	27
2.3.1	Magnetita.....	29
3	OBJETIVOS.....	31
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	31
4	MATERIAIS E MÉTODOS .....	32
4.1	SÍNTESE DA MAGNETITA .....	33
4.2	SÍNTESE DAS HEXAHIDROQUINOLINAS .....	33
4.3	CARACTERIZAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR – RMN.....	39
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	40
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA MAGNETITA .....	40
5.2	CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO DA SÍNTESE .....	40
5.2.1	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H.....	41
5.2.2	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C.....	44
5.3	SÍNTESE DO DERIVADO DE HEXAIDROQUINOLINA .....	46
5.4	MECANISMO DA REAÇÃO DE HANTZSCH.....	47
5.5	AVALIAÇÃO DO RENDIMENTO .....	51
5.6	POSSÍVEL MECANISMO DA ATUAÇÃO DO CATALISADOR.....	52
5.7	POSSÍVEIS INTERFERENTES DO RENDIMENTO.....	56
6	CONCLUSÃO .....	62
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	63
8	ADENDO.....	69

## 1 INTRODUÇÃO

A área da Síntese Orgânica possui como maior desafio desenvolver novas substâncias e aperfeiçoar as rotas de síntese de substâncias já existentes, gerando motivação para o uso da criatividade no desenvolvimento de novas sequências de reações para o alcance de inúmeras moléculas com complexidades variadas.

Por muito tempo, o sucesso de uma rota sintética era baseado principalmente na obtenção e pureza do produto final. No entanto, nos últimos anos, com a crescente preocupação ambiental e o entendimento do impacto que o setor químico é capaz de causar ao meio ambiente, fatores como a eficiência também começaram a definir o êxito de uma síntese.

A codificação da *Green Chemistry* no final dos anos 90 trouxe doze princípios básicos que podem nortear a maneira como os químicos sintéticos propõem novas metodologias sustentáveis.

O primeiro princípio diz que é melhor priorizar a diminuição de resíduos do que tratá-lo depois e o segundo, que é necessário reduzir a perda em nível molecular, ou seja, maximizar o número de reagentes incorporado ao produto final. (ERYTHROPEL et al., 2018).

Uma Reação Multicomponente (RMC) envolve a combinação de três ou mais reagentes em um único recipiente, de modo a se obter um produto simples ou complexo com diferentes grupos funcionais, que contenha todos, ou em sua grande maioria, os átomos envolvidos nas reações.

Diferente das sínteses comuns, que necessitam de um grande número de etapas até que produto final seja obtido, como extração e purificação em cada estágio da reação, produzindo maior quantidade de resíduos e perdendo parte do rendimento, as RMCs são feitas em etapa única, facilitando a metodologia e reduzindo os rejeitos químicos a serem descartados.

No contexto da *Green Chemistry*, ou Química Verde, o desenvolvimento de sínteses orgânicas através de Reações Multicomponente, se tornou uma área de pesquisa de grande interesse, uma vez que neste processo também existe uma grande economia atômica, grande eficiência e possibilidade da criação de diversas moléculas altamente funcionais, como os heterociclos nitrogenados.

As hexaidroquinolinas, que podem ser obtidas através da RMC, são de uma classe de compostos bioativos, cujas atividades biológicas mais conhecidas são as antivirais,

antimalárica, bactericida, podem ser utilizadas no tratamento de hipertensão e do câncer e também como pesticida.

Mesmo apresentando uma série de vantagens, em alguns casos as RMCs possuem um grande tempo de reação e o uso de solventes orgânicos em excesso. Como forma de solucionar estes problemas, catalisadores heterogêneos podem ser incorporados na metodologia.

Os óxidos de ferro magnéticos como catalisadores têm sido de grande interesse na síntese orgânica. Suas características paramagnéticas e insolubilidade permitem sua fácil recuperação do meio reacional.

A execução de Reações Multicomponentes em meio sem solvente com catalisadores de fácil recuperação para obtenção de produtos com muitas possibilidades de aplicação, é uma área de pesquisa *Green Chemistry* de relevância. Nessa perspectiva, buscou-se o desenvolvimento de sínteses multicomponente de hexaidroquinolinas com maiores rendimentos e em condições cada vez menos prejudiciais ao meio ambiente.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

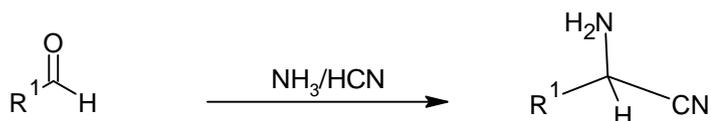
### 2.1 Síntese Multicomponente

As Reações Multicomponente, ou Sínteses Multicomponente, podem ser descritas como reações entre três ou mais materiais de partida, neste contexto chamados de componentes, que reagem em um único frasco reacional para formar um produto que contenha a maior parte dos átomos presentes. (GRAEBIN et al. 2019).

Índices mais altos de rendimento, diminuição do número de etapas e tempo de reação são o objetivo das RMCs, uma vez que em sua metodologia etapas de isolamento e purificação de intermediários não são necessárias. Conseqüentemente, a quantidade de resíduos produzidos e a duração da síntese são menores que as sínteses convencionais, proporcionando além da economia atômica, economia financeira (PATEL et al. 2021).

A primeira demonstração de uma reação descrita como RMC aconteceu em 1850 quando Adolf Strecker publicou uma síntese *one-pot* de três componentes, atualmente conhecida como Síntese de Strecker, demonstrado na FIGURA 1, que consiste em um acoplamento entre derivados carbonílicos, aminas e uma fonte de cianida, como o cianeto de hidrogênio, para obtenção de  $\alpha$ -aminonitrilas, precursores interessantes para a síntese de derivados de aminoácidos. (GRAEBIN et al. 2019; DE GRAAFF et al., 2012).

FIGURA 1 – Esquema da Síntese de Strecker

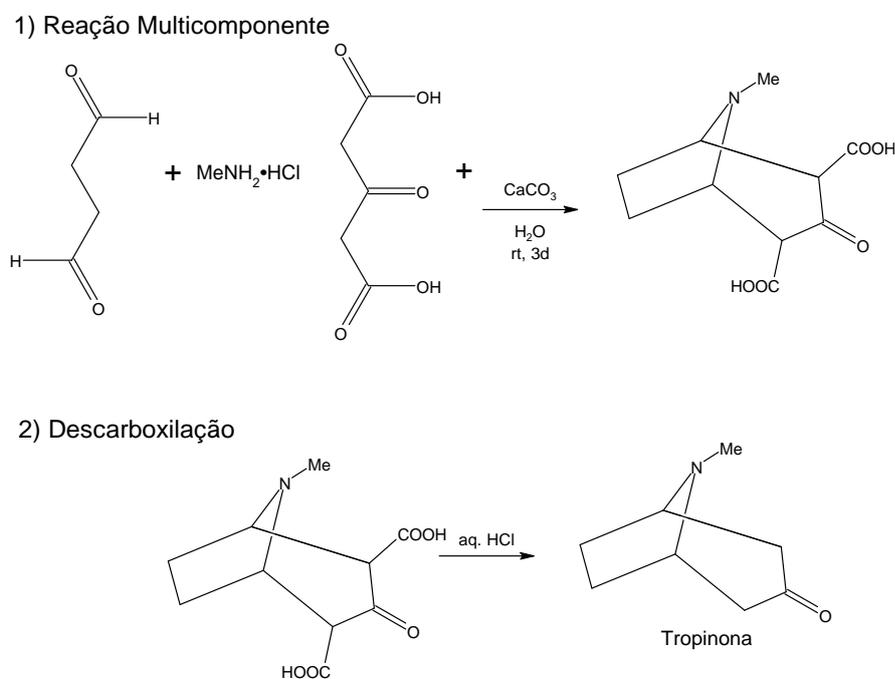


Fonte: do autor (2021)

As vantagens da metodologia RMC foram constadas em 1917 quando o químico Sir Robert Robison, em um grande marco da Síntese Orgânica, realizou a síntese eficiente do alcaloide tropinona numa transformação em um único passo dos reagentes succindialdeído, cloridrato de metilamina e ácido acetonodicarboxílico, seguido por uma descarboxilação, atingindo rendimento de 42%. Anteriormente, a síntese de tropinona alcançava menos de 1% de rendimento. A tropinona é um precursor da atropina, um produto escasso durante a Primeira Guerra Mundial utilizado para tratar vítimas de gases

venenosos. (MEDLEY e MOVASSAGHI, 2013; TOURÉ e HALL, 2009). O esquema desta síntese é demonstrado a seguir.

FIGURA 2 – Esquema geral da síntese da tropinona



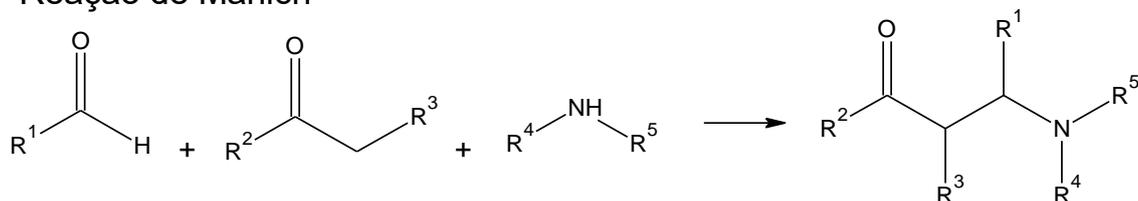
Fonte: adaptado de (TOURÉ e HALL, 2009)

Por décadas as Reações Multicomponente não foram devidamente exploradas. Sua fama, no entanto, aumentou quando os doze princípios da *Green Chemistry* foram descritos no final dos anos 90 e neste cenário, a utilização de metodologias menos agressivas ao meio ambiente que ofereçam boa produtividade com economia de energia e tempo, se tornaram necessárias. (ERYTHROPEL et al. 2018; CIOC et al. 2014).

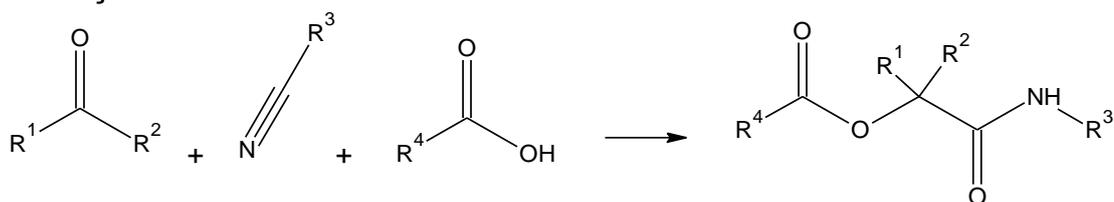
Algumas das RMCs mais conhecidas utilizam as Reações de Hantzsch, Manich, Biginelli, que envolvem uma possível adição nucleofílica a iminas intermediárias, reações de Passerine e Ugi, que possuem isocianeto como reagente principal. A reação de Manich é uma condensação de amino derivados, compostos carbonílicos enolizáveis e formaldeídos que resulta em compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos. A reação de Biginelli é uma condensação de aldeídos, tiourea,  $\beta$ -cetoésteres e produz diidropirimidinas (MAMANE, 2017; DE GRAAFF et al. 2012). As reações de Mannich e de Passerini são demonstradas na FIGURA 3.

FIGURA 3 – Esquema geral da Reação de Mannich e Reação de Passerini

### Reação de Manich



### Reação de Passerini



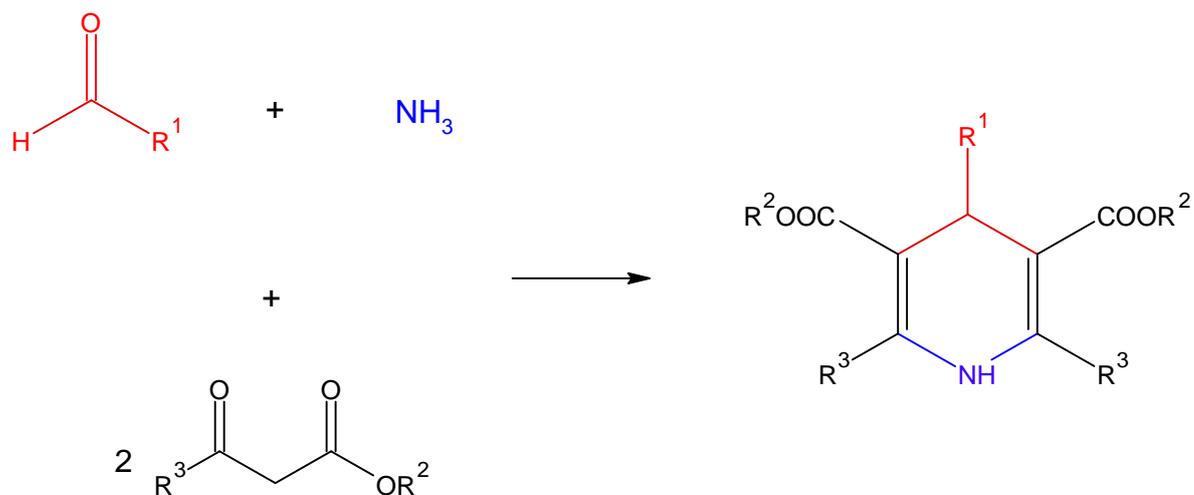
Fonte: do autor (2021)

A alta economia atômica, eficiência, alto nível de conversão aliado à sua redução de números de etapas e a compatibilidade do uso de solventes menos agressivos ao meio ambiente e a obtenção de produtos com relativas complexidades estruturais, resultam em um crescente número de aplicações para as Reações Multicomponente nas áreas de química medicinal, síntese de produtos naturais, síntese de polímeros e na agroquímica (GRAEBIN et al., 2019; CIOC et al., 2014).

#### 2.1.1 Síntese de Hantzsch

A reação, atualmente conhecida como síntese de Hantzsch, foi demonstrada pelo químico Arthur Hantzsch em 1882, como uma síntese de quatro componentes, para a obtenção de derivados de 1,4-dihidropiridinas. Os reagentes utilizados foram dois acetoacetato de etila, acetaldeído e amônia, em proporção 2:1:1 respectivamente, para a produção de moléculas simétricas. Ácido acético ou etanol em refluxo como eram utilizados como solvente. Ao utilizar dois β-cetoésteres distintos na reação, moléculas não simétricas são obtidas como resultado (COSTANZO et al., 2020; ALVIM et al., 2014).

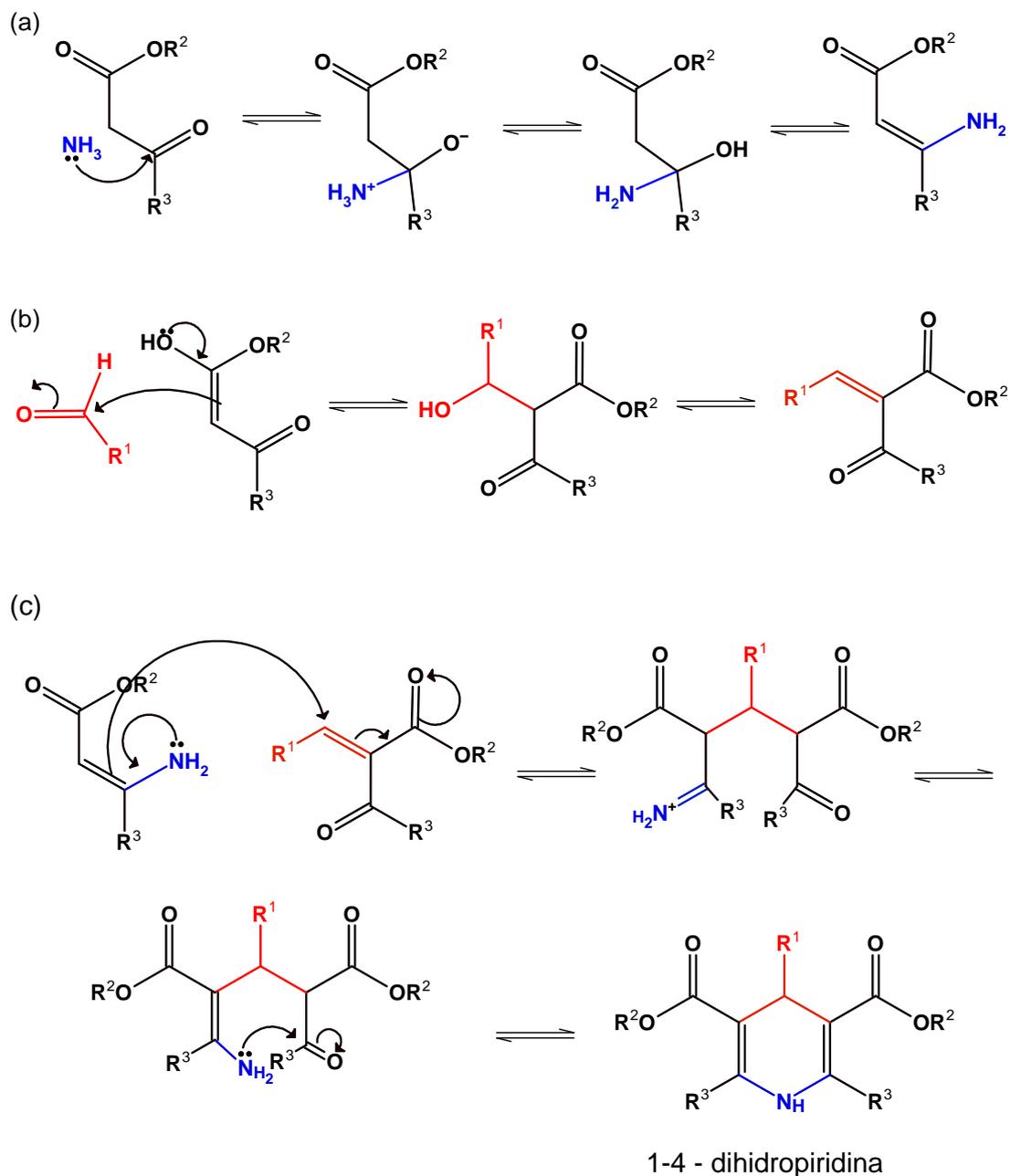
FIGURA 4 – Esquema da Reação de Hantzsch para a síntese de 1,4-dihidropiridina



FONTE: do autor (2021)

O mecanismo parcial envolvido na reação de Hantzsch, demonstrado na FIGURA 5, tem como início a formação de enamina a partir da reação da amônia com um equivalente do β-cetoéster (a). Paralelamente, o aldeído pode reagir com o éster em sua forma enólica, levando a formação de um composto carbonílico α,β-insaturado (b), que então reage com a enamina formada previamente e dá origem ao produto final (c) (RANJBAR et al., 2019).

FIGURA 5 – Mecanismo parcial da reação de Hantzsch

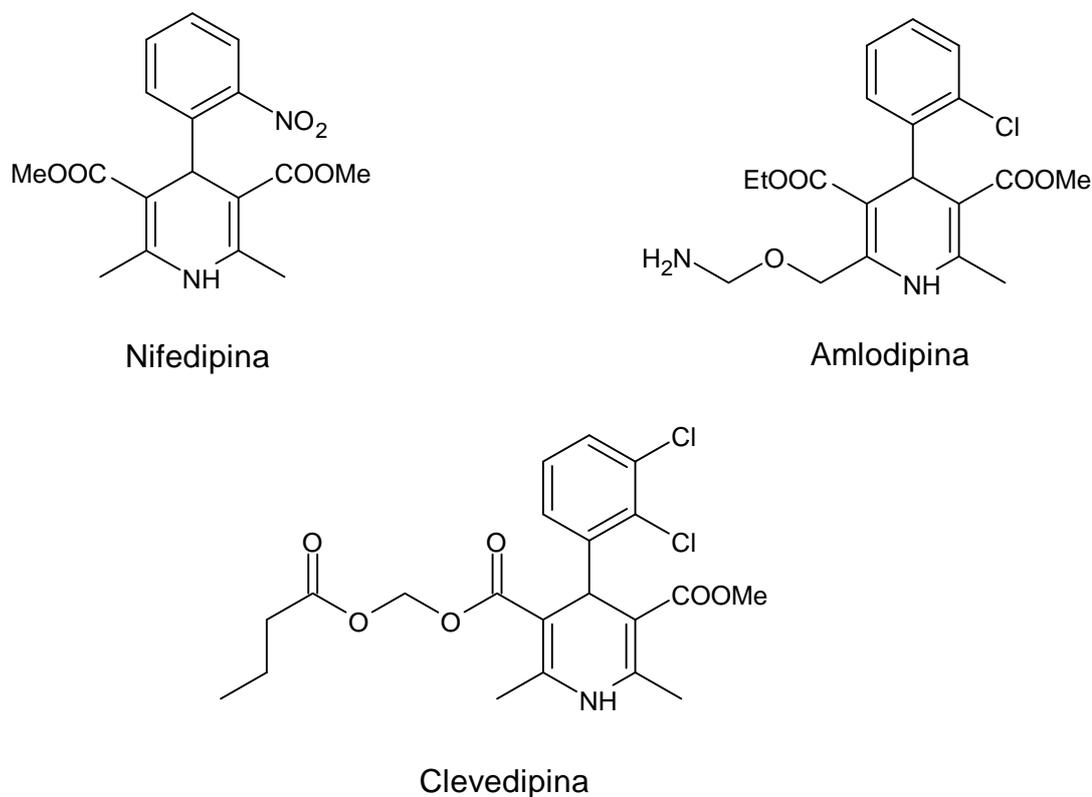


FONTE: do autor (2021)

A possibilidade de introdução de diferentes grupos químicos em  $R^2$  e  $R^3$  a partir do composto  $\beta$ -dicarbônico, em  $R^1$  no aldeído e também na amina, resulta em uma síntese de compostos com ampla diversidade estrutural e podem apresentar inúmeras atividades biológicas (GRAEBIN et al., 2019; PROISL et al., 2017).

Atualmente, os derivados de 1,4-dihidropiridinas são empregados como medicamentos, por exemplo os fármacos nifedipina, amlodipina, e clevidipina, ilustrados na FIGURA 6, utilizados como bloqueadores dos canais de cálcio no tratamento de doenças cardiovasculares. Também possuem atividades biológicas promissoras como antioxidante, anti-inflamatório, antimicrobiano e outras (COSTANZO et al., 2020; WU et al., 2017).

FIGURA 6 – Estruturas químicas de fármacos derivados da dihidropiridina.



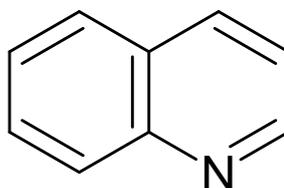
FONTE: do autor (2021)

## 2.2 Polihidroquinolinas

A quinolina, também chamada de 1-aza-naftaleno ou benzopiridina, é uma base terciária fraca, líquido higroscópico transparente à temperatura ambiente. A substância foi descoberta em 1834 pelo químico alemão Friedlieb Runge, durante a destilação de

alcatrão. É um composto aromático heterocíclico formado por anéis de benzeno e piridina (NAINWAL et al., 2019).

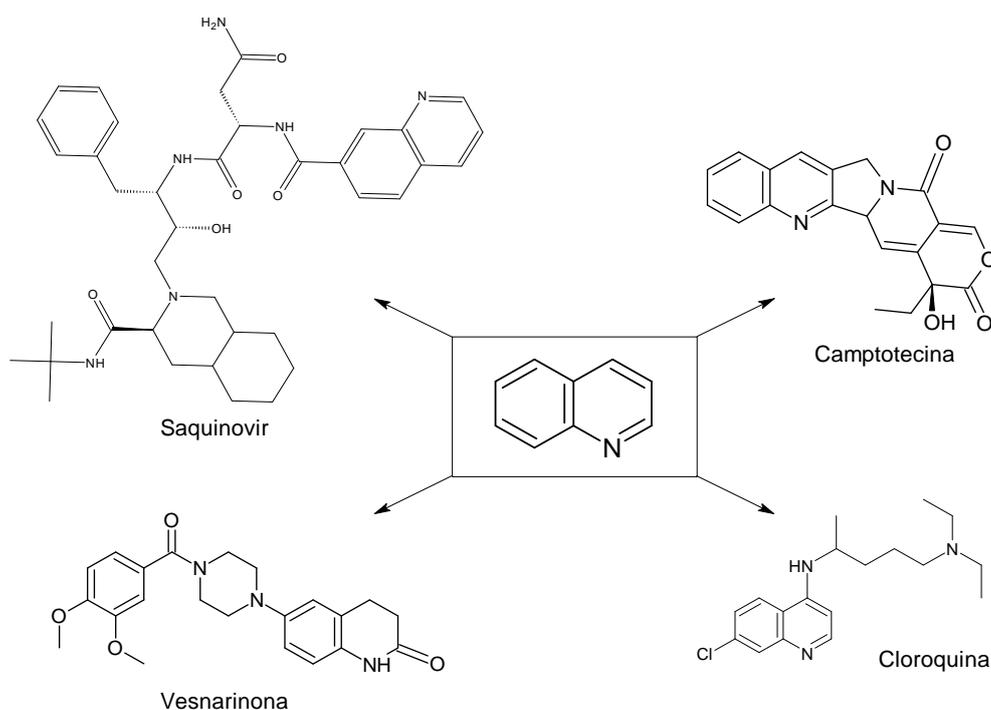
FIGURA 7 – Estrutura básica da quinolina



FONTE: do autor (2021)

A quinolina sem substituintes possui poucas aplicações, mas seus derivados apresentam diversos empregos na área farmacêutica e atualmente são encontrados em diversos medicamentos, como a **cloroquina**, que apresenta atividade antimalárica, o **saquinavir**, com atividade antiviral utilizado no tratamento de HIV, a **camptotecina** com atividade anticâncer e a **vesnarinona** com atividade cardiotônica. Estas estruturas podem ser observadas na FIGURA 8. Outras atividades dos derivados de quinolina podem ser listados como bactericida, antifúngico, parasiticida, anestésico local, antipsicótico e outros. (MEKHEIMER et al., 2020; AFZAL et al., 2015).

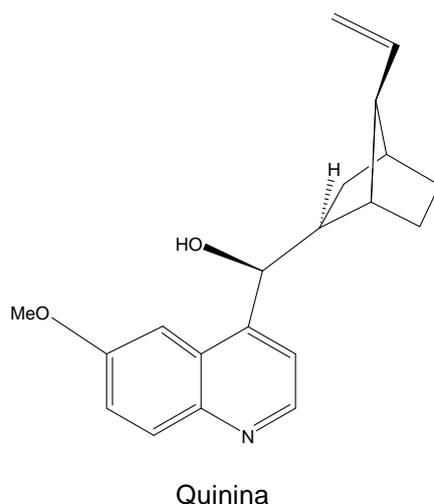
FIGURA 8 – Compostos com núcleo quinolínico



FONTE: do autor (2021)

Os esqueletos quinolínicos também podem ser encontrados em produtos naturais, por exemplo a **quinina** (FIGURA 9), é um alcaloide presente em uma árvore popularmente conhecida como cinchona ou quina, utilizado como analgésico e no tratamento de malária. A **camptotecina** (FIGURA 8), é extraída de uma árvore nativa da China. (NAINWAL et al., 2019).

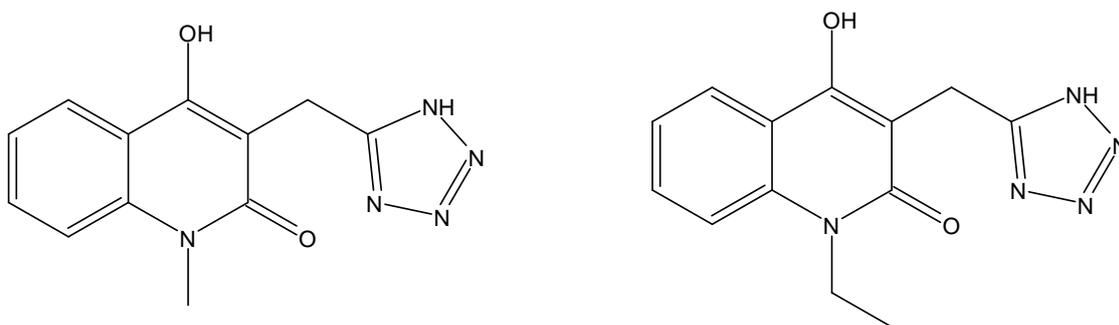
FIGURA 9 – Estrutura da quinina.



FONTE: do autor

Os derivados de quinolina também são encontrados em produtos agroquímicos, como é o caso das tetrazol-quinolinas (FIGURA 10). São patenteados como antídotos para o efeito fitotóxico de herbicidas à base de derivados de 4-benzoilisoaxazol, demonstrado na FIGURA 11 (PROISL et al., 2017).

FIGURA 10 – Tetrazol-quinolinas utilizadas em agroquímicos

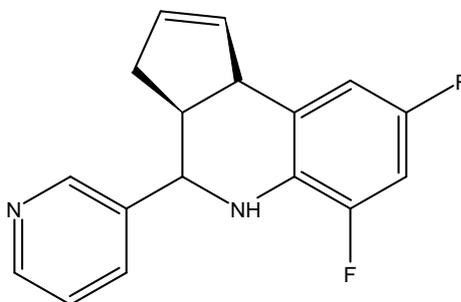


FONTE: do autor, adaptado de (PROISL et al., 2017)



Outro derivado com grande potencial do ponto de vista agroquímico, é o Golcide A (GCA) (FIGURA 13). Essa molécula apresenta boa atividade inibidora de proteínas envolvidas na digestão de sangue por mosquitos fêmea, e pode ser usada para o controle da população do *Aedes aegypti*. O controle populacional desse mosquito é essencial para a saúde pública, uma vez que é o vetor de doenças urbanas, como a dengue e a chikungunya. O GCA também é sintetizado por uma metodologia RMC. (MACK et al., 2012)

FIGURA 13 - Golcide A

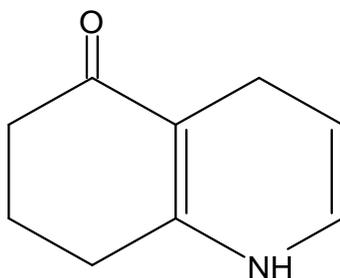


FONTE: do autor, adaptado de (MACK et al., 2012)

### 2.2.1 Hexaidroquinolinas

Estruturalmente, uma hexaidroquinolina (HHQ) sem substituintes é um heterociclo de seis membros contendo um nitrogênio e duas insaturações, denominado dihidropiridina (DHP), unido a uma ciclohexanona (FIGURA 14). Seus derivados demonstram boa atividade como analgésico, antifúngico, antibacteriano, antimalárico, anti-inflamatório, anticâncer, anti-Alzheimer e atualmente, sua principal utilização está em medicamentos para hipertensão, onde agem como bloqueadores dos canais de cálcio em tratamentos cardiovasculares em alguns tipos de arritmias e hipertensão. (ZAHEDI et al., 2020; RANJBAR et al., 2019).

FIGURA 14 – Estrutura básica da hexaidroquinolina



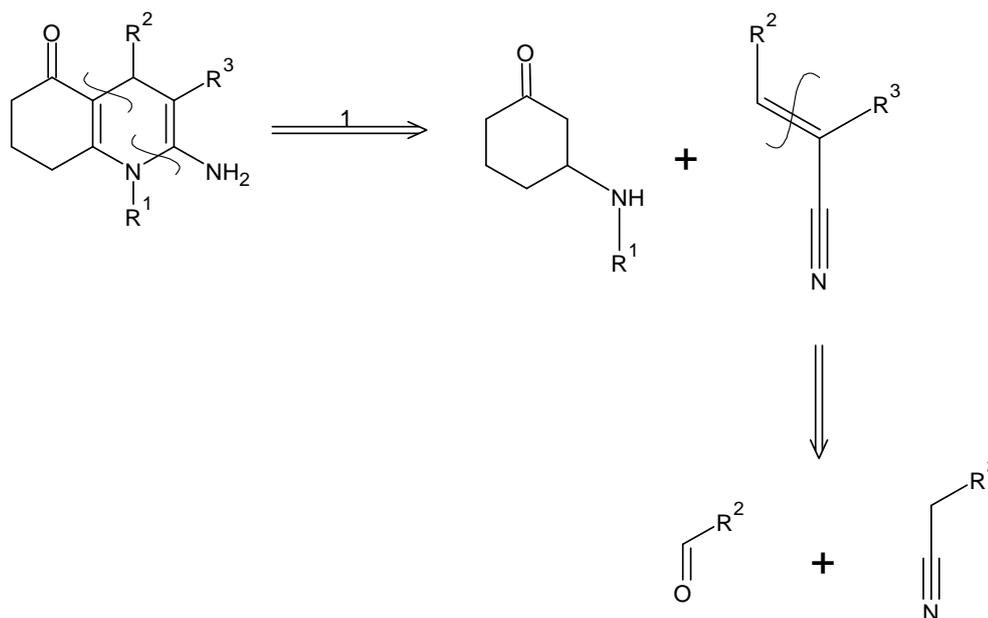
FONTE: do autor (2021)

Várias metodologias podem ser utilizadas para obtenção de um único produto e a análise da molécula de interesse pela ótica da retrosíntese traz a possibilidade de diversas rotas sintéticas. Esta é uma técnica que consiste em transformar a molécula alvo em uma sequência de estruturas menos complexas, chamados precursores sintéticos, até chegar em materiais de partida simples e reagentes comercialmente disponíveis. Pode-se dizer que é o caminho inverso de uma rota de síntese. (COREY e CHENG, 1991)

Ao fazer a análise retrosintética para a estrutura de uma HHQ, diversas rotas podem ser propostas, Abdelmoniem e colaboradores (2019) descreveram uma série de estratégias de desconexão e transformação da molécula alvo em precursores, que podem ser aplicadas nas sínteses do composto.

O caminho mais simples para sua obtenção seria na reação entre uma  $\beta$ -enaminona e um alcenonitrilo. A reação dos dois reagentes consiste em uma adição de Michael no carbono beta da  $\beta$ -enaminona à ligação dupla do alceno, seguida de uma ciclização entre o nitrogênio da  $\beta$ -enaminona com o outro carbono  $sp^2$  do alceno. O alcenonitrilo também pode ser transformado em outros dois precursores, um aldeído e uma nitrila. A síntese da HHQ ocorre então, com três componentes, e a reação se dá pela condensação de Knoevenagel entre o aldeído e um carbono  $sp^3$  da nitrila e posteriormente com a adição de Michael e a ciclização. O caminho retrosintético é demonstrado a seguir (FIGURA 15).

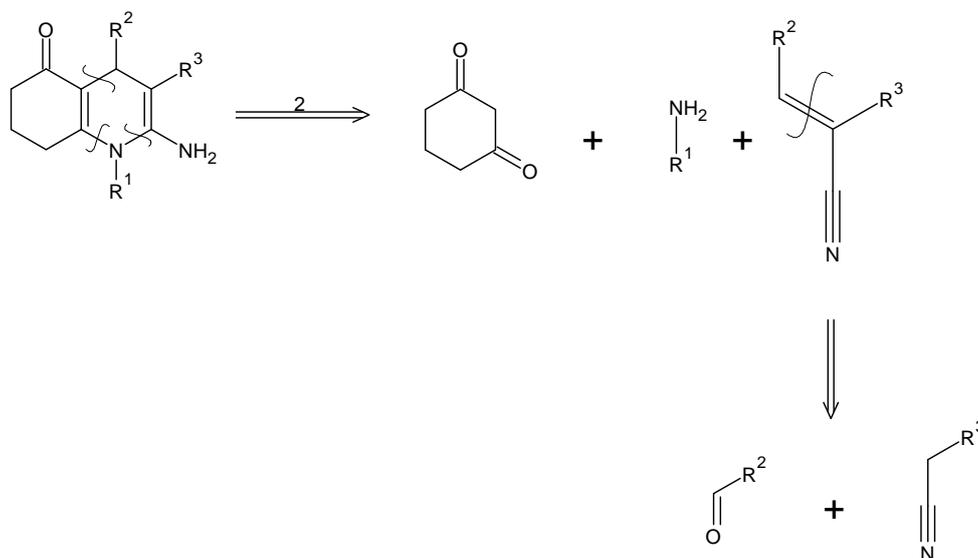
FIGURA 15 – Análise retrossintética da HHQ pelo caminho 1.



FONTE: do autor (2021)

A formação da HHQ também pode ser feita pela reação entre a 1,3-ciclohexanediona, uma amina primária e um alcenonitrila. Nessa reação, pode ocorrer a formação de enamina antes da etapa de adição de Michael. Com a desconexão sintética do alcenonitrilo, tem-se uma reação com quatro reagentes que se dá com a condensação de Knoevenagel entre o aldeído e a nitrila antes da formação de enamina. A adição de Michael e a ciclização fornecem o produto final (FIGURA 16).

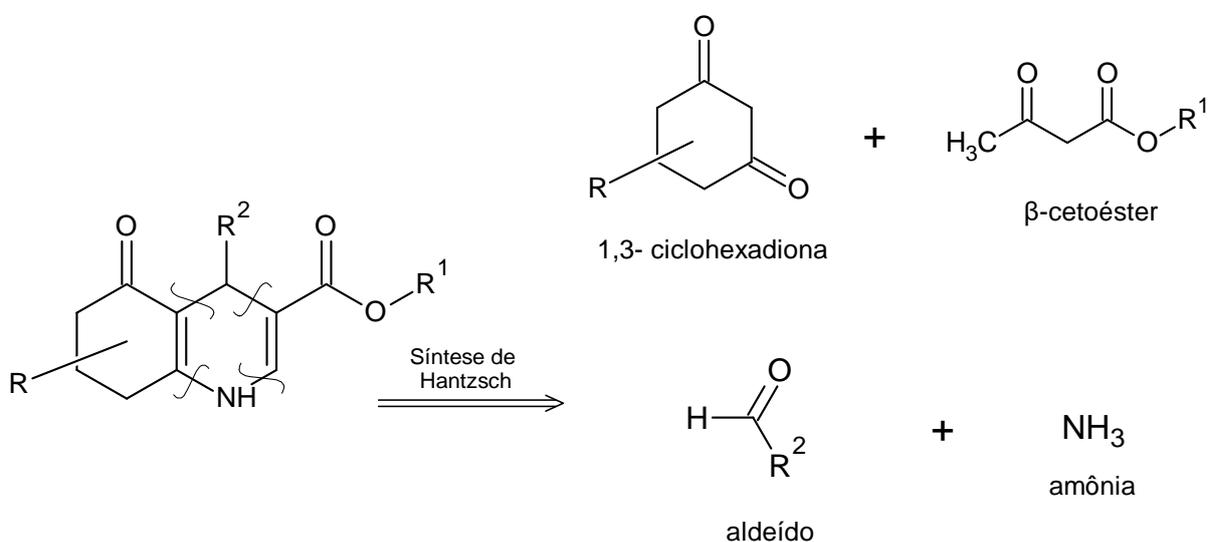
FIGURA 16 – Análise retrossintética da HHQ pelo caminho 2.



FONTE: do autor (2021)

Outra possibilidade encontrada é a reação entre quatro componentes, com metodologia RMC análoga à síntese de dihidropiridinas por meio da reação de Hantzsch, envolvendo a ciclocondensação de um aldeído,  $\beta$ -cetoéster, 1,3-ciclohexadiona, e um doador de nitrogênio (amônia ou acetato de amônio) em solventes, ácido acético ou em refluxo com álcool, por um longo tempo reacional (ABDELLA et al., 2020; RANJBAR et al., 2019). (FIGURA 17)

FIGURA 17 – Retrosíntese de um derivado HHQ por reação de Hantzsch.



FONTE: do autor (2021)

Ainda que a metodologia RMC seja relativamente simples, algumas desvantagens podem ser listadas durante a obtenção das HHQ, como um grande tempo de reação e o uso de solventes orgânicos em excesso. (RANJBAR et al., 2019)

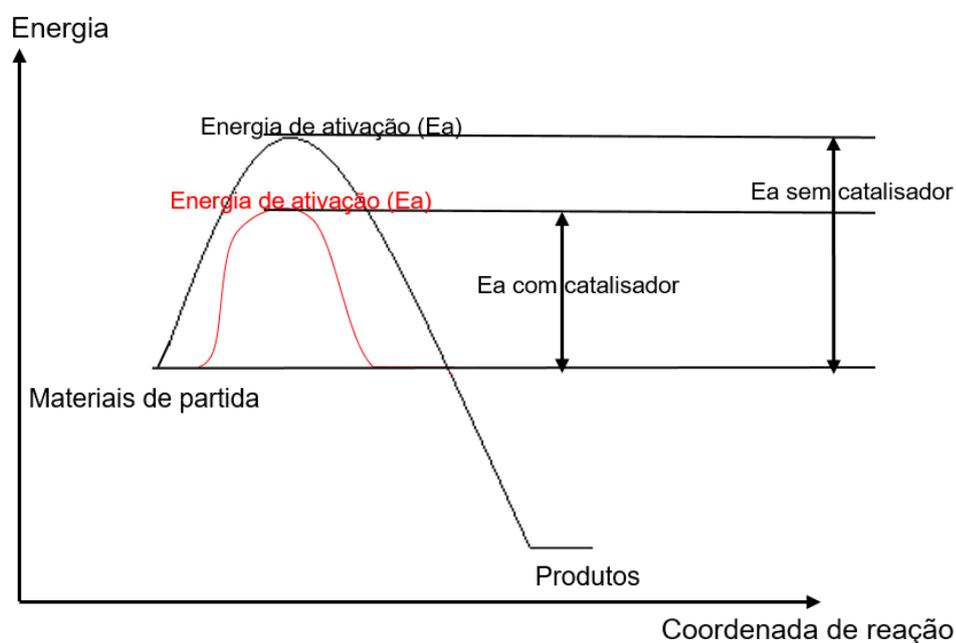
As novas metodologias que vêm sendo publicadas, trazem condições de reações mais brandas com o emprego de catalisadores reutilizáveis, facilmente recuperáveis, diminuindo o uso de solventes e com uma considerável redução no tempo de reação, um grande progresso para obtenção de sintéticos orgânicos. (PINTO et al., 2020; KASEMI e MOHAMMADI, 2020)

## 2.3 Catálise

A demanda social por processos que causem baixo impacto ambiental, redução de desperdício, redução de gasto de energia e de custos, de acordo com os princípios da *Green Chemistry*, fez com que o uso de materiais catalíticos reutilizáveis contribuíssem para o desenvolvimento de métodos sintéticos ambientalmente amigáveis, otimizando os processos químicos e fazendo com que os produtos finais sejam alcançados utilizando recursos mais sustentáveis. (BHASKARUNI et al., 2017; HUDSON et al., 2014).

A catálise é a tecnologia usada para influenciar uma reação química. A energia de ativação para um dado caminho de reação é determinada pela estrutura dos reagentes e pelo arranjo de átomos no estado de transição, ou complexo ativado. Para que ocorra uma alteração nesta energia, é necessário fornecer um novo caminho de reação. O catalisador é uma substância capaz de garantir que a reação específica ocorra com menor demanda energética, fornecendo um caminho alternativo à reação, sem que seja consumido no final do processo. (ATKINS, 2008; SCHLOEGL, 2015)

FIGURA 18 – Diagrama de energia para uma reação não catalisada (preto) e catalisada (vermelho)



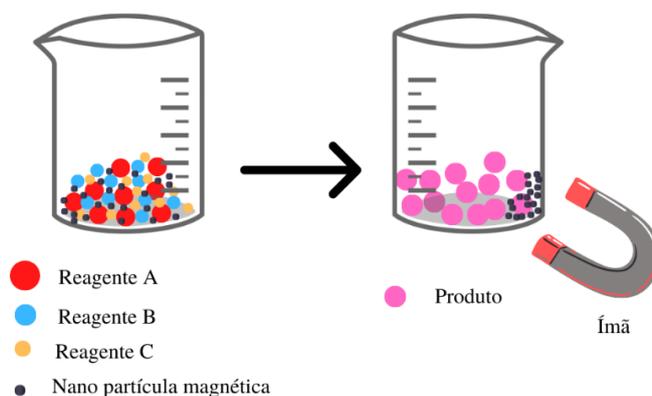
FONTE: do autor, adaptado de (ATKINS 2008).

Os dois ramos da catálise convencional são a homogênea e a heterogênea, e dependem da fase em que o catalisador atua. A catálise homogênea tem o sítio catalítico na mesma fase que os reagentes, esse sistema permite uma interação facilitada dos componentes, conferindo ótima seletividade e atividade, porém a dificuldade de separação do meio reacional impõe algumas restrições para o seu uso industrial, principalmente para a indústria farmacêutica, pois mesmo quando a separação é possível, vestígios do catalisador podem permanecer no produto final (GHOBADI et al., 2020).

A heterogenização do sistema catalítico é uma alternativa eficiente para o isolamento e separação dos catalisadores no produto final, no entanto, catalisadores heterogêneos geralmente apresentam menores atividades catalíticas em comparação aos homogêneos, pela diminuição da interação entre o catalisador com os componentes da reação. Uma forma de solucionar este problema, seria diminuir os tamanhos das partículas dos catalisadores, tanto quanto fosse possível. A catálise nano estruturada está entre a catálise heterogênea e a homogênea, devido a sua natureza nano e sua alta área superficial de contato, preservando as características desejáveis dos dois sistemas (AGHAEI-HASHJIN et al., 2021).

Apesar da utilização dos nano catalisadores parecer uma solução ideal, as técnicas de separação convencionais, como a centrifugação e filtração, são dificultadas pelo tamanho das partículas. E por isso, o uso de nano partículas magnéticas se torna interessante, uma vez que podem ser facilmente removidas do meio reacional com auxílio de um ímã externo, sem a necessidade de filtração. Elas podem ser utilizadas como catalisadores ou como suportes para outros catalisadores (TAHERI-LEDARI e MALEKI, 2021; GHOBADI et al., 2020).

FIGURA 19 – Esquema da recuperação de catalisador magnético



FONTE: do autor (2021)

Trabalhos recentes estão sendo produzidos avaliando métodos catalíticos utilizando óxidos magnéticos nano particulados como suporte para catalisadores nas sínteses de polihidroquinolinas.

Shiri e colaboradores (2017), realizaram um trabalho onde ácido sulfâmico foi imobilizado em partículas nano magnéticas funcionalizadas, com sigla em inglês, MNPs/DETA-SA. Neste trabalho, uma variedade de polihidroquinolinas foi obtida utilizando meio sem solvente, em temperatura de 90 °C com excelentes rendimentos, um dos produtos da síntese com 98% (SHIRI, NARIMANI e KAZEMI, 2017).

Outro trabalho de Aghaei-Hashjin e colaboradores 2021, relataram a síntese eficiente de diferentes polihidroquinolinas utilizando molibdênio fixado em nano partículas funcionalizadas de magnetita, com sigla em inglês Mo@GAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> MNPs, com rendimentos de até 96% sem o uso de solventes (AGHAEI-HASHJIN et al., 2021).

A utilização da magnetita pura como catalisador, e não só como suporte, para reações multicomponente foi reportada na literatura como um método eficiente e relativamente barato. Nasr-Esfahani e colaboradores (2014) demonstraram sua utilização de forma eficiente para a síntese de polihidroquinolinas e 1,4-dihidropiridinas por reação de Hantzsch em condições sem solvente, satisfazendo os princípios da *Green Chemistry*.

### 2.3.1 Magnetita

O uso dos compostos de ferro em Síntese Orgânica é bastante atrativo devido aos seus benefícios sobre outros metais. O ferro, depois do alumínio, é o metal mais abundante da crosta terrestre e é mais barato que os metais preciosos que normalmente são usados. Os óxidos de ferro nano particulados representam o tipo mais simples de catalisadores magneticamente recuperáveis. Apresentam alta propriedade magnética, são passíveis de funcionalização, formam suspensão em água ou em outros solventes práticos, são atóxicos e relativamente inertes. (SARANYA et al., 2020; PARKINSON, 2016)

Os principais óxidos de ferro encontrados naturalmente na forma de minerais são hematita ( $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), maghemita ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) e magnetita (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>). Suas estruturas cristalinas

são descritas como planos compactos de átomos de oxigênio e cátions de ferro,  $\text{Fe}^{3+}$  e  $\text{Fe}^{2+}$ , coordenados de forma tetraédrica e octaédrica entre si (JACINTO et al., 2020).

A magnetita,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , é um óxido misto de ferro (II) e ferro (III). Sua composição corresponde a 27,6% de oxigênio e 72,4% de ferro, em massa. A presença dos átomos de ferro e do oxigênio conferem a magnetita um caráter ácido de Lewis brando capaz de promover reações orgânicas. (SARANYA et al., 2020; NOVAL et al., 2017; PARKINSON, 2016)

A eficiência e a aplicabilidade do ferro na síntese orgânica devem-se à sua capacidade de atuar como nucleófilo, catalisando reações como substituição nucleofílica, adição a compostos carbonílicos, hidrogenação e desidrogenação, transferência de um ou dois elétrons para o substrato, possibilitando reações radicalares, e a capacidade de realizar acoplamentos. (APPATURI et al, 2021; CORMA et al., 2018; BAUER e KNÖLKER, 2015).

A magnetita é facilmente preparada por co-precipitação de íons de  $\text{Fe}^{2+}$  e íons de  $\text{Fe}^{3+}$  em condições alcalinas de  $\text{pH} > 11$ . A superfície do material pode ser protegida, por camada de sílica ( $\text{SiO}_2$ ) ou quitosana, e ser facilmente funcionalizada, pois os grupos hidroxilas existentes na superfície podem operar como sítios ativos com grande capacidade de realizar reações de ligação covalente com diferentes grupamentos orgânicos. (TAHERI-LEDARI e MALEKI, 2021)

O uso da magnetita pura como catalisador pode ser mais economicamente acessível e de mais fácil obtenção quando comparado a sua utilização como suporte catalítico. Para ser utilizada como suporte, a magnetita deve ser funcionalizada, e estas etapas nem sempre são feitas utilizando metodologias que levam em consideração processos ambientalmente amigáveis. (NASR-ESFAHANI et al., 2014)

### 3 OBJETIVOS

A síntese de moléculas heterocíclicas pode ser considerada um dos ramos mais importantes da síntese orgânica, a maioria dos produtos farmacêuticos ou com atividades biológicas são heterocíclicos. Em especial, os derivados quinolínicos, heterociclos nitrogenados, são reconhecidos pela sua atividade antimalárica, antibacteriana, antiasmática, anti-hipertensivo, antiinflamatória e também podem ser utilizados em produtos agroquímicos.

A síntese desses compostos pode ser feita de uma maneira que respeite o meio ambiente e de acordo com a *Green Chemistry*, por uma metodologia simples: aliando a metodologia da Reação Multicomponente ao uso de catalisadores de fácil recuperação.

O objetivo deste trabalho foi aliar a execução de uma RMC ao uso de catalisador heterogêneo de fácil recuperação. A obtenção do derivado hexaidroquinolínico foi avaliada por duas metodologias diferentes utilizando magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) nano particulada como catalisador.

#### 3.1 Objetivos Específicos

- I. Sintetizar um derivado de hexaidroquinolina utilizando reação de Hantzsch por duas metodologias diferentes, com e sem solvente.
- II. Avaliar a atividade catalítica da magnetita nas sínteses multicomponente do derivado de hexaidroquinolina;
- III. Avaliar os rendimentos da síntese;
- IV. Caracterizar a moléculas sintetizada por ressonância magnética nuclear;
- V. Propor um mecanismo de reação para o catalisador nesta síntese multicomponente;
- VI. Discutir possíveis interferentes do rendimento;

#### 4 MATERIAIS E MÉTODOS

- Vidros de relógio;
- Espátulas;
- Micropipetas;
- Ponteiras;
- Proveta;
- Balança de precisão;
- Balão de fundo redondo
- Condensador de bolas
- Chapa aquecedora
- Termômetro
- Erlenmeyer
- Béquer;
- Almofariz com pistilo;
- Filtro;
- Kitassato;
- Funil de porcelana;
- Bomba de vácuo;
- Frascos âmbar;
- Placas de Petri;
- Eppendorfs.

##### **Reagentes para as sínteses:**

- Benzaldeído 99% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto: B1334. Validade: 10/05/2023
- Acetoacetato de etila 99% (ALDRICH) – Referência do produto: 688983. Validade: 14/06/2018.
- 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona 99% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto: 0101605. Validade. 24/10/2022
- Acetato de amônio 98% (SIGMA) – Referência do produto: A1542. Validade: 17/06/2019

- Álcool etílico 99,8% - (SIGMA)-ALDRICH) – Referência do produto: DCBC1989 .  
Validade: 04/04/2022
- Magnetita – sintetizada por coprecipitação no Laboratório de Catálise Ambiental - UFLA

#### **4.1 Síntese da magnetita**

A magnetita usada neste trabalho foi sintetizada no Laboratório de Catálise Ambiental e a síntese deste óxido ocorreu através do método de coprecipitação, como descrito por Pereira (2021), com algumas modificações.

O óxido de ferro foi obtido pela adição lenta de solução de hidróxido de amônio 28% (v/v) à uma solução contendo a mistura de sais de  $\text{Fe}^{3+}$  e  $\text{Fe}^{2+}$ , na proporção molar de 2:1. A mistura foi mantida em agitação constante com temperatura de 50°C. A suspensão obtida foi mantida em repouso por 72 h. Em seguida, o material obtido foi lavado até pH 7 e seco por 48h em estufa a 60°C.

#### **4.2 Síntese das hexahidroquinolinas**

O derivado hexaidroquinolínico foram sintetizados através de duas metodologias: uma com solvente e outra sem solvente. Uma mistura do aldeído **1** (1 mmol), dimedona **2** (1 mmol), acetoacetato de etila **3** (1 mmol) e acetato de amônio **4** (1,5 mmol) e quantidades variáveis do catalisador foram dispersos em 5 mL de etanol sob refluxo na temperatura de 80° C por 90 minutos na primeira metodologia, adaptada de Sajjadifar e Azmoudehfar, 2019, o catalisador foi separado magneticamente e o produto cristalizado.

FIGURA 20 – Esquema da metodologia de síntese com solvente



Fonte: do autor (2021)

FIGURA 21 – Esquema da síntese com solvente e catalisador



Fonte: do autor (2021)

FIGURA 22 – Cristalização de um produto de síntese com solvente.



Fonte: do autor (2021)

Na segunda metodologia, as mesmas quantidades de cada reagente foram maceradas em graal e pistilo, à temperatura ambiente com quantidades variadas de catalisador (magnetita) por 30 minutos. O material resultante foi lavado com água para remover qualquer resíduo de acetato de amônio não reagido e então seco à temperatura ambiente, segundo metodologia de Pinto e colaboradores, 2021, com modificações.

A maceração dos reagentes levou a formação de um produto viscoso com o catalisador incorporado a ele. Posteriormente foi recristalizado com etanol a quente e o catalisador recuperado magneticamente e lavado com etanol. Depois de secos, os produtos foram caracterizados por RMN.

FIGURA 23 – Esquema da síntese sem solvente e produto da maceração



Fonte: do autor (2021)

FIGURA 24 – Esquema utilizado para recristalização do produto de maceração



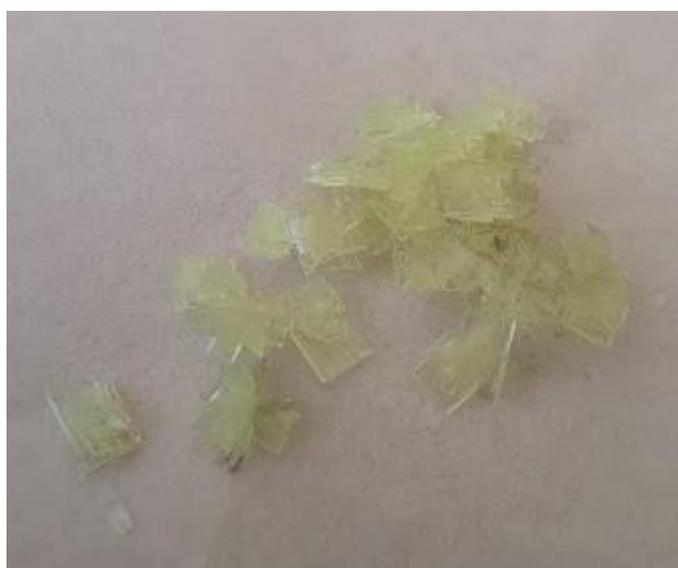
Fonte: do autor (2021)

FIGURA 25 – Esquema da separação magnética do catalisador



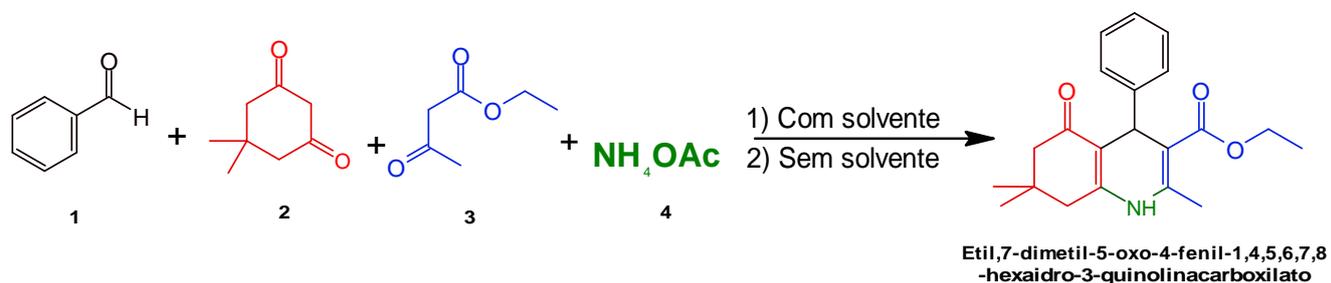
Fonte: do autor (2021)

FIGURA 26 – Cristais obtidos após recristalização da metodologia sem solvente.



Fonte: do autor (2021)

FIGURA 27 – Esquema reacional da síntese multicomponente para obtenção da hexaidroquinolina.



Fonte: do autor (2021)

Na tabela a seguir é possível verificar as variações experimentais que foram feitas em todas as reações para investigar a influência do solvente, do catalisador no rendimento da reação.

Tabela 1 – Planejamento experimental

Substância	Solvente	Síntese	Quantidade de magnetita (g)	Quantidade de magnetita (mmol%)
	Etanol	1	0	0
		2	0,01	0,94
		3	0,02	1,87
		4	0,03	2,79
		5	0,04	3,69
		6	0,05	4,57
	Sem solvente	7	0	0
		8	0,01	0,94
		9	0,02	1,87
		10	0,03	2,79
		11	0,04	3,69
		12	0,05	4,57

### 4.3 Caracterização por Ressonância Magnética Nuclear – RMN

A caracterização por espectroscopia de RMN foi realizada em um equipamento Bruker Avance III – 14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência do hidrogênio) com magneto blindado (Ultrashield Plus®) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). O espectrômetro é equipado com sonda criogênica TCI (Triple Resonance Cryoprobe Inverse) de 5 mm, com bobinas de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e pré-amplificador refrigerados a uma temperatura de aproximadamente 77K. A sonda possui bobina de gradiente de campo no eixo z (53G/cm) e unidade de ajuste automático de sintonia – ATMA® (Automatic Tuning e Matching). O processamento para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , foi feito aplicando-se uma transformada de Fourier com 65.536 pontos (SI), a fase (apk) e a linha de base (abs) foram corrigidas automaticamente.

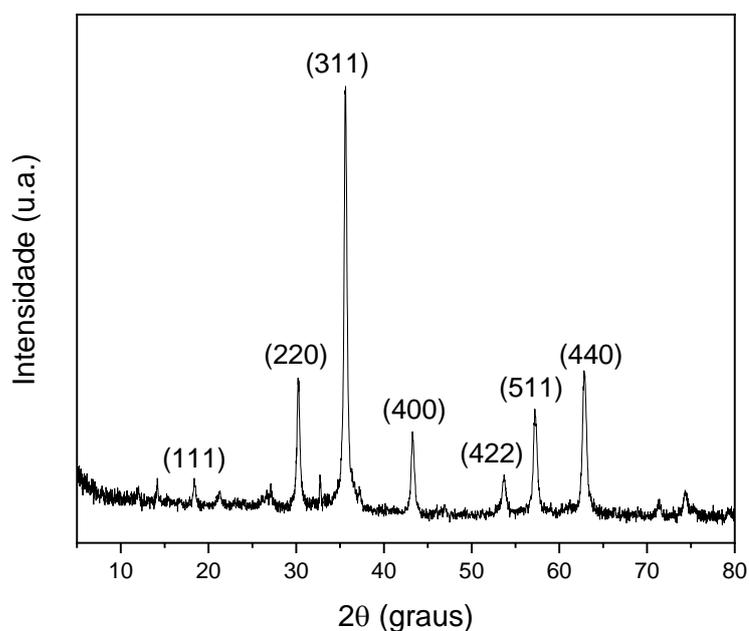
Os espectros de  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } necessários foram realizados com a sequência de pulso zgpg30, sem girar a amostra e numa temperatura de 25°C. Os parâmetros de aquisição padrão são: número de pontos do domínio de tempo (TD) 32.768; janela espectral (SW) 240,0 ppm; tempo de aquisição (AQ) 0,68 s; número de promediações (ns) 1024; duração do pulso de 30° ( $^{13}\text{C}$ ) 4,95  $\mu\text{s}$ ; frequência central do pulso (O1P) 100,0 ppm; tempo de relaxação (d1) 0,2 s; programa de desacoplamento (CPDPRG) waltz16; duração do pulso de 90° para desacoplamento 90  $\mu\text{s}$ . Na sequência, os dados foram processados utilizando uma rotina que o fabricante denomina c13cryo. Esta rotina contempla a realização da transformada de Fourier, que é realizada com 32.768 pontos (SI), e as correções automáticas de fase (apk) e de linha de base (abs). Além dessas correções rotineiras o processamento ainda elimina ruídos eletrônicos típicos da criosonda, uma vez que a bobina transmissora e receptora de sinal é sensível a aplicações de pulsos de mais alta potência, como é o caso dos pulsos no carbono-13.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 Caracterização da Magnetita

A caracterização do material por difração de raios X foi realizada na USP-São Carlos. No difratograma obtido, apresentado a seguir na FIGURA 28, observou-se reflexões identificadas em  $2\theta = 18.3^\circ$ ,  $30.1^\circ$ ,  $35.5^\circ$ ,  $43.1^\circ$ ,  $53.6^\circ$ ,  $57.2^\circ$  e  $62.9^\circ$ , correspondendo aos planos (111), (220), (311), (400), (422), (511) e (440), respectivamente, demonstrando o padrão característico da magnetita encontrado na ficha cristalográfica do material, JCPDS N° 19-0629.

FIGURA 28- Difratograma de raio X obtido para a magnetita.



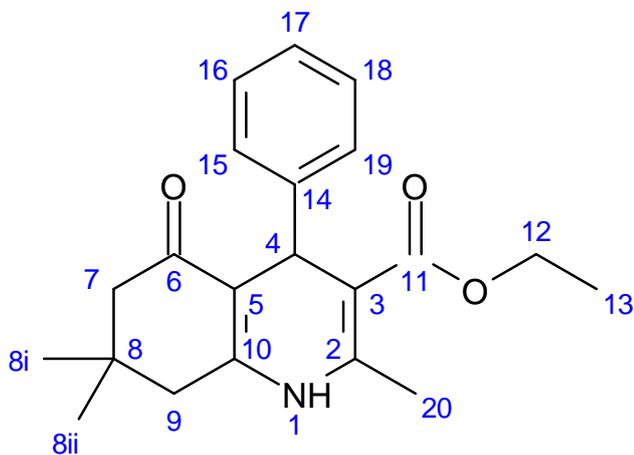
### 5.2 Caracterização do produto da síntese

A caracterização estrutural do derivado hexaidroquiolínico obtido nas sínteses desse trabalho se deu pela obtenção do espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o produto da **síntese 7**, de acordo com a Tabela 1.

No sistema de numeração adotado, o nitrogênio recebeu o número 1 e a sequência prosseguiu para a direita do sistema, englobando a carbonila de cetona. O grupo que

contém a função éster foi numerado em seguida e por último, o anel aromático. O esquema é apresentado na FIGURA 29 a seguir.

FIGURA 29 – Esquema da numeração dos átomos no derivado hexaidroquinolínico

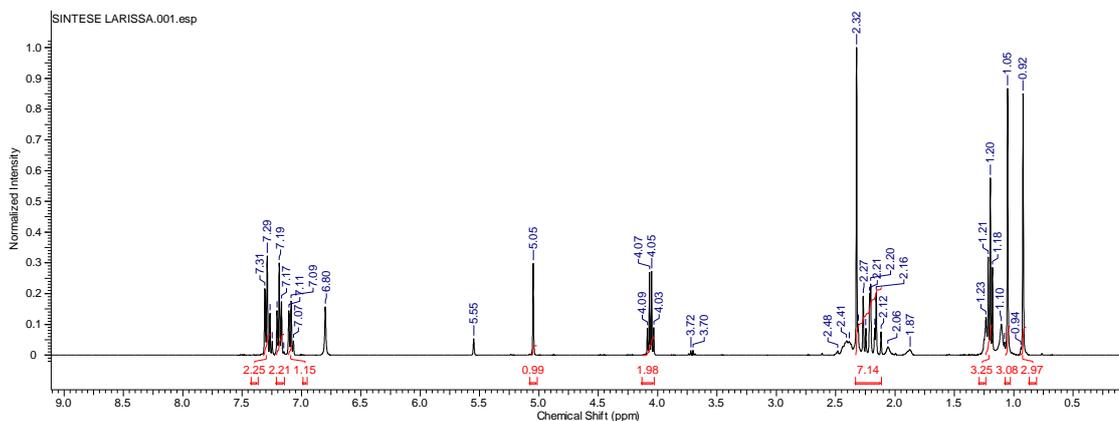


Fonte: do autor (2021)

### 5.2.1 Espectro de RMN de $^1\text{H}$

Na FIGURA 30 é possível observar o  $^1\text{H}$ -RMN obtido para o produto da síntese 7. Verifica-se que os sinais aparecem na região dos aromáticos, em torno dos 7,5 a 7,0 ppm, na região de 5 e 4 ppm e também na região dos alifáticos, com sinais em torno de 2 ppm e sinais na região de 1 ppm.

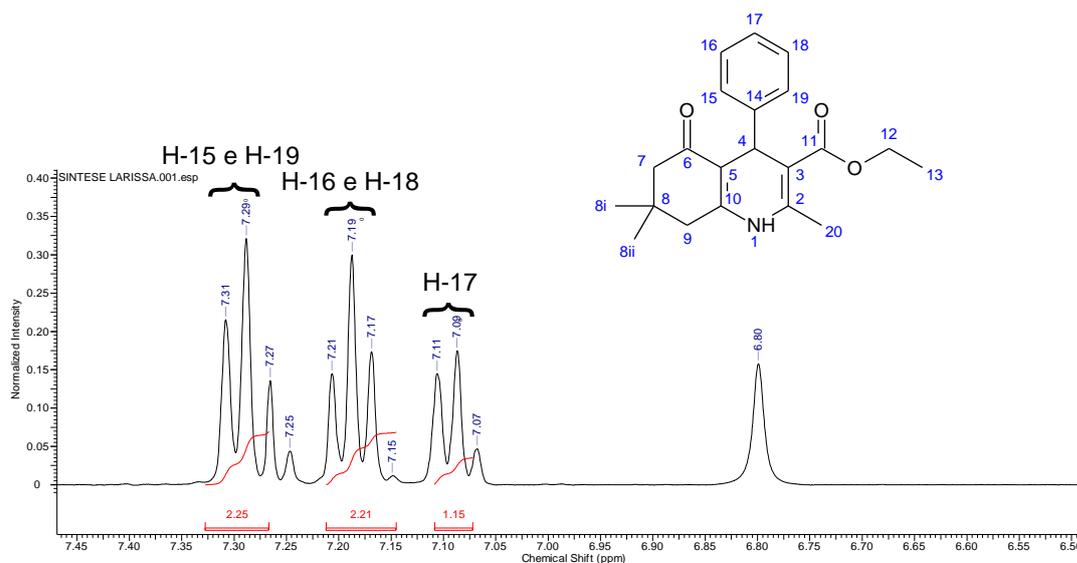
FIGURA 30 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz) do produto da síntese 7.  
 $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ .



## Região dos olefínicos e aromáticos

É possível verificar a presença de sinais de multipletos nas regiões entre 7,30 e 7,07 ppm, característicos de hidrogênios aromáticos. Ao fazer a ampliação do espectro, na FIGURA 31, tem-se a presença de um multipletos com aparência próxima de duplete que integra para dois átomos de hidrogênio, H-15 e H-19, um multipletos com aparência próxima de triplete que integra para dois hidrogênios, H-16 e H-18, e um multipletos que aparenta um triplete, que integra para um hidrogênio, H-17. Esse padrão de sinais é característico de anéis aromáticos monossubstituídos, sendo que existe um presente na molécula.

FIGURA 31 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz)  $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ . Ampliado na região dos aromáticos



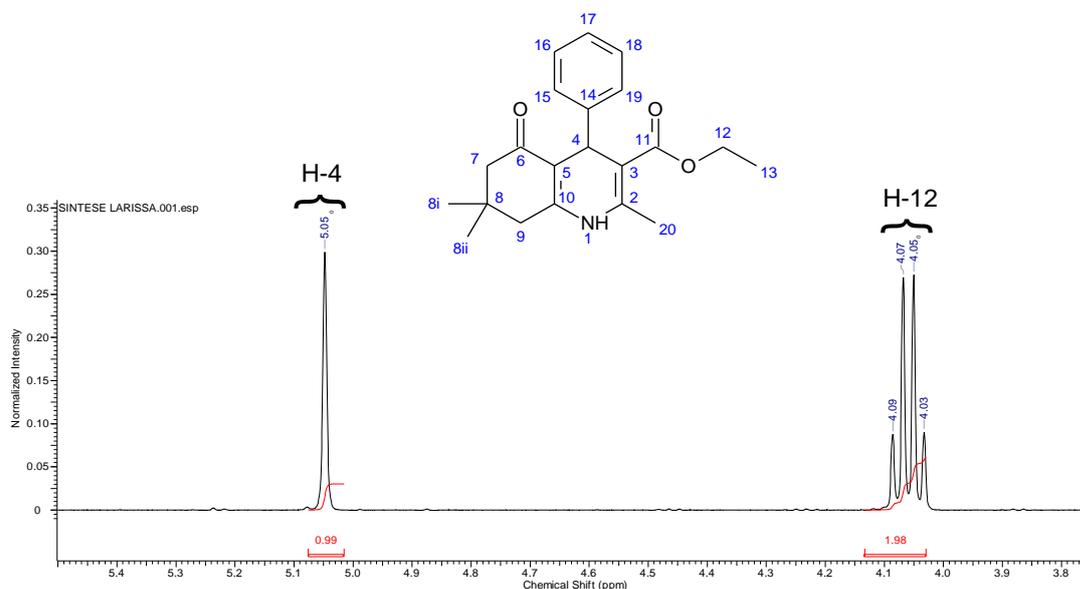
## Região entre 3,8 e 5,4 ppm

Ao ampliar o espectro na porção que inclui as regiões de 3,8 a 5,4 ppm, observam-se sinais relativos a um singlete integrando para um hidrogênio, caracterizando o H-4, ligado ao carbono que faz ligação com o grupo benzil. A presença desse sinal indica que o sistema cíclico nitrogenado da estrutura não sofreu oxidação à piridina. Este

deslocamento químico para um hidrogênio alifático para esta região, se deve ao efeito anisotropia causada pelo anel benzeno.

O outro sinal, um quadrupeto que integra para 2 átomos de hidrogênio, pode ser atribuído aos H-12, que sofrem deslocamento químico causado pela proximidade ao átomo eletronegativo oxigênio.

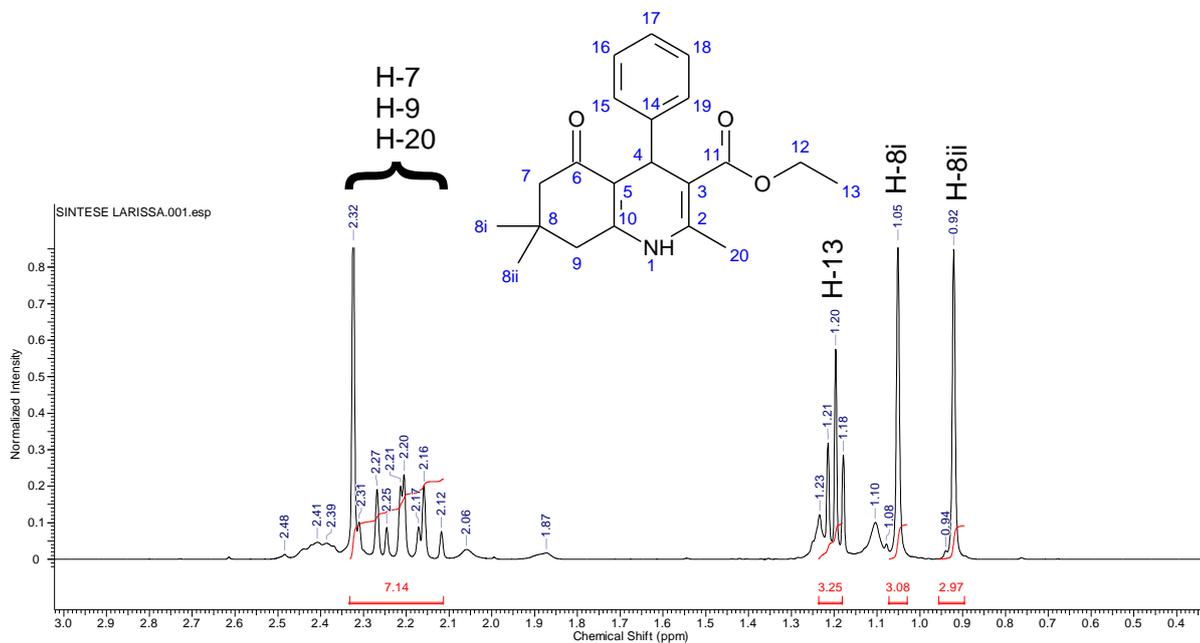
FIGURA 32 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz)  $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ . Ampliado na região entre 3,8 e 5,4 ppm.



### Região dos alifáticos

Na região compreendida em 2,21 a 2,32 existe uma sobreposição de sinais que integra para 7 hidrogênios, referentes aos H-7, H-9 e H-20. Na região em torno de 1,2 ppm o tripleto que integra para 3 hidrogênios são referentes aos H-13. Os dois singletos nas regiões de 1,05 e 0,92 integram para 3 hidrogênios e são provenientes do grupo dos grupos metilas da porção da dimedona na molécula, H-8i e H-8ii.

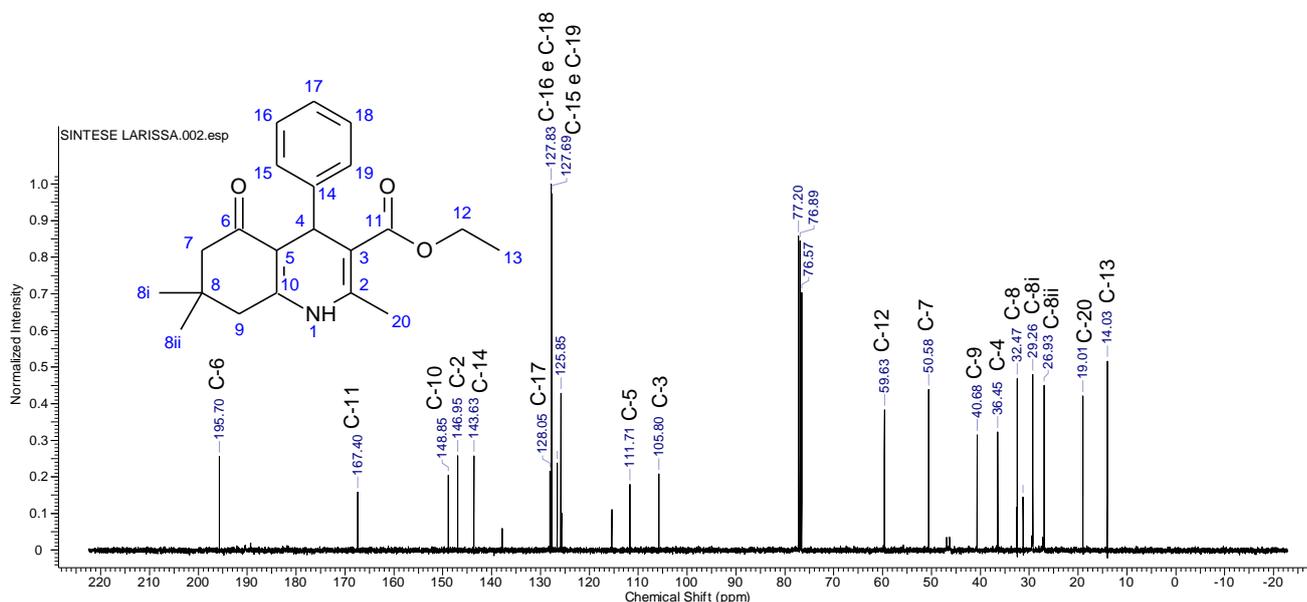
FIGURA 33 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz)  $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ . Ampliado na região dos alifáticos.



### 5.2.2 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , disposto na FIGURA 34, foi possível observar os 21 sinais característicos esperados para o produto da síntese de interesse.

FIGURA 34 – espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (150 MHz) do produto da síntese 7.  $\text{CDCl}_3\text{-}d_1$ .



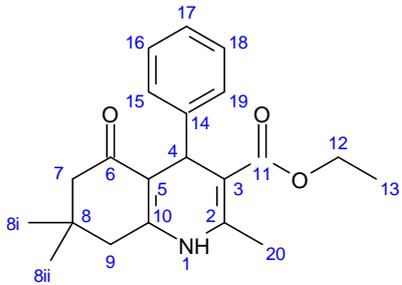
Pode-se verificar sinais referentes a 9 carbonos com hibridização  $\text{sp}^3$  e 12 carbonos  $\text{sp}^2$ . As ressonâncias em 14,03(C-13), 19,01(C-20), 29,26 (C-8i), 26,93 (C-8ii), 32,47 (C-8), 36,45(C-4) e 40,68 (C-9) ppm, indicam carbonos saturados ( $\text{sp}^3$ ) sem influência de elementos eletronegativos. Já os sinais presentes em 50,58 (C-7), e principalmente o 59,63 (C-12), são relativos a carbonos  $\text{sp}^3$  influenciados pela eletronegatividade do átomo de oxigênio.

Os carbonos com hibridização  $\text{sp}^2$  do núcleo diidropiridínico são caracterizados pelos sinais em 105,80 (C-3), 111,71 (C-5), 146,95 (C-2), 148,85 (C-10). Os sinais compatíveis com o anel aromático aparecem em 127,69 (C-15 e C-19), 127,83 (C-16 e C-18), 128,05 (C-17) e 143,6 (C-14).

As carbonilas de éster e de cetona apresentam maior deslocamento químico, aparecendo respectivamente em 167,40 (C-11) e 195,70 (C-6).

Os dados obtidos na caracterização do material estão de acordo com os dados encontrados na literatura, por Pinto e colaboradores (2021). Para facilitar a visualização de todas essas informações, os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados espectroscópicos para o composto hexaidroquinolínico obtido por síntese multicomponente ( $^{13}\text{C}$ , 150 MHz;  $^1\text{H}$ , 600 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ ).

Substância	Número	$\delta \text{ C (ppm)}$	$\sigma\text{H (ppm), mult, (J em Hz)}$
	2	146,9	-
	3	105,8	-
	4	36,4	5,05; singleto
	5	111,7	-
	6	195,7	-
	7	50,5	2,12-2,31; multipeto
	8	32,4	-
	8'	29,6*	0,92; singleto*
	8''	26,9*	1,05; singleto*
	9	40,6	2,12-2,31; multipeto
	10	148,8	-
	11	167,4	-
	12	59,6	4,06; quarteto; 7,2 Hz
	13	14,0	1,20; tripleto; 7,2 Hz
	14	143,6	-
	15	127,6	7,27-7,33; multipeto
	16	127,8	7,15-7,22; multipeto
	17	128,0	7,07-7,12; multipeto
	18	127,8	7,15-7,22; multipeto
	19	127,6	7,27-7,33; multipeto
20	19,0	2,32; singleto	

\* valores podem estar trocados entre si

### 5.3 Síntese do derivado de Hexaidroquinolina

A segunda metodologia utilizada nas sínteses do derivado de hexaidroquinolina via reação de Hantzsch é chamada de mecanoquímica. A IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), define a mecanoquímica como uma reação induzida pela

absorção direta de energia mecânica, como compressão, cisalhamento, fricção ou maceração (YING et al., 2021; FRIŠČIĆ et al., 2020).

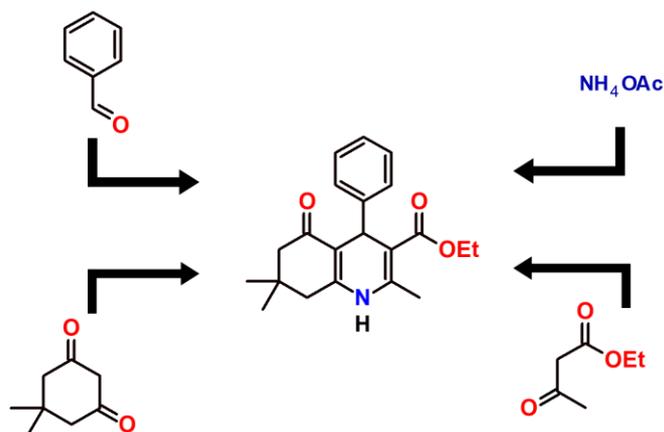
Por promover reações rápidas entre sólidos e sem a adição de solventes, a mecanoquímica é vista como um excelente método para a *Green Chemistry* no desenvolvimento de processos mais sustentáveis (YING et al., 2021).

As reações feitas por maceração, em sua maioria, ocorrem devido a um aumento da área de contato superficial entre os reagentes, uma vez que os materiais têm o seu tamanho reduzido em comparação às suas dimensões iniciais, podem ser feitas com a utilização de moinho de bolas ou manualmente com almofariz e pilão (JAMES et al., 2012), como na metodologia adotada neste trabalho.

A fim de realizar a síntese do derivado hexaidroquinolínico em um procedimento sem a utilização de solvente, a mecanoquímica foi escolhida por apresentar algumas vantagens que poderiam contribuir ao rendimento de síntese aliado ao uso do catalisador.

#### 5.4 Mecanismo da reação de Hantzsch

FIGURA 35 – Esquema dos reagentes e produto da síntese multicomponente.



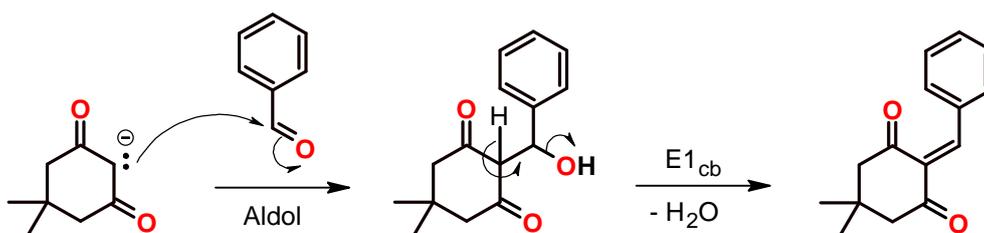
Fonte: do autor (2021)

O mecanismo dessa reação envolve a ciclocondensação do aldeído,  $\beta$ -cetoéster, da dimedona (5,5-dimetil-1,3-ciclohexadiona) e o acetato de amônio. Ela pode começar com a formação de um enolato promovido pela remoção de um hidrogênio  $\alpha$  da dimedona.

A formação do ânion enolato é favorecido pelo sistema de ressonância que existe entre as carbonilas de cetona e o carbono com carga negativa. A carbonila do aldeído atrai o par de elétrons do enolato, que promove um ataque nucleofílico. Quando a ligação carbono-carbono é formada, o par de elétrons da ligação dupla da carbonila do aldeído é acomodado pelo oxigênio, que assume a carga negativa, podendo posteriormente capturar um hidrogênio do meio reacional e estabilizar o intermediário formado.

O aldol formado possui outro hidrogênio ácido que, ao ser removido por uma base presente no meio, permite a eliminação da hidroxila e a formação de uma dupla ligação carbono-carbono. Mesmo que o grupo  $-OH$  não seja um bom grupo abandonador, sua eliminação é justificada pelo arranjo do sistema  $\alpha, \beta$  insaturado, mais estável que o intermediário anterior pela existência da ressonância do anel aromático com as carbonilas.

FIGURA 36 – Mecanismo da condensação aldólica



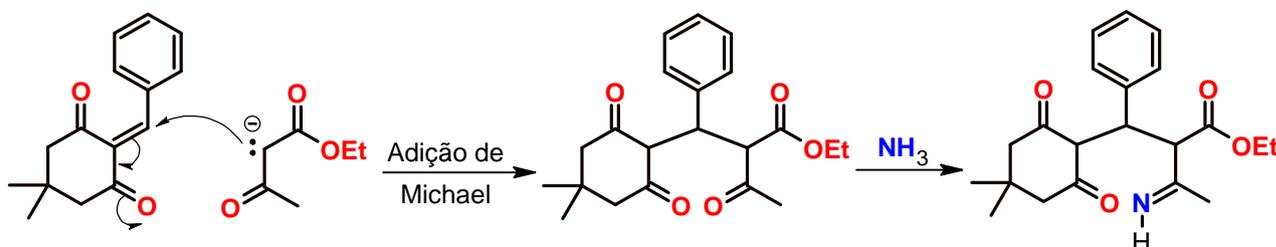
Fonte: do autor (2021)

Outro ânion enolato que pode estar presente no meio reacional é o do acetoacetato de etila, que em segunda etapa da reação, é atraído pelo sítio eletrofílico formado anteriormente. O carbono  $\beta$  dupla  $C=C$  recém formada pode assumir carga positiva ao participar da ressonância do sistema. A reação é conhecida como adição de Michael ou adição conjugada.

Posteriormente o produto da adição de Michael reage com a amônia para formar uma imina. Essa reação acontece quando a carbonila é protonada, aumentando a eletronegatividade do oxigênio e por consequência, aumentando o foco de carga positiva do carbono da ligação  $C=O$ . O par de elétrons livres do nitrogênio promove uma adição nucleofila à esta carbonila. A estabilização de cargas no sistema leva a formação de um aminoálcool. Quando o par de elétrons livres do nitrogênio forma uma ligação  $C=N$ , ele

expulsa a hidroxila, que por uma transferência de prótons, pode levar um dos hidrogênios ligado ao nitrogênio, formando a imina.

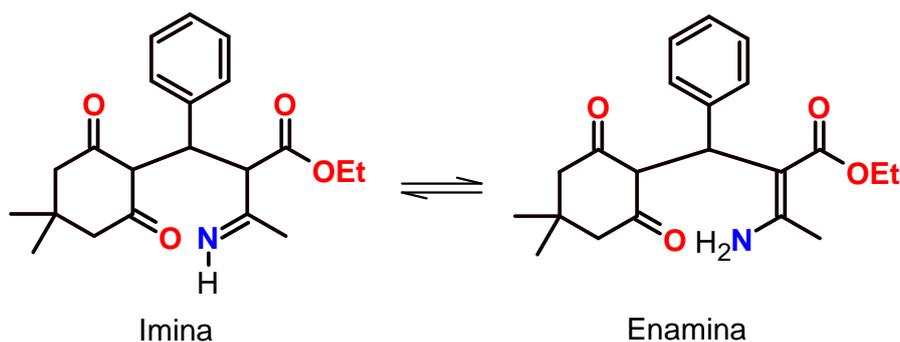
FIGURA 37 – Mecanismo da Adição de Michael e formação da imina



Fonte: do autor (2021)

A imina pode estar em equilíbrio com a sua forma tautômera, enamina. O hidrogênio vizinho à carbonila do éster pode ser removido por uma base presente no meio reacional. O par de elétrons que é deixado na remoção do próton, forma uma nova ligação C=C, que força os elétrons da ligação C=N para o nitrogênio, que se estabiliza capturando um hidrogênio do meio.

FIGURA 38 – Equilíbrio químico entre a imina e a enamina



Fonte: do autor (2021)

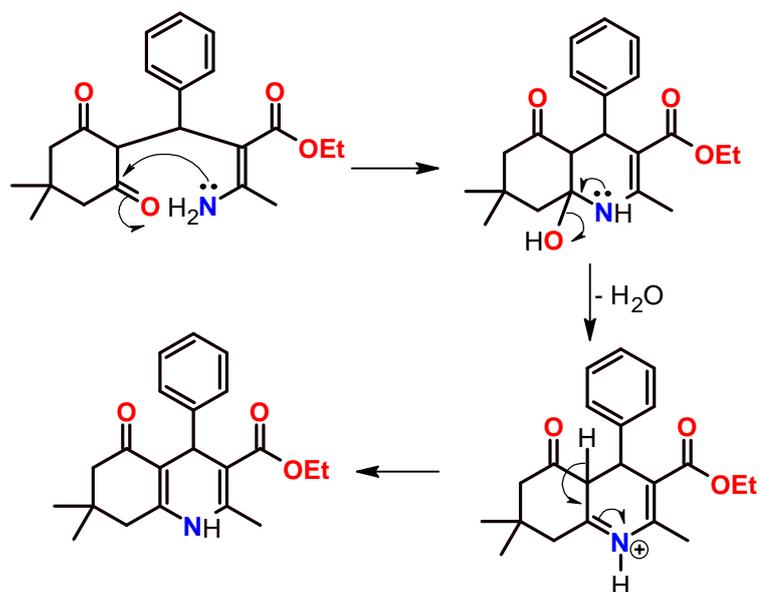
Nesse intermediário formado é possível a ocorrência de uma reação intramolecular entre o nitrogênio e a carbonila proveniente da dimedona devido as suas proximidades. E numa reação semelhante à descrita na segunda etapa, o par de elétrons

livres do nitrogênio pode promover um ataque nucleofílico ao carbono da carbonila, rompendo a uma ligação da dupla C=O, forçando o par de elétrons para o oxigênio, que captura um hidrogênio do meio reacional, formando um aminoálcool.

O par de elétrons livres do nitrogênio pode formar uma nova ligação C=N expulsando a hidroxila, que ao capturar um hidrogênio do meio, pode deixar o sistema como uma molécula de água. A hidroxila como grupo abandonador é justificada pela próxima etapa da reação.

Se o hidrogênio  $\alpha$  da carbonila de cetona for retirado, o próton deixado na remoção pode formar nova ligação C=C, acomodando o par de elétrons de uma das ligações C=N de volta para o nitrogênio, restaurando a neutralidade do sistema, formando um sistema conjugado e o produto final.

FIGURA 39 – Mecanismo da reação intramolecular e formação do produto final



Fonte: do autor (2021)

## 5.5 Avaliação do Rendimento

Nas entradas, disponíveis na Tabela 3, de **1** a **6** as reações foram realizadas utilizando solvente em temperatura de ebulição, 80° C, enquanto as entradas de **7** a **12** foram realizadas na metodologia da mecanoquímica, à temperatura ambiente. Observa-se que a entrada **2** apresentou o maior rendimento, de 57,88 %.

Tabela 3 – Rendimento das sínteses

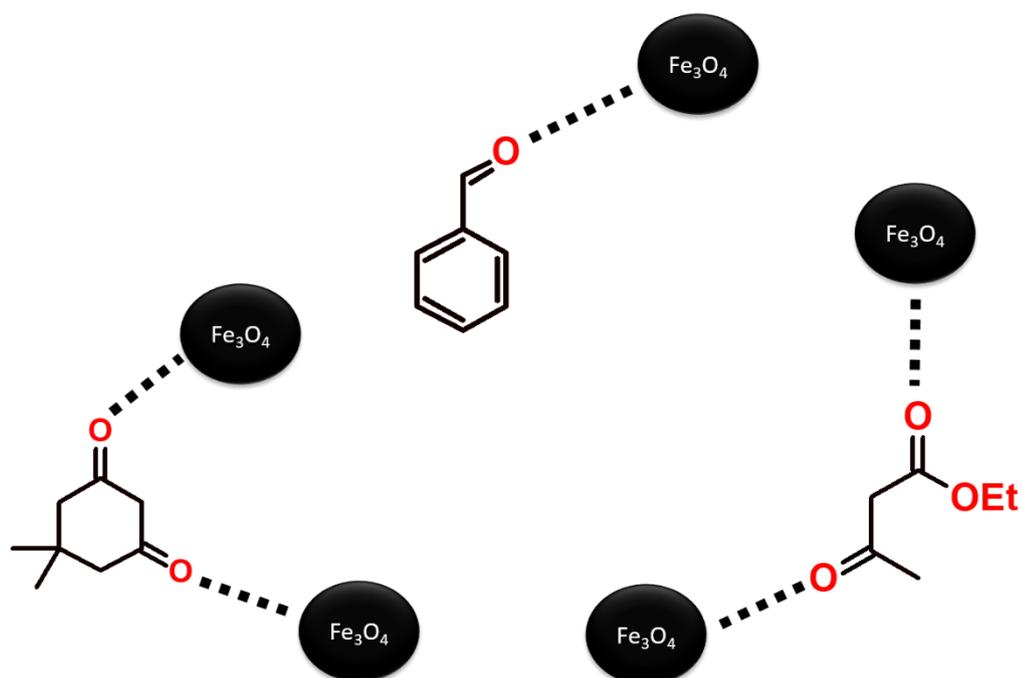
Solvente	Síntese	Quantidade de magnetita (g)	Rendimento (% m/m)
Etanol	1	0	46,35
	<b>2</b>	<b>0,01</b>	<b>57,88</b>
	3	0,02	57,56
	4	0,03	50,00
	5	0,04	35,40
	6	0,05	44,73
Sem solvente	7	0	34,66
	8	0,01	30,34
	9	0,02	31,25
	<b>10</b>	<b>0,03</b>	<b>35,55</b>
	11	0,04	30,98
	12	0,05	30,78

Analisando as sínteses de 1 a 6, tem-se que, ao aumentar a quantidade de magnetita não há rendimento superior à entrada **2**, embora a entrada 3 tenha apresentado um rendimento muito parecido. Em comparação à entrada 1, a entrada 2 apresenta um rendimento 11,53% a mais de rendimento. Quando consideramos que o rendimento da entrada 1 é 100%, a entrada **2** apresenta um rendimento de 124,88 %, um aumento de 24,88%. Observa-se que, com o aumento da quantidade de catalisador, ou não se aumenta o rendimento, ou se diminui a quantidade de produto obtida.

## 5.6 Possível mecanismo da atuação do catalisador

A magnetita é um ácido de Lewis e pode se associar com pares de elétrons livres, como por exemplo, os pares disponíveis nos oxigênios carbonílicos da dimedona e do  $\beta$ -cetoéster e do aldeído, o que leva à formação de complexos (FIGURA 40).

FIGURA 40 – Complexo formado entre os reagentes e a magnetita



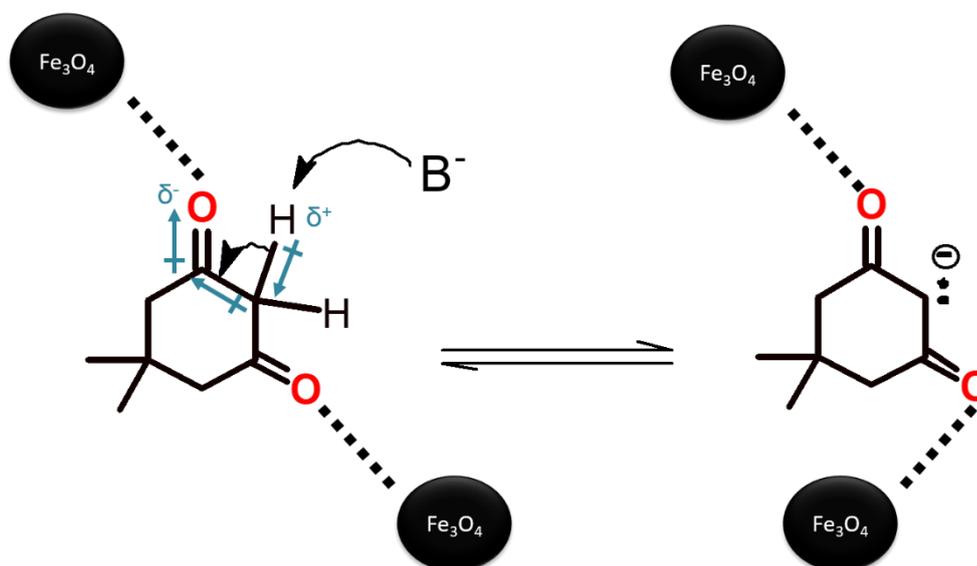
Fonte: do autor (2021)

O complexo formado com o catalisador acontece nos átomos de ferro, que é um metal de transição e possui o subnível de energia  $d$  incompleto. A vacância de elétrons na camada de energia M, possibilita sua atuação como um receptor de elétrons e desta forma, os pares de elétrons livres do oxigênio podem coordenar-se ao metal.

A influência esperada do catalisador é o aumento da eletronegatividade do oxigênio, sua interação com o ácido de Lewis gera uma carga formal positiva. Ao adquirir positiva, o oxigênio se torna mais retirador de elétrons quando comparado à oxigênio neutro. Conseqüentemente, carbonos ligados à oxigênios com carga formal positiva, se tornam mais suscetíveis à ataques nucleofílicos.

Na formação dos íons enolatos, o acoplamento favorece a retirada do hidrogênio pela base. O aumento da eletronegatividade do oxigênio também aumenta a polarização de até três ligações químicas de distância. O hidrogênio  $\alpha$  apresenta maior foco de carga positiva, atraindo mais rapidamente a base. Outro aspecto que deve ser levado em consideração, é o aumento do efeito indutivo do oxigênio, quando o íon é formado, o efeito retirador de densidade eletrônica auxilia na estabilização da carga negativa. A formação do íon enolato da dimedona é demonstrado na FIGURA 41 a seguir. O enolato do  $\beta$ -cetoéster é produzido de maneira análoga.

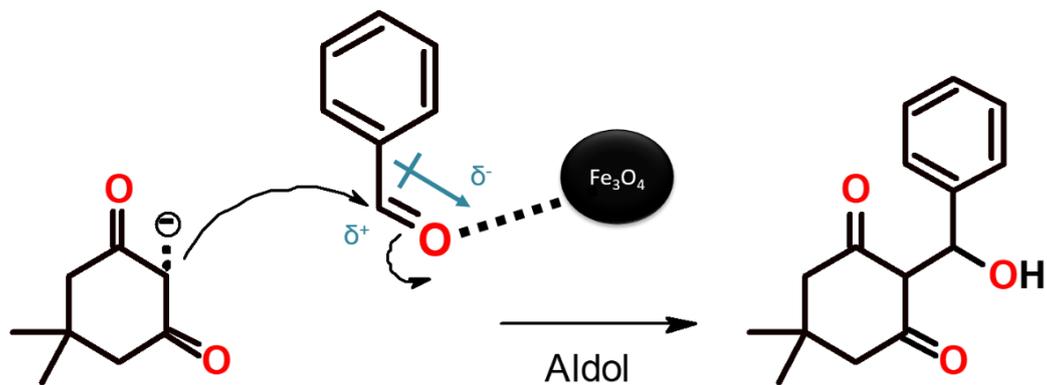
FIGURA 41 – Esquema da polarização das ligações químicas.



Fonte: do autor (2021)

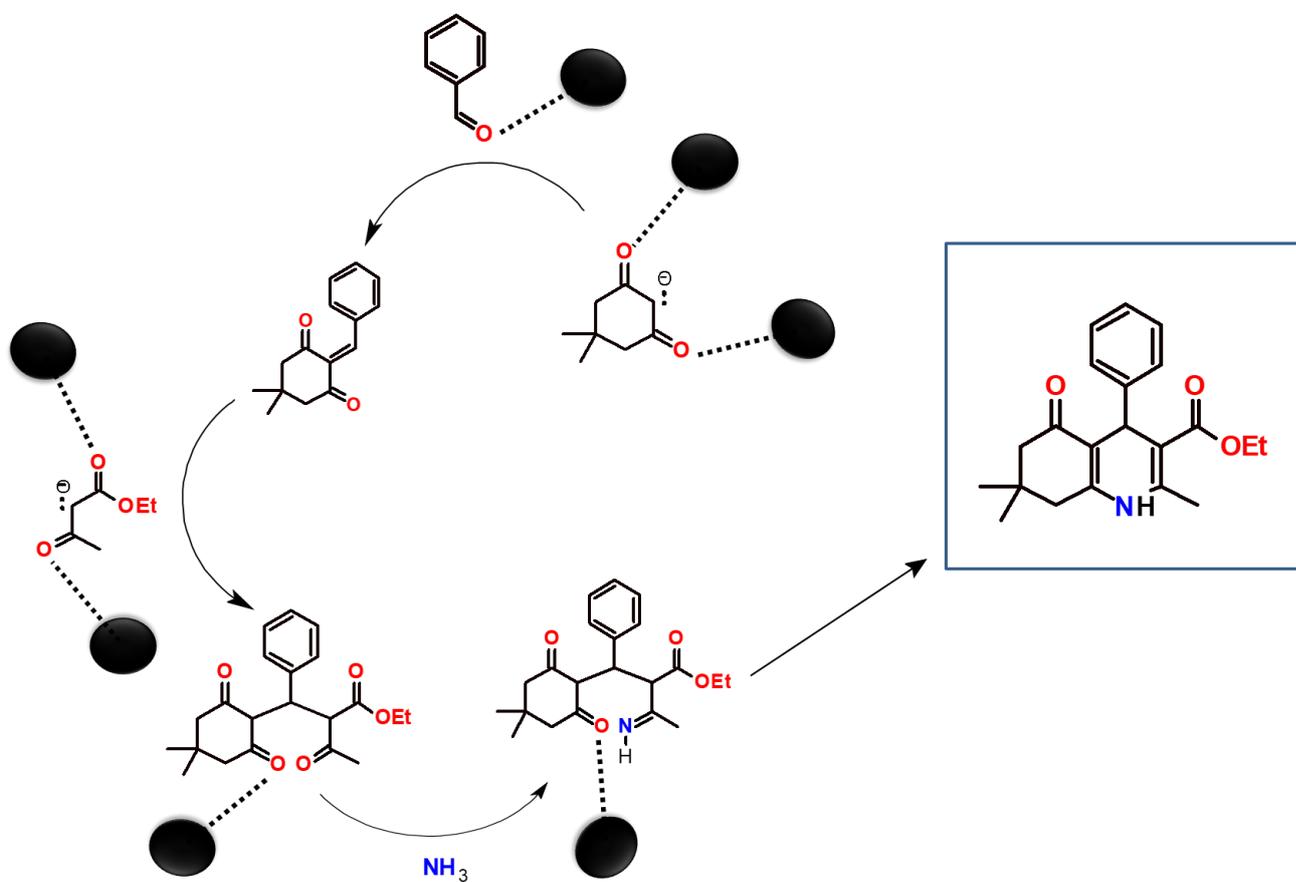
O complexo também vai catalisar a reação de formação do aldol, como descrito na FIGURA 42. Observando o acoplamento que acontece na molécula do aldeído, percebe-se que o aumento da eletronegatividade do seu oxigênio causa aumento do foco de carga positiva gerada na polarização da ligação C=O, atraindo com mais intensidade o íon enolato. De forma similar, o acoplamento também catalisa a última etapa do mecanismo, as reações intramoleculares. Um esquema geral do mecanismo é descrito na FIGURA 43.

FIGURA 42 – Esquema de formação do aldol.



Fonte: do autor (2021)

FIGURA 43 – Esquema geral do mecanismo do catalisador



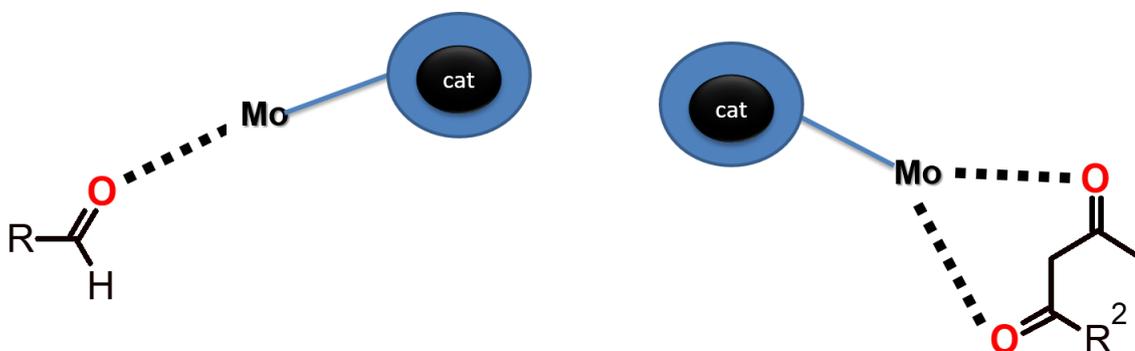
Fonte: do autor (2021)

O uso da catálise heterogênea de nanopartículas magnéticas baseadas em metais de transição, tem crescido em diversas áreas da indústria e da ciência e pode ser uma ferramenta poderosa na síntese orgânica.

A espécie de nanopartículas magnéticas mais utilizadas em RMCs, são os óxidos de ferro, em especial a magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), que pode ser facilmente modificada pois as hidroxilas presentes em sua superfície podem funcionar como sítios ativos para ligações covalentes.

Um exemplo de magnetita funcionalizada é apresentado por Aghaei-Hashjin e colaboradores 2021. Em seu trabalho, foi demonstrado o uso de nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  funcionalizadas como suporte para molibdênio ( $\text{Mo@GAA-Fe}_3\text{O}_4$ ) para síntese de derivados poliidroquinolínicos. É proposto que o catalisador atua como base de Lewis, sendo o molibdênio responsável por ativar as carbonilas dos reagentes e facilitar reações de condensação, como é demonstrado no esquema a seguir.

FIGURA 44 – Interação do catalisador com reagentes da síntese de poliidroquinolinas



Fonte: adaptado de (AGHAEI-HASHJIN et al., 2021)

Bakhshali-Dehkordi e Ghasemzadeh em 2021, demonstraram a aplicação de um catalisador projetado em três partes, uma cadeia de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  recoberta com dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ), um líquido iônico à base de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) que atua como uma ponte para a terceira parte, a camada das estruturas de imidazolato

zeolíticas. O  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{TiO}_2@\text{ILs-ZIF-8}$  foi utilizado na síntese de benzimidazol e piridinas.

Na obtenção de piridinas, o catalisador atua na reação de síntese ativando as carbonilas dos reagentes para a condensação de Knoevenagel e na condensação de Michael dos intermediários de reação. A funcionalização da nanopartícula demonstrou maior atividade catalítica quando comparado ao catalisador  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{TiO}_2$ , por apresentar mais sítios capazes de atuar como ácido de Lewis, por exemplo, nos receptores de elétrons do líquido iônico e a presença de  $\text{Zn}^+$  da estrutura imidazolato zeolítica.

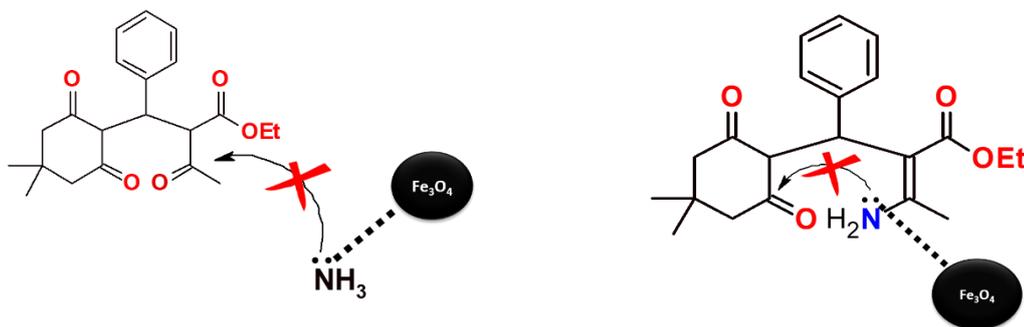
Outro material que demonstrou aplicabilidade em reações multicomponente, foram as nano partículas magnéticas de ferrita ( $\text{FeAl}_2\text{O}_4$ ). Ghorbani-Choghamarani e colaboradores (2019), demonstraram a síntese de benzo[a]piranofenazinas e polihidroquinolinas catalisada pelo material.

Na obtenção dos derivados de polihidroquinolinas, a ferrita atua de forma análoga a magnetita. A ferrita exerce função de ácido de Lewis, e na primeira etapa da reação catalisa a condensação de Knoevenagel entre o aldeído com a dimedona ou acetoacetato de etila para produzir um intermediário  $\alpha,\beta$ -insaturado. Na segunda etapa, o catalisador atua na reação de adição de Michael. O mecanismo é análogo ao proposto para a magnetita na FIGURA 43.

## 5.7 Possíveis interferentes do rendimento

Uma possível explicação para a diminuição do rendimento é que o catalisador atua como ácido de Lewis e além de coordenar-se com oxigênio, também pode se coordenar com o nitrogênio. Se essa coordenação também pode ocorrer com o par de elétrons livres do átomo de nitrogênio, isso faz com que o esse par de elétrons fique mais impedido de promover um ataque nucleófilo ao carbono carbonílico ( $\text{C}=\text{O}$ ) para formar a imina. Da mesma forma, o catalisador em excesso também pode dificultar a reação intramolecular. Essa proposta está demonstrada na FIGURA 45.

FIGURA 45 – Esquema da ação do catalisador no átomo de nitrogênio



Fonte: do autor (2021)

Já para as sínteses da segunda metodologia, o maior rendimento pode ser observado na entrada 10, 35,55%, e a redução no rendimento com o aumento da quantidade de catalisador também é constatada.

O menor valor de rendimentos para as entradas de 7 a 12 quando comparado às outras pode ser atribuída à metodologia utilizada. O produto obtido após a maceração no almofariz é viscoso e parte do produto é perdido aderido na espátula e na placa de petri, como é possível notar na FIGURA 46.

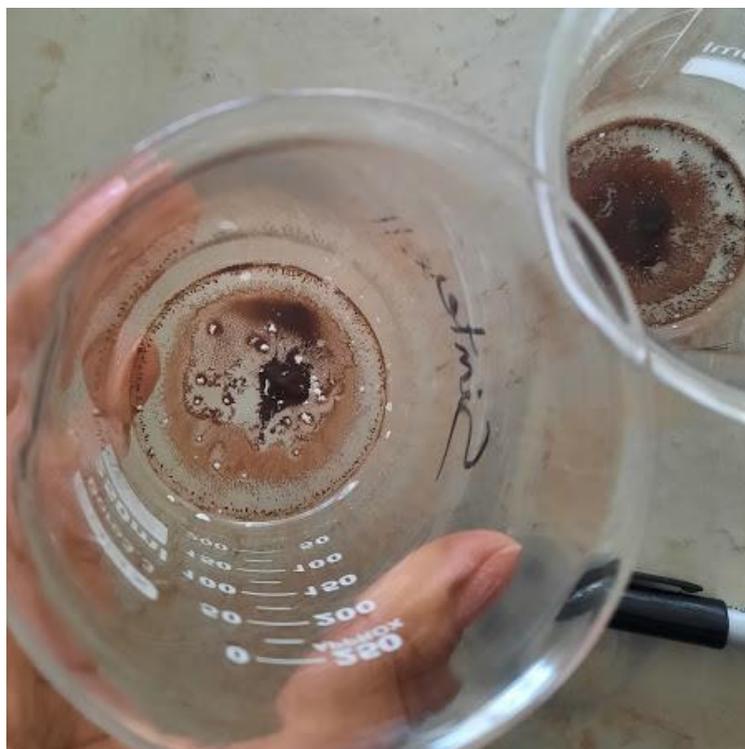
FIGURA 46 – Produto da síntese 11 logo após maceração (A) e produto da síntese 7 aderido ao vidro (B)



Fonte: do autor (2021)

Após a recuperação magnética do catalisador, ele foi lavado algumas vezes com etanol e após o solvente evaporar, foi observado a formação de cristais aderidos na magnetita, como mostrado na FIGURA 47.

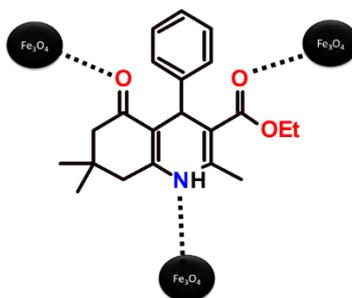
FIGURA 47 – Cristais aderidos na magnetita.



Fonte: do autor (2021)

A interação entre a magnetita e os produtos podem ser justificadas pela interação do acoplamento do orbital vazio presente no ferro e os pares de elétrons livres dos átomos de oxigênio e nitrogênio, presentes na molécula do derivado de hexaidroquinolina. O esquema proposto é apresentado na FIGURA 48.

FIGURA 48 – Esquema da interação entre o catalisador e a hexaidroquinolina.

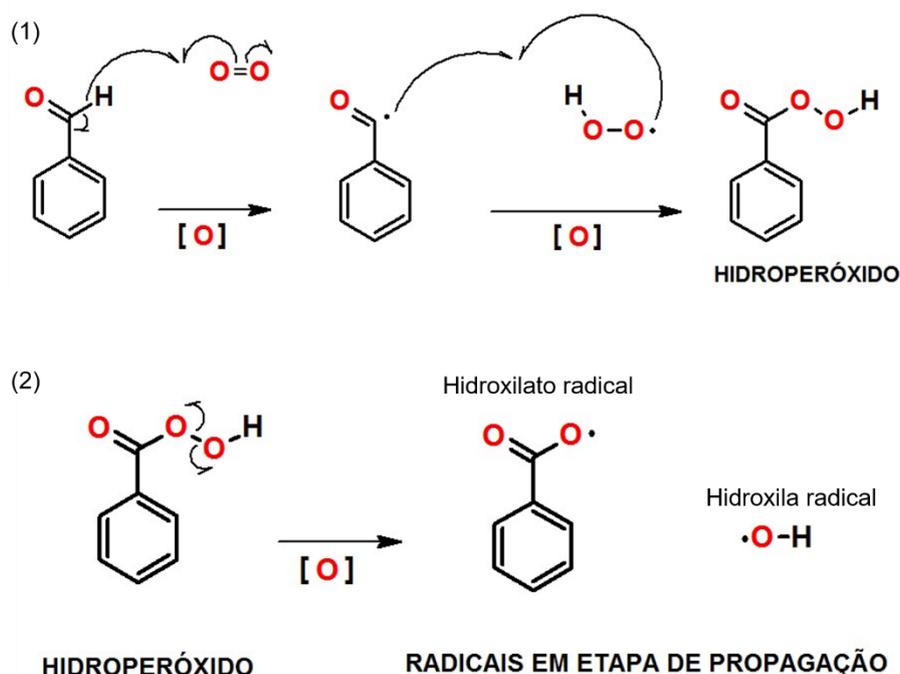


Fonte: do autor (2021)

Outra possibilidade de interferências nos rendimentos, é a contaminação do reagente benzaldeído, que é facilmente oxidado a ácido benzoico. A reação radicalar acontece com o gás oxigênio (O<sub>2</sub>) como agente oxidante e pode acontecer dentro do próprio frasco de armazenamento.

As ligações entre átomos de oxigênio, O=O ou O-O, são fracas, por serem entre dois átomos eletronegativos, e são facilmente clivadas de forma homolítica. Na primeira etapa desta reação o radical oxigênio reage com o benzaldeído para formar um radical orgânico e hidroperóxido (1). O hidroperóxido também pode ter sua ligação O-O clivada, formando mais radicais, hidroxilato radical e hidroxila radical (2). O mecanismo das reações está na FIGURA 49.

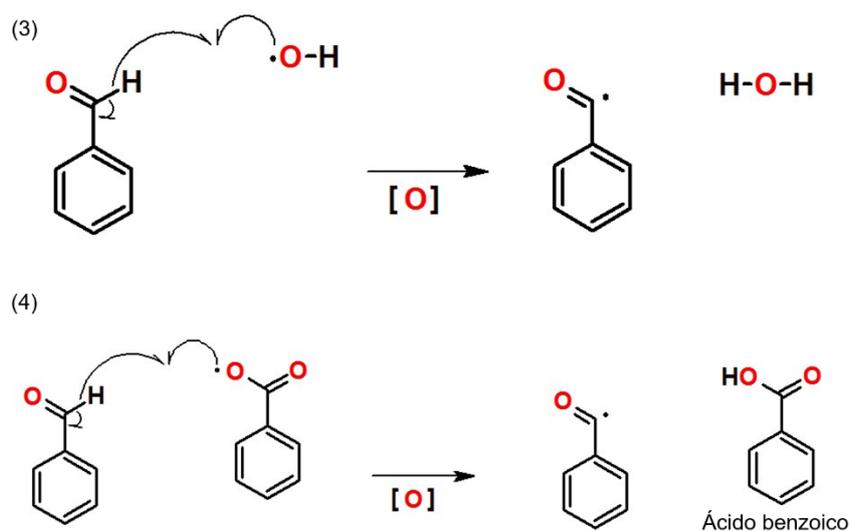
FIGURA 49 – Formação e propagação das espécies radicalares.



Fonte: do autor (2021)

Quando a hidroxila radical reage com o benzaldeído, ela forma água e benzaldeído radical (3), e quando o carboxilato radical reage com outra molécula de benzaldeído (4), o ácido carboxílico é formado. Estas reações radicalares vão lentamente consumindo o reagente. Os mecanismos podem ser observados na FIGURA 50.

FIGURA 50 – Formação do ácido benzoico



Fonte: do autor (2021)

A fim de verificar a contaminação do reagente, cerca de 100 mL de benzaldeído foram destilados no rotaevaporador. No final da destilação, foram recolhidos o benzaldeído puro e um líquido amarelado que logo se cristalizou, o ácido benzoico (FIGURA 51).

FIGURA 51 – Rotaevaporador (1) e cristais do contaminante (2).



Fonte: do autor (2021)

Com o objetivo de se verificar a influência da presença do ácido benzoico nas sínteses que foram feitas neste trabalho, repetiu-se as entradas 1 e 7 da Tabela 1, utilizando o benzaldeído purificado. Os resultados podem ser vistos na Tabela 4.

Tabela 4 – Comparação entre os rendimentos das sínteses sem catalisador (1 – com solvente; 7 – sem solvente) utilizando benzaldeído contaminado com ácido benzoico e benzaldeído livre de ácido benzoico

<b>Entrada</b>	<b>Rendimento (%) (benzaldeído contaminado)</b>	<b>Rendimento (%) (benzaldeído purificado)</b>
1	46,35	74,92
7	34,66	41,73

Observa-se, nos dois casos, um aumento do rendimento da reação. Para o caso específico da reação com solvente, o aumento é expressivo. De 46,35%, o rendimento sobe para 74,92%, indicando que o ácido benzoico interfere muito na formação do produto. Isso deve acontecer pois a presença de ácido benzoico no meio deve dificultar a formação dos ânions enolatos que são necessários no começo da reação, além de poder promover protonação de nucleófilos em etapas importantes da síntese.

Outro ponto importante a ser levantado é que o ácido benzoico pode ter se coordenado à magnetita, no caso das sínteses utilizando catalisador, impedindo que outras espécies o façam, e diminuindo a capacidade catalítica do mesmo nessa reação.

## 6 CONCLUSÃO

A reação para obtenção do derivado de hexaidroquinolina foi catalisada e a substância foi obtida por duas metodologias distintas com êxito, de acordo com os dados obtidos na caracterização por RMN. Os mecanismos de reação da síntese do derivado de hexaidroquinolina, bem como o mecanismo de atuação do catalisador foram discutidos.

Embora as sínteses não tenham apresentado rendimentos satisfatórios, a utilização da magnetita como catalisador demonstrou que a obtenção dos produtos da síntese de Hantzsch pode ser otimizada, seguindo os princípios da *Green Chemistry*. A síntese da hexaidroquinolina utilizando 0,01 grama de magnetita, em particular, promoveu um aumento de 24,88% de produto quando comparado à síntese sem catalisador (Tabela 2). Muito provavelmente esse resultado pode ser ainda melhorado se utilizando benzaldeído livre de ácido benzoico, o que justifica a necessidade de continuação dos estudos nesse sentido.

A característica magnética do catalisador faz o processo de recuperação do meio reacional ser facilitada pelo emprego de um campo magnético externo, como por exemplo um ímã, e por isso o uso da magnetita apresenta maior vantagem quando comparado a outros catalisadores que não podem ser recuperados da mesma forma.

A capacidade de os óxidos de ferro atuarem como ácido de Lewis garante grande versatilidade na sua utilização nas reações de síntese orgânica, sendo mais uma linha de pesquisa desenvolvida pelo Grupo de Pesquisa em Síntese Orgânica em parceria com o Laboratório de Química de Catálise Ambiental do Departamento de Química da Universidade Federal de Lavras.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELLA, Amna M. et al. Synthesis of heterocyclic compounds via Michael and Hantzsch reactions. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 57, n. 4, p. 1476-1523, 2020.

AFZAL, O.; KUMAR, S.; HAIDER, M. R.; ALI, M. R. *et al.* A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 97, p. 871-910, 2015/06/05/ 2015.

AGHAEI-HASHJIN, Mehraneh; YAHYAZADEH, Asieh; ABBASPOUR-GILANDEH, Esmayeel. Mo@ GAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> MNPs: a highly efficient and environmentally friendly heterogeneous magnetic nanocatalyst for the synthesis of polyhydroquinoline derivatives. **RSC Advances**, v. 11, n. 18, p. 10497-10511, 2021.

ALVIM, Haline GO; DA SILVA JUNIOR, Eufranio N.; NETO, Brenno AD. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. **Rsc Advances**, v. 4, n. 97, p. 54282-54299, 2014.

APPATURI, Jimmy Nelson et al. A review of the recent progress on heterogeneous catalysts for Knoevenagel condensation. **Dalton Transactions**, v. 50, n. 13, p. 4445-4469, 2021.

ATKINS, Peter; DE PAULA, J.; FRIEDMAN, R. Físico-química. v. 1. LTC: Rio de Janeiro, 2008.

BAKHSHALI-DEHKORDI, Raziye; GHASEMZADEH, Mohammad Ali. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@TiO<sub>2</sub>@ILs-ZIF-8 Nanocomposite: A Robust Catalyst for the Synthesis of Benzo [4, 5]imidazo [1, 2-a] pyrimidines. **Journal of Molecular Structure**, v. 1236, p. 130298, 2021.

BAUER, I.; KNÖLKER, H. J. Iron catalysis in organic synthesis. **Chemical Reviews**, 115, n. 9, p. 3170-3387, 2015. Review.

BHASKARUNI, S. V. H. S.; MADDILA, S.; GANGU, K. K.; JONNALAGADDA, S. B. A review on multi-component green synthesis of N-containing heterocycles using mixed oxides as heterogeneous catalysts. **Arabian Journal of Chemistry**, 2017.

CIOC, Răzvan C.; RUIJTER, Eelco; ORRU, Romano VA. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. **Green Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 2958-2975, 2014.

COREY, E. J.; CHENG, Xue-Min. The logic of chemical synthesis. **Wiley**, 1991

COSTANZO, Paola; NARDI, Monica; OLIVERIO, Manuela. Similarity and Competition between Biginelli and Hantzsch Reactions: an Opportunity for Modern Medicinal Chemistry. **European Journal of Organic Chemistry**, 2020.

CORMA, A.; NAVAS, J.; SABATER, M. J. Advances in One-Pot Synthesis through Borrowing Hydrogen Catalysis. **Chemical Reviews**, 118, n. 4, p. 1410-1459, 2018. Review.

DE GRAAFF, Corien; RUIJTER, Eelco; ORRU, Romano VA. Recent developments in asymmetric multicomponent reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 10, p. 3969-4009, 2012.

ERYTHROPEL, Hanno C. et al. The Green ChemisTREE: 20 years after taking root with the 12 principles. **Green chemistry**, v. 20, n. 9, p. 1929-1961, 2018.

FRIŠČIĆ, Tomislav; MOTTILLO, Cristina; TITI, Hatem M. Mechanochemistry for synthesis. **Angewandte Chemie**, v. 132, n. 3, p. 1030-1041, 2020.

GHORBANI-CHOGHAMARANI, Arash et al. Synthesis and characterization of spinel  $\text{FeAl}_2\text{O}_4$  (hercynite) magnetic nanoparticles and their application in multicomponent reactions. **Research on Chemical Intermediates**, v. 45, n. 11, p. 5705-5723, 2019.

GRAEBIN, Cedric S. et al. Multicomponent reactions for the synthesis of bioactive compounds: a review. **Current organic synthesis**, v. 16, n. 6, p. 855-899, 2019.

GHOBADI, Massoud et al. Nanomagnetic reusable catalysts in organic synthesis. **Synthetic Communications**, v. 51, n. 5, p. 647-669, 2020.

JACINTO, M. J. et al. Biosynthesis of magnetic iron oxide nanoparticles: a review. **Biotechnology Letters**, p. 1-12, 2020.

JAMES, Stuart L. et al. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 1, p. 413-447, 2012.

HUDSON, R.; FENG, Y.; VARMA, R. S.; MOORES, A. Bare magnetic nanoparticles: Sustainable synthesis and applications in catalytic organic transformations. **Green Chemistry**, 16, n. 10, p. 4493-4505, 2014. Review.

KAZEMI, Mosstafa; MOHAMMADI, Masoud. Magnetically recoverable catalysts: catalysis in synthesis of polyhydroquinolines. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 34, n. 3, p. e5400, 2020.

KUMAR, S.; SHARMA, P.; KAPOOR, K. K.; HUNDAL; M. S. An efficient, catalyst- and solvent-free, four-component, and one-pot synthesis of polyhydroquinolines on grinding. **Tetrahedron**, v. 64, n. 3, p. 536-542, 2008.

MAMANE, Victor. Cascade Reactions Involving Aromatic N-Heterocycles: CN Bond Formation as Key-step Towards the Synthesis of N-fused Polycyclic Heterocycles. **Current Organic Chemistry**, v. 21, n. 15, p. 1342-1392, 2017.

MACK, Daniel J. et al. Distinct biological effects of golgicide a derivatives on larval and adult mosquitoes. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 22, n. 16, p. 5177-5181, 2012.

MEDLEY, Jonathan William; MOVASSAGHI, Mohammad. Robinson's landmark synthesis of tropinone. **Chemical Communications**, v. 49, n. 92, p. 10775-10777, 2013.

MEKHEIMER, Ramadan A. et al. Advancements in the synthesis of fused tetracyclic quinoline derivatives. **RSC Advances**, v. 10, n. 34, p. 19867-19935, 2020.

MUTHUKRISHNAN, Isravel; SRIDHARAN, Vellaisamy; MENÉNDEZ, J. Carlos. Progress in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. **Chemical reviews**, v. 119, n. 8, p. 5057-5191, 2019.

NAINWAL, Lalit Mohan et al. Green recipes to quinoline: a review. **European journal of medicinal chemistry**, v. 164, p. 121-170, 2019.

NASR-ESFAHANI, Masoud et al. Magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles: efficient and recoverable nanocatalyst for the synthesis of polyhydroquinolines and Hantzsch 1, 4-dihydropyridines under solvent-free conditions. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 382, p. 99-105, 2014.

NOVAL, V. E.; OCHOA PUENTES, C.; CARRIAZO, J. G. Magnetita (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>): Una estructura inorgánica con múltiples aplicaciones en catálisis heterogénea. **Revista Colombiana de Química**, 46, n. 1, p. 42-59, 2017-04 2017.

PATEL, Dhaval B. et al. Recent Advances in Ester Synthesis by Multi-Component Reactions (MCRs): A Review. **Current Organic Chemistry**, v. 25, n. 5, p. 539-553, 2021.

PARKINSON, Gareth S. Iron oxide surfaces. **Surface Science Reports**, v. 71, n. 1, p. 272-365, 2016.

PEREIRA, L. F. **Óxidos de ferro dopados para aplicação em processos oxidativos avançados: a mecanoquímica como conveniência de síntese verde**. 2020. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2021.

PINTO, Luciana Matos Alves et al. A single-step multicomponent synthesis of a quinoline derivative and the characterization of its cyclodextrin inclusion complex. **Journal of Molecular Structure**, v. 1237, p. 130391, 2021.

PROISL, Karel; KAFKA, Stanislav; KOSMRLJ, Janez. Chemistry and Applications of 4-Hydroxyquinolin-2-one and Quinoline-2,4-dionebased Compounds. **Current Organic Chemistry**, v. 21, n. 19, p. 1949-1975, 2017.

RANJBAR, Sara et al. 5-Oxo-hexahydroquinoline: An attractive scaffold with diverse biological activities. **Molecular diversity**, v. 23, n. 2, p. 471-508, 2019.

SAJJADIFAR, Sami; AZMOUDEHFARD, Zahra. Application of [Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Py] HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> as heterogeneous and recyclable nanocatalyst for synthesis of polyhydroquinoline derivatives. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 33, n. 11, p. e5101, 2019.

SARANYA, Salim et al. Recent advances in the iron-catalysed multicomponent reactions. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 34, n. 12, p. e5991, 2020.

SCHLOEGL, Robert. Heterogeneous catalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 11, p. 3465-3520, 2015.

SHIRI, Lotfi; NARIMANI, Hojatollah; KAZEMI, Mosstafa. Sulfamic acid immobilized on amino-functionalized magnetic nanoparticles: A new and active magnetically recoverable catalyst for the synthesis of N-heterocyclic compounds. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, n. 2, p. e3999, 2018.

TAHERI-LEDARI, Reza; MALEKI, Ali. Magnetic nanocatalysts utilized in the synthesis of aromatic pharmaceutical ingredients. **New Journal of Chemistry**, v. 45, n. 9, p. 4135-4146, 2021.

TOURE, Barry B.; HALL, Dennis G. Natural product synthesis using multicomponent reaction strategies. **Chemical reviews**, v. 109, n. 9, p. 4439-4486, 2009.

WU, H. B.; WANG, Z. M.; TAO, L. The Hantzsch reaction in polymer chemistry: synthesis and tentative application. **Polymer Chemistry**, 8, n. 47, p. 7290-7296, Dec 2017. Review.

YING, Ping; YU, Jingbo; SU, Weike. Liquid-Assisted Grinding Mechanochemistry in the Synthesis of Pharmaceuticals. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 363, n. 5, p. 1246-1271, 2021.

ZAHEDI, Mohammadsaeid et al. Anti-Toxoplasma gondii activity of 5-oxo-hexahydroquinoline derivatives: synthesis, in vitro and in vivo evaluations, and molecular docking analysis. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 15, n. 4, p. 367, 2020.

ZIARANI, Ghodsi Mohammadi et al. Magnetically recoverable catalysts for the preparation of pyridine derivatives: an overview. **RSC Advances**, v. 11, n. 28, p. 17456-17477, 2021.

## 8 ADENDO

De forma concomitante à pesquisa da dissertação, um trabalho em conjunto com o Departamento de Saúde da UFLA foi realizado. Até o presente momento, o artigo intitulado “**Acetylation of carvacrol raises its efficacy against engorged cattle ticks *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae)**” foi publicado na revista Natural Product Research.

Os autores são: Raquel Romano Palmeira Gonçalves, Ana Paula Peconick, Isaac Filipe Moreira König, Allan Silva Lunguinho, Jenifer Caroline da Silva Ribeiro, Samuel Lucas Gomes, Larissa Silva, Sérgio Scherrer Thomasi e Rafael Neodini Remedio.

DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1784169>