REAÇÃO DE KNOEVENAGEL

POR: MARIANA MENDONÇA (IC-FAPERJ), NOEMI DE JESUS HILLER (DRª. PPGQ-UFF), NAYANE ABREU DO AMARAL E SILVA (DRª. PPGQ-UFF), DRª. DANIELA DE LUNA MARTINS (PPGQ-UFF)
REVISADO POR: DR. LEANDRO LARA DE CARVALHO (IMQ – CM UFRJ MACAÉ, LEANDROLARA10@YAHOO.COM.BR, HTTP://LATTES.CNPQ.BR/9677921464929562), DRª. THAIS BARRETO SANTOS (UFF - UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE, BARRETO.THAIS2006@GMAIL.COM, HTTP://LATTES.CNPQ.BR/3333099667634402)

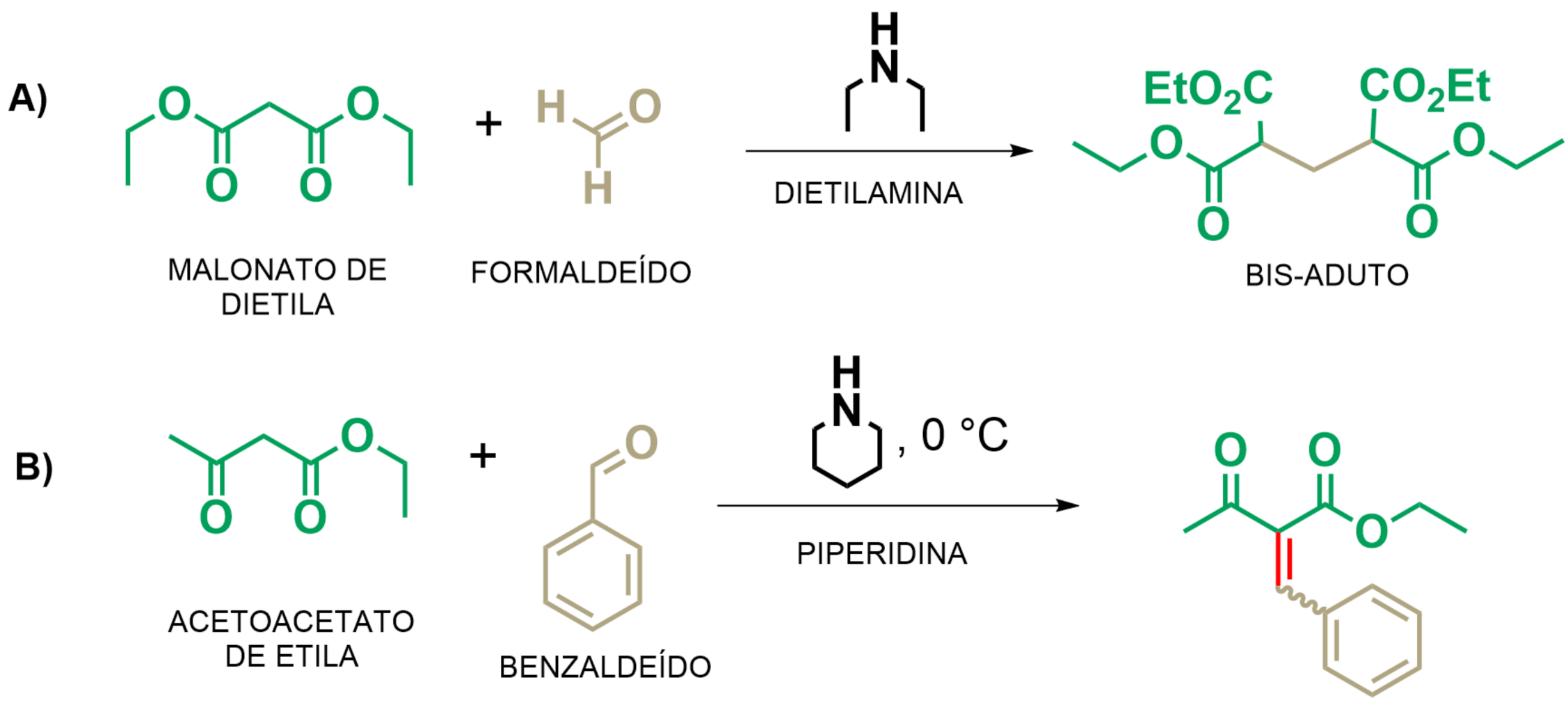
Faz mais de 120 anos que o alemão Heinrich Emil Albert Knoevenagel (Figura 1) descobriu uma reação que revolucionaria a química orgânica sintética e a maneira como os químicos obtinham ligações C=C. Essa reação pioneira foi tão importante que, posteriormente, foi chamada de condensação de Knoevenagel, em homenagem ao seu descobridor. [1]

Por ser altamente versátil, eficiente, escalonável e confiável, a condensação de Knoevenagel ainda é amplamente utilizada tanto no laboratório, como na indústria química. Portanto, essa reação é uma ferramenta muito importante para o químico atuante em Síntese Orgânica. Vamos conhecê-la?

Em seu trabalho inicial, Knoevenagel estudou a condensação entre o dietilmalonato e o formaldeído catalisada pela dietilamina, obtendo como produto o bis-aduto malonato de dietila (Esquema 1A). Posteriormente, visando obter alcenos substituídos, Knoevenagel desenvolveu uma metodologia empregando a piperidina como catalisador. Nessa reação, o acetoacetato de etila foi condensado com benzaldeído a 0 °C, obtendo-se um único produto: o 2-benzilideno-3-oxobutanoato de etila (Esquema 1B). [1b] [2]

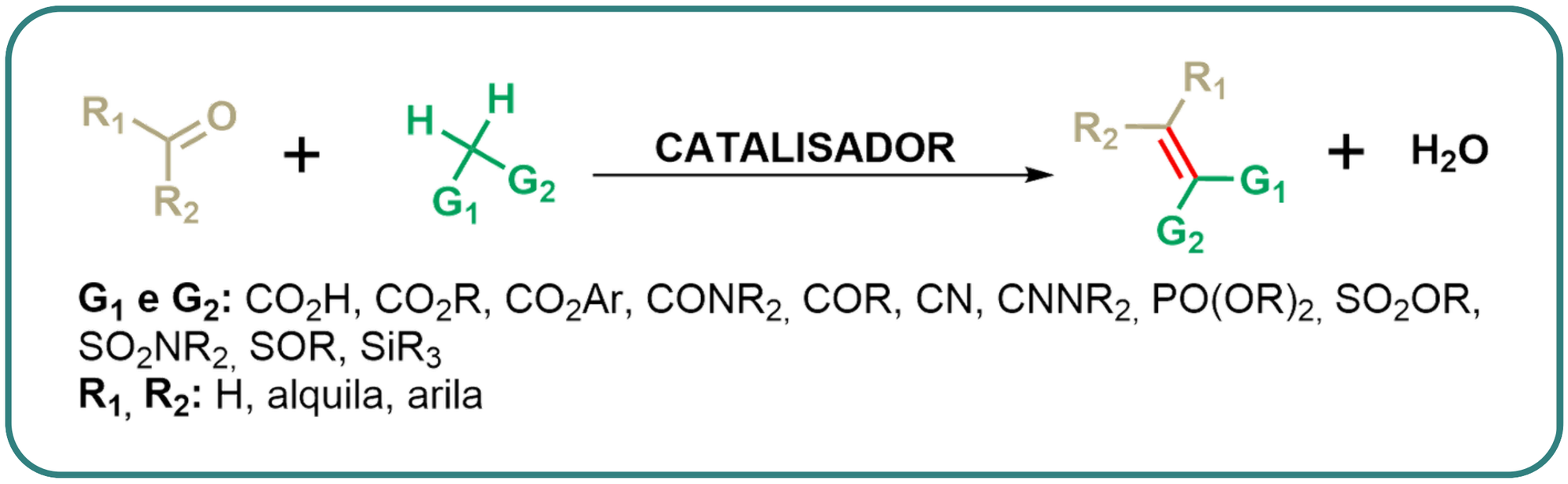


Figura 1 - Heinrich Emil Albert Knoevenagel (1865-1921)



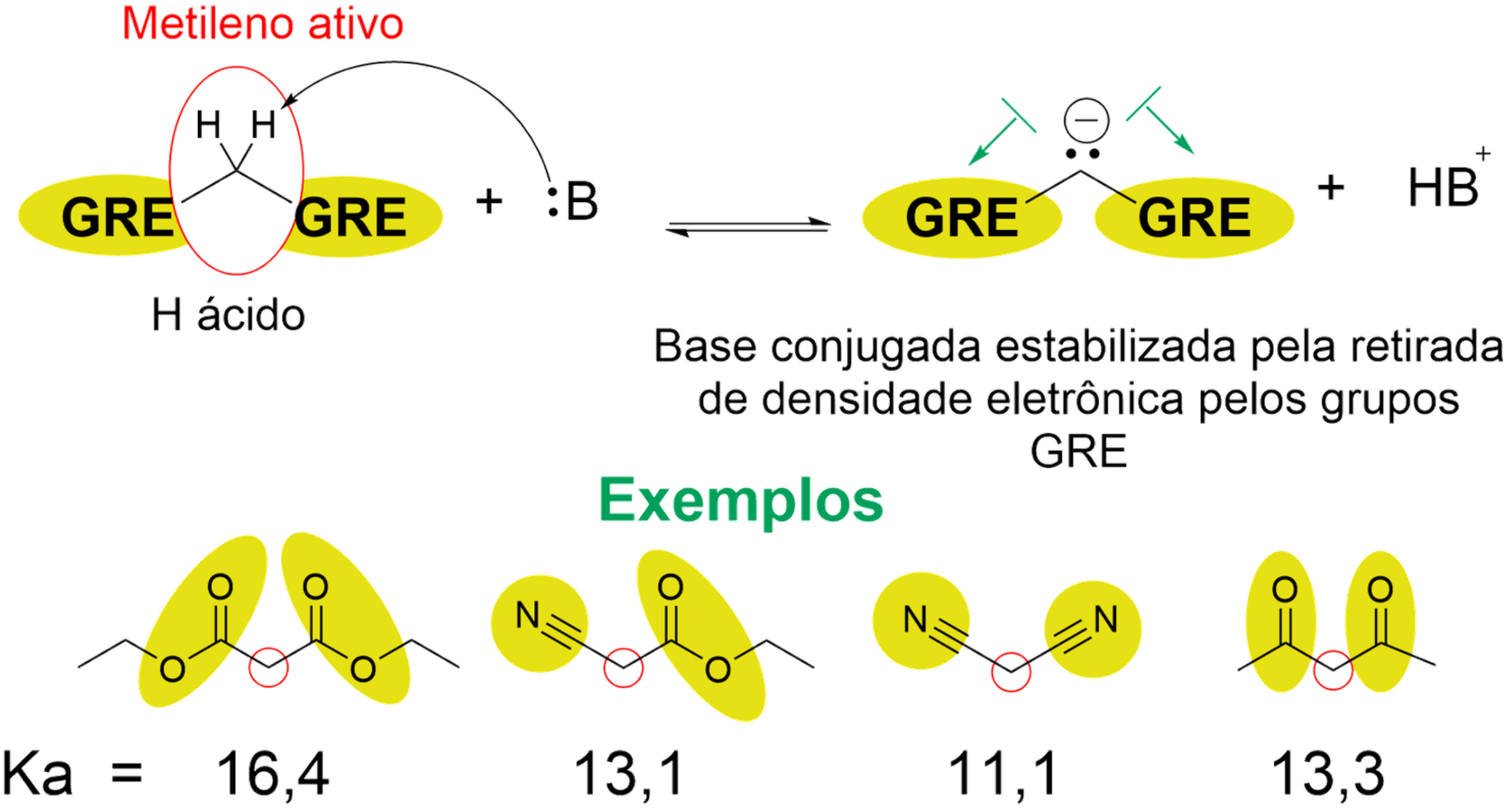
Esquema 1 - Reações iniciais de Emil Knoevenagel [1], [2]

Em termos gerais, atualmente, a condensação de Knoevenagel é a reação de aldeídos ou cetonas com compostos que possuem uma unidade CH2 (metileno) ácida (metileno ativo), na presença de bases fracas, para formar produtos α,β-instaurados (Esquema 2). [2], [3] Neste processo, elimina-se uma molécula de água, daí o nome condensação. A remoção da água do meio de reação desloca o equilíbrio no sentido dos produtos e isso pode ser feito pela adição de peneiras moleculares ou outros agentes desidratantes, ou ainda, por destilação azeotrópica.



Esquema 2 - Reação de Knoevenagel [2]

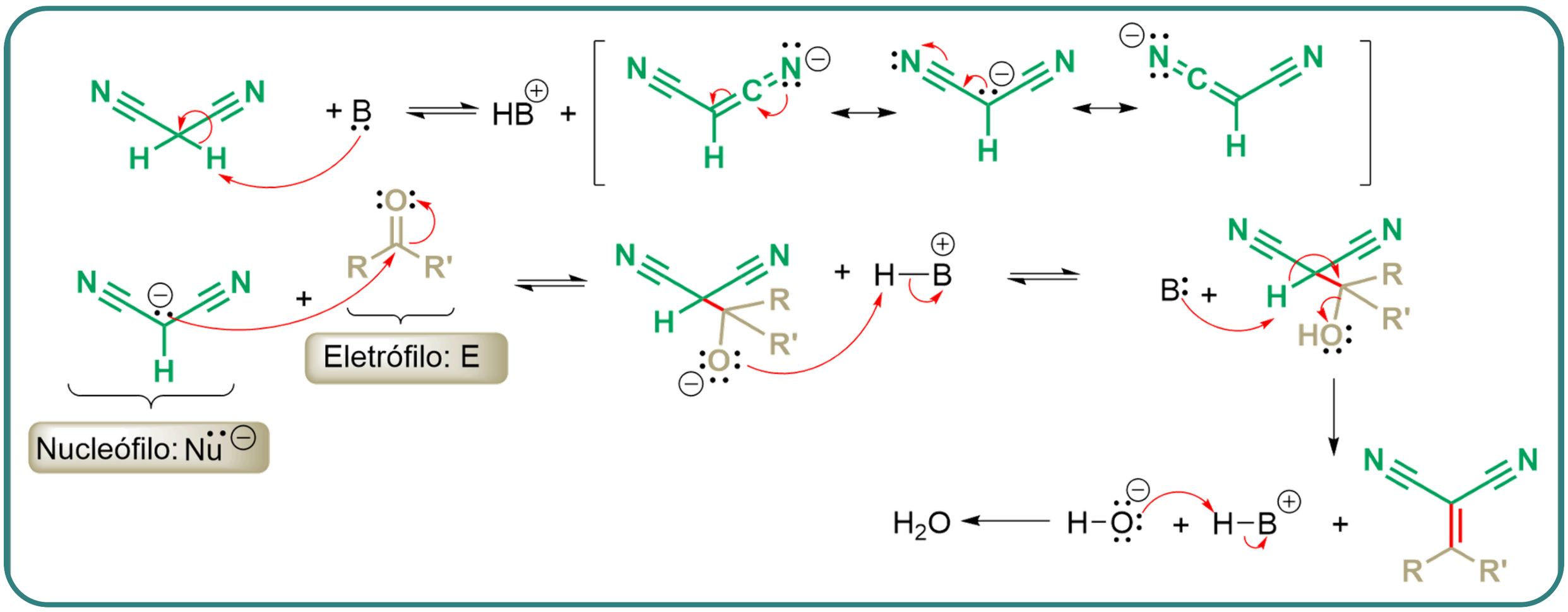
Os compostos ditos com metilenos ativos são aqueles que possuem a unidade CH2 ligada a grupos retiradores de densidade eletrônica (GRE) (C=O, CN, CO2R etc) capazes de estabilizar a base conjugada, ou seja, são compostos com metilenos ácidos (Esquema 3).



Esquema 3 - Acidez dos metilenos ligados a diferentes grupos retiradores de elétrons (GRE) [4], [5]

Nessa reação, forma-se uma C=C e considera-se que solventes polares apróticos, como a *N*,*N*-dimetilformamida (DMF), possam ser vantajosos no processo de eliminação 1,2 que gera a ligação dupla. É possível formar diastereoisômeros *E* e *Z*. Normalmente, o produto majoritário é o termodinamicamente mais estável e a seletividade depende de fatores espaciais. [2]

Os aldeídos e cetonas atuam como eletrófilos (E) nesta reação, sendo que os aldeídos comumente são mais reativos que as cetonas exatamente por serem, de forma geral, melhores eletrófilos: menos impedidos e com o carbono mais eletrofílico (pobre em elétrons). [4] A reação de Knoevenagel pode ser considerada uma modificação da reação aldólica. [6] Na reação de Knoevenagel catalisada por base, esta pode abstrair um hidrogênio do metileno ativo, formando uma base conjugada nucleofílica (Nü-) que ataca o eletrófilo (E) (aldeído ou cetona). [7] O produto desta adição é um intermediário tetraédrico negativamente carregado, que é protonado a seguir. A remoção do segundo H+ do metileno ativo pela base, e eliminação de OH- como grupo de saída é a etapa onde a ligação C=C é formada (Esquema 4). Ao final, a base é restituída e o OH- liberado é transformado em H2O, de forma que podemos dizer que a água foi eliminada no processo, ou seja, houve desidratação.

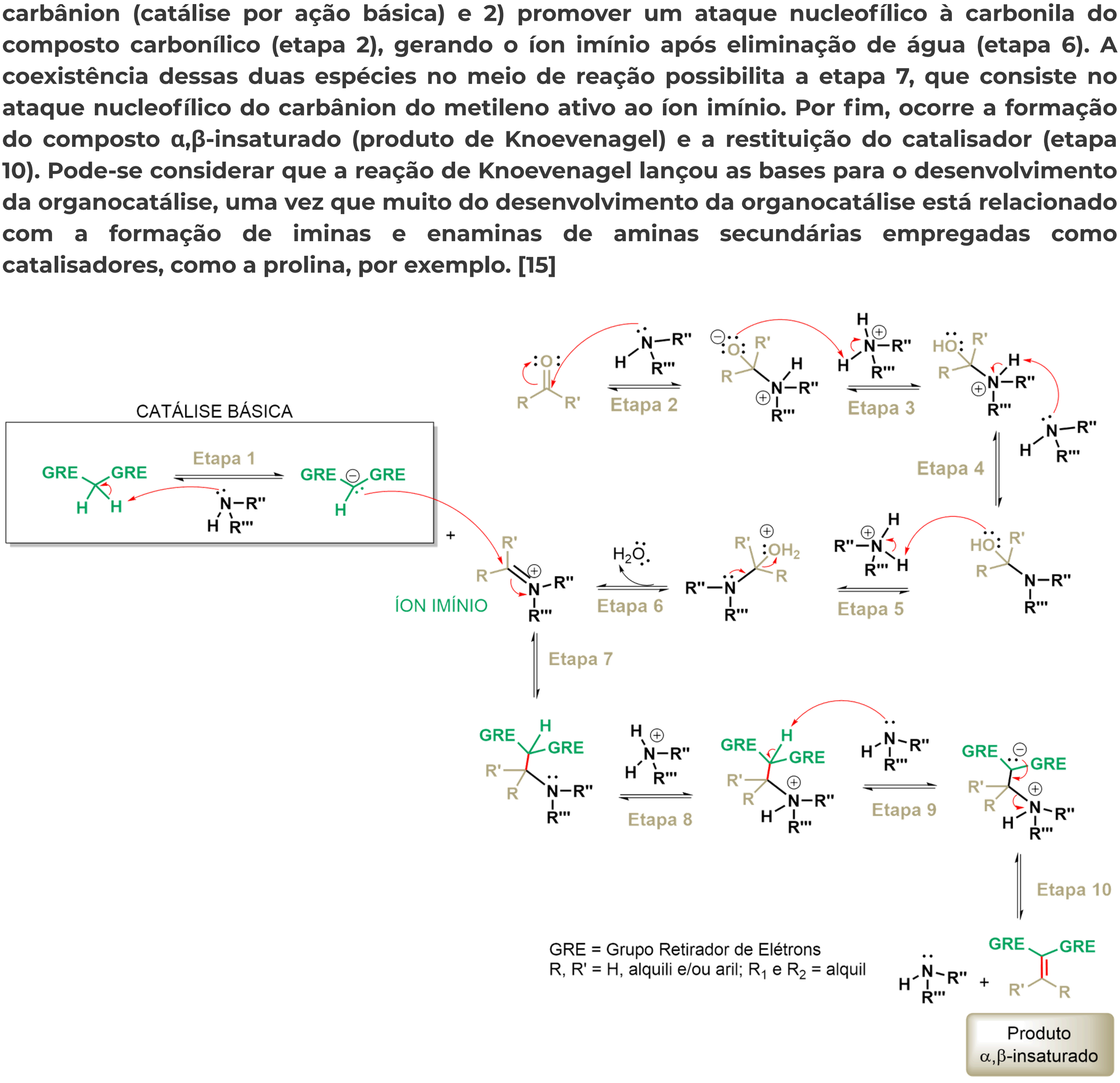


Esquema 4 - Exemplo de mecanismo para reação catalisada por bases [7]

Na condição "clássica" da reação de Knoevenagel, utilizam-se aminas como catalisadores. [3] Diversos tipos de catalisadores já foram empregados na literatura, todavia as aminas primárias, secundárias ou terciárias ou ainda, sais de amônio são mais comuns. Aminas são bases fracas (pKa do ác. conjugado ≈ 9-11) e sua basicidade está correlacionada com a presença de um par de elétrons livres no átomo de nitrogênio. Quanto mais concentrada esta densidade eletrônica no átomo de nitrogênio, mais forte é essa base. Sendo assim, teoricamente, a ordem de basicidade aumentaria da amônia (menos básica) até as aminas terciárias (mais básica). Entretanto, outros fatores devem ser levados em consideração na determinação da basicidade de uma espécie. Por exemplo, em soluções aquosas, essa ordem de basicidade não segue o esperado e as aminas secundárias possuem uma basicidade superior à das terciárias. [8] Essas questões são levadas em consideração dependendo do solvente escolhido. Usualmente, solventes orgânicos como o tolueno, piridina, tetrahidrofurano (THF) e DMF são empregados e aminas terciárias como 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina e trietilamina são predominantes. As aminas também podem ser combinadas com ácidos de Lewis (amina + TiCl4, p.ex.). [9] Ácidos de Lewis como o ácido bórico, [10] o perclorato de magnésio [11] e o cloreto de nióbio (V) [12] já foram relatados na literatura como possíveis catalisadores na reação de Knoevenagel. Propõe-se que o ácido de Lewis aumente a acidez do metileno ativo por coordenação com o oxigênio ou nitrogênio do GRE ligado ao metileno ativo. Além disso, o ácido de Lewis também pode aumentar a eletrofilicidade da carbonila do aldeído/cetona. Assim, a coordenação de ambas

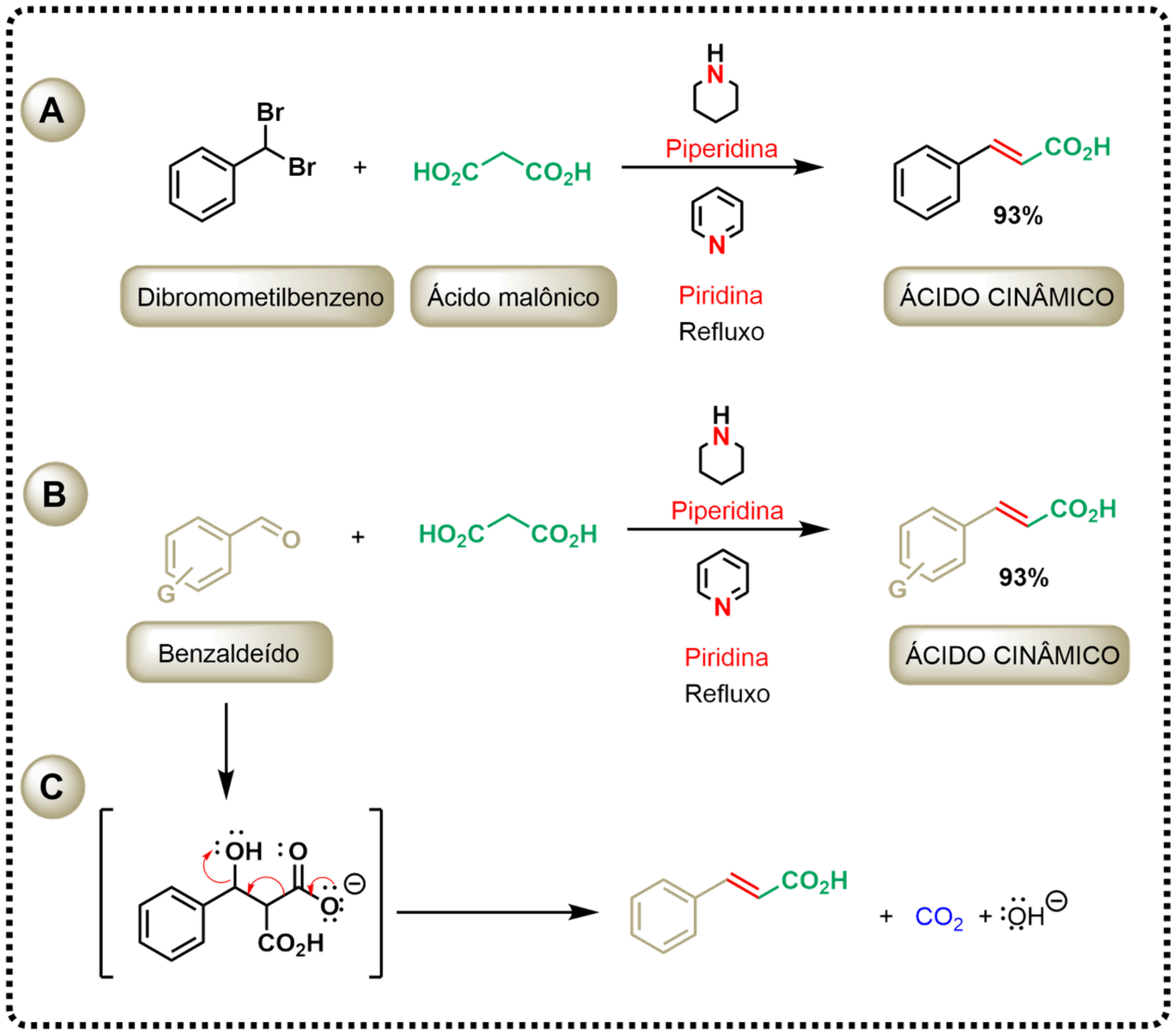
as espécies (metileno ativo e carbonila) as torna mais reativas, facilitando a síntese do produto de Knoevenagel. Há também a proposta de que o centro ácido do ácido de Lewis (metal) ative a carbonila enquanto o centro "básico", por exemplo o Oxigênio do ZnO, promova a abstração do hidrogênio do metileno ativo. [13]

Nos casos em que uma amina é utilizada como catalisador, há uma discussão sobre o real mecanismo da reação. Existem duas propostas: uma via formação de um intermediário enol e a outra através da formação de um intermediário imínico (Esquema 5). Esta última proposta foi desenvolvida por Knoevenagel em 1896 [1] e corroborada por outros pesquisadores como Kohler e Corson [14] e Jones [3]. No caso do uso de aminas terciárias ou espacialmente impedidas, acredita-se que estas atuem apenas como bases, formando um nucleófilo mais reativo. Por outro lado, quando aminas primárias ou secundárias são empregadas, a amina possui dupla função (Esquema 5): 1) desprotonar o metileno ativo na etapa 1, formando um carbânion (catálise por ação básica) e 2) promover um ataque nucleofílico à carbonila do composto carbonílico (etapa 2), gerando o íon imínio após eliminação de água (etapa 6). A coexistência dessas duas espécies no meio de reação possibilita a etapa 7, que consiste no ataque nucleofílico do carbânion do metileno ativo ao íon imínio. Por fim, ocorre a formação do composto α,β-insaturado (produto de Knoevenagel) e a restituição do catalisador (etapa 10). Pode-se considerar que a reação de Knoevenagel lançou as bases para o desenvolvimento da organocatálise, uma vez que muito do desenvolvimento da organocatálise está relacionado com a formação de iminas e enaminas de aminas secundárias empregadas como catalisadores, como a prolina, por exemplo. [15]

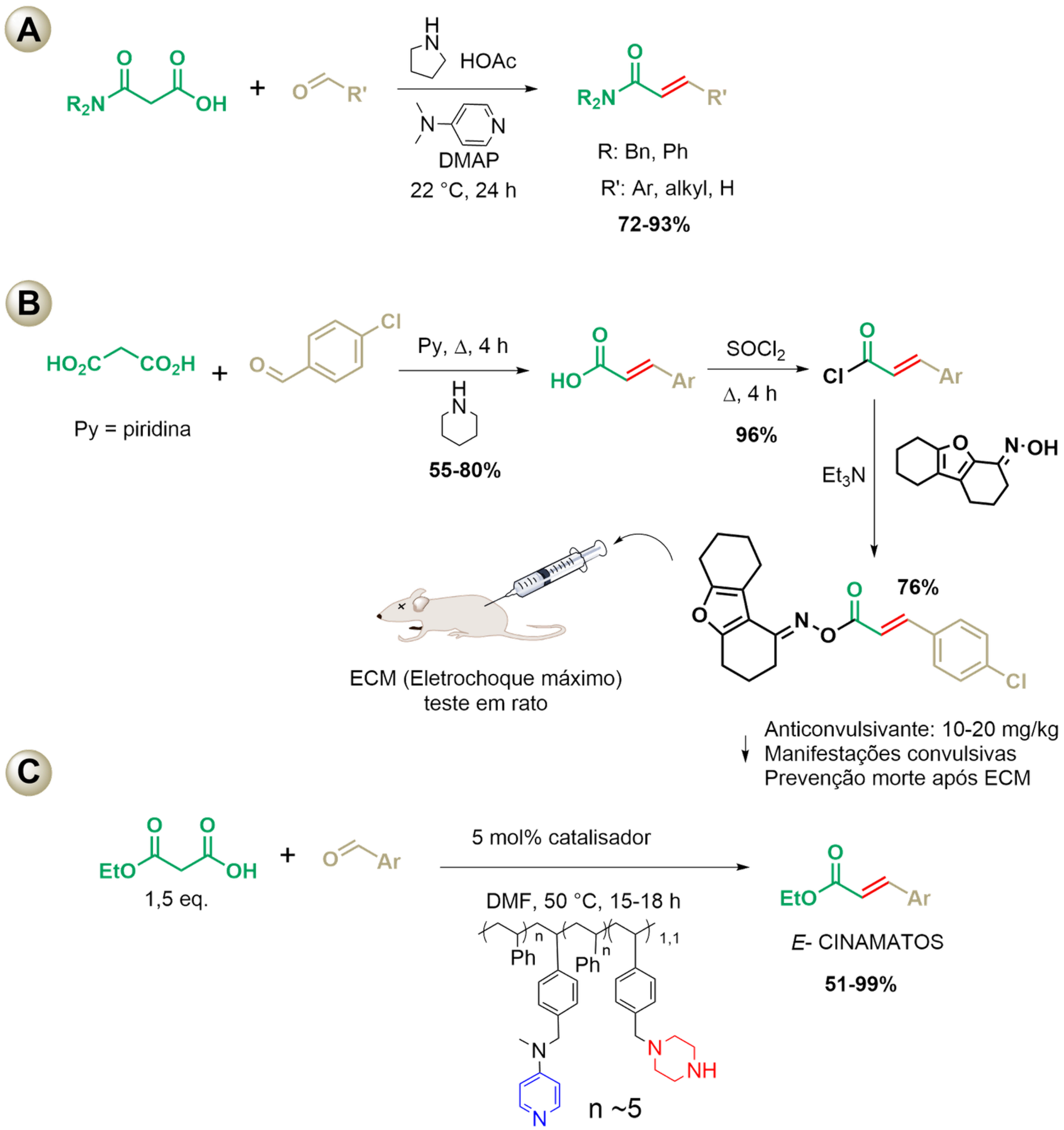


Esquema 5 - Mecanismo via imínio [14]

A modificação de Doebner ou Verley-Doebner [16] é uma diversificação do protocolo de reação comum de Knoevenagel, na qual se utiliza piridina como base e como solvente sob refluxo e quantidades catalíticas de piperidina. Quando o metileno ativo ácido malônico é empregado e a piridina é o solvente sob refluxo, ocorre a formação de um produto descarboxilado. Através dessa modificação costumam-se produzir ácidos carboxílicos α,β-insaturados, os quais são tanto moléculas-alvo quanto intermediários de valor em síntese orgânica. [17] [18] Nesta modificação, ocorre uma descarboxilação com uma eliminação de um grupo de saída de forma concertada (Esquema 6). No Esquema 6, apresentam-se exemplos de reações com a modificação de Doebner (A, B) [19] [20] e o mecanismo da decarboxilação/eliminação (C). [19] A descarboxilação de diésteres α,β-insaturados é lenta. [16c] No Esquema 7, são apresentados mais alguns exemplos do emprego da modificação de Doebner na preparação de derivados de ácidos carboxílicos α,β-insaturados, não somente com o ácido malônico, mas com outros metilenos ativos e também com a piridina e a piperidina imobilizados no catalisador. [21] [22] [23]

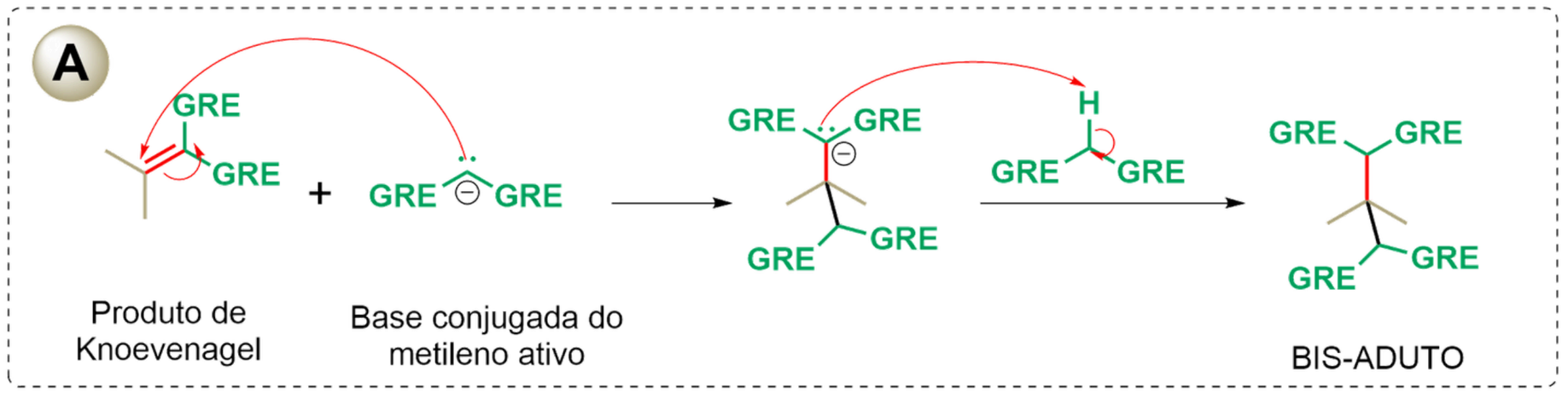


Esquema 6 - Modificação de Doebner [19a] [19b] [20]



Esquema 7 - Exemplos da modificação de Doebner [21-23]

A formação de bis-adutos pode ocorrer. Neste caso, o produto da condensação de Knoevenagel reage via adição de Michael com o carbânion derivado do metileno ativo (Esquema 8). [16c] No Esquema 8A, mostra-se o mecanismo para a formação do bis-aduto e também um exemplo de reação de Knoevenagel entre pirazolonas e aldeídos aromáticos onde o bis-aduto foi formado em grandes quantidades (Esquema 8B). [24] Os bis-adutos foram detectados logo nos primeiros estudos de Emil Knoevenagel, [1] na reação entre o malonato de dietila e o formaldeído, vide Esquema 1.

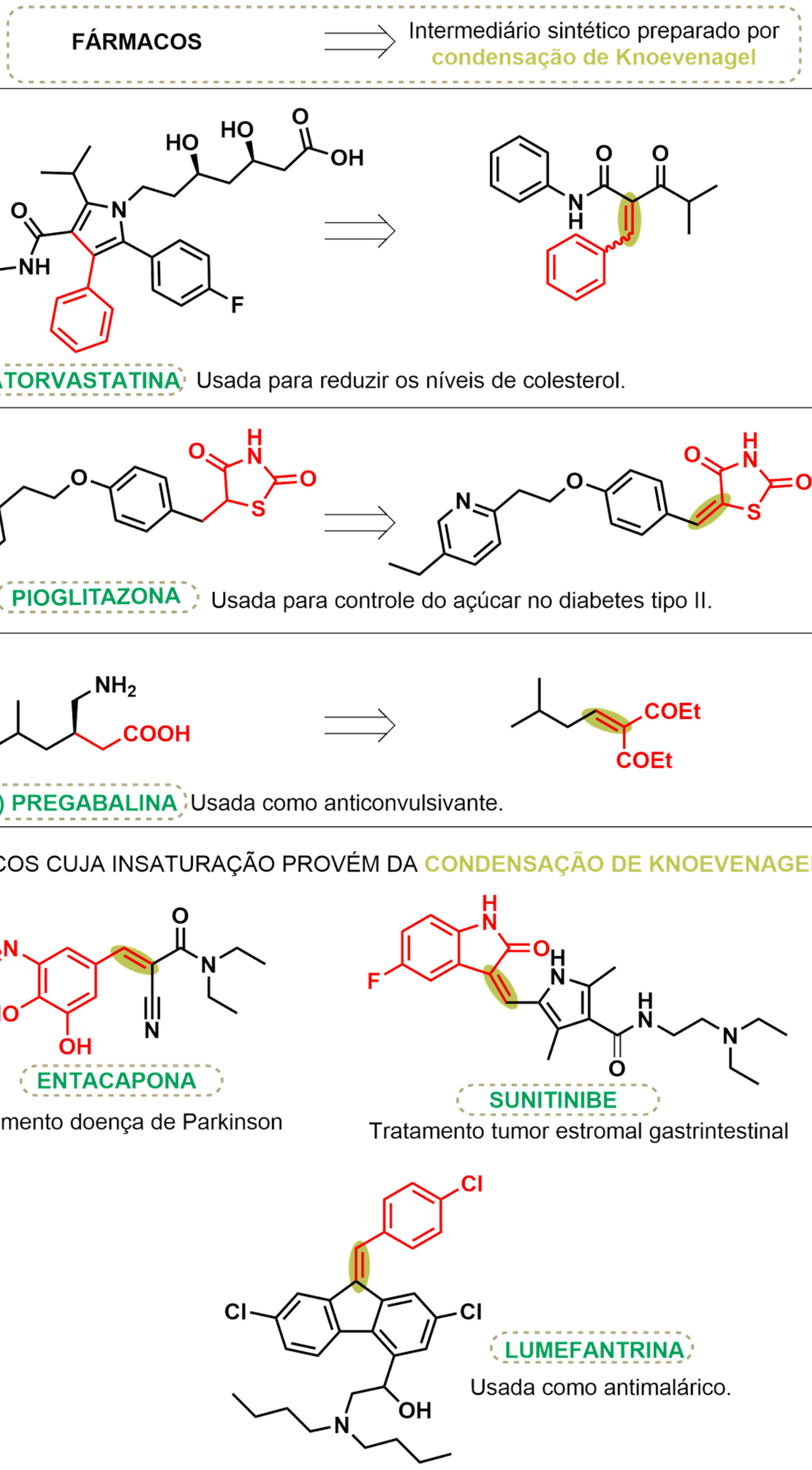


Esquema 8 - Formação de bis-adutos [16c] [24]

Você poderá perceber, observando a formação dos bis-adutos, onde os produtos de Knoevenagel são substratos de uma adição 1,4, que isso bem pode ser uma ferramenta de síntese através de processos multicomponentes. Traduzindo: a condensação de Knoevenagel pode ser empregada como uma das etapas de uma reação multicomponente, em dominó ou em cascata. Essa ideia foi aproveitada por vários pesquisadores, pois como já mencionamos anteriormente, carbonilados α,β-insaturados são intermediários sintéticos valorosos. Se você ainda não pegou a ideia, vai pegar facilmente, atentando no Esquema 9, onde mostramos processos multietapas com a reação de Knoevenagel. Um exemplo é a Reação de Tietze, que consiste em combinar a condensação de Knoevenagel a uma cicloadição de Diels-Alder, [25] um processo em cascata muito útil na síntese de piranos, cromenos, açúcares, entre outros. [26-31]

Esquema 9 - Exemplo de reações em dominó com Knoevenagel (H.D.A. = Hetero-Diels-Alder) [26-31]

É importante reforçar que a condensação de Knoevenagel é uma das metodologias mais empregadas para formação de ligações C=C e, consequentemente, na síntese de compostos α,β-instaurados, os quais são intermediários importantes na síntese de diversos produtos farmacêuticos. Por exemplo, a reação de Knoevenagel é uma das etapas da síntese da atovastatina (Esquema 10), um fármaco usado na redução de colesterol. [32] No Esquema 10, são mostrados exemplos de estruturas de compostos bioativos onde condensação de Knoevenagel foi uma das etapas sintéticas. [32-37]



Esquema 10 - Exemplos de compostos bioativos preparados por Knoevenagel [32-37]

Muitas variações são empregadas atualmente na reação de Knoevenagel. São empregados diferentes catalisadores, [38] reações sem utilização de bases, [39] sem adição de catalisadores, [40] sem solventes, [41] sob irradiação de micro-ondas [42] ou de ultrassom, [43] empregando mecanoquímica, [44] por exemplo. Como ao longo dos anos, cresceu a necessidade de sínteses e processos industriais mais sustentáveis, solventes ambientalmente amigáveis também foram avaliados, podendo-se destacar, água, [45] líquidos iônicos [46] ou solventes eutéticos profundos. [47]

Referências bibliográficas

[1] a) E. Knoevenagel, Method for the synthesis of glutaric acid. Ber. 1894, 27, 2345. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cber.189402702229. b) E. Knoevenagel, The preparation of benzylidene acetoacetic esters, Ber. 1896, 29, 172. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cber.18960290133.

[2] a) L. Kürti, B. Czakó, Strategic applications of named reactions in organic synthesis, Elsevier Academic Press: Amsterdan, 2005. Para mais referências deste tipo, consulte também: b) https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/knoevenagel-condensation.shtm e c) https://synarchive.com/named-reactions/knoevenagel-condensation.

[3] G. Jones, The Knoevenagel condensation. Org. React. 2011, 15, 204. Disponível em: https://doi.org/10.1002/0471264180.or015.02.

[4] N. J. Hiller, Síntese e avaliação biológica de borono-tirfostinas - Dissertação de Mestrado. 2020, pp. 94-99. Disponível em: https://catalogobibliotecas.uff.br/acervo/310611.

[5] F. G. Bordwell, Bordwell pKa table. Disponível em: https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/. Acesso em: 16 de fevereiro 2024.

[6] a) D. L. Martins, Reação aldólica, Rev. Virtual Quim. 2009, 1, 186. Disponível em: http://rvq.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=584. b) W. Li, S. Fedosov, T. Tan, X. Xu, Z. Guo, Appl. Biochem. Biotechnol. 2014, 173, 278. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12010-014-0840-3.

[7] E. V. Dalessandro, H. P. Collin, M. S. Valle, J. R. Pliego, Mechanism and free energy profile of base-catalyzed Knoevenagel condensation reaction, RSC Advances 2016, 6, 57803. Disponível em: https://doi.org/10.1039/c6ra10393f.

[8] a) Sítio do Centro de Educação Superior a Distância. Disponível em : https://cesad.ufs.br/ORBI/public/uploadCatalago/10015902042012Quimica_Organica_II_Aula_8.pdf. Acesso em: 16 de fevereiro 2024. b) S. Tshepelevitsh, A. Kutt, M. Lõkov, I. Kaljurand, J. Saame, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello, I. Leito, On the basicity of organic bases in different media. Eur. J. Org. Chem. 2019, 2019, 6735. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ejoc.201900956.

[9] L. Zhu, P. Yan, L. Zhang, Z. Chen, X. Zeng, G. Zhong, TiCl4/DMAP mediated Z-selective Knovenagel condensation of isatins with nitroacetates and related compounds. RSC Adv. 2017, 7, 51352. Disponível em: https://doi.org/10.1039/C7RA09951G.

[10] B. R. Thorat, S. D. Thakare, D. Mhaske, S. N. Mali, One-Pot synthesis of Knoevenagel condensation products using boric acid as a catalyst. Eng. Proc. 2023, 56, 135. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ASEC2023-15366.

[11] G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, R. Dalpozzo, P. Galzerano, P. Melchiorre, L. Sambri, Magnesium perchlorate as efficient Lewis acid for the Knoevenagel condenasation between b-diketones and aldehydes. Tetrahedron Let. 2008, 49, 2555. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.02.093.

[12] P. Leelavathi, S. R. Kumar, Niobium (V) chloride catalyzed Knoevenagel condensation: An efficient protocol for the preparation of electrophilic alkenes. J. Mol. Catal. A: Chem. 2005, 240, 99. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.molcata.2005.06.026.
[13] a) G. L. Tripodi, T. C. Correra, C. F. F. Angolini, B. R. V. Ferreira, P. Maître, M. N. Eberlin, J. Roithová, The intermediates in Lewis acid catalysis with lanthanide triflates. Eur. J. Org. Chem. 2019, 2019, 3542. Disponível em: https://doi.org /10.1002/ejoc.201900171. b) P. Bhanja, U. Kayal, A. Bhaumik, ordered mesoporous γ-Al2O3 as highly efficient and recyclable catalyst for the Knoevenagel reactions at room temperature. Mol. Catal. 2018, 451, 220. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mca .2018.01.019. c) J. S. Ghomi, Z. Akbarzadeh, Ultrasonic accelerated Knoevenagel condensation by magnetically recoverable MgFe2O4 nanocatalyst: A rapid and green synthesis of coumarins under solvent-free conditions. Ultrason. Sonochem. 2018, 40, 78. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.06.022. d) S. Gandhi, V. Sharma, I. S. Koul, S. K. Mandal, Sheding Light on the Lewis acid catalysis in organic transformations using a Zn-MOF microflower and its ZnO nanorod. Catal. Lett. 2023, 153, 887. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10562-022-04004-4.
[14] E. P. Kohler, B. B. Corson, The mechanism underlying the reaction between aldehydes or ketones and tautomeric substances of the keto-enol type. J. Am. Chem. Soc. 1923, 45, 1965. Disponível em: https://doi.org/10.1021/ja01661a018.
[15] B. List. *Emil Knoevenagel and the Roots of Aminocatalysis. Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *49, 1730.* Disponível em: https://doi.org/10.1002/anie.200906900.
[16] a) O. Doebner, Synthese der Sorbinsäure. *Chem. Ber.* 1900, *33*, 2141. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cber.190003302121. b) A. Verley, . *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1899, *21,* 414. c) T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reactions*, 2nd Ed., John Whiley & Sons: Chichester, 2005.
[17] a) Prithwiraj De, D. Veau, F. Bedos-Belval, S, Chassaing, M. Baltas, Cinnamic Derivatives in Tuberculosis. Em: Undertanding Tuberculosis - New Approaches to Fighting Against Drug Resistance, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules25030456. b) Prithwiraj De, F. Belval, C. Bacque, M. Baltas, Cinnamic Acid Derivatives in Tuberculosis, Malaria and Cardiovascular Diseases - A Review. *Curr. Org. Chem.* 2012, *16,* 747. Disponível em: https://doi.org/10.2174/1385272127999580 20. c) Prithwiraj De, M. Baltas, F. Belval, Cinnamic Acid Derivatives as Anticancer Agents - A Review. *Curr. Med, Chem.* 2011, *18*, 1672. Disponível em: https://doi.org/10.2174/092986711795471347.
[18] D. Shukla, N. K. Nandi, B. Singh, A. Singh, B. Kumar, R.K. Narang, C. Singh, Ferulic acid-loaded drug delivery systems for biomedical applications. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2022, *75*, 103621. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103621.
[19] a) A. Hassner, I. Namboothiri, *Organic Synthesis Based on Named Reactions. A practical Guide to 750 Transformations*, 3rd Ed., Elsevier: Oxford, 2012. b) J. K. Augustine, Y. A. Naik, A. B. Mandal, N. Chowdappa, V. B. Praveen, *gem*-Dibromomethylarenes: A Convenient Substitute for Noncommercial Aldehydes in the Knoevenagel-Doebner Reaction for the Synthesis of α,β-Unsaturated Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.* 2007, *72*, 9854. Disponível em: https://doi.org/10.1021/jo701888m.
[20] K. E. Kolb, K. W. Field, P. F. Schatz, Kolb, K. E., Field, K. W., & Schatz, P. F. (1990). A One-Step Synthesis of Cinnamic Acids Using Malonic Acid: The Verley-Doebner Modification of the Knoevenagel Condensation. *J. Chem. Educ.* 1990, 67, A304. Disponível em: https://doi.org/10.1021/ed067pA304.
[21] M. J. Zacuto, Synthesis of Acrylamides via the Doebner-Knoevenagel Condensation. *J. Org. Chem.* 2019, *84*, 6465-6474. Disponível em: https://doi.org/ 10.1021/acs.joc.9b00450.

[22] G. V. Mokrov, V. E. Biryukova, T. Y. Vorobieva, A. S. Pantileev, O. S. Grigorkevich, L. A. Zhmurenko, A. G. Rebeko, F. S. Bayburtskiy, S. A. Litvinova, T. A. Voronina, T. A. Gudasheva, S. B. Seredenin, Design, Synthesis and Anticonvulsant Activity of Cinnamoyl Derivatives of 3,4,6,7,8,9-hexahydrodibenzo[b,d]furan-1-(2H)-one Oxime. Med. Chem. 2024, 20, 92. Disponível em: https://doi.org/10.2174/1573406419666230908121759.
[23] J. Lu, P. H. Toy, Organocatalytic Decarboxilative Dobner-Knoevenagel reactions between arylaldehydes and monoethyl malonate mediated by a bifunctional polymeric catalyst. Synlett 2011, 1723. Disponível em: https://doi.org/10.1002/chin.201149079.
[24] M. Radi, V. Bernardo, B. Bechi, D. Castagnolo, M. Pagano, M. Botta, Microwave-assited organocatalytici multicomponent Knoevenagel/hetero Diels-Alder reaction for the synthesis of 2,3-dihydropyran[2,3-c]pyrazoles. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 6572. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tet.let.2009.09.047.
[25] a) L. F. Tietze, Domino-reactions: The tandem-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction and its application in natural product synthesis. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1990, *27*, 47. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jhet.5570270105. b) L. F. Tietze, S. Dietz, N. Bohnke, M. A. Dufert, I. Objarrtel, D. Stalke, Three-Component Domino Knoevenagel/Hetero-Diels–Alder Reaction for the Synthesis of the Amino Sugars 2-Acetoxyforosamine and 2-Acetoxyossamine – Experimental and Theoretical Results. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, *32*, 6574. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ejoc.201100725.
[26] J. J. Heiland, R. Warias, C. Lotter, L. Mauritz, P. J. W. Fuchs, S. Ohla, K. Zeitler, D. Belder, On-chip integration of organic synthesis and HPLC/MS analysis for monitoring stereoselective transformations at the micro-scale. *Lab Chip* 2017, *17*, 76. Disponível em: https://doi.org/10.1039/c6lc01217e.
[27] J. Craig, Ruble, A. R. Hurd, T. A. Johnson, D. A. Sherry, M. R. Barbachyn, P. L. Toogood, G. L. Bundy, D. R. Graber, G. M. Kamilar, Synthesis of (−)-PNU-286607 by asymmetric cyclization of alkylidene barbiturates. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 3991. Disponível em: https://doi.org/10.1021/ja808014h.
[28] L. G. Voskressensky, N. T. Dao, T. A. Li, A. A. Festa, A. V. Aksenov, A. V. Varlamov, Synthesis of chromenoimidazocarbolines by a reaction of quaternary iminium salts with *o*-hydroxybenzaldehydes. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2017, *53*, 501. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10593-017-2083-z.
[29] M. Wu, J. Yang, F. Luo, C. Cheng, G. Zhu, iron-catalyzed domino Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reactions: a facile access to oxabicyclo[3.3.1]nonene derivatives. *Org. Biomol. Chem.* 2019, *17*, 5684. Disponível em: https://doi.org/10.1039/C9OB00836E.
[30] S. B. Király, L. T. Kovács, A. Bényei, E. Lisztes, B. I. Tóth, T. Bíró, A. Kiss-Szikszai, K. E. Kovér, A. Mándi, T. Kurtán, Multifaceted domino Knoevenagel-cyclization reactions; four movements for 2*H*-chromenes and chromans. *Adv. Syn. Catal.* 2023, *365*, 3301. Disponível em : https://doi.org/10.1002/adsc.202300083.
[31] A. Molla, S. Hussain, Borax catalyzed domino reactions: synthesis of highly functionalised pyridines, dienes, anilines and dihydropyrano[3,2-c]chromenes. *RSC Adv.* 2014, *4*, 29750. Disponível em: https://doi.org/10.1039/C4RA03627A.
[32] a) J. J. Li, D. S. Johnson, D. R. Sliskovic, B. D. Roth, *Contemporary Drug Synthesis*, Wiley-Interscience: New Jersey, 2004. b) H. W. Lee, Y. M. Kim, C. L. Yoo, S. K. Kang, S. K. Ahan, An efficient method for the large-scale synthesis of atorvastatin calcium. *Biomolecules & Therapeutics* 2008, *16*, 28. Disponível em: https://doi.org/10.4062/biomolther.2008.16.1.028.

[33] L. R. Madivada, R. R. Anumala, G. Gilla, S. Alla, K. Charagondla, M. Kagga, A. Bhattacharya, R. Bandichhor, An Improved Process for Pioglitazone and Its Pharmaceutically Acceptable Salt. *Org. Proc. Res. Dev.* 2009, *13*, 1190. Disponível em: https://doi.org/10.1021/op900131m.
[34] C. A. Martinez, S. Hu, Y. Dumond, J. Tao, P. Kelleher, L. Tully, L. Development of a Chemoenzymatic Manufacturing Process for Pregabalin. *Org. Proc. Res. Dev.* 2008, *12*, 392. Disponível em: https://doi.org/10.1021/op7002248.
[35] S. M. J. Mukarram, R. A. R. Khan, R. P. Yadav, Efficient Method for the Manufacture of (E)-Entacapone Polymorphic for a. United States Patent, 2007, Patent No: 0004935.
[36] G. Meng, C. Liu, S. Qin, M. Dong, X. Wei, M. Zheng, L. Qin, H. Wang, X. He, Z. Zhang, An improved synthesis of sunitinib malate via a solvent-free decarboxylation process. *Res. Chem. Intermed.* 2015, *41*, 8941. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11164-015-1939-z.
[37] U. Beutler, P. C. Fuenfschilling, A. Steinkemper, An Improved Manufacturing Process for the Antimalaria Drug Coartem. Part II. *Org. Proc. Res. Dev.* 2007, *11*, 470. Disponível em: https://doi.org/10.1021/op0602425.
[38] a) J. John, J. Thomas, N. Parekh, W. Dehaen, Tandem Organocatalyzed Knoevenagel Condensation/1,3-Dipolar Cycloaddition towards Highly Functionalized Fused 1,2,3-Triazoles. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, *22*, 4922. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ejoc.201500459. b) A. Ying, F. Qiu, C. Wu, H. Hu, J. Yang, Ionic tagged amine supported on magnetic nanoparticles: synthesis and application for versatile catalytic Knoevenagel condensation in water. *RSC Adv.* 2014, *4*, 33175. Disponível em: https://doi.org/10.1039/c4ra05540c. c) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, B. Visali, A. V. Narsaiah, K. Nagaiah, Phosphane-Catalyzed Knoevenagel Condensation: A Facile Synthesis of α-Cyanoacrylates and α-Cyanoacrylonitriles. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 546. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ejoc.200300513. d) E. M. Schneider, M. Zeltner, N. Kranzlin, R. N. Grassa, W. J. Stark, Base-free Knoevenagel condensation catalyzed by copper metal surfaces. *Chem. Comm.* 2015, *51*, 10695. Disponível em: https://doi.org/10.1039/C5CC02541A.
[39] a) S. Chakraborty, A. R. Paul, S. Majumdarand. Base and metal free true recyclable medium for Knoevenagel condensation reaction in SDS-ionic liquid-aqueous miceller composite system. Results in Chemistry 2022, 4, 100294. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100294. b) G. Angajala, V. Aruna, R. Subashini. An efficient Nano-Copper catalyzed base-free Knoevenagel condensation: A facile synthesis, molecular modelling simulations, SAR and hypoglycemic studies of new quinoline tethered acridine analogues as PPARγ agonists. J. Mol. Struct. 2020, 1220, 128601. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.12860.
[40] a) Colocar nosso artigo. b) Weifan Wang, Man Luo, Weiwei Yao, Mengtao Ma, Sumod A. Pullarkat, Li Xu, Pak-Hing Leung, Catalyst-free and Solvent-free Cyanosilylation and Knoevenagel Condensation of Aldehydes. ACS Sustainable Chem. Eng. 2019, 7, 10695. Disponível em: https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b05486.
[41] a) G. Kaupp, M. R. Naimi-Jamal, J. Scheyers, Solvent-free Knoevenagel condensations and Michael additions in the solid state and in the melt with quantitative yield. *Tetrahedron* 2023, *59*, 3753. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00554-4. b) J. van Schijndel, L. A. Canalle, D. Molendijk, J. Meuldijk, The green Knoevenagel condensation: solvent-free condensation of benzaldehydes. *Green Chemistry Letters and Reviews* 2017, *10*, 404. Disponível em: https://doi.org/10.1080/17518253.2017.1391881.

c) R. C. M. Alves Sobrinho*a*, P. M. de Oliveira, C. R. Montes D'Oca, D. Russowsky, M. G. Montes D'Oca. Solvent-free Knoevenagel reaction catalysed by reusable pyrrolidinium base protic ionic liquids (PyrrILs): synthesis of long-chain alkylidenes. *RSC Adv.* 2017, *7*, 3214. Disponível em: https://doi.org/10.1039/C6RA25595G.

[42] a) L. M. M. Mouterde, F. Allais, Microwave-Assisted Knoevenagel-Doebner Reaction: An Efficient Method for Naturally Occurring Phenolic Acids Synthesis. *Front. Chem.* 2018, 6, Article 426. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00426. b) R. S. Dongre, M. S. Akhter, Microwave assisted synthesis of Knoevenagel Derivatives using water as green solvent. *Current Research in Green, & Sustainable Chemistry* 2020, *3*, 100008. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2020.06.001. c) M. B. Ansari, M. N. Parvin, S. E. Park, Microwave-assisted Knoevenagel condensation in aqueous over triazine-based microporous network. *Res Chem Intermed* 2014, *40*, 67. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11164-013-1456-x. d) A. Taher, B. J. Lumbiny, I. -M. Lee, A facile microwave-assisted Knoevenagel condensation of various aldehydes and ketones using amine-functionalized metal organic frameworks. *Inorganic Chemistry Communication* 2020, *119*, 108092. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.inoche.2020.108092.

[43] a) G. Brahmachari, I. Karmakar, M. Mullicka; B. Mandal, Ultrasound-Assisted Catalyst-Free Knoevenagel Condensation of Carbonyl Compounds with C – H Acids in Water. *Curr. Green Chem.* 2024, *11*, 210. Disponível em: https://doi.org/10.2174/0122133461268098231004072803. b) M. Chtourou, Base–modified Tunisian Smectite: Efficient Catalysts for Ultrasound- Assisted Knoevenagel Condensation under Mild Reaction Conditions. *Lett. Org. Chem.* 2024, *21*, 66. Disponível em: http://dx.doi.org/10.2174/1570178620666230727104811. c) R. M. Martín-Aranda, E. Ortega-Cantero, M. L. Rojas-Cervantes, M. A. Vicente-Rodríguez, M. A. Bañares-Muñoz, Ultrasound-activated Knoevenagel condensation of malononitrile with carbonylic compounds catalysed by alkaline-doped saponites. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* 2005, *80*, 234. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jctb.1174.

[44] a) S. Haferkamp, F. Fischer, W. Kraus, F. Emmerling, Mechanochemical Knoevenagel condensation investigated *in situ*. *Beilstein J. Org. Chem.* 2017, *13*, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.3762/bjoc.13.197. b) C. F. Burmeister, R. Schmidt, K. Jacob, S. Breitung-Faes, A. Stolle, A. Kwade, Effect of stressing conditions on mechanochemical Knoevenagel synthesis. *Chemical Engineering Journal* 2020, *396*, 124578. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124578. c) S. Haferkamp, W. Kraus, F. Emmerling, Studies on the mechanochemical Knoevenagel condensation of fluorinated benzaldehyde derivates. *Journal of Materials Synthesis* 2018, *53*, 13713. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10853-018-2492-0.

[45] a) F. Bigi, C. Quarantelli, The Knoevenagel Condensation in Water. *Current Organic Synthesis* 2012, *9*, 31. Disponível em: https://10.2174/157017912798889198. b) H. Zhao, C. Campbell. Enzymatic Knoevenagel condensation in dual-functionalized water-mimicking ionic liquids and tertiary amide solvents. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* 2024, *99*, 780. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jctb.7603. c) H. Seto, K. Imai, Y. Hoshino, Y. Miura, Polymer microgel particles as basic catalysts for Knoevenagel condensation in water. *Polymer Journal* 2016, *48*, 897. Disponível em: https://doi.org/10.1038/pj.2016.44.

d) M. Saghian, S. Dehghanpour, Z. Bayatani, A facile, rapid procedure for Knoevenagel condensation reaction catalyzed by efficient amino-bifunctional frameworks under mild conditions. *Scientific Reports* 2023, *13*, Article number: 15563. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-023-42832-5. e) D. Rani, P. Singla, J. Agarwal, Chitosan in water' as an eco-friendly and efficient catalytic system for Knoevenagel condensation reaction. *Carbohydrate Polymers* 2018, *202*, 355. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.09.008.

[46] a) X. Yuan, J. Liu, Y. Wang, X. Jie, J. Qin, H. He, Ionic liquids enable highly efficient Knoevenagel reaction by dual-responsive emulsion microreactor. *Chemical Engineering Journal* 2023, *451*, 138941. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.138941. b) E. Priede, S. Brica, E. Bakis, N. Udris, A. Zicmanis, Ionic liquids as solvents for the Knoevenagel condensation: understanding the role of solvent–solute interactions. *New J. Chem.* 2015, *39*, 9132. Disponível em: https://doi.org/10.1039/C5NJ01906K. c) C. Salvitti, *M. Bortolami, I. Chiarotto,* A. Troiani, G. Petris, The Knoevenagel condensation catalysed by ionic liquids: a mass spectrometric insight into the reaction mechanism. *New J. Chem.* 2021, *45*, 17787. Disponível em: https://doi.org/10.1039/D1NJ03594K.

[47] a) B. Dong, W. -J. Wang, Y. Yang, R. Wang, S. -C. Xi, One-Pot Synthesis of Deep Eutectic Solvents Containing Three-Dimensional Polymeric Materials with Excellent Catalytic Activity in the Knoevenagel Condensation Reaction. *ACS Appl. Polym. Mater.* 2022, *4*, 8092. Disponível em: https://doi.org/10.1021/acsapm.2c01052. b) Wang, Y., Cheng, H., He, JR. *et al.* Enzymes-Catalyzed Knoevenagel Condensation Promoted by Ionic Liquid and Deep Eutectic Solvent. *Catal. Lett.* 2022, *152*, 1215. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10562-021-03718-1. c) L-Proline-Based Natural Deep Eutectic Solvents as Efficient Solvents and Catalysts for the Ultrasound-Assisted Synthesis of Aurones via Knoevenagel Condensation. *Catalysts* 2022, *12*, 249. Disponível em: https://doi.org/10.3390/catal12030249.