

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
TECNOLÓGICA E AMBIENTAL**

**Síntese de  $\beta$ -cetoésteres graxos a partir do ácido de  
Meldrum usando DCC e DMAP**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluno: Rafael Centurião Brinkerhoff**

**Orientador: Marcelo G. Montes D'Oca**

**Rio Grande, Agosto de 2014**

**Síntese de  $\beta$ -cetoésteres graxos a partir do ácido de Meldrum  
usando DCC e DMAP**

**Por**

**Rafael Centurião Brinkerhoff**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, Linha de Pesquisa em Química Orgânica Tecnológica, da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química Tecnológica e Ambiental**.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

**Rio Grande, 2014.**

**Universidade Federal do Rio Grande  
Escola de Química e Alimentos  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Tecnológica e Ambiental**

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a Dissertação de Mestrado

**Síntese de  $\beta$ -cetoésteres graxos a partir do ácido de  
Meldrum usando DCC e DMAP**

elaborada por

**Rafael Centurião Brinkerhoff**

Como requisito parcial para a obtenção do título de  
**Mestre em Química**

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca (Presidente- FURG)**

---

**Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch (Membro-UFRGS)**

---

**Profa. Dra. Rosilene Maria Clementin (Membro-FURG)**

**Rio Grande, 29 de Agosto de 2014.**

## AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares pelo incentivo e apoio durante o desenvolvimento deste trabalho;

A minha namorada Juliana Dourado pelo companheirismo e apoio incondicional durante o desenvolvimento desse trabalho;

Em especial ao meu orientador Marcelo M. D'Oca por todos os ensinamentos, pelo empenho e disposição em ensinar e colaborar com o desenvolvimento desse trabalho. Por sempre estar presente apoiando e incentivando mostrando-se um exemplo a ser seguido;

Agradeço também as professoras Luciana Piovesan e Darlene Flores, que sempre me apoiaram no desenvolvimento desse trabalho;

Aos meus amigos Patrick Oliveira, Daiane Sousa, Renata Ongaratto e Marieli Rodrigues que sempre estiveram à disposição tanto para conforto em momentos difíceis como para colaborar com o trabalho;

Também aos amigos Carolina Hack, Tamara Marinho, Rui Alves e Hernan Fontecha pela grande ajuda nas discussões acerca do trabalho e dos saberes da ciência;

Um agradecimento especial a todos os professores que participaram desta etapa de crescimento e desenvolvimento;

E a todos os colegas que estiveram próximos que de alguma forma contribuíram com algum gesto ou atitude tornando mais fácil esta etapa tão importante para mim;

Agradeço ainda a Caroline M. D'Oca e ao professor Dennis Russowsky pela contribuição com as análises espectroscópicas realizadas na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, possibilitando a execução deste trabalho;

Agradeço também aos professores da Banca Examinadora por mostrarem-se disponíveis e terem aceitado o convite para participação deste trabalho.

Sou muito grato ao Programa de Pós Graduação em Química Tecnológica e Ambiental (PPGQTA) e a Universidade Federal do Rio Grande (FURG), pela grande oportunidade que recebi em fazer parte da história do programa e desta instituição.

**TÍTULO: Síntese de  $\beta$ -cetoésteres graxos a partir do ácido de Meldrum usando DCC e DMAP**

**Autor: Rafael Centurião Brinkerhoff**

**Orientador: Marcelo Gonçalves Montes D'Oca**

**Resumo**

Neste trabalho desenvolveu-se a síntese de  $\beta$ -cetoésteres, a partir da acilação do ácido de Meldrum usando diferentes ácidos graxos, com cadeias saturadas e insaturadas. Inicialmente, foi realizado o experimento utilizando o ácido palmítico (**1e**) como modelo para obtenção de cloreto de ácido graxo, usando ácido de Meldrum e piridina como catalisador. Porém, após um longo tempo de reação, o  $\beta$ -cetoéster palmítico (**4e**) foi obtido com baixo rendimento, não ultrapassando os 20%.

Posteriormente, os experimentos foram realizados utilizando o ácidos graxos **1e**, ácido de Meldrum (**2**), DCC, DMAP, e piridina à temperatura ambiente sob a atmosfera de nitrogênio. No entanto, o protocolo utilizado resultou no  $\beta$ -cetoéster **4e** com rendimentos moderados.

Em seguida examinou-se o efeito da adição do ácido de Meldrum após a adição dos ácido graxos e DCC. Neste caso, após a adição do DCC aos ácido graxos **1a-j** foi observada a formação imediata das O-aciluréias graxas. A seguir a adição de 2,0 equiv de ácido de Meldrum (**2**) em diclorometano, revelou a formação dos respectivos enol graxos **3a-j**. Posteriormente, os  $\beta$ -cetoésteres **4a-j** foram obtidos a partir da reação do enol com o metanol. Este protocolo modificado proporcionou o aumento nos rendimentos (74 a 84%) dos  $\beta$ -cetoéster **4a-j**.

Após, o  $\beta$ -cetoéster **4k** foi sintetizado em 75% utilizando o ácido de Meldrum (**2**) e ácido ricinoléico (**1k**), obtido a partir do biodiesel de mamona, à temperatura ambiente e sob a atmosfera de nitrogênio.

Portanto, foi desenvolvido um método simples para obter  $\beta$ -cetoésteres graxos, a partir do ácido de Meldrum com cadeias graxas diversificadas utilizando DCC e DMAP. Além disso, o presente trabalho relata pela primeira vez a síntese de novos  $\beta$ -cetoésteres graxos derivados dos ácidos oléico, elaídico, ricinoléico, linoléico e linolênico.

**TITLE: Synthesis of fatty  $\beta$ -ketoesters from Meldrum's acid using DCC and DMAP**

**Author: Rafael Centurião Brinkerhoff**

**Advisor: Marcelo Gonçalves Montes D'Oca**

### **Abstract**

In this work we developed the synthesis of  $\beta$ -ketoesters through acylation reactions of Meldrum's acid with different saturated and unsaturated carboxylic acid. Initially, experiments using palmitic acid (**1e**) as standart with thionyl chloride and pyridine in the presence of Meldrum's acid (**2**) were undertaken according to the literature. However, after a long reaction time, the fatty  $\beta$ -ketoester **4e** was obtained in a poor yield (43% from **1e**).

Therefore, afterward, we examined the use of DMAP and DCC as a coupling agent to synthesise the fatty  $\beta$ -ketoesters from Meldrum's acid and the fatty acid **1e**. Then,  $\beta$ -ketoester **4e** was obtained from a reaction of the respective enol **3e** and methanol in an acid catalyst at reflux for 12 h. The purified product **4e** was obtained in a 65% yield from **1e**.

Next we examined a modified methodology that includes a two-step process. First, the effect of adding fatty acids over DCC in the absence of Meldrum's acid (**2**) was studied. Indeed, in our experiments, after adding fatty acids **1a-j** over DCC, fatty *O*-acylisourea were formed. Next, adding 2.0 equiv of Meldrum's acid (**2**) in dichloromethane and pyridine resulted in the formation of the respective enol derivatives **3a-j**. Subsequently,  $\beta$ -ketoesters **4a-j** were obtained from the reaction of enol and methanol in an acid catalyst at reflux. The modified protocol resulted in an increased yield (74%–84%) of the  $\beta$ -ketoester derivatives **4a-j**. Afterward, the  $\beta$ -ketoester **4k** was synthesised in a 75% yield at room temperature under a nitrogen atmosphere using Meldrum's acid (**2**) and ricinoleic acid (**1k**), which was obtained from the castor oil or via castor oil biodiesel hydrolysis.

Finally, was obtained a simple method to develop fatty  $\beta$ -ketoesters using Meldrum's acid and a wide range of fatty chains of saturated, unsaturated, and hydroxylated acids. In addition, this work reports for the first time the synthesis of new fatty  $\beta$ -ketoesters from oleic, elaidic, ricinoleic, linoleic and linolenic acids.

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Aplicação de $\beta$ -cetoésteres em diferentes rotas sintéticas.....	1
<b>Esquema 2.</b> Mecanismo proposto para condensação de Claisen.....	2
<b>Esquema 3.</b> Aplicação sintética dos $\beta$ -cetoésteres. ....	3
<b>Esquema 4.</b> Rota sintética de obtenção de $\beta$ -cetoésteres graxos.....	5
<b>Esquema 5.</b> Condensação de Claisen. ....	6
<b>Esquema 6.</b> Síntese de $\beta$ -cetoéster a partir de monoetilmalonato. ....	7
<b>Esquema 7.</b> Uso do ácido de Meldrum para obter $\beta$ -cetoésteres.....	8
<b>Esquema 8.</b> Uso de DCC como agente de acoplamento. ....	9
<b>Esquema 9.</b> DCC e DMAP em reações com ácido de Meldrum.....	10
<b>Esquema 10.</b> Obtenção de $\beta$ -cetoésteres graxos por reação de Knoevenagel. .....	11
<b>Esquema 11.</b> Síntese de $\beta$ -cetoésteres utilizando óxido de Bário.....	11
<b>Esquema 12.</b> O uso de $\beta$ -cetoésteres para obtenção de lactonas. ....	12
<b>Esquema 13.</b> Obtenção de $\beta$ -cetoésteres di-substituídos graxos.....	13
<b>Esquema 14.</b> Reação de obtenção do ácido de Meldrum. ....	14
<b>Esquema 15.</b> Base conjugada do ácido de Meldrum. ....	15
<b>Esquema 16.</b> Obtenção de dopamidas graxas.....	17
<b>Esquema 17.</b> Síntese de isoniazidas graxas. ....	19
<b>Esquema 18.</b> Síntese de DHPMs graxas 5-substituídas. ....	20
<b>Esquema 19.</b> Síntese de $\beta$ -cetoéster a partir do cloreto de ácido palmítico. ...	23
<b>Esquema 20.</b> Descarboxilação do enol derivado do ácido de Meldrum. ....	23
<b>Esquema 21.</b> Obtenção dos $\beta$ -cetoésteres graxos <b>4a-j</b> (Método A). ....	25
<b>Esquema 22.</b> Formação da O-aciluréia. ....	26
<b>Esquema 23.</b> Formação do íon imínio. ....	27
<b>Esquema 24.</b> Etapa reacional de acilação do ácido de Meldrum. ....	28
<b>Esquema 25.</b> Reação para obtenção dos compostos <b>4a-k</b> (Método B). ....	30
<b>Esquema 26.</b> Obtenção do ácido ricinoléico.....	31
<b>Esquema 27.</b> Obtenção do $\beta$ -cetoéster ricinoléico ( <b>4k</b> ).....	32
<b>Esquema 28.</b> Síntese de DHPMs graxas 6-substituídas .....	38

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Fluxograma geral de obtenção dos $\beta$ -cetoésteres graxos.....	4
<b>Figura 2.</b> pKa de compostos 1,3-dicarbonílico.....	15
<b>Figura 3.</b> Ação das DHPMs graxas na viabilidade celular de glioma C6 rato..	21
<b>Figura 4.</b> Identificação do palmitato de metila por cromatografia em camada delgada. ....	28
<b>Figura 5.</b> $\beta$ -cetoésteres graxos obtidos. ....	33
<b>Figura 6.</b> Espectro de FTIR do (11 <i>cis</i> )-3-oxo-icos-11-enoato de metila ( <b>4g</b> )...	34
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do (11 <i>cis</i> )-3-oxo-icos-11-enoato de metila ( <b>4g</b> ). .....	36
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do (11 <i>cis</i> )-3-oxo-icos-11-enoato de metila ( <b>4g</b> ). .....	37
<b>Figura 9.</b> DHPMs graxas 6-substituídas obtidas.....	39
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da DHPM <b>24f</b> .....	40



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Variação das condições reacionais para obtenção dos $\beta$ -cetoésteres graxos. ....	24
<b>Tabela 2:</b> Síntese de $\beta$ -cetoésteres <b>4a-i</b> usando DCC e DMAP (Método A)....	26
<b>Tabela 3.</b> Rendimento dos $\beta$ -cetoésteres graxos utilizando o Método B. ....	30

## Lista de Espectros

<b>Espectro 1.</b> RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster capróico ( <b>4a</b> ).....	50
<b>Espectro 2.</b> RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster esteárico ( <b>4f</b> ).....	51
<b>Espectro 3.</b> RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster oléico ( <b>4g</b> ).....	52
<b>Espectro 4.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster oléico ( <b>4g</b> ). ....	53
<b>Espectro 5.</b> FTIR do $\beta$ -cetoéster oléico ( <b>4g</b> ).....	54
<b>Espectro 6.</b> RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster elaídico ( <b>4h</b> ). ....	55
<b>Espectro 7.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster elaídico ( <b>4h</b> ).....	56
<b>Espectro 8.</b> FTIR do $\beta$ -cetoéster elaídico ( <b>4h</b> ). ....	57
<b>Espectro 9.</b> RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster linoléico ( <b>4i</b> ).....	58
<b>Espectro 10.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster linoléico ( <b>4i</b> ). ....	59
<b>Espectro 11.</b> FTIR do $\beta$ -cetoéster linoléico ( <b>4i</b> ).....	60
<b>Espectro 12.</b> RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster linoléico ( <b>4j</b> ).....	61
<b>Espectro 13.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster linoléico ( <b>4j</b> ). ....	62
<b>Espectro 14.</b> FTIR do $\beta$ -cetoéster linoléico ( <b>4j</b> ).....	63
<b>Espectro 15.</b> RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster ricinoléico ( <b>4k</b> ). ....	64
<b>Espectro 16.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\beta$ -cetoéster ricinoléico ( <b>4k</b> ).....	65
<b>Espectro 17.</b> FTIR do $\beta$ -cetoéster ricinoléico ( <b>4k</b> ). ....	66
<b>Espectro 18.</b> RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da DHPM <b>24f</b> .....	67
<b>Espectro 19.</b> RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da DHPM <b>25f</b> .....	68
<b>Espectro 20.</b> RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da DHPM <b>26f</b> .....	69

## Lista de Abreviaturas

**DMAP:** *N,N*-dimetilaminopiridina

**DCC:** *N,N*-diciclohexilcarbodimida

**DCU:** diciclohexilureia

**DHPM(s):** 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)ona(s)

**RMN de <sup>1</sup>H:** Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

**RMN de <sup>13</sup>C:** Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

**FTIR:** Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier

**CCD:** Cromatografia em Camada Delgada

**RMC:** Reação Multicomponente

**DHP(s):** 1,4-diidropiridinas

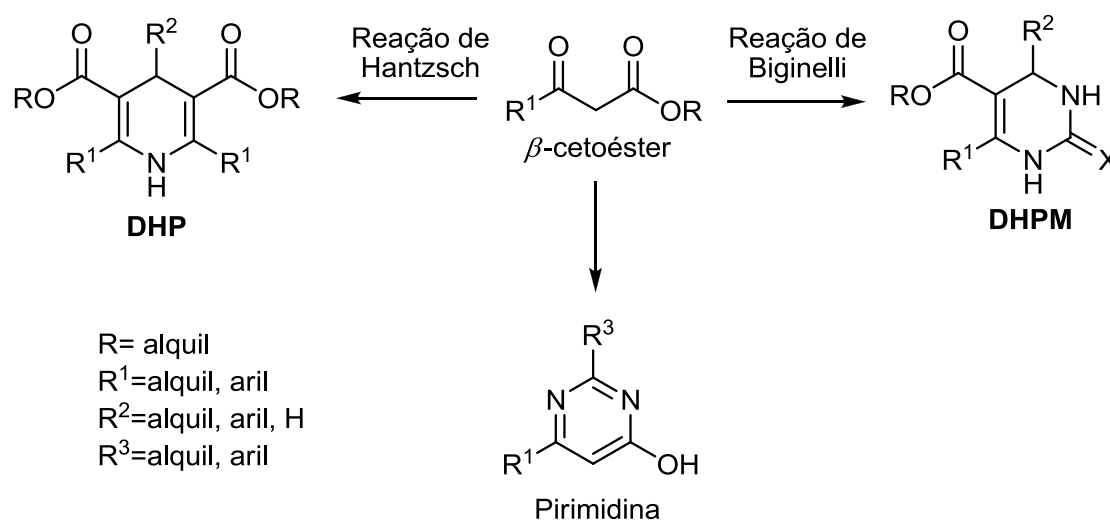
**DMSO:** dimetilsulfóxido

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	4
2.1 Objetivos Gerais.....	4
2.2 Objetivos Específicos .....	5
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRAFICA</b> .....	6
3.1.1. Síntese de $\beta$ -cetoésteres .....	6
3.1.2. Síntese de $\beta$ -cetoésteres graxos.....	10
3.2. Aspectos químicos do ácido de Meldrum.....	13
3.3. Compostos graxos com atividade biológica .....	16
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	22
4.1. Síntese dos $\beta$ -cetoésteres graxos.....	22
4.2. Caracterização dos compostos $\beta$ -cetoésteres graxos.....	33
4.3. Aplicação dos $\beta$ -cetoésteres graxos, na síntese de Biginelli.....	37
4.4. Caracterização das DHPMs graxas. ....	39
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	41
<b>6. PERSPECTIVAS</b> .....	42
<b>7. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	43
7.1. Materias e métodos.....	43
7.2. Síntese dos $\beta$ -cetoésteres graxos <b>4a-k</b> .....	43
7.2. Obtenção do ácido ricinoléico <b>1k</b> .....	44
7.3. Síntese de Biginelli, aplicação dos $\beta$ -cetoésteres graxos .....	45
7.4. Dados espectroscópicos dos $\beta$ -cetoésteres graxos .....	46
7.4.1. Dados espectroscópicos das DHPM-graxas. ....	48
7.5. Espectros dos $\beta$ -cetoésteres graxos. ....	50
7.5.1 Espectros de RMN <sup>1</sup> H das DHPM-graxas .....	67

# 1. INTRODUÇÃO

Os  $\beta$ -cetoésteres são compostos 1,3-dicarbonílicos com ampla aplicação em síntese orgânica, já que possuem importantes aspectos químicos, e apresentam propriedades eletrofílicas e nucleofílicas. Devido a estes aspectos, podem sofrer diversas reações, como substituições, adição a carbonila e eliminação, e também em reação para obtenção de heterociclos. Entre os heterociclos temos, por exemplo, reações multicomponentes (RMC) de Biginelli<sup>1,2</sup> para obter as diidropirimidinonas (DHPM) e de Hantzsch para obter as diidropiridinas (DHP),<sup>3</sup> também em outras reações como na síntese de pirimidinas<sup>4</sup> (**Esquema 1**) e na obtenção de outros produtos por reação de Knoevenagel.<sup>5</sup>



**Esquema 1.** Aplicação de  $\beta$ -cetoésteres em diferentes rotas sintéticas.

Referente ao desenvolvimento de novas metodologias para síntese dos  $\beta$ -cetoésteres, na literatura é possível encontrar diferentes protocolos de

<sup>1</sup> Russowsky, D.; Lopes, F. A.; Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. N. J. *Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165.

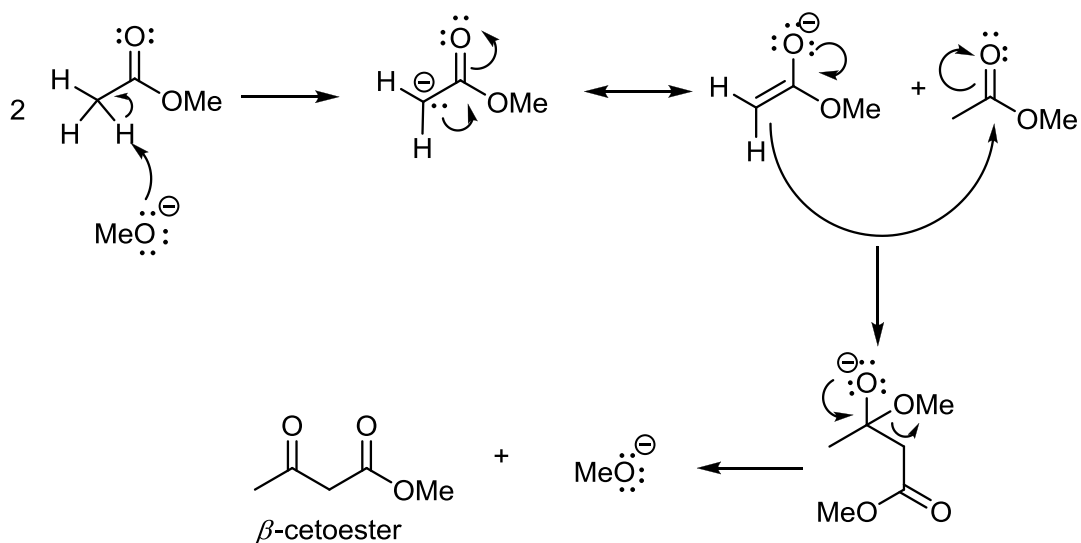
<sup>2</sup> Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Pure. Appl. Chem.* **2005**, *77*, 155.

<sup>3</sup> Goswami, P.; Ali, S.; Khan, M.; Das, B. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 659.

<sup>4</sup> Bartrum, H. E.; Blakemore, D. C.; Moody, C. J.; Hayes, C. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8676.

<sup>5</sup> Harjani, J. R.; Nara, S. J.; Salunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1127.

obtenção destes, como a condensação de Claisen<sup>6</sup> (**Esquema 2**) e a obtenção de  $\beta$ -cetoésteres a partir do ácido de Meldrum.<sup>7</sup>



**Esquema 2.** Mecanismo proposto para condensação de Claisen.

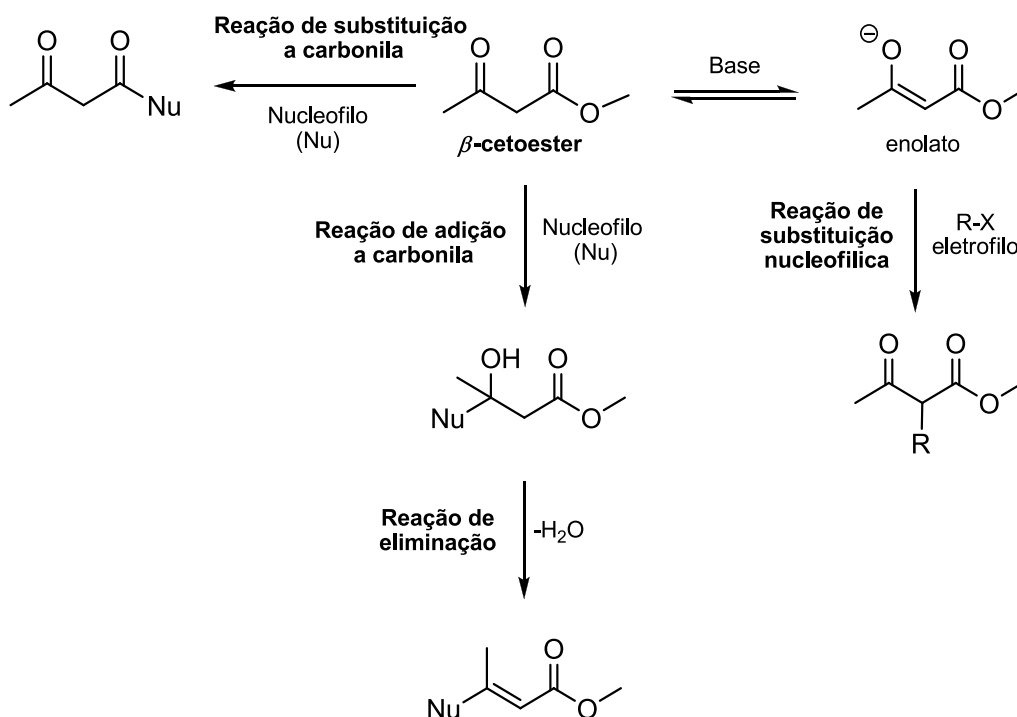
Os  $\beta$ -cetoésteres como todos os compostos 1,2-dicarbonílicos são extremamente versáteis, sendo muito empregados na química sintética, tendo em vista que essas classes de compostos apresentam significativa acidez, obtendo uma base conjugada e desse modo seu caráter nucleofílico é pronunciado, além desse caráter o composto ainda apresenta pronunciada eletrofilicidade devido à presença de duas carbonilas (**Esquema 3**).<sup>8</sup>

Portanto estes aspectos possibilitam utilizar estes compostos como precursores para síntese de outras substâncias, atuando, por exemplo, na obtenção de diidropirimidinonas (DHPMs) através da reação de Biginelli, como já mencionado, anteriormente.

<sup>6</sup> Nakatsuji, H.; Nishikado, H.; Ueno, K.; Tanabe, Y. *Organic Lett.* **2009**, *11*, 4258.

<sup>7</sup> Xu, F.; Armstrong, J.; Zhou, G.; Simmons, B.; Hughes, D.; Ge, Z.; Grabowski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13002.

<sup>8</sup> Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química Orgânica*. Rio de Janeiro. Ed. Livros Técnicos e Científico. **2009**, 372. 9ª Edição.



**Esquema 3.** Aplicação sintética dos  $\beta$ -cetoésteres.

Este trabalho propõe a obtenção de  $\beta$ -cetoésteres graxos a partir do ácido de Meldrum e de diferentes ácidos graxos, com cadeias variadas quanto ao número de carbonos, além da variação no tipo de cadeia, empregando ácidos de cadeias saturadas, insaturadas e poli-insaturadas, com variação também na geometria cis e trans no caso do ácido oléico e elaídico respectivamente.

De posse destes compostos, serão realizados testes para obtenção de DHPMs graxas, já que de acordo com a literatura estes compostos apresentam importantes atividades biológicas.<sup>9,10</sup>

<sup>9</sup> Singh, N.; Kaur, J.; Kumar, P.; Gupta, S.; Singh, N.; Ghosal, N.; Dutta, A.; Kumar, A.; Tripathi, R. P.; Siddiqi, M. I.; Mandal, C.; Dube, A. *Parasitol. Res.* **2009**, *105*, 1325.

<sup>10</sup> Soni, R.; Singh, G.; Kaur, R.; Kaur, G.; Gill, R. K.; Bariwal, J. *Chem. Biol. Interface.* **2014**, *4*, 163.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos Gerais

Desenvolver um método para a obtenção de novos  $\beta$ -cetoésteres graxos a partir do ácido de Meldrum e ácidos graxos comerciais e também do ácido ricinoléico obtido a partir do óleo de mamona (**Figura 1**), visando agregar valor e obter novos compostos provenientes de fontes renováveis.

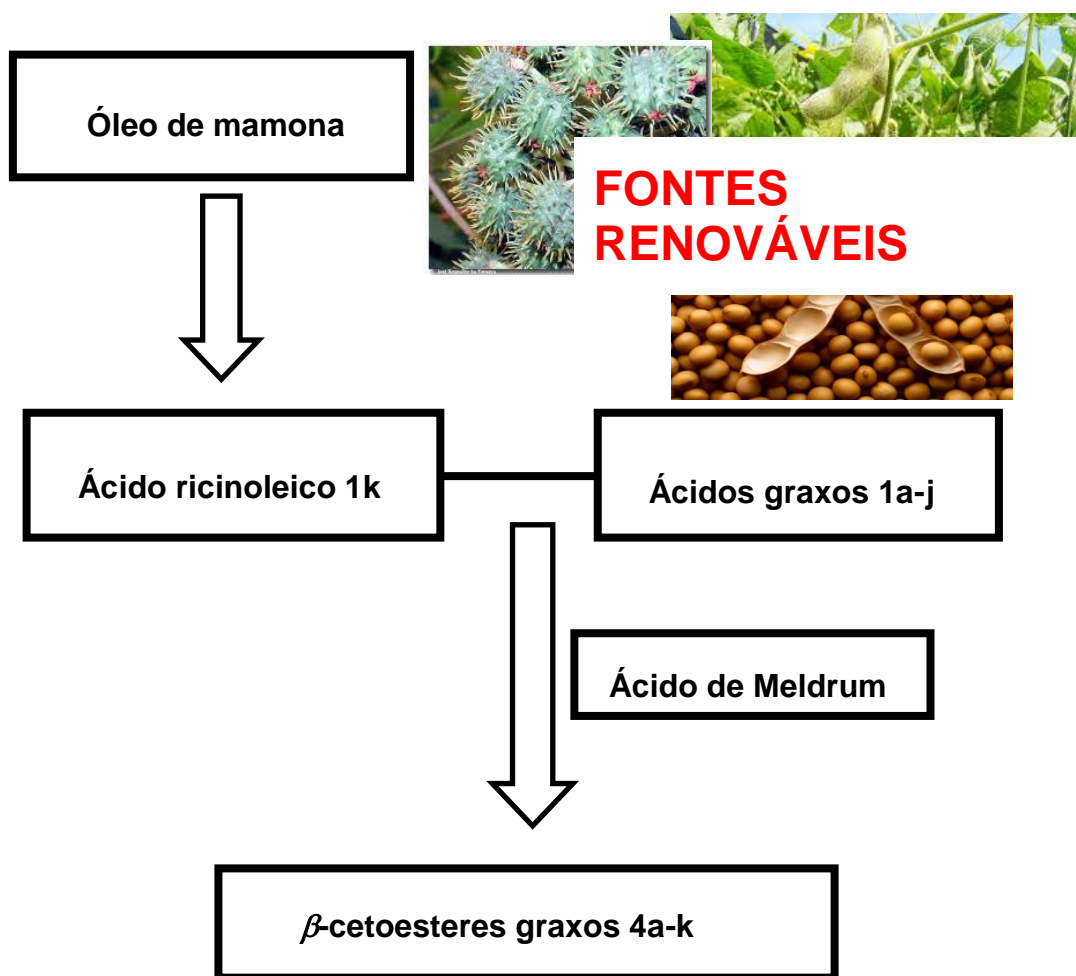


Figura 1. Fluxograma geral de obtenção dos  $\beta$ -cetoésteres graxos.



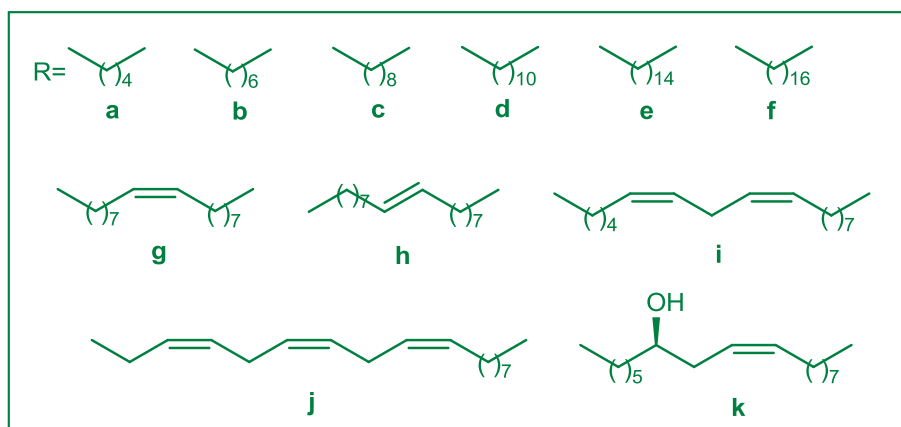
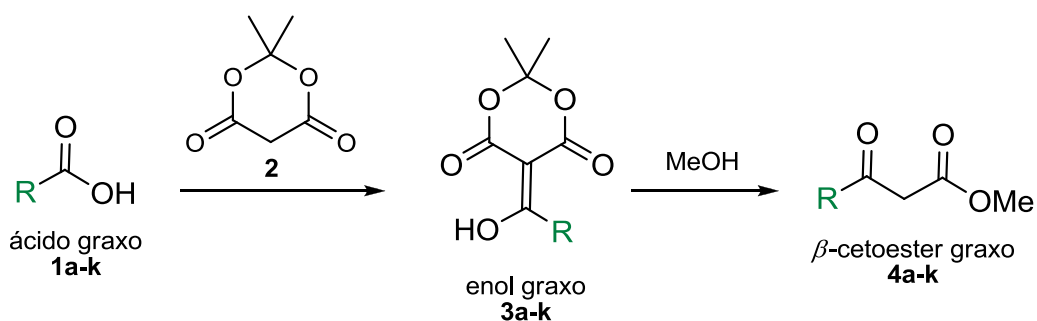
## 2.2 Objetivos Específicos

- Obter  $\beta$ -cetoésteres graxos **4a-k**, na presença de DCC e DMAP, partindo de ácidos graxos **1a-k** e do ácido de Meldrum (**2**) e otimizar o método para obter melhores rendimentos (**Esquema 4**).

- Obter  $\beta$ -cetoéster graxo derivado do ácido ricinoléico usando como matéria prima óleo de mamona.

- Utilizar os  $\beta$ -cetoésteres graxos obtidos como precursores para realizar testes para obter DHPMs graxas.

- Caracterizar os compostos por análises espectroscópicas de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e na região Infravermelho com transformada de Fourier.



**Esquema 4.** Rota sintética de obtenção de  $\beta$ -cetoésteres graxos.

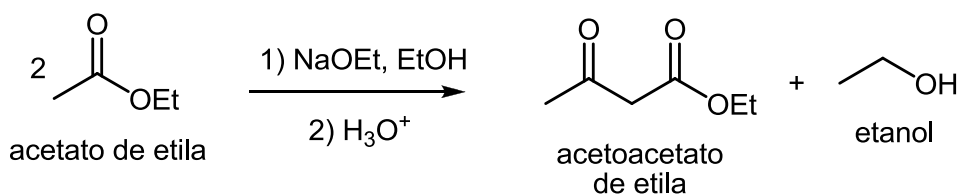
### 3. REVISÃO BIBLIOGRAFICA

Neste capítulo será realizada uma revisão sobre a síntese de  $\beta$ -cetoésteres, suas características e aplicações. Considerando também as características do ácido de Meldrum faz-se necessário um relato mais aprofundado sobre este composto, conhecendo suas propriedades químicas e físicas e sua aplicação em síntese orgânica.

No presente trabalho também será salientada a importância de trabalhar com cadeias graxas e a utilização de métodos clássicos de sínteses para derivados graxos, usando matéria prima renovável visando obter produtos com aplicabilidade sintética.

#### 3.1.1. Síntese de $\beta$ -cetoésteres

Os  $\beta$ -cetoésteres são compostos importantes para química orgânica, devido sua versatilidade, por isso é amplamente empregado em diferentes reações orgânicas. Para obter estes compostos, é possível encontrar na literatura diferentes protocolos, um dos mais empregados é a condensação de Claisen (**Esquema 5**).<sup>11</sup>

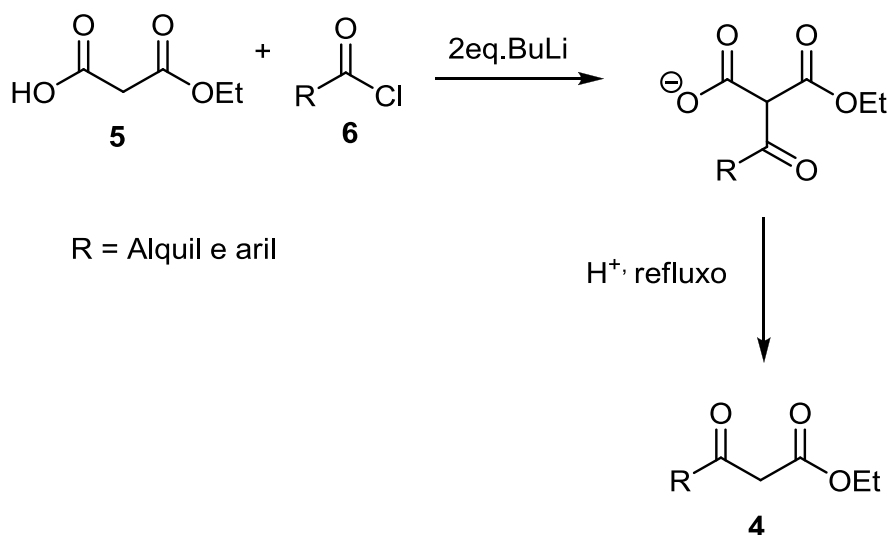


**Esquema 5.** Condensação de Claisen.

<sup>11</sup> Honda, Y.; Katayama, S.; Kojima, M.; Suzuki, T.; Izawa, K., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3163.

Na condensação de Claisen, ocorre à formação do enolato do acetato de etila, posteriormente acontece à condensação entre o enolato com a outra molécula de acetato liberando etanol, tendo como produto final, um  $\beta$ -cetoéster.

Outra metodologia para a obtenção dos  $\beta$ -cetoésteres foi desenvolvida, por Wierenga e colaboradores.<sup>12</sup> Esse método envolve, o mono-etilmalonato (**5**), um cloreto de ácido (**6**) e uma base forte, neste caso, 2 equivalentes molar de *n*-butillítio são necessários pois o monomalonato de etila tem dois hidrogênios ácidos envolvidos na reação, um da hidroxila e outro alfa ao sistema 1,3-dicarbonílico. Após a desprotonação do carbono do sistema 1,3-dicarbonílico, ocorre a substituição na carbonila do cloreto de acila, formando um produto intermediário tricarbonílico. Posteriormente a obtenção deste intermediário ocorre a descarboxilação, levando aos compostos  $\beta$ -cetoésteres (**4**) em bons rendimentos (**Esquema 6**).

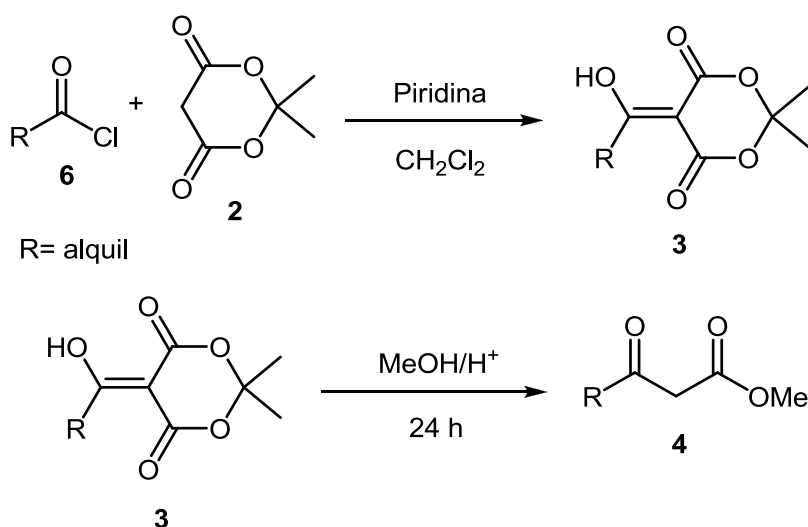


**Esquema 6.** Síntese de  $\beta$ -cetoéster a partir de monoetilmalonato.

<sup>12</sup> Wierenga, W.; Skulnick, H. I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 311.

É possível também obter  $\beta$ -cetoésteres a partir do ácido de Meldrum (**2**), neste protocolo ocorre a acilação do ácido de Meldrum, formando o composto **3**, após esta etapa o enol cíclico (**3**) é descarboxilado na presença de álcool em temperatura de refluxo. Esta reação foi desenvolvida por Oikawa e colaboradores<sup>13</sup> (**Esquema 7**).

Esse método possibilita utilizar diferentes cloretos alquílicos ou arílicos **6** para obter o composto 1,3-dicarbonílico **4**, mostrando-se então um método reacional muito atraente.<sup>14,15</sup>



**Esquema 7.** Uso do ácido de Meldrum para obter  $\beta$ -cetoésteres.

Além do uso de cloretos de ácidos para a obtenção dos  $\beta$ -cetoésteres outra opção interessante, se dá através do processo utilizando ácido carboxílico na presença de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC).

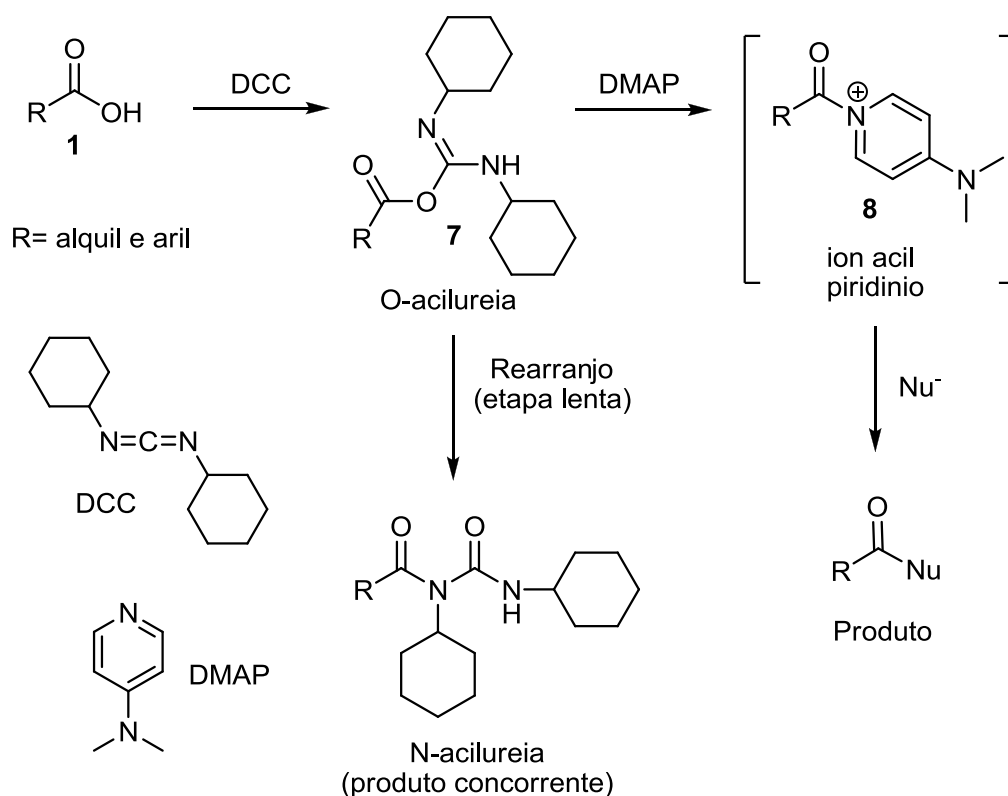
O DCC reage com o ácido carboxílico **1**, formando o intermediário *O*-aciluréia **7**, este intermediário tem uma carbonila muito mais reativa que o ácido (**Esquema 8**).

<sup>13</sup> Oikawa, Y.; Sugano, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087.

<sup>14</sup> Li, B.; Franck, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2629.

<sup>15</sup> More, S. S.; Vince, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3793.

No trabalho realizado por Sheik e colaboradores,<sup>16</sup> além do reagente de acoplamento, o trabalho aborda o uso do *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador nucleofílico, favorecendo o aumento da reatividade e a formação do produto de interesse, devido à formação do íon imínio **8** e a diminuição da formação do produto concorrente no meio, denominado de *N*-acilureia que é obtida através de um rearranjo lento, ou seja, bastante estável.



**Esquema 8.** Uso de DCC como agente de acoplamento.

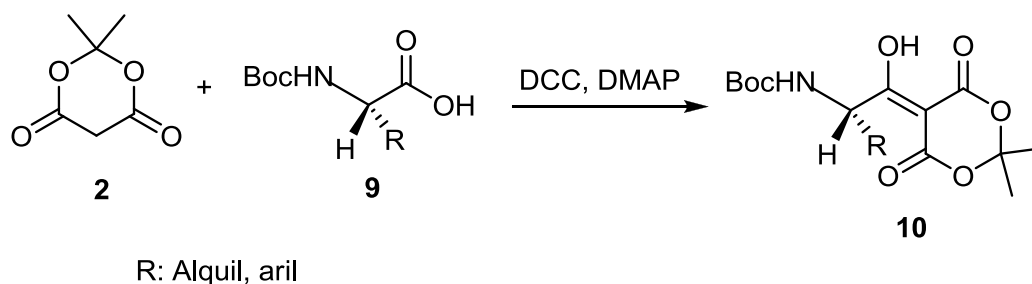
Na literatura é possível encontrar alguns trabalhos em que se usam tanto o método empregando cloreto de acila ou DCC para a obtenção de Meldrum acilado. No trabalho desenvolvido por Leflemme e colaboradores,<sup>17</sup> usa-se um método semelhante ao do Oikawa, em que o cloreto de acila reage com o ácido

<sup>16</sup> Sheikh, M. C.; Takagi, S.; Yoshimura, T.; Morita, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7272.

<sup>17</sup> Leflemme, N.; Dallemagne, P.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8997.

de Meldrum, formando um enol cíclico, e em seguida sofre descarboxilação, levando ao produto 1,3-dicarbonílico.

Raillard e colaboradores,<sup>18</sup> utilizaram DCC e DMAP para a reação de acilação do ácido de Meldrum, nesta reação utilizou-se amino ácido (**9**) com o ácido de Meldrum (**2**), para obter o composto **10**. (**Esquema 9**)<sup>19</sup>



**Esquema 9.** DCC e DMAP em reações com ácido de Meldrum.

### 3.1.2. Síntese de $\beta$ -cetoésteres graxos

Taber e colaboradores<sup>20</sup>, desenvolveram um trabalho no qual obteve-se  $\beta$ -cetoésteres graxos alfa substituídos, por uma reação de substituição nucleofílica de segunda ordem, no qual o composto 1,3-dicarbonílico atua como nucleófilo reagindo com um centro eletrofílico de um haleto de alquila (**Esquema 10**) além deste trabalho, outros trabalhos relatam a obtenção de  $\beta$ -cetoésteres alfa substituídos<sup>21</sup> por reação de Knoevenagel e também obtidos através de transesterificação,<sup>22</sup> levando a diferentes  $\beta$ -cetoésteres graxos.

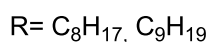
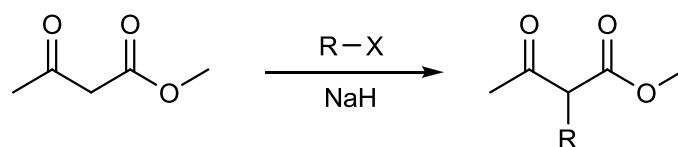
<sup>18</sup> Raillard, S. P.; Chen, W.; Sullivan, E.; Bajjalieh, W. Bhandari, A.; Baer, T. A. *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 470.

<sup>19</sup> Boros, E. E.; Cowan, D. J.; Cox, R. F.; Mebrahtu, M. M.; Rabinowitz, M. H.; Thompson, J. B.; Wolfe, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5331.

<sup>20</sup> Taber, D. F.; Herr, R. J.; Pack, S. K.; Geremia, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2908.

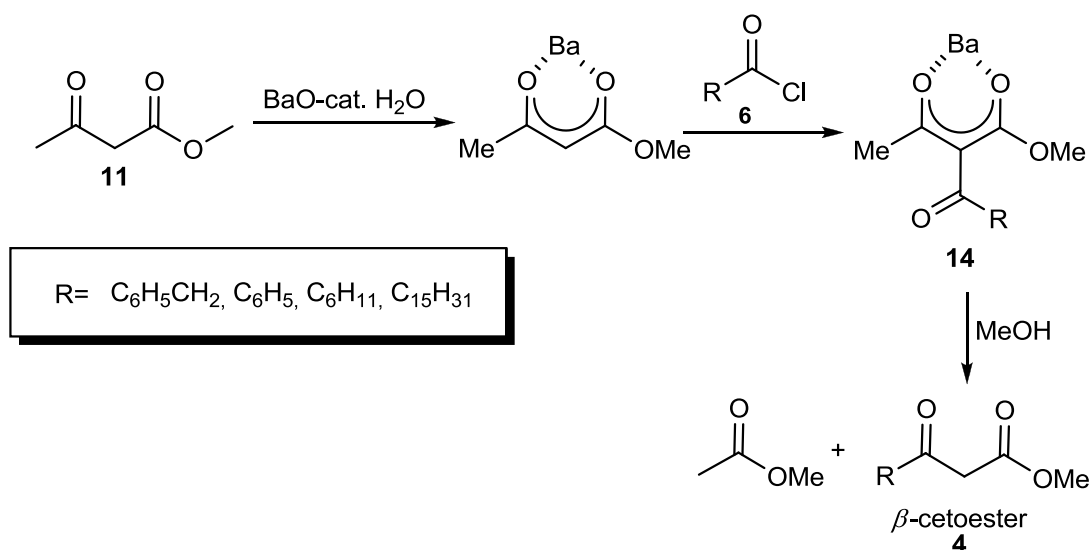
<sup>21</sup> Magee, D. I.; Ratshonka, S.; McConaghy, J.; Hood, M. *Can. J. Chem.* **2012**, 90, 450.

<sup>22</sup> Bandgar, B. P.; Uppalla, L. S.; Sadavarte, V. S. *Green. Chem.* **2001**, 3, 39.



**Esquema 10.** Obtenção de  $\beta$ -cetoésteres graxos por reação de Knoevenagel.

Em outro trabalho, desenvolvido por Yuasa e colaboradores,<sup>23</sup> levou a formação  $\beta$ -cetoésteres graxos, na qual se utiliza óxido de Bário como catalizador, posteriormente ocorre um ataque nucleofílico do enolato ao cloreto de acila. Neste caso, foram usadas diferentes cadeias alquílicas inclusive uma derivada do ácido palmítico (graxo) (**Esquema 11**), para levar a formação do composto **4** em rendimento de 74%.



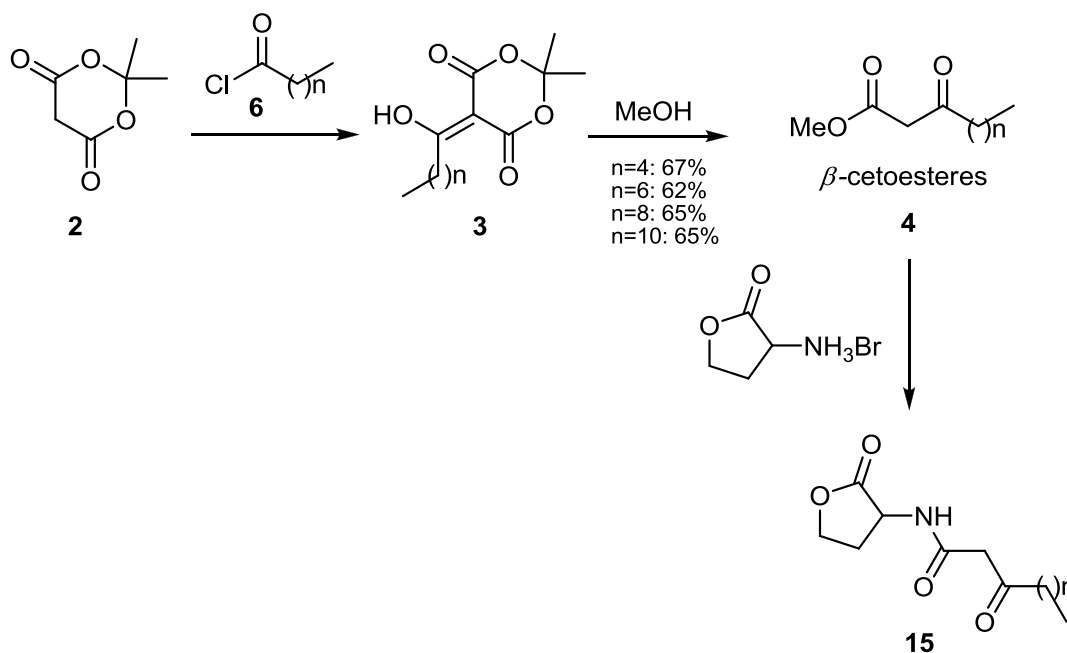
**Esquema 11.** Síntese de  $\beta$ -cetoésteres utilizando óxido de Bário.

Outro trabalho descreveu a síntese de  $\beta$ -cetoésteres e  $\beta$ -cetoamidas, incluindo a obtenção de  $\beta$ -cetoésteres graxos com cadeia de 10 carbonos, nesse trabalho desenvolvido por Hodgkinson e colaboradores,<sup>24</sup> foi realizada a síntese partindo-se do cloreto de acila graxo, na presença de ácido de

<sup>23</sup> Yuasa, Y.; Tsuruta, H. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2, 412.

<sup>24</sup> Hodgkinson, J. t.; Galloway, W. R. J. D.; Casoli, M.; Keane, H.; Su, X.; Salmond, G. P. C.; Welch, M.; Spring, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3291.

Meldrum, levando a um  $\beta$ -cetoéster ou  $\beta$ -cetoamida como produtos. Os  $\beta$ -cetoésteres obtidos foram posteriormente submetidos à reação de aminólise para proporcionar a formação das  $\beta$ -cetoamidas **15**. Os rendimentos da etapa de  $\beta$ -cetoésteres foram de 62-67% com cadeias de 4 a 10 carbonos e sem insaturações (**Esquema 12**).

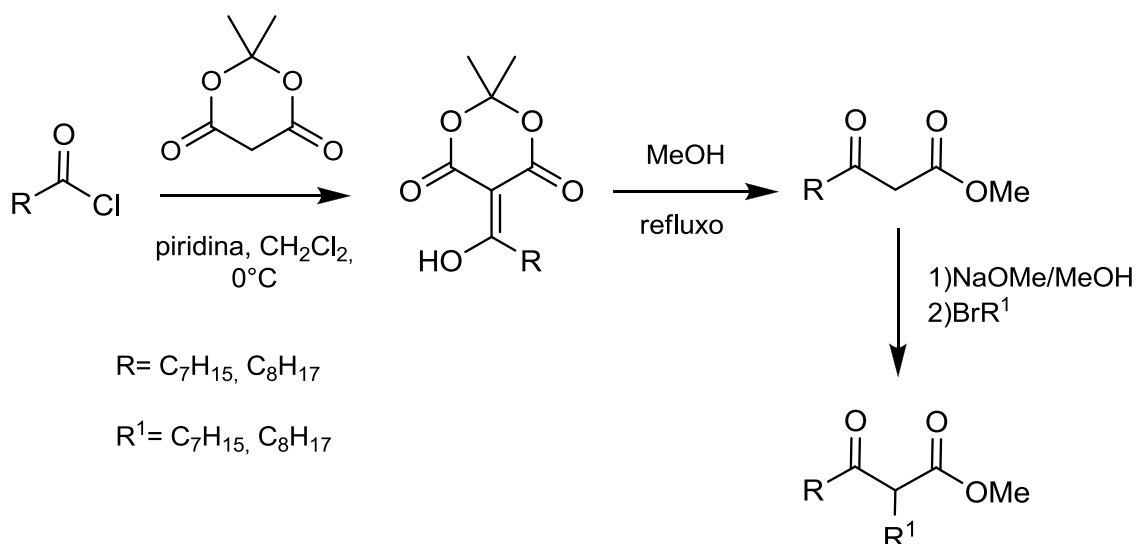


**Esquema 12.** O uso de  $\beta$ -cetoésteres para obtenção de lactonas.

Lokot e colaboradores,<sup>25</sup> realizaram através da reação de acilação do Meldrum, e descarboxilação em álcool metílico a obtenção de  $\beta$ -cetoésteres graxos com cadeias de até oito carbonos, na sequencia estes  $\beta$ -cetoésteres foram submetidos a reação de Knoevenagel e no carbono alfa as carbonilas foi substituído também por cadeias graxas de até oito carbonos (**Esquema 13**).

<sup>25</sup> Lokot, I. P.; Pashkovisky, F. S.; Lakhvich, F. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4783.





**Esquema 13.** Obtenção de  $\beta$ -cetoésteres di-substituídos gordos

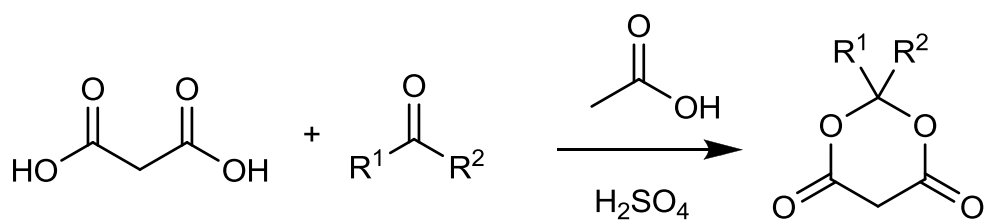
### 3.2. Aspectos químicos do ácido de Meldrum

O ácido de Meldrum pode ser obtido a partir de uma reação entre o ácido malônico e a propanona em um método simples de síntese, em que ocorre eliminação de água e ciclização do ácido malônico junto à cetona dessa forma obtendo o ácido de Meldrum,<sup>26,27</sup> Em um trabalho desenvolvido por Jiang e colaboradores,<sup>28</sup> desenvolveu-se a síntese de análogos ao ácido de Meldrum, usando diferentes cetonas, obtendo diferentes grupos alquílicos e arílicos substituídos, nesta reação usou-se catalise ácida com acético e ácido sulfúrico (**Esquema 14**).

<sup>26</sup> Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1908**, 93, 598.

<sup>27</sup> Davidson, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3426.

<sup>28</sup> Hu, J.; Jian-Min, Z.; Shi-Zheng, Z.; Wei-Qiong, D. *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 86.



R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>= Alquil e aril

**Esquema 14.** Reação de obtenção do ácido de Meldrum.

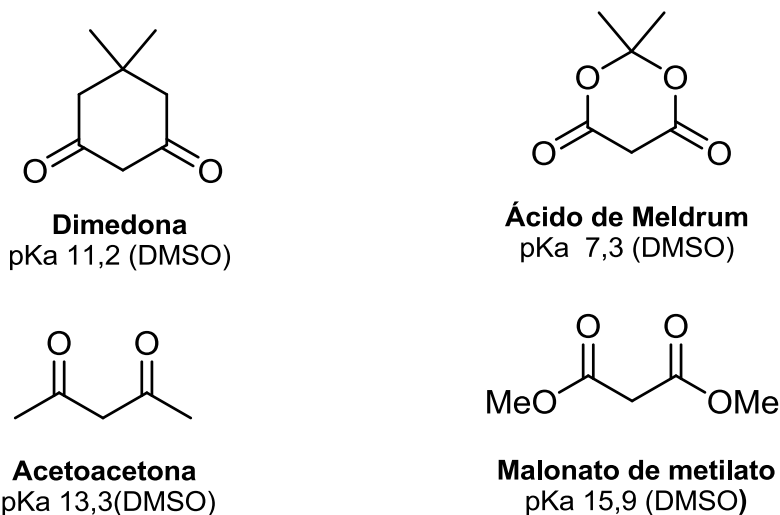
Considerando as diversas aplicabilidades do ácido de Meldrum, não só para reações de obtenção de  $\beta$ -cetoésteres e de  $\beta$ -cetoamidas,<sup>29</sup> este composto é muito versátil e muito empregado na química orgânica, por isso, faz-se necessário um conhecimento mais aprofundado sobre o mesmo, sendo realmente importante conhecer suas propriedades químicas, físicas, para melhor entender os processos químicos que ocorrem durante uma reação química realizada.

O ácido de Meldrum apresenta propriedades químicas muito interessantes, já que é um composto que tem um sistema 1,3-dicarbonílico. Seu pKa é menor que o malonato de metila, que também contém duas carbonilas de éster. A acidez do ácido de Meldrum deve-se ao alinhamento entre os orbitais da ligação carbono-hidrogênio e o orbital antiligante da carbonila, devido a rigidez proporcionada pelo sistema cíclico,<sup>30</sup> desse modo, facilitando saída desse hidrogênio ácido e formando um íon enolato, assim é possível observar esses efeitos quando compara-se a acidez o ácido de Meldrum com outros compostos 1,3-dicarbonílicos (**Figura 2**).<sup>31</sup>

<sup>29</sup> Sorensen, U. S.; Falch, E.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1003.

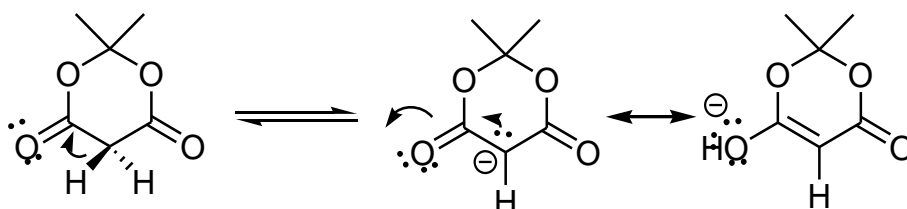
<sup>30</sup> Eigen, M.; Ilgenfritz, G.; Kruse, W. *Chem. Ber.* **1988**, 21, 456.

<sup>31</sup> Gero, A. *J. Org. Chem.* **1954**, 19, 1660.



**Figura 2.** pKa de compostos 1,3-dicarbonílico.

Outro fator importante é a falta de paralelismo entre os pares de elétrons dos oxigênios do éster com os orbitais  $sp^2$  antiligante do sistema carbonílico, o que evita a estabilização destes, desse modo os oxigênios acabam induzindo pela sua eletronegatividade e não estabilizam pelo efeito ressonância, o que deixa o substrato ainda mais ácido, além do alinhamento entre o orbital ligante do hidrogênio ácido com os orbitais ligantes  $sp^2$  carbonílicos (**Esquema 15**).<sup>32</sup>



**Esquema 15.** Base conjugada do ácido de Meldrum.

Comparando-se a acidez do ácido de Meldrum com a dimedona, pode-se observar o efeito indutivo, já que, sabe-se que hidrogênios alfa carbonila de éster são menos ácido do que de cetonas, mas esta regra não se aplica no caso ácido de Meldrum (éster) e dimedona (cetona), justamente pela falta de

<sup>32</sup> Sandhu, H. S.; Sapra, S.; Gupta, M.; Nepali, K.; Gautam, R.; Yadav, S.; Kumar, R.; Jachak, S. M.; Chugh, M.; Gupta, M. K.; Suri, O. P.; Dhar, K. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5626.

paralelismo de orbitais dos oxigênios e o sistema carbonílico, além disso, existe o efeito indutivo dos oxigênios vizinho ao sistema carbonílico, explicando o motivo pelo qual o ácido de Meldrum é mais ácido que a dimedona.<sup>33,34</sup>

Devido a estes fatores, que elevam a acidez do ácido de Meldrum, tem-se a aplicação desses compostos em diversas rotas sintéticas, sempre usando o Meldrum como nucleófilo, ou seja, devido sua acidez, forma sua base conjugada, e este atua como nucleófilo em diferentes sínteses, como na síntese de  $\beta$ -cetoésteres.<sup>32</sup>

O ácido de Meldrum por apresentar propriedades químicas distintas, está presente em diferentes rotas sintéticas, como na condensação de Knoevenagel envolvendo aldeídos aromáticos,<sup>35</sup> e outras reações envolvendo o Meldrum e diferente eletrófilos.<sup>36,37</sup> Na literatura ainda pode-se observar a aplicação do Meldrum em reações multicomponentes como a de Biginelli, formando DHPMs derivadas do ácido de Meldrum.<sup>38,39</sup>

### 3.3. Compostos graxos com atividade biológica

Em diferentes trabalhos apresentados na literatura, é observada a utilização de ácidos graxos, para obter diferentes compostos graxos e a aplicação destes compostos para fins farmacológicos e tecnológicos.

A inserção da cadeia graxa em diversas substâncias pode aumentar a permeabilidade destas no tecido celular, já que a membrana celular é composta por lipídeos.<sup>40</sup> Em alguns trabalhos são demonstrados compostos

---

<sup>33</sup> Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry*. New Jersey. Ed. John Wiley & Sons, Inc. **2007**, 387. 6ª edição

<sup>34</sup> Kaumanns, O.; Mayer, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2738.

<sup>35</sup> Cunha, S.; Santana, L. L. B. *Química Nova* **2012**, *35*, 642.

<sup>36</sup> Bigi, F.; Carloni, S.; Ferrari, L.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5203

<sup>37</sup> Song, A.; Wang, X.; Lam, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1755.

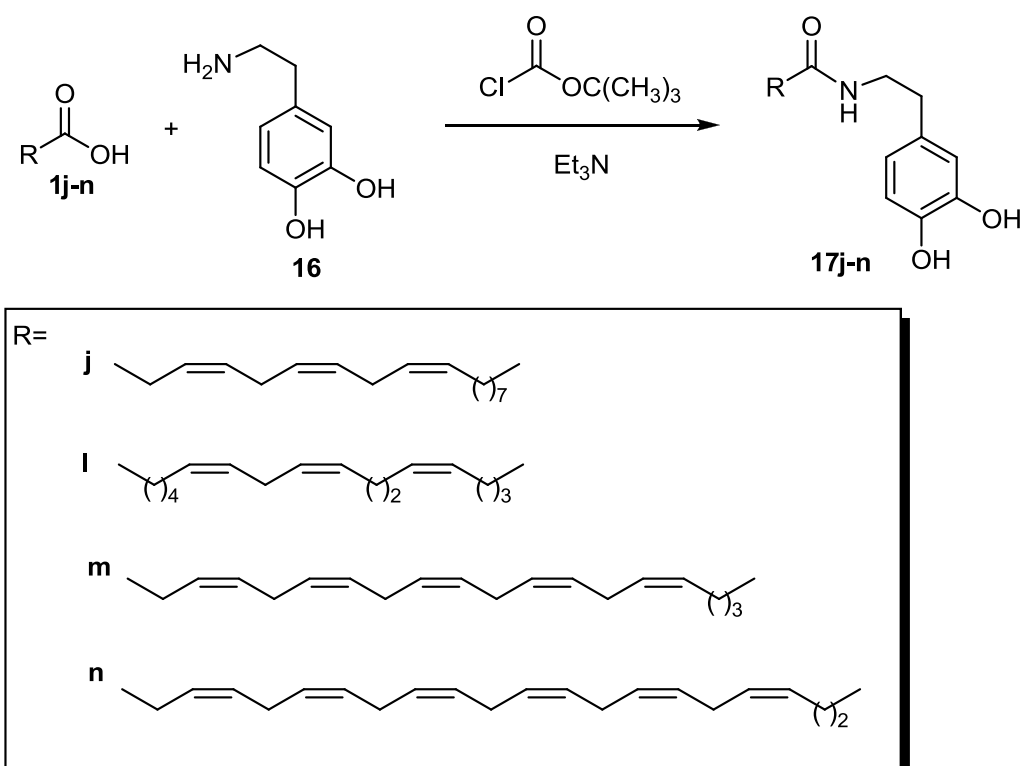
<sup>38</sup> Lipson, V. V.; Gorobets, N. Y. *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 399.

<sup>39</sup> Svetlik, J.; Veizerova, L. *Helv. Chim. Acta.* **2011**, *94*, 199.

<sup>40</sup> Xu, S.; Li, D.; Pei, L.; Yao, H.; Wang, C.; Cai, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2811.

com atividades biológicas sendo estas pronunciadas quando apresentam cadeias graxas.<sup>41</sup>

Bezuglov e colaboradores,<sup>42</sup> reportaram a síntese de serie de compostos dopamidas-graxas **17j-n**, através da reação entre os ácidos graxos **1j-n** e a dopamina (**16**) usando o clorofornato de terc-butila, obtendo bons resultados para atividade farmacológica como analgésico, devido ao aspecto da membrana celular ser constituída de lipídeos (**Esquema 16**).



**Esquema 16.** Obtenção de dopamidas graxas.

<sup>41</sup> Kothapalli, R.; Lui, E. M. K.; Guthrie, M.; Chambers, A. F.; Karrol, K. K. *Biochem. Pharmacology*. **1994**, *47*, 1909.

<sup>42</sup> Bezuglov, V.; Bobrov, M.; Gretskeya, N.; Gonchar, A.; Zinchenko, G.; Melck, D.; Bizogno, D.; Marzo, V. D.; Kuklev, D.; Rossi, J. C.; Vidal, J. P.; Durand, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 447.

D'Oca e colaboradores<sup>43,44</sup> tem desenvolvido diferentes estudos a respeito de compostos nitrogenados com a inserção de cadeias graxas oriundas de ácidos graxos de origem renovável, que estão presentes em sementes, algas e tecido animal.<sup>45,46</sup> Em alguns estudos foi comprovada que em compostos nitrogenados com atividade farmacológica a inserção das cadeias graxas nestes proporcionou um aumento da atividade.

Em um trabalho desenvolvido em nosso laboratório, foram obtidas isoniazidas-graxas **19e-k** a partir da reação entre os ácidos graxos **1e-k** e isoniazida (**18**) (**Esquema 17**), o que aumentou o efeito biológico contra *Micobacterium tuberculosis*. Tanto no trabalho usando isoniazidas graxas<sup>47</sup> e amidas graxas, a atividade biológica dos compostos graxos foram superiores aos resultados não graxos.<sup>48</sup>

---

<sup>43</sup> Duarte, R. C.; Ongaratto, R.; Piovesan, L. A.; Lima, V. R.; Soldi, V.; Merlo, A. A.; D'Oca, M. G. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2454.

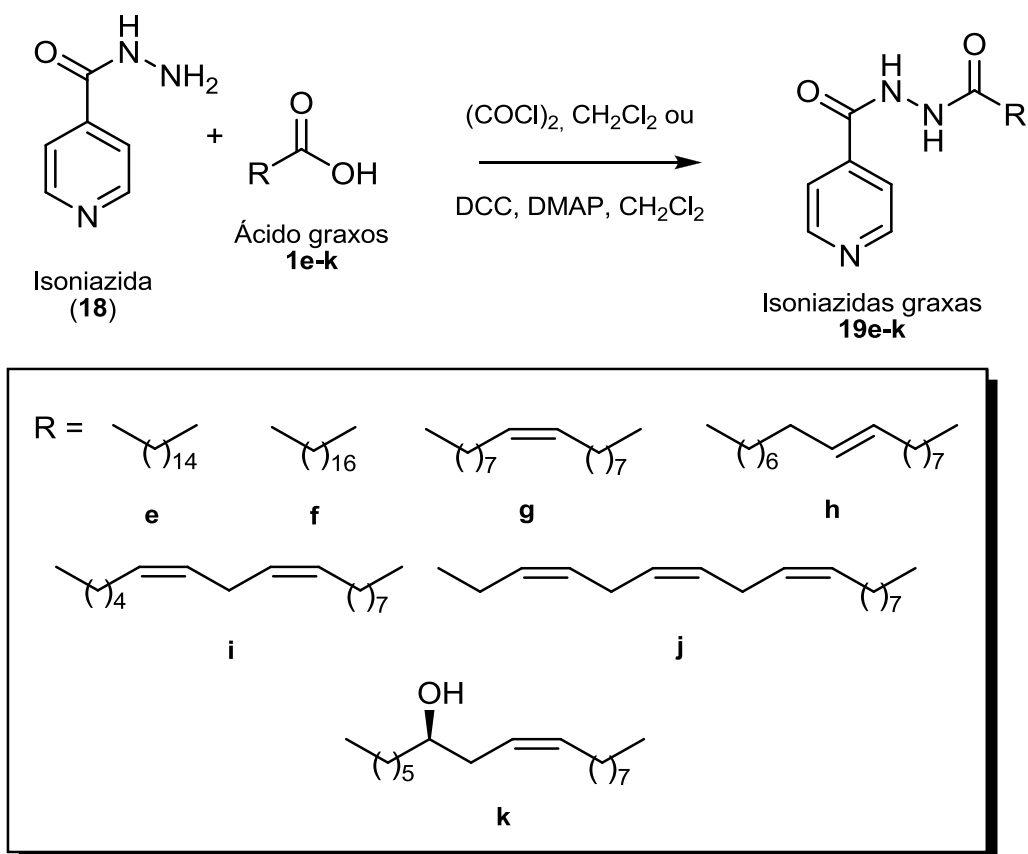
<sup>44</sup> D'Oca, C. R. M.; Coelho, T.; Marinho, T. G.; Hack, C. R. L.; Duarte, R. C.; Silva, P. A.; D'Oca, M. G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5255.

<sup>45</sup> Zehmer, J. K.; Huang, Y.; Peng, G.; Pu, J.; Anderson, R. J. W.; Liu, P. *Proteomics.* **2009**, *9*, 914.

<sup>46</sup> Piorreck, M.; Baasch, K. H.; Pohl, P. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 207.

<sup>47</sup> Rodrigues, M. O.; Cantos, J. B.; D'Oca, C. R. M.; Soares, K. L.; Coelho, T. S.; Piovesan, L. A.; Russowsky, D.; Silva, P. A.; D'Oca, M. G. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6910.

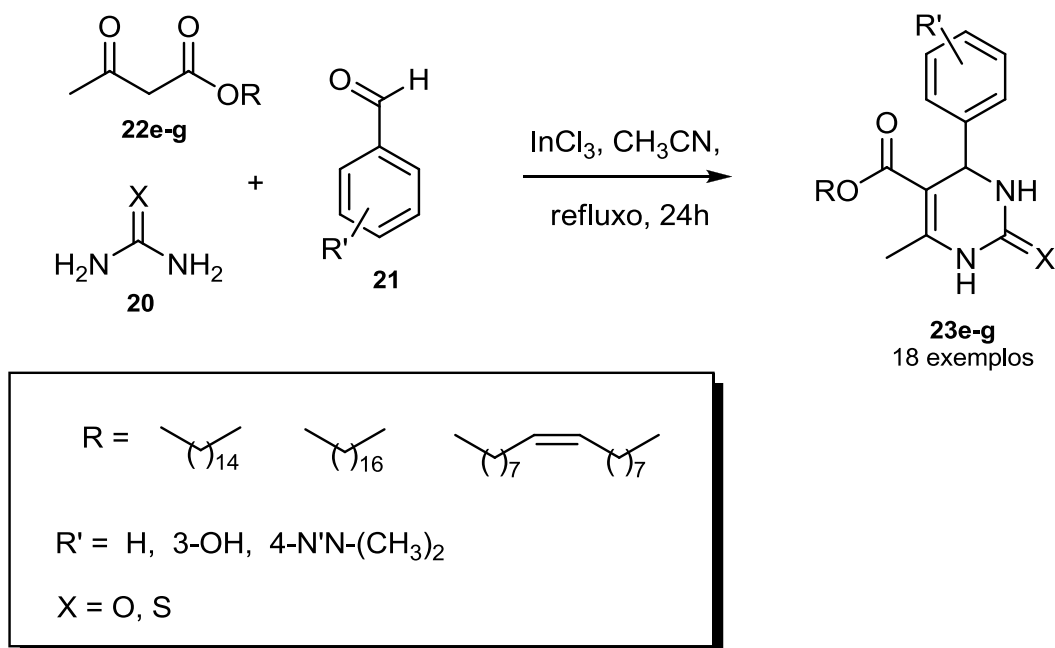
<sup>48</sup> Lopes, C. R.; D'Oca, C. R. M.; Duarte, R. C.; Kurz, M. H. S.; Primel, E. G.; Clementin, R. M.; Villarreyes, J. A. M.; D'Oca, M. G. M. *Química Nova* **2010**, *33*, 1335.



**Esquema 17.** Síntese de isoniazidas graxas.

D'Oca e colaboradores<sup>49</sup> mostraram também a síntese de DHPMs graxas substituídas na posição 5 do anel pirimidina com éster graxo. As DHPMs graxas (**23e-g**) foram obtidas através da reação multicomponente, envolvendo diferentes aldeídos aromáticos **21**, ureia ou tioureia (**20**) e os compostos **22e-g** (**Esquema 18**).

<sup>49</sup> Marinho, T. G. Síntese de Novas 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas Graxas e o Estudo da Atividade Antitumoral. 2013, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande. 2013.



**Esquema 18.** Síntese de DHPMs graxas 5-substituídas.

As DHPMs graxas substituídas na posição 5 do anel pirimidina com éster graxo **23e-g**, apresentaram relevantes resultados biológicos,<sup>50</sup> tal como atividade antitumoral, tendo em vista que na literatura<sup>51</sup> as DHPMs não graxas apresentaram atividade menos pronunciada quando comparadas. Pode-se observar no gráfico de viabilidade celular do glioma C6 rato (**Figura 3**), que os compostos graxos diminuíram a viabilidade celular, mais do que o próprio temodal (temozolamida) que foi o padrão para este estudo.

<sup>50</sup> Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043.

<sup>51</sup> Canto, R. F. S.; Bernardi, A.; Battastini, A. M. O.; Russowsky, D.; Lima, V. L. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 1379.



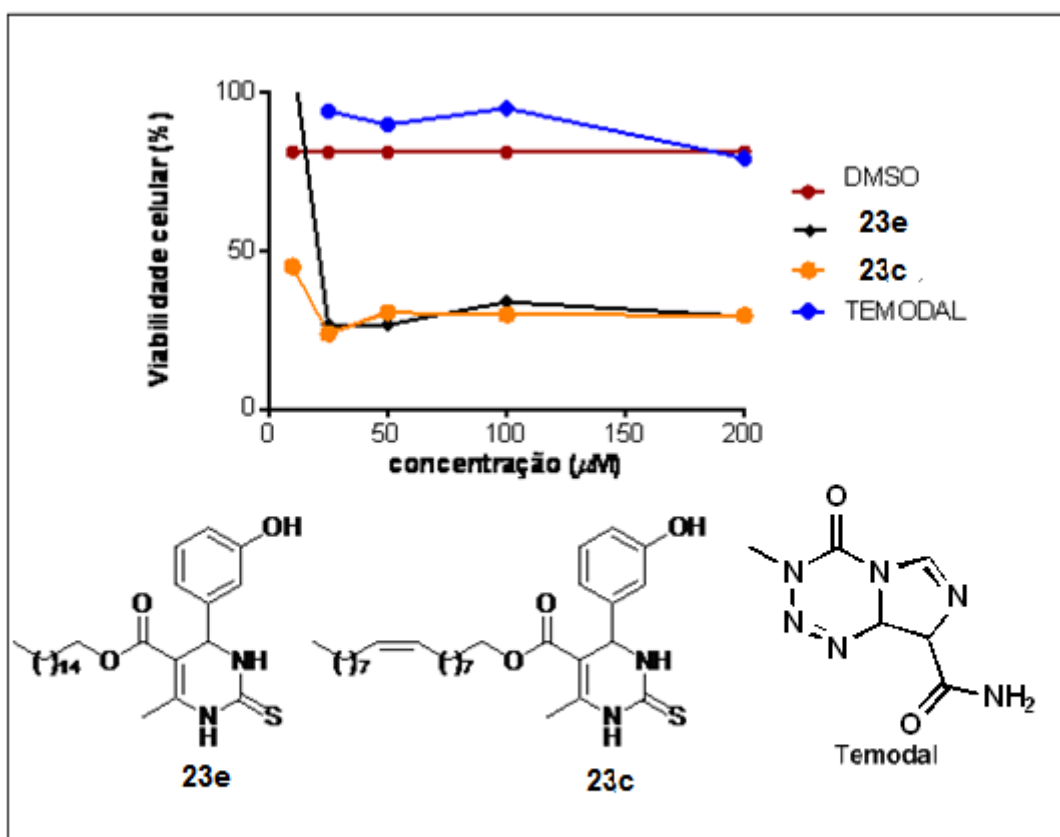


Figura 3. Ação das DHPMs graxas na viabilidade celular de glioma C6 rato.<sup>49</sup>

Como foi demonstrada anteriormente, a utilização de  $\beta$ -cetoésteres graxos tem grande relevância.

Considerando que os  $\beta$ -cetoésteres podem ser aplicados em diversas rotas sintéticas na química orgânica, a inserção de cadeias graxas nesses compostos possibilita a formação de outros novos compostos também graxos, com aplicações diferenciadas.<sup>52,53</sup>

<sup>52</sup> Halland, N.; Aburel, P. S.; Jorgensen, K. A. *Ang. Chem.* **2004**, 116, 1292.

<sup>53</sup> Pousen, T. B.; Bernardi, L.; Alemán, J.; Overgaard, J.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 129, 441.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1. Síntese dos $\beta$ -cetoésteres graxos

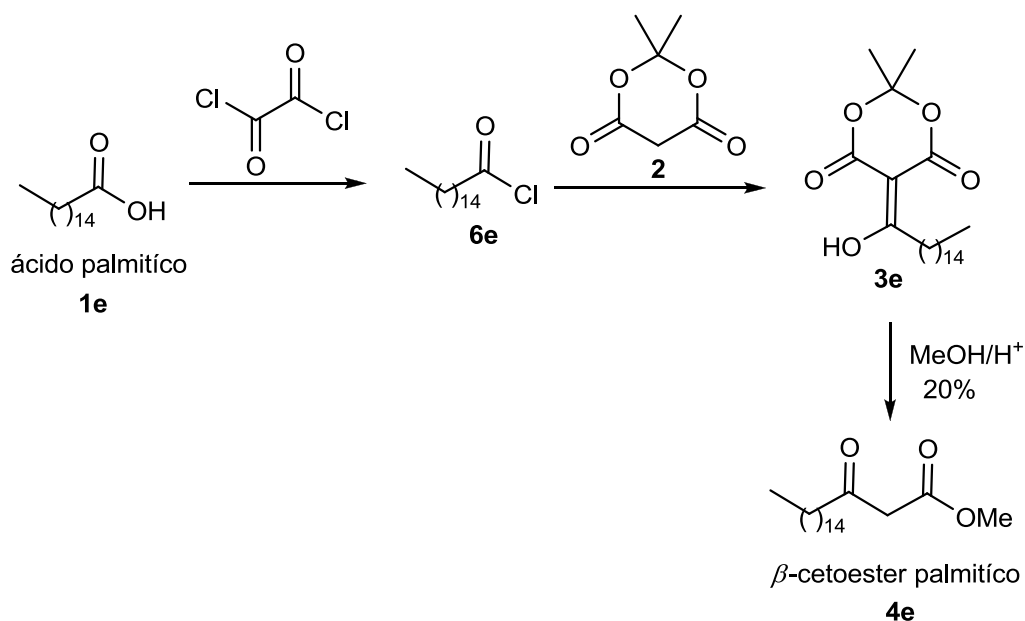
De acordo com o objetivo foi desenvolvido para a obtenção de novos  $\beta$ -cetoésteres graxos partindo do ácido de Meldrum e ácidos graxos comerciais com diferentes tamanhos de cadeias, saturadas e insaturadas, além do ácido ricinoléico (**1k**), o qual é proveniente do óleo da mamona, e além disso, este ácido é funcionalizado, apresentando uma hidroxila em sua cadeia alquílica.

Primeiramente foi realizada a síntese do  $\beta$ -cetoester palmítico (**4e**) utilizando a metodologia já descrita na literatura.<sup>11</sup> Para este teste foi usado o ácido palmítico, já que este ácido graxo é um dos mais abundantes na natureza,<sup>54</sup> além disso, este ácido tem uma cadeia saturada contendo 16 carbonos e a ausência de duplas ligações fazendo com que este composto seja mais inerte do que os que contem cadeias insaturadas.

Partindo-se de uma reação entre o ácido palmítico (**1e**) e o cloreto de oxalila, após a formação do cloreto de acila **6e**, adicionou-se o ácido de Meldrum (**2**) e piridina sob atmosfera inerte de nitrogênio, formando o enol **3e** (Esquema 19).

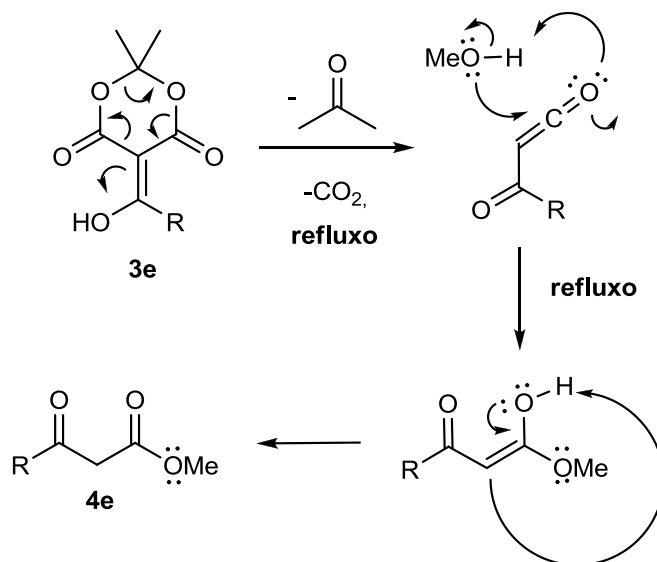
---

<sup>54</sup> Warntjes, J. L.; Robinson, P.H.; Galo, E.; DePeters, E. J. Howes, D. *Anim. Feed Sci. Technology*. **2008**, *140*, 241.



**Esquema 19.** Síntese de  $\beta$ -cetoéster a partir do cloreto de ácido palmítico.

A segunda etapa da reação foi a descarboxilação realizada usando metanol como nucleófilo em meio ácido em refluxo. Nesta etapa ocorre a abertura (**Esquema 20**) do enol **3e**, liberando propanona e dióxido de carbono<sup>55</sup> formando então o  $\beta$ -cetoéster palmítico (**4e**). Este método levou a formação de **4e** em baixos rendimentos, 20% a partir do ácido graxo **1e**.



**Esquema 20.** Descarboxilação do enol derivado do ácido de Meldrum.

<sup>55</sup> Isnov. A. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 789.

Devidos aos baixos rendimentos obtidos utilizando o cloreto de acila graxo **6e** derivado do ácido palmítico, em função da baixa reatividade deste ácido graxo, decidiu-se então fazer o uso de outra metodologia para ativação do ácido graxo envolvendo o uso de DCC e DMAP, para obtenção dos  $\beta$ -cetoésteres graxos.<sup>56</sup>

As condições estequiométricas usadas no primeiro teste com DCC e DMAP foram: 1 mmol do ácido graxo palmítico (**1e**), 1,1 mmol do ácido de Meldrum (**2**), 2 mmol da piridina, 1 mmol do DCC e 10% mol do DMAP. A segunda etapa, abertura do enol **3e** e descarboxilação, foram realizadas usando 0,2 mL de ácido sulfúrico 98% (m/m) e 15 mL de metanol. Neste caso, os rendimentos de **4e** também não foram satisfatórios, atingindo 31% após purificação por cromatografia em coluna.

Então, foi realizado o segundo teste (**Esquema 21**), modificando a quantidade estequiométrica do ácido de Meldrum (**2**), usando 1 mmol do ácido graxo **1e**, 2 mmol do ácido de Meldrum (**2**), 3,6 mmol da piridina, 1,1 mmol do DCC e 10% mol do DMAP. Neste caso, com o aumento do excesso de ácido de Meldrum os resultados foram melhores, chegando aos 65% de rendimento (**Tabela 1**).

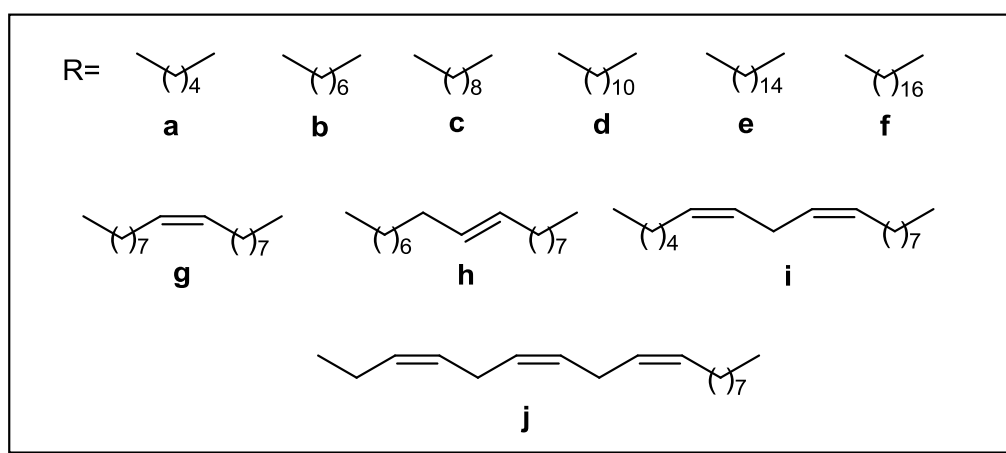
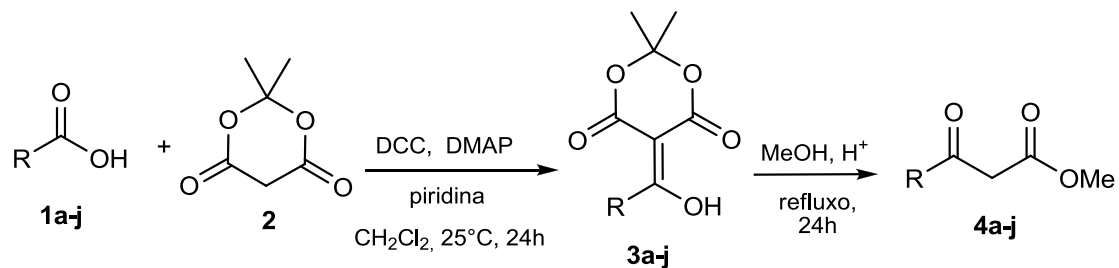
**Tabela 1:** Variação das condições reacionais para obtenção do  $\beta$ -cetoésteres graxo **4e**.

Entrada	Ácido graxo	Agente acilante	Ácido de Meldrum	$\beta$ -cetoéster graxo	Rend. %
1	<b>1e</b>	(COCl) <sub>2</sub>	1,1 mmol	<b>4e</b>	20
2	<b>1e</b>	DCC	1,1 mmol	<b>4e</b>	31
3	<b>1e</b>	DCC	2 mmol	<b>4e</b>	65

Após o teste para a obtenção do **4e**, realizou-se a reação nas condições descritas na entrada 3 (**Tabela 1**) onde foram obtidos melhores rendimentos,

<sup>56</sup> Janikowska, K.; Rachon, J.; Makowiec, S. *Russ. Chem. Ver.* **2014**, 83, 620.

estabelecendo estas condições como Método A, para as outras cadeias graxas derivadas dos ácidos **1a-j**. Apesar dos resultados, os rendimentos obtidos pelo método A ainda foram razoáveis, chegando ao máximo de 70 % (**Tabela 2**).

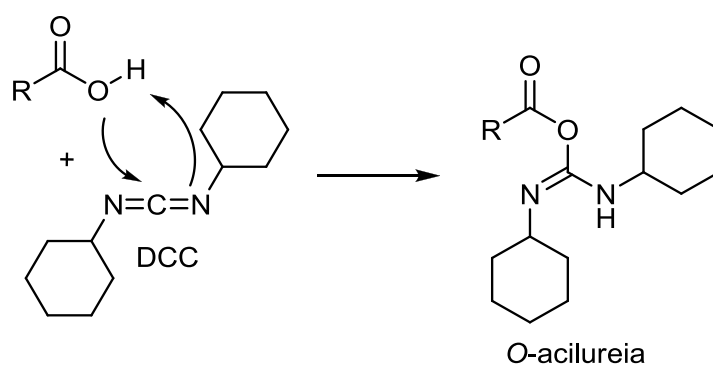


**Esquema 21.** Obtenção dos  $\beta$ -cetoésteres graxos **4a-j** (Método A).

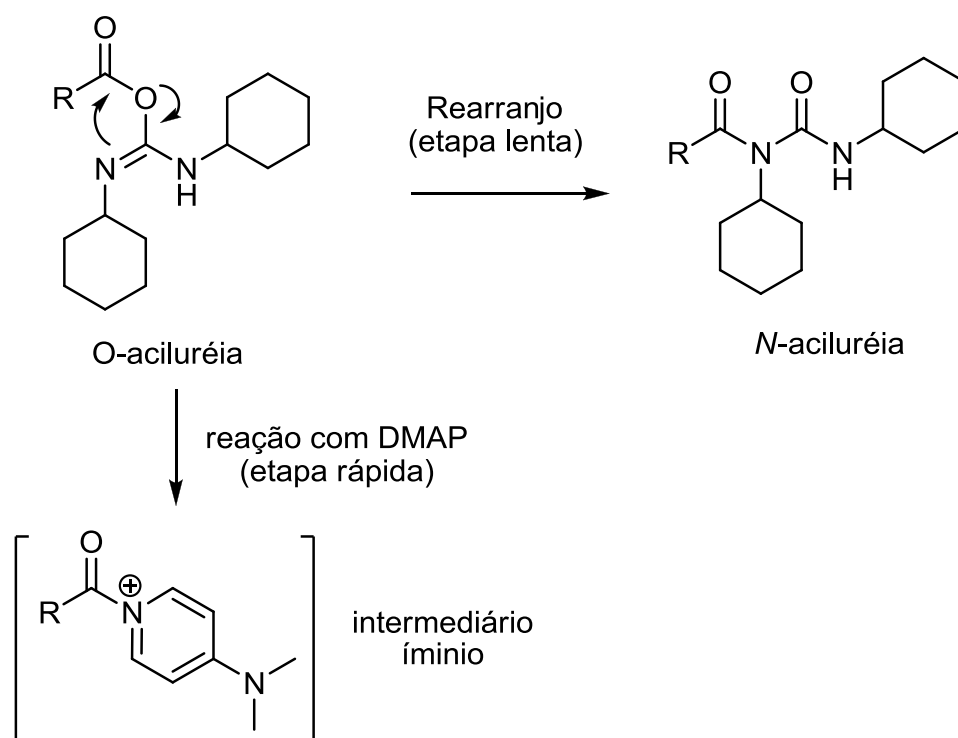
**Tabela 2:** Síntese de  $\beta$ -cetoésteres **4a-j** usando DCC e DMAP (Método A).

Ácido graxo	$\beta$ -cetoéster graxo	Rend. (%)
<b>1a</b>	<b>4a</b>	51
<b>1b</b>	<b>4b</b>	52
<b>1c</b>	<b>4c</b>	50
<b>1d</b>	<b>4d</b>	59
<b>1e</b>	<b>4e</b>	65
<b>1f</b>	<b>4f</b>	69
<b>1g</b>	<b>4g</b>	70
<b>1h</b>	<b>4h</b>	69
<b>1i</b>	<b>4i</b>	70
<b>1j</b>	<b>4j</b>	69

De acordo com a proposta de Sheik<sup>16</sup> o mecanismo para esta rota utilizando DCC, ocorre primeiramente a etapa de formação da O-acilureia, (**Esquema 22**). Posteriormente, este intermediário reage com DMAP levando a formação *in situ* do íon íminio (**Esquema 23**). Após reação com o enolato do Meldrum com o íon íminio, acontece à formação do enol-graxo (**Esquema 24**).

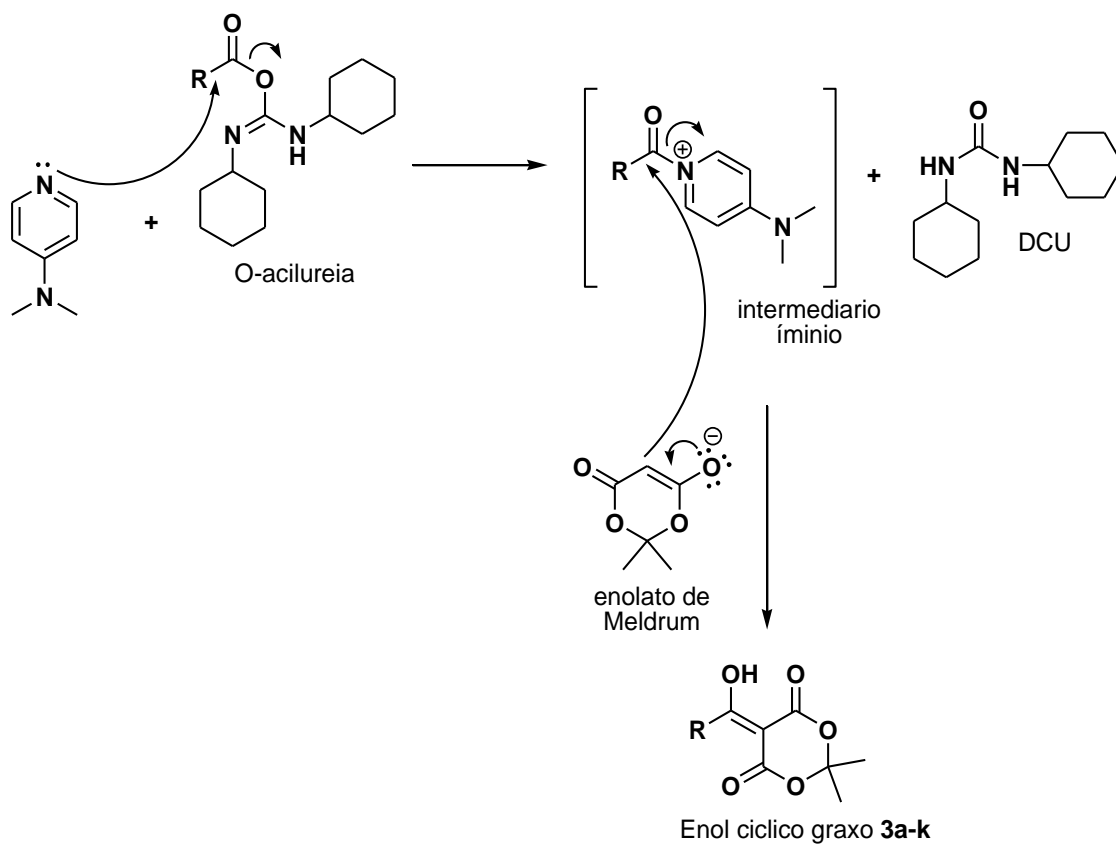


**Esquema 22.** Formação da O-acilureia.

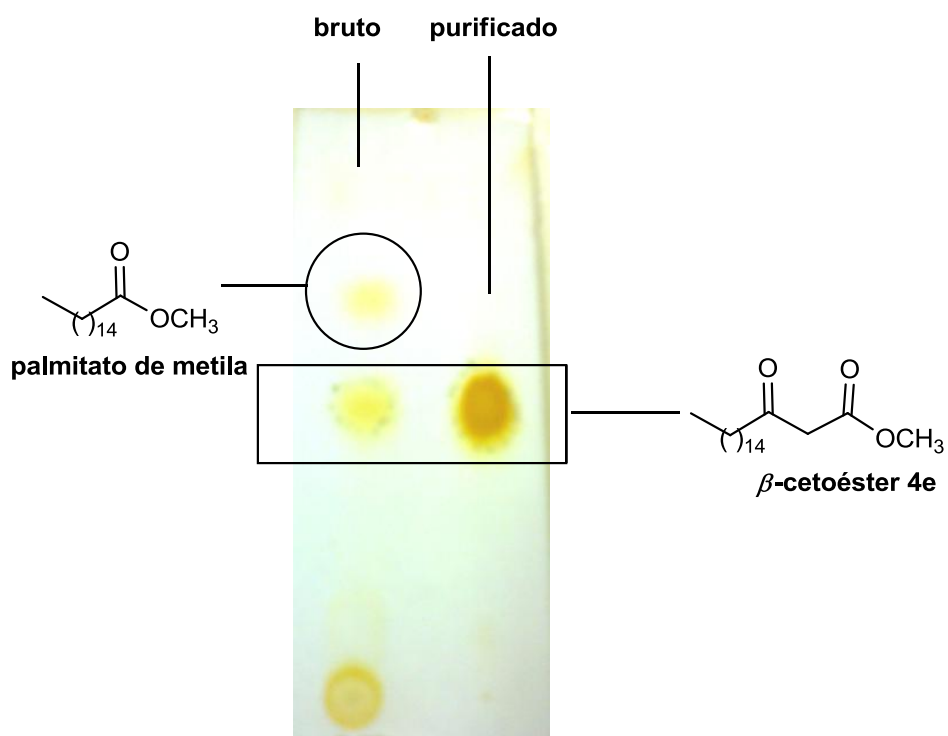


**Esquema 23.** Formação do íon imínio.

Devido aos baixos rendimentos obtidos no método A decidimos investigar os subprodutos observados na reação realizando o isolamento destes por cromatografia em coluna. Experimentalmente foi observado por cromatografia em camada delgada (**Figura 4**) e análise de RMN de  $^1\text{H}$  após a purificação do composto **4e**, uma quantidade de palmitato de metila foi obtida, o que pode ser explicado pela reação de esterificação do ácido palmítico remanescentes da etapa de acilação, na presença de metanol em meio ácido, levando a formação do palmitato de metila.



**Esquema 24.** Etapa reacional de acilação do ácido de Meldrum.



**Figura 4.** Identificação do palmitato de metila por cromatografia em camada delgada.

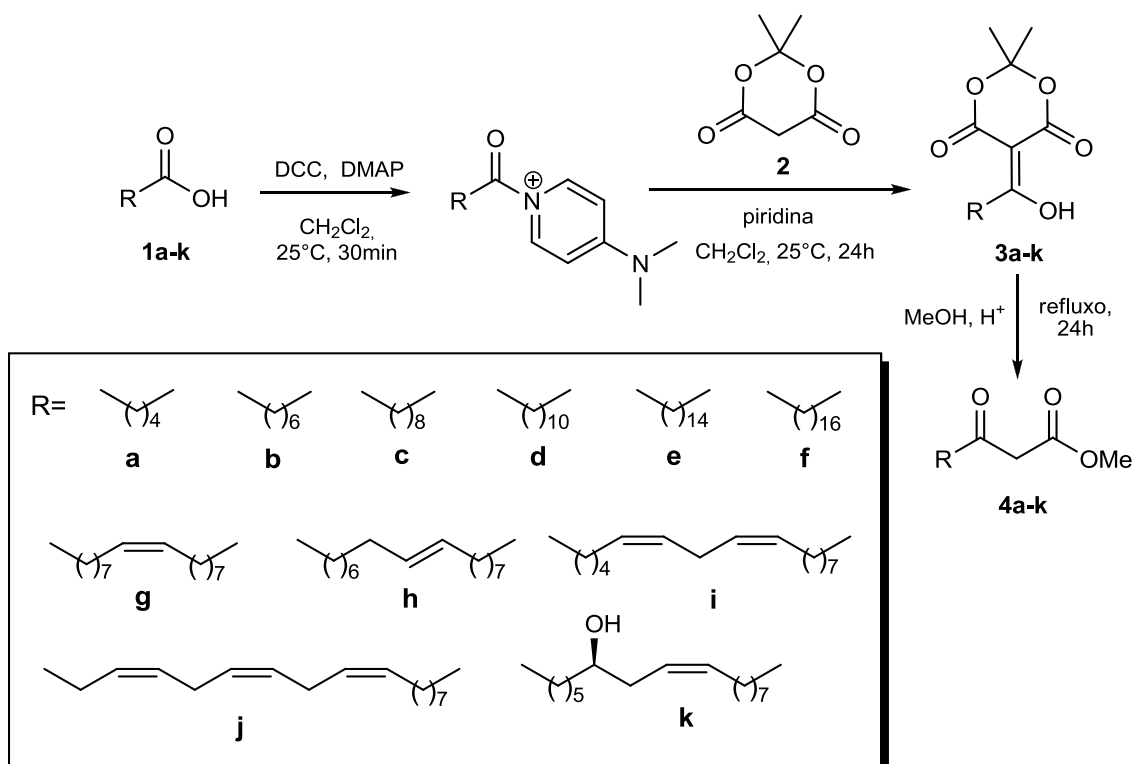


Visando melhorar os rendimentos obtidos, decidiu-se investigar a síntese utilizando um novo protocolo (Método B) fazendo a adição do ácido de Meldrum separadamente, ou seja, após a ativação do ácido graxo pela presença de DCC. Desta forma, foi acompanhado o desaparecimento do ácido graxo por cromatografia em camada delgada após a adição de DCC no meio reacional.

Para a obtenção dos compostos **4a-k** pelo método B foram utilizados, 1 mmol dos ácidos graxos, 2 mmol de ácido de Meldrum, 3,6 mmol de piridina, 1,1 mmol DCC e 10% mol de DMAP para cada 1 equivalente molar de ácido graxo **1a-k**.

Neste caso, na primeira etapa, adicionou-se o ácido graxo junto ao DCC e DMAP e após 30 minutos de reação, adicionou-se ácido de Meldrum (**2**) e piridina, segunda etapa. A reação envolveu inicialmente a formação da *O*-aciluréia graxa **7** e após a adição do ácido de Meldrum ocorreu à formação do enol cíclico graxo, no meio reacional obteve-se uma coloração rosa/vermelho. Após o tratamento o enol cíclico graxo foi descarboxilado em metanol com 0,2 mL de sulfúrico 98% (**Esquema 25**). Em todos os testes realizados houve a variação de rendimento o que revela que a adição do ácido de Meldrum (**2**) após a formação da *O*-aciluréia graxa **7** aumenta a eficiência reacional.

Os rendimentos do método B com adição em duas etapas alcançaram 84% (**Tabela 3**) e foi superior a metodologia anterior na qual se usou como método adição dos reagentes em uma única etapa (**Tabela 2**).

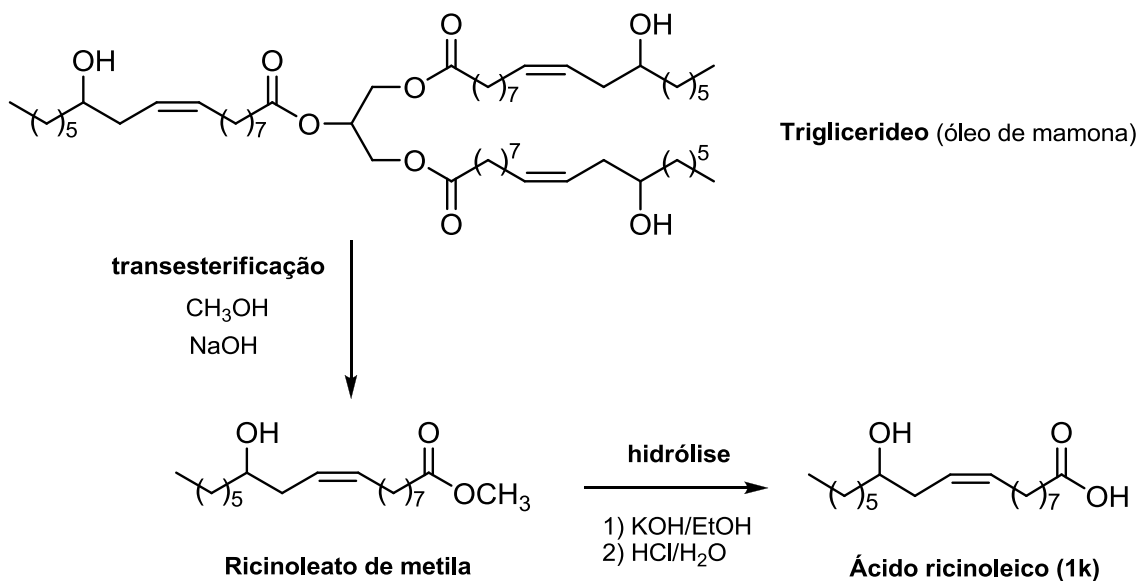


**Esquema 25.** Reação para obtenção dos compostos **4a-k** (Método B).

**Tabela 3.** Rendimento dos  $\beta$ -cetoésteres graxos utilizando o Método B.

Ácido graxo	$\beta$ -cetoéster graxo	Rendimento (%)
<b>1a</b>	<b>4a</b>	78
<b>1b</b>	<b>4b</b>	78
<b>1c</b>	<b>4c</b>	76
<b>1d</b>	<b>4d</b>	74
<b>1e</b>	<b>4e</b>	80
<b>1f</b>	<b>4f</b>	84
<b>1g</b>	<b>4g</b>	81
<b>1h</b>	<b>4h</b>	78
<b>1i</b>	<b>4i</b>	79
<b>1j</b>	<b>4j</b>	80
<b>1k</b>	<b>4k</b>	69

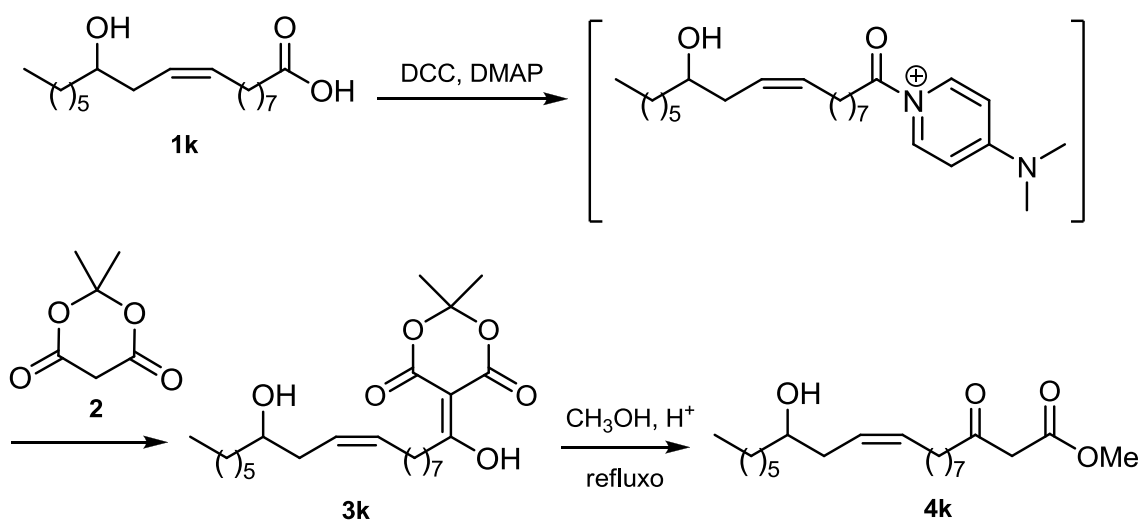
Para a síntese do  $\beta$ -cetoéster ricinoléico (**4k**) foi necessário primeiramente obter o ácido ricinoléico (**1k**). Partindo-se do óleo de mamona, foi realizada uma reação de transesterificação usando metanol, após a obtenção dos ésteres metílicos, foi realizada a purificação por cromatografia em coluna obtendo-se o ricinoleato de metila com 73% de rendimento. Na sequência realizou-se a hidrólise, obtendo então o ácido ricinoléico (**1k**) puro (**Esquema 26**).



**Esquema 26.** Obtenção do ácido ricinoléico.

Para a obtenção de **4k** foi utilizado o método B, 2 mmol de ácido de Meldrum (**2**), 3,6 mmol de piridina, 1,1 mmol DCC e 10% mol de DMAP para cada 1 mmol do ácido ricinoléico (**1k**). Neste caso na primeira etapa, adicionou-se o ácido graxo, DCC e DMAP e após 30 minutos de reação, adicionou-se ácido de Meldrum e piridina.

Após a adição do ácido de Meldrum, ocorreu a formação do enol cíclico graxo que foi descarboxilado em metanol com 0,2 mL de ácido sulfúrico (**Esquema 27**). O produto foi tratado e purificado utilizando cromatografia em coluna, usando como fase estacionaria sílica gel, 35-70 $\mu\text{m}$ , como fase móvel hexano e acetato de etila 80-20% respectivamente.



**Esquema 27.** Obtenção do  $\beta$ -cetoéster ricinoléico (**4k**).

Dos diferentes  $\beta$ -cetoésteres graxos **4a-k** obtidos através de reação de acilação do ácido de Meldrum (**Figura 5**), vale salientar que dentre estes, os compostos **4g-k** são inéditos na literatura.

Todos os compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel de 70-200 $\mu\text{m}$  utilizando como fase móvel hexano e éter etílico 97-3% respectivamente, exceto o **4k**, que foi purificado usando como fase móvel hexano e acetato de etila 80-20% respectivamente. Após a purificação, os compostos foram caracterizados por RMN de Hidrogênio e de Carbono, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e ponto de fusão.

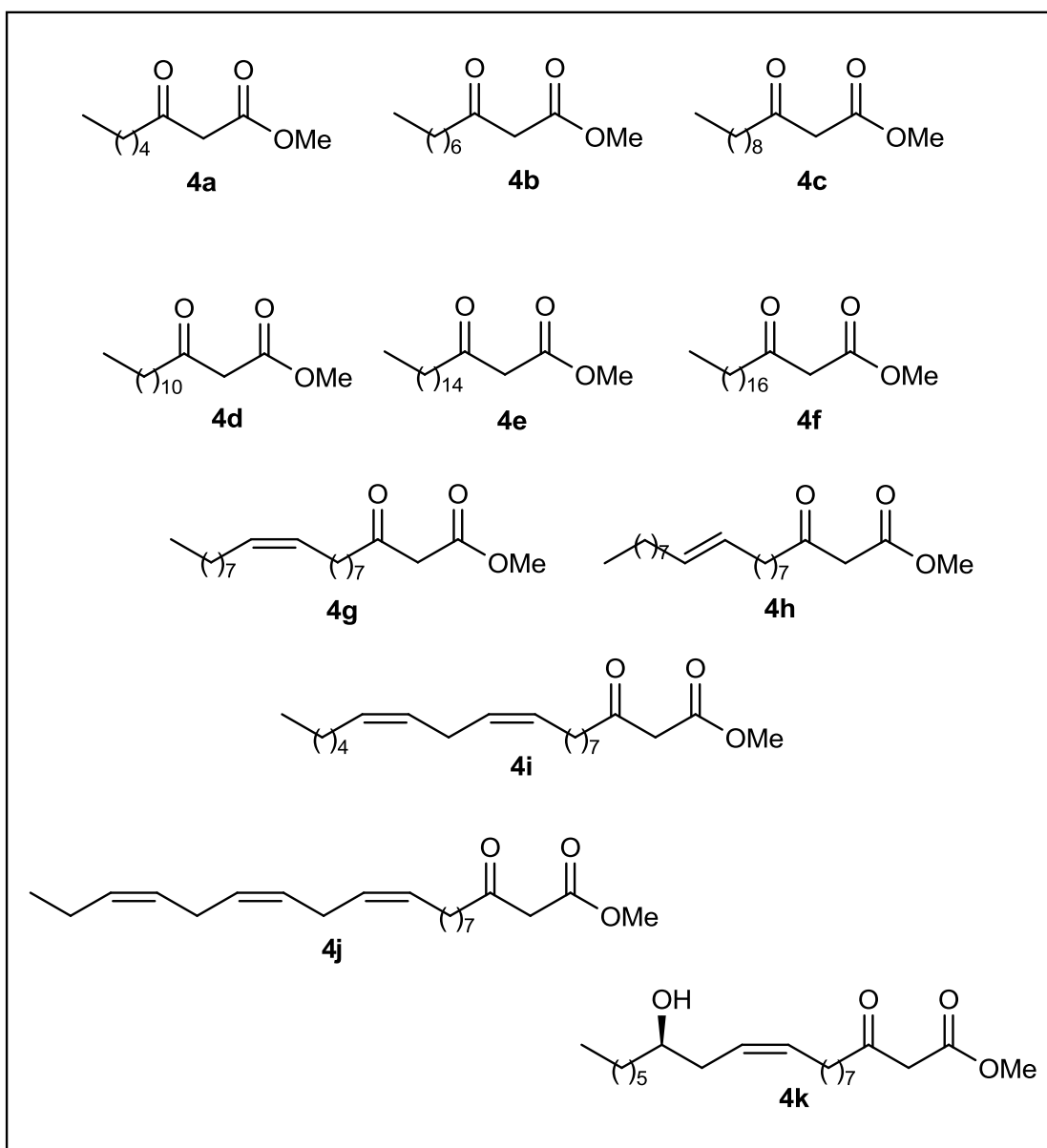


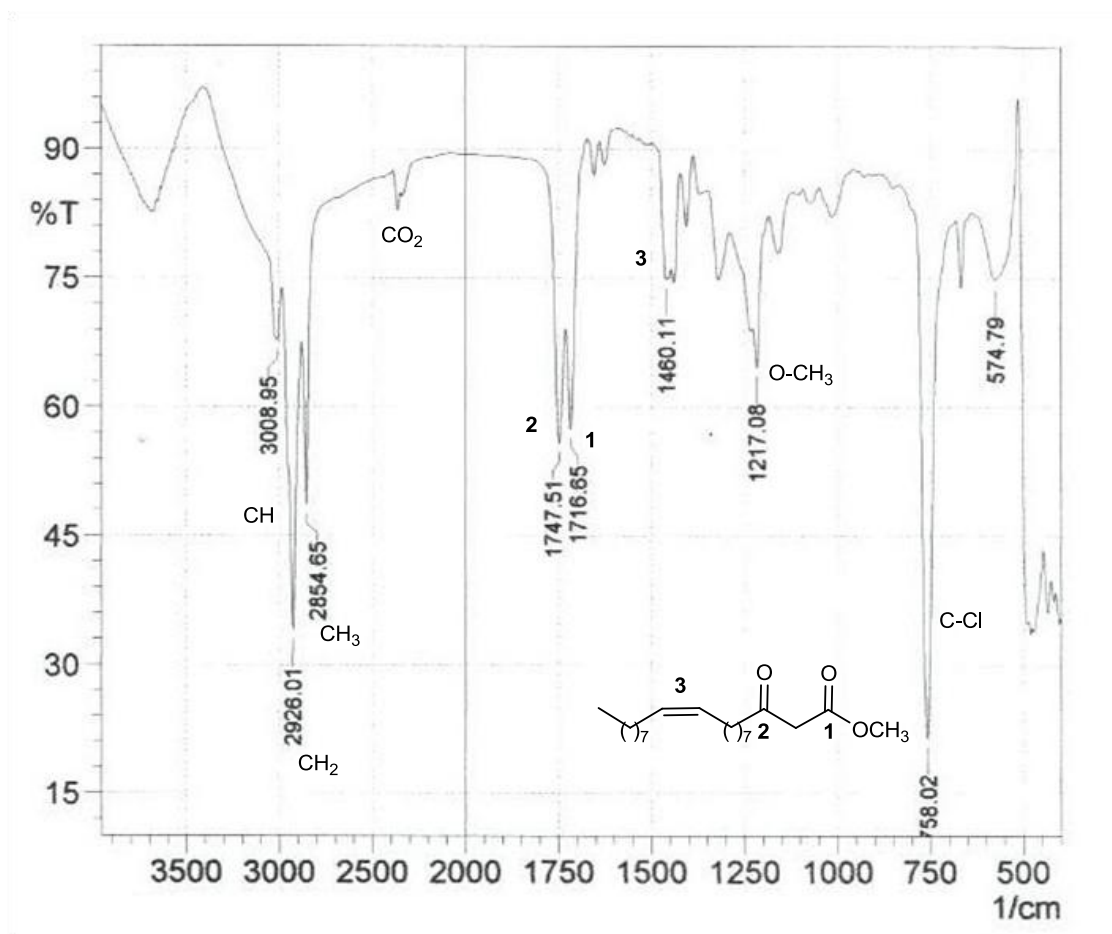
Figura 5.  $\beta$ -cetoésteres graxos obtidos.

## 4.2. Caracterização dos compostos $\beta$ -cetoésteres graxos

Para caracterizar as moléculas inéditas, foram realizadas análises espectroscópicas de RMN de Hidrogênio e Carbono, e espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com transformada de Fourier.

Conhecendo os deslocamentos químicos em RMN e as principais bandas no espectro de FTIR, foi possível a comprovação das estruturas esperadas.

Tem-se a seguir apresentados os dados e a discussão dos resultados obtidos para o  $\beta$ -cetoéster oléico (**4g**) (**Figura 6**). Neste caso, foram observadas as bandas 1747 e 1716  $\text{cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos respectivos das carbonilas do sistema 1,3-dicarbonílico. Em 1460  $\text{cm}^{-1}$  foi observado a banda referente à dupla ligação, em 1217  $\text{cm}^{-1}$  está presente à banda da ligação O-CH<sub>3</sub>, ligações CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, são representadas por estiramentos em 2926  $\text{cm}^{-1}$  e 2854  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente e CH sp<sup>2</sup> esta representado no estiramento em 3008  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>57</sup>



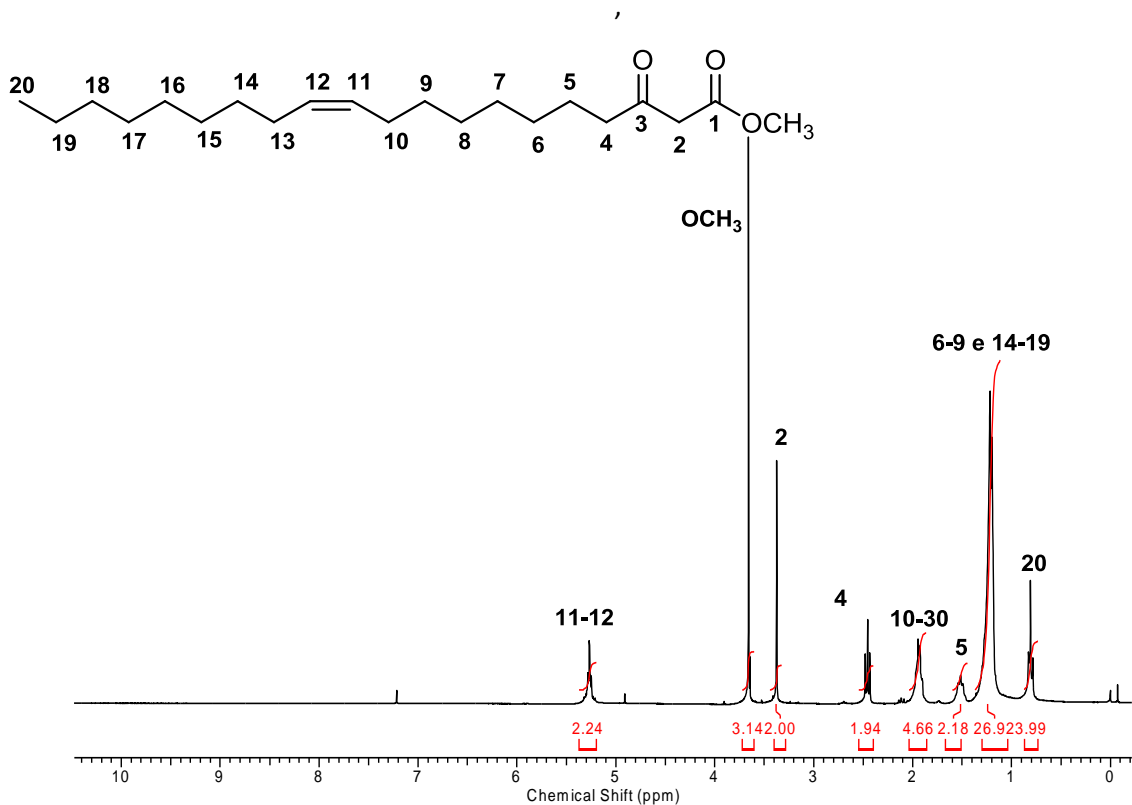
**Figura 6.** Espectro de FTIR do (11cis)-3-oxo-icos-11-enoato de metila (**4g**).

<sup>57</sup> Barbosa, L. C. A. Espectroscopia No Infravermelho. Viçosa-MG. Ed. Universidade Federal de Viçosa. 2011, 1<sup>a</sup> edição.

Observando o espectro de RMN de hidrogênio foi possível atribuir os sinais característicos do  $\beta$ -cetoéster oléico (**4g**) (**Figura 7**). Na região de 0,89 ppm foi possível observar o tripleto com integral de 3H referente aos hidrogênios da metila da extremidade da cadeia, em 1,24 ppm o multiplete de integral de 26H referente aos hidrogênios dos CH<sub>2</sub> da cadeia graxa, em 1,57 ppm tem-se um multiplete com integral de 2H dos hidrogênios do carbono *beta* a carbonila, em 1,97 ppm tem-se um multiplete com integral de 4H na região característica de hidrogênios alílicos, na região de 2,51 ppm tem-se um tripleto com integral de 2H dos hidrogênios *alfa* a carbonila, em 3,42 ppm, um singleto de integral 2H típico dos hidrogênios alfa as duas carbonilas, em 3,71 ppm tem-se o singleto com integral de 3H dos hidrogênios da metoxila e por fim em 5,32 ppm um multiplete de integral 2H referente aos hidrogênios vinílicos.<sup>58</sup>

---

<sup>58</sup> Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. Spectrometric Identification of Organic Compounds. New York. Ed. Wiley & Sons. 2005, 7ªedição.



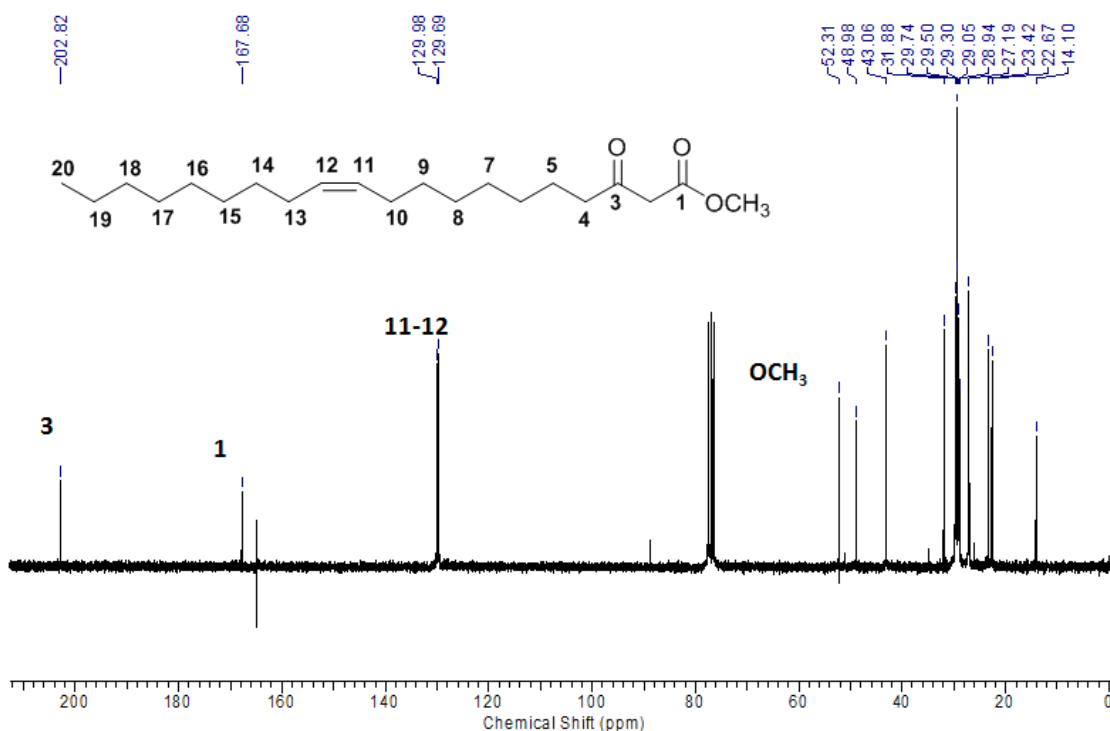
**Figura 7.** Espectro de RMN<sup>1</sup>H do (11*cis*)-3-oxo-icos-11-enoato de metila (**4g**).

No RMN de carbono (**Figura 8**) observaram-se o sinal na região de 14,5 ppm, característico do CH<sub>3</sub> terminal da cadeia, os sinais encontrados nas regiões de 23 a 30 ppm são referentes aos carbonos da cadeia graxa, os sinais característicos do β-cetoéster na região de 54 ppm relativo ao carbono da metoxila, os carbonos vinílicos em 129,5 e 131,3 ppm, e os carbonos de carbonila, na região de 168 ppm de éster e 203 ppm de cetona.<sup>50, 59, 60</sup>

<sup>59</sup> Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. Introdução a Espectroscopia. Bellingham. Ed. CENGAGE. **2010**, 1ªedição.

<sup>60</sup> Macomber, R. S. A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy. New York. Ed. Wiley & Sons. **1998**, Edição única.





**Figura 8.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C do (11*cis*)-3-oxo-icos-11-enoato de metila (**4g**).

Todos os outros  $\beta$ -cetoésteres obtidos apresentaram padrão de sinais semelhantes ao  $\beta$ -cetoéster **4g** para as análises espectroscópicas de RMN de Hidrogênio e Carbono e Infravermelho, sendo possível a comprovação das estruturas obtidas.

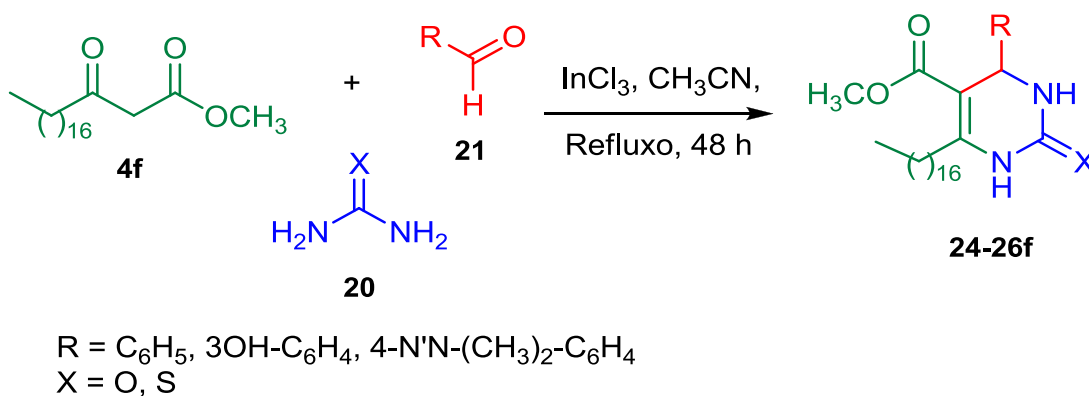
Os  $\beta$ -cetoésteres graxos inéditos na literatura obtidos foram caracterizados por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C e espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier, deste modo foi possível a elucidação da estrutura de cada um dos produtos obtidos

### 4.3. Aplicação dos $\beta$ -cetoésteres graxos, na síntese de Biginelli

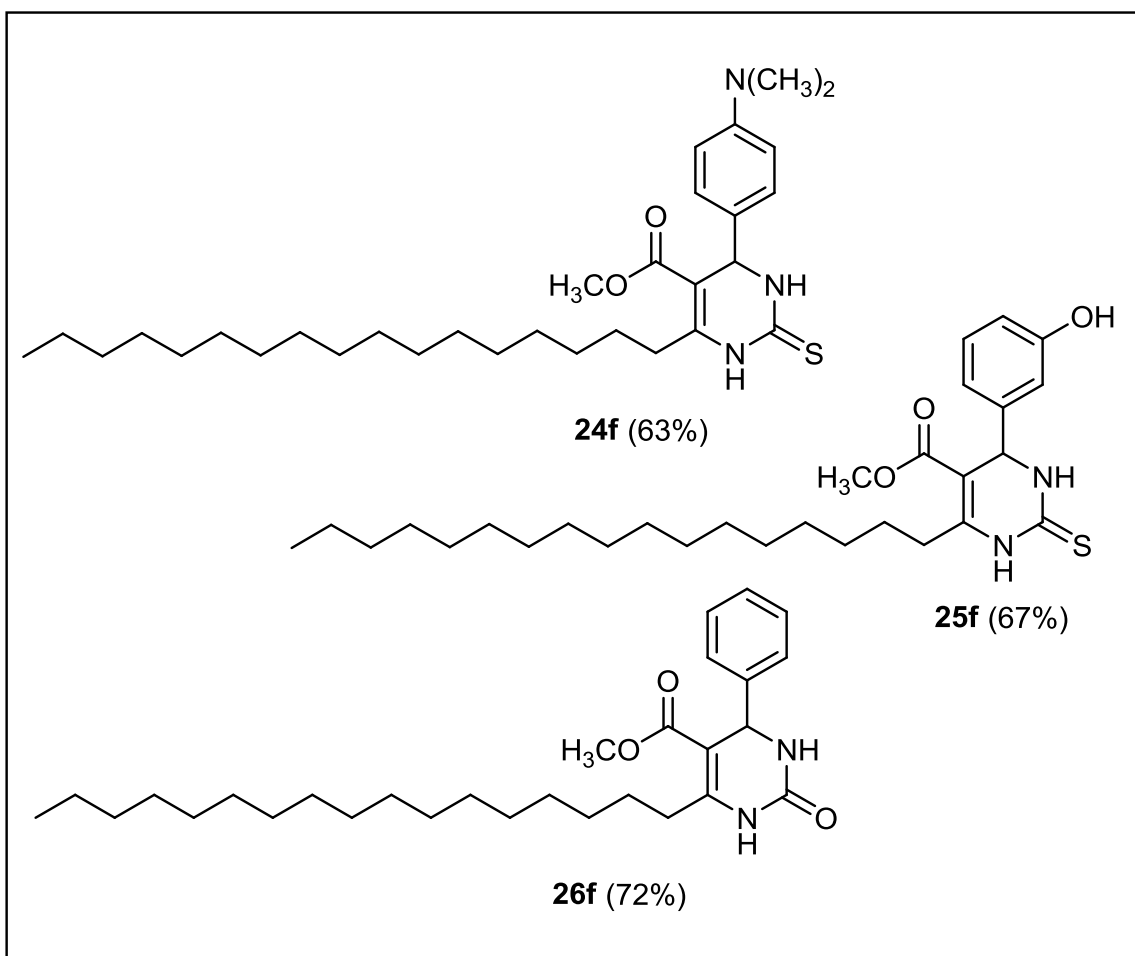
Após a obtenção dos  $\beta$ -cetoésteres graxos, foram realizados alguns testes para obtenção de diidropirimidinonas graxas 6-substituídas, esta reação foi

realizada usando um protocolo desenvolvido no grupo de acordo com Marinho.<sup>49</sup>

As DHPMs graxas foram obtidas a partir da reação multicomponente de Biginelli. Os produtos derivados do  $\beta$ -cetoéster **4f** (**Figura 9**) foram obtidos usando aldeídos aromáticos, ureia ou tioureia, na presença de cloreto de índio como catalisador (**Esquema 28**), obtendo-se rendimentos que variaram de 63-72%. Os compostos foram caracterizados por RMN<sup>1</sup>H.



**Esquema 28.** Síntese de DHPMs graxas 6-substituídas.



**Figura 9.** DHPMs graxas 6-substituídas obtidas.

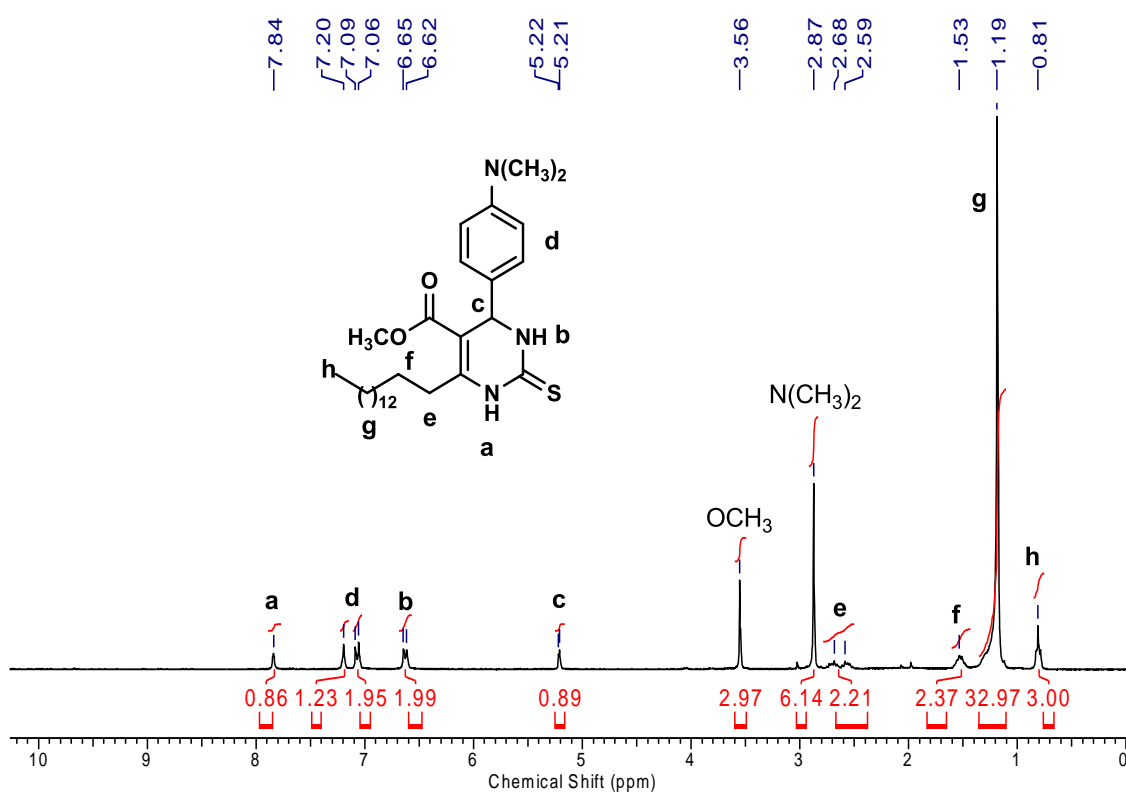
#### 4.4. Caracterização das DHPMs graxas.

A caracterização destes compostos foi realizada, com a finalidade de comprovar que é possível aplicar os  $\beta$ -cetoésteres sintetizados na reação de Biginelli. Para isso, foi realizado apenas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, visando comprovar a obtenção destes heterociclos.

Portanto, tem-se um exemplo, da DHPM esteárica, derivado do 4-dimetilaminobenzaldeído e da ureia (**Figura 10**).

Na região de 0,81 ppm foram observados os hidrogênios da metila terminal da cadeia graxa, em 1,19 ppm tem-se os hidrogênios dos CH<sub>2</sub> da cadeia graxa, em 1,53 ppm os hidrogênios homoalílicos, na região de 2,59 ppm

e 2,68 ppm foram observados os multipletos dos hidrogênios alílicos da diastereotópicos, este desdobramento devido a presença do centro assimétrico na molécula. Na região de 2,87 ppm foi observado o singlete das metilas ligadas ao nitrogênio ligado ao anel aromático, e em 3,56 ppm um singlete referente aos hidrogênios da metoxila, na região de 5,21 ppm um singlete referente ao hidrogênio benzílico, e em 6,62 ppm e 7,84 ppm foram observados os hidrogênios ligados ao nitrogênio do anel dihidropirimidinico e em 7,06 ppm e 7,20 ppm os sinais respectivos aos hidrogênios do anel aromático.



**Figura 10.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da DHPM 24f.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste trabalho foi realizada a síntese dos  $\beta$ -cetoésteres graxos **4a-k** com cadeias carbônicas provenientes de ácidos graxos. A síntese dos  $\beta$ -cetoésteres foi realizada através da reação de acilação do ácido do Meldrum com diferentes ácidos carboxílicos saturados e insaturados. Além disso, este trabalho relatou pela primeira vez, a síntese de novos  $\beta$ -cetoésteres graxos derivados dos ácidos oléico (*cis*-C18:1), elaídico (*trans*-C18:1), ricinoléico (*cis*-C18:1, 12-OH), linoléico (*cis,cis*-C18:2) e linolênico (*cis,cis,cis*-C18:3) que são ácidos graxos provenientes de fontes renováveis.

A otimização da metodologia para obtenção de  $\beta$ -cetoésteres graxos **4a-k**, foi realizada através de diferentes testes experimentais, concluindo que tanto as mudanças na estequiometria e na ordem de adição dos reagentes nos métodos A e B podem promover mudança significativa nos rendimentos.

Os  $\beta$ -cetoésteres sintetizados tiveram sua estrutura elucidada através de análises espectroscópicas de RMN de  $H^1$  e  $C^{13}$  e também FTIR.

Os  $\beta$ -cetoésteres graxos demonstraram que podem ser utilizados como material de partida para síntese de outros compostos de interesse, por exemplo, na reação multicomponente de Biginelli, como foi demonstrada neste trabalho, cuja reação levou a produção de diidropirimidinonas graxas 6-substituídas **24-26f**.

Após a conclusão deste trabalho, observou-se que é possível agregar valor a produtos partindo de matérias de baixo valor comercial, fazendo uso de métodos simples de síntese, com recurso renovável como, por exemplo, a síntese do  $\beta$ -cetoéster **4k** que foi obtido a partir do ácido ricinoléico proveniente da transesterificação seguida de hidrólise do óleo de mamona.

## 6. PERSPECTIVAS

Após a conclusão deste trabalho, tem-se como perspectivas obter diferentes DHPMs graxas 6-substituídas a partir dos  $\beta$ -cetoésteres graxos, e testar estes compostos acerca de sua atividade biológica, sabendo que estes compostos são extremamente importantes na Síntese Orgânica e também para Química Medicinal.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1. Materias e métodos

Neste trabalho, todos os reagentes e solventes utilizados no processo de síntese dos compostos, foram obtidos comercialmente. Os reagentes com exceção do ácido de Meldrum foram utilizados sem a necessidade de purificação prévia. Os solventes utilizados no processo de purificação foram purificados por destilação fracionada.

O processo sintético foi monitorado por Cromatografia em Camada Delgada em sílica gel Merck 60GF<sub>245</sub> e a purificação dos compostos foi realizada através de cromatografia em coluna utilizando como fase estacionaria sílica gel (ACROS 0,075-0,270 mm, 60A).

As análises espectroscópicas de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram realizadas em um aparelho Varian VNMRS, operando a 300 MHz para <sup>1</sup>H e 75 MHz para <sup>13</sup>C. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H apresentam deslocamentos químicos ( $\delta$ ) que são registrados em ppm e também as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hz.

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

### 7.2. Síntese dos $\beta$ -cetoésteres graxos 4a-k

**Método A:** (Síntese dos  $\beta$ -cetoésteres graxos **4a-j**) em um balão de fundo redondo de 25mL, adicionou 1 mmol do ácido graxo **1a-j**, 1,1 mmol do DCC, 0,1 mmol de DMAP, 2 mmol do ácido de Meldrum (**2**) e 3,6 mmol de piridina, e 15 mL de diclorometano em atmosfera de Nitrogênio (N<sub>2(g)</sub>). Depois de 24 h de reação foi obtido uma solução de cor rosa. O tratamento foi feito usando extração líquido-líquido em duas lavagens com solução 10% de HCl<sub>(aq)</sub> e uma lavagem com água, extraíndo-se a fase orgânica.

**Método B:** (Síntese dos  $\beta$ -cetoésteres graxos **4a-k**) em um balão de fundo redondo de 25mL usando 1 mmol do ácido graxo **1a-k**, 1,1 mmol do DCC, 0,1 mmol de DMAP e 10 mL de diclorometano, em atmosfera de

Nitrogênio ( $N_{2(g)}$ ), durante 30 min de reação a temperatura ambiente. Após foi adicionado com auxílio de um funil de adição de líquidos, 2 mmol do ácido de Meldrum (**2**) e 3,6 mmol de piridina, com 5 mL de diclorometano. Depois de 24 h de reação foram obtidos uma solução de cor rosa. O tratamento foi feito usando extração líquido-líquido em duas lavagens com solução 10% de  $HCl_{(aq)}$  e uma lavagem com água, extraíndo-se a fase orgânica.

As fases orgânicas dos respectivos métodos A e B foram secas com  $Na_2SO_4(s)$  e o produto (bruto) presente na fase orgânica foi levado à rota-evaporador. O bruto tratado foi colocado na presença de 15 mL de álcool metílico, 3-5 gotas de ácido sulfúrico (98% pureza). Após 24 h, a reação foi evaporada. O tratamento final foi feito com lavagem de água e diclorometano como solvente orgânico, a fase orgânica foi seca com  $Na_2SO_4(s)$  e em seguida evaporada, obtendo o bruto da reação.

Na etapa de purificação, usou-se cromatografia em coluna, com sílica-gel 70-270  $\mu m$ , altura de 22 cm, diâmetro 3 cm, 80-90 g de sílica para aproximadamente 700 mg de bruto, usa-se como solventes para fase móvel hexano e éter dietílico, em relação 97% e 3% respectivamente.

## 7.2. Obtenção do ácido ricinoléico 1k

Para obter o ácido ricinoléico (**1k**), reagente usado na síntese de  $\beta$ -cetoéster-ricinoléico (**4k**), foi realizado a reação de transesterificação do triglicerídeo usando 1% (m/m) de KOH em metanol em refluxo, para obter o ricinoleato de metila.

Este por sua vez foi purificado por meio de cromatografia usando sílica-gel, 70-279  $\mu m$  e com fase móvel hexano e acetato de etila. 70-30% respectivamente.



A hidrólise do ricinoleato de metila, foi realizada, seguindo protocolo de Duarte<sup>61</sup>. Em um balão usa-se 200 g do ricinoleato de metila, e 400 mL de solução em etanol e 40 g de KOH, a reação ocorre em refluxo por 4 h.

Posteriormente foi realizada a lavagem com 1 L de HCl<sub>(aq)</sub> 10%(m/m) em um funil de decantação usando hexano como fase orgânica. Em seguida, a fase orgânica é separada e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4(s)</sub> e o ácido ricinoléico (**1k**) foi isolado após evaporação do hexano com auxílio de um rota-evaporador.<sup>62</sup>

### 7.3. Síntese de Biginelli, aplicação dos $\beta$ -cetoésteres graxos

A obtenção das DHPMs foi realizada em um balão de 25 mL, adicionados  $\beta$ -cetoésteres-graxo **4f**, 1 mmol; o aldeído aromático 2 mmol; a ureia ou tioureia, 3 mmol; e 0,2 mmol de cloreto de índio, como catalisador e como solvente, 15 mL de acetonitrila, a reação ocorreu em um período de 48 h em refluxo (80°C). Após o início da reação observou-se a formação de um precipitado.

Após o término da reação, um sólido foi obtido e depois de lavado com acetonitrila gelada, em seguida o sólido foi filtrado, após a secagem do filtro a massa do produto foi quantificada.

---

<sup>61</sup> Duarte, R. C. Síntese de *N*-acilaminoácidos graxos e derivados: Estudo das propriedades gelificantes. 2011. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande. 2011.

<sup>62</sup> Borosotti, G.; Guglielmetti, G.; Spera, S.; Battistel, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10219.

## 7.4. Dados espectroscópicos dos $\beta$ -cetoésteres graxos

### 3-oxo-octanoato de metila (4a)

Aspecto: líquido incolor. Rendimento: 78%. RMN<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 0,85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J=6,0$ Hz), 1,22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,52 (t, 2H, CH<sub>2</sub>  $\beta$ -carbonila,  $J=6,0$ Hz), 2,51 (t, 2H, CH<sub>2</sub>  $\alpha$ -carbonila,  $J=6,0$ Hz), 3,42 (s, 2H, CH<sub>2</sub> bis- $\alpha$ -carbonila), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

### 3-oxo-icosanoato de metila (4f)

Aspecto: sólido branco. Ponto de fusão: 54 °C. Rendimento: 84%. RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 0,88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J=6,0$ Hz), 1,22 (m, 30H, CH<sub>2</sub>), 1,52 (t, 2H, CH<sub>2</sub>  $\beta$ -carbonila,  $J=6,0$ Hz), 2,51 (t, 2H, CH<sub>2</sub>  $\alpha$ -carbonila,  $J=6,0$ Hz), 3,42 (s, 2H, CH<sub>2</sub> bis- $\alpha$ -carbonila), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

### (11*cis*)-3-oxo-icos-11-enoato de metila (4g)

Aspecto: óleo incolor. Rendimento: 81%. FTIR (cm<sup>-1</sup>) (filme): 3009, 2926, 2854, 1747, 1460, 1217. RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 0,86 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J=6,0$ Hz), 1,26 (m, 20H, CH<sub>2</sub>), 1,57 (t, 2H, CH<sub>2</sub>  $\beta$ -carbonila,  $J=6,0$ Hz), 1,99 (m, 4H, CH<sub>2</sub> alílicos), 2,51 (t, 2H, CH<sub>2</sub>  $\alpha$ -carbonila,  $J=6,0$ Hz), 3,42 (s, 2H, CH<sub>2</sub> bis- $\alpha$ -carbonila), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,32 (m, 2H, CH vinílicos). RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 14.0, 22.6, 23.4, 24.2, 27.1, 27.2, 28.9, 29.0, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.8, 43.0, 48.9, 52.3, 129.6, 129.9, 167.6, 202.8.

**(11*trans*)-3-oxo-icos-11-enoato de metila (4h)**

Aspecto: sólido branco. Ponto de fusão: 34°C. Rendimento: 78%. FTIR (cm<sup>-1</sup>) (filme): 3020, 2928, 2854, 1745, 1716, 1417, 1225. RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 0,89 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=6,0Hz), 1,29 (m, 20H, CH<sub>2</sub>), 1,59 (m, 2H, CH<sub>2</sub> β-carbonila), 1,96 (m, 4H, CH<sub>2</sub> alílicos), 2,50 (t, 2H, CH<sub>2</sub> α-carbonila, *J*=6,0Hz), 3,42 (s, 2H, CH<sub>2</sub> bis-α-carbonila), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,38 (m, 4H, 4CH vinílicos). RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 14.1, 22.6, 23.4, 28.9, 29.0, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 32.5, 32.6, 43.1, 49.0, 52.3, 130.2, 130.5, 167.7, 202.9.

**(11*cis*,14*cis*)-3-oxo-icosa-11,14-dienoato de metila (4i)**

Aspecto: óleo incolor. Rendimento: 79%. FTIR (cm<sup>-1</sup>) (filme): 3014, 2927, 2856, 1747, 1716, 1462, 1438, 1215. RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 0,90 (t 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=6,0Hz), 1,33 (m, 14H, CH<sub>2</sub>), 1,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub> β-carbonila), 2,05 (q, 4H, CH<sub>2</sub> alílicos, *J*=6,0Hz), 2,54 (t, 2H, CH<sub>2</sub> α-carbonila, *J*=6,0Hz), 2,77 (t, 2H, CH<sub>2</sub> bis-alílico, *J*=6,0Hz), 3,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub> bis-α-carbonila), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,35 (m, 4H, 4CH vinílicos). RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 14.0, 22.5, 23.3, 25.5, 27.1, 28.9, 29.0, 29.2, 29.3, 29.5, 31.4, 43.0, 48.9, 52.3, 127.8, 128.0, 129.9, 130.1, 167.6, 202.8.

**(11*cis*,14*cis*,17*cis*)-3-oxo-icosa-11,14,17-trienoato de metila (4j)**

Aspecto: óleo incolor. Rendimento: 80%. FTIR (cm<sup>-1</sup>) (filme): 3455, 2931, 2857, 1746, 1709, 1435, 1312, 1258, 1161, 1075. RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 0,90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=7,5Hz), 1,22 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub> β-carbonila), 1,98 (m, 4H, CH<sub>2</sub> alílicos), 2,46 (t, 2H, CH<sub>2</sub> α-carbonila, *J*=7,5Hz), 2,73 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub> bis-alílico, *J*=6,0Hz), 3,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub> bis-α-carbonila), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,41 (m, 6H, CH vinílicos). RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 14.2, 20.4, 23.3, 25.4, 25.5, 27.1, 28.9, 29.0, 29.2, 29.5, 42.9, 48.9, 52.2, 127.0, 127.6, 128.1, 128.2, 130.1, 131.8, 167.7, 202.8.

**(14*R*,11*cis*)-14-hidroxi-3-oxo-icos-11-enoato de metila (4k)**

Aspecto: óleo incolor viscoso. Rendimento: 69%. FTIR (cm<sup>-1</sup>) (filme): 3489, 3018, 2929, 2856, 1737, 1714, 1438, 1215. RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 0,91 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,32 (m, 20H, 10CH<sub>2</sub>), 1,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub> β-carbonila), 2,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub> alílicos), 2,16 (m, 2H, CH<sub>2</sub> alílico-α-OH), 2,54 (s, 2H, CH<sub>2</sub> α-carbonila), 3,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub> bis-α-carbonila), 3,52 (s, 3H, CH<sub>3</sub> metoxila), 5,45 (m, 2H, 2CH vinílicos), 5,62 (m, 1H, 1OH). RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 14,7 (CH<sub>3</sub>), 22,3-37,4 (9CH<sub>2</sub>), 41,7 (CH<sub>2</sub>), 43,7 (CH<sub>2</sub>), 44,4 (CH<sub>2</sub>), 49,6 (CH<sub>2</sub>), 52,9 (CH<sub>2</sub>), 53,2 (OCH<sub>3</sub>), 72,1 (CHOH) 125,8 (CH), 133,9 (CH), 167,5 (C), 203,5 (C).

**7.4.1. Dados espectroscópicos das DHPMs-graxas.**

**4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-octadecil-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de metila (24f)**

Aspecto: sólido amarelo. Ponto de fusão: 112°C. Rendimento: 63%. RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 0,81 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,19 (m, 28H, CH<sub>2</sub>), 1,53 (m, 2H, CH<sub>2</sub> alílico), 2,59-2,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,87 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,56 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,21 (s, 1H, CH), 7,06-7,20 (m, 4H, CH aromático), 6,65-7,84 (m, 2H, 2NH).

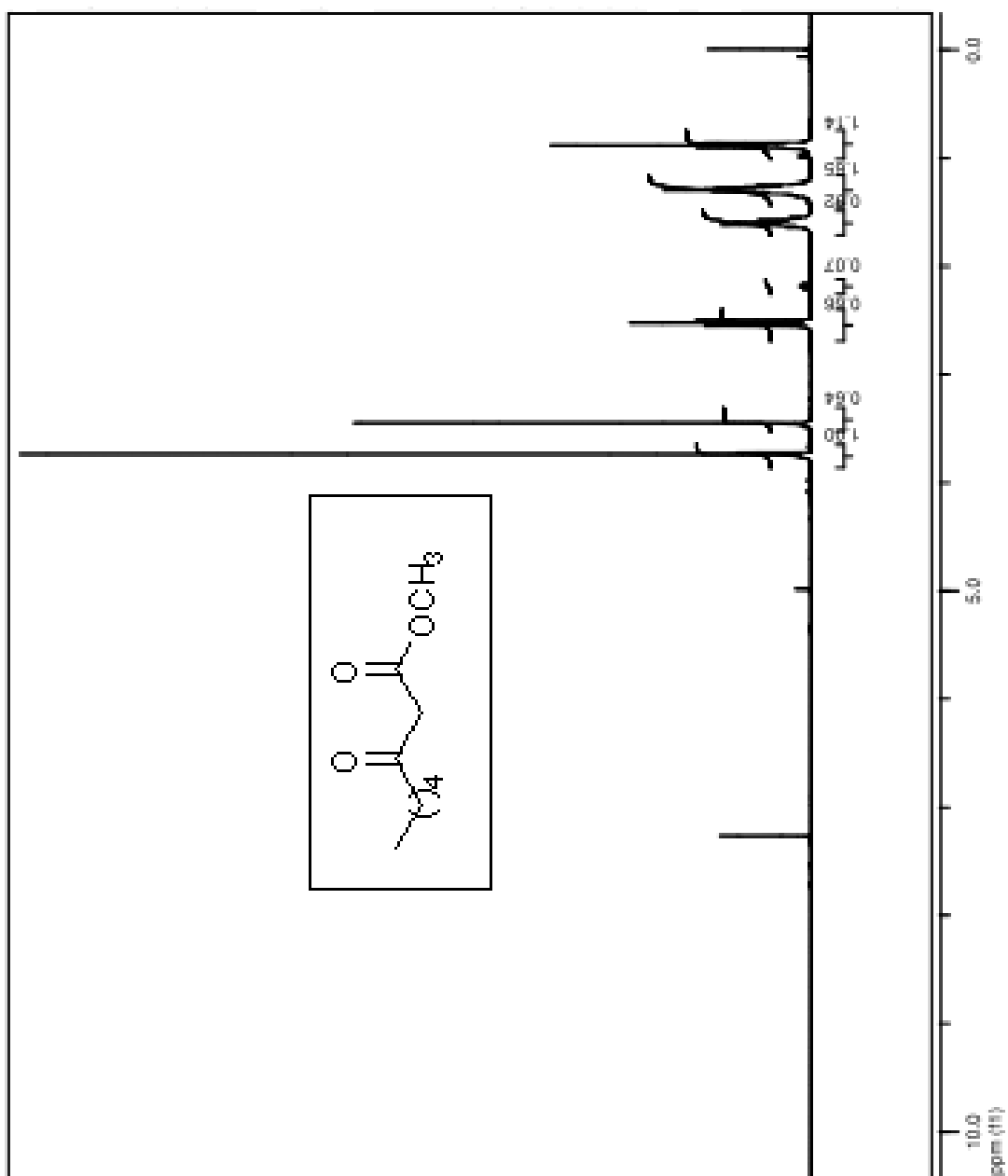
**6-octadecil-4-(3-hidroxifenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metila (25f)**

Aspecto: sólido amarelo. Ponto de fusão: 116°C. Rendimento: 72%. RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,36 (m, 28H, CH<sub>2</sub>), 1,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub> alílico), 2,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,91 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,15 (s, 1H, CH), 7,08-7,31 (m, 4H, CH aromático), 6,71-7,89 (m, 2H, 2NH).

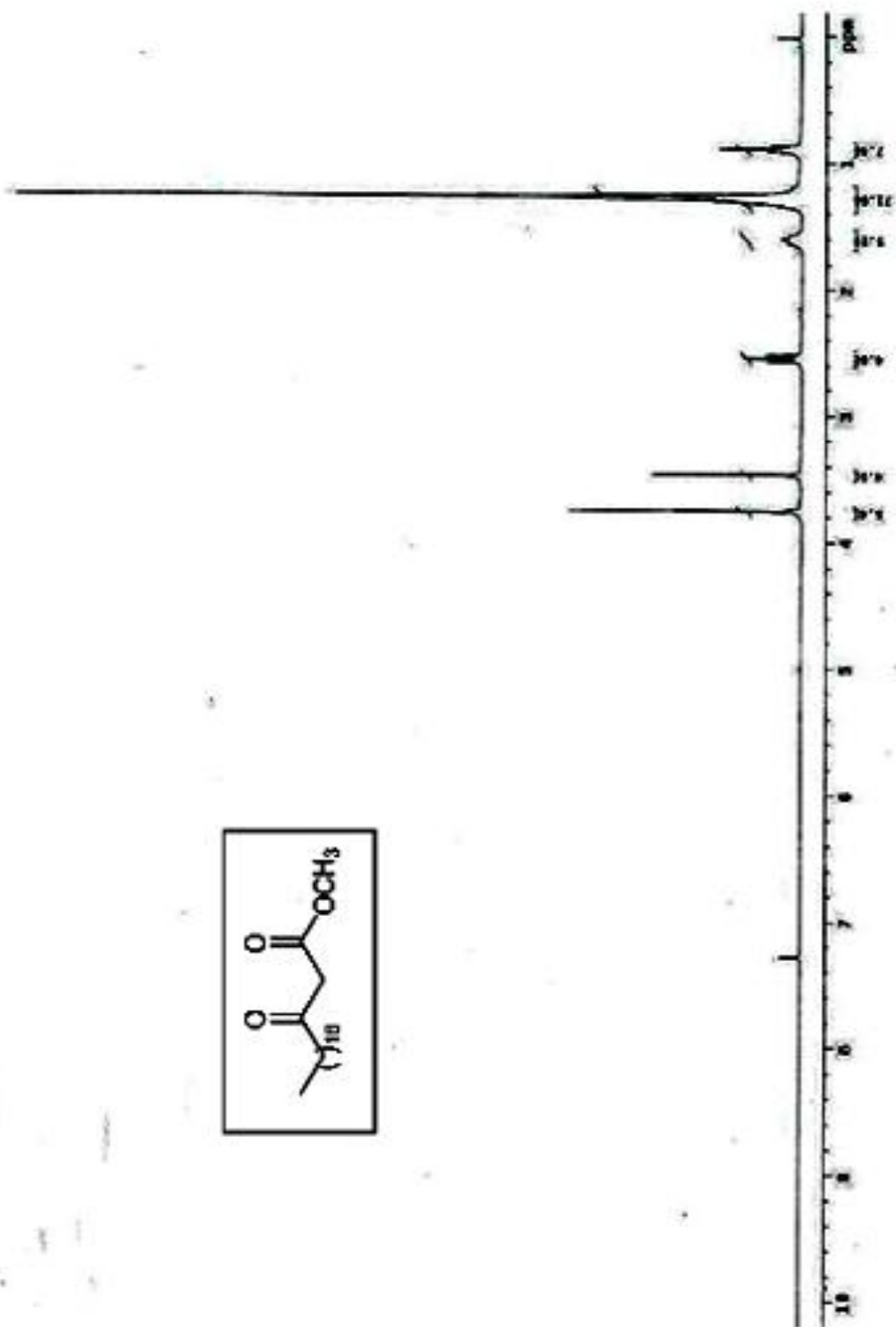
**6-octadecil-4-fenil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metila (26f)**

Aspecto: sólido branco. Ponto de fusão: 107 °C Rendimento: 67%. RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 0,91 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,30 (m, 28H, CH<sub>2</sub>), 1,54 (m, 2H, CH<sub>2</sub> homo-alílico), 2,73 (m, 2H, CH<sub>2</sub> alílico), 3,51 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,39 (m, 1H, CH), 7.58-7,21 (m, 4H, CH aromático), 6,78-7,91 (m, 2H, NH).

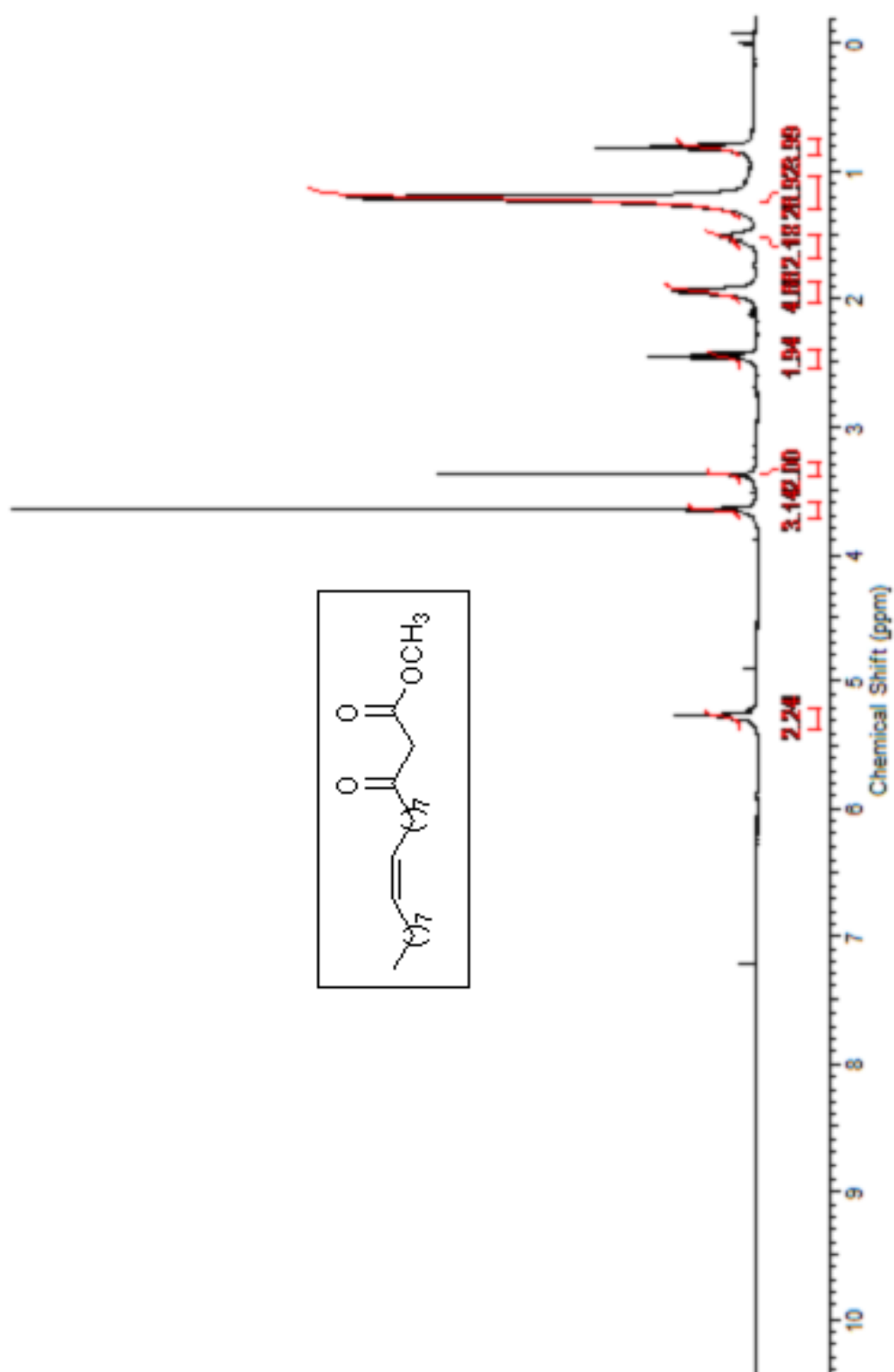
## 7.5. Espectros dos $\beta$ -cetoésteres graxos.



**Espectro 1.** RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $\beta$ -cetoéster capríco (4a).

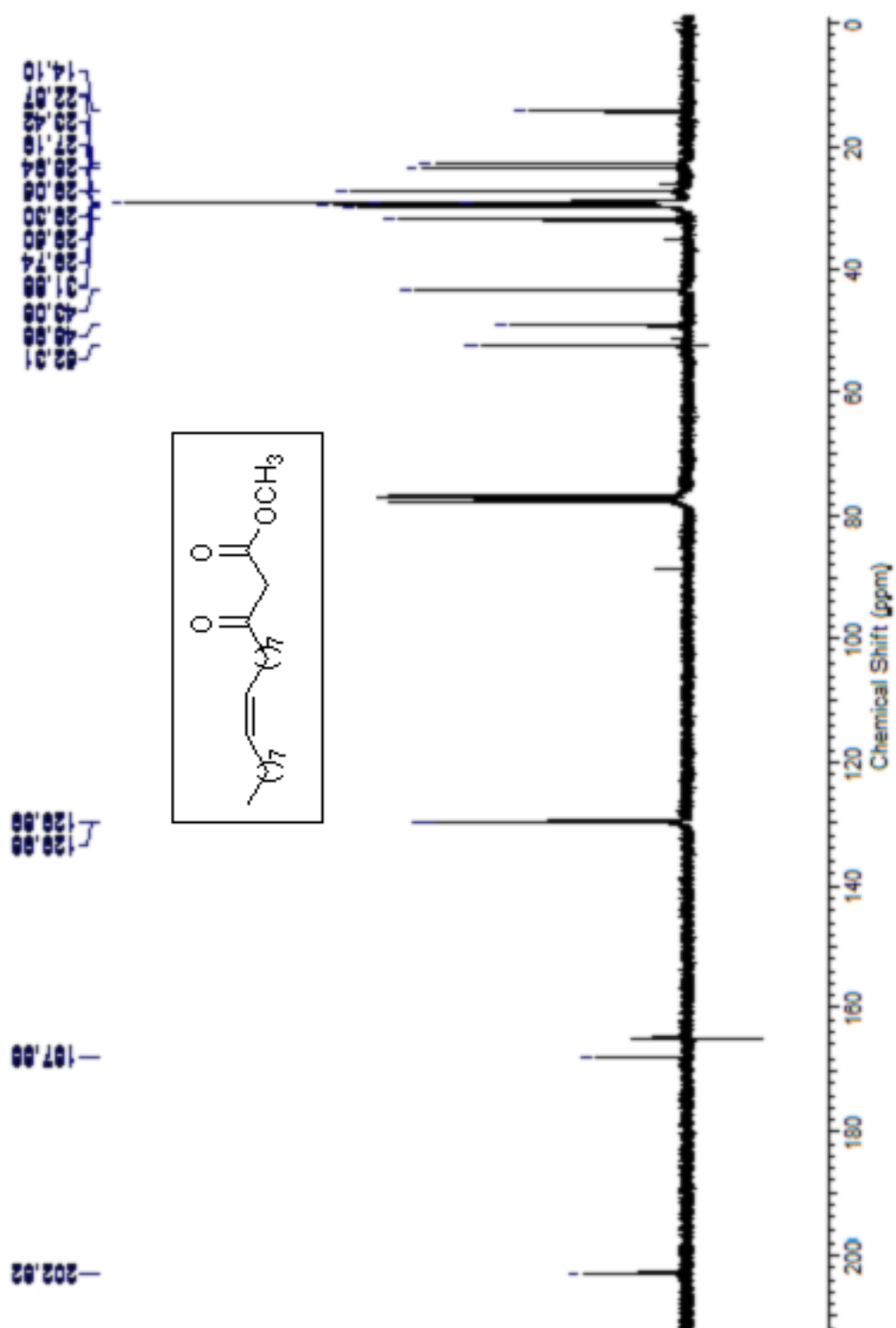


**Espectro 2.** RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do β-cetoéster esteárico (4f).

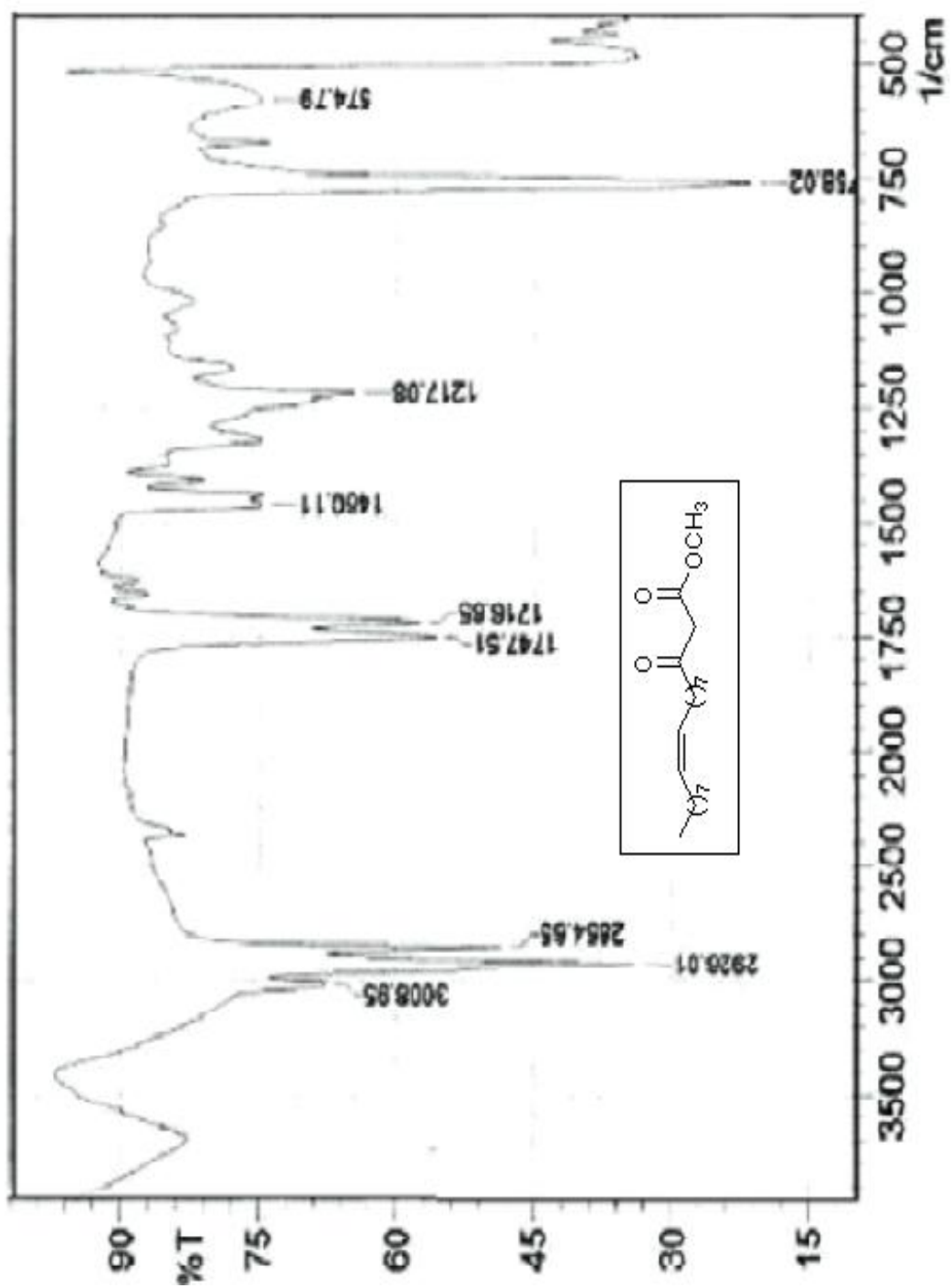


**Espectro 3.** RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do β-cetoéster oléico (4g).

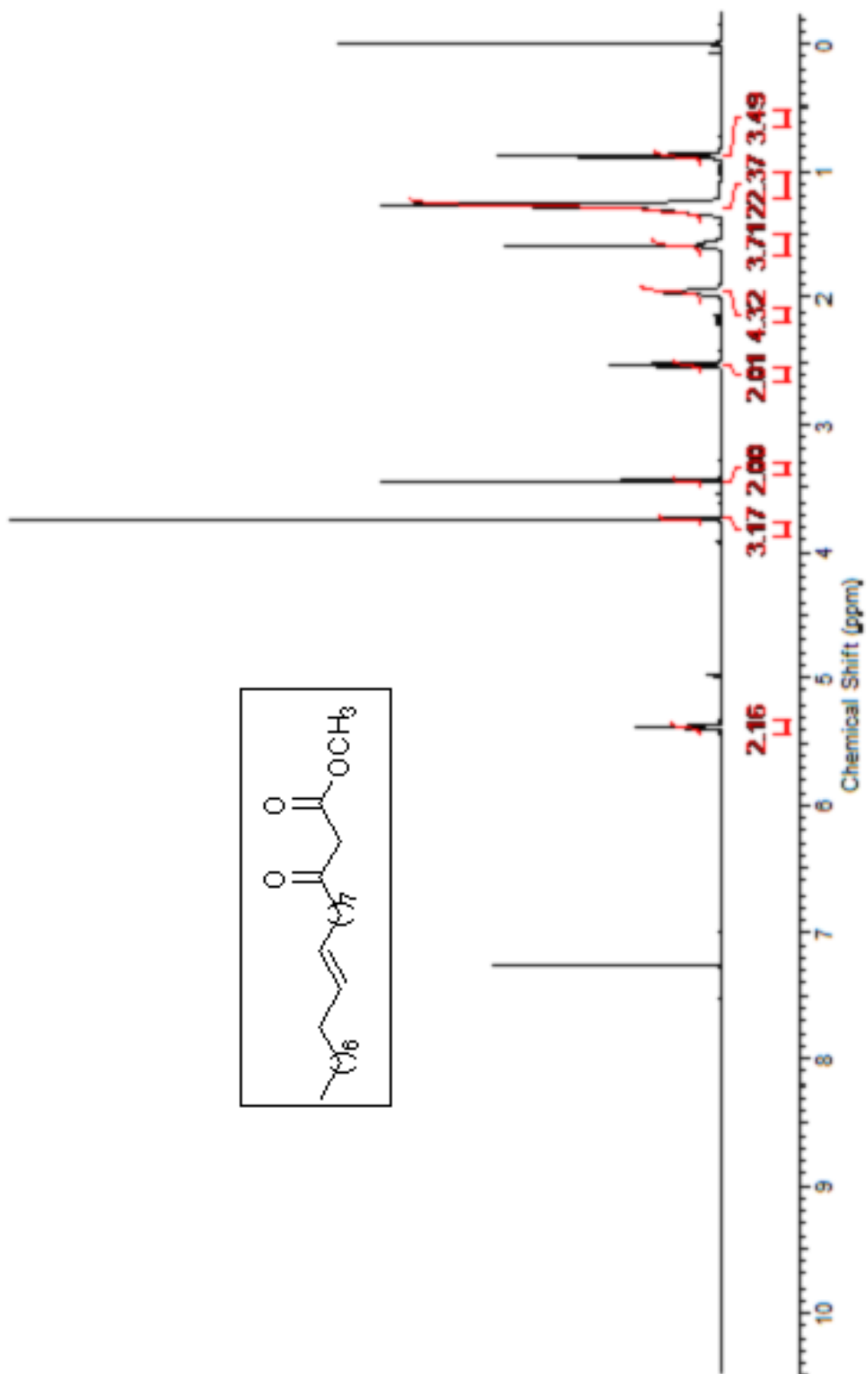




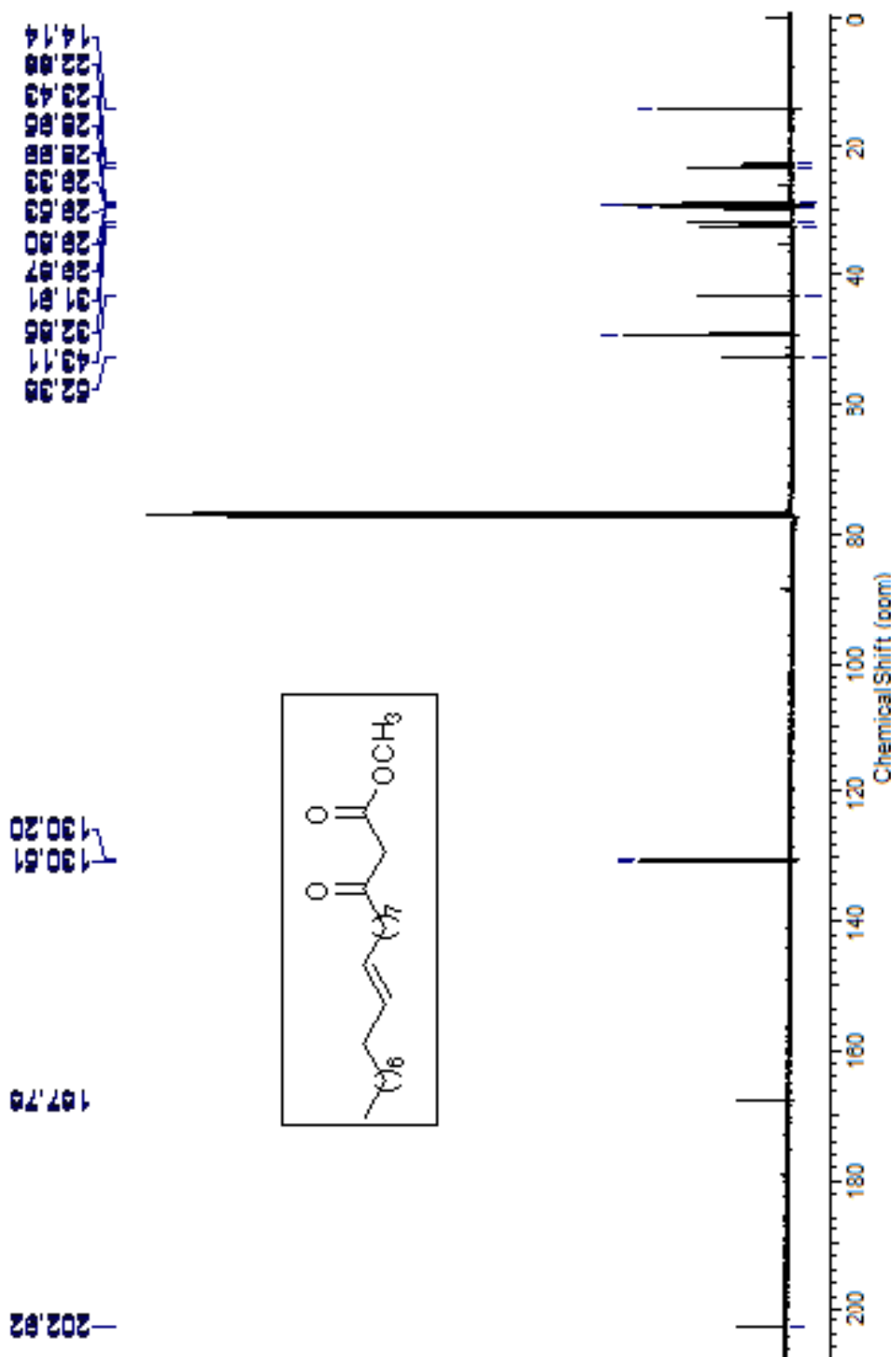
Espectro 4. RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $\beta$ -cetoéster oléico (**4g**).



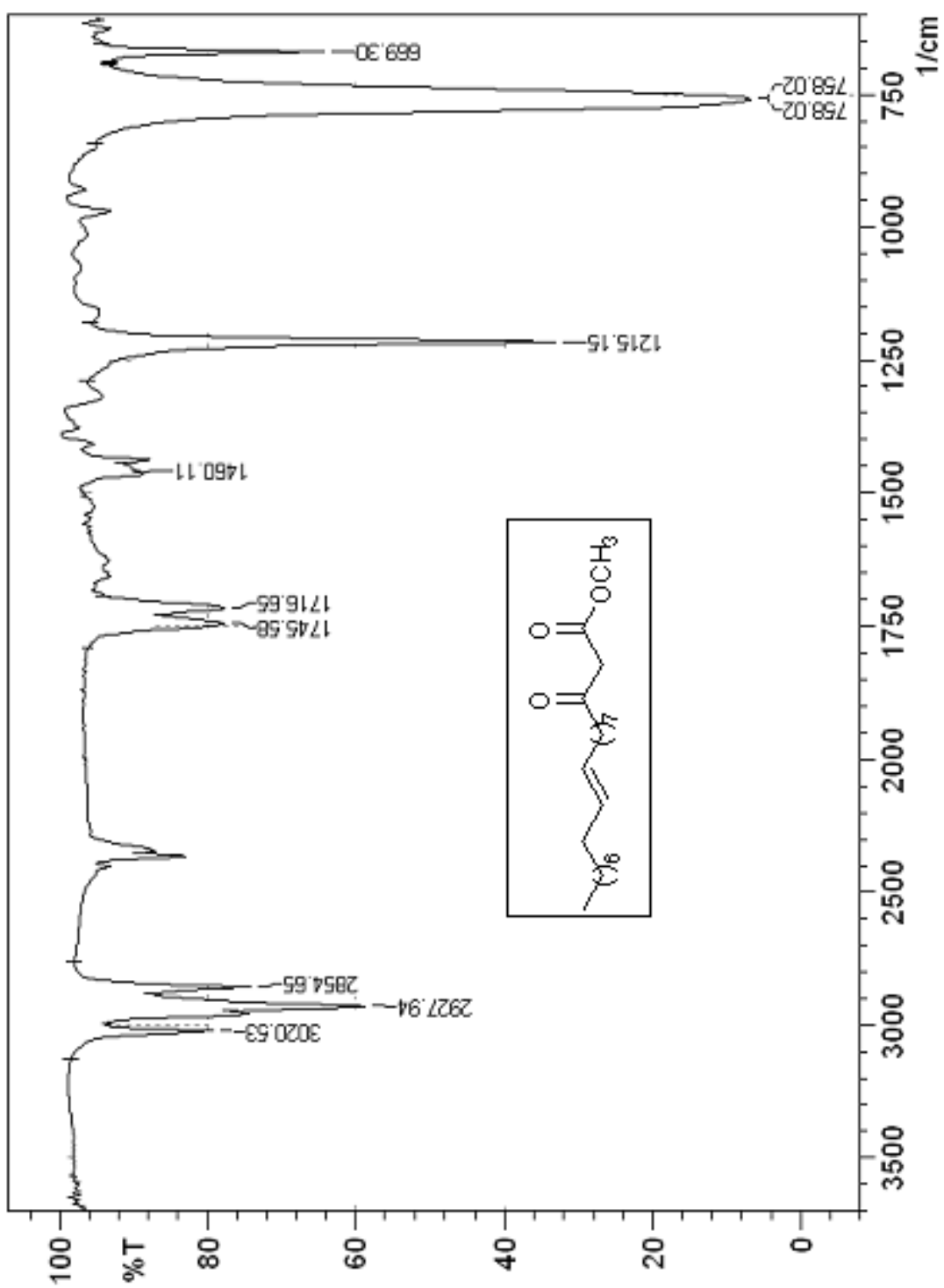
Espectro 5. FTIR do  $\beta$ -cetoéster oléico (4g).



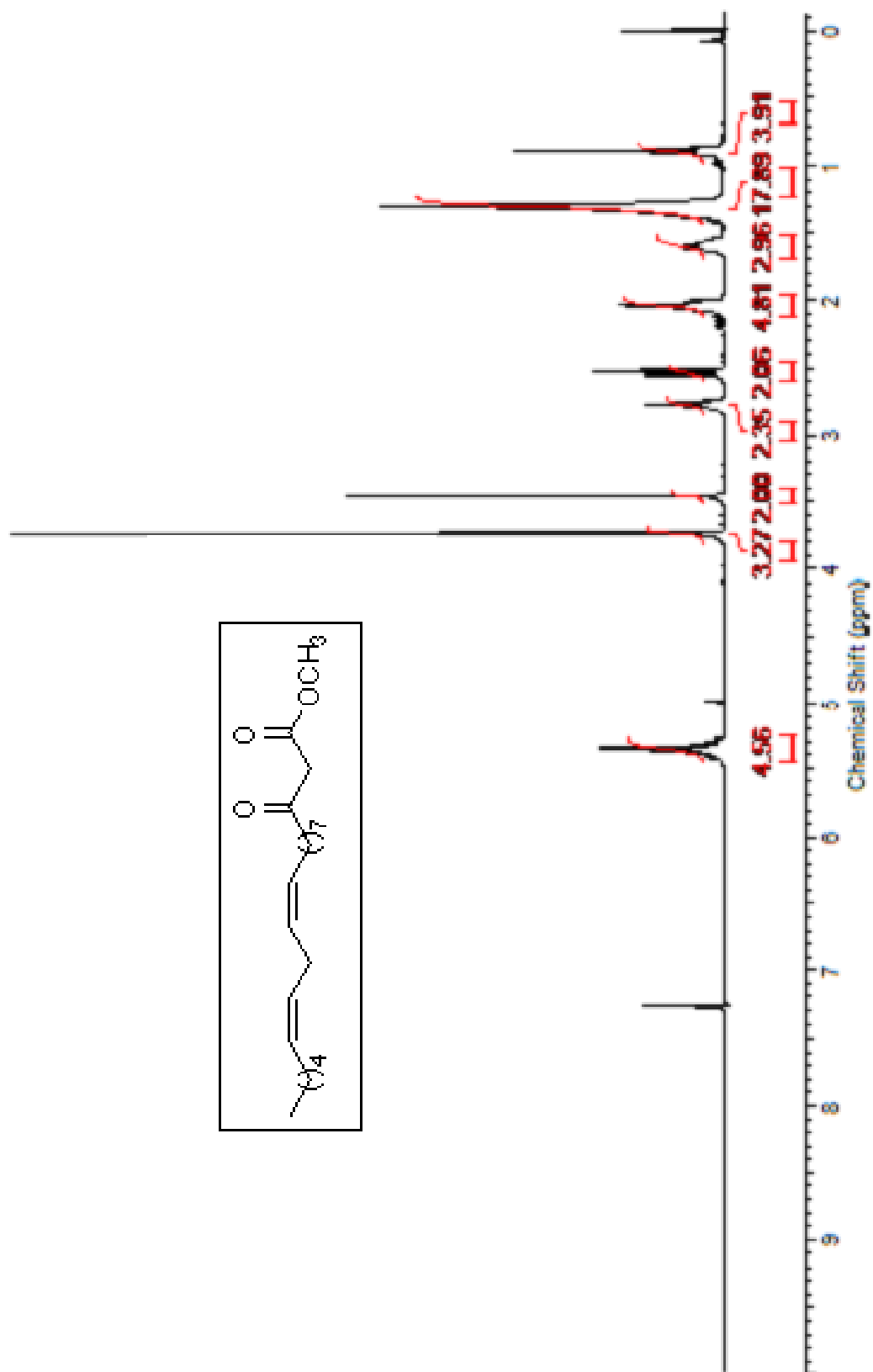
**Espectro 6.** RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $\beta$ -cetoéster eláidico (4h).



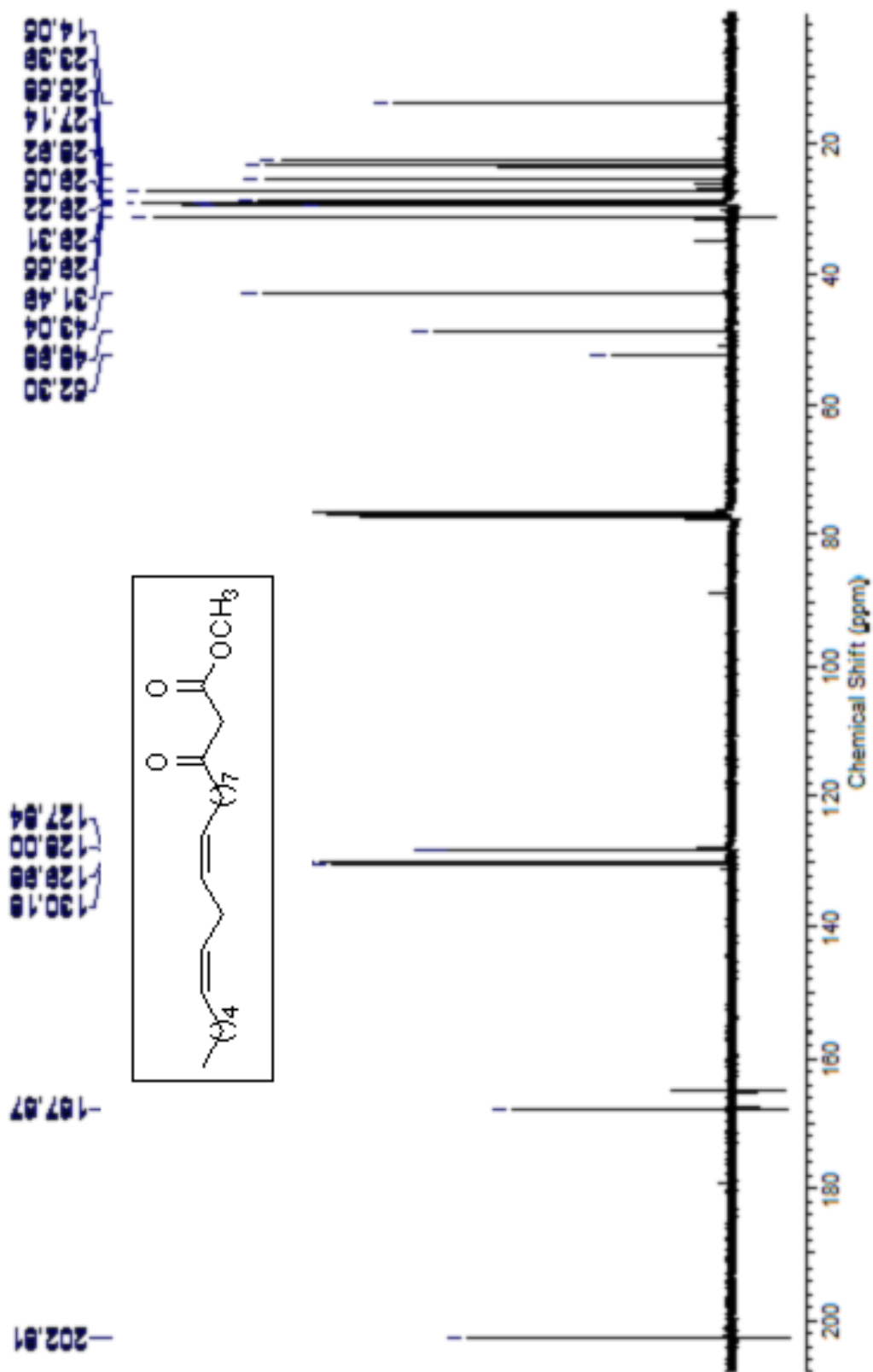
**Espectro 7.** RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do β-cetoéster eláidico (4h).



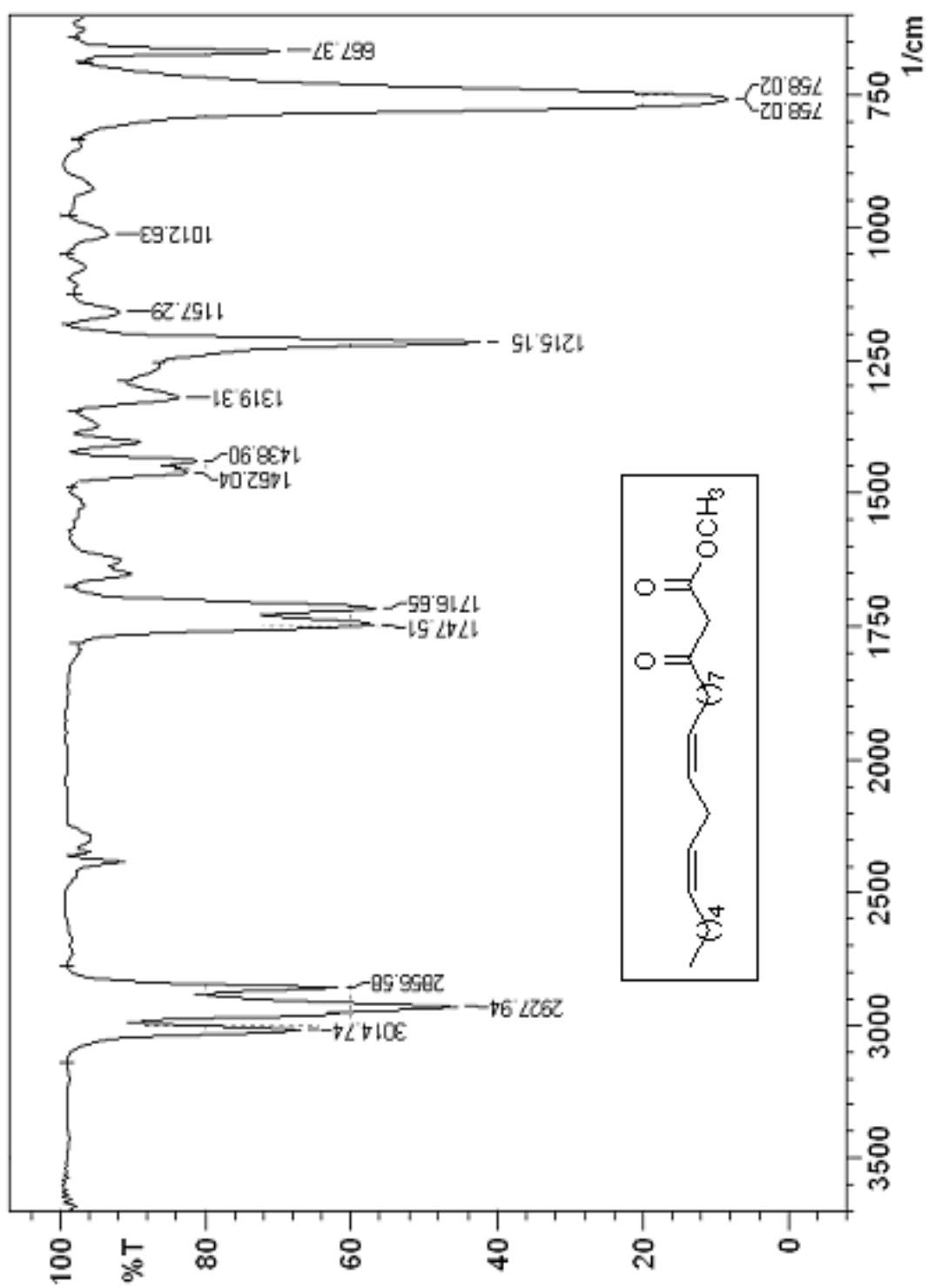
**Espectro 8.** FTIR do  $\beta$ -cetoéster eláidico (4h).



**Espectro 9.** RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do β-cetoéster linoléico (4i).

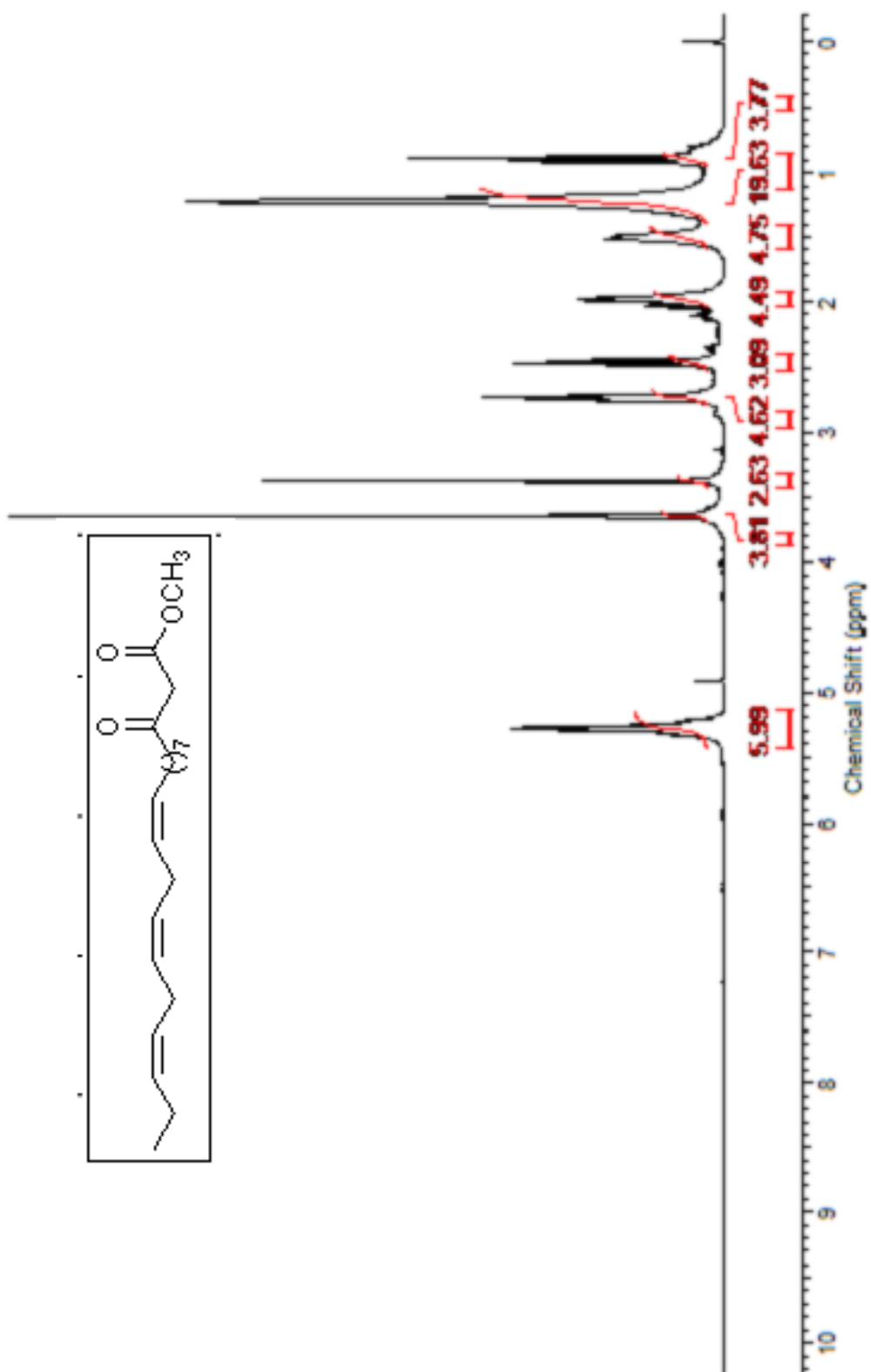


**Espectro 10.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $\beta$ -cetoéster linoléico (**4i**).

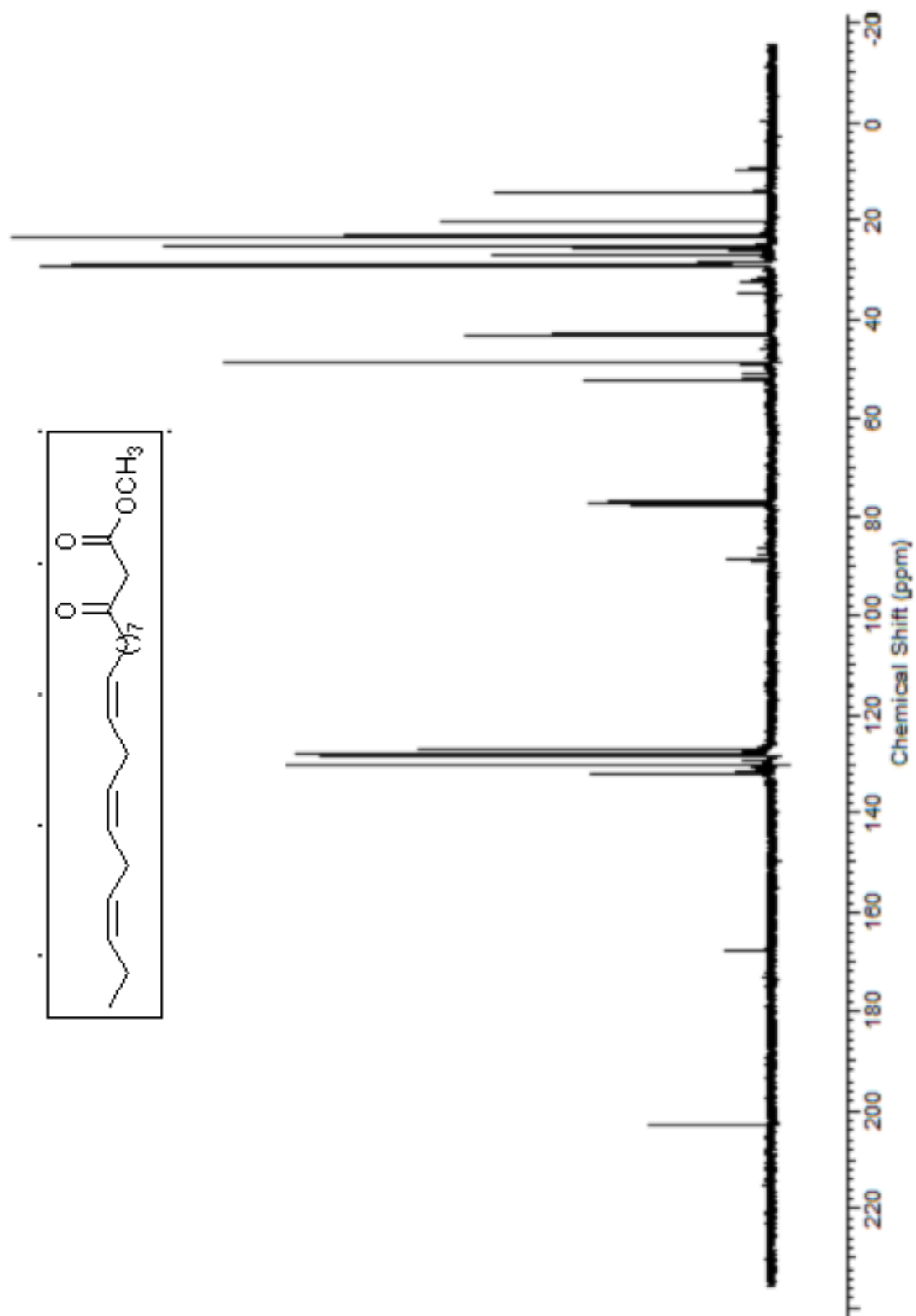


**Espectro 11.** FTIR do  $\beta$ -cetoéster linoléico (4i).

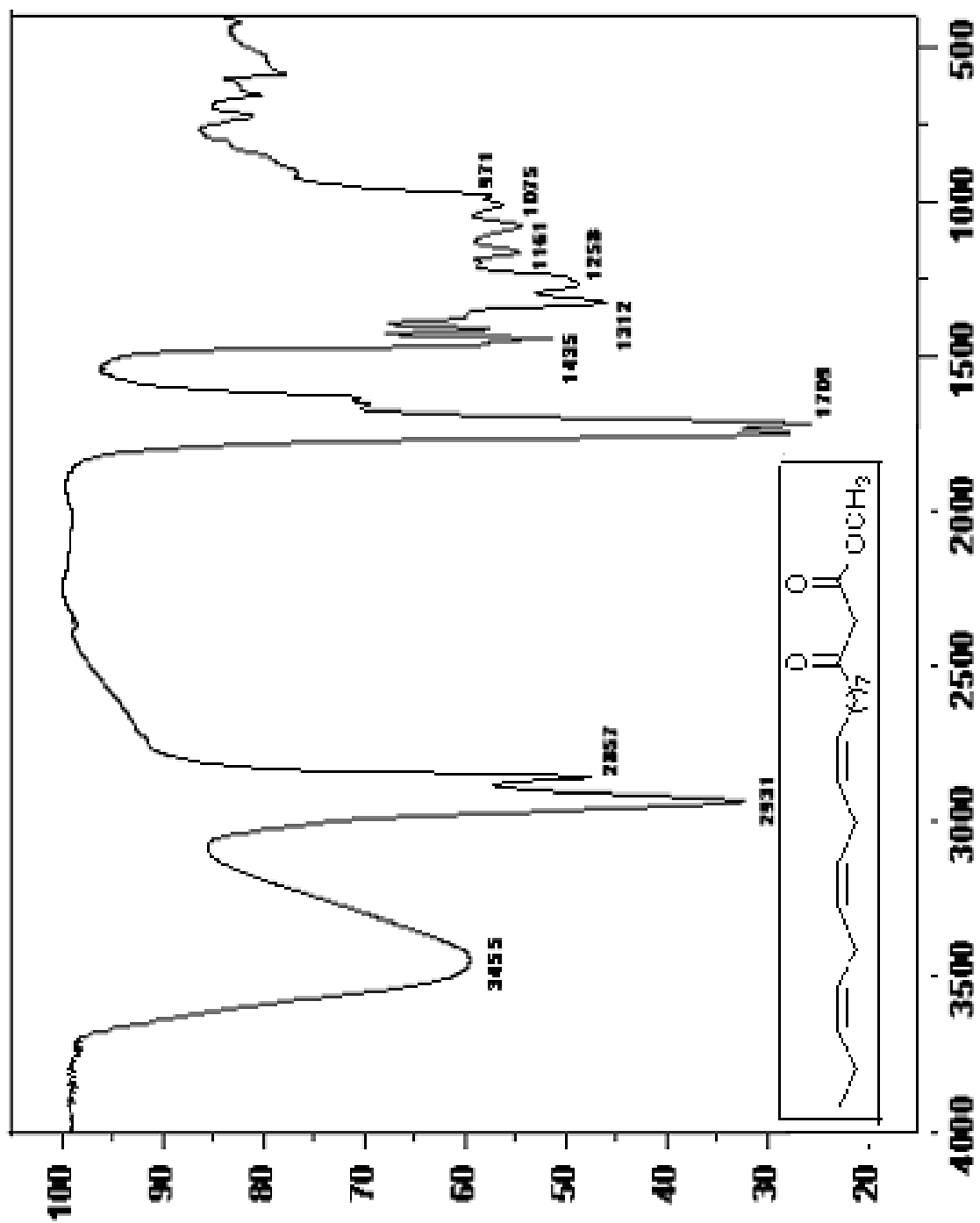




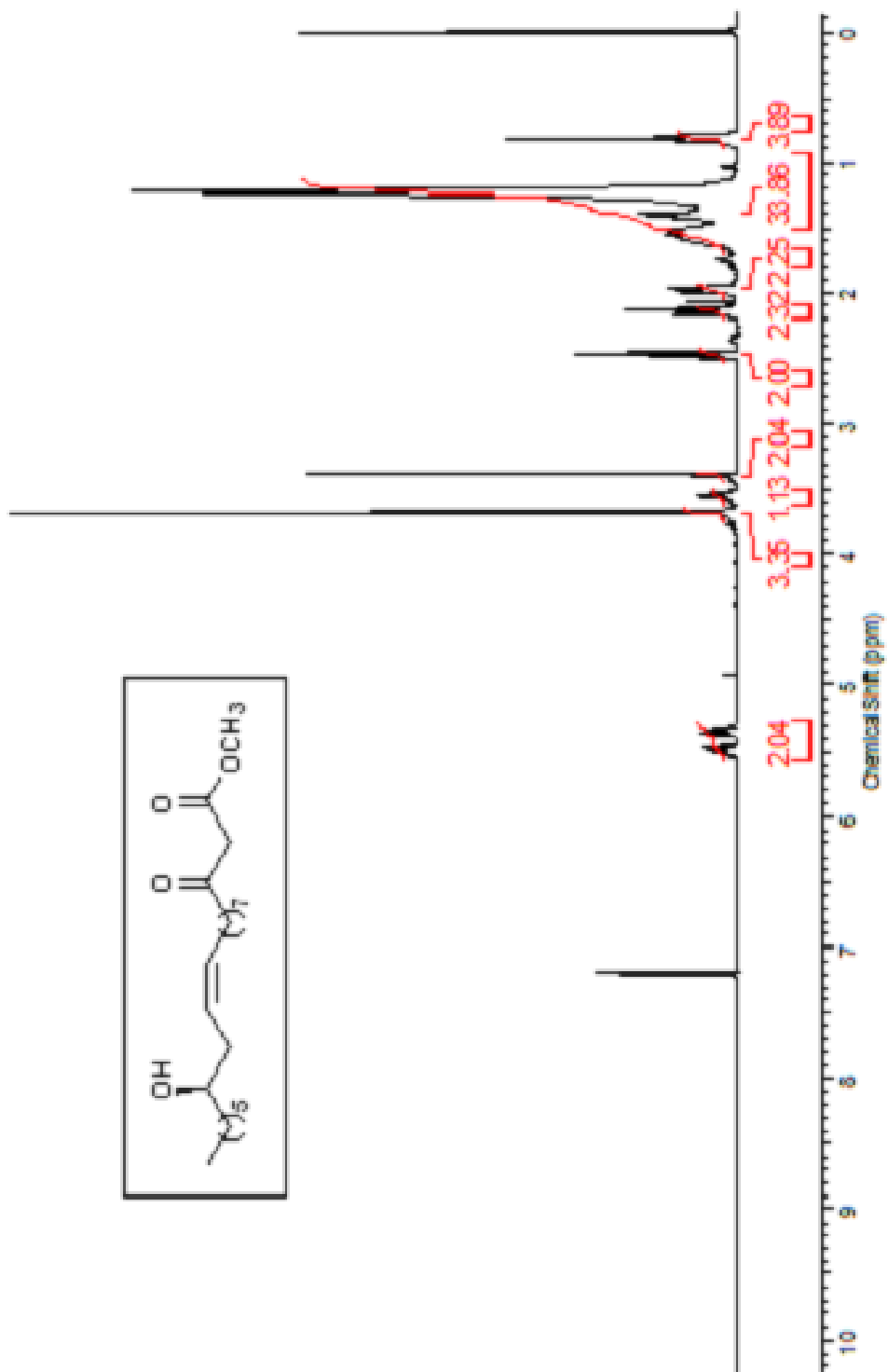
**Espectro 12.** RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do β-cetoéster linoléico (4j).



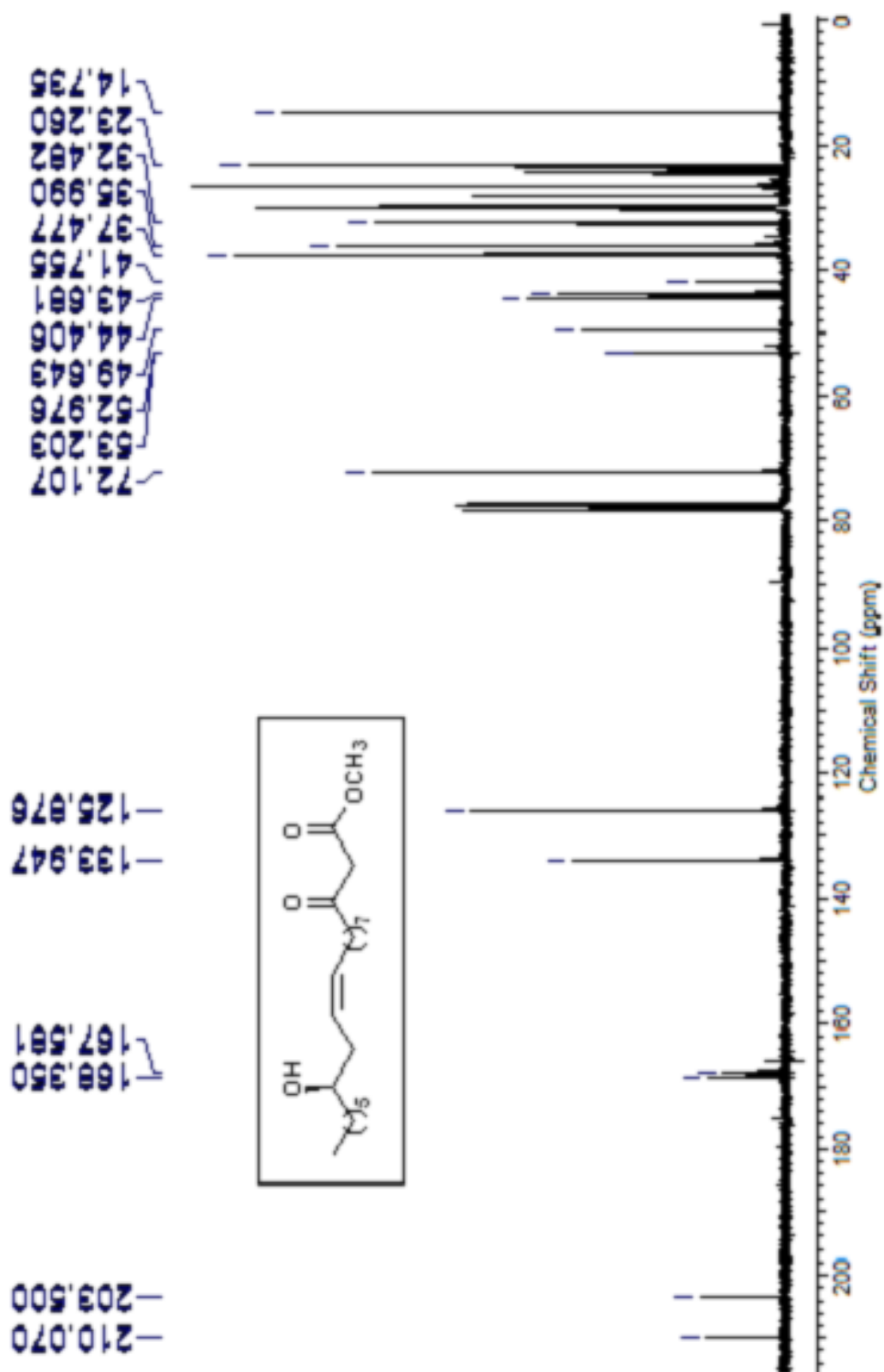
**Espectro 13.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $\beta$ -cetoéster linoléico (4j).



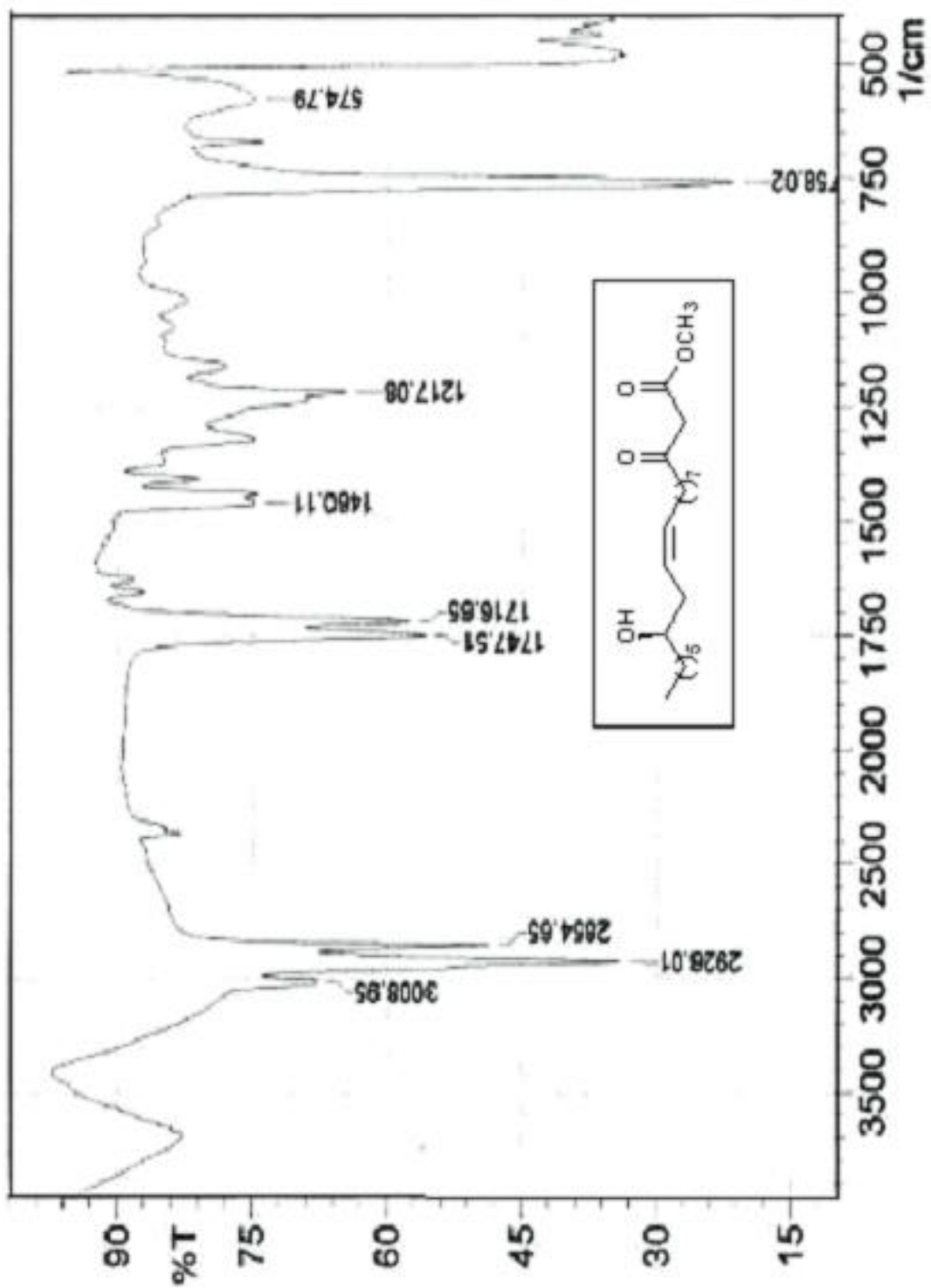
Espectro 14. FTIR do  $\beta$ -cetoéster linoléico (4j).



**Espectro 15.** RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do β-cetoéster ricinoléico (4k).

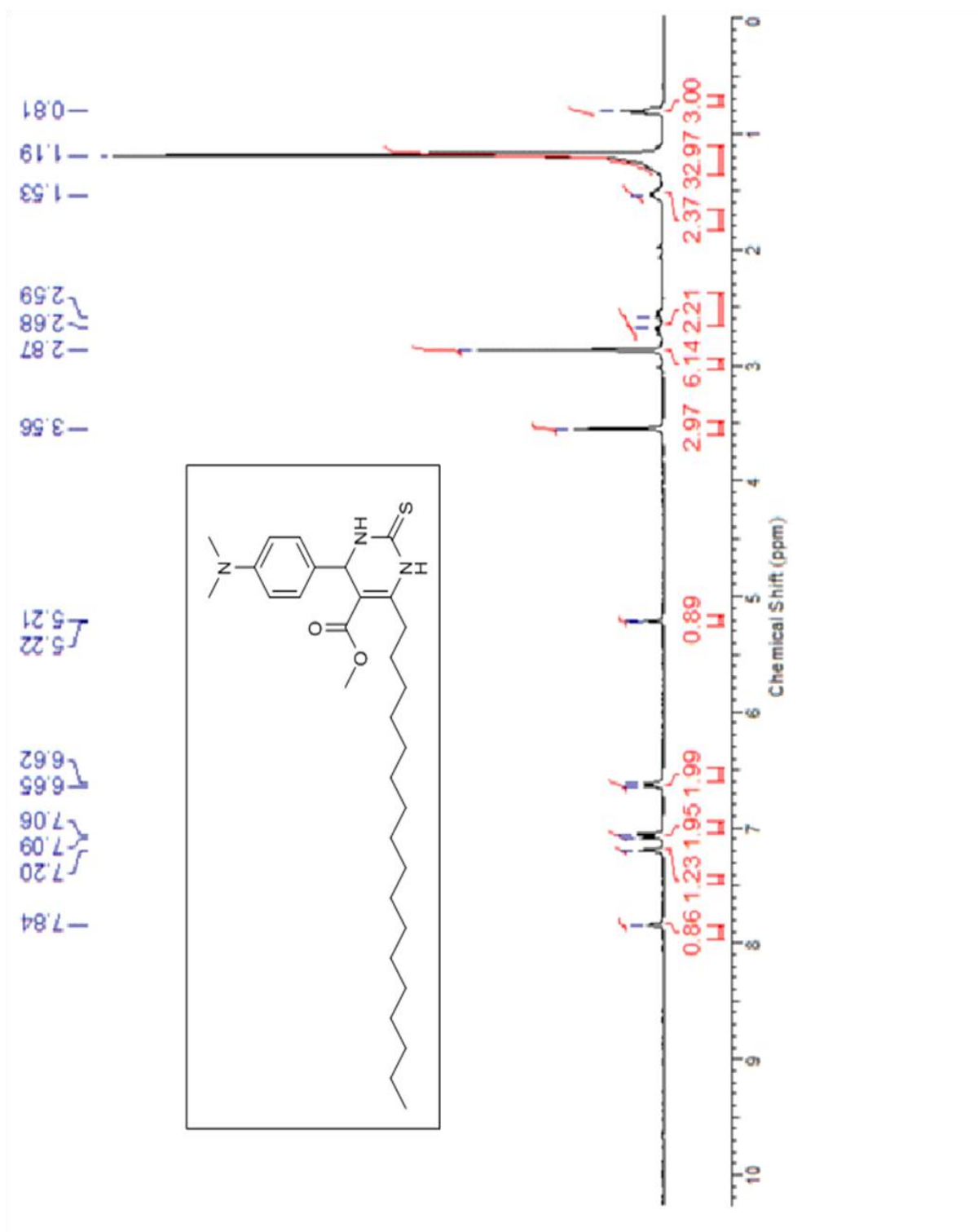


Espectro 16. RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $\beta$ -cetoéster ricinoléico (4k).

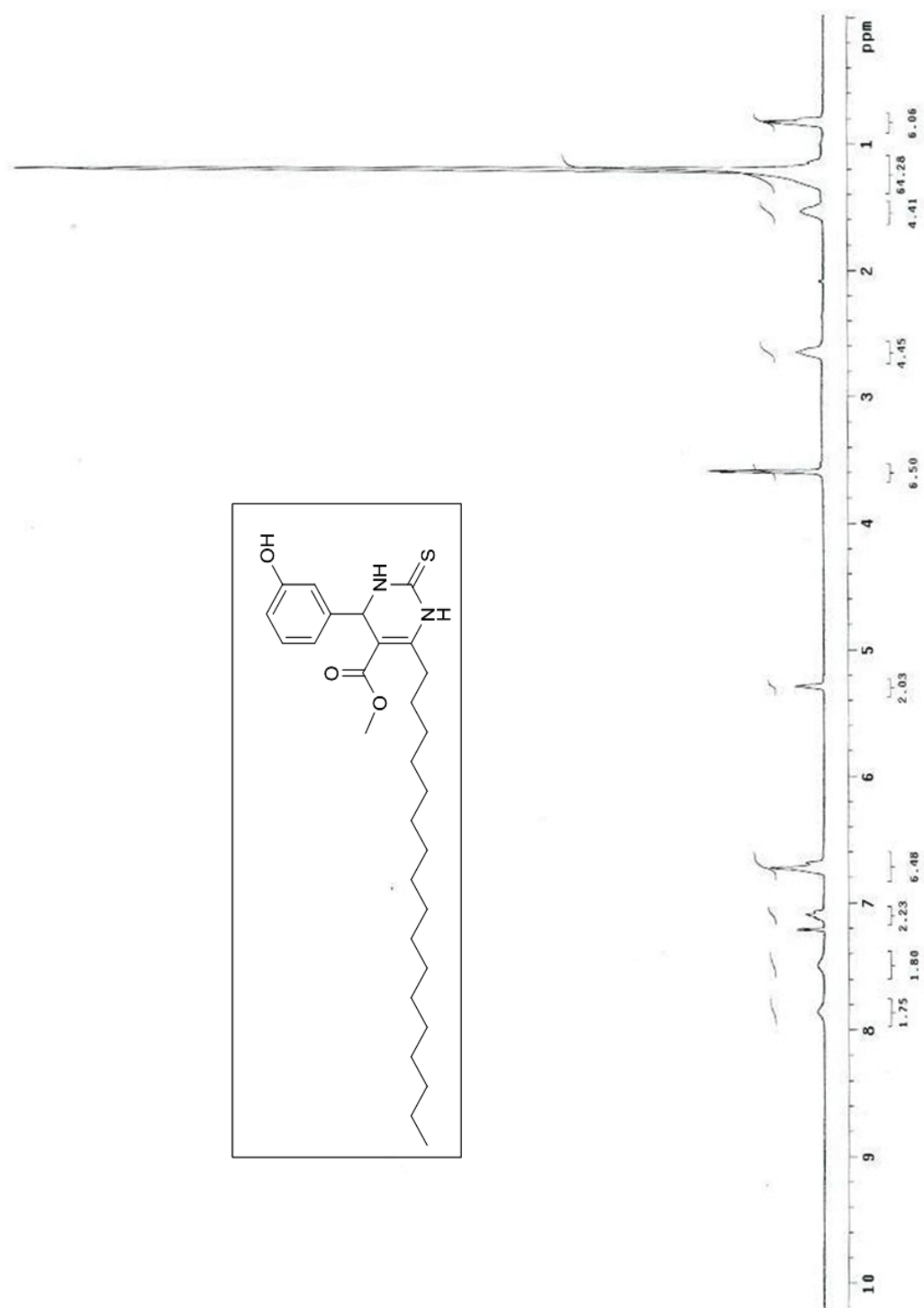


**Espectro 17.** FTIR do  $\beta$ -cetoéster ricinoléico (4k).

### 7.5.1 Espectros de RMN<sup>1</sup>H das DHPM-graxas

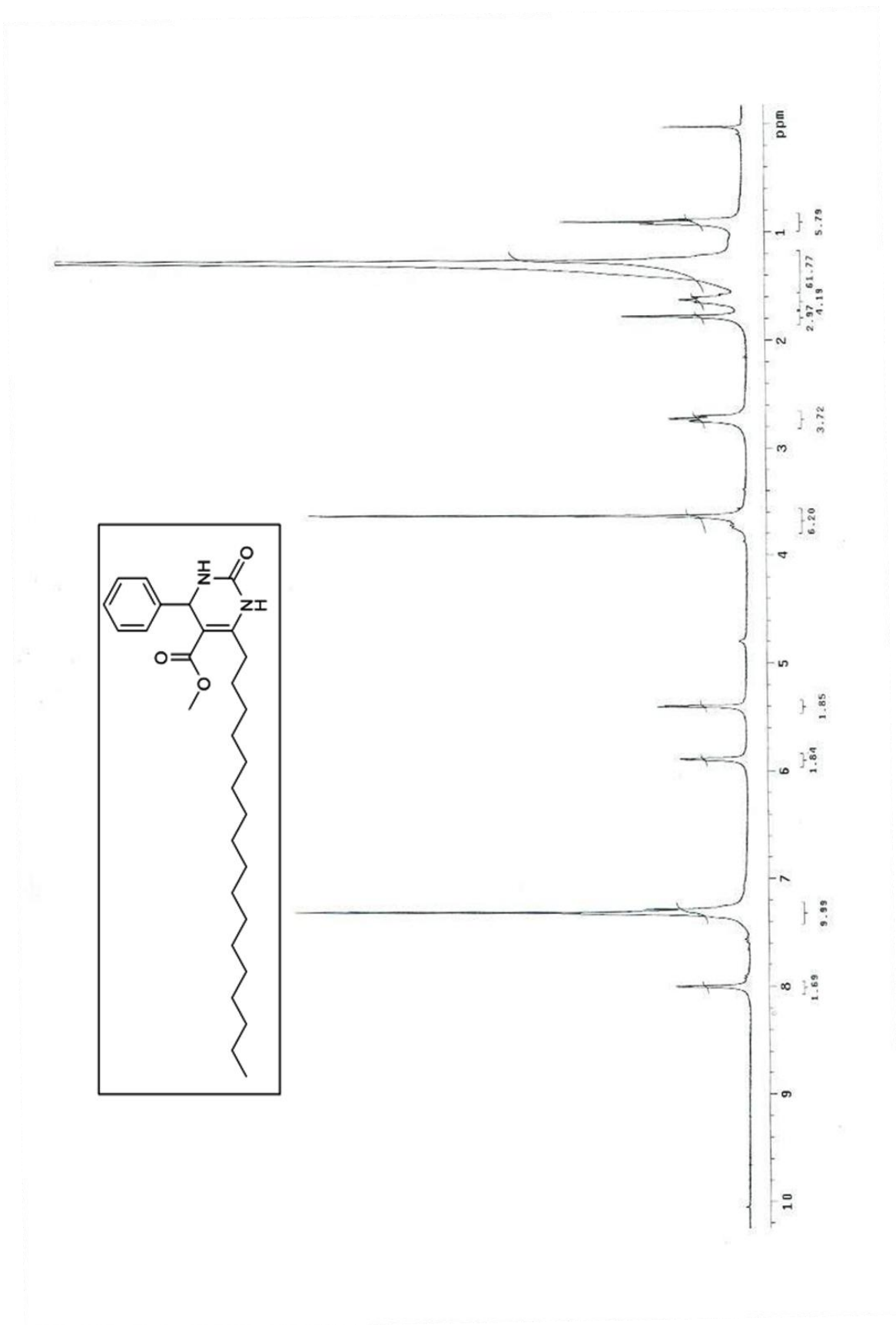


**Espectro 18.** RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da DHPM 24f.



**Espectro 19.** RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da DHPM **25f**.





**Espectro 20.** RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da DHPM **26f**.

