



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CAMPUS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
MOLECULARES



FELIPE BRUNO LOURENÇO

**SÍNTESE CATALÍTICA DE DIARILPIRIMIDINONAS E
DIHIDROPIRIMIDINONAS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DO TIPO
BIGINELLI-LIKE**

ANÁPOLIS GO
2016

FELIPE BRUNO LOURENÇO

**SÍNTESE CATALÍTICA DE DIARILPIRIMIDINONAS E
DIHIDROPIRIMIDINONAS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DO TIPO
BIGINELLI-LIKE**

Dissertação Apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares de Universidade Estadual de Goiás como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Área: Química orgânica

Orientadora: Prof^a Dra. Luciana Machado Ramos.

Co-orientador: Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

Anápolis – GO
2016

Lourenço, Felipe Bruno.

Síntese catalítica de Diarilpirimidinonas e Dihidropirimidinonas via reação multicomponente do tipo Biginelli-Like – 2016.

114 folhas.il figuras.

Orientadora: Prof. Dra. Luciana Machado Ramos.

Dissertação (Mestrado)- Universidade Estadual de Goiás, 2016-.

1.Biginelli-Like. 2. Reação Multicomponente. 3. Líquidos Iônicos. I. Título.

SÍNTESE CATALÍTICA DE DIARILPIRIMIDINONAS E DIIDROPIRIMIDINONAS VIA
REAÇÃO MULTICOMPONENTES DO TIPO BIGINELLI

FELIPE BRUNO LOURENÇO

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do
Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da
Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários
para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 29/07/2016 por:


Prof. Dra. Luciana Machado Ramos
Presidente da Banca – UEG


Prof. Dra. Geralda de Fatima Lemes
Membro Interno – UEG


Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira
Membro Externo – IFG

ANÁPOLIS – GO
JULHO 2016

“Ao todo poderoso Deus, por ter me conceder o dom da vida e por me capacitar para desenvolver este trabalho e por tornar possível mais um sonho.”

“A minha querida mamãe Iris Dos Anjos Lourenço, por educar-me com muito amor, sempre colocou a minha educação e meus estudos a frente de tudo..”

“A minha querida avó Maria de Lourdes Lourenço, por ter me amado tanto, me dando amor e carinho e fazendo sempre tudo que estava ao seu alcance para me ajudar.”

“Ao meu querido avô João Batista Lourenço, por sempre estar me apoiando, me incentivando.”

“Aos meus tios, tias e primos, pelo amor, carinho e incentivo.”

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela glória da vida e por ter me capacitado cada vez mais para concluir o mestrado em ciências moleculares.

A minha família, minha mamãe Iris, minha avó Maria de Lourdes, meu avô João Batista aos meus tios e primos, que me apoiaram nos momentos difíceis e sempre me transmitiram forças para seguir em frente.

Agradeço infinitamente a profa. Dra. Luciana Machado Ramos pelo apoio, carinho, incentivo, respeito, pelos questionamentos, por todo conhecimento transmitido, por promover-me um crescimento pessoal e intelectual e por tornar meu sonho possível. Após tantos anos trabalhando juntos já a considero da família, meus sinceros agradecimentos Luciana.

A minha esposa Kelly Cristina Campos da Silva, por estar sempre ao meu lado com amor, carinho, paciência, incentivo e a disposição em ajudar sempre. Apoiando-me nos momentos bons e principalmente do apoio nos momentos difíceis.

A Raissa Kelly Correa de Paiva, por me ajudar inúmeras vezes no laboratório, tornando possível a executar um trabalho de maior qualidade, sempre ajudando com bom humor e nos alegrando no laboratório.

A Lalessa Lustosa, que me ajudou muito nesse projeto.

A todos os colegas do nosso grupo de pesquisa: Alexandre, Hudieyllen, Glênio, Nathália, Raphael, Karina, Juliane, Yasmin, Junior, Gabriela e Luiz.

Aos auxiliares de laboratório Sra. Cida e Sr. Fernando por sempre ajudar-me dando suporte sempre que necessário.

Ao Osvaldo pela amizade, apoio e ajuda nos ensaios biológicos.

Ao Cleiber Cintra de Moraes por ajudar-me inúmeras vezes nas análises espectrométricas e pela sincera amizade.

A todos os professores do mestrado em ciências moleculares pelo conhecimento transmitido.

Aos meus amigos e amigas que torceram por mim e me deram forças para a conclusão desse projeto.

Agradeço a FAPPEG pelo suporte financeiro, que foi fundamental para desenvolver este trabalho.

*“Mas a sabedoria que vem do alto é antes de tudo pura; depois,
pacífica, amável, compreensiva, cheia de misericórdia e de bons frutos,
imparcial e sincera.”*

Tiago 3:17

RESUMO

As dihidropirimidinonas (DHPM's) e diarilpirimidinonas (DAPM's) são compostos heterocíclicos conhecidos por seu potencial farmacológico que abrangem atividades antitumoral, anti-inflamatórias, antiviral e analgésica.

Dentre as possíveis metodologias para a síntese das mesmas destacam-se as Reações Multicomponentes (RMC) que seguem os padrões da química verde, sendo uma excelente estratégia para a combinação de reagentes, obtendo excelentes rendimentos e promovendo economia atômica. Englobadas nessas reações destacam-se as reações de Biginelli por ser uma metodologia eficiente na síntese de heterocíclicos.

Baseando-se na reação de Biginelli, surgiu a reação de Biginelli-like que objetiva gerar uma biblioteca importante de novos compostos. Tanto produtos do tipo DHPM's quanto DAPM's podem ser sintetizados a partir dessa variante.

Fundamentado em uma variada gama de atividades biológicas e conhecimento prévio de ampla variabilidade sintética, este trabalho tem como objetivo desenvolver DHPM's e DAPM's com potencial farmacológico através de variação dos reagentes de partida empregando um catalisador heteropoliácido (HPA) funcionalizado com líquido iônico (LI) na proposta sintética.

Foram avaliadas as melhores condições reacionais para essa metodologia, em seguida foram sintetizados 12 compostos (7 DAPM's e 5 DHPM's). Para síntese desses compostos utilizou-se também variação de aldeídos aromáticos com diferentes grupamentos doadores ou retiradores de elétrons do anel aromático, em que foram obtidos rendimentos variando de 36% a 88%. As DHPM's e DAPM's sintetizadas apresentaram bioatividade frente à *Artemia salina*, porém nos antibiogramas não foram observadas bioatividades frente às cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.

Palavras chave: Biginelli-like, Heterocíclicos, Química Verde.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema representativo de uma reação multi-etapas(clássica) VS multicomponentes.	22
Figura 2. Estrutura molecular do monastrol.	23
Figura 3. Lista de possíveis combinações de cátion com ânion para formar LIs	29
Figura 4. Estrutura típica de Keggin para Heteropoliácidos (A) estrutura α -Keggin $XM_{12}O_{40}$, (B) β -Isomero do poliânion de Keggin, (C) poliânion de Keggin lacunar.	32
Figura 5. Representa a estrutura primária, secundária e terciária do $CS_{2.5}H_{0.5}PW_{12}O_{40} \cdot PW_{12}O_{40}$.	33
Figura 6: <i>Artemia salina</i> na fase náuplios.	35
Figura 7. Sistema para eclosão de <i>Artemia salina</i> .	42
Figura 8. Teste de antibiograma pela técnica de difusão em discos	43
Figura 9. Espectro de IV do diácido de HPW (KBr, cm^{-1}).	58
Figura 10. Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura de amostras do catalisador de Líquido Iônico funcionalizado com HPA.	59
Figura 11. 3-Acetil-2 <i>H</i> -1-benzopiran-2-ona	60
Figura 12. 3,4-dihidro-4,6-difenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona	61
Figura 13. 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona	62
Figura 14. 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona	64
Figura 15. 3,4-dihidro-4-(1,3-benzodioxol)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona	64
Figura 16. 3,4-dihidro-4-(-2-hidroxifenil)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-pirimidinona	65

Figura 17. 3,4-dihidro-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona	66
Figura 18. 4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidro-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona	66
Figura 19. 6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona	67
Figura 20. 4-(3-nitrofenil)-6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona.	68
Figura 21. 4-(2-nitrofenil)-6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona.	69
Figura 22. 4-(4-nitrofenil)-6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona.	69
Figura 23. Estrutura do 3-[6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-tioxi-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-2 <i>H</i> -chromen-2-ona.	71
Figura 24. Espectro de IV FT (KBr, cm^{-1}) da 3-Acetil-2 <i>H</i> -1-benzopiran-2-ona	83
Figura 25. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) da 3-Acetil-2 <i>H</i> -1-benzopiran-2-ona	84
Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) da 3-Acetil-2 <i>H</i> -1-benzopiran-2-ona	85
Figura 27. Espectro de IV da 3,4-dihidro-4,6-difenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona (KBr, cm^{-1})	86
Figura 28. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) da 3,4-dihidro-4,6-difenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona (KBr, cm^{-1})	87
Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) da 3,4-dihidro-4,6-difenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona	88
Figura 30. Espectro de IV do 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona (ATR, cm^{-1}).	89
Figura 31. Espectro de IV do 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona (ATR, cm^{-1}).	90
Figura 32. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) do 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona	91

Figura 33. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) do 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona	92
Figura 34. Espectro de IV da 3,4-dihidro-4-(1,3-benzodioxol)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona (KBr, cm ⁻¹)	93
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) da 3,4-dihidro-4-(1,3-benzodioxol)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona	94
Figura 36. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) da 3,4-dihidro-4-(1,3-benzodioxol)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona	95
Figura 37. Espectro de IV do 4-(-2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona na região IV (ATR, cm ⁻¹).	96
Figura 38. Espectro de IV do 4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidro-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona (ATR,cm ⁻¹).	97
Figura 39. Espectro de IV do 4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidro-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona (ATR,cm ⁻¹).	98
Figura 40. Espectro de IV do 4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-Pirimidinona (ATR,cm ⁻¹)	99
Figura 41. Espectro de IV do composto 6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona (KBr, cm ⁻¹).	100
Figura 42. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) composto 6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona (KBr, cm ⁻¹).	101
Figura 43. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) do composto 6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona (KBr, cm ⁻¹).	102
Figura 44. Espectro de IV do composto 4-(3-nitrofenil)-6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona (KBr, cm ⁻¹).	103
Figura 45. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) composto 4-(3-nitrofenil)-6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-	104

ona (KBr, cm^{-1}).	105
Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) do composto 4-(3-nitrofenil)-6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona (KBr, cm^{-1}).	106
Figura 47. Espectro de IV do composto 3-[6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-tioxo 1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-2 <i>H</i> -chromen-2-ona (Pastilha de KBr).	107
Figura 48. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) do 3-[6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-2 <i>H</i> -chromen-2-ona.	108
Figura 49 Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) 3-[6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-2 <i>H</i> -chromen-2-ona.	109
Figura 50. Espectro de IV do composto 4-(4-nitrofenil)-6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona (Pastilha de KBr).	110
Figura 51. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) do composto 4-(4-nitrofenil)-6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona (Pastilha de KBr).	111
Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> 6) do composto 4-(4-nitrofenil)-6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona (Pastilha de KBr).	112
Figura 53. Espectro de IV do composto 4-(2-nitrofenil)-6-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona (Pastilha de KBr).	112

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese da 3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona proposta por Pietro Biginelli.	22
Esquema 2. Exemplo de reação de Biginelli-like.	24
Esquema 3. Esquema representativo da síntese da 4,6-diarilpirimidin-2(1 <i>H</i>)-onas.	26
Esquema 4. Esquema representativo da síntese da 4,6-diarilpirimidin-2(1 <i>H</i>)-onas.	27
Esquema 5. Síntese da 4,6-Diarilpirimidin-2(1 <i>H</i>)-onas.	30
Esquema 6. Síntese do composto 1,2-Dihidro-1- <i>aril</i> -3 <i>H</i> -naft[1,2- <i>e</i>][1,3] oxazin-3-onas.	34
Esquema 7. Representação da reação de Biginelli do substrato chave com os reagentes benzaldeído, acetofenona e ureia.	41
Esquema 8. Esquema representativo da síntese do catalisador diácido imidazol.	44
Esquema 9. Esquema representativo da síntese do catalisador diácido de HPW.	45
Esquema 10. Esquema representativo da síntese do composto 3-acetil-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.	45
Esquema 11. Reação da síntese da 4,6-diarilpirimidin-2(1 <i>H</i>)-onas.	48
Esquema 12. Possíveis mecanismos para reações de Biginelli-like.	57

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

σ	Sigma
π	Pi
ADP	Adenosina difosfato
BMI.BF ₄	Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio
BMI.PF ₆	Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio
BMIM.PF ₆	1-Butil-3-metilimidazol hexafluorofosfato
BTD	Benzotiadiazola
<i>d</i>	Dupleto
DAPMs	Diarilpirimidinonas
<i>dd</i>	Duplo dupleto
DHPMs	Dihidropirimidinonas
DMSO	Dimetil sulfoxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Eg5-ATP	Complexo cinesina Eg5-adenosina trifosfato
EMI.Cl	1-etil- 3-metilimidazólio
EHEC	<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágicas
EPEC	<i>Escherichia coli</i> enteropatogênicas
ETEC	<i>Escherichia coli</i> enteropatogênicas
FCIL	Catalisador liquido iônico funcionalizado
H ₆ P ₂ W ₁₈ O ₃₂	Ácido Fosfotunguístico
HPA	Heteropoliácido
HPW	Phosphotungstic acid
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LI	Líquido iônico
<i>m</i>	Multiplete
MCF-7	Adenocarcinoma de mama
MnO ₂ -CNT	Óxido de manganês em nanotubos de carbono
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium
P.F.	Ponto de fusão
POM	Polioxometalatos
r.t	Rotação
RMC	Reações multi-componentes
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RTC	Reações Tricomponentes
S	Singleto
<i>t</i>	Tripleto
t.a	Temperatura ambiente
TAS	Teste com <i>Artemia Salina</i>
TMSCI	Cloreto de Trimetil Silano
W	Watt

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados das reações com variados tipos de catalisadores	49
Tabela 2. Rendimento da reação em função da temperatura	50
Tabela 3. Rendimento da reação em função da variação da quantidade do catalisador diácido de HPW	51
Tabela 4. Rendimento da reação em função do solvente orgânico.	52
Tabela 5. Derivados de DAPM's sintetizados após avaliação metodológica	53
Tabela 6. Derivados de DHPM's sintetizados após avaliação metodológica	54
Tabela 7. Principais dados do derivado 3-acetilcumarina em espectroscopia de IV e RMN de ^1H , ^{13}C .	61
Tabela 8. Resultado dos TAS com relação as DL50 para determinar a toxicidade dos derivados de DAPM's e DHPM's.	72

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1 QUÍMICA VERDE.....	19
2.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES	20
2.3 REAÇÃO DE BIGINELLI CLÁSSICA	22
2.4 REAÇÃO DE BIGINELLI-LIKE	24
2.5 CATÁLISE EM REAÇÕES DE BIGINELLI.	25
2.6 LÍQUIDOS IÔNICOS	27
2.7 HETEROPOLIÁCIDOS (HPAs) E ESTRUTURAS DE KEGGIN.....	30
2.8 TESTES COM <i>Artemia salina</i> (TAS)	34
2.9 ANTIBIOGRAMA EM <i>Staphylococcus aureus</i>	36
2.10 TESTE DE ANTIBIOGRAMA EM <i>Escherichia coli</i>	37
3. OBJETIVOS	39
3.1 OBJETIVO GERAL:	39
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO:	39
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	40
4.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	40
4.2 METODOLOGIA.....	41
4.2.1 REAÇÃO DE BIGINELLI-LIKE	41
4.2.2 TESTE BIOLÓGICO FRENTE À <i>Artemia salina</i>	42
4.2.3 TESTE BIOLÓGICO FRENTE À CEPAS DE <i>StaphylococcusAureus</i> E <i>Escherichia Coli</i>	43
4.3 SÍNTESE DO CATALISADOR	44
4.3.1 Síntese do 1,3-bis(carboximetil)- 1 <i>H</i> -imidazólio (diácido de Imidazol). ...	44
4.3.2 Síntese do diácido de HPW.....	44
4.3.2 Síntese da 3-acetil-2 <i>H</i> -cromen-2-ona.....	45
4.4 AVALIAÇÃO DAS MELHORES CONDIÇÕES PARA A REAÇÃO DE BIGINELLI-LIKE	46
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	48
5.1 ESTUDO DAS MELHORES CONDIÇÕES PARA A REAÇÃO DE BIGINELLI-LIKE	48
6. CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS	58

6.1. Caracterização do catalisador	58
6.2 CARACTERIZAÇÃO 3-ACETIL-2H-1-BENZOPIRAN-2-ONA	60
6.3. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3,4-DIHIDRO-4,6-DIFENIL-2(1H)- PIRIMIDINONA	61
6.4. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 6-(4-CLOROFENIL)-3,4-DIHIDRO- 4-FENIL-2(1H)-PIRIMIDINONA	62
6.5 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 6-(4-CLOROFENIL)-3,4-DIHIDRO-4- FENIL-2(1H)-PIRIMIDINATIONA	63
6.6. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3,4-DIHIDRO-4-(1,3- BENZODIOXOL)-6-FENIL-2(1H)-PIRIMIDINONA	64
6.7. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3,4-DIHIDRO-4-(-2-HIDROXIFENIL) -6-FENIL-2(1H)-PIRIMIDINONA	65
6.8. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3,4-DIHIDRO-4-(4-NITROFENIL)-6- FENIL-2(1H)-PIRIMIDINONA.....	65
6.9. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 4-(2-NITROFENIL)-3,4-DIHIDRO-6- FENIL-2(1H)-PIRIMIDINONA.....	66
6.10. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 6-(2-OXO-2H-CROMEN-3-IL)-4- FENIL-3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONA.	67
6.11 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 4-(3-NITROFENIL)-6-(2-OXO-2H- CROMEN-3-IL)-3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONA	68
6.12. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 4-(2-NITROFENIL)-6-(2-OXO-2H- CROMEN-3-IL)-3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONA.	69
6.13. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 4-(4-NITROFENIL)-6-(2-OXO-2H- CROMEN-3-IL)-3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONA	69
6.14 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3-[6-(4-HIDROXI-3- METOXIFENIL)-2-TIOXO-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIMIDIN-4-IL]-2H- CHROMEN-2-ONA.	70
6.13. RESULTADOS DOS TESTES COM <i>Artemia Salina</i> E ANTIBIOGRAMA	72
7. CONCLUSÃO.....	76
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

1. INTRODUÇÃO

A política ética para a química atual requer princípios básicos e indispensáveis que visam métodos ambientalmente corretos, que não sejam poluentes ou que polua o mínimo possível. A partir disso tem-se uma maior perspicácia na investigação de rotas sintética menos poluentes, visando utilizar catalisadores não tóxicos solventes e reagentes menos nocivos para o desenvolvimento da química limpa ou Química Verde (KHOSROPOUR et al., 2006).

As Reações Multicomponentes (RMC) tem sido amplamente exploradas nos últimos anos, visando aumentar a gama de compostos biologicamente ativos seguindo os parâmetros da “*Green Chemistry*” através da economia atômica. As RMC é uma poderosa ferramenta na área síntese orgânica, química combinatória e química medicinal. Em RMC é possível promover uma economia atômica, pois pode-se utilizar uma menor quantidade de reagentes em uma reação, haja vista que a mesma ocorre em apenas uma etapa, conseqüentemente há uma menor perda de produto por processos de isolamento e purificação quando comparado as demais reações lineares (PHUKAN et al., 2010; MISTRY e MAHERIA, 2012)..

Essas reações ocorrem “*in situ*” em métodos “*one pot*”, ou seja, ocorrem em um mesmo meio reacional e a medida que os intermediários são formados reagem entre si para formar o produto final de interesse. Com isso tem-se uma redução no número de passos reacionais, conseqüentemente uma menor quantidade de resíduos gerados no processo, principalmente quando comparados as demais reações lineares (PHUKAN et al., 2010; MISTRY e MAHERIA, 2012).

Entre as RMC destacam-se a reação de Biginelli, desenvolvida pelo químico Pietro Biginelli em 1893. Desde então essa reação é amplamente explorada na área de síntese orgânica por ser uma metodologia eficiente e que torna possível obter uma vasta gama de compostos heterocíclicos conhecidos como dihidropirimidinonas (DHPM,s) (ALVIM et al., 2014 ; NANDI et al., 2010).

As reações de Biginelli se tornaram muito atraentes devido as dihidropirimidinonas serem uma classe de compostos que apresentam diversas atividades farmacológicas e terapêuticas. Dentre elas destacam-se as ações antibacterianas, antifúngica, antitumoral, antiinflamatórias, antiviral, analgésica, moduladores do canal de cálcio e bloqueadores adrenérgicos (HERAVI et al., 2008; MISTRY e MAHERIA, 2012; PHUKAN et al.,2010).

Diante disso as reações de Biginelli passaram por muitos estudos que apresentaram metodologias mais viáveis, ou seja, reações com melhores rendimentos, o uso de reagentes menos tóxicos e técnicas com catalisadores menos poluentes e mais eficientes para a síntese desses compostos (HERAVI et al., 2010).

Através desses estudos nas reações de Biginelli não só os catalisadores e solventes passaram por modificações, outros reagentes de partida foram testados e surgiu uma nova metodologia derivada da reação clássica de Biginelli. A mesma foi denominada de Biginelli-like, que diferencia-se por utilizar como reagentes de partida aldeído aromático, acetona aromática e ureia/tioureia, enquanto que a clássica utiliza-se acetoacetato de etila, aldeído aromático e ureia/tioureia.

A reação de Biginelli-like a qual tem produtos denominados de diarilpirimidinonas (DAPM's) está sendo aprimorada, para que assim, novos compostos com potencial biológico sejam descobertos, levando em consideração a boa eficiência das reações de Biginelli clássica, uma investigação na síntese de DAPM's é interessante, uma vez que existem poucos artigos que descrevem a síntese desses derivados. (HERAVI et al., 2010; WANG et al., 2004).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 QUÍMICA VERDE

Atualmente métodos ambientalmente corretos são preferíveis na área química, a fim de não gerar ou minimizar desastres ambientais. Todavia é necessário utilizar meios diferenciados para evitar a formação de produtos e subprodutos tóxicos em procedimentos químicos. E quando os mesmos são gerados deve-se trata-los corretamente para posterior descarte (LENARDÃO et al., 2003).

Com o intuito de evitar formação de produtos e subprodutos tóxicos bem como o tratamento dos mesmos a sociedade vigente criou normas a serem seguidas, as quais foram denominadas de padrões da green chemistry. Dentre estas regras estão a utilização de reagentes menos tóxicos, economia atômica, tratamento de resíduos gerados em procedimentos químicos e outros (PRADO, 2003).

A Química Verde é fundamentada e baseada em 12 princípios destacados abaixo:

1. É imprescindível optar em prevenir a formação de produtos e subprodutos poluentes do que tratá-los posteriormente.
2. É indispensável métodos sintéticos com economia atômica, ou seja, as reações devem ter bons rendimentos.
3. É preferível utilização de compostos não tóxicos ou pouco tóxicos.
4. Os produtos sintetizados devem ser previamente planejados com o intuito de produzir compostos não tóxicos ou pouco tóxicos.
5. É necessário minimizar o uso de solventes e outros agentes a fim de reduzir a quantidade de resíduos e subprodutos.
6. Os procedimentos sintéticos precisam ser previamente planejados, para que o consumo energético seja mínimo possível, buscando reduzir as chances de impactos ambientais.
7. Sempre que possível deve-se reaproveitar os subprodutos e produtos em procedimentos subsequentes visando reduzir a quantidade de rejeitos químicos. Em que há a necessidade de tratamento posterior.

8. A utilização de reagentes modificadores temporários e bloqueadores devem ser evitados, sempre que possível optar por outros reagentes menos agressivos.

9. Os catalisadores empregados nesses processos devem ser de fácil tratamento e de preferência reutilizáveis, que sejam pouco tóxicos ou não tóxicos.

10. É importante que os produtos e resíduos tóxicos sofram degradação inócua para evitar riscos ambientais.

11. As reações devem ser monitoradas em tempo real para prevenir e controlar a formação de produtos e subprodutos tóxicos.

12. Em procedimentos químicos é preferível utilizar substâncias que não apresentem riscos de incêndios ou explosões, ou seja, que não ofereçam riscos de acidentes em potencial (LENARDÃO et al., 2003; PRADO, 2003; SILVA et al., 2005).

Tendo-se por base a necessidade de novos métodos catalíticos em síntese orgânica que siga os parâmetros da química limpa, o uso de catalisadores não tóxicos ou pouco tóxicos tornou-se uma necessidade na área química, principalmente na área de síntese orgânica (KHOSROPOUR et al., 2006).

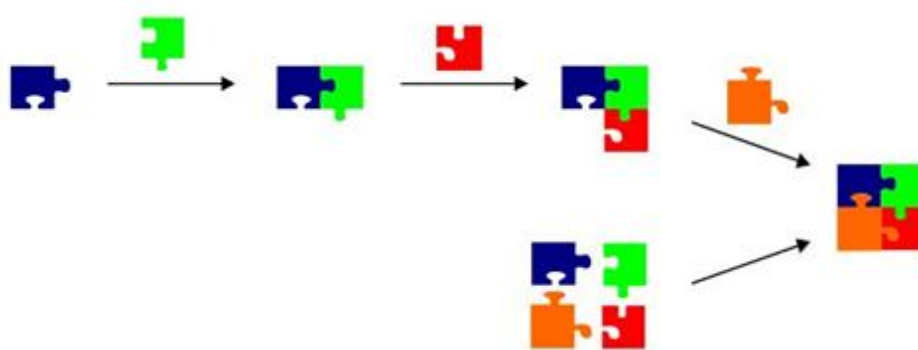
A síntese do século atual deve ser mais do que nunca colaboradora com questões de sustentabilidade, é notório essa preocupação diante das linhas de desenvolvimentos diretamente voltadas para processos químicos ambientalmente corretos. Em um processo de síntese há outros critérios mais relevantes do que parâmetros como rendimento global e seletividade, exemplo claro é necessidade de utilização de produtos menos tóxicos, economia energética e economia atômica (MISTRY e MAHERIA, 2012).

2.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

As RMC apresentaram um grande crescimento nas últimas décadas, isso por que esse tipo de reação é uma excelente estratégia para a combinação de reagentes, obtendo excelentes rendimentos, promovendo economia atômica e sustentabilidade (ALVIM et al., 2014).

As RMC são reações que ocorrem em um mesmo meio reacional, envolvendo três reagentes ou mais, em que os reagentes devem apresentar grupos funcionais distintos. Através de uma RMC é possível obter um aduto contendo parte de todos os reagentes iniciais adicionados ao meio reacional. Esse tipo de reação(Figura 1) apresenta vantagens quando comparada as demais reações lineares (GRAEBIN et al., 2005; ZHENG et al., 2010; VIEIRA, 2010).

Figura 1. Esquema representativo de uma reação multi-etapas(clássica) VS multicomponentes.



Fonte: STRUBING et al., 2005.

Em RMC tem-se apenas uma etapa, enquanto nas reações lineares são inúmeras etapas havendo a necessidade de isolar e purificar o intermediário em cada uma das etapas, por consequência há um menor rendimento da reação, em função das perdas dos produtos intermediários geradas nos processos de isolamento e purificação realizados em cada etapa do processo. Toda via, as RMC são mais rápidas e ocorre em menos etapas que as reações lineares (ZHENG et al., 2010; VIEIRA, 2010).

As RMC ocorrem “*in situ*” e em procedimentos “*one pot*”, ou seja, ocorrem em um mesmo meio reacional, sem que haja a necessidade de isolamento e purificação dos produtos intermediários. Ao decorrer da reação, de acordo com que os mesmos são formados reagem entre si para formar o produto final de interesse (ZHENG et al., 2010; VIEIRA, 2010).

As RMC são poderosas ferramentas de síntese, principalmente na área da química combinatória e medicinal. Além disso, são processos ecológicos, visto que, apresentam redução do número de passos, menor consumo energético e menor quantidade de resíduos gerados ao final do processo (MISTRY e MAHERIA, 2012).

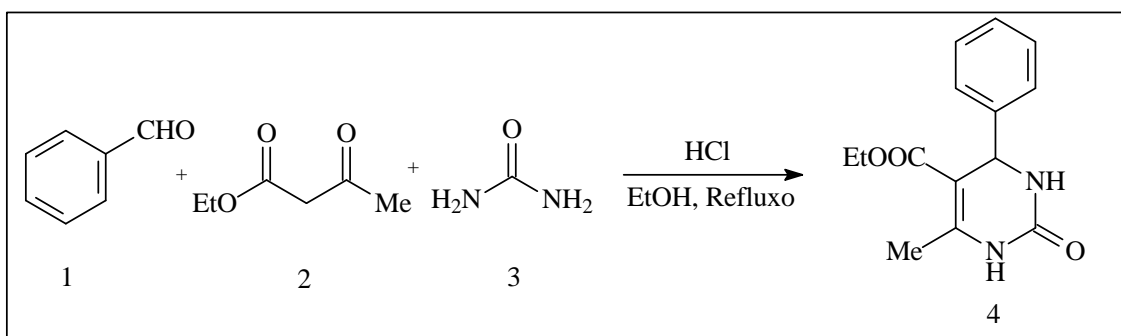
Apesar de serem muito importantes para a síntese de compostos bioativos, em alguns casos podem apresentar alguns inconvenientes tais como longos tempos de reação, altas temperaturas, baixa seletividade e baixos rendimentos (ALVIM et al., 2014).

2.3 REAÇÃO DE BIGINELLI CLÁSSICA

A reação de Biginelli clássica surgiu em 1893 e foi desenvolvida pelo químico Pietro Biginelli. Desde esse período até a atualidade essa RMC foi amplamente explorada na área sintética para a confecção de compostos biologicamente ativos. As reações de Biginelli consistem em uma condensação tricomponente amplamente utilizada na síntese de heterociclos conhecidos como dihidropirimidinonas (DHPM's) (ALVIM et al., 2014 ; NANDI et al.,2010).

Pietro Biginelli relatou em seus estudos uma reação de condensação tricomponente envolvendo como reagentes de partida o acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia. Como solvente utilizou-se etanol e como catalisador o ácido clorídrico, a reação foi submetida a aquecimento e refluxo. Ao final da reação obteve-se um sólido cristalino nomeado de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (Esquema 1) (SURESH E SANDHU, 2012).

Esquema 1. Síntese da 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona proposta por Pietro Biginelli.

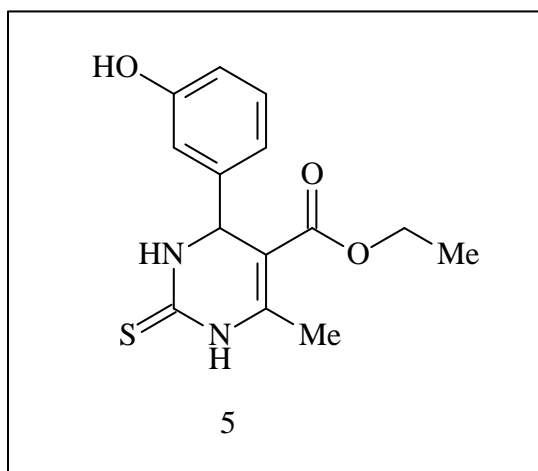


As DHPM's apresentam inúmeras propriedades farmacológicas e terapêuticas, tais como: antitumorais, antiviral, analgésica, anti-inflamatória, antibacteriana, atua como moduladores de canal de cálcio e bloqueadores adrenérgico (ALVIM et al., 2014 ; HERAVI et al., 2010; NANDI et al., 2010).

Os derivados de DHPMs também apresentam outras versatilidades, atuando como moduladores em transporte de íons de cálcio via membrana celular e atuam como agentes anti-hipertensivos. Diante disso as DHPMs ganharam grande interesse na área de síntese orgânica, e as reações de Biginelli foram amplamente exploradas, visto que essa metodologia é muito eficiente na síntese de tais compostos heterocíclicos (SAFARI e GANDOMI-RAVANDI, 2013).

As DHPMs normalmente apresentam atividades biológicas como é o caso do monastrol (5) (Figura 2), um inibidor da cinesina Eg5. O mesmo liga-se ao complexo Eg5-ATP, promovendo uma mudança conformacional da cinesina tubulina resultando na interrupção da multiplicação celular de células cancerígenas (COCHRAN et al., 2005; COCHRAN e GILBERT 2005).

Figura 2. Estrutura molecular do monastrol.



FONTE: Adaptado de DUAN et al., 2015.

Segundo DUAN et al., (2015) o monastrol é um inibidor de célula-permeável e a inibição da cinesina Eg5 se dá principalmente por forças hidrofóbicas promovidas pelo monastrol, em que o mesmo provoca a interrupção da mitose e promove a formação do fuso monopolar.

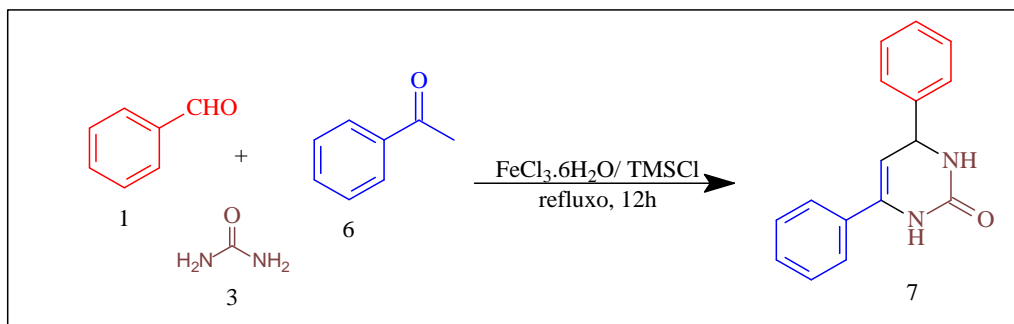
2.4 REAÇÃO DE BIGINELLI-LIKE

Devido as reações de Biginelli clássica apresentarem potencial biológico, gerou-se um grande interesse em métodos mais viáveis, menos poluente e mais eficiente para a síntese desses compostos. Todavia, a busca por novos catalisadores e novas moléculas com propriedades farmacológicas são constantemente exploradas (HERAVI et al., 2010).

Não só os meios catalíticos e condições reacionais foram modificados ao longo dos anos. Outras variações das reações de Biginelli ocorreram e surgiu-se assim a reação de “*Biginelli-like*” (PHUKAN et al., 2010).

A reação de Biginelli-like foi reportada inicialmente em 2004 por Wang e colaboradores. A reação do benzaldeído, acetofenona e ureia, usando como catalisador $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em TMSCl (Cloro de trimetil silano) por 12 horas em refluxo possibilitou a formação do primeiro produto de Biginelli-like com rendimento de 82% (Esquema 2)..

Esquema 2. Exemplo de reação de Biginelli-like.



FONTE: Adaptado de WANG et al., 2004.

A reação proposta por WANG et al., 2004 apresenta um bom rendimento, porém, apresenta inconvenientes como elevado tempo reacional. Em contrapartida, a síntese proposta neste trabalho, utilizando o diácido de HPW apresenta mais vantagem, visto que, o rendimento é de 88% e o tempo reacional é apenas 15 minutos. Todavia, tem-se economia energética, economia atômica, não utiliza solvente e conseqüentemente menor quantidade de resíduos formados.

Outro problema observado é que na maioria das reações de Biginelli-like reportadas na literatura, além da seleção de um catalisador ácido utiliza-se TMSCl com intuito de gerar HCl “*in situ*”, observando a não formação do produto na ausência de um deles (HERAVI et al., 2010; WANG et al., 2004).

Esta nova variante da reação de Biginelli está sendo aprimorada, para que assim, novos compostos com potencial a fármacos derivados de DHPM's, conhecidos como 6,4-Diarilpirimidin-2(1*H*)-onas (DAPM's) sejam sintetizados e avaliados suas propriedades biológicas (HERAVI et al., 2010; WANG et al., 2004).

Levando em consideração a boa eficiência das Reações de Biginelli clássica, uma investigação na síntese de DAPM's é interessante, uma vez que existem poucos artigos descrevem a síntese desses derivados.

2.5 CATÁLISE EM REAÇÕES DE BIGINELLI.

Atualmente tem-se uma grande busca por catalisadores eficientes para a síntese das DHPMs, dentre esses catalisadores destacam-se os ácidos de Lewis tais como: $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, SbCl_3 , ZrCl_4 , FeCl_3 , SnCl_2 , ZnBr_2 . Outros tipos de catalisadores muito utilizados são líquidos iônicos (LIs) e heteropoliácidos (HPAs), os mesmos geralmente são muito eficientes em reações de Biginelli, em alguns casos utiliza-se o produto da reação de um LI com um HPA, ou ácido de Lewis ou Brønsted (HERAVI et al., 2010; WANG et al., 2004; RAMOS et al., 2013; RAMOS et al., 2012; PHUKAN et al., 2010).

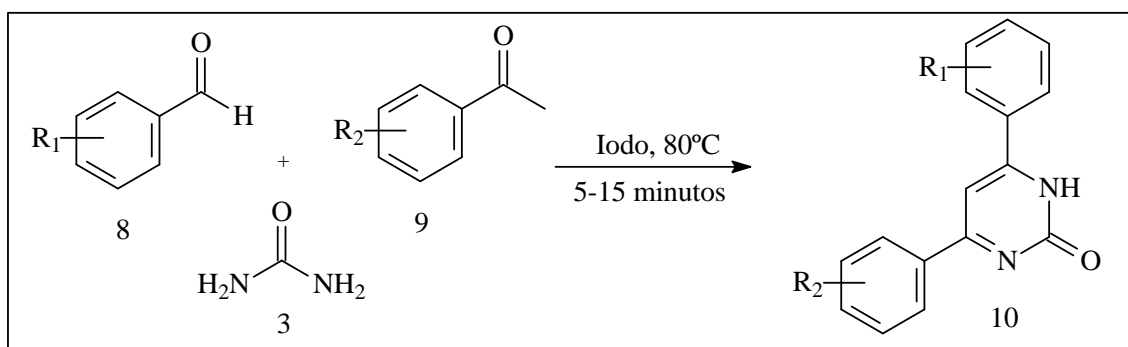
Há uma grande variedade de catalisadores que podem ser utilizadas na síntese de DHPMs, as pesquisas por catalisadores menos nocivos tem sido a mais estudada, como é o caso das zeólitas de poro grande que é não tóxica e pode ser reutilizada (MISTRY e MAHERIA, 2012).

Outro método catalítico interessante são os nanocompósitos. São eficientes para a síntese de DHPMs e apresentam ainda mais vantagens quando irradiado por microondas. Um exemplo é o uso de nanocompósitos de dióxido de manganês revestido sobre os nanotubos de carbono (MnO_2 -CNT) que é interessante e vantajoso levando-se em consideração o curto tempo de

reação, dispensa-se o uso de solventes e apresentam bons rendimentos (SAFARI e GANDOMI-RAVANDI, 2013).

Um método catalítico muito eficiente foi relatado por Reddy e Pasha (2011), os mesmos propuseram a síntese da 4,6-diarilpirimidin-2(1H)-onas através da condensação tricomponente entre um aldeído aromático, acetona aromática e ureia na proporção de 1:1:1, em refluxo, presença de iodo como catalisador em um sistema isento de solvente, obtendo rendimentos variando de 90% a 96% de acordo com as variações dos aldeídos e das cetonas (esquema 3).

Esquema 3. Esquema representativo da síntese da 4,6-diarilpirimidin-2(1H)-onas.



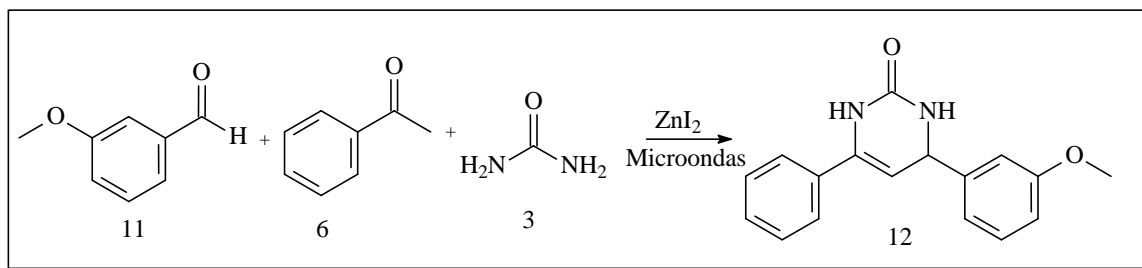
Sendo: R₁ e R₂ = NO₂, Cl, OH, etc.

FONTE: REDDY e PASHA, 2011.

A reação proposta por REDDY e PASHA apresenta um excelente rendimento, porém, catalisador muito reativo e de difícil separação.

LIANG et al., (2007) propuseram a síntese da 4,6-diarilpirimidin-2(1H)-onas, partindo do 3-metoxibenzaldeído, acetofenona e ureia como substratos. Realizou-se as sínteses com vários tipos de catalisadores ácidos de Lewis e Brønsted-Lowry (CH₃COOH, Fe₂(SO₄)₃, (CH₃)₃SiCl, MgSO₄, Mg(ClO₄)₂, HCl, H₂SO₄, ZnI₂) em condições assistidas por microondas com o intuito de aumentar o rendimento das reações e diminuir os tempos de reação. Sendo o melhor rendimento foi de 89% obtido com a utilização de ZnI₂ como catalisador assistido por uma potencia de 750 W de irradiação de micro-ondas durante 8 minutos (esquema 4).

Esquema 4. Esquema representativo da síntese da 4,6-diarilpirimidin-2(1H)-onas.



FONTE: LIANG et al., 2007.

A maioria dos métodos descritos pela literatura apresenta condições drásticas com longos tempos reacionais, utilização de catalisadores corrosivos, tóxicos, não recicláveis, utilização de solventes tóxicos, ou reações com rendimentos irrelevantes. Em alguns casos verifica-se que alguns métodos são fáceis e ambientalmente corretos.

Há diversos tipos de catalisadores que podem ser utilizados na síntese das DAPM's e DHPM's, dos quais alguns destacam-se por favorecer reações com excelentes rendimentos, como é o caso do catalisador MnO₂-CNT e outros por otimizarem o tempo de reação como reações assistidas por micro-ondas.

Em contra tempo, diversos métodos apresentam condições pouco apreciáveis, como rendimentos insatisfatórios, alto tempo reacional, catalisadores pouco eficientes e reagentes dispendiosos. Toda via, técnicas inovadoras são buscadas progressivamente para tais sínteses, as quais atualmente apresentam grande interesse na utilização de catalisadores e solventes LIs ou catalisadores de HPA, devido a sua eficácia e concomitantemente apresenta vantagens como ambientalmente corretos (HERAVI et al., 2010; WANG et al., 2004; LIANG, et al., 2007; REDDY e PASHA, 2011; FUMINO et al., 2009).

Diante disso um estudo de investigação da junção entre as propriedades dos LI's e HPA's se torna interessante em uma nova metodologia para as reações de Biginelli-like.

2.6 LÍQUIDOS IÔNICOS

Os líquidos iônicos (LIs) apresentam diversas aplicações, desde o uso em baterias devido as suas propriedades eletroquímicas até a aplicações inorgânicas. LIs são estudados desde a década de quarenta, inicialmente com aplicação em baterias e a partir da década de sessenta começaram aplicações em diversos tipos de reações químicas. Os mesmos, são compostos orgânicos polares ou complexos com caráter iônico, como é o caso do 1-etil-3-metilimidazólio em cloreto de alumínio (EMI.Cl/AI₃Cl₃), Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazólio (BMI.BF₄) e Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio (BMI.PF₆) (CONSORTI et al., 2001).

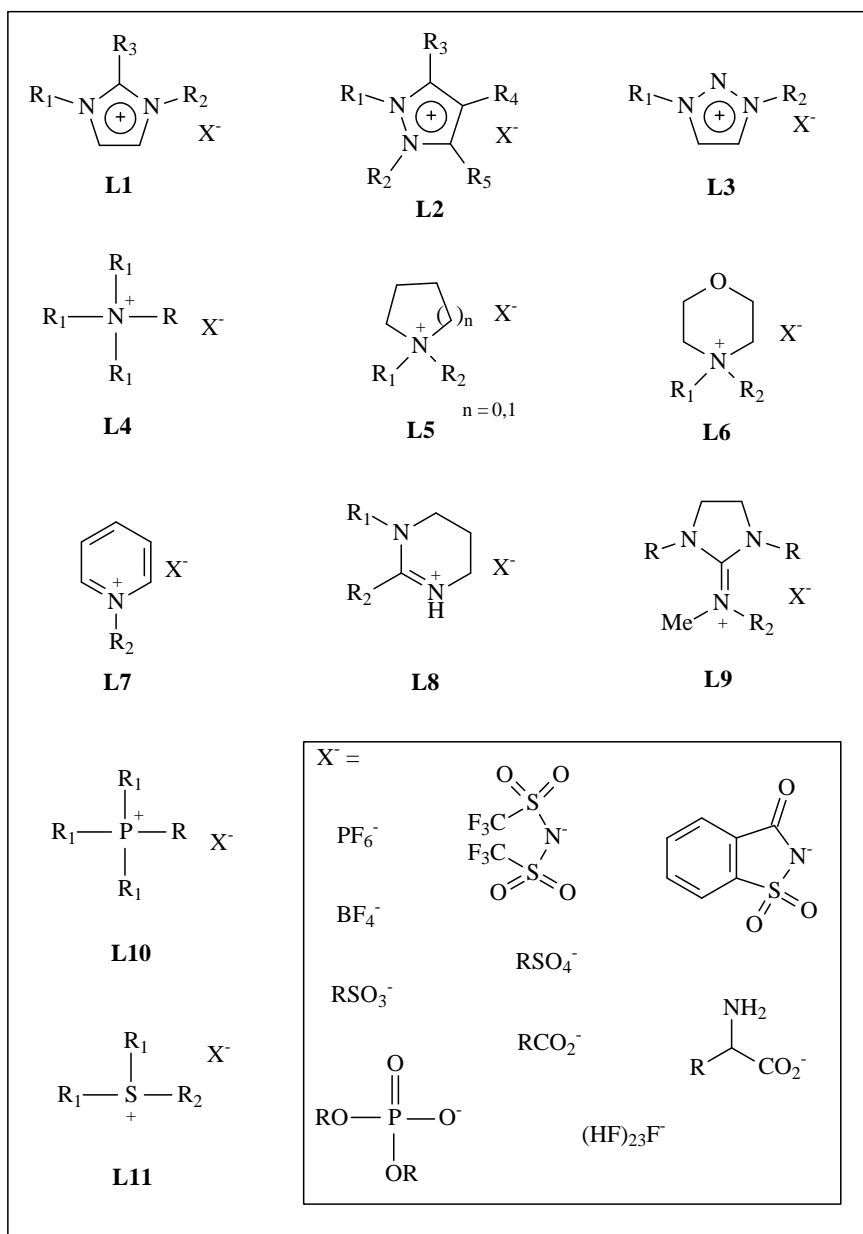
Os LIs são uma classe de compostos orgânicos que apresentam ampla gama de aplicações químicas, características menos nocivas que os solventes moleculares, consequentemente ambientalmente correto. Destas características destacam-se a possibilidade de reciclagem do LI, ou seja, é possível reutilizá-los em múltiplos ciclos reacionais. Além do mais, são compostos que apresentam baixas pressões de vapor e entalpia de vaporização elevada, ou seja, são termicamente estáveis e com volatilidade nula e não são inflamáveis, sendo, portanto mais fácil e mais atrativo manipulação dos mesmos (LUDWIG e KRAGL, 2007; ZAHN et. al., 2008; FUMINO et. al., 2008; BERTHOD et al., 2008).

A partir de 1992 surgiu uma vasta gama de LIs, com variadas propriedades físicas e químicas. As propriedades eletroquímicas os tornam tão interessantes e abrangem uma vasta área de aplicações industriais. A maioria deles são formados através da combinação de um cátion orgânico heterocíclico e um ânion orgânico ou inorgânico proporcionando um sal fundido a temperatura ambiente (PLECHKOVA e SEDDON, 2007).

Atualmente a busca por novos tipos de LIs são bastante abrangentes e destaca-se majoritariamente estudos de quiralidade destes, principalmente para os que são covalentemente ligados a organocatalisadores. Os mesmos emergentes apresentam grandes interesses devido a sua excelente estereoseletividade, capacidade de reciclagem e a funcionalidade em catalises assimétrica. Exemplo desta funcionalidade é a *L*-prolina, uma referência em organocatálise assimétrica que está relacionada à capacidade catalítica dos

organocatalisadores juntamente com os LIs representando as características da química verde (LUO et. al., 2009).

Figura 3. Lista de possíveis combinações de cátion com ânion para formar LIs

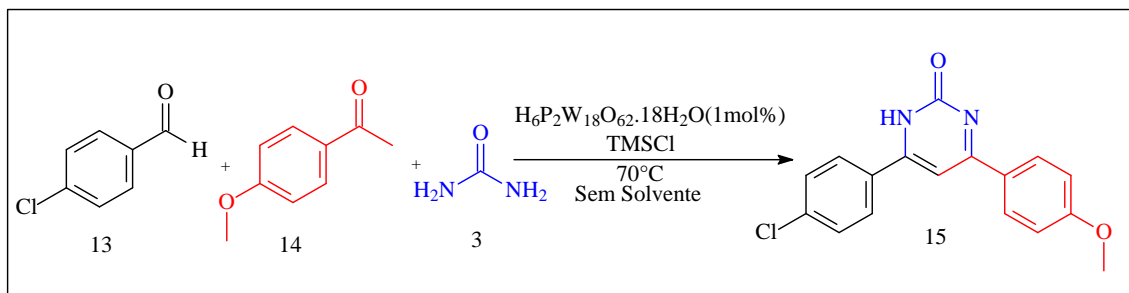


Fonte: Adaptado de DURONT et al., 2014.

HERAVI et al., 2010 propuseram a síntese do composto 4,6-Diarilpirimidin-2(1H)-onas, utilizando como reagentes de partida *p*-metoxiacetofenona, *p*-clorobenzaldeído e ureia, em condições livres de solvente e utilizando TMSCI na presença de H₆P₂W₁₈O₆₂·18H₂O como

catalisador, considerado um HPA ambientalmente correto (esquema 5). Através de uma condensação tricomponente obtiveram um aduto com excelente rendimento de 95% em apenas 5 minutos de reação.

Esquema 5. Síntese da 4,6-Diarilpirimidin-2(1*H*)-onas.



FONTE: Adaptado de HERAVI et al., 2010.

Toda via, os LIs apresentam grandes vantagens em aplicações como catalisadores orgânicos, visto seu potencial, bem como a facilidade em separação e tratamento de amostras e resíduos (HERAVI et al., 2010).

Visto essa funcionalidade dos líquidos iônicos bem com a eficiência dos heteropoliácidos com estruturas de keggin. Acreditou-se que a síntese de um catalisador ácido dodecatungsticofosfórico (HPA com estrutura de Keggin) funcionalizado por um LI pelo se tornou uma metodologia alternativa, muito eficiente para as reações de Biginelli-like. Além disso, por se tratar de uma metodologia inédita na literatura, requer um estudo mais aprofundado sobre suas características como catalisador.

2.7 HETEROPOLIÁCIDOS (HPAs) E ESTRUTURAS DE KEGGIN

Atualmente catalisadores ácidos sólidos tem apresentado um alternativa muito eficiente e com diversas aplicações na indústria. Tais como heteropoliácidos, zeolitas, ácido de Lewis, óxidos, resinas e outros. Isso se deve a significativas vantagens quando comparados ácidos convencionais. Os ácidos convencionais submete a corrosivos, tóxicos, dificuldade em manuseio,

em reciclo e separação. Enquanto que os heteropoliácidos estáveis a umidade, fácil de manusear, são experimentalmente simples e eficiente (ALMEIDA, 2012; HERAVI e FAGHIHI, 2013; SAHA, et. al., 2015).

Essa classe de catalisadores são indicados em reações multicomponentes orgânicas principalmente por serem sólidos atóxicos, podem ser reciclados e são facilmente separados do produto final de um reação. Visto isso, pode-se dizer que os mesmos são ambientalmente corretos (ALMEIDA, 2012; SAHA, et. al., 2015).

Os HPAs apresentam propriedades físico-químicas que os tornam catalisadores muito eficientes além de uma importante mobilidade estrutural e multifuncionalidade. Os mesmos apresentam uma forte acidez de Brønsted Lowry e são oxidantes eficientes. Os HPAs apresentam maior acidez que os catalisadores ácidos sólidos convencionais e suas principais áreas de aplicações são oxidação catalítica e catálise ácida (KOZHEVNIKOV, 2007).

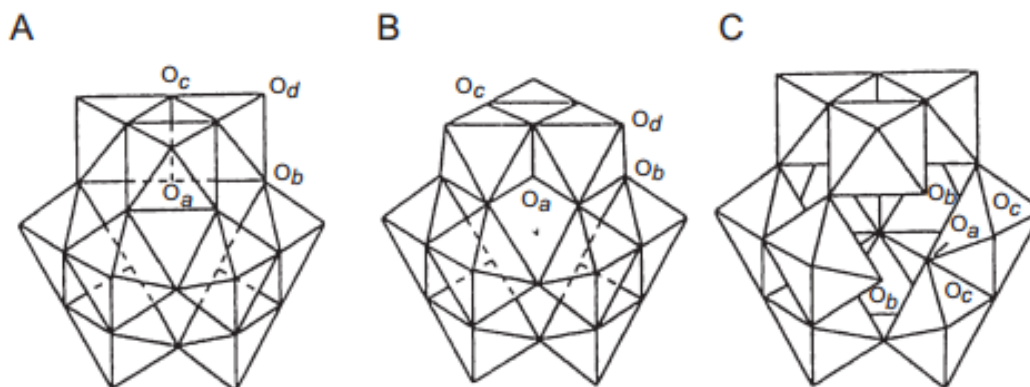
Embora seja descritos variados tipos estruturais de HPAs a maioria das aplicações catalíticas são HPAs com estruturas do tipo Keggin. A estrutura cristalina de keggin é aplicada para vários tipos de HPAs e como uma maneira mais clara para explica-lo é através de uma estrutura como o ácido dodecatunguisticofosfórico (KOZHEVNIKOV, 2007; HERAVI e FAGHIHI, 2013).

A estrutura do ácido dodecatunguisticofosfórico é composta por uma estrutura tetraédrica contendo como átomo central o fósforo (P) ligado a quatro átomos de oxigênio. Ligados a esses átomos de oxigênio tem-se doze octaedros de tungstênio e oxigênio (WO_6) compartilhados pelos vértices e arestas formando uma rede cristalina. Através do compartilhamento de átomos são formadas as tríades, cada uma delas é composta por quatro unidades de W_3O_{13} , são compostas por três octaedros ligados pelas arestas, contendo um átomo de oxigênio em comum, o qual faz parte da estrutura tetraédrica no centro da estrutura (HERAVI e FAGHIHI, 2013; ALMEIDA, 2012).

A estrutura de keggin é composta por doze átomos de oxigênios terminais ligados ao tungstênio ou molibdênio por ligações σ e π ($W=O$), doze átomos oxigênios com ligações angular σ pelas arestas ($W-O-W$), doze átomos de oxigênios com ligações σ pelo vértice ($W-O-W$), ou seja, a

estrutura é composta por um tetraedro central do tipo PO_4 rodeado por doze Octaedros do tipo MO_6 (Figura 3) (HERAVI e FAGHIHI, 2013; ALMEIDA, 2012).

Figura 4. Estrutura típica de Keggin para Heteropoliácidos (A) estrutura α -Keggin $XM_{12}O_{40}$, (B) β -Isomero do poliânion de Keggin, (C) poliânion de Keggin lacunar.



FONTE: MISONO, 2012.

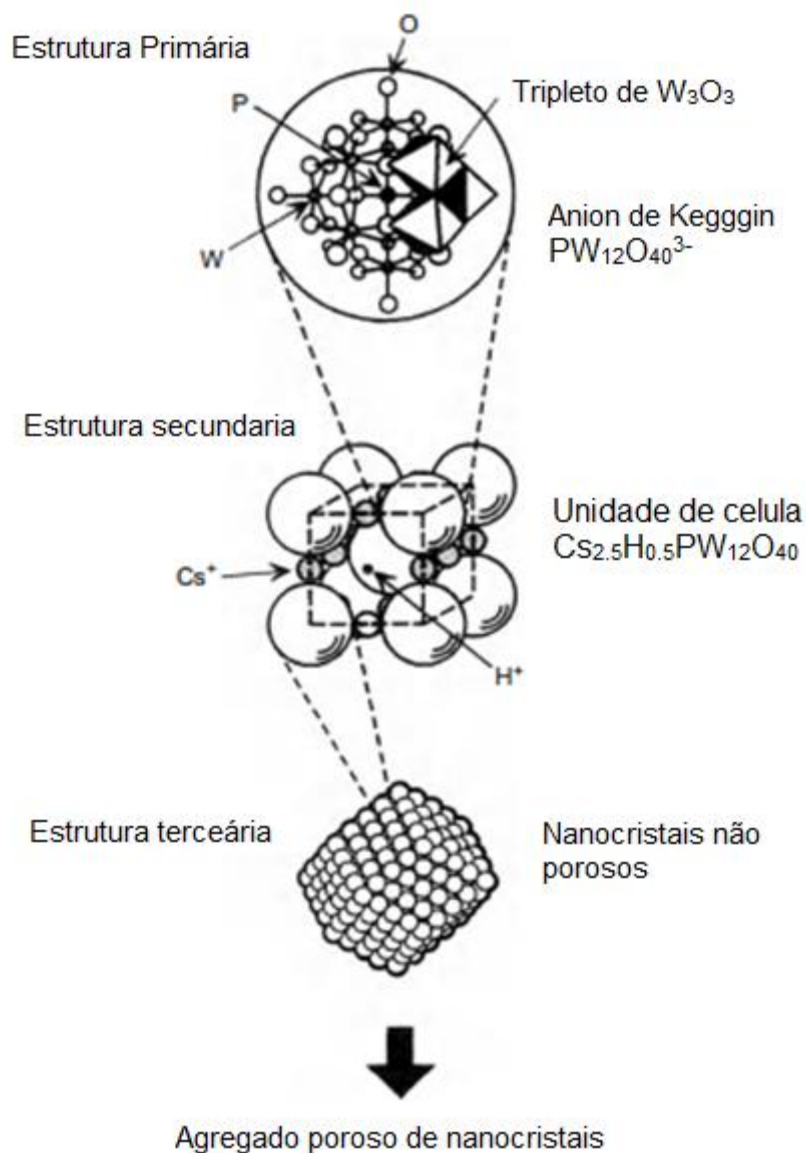
Os poliânions de keggin apresentam maior acidez e estabilidades em relação a outras estruturas de polioxometalatos (POM), toda via, tem-se diversas aplicações tais estruturas, como catalisadores homogêneos e heterogêneos na formação de ligações carbono-carbono, os heteropoliácidos são altamente vantajosos devido a sua excelente seletividade e reatividade em catalise ácidas.

Segundo HERAVI et al., 2013 os heteropoliácidos (HPA) são excelentes catalisadores em RMCs, geralmente as reações catalisadas por HPAs do tipo Keggin se procedem através do mecanismo convencional de catálise ácida de Bronsted. Isso é decorrente dos mesmos apresentarem vários sítios ácidos que facilmente podem protonar os substratos em uma reação, levando a formação do produto de interesse.

A estrutura cristalina dos poliânions de Keggin é classificada em estruturas primárias, secundárias e terciárias. A estrutura primaria é composta por um poliânion de metal com aglomerados de oxigênio, com estrutura molecular pequena e carga negativa. A estrutura secundaria é mais flexível e depende do contra-cátion, a mesma apresentam arranjos tridimensionais dos

poliânions com estrutura primária. Não obstante, a estrutura terciária representa a maneira de disposição das partículas primárias e secundárias (Figura 4) (MISONO, 2012).

Figura 5. Representa a estrutura primária, secundária e terciária do $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \cdot \text{PW}_{12}\text{O}_{40}$.

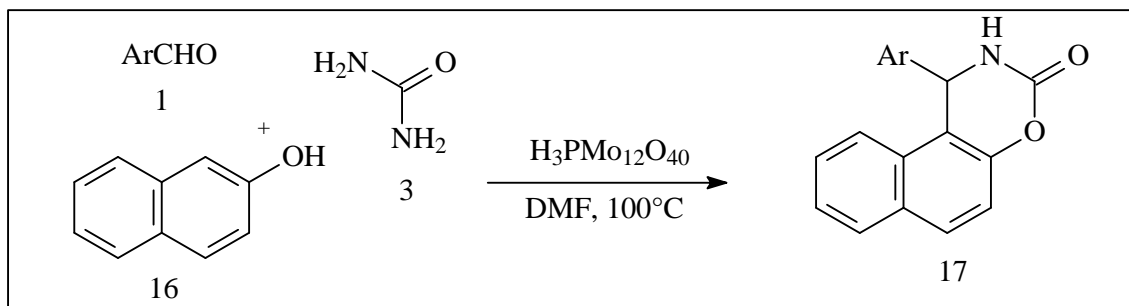


FONTE: Adaptado de MISONO, 2012.

A partir disso HERAVI et al., 2013 através de uma RMC, propuseram a síntese do composto 1,2-Dihidro-1-aryl-3H-naft[1,2-e][1,3]-oxazin-3-ona com excelente rendimento. Partindo de um sistema em que foi empregado como

catalisador o ácido fosfomolibdico e como substratos o β -naftol, aldeído aromático e ureia (esquema 6).

Esquema 6. Síntese do composto 1,2-Dihidro-1-aryl-3H-naft[1,2-e][1,3] oxazin-3-onas.



FONTE: Adaptado de HERAVI et al., 2013.

Dessa forma, levando em consideração a boa eficiência dos LIs e dos ácidos heteropoliácidos em RMC, uma investigação catalítica na síntese de DAPM's e DHPM's se torna interessante. Levando-se em consideração que a síntese de derivados de DAPM's via reação de Biginelli-Like é pouco reportada na literatura, a utilização de catálise específica envolvendo líquidos iônicos funcionalizados por HPAs com estrutura do tipo Keggin é uma alternativa de metodologia pouco estudada que necessita de mais ênfase. Este trabalho tem como foco a investigação e o desenvolvimento de um catalisador líquido iônico funcionalizado com heteropoliácido para uma nova metodologia na síntese das DHPM's e DAPM's.

2.8 TESTES COM *Artemia salina* (TAS)

A *Artemia Salina* é um microcrustáceo pertencente a classe branchiopoda ao filo arthropoda. As mesmas se desenvolvem em água salina e com oxigenação controlada. Por apresentarem ciclos de incubação rápidos, com cistos de fácil eclosão, baixo custo, disponibilidade comercial e facilidade de cultura, são muito utilizadas em testes biológicos para avaliar a toxicidade

de moléculas biologicamente ativas (FELS et al., 2016; NOSTRO et al., 2015; SHAALA et al., 2015).

Os ovos apresentam excelente eclosão e desenvolvimento em condições com concentrações salinas de aproximadamente 35 g/L e pH entre 8 e 9. O período de incubação é de aproximadamente 48 horas até a fase de náuplios. Na fase adulta, esses microcrustáceos passam a apresentar um corpo alongado coberto por um fino e flexível exoesqueleto de quitina (FREITAS et al., 2011; HACHÉ et al., 2016; MARCOVAL et al., 2013).

Figura 6: *Artemia salina* na fase náuplios.



Forte: Arquivo pessoal

Após o período de 48 horas, 10 náuplios são transferidos para a solução contendo o composto orgânico a qual deseja-se avaliar o potencial biológico. Após 24 horas em contato com a solução de interesse realiza-se a contagem das *Artemias*, através da mortalidade das mesmas determina-se a toxicidade para as concentrações das substâncias químicas avaliadas (FELS et al., 2016; SHAALA et al., 2015).

O teste de toxicidade contra larvas de *A. salina* é um ensaiobiológico considerado como uma das ferramentas mais utilizadas para a avaliação preliminar de toxidez.

Dolabella (1997) estabeleceu uma relação entre o grau de toxicidade e a dose letal média, DL_{50} . As atividades biológicas preliminar dos compostos frente TAS são classificadas conforme os seguintes critérios baseados nos níveis de DL_{50} em TAS: $DL_{50} < 80 \mu\text{g}/\text{mL}$, altamente tóxicos; entre $80 \mu\text{g}/\text{mL}$ e $250 \mu\text{g}/\text{mL}$, moderadamente tóxico; e $DL_{50} > 250 \mu\text{g}/\text{mL}$, com baixa toxicidade

ou não tóxico, sendo que considera-se que quando são verificados valores acima 1000 µg/mL, estes, são considerados atóxicos.

Em geral, compostos com alta toxicidade para TAS ($DL_{50} < 200 \mu\text{g/mL}$) apresentam alto potencial para essas atividades (DOLABELA, 2009); substâncias com toxicidade $DL_{50} < 145 \mu\text{g/mL}$ podem apresentar atividade antitumoral (DOLABELA, 1997).

Em geral, acredita-se que compostos com alta toxidez contra *A. salina* podem sugerir um alto potencial para as atividades antibacteriana, antifúngica, parasiticida, larvicida e outras atividades biológicas, sendo, portanto, muito útil a utilização deste ensaio no direcionamento de estudos mais detalhados na busca de substâncias ativas em sistemas biológicos (DOLABELA, 1997; DOLABELA et al., 2009).

2.9 ANTIBIOGRAMA EM *Staphylococcus aureus*

A resistência do *Staphylococcus aureus* pode ser analisada através do antibiograma, que é uma técnica que tem objetivo determinar a sensibilidade bacteriana *in vitro* frente a agentes antimicrobianos (OLPLUSTIL et al., 2010).

O antibiograma é uma técnica de grande relevância para mapeação terapêutica, a partir destes testes é possível determinar o antibiótico que melhor se adequa para o tratamento antimicrobiano. Através desse processo determina-se qual antibiótico apresenta uma ação eficaz sobre um determinado tipo de microorganismo, ou seja, cada antibiótico tem um uso específico o qual pode ser determinado a partir do antibiograma (OLPLUSTIL et al., 2010).

O *Staphylococcus* pertence à família *Micrococcae*, juntamente com os gêneros *Micrococcus*, *Planococcus* e *Stomatococcus*. O gênero *Staphylococcus* possui atualmente 33 espécies, porém 17 delas podem ser isoladas de amostras biológicas humanas. A espécie de maior interesse médico é o *Staphylococcus aureus*, que está frequentemente relacionado com diversas infecções em seres humanos (TRABULSI e ALTHERTHUM, 2005).

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria do grupo dos cocos Gram e catalase-positivos, com aproximadamente 0,5 a 1,5 µm de diâmetro, imóveis, não esporulados e geralmente não encapsulados (LUTZ et al., 2003).

A mesma está presente na microbiota humana, é considerado um patógeno humano oportunista, devido à frequente associação da bactéria com infecções adquiridas por pessoas. As infecções mais comuns envolvem a pele e feridas em diversos locais do corpo como espinhas e furúnculos, mas também podem levar as consequências mais graves como pneumonia, meningite, endocardite, síndrome do choque tóxico, miocardite, bacteremia, entre outras (KONEMAN et al., 2001).

As cepas do *Staphylococcus aureus* crescem em meios de cultura comuns, ágar simples ou caldo, com o pH neutro igual a 7, a temperatura ótima para o crescimento é de 37°C, as colônias se formam 18 a 24 horas após período de incubação, a cor dessas colônias variam desde o cinza até o amarelo-gema apresentam-se formas arredondadas, lisas e brilhantes (BANNERMAN, 2003).

2.10 TESTE DE ANTIBIOGRAMA EM *Escherichia coli*

A *E. coli* são bactérias Gram negativas, anaeróbicas facultativas, fazem parte da flora intestinal normal humana, são importantes na manutenção da fisiologia intestinal (JOHNSON et al., 2002). As células têm a forma de bastonetes (bacilos) e podem ser móveis ou imóveis por flagelos.

Adicionalmente, a presença de fímbrias e de outras estruturas relacionadas desempenha um papel importante na virulência da bactéria. Algumas estirpes de *E. coli* conseguem crescer em ambientes com temperaturas entre 7 e 46°C, porém a melhor temperatura para crescimento é entre 35 e 40°C (NATARO; KAPER, 1998).

As patogênicas sobrevivem, às temperaturas de refrigeração, apesar de ocorrer uma ligeira redução após 1 a 5 semanas de armazenamento. O efeito do pH no crescimento depende do tipo de ácido presente. *E. coli* consegue crescer a pH 4,5 ajustado com ácido clorídrico mas não consegue crescer a esse mesmo pH quando ajustado com ácido láctico. O limite mínimo de atividade da água que permite o crescimento de *E. coli* é 0,95. O crescimento pode ocorrer em meios (ou alimentos) com concentrações de NaCl de 6,5%. Concentrações de 8,5% são consideradas inibitórias.

E. coli é destruída por irradiação. A presença de oxigênio aumenta o efeito letal da irradiação, que é máximo a temperaturas entre os 45 e os 55°C (ASLANI et al., 2008).

Essas bactérias foram consideradas inofensivas durante muitos anos, porém descobriu-se que essa bactéria é o principal agente etiológico de infecções da corrente sanguínea, entre os bacilos Gram-negativos (INDU et al., 2006). Todas as cepas de *E. coli* que induzem a diarreia foram nomeadas como *E. coli* enteropatogênicas (EPEC). Estudos determinaram que a *E. coli* enteropatogênicas fossem classificadas em diferentes grupos de acordo com os fatores de virulência produzidos e seus mecanismos de infecção (KAPER et al., 1994).

Os fatores de virulência são proteínas de adesão, de invasão, e proteínas tóxicas que caracterizam diversos sintomas clínicos, que vão desde diarreias coleriformes e colites agudas até disenteria e o óbito (NATARO; KAPER, 1998). Existem seis principais classes de *Escherichia coli* patogênicas atualmente: as enterotoxigênicas, (ETEC), as enteroagregativas (EAEC), as enteropatogênicas (EPEC), as enterohemorrágicas (EHEC), as enteroinvasivas (EIEC) e as que aderem difusamente (DAEC) (ASLANI et al., 2008).

O antibiograma é uma técnica indispensável quando se deseja investigar o potencial farmacológico de um composto químico. É necessário determinar quais as possíveis funções do composto que se deseja avaliar, sendo assim, optou-se por realizar a técnica de difusão de discos para determinar uma possível ação antibacteriana das DHPMs e DAPMs frente à *E. coli* ou *Staphylococcus aureus*.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

- Síntese de um catalisador heteropoliácido funcionalizado com líquido iônico aplicado a reações de Biginelli-like para a síntese de derivados de Diarilpirimidinonas (DAPM's) e Dihidropirimidinonas (DHPM's).

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO:

- Síntese de um catalisador heteropoliácido funcionalizado com líquido iônico.
- Estudo das melhores condições reacionais para a síntese de DAPM's e DHPM's via reação de Biginelli-like
- Elucidar as estruturas sintetizadas através de técnicas espectroscópicas (IV, RMN¹³C, RMN¹H).
- Avaliação biológica frente à *Artemia salina*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Realizou-se a avaliação das melhores condições reacionais para a síntese das DAPMs e DHPMs via reação de Biginelli-like, determinando-se: catalisador, solvente, temperatura e tempo de reacional.

A análise cromatográfica foi realizada em cromatoplasmas de alumínio recoberta de sílica gel 60 GF₂₅₄ da marca Sigma Aldrich, com especificações de 0,20 mm de espessura de camada de adsorvente, cortadas de modo a ter dimensões de 5 cm de comprimento por 2 cm de largura. Como revelador utilizou-se lâmpada ultravioleta a 254 e 365 nm, marca Prodicil, vapores de iodo ressublimado e vanilina sulfúrica. O critério de pureza foi baseado na identificação de apenas uma mancha correspondente à substância analisada em CCD, empregando-se diferentes sistemas de eluentes (metanol, hexano, acetato de etila).

Para análise preliminar dos produtos sintetizados, em cada experimento foram realizadas medições do ponto de fusão (Aparelho Digital de Ponto de Fusão MQAPF-301 Microquímica Ind. E Com. LTDA) e comparadas com os apresentados na literatura.

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram registrados em de RMN - Varian Mercury plus 7.05 T. O solvente delterado DMSO foi usado como padrão interno de alta resolução. Deslocamento químico (δ) é referida em termos de ppm, constantes de acoplamento (J) são dadas em hertz. Seguintes abreviaturas para multiplicidade: s = singleto, d = dupleto, t = tripleto, q = quarteto e m = multipleteo ou não resolvido.

Os nomes das estruturas e o processamento dos espectros foram obtidos utilizando o programa ACD labs versão 12.0.

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram obtidos com equipamento Perkin Elmer modelo Spectrum Frontier, com varredura na região entre 4000 a 400 cm^{-1} , e as frequências de absorção são expressas em cm^{-1} , usando pastilhas de KBr e região de 4000 a 700 cm^{-1} em ATR.

O processamento dos espectros de IV obtidos foi realizado com o auxílio do programa Origin (versão 8.0) e considerou a delimitação da janela espectral de interesse (3800 - 400 cm^{-1}), houve a correção da linha de base, a normalização, a otimização da relação sinal/ruído (*smoothing*) e a deconvolução dos sinais espectrais.

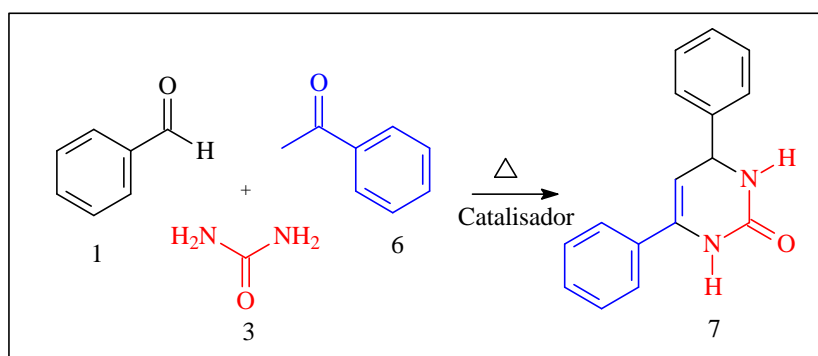
A morfologia do catalisador, aspecto e composição das superfícies foram obtidas MEV acoplado ao equipamento de EDS (Energy Dispersive X-ray Spectroscopy). As imagens produzidas por MEV foram obtidas no equipamento HITACH modelo TM3030 plus.

4.2 METODOLOGIA

4.2.1 REAÇÃO DE BIGINELLI-LIKE

A reação de Biginelli ocorre via reação multicomponente envolvendo cetona/cumarina acetilada (1 mmol), aldeído (1 mmol) e ureia/tioureia (1 mmol) em presença de catalisador e refluxo (esquema 7).

Esquema 7. Representação da reação de Biginelli do substrato chave com os reagentes benzaldeído, acetofenona e ureia.



Para o desenvolvimento da síntese das DAPM's utilizou-se como reagente chave benzaldeído, acetofenona e ureia na presença de catalisador e em sistema com aquecimento e refluxo. Vários tipos de catalisadores foram utilizados para determinar qual catalise é mais eficiente para a reação de Biginelli-like, dentre eles destacam-se ácidos de Lewis, ácidos de Brösted-

Lowry, LI e catalisadores básicos. Após estabelecido as melhores condições fez-se variações de aldeídos para obter produtos diferentes.

4.2.2 TESTE BIOLÓGICO FRENTE À *Artemia salina*

O teste realizado em *Artemia salina* ocorreu em um período total de 72 horas. Inicialmente montou-se um sistema artificial em um ambiente igual a um aquário, levando em consideração as condições ideais para eclosão dos ovos. O sistema foi mantido a temperatura ambiente com uma solução salina na concentração de 35,5 g/L e pH de 8,6 sob ação de luz e oxigenação durante 48 horas, até a formação dos náuplios.

Figura 7. Sistema para eclosão de *Artemia salina*.



Fonte: Arquivo pessoal

Foram preparadas soluções em três concentrações 50 μg , 25 μg e 12,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de cada derivado de DHPMs e DAPMs em 5% de Tween. Cada ensaio foi realizado em triplicata visando minimizar possíveis erros. Foram coletados alíquotas iguais de 3 mL de cada solução e transferidas para tubos de ensaios. Após 48 horas foram transferidos 10 náuplios para cada tubo e mantidos sob ação de luz, após 24 horas realizou-se a contagem dos náuplios.

Os dados obtidos foram processados em um programa computacional PROBIT (FINNEY, 1952), para análise estatística da determinação dos valores de DL_{50} , com 95% de intervalo de confiança, usando software BioStat 2009.

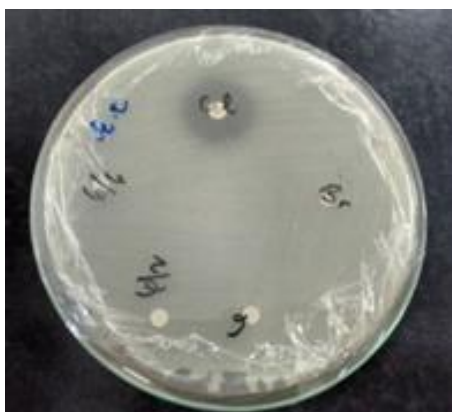
4.2.3 TESTE BIOLÓGICO FRENTE À CEPAS DE *Staphylococcus Aureus* E *Escherichia Coli*.

Para a realização do teste de antibiograma inicialmente preparou-se o meio de cultura com ágar Müller Hinton na concentração de 38 g/L. O meio de cultura foi levado à autoclave a 121°C durante 15 minutos, em seguida plaqueado em placas de petri de vidro com 140x15mm. As placas foram mantidas em estufa com temperatura controlada a 35°C por 24 horas.

Para inócuo utilizou-se as cepas-padrão ATCC 25923 *S. aureus* e ATCC 25312 *E. coli*.

Em um tubo de ensaio estéril contendo solução fisiológica introduziu colônias até atingir a turbidez de 0,5 na escala de Mc Farland para ambas as bactérias. Posteriormente essa solução foi dispersa sobre o meio de cultura com auxílio de swab estéril e aplicou-se a técnica de difusão em discos (Figura 5) contendo soluções de DAPMs e DHPMs nas concentrações de 12,5, 25,0 e 50,0 µg/mL.

Figura 8. Teste de antibiograma pela técnica de difusão em discos



Fonte: arquivo pessoal

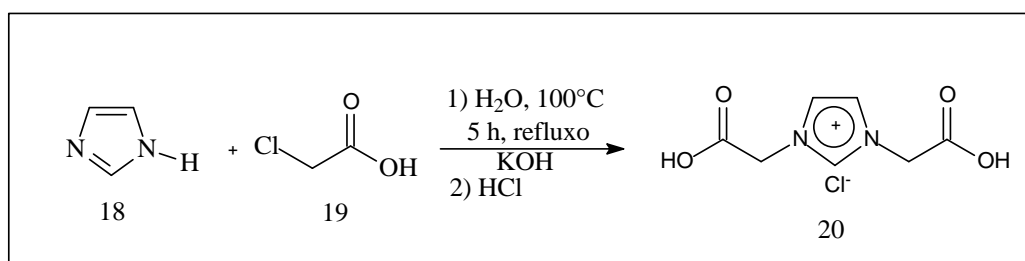
As placas com o inócuo foram mantidas em estufa durante 24 horas e então realizou-se a medição dos halos, como comparativo utilizou-se discos com Clorofenicol e Gentamicina.

4.3 SÍNTESE DO CATALISADOR

4.3.1 Síntese do 1,3-bis(carboximetil)- 1*H*-imidazólio (diácido de Imidazol).

A síntese de um catalisador LI funcionalizado por HPAs foi através da reação entre o diácido de imidazol e ácido fosfortungstico hidratado $H_3O_{40}PW_{12}\cdot H_2O$. Para tanto, inicialmente realizou-se a síntese do diácido de imidazol (Esquema 8).

Esquema 8. Esquema representativo da síntese do catalisador diácido imidazol.

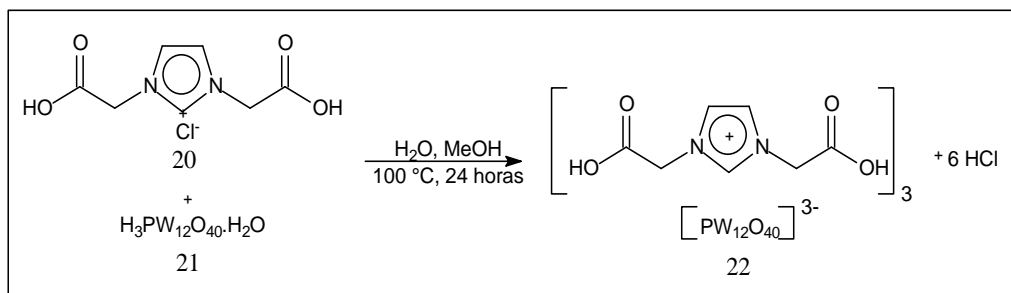


Em balão de fundo redondo adaptado com sistema de refluxo, foram adicionados 6,8 g de imidazol (18) (0,1 mol) em 80 mL de água. Lentamente foi acrescentado a essa solução aquosa 9,45 g de ácido monocloroacético (19) (0,2 mol) e 5,6 g de hidróxido de potássio (0,1 mol). A mistura foi agitada durante 5 horas sob refluxo e o pH da solução foi controlado adicionando uma solução 5M de KOH até pH 10-12. Posteriormente foram adicionados HCl aquoso (1M) na mistura resultante até que o pH permanecesse entre 2-3. Uma amostra branca e cristalina (20) foi obtida após a evaporação de todo o solvente em rotaevaporador. Foi obtido 100% de rendimento.

4.3.2 Síntese do diácido de HPW

Para a síntese do 1,3-bis(carboximetil)-1*H*-imidazólio com HPW (chamado aqui no trabalho de diácido de HPW, que é um LI funcionalizado por HPAs) reagiu-se o diácido de imidazol sintetizado inicialmente com o ácido fosfortungstico hidratado $H_3O_{40}PW_{12}\cdot H_2O$ da marca Sigma Aldrich (Esquema 9).

Esquema 9. Esquema representativo da síntese do catalisador diácido de HPW.

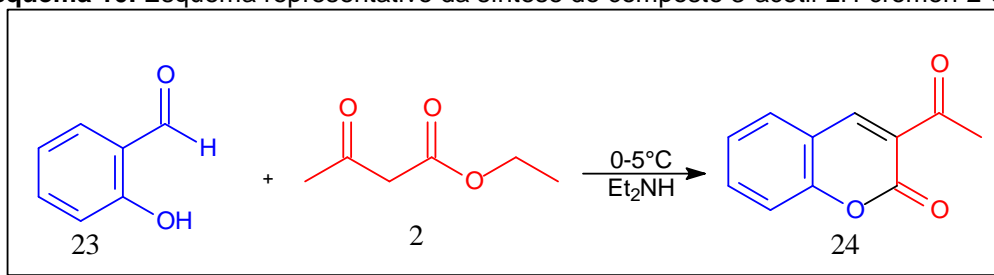


Em um tubo de *Schlenk* selado foram adicionados 1 mmol (2,880 g) de ácido fosfortungstico hidratado $\text{H}_3\text{O}_{40}\text{PW}_{12}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (21) e 3 mmol (0,6618 g) de diácido imidazol $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$ (20), 1 mL de água e 4 mL de MeOH. O sistema deve ser em tubo *Schlenk* para evitar a oxidação do catalisador por contato com oxigênio. O banho foi mantido aquecido e sob agitação a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 horas. Após o término da reação o sistema foi evaporado até a secura em evaporador rotatório. Foi obtido um sólido branco com 89% de rendimento.

4.3.2 Síntese da 3-acetil-2H-cromen-2-ona

Com o propósito de sintetizar diferentes derivados de DHPM's, utilizou-se como um dos reagentes de partida a 3-acetilcumarina (Esquema 10) como um carbonilado para a síntese das DHPM's via reação de Bigineli-like.

Esquema 10. Esquema representativo da síntese do composto 3-acetil-2H-cromen-2-ona.



Em balão de fundo redondo, foram adicionados salicinaldeído (25 mL, 0,204 mol) e acetoacetato de etila (33,3 mL, 0,255 mol). A mistura foi mantida de 0 a $5\text{ }^\circ\text{C}$, em banho de gelo. Após 10 minutos de agitação, foram adicionados 5 mL de dietilamina gota a gota e sob agitação constante. A

mistura reacional foi agitada por aproximadamente 30 minutos. O produto foi recristalizado com etanol e obteve-se 91% da 3-acetilcumarina (34,669g).

4.4 AVALIAÇÃO DAS MELHORES CONDIÇÕES PARA A REAÇÃO DE BIGINELLI-LIKE.

A avaliação das melhores condições reacionais para Biginelli-like foi desenvolvida em 5 etapas, em que inicialmente realizou-se o processo de estudo da temperatura ideal para a reação, em que através da variação da temperatura na reação de 40°C a 120°C, determinou-se que a melhor temperatura foi 80°C.

Na segunda etapa analisou-se qual o melhor catalisador, utilizou-se diferentes tipos de catalisadores ácidos, básicos, LIs e sem catálise. Os catalisadores utilizados para determinar essa etapa foram imidazol, MAI.Cl^- , FeCl_3 , CuCl_2 , TEBAC, DABCO, $\text{SnCl}_2.2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2.6\text{H}_2\text{O}$, diácido de imidazol, $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3.6\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 , HPW, diácido de HPW e sistema sem catalisador. Contudo, definiu-se que o melhor catalisador para tal reação é o diácido de HPW.

Na terceira etapa determinou-se a quantidade de catalisador ideal para a reação de Biginelli-like, variando-se de 10 a 80 mg do catalisador diácido de HPW. Em que o melhor resultado foi utilizando 50 mg do catalisador.

Na quarta etapa determinou-se o tipo de solvente ideal para a reação de Biginelli-like, foram testados solventes polares e apolares (próticos e apróticos). Os mesmos foram H_3COH , H_3CCN , CH_2Cl_2 , tolueno, hexano, BMI.BF_4 , BMI.BF_6 . A reação também foi realizada na ausência de solvente, onde foi determinado que sem solvente a reação se procedeu em menor tempo e apresentava melhor rendimento.

Na quinta etapa determinou-se o tempo de reação, ou seja, foram testados tempos reacionais variando-se de 15 minutos a 4 horas de reação. A reação com 15 minutos foi o tempo gasto para que as reações sem solventes precipitem completamente, enquanto que as reações com 4 horas de duração foram as com solventes.

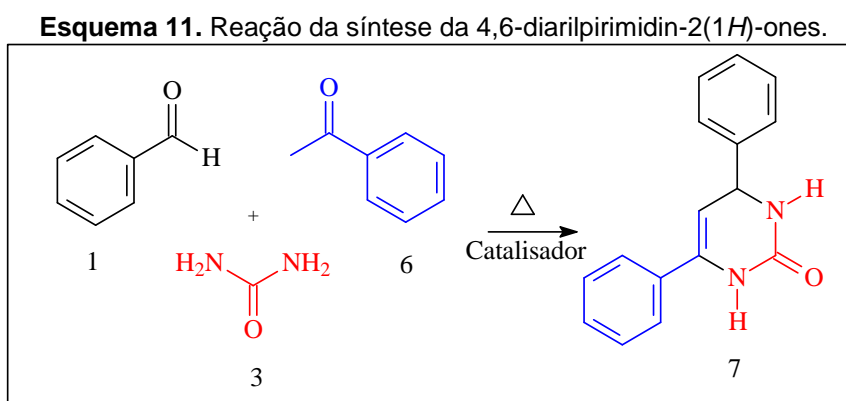
Todos os compostos sintetizados precipitaram. O processo de isolamento e purificação se deu através da filtração a vácuo e lavagem do produto com etanol gelado. Utilizou-se etanol gelado e a quente para recristalização dos produtos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No decorrer desse trabalho foram testadas variadas condições reacionais, tais como temperatura, catalisadores, solventes, tempo de reação e substratos. Ao todo foram sintetizados 12 compostos os quais são mais detalhados a seguir. Os produtos obtidos foram caracterizados através da análise de dados de IV, RMN.

5.1 ESTUDO DAS MELHORES CONDIÇÕES PARA A REAÇÃO DE BIGINELLI-LIKE

A primeira etapa do estudo caracterizou-se pela escolha do catalisador. Nesse processo foram montados sistemas semelhantes, com os mesmos reagentes de partida e em proporções equimolares. Inicialmente o composto de partida foi o 4,6-diarilpirimidin-2(1H)-ones (7), a parte de estudo das melhores condições reacionais foram desenvolvidas exclusivamente nesta reação. Utilizou-se como reagentes de partida o benzaldeído (1 mmol), a acetofenona (1 mmol) e uréia (1 mmol), utilizando catalisador e na presença ou ausência de solvente via multicomponente e *in situ* (Esquema 11).



Os sistemas se diferenciaram pelo tipo de catalisador que foi utilizado em cada um dos mesmos. Pesou-se quantidades iguais para cada tipo de catalisador, ou seja, 50mg de cada um para os seus respectivos sistemas. Todos os sistemas reacionais foram mantidos a uma temperatura de 80°C em

refluxo e agitação de acordo com o tempo de gasto para precipitação do produto. Após a reação os produtos foram secos e tiveram o rendimento determinado (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados das reações com variados tipos de catalisadores.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)	Tempo (min)
1	Sem catalisador	28	240
2	Imidazol	33	120
3	MAI.Cl ⁻	14	120
4	FeCl ₃	2	120
5	CuCl ₂	8	120
6	TEBAC	40	120
7	DABCO	4	120
8	SnCl ₂ .2H ₂ O	14	120
9	CoCl ₂ . 6H ₂ O	-	120
10	Diácido imidazol	22	120
11	Ce(NO ₃) ₃ .6 H ₂ O	-	120
12	ZnCl ₂	7	120
13	HPW	-	120
14	Diácido de HPW	88	15

*1 mmol de benzaldeído, 1 mmol acetofenona , 1mmol ureia, sem solvente, 50mg catalisador, 80°C.

O único catalisador atuou no meio de forma eficiente foi o diácido de HPW, que além de apresentar um excelente rendimento aumentou significativamente a velocidade da reação, ou seja, a reação sem catalisador ocorreu em 240 minutos e a catalisada por diácido de HPW ocorreu em apenas 15 minutos.

A segunda etapa definiu-se qual a melhor temperatura para que ocorra a síntese das DAPM's. Nesta etapa foram montados sistemas similares, variando-se somente a temperatura entre 40°C a 120°C. Através da relação entre o rendimento e o consumo energético do meio reacional, foi possível determinar que a melhor temperatura para a síntese das DAPM's foi 80°C (Tabela 2) nas condições estabelecidas.

Tabela 2. Rendimento da reação em função da temperatura

Entrada	Temperatura (°C)	Rendimento(%)
1	40	46
2	50	60
3	60	74
4	70	80
5	80	88
6	90	88
7	100	85
8	110	77
9	120	-*

* 1mmol benzaldeído, 1mmol acetofenona, 1mmol ureia, 50 mg de diácido de HPW, sem solvente e tempo fixo de 15 minutos.

Com o aumento da temperatura ocorreu o aumento do rendimento reacional até a temperatura de maior rendimento em 90°C, acima dessa temperatura observou-se o decréscimo do rendimento. Observou-se também que com temperaturas acima de 100°C ocorreu carbonização parcial a total dos produtos, caracterizado pela mudança de coloração e enrijecimento do mesmo. Outro problema encontrado com temperaturas elevadas foi à dificuldade para isolamento e purificação do produto, em que mesmo com várias etapas de recristalização o catalizador ficou aderido ao produto.

Contudo, a temperatura de 80°C é preferível, visto que, o consumo energético é menor, o rendimento é tão eficiente quanto à temperatura a 90°C e o processo de isolamento e purificação é favorecido nessa temperatura.

A terceira etapa determinou-se a quantidade do catalisador diácido de HPW mais eficiente para a síntese das DHPM's, o mesmo foi escolhido entre os demais catalisadores por apresentar mais que o dobro do rendimento dos demais catalisadores. A partir disso, foram montados sistemas semelhantes mantendo as mesmas condições reacionais, entretanto variou-se apenas a quantidade em massa do catalisador de 10 a 80 mg de acordo com a tabela 3, expressa em função do rendimento de cada sistema em relação ao tempo de 15 minutos de reação.

Tabela 3. Rendimento da reação em função da variação da quantidade do catalisador diácido de HPW

Entrada	Catalisador (mg)	Rendimento (%)
1	10	29
2	20	45
3	30	55
4	40	64
5	50	88
6	60	69
7	70	68
8	80	68

* 1 mmol benzaldeído, 1 mmol acetofenona, 1mmol ureia, sem solvente, 15 minutos, 80°C

Através da análise da quantidade de catalisador observou-se que com o aumento da concentração do catalisador, a reação ocorria em uma maior velocidade, porém em uma concentração muito alta do catalisador há o inconveniente de um menor rendimento, em função dos LIs em maiores quantidades formarem agregados diminuindo sua interação com os reagentes presentes no meio reacional. Além do mais, tem-se uma maior dificuldade em isolamento do produto, visto que, o catalisador fica aderido ao produto. Contudo, ocorre uma maior geração de resíduos químicos, tendo-se em vista que é necessário um maior gasto de solventes para o isolamento do produto.

A quarta etapa determinou-se o solvente ideal para a Síntese das DAPM's e DHPM's, tomando-se por base que alguns dos solventes em questão são voláteis, os sistemas foram montados em refluxo com recirculação de água refrigerada para minimizar perda de solvente por evaporação.

Através das análises dos dados ficou evidente que os solventes polares apresentam melhor rendimento que os apolares, isso fica mais claro comparando-se, por exemplo, o metanol e acetonitrila que são solventes polares prótico e aprótico respectivamente apresentaram melhores rendimentos que as reações com tolueno e hexano que são solventes apolares (Tabela 4).

Tabela 4. Rendimento da reação em função do solvente orgânico.

Entrada	Solvente	Rendimento (%) [*]
1	Sem solvente	88 [*]
2	Acetonitrila	39
3	Metanol	66
4	Diclorometano	26
5	Tolueno	13
6	Hexano	18
7	BMI.BF ₄	-
8	BMI.BF ₆	-

^{*} 1 mmol benzaldeído, 1 mmol acetofenona, 1mmol ureia, 50 mg catalisador de diácido de HPW, durante 180minutos, exceto a sem solvente que foi com 15 minutos 80°C.

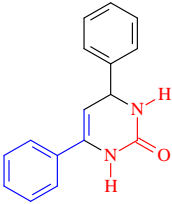
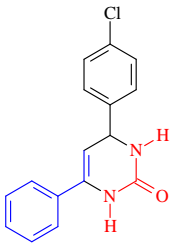
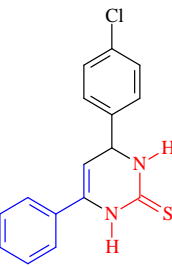
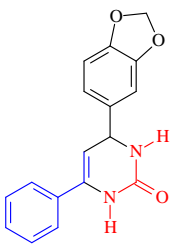
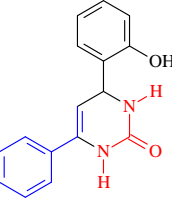
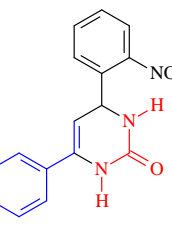
Ao submeter sistemas reacionais a vários tipos de solventes orgânicos evidenciou-se que a reação se procede melhor e em menor tempo em condições livres de solventes. Além disso, a reação com solvente orgânico se processa ao decorrer de 180 minutos enquanto que a em condições livres de solvente a mesma reação se processa em 15 minutos. Conclui-se também que os solventes polares próticos favorecem rendimentos mais significativos que os polares apróticos ou apolares.

Após avaliar todas as etapas de estudo das melhores condições reacionais, concluiu-se que o sistema ideal para a síntese das DAPM's e DHPM's deve ser submetido a aquecimento com temperatura a 80°C, sob agitação constante, catalisado por diácido de HPW e em condições livres de solvente, durante 15 minutos.

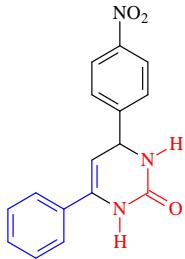
Após determinar o sistema ideal para tais reações, montou-se 12 sistemas com substratos diferentes com o intuito de obter produtos distintos. A variação de aldeídos com diferentes grupos ativantes e desativantes, promoveu a síntese de produtos com núcleos semelhantes. Porém, diferenciam-se por suas estruturas moleculares e principalmente por efeitos ativantes ou desativantes provocados grupamentos neles presentes.

Ao todo foram sintetizados 12 compostos dentre eles 7 derivados DAPM's já relatados na literatura e 5 compostos distintos derivados de DHPM's inéditos na literatura. Os mesmos são apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Derivados de DAP's sintetizados após avaliação metodológica

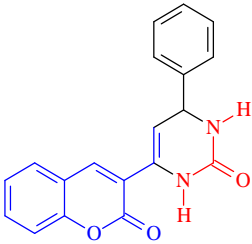
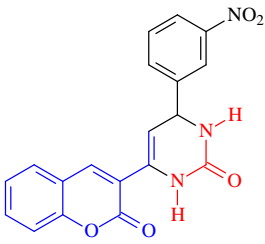
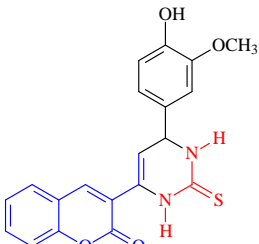
Entrada	Produto	Rendimento
1	 7	88%
2	 25	70%
3	 26	21%
4	 27	40%
5	 28	40%
6	 29	50%

Continuação da tabela 5. Derivados de DAP's sintetizados após

avaliação metodológica		
7	 <p style="text-align: center;">30</p>	45%

Após a síntese dos derivados com acetofenona, optou-se por utilizar outro equivalente de carbonilado derivado de cumarina (Tabela 6), uma vez que as cumarinas são alvos sintéticos e muitas apresentam propriedades biológicas.

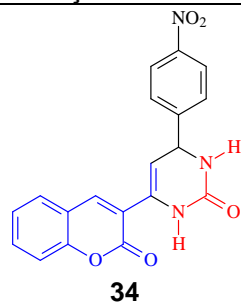
Tabela 6. Derivados de DHPM's sintetizados após avaliação metodológica

Entrada	Produto	Rendimento
1	 <p style="text-align: center;">31</p>	62%
2	 <p style="text-align: center;">32</p>	56%
3	 <p style="text-align: center;">33</p>	36%

Continuação da tabela 6. Derivados de DHPM's sintetizados após

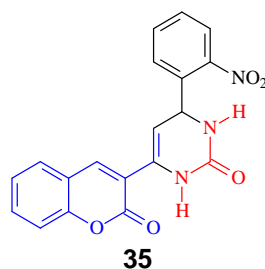
avaliação metodológica

4



45%

5



50%

Os grupamentos doadores ou retiradores de elétrons podem aumentar ou diminuir a reatividade dos aldeídos tornando-os mais ou menos eletrofilicos, isso ocorre de acordo com a funcionalidade do grupamento, o grupo desativante (NO_2) retiram elétrons do anel aromático através de ressonância, que por consequência torna a carbonila mais eletrofílica, implicando em uma maior reatividade do aldeído em questão. Semelhante a isso o grupo desativante (Cl^-) também torna o aldeído mais reativo, porém, se dá através de efeitos indutivos.

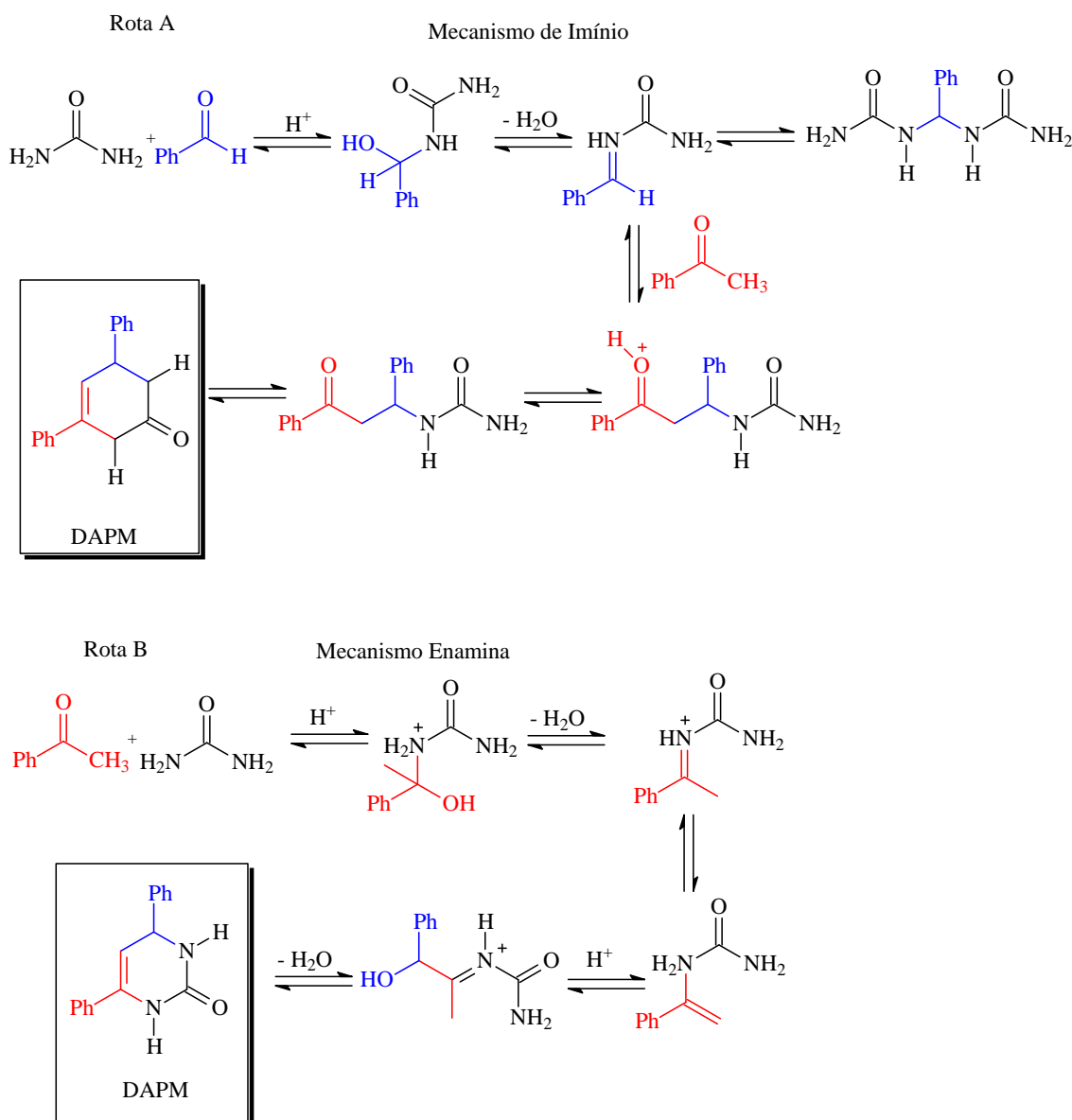
Entretanto, os grupos doadores de elétrons (OCH_3 , OH) também através de ressonância promove uma maior densidade eletrônica no anel aromático, o que torna a carbonila do aldeído menos eletrofílica, promovendo uma menor reatividade do aldeído com o nucleófilo.

Os derivados sintetizados apresentaram melhores rendimentos quando se utilizou como reagentes de partida aldeídos com grupamentos retiradores de elétrons, isso pode ser justificado devido os mesmos aumentar a reatividade do aldeído tornando-o mais eletrofílico.

Entretanto, efeitos ativantes ou desativantes não são pontos cruciais na determinação de rendimento de uma reação, outros fatores tais como efeitos estérico podem influenciar diretamente no rendimento final de uma síntese orgânica.

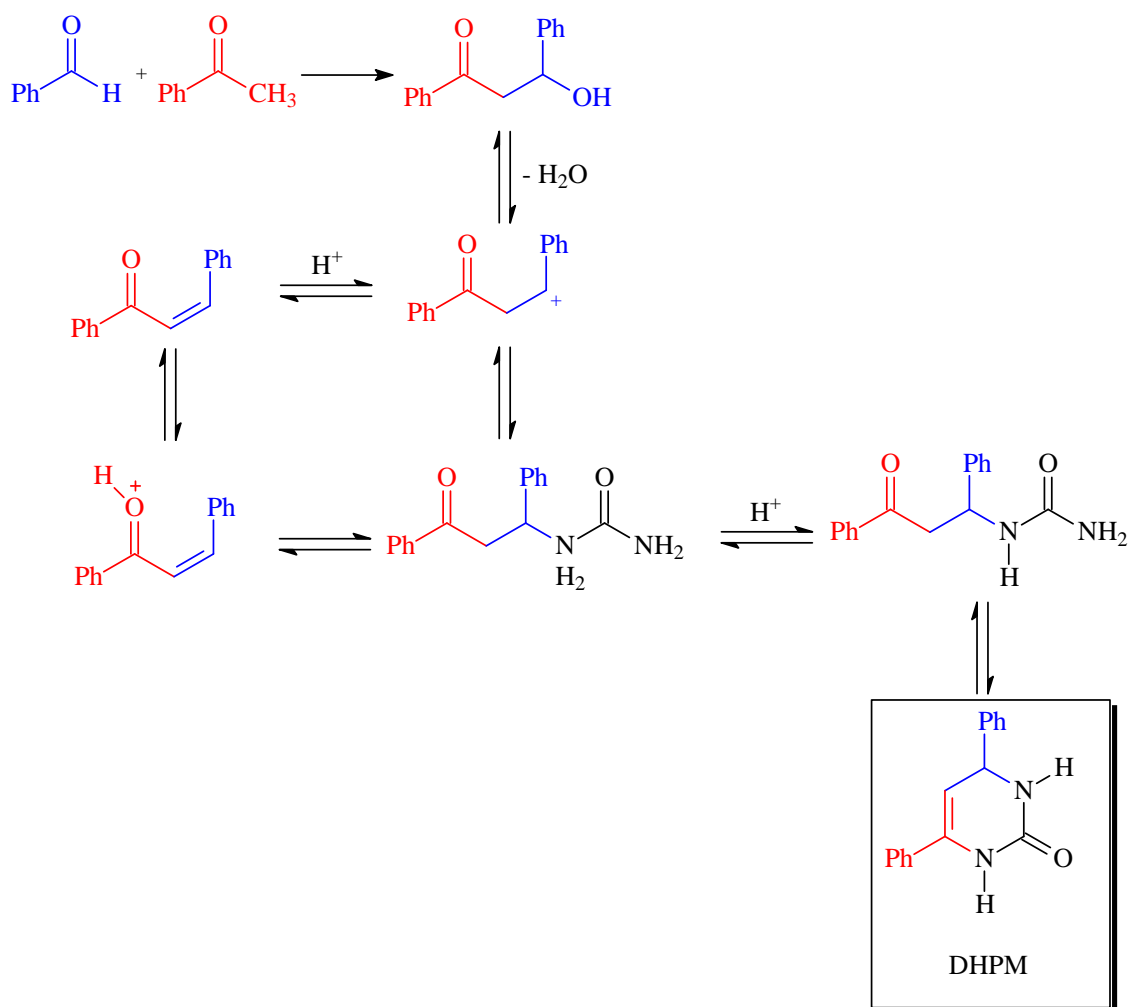
Um dos fatores que mais influencia no rendimento da reação é o efeito do catalisador no meio reacional, que é o diferencial do presente trabalho. O uso de LI está se destacando como uma alternativa em catálise, uma vez que são recicláveis e rendimentos bons dos produtos. Há três possíveis mecanismos distintos em que a reação pode ocorrer, via íon imínio (rota A), via enamina (rota B) ou via Knoevenagel (rota C).

Esquema 12. Possíveis mecanismos para reações de Biginelli-like.



Rota C

Mecanismo Knoevenagel



Fonte: Adaptado de RAMOS, 2012.

Contudo as reações de Biginelli-like catalisada por um HPA funcionalizado por um LI pode ocorrer de acordo com o esquema acima, outros fatores que podem determinar qual rota o mecanismo pode ocorrer é relacionado a reatividade dos reagentes.

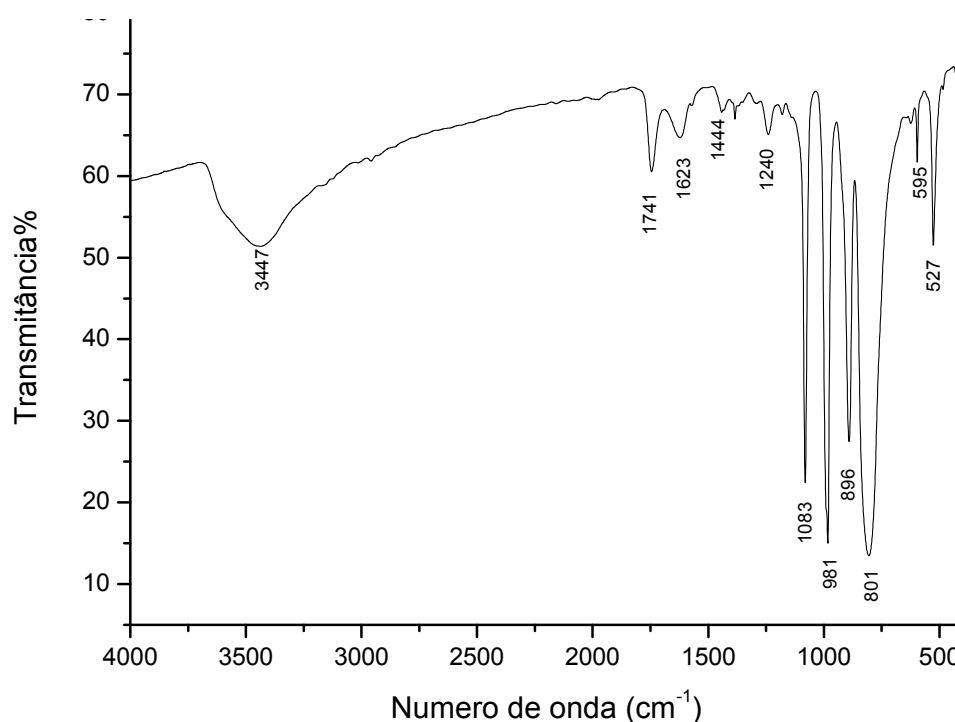
Através dos dados obtidos conclui-se também que reações de Biginelli-like em que se emprega ureia como reagente de partida, apresentam melhores rendimentos em relação à tioureia. Isso pode ser explicado pela reatividade dos reagentes em questão. Os dois reagentes em questão são parecidos, se diferenciam apenas pelos átomos ligados ao carbono, ureia (O) e tioureia (S).

Entretanto, o átomo de Oxigênio é um átomo duro e mais eletronegativo que o de enxofre, o que torna a ureia mais reativa do que a tioureia.

6. CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS

6.1. Caracterização do catalisador

Figura 9. Espectro de IV do diácido de HPW (KBr, cm^{-1}).



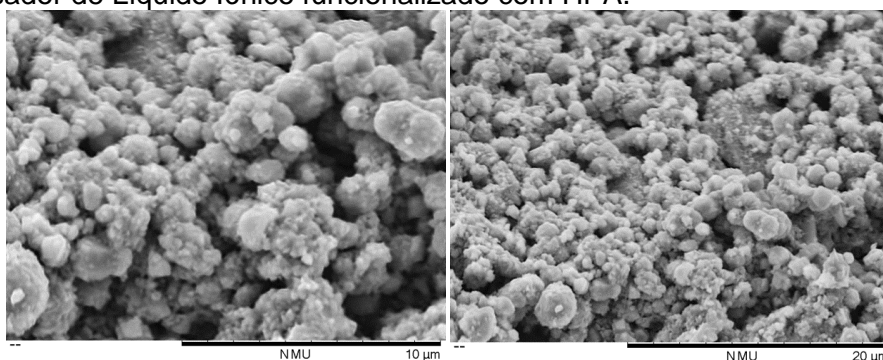
A manutenção da estrutura de Keggin do material sintetizados foi verificada por FTIR. As bandas de impressão digital do HPW, presentes entre 1083 e 527 cm^{-1} , estão relacionadas com os seis tipos de ligações dos oxigênios existentes no ânion, sendo observadas em 1083 (ν as P-O); 961 (ν as W=O terminal); 896 (ν as W-O vértice-W); 801 (ν as W-O aresta-W); 595 (δ O-P-O) e 525 cm^{-1} (ν as W-O-W). Muito embora, a posição exata dessas bandas seja influenciada pelo grau de hidratação do ânion de Keggin e o tipo de cátion de compensação (MISONO, 1985).

Além das bandas do HPA, observa-se: 3646-3244 (ν OH), 1742 (ν C=O do ácido carboxílico), 1623 e 1444 (C=C aromático).

Além do IV foi utilizado também a microscopia eletrônica de varredura (MEV). O MEV pode ser acoplado o sistema de EDS (*Energy Dispersive System*), o qual possibilita determinação da composição qualitativa e semiquantitativa das amostras, a partir da emissão de raios X característicos. O limite de detecção é da ordem de 1%, mas pode variar de acordo com as especificações utilizadas durante a análise, como o tempo de contagem. Uma das vantagens da utilização do MEV/EDS é a rapidez e facilidade na preparação das amostras.

As análises ampliadas obtidas para as amostras supracitadas revelaram uma superfície irregular. Observou-se a formação de agregados não uniformes (Figura 7).

Figura 10. Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura de amostras do catalisador de Líquido Iônico funcionalizado com HPA.



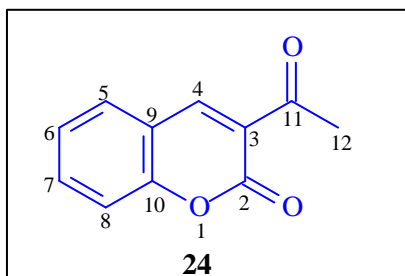
Fonte: arquivo pessoal.

Para o material impregnado, observa-se a dispersão do HPA na superfície do suporte, através de pequenos cristalitos dispersos na estrutura do LI. Pode-se observar unidades repetidas do material sintetizado.

A utilização do MEV como técnica complementar mostra-se de grande importância e versatilidade, tanto para o estudo da microestrutura, possibilitando a obtenção de imagens com alta resolução, como também o estudo de propriedades do material e sua análise química.

6.2 CARACTERIZAÇÃO 3-ACETIL-2H-1-BENZOPIRAN-2-ONA

Figura 11. 3-Acetil-2H-1-benzopiran-2-ona



Sólido amarelo com 91% de rendimento (34.669g, 0.184mol), P.F 122-123 °C (Literatura P.F 121-125 °C) (ARSHAD et al., 2011).

Dados espectroscópicos:

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3027 ($\nu =\text{CH}-$), 2926 ($\nu =\text{CH}$ aromático), 2845 ($\nu -\text{CH}_3$), 1739 ($\nu \text{C}=\text{O}$ de RCOOAr), 1678 ($\nu \text{Ar-CO-R}$), 1610, 1549 e 1455 ($\nu \text{C}=\text{C}$ de Ar), 1367 (γCH_2), 1293 (γCH_3), 1212 ($\nu \text{C-O-C}$), 982 ($\gamma \text{C-H}$ de Ar), 760 ($\gamma \text{CHde Alceno}$) (anexo Figura 24, página 83)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ , ppm): 8.63 (s, 1H, H4), 7.72 – 7.77 (t, 5H, H6 e H7, $J=2.5$ Hz), 7.39 - 7.45 (m, 5H, H8 e H5, $J=3.0$ Hz) (anexo Figura 25, página 84).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , ppm): 195.4 (C11), 158.8 (C2), 155.0 (C10), 147.4 (C4), 134.9 (C7), 131.2 (C5), 125.3 (C6), 124.7 (C8), 118.5 (C9), 116.5 (C3), 30.4 (C12) (anexo Figura 26, página 85).

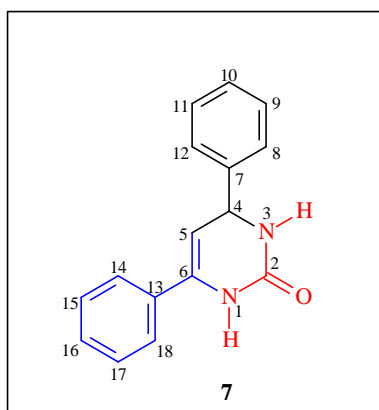
Tabela 7. Principais dados do derivado 3-acetilcumarina em espectroscopia de IV e RMN de ^1H , ^{13}C .

Valores obtidos		Valores da literatura	
RMN (δ em ppm, J em Hz) ^a		RMN (δ em ppm, J em Hz) ^a	
^{13}C	^1H	^{13}C	^1H
2: 159.1	4: 8.63 (s, 1H)	2:159.1	4: 8.46 (s, 1 H)
3: 116.6	5,8: 7.39-7.45 (m, 5H, $J=3.0$ Hz)	3:116.6	5,8: 7.63
4: 147.4	6,7: 7.72 – 7.77 (t, 5H, $J=2.5\text{Hz}$)	4:147.4	6,7:7.32
5: 130.2	12: 2.6 (s, 1H)	5:130.2	12:2.68 (s, 3H)
6: 125.0		6:125.0	
7: 134.4		7:134.4	
8: 124.5		8:124.5	
9: 118.2		9:118.2	
10: 155.0		10:155.3	
11: 195.4		11:195.4	
12: 30.5		12: 30.5	

Os dados obtidos de IV e RMN foram comparados com o Arjunan et. al., 2013 e apresentaram resultados semelhantes para o RMN ^{13}C e RMN ^1H . Contudo, a partir da comparação confirmando-se a estrutura do produto.

6.3. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3,4-DIHIDRO-4,6-DIFENIL-2(1H)-PIRIMIDINONA

Figura 12. 3,4-dihidro-4,6-difenil-2(1H)-Pirimidinona



O produto 3,4-dihidro-4,6-difenil-2(1H)-Pirimidinona apresentou coloração branca, rendimento de 88% (656,4 mg, 2.64 mmol) e PF: 234-238°C. PF literatura: 229-231°C(SAFARI, RAVANDI, 2013).

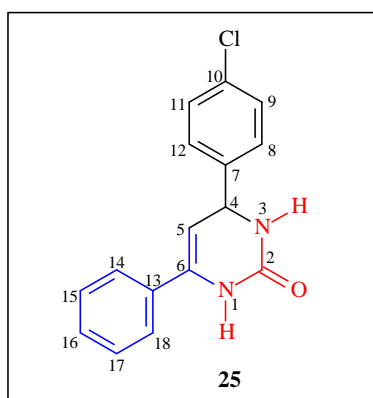
I.V. (KBr, cm^{-1}): 3434, 3297 (ν NH RCONHR'), 1660 (ν C=O N-CO-N'), 1586, 1541 (ν C=C Ar), 1376 (γ CH), 1129 (γ C-H ar), 699 e 589 (γ CHAlceno) (anexo Figura 27, página 86).

RMN ^1H DMSO- d_6 , δ , ppm): 7.95-6.79 (m, 10H, H8, H9, H10, H11, H12, H14, H15, H16, H17 e H18), 6.15 (s, 1H, H5), 5.71 (s, 1H, H4), 5.48 (s, 1H, H1) (anexo Figura 28, página 87).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , ppm): 160.3 (C2), 158.2 (C7), 133.2 (C6), 131.6 (C13), 129.7 (C15, C17, C11 e C9), 129.0 (C16), 128.6 (C10), 127.5 (C14, C18, C8 e C12), 126.5 (C5), 59.5 (C4) (anexo Figura 29, página 88).

6.4. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 6-(4-CLOROFENIL)-3,4-DI-HIDRO-4-FENIL-2(1H)-PIRIMIDINONA

Figura 13. 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1H)-pirimidinona



O derivado 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1H)-pirimidinona apresentou coloração branca, PF. 216-222°C e rendimento bom de 70% (595,8 mg, 2,10 mmol).

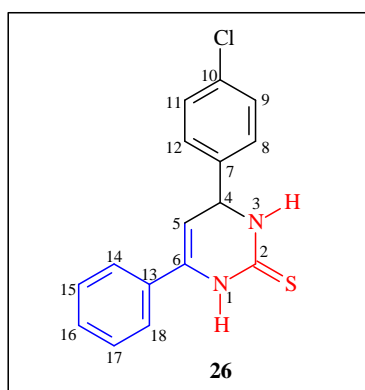
I.V. (ATR, cm^{-1}): 3451, 3304 (ν NH RCONHR'), 1651 (ν C=O N-CO-N'), 1536, 1491 (ν C=C Ar), 1363 (γ CH), 1272 (γ C-H Ar), 1095, 1014 (γ CHAlceno), 757 (ν C-Cl) (anexo Figura 30, página 89)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ , ppm): 7.92-7.28 (m, 9H, H8, H9, H11, H12, H14, H15, H16, H17 e H18), 6.81 (d, 1H, H5, $J=15\text{Hz}$), 6.1 (d, 1H, H4, $J=18\text{Hz}$) (anexo Figura 32, página 91)

RMN ^{13}C (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 158.2 (C2), 137.3 (C7), 133.6 (C6), 129.8 (C13), 129.2 (C10), 129.1 (C9 e C11), 128.6 (C15 e C17), 128.5 (C8 e C12), 128.4 (C16, C14 e C18), 128.3 (C5), 59.1 (C4) (anexo Figura 33, página 92).

6.5 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 6-(4-CLOROFENIL)-3,4-DI-HIDRO-4-FENIL-2(1H)-PIRIMIDINATIONA

Figura 14. 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1H)-pirimidina

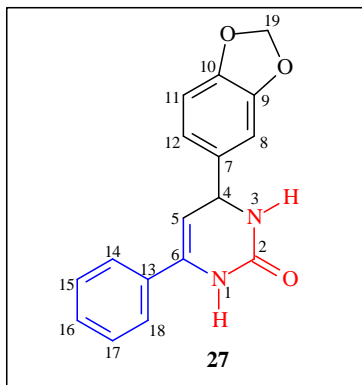


O derivado 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1H)-pirimidina apresentou coloração branca com PF.201-203 °C. O rendimento obtido foi de 21% (188,8 mg, 0,63 mmol).

I.V. (ATR, cm^{-1}): 3428, 3355, 3264 (ν NH RCSNHR'), 3155 (ν =CH), 3046 (ν -CH), 1602, 1521, 1404 (ν C=C Ar), 1360 (ν C=S) 1286 (γ CH), 1162 (γ C-H Ar), 1094, 1013 (γ CHAlceno), 716 (ν C-Cl) (anexo Figura 31, página 89).

6.6. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3,4-DIÍIDRO-4-(1,3-BENZODIOXOL)-6-FENIL-2(1H)-PIRIMIDINONA

Figura 15. 3,4-dihidro-4-(1,3-benzodioxol)-6-fenil-2(1H)-pirimidinona



O derivado 3,4-dihidro-4-(1,3-benzodioxol)-6-fenil-2(1H)-pirimidinona apresentou coloração branca, PF. 240-246°C e rendimento de 40% (353,2 mg, (1,1914 mmol).

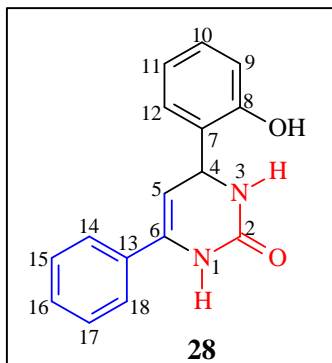
IV. (ATR, cm^{-1}): 3444, 3287 (ν NH RCONHR'), 2892 (ν C-H), 2887 (ν C-H), 1660 (ν C=O N-CO-N'), 1586, 1528, 1489 (ν C=C ar), 1381 (γ CH), 1288 (γ C-H ar), 1233 (ν C-O), 1129, 1035 (γ CHAlceno) (anexo figura 34, página 93).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ , ppm): 7.5 (d, 1H, H11, $J=6\text{Hz}$), 7.28 (s, 1H, H8), 7.09 (d, 1H, H12, $J=6\text{Hz}$), 6.82-6.12 (m, 5H, H14, H15, H16, H17 E H18), 5.9 (s, 1H, H19), 5.6 (s, 1H, H5), 5.4 (s, 1H, H4) (anexo figura 35, página 94)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , ppm): 160.2 (C2) 158.1 (C19), 153.2 (C10), 148.8 (C6), 147.6 (C7), 146.7 (C13), 132.0 (C15 e C17), 129.0 (C16), 119.6 (C12), 109.1 (C14 e C18), 108.2 (C11), 107.0 (C8), 102.8 (C19), 101.4 (C5), 59.4 (C4) (anexo Figura 36, página 95).

6.7. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3,4-DI-HIDRO-4-(2-HIDROXIFENIL)-6-FENIL-2(1H)-PIRIMIDINONA

Figura 16. 3,4-dihidro-4-(2-hidroxifenil)-6-fenil-2(1H)-pirimidinona

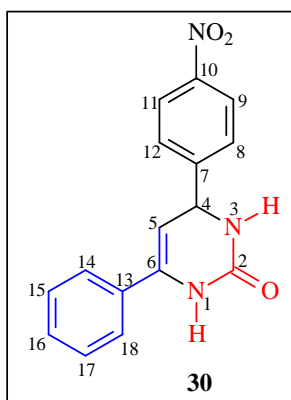


O derivado 3,4-dihidro-4-(2-hidroxifenil)-6-fenil-2(1H)-pirimidinona apresentou coloração amarela, PF. 255-258°C. Rendimento 40% (320,8 mg, 1,2 mmol).

O derivado foi caracterizado através dos dados obtidos pelo espectro de IV. (ATR, cm^{-1}): 3339 (ν NH RCONHR') 3136 (ν O-H), 3004 (ν C-H), 1727 (ν C=O N-CO-N'), 1608, 1543, 1454 (ν C=C Ar), 1381 (γ CH), 1164 (γ C-H Ar) (anexo figura 37, página 96).

6.8. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3,4-DI-HIDRO-4-(4-NITROFENIL)-6-FENIL-2(1H)-PIRIMIDINONA.

Figura 17. 3,4-dihidro-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2(1H)-Pirimidinona

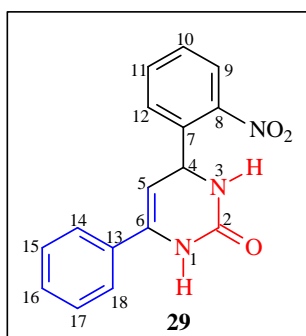


O produto 3,4-dihidro-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2(1H)-Pirimidinona apresentou coloração branca, PF. 176-181 °C. Rendimento 45% (400,0 mg, 1,35 mmol).

IV. (ATR, cm^{-1}): 3459, 3300, (ν NH RCONHR'), 3968 (ν =CH) 1657 (ν C=O N-CO-N'), 1558 (ν N=O), 1514 (ν C=C Ar), 1351 (γ CH), 1279 (γ C-H Ar), 1147, 1097 (γ CH Alceno) (anexo Figura 40, página 99).

6.9. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 4-(2-NITROFENIL)-3,4-DI-HIDRO-6-FENIL-2(1H)-PIRIMIDINONA

Figura 18. 4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidro-6-fenil-2(1H)-Pirimidinona

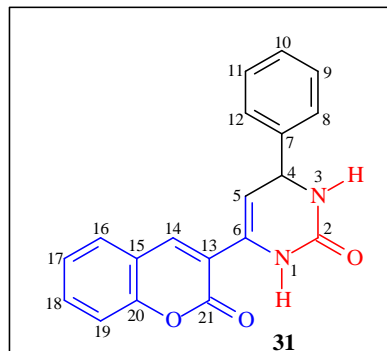


O derivado 4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidro-6-fenil-2(1H)-Pirimidinona apresentou coloração branca, PF. 244-245°C com rendimento de 50% (444,5 mg, 1,5 mmol).

IV. (ATR, cm^{-1}): 3480, 3366, 3298 (ν NH RCONHR'), 3147 (ν =CH) 1653 (ν C=O N-CO-N'), 1594 (ν N=O), 1512 (ν C=C Ar), 1367 (γ CH), 1272 (γ C-H Ar), 1132 (γ CH Alceno) (anexo Figura 38, página 97).

6.10. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 6-(2-OXO-2H-CROMEN-3-IL)-4-FENIL-3,4-DIHDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONA.

Figura 19. 6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona



O derivado 6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona obtido foi um sólido branco com rendimento de 62% (590,6 mg, 1,86 mmol) e PF 243-245°C.

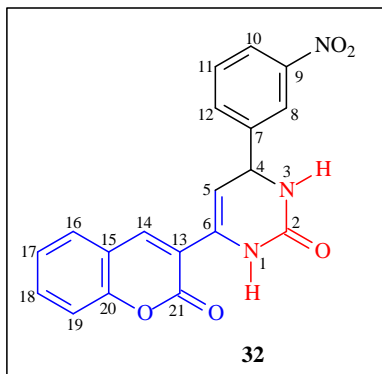
I.V. (KBr, cm^{-1}): 3442 e 3324 ν NH (RCONHR'), 3048 ν (=CH-), 2922 ν =CH (Ar), 1722 ν C=O (RCOOAr), 1680 ν C=O (N-CO-N'), 1596, 1546 e 1453 ν C=C (Ar), 1369 γ CH, 1212 ν C-O-C, 975 γ C-H (Ar), 757 γ CH(Alceno) (anexo Figura 41, página 100).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ , ppm): 7.85-6.57 (m, 10H, H8, H9, H10, H11, H12, H14, H16, H17, H18 e H19), 5.45 (s, 1H, H5), 5.2 (s, 1H, H4) (anexo Figura 42, página 101)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , ppm):157.3 (C21), 148.0 (C2 e C20), 136.3 (C7), 132.6 (C6), 128.4 (C8, C10, C12, C13, C15 e C16), 128.3 (C18 e C19), 124.0 (C5), 56.0 (C4) (anexo Figura 43, página 102)

6.11 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 4-(3-NITROFENIL)-6-(2-OXO-2H-CROMEN-3-IL)-3,4-DIHIROPYRIMIDIN-2(1H)-ONA

Figura 20. 4-(3-nitrofenil)-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona.



Sólido ligeiramente amarelado, com rendimento de 56% (609,0 mg, 1,68 mmol) e PF 169-162°C.

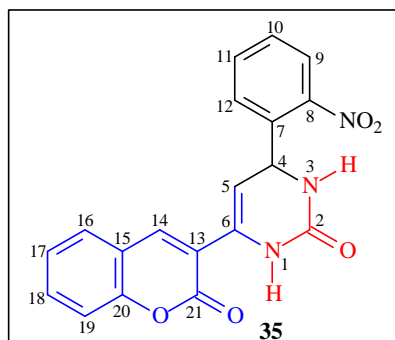
I.V. (KBr, cm^{-1}): 3442 e 3350 ν NH (RCONHR'), 3081 ν (=CH-), 2965 ν =CH (Ar), 1730 ν C=O (RCOOAr), 1663 ν C=O (N-CO-N'), 1596 e 1563 ν C=C (Ar), 1529 ν Ar-NO₂, 1353 γ CH, 1202 ν C-O-C, 975 γ C-H (Ar), 765 γ CH (Alceno) (anexo Figura 44, página 103).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 8.64 (s, 1H, H8), 8.2-7.41 (m, 8H, H10, H11, H12, H14, H16, H17, H18 e H19), 7.06 (d, 1H, H5, $J=9$ Hz), 6.25 (d, 1H, H4, $J=9$ Hz) (anexo Figura 45, página 104).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 158.8 (C21) 158.2 (C2), 155.0 (C20), 148.1 (C9), 147.5 (C17), 145.8 (C6), 134.9 (C12), 133.4 (C11), 131.2 (C17), 130.1 (C15), 128.9 (C14), 125.3 (C16), 124.8 (C19), 121.0 (C8), 118.5 (C10), 116.5 (C5), 59.1 (C4) (anexo Figura 46, página 105).

6.12. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 4-(2-NITROFENIL)-6-(2-OXO-2H-CROMEN-3-IL)-3,4-DIHIROPYRIMIDIN-2(1H)-ONA.

Figura 21. 4-(2-nitrofenil)-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona.

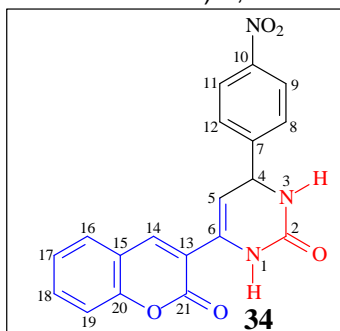


O derivado 4-(2-nitrofenil)-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona obtido foi um sólido branco e rendimento de 50% (543,7 mg, 1,5 mmol) com PF 239-241°C.

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3479 e 3443 ν NH (RCONHR'), 3298 ν =CH-, 3363 ν =CH (Ar), 1731 ν C=O (RCOOAr), 1674 ν C=O (N-CO-N'), 1601 e 1523 ν C=C (Ar), 1364 ν Ar-NO₂, 1204 ν C-O-C, 966 γ C-H (Ar), 770 γ CH(Alceno) (anexo Figura 52, página 112).

6.13. CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 4-(4-NITROFENIL)-6-(2-OXO-2H-CROMEN-3-IL)-3,4-DIHIROPYRIMIDIN-2(1H)-ONA

Figura 22. 4-(4-nitrofenil)-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona.



O derivado 4-(4-nitrofenil)-6-(2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona obtido foi um sólido branco com rendimento de 45% (489,4 mg, 1,35 mmol) e PF 245-250°C.

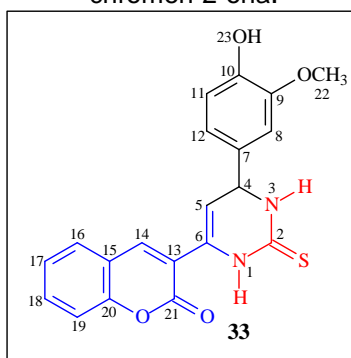
I.V. (KBr, cm^{-1}): 3444 e 3319 ν NH (RCONHR'), 3074 ν (=CH-), 2963 ν =CH (Ar), 1723 ν C=O (RCOOAr), 1666 ν C=O (N-CO-N'), 1608 e 1560 ν C=C (Ar), 1512 ν Ar-NO₂, 1338 γ CH, 1204 ν C-O-C, 983 γ C-H (Ar), 762 γ CH(Alceno) (anexo Figura 50, página 109).

RMN ¹H (DMSO-*d*6, δ , ppm): 8.41 (d, 2H, H9 e H11, $J=9$ Hz, 8.24-7.39 (m, 7H, H8, H12, H14, H16, H17, H18 e H19), 5.87 (s, 1H, H5), 5.51 (s, 1H, H4) (anexo Figura 51, página 110).

RMN ¹³C (DMSO-*d*6, δ , ppm): 158.8 (C21) 158.2 (C2), 155.0 (C20), 151.1 (C10), 147.5 (C7), 146.9 (C6), 140.5 (C12), 134.9 (C11), 131.2 (C17), 131.0 (C15), 127.7 (C14), 125.3 (C16), 124.6 (C19), 123.7 (C8), 118.5 (C9), 116.5 (C5), 59.2 (C4) (anexo Figura 52, página 111).

6.14 CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO 3-[6-(4-HIDROXI-3-METOXIFENIL)-2-TIOXO-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIMIDIN-4-IL]-2*H*-CHROMEN-2-ONA.

Figura 23. Estrutura do 3-[6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-2*H*-chromen-2-ona.



Sólido branco com rendimento 36% de (392,6 mg, 1.08 mmol) e PF 98-99°C.

I.V. (KBr, cm^{-1}): 3382 cm^{-1} ν NH (RCSNHR'), 3265 cm^{-1} ν OH, 3023 cm^{-1} ν (=CH-), 2932 cm^{-1} ν =CH (Ar), 1739 cm^{-1} ν C=O (RCOOAr), 1676 cm^{-1} ν C=S (N-CS-N'), 1614 cm^{-1} , 1560 cm^{-1} e 1452 cm^{-1} ν C=C (Ar), 1362 cm^{-1} γ CH, 1299 cm^{-1}

$^1\nu$ C-O-C (Éster), 1261 cm^{-1} ν R₂C=S, 1201 cm^{-1} ν C-O-C (Éter), 1156 cm^{-1} ν C-OH (Álcool), 976 cm^{-1} γ C-H (Ar), 760 cm^{-1} γ CH (Alceno) (anexo Figura 47, página 106).

RMN ^1H (DMSO-*d*6, δ , ppm): 7.95 (d, 1H, H11, $J=6$ Hz), 7.93 (d, 1H, H12, $J=6$ Hz), 7.78-7.72 (m, 4H, H17 e H18), 7.46-7.39 (m, 5H, C5, C8, C14, C16 e C19), 6.99 (s, 1H, H22), 6.96 (s, 3H, H4) (anexo Figura 48, página 107).

RMN ^{13}C (DMSO-*d*6, δ , ppm): 158.8 (C21) 155.0 (C2), 153.4 (C20), 147.4 (C10), 134.9 (C9), 131.2 (C7), 129.1 (C6), 125.3 (C12), 124.7 (C11), 118.5 (C16, C17, C18, C18 e C19), 116.5 (C13 e C15), 115.8 (C14), 111.0 (C5), 56.0 (C4), 56.0 (C22) (anexo Figura 49, página 108).

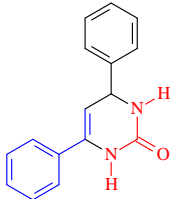
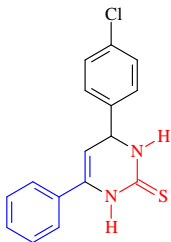
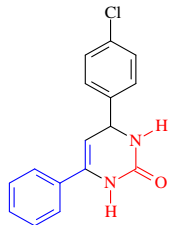
6.13 RESULTADOS DOS TESTES COM *Artemia Salina* E ANTIBIOGRAMA

Para a realização dos testes com *A. salina* inicialmente criou-se um ambiente artificial com as condições estabelecidas pela literatura para promover a eclosão dos cistos.

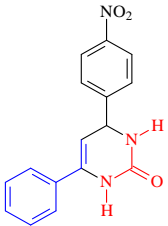
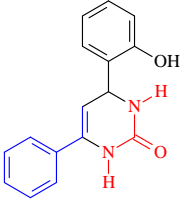
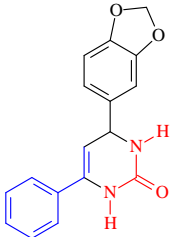
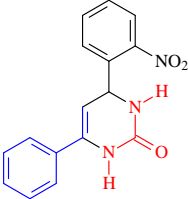
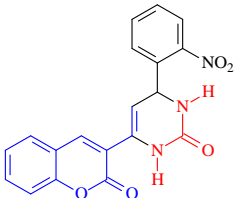
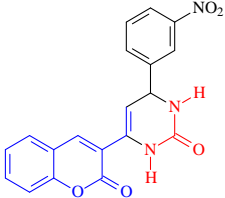
Neste processo utilizou-se uma 500 mL de uma solução salina com concentração de 35,5g/L e pH 8,65. O sistema foi oxigenado artificialmente por uma bomba de aquário e mantido sob efeito de luz constante por 48 horas.

Após a eclosão dos cistos e formação dos náuplios, os testes foram realizados em triplicata com 3 concentrações diferentes 12,5, 25,0 e 50 µg/mL em tubos de ensaios contendo 10 náuplios em cada. Após 24 horas realizou-se a contagem e a partir disso determinou-se a DL₅₀ para cada composto. O calculo da dose letal (DL₅₀) foi realizado com intervalo de confiança de 99%, determinados pelo programa de Probitos e inseridos na Tabela 8.

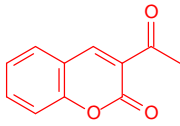
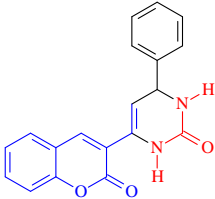
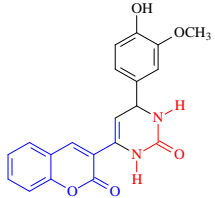
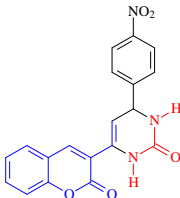
Tabela 8. Resultado dos TAS com relação as DL₅₀ para determinar a toxicidade dos derivados de DAPM's e DHPM's.

Entrada	Composto	DL ₅₀ (µg/mL)	Toxicidade
1	 7	762,46	Baixa Toxicidade
2	 26	182,78	Moderadamente tóxico
3	 25	71,99	Altamente tóxico

Continuação tabela 8. Resultado dos TAS com relação as DL₅₀ para determinar a toxicidade dos derivados de DAPM's e DHPM's.

4	 <p>30</p>	41,43	Altamente tóxico
5	 <p>28</p>	53,05	Altamente tóxico
6	 <p>27</p>	45,49	Altamente tóxico
7	 <p>29</p>	297,98	Moderadamente tóxico
8	 <p>35</p>	391,50	Baixa Toxicidade
9	 <p>32</p>	297,97	Moderadamente tóxico

Continuação tabela 8. Resultado dos TAS com relação as DL₅₀ para determinar a toxicidade dos derivados de DAPM's e DHPM's.

10	 24	5000	Baixa Toxicidade
11	 31	5170	Baixa Toxicidade
12	 33	212,79	Moderadamente tóxico
13	 34	570,47	Baixa Toxicidade

Observa-se que os compostos das entradas 10 e 11 foram atóxicos; os produtos das entradas 1, 7, 8, 9 e 13 exibiram baixa toxicidade; entradas 2 e 12 moderadamente tóxicos e as entradas 3, 4, 5 e 6 são altamente tóxicos.

Correlacionando os valores de DL₅₀ com possíveis atividades, Dolabela (1997) afirma que substâncias com DL₅₀ estiverem na faixa de 80µg/mL < DL₅₀ > 250µg/mL podem apresentar atividade tripanomicida, por outro lado, substâncias com toxicidade DL₅₀ > 145µg/mL podem apresentar atividade antitumoral. Diante disso, os compostos das entradas: 2 e 12 são compostos com possível potencial para atividade antitumoral.

Em geral, acredita-se que derivados com alta toxicidade contra *A. salina* podem sugerir um alto potencial para as atividades antibacteriana, antifúngica, parasiticida, larvicida e outras atividades biológicas, sendo, portanto, muito útil a utilização deste ensaio no direcionamento de estudos mais detalhados na busca de substâncias ativas em sistemas biológicos.

O ensaio com *Artemia salina* demonstrou que os produtos obtidos via reação de Biginelli-like são compostos com possíveis atividades biológicas, confirmando que a classe dos derivados de Biginelli são potenciais a fármacos.

Além do ensaio com *Artemia salina* também realizou-se testes de antibiograma em discos para verificar se os derivados de Biginelli apresentam ação antiótica, porém os testes frente à *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* não apresentaram halos de inibição quando submetidos aos derivados sintetizados. Comprovando que os derivados de DAPMs e DHPMs não apresentam ação antibiótica frente às cepas analisadas.

7. CONCLUSÃO

Neste projeto desenvolveu-se uma metodologia simples para a síntese inédita de um catalisador heteropoliácido do tipo Keggin, que forneceu uma rota catalítica alternativa muito eficaz na síntese DHPM's e DAPM's. Por se tratar de um organocatalisador atóxico e facilmente separável do produto final, torna-se ainda mais apreciável e ecologicamente correto.

Devido as reações representadas aqui serem livres de solventes orgânicos torna-se um rota sintética mais viável, mais segura e menos poluentes. Toda via, o solvente é utilizado somente para isolamento e purificação dos compostos, no caso o utilizou-se etanol que é de fácil acesso de baixo custo e pouco tóxico, sendo, portanto mais fácil o tratamento dos resíduos químicos formados.

Os compostos heterocíclicos sintetizados nesta pesquisa, são inéditos na literatura, onde acredita-se que os mesmos podem apresentar ação biológicas, tomando-se por base que as alguns compostos provenientes da reações do tipo Biginelli clássica apresentam atividade biológica, correlaciona-se aos compostos sintetizados por apresentarem núcleos heterocíclicos semelhantes.

Através dos dados expostos neste trabalho evidenciou-se que as reações multicomponentes do tipo Biginelli-like é uma metodologia simples e eficiente para a síntese de DAPMs e DHPMs. A mesma proporciona reações com excelentes rendimentos, por se tratar de RMC acarreta uma menor quantidade de resíduos e subprodutos formados, conseqüentemente se enquadra nos princípios da química verde.

A elucidação dos compostos em questão se deu por RMN ^1H , ^{13}C e 2D, comprovando as estruturas dos compostos sintetizados através da reação de Biginelli-like.

Através dos ensaios de avaliação biológica frente a *A. salina* ficou comprovada a toxicidade de alguns dos derivados, porém os ensaios em antibiograma por técnica de difusão de discos confirmou que os derivados não apresentam potencial antibiótico frente à *Staphylococcus áureos* e *E. coli*.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, L. S. Síntese e Caracterização do Ácido 12-Tungstofosforico, $H_3PW_{12}O_{40}.nH_2O$, Suportado em Carbono Ativado. **Tese de mestrado em química**. UNB, p. 4-8, 2012.

ALVES, E. G.; VINHOLIS A. H. C.; CASEMIRO L. A.; FURTADO N. A. J. C.; SILVA M. L. A.; CUNHA W. R.; MARTINS C. H. G. Estudo comparativo de técnicos de screening para avaliação da atividade anti-bacteriana de extratos brutos de espécies vegetais de substância puras. **Química Nova**, v. 31, n.5, p.1224-1229, 2008.

ALVIM, H. G. O.; JUNIOR, E. N. S.; NETO, B. A. D. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. **Rsc Advances**, v. 4, p. 54282-54299, 2014.

ARJUNAN, V.; SAKILADEVI, S.; MARCHEWKA, M.K.; MOHAN S. FTIR, FT-Raman, FT-NMR and quantum chemical investigations of 3-acetylcoumarin. **Spectroscopy Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 109, p.79-89, 2013.

ARSHAD, A.; OSMAN, H.; BAGLEY, M. C.; LAM, L. K.; MOHAMAD, H. S.; ZAHARILUDDIN, A. S. M. Synthesis and antimicrobial properties of some new thiazolyl coumarin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 9, p. 3788-3794, 2011.

BARBOSA, C. D. E. S.; CORRÊA, J. R.; MEDEIROS, G. A.; BARRETO, G.; MAGALHÃES, K. G.; OLIVEIRA, A. L.; SPENCER, J.; RODRIGUES, M. O. NETO, B. A. D. Carbon dots (C-dots) from Cow Manure with Impressive Subcellular Selectivity Tuned by Simple Chemical Modification. **Chemistry a European Journal**, v. 21, n. 13, p. 5055-5060, 2015.

BARSA, B. A.; TUNA, B. G.; HERNADEZ, F. J.; HERNANDEZ, L. I.; BAYRAMOGLU, G.; ARICAM, Y.; OZALP, V. C. Staphylococcus aureus detection in blood sample by silica nanoparticle-oligonucleotides conjugates. **Bronsesor and Bioeletronics**, v.36, n.15, p.27-32, 2016.

BERTHOD, A.; RUIZ-ANGEL, M. J.; CARDA-BROCH, S. Ionic liquids in separation techniques, **Journal of Chromatography**. V. 1184, n. 1-2, p. 6-18, 2008.

COCHRAN, J. C.; GILBERT, S. P. ATPase Mechanism of Eg5 in the Absence of Microtubules: Insigth into Microtubule Activation and Allosteric Inhibition by Monastrol. **Biochemistry**, v. 44, n. 50, p. 16633-16648, 2005.

COCHRAN, J. C.; GATIAL, J. E.; KAPOOR, T. M.; GILBERT, S.P. Monastrol Inibition of the Mitotic Kinesin Eg5. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 288, p. 12658-12667, 2005.

CONSORTI, C. S.; SOUZA R. F.; DUPONT, J. Líquidos iônicos contendo o cátion dialquilimidazólio: estrutura, propriedades físico-químicas e comportamento em solução. **Química Nova**, v. 24, n. 6, p. 830-837, 2001.

DOLABELA, M. F.; COSTA, E. S. S.; PÓVOA, M. M.; OLIVEIRA, D. J.; MULLER, A. H. Estudos farmacognósticos, fitoquímicos, atividade antiplasmódica e toxicidade em *Artemia salina* de extrato etanólico de folhas de *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott, Araceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19, n. 4, p. 834-838, 2009.

DOLABELA, M. F. Triagem in vitro para atividade antitumoral e anti *Trypanossoma cruzi* de extratos vegetais, produtos naturais e substâncias sintéticas. 1997. Belo Horizonte. 130 p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

DUPONT, J.; ITHO, T.; LOZANO, P.; MALHOTRA, S. V. B. Environmentally friendly syntheses using ionic liquids. Vol.1. 1ªEd. **CRC Press**, Boca Raton, Florida, p.2, 2014.

FUMINO, K.; DIPL, A. W.; LUGWING, R. Hydrogen Bonding in Protic Ionic Liquids : Reminiscent of Water. **Angewandte Chemie International edition** v. 48, n.17, p. 3184 – 3186, 2009.

FUMINO, K.; WULF, A.; LUDWING, R. The Cation–Anion Interaction in Ionic Liquids Probed by Far-Infrared Spectroscopy. **Angewandte Chemie International edition**, v. 47, n.20, p. 3830 –3834, 2008.

GRAEBIN, C. S.; EIFLER-LIMA, V. L. O uso do forno de microondas na síntese orgânica em fase sólida. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 73-76, 2005.

HERAVI, M.M.; DERIKVAND, F.; RANJBAR, L.; BAMOHARRAM, F. F. $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 18H_2O$, a Green and Reusable Catalyst for the Three-Component, One-Pot Synthesis of 4,6-Diarylpyrimidin-2(1H)-ones Under Solvent-Free Conditions. **Synthetic Communications**, v. 40, n. 9, p. 1256-1263, 2010.

HERAVI, M. M.; RANJBAR L.; DERIKVAND F.; ALIMADADI B. Three-component one-pot synthesis of 4,6-diarylpyrimidin- 2(1H)-ones under solvent-free conditions in the presence of sulfamic acid as a green and reusable catalyst. **Mol Divers**. v. 12, n. 3-4, p. 191-196, 2008.

KHOSROPOUR, A. R.; MOHAMMADPOOR-BALTORK, I.; GHORBANKHANI, H. $Bi(TFA)_3$ immobilized in $[nbpy]FeCl_4$: An efficient catalyst system for the one-pot synthesis of 4,6-diarylpyrimidin-2(1H)-ones. **Catalysis Communications**, v. 7, n. 9, p. 611-738, 2006.

LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. C. "Green chemistry" - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n.1, p.123-129, 2003.

LIANG, B.; WANG, X.; WANG, J. New three-component cyclocondensation reaction: microwave-assisted one-pot synthesis of 5-unsubstituted-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. **Tetrahedron**, v. 63, n. 9, p.1981–1986, 2007.

LIU J. A.; WU F. A.; CHEN L. B.; ZHAO L. A.; ZHAO Z. A.; WANG M. A.; LEI S. Biological evaluation of coumarin derivatives as mushroom tyrosinase inhibitors. **Food Chemistry**, v. 135, p. 2872–2878, 2012.

LUDWING, R.; KRAGL, U. Do We Understand the Volatility of Ionic Liquids? **Angewandte Chemie International edition**, v. 46, n. 35, p. 6582-6584, 2007.

LUO, S.; ZANG, L.; CHENG, J. Functionalized Chiral Ionic Liquids: A New Type of Asymmetric Organocatalysts and Nonclassical Chiral Ligands. **Chemistry an Asian Journal**, v.4, n. 8, p. 1184 – 1195, 2009.

MAJID, H. M.; POORMOHAMMAD.; BEHESHTIHA, N.; BAGHERNEJAD, Y. MALAKOOTI, B. A New Strategy for the Synthesis of 3-Acyl-coumarin Using Mesoporous Molecular Sieve MCM-41 as a Novel and Efficient Catalyst. **Chinese Journal of Chemistry**, v.27, n.5, p. 968 - 970, 2009.

MARÍA, P. D. “Nonsolvent” Applications of Ionic Liquids in Biotransformations and Organocatalysis. **Angewandte Chemie International edition** v. 47, n.37, p. 6960 – 6968, 2008.

MISONO, M.; Heterogeneous Catalysis of Mixed Oxides, Perovskite and Heteropoly Catalysts, *Studies in Surface Science and Catalysis*, Volume 176, 5^a. ed.; Elsevier: Amsterdam, Holanda, 2013, p.104.

MISTRY, S. R.; MAHERIA, K. C. Synthesis of diarylpyrimidinones (DAPMs) using large pore zeolites. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**. v. 355, p. 210-215, 2012.

NANDI, G. C.; SAMAI, S.; SINGHET, M. S. Biginelli and Hantzsch-Type Reactions Leading to Highly Functionalized Dihydropyrimidinone, Thiocoumarin, and Pyridopyrimidinone Frameworks via Ring Annulation with β -Oxodithioesters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 22, p. 7785–7795, 2010.

NETO, B. A. D.; CARVALHO, P. H. P. R.; SANTOS, D. C. B. D.; GATTO, C. C.; RAMOS, L. M.; VASCONCELOS, N. M.; CORREA, J. R.; COSTA, M. B.; OLIVEIRA, H. C. B.; SILVA, R. G. Synthesis, properties and highly selective mitochondria staining with novel, stable and superior benzothiadiazole fluorescent probes. **RSC Advances**, v. 2, n. 4, p. 1524–1532, 2012.

PHUKAN, M.; KALITA, M. K.; BORAH, R. A new protocol for Biginelli (or like) reaction under solvent-free grinding method using Fe (NO₃)₃·9H₂O as catalyst. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 3, n. 4, p. 329-334, 2010.

PLECHKOVA N. V.; SEDDON K. R.; Applications of ionic liquids in the chemical industry. **Royal Society of Chemistry**, v. 37, p. 123-150, 2008.

PRADO, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 738-744, 2003.

RAMOS, L. M.; GUIDO, B. C.; NOBREGA, C. C.; CORRÊA, J. R.; SILVA, R. G.; OLIVEIRA, H. C. B.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; NETO, B. A. D. The Biginelli Reaction with an Imidazolium-Tagged Recyclable Iron Catalyst: Kinetics, Mechanism, and Antitumoral Activity. **Chemistry- a European Journal**, v.19, n.13, 4156–4168, 2013.

RAMOS, L. M.; TOBIO, A. Y. P. L.; SANTOS, M. R.; OLIVEIRA, H. C. B.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; OLIVEIRA, A. L.; NETO, B. A. D. 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** v. 77, n.22, p. 10184–10193, 2012.

REDDY, M. B. M.; PASHA, M. A. Iodine-catalyzed versatile synthesis of 4,6-diarylpyrimidin-2(1h)-ones (DAPMS) via one-pot, multicomponent reaction. **Synthetic Communications**, v. 41, n.13, p. 1875-1880, 2011.

SAFARI, J.; GANDOMI-RAVANDI S. MnO₂-MWCNT nanocomposites as efficient catalyst in the synthesis of Biginelli-type compounds under microwave radiation. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 373, p. 72-77, 2013.

SAHA, S.; JANA, P. P.; GARCIA, C. J. G.; HARMS, K.; NAYEK, H. P. Co-crystallization of Keggin Type Polyoxometalates [HL]₃[PW₁₂O₄₀] and [Ln(DMF)₈][PW₁₂O₄₀] (Ln = La, Dy, Yb) (L = N-(2-hydroxyphenyl)-3-methoxy-salicylideneamine): Syntheses, Structures and Magnetic Properties. **Polyedron**, v. 104, p. 58-62, 2016.

SAINI, A.; KUMAR, S.; SANDHU, J. S. Aluminium(III) halides mediated synthesis of 5-unsustituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via three component Biginelli-like reaction. **Indian journal of chemistry**, v. 46B, n.10, p. 1690-1694, 2007.

SILVA, F. M.; LACERDA, P. S. B.; JONES, J. J. Desenvolvimento sustentável e química verde. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 103-110, 2005.

SON, H.; PARK, S.; BEUCHAT, L. R.; KIM, H.; RYU, J. Inhibition of sthaphylococcus aureus by antimicrobial biofilms formed by competitive exclusion microorganisms on stainless steel. **International of Food Microbiology**, v. 238, n. 5, p. 165-171, 2016.

STRUBING, D.; NEUMANN, H.; KLAUS, S.; HUBNER, S.; BELLER, M. A facile and efficient synthesis of enyne-reaction precursors by multicomponent reactions. **Tetrahedron**, v. 61, n. 48, p. 11333–11344, 2005.

SURESH; SANDHU J. S. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. **Archive for Organic Chemistry**, v. 2012, n. 1, p. 66-133, 2011.

VIEIRA, Y. W. Reações multicomponentes de Diels-alder com para-benzoquinonas: intermediário para sesquiterpenos eudesmanos. **Tese de doutorado em ciências**. UFSCar, p. 9-10, 2010.

XI, G.; LIU, Z. Antioxidant effectiveness generated by one or two phenolic hydroxyl groups in coumarin-substituted dihydropyrazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 68C, n.12, p. 385 - 393, 2013.

ZAHN, S.; UHLIG, F.; THAR, J.; SPICKEMANN, C.; KIRCHNER B. Intermolecular Forces in an Ionic Liquid ([Mmim][Cl]) versus Those in a Typical Salt (NaCl). **Angewandte Chemie International edition** v. 47, n.19, p. 3639 – 3641, 2008.

ZHENG, X.; QIAN, Y.; WANG, Y. 2-Pyrrolidinecarboxylic Acid Ionic Liquid as a Highly Efficient Organocatalyst for the Asymmetric One-Pot Mannich Reaction. **European Journal Organic Chemistry**, v.10, n. 3, p. 515-522, 2010.

WANG, Z. T.; XU, W. L.; XIA. C. G; WANG, H. Q. Novel Biginelli- like three-component cyclocondensation reaction: efficient synthesis of 5-unsubstitued 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 42, p. 7951–7953, 2004.

Anexos

Figura 24. Espectro de IV FT (KBr, cm^{-1}) da 3-Acetil-2H-1-benzopirano-2-ona

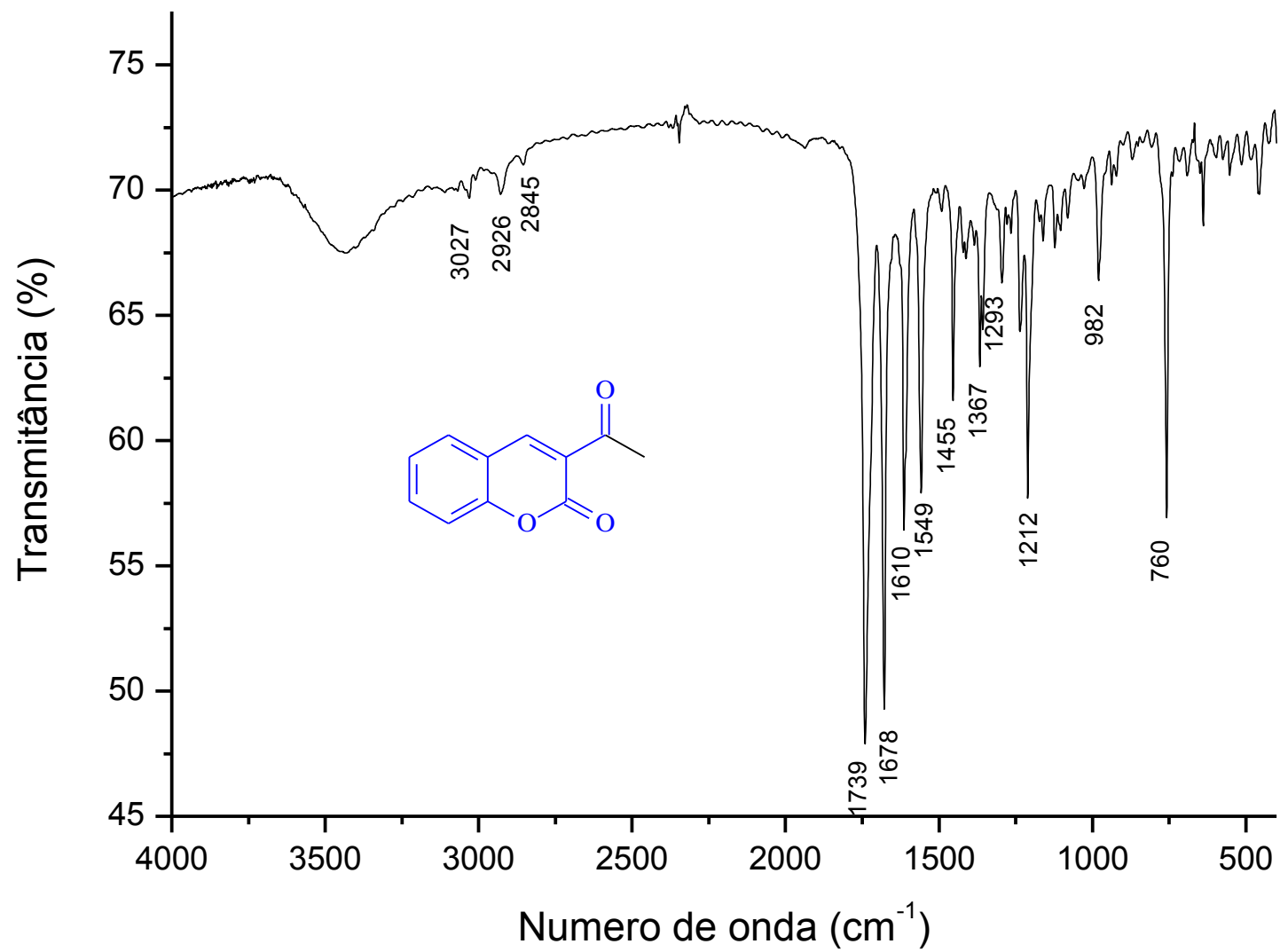


Figura 25. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6) da 3-Acetil-2H-1-benzopirano-2-ona

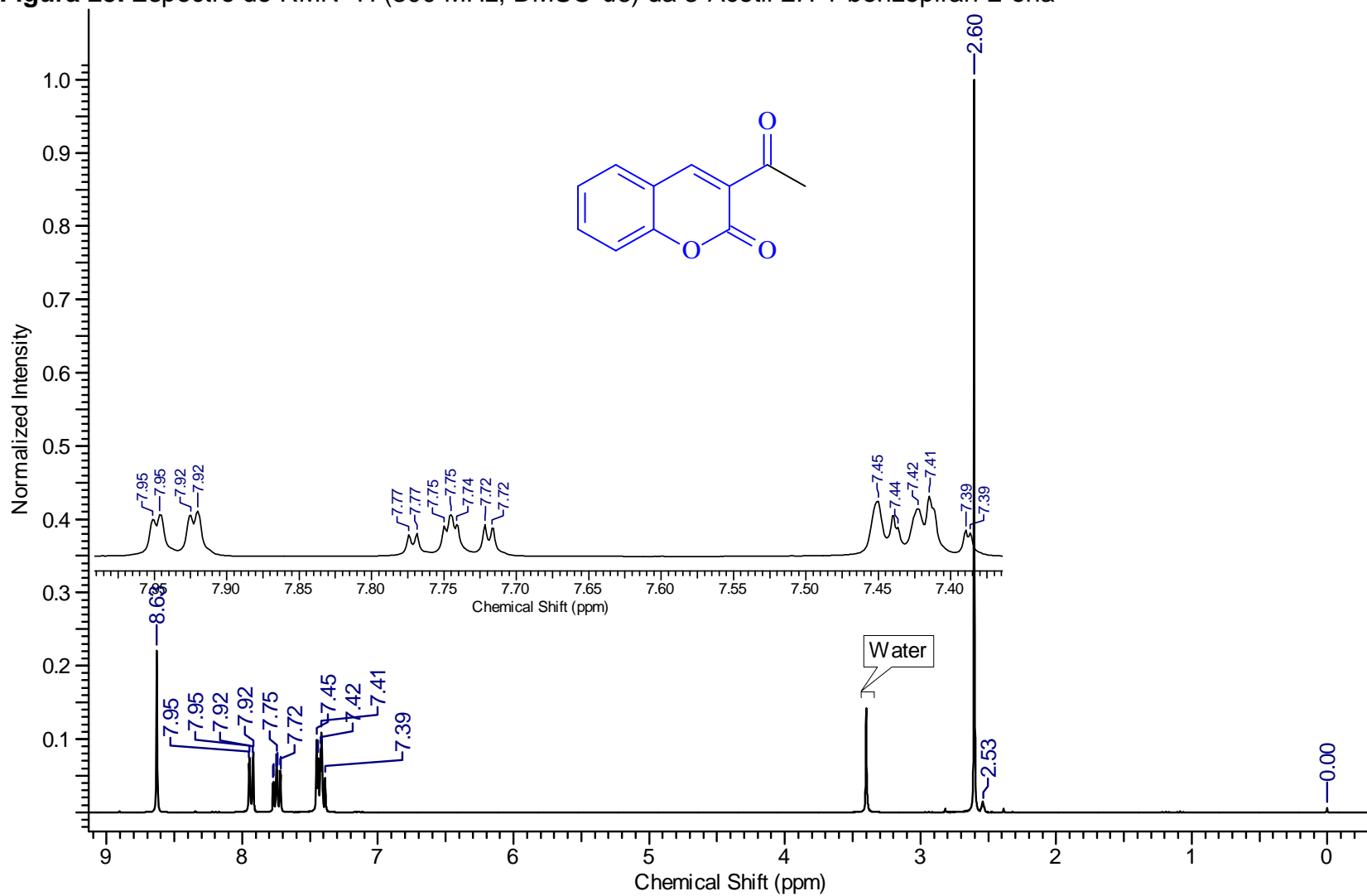


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO- d_6) da 3-Acetil-2H-1-benzopiran-2-ona

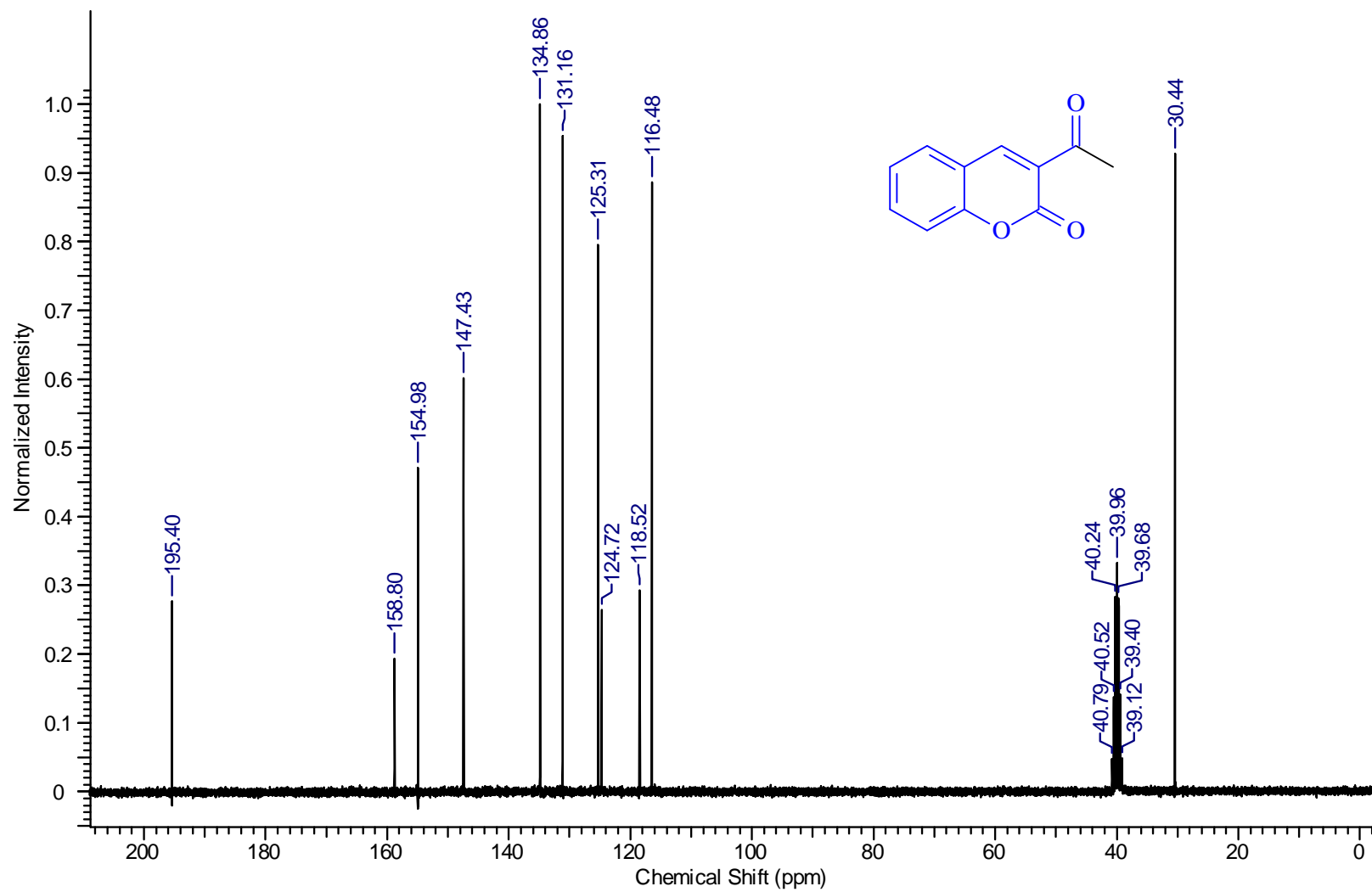


Figura 27. Espectro de IV da 3,4-dihidro-4,6-difenil-2(1H)-Pirimidinona (KBr, cm^{-1})

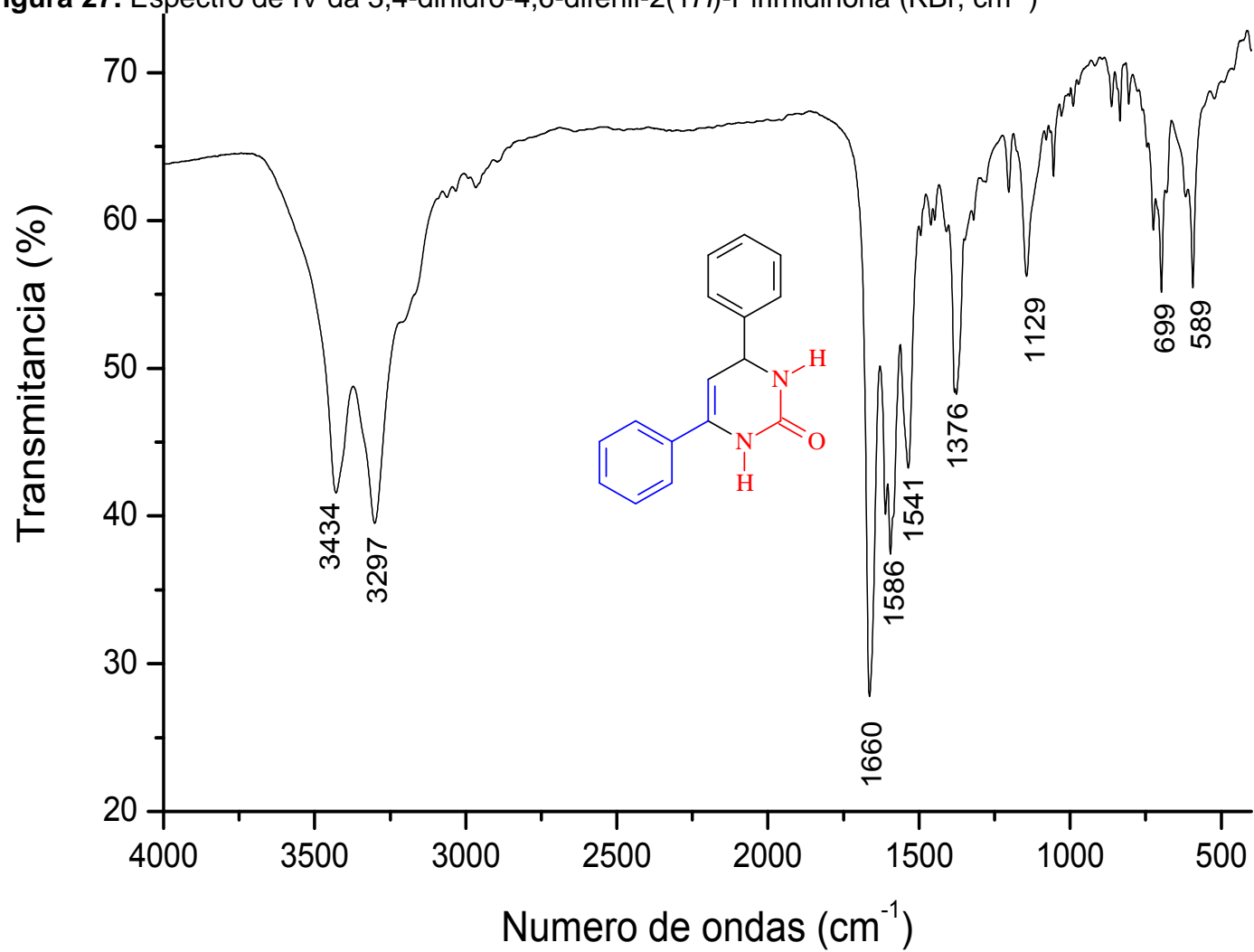


Figura 28. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) da 3,4-dihidro-4,6-difenil-2(1*H*)-Pirimidinona (KBr, cm^{-1})

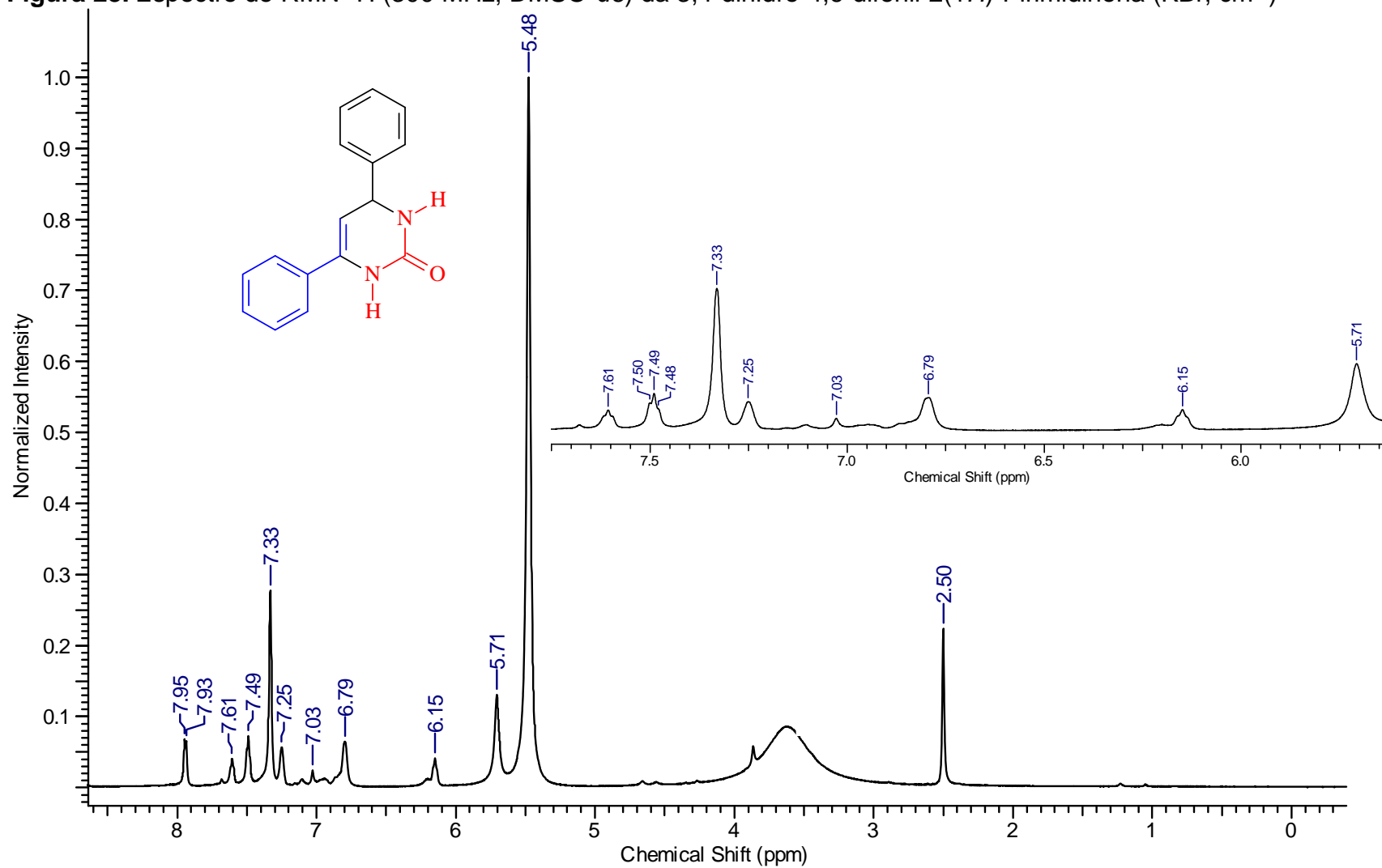


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO- d_6) da 3,4-dihidro-4,6-difenil-2(1H)-Pirimidinona

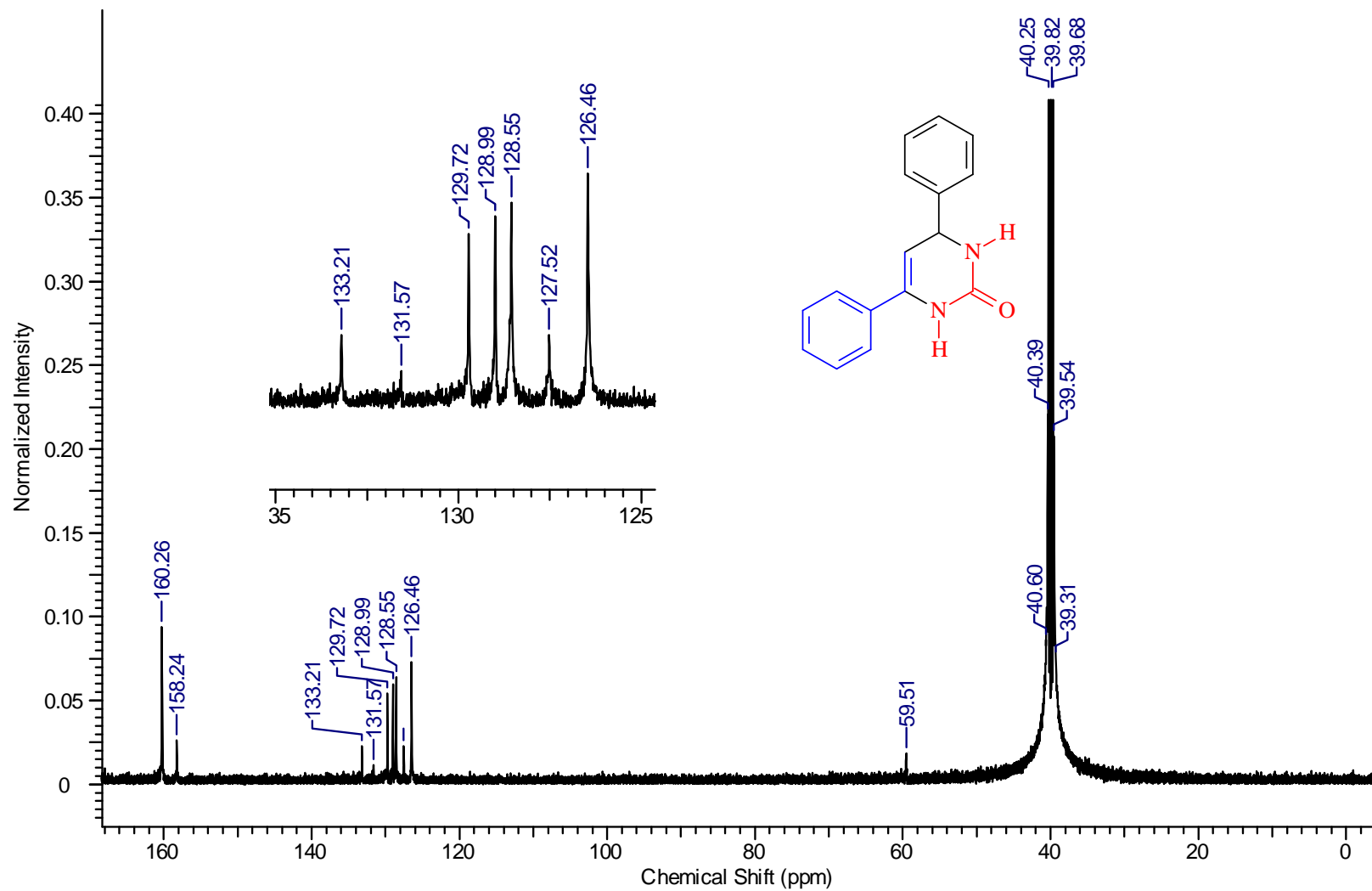


Figura 30. Espectro de IV do 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1H)-Pirimidinona (ATR, cm^{-1}).

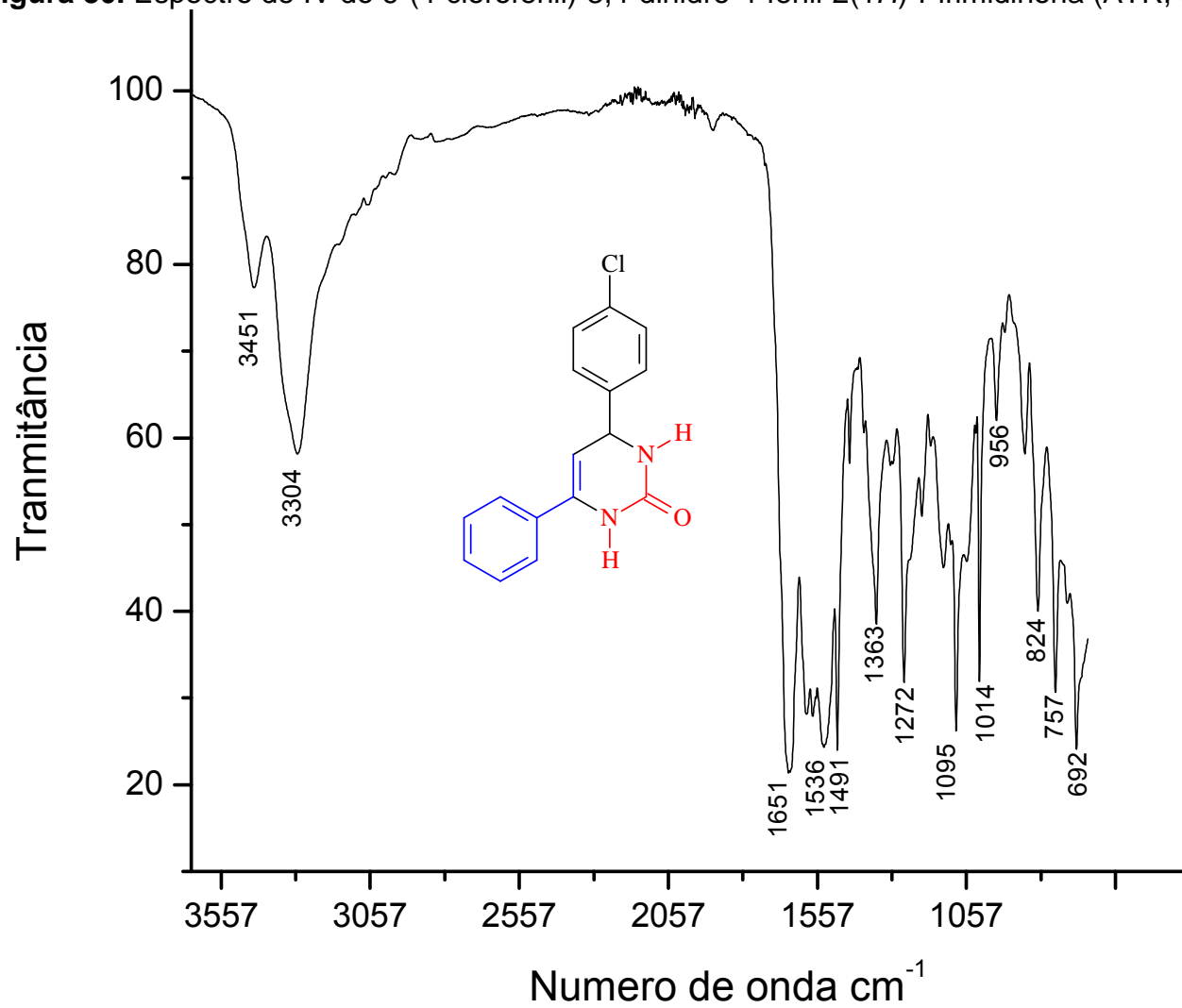


Figura 31. Espectro de IV do 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1H)-Pirimidina (ATR, cm^{-1}).

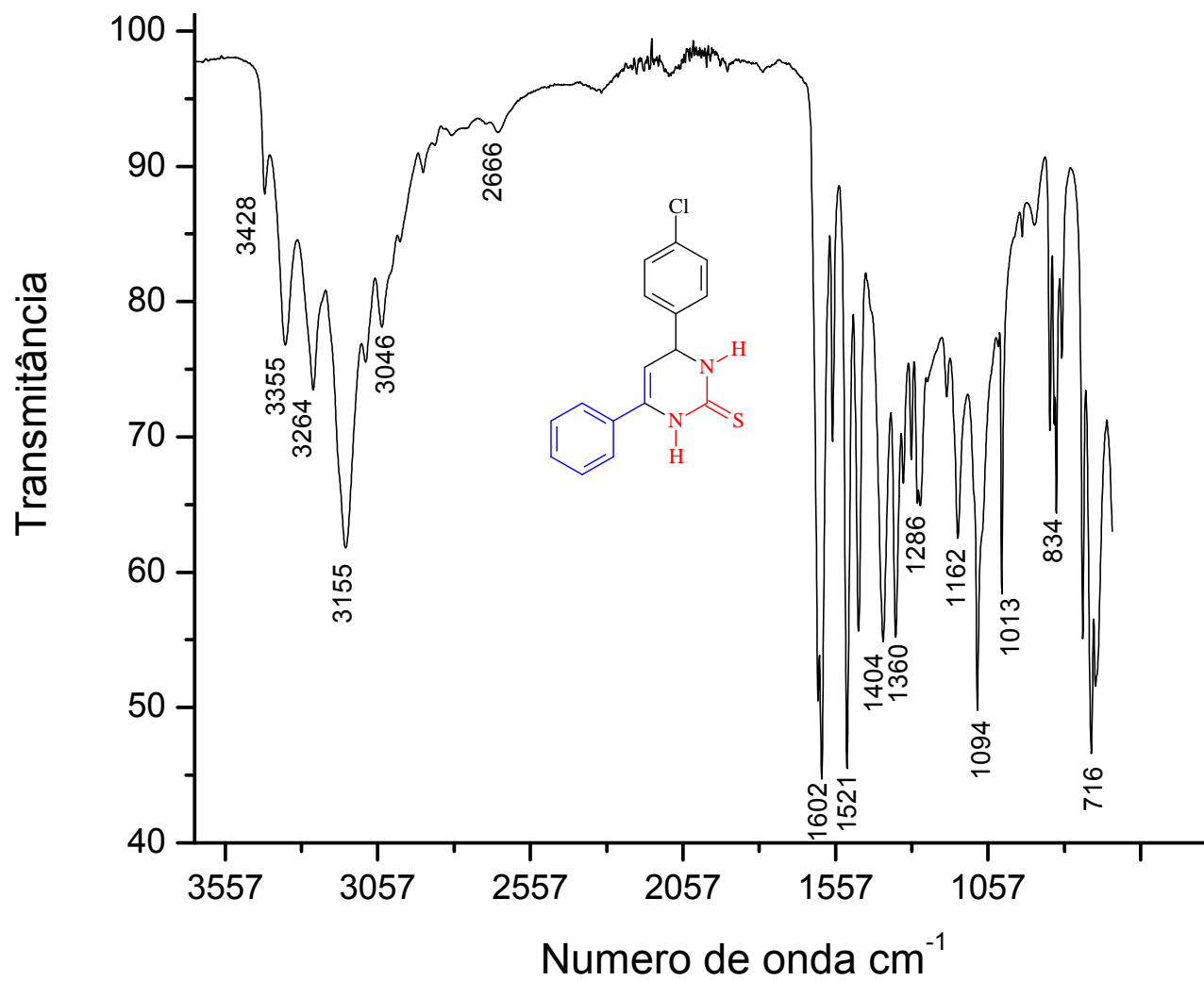


Figura 32. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) do 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1H)-Pirimidinona

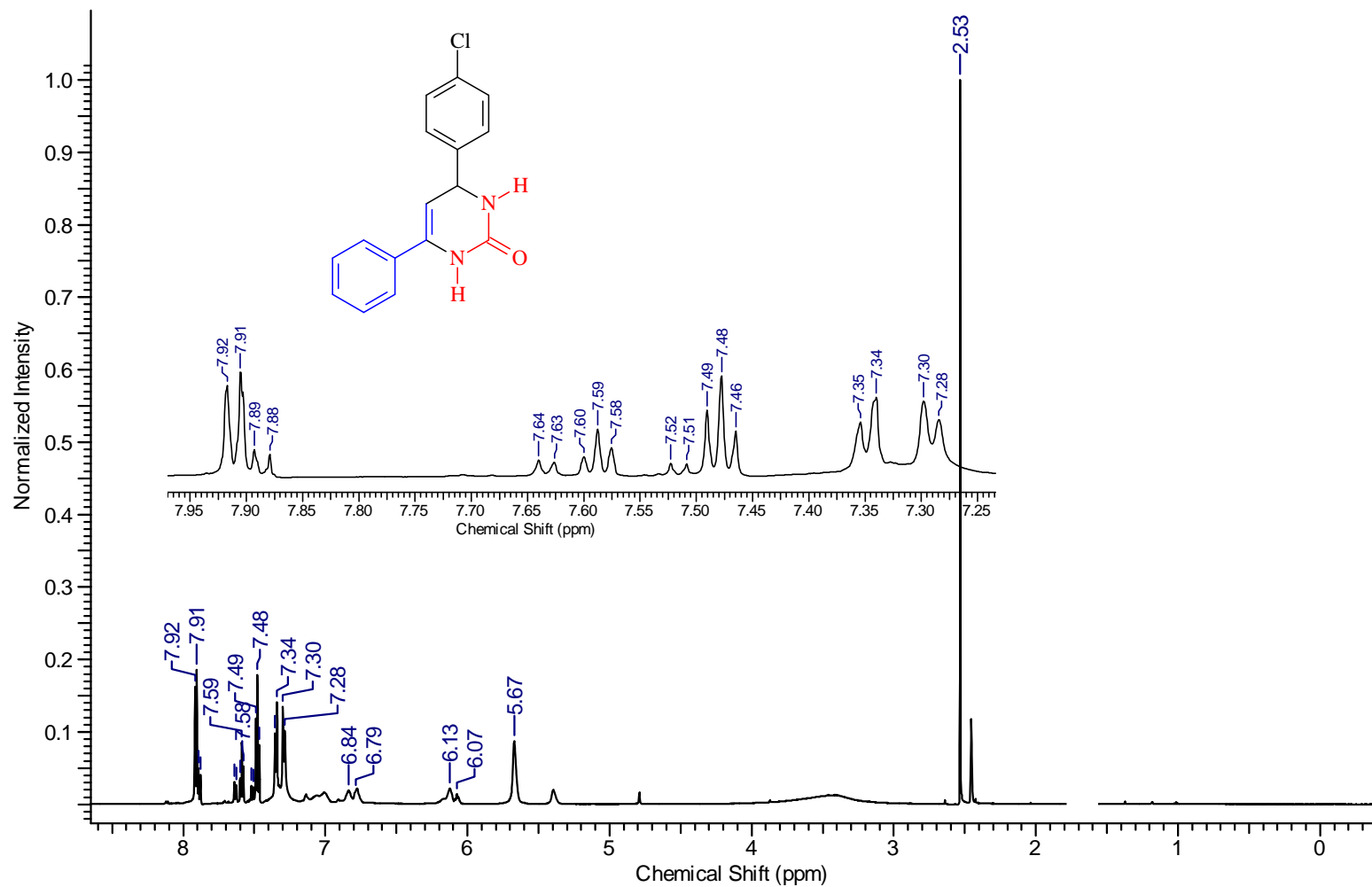


Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) do 6-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-4-fenil-2(1H)-Pirimidinona

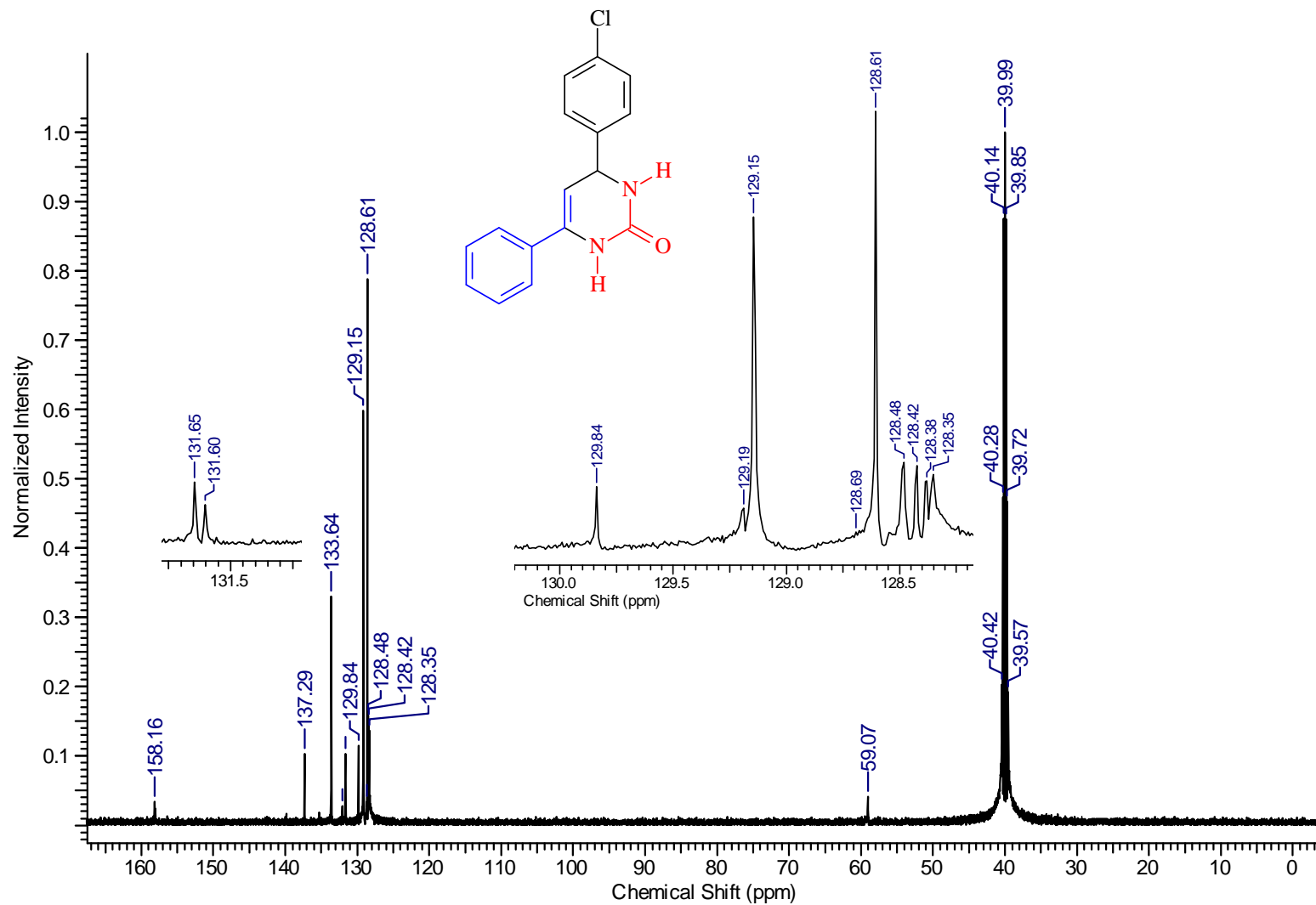


Figura 34. Espectro de IV da 3,4-dihidro-4-(1,3-benzodioxol)-6-fenil-2(1H)-Pirimidinona (KBr, cm^{-1})

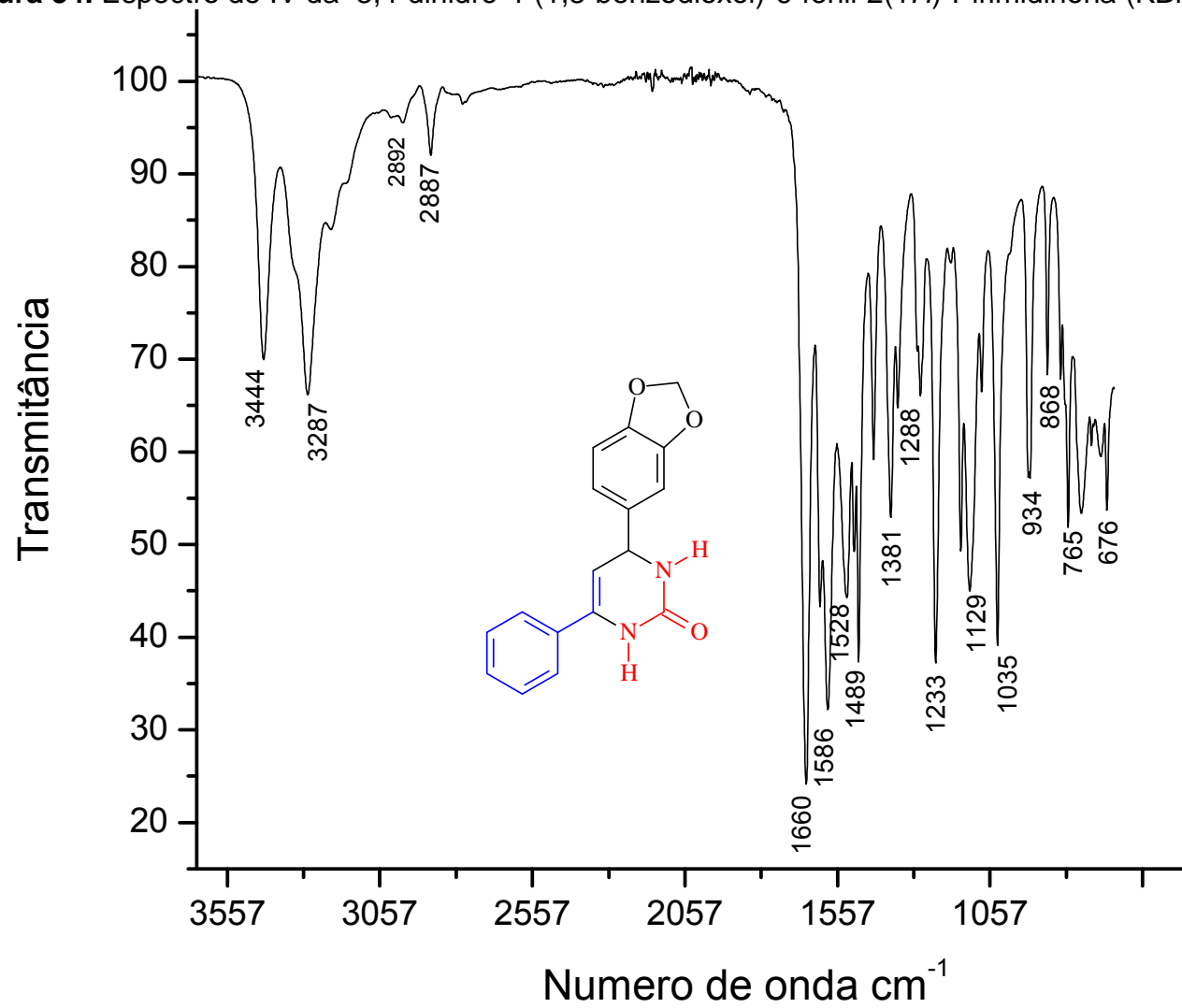


Figura 35. Espectro de RMN ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆) da 3,4-dihidro-4-(1,3-benzodioxol)-6-fenil-2(1*H*)-Pirimidinona

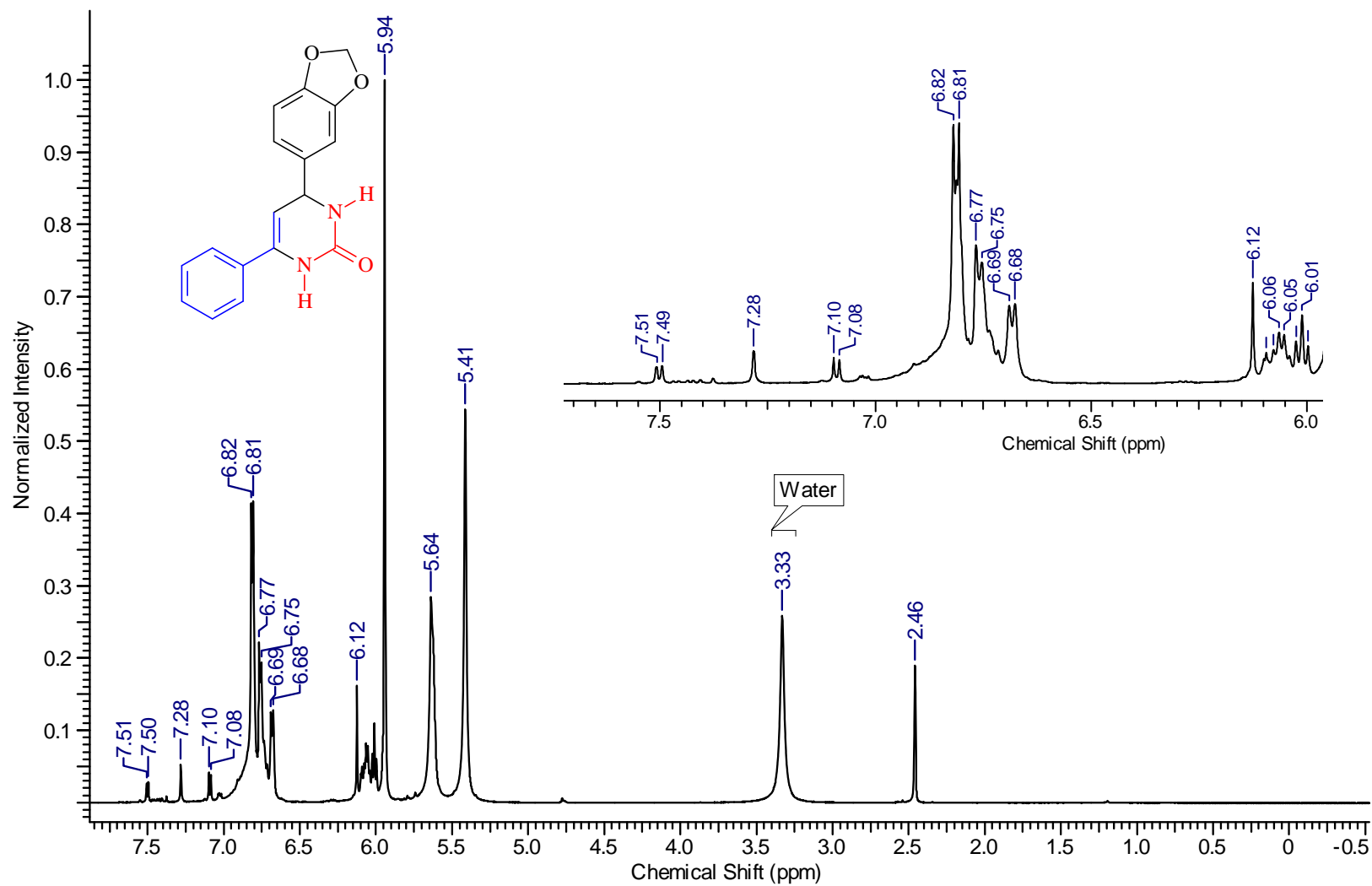


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) da 3,4-dihidro-4-(1,3-benzodioxol)-6-fenil-2(1H)-Pirimidinona

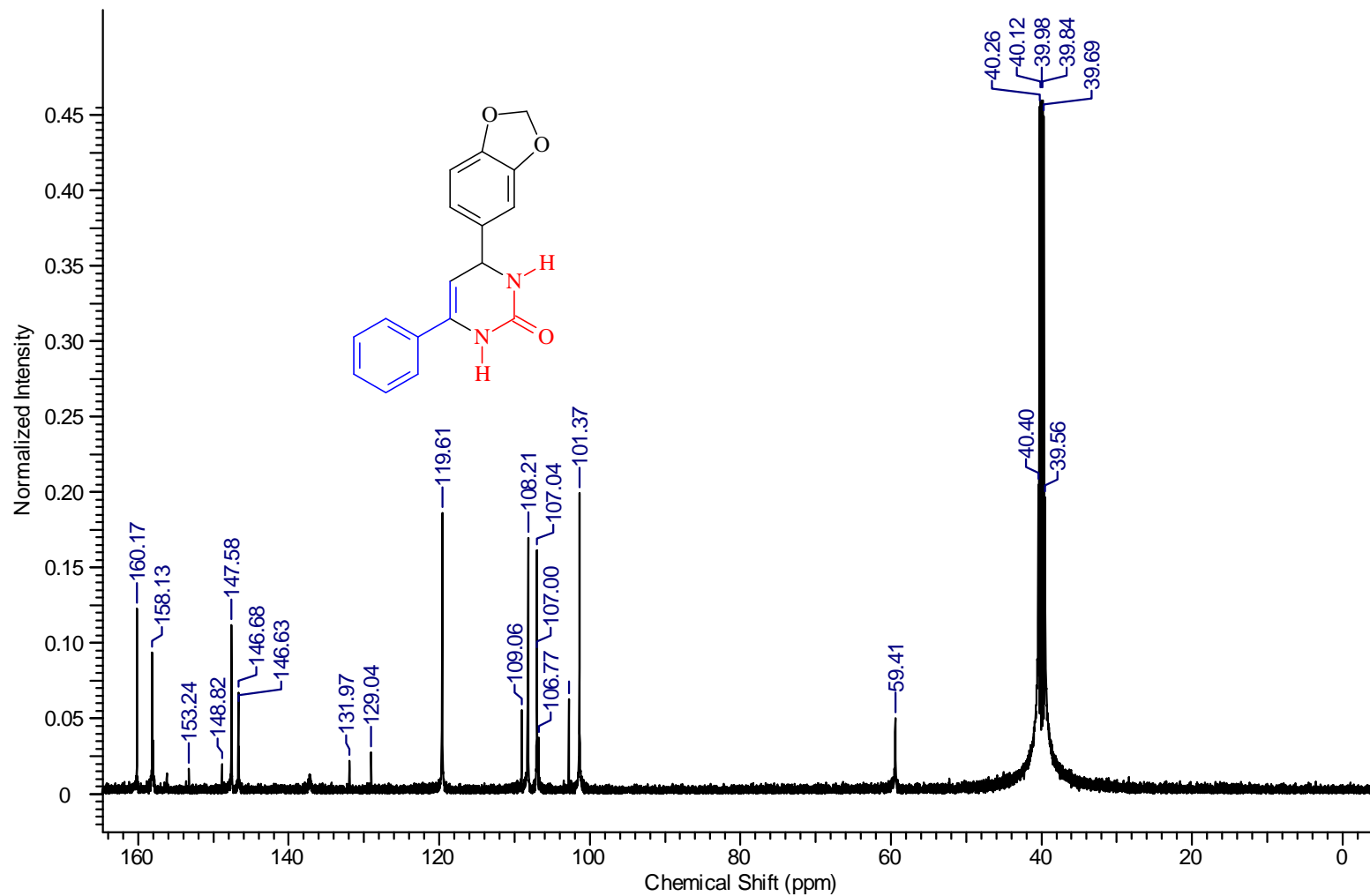


Figura 37. Espectro de IV do 4-(-2-hidroxifenil)- 3,4-dihidro-6-fenil-2(1H)-Pirimidinona na região IV (ATR, cm^{-1}).

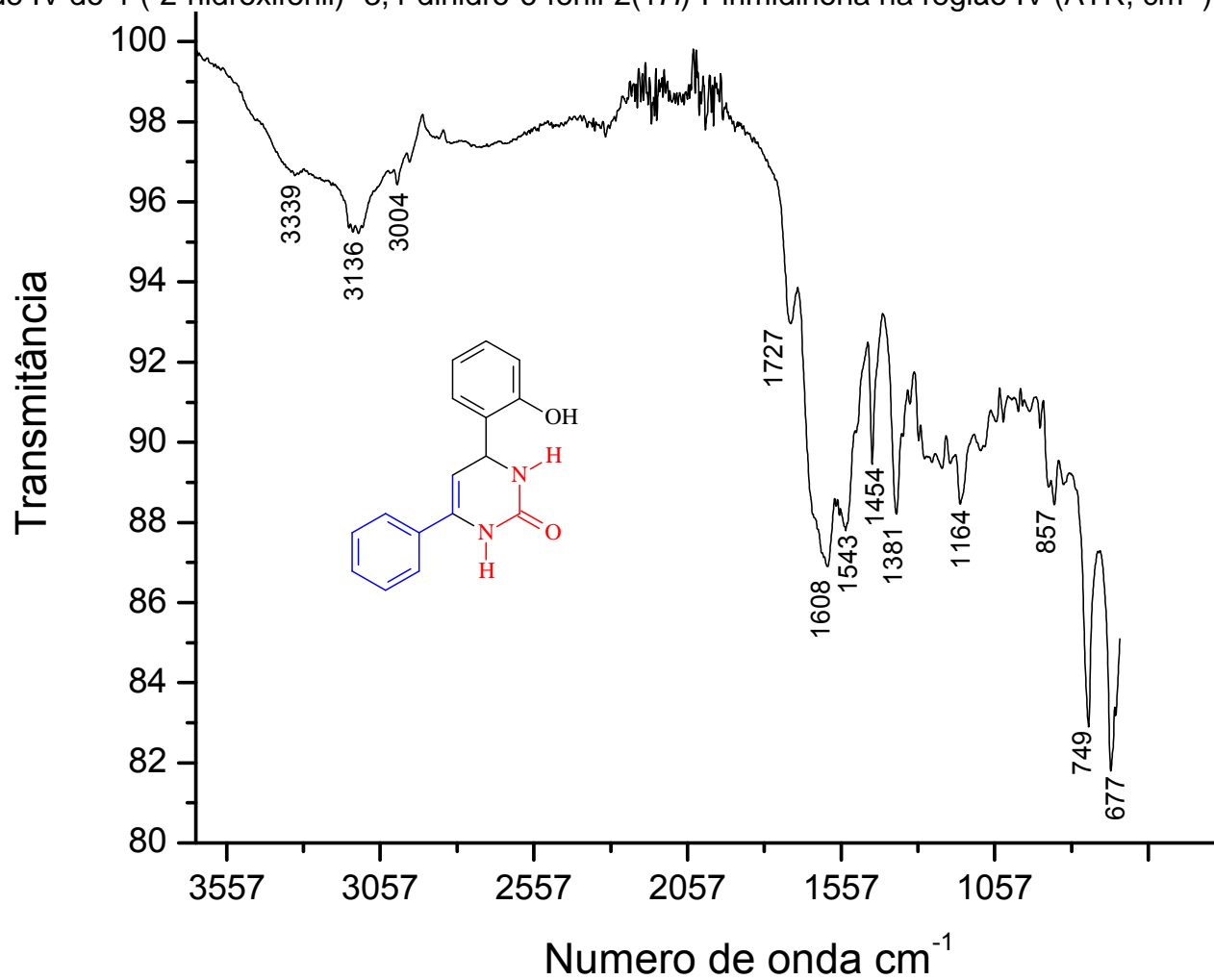


Figura 38. Espectro de IV do 4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidro-6-fenil-2(1H)-Pirimidinona (ATR, cm^{-1}).

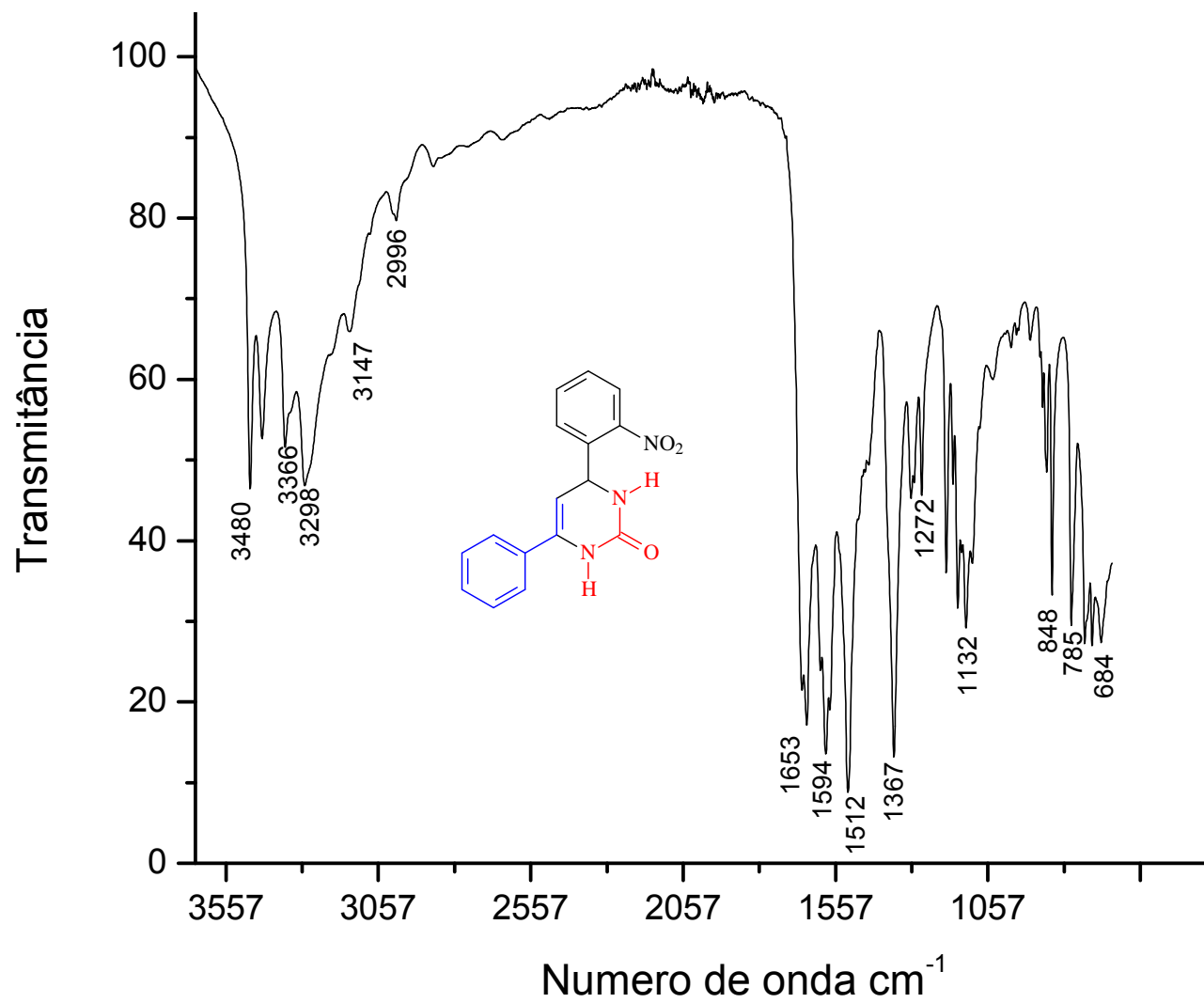


Figura 39. Espectro de IV do 4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidro-6-fenil-2(1H)-Pirimidinona (ATR, cm^{-1}).

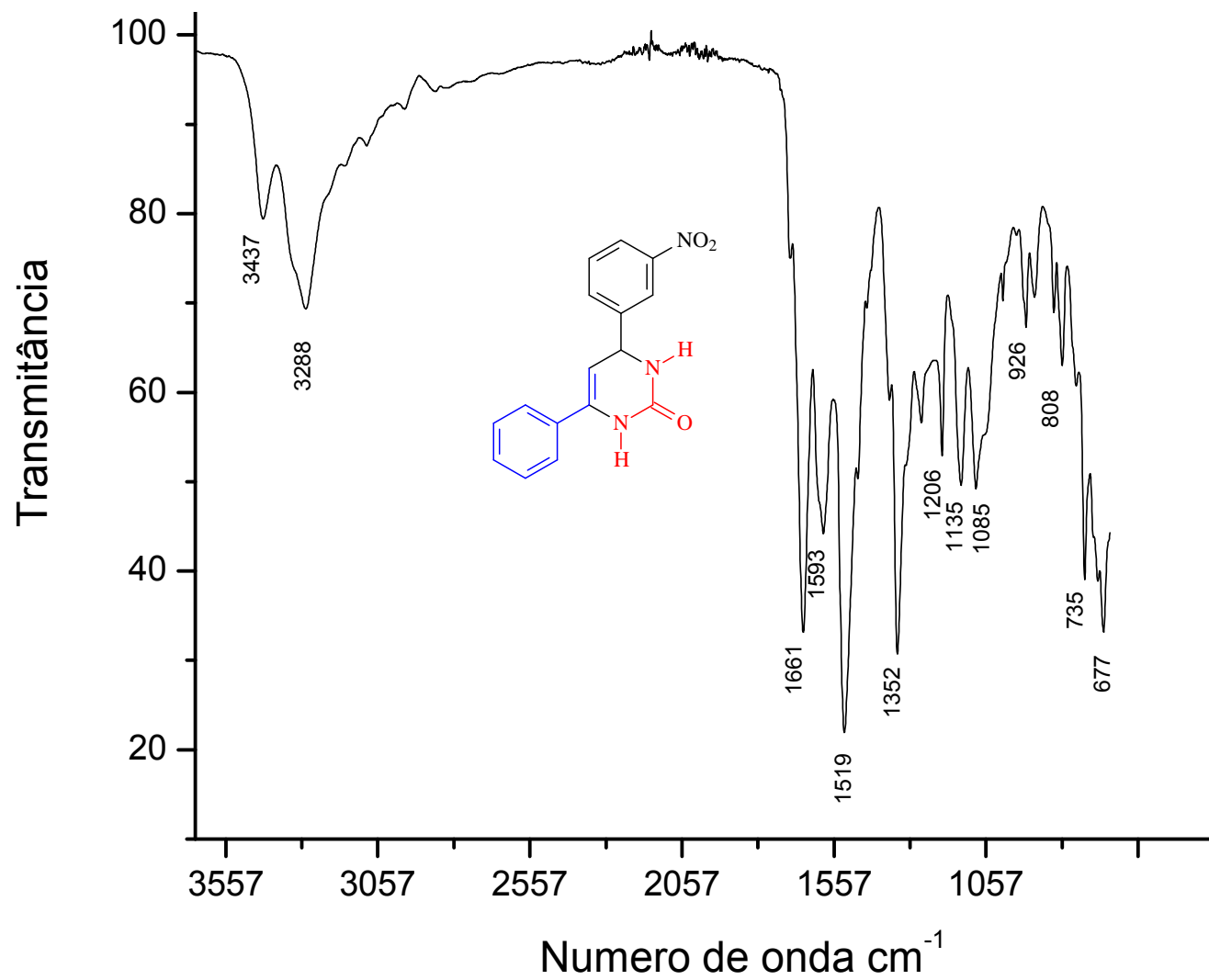


Figura 40. Espectro de IV do 4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-6-fenil-2(1H)-Pirimidinona (ATR, cm^{-1})

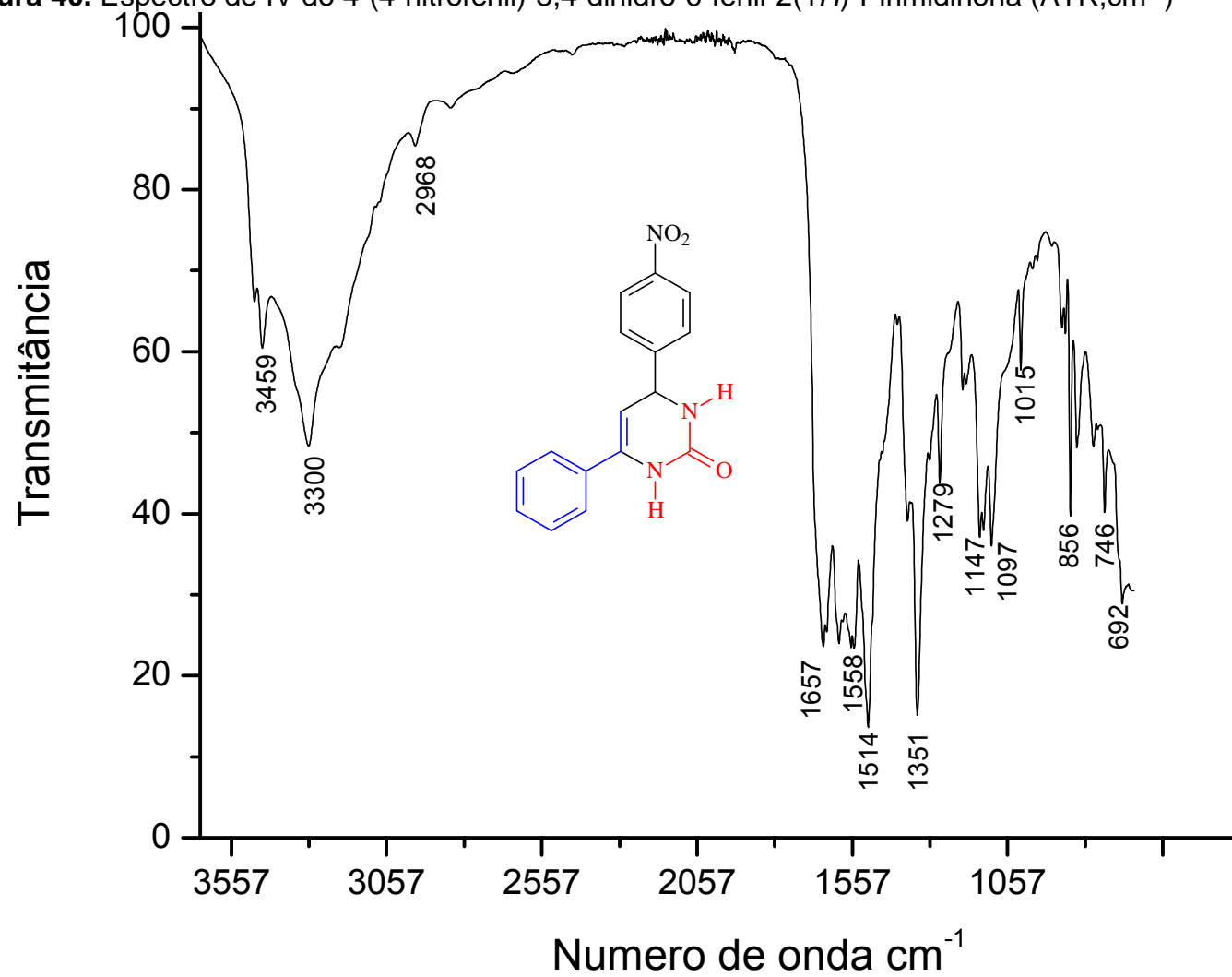


Figura 41. Espectro de IV do composto 6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (KBr, cm^{-1}).

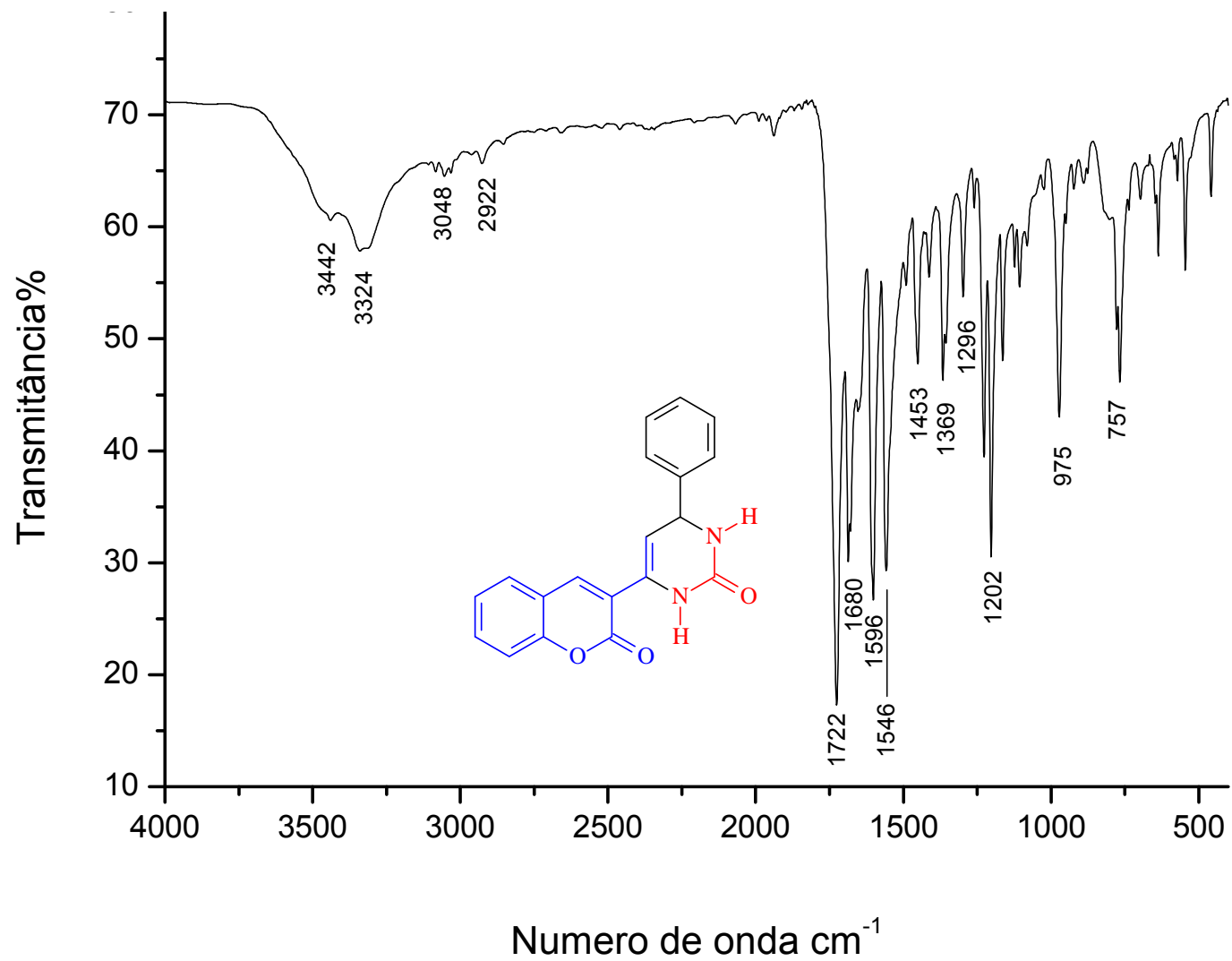


Figura 42. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) composto 6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (KBr, cm^{-1}).

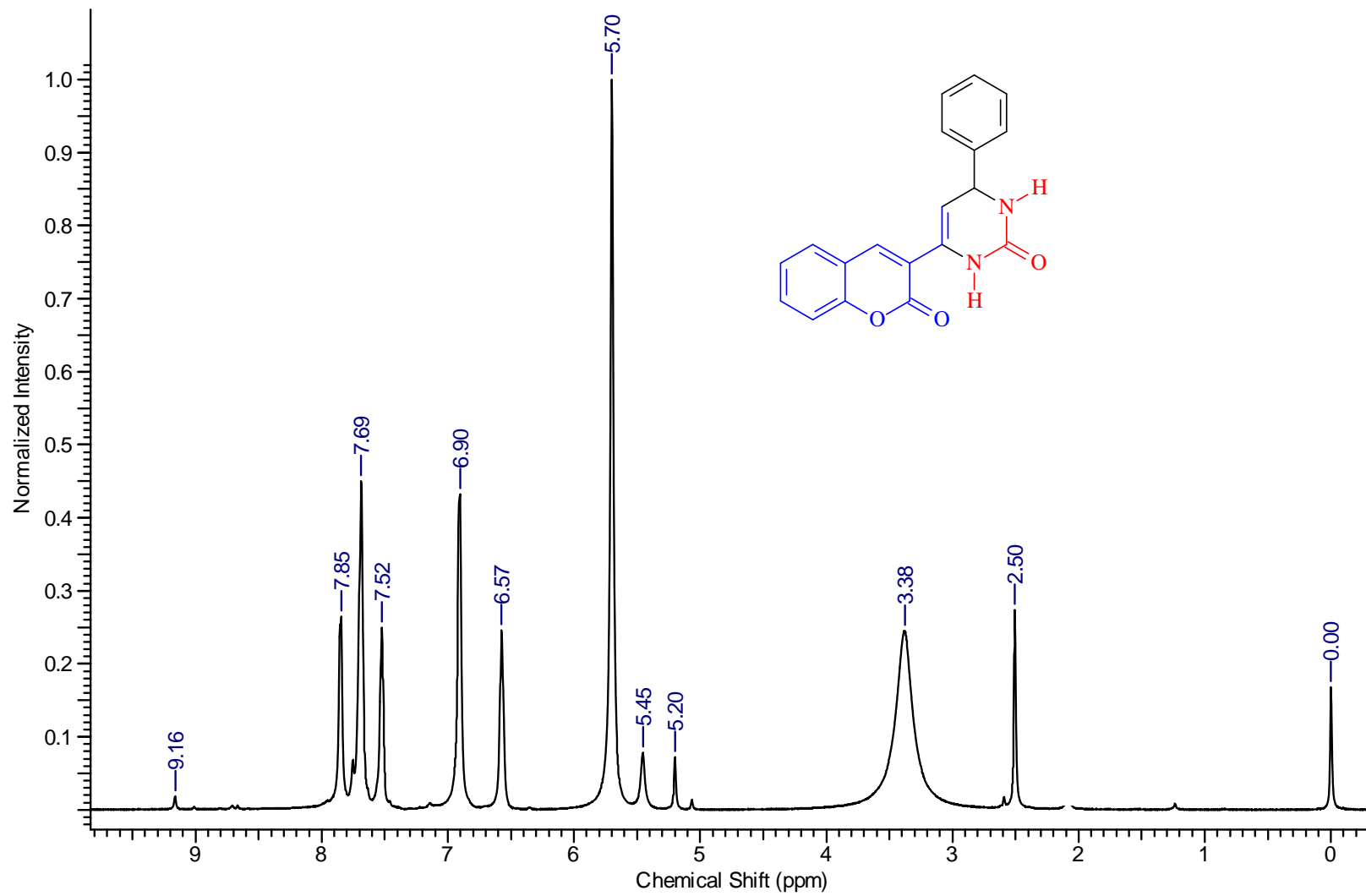


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO- d_6) do composto 6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (KBr, cm^{-1}).

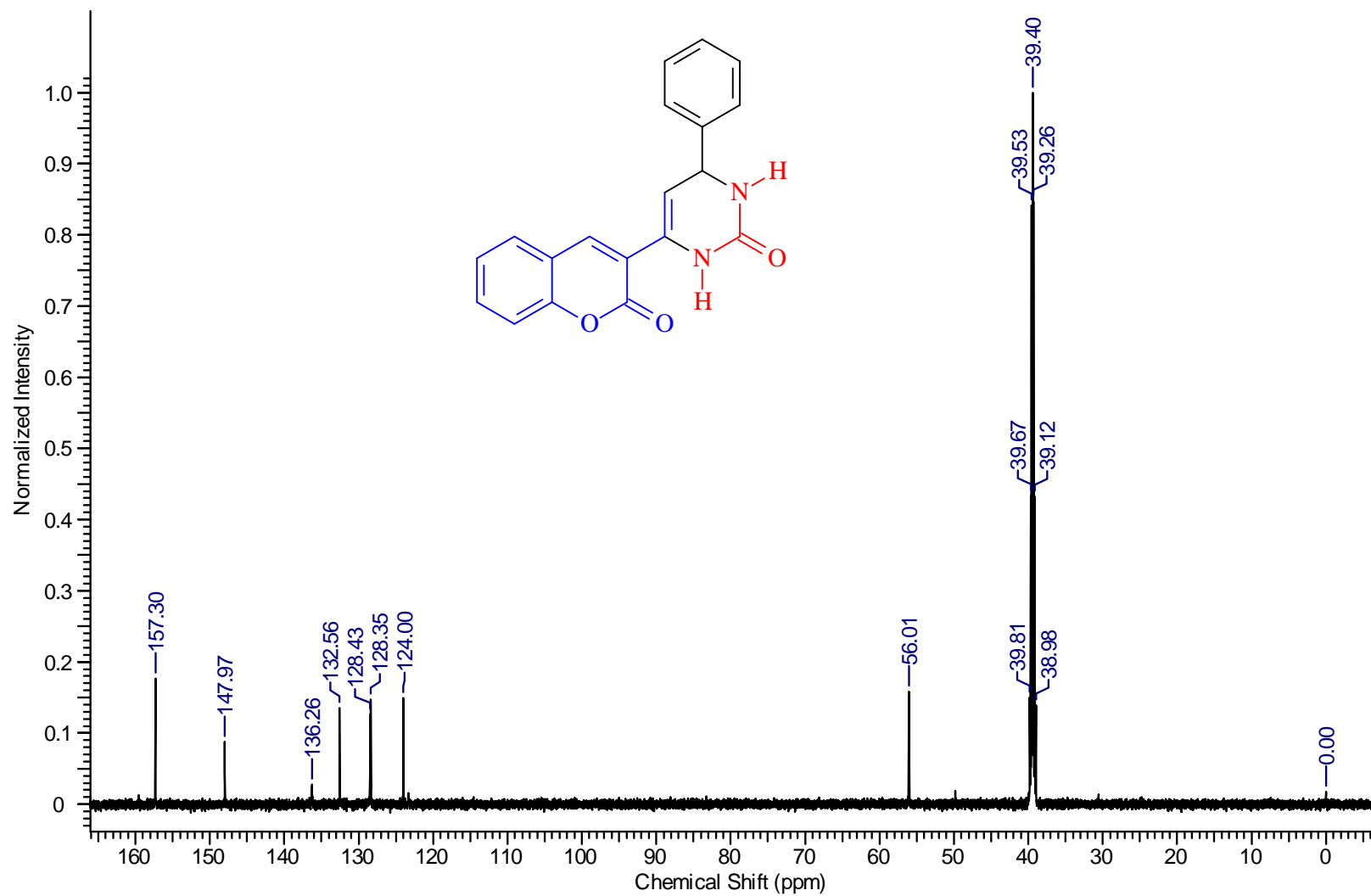


Figura 44. Espectro de IV do composto 4-(3-nitrofenil)-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (KBr, cm^{-1}).

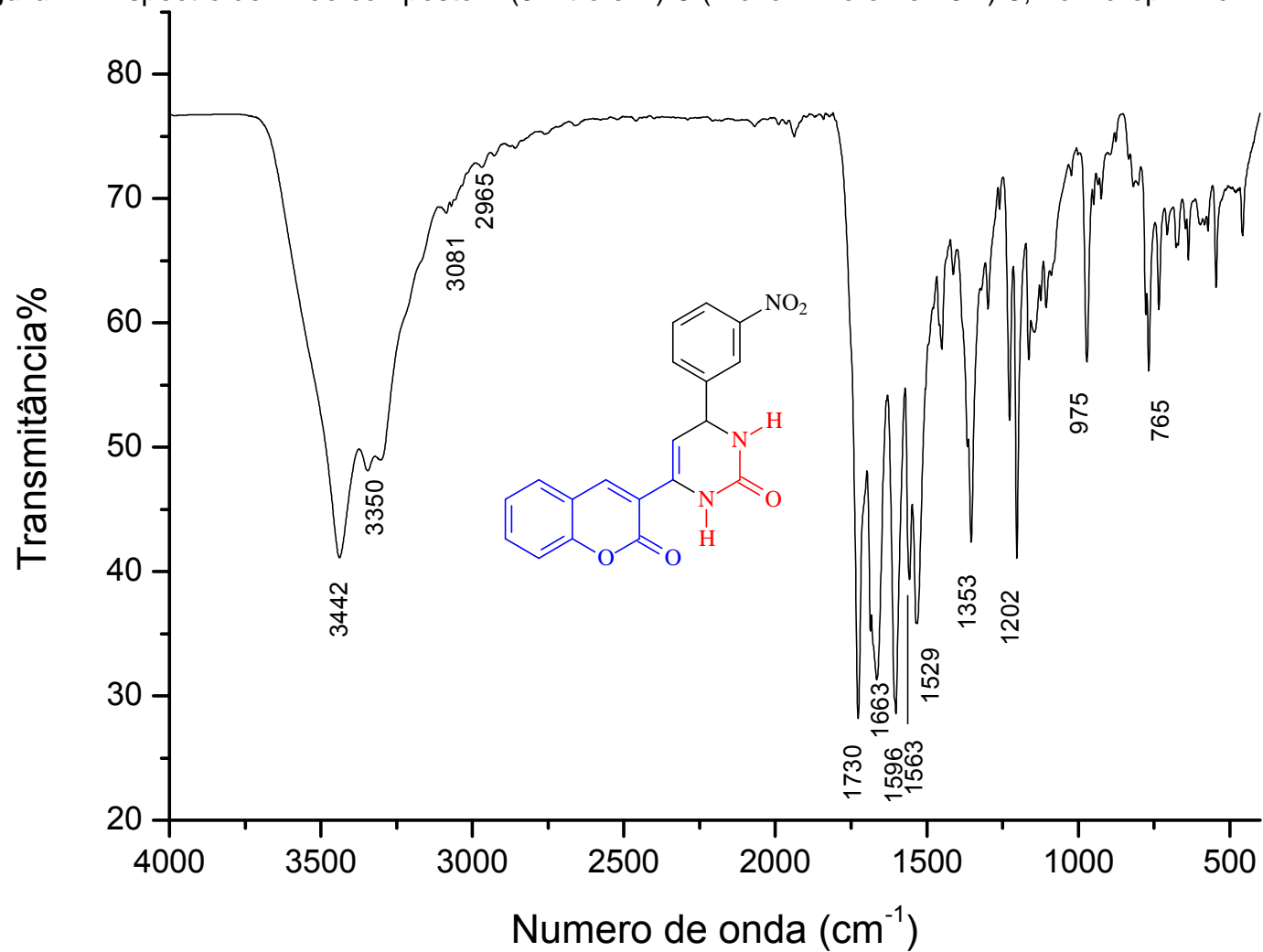


Figura 45. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) composto 4-(3-nitrofenil)-6-(2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (KBr, cm^{-1}).

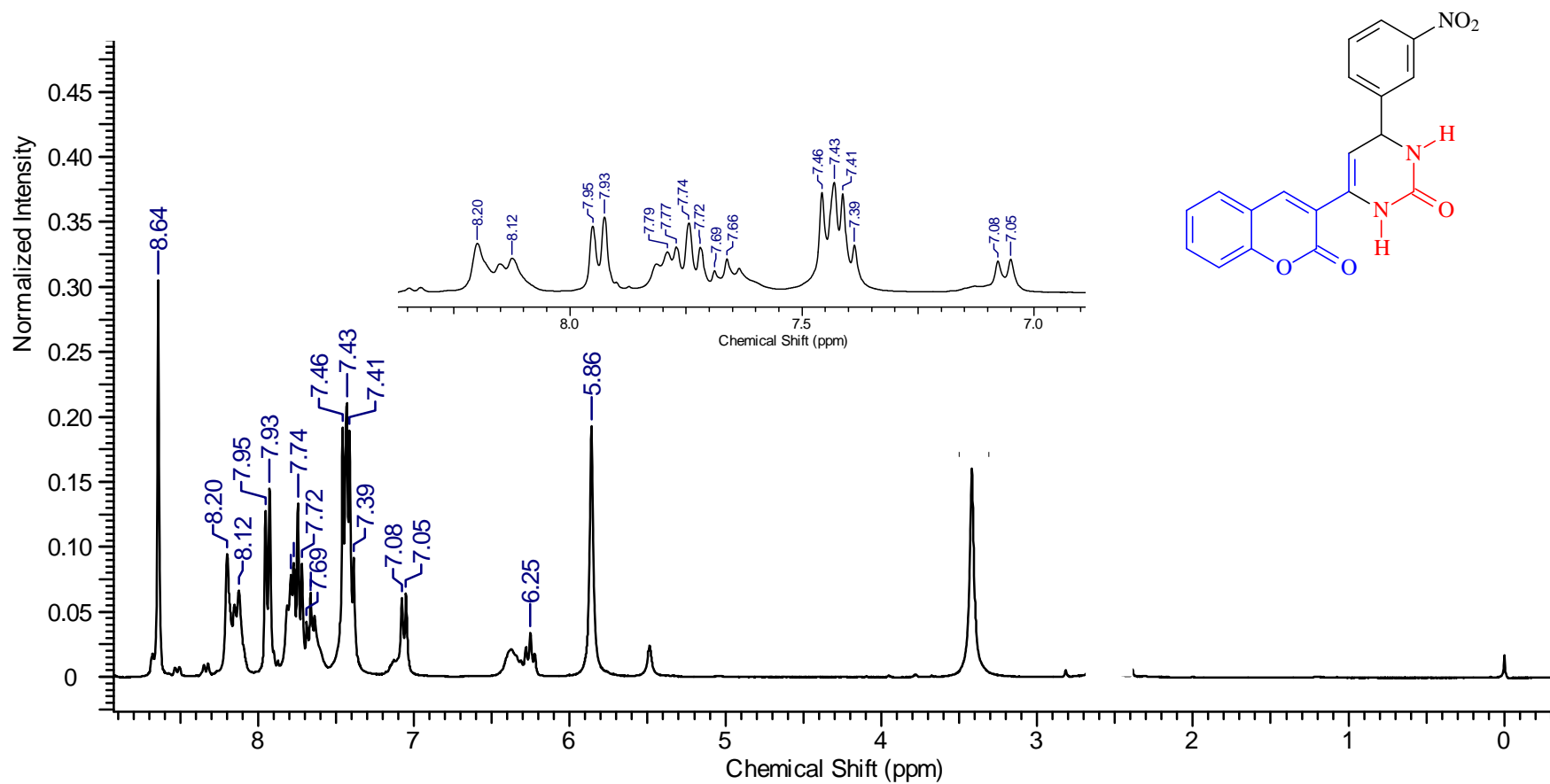


Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO- d_6) do composto 4-(3-nitrofenil)-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (KBr, cm^{-1}).

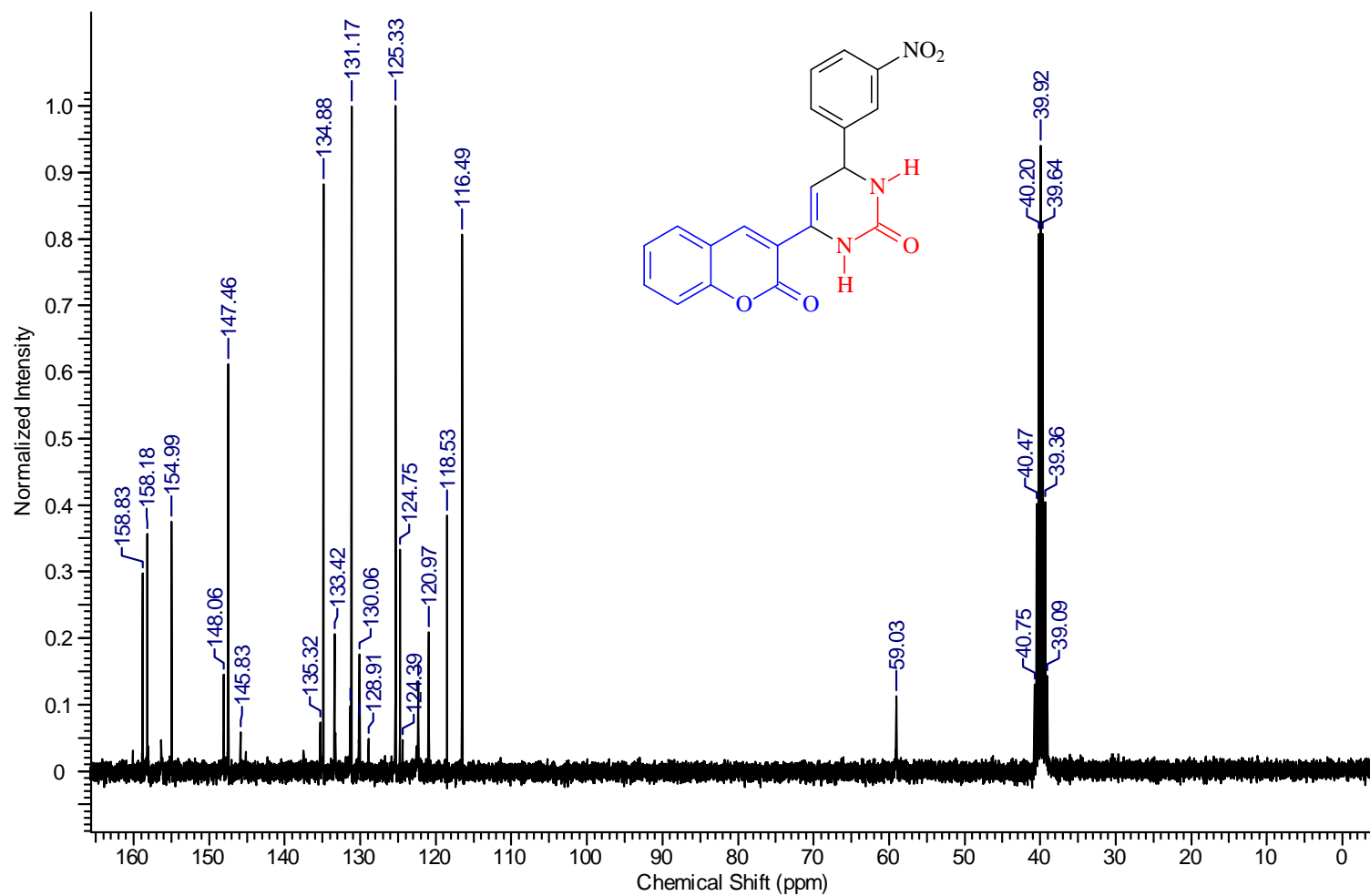


Figura 47. Espectro de IV do composto 3-[6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-2H-chromen-2-ona (Pastilha de KBr).

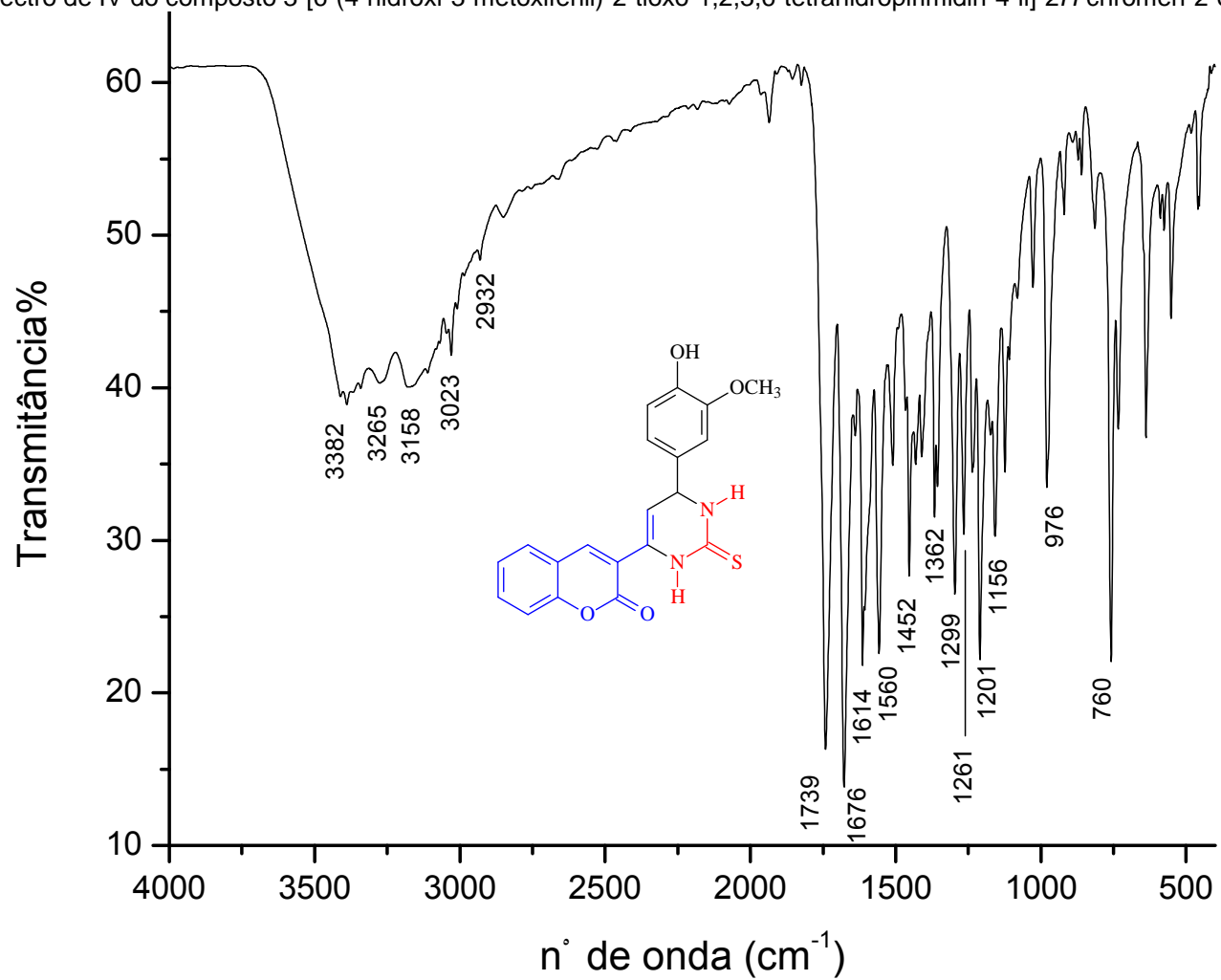


Figura 48. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; DMSO- d_6) do 3-[6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-2H-cromen-2-ona.

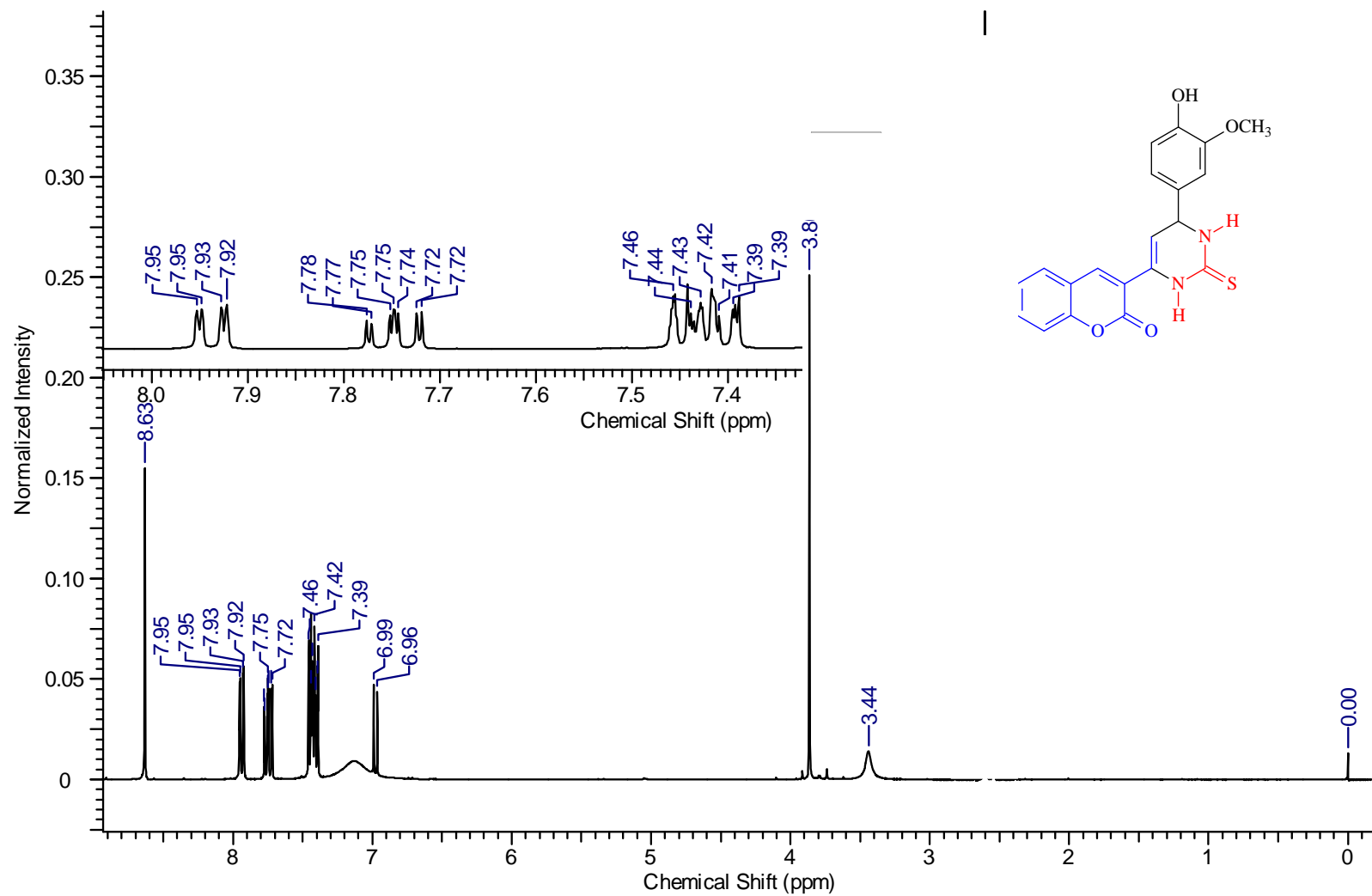


Figura 49 Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO- d_6) 3-[6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-tioxi-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-2H-cromen-2-ona.

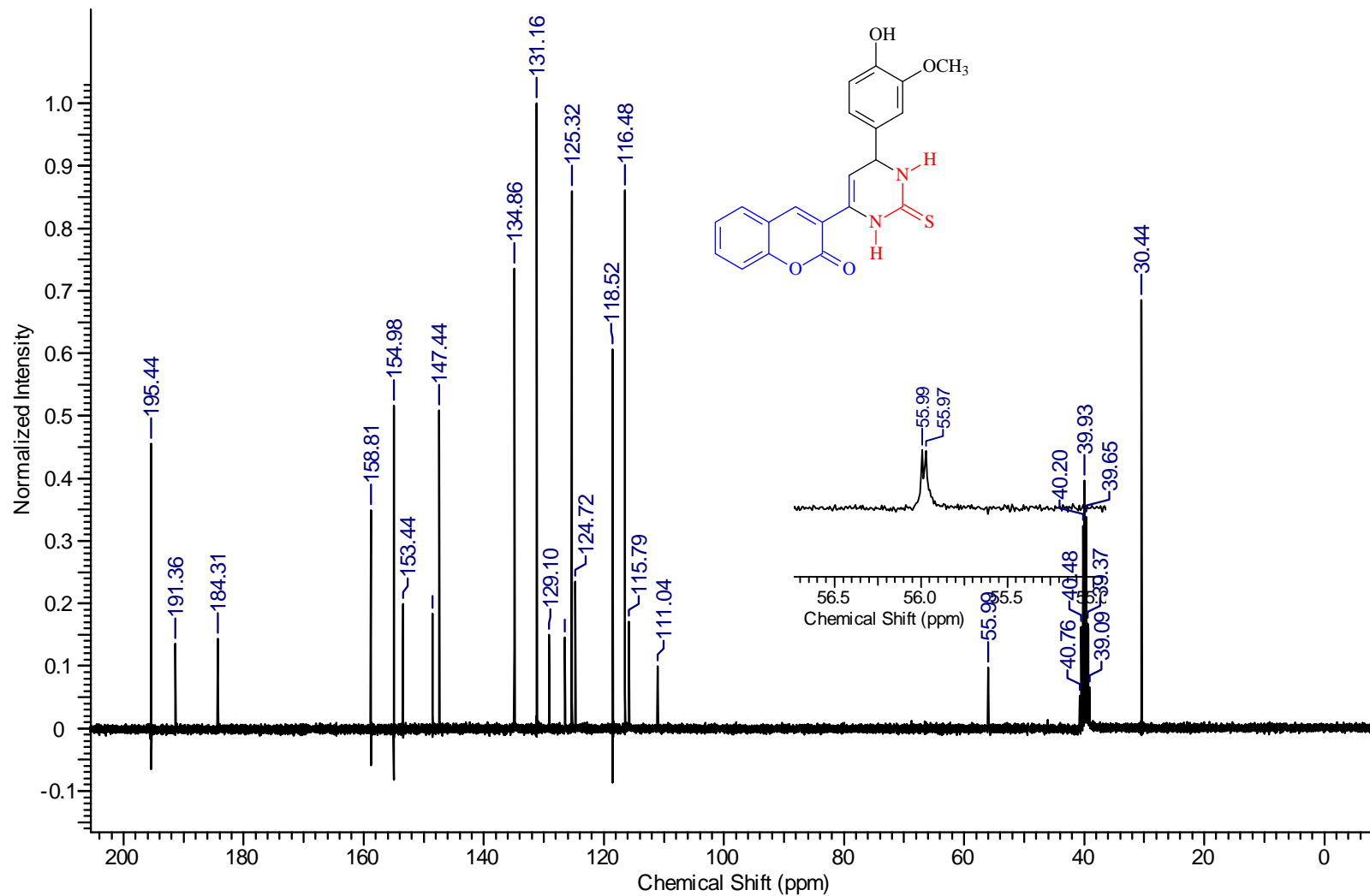


Figura 50. Espectro de IV do composto 4-(4-nitrofenil)-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (Pastilha de KBr).

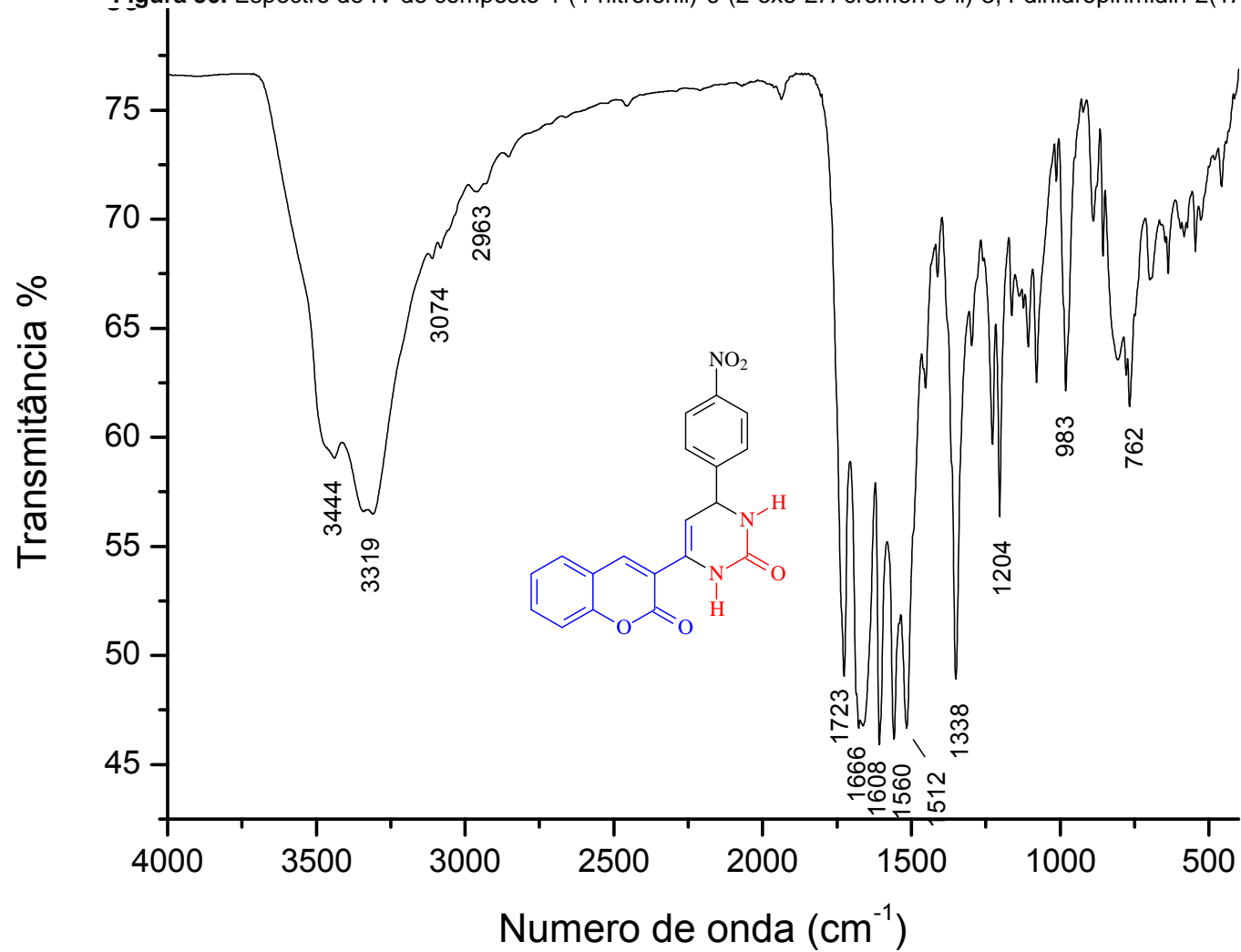


Figura 51. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) do composto 4-(4-nitrofenil)-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (Pastilha de KBr).

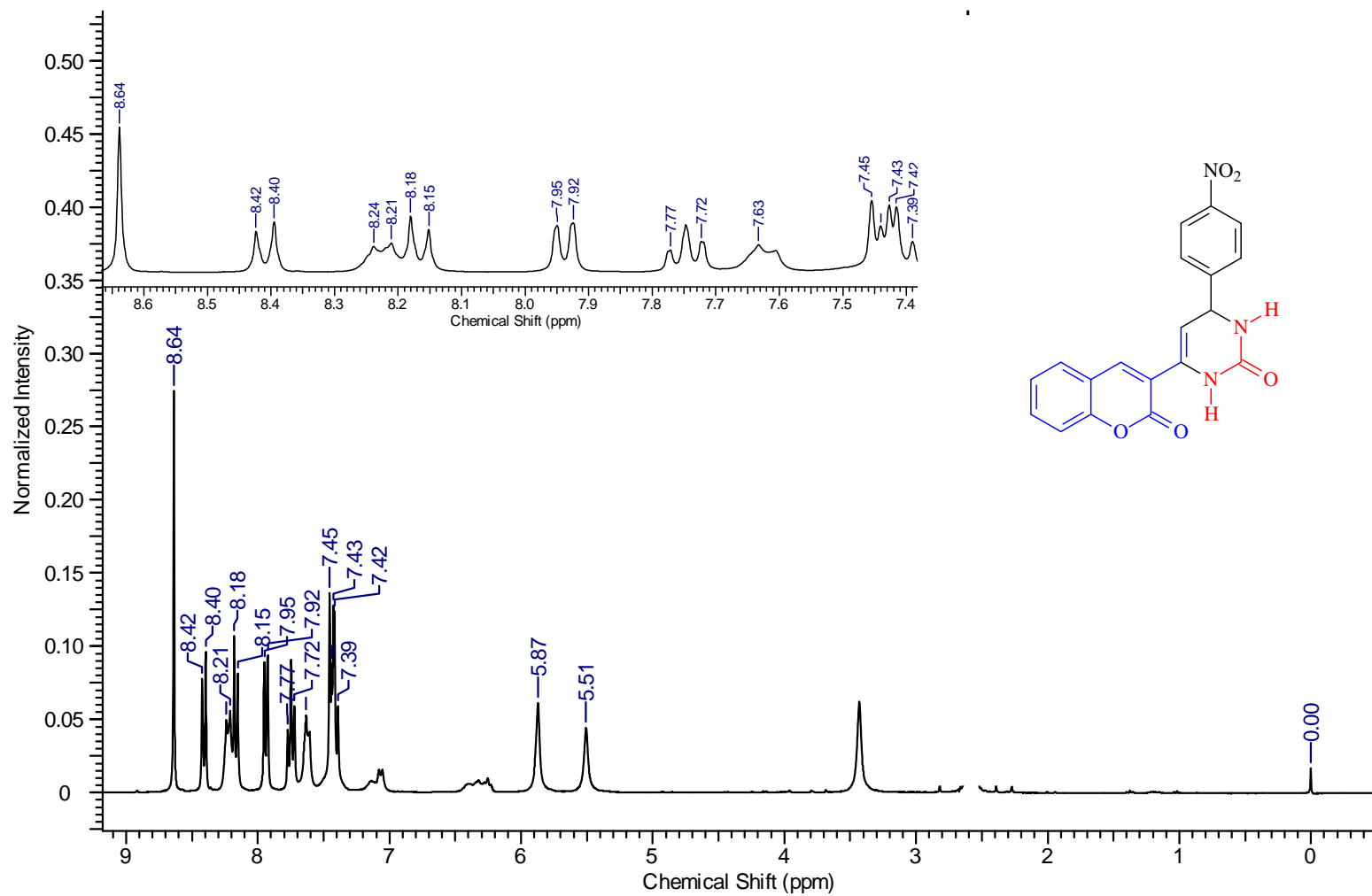


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO- d_6) do composto 4-(4-nitrofenil)-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (Pastilha de KBr).

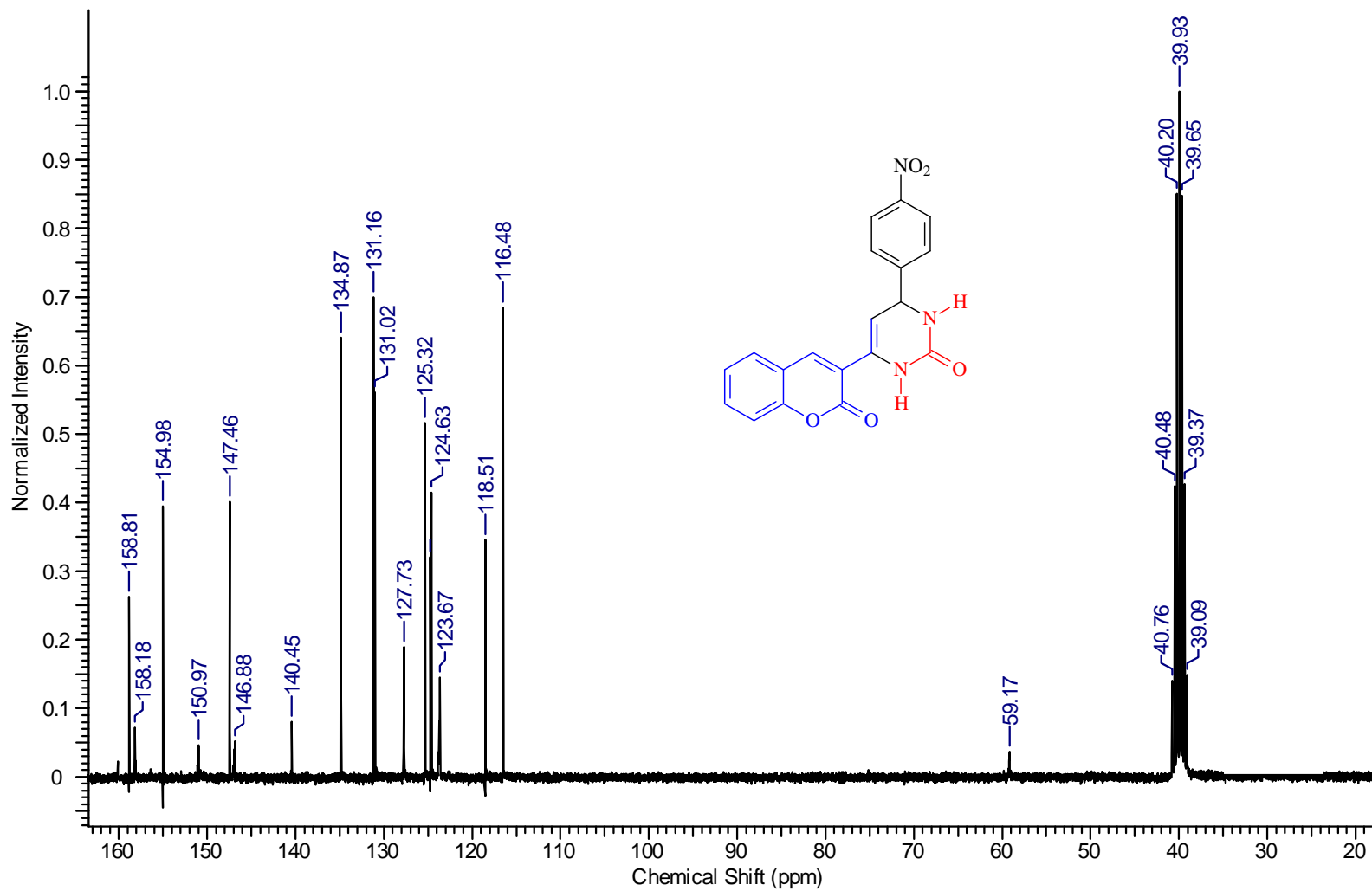


Figura 53. Espectro de IV do composto 4-(2-nitrofenil)-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (Pastilha de KBr).

