



**JÚLIA OLIVEIRA CARVALHO**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DIIDROPIRIMIDINONAS  
AVALIANDO A AÇÃO CATALISADORA DO HCL E ZINCO  
METÁLICO E A INFLUÊNCIA DA QUANTIDADE DE  
SOLVENTE NO MEIO REACIONAL.**

**LAVRAS – MG**

**2023**

**JÚLIA OLIVEIRA CARVALHO**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DIIDROPIRIMIDINONAS AVALIANDO A  
AÇÃO CATALISADORA DO HCL E ZINCO METÁLICO E A INFLUÊNCIA DA  
QUANTIDADE DE SOLVENTE NO MEIO REACIONAL.**

Trabalho de conclusão de curso apresentada  
à Universidade Federal de Lavras, como  
parte das exigências do curso de Licenciatura  
em Química, para a obtenção do título de  
licenciada.

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Tomasi

Orientador

**LAVRAS – MG**

**2023**

**JÚLIA OLIVEIRA CARVALHO**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DIIDROPIRIMIDINONAS AVALIANDO A  
AÇÃO CATALISADORA DO HCL E ZINCO METÁLICO E A INFLUÊNCIA DA  
QUANTIDADE DE SOLVENTE NO MEIO REACIONAL.  
USE OF UFLAMON CLASS**

Trabalho de conclusão de curso apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Licenciatura em Química, para a obtenção do título de licenciada.

APROVADA em 3 de março de 2023.

Prof. Dra. Josefina Aparecida de Souza UFLA  
Prof. Dra. Priscila Ferreira de Sales Amaral CEFET-Nepomuceno

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Tomasi  
Orientador

**LAVRAS – MG  
2023**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me abençoado e proporcionado a experiência de vivenciar cada momento deste curso.

Aos meus pais e meus irmãos pelo incentivo e suporte emocional ao longo deste período.

Aos meus amigos e colegas de graduação por todo carinho, companheirismo e amizade ao longo destes anos, em especial Maurício, Thainá, Antônio e Marcos.

Aos professores que fizeram parte da minha trajetória acadêmica e contribuíram para que a concretização deste sonho fosse possível.

À Universidade Federal de Lavras e ao Departamento de Química pela oportunidade de fazer parte de suas histórias.

*O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo.  
Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas  
admiráveis.  
(José de Alencar)*

## RESUMO

Reações multicomponentes são caracterizadas como reações que ocorrem quando três ou mais reagentes são adicionados e um único pote reacional e a reação ocorre sem que haja a necessidade de interferência na reação até que ela se processe. A síntese de Biginelli foi descrita pela primeira vez no ano de 1893, trata-se de um modelo de síntese multicomponente e tem atraído muito a atenção de pesquisadores nos últimos anos devido as inúmeras aplicabilidades dos derivados de diidropirimidinonas, uma vez que se trata de uma classe de moléculas com alto potencial biológico. O presente trabalho teve por objetivo a síntese e caracterização de moléculas da classe das diidropirimidinonas avaliando o rendimento da reação em diferentes condições experimentais, sendo estas condições: diferentes concentrações dos reagentes no meio reacional utilizando o ácido clorídrico como catalisador, avaliando o rendimento de uma síntese na ausência total de catalisador e solvente e por fim, avaliando a ação catalisadora do zinco metálico. A caracterização do composto de interesse foi realizada a partir de análises por Espectrometria de Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono e Hidrogênio (RMN-13C e RMN-H). A síntese avaliando a ação a influência da quantidade de solvente no meio tendo ácido clorídrico como catalisador apresentou bons resultados e foi possível observar que a concentração dos reagentes no meio é totalmente capaz de promover um aumento no rendimento final. A síntese em completa ausência de catalisador e solvente mostrou que a ureia em excesso nesta síntese consegue promover uma organocatálise eficiente. Em contrapartida, a síntese avaliando a ação catalisadora do zinco metálico não se mostrou eficiente, havendo apenas formação de elemento traço no fundo do recipiente. Com isso observou-se que quanto maior a concentração dos reagentes no meio maior o rendimento da reação, bem como a possibilidade da utilização da ureia como um organocatalisador para a síntese de diidropirimidinonas, por fim é observado que o zinco metálico de fato não consegue promover uma catálise eficiente para esta síntese. Todos os resíduos gerados neste trabalho foram devidamente armazenados e encaminhados para o setor de tratamento de resíduos químicos do departamento de química da Universidade Federal de Lavras.

**Palavras-chave:** Síntese orgânica; reações multicomponentes; diidropirimidinona; síntese de Biginelli, Química Verde.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 – Reação de Streack. . . . .	14
Figura 3.2 – Reação clássica de Hantzsch. . . . .	15
Figura 3.3 – Reação de Biginelli. . . . .	15
Figura 3.4 – Reação de Tollens e Van Marle. . . . .	16
Figura 3.5 – Reação geral de Mannich. . . . .	16
Figura 3.6 – Síntese de Passerini. . . . .	17
Figura 3.7 – Síntese de Ugi. . . . .	17
Figura 3.8 – Diagrama dos cinco domínios do desenvolvimento sustentável. . . . .	21
Figura 3.9 – Síntese de diidropirimidinona. . . . .	23
Figura 3.10 – Alcalóides Marinhos com núcleo de diidropirimidinona. . . . .	24
Figura 3.11 – Moléculas de Monastrol, SQ 32547 e SWO2. . . . .	25
Figura 3.12 – Intermediários de reação . . . . .	27
Figura 3.13 – Proposta de mecanismo de Folkers e Johnson – Rota do íon imínio. . . . .	28
Figura 3.14 – Proposta de mecanismo de Folkers e Johnson – Rota da enamina. . . . .	29
Figura 3.15 – Proposta de mecanismo de Sweet e Fissekis – Rota de Knoevenagel. . . . .	30
Figura 3.16 – Equilíbrio entre o íon imínio e o bisureído. . . . .	31
Figura 3.17 – Tipos de vibrações de estiramento e dobramento. . . . .	33
Figura 3.18 – Aparelho de espectrofotometria de infravermelho com transformada de Fourier. . . . .	34
Figura 4.1 – Mecanismo radicalar da oxidação do benzaldeído. . . . .	41
Figura 4.2 – Esquema de destilação do benzaldeído. . . . .	41
Figura 4.3 – Sistema de refluxo em banho-maria. . . . .	42
Figura 4.4 – Precipitado amarelo no fundo do balão reacional. . . . .	43
Figura 4.5 – Precipitado filtrado e lavado com etanol gelado. . . . .	44
Figura 4.6 – Molécula recristalizada e lavada com etanol gelado. . . . .	45
Figura 4.7 – Molécula filtrada e pronta para ser armazenada após secagem. . . . .	45
Figura 4.8 – Produto amarelo denso resultado da síntese sem catalisador e sem solvente. . . . .	47
Figura 4.9 – Cristais de diidropirimidinona recristalizados no Erlenmeyer. . . . .	48
Figura 5.1 – Composto sintetizado neste trabalho. . . . .	51
Figura 5.2 – Elemento traço formados na síntese de diidropirimidinonas utilizando cata- lisador de zinco metálico. . . . .	56

Figura 5.3 – Espectro de FTIR do produto obtido. . . . .	57
Figura 5.4 – Espectro de RMN de hidrogênio. . . . .	58



## LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Os 12 postulados da química verde - Paul Anastas e John Warner. . . . .	20
Tabela 4.1 – Quantidades de solvente e reagentes de cada síntese realizada. . . . .	43
Tabela 5.1 – Concentração dos reagentes em cada síntese realizada. . . . .	52
Tabela 5.2 – Rendimentos pré e pós-recristalização dos produtos obtidos em cada síntese.	52
Tabela 5.3 – Porcentagem e quantidade de catalisador utilizado em cada síntese. . . . .	55

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivos gerais</b>	<b>12</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>12</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Avaliar ação catalisadora do HCl e a influência da quantidade de solvente no meio reacional</b>	<b>12</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Análise de condições de ausência de solvente e catalisador</b>	<b>12</b>
<b>2.2.3</b>	<b>Avaliar a ação catalisadora do zinco metálico</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>13</b>
<b>3.1</b>	<b>Reações multicomponentes</b>	<b>13</b>
<b>3.2</b>	<b>Química Verde e desenvolvimento sustentável</b>	<b>18</b>
<b>3.3</b>	<b>Diidropirimidionas - Síntese de Biginelli</b>	<b>22</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Catalisadores</b>	<b>25</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Mecanismo da reação de Biginelli</b>	<b>27</b>
<b>3.4</b>	<b>Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)</b>	<b>32</b>
<b>3.5</b>	<b>Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</b>	<b>36</b>
<b>3.5.1</b>	<b>Deslocamento químico e blindagem</b>	<b>37</b>
<b>3.5.2</b>	<b>Acoplamento spin-spin</b>	<b>38</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO</b>	<b>40</b>
<b>4.1</b>	<b>Parte experimental</b>	<b>40</b>
<b>4.1.1</b>	<b>Purificação do Benzaldeído</b>	<b>40</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Síntese de diidropirimidinona avaliando a quantidade de solvente no meio e a ação catalisadora do ácido clorídrico.</b>	<b>42</b>
<b>4.1.3</b>	<b>Síntese de diidropirimidinona com ausência total de catalisador e solvente</b>	<b>46</b>
<b>4.1.4</b>	<b>Síntese de diidropirimidinona utilizando zinco metálico como catalisador</b>	<b>48</b>
<b>4.2</b>	<b>Caracterização</b>	<b>49</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Ressonância Magnética Nuclear</b>	<b>49</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>51</b>
<b>5.1</b>	<b>Parte experimental</b>	<b>51</b>

<b>5.1.1</b>	<b>Síntese de diidropirimidinona avaliando a quantidade de solvente no meio e a ação catalisadora do ácido clorídrico . . . . .</b>	<b>51</b>
<b>5.1.2</b>	<b>Síntese de diidropirimidinona com ausência total de catalisador e solvente . .</b>	<b>53</b>
<b>5.1.3</b>	<b>Síntese de diidropirimidinona utilizando zinco metálico como catalisador . .</b>	<b>55</b>
<b>5.2</b>	<b>Caracterização dos produtos obtidos . . . . .</b>	<b>57</b>
<b>5.2.1</b>	<b>Caracterização por FTIR . . . . .</b>	<b>57</b>
<b>5.2.2</b>	<b>Caracterização por RMN-H . . . . .</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS . . . . .</b>	<b>61</b>
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>62</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Química Orgânica está presente em todos os aspectos em nossas vidas, desde a roupa que vestimos, a comida que consumimos, os pixels dos monitores, etc. A partir de conhecimentos de Química Orgânica é possível realizar a síntese de diversos compostos orgânicos, dentre eles insumos agrícolas, cosméticos e fármacos. A partir de estudos mais aprofundados se consegue explicar diversos processos bioquímicos, efeitos benéficos e colaterais de medicamentos, inferir sobre a qualidade de um dado cosmético e até mesmo entender porque a carne grelhada está atrelada ao surgimento de câncer (SOLOMONS; FRYHLE, 1999).

A síntese orgânica, é uma sub área da Química Orgânica, onde busca-se conhecer diferentes meios de sintetizar um dado composto de interesse, levando em consideração aspectos ambientalmente favoráveis e de baixo custo. A busca pelo desenvolvimento de moléculas orgânicas com possíveis ações de interesse econômico e novas metodologias, são os grandes materiais de foco dessa ciência (MICHELINI et al., 2020).

A Química Verde, busca a partir de conhecimentos químicos e ambientais reduzir, ou até mesmo erradicar o uso de substâncias que podem provocar danos à saúde do trabalhador e danos ambientais, muitas vezes irreversíveis em médio e longo prazo. Fundada sobre 12 princípios, a Química Verde busca sempre minimizar ou não usar solventes tóxicos em sínteses e análises químicas, evitando a produção de resíduos ambientalmente desfavoráveis; sendo também um de seus princípios a utilização de catalisadores, que diminuem o gasto energético e reduzem a geração de resíduos. Existe também uma preocupação com a vida útil do produto gerado, sendo inviável a produção de compostos com longa vida útil, produtos químicos que sofrem degradação após a sua vida útil e geram produtos inofensivos ao meio ambiente são produtos ambientalmente favoráveis. É válido ressaltar que a busca por produtos ambientalmente favoráveis, também envolve baixo custo de produção, buscando por aliar o interesse econômico com as práticas ambientalmente legais. A partir da utilização de práticas ambientalmente favoráveis, a empresa fica sujeita a avaliação de órgãos internacionais, podendo garantir ISO's, agregando credibilidade e valor a empresa que as possui (MARCO et al., 2019).

Duas das metodologias aplicadas dentro da síntese orgânica, são as reações em solvent-free e reação multi-componente. As reações multicomponentes são um importante ramo combinatório da química, devido a possibilidade de síntese de um dado composto com grande eficiência e economia de reagentes. Este tipo de reação é capaz de gerar estruturas complexas em um simples passo. As sínteses multicomponentes tem excelentes protocolos para a síntese de

compostos heterocíclicos com significativo interesse em grupos farmacêuticos (VASUKI; KUMARAVEL, 2008). A reação multicomponente realizada em condições de solvent-free, proporciona uma grande eficiência, redução considerável no tempo reacional, além de satisfazer protocolos ambientais, uma vez que realizada a síntese na ausência de solvente, tem-se uma redução na produção de resíduos químicos (ZOLFIGOL et al., 2013).

A síntese de Biginelli é datada de 1893, desenvolvida por Pietro Biginelli, a síntese de diidropirimidonas leva o nome de seu criador (MA et al., 2000). Esta síntese foi desenvolvida originalmente pela mistura de ureia, acetoacetato de etila e benzaldeído, na presença de um ácido forte, que atua como catalisador e tendo etanol como solvente. Entretanto, por apresentar baixos rendimentos inicialmente apresentou baixos rendimentos ficou “esquecida” durante um tempo (SUN et al., 2004; HOLDEN; CROUCH, 2001). Esta síntese volta a chamar atenção na segunda metade do século XX, por volta dos anos 80, quando uma considerável quantidade de alcaloides contendo o núcleo de diidropirimidinona foram isolados de diversas fontes marinhas e estes alcaloides apresentaram propriedades biológicas de interesse (BHUYAN; SAIKIA; SAIKIA, 2018). Um exemplo destes alcaloides é o batzelladine, alcaloide marinho que tem apresentado atividade como um potente inibidor da ligação entre o CD4 humano e o HIV gp-120. Cujas etapas são essenciais para o ciclo de vida do vírus da AIDS (NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016).

A classe das diidropirimidinona é conhecida pelo seu alto potencial terapêutico e farmacológico, atuando como bloqueadores do canal de cálcio, antibacteriano, antifúngico, antiviral, anticâncer (monastrol) e anti-hipertensivo (SQ32547 e SWO2) (NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016; QU et al., 2013; BHUYAN; SAIKIA; SAIKIA, 2018). Esta reação multicomponente graças ao seu potencial biológico tem chamado a atenção de diversos pesquisadores ao redor do mundo, que buscam pelo desenvolvimento de metodologias de síntese que sejam economicamente viáveis, eficientes e ambientalmente amigáveis (RAMALINGA; VIJAYALAKSHMI; KAIMAL, 2001; RANU; HAJRA; DEY, 2002; SUN et al., 2004).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos gerais**

Diante do que foi abordado o presente trabalho tem por objetivo a síntese e caracterização de diidropirimidinonas em diferentes condições experimentais e a caracterização das moléculas obtidas através de espectrometria de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-H).

### **2.2 Objetivos específicos**

#### **2.2.1 Avaliar ação catalisadora do HCl e a influência da quantidade de solvente no meio reacional**

Este tópico tem por objetivo avaliar como a quantidade de reagentes no meio, tendo o ácido clorídrico como catalisador. Sendo assim as concentrações dos reagentes foram alteradas em diferentes sínteses, mantendo a temperatura de reação e o tempo de reação fixos, de modo a avaliar como estes fatores influenciam no rendimento final.

#### **2.2.2 Analise de condições de ausência de solvente e catalisador**

Esta síntese foi realizada com a ureia em excesso no meio reacional. O objetivo desta síntese foi compreender como acontece a formação de produto nestas condições de síntese e avaliar o seu rendimento comparando os resultados obtidos com a literatura.

#### **2.2.3 Avaliar a ação catalisadora do zinco metálico**

Não existem relatos a cerca do uso de zinco metálico, por tanto o presente trabalho tem por objetivo avaliar a ação catalisadora do zinco metálico na síntese do composto de interesse.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Reações multicomponentes

Reações multicomponentes (MCR's) são caracterizadas como aquelas reações que ocorrem quando três ou mais reagentes são adicionados em um único pote reacional e a reação ocorre sem que haja interferência até que ela se processe. Este tipo de reação gera moléculas orgânicas com estruturas complexas, sendo extremamente interessante para a indústria química e farmacêutica, uma vez que gera um bom rendimento de compostos com possíveis atividades biológicas (HERRERA; MARQUÉS-LÓPEZ, 2015).

Este modelo de síntese, tem despertado interesse na comunidade científica por ser um modelo extremamente sustentável, havendo economia de reagentes e solventes orgânicos, que em sua maioria são compostos altamente poluentes (HERRERA; MARQUÉS-LÓPEZ, 2015; REDDY; JAYASHANKARA; PASHA, 2010). As MCR's tradicionalmente são realizadas em solventes orgânicos, que são altamente poluentes. Na tentativa de redução de gastos, tempo reacional e de resíduos químicos, a busca por alternativas ao uso de solventes orgânicos trouxe destaque a duas técnicas: solvent-free e a utilização de solventes menos poluentes, como água e álcool.

A técnica de solvent-free, consiste na realização da síntese na ausência completa de solventes. Esse tipo de reação quando ocorre na presença de catalisadores heterogêneos pou-pam recursos e energia, seguindo um excelente protocolo ambiental (KANAGARAJ; PITCHUMANI, 2010). A utilização de água como solvente para sínteses orgânicas tem sido outro atrativo, devido ao baixo custo, tempo reacional, possibilidade de controle de reações exotérmicas, além de tornar o processo de purificação da substância mais simples (NAGARAJAN; REDDY, 2009).

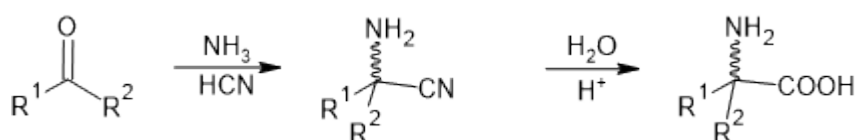
A utilização da técnica de MCR gera a possibilidade de síntese de diversos compostos com uma grande variedade de grupos funcionais e a criação de novas estruturas a partir da sistemática dos reagentes, possibilitando a formação de um extenso número de moléculas com diferentes estruturas e com alta possibilidade de apresentar alguma atividade biológica, ou que possam passar por alguma modificação para este fim (ROGERIO et al., 2016).

As reações multicomponentes são de grande importância no ramo da química medicinal, exatamente pelo fato de neste modelo de síntese orgânica haver a possibilidade de formar estruturas cíclicas complexas e de alto interesse farmacológico (ROGERIO et al., 2016).

Os primeiros relatos publicados acerca de reações multicomponentes são datadas a partir da segunda metade do século XIX, mais especificamente em 1850, com publicação da reação de Stecker. A partir de 1882 outras reações multicomponentes foram publicadas, como as reações de Hantzsh (1882), Biginelli (1891), Mannich (1917), Passarini (1921) e Ugi (1959). Todavia as reações multicomponentes não eram utilizadas com frequência, devido a falta de interesse comercial em relação aos produtos desse tipo de síntese. Este modelo apenas ganhou o interesse comercial após a descoberta da aplicação biológica e farmacológica de seus produtos (ROGERIO et al., 2016).

Originalmente a reação de Stecker foi publicada em 1850, sendo assim, uma das primeiras reações multicomponentes descritas. Esta reação consiste na mistura de três reagentes em meio ácido, sendo estes reagentes uma amina (primária ou secundária), ácido nítrico e acetaldeído. Devido ao risco do uso do ácido nítrico, este tem sido substituído por sais de cianeto, que tem um manuseamento mais seguro quando comparado com o ácido nítrico. Os produtos da síntese de Stecker, originalmente, podem levar a produtos de uma mistura racêmica de aminoácidos. Sendo assim, alternativas enantioseletivas têm sido alvo de estudo de diversos pesquisadores pelo mundo (ROGERIO et al., 2016). A Figura 3.1 abaixo é uma representação da reação de Strecker.

Figura 3.1 – Reação de Strecker.



Fonte: Adaptado de ROGERIO et al., 2016.

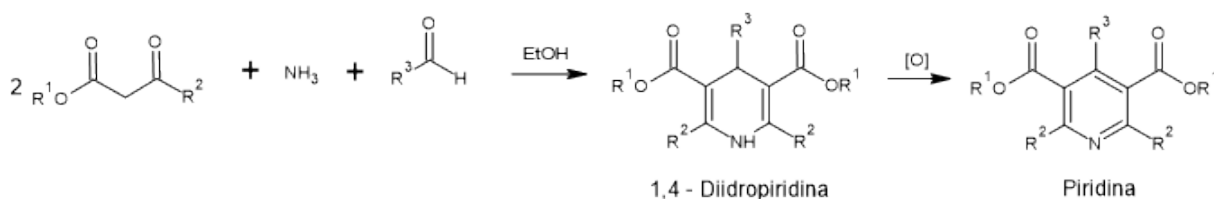
Sabe-se que hoje esta reação pode ser feita com a utilização de aldeído ou cetonas, sais de cianeto, aminas primárias ou secundárias. Acreditava-se que o mecanismo de reação de Stecker poderia ocorrer por duas vias: uma havendo a formação de um intermediário cianidrina, ou a formação de um intermediário imina (ROGERIO et al., 2016). Em um estudo realizado em 1971, concluiu-se que o intermediário de reação mais provável é uma molécula de imina. Isso foi realizado com base na análise do mecanismo de reação e o isolamento dos produtos finais e dos respectivos intermediários de reação, observando-se que a formação do intermediário imina ocorre de forma mais rápida e com um alto rendimento global quando comparado com o intermediário cianidrina, sendo assim, este intermediário seria o mais adequado (OGATA; KAWASAKI, 1971). Estudos relacionados com a cinética desta reação chegaram à conclusão



de que a concentração de ácido cianídrico (HCN) não altera a velocidade da reação química (ROGERIO et al., 2016).

Em 1882, Arthur Rudolf Hantzsch realizou a síntese de 1,4-diidropiridinas simetricamente substituída. A síntese deste composto é feita a partir de dois equivalentes molares de acetato de etila, um equivalente molar de acetaldeído e amônia (ROGERIO et al., 2016), conforme a Figura 3.2.

Figura 3.2 – Reação clássica de Hantzsch.

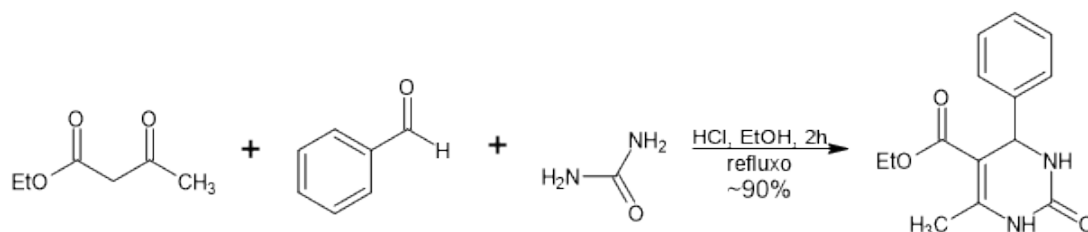


Fonte: Adaptado de ROGERIO et al., 2016.

Esta classe de moléculas é facilmente oxidada a piridina, esta a qual pode ocorrer pelo simples contato desta molécula com o oxigênio do ar, ou então pela adição de agentes oxidantes no meio reacional. O trabalho de Hantzsch, originalmente, tinha por objetivo a síntese de moléculas simétricas, todavia atualmente sabe-se que é possível a obtenção de diidropiridinas não-simétricas, através do uso de beta-ceto ésteres distintos ou derivatização seletiva do produto final (ROGERIO et al., 2016)

O responsável pela síntese tricomponente de diidropirimidinonas que ocorre com benzaldeído, acetoacetato de etila e ureia é Pietro Biginelli. A reação é realizada sob refluxo em etanol e catálise ácida com ácido clorídrico, gerando como produto uma 3,4 - diidropirimidin-2(1H)-ona. O esquema da reação é apresentado na Figura 3.3.

Figura 3.3 – Reação de Biginelli.



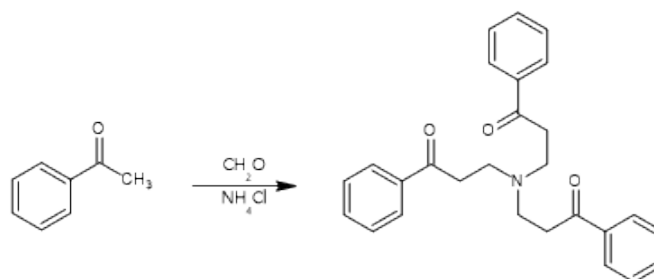
Fonte: Adaptado de ROGERIO et al., 2016.

A reação de Biginelli permite que vários derivados funcionalizados dos três componentes envolvidos nesta reação sejam utilizados. Logo, diversas moléculas com potencial atividade

biológica são sintetizadas a partir da variação dos grupos funcionais destas moléculas (ROGERIO et al., 2016).

Carl Ulrich Franz Mannich, se baseou no trabalho de dois outros pesquisadores, Tollens e Van Marle, publicado no ano de 1903. Neste trabalho os pesquisadores observaram a reação entre acetofenona, formaldeído e cloreto de amônio, que dava origem a uma amina terciária (ROGERIO et al., 2016), reação apresentada na Figura 3.4. Com base no estudo de Tollens e Van Marle, Mannich identificou a formação de um produto similar em uma reação entre antipirina, cloreto de amônio e formaldeído (ROGERIO et al., 2016).

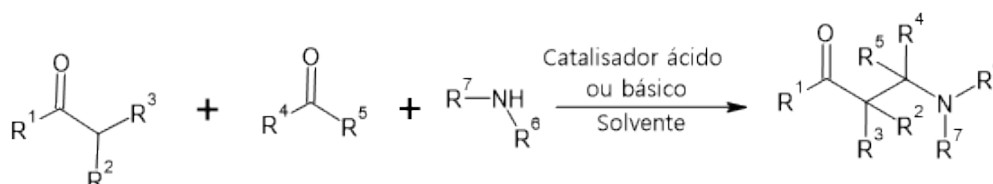
Figura 3.4 – Reação de Tollens e Van Marle.



Fonte: Adaptado de ROGERIO et al., 2016.

Muitos estudos acerca do mecanismo de reação de Mannich foram realizados, constando assim, que tal reação pode acontecer tanto em meio ácido, quando em meio básico, sendo o meio ácido mais comum. Sob condições ácidas, a primeira reação ocorre entre a amina e um composto carbonílico não enolizável, dando origem a um intermediário “hemiaminal”, que perde uma molécula de água e origina um íon imínio. Em seguida este composto reage com um composto carbonílico enolizável, numa reação do tipo aldólica, levando ao produto base de Mannich (ROGERIO et al., 2016), conforme ilustrado pela reação geral da Figura 3.5.

Figura 3.5 – Reação geral de Mannich.



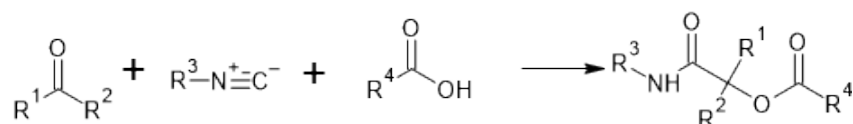
Fonte: Adaptado de ROGERIO et al., 2016.

Alguns dos mais importantes intermediários sintéticos de reação, são provenientes da síntese de Mannich. Estes são amplamente utilizados tanto na síntese de produtos naturais,

quanto de medicamentos, o que confere ampla aplicabilidade em síntese orgânica (ROGERIO et al., 2016).

No ano de 1921, Mario Passerini, foi o responsável pela reação tricomponente entre ácido carboxílico, um composto carbonílico (aldeído ou cetona) e uma isonitrila, cuja reação leva a formação de uma molécula de alfa-aciloxicarboxiamida. As isonitrilas são uma classe de compostos que apresentam dupla funcionalidade, atuando como nucleófilos e eletrófilos, tornando-os bons reagentes para a sínteses de várias substâncias de interesse, em especial compostos heterocíclicos (ROGERIO et al., 2016). Abaixo, temos apresentado pela Figura 3.6 o esquema geral desta reação.

Figura 3.6 – Síntese de Passerini.

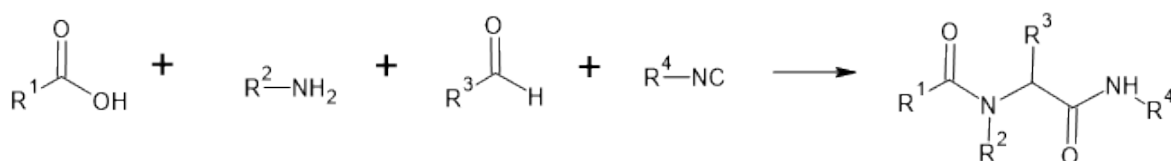


Fonte: Adaptado de ROGERIO et al., 2016.

O composto alfa-aciloxicarboxiamida é de grande interesse para a indústria farmacêutica, pelo fato de apresentar atividades biológicas importantes, sendo este composto encontrado, também, em alguns produtos naturais. Esta reação tem sido utilizada em larga escala para a produção de compostos heterocíclicos com alto potencial biológico (ROGERIO et al., 2016)

Ivar Karl Ugi, um químico alemão, no ano de 1959, fez uma descoberta de grande valia para as reações multicomponentes, onde este introduziu a primeira reação tetracomponente. Esta reação leva o nome de Ugi, sendo esta uma condensação entre 4 componentes: um ácido carboxílico, uma amina, um aldeído e uma isonitrila; sendo esta reação o método mais eficiente para a obtenção de derivados alfa-aminoacilamidas (ROGERIO et al., 2016). O esquema desta reação é apresentado abaixo pela Figura 3.7.

Figura 3.7 – Síntese de Ugi.



Fonte: Adaptado de ROGERIO et al., 2016.

Os produtos da reação de Ugi apresentam vastos padrões de substituições e que por sua vez, apresentam alta aplicabilidade no ramo medicinal. A partir deste modelo de síntese é

possível sintetizar uma grande variedade de peptídeos de vasta aplicabilidade biológica, além de ser utilizada para a síntese de produtos naturais de alto interesse farmacológico, como as penicilinas (ROGERIO et al., 2016)

Atualmente, diversos grupos de pesquisas ao redor do mundo tem buscado alternativas às sínteses envolvendo muitas etapas. Esta busca por novas alternativas está relacionada com a busca por metodologias mais sustentáveis e com isso atender protocolos ambientais pautados na Química verde.

### 3.2 Química Verde e desenvolvimento sustentável

A imagem da Química durante muito tempo esteve associada a problemas causados pelas indústrias desde o início do século XX (FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2014). A preocupação com os danos causados ao meio ambiente pela ação humana torna-se pauta de movimentos sociais nos anos de 1940, dando início a revolução da química verde. Naquele momento os movimentos sociais cobraram das indústrias o desenvolvimento de práticas ambientalmente sustentáveis, visando a minimização dos impactos ambientais (MARCO et al., 2019).

Tem-se datada a primeira convenção da ONU sobre meio ambiente no ano de 1949, nos Estados Unidos, tendo em vista o crescimento acelerado da industrialização, o grande aumento populacional e a demanda no aumento da produção alimentícia. Levando em conta estes fatores, o uso desenfreado dos recursos naturais tornou-se um grande problema (MARCO et al., 2019). Entretanto, as questões ambientais foram ganhando mais espaço na década de 1960, após da publicação do livro de Rachel Carson, Primavera Silenciosa (1962), o livro escrito em virtude do uso excessivo de agroquímicos nas lavouras, mostra os efeitos adversos da má utilização destes recursos e como estes efeitos afetam a relação ecológica dos ambientes (MARCO et al., 2019; FARIAS; FÁVARO, 2011). Após a publicação do livro Primavera Silenciosa, a comunidade científica entrou em alerta e no ano de 1968 houve a Conferência Internacional de Especialistas sobre as Bases Científicas Para o Uso Racional e Conservação dos Recursos da Biosfera, também conhecida como Conferência da Biosfera (MARCO et al., 2019).

Em 1972, tem-se a primeira atitude mundial em tentar organizar as relações entre o homem e o meio ambiente, sendo marcada pela Convenção da ONU de Estocolmo, marcada como o primeiro alerta global para os danos ambientais causados pela perturbação do ecossistema e

como esta perturbação pode afetar de forma negativa a existência da vida no planeta (MARCO et al., 2019; FARIAS; FÁVARO, 2011).

A década de 80 foi marcada pelo surgimento de conceitos e iniciativas industriais e governamentais que contribuíram significativamente para o estabelecimento da química verde (FARIAS; FÁVARO, 2011). No ano de 1987, o relatório *Our Common Future*, introduziu o conceito de desenvolvimento sustentável como sendo aquele capaz de satisfazer as necessidades presentes, sem que comprometa a capacidade das gerações futuras em suprirem suas necessidades (SOUSA-AGUIAR et al., 2014).

O surgimento da Química Verde que se inicia especialmente na década de 90. Isso aconteceu quando houve um consenso mundial sobre a importância da preservação ambiental, este movimento no início da década ocorreu especialmente nos Estados Unidos, Itália e Inglaterra.(MARCO et al., 2019; MARTEEL-PARRISH; NEWCITY, 2017; HE et al., 2017). Em 1991 a EPA (Environmental Protection Agency) lançou um programa de financiamento de linhas de pesquisas que incluíssem a prevenção da poluição em suas rotas sintéticas, caracterizando neste momento o nascimento da Química Verde (LENARDÃO et al., 2003). No ano de 1992 ocorreu a RIO-92, Conferência das Nações Unidas onde aconteceu a ratificação do documento chamado “Agenda 21”. Neste documento, os países envolvidos assumiram um compromisso de desenvolvimento sustentável pautado nas questões ambientais e econômicas para a tomada de decisões (MARCO et al., 2019). A preocupação com as questões ambientais tornou-se algo tão importante e urgente que diversos programas de incentivo a pesquisa nestas áreas do conhecimento surgiram, dentre eles o programa “The Presidential Green Chemistry Challenge”. Lançado no ano de 1995 pelo governo norte-americano, este programa tinha o objetivo de premiar as melhores inovações tecnológicas que pudessem ser implementadas nas indústrias, a fim de reduzir a geração de resíduos na fonte e em diferentes setores de produção (LENARDÃO et al., 2003).

O primeiro artigo publicado com o tema de Química Verde é datado do ano de 1997, o “Green Chemistry - Design for the environment and Green Chemistry: the heart and soul of industrial ecology”. Atualmente estima-se mais de 250 mil publicações sobre o tema, tendo como área de destaque a catálise, onde seu principal objetivo é a maximização das reações e redução de subprodutos indesejáveis no processo de produção (FARIAS; FÁVARO, 2011).

Paul Anastas e John Warner, no ano de 1998 desenvolveram os 12 postulados da química verde, publicados no livro “Green Chemistry: Theory and Practice” (FERREIRA; ROCHA;

SILVA, 2014; MARCO et al., 2019; PRADO, 2003; FARIAS; FÁVARO, 2011; MARTEEL-PARRISH; NEWCITY, 2017) e ilustrados pela Tabela 3.1.

Tabela 3.1 – Os 12 postulados da química verde - Paul Anastas e John Warner.

1	Prevenção: busca-se prevenir a poluição no lugar de ter de tratá-la posteriormente.
2	Economia atômica: desenvolvimento de métodos com maior incorporação dos átomos dos reagentes nos produtos finais desejados.
3	Síntese de produtos menos perigosos: sínteses projetadas para a utilização e geração de substâncias com baixa ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e o meio ambiente.
4	Modelos de produtos seguros: os produtos químicos devem ser desenvolvidos para desempenharem sua função apresentando a menor toxicidade possível.
5	Solventes e auxiliares mais seguros: utilização de substâncias auxiliares deve ser evitada e ou usadas substâncias inócuas no processo.
6	Busca pela eficiência de energia: métodos sintéticos devem ser desenvolvidos preferencialmente a temperatura e pressão ambiente, de modo a reduzir seu impacto ambiental e econômico.
7	Uso de fontes renováveis da matéria-prima: sempre que possível optar por matéria-prima de origem renovável
8	Minimização da formação de subprodutos: Redução do uso de reagentes bloqueadores, de proteção ou desproteção e de modificadores temporários sempre que possível, uma vez que estes passos requerem reagentes adicionais, podendo assim, gerar subprodutos indesejados.
9	Catálise: reagentes catalíticos, quanto mais seletivos, são melhores do que reagentes estequiométricos.
10	Desempenho para a degradação: produtos químicos deverão ser desenvolvidos para a degradação segura de produtos tóxicos, não persistindo no ambiente.
11	Análise em Tempo real para a prevenção de poluição: metodologias analíticas que visam o monitoramento em tempo real do processo para o controle da formação de compostos tóxicos.
12	Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes: as substâncias usadas nos processos químicos deverão ser escolhidas de modo a minimizar os acidentes em potencial.

Fonte: Adaptado de FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2014 e FARIAS; FÁVARO, 2011.

A Química Verde tem como objetivo principal a promoção de uma solução sólida para os processos químicos que possam vir a prejudicar os seres vivos, considerando a segurança, prevenção da poluição, minimização da produção de resíduos, otimização de energia, uso de reagentes preferencialmente na escala catalítica (VACCARO, 2016; FARIAS; FÁVARO, 2011; FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2014; LENARDÃO et al., 2003). Pautado nesta filosofia de produção de substâncias e realização de processos em um caminho que não prejudique o meio ambiente, a sociedade e a saúde, tem-se um grande desafio: manter o desenvolvimento causando o

mínimo de impacto possível (PRADO, 2003; MARTEEL-PARRISH; NEWCITY, 2017; SOUSA-AGUIAR et al., 2014).

As iniciativas da Química Verde englobam todas as áreas da ciência, considerando sempre os princípios fundamentais da sustentabilidade (PRADO, 2003). O desenvolvimento sustentável é pautado em cinco domínios, sendo eles: ambiental, políticas públicas, sociocultural, economia e tecnologia. Quando estes cinco domínios se encontram em equilíbrio, considera-se que a sociedade encontra-se apta para um desenvolvimento sustentável, conforme ilustrado pelo diagrama da Figura 3.8 abaixo, o desenvolvimento sustentável pode ser pautado como o progresso industrial sem que haja o comprometimento da capacidade das gerações futuras de satisfazerem as suas necessidades (MARTEEL-PARRISH; NEWCITY, 2017; LENARDÃO et al., 2003).

Figura 3.8 – Diagrama dos cinco domínios do desenvolvimento sustentável.



Fonte: Adaptaado de MARTEEL-PARRISH; NEWCITY, 2017.

A Química é um dos pilares para o desenvolvimento sustentável de uma sociedade, esta área de estudo tem por objetivo o desenvolvimento de ações científicas e processos industriais ecologicamente corretos. Existe uma ideia ética e politicamente poderosa de que há a possibi-

lidade da substituição de processos químicos capazes de gerar danos ambientais por processos menos poluentes, ou não poluentes. São conhecidas três grandes categorias nas quais se enquadram os processos e produtos da Química Verde: o uso da matéria-prima renovável (biomassa) ou reciclada, o aumento da eficiência energética ou então a utilização de uma quantidade menor de energia para produção de uma mesma quantidade de produto e por fim, redução e/ou a eliminação de substâncias persistentes, bioacumulativas e tóxicas (LENARDÃO et al., 2003; SOUSA-AGUIAR et al., 2014).

Das necessidades para que aconteça um desenvolvimento sustentável, a Química deve manter e melhorar a qualidade de vida no planeta, sendo ela responsável pela solução de muitos problemas ambientais, mas também pode ser a causa de muitos deles (FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2014). Um dos objetivos desta área da ciência é o desenvolvimento de tecnologias e processos que sejam incapazes de causar poluição. A química verde é apenas uma das iniciativas de prevenção a poluição desenfreada do planeta, sendo válido ressaltar, que se a tecnologia desenvolvida dentro dos parâmetros da Química Verde não for capaz de trazer benefícios econômicos para o mercado, ela não é viável (PRADO, 2003; MARCO et al., 2019).

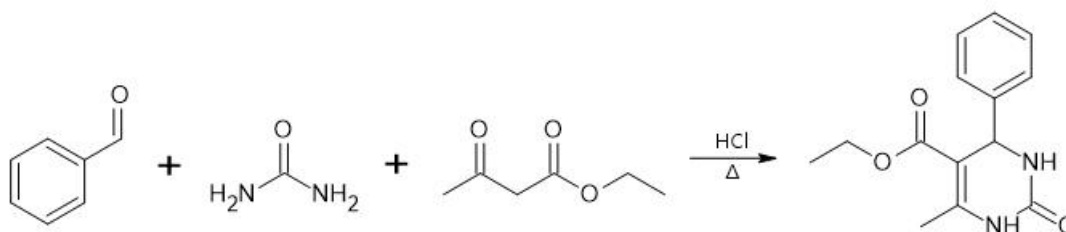
### 3.3 Diidropirimidionas - Síntese de Biginelli

As diidropirimidionas são pertencentes a uma classe de moléculas orgânicas de vasto interesse acadêmico e industrial tendo em vista sua alta aplicabilidade biológica. Muitas destas moléculas tem apresentado atividades antitumorais, antivirais, antibacterianas, antiinflamatória e moduladora do canal de cálcio (MA et al., 2000; RANU; HAJRA; DEY, 2002; SALEHI; GUO, 2004; NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016; THORAT et al., 2020). A síntese desta importante classe de moléculas foi descrita pela primeira vez no ano de 1893, por Pietro Biginelli. Esta reação multicomponente acontece entre um beta-cetoéster, aldeído e ureia (HOLDEN; CROUCH, 2001; MARQUES; BISOL; SÁ, 2012; MAITI; KUNDU; GUIN, 2003; LU; MA, 2000; QU et al., 2013; RAMALINGA; VIJAYALAKSHMI; KAIMAL, 2001; SUN et al., 2004), conforme ilustrado pela Figura 3.9. A síntese original é realizada em meio extremamente ácido (HCl) e em solvente polar prótico (etanol) em um único frasco reacional. Entretanto a síntese original apresenta baixos rendimentos (20-60%), no caso de substituição de grupos aromáticos e alifáticos em aldeídos (MAITI; KUNDU; GUIN, 2003; MA et al.,



2000; LU; MA, 2000; RAMALINGA; VIJAYALAKSHMI; KAIMAL, 2001; SALEHI; GUO, 2004; NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016; THORAT et al., 2020).

Figura 3.9 – Síntese de diidropirimidinona.

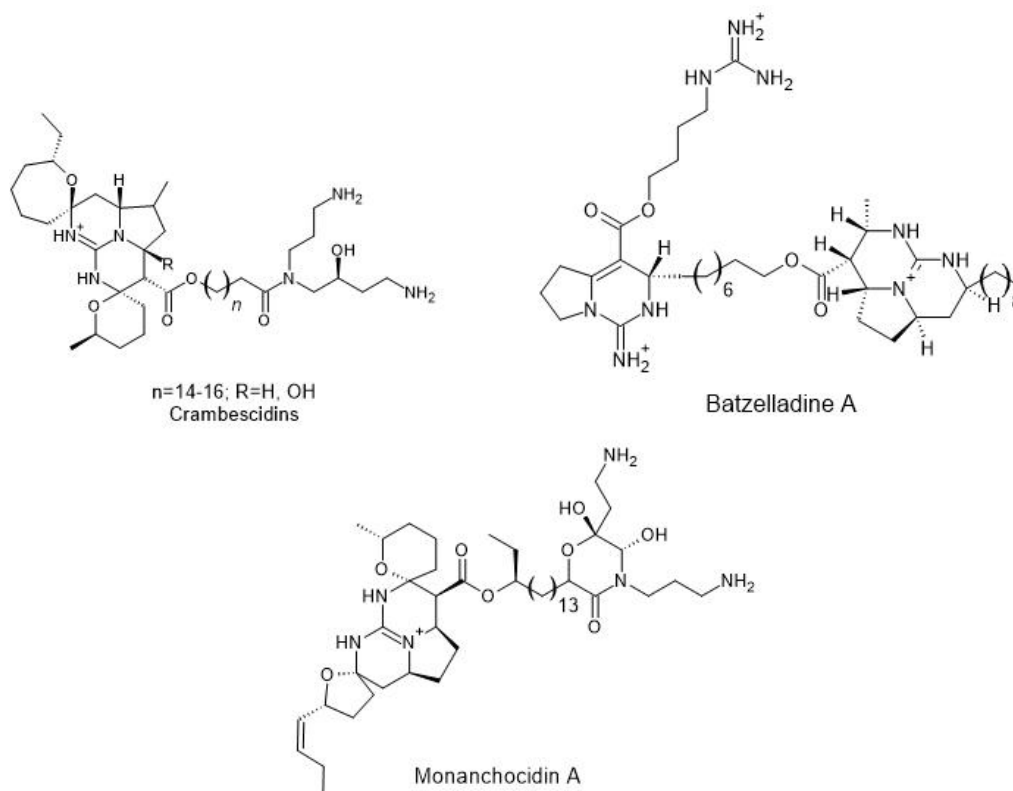


Fonte: Do autor, 2023.

As diidropirimidinonas voltaram a chamar atenção no final do século XX, nos anos 80 (LU; MA, 2000), tomando destaque no cenário farmacológico pelo seu amplo potencial terapêutico e farmacológico (RAMALINGA; VIJAYALAKSHMI; KAIMAL, 2001; MALEKI; HAJIZADEH; FIROUZI-HAJI, 2018). Alguns alcalóides isolados de fontes marinhas passaram a chamar atenção de pesquisadores devido ao potencial biológico apresentado e um outro fator que chamou a atenção foi a presença de um núcleo de diidropirimidinona na estrutura destes alcaloides (HOLDEN; CROUCH, 2001; MA et al., 2000; SALEHI; GUO, 2004; NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016; BHUYAN; SAIKIA; SAIKIA, 2018).

Exemplos destes alcaloides são os crambescidins, que tem apresentado forte atuação contra vários tipos de células tumorais, atividade antifúngica contra *Candida albicans*, atividade contra herpes (HSV) e atividade anti-HIV. Os alcalóides batzelladines, em especial os tipos A e B, foram as primeiras moléculas com baixo peso molecular a apresentarem inibição da ligação entre o HIV gp-120 ao CD4 humano. Uma etapa essencial para o ciclo de vida do vírus da AIDS, alguns destes alcaloides são conhecidos por serem capazes de inibir interações do tipo proteína-proteína. Os alcaloides monanchocidin A-E, tem apresentado uma potente ação citotóxica em células cancerígenas da leucemia (NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016; BHUYAN; SAIKIA; SAIKIA, 2018). A estrutura destes alcaloides estão apresentadas na figura 3.10.

Figura 3.10 – Alcalóides Marinhos com núcleo de diidropirimidinona.

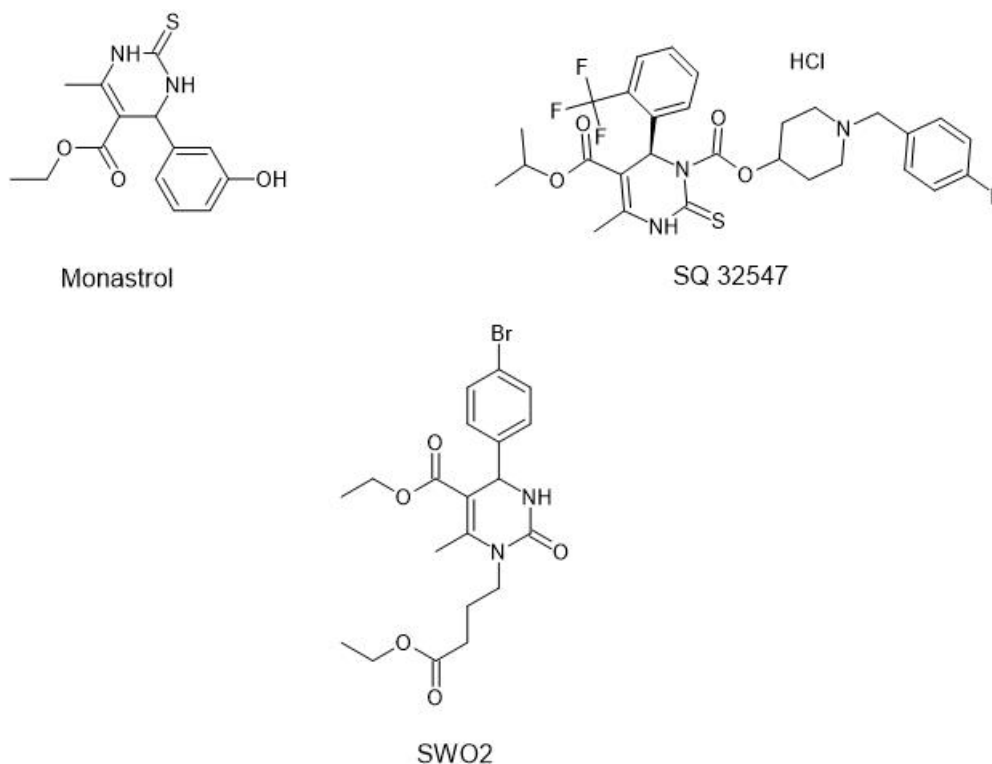


Fonte: Do autor, 2023.

Além dos alcalóides, diversos derivados sintéticos desta classe de molécula apresentaram importantes propriedades biológicas de interesse, exemplos destes importantes derivados são o monastrol, um importante agente anticâncer que atua de maneira específica na quinase mitótica Eg5 e os compostos SQ 32547 e SWO2, que são agentes anti hipertensivos orais de alta eficiência. A estrutura destes compostos está representada na figura 3.11.

Foi observado que alguns grupos funcionais, como ésteres e cianidridos, quando utilizados como substituintes em moléculas de diidropirimidinonas tem apresentado ação antibacteriana e, que uma série de compostos derivados de ácido propanóico tem apresentado uma significativa atividade anti inflamatória (BHUYAN; SAIKIA; SAIKIA, 2018).

Figura 3.11 – Moléculas de Monastrol, SQ 32547 e SWO2.



Fonte: Do autor, 2023.

### 3.3.1 Catalisadores

Tendo em vista a vasta aplicabilidade e a importância das diidropirimidinonas, surge a necessidade de desenvolver sínteses mais eficientes, com reagentes mais baratos, que se processem em um tempo menor, produzam menos resíduos, utilizem solventes ambientalmente seguros ou até mesmo em ausência total de solvente e apresentem um bom rendimento; ou seja, modelos de síntese que respeitem os princípios da química verde e sejam pautados na busca por um desenvolvimento sustentável (MA et al., 2000; QU et al., 2013; MALEKI; HAJIZADEH; FIROUZI-HAJI, 2018). Algumas das modificações realizadas nas sínteses desta classe de moléculas, foi a utilização de solventes orgânicos mais seguros (SALEHI; GUO, 2004), catalisadores mais eficientes e baratos, como alguns ácidos de Bronsted e Lewis (MARQUES; BISOL; SÁ, 2012; QU et al., 2013; THORAT et al., 2020), como cloreto de zinco (SUN et al., 2004; THORAT et al., 2020), Yb(OTf)<sub>3</sub> (MA et al., 2000), cloreto de ferro (III) hexahidratado (LU; MA, 2000), cloreto de bismuto (III) (RAMALINGA; VIJAYALAKSHMI; KAIMAL, 2001), iodo molecular (QU et al., 2013), brometo de magnésio (SALEHI; GUO, 2004), óxido de nióbio (NASCIMENTO et al., 2020) e óxido de zinco (BHUYAN; SAIKIA; SAIKIA, 2018).

A utilização de ondas de microondas e realização de sínteses sem solvente também tem apresentado bons resultados (MARQUES; BISOL; SÁ, 2012; RANU; HAJRA; DEY, 2002; THORAT et al., 2020).

Levando em consideração estes pré-requisitos para o uso de catalisadores, nem todos os catalisadores utilizados para esta síntese são bons catalisadores, devido ao seu alto custo e quando são catalisadores homogêneos, apresentam dificuldade na separação e reutilização destes catalisadores, muitas vezes o processo de recuperação se torna inviável (SUN et al., 2004; NASCIMENTO et al., 2020). A busca por catalisadores reutilizáveis é um dos grandes desafios da química verde, com isso os catalisadores ácidos heterogêneos têm ganhado espaço devido a sua alta reatividade, baixo custo, simplicidade operacional, baixa toxicidade e grande possibilidade de reutilização (MALEKI; HAJIZADEH; FIROUZI-HAJI, 2018; RANU; HAJRA; DEY, 2002).

Os catalisadores heterogêneos vêm chamando atenção nas sínteses de Biginelli, por manterem a simplicidade da síntese, além de promoverem uma fácil remoção do catalisador do meio reacional. Estes catalisadores apresentam a possibilidade de reutilização (BHUYAN; SAIKIA; SAIKIA, 2018), como o  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , um catalisador heterogêneo, que apresentou bons resultados para a síntese de Biginelli (79-99%) em condições de ausência total de solvente e podendo ser reutilizado por até 3 vezes sem que houvesse uma perda significativa em seu potencial catalítico (MA et al., 2000). Além disso, do Nascimento e colaboradores (2020), mostraram que catalisadores sólidos ácidos heterogêneos têm apresentado um grande potencial catalisador graças aos seus fortes sítios catalíticos, os grupos sulfonados, em especial, os materiais contendo nióbio pela sua atividade e seletividade na catálise de reações químicas. Entretanto, um dos problemas envolvendo o uso de catalisadores está associado a superfície de contato destes catalisadores, uma vez que o potencial catalítico de um determinado catalisador heterogêneo está diretamente relacionado com sua superfície de contato (MALEKI; HAJIZADEH; FIROUZI-HAJI, 2018; NASCIMENTO et al., 2020).

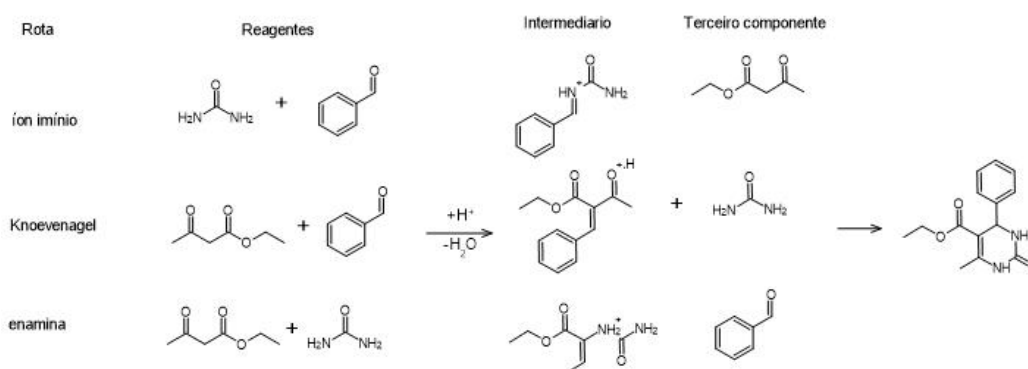
Na tentativa de solucionar os problemas entre catalisadores homogêneos e heterogêneos para esta síntese, surgem as nanopartículas magnéticas, que por sua vez apresentam uma fácil preparação e funcionalização, além de uma grande superfície de contato (um dos problemas dos catalisadores heterogêneos) e uma fácil separação através do uso de força magnética, um baixo custo e baixa toxicidade. O halloysite é um tipo de nanopartícula de ocorrência natural, derivada dos aluminossilicatos, apresenta uma estrutura predominantemente oca e tubular,

possuindo poros com presença de hidroxilas em sua superfície, o  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -halloysite- $\text{SO}_3\text{H}$  é um exemplo de nanocatalisador paramagnético heterogêneo, eficiente e ambientalmente amigável, que tem apresentado possibilidade de reutilização. Segundo Maleki e colaboradores (2018), este catalisador pode ser reutilizado por até 10 vezes sem que seja observada uma perda significativa no rendimento do produto final.

### 3.3.2 Mecanismo da reação de Biginelli

A síntese de diidropirimidinonas apresenta três propostas possíveis de mecanismo, formando três diferentes intermediários de reação, conforme apresentado pela figura 3.12.

Figura 3.12 – Intermediários de reação .

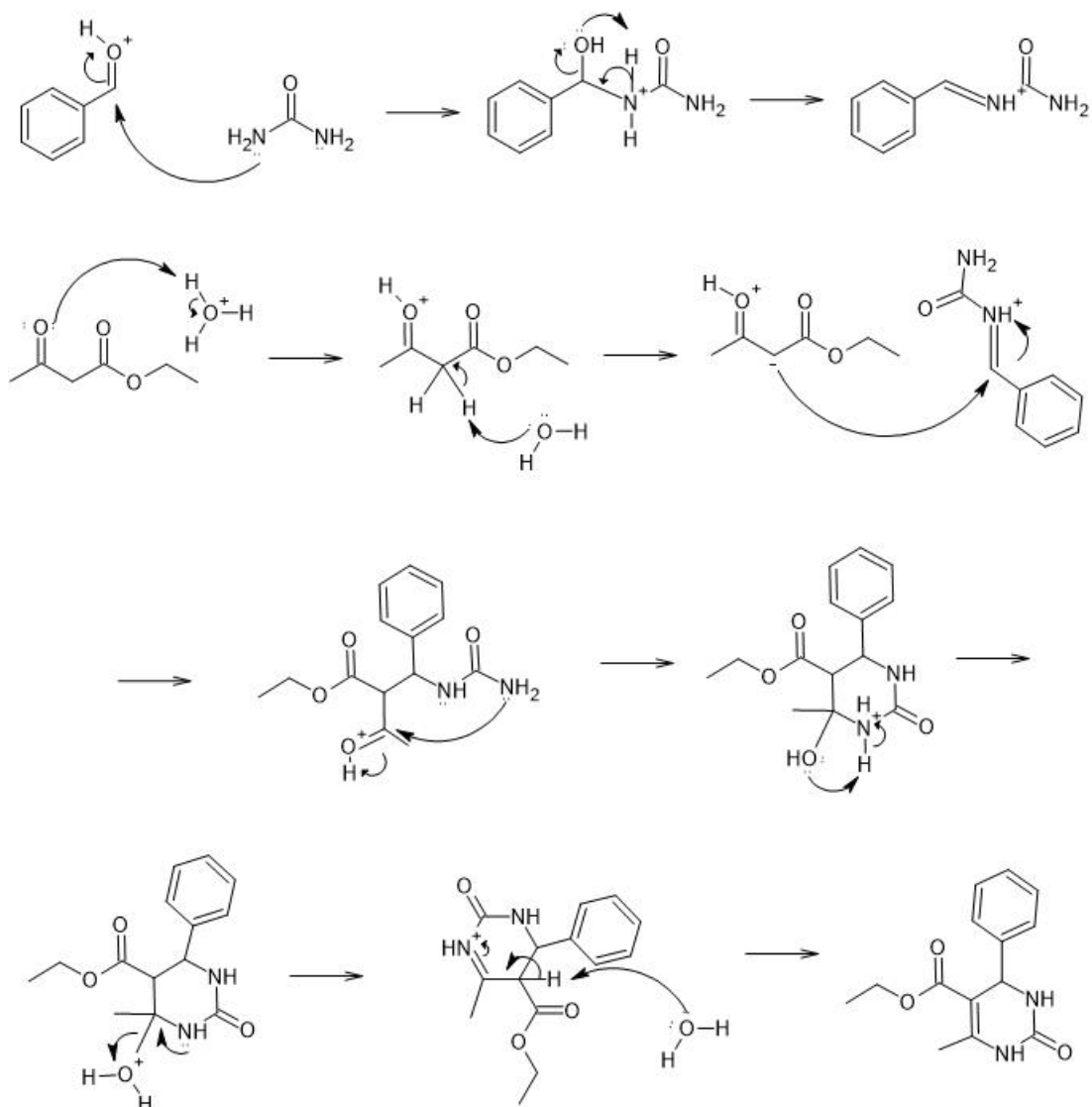


Fonte: Adaptado de Puripat et al., 2015.

A primeira proposta de síntese (figura 3.13) surge no ano de 1933, por Folkers e Johnson, considerando o meio de reação ácido, ocorre uma condensação da ureia com o aldeído, dando origem ao intermediário da reação, o íon imínio, em seguida, ocorre uma adição nucleofílica de um  $\beta$ -ceto éster, dando origem a molécula de interesse.

Figura 3.13 – Proposta de mecanismo de Folkers e Johnson – Rota do íon imínio.

Proposta 1: Proposta da rota do íon imínio.

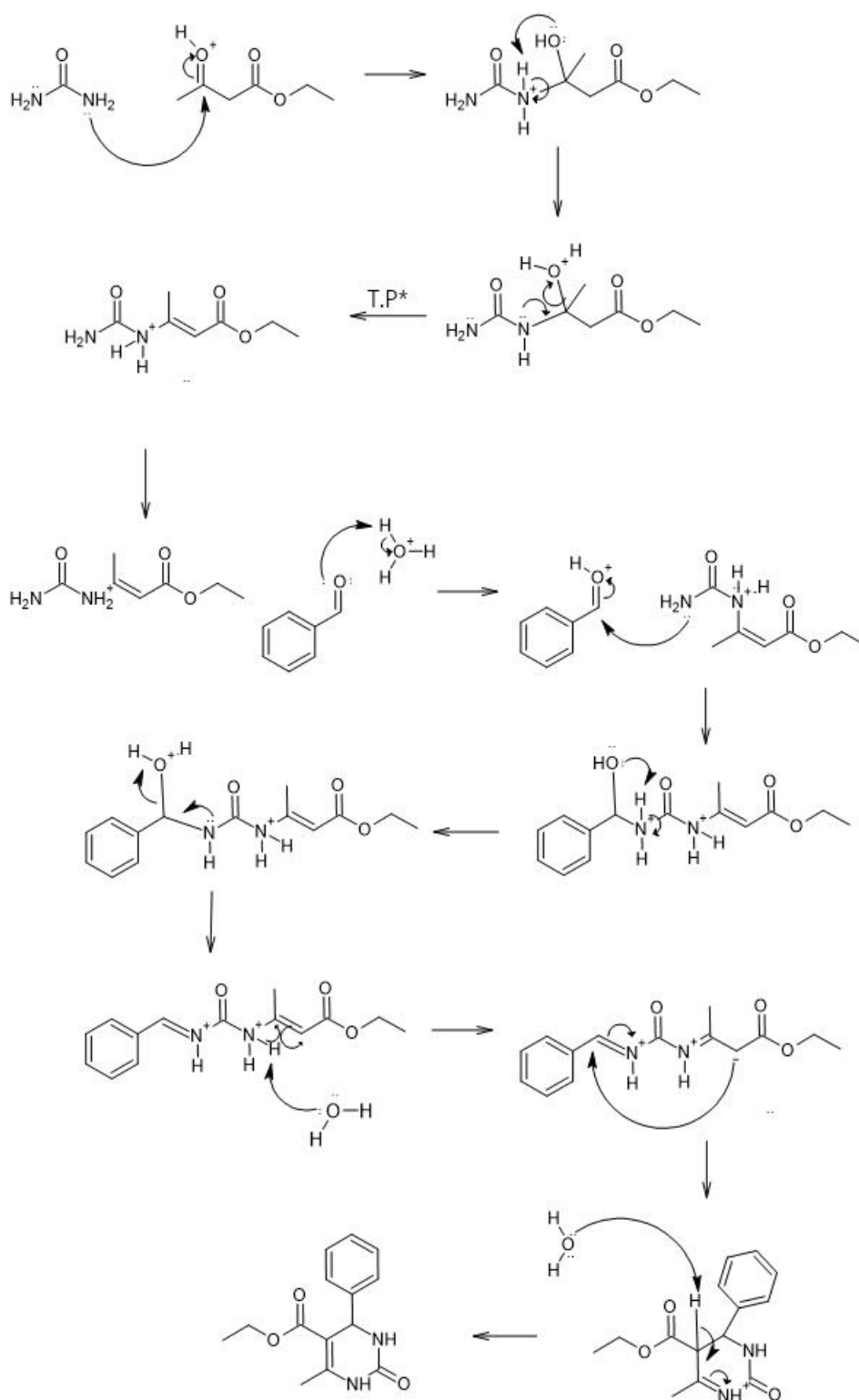


Fonte: Do autor, 2023.

Também no ano de 1933, Folkers e Johnson propuseram um outro possível mecanismo para a síntese de Biginelli (figura 3.14), mecanismo conhecido como a rota da enamina.

Figura 3.14 – Proposta de mecanismo de Folkers e Johnson – Rota da enamina.

Proposta 2: Rota da enamina.



Fonte: Do autor, 2023.

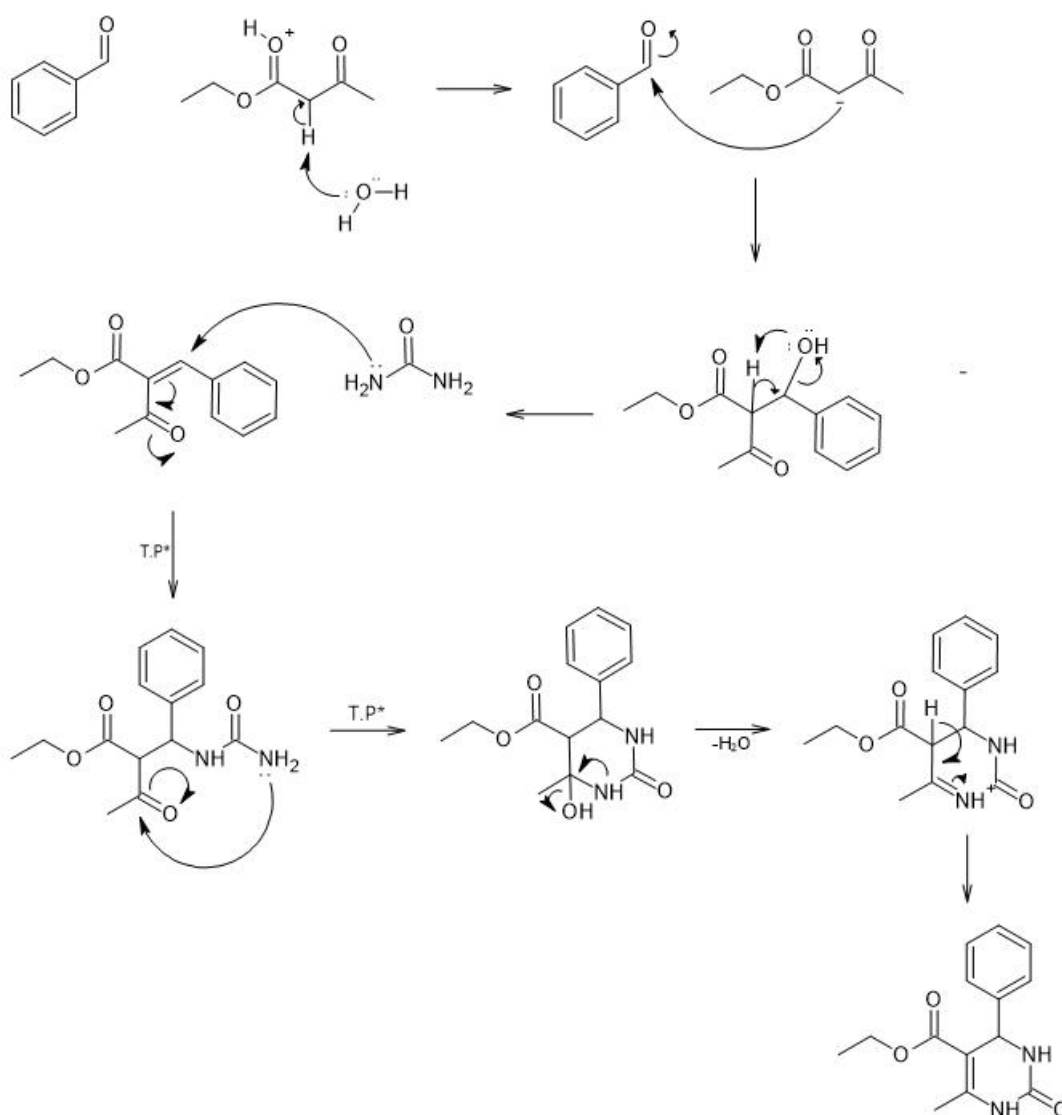
Nesta rota de síntese a ureia reage inicialmente com o  $\beta$ -ceto éster dando origem a uma enamina protonada, que por sua vez reagiria com o benzaldeído, formando uma molécula de

diidropirimidinona (NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016; FOLKERS; JOHNSON, 1933).

No ano de 1973, Sweet e Fissekis propuseram um mecanismo (Figura 3.15), onde o intermediário da reação trata-se de um íon carbânio, a reação de condensação aldólica (reação de Knoevenagell) entre o benzaldeído e o  $\beta$ -ceto éster em meio ácido, dando origem ao intermediário citado, que por sua vez reage com a ureia dando origem ao produto da síntese de Biginelli (SWEET; FISSEKIS, 1973; NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016; RAMOS et al., 2012).

Figura 3.15 – Proposta de mecanismo de Sweet e Fissekis – Rota de Knoevenagel.

Proposta 3: rota do íon carbânio.

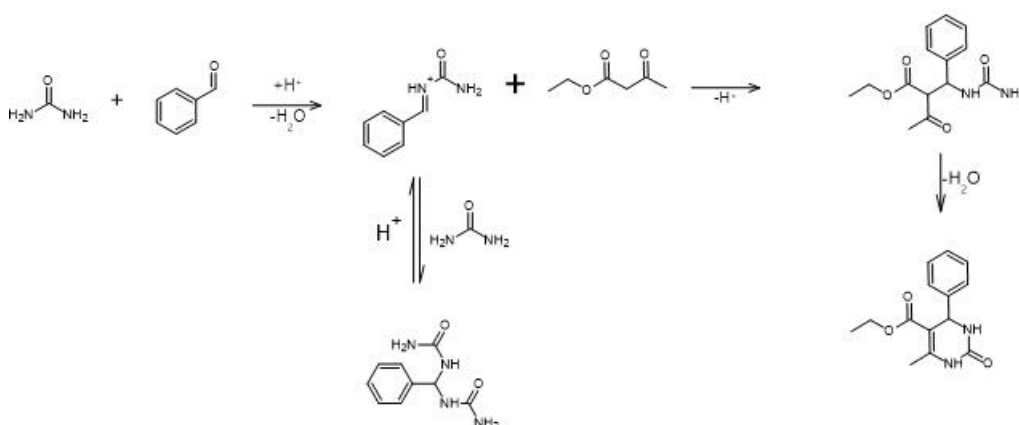


Fonte: Do autor, 2023.



Em 1997, Kappe, com o auxílio da espectroscopia de RMN de carbono e hidrogênio, deu início aos estudos experimentais sobre o mecanismo para a síntese das diidropirimidinas, onde ele promove inicialmente a reação entre dois dos três compostos a síntese, a fim de identificar o intermediário de reação formado e assim conseguir elucidar qual das propostas de mecanismo é a mais plausível. O autor observou que a reação entre um  $\beta$ -ceto éster e benzaldeído, que forneceria como intermediário desta síntese um intermediário aldol proveniente desta condensação não é sintetizado, nenhuma outra reação entre estes compostos é observada em temperatura ambiente. Entretanto, o autor observou que ao reagir benzaldeído e ureia, em temperatura ambiente, há a formação de bisureído que fica em equilíbrio com o íon imínio (NAGARAJIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016; KAPPE, 1997), conforme a figura 3.16.

Figura 3.16 – Equilíbrio entre o íon imínio e o bisureído.



Fonte: Adaptado de NAGARAJIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016.

Este estudo experimental, mostrou que entre as duas propostas de mecanismo estudadas, o mecanismo original, proposto em 1933 por Folkers e Johnson é o mais plausível.

A fim de compreender qual das propostas de mecanismo para esta reação é a mais plausível, estudos teóricos e teórico-práticos foram desenvolvidos. Em 2009, de Souza e colaboradores, desenvolveram um estudo teórico-prático, onde a síntese foi desenvolvida nas condições usuais, 1 mmol de benzaldeído, 2 mmol de ureia e 1 mmol de acetoacetato de etila em 5 mL de meio água:metanol (1:1), na presença de ácido fórmico (0,1% mol). Esta reação foi monitorada com o auxílio de um espectrômetro de massas de infusão por eletrospray, onde os intermediários desta reação tri-componente foram caracterizados e com o auxílio de cálculos teóricos de densidade funcional foi possível determinar que a rota de mecanismo mais plausível é a rota do íon imínio, rota proposta por Folkers e Johnson em 1933. O estudo desenvolvido por de Souza

e colaboradores (2009), mostrou que a rota do íon carbânio acontece muito devagar, tendo uma contribuição muito pequena para o produto final da síntese e de acordo com os cálculos teóricos realizados pelos pesquisadores, a reação de Knoevenagel tem uma energia de ativação maior; enquanto isso, vários intermediários de reação do mecanismo proposto do íon imínio foram detectados no espectrômetro de massas. Além disso, os cálculos teóricos, incluindo a ação do solvente no meio, mostra que o mecanismo do íon imínio, proposto em 1933 é o mecanismo mais favorável em termos cinéticos e termodinâmicos (SOUZA et al., 2009).

Puripat e colaboradores (2015), desenvolveram um estudo teórico com reação por força induzida artificialmente, combinado com a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) aplicado as três possibilidades de mecanismo. A rota do íon imínio, apresentou uma etapa determinante de taxa de  $21,5 \text{ kcalmol}^{-1}$  de barreira geral de energia para a formação da ligação C-N no passo de ciclização para a formação da molécula de diidropirimidinona; enquanto a rota da enamina apresentou uma etapa determinante de taxa cerca de  $10 \text{ kcalmol}^{-1}$  maior em energia, quando comparada com a rota do íon imínio para a formação da ligação C-N no passo de ciclização para a formação da molécula de interesse. A rota de Knoevenagel, por sua vez, apresentou a etapa determinante de taxa como sendo a etapa de formação do intermediário aldol, onde há a formação da ligação C-C com  $6,5 \text{ kcalmol}^{-1}$  maior em energia que etapa determinante de taxa para a rota do íon imínio (PURIPAT et al., 2015). O trabalho publicado por Puripat e colaboradores (2015), mostrou por meio de cálculos teóricos que a o mecanismo de reação mais provável para esta síntese é o mecanismo da rota do íon imínio.

### **3.4 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)**

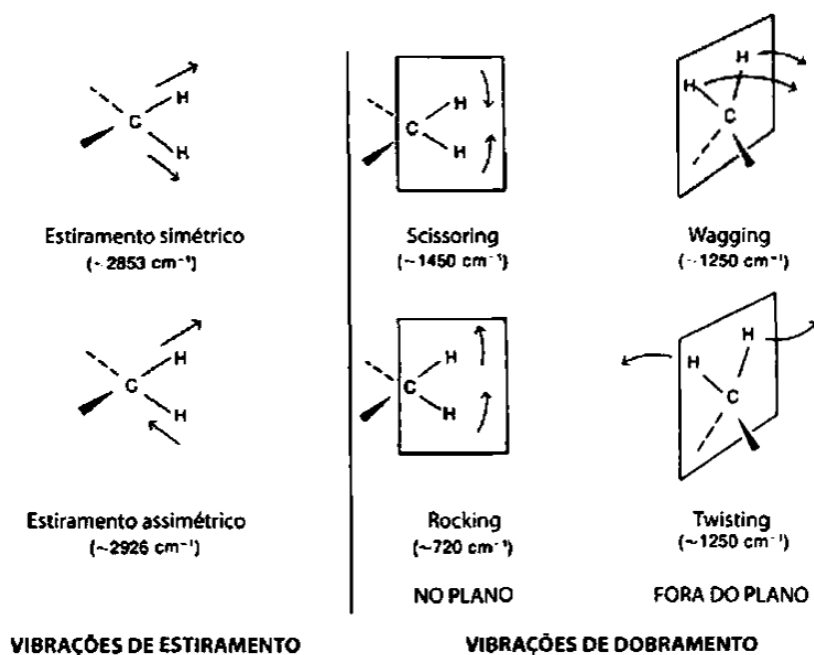
A técnica de espectroscopia de infravermelho, trata-se de uma técnica não destrutiva, amplamente utilizada na química orgânica para caracterização de compostos (análise qualitativa). A espectroscopia na região do infravermelho, foi a primeira técnica estrutural e um método analítico capaz de caracterizar a estrutura de ligação entre átomos, sendo o primeiro espectro de infravermelho obtido no ano de 1905 por Coblentz e o primeiro espectrometro de infravermelho é datado do ano de 1930 (HE et al., 2017; CHEN et al., 2014; ȚUCUREANU; MATEI; AVRAM, 2016; LOPES; FASCIO, 2004).

A região no espectro eletromagnético onde se encontram os comprimentos de onda da radiação infravermelho está entre o comprimento de onda do visível e o comprimento da radia-

ção microondas (15 $\mu$ m - 1mm). Trata-se de uma radiação não ionizante, não sendo prejudicial à saúde humana. Quase todas as moléculas que possuem ligações covalentes, podendo estes serem compostos orgânicos ou inorgânicos, são capazes de absorver radiação na região do infravermelho. Entretanto, apenas ligações que apresentam um momento dipolo são capazes de absorver energia nesta faixa do espectro eletromagnético. O dipolo oscilante da ligação se acopla com o campo eletromagnético incidente, que varia de forma senoidal (ȚUCUREANU; MATEI; AVRAM, 2016; PAVIA et al., 2010).

As absorções na região do infravermelho correspondem a alterações de energia da ordem de 8 a 40 kJmol<sup>-1</sup>. As frequências de radiação absorvidas equivalem a frequência natural da molécula, servindo para aumentar a amplitude vibracional dos movimentos das ligações químicas. Os movimentos vibracionais que dão origem as absorções no espectro são chamadas estiramento e dobramento, podendo haver até 4 tipos diferentes de dobramentos (scissoring, wagging, rocking, twisting) e dois tipos de estiramento (simétrico e assimétrico), apresentados pela figura 3.17. Os movimentos de estiramento e dobramento são as vibrações fundamentais para a obtenção do espectro de infravermelho, sendo a energia de estiramento maior do que a energia de dobramento (PAVIA et al., 2010).

Figura 3.17 – Tipos de vibrações de estiramento e dobramento.

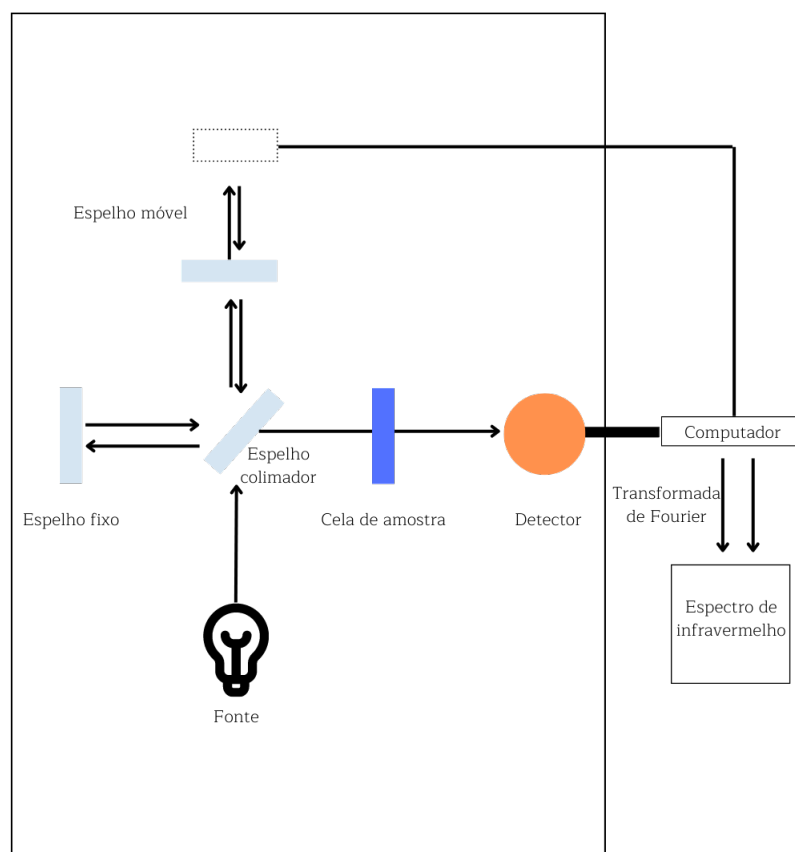


Fonte: PAVIA et al., 2010.

O aparelho de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier, combina o interferômetro desenvolvido por Albert Michelson em 1877, juntamente com um princípio matemático mais antigo, a transformada de Fourier, para conversão do interferograma gerado em um espectro de infravermelho, geralmente trata-se de um gráfico de absorbância ou transmitância em função do comprimento de onda (SKOOG et al., 2006; ȚUCUREANU; MATEI; AVRAM, 2016; PAVIA et al., 2010).

A seguir, a Figura 3.18 traz um esquema representativo de um espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier.

Figura 3.18 – Aparelho de espectrofotometria de infravermelho com transformada de Fourier.



Fonte: Adaptado de PAVIA et al., 2010.

No interferômetro, a energia da fonte atravessa um espelho colimador (divisor de feixes) posicionado em um ângulo de 45° em relação a radiação que entra, separando esta radiação em dois feixes perpendiculares. Um dos feixes segue na direção original e o outro é desviado em um ângulo de 90°, atingindo um espelho estacionário e então este feixe é refletido de volta para o divisor de feixes. O outro feixe, que não sofreu desvio da sua trajetória, vai em direção a um espelho que se move e por sua vez reflete o feixe de volta ao divisor de feixes. O mo-

vimento do espelho faz com que a trajetória do segundo feixe varie. Quando enfim os feixes novamente se encontram, eles se recombinam, mas as diferenças de caminhos destes feixes geram interferências construtivas e destrutivas. Este feixe combinado contendo estes padrões de interferência dão origem a um interferograma, que por sua vez gera um interferograma de referência (interferograma de fundo). Este interferograma contém informações de toda a energia radiativa que veio da fonte, além de uma grande faixa de comprimento de onda. O feixe gerado então atravessa a amostra, que por sua vez absorve de forma simultânea todos os comprimentos de onda encontrados na faixa do infravermelho. O sinal do interferograma modificado chega até o detector, então um software compara o interferograma gerado com o interferograma de fundo, gerando um padrão de comparação que passa pelo processo de transformada de Fourier, produzindo um espectro do composto analisado a partir da subtração do espectro de fundo do espectro a amostra analisada (PAVIA et al., 2010; ȚUCUREANU; MATEI; AVRAM, 2016).

O interferograma de fundo, ou branco da análise, trata-se basicamente do interferograma gerado pelos gases atmosféricos ativos no infravermelho, vapor d'água e dióxido de carbono. Estes compostos são interferentes diretos da análise, sendo importante o interferograma de fundo para exclusão destes interferentes do espectro da amostra analisada. O espectro subtraído é exatamente igual ao obtido em um instrumento tradicional dispersivo de dois feixes (PAVIA et al., 2010).

Os primeiros aparelhos de espectroscopia com transformada de Fourier surgiram nos anos 70, entretanto eram aparelhos muito grandes e pouco acessíveis, estes aparelhos não apresentam nenhum elemento dispersivo, logo todos os comprimentos de onda são detectados e medidos de forma simultânea. Atualmente a grande maioria dos espectrofotômetros de FTIR são de feixe único e as mesmas fontes de radiação dos instrumentos dispersivos são utilizados nos aparelhos com transformada de Fourier (SKOOG et al., 2006).

Aparelhos de espectrofotometria de infravermelho com transformada de Fourier são instrumentos que apresentam muitas vantagens analíticas, sendo um aparelho com maior sensibilidade e rapidez na análise e apresenta uma calibração mais exata do comprimento de onda (SKOOG et al., 2006; PAVIA et al., 2010; LOPES; FASCIO, 2004). As amostras para este tipo de análise são de fácil preparação, para amostras sólidas em geral são preparadas pastilhas de brometo de potássio (KBr) e exigem uma baixa exigência de tamanho amostral. Além de ser capaz de ampliar a capacidade de identificar e caracterizar estruturas complexas, em especial de

grupos funcionais de compostos orgânicos, sem que haja a destruição da amostra utilizada para análise (HE et al., 2017; CHEN et al., 2014; LOPES; FASCIO, 2004).

### 3.5 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A ressonância magnética nuclear conjuntamente com a espectrofotometria de infravermelho, fornece informações sobre a estrutura da molécula analisada. É um dos métodos espectrométricos mais importantes para a química orgânica, uma vez que fornece dados acerca de átomos magneticamente distintos entre os isótopos estudados (PAVIA et al., 2010).

Este tipo de espectroscopia analisa os núcleos atômicos que apresentam propriedade de spin. Esta propriedade ilustra o comportamento do núcleo, como se este estivesse girando. Átomos que apresentam número atômico ímpar ou massa ímpar, normalmente apresentam essa propriedade, apresentando um momento angular de spin e um momento magnético (PAVIA et al., 2010).

Um campo magnético é aplicado ao núcleo a fim de alterar a orientação dos spins nucleares. Cada núcleo que apresenta spin, o número de spin pode ser determinado quanticamente pelo seu número quântico de spin nuclear ( $I$ ). Para cada núcleo estudado, o número  $I$  apresenta uma constante física e tem  $2I + 1$  estados de spin permitidos com variações inteiras que vão de  $+I$  até  $-I$ . Na ausência de um campo magnético, os estados de spin de um dado núcleo tem energia equivalente, ou seja, energia degenerada (PAVIA et al., 2010).

Quando se aplica um campo magnético a um núcleo, os estados de spin não apresentam a mesma energia, uma vez que o núcleo se trata de uma partícula carregada e qualquer partícula carregada que se desloca é capaz de gerar um campo magnético próprio. Quando um campo magnético é aplicado, todos os prótons tem seus momentos magnéticos alinhados com o campo ou contrário a ele (PAVIA et al., 2010).

O fenômeno da ressonância magnética nuclear acontece apenas quando os núcleos estão alinhados com um campo magnético aplicado, estes são induzidos a absorver energia e mudar sua orientação de spin em relação ao campo aplicado. Quando um campo magnético é aplicado os estados de spin degenerados se dividem em dois estados de spin desiguais e quanto maior é este campo magnético aplicado, maior é a diferença de energia entre os estados de spin possíveis (PAVIA et al., 2010).

### 3.5.1 Deslocamento químico e blindagem

A ressonância magnética nuclear é extremamente útil, pois nem todos os prótons de uma molécula apresentam frequências de ressonância iguais. Essa variabilidade na frequência de ressonância dos prótons está associada ao fato dos prótons estarem rodeados de elétrons e por consequência apresentarem ambientes magnéticos levemente distintos uns dos outros (PAVIA et al., 2010).

A diferença de ressonância entre os prótons é muito pequena. Sendo assim, torna-se muito difícil de medir com precisão. A fim de solucionar este problema, um composto de referência é adicionado à amostra. O tetrametilsilano (TMS), é o composto inicialmente escolhido por apresentar os prótons mais blindados dentre os compostos conhecidos. Com isso a frequência de cada próton da amostra a ser analisada é medida em relação a frequência de ressonância dos prótons do composto de referência (PAVIA et al., 2010).

Sendo assim, quando aplicado um campo magnético, os elétrons de valência são obrigados a circular. Esta circulação é chamada de corrente diamagnética local, gerando um campo magnético de direção oposta ao campo aplicado, este efeito é chamado de blindagem diamagnética ou anisotropia diamagnética. A anisotropia diamagnética tem como resultado os prótons da molécula sendo blindados contra o campo magnético aplicado. Como consequência, em uma frequência mais baixa, o núcleo precisa, absorvendo também radiação de radiofrequência. O mesmo acontece quando a densidade eletrônica ao redor do núcleo é muito grande, gerando um campo magnético mais intenso que se opõe ao campo aplicado (PAVIA et al., 2010).

O valor de deslocamento químico de um próton em relação ao TMS depende diretamente da intensidade do campo magnético aplicado e estes valores de deslocamento para um próton é o mesmo independente da frequência do campo aplicado. Geralmente prótons quimicamente equivalentes também são magneticamente equivalentes (PAVIA et al., 2010).

Um átomo eletronegativo como substituinte desblinda os elétrons de valência dos elementos aos quais este está ligado, diminuindo a densidade eletrônica ao redor destes prótons e quanto mais desblindado, maior será o deslocamento químico. Estes substituintes são capazes de influenciar a até no máximo 3 prótons de distância, vários substituintes apresentam um efeito mais forte do que apenas um (PAVIA et al., 2010).

Outro fator que influencia no deslocamento químico de uma dada substância é o efeito de anisotropia diamagnética. Este efeito é gerado em sistemas pi, onde os prótons do anel aro-

mático caem em uma região mais desblindada do campo anisotrópico. Um campo anisotrópico não é um campo uniforme. Com isso, os prótons localizados nas áreas cônicas são blindados, enquanto prótons localizados nas áreas não cônicas do campo anisotrópico são menos blindados (PAVIA et al., 2010).

### 3.5.2 Acoplamento spin-spin

Um próton, além dos efeitos de blindagem e desblindagem magnética devido a densidade eletrônica, também é capaz de sentir o efeito de spin de seu vizinho magneticamente não equivalente. Por este motivo um próton raramente gera um único pico de ressonância. Este fenômeno faz com que o sinal de divida em multipletos. O acoplamento spin-spin pode acontecer entre núcleos do mesmo tipo (acoplamento homonuclear) e também pode se dar entre núcleos de diferentes tipos (acoplamento heteronuclear) (PAVIA et al., 2010).

Pela regra de separação de spin, conhecida como a “Regra do N+1”, que explica a geração de multipletos, nos dá informações sobre a estrutura molecular, uma vez que conforme anteriormente citado, os spins dos núcleos vizinhos magneticamente não equivalentes são capazes de influenciar diretamente no sinal gerado. Na regra, o “N” faz referência ao número de átomos não magneticamente equivalentes vizinhos ao núcleo a ser analisado. Por exemplo, um núcleo vizinho a apenas um outro núcleo não magneticamente equivalente, pela regra do “N+1”, dá origem a um dubleto (PAVIA et al., 2010).

Para cada separação de sinal de um multipeto, tem associada a ela uma constante de acoplamento (J). Esta constante de acoplamento é medida em hertz (Hz) e serve para indicar o quão intensamente um núcleo é afetado pelos estados de spin de seu vizinho. Como o acoplamento ocorre entre dois ou mais núcleos, o valor da constante de acoplamento (J) vem sempre acompanhado de um correspondente no espectro de RMN (PAVIA et al., 2010).

A magnitude da constante de acoplamento, em sua grande maioria, depende diretamente do número de ligações que separa os dois átomos ou grupos que interagem. Alguns outros fatores também são capazes de influenciarem a interação entre dois núcleos. Entretanto, de modo geral acoplamentos via uma ligação são mais intensos e à medida que aumenta o número de ligações, menos intenso se torna o acoplamento (PAVIA et al., 2010).

O mecanismo de acoplamento spin-spin é complexo de ser explicado e envolve a transmissão de informações de spin nuclear e spin dos elétrons envolvidos nas ligações químicas. A



partir disso é possível observar acoplamentos a partir de uma, duas, três ou mais ligações de distância entre os núcleos que se acoplam, gerando constantes de acoplamento  $^1J$ ,  $^2J$ ,  $^3J$ ,  $^nJ$ , etc (PAVIA et al., 2010).

## 4 MATERIAL E MÉTODO

### 4.1 Parte experimental

As sínteses foram realizadas no Laboratório de Bioquímica, localizado no departamento de química (DQI) da Universidade Federal de Lavras (UFLA). Os reagentes e solventes utilizados nas sínteses realizadas encontram-se listados abaixo:

- Ácido clorídrico
- Etanol
- Benzaldeído
- Acetoacetato de etila
- Ureia
- Zinco metálico

Os demais materiais utilizados para as sínteses encontram-se listados abaixo:

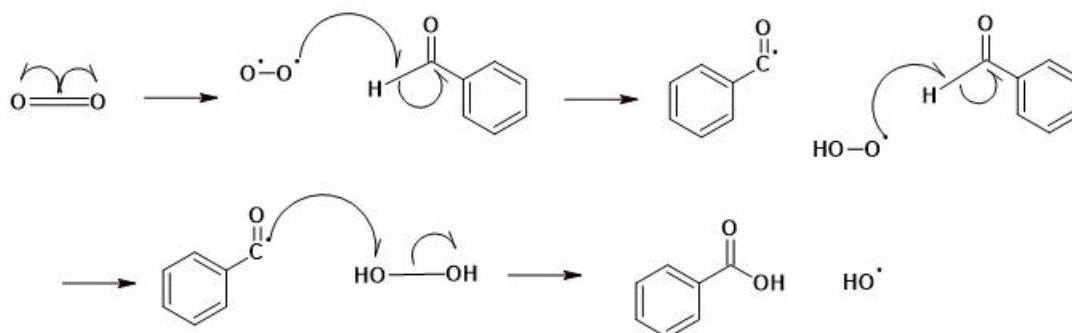
- Balança Analítica
- Pipeta de Pasteur
- Barra magnética
- Agitador magnético
- Equipamento para filtração (bomba de vácuo, kitassato, papel de filtro e funil de Buchner)
- Balão de fundo redondo de 100mL
- Béqueres de 50 mL
- Erlenmeyer 250 mL
- Micropipeta de 1 mL
- Chapa de aquecimento
- Banho-maria
- Banho de óleo
- Vidro de relógio
- Aparelho para refluxo (condensador de Allihn e mangueiras para fluxo de água)
- Aparelho para destilação (manta de aquecimento, condensador de Allihn, recipiente para coleta do destilado, mangueiras para o fluxo de água, adaptador de destilação de três vias, balão de fundo redondo de 500mL)

#### 4.1.1 Purificação do Benzaldeído

O benzaldeído, é uma molécula pertencente a classe dos aldeídos aromáticos e é um dos principais reagentes da síntese de Biginelli. Este é um composto conhecido pela sua capaci-

dade de se oxidar com o oxigênio atmosférico ( $O_2$ ), formando ácido benzóico, cuja reação é relativamente lenta. Graças ao seu mecanismo radicalar, ilustrado pela figura 4.1, esta reação se propaga em cadeia, apresentando um grande potencial na degradação do benzaldeído.

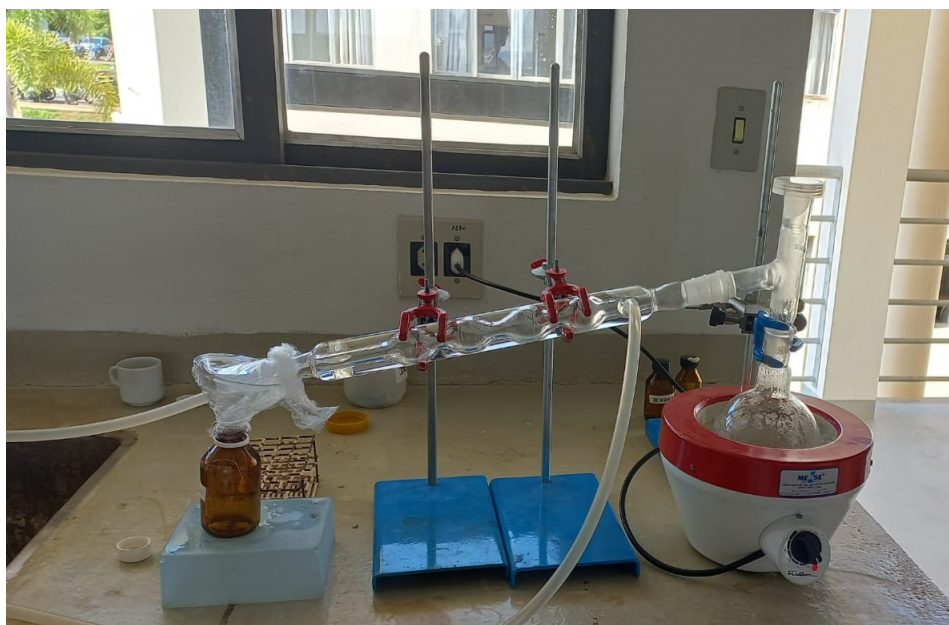
Figura 4.1 – Mecanismo radicalar da oxidação do benzaldeído.



Fonte: Do autor, 2023.

Ácidos de Bronsted-Lowry e de Lewis são bons catalisadores para a síntese de Biginelli. O ácido benzóico é um ácido de Bronsted-Lowry, sendo um interferente direto na síntese de diidropirimidinonas, com isso é necessário que seja feita a separação destes dois compostos a fim de diminuir esta interferência na síntese. Estes dois compostos podem ser facilmente separados por uma destilação simples. O esquema de destilação está representado pela figura 4.2.

Figura 4.2 – Esquema de destilação do benzaldeído.



Fonte: Do autor, 2023.

Uma vez que o ácido benzóico é considerado como um interferente para a síntese da molécula de interesse (diidropirimidinona), este procedimento foi realizado antes de todas as sínteses conduzidas, afim de garantir uma menor taxa de contaminação.

#### **4.1.2 Síntese de diidropirimidinona avaliando a quantidade de solvente no meio e a ação catalisadora do ácido clorídrico.**

A metodologia utilizada para a síntese de diidropirimidinonas foi desenvolvida com base no trabalho de Holden e Crouch (2001), sendo realizada sob refluxo em uma temperatura de 96°C em banho-maria e sem agitação magnética. O tempo de síntese foi fixado em 1 hora e 30 minutos, conforme proposto pelo artigo base. Completado este tempo, a velocidade de reação da síntese é reduzida a partir do processo de resfriamento realizado em banho de gelo, para que o produto de interesse precipitado, possa, enfim, ser filtrado a vácuo.

Em um balão de fundo redondo de 100mL foram pipetados os reagentes líquidos puros (benzaldeído, acetoacetato de etila e ácido clorídrico). Com o auxílio de um vidro de relógio pesou-se a ureia e adicionou-a ao balão reacional. Em seguida adicionou-se o solvente desta reação (etanol) e levou-se o frasco para um sistema de refluxo com aquecimento em banho maria (figura 4.3) durante o tempo pré-determinado, já citado anteriormente.

Figura 4.3 – Sistema de refluxo em banho-maria.



Fonte: Do autor, 2023.

Para avaliar a influência da quantidade de solvente, foram realizadas 3 diferentes sínteses com diferentes quantidades de solvente e quantidades de reagentes mantidos proporcionalmente, conforme apresentado pela tabela 4.1 abaixo.

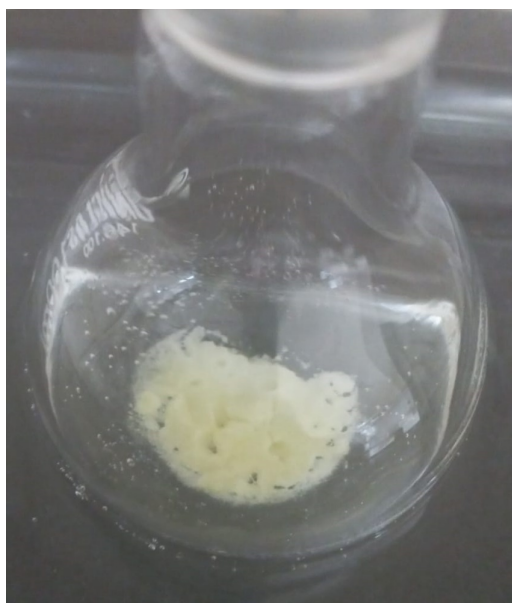
Tabela 4.1 – Quantidades de solvente e reagentes de cada síntese realizada.

Síntese	Solvente (etanol)	Benzaldeído	Ureia	Acetoacetato de etila	HCl (catalisador)
1	8mL	254 $\mu$ L	150mg	482 $\mu$ L	2 gotas
2	4mL	254 $\mu$ L	150mg	482 $\mu$ L	2 gotas
3	2mL	508 $\mu$ L	300mg	968 $\mu$ L	4 gotas

Fonte: Do autor, 2023.

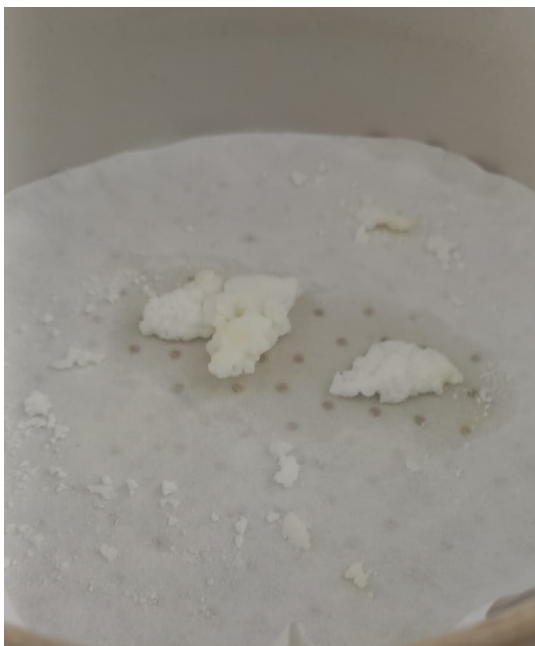
Ao fim do tempo pré-determinado de síntese, o balão foi levado para o banho de gelo, a fim de resfriá-lo e este ficou em repouso na geladeira por aproximadamente 24 horas. Foi então observado um precipitado amarelo claro, este precipitado então foi filtrado à vácuo e lavado com etanol gelado. Estes precipitados encontram-se ilustrados pelas figuras 4.3 e 4.4.

Figura 4.4 – Precipitado amarelo no fundo do balão reacional.



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 4.5 – Precipitado filtrado e lavado com etanol gelado.

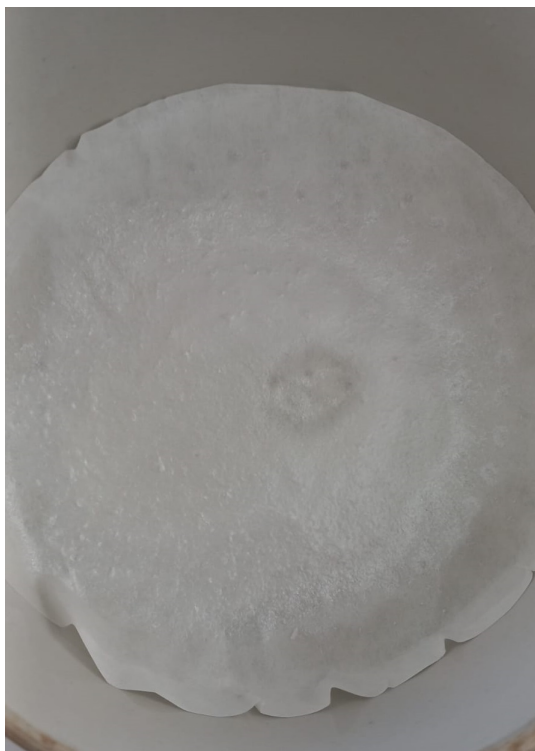


Fonte: Do autor, 2023.

Após a filtragem, este produto foi para o dessecador por 24 horas. Passado as 24 horas o produto foi removido do papel filtro e colocado em um Erlenmeyer, enquanto em outro Erlenmeyer foi adicionado etanol e colocado para aquecer. Com o etanol quente, utilizou-se uma pipeta de Pasteur para transferir o etanol quente para o frasco que continha o produto não recristalizado para assim, dissolver o produto visando a formação de uma solução supersaturada em alta temperatura. Ao resfriar a solução foi observado a formação de cristais no fundo do frasco. O frasco foi levado para a geladeira novamente por aproximadamente 24 horas e então foi novamente filtrado e lavado com etanol frio. Após a filtragem o papel filtro com o produto é encaminhado para o dessecador por aproximadamente 24 horas e então o produto é guardado em um frasco âmbar e levado para a caracterização.

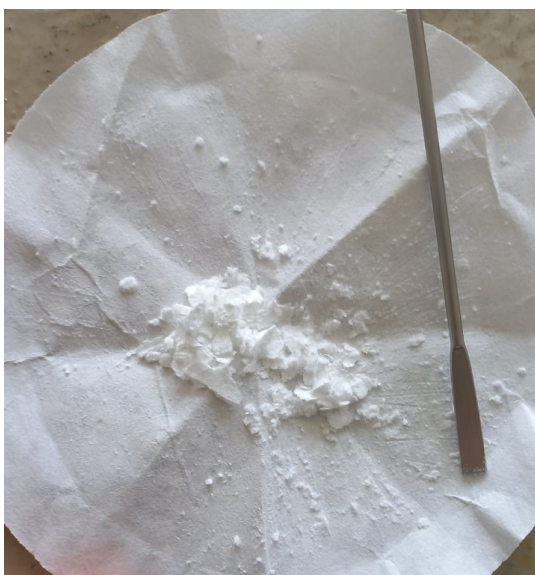
Esta etapa, descrita acima, é denominada recristalização e visa purificar ao produto sintetizado, para então este ser encaminhado para caracterização. O produto recristalizado apresenta coloração branca e cristais em formato de agulha. Os cristais da molécula recristalizada e filtrada estão ilustrados pelas figura 4.6 e 4.7

Figura 4.6 – Molécula recristalizada e lavada com etanol gelado.



Fonte: Do autor, 2023.

Figura 4.7 – Molécula filtrada e pronta para ser armazenada após secagem.



Fonte: Do autor, 2023.

Para comparar os resultados obtidos também foi realizada uma síntese nas mesmas condições experimentais, em sistema de refluxo e com tempo de duração da reação de 1 hora e 30 minutos, entretanto esta síntese foi realizada na completa ausência de catalisador, sendo obser-

vado que nestas condições não há formação de produto ao final do tempo de reação determinado, ou seja, esta reação tem uma dependência direta com o catalisador.

#### **4.1.3 Síntese de diidropirimidinona com ausência total de catalisador e solvente**

A metodologia de síntese utilizada foi baseada no artigo de Ranu, Hajra e Dey (2002), onde os reagentes foram colocados em um balão volumétrico de fundo redondo de 100 mL, em ausência total de solvente e catalisador. Este frasco foi colocado em banho de óleo com temperatura entre 105-108°C durante uma hora sob agitação e sem a utilização de sistema de refluxo.

Para esta síntese foram pipetados 610  $\mu\text{L}$  de benzaldeído (6 mmol), 773  $\mu\text{L}$  de acetato de etila (6 mmol) e 540 mg de ureia (9 mmol). Juntamente com estes reagentes foi adicionada uma barra magnética para promover a agitação do meio. Segundo Ranu, Hajra e Dey (2002), não é necessário utilização de um sistema de refluxo para esta síntese. Com base nisto, não foi utilizado refluxo para esta síntese.

O banho de óleo é um sistema muito instável, sendo necessário que haja monitoramento constante da temperatura do sistema, com a temperatura entre 105-108°C, adiciona-se o balão de fundo redondo no banho de óleo e aciona o agitador magnético, a fim de manter o sistema em constante agitação até o fim do tempo estipulado para a síntese.

Ao final do tempo de reação, observa-se a formação de um sólido denso e amarelo no fundo do frasco reacional, conforme ilustrado pela figura 4.8.



Figura 4.8 – Produto amarelo denso resultado da síntese sem catalisador e sem solvente.



Fonte: Do autor, 2023.

O balão reacional então foi levado para o banho de gelo e posteriormente levado para a geladeira por aproximadamente 24 horas. Ao final das 24 horas na geladeira, este sólido foi filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado. Então o papel filtro contendo a amostra foi levado para o dessecador por aproximadamente 24 horas.

Após as 24 horas em que o produto ficou armazenado dentro do dessecador, este foi removido do papel filtro e colocado em um Erlenmeyer, enquanto em outro Erlenmeyer foi adicionado etanol e levado para aquecimento. Com o etanol quente e com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, deu-se início a adição de etanol quente na amostra de produto a fim de dissolvê-la em uma menor quantidade possível de solvente, formando uma solução quente supersaturada. Desse modo, ao dissolver todo o produto, o frasco contendo o produto dissolvido foi levado para a geladeira por aproximadamente 24 horas e então após o resfriamento foi observado a formação de cristais brancos em formato de agulha no fundo do frasco (figura 4.9) .

Figura 4.9 – Cristais de diidropirimidinona recristalizados no Erlenmeyer.



Fonte: Do autor, 2023.

Os cristais formados no fundo do frasco de Erlenmeyer foram então filtrado à vácuo e lavados com etanol gelado, o papel filtro contendo o produto foi encaminhado para o dessecador novamente por cerca de 24 horas e passadoeste tempo o produto foi guardado em um frasco âmbar e encaminhado para a caracterização.

#### **4.1.4 Síntese de diidropirimidinona utilizando zinco metálico como catalisador**

A fim de testar a atividade catalítica do zinco metálico para a síntese de Biginelli, foi necessário a adaptação da metodologia proposta por Holden e Crouch (2001), onde foram adicionados 508  $\mu\text{L}$  de benzaldeído (5 mmol), 300 mg de ureia e 968  $\mu\text{L}$  de acetoacetato de etila (7,6 mmol) em 2mL de etanol. As quantidades de zinco foram variadas de 5%, 7,5%, 10%, 12,5%, 15% e 17,5% (%mol) em relação ao reagente limitante desta reação.

Esta técnica de síntese foi realizada sob refluxo e banho-maria a 96°C e sob agitação magnética. O tempo de reação para esta síntese foi pré-estabelecido como sendo de 2 horas. Ao final da reação o balão de fundo redondo foi levado para o banho de gelo para resfriar e em seguida foi levado para a geladeira, onde ficou armazenado por aproximadamente 24 horas. Após este tempo na geladeira, foi observada a formação de um precipitado amarelado no

fundo do frasco, que foi filtrado à vácuo e lavado com etanol gelado. Realizada a filtração do produto obtido o mesmo foi encaminhado para o dessecador por aproximadamente 24 horas.

Após as 24 horas do produto guardado no dessecador, este foi removido do papel filtro e colocado em um Erlenmeyer e em outro Erlenmeyer adicionou-se etanol e levou-o para aquecimento, com o etanol quente e com o auxílio de uma pipeta de Pasteur iniciou-se a transferência de etanol quente para o recipiente contendo o produto, a fim de dissolvê-lo com a menor quantidade possível de solvente, gerando uma solução super saturada. Para remover o zinco metálico esta solução foi filtrada ainda quente e então após a filtração foi levada para a geladeira por aproximadamente 24 horas, sendo observada a formação de cristais brancos e em formato de agulhas no fundo do recipiente. Estes cristais foram filtrados e lavados com etanol gelado. Em seguida foram levados para o dessecador onde ficaram por cerca de 24 horas e então o produto foi colocado em um frasco âmbar e encaminhado para caracterização.

## **4.2 Caracterização**

### **4.2.1 Ressonância Magnética Nuclear**

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

Os espectros de  $^1\text{H}$  necessários foram realizados com a sequência de pulso zgpg30, sem girar a amostra e numa temperatura de 25°C. Os parâmetros de aquisição padrão foram: número de pontos do domínio de tempo (TD) 32.768; janela espectral (SW) 240,0 ppm; tempo de aquisição (AQ) 0,68 s; número de promediações (ns) 1024; duração do pulso de 30° (13C) 4,95  $\mu\text{s}$ ; frequência central do pulso (O1P) 100,0 ppm; tempo de relaxação (d1) 0,2 s; programa de desacoplamento (CPDPRG) waltz16; duração do pulso de 90° para desacoplamento 90  $\mu\text{s}$ .

Na sequência, os dados foram processados utilizando uma rotina que o fabricante denomina c13cryo. Esta rotina contempla a realização da transformada de Fourier, que é realizada com 32.768 pontos (SI), e as correções automáticas de fase (apk) e de linha de base (abs). Além dessas correções rotineiras o processamento ainda elimina ruídos eletrônicos típicos da criosonda, uma vez que a bobina transmissora e receptora de sinal é sensível a aplicações de pulsos de mais alta potência, como é o caso dos pulsos no hidrogênio-1.

#### **4.2.2 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier**

Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com reflectância total atenuada (FTIR-ATR). Os espectros na região do infravermelho com reflexão total atenuada foram obtidos a partir de um equipamento Varian acoplado a um acessório de ATR de diamante. Pike GladiATR Technologies, com faixa espectral de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  a 2000  $\text{cm}^{-1}$ .

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Parte experimental

Todos os compostos sintetizados foram baseados na síntese original de Biginelli, sendo utilizado os mesmos reagentes em todas as sínteses realizadas (benzaldeído, ureia, acetoacetato de etila), sendo alterada apenas as condições experimentais e o catalisador destas reações, logo a mesma molécula foi sintetizada em todas as sínteses propostas, sendo esta molécula representada pela figura 5.1.

Figura 5.1 – Composto sintetizado neste trabalho.



Fonte: Do autor, 2023.

#### 5.1.1 Síntese de diidropirimidinona avaliando a quantidade de solvente no meio e a ação catalisadora do ácido clorídrico

Conforme descrito anteriormente, com o objetivo de avaliar a influência da quantidade de solvente no meio reacional utilizando o ácido clorídrico como catalisador, foram realizadas quatro diferentes sínteses.

Para a síntese realizada na completa ausência de catalisador, foi observado que nestas condições não há formação de produto ao final do tempo de reação determinado. Sendo assim, é possível inferir que esta reação tem uma dependência direta com o catalisador.

Sabe-se que quando é reduzido o volume de solvente no meio, tem-se imediatamente um aumento na concentração dos reagentes, ou seja, a solução com os reagentes se torna mais concentrada, uma vez que o volume é uma variável inversamente proporcional a concentração de uma solução, conforme mostrado pela equação 5.1 abaixo.

$$[A] = \frac{n_A}{V} \quad (5.1)$$

Onde A faz referência a um dado composto genérico,  $n_A$  é referente ao número de mols do composto genérico A e V faz referência ao volume da solução

A tabela 5.1 nos apresenta os dados de concentração de cada reagente no meio reacional para cada síntese realizada, aumentando da síntese 1 para a síntese 3.

Tabela 5.1 – Concentração dos reagentes em cada síntese realizada.

Síntese	Benzaldeído (mmolL <sup>-1</sup> )	Ureia (mmolL <sup>-1</sup> )	Acetoacetato de etila (mmolL <sup>-1</sup> )
1	0,286	0,286	0,435
2	0,528	0,528	0,802
3	1,438	1,438	2,186

Fonte: Do autor, 2023.

Realizadas as sínteses com as diferentes concentrações dos reagentes contidos no balão de fundo redondo, foi observado que a terceira síntese contendo uma concentração maior dos reagentes, também foi a síntese com melhor rendimento em detrimento das demais. Para determinar o rendimento destes produtos foi utilizado a pesagem do papel filtro antes e depois dos processos de filtragem. A tabela 5.2 a seguir apresenta os rendimentos obtidos para cada síntese realizada.

Tabela 5.2 – Rendimentos pré e pós-recristalização dos produtos obtidos em cada síntese.

Síntese	Rendimento pré-recristalização	Rendimento pós-recristalização
1	28,60%	16,45%
2	41,23%	19,85%
3	77,92%	60,46%

Fonte: Do autor, 2023.

Conforme ilustrado pela tabela 5.2, os rendimentos foram aumentando conforme foi aumentado a concentração dos reagentes no meio racional. É possível relacionar este aumento do rendimento com a lei de velocidade, uma vez que esta muitas das vezes está diretamente relacionado com as concentrações molares dos reagentes elevadas a uma simples potência (ATKINS, 2003), conforme mostrado pela equação 5.2 a seguir.

$$v = k[A]^{\alpha}[B]^{\beta}[C]^{\gamma} \quad (5.2)$$

O k descrito nesta equação faz referência a constante de velocidade e esta constante de velocidade independe das concentrações molares dos reagentes do meio, sendo ela depen-

dente apenas da temperatura do meio reacional, conforme descrito pela equação de Arrhenius (equação 5.3) abaixo.

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (5.3)$$

Com base nas condições experimentais impostas neste experimento, observa-se que como a temperatura a qual a reação foi processada foi a mesma nas três sínteses, o fator temperatura não foi um interferente na velocidade da reação, que por consequência resultaria em um aumento do rendimento. Neste caso, o fator que influenciou tanto na velocidade da reação quanto no rendimento desta síntese, está diretamente relacionado com a concentração dos reagentes no meio reacional, conforme observado pelos resultados obtidos.

### 5.1.2 Síntese de diidropirimidinona com ausência total de catalisador e solvente

Esta síntese foi realizada com o objetivo de avaliar o rendimento em um meio reacional com ausência total de solvente e sem a utilização de catalisador, utilizando 6 mmol de benzaldeído, 6 mmol de acetoacetato de etila de 9 mmol de ureia. Nesta síntese em específico, observa-se que o reagente em excesso no meio é a ureia, diferente da metodologia anterior, onde o reagente limitante era o acetoacetato de etila.

A fim de avaliar o rendimento desta síntese, o papel filtro foi pesado antes e após a filtração do precipitado, a diferença no peso dos papéis filtros nos fornece a quantidade de produtos obtidos ao final da síntese. A quantidade de produto obtida foi determinada antes e após a recristalização do produto obtido, sendo o rendimento antes da recristalização igual a 57,5% e após a recristalização igual a 31,2%.

Esta síntese foi realizada na proporção estequiométrica de 3:2:2 (ureia : acetoacetato de etila : benzaldeído), na ausência total de catalisador e solvente, obtendo um rendimento pós cristalização de 31,2%. Alvim e colaboradores (2014), que utilizaram a mesma quantidade estequiométrica de reagentes, em duas temperaturas distintas, sendo uma realizada a 80 °C por 8 horas e não foi observado a formação de produto, a outra síntese foi realizada a 120 °C durante 3 horas de reação. Neste caso foi observado um rendimento de 20% para esta reação (ALVIM et al., 2014). Safari e Zarnegar (2014), também realizaram a síntese nas mesmas proporções estequiométricas e na temperatura de 120 °C por três horas de reação e também apresentou um rendimento de 20% (SAFARI; ZARNEGAR, 2014). Em contrapartida, outros dois trabalhos

utilizando as mesmas condições experimentais da síntese realizada no presente trabalho, encontraram rendimentos bem díspares em relação aos encontrados experimentalmente em relação a Alvim e colaboradores (2014) e Safari e Zarnegar (2014) e em relação ao resultado obtido neste trabalho, sendo os rendimentos de 81% (VDOVINA; MAMEDOV, 2008) e de 82% (RANU; HAJRA; DEY, 2002).

A síntese de Biginelli é conhecida por ser uma síntese que não acontece na ausência de catalisadores, gerando apenas elementos traços, conforme estudos desenvolvidos por Bhuyan e colaboradores (2018) e por Alvim e colaboradores (2015), que mostram experimentalmente que na ausência de catalisador e na presença de etanol como solvente, o produto da síntese de Biginelli dificilmente é sintetizado e quando sintetizado demanda longos tempos de reação, além de apresentarem um baixo rendimento. Entretanto, a reação deste trabalho foi desenvolvida utilizando uma metodologia de síntese na ausência de solvente e catalisador, sendo esta afirmação acerca do catalisador equivocada, uma vez que a ureia é encontrada em maior quantidade molar em detrimento dos demais reagentes presentes no meio reacional, atuando assim como um organocatalisador para esta reação. Diversos estudos mostram o uso de aminas primárias utilizadas como base para organocatalisadores da síntese de Biginelli (VDOVINA; MAMEDOV, 2008; DING; ZHAO, 2010; XU; LI; WANG, 2012).

Puripat e colaboradores (2015), mostram através de estudos acerca do mecanismo da reação de síntese das diidropirimidinonas, como a ureia pode atuar como um organocatalisador para esta reação. A ureia em excesso no meio reacional tem o papel de estabilizar o ácido de Lewis presente, bem como atuar como uma reserva de prótons para a reação, sendo uma molécula capaz de receber e doar prótons com muita facilidade. Os pesquisadores também afirmam que a dependência da reação das moléculas de solvente não é tão intensa quanto a dependência do excesso de ureia na ausência de catalisador, mesmo considerando uma reação com solvente prótico.

A metodologia utilizada pelo artigo de Ranu, Hajra e Dey (2002), relata rendimentos em torno de 82%. Entretanto, seguindo exatamente os mesmos procedimentos descritos pelos autores, utilizando reagentes na proporção de 3:2:2 (ureia : acetoacetato de etila : benzaldeído) e a síntese acontecendo na temperatura de 105-108°C, na ausência de solvente e catalisador, o rendimento obtido nesta síntese foi bem abaixo do descrito pelos autores (31,2%). O mesmo foi observado por Alvim e colaboradores (2014), que após a recristalização do produto sintetizado obtiveram um rendimento de 20%, assim os autores afirmam em seu trabalho que esta síntese



com os resultados de rendimento descritos por Ranu, Hajra e Dey (2002) não é possível. No trabalho publicado por Alvim e colaboradores (2014) é observado outras metodologias de síntese realizadas na ausência de catalisadores e solventes e em nenhuma delas o rendimento foi tão expressivo quanto ao do modelo base.

### 5.1.3 Síntese de diidropirimidinona utilizando zinco metálico como catalisador

Sais, e óxidos de zinco são amplamente utilizados como catalisadores em sínteses de diidropirimidinonas, cujos os resultados de rendimento são bem expressivos (YU et al., 2007; PALEKAR; SHUKLA, 2008; THORAT et al., 2020; SUN et al., 2004; BHUYAN; SAIKIA; SAIKIA, 2018). Com base nos dados obtidos na literatura, esta síntese foi realizada com o objetivo de avaliar a ação catalisadora do zinco metálico para esta reação.

O zinco metálico foi escolhido como catalisador desta síntese por se tratar de um reagente barato, insolúvel no meio reacional proposto, ou seja, proveria uma catálise heterogênea, havendo a possibilidade da reutilização deste catalisador posteriormente em outras sínteses, o que vai de encontro com os princípios da Química Verde. Apesar de ser uma escolha adequada de um possível catalisador por apresentar baixo custo, visando um menor impacto ambiental, uma vez que o mesmo há possibilidade de reutilização e uma facilidade maior no tratamento do resíduo.

Não há relatos da síntese de Biginelli tendo o zinco metálico como catalisador. A fim de determinar as quantidades de catalisador a serem utilizadas nas sínteses, foi utilizado como parâmetro para o cálculo o reagente limitante desta reação (benzaldeído), as porcentagens e as quantidades de catalisador utilizadas em cada reação estão ilustradas na tabela 5.3.

Tabela 5.3 – Porcentagem e quantidade de catalisador utilizado em cada síntese.

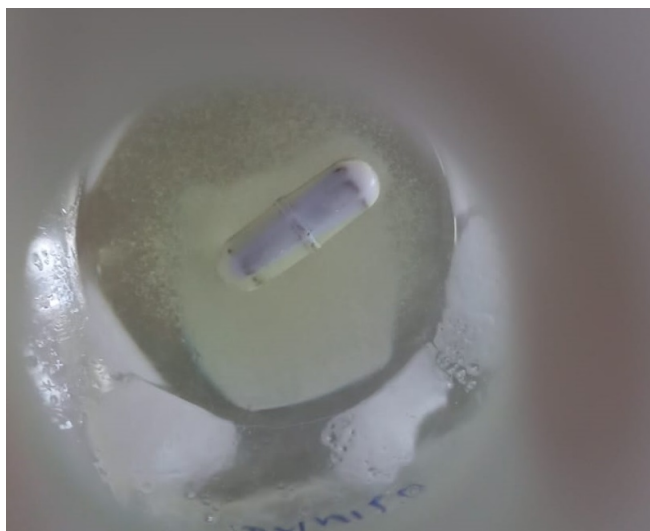
Síntese	%mol	Quantidade (g)
1	0	0,0000
2	5,0	0,0164
3	7,5	0,0245
4	10,0	0,0327
5	12,5	0,0409
6	15,0	0,0492
7	17,5	0,0572

Fonte: Do autor, 2023.

A primeira síntese realizada na ausência completa de solvente foi utilizada como um parâmetro experimental de comparação para as sínteses utilizando o zinco metálico como catalisador; conforme o esperado, esta síntese não apresentou formação de produto ao final da reação e após o resfriamento da mesma.

As demais sínteses foram realizadas nas mesmas condições experimentais, havendo a variação apenas da quantidade de catalisador utilizado. Entretanto todas as sínteses apresentaram apenas a formação de elementos traços, mesmo com a variação na quantidade de catalisador em cada síntese realizada em nenhuma delas foi evidenciado a formação de produto ao final das duas horas de reação, conforme ilustrado ela figura 5.2.

Figura 5.2 – Elemento traço formados na síntese de diidropirimidinonas utilizando catalisador de zinco metálico.



Fonte: Do autor, 2023.

Na literatura não foram encontrados relatos sobre o uso de zinco metálico como catalisador para a síntese de Biginelli. Entretanto, seus sais e óxidos são conhecidos catalisadores para esta síntese. Os trabalhos encontrados na literatura relatam que esta síntese necessita de um meio ácido para que ela aconteça, ácidos de Lewis e de Bronsted são os mais comuns. O zinco em seu estado oxidado ( $Zn^{+2}$ ) atua como um ácido de Lewis e os relatos na literatura acerca do uso de sais e óxidos de zinco como catalisador nas sínteses tem apresentado bons resultados, resultados estes que variam entre 55 até 95% de rendimento (YU et al., 2007; PALEKAR; SHUKLA, 2008; THORAT et al., 2020; SUN et al., 2004; BHUYAN; SAIKIA; SAIKIA, 2018).

O zinco metálico encontra-se em seu estado fundamental, ou seja, não oxidado. Apesar de ser um reagente heterogêneo para a síntese de Biginelli e apresentar vantagens econômicas e ambientais em seu uso, seus sítios catalíticos são fracos e não conseguem interagir bem com

os reagentes do meio, uma vez que não apresenta características de um ácido de Lewis. Devido a estes fatores, o zinco metálico atuando como um catalisador para esta síntese não apresentou bons resultados no rendimento.

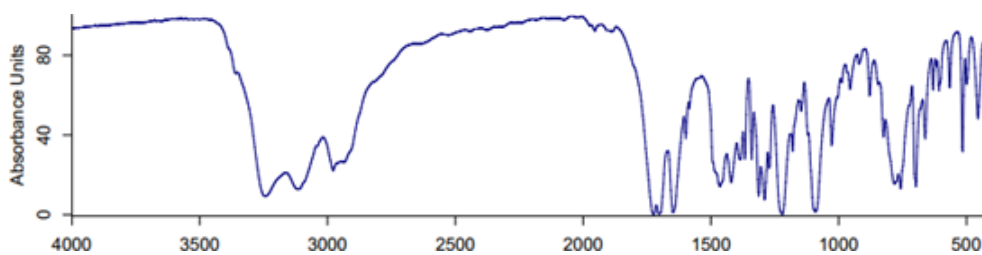
## 5.2 Caracterização dos produtos obtidos

A caracterização do produto obtido foi realizada por análise de infravermelho e por ressonância magnética nuclear de hidrogênio. Todos os produtos obtidos foram submetidos a caracterização, como os produtos obtidos são provenientes de metodologias de síntese diferentes de uma mesma molécula, todos os espectros obtidos apresentaram a mesma configuração, portanto apenas um representante de cada tipo de caracterização encontra-se apresentado neste trabalho.

### 5.2.1 Caracterização por FTIR

As caracterizações pela técnica de infravermelho com transformada de Fourier apresentaram o seguinte espectro descrito pela figura 5.3.

Figura 5.3 – Espectro de FTIR do produto obtido.



Fonte: Do autor, 2023.

O primeiro sinal analisado encontra-se entre  $3200\text{ cm}^{-1}$ , este sinal em formato de duplete é referente ao estiramento das ligações N-H encontradas na molécula, uma vez que a molécula de diidropirimidinona apresenta duas ligações N-H em sua estrutura. O sinal encontrado entre  $3000\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$  é referente ao sinal de estiramento as ligações C-H encontradas na molécula. O pico em formato de duplete em torno de  $1700\text{ cm}^{-1}$  é referente as duas carbonilas presentes na estrutura molecular, o pico por volta de  $1675\text{ cm}^{-1}$  faz referência ao estiramento da ligação C=C presente na estrutura da molécula sintetizada, enquanto o sinal próximo a  $800\text{ cm}^{-1}$  faz referência a um carbono  $\text{sp}^2$  trissubstituído. Os picos por volta de  $1450$  e  $1375\text{ cm}^{-1}$

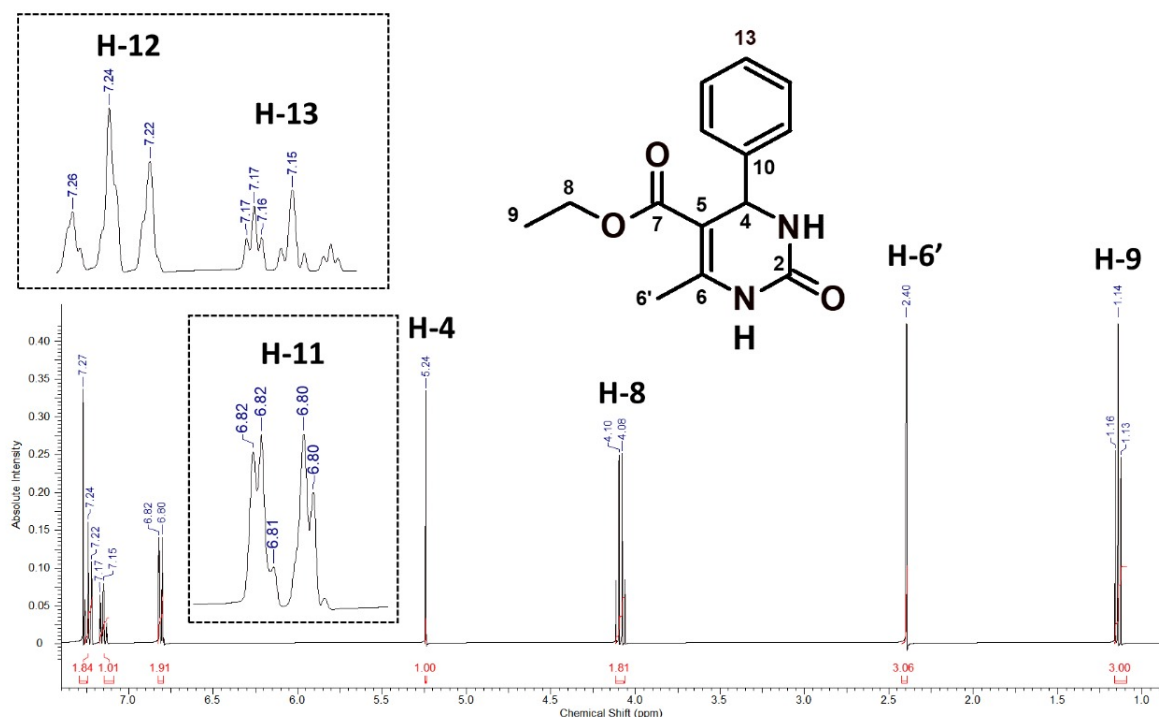
são referentes aos grupos  $\text{CH}_3$  e  $\text{CH}_2$ , o pico em torno de  $1100\text{cm}^{-1}$  é referente às ligações C-N e por fim, os picos entre  $770$  e  $690\text{cm}^{-1}$  correspondem às ligações do anel aromático monosubstituído.

Todos os sinais encontrados no espectro e as ligações as quais os mesmos fazem referência são coerentes com a estrutura molecular do produto esperado, o que sugere que a molécula sintetizada seja a 5-acetil-4-fenil-6-metil-3,4diidropirimidin-2(1H)-ona.

## 5.2.2 Caracterização por RMN-H

A caracterização por ressonância magnética nuclear nos fornece informações importantes sobre os prótons da molécula e a partir de seu espectro é possível identificar cada próton presente na molécula de acordo com seu ambiente químico e magnético e assim é possível confirmar a estrutura molecular do produto sintetizado. A figura 5.4 apresenta o espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para a molécula de diidropirimidinona.

Figura 5.4 – Espectro de RMN de hidrogênio.



Fonte: Do autor, 2023.

O sinal em 1,14ppm faz referência aos hidrogênios conectados ao carbono 9, observa-se que este sinal que integra para três hidrogênios se desdobra em outros dois sinais (1,13 ppm e 1,16 ppm), gerando um tripleto, o que acontece pelo fato de estes hidrogênios conectados ao

carbono 9 serem vizinhos a outros dois hidrogênios não magneticamente equivalentes encontrados conectados ao carbono 8. Observa-se também que este é o sinal mais blindado desta molécula, isso se dá pelo fato de estes hidrogênios não estarem vizinhos a grupos capazes de promoverem uma desblindagem diamagnética local nestes hidrogênios. O sinal em 2,40 ppm tem o formato de um singleto integrando para 3, este sinal referente ao carbono 6' da molécula não é vizinho a nenhum hidrogênio magneticamente não equivalente a ele, não havendo acoplamento de sinais, entretanto esse sinal está mais desblindado pelo fato de ser vizinho a grupos retiradores de densidade eletrônica que por sua vez desblindam diamagneticamente os prótons que se encontram nesta posição. O sinal em 4, 10ppm é referente aos prótons presentes no carbono 8 desta molécula. Este sinal é um sinal integrado para dois, uma vez que neste carbono encontra-se dois hidrogênios magneticamente equivalentes. Estes hidrogênios estão vizinhos a outros três hidrogênios magneticamente não equivalentes, o que pela regra do N+1 dá origem a um quadrupeto. O sinal encontra-se mais desblindado em relação ao sinal dos hidrogênios do carbono 6' pelo fato de este carbono estar ligado diretamente a um átomo muito eletronegativo, que por sua vez está ligado a um grande grupo retirador de densidade eletrônica. Estes grupos vizinhos ao carbono 8 são capazes de diminuir a blindagem diamagnética local, promovendo um maior deslocamento deste sinal em detrimento dos demais. O sinal em 5,24 ppm faz referência ao hidrogênio ligado ao carbono 4, é um sinal integrando para um, pois este carbono apresenta apenas um hidrogênio magneticamente equivalente, este sinal é um sigleto, uma vez que não possui nenhum hidrogênio não magneticamente equivalente vizinho a ele. Este sinal apresenta uma intensidade maior e uma maior deslocamento em relação aos demais sinais já analisados. Isso se dá pelo fato de este hidrogênio estar ligado a um carbono que se encontra ligado a vários grupos capazes de promover uma desblindagem do sinal, principalmente o anel aromático ligado a este carbono. Este grupo funcional é capaz de promover uma anisotropia diamagnética, responsável por aumentar a desblindagem diamagnética local deste próton. Os sinais em 6,80 ppm e 6,82 ppm são referentes aos hidrogênios encontrados na posição orto do anel aromático (H-11), nota-se que este sinal tem a aparência de um dupleto que integra para dois hidrogênios e nos dois sinais da extremidade apresenta uma abertura. Estes sinais se encontram nesta configuração pelo fato de os hidrogênios se encontrarem em ambientes quimicamente e magneticamente diferentes. Tais aberturas dos sinais laterais é referente ao acoplamento a longa distância com o hidrogênio ligado ao carbono 13. Os sinais 7,15 ppm, 7,16 ppm e 7,17 ppm é referente ao sinal do hidrogênio da posição para (H-13) o sinal em formato de tripleto se des-

dobra em outros três tripletos devido ao acoplamento a longa distância com os hidrogênios da posição orto. Por fim, os sinais em 7,22 ppm, 7,24 ppm e 7,26 ppm é referente ao hidrogênio localizado na posição meta (H-12). O sinal nesta posição apresenta o formato de um tripleto. Observa-se que os sinais no espectro referentes aos hidrogênios do anel aromático são os mais desblindados, isso acontece pelo efeito da anitropia diamagnética, efeito este gerado pelo sistema  $\pi$  (pi) do anel aromático. Com isso, os prótons ligados ao anel aromático caem em uma região mais desblindada do espectro.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com exceção da síntese utilizando o zinco como catalisador, as demais sínteses, onde foram avaliadas a concentração dos reagentes no meio reacional e a ação catalisadora da ureia em uma metodologia de síntese na ausência de catalisador e solvente, o produto de interesse foi obtido com sucesso. A confirmação da obtenção do produto aconteceu pelas caracterizações de infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

A metodologia de síntese na qual foi avaliada a influência da concentração dos reagentes no meio, mostrou que quanto maior a concentração dos reagentes, mantendo a mesma quantidade de catalisador, maior é o rendimento desta reação em questão, sendo o rendimento final desta síntese equivalente a 60,46% de produto purificado.

A síntese realizada na ausência de catalisador e solvente se mostrou viável, uma vez que compactua com os princípios da Química Verde. O rendimento obtido para esta síntese após a purificação do produto final foi baixo quando comparado com metodologias solvente-free com a utilização de outros catalisadores. Nesta proposta de síntese foi observado que a ureia, um reagente desta síntese, em excesso é capaz de atuar como um organocatalisador.

Entretanto, os rendimentos obtidos experimentalmente e os dados de rendimento apresentados pela literatura ainda são baixos quando comparados com outras metodologias de síntese. Logo torna-se necessário mais estudos visando a melhoria da metodologia de síntese utilizada, onde tem-se a ureia como catalisador.

O zinco metálico trata-se de um composto inorgânico ao qual não apresenta estado de oxidação. Apesar deste composto ter sido escolhido para atuar como catalisador da síntese de Biginelli pelo fato de apresentar um baixo custo e pela possibilidade de reutilização deste catalisador posteriormente, os testes utilizando este catalisador não mostraram resultados satisfatórios, o que mostra que este composto não apresenta uma boa atividade catalítica para este tipo de síntese.

## REFERÊNCIAS

- ALVIM, H. G. et al. Facts, presumptions, and myths on the solvent-free and catalyst-free biginelli reaction. what is catalysis for? **The Journal of Organic Chemistry**, ACS Publications, v. 79, n. 8, p. 3383–3397, 2014.
- ATKINS, P. W. **Físico-química - fundamentos**. [S.l.]: Livros Técnicos e Científicos, 2003.
- BHUYAN, D.; SAIKIA, M.; SAIKIA, L. ZnO nanoparticles embedded in sba-15 as an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of dihydropyrimidinones via biginelli condensation reaction. **Microporous and Mesoporous Materials**, Elsevier, v. 256, p. 39–48, 2018.
- CHEN, Y. et al. Quantitative analysis of shales by kbr-ftir and micro-ftir. **Fuel**, Elsevier, v. 116, p. 538–549, 2014.
- DING, D.; ZHAO, C.-G. **Primary amine catalyzed Biginelli reaction for the enantioselective synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones**. [S.l.]: Wiley Online Library, 2010.
- FARIAS, L. A.; FÁVARO, D. I. Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. **Química Nova**, SciELO Brasil, v. 34, p. 1089–1093, 2011.
- FERREIRA, V. F.; ROCHA, D. R. da; SILVA, F. C. da. Química verde, economia sustentável e qualidade de vida. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 1, p. 85–111, 2014.
- FOLKERS, K.; JOHNSON, T. B. Researches on pyrimidines. cxxxvi. the mechanism of formation of tetrahydropyrimidines by the biginelli reaction<sup>1</sup>. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 55, n. 9, p. 3784–3791, 1933.
- HE, X. et al. Ftir and raman spectroscopy characterization of functional groups in various rank coals. **Fuel**, Elsevier, v. 206, p. 555–563, 2017.
- HERRERA, R. P.; MARQUÉS-LÓPEZ, E. **Multicomponent reactions: concepts and applications for design and synthesis**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2015.
- HOLDEN, M. S.; CROUCH, R. D. The biginelli reaction. **Journal of Chemical Education**, ACS Publications, v. 78, n. 8, p. 1104, 2001.
- KANAGARAJ, K.; PITCHUMANI, K. Solvent-free multicomponent synthesis of pyranopyrazoles: per-6-amino- $\beta$ -cyclodextrin as a remarkable catalyst and host. **Tetrahedron Letters**, Elsevier, v. 51, n. 25, p. 3312–3316, 2010.
- KAPPE, C. O. A reexamination of the mechanism of the biginelli dihydropyrimidine synthesis. support for an n-acyliminium ion intermediate<sup>1</sup>. **The Journal of organic chemistry**, ACS Publications, v. 62, n. 21, p. 7201–7204, 1997.
- LENARDÃO, E. J. et al. "green chemistry": os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, SciELO Brasil, v. 26, p. 123–129, 2003.
- LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química nova**, SciELO Brasil, v. 27, p. 670–673, 2004.
- LU, J.; MA, H. Iron (iii)-catalyzed synthesis of dihydropyrimidinones. improved conditions for the biginelli reaction. **Synlett**, © Georg Thieme Verlag, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Germany. All rights . . . , v. 2000, n. 01, p. 63–64, 2000.



MA, Y. et al. Lanthanide triflate catalyzed biginelli reaction. one-pot synthesis of dihydropyrimidinones under solvent-free conditions. **Journal of Organic Chemistry**, [Easton, Pa., etc.] American Chemical Society., v. 65, n. 12, p. 3864–3868, 2000.

MAITI, G.; KUNDU, P.; GUIN, C. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones catalysed by lithium bromide: an improved procedure for the biginelli reaction. **Tetrahedron Letters**, Elsevier, v. 44, n. 13, p. 2757–2758, 2003.

MALEKI, A.; HAJIZADEH, Z.; FIROUZI-HAJI, R. Eco-friendly functionalization of magnetic halloysite nanotube with so<sub>3</sub>h for synthesis of dihydropyrimidinones. **Microporous and Mesoporous Materials**, Elsevier, v. 259, p. 46–53, 2018.

MARCO, B. A. de et al. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. **Saudi pharmaceutical journal**, Elsevier, v. 27, n. 1, p. 1–8, 2019.

MARQUES, M. V.; BISOL, T. B.; SÁ, M. M. Reações multicomponentes de biginelli e de mannich nas aulas de química orgânica experimental: uma abordagem didática de conceitos da química verde. **Química Nova**, SciELO Brasil, v. 35, p. 1696–1699, 2012.

MARTEEL-PARRISH, A.; NEWCITY, K. M. Highlights of the impacts of green and sustainable chemistry on industry, academia and society in the usa. **Johnson Matthey Technology Review**, Johnson Matthey, v. 61, n. 3, p. 207–221, 2017.

MICHELINI, L. J. et al. Synthesis, characterization and conformational analysis of two novel 4 (1h)-quinolinones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, SciELO Brasil, v. 31, n. 1, p. 66–78, 2020.

NAGARAJIAH, H.; MUKHOPADHYAY, A.; MOORTHY, J. N. Biginelli reaction: an overview. **Tetrahedron Letters**, Elsevier, v. 57, n. 47, p. 5135–5149, 2016.

NAGARAJAN, A. S.; REDDY, B. S. Synthesis of substituted pyranopyrazoles under neat conditions via a multicomponent reaction. **Synlett**, © Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, v. 2009, n. 12, p. 2002–2004, 2009.

NASCIMENTO, L. G. do et al. Niobium oxides as heterogeneous catalysts for biginelli multicomponent reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, ACS Publications, v. 85, n. 17, p. 11170–11180, 2020.

OGATA, Y.; KAWASAKI, A. Mechanistic aspects of the strecker aminonitrile synthesis. **Journal of the Chemical Society B: Physical Organic**, Royal Society of Chemistry, p. 325–329, 1971.

PALEKAR, V. S.; SHUKLA, S. R. Zinc perchlorate catalyzed one-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidinones under solvent-free conditions. **Green Chemistry Letters and Reviews**, Taylor & Francis, v. 1, n. 3, p. 185–190, 2008.

PAVIA, D. L. et al. Introdução à espectroscopia: Tradução da 4ª edição norte-americana. **São Paulo: Cengage Learning**, 2010.

PRADO, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, Sociedade Brasileira de Química, v. 26, n. 5, p. 738–744, 2003. ISSN 1678-7064.

- PURIPAT, M. et al. The biginelli reaction is a urea-catalyzed organocatalytic multicomponent reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, ACS Publications, v. 80, n. 14, p. 6959–6967, 2015.
- QU, H. et al. Efficient synthesis of dihydropyrimidinones via a three-component biginelli-type reaction of urea, alkylaldehyde and arylaldehyde. **Beilstein journal of organic chemistry**, Beilstein-Institut, v. 9, n. 1, p. 2846–2851, 2013.
- RAMALINGA, K.; VIJAYALAKSHMI, P.; KAIMAL, T. Bismuth (iii)-catalyzed synthesis of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the biginelli reaction. **Synlett**, © Georg Thieme Verlag, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Germany. All rights . . . , v. 2001, n. 06, p. 0863–0865, 2001.
- RAMOS, L. M. et al. Mechanistic studies on lewis acid catalyzed biginelli reactions in ionic liquids: Evidence for the reactive intermediates and the role of the reagents. **The Journal of Organic Chemistry**, ACS Publications, v. 77, n. 22, p. 10184–10193, 2012.
- RANU, B. C.; HAJRA, A.; DEY, S. S. A practical and green approach towards synthesis of dihydropyrimidinones without any solvent or catalyst. **Organic process research & development**, ACS Publications, v. 6, n. 6, p. 817–818, 2002.
- REDDY, M. M.; JAYASHANKARA, V.; PASHA, M. Glycine-catalyzed efficient synthesis of pyranopyrazoles via one-pot multicomponent reaction. **Synthetic Communications®**, Taylor & Francis, v. 40, n. 19, p. 2930–2934, 2010.
- ROGERIO, K. et al. Reações multicomponentes: Um breve histórico e a versatilidade destas reações na síntese de moléculas bioativas. **Revista virtual de química**, v. 8, n. 6, p. 1934–1962, 2016.
- SAFARI, J.; ZARNEGAR, Z. Brønsted acidic ionic liquid based magnetic nanoparticles: a new promoter for the biginelli synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1 h)-ones/thiones. **New Journal of Chemistry**, Royal Society of Chemistry, v. 38, n. 1, p. 358–365, 2014.
- SALEHI, H.; GUO, Q.-X. A facile and efficient one-pot synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by magnesium bromide under solvent-free conditions. **Synthetic communications**, Taylor & Francis, v. 34, n. 1, p. 171–179, 2004.
- SKOOG, D. A. et al. Fundamentos de química analítica, 8ª. **São Paulo: Cengage Learning**, 2006.
- SOLOMONS, T. G.; FRYHLE, C. B. **Química orgânica**. [S.l.]: Limusa, 1999.
- SOUSA-AGUIAR, E. F. et al. Química verde: a evolução de um conceito. **Química Nova**, SciELO Brasil, v. 37, p. 1257–1261, 2014.
- SOUZA, R. O. D. et al. The three-component biginelli reaction: a combined experimental and theoretical mechanistic investigation. **Chemistry—A European Journal**, Wiley Online Library, v. 15, n. 38, p. 9799–9804, 2009.
- SUN, Q. et al. A highly efficient solvent-free synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by zinc chloride. **Synthesis**, © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York, v. 2004, n. 07, p. 1047–1051, 2004.

- SWEET, F.; FISSEKIS, J. D. Synthesis of 3, 4-dihydro-2 (1h)-pyrimidinones and the mechanism of the biginelli reaction. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 95, n. 26, p. 8741–8749, 1973.
- THORAT, B. R. et al. Green synthesis of substituted dihydropyrimidin-2 (1h)-one by using zinc chloride/acetic acid catalytic system. **Curr. Chinese Chem**, v. 1, n. 1, p. 30–46, 2020.
- ȚUCUREANU, V.; MATEI, A.; AVRAM, A. M. Ftir spectroscopy for carbon family study. **Critical reviews in analytical chemistry**, Taylor & Francis, v. 46, n. 6, p. 502–520, 2016.
- VACCARO, L. Green chemistry. **Beilstein journal of organic chemistry**, Beilstein-Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, v. 12, n. 1, p. 2763–2765, 2016. ISSN 1860-5397.
- VASUKI, G.; KUMARAVEL, K. Rapid four-component reactions in water: synthesis of pyranopyrazoles. **Tetrahedron Letters**, Elsevier, v. 49, n. 39, p. 5636–5638, 2008.
- VDOVINA, S. V.; MAMEDOV, V. A. New potential of the classical biginelli reaction. **Russian Chemical Reviews**, IOP Publishing, v. 77, n. 12, p. 1017, 2008.
- XU, D.-Z.; LI, H.; WANG, Y. Highly enantioselective biginelli reaction catalyzed by a simple chiral primary amine catalyst: asymmetric synthesis of dihydropyrimidines. **Tetrahedron**, Elsevier, v. 68, n. 38, p. 7867–7872, 2012.
- YU, Y. et al. An efficient one-pot biginelli condensation of aliphatic aldehydes catalyzed by zinc bromide under solvent-free conditions. **Preparative Biochemistry and Biotechnology**, Taylor & Francis, v. 37, n. 4, p. 381–387, 2007.
- ZOLFIGOL, M. A. et al. Synthesis of pyranopyrazoles using isonicotinic acid as a dual and biological organocatalyst. **RSC Advances**, Royal Society of Chemistry, v. 3, n. 48, p. 25681–25685, 2013.