

**UNIVERSIDADE DE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS-UFGD  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIAS-FACET  
MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA AMBIENTAL  
LABORATÓRIO DE CATÁLISE ORGÂNICA E BIOCATÁLISE-LACOB**

**NEIMAR VITOR**

**SÍNTESE DE DIIDROPIRIMIDINONAS  
(DHPMs) UTILIZANDO CATALISADORES  
HÍBRIDOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS**

**DOURADOS-MS  
2015**

**NEIMAR VITOR**

**SÍNTESE DE DIIDROPIRIMIDINONAS  
(DHPMs) UTILIZANDO CATALISADORES  
HÍBRIDOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS**

**Orientador: Nelson Luís de Campos Domingues**

**Dissertação de mestrado submetida ao programa de pós-graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental, como um dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em Ciência e Tecnologia na área de concentração Tecnologia Ambiental.**

**DOURADOS-MS  
2015**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).**

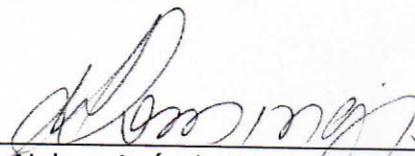
V845s	Vitor, Neimar.  Síntese de DIIDROPIRIMIDINONAS (DHPMs) utilizando catalisadores híbridos derivados de aminoácidos. / Neimar Vitor. – Dourados, MS : UFGD, 2015.  48f.  Orientador: Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues.  Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) – Universidade Federal da Grande Dourados.  1. Reação multicomponente. 2. Reação de Biginelli. 3. Diidropirimidinonas. 4. Catálise heterogênea. I. Título.  CDD – 541.395
-------	---

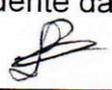
**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central – UFGD.**

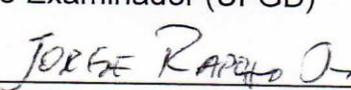


## Termo de Aprovação

Após apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora, foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: **“Síntese de diidropirimidiononas (DHPMs) utilizando catalisadores híbridos derivados de aminoácidos”**, de autoria de **Neimar Vitor**, apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados.

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues  
Presidente da banca examinadora

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Leonardo Ribeiro Martins  
Membro Examinador (UFGD)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Jorge Luiz Raposo Júnior  
Membro Examinador (UFGD)

Dourados/MS, 11 de Março de 2015.

***Dedicatória***  
*Dedico este trabalho a minha família,  
em especial aos meus filhos Erick e Kaick.*

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus, pois sem dúvida ele é o maior responsável por mais esta conquista na minha vida assim como todas as outras outrora obtidas.

Agradecer a toda minha família que sempre me apoiou em todos os meus objetivos tanto na vida pessoal quanto na vida profissional.

Ao meu orientador professor Nelson Luís de Campos Domingues que sempre esteve presente para todas as necessidades que surgiram durante a pesquisa, as aulas e até mesmo na minha vida pessoal. Jamais encontrarei palavras para expressar o quanto sou grato por tudo que fez por mim durante esse dois anos de trabalho ao seu lado, só me resta desejar que Deus lhe retribua cem vezes mais tudo de bom que você fez por mim.

A uma pessoa maravilhosa que se chama Danielle Tasso Domingues que sempre me recebeu com muito amor em sua casa e de certa forma em sua vida, a você Dani também deixo meus sinceros agradecimentos.

A todos os meus colegas de trabalho das gerações LMH/LACOB pela companhia nos momentos bons e ruins, fáceis e difíceis, tristes e alegres em fim por todos os momentos que passamos juntos, como diz o nosso orientador vocês são sensacionais.

Aos meus amigos de mestrado, doutorado e graduação que sempre me incentivou a persistir lutando por todos os meus sonhos durante toda essa caminhada, a vocês sem dúvida devo muito e deixo aqui os meus sinceros agradecimentos.

A Capes pelo apoio financeiro concedido durante todo o período de realização deste trabalho.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Valores de energia de ativação para os possíveis mecanismos da reação de Biginell.....	22
<b>Tabela 2-</b> Influência do catalisador no rendimento das reações. ....	28
<b>Tabela 3-</b> Variação da concentração molar do catalisador. ....	28
<b>Tabela 4-</b> Influência do solvente no rendimento das reações. ....	29
<b>Tabela 5-</b> Influência da temperatura no rendimento das reações.....	29
<b>Tabela 6-</b> Diferentes aldeídos utilizados nas sínteses de 3,4-Diidopirimidinonas e seus respectivos rendimentos.....	30

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Diferentes 3,4 diidropirimidinonas sintetizadas a partir de reações multicomponentes de Biginelli. ....	10
<b>Figura 2-</b> Reação de Strecker para a síntese da alanina. ....	13
<b>Figura 3-</b> Síntese assimétrica do composto (-)- Hemiasterina. ....	13
<b>Figura 4-</b> Reação clássica de Passerini e Ugi. ....	14
<b>Figura 5-</b> Reação clássica de Ugi. ....	14
<b>Figura 6-</b> Reação clássica de Passerini. ....	15
<b>Figura 7-</b> Representação das reações multicomponentes. ....	15
<b>Figura 8-</b> Vantagens das reações multicomponentes. ....	16
<b>Figura 9-</b> Ilustração geral da reação de Biginelli para a formação de diidropirimidinonas. ....	17
<b>Figura 10-</b> Exemplos de aldeídos utilizados em reações de Biginelli. ....	17
<b>Figura 11-</b> Compostos 1,3 dicarbonílicos e análogos que são utilizados em reações de Biginelli. ....	18
<b>Figura 12-</b> Ureias, Tioureias e Guanidina utilizadas em sínteses de diidropirimidinonas. ....	18
<b>Figura 13-</b> Intermediários propostos por Folkers e Johnson para a reação de Biginelli. ....	20
<b>Figura 14-</b> Mecanismo via iminium (A), mecanismo via enamina (B) e mecanismo de Knoevenagel (C.) ....	21
<b>Figura 15-</b> Principais intermediários observados no ESI-MS. ....	22
<b>Figura 16-</b> Estrutura do catalisador Bis- <i>L</i> -Prolinato de Zinco (II) ....	24
<b>Figura 17-</b> Síntese do catalisador bis- <i>L</i> -prolinato de zinco (II). ....	26
<b>Figura 18-</b> Ilustração geral da síntese de Biginelli para as reações realizadas neste trabalho. ....	27
<b>Figura 19-</b> fórmula estrutural do composto etil-6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato. ....	31
<b>Figura 20-</b> Espectro de infravermelho do composto etil-6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato. ....	31
<b>Figura 21-</b> Espectro de massa do composto etil-6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato. ....	32
<b>Figura 22-</b> Fórmula estrutural do composto etil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato. ....	32

<b>Figura 23-</b> Espectro de infravermelho do composto etil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato. ....	33
<b>Figura 24-</b> Fórmula estrutural do composto etil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.....	33
<b>Figura 25-</b> Espectro de infravermelho do composto etil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato. ....	34
<b>Figura 26-</b> Fórmula estrutural do composto etil-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato. ....	35
<b>Figura 27-</b> Espectro de infravermelho do composto etil-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato.....	35
<b>Figura 28-</b> Espectro de massa do composto etil-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato. ....	36
<b>Figura 29-</b> Formula estrutural do composto etil-4-(4-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato. ....	36
<b>Figura 30-</b> Espectro de infravermelho do composto etil -4-(4-Hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.....	37
<b>Figura 31-</b> Espectro de infravermelho do composto etil -4-(4-Hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.....	37
<b>Figura 32-</b> Fórmula estrutural do composto etil-6-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato. ....	38
<b>Figura 33-</b> espectro de infravermelho do composto etil-6-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato. ....	39
<b>Figura 34-</b> Espectro de massa do composto Etil-6-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.....	40

## RESUMO

A síntese de compostos heterociclos contendo em sua estrutura átomos de nitrogênio, vêm desempenhando um papel fundamental na área farmacêutica, pois, tais moléculas possuem como principal característica a diversidade na atividade biológica das quais podemos citar: atividades anti-hipertensiva, antitumoral, anti-epilética, anti-inflamatória, anti HIV entre outras. O processo de obtenção desses compostos via reação multicomponente é favorecido pela alta convergência que esta possui, além de vantagens como: alto poder exploratório, economia atômica, fácil disponibilidade dos materiais de partida bem com tal processo também é considerado como uma reação ambientalmente amigável. A união entre uma reação multicomponente e a catalise heterogênea torna o trabalho de obtenção dos compostos de interesse, ou seja, neste caso as 3,4-diidropirimidinonas “ambientalmente amigável”, haja vista que o mesmo visa a aplicação de um catalisador em uma fase distinta que pode ser facilmente retirado do meio reacional após o termino da reação além de poder ser reutilizado em sínteses subsequentes tornando assim o processo mais barato. Dessa forma a obtenção de 3,4-diidropirimidinonas através de catálise heterogênea em reações multicomponentes de Biginelli torna se uma grande aliada na preocupação ambiental, pois possuem métodos de purificação simples além do emprego de solventes menos voláteis, tornando-a uma reação que se enquadra dentro dos princípios da química verde.

**Palavras-chave:** reação multicomponente, reação de Biginelli, Diidropirimidinonas, catálise heterogênea.

## ABSTRACT

The synthesis of heterocyclic compounds containing in its structure nitrogen atoms, have played a key role in the pharmaceutical area because these molecules have as main characteristic diversity in the biological activity of which include: Anti-hypertensive activity, antitumor, anti-epileptic anti-inflammatory, anti HIV and others. The process for obtaining these compounds via multicomponent reaction is favored by high that convergence has, besides advantages such as high exploration power, atomic economy, easy availability of starting materials and is also considered an environmentally friendly reaction. The union between multicomponent reaction and heterogeneous catalysis makes the work of obtaining the compounds of interest, namely in this case 3,4 Diidropirimidinonas "environmentally friendly", since it involves the application of a catalyst in a separate step which can be easily removed from the reaction medium after the end of the reaction and it can be reused in subsequent syntheses thereby making the process cheaper.

Thus to obtain 3,4 Dihydropyrimidinones by heterogeneous catalysis in multicomponent Biginelli reactions becomes combined in a large environmental concern because they have simple purification methods besides the use of less volatile solvents, making it a reaction that fits within the principles of green chemistry.

**Keywords:** multicomponent reaction, Biginelli reaction, Dihydropyrimidinones, heterogeneous catalysis.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>10</b>
2.1	QUÍMICA VERDE .....	10
2.2	REAÇÕES MULTICOMPONENTES .....	12
2.3	REAÇÃO DE UGI.....	14
2.4	REAÇÃO DE PASSERINI.....	15
2.5	REAÇÃO DE BIGINELLI .....	16
2.5.1	MECANISMOS DA REAÇÃO DE BIGINELLI .....	19
3.6	CATÁLISE .....	23
3.6.1	CATÁLISE HETEROGÊNEA .....	23
3.7	BIS- <i>L</i> PROLINATO DE ZINCO (II) .....	24
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>25</b>
4.1	OBJETIVOS GERAIS .....	25
4.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	25
<b>5</b>	<b>PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>25</b>
5.1	MATERIAIS .....	25
5.1.1	REAGENTES E SOLVENTES .....	25
5.2	INSTRUMENTOS.....	26
5.3	SÍNTESE DO CATALISADOR BIS- <i>L</i> - PROLINATO DE ZINCO (II) .....	26
5.4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA AS SÍNTESES DAS DIIDROPIRIMIDINONAS .....	27
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>28</b>
6.1	ESCOLHA DO CATALISADOR .....	28
6.2	VARIAÇÃO MOLAR DO CATALISADOR .....	28
6.3	INFLUÊNCIA DO SOLVENTE .....	29
6.4	INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA .....	29
6.5	VARIAÇÃO DOS ALDEIDOS.....	30

6.6	SÍNTESE DAS 3,4 DIIDROPIRIMIDINONAS .....	30
6.6.1	SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL-6-METIL-4-FENIL-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO.....	30
6.7	SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL-6-METIL-4-(3-NITROFENIL)-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO. ....	32
6.8	SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL-6-METIL-4-(4-NITROFENIL)-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO. ....	33
6.9	SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL-4-(4-FLUOROFENIL)-6-METIL-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO. ....	34
6.10	SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL-4-(4-HIDROXIFENIL)-6-METIL-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO. ....	36
6.11	SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL 6-METIL-4-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO. ....	38
6.12	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OBTIDOS. ....	39
6.13	CROMATÓGRAFO GASOSO .....	40
6.14	MEDIDAS NO INFRAVERMELHO.....	40
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>42</b>

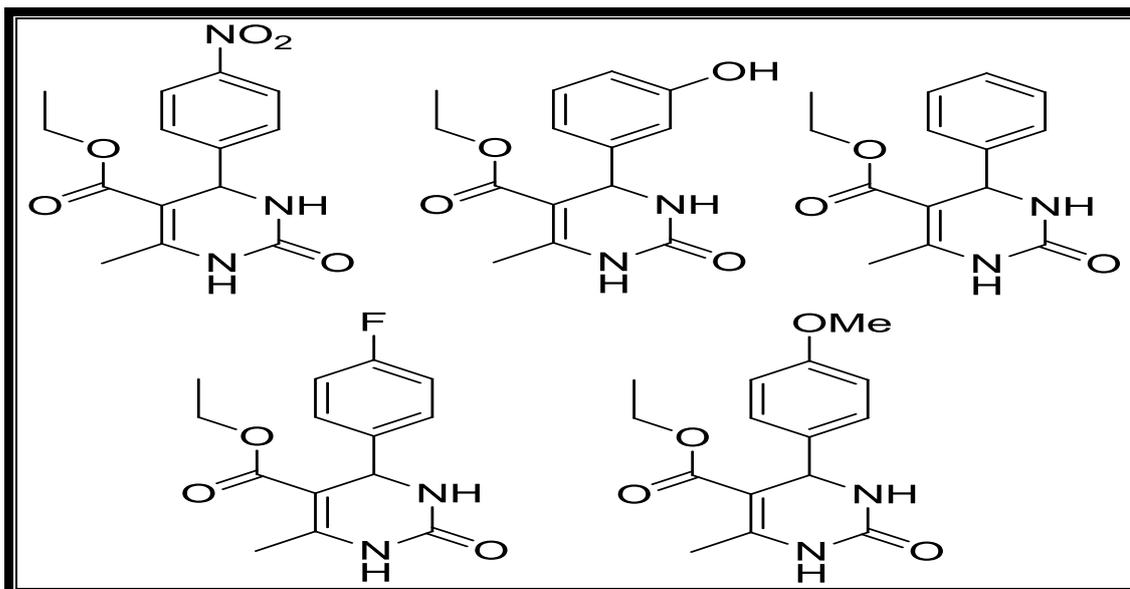
## 1 INTRODUÇÃO

Compostos heterociclos nitrogenados fazem parte do nosso cotidiano, estando presente em diversas formas e apresentando diversificadas aplicações das quais podemos enfatizar a química medicinal em forma de fármacos empregados no tratamento de diversas doenças[1]. Dessa forma este trabalho visa à síntese de compostos heterociclos nitrogenados com atividade biológica, através de reações multicomponentes promovidas por catálise heterogênea.

Tornou-se um grande desafio para os laboratórios de pesquisa em síntese orgânica desde as ultimas décadas encontrar metodologias inovadoras na produção de moléculas ativas biologicamente, que consequentemente proporcione uma síntese eficaz além de menores custos na produção e de extinguir ou minimizar os danos causados ao meio ambiente. Por esse motivo as reações multicomponentes têm ganhado cada vez mais espaço e destaque dentro da linha de pesquisa da indústria farmacêutica, por apresentar facilidade no processo de síntese e promover reações que se enquadram nos princípios da Química Verde. [1]

Uma vasta quantidade de compostos heterociclos já descritos na literatura vem sendo sintetizados através de reações multicomponentes, dentre vários tipos destas reações podemos citar as reações de Hantzsch, Radzizewski e Biginelli empregadas na obtenção de 1,4-Diidropiridinas, indóis e diidropirimidinonas substituídas. [1]

Dessa forma este trabalho tem por objetivo promover uma metodologia que esteja de acordo com os princípios da química verde utilizando reações multicomponentes promovidas por catálise heterogênea, além de testar diversos catalisadores que possam ser empregados na síntese de Diidropirimidinonas (Figura 1, pag. 10), pois os mesmos apresentam diversas aplicações farmacológicas. [2]



**Figura 1-** Diferentes 3,4 dihidropirimidinonas sintetizadas a partir de reações multicomponentes de Biginelli (AUTOR).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 QUÍMICA VERDE

A questão ambiental é uma preocupação desde o final da década de 60 sendo impulsionada na década de 70, é a questão ambiental, que também pode ser descrita como preocupação ecológica. Esse quesito tem despertado a realização de vários encontros, conferências e debates com o intuito de proporcionar um maior conhecimento das questões ambientais, como, poluição, geração de resíduos, mudanças climáticas entre outros. Assim, tornou se destaque as buscas por soluções que regem principalmente questões sociais do ponto de vista ético, econômico e ambiental.[3]

Dessa forma a química verde surge como conceito em 1993, através de um programa intitulado “Rotas Sintéticas Alternativas para a Prevenção de Poluição”. Programa este regido por um financiamento de projetos de pesquisa que contivessem em seus objetivos a preocupação com a prevenção de poluição causada por seus processos sintéticos, proposto pela (*Environmental Protection Agency*)-EPA através do (OPPT) Instituto de Prevenção à Poluição e Toxicidade[3]. Esta, visa prevenir, evitar ou até mesmo minimizar os impactos ambientais que possam ser gerados pelos processos químicos, proporcionando um desenvolvimento econômico, social limpo e sustentável.[3]

Partindo então dessas preocupações, surgiu a necessidade em criar algumas normas que regessem os cuidados a serem tomados dentro dos processos químicos para que o meio ambiente fosse assim preservado. Essas normas foram então estabelecidas como sendo os 12 princípios da Química Verde que são descritos a Seguir .[3]

1) Prevenção: prevenir a geração de resíduos é melhor que um posterior tratamento dos mesmos.

2) Eficiência atômica: os processos químicos devem visar a maximização na incorporação dos átomos dos reagentes no produto desejado.

3) Realização de síntese com reagentes de menor toxicidade: uma síntese química ideal sempre que possível envolve a utilização e geração de substâncias que não sejam nocivas a saúde humana e ao meio ambiente.

4) Desenvolvimento de compostos seguros: os produtos químicos gerados devem ser projetados visando preservar a eficácia de suas funções e serem atóxicos.

5) Catálise: reagentes catalíticos que sejam seletivos, são superiores aos reagentes estequiométricos.

6) Redução de solventes e auxiliares: a utilização de solventes e/ou agentes de separação devem ser minimizadas, ou, utilizadas substâncias inócuas no processo.

7) Eficiência energética: a utilização de métodos à pressão e temperatura ambiente visando minimizar a demanda de energia, proporcionando a diminuição no impacto econômico e social.

8) Utilização de matéria prima renovável: sempre que possível, do ponto de vista técnico e econômico empregar o uso de matéria- primas cada vez mais renováveis.

9) Redução no emprego de derivados: processos de derivação devem ser evitados, pois reagentes bloqueadores, de proteção ou desproteção, necessitam de reagentes adicionais podendo produzir subprodutos indesejáveis.

10) Desenvolvimento de compostos degradáveis: produtos químicos devem degradar de forma inofensiva produtos tóxicos, fazendo com que não permaneçam no meio ambiente.

11) Análise em tempo real: processos químicos exigem um rigoroso controle através de metodologias analíticas que permitam o monitoramento em tempo real, proporcionando o controle na formação de produtos indesejáveis.

12) Processos químicos seguros como prevenção de acidentes: as substâncias e a forma com que as mesmas serão utilizadas devem ser selecionadas de forma segura

tornando assim um risco mínimo de acidentes como: vazamentos explosões e incêndios entre outros.

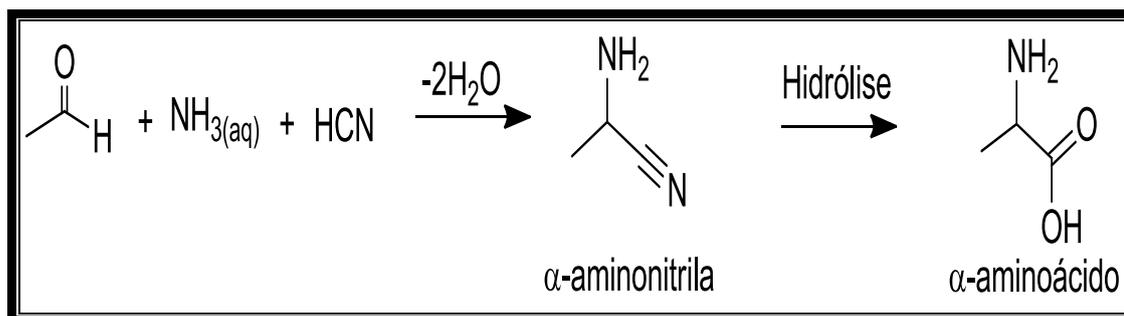
Levando em consideração a indispensável continuidade no desenvolvimento social, econômico e ambiental e visando manter ou até mesmo melhorar a qualidade de vida no planeta, é de suma importância uma conduta de síntese química com aprimoramento de metodologias e técnicas, produzindo menor quantidade de resíduos e efluentes tóxicos. [4]

A química verde sem dúvida configura-se como sendo uma mudança de mentalidade da prática química. Isto porque esta vai além da zona de conforto em somente utilizar reagentes, solventes e tecnologias já testadas e validadas e deve ser promovida e apoiada não só pela comunidade científica, mas também pelos governos, indústrias e todos os outros setores da sociedade.

## 2.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

As reações multicomponentes (MCRs) desempenham um papel importante na química combinatória por causa da sua capacidade de sintetizar pequenas moléculas de drogas com vários graus de diversidade estrutural. Uma MCR é definida como sendo um processo convergente onde três ou mais materiais de partida diferentes reagem entre si para formar um produto, em que a maioria, se não todos os átomos são incorporados no produto final[5]. Esta ferramenta permite a reação de compostos a serem sintetizados em poucos passos e usualmente numa operação *one-pot* (juntos, ou quase ao mesmo tempo). Outro benefício típico destas reações é o simplificado método de purificação. [5],[6].

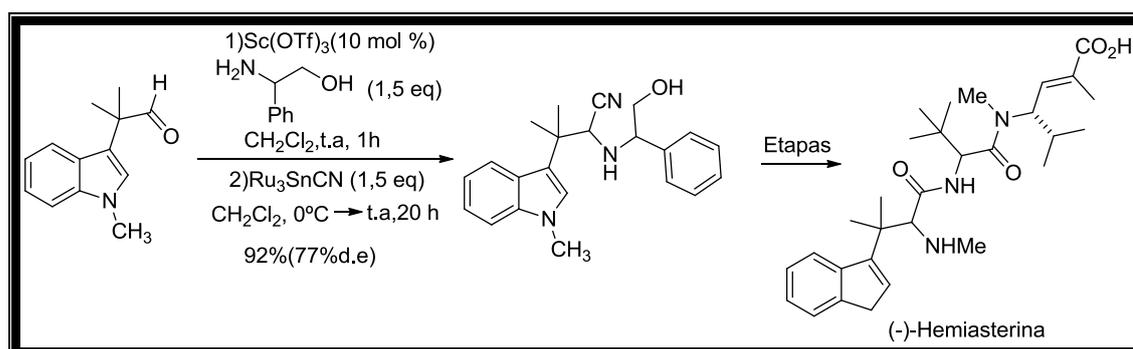
A crescente busca por novas metodologias envolvendo reações multicomponentes que possam ser aplicadas na formação de novos esqueletos estruturais utilizados em sínteses tem sido um crescente âmbito de pesquisa desde 1850, em que Strecker como precursor desta técnica, propôs em seu trabalho uma nova metodologia empregada na obtenção de  $\alpha$ -aminoácidos, partindo de um aldeído, amônia e uma fonte fornecedora de cianeto. O método reacional ocorria quando uma  $\alpha$ -aminonitrila era formada, e em seguida submetida a um processo de hidrólise obtendo assim o composto  $\alpha$ -aminoácido desejado (Figura 2 pag.13). [7]



**Figura 2**-Reação de Strecker para a síntese da alanina (WENDLER, 2010).

Reações multicomponentes que são baseadas em isonitrilas possuem essencial importância na área de síntese orgânica, pois elas representam uma significativa parte da classe de reações que são grandemente exploradas por químicos orgânicos sintéticos.

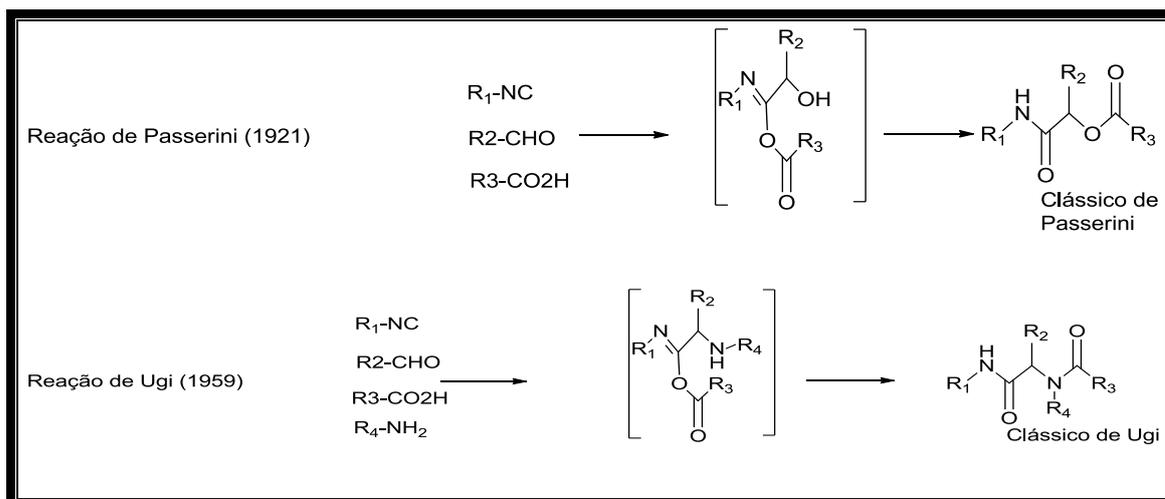
Existem relatos da reação de Strecker aplicada na síntese total assimétrica do composto denominado (-)-Hemiasterlina, um tripeptídeo de origem marinha que possui atividades citotóxicas e antimicrobica relatado na Figura 3. [7]



**Figura 3**-Síntese assimétrica do composto (-)- Hemiasterlina (WENDLER, 2010).

Alguns exemplos relatados em vários trabalhos que merecem destaque são as chamadas reações de Passarini e Ugi (figura 4 pag.14), estas reações acontecem respectivamente com três ou quatro componentes.[8]

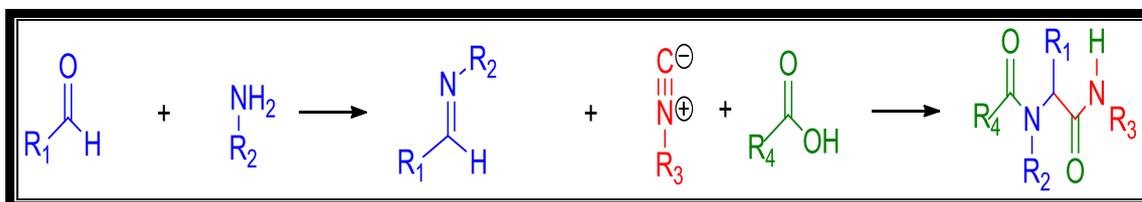
Nas últimas décadas as MCRs provaram ser poderosas e eficientes ferramentas na formação de ligações em sínteses orgânicas, química combinatória e medicinal. No contexto da química verde elas se destacam por serem consideradas muito flexíveis em termos de economia atômica, produzindo uma sequência no equilíbrio das reações até a obtenção do produto de interesse. [1]



**Figura 4-**Reação de Passerini e Ugi (Chem Files Multi-Component Reactions **2006** Vol.6 Nº 7)

### 2.3 REAÇÃO DE UGI

A reação de Ugi (figura 5) é um tipo de reação de MCR a base de isonitrila que proporciona uma via para a preparação rápida de um aminoacil-amida e derivados. Os componentes de condensação de uma amina, composto oxo, ácido carboxílico e um isocianato são os maiores e mais versáteis já documentados sobre MCRs. [9]



**Figura 5-**Reação clássica de Ugi (SILVA, 2011).

Em combinação com a química combinatória, Musonda *et al.* executou a reação de Ugi para desenvolver uma biblioteca de novos compostos de tela contra conhecidos farmacóforos antimalarial. A biblioteca era constituída de aminoquinolina contendo amidas,  $\alpha$ -aminoácidos que foram utilizados nos estudos da relação estrutura-atividade (SAR), esta abordagem permitiu sintetizar uma série de compostos em poucos passos de reação e selecioná-los rapidamente. [9]

Esta reação pode ser acoplada com um posto de reações de condensação para aumentar o número de possíveis andaimes farmacologicamente importantes. Um exemplo é a reação de Heck. Umkehrer *et al.* recentemente demonstraram que trabalhos de combinação Ugi / Heck proporciona bons resultados na produção de uma biblioteca combinatória de alto rendimento de indol-2-onas com quatro pontos de diversidade.

Este andaime é de grande interesse, pois demonstrou um grande efeito biológico como, antitumoral e atividade inibidora de tirosina quinase. [9]

## 2.4 REAÇÃO DE PASSERINI

A Reação de Passerini (Figura 6) é outro tipo de MCR a base de isonitrila, que proporciona bons rendimentos, as  $\alpha$ -aciloxil carboxamidas são obtidas em uma síntese *one-pot* a partir de um aldeído, ou cetona, isonitrila, e ácido carboxílico. Dos três componentes, o grupo carbonila é um dos reagentes mais críticos devido à reatividade pronunciada do átomo de carbono bivalente do grupo isonitrila para C ( $sp^2$ ) do centro eletrofílico. [9]

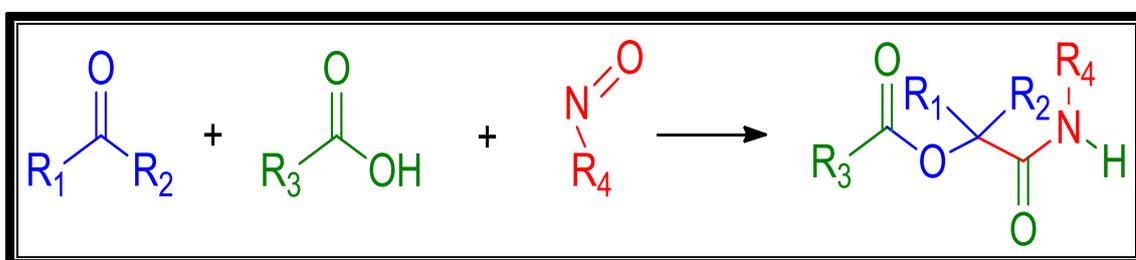


Figura 6-Reação clássica de Passerini (SILVA; 2011).

Esta reação pode ser lenta, com baixos rendimentos, se um ácido carboxílico forte, ou, quando um ácido ou um composto carbonílico de caráter eletrofílico não é usado.

A reação de Passerini tradicional envolve um aldeído em uma reação *one-pot*, que em alguns casos, os aldeídos não são estáveis. N.gouansavanh *et al.* descreveu recentemente trabalhos substituindo o aldeído com o álcool correspondente através do ácido 2-iodóxibenzoico (IBX). Isto aumenta a versatilidade e o número de compostos disponíveis. [9]

A Figura 7 traz uma ilustração da convergência das reações multicomponentes formadas por três ou quatro reagentes respectivamente.

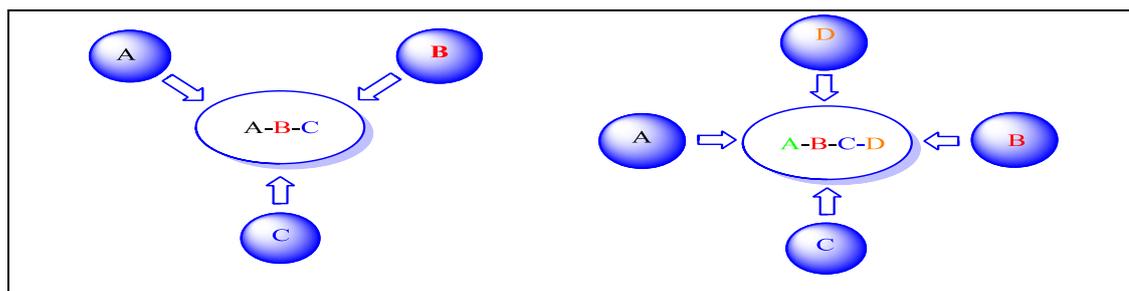
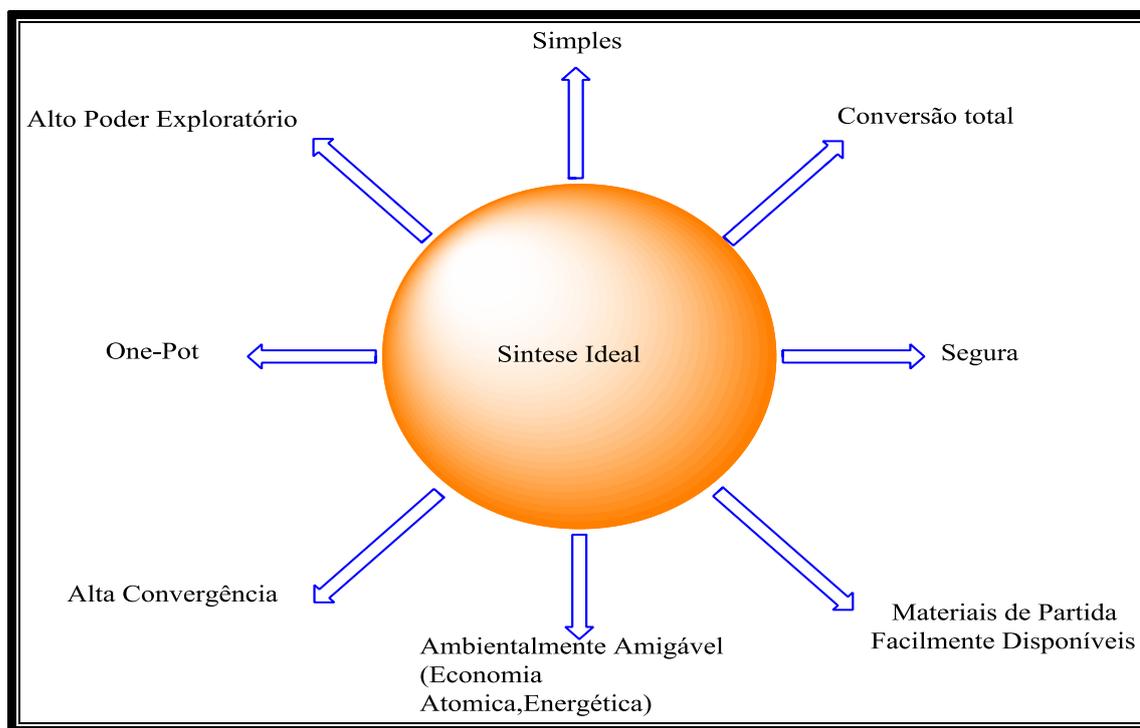


Figura 7-Representação das reações multicomponentes (Autor).

Algumas das já descritas vantagens proporcionadas pelas reações multicomponentes para a realização de sínteses orgânicas são ilustradas na (figura 8).



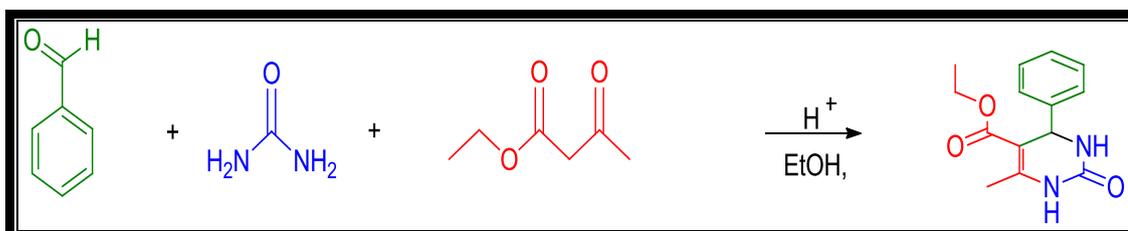
**Figura 8**-Vantagens das reações multicomponentes ( Souza, 2010).

## 2.5 REAÇÃO DE BIGINELLI

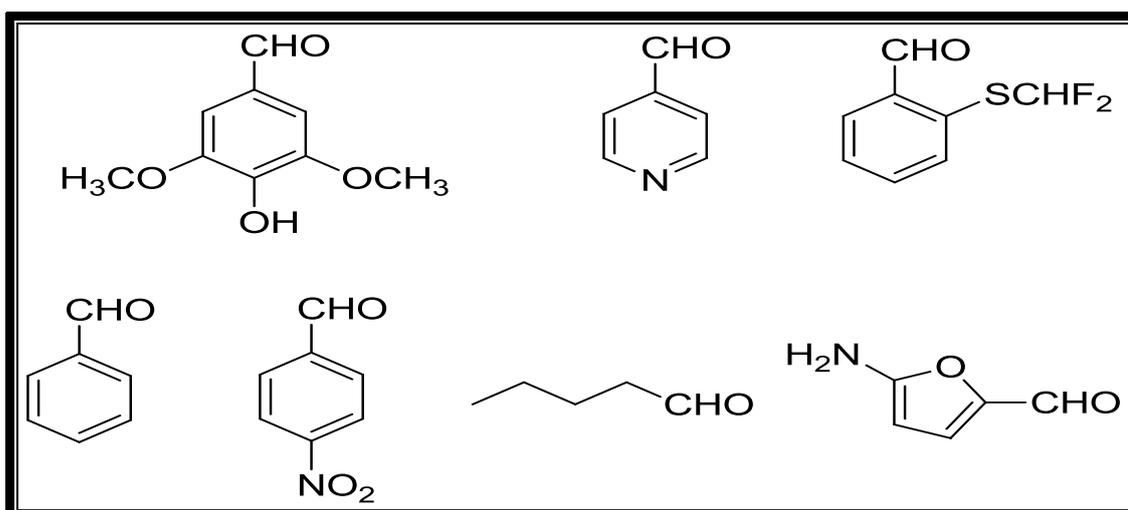
No ano de 1893, o químico italiano Pietro Biginelli relatou a metodologia de reação multicomponente de ciclo condensação catalisada por ácido que utilizava acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia (BIGINELLI, 1893). Esta reação foi realizada através do aquecimento da mistura dos três componentes utilizando etanol como solvente e ácido clorídrico como catalisador em temperatura de refluxo. O produto desta reação foi então identificado como sendo uma 3,4 Diidropirimidin-2(1*H*)-ona (DHPM), (Figura 9 pag.17). Esse procedimento ficou então conhecido como reação de Biginelli, condensação de Biginelli ou Síntese de diidropirimidinona de Biginelli. [10]

Dos três reagentes envolvidos na reação de Biginelli, o que se destaca como sendo o que mais pode ser variado entre as classes envolvidas é o aldeído (Figura10 pag.17). Geralmente essa reação tem maiores funcionalidades com aldeídos aromáticos, podendo estes apresentar alguns substituintes nas posições *orto*, *meta* ou *para*[10]. Aldeídos aromáticos que apresentam grupos com características de doadores ou retiradores de densidade eletrônica em posições *meta* ou *para* normalmente fornecem

produtos com melhores rendimentos. Já para aldeídos com substituintes em posições *orto*, os rendimentos podem ser menores[10]. Podem ser empregados também aldeídos heterocíclicos, como furano e derivados de anéis piridínicos, porém, o emprego de aldeídos alifáticos fornecem produtos com rendimentos moderados. [10]

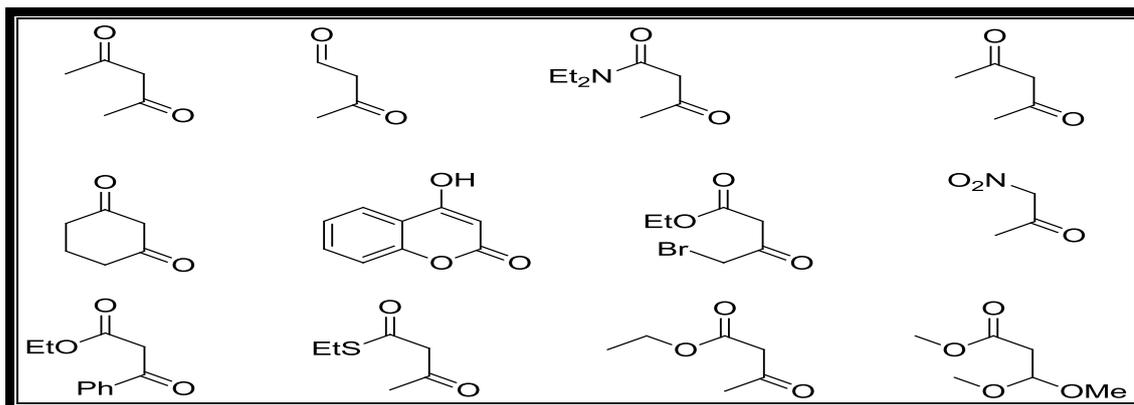


**Figura 9**-Reação de Biginelli para a formação de diidropirimidinonas (Chem Files Multi-Component Reactios **2006** Vol.6 N° 7).



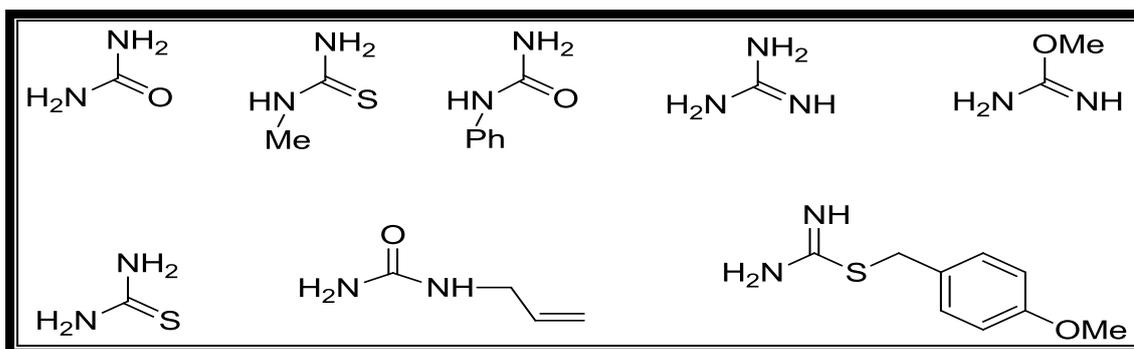
**Figura 10**-Exemplos de aldeídos utilizados em reações de Biginelli (Autor).

Usualmente, são empregados acetoacetatos de alquila simples nas reações de Biginelli, porém,  $\beta$ -tio-ésteres e acetoacetatos substituídos também podem ser utilizados com sucesso como substratos. Contudo, a utilização de benzoil aceto-ésteres fornece produtos com baixos rendimentos. Podem ser utilizadas também as aceto-amidas para substituir os cetoésteres na produção de piridino-5-carboxi-amidas. O emprego de  $\beta$ -dicetonas, cíclicas e acíclicas (Figura 11 pag. 18) também mostrou ser viáveis em reações de Biginelli. [10]



**Figura 11**-Compostos 1,3 di-carbonílicos e análogos que são utilizados em reações de Biginelli (SILVA,D.L; 2011).

Entre os componentes envolvidos na reação de Biginelli do ponto de vista de flexibilidade estrutural, ou seja, na variação do emprego em síntese de 3,4-Diidropirimidinonas, a ureia (Figura 12) é a mais restrita. Porém, também existem relatos da utilização de ureias substituídas empregadas na síntese desses compostos fornecendo bons rendimentos. Existem também trabalhos que descrevem o emprego de tioureias, ou até mesmo tioureias substituídas que também são empregadas em grande escala, embora, os rendimentos sejam menores e os tempos das reações sejam maiores, em comparação com a ureia correspondente, havendo também trabalhos envolvendo guanidinas empregadas nesse tipo de reação.[10]



**Figura 12**-Ureias, Tioureias e Guanidina utilizadas em sínteses de diidropirimidinonas (SILVA,D.L; 2011).

A reação de Biginelli é considerada uma das reações multicomponentes (MCRs) mais importantes e úteis, pois, esta constitui uma forma eficiente de se obter uma funcionalização dos compostos como as 3,4-Diidropirimidin-2(1*H*)-onas (DHPMs), e compostos heterociclos relacionados. [11]

Os compostos de Biginelli são potentes bloqueadores de canais de cálcio além da grande quantidade de outros compostos com as mais variadas e importantes funções biológicas. [12]

Uma das estratégias para a síntese dessa importante classe de compostos é a condensação de um aldeído,  $\beta$ -cetoéster e ureia sobre condições ácidas relatadas pela primeira vez por Biginelli, no entanto, esta reação apresentava algumas desvantagens das quais podemos destacar longos tempos reacionais e baixos rendimentos. [13]

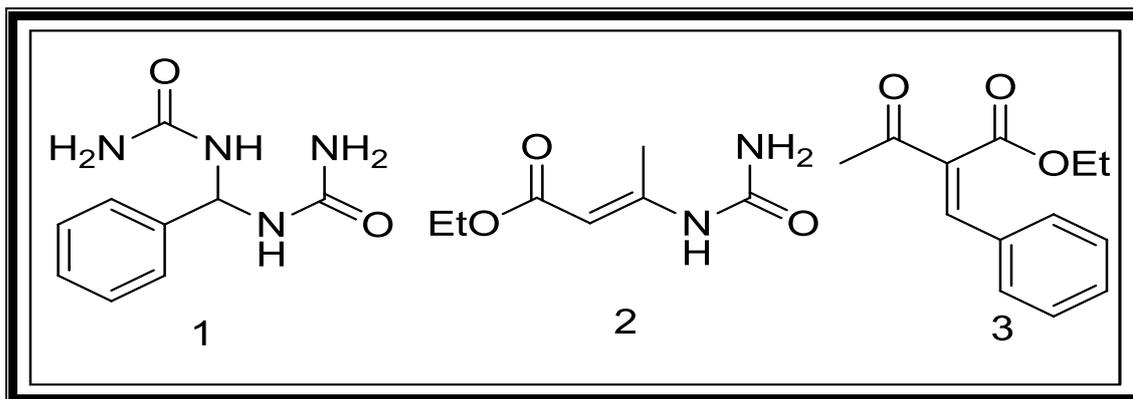
Ao longo das últimas décadas vários novos métodos para a síntese de (DHPMs) tem sido relatadas na literatura incluindo irradiação por micro-ondas, líquidos iônicos, ácidos de Lewis, bem como ácidos próticos. [14]

Apesar da vasta gama de diferentes catalisadores publicados até agora, o bis-*L*-prolinato de zinco (II) também se mostrou eficiente na reação de Biginelli, uma vez que possui a eficácia na catálise dos compostos de interesse além da vantagem de ser facilmente retirado do meio por um processo simples de separação entre a fase orgânica e a fase aquosa, devido ao fato de o mesmo ser solúvel em água. Além disso, essa simplicidade no método de recuperação do catalisador torna o processo mais barato, pois, o mesmo pode ser reutilizado em vários processos de sínteses subsequentes.

A descoberta de novos catalisadores com menores custos para a preparação de 3,4-Diidropirimidin-2(1*H*)-ona/tiona via reação de Biginelli sobre suaves condições de acidez, é de primordial importância para o processo de síntese orgânica, além de respeitar os princípios da química verde proporcionando assim a minimização dos impactos causados ao meio ambiente.

### **2.5.1 MECANISMOS DA REAÇÃO DE BIGINELLI**

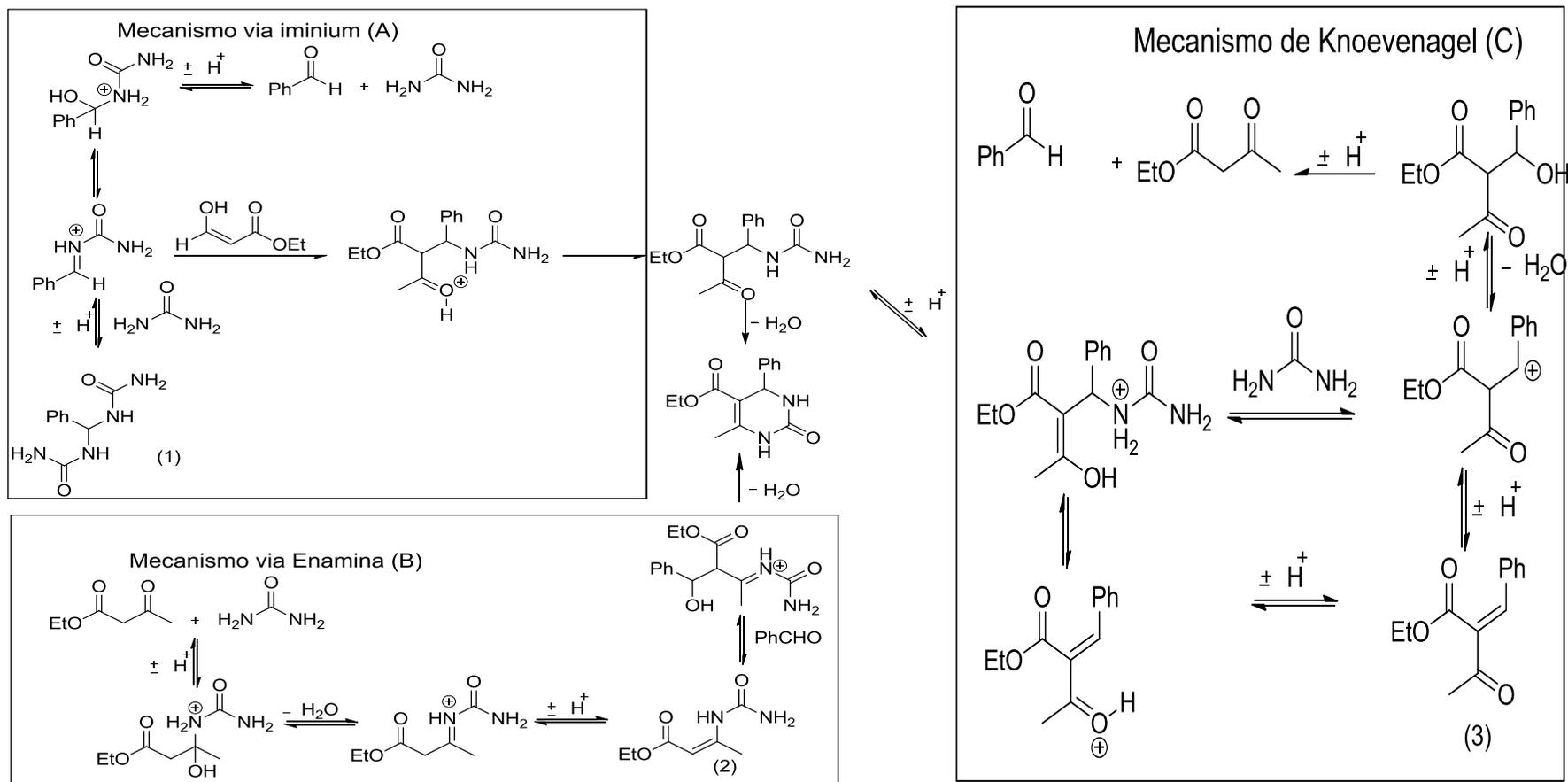
Após ser relatado em 1893, diversas propostas foram criadas para explicar a formação do composto de Biginelli. Na década de 1930, Folkers e Johnson propuseram a formação de três possíveis intermediários, (Figura 13,1-3 pag. 20) para a reação. [10]



**Figura 13**-Intermediários propostos por Folkers e Johnson para a reação de Biginelli (SILVA,D.L; 2011).

Alguns anos depois, uma nova proposta para a formação do intermediário 3 (aduto de Knoevenagel) por Sweet e Fissekis, seria através da formação preferencial por uma reação aldólica entre benzaldeído e acetoacetato de etila, catalisada por ácido.

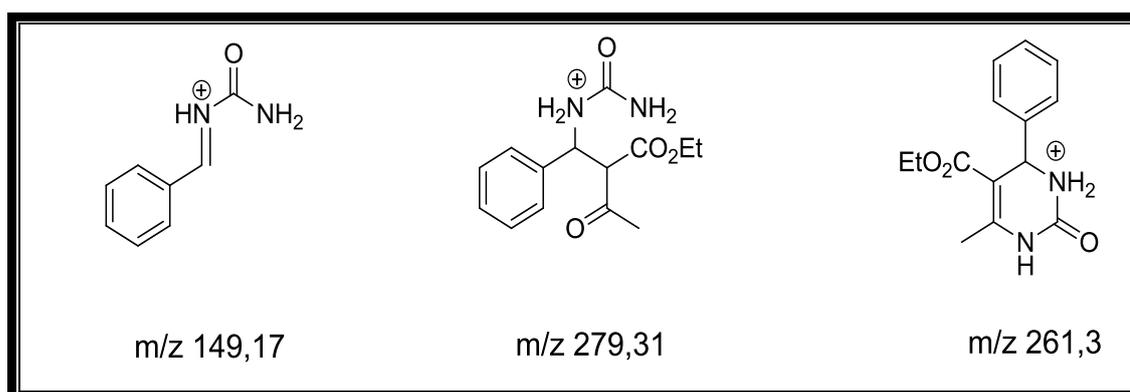
Os mecanismos que foram propostos envolvendo os três intermediários (Figura 14, pag. 21) ficaram conhecidos respectivamente, como, mecanismo via iminium (A), mecanismo via enamina (B) e mecanismo de Knoevenagel (C).[10]



**Figura 14-**Mecanismo via iminium (A), mecanismo via enamina (B) e mecanismo de Knoevenagel (C) (Demartino,M;2003).

Kappe observou a formação do intermediário 1 através da reação entre ureia e benzaldeído, com a ocorrência da precipitação do composto 1 após um período de 15-20 minutos de reação, na presença de acetoacetato de etila. Kappe também pode observar a formação da Diidropirimidinona após um período de 1-2 horas de reação, estes resultados permitiram supor que a adição da primeira molécula de ureia ao aldeído é a etapa determinante da reação, e que tanto a desidratação catalisada por ácido quanto a adição de uma segunda molécula de ureia são etapas que ocorrem muito rápido o que justifica a observação da formação apenas do composto 1 (Figura 14 pag. 21).[10]

Com o intuito de investigar os possíveis mecanismos para a formação do composto de Biginelli, foram também relatados a utilização da técnica de ESI-MS (Espectrometria de massas com ionização por eletrosspray), obtendo assim os possíveis íons (Figura 15) com suas respectivas relações m/z: 149,17; 279,31; 261,3. [15]



**Figura 15**-Principais intermediários observados no ESI-MS (Penha,E;T 2002).

Também foram realizados estudos através de cálculos DFT para determinar os possíveis mecanismos para a síntese dos compostos de Biginelli. Os resultados obtidos puderam assim confirmar que o mecanismo proposto por Kappe foi o mais viável, pois o mesmo apresentou o menor valor para as barreiras de ativação da reação, esses valores podem ser observados na tabela 1. [15]

**Tabela 1**-Valores de energia de ativação para os possíveis mecanismos da reação de Biginelli. (Penha,2002).

Mecanismo	Energia de ativação E <sub>Tcvr</sub> (Kcal/mol)
Knoevenagel	63,8
Enamina	8,0
Iminium	0,7

## 3.6 CATÁLISE

Catálise é um campo importante na química, com cerca de 90% de processos químicos que envolvem catalisadores em, pelo menos, uma das suas etapas. No momento, por causa de problemas ambientais, a catálise aparece como sendo ainda mais importante do que antes e constituem uma das principais fontes de melhorias em nossa sociedade. Uma pesquisa realizada em indústrias dos EUA revelou que a receita anual de química e produção de combustível superou todos os outros setores industriais. O levantamento também mostrou que mais de 60% dos 63 principais produtos e 90% das 34 inovações desse processo 1930-1980 envolveram catálise, o que ilustra o papel essencial desta metodologia no campo de combustível e indústrias químicas destacando assim a fundamental importância da catálise em processos químicos. [16]

### 3.6.1 CATÁLISE HETEROGÊNEA

É descrita como catálise heterogênea o processo em que aos reagentes, o catalisador e o produto da reação estão em fases distintas. Geralmente ocorre como resultado da transformação de moléculas na interface sólida (catalisador)-líquida ou sólida. O processo é desencadeado através da adsorção de uma molécula na superfície do catalisador, quando as interações entre a molécula e a superfície do catalisador são fracas, esse fenômeno é denominado adsorção física ou de van der Waals. Por outro lado, quando as interações entre a molécula e a superfície do catalisador são fortes é denominada adsorção química ou quimissorção.

Esses dois tipos de fenômenos podem ser diferenciados pela quantidade de calor liberado no processo, pois, na quimissorção a quantidade de calor liberado é maior que na adsorção física. O processo de adsorção química é muito comum em catálise heterogênea, que por sua vez ocorre em locais específicos da superfície, também conhecidos como sítios ativos, podendo ser considerado de natureza complexa, causados pelos defeitos existentes na superfície do catalisador. [17]

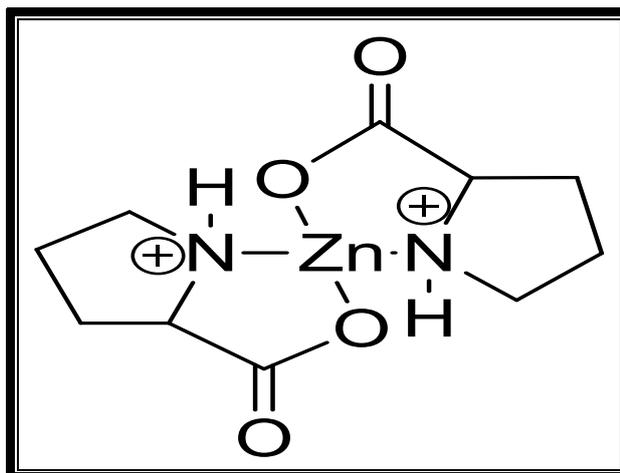
A catálise heterogênea é também conhecida como fenômeno de contato, ou seja, local onde ocorre a concretização da reação entre as espécies adsorvidas na superfície do catalisador durante cinco etapas sequenciais, que podem afetar significativamente a velocidade global da reação. Estas etapas podem ser definidas como: difusão dos reagentes, adsorção nos sítios ativos presentes na superfície do

catalisador, reação química, dessorção dos produtos da superfície e difusão dos produtos.

As etapas que ocorrem durante o processo de difusão podem ser descritas como processos físicos de transferência das moléculas, que ocorrem inicialmente dos poros para a superfície e vice-versa. As demais etapas são classificadas como fenômenos químicos.

### 3.7 BIS-L PROLINATO DE ZINCO (II)

Também chamado usualmente de zinco-prolina (Figura 16), este catalisador mostrou possuir boa atividade catalítica em diversas sínteses de diferentes compostos com as mais diversas atividades, além de mostrar-se como um bom catalisador enantioseletivo para reações aldólicas. [18]



**Figura 16**-Estrutura do catalisador Bis-L-Prolinato de Zinco (II) (Winck, 2013).

Nas reações de tio-Michael, este catalisador também mostrou ser eficaz proporcionando rendimentos satisfatórios que variam entre 50 a 87% dos produtos desejados, em um curto tempo reacional e á temperatura ambiente. [19]

Sendo um catalisador heterogêneo o bis-L-prolinato de zinco(II) tem desempenhado um excelente papel em catálise na síntese de compostos que apresentam atividades biológicas, dos quais muitos desses compostos apresentam em sua fórmula estrutural átomos de nitrogênio, dos quais podemos destacar as proteínas, com isso, tem se aumentado cada dia mais a busca por compostos contendo átomos de nitrogênio com o intuito de sua utilização em testes de atividades biológicas. Na síntese de  $\beta$ -

enaminonas utilizando a técnica de ultrassom também foi possível observar resultados satisfatórios do Zinco-prolina como catalisador. [20]

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVOS GERAIS**

Avaliar a atividade catalítica de diversos catalisadores disponíveis em nosso laboratório com o intuito de obter resultados eficientes para a síntese de diversos compostos com comprovada atividade biológicas já relatados na literatura.

Efetuar a elaboração de diversos compostos através de catálise heterogênea em conjunto com as reações multicomponentes, visando proporcionar uma síntese eficiente e “ambientalmente correta”, a fim de evitar com isso os possíveis impactos ambientais que estas poderiam vir a causar através da utilização de solventes menos agressivos.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Proporcionar uma metodologia eficaz para a realização de sínteses de diversas Diidropirimidinonas biologicamente ativas, através de reações multicomponentes empregando catálise heterogênea, além da utilização de solventes menos agressivos ao meio ambiente.

## **5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL**

### **5.1 MATERIAIS**

#### **5.1.1 REAGENTES E SOLVENTES**

Os reagentes utilizados na realização deste trabalho foram: benzaldeído (Dinâmica), 4-Fluoro benzaldeído (Aldrich), 4-nitro-benzaldeído (Aldrich), 3-nitro-benzaldeído (Aldrich), 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (Aldrich), 4-hidroxibenzaldeído (Aldrich), *p*-anisalaldeído (Aldrich), 4-dimetilaminobenzaldeído (Aldrich), 2,4-diclorobenzaldeído (Aldrich), 3,4-dimetoxibenzaldeído (Aldrich), acetoacetato de etila (Vetec), ureia (Aldrich), tioureia (Aldrich), etanol (Dinâmica), metanol (Vetec), Iso-Propanol (Próquimios), *n*-butanol (Synth), acetonitrila (Vetec), hexano (Neon), acetato de etila (Próquimios), clorofórmio (Vetec), diclorometano (Dinâmica).

Para a síntese do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II), utilizou-se como reagentes:

*L*-prolina (Ajinomoto), trietilamina (SAFC) e acetato de zinco (II) (Vetec) e metanol (Vetec).

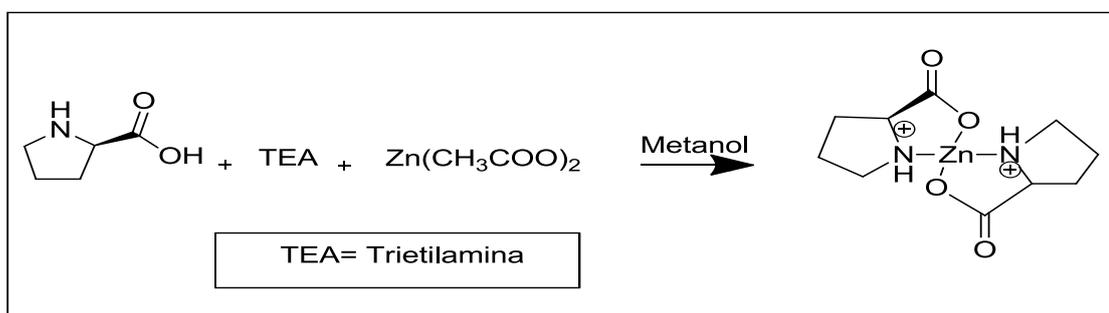
## 5.2 INSTRUMENTOS

- Balança analítica digital (Marte);
- Agitador magnético (Marconi)
- Rotaevaporador (Fisatom);
- Estufa a vácuo (Marconi).
- Manta de aquecimento
- Cromatógrafo a gás (Varian 431-CG) acoplado a um detector de massas (Varian 210-MS);
- Espectrofotômetro de Infravermelho com transformada de Fourier, FT-IR modelo 4000 (Jasco)

## 5.3 SÍNTESE DO CATALISADOR BIS-*L*- PROLINATO DE ZINCO (II)

O procedimento utilizado para a síntese do catalisador Bis-*L*-prolinato de zinco (II), foi realizado seguindo a metodologia descrita por Kidwai *et.al*, 2011 com o objetivo de utilizá-lo nos processos de catálise das diversas Diidropirimidinonas.

O processo de síntese do catalisador pode ser observado conforme é representado na Figura 17.

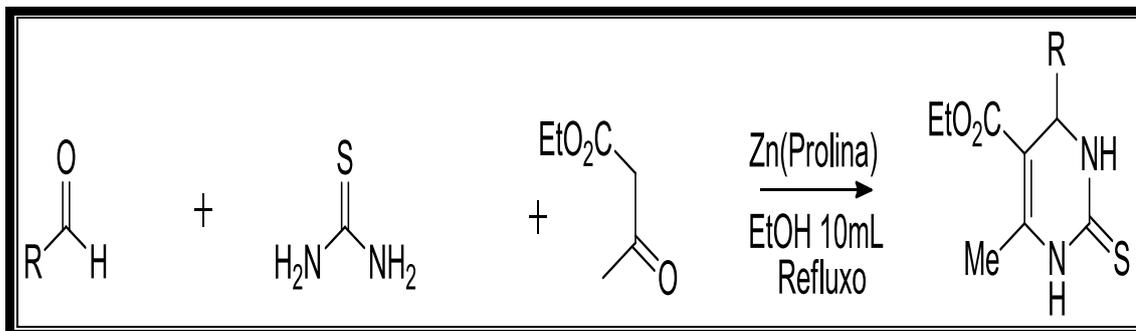


**Figura 17**-Síntese do catalisador bis-*L*-prolinato de zinco (II) (Winck, 2013).

Para a síntese deste catalisador foram utilizados como reagentes a *L*-prolina (4,4 mmol), trietilamina (4,4 mmol) e o acetato de zinco (2 mmol) em meio de 10 mL de metanol. Os dois primeiros reagentes (*L*-prolina e trietilamina) juntamente com o solvente metanol foram agitados por 10 minutos com posterior adição do acetato de

zinco. O produto bruto da reação foi agitado por aproximadamente 45 minutos e após esse tempo filtrou-se o sólido formado e deixou-se secar por 24 horas. Logo após a secagem, a massa resultante proporcionou 95% de rendimento.

O método básico das reações de Biginelli, utilizando o Biz-*L*-Prolinato de Zinco (II) como catalisador é mostrado na figura 18.



**Figura 18**-Ilustração geral da síntese de Biginelli para as reações realizadas neste trabalho (Autor).

Para a síntese geral das 3,4 Diidropirimidinonas foram padronizados as razões molares da seguinte forma: 3 mmol dos aldeídos correspondentes, 4,5 mmol de tiourea, 4,5 mmol de acetoacetato de etila, 10% em mol do catalisador Bis-*L*-Prolinato de Zinco (II), e 10 mL de etanol como solvente em refluxo.

#### 5.4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL PARA AS SÍNTESES DAS DIIDROPIRIMIDINONAS

Em um balão de 100 mL foram adicionados 3 mmol do aldeído correspondente, 4,5 mmol (570  $\mu$ L) de acetoacetato de etila, 4,5 mmol (0,342 g) de tiourea, 10 mL de etanol e 10 % em mol do catalisador Bis-*L*-Prolinato de Zinco (II).

A reação foi colocada sob-refluxo e a temperatura foi mantida a 80°C, e a reação foi monitorada via CCD, após completar a reação, o produto foi deixado em repouso até o arrefecimento e separação entre o composto formado e o catalisador.

A mistura foi filtrada para a retirada do catalisador do meio e em seguida o solvente foi retirado em evaporador rotativo formando um sólido de coloração amarela, em seguida, o material obtido, foi completamente solubilizado em etanol a quente e filtrado novamente e deixado em repouso para a recristalização. Após a completa recristalização o produto obtido foi filtrado e lavado com etanol frio e o produto puro foi submetido às técnicas de FT-IR e Espectrometria de Massas para a identificação dos mesmos.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 ESCOLHA DO CATALISADOR

Com o intuito de definir o melhor catalisador a ser utilizado nas reações, optou-se por realizar as primeiras reações utilizando como solvente o etanol, pois o mesmo foi descrito na reação clássica de Biginelli. A Tabela 2 demonstra os resultados da influência dos catalisadores nas sínteses realizadas.

**Tabela 2-** influência do catalisador no rendimento das reações.

Catalisador	Mol (%)	Rendimento (%)
Zn (Prolina)	10	86
Quitosana	10	63
RuCl <sub>3</sub>	10	38
Ni (Prolina)	10	35
Cu (prolina)	10	28
PANi(Ru)	10	20
*	*	-

\*reação realizada sem catalisador /- não houve formação do produto.

### 6.2 VARIAÇÃO MOLAR DO CATALISADOR

Foram realizadas as reações em diferentes concentrações molares do catalisador afim de avaliar a que proporcionasse melhor eficácia, dessa for as variações utilizadas foram: 0 a 20 (%) em mol do catalisador, os resultados obtidos podem ser observados a seguir na Tabela 3.

**Tabela 3-** Variação da concentração molar do catalisador.

Concentração do catalisador mol (%)	Rendimento
0	*
5	20
10	95
15	45
20	50

\* Não houve formação do produto

### 6.3 INFLUÊNCIA DO SOLVENTE

Após a realização das reações para a escolha do catalisador foram realizadas reações subsequentes com o intuito de analisar a influência do solvente nestas reações, de forma a promover sínteses “mais limpas” através da utilização de solventes com menor impacto ambiental, (Tabela 4).

**Tabela 4-** influência do solvente no rendimento das reações.

<b>Solvente</b>	<b>Volume (mL)</b>	<b>Rendimento (%)</b>
<b>Etanol</b>	10	<b>86</b>
Metanol	10	50
Isopropanol	10	47
Acetonitrila	10	45
Butanol	10	20
Água	10	Traços
*	0	Traços

\*reação livre de solvente / - não houve formação do produto.

### 6.4 INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA

Também foram realizadas reações com variação de temperatura com o intuito de observar a influencia da mesma no rendimento das reações e dessa maneira fixar a melhor temperatura para a realização das mesmas, esses resultados podem ser observados na Tabela 5.

**Tabela 5-** influência da temperatura no rendimento das reações.

<b>Temperatura (°C)</b>	<b>Rendimento (%)</b>
60	45
80	95
100	60

A temperatura ideal para fornecer energia adequada capaz de superar a barreira energética de modo que a reação ocorresse com rendimentos satisfatórios foi de 80°C , todavia, com o aumento dessa temperatura, ocorreu uma diminuição no rendimento da reação, o que pode estar diretamente relacionado com uma possível decomposição e/ou

degradação do produto final a essa temperatura afetando diretamente na formação do produto de interesse.

## 6.5 VARIAÇÃO DOS ALDEIDOS

Foram realizadas sínteses variando os aldeídos substituídos com o intuito de obter diversas diidropirimidinonas, além de observar a influência dos grupos substituintes no rendimento dessas reações.

A Tabela 6 mostra os diferentes aldeídos utilizados nas reações de Biginelli utilizando etanol como solvente a 80°C.

**Tabela 6-** diferentes aldeídos utilizados nas sínteses de 3,4-Diidropirimidinonas e seus respectivos rendimentos.

Produto	R <sup>a</sup>	X <sup>b</sup>	T (h)	T(°C)	Rendimento (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	3	80	95
2	3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S	3	80	52
3	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S	2	80	96
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S	7	80	82
5	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S	3	80	60
6	3,4,5(MeO) <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S	3	80	50

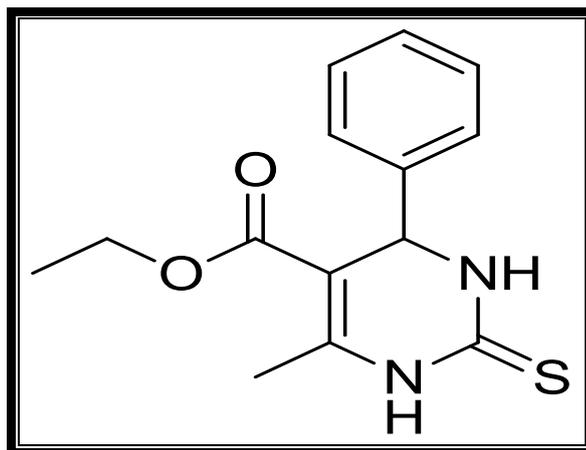
<sup>a</sup> Substituinte do aldeído aromático;

<sup>b</sup> Tiouréia (Figura 18).

## 6.6 SÍNTESE DAS 3,4 DIIDROPIRIMIDINONAS

### 6.6.1 SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL-6-METIL-4-FENIL-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO.

Para a síntese do composto etil-6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (figura 19 pag.31), reagiu-se 3 mmol de benzaldeído, 4,5 mmol de tioureia e 4,5 mmol de acetoacetato de etila em 10 mL de etanol como solvente e 10% em mol do catalisador.

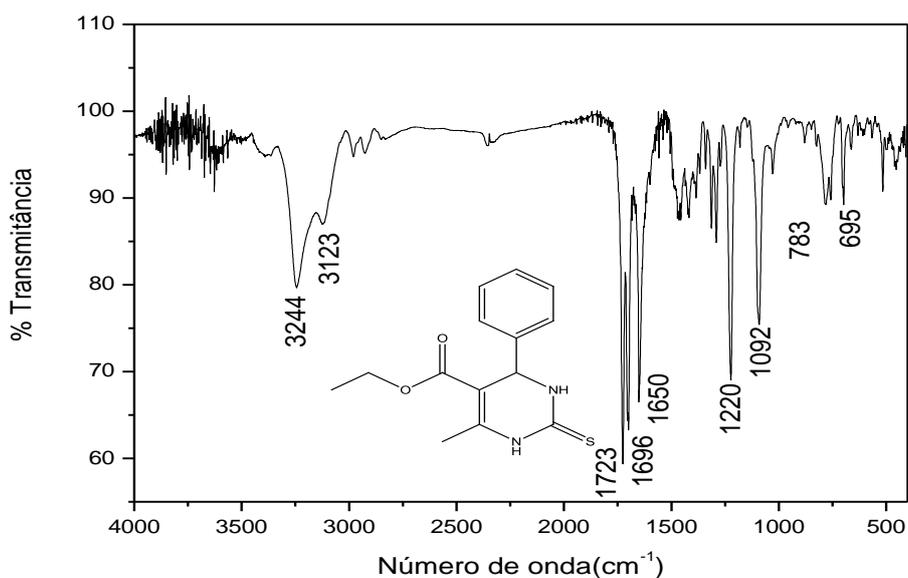


**Figura 19-** fórmula estrutural do composto Etil-6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.

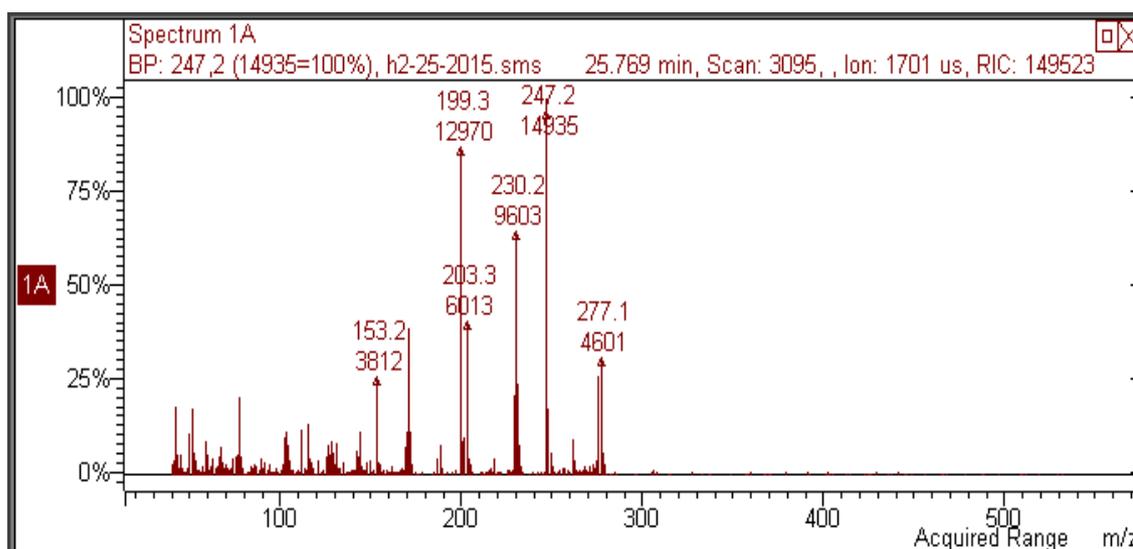
Os espectros de infravermelho do composto Etil-6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (Figura 20) apresentaram com principais bandas de absorção de estiramento:  $\nu_{\text{N-H}}$  em torno de  $3244 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-H}}$  anel aromático em torno de  $3123 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  do éster em aproximadamente  $1723 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$  em torno de  $1650 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-N}}$  em torno de  $1220 \text{ cm}^{-1}$ , as bandas de deformação simétrica fora do plano  $\delta_{\text{N-H}}$  em torno de  $783 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{C=C}}$  fora do plano do anel aromático em torno de  $695 \text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de massa mostrou a seguintes fragmentações:

CG/MS  $\text{M}^+ = 276$ ],  $246 = [\text{MH}^+ - \text{CH}_3\text{CH}_2]$  (50%),  $199 = [\text{M}^+ - \text{Ph}]$  (100%),  $153 = [\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CH}_2 - \text{Ph}]$  (15%)( Figura 21 pag.32).



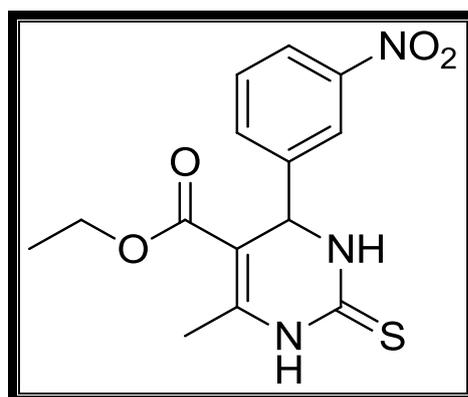
**Figura 20-** Espectro de infravermelho do composto Etil-6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.



**Figura 21-** Espectro de massa do composto Etil-6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4 tetrahidropirimidina-5-carboxilato.

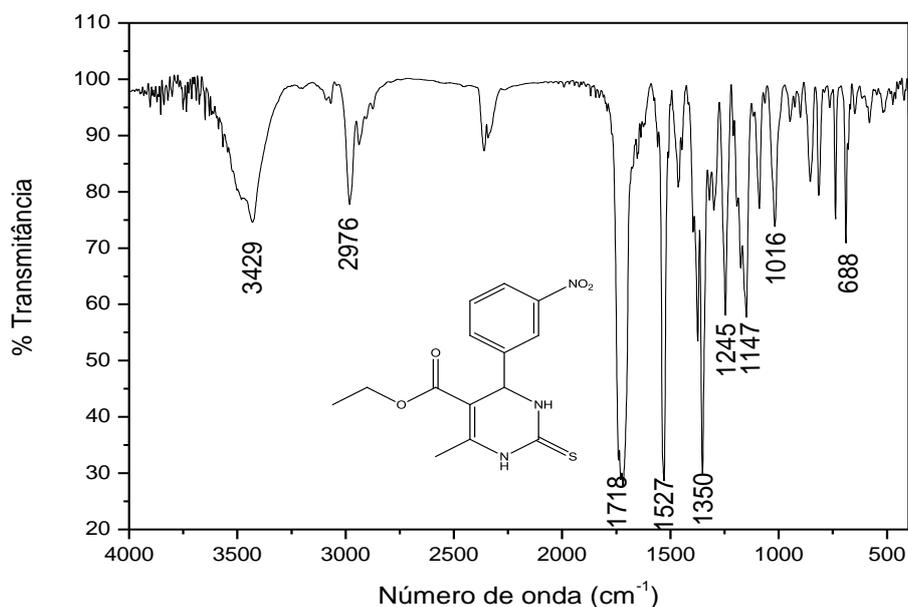
### 6.7 SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL-6-METIL-4-(3-NITROFENIL)-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO.

Para a síntese do composto Etil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (figura 22), reagiu-se 3 mmol de 3-nitrobenzaldeído, 4,5 mmol de tioureia e 4,5 mmol de acetoacetato de etila em 10 mL de etanol como solvente e 10% em mol do catalisador.



**Figura 22-** Fórmula estrutural do composto etil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.

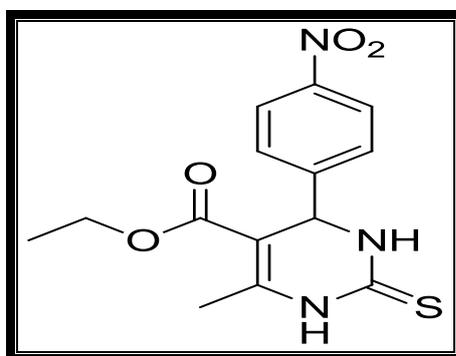
Os espectros de infravermelho do composto etil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (Figura 23) apresentaram como principais bandas de absorção :  $\nu_{N-H}$  em torno de  $3429\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C=O}$  do éster em aproximadamente  $1718\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C=C}$  do anel aromático em torno de  $1527\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{N-O_2}$  simétrico em torno de  $1350\text{ cm}^{-1}$ , as bandas de  $\delta_{C=C}$  fora do plano do anel aromático em torno de  $688\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 23-** Espectro de infravermelho do composto Etil-6-metil-4-(3-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.

## 6.8 SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL-6-METIL-4-(4-NITROFENIL)-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO.

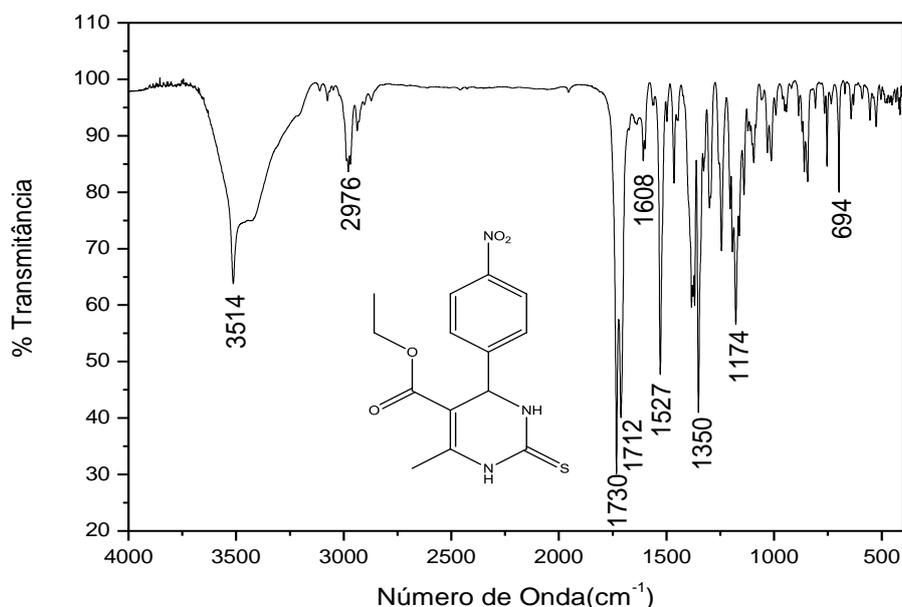
Para a síntese do composto etil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (Figura 24), reagiu-se 3 mmol de 4-nitrobenzaldeído, 4,5 mmol de tiourea, 4,5 mmol de acetoacetato de etila em 10 mL de etanol como solvente e 10% em mol do catalisador.



**Figura 24-** Fórmula estrutural do composto etil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.

Os espectros de infravermelho do composto etil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (figura 25 pag.34) apresentaram com

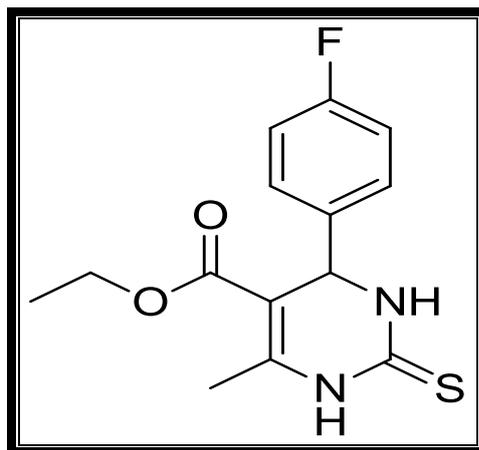
principais bandas de absorção :  $\nu_{\text{N-H}}$  em torno de  $3514 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$  em torno de  $2976 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  do éster em aproximadamente  $1730 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$  do anel aromático em torno de  $1527 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{N-O}_2}$  simétrico em torno de  $1350 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{C=C}}$  fora do plano do anel aromático em torno de  $694 \text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 25**-Espectro de infravermelho do composto Etil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato.

## 6.9 SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL-4-(4-FLUOROFENIL)-6-METIL-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO.

Para a síntese do composto etil-4-(4-fluororofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (figura 26 pag.35), reagiu-se 3 mmol de 4-fluorobenzaldeído, 4,5 mmol de tioureia, 4,5 mmol de acetoacetato de etila em 10 mL de etanol como solvente e 10% em mol do catalisador.

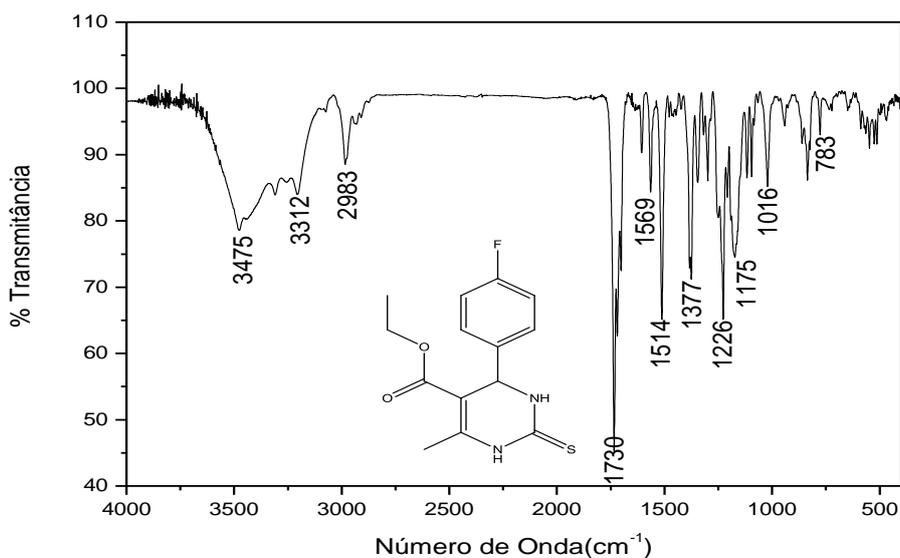


**Figura 26**-Fórmula estrutural do composto etil-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.

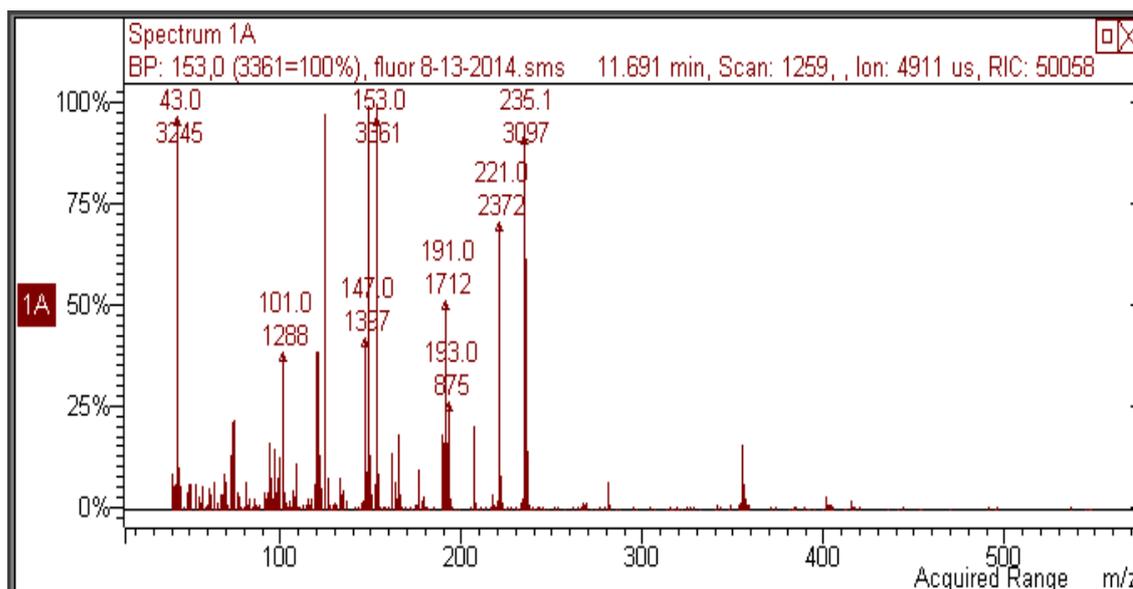
Os espectros de infravermelho do composto etil-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (Figura 27 pag.36) apresentaram com principais bandas de absorção :  $\nu_{N-H}$  em torno de  $3475\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C-H}$  anel aromático em torno de  $2983\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C=O}$  do éster em aproximadamente  $1730\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C=C}$  em torno de  $1569\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C-N}$  em torno de  $1514\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{Ar-F}$  em torno de  $1175\text{ cm}^{-1}$ , as bandas de deformação simétrica fora do plano  $\delta_{N-H}$  em torno de  $783\text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de massa demonstraram as seguintes fragmentações:

CG/MS  $m/z$   $[M+ - NHCS]= 235(95\%), [M+ - CH_3CH_2OCO]=221(67\%), [M+ - C_4H_3NH]=153(90\%)$  (Figura 28 pag.36).



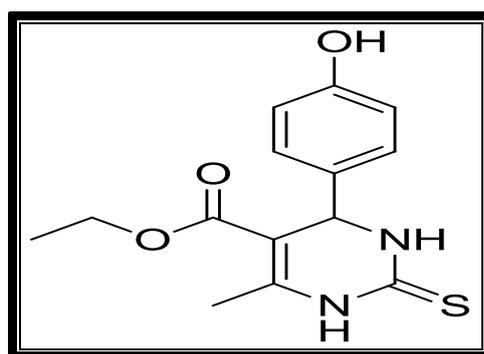
**Figura 27**-Espectro de infravermelho do composto Etil-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.



**Figura 28**-Espectro de massa do composto Etil-4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.

### 6.10 SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL-4-(4-HIDROXIFENIL)-6-METIL-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO.

Para a síntese do composto Etil-4-(4-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (Figura 29 pag.37), reagiu-se 3 mmol de 4-hidroxibenzaldeído, 4,5 mmol de tioureia, 4,5 mmol de acetoacetato de etila em 10 mL de etanol como solvente e 10% em mol do catalisador.



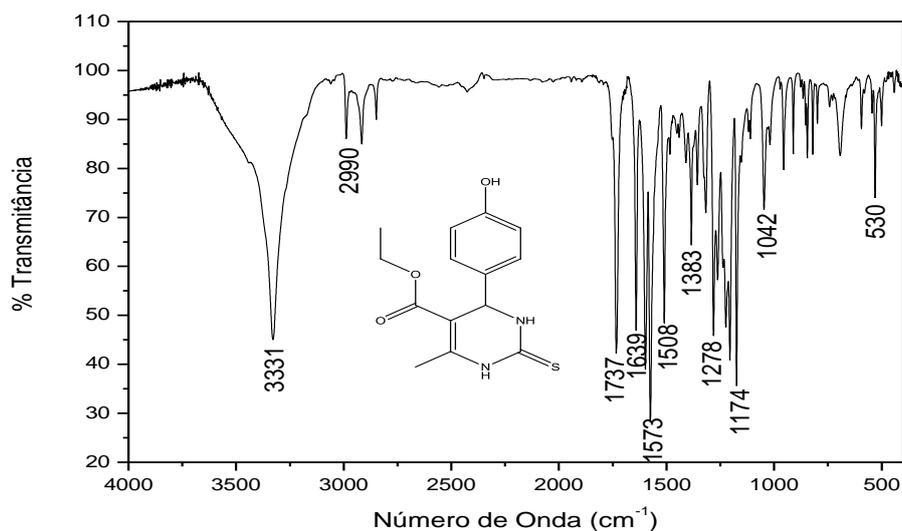
**Figura 29**- Formula estrutural do composto Etil-4-(4-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.

Os espectros de infravermelho do composto Etil-4-(4-hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (Figura 30) apresentaram como principais bandas de absorção de estiramento:  $\nu_{\text{N-H}}$  em torno de  $3331 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-H}}$  anel aromático em torno de  $2990 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  do éster em aproximadamente  $1737 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$

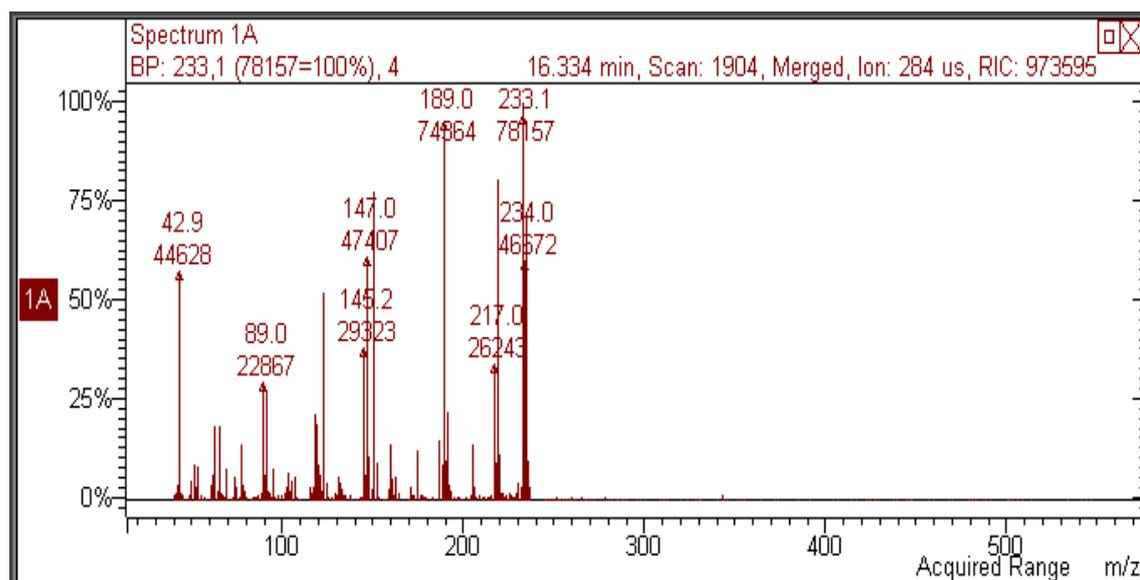
em torno de  $1639\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  do anel aromático em torno de  $1573\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  em torno de  $1508\text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de massa demonstrou as seguintes fragmentações:

CG/MS  $m/z$  233= $[\text{M}^+ - \text{NHCS}]$ , 217= $[\text{M}^+ - \text{NHCS} - \text{CH}_3 + \text{H}]$ , 189= $[\text{M}^+ - \text{NHCS} - \text{CH}_3 + \text{H} - \text{Et}]$ , 147= $[\text{M}^+ - \text{NHCS} - \text{CH}_3 + \text{H} - \text{Et} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}]$  (figura 31 pag 38).



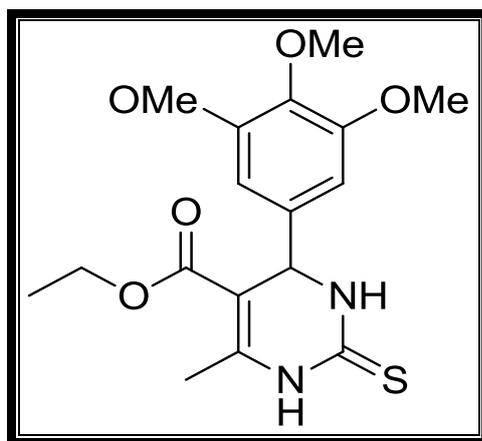
**Figura 30-** Espectro de infravermelho do composto Etil -4-(4-Hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.



**Figura 31-** Espectro de infravermelho do composto Etil -4-(4-Hidroxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.

### 6.11 SÍNTESE DO COMPOSTO ETIL 6-METIL-4-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)-2-TIOXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO.

Para a síntese do composto Etil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (figura 32), reagiu-se 3 mmol de 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, 4,5 mmol de tiourea, 4,5 mmol de acetoacetato de etila em 10 mL de etanol como solvente e 10% em mol do catalisador.

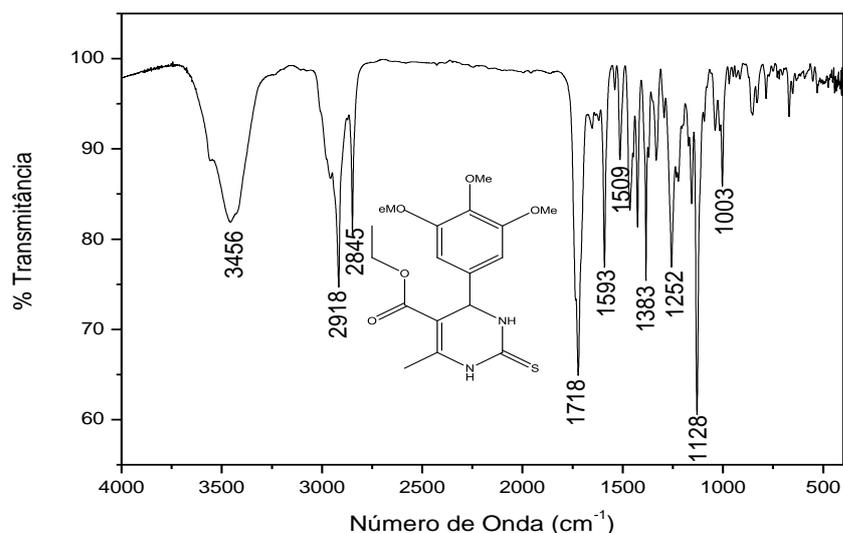


**Figura 32**-Fórmula estrutural do composto Etil-6-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.

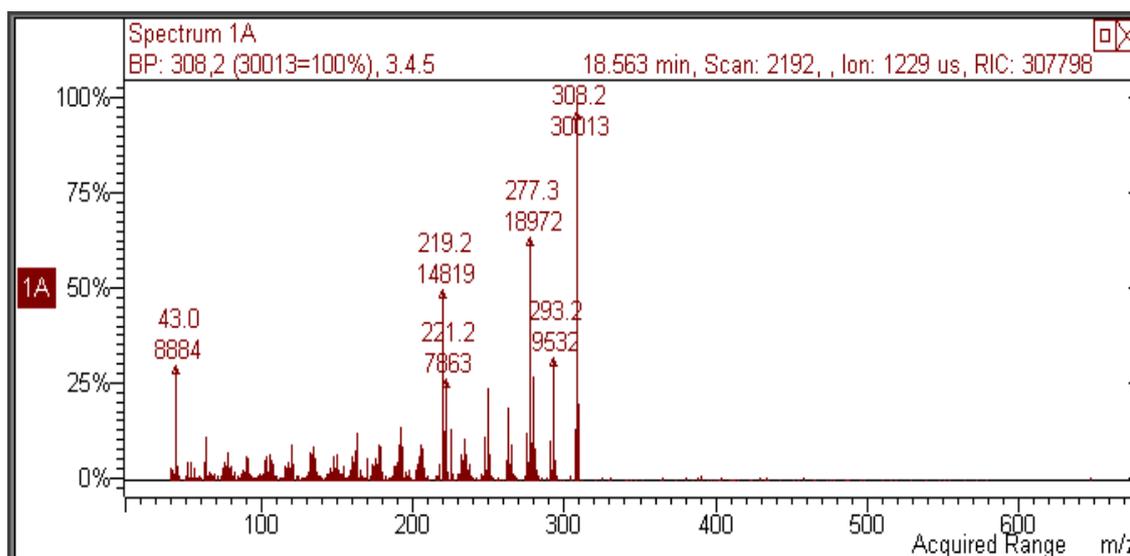
Os espectros de infravermelho do composto Etil-6-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (Figura 33) apresentaram com principais bandas de absorção de estiramento:  $\nu_{\text{N-H}}$  em torno de  $3456 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$  em torno de  $2918 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  do éster em aproximadamente  $1718 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$  do anel aromático em torno de  $1593 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-N}}$  em torno de  $1509 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-O}}$  do grupamento éster em torno de  $1252 \text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de massa demonstrou as seguintes fragmentações:

CG/MS  $m/z$  58=[ $\text{M}^+$ - $\text{COOCH}_2$ ], 293=[ $\text{M}^+$ - $\text{COOCH}_2$ - $\text{CH}_3$ ], 219=[ $\text{M}^+$ - $\text{COOCH}_2$ - $\text{CH}_3$ - $\text{N}_2\text{H}_4\text{C=S}$ ] (Figura 34 pag 40).



**Figura 33-** espectro de infravermelho do composto Etil-6-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.



**Figura 34-**Espectro de massa do composto Etil-6-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato.

## 6.12 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OBTIDOS.

As Diidropirimidinonas foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e por cromatografia gasosa acoplada a um detector de massas (CG/MS).

### 6.13 CROMATÓGRAFO GASOSO

Para as análises realizadas no cromatógrafo gasoso utilizaram-se as seguintes condições de operação:

- Temperatura do injetor: 280 °C.
- Temperatura do detector: 280 °C.
- Fluxo do gás de arraste: (He) 80 kPa de pressão.
- Razão de split: splitless 1/25.
- Fluxo da coluna: 1 mL/min.
- Temperatura do forno: 250 °C.

### 6.14 MEDIDAS NO INFRAVERMELHO

Os espectros de infravermelho foram registrados no espectrômetro da Jasco modelo 4000.

Os espectros de infravermelho foram realizadas utilizando uma cela de KBr. As regiões de interesse analisadas para as diidropirimidinonas nos espectros foram às regiões correspondentes à transição fundamental da vibração de estiramento da carbonila do éster ( $1750 - 1735 \text{ cm}^{-1}$ ) e a região referente à vibração de estiramento da ligação N-H que compreende a região de  $3500$  a  $3100 \text{ cm}^{-1}$ . Para este procedimento utilizou-se cela de KBr 0,5 mm de caminho óptico. Os espectros foram registrados à temperatura ambiente. As condições gerais nas quais as bandas foram registradas, sendo as mesmas para todos os compostos, são:

- Resolução:  $1,0 \text{ cm}^{-1}$
- Número de onda:  $400$  a  $4000 \text{ cm}^{-1}$

## 7 CONCLUSÃO

A eficácia catalítica do Zinco prolina para a síntese das 3,4 diidropirimidinonas foi comprovada, mostrando resultados satisfatórios em termos de rendimentos dos produtos sintetizados. Assim como nas diversas sínteses de diferentes compostos já relatados na literatura.

Dessa forma, pode se concluir que é possível obter uma diversificada quantidade de compostos da família das Diidropirimidinonas através de catálise heterogênea empregando Zinco prolina como catalisador.

A catálise heterogênea através de rações multicomponentes continua sendo uma grande ferramenta para a aplicação em síntese orgânica, bem como, favorece a minimização dos impactos ambientais causados por processos de síntese principalmente em escala industrial. Dessa forma, proporciona uma síntese mais segura estando de acordo com os princípios da química verde, tornando-a mais eficiente, mais segura e menos poluente.

## 8 REFERÊNCIAS

- [1] S. Banerjee, A. Horn, H. Khatri, and G. Sereda, "A green one-pot multicomponent synthesis of 4H-pyrans and polysubstituted aniline derivatives of biological, pharmacological, and optical applications using silica nanoparticles as reusable catalyst," *Tetrahedron Lett.*, vol. 52, no. 16, pp. 1878–1881, Apr. 2011.
- [2] J. S. Sandhu, "Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective," vol. 2012, no. i, pp. 66–133, 2012.
- [3] L. A. Farias, U. Federal, D. S. Paulo, R. Botucatu, S. P. Sp, D. I. T. Fávaro, I. De Pesquisas, C. Nacional, and D. E. Nuclear, "Assuntos Gerais," vol. 34, no. 6, pp. 1089–1093, 2011.
- [4] P. D. Duarte, D. P. Sangi, and A. G. Corrêa, "Síntese de Compostos N-Heterociclos Empregando Micro-ondas," vol. 2, no. 3, pp. 204–213, 2010.
- [5] R. W. Waller, L. J. Diorazio, B. a. Taylor, W. B. Motherwell, and T. D. Sheppard, "Isocyanide Based Multicomponent Reactions of Oxazolidines and Related Systems," *Tetrahedron*, vol. 66, no. 33, pp. 6496–6507, Aug. 2010.
- [6] A. Shaabani, A. Maleki, A. H. Rezayan, and A. Sarvary, "Recent progress of isocyanide-based multicomponent reactions in Iran.," *Mol. Divers.*, vol. 15, no. 1, pp. 41–68, Mar. 2011.
- [7] E. P. Wendler, "Reações Multicomponentes na preparação de compostos nitrogenados polifuncionalizados.," 2010.
- [8] J. E. Biggs-Houck, A. Younai, and J. T. Shaw, "Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis.," *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 14, no. 3, pp. 371–82, Jun. 2010.
- [9] Sigma Aldrich, *Multi Component Reactions*. 2006, pp. 1–9.
- [10] D. L. DA SILVA, "Reação de Biginelli: uso de ácidos p-sulfônico-calix [ n ] arenos como catalisadores na síntese de 3, 4-diidropirimidinonas de interesse biológico," 2011.
- [11] M. Demartino, "The Biginelli and Related ( Passerini and Ugi ) Reactions," 2003.
- [12] Z. N. Siddiqui, "Bis[(L)prolinato-N,O]Zn–water: A green catalytic system for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones via the Biginelli reaction," *Comptes Rendus Chim.*, vol. 16, no. 2, pp. 183–188, Feb. 2013.
- [13] C. Ramalingan, S.-J. Park, I.-S. Lee, and Y.-W. Kwak, "A piperidinium triflate catalyzed Biginelli reaction," *Tetrahedron*, vol. 66, no. 16, pp. 2987–2994, Apr. 2010.

- [14] Thomas.J.J.Muller, *SOS Of Synthesis:Multicomponent Reactios.* .
- [15] T. Eduardo, P. Pg, R. O. M. A. D. S. Pq, H. M. S. M. Pq, N. E. Pq, S. J. G. Pq, and P. M. E. Pq, “Elucidação do mecanismo da reação de Biginelli através de estudo teórico ( DFT ) e experimental ( ESI-MS ).,” vol. 1, pp. 1–2, 2002.
- [16] I. Fechete, Y. Wang, and J. C. Védrine, “The past, present and future of heterogeneous catalysis,” *Catal. Today*, vol. 189, no. 1, pp. 2–27, Jul. 2012.
- [17] J. . RUSSEL, *Química Geral*. 1994, pp. 1268–1994.
- [18] M. M. Heravi, M. H. Tehrani, K. Bakhtiari, and H. a. Oskooie, “Zn[(l)proline]: A powerful catalyst for the very fast synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature,” *Catal. Commun.*, vol. 8, no. 9, pp. 1341–1344, Sep. 2007.
- [19] C. T. B. Ferro, R. G. Silva, and N. L. C, “DESENVOLVIMENTO E INSERÇÃO DE CATALISADOR HÍBRIDO VERDE,” p. 4439, 2011.
- [20] C. R. Winck, M. P. Darbem, R. S. Gomes, A. W. Rinaldi, and N. L. C. Domingues, “Zn[aminoacid]2 hybrid materials applied as heterogeneous catalysts in the synthesis of  $\beta$ -enaminones,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 55, no. 30, pp. 4123–4125, Jul. 2014.