



FURG

Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE NOVOS ORGANOCATALISADORES
SULFÂMICOS E APLICAÇÃO NA REAÇÃO
MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI**

Carolina Rosa Lopes Hack

PPGQTA

Rio Grande, RS – Brasil

2017

SÍNTESE DE NOVOS ORGANOCATALISADORES SULFÂMICOS E APLICAÇÃO NA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI

por

CAROLINA ROSA LOPES HACK

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental da Universidade Federal do Rio Grande (RS), como requisito parcial para obtenção do título de DOUTOR EM QUÍMICA.

PPGQTA

Rio Grande, RS - Brasil

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram na execução deste trabalho, seja pelo incentivo, compreensão, conhecimento partilhado ou pelo companheirismo. Contudo, se faz necessário um agradecimento especial para:

Às entidades financiadoras: CAPES e CNPQ pelo incentivo a pesquisa.

Primeiramente agradeço a minha família maravilhosa, pelo apoio incentivo e colaboração. Todos vocês foram determinantes em algum momento dessa jornada. Em especial, a minha mãe, minha avó Dilcia e prima Aninha que não mediram esforços e ficaram efetivamente ao meu lado, por longos dias ajudando com os pequenos e arteiros. Aninha, definitivamente esses dias foram importantes para que nossos laços de amizade fossem reforçados e aumentassem muito, agora somos mais do que primas, somos grandes amigas, te amo!

Aos meus queridos ICs (filhos postíços, como gosto de chamá-los) Larissa e Gabriel. Primeiro a Larissa, porque é mais ciumenta, e também porque entramos juntas nesse “barco”, no início era só mais uma menininha, caloura do curso de química bacharelado, em pouco tempo se tornou meu braço direito, e eu pude ver crescer e se tornar uma super mulher e pesquisadora, tenho orgulho da profissional que tu te tornaste e saber que contribuí um pouquinho para isso também. E quase aos 45 minutos do segundo tempo surgiu o Gabi, super querido, falante e sempre disposto a trabalhar não é preciso nem pedir, inteligente como és não há dúvidas que tu irá muito longe e também me encherá de orgulho. Obrigada pelas contribuições, auxílio e amizade de vocês.

A todos os colegas do Laboratório Kolbe com quem tive a oportunidade de trabalhar, em especial aos amigos: Wystan, Daiane, Helena, Tamara, Patrick, Hernan, Renata Ongaratto, Renata Moura, Diego e Rui, agradeço a vocês pelos dias descontraídos, pelos almoços, pelas nossas reuniões e pela parceria. Alguns amigos sempre acabam sendo mais especiais, tipo o Rafa,

além de divertido está sempre disposto a discutir química; a Gabi (Camilinha) é uma querida e ajudou um monte fazendo as análises de infravermelho, e sendo essa pessoa fantástica que amei conhecer; o Bruno além de colaborar no trabalho de maneira efetiva, sempre foi muito parceiro. E a Mari, essa me acompanhou no mestrado, na ocasião era minha IC, depois minha colega, e definitivamente é uma amiga que quero levar para a vida toda.

As minhas comadres espetaculares Cássia e Andressa, não tenho palavras para agradecer, foram bons momentos no laboratório trabalhando juntas, muitos cafés, bolos, almoços, jantas, operações cupido, e tudo mais. Depois a expectativa esperando o Felipe e o Eduardo junto comigo... Agradeço todos os dias por terem entrado e permanecido na minha vida. Cada uma de vocês foi determinante em uma etapa diferente da minha vida.

Um agradecimento especial para a Carol D'Oca também se faz necessário. Foram muitos momentos, começando no mestrado e seguindo pela vida a fora. Obrigada pela colaboração na parte teórica, e principalmente pela tua valorosa amizade.

Agradeço aos professores que colaboraram na qualificação, Lu, Paulão e Tito, apesar da correria, foram muito prestativos e ajudaram muito. E agradeço também aos professores Alex e minha diva Rosilene que se disponibilizaram a vir compor a banca da defesa e trazer suas sugestões para melhorar o trabalho.

E por fim, obrigada ao meu orientador Marcelo, pela oportunidade de desenvolver esse trabalho, e oportunizar que eu tenha conseguido chegar nesse momento tão importante para mim.

2017

Universidade Federal do Rio Grande

Escola de Química e Alimentos

Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE NOVOS ORGANOCATALISADORES SULFÂMICOS E
APLICAÇÃO NA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI**

elaborada por

Carolina Rosa Lopes Hack

Como requisito parcial para a obtenção do título de

Doutor em Química

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dra. Luciana de Almeida Piovesan (NanoBusiness - RJ)

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores (FURG -RS)

Prof. Dra. Rosilene Maria Clementim (FURG - RS)

Prof. Dra. Caroline Da Ros Montes D'Oca (FURG - RS)

Rio Grande, 28 de abril de 2017.

DEDICATÓRIA

Aos meus tão amados filhos Felipe e Eduardo, e esposo Romano, minhas motivações para ser cada dia melhor e ir sempre em frente, obrigada por serem o sorriso, o abraço, e o conforto dos dias difíceis.

Aos meus queridos avós Jovenal e Dília, pelo exemplo de busca pelo conhecimento superando qualquer dificuldade. Vocês foram meus primeiros modelos.

*“Força não há, capaz de enfrentar
uma idéia cujo tempo tenha chegado.
A força não é capaz de salvar
uma idéia cujo tempo tenha passado”*

Humberto Gessinger

RESUMO

SÍNTESE DE NOVOS ORGANOCATALISADORES SULFÂMICOS E APLICAÇÃO NA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE BIGINELLI

As reações multicomponentes são ferramentas que tem recebido muita atenção nos últimos anos devido a sua capacidade de obter em apenas um passo experimental simples, estruturas complexas. Entre as RMC conhecidas, destaca-se a Reação de Hantzsch e Biginelli, responsáveis pela síntese de compostos aza-análogos 1,4-diidropiridinas (DHP) e 3,4-diidropirimin-2-(1*H*)-onas (DHMP) respectivamente. Estas reações vêm sendo investigadas com diferentes protocolos, incluindo a variação catalítica, onde surgem o ácido sulfâmico e os organocatalisadores.

Considerando estas informações, o objetivo desse estudo foi o desenvolvimento de organocatalisadores baseados em ácido sulfâmico, os novos organocatalisadores amino sulfônicos, sintetizados a partir da reação entre diferentes aminas primárias butilamina, metil benzilamina, benzilamina e cicloexilamina, além da quitosana, uréia e tioureia. Todos os catalisadores sintetizados foram obtidos em bons rendimentos e tiveram sua atividade catalítica investigada frente às reações multicomponentes de Biginelli e Hantzsch.

Todos os novos compostos testados apresentaram habilidade em catalisar as reações de Hantzsch e Biginelli, levando a obtenção de Dihidropiridinas e dihidropirimidinonas em rendimentos que variaram de 59-77% e 49-97%, respectivamente.

A recuperação dos organocatalisadores foi investigada e, mesmo após 3 ciclos, estes materiais mantiveram sua capacidade catalítica e demonstrando sua aplicabilidade como eficientes organocatalisadores em reações orgânicas.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
2.1 OBJETIVO GERAL.....	3
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
3.1 ORGANOCATÁLISE	6
3.1.1 <i>Catalisadores Sulfônicos</i>	13
3.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES	18
2.2.1. <i>Reação de Biginelli</i>	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
4.1 SÍNTESE DOS NOVOS ORGANOCATALISADORES SULFÂMICOS.	36
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
6. MATERIAIS E MÉTODOS	65
6.1 SÍNTESE DO ORGANOCATALISADOR.....	66
6.1.1 ORGANOCATALISADORES AS01-AS05	66
6.1.2 ORGANOCATALISADOR AS06.....	66
6.1.3 1 ORGANOCATALISADORES AS07-AS08	66
6.2 SÍNTESE DOS ACETOACETATOS GRAXOS 3A-D	66
6.3 REAÇÃO DE BIGINELLI	67
6.3.1 DHPM NÃO GRAXA	67
6.3.2 DHPM GRAXA 6A-D A 11A-D.....	67
6.4 REAÇÃO DE HANTZSCH	68
7. DADOS DE CARACTERIZAÇÃO	68
7.1 CATALISADORES	68
8.2. ACETOACETATOS GRAXOS	70
8.3 DIIDROPIRIMIDINONAS E TIONAS GRAXAS.....	71
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1: AVALIAÇÃO DA ESPÉCIE CATALÍTICA.....	3
ESQUEMA 2: SÍNTESE DOS NOVOS ORGANOCATALISADORES SULFÂMICOS.	4
ESQUEMA 3: APLICAÇÃO DOS ORGANOCATALISADORES NA RMC DE BIGINELLI.	5
ESQUEMA 4: CATÁLISE ASSIMÉTRICA ASSISTIDA PELA L-PROLINA.	7
ESQUEMA 5: SÍNTESE DE ALCINOS ORGANOCATALISADA.....	10
ESQUEMA 6: REAÇÃO DE MANNICH ORGANOCATALISADA.	11
ESQUEMA 7: ESQUARAMIDA QUIRAL, UMA FERRAMENTA EFICIENTE NA SÍNTESE ASSIMÉTRICA,	12
ESQUEMA 8: SÍNTESE DE PHQS GRAXAS CATALISADA POR ÁCIDO SULFÂMICO.	14
ESQUEMA 9: TSA NA SÍNTESE DE IMIDAZÓIS.....	15
ESQUEMA 10: APLICAÇÃO DA CELULOSE SULFÚRICA EM UMA SÍNTESE DE B- ACETOAMIDO CETONAS.....	16
ESQUEMA 11: REAÇÃO DE VON PECHMAN E MTSA.....	17
ESQUEMA 12: OBTENÇÃO DE ISOCROMANONAS E XANTONAS VIA ORGANOCATÁLISE. 18	
ESQUEMA 13: REAÇÃO CLÁSSICA DE BIGINELLI.....	22
ESQUEMA 14: REAÇÃO DE BIGINELLI UTILIZANDO ÁCIDO SULFÂMICO OU SÍLICA SULFÚRICA.	23
ESQUEMA 15: NANOPARTÍCULAS NA REAÇÃO DE BIGINELLI.....	25
ESQUEMA 16: SISTEMA CONTENDO ULTRASSOM E LÍQUIDO IÔNICO PARA A SÍNTESE DE DHPMs.....	26
ESQUEMA 17: REAÇÃO BIGINELLI-LIKE ORGANOCATALISADA.	28
ESQUEMA 18: MECANISMOS PROPOSTOS NA LITERATURA PARA A REAÇÃO DE BIGINELLI	31
ESQUEMA 19: SÍNTESE DE DHPMS CLÁSSICAS – $\text{INCl}_3 \times \text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	32
ESQUEMA 20: AVALIAÇÃO DO SOLVENTE NA SÍNTESE DE DIIDROPIRIMIDINONAS GRAXAS.	34
ESQUEMA 21: OBTENÇÃO DA QUITOSANA.	37
ESQUEMA 22: SÍNTESE DOS NOVOS ORGANOCATALISADORES AMINOSSULFÂMICOS. .	38
ESQUEMA 23: ESTRATÉGIA DE SÍNTESE PARA O SCREENING DOS ORGANOCATALISADORES.	44

ESQUEMA 24: MODELO REACIONAL PARA O SCREENING.	48
ESQUEMA 25: SÍNTESE DOS ACETOACETATOS GRAXOS.	51
ESQUEMA 26: SÍNTESE DAS DIIDROPIRIMIDINONAS GRAXAS NA PRESENÇA DO ORGANOCATALISADOR AS04.	52
EQUAÇÃO 1: HIDRÓLISE DO ÁCIDO SULFÂMICO.	54
ESQUEMA 27: MODELO REACIONAL ADOTADO PARA O ESTUDO DO RECICLO DOS ORGANOCATALISADORES AS04 E AS06.	55
ESQUEMA 28: SÍNTESE DOS ORGANOCATALISADORES AS07-08.	57
ESQUEMA 29: ESTRATÉGIA PARA AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CATALÍTICO DOS COMPOSTOS AS07-08.	57
ESQUEMA 30: MODELO REACIONAL PARA O SCREENINGS NA SÍNTESE DE DIIDROPIRIDINAS (DHP).	59
ESQUEMA 31: MECANISMO PROPOSTO VIA IMINIUM.	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: REAÇÃO DE BIGINELLI NA AUSÊNCIA DE CATALISADOR.	29
TABELA 2: ESTUDO COMPARATIVO CATALISADOR InCl_3 X $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	32
TABELA 3: SÍNTESE DE DHPMS GRAXAS NA PRESENÇA DE ÁCIDO SULFÂMICO E DIFERENTES SOLVENTES.....	34
TABELA 4: RESULTADOS PARA A SÍNTESE DOS NOVOS ORGANOCATALISADORES SULFÂMICOS	38
TABELA 5: SCREENING DOS ORGANOCATALISADORES SULFÂMICOS NA REAÇÃO DE BIGINELLI.	44
TABELA 6: SCREENING DOS ORGANOCATALISADORES APLICADO NA SÍNTESE DE DHPM GRAXA 6C.	48
ESQUEMA 25: SÍNTESE DOS ACETOACETATOS GRAXOS.....	51
TABELA 7: RENDIMENTOS DA SÍNTESE DE ACETOACETATOS GRAXOS 3A-D.	52
TABELA 8: RENDIMENTOS DAS DHPMS GRAXAS 6-11A-D UTILIZANDO O ORGANOCATALISADOR AS04.	52
TABELA 9: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CATALÍTICO DOS ORGANOCATALISADORES AS07- 08	57
TABELA 10: SCREENING DOS ORGANOCATALISADORES NA REAÇÃO DE HANTZSCH...	59

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: PRIMEIROS ORGANOCATALISADORES EMPREGADOS NA QUÍMICA ORGÂNICA.	6
FIGURA 2: MEIOS DE ATIVAÇÃO DOS SUBSTRATOS POR ORGANOCATALISADORES.	9
FIGURA 3: MODELO DE ATIVAÇÃO POR LIGAÇÃO DE H PROPOSTO POR TAKEMOTO.....	9
FIGURA 4: ESTRUTURA AMINOSSULFÔNICA E ZWITTERIÔNICA DO ÁCIDO SULFÂMICO..	13
FIGURA 5: REAÇÃO MULTICOMPONENTE NA FORMA DE QUEBRA CABEÇAS.	19
FIGURA 6: LINHA DO TEMPO DAS RMCs.	20
FIGURA 7. HETEROCICLOS NITROGENADOS COM PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E TECNOLÓGICAS.....	21
FIGURA 8. SÍNTESE E GRÁFICO DE VIABILIDADE CELULAR VERSUS CONCENTRAÇÃO EM μM DE DHPMs GRAXAS TESTADAS EM LINHAGENS CELULARES DE GLIOMA C6 RATO.	25
FIGURA 9: ESTRUTURA DE LÍQUIDOS IÔNICOS EMPREGADOS NA RMC DE BIGINELLI..	26
FIGURA 10: ORGANOCATALISADORES EMPREGADOS NA SÍNTESE DE DHPMs.	27
GRÁFICO 1: ESTUDO COMPARATIVO CATALISADOR $\text{InCl}_3 \times \text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	33
FIGURA 11: MICROGRAFIA COM AUMENTO DE 250 VEZES DO ORGANOCATALISADOR DERIVADO DA BENZILAMINA.	39
FIGURA 12: ESPECTRO DE FT-IR DO COMPOSTO AS04.	40
FIGURA 13: ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) DO COMPOSTO AS04.....	41
FIGURA 14: ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) DO COMPOSTO AS04.....	42
FIGURA 15: ESPECTRO DE FT-IR DA QUITOSANA MODIFICADA (AS06).	43
FIGURA 16: EFICIÊNCIA CATALÍTICA RELATIVA EM ORDEM CRESCENTE.	46
FIGURA 17: ESPECTRO DE RMN ^1H 300MHz em DMSO-d_6 DA DHPM NÃO GRAXA..	47
FIGURA 18. ESPECTRO DE RMN ^1H DA 6-METIL-2-OXO-4-(3-HIDROXIFENIL)-1,2,3,4-TETRAIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO DE (Z)-OCTADEC-9-ENILA (7D).	50
FIGURA 19. ESPECTRO DE RMN ^1H DA 6-METIL-2-OXO-4-(3-HIDROXIFENIL)-1,2,3,4-TETRAIDROPIRIMIDINA-5-CARBOXILATO DE (Z)-OCTADEC-9-ENILA (7D).	51
GRÁFICO 2: ESTUDO DO RECICLO DOS ORGANOCATALISADORES AS04 E AS06.....	55
FIGURA 20: ESPECTRO DE RMN ^1H 300MHz em CDCl_3 DA DIIDROPIRIDINA.	61

1. INTRODUÇÃO

Entre as reações utilizadas para realizar modificações estruturais estão as Reações Multicomponentes (RMC) as quais permitem uma boa variabilidade dos reagentes envolvidos e o produto desejado pode ser obtido em apenas um passo experimental simples, reduzindo tempo e custo do processo. Entre as RMC conhecidas, destaca-se a Reação de Hantzsch e Biginelli, responsáveis pela síntese de compostos aza-análogos 1,4-diidropiridinas (DHP)¹ e 3,4-diidropirimin-2-(1*H*)-onas (DHMP)² respectivamente. Estas reações são realizadas com diferentes catalisadores, e atualmente é de grande interesse na área de química orgânica a busca por catalisadores ambientalmente menos agressivos e não tóxicos a saúde humana.³

Com relação às inovações voltadas ao sistema catalítico empregado em RMC de Biginelli, o emprego de Moléculas de Baixo Peso Molecular – MBPM,⁴ capazes de modular sistemas biológicos e favorecer reações químicas, tem se tornado cada vez um campo mais promissor.⁵ Entre as moléculas de baixo peso molecular, grande destaque é dado aos organocatalisadores, que são definidos como moléculas orgânicas livre de metais.⁶ Embora muitos trabalhos encontrados na literatura reportem o uso de organocatalisadores em reações de síntese assimétrica, não são apenas as moléculas quirais que possuem importância comercial. A síntese de compostos que não apresentem estruturalmente um centro estereogênico, mediados pela organocatálise vem abrindo a possibilidade de obtenção de novas moléculas, novos blocos de construção funcionalizados e de intermediários para a síntese de produtos naturais ou pró-fármacos.⁷

Entre a vasta gama de compostos capazes de catalisar reações orgânicas, um catalisador bastante eficiente e versátil é o ácido sulfâmico. Além dos exemplos empregando o ácido sulfâmico, muitos derivados orgânicos deste composto vêm sendo estudados a fim de aplicá-los em reações de diversos tipos., ampliando o escopo de utilização deste material e ampliando suas propriedades físico-químicas para favorecer processos químicos.⁸

Além disso, o crescente interesse na utilização de catalisadores capazes de modular sistemas biológicos mimetizando o papel de enzimas, através da

ativação por ligações de hidrogênio tem feito os catalisadores bifuncionalizados baseado em tiouréia surgirem no cenário da síntese orgânica, sendo aplicados em uma vasta gama de reações.⁹

Considerando a importância da Reação Multicomponente de Biginelli relatada na literatura, a versatilidade do ácido sulfâmico como bloco de construção para a obtenção de novos sistemas catalíticos, e vasta aplicação das tiouréias bifuncionalizadas, o objetivo desse estudo foi o desenvolvimento de novos organocatalisadores baseados em ácido sulfâmico e híbridos baseados em tiouréia e a investigação da habilidade destes catalisadores em promover Reações Multicomponentes de Biginelli a partir de precursores graxos e não graxos para a obtenção de diidropirimidinonas e tionas graxas e não graxas.

2. OBJETIVOS

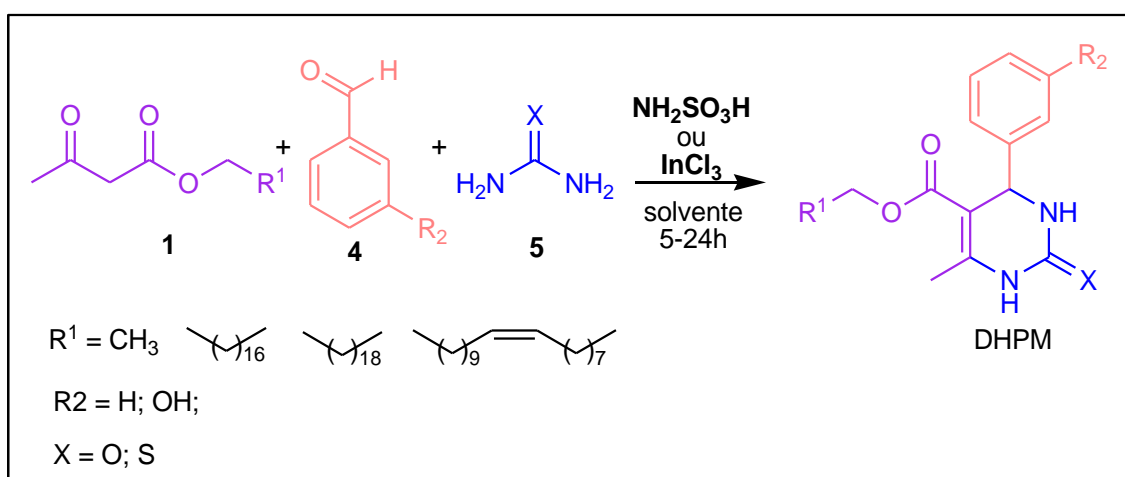
2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo a síntese de novos organocatalisadores baseados no ácido sulfâmico e diferentes aminas primárias cíclicas e não cíclicas, além de ureia, tiourea e quitosana, visando o seu emprego em reações multicomponentes de Biginelli.

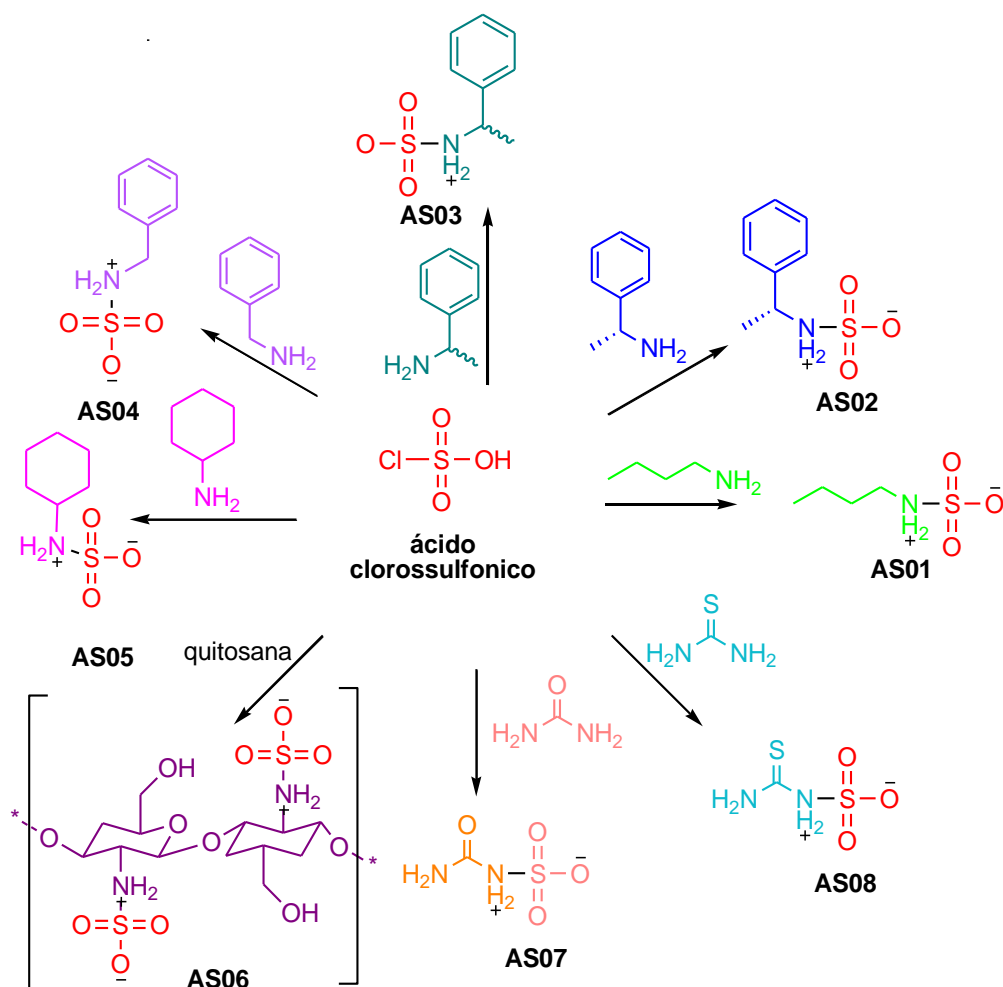
2.2 Objetivos Específicos

São objetivos específicos:

- ✓ Investigar a eficiência catalítica do ácido sulfâmico comparado ao cloreto de Índio (InCl_3), na presença de solventes prótico e aprótico na Reação de Biginelli.
- ✓ Avaliar o efeito de diferentes solventes (citar quais) na síntese de diidropirimidinonas empregando ácido sulfâmico como catalisador

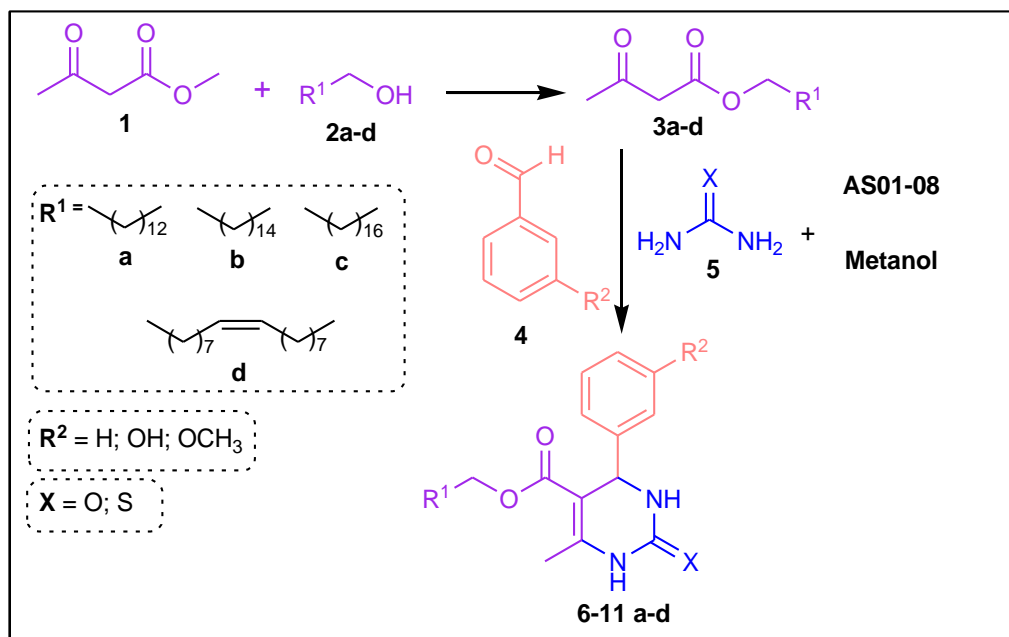


Esquema 1: Avaliação da espécie catalítica



Esquema 2: Síntese dos novos organocatalisadores sulfâmicos.

- ✓ Investigar o emprego dos organocatalisadores **AS01-08** nas Reações de Hantzsch e Biginelli;
- ✓ Empregar o melhor sistema catalítico para a síntese de diidropirimidinonas graxas. (Esquema 3)



Esquema 3: Aplicação dos organocatalisadores na RMC de Biginelli.

✓ Caracterizar os compostos obtidos através de análises de Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de 1H e ^{13}C .

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Organocatálise

Define-se organocatálise como sendo um processo no qual moléculas orgânicas de baixo peso molecular são capazes de catalisar reações orgânicas, sem empregar qualquer traço de metal, sendo utilizadas em quantidades estequiométricas, subestequiométricas ou catalíticas.¹¹ Em especial na síntese assimétrica, essa forma de catálise se apresenta como uma poderosa ferramenta para a preparação de substâncias complexas de forma seletiva, mimetizando o papel do sítio ativo de uma enzima.

A organocatálise foi apresentada pela primeira vez em 1912, por Bredig & Fiske, quando realizaram síntese da mandelonitrila através da adição do ácido cianídrico ao benzaldeído, utilizando alcaloides como catalisadores: quinina (**12**) e quinidina (**13**).¹⁰

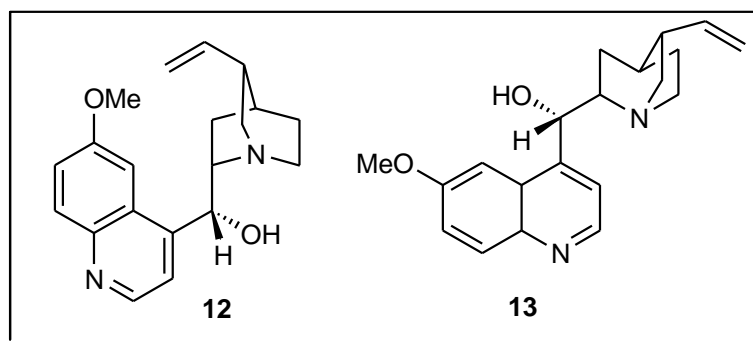
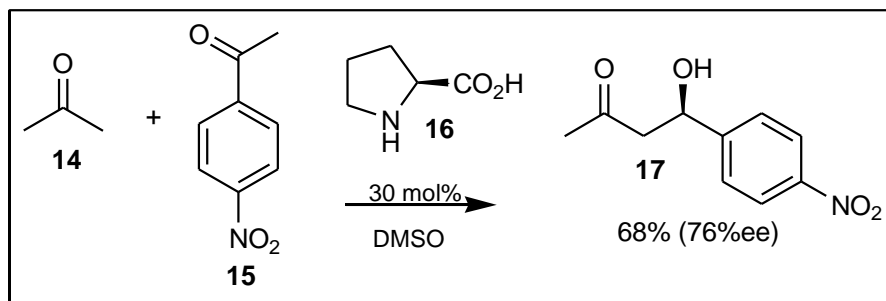


Figura 1: Primeiros organocatalisadores empregados na química orgânica.

Posteriormente, um dos primeiros relatos de uma transformação enantiosseletiva baseada nesse conceito foi descrito em 1970, em trabalhos independentes,¹¹ por grupos ligados a indústria, onde foi descrita uma reação de anelação assimétrica de Robinson, partindo-se de uma cetona, catalisada pela (*L*)-prolina (**16**) levando a formação de uma enona, em bons rendimentos e excessos enantioméricos superiores a 70%. No entanto, essa transformação não recebeu a devida importância, provavelmente devido ao grande interesse da época em reações catalisadas por metais.¹²

O assunto finalmente recebeu reconhecimento quando Barbas III e List relataram exemplos de produtos de adição aldólica provenientes de uma

reação intermolecular catalisada pela prolina (**16**) (**Esquema 4**). A partir daí, muitos pesquisadores voltaram suas atenções para o tema, o que levou ao desenvolvimento de novos organocatalisadores e metodologias ¹³



Esquema 4: Catálise assimétrica assistida pela *L*-Prolina.

O progresso da organocatálise, nos últimos anos, tem sido marcante. O assunto que inicialmente não despertava interesse e fora pobremente estudado, é atualmente, um dos três pilares da catálise assimétrica, complementando a biocatálise e a catálise metálica.¹⁴ Justamente um dos principais atrativos deste conceito está no fato destes catalisadores favorecerem sínteses assimétricas. Isso porque nas últimas décadas grandes esforços estão sendo realizados no sentido de estabelecer rotas enantiosseletivas para a síntese de diversas substâncias aplicadas na farmoquímica, indústrias de alimentos, agricultura, ou ainda na síntese de polímeros e cristais líquidos.¹⁵

Os organocatalisadores apresentam grandes vantagens: em geral são estáveis ao ar, passíveis de estocagem, de baixo custo, de fácil obtenção e não tóxicos, além de não requerem utilização de atmosfera inerte, tampouco de solventes anidros.¹⁶ Contudo, pode-se dizer que quando o assunto é a indústria farmacêutica, a maior vantagem desses catalisadores é a ausência de metais em sua estrutura. Os metais pesados são conhecidos por sua bioacumulação pela flora e fauna aquáticas e translocação nos diferentes níveis tróficos até o homem, produzindo efeitos subletais e letais¹⁷, por isso sua presença em fármacos mesmo em pequenas quantidades é indesejada. Assim, muitas substâncias orgânicas têm sido desenvolvidas com o objetivo de serem utilizadas como organocatalisadores. Entre elas destacam-se: guanidinas,

ureias ou tioureias quirais, alcalóides, aminas quirais primárias ou secundárias, esquamidas e aminoácidos, em especial a prolina.¹⁸

Os estados de transição das reações servem como definição para a classificação das reações organocatalisadas que podem ser classificadas como “covalente” ou “não-covalente”.¹⁹ Na interação covalente, o organocatalisador necessariamente formará uma ligação covalente com o substrato durante a reação, sendo que essa interação terá grande estabilidade cinética e alta energia de ligação (50 a 100 kcal mol⁻¹).²⁰ Já a interação não-covalente se refere a ligações de hidrogênio, forças de *van der Waals* ou forças dispersivas, nesse caso são interações fracas (0,1 a 5 Kcal mol⁻¹). Essas, representam um papel fundamental nos processos biológicos.²⁰

Quando moléculas orgânicas catalisam reações químicas, estas podem funcionar através de cinco principais modos de ativação: (1) catálise via enamina introduzido por Barbas III e List;¹³ (2) catálise via imínio descrito inicialmente por MacMillan;²¹ (3) catálise via SOMO;²² (4) catálise via ligação de hidrogênio relatada primeiramente por Schriener²³ e, finalmente, (5) catálise via contra-íon.¹⁴

O tipo de ativação gerada pelo organocatalisador está ligado a estrutura da molécula orgânica responsável pela catálise e pelo substrato que será catalisado. Ou seja, na ativação via imínio, o intermediário reativo transforma o substrato em um eletrófilo, que pode então interagir com espécies nucleofílicas.²⁴ Na enamino-catálise, ao contrário, o substrato adquire um caráter nucleofílico podendo interagir com espécies eletrofílicas.²⁵ Na verdade, as duas formas de organocatálise são complementares entre si, ambas ocorrem em reações promovidas por aminas secundárias e cíclicas.²¹ Outro método de ativação, também estudado por MacMillan é o SOMO²⁶ (*singly occupied molecular orbital*) semelhante aos dois anteriores, porém trata-se de um orbital molecular de mais alta energia ocupado por apenas um elétron, formando então um radical livre (**Figura 2**).

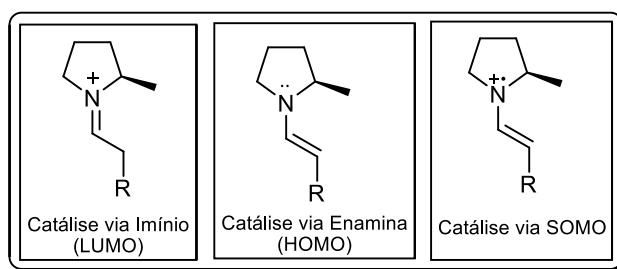


Figura 2: Meios de ativação dos substratos por organocatalisadores.

Benjamin List,²⁷ afirma que “*Enamina e Iminio catálise são dois modos reacionais divergentes na organocatálise.*” E que ainda assim, no entanto, são complementares comparando-os ao ying e yang. Por um lado, na ativação via imínio, os compostos carbonílicos são ativados através da diminuição da energia do LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) do sistema, enquanto que os compostos carbonílicos convertidos em enaminas apresentam um aumento de energia do HOMO (*highest occupied molecular orbital*). Obviamente ambas as espécies são baseadas na mesma origem sendo que a catalise via enamina prossegue formando ions imínio e de forma oposta a catalise via imínio normalmente gera um intermediário enamina.

Atuando de modo diferente às anteriores, a ativação por ligação de H, por sua vez, caracteriza-se pelas interações feitas entre H ácidos do organocatalisador e sítios aceptores dos substratos, como sistemas carbonílicos por exemplo. Neste modo de ativação, tanto eletrófilos que interagem com os hidrogênios do organocatalisador, quanto nucleófilos, auxiliados geralmente pela porção quiral do catalisador são aproximados de maneira a favorecer energeticamente a formação de um isômero de maneira seletiva. (Figura 3).²⁸

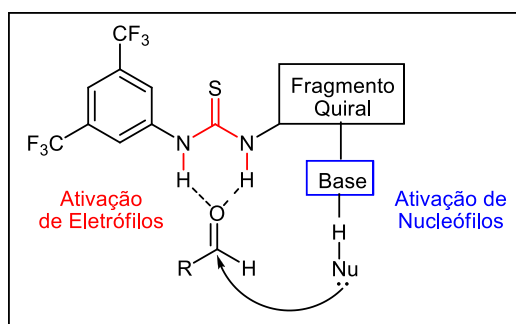
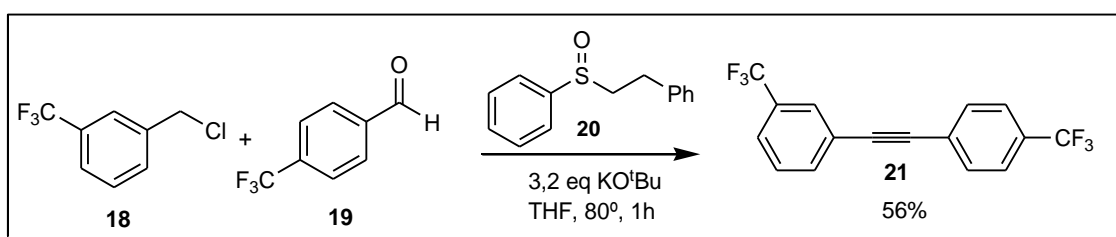


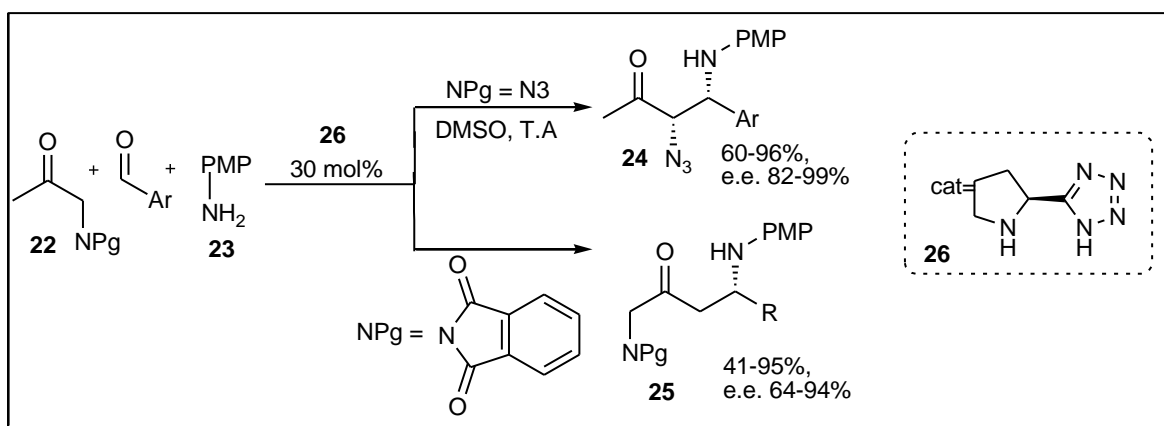
Figura 3: Modelo de ativação por ligação de H proposto por Takemoto.

Um exemplo recente de aplicação da organocatálise foi realizada no acoplamento entre o cloreto de benzila (**18**) e 4-trifluormetil benzaldeído (**19**) em condições básicas a fim de gerar um alcino funcionalizado (**21**) em bons rendimentos (56% a 78%). O catalisador (**20**) é altamente reativo e estável ao ar. Este método representa uma abordagem atraente frente aos protocolos baseados em metais de transição já existentes para a síntese e funcionalização de alcinos²⁹ (**Esquema 5**).



Esquema 5: Síntese de alcinos organocatalisada.

Outro exemplo de organocatalisadores em síntese orgânica foi proposto por Barbas III, empregando um derivado da prolina (**26**) na síntese de 1,2- e 1,4-diaminas quirais (**24** e **25**, respectivamente), através da reação de Mannich entre enaminas e azidocetonas ou ftalidocetonas³⁰ (**Esquema 6**). Nessa pesquisa foi evidenciado que os substratos com substituintes aromáticos exigiram maiores tempos reacionais uma vez que o efeito estérico do substituinte ligado a cetona influenciaram nos resultados obtidos. Nesse caso, o organocatalisador ativa o substrato através da catálise via enamina. Os autores propõem um estado de transição para a formação da 1,2-diamina, explicada pela formação da enamina mais substituída, que é estabilizada pela ressonância com o grupamento azido. Em contrapartida, o efeito estérico impede que o mesmo ocorra na formação da 1,4-diamina, uma vez que acaba formando-se um intermediário com a enamina menos substituída.



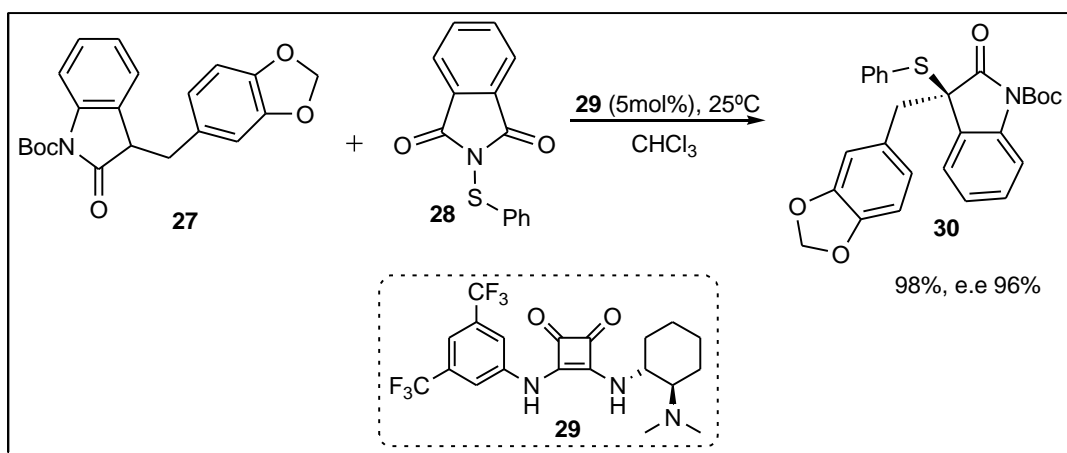
Esquema 6: Reação de Mannich organocatalisada.

A síntese de guanidinas³¹, uréias e tiouréias quirais³² com capacidade de atuar como organocatalisadores em reações assimétricas objetivam principalmente as interações realizadas através de ligações de hidrogênio, com funções neutras presentes nos substratos. Importantes reações na síntese orgânica, principalmente aquelas que envolvem adições a ligações C=O ou C=N, são suscetíveis à catálise assimétrica utilizando derivados de uréia ou tiouréias. Dentre as reações onde estes organocatalisadores (tio)uréia vem sendo aplicados, destaca-se: as reações de Henry³³, rearranjo de Claisen,³⁴ reação de Strecker,³⁵ Michael,³⁶ Friedel Crafts,³⁷ entre outras³⁸

Hiemstra e colaboradores³⁹ estudaram a aplicação de quantidades catalíticas de tiouréias derivadas de alcalóides cinchona em reações de Henry. O organocatalisador em questão e seu respectivo enantiômero foram sintetizados e avaliados quanto a sua eficiência em promover a formação dos adutos de Henry de forma enantiosseletiva. Vários aldeídos aromáticos foram utilizados e os produtos de nitroaldol foram isolados em 87-99% de rendimento e excessos enantioméricos que variaram de 85-93%. Com o objetivo de explicar a enantiosseletividade dos produtos obtidos, os autores propuseram um modo de ação do catalisador, onde o aldeído se coordena através de ligações de hidrogênios aos sítios da tiouréia, aumentando assim a polarização do grupo carbonila, enquanto o nitrometano é ativado pelo átomo de nitrogênio da quinuclidina

Um exemplo bastante significativo de organocatalisador que realiza ligações de hidrogênio, são as esquaramidas quirais (**29**) que também foram aplicadas na síntese assimétrica de 3- oxindóis sulfenilados *N*-Boc protegidos

(**30**)⁴⁰ (**Esquema 7**). O processo utilizou *N*-(sulfanil)ftalimidias (**28**) como agentes sulfonantes, com grupos doadores e retiradores de elétrons em diferentes posições, o que influenciou no rendimento reacional, variando entre 86-98%, além de apresentar excessos enantioméricos superiores a 85%, necessitando para isso baixas concentrações do organocatalisador. As esquamidas **29** catalisam a reação via ligação de hidrogênio, e a sua porção quiral induz a assimetria do produto formado.



Esquema 7: Esquamida quiral, uma ferramenta eficiente na síntese assimétrica,

As aplicações de organocatalisadores preveem uma variada gama de reações, uma delas é a ozonólise de alcenos empregando piridina como organocatalisador,⁴¹ a fim de evitar mais uma etapa reacional para decompor os peróxidos intermediários comumente gerados. Nesta pesquisa é sugerido que estes peróxidos são decompostos a aldeídos ou cetona via formação e decomposição de peroxiacetais zwitteriônicos, porém isso ocorreria *in situ*, realizando o processo em uma única etapa. As conversões dos alcenos a cetonas ou aldeídos foram superiores a 70% utilizando esse método.

3.1.1 Catalisadores Sulfônicos.

Há muito tempo ácidos e bases têm atuado como catalisadores eficientes em várias transformações químicas e biológicas. No campo da organocatálise, os ácidos de Brønsted aparecem como uma importante alternativa na formação de ligações C-C e C-X.⁴² Entretanto, foi apenas nos últimos anos que ácidos de Brønsted receberam atenção no campo da organocatálise, sendo introduzidos por Akiyama⁴³ e Terada quando relataram a aplicação de um ácido fosfórico derivado do 1,1'-bi-2-naphtol (*BINOL*).⁴⁴

O ácido sulfâmico, também conhecido como ácido amidossulfônico, amidossulfúrico e ácido sulfamídico é descrito por alguns pesquisadores como um aminoácido que contém enxofre em sua porção ácida e que apresenta um valor de pKa estimado em 1,19.^{45 46} A atividade catalítica deste composto como ácido de Bronsted vem recebendo destaque na literatura, sendo aplicado em diferentes reações orgânicas.⁸ Entre as vantagens descritas pelos autores podem ser citadas a baixa toxicidade e não volatilidade, não ser higroscópico ou corrosivo e, sobretudo, ser de baixo custo. Contudo, sua característica mais importante é seu caráter zwitteriônico, cujo equilíbrio está deslocado quase totalmente no sentido do zwitterion (**Figura 4**)⁴⁷.

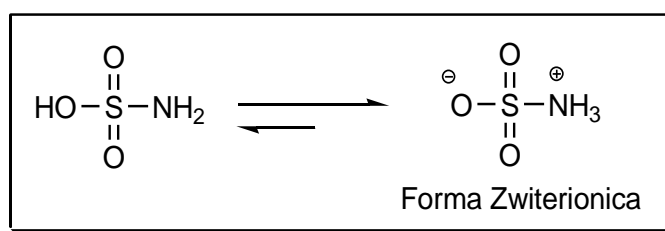
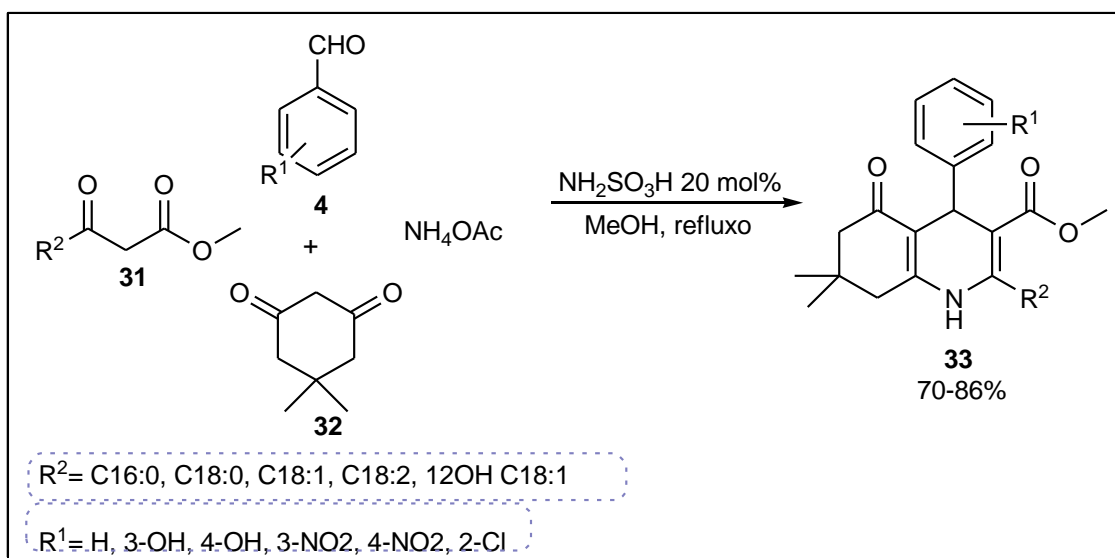


Figura 4: Estrutura aminossulfônica e zwitteriônica do ácido sulfâmico.

Em soluções aquosas, o ácido sulfâmico é altamente ionizável, formando soluções ácidas. Outra grande vantagem deste catalisador é que ele se comporta como catalisador heterogêneo em diversos solventes orgânicos e também em água, e assim ser facilmente recuperado do meio reacional através de uma filtração simples. Estas vantagens, além de tornar o processo mais viável economicamente, vem sendo exploradas em pesquisas de nanopartículas magnéticas baseadas em ácido sulfâmico⁴⁸.

Outro exemplo em que o ácido sulfâmico é citado como catalisador vantajoso, foi descrito na síntese de α -aminofosfonatos.⁴⁹ Neste trabalho, são utilizados aldeídos aromáticos, aminas primárias e fosfito de dietila na presença de 20 mol% do ácido sulfâmico a temperatura ambiente sem solvente em reações que variam de 15 minutos a 4 horas, gerando rendimentos compreendidos entre 74% a 94%.

Em nosso grupo de pesquisa, o Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica, o ácido sulfâmico vem sendo estudado como catalisador em reações de esterificação e transesterificação,⁵⁰ uma das linhas de pesquisa desenvolvida no grupo é desenvolvimento de novos compostos lipofílicos com potencial bioativo. Neste contexto, a utilização do ácido sulfâmico apresenta vantagens por não envolver metais em sua composição. Na RMC de Hantzsch, o emprego deste catalisador foi estudado levando à síntese de poliidroquinolinas (PHQs) graxas (**33**) em rendimentos de 70-86%.⁵¹ (**Esquema 8**)



Esquema 8: Síntese de PHQs graxas catalisada por ácido sulfâmico.

Estes compostos foram preparados a partir de β -cetoésteres (**31**) derivados de cadeias alquílicas de 16 a 18 carbonos, incluindo o ácido (*R*)-12-hidroxi-9-*cis*-ricinoleico, componente majoritário do óleo de mamona, e de aldeídos aromáticos, dimedona (**32**) e acetato de amônio.

Entretanto, relata-se na literatura que o ácido sulfâmico pode sofrer hidrólise no meio reacional em determinadas temperaturas e faixas de pH,

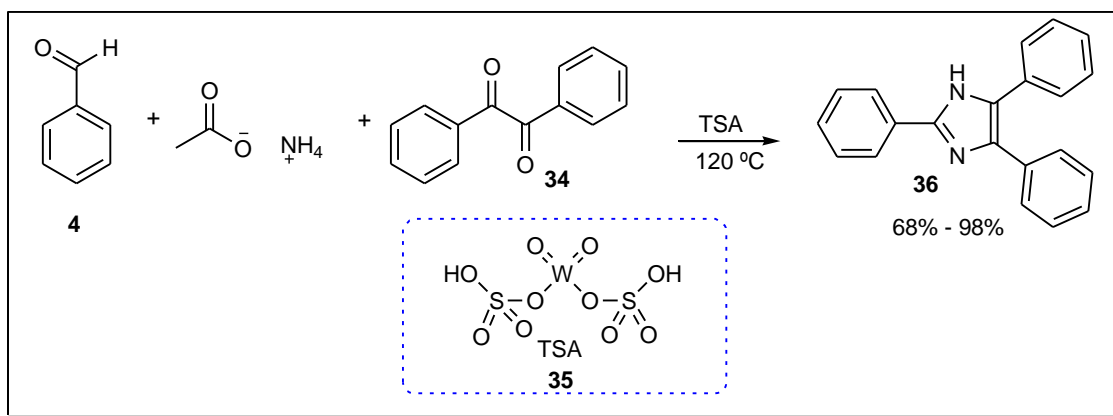
inibindo sua atividade catalítica, sendo que em pHs inferiores a 4 e temperaturas superiores a 60 °C essa hidrólise é especialmente favorecida.⁵²

Considerando a natureza do ácido sulfâmico e a facilidade de obtenção de novos compostos baseados em sua estrutura, foram desenvolvidos novos catalisadores sulfônicos e aplicados em variadas reações de síntese orgânica.⁵³

O ácido clorossulfônico é um reagente bastante versátil, eficiente, conveniente e rápido e por esta razão é comumente utilizado em reações de sulfonação, sendo um reagente chave nessas transformações.⁵⁴

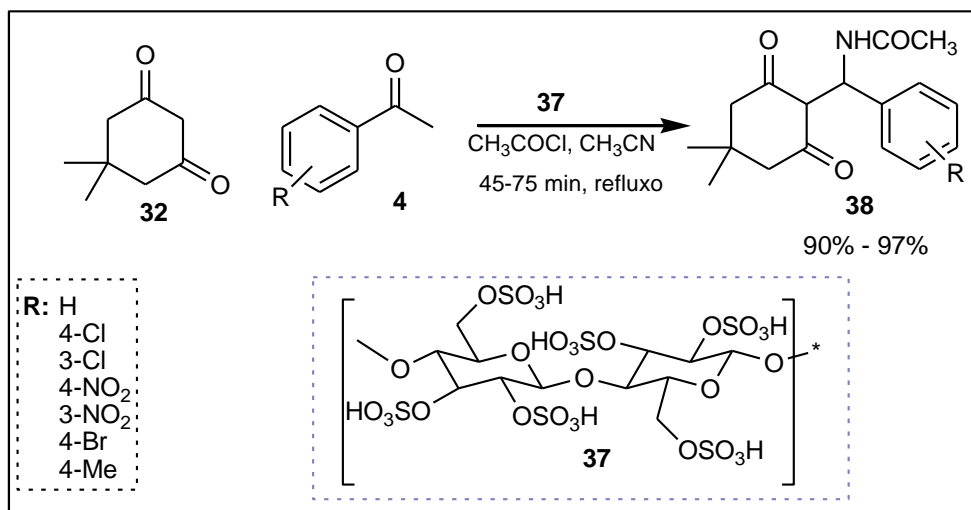
Para entender o comportamento catalítico e o mecanismo envolvido nas reações onde se utiliza catalisadores ácido de Brønsted é muito importante conhecer a acidez destes compostos favorecendo a concepção racional de novos catalisadores. Atualmente, a acidez similar a um derivado do ácido fosfórico (EtO)₂PO₂OH – pKa 1.3 em água) é considerado o *design* inicial para o planejamento de novos organocatalisadores de Brønsted.⁵⁵

Recentemente foi relatado a síntese de um catalisador sulfônico, o TSA (*tungstate sulfuric acid*) **35** como sendo um novo ácido inorgânico sólido, obtido através da reação do tungstato de sódio anidro e o ácido clorossulfônico. Este foi utilizado para a síntese de imidazóis polissubstituídos (**36**), através da condensação de aldeídos aromáticos, acetato de amônio e benzila (**34**) (**Esquema 9**). O catalisador foi utilizado na concentração de 10 mol% gerando rendimentos entre 68 e 98%, e com a grande vantagem de poder ser reutilizado por pelo menos 5 vezes sem perda significativa da capacidade catalítica.⁵⁶



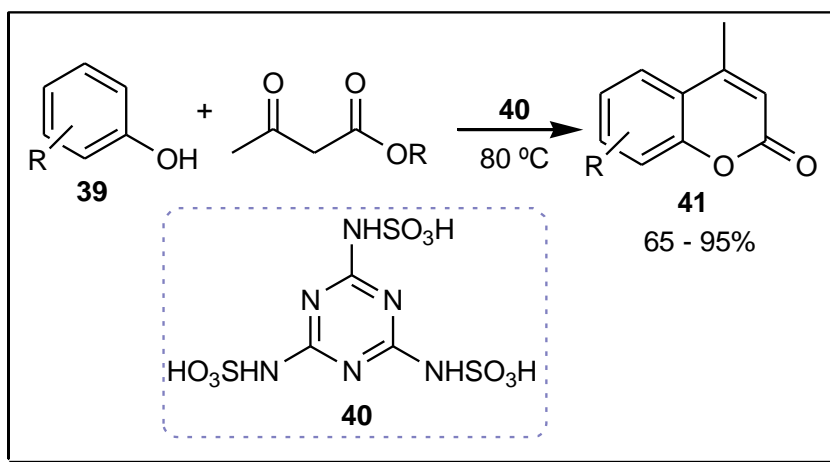
Esquema 9: TSA na síntese de imidazóis.

A celulose é um material inerte, de baixo custo, biodegradável e oriundo de fontes renováveis, e foi utilizada para sintetizar um catalisador baseado em ácido sulfâmico.⁵⁷ A celulose sulfúrica (**37**) foi aplicada na síntese de derivados β-acetoamido cetonas (**38**), através da condensação entre dimedona (**32**) e aldeídos aromáticos (**4**)⁵⁸ (**Esquema 10**).



Esquema 10: Aplicação da celulose sulfúrica em uma síntese de β-acetoamido cetonas

Shirini e colaboradores mostram a síntese de outro catalisador produzido a partir do ácido clorossulfônico e da melamina. A melamina trissulfônica (MTSA) **40** é aplicada na síntese de cumarinas (**41**) através da condensação de Von Pechman entre fenóis (**39**) e acetoacetatos, com rendimentos entre 65% e 95% (**Esquema 11**). Vale ressaltar que o catalisador por ser heterogêneo é filtrado do meio reacional e reciclado por 4 vezes sem perda da eficiência catalítica.⁵⁹

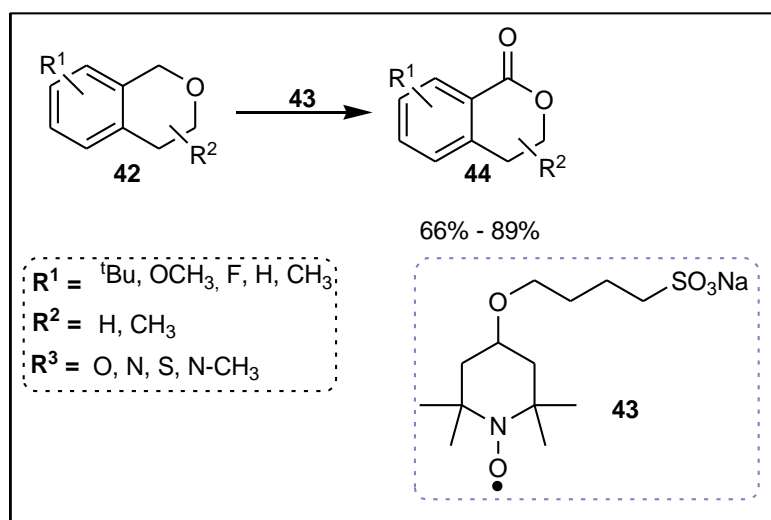


Esquema 11: Reação de Von Pechman e MTSA.

Este catalisador **MTSA 40** foi aplicado na reação multicomponente de Hantzsch em trabalhos paralelos. No primeiro caso, Aswin⁶⁰ e colaboradores descrevem a síntese de hexaidroquinolinas substituídas utilizando a reação policomponente entre aldeídos aromáticos, dimedona, malonitrila e acetato de amônio, em tempos de 2,5 -3,5h e levando a obtenção dos produtos em rendimentos de 88-92%.

Já Mansoor e colaboradores,⁶¹ descreveram a síntese de 1,4-diidropiridinas através da condensação entre acetoacetato de etila, diferentes aldeídos e acetato de amônio por um período de 3-4h, obtendo rendimentos de 86-94%. Em ambos os casos, a reação foi efetuada na ausência de solvente à 60°C e utilizando 5 mol% do catalisador.

Outro exemplo de catalisador sulfônico foi demonstrado por Zhang e colaboradores, que descrevem a fácil obtenção e recuperação do meio reacional de um composto derivado do TEMPO (**43**), que permitiu realizar oxidação aeróbica seletiva de ligações sp³ C-H de éteres e benzilidenos, levando à obtenção de isocromanonas e xantonas biologicamente ativas e em bons rendimentos⁶² (**Esquema 12**).



Esquema 12: Obtenção de Isocromanonas e xantonas via organocatálise.

Líquidos iônicos sulfonados também são descritos na literatura, desenvolvidos a fim de serem aplicados como organocatalisadores em diferentes reações orgânicas, como na produção de biodiesel por exemplo.⁶³ Neste estudo, os autores promovem a síntese do biocombustível empregando o líquido iônico como catalisador, a partir de ácidos graxos livres e álcoois de baixo peso molecular, sem a necessidade de uso de outro solvente no meio. As esterificações ocorreram a 70 °C durante 8 horas e levaram a rendimentos excelentes (93% e 95%), além da possibilidade de reciclo da espécie catalítica por pelo menos 8 vezes.

3.2 Reações multicomponentes

Reações multicomponentes (RMCs) são reações que envolvem três ou mais reagentes, executadas em uma única etapa e levando à formação do produto geralmente em bons rendimentos globais. Este tipo de processo é extremamente vantajoso, uma vez que os produtos formados apresentam em sua estrutura a maior parte dos reagentes precursores, ocasionando uma economia atômica, economia de etapas reacionais, diminuição de resíduos e otimizando tempos de execução e processo.⁶⁴ Didaticamente, as reações multicomponentes podem ser comparadas a um quebra cabeça, em que as

peças unidas formam uma figura final que engloba todas as peças empregadas inicialmente (**Figura 5**).

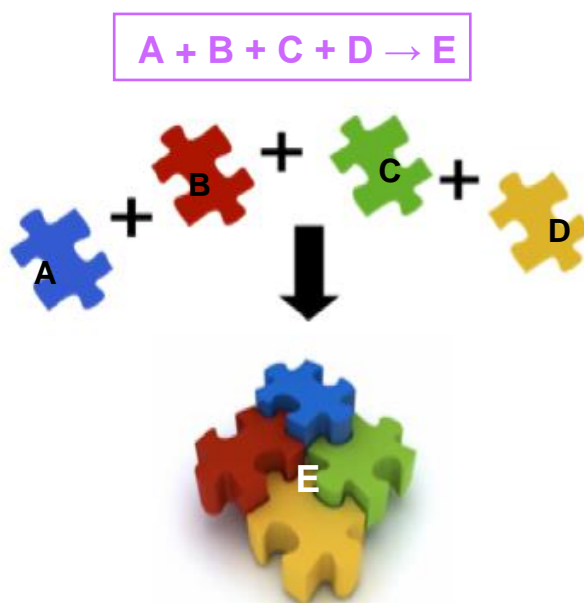


Figura 5: Reação Multicomponente na forma de quebra cabeças.

As RMCs são ferramentas muito úteis na perspectiva da química orgânica sintética moderna, isto porque elas contribuem de forma eficaz na produção de inúmeras estruturas com um núcleo comum, através da simples variação dos reagentes de partida. Dessa maneira, as RMCs aumentam o potencial destes compostos do ponto de vista da química medicinal, uma vez que permitem o desenvolvimento de novos compostos bioativos que podem ser mais fácil e rapidamente obtidos.⁶⁵

A história das RMCs iniciou em 1850 com a síntese de Strecker. Somente 30 anos mais tarde, em 1881, Hantzsch combinou acetoacetato de etila, aldeído e uma fonte de amônia sob aquecimento, produzindo uma diidropiridina (DHP).⁶⁶ Em 1893, Pietro Biginelli descreveu a síntese de diidropirimidinonas (DHPM) ou compostos de Biginelli. A partir daí muitas reações multicomponentes foram descritas. Na **Figura 6** é possível observar uma linha do tempo abreviada das primeiras RMCs e seus respectivos produtos.

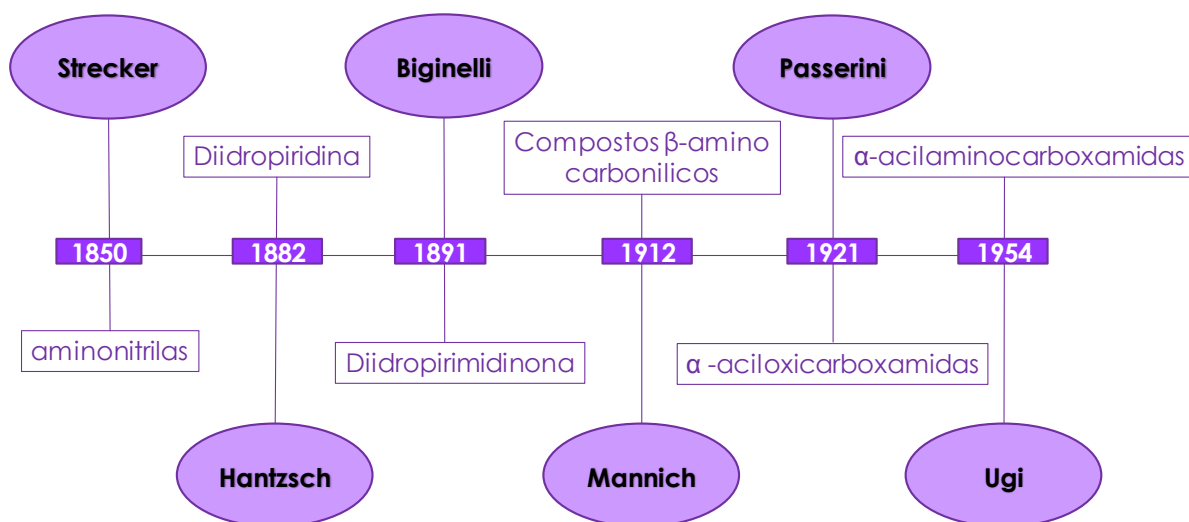


Figura 6: Linha do tempo das RMCs.

As modificações já estabelecidas nos protocolos descritos das RMCs abrem caminhos para um grande número de moléculas mais complexas altamente substituídas.⁶⁷ Isso se deve ao fato de que essas reações permitem variar todos os seus componentes e isso acarreta uma grande variação estrutural.

Outro fator que deve ser destacado sobre as RMCs, é que esta classe de reações se aproxima muito do conceito de síntese ideal, uma vez que apresenta economia de átomos, além de ser passível de emprego de nanocatálise e formas limpas de energia tal como micro-ondas e ultrassom.⁶⁸

2.2.1. Reação de Biginelli

Compostos heterocíclicos nitrogenados despertam um interesse especial em Química Orgânica e Medicinal por apresentarem uma diversas propriedades farmacológicas importantes.⁶⁹ Dentro deste contexto, surgem as diidropiridin-2-(1H)-onas (DHPMs) e seus derivados (**Figura 7**). As DHPMs comumente chamadas de compostos de Biginelli,⁷⁰ têm se mostrado ferramentas para o estudo da estrutura e função moduladora do canal iônico de cálcio, sendo que em alguns casos são significativamente mais potentes que as diidropiridinas análogas ou, sensivelmente menos potentes que a diidropiridina nitrendipina, agente bloqueador do canal de cálcio clássico.⁷¹

Correlações de valores de IC₅₀ para atividade vasorrelaxante demonstraram que as DHPMs são agentes cardiovasculares potentes.⁷²

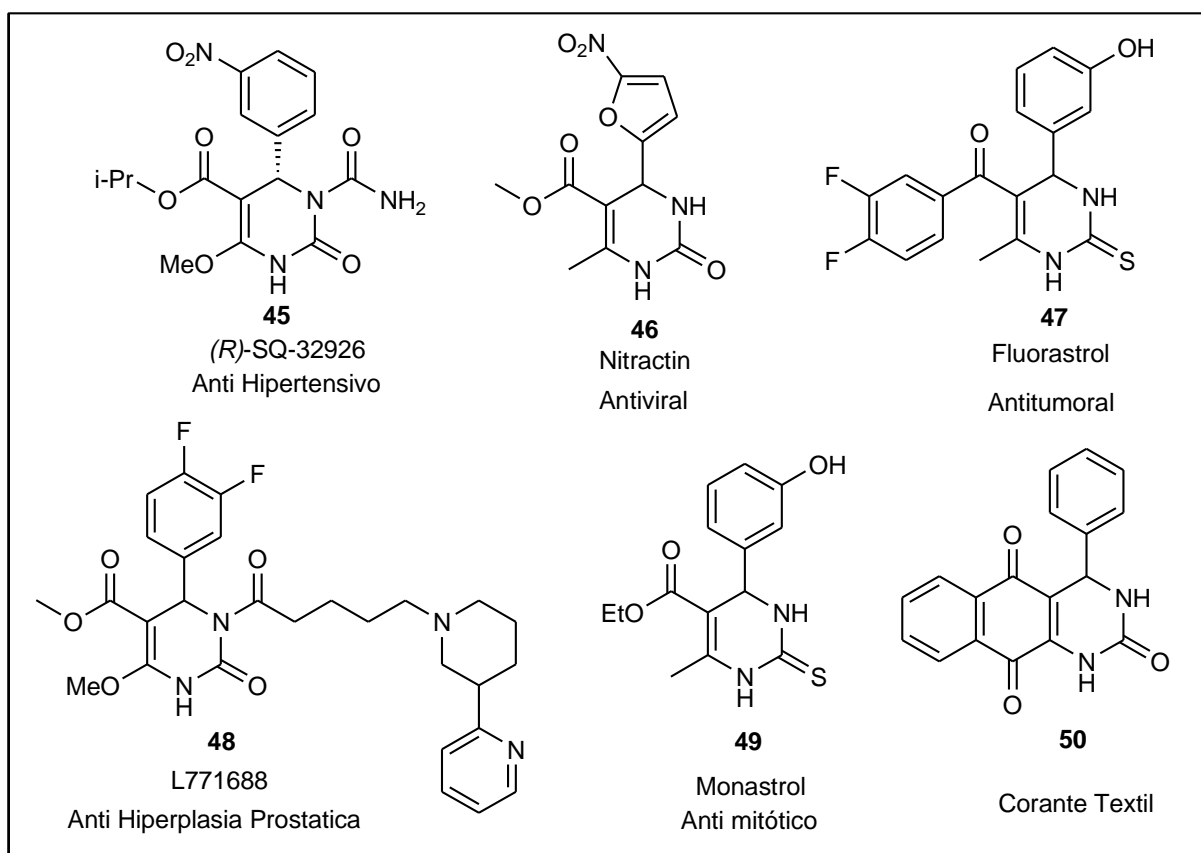


Figura 7. Heterociclos nitrogenados com propriedades farmacológicas e tecnológicas.

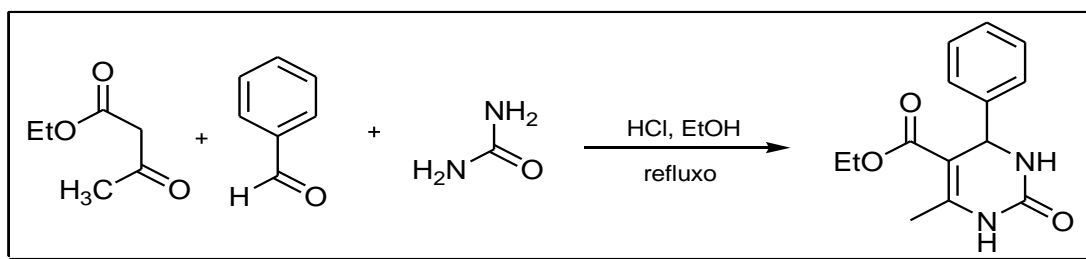
No caso da DHPM (R)-SQ 32926 (**45**) foi verificada uma atividade anti-hipertensiva de longa duração. Muitas outras atividades farmacológicas foram observadas para DHPMs como a Nitractin (**46**) que apresenta propriedade antiviral e anti-inflamatória e o Fluorastrol (**47**) que tem efeito antitumoral, assim como o L771688⁷³ (**48**). Na busca de novos candidatos a fármacos com atividade antitumoral, estudos *in vitro* mostraram que a diidropirimidin-2(1H)-tione monastrol(**49**)⁷⁴ possui atividade antimitótica, inibindo a miosina-cinase Eg5, podendo ser considerada um candidato promissor para o tratamento de glioma.⁷⁵

O núcleo diidropirimidinico está presente também em compostos naturais, como por exemplo os alcaloides Batzelladine A e B, e podem também

ser encontrados comercialmente nos fármacos idoxuridina®, riboflavina®, efurix® e aminofilina®.⁷⁶

Aplicações tecnológicas também tem sido citadas acerca dos compostos de Biginelli. Além de propriedades adesivas⁷⁷, Patil⁷⁸ e colaboradores relataram a síntese da DHPMs **50** a partir de Lawsone (2-hidroxi-1,4-naftaquinona), cuja propriedade de pigmentação de tecidos como poliéster é estudada e descrita como rápida e eficiente.

Pietro Biginelli, em 1893,⁷⁹ foi capaz de visualizar uma transformação química eficiente e realizar, em uma única etapa, a preparação da 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-onas. A síntese ocorreu através de uma RMC envolvendo a ciclocondensação de acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia, na presença de quantidades catalíticas de HCl (**Esquema 13**). Contudo, este método foi ignorado durante vários anos permanecendo inexplorado por utilizar condições severas de reação, catálise ácida durante 18 horas, e resultar em rendimentos inferiores a 50%.



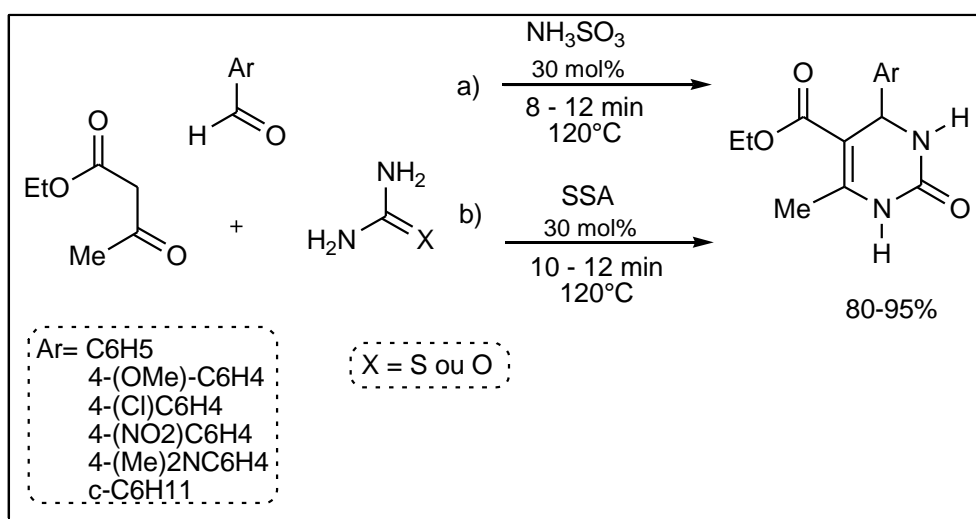
Esquema 13: Reação Clássica de Biginelli.

Anos mais tarde o protocolo de Biginelli finalmente emergiu na literatura e metodologias utilizando modificações em busca de melhores rendimentos tornaram esta reação mais atrativa, estando em destaque e sendo assunto de grande interesse para químicos e engenheiros. As modificações mais comuns foram a mudança de catalisador, superando inclusive, a variação estrutural.⁸⁰ Dentre as variações catalíticas mais importantes destacam-se ácidos de Brønsted, ácidos de Lewis,⁸¹ líquidos iônicos,⁸² biocatalisadores⁸³ e nos últimos anos surgiram os organocatalisadores.⁸⁴

O uso de catalisadores ambientalmente amigáveis tem sido priorizado em todos os processos químicos atuais, em especial, em RMC buscando o

desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar a geração de resíduos.

Chen e colaboradores utilizaram o ácido sulfâmico como catalisador ácido de Bronsted em Reações de Biginelli, devido a sua baixa toxicidade. Dentre os parâmetros experimentais estudados pelos autores estão o tempo reacional, temperatura de reação, quantidade de catalisador e presença ou ausência de etanol como solvente.⁸⁵ Neste mesmo estudo, os autores também investigaram o uso de ácido sulfâmico suportado em sílica como catalisador para a síntese de DHPMs, a qual eles chamam de sílica sulfúrica (SSA). Após determinarem as melhores condições, a síntese foi realizada utilizando diferentes aldeídos aromáticos e um alquílico, uréia/tioureia e acetoacetato de etila, em condições brandas que variaram de 8 a 12 minutos de reação, na ausência de solvente e obtiveram excelentes resultados, que variaram de 80 a 95% de rendimento (**Esquema 14**). Observou-se que os produtos derivados do aldeído alquílico obtiveram um rendimento levemente menor quando comparado aos derivados aromáticos. Não houve discrepância entre os rendimentos obtidos para ureia e tioureia.



Esquema 14: Reação de Biginelli utilizando ácido sulfâmico ou sílica sulfúrica.

O ácido sulfâmico também foi utilizado por Kotharkar e colaboradores,⁸⁶ que descreveram a síntese de DHPMs empregando diferentes aldeídos, etanol como solvente reacional a 50 °C. Os compostos foram obtidos em bons rendimentos (85-95%). Os autores também investigaram o uso de ultrassom

para a síntese dos compostos de interesse, que foram isolados em moderados a bons rendimentos (73-98%) A partir de ensaios realizados com acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia, foram avaliados a frequência de ultrassom (25, 40, e 59 KHz) em relação ao tempo, demonstrando que quanto menor a frequência, menor o tempo necessário para a obtenção do produto desejado (40, 60 e 80 minutos, respectivamente). Para fins comparativos, a reação foi efetuada com os mesmos parâmetros pre-estabelecidos, porém sem ultrassom e com apenas o catalisador pré-sonicado. Neste caso os autores observaram uma queda nos rendimentos para 62% e 69% respectivamente.⁸⁷

Empregando a irradiação de micro-ondas, o ácido sulfâmico foi aplicado eficientemente na síntese de DHPMs com rendimentos de 84-93%. O estudo em questão utilizou 20 mol% do catalisador, na ausência de solvente, com duração de 2 a 3,5 minutos de reação e potência de 300 Watts com o auxílio da ferramenta power max.⁸⁸

Os catalisadores ácidos de Lewis também têm sido exaustivamente estudados na comunidade acadêmica. O uso de $\text{In}(\text{OTf})_3$ ⁸⁹ foi investigado no Laboratório Kolbe para a síntese de um grande número de 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e tionas as quais foram facilmente obtidas em excelentes rendimentos. Posteriormente, o uso de SnCl_2 foi investigado para a síntese de duas séries de 4- aril-3,4-diidropirimidin-2(1H)-(tio)onas incluindo o monastrol (**49**, vide **Figura 7**) que foram avaliadas em duas linhagens de gliomas (U138-MG-humana e C6-rato) onde determinou-se que derivados da tiourea mostraram atividade citotóxica maior do que a do monastrol.⁹⁰

Em nosso grupo de pesquisa, a síntese de uma série de diidropirimidinonas/tionas derivadas de cadeias graxas utilizando InCl_3 como catalisador foi investigado.⁹¹ Estes compostos foram sintetizados em excelentes rendimentos e apresentaram bons resultados para a atividade biológica antitumoral, uma vez que sua resposta foi superior quando comparada aos compostos análogos como o monastrol, por exemplo. No gráfico de viabilidade celular x concentração, exposto abaixo, as DHPMs graxas são comparadas ao Temodal®, e a maior parte delas demonstrou a capacidade de diminuição dessa viabilidade. (**Figura 8**).

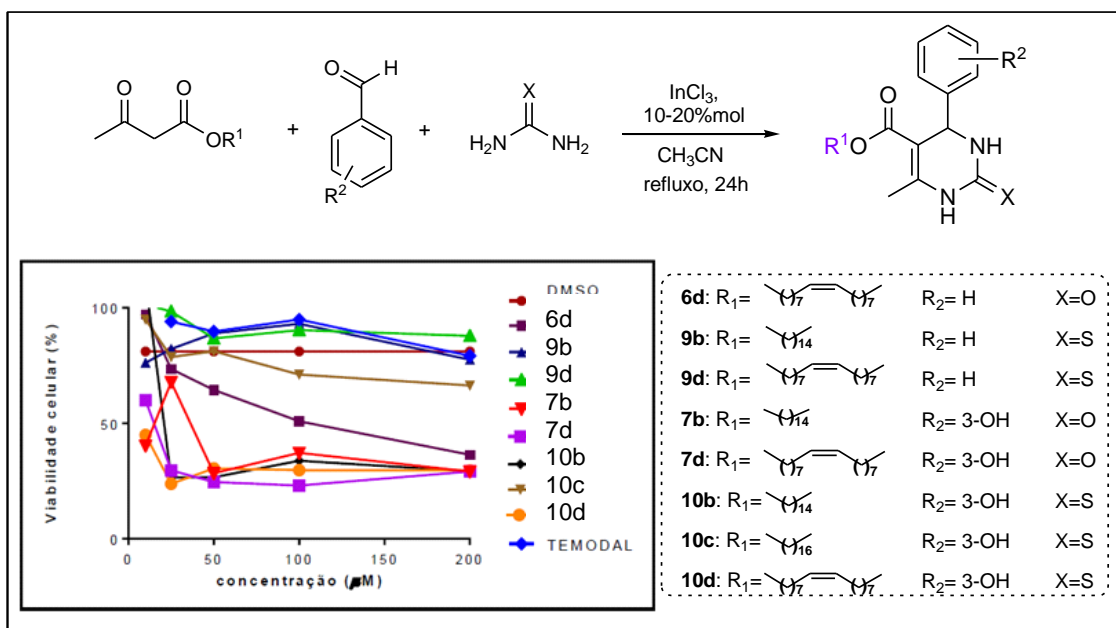
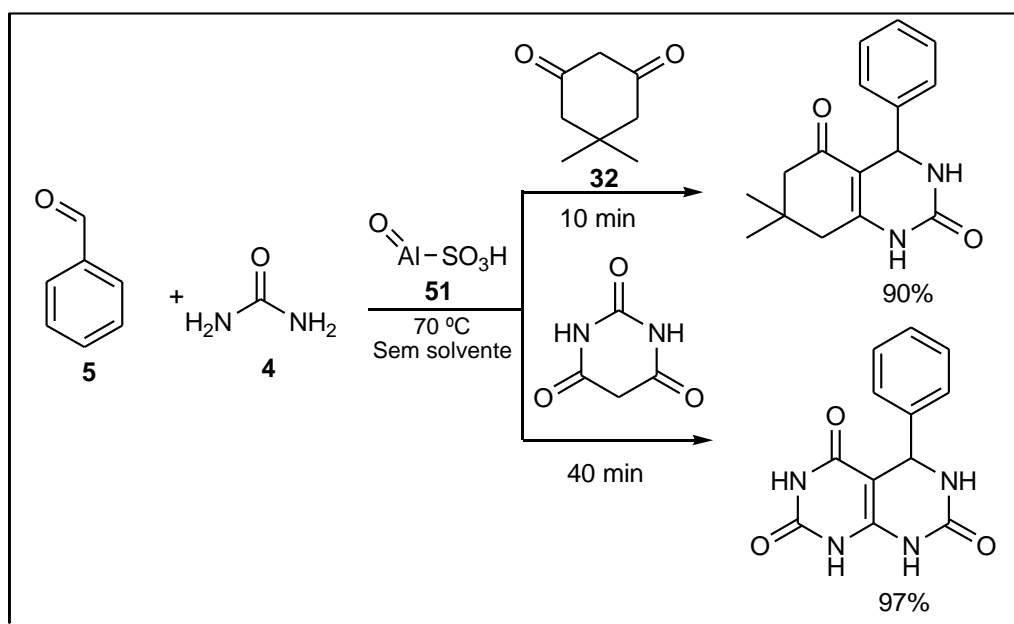


Figura 8. Síntese e gráfico de viabilidade celular versus concentração em μM de DHPMs graxas testadas em linhagens celulares de glioma C6 rato.

O uso de nanopartículas como catalisadores também é descrita na literatura para reações do tipo *like* Biginelli. **Erro! Indicador não definido.** Um exemplo é mostrado no **Esquema 15**, onde a nanopartícula de alumínio (**51**) atua como um ácido de Brönsted e é empregada na síntese de DHPMs com diferentes aldeídos aromáticos e dicetonas cíclicas e alifáticas, sem solvente e em temperaturas brandas. Este protocolo levou a obtenção dos produtos em rendimentos superiores a 80%.



Esquema 15: Nanopartículas na reação de Biginelli.

Com relação aos líquidos iônicos (LI), também podem ser encontrados relatos de sua aplicação em metodologias de síntese de compostos de Biginelli. Diversos exemplos altamente eficientes são relatados empregando meios livres de solvente e utilizando apenas condições térmicas. Entre estes pode-se destacar LI baseados em aminoácidos (**52**),⁹² LI baseado em ácido *p*-toluenossulfônico (**53**),⁹³ LI com anéis pirrolidínicos (**54**),⁹⁴ e LI imidazólicos (**55**) utilizados com aplicação de irradiação de ultrassom,⁹⁵ entre outros tantos exemplos (**Figura 9**).

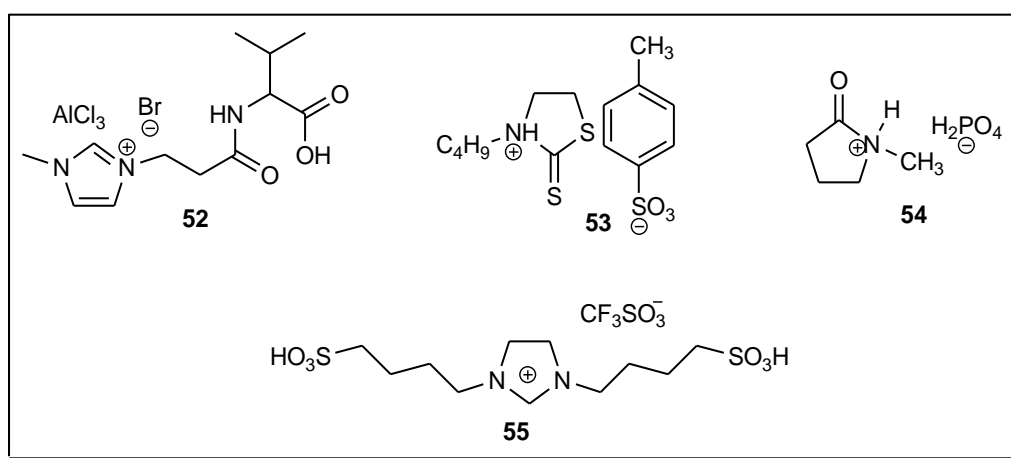
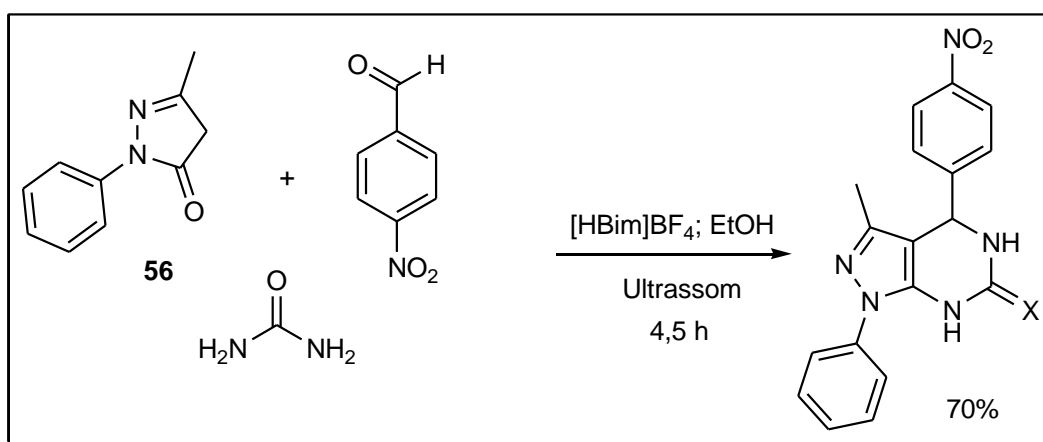


Figura 9: Estrutura de líquidos Iônicos empregados na RMC de Biginelli.

Empregando ainda líquidos iônicos e irradiação de ultrassom, Thummar⁹⁶ e col. descreveram a síntese de compostos de Biginelli, na presença de etanol com tempos reacionais de até 4,5 horas realizando a ciclo condensação entre **56**, ureia e alguns aldeídos aromático (**Esquema 16**).



Esquema 16: Sistema contendo ultrassom e líquido iônico para a síntese de DHPMs.

Nos últimos anos, a organocatálise ganhou representatividade no panorama da síntese de DHPMs. Cita-se aqui a diciclohexil carbodiimida (DCC, **57**)⁹⁷ que é utilizada em uma reação livre de solvente à 100 °C durante 2 a 6 horas, com os reagentes **1**, **5** e diversos aldeídos aromáticos, obtendo rendimentos entre 61% e 89%. Além desse, outros organocatalisadores vem sendo empregados na Reação de Biginelli, tais como ácido Ftalimidas-*N*-Sulfônico (**58**), albumina de soro bovino,⁹⁷ amido sulfúrico,⁹⁸ e muitos outros, incluindo ácido sulfâmico suportado em esqueletos orgânicos mais complexos, dos quais se destaca a melamina trissulfônica (MTSA⁹⁹ (**40**, vide **esquema 11**, **pág 16**). Ainda sobre organocatalisadores, porém agora no que se refere a síntese assimétrica, tioureias quirais¹⁰⁰ (**59**), aminas primárias quirais funcionalizadas (**60**)¹⁰¹ e éteres de coroa/ calixarenos¹⁰² vem sendo empregadas buscando promover a obtenção de DHPMs assimétricas e assim evitando etapas de resolução de enantiômeros ou enriquecendo a produção de uma antípoda em especial (**Figura 10**).

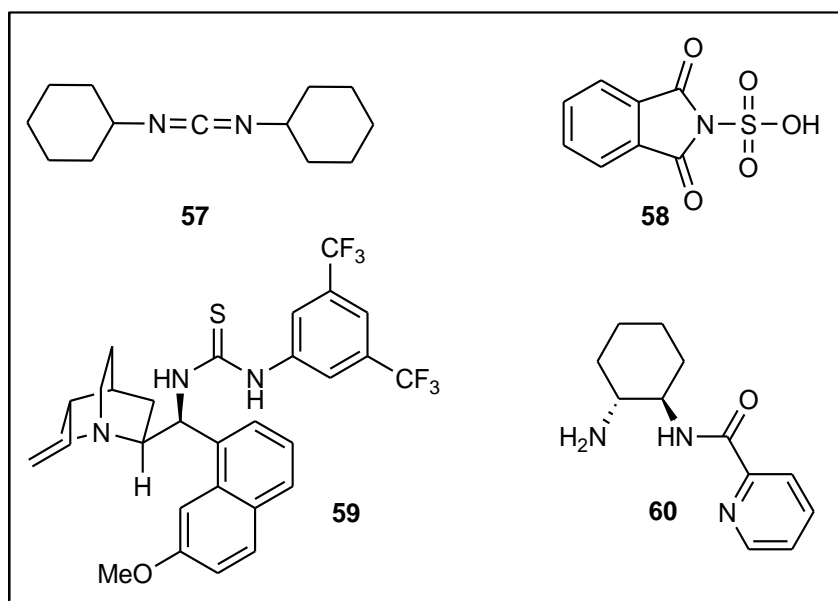
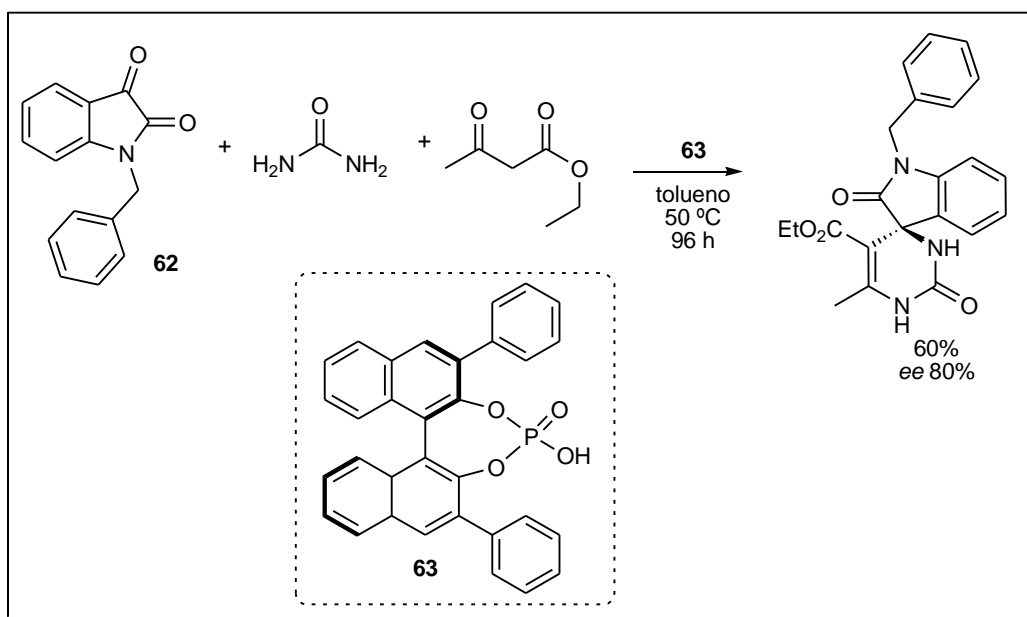


Figura 10: Organocatalisadores empregados na síntese de DHPMs.

Um ácido fosfórico suportado em *R*-BINOL (**63**) serviu como organocatalisador em uma reação assimétrica entre isatinas (**62**), acetoacetato de etila e ureia, este catalisador destaca-se pela sua capacidade em doar ligações de hidrogênio com grande eficiência, uma vez que possui uma acidez bastante satisfatória. A reação foi efetuada em tolueno a 50 °C por 96 horas

com 20 mol% do catalisador. Mesmo considerando os bons rendimentos (superiores a 93%), o maior ganho do método está nos excessos enantioméricos obtidos, acima de 80%.¹⁰³ (**Esquema 17**).



Esquema 17: Reação Biginelli-like organocatalisada.

Muitas das publicações recentes no contexto da reação de Biginelli são intituladas “*catalyst-free*” e “*solvente-free*” ou ambos. A ausência de catalisadores ou solventes tem incentivado controvérsias e colocando a prova a importância do desenvolvimento de novos catalisadores para ser aplicado nessas sínteses. A reação pode ser efetuada sem catalisador ou solventes, todavia, há limitações. Citam-se como limitações o uso de reagentes menos reativos e mais sensíveis que os modelos reacionais comumente testados, gerando a necessidade da utilização de excessos estequiométricos, temperaturas altas, longos tempos reacionais ou emprego de energias menos convencionais ou muito dispendiosas como ultrassom ou micro-ondas.¹⁰⁴

Nesse sentido, estudos computacionais desenvolvidos por Puripat e colaboradores através de AFIR (reação induzida por força artificial – do inglês artificial force induced reaction,) sugerem que a reação de Biginelli pode ser catalisada pela própria uréia. Nesse caso, os autores avaliaram todos os estados de transição envolvidos, bem como os três mecanismos plausíveis. Segundo os cálculos de energia livre de Gibbs, o mecanismo mais favorecido seria a rota via imínio, independente da natureza do solvente.¹⁰⁵

Entretanto, ensaios experimentais mostram que a reação realizada sem catalisador não é tão eficiente quanto o esperado teoricamente. Na Tabela 1, são mostrados alguns exemplos de síntese de diidropirimidinonas realizadas na ausência de catalisador em diferentes condições. Na maior parte dos casos, mesmo em tempos reacionais prolongados, é possível observar que os rendimentos não superam 30% (**entrada 2 e 5**). Já para os casos em que a reação é realizada também sem solvente, os resultados são insatisfatórios mesmo com temperaturas elevadas. (**Entrada 6, 7, 8, 9 e 13**).

Tabela 1: Reação de Biginelli na ausência de catalisador.

Entrada	Proporção dos Reagentes 1:4:5	Temperatura	Solvente	Tempo	Rend. %	Ref.
1	1:1:1,5	65°C	THF	8h	20%	106
2	1:1:1,5	78°C	Etanol	24h	26%	107
3	1:1:1,5	82°C	Acetonitrila	48h	traços	108
4	1:1:1,2	25°C	Metanol	48h	-	109
5	1:1:2	80°C	Água	8-12h	20-30%	110
6	1:1:1,25	100°C	-	9h	traços	111
7	1:1:1,5	75°C	-	1h	traços	112
8	1,5:1:1,1	100°C	-	1h	0%	94
9	1:1:1	80°C	- BMI.BF ₄	1h	Traços 3%	113
10	1:1:1,5	75°C	<i>p</i> -Cimeno	16h	14%	122
11	1:1:1,5	130°C	-	18min	81% ^a	114
12	1:1:1,5	25°C 110°C	Ácido Acético	24h 10h	0% 60%	115
13	1:1:1,5	100°C	- <i>n</i> B ₄ NCl	30 min	0% 0%	116
14	1:1:1,1	30°C	Etanol ou THF	40- 90min	0% ^b	117
15	1:1:1,5	10°-100°C	-	30 min	10% ^a	118

^{a)} Utilização de energia de micro-ondas. ^{b)} Emprego da energia de ultrassom.

De modo geral, os resultados da Tabela 1 demonstram rendimentos insatisfatórios. Entretanto, algumas exceções podem ser observadas, onde o uso de irradiação por micro-ondas à 130°C e o uso de ácido acético como

solvente a 110°C levou a obtenção do produto em rendimentos de 81% e 60%, respectivamente (**Entradas 11 e 12**). Neste último caso, cabe salientar que o ácido acético tem sido citado como um catalisador eficiente em diferentes condições reacionais.¹¹⁹

Com base nestes dados, torna-se evidente o interesse na busca por novos métodos de síntese, bem como o desenvolvimento de moléculas com capacidade catalítica. Entretanto, para que a proposição de novos catalisadores seja eficiente é necessário entender o mecanismo pelo qual a reação se processa e a partir deste entendimento, traçar as melhores táticas a fim de se obter as características desejadas.¹²⁰

Existem três mecanismos propostos na literatura para a reação de Biginelli o mecanismo que envolve a formação de íons Iminium, um segundo via reação de Knoevenagel e ainda, via formação de enamina.

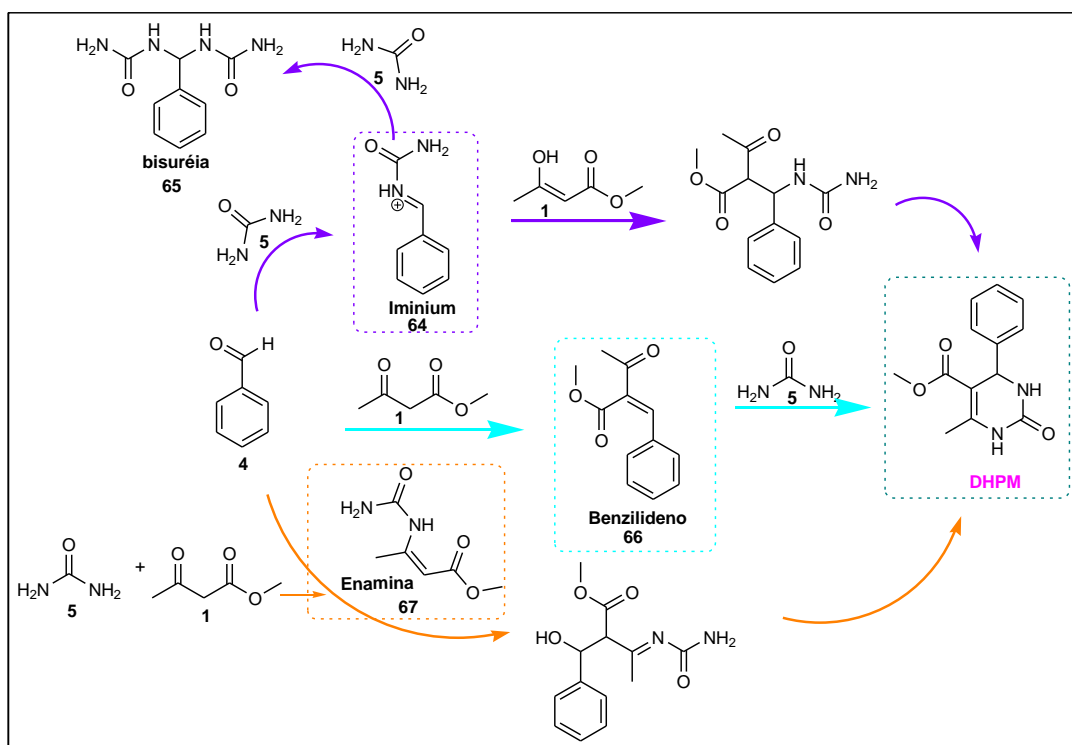
Em uma RMC, entretanto, não há o isolamento de um intermediário que se forma *in situ*, tampouco há a formação de um único intermediário reacional. Neste tipo de processo, todos podem ocorrer concomitantemente, ocorrendo primeiro uma das três possíveis reações bimoleculares, e a partir desta, convergir para a reação com o último componente.¹²⁰

O mecanismo via imínio, descrito primeiramente por Folkers & Johnson, e posteriormente revisto por Kappe¹²¹ é o mais difundido entre os pesquisadores da área. Neste caso, a adição do nitrogênio nucleofílico da ureia (**5**) ao carbono eletrofílico do aldeído (**4**) leva à formação de um íon imínio (**64**), que é a etapa determinante da reação. Na etapa seguinte, o imínio pode sofrer o ataque da forma enólica do 1,3-dicarbonílico, proveniente do equilíbrio tautomérico do acetoacetato (**1**), formando após a ciclização e sucessivas perdas de água, a DHPM. Todavia, na ausência do enol, ou em baixas concentrações do mesmo, pode ocorrer uma segunda adição da ureia ao imínio gerando a bisureia (**65**), espécie não reativa (**Esquema 18**). Geralmente, este mecanismo é associado às reações que procedam com catalise ácida e na presença de solventes próticos.

Quando se trata da proposta via formação do aduto de Knoevenagel, a reação inicial é o ataque da espécie enólica ao aldeído, formando um intermediário benzilideno (**66**). Este composto sofre, subsequentemente o ataque nucleofílico da ureia presente no meio reacional e que após um novo

ataque nucleofílico intramolecular, leva à formação da DHPM. Este mecanismo é favorecido na presença de catalisadores básicos.¹²⁰

A terceira proposta mecanística, defendida por Folkers sugere que ao se utilizar catalisadores do tipo ácidos de Lewis acompanhados de solvente apróticos, o intermediário formado seria uma enamina (**67**), gerada pelo ataque da ureia ao composto 1,3-dicarbonílico. Esta enamina atuaria então como um nucleófilo na reação de adição ao aldeído e levando à formação do produto final (**Esquema 18**).



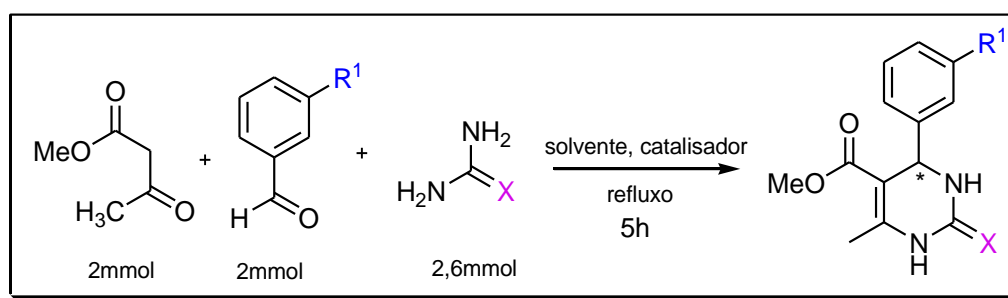
Esquema 18: Mecanismos propostos na literatura para a Reação de Biginelli

Segundo Clark¹²² e colaboradores, o deslocamento do equilíbrio tautomérico para a forma enólica é crucial para garantir o sucesso da reação, e o solvente é o maior responsável por esta condição. Desempenhando um papel tão importante, é necessário escolher um solvente que seja capaz de protonar o composto dicarbonílico, principalmente se considerarmos o uso de um catalisador ácido de Bronsted. Entretanto, alguns autores consideram o uso de líquidos iônicos como sistemas catalíticos mais promissores nesse sentido.¹¹³

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A reação de Biginelli é bastante estudada e reportada na literatura, sendo possível encontrar muitos ensaios comparativos em relação a combinação de solvente e catalisador. No entanto, para a síntese de DHPMs derivadas de compostos graxos, ainda existem poucos relatos na literatura.

Inicialmente, a determinação do conjunto mais eficiente – catalisador/solvente - para a síntese de DHPMs clássicas foi investigado. Para tanto, as reações foram realizadas na presença de $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ (ácido sulfâmico) ou InCl_3 (cloreto de índio) como catalisadores e dois solventes, prótico – metanol e aprótico – acetonitrila. (**Tabela 2**). Este estudo preliminar é parte da otimização do método para a síntese das diidropirimidinonas graxas fazendo uso dos novos organocatalisadores aminosulfâmicos. (**Esquema 19**)



Esquema 19: Síntese de DHPMs clássicas – $\text{InCl}_3 \times \text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$

Tabela 2: Estudo comparativo catalisador $\text{InCl}_3 \times \text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$

Reação	R1	X	Catalisador	Solvente	Rendimento (%)
1	H	O	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	Metanol	84
2	H	O	InCl_3	Metanol	63
3	H	O	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	Acetonitrila	76
4	H	O	InCl_3	Acetonitrila	65
5	3-OH	O	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	Metanol	69
6	3-OH	O	InCl_3	Metanol	54
7	3-OH	O	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	Acetonitrila	65
8	3-OH	O	InCl_3	Acetonitrila	43
9	H	S	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	Metanol	75
10	H	S	InCl_3	Metanol	54
11	H	S	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	Acetonitrila	72
12	H	S	InCl_3	Acetonitrila	45
13	3-OH	S	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	Metanol	82
14	3-OH	S	InCl_3	Metanol	74
15	3-OH	S	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	Acetonitrila	81
16	3-OH	S	InCl_3	Acetonitrila	43

Para fins comparativos, os resultados expressados na tabela 2 estão demonstrados na forma de gráfico favorecendo a visualização do efeito catalítico do ácido sulfâmico sobre o cloreto de índio. (**Gráfico 1**).

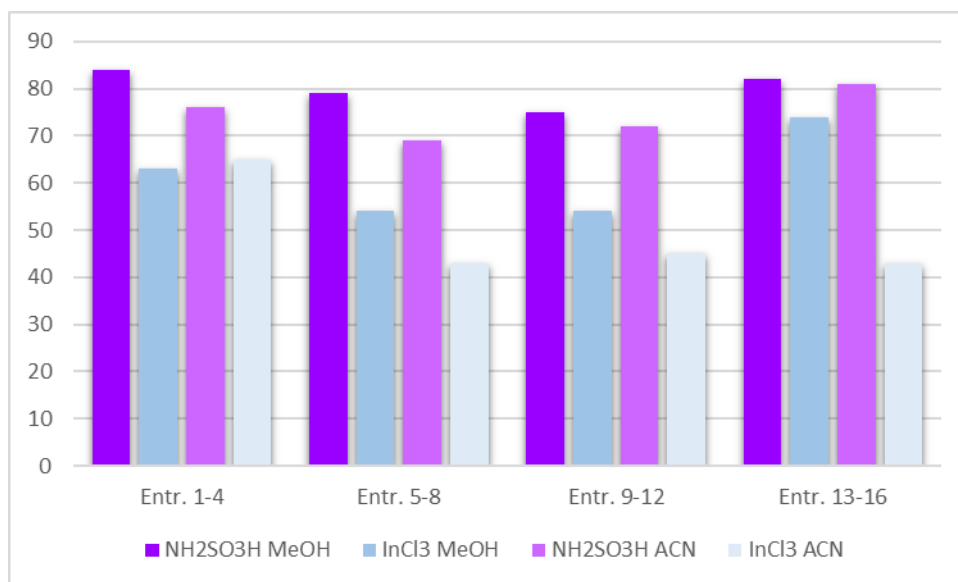


Gráfico 1: Estudo comparativo catalisador InCl₃ x NH₂SO₃H

Todas as reações foram submetidas às mesmas condições de refluxo, empregando 10 mol% de carga catalítica e tempos reacionais de 5 horas. A partir dos resultados obtidos, é possível observar a capacidade catalítica superior do ácido sulfâmico com relação ao cloreto de índio. Com relação ao solvente, o uso de metanol foi o responsável por melhores resultados na maior parte dos experimentos (Entradas 1, 5, 9 e 13).

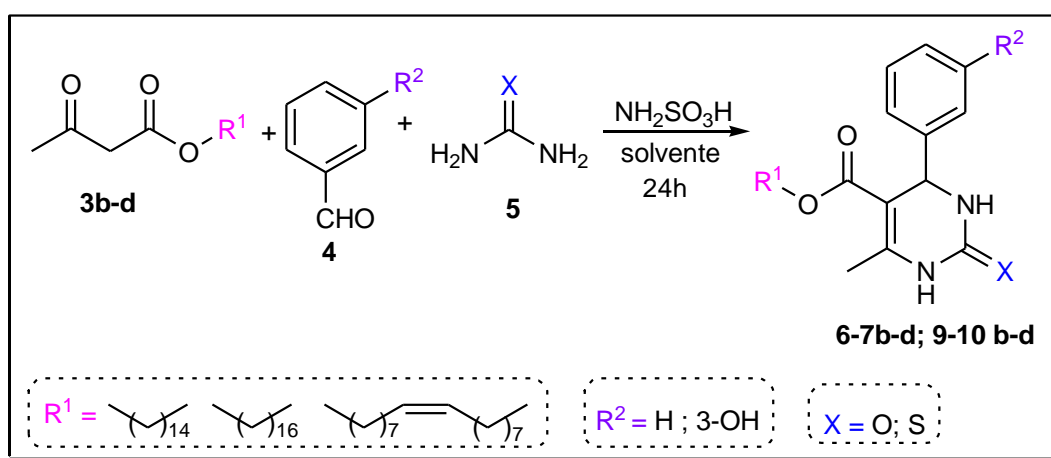
Uma explicação plausível para esta observação pode ser sugerida com base do efeito sinérgico existente entre o metanol e a forma zwitteriônica do ácido sulfâmico, uma vez que solventes polares próticos atuariam favorecendo a estabilização dos intermediários carregados.¹²³ Todos os produtos foram purificados através de recristalização utilizando acetato de etila como solvente.

O escopo da reação com relação a modificações do aldeído utilizado foi avaliado. Na Tabela 2 é possível observar que a variação nos rendimentos obtidos não é relevante, e com isso, nenhuma discrepância plausível pode ser racionalizada.

Definido o melhor catalisador – ácido sulfâmico - a síntese de DHPM's derivadas de compostos 1,3-dicarbonílicos graxos foi investigada. Para tanto,

efetuou-se a reação por 24 horas em temperatura de refluxo na presença de 3 mL dos solventes acetonitrila, metanol e etanol, combinados individualmente com 10 mol% do catalisador ácido sulfâmico. Nestes estudos, o uso de benzaldeído e 3-hidroxibenzaldeído foi empregado como condição padrão, além dos demais reagentes ureia ou tiouréia e três acetoacetatos graxos (palmítico **3b**, esteárico **3c** e oleico **3d**) conforme está demonstrado no esquema 20.

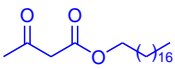
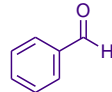
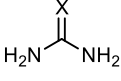
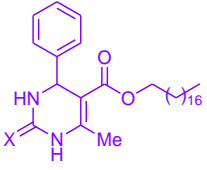
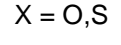
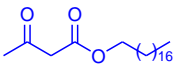
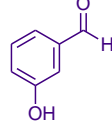
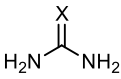
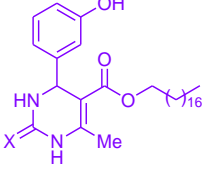
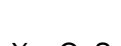
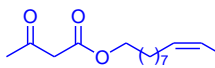
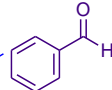
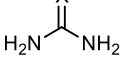
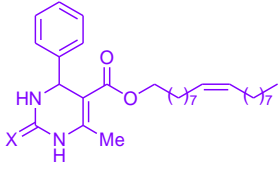

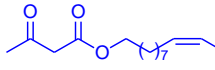
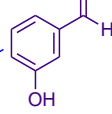
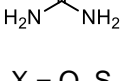
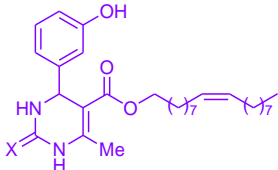
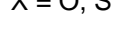
Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 3.



Esquema 20: Avaliação do solvente na síntese de diidropirimidinonas graxas.

Tabela 3: Síntese de DHPMs Graxas na presença de ácido sulfâmico e diferentes solventes.

Ent.	Reagentes		Produto	Solv.	Rendimento %	
	Acetoacetato	Aldeído (Tio)ureia			X=O	X=S
1				MeOH	77%	60%
2				MeCN	58%	56%
3				EtOH	53%	51%
		X = O, S	6b (O) e 9b (S)			
4				MeOH	66	65
5				MeCN	50	66
6				EtOH	64	50
		X = O, S	7b (O) e 10b (S)			

Ent.	Reagentes		Produto	Solv.	Rendimento %			
	Acetoacetato	Aldeído (Tio)ureia			X=O	X=S		
7					MeOH	76	80	
8						MeCN	70	55
9						EtOH	36	57
X = O, S				6c (O) e 9c (S)				
10					MeOH	84	72	
11						MeCN	66	59
12						EtOH	40	45
X = O, S				7c (O) e 10c (S)				
13					MeOH	60	65	
14						MeCN	61	63
15						EtOH	45	47
X = O, S				6d (O) e 9d (S)				
16					MeOH	82	66	
17						MeCN	82	59
18						EtOH	46	34
X = O, S				7d (O) e 10d (S)				

A partir dos resultados obtidos, foi possível determinar que o metanol, de maneira geral, foi o melhor solvente reacional (Entradas 1, 4, 7, 10 e 16), que resultou em rendimentos superiores a 60% tanto para a ureia, quanto para a tioureia.

Esses resultados corroboram outros estudos que mostram que os solventes próticos apresentam maior eficiência quando aplicados na Reação de Biginelli, devido a protonação do composto dicarbonílico proporcionando deslocamento do equilíbrio ceto-enólico em direção ao enol. Assim, espera-se que os resultados obtidos pelo uso de etanol fossem semelhantes a utilização de metanol. Porém, Clark³ afirma que alguns solventes ácidos poderiam protonar o sistema 1,3-dicarbonílico com a eficiência de uma ligação de H intramolecular, no entanto a base conjugada desses solventes seria capaz de

interferir com essas ligações de H e dessa maneira permitindo diminuição da concentração do enol do meio reacional, deslocando o equilíbrio no sentido oposto. Assim, considerando as constantes dielétricas destes dois solventes, pode-se inferir que este comportamento seja explicado pela maior acidez do etanol.

Outro ponto a se destacar é a capacidade do ácido sulfâmico em catalisar estas reações na presença de álcoois menores como solvente sem que haja a formação de cetais ou de uma possível transesterificação dos acetoacetatos graxos *in situ*.

Tendo sido determinado o método para a síntese das diidropirimidinonas graxas e comprovando-se a maior eficiência catalítica proveniente do ácido sulfâmico conforme o esperado, decidiu-se pelo desenvolvimento de um organocatalisador sulfâmico cujas características do ácido sulfâmico fossem mantidas e favorecendo a interação destes com reagentes lipofílicos.

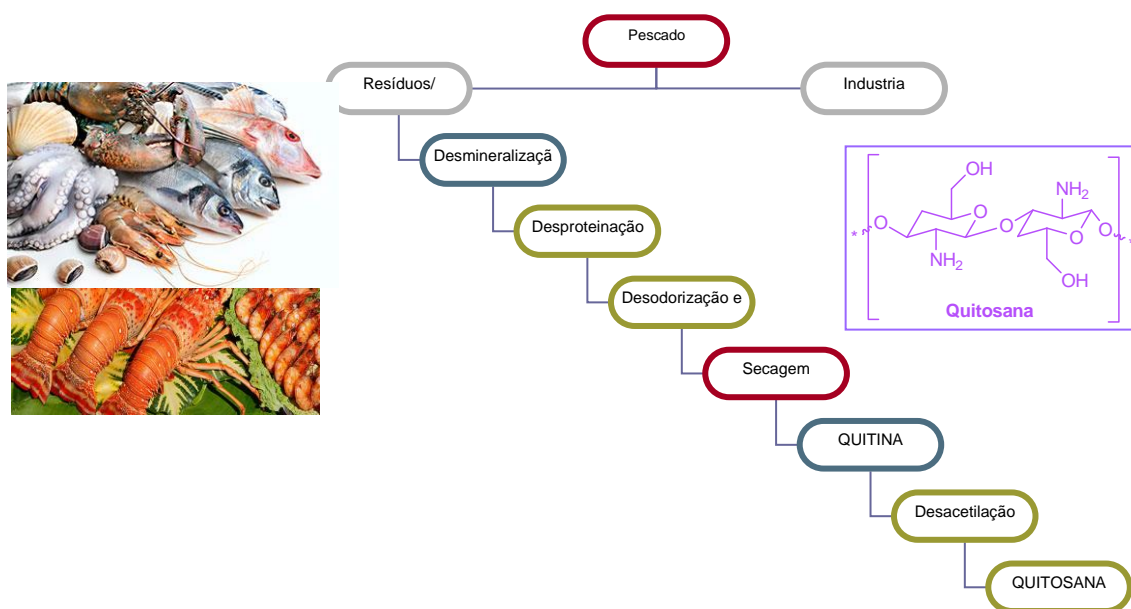
4.1 Síntese dos novos organocatalisadores sulfâmicos.

Nosso grupo de pesquisa já vem há algum tempo investigando a síntese de diferentes moléculas com a inserção de cadeias graxas utilizando o ácido sulfâmico como catalisador.¹²⁴ Apesar de eficiente e muitas vezes ser passível de reciclo, existem algumas limitações ligadas a esse ácido, das quais destaca-se a hidrólise, potencialmente agravada pelos tempos reacionais prolongados e temperaturas superiores a 50 °C as quais reações contendo reagentes com extensas cadeias alquílicas são comumente submetidas.

Acompanhando a literatura, foi observada a existência de um catalisador bastante interessante, a melamina trissulfônica - MTSA (**40**), a qual contempla todos os requisitos almejados, contendo uma porção orgânica e a porção derivada do ácido sulfâmico. Esse catalisador **40** é derivado da melamina, um composto com três sítios NH₂, que a partir da reação com XXXX formam o composto 40. (Esquema X)

Esta estratégia serviu como base para o estudo de síntese de catalisadores sulfâmicos derivados de aminas primárias comercialmente disponíveis e investigar sua habilidade em promover a Reação de Biginelli.

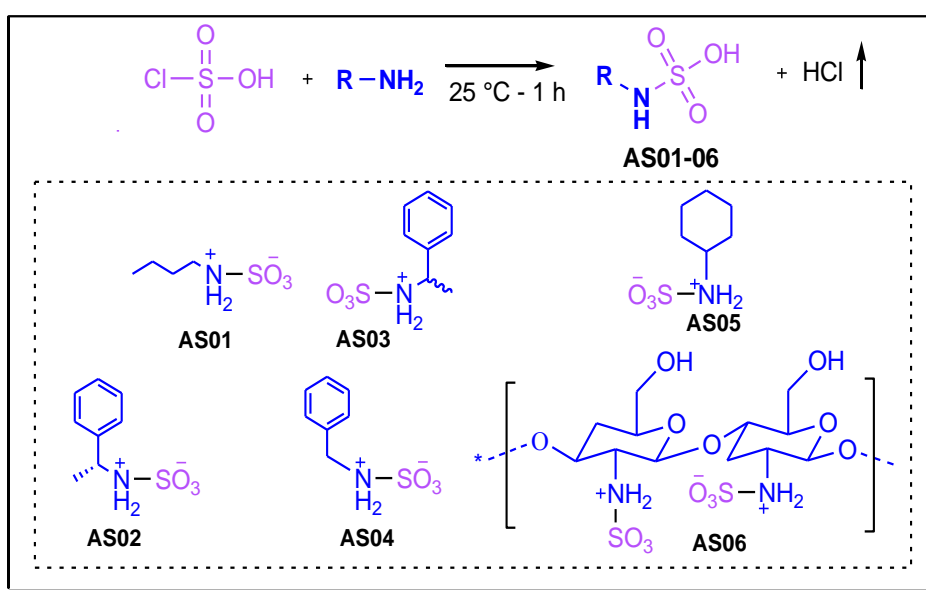
A quitosana, foi obtida via desacetilação da quitina, que é o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza, constituindo entre 15 e 20% das carapaças de crustáceos¹²⁵, como o camarão.¹²⁶ O resíduo do processamento do camarão, que corresponde a aproximadamente 40% da massa total industrializada é descartado¹²⁷ e pode ser convertido em quitosana através de algumas etapas reacionais e tratamentos simples (**Esquema 21**). Em vista disso, a quitosana também foi incluída como material de partida para a síntese de quitosana sulfâmica e desta forma, valorizando produtos com baixo valor agregado. Além disso, considerando as características da cidade de Rio Grande, uma cidade portuária e estuarina, contornada pela Lagoa Mirim, Laguna dos Patos e Oceano Atlântico, tendo, portanto, grande aporte de pescados e crustáceos, favorecendo o uso de materiais oriundos de procedência marinha. A quitosana utilizada neste estudo com grau de desacetilação de 85%, foi cedida pelo Laboratório de Operações Unitárias, da Universidade Federal do Rio Grande.



Esquema 21: Obtenção da quitosana.

Os parâmetros utilizados na síntese desses catalisadores foram baseados na literatura,^{59,128} adequando o protocolo descrito nas metodologias apresentadas nos artigos em questão.

De posse das aminas primárias selecionadas e da quitosana, estas foram submetidas à reação com ácido clorossulfônico adicionado gota a gota por um período de 25 minutos na presença de acetonitrila. Os rendimentos variaram de 73% a 92% após a remoção total do ácido clorídrico do meio reacional através de lavagens com acetonitrila e posterior evaporação sob pressão reduzida (**Tabela 4, Esquema 22**).



Esquema 22: Síntese dos novos organocatalisadores aminosulfâmicos.

Tabela 4: Resultados para a síntese dos novos organocatalisadores sulfâmicos

Entrada	Organocatalisadores sulfâmicos	Rend.	Ponto de Fusão	pKa ^a
1	AS01	92%	-	-0,9
2	AS02	73%	-	-0,9
3	AS03	76%	-	-0,9
4	AS04	89%	63°C	-1,0
5	AS05	84%	169°C ¹²⁹	-0,8
7	AS06	91%	>250°C	-1,2 a -0,8

^a Valores calculados através do software Marvin JS da ChemAxon®.

De maneira geral, todos os novos catalisadores propostos foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 4, entradas 1-7). Os organocatalisadores **AS01**, **AS02** e **AS03**, derivados da butilamina, (*R*)-feniletilamina e (*R,S*)-feniletilamina, respectivamente, foram obtidos como líquidos viscosos (Tabela 4, entradas 1-3). Já os compostos **AS04**, **AS05** e **AS06** (entradas 4-7), derivados da benzilamina, cicloexilamina e quitosana, respectivamente, foram obtidos na forma sólida e tiveram ponto de fusão determinado.

Através de cálculos computacionais, o pKa dos compostos **AS01-06** foi determinado. Este dado permite prever quais destas moléculas são mais ácidas e possivelmente as mais eficientes.

Para caracterizar os organocatalisadores, como exemplo significativo, o composto derivado da benzilamina, **AS04**, foi selecionado para análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV, FIG 11), uma vez que sua estrutura apresentou-se mais próxima de estrutura cristalina.

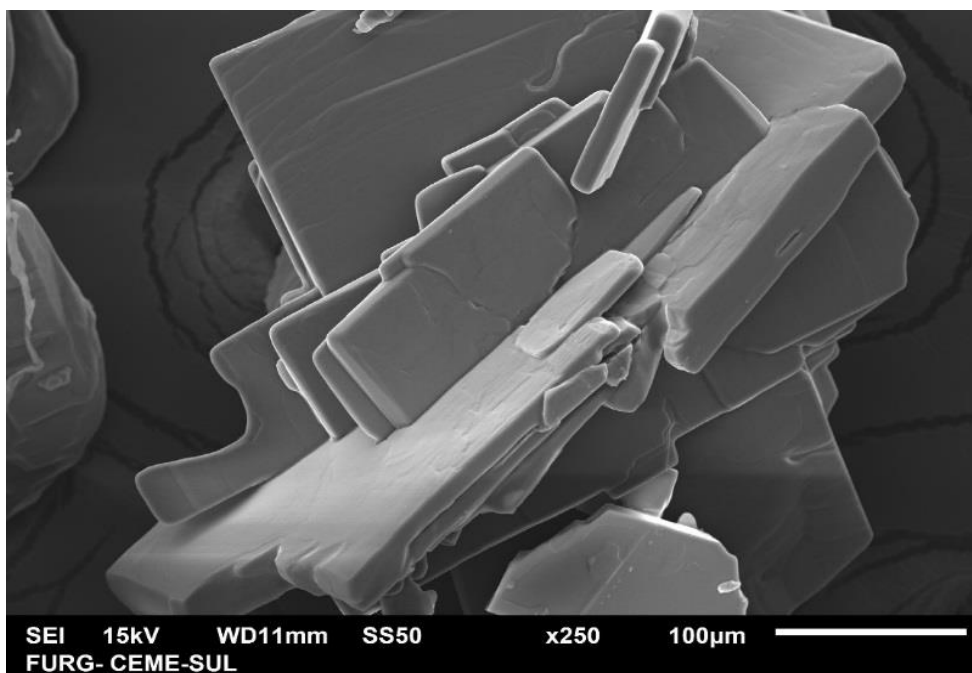


Figura 11: Micrografia com aumento de 250 vezes do organocatalisador derivado da benzilamina.

De acordo com a **Figura 11**, foi possível observar uma organização na estrutura do composto, semelhante a lamelas reticulares de tamanhos diferenciados e sobrepostas em posições distintas.

Visando confirmar a formação da nova ligação N-S, foram realizadas análises de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

(FT-IR) do composto **AS04**. Na **Figura 12**, é possível observar no espectro de IV um estiramento em 1052 cm^{-1} , característico de ligações N-S, sugerindo que houve a formação do produto. Em 1215 cm^{-1} foi observado o estiramento de absorção forte, referente a ligação S-O, e em 1479 cm^{-1} e 1591 cm^{-1} os estiramentos relacionados as duas sulfonilas da estrutura. Além destes estiramentos, em 3018 cm^{-1} e 3608 cm^{-1} são observadas bandas características à hidroxila e ao NH, respectivamente. As mesmas bandas de estiramento são observadas no espectro de FT-IR do ácido sulfâmico, mostrando a grande similaridade entre as estruturas, e colaborando na confirmação do sucesso da síntese.

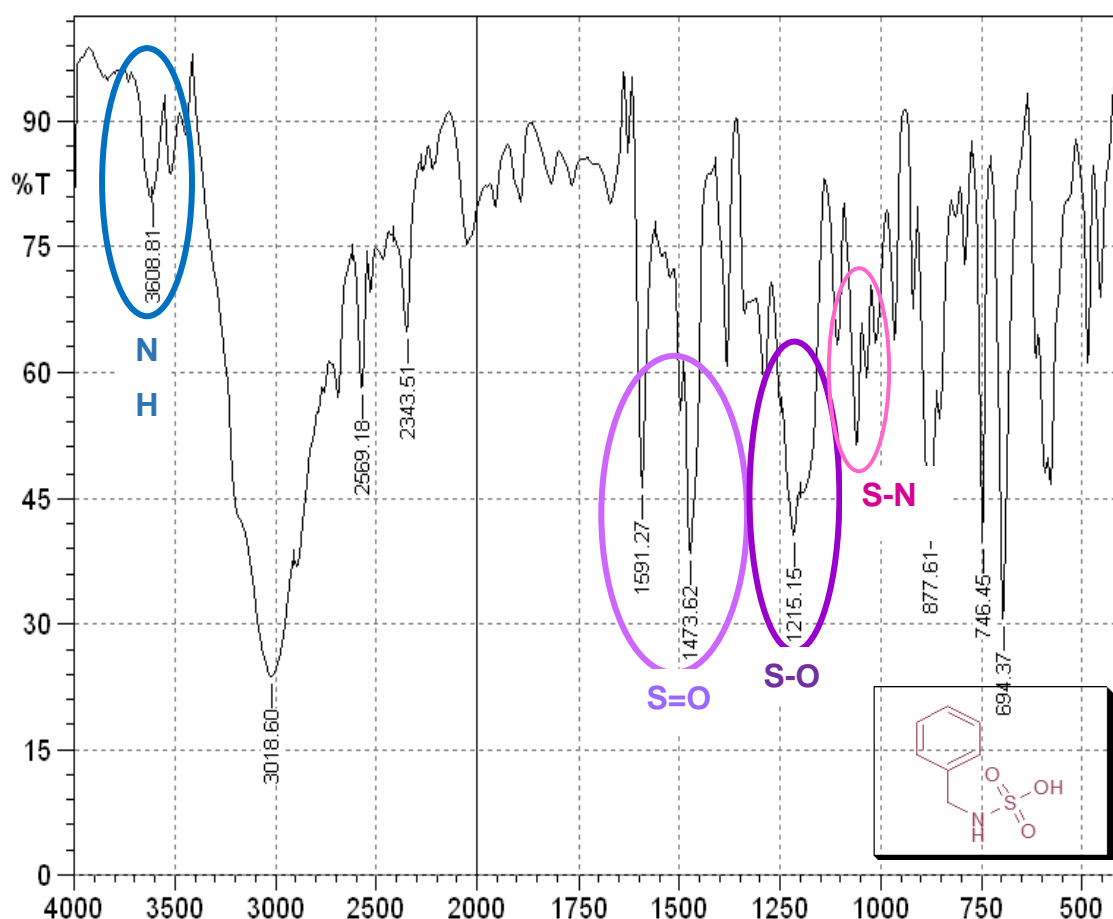


Figura 12: Espectro de FT-IR do composto **AS04**.

O espectro de RMN de ^1H do composto **AS04**, apresenta um multipletto com deslocamento químico de 5,46 ppm, cuja área relativa é atribuída a dois hidrogênios, ligados ao átomo de N. Este sinal sugere fortemente que sob estas condições de análise, o organocatalisador obtido se apresente em sua

forma zwitteriônica. Corroborando essa informação tem-se em 4,1 ppm um duplete referente aos 2H benzílicos, e um multipletto referente aos hidrogênios aromáticos com deslocamento de 7,3 ppm (**Figura 13**).

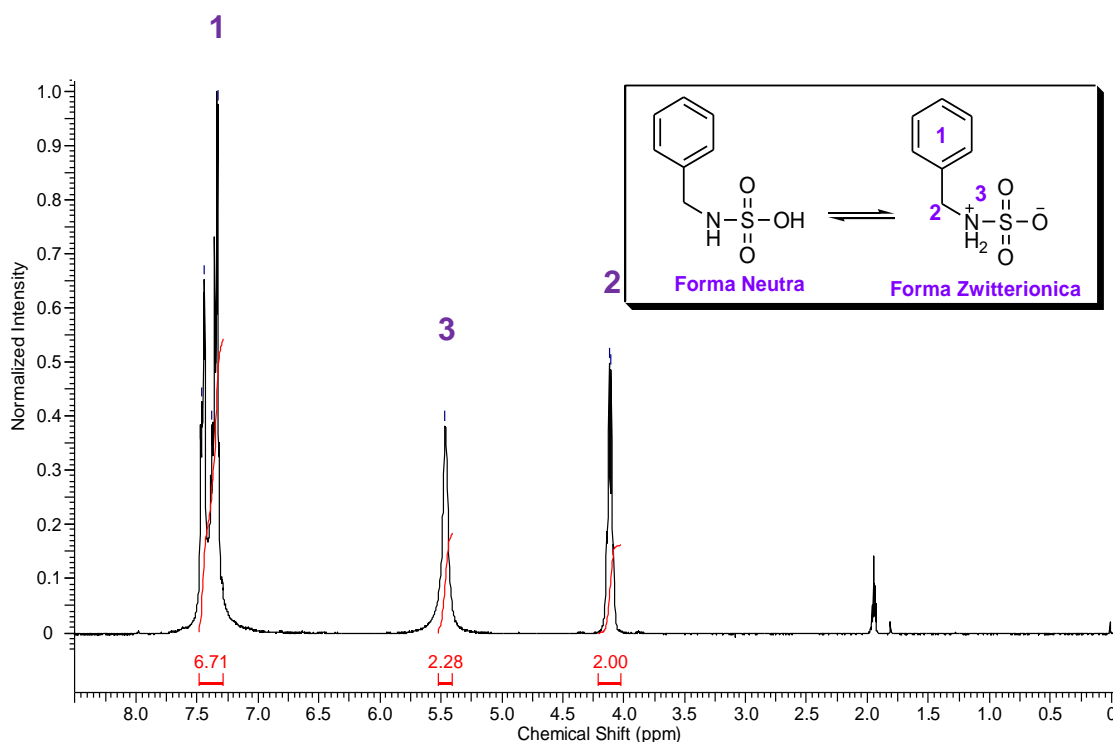


Figura 13: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) do composto **AS04**.

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 14), observa-se a presença de um sinal em δ 44,5 ppm, referente o carbono α -N, além dos demais sinais característicos dos carbonos aromáticos em aproximadamente 118 e 130 ppm. (**Figura 14**).

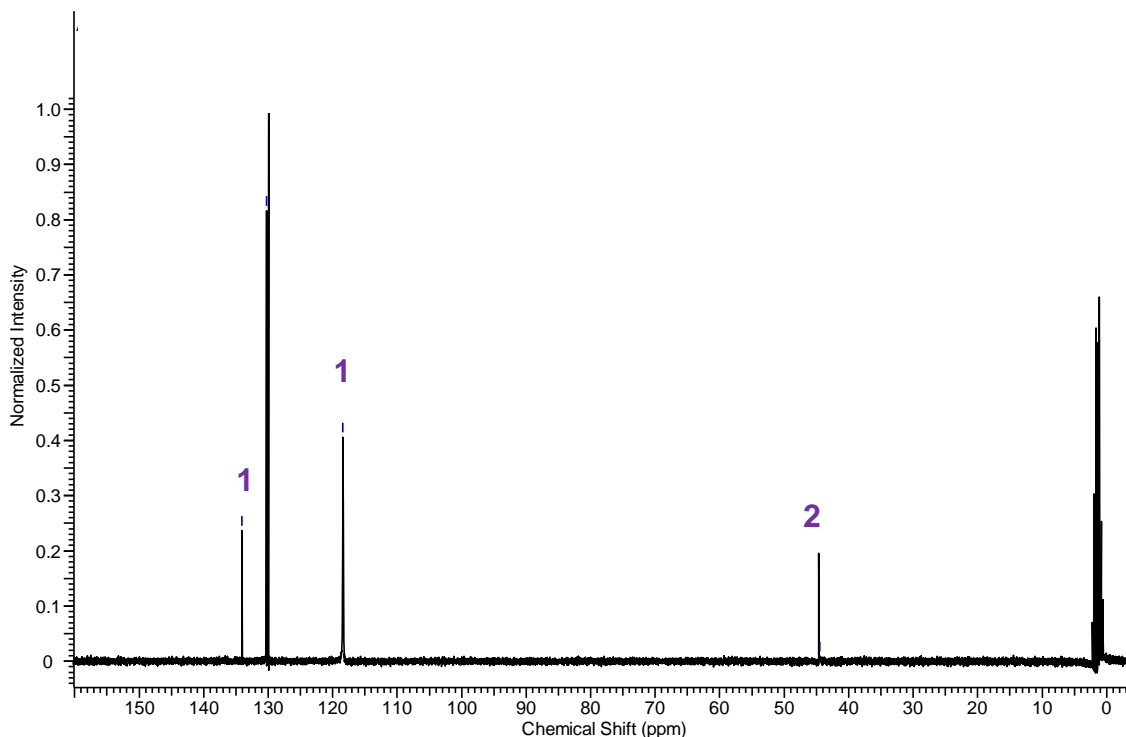


Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) do composto **AS04**.

Para a síntese do organocatalisador derivado da quitosana, seguiu-se o mesmo procedimento. Entretanto, a solubilidade da quitosana diferenciou-se dos precursores utilizados previamente. A quitosana é solúvel em alguns líquidos iônicos e em água acidificada. Por esta razão, esta foi solubilizada no meio reacional durante a adição do ácido clorossulfônico, e decorridos alguns minutos passou a observar-se a formação de novos sólidos, que mostraram-se insolúveis em todos os solventes puros ou misturas testados.

Este organocatalisador foi submetido a análise de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) apresentado na **Figura 15**. Conforme pode ser observado no espectro, há o aparecimento de um estiramento em 1014 cm^{-1} , atribuído à nova ligação N-S formada e dois estiramentos em 1182 cm^{-1} e 1207 cm^{-1} referentes a ligação S-O, além do estiramento em 1517 cm^{-1} , referente ao grupamento sulfonila. O estiramento característico do grupamento NH obteve diminuição e pode ser visto em 3577 cm^{-1} , sugerindo que o grupamento sulfônico foi introduzido com êxito (**Figura 15**). O aumento tão proeminente dos estiramentos em 1182 cm^{-1} e 1207 cm^{-1} permite inferir que o

grupamento sulfonila pode também ter sido adicionado ao OH da estrutura desse polímero.

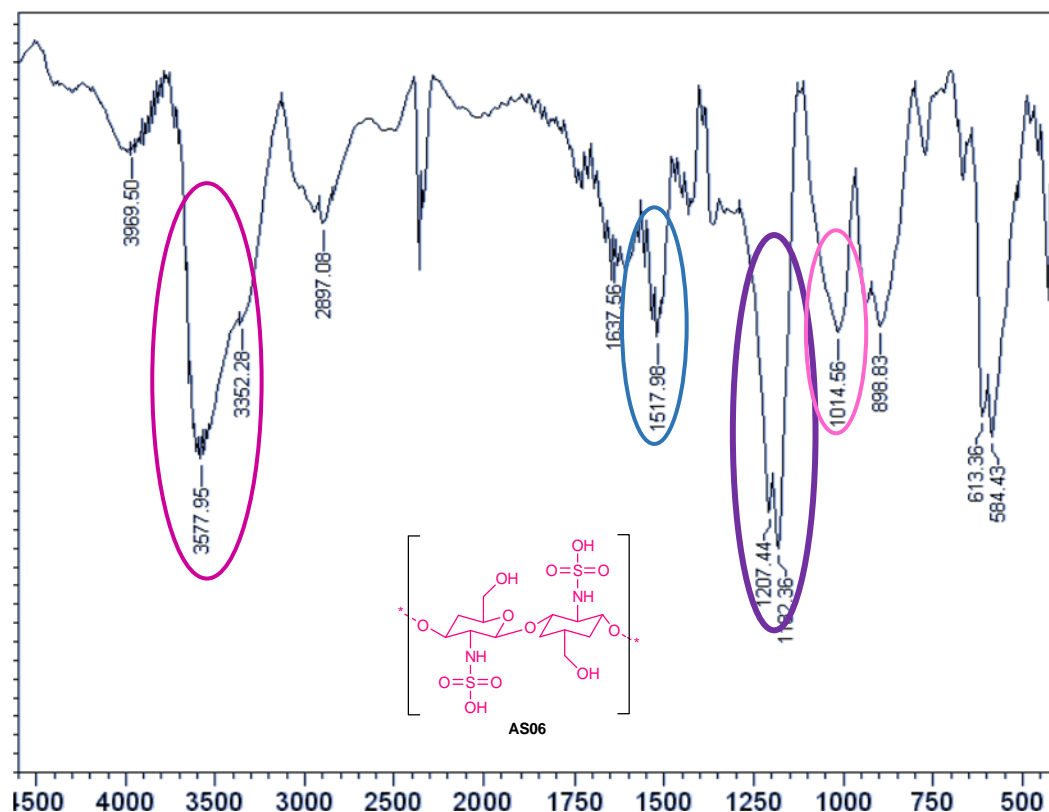
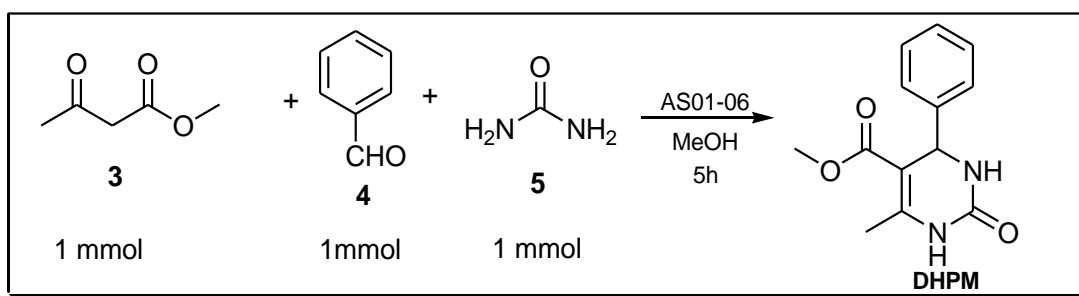


Figura 15: Espectro de FT-IR da quitosana modificada (AS06).

Devido a sua insolubilidade não foi possível realizar análises de RMN deste composto, o que facilitaria na elucidação da estrutura. Entretanto, o espectro de infravermelho obtido permite sugerir que houve a formação de um novo composto.

De posse dos novos catalisadores, já devidamente caracterizados, deu-se início ao estudo da síntese de DHPM's a partir da reação multicomponente de Biginelli (**Esquema 23**). Para tanto, adotou-se como modelo para o estudo a ciclocondensação entre acetoacetato de metila (**1**), benzaldeído (**4**) e ureia (**5**), na presença dos catalisadores AS01-06 em 10 mol% e 20 mol% e metanol como solvente em um tempo reacional de 5 horas sob condições de refluxo. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 5.



Esquema 23: Estratégia de síntese para o *screening* dos organocatalisadores.

Tabela 5: *Screening* dos organocatalisadores sulfâmicos na reação de Biginelli.

Entrada	Catalisador	Número de Mols	Rendimento
1	<p>AS01</p>	0,1 mmol	57%
2		0,2 mmol	75%
3	<p>AS02</p>	0,1 mmol	49%
4		0,2 mmol	68%
5	<p>AS03</p>	0,1 mmol	54%
6		0,2 mmol	67%
7	<p>AS04</p>	0,1 mmol	63%
8		0,2 mmol	79%
9		0,1 mmol	45%
10		0,2 mmol	65%

Entrada	Catalisador	Número de Mols	Rendimento
	 AS05		
11	 AS06	0,1 mmol	59%
12		0,2 mmol	67%
13	-	-	9%
14	NH ₂ SO ₃ H	0,1 mmol	84%

Conforme os resultados obtidos, a ausência de catalisador levou a formação do produto em apenas 9% de rendimento, indicando a necessidade de uma espécie catalítica para obtenção de melhores rendimentos (Tabela 5, entrada 13). Para fins comparativos, a síntese da DHPM também foi realizada na presença de ácido sulfâmico como catalisador (entrada 14), que levou ao isolamento do produto de interesse em 84% de rendimento.

Todos os novos catalisadores sintetizados demonstraram capacidade catalítica para obtenção da DHPM em rendimentos moderados a bons, sendo que os catalisadores AS01 e AS04 apresentaram desempenho semelhante ao obtido com o uso do ácido sulfâmico somente (entradas 2, 8 e 14).

Entre os organocatalisadores utilizados, foi possível observar que maiores rendimentos foram obtidos para o organocatalisador **AS04** – derivado da benzilamina, que levou ao isolamento do produto em rendimento de 79% em carga catalítica de 20 mol% (Tabela 5, entrada 8). A quitosana sulfônica

(**AS06**) mostrou-se eficiente e com poder catalítico moderado, atingindo rendimentos de 67% (Entrada 12). Foi observado que com essa modificação, este composto, mesmo com aquecimento permaneceu totalmente insolúvel no meio, durante todo o tempo decorrido da reação, facilitando assim sua recuperação.

Assim como o **AS06**, o organocatalisador **AS02** não apresentou rendimentos tão expressivos quando comparado aos demais organocatalisadores (Entradas 3 e 4), porém, salienta-se a importância deste resultado uma vez que trata-se de catalisador derivado de uma amina quiral, e que poderia ser estudado como ferramenta para o controle estereoquímico dos produtos formados. Entretanto, nesse trabalho não houve a investigação da estereoquímica dos produtos obtidos.

Com base nos resultados obtidos, é possível observar uma ordem relativa de atividade catalítica, apresentada na **Figura 16**.

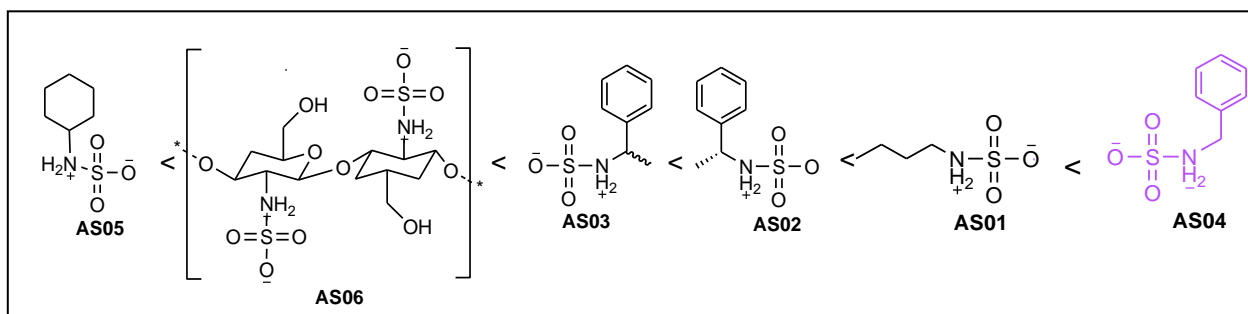


Figura 16: Eficiência catalítica relativa em ordem crescente.

Estes resultados corroboram a afirmativa de Yang,⁴² que determina que a eficiência do catalisador está relacionada a sua acidez.. De acordo com os valores calculados de pKa, demonstrados anteriormente na Tabela 4, a ordem crescente de acidez seria **AS04** > **AS01** = **AS02** = **AS03** > **AS05**, e **AS06** com acidez variável. Verificando essa escala e comparando com a Figura 16, os resultados se mantêm dentro do esperado, sendo o catalisador mais ácido, também o mais eficiente. O pKa variável do derivado da quitosana **AS06** se deve a diferentes sítios reativos da molécula e a impossibilidade determinar o grau de sulfonação da mesma após a reação.

Outro fator sugerido na literatura como interferente para o resultado final da reação é a solubilidade do catalisador no meio reacional. Neste sentido, observou-se que **AS01**, **AS02** e **AS03** foram parcialmente solúveis a frio, **AS04** mostrou-se solúvel somente após aquecimento, enquanto que os compostos **AS05** e **AS06** mantiveram-se insolúveis mesmo em temperaturas elevadas.

A DHPM obtida nestas investigações foi devidamente caracterizada por RMN de ^1H e ^{13}C .

O espectro de RMN de ^1H do composto 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropiriminina-5-carboxilato de metila (X), mostrado na Figura 17 abaixo, apresenta todos os sinais descritos na literatura para a estrutura (Figura 17).¹³⁰

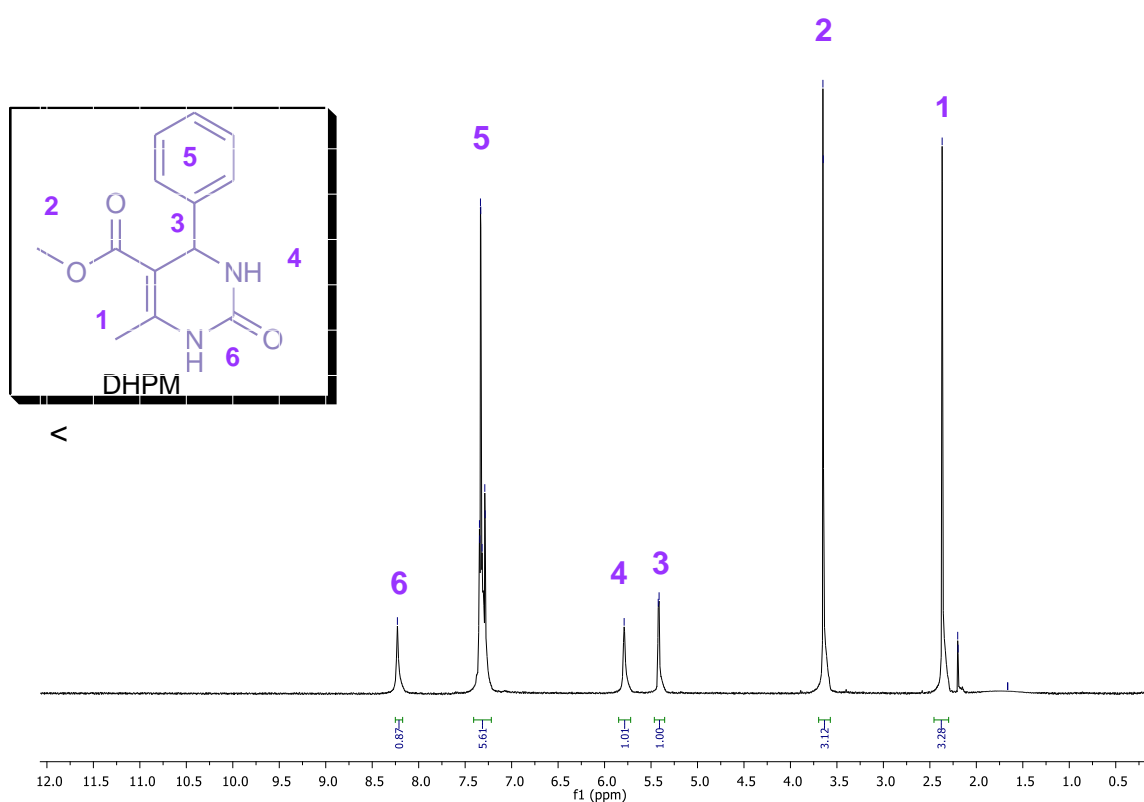
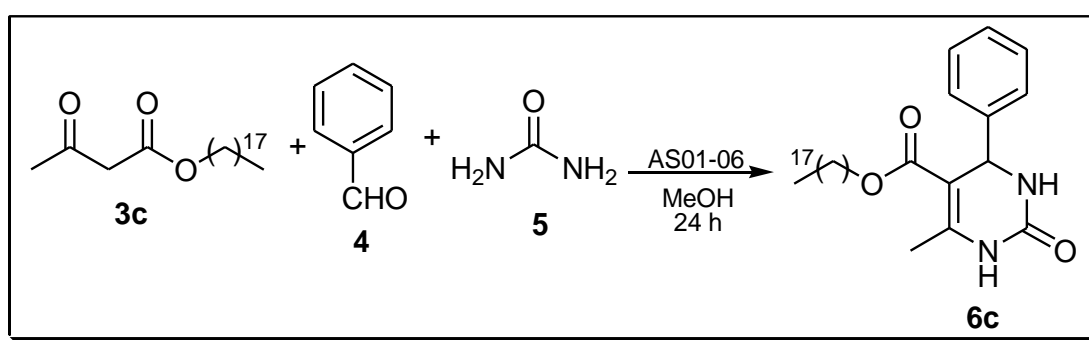


Figura 17: Espectro de RMN ^1H 300MHz em DMSO-d_6 da DHPM não graxa.

Em δ 2,20 ppm observa-se um singlete referente aos 3 hidrogênios alílicos, e em 3,65 ppm um singlete atribuído aos 3 hidrogênios metoxílicos. O hidrogênio benzílico é observado na forma de dubleto em 5,41 ppm, com $J=6\text{Hz}$, e em 7,33 ppm o multipletto característico aos 5 hidrogênios aromáticos. Os hidrogênios ligados ao nitrogênio apresentam-se na forma de singletos largos em 5,79 ppm e 8,23 ppm.

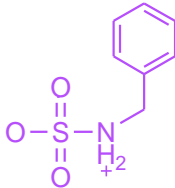
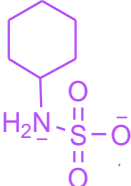
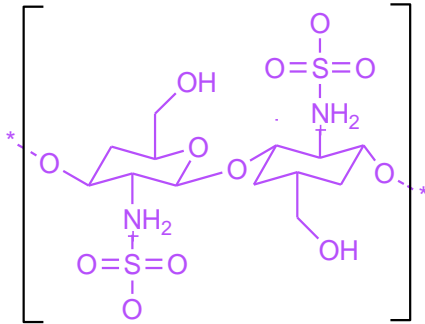
A partir destes resultados, iniciou-se o estudo de aplicação dos catalisadores AS01-AS06 na Reação de Biginelli empregando compostos 1,3-dicarbonílicos derivados de cadeias lipofílicas, para a síntese de DHPM's graxas, fixando-se a carga catalítica em 20 mol%, uma vez que nesta concentração foram observados melhores resultados no estudo anterior. O modelo reacional adotado para tanto empregou acetoacetato esteárico (**3c**), benzaldeído (**4**) e ureia (**5**), na presença de metanol como solvente sob condições de refluxo por 24 horas (**Esquema 24**). Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 6.



Esquema 24: Modelo reacional para o screening.

Tabela 6: Screening dos organocatalisadores aplicado na síntese de DHPM graxa **6c**.

Entrada	Catalisador	Número de Mols	Rendimento
1	<p>AS01</p>	0,2 mmol	80%
2	<p>AS02</p>	0,2 mmol	56%
3	<p>AS03</p>	0,2 mmol	53%

Entrada	Catalisador	Número de Mols	Rendimento
4	 AS04	0,2 mmol	79%
5	 AS05	0,2 mmol	73%
6	 AS06	0,2 mmol	57%
8	NH ₂ SO ₃ H	0,2 mmol	76%
9	-	-	0%

Os resultados obtidos demonstraram que os organocatalisadores **AS01** e **AS04** tem poder catalítico muito semelhante, tendo sido encontrado rendimento de 80% e 79% respectivamente para a DHPM graxa em questão (**Entrada 1 e 4**). Nesse caso, ambos foram superiores comparados ao ácido sulfâmico (**Entrada 8**). Traçando-se um comparativo com o estudo apresentado na Tabela 3, houve um aumento do tempo reacional de 5 horas para 24 horas e com o aumento desse tempo, foi possível observar um pequeno decréscimo no potencial do ácido sulfâmico, obtendo aqui rendimento de 76%. Pode-se inferir duas possibilidades que explicariam essa variação: (1) hidrólise do ácido sulfâmico sob as condições de reação e (2) maior interação do organocatalisador com o meio reacional mais lipofílico. Estes resultados

demonstram que estes organocatalisadores podem ser tão eficientes quanto o ácido sulfâmico para a síntese de DHPMs.

Conforme observado na Tabela 6, mesmo após 24 horas de reação, não houve a formação do produto na ausência de catalisador (**Entrada 9**), o que sugere uma menor reatividade dos compostos graxos.

A quitosana modificada apresentou um rendimento moderado de 57% (**Entrada 7**), este resultado ainda pode ser considerado relevante, uma vez que o produto de partida tem baixo custo, é de fácil obtenção em áreas costeiras e se mantém heterogêneo no meio reacional, sugerindo uma maior facilidade para remoção do meio reacional e reutilização.

As DHPMs obtidas foram todas caracterizadas a fim de terem sua estrutura confirmada. Cita-se a DHPM **7d** derivada da cadeia graxa oleica, 3-hidroxibenzaldeído e ureia. No espectro de RMN de ^1H mostrado na figura 19, são observados sinais característicos cadeia graxa com deslocamento de 1,28 ppm, em campo mais baixo observa-se os multipletos em 7,25 ppm e 6,85 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos. No deslocamento de 5,39 ppm um multipletto alusivo aos 2 H vinílicos, enquanto que o hidrogênio benzílico encontra-se na forma de um dubleto em 5,75 ppm. Já no espectro de RMN ^{13}C (**Figura 20**) observa-se em 156,7 ppm o carbono benzílico, e nos deslocamentos químicos de 113,1 ppm, 115,4 ppm, 118,4 ppm e 129,7 ppm os demais carbonos aromáticos. No deslocamento de 129,9 ppm e 130,4 ppm os sinais dos carbonos vinílicos da cadeia graxa.

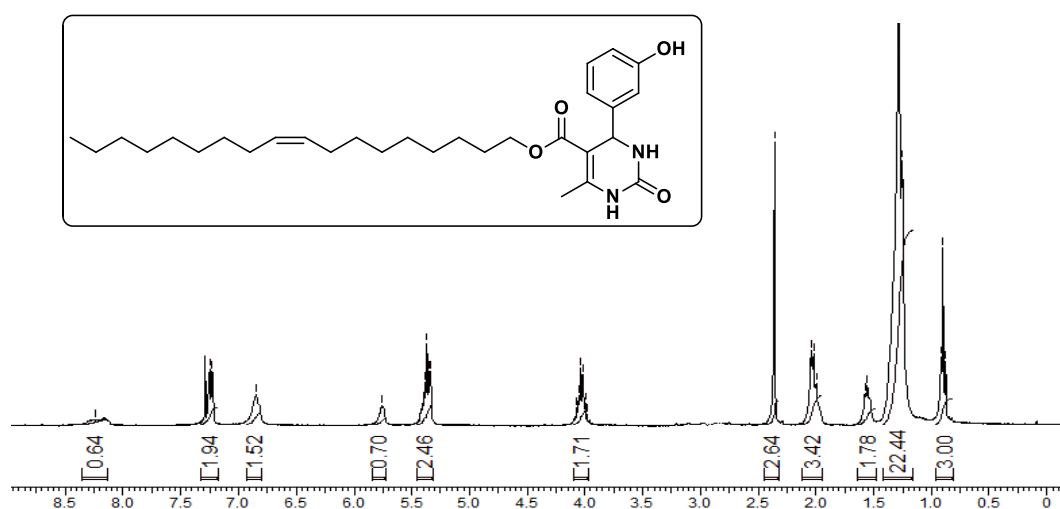


Figura 18. Espectro de RMN ^1H da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**7d**).

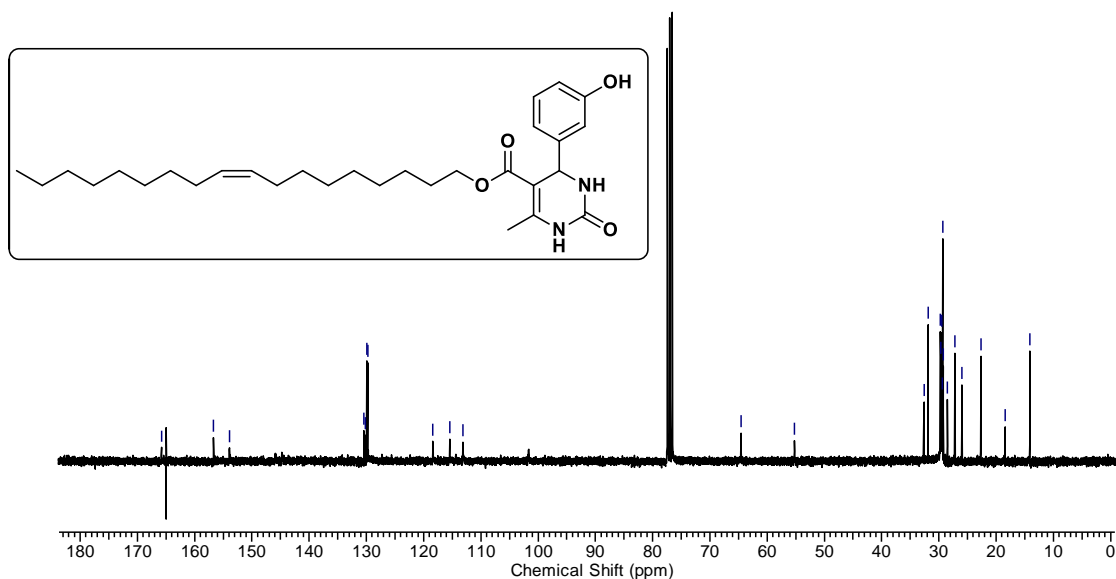
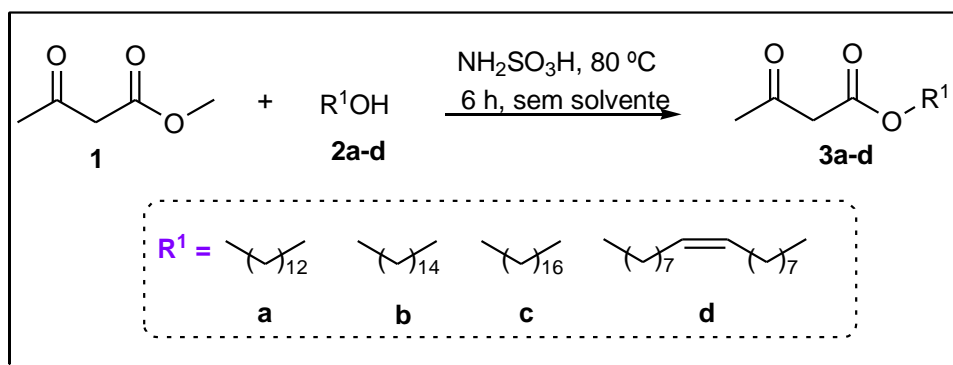


Figura 19. Espectro de RMN ^1H da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**7d**).

Assim, determinado o **AS04** como o catalisador com maior eficiência, o escopo da reação foi investigado, variando-se os acetoacetatos graxos de partida e os aldeídos utilizados. Os precursores dicarbonílicos graxos foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito na literatura que levou a obtenção dos compostos em rendimentos de 72 a 85%.¹³¹ Os resultados são mostrados na Tabela 7.

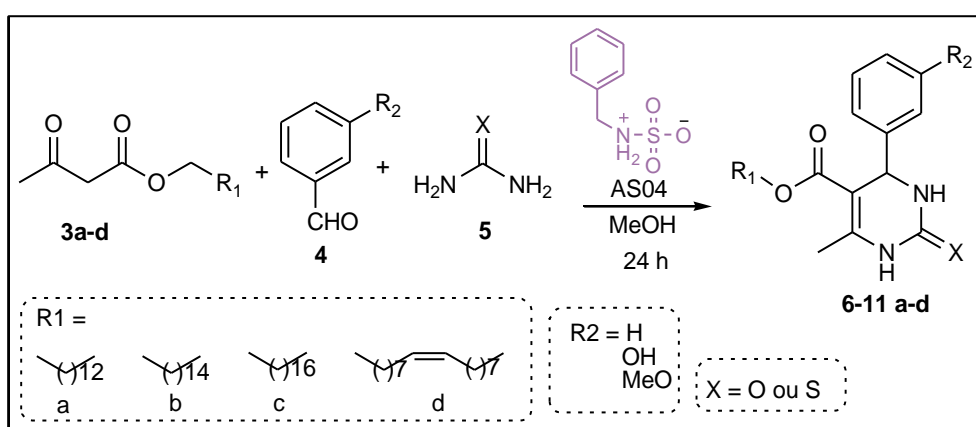


Esquema 25: Síntese dos acetoacetatos graxos.

Tabela 7: Rendimentos da síntese de acetoacetatos graxos **3a-d**.

Entrada	Álcool graxo 2a-d	Rendimento 3a-d	Ponto de Fusão
1	Mirístico (C14:0)	72%	28-30°C
2	Palmítico (C16:0)	83%	40-41°C
3	Estearico (C18:0)	85%	45-46°C
4	Oleico (C18:1 cis)	79%	Oleoso

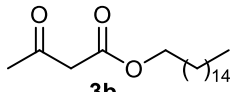
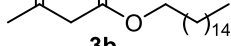
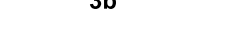
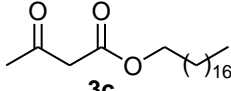
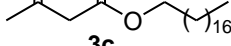

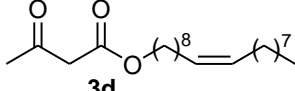
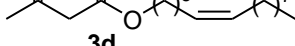

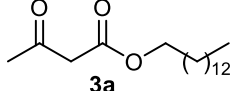
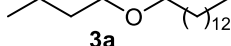
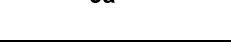
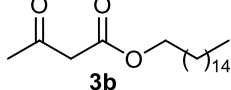
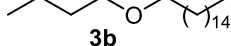
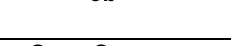
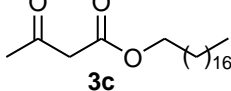
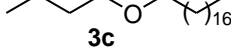
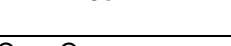
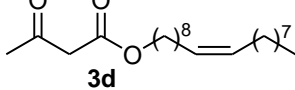
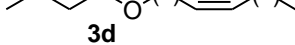
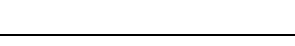
De posse dos acetoacetatos **3a-d**, a síntese das diidropirimidinonas graxas **6-11a-d** foi iniciada. O catalisador selecionado foi o **AS04**, derivado da benzilamina, uma vez que demonstrou maior eficiência catalítica na síntese destes compostos, em carga catalítica de 20 mol% empregando metanol como solvente sob condições de refluxo (Esquema 26). Os resultados estão apresentados na Tabela 8.



Esquema 26: Síntese das diidropirimidinonas graxas na presença do organocatalisador **AS04**.

Tabela 8: Rendimentos das DHPMs graxas **6-11a-d** utilizando o organocatalisador aminosulfônico **AS04**.

Entrada	Acetoacetato graxo 3a-d	R ²	X	Composto	Rendimento %
1		H	O	6a	89
2		OH	O	7^a	86
3		MeO	O	8^a	90

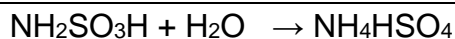
Entrada	Acetoacetato graxo 3a-d	R ²	X	Composto	Rendimento %
4		H	O	6b	70
5		OH	O	7b	87
6		MeO	O	8b	82
7		H	O	6c	79
8		OH	O	7c	68
9		MeO	O	8c	81
10		H	O	6d	67
11		OH	O	7d	84
12		MeO	O	8d	83
13		H	S	9a	62
14		OH	S	10a	84
15		MeO	S	11a	76
16		H	S	9b	87
17		OH	S	10b	65
18		MeO	S	11b	82
19		H	S	9c	81
20		OH	S	10c	61
21		MeO	S	11c	65
22		H	S	9d	70
23		OH	S	10d	76
24		MeO	S	11d	66

A síntese das DHPMs graxas obtidas a partir dos respectivos acetoacetatos utilizando o organocatalisador sulfâmico **AS04** apresentaram, de maneira geral, bons rendimentos, sendo que para os derivados da ureia foi observada uma faixa superior de rendimentos, entre 67% a 90% (Entrada 1 a 12) quando comparado com os compostos derivados da tioureia, com rendimentos entre 61% a 87% (Entrada 13 a 24).

Alguns destes compostos **6b-d**; **7b-d**; **9b-d** e **10b-d** já descritos na literatura,⁹¹ foram sintetizados anteriormente pelo grupo de pesquisa, utilizando 20 mol% de cloreto de índio como catalisador e acetonitrila como solvente, em aquecimento convencional por 24 horas. Nestas condições, os produtos não superaram 85% e 79% de rendimento para os derivados da ureia e tioureia,

respectivamente. Comparativamente, os novos catalisadores sintetizados apresentaram atividade catalítica superior ao cloreto de Índio. Estes mesmos compostos já tiveram sua síntese investigada sob irradiação de micro-ondas empregando 30 mol% de ácido sulfâmico. Neste caso, 3 horas reacionais resultaram na obtenção dos produtos em 76-76% de rendimento.¹³² Considerando os resultados apresentados, a síntese de DHPM's graxas empregando o organocatalisador sulfâmico **AS04** apresentou rendimentos superiores aos relatados na literatura para a síntese desta classe de compostos.

Segundo a literatura, o aumento do tempo reacional a altas temperaturas pode favorecer a hidrólise do ácido sulfâmico (Equação 1), que é afetada também pelo pH do meio.⁵² Sabe-se que para a formação de compostos de Biginelli há a liberação de duas moléculas de água, que poderiam reagir com o catalisador presente no meio ,produzindo através da hidrólise, o hidrogeno sulfato de amônio (**69**), o qual é um ácido fraco e não tem capacidade de catalisar reações.



69

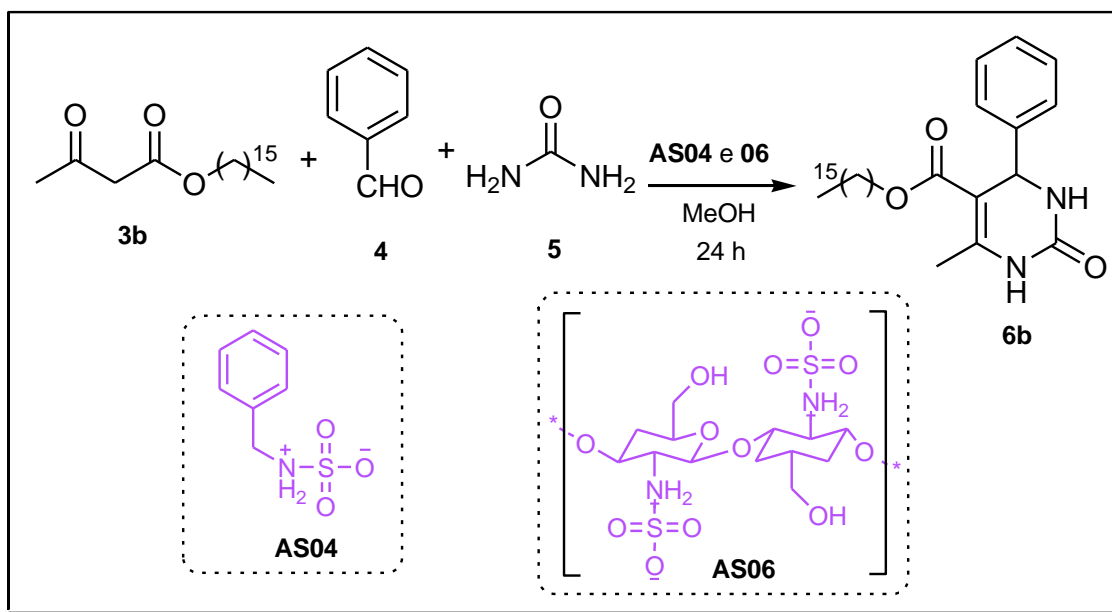
Equação 1: Hidrólise do ácido sulfâmico.

Além disso, vale lembrar que em temperaturas superiores a 50 °C esse processo de hidrólise é favorecido, e muitos métodos empregados nas reações de Biginelli e Hantzsch tendem a ocorrer em condições mais severas, normalmente nos solventes acetonitrila, etanol e água em temperatura de refluxo ou à 100°C na ausência de solvente.

Os novos catalisadores sintetizados neste trabalho poderiam representar uma alternativa viável a este problema, uma vez que possivelmente sejam menos suscetíveis a hidrólise e poderiam por esta razão levar a melhores resultados quando aplicados em reações com tempos mais prolongados e temperaturas mais elevadas na presença de água.

A recuperação do catalisador empregado na síntese de DHPM foi avaliada, sendo removido facilmente do meio através de filtração simples e

posterior lavagem com metanol. Este mesmo catalisador foi reutilizado por mais três ciclos na síntese da DHPM **6b**. O resultado pode ser observado no Gráfico 2, e ilustra o reciclo do material sem perda significativa do efeito catalítico. O modelo reacional adotado foi acetoacetato palmítico **3b**, benzaldeído e ureia e 20 mol% do catalisador na presença de metanol à 65°C por 24 horas (Esquema 27).



Esquema 27: Modelo reacional adotado para o estudo do reciclo dos organocatalisadores **AS04** e **AS06**.

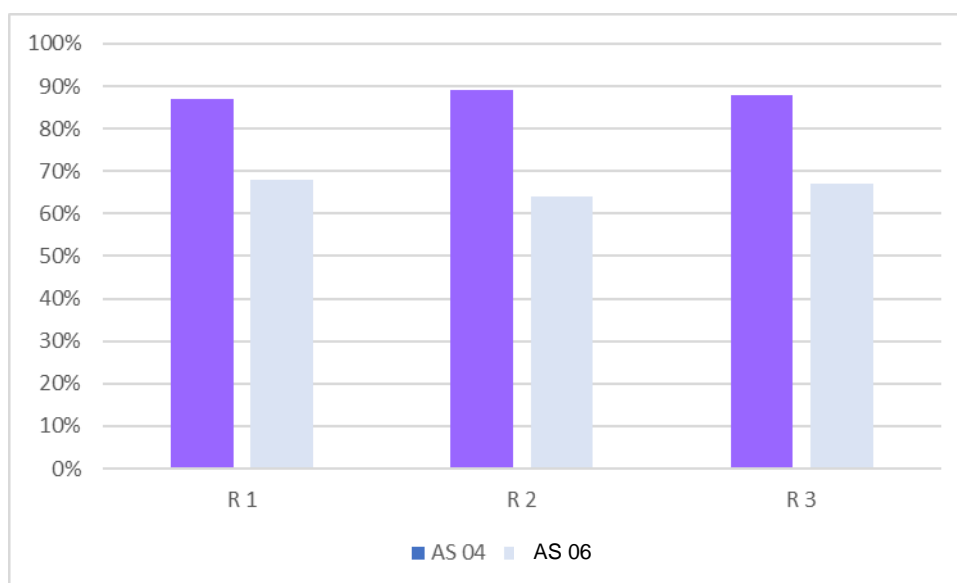
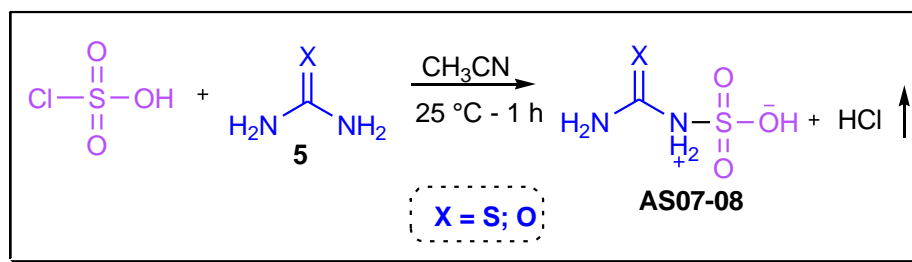


Gráfico 2: Estudo do reciclo dos organocatalisadores **AS04** e **AS06**.

O mesmo estudo de reutilização foi realizado para a quitosana modificada **AS06**. O organocatalisador foi removido do meio por filtração simples, lavado com metanol e submetido às reações consecutivamente. Os resultados estão apresentados no Gráfico 2, e demonstram que o **AS06** é um organocatalisador passível de recuperação, podendo ser reutilizado por pelo menos três ciclos sem perda do seu potencial.

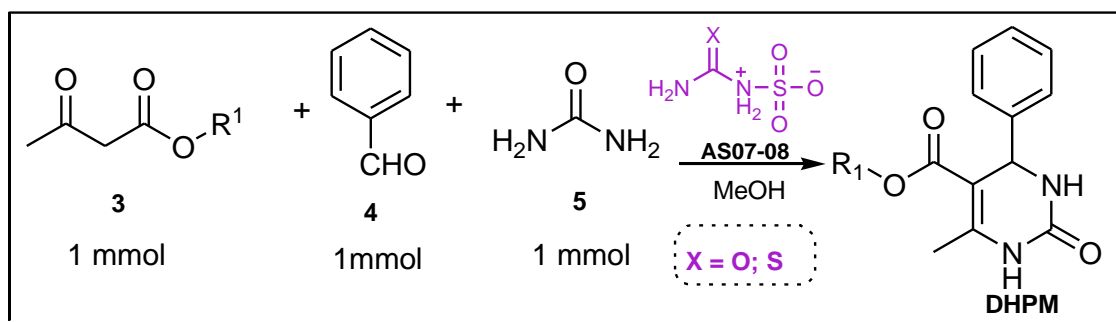
Ao fim destas reações, a DHPM **6b** foi submetida à análise por ponto de fusão e caracterizada por RMN de ^1H e ^{13}C e apresentou todos os sinais característicos do composto, a exemplo do observado para a DHPM oleica (**7d**) discutida anteriormente.

Nas últimas décadas o interesse e o desenvolvimento de organocatalisadores mono ou bifuncionais baseados em ureia e tiouréia, cuja a capacidade de realizar ativação por dupla ligação de hidrogênio, permitiu um grande avanço na área de síntese orgânica. Foram sintetizados e desenvolvidos uma grande variedade desses organocatalisadores contendo porções de (tio)ureia, e estes vem sendo aplicados eficientemente acelerando, melhorando o rendimento ou mimetizando enzimas em muitas reações orgânicas que contam com substratos aceptores de ligações de H.¹³³ Considerando isso e avaliando os relatos de Puripat¹⁰⁵, acerca de seus estudos computacionais sugerindo que a ureia, que é um dos componentes da RMC de Biginelli, seria um catalisador para a síntese das 3,4-diidropirimidinonas e derivados, decidiu-se investigar também organocatalisadores híbridos baseados na estrutura do ácido sulfâmico e da uréia (**AS07**), bem como da tiouréia (**AS08**). O procedimento adotado para a obtenção destes compostos foi o mesmo para os demais organocatalisadores relatados nesse estudo derivados de aminas. (**Esquema 28**). Estes foram obtidos com rendimentos satisfatórios de 82% e 81% para **AS07** e **AS08** respectivamente, após remoção do ácido clorídrico.



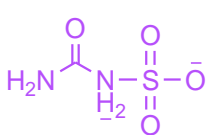
Esquema 28: Síntese dos organocatalisadores **AS07-08**

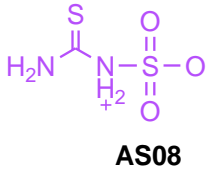
De posse dos catalisadores, estes foram submetidos a reação de Biginelli, empregando-os individualmente junto ao benzaldeído e uréia e acetoacetatos alquílicos (**Esquema 29**). Foram avaliados neste modelo reacional, diferentes tempos (5h, 6h, 8h e 24h) e duas concentrações do **AS07** e **AS08**: 10% e 20% na presença de metanol. Os resultados estão expostos na tabela 9.



Esquema 29: Estratégia para avaliação do potencial catalítico dos compostos **AS07-08**

Tabela 9: Avaliação do potencial catalítico dos organocatalisadores AS07-08

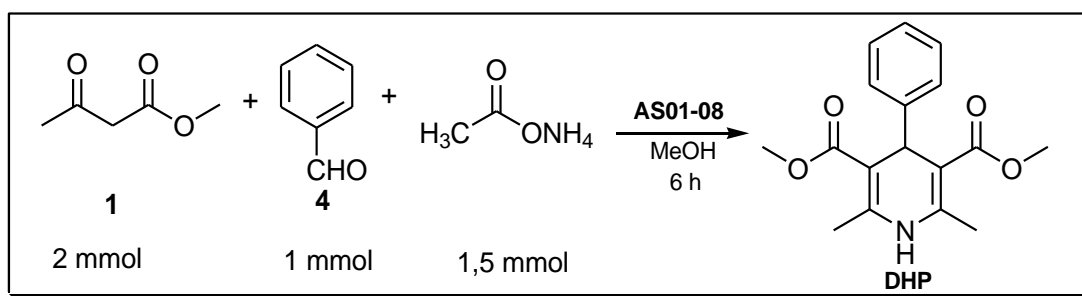
Entrada	R ¹	Catalisador	Nº de mols	Tempo	Rendimento
1	CH ₃		0,1 mmol	5h	47%
2	CH ₃		0,2 mmol	5h	52%
3	CH ₃		0,1 mmol	6h	52%
4	CH ₃		0,1 mmol	8h	57%
5	CH ₃	 AS07	0,2 mmol	6h	65%
6	CH ₃		0,2 mmol	8h	67%
7	C ₁₈ H ₃₇		0,2 mmol	24h	51%

8	CH ₃		0,1 mmol	5h	74%
9	CH ₃		0,2 mmol	5h	87%
10	CH ₃	 <p style="text-align: center;">AS08</p>	0,1 mmol	6h	80%
11	CH ₃		0,1 mmol	8h	84%
12	CH ₃		0,2 mmol	6h	81%
13	CH ₃		0,2 mmol	8h	88%
14	C ₁₄ H ₂₉		0,2 mmol	24h	97%
15	C ₁₈ H ₃₇	0,2 mmol	24h	82%	

Os resultados demonstram que o catalisador **AS08** derivado da tiourea apresenta uma maior eficiência catalítica frente ao derivado da uréia, em todas as concentrações e tempos reacionais e mesmo quando submetido a reação com acetoacetatos graxos (Entradas 7, 14 e 15). Traçando-se um comparativo com as tabelas 5 e 8 (ver tabelas nas pág. 43 e pág. 51, respectivamente) percebe-se que o potencial catalítico do híbrido tiouréia/sulfâmico é superior a todos os demais organocatalisadores incluindo o próprio ácido sulfâmico no que se refere às diidropirimidinonas graxas, sendo superior a 80%.

Os resultados obtidos com a utilização da tiouréia mostraram-se bastante promissores e podem abrir caminho para obtenção de derivados quirais desse organocatalisador, bem como, a possibilidade de sua utilização em reações cujos outros organocatalisadores baseados em tiouréia ou esquamidas, já vem sendo aplicados.

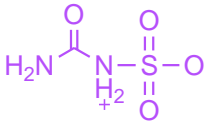
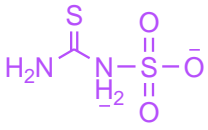
É comum grupos de pesquisa investigarem modificações no protocolo de Biginelli e posteriormente tentar aplicar essas novas condições a Reação de Hantzsch, e vice-versa. Assim, a fim de verificar a versatilidade dos organocatalisadores **AS01-05** derivados de aminas e **AS07-08** de ureia e tiourea e averiguar se o comportamento catalítico se mantém, estes foram submetidos a investigação para aplicação como catalisadores na RMC de Hantzsch. O modelo reacional adotado foi acetoacetato de metila, acetato de amônio e benzaldeído, em metanol à 65 °C por 6 horas. Na Tabela 10 estão apresentados os resultados obtidos (Esquema 30).



Esquema 30: Modelo reacional para o *screenings* na síntese de diidropiridinas (DHP).

Tabela 10: *Screening* dos organocatalisadores na Reação de Hantzsch.

Entrada	Catalisador	Número de Mols	Rendimento
1	 AS01	0,2 mmol	65%
2	 AS02	0,2 mmol	62%
3	 AS03	0,2 mmol	61%
4	 AS04	0,2 mmol	62%
5	 AS05	0,2 mmol	68%

Entrada	Catalisador	Número de Mols	Rendimento
6	 AS07	0,2 mmol	77%
7	 AS08	0,2 mmol	59%
8	-	-	12%

Os rendimentos variaram para este modelo reacional entre 59% e 77% na presença de 20% em mol dos organocatalisadores. Sendo nesse caso o **AS07**, derivado da ureia, o mais eficiente para esta síntese (**Entrada 6**). Foi avaliado também para fins comparativos a reação sem catalisador (**Entrada 7**), e obteve-se um rendimento de apenas 12%. Esses resultados são satisfatórios e demonstram que estes organocatalisadores apresentam potencial catalítico também em reações de Hantzsch, sendo necessário maior avaliação do método para otimizar tais rendimentos.

Entretanto, estes resultados preliminares já demonstram uma maior eficiência do catalisador **AS07**, sendo que, em geral, a ordem da eficiência catalítica relativa, é inversa a obtida quando empregados na síntese dos compostos de Biginelli. Tais rendimentos podem ser explicados pela acidez desses compostos e os mecanismos de reação para obtenção destes compostos. O mecanismo favorecido para obtenção das DHPMs é através do intermediário iminium, o qual ocorre preferencialmente em condições ácidas; já as diidropiridinas passa pela formação de dois intermediários reacionais, enamina que ocorrem em condições ácidas e o aduto de Knoevenagel, cuja a condição preferencial é a catálise básica.¹²⁰ Assim, um catalisador mais básico seria o melhor para a obtenção dos compostos de Hantzsch.

O resultado da Entrada 6 na Tabela 7 não informa apenas o melhor rendimento, mas também permite inferir que mesmo com o uso de

catalisadores derivados da ureia e tiourea no meio reacional não houve formação dos produtos de Biginelli. Este resultado mostra que em nenhum momento houve hidrólise da molécula catalisadora no meio reacional. Uma vez que, após 6 horas de reação, o sólido obtido com 77% de rendimento foi submetido a análise de RMN ^1H (**Figura 22**) sem prévia purificação, resultando em um espectro que mostra apenas a diidropiridina, sem um produto concorrente, que seria, nesse caso, um composto de Biginelli caso houvesse a hidrólise do catalisador no meio reacional, a liberação de uma ureia permitiria a formação de uma diidropirimidinona.

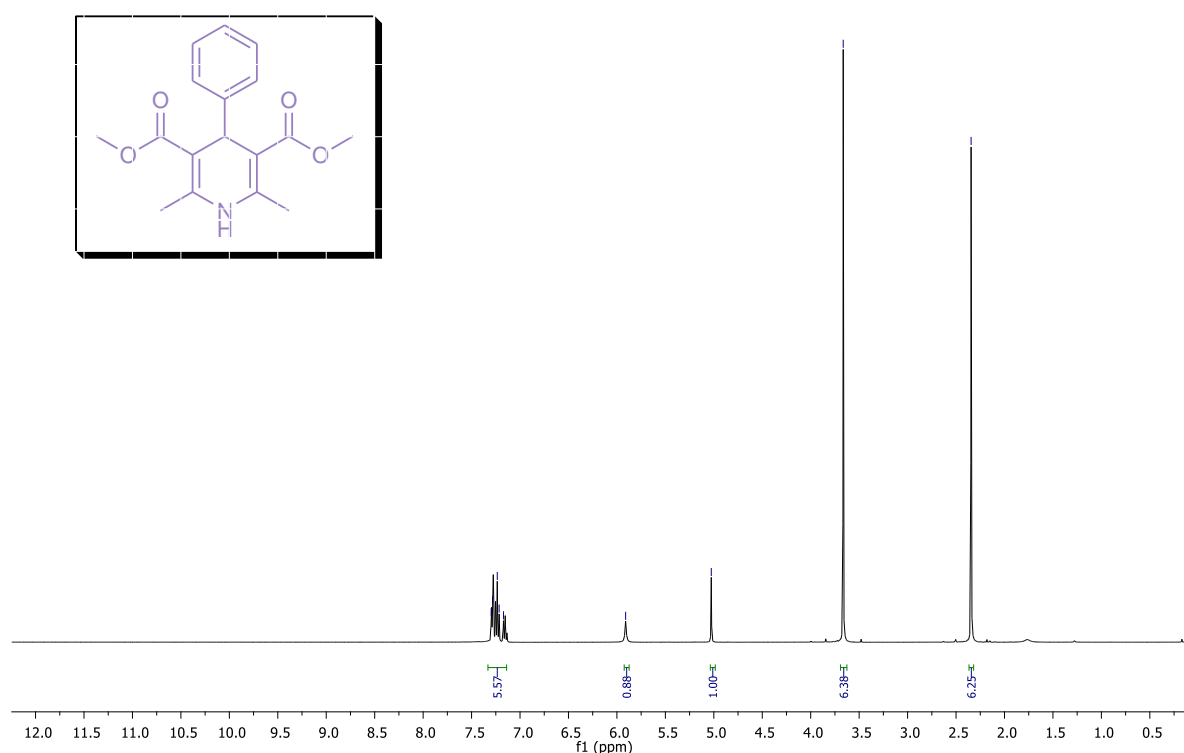
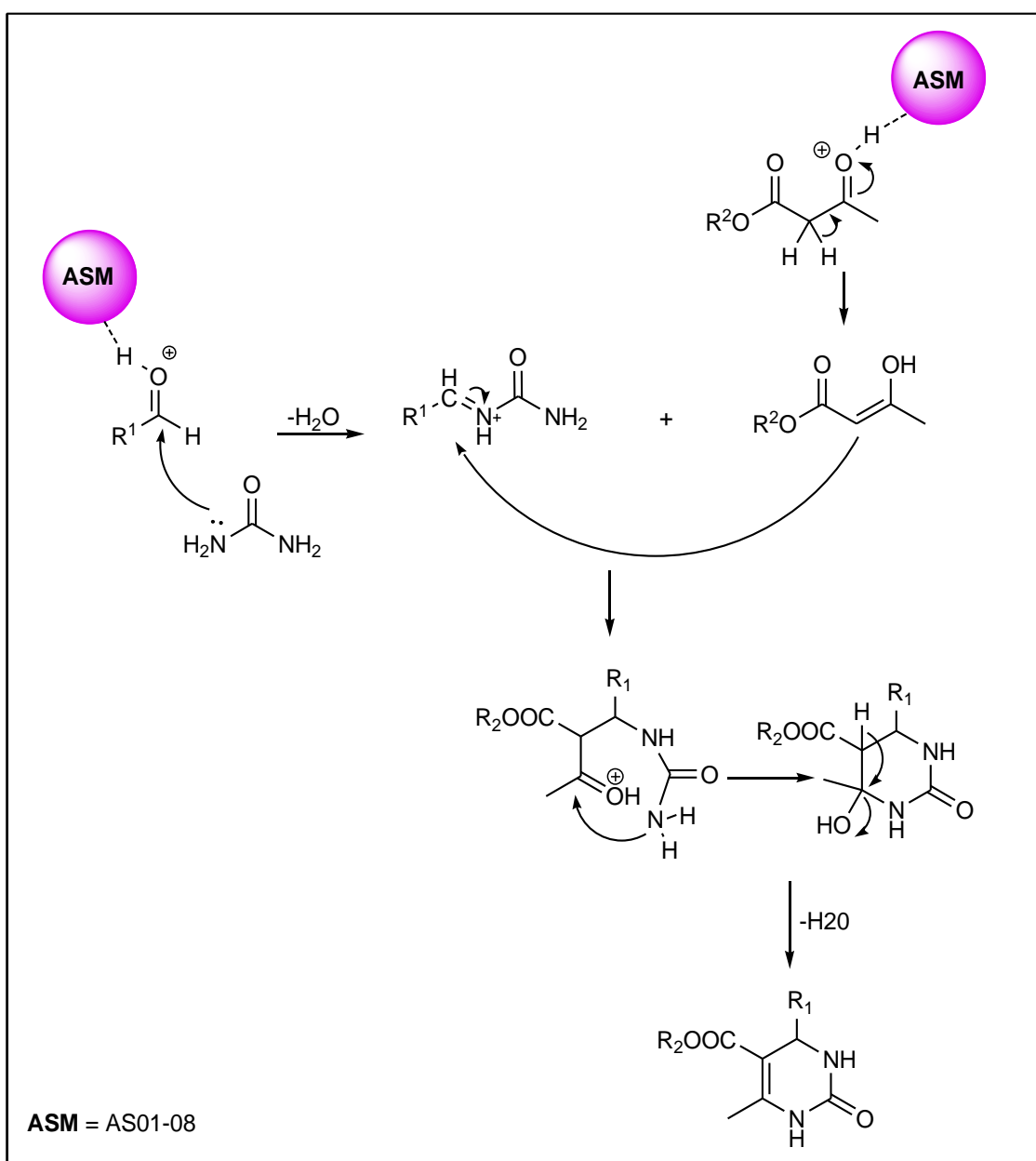


Figura 20: Espectro de RMN ^1H 300MHz em CDCl_3 da diidropiridina.

No espectro é possível observar dois singletos, referentes a 6 hidrogênios, com deslocamento de 2,34 ppm para os alílicos e 3,66 ppm para os hidrogênios metoxílicos, respectivamente. Em 5,03 ppm observa-se um singlete, atribuído ao hidrogênio benzílico, além do singlete em 5,91 ppm referente ao hidrogênio ligado ao N e um multiplete em 7,23 ppm que se refere aos 5 hidrogênios aromáticos.

Sobre o método de atuação destes catalisadores, propõe-se aqui que, se ponderarmos que estes compostos possivelmente agem como o ácido

sulfâmico, apresentando o mesmo comportamento em relação ao mecanismo, sendo potenciais ácidos de Brønsted podemos inferir que serão capazes de realizar ligações de H. Essas ligações de H serão as responsáveis pela catálise que inicialmente irá atuar protonando o aldeído e facilitando o ataque nucleofílico da ureia para formação do intermediário ureidoimínio. A seguir, o composto 1,3-dicarbonílico ataca o intermediário imínio levando à formação do intermediário. Finalmente, a completa ciclocondensação acontece por ataque nucleofílico intramolecular seguida por perda de água (**Esquema 31**).



Esquema 31: Mecanismo proposto via iminium.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa procurou avaliar para a síntese de diidropirimidinonas, duas espécies catalíticas, um ácido de Lewis, representado pelo InCl_3 (cloreto de índio) e um ácido de Brønsted, representado pelo $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ (ácido sulfâmico). Observou-se através de experimentos que o ácido sulfâmico apresentou os melhores resultados quando empregado na reação de Biginelli, sendo os rendimentos compreendidos entre 85% a 92% utilizado junto ao metanol. Dessa maneira, propôs-se a síntese de organocatalisadores baseados na sua estrutura.

No tocante a natureza do solvente, quando comparados, acetonitrila, metanol e etanol, foi notado que o metanol apresentou na maioria dos casos como o melhor solvente para a realizar a Reação de Biginelli para a síntese das DHPMs graxas, os rendimentos ficaram compreendidos entre 60% a 84%.

Foram sintetizados eficientemente 8 organocatalisadores baseados na estrutura do ácido sulfâmico a partir de amins primárias, quitosana, ureia e tioureia. O método para obtenção destes é simples e sem custos elevados. Estes catalisadores demonstraram a capacidade de reaproveitamento, podendo ser reciclado por pelo menos 3 ciclos sem perda do poder catalítico.

Quanto a realização de triagens visando determinar o melhor organocatalisador entre **AS01-06**, na síntese de diidropirimidinonas clássicas (estudado 10% e 20% em mol), e diidropirimidinonas graxas (na quantidade de 20% em mol), em ambos, determinou-se o **AS04**, derivado da benzilamina, como sendo o melhor, obtendo rendimentos bastante significativos, iguais a 63%, 79% e 79% respectivamente.

Considerando estes resultados, o **AS04** foi selecionado e utilizado na síntese de classes de diidropirimidinonas e tionas graxas, obtendo resultados bastante satisfatórios na faixa de 61%-90%. Comparativamente aos resultados apresentados pelo ácido sulfâmico nas mesmas condições (60% a 84%), o organocatalisador mostrou-se sensivelmente mais eficiente.

Avaliando-se o poder catalítico dos organocatalisadores **AS07-08** (híbridos derivados da ureia e tiouréia respectivamente), o organocatalisador **AS08** foi bastante superior ao análogo oxigenado, apresentando rendimentos

mais elevados em nas duas concentrações testadas e nos tempos 5, 6, 8 e 24 horas, tanto para as DHPMs clássica quanto para as graxas.

Quando estudado os mesmos organocatalisadores **AS01-08** através de uma triagem na reação multicomponente de Hantzsch, estes foram considerados como sendo eficientes, resultando em rendimentos entre 59% a 77%, sendo o **AS07** o mais eficiente nesse caso.

Os compostos foram caracterizados através de análises espectroscópicas de Infravermelho (FT-IR) Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , e puderam ter suas estruturas elucidadas.

Esta pesquisa abre caminho para o desenvolvimento de outros novos organocatalisadores, inclusive quirais e o estudo da estereoquímica dos compostos de Biginelli que apresentam um centro estereogênico, o qual confere a estas moléculas interessantes características biológicas, podendo ser distintas para cada enantiômero.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram obtidos comercialmente. As aminas **A01-06** utilizadas e os solventes foram purificados por destilação.

A quitosana foi obtida a partir da quitina, Procedimento para desacetilação da quitina foi realizado e descrito pelo grupo parceiro que forneceu o produto. Quitina foi extraída de rejeitos de camarão, demineralizada, removida as proteínas, odores e pigmentação. A desacetilação se deu através da hidrólise básica sendo empregada 3 mL de solução de hidróxido de sódio (45%*m/v*) em cada 150 g de quitina à 130 °C sob agitação constante por alguns minutos.¹³⁴

O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD) em sílica gel Merck 60GF₂₄₅ e a purificação dos compostos foi realizada através de cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica gel (ACROS 0,035-0,070 *mesh*, 60A).

As análises espectroscópicas de RMN de ¹H e ¹³C foram realizadas em um equipamento Varian VNMRS, operando a 300 MHz para ¹H e 75 MHz para ¹³C. Os espectros de RMN de ¹H apresentam deslocamentos químicos (δ) que são registrados em ppm e as constantes de acoplamento (*J*) em Hz.

Os espectros de FTIR foram obtidos por um espectrômetro modelo Shimadzu-IR PRESTIGIE-21, utilizando para as análises pastilhas de KBr.

As análises de massas foram obtidas por UPLC-MS. Foi utilizado um cromatógrafo a líquido com sistema Acquity UPLC e espectrômetro de massa do tipo quadrupolo e tempo de voo, modelo XEVO G2 Q-TOF (Waters, Milford, MA, EUA). As amostras foram diluídas em mistura de acetonitrila e H₂O na proporção 1:1 e o pH foi ajustado entre 7 e 8 com NH₄OH 50 mM. Em seguida, as amostras foram analisadas por infusão direta na probe de eletrospray (ESI) no modo negativo (ESI⁻). O controle e a aquisição dos dados foram feitos usando o software MassLynx V 4.1. Uma alça de amostragem de 250 μ L foi carregada com a amostra. A vazão da infusão foi de 20 μ L min⁻¹ e as condições de ionização estão descritas a seguir: ESI⁻ * Tensão do capilar: 2,0 kV; * Tensão do cone de amostragem: 30 V; * Tensão do cone de extração: 4 V; *

Temperatura da fonte: 150 °C; * Temperatura de dessolvatação: 400 °C; * Vazão de N₂ no cone de amostragem: 10 L h⁻¹; * Vazão de N₂ da dessolvatação: 500 L h⁻¹; * Faixa de massa monitorada: 50 a 1000 Da.

6.1 Síntese do Organocatalisador

6.1.1 Organocatalisadores AS01-AS05

Em um sistema aberto contendo amina (1 mmol) e acetonitrila seca (3 mL) foi adicionado gota a gota o ácido clorossulfônico (1 mmol) por um período de 20 a 25 minutos em temperatura ambiente. A mistura foi agitada até completar 1 hora. A acetonitrila foi evaporada por redução de pressão, obtendo os catalisadores **AS01-AS05**.

6.1.2 Organocatalisador AS06

Em um sistema aberto contendo quitosana (5 g) e acetonitrila seca (20 mL) foi adicionado gota a gota o ácido clorossulfônico (1 g – 9 mmol) por um período de 40 minutos em temperatura ambiente. A mistura foi mantida em agitação por 1,2 horas e posteriormente filtrada. O filtrado foi submetido à lavagem com 30 mL de acetonitrila. A acetonitrila foi evaporada sob pressão reduzida, obtendo o catalisador **AS07** na forma de um pó bege.

6.1.3 1 Organocatalisadores AS07-AS08

Em um sistema aberto contendo ureia ou tiouréia (1 mmol) e acetonitrila seca (3 mL) foi adicionado gota a gota o ácido clorossulfônico (1 mmol) por um período de 20 a 25 minutos em temperatura ambiente. A mistura foi agitada até completar 1 hora. A acetonitrila foi evaporada por redução de pressão, obtendo os catalisadores **AS07-AS08**.

6.2 Síntese dos acetoacetatos graxos 3a-d

A metodologia para a transesterificação de acetoacetatos graxos foi desenvolvida para o aquecimento convencional de bancada e para a síntese em Micro-ondas Discovery CEM Discovery & Explorer SP.

Em um balão de 25 mL foi adicionado o acetoacetato de metila (4 mmol), o ácido sulfâmico (30 mmol%) e o álcool graxo (1 mmol). Sem adição de solvente, a reação foi mantida a 80 °C, por 6 horas.

Posteriormente, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, sendo adicionado cerca de 30 mL de diclorometano. Filtrou-se. A mistura reacional foi extraída em funil de separação com 3 x 10 mL de H₂O destilada. A fase orgânica foi recolhida e seca com MgSO₄, filtrada em papel e o solvente foi recuperado em rotaevaporador.

A purificação dos compostos para a remoção do álcool e acetoacetato de metila em excesso ocorre por meio de uma coluna cromatográfica 300 x 20 mm, com 23 cm de altura de sílica 35-70 µm. A amostra foi aplicada na forma líquida, em hexano. O eluente foi hexano:acetato de etila com gradiente de 97:3 e 95:5. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada em hexano:acetato de etila 8:2.

6.3 Reação de Biginelli

6.3.1 DHPM não graxa

Em um balão de 25 mL foram adicionados o acetoacetato de metila (3 mmol), o aldeído aromático (3 mmol) e a ureia/tioureia (3,3 mmol) e o catalisador (10 mmol%) e 2-3 mL do solvente. Posteriormente a mistura reacional foi colocada em refluxo por 5 horas. Logo após, o solvente foi rotaevaporado e o sólido foi recristalizado em acetato de etila gelado seguido de água gelada.

6.3.2 DHPM graxa 6a-d a 11a-d

Em um balão de 25mL foram adicionados: acetoacetato graxo (2 mmol), o aldeído (2 mmol), ureia/tioureia (2 mmol), catalisador **AS04** (20 mmol%) e MeOH (2-3 mL). A reação foi mantida sob refluxo por 24 horas. Posteriormente foi resfriada a temperatura ambiente. O solvente da reação foi completamente evaporado e a purificação dos compostos ocorreu por cristalização utilizando acetato de etila.

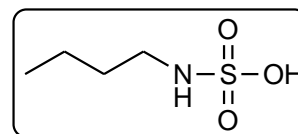
6.4 Reação de Hantzsch

Em um balão de 25 mL foram adicionados acetoacetato de metila (4 mmol), o aldeído aromático (2 mmol), acetato de amônio (3 mmol) e o catalisador (20 mmol%) e 2-3 mL do metanol. Posteriormente a mistura reacional foi colocada em refluxo por 6 horas. Logo após, o solvente foi rotaevaporado e o sólido foi recristalizado em acetato de etila gelado seguido de água gelada.

7. Dados de caracterização

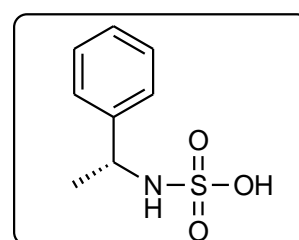
7.1 Catalisadores

Ácido butilsulfâmico (**AS01**) – M.M: 153.04 g.mol⁻¹. Líquido denso amarelo. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$) 3516, 2962, 1597, 1496, 1465, 1220, 1058, 869. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN):



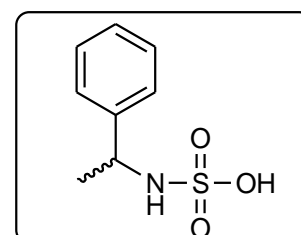
δ (ppm) 6.84 (sl, 2H); 3.00 (t, 2H); 1.67 (q, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 1.38 (m, 2 H); 1.65 (m, 2 H); 0.97 (t, 3 H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 12.8; 19.2; 28.9; 44.95. HRMS calc. para C₄H₁₁NO₃S (M⁺)152.0381; encontrado 152.0381.

(*R*)-ácido 1-feniletil sulfâmico (**AS02**) M.M: 201,04 g.mol⁻¹. Líquido denso amarelo. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3460, 2868, 1764, 1517, 1452, 1087, 887. RMN ¹H (400 MHz, DMSO_d): δ (ppm) 1.50 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H); 3.48(m, 1H); 4.40 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H); 7.49 (m, 5H). RMN



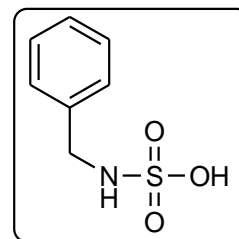
¹³C (100 MHz, DMSO_d): δ (ppm) 12.8; 19.2; 28.9; 44.95. HRMS calc. para C₈H₁₁NO₃S (M⁺) 200.0381; encontrado 200.0372.

(*R,S*)-ácido 1-feniletil sulfâmico (**AS03**) M.M: 201,04 g.mol⁻¹. Líquido denso amarelo. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3523, 3062, 1598, 1510, 1292, 887. RMN ¹H (400 MHz, DMSO_d): δ

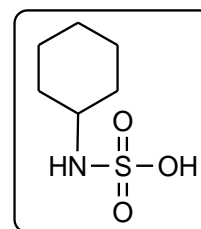


(ppm) 1.50 (d, $J=8\text{Hz}$, 3H); 3.48(m, 1H); 4.40 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H); 7.49 (m, 5H).
 RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 12.8; 19.2; 28.9; 44.95. HRMS calc.
 para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (M^-) 200.0381; encontrado 200.0372.

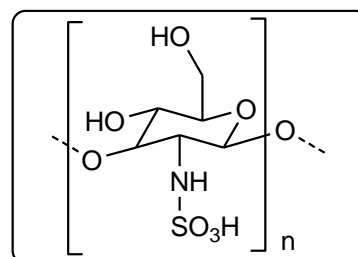
Ácido benzilssulfâmico (**AS04**) M.M: 187,03 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sólido
 branco. P.F. = 69°C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3600, 3018,
 1591, 1473, 1215, 1050, 887. RMN ^1H (400 MHz, CD_3CN) δ
 7.39 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 5.42 (s, 2H) 4.08 (d, 2H). RMN
 ^{13}C (100 MHz, CD_3CN) δ 134.10, 130.28, 129.93, 118.31,
 44.50. HRMS calc. para $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ (M^-) 186,0225; encontrado 186,0224.



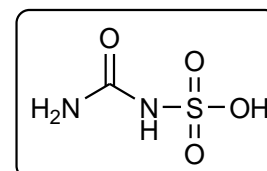
Ácido cicloexilssulfâmico (**AS05**) M.M: 173,01 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sólido
 branco. P.F. = 163°C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3616, 2935, 1597,
 1496, 1226, 1066, 887. RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ (ppm)
 3.09 (m, 1H); 1.91 (m, 2H); 1.72 (m, 2 H); 1.59 (m, 2 H); 1.30
 (m, 4H); 1.25 (m, 2H).¹²⁹ HRMS calc. para $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$ (M^-)
 178.0538; encontrado 178.0543.



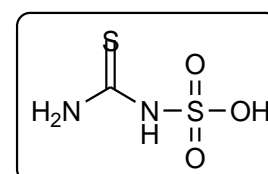
Quitosana sulfâmica (**AS06**) M.M (monômero):
 257.0205 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sólido bege. P.F. >250°C. FTIR
 (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3577, 3352, 1637, 1517, 1207,
 1182, 1014, 889. HRMS calc. para $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_8\text{S}$ (M^-)
 256.0491; encontrado 255.2351.



Ácido carbamoil sulfâmico (**AS07**) M.M: 139.99 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sólido
 branco. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1282; 1354; 1550,7; 1728;3327.
 calc. para $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M) 139.9814; encontrado:

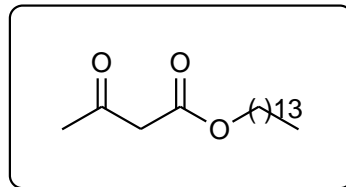


Tioácido carbamoil sulfâmico (**AS08**) M.M: 155.97 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
 Sólido branco. P.F = 135°C FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1217; 1357;
 1531,4; 1712,7; 3280,9
 calc. para $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (M) 155.9663; encontrado:

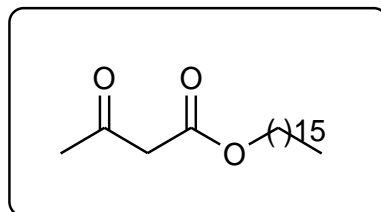


8.2. Acetoacetatos graxos

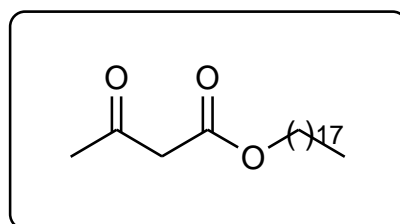
3-oxobutanoato de tetradecila (**3a**): M.M.: 298.25 g.mol⁻¹. PF.: 28-30 °C. Sólido branco. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1471, 1710, 1734, 2848, 2916. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.15 (t, *J* 6 Hz); 3.46 (s, 2H); 2.28 (s, 3 H); 1.65 (m, 2 H); 1.27 (m, 20H); 0.89 (t, *J* 6 Hz, 3 H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200.6; 167.2; 65.6; 50.1; 31.9; 30.1; 29.6 (3C); 29.4; 29.3 (2C); 29.2 (2C); 28.4; 25.7; 22.6; 14.1.



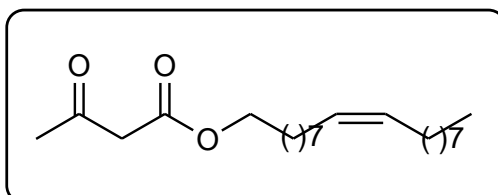
3-oxobutanoato de hexadecila (**3b**): M.M.: 326.52 g.mol⁻¹. PF: 40-41 °C. Sólido branco FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1473, 1710, 1734, 2848, 2912, 2953. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.13 (t, *J* 7,5 Hz); 3,45 (s, 2 H); 2.27 (s, 3 H); 1.64 (m, 2 H); 1.26 (m, 26 H); 0.88 (t, *J* 6 Hz, 3 H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200.6; 167.1; 65.5; 50.1; 31.9; 30.1; 29.6 (4C); 29.5 (2C); 29.5 (2C); 29.4; 29.3; 29.1; 28.4; 25.8; 22.6; 14.1.



3-oxobutanoato de octadecila (**3c**): M.M.: 354.57 g.mol⁻¹. PF: 45-46 °C. Sólido branco. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1465, 1705, 1741, 2848, 2916, 2953. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.15 (t, *J* 6 Hz, 2 H); 3.46 (s, 2 H,); 2.28 (s, 3 H); 1.65 (m, 2 H); 1.27 (m, 28 H); 0.89 (t, *J* 6 Hz, 3 H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200.1; 166.7; 65.1; 49.6; 31.4; 29.6; 29.2 (3C); 29.1 (3C); 29.0 (2C); 28.9 (2C); 28.7 (2C); 27.9; 25.3; 22.2; 13.6.



3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-en-1-ila (**3d**): M.M.: 352.55 g.mol⁻¹. Óleo amarelo claro. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1465, 1647, 1714, 1743, 2852, 2924. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 12.13 (s, 1H);

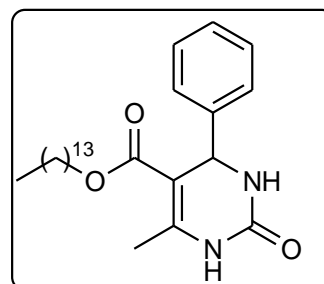


5.37 (m, 2 H); 4.15 (t, J 7.5 Hz, 2 H); 3.47 (s, 2 H); 2.29 (s, 3 H); 2.03 (m, 4 H); 1.66 (m, 2 H); 1.29 – 1.33 (m, 22 H); 0.90 (t, J 6 Hz, 3 H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 200.4; 167.1; 129.8; 129.6; 65.4; 49.9; 32.5; 31.8; 29.6 (2C); 29.5; 29.4 (2C); 29.2 (2C); 29.1; 28.4; 27.1 (2C); 25.7; 22.6; 13.9.

8.3 Diidropirimidinonas e tionas graxas

6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de tetradecila (**6a**): M.M.: 428,30 g.mol $^{-1}$. Sólido branco. P.F.: 124-

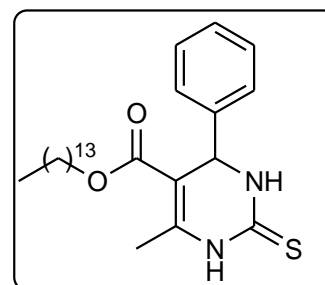
126 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1093, 1469, 1710, 2916, 3236. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.39 (sl, 1H); 7.24 (m, 5H); 5.86 (sl, 1H); 5.37 (d, 1H); 3.98 (m, 2H); 2.33 (s, 3H); 1.48 (m, 2H); 1.22 (m, 26H); 0.86 (t, J 8 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 165.7; 153.4; 146.5; 143.7; 128.7; 127.9;



126.5; 101.2; 64.2; 55.7; 31.9; 29.7; 29.6; 29.5; 29.3; 29.2; 28.6; 25.9; 22.6; 18.6; 14.1;

6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de tetradecila (**9a**): M.M.: 444,28 g.mol $^{-1}$. Sólido branco. P.F.: 110-111

°C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1033, 1192, 1477, 1712, 2916, 3653. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9.59 (sl, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.39 (m, 5H); 5.19 (d, 1H); 4.05 (m, 2H); 2.32 (s, 3H); 1.48 (m, 2H); 1.25 (m, 26H); 0.87 (t, J 8 Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 175.4; 165.5; 146.1; 143.3; 134.7; 133.7; 129.9;

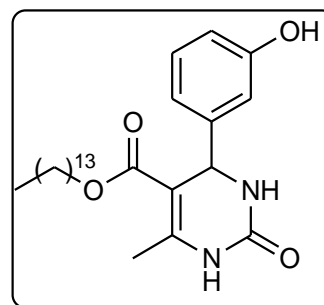


128.9; 126.4; 126.1; 101.1; 63.9; 54.4; 32.1; 31.88; 29.6; 29.1; 28.6; 26.1; 25.8; 24.5; 22.6; 17.3; 14.4;

6 – metil – 2 – oxo - 4 - (3-hidroxifenil) - 1, 2, 3, 4 – tetraidropirimidina – 5 - carboxilato de tetradecila (**7a**): M.M.: 444,29 g.mol⁻¹.

Sólido branco. P.F.: 116-117 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):

1033, 1469, 1712, 2918, 3442. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.75 (sl, 1H); 7,14 (m, 2H); 6.86 (m, 3H); 6.02 (sl, 1H); 5.32 (d, 1H); 4.03 (m, 2H); 3.73 (m, 1H); 2.31 (s, 3H); 1.55 (m, 2H); 1.25 (m, 22H); 0.90 (t,

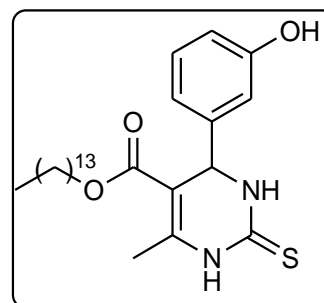


$J = 6$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165. 8; 160.1; 157.8; 152.6; 148.7; 146.6; 129.6; 116.9; 114.4; 113.5; 99.6; 63.6; 59.4; 54.3; 31.8; 29.5; 29.4; 29.3; 29.2; 29.1; 28.6; 25.9; 22.5; 18.2; 14.4.

6 – metil – 2 – tioxo - 4 - (3-hidroxifenil) - 1, 2, 3, 4 – tetraidropirimidina – 5 - carboxilato de tetradecila (**10a**): M.M.: 460,27 g.mol⁻¹.

Sólido branco. P.F.: 118-119 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):

1035, 1184, 1469, 1730, 2916, 3552. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.16 (sl, 1H); 7.68 (sl, 1H); 7.06 (m, 1H); 6.65 (m, 3H); 5.05 (s, 1H); 3.93 (m, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.47 (m, 2H); 1.23 (m, 22H), 0.85 (m, J 6

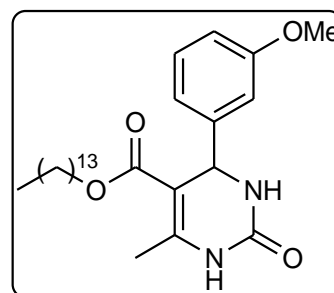


Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 175.4; 165.6; 156.2; 143.6; 130.0; 118.7. 115.6. 113.6. 102.7. 64.8. 55.7. 31.9. 29.6. 29.4. 29.3. 29.2. 28.4. 25.9. 22.6. 14.1.

6 – metil – 2 – oxo - 4 - (3-metoxifenil) - 1, 2, 3, 4 – tetraidropirimidina – 5 - carboxilato de tetradecila (**8a**) M.M.: 458,31 g.mol⁻¹.

Sólido branco. P.F.: 130 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):

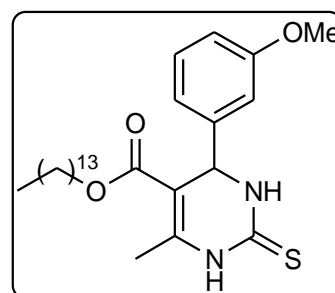
1039, 1492, 1712, 2922, 3653. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.28 (sl, 1H); 7.22 (m, 1H); 6.8 (m, 3H); 5.85 (sl, 1H); 5.35 (d, 1H); 4.00 (m, 2H); 3.77 (s, 3H); 2.34 (s, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.25 (m, 22H); 0.87 (t,



$J = 3$ H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 13.8; 17.9; 21.2; 23.8; 24.5; 24.6; 24.7; 24.8; 24.9; 27.1; 41.0; 50.4; 50.8; 59.4; 96.2; 107.8; 108.1; 114.0; 125.0; 140.4; 141.8; 148.6; 155.1; 160.9

6 - metil - 2 - tioxo - 4 - (3-metoxifenil) - 1, 2, 3, 4 - tetraidropirimidina - 5 - carboxilato de tetradecila (**11a**) Sólido branco. P.F.:

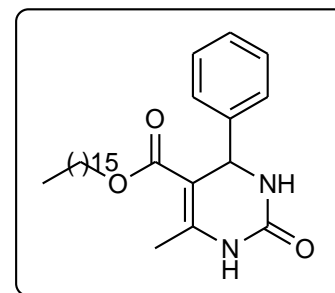
149-150 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1197, 1487, 1712, 2920, 3630. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 9.01 (sl, 1H); 7.78 (m, 1H); 7.66 (m, 1H); 7.46 (m, 2H); 5.19 (d, 1H); 4.02 (s, 3H); 3.73 (m, 2H) 2.27 (s, 3H); 1.48 (m, 2H); 1.25 (m, 26H); 0.86 (t, J 6 Hz,



3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 166.1; 159.8. 149.3; 146.5; 130.2; 129.6; 129.2; 126.5; 118.8; 113.1; 99.5; 63.6; 55.6; 54.4; 45.8; 42.9; 31.9; 29.9; 29.6; 29.3; 28.6; 25.8; 22.6; 18.2; 14.4.

6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila (**6b**): M.M.: 442,63 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sólido branco. P.F.: 123-

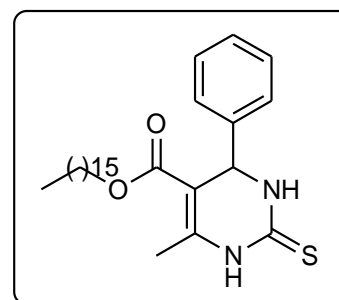
125 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 958, 1226, 1319, 1472, 1651, 1708, 2850, 2916, 3111, 3242, 3248. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.02 (sl, 1H); 7.28 (m, 5H); 5.63 (sl, 1H); 5.39 (s, 1H); 4.00 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 1.51 (m, 2H); 1.22 (m, 26H); 0.87 (t, J 6 Hz,



3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 165.2. 153.1. 146.3. 143.6. 127.9. 126.5. 101.2. 64.2. 55.8. 31.9-22.7. 18.6. 14.1.

6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila (**9b**): M.M.: 472,31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sólido branco. P.F.: 114-

116 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1101, 1190, 1315, 1469, 1653, 1710, 2848, 3003, 3169, 3167. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.26 (sl, 1H); 7.58 (sl, 1H); 7.29 (m, 5H); 5.37 (s, 1H); 4.04 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 1.52 (m, 2H); 1,26 (m, 26H); 0.88 (t, J 6 Hz, 3H, CH_3).



RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 175.1; 165.9; 165.6; 143.5; 129.5(2C); 129.0; 127.4; 127.2; 103.4; 65.3; 56.8; 32.6; 30.3(3C); 30.2; 30.1; 30.0; 29.8; 29.1; 26.5(2C); 23.3; 18.9; 14.8.

6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de

hexadecila (**7b**): M.M.: 472,66 g.mol⁻¹. Sólido

branco. P.F.: 106-108 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):

1095, 1228, 1282, 1319, 1471, 1653, 1699, 1913,

2850, 2916, 3244, 3367, 3558. RMN ¹H (300 MHz,

DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.33 (s, 1H); 9.14 (sl, 1H); 7.66

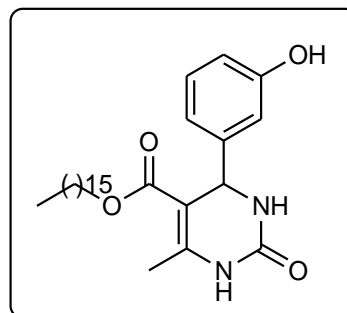
(sl, 1H); 7.4 (m, 5H); 5.04 (s, 1H); 3.91 (m, 2H); 2.49

(s, 3H); 1.46 (t, 2H, *J*=6 Hz), 1.23 (m, 26H); 0.84 (t, 3H, *J* 6 Hz). RMN ¹³C (75

MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 165.4; 157.4; 152.1; 148.3; 146.1; 129.2; 116.9;

114.1; 113.1; 99.2; 63.1; 53.9; 31.3; 29.1(3C); 29.0; 28.9(2C); 28.8(2C);

28.7(2C); 28.2; 25.5; 22.1; 17.7; 13.9.



6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de

hexadecila (**10b**): M.M.: 474,70 g.mol⁻¹. Sólido

branco. P.F.: 109-111 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 958,

1101, 1192, 1276, 1313, 1456, 1649, 1705, 1921,

2299, 2389, 2848, 2916, 3167, 3608. RMN ¹H (300

MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.16 (sl, 1H); 7.68 (sl, 1H);

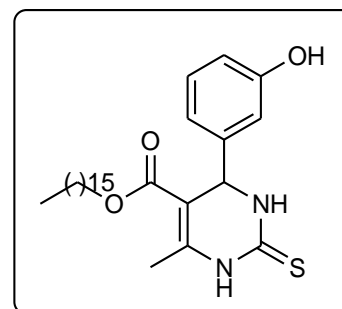
7.06 (m, 1H); 6.65 (m, 3H); 5.05 (s, 1H); 3.93 (m,

2H); 2.24 (s, 3H); 1.47 (m, 2H); 1.23 (m, 26H), 0.85 (m, *J* 6 Hz, 3H). RMN ¹³C

(75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 175.4; 165.6; 156.2; 143.6; 130.0; 118.7; 115.6;

113.6; 102.7; 64.8; 55.7; 31.9; 29.6(2C), 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 28.4, 25.9, 22.6,

14.1.



6 - metil - 2 - oxo - 4 - (3-metoxifenil) - 1, 2, 3, 4 - tetraidropirimidina - 5 -
carboxilato de hexadecila (**8a**) M.M.: 486,34 g.mol⁻¹.

Sólido branco. P.F.: 146-148 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):

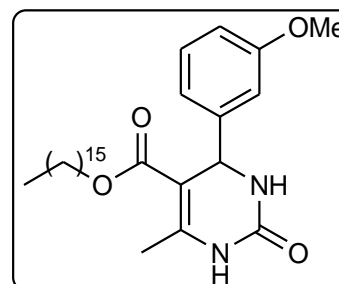
1041, 1492, 1703, 2920, 3441. RMN ¹H (400

MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.17 (sl, 1H); 7.69 (s, 1H);

6.89 (m, 1H); 6.66 (m, 3H); 6.06 (sl, 1H) 5.64 (s,

1H); 3.96 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 1.45

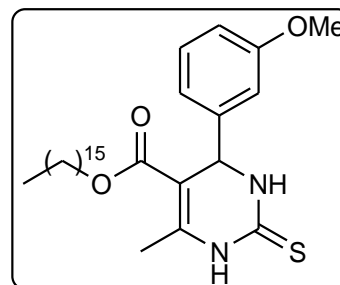
(m, 2H); 1.24 (m, 26H), 0.87 (t, *J* 12 Hz, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ



165.4, 159.6, 158.0, 152.6, 148.9, 146.9, 144.6, 130.2, 129.2, 128.2, 125.9, 118.8, 113.2, 112.8, 99.5, 63.7, 59.7, 55.4, 54.3, 44.6, 43.6, 41.0, 31.9, 29.9, 29.3, 28.6, 25.6, 22.6, 18.2, 14.2.

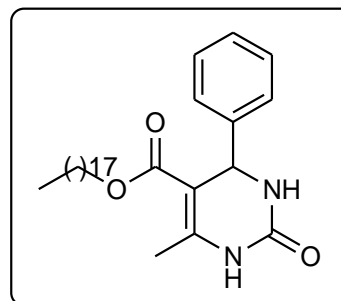
6 – metil – 2 – tioxo - 4 - (3-metoxifenil) - 1, 2, 3, 4 – tetraidropirimidina – 5 - carboxilato de hexadecila (**11b**) M.M.: 502,32 g.mol⁻¹

1. Sólido branco. P.F.: 105-106 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1039, 1192, 1477, 1712, 2916, 3610. RMN ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}): 8.57 (sl, 1H); 7.81 (sl, 1H); 7.25 (m, 1H); 6.80 (m, 3H); 5.16 (d, 1H); 4.00 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 2.30 (s, 3H); 1.5 (m, 2H); 1.25 (m, 28H); 0.86 (t, 3H).



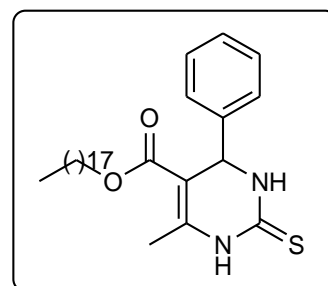
RMN ¹H (100 MHz, DMSO_{d6}): 179.2; 166.6; 159.8; 145.7; 145.2; 130.1; 118.8; 113.0; 100.9; 63.9; 55.4; 54.3; 31.7; 29.5; 29.4; 29.3; 29.1; 28.5; 25.8; 22.5; 17.5; 14.3.

6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (**6c**): M.M.: 470,93 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 109-112 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 958, 1226, 1319, 1471, 1651, 1707, 2850, 2916, 3113, 3246. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,98 (sl, 1H); 7.28 (m, 5H); 5.63 (s, 1H); 5.39 (s, 1H); 4.00 (m, 2H); 2.35 (s, 3H, CH₃); 1.51 (m, 2H); 1.22 (m, 28H); 0.87 (t, $J=6\text{Hz}$, 3H).



RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165.2, 153.1, 146.3, 143.6, 127.9, 126.5, 101.2, 64.2, 55.8, 31.9-22.7, 18.6, 14.1.

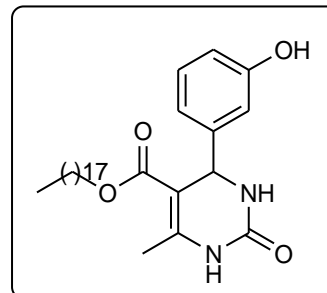
6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila (**9c**): M.M.: 472,31 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 115-117 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1101, 1192, 1315, 1473, 1653, 1710, 2848, 2914, 3003, 3126. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.25 (sl, 1H); 7.54 (sl, 1H); 7.42 (m, 5H); 5.39 (s, 1H); 4.00 (m, 2H); 2.41 (s, 3H); 1.45 (m, 2H); 1.24 (m, 28H); 0.88 (t, $J= 6\text{Hz}$, 3H). RMN ¹³C



(75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.3, 165.3, 142.8, 142.2, 128.8(2C), 128.3, 126.7(2C), 102.7, 64.6, 56.2, 31.9, 29.7, 29.6(3C), 29.5(2C), 29.4(2C), 29.3, 29.2, 28.5, 25.9, 22.7, 18,3; 14,1.

(6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil))-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**7c**): M.M.: 500,71 g.mol⁻¹. Sólido branco.

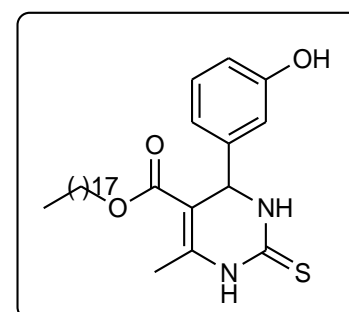
P.F.: 104-107 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1101, 1192, 1276, 1313, 1456, 1591, 1705, 2848, 2916, 3167. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.21 (sl, 1H); 7.73 (sl, 1H); 7.12 (m, 1H); 6.70 (m, 3H); 5.10 (s, 1H); 3.98 (m, 2H); 2.30 (s, 3H); 1.53 (m, 2H); 1.22 (m, 26H), 0.90 (m,



J 9 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.0; 165.2; 157.5; 144.9; 144.7; 129.3; 117.0; 114.5; 113.2; 100.5; 63.4; 54.0; 31.9; 29.1(7C); 29.0; 28.9; 28.8; 28.7; 28.1; 25.4; 22.1; 17.1; 13.9.

(6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil))-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (**10c**): M.M.: 502,75 g.mol⁻¹. Sólido branco.

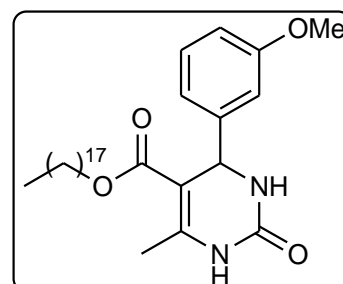
P.F.: 113-114 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1097, 1193, 1273, 1313, 1465, 1591, 1707, 1921, 2084, 2848, 2916, 3628. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.16 (sl, 1H. NH); 7.68 (sl, 1H); 7.06 (m, 1H); 6.65 (m, 3H); 5.05 (s, 1H); 3.94-3.91 (m, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.47 (m, 2H);



1.17-1.23 (m, 26H), 0.89-0.82 (m, *J* 9 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.0; 165.2; 157.5; 144.9; 144.7; 129.3; 117.0; 114.5; 113.2; 100.5; 63.4; 54.0; 31.9; 29.1(7C); 29.0; 28.9; 28.8; 28.7; 28.1; 25.4; 22.1; 17.1; 13.9.

6 – metil – 2 – oxo - 4 - (3-metoxifenil) - 1, 2, 3, 4 – tetraidropirimidina – 5 -carboxilato de octadecila (**8c**)

M.M.: 514,37 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 105 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):1041, 1469, 1703, 2920, 3651. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.14 (sl, 1H); 7.63 (s, 1H); 6.89 (m, 1H); 6.65 (m, 3H); 6.02 (sl, 1H)

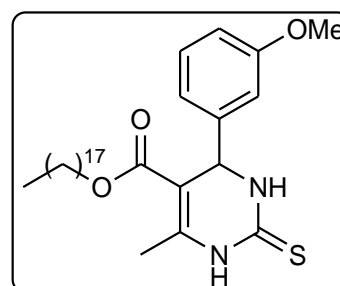


5.44 (s, 1H); 3.98 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 1.46 (m, 2H); 1.23 (m,

28H), 0.89 (t, *J* 12 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 165.2, 159.5, 158.0, 152.6, 148.9, 146.9, 130.2, 129.2, 128.2, 125.9, 118.8, 113.2, 112.8, 99.5, 63.7, 59.7, 55.4, 54.3, 44.6, 43.6, 41.0, 31.9, 29.9, 29.6; 29.3, 28.6, 25.6, 22.6, 18.2, 14.2.

6 – metil – 2 – tioxo - 4 - (3-metoxifenil) - 1, 2, 3, 4 – tetraidropirimidina – 5 - carboxilato de octadecila (**11c**) M.M.: 530,35 g.mol⁻¹.

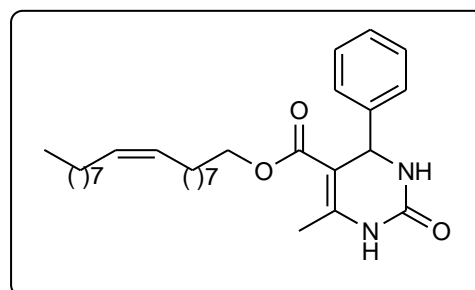
Sólido branco. P.F.: 128 °C. FTIR (KBr, ν = cm⁻¹):1047, 1199, 1487, 1712, 2920, 3190. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9.19 (sl, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.24 (m, 1H); 6.81 (m, 3H); 5.13 (d, 1H); 3.90 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 2.27 (s, 3H); 1.45 (m, 2H,



CH₂); 1.25 (m, 30H), 0.87 (t, *J* 8 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 179.2; 166.5; 158.8; 145.3; 145.4; 131.1; 117.9; 112.9; 100.7; 64.1; 55.4; 54.3; 31.7; 29.5; 29.4; 29.3; 29.1; 28.5; 25.8; 22.5; 17.5; 14.3.

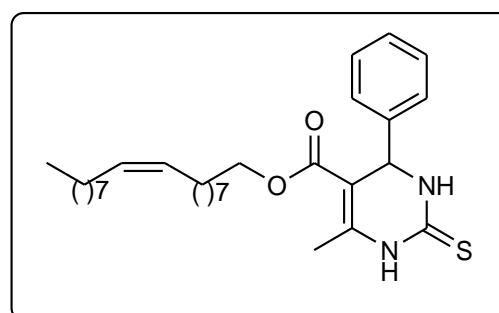
6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**6d**): M.M.: 482,70 g.mol⁻¹. Sólido

branco. P.F.: 89-92 °C. FTIR (KBr, ν = cm⁻¹): 1095, 1232, 1315, 1456, 1653, 1707, 1728, 2852, 3116. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7.73 (sl, 1H); 7.32 – 7.22 (m, 5H); 5.42 (sl, 1H); 5.33 (m, 2H);



5.14 (s, 1H); 3.97 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.98 (m, 4H); 1.45 (t, 2H); 1.23 (m, 22H); 0.87 (t, *J* 6 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165.1; 153.4; 146.5; 143.6; 129.8(2C); 128.7(2C); 127.9; 126.5(2C); 101.1; 64.2; 55.7; 31.9; 29.8(9C); 28.5; 26.7; 25.9; 22.6; 18.6; 14.1.

6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetra-idropirimidina-5-carboxilato de (*Z*)-octadec-9-enila (**7d**): M.M.: 498,76 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 179-181 °C.

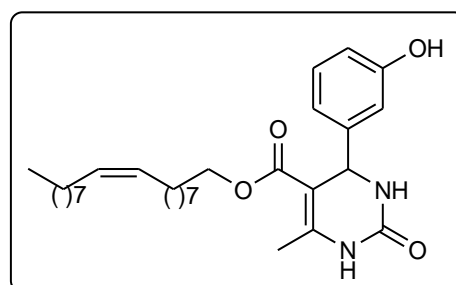


FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1101, 1192, 1273, 1315, 1473, 1581, 1653, 1710, 2884, 2915, 3003, 3126, 3174. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.34 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 7.26 (m, 5H); 5.32 (m, 2H); 5.15 (s, 1H); 3.93 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 1.97 (m, 4H); 1.43 (t, 2H); 1.23 (m, 22H); 0.85 (t, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 174.5, 165.6, 145.7, 143.8, 128.0(2C), 127.1, 126.0(2C), 100.7, 63.2, 53.9, 30.8, 28.5(3C), 28.4(2C), 28.3(2C), 28.2(2C), 28.1(2C), 27.8(2C), 25.0, 21.6, 16.7, 13.3.

6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4- tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**9d**): M.M.: 498,70 g.mol $^{-1}$. Sólido branco. P.F.: 80-82 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):

1093, 1224, 1465, 1587, 1708, 1734, 2850, 2916, 3342, 3469. RMN ^1H (300 MHz, CDCl $_3$): δ (ppm) 8.24 (sl, 1H); 7.25 (m, 4H); 6.85 (sl, 1H); 5.40 (sl, 1H); 5.36 (m, 2H); 4.03 (m, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.02

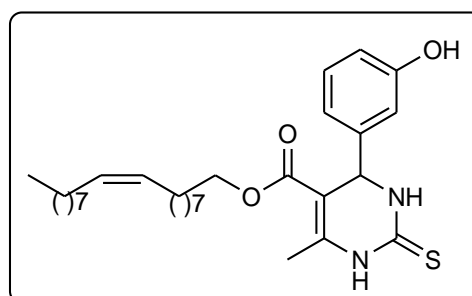
(m, 4H); 1.55 (m, 2H); 1.28 (m, 22H); 0.88 (t, $J = 6$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl $_3$): δ (ppm) 165.9, 164.9, 159.0, 156.8, 154.0, 146.2, 144.9, 129.9, 129.7, 118.3, 115.4, 113.0, 101.4, 64.5, 55.2, 32.6, 31.9, 29.7(2C), 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2(2C), 29.1, 28.5, 27.1, 25.9, 22.6, 18.4, 14.1.



6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**10d**): M.M.: 514,76 g.mol $^{-1}$. Sólido branco. P.F.: 173-176 °C. Rend.: 83%.

FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1192, 1313, 1456, 1554, 1685, 1923, 2850, 2926, 3390, 3423. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.29 (sl, 1H); 9.59 (sl, 1H); 7.15 (m, 4H); 5.30 (m, 2H); 5.06

(s, 1H); 3.98 (m, 2H); 2.28 (s, 3H); 1.96 (m, 4H); 1.45 (t, 2H); 1.19 (m, 22H); 0.83 (t, 3H, $J = 6\text{Hz}$). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 183.8; 174.0; 165.2; 157.5; 145.0; 144.7; 129.2(2C); 129.4; 117.0; 114.6; 113.2; 100.6; 63.5; 54.0; 31.3; 29.1; 28.9; 28.8; 28.7; 28.6(3C); 28.1; 26.6(2C); 25.4; 22.1; 17.1; 13.9.

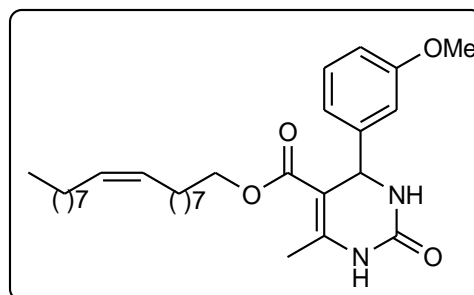


6-metil-2-oxo-4-(3-metoxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**8d**): M.M.: 512.36 g.mol⁻¹.

Sólido branco. P.F.: 173-176 °C. FTIR (KBr, ν = cm⁻¹): 1037, 1172, 1492, 1722, 2940, 3446.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.30 (sl, 1H); 7.20 (m, 1H); 6.81 (m, 3H); 5.80 (sl, 1H); 5.31 (m, 3H); 4.06 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 2.37

(s, 3H); 2.01 (m, 2H); 1.50 (m, 2H); 1.29 (m, 22H); 0.9 (t, 3H). RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.7; 159.8; 153.1; 146.6; 145.2; 130.0; 129.8; 118.9; 112.9; 64.2; 55.2; 32.6; 31.9; 29.9(3); 29.3; 28.6; 27.2(2C); 25.9; 22,6; 18.6; 14.1.

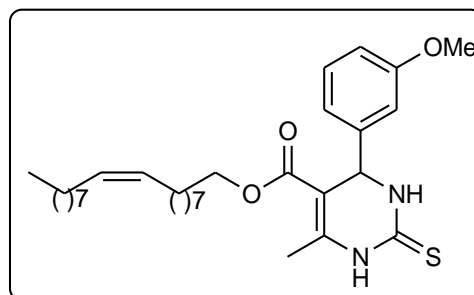


6-metil-2-tioxo-4-(3-metoxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila (**11d**): M.M.: 528,36 g.mol⁻¹.

Sólido branco. P.F.: 173-176 °C. FTIR (KBr, ν = cm⁻¹): 1114, 1418, 1658, 3080, 3642. RMN

¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.30 (sl, 1H); 7.20 (m, 1H); 6.81 (m, 3H); 5.80 (sl, 1H); 5.31 (m, 3H); 4.06 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 2.37 (s, 3H);

2.01 (m, 2H); 1.50 (m, 2H); 1.29 (m, 22H); 0.9 (t, 3H). RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.7; 159.8; 153.1; 146.6; 145.2; 130.0; 129.8; 118.9; 112.9; 64.2; 55.2; 32.6; 31.9; 29.9(3); 29.3; 28.6; 27.2(2C); 25.9; 22,6; 18.6; 14.1.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Cao, S.; Zhong, S.; Hu, C.; Wan, J-P.; Wen, C.; *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 568
- ² Gonzalez-Olvera, R.; Demare, P.; Regla, I.; Juaristi, E.; *Arkivoc* **2008**, *6*, 61
- ³ Clark, J.; Sheldon, R.; Raston, C.; Poliakoff, M.; Leitner, W.; *Green Chem.* **2014**, *16*, 18.
- ⁴ Stockwell, B. R. *Nature*, **2004**, *432*, 846.
- ⁵ Lipinski, C.; Hopkins, A. *Nature* **2004**, *432*, 855.
- ⁶ Burke, M.D.; Berger, E.M.; Schreiber, S.L. *Science* **2003**, *302*, 613
- ⁷ Renzi, P.; Bella, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6881.
- ⁸ Spillane, W.; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2507.
- ⁹ a) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N.; *Chem. Ver.* **2007**, *107*, 5713. b) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B.; *Org. biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051.
- ¹⁰ Kangan, H. B.; Gopslaiah, K.; *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1933.
- ¹¹ a) Hajos, Z.G.; Parish, D.R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *34*, 1615. b) Eder, U.; Sauer, G.; Weichert, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
- ¹² Lohray, B. B.; *Curr. Science* **2001**, *81*, 1519
- ¹³ List, B.; Lerner, R.A.; Barbas III, C.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395
- ¹⁴ List, B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730.
- ¹⁵ Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Schneider, P. H.; Andrade, L. H.; Paixão, M. W.; *Quim. Nova* **2013**, *36*, 1591.
- ¹⁶ a) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T.; *Drug Disc. Today* **2007**, *12*, 8. b) List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413. c) List, B.; Yang, J. W.; *Science* **2006**, *313*, 1584.
- ¹⁷ Campos, A. E. L.; Nunes, G. S.; Oliveira, C. S.; Toscano, I. A. S. *Quím. Nova* **2009**, *32*, 960.
- ¹⁸ a) Ding, D.; Zhao, C. G.; *Eur. J. Chem.* **2010**, *20*, 3802. b) Olvera, G.R.; Demare, P.; Regla, I.; Juaristi, E.; *ARKIVOC* **2008**, *6*, 61.
- ¹⁹ Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Christmann, M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1138.
- ²⁰ Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382.
- ²¹ MacMillan, D.W.C.; *Nature* **2008**, *455*, 304.
- ²² Gentili, P.; Pedetti, S.; *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5358.
- ²³ Wittkopp, A.; Scheiner, P.S.; *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407.
- ²⁴ Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P. M.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
- ²⁵ Mukherjee, S.; Yang, S. W.; Hoffmann, S.; List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- ²⁶ Jang, H.Y.; Hong, J.B.; MacMillan, D.W.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004.
- ²⁷ List, B.; *Chem Commun.* **2006**, 819.

-
- ²⁸ a) Zhang, Z.; Schreiner, P.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187. b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119.
- ²⁹ Zhang, M.; Jia, T.; Wang, Y.; Walsh, P. J.; *J. Amer. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10346.
- ³⁰ Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *Org Lett* **2006**, 8, 2839.
- ³¹ Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv.Synth.Catal.* **2005**, 347, 1643.
- ³² Valero, G.; Schimer, J.; Cisarova, I.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1943.
- ³³ Liu, X-G.; Jiang, J-J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2773
- ³⁴ Curran, D. P.; Kuo, L. H.; *Tetrahedron Lett.***1995**, 36, 6647.
- ³⁵ Zuend, J. S.; Jacobsen, E. N.; Lalonde, M. P.; Coughlin, M. P. *Nature* **2009**, 416, 968
- ³⁶ Haoshi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y.; *Angew.Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4032.
- ³⁷ Xu, X.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Takemoto, Y. *Synlett.* **2006**, 137
- ³⁸ Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558.
- ³⁹ Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 929
- ⁴⁰ Wang, C.; Yang, X.; Loh, C. C. J.; Raabe, G.; Enders, D.; *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 11531.
- ⁴¹ Charnley, R. W.; Fisher, T. J.; Johnson, B. M.; Dussault, P. H.; *Org Lett* **2012**, 14, 2242.
- ⁴² Yang, C.; Xue, X.; Li, X.; Cheng, J.; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4340.
- ⁴³ Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566.
- ⁴⁴ Uragushi, D.; Terada, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356.
- ⁴⁵ Heravi, M. M.; Baghernejad, B.; Oskooie, H.; *Current Org Chemistry* **2009**, 13, 000.
- ⁴⁶ Dupont, D.; Renders, E.; Raiguel, S.; Binnemans, K.; *Chem Comm* **2016**, 52, 7032.
- ⁴⁷ a) Kaliannan, P.; Vishveswara, S.; Rao, V.S.R.; *Current Science* **1985**, 54, 1174. b) Heravi, M. M.; Ranjbar, L.; Derikvand, F.; Alimadadi, B. *Mol Divers.* **2008**, 12, 191. c) Jin, T. S.; Sun, G.; Li, Y. W.; Li, T. S. *Green Chem.* **2002**, 4, 255. d) Rostamniai, A.; Ahmad-Jangi, F. *Chinese Chem. Lett.* **2011**, 22, 1029.
- ⁴⁸ Ghorbani-Choghamarani, A.; AZadi, G.; */croat. Chem. Acta* **2016**, 86, 49.
- ⁴⁹ Mitragotri, S.D.; Pore, D.M.; Desai, U.V.; Wadgaonkar, P.P.; *Catalysis Communications* **2008**, 9, 1822.
- ⁵⁰ Montes D'Oca, M. G.; Marinho, R. S.; de Moura, R. R.; Granjão, V. F.; *Fuel* **2012**, 97, 884.

-
- ⁵¹ Fontecha-Terazona, H. D.; Brinkerhoff, R. C.; Oliveira, P. M.; Rosa, S. B.; Flores, D. C.; D'Oca, C. Da R. M.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. *RSC Advances*. **2015**, *5*, 59638.
- ⁵² Notley, J.M.; *J. Appl. Chem. Biotechnol* **1973**, *23*, 717.
- ⁵³ Hosseini-Sarvari, M.; Sodagar, E.; Doroodmand, M. M.; *Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 2853.
- ⁵⁴ E. Kolvari, N. Koukabi, M.M. Hosseini, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2015**, *397*, 68
- ⁵⁵ Yang, C.; Xue, X.; Li, X.; Cheng, J.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4340.
- ⁵⁶ Karami, B.; Eskandari, K.; Azizi, M.; *Lett Org. Chem.* **2013**, *10*, 722.
- ⁵⁷ Gomha, S.M.; Riyadh, S. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 916.
- ⁵⁸ Oskooie, H.; Heravi, M. M.; Tahershamsi, L.; Sadjadi, S.; Tajbaksh, M.; *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1772.
- ⁵⁹ Shirini, F.; Zolfigol, M.A.; Albadi, J.; *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, *7*, 895.
- ⁶⁰ Aswin, K.; Logaiya, K.; Sudhan, P. N.; Mansoor, S. S.; *Journal of Taibah University for Science* **2012** *6*, 1.
- ⁶¹ Mansoor, S. S.; Aswin, K.; Logaiya, K.; Sudhan, S. P. N.; *Journal of King Saud University – Science* **2013**, *25*, 191.
- ⁶² Zhang, Z.; Gao, Y.; Liu, Y.; Li, J. Xie, H.; Li, H.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5492.
- ⁶³ Zhang, L; Xian, M.; He, Y.; Li, L. Yang, J.; Yu, S.; Xu, X.; *Bioresource Technology* **2009**, *100*, 4368.
- ⁶⁴ (a) Ambhaikar, N. *Multicomponent Reactions: Group Meeting*, **2004**. (b) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P.A.; brown, D. A.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123. (c) Hulme, C.; Gore, V. *Current. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51.
- ⁶⁵ Biggs-Houck, J.; Younai, A.; Shaw, J. T.; *Current Opinion in Chemical Biology* **2010**, *14*, 371.
- ⁶⁶ Sandhu, S. J.; Suresh. *Arkivoc* **2012**, *1*, 66.
- ⁶⁷ Haji, M.; *Belstein Journal of Organic Chemistry* **2016** *12*, 1269.
- ⁶⁸ Dömling, A.; Ugi, I.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- ⁶⁹ Oliveira, A.R.M.; Simonelli, F.; Marques, F.A.; Clososki, G.C.; Oliveira, M.A.F.C. *Quim. Nov.* **1999**, *22*, 854.
- ⁷⁰ Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
- ⁷¹ Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937

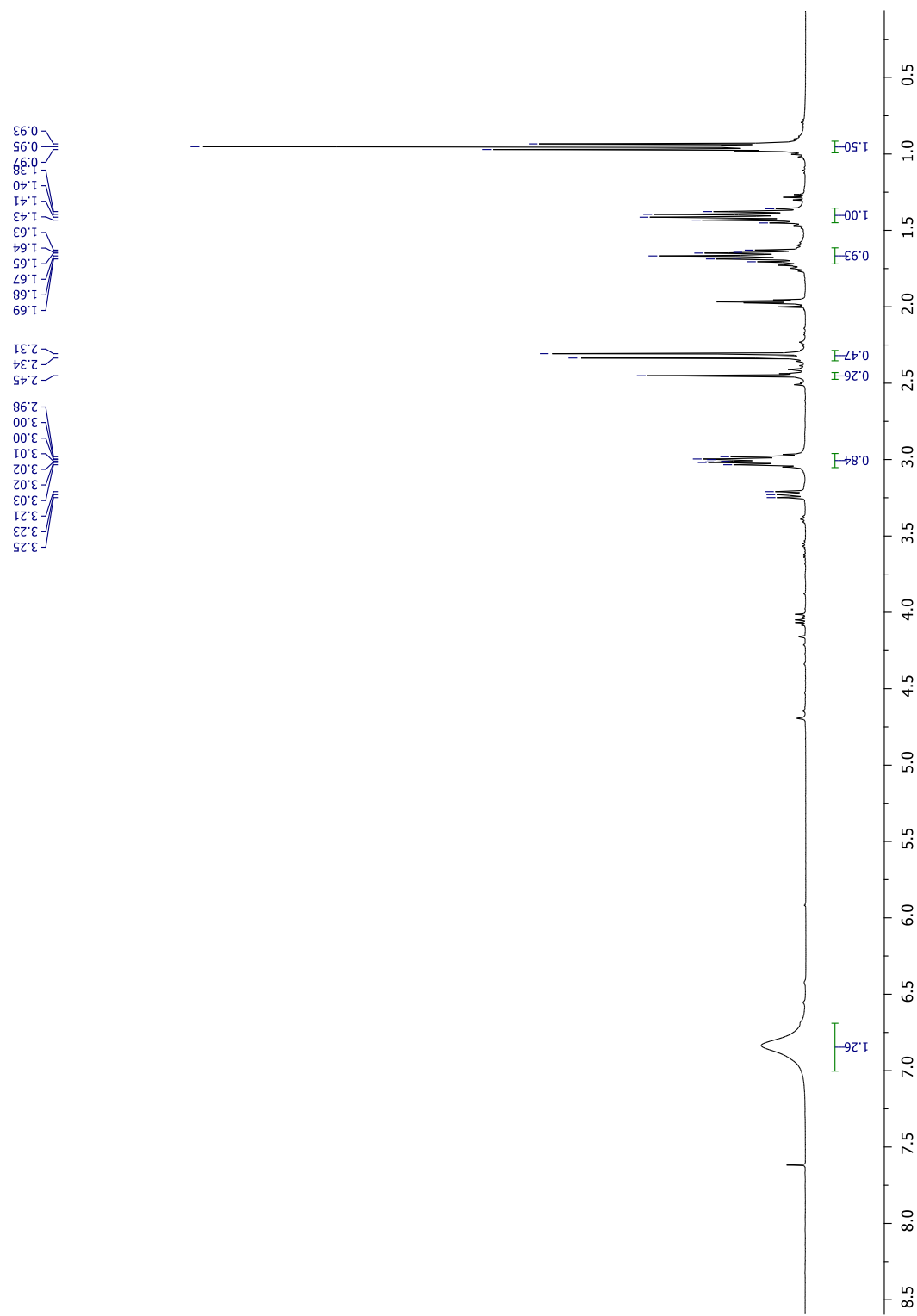
-
- ⁷² Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2629.
- ⁷³ Nars-Esfahani, M.; Taei, M.; *RSC Advances* **2015**, *in press*.
- ⁷⁴ Mayer, T.U.; Kapoor, T.M.; Haggarty, S.J.; King, R.W.; Scheiber, S.L.; Mitchison, T.J.; *Science* **1999**, *286*, 971.
- ⁷⁵ D'Oca, M.G.M.; Russowsky, D.; Godoi, M.N.; Costenaro, H.S.; Kramer, E.; Machado, P.S. *Quim. Nov.* **2005**, *28*, 1010.
- ⁷⁶ Kaur, R.; Chaudhary, S.; Kumar, K.; Gupta, M. K.; Rawal, R. K.; *European J. Med. Chem.* **2017**, *in press*.
- ⁷⁷ Nagarajaiah, H.; Mukhopadhyay, A.; Moorthy, J. N.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5135.
- ⁷⁸ Patil, S. A.; Choudhary, A. S.; Patil, V. S.; Sekar, N.; *Fibers and Polymers* **2015**, *16*, 2349.
- ⁷⁹ Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
- ⁸⁰ Sandhu, J.S.; Sandhu, S.; *Arkivoc* **2012**, *1*, 66.
- ⁸¹ Tu, S.; Fang, F.; Miao, C.; Jiang, F.; Feng, Y.; Shi, D.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6153.
- ⁸² Yadav, L. D. S.; Rai, A.; Rai, V. K.; Awasthi C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1420.
- ⁸³ Jiang, C.; You, Q. D. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 647.
- ⁸⁴ Saha, S.; Moorthy, J. N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 396.
- ⁸⁵ Chen, W.Y.; Qin, S.D.; Jin, J.R.; *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 47.
- ⁸⁶ Kotharkar, S. A.; et al. *Lett in Org. Chem.* **2005**, *2*, 662.
- ⁸⁷ (a) Wang, B.; *Synlett Spotlight.* **2005**, *8*, 1342. (b) J-T, L.; J-F, H.; J-H, Y.; T-S, L. *Ultras Sonoc.* **2003**, *10*, 119.
- ⁸⁸ Pai, N.; Waghmode, K.; Khandekar, D.; *Asian Journal of Chemistry* **2011**, *23*, 5217.
- ⁸⁹ D'Oca, M. G. M.; Russowsky, D.; Godoi, M. N.; Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; Lopes, F. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165.
- ⁹⁰ Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; Carvalho, J. E.; *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173.
- ⁹¹ Treptow, T.G.M.; Figueiró, F.; Jandrey, E. H. F.; Battastini, A. M. O.; Salbego, C. G.; Hoppe, J. B.; Taborda, P. S.; Rosa, S. B.; Piovesan, L. A.; Montes D'Oca, C. R.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G.; *Eur J Med Chem* **2015**, *95*, 552.
- ⁹² Karthikeyan, P.; Kumar, S. S.; Arunrao, A. S.; Narayan, M. P.; Bhagat, P.R.; *Res. Chem, Intermed* **2013**, *39*, 1335.

-
- ⁹³ Zhang, Y.; Wang, B.; Zhang, X.; Huang, J.; Liu, C.; *Molecules* **2015**, *20*, 3811.
- ⁹⁴ Shaterian, H. R.; Aghakhanizadeh, M.; *Phosphorus Sulfur* **2013**, *188*, 1064.
- ⁹⁵ Li, B.; Ge, C.; Ying, A. G.; *Advanced Materials Research* **2012**, *531*, 428.
- ⁹⁶ Thummar, B. B.; Tarpada, U. P.; Raval, D. K.; *J. Heterocyclic. Chem.* **2014**, *51*, 1740.
- ⁹⁷ Murthy, Y. L. N.; Rajack, A.; Yuvaraj, K.; *Arabian Journal of Chemistry* **2012**, *in press*
doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.04.046
- ⁹⁸ Rezaei, R.; Farjam, M. H.; Malek, S.; Sheikhi, M. R.; *Organic Chemistry An Indian Journal* **2014**, *10*, 218.
- ⁹⁹ Shirini, F.; Zolfigol, M. A.; Albadi, J.; *Chinese Chemical Lett* **2011**, *22*, 318.
- ¹⁰⁰ Hang, Z.; Zhu, J.; Lian, X.; Xu, P.; Yu, H.; Han, S.; *Chem. Comm.* **2016**, *52*, 80.
- ¹⁰¹ Xu, D. Z.; Li, H.; Wang, Y.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7867.
- ¹⁰² Silva, D. L.; Fernandes, S. A. Sabino, A. A.; Fatima, A.; *Tetrahedron Lett* **2011**, *52*, 6328.
- ¹⁰³ Stucchi, M.; Lesma, G.; Meneghetti, F.; Rainolli, G.; Sacchetti, A.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1877 .
- ¹⁰⁴ Alvim, H. G. O.; Lima, T. B.; de Oliveira, A. L.; de Oliveira H. C. B.; Silva, F. M. Gozzo, F. C.; Souza, R. Y.; da Silva, W. A.; Neto, B. A. D.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3383.
- ¹⁰⁵ Puripat, M.; Ramozzi, R.; Hatanaka, M.; Parasuk, W.; Parasuk, V.; Morokuma, K.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6959.
- ¹⁰⁶ Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U. H.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454.
- ¹⁰⁷ Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Fard, M. A. B.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2889.
- ¹⁰⁸ Litvic, M.; Vecenaj, I.; Ladisic, Z. M.; Lovric, M.; Vinkovic, V.; Filipan-Litvic, M.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3463.
- ¹⁰⁹ Bao, S.S.; Ma, L. F.; Wang, Y.; Fang, L.; Zhu, C. J.; Li, Y. Z.; Zheng, L. M.; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2333.
- ¹¹⁰ Yadav, J. S.; Reddy, B.V. S.; Sridhar, P.; Reddy, J. S. S.; Nagaiah, K.; Lingaiah, N.; Sairprasad, P. S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 552.
- ¹¹¹ Tayebbe, R.; Amini, M. M.; Ghadamgahi, M.; Armaghan, M.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *366*, 266.
- ¹¹² Elhamifar, D.; Nars-Esfahani, M.; Karimi, B.; Moshkelgosha, R.; Shabani, A.; *Chem Cat Cat* **2014**, *6*, 2593.

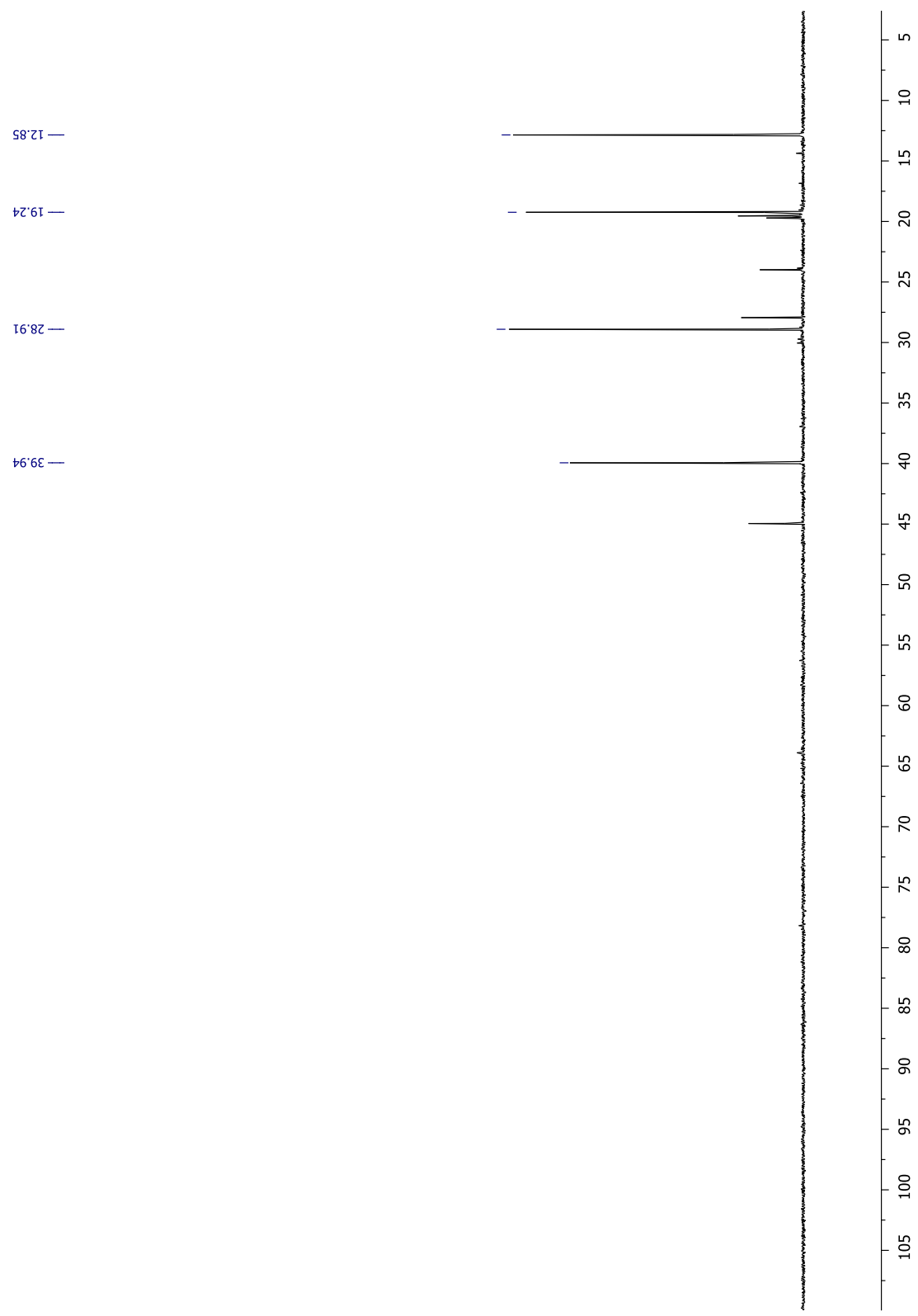
-
- ¹¹³ Ramos, L. M.; Ponce de Leon Y Tobio, A. Y.; dos Santos, M. R.; de Oliveira, H. C. B.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; de Oliveira, A. L.; Neto, B. A. D.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10184
- ¹¹⁴ Zhan, H. W.; Wang, J. X.; Wang, X. T.; *Chinese Chemical Letters* **2008**, *19*, 1183.
- ¹¹⁵ Tajbakhsh, M.; Ranjbar, Y.; Masuodi, A.; Khaksar, S.; *Chin. J. Catal.* **2012**, *33*, 1542.
- ¹¹⁶ Peng, J. Deng, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5917.
- ¹¹⁷ Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Daniel, T.; Lahoti R. J.; Srinivasan, K. V.; *Green Chem.* **2004**, *6*, 147.
- ¹¹⁸ Safari, J.; Gandomi-Ravandi, S.; *J. Mol. Catal A: Chem.* **2013**, *373*, 72.
- ¹¹⁹ a) Darwish, E. S.; Abdelhamid, I. A.; Nasra, M. A.; Abdel-Gallil, F. M.; Fleita, D. H.; *Helv. Chim Acta* **2010**, *93*, 1204. b) Shaabani, A.; Bazgir, A.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2575.
- ¹²⁰ Alvim, H. G. O.; da Silva, E. N.; Neto, B. A. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54282.
- ¹²¹ Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
- ¹²² Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Sherwood, J.; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5174.
- ¹²³ Darabi R, H. *Catalysis Comm.* **2007**, *8*, 389
- ¹²⁴ a) de Oliveira, P.M., Farias, L.M., Morón-Villarreyes, J.A. et al. *J Am Oil Chem Soc* **2016**, *93*, 1393. b) Cabrera, D. C.; Rosa, S. B.; de Oliveira, F. S.; Marinho, M. A. G.; Montes D'Oca, C. R.; Russowsk, D.; Horn, A. P.; Montes D'Oca, M. G.; *Med. Chem. Commum.* **2016**, *7*, 2167.
- ¹²⁵ Singla, A. K.; Chawla, M.; *Journal of pharmacy and pharmacology* **2001**, *53*, 1047.
- ¹²⁶ Muzzarelli, R. A. A. *Polymer Science* **2012**, *10*, 153.
- ¹²⁷ Gildeberg, A.; Stenberg, E.; *Process Biochemistry* **2001**, *36*, 809.
- ¹²⁸ a) Zolfigol, M. A.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9509. b) Safari, J.; Banitaba, S. H.; Khalili, S. D.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011** *335*, 46.
- ¹²⁹ Rahman, Z.; Zidan, A. S.; Samy, R.; Sayeed, V. A.; Khan, M. A.; *AAPS Pharm. Sci. Tec.* **2012**, *13*, 793.
- ¹³⁰ Rostamina, S.; Morsali, A.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 10514.
- ¹³¹ Weber, A. C.H.; Batista, T. C.; Gonçalves, B.; Hack, C. R. L.; Porciuncula, L. M.; Treptow, T. G. M.; Montes D'Oca, C. Da R.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G.; *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2016**, *93*, 1399.
- ¹³² Weber, A. H.; Uso da irradiação de micro-ondas para a síntese de acetoacetatos graxos e aplicação na reação de Biginelli. Dissertação (Mestrado em Química Tecnológica e Ambiental) – Universidade Federal do Rio Grande, 2015.

¹³³ (a) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A.; *Organic Letters*. **2002**, 4, 217–220 (b) Wang, J.; Li, H.; Yu, X.; Zu, L.; Wang, W.; *Organic Letters*. **2005**, 7, 4293–4296 (c) Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto Y. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129, 6686–6687

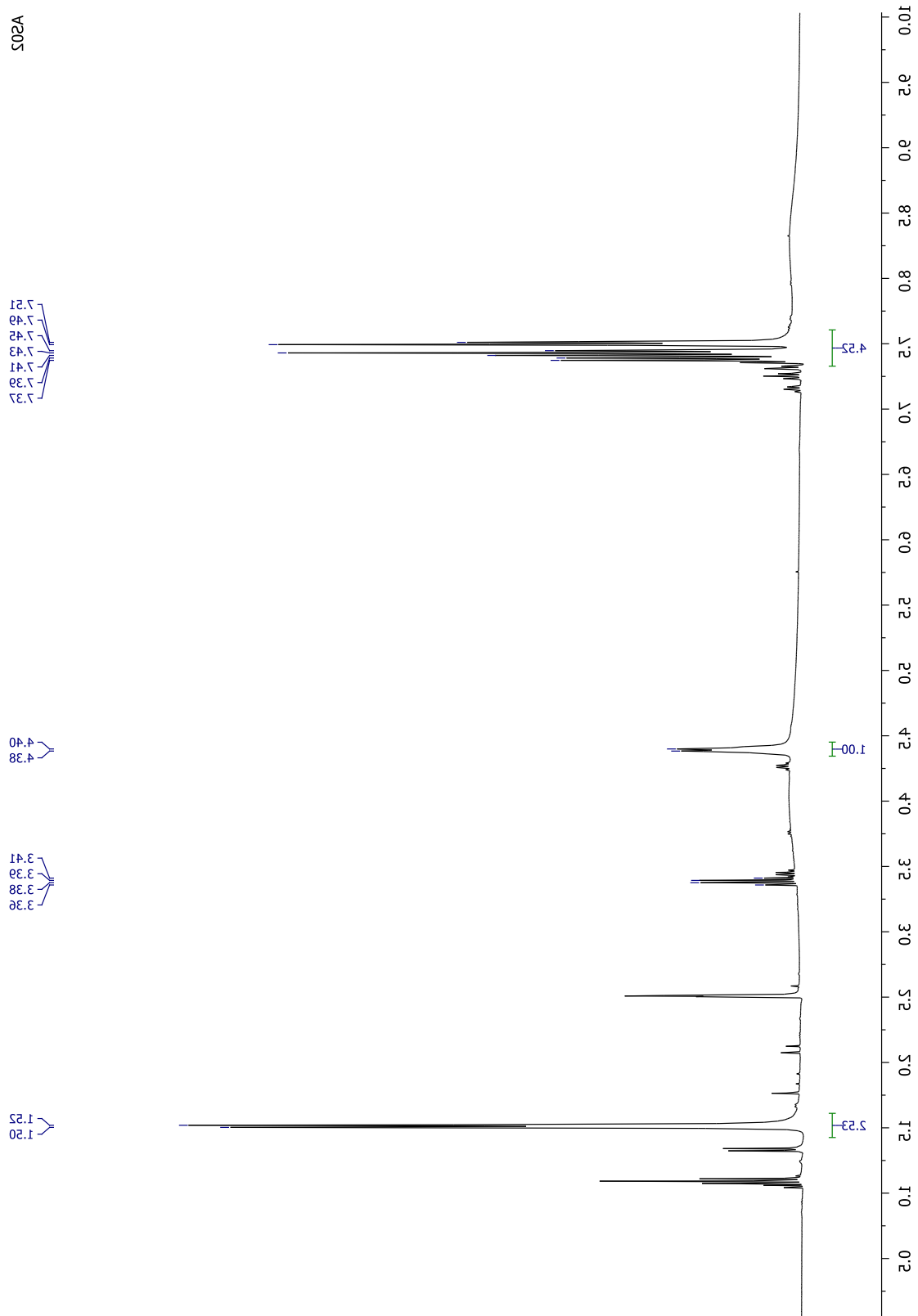
¹³⁴ (a) Weska, R. F.; Moura, J. M.; Batista, L. M.; Rizzi, J.; Pinto, L. A. A. *Journal of Food Engineering* **2007**, 80, 749. (b) Moura, C. M.; Moura, J. M.; Soares, N. M.; Pinto, L. A. A. *Chemical Engineering and Processing* **2011**, 50, 351. (c) Moura, J. M.; Farias, B. S.; Rodrigues, D. A. S.; Moura, C. M.; Dotto, G. L.; Pinto L. A. A. *Journal of Polymers and the Environment* **2015**, 23, 47.



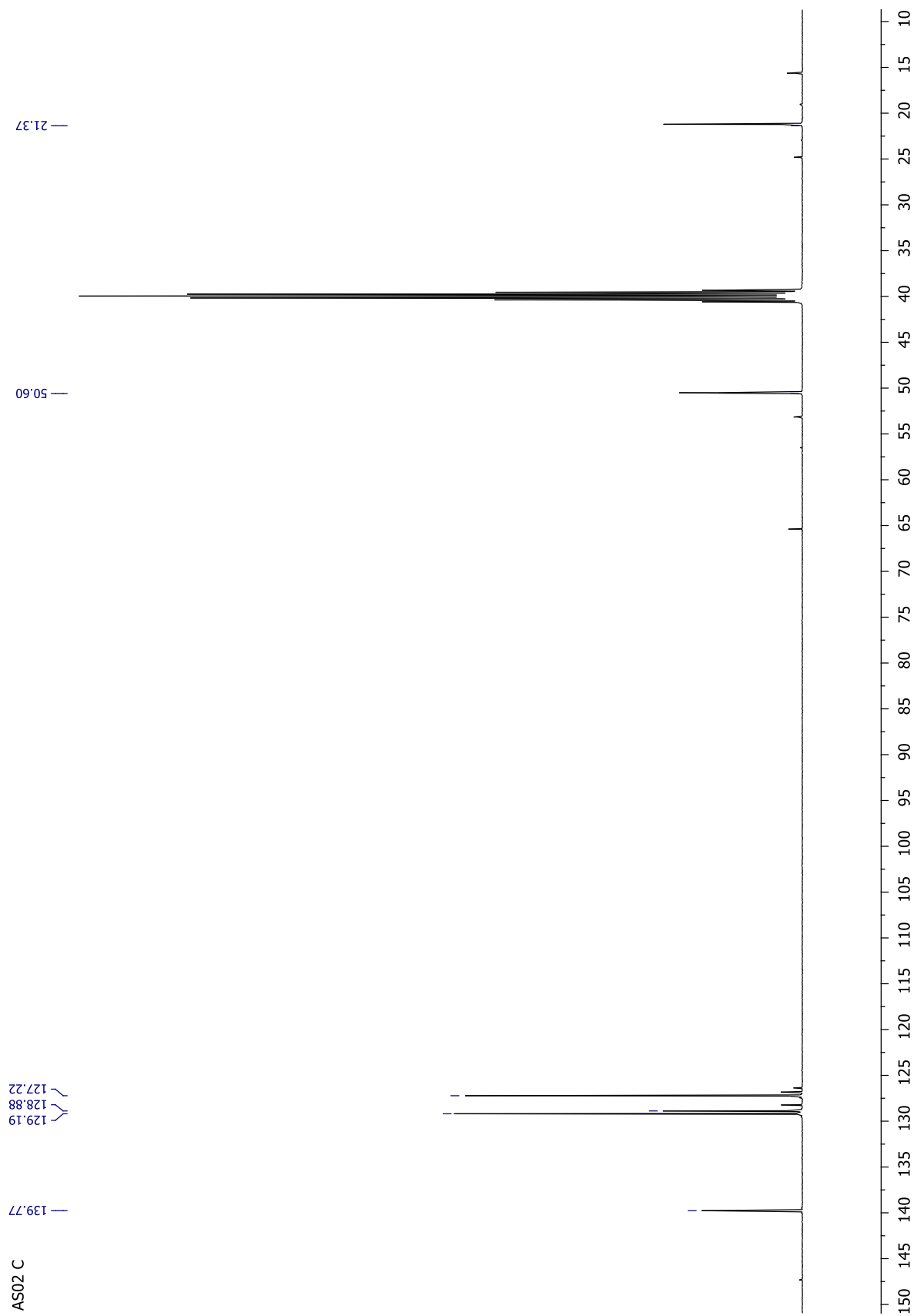
Anexo: Espectro de RMN ¹H de 400MHz do catalisador **AS01** em CD₃CN



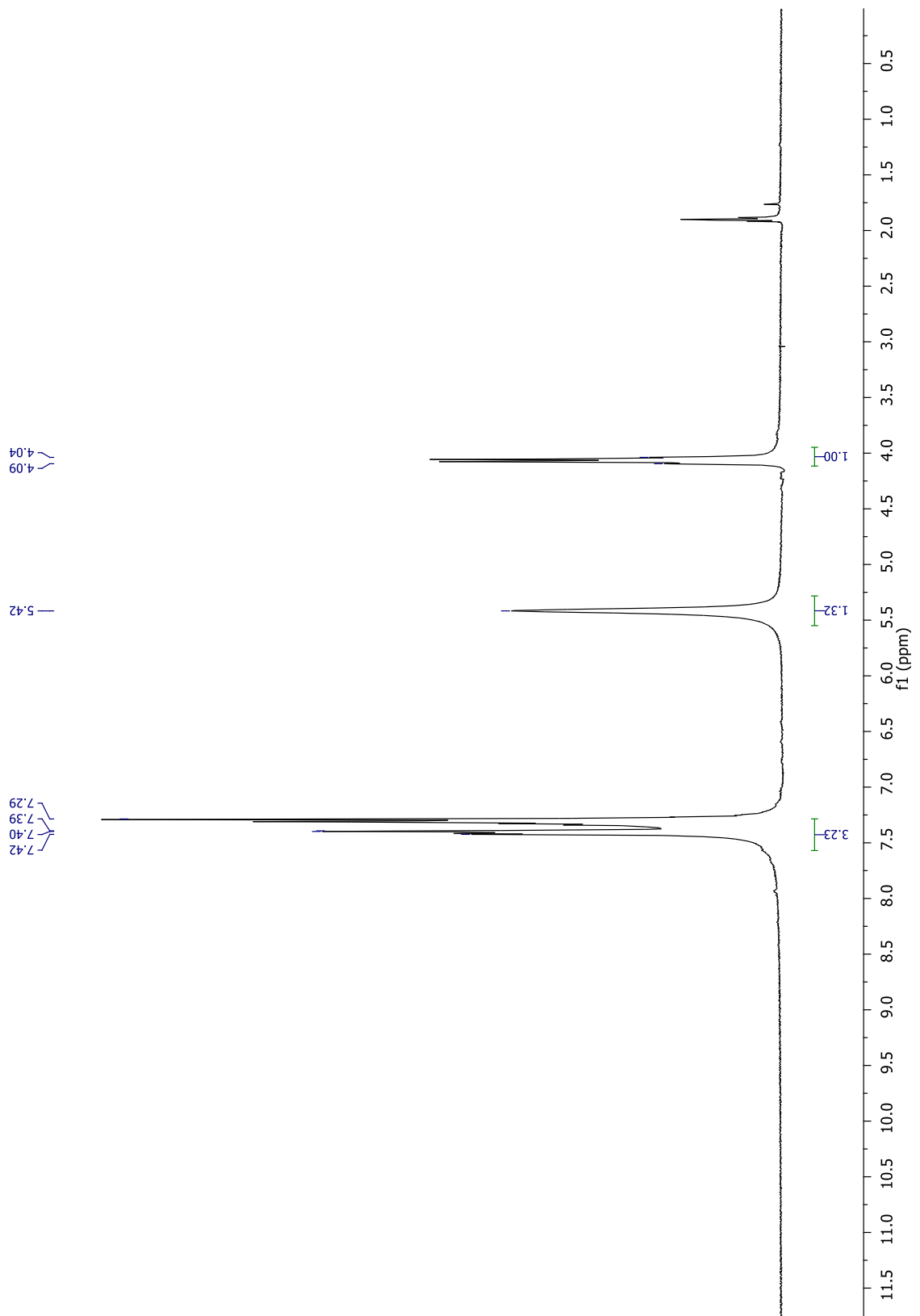
Anexo: Espectro de RMN ^{13}C de 100MHz do catalisador **AS01** em CD_3CN



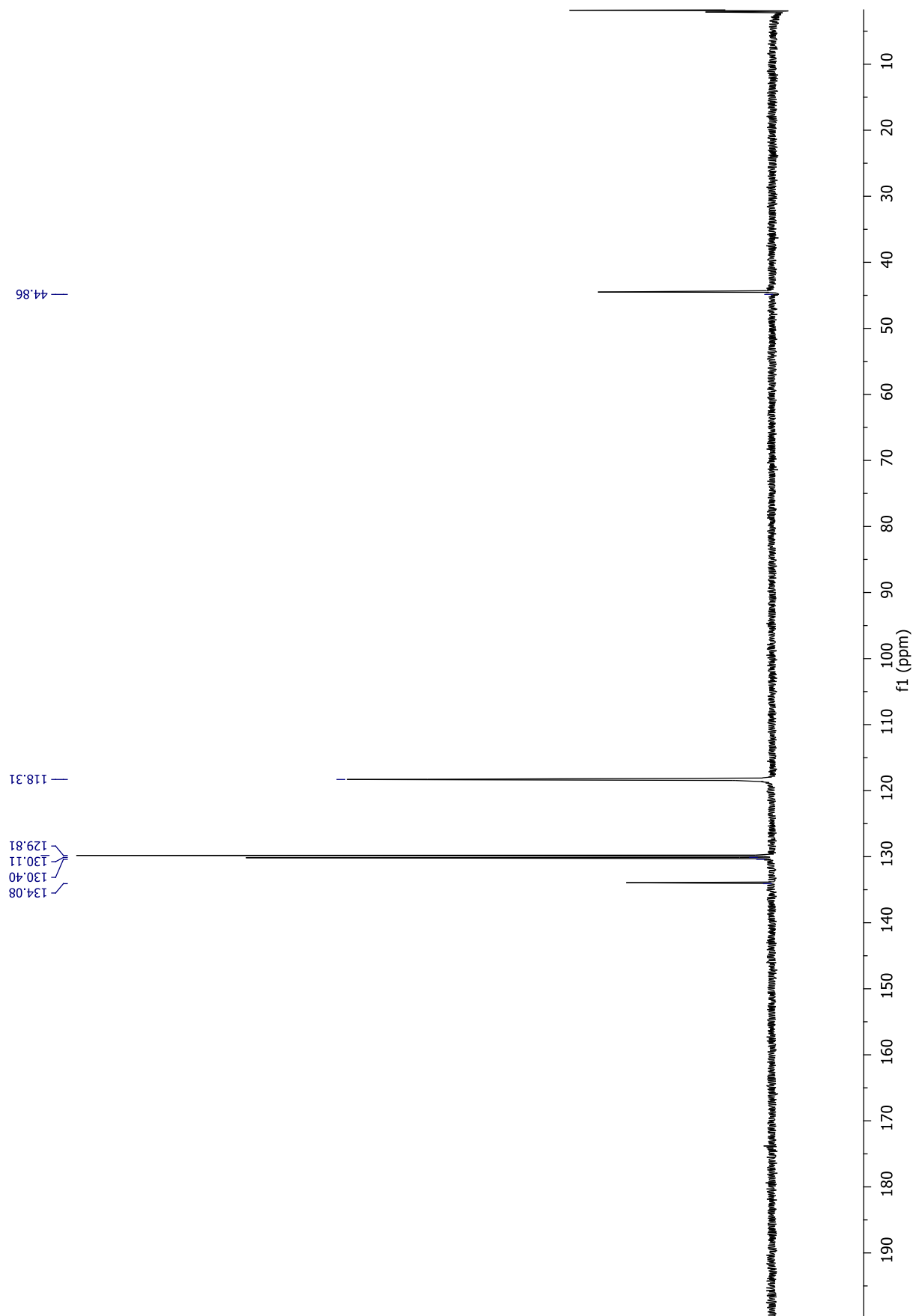
Anexo: Espectro de RMN ^1H de 400MHz do catalisador **AS02** em DMSO-d_6



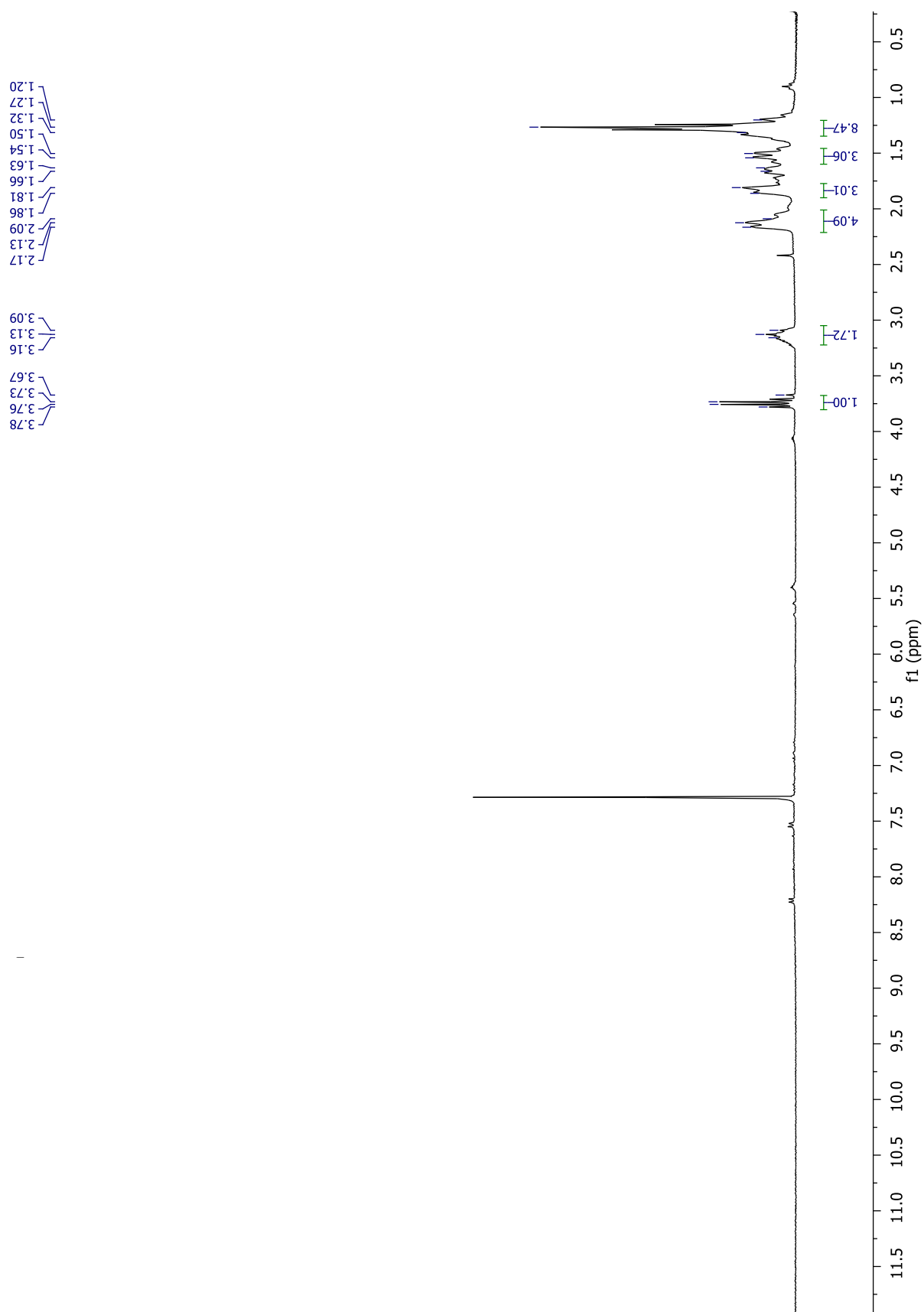
Anexo: Espectro de RMN ^{13}C de 100MHz do catalisador **AS02** em DMSO- d_6



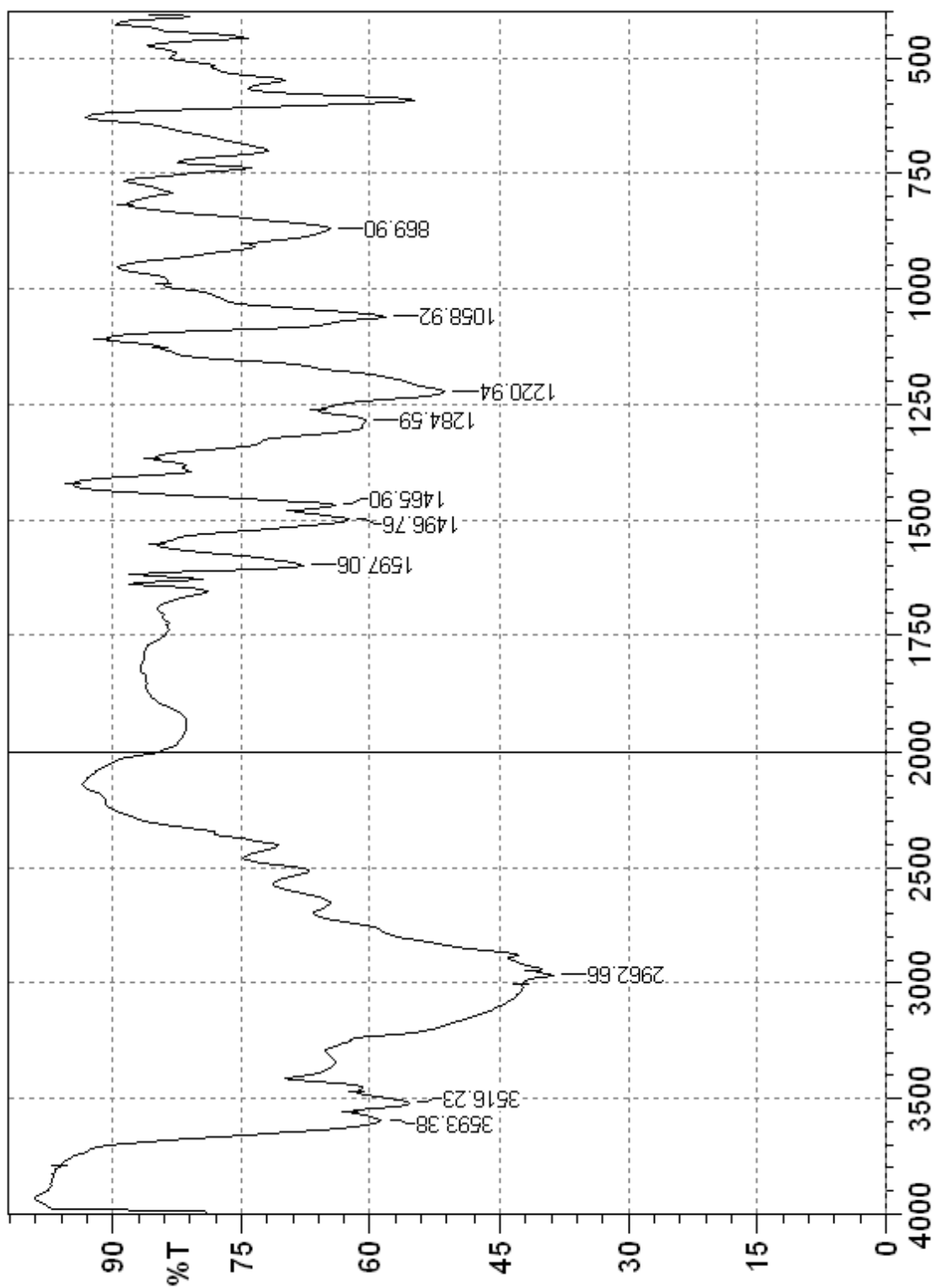
Anexo: Espectro de RMN ^1H de 300MHz do catalisador **AS04** em CD_3CN



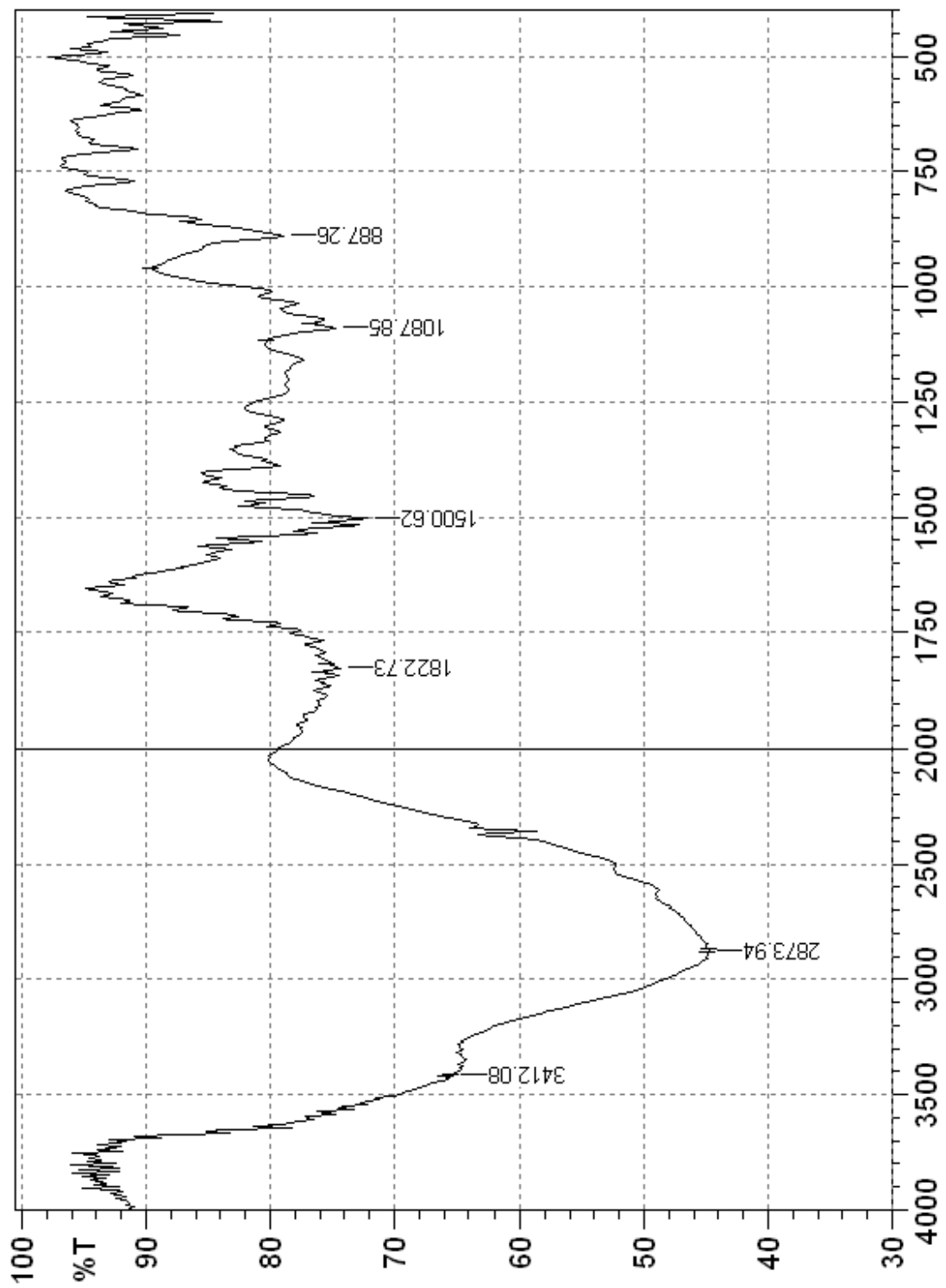
Anexo: Espectro de RMN ^{13}C de 75MHz do catalisador **AS04** em CD_3CN



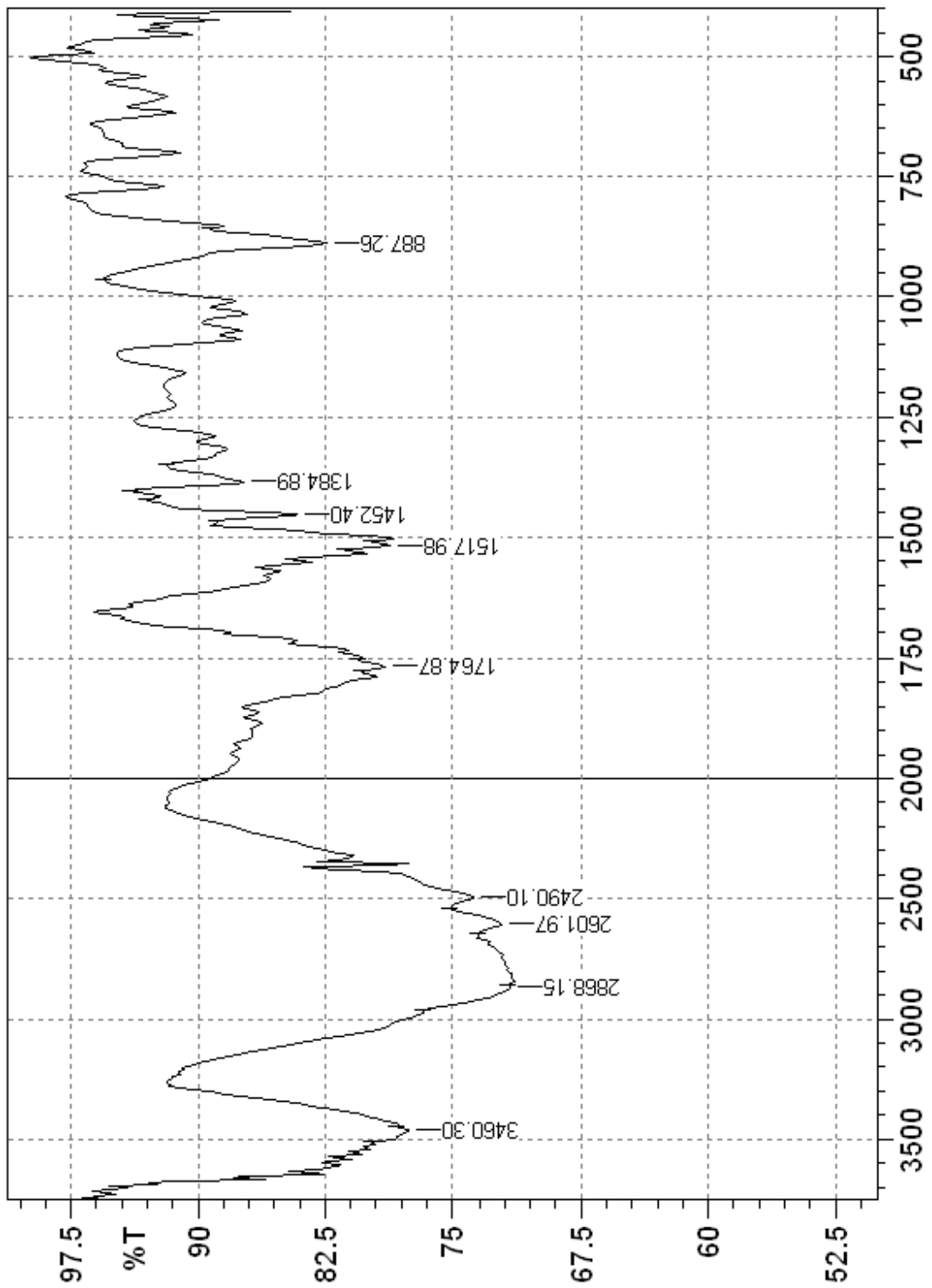
Anexo: Espectro de RMN ^1H de 300MHz do catalisador AS05 em CDCl_3



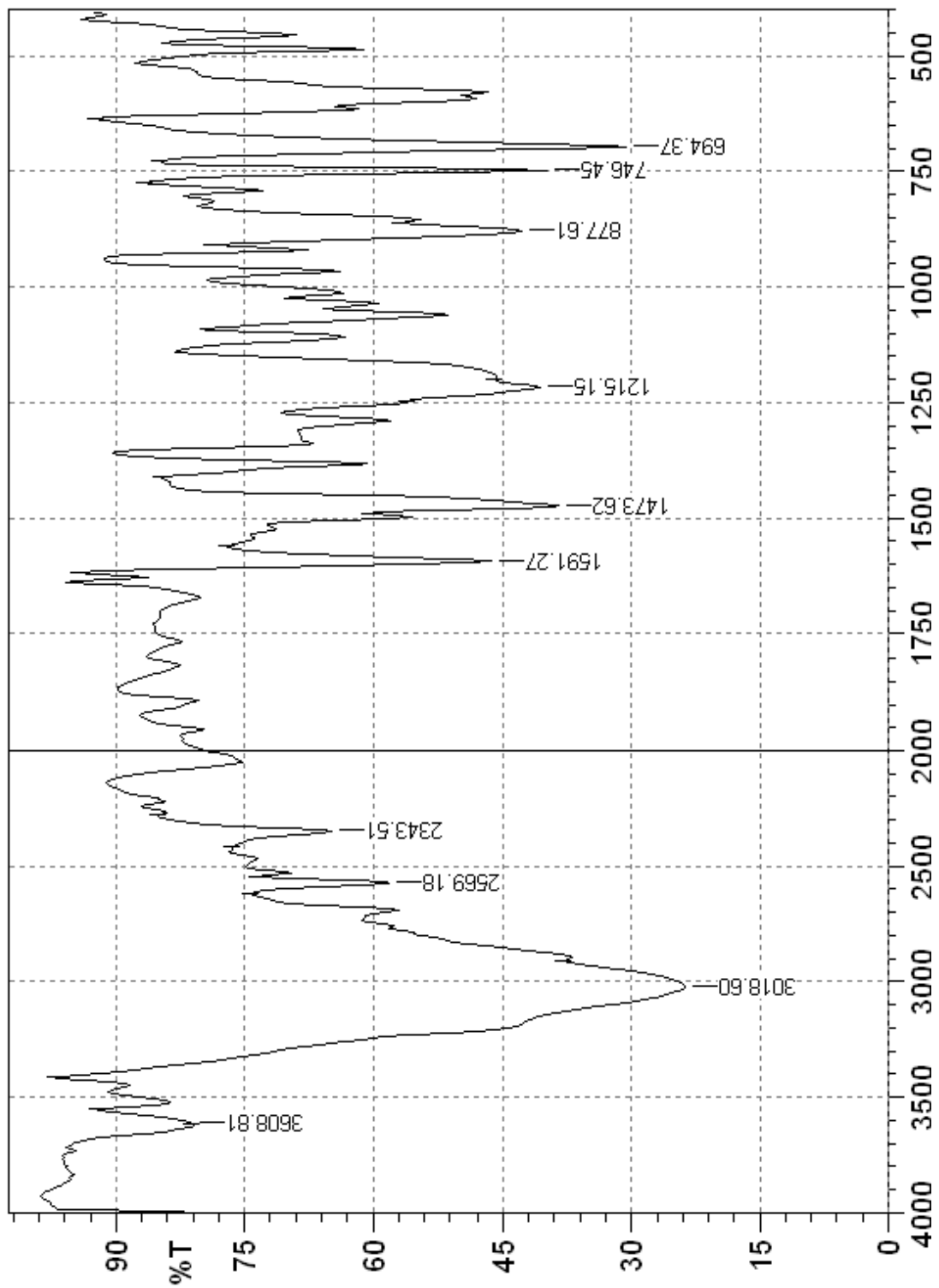
Anexo: Espectro de FT-IR em KBr do catalisador AS01



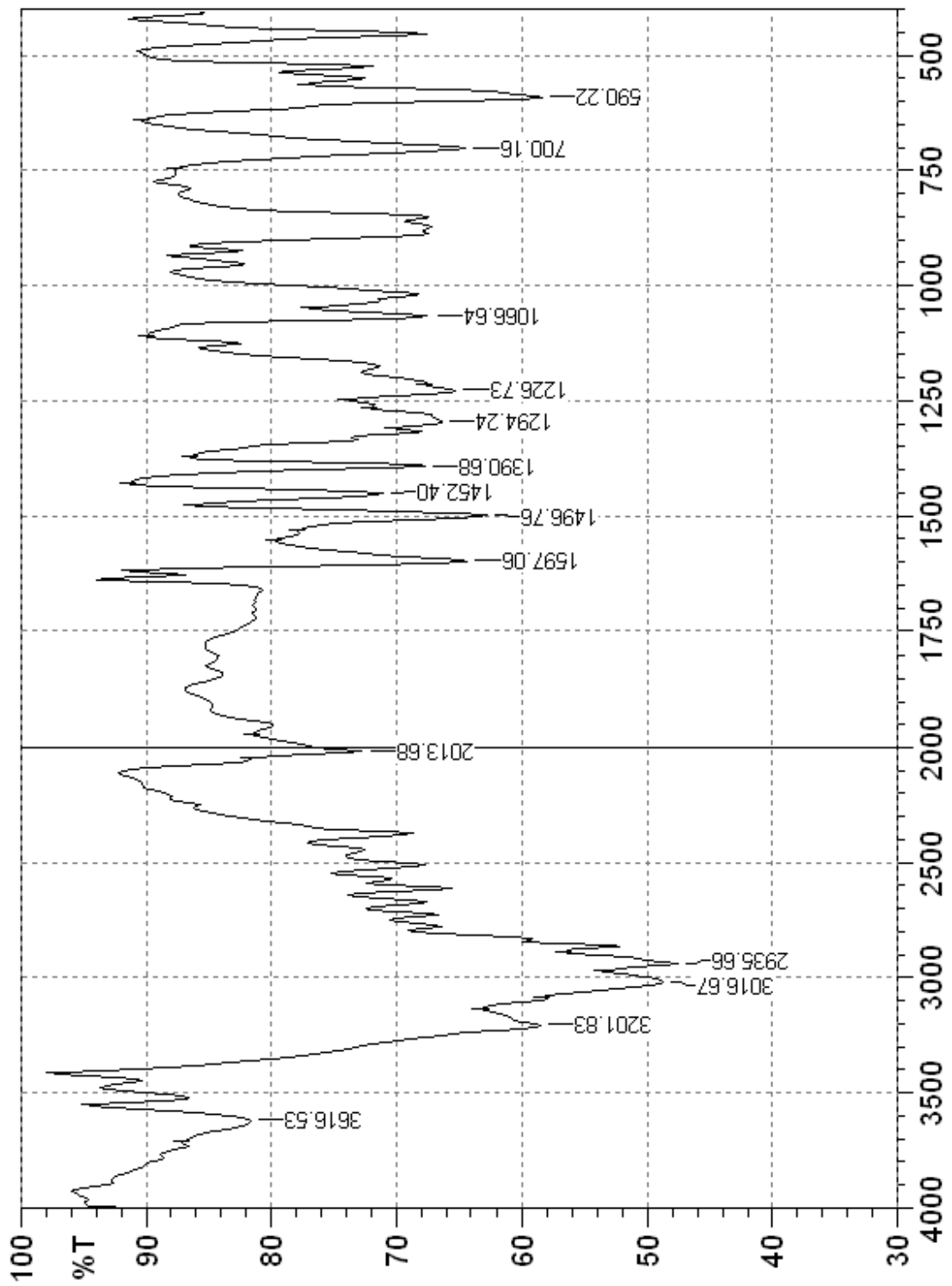
Anexo: Espectro de FT-IR em KBr do catalisador AS02



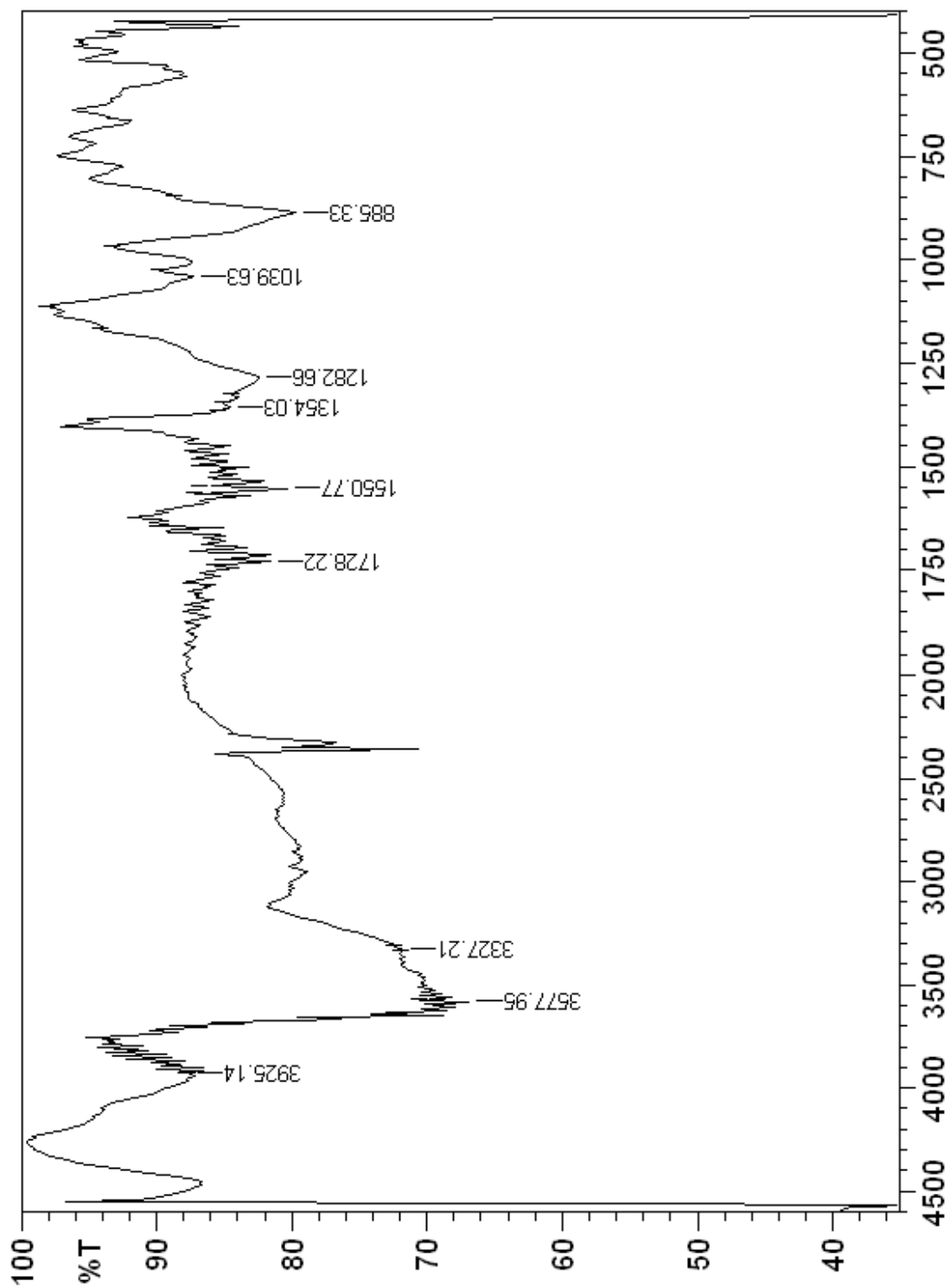
Anexo: Espectro de FT-IR em KBr do catalisador AS03



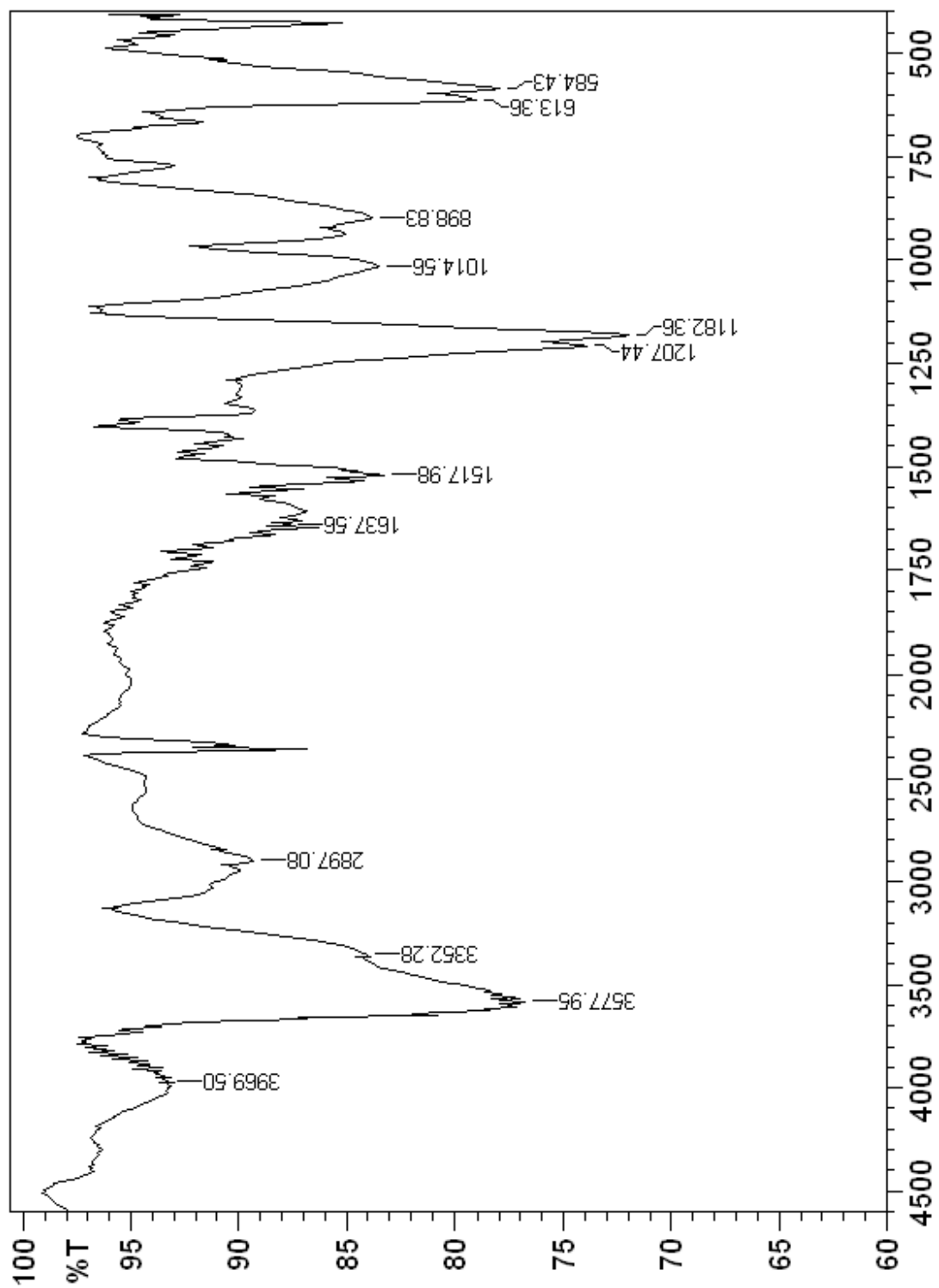
Anexo Espectro de FT-IR em KBr do catalisador AS04



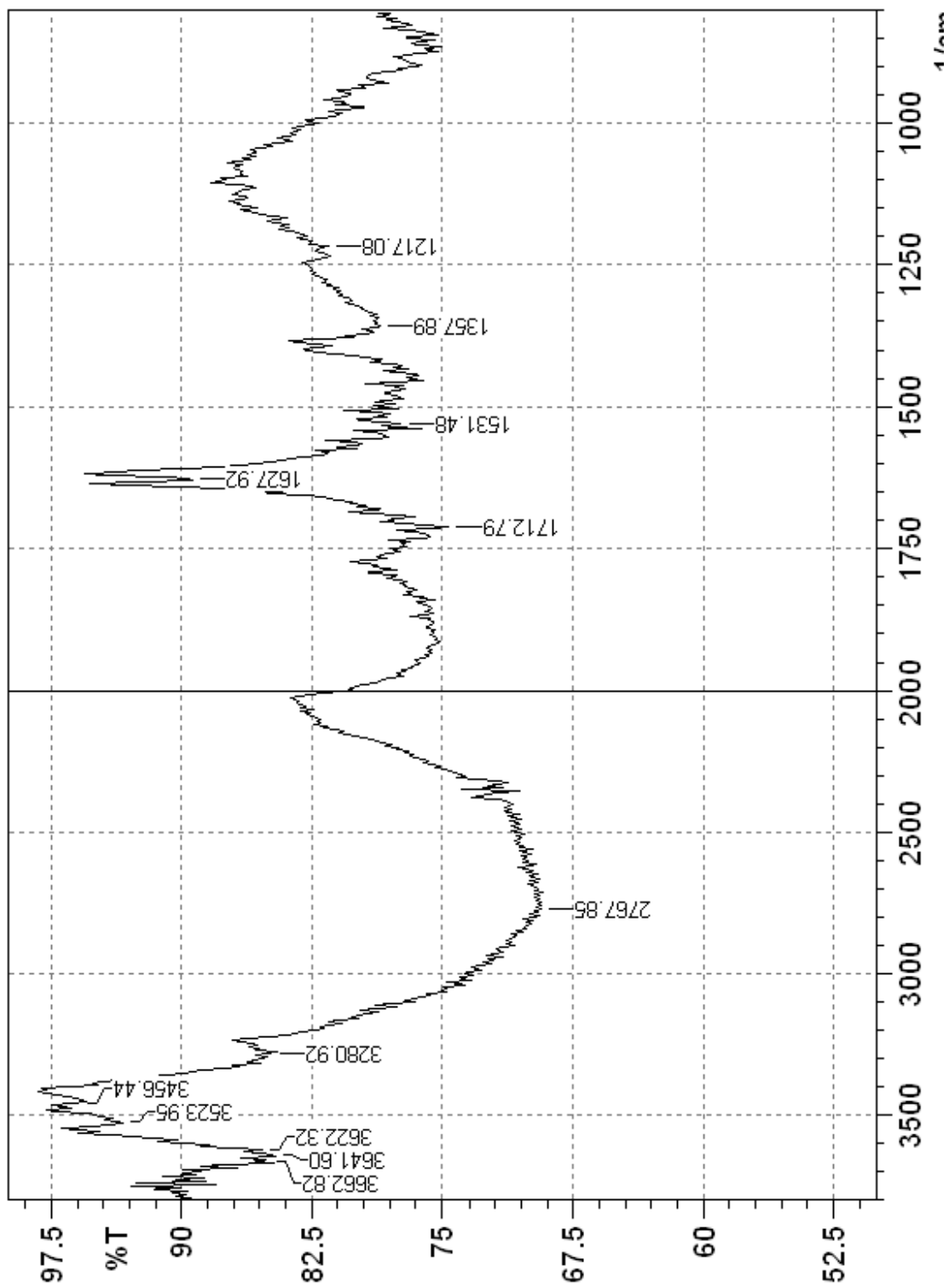
Anexo: Espectro de FT-IR em KBr do catalisador AS05



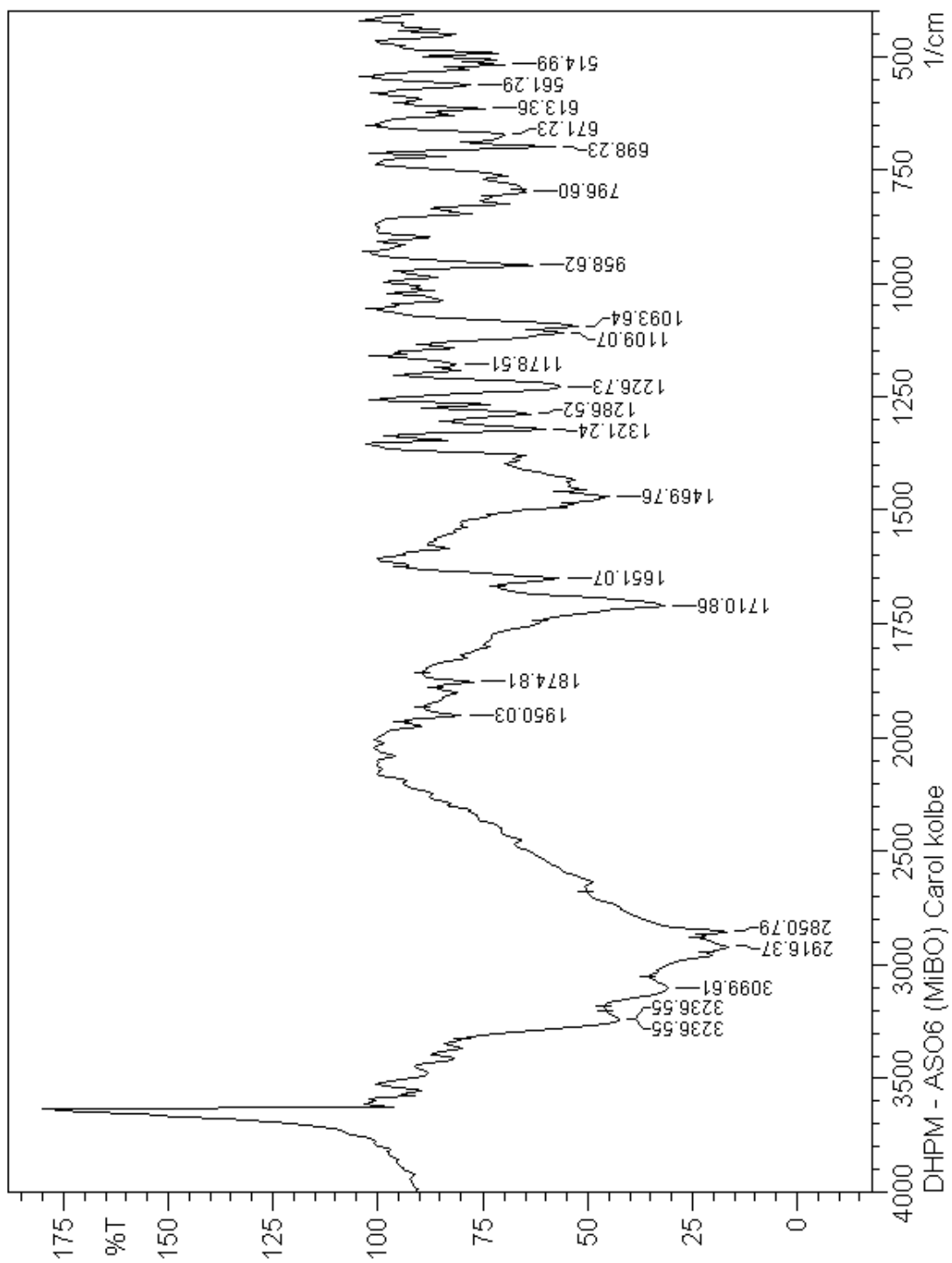
Anexo: Espectro de FT-IR em KBr do catalisador AS07



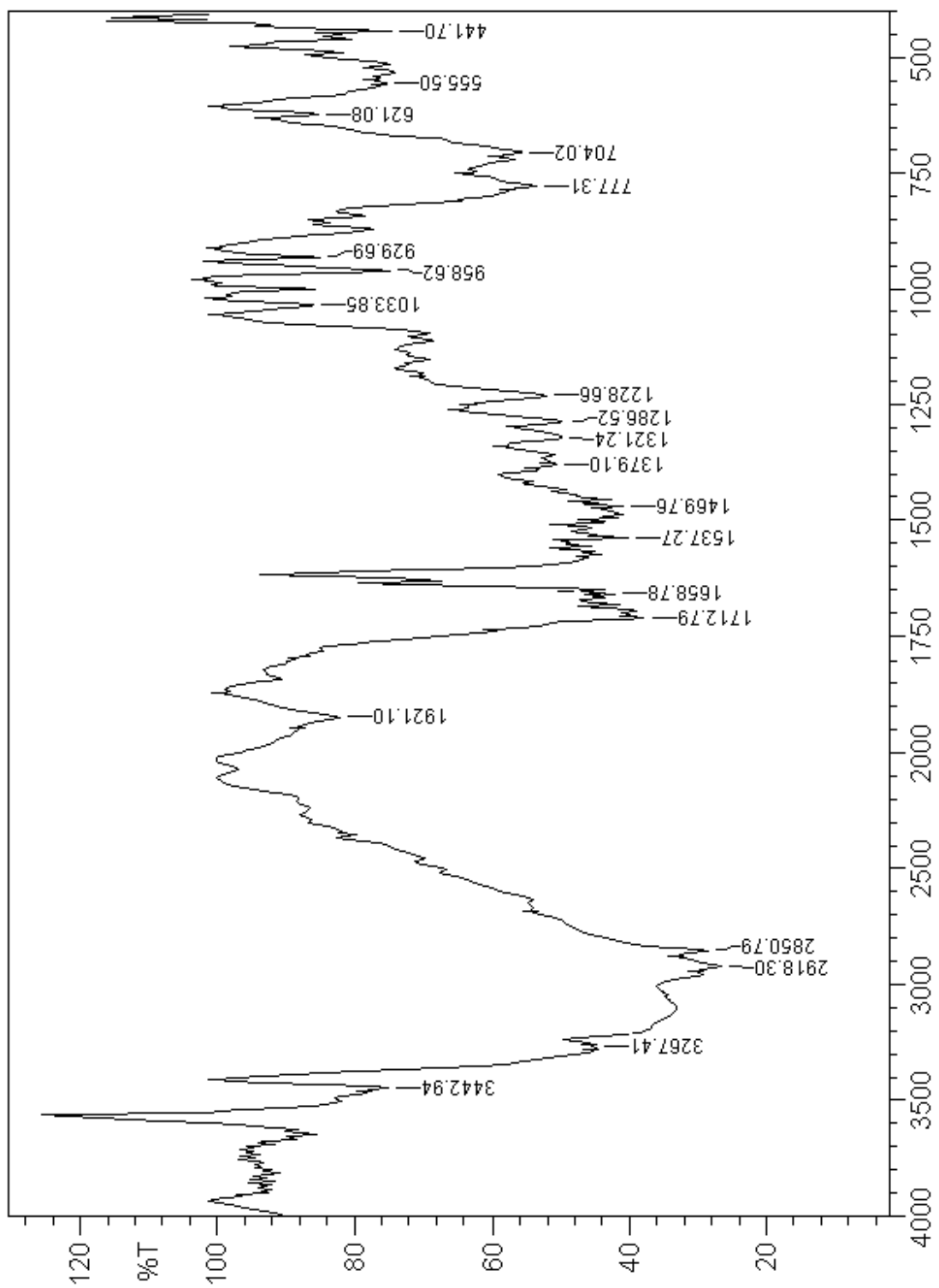
Anexo: Espectro de FT-IR em KBr do catalisador AS06



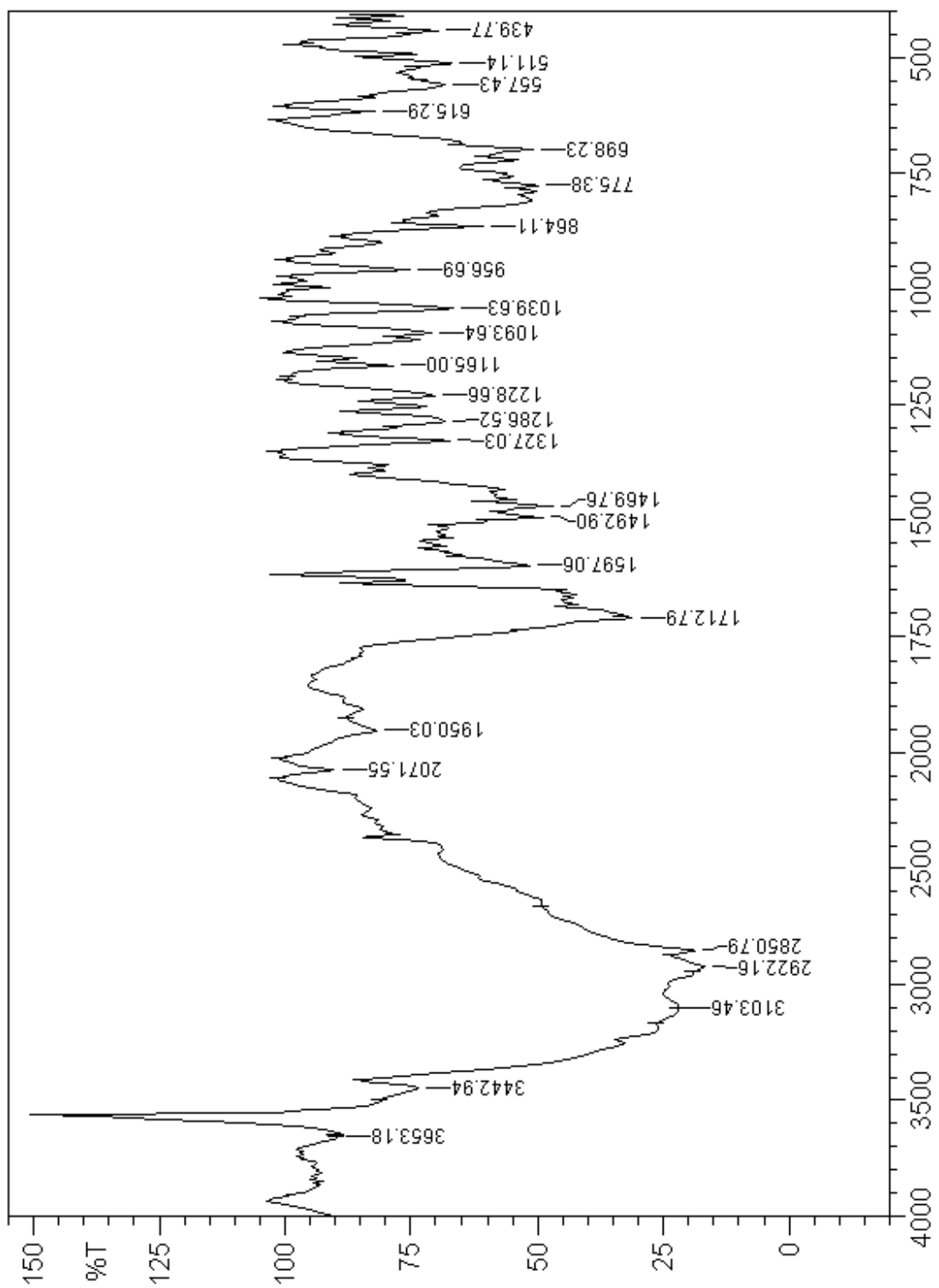
Anexo: Espectro de FT-IR em KBr do catalisador AS08



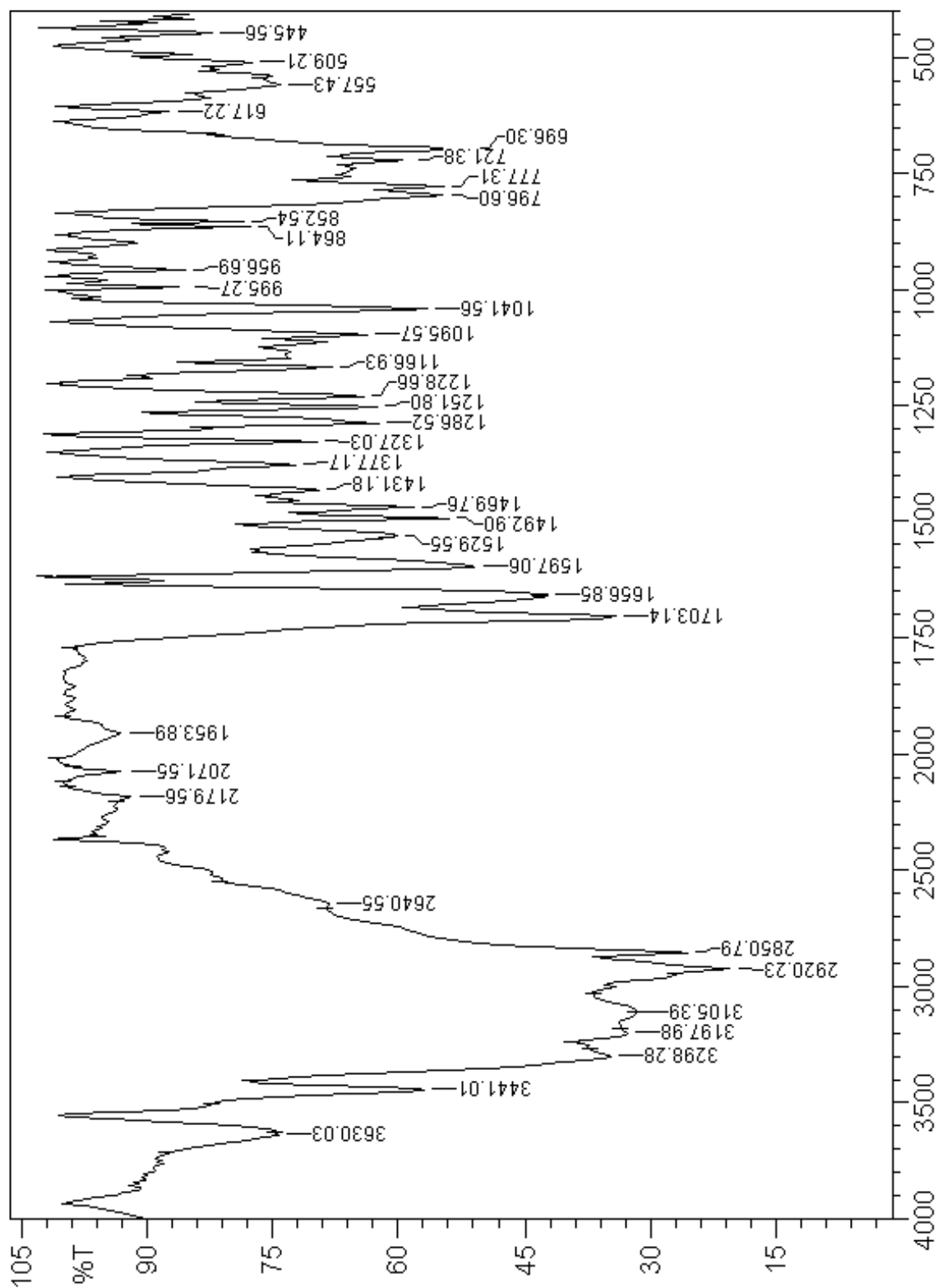
ANEXO: Espectro de FT-IR em KBr da diidropirimidinona **6a**



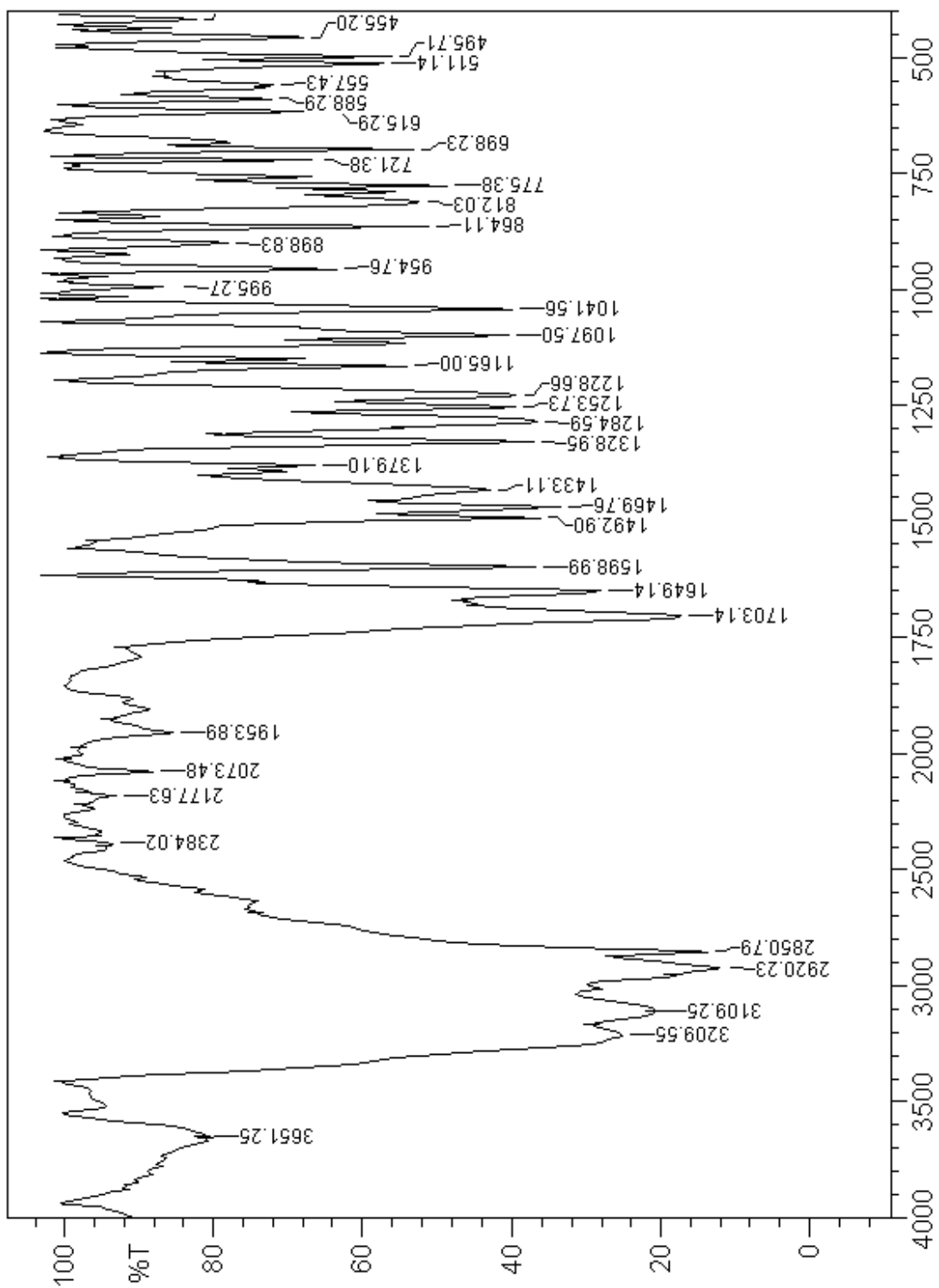
ANEXO: Espectro de FT-IR em KBr da diidropirimidina **7a**



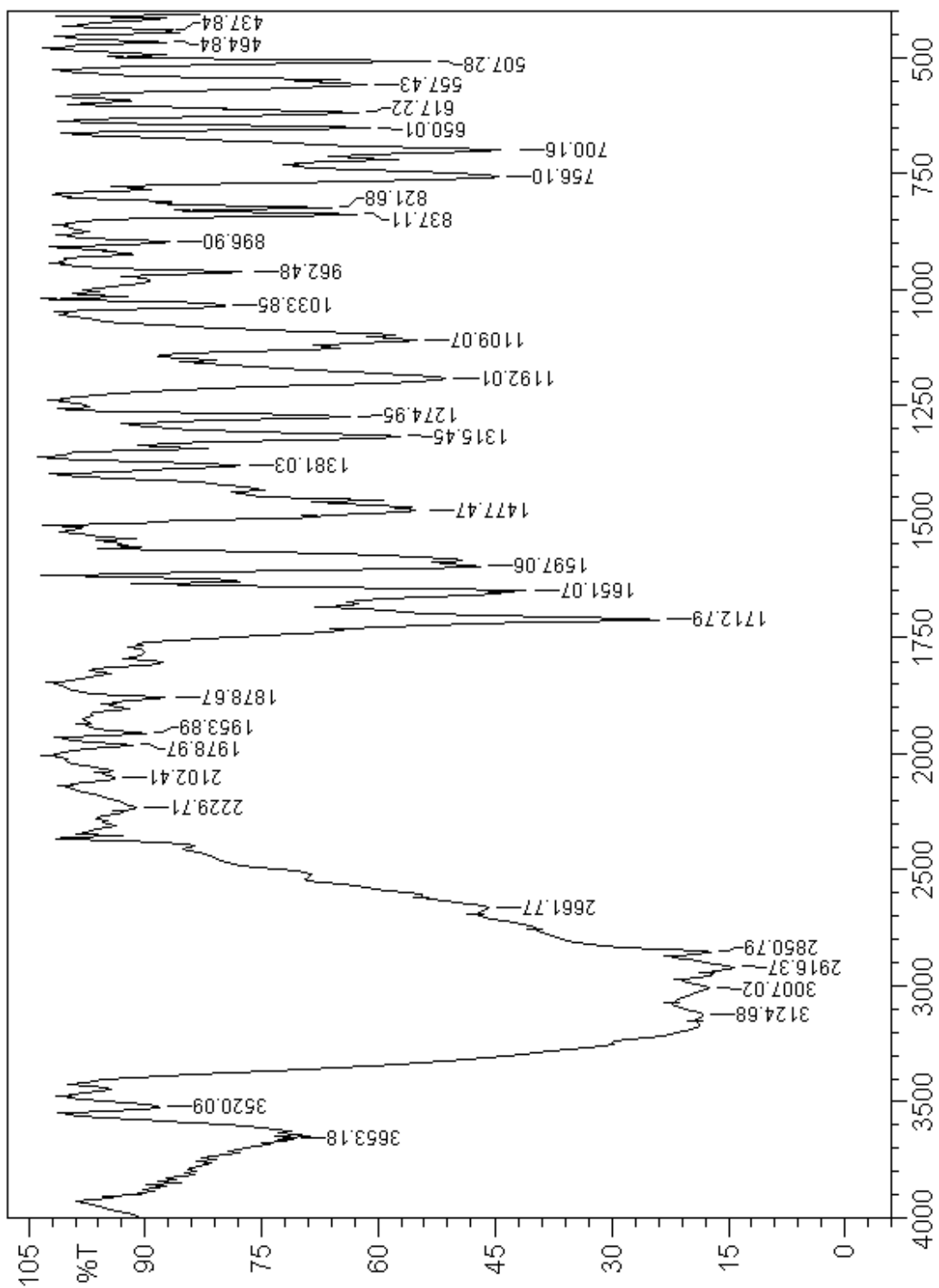
ANEXO: Espectro de FT-IR em KBr da diidropirimidinona **8a**



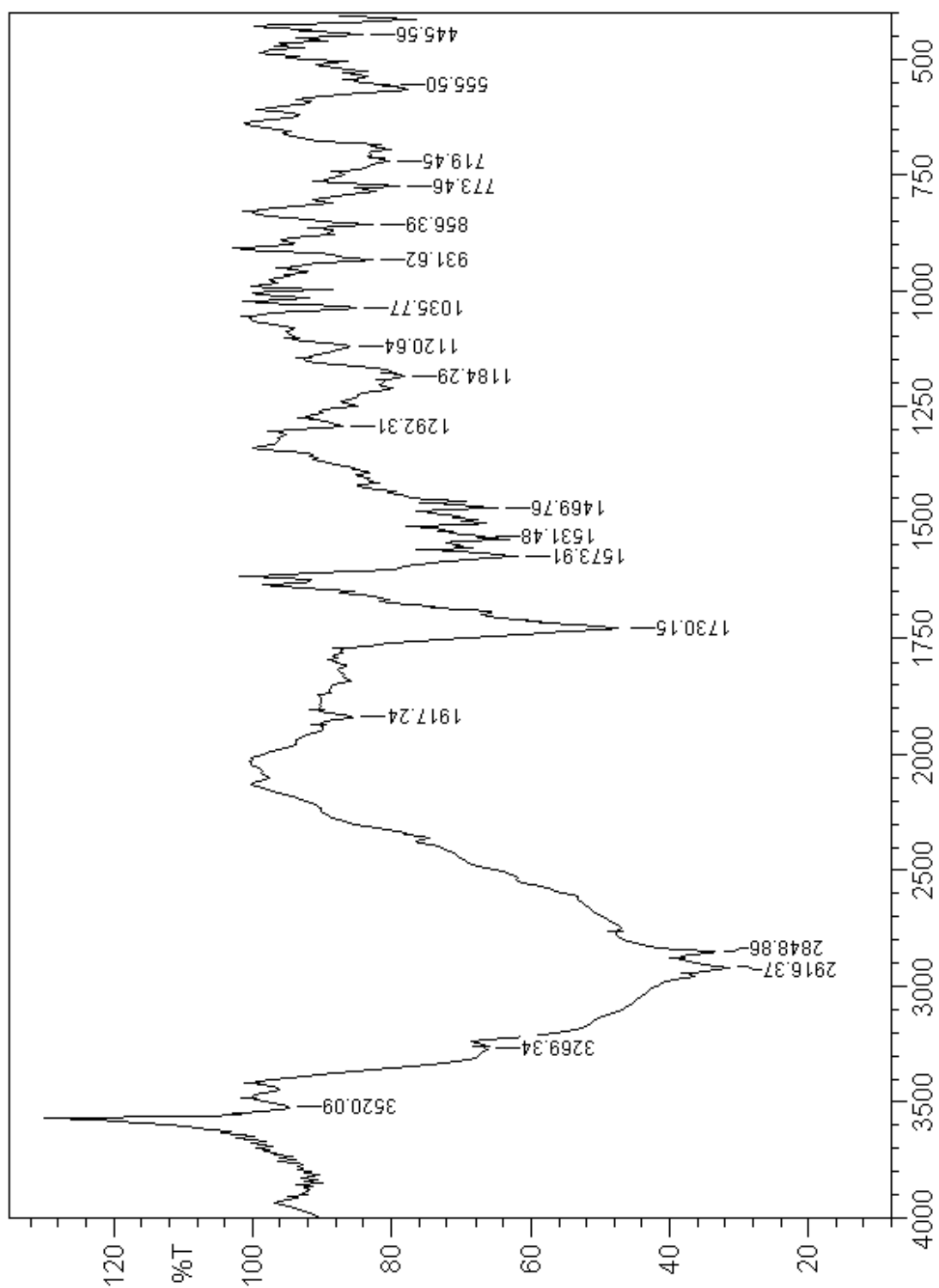
ANEXO: Espectro de FT-IR em KBr da diidropirimidinona **8b**



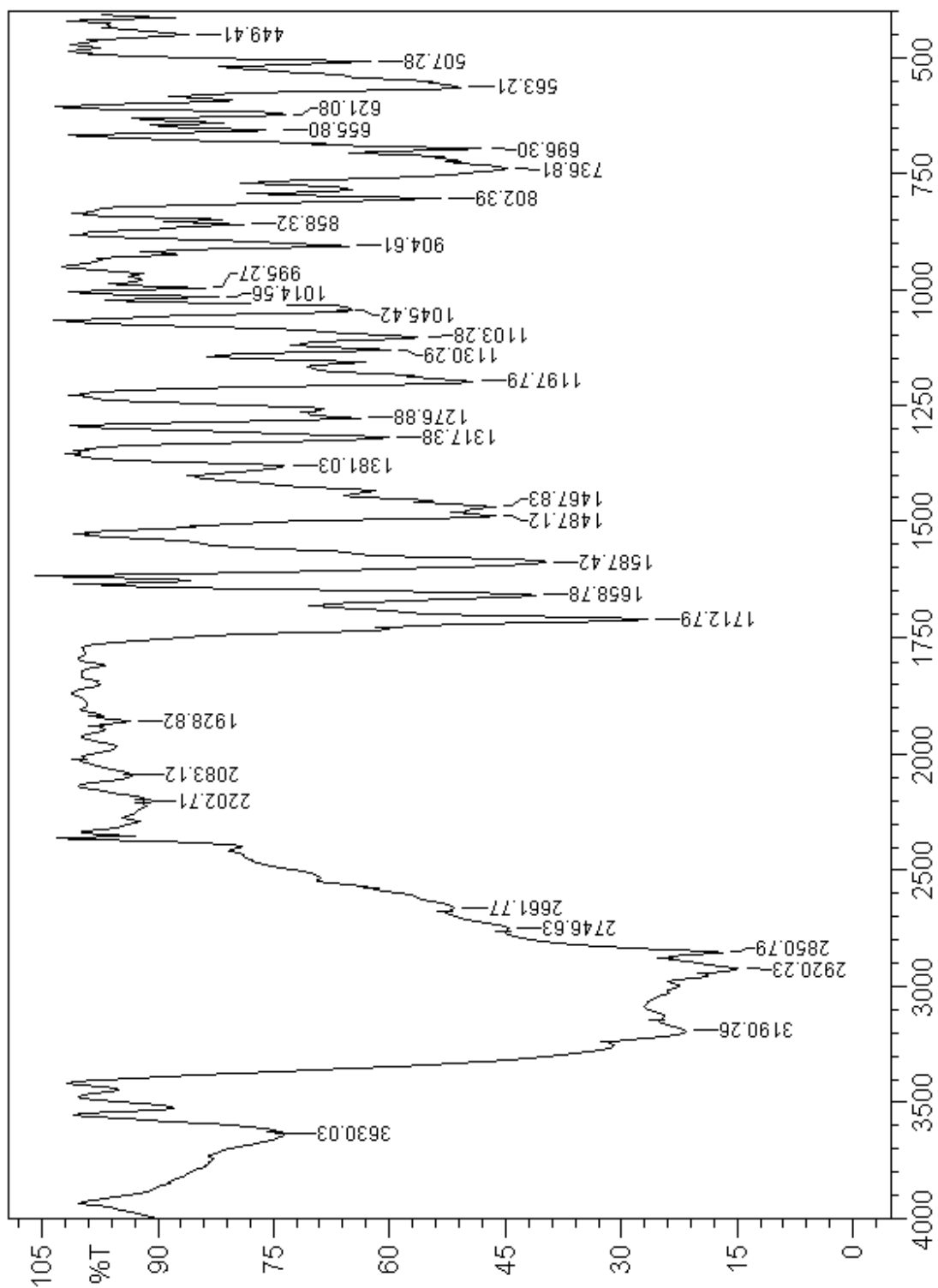
ANEXO: Espectro de FT-IR em KBr da dihidropirimidinona **8c**



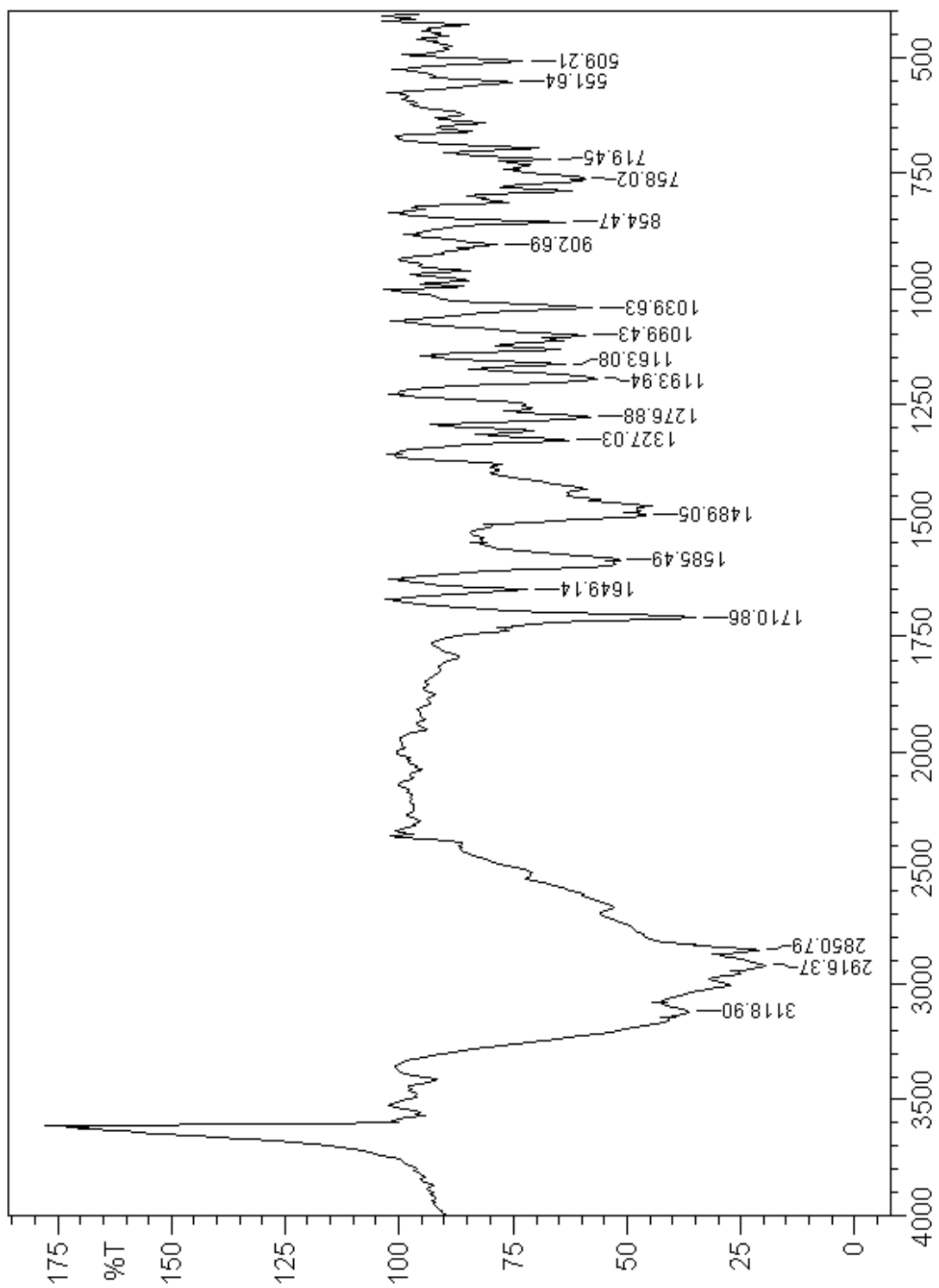
ANEXO: Espectro de FT-IR em KBr da dihidropirimidina **9a**



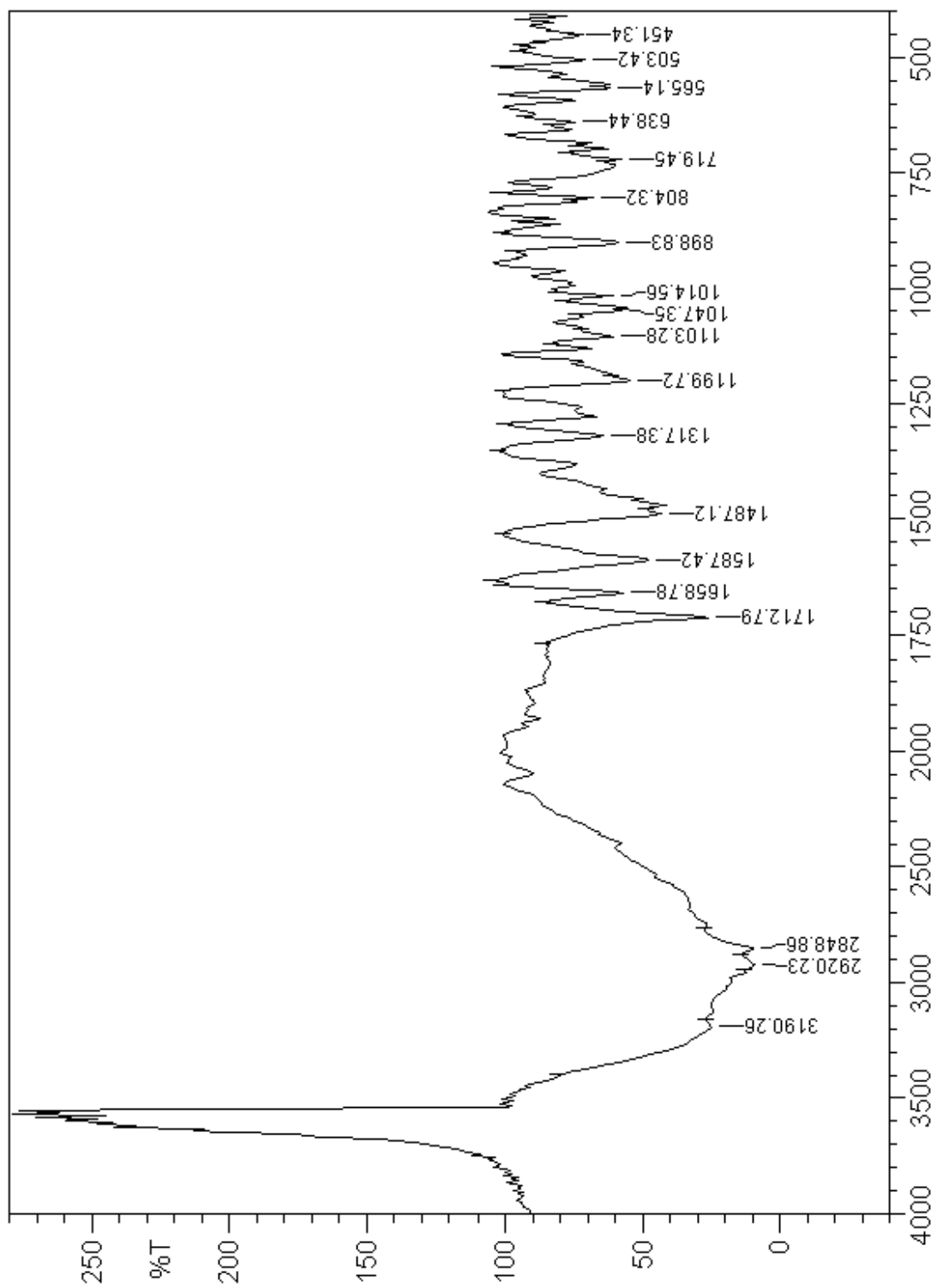
ANEXO: Espectro de FT-IR em KBr da diidropirimidinona **10a**



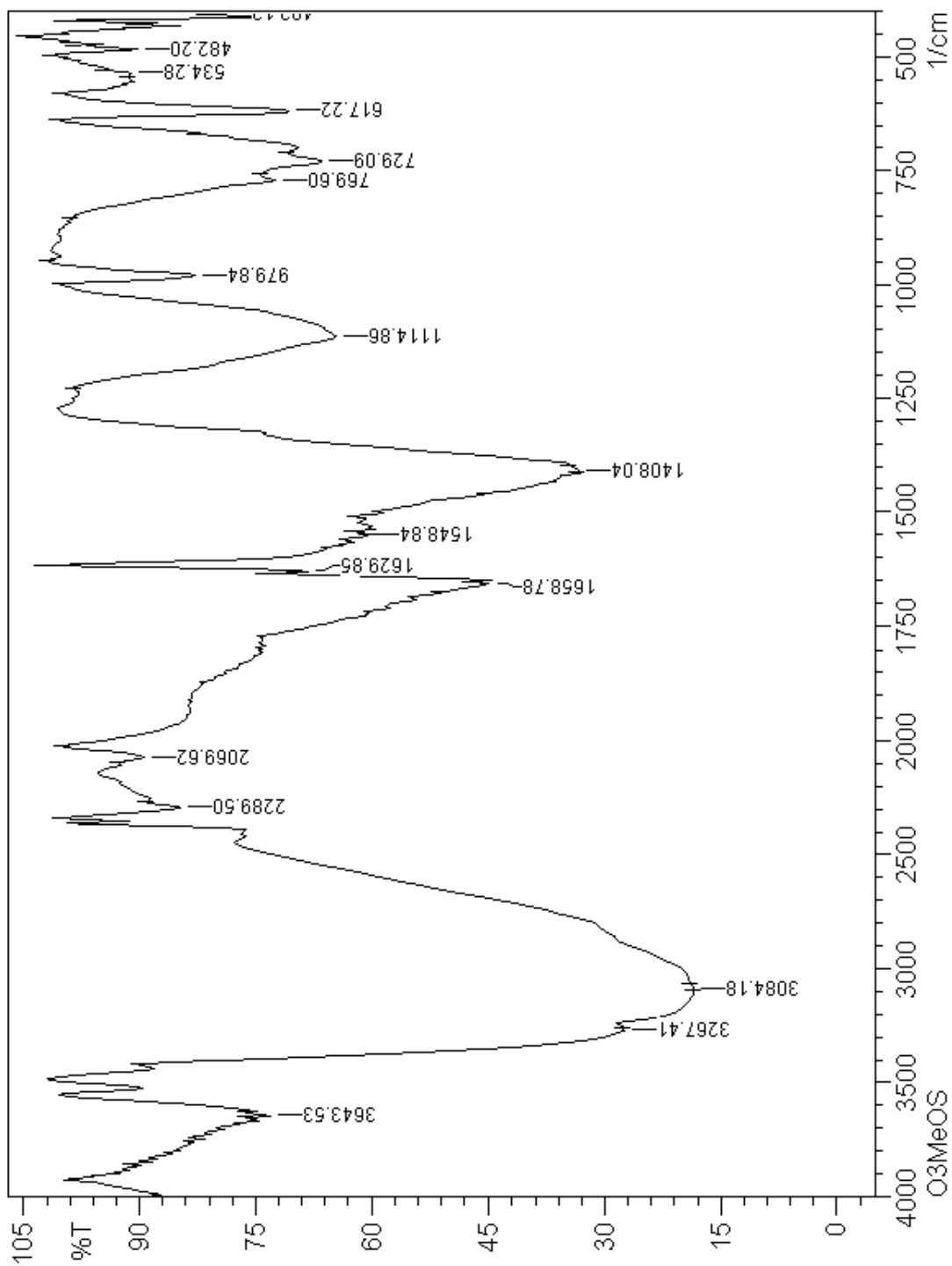
ANEXO: Espectro de FT-IR em KBr da diidropirimidinona **11a**



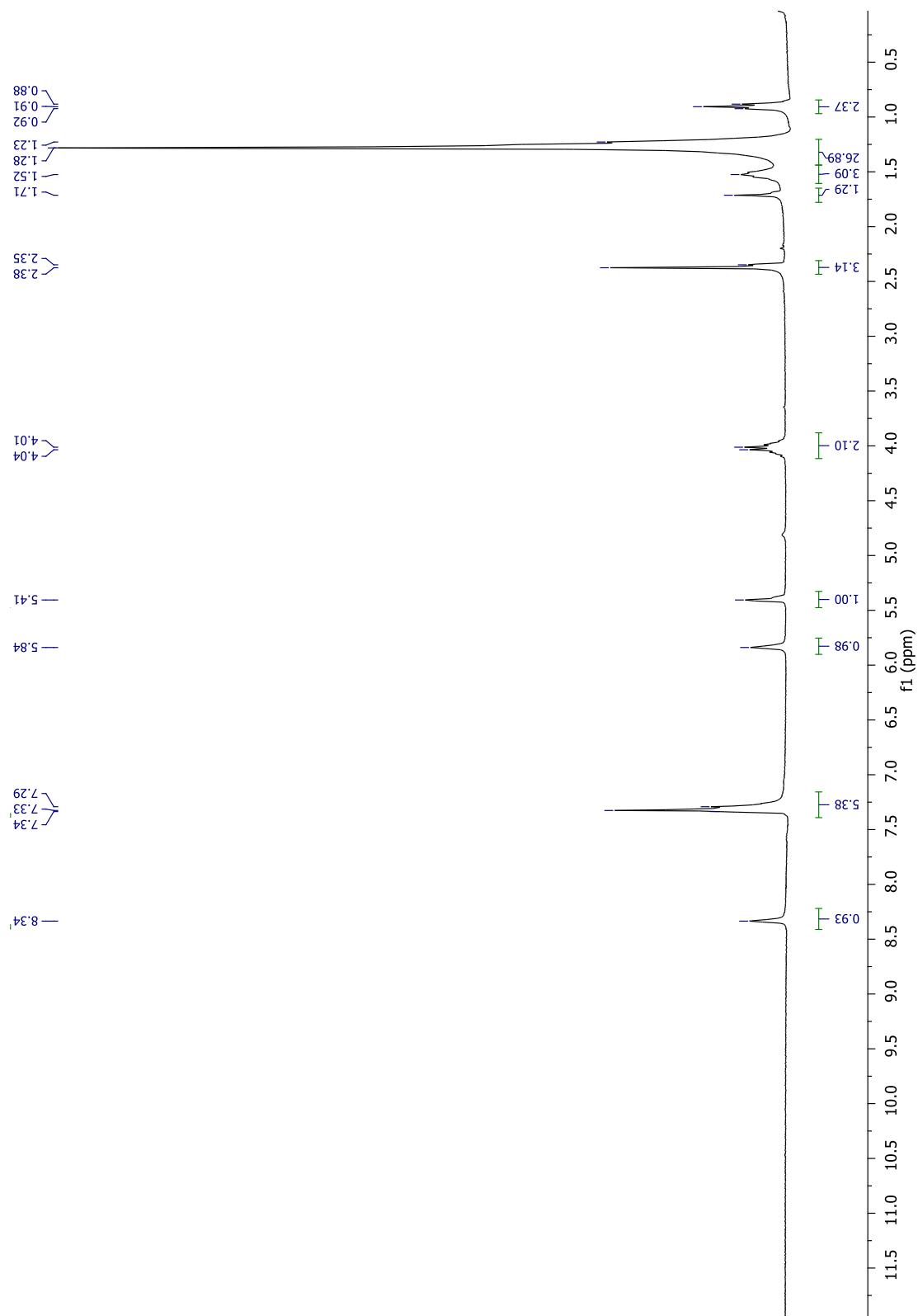
ANEXO: Espectro de FT-IR em KBr da diidropirimidinona **11b**



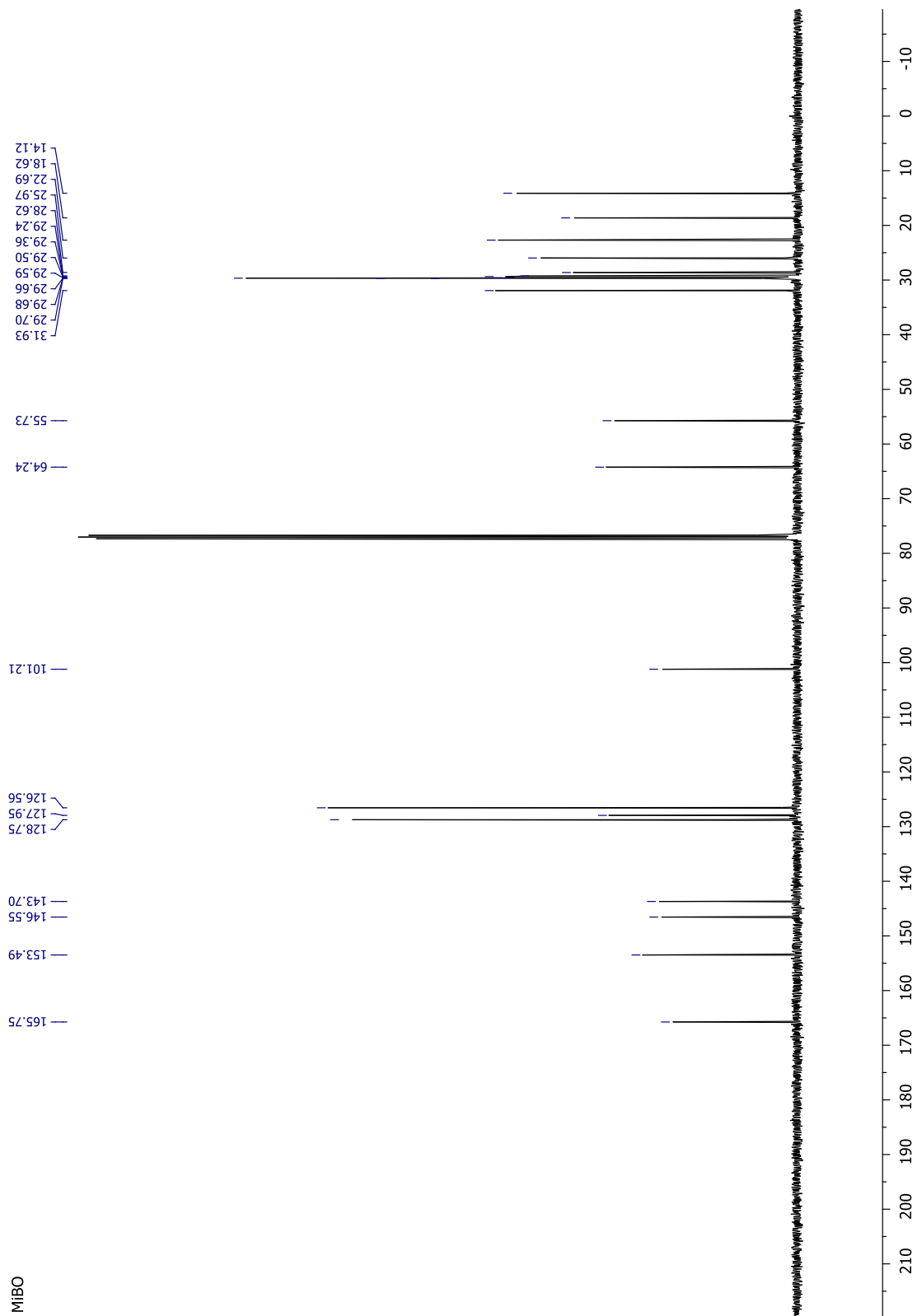
ANEXO: Espectro de FT-IR em KBr da diidropirimidinona **11c**



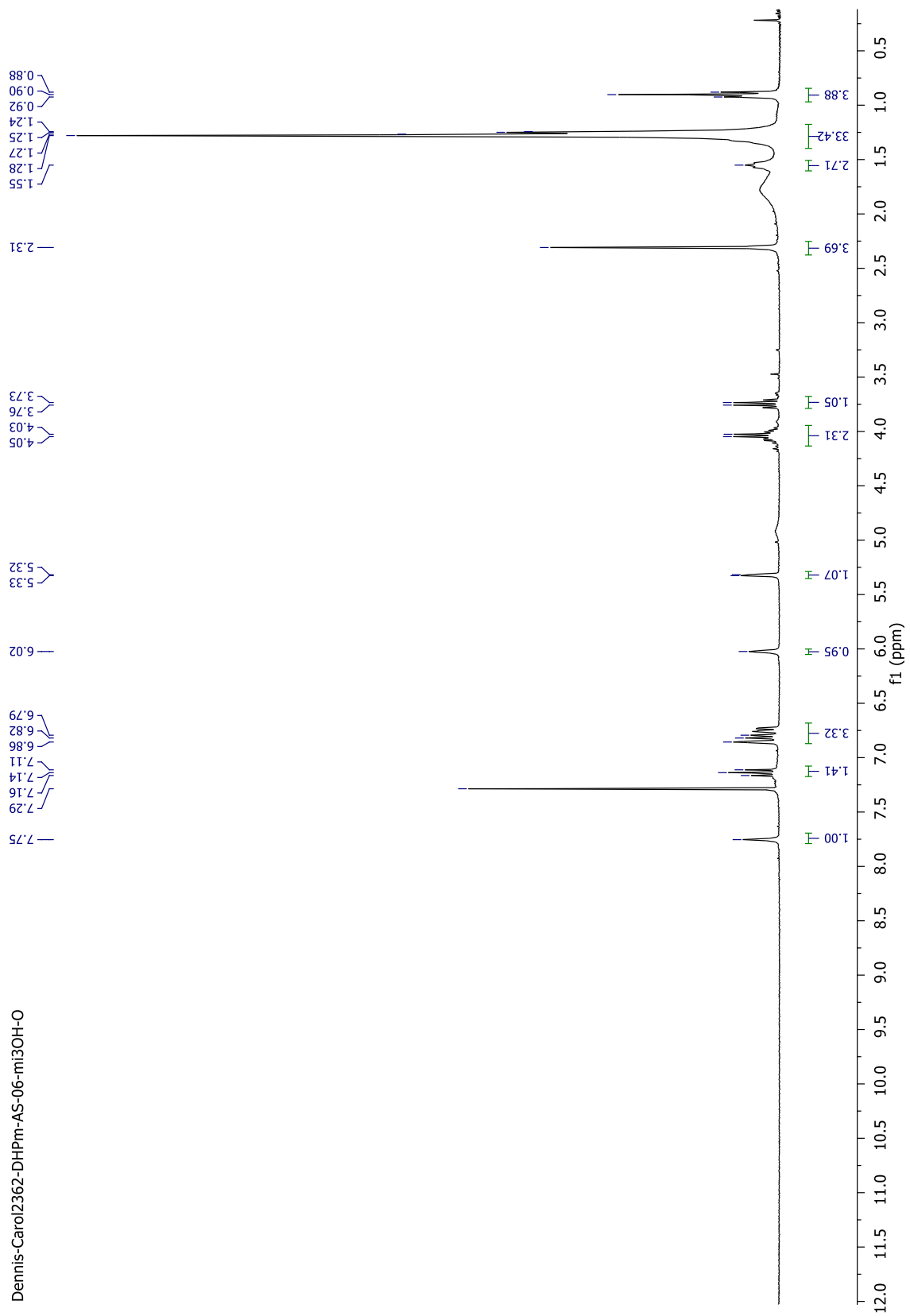
ANEXO: Espectro de FT-IR em KBr da diidropirimidinona **11d**



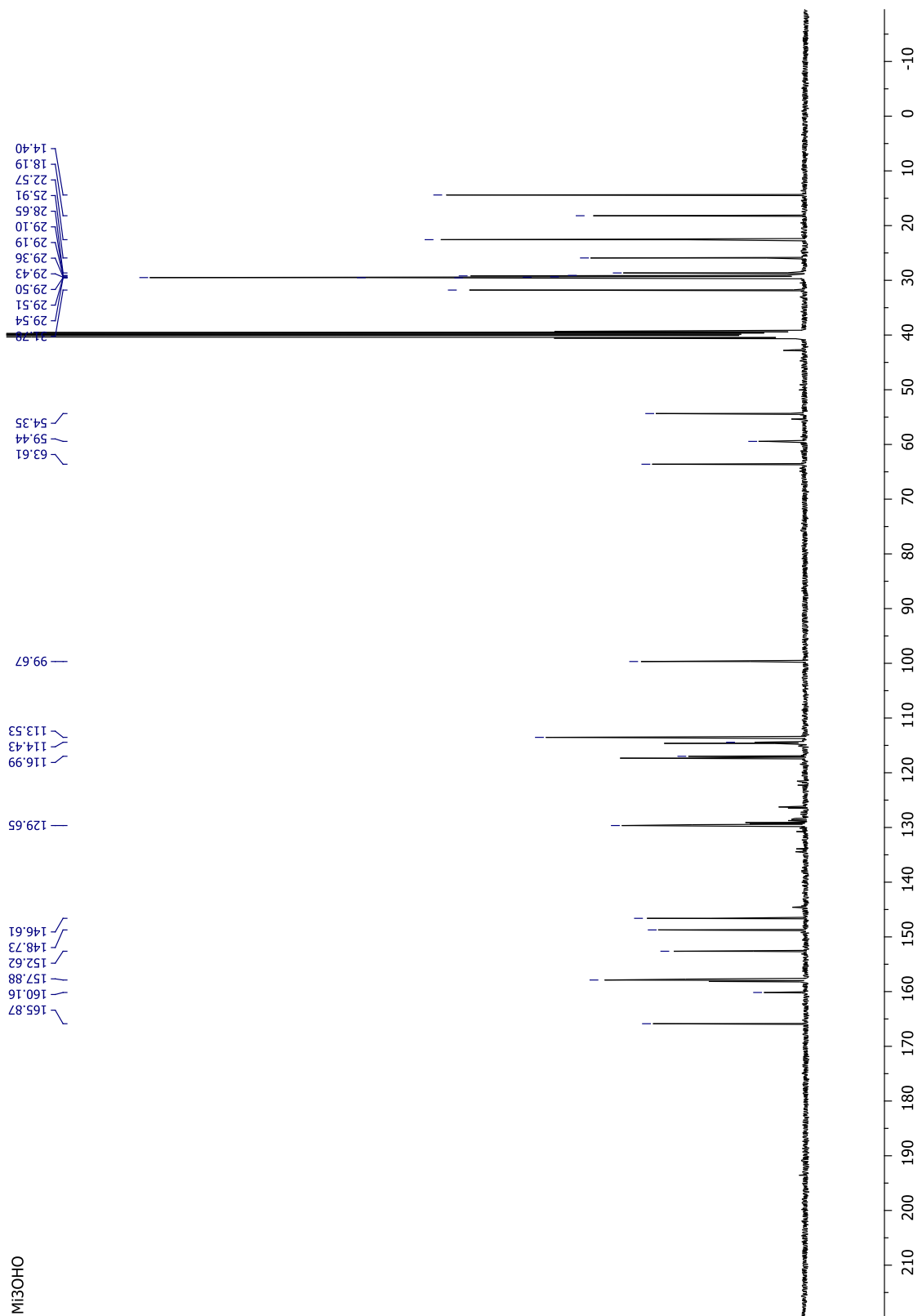
Anexo: Espectro de RMN ¹H de 300MHz da diidropirimidinona **6a** em CDCl₃



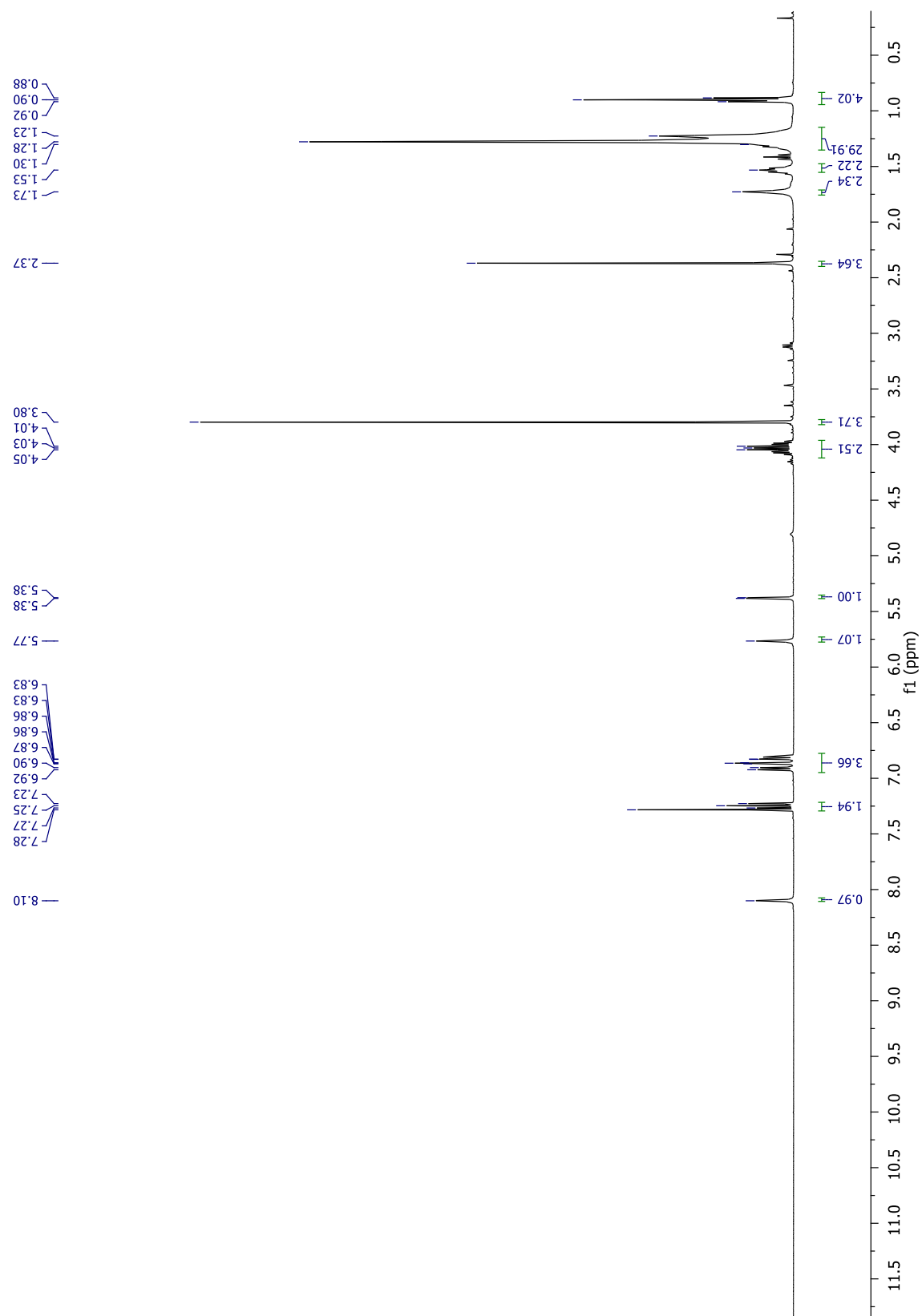
Anexo: Espectro de RMN ¹³C de 75MHz da diidropirimidinona **6a** em CDCl₃



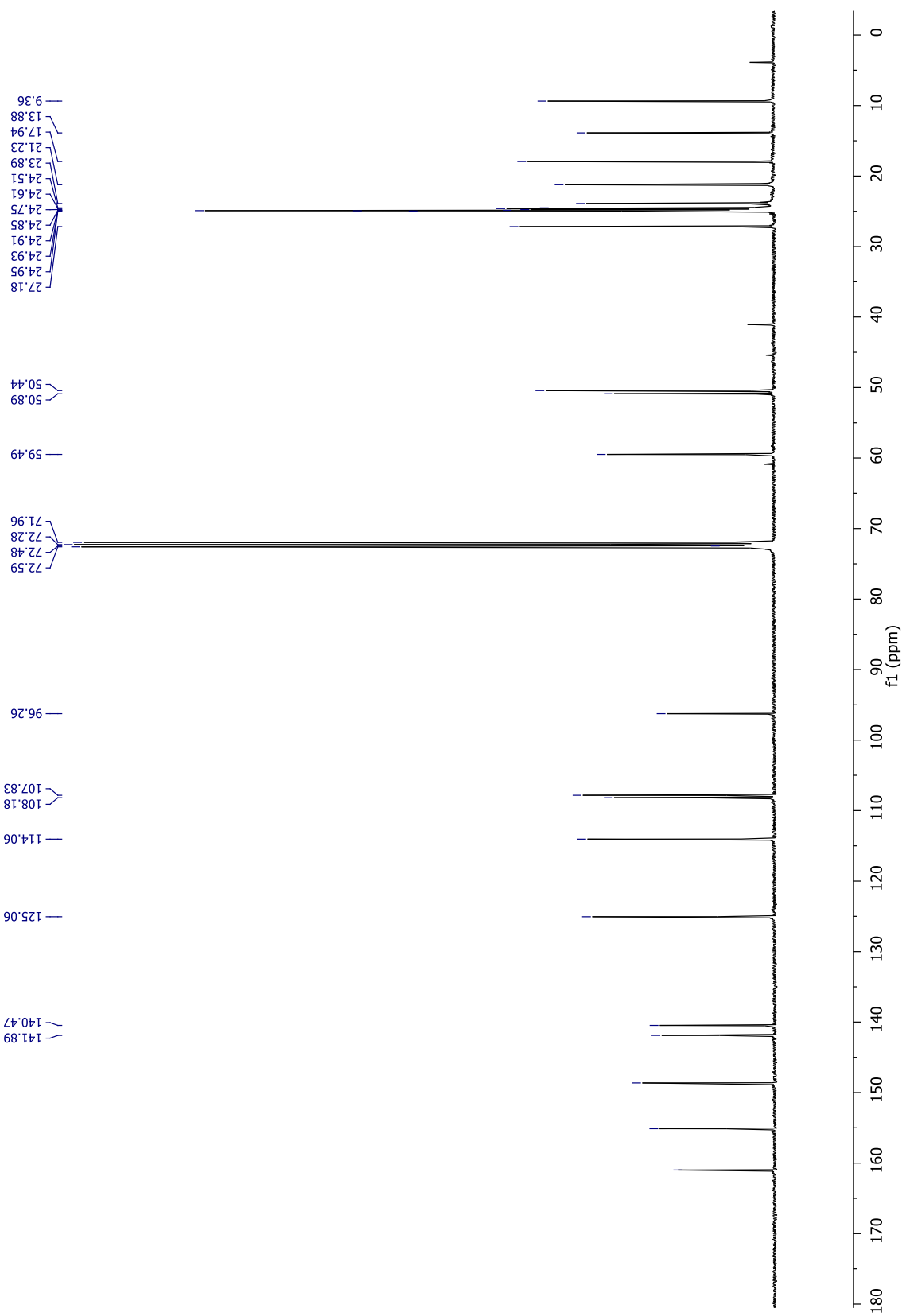
ANEXO: Espectro de RMN ^1H de 300MHz da diidropirimidinona **7a** em CDCl_3



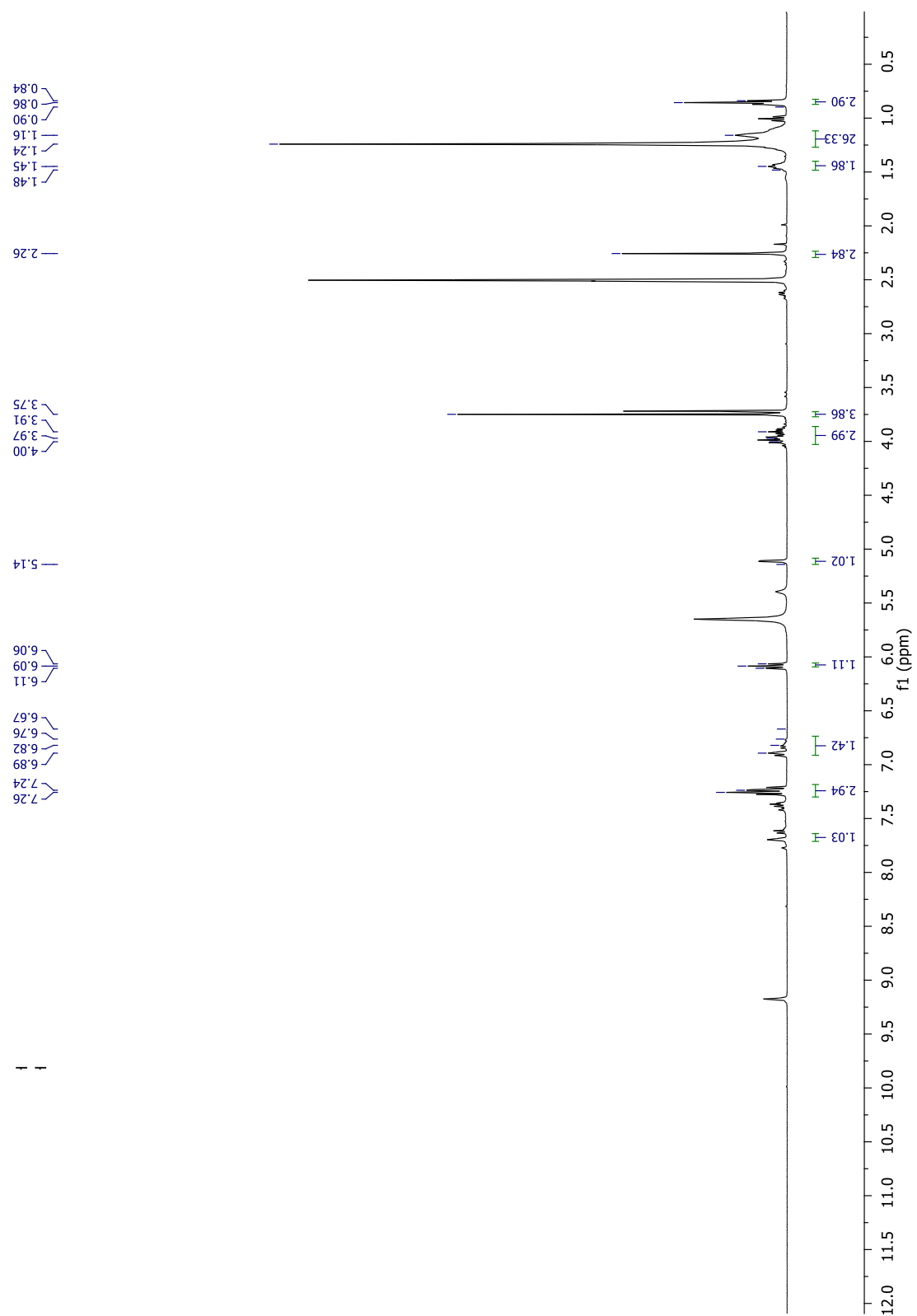
ANEXO: Espectro de RMN ¹³C de 75MHz da diidropirimidinona **7a** em CDCl₃



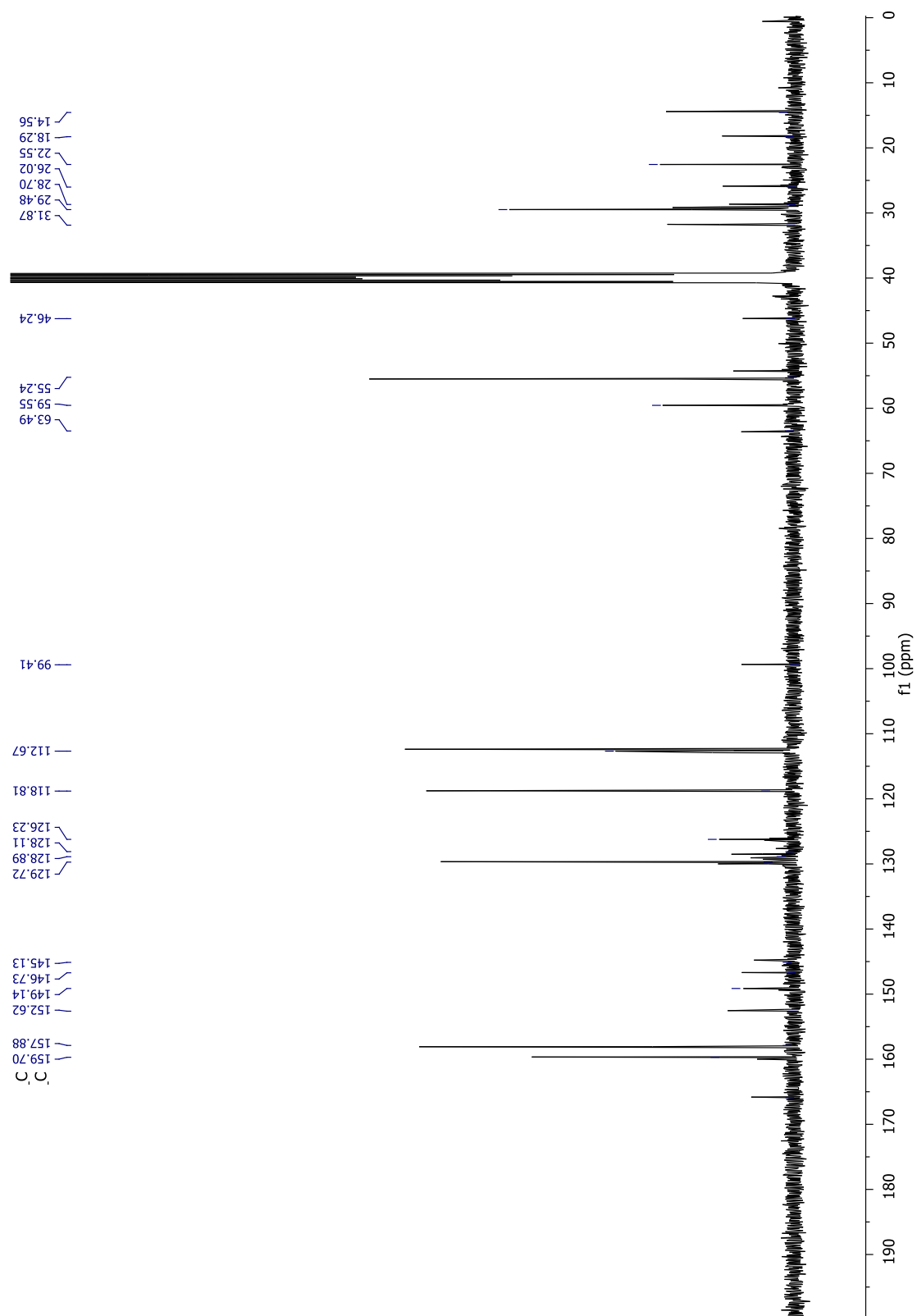
ANEXO: Espectro de RMN ¹H de 400MHz da diidropirimidinona **8a** em CDCl₃



ANEXO: Espectro de RMN ^{13}C de 100MHz da diidropirimidinona **8a** em CDCl_3

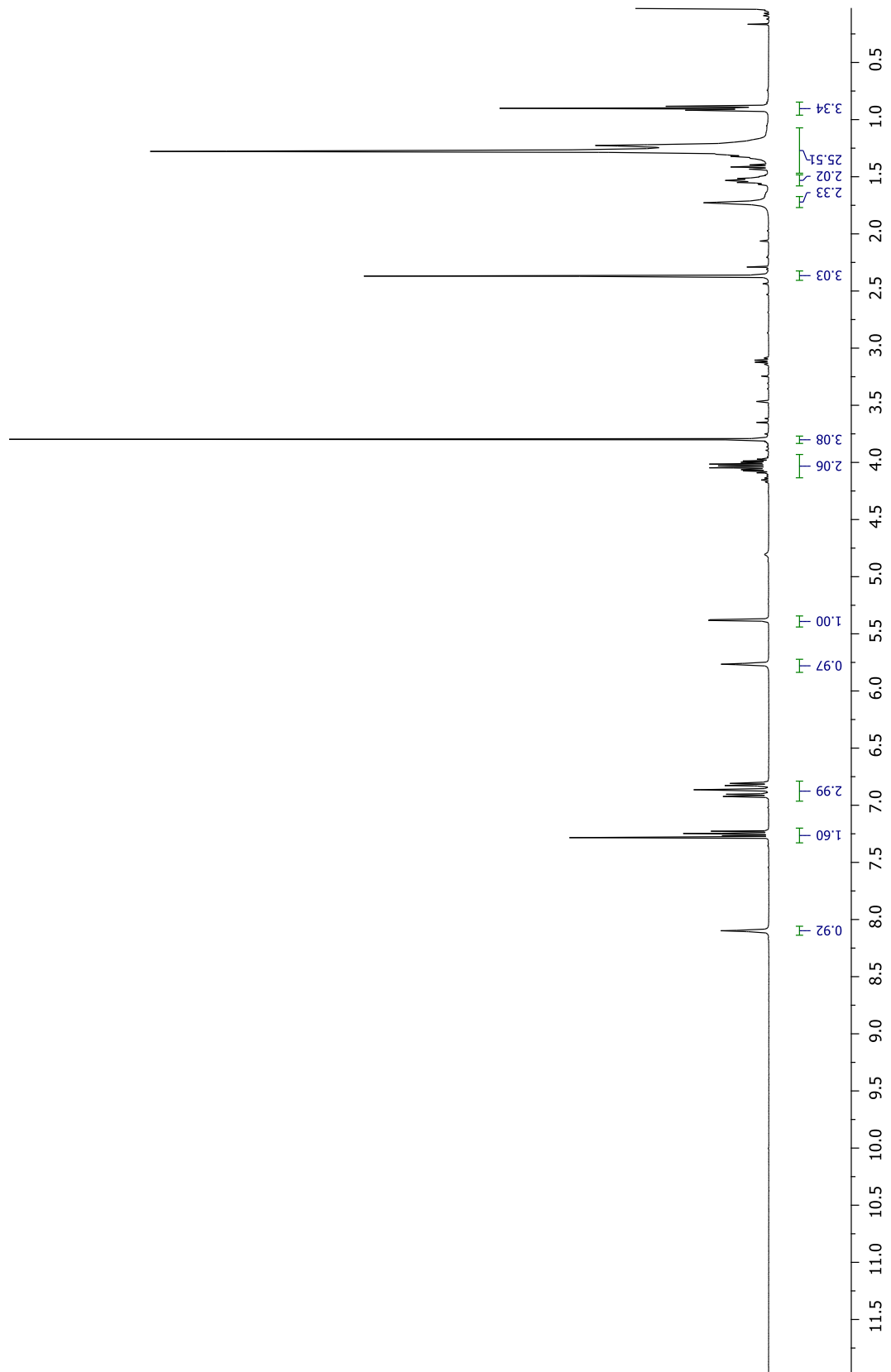


ANEXO: Espectro de RMN ^1H de 400MHz da diidropirimidinona **8b** em DMSO

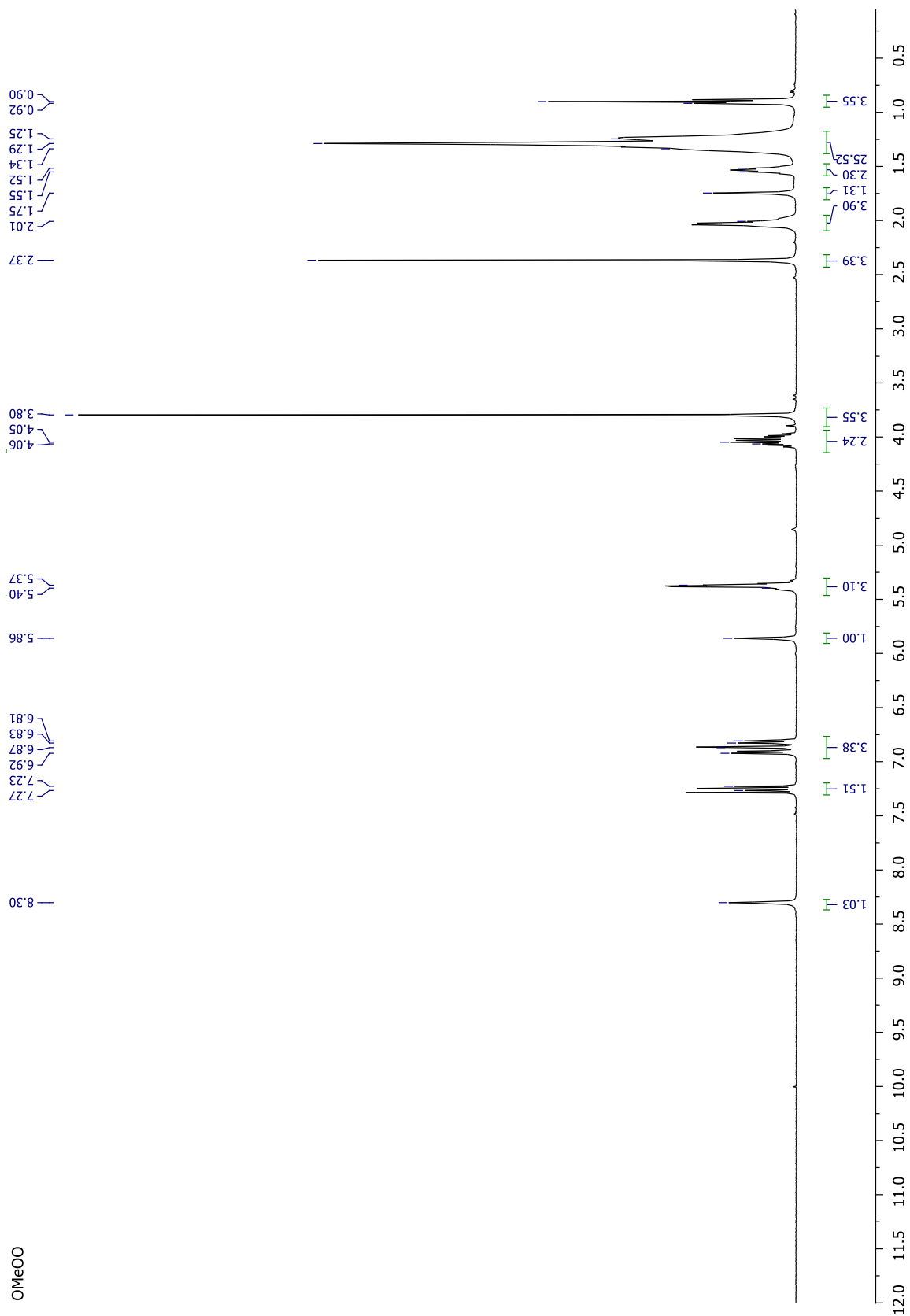


ANEXO: Espectro de RMN ¹³C de 100MHz da diidropirimidinona **8b** em DMSO

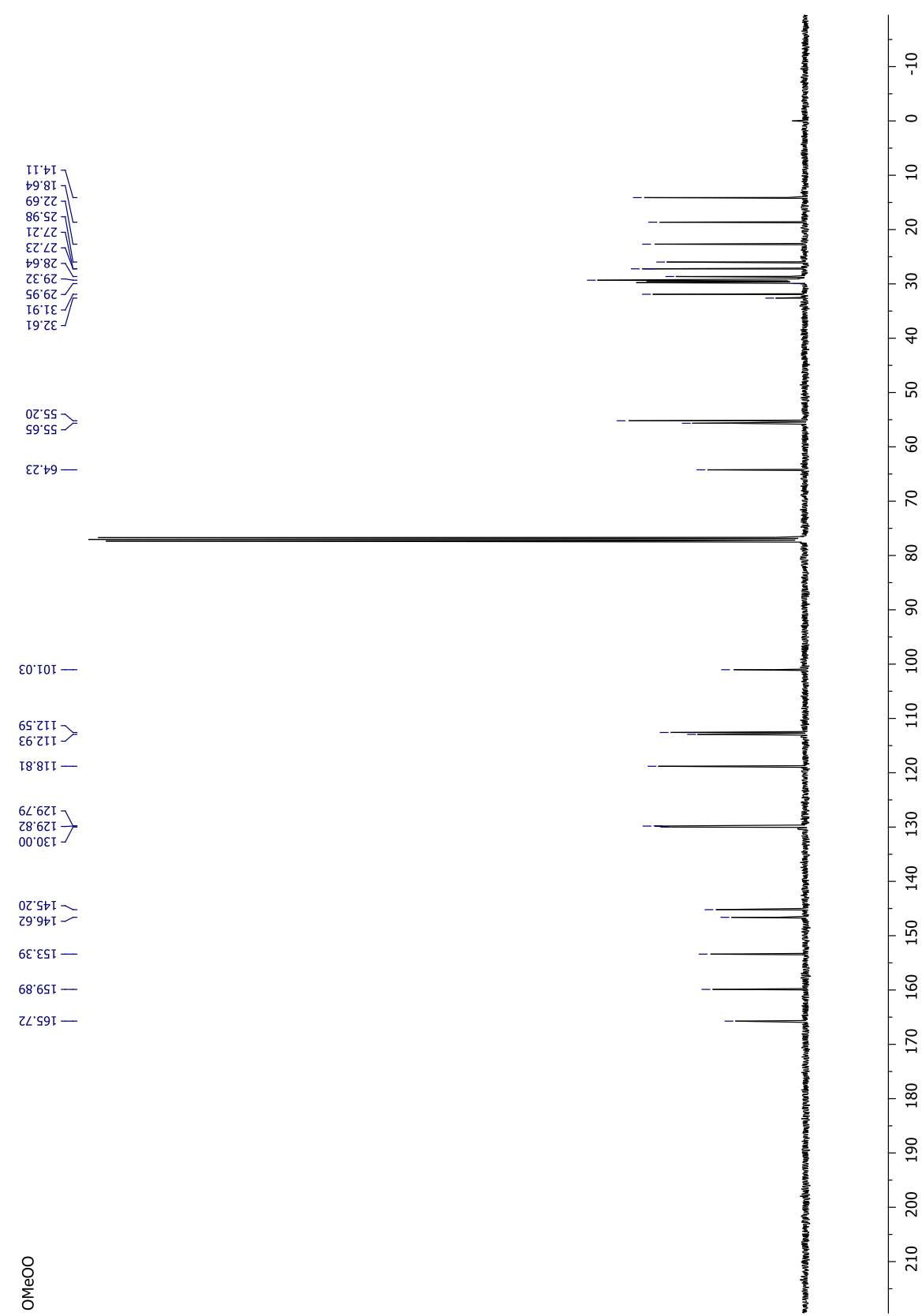
E3MeOO - H



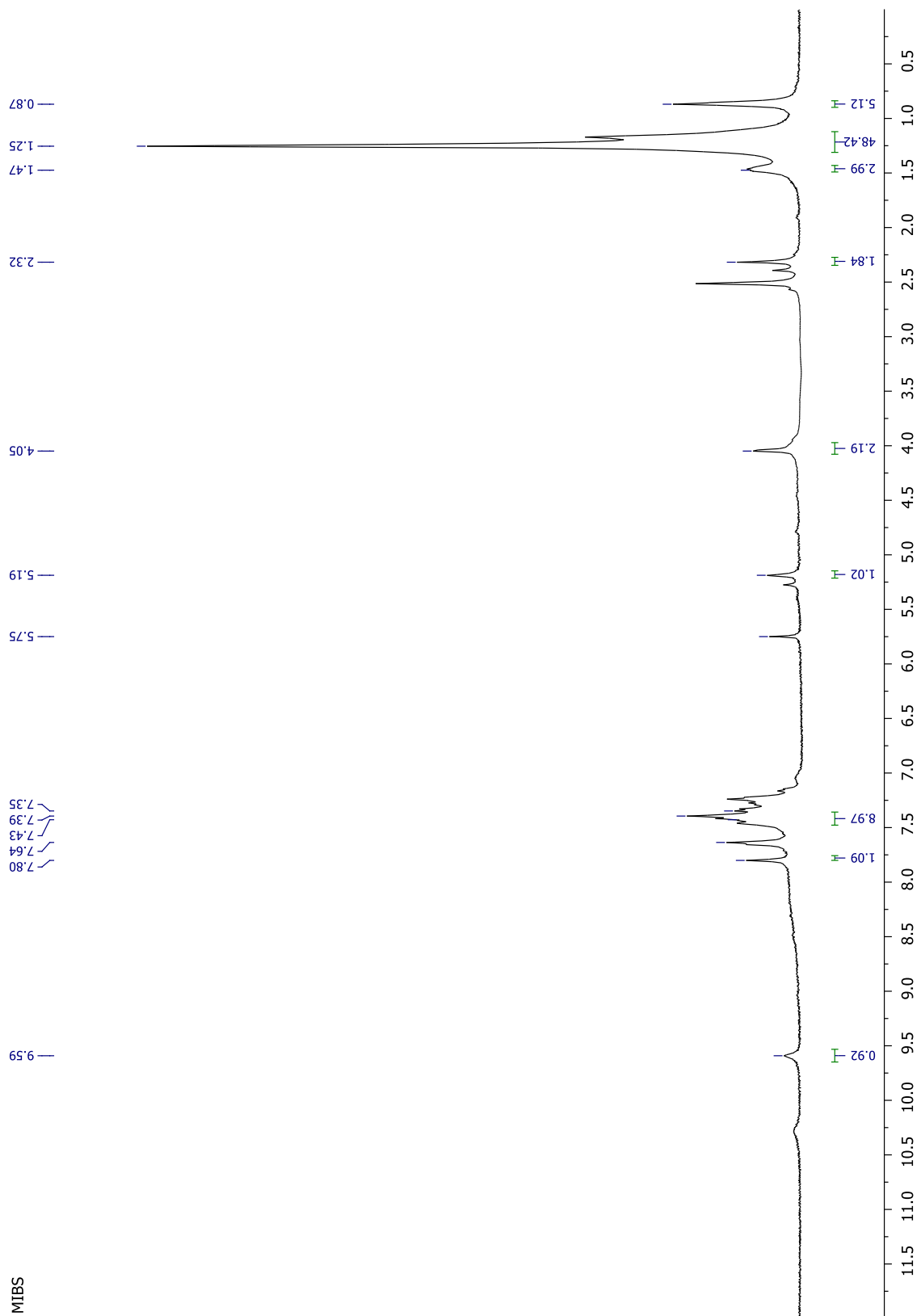
ANEXO: Espectro de RMN ¹H de 400MHz da diidropirimidinona **8c** em CDCl₃



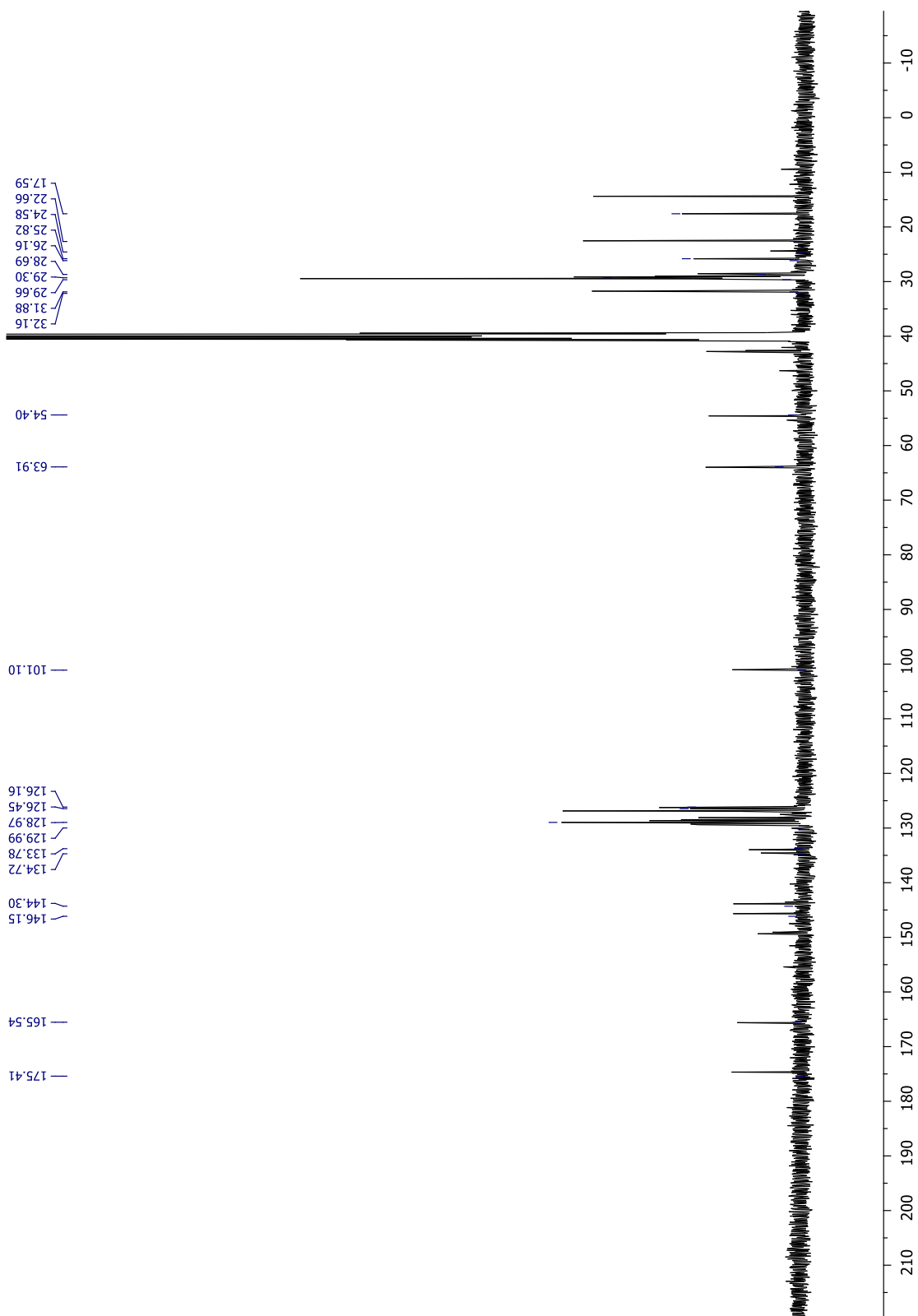
ANEXO: Espectro de RMN ^1H de 400MHz da diidropirimidinona **8d** em CDCl_3



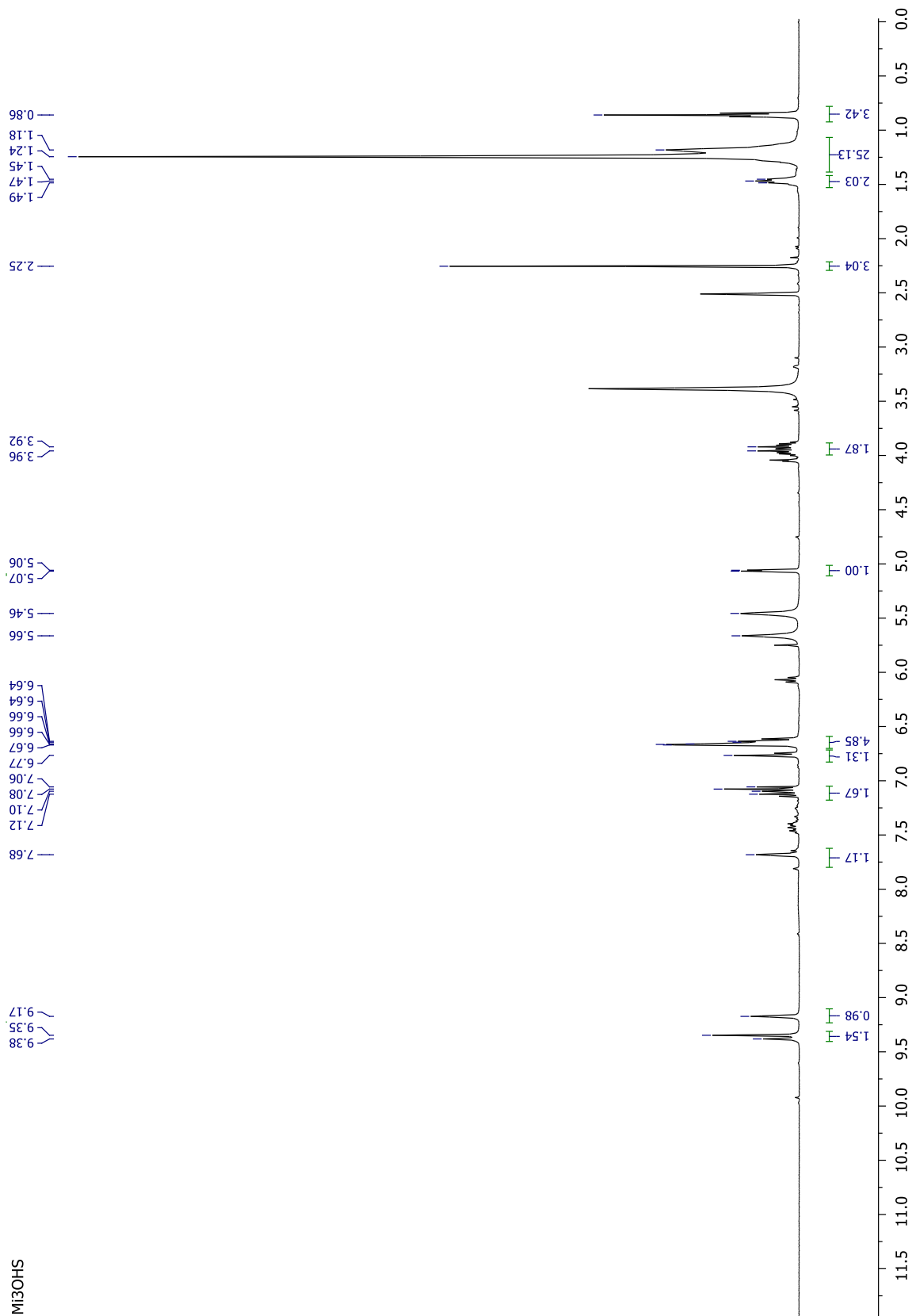
ANEXO: Espectro de RMN ^{13}C de 100MHz da diidropirimidinona **8d** em CDCl_3



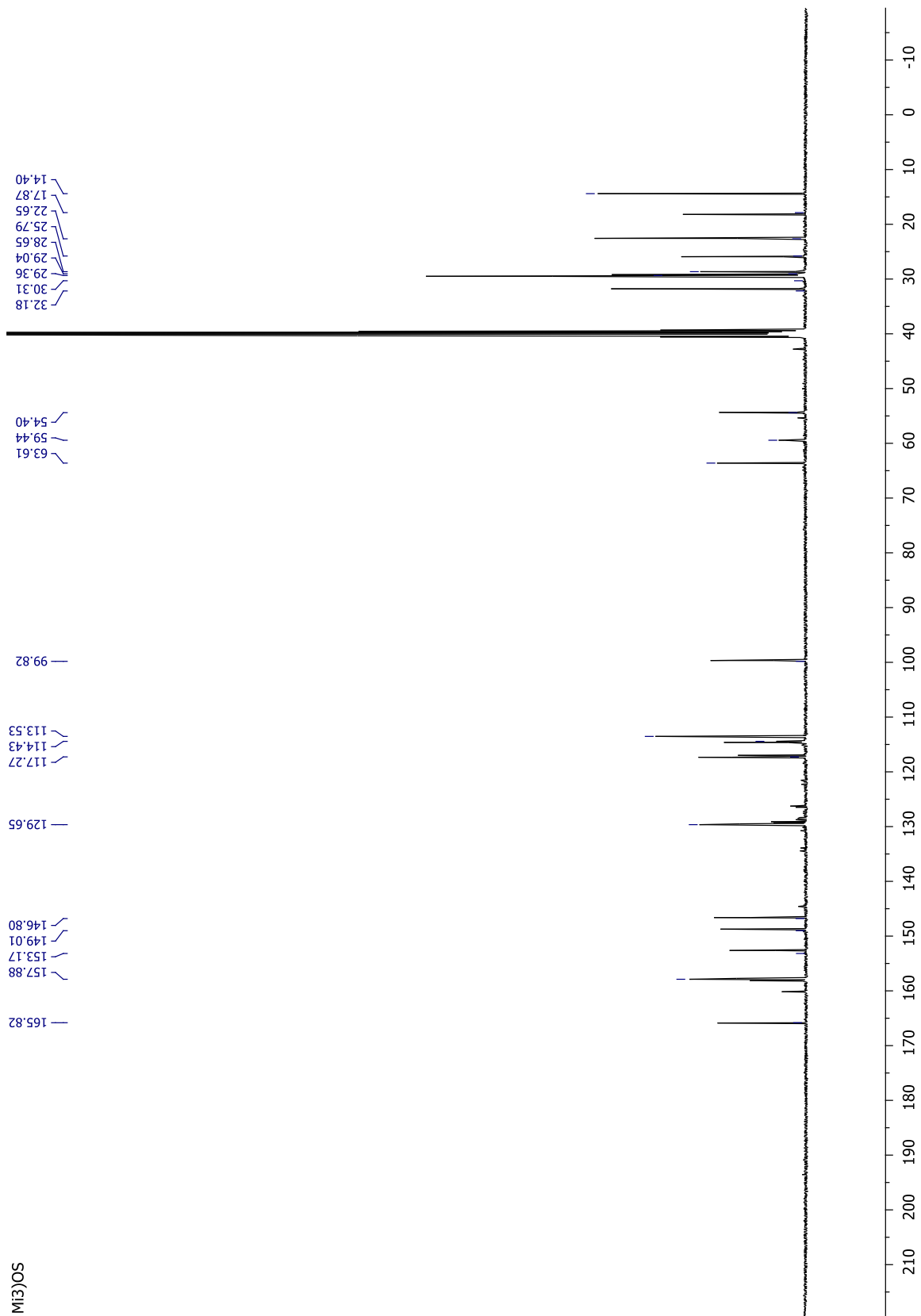
ANEXO: Espectro de RMN ^1H de 400MHz da diidropirimidinona **9a** em DMSO



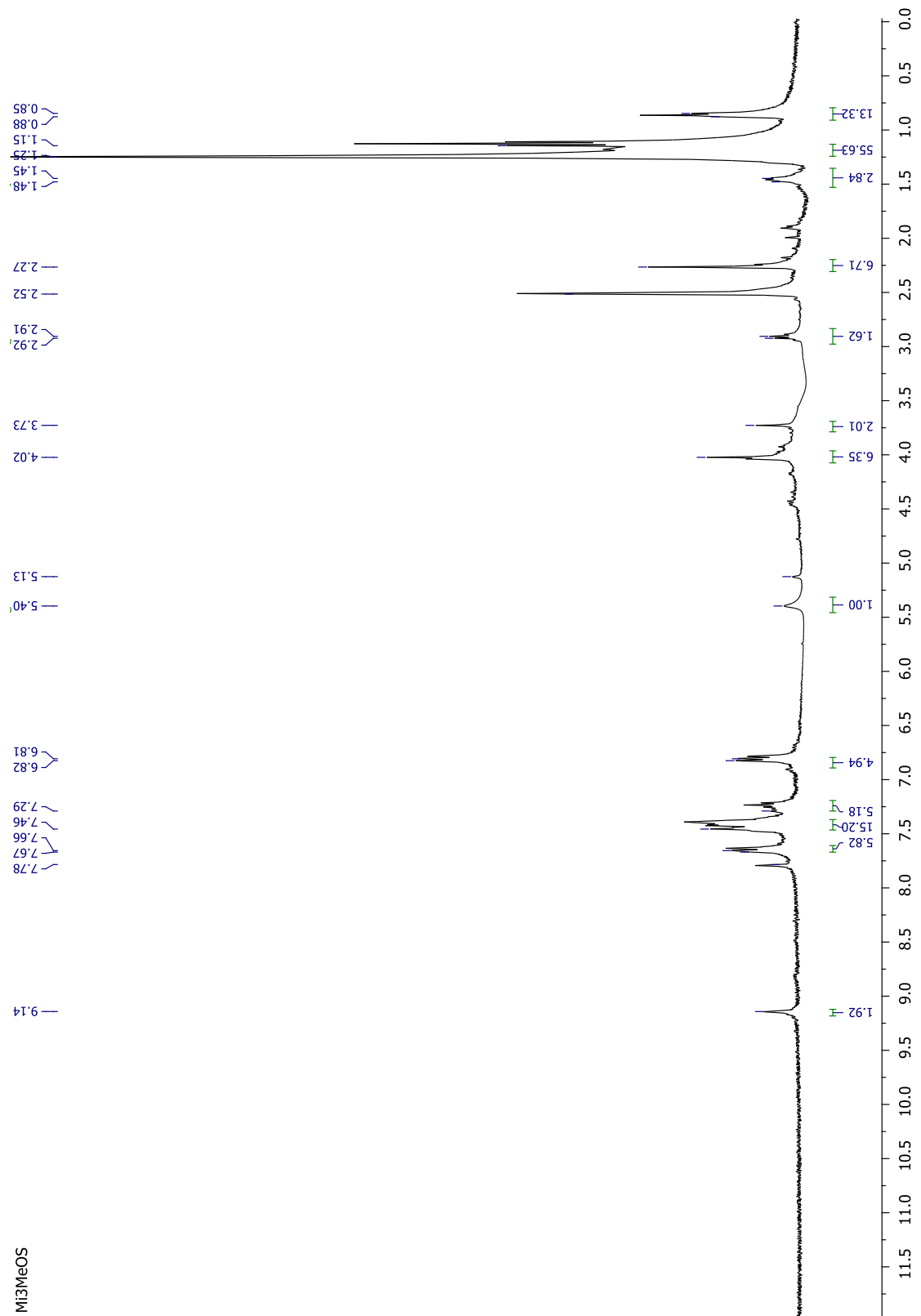
ANEXO: Espectro de RMN ^{13}C de 100MHz da diidropirimidinona **9a** em DMSO



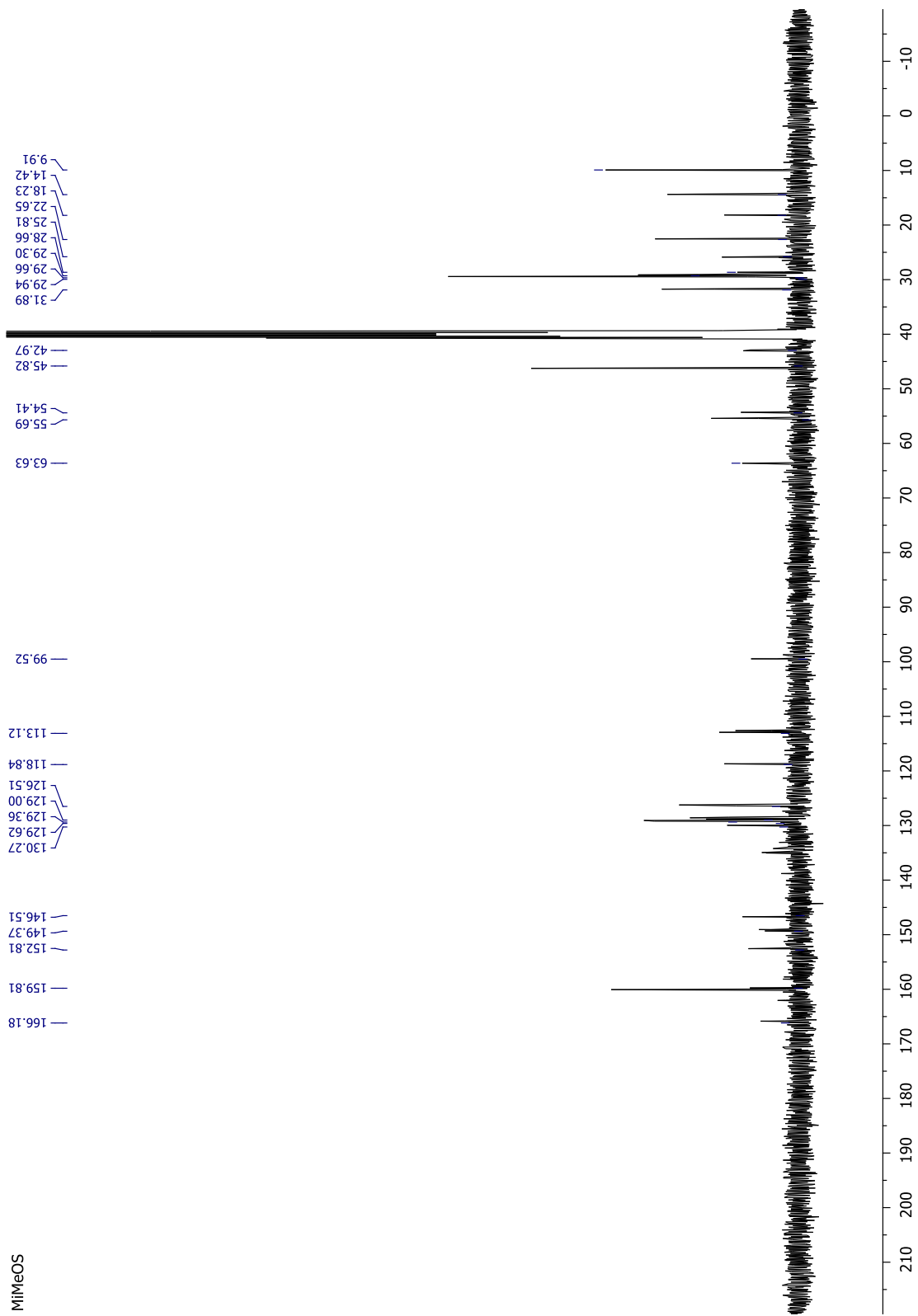
ANEXO: Espectro de RMN ^1H de 400MHz da diidropirimidinona **10a** em DMSO



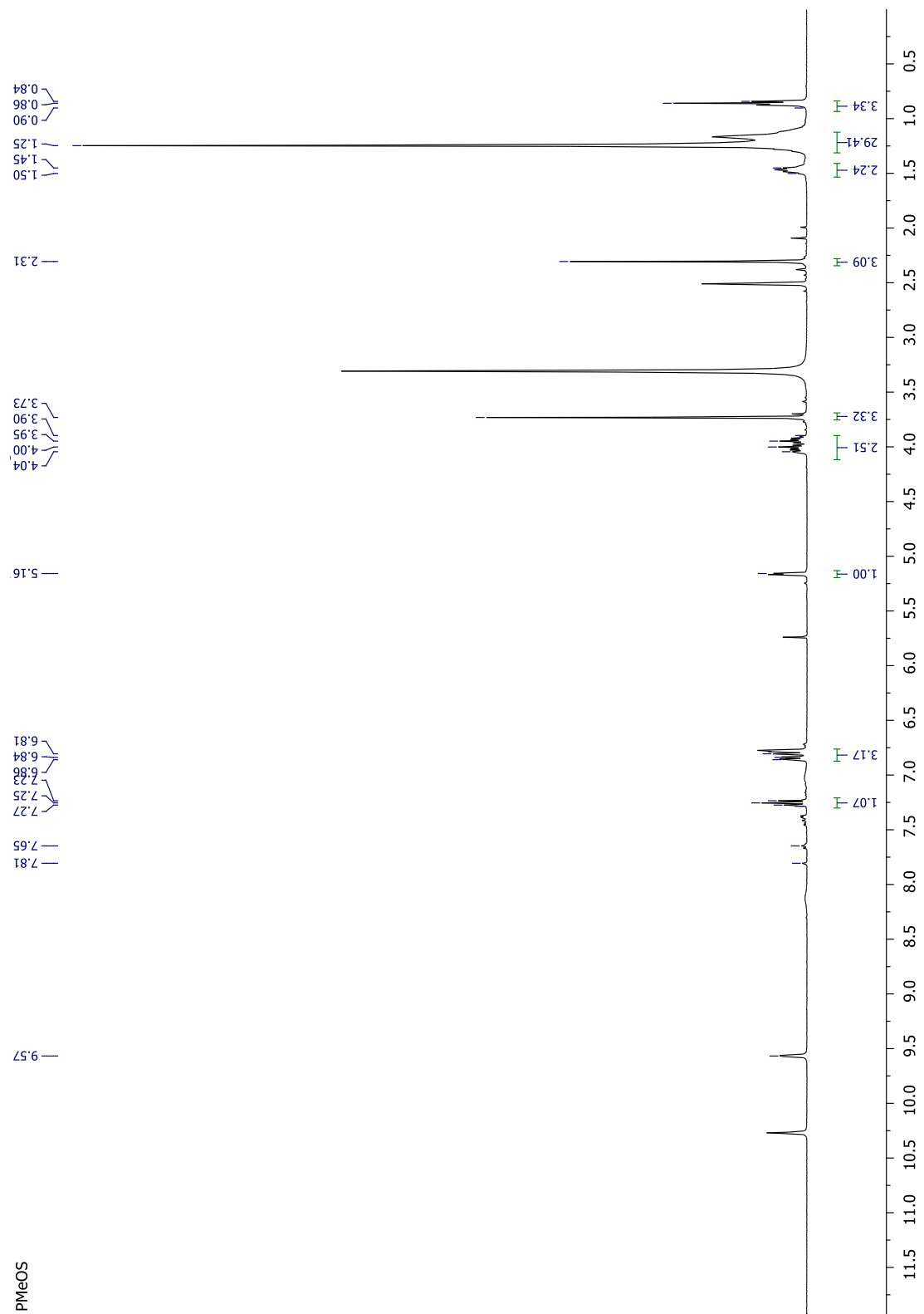
ANEXO: Espectro de RMN ^{13}C de 100MHz da diidropirimidinona **10a** em DMSO



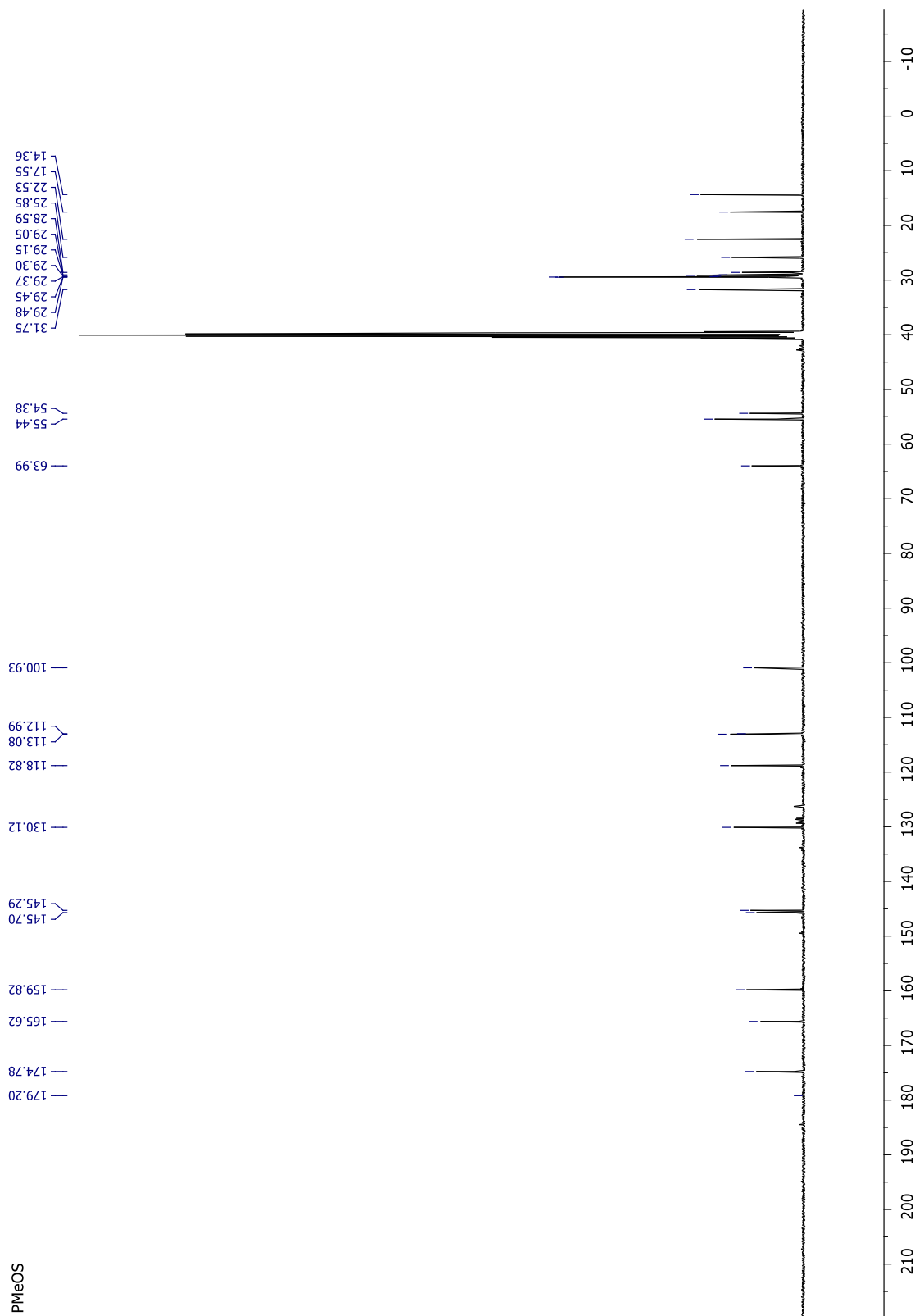
ANEXO: Espectro de RMN ¹H de 400MHz da diidropirimidinona **11a** em DMSO



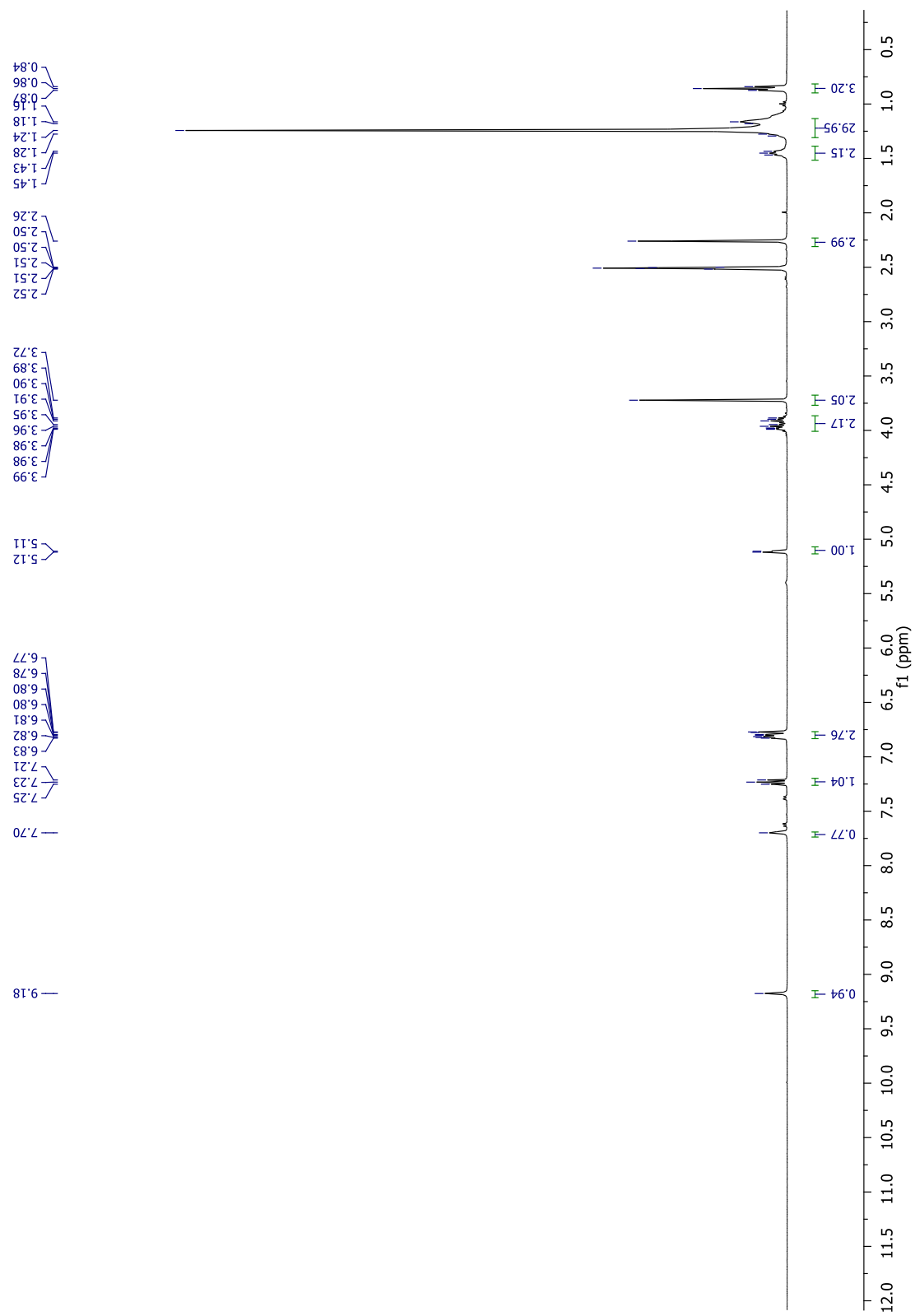
ANEXO: Espectro de RMN ^{13}C de 100MHz da diidropirimidinona **11a** em DMSO



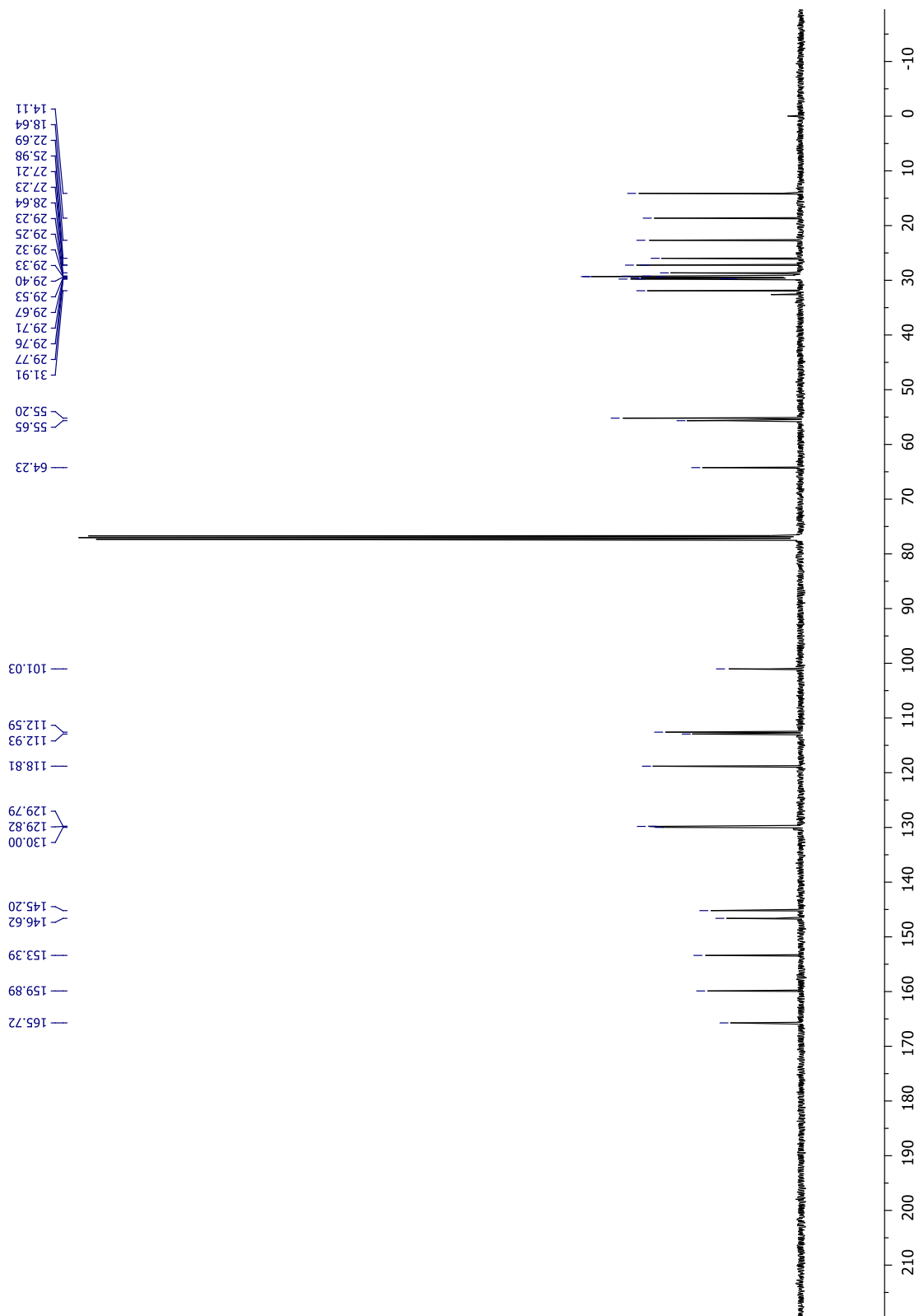
ANEXO: Espectro de RMN ¹H de 400MHz da diidropirimidinona **11b** em DMSO



ANEXO: Espectro de RMN ^{13}C de 100MHz da diidropirimidinona **11b** em DMSO



ANEXO: Espectro de RMN ¹H de 400MHz da diidropirimidinona **11c** em CDCl₃



ANEXO: Espectro de RMN ^{13}C de 100MHz da diidropirimidinona **11c** em CDCl_3