



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Isabela Corrêa Coelho

ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE COMPOSTOS CONTENDO OS NÚCLEOS 2-AMINOFENOXAZIN-3-ONA E DIHIDROPIRIMIDINONA

**Brasília - DF
2021**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Isabela Corrêa Coelho

ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE COMPOSTOS CONTENDO OS NÚCLEOS 2-AMINOFENOXAZIN-3-ONA E DIHIDROPIRIMIDINONA

Trabalho de Conclusão de Curso em Química apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química, sob orientação do professor Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade.

**Brasília - DF
2021**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA**

FOLHA DE APROVAÇÃO

Isabela Corrêa Coelho

ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE COMPOSTOS CONTENDO OS NÚCLEOS 2-AMINOFENOXAZIN-3-ONA E DIHIDROPIRIMIDINONA

Trabalho de Conclusão de Curso em Química apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química, sob orientação do professor Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade.

Aprovado em 19 de maio de 2021.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade, Universidade de Brasília

Prof^ª. Dra. Aline Lima de Oliveira, Universidade de Brasília

Prof^ª. Dra. Maria Márcia Murta, Universidade de Brasília

RESUMO

A resistência de ervas daninhas aos herbicidas popularmente utilizados é um atual problema para a produção agrícola, podendo gerar grandes impactos econômicos e ambientais. Nesse contexto, a descoberta de herbicidas mais seguros, eficientes, com características mais sustentáveis e com diferentes sítios de ação se faz fundamental. O trabalho desenvolvido propõe a síntese de moléculas com potencial fitotóxico advindas de núcleos moleculares de propriedades já conhecidas, através da estratégia da hibridização molecular. Dessa forma, estudos preliminares foram feitos visando à obtenção de estruturas inéditas das moléculas-alvo, que contêm os grupos ativos 2-aminofenoxazin-3-ona (APO) e dihidropirimidinona (DHPM). Duas moléculas contendo o grupo DHPM foram obtidas pela reação multicomponente de Biginelli, usando ureia ou tioureia como um dos componentes. A sequência sintética para obtenção do grupo APO foi iniciada a partir do 3,4-dimetoxibenzaldeído e envolveu reações de Bayer-Villiger, acetilação e nitração. Futuramente, após a obtenção das moléculas-alvo, há expectativa de mensurar suas propriedades tóxicas para certas espécies de plantas através de testes de fitotoxicidade.

Palavras-chave: dihidropirimidinona, 2-aminofenoxazin-3-ona, fitotoxicidade, reação de Biginelli, hibridização molecular.

ABSTRACT

Weed resistance to commonly used herbicides is a current problem to agricultural production, which can generate major economic and environmental impacts. The discovery of safer, more efficient herbicides, more sustainable and with different sites of action is fundamental. This work proposes the synthesis of new potentially phytotoxic molecules from molecular nuclei with already existing properties, through the strategy of molecular hybridization. Thus, preliminary studies were made aiming at the new structures, which contain the active groups 2-aminophenoxazine-3-one (APO) and dihydropyrimidinone (DHPM). Two molecules containing the DHPM group were obtained by the Biginelli multicomponent reaction, using urea or thiourea as one of the components. The synthetic sequence for obtaining the APO group was started from 3,4-dimethoxybenzaldehyde and involved Bayer-Villiger, acetylation and nitration reactions. In the future, after obtaining the target molecules, it is expected to measure their toxic properties for certain plant species through phytotoxicity tests.

Keywords: dihydropyrimidinone, 2-aminophenoxazine-3-one, phytotoxicity, Biginelli reaction, molecular hybridization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Glifosato	1
Figura 2 - Moléculas-alvo.....	2
Figura 3 - Molécula APO	3
Figura 4 - Núcleo de fenoxazina	3
Figura 5 - Molécula AMPO	3
Figura 6 - Molécula de DHPM	5
Figura 7 – Monastrol	5
Figura 8 – Diuron	5
Figura 9 - Adutos de Biginelli	6
Figura 10 - Moléculas de interesse	10
Figura 11 - Molécula de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2)	21
Figura 12 – Aduto de Biginelli (derivado da tioureia) (3)	22
Figura 13 – Aduto de Biginelli (derivado da ureia) (4)	23
Figura 14 – Molécula de 3,4-dimetoxifenol (8)	24
Figura 15 – Molécula de acetato de 3,4-dimetoxifenila (9)	26
Figura 16 - Espectro de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para a molécula de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2)	30
Figura 17 - Espectro de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para a molécula de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2)	30
Figura 18 - Espectro de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) para o aduto de Biginelli (derivado da tioureia) (3)	31
Figura 19 – Espectro de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o aduto de Biginelli (derivado da tioureia) (3)	31
Figura 20 - Espectro de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) para o aduto de Biginelli (derivado da ureia) (4)	32
Figura 21 - Espectro de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d_6) para o aduto de Biginelli (derivado da ureia) (4)	32
Figura 22 - Espectro de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para a molécula de 3,4-dimetoxifenol (8)	33

Figura 23 - Espectro de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para a molécula de 3,4-dimetoxifenol (8)	33
.....	
Figura 24 - Espectro de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para a molécula de acetato de 3,4-dimetoxifenila (9)	34
.....	
Figura 25 - Espectro de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para a molécula de acetato de 3,4-dimetoxifenila (9)	34
.....	

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese convencional de compostos APO	4
Esquema 2 - Reação de Biginelli	7
Esquema 3 - Mecanismo via imínio	8
Esquema 4 - Mecanismo via enamina	8
Esquema 5 - Mecanismo via Knoevenagel	9
Esquema 6 - Resumo da Etapa 3	12
Esquema 7 - Etapa 1a para síntese do núcleo de DHPM	13
Esquema 8 - Etapa 1b Redução do grupo nitro dos produtos 3 e 4	13
Esquema 9 - Etapa 2 para formação de 2-amino-4,5-dimetoxifenol (12)	14
Esquema 10 - Etapa 3 para formação da molécula alvo (13)	14
Esquema 11 - Síntese do 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2)	15
Esquema 12 - Síntese do aduto de Biginelli (derivado de tiourea) (3)	16
Esquema 13 - Síntese do aduto de Biginelli (derivado de ureia) (4)	16
Esquema 14 – Síntese do 3,4-dimetoxifenol (8) com H ₂ O ₂	17
Esquema 15 – Síntese do 3,4-dimetoxifenol (8) com m-CPBA	17
Esquema 16 – Síntese do 3,4-dimetoxifenil acetato (9) (a)	18
Esquema 17 – Síntese do 3,4-dimetoxifenil acetato (9) (b)	18
Esquema 18 – Síntese do 4,5-dimetoxi-2-nitrofenil acetato (10) (a)	19
Esquema 19 – Síntese do 4,5-dimetoxi-2-nitrofenil acetato (10) (b)	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo dos resultados das sínteses	21
Tabela 2 – Dados do espectro de ^1H para a molécula de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2)	22
Tabela 3 – Dados do espectro de ^{13}C para a molécula de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2)	22
Tabela 4 – Dados do espectro de ^1H (DMSO- d_6) para o aduto de Biginelli (derivado da tioureia) (3)	23
Tabela 5 – Dados do espectro de ^{13}C (DMSO- d_6) para o aduto de Biginelli (derivado da tioureia) (3)	23
Tabela 6 – Dados do espectro de ^1H (DMSO- d_6) para o aduto de Biginelli (derivado da ureia) (4)	24
Tabela 7 – Dados do espectro de ^{13}C (DMSO- d_6) para o aduto de Biginelli (derivado da ureia) (4)	24
Tabela 8 – Dados do espectro de ^1H para a molécula de 3,4-dimetoxifenol (8)	25
Tabela 9 – Dados do espectro de ^{13}C para a molécula de 3,4-dimetoxifenol (8)	25
Tabela 10 – Dados do espectro de ^1H para a molécula de acetato de 3,4-dimetoxifenila (9)	26
Tabela 11 – Dados do espectro de ^{13}C para a molécula de acetato de 3,4-dimetoxifenila (9)	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APO	2-amino-3H-fenoxazin-3-ona
AMPO	2-amino-7-metoxi-3H-fenoxazin-3-ona
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DIBOA	4-dihidroxi-2H-1,4- benzoxazin-3(4H)-ona
DIMBOA	2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona
DHP	Dihidropirimidina
DHPM	Dihidropirimidinona
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
EPSPS	5-enolpiruvilchiquimato-3-fosfato sintase
HDAC	Histona deacetilase
RMC	Reação Multicomponente

SUMÁRIO

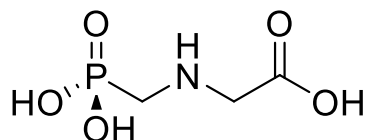
1.INTRODUÇÃO	1
2.OBJETIVOS	10
3.MATERIAIS E MÉTODOS	11
4.PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	15
4.1 Síntese do 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2)	15
4.2 Síntese do aduto de Biginelli (derivado de tiourea) (3)	16
4.3 Síntese do aduto de Biginelli (derivado de ureia) (4)	16
4.4 Síntese do 3,4-dimetoxifenol (8)	17
4.5 Síntese do acetato de 3,4-dimetoxifenila (9)	18
4.6 Síntese do acetato de 4,5-dimetoxi-2-nitrofenila (10)	19
5.RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6.CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ¹H E ¹³C	30

1. INTRODUÇÃO

A presença de ervas daninhas em plantações causa grandes perdas econômicas, impacta a biodiversidade e a construção civil de maneira negativa e pode consumir até 40% dos nutrientes do solo, prejudicando a produção agrícola (MUNIZ *et al.*, 2019). Segundo OLIVEIRA *et al.* (2019), o controle de tais agentes invasores é um desafio atualmente enfrentado na agricultura devido à crescente resistência aos herbicidas comumente utilizados.

O motivo pelo qual algumas ervas daninhas desenvolvem resistência a outras ainda não é muito bem compreendido, mas sabe-se que os casos de resistência de espécies de ervas daninhas aos herbicidas vêm crescendo nos últimos 50 anos, e o número de casos cresceu drasticamente nas últimas décadas (HOLT, *et al.*, 2013). A resistência ao Glifosato (Figura 1), o qual é o herbicida predominantemente utilizado ao redor do mundo, descoberto nos anos 1990, é um fator que impacta na importância de se encontrar outros herbicidas. Esse herbicida, também conhecido por *N*-(fosfometil)glicina, é não seletivo (atua indiscriminadamente sobre as espécies de plantas), sistêmico e pós-emergente, ou seja, é aplicado após a emergência de plantas daninhas (AMARANTE JR *et al.*, 2002). Seu mecanismo de ação se baseia na inibição da síntese de uma enzima chave na rota do ácido chiquímico, a EPSPS (5-enolpiruvilchiquimato-3-fosfato sintase), essencial para a produção dos aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina e triptofano, além de outras substâncias nas plantas (MERTENS *et al.*, 2018)

Figura 1 - Glifosato

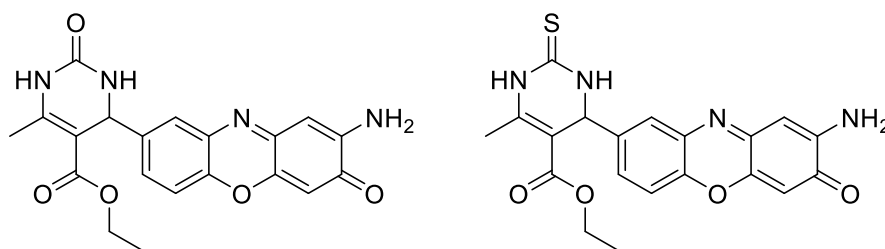


O uso do herbicida Glifosato apresenta vantagens em relação à sua ampla capacidade de controle e ao seu preço relativamente baixo, o que levou à diminuição dos esforços para busca de novos herbicidas nos últimos anos. Entretanto, seu uso intenso e prolongado deixa as safras vulneráveis a infestações de ervas daninhas resistentes, acarretando um grande impacto econômico (HEAP e DUKE, 2018). Dessa forma, a busca por herbicidas novos, com outros sítios de ação,

mais seguros e mais eficientes é de suma importância, sendo, assim, fundamental a síntese de novas moléculas com potencial fitotóxico e herbicida.

Nesse contexto, o trabalho a ser desenvolvido procura sintetizar duas novas moléculas com possível potencial fitotóxico, ou seja, que possuam propriedades que inibam ou prejudiquem o crescimento de espécies de ervas daninhas. Para isso, as moléculas-alvo serão compostas de dois núcleos ativos que já apresentam essas propriedades desejadas: os núcleos 2-aminofenoxazin-3-ona (APO) e dihidropirimidinona (DHPM). Assim, uma rota de preparação para as seguintes moléculas abaixo (Figura 2), que se diferem pelos átomos de oxigênio e de enxofre advindos de ureia e de tioureia, será investigada e possíveis propriedades fitotóxicas das novas moléculas serão analisadas em futuros testes biológicos.

Figura 2 - Moléculas-alvo



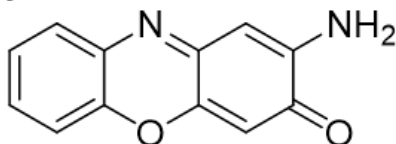
Dessa maneira, para a junção dos dois núcleos de interesse mencionados (APO e DHPM), se faz útil o conceito de hibridização molecular, uma ferramenta utilizada para potencializar a ação desejada através da combinação de diferentes centros moleculares.

A hibridização molecular é uma estratégia muito utilizada para síntese de compostos bioativos, empregada especialmente na área da química medicinal para geração de novos fármacos. Essa estratégia propõe sínteses nas quais as propriedades dos compostos químicos já conhecidas são otimizadas ao utilizar e combinar subunidades moleculares com o intuito de gerar um novo composto, um híbrido molecular, com suas características otimizadas (VIEGAS-JUNIOR *et al.*, 2016). Assim, um extenso número de novas moléculas pode ser sintetizado, com propriedades advindas das moléculas parentais otimizadas, modificadas ou substituídas.

Um dos núcleos da nova molécula do trabalho é o composto 2-amino-3H-fenoxazin-3-ona (APO) (Figura 3), que possui propriedades antifúngicas e antibióticas conhecidas (FOMSGAARD; MORTENSEN; CARLSEN, 2004), além de propriedades citotóxicas (KÜHLBORN *et al.*, 2019). Também conhecida como Questiomicina A, essa molécula pertence ao grupo das fenoxazinas

(Figura 4), e é um produto naturalmente produzido pelo fungo *Penicillium expansum* (KÜHLBORN *et al.*, 2019).

Figura 3 – Estrutura da molécula de APO



As fenoxazinas em si são uma importante classe de heterociclos com derivados que atuam como agentes antibacterianos, anticâncer, antivirais, antibióticos e muitos outros (SHRUTI *et al.*, 2018). Fenoxazinonas como o APO e o AMPO (2-amino-7-metoxi-3H-fenoxazin-3-ona) (Figura 5) já foram descobertos como aleloquímicos.

Compostos aleloquímicos são naturalmente produzidos por plantas com o intuito de auxiliar na sua sobrevivência e reprodução em um ambiente competitivo, em que há disputa por recursos como luz, água, nutrientes e espaço físico com outras espécies. Nesse sentido, a própria planta produz compostos fitotóxicos (fitotoxinas) como metabólitos secundários que dificultam e inibem o crescimento de espécies vizinhas (VENTURELLI *et al.*, 2016). Esse tipo de interferência bioquímica é chamado de alelopatia, e é um conceito essencial para o trabalho, visto que a molécula de interesse almeja esse efeito inibidor sobre espécies de ervas daninhas.

Figura 4 - Núcleo de fenoxazina

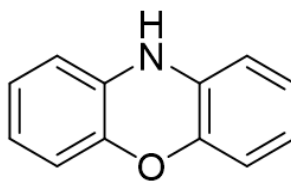
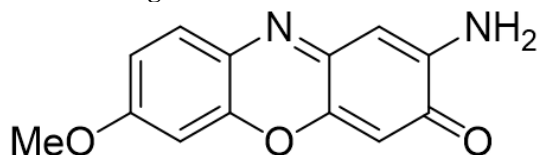


Figura 5 - Molécula AMPO

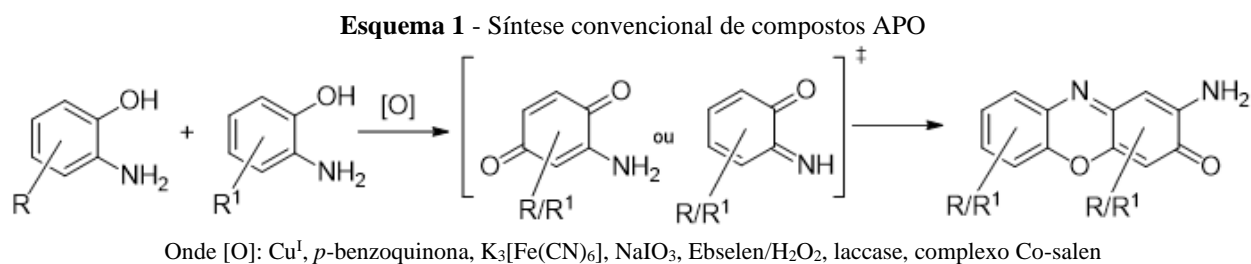


As moléculas APO e AMPO derivam dos ácidos hidroxâmicos DIBOA (4-dihidroxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona) e DIMBOA (2,4-dihidroxi-7-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona), os quais são encontrados em exsudatos de raízes de várias gramíneas. Segundo VENTURELLI *et al.* (2016), tais moléculas (APO e AMPO) possuem potencial de se ligarem a histonas deacetilases (HDACs), uma classe de enzimas responsáveis pelo controle do acesso ao DNA pela remoção de

grupos acetila de vários resíduos de aminoácidos de proteínas histonas. Com a ligação dessas moléculas nas HDACs, e sua consequente inibição, os níveis de acetilação de histonas aumentam e a condensação específica da cromatina é inibida. Assim, a alteração da acessibilidade à cromatina resulta em uma regulação incorreta da transcrição. Dessa maneira, o estudo concluiu o mecanismo de ação desses compostos, ratificando suas propriedades fitotóxicas, visto que alterações em larga escala dos genes levam à redução e inibição do crescimento da planta-alvo.

O composto APO, por conta de sua baixa solubilidade em água e em solventes orgânicos, e por seu forte pigmento, possui difícil manipulação. Ao lidar com o composto em si, dificuldades laboratoriais, tanto na sua síntese como na sua utilização como reagente, são encontradas. Em vista dessas dificuldades, e buscando contorná-las, o trabalho traz uma nova maneira de gerar o fragmento APO na molécula-alvo ao final da síntese, sem a necessidade do manuseio do composto em si.

A maneira convencional de sintetizar compostos derivados de APO está exposta no Esquema 1 abaixo, no qual dois 2-aminofenóis geram um intermediário quinona, que, sequencialmente, sofre condensação e adição de Michael com 2-aminofenol, gerando uma mistura de produtos (KÜHLBORN *et al.*, 2019).

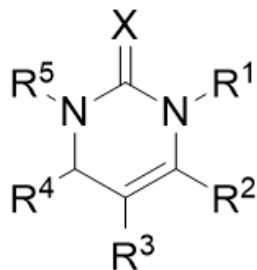


Fonte: O autor (2020) baseado em KÜHLBORN *et al.* (2019)

O outro núcleo de interesse do trabalho, necessário para gerar o composto final, é o núcleo da dihidropirimidinona (DHPM, Figura 6), uma classe de heterociclos que têm uma grande importância no campo da química medicinal, especialmente associados a compostos antitumorais, anti-inflamatórios, antibacterianos e como bloqueadores dos canais de cálcio (MATOS, *et al.*, 2017). Assim, o interesse por essas moléculas tem crescido ao longo das últimas duas décadas, dada sua ampla variedade de atividades farmacológicas envolvidas. Atualmente, abordagens “verdes” em relação à reação de Biginelli assimétrica têm sido estudadas para síntese de DHPMs bioativas quirais, e há interesse até mesmo na área da química de materiais, com aplicações em

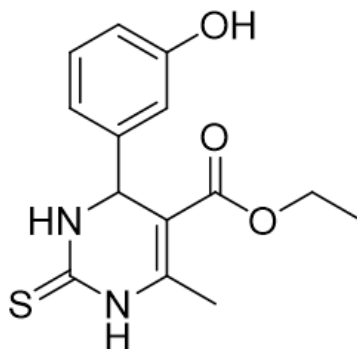
corantes de tecido, polímeros e adesivos (NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016). Uma das DHPMs mais conhecidas e promissoras é o Monastrol (Figura 7), que atua como um antitumoral inibindo a proteína cinesina Eg5 (ALVIM *et al.*, 2014).

Figura 6 - Molécula de DHPM



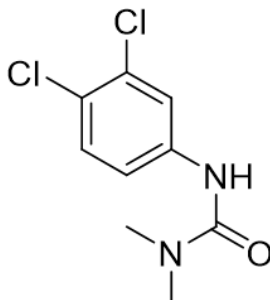
(Onde X= NH, O ou S e R¹⁻⁵= H, arila, alquila, éster, amida, acila, (tio)ureia ou um heterociclo)

Figura 7 - Monastrol



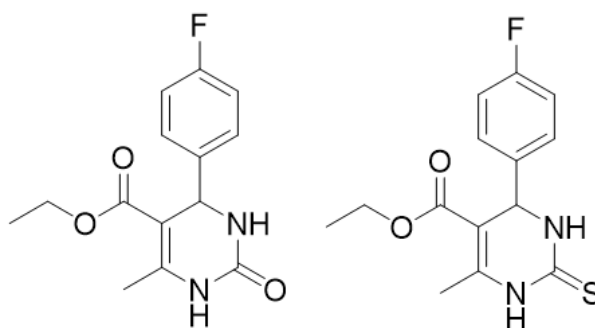
O estudo feito por MUNIZ *et al.* (2019) identificou efeitos herbicidas em adutos de Biginelli (DHPMs) em certas espécies de ervas daninhas (*Bidens pilosa*, *Urochloa brizantha* e *Urochloa decumbens*), dada a semelhança estrutural de análogos de DHPM com o herbicida comercial Diuron, análogo de ureia (Figura 8). O herbicida Diuron (3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetilureia) atua nas plantas inibindo o fotossistema II, que inibe a fotossíntese (DIAS *et al.*, 2003).

Figura 8 - Diuron



Esse estudo (MUNIZ *et al.*, 2019) avaliou análogos de (tio)ureia como promissores para a síntese de novos compostos fitotóxicos em uso pré-emergente, ou seja, com aplicação antes da emergência das plantas daninhas, para o controle da *B. pilosa* ou até em uso pós-emergente, para o controle de *U. brizantha* e de *U. decumbens*. Como resultado, tal estudo concluiu que os adutos utilizados (Figura 9) comprometeram, em certa extensão, a germinação das sementes e o desenvolvimento das espécies invasoras (ervas daninhas).

Figura 9 - Adutos de Biginelli



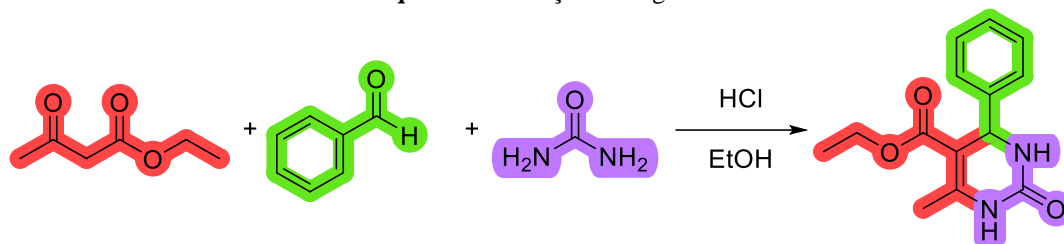
Fonte: O autor (2020) baseado em MUNIZ *et al.* (2019)

Para a síntese de DHPMs, a reação de Biginelli, a qual é uma reação multicomponente, se faz essencial. Reações multicomponentes (RMCs) são reações versáteis em que, em uma única etapa e em um único recipiente, três ou mais reagentes são combinados para gerar um único produto principal que contenha partes de todos os componentes iniciais. Esse tipo de reação é importante para a Síntese Orgânica e apresenta vantagens em relação à síntese linear: o produto gerado apresenta alta economia atômica, ou seja, a maior parte dos átomos envolvidos na reação se mantem no produto; o rendimento é maior, dada a necessidade de apenas uma etapa (DÖMLING; WANG; WANG, 2012) e há menor geração de resíduos. Assim, as RMCs geram, de uma forma simples, uma grande variedade de compostos, entre eles, diversas moléculas com potencial biológico e uma diversidade de heterociclos (ROGERIO *et al.*, 2016).

Existem diversos tipos de reações multicomponentes, como, por exemplo, a reação de Ugi e a de Passerini (que envolvem isocianetos), a reação de Mannich e a reação de Biginelli. A reação de Biginelli foi descoberta por Pietro Biginelli em 1893, um ano após a descoberta da molécula de dihidropiridina (DHP) por Hantzsch (NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016) e é essencial para a síntese de um dos núcleos ativos da molécula-alvo do trabalho, na qual três componentes são incorporados para gerar uma dihidropirimidinona (DHPM): um composto

1,3-dicarbonilado, ureia ou tioureia e um aldeído sob catálise ácida (Esquema 2). Essa reação é versátil e pode gerar uma variedade de compostos quando diferentes compostos da classe desses grupos funcionais são utilizados na reação. Sua versatilidade também está nas condições em que essa reação pode se processar, com diferentes ácidos de Brønsted e de Lewis como catalisadores, o uso de líquidos iônicos, radiação de micro-ondas, entre outras (SOUZA *et al.*, 2009)

Esquema 2 - Reação de Biginelli



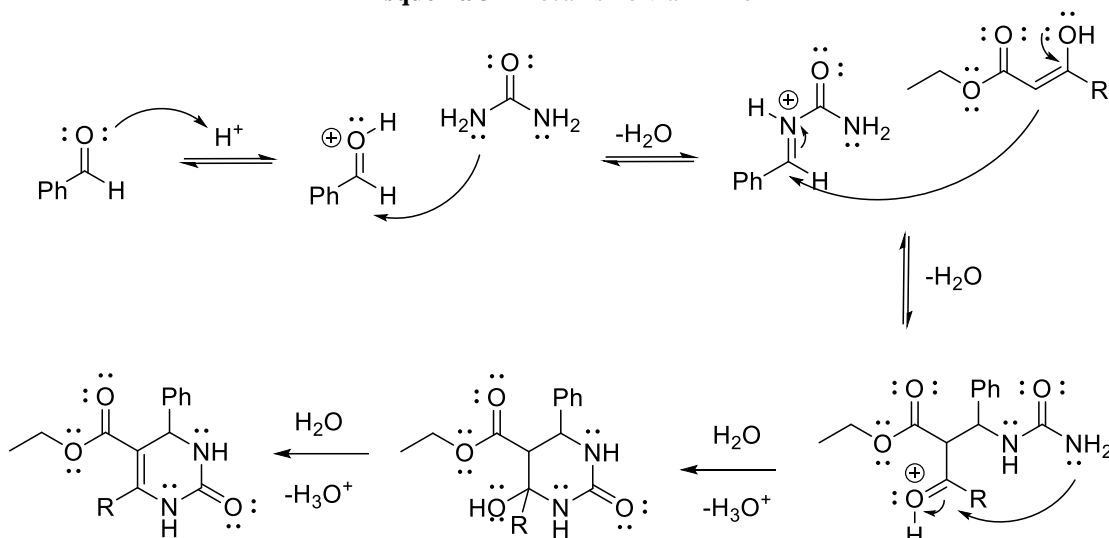
Para entender como a reação se procede, identificar subprodutos de reação, desenvolver catalisadores e identificar possíveis problemas na síntese, a análise mecanística de uma reação é fundamental. Em relação à reação de Biginelli, ainda há debate sobre seu mecanismo, entretanto, três proposições mecanísticas são as mais aceitas: o mecanismo via imínio (Esquema 3), via enamina (Esquema 4) e via Knoevenagel (Esquema 5). Segundo análises, o mecanismo via imínio foi considerado o mais provável (ALVIM; SILVA JR; NETO, 2014).

O mecanismo via imínio (Esquema 3) envolve condensação entre o aldeído e a ureia gerando um intermediário imínio, o qual passa por uma adição nucleofílica com o composto 1,3-dicarbonilado para então gerar a DHPM. Por outro lado, o mecanismo via enamina (Esquema 4) envolve a condensação entre a ureia e o composto 1,3-dicarbonilado, levando a uma enamina protonada como intermediária, que então reage com o aldeído e gera o produto. Por fim, o mecanismo que envolve uma reação do tipo Knoevenagel (Esquema 5) se baseia na reação entre o aldeído com o composto 1,3-dicarbonilado, resultando na formação de um íon carbeno como intermediário, o qual reage com a ureia e gera a DHPM.

Segundo o estudo mecanístico feito por SOUZA *et al.* (2009), através de análises por espectroscopia de massa (monitoramento ESI(+)-MS), concluiu-se que o mecanismo via Knoevenagel apresentava uma rota muito lenta e que pouco contribuía para a formação do produto de Biginelli. Um único intermediário associado ao mecanismo via enamina foi interceptado, mas concluiu-se que era uma espécie adormecida que se reverte em um dos reagentes ao longo da

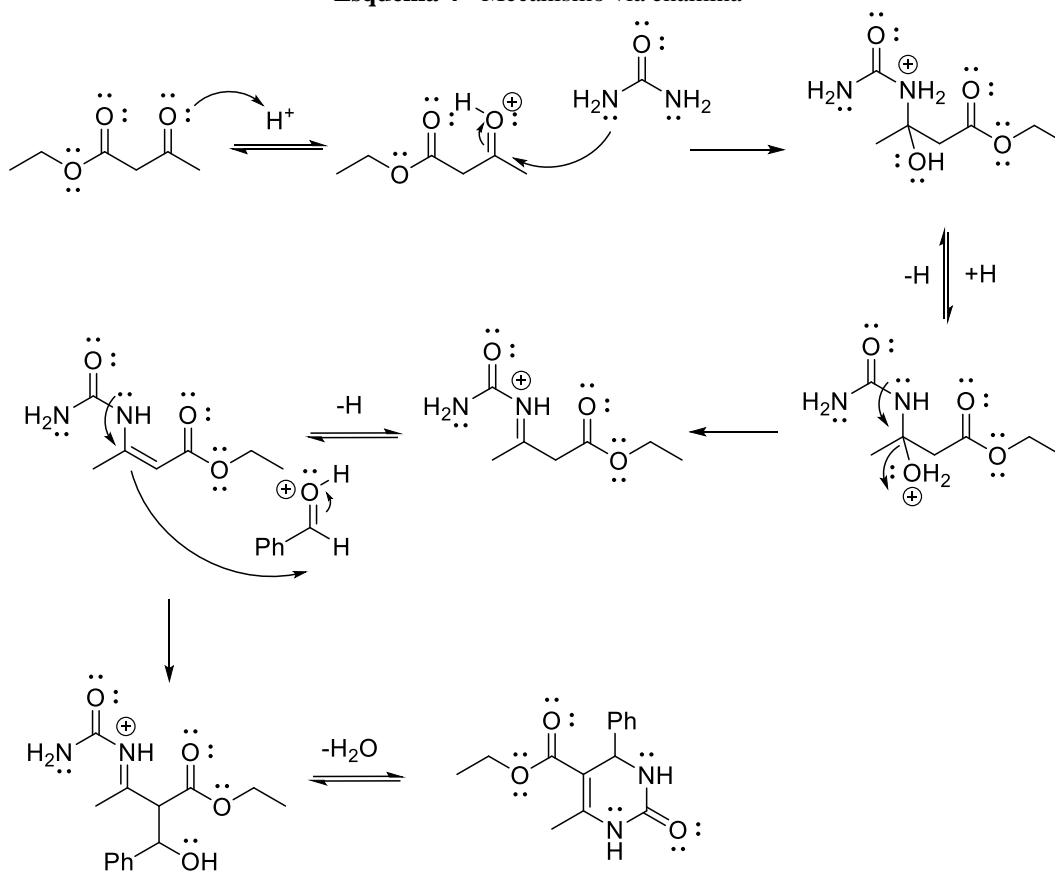
reação. Além disso, o mecanismo via imínio se mostrou o mais favorecido tanto termodinamicamente quanto cineticamente para a produção do composto.

Esquema 3 - Mecanismo via imínio



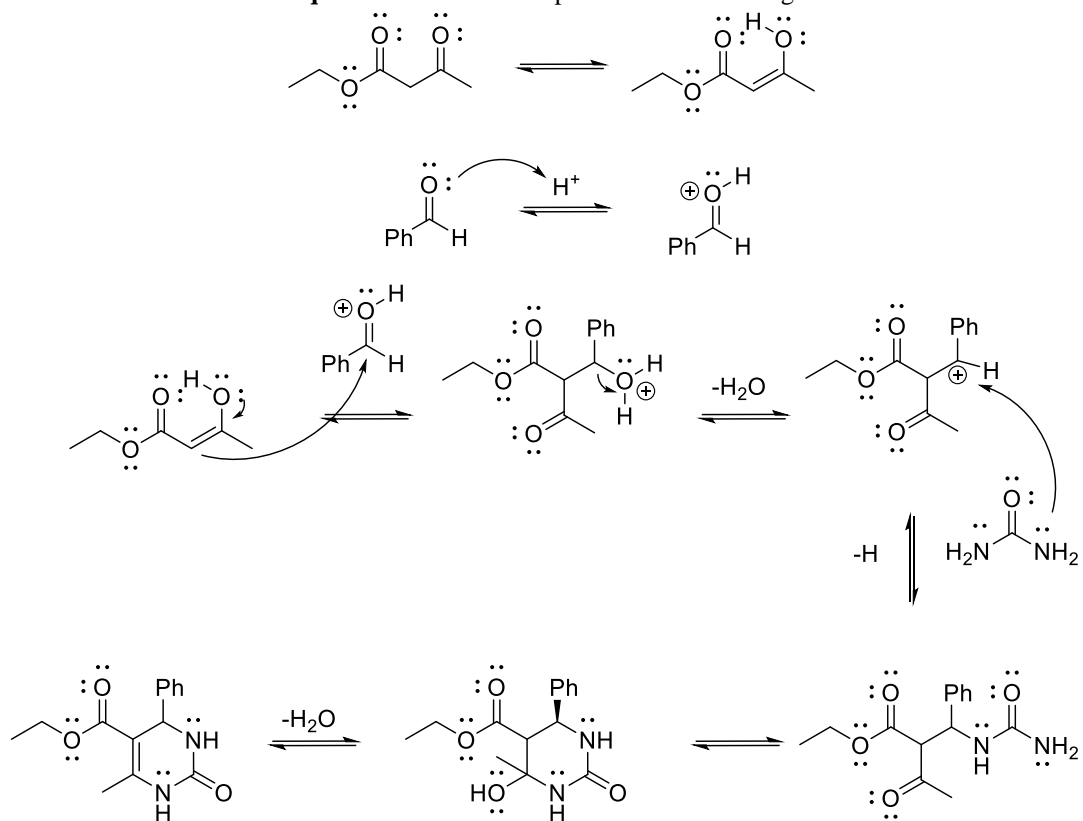
Fonte: O autor (2020) baseado em ROGÉRIO *et al.* (2016)

Esquema 4 - Mecanismo via enamina



Fonte: O autor (2020) baseado em ROGÉRIO *et al.* (2016)

Esquema 5 - Mecanismo parcial via Knoevenagel

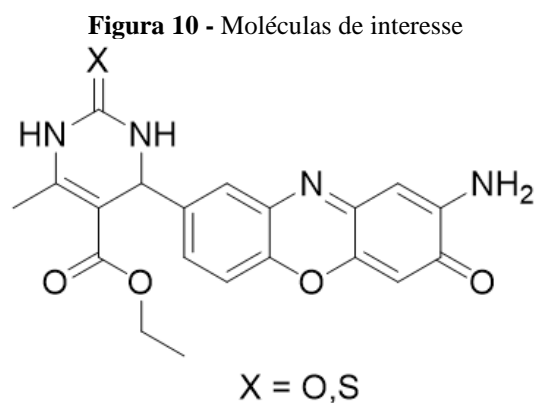


Fonte: O autor (2020) baseado em ROGÉRIO *et al.* (2016)

Dessa forma, a reação de Biginelli exerce um papel fundamental para a execução do trabalho, sendo uma importante reação para a síntese de diversas moléculas com atividade biológica. O produto derivado dessa reação, combinado com um composto do tipo aminofenoxazinona, é possível de ter propriedades fitotóxicas. Assim, espera-se, com o trabalho a ser desenvolvido, encontrar novas moléculas com tais características desejadas.

2. OBJETIVOS

O trabalho desenvolvido teve como objetivo estudar reações preliminares que visavam a obtenção dos compostos inéditos da Figura 10, os quais contêm os núcleos 2-aminofenoxazin-3-ona e dihidropirimidinona, sendo um deles derivado da ureia e o outro da tioureia na etapa da reação de Biginelli. Dessa forma, o trabalho desenvolvido apresenta uma proposta de rota sintética para essas novas moléculas, na qual os dois núcleos de propriedades desejadas se combinam através de uma rota alternativa. Por meio de bioensaios em coleóptilos, em um estudo futuro, a propriedade fitotóxica das novas moléculas poderá ser dimensionada e comparada com outros compostos estruturalmente semelhantes da literatura.

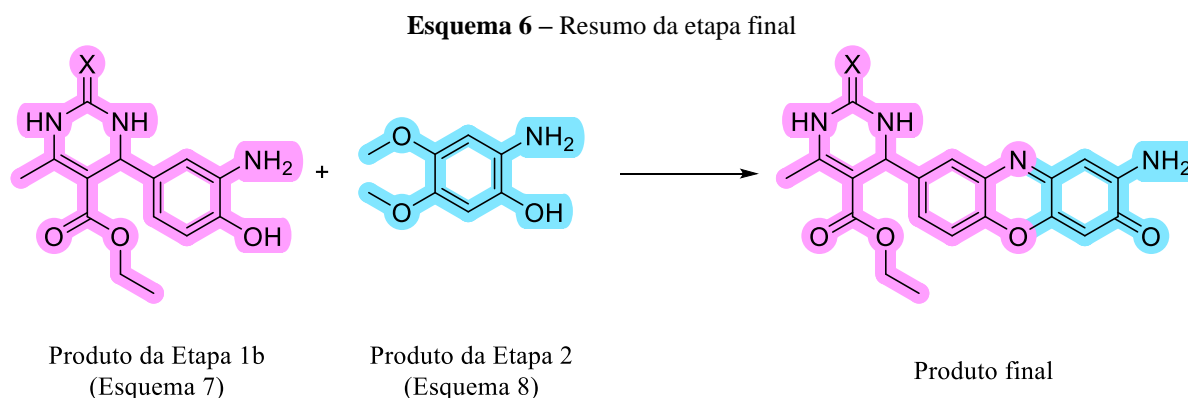


3. MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes e solventes utilizados na síntese estão descritos abaixo e foram obtidos de fontes comerciais, sem purificação prévia:

- 4-hidroxibenzaldeído
- Ácido acético (CH_3COOH)
- Acetoacetato de etila
- Ureia
- Tioureia
- 3,4-dimetoxibenzaldeído
- 4-dimetilaminopiridina (DMAP)
- Hidróxido de sódio (NaOH)
- Anidrido acético (Ac_2O)
- Ácido nítrico (HNO_3)
- Ácido sulfúrico (H_2SO_4)
- Ácido clorídrico (HCl)
- Ácido meta-cloroperoxibenzoico (m-CBPA)
- Peróxido de hidrogênio (H_2O_2)
- Bicarbonato de sódio (NaHCO_3)
- Carbonato de sódio (Na_2CO_3)
- Salmoura (solução saturada de NaCl)
- Sulfato de sódio (Na_2SO_4)
- Acetonitrila (MeCN)
- Metanol (MeOH)
- Etanol (EtOH)
- Acetato de Etila (EtOAc)
- Diclorometano (CH_2Cl_2)
- Hexano

Para sintetizar a molécula de interesse do trabalho, a rota sintética foi dividida em três partes principais, onde os produtos das etapas 1 e 2, realizadas separadamente, irão reagir na etapa 3 (Esquema 6). Ao total, 9 reações diferentes foram feitas na tentativa de se obter os produtos **3**, **4** e **10**, cujos procedimentos experimentais se encontram descritos detalhadamente na seguinte seção deste trabalho. Por conta da situação de pandemia devido ao vírus da Covid-19 em 2020 e 2021, e os consequentes empecilhos trazidos para a execução presencial do trabalho, as moléculas finais do trabalho não foram obtidas.

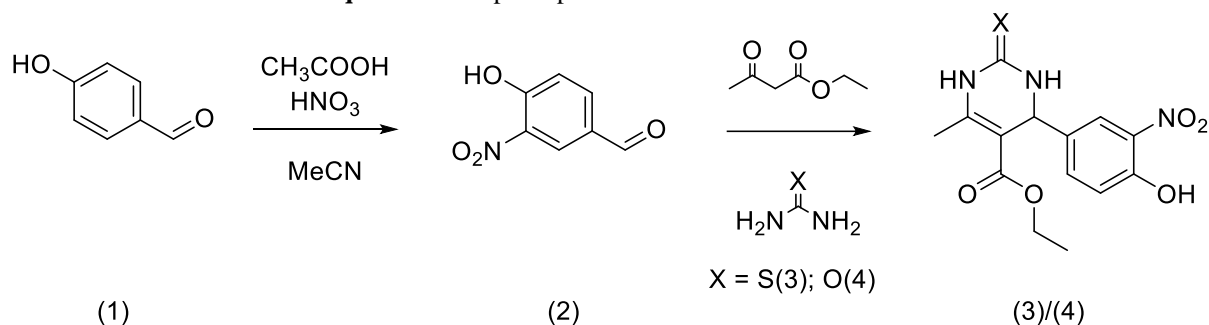


As reações descritas nos Esquemas 7, 8 e 9 consistem na metodologia inicial proposta para a realização do trabalho. A fim de alcançar melhores resultados, outras reações para se obter os mesmos produtos de interesse também foram executadas.

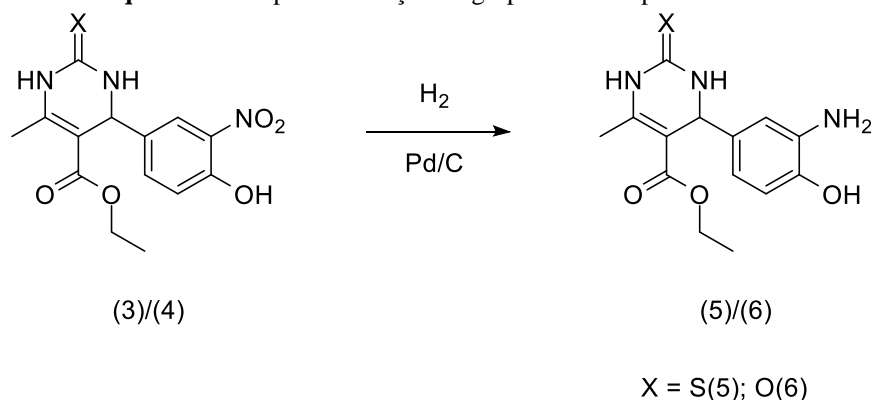
A primeira etapa (Esquema 7) consiste na nitração do 4-hidroxibenzaldeído (**1**) com ácido acético e ácido nítrico, na presença do solvente acetonitrila (MeCN), para formar o composto 4-hidróxi-3-nitrobenzaldeído (**2**), como descrito por KÜHLBORN *et al.* (2019). Posteriormente, a molécula **2** reage através de uma reação de Biginelli com acetoacetato de etila e (tio)ureia para formar as moléculas de 4-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-6-metil-2-tiooxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etila (**3**) e de 4-(4-hidroxi-3-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etila (**4**), respectivamente. O produto **4** com um átomo de oxigênio em X já foi sintetizado por RAJ *et al.* (2015), utilizando $Zn(ClO_4)_2$ como catalisador, e a molécula derivada da tioureia (produto **3**) (em que X equivale a átomo de enxofre), sintetizada por GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, (2019) utilizando aquecimento por micro-ondas. Para o trabalho realizado, a síntese dessas moléculas foi feita em refluxo por 24 a 48 horas no solvente etanol. Os compostos que vão reagir na etapa 3 são os produtos **5** e **6**, derivados dos produtos **3** e **4**, por redução do grupo

nitro com hidrogênio, como descrito no Esquema 8, com atenção para a possível redução da ligação dupla existente de forma não intencional.

Esquema 7 - Etapa 1a para síntese do núcleo de DHPM

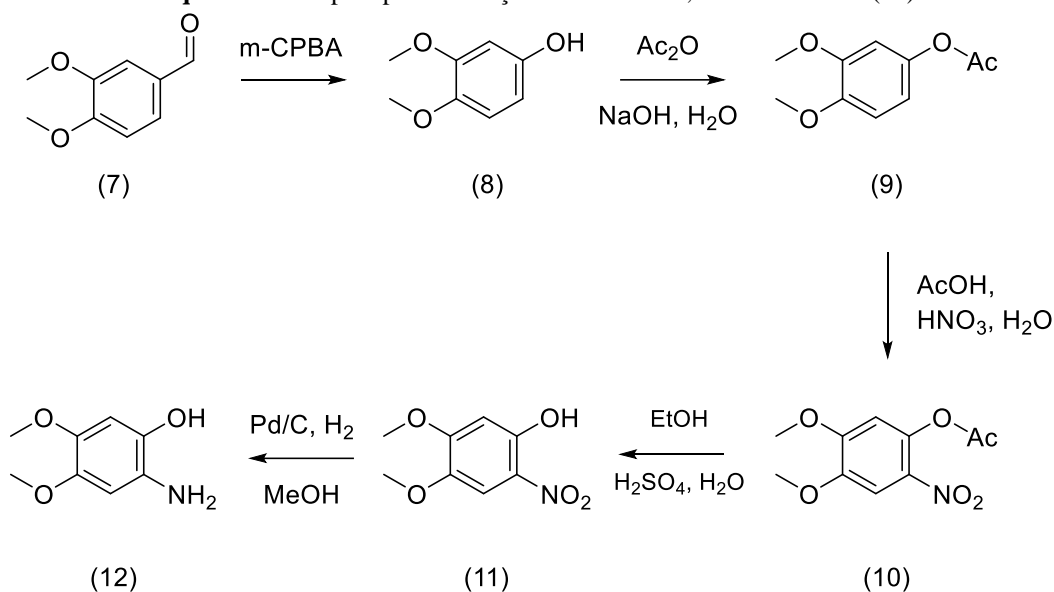


Esquema 8 - Etapa 1b Redução do grupo nitro dos produtos 3 e 4



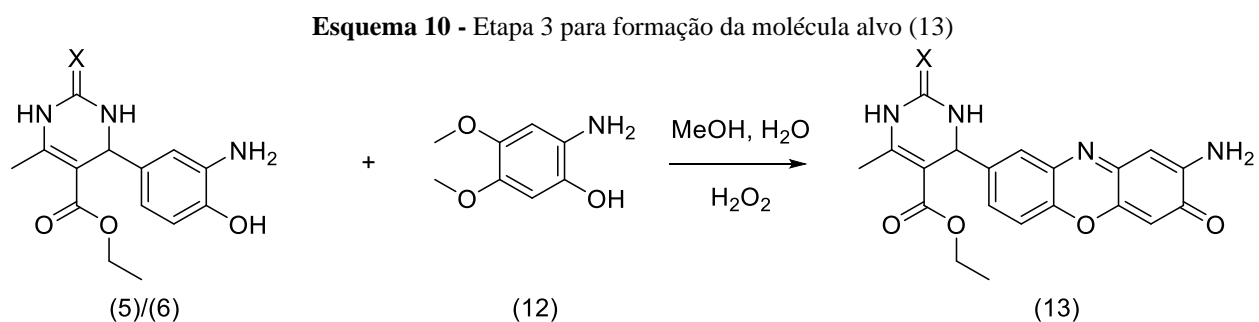
A segunda etapa sintética está descrita na literatura (KÜHLBORN *et al.*, 2019 e MURACA *et al.*, 2017) e procede segundo o Esquema 9 abaixo. Nessa sequência sintética, o composto 3,4-dimetoxibenzaldeído (7) é oxidado para 3,4-dimetoxifenol (8), através do mecanismo de oxidação de Bayer-Villiger, que passa por uma reação de acetilação para gerar o produto 9, seguida de nitração, resultando no composto 10. Este passa por uma reação de hidrólise, originando o composto 4,5-dimetoxi-2-nitrofenol (11).

Para as reações de oxidação, acetilação e nitração, em especial, outros procedimentos também foram testados, utilizando como base a oxidação com H₂O₂ segundo o procedimento de KUAN, *et al.* (2019), o procedimento segundo JEREZANO *et al.*, (2011) e as condições da nitração da etapa 1, respectivamente. Para a reação final (Esquema 10), o produto precisa ser reduzido no grupo nitro para gerar o produto amino (12), entretanto, tal componente é instável e só deverá ser preparado durante a última etapa da síntese geral.

Esquema 9 - Etapa 2 para formação de 2-amino-4,5-dimetoxifenol (12)

Fonte: O autor (2020) baseado em KÜHLBORN *et al.* (2019)

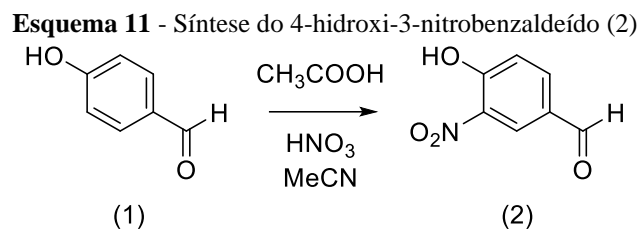
A terceira e última etapa une os produtos **5/6** e **12** em uma única molécula através da reação exposta no Esquema 10 abaixo, na presença de um oxidante, formando, assim, a molécula-alvo do trabalho (**13**).



Após cada uma das etapas de síntese, os compostos obtidos foram confirmados através de caracterização por espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Pretende-se, após a obtenção das moléculas finais, analisar as propriedades dos compostos através de bioensaios em coleóptilos em um estudo posterior, os quais servirão para mensurar o poder fitotóxico das moléculas obtidas através da avaliação do alongamento do coleóptilo em algumas espécies de plantas selecionadas.

4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

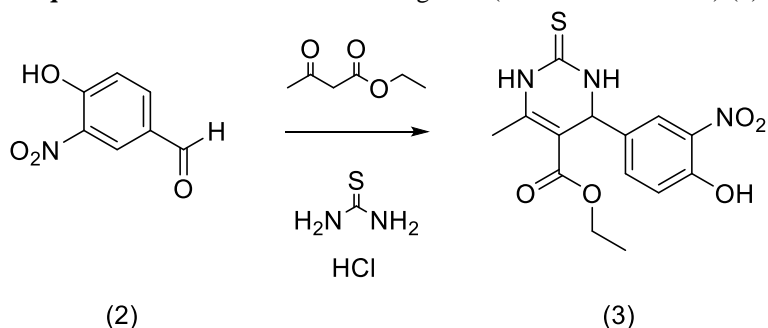
4.1 Síntese do 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2)



Para a síntese do composto 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2), o seguinte procedimento foi feito: Uma solução de 4-hidroxibenzaldeído (1) (3,66 g, 30 mmol) em MeCN (60 mL), ácido acético (30 mL) e HNO₃ concentrado (65%, 2,25 mL, 32,3 mmol) foram agitados durante 3,5 horas em refluxo. A solução, que era incolor, obteve uma coloração marrom durante esse processo. Após a solução resfriar até a temperatura ambiente, água e acetato de etila (EtOAc) foram adicionados (50 mL de cada um). A fase aquosa foi extraída com EtOAc três vezes em frações de 30 mL e os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de NaHCO₃, água e salmoura (30 mL de cada). Após secar com Na₂SO₄, a solução foi evaporada até apenas o ácido acético sobrar como solvente (ou seja, até todo o MeCN ser evaporado). A mistura foi vertida em 30 mL de água e o precipitado formado foi coletado por filtração a vácuo e lavado com água. O filtrado foi armazenado em geladeira por 24 horas, filtrado novamente, e o resíduo lavado com água. Os sólidos combinados foram secos para se obter um produto amarelo amarronzado. A massa total obtida de 2 foi de 2,09 g, resultando em 42% de rendimento.

4.2 Síntese do aduto de Biginelli (derivado de tioureia) (3)

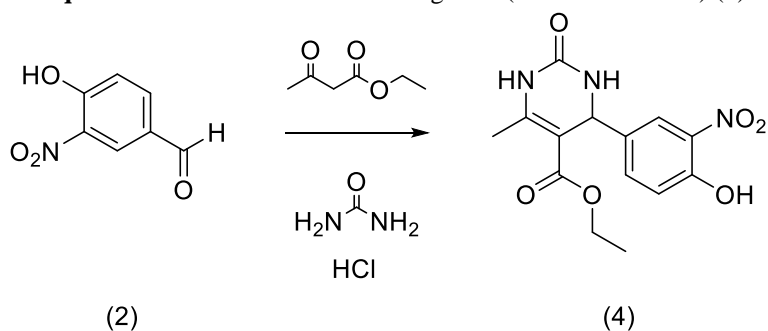
Esquema 12 - Síntese do aduto de Biginelli (derivado de tioureia) (3)



Utilizando-se do produto **2** sintetizado, a reação de Biginelli com tioureia foi feita da seguinte maneira: 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (**2**) (0,501 g, 3,0 mmol), acetoacetato de etila (0,57 mL, 4,5 mmol), tioureia (0,228 g, 3,0 mmol) e HCl 12 N (1 gota) em etanol (5 mL) foram colocados em refluxo durante 48 horas a 110 °C. Um precipitado amarelo foi formado no balão e uma filtração a vácuo foi feita e o produto lavado com etanol. A massa obtida foi de 0,369 g, resultando em um rendimento de 37%. O filtrado restante foi evaporado gerando um líquido marrom viscoso (0,759 g). Após alguns dias na bancada, sólidos amarelos foram formados em meio ao líquido marrom, e esses sólidos foram recristalizados em MeOH quente, gerando, entretanto, pouca quantidade de sólido. Assim, o produto de interesse da Etapa 1 foi obtido.

4.3 Síntese do aduto de Biginelli (derivado de ureia) (4)

Esquema 13 - Síntese do aduto de Biginelli (derivado de ureia) (4)

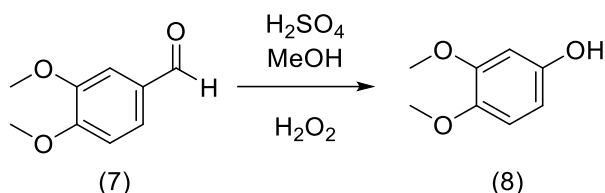


Para a síntese da molécula **4** derivada de ureia, o procedimento foi feito de maneira semelhante ao do derivado de tioureia, porém com simplificação no tratamento da reação. Uma solução de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (**2**) (0,506 g, 3 mmol), acetoacetato de etila (0,57 mL, 4,5 mmol), ureia (0,189 g, 3,0 mmol) e HCl 12 N (1 gota) em etanol (5 mL) foi colocada em refluxo

durante 24 horas. Após a evaporação do solvente, o produto foi coletado e pesado, e se obteve 0,947 g do produto com um sólido amarelo (rendimento de 98%).

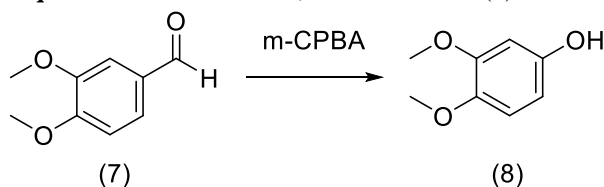
4.4 Síntese do 3,4-dimetoxifenol (8)

Esquema 14 – Síntese do 3,4-dimetoxifenol (8) com H₂O₂ (a)



Iniciando a Etapa 2, o procedimento para formação do produto **8** (3,4-dimetoxifenol) consistiu na adição gota a gota de H₂SO₄ concentrado (1,28 mL, 24,1 mmol) a uma solução de 3,4-dimetoxibenzaldeído (**7**) (5,00 g, 30,1 mmol) em MeOH (120 mL) em temperatura ambiente. Peróxido de hidrogênio (H₂O₂) 30% (23,9 mL, 232,0 mmol) foi adicionado de uma vez na mistura reacional, a qual foi agitada durante 6 horas. Após esse tempo, a solução amarela clara se tornou avermelhada. A mistura resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (60 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (três porções de 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo, gerando um líquido viscoso marrom. Dessa forma, a massa obtida foi de 3,23 g, ou seja, um rendimento de 70%.

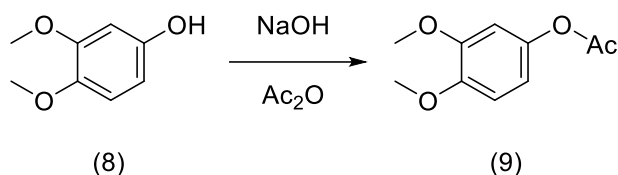
Esquema 15 – Síntese do 3,4-dimetoxifenol (8) com m-CPBA (b)



Esse outro procedimento consistiu na mistura vigorosa em um almofariz por 20 minutos dos compostos 3,4-dimetoxibenzaldeído (**7**) (0,323 g, 1,94 mmol) e m-CPBA (0,67 g, 3,89 mmol) seguida da adição de 10 mL de uma solução de NaOH 10% até dissolução do sólido. Em seguida, uma solução de HCl 10% foi adicionada até pH 6-7 ser atingido. Assim, a solução foi extraída com CH₂Cl₂ (3 frações de 10 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada para obtenção do produto. Após purificação por coluna cromatográfica com solvente CH₂Cl₂, obteve-se massa de 0,213 g, com rendimento final de 71%.

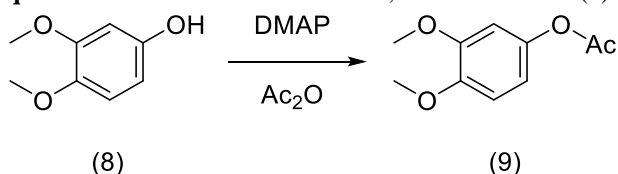
4.5 Síntese do acetato de 3,4-dimetoxifenila (9)

Esquema 16 – Síntese do acetato de 3,4-dimetoxifenila (9) (a)



Com o fenol **8** obtido, a reação de acetilação para obtenção do produto **9** (acetato de 3,4-dimetoxifenila) foi feita. A uma solução de 3,4-dimetoxifenol (**8**) (3,097 g, 20,0 mmol) em NaOH aquoso (10%, 20 mL), anidrido acético (8 mL) foi lentamente adicionado a 0 °C. Após agitar em temperatura ambiente por 48 horas, a solução foi extraída com CH₂Cl₂ (3 frações de 15 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de Na₂CO₃ (15 mL), secos com Na₂SO₄ e o solvente evaporado. Por placa de cromatografia em camada delgada (CCD), foi concluído que ainda havia reagente misturado com o produto. Assim, foi realizada uma coluna cromatográfica para purificação do produto (Hexano:EtOAc, 80:20). A massa inserida na coluna foi de 2,87 g, e a massa de produto retirada foi de 2,55 g, gerando um rendimento final de 65%. A massa de reagente (3,4-dimetoxifenol) recuperada foi de 0,255 g. A aparência do produto foi de um líquido levemente amarelado, embora se esperasse um sólido branco.

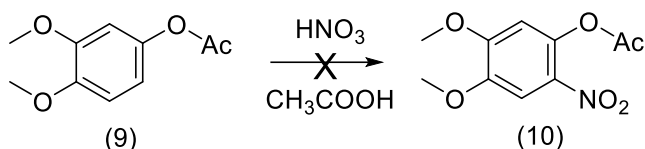
Esquema 17 – Síntese do acetato de 3,4-dimetoxifenila (9) (b)



Outro procedimento que também foi realizado para síntese desse mesmo composto foi o seguinte: uma mistura de 3,4-dimetoxifenol (**8**) (0,656 g, 4,26 mmol), anidrido acético (5,77 mL, 0,05 mol) e DMAP (0,052 g, 0,426 mmol) foi agitada, em atmosfera de N₂, a 70 °C por 24 horas. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (duas porções de 15 mL), neutralizada com solução de NaHCO₃ 10% (50 mL), lavada com salmoura (duas porções de 30 mL), seca com Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O produto bruto apresentava coloração marrom, mas após purificação por coluna cromatográfica (Hexano:EtOAc, 80:20), apresentou coloração levemente amarelada (0,542 g, 65% de rendimento). Por placa de CCD e pela aparência física do produto, confirmou-se que esse era o mesmo composto que foi obtido pelo método do Esquema 16.

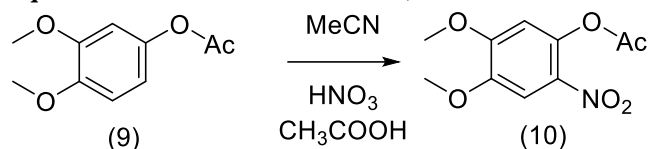
4.6 Síntese do acetato de 4,5-dimetoxi-2-nitrofenila (10)

Esquema 18 – Síntese do acetato de 4,5-dimetoxi-2-nitrofenila (10) (a)



A seguinte reação foi a nitração do acetato de 3,4-dimetoxifenila (9) para formação do acetato de 4,5-dimetoxi-2-nitrofenila (10), entretanto, esse primeiro procedimento não gerou o produto desejado. O procedimento consistiu na adição de HNO₃ 65% (1,0 mL, 14,6 mmol) em ácido acético (2,65 mL) a uma solução em agitação de acetato de 3,4-dimetoxifenila (9) (2,55 g, 13,1 mmol) em ácido acético (7,9 mL). Essa mistura reagiu durante 3 horas em temperatura ambiente, em que a solução levemente amarela se tornou marrom. Após esse tempo, a mistura foi vertida em 60 mL de água gelada (a 0 °C) e agitada por mais 1 hora. A mistura resultante foi separada por filtração, mas apenas uma impureza de baixa massa foi filtrada. Assim, o filtrado foi extraído com três porções de EtOAc, seco com Na₂SO₄ e concentrado a vácuo. A massa resultante foi de 2,55 g, mas por CCD, concluiu-se que o produto estava impuro. Para purificação, foi realizada uma separação por coluna cromatográfica iniciando com a polaridade do solvente de 20% acetato de etila e 80% hexano. A massa de reagente coletada foi de 2,301 g, e a de produto foi de 0,255 g. Com apenas 10% do produto formado, essa mesma reação foi repetida com a massa de reagente coletada, com a única mudança sendo o tempo de reação, que reagiu durante 24 horas até todo o reagente ser consumido. Assim, com a massa final obtida de 2,098 g, mas o produto de nitração não foi identificado no espectro de RMN.

Esquema 19 – Síntese do acetato de 4,5-dimetoxi-2-nitrofenila (10) (b)



Outra tentativa de nitrar esse composto foi realizada, utilizando como base o procedimento para a nitração do composto 1 para a síntese do 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído. O procedimento consistiu na reação em refluxo de acetato de 3,4-dimetoxifenila (9) (0,112 g, 0,50 mmol), MeCN (1 mL), ácido acético (0,5 mL) e uma gota de HNO₃ durante 3,5 horas. Após a solução esfriar para temperatura ambiente, água e EtOAc (5 mL de cada) foram adicionados e as fases foram separadas.

A mistura foi então extraída com três porções de EtOAc (3 mL por porção) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaHCO₃, água e salmoura (3 mL para cada lavagem). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada, gerando 0,081 g (67% de rendimento). Por RMN, foi verificada uma mistura de reagente e produto em uma proporção aproximada de 1:1.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Não foi possível finalizar a síntese das moléculas finais imaginadas, dada a atual situação de pandemia a qual limitou o tempo presencial em laboratório para a realização das reações. Entretanto, boa parte das reações propostas para sua síntese foram realizadas e analisadas por experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Além disso, outras reações semelhantes foram testadas para otimizar a síntese e estabelecer outros métodos para algumas das reações, quando o produto gerado não era o produto de interesse da reação. Em suma, para a síntese das moléculas-alvo do trabalho, as seguintes reações foram feitas (Tabela 1), acompanhadas dos respectivos rendimentos:

Tabela 1 - Resumo dos resultados das sínteses

Produto de interesse	Confirmação por experimento de RMN	Rendimento (%)
4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2)	Sim	42
Aduto de Biginelli (derivado da tiourea) (3)	Sim	37
Aduto de Biginelli (derivado da ureia) (4)	Sim	98
3,4-dimetoxifenol (8) (a)	Sim	70
3,4-dimetoxifenol (8) (b)	(RMN não realizado)	71
Acetato de 3,4-dimetoxifenila (9) (a)	Sim	65
Acetato de 3,4-dimetoxifenila (9) (b)	(RMN não realizado)	65
Acetato de 4,5-dimetoxi-2-nitrofenila (10) (a)	Não	-
Acetato de 4,5-dimetoxi-2-nitrofenila (10) (b)	Sim	Produto bruto não purificado

Com o intuito de confirmar as sínteses das moléculas da sequência sintética, espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram preparados e analisados, os quais se encontram na íntegra no Apêndice

A do trabalho. Para comparação, os valores dos deslocamentos químicos encontrados na literatura também se encontram nas tabelas a seguir junto aos dados obtidos, assim como a indicação do referente átomo.

Na Tabela 2 e na Tabela 3, os resultados referentes à molécula de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (**2**) são apresentados. Vale ressaltar que todos os dados foram obtidos em um aparelho de 600 MHz, e os da literatura em um de 300 MHz, exceto quando salientado. Todas as moléculas foram solubilizadas em CDCl_3 , exceto os adutos de Biginelli, os quais foram solubilizados em DMSO-d_6 .

Figura 11 – Molécula de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (**2**)

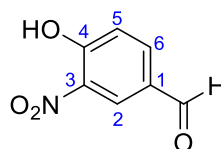


Tabela 2 – Dados do espectro de ^1H para a molécula de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (**2**)

Tipo de Hidrogênio	δ (ppm)	δ lit. (ppm)	Multiplicidade	Multiplicidade (lit.)
-OH	11,03	11,02	Simpleto	Simpleto
-CHO	9,95	9,94	Simpleto	Simpleto
-H2	8,64	8,63	Dupleto	Dupleto
-H6	8,15	8,14	Duplo dupleto	Duplo dupleto
-H5	7,33	7,32	Dupleto	Dupleto

Fonte: KÜHLBORN *et al.* (2019)

Tabela 3 - Dados do espectro de ^{13}C para a molécula de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (**2**)

Tipo de Carbono	δ (ppm)	δ lit. (ppm)
-CHO	188,6	188,6
C3	159,3	159,3
C4	136,3	136,3
C1	133,6	133,6
C2	129,3	129,3
C6	128,6	128,6
C5	121,3	121,3

Fonte: KÜHLBORN *et al.* (2019)

As tabelas 4, 5, 6 e 7 representam os resultados dos espectros de RMN para os adutos de Biginelli. Os resultados da literatura para o aduto derivado de ureia, em especial, foram obtidos através de um equipamento de 400 MHz. Os dois picos da Tabela 4 que não possuem valor de deslocamento químico não apareceram na descrição da literatura consultada.

Figura 12 – Aduto de Biginelli (derivado da tiourea) (3)

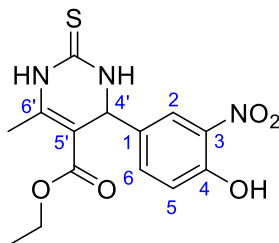


Tabela 4 - Dados do espectro de ¹H (DMSO-d₆) para o aduto de Biginelli (derivado da tiourea) (3)

Tipo de Hidrogênio	δ (ppm)	δ lit. (ppm)*	Multiplicidade	Multiplicidade (lit.)
-OH	10,38	-	Simpleto	-
-NH	9,63	-	Simpleto	-
-H2	7,69	7,88	Dupeto	Dupeto
-H6	7,38	7,46	Duplo dupeto	Duplo dupeto
-H5	7,13	7,04	Dupeto	Dupeto
-H4'	5,16	5,22	Simpleto	Simpleto
CH ₃ -CH ₂ -O	3,97	4,00	Quadrupeto	Quadrupeto
CH ₃ -pirimidina	2,29	2,26	Simpleto	Simpleto
CH ₃ -CH ₂ -O	1,10	1,10	Tripleto	Tripleto

Fonte: GONZÁLEZ-HERNÁNDES *et al.* (2019).

*As diferenças observadas nos valores de δ se devem ao fato de que o espectro da literatura foi feito em CD₃OD.

Tabela 5 - Dados do espectro de ¹³C (DMSO-d₆) para o aduto de Biginelli (derivado da tiourea) (3)

Tipo de Carbono	δ (ppm)	δ lit. (ppm)*
C=S	174,3	176,9
C=O	165,1	167,5
C6'	151,9	155,1
C4	145,7	147,4
C (Aromático)	136,4	137,8
C (Aromático)	134,8	136,9
CH (Aromático)	133,5	136,8
CH (Aromático)	123,1	125,2

CH (Aromático)	119,8	122,1
C5'	100,3	102,9
CH ₃ -CH ₂ -O	59,9	62,1
C4'	53,1	55,8
CH ₃ -pirimidina	17,3	18,8
CH ₃ -CH ₂ -O	14,1	15,6

Fonte: GONZÁLEZ-HERNÁNDES *et al.* (2019)

*As diferenças observadas nos valores de δ se devem ao fato de que o espectro da literatura foi feito em uma mistura de CD₃OD e DMSO-d₆.

Figura 13 – Aduto de Biginelli (derivado da ureia) (4)

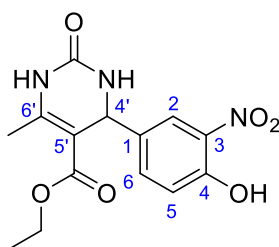


Tabela 6 - Dados do espectro de ¹H (DMSO-d₆) para o aduto de Biginelli (derivado da ureia) (4)

Tipo de Hidrogênio	δ (ppm)	δ lit. (ppm)	Multiplicidade	Multiplicidade (lit.)
-OH	10,95	11,36	Simpleto	Simpleto
-NH	9,26	9,18	Simpleto	Simpleto
-NH	7,76	8,01	Simpleto	Simpleto
-H2	7,71	7,81	Dupleto	Dupleto
-H6	7,41	7,36	Duplo dupleto	Simpleto
-H5	7,12	6,91	Dupleto	Dupleto
-H4'	5,14	5,48	Dupleto	Simpleto
-CH ₂	3,36	3,92	Quadrupleto	Quadrupleto
CH ₃ -pirimidina	2,25	2,28	Simpleto	Simpleto
CH ₃ -CH ₂ -O	1,10	1,03	Tripleto	Tripleto

Fonte: RAJ *et al.* (2015)

Tabela 7 - Dados do espectro de ¹³C (DMSO-d₆) para o aduto de Biginelli (derivado da ureia) (4)

Tipo de Carbono	δ (ppm)	δ lit. (ppm)
C=O (éster)	165,2	165,1
C-OH	151,9	161,6
C=O (vizinho aos NHs)	151,5	151,8
C6'	148,9	149,2
C1/C3 (Aromático)	136,2	139,2

C1/C3 (Aromático)	136,1	131,0
CH (Aromático)	133,3	124,9
CH (Aromático)	122,7	123,9
CH (Aromático)	119,5	116,0
C5'	98,6	96,7
-CH ₂	59,3	59,1
C4'	53,0	49,9
CH ₃ -pirimidina	17,8	17,7
CH ₃ -CH ₂ -O	14,0	13,9

Fonte: RAJ *et al.* (2015)

As Tabelas 8, 9, 10 e 11 abaixo explicitam os resultados das sínteses realizadas para a Etapa 2 do trabalho.

Figura 14 – Molécula de 3,4-dimetoxifenol (8)

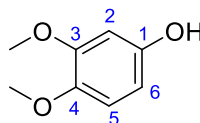


Tabela 8 - Dados do espectro de ¹H para a molécula de 3,4-dimetoxifenol (8)

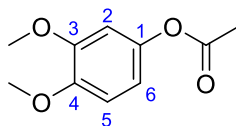
Tipo de Hidrogênio	δ (ppm)	δ lit. (ppm)	Multiplicidade	Multiplicidade (lit.)
-H5	6,73	6,73	Dupleto	Dupleto
-H2	6,48	6,47	Dupleto	Dupleto
-H6	6,35	6,34	Duplo dupleto	Duplo dupleto
-CH ₃	3,82	3,84	Simpleto	Simpleto
-CH ₃	3,82	3,82	Simpleto	Simpleto

Fonte: KUAN *et al.* (2019)

Tabela 9 - Dados do espectro de ¹³C para a molécula de 3,4-dimetoxifenol (8)

Tipo de Carbono	δ (ppm)	δ lit. (ppm)
C1	150,3	150,4
C3	149,9	149,9
C4	143,1	143,3
C5	112,5	112,4
C2	105,8	105,8
C6	100,6	100,6
-CH ₃	56,6	56,6
-CH ₃	55,8	55,8

Fonte: KUAN *et al.* (2019)

Figura 15 – Molécula de acetato de 3,4-dimetoxifenila (9)**Tabela 10** - Dados do espectro de ^1H para a molécula de acetato de 3,4-dimetoxifenila (9)

Tipo de Hidrogênio	δ (ppm)	δ lit. (ppm)	Multiplicidade	Multiplicidade (lit.)
-H5	6,84	6,84	Dupleto	Dupleto
-H6	6,65	6,64	Duplo dupleto	Duplo dupleto
-H2	6,64	6,63	Dupleto	Dupleto
C4-OCH ₃	3,87	3,86	Simpleto	Simpleto
C3-OCH ₃	3,86	3,85	Simpleto	Simpleto
CH ₃ CO ₂	2,28	2,28	Simpleto	Simpleto

Fonte: KÜHLBORN *et al.* (2019)

Tabela 11 - Dados do espectro de ^{13}C para a molécula de acetato de 3,4-dimetoxifenila (9)

Tipo de Carbono	δ (ppm)	δ lit. (ppm)
C=O	169,9	169,9
C1	149,4	149,3
C4	146,9	146,8
C3	144,4	144,3
C6	112,8	112,8
C5	111,2	111,1
C2	105,7	105,7
C4-OCH ₃	56,2	56,1
C3-OCH ₃	56,0	55,9
CH ₃ CO ₂	21,1	21,1

Fonte: KÜHLBORN *et al.* (2019)

CONCLUSÃO

A ideia do trabalho se mostrou promissora na questão da necessidade de se desenvolver um novo composto fitotóxico através de uma sequência sintética viável, inclusive se utilizando da reação multicomponente de Biginelli, visto a situação evolutiva da resistência das ervas daninhas aos herbicidas. Ademais, a introdução teórica abrangeu conceitos fundamentais para o entendimento do objetivo e do método utilizados para a síntese da molécula-alvo.

Dada a curta disponibilidade temporal para a realização das atividades presenciais para a síntese, o trabalho apresentou resultados significativos para o decorrer da rota sintética, mesmo sem a síntese final das moléculas de interesse. Com um total de 9 reações diferentes realizadas e espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C de cinco compostos diferentes, foi possível de se obter resultados fundamentais para o desenvolvimento do trabalho como um todo em um momento futuro, além de rendimentos significativos. Além disso, novos métodos para geração dos produtos foram apresentados, uma vez que, em alguns dos métodos inicialmente propostos, os resultados esperados não foram obtidos.

De forma geral, os resultados adquiridos foram satisfatórios, ainda que sem o alcance da molécula final do trabalho, considerando o tempo em que o projeto foi presencialmente executado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVIM, Haline G. O.; SILVA JR, Eufrânio N. da; NETO, Brenno A. D. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. **RSC Advances**, v. 4, p. 54282-54299, 2014.

ALVIM, Haline G. O. *et al.* Catalyzed and non-catalyzed synthesis of bioactive monastrol. **Química Nova**, v. 37, n. 10, p. 1713-1715, 2014.

AMARANTE JR, Ozelito *et al.* Glifosato: propriedades, toxicidade, usos e legislação. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 589-593, 2002.

DIAS, Nivea M. P. *et al.* Absorção e translocação do herbicida Diuron por espécies suscetível e tolerante de capim-colchão. **Planta Daninha**, v. 21, n. 2, p. 293-300, 2003.

DÖMLING, Alexander; WANG, Wei; WANG, Kan. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, p. 3083-3135, 2012.

FOMSGAARD, Inge S.; MORTENSEN, Anne G.; CARLSEN, Sandra C.K. Microbial transformation products of benzoxazolinone and benzoxazinone allelochemicals - a review. **Chemosphere**, v. 54, n. 8, p. 1025-1038, 2004.

GONZÁLEZ-HERNÁNDES, Elena *et al.* Dihydropyrimidine-2-thiones as Eg5 inhibitors and L-type calcium channel blockers: potential antitumour dual agent. **The Royal Society of Chemistry**, v. 10, p. 1589-1598, 2019.

JEREZANO, Alberto *et al.* New Approach for the Construction of the Coumarin Frame and Application in the Total Synthesis of Natural Products. **Helvetica Chimica Acta**, v. 94, n. 2, p. 185-198, 2011.

HEAP, Ian; DUKE, Stephen O. Overview of glyphosate-resistant weeds worldwide. **Pest Management Science**, v. 74, p. 1040-1049, 2018.

HOLT, Jodie S. *et al.* Taxonomic and Life History Bias in Herbicide Resistant Weeds: Implications for Deployment of Resistant Crops. **Plos One**, v. 8, n. 9, p. e71916, 2013.

KUAN, Kevin K. W. *et al.* Biomimetic synthetic studies on meroterpenoids from the marine sponge *Aka coralliphaga*: Divergent total syntheses of siphonodictyal B, liphagal and corallidictyals A–D. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 27, p. 2449-2465, 2019.

KÜHLBORN, Jonas *et al.* Xylochemical synthesis of cytotoxic 2-aminophenoxazinone-type natural products through oxidative cross coupling. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 7, p. 4414-4419, 2019.

MATOS, Larizza Hellen *et al.* Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 1779-1789, 2018.

MERTENS, Martha *et al.* Glyphosate, a chelating agent – relevant for ecological risk assessment? **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 6, p. 5298-5317, 2018.

MUNIZ, Dandara *et al.* Pre-emergence application of (thio)urea analogues compromises the development of the weed species *Bidens pilosa*, *Urochloa brizantha*, and *Urochloa decumbens*. **Journal of Advanced Research**, v. 17, p. 95-102, 2019.

MURACA, Ana Carolina A. *et al.* Convergent total synthesis of (\pm)-Apomorphine via Benzyne Chemistry: Insights into the Mechanisms Involved in the Key Step. **Synthesis**, v. 49, n. 16, p. 3546-3557, 2017.

NAGARAJAIAH, Honnappa; MUKHOPADHYAY, Arindam; MOORTHY, Jarugu Narasimha. Biginelli reaction: an overview. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 5135-5149, 2016.

OLIVEIRA, Sarah Christina *et al.* Phytotoxicity study of ortho-disubstituted disulfides and their acyl derivatives. **ACS Omega**, v. 4, p. 2362-2368, 2019.

RAJ, Tilak *et al.* Design, synthesis and antimicrobial evaluation of dihydropyrimidone based organic–inorganic nano-hybrids. **RSC Advances**, v. 5, p. 46654-46661, 2015.

ROGERIO, K. R. *et al.* Reações multicomponentes: um breve histórico e a versatilidade destas reações na síntese de moléculas bioativas. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1934-1962, 2016.

SHRUTI *et al.* Recent advancement in the synthesis of phenoxazine derivatives and their analogues. **Synthetic Communications Reviews**, v. 48, n. 12, p. 1377-1402, 2018.

SOUZA, Rodrigo O. M. A. de *et al.* The three-component Biginelli reaction: A combined experimental and theoretical mechanistic investigation. **Chemistry – A European Journal**, v. 15, n. 38, p. 9799-9804, 2009.

VENTURELLI, Sascha *et al.* Allelochemicals of the phenoxazinone class act at physiologically relevant concentrations. **Plant Signaling & Behavior**, v. 11, n. 5, 2016.

VIEGAS-JUNIOR, Cláudio *et al.* Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 17, p. 1829-1852, 2007.

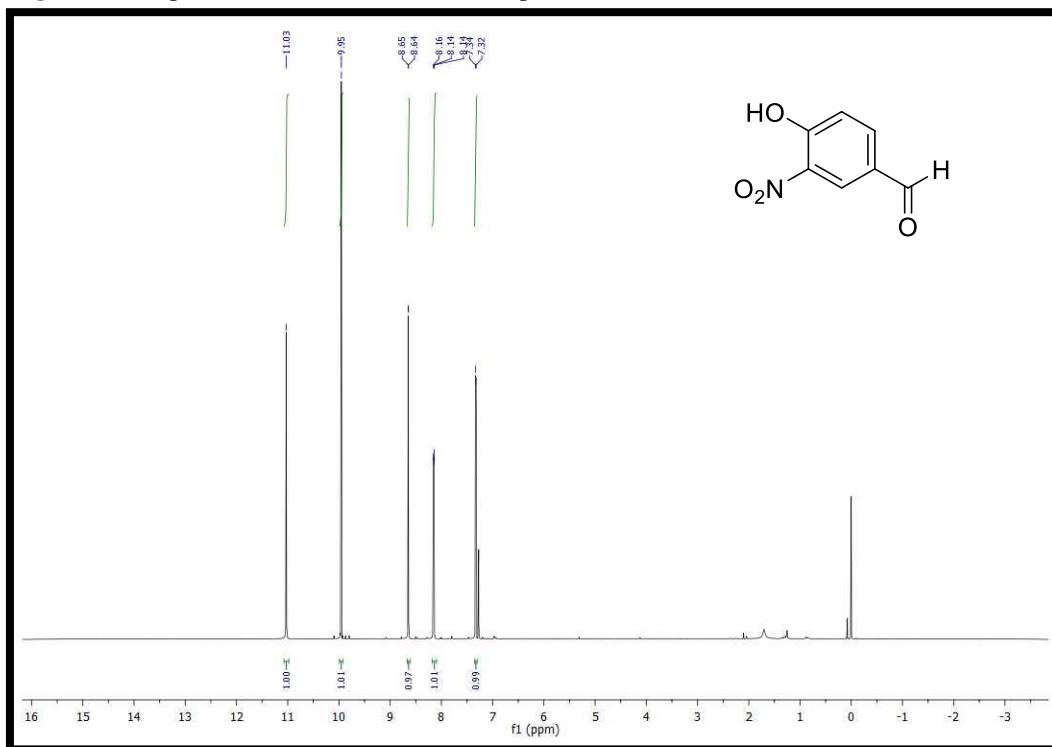
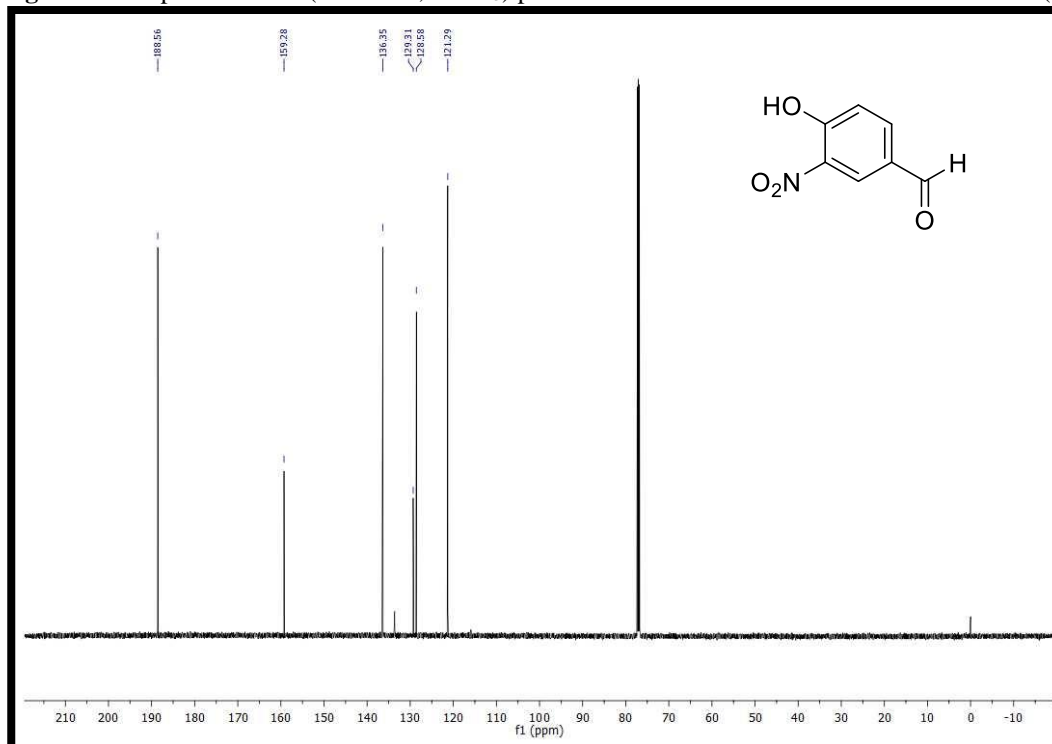
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ^1H e ^{13}C Figura 16 - Espectro de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para a molécula de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2)Figura 17 - Espectro de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para a molécula de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldeído (2)

Figura 18 - Espectro de ^1H (600 MHz, DMSO-d₆) para o aduto de Biginelli (derivado da tiourea) (**3**)

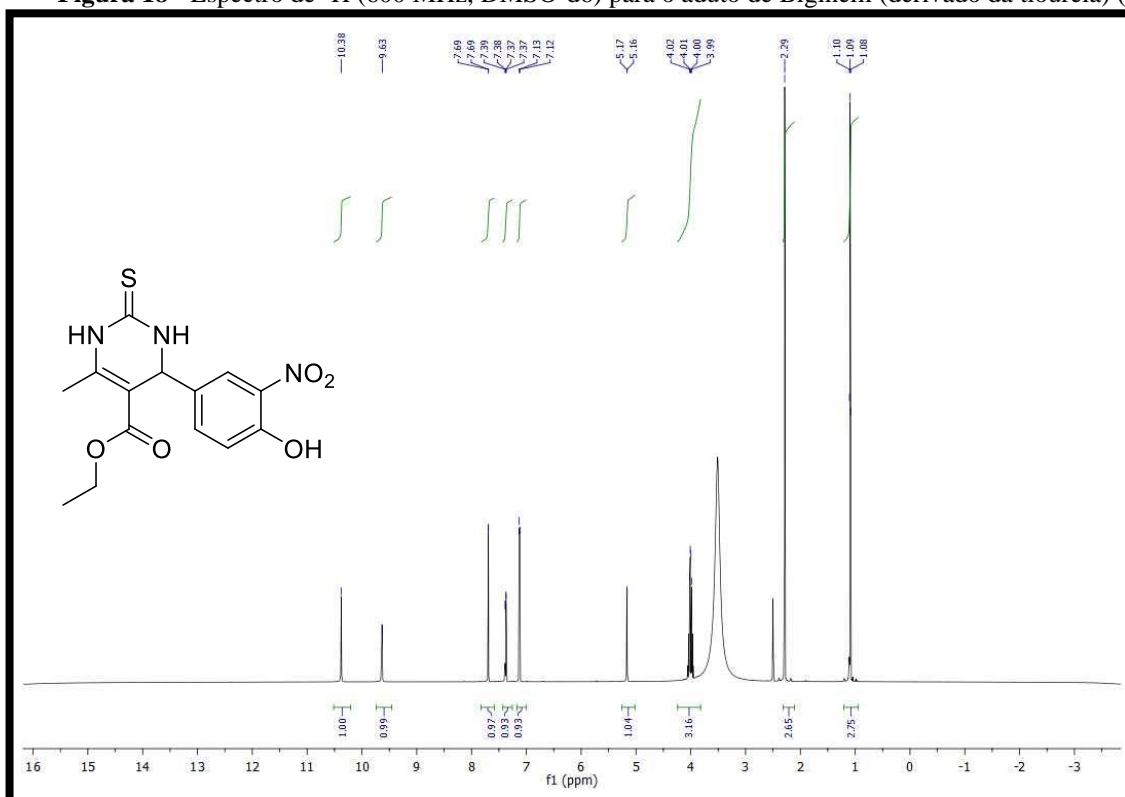


Figura 19 – Espectro de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d₆) para o aduto de Biginelli (derivado da tiourea) (**3**)

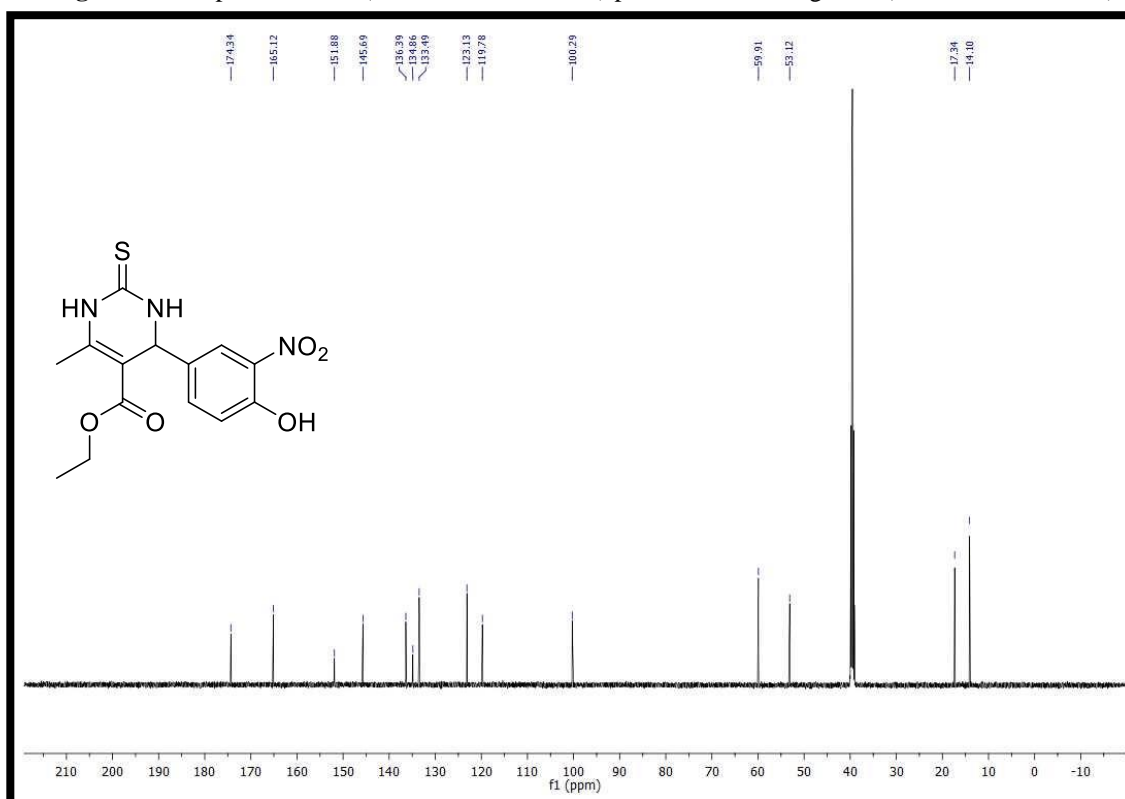


Figura 20 - Espectro de ^1H (600 MHz, DMSO-d₆) para o aduto de Biginelli (derivado da ureia) (4)

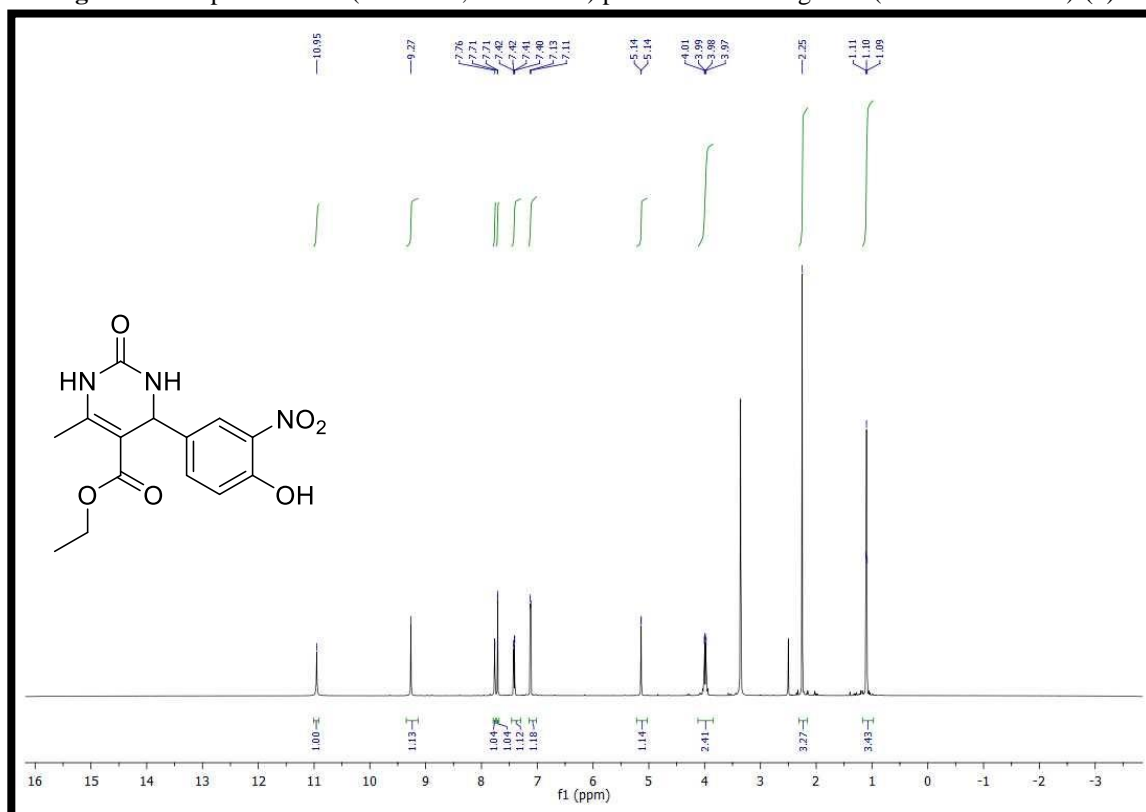


Figura 21 - Espectro de ^{13}C (151 MHz, DMSO-d₆) para o aduto de Biginelli (derivado da ureia) (4)

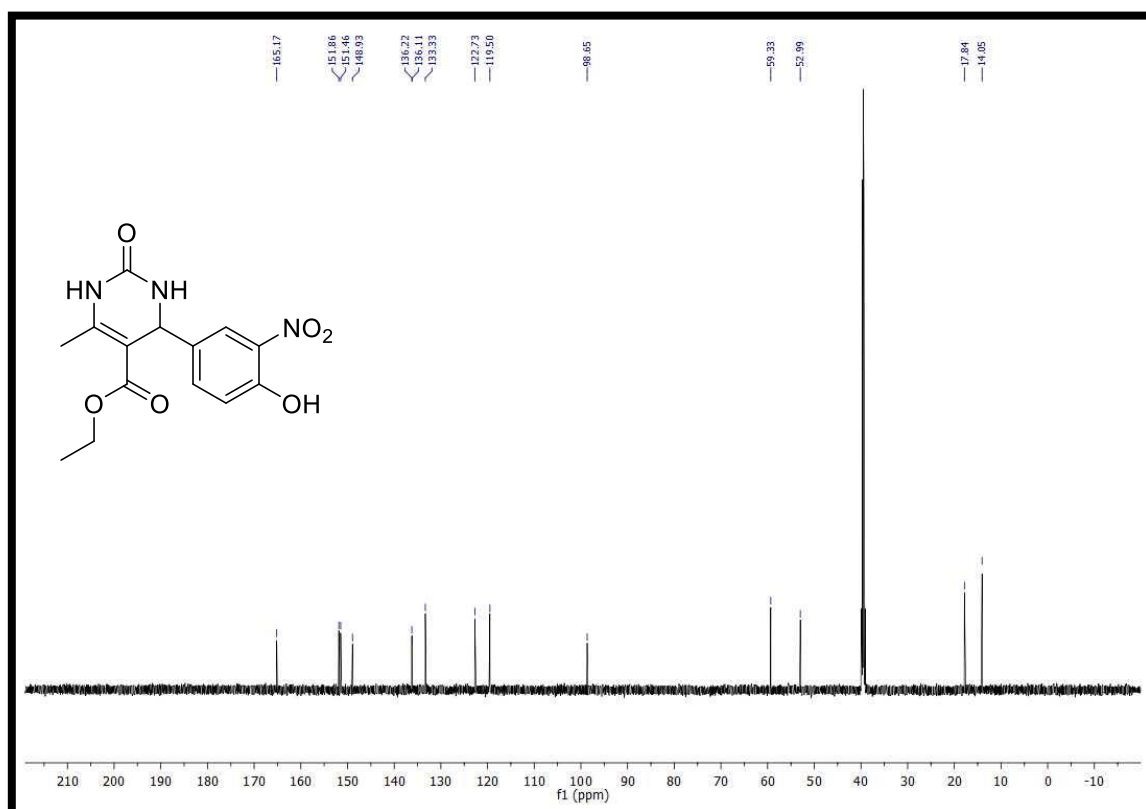


Figura 22 - Espectro de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para a molécula de 3,4-dimetoxifenol (**8**)

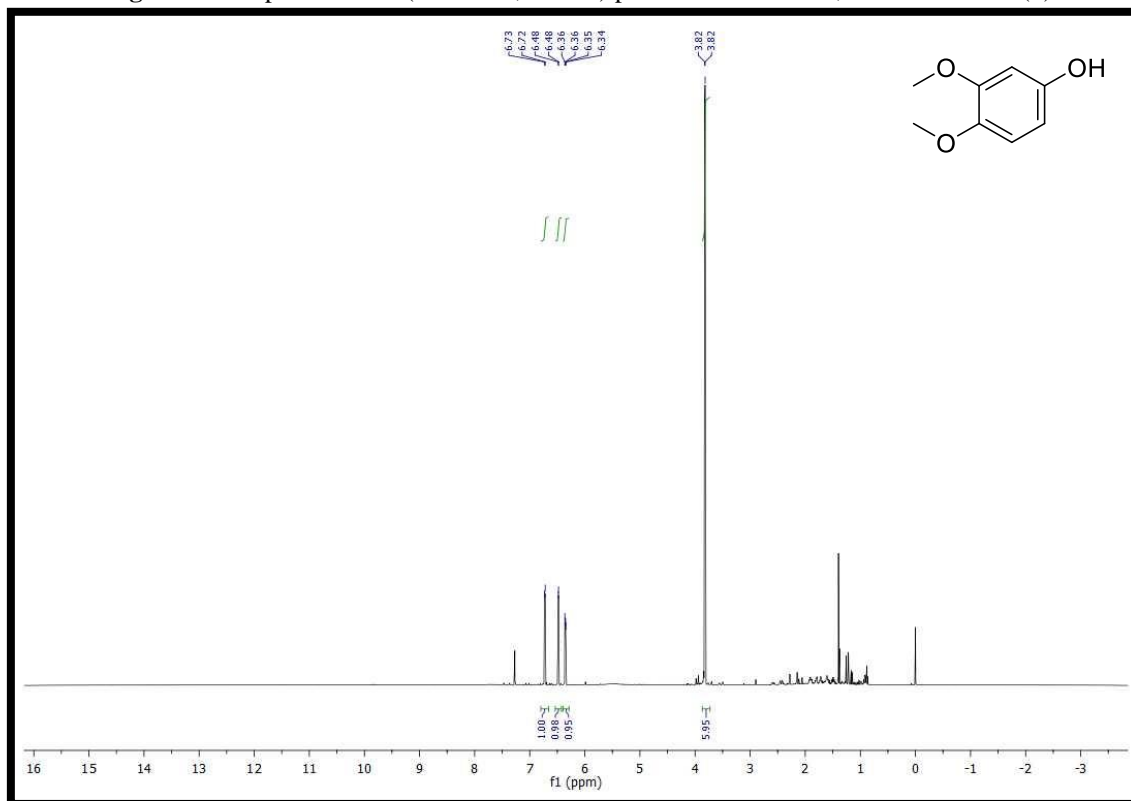


Figura 23 - Espectro de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para a molécula de 3,4-dimetoxifenol (**8**)

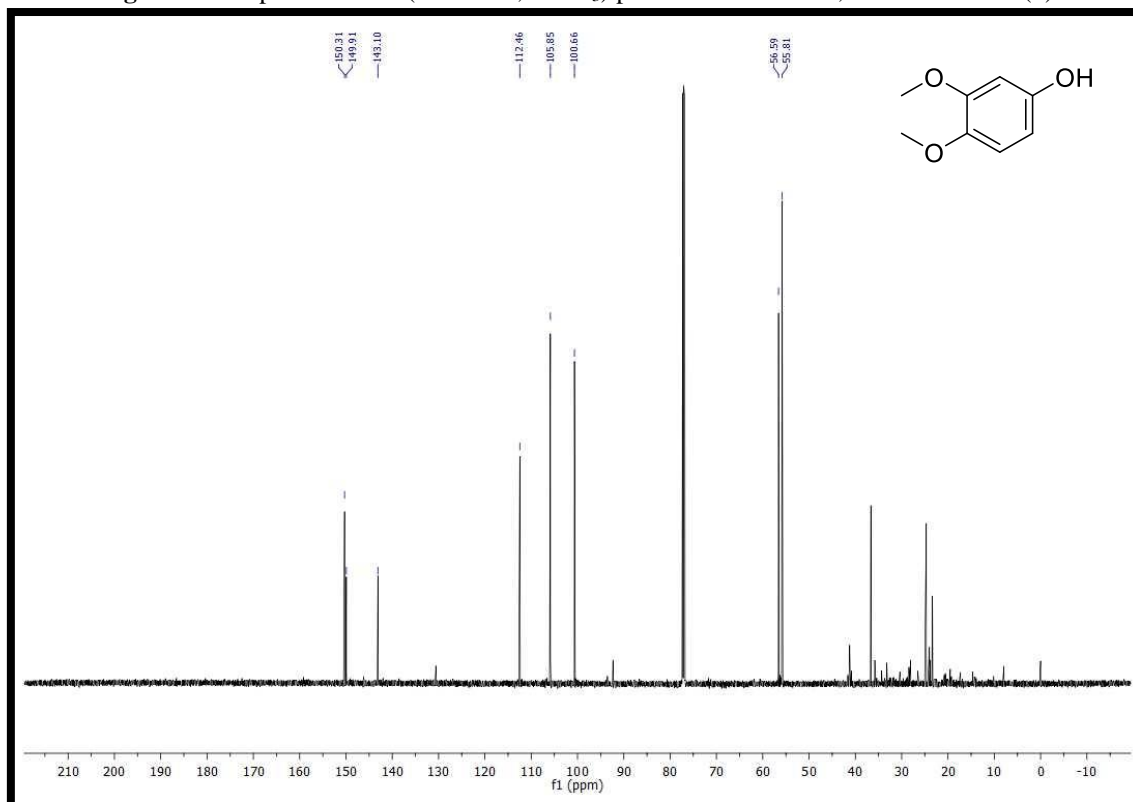


Figura 24 - Espectro de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para a molécula de acetato de 3,4-dimetoxifenila (**9**)

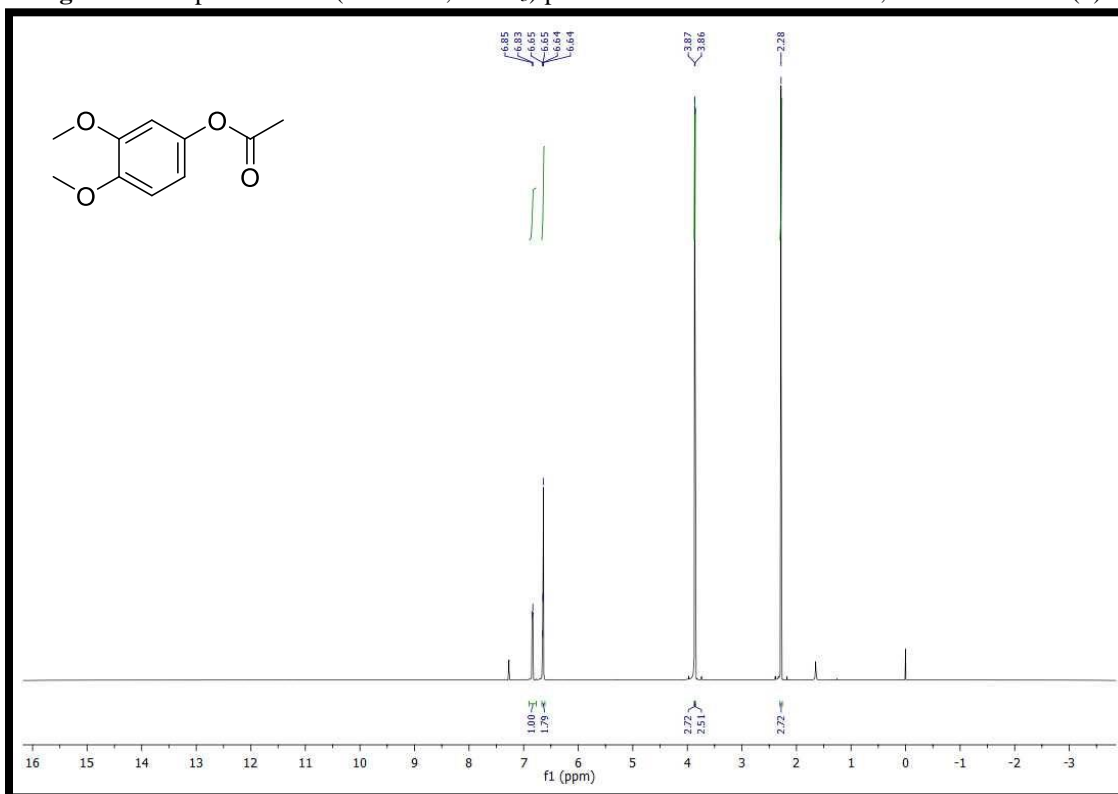


Figura 25 - Espectro de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para a molécula de acetato de 3,4-dimetoxifenila (**9**)

