



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM  
QUÍMICA

**Catálise micelar na síntese de derivados oxazolínicos  
potencialmente bioativos**

Danilo Alves Oliveira

Orientadora: Profa. Dra. Amanda Danuello Pivatto

Co-orientador: Prof. Dr. Giuliano César Clososki

UBERABA

2016

Danilo Alves Oliveira

**Catálise micelar na síntese de derivados oxazolínicos  
potencialmente bioativos**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* Multicêntrico em Química, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), como requisito para obtenção de título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Amanda Danuello Pivatto

Co-orientador: Prof. Dr. Giuliano César Clososki

UBERABA

2016

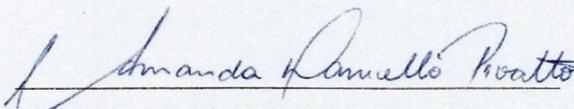
DANILO ALVES OLIVEIRA

Catálise Micelar na Síntese de Derivados Oxazolínicos Potencialmente Bioativos

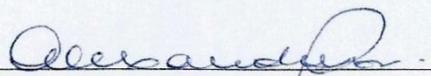
Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, área de concentração Química Orgânica, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Química.

Uberaba, 01 de Agosto de 2016.

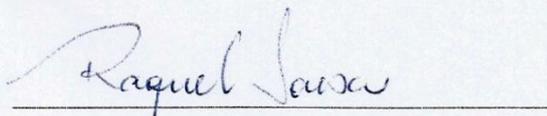
Banca examinadora:



Profa. Dra. Amanda Danuello Pivatto - Orientadora  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro



Prof. Dr. Alexandre Rossi  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro



Profa. Dra. Raquel Maria Ferreira de Sousa  
Universidade Federal de Uberlândia

## AGRADECIMENTOS

O meu primeiro agradecimento deve ser a Deus por me capacitar a chegar até o nível de mestrado, algo inimaginável há seis anos atrás. Tenho muito a agradecer por colocar guerreiros no meu caminho, como meus pais e irmãos. Os dias, as tardes, as noites trabalhadas por eles para que eu pudesse ter um futuro melhor me davam forças nos momentos em que eu pensava em desistir. Então a eles, um muito obrigado seria pouco.

Tenho que agradecer também a uma pessoa de um coração enorme que apareceu na minha vida há nove anos atrás. A minha namorada Ana Luiza, a maior e melhor amiga em todos os momentos, um muito obrigado pela companhia e compreensão nos dias inteiros de laboratório.

A minha orientadora Amanda Danuello Pivatto e seu marido Marcos Pivatto, por terem compartilhado um pouco da grande experiência que possuem. A contribuição dos dois contribuíram muito para meu crescimento como pessoa e, principalmente, químico. À senhora de personalidade forte em especial, pelas noites perdidas com um filho recém-nascido e com um de 24 anos adotado há dois anos atrás.

Ao professor Alexandre Rossi, por ter sido meu primeiro professor de química orgânica e alguém que tem meu respeito e admiração. O período de estágio com ele me fez confirmar a visão que eu tive na graduação de um ótimo professor.

Aos professores Luís Carlos de Moraes, Daniel Cerqueira e Luís Antônio da Silva por sempre dedicarem um tempo para passarem um pouco da experiência que tem e darem conselhos que me ajudaram muito.

Ao falar dos amigos, o primeiro sem dúvidas, tem que ser o Alfredo Crês (O “IC” que trabalhava mais que os mestrandos). Certamente fez e ainda faz muita falta desde que se formou. Muito obrigado por todas as manhãs, tardes e princípios de noite que faziam com que o laboratório se tornasse um ambiente mais prazeroso de trabalho.

A guerreira Gáveni Barbosa, uma grande companheira, pelos dias de choradeira juntos, de risadas e por ser uma pessoa que inspira pela força de vontade e determinação. A minha amiga Rayla Cristina, pela energia positiva que sempre passa e pelo convívio,

que me comprovaram a grande pessoa que é. As companheiras de laboratório Ana Cristina Rezende, Alice Prudente e Luiza Pomaroli pelas piadas e apuros juntos.

Aos técnicos Arthur e Ellen por terem me salvado muitas vezes.

Agradeço também ao Mario Martins (UFU) e João Henrique Batista (USP) por terem compartilhado muito do conhecimento que tem. Foram pessoas muito importantes neste trabalho e que, sem eles, com certeza muitas coisas não teriam sido realizadas. Ao professor Giuliano César Clososki por ter aberto seu laboratório, por ter dado toda atenção e carinho para que eu me sentisse à vontade para trabalhar. Ao Norberto Peporine Lopes e Vanderlan da Silva Bolzani pela colaboração.

Por fim, à Rede Mineira de Química e FAPEMIG pelo apoio financeiro e a CAPES pela bolsa concedida.

“.. Dream on and dream until your dream comes true ..” (Aerosmith)

## RESUMO

A evolução da ciência ao longo dos séculos impulsionou o desenvolvimento da química que inicialmente dependia das substâncias de origem natural. Com o passar dos anos, os produtos naturais passaram a ser inspiração para o desenvolvimento de novos compostos e, com isso, foi crescente o número de substâncias semissintéticas e sintéticas. Neste sentido, grande parte das metodologias sintéticas fazem uso de insumos que causam grande impacto ambiental e, conseqüentemente, são nocivos à saúde. Assim, os princípios da Química Verde tornam-se cada vez mais relevantes e a água pode ser utilizada como meio reacional, através da catálise micelar, por ser um solvente barato, normalmente disponível, não inflamável, não tóxico e também por não poluir o meio ambiente. Neste trabalho, um dos objetivos foi a síntese de compostos oxazolínicos (**9** e **10**) em soluções micelares e comparação dos resultados obtidos com a metodologia tradicional. As oxazolinas foram obtidas seguindo metodologias já descritas na literatura, entretanto, as reações em água não levaram à formação dos produtos de interesse, mesmo com alterações nas concentrações de surfactante, natureza dos mesmos, temperatura e força iônica do meio. Outro alvo deste trabalho foi a preparação de um composto híbrido entre a oxazolina **9** e compostos nitroaromáticos. Na reação entre o composto **9** e a 2,6-dicloro-nitropiridina (**14**), houve a formação de um híbrido (**17**) em que o cloro foi substituído na posição C-6 do núcleo piridínico. A reação não ocorreu na posição mais reativa (C-2) frente à substituição nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ), possivelmente por fatores estéricos. Finalmente, o composto **17** foi preparado através da catálise micelar utilizando os surfactantes Brij 30 (2 e 4%), Triton (2 e 4%) e SDS (5%) em meio aquoso. Estes resultados são promissores, pois comprovam que a reação de  $S_NAr$  pode ser realizada em “solventes verdes”, contribuindo com o desenvolvimento de metodologias sintéticas mais brandas ao meio ambiente.

**Palavras-chave:** Catálise micelar, hibridação molecular, derivados oxazolínicos, derivados piridínicos.

## ABSTRACT

The evolution of science over the centuries improved the development of chemistry that originally depended of natural substances. Through the years, natural products have become inspiration for the development of new compounds and the number of semi-synthetic and synthetic substances was increasing. In this sense, in the most of the synthetic methodologies have been made use of chemicals that cause great environmental impact and it are harmful to health. Thus, the principles of Green Chemistry become increasingly relevant and and water could be used as solvent by micellar catalysis, because it is cheap, usually available, non-flammable, non-toxic and does not pollute the environment. In this work, one of the goals was the synthesis of oxazoline compounds (**9** and **10**) in micellar solutions and comparing the results obtained with the traditional method. The oxazolines were obtained by methodologies described in the literature, however the water reactions did not lead to the formation of products, even with changes in surfactant concentration, nature of the products, temperature and ionic strength of the medium. Another aim of this work was the preparation of a hybrid between the oxazoline (**9**) and nitroaromatic compounds. The reaction between **9** and 2,6-dichloro-nitropyridine (**14**) led to the hybrid (**17**) with chlorine being substituted at C-6 position of the pyridine ring. The reaction did not occur at the reactive position (C-2) in a nucleophilic aromatic substitution (S<sub>N</sub>Ar), possibly by steric factors. Finally, compound **17** was prepared using micellar catalysis by the surfactants Brij 30 (2 and 4%), Triton (2 and 4%) and SDS (5%) in an aqueous medium. These results are promising because they prove that the S<sub>N</sub>Ar reaction can be performed on "green solvents" contributing to the development of synthetic methodologies more mild to the environment.

**Keywords:** Micellar catalysis, molecular hybridization, oxazoline derivatives, pyridine derivatives.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura de alguns surfactantes disponíveis comercialmente.	18
<b>Figura 2</b> – Formação do agregado micelar.	19
<b>Figura 3</b> – Esquema de medidas do ângulo a partir do método da gota séssil.	20
<b>Figura 4</b> – Arranjo das moléculas de surfactante abaixo da CMC (esq.) e após atingir a CMC (dir.).	20
<b>Figura 5</b> – (a) micela normal, (b) micela inversa.	21
<b>Figura 6</b> – Estrutura do PTS.	22
<b>Figura 7</b> – Acoplamento de Suzuki-Miyaura utilizando PTS.	23
<b>Figura 8</b> – Acoplamento de Negishi e nova metodologia utilizando PTS.	23
<b>Figura 9</b> – Etapas-chave na síntese do fármaco Valsartran.	24
<b>Figura 10</b> – Estrutura das oxazolininas.	25
<b>Figura 11</b> – Imagem do fármaco Hyperium <sup>®</sup> e a estrutura de seu princípio ativo.	25
<b>Figura 12</b> – Estrutura da piridina.	26
<b>Figura 13</b> – Preparação do composto <b>9</b> via metodologia tradicional.	30
<b>Figura 14</b> – Preparação do composto <b>10</b> via metodologia tradicional.	31
<b>Figura 15</b> – Preparação do composto <b>9</b> em ambiente micelar.	32
<b>Figura 16</b> – Preparação do composto <b>10</b> em ambiente micelar.	32
<b>Figura 17</b> – Estrutura dos reagentes comerciais utilizados na hibridização.	35
<b>Figura 18</b> – Mecanismo para formação do composto <b>9</b> .	37
<b>Figura 19</b> – CCD na formação do composto <b>9</b> .	38
<b>Figura 20</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>9</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	39
<b>Figura 21</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>9</b> (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	40
<b>Figura 22</b> – Espectro de <sup>13</sup> C DEPT 135 do composto <b>9</b> (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	41
<b>Figura 23</b> – Mecanismo para formação do composto <b>10</b> .	42
<b>Figura 24</b> – CCD entre o padrão de <b>10</b> e o produto obtido.	43
<b>Figura 25</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>10</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	43
<b>Figura 26</b> – Ampliação do espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>10</b> (δ 7,24-7,48; 400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	44
<b>Figura 27</b> – Ampliação do espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>10</b> (δ 7,64-8,10; 400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	44
<b>Figura 28</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>10</b> (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	45
<b>Figura 29</b> – Espectro de <sup>13</sup> C DEPT 135 do composto <b>10</b> (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	46
<b>Figura 30</b> – Gráfico da determinação da CMC do brij 30.	47
<b>Figura 31</b> – Substratos utilizados na reação com o composto <b>9</b> .	49
<b>Figura 32</b> – Mecanismo de SNAr para formação de híbrido.	50
<b>Figura 33</b> – CCD da reação entre <b>9</b> e <b>14</b> .	51
<b>Figura 34</b> – Cromatografia em coluna para obtenção do composto <b>17</b> .	51

<b>Figura 35</b> – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>17</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	52
<b>Figura 36</b> – Ampliação do espectro do composto <b>17</b> (δ 7,00–8,40; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	53
<b>Figura 37</b> – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>17</b> (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	54
<b>Figura 38</b> – Espectro de <sup>13</sup> C DEPT do composto <b>17</b> (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	54
<b>Figura 39</b> – Mapa de contorno HSQC de <b>17</b> (400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	55
<b>Figura 40</b> – Mapa de contorno HSQC de <b>17</b> (δ 0,80–1,65; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	56
<b>Figura 41</b> – Mapa de contorno HSQC de <b>17</b> (δ 3,70–4,25; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	56
<b>Figura 42</b> – Mapa de contorno HSQC de <b>17</b> (δ 5,03–5,22; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	57
<b>Figura 43</b> – Mapa de contorno HSQC de <b>17</b> (δ 6,86–7,34; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	57
<b>Figura 44</b> – Mapa de contorno HSQC de <b>17</b> (δ 8,06–8,58; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	58
<b>Figura 45</b> – Mapa de contorno HMBC de <b>17</b> (400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	58
<b>Figura 46</b> – Mapa de contorno HMBC de <b>17</b> (δ 0,60–1,90; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	59
<b>Figura 47</b> – Mapa de contorno HMBC de <b>17</b> (δ 3,60–4,25; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	59
<b>Figura 48</b> – Mapa de contorno HMBC de <b>17</b> (δ 4,80–5,45; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	60
<b>Figura 49</b> – Mapa de contorno HMBC de <b>17</b> (δ 6,40–7,55; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	60
<b>Figura 50</b> – Mapa de contorno HMBC de <b>17</b> (δ 8,16–8,50; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	61
<b>Figura 51</b> – Correlações H–C observadas no mapa de contorno HMBC de <b>17</b> .	62
<b>Figura 52</b> – Mapa de contorno HMBC <sup>15</sup> N de <b>17</b> (400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	63
<b>Figura 53</b> – Mapa de contorno HMBC <sup>15</sup> N de <b>17</b> (δ 0,60–2,00; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	63
<b>Figura 54</b> – Mapa de contorno HMBC <sup>15</sup> N de <b>17</b> (δ 4,98–5,40; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	64
<b>Figura 55</b> – Mapa de contorno HMBC <sup>15</sup> N de <b>17</b> (δ 6,65–7,45; 400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ).	64
<b>Figura 56</b> – EM-IES-(+) alta resolução do composto <b>17</b> .	65
<b>Figura 57</b> – EM-EM-IES-(+) do composto <b>17</b> .	66
<b>Figura 58</b> – Proposta de fragmentação para <b>17</b> .	66
<b>Figura 59</b> – Cromatoplaca da reação em THF e em soluções de surfactantes.	67

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Tamanhos característicos de micelas de alguns surfactantes em água.	21
<b>Tabela 2</b> – Dados de RMN de <b>17</b> (CDCl <sub>3</sub> ).	61

## LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt – Acetato de etila  
CCD – Cromatografia em camada delgada  
CMC – Concentração micelar crítica  
Hex – Hexano  
HMBC – Heteronuclear Multiple Bond Correlation  
HRESIMS – High-resolution electrospray ionisation mass spectrometry  
HSQC – Heteronuclear Single Quantum Coherence  
IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada  
Ln – Ligante  
NBS – N-bromo-succinimida  
nm – Nanômetros  
PTS – Polioxietanil- $\alpha$ -tocoferil-sebacato  
PEG – Polietilenoglicol  
RMN  $^1\text{H}$  – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio  
SDS – Dodecil sulfato de sódio  
SNAr – Substituição nucleofílica aromática  
TBAB – Brometo de tetra-*n*-butilamônio  
THF – Tetraidrofurano  
TPGS – Tocoferil-polietilenoglicol-succinato

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	28
2.1	OBJETIVO GERAL	28
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	28
3	MATERIAIS E METODOS	29
3.2	PREPARAÇÃO DOS NÚCLEOS OXAZOLÍNICOS VIA METODOLOGIA TRADICIONAL	30
3.2.1	Preparação do composto <b>9</b>	30
3.2.2	Preparação do composto <b>10</b>	31
3.3	PREPARAÇÃO DOS NÚCLEOS OXAZOLÍNICOS VIA METODOLOGIA VERDE	31
3.3.1	Preparação do composto <b>9</b> em solução aquosa de surfactante a temperatura ambiente	32
3.3.2	Preparação do composto <b>9</b> em solução aquosa de surfactante com aquecimento	32
3.3.3	Preparação do composto <b>9</b> em solução aquosa de surfactante com cloreto de sódio 3M	33
3.3.4	Preparação do composto <b>10</b> em solução aquosa de surfactante a temperatura ambiente	33
3.3.5	Preparação do composto <b>10</b> em solução aquosa de surfactante com aquecimento	34
3.3.6	Preparação do composto <b>10</b> em solução aquosa de surfactante com cloreto de sódio 3M	34
3.4	FORMAÇÃO DE HÍBRIDO	34
3.4.1	Preparação de híbrido através da metodologia tradicional I	35
3.4.2	Preparação de híbrido através da metodologia tradicional II	35
3.4.3	Preparação de híbrido através da metodologia com surfactante	36
3.5	DETERMINAÇÃO DA CMC PARA BRIJ 30	36
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5	CONCLUSÕES	68
	REFERÊNCIAS	69

## 1 INTRODUÇÃO

A Química Medicinal, segundo a IUPAC, é uma área do conhecimento em química, envolvendo aspectos das ciências biológica, médica e farmacêutica, cuja missão é o planejamento, descoberta, inovação, identificação, preparação de compostos biologicamente ativos, estudo do metabolismo, interpretação do mecanismo de ação a nível molecular e a construção das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica (INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY, 1998). Dessa forma, a química medicinal é uma área híbrida, operando conjuntamente com outras especialidades além da própria química, onde todas as partes são igualmente fundamentais (AMARAL; MONTANARI, 2002).

Parte do que se sabe atualmente de química medicinal tem origem na Grécia antiga. No princípio, a ciência médica tinha um caráter puramente místico, evocativo do espírito. Entretanto, com o surgimento dos primeiros médicos, houve uma ruptura com esta tradição. Um nome importante para a história da química medicinal foi o de Paracelso, que revolucionou a medicina ao utilizar substâncias químicas com finalidades terapêuticas. Este médico-alquimista acreditava que o tratamento de cada doença ocorreria com a utilização de medicamentos específicos. Por este motivo, atualmente é considerado por muitos, o pai da química medicinal (MONTANARI, 2000).

No período pós-Grécia antiga, há relatos que o homem utilizava ervas e poções com fins terapêuticos, porém foi só a partir de meados do século XIX que foram feitos esforços para isolar e purificar os princípios ativos destes medicamentos (PATRICK, 1995). O objetivo passou a ser encontrar novos medicamentos a partir de uma vasta gama de plantas e de encontrar os ingredientes ativos que representassem suas propriedades farmacológicas (FOYE, 2008).

Com o desenvolvimento da ciência e do conhecimento químico ao longo dos anos, as substâncias puras, que eram predominantes até então, começaram a dividir campo com duas novas fontes de fármacos: os semissintéticos, que possuem sínteses ligadas a compostos já existentes na natureza; e com os sintéticos, aqueles que são preparados a partir de uma síntese molecular total, na qual não foi realizada nenhuma tentativa de síntese a partir de um material já conhecido na natureza (GISVOLD; WILSON, 1971).

Atualmente, pesquisas tem indicado que os fármacos disponíveis na terapêutica são, em sua ampla maioria, sintéticos. Se considerarmos ainda aqueles oriundos de

processos de semissíntese, este percentual é ainda maior, em um mercado que em junho de 2006 totalizava 600 bilhões de dólares somente nos últimos 12 meses (BARREIRO; FRAGA, 2008).

No entanto, sabe-se que a maioria das sínteses necessitam de meios que, muitas vezes, agredem o ambiente e dispersam substâncias nocivas à saúde humana e animal (ALFONSI *et al.*, 2008; SHELDON, 2016). A sociedade enfrenta uma série de problemas como: a dispersão de substâncias tóxicas e outros contaminantes em toda a Terra, o esgotamento de recursos naturais como o petróleo e água, a destruição da biodiversidade e contaminação de aquíferos. Cada vez mais há uma percepção crescente de que essas práticas materiais são insustentáveis. Dessa forma, as ideias e os métodos dos princípios verdes estão ganhando cada vez mais espaço em todas os campos da ciência (ISLEY *et al.*, 2015; TANG *et al.*, 2014).

A química verde não é diferente das linhas tradicionais da química, tanto que utiliza a mesma criatividade e inovação que tem sido fundamental para a química clássica, apenas perseguindo os mesmos ideais com considerações adicionais incorporadas. Essas considerações refletem não apenas o poder que o químico detém sobre a disposição da química que é criada, mas também sobre todas as suas implicações, incluindo a criação, uso, até sua destruição (ANASTAS; WARNER, 2000). O desafio fundamental para a indústria química então fica claro, que é o de continuar a fornecer os benefícios para a sociedade sem sobrecarregar ou causar danos ao meio ambiente, sendo aquilo que muitos autores chamam de desenvolvimento sustentável (BRUMANO; SOLER; DA SILVA, 2016; LANCASTER, 2002; ZHANG *et al.*, 2016).

Nesse sentido, Anastas e Warner (2000) citam alguns pontos importantes para nortear os pesquisadores em seus trabalhos: 1. Prevenir a formação de subprodutos ao invés de tratá-los posteriormente; 2. Economizar átomos; 3. Sintetizar compostos com menor toxicidade; 4. Desenvolver substâncias seguras; 5. Diminuir o uso de solventes e auxiliares (agentes de separação, purificação, etc.); 6. Alcançar uma eficiência energética (utilização de temperatura e pressão ambientes); 7. Usar substâncias recicladas; 8. Realizar sínteses menores (evitar derivatizações); 9. Utilizar catalisadores; 10. Desenvolver produtos que possam ser degradados; 11. Visar, ao máximo, metodologias analíticas para prevenção da poluição e 12. Buscar uma química segura para a prevenção de acidentes.

Porém, as sínteses orgânicas em sua maioria, utilizam de solventes que podem ser um grande problema para o meio ambiente e aos seres vivos, devido a sua toxicidade, perigo, poluição e problemas relacionados aos tratamentos dos resíduos gerados. Além disso, os solventes representam a maior fonte de desperdício de massa em uma rota sintética. Do ponto de vista ambiental, a melhor opção seria não utilizar solventes orgânicos, porém a execução da maioria das reações requer sua utilização (SIMON; LI, 2012).

É importante observar que a não recuperação de solventes acarreta, geralmente, em um maior custo em termos de tratamento de efluentes e um desperdício de material que poderia ser reaproveitado. Além do manuseio, a estocagem e transporte de solventes também são problemas adicionais. Para ajudar a vencer essas barreiras, a água pode ser utilizada como meio reacional por ser um solvente barato, normalmente disponível, não inflamável, não tóxico e também por não poluir o meio ambiente. Entretanto, o maior problema enfrentado em reações em meio aquoso é o fato da água não solubilizar a maioria dos compostos orgânicos, podendo limitar a estabilidade de muitos metais de transição, amplamente utilizados em síntese orgânica, além de poder hidrolisar diversas substâncias (SANSEVERINO, 2000).

Nesse sentido, trabalhos realizados por Bruce Lipshutz, professor da Universidade da Califórnia, nos Estados Unidos, têm sido desenvolvidos nos últimos anos e são de fundamental importância nesta linha de estudo. Juntamente com sua equipe, o mesmo vem desenvolvendo reações em meios aquosos, aliadas ao uso de surfactantes.

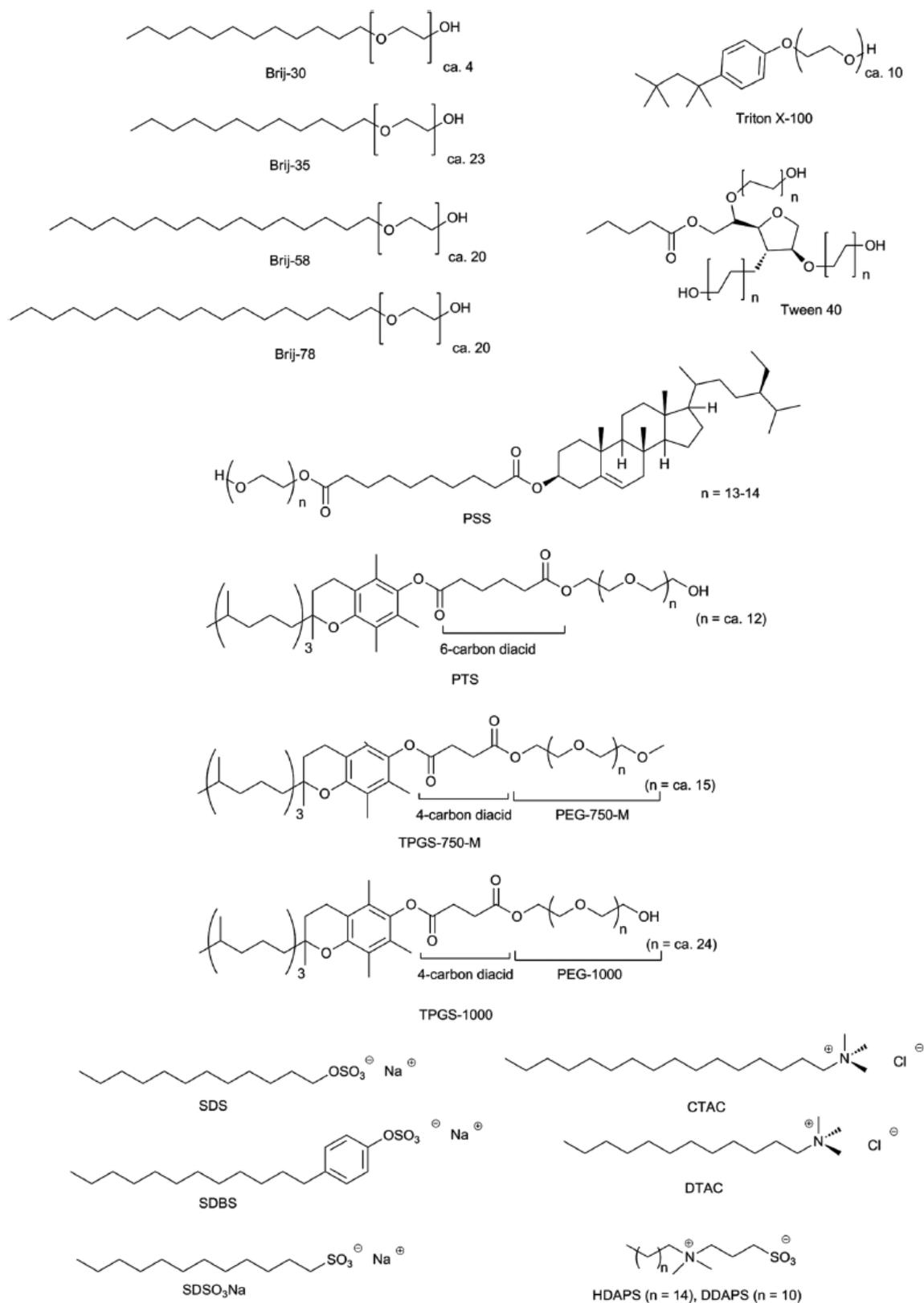
Os surfactantes (agente de atividade superficial) ou detergentes como também são chamados, são compostos anfifílicos que formam colóides em solução (FENDLER; FLENDER, 1975; KUMAR; NEO; RUB, 2015). Devido à sua notável capacidade de influenciar as propriedades superficiais e de interfaces, os surfactantes são substâncias utilizadas por terem um grande número de aplicações. As últimas décadas possibilitaram diversas aplicações dos surfactantes, fazendo até com que chegassem a áreas como eletrônica, biotecnologia, entre outros (ROSEN; KUNJAPPU, 2012). Esses compostos anfifílicos, também podem ser utilizados em água para solubilizar compostos orgânicos. Esta definição inclui os detergentes sintéticos, bem como peptídeos, lipopeptídeos anfifílicos e sais biliares que são naturais (HEERKLOTZ, 2008).

Os surfactantes possuem uma estrutura formada por duas porções, uma parte hidrofóbica, com cadeia de hidrocarboneto, contendo geralmente de 8 a 18 átomos de

carbono ou uma porção alquilaromática ou um outro tipo de estrutura hidrofóbica, e um grupo hidrófilico (BEREZIN *et al.*, 1973; ROSSI *et al.*, 2006). Dependendo do natureza de sua porção hidrofílica, os surfactantes podem ser divididos em iônicos – que possuem cargas quando estão em meios aquosos; não iônicos – que não possuem cargas; e anfóteros – que possuem ambas cargas (positiva e negativa), e dependendo do pH da solução, pode se encontrar na forma aniônica, catiônica e neutra (HALDER *et al.*, 2016).

Recentemente, La Sorella e colaboradores (2014) listaram alguns surfactantes disponíveis comercialmente (Figura 1):

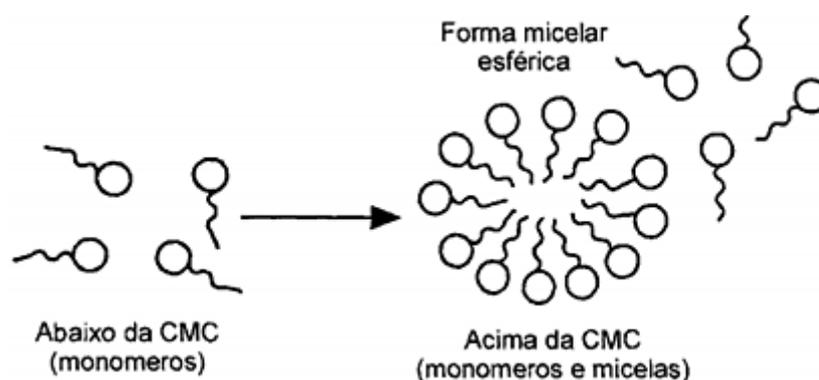
Figura 1 – Estrutura de alguns surfactantes disponíveis comercialmente



Fonte: LA SORELLA; STRUKUL; SCARSO, 2014.

Uma propriedade importante dos surfactantes é que em soluções diluídas as moléculas se apresentam dispersas, enquanto que em soluções mais concentradas organizam-se em agregados moleculares (Figura 2), que geralmente possuem de 50 a 100 moléculas, denominadas micelas. A essa maior concentração, os autores dão o nome de concentração micelar crítica (CMC) (BRUCE, 2006; SANTOS; PANAGIOTOPOULOS, 2016).

Figura 2 – Formação do agregado micelar

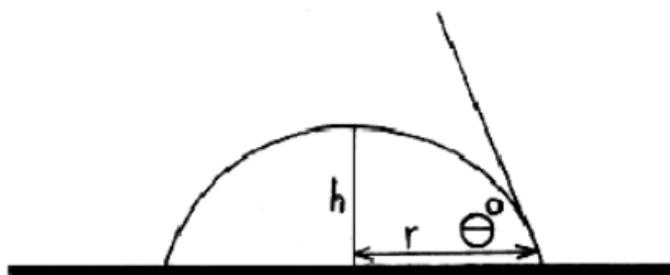


Fonte: MANIASSO, 2001.

Os valores de CMC dos surfactantes podem ser determinados pela alteração das propriedades físicas da solução que se encontra o agente tensoativo com aumentos gradativos da concentração. Experimentalmente, a CMC é encontrada traçando um gráfico de uma propriedade física adequada, como por exemplo densidade, viscosidade, condutividade, absorvância, tensão superficial e outras, em função da concentração de surfactante. Uma mudança brusca no comportamento marca a CMC. (DOMÍNGUEZ *et al.*, 1997; DANI, 1991; DE MORAES; REZENDE, 2004).

Uma técnica que também pode ser utilizada para a determinação da CMC é o método da gota séssil, que se baseia na determinação do ângulo de contato da solução contendo o surfactante, utilizando o diâmetro da base da gota e sua altura (COSTA *et al.*, 2008). Um líquido é depositado em uma superfície sólida através de uma seringa, e o ângulo da gota (Figura 3) é medido através de uma câmera com uma lente de aumento (BUZETO; CAMPOS, 2004).

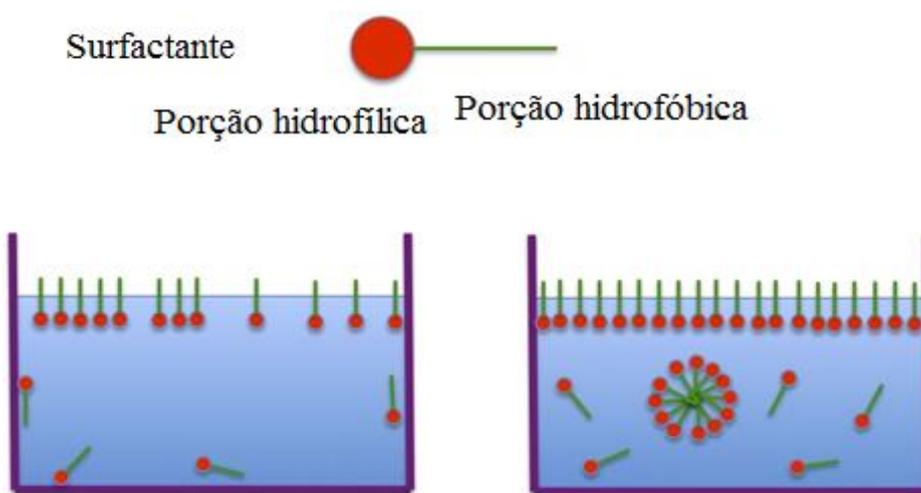
Figura 3 – Esquema de medidas do ângulo a partir do método da gota séssil



Fonte: COSTA *et al.*, 2008.

As moléculas de surfactantes quando dispersas em água, arranjam-se de forma que a parte polar fique voltada para água, e a outra extremidade voltada para a atmosfera. Quando a CMC é atingida, formam-se agregados micelares, e então há uma alteração na tensão superficial (Figura 4). Através do método da gota séssil determina-se o ângulo de contato entre as gotas e a superfície, e ele mantém uma relação direta com a tensão superficial, ou seja, quanto maior a tensão superficial, maior o ângulo de contato. Os resultados obtidos nas medidas poderiam também ser convertidos em dados de tensão superficial, e o aspecto do gráfico seria semelhante (IOST; RAETANO, 2010).

Figura 4 – Arranjo das moléculas de surfactante abaixo da CMC (esq.) e após atingir a CMC (dir.)

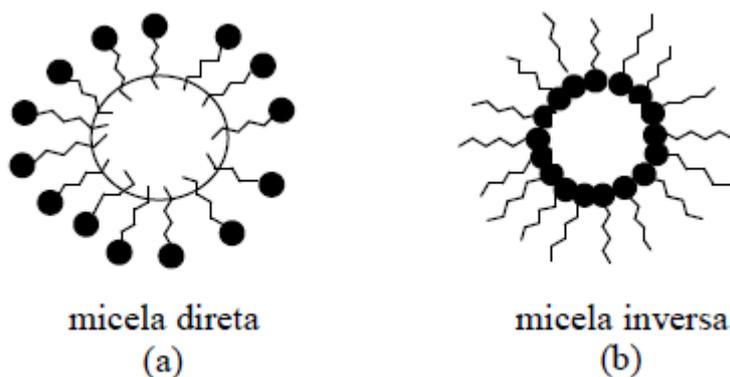


Fonte: JACOB, 2016.

Acima da CMC, as micelas formadas são estruturas globulares compostas por moléculas anfipáticas. Podem ser organizadas em esferas, varetas ou bastões, ou vesículas, com a sua porção polar externa interagindo com a água do meio, enquanto que sua subseção apolar compõe o interior. Estes núcleos funcionam como hospedeiros de compostos orgânicos quando em solução aquosa. É possível também haver o processo

inverso, ou seja, a ocorrência de reações de substratos polares em solventes não polares, quando as micelas se organizam de uma forma que passam a ser denominadas micelas inversas (Figura 5) (LIPSHUTZ *et al.*, 2011).

Figura 5 – (a) micela normal, (b) micela inversa



Fonte: MANIASSO, 2001.

Quando em solução aquosa, cada surfactante produz micelas de diâmetros característicos (Tabela 1), que, juntamente com as interações entre substrato e micela, faz com que diferentes surfactantes gerem rendimentos reacionais diferentes (LIPSHUTZ *et al.*, 2011).

Tabela 1 – Tamanhos característicos de micelas de alguns surfactantes em água

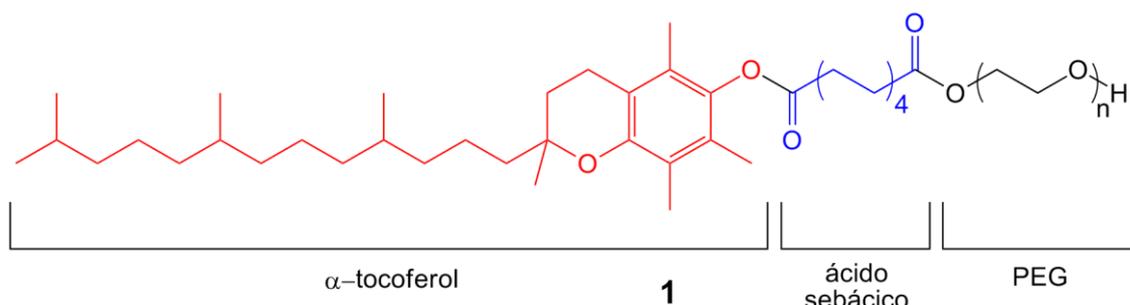
SURFACTANTE	TAMANHO DAS MICELAS (nm)
Triton X-100	10
Solutol HS 15	13
Cremophor EL	16
TPGS	13
PTS-600	25
Brij 35	15
Brij 30	110

Fonte: LIPSHUTZ *et al.*, 2011.

Dependendo da reação, meios que utilizam micelas podem ter rendimentos iguais ou superiores comparados aos desenvolvidos em solventes orgânicos. Atualmente, alguns surfactantes têm sido muito utilizados em catálises micelares pelo mundo, dos quais destacam-se o TritonX-100, Brij 30, TPGS e PTS (LIPSHUTZ *et al.*, 2013).

Após a pesquisa de uma série de surfactantes, a equipe de Lipshutz desenvolveu e descobriu que o PTS (polioxi-etanol  $\alpha$ -tocoferil sebacato) (**1**), pode levar a produtos em ótimos rendimentos em meio aquoso (Figura 6). A alta concentração dentro das micelas faz com que as reações não precisem ser aquecidas - como deveriam se elas fossem conduzidas em solvente orgânico (LIPSHUTZ; GHORAI, 2008).

Figura 6 – Estrutura do PTS



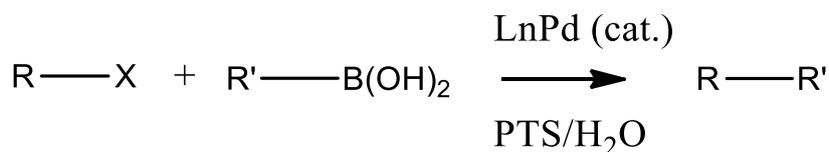
Fonte: Adaptado de LIPSHUTZ; GHORAI, 2008.

Dentre as utilizações de surfactantes descritas atualmente na literatura, alguns estudos de reações de acoplamentos, que utilizam micelas aliadas a metais de transição, estão sendo desenvolvidos, sendo chamados reações de acoplamento cruzado (LIPSHUTZ; GHORAI, 2008; LIPSHUTZ *et al.*, 2011). Estas reações remetem aos trabalhos realizados por Goldberg no início de 1900 para promoção de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomos. O cobre permaneceu como escolha para catalisar a reação até trabalhos pioneiros como de Heck, Suzuki, Stille, Negishi e outros, que realizaram acoplamentos cruzados catalisados por paládio (SHAUGNNESSY, 2013).

Os acoplamentos citados correspondem à reação entre um composto organometálico  $R^1-M$  e um eletrófilo orgânico do tipo  $R^2-X$ , originando um composto orgânico  $R^1-R^2$ , no qual ocorre a formação de uma nova ligação carbono-carbono. (TEIXEIRA; BARBOSA; PILÓ-VELOSO, 2007).

Uma reação muito conhecida é a reação de Suzuki-Miyaura, que envolve haletos de arila e ácidos a base de boro catalisados por um composto de paládio (MIYAURA; YAMADA; SUZUKI, 1979). O professor Lipshutz, juntamente com Abela (2008), realizaram esta reação à temperatura ambiente, utilizando água com solvente, aliada ao uso do surfactante PTS (Figura 7). Os resultados obtidos foram equiparáveis ou superiores àqueles que envolviam solventes orgânicos.

Figura 7 – Acoplamento de Suzuki-Miyaura utilizando PTS

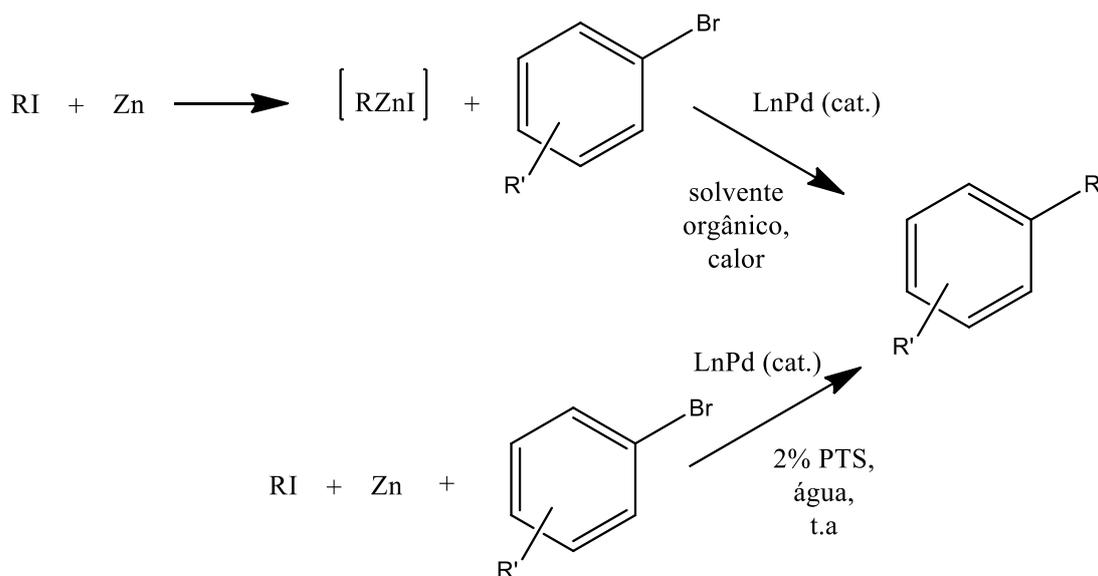


Fonte: Modificada de LIPSHUTZ; ABELA, 2008.

Uma outra reação igualmente conhecida que utiliza de acoplamentos cruzados é a reação de Negishi. Trata-se de uma reação entre haletos (geralmente iodetos) de organozinco (RZnI) e haletos de arila (ArX). Esta reação se processa em duas etapas: 1. Formação do RZnI (RI + Zn<sup>0</sup>) e 2. Adição de ArX e catalisador de paládio (Figura 8). Um ponto que vale ser ressaltado é a instabilidade destes reagentes na presença de água (KRASOVSKIY; DUPLAIS; LIPSHUTZ, 2010).

Krasovskiy, Duplais e Lipshutz (2009) descreveram uma nova tecnologia que permitiu o acoplamento com reagentes de zinco utilizando paládio como catalisador, PTS, água como solvente e temperatura ambiente (Figura 8). Desta maneira, o haleto de organozinco é gerado *in situ*, no interior da micela (parte hidrofóbica), não tendo contato com a água e, por estar em alta concentração, a reação se processa mais rapidamente, com bons rendimentos e sem necessidade de aquecimento (KRASOVSKIY; DUPLAIS; LIPSHUTZ, 2010).

Figura 8 – Acoplamento de Negishi e nova metodologia utilizando PTS

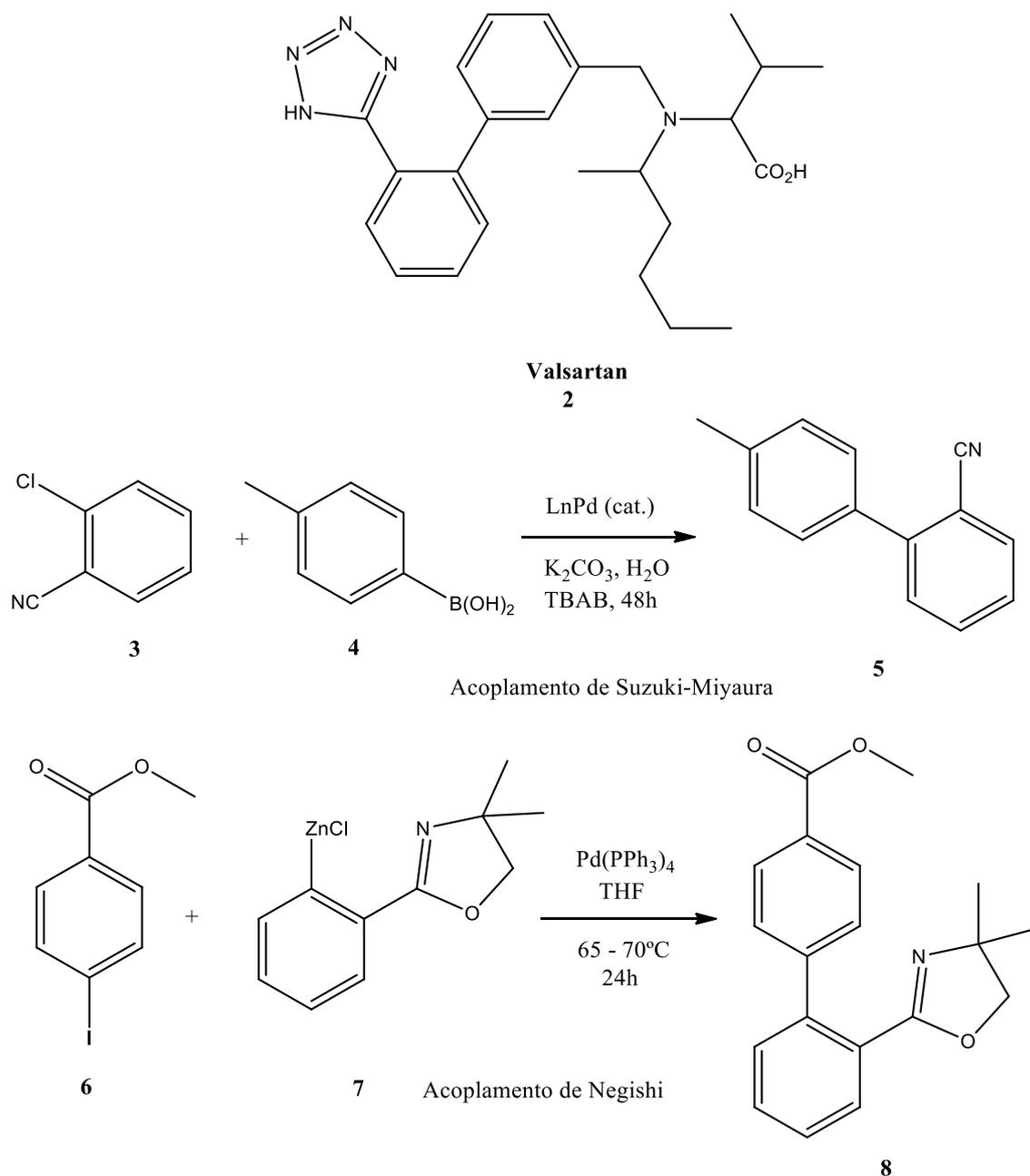


Fonte: Modificada de DUPLAIS; KRASOVSKIY; LIPSHUTZ, 2009.

Um exemplo que mostra a relevância desses dois acoplamentos é a preparação do fármaco valsartan (**2**). Na patente, é utilizado um acoplamento de Suzuki-Miyaura entre

**3** e **4** para a formação do intermediário **5**. Em 2011, Penikelapati *et al.* prepararam **2** utilizando como etapa-chave um acoplamento de Negishi entre **5** e **8**, que possui um núcleo oxazolínico (Figura 9).

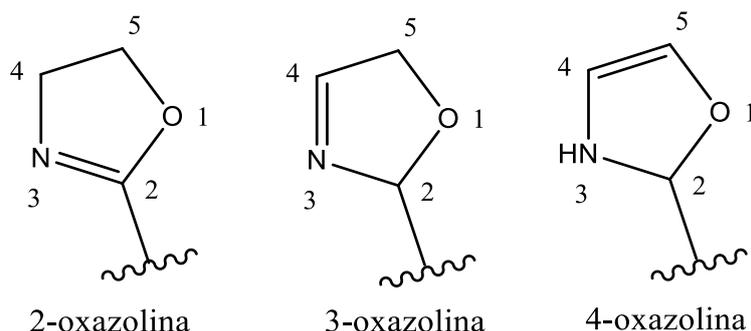
Figura 9 – Etapas-chave na síntese do fármaco valsartan



Fonte: Modificada de PENIKELAPATI *et al.*, 2011.

Os compostos oxazolínicos são heterociclos de 5 membros contendo uma ligação dupla. A posição da insaturação pode variar, possibilitando a existência de três diferentes sistemas oxazolínicos (Figura 10) (OLIVEIRA *et al.*, 1999).

Figura 10 – Estrutura das oxazolinas



Fonte: OLIVEIRA *et al.*, 1999.

Apesar de serem conhecidas grandes aplicações de oxazolinas em revestimentos de superfícies, uso como agentes plastificantes, aditivos para combustíveis e inibidores de corrosão, elas também exibem várias atividades biológicas como antidiabética, anti-hipertensiva, antidepressiva, anti-HIV, antitumoral, antimicrobiana, antioxidante, analgésica e antialzheimer (BATISTA, 2015; HASSANI *et al.*, 2014; MARTINS *et al.*, 2015; PRASAD; SATYNARAYANA, 2012).

Atualmente, pode-se destacar a utilização do núcleo oxazolinico no princípio ativo rilmenidina, do fármaco anti-hipertensivo Hyperium<sup>®</sup> (Figura 11). Devido a fácil aceitabilidade pelo organismo, o medicamento é indicado para idosos e diabéticos (KING, 1992).

Figura 11 – Imagem do fármaco Hyperium<sup>®</sup> e a estrutura de seu princípio ativo

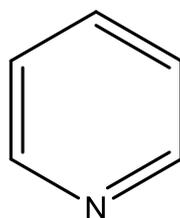
Fonte: LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL, 2013.

Algumas formas clássicas de se obter oxazolinas são: através da reação entre ácido carboxílico e  $\beta$ -amino álcool, sob aquecimento e com remoção de água; através da reação de um iminoéter ou um ortoéster com  $\beta$ -aminoálcoois, hidroxiamidas e eneamidas como

material de partida; amidotelurinição de alcenos; abertura de epóxidos, e reação de aldeídos com isocianetos (GANT; MEYERS, 1994; VARGAS; GRACIOLI, 2013).

Uma outra classe de compostos também interessante, são as piridinas (Figura 12). Assim como as oxazolininas, existem na literatura diversos relatos de suas atividades biológicas, merecendo destaque as atividades antioxidante, anticâncer, antimicrobiana, antiviral, além de também agirem no sistema nervoso central como antidepressivos e no tratamento de esquizofrenia, tornando interessantes grupos a serem utilizados em sínteses (AMR *et al.*, 2006; BAYRAK *et al.*, 2009; BROCKMAN *et al.*, 1956; NICKLAS; VYAS; HEIKKILA, 1985; PERNAK *et al.*, 2001; GUEIFFIER *et al.*, 1996; VALLI *et al.*, 2015).

Figura 12 – Estrutura da piridina



Fonte: do autor, 2016.

Considerando as atividades biológicas atribuídas aos núcleos oxazoliníco e piridínico, a união dessas duas subunidades em uma única molécula através da hibridação molecular pode ser interessante. Esta é uma estratégia de planejamento racional baseada na união de unidades farmacofóricas de duas ou mais substâncias bioativas, levando a uma nova arquitetura molecular. O objetivo seria chegar a um composto que mantenha as características pré-selecionadas dos modelos utilizados, frequentemente gerando substâncias mais potentes biologicamente (VIEGAS JUNIOR *et al.*, 2007).

A necessidade da utilização de tais compostos pode ser demonstrada em casos que seja necessária a utilização de fármacos com atividade farmacológica dupla, possibilitando que ela seja detectada por dois receptores ao mesmo tempo (BARREIRO; FRAGA, 2008). Outros pontos que também valem ser ressaltados, são casos em que há uma alta toxicidade dos medicamentos disponíveis, o que leva a busca de opções menos agressivas ao organismo (pela eliminação das subunidades não-farmacofóricas) e o fato de algumas doenças serem tratadas por poucos fármacos (VIEGAS JUNIOR *et al.*, 2007).

Reunindo estas informações e, partindo do pressuposto de que as reações que utilizam surfactantes são geralmente limitadas àquelas descritas décadas atrás, as reações de derivados oxazolínicos, incluindo sua preparação e hibridação, possivelmente podem ser executadas em meios micelares, atendendo então aos objetivos propostos pela química verde.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve por finalidade sintetizar compostos oxazolínicos em meio aquoso utilizando a catálise micelar e comparar os resultados com os obtidos pela metodologia tradicional.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Síntese dos compostos oxazolínicos via metodologia tradicional;
- ✓ Síntese dos compostos oxazolínicos em água, através da catálise micelar;
- ✓ Comparação dos resultados obtidos entre as diferentes metodologias;
- ✓ Preparação de híbridos contendo os núcleos oxazolínicos e piridínicos;
- ✓ Preparação dos híbridos em meio aquoso através da catálise micelar;
- ✓ Análise da atividade biológica dos compostos híbridos sintetizados.

### 3 MATERIAIS E METODOS

A formação das oxazolinas **9** e **10** foram realizadas no laboratório da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, juntamente com o co-orientador do projeto, professor Giuliano Cesar Clososki. As reações para formação de oxazolinas em meios micelares, assim como para formação de híbridos, foram realizadas no laboratório de química do Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação (ICENE), da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

#### 3.1 REAGENTES E SOLVENTES

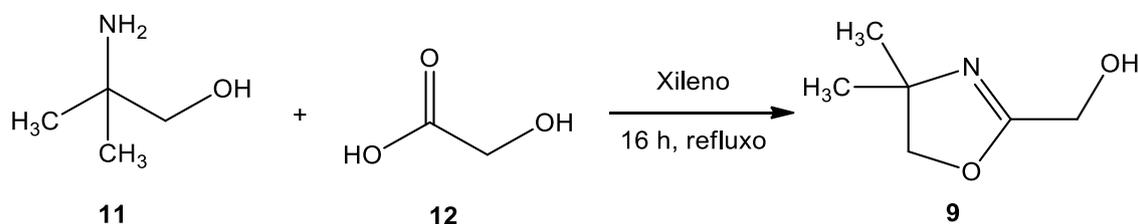
- Acetato de Etila (PA) 1000 mL (código Qhemis: QHA001)
- Ácido glicólico (99%) 100 g (código Aldrich: 124737)
- 2-amino-2-metil-propanol 250 mL (90%) (código Fluka: 08581)
- Benzaldeído 1000 mL (99%) (código Aldrich: B1334)
- Brij 35 1000 mL (código Aldrich:16005)
- Brij 30 1000 mL (código Aldrich: 16001)
- Cloreto de sódio
- 2-cloro-1-nitrobenzeno (99%) 250 g (código Aldrich: 185760)
- 2-cloro-3-nitropiridina (99%) 25 g (código Aldrich: C61607)
- 2,6-dicloro-3-nitropiridina (92%) 10 g (código Aldrich: 193585)
- Hexano (PA) (código Synth 01H1007.01.BJ)
- Hidreto de sódio (70%) 100 g (código Aldrich: 452912)
- Hidróxido de potássio 500 g (código Qhemis: HX0269-00017)
- N-Bromo-succinamida (NBS) (99%) 100 g (código Aldrich: B81255)
- SDS (Dodecil Sulfato de Sódio) (código Synth 00D1014.06.AG)
- Sílica gel (0,060 – 0,200 mm, diâmetro de poro 6 nm) (código Acros Organics 240370010)
- Sulfato de magnésio 500 g (código Anidrol: A1924)
- Tetrahidrofurano 4 L (código J.T.Baker: 9441-33)
- Triton X-100 1000 mL (código Aldrich: X100)
- Xileno P.A 1000 mL (código Vetec: 759)

As medidas de ângulo de contato foram realizadas em um equipamento Tensiômetro óptico, modelo Theta Lite, com software estendido (ICENE-UFTM). As análises de RMN das oxazolinas foram realizadas em um espectrômetro Bruker, modelo DPX 300 (FCFRP-USP Riberão Preto) e dos híbridos em um espectrômetro Bruker Ascend™ 400 Avance III HD (9,4 Tesla), operando a 400 MHz e 100 MHz, para os núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente (IQ-UFU). Os experimentos foram realizados a 30 °C, utilizando TMS ( $\delta$  TMS = 0,00) como padrão interno ou sinal residual do solvente (metanol- $d_4$   $\delta$  3,30 e 49,0, como referência para  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente). O solvente utilizado foi  $\text{CDCl}_3$ . O ponto de fusão do composto **20** foi feito em um equipamento PF1500 Farma-Gehaka (ICENE-UFTM). As análises de espectrometria de massas foram realizadas em um espectrômetro de massas de alta resolução Bruker Daltonics ultrOTOFG, com ionização por *electrospray* (FCFRP-USP Ribeirão Preto).

### 3.2 PREPARAÇÃO DOS NÚCLEOS OXAZOLÍNICOS VIA METODOLOGIA TRADICIONAL

#### 3.2.1 Preparação do composto **9**

Figura 13 – Preparação do composto **9** via metodologia tradicional

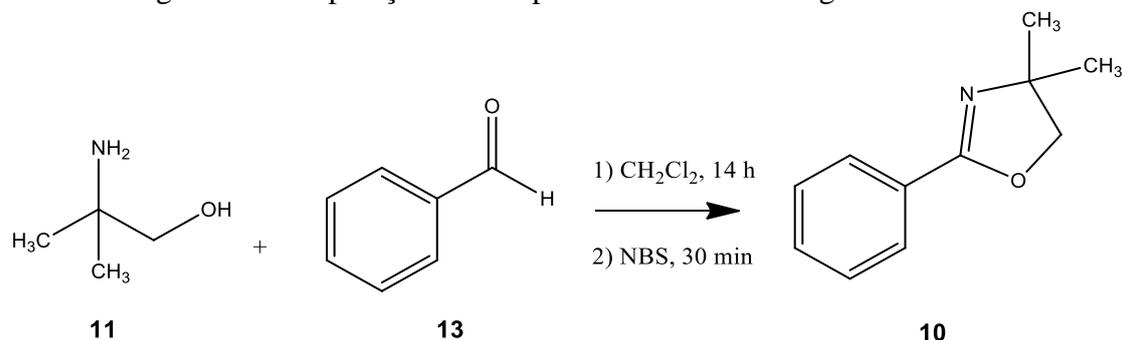


Fonte: PRIDGEN; MILLER, 1983.

Em um balão de 100 mL, foi adicionado 7,43 g (75 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol (**11**) em 25 mL de xileno, seguidos da adição de 5,76 g (75 mmol) de ácido glicólico (**12**). A mistura foi refluxada por 16 horas sob agitação a 160 °C. Utilizou-se um aparato Dean-stark durante a reação. O solvente foi evaporado e o óleo obtido foi destilado sob vácuo ( $1 \times 10^{-3}$  mmHg, 110 °C). Foi obtido um sólido branco levemente amarelo em 52% de rendimento, identificado como sendo o composto **9**. Dados de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,31 (6H),  $\delta$  3,58 (2H),  $\delta$  3,95 (2H). Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  24,1, 55,4, 173,3, 61,9, 69,2.  $R_f$  0,40 em fase móvel AcOEt:Hex (9:1).

### 3.2.2 Preparação do composto 10

Figura 14 – Preparação do composto **10** via metodologia tradicional

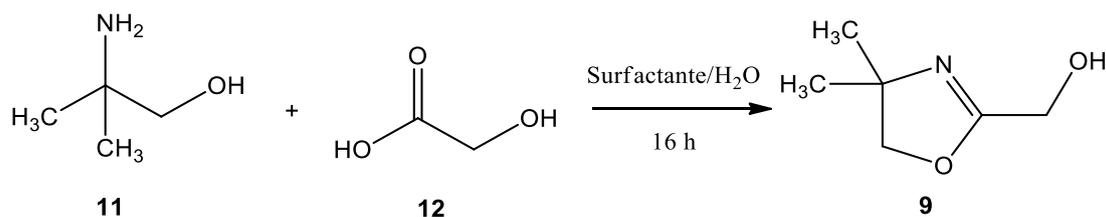


Fonte: BATISTA *et al.*, 2015.

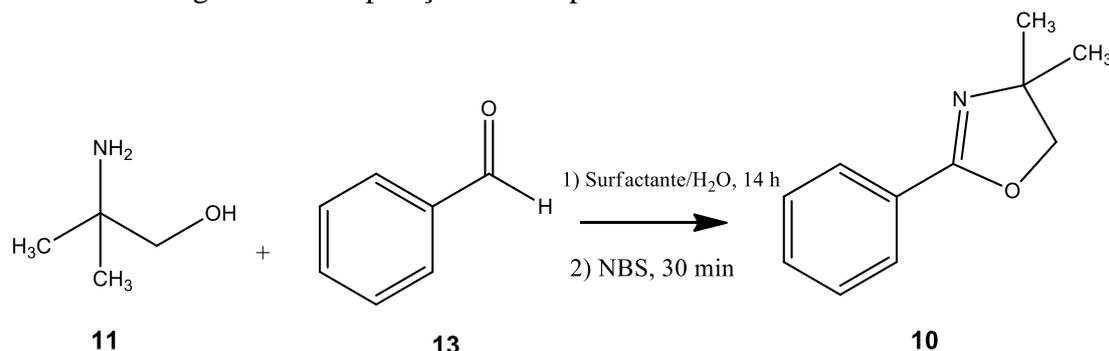
Em um balão de 50 mL, foi adicionado 0,26 g (3 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol (**11**) em 18 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguidos da adição de 0,32 g (3 mmol) de benzaldeído (**13**). A mistura foi agitada em peneira molecular (4Å, 1,5 g) por 14 horas. Após esse tempo, foi adicionado 0,53 g (3 mmol) de NBS, e a mistura foi deixada em agitação por adicionais 30 minutos. A mistura foi filtrada, lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (40 mL), e posteriormente com água (10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado. Foi obtido um sólido branco em 75% de rendimento, identificado como sendo o composto **10**. Dados de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,31 (6H), δ 4,04 (2H), 7,32 (1H), 7,38 (2H), 7,88 (2H). Dados de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 28,4, 79,2, 127,8, 128,3, 128,33, 131,4, 162,3. *R<sub>f</sub>* 0,50 em fase móvel Hex:AcOEt (7:3).

### 3.3 PREPARAÇÃO DOS NÚCLEOS OXAZOLÍNICOS VIA METODOLOGIA VERDE

Devido ao fato da água ser um solvente não volátil, as reações não foram acompanhadas por CCD. Os tempos reacionais utilizados foram avaliados em função dos tempos descritos nas metodologias tradicionais. Todas as reações foram realizadas em soluções dos surfactantes Triton-X 100, Brij 35, Brij 30 e SDS. As metodologias para formação dos produtos em soluções de surfactantes estão descritas nas figuras 15 e 16.

Figura 15 – Preparação do composto **9** em ambiente micelar

Fonte: do autor, 2016.

Figura 16 – Preparação do composto **10** em ambiente micelar

Fonte: do autor, 2016.

### 3.3.1 Preparação do composto **9** em solução aquosa de surfactante a temperatura ambiente

Em um balão de 15 mL, foi adicionado 0,06 g (0,65 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol (**11**) em 2,10 mL de solução aquosa 2% ou 4% de surfactante, e a mistura foi deixada em agitação por 5 minutos. Em outro balão de 15 mL, foi adicionado 0,05 g (0,65 mmol) do ácido (**12**) em igual quantidade de solução aquosa de surfactante, e agitou-se por 5 minutos. Adicionou-se a mistura contendo o ácido na mistura contendo o amino álcool. Após 16 horas de agitação, o meio reacional foi extraído 3 vezes com acetato de etila e o solvente evaporado. No processo de extração envolvendo o surfactante Brij L35 houve formação de emulsão.

### 3.3.2 Preparação do composto **9** em solução aquosa de surfactante com aquecimento

Em um balão de 15 mL, foi adicionado 0,06 g (0,65 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol (**11**) em 2,10 mL de uma solução aquosa 2% ou 4% de surfactante, e a mistura foi deixada em agitação por 15 minutos, com aquecimento em torno de 60 °C. Em outro balão de 15 mL, foi adicionado 0,05 g (0,65 mmol) do ácido (**12**) em igual quantidade de solução aquosa de surfactante, e agitou-se por 15 minutos, também em aquecimento. Adicionou-se a mistura contendo o ácido na mistura contendo o amino álcool. Após 16

horas de agitação, a solução foi resfriada, a mistura reacional foi extraída 3 vezes com acetato de etila e o solvente evaporado. No processo de extração envolvendo o surfactante Brij 35 houve formação de emulsão.

### **3.3.3 Preparação do composto 9 em solução aquosa de surfactante com cloreto de sódio 3M**

Em um balão de 15 mL, foi adicionado 0,06 g (0,65 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol (**11**) em 2,10 mL de uma solução aquosa 2% ou 4% surfactante, e a mistura foi deixada em agitação por 5 minutos, na presença de 0,37 g de cloreto de sódio. Em outro balão, foi adicionado 0,05 g (0,65 mmol) do ácido (**12**) em igual quantidade de solução aquosa de surfactante, e foi deixado em agitação por igual tempo, também na presença de 0,37 g de cloreto de sódio. A mistura contendo o ácido foi adicionada na mistura contendo o amino álcool. Após 16 horas de agitação o meio reacional foi extraído 3 vezes com acetato de etila e o solvente evaporado. No processo de extração envolvendo o surfactante Brij 35 houve formação de emulsão.

### **3.3.4 Preparação do composto 10 em solução aquosa de surfactante a temperatura ambiente**

Em um balão de 50 mL, foi adicionado 0,26 g (3 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol (**11**) a 9 mL de solução aquosa de surfactante 2% ou 4%, e a mistura foi mantida em agitação por 5 minutos. Em outro balão, foi adicionada 0,32 g (3 mmol) de benzaldeído (**13**) a 9 mL de solução aquosa de surfactante e deixada em agitação por 5 minutos. Em seguida, foi adicionado o conteúdo do frasco contendo o benzaldeído no amino álcool, e a mistura foi deixada em agitação por 14 horas. Após esse período, 0,53 g de NBS (3 mmol) foi adicionado ao meio reacional e deixado em agitação por 30 minutos. Foi adicionada uma solução saturada de bicarbonato de sódio (40 mL), e o meio foi extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado. No processo de extração envolvendo o surfactante Brij 35 houve formação de emulsão.

### 3.3.5 Preparação do composto 10 em solução aquosa de surfactante com aquecimento

Em um balão de 50 mL, foi adicionado 0,26 g (3 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol (**11**) a 9 mL de solução aquosa de surfactante 2% ou 4%, e a mistura foi mantida em agitação por 15 minutos em torno de 60 °C. Em outro balão, foi adicionado 0,32 g (3 mmol) de benzaldeído (**13**) a 9 mL de solução aquosa de surfactante, e deixada em agitação por 15 minutos a mesma temperatura. Em seguida, foi adicionado o conteúdo do frasco contendo o benzaldeído no amino álcool, e a mistura foi deixada em agitação por 14 horas. Após esse período, 0,53 g de NBS (3 mmol) foi adicionado ao meio reacional e deixado em agitação por 30 minutos. Foi adicionada uma solução saturada de bicarbonato de sódio (40 mL), e após resfriamento, o meio foi extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado. Não foi realizada reação no surfactante Brij 35.

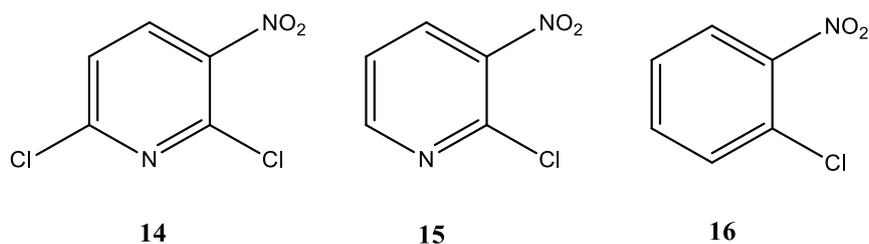
### 3.3.6 Preparação do composto 10 em solução aquosa de surfactante com cloreto de sódio 3M

Em um balão de 50 mL, foi adicionado 0,26 g (3 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol (**11**) a 9 mL de solução aquosa 2% ou 4% de surfactante, e a mistura foi mantida em agitação por 5 minutos na presença de 1,56 g de cloreto de sódio. Em outro balão, foi adicionada 0,32 g (3 mmol) de benzaldeído (**13**) a 9 mL de solução aquosa de surfactante, e deixada em agitação por iguais 5 minutos também na presença de 1,56 g de cloreto de sódio. Em seguida, foi adicionado o conteúdo do frasco contendo o benzaldeído no amino álcool, e a mistura foi deixada em agitação por 14 horas. Após esse período, 0,53 g de NBS (3 mmol) foi adicionado ao meio reacional e deixado em agitação por 30 minutos. Foi adicionada uma solução saturada de bicarbonato de sódio (40 mL), e o meio extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado. Não foi realizada reação no surfactante Brij 35.

## 3.4 FORMAÇÃO DE HÍBRIDO

A partir do composto **9**, foram realizadas hibridações moleculares com **14**, **15** e **16** (Figura 17).

Figura 17 – Estrutura dos reagentes comerciais utilizados na hibridação molecular



Fonte: do autor, 2016.

### 3.4.1 Preparação de híbrido através da metodologia tradicional I

Em um balão de 15 mL, foi adicionado 0,21 g (5,2 mmol) de NaH a uma solução contendo 0,33 g (2,6 mmol) do composto (**9**) em 7 mL de THF anidro. A solução foi deixada em agitação por 5 minutos. Em seguida, foi adicionado 0,54 g (2,6 mmol) da 2,6-dicloro-nitropiridina (**14**) no meio reacional. A mistura foi deixada em agitação por 3 horas em banho de gelo e posteriormente teve o solvente evaporado em evaporador rotativo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica contendo sílica como fase estacionária ( $h = 15$  cm,  $\varnothing = 2,5$  cm). A eluição foi realizada na proporção hexano:acetato de etila (1:1), até uma fase móvel contendo apenas acetato. Foi obtido um sólido amarelo em 40% de rendimento. Esta metodologia foi utilizada também para os substratos **15** e **16**.

### 3.4.2 Preparação de híbrido através da metodologia tradicional II

Em um balão de 25 mL sob atmosfera inerte (balão A), foi adicionado 0,03 g (1,16 mmol) de NaH e 2 mL de THF anidro. Em outro balão de 25 mL (balão B), foram adicionados 0,15 g (1,16 mmol) do composto (**9**) e 2 mL de THF anidro. A mistura do balão B foi adicionada gota-à-gota através de uma seringa ao balão A à 0° C e agitada por 30 minutos. Em outro balão de 25 mL (balão C), foram adicionados 0,24 g (1,25 mmol) da 2,6-dicloro-nitropiridina (**14**) em 2 mL de THF. Esta mistura foi adicionada através de uma seringa gota-à-gota à mistura do balão A. A nova mistura foi aquecida e refluxada sob agitação por 2 horas. Após esse período, foram adicionados 2 mL de água destilada e o meio foi extraído com acetato de etila (3 X 8 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e teve o solvente evaporado. O óleo resultante foi purificado em uma coluna cromatográfica com fase móvel 1:1 hexano/acetato de etila. Foi obtido um sólido amarelo em 60% de rendimento, identificado como sendo o composto **17**. Esta metodologia foi utilizada também para os substratos **15** e **16**. Dados de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,30 (6H),  $\delta$  4,02 (2H), 5,16 (2H), 7,10 (1H), 8,33 (1H). Dados de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100

MHz):  $\delta$  28,1, 61,9, 67,6, 79,6, 117,9, 132,3, 137,9, 154,9, 159,9, 167,2. Dados HRESIMS  $m/z$  286,0522 [M+H].  $R_f$  0,50 em fase móvel Hex:AcOEt (1:1). Ponto de fusão: 123 °C.

### 3.4.3 Preparação de híbrido através da metodologia com surfactante

Em um balão de 15 mL, foi adicionado 0,05 g (1,3 mmol) de NaOH a uma solução contendo 0,08 g (0,65 mmol) do composto (**9**) em 1,0 mL de solução aquosa de surfactante. A solução foi deixada em agitação por 5 minutos. Em seguida, foi adicionado 0,13 g (0,65 mmol) da 2,6-dicloro-3-nitropiridina (**14**) no meio reacional anteriormente solubilizada em 1,0 mL de solução aquosa de surfactante. A mistura foi deixada em agitação por 3 horas em banho de gelo e posteriormente o meio reacional foi extraído com acetato de etila (3 X 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e teve o solvente evaporado. Após a evaporação, a mistura foi passada em uma coluna contendo sílica como fase estacionária (h = 10 cm, Ø = 2,5 cm). Não foi realizada reação no surfactante Brij 35. Esta metodologia foi utilizada também para os substratos **15** e **16**.

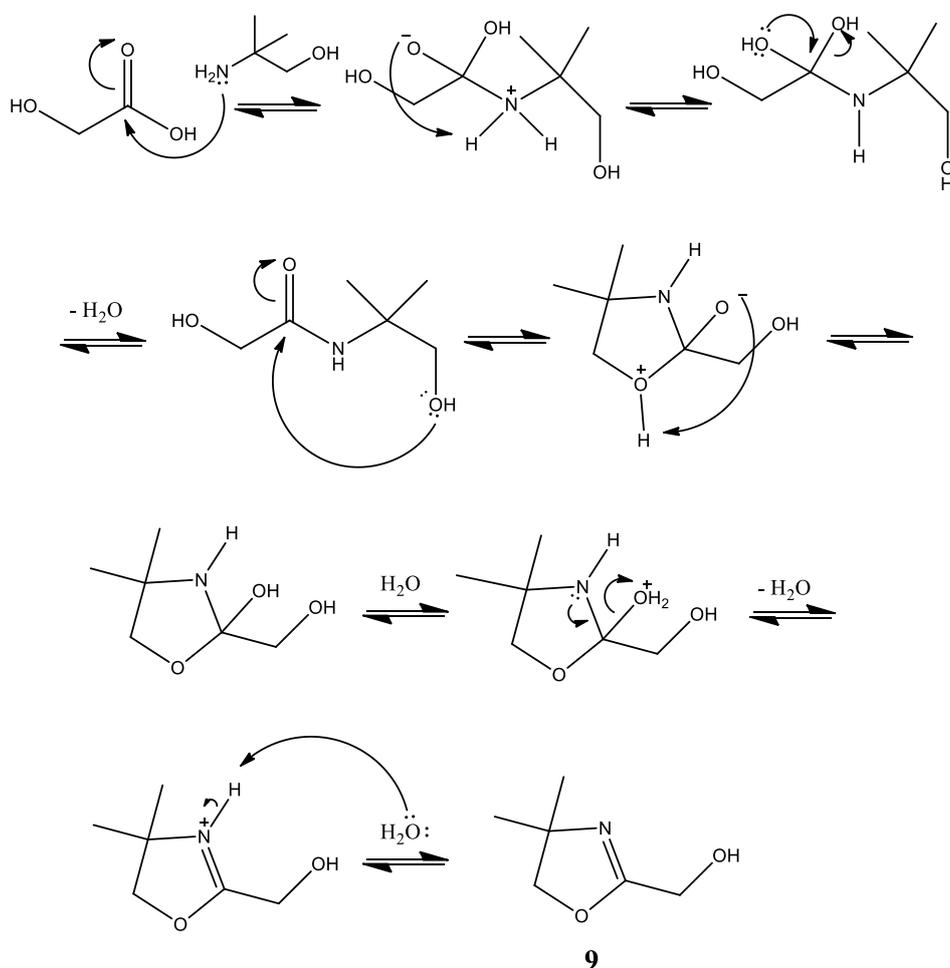
### 3.5 DETERMINAÇÃO DA CMC PARA BRIJ 30

Foi adicionada gota de 10 microlitros a partir de soluções com diferentes concentrações de surfactantes sobre as superfícies de lâminas de vidro tipo BK7 previamente limpas e obteve-se imagens das gotas formadas. O tempo de aquisição de imagens foi de 3 segundos usando uma câmera tipo CCD (dispositivo de carga acoplado) de 60 frames por segundos. As medidas foram realizadas apenas para o Brij 30.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira parte do projeto referia-se à preparação de dois núcleos oxazolínicos, de acordo com metodologias tradicionais. Primeiramente, foram realizadas reações em solventes orgânicos, afim de se obter padrões para os estudos em água. A escolha das duas oxazolininas em específico ocorreu pelo fato de haver uma maior facilidade de encontrar os reagentes necessários, além da possibilidade de formação de um nucleófilo a partir do composto **9**. Seguindo a metodologia descrita por Pridgen e Miller (1983) entre 2-amino-2-metil-propanol (**11**) com ácido glicólico (**12**), o composto **9** foi obtido com 52% de rendimento. O mecanismo para tal reação está descrito na figura 18.

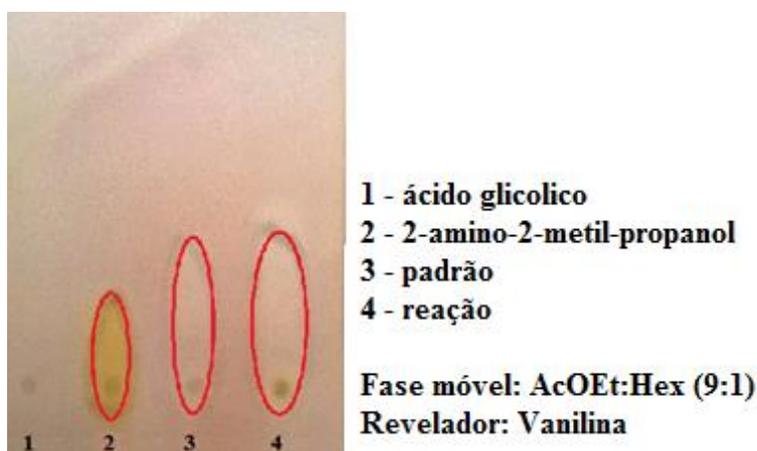
Figura 18 – Mecanismo para formação do composto **9**



Fonte: Clososki, 2001.

Em um primeiro momento, foi realizada comparação de  $R_f$  entre o produto obtido e um padrão disponibilizado pelo co-orientador do projeto ( $R_f$  0,40 em fase móvel AcOEt:Hex 9:1). A cromatoplaca desenvolvida está na figura 19.

Figura 19 – CCD na formação do composto **9**

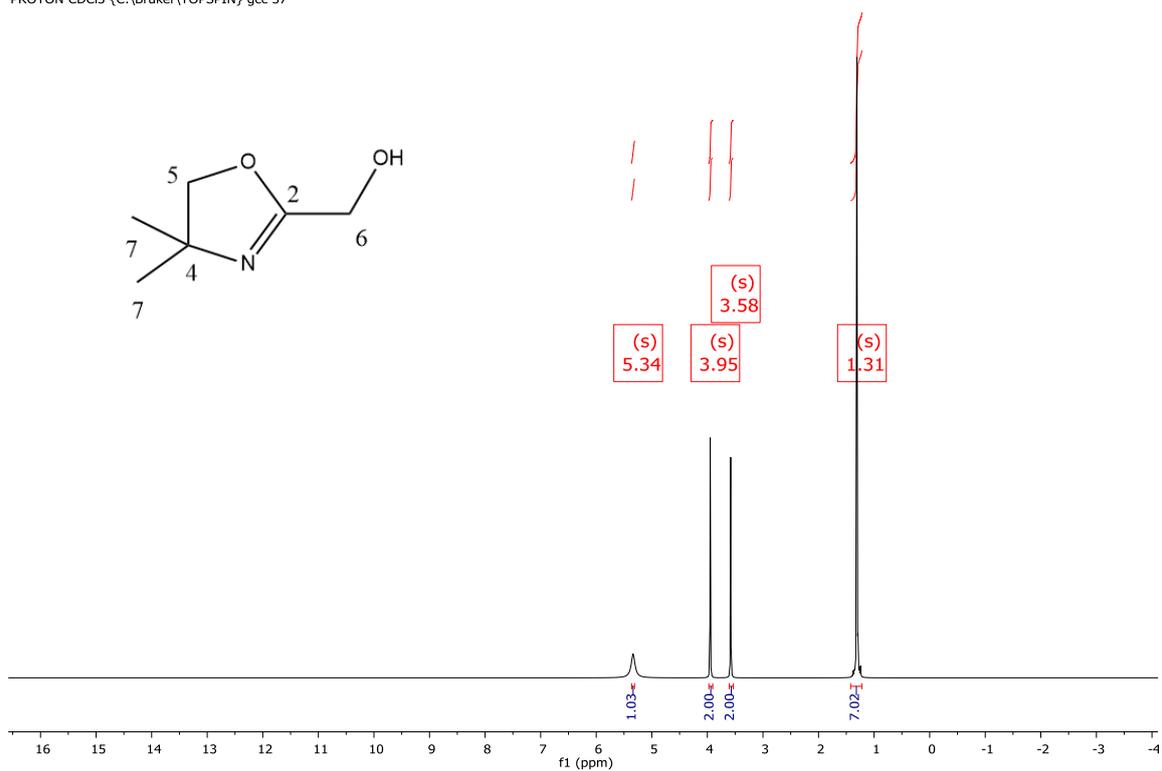


Fonte: do autor, 2016.

A caracterização do composto **9** foi realizada a partir dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135. A análise de RMN  $^1\text{H}$  permitiu observar a presença do singlete em  $\delta$  1,31 (H-7, 6H) característico de hidrogênios metílicos, um singlete em  $\delta$  3,58 (H-5, 2H) referente aos hidrogênios metilênicos adjacentes ao oxigênio do interior do anel e um outro singlete em  $\delta$  3,95 (H-6, 2H) atribuídos aos hidrogênios metilênicos na posição 6. O sinal em  $\delta$  5,34 se refere aos hidrogênios da hidroxila.

Figura 20 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

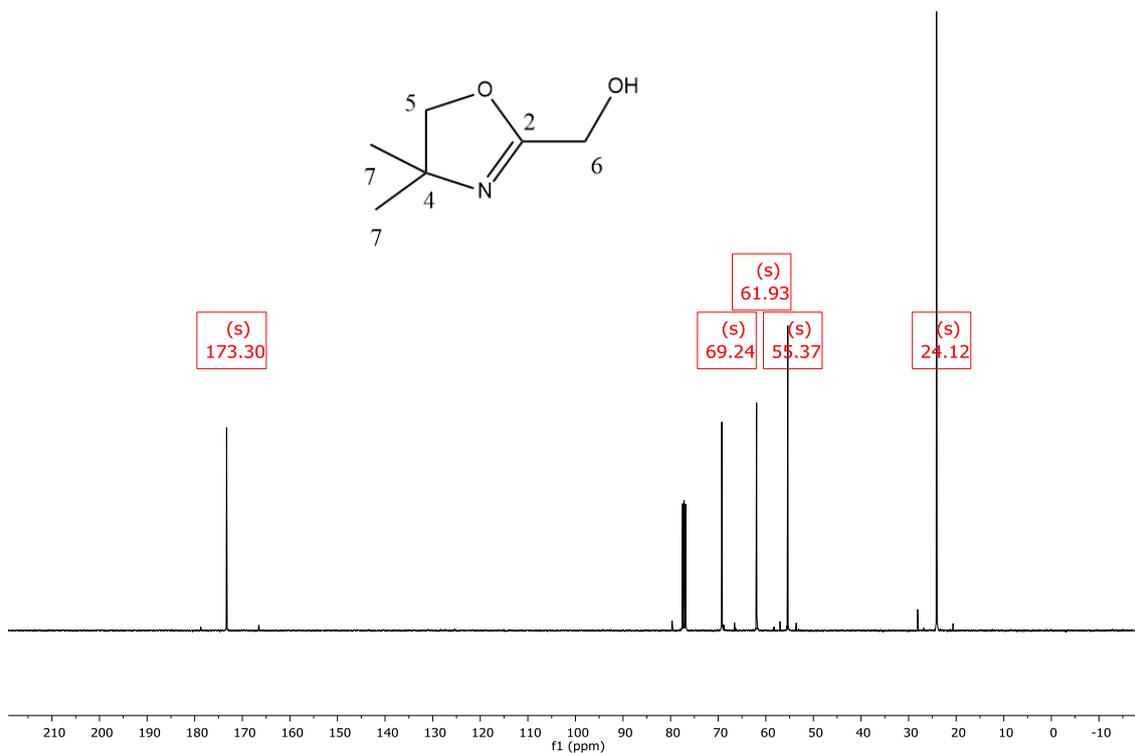
jd04.1.1.1r  
PROTON CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} gcc 37



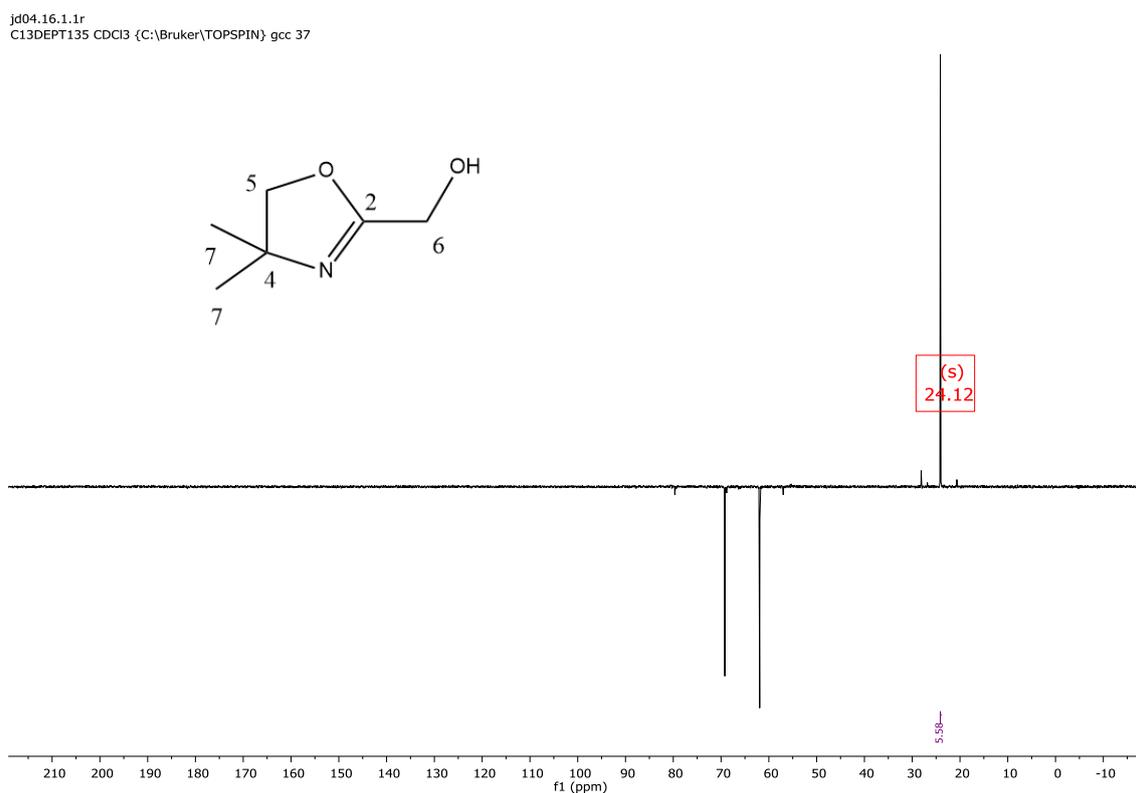
A análise do espectro de  $^{13}\text{C}$  permitiu observar a presença de cinco tipos de carbonos diferentes, sendo os carbonos metílicos em  $\delta$  24,1 (C-7), os carbonos quaternários em  $\delta$  55,4 (C-4) e 173,3 (C-2), e os carbonos metilênicos em  $\delta$  61,9 (C-5) e 69,2 (C-6). As atribuições foram realizadas com base nos dados da literatura (PRIDGEN; MILLER, 1983) e nos valores de deslocamento químico calculados pelos programas MestReNova e Chemdraw.

Figura 21 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

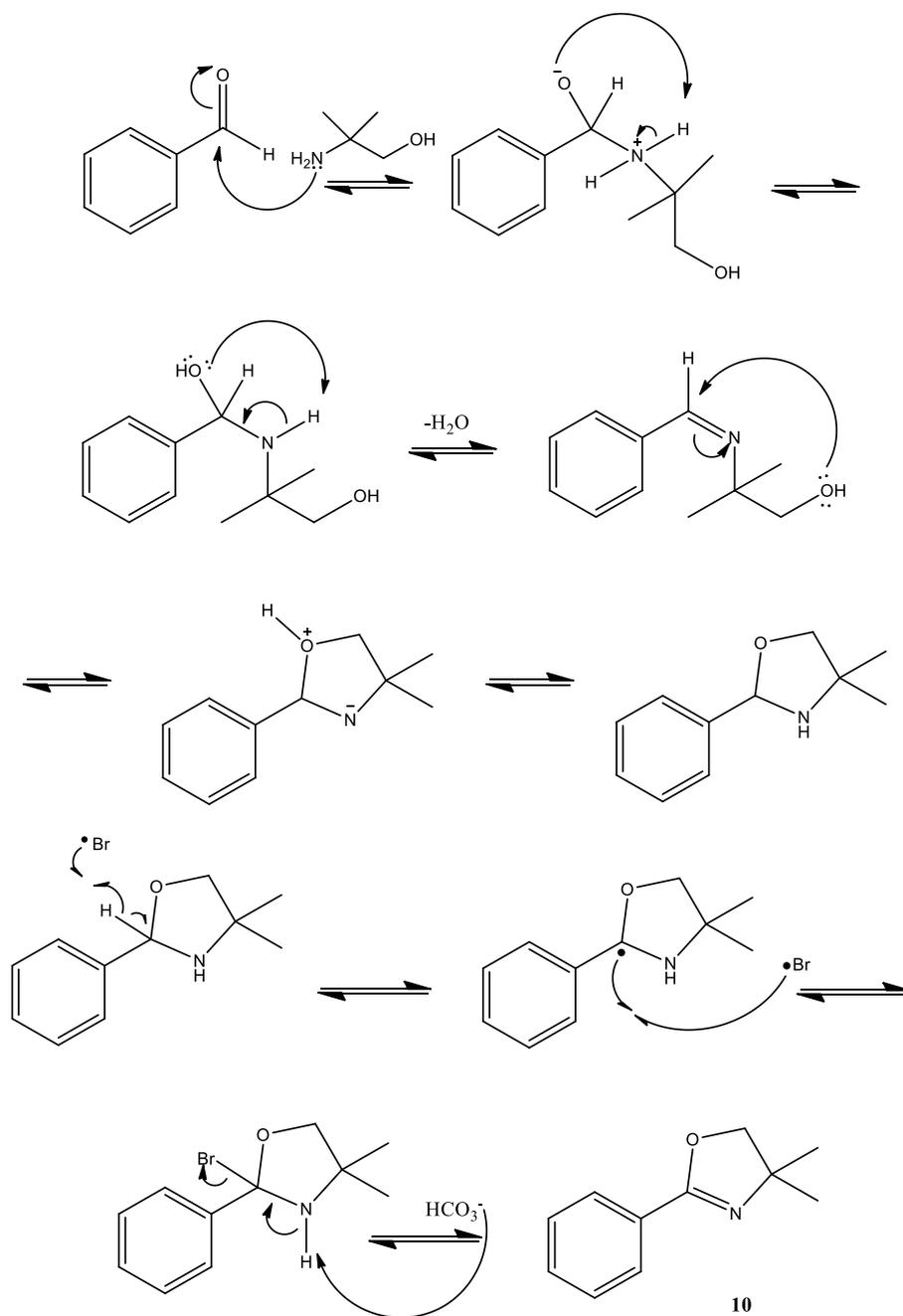
jd04.15.1.1r  
C13CPD CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} gcc 37



Por fim, no espectro de DEPT 135 foi possível observar a presença de um carbono metílico em  $\delta$  24,1 (C-7), e dois carbonos metilênicos, um em  $\delta$  61,9 (C-5) e outro 69,2 (C-6).

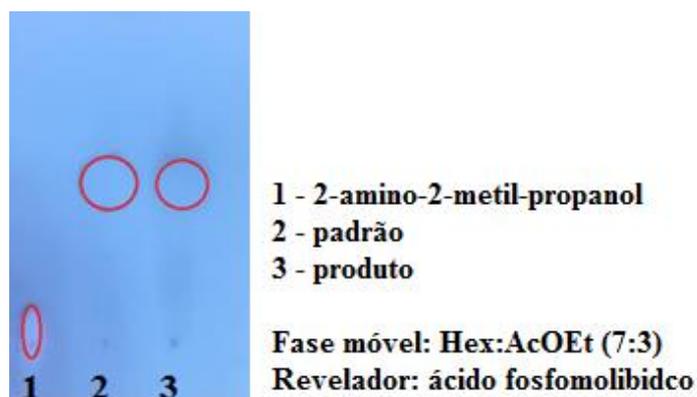
Figura 22 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 do composto **9** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Após a síntese do composto **9**, a segunda proposta sintética referia-se a preparação do composto **10**. A reação entre 2-amino-2-metil-propanol (**11**) e benzaldeído (**13**), levou ao produto desejado em 75% de rendimento. O mecanismo para formação deste composto está descrito na figura 23.

Figura 23 – Mecanismo para formação do composto **10**

Fonte: do autor, 2016.

O produto foi confirmado através da comparação de  $R_f$  entre o produto obtido e um padrão disponibilizado pelo co-orientador do projeto ( $R_f$  0,5 em fase móvel Hex:AcOEt 7:3) (Figura 24).

Figura 24 – CCD entre o padrão de **10** e o produto obtido

Fonte: do autor, 2016.

A confirmação estrutural, assim como no caso do composto **9**, ocorreu através dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135. Os dados obtidos foram comparados com dados da literatura e confirmados (BATISTA *et al.*, 2015). No espectro de RMN  $^1\text{H}$ , foi possível observar singletos em  $\delta$  1,31 (H-6, 6H) referentes a metilas, em  $\delta$  4,04 (H-5, 2H) referentes aos hidrogênios metilênicos do anel oxazolinico, e os sinais compreendidos entre  $\delta$  7,0 e 8,0 (H-3' e 5', 2H, H-4', 1H, H-2' e H-6', 2H), referentes aos hidrogênios do anel aromático.

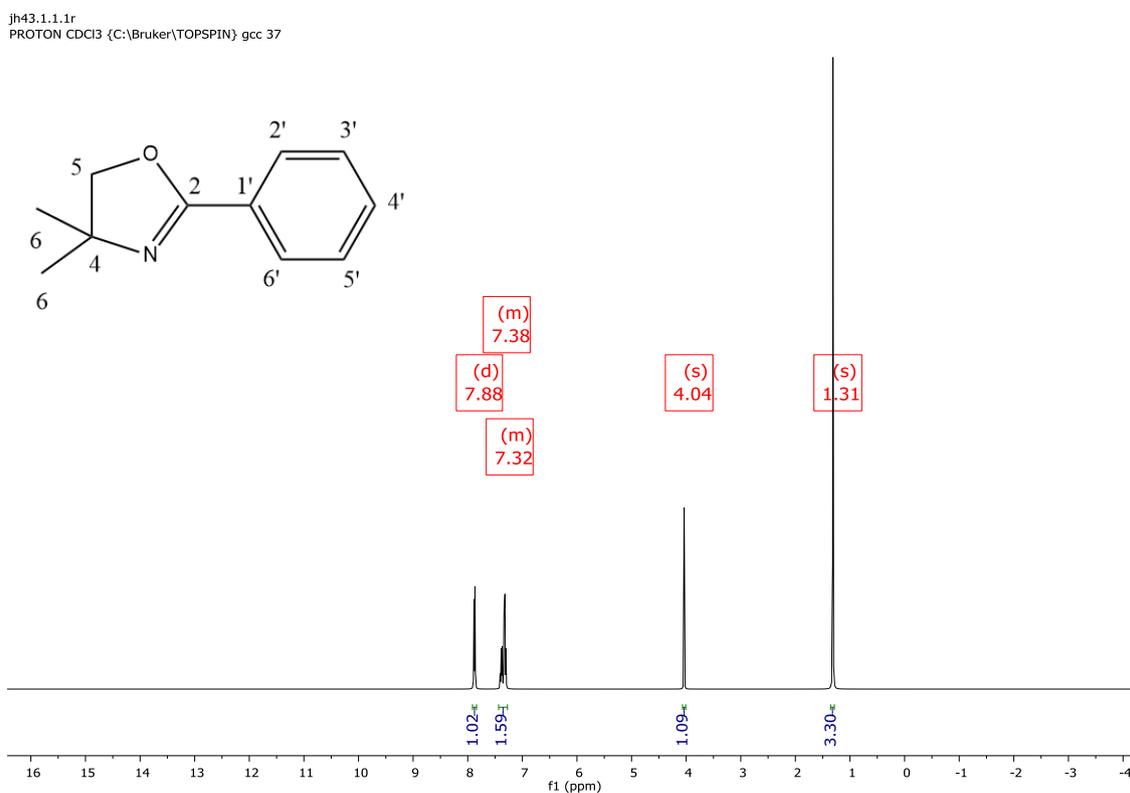
Figura 25 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Figura 26 – Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10** ( $\delta$  7,24-7,48; 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

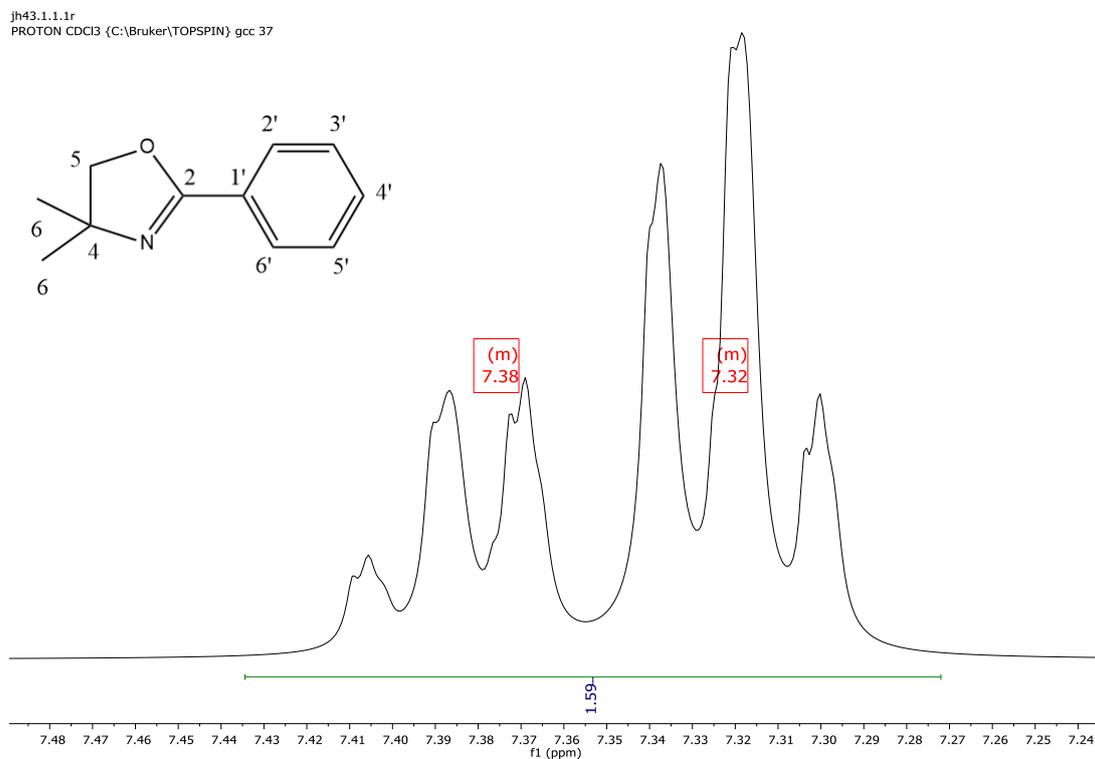
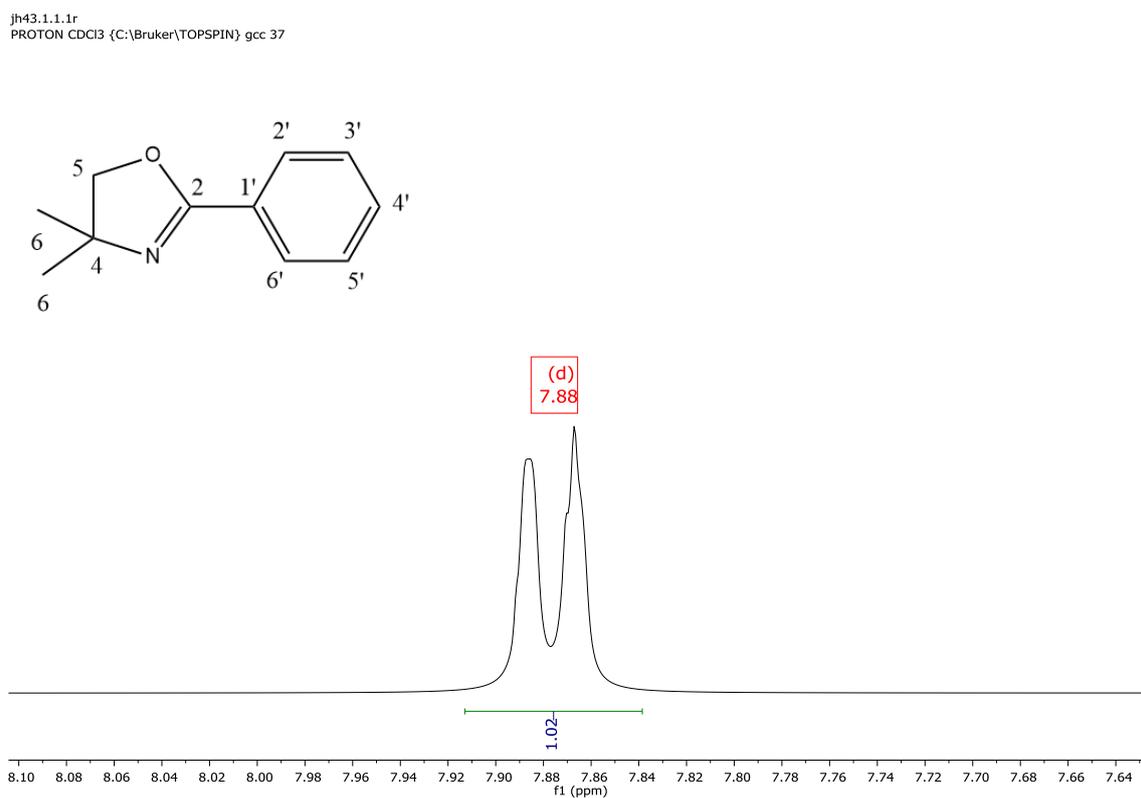
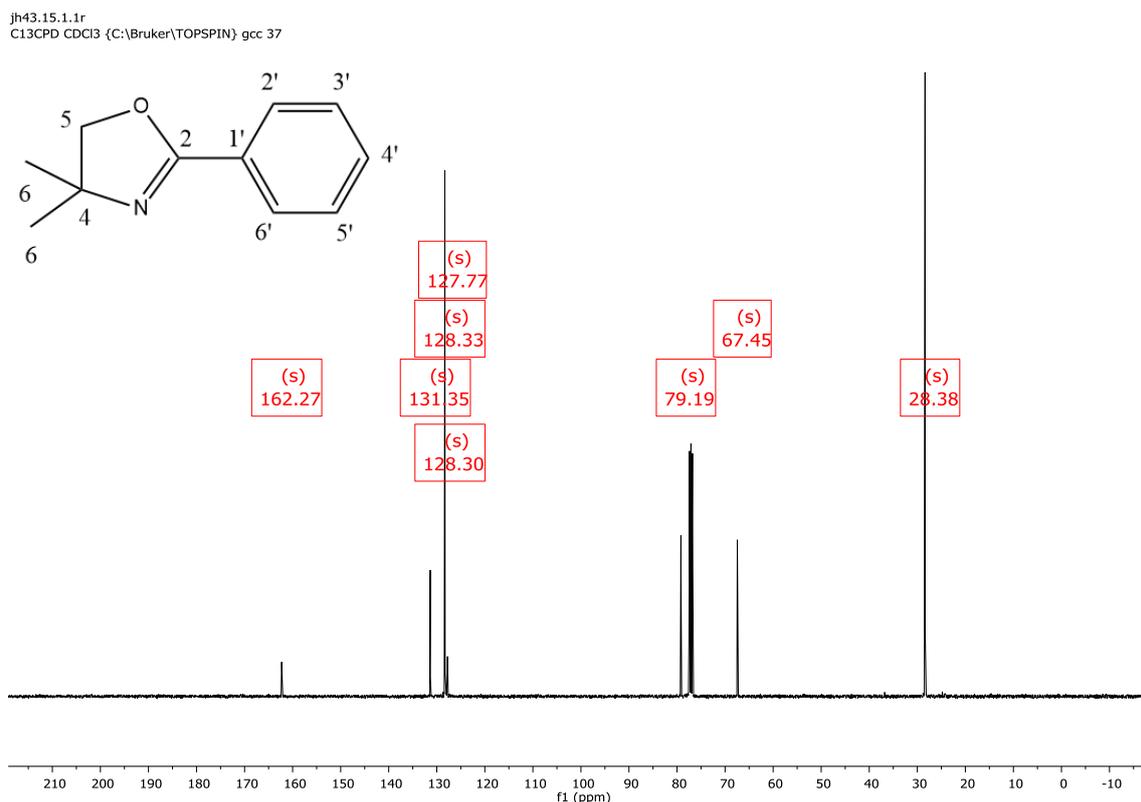


Figura 27 – Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10** ( $\delta$  7,64-8,10; 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



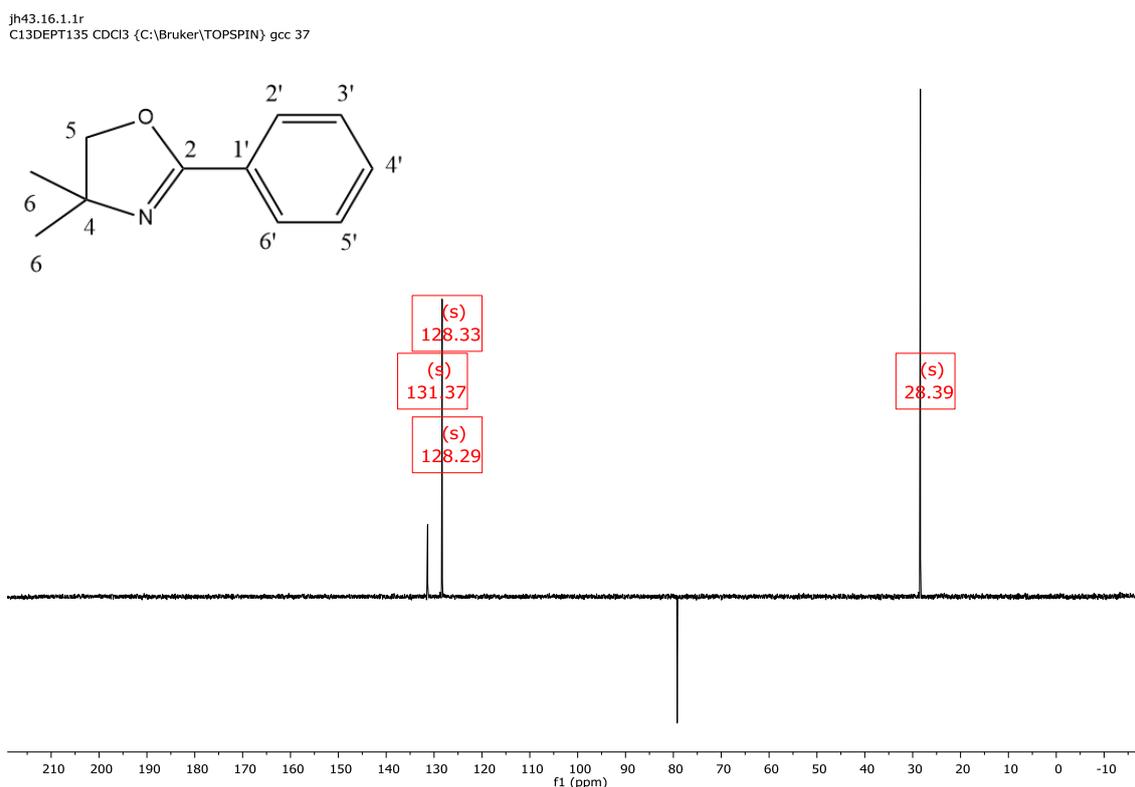
No espectro de  $^{13}\text{C}$  foi possível observar a presença de oito tipos de carbonos. O núcleo oxazolíneo foi confirmado pelo sinal em  $\delta$  28,4 que foi atribuído às metilas (C-6), em  $\delta$  79,2 ao carbono metilênico (C-5) e em  $\delta$  162,3 ao carbono quaternário (C-2). Os sinais em  $\delta$  127,8 (C-1'), 128,3 (C-3' e C-5'), 128,33 (C-2' e C-6'), e 131,4 (C-4') são referentes aos carbonos do anel benzênico.

Figura 28 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **10** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



No espectro de DEPT  $^{13}\text{C}$  foi possível observar a presença de um carbono metílico ( $\delta$  28,4), três carbonos metínicos ( $\delta$  128,3 (C-2' e C-6'), 128,3 (C-3' e C-5') e 131,4 (C-4')) e um carbono metilênico ( $\delta$  79,2).

Figura 29 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 do composto **10** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Para investigar se as duas metodologias descritas anteriormente também seriam possíveis substituindo solventes orgânicos por água, buscou-se na literatura informações sobre possíveis fatores que podem alterar rendimentos de reações em meios micelares. Apesar da maioria das reações serem feitas a temperatura ambiente (KRASOVSKIY; LIPSHUTZ, 2011), verificou-se relatos de alterações de temperatura (LIPSHUTZ; ABELA, 2008) e ensaios em soluções com cloreto de sódio (MINKLER; LIPSHUTZ; KRAUSE, 2011).

As reações foram feitas com as soluções que já estavam disponíveis em laboratório (brij 35, brij 30, triton X-100 e SDS). Todas as reações foram realizadas em soluções de concentração 2 e 4% em massa de surfactante, primeiramente a temperatura ambiente. Por CCD, observou-se que, na reação das duas oxazolinias, nenhuma houve formação do produto desejado.

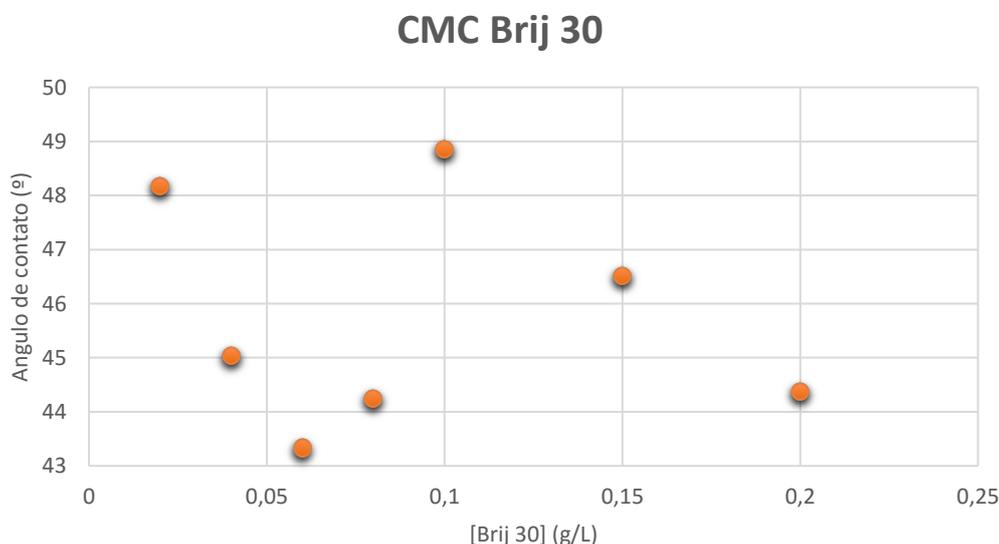
As duas metodologias de sínteses de oxazolinias também foram realizadas em soluções micelares com aquecimento. As reações foram realizadas em torno de 60 °C como em outros trabalhos descritos na literatura (LIPSHUTZ; ABELA, 2008; NISHIKATA; LIPSHUTZ, 2009). Mais uma vez os produtos obtidos foram diferentes dos de interesse.

Por fim, a última tentativa de síntese de oxazolinas em meios micelares foi realizada utilizando cloreto de sódio na concentração 3 M. Essa metodologia foi utilizada porque, segundo dados encontrados na literatura, em soluções salinas 0,5 M, o número de moléculas de surfactante por micela duplica (TANFORD, 1972). O objetivo era garantir que nas soluções houvessem micelas. No entanto, assim como nas reações realizadas a temperatura ambiente e com aquecimento, não houve formação de produto.

Afim de verificar se as concentrações utilizadas estavam acima da CMC dos surfactantes, buscou-se na literatura informações sobre as mesmas. Segundo trabalhos publicados, a CMC do SDS é em torno de 2,30 g/L (SANCHEZ-CAMAZANO; SANCHEZ-MARTIN; RODRIGUEZ-CRUZ, 2000) e do Triton-X 100, 0,130 g/L (HACKENBERG; KLINGENBERG, 1980).

A CMC do Brij 30 em específico não foi encontrado, e por esse motivo utilizou-se o método da gota séssil para determinar a CMC deste surfactante. Todas medidas foram realizadas em triplicata, e obteve-se que a CMC do surfactante Brij 30 é em torno de 0,07 g/L (Figura 30).

Figura 30 – Gráfico da determinação da CMC do brij 30



Fonte: do autor, 2016.

A partir destes dados obtidos, e dos dados da literatura, constatou-se que as soluções 2 e 4% utilizadas nas reações, que representam concentrações 20,40 e 41,67 g/L respectivamente, todas estavam acima da CMC dos surfactantes utilizados. Como dados da literatura indicam que a CMC tende a diminuir na presença de reagentes no meio (CUYPERS et al., 2002), acredita-se que existiam micelas nas soluções utilizadas.

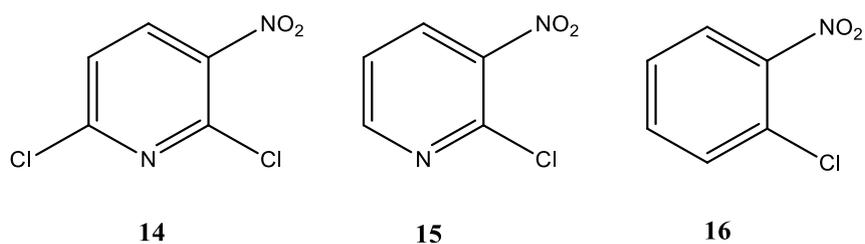
Com a não formação dos produtos em meios micelares algumas conclusões podem ser tiradas: o fato das reações não terem ocorrido não foi por falta de micelas em solução. O que exclui esta hipótese é o fato de as concentrações utilizadas estarem todas acima da CMC dos surfactantes utilizados. Outra conclusão é que a reação não ocorreu por falta de energia. A reação para formação do composto **10** ocorre, em solvente orgânico, a temperatura ambiente, o que demonstra que a temperatura ambiente já fornece energia suficiente para a formação do produto. Mesmo com tipos diferentes de surfactantes utilizados (iônico ou não iônico), não houve formação dos compostos de interesse.

Baseando-se no fato de que todas as metodologias tradicionais (com solvente orgânico), utilizadas para formação de oxazolininas descritas na literatura encontram uma forma de retirar água durante a reação, subentende-se que em alguma parte do mecanismo ela possa vir a interferir, impedindo a formação do produto. Por esse motivo utiliza-se de aparatos como dean-stark ou peneiras moleculares, indo de encontro ao mecanismo proposto por Clososki (2001) mostrado anteriormente (Figura 18).

A hipótese mais aceita para justificar a não formação dos reagentes em água é que elas não foram solubilizadas totalmente no interior das micelas e, como demonstrado nos mecanismos, era fundamental que a água fosse retirada do meio para deslocar o equilíbrio no sentido de formação dos produtos, ou que pelo menos o produto fosse isolado pelas micelas formadas.

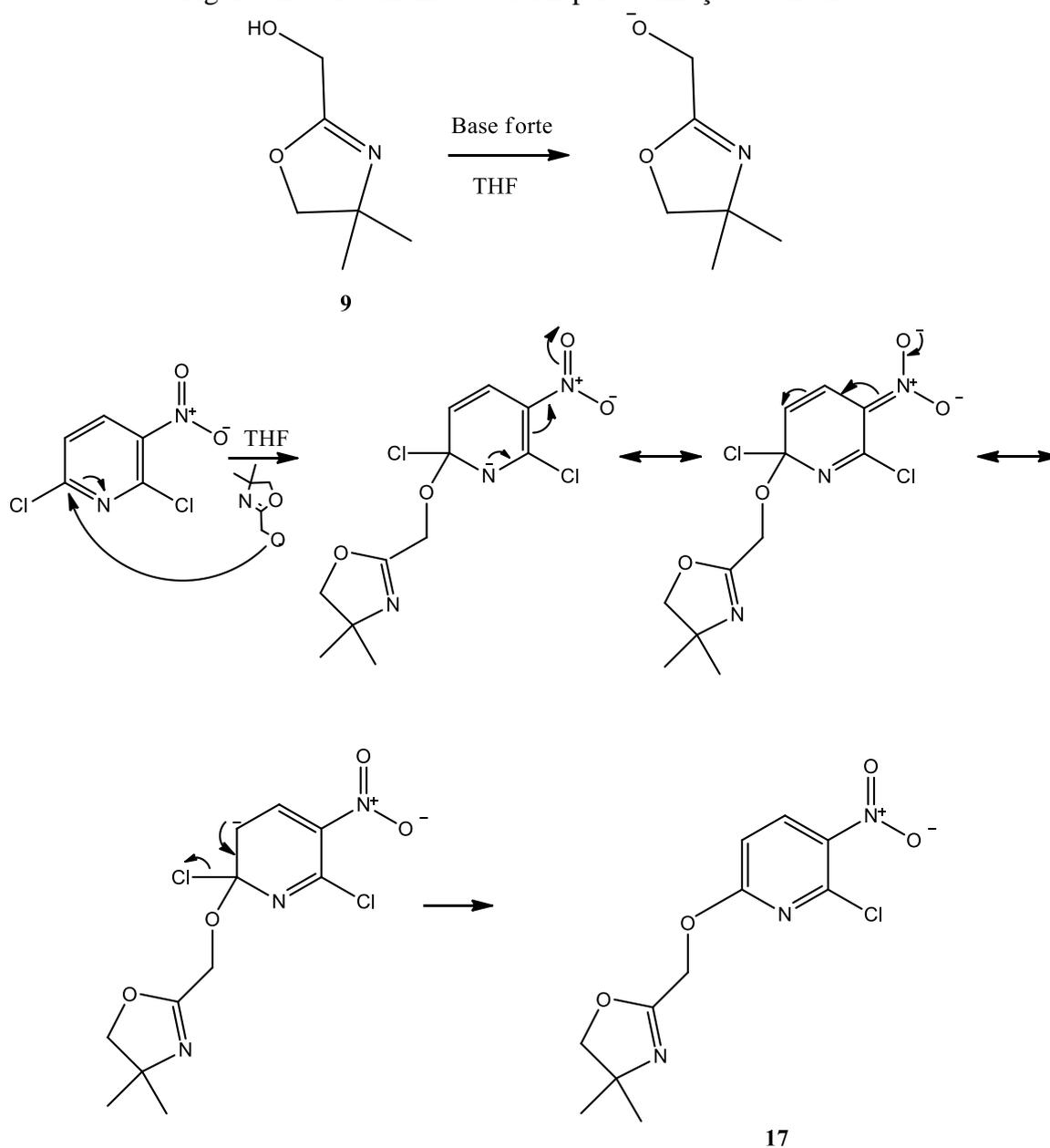
A hipótese da não incorporação de reagentes dentro das micelas foi proposta a partir do estudo de trabalhos relatados por Hartani (2014), assim como de Sar, Ghosh e Saha (2015). Os autores propuseram que em seus experimentos, reagentes que possuem alta afinidade pelo meio não ficam totalmente dentro das micelas, permanecendo expostas ao meio. Dessa forma, partindo do pressuposto que as oxazolininas, durante sua formação precisam ser isoladas da água, a não formação de produtos em soluções micelares é justificada.

A parte posterior do projeto era referente a formação de híbridos entre **9** com anéis piridínicos e benzênico (Figura 31).

Figura 31 – Substratos utilizados na reação com o composto **9**

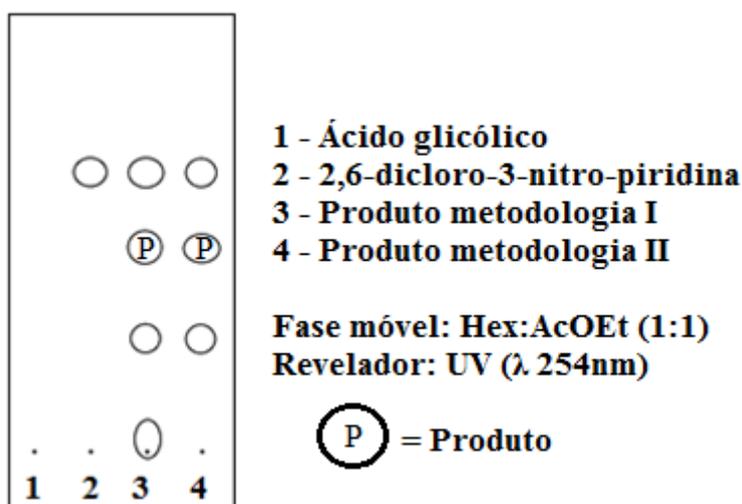
Fonte: do autor, 2016.

Estas reações fundamentam-se na substituição nucleofílica aromática. Nestes tipos de reação, o grupo nitro elétron-receptor em posição *orto* e *para* em relação a ligação carbono-halogênio, favorecem a estabilização do carbânion gerado após o ataque do nucleófilo. Os anéis piridínicos também possuem a possibilidade de estabilização nas posições 2 e 4 pelo mesmo motivo. O mecanismo está descrito na figura 32.

Figura 32 - Mecanismo de S<sub>N</sub>Ar para formação de híbrido

Fonte: do autor, 2016.

Reações com os substratos **15** e **16** foram realizadas da mesma forma. Todos os tempos reacionais foram otimizados alterando temperatura, proporção molar dos reagentes e tempo. Como era necessário um bom nucleófilo para substituir o cloro no anel piridínico, a oxazolina foi desprotonada para poder melhorar a nucleofilicidade do oxigênio. Nas metodologias utilizadas na reação entre composto **9** e **14**, o hidreto de sódio foi deixado 5 minutos em uma (metodologia I) e 30 minutos na outra (metodologia II), ambas em banho de gelo. Após a adição de **14**, manteve-se a reação por mais 3 horas para a substituição no anel piridínico. Os produtos obtidos estão representados na cromatoplaça ilustrada na figura 33.

Figura 33 – CCD da reação entre **9** e **14**

Fonte: do autor, 2016.

As reações entre **14** e **9** foram acompanhadas por CCD de 15 em 15 minutos afim de se identificar o melhor tempo reacional. Foi observado que na metodologia II o extrato bruto apresentava apenas três produtos na fase orgânica, além de apresentar um maior rendimento (60% contra 40% da metodologia I). A purificação de ambas metodologias foi realizada através da cromatografia em coluna utilizando sílica como fase estacionária (Figura 34).

Figura 34 – Cromatografia em coluna para obtenção do composto **17**

Fonte: do autor, 2016.

A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do produto permitiu observar três singletos: um deles em  $\delta$  1,30 (H-7, 6H) referente aos hidrogênios metílicos, outro em  $\delta$  4,02 (H-5, 2H) referente aos hidrogênios metilênicos do anel oxazolinico e o último em  $\delta$  5,16 (H-6, 2H) referente aos hidrogênios metilênicos na posição 6. Além disto, foram observados dois dubletos em  $\delta$  7,10 (H-5', 1H,  $J = 8,3$  Hz) e  $\delta$  8,33 (H-4', 1H,  $J = 8,3$  Hz), característicos do núcleo piridínico.

Figura 35 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **17** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

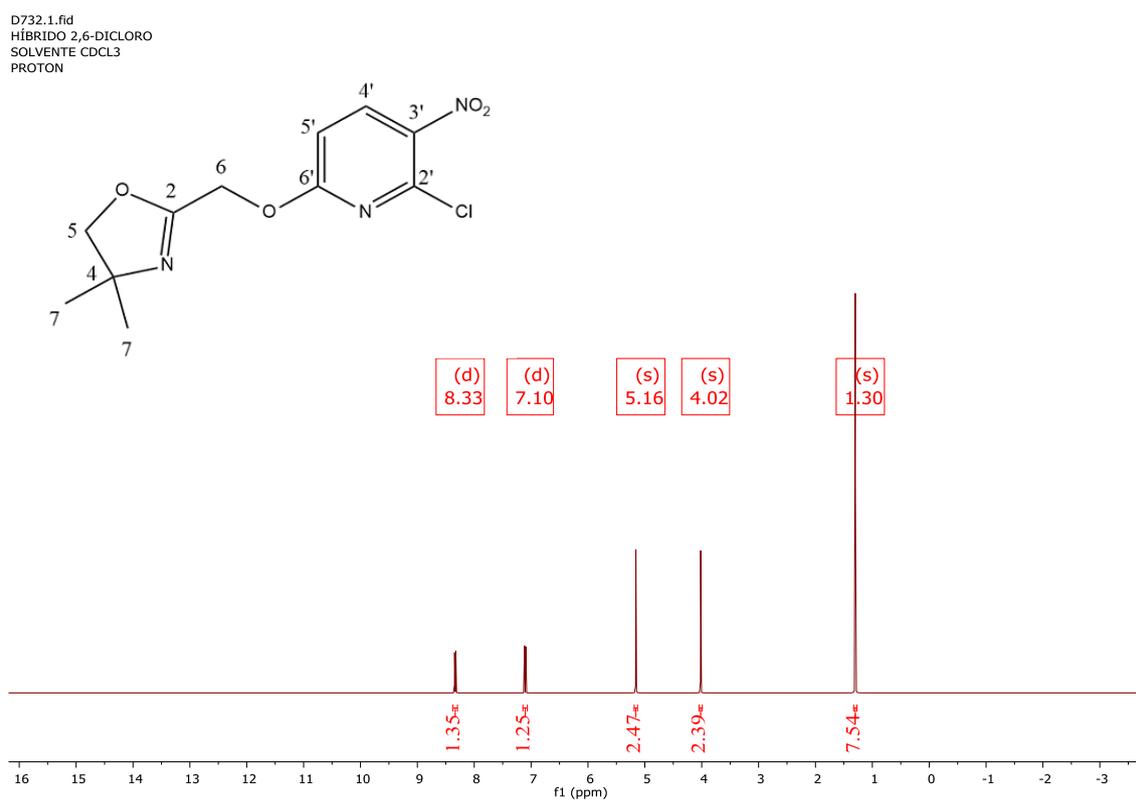
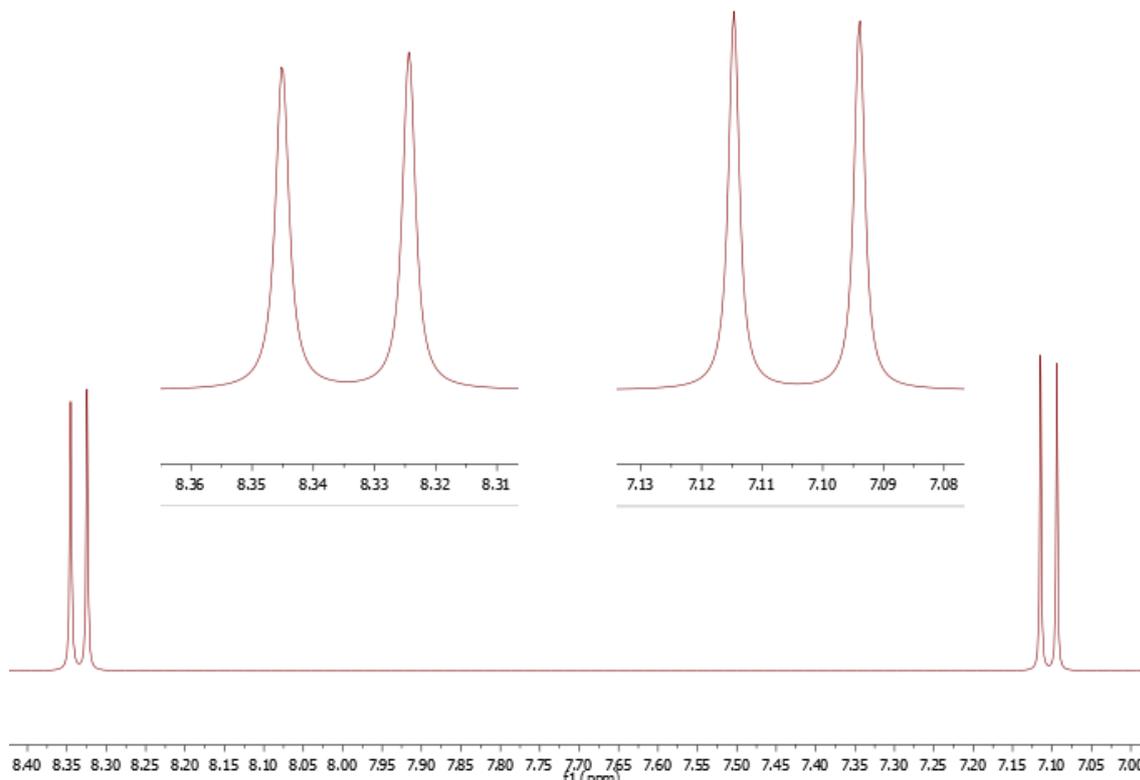
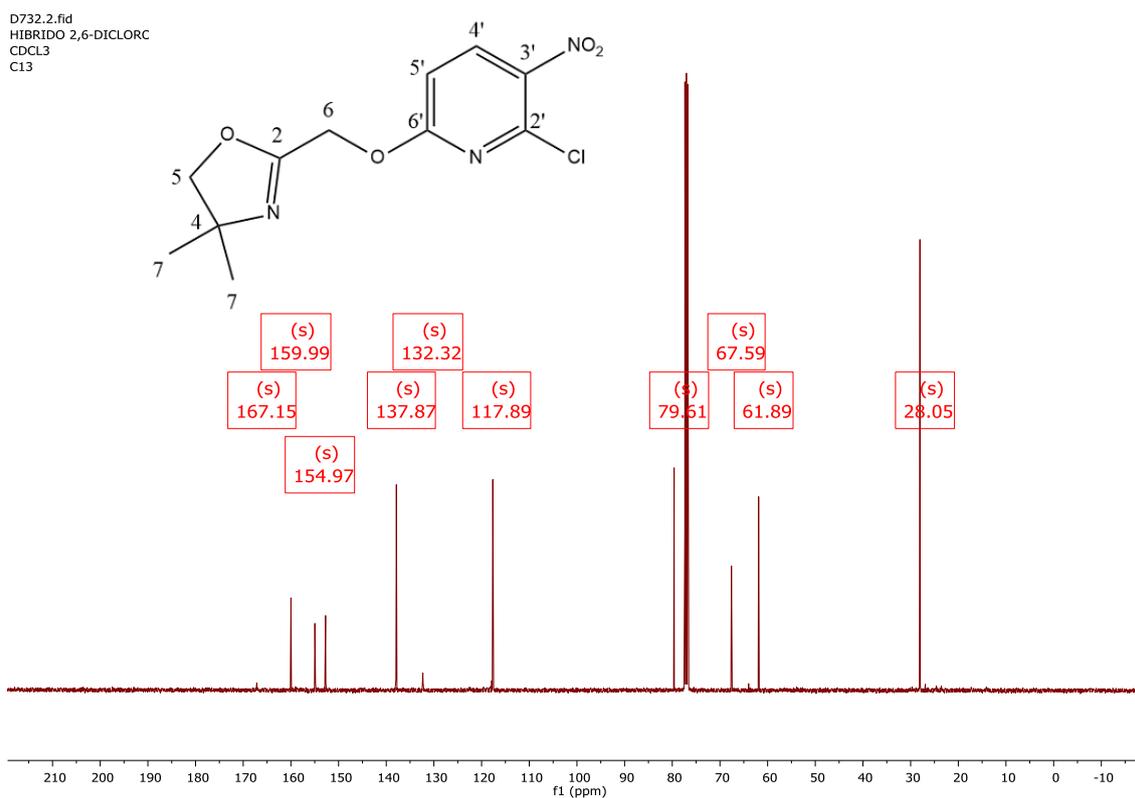
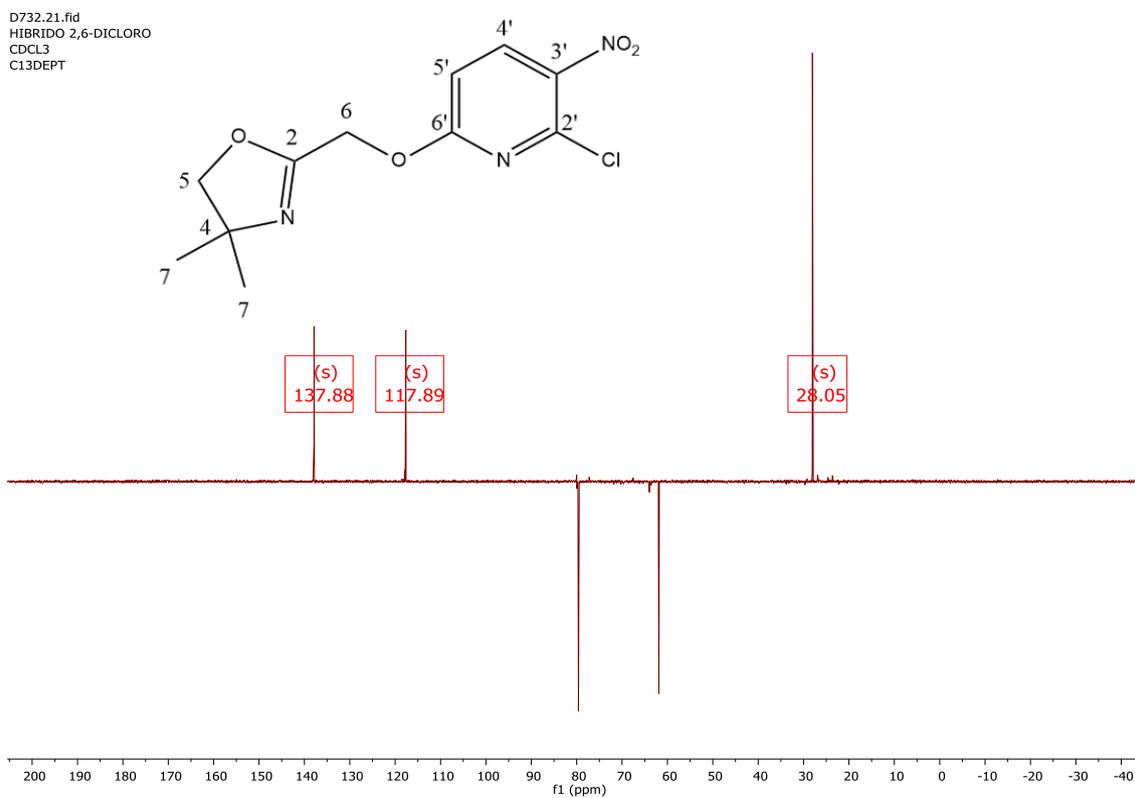


Figura 36 – Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **17** ( $\delta$  7,00–8,40; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )



Pelos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (figuras 37 e 38, respectivamente) foi possível observar um sinal em  $\delta$  28,1 (C-7) característico de carbono metílico e em  $\delta$  61,9 (C-6) e  $\delta$  79,6 (C-5), característicos de carbonos metilênicos. O sinal em  $\delta$  67,6 é referente ao carbono quaternário ligado as metilas do anel oxazolínico (C-4). Os sinais compreendidos entre  $\delta$  117,9 e  $\delta$  167,2 se referem ao carbonos do anel piridínico e ao carbono  $\text{sp}^2$  do anel oxazolínico. Sendo  $\delta$  117,9 (C-5'),  $\delta$  132,3 (C-3'),  $\delta$  137,9 (C-4'),  $\delta$  154,9 (C-6'),  $\delta$  159,9 (C-2) e  $\delta$  167,2 (C-2').

Figura 37 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **17** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Figura 38 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  DEPT do composto **17** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

As atribuições dos carbonos e hidrogênios do composto **17** foram baseadas nas correlações observadas nos mapas de contorno HSQC e de HMBC (Tabela 2, Figuras 39–50). As correlações observadas no HMBC entre os hidrogênios metilênicos ( $\delta$  5,16, H-6) e os carbonos C-2 e C-6' ( $\delta$  159,9 e  $\delta$  154,9, respectivamente) comprovam a união entre o núcleo oxazolinico e piridínico na mesma molécula.

Além disto, como ambos hidrogênios piridínicos (H-4,  $\delta$  8,33 e H-5',  $\delta$  7,10) correlacionam com o carbono em 154,9 ppm, foi possível concluir que a oxazolina substituiu o cloro do anel piridínico na posição 6 e não na posição 2 (mais reativa). Se a substituição tivesse ocorrido na posição 2 do anel piridínico (C-2'), não seria possível observar o acoplamento de H-5' com C-6', uma vez que seria um acoplamento  $^4J$ . Provavelmente o grupo nitro exerceu algum efeito estérico na posição 2 do anel piridínico, favorecendo a reação na posição 6, menos impedida.

Figura 39 - Mapa de contorno HSQC de **17** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

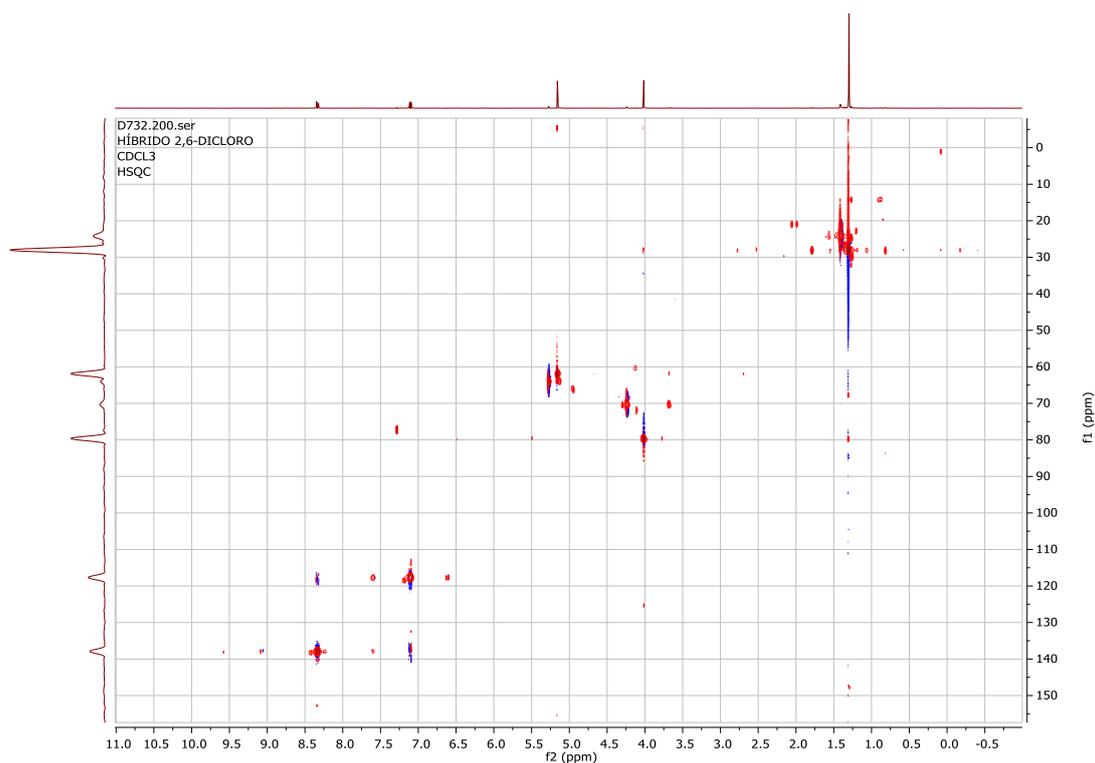


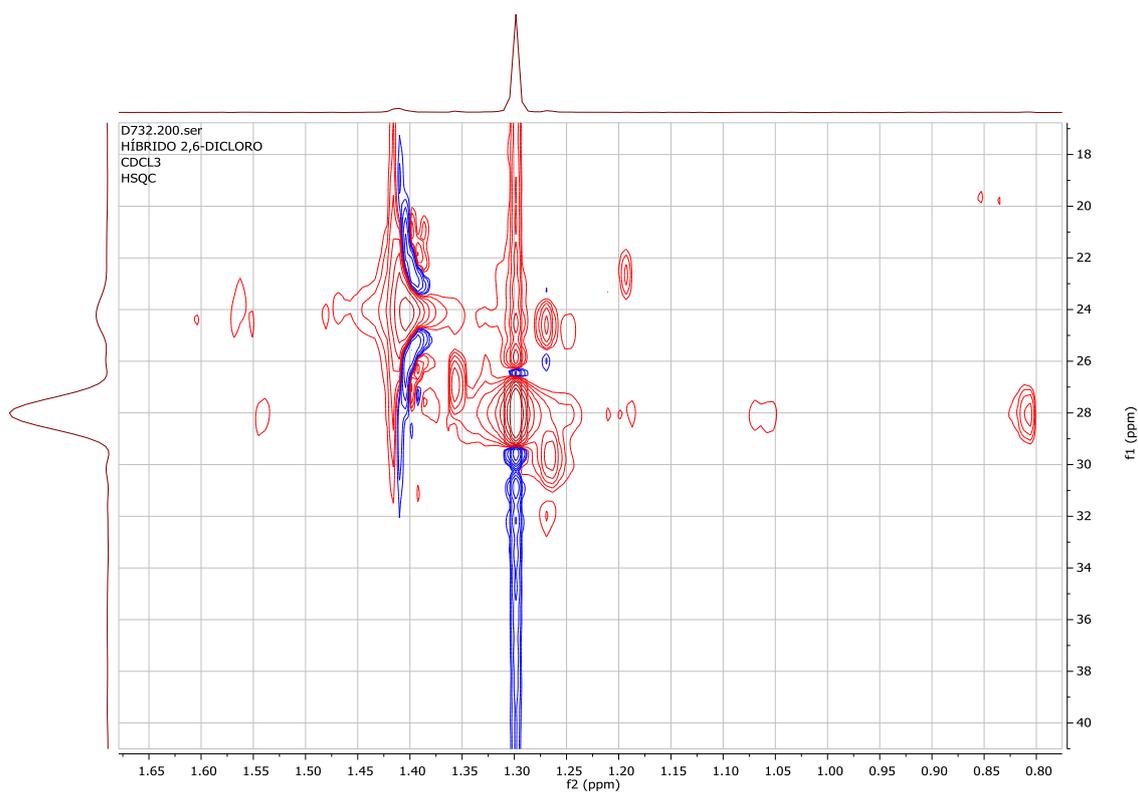
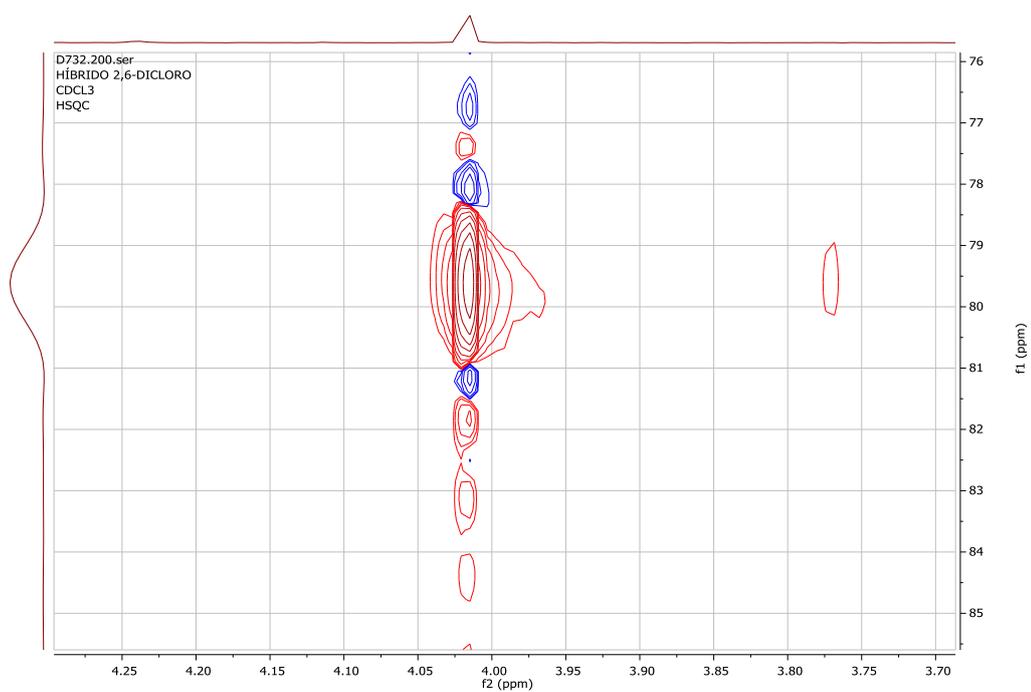
Figura 40 - Mapa de contorno HSQC de **17** ( $\delta$  0,80–1,65; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )Figura 41 - Mapa de contorno HSQC de **17** ( $\delta$  3,70–4,25; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

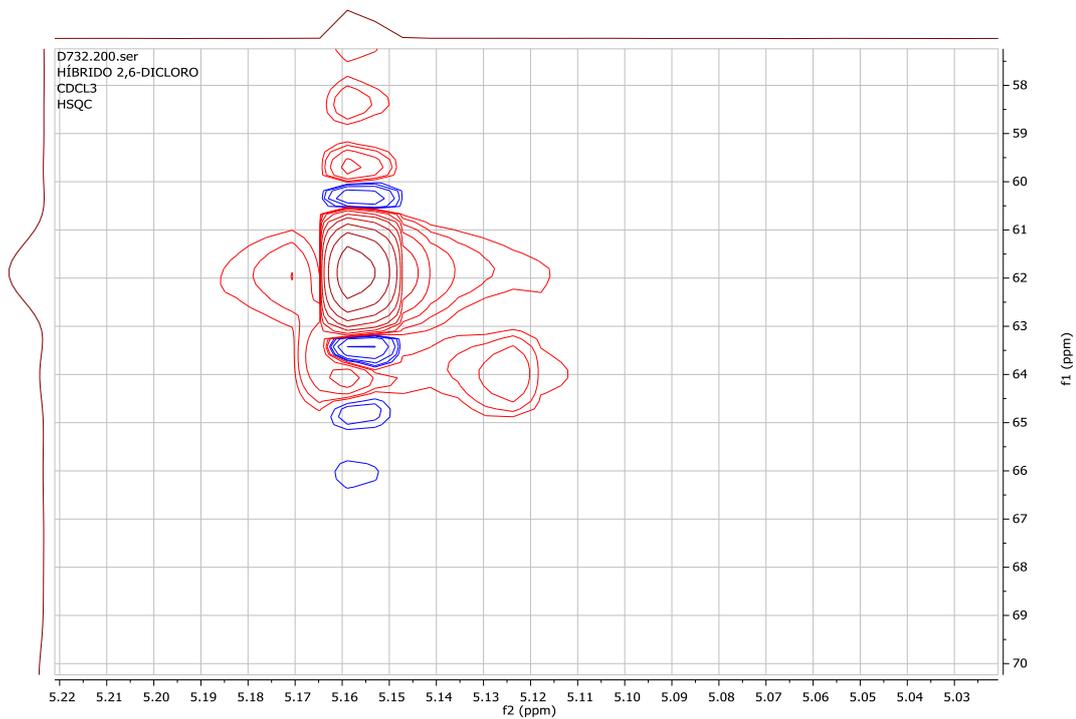
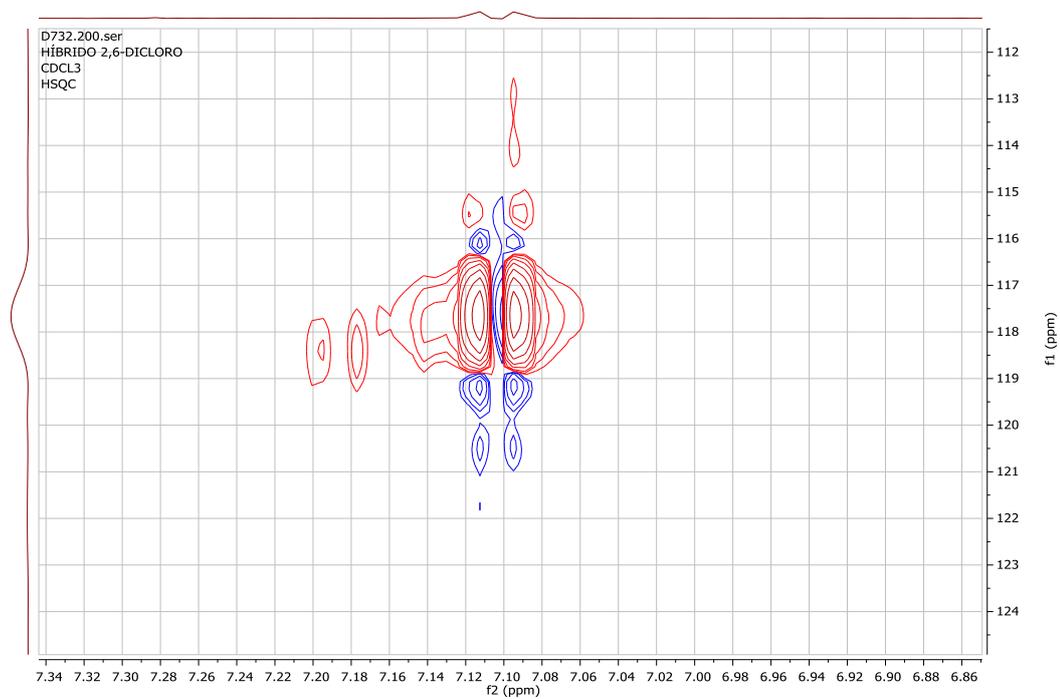
Figura 42 - Mapa de contorno HSQC de **17** ( $\delta$  5,03–5,22; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )Figura 43 - Mapa de contorno HSQC de **17** ( $\delta$  6,86–7,34; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

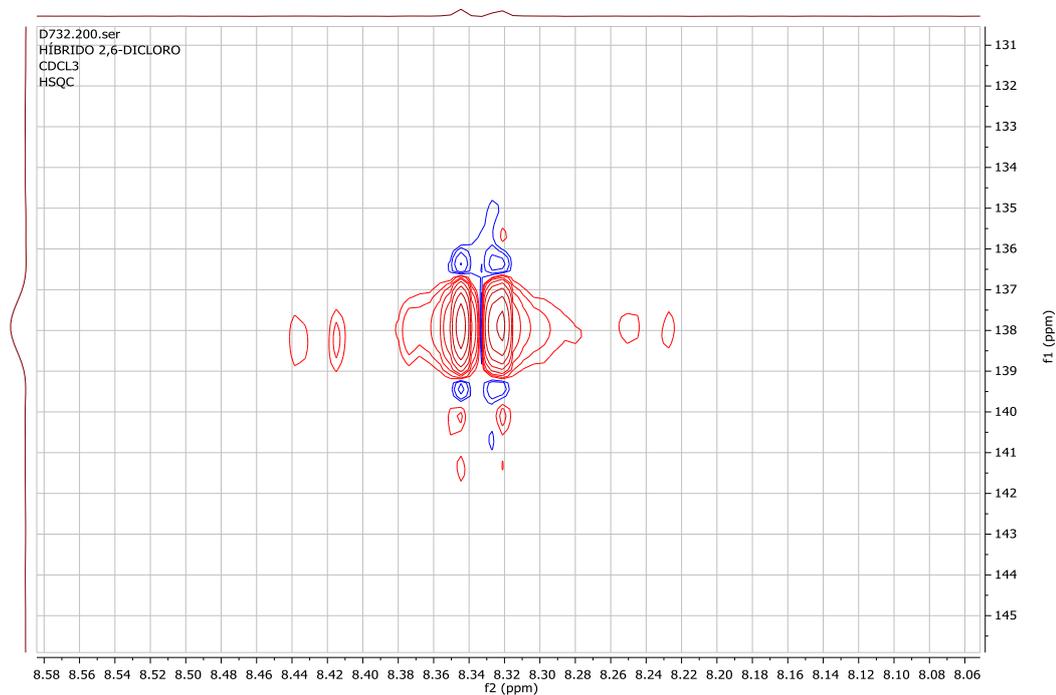
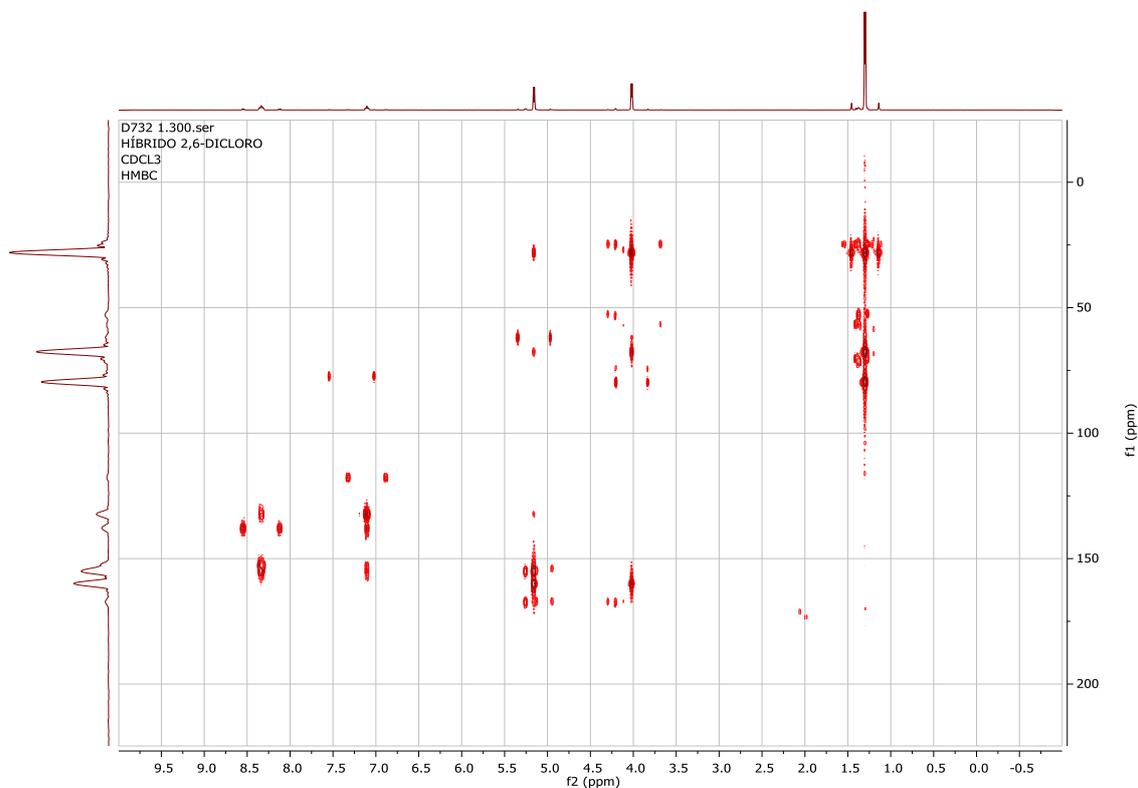
Figura 44 - Mapa de contorno HSQC de **17** ( $\delta$  8,06–8,58; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )Figura 45 - Mapa de contorno HMBC de **17** (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

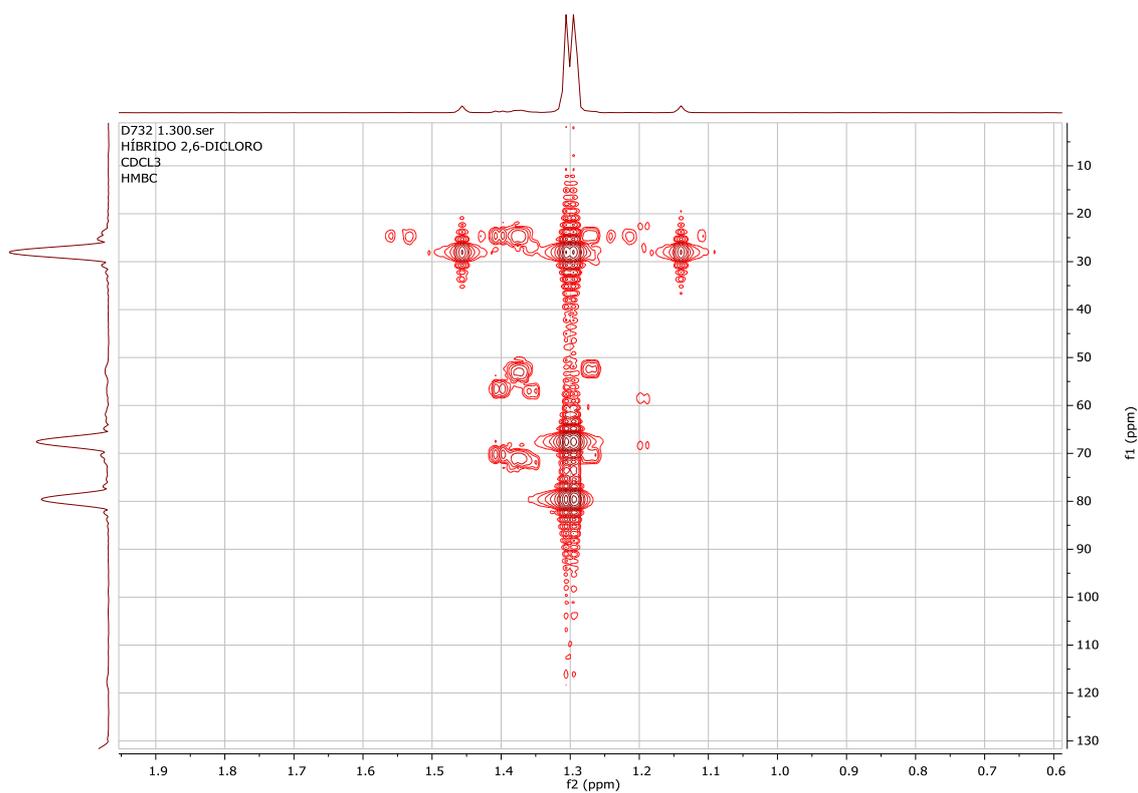
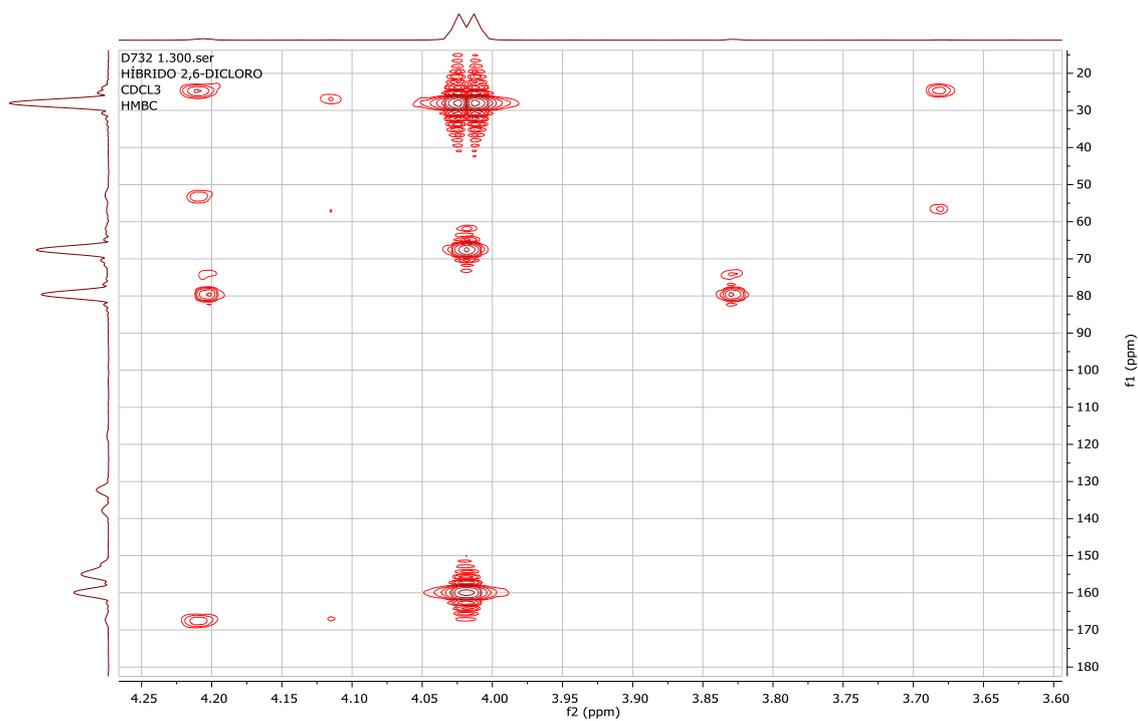
Figura 46 - Mapa de contorno HMBC de **17** ( $\delta$  0,60–1,90; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )Figura 47 - Mapa de contorno HMBC de **17** ( $\delta$  3,60–4,25; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

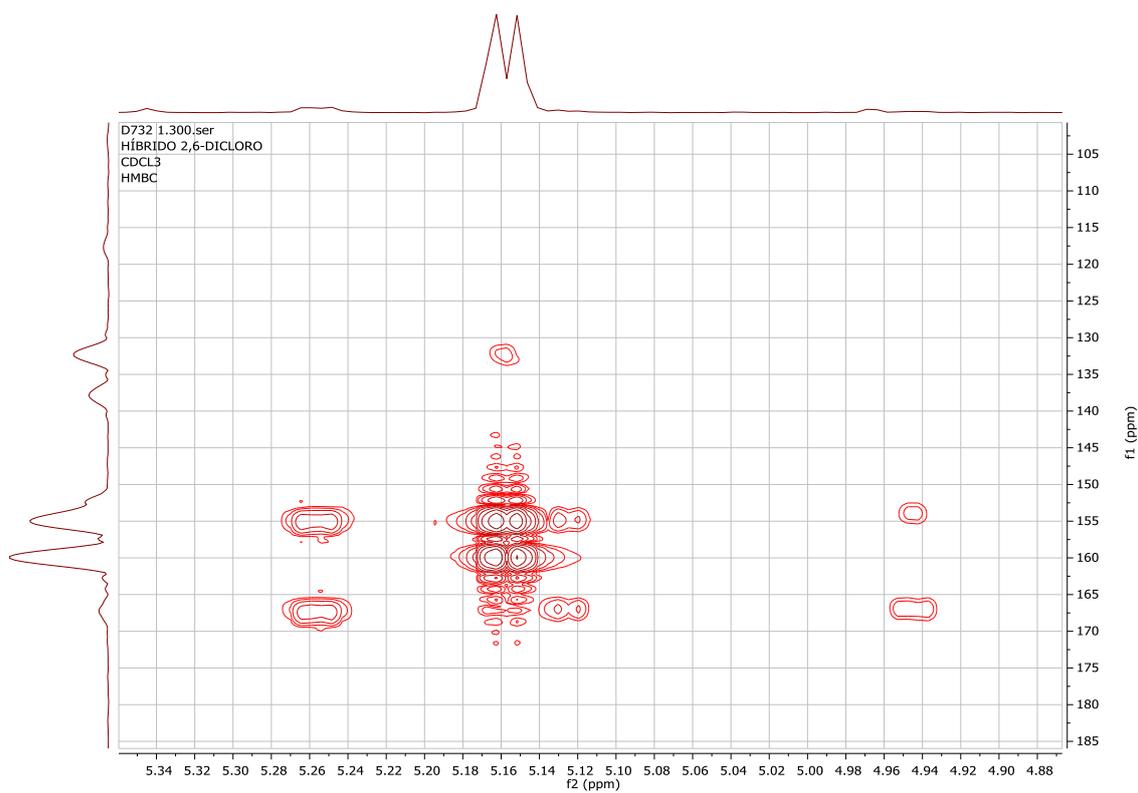
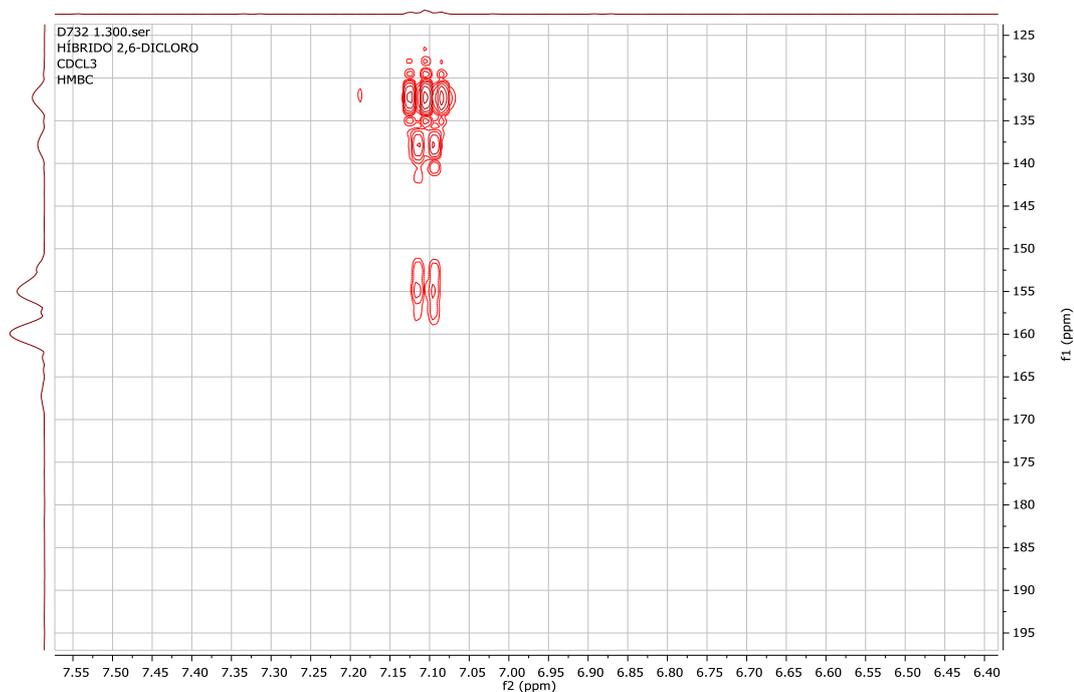
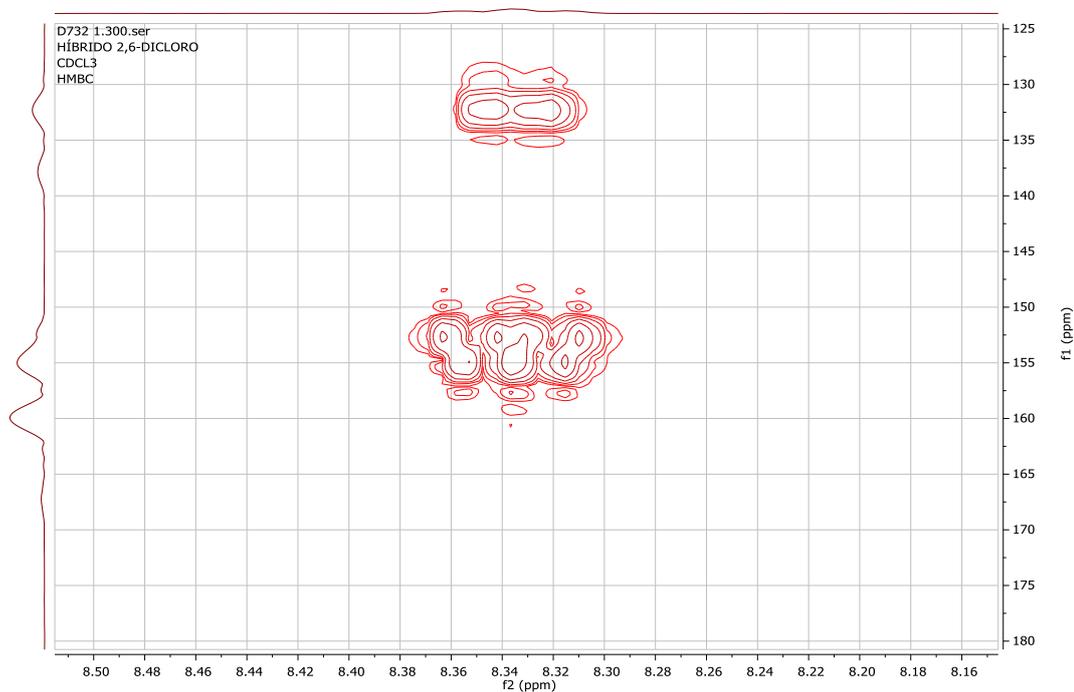
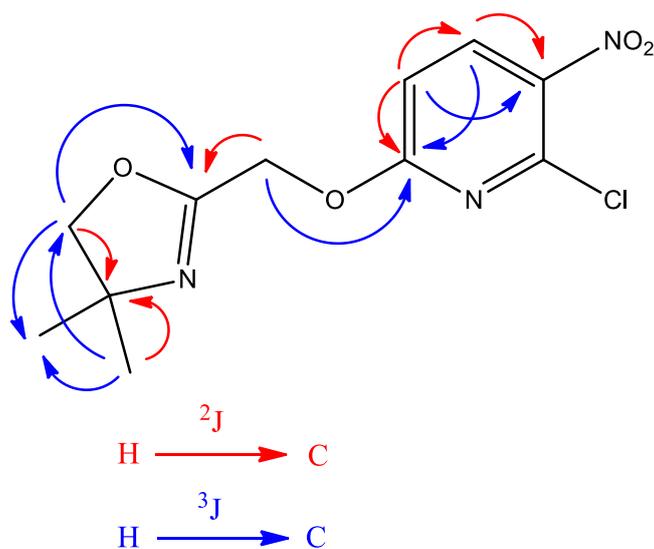
Figura 48 - Mapa de contorno HMBC de **17** ( $\delta$  4,80–5,45; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )Figura 49 - Mapa de contorno HMBC de **17** ( $\delta$  6,40–7,55; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

Figura 50 - Mapa de contorno HMBC de **17** ( $\delta$  8,16–8,50; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )Tabela 2 - Dados de RMN de **17** ( $\text{CDCl}_3$ )

Carbono	$\delta$ (em ppm)	<i>HSQC</i> ( $\delta$ H em ppm)	<i>HMBC</i>
2	159,9	-	H-5; H-6
4	67,6	-	H-7; H-5
5	79,6	4,02	H-7
6	61,9	5,16	-
7	28,1	1,30	H-7; H-5
2'	167,2	-	-
3'	132,3	-	H-4'; H-5'
4'	137,9	8,33	H-5'
5'	117,9	7,10	-
6'	154,9	-	H-6; H-4'; H-5'

Fonte: do autor, 2016.

Figura 51 - Correlações H–C observadas no mapa de contorno HMBC de **17**.



Fonte: do autor, 2016.

No espectro de HMBC de nitrogênio ( $^{15}\text{N}$ ) foi possível observar o acoplamento do hidrogênio em  $\delta$  1,30 com o nitrogênio do anel oxazolinico ( $\delta$  247,6;  $^3J$ ) (Figura 53), e este, acopla também com o hidrogênio em  $\delta$  5,16 ( $^3J$ ) (Figura 54). Outra correlação que pôde ser observada foi entre o hidrogênio em  $\delta$  7,10 com o nitrogênio do anel piridinico ( $\delta$  271,42) (Figura 55).

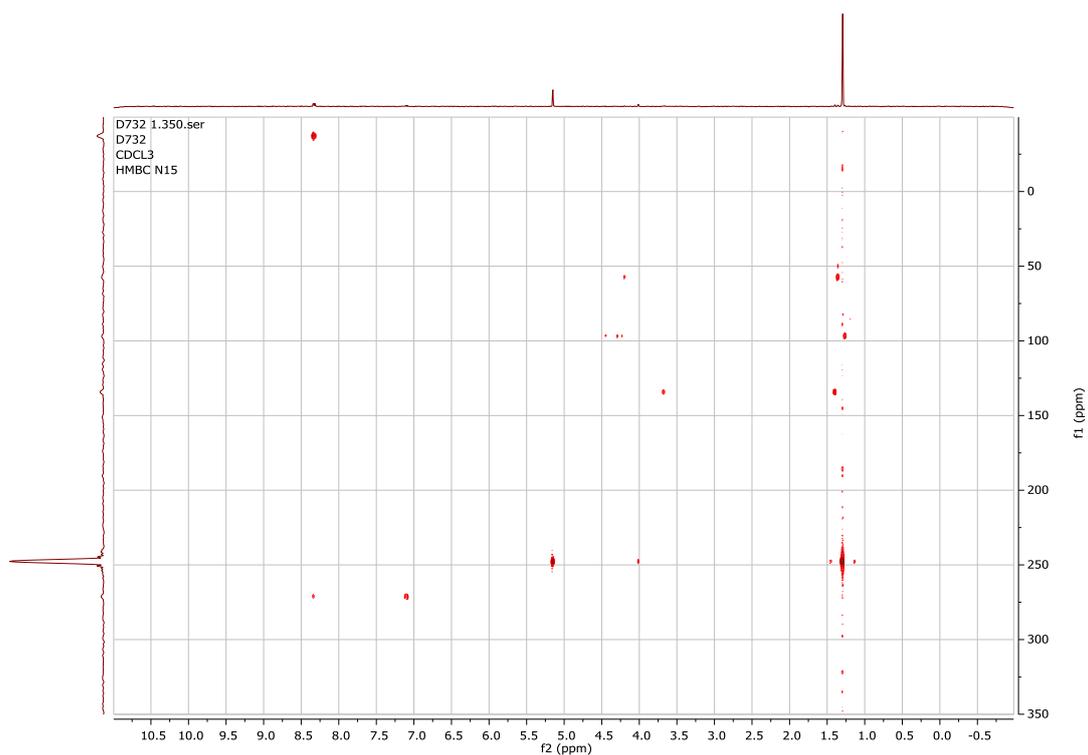
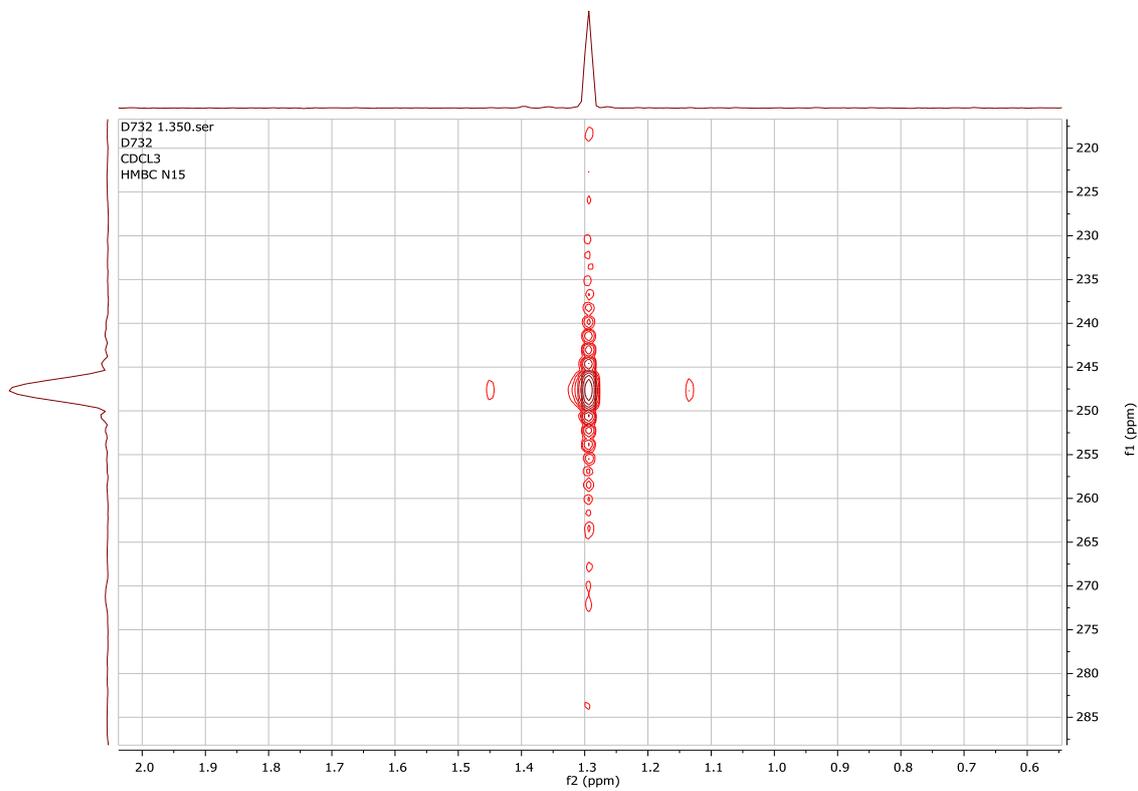
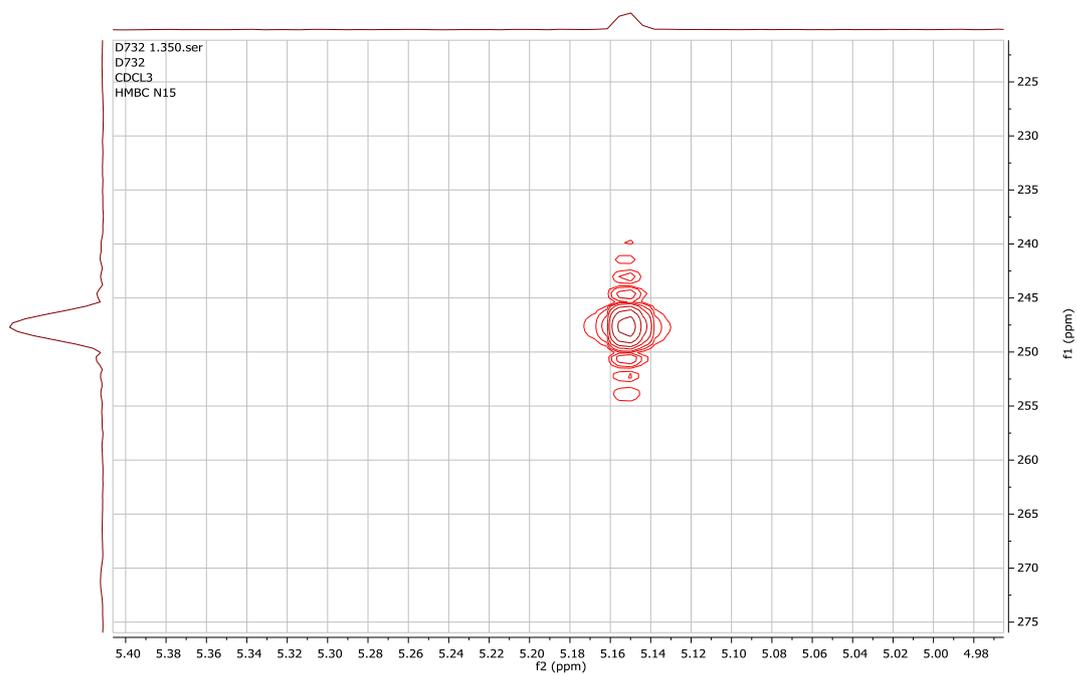
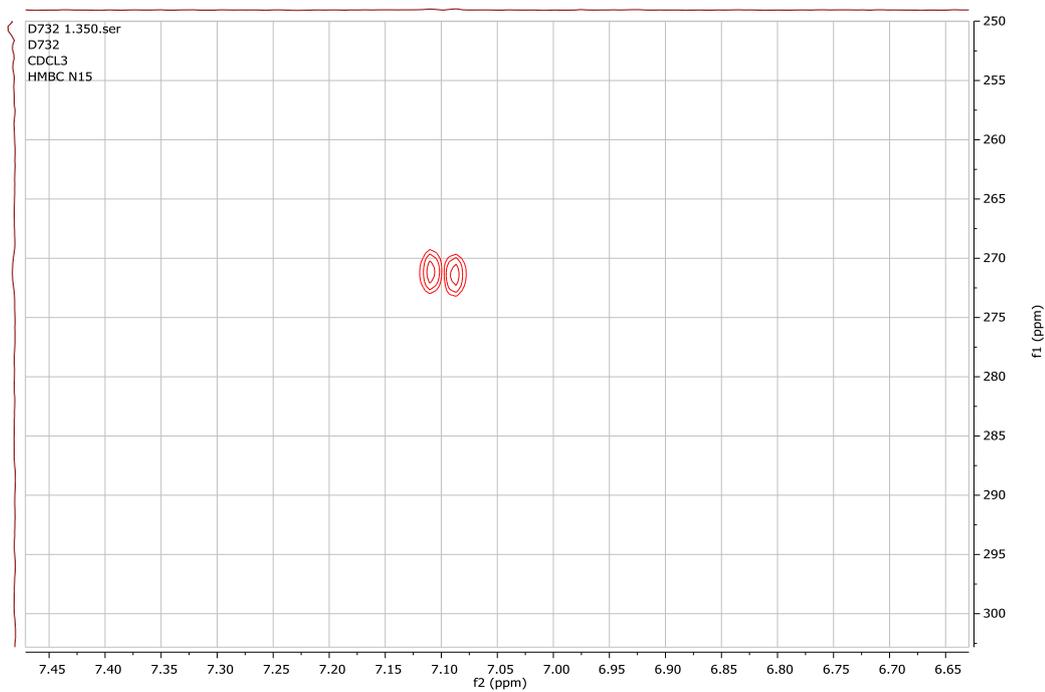
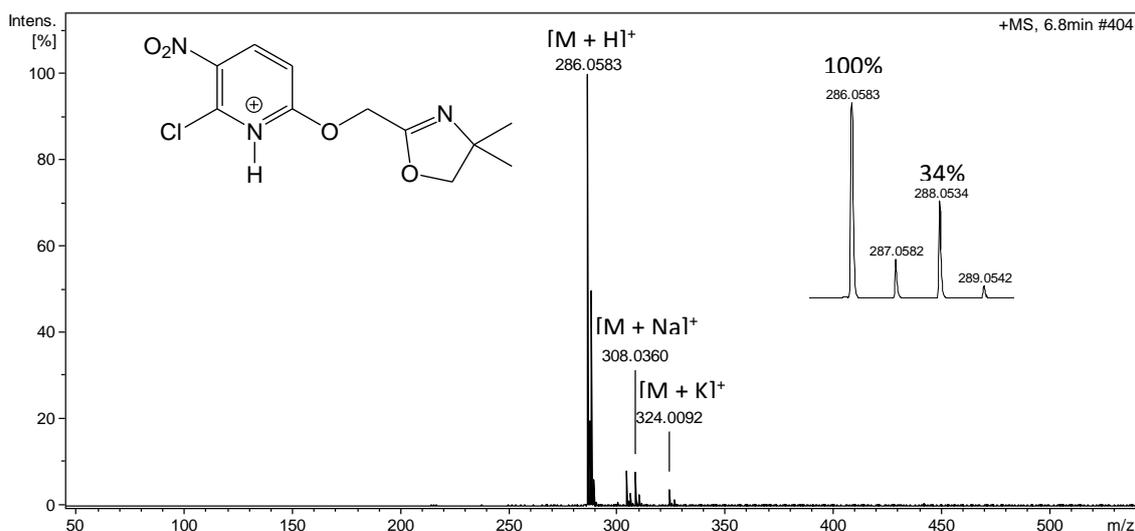
Figura 52 - Mapa de contorno HMBC  $^{15}\text{N}$  de **17** (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )Figura 53 - Mapa de contorno HMBC  $^{15}\text{N}$  de **17** ( $\delta$  0,60–2,00; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

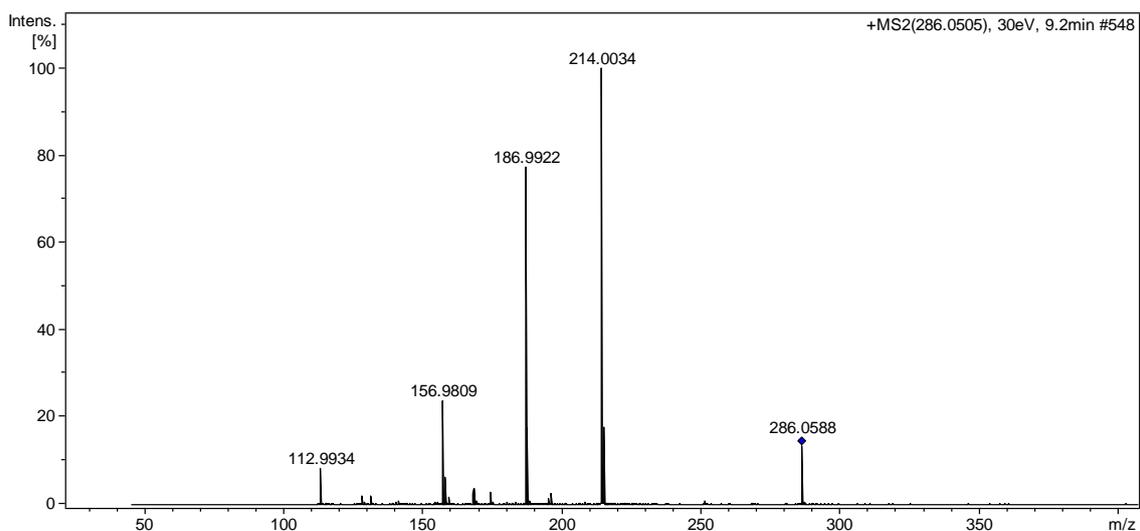
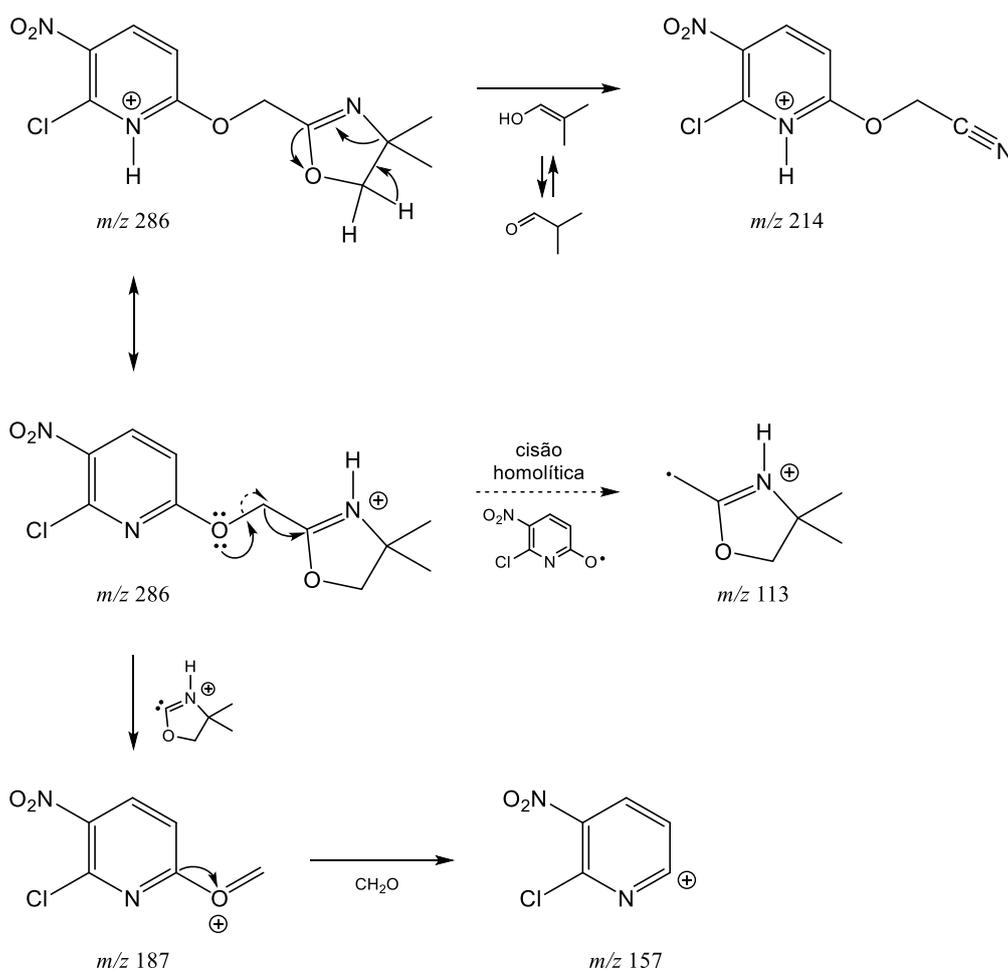
Figura 54 - Mapa de contorno HMBC  $^{15}\text{N}$  de **17** ( $\delta$  4,98–5,40; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )Figura 55 - Mapa de contorno HMBC  $^{15}\text{N}$  de **17** ( $\delta$  6,65–7,45; 400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )

A análise do híbrido **17** por EM-IES-(+) (Figura 56) em alta resolução, permitiu confirmar a fórmula molecular  $C_{11}H_{12}ClN_3O_4$ , com índice de deficiência de hidrogênio igual a sete. O sinal referente à molécula protonada foi observado em  $m/z$  286,0583  $[M + H]^+$ , calculado para  $C_{11}H_{13}ClN_3O_4^+$ , 286,0589 ( $\Delta -2,1$ ). Também foram observados os sinais referentes às moléculas cationizadas com sódio e potássio em  $m/z$  308,0360  $[M + Na]^+$ , e 324,0092  $[M + K]^+$ , respectivamente. Foi observado ainda o padrão isotópico  $[M + H]^+$  (100%) e  $[M + 2 + H]^+$  (34%), que caracteriza a presença de cloro.

Figura 56 - EM-IES-(+) alta resolução do composto **17**



O sinal referente à molécula protonada  $m/z$  286 foi submetido à análise por EM sequencial (EM/EM), sendo observados quatro sinais majoritários de  $m/z$  214, 187, 157 e 113 (Figura 57). A abertura do anel oxazolínico, através de uma clivagem heterolítica, resultou na formação do sinal de  $m/z$  214. O sinal de  $m/z$  187 foi atribuído à clivagem heterolítica e eliminação do anel oxazolínico, seguido da eliminação neutra de 30  $u$  ( $CH_2O$ ) que resultou no fragmento de  $m/z$  157. O sinal de  $m/z$  113 foi atribuído à clivagem homolítica entre o oxigênio e o C-6 com retenção da carga no anel oxazolínico (Figura 58).

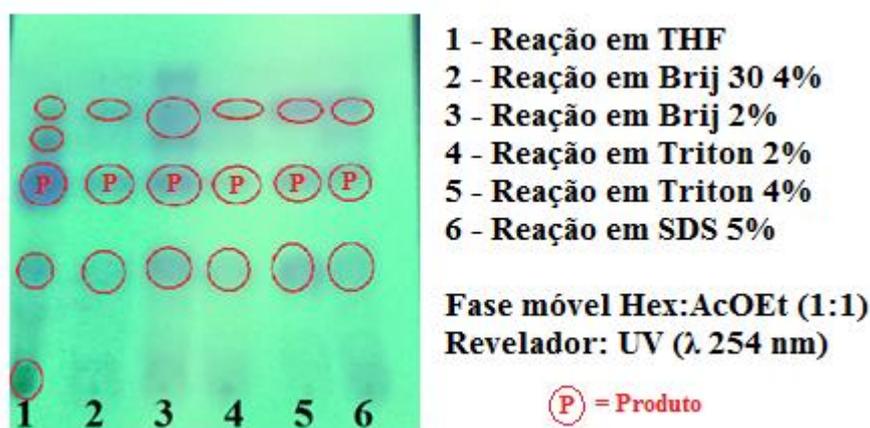
Figura 57 - EM-EM-IES-(+) do composto **17**Figura 58 – Proposta de fragmentação para **17**

As reações de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  utilizando a 2-cloro-3-nitropiridina (**15**) e 1-cloro-2-nitrobenzeno (**16**) não levaram à formação dos produtos de interesse utilizando a

metodologia I. Existem dois fatores que podem explicar este resultado: I) a menor reatividade destes substratos frente à  $S_NAr$ , quando comparados a **14**, uma vez que este composto possui uma maior deficiência eletrônica e II) o impedimento estérico que o grupo nitro pode causar, dificultando o ataque no carbono ligado ao cloro.

Com intuito de contribuir com metodologias sintéticas mais brandas, a reação para formação do híbrido **17** foi realizada em soluções aquosas de surfactantes (Brij 30, Triton e SDS), com a substituição da base para formação do nucleófilo, já que o hidreto de sódio reage vigorosamente com a água. Além disso, a troca de hidreto de sódio por hidróxido de sódio está de acordo com o item 12 das diretrizes da Química Verde (“química segura para a prevenção de acidentes, substâncias sendo escolhidas para minimizar possíveis acidentes”), além de contribuir com a diminuição dos custos, já que o hidróxido de sódio é menos oneroso. Cabe destacar que foi possível observar a formação do produto em todas metodologias avaliadas (Figura 59). Estes resultados são promissores, pois comprovam que a reação para formação de **17**, utilizando  $S_NAr$  pode ser realizada em “solventes verdes”.

Figura 59 – Cromatoplaca da reação em THF e em soluções de surfactantes



Fonte: do autor, 2016.

## 5 CONCLUSÕES

As oxazolinas **9** e **10** (52 e 75% de rendimento, respectivamente) foram obtidas pelas metodologias tradicionais, utilizando solventes orgânicos. Entretanto, as reações em água não levaram a formação dos produtos de interesse, mesmo com alterações nas concentrações de surfactante, na natureza dos mesmos, na temperatura e força iônica do meio.

O híbrido **17**, inédito na literatura, foi obtido em 60% de rendimento pela reação de  $S_NAr$  entre a oxazolina **9** e a 2,6-dicloro-3-nitropiridina (**14**). As reações envolvendo a 2-cloro-3-nitropiridina (**15**) e 1-cloro-2-nitrobenzeno (**16**) não levaram à formação de produtos nas condições avaliadas.

A catálise micelar utilizando os surfactantes Brij 30 (2 e 4%), Triton (2 e 4%) e SDS (5%) permitiu a formação do híbrido **17** em meio aquoso. Além disto, para realizar a  $S_NAr$  em água, ocorreu a troca de hidreto de sódio por hidróxido de sódio, sendo que esta alteração está de acordo com o item 12 das diretrizes da Química Verde (“química segura para a prevenção de acidentes, substâncias sendo escolhidas para minimizar possíveis acidentes”).

## REFERÊNCIAS

- ALFONSI, K. *et al.* Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. **Green Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 31-36, 2008.
- AMARAL, A. T. do; MONTANARI, C. A. Química Medicinal: 25 anos de planejamento racional de fármacos. **Química Nova**, v. 25, p. 39-44, 2002.
- AMR, A. E. *et al.* Anticancer activities of some newly synthesized pyridine, pyrane, and pyrimidine derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 14, n. 16, p. 5481-5488, 2006.
- ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green chemistry theory and practice**. 3. ed. Oxford: Oxford University Press, 2000. 135 p.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos** - 2ª ed. - Porto Alegre: artmed, 2008.
- BATISTA, J. H. C. *et al.* Directed Functionalization of Halophenyl-2-oxazolines with TMPMgCl·LiCl. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 5, p. 967-977, 2015.
- BAYRAK, H. *et al.* Synthesis of some new 1, 2, 4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities. **European journal of medicinal chemistry**, v. 44, n. 11, p. 4362-4366, 2009.
- BEREZIN, I. V.; MARTINEK, K.; YATSIMIRSKII, A. K. Physicochemical foundations of micellar catalysis. **Russian Chemical Reviews**, v. 42, n. 10, p. 787, 1973.
- BROCKMAN, R. W. *et al.* Observations on the antileukemic activity of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohydrazone. **Cancer research**, v. 16, n. 2, p. 167-170, 1956.
- BRUICE, P. Y. **Química orgânica**, 4ª ed., v.2, São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.
- BRUMANO, L. P.; SOLER, M. F.; DA SILVA, S. S. Recent Advances in Sustainable Production and Application of Biosurfactants in Brazil and Latin America. **Industrial Biotechnology**, v.12, n.1, p. 31-39, 2016.
- BUZETO, F. A.; CAMPOS, J. S. C. Modificação do ângulo de contato de amostras de borracha natural submetida a tratamento por descarga corona. In: **Congresso CONAMET**. 2004.
- CLOSOSKI, G. C. **Estudo da adição de cupratos oxazolinicos à nitro olefinas. Aplicação na síntese do (±) Baclofen**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, 2001.
- COSTA, T. H. C. *et al.* Caracterização de filmes de poliéster modificados por plasma de O<sub>2</sub> a baixa pressão. **Revista matéria**, v. 13, n. 1, p. 65-76, 2008.

CUYPERS, C. *et al.* The estimation of PAH bioavailability in contaminated sediments using hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and Triton X-100 extraction techniques. **Chemosphere**, v. 46, n. 8, p. 1235-1245, 2002.

DANI, S. **Catálise micelar da decomposição do p-nitrofenildifenilfosfato na presença de surfactantes com um ou dois grupos lipofílicos.** 1991. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

DE MORAES, S. L.; REZENDE, M. O. O. Determinação da concentração micelar crítica de ácidos húmicos por medidas de condutividade e espectroscopia. **Química Nova**, v. 27, p. 701-705, 2004.

DOMÍNGUEZ, A. *et al.* Determination of critical micelle concentration of some surfactants by three techniques. **Journal of Chemical Education**, v. 74, n. 10, p. 1227, 1997.

DUPLAIS, C.; KRASOVSKIY, A.; LIPSHUTZ, B. H. Organozinc Chemistry Enabled by Micellar Catalysis. Palladium-Catalyzed Cross-Couplings between Alkyl and Aryl Bromides in Water at Room Temperature. **Organometallics**, v. 30, n. 22, p. 6090-6097, 2011.

FENDLER, J. E.; FENDLER, J. 1<sup>th</sup> ed. Academic Press Inc: New York, 1975.

FOYE, W. O. **Foye's principles of medicinal chemistry.** Eds. Thomas L. Lemke, and David A. Williams. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

GANT, T. G.; MEYERS, A. I. The chemistry of 2-oxazolines (1985–present). **Tetrahedron**, v. 50, n. 8, p. 2297-2360, 1994.

GISVOLD, O.; WILSON, C. O. Introduction. In: DANIELS, T. C.. **Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry.** 6. ed. Philadelphia: Lippincott, 1971. Cap. 1. p. 1-3.

GUEIFFIER, A. *et al.* Synthesis of acyclo-C-nucleosides in the imidazo [1, 2-a] pyridine and pyrimidine series as antiviral agents. **Journal of medicinal chemistry**, v. 39, n. 14, p. 2856-2859, 1996.

HACKENBERG, H.; KLINGENBERG, M. Molecular weight and hydrodynamic parameters of the adenosine 5'-diphosphate-adenosine 5'-triphosphate carrier in Triton X-100. **Biochemistry**, v. 19, n. 3, p. 548-555, 1980.

HALDER, M. *et al.* Reorganization Energy and Stokes Shift Calculations from Spectral Data as New Efficient Approaches in Distinguishing the End Point of Micellization/Aggregation. **Analytical Methods**, 2016.

HARTANI, K. A. Micellar catalytic oxidation of ascorbic acid by potassium dichromate. **Research Journal of Chemical Sciences**, v.4, n.6, p.82-89, 2014.

HASSANI, R. *et al.* New chiral 4-substituted 2-cyanoethyl-oxazolines: Synthesis and assessment of some biological activities. **Chemico-biological interactions**, v. 217, p. 41-48, 2014.

HEERKLOTZ, H. Interactions of surfactants with lipid membranes. **Quarterly Reviews Of Biophysics**. Cambridge, p. 205-264, 2008.

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY. **GLOSSARY OF TERMS USED IN MEDICINAL CHEMISTRY: IUPAC Recommendations**. 1998. Disponível em: <<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/medchem/>>. Acesso em: 24 mar. 2016.

IOST, C. A. R.; RAETANO, C. G. Tensão superficial dinâmica e ângulo de contato de soluções aquosas com surfactantes em superfícies artificiais e naturais. **Engenharia Agrícola**, p. 670-680, 2010.

ISLEY, N. A. *et al.* Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions in Water Enabled by Micellar Catalysis. **Organic Letters**, v. 17, n. 19, p. 4734-4737, 2015.

JACOB, S. L. **What is actually meant by "surface area per molecule"?** 2016. Disponível em: <<https://www.quora.com/What-is-actually-meant-by-surface-area-per-molecule>>. Acesso em: 23 fev. 2016.

KING, P. R. *et al.*  $\alpha$  2-Adrenoceptor and catecholamine-insensitive binding sites for [<sup>3</sup>H] rilmenidine in membranes from rat cerebral cortex. **European journal of pharmacology**, v. 218, n. 1, p. 101-108, 1992.

KRASOVSKIY, A.; DUPLAIS, C.; LIPSHUTZ, B. H. Zn-mediated, Pd-catalyzed cross-couplings in water at room temperature without prior formation of organozinc reagents. **Journal of American Chemical Society**, v. 131, p. 15592-15593, 2009.

KRASOVSKIY, A.; DUPLAIS, C.; LIPSHUTZ, B. H. Stereoselective Negishi-like couplings between alkenyl and alkyl halides in water at room temperature. **Organic Letters**, v. 12, n. 21, p. 4742-4744, 2010.

KRASOVSKIY, A.; LIPSHUTZ, B. H. Highly Selective Reactions of Unbiased Alkenyl Halides and Alkylzinc Halides: Negishi-Plus Couplings. **Organic letters**, v. 13, n. 15, p. 3822-3825, 2011.

KUMAR, D.; NEO, K.; RUB, M. A. Interaction between copper (II) complex of glycylphenylalanine and ninhydrin in aqueous-micellar solutions of gemini surfactants. **Journal of Molecular Liquids**, v. 212, p. 872-878, 2015.

LABORATÓRIOS SERVIER DO BRASIL, Medicamentos, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <http://www.saisdaterra.com.br/hyperium-1mg-30-comp>. Acesso em: 18 fev. 2016.

LANCASTER, M. **Green Chemistry**. Cambridge: Royal Society Of Chemistry, 2002. 334 p.

- LA SORELLA, G.; STRUKUL, G.; SCARSO, A. Recent advances in catalysis in micellar media. **Green Chemistry**, v. 17, p. 644-683, 2014.
- LENNOX, A. J. J.; LLOYD-JONES, G. C. Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 1, p. 412-443, 2014.
- LIPSHUTZ, B. H.; ABELA, A. R. Micellar catalysis of Suzuki-Miyaura cross-couplings with heteroaromatics in water. **Organic Letters**, v. 10, n. 23, p. 5329-5332, 2008.
- LIPSHUTZ, B. H. *et al.* “Click” and Olefin Metathesis Chemistry in Water at Room Temperature Enabled by Biodegradable Micelles. **Journal of chemical education**, v. 90, n. 11, p. 1514-1517, 2013.
- LIPSHUTZ, B. H. *et al.* Manipulating Micellar Environments for Enhancing Transition Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. **The Journal of organic chemistry**, v. 76, n. 12, p. 5061-5073, 2011.
- LIPSHUTZ, B. H. *et al.* TPGS-750-M: a second-generation amphiphile for metal-catalyzed cross-couplings in water at room temperature. **The Journal of organic chemistry**, v. 76, n. 11, p. 4379-4391, 2011.
- LIPSHUTZ, B. H.; GHORAI, S. Organocatalysis in Water at Room Temperature with In-Flask Catalyst Recycling. **Organic letters**, v. 14, n. 1, p. 422-425, 2011.
- LIPSHUTZ, B. H.; GHORAI, S. Transition-metal-catalyzed cross-couplings going green: in water at room temperature. **Aldrichimica Acta**, v. 41, n. 3, p. 59-72, 2008.
- LIPSHUTZ, B. H.; MOSER, R.; VOIGTRITTER, K. R. Miyaura Borylations of Aryl Bromides in Water at Room Temperature. **Israel journal of chemistry**, v. 50, n. 5-6, p. 691-695, 2010.
- MANIASSO, N. Ambientes micelares em química analítica. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 87-93, 2001.
- MARTINS, C. *et al.* Antimicrobial activity of new green-functionalized oxazoline-based oligomers against clinical isolates. **SpringerPlus**, v. 4, n. 1, p. 1, 2015.
- MINKLER, S. R. K.; LIPSHUTZ, B. H.; KRAUSE, N. Gold catalysis in micellar systems. **Angewandte Chemie**, v. 123, n. 34, p. 7966-7969, 2011.
- MIYAURA, N.; YAMADA, K.; SUZUKI, A. A new estereospecific cross-acoupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. **Tetrahedron Letters**. Sapporo, v. 20, p. 3437-3440. 1979.
- MONTANARI, C. A. A química medicinal na próxima década. **Química Nova**, v. 23, n. 1, p. 134-137, 2000.
- NICKLAS, W. J.; VYAS, I.; HEIKKILA, R. E. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-

methyl-4-phenyl-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine. **Life sciences**, v. 36, n. 26, p. 2503-2508, 1985.

NISHIKATA, T.; LIPSHUTZ, B. H. Allylic Ethers as Educts for Suzuki– Miyaura Couplings in Water at Room Temperature. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 34, p. 12103-12105, 2009.

OLIVEIRA, A. R. M. *et al.* 2-Oxazolinas Quirais: Algumas Aplicações Como Indutores de Assimetria em Reações Orgânicas. **Química Nova**, v. 22, n. 6, p. 855, 1999.

PATRICK, G. L.. **An introduction to medicinal chemistry**. Oxford: Oxford University Press, 1995. 348 p.

PENIKELAPATI, H. R.; AMBATI, S.; TV, M.; AMBATI, N. B. New and improved synthesis of valsartan: an antihypertensive drug. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 2, n. 4, p. 632-639, 2011.

PERNAK, J. *et al.* Synthesis and anti-microbial activities of some pyridinium salts with alkoxyethyl hydrophobic group. **European journal of medicinal chemistry**, v. 36, n. 11, p. 899-907, 2001.

PRASAD, A. S.; SATYANARAYANA, B. Synthesis of aryl 2-oxazolines from aromatic nitriles and aminoalcohols using magnetically recoverable Pd/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. **Der Pharma Chemica**, v. 4, p. 93-99, 2012.

PRIDGEN, L. N.; MILLER, G. Synthesis of 2-( $\alpha$ -hydroxyalkyl)-1, 3-heterocyclic alcohols and aryl carbamates. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 20, n. 5, p. 1223-1230, 1983.

ROSSI, C. G. F. T. *et al.* Tensoativos: uma abordagem básica e perspectiva para a aplicabilidade industrial. **Revista Universidade Rural, Série Ciências Exatas e da Terra**, v. 25, p. 59-71, 2006.

ROSEN, M. J.; KUNJAPPU, J. T. **Surfactants and interfacial phenomena**. John Wiley & Sons, 2012.

SANCHEZ-CAMAZANO, M.; SANCHEZ-MARTIN, M. J.; RODRIGUEZ-CRUZ, M. S. Sodium dodecyl sulphate-enhanced desorption of atrazine: Effect of surfactant concentration and of organic matter content of soils. **Chemosphere**, v. 41, n. 8, p. 1301-1305, 2000.

SANTOS, A. P.; PANAGIOTOPOULOS, A. Z. Determination of the critical micelle concentration in simulations of surfactant systems. **The Journal of chemical physics**, v. 144, n. 4, p. 44709, 2016.

SAR, P.; GHOSH, A.; SAHA, B. The influence of SDS micelle on the oxidative transformation of propanol to propionaldehyde by quinquivalent vanadium in aqueous medium at room temperature. **Research on Chemical Intermediates**, v. 41, n. 10, p. 7775-7784, 2015.

- SHAUGNNESSY, K. H. Metal-Catalyzed Cross-Couplings of Aryl Halides to Form C—C Bonds in Aqueous Media. **Metal-Catalyzed Reactions in Water**, p. 1-43, 2013.
- SHELDON, R. A. Green Chemistry, Catalysis and Valorization of Waste Biomass. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, 2016.
- SANSEVERINO, A. M. Síntese orgânica limpa. **Química Nova**, vol.23, n.1, p. 102-107, 2000.
- SIMON, M.; LI, C. Green chemistry oriented organic synthesis in water. **Chemical Society Reviews**, v. 41, p. 1415-1427, 2012.
- TANFORD, C. Micelle shape and size. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 76, n. 21, p. 3020-3024, 1972.
- TANG, L. *et al.* Green reform and practice on the drug synthetic reactions experiment course teaching, v.43, p.129-131, 2014.
- TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ-VELOSO, D. Reações de acoplamento cruzado de organossilanos catalisadas por paládio: aspectos históricos, sintéticos e mecanísticos. **Química Nova**, v. 30, n. 7, p. 1704-1720, 2007.
- VALLI, M. *et al.* Pyridinic analog of the natural product (–)-spectaline as potential adjuvant for the treatment of central nervous system disorders. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 25, n. 10, p. 2247-2250, 2015.
- VARGAS, A. G.; GRACIOLI, B. **Síntese de 2-oxazolona a partir da reação dos cianocompostos acetoneitrila e benzonitrila com um aminoálcool**. 2013. 45 f. TCC (Graduação) - Curso de Bacharelado em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco, 2013.
- VIEGAS JUNIOR, C. *et al.* Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. **Current medicinal chemistry**, v. 14, n. 17, p. 1829-1852, 2007.
- ZHANG, S. *et al.* Green process system engineering. **Huagong Xuebao**, v. 67, n.1, p.41-53, 2016.