

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG
ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS - EQA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

**Efeito do solvente na síntese das 3,4-diidropirimidinonas
graxas utilizando ácido sulfâmico**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Larissa de Malaguez Porciuncula

Rio Grande

2016

Efeito do solvente na síntese das 3,4-diidropirimidinonas graxas utilizando ácido sulfâmico

Por

Larissa de Malaguez Porciuncula

Trabalho Apresentado ao Curso de Química Bacharelado da Universidade Federal do Rio Grande (FURG, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Bacharel em Química**.

Orientador(a): Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

Coorientador(a): Carolina Rosa Lopes Hack

Rio Grande, RS, Brasil

2016

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE E AUTENTICIDADE

Eu, **Larissa de Malaguez Porciuncula** declaro que este trabalho é de minha autoria, tendo sido elaborado com base nos recursos aos quais faço referência ao longo do texto e experiências no decorrer do referido trabalho.

Assinatura do Orientando

Rio Grande, 9 de dezembro de 2016.

*Leva tempo para alguém ser bem sucedido
porque o êxito não é mais do que a recompensa
natural pelo tempo gasto em fazer algo direito.*

(Joseph Ross)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais! Obrigada por acreditarem em mim até mais do que eu mesma, sem vocês nada disso seria possível. Obrigada pelo amor, pelo carinho, dedicação e por estarem ao meu lado em cada etapa dessa jornada.

A minha família que me apoiou sempre e torceu para que este dia se realizasse. Obrigada por se fazerem presente cada um da sua maneira. Um obrigada especial ao meu irmão por sempre achar que eu posso mais e a Eduarda por ser a sobrinha mais incrível do mundo.

A Carol Hack, minha coorientadora, amiga, mãe de laboratório. Obrigada pelos ensinamentos, conselhos, pela paciência de me ensinar cada detalhe. Sem ti, com certeza esse trabalho não seria possível.

Ao meu orientador Marcelo D'Oca, obrigada pela oportunidade de trabalhar no Kolbe, pelos ensinamentos, pelo incentivo e por mostrar que sempre podemos aprender mais e sempre podemos melhorar. Obrigada por mostrar que a síntese orgânica é linda!

Ao Bruno pela paciência e compreensão durante os momentos difíceis de faculdade, de escrita e de ansiedade. Obrigada pelo incentivo, por todos os chocolates e carinho, pois fizeram essa etapa ficar mais tranquila. Obrigada a tua família também por me acolher e incentivar.

Ao Leonardo pelas tardes de estudo, pelos ensinamentos, pelos conselhos. Acho que uns 30% do diploma eu devo a ti. Obrigada pelos mates, pelas “sínteses culinárias” e pela amizade. Obrigada aos meus amigos Leli, Malu, Aline, Ranaí, Felipi, Luana, Wystan e Gabi por todos os momentos ao longo dessa faculdade. Obrigada a Barbara que mesmo longe se faz presente sempre! Obrigada por estarem ao meu lado nos momentos bons e ruins. Pena o espaço ser pequeno pois eu queria falar muito mais mas saibam que torço pelo sucesso de vocês!

Aos colegas de laboratório Carol, Carol D'Oca, Mari, Patrick, Rafael, Rui, Renata O. e Tamara, obrigada pelo ensino da prática, por fazer o laboratório um lugar agradável, divertido e de aprendizado diário e contínuo.

Obrigada aos professores Daiane Dias, Felipe Kessler, Leandro, Vanessa, Rosilene, Juliano e Tito. Obrigada pelo comprometimento com a universidade, conosco, por não medirem esforços para que sejamos bons profissionais futuramente. Vocês me inspiram!

RESUMO

Efeito do solvente na síntese das 3,4-diidropirimidinonas graxas utilizando ácido sulfâmico

Autor: Larissa de Malaguez Porciuncula

Orientador: Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

Rio Grande, 9 de dezembro de 2016

As reações multicomponentes (RMC) são reações convergentes caracterizadas por serem one-step, ou seja, todos os reagentes são colocados na mistura reacional de uma única vez para formarem um único produto. Assim, estas reações possuem inúmeras vantagens como economia de átomos, tempo reacional reduzido, possibilidade de grande variação estrutural e geração de produtos não tóxicos como a água. As 3,4-dihidropirimidinonas (DHPMs) comumente chamadas de compostos de Biginelli, são produzidas através de reações multicomponentes e possuem atividade biológicas importantes, dentre as quais se destaca o seu uso como moduladores do canal de cálcio, antimitótico e agente anti carcinogênico.

Neste trabalho foram sintetizadas 3,4-dihidropirimidinonas e 3,4-diidropirimidinonas onde foi possível realizar um estudo comparativo entre os catalisadores cloreto de índio e o ácido sulfâmico (AS), sendo o melhor catalisador posteriormente aplicado na síntese das DHPMs graxas. Para esta síntese foram utilizados compostos 1,3-dicarbonílicos graxos com cadeias saturadas e insaturadas, aldeídos aromáticos e ureia/tiroureia em três diferentes solventes: metanol, acetonitrila e etanol. Os rendimentos foram de 34-84%.

Por fim foi possível concluir que o melhor solvente para a síntese foi o metanol sendo combinação MeOH/AS a mais eficiente devido a estabilização da forma zwitterionica do AS no meio reacional favorecendo a formação dos produtos.

Palavras chaves: Reação Multicomponente; Biginelli; Química Verde; Ácido Sulfâmico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas de DHPMs com atividades biológicas	14
Figura 2: Definição de Reação Multicomponente	16
Figura 3: Heterociclos nitrogenados com propriedades anti-hipertensivas e antimetabólicas	20
Figura 4: (R)-SQ 32926, agente hipertensivo.....	20
Figura 5: Gráfico de viabilidade celular versus concentração em μM de DHPMs graxas testadas em linhagens celulares de glioma C6 rato. ⁴	22
Figura 6: Gráfico de viabilidade celular versus concentração em μM de DHPMs graxas testadas em linhagens celulares de glioma C6 rato ⁴	23
Figura 7: Mecanismo da Reação de Biginelli proposto por Kappe.....	25
Figura 8: Estrutura amino sulfônica (esquerda) e estrutura zwitterionica (direita) do ácido sulfâmico	26
Figura 9: Espectro de RMN ¹ H do acetoacetato palmítico em CDCl ₃	33
Figura 10: Espectro de IV do acetoacetato oleico em KBr	34
Figura 11: Espectro de RMN ¹ H da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila	37
Figura 12: Espectro de RMN ¹³ C da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila	37
Figura 13: Espectro de IV do 3-oxobutanoato de hexadecila em KBr	45
Figura 14: Espectro de IV do 3-oxobutanoato de octadecila em KBr.....	45
Figura 15: Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-en-1-ila em KBr	46
Figura 16: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila em KBr.....	46
Figura 17: Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila em KBr.....	47
Figura 18: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila em KBr.....	47
Figura 19: Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila em KBr.....	48
Figura 20: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila em KBr.	48

Figura 21: Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila em KBr	49
Figura 22: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (8g) em KBr.....	49
Figura 23: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila em KBr.....	50
Figura 24: Espectro de IV da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila em KBr.....	50
Figura 25: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4- tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila em KBr.....	51
Figura 26: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4- tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila em KBr.....	51
Figura 27: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de hexadecila	52
Figura 28: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de hexadecila	52
.....	53
Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de octadecila.....	53
Figura 31: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-en-1-ila.....	54
Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-en-1-ila	54
Figura 33: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila	55
Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila	55
Figura 35: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila	56
Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila	56
Figura 37: Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila	57
Figura 38: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila	57
Figura 39: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato	58

Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila	58
Figura 41: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila	59
Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila	59
Figura 43: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila	60
Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila	60
Figura 45: Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila	61
Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila	61
Figura 47: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila	62
Figura 48: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila	62
Figura 49: Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila	63
Figura 50: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 75MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila	63
Figura 51: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila	64
Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila	64
Figura 53: Espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila	65
Figura 54: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila	65

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema da Síntese Clássica da Reação Multicomponente de Biginelli	13
Esquema 2: Esquema proposto para a síntese das DHPMs.....	15
Esquema 3: Esquema reacional utilizando ácido de lewis	21
Esquema 4: Esquema reacional utilizando cloreto de índio	22
Esquema 5: Esquema reacional utilizando líquido iônico como catalisador.....	24
Esquema 6: Síntese de DHPM utilizando dicetona cíclica dimedona.....	26
Esquema 7: Transesterificação do acetoacetato de metila com álcoois graxos.....	27
Esquema 8: Esquema reacional das polihidroquinolinas graxas	28
Esquema 9: Esquema utilizando ácido sulfâmico para síntese de DHPMs.....	28
Esquema 10: Síntese das DHPMs utilizando InCl_3 e $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	30
Esquema 11: Transesterificação do acetoacetato de etila com álcoois graxos.....	32
Esquema 12: Esquema reacional da síntese das DHPMs graxas	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Histórico das reações multicomponentes clássicas	17
Tabela 2: Rendimento para a síntese das DHPMs.....	31
Tabela 3: Rendimento para a síntese das DHPMs graxas	35

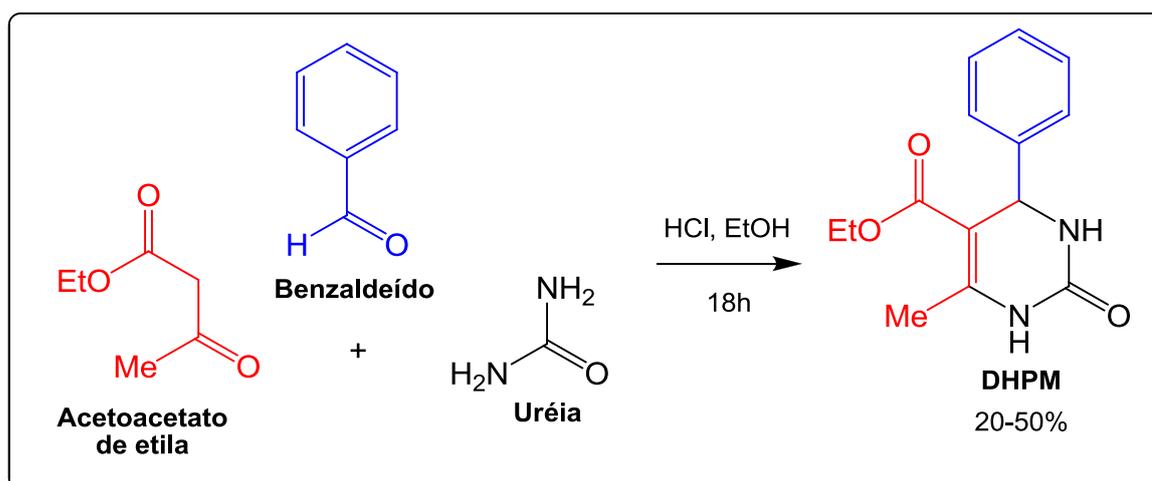
SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS.....	15
3. DESENVOLVIMENTO.....	16
3.1 Revisão Bibliográfica.....	16
4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSOES.....	38

1. INTRODUÇÃO

As reações multicomponentes (RMC) são reações convergentes caracterizadas por serem uma síntese one-step, ou seja, todos os reagentes são colocados na mistura reacional de uma única vez. Com isso estas reações possuem inúmeras vantagens como economia de átomos, tempo reacional reduzido, variação estrutural e geração de produtos não tóxicos como a água.¹ Alguns dessas vantagens em combinação com solventes menos tóxicos, faz as RMC se encaixarem em alguns princípios da Química Verde.²

Dentre as reações multicomponentes, destaca-se a de Biginelli relatada pela primeira vez em 1891 pelo químico Pietro Biginelli e descreve a síntese das 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas, comumente chamadas de DHPMs, envolvendo a ciclocondensação de acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia, sob catálise ácida e 18h de reação, como mostra o esquema 1:



Esquema 1: Esquema da Síntese Clássica da Reação Multicomponente de Biginelli

As DHPMs despertam o interesse devido as suas atividades biológicas proeminentes, como moduladoras do canal de cálcio, bactericida, anti-viral, $\alpha 1$ -antagonista, entre outras. Por este motivo, é de grande interesse na área da química orgânica a busca por catalisadores e solventes que melhorem o rendimento da reação de Biginelli e que sejam ambientalmente corretos e de baixo custo.

¹ Alvim, H. G. O.; Junior, S. N.; E; Neto D. A. B; "What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini, and Ugi MCRs" *RSC Advances*, 2014, 4, 54282

² Cioc, C. R.; Ruijter E.; Orru R.; "Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis" *Green Chemistry*, 2014, 16, 2958

Estudos mostram que a 3,4 diidropirimidin-2(1H)-tiona monastrol (**Figura 1**), possui atividade antimitótica, sendo considerado um promissor agente anti-cancerígeno.³ Híbridos lipofílicos destes compostos foram desenvolvidos e algumas DHPMs graxas apresentaram uma excelente diminuição da viabilidade celular frente as cepas de glioma C6 Rato e UG-130 humana, sendo que os compostos derivados da cadeia palmítica e oleica (**Figura 1**) demonstraram os melhores resultados.⁴

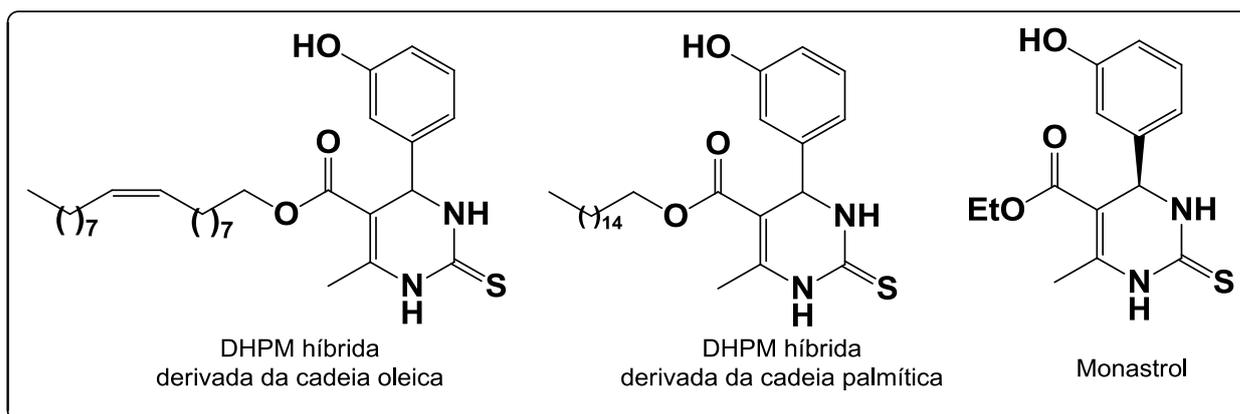


Figura 1: Estruturas de DHPMs com atividades biológicas

Assim, a proposta deste trabalho é avaliar o melhor solvente combinado ao catalisador para a síntese de 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e 3,4 diidropirimidin-2(1H)-tionas contendo cadeias graxas proveniente de ácidos graxos com o objetivo de sintetizar os compostos em bons rendimentos e aumentar a lipofilicidade destas moléculas uma vez que apresentam potencial farmacológico.

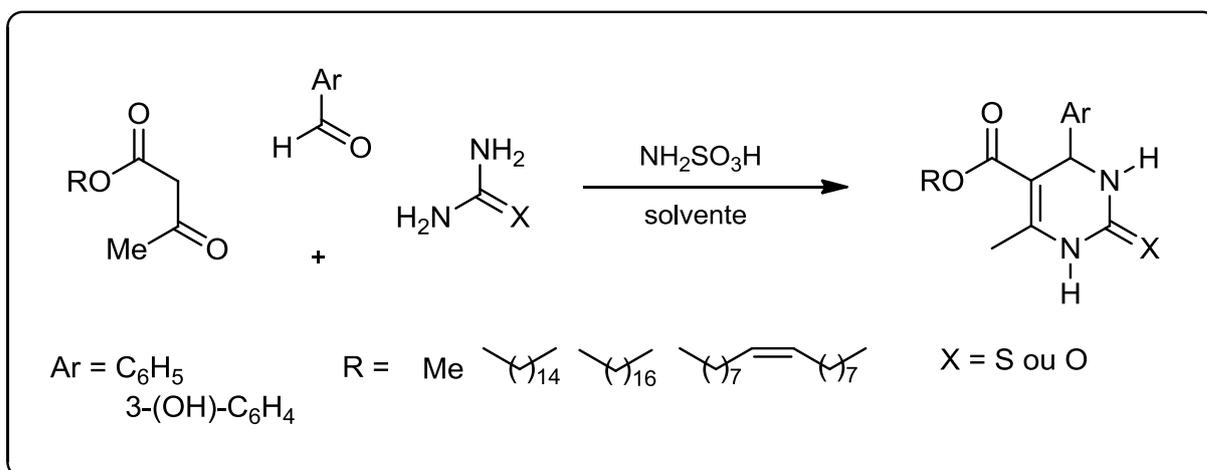
³ Godoi N. M.; Costenaro S. H.; Kramer E.; Machado S. P.; D'Oca, M.G.M.; "Síntese do Monastrol e novos compostos de Biginelli promovida por In(OTf)₃" *Química Nova*, 2005, 28, 1010.

⁴ Treptow, T. M. G.; Figureiró F.; Jandrey E. H. F.; Battastini A. M. O.; Salbego C. G.; Hoppe J. B.; Taborda P, S.; Rosa S. B.; Piovesan L. A.; D'Oca C. R. M.; Russowsky D.; D'Oca M. G. M.; "Novel hybrid DHPM-fatty acids: Synthesis and activity against glioma cell growth in vitro" *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 95, 552

2. OBJETIVOS

Sintetizar 3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas e 3,4-diidropirimidin-2(1H)-tionas com substituintes graxos saturados e insaturados derivados de fontes renováveis e avaliar o efeito do catalisador ácido sulfâmico (AS) bem como dos solventes: metanol, acetonitrila e etanol, como pode ser observado no esquema 2.

Caracterizar os compostos através de ponto de fusão, ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono (RMN ^{13}C) e espectroscopia de infravermelho (IV).



Esquema 2: Esquema proposto para a síntese das DHPMs

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar a síntese das diidropirimidinonas com os catalisadores ácido sulfâmico e cloreto de índio nos três diferentes solventes: metanol, acetonitrila e etanol.
- Sintetizar os acetoacetatos graxos, utilizados como precursores na síntese das diidropirimidinonas graxas.
- Sintetizar as diidropirimidinonas graxas na presença dos solventes: metanol, acetonitrila e etanol.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Revisão Bibliográfica

3.1.1 Reações Multicomponentes

As reações multicomponentes estão se tornando ferramentas úteis para a síntese de diversos heterociclos funcionalizados uma vez que esta classe de reação possui um menor número de etapas e permite uma ampla variação estrutural, como mostra a figura 2.

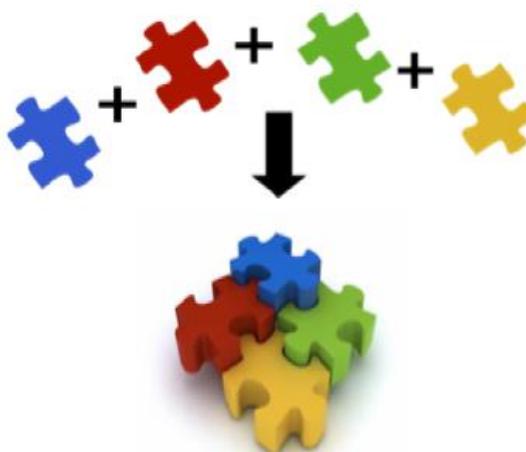


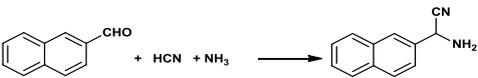
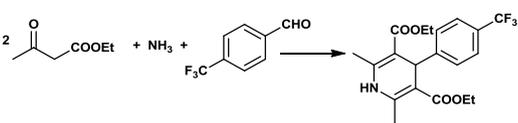
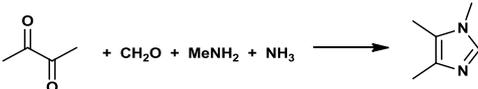
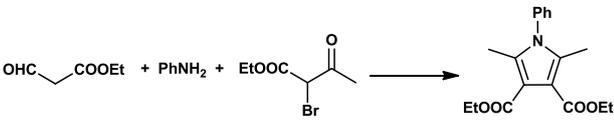
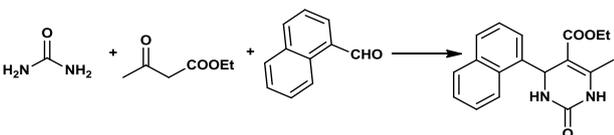
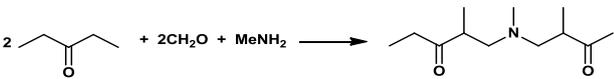
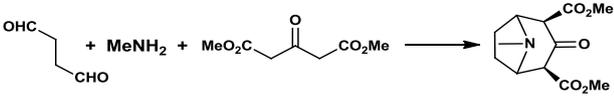
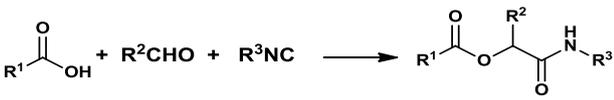
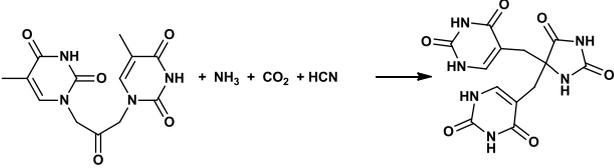
Figura 2: Definição de Reação Multicomponente¹

As principais vantagens das RMCs sobre as sínteses lineares são redução do tempo reacional, custo e energia. Além disso, uma facilidade que RMC proporciona é formação de novas ligações tornando-se uma ferramenta de geração de moléculas amplamente funcionalizadas através de um método simples sem a necessidade de isolamento e purificações de intermediários⁵.

A popularidade dessas reações está relacionada a sua aplicação direta na química combinatória e assim na descoberta de novos protótipos de fármacos. As reações multicomponentes mais populares envolvem a síntese de aminoácidos de Strecker, síntese de Hantzsch, síntese das DHPMs de Biginelli, reação de Mannich, multicomponente de Ugi-4, multicomponente de Passerini-3. Na tabela 1 estão as principais RMCs descritas na literatura.

⁵ Khan M. M; Yousuf R.; Khan S; Shafiullah; “Recent advances in multicomponent reactions involving carbohydrates” **RSC Advances**, 2015, 5, 57883

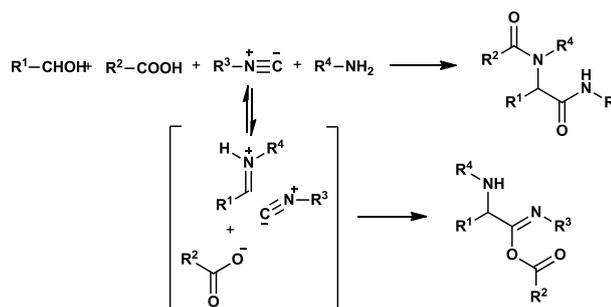
Tabela 1: Histórico das reações multicomponentes clássicas⁶

Reação	Ano	Exemplo
Strecker – α-aminonitrilas	1838	
Hantzsch - dihidropiridina	1882	
Radziszewski – imidazol	1882	
Hantzsch – pirrol	1890	
Biginelli – dihidropirimidinona	1891	
Mannich – β-aminodicarbonílicos	1912	
Robinson – tropinonas	1917	
Passerini – α-acilcarboxamidas	1921	
Bucherer-bergs – hidantoínas	1941	

⁶ (a) Ambhaikar, N.; “Multicomponent Reactions: Group Meeting”, 2004. (b) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P.A.; Brown, D. A.; Keating, T. A.; “Multiple-Component condensation strategies for combinatorial library synthesis” **Accounts of Chemical Research** 1996, 29, 123

**Ugi – α -
acilaminocarboxamidas**

1959



Na química das reações multicomponentes o isolamento do produto pode ser simplificado, pois o peso molecular do produto é muito maior do que peso molecular do material de partida, e o equilíbrio é deslocado para a formação do produto que algumas vezes são sólidos recristalizáveis. Os produtos são heterociclos amplamente substituídos com diferentes grupos funcionais, tornando-os passíveis de interações intermoleculares.²

A busca por solventes ideais é um dos grandes desafios dentro das reações multicomponentes, não só por ser o fator de maior geração de resíduos mas também por influenciar na sua seletividade, além de influenciar no seu resultado direto. Há relatos de diferentes solventes utilizados, como água, líquidos iônicos, polímeros de polietileno glicol e até protocolos livre de solvente². Além disto, visando a possibilidade de um sistema catalítico reciclável, o efeito de solubilidade dos substratos em determinados solventes se torna uma peça chave.^{7,2}

Sabe-se que a maior parte do tempo decorrido para a formação do produto possui um comportamento sigmóide, o que é característico de uma reação autocatalisada, entretanto, as RMC de Biginelli não são eficientemente autocatalisadas, mas os cursos de tempo tem um comportamento similar devido a solubilidade dos substratos. Esses efeitos de solubilidade estão diretamente relacionados com a escolha do solvente. Todos os substratos da reação de Biginelli são normalmente solúveis na maioria dos solventes utilizados e os produtos se apresentam como sólidos insolúveis, e é por isso que se assemelha a uma reação autocatalisada.⁷

Dessa mesma maneira, a catálise, naturalmente, também está diretamente ligada ao sucesso da reação, assim, a busca de catalisadores ambientalmente amigáveis e eficientes vem ganhando destaque dentro da química sintética.

⁷ Alvim, H. G. O.; Lima B. T.; Oliveira L. A.; Oliveira B. C. H.; Silva M. F.; Gozzo C. F.; Souza Y. R.; Silva A. W.; Neto D. A. B.; "Facts, Presumptions, and Myths on the solvent-free and catalyst-free Biginelli Reaction". What is Catalysis for?" *The Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79, 3383

3.1.2 Reação multicomponente de Biginelli

O procedimento demonstrado pelo químico Pietro Biginelli descreve a preparação em uma única etapa da 5-etoxicarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-ona. A síntese ocorreu através de uma reação tricomponente envolvendo a ciclocondensação de acetoacetato de etila, benzaldeído e uréia, na presença de quantidades catalíticas de HCl em refluxo por 18 horas, com rendimento pouco satisfatórios (veja esquema 1, página 10).

As DHPMs comumente chamadas de compostos de Biginelli⁸, possuem atividade biológica, dentre as quais se destaca seu uso como moduladores do canal de cálcio, antimitótico e agente anti carcinogênico.⁹ Em alguns casos as DHPMs são significativamente mais potentes que as diidropirimidinas análogas ou, sensivelmente menos potentes que a diidropirimidina nitrendipina, agente bloqueador do canal de cálcio clássico.¹⁰ Na busca de novos candidatos à fármacos com atividade antitumoral, estudos *in vitro* mostraram que a diidropirimidin-2(1*H*)-tiona monastrol¹¹ possui atividade antimitótica, inibindo a miosinacina-se Eg5, podendo ser considerada um candidato promissor para o tratamento do câncer³ (**Figura 3**).

⁸ Kappe, C. O. “100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis” **Tetrahedron** 1993, 49, 6937.

⁹ Desai B.; Dallinger D.; Kappe C. O.; “Microwave-assisted solution phase synthesis of dihydropyrimidine C5 amides and esters” **Tetrahedron**, 2006, 62, 4651

¹⁰ Atwal, K. S.; Rovnyak G. C.; Kimball S. D.; Floyd D. M.; Moreland S.; Sawanson B. N.; Gougoutas J. Z.; Schwartz J.; Smillie K. M.; Malley M. F.; “Dihydropyrimidine calcium channel blockers 2. 3-substituted-4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as potent mimics of dihydropyridines.” **Medicinal Chemistry** 1990, 33, 2629

¹¹ Mayer, T.U.; Kapoor T. M.; Haggarty S. J.; King R. W.; Schreiber S. L.; Mitchison T. J.; “Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen” **Science** 1999, 286, 971.

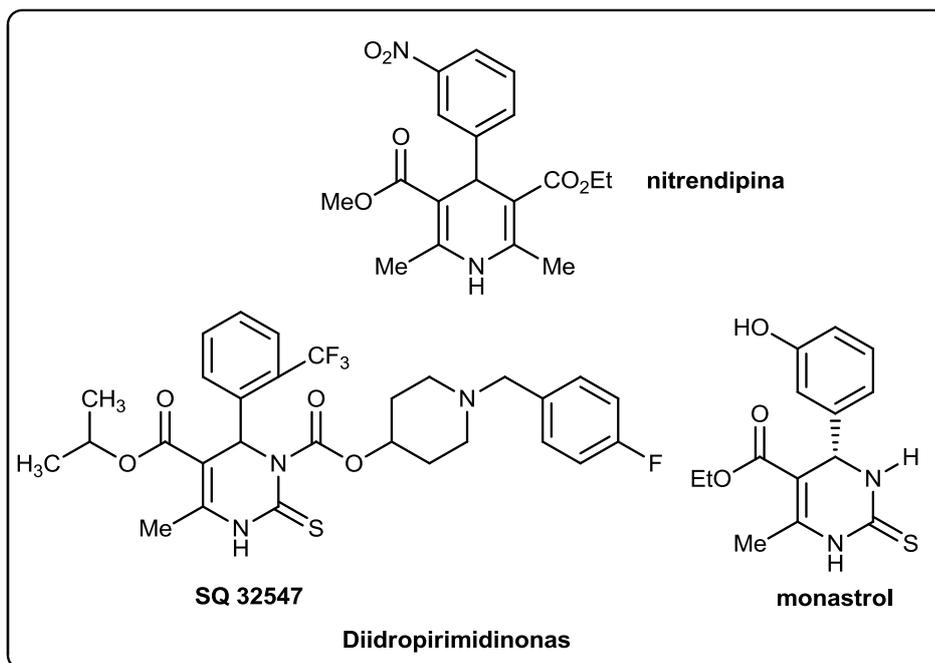


Figura 3: Heterociclos nitrogenados com propriedades anti-hipertensivas e antimitóticas

Além disso, por serem compostos quirais, a configuração do carbono estereogênico pode determinar sua propriedade biológica, por exemplo, no SQ 32926 (**Figura 4**) o enantiômero *R* apresenta efeito anti hipertensivo superior ao *S*.¹⁰

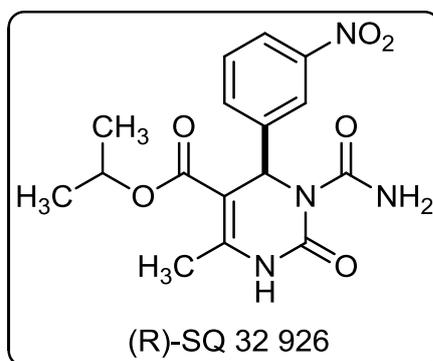
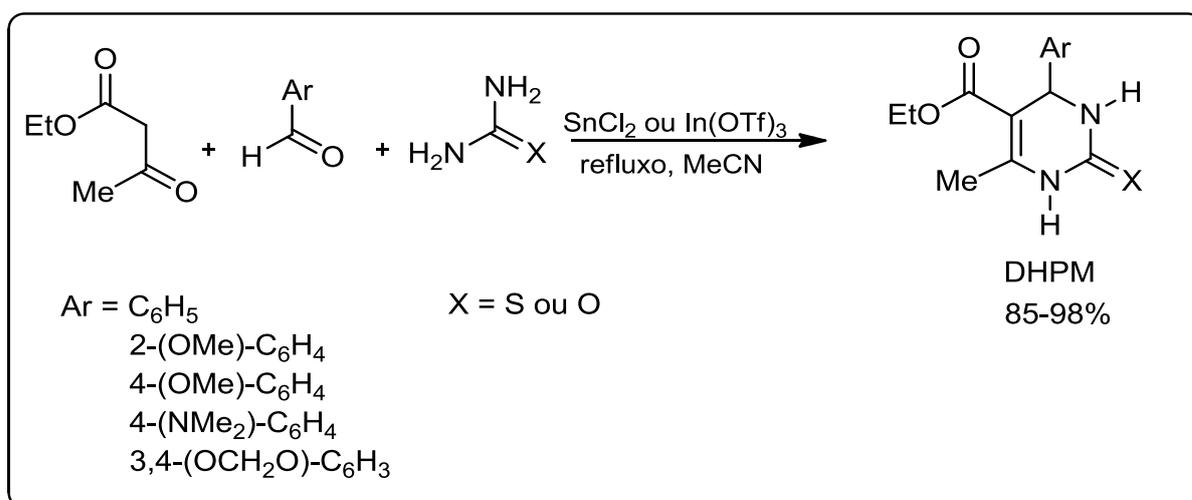


Figura 4: (R)-SQ 32926, agente hipertensivo

Devido a importância dessas moléculas em química medicinal, metodologias utilizando modificações em busca de melhores rendimentos tornaram esta reação mais atrativa, estando em destaque e sendo assunto de grande interesse para químicos e engenheiros. As modificações mais comuns foram a mudança de catalisador, superando

inclusive, a variação estrutural.¹² Dentre as variações catalíticas mais importantes destacam-se ácidos de Bronsted, ácidos de Lewis¹³, líquidos iônicos¹⁴, biocatalisadores¹⁵ e organocatalisadores.

D'Oca e colaboradores³ relataram o uso de catalisadores ácidos de Lewis como o Triflato de Índio $\text{In}(\text{OTf})_3$ e cloreto de estanho SnCl_2 , na presença de diferentes aldeídos aromáticos, acetoacetato etílico e ureia/tioureia. A reação foi conduzida a temperatura de 90°C por um período de 5h obtendo-se assim rendimentos que variaram de 85 a 98%, como é possível observar no esquema 3.



Esquema 3: Esquema reacional utilizando ácido de lewis

Em trabalho posteriores do laboratório Kolbe de Síntese Orgânica⁴, duas séries de 4-aryl-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-(tio)onas incluindo o monastrol, foram testadas frente a diferentes linhagens de câncer.¹⁶ A atividade como inibidores da proliferação celular foi avaliada em duas linhagens de gliomas (U138-MG-humana e C6-rato). Neste caso o modelo reacional envolveu a ciclocondensação de diferentes aldeídos aromáticos, ureia/tioureia e β -cetoesteres graxos na presença de 10% em mol do catalisador InCl_3 e acetonitrila como

¹² Sandhu, J.S.; “Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective”.; **Arkivoc** 2012, 66, 133.

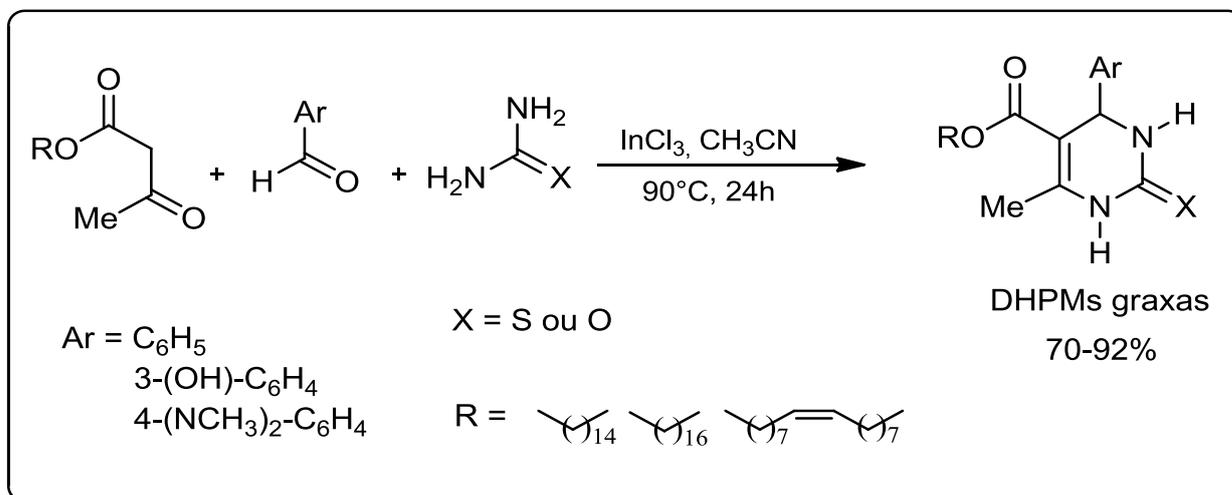
¹³ Tu, S.; Fang F; Miao C; Jiang H.; Feng Y; Shi D; Wang X; “One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using boric acid as catalyst”. **Tetrahedron Letters**. 2003, 44, 6153.

¹⁴ Yadav, L. D. S.; Rai A; Rai K. V; Awasthi C; “Chiral ionic liquid-catalyzed Biginelli reaction: stereoselective synthesis of polyfunctionalized perhydropyrimidines”. **Tetrahedron** 2008, 64, 1420.

¹⁵ Jiang, C.; You D Q; “An efficient and solvent-free one-pot synthesis of dihydropyrimidinones under microwave irradiation” **Chinese Chemical Letters** 2007, 18, 647.

¹⁶ Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; Carvalho, J. E. De; “Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: Monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues” **Bioorganic Chemistry** 2006, 34, 173.

solvente (**Esquema 4**). Os rendimentos variaram de 70 a 92% e todos os compostos foram obtidos como sólidos puros após cristalização em acetonitrila.



Esquema 4: Esquema reacional utilizando cloreto de índio

Os compostos derivados da tiourea mostraram atividade citotóxica maior do que a do monastrol, todavia, um dos compostos derivado da ureia foi o que apresentou a maior atividade citotóxica dentre todos os analisados. É possível observar no gráfico da análise de viabilidade celular (**Figura 5**) que frente as linhagens de glioma C6 rato, os compostos sintetizados diminuíram esta viabilidade celular mais pronunciadamente que o Temodal[®], utilizado como padrão de análise.

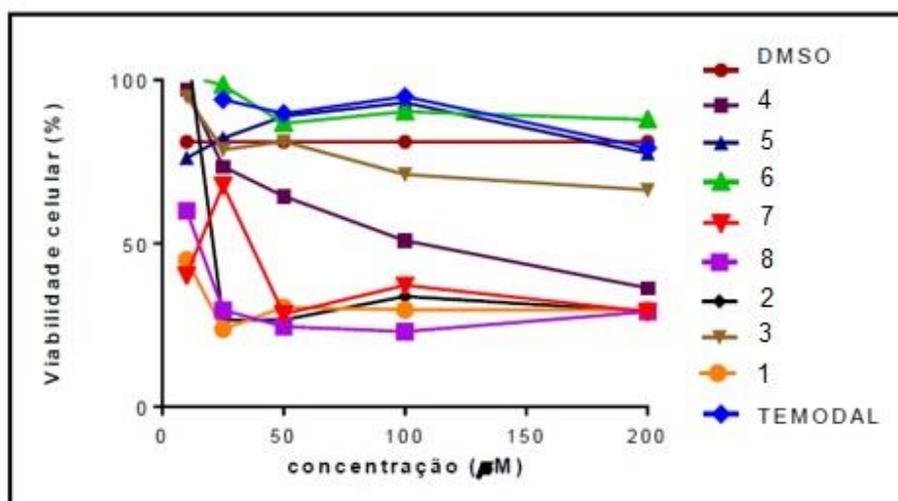


Figura 5: Gráfico de viabilidade celular versus concentração em µM de DHPMs graxas testadas em linhagens celulares de glioma C6 rato.⁴

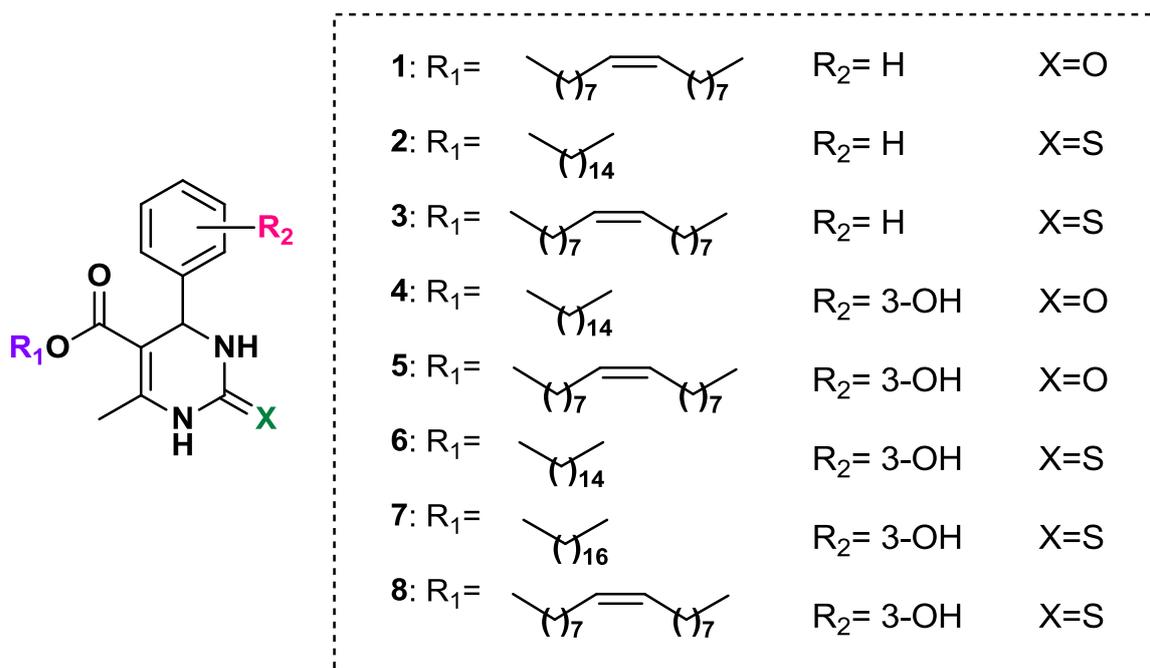
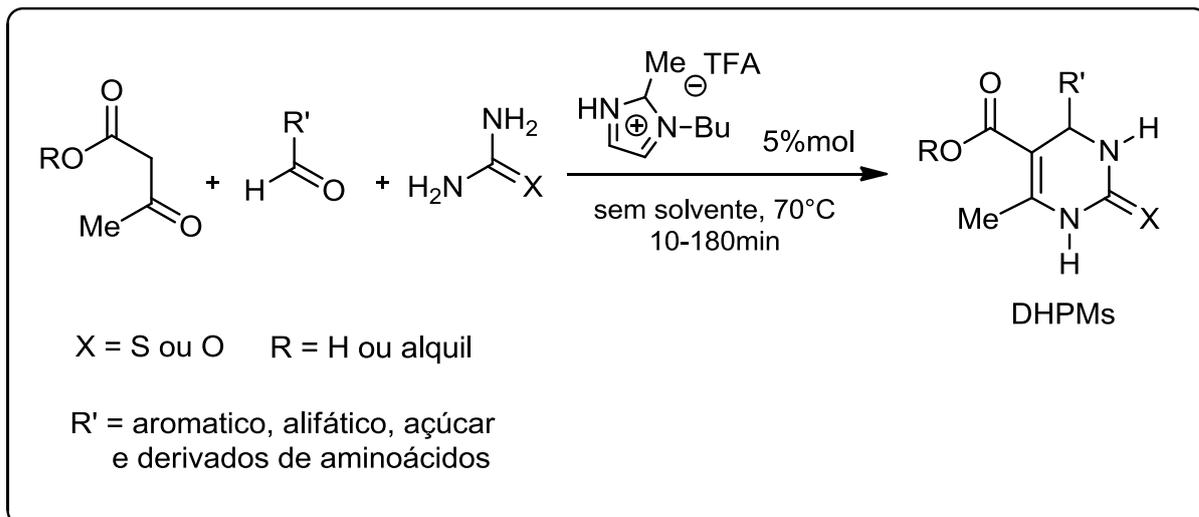


Figura 6: Gráfico de viabilidade celular versus concentração em μM de DHPMs graxas testadas em linhagens celulares de glioma C6 rato⁴

Majumdar e colab¹⁷, realizaram a síntese do líquido iônico 2-metil-1-butil-imidazol trifluoracetato, com características próticas e aplicou o mesmo como catalisador na síntese de DHPMs. Em comparação a outros líquidos iônicos foi possível concluir que os maiores rendimentos se apresentam para os líquidos iônicos próticos devido a capacidade deste de ativar o grupo carbonila de aldeídos.

O modelo reacional utilizado por Majumdar e colaboradores envolveu acetoacetatos alcóxílicos ou alquílicos, aldeídos aromáticos, alifáticos, açúcares e derivados de aminoácidos juntamente com a ureia e tioureia como é possível observar no esquema 5. A síntese apresentou rendimentos satisfatórios que variaram de 80 a 99%:

¹⁷ Majumdar, S.; De J.; Pal A.; Ghosh I.; Nath K. R.; Chowdhury S.; Roy D.; Maiti K. D; "General solvent-free ionic liquid catalyzed C–N/C–C coupled cyclization to diverse dihydropyrimidinones and new organic materials: Langmuir–Blodgett film study" **RSC Advances**, 2015, 5, 24681



Esquema 5: Esquema reacional utilizando líquido iônico como catalisador

Com a intenção de explorar a reação, estudos mecanísticos foram realizados ao longo dos anos, e foram propostos três principais mecanismos reacionais.

Um destes mecanismos foi descrito e revisto por Oliver Kappe¹⁸ em 1997 utilizando as técnicas de RMN¹H/¹²C e GC/MS, o autor avaliou o mecanismo dessa reação de Biginelli, onde a primeira etapa ocorre através do ataque nucleofílico da ureia/tioureia sobre o aldeído protonado formando assim o íon N-aciliminio, para posterior adição de Michael com o grupo 1,3 dicarbonílico enolizado, conforme é possível observar na figura 7:

¹⁸ Kappe, C. O. J. "A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an *N*-Acyliminium Ion Intermediate" **The Journal of Organic Chemistry** 1997, 62, 7201

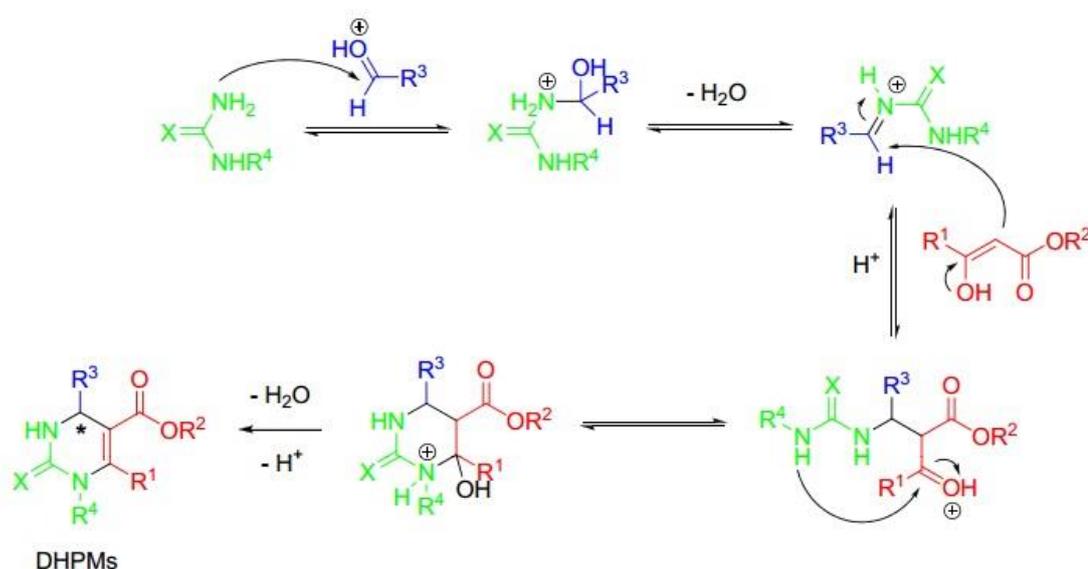
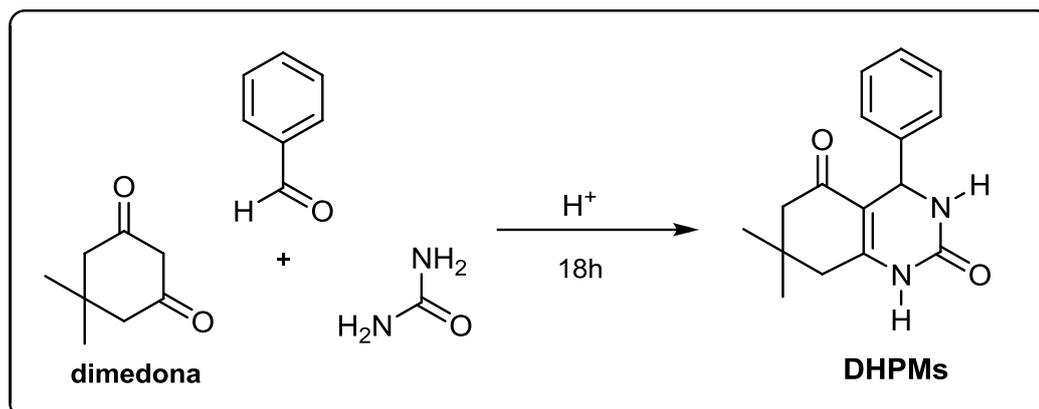


Figura 7: Mecanismo da Reação de Biginelli proposto por Kappe

Clark e colaboradores¹⁹ estudaram a importância do solvente associado com o catalisador na reação de Biginelli. Os autores avaliaram diferentes solventes, na presença de 10% em mol de ácido clorídrico como catalisador, e concluíram que o solvente afeta o equilíbrio ceto-enólico do composto 1,3 dicarbonílico. A formação do enol ou enolato e sua estabilização é uma etapa crucial para o sucesso da reação. O modelo reacional adotado por Clark previa as condições originais para reação, realizando a ciclocondensação entre benzaldeído, ureia e uma dicetona cíclica, a fim de avaliar a tautomeria, pois devido a sua estrutura esta dicetona cíclica é incapaz de formar uma ligação de hidrogênio intramolecular. Na ausência desta interação, o tautômero enol é altamente dependente da estabilidade proporcionada por uma ligação de hidrogênio solvente-soluto.

¹⁹ Clark, J. H.; Macquarrie J. D.; Sherwood J; "The combined role of catalysis and solvent effects on the Biginelli reaction: Improving efficiency and sustainability" **Chemistry European Journal** 2013, 19, 5174



Esquema 6: Síntese de DHPM utilizando dicetona cíclica dimedona

3.1.3 Ácido sulfâmico

Uma das prioridades da química é procura por tecnologias alternativas mais limpas, seguras e ambientalmente corretas. Com esse objetivo, a redução de resíduos juntamente com o uso de matérias primas renováveis, reagentes e catalisadores ambientalmente amigáveis são parâmetros importantes nesta busca.²⁰

Um dos catalisadores que vem recebendo destaque é o ácido sulfâmico. O ácido sulfâmico é um catalisador que possui uma acidez moderada e se apresenta na forma de um sólido branco cristalino, não higroscópico, inodor, não volátil, não corrosivo e de baixo custo.²¹

O ácido sulfâmico existe na sua forma aminosulfônica e também possui um caráter zwitterionico²² (**Figura 8**), ou seja, é um composto neutro que possui cargas opostas em átomos diferentes, podendo atuar como ácido ou base (anfótero):

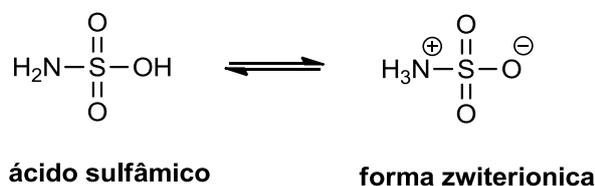


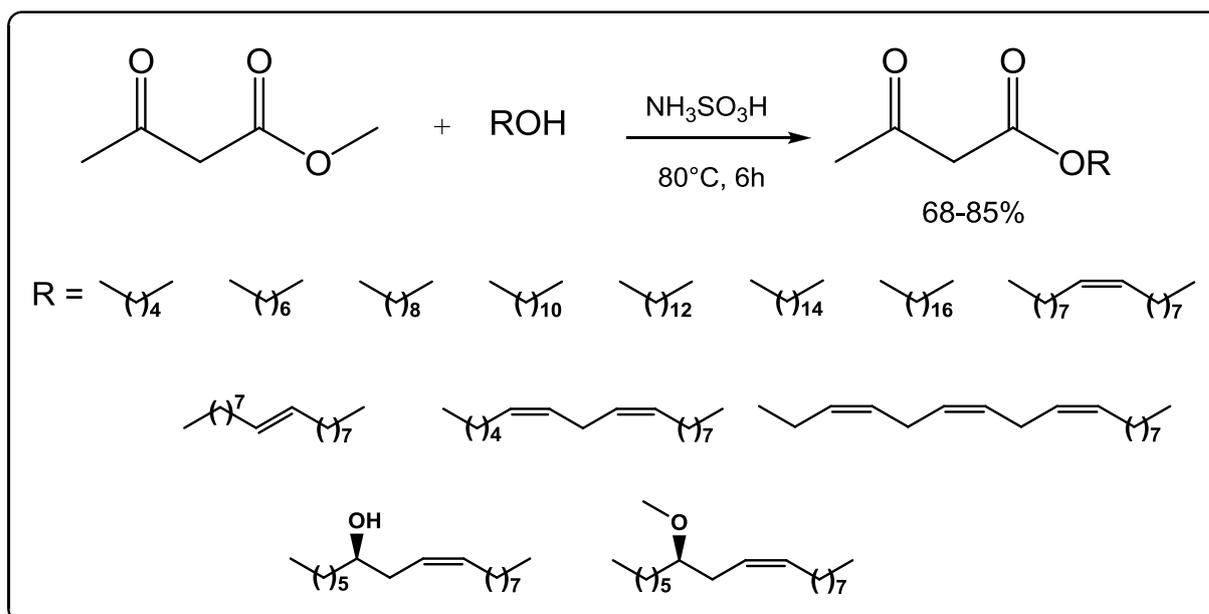
Figura 8: Estrutura amino sulfônica (esquerda) e estrutura zwitterionica (direita) do ácido sulfâmico

²⁰ Climent, J. M; Corma A.; Iborra S; "Heterogeneous Catalysts for the one-pot synthesis of chemicals and fine chemicals" **Chemical Reviews**. 2011, 111, 1072

²¹ Heravi, M. M; Baghernejad B; Oskooie A. H; "Application of Sulfamic acid in organic synthesis-a short review" **Current Organic Chemistry**, 2009, 13, 0000

²² Notley, M. J. "The Hydrolysis rate of Sulphamic Acid" **Journal of Applied Chemical Biotechnology**, 1973, 23, 717

Weber e colaboradores²³ utilizaram o ácido sulfâmico como catalisador, para a transesterificação de acetoacetatos graxos através de aquecimento convencional ou micro-ondas. Foram utilizados diferentes álcoois graxos, acetoacetato de metila e ácido sulfâmico em condições livres de solvente por 6h a 80°C, como é possível observar no esquema 7. Os rendimentos variaram de 68% a 85%

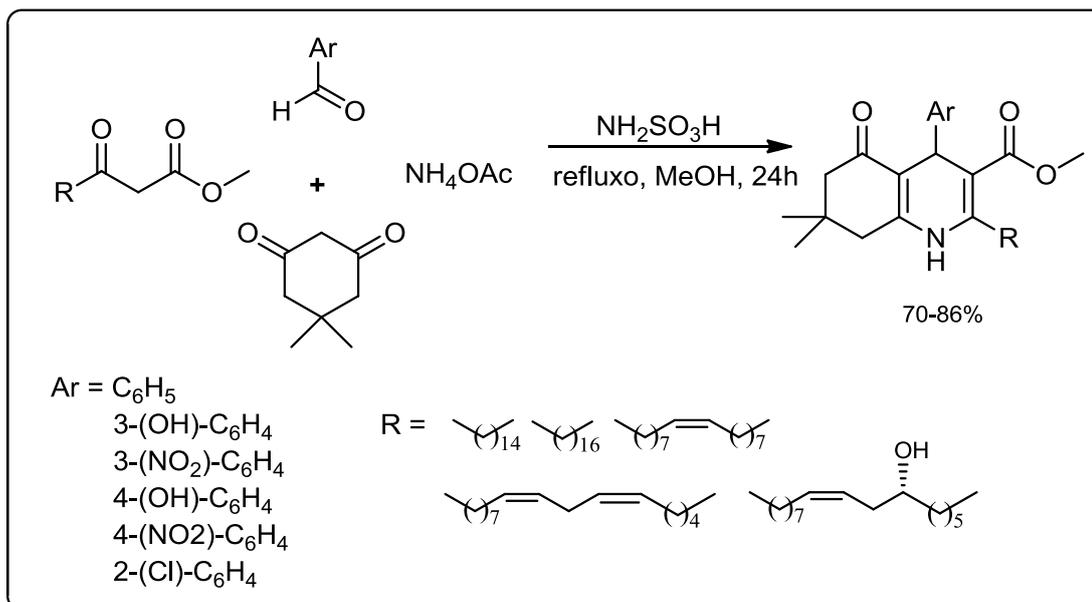


Esquema 7: Transesterificação do acetoacetato de metila com álcoois graxos

Tarazona e colaboradores²⁴ sintetizaram polihidroquinolinas graxas, numa reação multicomponente de Hatzsch, também utilizando como catalisador o ácido sulfâmico. A reação ocorreu entre β -cetoésteres graxos, benzaldeído, dimedona, uma fonte de amônia, ácido sulfâmico como catalisador e metanol como solvente. Os rendimentos variaram de 68% a 81%

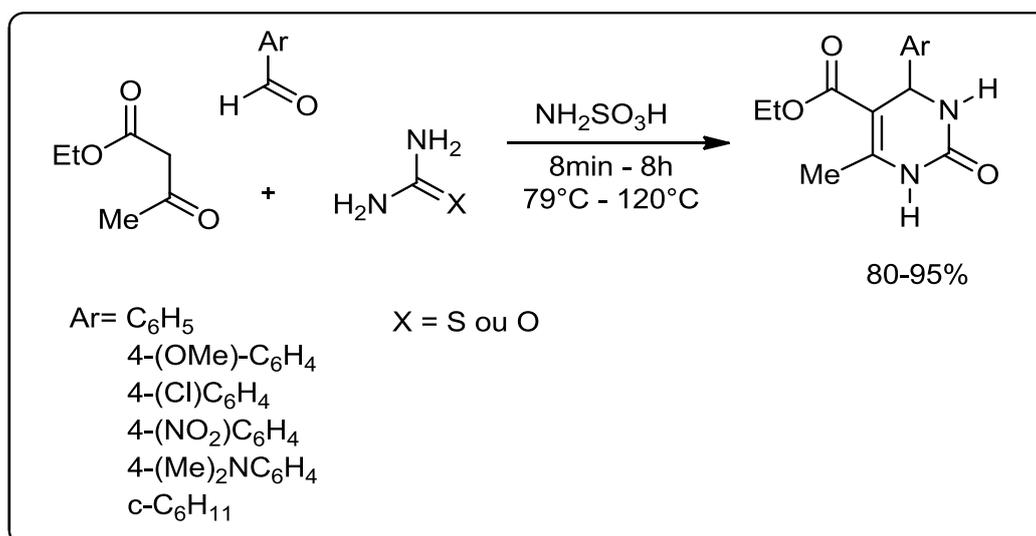
²³ Weber, A. C. H.; Batista T. C.; Gonçalves B.; Hack C. R. L.; Porciuncula L. M.; Treptow T. M. G.; D'Oca C. R. M.; Russowsky D.; D'Oca M. G. M.; "Synthesis of Fatty acetoacetates under microwave irradiation catalyzed by Sulfamic Acid in a solvent free system" **Journal of the American Oil Chemists' Society** 2016, 93, 1399

²⁴ Tarazona, H. F.; Brinkerhoff R. C.; Oliveira P. M.; Rosa S. B.; Flores, D. C.; D'Oca C. R. M.; Russowsky D.; D'Oca M. G. M.; "Multicomponent Synthesis of novel hybrid PQH-fatty acids" **RSC Advances** 2015, 5, 59638



Esquema 8: Esquema reacional das polihidroquinolinas graxas

Chen e colaboradores²⁵ utilizaram ácido sulfâmico na síntese das DHPMs com diferentes aldeídos aromáticos, ureia/tioureia e acetoacetato de etila, em condições brandas que variaram de 8min a 8h de reação, a temperatura de 79°C a 120°C e obtiveram excelentes resultados que variaram de 80 a 95% como é possível observar no esquema 9:



Esquema 9: Esquema utilizando ácido sulfâmico para síntese de DHPMs

²⁵ Chen, Y, W.; Qin D. S.; Jin R. J.; "Efficient Biginelli Reaction Catalyzed by Sulfamic Acid or Silica Sulfuric Acid under Solvent-Free Conditions" *Synthetic Community* 2007, 37, 47

4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os catalisadores utilizados ácido sulfâmico e cloreto de índio foram obtidos de meios comerciais da Sigma Aldrich e os solventes foram comerciais da Synth. Quando necessário, os reagentes foram purificados previamente através de destilação ou recristalização para posterior uso no sistema reacional.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada em sílica gel preparativa com UV 254 Macherey-Nagel e os produtos oriundos da síntese dos acetoacetatos graxos foram purificados por coluna cromatográfica utilizando sílica gel Fluka Analytical (70-230 mesh, 63-200µm, 60A).

As análises de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizadas em um Espectrômetro Varian VNMRS 300MHz em clorofórmio deuterado como solvente, e os pontos de fusão foram determinados com equipamento Fisatom 431D.

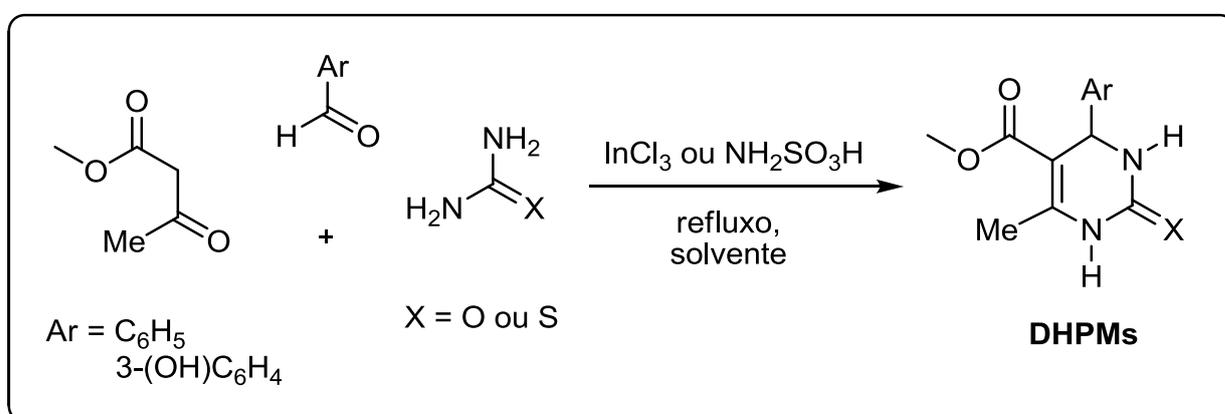
4.1 Síntese das diidropirimidinonas derivadas do acetoacetato de metila: Em um balão de 25mL foram adicionados o acetoacetato de metila (2,82mmol), o aldeído aromático (2,82mmol) e a ureia/tioureia (3,66mmol) e o catalisador (0.2mmol) e 5mL do solvente. Posteriormente a mistura reacional foi colocada em refluxo a 90°C por 5h. Logo após, o solvente foi rotaevaporado e o sólido foi recristalizado em acetato de etila gelado seguido de água gelada.

4.2 Síntese dos acetoacetatos graxos: Em um balão de 50mL foi adicionado o acetoacetato de metila (32mmol), o álcool graxo (8mmol) e o ácido sulfâmico (1,6mmol) e a reação foi submetida a refluxo em 80°C por 6h. Posteriormente a reação foi resfriada a temperatura ambiente e foi lavada com diclorometano e água destilada. A fração orgânica foi seca com sulfato de sódio e rotaevaporada. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica com hexano e acetato de etila.

4.3 Síntese das diidropirimidinonas graxas: Em um balão de 25mL foram adicionados o acetoacetato graxo (0,56 mmol), o aldeído aromático (0,56 mmol), a ureia/tioureia (0,73 mmol) e o catalisador ácido sulfâmico (0,056 mmol) e esta mistura reacional foi submetida a refluxo a 90°C por 24h. Posteriormente, o sólido foi filtrado com seu respectivo solvente gelado e água gelada.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dando início aos estudos, os compostos de Biginelli foram sintetizados com substratos clássicos como o benzaldeído, 3-hidroxi-benzaldeído, ureia/tioureia e acetoacetato de metila, durante 5h de reação em temperatura de refluxo. Foi realizado um estudo prévio comparando dois diferentes catalisadores: ácido sulfâmico e o cloreto de índio na presença de diferentes solventes: metanol, acetonitrila e etanol. Baseados em estudos anteriores do grupo de pesquisa, a metodologia está de acordo com a literatura já descrita para os catalisadores SnCl_2 e $\text{In}(\text{OTf})_3$.³ No esquema 10 é possível observar a síntese das DHPMs:



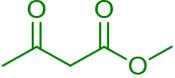
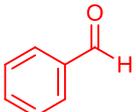
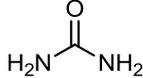
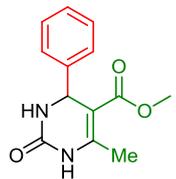
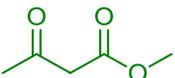
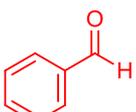
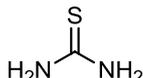
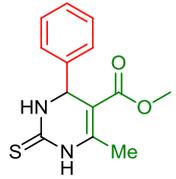
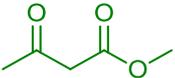
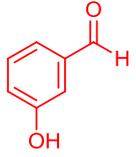
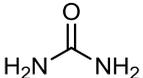
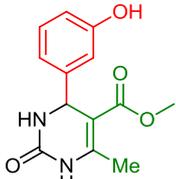
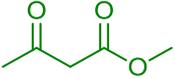
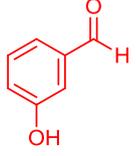
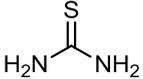
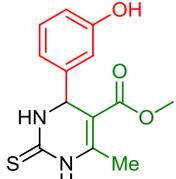
Esquema 10: Síntese das DHPMs utilizando InCl_3 e $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$

A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) através do consumo do aldeído. Após a purificação por recristalização, o ponto de fusão dos compostos foi medido e estão de acordo com os apresentados na literatura³. Na tabela 2 podem ser observados os rendimentos para as reações.

A partir dos resultados observados na tabela 2, foi concluído que a combinação ácido sulfâmico (AS) e metanol (MeOH) foi mais eficiente, e isto pode ser explicado por um melhor efeito sinérgico do AS com o MeOH, devido a estabilização da forma zwitterionica do catalisador.²⁶ O MeOH apresenta um pka de 15,5 sendo ligeiramente mais ácido que o etanol que apresenta um pka de 15,9.

²⁶ Darabi R, H.; Mohandessi S.; Aghapoor K.; Mohsenzadeh F.; "A recyclable and highly effective sulfamic acid/MeOH catalytic system for the synthesis of quinoxalines at room temperature" *Catalysis Communications* 2007, 8, 389

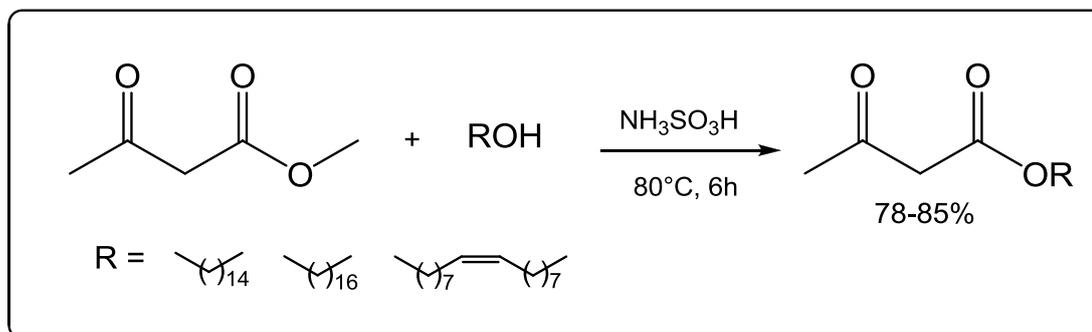
Tabela 2: Rendimento para a síntese das DHPMs

Ent.	Acetoacetato	Aldeído	Ureia/Tioureia	DHPM	Solv.	InCl ₃	AS
1					MeOH	63%	94%
2					MeCN	65%	76%
3					EtOH	85%	65%
4					MeOH	36%	90%
5					MeCN	27%	65%
6					EtOH	33%	31%
7					MeOH	54%	89%
8					MeCN	43%	72%
9					EtOH	84%	50%
10					MeOH	74%	85%
11					MeCN	35%	85%
12					EtOH	50%	41%

Com base nestes resultados, foi determinado o catalisador ácido sulfâmico para a síntese das diidropirimidinonas graxas. Segundo Heravi²³, o ácido sulfâmico (AS) em solução aquosa é altamente ionizado, formando soluções fortemente ácidas. Sua solubilidade é moderada em água e formamida, ligeiramente solúvel em metanol, mas praticamente insolúvel em etanol, acetona, e éter. O fato de ser quase insolúvel em etanol corrobora com os baixos rendimentos para este solvente, tendo em vista que o catalisador não dissocia no meio para protonar o aldeído. Sem a ativação do aldeído, a formação do iminium fica dificultada e a reação não ocorre ou fica prejudicada, uma vez que estudos demonstraram que outros possíveis intermediários como a enamina ou benzilideno são dificilmente encontrados no meio reacional.^{27,7}

²⁷ Bonne, D.; Coquerel Y.; Constantieux T; Rodriguez J; "1,3-dicarbonyl compounds in stereoselective domino and multicomponent reactions" *Tetrahedron Asymmetry*. 2010, 21, 1085

Para a síntese das diidropirimidinonas graxas, inicialmente foram sintetizados os acetoacetatos graxos derivados dos ácidos graxos, palmítico (C16:0), esteárico (C18:0) e oleico (C18:1) oriundos da transesterificação dos respectivos álcoois graxos com acetoacetato de metila na presença do catalisador ácido sulfâmico²⁴, conforme o esquema 11:



Esquema 11: Transesterificação do acetoacetato de etila com álcoois graxos

Os compostos foram caracterizados através de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ¹H/¹³C), e também através de espectroscopia de infravermelho. Como exemplo, para os acetoacetato de cadeia graxa saturada (C18:0), temos o espectro de RMN ¹H (Figura 9) em CDCl₃ que apresenta em 0,94 ppm (H18) o tripleto de 3H (CH₃) referente a metila terminal da cadeia graxa, em 1,32 ppm o multiplete de 26H (CH₂) da cadeia graxa. Em 1,65 ppm é observado o multiplete de 2H (CH₂) da posição β-éster (H4). No deslocamento de 2,29 ppm é observado o singlete de 3H (CH₃) referente a metila terminal α-carbonila (H1). Já em 3,47 ppm é observado o singlete de 2H (CH₂) referente a posição bis-carbonilas (H2). E em 4,15 ppm observa-se um sinal na forma de um tripleto de 2H (CH₂) α-éster (H3).

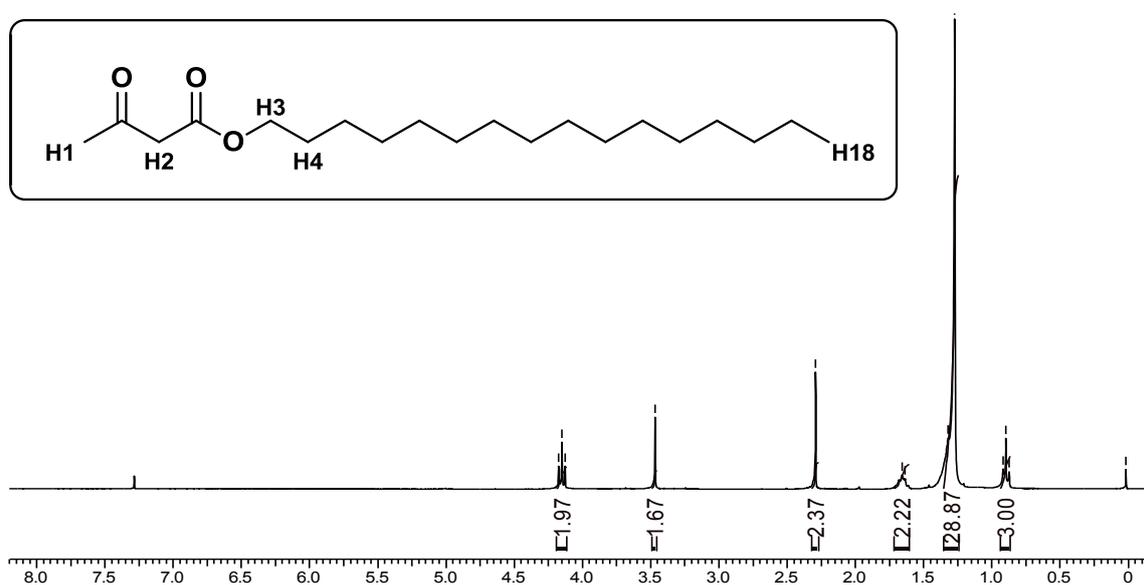


Figura 9: Espectro de RMN ^1H do acetoacetato palmítico em CDCl_3

Na figura 10 é possível observar o espectro de infravermelho do acetoacetato de cadeia insaturada (18:1) que apresenta bandas características do composto. É possível observar na região de 1465.9 cm^{-1} a banda referente ao estiramento C-O, na região de 1647.21 cm^{-1} a banda referente ao estiramento C-C sp^2 , nas regiões de 1714.72 e 1743.65 cm^{-1} a banda referente ao estiramento C=O, e nas regiões de 2852.72 e 2924.09 as bandas referentes aos estiramentos C-H da cadeia graxa.

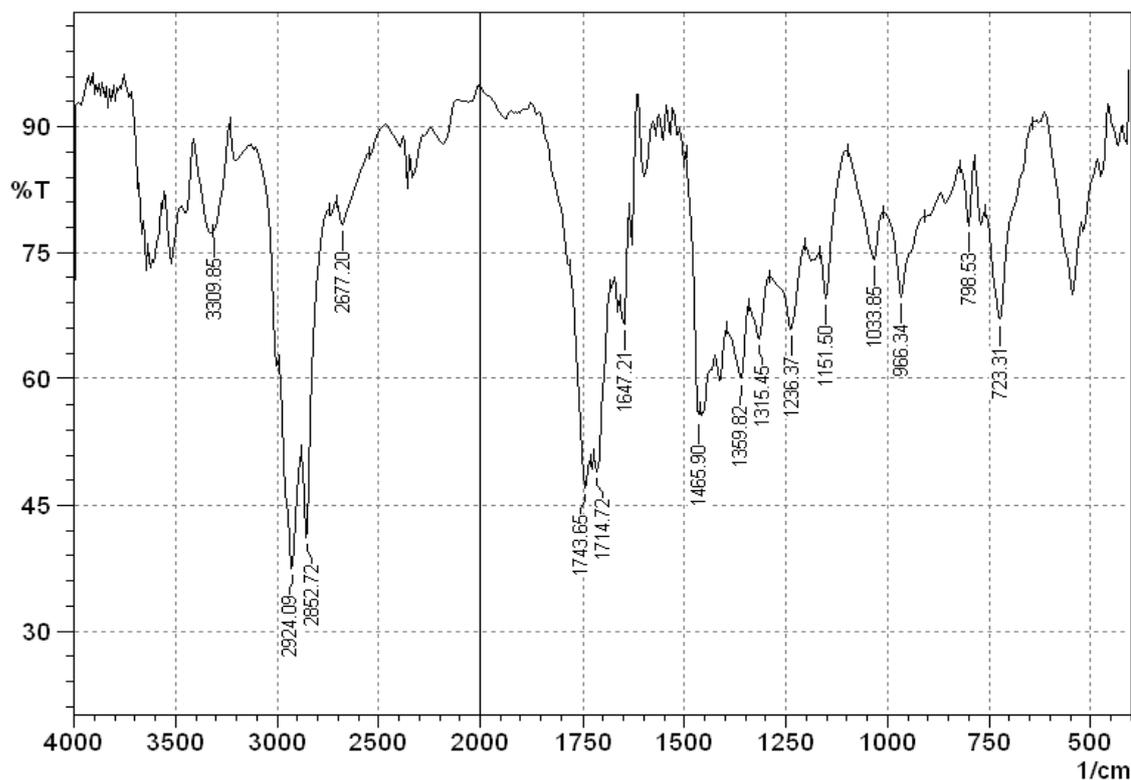
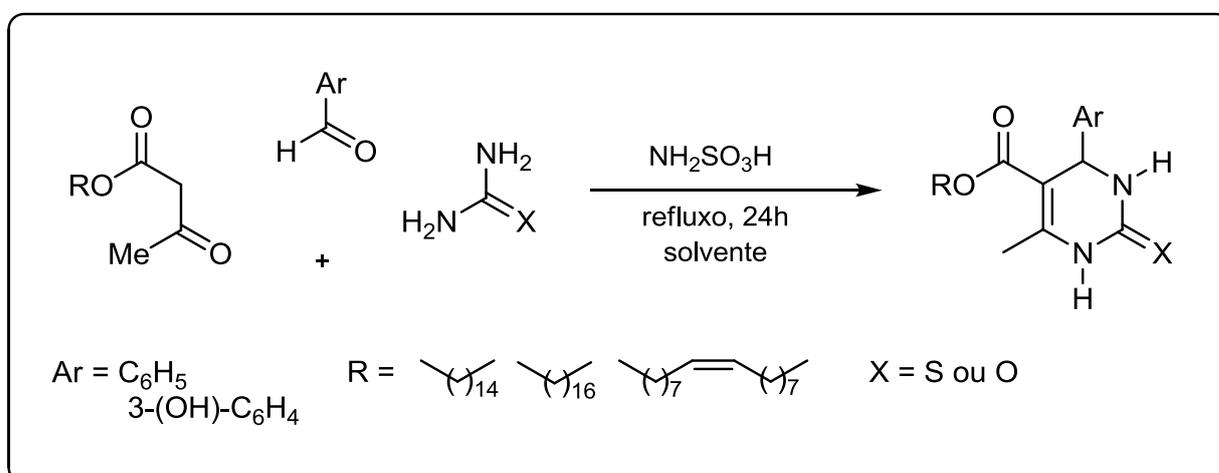


Figura 10: Espectro de IV do acetoacetato oleico em KBr

De posse dos acetoacetatos graxos, estes foram empregados na ciclocondensação envolvendo aldeídos aromáticos e ureia ou tioureia na presença do ácido sulfâmico e solvente em temperatura de refluxo por 24h. O tempo reacional foi determinando seguindo parâmetros já descritos e utilizados em nosso grupo de pesquisa.⁴ A síntese das DHPMs graxas foi realizada conforme o esquema 12:



Esquema 12: Esquema reacional da síntese das DHPMs graxas

Os resultados para a síntese das DHPMs graxas podem ser observados na tabela 3:

Tabela 3: Rendimento para a síntese das DHPMs graxas

Ent.	Acetoacetato graxo	Aldeído	Ureia/Tioureia	DHPM Graxa	Solv.	Rend (%)	
						X=O	X=S
1					MeOH	77	60
2					MeCN	58	56
3					EtOH	53	51
4					MeOH	66	65
5					MeCN	50	66
6					EtOH	64	50
7					MeOH	76	80
8					MeCN	70	55
9					EtOH	36	57
10					MeOH	84	72
11					MeCN	66	59
12					EtOH	40	45
13					MeOH	59	65
14					MeCN	61	63
15					EtOH	45	47
16					MeOH	82	66
17					MeCN	83	59
18					EtOH	46	34

Nesse estudo foram testados três solventes a fim de determinar o melhor desempenho da reação de Biginelli frente a solventes próticos e apróticos, visando também diminuir a toxicidade apresentada pela reação clássica e pelos solventes comumente utilizados. De acordo com a tabela 3, é possível observar que os melhores rendimentos, em geral, são observados para as DHPMs graxas derivadas da ureia e o melhor solvente foi o metanol, confirmando o que já foi observado para síntese de DHPMs.

Os compostos foram purificados por recristalização em acetato de etila e caracterizados por ponto de fusão e ressonância magnética nuclear de hidrogenio e carbono (RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$).

Uma grande vantagem de se utilizar o ácido sulfâmico na síntese de diidropirimidinonas mesmo na presença de álcoois é que este catalisador por ser um ácido moderado, é capaz de ativar o aldeído, mas não favorece a formação de cetais (na cadeia dicetônica) ou de transesterificações²⁴.

Cabe salientar que, bons rendimentos foram obtidos para síntese do derivados graxos do monastrol que foram obtidos a partir do 3-hidroxi-benzaldeído e da ureia a partir de diferentes acetoacetatos graxos. Como já comentado anteriormente o monastrol possui atividade antitumoral e estudos *in vitro* mostraram que este possui atividade antimitótica, inibindo a miosina-cinase Eg5, podendo ser considerada um candidato promissor para o tratamento do câncer.

No espectro da DHPM derivada da cadeia graxa oleica substituída do 3-hidroxibenzaldeído e ureia são observados sinais característicos pela presença da cadeia graxa insaturada no espectro de RMN ^1H (Figura 11). No deslocamento de 8,24 ppm singlete de 1H (NH), no deslocamento de 7,25 ppm e 6,85 ppm multipletos de 2H (3-OH-Ph) dos hidrogênios aromáticos e em 5,75 ppm um singlete de 1H (NH). No deslocamento de 5,35 ppm um multiplete de 3H dos hidrogênios vinílicos sobrepondo o sinal do hidrogênio benzílico. No deslocamento de 4,0 ppm é possível observar o multiplete referente a 2H (alfa-ester), em 2,36 ppm um singlete de 3H (anel pirimidínico), em 2,02 ppm um multiplete referente a 4H alílicos, em 1,55 ppm um multiplete referente a 2H (beta-ester), em 1,28 ppm um multiplete de 22H (cadeia graxa) e por ultimo, em 0,98 ppm um triplete de 3H (metila terminal da cadeia graxa).

Já no espectro de RMN ^{13}C (Figura 12) observa-se em 156,7 ppm o carbono fenólico, e nos deslocamentos químicos de 113,1 ppm, 115,4 ppm, 118,4 ppm e 129,7 ppm os demais carbonos do aromático. No deslocamento de 129,9 ppm e 130,4 ppm os sinais dos carbonos vinílicos da cadeia graxa.

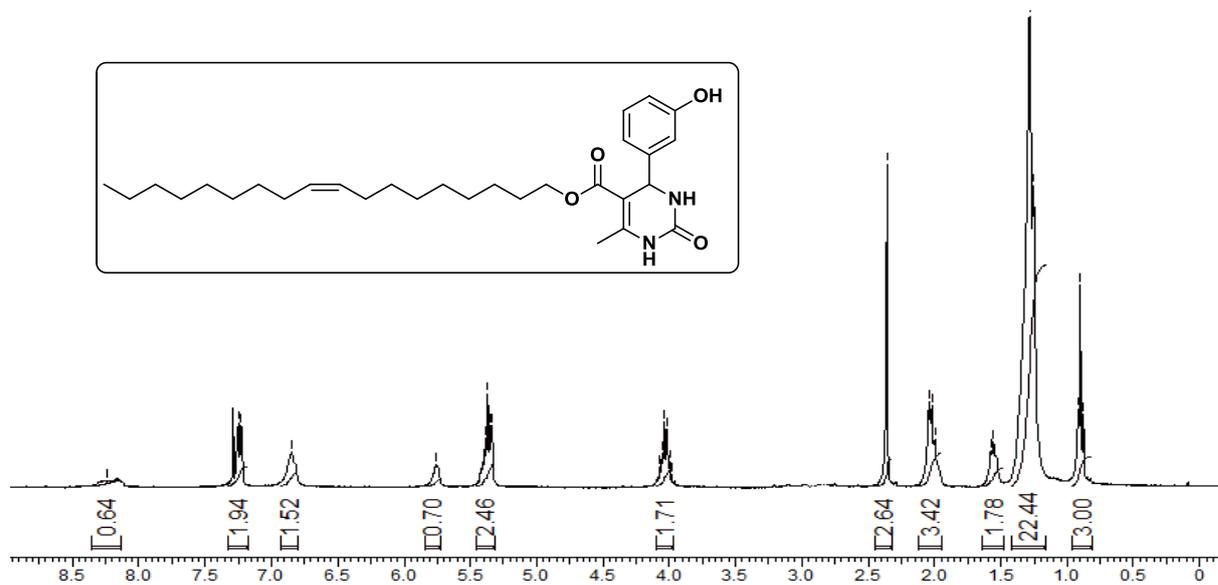


Figura 11: Espectro de RMN ^1H da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila

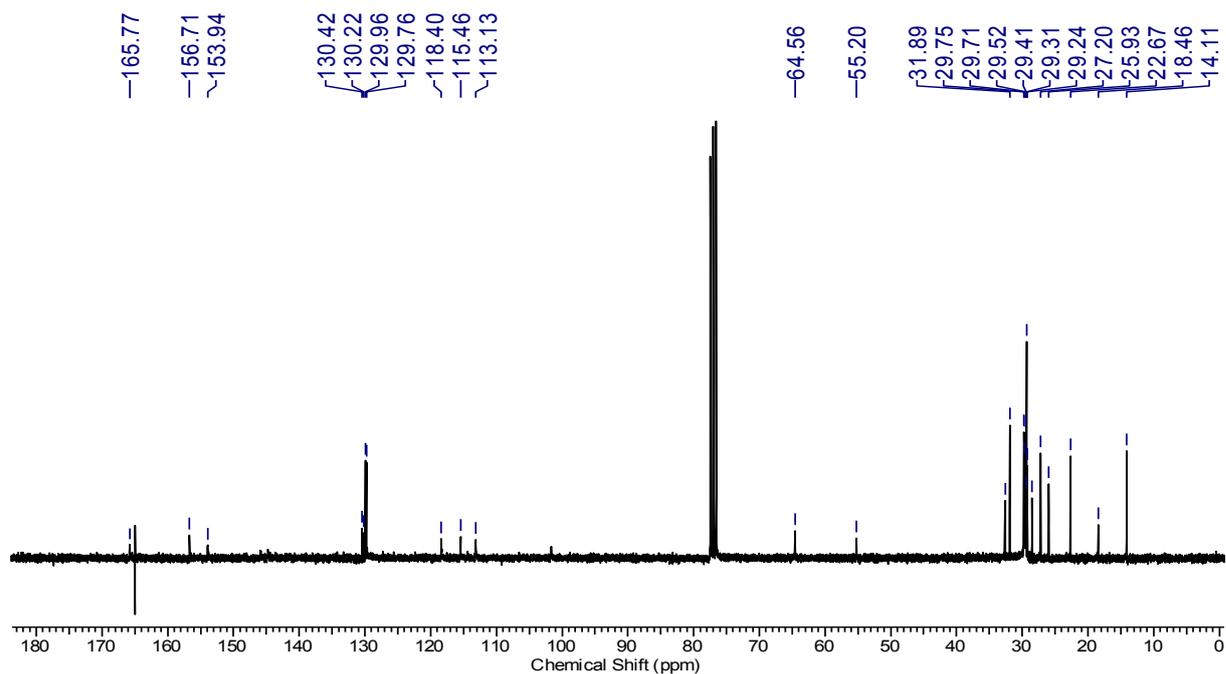


Figura 12: Espectro de RMN ^{13}C da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila

6. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi possível realizar um estudo comparativo para síntese de novas dihidropirimidinonas graxas na presença de $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ (ácido sulfâmico) como catalisador utilizando três diferentes solventes: MeOH (metanol), AcCN (acetonitrila) e EtOH (etanol). Onde foi possível observar que o AS se mostrou melhor catalisador que o cloreto de índio.

De acordo com o observado as DHPMs sintetizadas na presença de $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}/\text{MeOH}$ apresentaram melhores rendimentos, provando que este catalisador pode substituir os catalisadores, como ácidos de Lewis que muitas vezes são tóxicos e de difícil remoção do meio reacional. Este resultado foi explicado pelo melhor efeito sinérgico do $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ com o MeOH, devido a maior solubilidade no meio e a estabilização da forma zwitterionica. Além disto, o ácido sulfâmico é um catalisador que possui uma acidez moderada e se apresenta na forma de um sólido branco cristalino, não higroscópico, inodor, não volátil, não corrosivo e de baixo custo.

Os menores rendimentos foram obtidos com etanol, que foram atribuídos a baixa solubulidade do $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ em etanol no meio reacional.

A síntese das DHPMs graxas pode ser feita através substratos graxos como alcoóis graxos derivados dos ácidos oleico, esteárico e palmítico, provenientes de fontes renováveis.

A caracterização por ponto de fusão, espectrometria de infravermelho e ressonância magnética nuclear (RMN ^1H / ^{13}C) confirmaram a obtenção dos produtos.

7. DADOS DE CARACTERIZAÇÃO

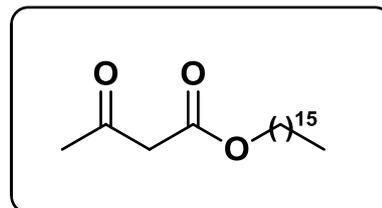
A caracterização dos compostos foi feita por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$), infravermelho com transformada de fourrier (FTIR), e ponto de fusão.

3-oxobutanoato de hexadecila:

M.M.: 326,52 g.mol⁻¹. PF: 40-41°C. Sólido branco.

Rend. 85%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1473, 1710, 1734, 2848, 2912, 2953. RMN ^1H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH₂ α -éster); 3,45 (s, 2 H, CH₂ α -bis-carbonilas); 2,27 (s, 3 H, CH₃); 1,64 (m, 2 H, CH₂ β -éster); 1,26 (m, 26 H, 12CH₂); 0,88 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH₃).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,6; 167,1; 65,5; 50,1; 31,9; 30,1; 29,6 (4C); 29,5 (2C); 29,5 (2C); 29,4; 29,3; 29,1; 28,4; 25,8; 22,6; 14,1.

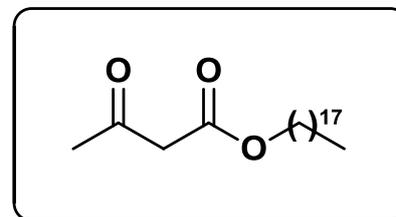


3-oxobutanoato de octadecila:

M.M.: 354,57 g.mol⁻¹. PF: 45-46°C. Sólido branco. Rend.

86%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1465, 1705, 1741, 2848, 2916, 2953. RMN ^1H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,15 (t, $J = 6$ Hz, 2 H, CH₂ α -éster); 3,46 (s, 2 H, CH₂ α -bis-carbonilas); 2,28 (s, 3 H, CH₃); 1,65 (m, 2 H, CH₂ β -éster); 1,27 (m, 28 H, 14 CH₂); 0,89 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH₃).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200,1; 166,7; 65,1; 49,6; 31,4; 29,6; 29,2 (3C); 29,1 (3C); 29,0 (2C); 28,9 (2C); 28,7 (2C); 27,9; 25,3; 22,2; 13,6.

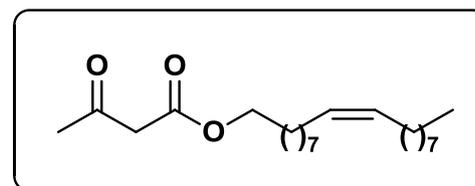


3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-en-1-ila:

M.M.: 352,55 g.mol⁻¹. Óleo amarelo claro. Rend. 80%.

FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1465, 1647, 1714, 1743, 2852, 2924. RMN ^1H (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 12,13 (s,

1H, OH enol); 5,37 (m, 2 H, 2CH vinílico); 4,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H, CH₂ α -éster); 3,47 (s, 2 H, CH₂ α -bis-carbonilas); 2,29 (s, 3 H, CH₃); 2,03 (m, 4 H, 2CH₂ alílicos); 1,66 (m, 2 H, CH₂ β -éster); 1,29 – 1,33 (m, 22 H, 11CH₂); 0,90 (t, $J = 6$ Hz, 3 H, CH₃).



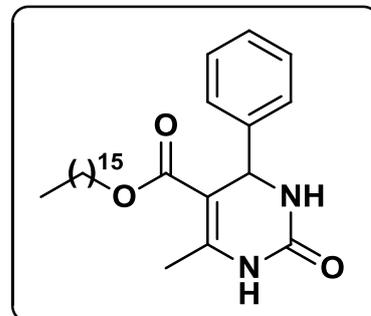
CDCl₃): δ (ppm) 200,4; 167,1; 129,8; 129,6; 65,4; 49,9; 32,5; 31,8; 29,6 (2C); 29,5; 29,4 (2C); 29,2 (2C); 29,1; 28,4; 27,1 (2C); 25,7; 22,6; 13,9.

6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila:

M.M.: 442,63 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 123-125 °C.

Rend.: 87%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 958, 1226, 1319, 1472, 1651, 1708, 2850, 2916, 3111, 3242, 3248. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,02 (sl, 1H, NH); 7,28 (m, 5H, Ph); 5,63 (sl, 1H, NH); 5,39 (s, 1H, CH benzílico); 4,00 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,35 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,51 (m, 2H, CH₂ β -éster); 1,22 (m, 26H, 13CH₂); 0,87 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,2, 153,1, 146,3, 143,6, 127,9, 126,5, 101,2, 64,2, 55,8, 31,9-22,7, 18,6, 14,1.

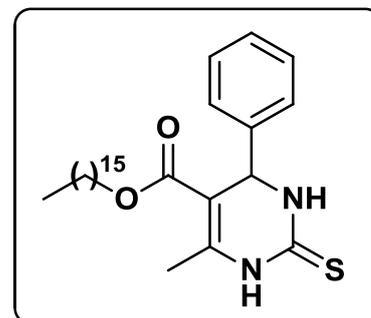


6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila:

M.M.: 472,31 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 114-116 °C. Rend.:

70%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1101, 1190, 1315, 1469, 1653, 1710, 2848, 3003, 3169, 3167. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,26 (sl, 1H, NH); 7,58 (sl, 1H, NH); 7,29 (m, 5H, Ph); 5,37 (s, 1H, CH benzílico); 4,04 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,37 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,52 (m, 2H, CH₂ β -éster); 1,26 (m, 26H, 13CH₂); 0,88 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃).

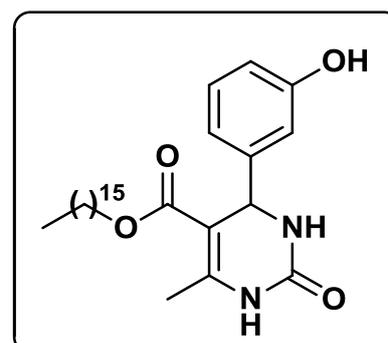
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175,1; 165,9; 165,6; 143,5; 129,5(2C); 129,0; 127,4; 127,2; 103,4; 65,3; 56,8; 32,6; 30,3(3C); 30,2; 30,1; 30,0; 29,8; 29,1; 26,5(2C); 23,3; 18,9; 14,8.



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

M.M.: 472,66 g.mol⁻¹. Sólido branco. Rend.: 85%. P.F.:

106-108 °C. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1095, 1228, 1282, 1319, 1471, 1653, 1699, 1913, 2850, 2916, 3244, 3367, 3558. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,33 (s, 1H, OH); 9,14 (sl, 1H, NH); 7,66 (sl, 1H, NH); 7,4 (m, 5H, Ph); 5,04 (s, 1H, CH benzílico); 3,91 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,49 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,46 (t, 2H,

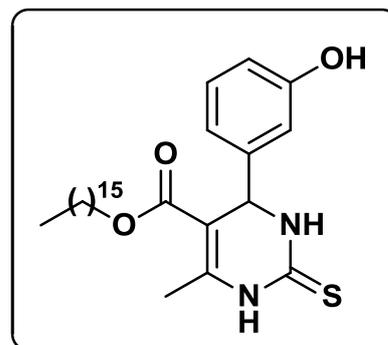


$J=6$ Hz, β -éster), 1,23 (m, 26H, 13CH₂); 0,84 (t, 3H, $J=6$ Hz, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 165,4; 157,4; 152,1; 148,3; 146,1; 129,2; 116,9; 114,1; 113,1; 99,2; 63,1; 53,9; 31,3; 29,1(3C); 29,0; 28,9(2C); 28,8(2C); 28,7(2C); 28,2; 25,5; 22,1; 17,7; 13,9.

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

M.M.: 474,70 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 109-111 °C.

Rend.: 79%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 958, 1101, 1192, 1276, 1313, 1456, 1649, 1705, 1921, 2299, 2389, 2848, 2916, 3167, 3608. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,16 (sl, 1H, NH); 7,68 (sl, 1H, NH); 7,06 (m, 1H, CH OH-Ar); 6,65 (m, 3H, CH OH-Ar); 5,05 (s, 1H, CH benzílico); 3,93 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,24 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico);

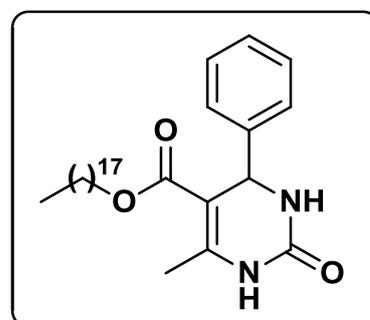


1,47 (m, 2H, CH₂ β -éster); 1,23 (m, 26H, CH₂), 0,85 (m, $J=6$ Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 175,4; 165,6; 156,2; 143,6; 130,0; 118,7, 115,6, 113,6, 102,7, 64,8, 55,7, 31,9, 29,6(2C), 29,4, 29,4, 29,3, 29,2, 28,4, 25,9, 22,6, 14,1.

6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila:

M.M.: 470,93 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 109-112°C.

Rend.: 91%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 958, 1226, 1319, 1471, 1651, 1707, 2850, 2916, 3113, 3246. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,98 (sl, 1H, NH); 7,28 (m, 5H, Ph); 5,63 (s, 1H, NH); 5,39 (s, 1H, CH benzílico); 4,00 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,35 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,51 (m, 2H, β -éster); 1,22 (m, 28H, 14CH₂);



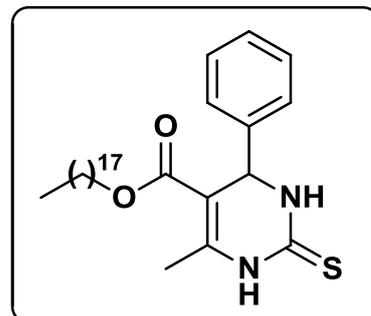
0,87 (t, $J=6$ Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,2, 153,1, 146,3, 143,6, 127,9, 126,5, 101,2, 64,2, 55,8, 31,9-22,7, 18,6, 14,1.

6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila:

M.M.: 472,31 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 115-117°C.

Rend.: 74%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1101, 1192, 1315, 1473, 1653, 1710, 2848, 2914, 3003, 3126. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,25 (sl, 1H, NH); 5,54 (sl, 1H, NH); 7,42 (m, 5H, Ph); 5,39 (s, 1H, CH benzílico); 4,00 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,41 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,45 (m, 2H, β -éster); 1,24 (m, 28H, 14CH₂); 0,88 (t, $J = 6\text{Hz}$, 3H, CH₃).

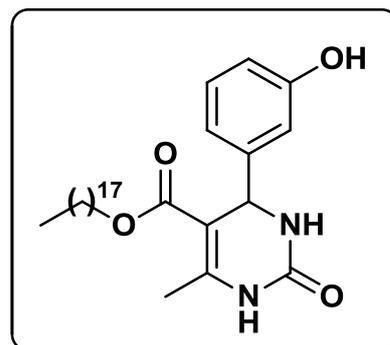
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.3, 165.3, 142.8, 142.2, 128.8(2C), 128.3, 126.7(2C), 102.7, 64.6, 56.2, 31.9, 29.7, 29.6(3C), 29.5(2C), 29.4(2C), 29.3, 29.2, 28.5, 25.9, 22.7, 18,3; 14,1

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

M.M.: 500,71 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 104-107 °C.

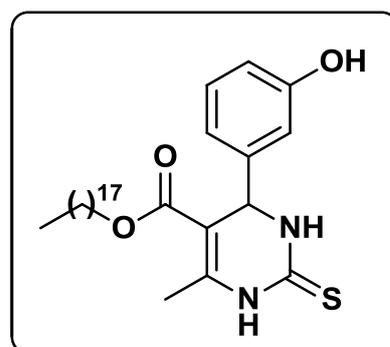
Rend.: 90%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1101, 1192, 1276, 1313, 1456, 1591, 1705, 2848, 2916, 3167. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,21 (sl, 1H, NH); 7,73 (sl, 1H, NH); 7,12 (m, 1H, CH OH-Ar); 6,70 (m, 3H, CH OH-Ar); 5,10 (s, 1H, CH benzílico); 3,98 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,30 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,53 (m, 2H, CH₂ β -éster); 1,22 (m, 26H, CH₂), 0,90 (m, $J = 9\text{ Hz}$, 3H, CH₃). RMN¹³C

(75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174,0; 165,2; 157,5; 144,9; 144,7; 129,3; 117,0; 114,5; 113,2; 100,5; 63,4; 54,0; 31,9; 29,1(7C); 29,0; 28,9; 28,8; 28,7; 28,1; 25,4; 22,1; 17,1; 13,9.

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

M.M.: 502,75 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 113-114 °C.

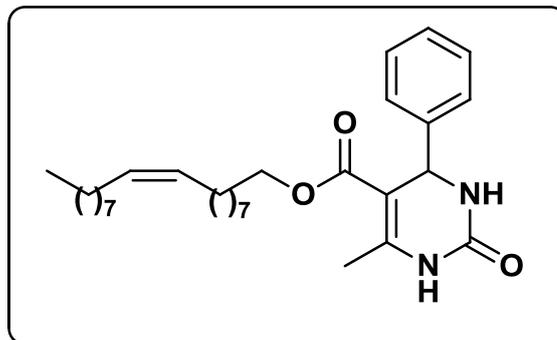
Rend.: 66%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1097, 1193, 1273, 1313, 1465, 1591, 1707, 1921, 2084, 2848, 2916, 3628. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,16 (sl, 1H, NH); 7,68 (sl, 1H, NH); 7,06 (m, 1H, CH OH-Ar); 6,65 (m, 3H, CH OH-Ar); 5,05 (s, 1H, CH benzílico); 3,94-3,91 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,24 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,47 (m, 2H, CH₂ β -éster); 1,17-1,23 (m, 26H, CH₂), 0,89-0,82 (m, $J = 9$



Hz, 3H, CH₃). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174,0; 165,2; 157,5; 144,9; 144,7; 129,3; 117,0; 114,5; 113,2; 100,5; 63,4; 54,0; 31,9; 29,1(7C); 29,0; 28,9; 28,8; 28,7; 28,1; 25,4; 22,1; 17,1; 13,9.

6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila:

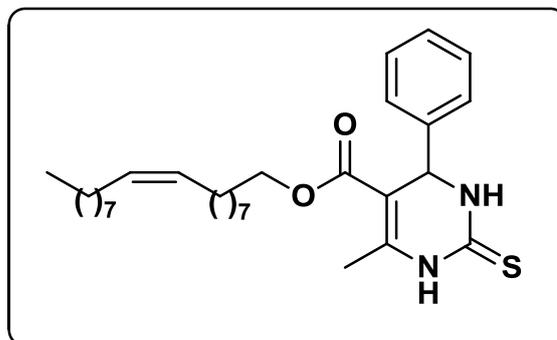
M.M.: 482,70 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 89-92 °C. Rend.: 85%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1095, 1232, 1315, 1456, 1653, 1707, 1728, 2852, 3116. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,73 (sl, 1H, NH); 7,32 – 7,22 (m, 5H, Ph); 5,42 (sl, 1H, NH); 5,33 (m, 2H, CH vinílicos); 5,14 (s, 1H, CH benzílico); 3,97 –



3,85 (m, 2H, CH₂ α -éster); 2,26 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 1,98 (m, 4H, 2CH₂ alílicos); 1,45 (t, 2H, CH₂ β -éster); 1,23 (m, 22H, 11CH₂); 0,87 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 165,1; 153,4; 146,5; 143,6; 129,8(2C); 128,7(2C); 127,9; 126,5(2C); 101,1; 64,2; 55,7; 31,9; 29,8(9C); 28,5; 26,7; 25,9; 22,6; 18,6; 14,1.

6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetra-idropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila:

M.M.: 498,76 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 179-181 °C. Rend.: 80%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1101, 1192, 1273, 1315, 1473, 1581, 1653, 1710, 2884, 2915, 3003, 3126, 3174. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10,34 (s, 1H, NH); 9,65 (s, 1H, NH); 7,26 (m, 5H, Ph); 5,32 (m, 2H, CH); 5,15 (s, 1H, CH); 3,93 (m, 2H,



CH₂ α -éster); 2,29 (s, 3H, CH₃); 1,97 (m, 4H, CH₂); 1,43 (t, 2H, CH₂ β); 1,23 (m, 22H, 11 CH₂); 0,85 (t, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 174,5, 165,6, 145,7, 143,8, 128,0(2C), 127,1, 126,0(2C), 100,7, 63,2, 53,9, 30,8, 28,5(3C), 28,4(2C), 28,3(2C), 28,2(2C), 28,1(2C), 27,8(2C), 25,0, 21,6, 16,7, 13,3.

6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4- tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila:

M.M.: 498,70 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.: 80-82 °C.

Rend.: 77%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 1093, 1224, 1465,

1587, 1708, 1734, 2850, 2916, 3342, 3469. RMN ¹H

(300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,24 (sl, 1H, NH); 7,25

(m, 4H, 3-OH-Ph); 6,85 (sl, 1H, NH); 5,40 (sl, 1H,

OH); 5,36 (m, 2H, CH vinílicos); 4,03 (m, 2H, CH₂ α -

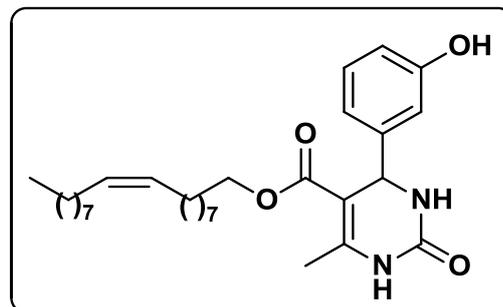
éster); 2,36 (s, 3H, CH₃ anel pirimidínico); 2,02 (m, 4H, CH₂ alílicos); 1,55 (m, 2H, CH₂ β -

éster); 1,28 (m, 22H, 11CH₂); 0,88 (t, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ

(ppm) 165,9, 164,9, 159,0, 156,8, 154,0, 146,2, 144,9, 129,9, 129,7, 118,3, 115,4, 113,0,

101,4, 64,5, 55,2, 32,6, 31,9, 29,7(2C), 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2(2C), 29,1, 28,5, 27,1, 25,9,

22,6, 18,4, 14,1.



6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4 tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila :

M.M.: 514,76 g.mol⁻¹. Sólido branco. P.F.:

173-176 °C. Rend.: 83%. FTIR (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$):

1192, 1313, 1456, 1554, 1685, 1923, 2850, 2926,

3390, 3423. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ

(ppm) 10,29 (sl, 1H, NH); 9,59 (sl, 1H, NH); 7,15

(m, 4H, 3-OH-Ph); 5,30 (m, 2H, CH vinílico); 5,06

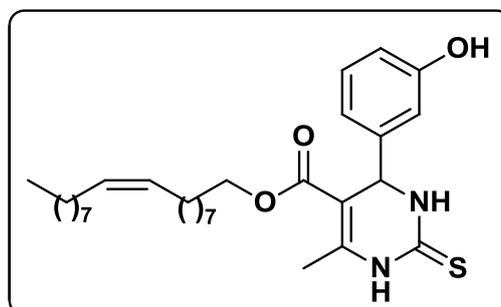
(s, 1H, CH benzílico); 3,98 (m, 2H, CH₂ α -éster);

2,28 (s, 3H, CH₃); 1,96 (m, 4H, 2 CH₂ alílicos); 1,45 (t, 2H, CH₂ β -éster); 1,19 (m, 22H, 11

CH₂); 0,83 (t, 3H, $J = 6$ Hz, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 183,8; 174,0;

165,2; 157,5; 145,0; 144,7; 129,2(2C); 129,4; 117,0; 114,6; 113,2; 100,6; 63,5; 54,0; 31,3;

29,1; 28,9; 28,8; 28,7; 28,6(3C); 28,1; 26,6(2C); 25,4; 22,1; 17,1; 13,9.



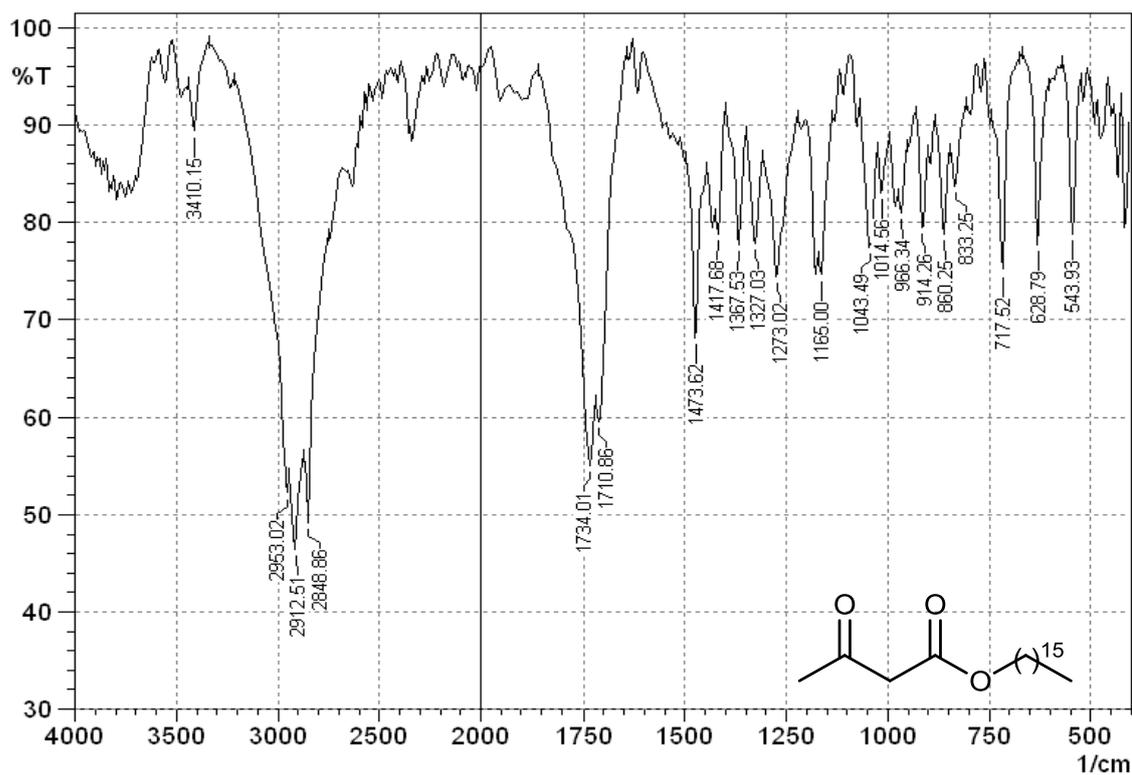


Figura 13: Espectro de IV do 3-oxobutanoato de hexadecila em KBr

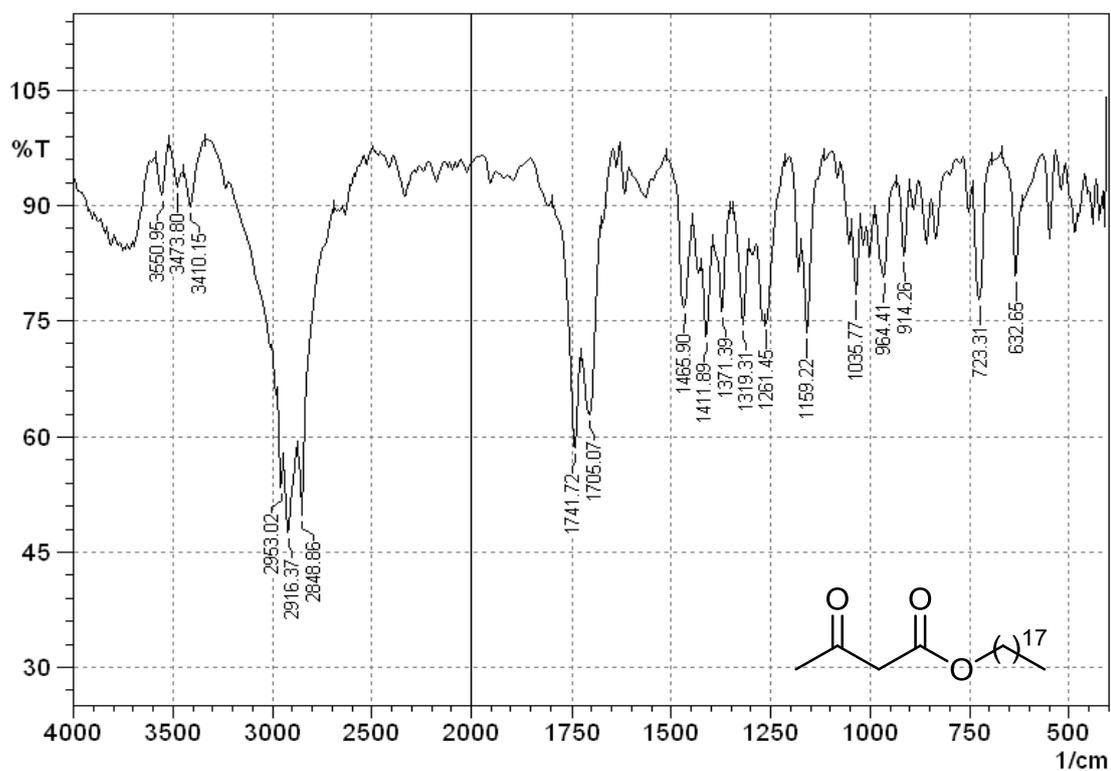


Figura 14: Espectro de IV do 3-oxobutanoato de octadecila em KBr.

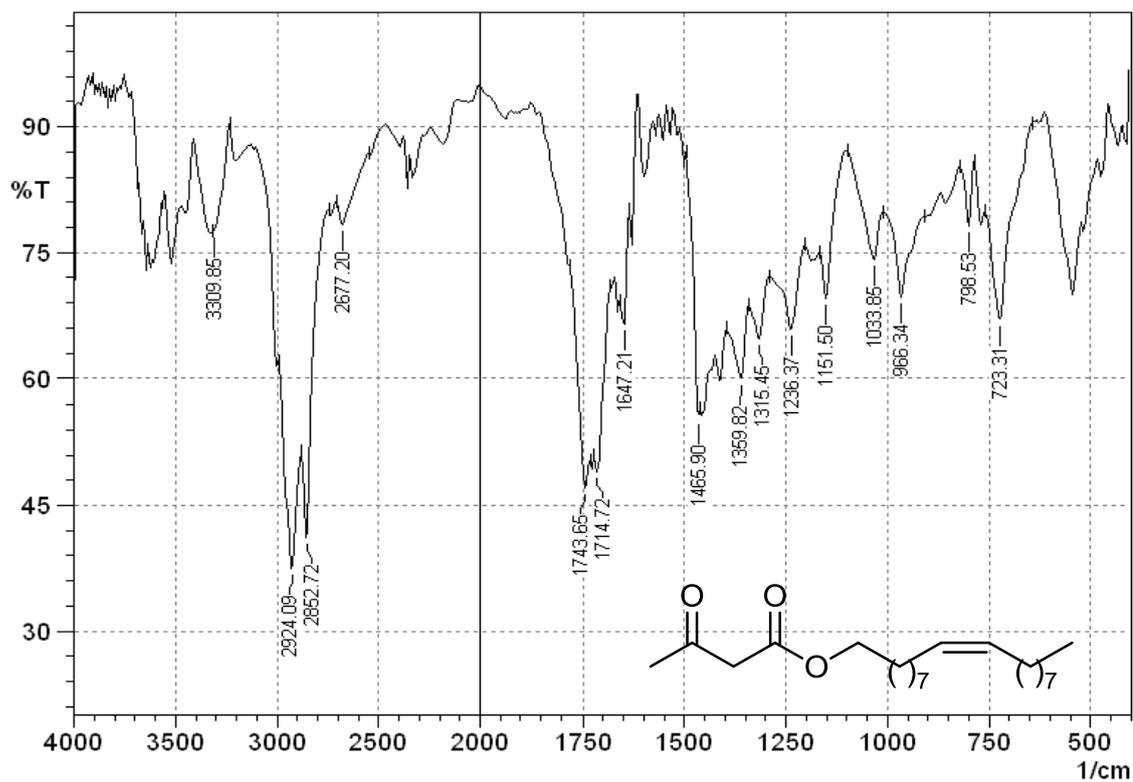


Figura 15: Espectro de IV do 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-en-1-ila em KBr

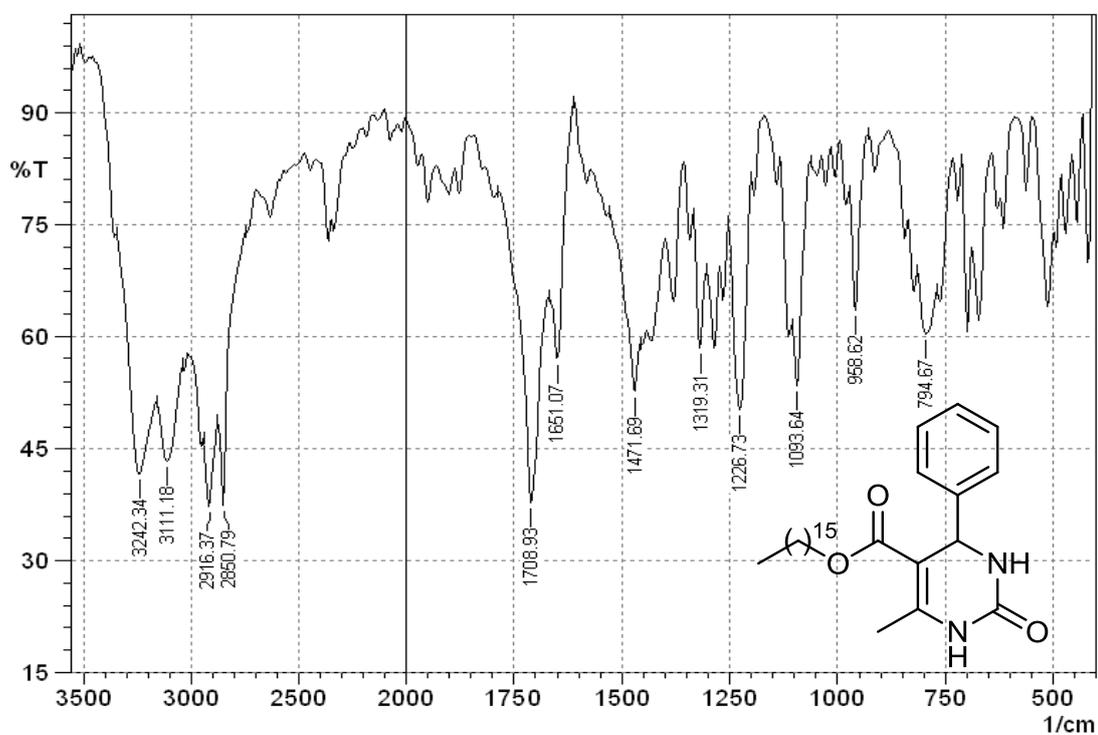


Figura 16: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila em KBr

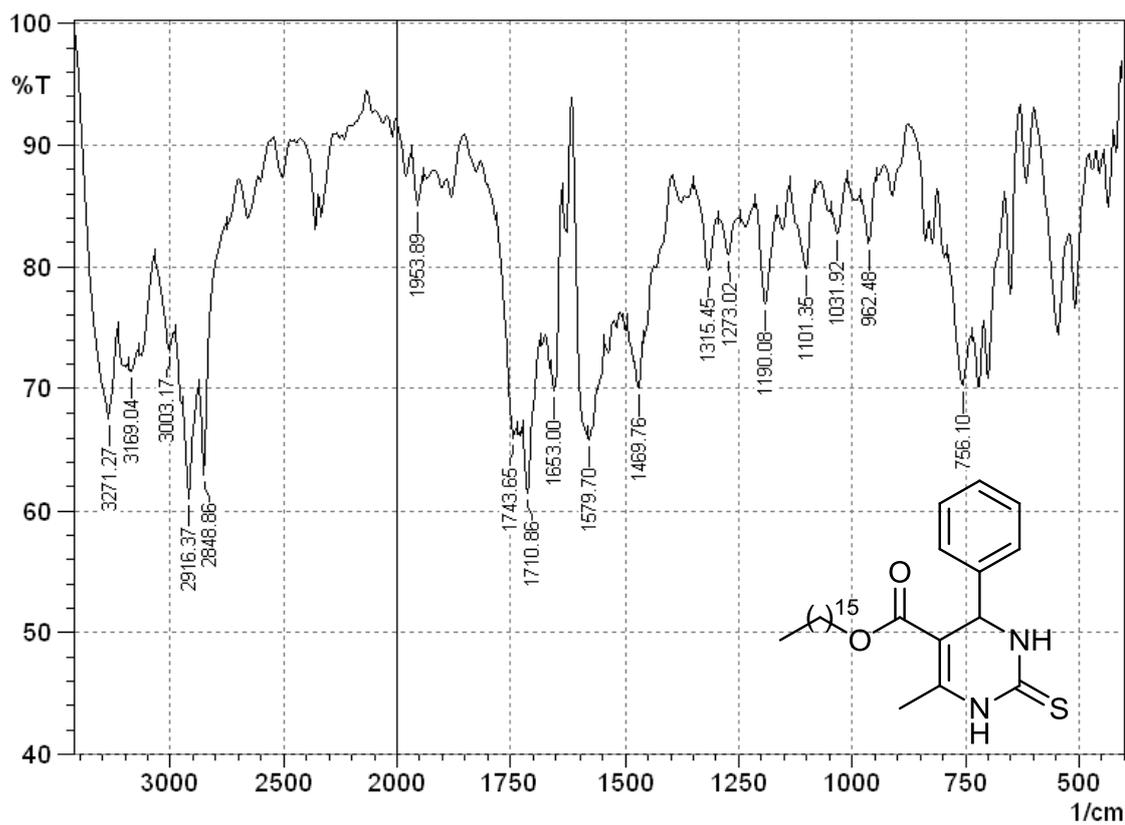


Figura 17: Espectro de IV da 6-metil-2-tio-4-fenil-1,2,3,4- tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila em KBr

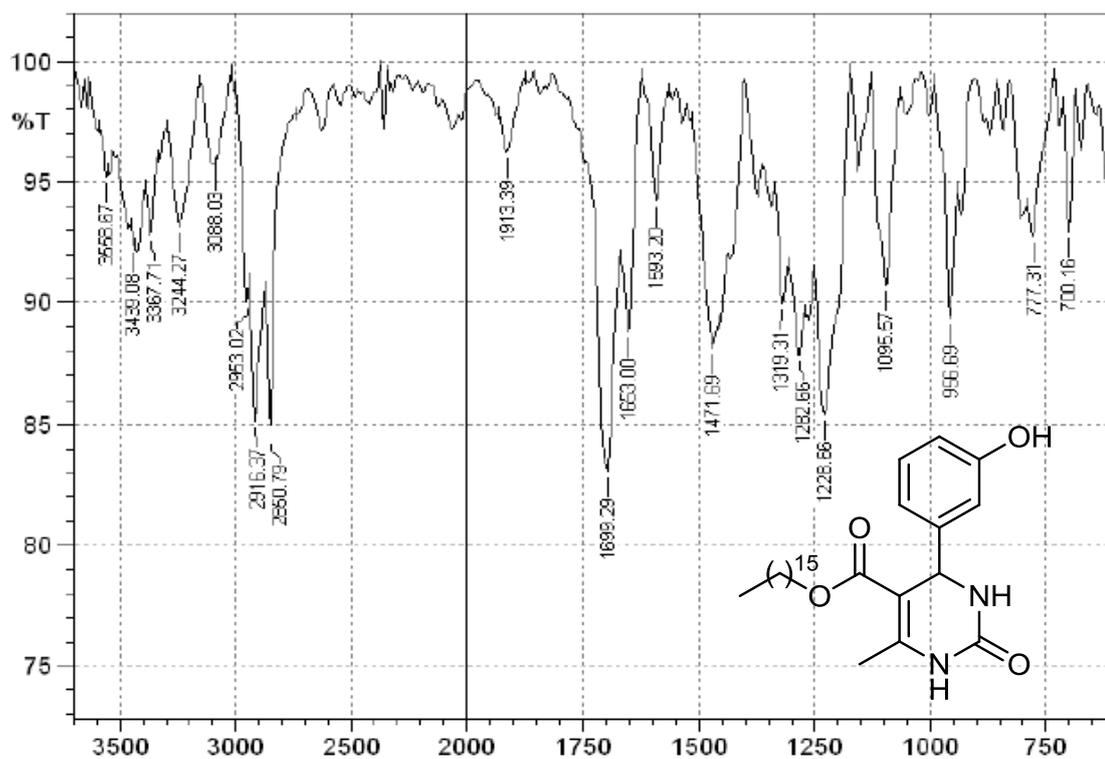


Figura 18: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila em KBr

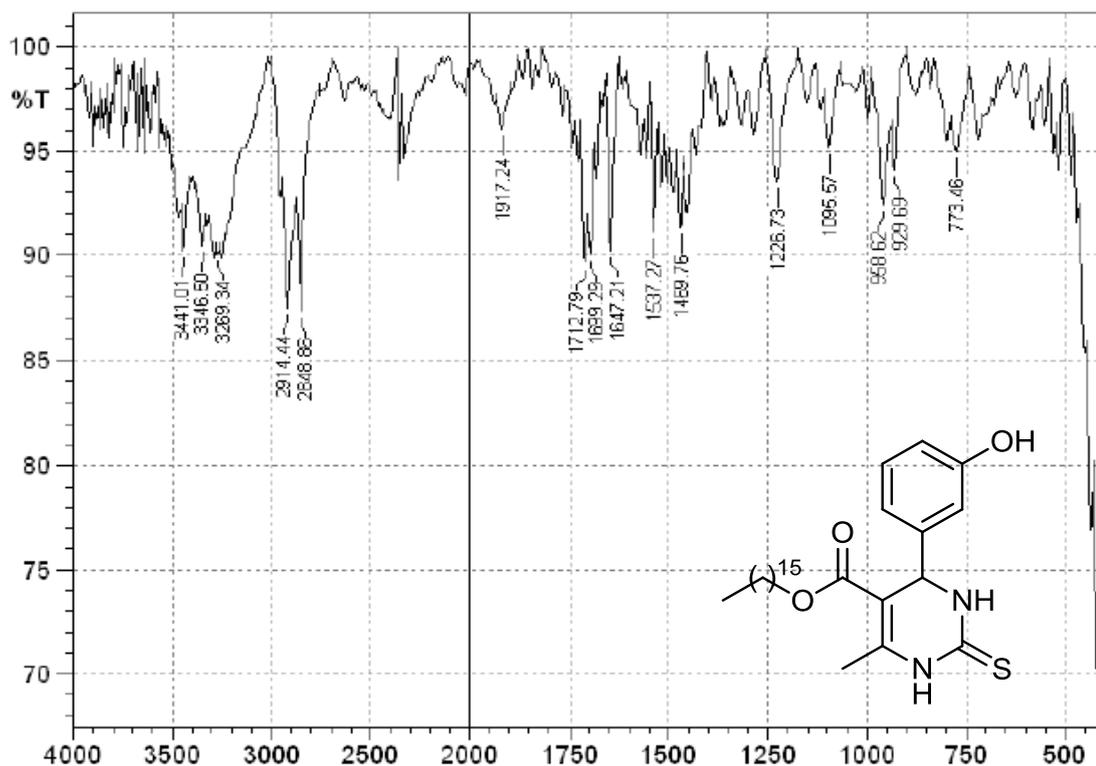


Figura 19: Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila em KBr

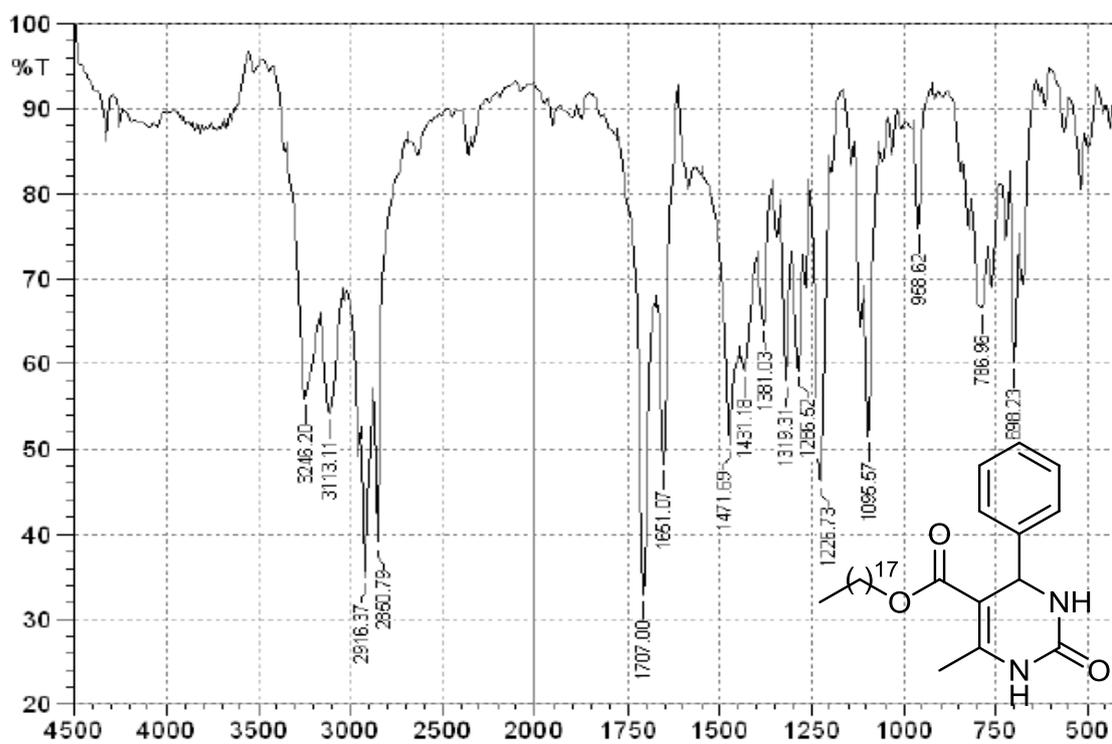


Figura 20: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila em KBr.

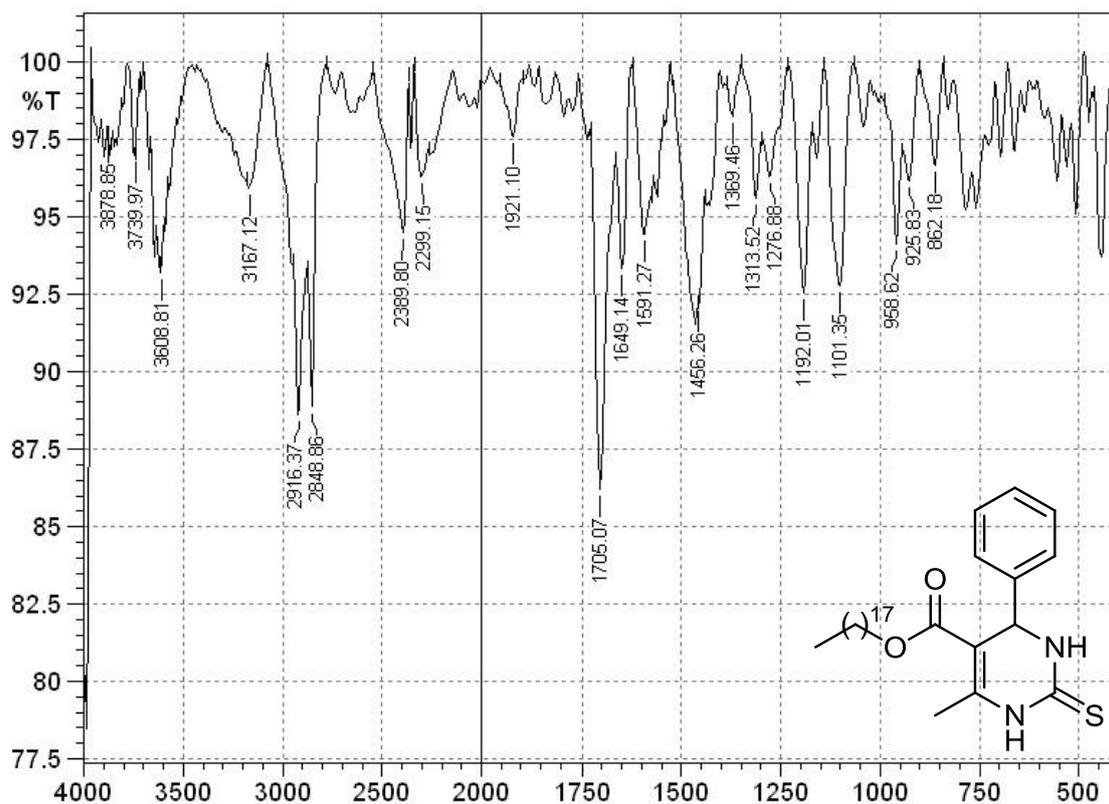


Figura 21: Espectro de IV da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila em KBr

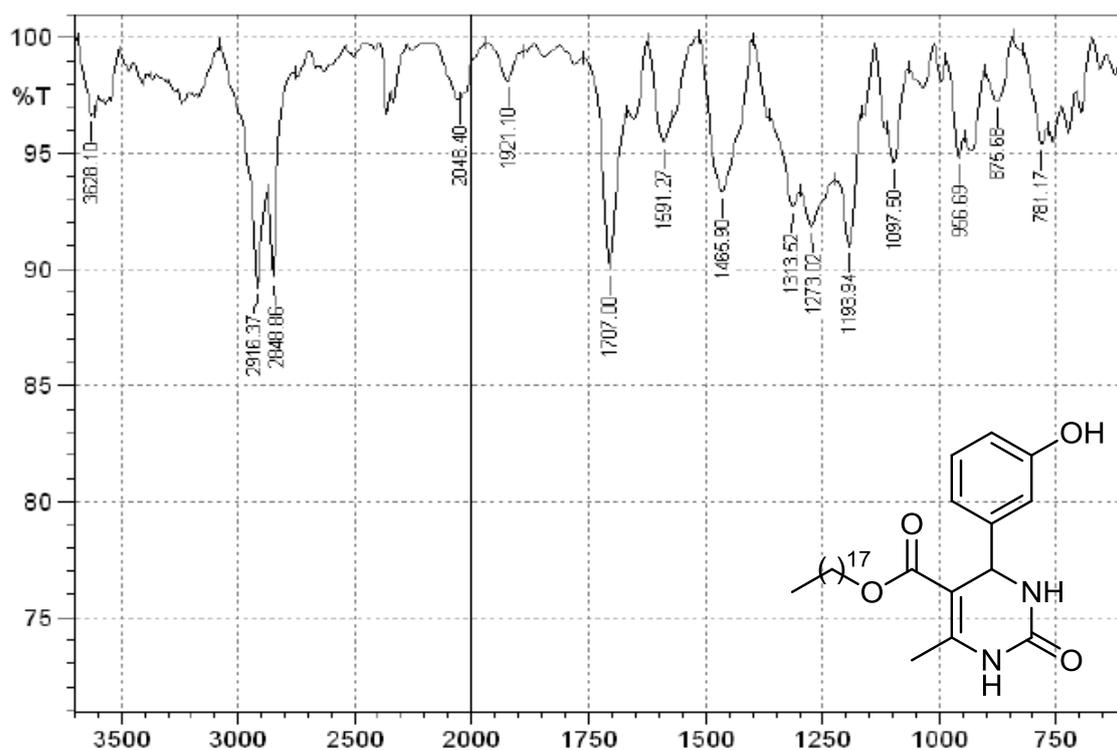


Figura 22: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxi-fenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila (8g) em KBr.

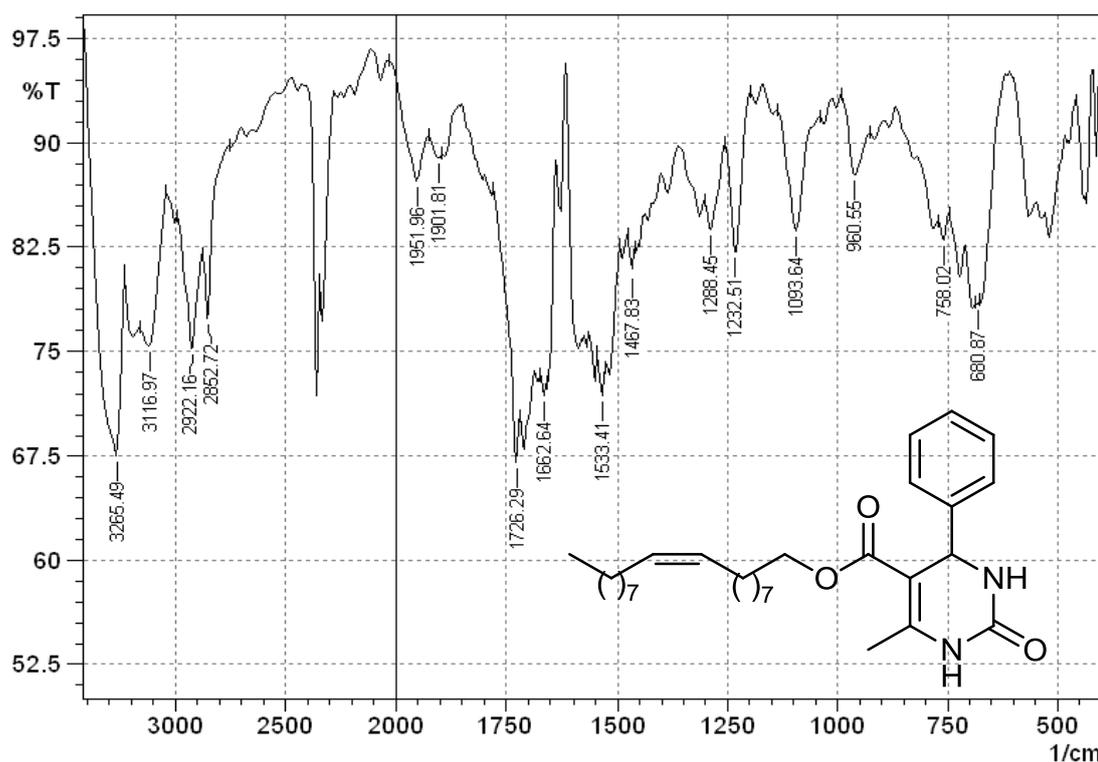


Figura 23: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila em KBr

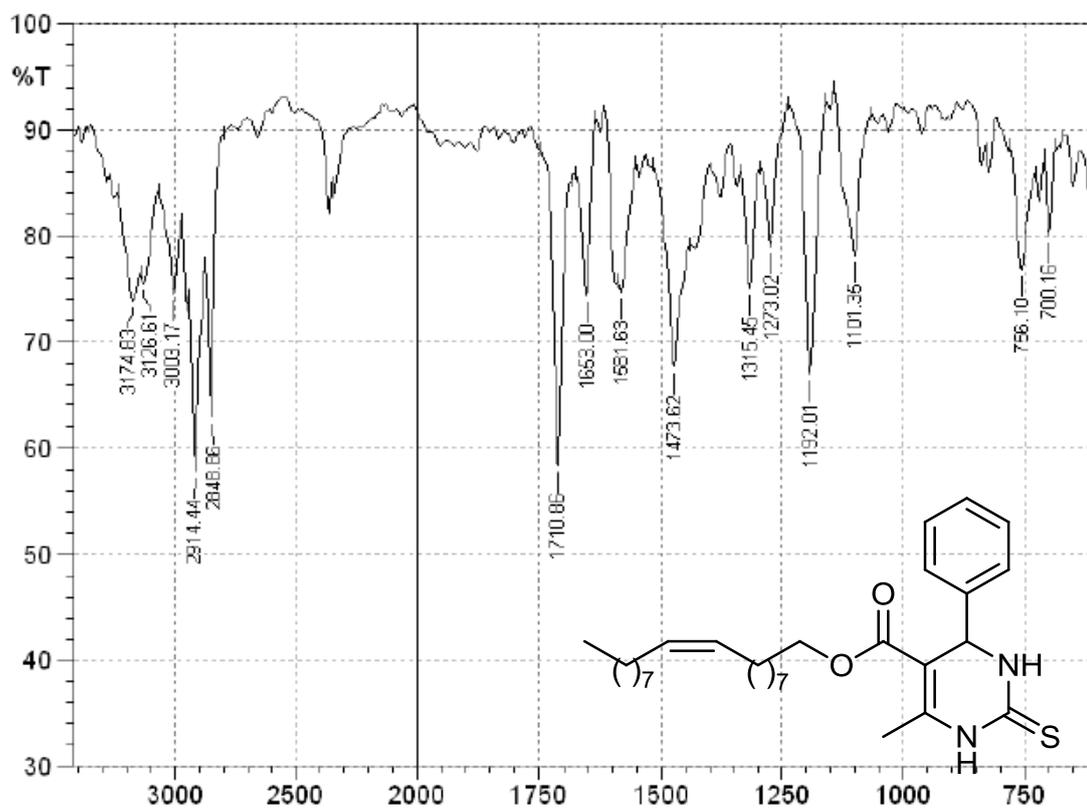


Figura 24: Espectro de IV da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila em KBr

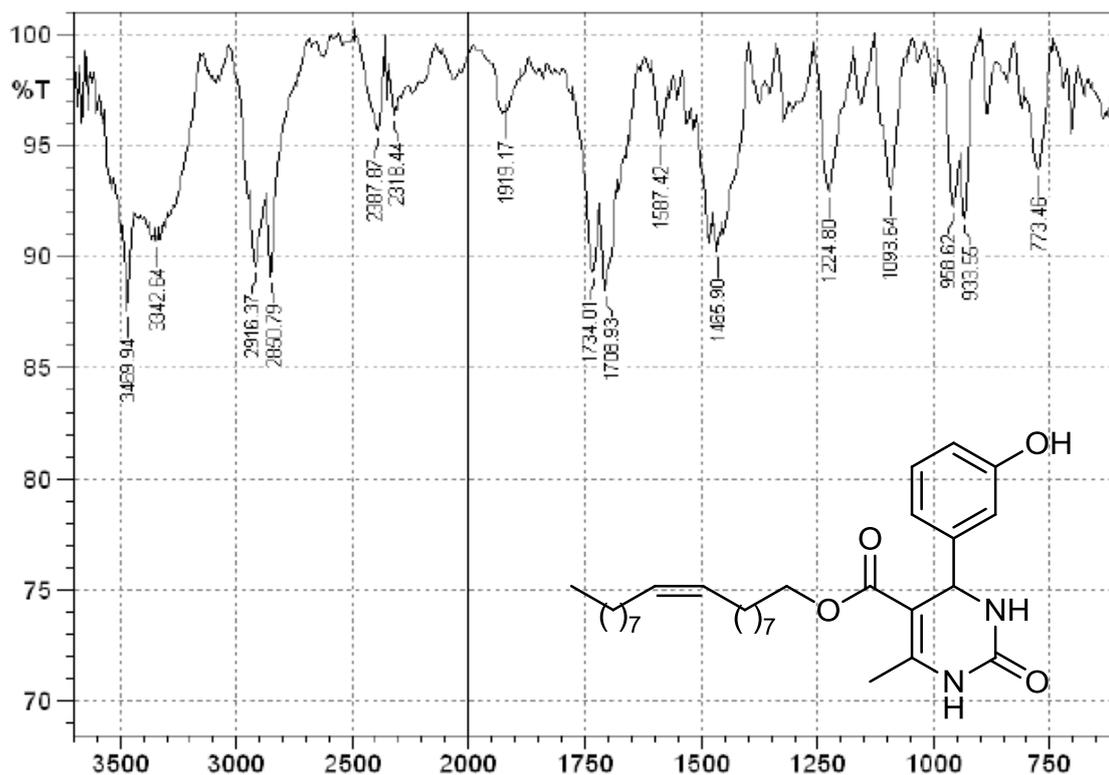


Figura 25: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4- tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila em KBr.

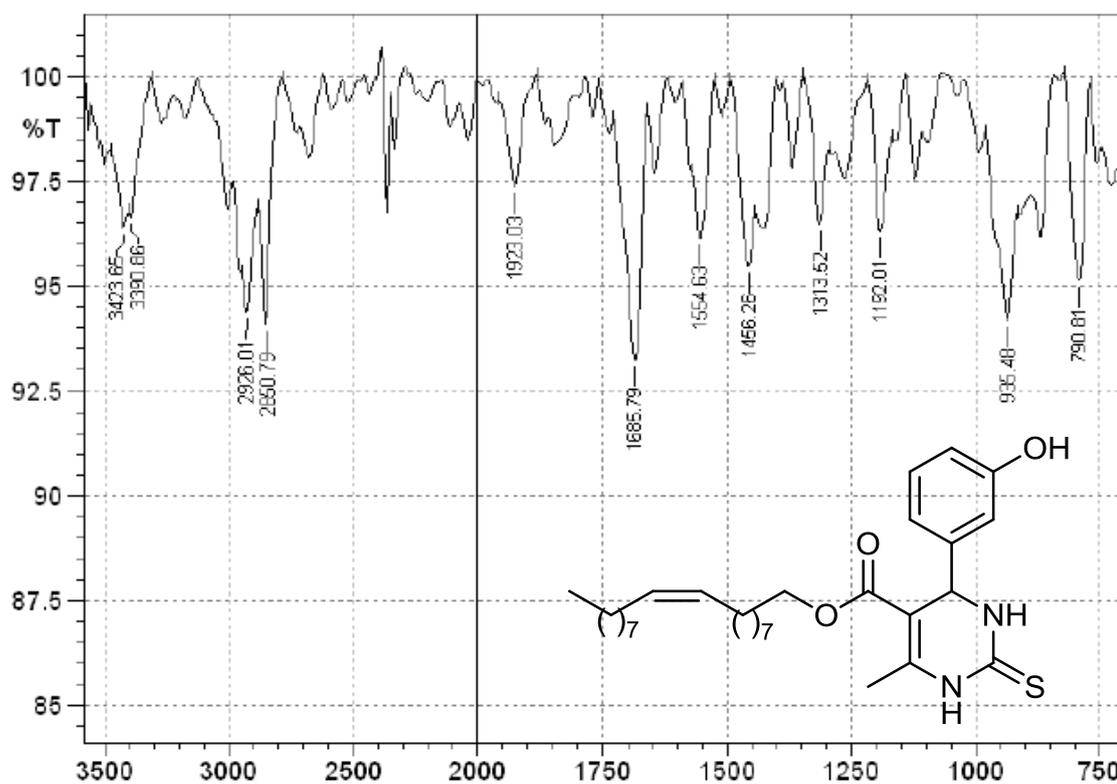


Figura 26: Espectro de IV da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4- tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila em KBr.

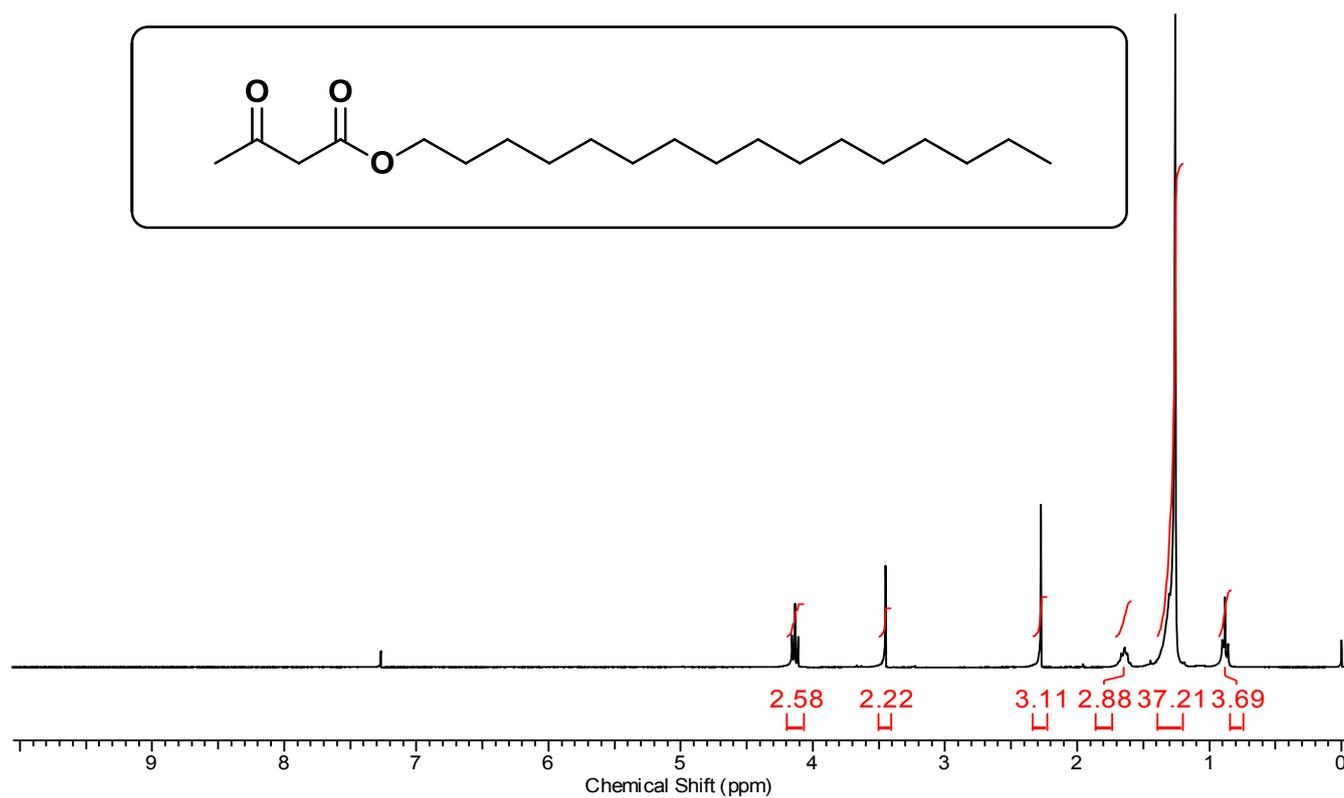


Figura 27: Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300MHz) do 3-oxobutanoato de hexadecila

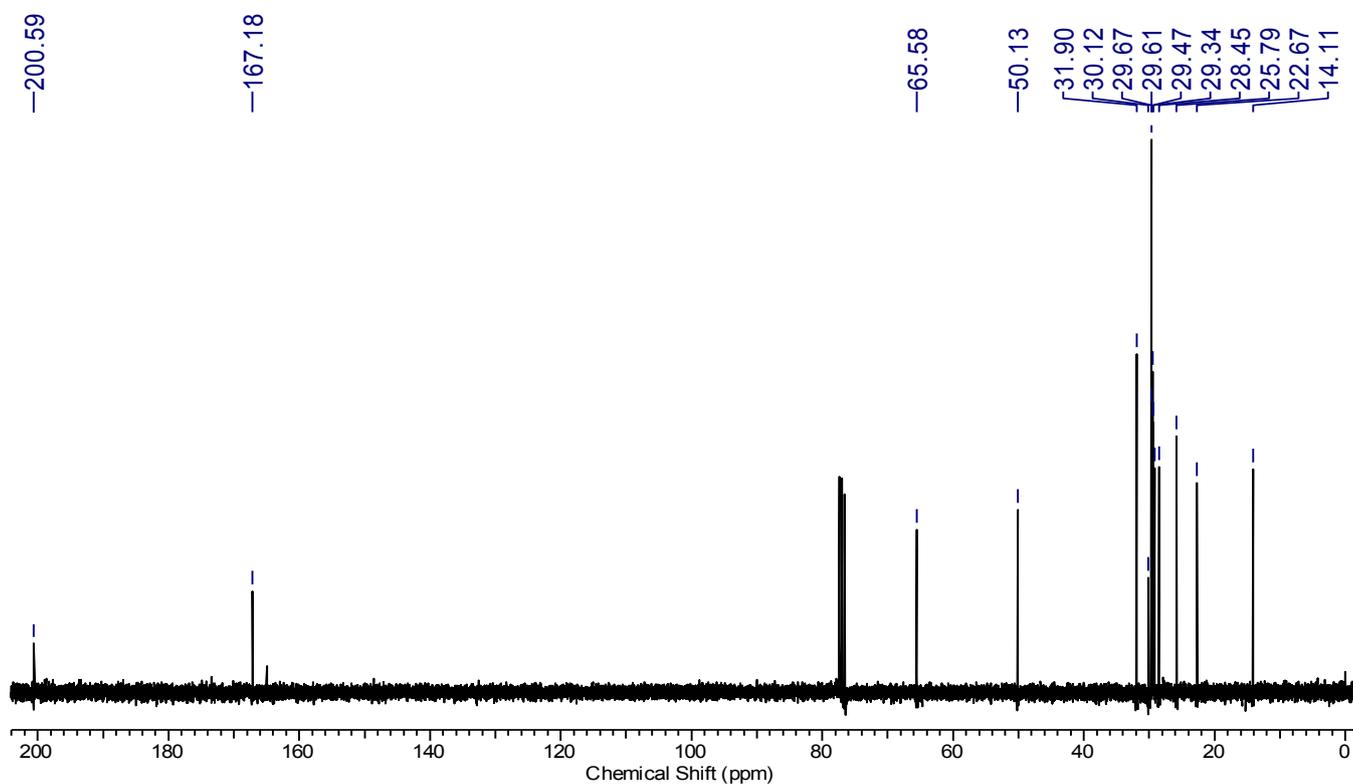


Figura 28: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 75MHz) do 3-oxobutanoato de hexadecila

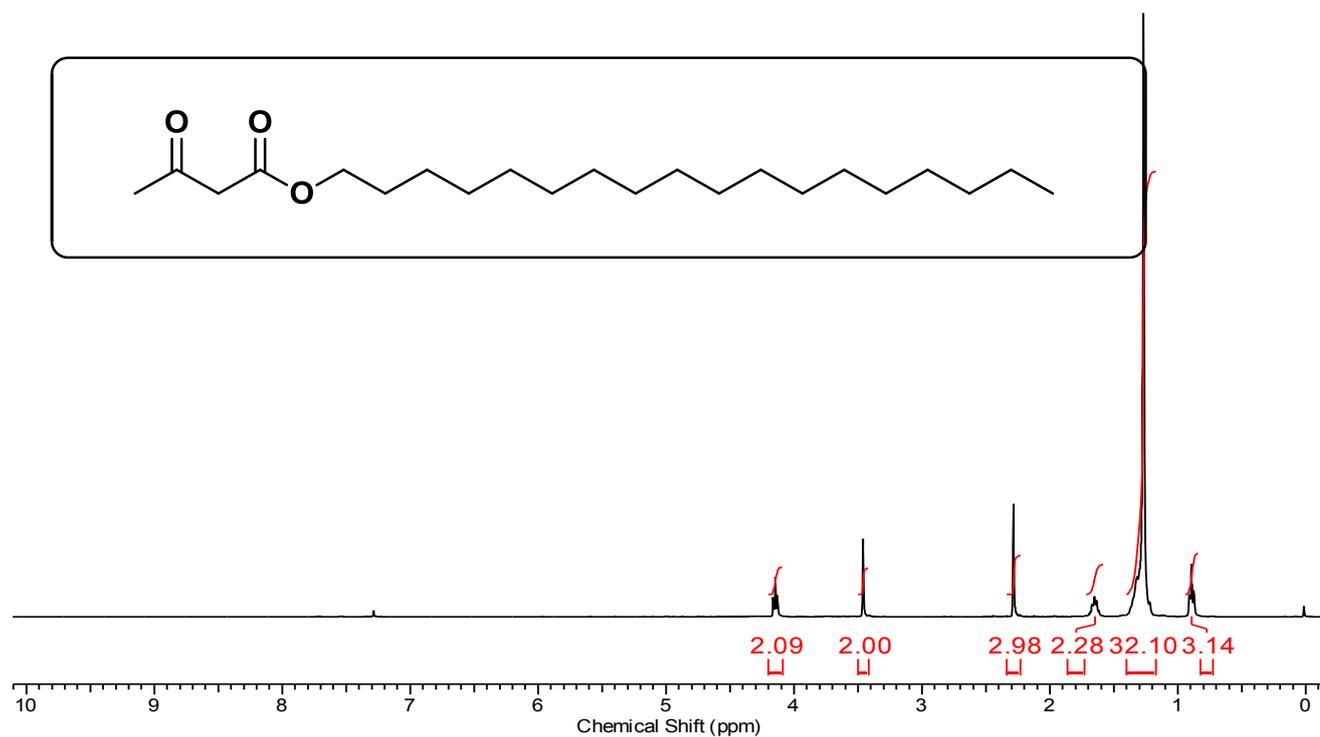


Figura 29: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de octadecila

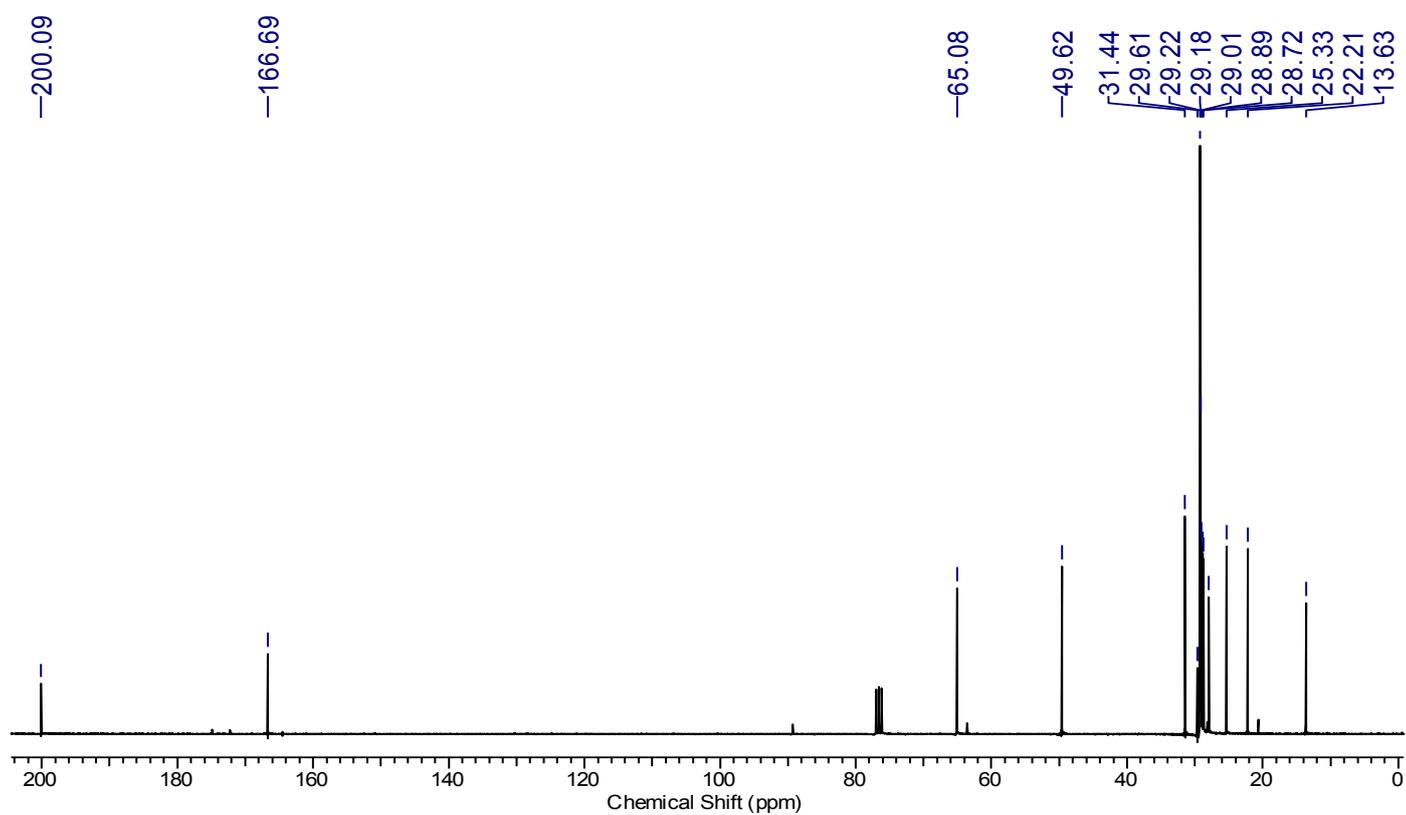


Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de octadecila

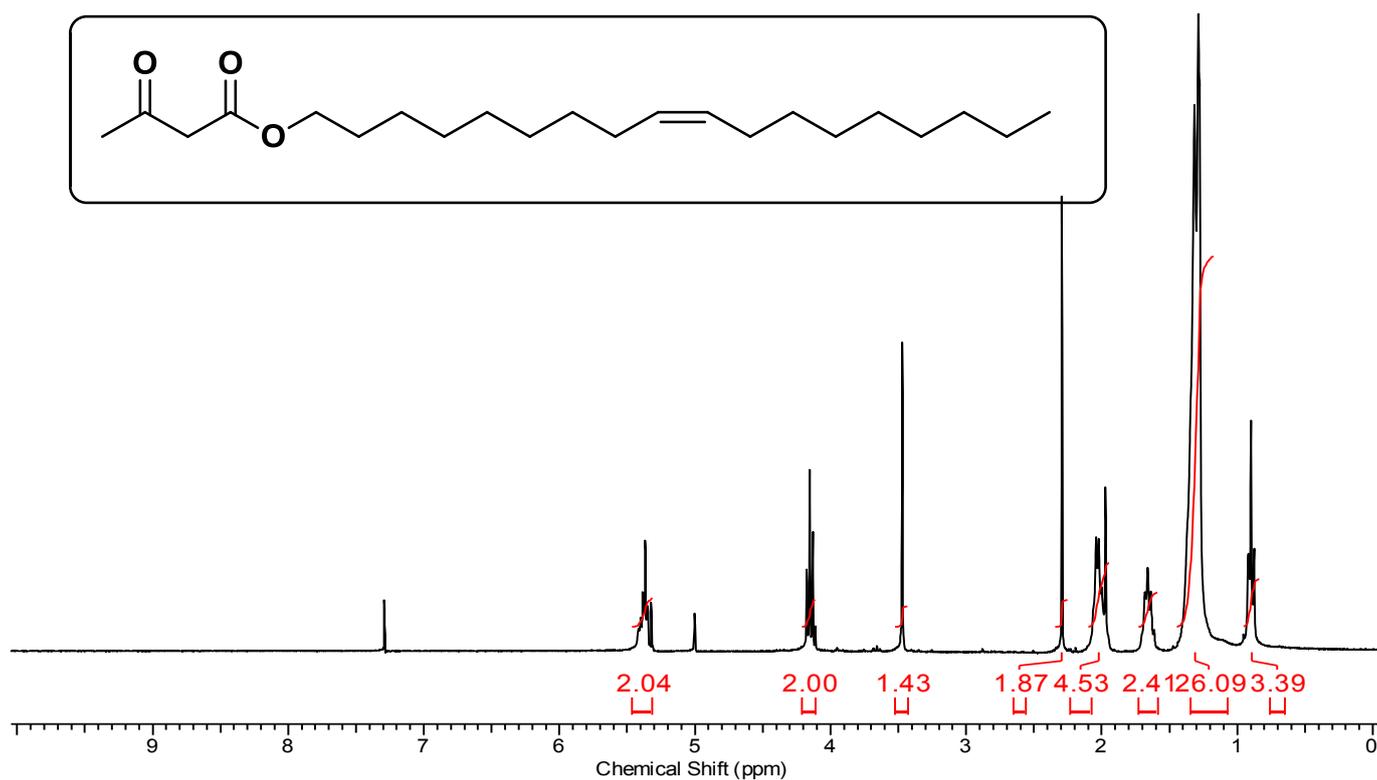


Figura 31: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-en-1-ila

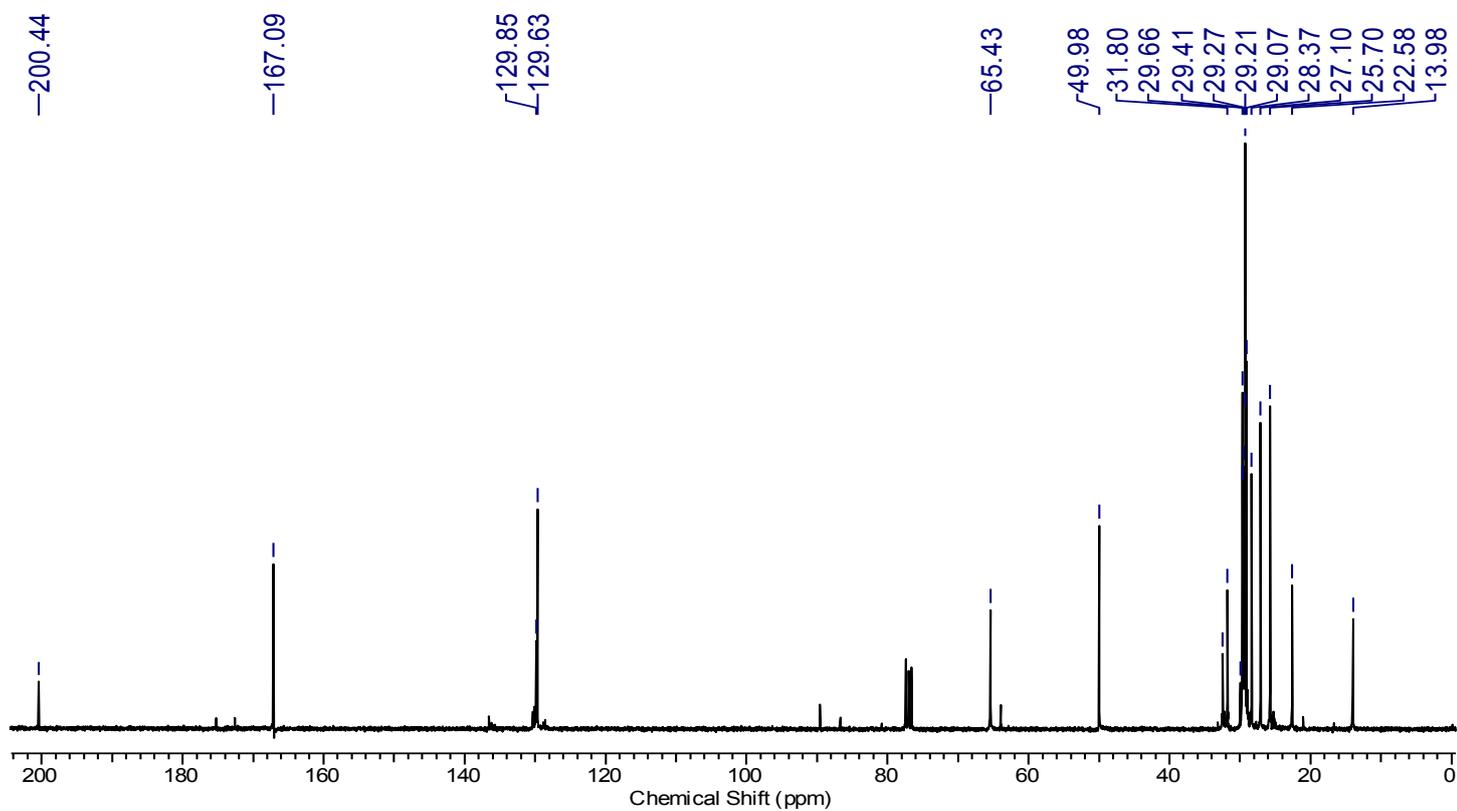


Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do 3-oxobutanoato de (Z)-octadec-9-en-1-ila

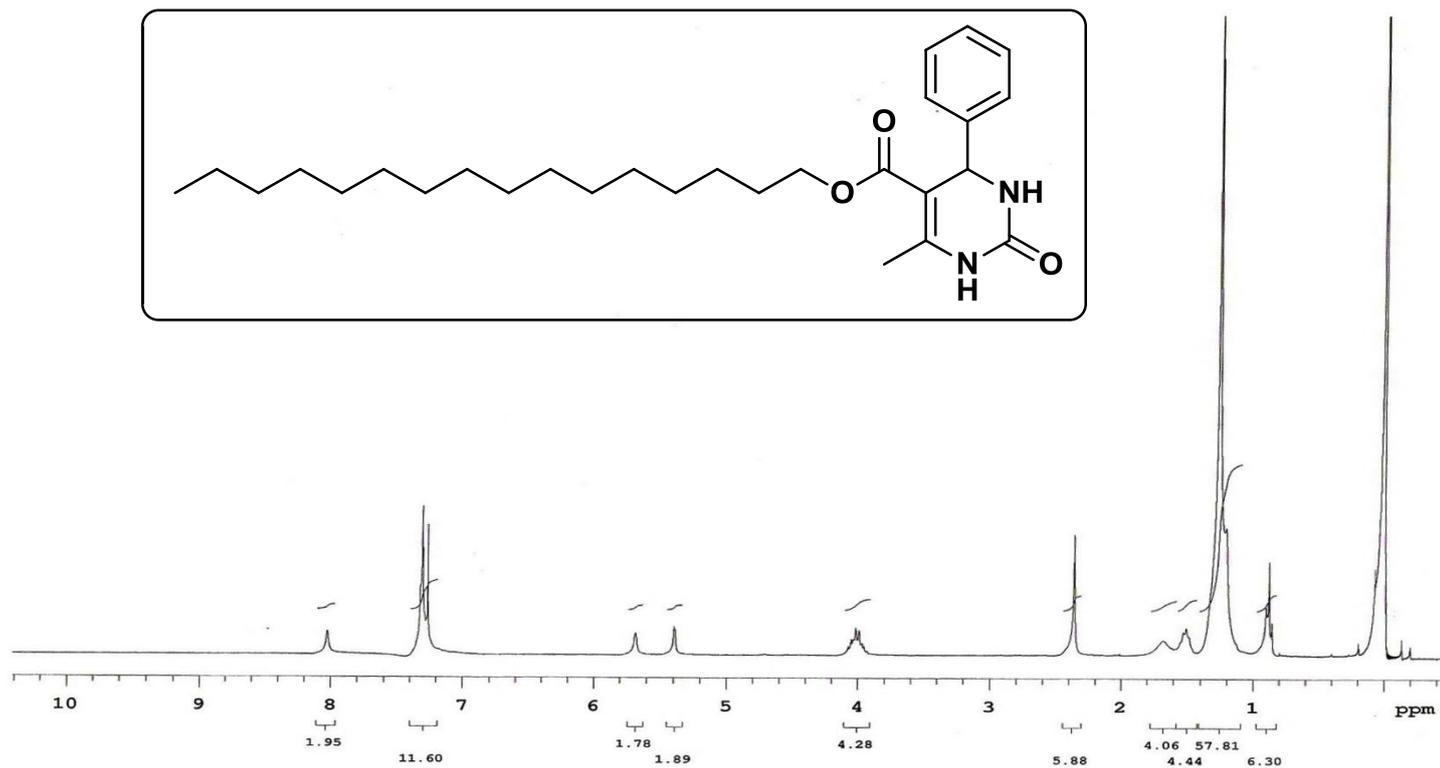


Figura 33: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila

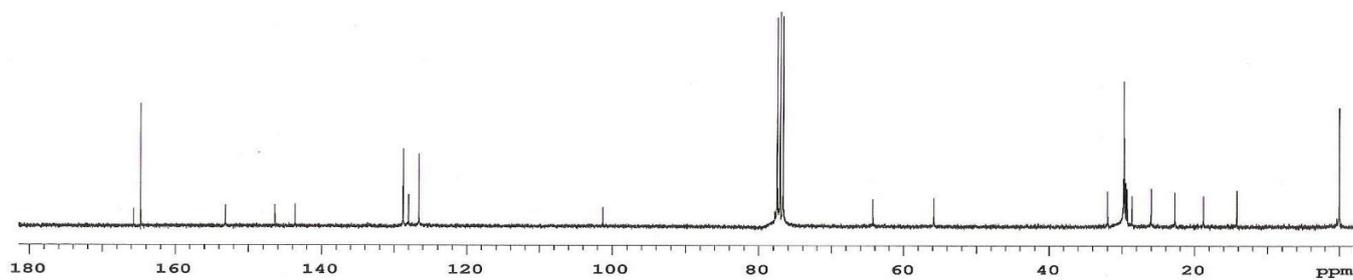


Figura 34: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de hexadecila

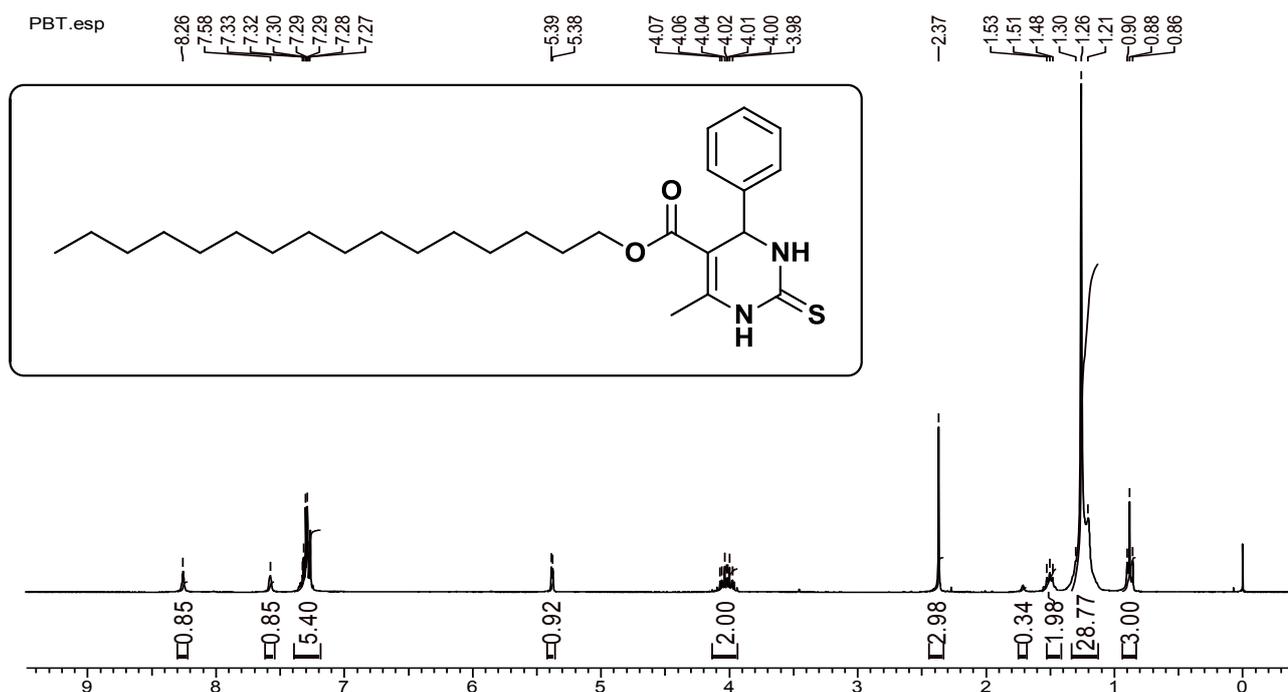


Figura 35: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila

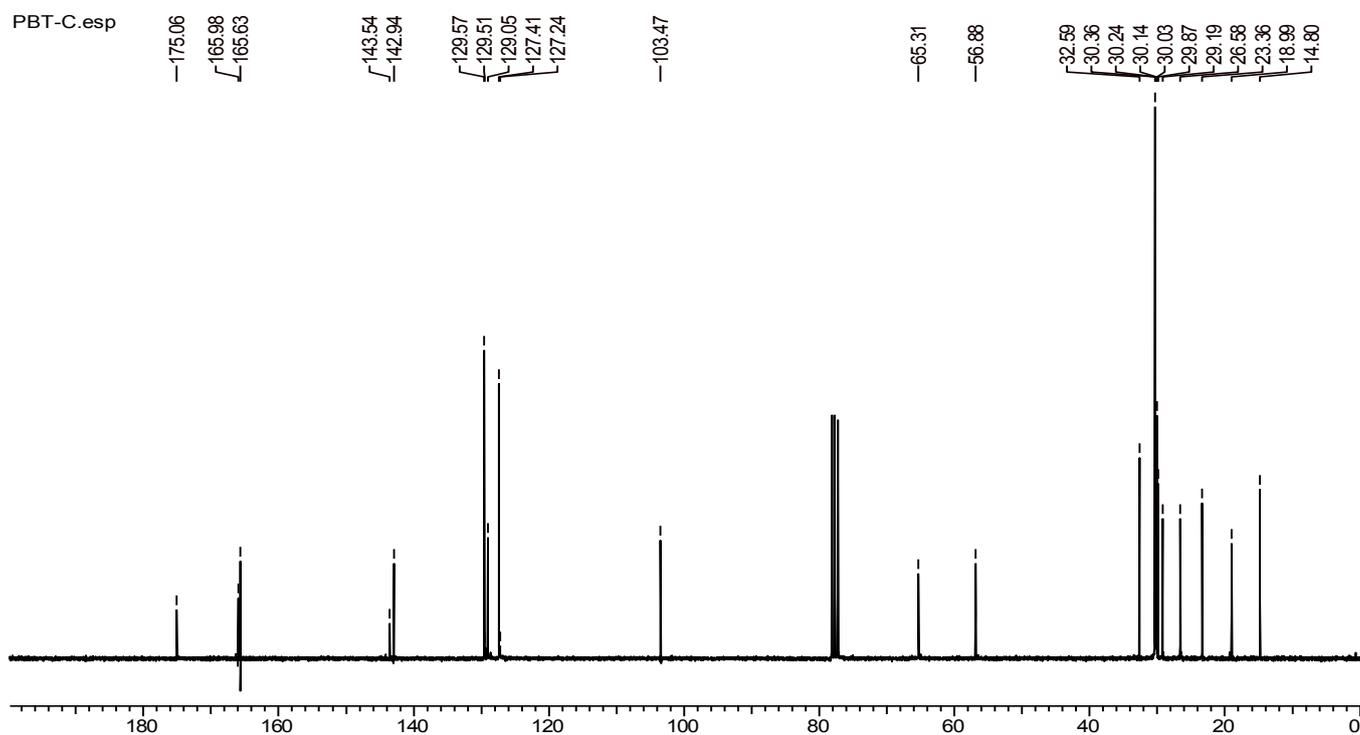


Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila

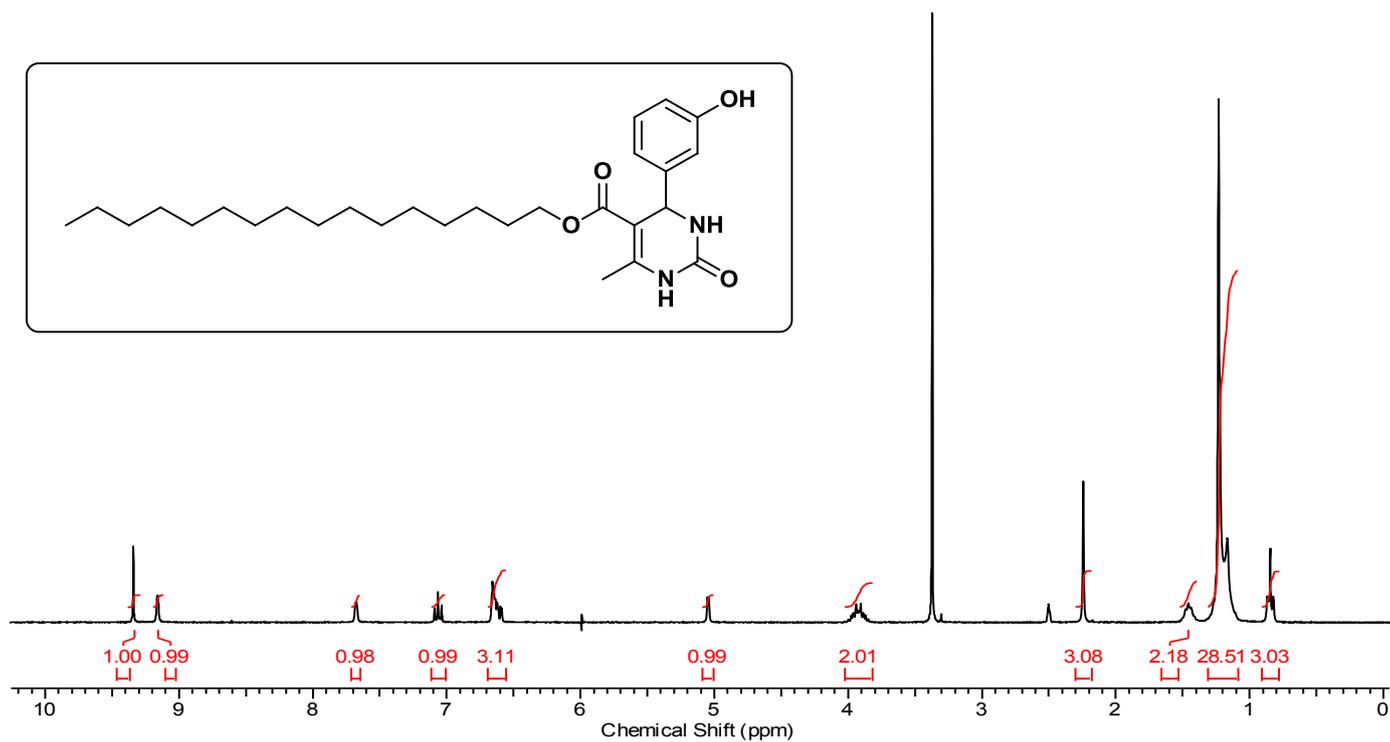


Figura 37: Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila

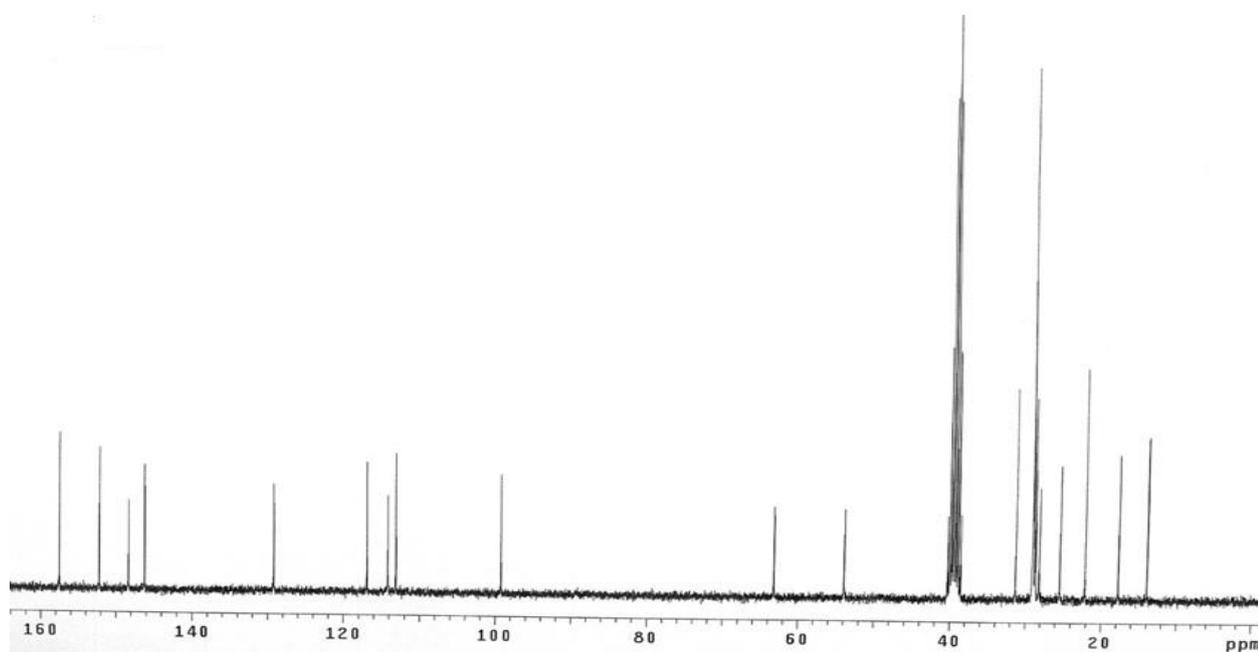


Figura 38: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila

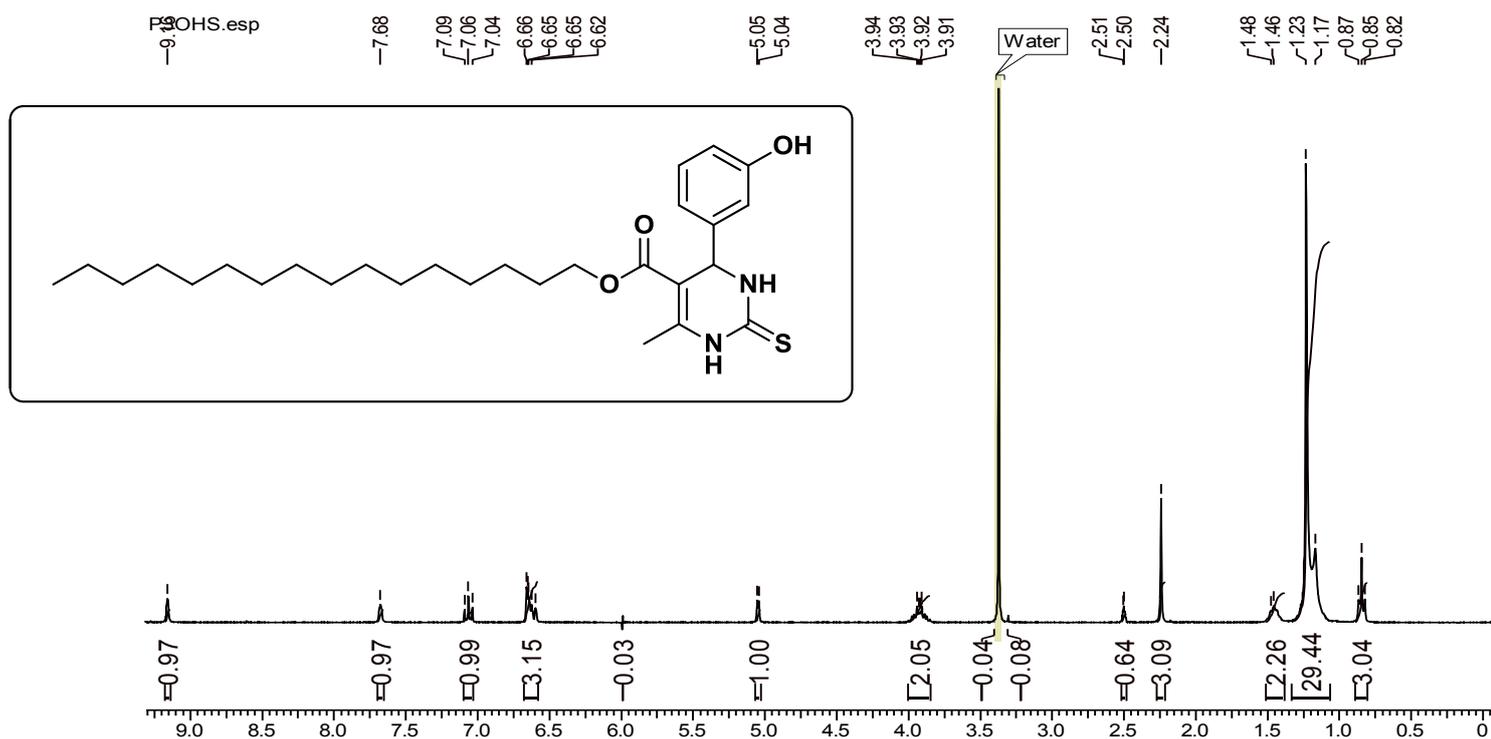


Figura 39: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato

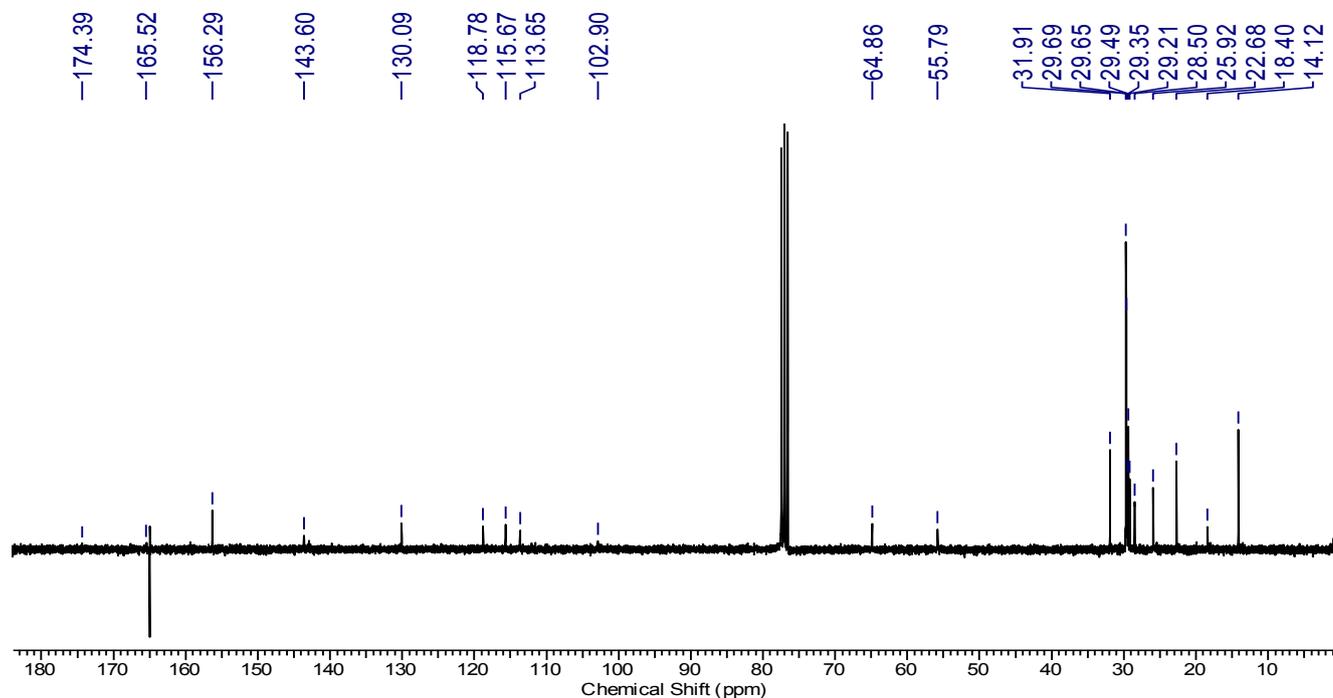


Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de hexadecila

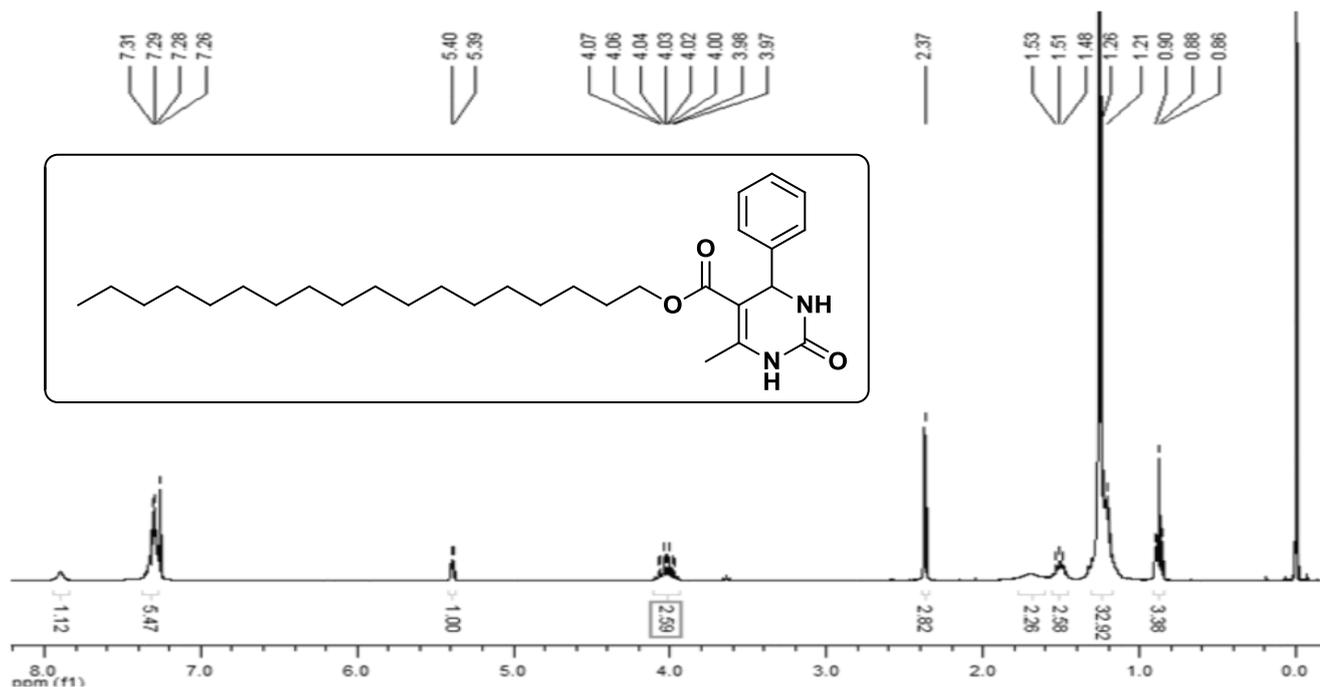


Figura 41: Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila

PEBO-C.esp

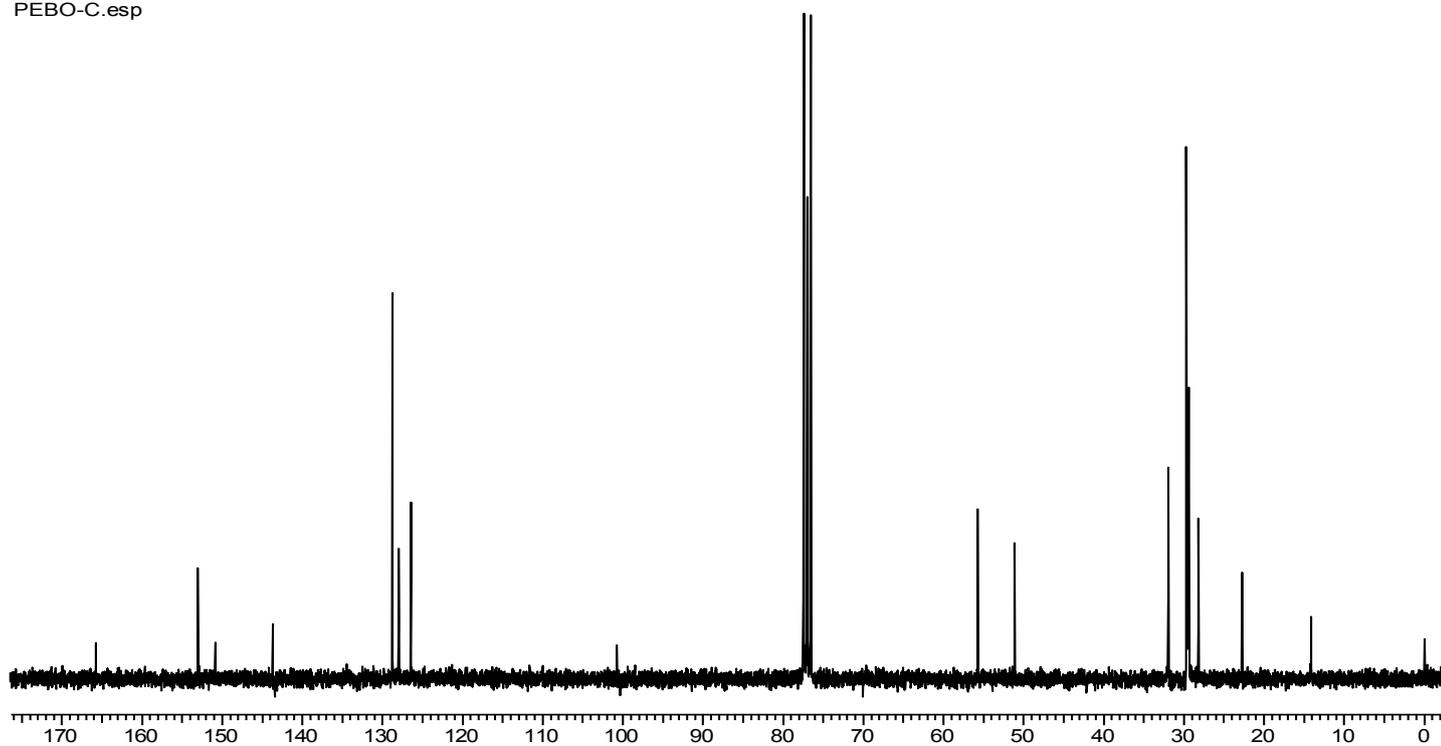


Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de octadecila

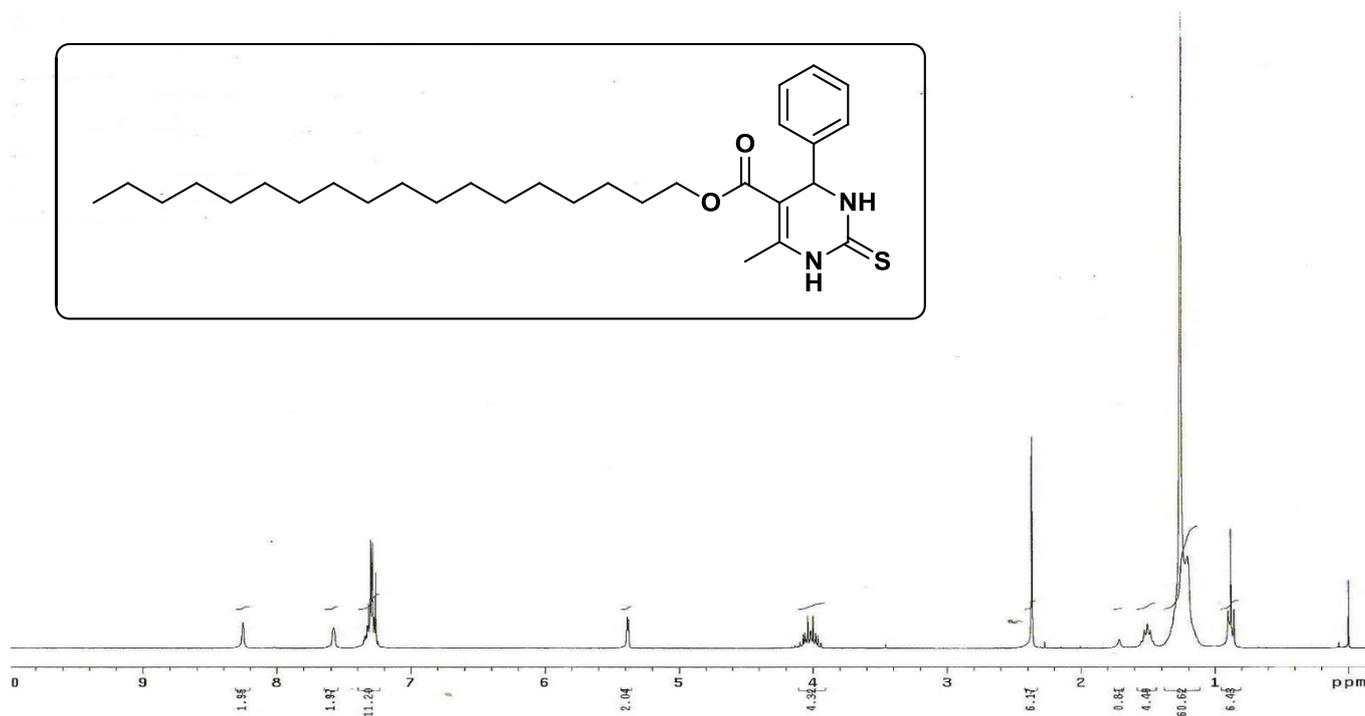


Figura 43: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila

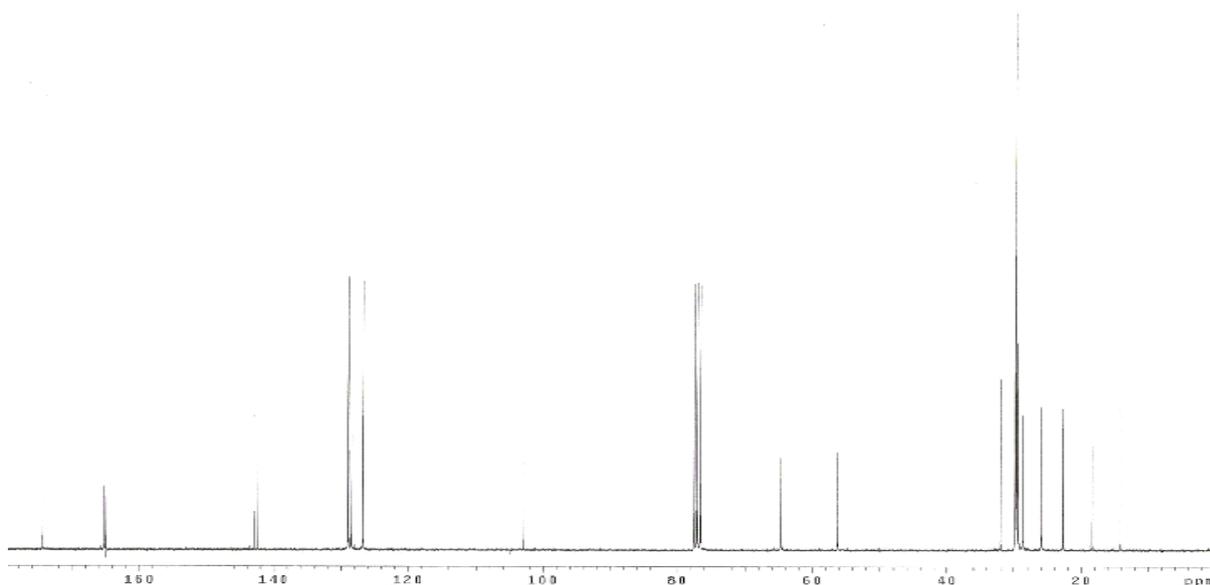


Figura 44: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila

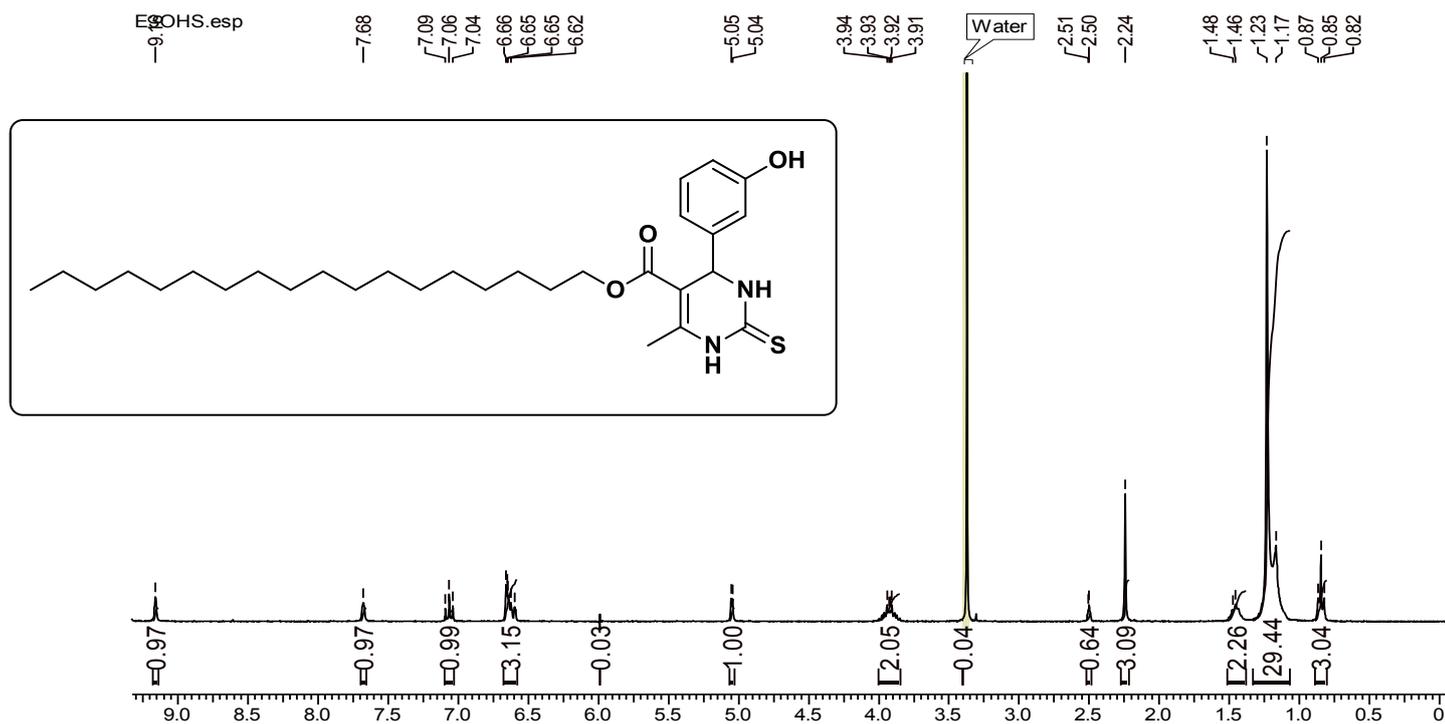


Figura 45: Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila

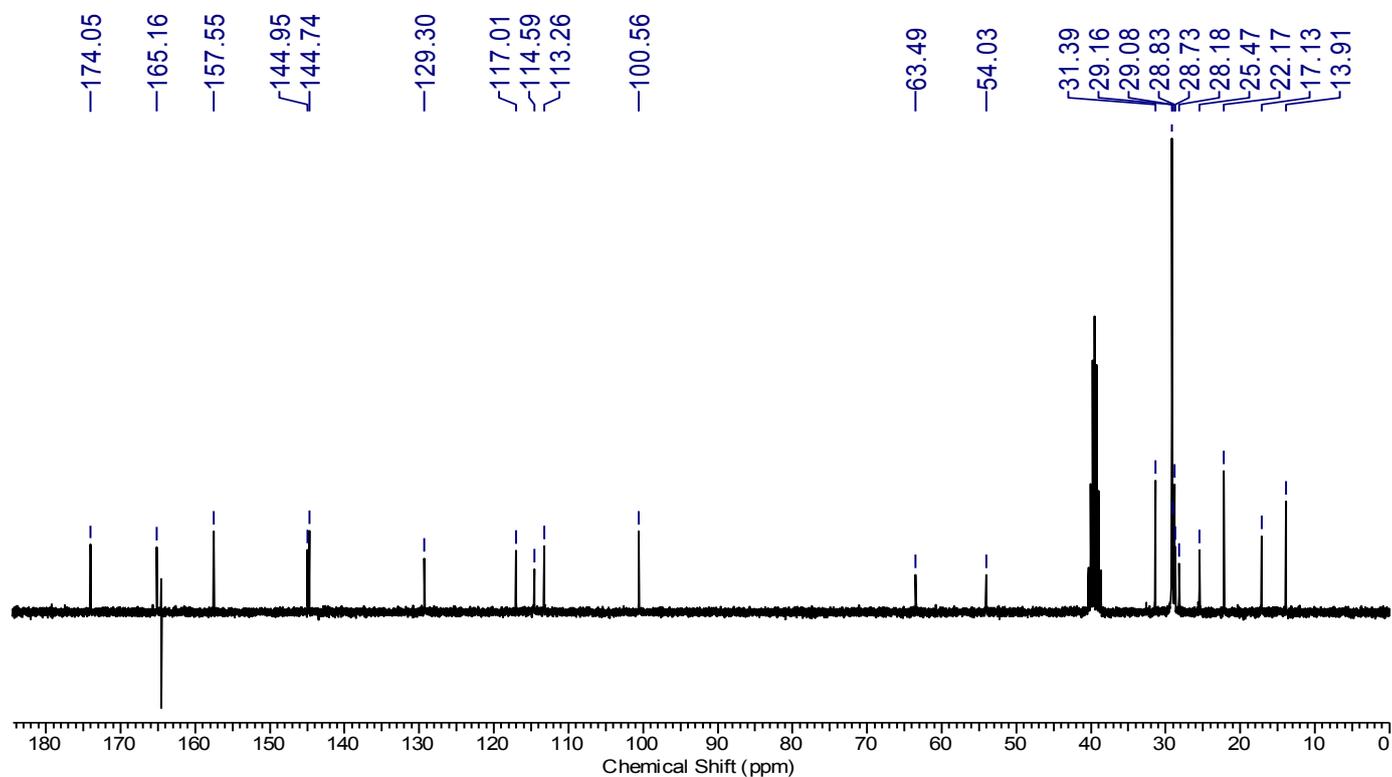


Figura 46: Espectro de RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de octadecila

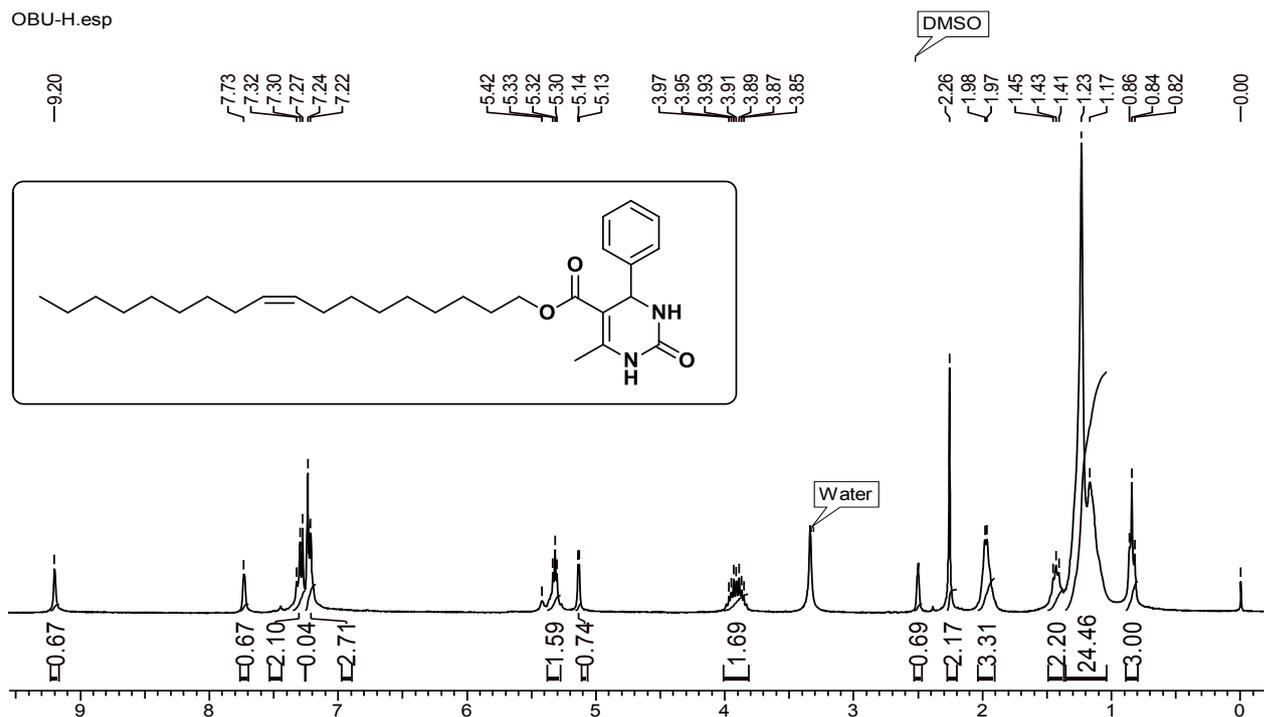


Figura 47: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila

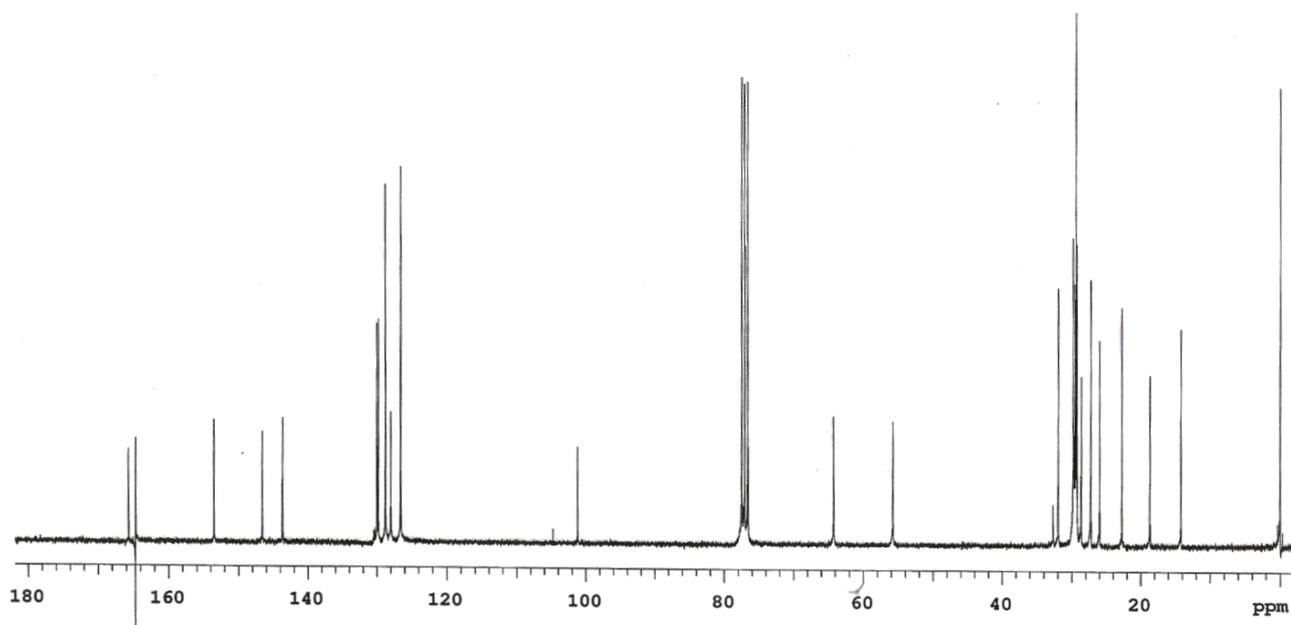


Figura 48: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila

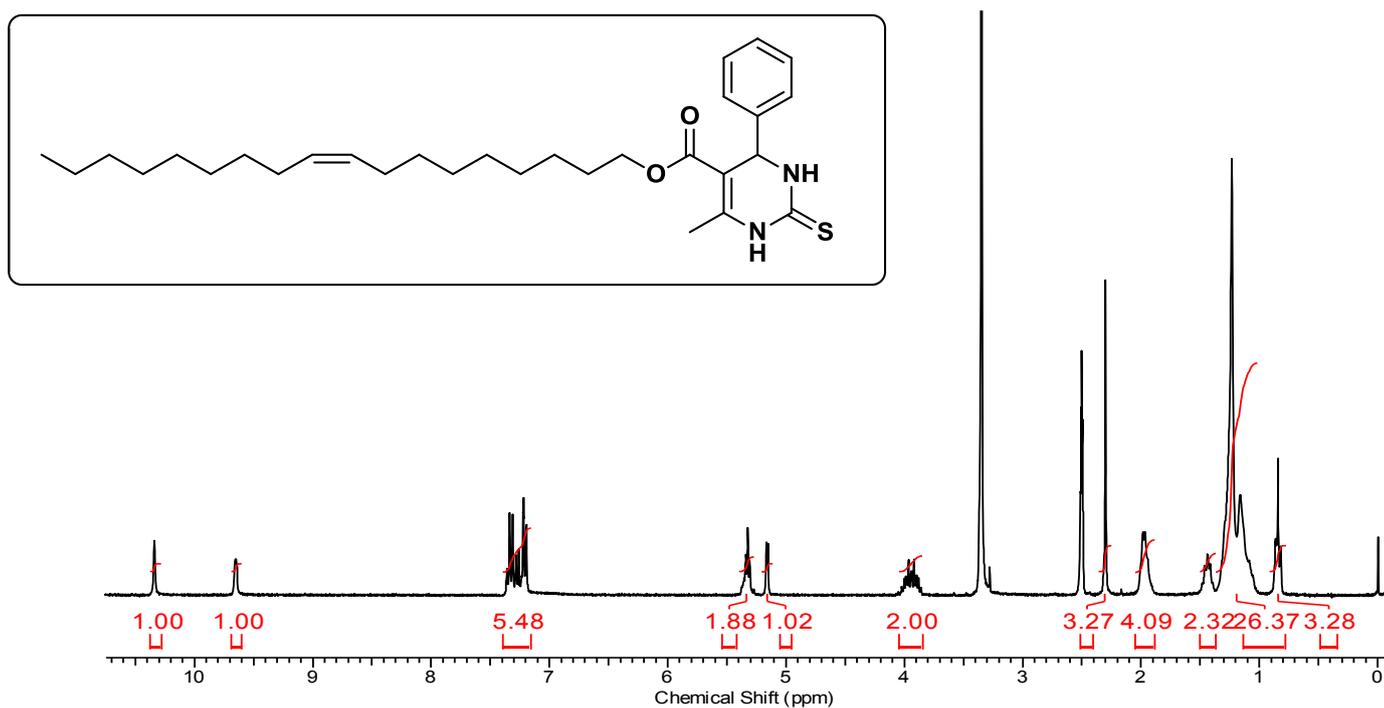


Figura 49: Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila

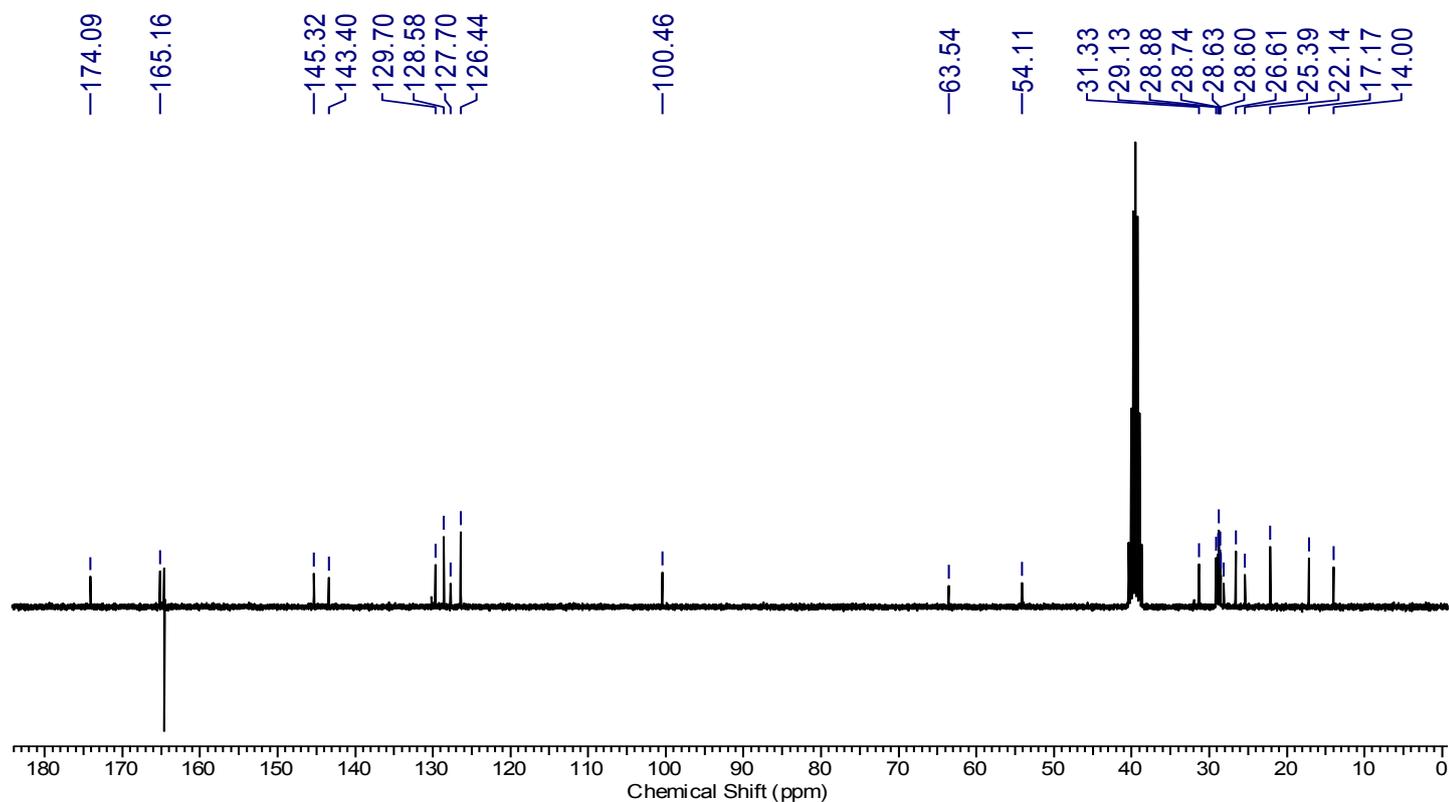


Figura 50: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) da 6-metil-2-tiooxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila

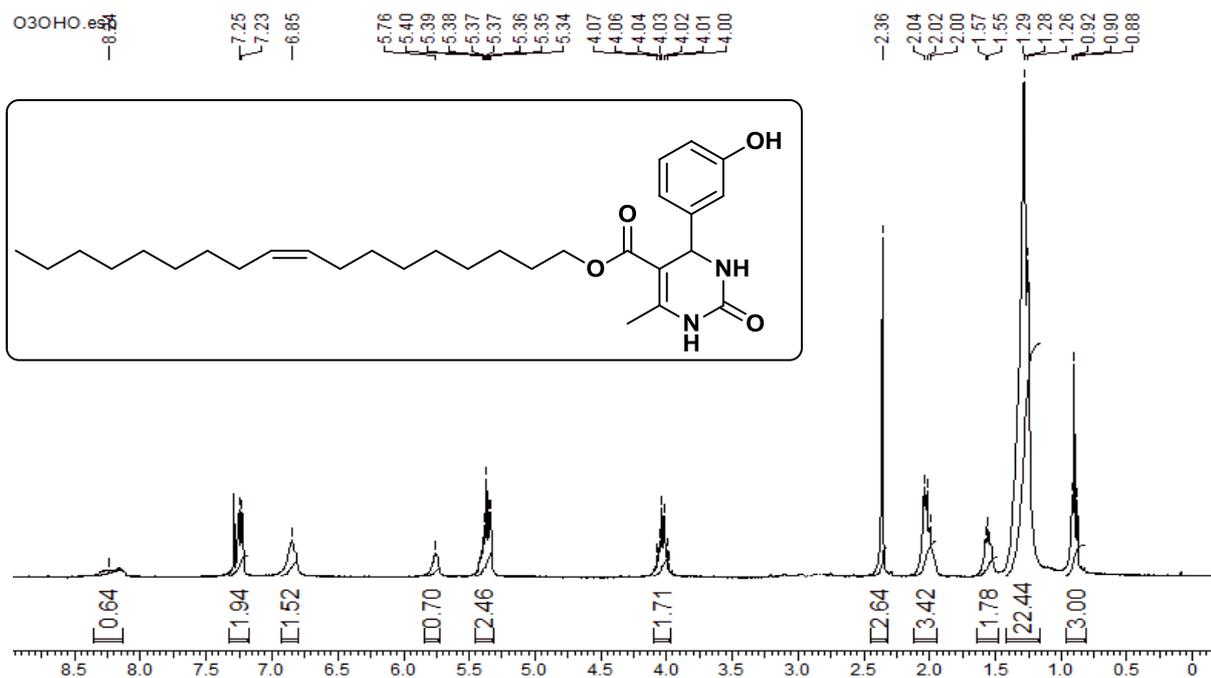


Figura 51: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidopirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila

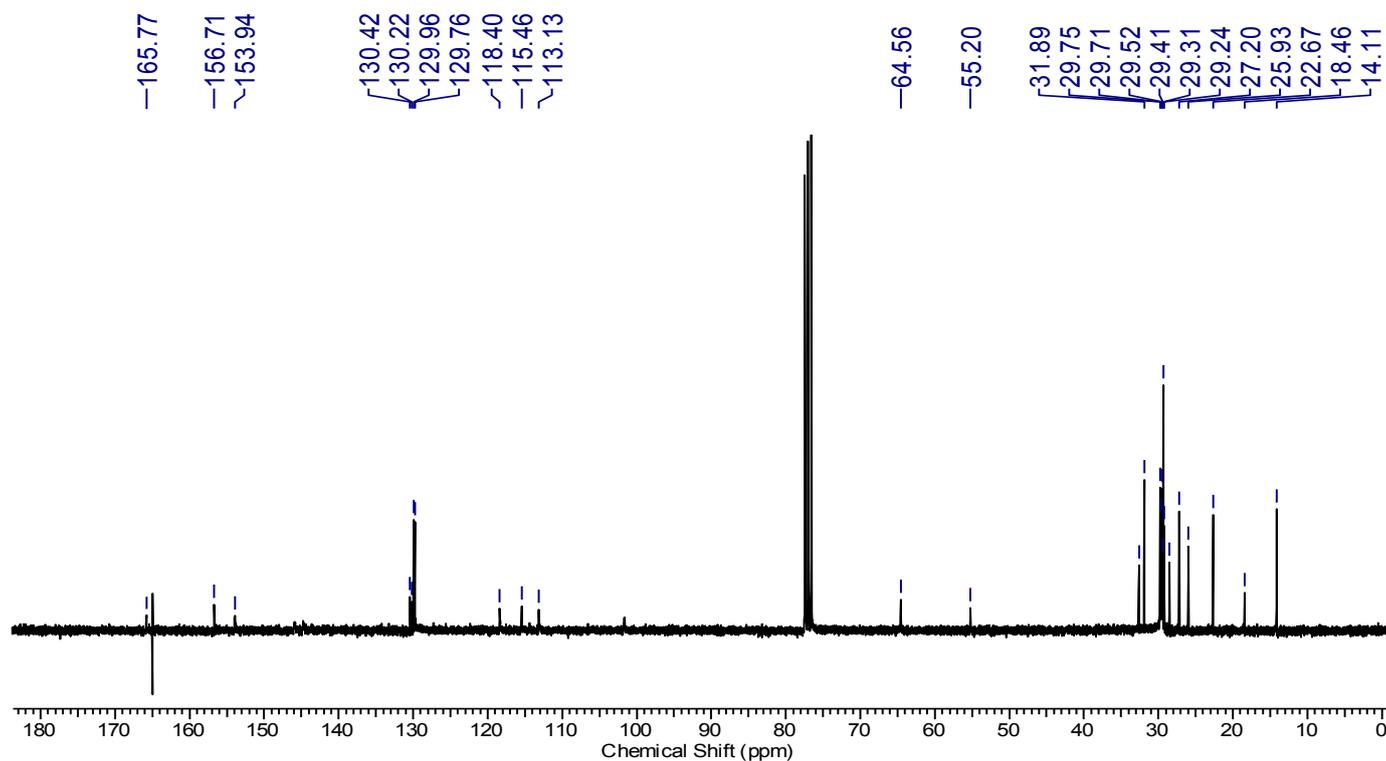


Figura 52: Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) da 6-metil-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidopirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila

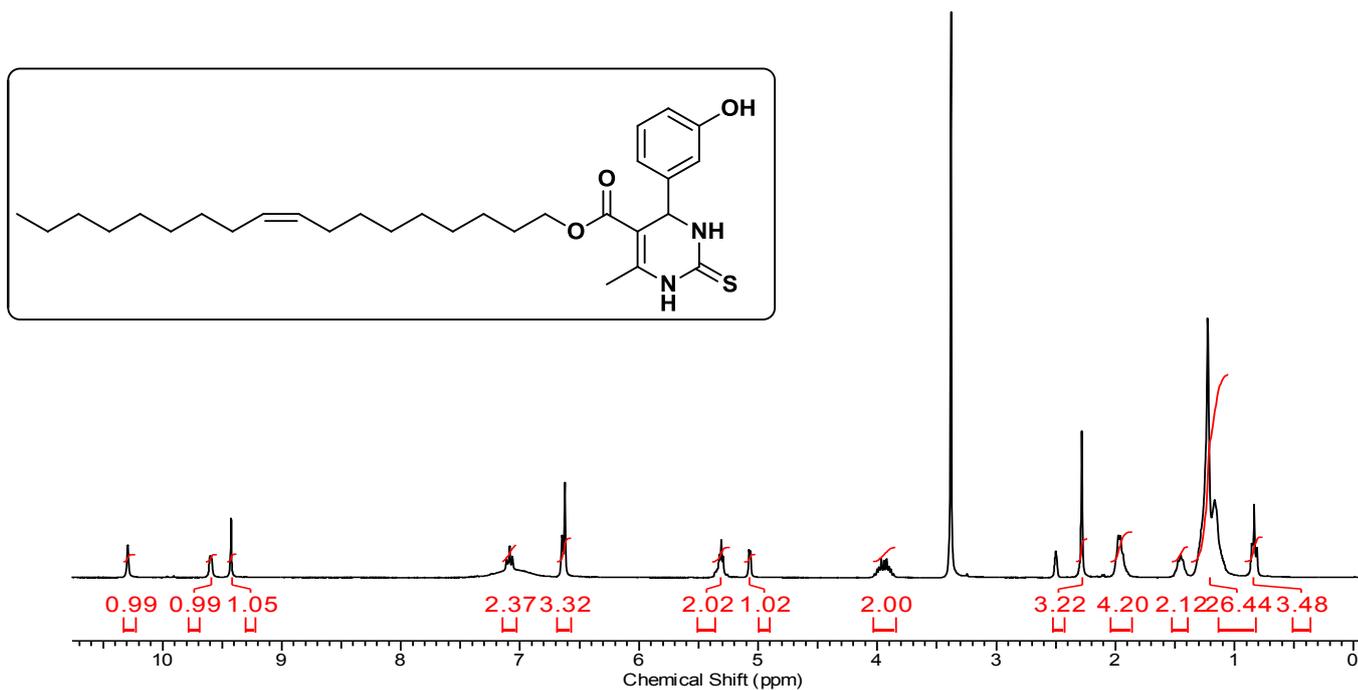


Figura 53: Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila

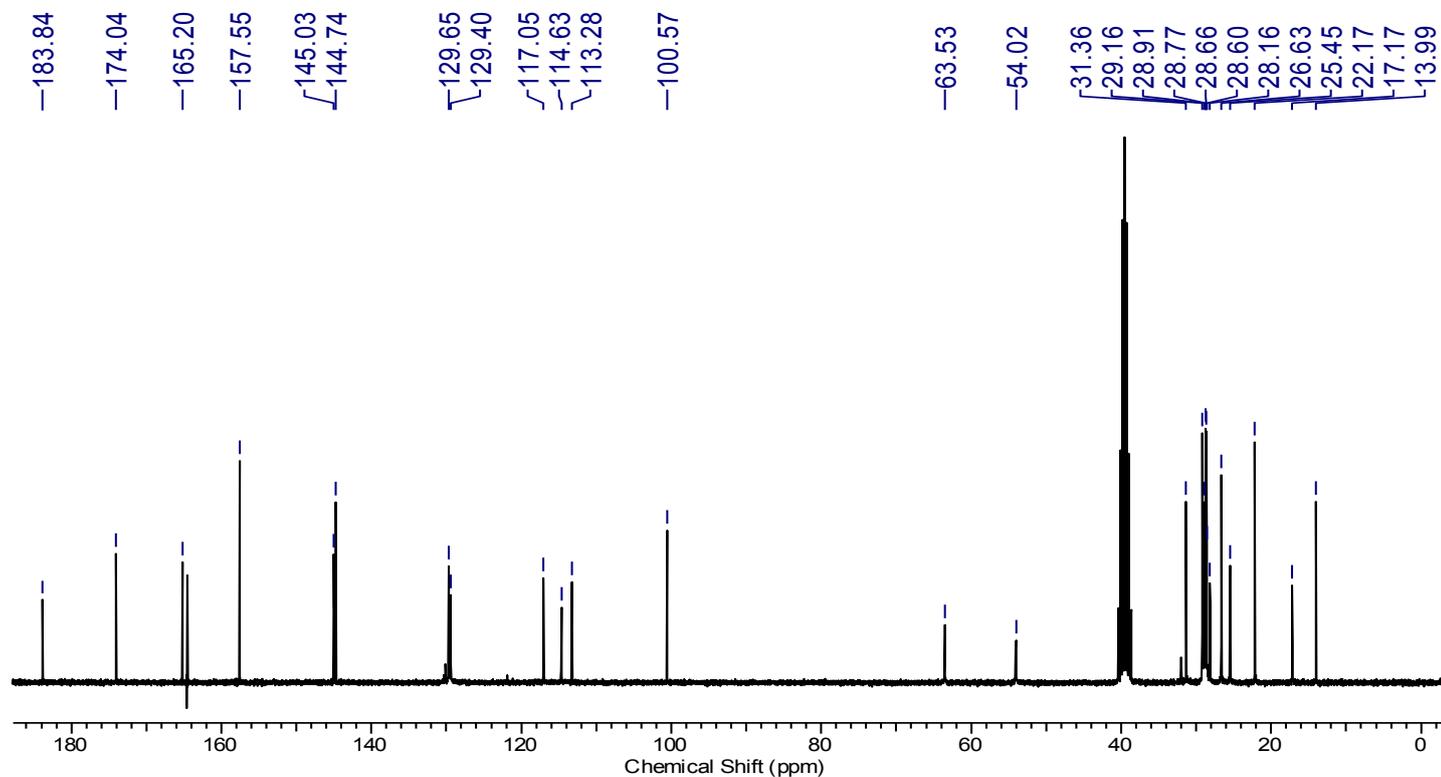


Figura 54: Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) da 6-metil-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de (Z)-octadec-9-enila