



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

PEDRO DE SANTANA BECK

**EFEITO DO SOLVENTE EM REAÇÃO MULTICOMPONENTE
VARIANTE DE BIGINELLI: IMPLICAÇÕES MECANÍSTICAS**

Prof. Dr. BRENNO AMARO DA SILVEIRA NETO
(Orientador)



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

PEDRO DE SANTANA BECK

EFEITO DO SOLVENTE EM REAÇÃO MULTICOMPONENTE VARIANTE DE BIGINELLI: IMPLICAÇÕES MECANÍSTICAS

Trabalho de Conclusão de Curso em Química Tecnológica apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de bacharelado em Química Tecnológica.

Orientador: Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

PEDRO DE SANTANA BECK

**EFEITO DO SOLVENTE EM REAÇÃO MULTICOMPONENTE
VARIANTE DE BIGINELLI: IMPLICAÇÕES MECANÍSTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto de Química
da Universidade de Brasília para a
obtenção do título de bacharelado em
Química Tecnológica.

Brasília, 01 de novembro de 2021

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

Prof. Dr. Daniel Francisco Scalabrin Machado

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade (Suplente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Raquel e Lisandro, por todo apoio dado durante esta jornada de formação pessoal e educacional, pelo constante incentivo aos estudos, sem eles nada seria possível.

Agradeço a toda a minha família, irmão, tios, tias, avôs (Alberto e Idelfonso), avós (Nilceia e Anair), primos e primas, por todos momentos compartilhados, alegres, eufóricos, tristes, de superação.... Agradeço, em especial, ao meu avô Aberto por ter sido a prova de que a educação muda vidas, para melhor, e tem um impacto enorme, quase indescritível, para a toda sociedade.

Agradeço a todos os professores que fizeram parte da minha formação, desde a “Tia Deise”, minha primeira professora, até o professor Brenno, orientador deste trabalho. Todos foram fundamentais para a minha criação e desenvolvimento. Reconhecimento especial ao professor Brenno por ter me ajudado e ter dedicado várias horas corrigindo, sugerindo, conversando e me incentivando a melhorar sempre este trabalho.

Agradeço às Doutoradas Haline e Elaine por terem me ajudando no laboratório com as técnicas gerais, com todas as dicas e auxílios nas análises. Também, a todos os meus amigos que compartilharam a maravilhosa experiência de estudar na UnB e passar por todas as matérias difíceis com honra.

Agradeço aos membros da banca pela leitura e contribuições para este trabalho e aos órgãos de fomento – CNPq, CAPES, FAPDF, FINATEC e DPP-UnB – que nos permitem realizar pesquisas.

Por fim, agradeço a todos os funcionários da UnB que diariamente prestaram seus serviços para manter a universidade funcionando, sem eles a minha formação e este trabalho não seriam possíveis.

RESUMO

Neste trabalho foi discutido o conceito da Química Verde, sustentabilidade e como os efeitos gerados pelos solventes alteram a produtividade e mecanismo em uma reação multicomponente variante do tipo Biginelli, a partir do estudo do efeito dos solventes no rendimento do composto 4-fenil-3,4-dihidro-2H-chromeno[4,3-d]pirimidina-2,5(1H)-dione (**CPD-01**), obtido através da reação variante de Biginelli. O estudo teve como objetivo obter as melhores condições para a síntese da **CPD-01**, a fim de reduzir impactos ambientais, consumo de reagentes e energia, além de discutir os impactos gerados pelos solventes e correlacionar os parâmetros de *Kamlet-Taft* (KT) com a produtividade da síntese. Para tal finalidade, foram empregados 11 solventes de diferentes polaridades, além de alguns líquidos iônicos. Para a avaliação do seu efeito no rendimento da **CPD-01**, foram aplicados conceitos de capacidade de doação de ligação de hidrogênio (α), capacidade de doação de par de elétrons (β) e polaridade/polarizabilidade (π^*) dos solventes, definidos pelos pesquisadores *Mortimer J. Kamlet*, *José Luis Abboud* e *Robert W. Taft*, usualmente conhecidos como parâmetros de KT. Com as análises dos rendimentos, foi visto que a água foi o melhor solvente devido ao seu parâmetro de KT α ser elevado, o que impulsionou a produtividade da reação e favoreceu o mecanismo de Knoevenagel. Foram discutidos também os impactos dos solventes nos mecanismos plausíveis para a formação do **CPD-01**, analisando-se os três mecanismos mais aceitos para a reação Biginelli. Apenas dois se mostraram viáveis: (i) o mecanismo de Knoevenagel e (ii) o intermediário imínio. Com os dados dos efeitos dos solventes, verificou-se que, para a formação da **CPD-01**, esses dois mecanismos acontecem simultaneamente e de forma concorrente. Contudo, ao utilizar a cumarina ou a ureia em excesso, ocorreu a dominância de um dos caminhos. Foi observada também a maior produtividade quando empregados solventes com maior caráter α para a reação que ocorria predominantemente pelo mecanismo de Knoevenagel e maior produtividade quando empregado solventes com maior caráter π^* , quando a reação ocorria pela rota do imínio. Para testar a metodologia empregada com o solvente otimizado, foram sintetizados novos compostos, **CPDs**, com elevadas chances de apresentarem atividades biológicas, os resultados de rendimento foram satisfatórios.

Palavras chave: Química Verde; Reação Multicomponente; Efeito do Solvente; Kamlet-Taft; Mecanismo; Reação Variante de Biginelli.

ABSTRACT

This work discusses the concept of Green Chemistry, sustainability and how the solvent effect changes productivity in a Biginelli-like multicomponent reaction. The solvent effect study was done for the synthesis of the 4-phenyl-3,4-dihydro-2H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5(1H)-dione (**CPD-01**). The study aimed to obtain the best conditions for the synthesis of CPD, in order to reduce environmental impact, consumption of reagents and energy, in addition to discussing the productivity impact generated by solvents and to correlate the Kamlet-Taft (KT) parameters with the productivity of the synthesis. For this purpose, 11 solvents of different polarities were used; some ionic liquids were used as well. To evaluate its effect on **CPD** yield, concepts of hydrogen bond donating capacity (α), electron pair donating capacity (β) and polarity/polarizability (π^*) of solvents, the KT parameters, as defined by Mortimer J. Kamlet, José Luis Abboud and Robert Taft, were applied. With the analysis of yields, it was seen that water was the best solvent due to its high α parameter, which boosted the reaction productivity. The impacts of solvents on plausible mechanisms for the formation of **CPD-01** were also discussed, analyzing the three most accepted mechanisms for the Biginelli reaction. Only two proved to be viable: (i) the Knoevenagel mechanism and (ii) via the iminium intermediate. With the data on the effects of solvents, it was verified that, for the formation of **CPD**, these two mechanisms happen simultaneously and concurrently. However, when using coumarin or urea in excess, one of the paths became dominant. The highest productivity was observed when using solvents with greater π^* character for the reaction that occurred predominantly through the Knoevenagel mechanism and higher productivity was observed when using solvents with greater α character, in which the reaction occurred through the iminium route. To test the methodology used with the optimized solvent, new compounds, **CPDs**, with high chances of presenting biological activities were synthesized in yields that were satisfactory.

Keywords: Green Chemistry; Multicomponent Reaction; Solvent Effect; Kamlet-Taft; Mechanism; Biginelli-Like Reaction.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	i
RESUMO.....	ii
ABSTRACT	iii
SUMÁRIO.....	iv
LISTA DE FIGURAS.....	v
LISTA DE ESQUEMAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	viii
LISTA DE SÍMBOLOS	ix
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO.....	11
2.1. <i>Objetivo Geral</i>	11
2.2. <i>Objetivos Específicos</i>	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1 <i>Síntese da CPD</i>	12
3.2 <i>Equipamentos e Softwares utilizado</i>	13
3.3 <i>CPDs sintetizadas, atribuições e propriedades</i>	13
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	16
4.1 <i>Mecanismos descritos na literatura para a reação de Biginelli</i>	16
4.2 <i>Efeito do solvente sobre o rendimento da reação</i>	18
4.3 <i>Correlação entre os parâmetros de K_T e a produtividade da síntese</i>	22
4.4 <i>Relação entre os efeitos dos solventes e o mecanismo da reação</i>	24
4.5. <i>Síntese de novos compostos CPDs e reciclo do catalisador</i>	29
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	31
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
ANEXOS.....	36

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Número de artigos publicados com os tópicos sobre Química Verde (a), Reação multicomponentes (b) e efeito do solvente (c) ao longo de 24 anos. Pesquisas realizadas no Web of Science com as palavras-chave “Green Chemistry*” (a), “Multicomponent Reaction*” (b) e “Solvent Effect*”(c) na data de 12/08/2021. 1
- Figura 2.** Representação da estrutura molecular dos indicadores (ou sondas) solvatocrômicos utilizados nas quantificações dos parâmetros de KT. 6
- Figura 3.** Exemplo de uma sonda solvatocrômica conhecida como MOED. A molécula apresenta cores distintas a depender do solvente em que está dissolvida. Note a diferença drástica das cores nos diferentes solventes o possibilita o cálculo dos valores dos parâmetros de KT por técnicas de absorção como o UV-Vis. Imagem adaptada da referência 16..... 6
- Figura 4.** Estrutura das cromenopirimidinonas (**CPDs**) com as descrições das atividades biológicas reportadas pelos estudos envolvendo seus derivados. O X está indicando os átomos de oxigênio ou enxofre comumente vistos nestes derivados..... 10
- Figura 5.** Resultados obtidos na otimização das condições reacionais para a síntese da **CPD-01** (em 0,5 mL de água), com relação as variações do tempo (**A**), de temperatura (**B**) e quantidade de catalisador (**C**)..... 19
- Figura 6.** Gráficos de Ln(P) em função dos parâmetros de KT para a síntese da **CPD** com a reação equimolar. Coeficiente de determinação: $R^2(\pi^*) = 0,53$; $R^2(\alpha) = 0,50$; $R^2(\beta) = 0,02$. *Observação: AcOEt = Acetato de etila; DCM = Diclorometano..... 23
- Figura 7.** Gráficos de Ln(P) em função dos parâmetros de KT para a síntese da **CPD** com excesso do reagente benzaldeído. Coeficiente de determinação: $R^2(\pi^*) = 0,47$; $R^2(\alpha) = 0,44$; $R^2(\beta) = 0,02$. *Observação: AcOEt = Acetato de etila; DCM = Diclorometano. 23
- Figura 8.** Gráficos de Ln(P) em função dos parâmetros de KT para a síntese da **CPD** com excesso do reagente 4-hidroxycumarina. Coeficiente de determinação: $R^2(\pi^*) = 0,54$; $R^2(\alpha) = 0,79$; $R^2(\beta) = 0,15$. *Observação: AcOEt = Acetato de etila; DCM = Diclorometano. 23
- Figura 9.** Gráficos de Ln(P) em função dos parâmetros de KT para a síntese da **CPD** com excesso de ureia como reagente. Coeficiente de determinação: $R^2(\pi^*) = 0,62$; $R^2(\alpha) = 0,17$; $R^2(\beta) = 0,04$. *Observação: AcOEt = Acetato de etila; DCM = Diclorometano. 23

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1.** Esquema comparativo entre a síntese de um produto seguindo a metodologia clássica e uma RMC. Os benefícios gerais são notáveis. As formas geométricas não reproduzem um composto químico, mas são representações genéricas. Adaptado da referência 5..... 3
- Esquema 2.** Representação da reação clássica de Biginelli e de uma reação variante de Biginelli. Note que, neste exemplo, a única mudança foi a substituição da ureia. Adaptado das referências 7 e 8. 4
- Esquema 3.** Representação da reação clássica de Biginelli com os seus respectivos mecanismos simplificados mais aceitos. Adaptado da referência 5. 16
- Esquema 4.** Representação dos mecanismos discutidos para a reação do tipo Biginelli na síntese da **CPD-01**. Note que, para este caso, o mecanismo da enamina não é viável. 17
- Esquema 5.** Reação modelo para a síntese da **CPD-01** e estudo do efeito de solvente.... 18
- Esquema 6.** Propostas para os ciclos catalíticos da reação de formação da **CPD-01**. No primeiro ciclo (A) a formação da **CPD-01** ocorre pelo mecanismo de Knoevenagel, já o segundo ciclo (B) a reação passa pelo intermediário imínio..... 26
- Esquema 7.** Reação geral para a síntese dos novos adutos e representação das estruturas dos derivados sintetizados com os respectivos rendimentos obtidos nas reações. 29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Alguns exemplos de valores para os parâmetros de KT para alguns solventes comumente utilizados.	8
Tabela 2. Comparação entre o Fator-E dos seguimentos industriais que englobam a química. Adaptada da referência. ¹⁷	9
Tabela 3. Dados de rendimento referentes a reação de síntese da CPD-01 com a comparação entre os resultados obtidos para as condições equimolares e de reagentes em excesso. O valor do Fator-E está associado ao maior rendimento obtido para o solvente.	20
Tabela 4. Fatores reacionais que influenciam na rota mecanística predominante na reação de formação das CPDs	27
Tabela 5. Rendimentos das reações de síntese da CPD-01 em escala multigramas (10 mmol) com o reciclo do catalisador. O catalisador pode ser recuperado com rendimentos próximos a 100%.	30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

CPD	Cromenopirimidinadiona
DHPMs	Dihidropirimidinonas
Int.	Intermediário
KT	Kamlet-Taft
Lit.	Literatura
MHz	Mega Hertz
P.F.	Ponto de fusão
RMC	Reação multicomponente
RMN	Ressonância magnética nuclear

LISTA DE SÍMBOLOS

Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento
Kg	Quilograma
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
mmol	Milimol
α	Alfa
β	Beta
δ	Delta
π	Pi

1. INTRODUÇÃO

A Química Verde é um conceito de extremo interesse da comunidade científica, desse modo vale apresentar, brevemente, o seu histórico, os objetivos e concepções. A tendência da Química Verde teve início durante a década de 90, com a mudança no entendimento do tratamento dos resíduos. Antes, a preocupação estava voltada para o tratamento dos resíduos no “fim da linha”, no fim da produção. Então, essa preocupação passou a ser dirigida para minimizar e/ou tratar os rejeitos logo nas fases iniciais do processo, essa mudança de paradigma deu início aos ideais da Química Verde ou química sustentável.¹

Química Verde é um dos principais tópicos discutidos na atualidade por pesquisas nas áreas da química, da ciência dos materiais, da engenharia de alimentos, das ciências ambientais, dentre outros.² Pode-se notar facilmente o acelerado crescimento da utilização do termo “*Green Chemistry*” nas publicações ao longo dos anos, como pode ser observado na Figura 1(a). Analisando esses dados, nota-se que no ano de 2000 foram publicados aproximadamente 100 artigos discutindo o tema e no ano de 2020, foram 2110 artigos veiculados. Com relação aos outros conceitos, (i) Reações Multicomponentes (RMCs) e (ii) efeito do solvente, que serão trabalhados no decorrer deste trabalho, a tendência de crescimento notada para os artigos com o tópico sobre Química Verde também é vista para os artigos que tem como tópico principal as RMCs (Figura 1(b)), indicando um elevado interesse sobre este assunto por parte da comunidade científica. Contudo, para o tópico “efeito do solvente” não há uma curva crescente na quantidade de publicações a cada ano, mas sim um número praticamente constante, em um patamar relativamente alto, comparado aos números das RMCs, com média de 322 artigos publicados por ano desde 1998. Este fato mostra que este tópico é de grande importância e tem um grande impacto e interesse da comunidade acadêmica.

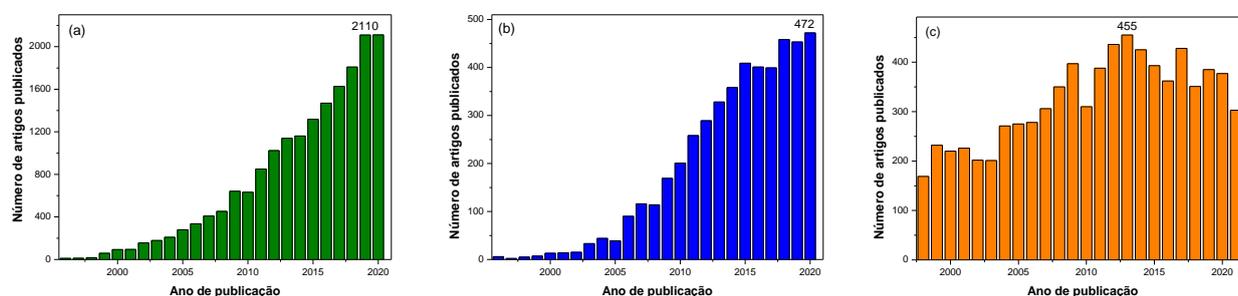


Figura 1. Número de artigos publicados com os tópicos sobre Química Verde (a), Reação multicomponentes (b) e efeito do solvente (c) ao longo de 24 anos. Pesquisas realizadas na *Web of Science* com as palavras-chave “*Green Chemistry*” (a), “*Multicomponent Reaction*” (b) e “*Solvent Effect*” (c) na data de 12/08/2021.

Por conseguinte, de acordo com *P. Anastas e J.C. Warner*,³ para melhor entendimento dos fundamentos que a Química Verde aborda, são sugeridos 12 princípios para formarem a base da Química Verde, sendo:

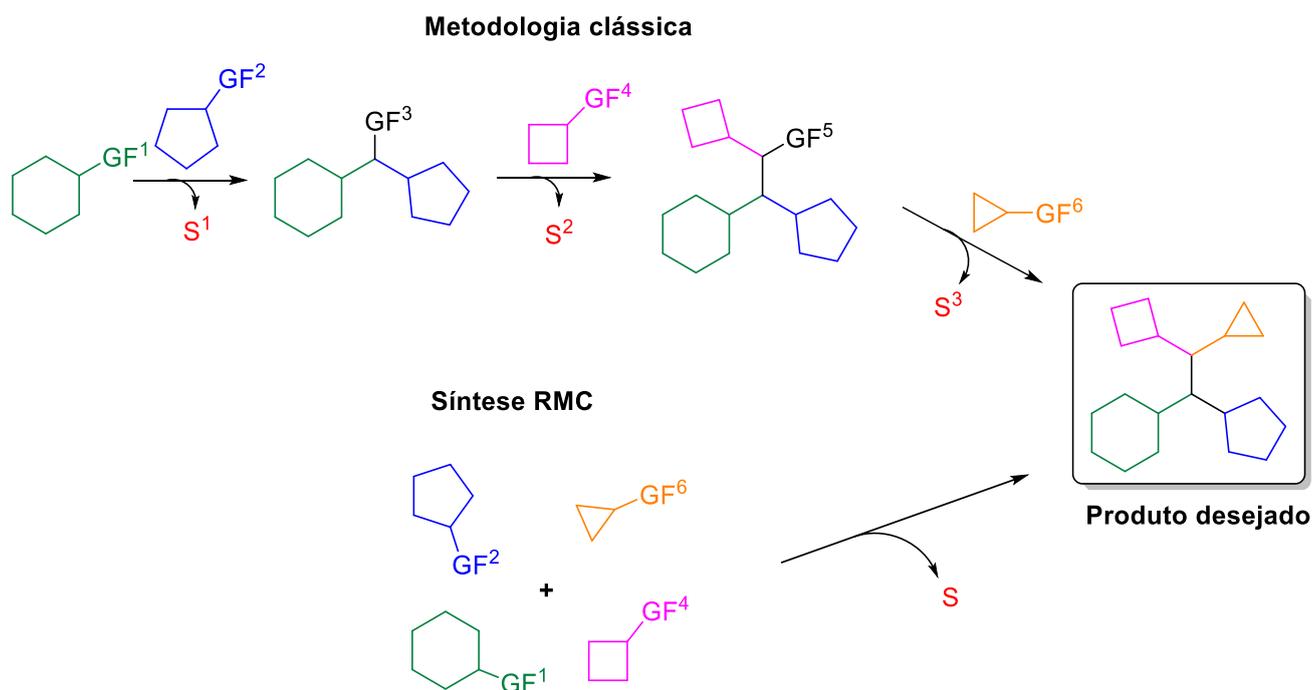
- Gerar menos resíduos para prevenir a necessidade de etapas adicionais de tratamento.
- Pensar em sínteses mais brandas, com a utilização de reagentes não tóxicos.
- Sintetizar compostos seguros, com baixa toxicidade.
- Utilizar reagentes e solventes de fontes renováveis, para ter uma menor dependência de materiais derivados de fontes fósseis.
- Utilizar catalisadores, de preferência não tóxicos, para evitar reações com a utilização de reagentes em excesso e, assim, reduzir a quantidade de reagentes utilizados.
- Evitar a formação de derivados, por exemplo, em reações que necessitam adicionar um grupo protetor para posteriormente retirá-lo.
- Maximizar a economia de átomos empregados em uma síntese, para reduzir a geração e descarte de resíduos.
- Utilizar solventes seguros, ecologicamente amigáveis, solventes que não estejam ligados a indústria do petróleo e que geram impacto direto no meio ambiente.
- Aumentar a eficiência energética, reduzindo a temperatura da reação, de preferência manter a reação a temperatura ambiente.
- Projetar produtos químicos biodegradáveis, para reduzir o acúmulo destes no meio ambiente.
- Monitorar em tempo real os processos, a fim de prevenir liberação de poluentes.
- Reduzir ao máximo o risco de acidentes, como o exemplo de explosões, incêndios e liberação de substâncias tóxicas.

Desse modo, os processos de síntese na química vêm sendo estudados para estarem de acordo com a tendência de Química Verde e sustentável. Uma das metodologias utilizadas são as Reações multicomponentes (RMCs).⁴

As RMCs são reações em que 3 ou mais reagentes são adicionados em um único recipiente e tem a formação de apenas um produto majoritário. Os benefícios dessa metodologia são, principalmente:⁴

- Redução de etapas de purificação;
- Redução na produção de rejeitos;
- Redução no consumo de reagentes e solventes;
- Economia energética e de átomos.

Nota-se que os benefícios das RMCs estão diretamente atrelados com os conceitos da Química Verde, portanto estudá-las é de extrema importância para o desenvolvimento sustentável. Como exemplificado no Esquema 1, na comparação entre uma rota sintética clássica e uma RMC, a RMC evidencia seus benefícios frente a Química Verde, tendo em vista que, para a formação do mesmo produto, a metodologia clássica necessita de 3 etapas de reação e em cada etapa são gerados subprodutos e resíduos, já na RMC esse produto é formado em apenas uma etapa e a quantidade de resíduos gerados é diminuído.

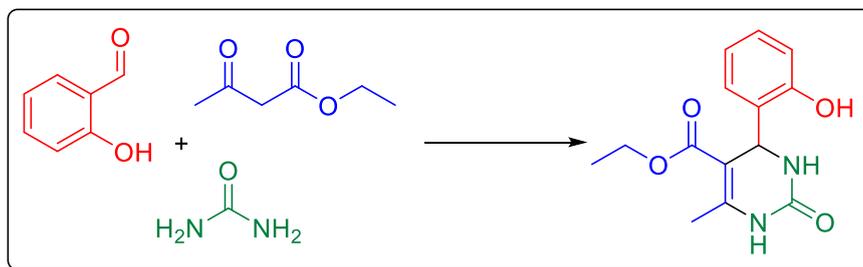


Esquema 1. Esquema comparativo entre a síntese de um produto seguindo a metodologia clássica e uma RMC. Os benefícios gerais são notáveis. As formas geométricas não reproduzem um composto químico, mas são representações genéricas. Adaptado da referência 5.

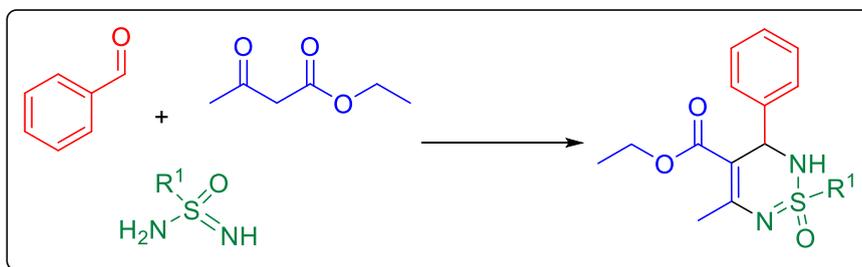
Dentre os diversos tipos de RMCs estudados, a reação de Biginelli ganhou notoriedade após descobrirem que seus adutos (DHPMs) apresentavam propriedades biológicas. Como exemplo, o Monastrol e o Piperastrol que exprimiram atividades antivirais, antibacterianas, antitumorais e outros, e ademais, suas sínteses estão enquadradas dentro dos princípios da Química Verde⁶ através de RMCs.

Contudo, as RMCs, em sua maioria, inclusive as reações de Biginelli e algumas de suas variantes (Esquema 2), geralmente apresentam algumas desvantagens, tais como elevada temperatura ou longo tempo de reação e baixos rendimentos. Desse modo, para a aplicação das RMCs em sínteses em larga escala faz-se necessário um estudo prévio para a otimização das condições reacionais, além do estudo em conjunto, de catalisadores gradativamente mais ativos e de preferência reutilizáveis.

Reação clássica de Biginelli



Reação variante de Biginelli



Esquema 2. Representação da reação clássica de Biginelli e de uma reação variante de Biginelli. Note que, neste exemplo, a única mudança foi a substituição da ureia. Adaptado das referências 7 e 8.

Um dos efeitos estudados nas otimizações das RMCs é a variação dos solventes, para avaliação de suas ações sobre o rendimento, porém, poucos estudam e quantificam os reais efeitos dos solventes a respeito dos reagentes, intermediários e produtos da reação. Publicações recentes sugerem que esses efeitos não podem deixar de ser avaliados e que inclusive deve-se buscar o maior emprego de solventes verdes para se ter a máxima otimização para a reação.⁹

Basicamente os solventes são caracterizados por solubilizarem os reagentes afim de facilitarem os choques efetivos para a formação dos produtos, entretanto, há diversos fatores que tornam um solvente mais indicado do que outros para uma reação específica. Esses parâmetros podem variar desde o ponto de ebulição, viscosidade, densidade, pressão de vapor, até índice de refração e, não obstante, há fatores que se sobressaem em relação aos

demais. Algumas dessas propriedades mais relevantes são: (i) a capacidade de doação de ligação de hidrogênio (α), (ii) a capacidade aceptora de ligação de hidrogênio (β) e (iii) a polaridade/polarizabilidade (π^*).¹⁰ Esses parâmetros foram introduzidos pelos pesquisadores *Mortimer J. Kamlet*, *José Luis Abboud* e *Robert W. Taft*,¹¹⁻¹⁴ sendo assim, essas propriedades são comumente referenciadas como os parâmetros de *Kamlet-Taft* (KT).

Por sua vez, os parâmetros de KT, α , β e π^* quantificam, respectivamente: (i) a acidez do solvente, em que quanto maior o valor de α , maior será a capacidade do solvente em realizar uma ligação de hidrogênio (ou múltiplas) com o soluto. (ii) A basicidade, que consiste na capacidade de compartilhar um par (ou pares) de elétrons em uma ligação de hidrogênio e, por fim, (iii) a capacidade do solvente de estabilizar uma carga ou um dipolo seja do reagente, de um intermediário (ou vários) ou do produto pelos efeitos de polaridade e polarizabilidade.¹² Para construção da escala, foram escolhidos para cada parâmetro dois solventes como referência, conforme será apresentado.

Além disso, a fim de quantificar os parâmetros, os três pesquisadores¹¹⁻¹⁴ escolheram cuidadosamente os solventes a depender das suas propriedades físico-químicas e os corantes solvatocrômicos para determinação destes parâmetros. Moléculas solvatocrômicas apresentam mudanças de cor em função da polaridade, da polarizabilidade, da acidez ou basicidade do solvente em que a mesma foi solubilizada (exemplos na Figura 3). É possível, igualmente, a dependência de mais de um destes fatores. Para a construção da escala de π^* foram seguidos os seguintes critérios: (i) primeiramente foram usados apenas solventes que não apresentavam capacidade de doar ou receber ligação de hidrogênio e, com isto, a mudança da cor do corante ocorre exclusivamente pela diferença de polaridade/polarizabilidade do solvente; (ii) em seguida foram empregados os solventes que podem aceitar ligações de hidrogênio e, em vista disto, foram escolhidas sondas cromofóricas que não são doadoras de ligação de hidrogênio; (iii) para solventes anfipróticos, os corantes que não são doadores ou aceptores de ligação de hidrogênio foram empregados; (iv) por último, a escala foi construída tendo como referências o ciclohexano, com valor de $\pi^* = 0$, e o DMSO, com valor de π^* igual a 1. Com isso os corantes propostos para a construção da escala π^* foram 4-Nitroanisol, *N,N*-dietil-3-nitroanilina, 4-metoxi- β -nitroestireno, 1-etil-4-nitrobenzeno e *N*-metil-2-nitro-*p*-toluidina (exemplo na Figura 2).¹¹

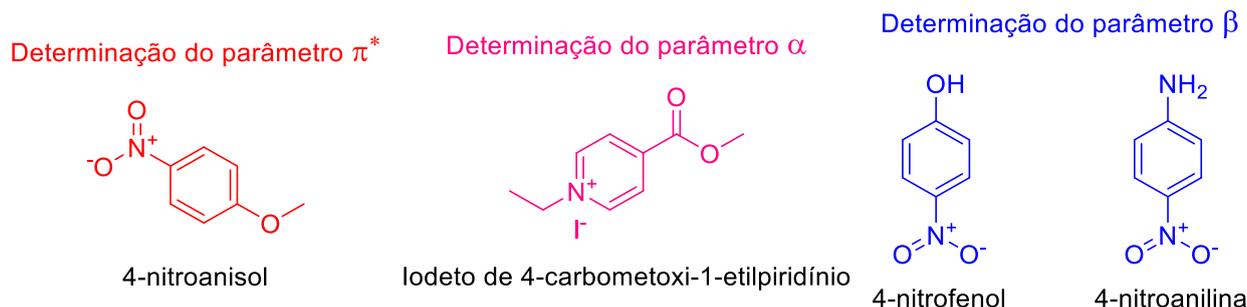


Figura 2. Representação da estrutura molecular dos indicadores (ou sondas) solvatocrômicos utilizados nas quantificações dos parâmetros de KT.

Esses critérios também foram aplicados para a elaboração das escalas α e β . Isto posto, foram empregados indicadores que interagem com os solventes, recebendo ou doando ligações de hidrogênio, a fim de estabilizar uma conformação ou deslocar o equilíbrio eletrônico do corante, dessa forma foram propostos a utilização dos indicadores 4-nitroanilina e 4-nitrofenol para a construção da escala de β ¹⁴ e o 4-(2,4,6-trifenilpiridinium)2,6-difenilfenóxido para a escala de α (exemplos na Figura 2).¹³ Estudos subsequentes de aprimoramento da determinação destes parâmetros propuseram o emprego de outros corantes e/ou métodos para determinar os valores dos parâmetros de KT, como: (i) o iodeto de 4-carbometoxi-1-etilpirimidínio para determinar o parâmetro α , (ii) a variação do deslocamento químico dos carbonos no espectro de ¹³C RMN da molécula *N,N*-dimetilbenzamida ou *N,N*-dietilbenzamida na determinação de α .^{10, 15}



Figura 3. Exemplo de uma sonda solvatocrômica conhecida como MOED. A molécula apresenta cores distintas a depender do solvente em que está dissolvida. Note a diferença drástica das cores nos diferentes solventes o possibilita o cálculo dos valores dos parâmetros de KT por técnicas de absorção como o UV-Vis. Imagem adaptada da referência 16.

Segundo a proposta de *Jessop* e colaboradores¹⁵ o parâmetro π^* pode ser calculado por meio do deslocamento do comprimento de onda (λ) de máxima absorção do corante 4-nitroanisol. Como discutido pelo grupo, a utilização apenas desse corante já é significativa

para determinação do parâmetro ao invés da utilização da média dos valores de vários indicadores. O cálculo pode ser feito com uso da Equação 1, que foi determinada por meio de uma regressão linear do gráfico plotado entre o corante de referência (4-nitroanisol) e um segundo corante, dentro dos propostos inicialmente para determinação da escala, como exemplo, o *N,N*-dietil-3-nitroanilina.¹⁰

$$\pi^* = 14,75 - \frac{4270}{\lambda_{m\acute{a}x}} \quad (1)$$

Já para a determinação do parâmetro α , foi convencionado que para hidrocarbonetos, éteres, ésteres, aminas terciárias e *N,N*-amidas dissustituídas, o valor de α é igual a 0.¹³ Contudo esse parâmetro também pode ser obtido através do corante iodeto de 4-carbometoxi-1-etilpiridínio, como mostrado na Equação 2, que também é obtida pela regressão linear múltipla de pelo menos dois corantes.¹⁰ Para o cálculo deste parâmetro é necessário a determinação prévia do valor do π^* .

$$\alpha = \left(\frac{1386,6635}{\lambda_{m\acute{a}x}} \right) - 2,75 - 0,46\pi^* \quad (2)$$

Por fim, o parâmetro β é calculado através da média obtida pelas Equações 3 e 4, sendo que para cada equação são usados diferentes corantes. 4-Nitroanilina e o 4-nitrofenol são as sondas comumente utilizadas para determinação de β . Essas sondas interagem ligeiramente diferente com os solventes, por conta das polarizabilidades das mesmas. A média dos valores obtidos para β garantem um valor mais preciso na determinação deste parâmetro. Na Equação 4, o termo δ é uma correção numérica para a polarizabilidade dos solventes. Esta propriedade também interfere no parâmetro β e, com isto, é necessário o fator de correção δ , que pode assumir os seguintes valores: (i) 1,0 quando for utilizado um solvente aromático; (ii) 0,5 para um solvente alifático (poli)clorado e (iii) 0,0 para os solventes alifáticos.^{10, 15}

$$\beta = 11,134 - \frac{3580}{\lambda_{m\acute{a}x}} - 1,125\pi^* \quad (3)$$

$$\beta = 12,126 - \frac{3460}{\lambda_{m\acute{a}x}} - 0,57\pi^* - 0,12\delta \quad (4)$$

Na Tabela 1 são expressos os valores tabelados de α , β e π^* para os solventes utilizados no presente trabalho. Salieta-se que, para o mesmo solvente, pode existir mais de um valor determinado na literatura científica para os três parâmetros e, por esta razão, é comum se observar tabelas em artigos científicos descrevendo os valores utilizados nos

diferentes trabalhos disponíveis.

Tabela 1. Alguns exemplos de valores para os parâmetros de KT para alguns solventes comumente utilizados.

Solvente	α	β	π^*	Referência
Acetato de etila	0,00	0,45	0,55	[15]
Acetonitrila	0,19	0,31	0,75	[12]
Água	1,17	0,47	1,09	[15]
BMI.BF ₄	0,63	0,38	1,04	[15]
BMI.NTf ₂	0,62	0,23	0,90	[15]
BMI.PF ₆	0,63	0,19	1,02	[15]
Diclorometano	0,04	-0,01	0,79	[15]
Etanol	0,83	0,75	0,51	[15]
Hexano	-0,08	0,00	0,00	[12]
Metanol	0,93	0,66	0,58	[15]
Tolueno	0,00	0,11	0,54	[12]

Com o estudo desses parâmetros é possível uma racionalização sobre quais solventes vão, em princípio, favorecer uma determinada reação química bem como se fazer inferências mecanísticas a respeito da transformação.⁹ Por estes motivos podemos considerar razoável a possibilidade de se inferir possíveis rotas mecanísticas mediante a medida quantitativa do efeito do solvente sobre reagentes, intermediário(s) e produto(s) de uma determinada reação. Estas possibilidades se dão como consequência de uma análise entre as correlações lineares entre o logaritmo natural da produtividade (**P**) da reação e os parâmetros de KT. Apenas se o parâmetro estiver de fato influenciando na reação que será possível o estabelecimento de uma correlação linear com elevados valores de coeficientes de correlação (R^2 em uma regressão linear). A produtividade (**P**) de uma reação pode ser definida pela razão molar do produto formado pelo reagente limitante não incorporado⁹ e, portanto, diretamente relacionada com os rendimentos da mesma.

$$P = \frac{n_{\text{Produto}}}{(1 - \%Rendimento) * n_{\text{Reagente}}} \quad (5)$$

Atualmente, levando em consideração o Fator-E, que é definido como a razão entre a massa de rejeitos pela massa do produto desejado (Equação 6), a indústria farmacêutica e de química fina são as maiores produtoras de resíduos, de acordo com o *R. Sheldon*,¹⁷ essas indústrias produzem, em média, 25 Kg de resíduos para cada 1 Kg de produto, podendo chegar até mais de 100 kg de resíduos por quilo de produto. Portanto, sendo um dos maiores obstáculos para se alcançar melhores índices de sustentabilidade. A Tabela 2 compara os

seguintes das indústrias que envolvem a química onde é notável o quanto a indústria farmacêutica gera a maior quantidade de rejeitos em comparação com as demais.

$$FatorE = \frac{Massa\ de\ rejeitos}{Massa\ do\ produto} \quad (6)$$

Tabela 2. Comparação entre o Fator-E dos seguimentos industriais que englobam a química. Adaptada da referência.¹⁷

Segmento industrial	Fator-E
Refinarias de petróleo	<0,1
Química pesada	<1 - 5
Química fina	5 - 50
Química farmacêutica	25 - >100

A sustentabilidade é um conceito que está em voga em nossa sociedade, principalmente no âmbito da produção industrial em que a cada dia cresce o apelo dos consumidores para produtos ecologicamente amigáveis, 100% naturais e com menor liberação de gases de efeito estufa. Portanto, para se manterem no mercado de forma competitiva, as indústrias devem se enquadrar no conceito de sustentabilidade, o qual foi definido por Cséfalvay, Edit e colaboradores.¹⁸ Desta forma, se apresenta a seguinte definição: “A velocidade da utilização dos recursos, incluindo energia, devem ser a mesma taxa em que eles possam ser repostos naturalmente, além da velocidade de produção de resíduos não poder ser maior do que a taxa de tratamento deles.”³³

Consequentemente, os conceitos de Química Verde, RMCs e otimização do efeito dos solventes vão de encontro com as necessidades industriais. O emprego destes conceitos no processo de produção de um fármaco, por exemplo, irá diminuir consideravelmente a quantidade de energia gasta, material utilizado e principalmente a quantidade de rejeitos e, com isto, faz-se necessário o estudo prévio de efeito de solvente nas condições reacionais para a fabricação de um produto. A consequência imediata pode ser a redução nos valores de Fator-E.

Nesse contexto, as cromenopirimidinonas (**CPDs**, Figura 4), estrutura de um cromeno fundido com uma unidade pirimidinona,¹⁹ podem ser um caso de estudo de efeito de solvente, pois elas podem ser obtidas por uma RMC variante de Biginelli, além das diversas atividades farmacológicas apresentadas por seus derivados.²⁰⁻²² Na Figura 4 estão indicadas as estruturas do cromeno fundido a pirimidinona e as atividades farmacológicas descritas na literatura.



Figura 4. Estrutura das cromanoprimidinonas (**CPDs**) com as descrições das atividades biológicas reportadas pelos estudos envolvendo seus derivados. O X está indicando os átomos de oxigênio ou enxofre comumente vistos nestes derivados.

Neste contexto, juntando-se os conceitos da Química Verde, com RMCs e com efeito de solvente, quantificando-os pelos parâmetros de KT, é possível se otimizar uma metodologia de síntese para derivados **CPDs** com alta produtividade, baixo consumo energético, baixa produção de resíduos e impacto reduzido ao meio ambiente. Com o conhecimento do efeito do solvente sobre uma reação é válido, igualmente, planejar a substituição de solventes não-verdes por outros mais sustentáveis. Sendo assim, aplicando esses conceitos para a síntese das **CPDs**, espera-se atingir as condições ótimas de reação e compreender os impactos que a variação dos solventes geram nesta síntese, podendo, assim, adequá-los se visando menores danos ambientais, além de proporcionar melhores **P** na obtenção de compostos com possíveis aplicações farmacológicas.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Analisar o efeito de solvente na síntese e no mecanismo de formação da 4-fenil-3,4-dihidro-2*H*-chromeno[4,3-*d*]pirimidina-2,5(1*H*)-diona (**CPD-01**), o qual é um aduto de uma RMC variante de Biginelli, através dos parâmetros de KT, a fim de se obter as condições ótimas da reação e reduzir os impactos ambientais, gerando menos resíduos, consumindo menos reagentes e energia.

2.2. Objetivos Específicos

1. Sintetizar a **CPD-01** selecionada para o estudo através da reação variante de Biginelli em 11 solventes distintos, com e sem excesso dos reagentes de partida;
2. Correlacionar os parâmetros de KT dos solventes utilizados com as produtividades obtidas nas reações;
3. Discutir a influência dos solventes na reatividade dos compostos/intermediários e no mecanismo da reação;
4. Sintetizar novos compostos **CPDs** utilizando as condições e solventes mais favoráveis;
5. Caracterizar as **CPDs** sintetizadas através de ponto de fusão e ^1H e ^{13}C RMN.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Síntese da CPD

Para o estudo do efeito do solvente, a síntese da **CPD-01**, primeiramente, foi realizada em tubos Schlenks com a adição de 1 mmol da 4-hidroxycumarina, 1 mmol de ureia, 1 mmol de benzaldeído, 5 mol% do catalisador denominado $(MSI)_3PW$ e 0,5 mL de 11 solventes diferentes (mostrados na Tabela 1). A reação foi mantida por 1 hora na temperatura de 80°C. Estas condições de temperatura, concentração do catalisador e tempo de reação foram determinados previamente ao estudo do efeito do solvente.

O derivado de heteropoliácido $(MSI)_3PW$ foi escolhido como catalisador da reação, tendo em vista que, em estudos anteriores do grupo, ele foi empregado em diferentes RMCs, incluindo a de Biginelli, e apresentou ótimos resultados devido a sua elevada acidez gerando alta eficiência catalítica para as RMCs de Biginelli, além de ser um catalisador reutilizável.^{5, 7, 23}

Após o término da reação, a purificação da **CPD-01** foi realizada por filtração em um funil Büchner com papel filtro, lavado com, aproximadamente, 10 mL de água destilada quente (80-90°C) e 5 mL de etanol a temperatura ambiente. O produto foi seco em estufa na temperatura de 60°C por 2 horas. Quando necessário, o produto foi recristalizado em 5 mL de uma solução 1:1 água:etanol. Igualmente, quando necessário, a água mãe foi deixada em repouso para uma posterior cristalização e recuperação do produto que não fora recuperado no procedimento inicial, o que conferiu, em muitas ocasiões, em aumento de rendimento de até 10%.

Seguindo as mesmas etapas de síntese e purificação, para avaliar os efeitos do solvente no mecanismo da reação, as sínteses foram conduzidas também com excesso molar dos reagentes. Primeiramente a reação foi conduzida, variando os 11 solventes, com 2 equivalentes de **1**, depois foi conduzida com 2 equivalentes de **2** e por fim 2 equivalentes de **3**.

Após a otimização das condições reacionais os substratos foram substituídos para a formação de novos adutos **CPDs**. O benzaldeído foi substituído por alguns outros aldeídos aromáticos, além da ureia que foi substituída pela tioureia. A metodologia de purificação da reação modelo foi mantida.

Por fim, foi executado, também, o estudo de reciclo do catalisador, na síntese da **CPD-01**, em escala multigramas, utilizando 10 mmol dos reagentes. A reação foi mantida

por 60 minutos, a 80°C e foi utilizado 5 mL de água como solvente (melhor solvente). Após a conclusão do tempo de reação, o precipitado foi lavado com água quente para retirar o catalisador, essa fração foi separada para evaporação do solvente e recuperação do catalisador. Depois da evaporação da água, o catalisador foi lavado com etanol e éter etílico, posteriormente foi seco a vácuo por 2 horas. Seguidamente, com o catalisador seco, a reação de síntese da **CPD-01** foi repetida mais 2 vezes.

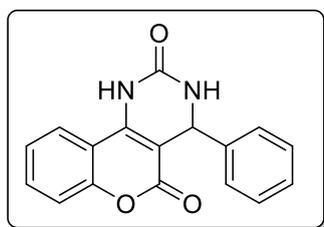
3.2 Equipamentos e Softwares utilizado

O ponto de fusão dos compostos foi medido pelo equipamento *Thomas Hoover 6427-h10 Capillary Melting Point Apparatus* da marca *Uni-melt*. Os dados dos espectros de ^1H e ^{13}C dos RMNs de 300 MHz foram adquiridos pelo equipamento de modelo *Magneto Oxford YH300* da marca *Varian*, já para os espectros de ^1H de RMN de 600 MHz foram obtidos pelo equipamento de modelo *Magneto Ascend 600* da marca *Bruker*.

As análises dos espectros de RMN foram realizadas no software *MestReNova* versão 6.0.2-5475. Os gráficos de Kamlet-Taft foram construídos no software *OriginPro* versão 8.5.

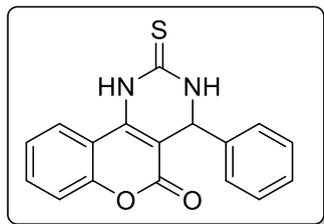
3.3 CPDs sintetizadas, atribuições e propriedades

4-fenil-3,4-dihidro-2H-cromeno[4,3-d]pirimidina-2,5(1H)-diona – **CPD-01**



272 mg (94%) e 2,5 g (93%); sólido branco; P.F. 160-161 °C (Lit.²⁸ 162 °C). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.91 (dd, $J = 1$ Hz e $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.18 (dd, $J = 7.5$ Hz e 21.0 Hz, 5H), 6.37 (s, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 165.4, 164.9, 152.3, 139.9, 132.0, 128.1, 126.7, 125.6, 124.0, 123.8, 118.0, 116.0, 104.2, 54.9, 36.9.

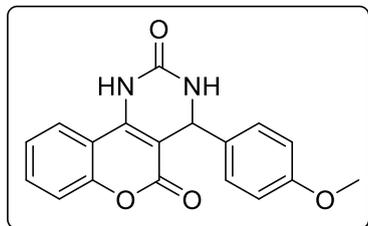
4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[4,3-d]pirimidin-5-one – **CPD-02**



273 mg (90%); sólido branco; P.F. 186-187 °C (Lit.²⁸ 188-190 °C). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.93 (dd, $J = 1$ Hz e $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.20 (dd, $J = 7.5$ Hz e 18.0 Hz, 5H), 6.40 (s, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 193.2, 165.1, 164.9, 152.2, 139.6, 132.1, 129.5, 129.2, 128.2, 126.7, 125.7, 123.9,

123.9, 127.7, 116.1, 104,2, 36.0.

4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[4,3-d]pirimidina-2,5(1H)-diona – **CPD-03**

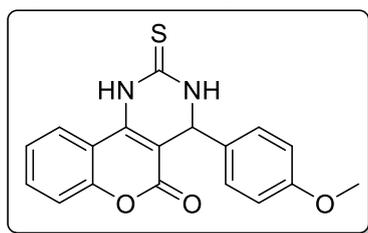


267mg (85%); sólido branco; P.F. 246-247 °C (Lit.²⁹ 242 °C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.43 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H),

3.72 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 158.4, 132.8, 127.6, 126.9, 124.8, 124.3, 116.6, 114.0, 55.2, 35.5.

4-(4-metoxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[4,3-d]pirimidin-5-one – **CPD-04**

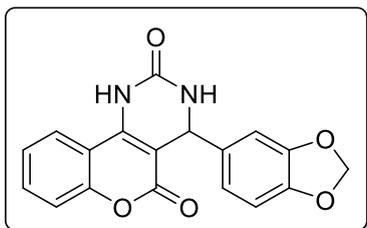


262 mg (84%); sólido branco; P.F. 242-245 °C (Lit.²⁹ 234-236

°C). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.50 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.03 (s,

1H), 3.78 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 158.3, 132.7, 127.5, 126.9, 124.8, 124.3, 116.5, 113.9, 55.2, 35.4.

4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3,4-dihidro-2H-cromeno[4,3-d]pirimidina-2,5(1H)-diona – **CPD-05**



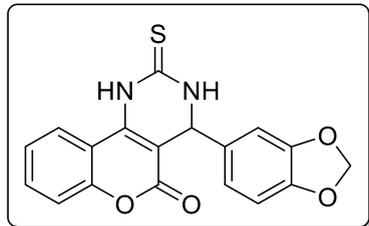
232 mg (80%); sólido amarelo claro; P.F. 260-261 °C (Lit.³⁰ 243-

244 °C). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.92 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7,38-7,31 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 9.0 Hz), 6.27 (s, 1H), 5.96 (s,

3H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 165.3, 164.7, 152.2, 147.3, 145.1, 131.8, 123.9, 123.7, 119.5, 118.0, 115.9, 107.7, 107.5, 104.3, 100.7, 35.8.

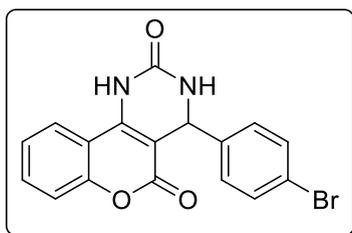
4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[4,3-d]pirimidin-5-one –

CPD-06



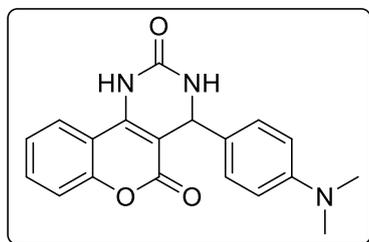
255 mg (76%); sólido amarelo claro; P.F. 251-253 °C (Lit.³⁰ 250-252 °C). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.97 (dd, *J* = 1 Hz e *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 4H), 6.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 9.0 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.99 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 164.9, 164.8, 152.2, 147.4, 145.3, 133.5, 132.1, 123.9, 119.6, 117.7, 116.1, 107.8, 107.6, 104.5, 100.8, 35.8.

4-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[4,3-d]pirimidina-2,5(1H)-diona – **CPD-07**



346 mg (90%); sólido branco; P.F. 213-214 °C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 7H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 166.1, 164.7, 152.4, 140.3, 132.4, 131.8, 131.3, 130.8, 129.2, 124.0, 123.6, 118.4, 115.9, 103.7, 35.8.

4-(4-(dimetilamino)fenil)-3,4-dihidro-2H-cromeno[4,3-d]pirimidina-2,5(1H)-diona – **CPD-08**



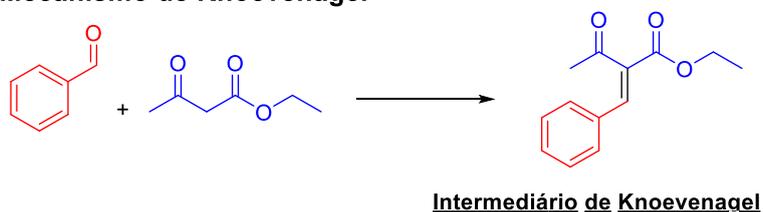
235 mg (84%); sólido rosa; P.F. 188-190 °C (Lit.³⁴ 180-182 °C). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.29-7.21 (m, 6H), 6.32 (s, 1H), 3.15 (s, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 167.6, 164.5, 152.5, 143.3, 140.7, 131.2, 128.2, 124.1, 123.1, 119.7, 119.6, 115.6, 103.1, 45.6, 36.0.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Mecanismos descritos na literatura para a reação de Biginelli

Atualmente, para a reação de Biginelli, há três mecanismos distintos que são mais aceitos para explicar a formação do produto final, neste caso as DHPMs. Os mecanismos que descrevem as etapas da reação são (Esquema 3): o mecanismo de Knoevenagel, o mecanismo do imínio e o mecanismo da enamina.

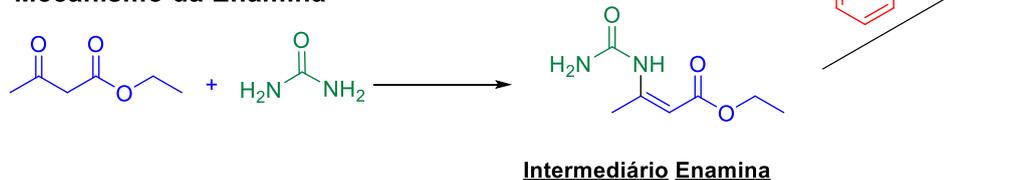
Mecanismo de Knoevenagel



Mecanismo do Iminio



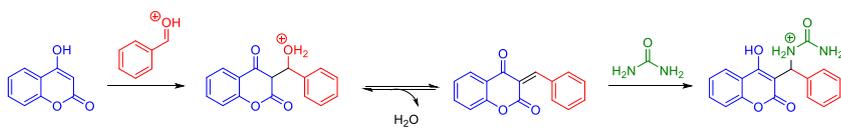
Mecanismo da Enamina



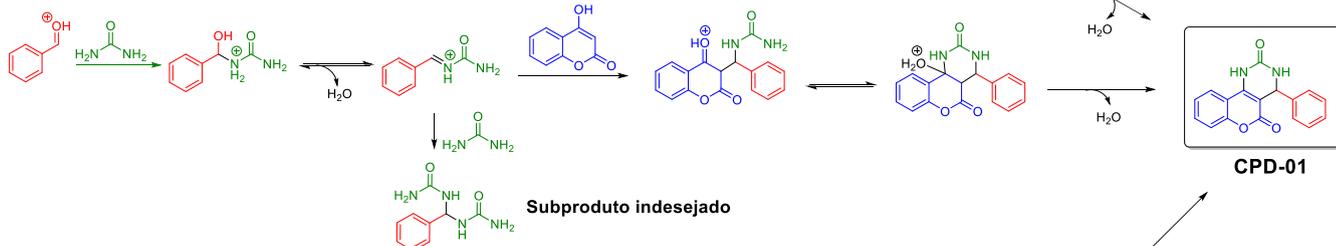
Esquema 3. Representação da reação clássica de Biginelli com os seus respectivos mecanismos simplificados mais aceitos. Adaptado da referência 5.

Essas três propostas mecanísticas podem também ser aplicadas para algumas reações variantes de Biginelli, haja visto que os reagentes apresentam similaridades funcionais. Logo, para o estudo em questão, foram aplicadas as três propostas de mecanismos para a síntese da **CPD-01**, que estão demonstradas no Esquema 4, o qual está de acordo com as propostas mecanísticas sugeridas para formação destes adutos.¹⁹

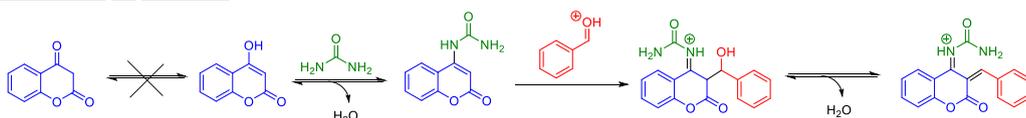
Mecanismo de Knoevenagel



Mecanismo do Imínio



Mecanismo da Enamina



Esquema 4. Representação dos mecanismos discutidos para a reação do tipo Biginelli na síntese da **CPD-01**. Note que, para este caso, o mecanismo da enamina não é viável.

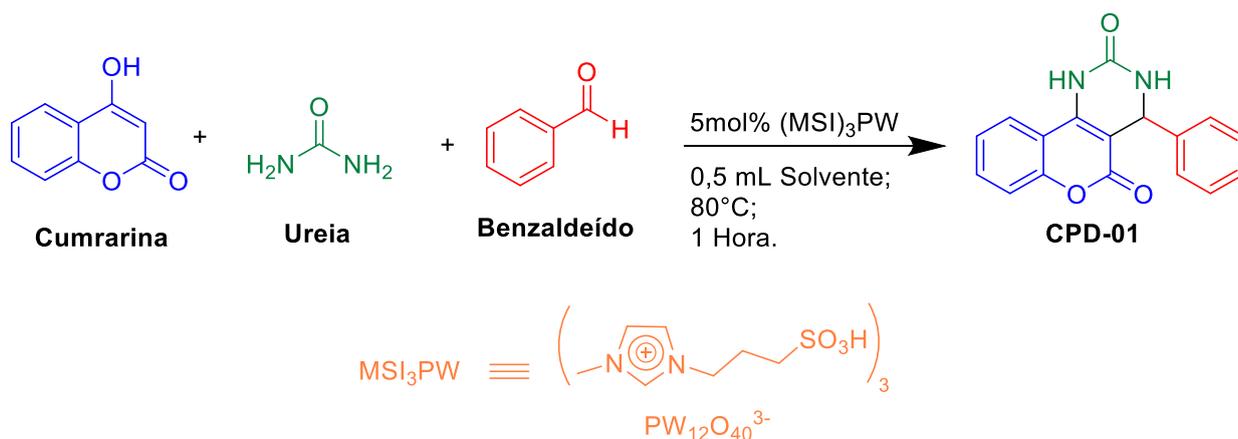
Como a 4-hidroxycumarina está quase que totalmente em sua forma enólica e não há indícios da presença do tautômero ceto,²⁴ o mecanismo da enamina pode ser desconsiderado, já que, para seguir essa rota de reação, é necessário que a cumarina esteja na sua forma ceto. Sendo assim, é esperado que a reação ocorra apenas pelo mecanismo de Knoevenagel ou pelo mecanismo do imínio ou por ambas simultaneamente e de forma concorrente.

Com as propostas mecanísticas e, com base na literatura,^{19, 28, 32} sabe-se que a reação é beneficiada em meios ácidos, uma vez que a protonação do aldeído favorece tanto o ataque da cumarina à carbonila, iniciando assim a rota de Knoevenagel, quanto à adição nucleofílica da ureia no aldeído, dando prosseguimento no mecanismo da via do intermediário imínio.

Nesse sentido, espera-se também que solventes que tenham o parâmetro α elevados aumentem a produtividade da reação, pois, como discutido anteriormente, esse parâmetro está associado com a acidez do solvente.

4.2 Efeito do solvente sobre o rendimento da reação

Previamente, as condições da concentração do catalisador $(\text{MSI})_3\text{PW}$, da temperatura e tempo de reação foram determinadas experimentalmente, variando os mesmos até encontrar as melhores condições em função do rendimento. No primeiro momento foi variado o tempo da reação, para isso, foi escolhido como condições iniciais, com base na literatura,¹⁹ a água como solvente, e 80°C de temperatura e 5 mol% do catalisador $(\text{MSI})_3\text{PW}$, a reação foi conduzida em diversos tempos reacionais e o melhor foi em 1 hora de reação. Em sequência, foi feita a variação da temperatura, mantendo as condições anteriores de tempo, solvente e quantidade de catalisador. A variação da temperatura ocorreu na faixa de 30°C até 100°C . A temperatura com o maior rendimento ocorreu em 80°C . Enfim, a concentração do catalisador foi variada, começando em zero mol% indo até 10 mol%, mantendo todas as condições anteriormente otimizadas inalteradas. A concentração de 5 mol% para o catalisador foi onde obteve-se o maior rendimento. Deste modo, foi determinado que as condições para o estudo do solvente seriam: (i) temperatura de 80°C , (ii) 1 hora de reação e (iii) 5 mol% para a quantidade utilizada do catalisador, estas condições estão indicadas no Esquema 5. Na Figura 5 estão representados, em forma gráfica, os resultados obtidos na otimização das condições reacionais.



Esquema 5. Reação modelo para a síntese da **CPD-01** e estudo do efeito de solvente.

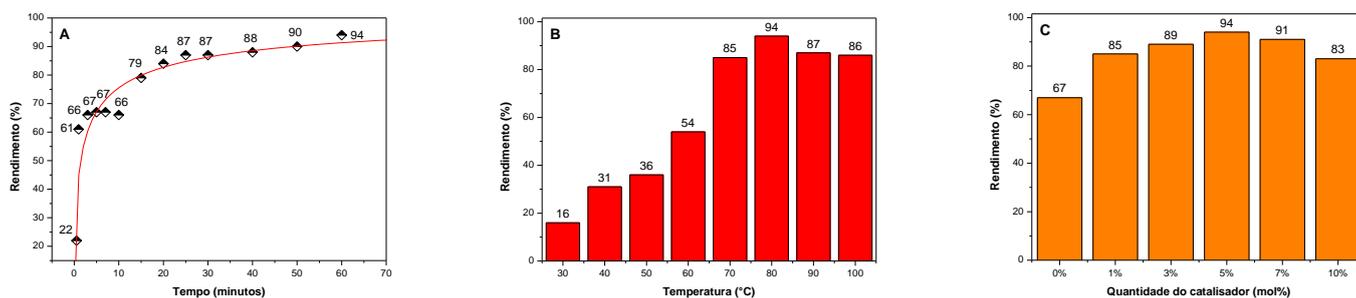


Figura 5. Resultados obtidos na otimização das condições reacionais para a síntese da **CPD-01** (em 0,5 mL de água), com relação as variações do tempo (A), de temperatura (B) e quantidade de catalisador (C).

Durante a otimização do tempo, com a análise gráfica dos dados (Figura 5), observou-se uma curva de tendência sigmoideal como padrão do crescimento de rendimento em função do tempo. Este tipo de curva é característica de reações autocatalíticas, entretanto, a reação em estudo, não exhibe esta propriedade. Este fenômeno está associado a com a característica da **CPD-01** de precipitar no meio reacional nos solventes testados, favorecendo desta forma, o equilíbrio químico para a formação do aduto da RMC, sendo observado desta forma, o padrão de perfil reacional de reações autocatalisadas.

Após as demais condições estarem otimizadas, começou-se o estudo do efeito do solvente na reação. Conforme descrito na metodologia, foram escolhidos 11 meios reacionais diferentes para o estudo do efeito de solvente, sendo 3 destes líquidos iônicos (BMI.BF₄, BMI.PF₆ e BMI.NTf₂), na reação de síntese da **CPD-01**, um aduto de uma reação variante de Biginelli. Os solventes utilizados estão dispostos na Tabela 1, juntamente com os seus respectivos valores para os parâmetros de KT. Líquidos iônicos foram usados no estudo pois são alternativas viáveis ao uso de solventes orgânicos moleculares devido as suas propriedades físico-químicas atrativas como: estabilidade térmica, pressão de vapor negligenciável, baixa volatilidade e possibilidade de reciclo entre outras.²⁵

Previamente para caracterizar o produto e verificar a eficiência do método de purificação do composto, o precipitado foi testado quanto ao seu ponto de fusão (P.F.). O resultado obtido indica que a fusão do produto ocorre no intervalo de 160-161°C, valor bem próximo ao encontrado na literatura de 162-165°C.^{19, 26} Esse resultado indicava que o método de purificação estava adequado e que era possível prosseguir com o estudo utilizando a metodologia descrita. Uma vez medido o P.F., o composto foi caracterizado por ¹H e ¹³C RMN (ver anexos 1 e 2).

Por conseguinte, as reações foram sucedidas e os rendimentos da **CPD-01** isolada estão expostos na Tabela 3. Notou-se que a água foi o solvente em que foi alcançado o maior rendimento, sendo este um excelente resultado, visto que dentre os solventes empregados, a água é o mais ecologicamente amigável,²⁷ mais barato e, naturalmente, não depende de fontes fósseis. Na busca pela sustentabilidade e redução de impactos ambientais, a utilização da água como solvente em sínteses orgânicas é cada vez mais necessária, já que solventes orgânicos, na grande maioria que vem de fontes fósseis, são tóxicos e inflamáveis. E, como discutido pelo pesquisador *Pirrung, Michael*,²⁷ a água pode gerar benefícios, além dos ambientais, como aumento de rendimento e velocidade nas reações.

Em seguida foram conduzidas as reações com excesso dos reagentes, a fim de avaliar, posteriormente, os efeitos dos solventes e influência da concentração dos reagentes no mecanismo da síntese. Os dados coletados estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3. Dados de rendimento referentes a reação de síntese da **CPD-01** com a comparação entre os resultados obtidos para as condições equimolares e de reagentes em excesso. O valor do Fator-E está associado ao maior rendimento obtido para o solvente.

					
Rendimentos (%)					
Proporção (mmolar) Cumarina : Aldeído : Ureia					
Solvente	1 : 1 : 1	2 : 1 : 1	1 : 2 : 1	1 : 1 : 2	Fator-E
Acetato de etila	74%	67%	72%	62%	47
Acetonitrila	63%	85%	65%	53%	41
Água	94%	94%	90%	71%	36
BMI.BF ₄	69%	93%	83%	77%	38
BMI.NTf ₂	80%	90%	88%	59%	39
BMI.PF ₆	71%	94%	75%	64%	37
Diclorometano	74%	79%	80%	75%	44
Etanol	77%	90%	75%	58%	39
Hexano	53%	63%	59%	44%	55
Metanol	65%	92%	82%	52%	38
Tolueno	55%	72%	75%	50%	47

As reações destacadas apresentaram rendimentos iguais ou superiores a 90%.

Da mesma forma, a água se sobressaiu como solvente mais favorável para a formação da **CPD-01**. Observou-se também que, no geral, o excesso do reagente 4-

hidroxicumarina beneficiou a reação e o excesso de ureia prejudicou a formação do composto desejado. O motivo dessas observações será discutido nos próximos tópicos.

Os líquidos iônicos e o metanol também dispuseram de rendimentos desejáveis e acima de 90%. Entretanto, apenas em condições com excesso da cumarina, e como visto pelos princípios da Química Verde, não é aconselhável a utilização de reagentes em excesso, pois, produz-se mais resíduos. O metanol, por sua vez, exprime certa toxicidade e também necessita da condição de maiores quantidades de reagentes, logo está em desacordo com a Química Verde.

Com relação ao Fator-E, não foram obtidos valores inferiores à média para a indústria farmacêutica, conforme disposto na Tabela 2, no entanto houve uma diferença significativa nos valores do Fator-E para os solventes, na ordem de 19 pontos, isto posto a otimização dos solventes já garante um benefício razoável para a sustentabilidade. O valor foi calculado a partir da razão da massa de rejeitos pela massa de **CPD-01** formada, a massa de água usada na primeira parte da purificação e a massa do catalisador não foram contabilizadas no cálculo, pois, o catalisador pode ser recuperado da fase aquosa, da mesma forma que a água pode ser recuperada por uma destilação simples. Foi observado que o valor do Fator-E está diretamente relacionado com a etapa de purificação, onde mais de 90% do seu valor está atribuído a esta etapa. No entanto, espera-se que em uma produção em larga escala e com equipamentos que otimizem as etapas de purificação reduzam drasticamente esse índice para níveis ecologicamente mais amigáveis. Outro ponto a se considerar é viabilidade de recuperar o etanol usado na purificação, por meio de uma destilação, com essa medida, o Fator-E estimado passa a ser menor do que 1.

4.3 Correlação entre os parâmetros de KT e a produtividade da síntese

Com o emprego dos dados coletados para as produtividades (**P**) das sínteses e correlacionado com os parâmetros de KT dos solventes utilizados é previsto que, quando algum desses parâmetros geram influência na reação, há uma correlação linear entre o logaritmo natural de **P** (Equação 5) e o valor do parâmetro de KT em questão (ver Tabela 1). Isto posto, foram gerados os gráficos de $\text{Ln}(\mathbf{P})$ em função dos parâmetros de KT, que estão expostos nas Figuras 6 a 9. Para o cálculo de **P**, em todas as condições, a ureia foi escolhida como reagente limitante.

Com a ferramenta da regressão linear faz-se possível analisar qual é relação entre os parâmetros de KT e a produtividade, essa relação é atribuída ao coeficiente de determinação (R^2), quanto mais próximo esse coeficiente estiver de 1 maior é a influência do parâmetro em questão com a produtividade da reação. Na Figura 8, por exemplo, o R^2 para o gráfico em função do parâmetro α foi de 0,79, enquanto o R^2 para o gráfico em função de β foi de 0,15. Isso significa que o parâmetro α tem uma relação aproximadamente linear com $\text{Ln}(\mathbf{P})$, no qual, possibilita-se deduzir que quanto maior for o α do solvente maior será a produtividade da reação. Já para o β o R^2 indica que não há relação direta entre o parâmetro e a produtividade, com isso é possível concluir que o a variação do parâmetro β não explica a variação da produtividade sendo β estatisticamente sem valor.

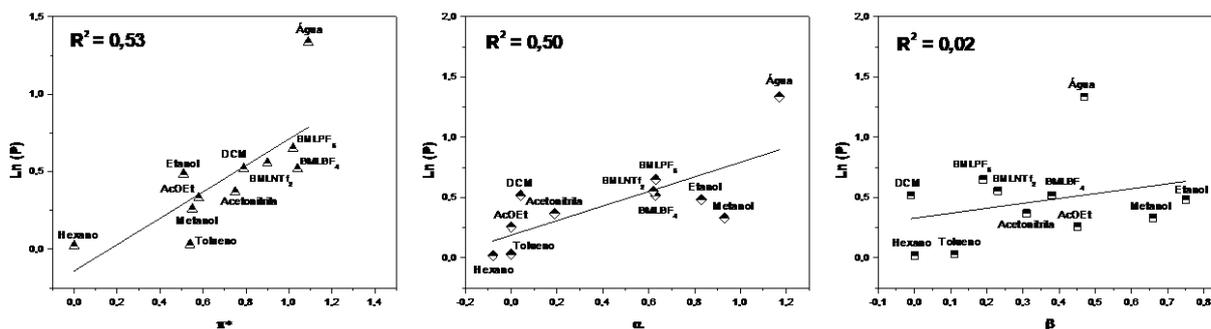


Figura 6. Gráficos de Ln(P) em função dos parâmetros de KT para a síntese da CPD com a reação equimolar. Coeficiente de determinação: $R^2(\pi^*) = 0,53$; $R^2(\alpha) = 0,50$; $R^2(\beta) = 0,02$. *Observação: AcOEt = Acetato de etila; DCM = Diclorometano.

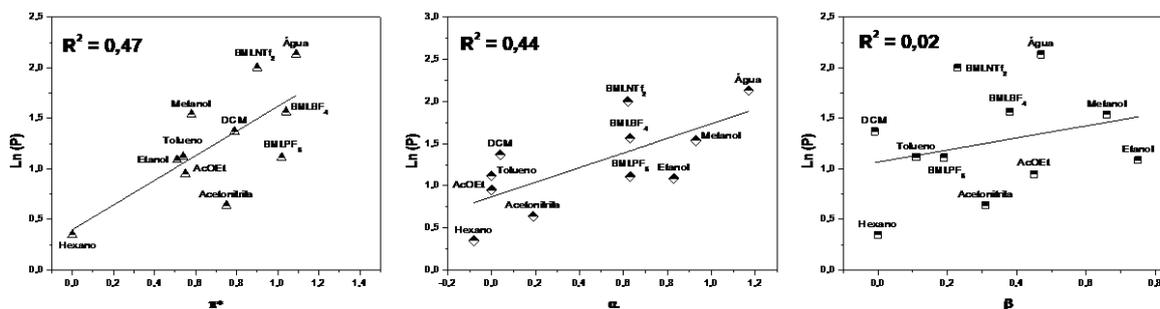


Figura 7. Gráficos de Ln(P) em função dos parâmetros de KT para a síntese da CPD com excesso do reagente benzaldeído. Coeficiente de determinação: $R^2(\pi^*) = 0,47$; $R^2(\alpha) = 0,44$; $R^2(\beta) = 0,02$. *Observação: AcOEt = Acetato de etila; DCM = Diclorometano.

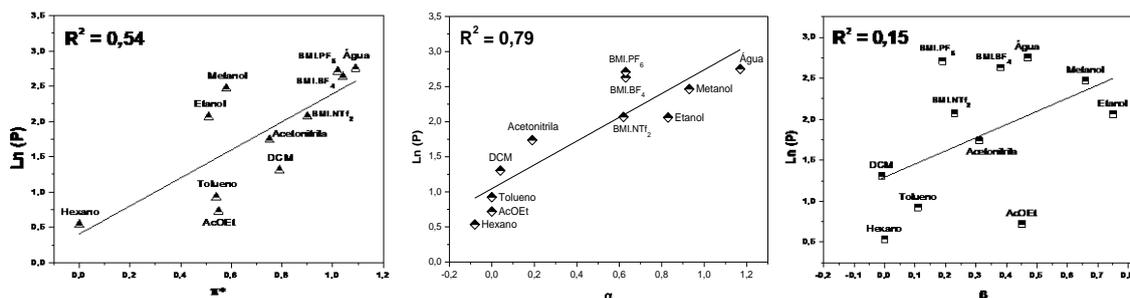


Figura 8. Gráficos de Ln(P) em função dos parâmetros de KT para a síntese da CPD com excesso do reagente 4-hidroxycumarina. Coeficiente de determinação: $R^2(\pi^*) = 0,54$; $R^2(\alpha) = 0,79$; $R^2(\beta) = 0,15$. *Observação: AcOEt = Acetato de etila; DCM = Diclorometano.

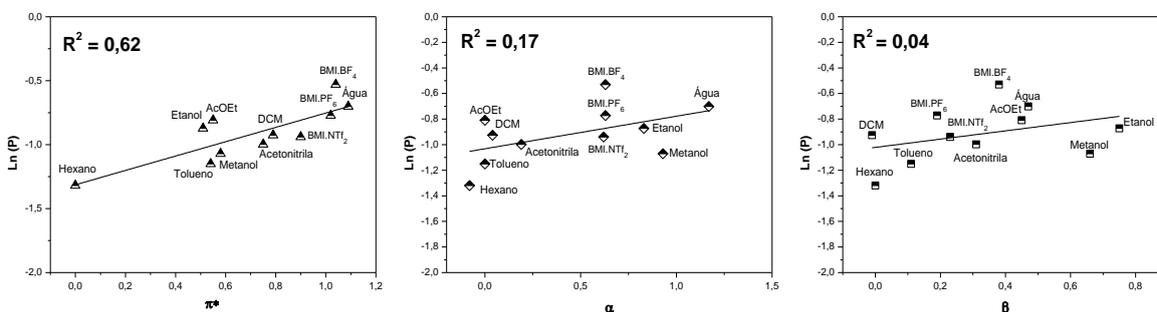


Figura 9. Gráficos de Ln(P) em função dos parâmetros de KT para a síntese da CPD com excesso de ureia como reagente. Coeficiente de determinação: $R^2(\pi^*) = 0,62$; $R^2(\alpha) = 0,17$; $R^2(\beta) = 0,04$. *Observação: AcOEt = Acetato de etila; DCM = Diclorometano.

4.4 Relação entre os efeitos dos solventes e o mecanismo da reação

Analisando os resultados obtidos de rendimento, exibido na Tabela 3, e a produtividade em função dos solventes, dispostos nas Figuras 6 a 9, e na variação das concentrações dos reagentes iniciais, pode-se fazer algumas inferências mecanísticas da RMC estudada. Primeiramente foi constatado, nas sínteses equimolar e com o excesso do benzaldeído, uma dependência da produtividade em função dos parâmetros α e π^* , indo ao encontro com o esperado, uma vez que a reação é realizada em meio ácido e apresenta intermediários polares e carregados como consequência da protonação.

Para a reação clássica de Biginelli, contudo, conforme descrito por Clark e colaboradores,⁹ apenas o parâmetro π^* mostrou estar correlacionado com **P**, em uma relação inversamente proporcional. Este fato foi associado ao equilíbrio ceto-enol do reagente 1,3-dicarbonilado, argumentando-se que solventes com caráter ácido ou básico (relação com os parâmetros α e β) favoreceriam o equilíbrio no sentido da forma ceto do acetoacetato de etila, reduzindo assim, a sua reatividade e, por consequência, a produtividade da reação. Já para a reação em estudo, a cumarina está totalmente na forma enólica e não depende do equilíbrio tautomérico, sugerindo-se assim, uma explicação plausível para os resultados observados que foram relacionados com os parâmetros π^* e α .

Com relação à cinética da reação clássica de Biginelli, de acordo com estudos preliminares do grupo,²³ as constantes de velocidade estimadas para as reações, que iniciam os mecanismos de Knoevenagel e do imínio, são próximas, sendo assim, se assumido a similaridade para a RMC em estudo, é possível favorecer uma das rotas mecanísticas viáveis apenas colocando em excesso algum dos reagentes iniciais, visando-se assim, o deslocamento do equilíbrio para a formação do aduto multicomponente.

Com os dados coletados foi visto que o excesso de ureia, na verdade, prejudica a reação, diminuindo os rendimentos (Tabela 3). Este é um forte indicativo de que a reação, nessas condições, ocorre pelo mecanismo do imínio, pois se seguir esta rota, quando verificado as reações possíveis, o excesso da ureia favorece uma segunda adição dela ao intermediário imínio, formando o subproduto indesejado, vide Esquema 4.

Já para as reações com excesso da cumarina, a tendência é o mecanismo ocorrer pela rota de Knoevenagel, pois esse excesso propicia a adição inicial da cumarina ao benzaldeído. Analisando os gráficos de KT das reações com excesso de cumarina e

comparando com os gráficos para as reações com excesso de ureia (Figuras 8 e 9, respectivamente), observou-se fenômenos distintos. Para as reações com a cumarina em maior quantidade foi visto uma relação alta entre $\ln(\mathbf{P})$ e α , em contrapartida nas sínteses com a ureia em excesso essa correlação com o parâmetro α desapareceu e foi constatado uma correlação apenas com o parâmetro π^* . Esta alteração na dependência dos parâmetros de KT indica a mudança na rota mecanística para a formação da **CPD-01**, além de que é outro forte indício de que esta RMC pode acontecer por mecanismos concorrentes e é sensível as condições iniciais. A depender das concentrações dos reagentes ela pode ocorrer por caminhos diferentes. Com os gráficos, também pode-se concluir que o parâmetro α auxilia a formação do produto se a reação ocorrer pelo mecanismo de Knoevenagel e o parâmetro π^* aumenta **P** da reação se ela seguir o mecanismo do imínio.

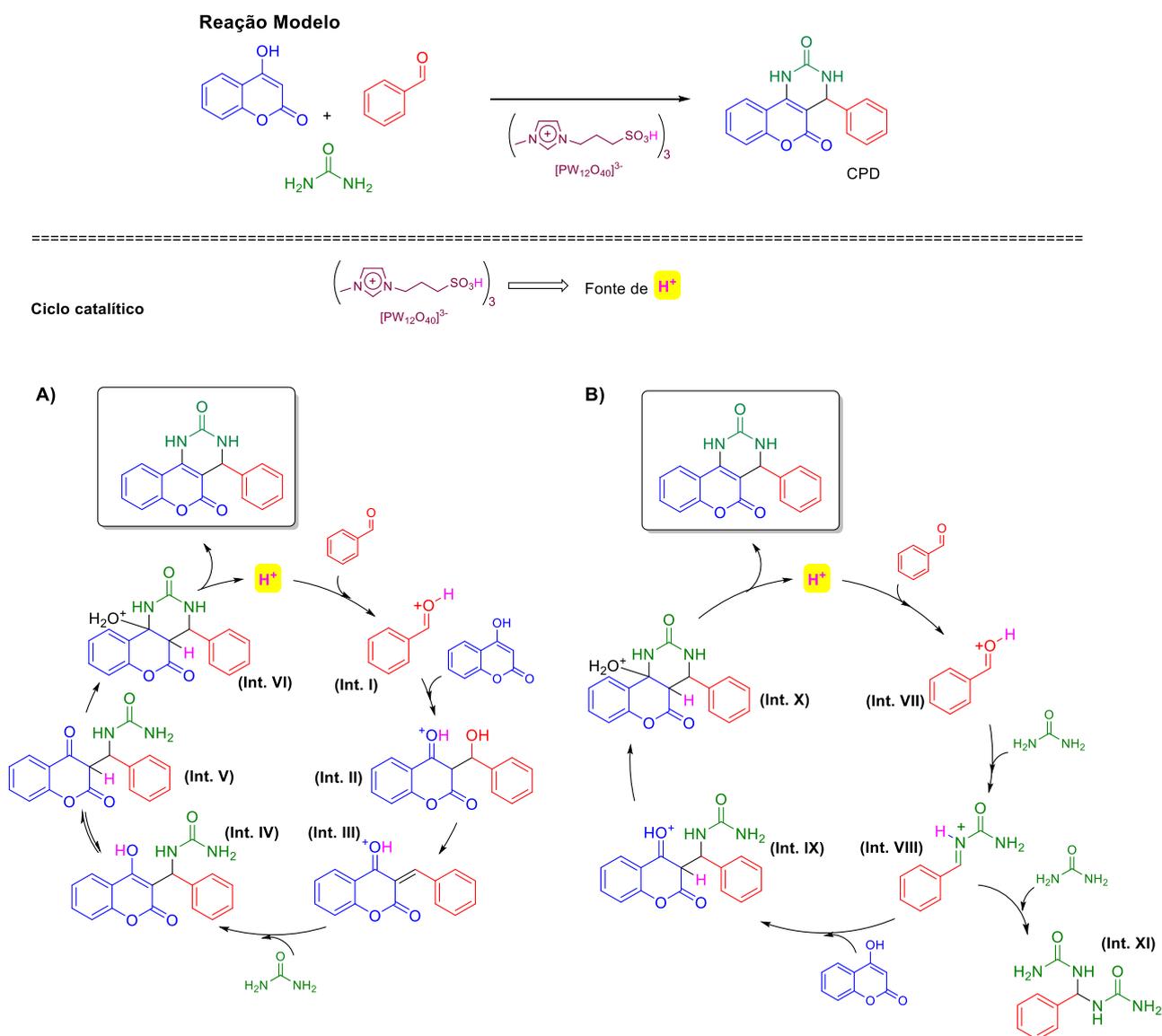
Portanto, pode-se inferir que a reação equimolar pode estar procedendo pelos dois mecanismos possíveis paralelamente e de forma concorrente. Além disto é possível que a reação ocorra por mecanismos distintos a depender das quantidades dos reagentes iniciais. O excesso de ureia favorece o mecanismo do imínio, o que não é desejado devido aos piores rendimentos obtidos, devido a segunda adição de ureia no intermediário imínio. Contudo, solventes com o maior caráter π^* acabam melhorando a produtividade da reação, devido à estabilização do intermediário imínio pelo efeito de polaridade gerado pelos solventes com o caráter π^* mais elevados. O excesso da cumarina facilita que a reação ocorra pelo mecanismo de Knoevenagel, o que é preferível dado que foram observados os maiores rendimentos, e os solventes com o maior caráter ácido também impulsionam essa produtividade, pois facilitam tanto a ativação inicial do benzaldeído quanto nas reações de adição subsequentes.

Logo, é válido pensar que é indicado o uso da cumarina em maior quantidade nas próximas reações, porém o emprego de excessos de reagentes está em desacordo com os 12 princípios da Química Verde, pois irá gerar mais resíduos e necessitará de mais solvente para purificar a **CPD-01**, aumentando assim o Fator-E da reação.

Contudo, como visto no estudo de efeito do solvente, na água, a reação não necessita da utilização de excessos de reagentes, pois ela propiciou as melhores condições para a formação do produto, haja visto que ela apresenta um elevado caráter α , o que acaba favorecendo a rota mecanística mais favorável (rota de Knoevenagel), fazendo-se possível realizar a reação com quantidades equimolares dos reagentes, e isto vai totalmente ao

encontro com os princípios da Química Verde discutido durante todo o trabalho.

Em adição aos mecanismos plausíveis para a reação, com base em todos os resultados obtidos, se propõe dois ciclos catalíticos que explicam a transformação nas condições gerais para a síntese da **CPD-01** (Esquema 6). Na condição otimizada para a reação, como mostrado, o ciclo opera predominantemente pela rota de Knoevenagel (A), já para as demais condições pode ocorrer tanto a predominância de um dos mecanismos quanto a concorrência deles. Os fatores que influenciam a rota predominante estão indicados na Tabela 4.



Esquema 6. Propostas para os ciclos catalíticos da reação de formação da **CPD-01**. No primeiro ciclo (A) a formação da **CPD-01** ocorre pelo mecanismo de Knoevenagel, já o segundo ciclo (B) a reação passa pelo intermediário imínio.

Tabela 4. Fatores reacionais que influenciam na rota mecanística predominante na reação de formação das CPDs.

Condições Reacionais	Rota Favorecida	Explicação
Excesso de cumarina	Knoevenagel	O excesso de cumarina favorece a condensação com o aldeído levando aos Int. II e Int. III .
Excesso de ureia	Imínio	Excesso de ureia favorece a formação do intermediário imínio (Int. VIII), mas também uma segunda adição de ureia ao Int. VIII .
Excesso de aldeído	Knoevenagel + Imínio	Favorece a reação tanto com ureia, que leva à formação do Int. VIII , quanto com a cumarina levando aos Int. II e Int. III .
Equimolar (sem otimização)	Knoevenagel + Imínio	Solventes com valores de K_T intermediários não favorecem a formação preferencial de um intermediário em relação ao outro e, portanto, podem proceder por ambos ciclos catalíticos.
Equimolar (otimizada)	Knoevenagel	Valores de α elevados (e.g. água) facilitam as reações para a formação do intermediário de Knoevenagel (Int. III), pois favorecem uma melhor solvatação da ureia e, portanto, diminuindo seu caráter nucleofílico para reação com o aldeído.
Valor de α elevado	Knoevenagel	Auxilia a formação e estabilização de intermediários em meio ácido e aumenta a solvatação da ureia, favorecendo assim, o primeiro ciclo catalítico.
Valor de π^* elevado	Imínio	Estabilização do intermediário imínio (Int. VIII) pelo efeito de polaridade e polarizabilidade do solvente, mas também do intermediário de uma segunda adição de ureia (Int. XI).
Valor de β elevado	Não há influência	Estatisticamente não significativo para todas as condições testadas neste trabalho.

Com relação a síntese equimolar (em condições otimizadas), a explicação plausível para o favorecimento da rota de Knoevenagel (A) no Esquema 6, em relação ao ciclo do imínio (B), está no efeito de solvatação da ureia em água. Posto que a ureia exprime um caráter básico, a água com seu elevado valor do parâmetro α (acidez) solvata a ureia de forma bastante eficiente, reduzindo assim, a sua nucleofilicidade. Desta forma, a reação de condensação de Knoevenagel tem sua cinética favorecida pela escolha do solvente do meio reacional. Um efeito similar foi relatado e discutido por Alonso e colaboradores³⁵ na reação de síntese de indolizinas em que este efeito de solvatação não só induzia rotas mecanísticas diferentes, mas também favorecia a formação de produtos distintos. A explicação para este fenômeno foi a redução do caráter básico da piperidina pelo efeito de solvatação do solvente, deixando assim, o reagente menos disponível para a reação.

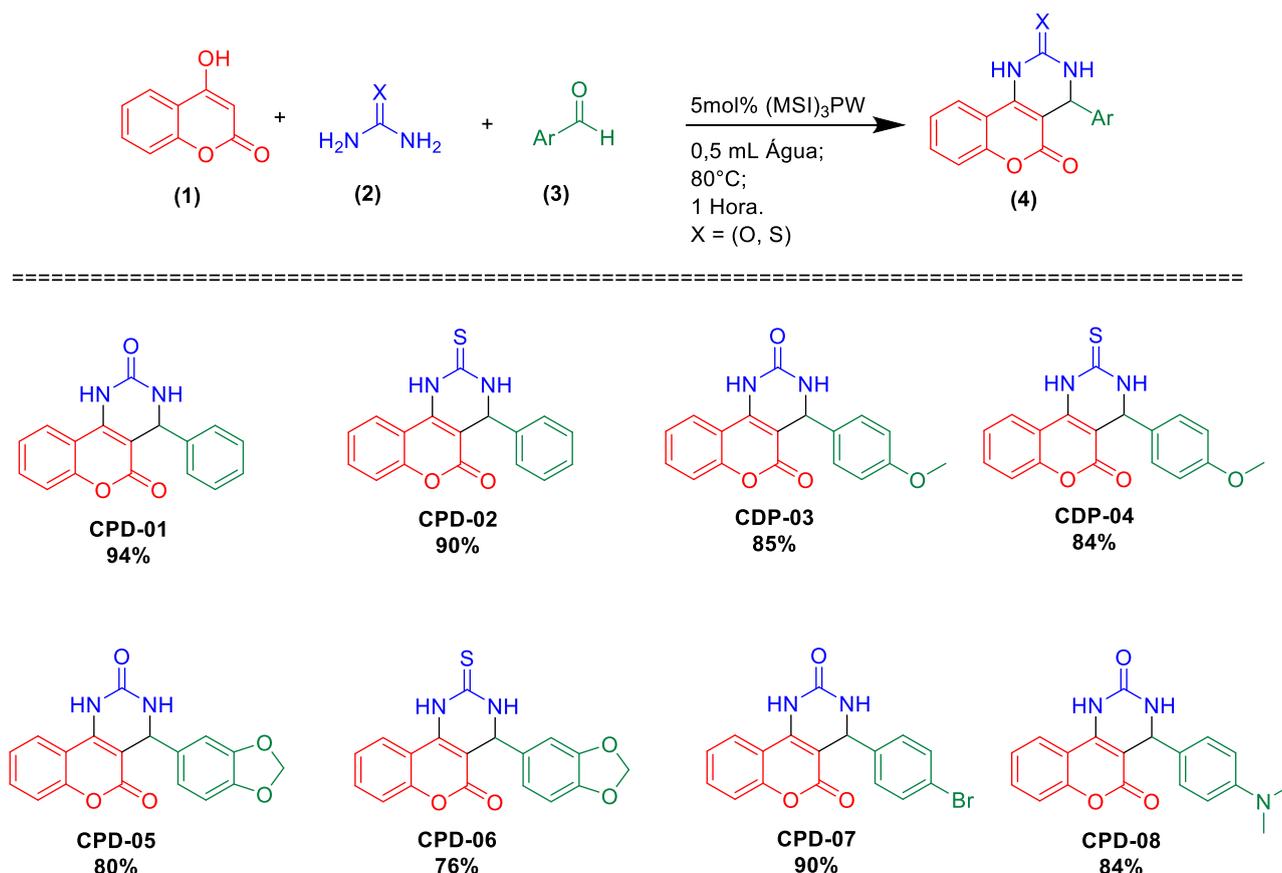
A respeito dos mecanismos discutidos para a reação em estudo, o ciclo catalítico (A) (Esquema 6) explica a formação da **CPD-01** pela rota mecanística de Knoevenagel. A primeira etapa desta rota consiste na ativação do benzaldeído, pela protonação da carbonila

pelo hidrogênio ácido oriundo do catalisador $(MSI)_3PW$, formando o intermediário I (**Int. I**). A segunda etapa ocorre através da adição da cumarina (**Int. II**) seguida da eliminação de água (condensação de Knoevenagel) o que leva à formação do **Int. III**. Este intermediário, por sua vez, sofre uma adição 1,4 de Michael, formando o **Int. IV**. Em seguida, então, pelo equilíbrio ceto-enol forma o **Int. V**, no qual, sofre uma reação de ciclização, fechando o ciclo da pirimidinona, formando o **Int. VI**. Este, então, por uma reação de eliminação, perde uma molécula de água, restaurando o catalisador, e, finalmente, formando a **CPD-01**.

Já o ciclo representado por (B) no Esquema 6 explica a formação da **CPD-01** pela rota do intermediário imínio, onde a primeira etapa é, como no ciclo (A), a ativação do benzaldeído formando o **Int. VII**, que em seguida, sofre a adição da ureia, produzindo o intermediário imínio (**Int. VIII**). Posteriormente o **Int. VIII** sofre a adição da cumarina gerando o **Int. IX**, ou uma segunda adição da ureia formando um subproduto (**Int. XI**). O **Int. IX** sofre a reação de ciclização intramolecular da ureia, fechando o ciclo e formando o **Int. X**, em seguida ocorre a eliminação de H_2O , regeneração do catalisador e formação da **CPD-01**.

4.5. Síntese de novos compostos CPDs e reciclo do catalisador

Com o intuito de colocar a prova as condições ótimas para a síntese da **CPD-01**, em que a água como solvente auxilia a produtividade da reação, foram sintetizados alguns derivados variando-se os reagentes, conforme visto no Esquema 7.



Esquema 7. Reação geral para a síntese dos novos adutos e representação das estruturas dos derivados sintetizados com os respectivos rendimentos obtidos nas reações.

Na grande maioria os rendimentos alcançados foram satisfatórios, entretendo ainda há a possibilidade de otimização do processo e, por consequência, ocasionando no aumento nos rendimentos, haja visto que, como mencionado anteriormente, em algumas reações ocorria perda do sólido precipitado na filtração e quando a água mãe era deixada em repouso era possível recuperar até 10% do produto, além de que como as reações ocorriam em escala de mmol, pequenas perdas dos produtos geram grandes impactos no rendimento final. Por isso, em adição ao trabalho, foi executado a reação de síntese da **CPD-01** em escala multigramas, e em conjunto o reciclo do catalisador foi efetuado, visando condições mais sustentáveis e redução do Fator-E da reação.

Na reação multigramas o catalisador foi usado/reutilizado em 3 reações diferentes e

os rendimentos se mantiveram próximos, indicando que o catalisador se mantém ativo mesmo após as reações e o processo de recuperação. A Tabela 4 estão inseridos os rendimentos das reações de reciclo do catalisador o que evidencia a efetividade da metodologia proposta bem como a eficiência na recuperação e reutilização do material iônico testado na catálise.

Tabela 5. Rendimentos das reações de síntese da **CPD-01** em escala multigramas (10 mmol) com o reciclo do catalisador. O catalisador pode ser recuperado com rendimentos próximos a 100%.

Reação	Rendimento
1°	93%
2°	93%
3°	90%

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Com o presente estudo do efeito dos solventes na síntese da **CPD-01**, um aduto de uma RMC variante de Biginelli, foi possível observar os impactos na produtividade da reação em função dos parâmetros de K_T , α , β e π^* , além de discutir qual parâmetro está diretamente relacionado com a produtividade e com os mecanismos de síntese.

Verificou-se que a água é o melhor solvente para esse tipo de RMC, pois, com relação aos parâmetros de K_T , solventes com maior caráter ácido, doador de ligação de hidrogênio, conseguem auxiliar a formação do produto (**CPD-01**) pelo mecanismo de Knoevenagel, possibilitando obter os maiores rendimentos e menores valores de Fator-E, mesmo em condições equimolares.

Com relação aos mecanismos possíveis para a reação, constatou-se que na síntese equimolar ocorrem dois mecanismos paralelamente, o de Knoevenagel e o do imínio, ademais quando é empregado o excesso de um dos reagentes há a predominância de um dos mecanismos. Esse domínio de um dos caminhos foi notado devido as diferenças dos efeitos dos solventes em função da produtividade para as condições que favoreciam determinados mecanismos, onde no mecanismo do imínio solventes com o parâmetro π^* mais elevado auxiliavam na formação do produto final, enquanto para o mecanismo de Knoevenagel eram os solventes com os maiores valores para o parâmetro α que ajudavam na reação.

Assim sendo, para produção em escala industrial de compostos **CPDs**, é válido considerar a utilização da água como solvente, pois ela apresentou os melhores rendimentos e produtividades, logo que, esses indicadores são inversamente proporcionais ao Fator-E, fator que relaciona a massa de rejeito produzido com o a massa do produto formado, pois, quanto maior for a produtividade menos resíduos serão gerados em função da massa do produto.

Observou-se também que a metodologia de síntese da **CPD-01** se aplica para a produção de outros compostos mais complexos, que possam apresentar atividades biológicas e farmacológicas. A metodologia se mostrou boa, visto que os rendimentos estão acima ou próximos de 80%.

Por fim, este trabalho abre espaço para novos estudos e aplicações, as perspectivas geradas por este trabalho são: (i) determinar o mecanismo da reação com o auxílio de espectrometria de massa, metodologia aplicada pelo grupo de pesquisa do LaQuiMeT para determinação do mecanismo da reação de Bigineli,²³ (ii) sintetizar compostos **CPDs** com fluorescências, por meio de inserção de fluoróforos em sua estrutura, por exemplo, uma benzotiadiazola (BTD), e (iii) aplicar os compostos fluorescentes como sondas celulares para estudos de bioimageamento e testar as atividades farmacológicas dos compostos sintetizados.

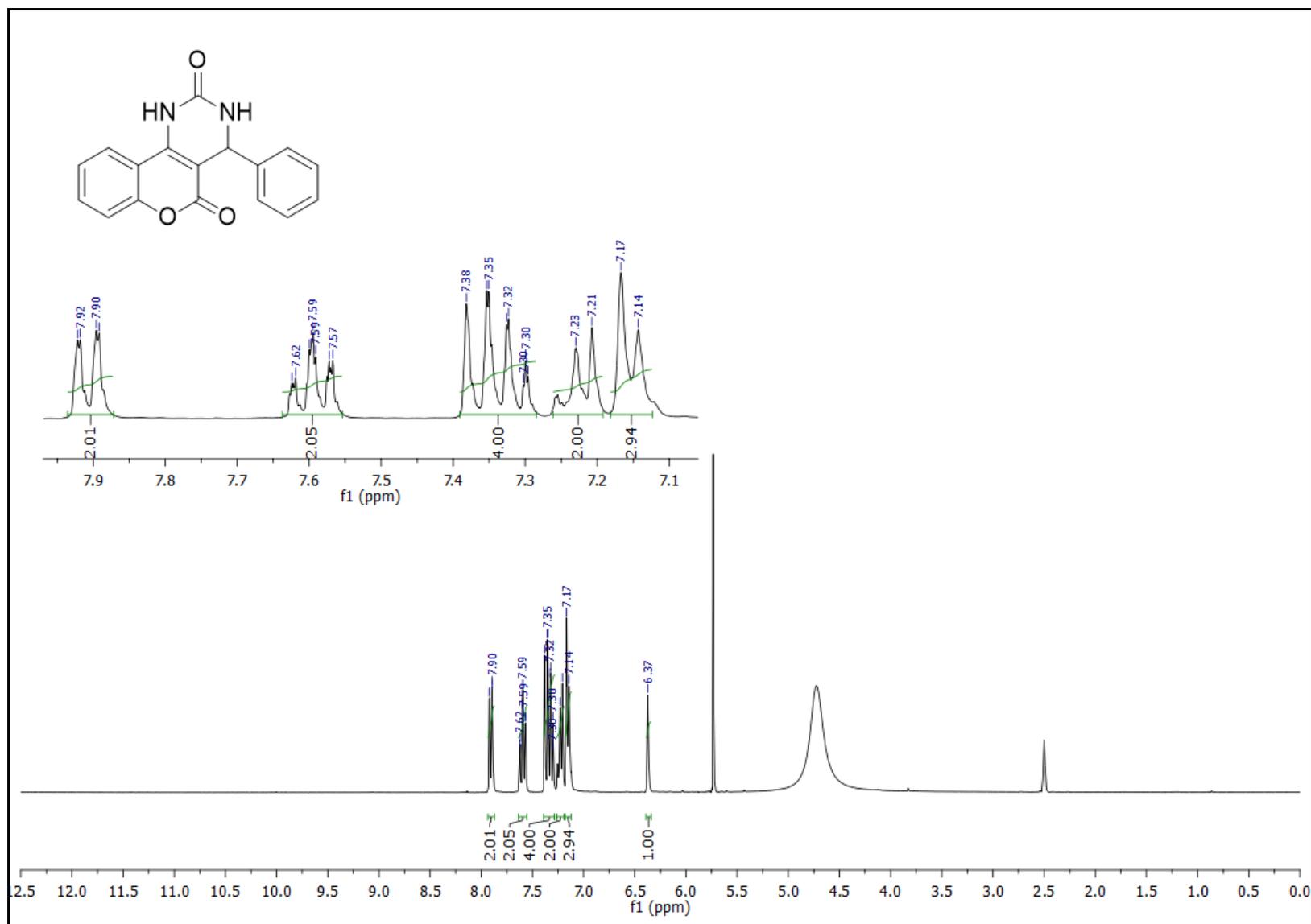
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Lenardão, E.; Freitag, R.; Batista, M.; Silveira, C. GREEN CHEMISTRY – OS 12 PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE E SUA INSERÇÃO NAS ATIVIDADES DE ENSINO E PESQUISA. *Quim. Nova*, **2003**, 26, 123-129.
- [2] Bendicho, C.; Lavilla, I.; Pena-Pereira F.; Romero, V. Green chemistry in analytical atomic spectrometry: a review. **2012**, 27, 1831-1857.
- [3] Guardia, M. I.; Armenta, S. Green Analytical Chemistry. vol. 57. D. BARCELÓ, Ed., WILSON & WILSON'S, **2011**, 244.
- [4] R., R. K.; F., K. A. E.; S., G. C. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. *Rev. Virt. Quim*, **2016**, 8, 6, 1934-1962.
- [5] ALVIM, H. G. O. REAÇÕES MULTICOMPONENTES: INVESTIGAÇÕES MECANÍSTICAS, ATIVIDADE BIOLÓGICA E BIOIMAGEAMENTO. *Tese de Doutorado*, Brasília, **2017**.
- [6] Heravi, M. M.; Moradi, R.; Mohammadkhani, L.; Moradi, B. Current progress in asymmetric Biginelli reaction: an update. *Molec. Diver.*, **2018**, 22, 751-767.
- [7] Alvim, H. G. O.; de Lima, T. B.; de Oliveira, H. C. B.; Gozzo, F. C.; Macedo, J. L.; Abdelnur, P. V.; Silva, W. A.; Neto, B. A. D. Ionic Liquid Effect over the Biginelli Reaction under Homogeneous. *ACS Catal.*, **2013**, 3, 1420-1430.
- [8] Krauskopf, F.; Truong, K.-N.; Rissanen, K.; Bolm, C. 2,3-Dihydro-1,2,6-thiadiazine 1-Oxides by Biginelli-Type Reactions with Sulfonimidamides under Mechanochemical Conditions. *Org.Lett.*, **2021**, 23, 2699-2703.
- [9] Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Sherwood, J. The Combined Role of Catalysis and Solvent Effects on the Biginelli. *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 5174-5182.
- [10] Y, M. The Properties of Organic Liquids that are Relevant to their use as solvating solvents. *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, 409-416.
- [11] Kamlet, M. J.; Abboud, J. L.; Taft, R. W. The Solvatochromic Comparison Method. The pi Scale of Solvent Polarities. *J. Ame. Chem Soc.*, **1977**, 6027-6038.
- [12] Kamlet, M. J.; Abboud, J. L.; Abraham, M. M. H.; Taft, R. W. A Comprehensive Collection of the Solvatochromic Parameters, π^* , α , and β , and Some Methods for Simplifying the Generalized Solvatochromic Equation. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2877-2887.
- [13] Taft, R. W.; Kamlet, M. J. The Solvatochromic Comparison Method. 2. The α -Scale of Solvent Hydrogen-Bond Donor (HBD) Acidities. *J. Ame. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 10, 2886-2894.
- [14] Kamlet, M. J.; Taft, R. W. The Solvatochromic Comparison Method. I. The β -Scale of Solvent

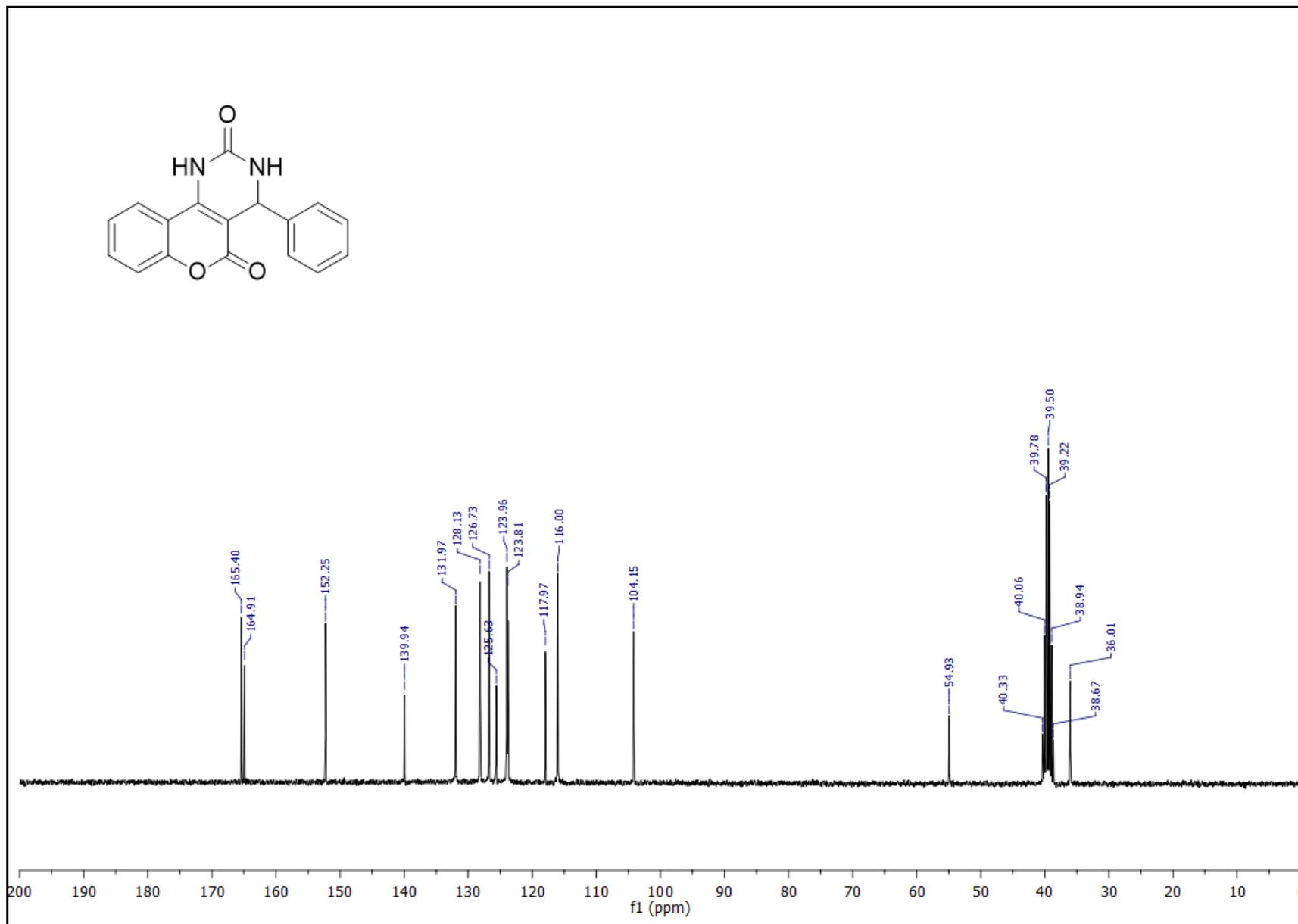
- Hydrogen-Bond Acceptor (HBA) Basicities1. *Journal of the American Chemical Society*, **1976**, 98, 2, 377-383.
- [15] Jessop, P. G.; Jessop, D. A.; Fu, D.; Phan, L. Solvatochromic parameters for solvents of interest in green chemistry. *Green Chem.*, **2012**, 14, 1245-1259.
- [16] NileRed, "NileRed," **2018**. [Online]. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=RGG2GNvpwA4&ab_channel=NileRed. [Acesso em 11 de out. de 2021].
- [17] Sheldon, R. A. The E Factor 25 years on: the Rise of Green Chemistry and Sustainability. *Green. Chem.*, **2017**, 19, 18-43.
- [18] Cséfalvay, E.; Akien, G. R.; Qi, L.; Horváth, I. T. Definition and application of ethanol equivalent: *Sust.. Catal. T.*, **2014**.
- [19] Abdolmohammadi, S.; Karimpour, S. Rapid and mild synthesis of quinazolinones and chromeno[d]pyrimidinones using nanocrystalline copper(I) iodide under solvent-free conditions. *Chinese Chem. Lett.*, **2016**, 27, 114-118.
- [20] Bhosle, M. R.; Wahul, D. B.; Bondle, G. M.; Sarkate, A.; Tiwari, S. V. An efficient multicomponent synthesis and invitro anticancer activity of dihydropyranochromene and chromenopyrimidine-2,5-diones. *Synt. Comm.*, **2018**, 48, 16, 2046-2060.
- [21] Bhut, D.; Gami, R.; Parikh, A.; Sharma, C.; Patel, P. Synthesis of some new benzopyrano[4,3-d]pyrimidines as potencial antimicrobial agents. *Phar. Sci. Mon.*, **2015**, 6, 4, 149-156.
- [22] Mobinikhaledi, A.; Foroughifar, N.; Mosleh, T.; Hamta, A. Synthesis of Some Novel Chromenopyrimidine Derivatives and Evaluation of Their Biological Activities. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **2014**, 13, 3, 873-879.
- [23] Alvim, H. G. O.; Lima, T. B.; Oliveira, A. L.; Oliveira, H. C. B.; Silva, F. M.; Gozzo, F. C.; Souza, R. Y.; Silva, W. A.; Neto, B. A. D. Facts, Presumptions, and Myths on the Solvent-Free and CatalystFree Biginelli Reaction. What is Catalysis for? *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 3383-3397.
- [24] Traven, V. F.; Negrebetsky, V. V.; Vorobjeva, L. I.; Carberry, E. A. Keto-Enol, NMR spectra, and H-D exchange of 4hydroxycoumarin. *Can. J. Chem.*, **1997**, 75, 377-383.
- [25] Greer, A. J.; Jacquemin, J.; Christopher, H. Industrial Applications of Ionic Liquids. *Molec.*, **2020**, 25, 5207.
- [26] PUVITHRA, J.; PARTHIBAN, D. Tannic Acid Catalyzed Green Synthesis of Functionalized Chromeno-Pyrimidine-2,5-dione/thione Derivatives. *Asian J. Chem*, **2020**, 8, 2067-2074.
- [27] Pirrung, M. C. Acceleration of Organic Reactions through Aqueous Solvent Effects. *Chem. Eur. J*, **2006**, 12, 1312-1317.
- [28] Shaikh, Y. I.; Shaikh, S. S.; Ahmed, K.; Nazeruddi, G. M.; Shaikh, V. S. A Facile and Efficient Tamarind Juice Catalyzed One-Pot Synthesis of Benzopyranopyrimidines in Aqueous Medium Just by Grinding: A Green Chemistry Approach. *ORIENTAL JOURNAL OF*

- CHEMISTRY*, **2020**, 36, 3, 415-418.
- [29] Kidwai, M.; Rastogi, S. Reaction of Coumarin Derivatives with Nucleophiles in Aqueous Medium. *Z. Natur.*, **2008**, 63, 71-76.
- [30] Kidway, M.; Saxena, S.; Mohan, R. Environmentally Benign Synthesis of Benzopyranopyrimidines. *Russian. J. Org. Chem.*, **2006**, 42, 1, 52-55.
- [31] ABRAHAM, M. H.; GRELLIER, P. L. Solvent effects in organic chemistry - recent developments. *Can. J. Chem.*, **1988**, 66, 2673-2686.
- [32] Heravi, M. M.; Hosseinejad, T.; Tamimi, M.; Zadsirjan, V. Mirzaei, M. 12-Tungstoboric acid (H₅BW₁₂O₄₀) as an efficient Lewis acid catalyst for the synthesis of chromenopyrimidine-2,5-diones and thioxochromenopyrimidin-5-ones: Joint experimental and computational study. *J. Mol. Struc.*, **2020**, 1205.
- [33] Nota do autor. Tradução livre de: "... *resources including energy should be used at a rate at which they can be replaced naturally and the generation of waste cannot be faster than the rate of their remediation.*"
- [34] Al-Kadasi, A. M. A.; Nazeruddin, G. M. A facile and efficient ultrasound-assisted chlorosulfonic acid catalyzed one-pot synthesis of benzopyranopyrimidines under solvent-free conditions. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2013**, 5, 7, 204-210.
- [35] Albaladejo, M. J.; Alonso, F.; G-Soria, M. J. Synthetic and Mechanistic Studies on the Solvent-Dependent Copper-Catalyzed Formation of Indolizines and Chalcones. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3446-3456.

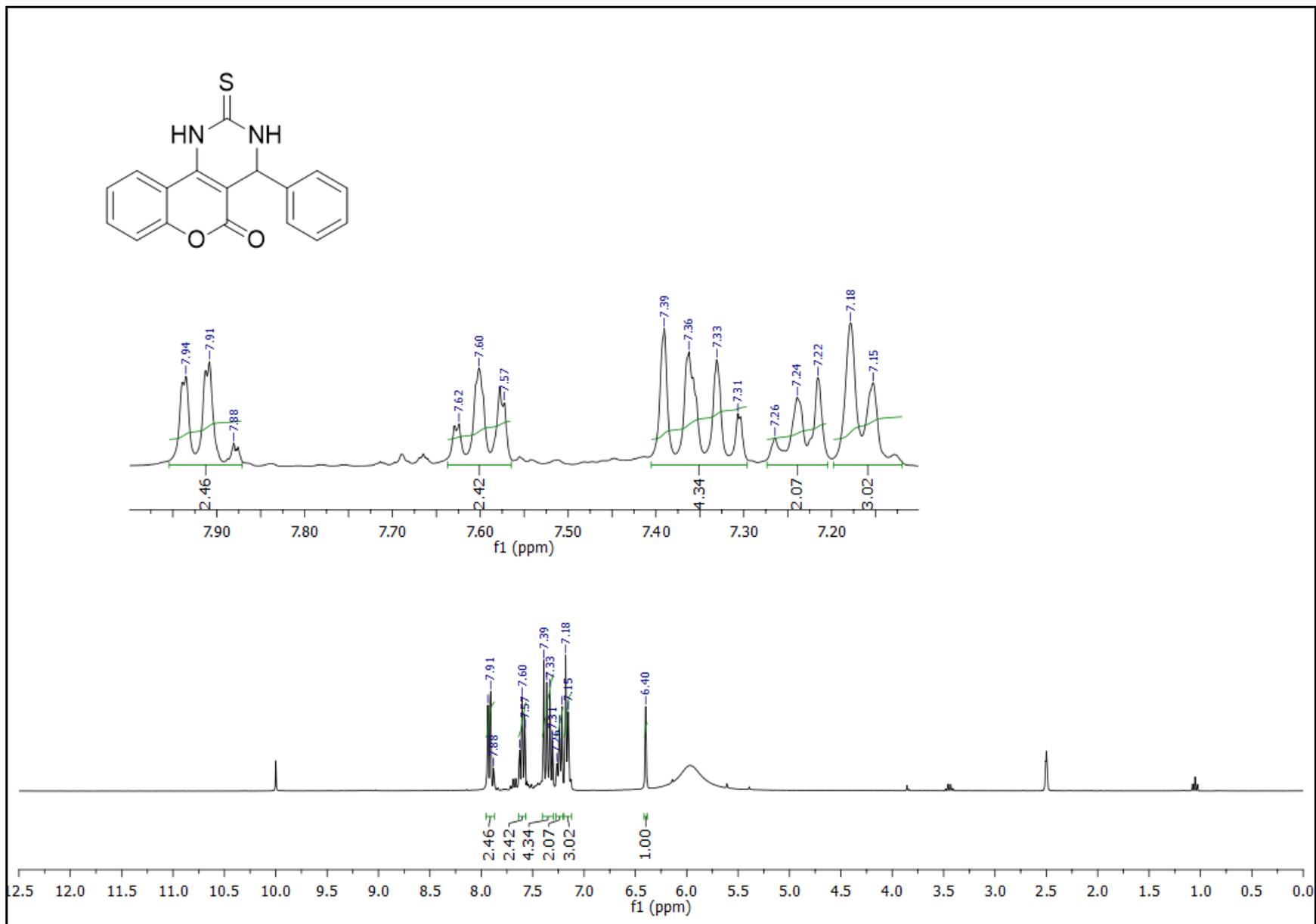
ANEXOS



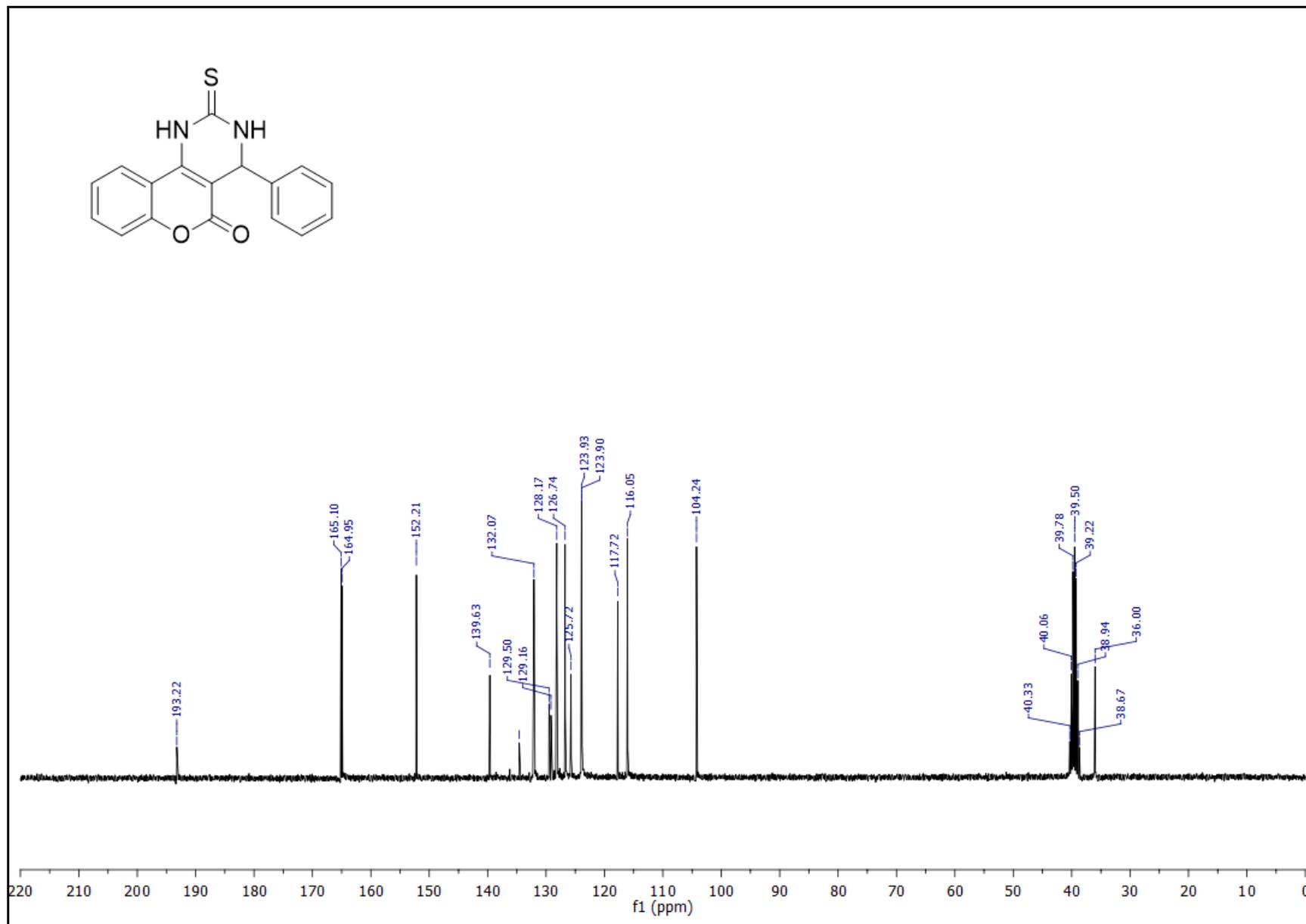
Anexo 1. Espectro de ¹H RMN (300 MHz) do aduto **CPD-01**, solvente DMSO-*d*₆.



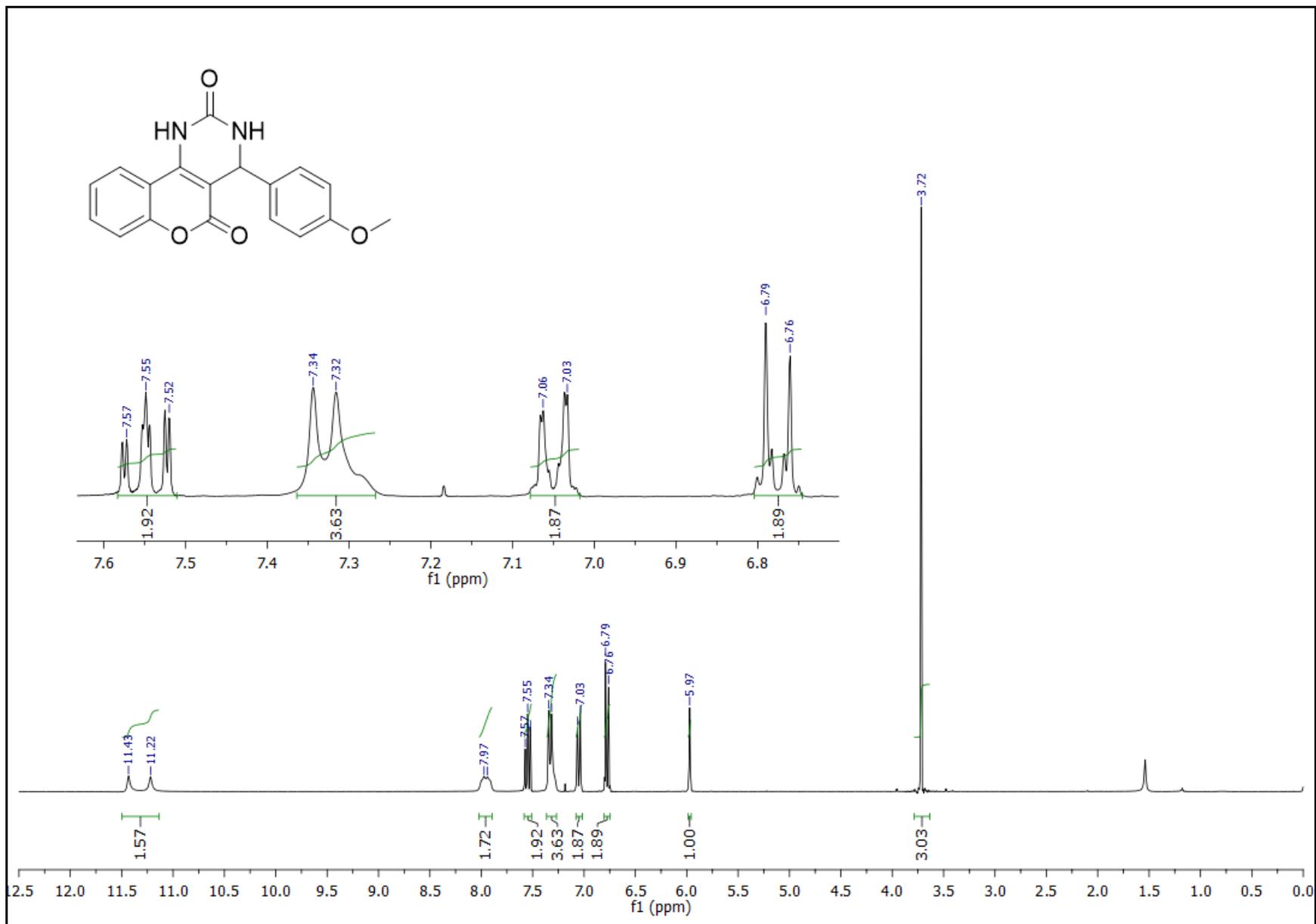
Anexo 2. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz) do aduto **CPD-01**, solvente DMSO- d_6 .



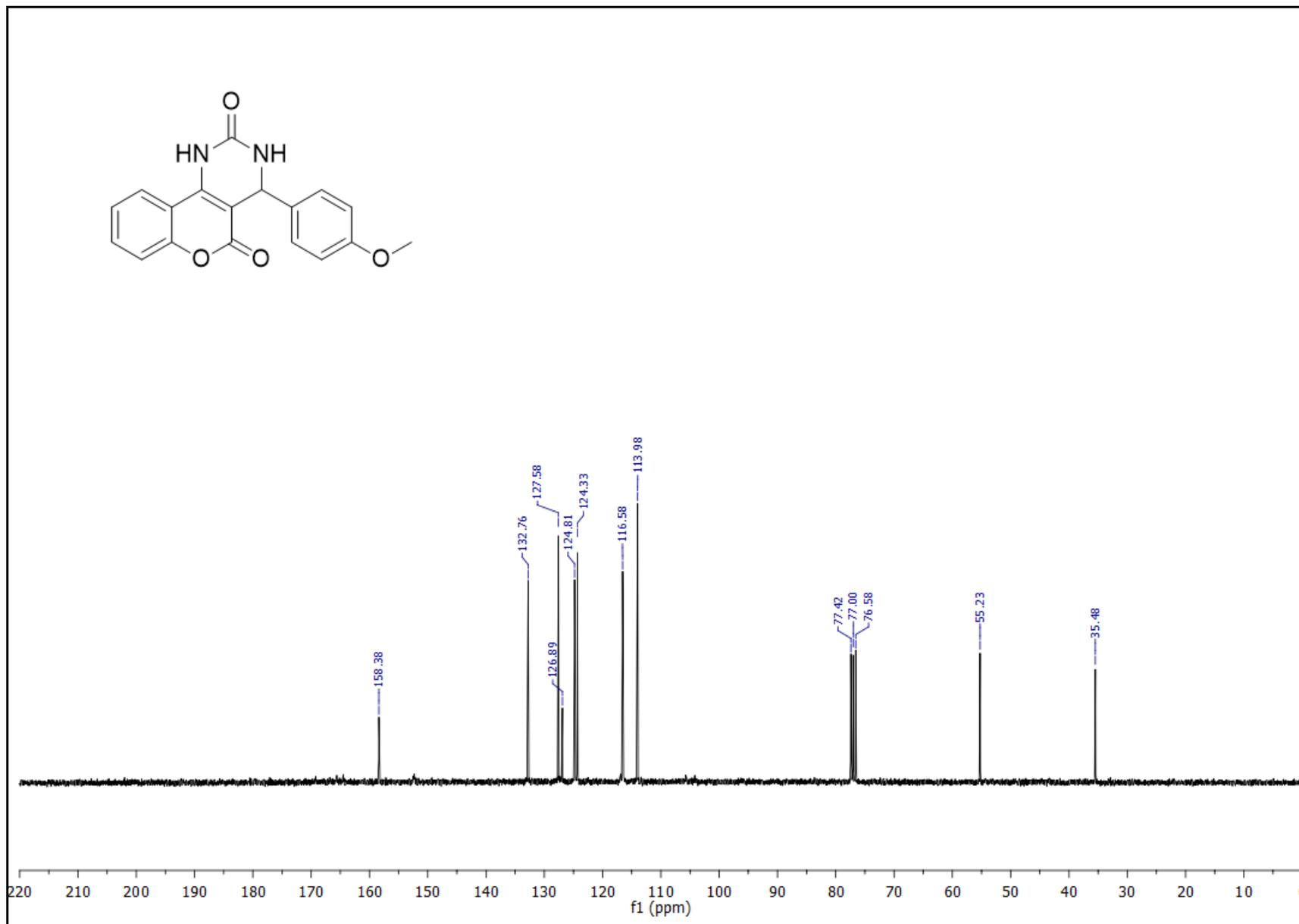
Anexo 3. Espectro de ¹H RMN (300 MHz) do aduto **CPD-02**, solvente DMSO-d₆.



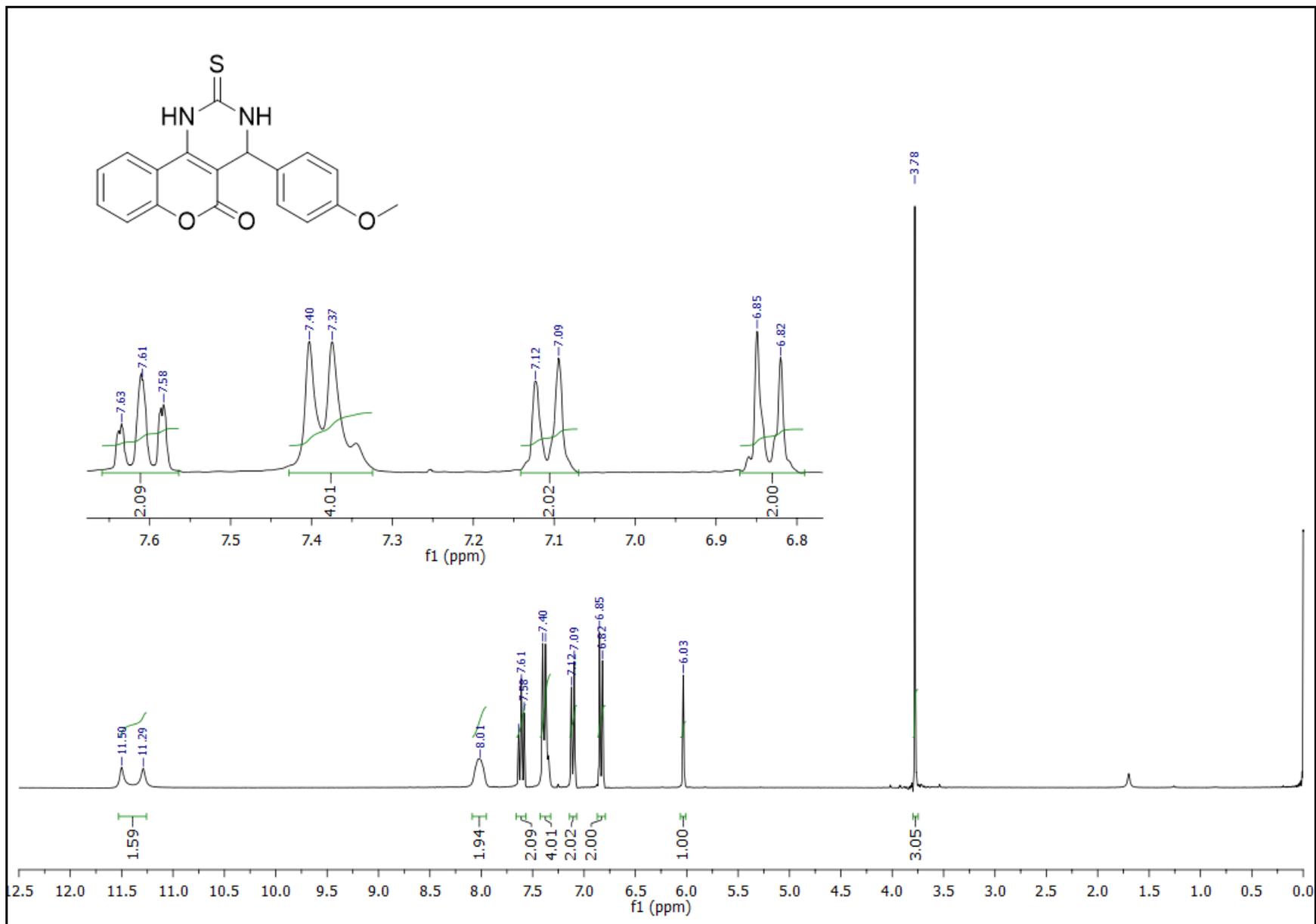
Anexo 4. Espectro de ¹³C RMN (75 MHz) do aduto **CPD-02**, solvente DMSO-d₆.



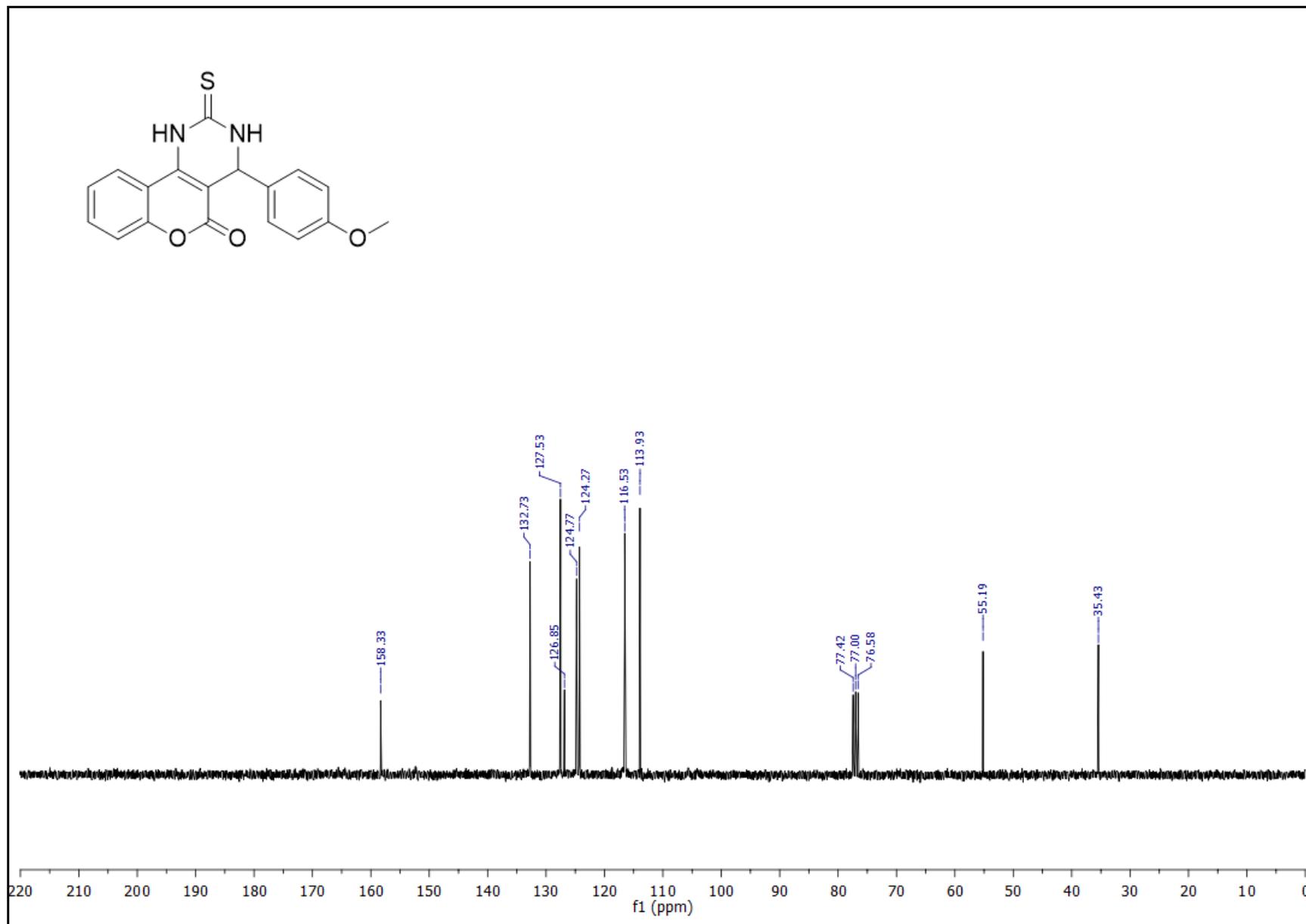
Anexo 5. Espectro de ¹H RMN (300 MHz) do aduto **CPD-03**, solvente CDCl₃.



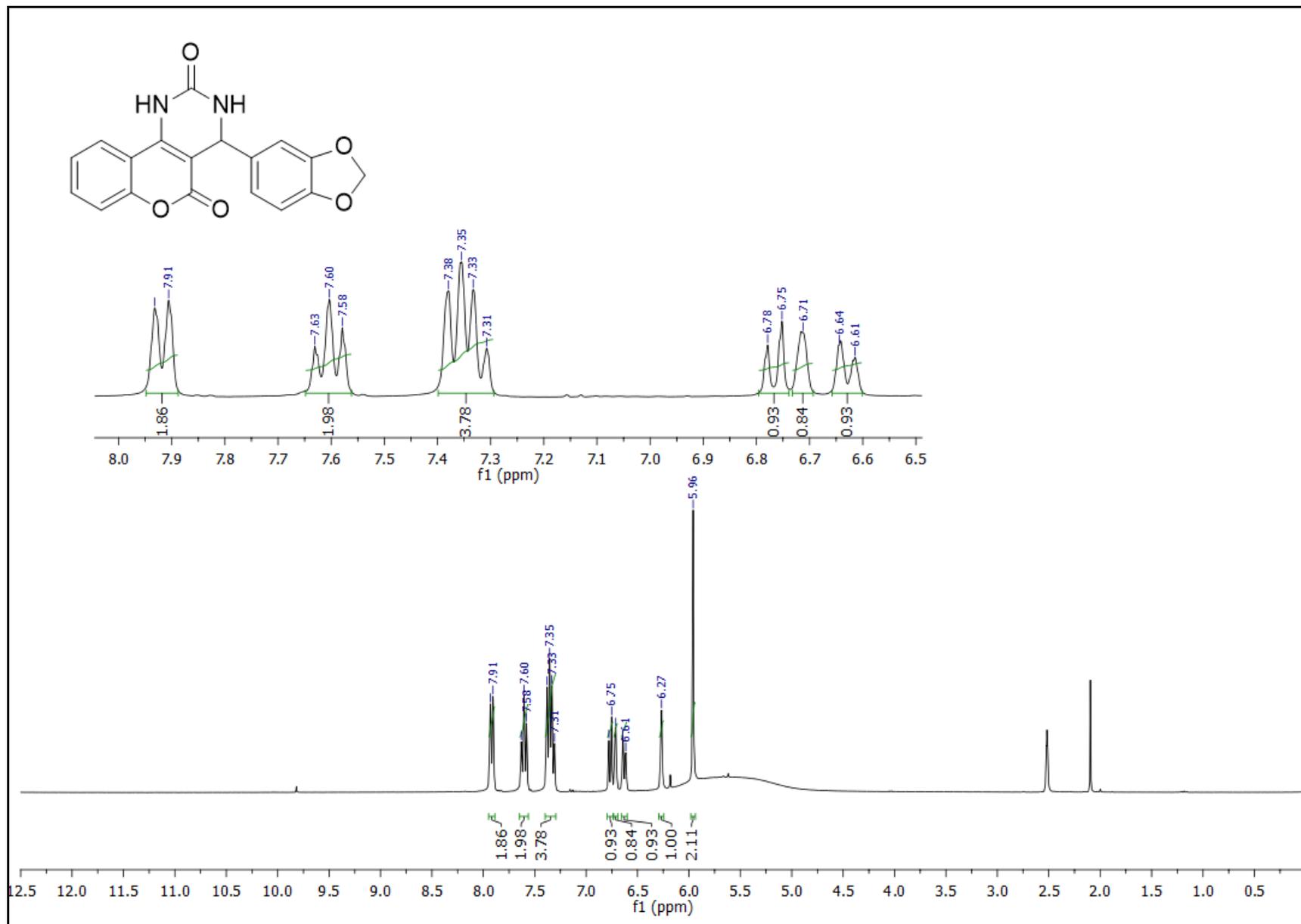
Anexo 6. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz) do aduto **CPD-03**, solvente CDCl_3 .



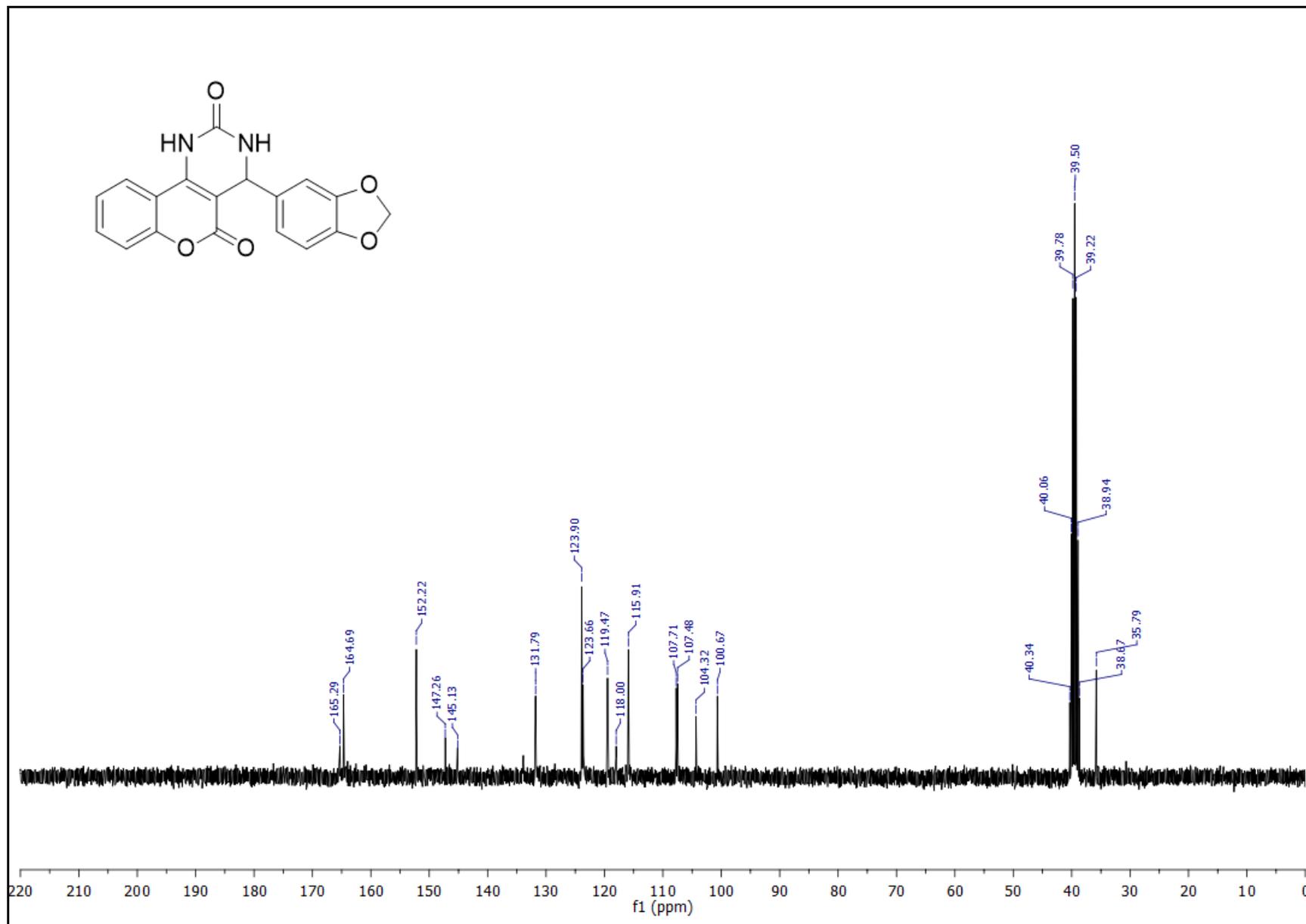
Anexo 7. Espectro de ¹H RMN (300 MHz) do aduto **CPD-04**, solvente CDCl₃.



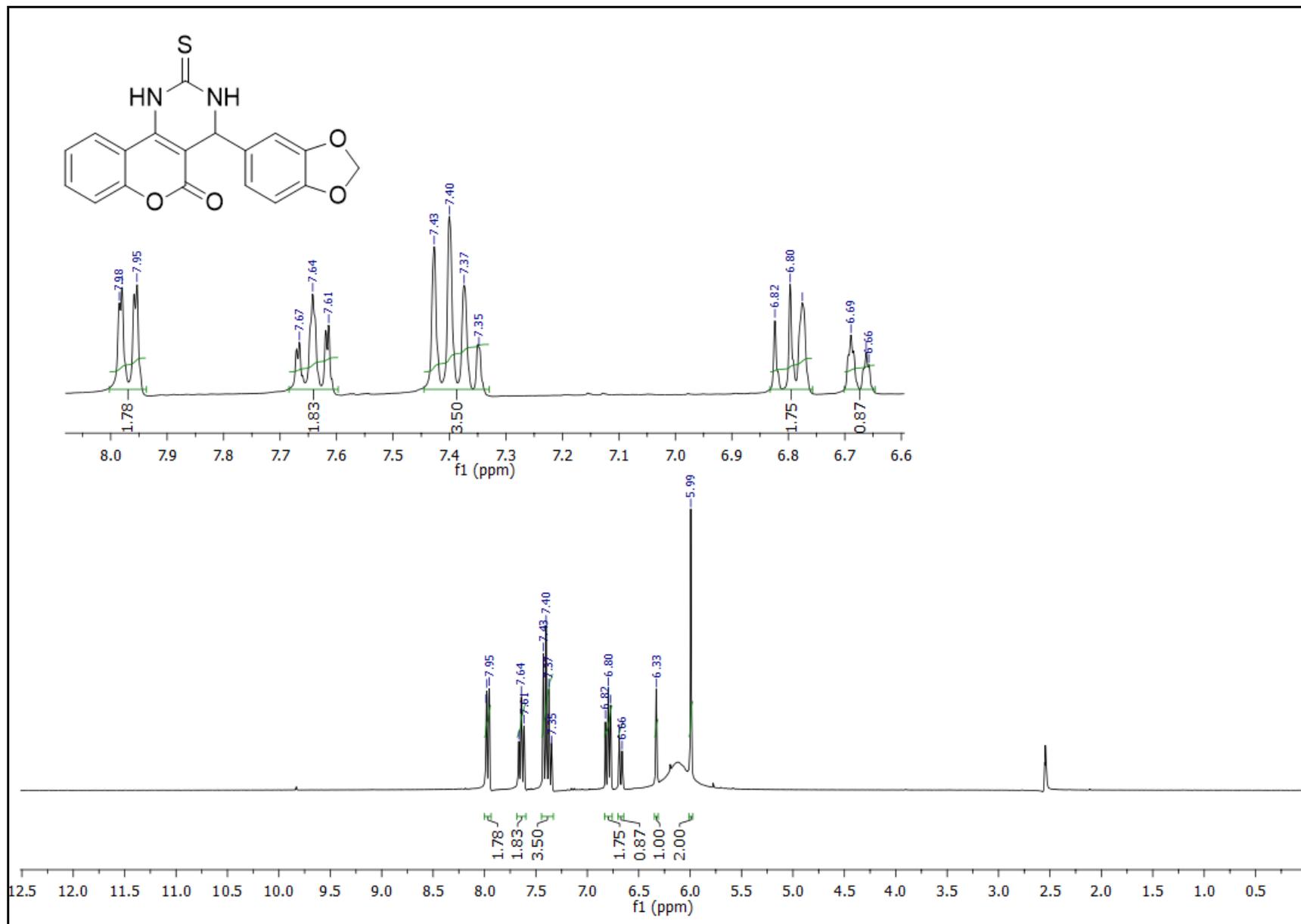
Anexo 8. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz) do aduto **CPD-04**, solvente CDCl_3 .



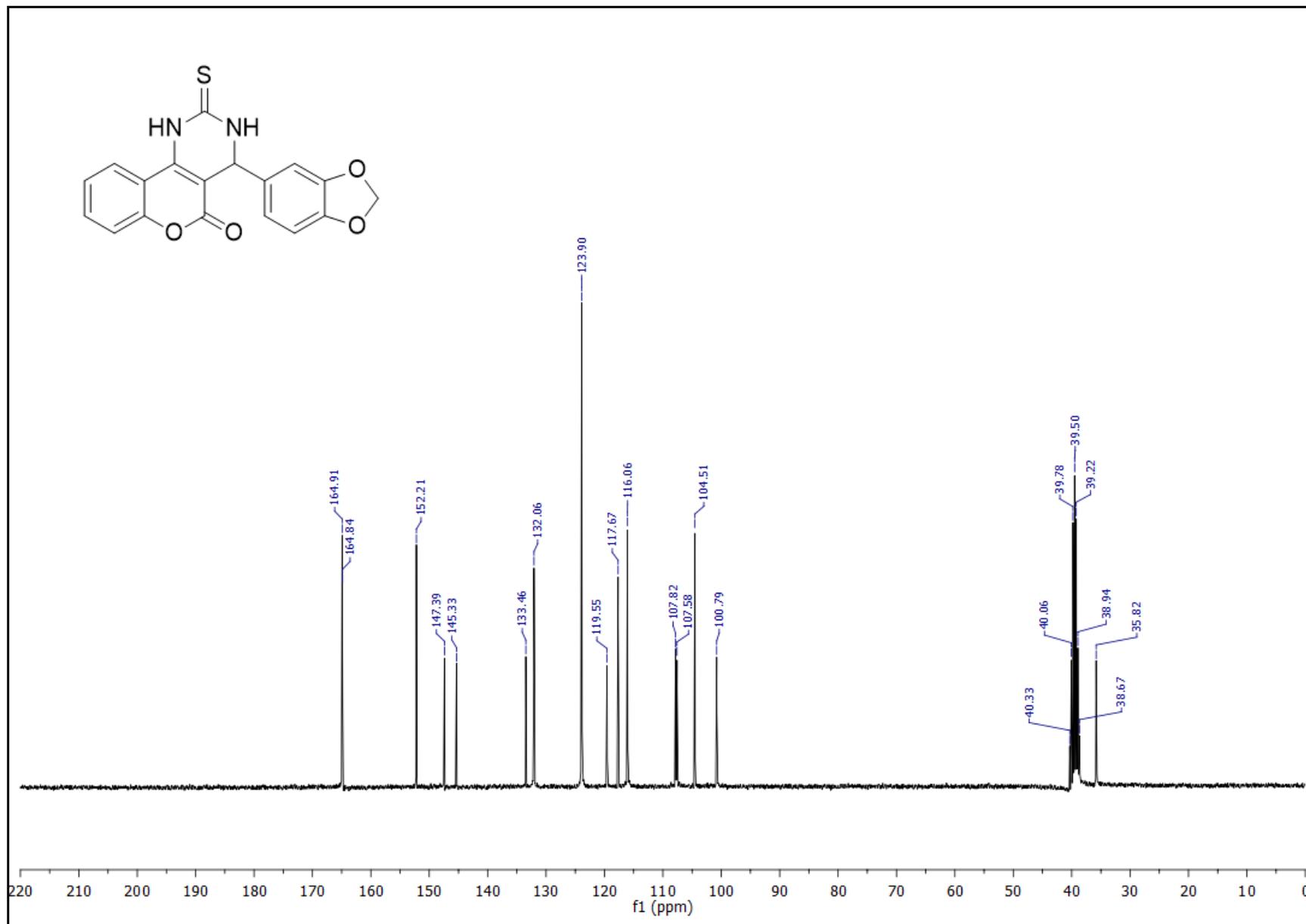
Anexo 9. Espectro de ^1H RMN (300 MHz) do aduto **CPD-05**, solvente $\text{DMSO-}d_6$.



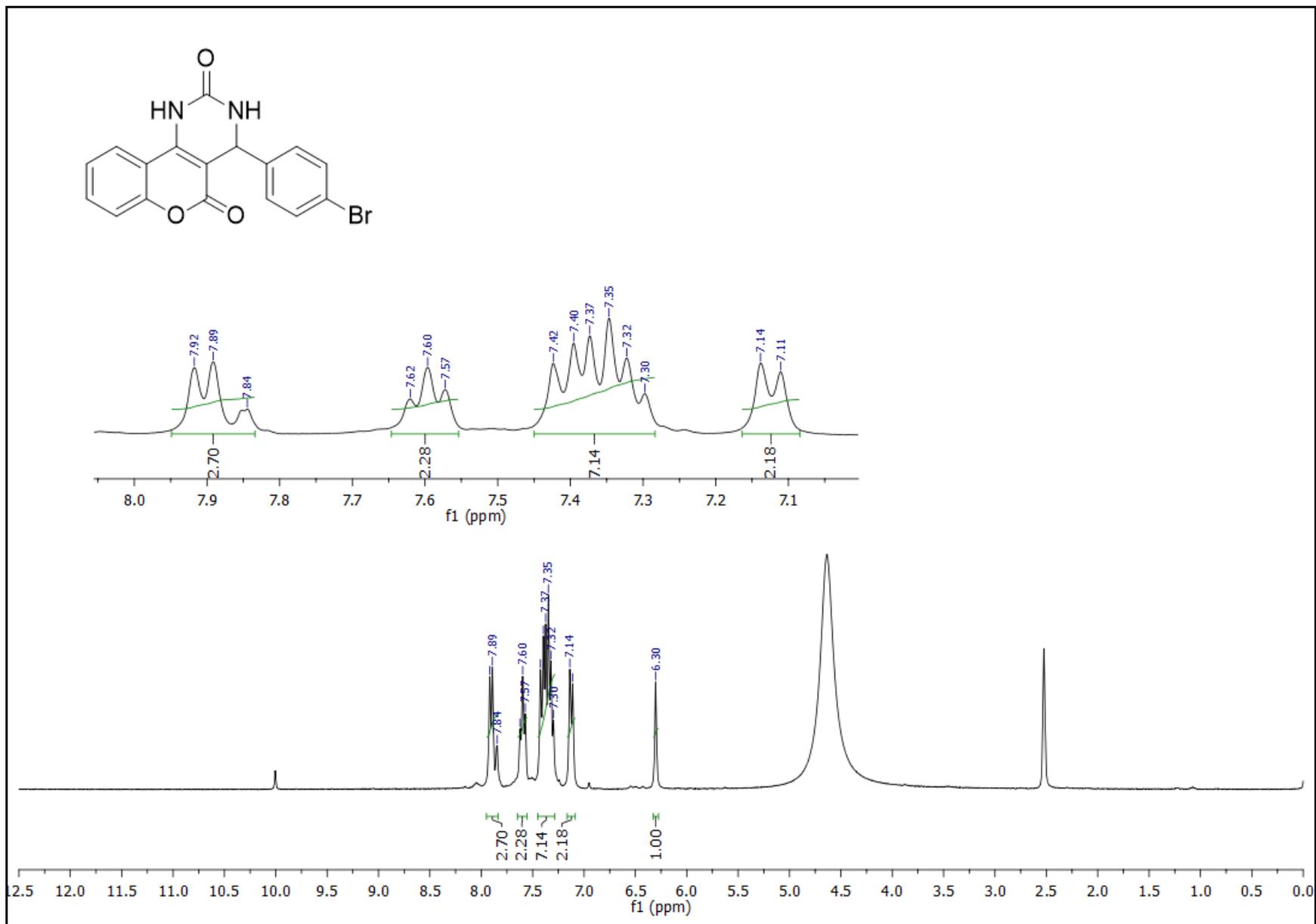
Anexo 10. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz) do aduto **CPD-05**, solvente DMSO- d_6 .



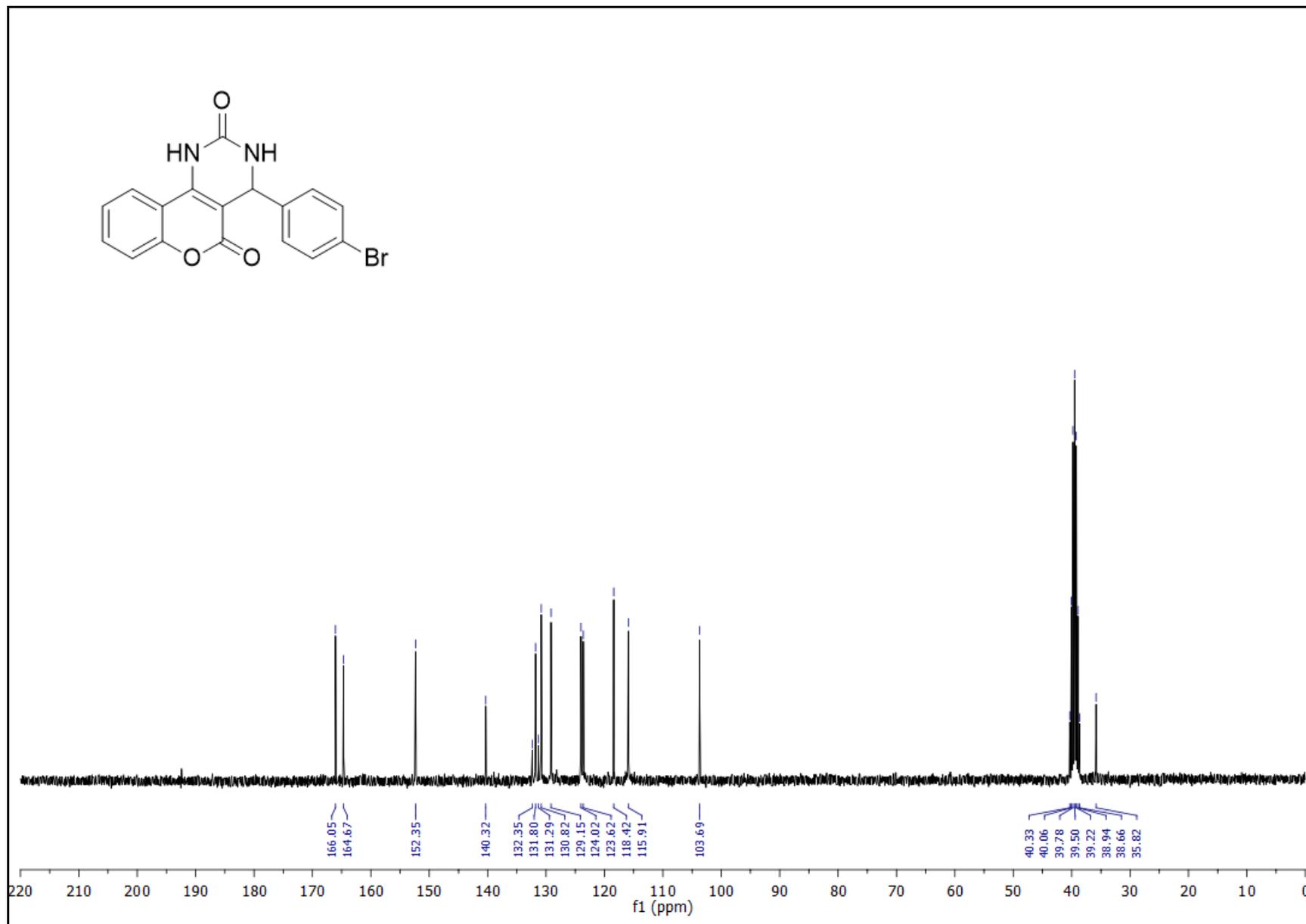
Anexo 11. Espectro de ^1H RMN (300 MHz) do aduto **CPD-06**, solvente $\text{DMSO-}d_6$.



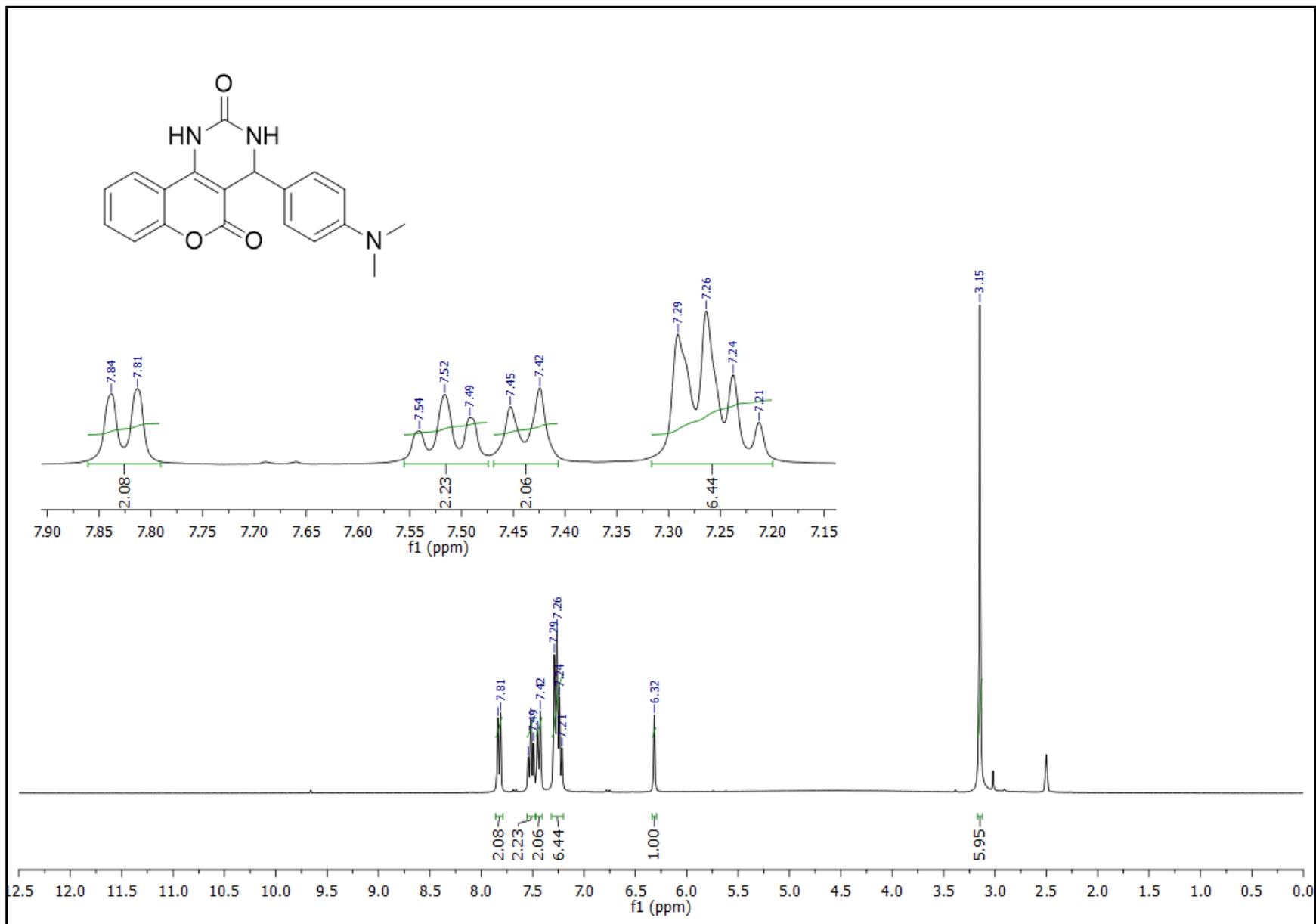
Anexo 12. Espectro de ¹³C RMN (75 MHz) do aduto **CPD-06**, solvente DMSO-*d*₆.



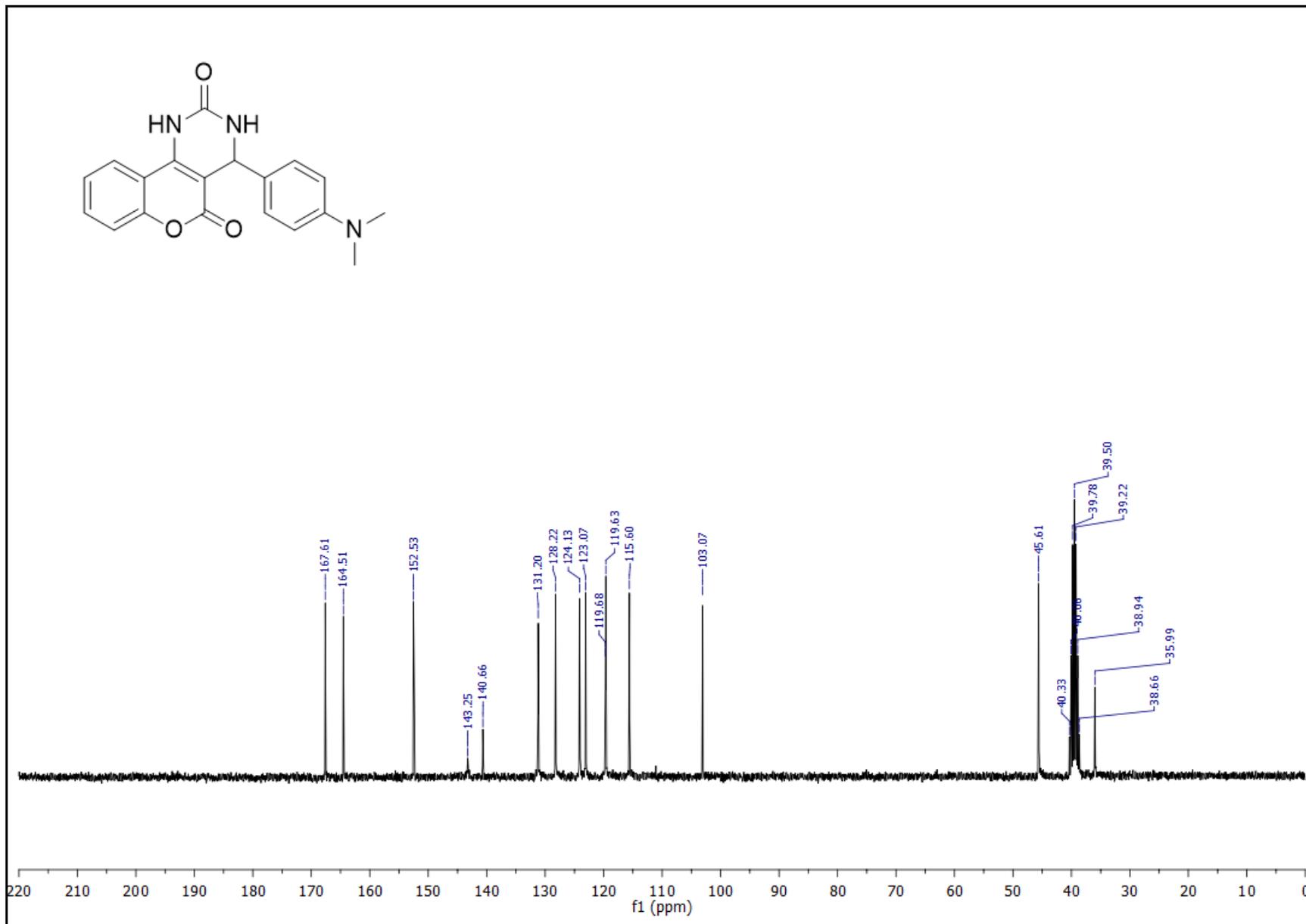
Anexo 13. Espectro de ^1H RMN (300 MHz) do aduto **CPD-07**, solvente DMSO- d_6 .



Anexo 14. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz) do aduto **CPD-07**, solvente DMSO- d_6 .



Anexo 15. Espectro de ¹H RMN (300 MHz) do aduto **CPD-08**, solvente DMSO-*d*₆.



Anexo 16. Espectro de ^{13}C RMN (75 MHz) do aduto **CPD-08**, solvente DMSO- d_6 .