



**WALLACE DE SOUZA OLIVEIRA**

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE 3,4-DIIDROPIRIMIDIN-  
2(1H)-ONA CATALISADA POR  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$**

**LAVRAS-MG  
2023**

**WALLACE DE SOUZA OLIVEIRA**

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE 3,4-DIIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONA  
CATALISADA POR  $\text{BI}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do programa de Pós-Graduação em Multicêntrico de Química de Minas Gerais, área de concentração química, para obtenção do título de mestre.

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi  
Orientador

**LAVRAS-MG  
2023**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Oliveira, Wallace de Souza.

Síntese multicomponente de 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona catalisada Bi (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 5H<sub>2</sub>O/ Wallace de Souza Oliveira. - 2023.

53 p. : il.

Orientador(a): Sérgio Scherrer Thomasi.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2023.

Bibliografia.

1. Síntese multicomponente. 2. Biginelli. 3. Nitrato de bismuto(III) pentahidratado. I. Thomasi, Sérgio Scherrer. II. Título.

**WALLACE DE SOUZA OLIVEIRA**

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE 3,4-DIIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONA  
CATALISADA POR  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$**

**3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2(1H)-ONE SYNTHESIS USING NITRATE BISMUTH  
AS CATALYST**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do programa de Pós-Graduação em Multicêntrico de Química de Minas Gerais, área de concentração química, para obtenção do título de mestre.

APROVADO em 25 de outubro de 2023.  
Dr. Márcio Pozzobon Pedroso UFLA  
Dra. Patrícia Fontes Pinheiro UFV

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi  
Orientador

**LAVRAS-MG  
2023**

*Agradeço ao Deus que por modo  
assombrosamente maravilhoso me formou.  
Aquele que antes a si mesmo se esvaziou,  
assumindo forma de servo, tornando-se  
semelhança de homem, a si mesmo se  
humilhando para que eu possa ser redimido  
Dedico*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu companheiro, irmão e amigo Wesley. O qual estive nas minhas principais batalhas. O mesmo que espero encontrar na volta de nosso Senhor Jesus Cristo.

Ao meu amável irmão Wendel. Razão de minha força, dono de muitas das minhas orações. O mesmo que tem me ensinado como ser um homem diferente.

Aos meus queridos pais, Jônatas e Nazia, pois não mediram esforços para me direcionar ao caminho da genuína sabedoria. Agradeço em especial a luta travada, a custo da própria saúde para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço a todos familiares e amigos por suas incessantes orações e por tornarem muito mais feliz a minha vida neste planeta. Terra essa que voltará a ser possessão dos santos.

Agradeço ao professor Sérgio Scherrer pela orientação, incentivo, perseverança e profissionalidade. Essas qualidades impulsionaram e possibilitaram que esse trabalho fosse concluído mesmo em meio a tantos desafios.

A todos os meus professores que acreditaram em mim, mesmo quando eu mesmo não sabia que podia alcançar tantas vitórias. Aos mesmos que me consolaram e incentivaram quando experimentei decepções.

Ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais. A linda Universidade Federal de Lavras, com suas belas paisagens. Ao departamento de química pela oportunidade.

MUITO OBRIGADO!

## RESUMO

As sínteses convencionais apresentam várias etapas para a obtenção do produto final. Essas etapas geram resíduos, aumentam o tempo do processo e o gasto de energia. Por outro lado as reações multicomponente (RMC), por serem realizadas em um único frasco e uma etapa, representam uma boa alternativa ao processo convencional. As RMCs são caracterizadas por apresentarem três ou mais reagentes em um frasco, podendo ser conduzidas com o auxílio da catálise. Entretanto, apesar de suas vantagens, as RMCs podem demandar muito tempo e fazer uso de solventes orgânicos em excesso. A fim de solucionar essa desvantagem, pode-se incorporar ao método catalisadores heterogêneos em escala nanométrica, e também outros tipos de ácidos de Lewis. A catálise homogênea, como a que ocorre com alguns ácidos de Lewis, facilita ainda mais a interação do catalisador com os reagentes, sendo facilmente separados em casos específicos. Um importante catalisador é nitrato de bismuto (III) por sua extensa aplicação em processos catalíticos e sua fácil obtenção a baixo custo. O objetivo desse trabalho foi realizar a síntese de Biginelli através de catálise homogênea, usando  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  devido a sua fácil obtenção e por ser menos prejudicial ao meio ambiente. Foram avaliados os rendimentos em sínteses de 3,4-diidropirimidinona (DHPM), utilizando nitrato de bismuto (III) pentahidratado ( $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) como catalisador. Os produtos foram obtidos a partir da mistura de Benzaldeído (5 mmol),  $\beta$ -Cetoéster (5 mmol), Uréia (6 mmol) e etanol (5 mL) com diferentes concentrações de catalisadores. O  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  catalisou a formação de DHPM em diferentes rendimentos, chegando a alcançar o máximo 77,14% ao se usar 9,24% de catalisador. Após a recristalização do produto, o  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  foi separado no processo de filtração a vácuo. A caracterização estrutural do produto foi feita por RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz) e análise de infravermelho, confirmando a formação da DHPM. Os resultados mostraram que a reação apresenta condições específicas de maior rendimento, e possibilitaram a proposta do mecanismo de reação. Embora ainda haja muito a pesquisar sobre as melhores condições dessa reação, ficou claro que o nitrato de bismuto tem influência direta no rendimento dessa RMC.

**Palavras-chave:** Síntese multicomponente. Biginelli. Nitrato de bismuto (III) pentahidratado

## ABSTRACT

The conventional synthesis is composed of several steps to prepare the final product. These steps generate waste, increase the reaction time and increase the energy cost. On the other hand the multicomponent reactions (MCR) can be done in one step and in just one flask. The MCR is characterized for the mixture of three or more reagents in a flask, and it can be aided by catalysis. However, despite their advantages, MCR uses much time and makes use of excess organic solvents in some cases. In order to remedy this disadvantage, heterogeneous catalysts in nanometre scale can be used, and also other types of Lewis acid. The homogeneous catalysis provides even more contact between reagent and catalyst, being able to be removed easily, as in the case of some Lewis acids. An important catalyst is bismuth (III) nitrate due to its extensive application in catalytic processes and its easy obtainment at low cost. The objective of this work was to carry out the Biginelli synthesis through homogeneous catalysis, using a catalyst that are easy to obtain and less harmful to the environment. The yields of 3,4-dihydropyrimidinone (DHPM) synthesis were evaluated using bismuth (III) nitrate ( $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) as catalyst. The product was obtained from a mixture of benzaldehyde (5 mmol),  $\beta$ -ketoester (5 mmol), Urea (6 mmol) and Ethanol (5 mL) with different concentrations of catalyst.  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  catalyzed the formation of DHPM in different yields, reaching a maximum of 77,14% when using 9,24% of the catalyst. After the crystallization of the product, the  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  was separated in the vacuum filtration process. The structural characterization of the product was performed by  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz) and FTIR, confirming the formation of DHPM. The results showed that the reaction presents specific conditions of higher yield, and allowed the proposal of the reaction mechanism. Although there is still much to research about the best conditions for this reaction, it became clear that bismuth (III) nitrate has a direct influence on the yield of this MCR.

**Keywords:** Multicomponent reactions. Biginelli. Bismuth (III) nitrate pentahydrate

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1-Esquema representativo de uma reação multicomponente.....	12
Figura 2-Esquema representativo do frasco de reação multicomponente.....	13
Figura 3-Síntese de Strecker.....	14
Figura 4-Síntese de Hantzsch.....	15
Figura 5-Síntese de Mannich.....	15
Figura 6-Síntese de Passerine e Ugi.....	17
Figura 7-Tempo na síntese de Biginelli.....	18
Figura 8-Síntese de Biginelli.....	19
Figura 9-Mecanismo de Folkers e Johnson.....	20
Figura 10-Mecanismo de Sweet e Fissekis.....	20
Figura 11-Mecanismo de Kappe.....	21
Figura 12-DHPM antioxidante.....	22
Figura 13-Estrutura do monastrol.....	23
Figura 14-Estrutura modificada do monastrol.....	24
Figura 15-Estruturas anticancerígenas.....	24
Figura 16-DHPM antiviral.....	25
Figura 17-Gráfico de variação de entalpia.....	27
Figura 18-Catálise de DHPM.....	28
Figura 19-DHPM com diferentes substatos.....	29
Figura 20-Sistema reacional montado.....	32
Figura 21-Sistema reacional montado e resultado da síntese com $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ .....	33
Figura 22-Recristalização e condicionamento.....	34
Figura 23-DHPM com carbonos numerados.....	36
Figura 24-Espectro de RMN do produto.....	37
Figura 25-Espectro de infravermelho do produto.....	38
Figura 26-Gráfico de rendimento por porcentagem de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ .....	40
Figura 27-Gráfico do rendimento em triplicata.....	42
Figura 28-Primeira proposta de mecanismo.....	43
Figura 29-Segunda proposta de mecanismo.....	44
Figura 30-Terceira proposta de mecanismo.....	45

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS E METAS.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>11</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Meta.....</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>Síntese multicomponente.....</b>	<b>12</b>
<b>3.2</b>	<b>Síntese de Biginelli.....</b>	<b>18</b>
<b>3.3</b>	<b>Diidropirimidinona.....</b>	<b>21</b>
<b>3.4</b>	<b>Catálise.....</b>	<b>26</b>
<b>3.4.1</b>	<b>Bismuto.....</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>Síntese da diidropirimidinona.....</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>35</b>
<b>5.1</b>	<b>Espectro de RMN e infravermelho.....</b>	<b>35</b>
<b>5.2</b>	<b>Rendimento.....</b>	<b>38</b>
<b>5.3</b>	<b>Mecanismo proposto da atuação do catalisador.....</b>	<b>42</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>47</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A história da humanidade demonstra que o desenvolvimento científico e tecnológico, são agentes transformadores capazes de alterar o comportamento social. E como parte desse processo, as descobertas em química, atribuem grandes mudanças na sociedade. Destaca-se a contribuição dos conhecimentos em química, no preparo de substâncias úteis no combate à enfermidades.

Diversas técnicas de síntese orgânica surgiram e vêm sendo estudadas, para síntese eficiente de substâncias de alto valor agregado, reconhecidas por ter alta atividade biológica (Mostafa et al., 2018). Nesse contexto, no século XIX, através de pesquisas científicas, surgiu a técnica da síntese multicomponente (Brandão et al., 2020). Essa conhecida forma de sintetizar moléculas se caracteriza como metodologia capaz de reduzir as etapas de reação, tempo para obtenção de determinados produtos e os gastos desnecessários de reagentes químicos.

As reações multicomponentes (RMC) são caracterizadas por apresentarem três ou mais reagentes em um único recipiente. Através desse procedimento podem ser reduzidas várias etapas do processo de síntese quando comparamos com a síntese linear. Tendo em vista os princípios da química verde em prol da defesa ao meio ambiente, a utilização de RMC favorece o desenvolvimento sustentável, com o adendo de ser capaz de suprir as demandas da produção industrial (Roman et al., 2012).

A síntese de Biginelli se trata de uma RMC que tem como produto as diidropirimidinonas (DPMs), substâncias conhecidas por sua atividade biológica acentuada e alta aplicabilidade na indústria farmacêutica (Chopda et al., 2020). As DHPMs e seus derivados podem apresentar atividade antiviral (Kaoukabi et al., 2018), anticancerígena (Li et al., 2020), antioxidante e antibacteriana (Khaldi-Khellaf et al., 2019). Devido a aplicação variada dessas substâncias, justifica-se a prática investigativa que visa aumentar o rendimento e diminuir os custos na obtenção de DHPMs.

As reações de Biginelli podem ser modificadas de muitas maneiras, resultando em maior rendimento do produto e redução no tempo de reação. Nesse contexto tornam-se comuns as modificações no sistema reacional, com o objetivo de prever e testar as melhores condições possíveis para a RMC. Muitas dessas modificações estão baseadas em características físico-químicas do sistema, e na aplicação de modelos computacionais (Adigun et al., 2021).

Muitos trabalhos de aperfeiçoamento em reações químicas conhecidas são desenvolvidos por diversos pesquisadores da área da catálise. A aplicabilidade da catálise ácida representa grande parte dos trabalhos acadêmicos que se dedicam ao estudo de velocidade de sistemas reacionais. Neste contexto faz-se o uso de ácidos de Lewis como catalisadores heterogêneos e homogêneos. Esses ácidos podem ser facilmente aplicados devidos ao seu bom rendimento como catalisadores e por serem muitas vezes obtidos a baixo custo (BOSICA et al., 2021).

Portanto esse trabalho se justifica no sentido de aperfeiçoar o processo de obtenção de DHPMs. As diversas aplicações dessa substância são de grande interesse para a sociedade (Cores et al., 2022). Logo essa pesquisa pretende elucidar as capacidades catalíticas do nitrato de bismuto (III) pentahidratado como catalisador na RMC de Biginelli, a partir de uma análise univariada. Pretende-se dessa maneira, desvendar novas informações úteis para o aperfeiçoamento do processo de obtenção de DHPMs e seus derivados.

## **2. OBJETIVOS E METAS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a atividade catalítica e eficiência de hematita e nitrato de bismuto (III) na reação multicomponente de Biginelli.

### **2.2 Objetivos específicos**

- I. Determinar a quantidade ótima de catalisador para a síntese multicomponente de diidropirimidinona.
- II. Caracterizar moléculas sintetizadas, a partir das técnicas de infravermelho com transformada de fourier e ressonância magnética nuclear.
- III. Comparar os rendimentos da síntese clássica de diidropirimidinona, com a síntese proposta nesse trabalho, que utiliza nitrato de bismuto (III) pentahidratado como catalisador no processo.
- IV. Propor um mecanismo de reação para a síntese multicomponente realizada com nitrato de bismuto (III) pentahidratado.

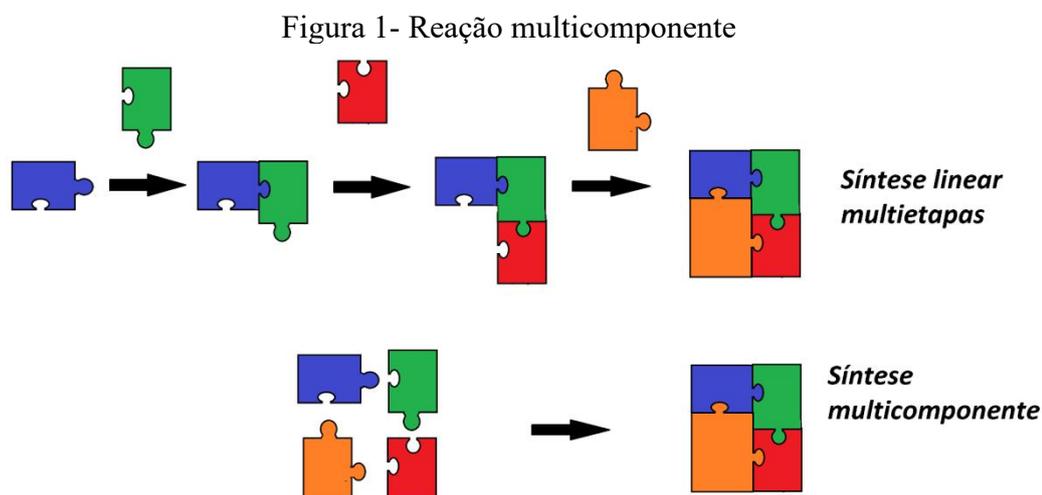
### **2.3 Meta**

Descobrir a interação de nitrato de bismuto(III) pentahidratado na síntese de diidropimidinona aplicando a síntese multicomponente em condições fixas, tendo em vista o possível aprimoramento em eficiência, rendimento e mitigação de danos ambientais.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Síntese multicomponente

As reações químicas são processos de transformação da matéria, onde uma substância ou mais, a partir de colisões entre átomos e moléculas, se transformam em outras substâncias (CHANG,2009). Geralmente as reações químicas podem ser estudadas separadamente, e para se obter determinado produto, muitas vezes, os químicos escolhem realizar reações sucessivas de dois reagentes, chegando através de multietapas no produto final. No entanto, apesar das aplicações das reações convencionais de duas substâncias, com os avanços das pesquisas sobre reações químicas, atualmente sabe-se que em um recipiente é possível reagir simultaneamente três substâncias ou mais. A Figura 1 mostra a diferença nos processos de reações de multietapa e reações multicomponente.

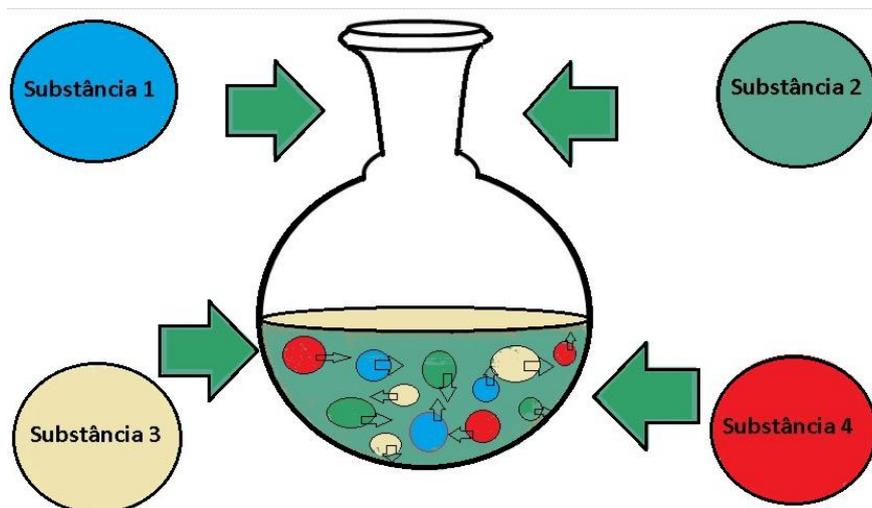


Fonte: Do autor (2023).

Quando se reagem três ou mais substâncias em um único recipiente, dá-se o nome de reações multicomponentes (RMCs). Todos os reagentes selecionados, reagem para formar um único composto com todos os átomos do material de partida, com exceção de produtos de

condensação como  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$  e  $\text{HCl}$ . Já que a colisão adequada entre as moléculas é altamente improvável, as RMCs envolvem uma série de sub-reações. Essas sub-reações se apresentam como equilíbrios químicos, com exceção da última etapa, que por sua vez é irreversível, formando ligações C-C ou um rearranjo (Ruijter et al.,2011). A Figura 2 ilustra uma reação multicomponente.

Figura 2 - Reação de quatro substâncias diferentes em um único recipiente



Fonte: Do autor (2023).

Tendo em vista a crescente preocupação com a preservação dos recursos naturais, é importante destacar que as RMCs são recomendadas por se adequar a alguns dos princípios da química verde. A economia de átomos (TROST et al.,1991), o uso de solventes não contaminantes ou com baixa toxicidade (GU et al., 2012), a possibilidade de diminuir ou não usar solvente (SINGH et al.,2012.) e o favorecimento da catálise heterogênea (ALIAGA et al.,2010), são características proeminentes da química verde e presentes nas sínteses multicomponentes.

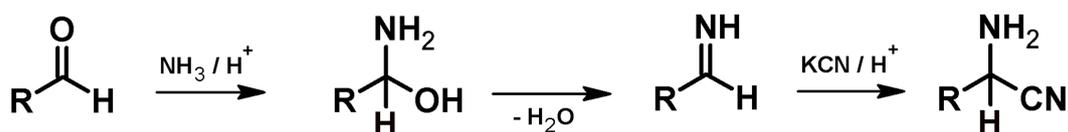
Após sua descoberta, gradualmente, a síntese multicomponente foi usada mais frequentemente. Cada nova síntese descoberta leva o nome do pesquisador que a realizou pela primeira vez. Em ordem cronológica, tem-se registradas as seguintes sínteses: Strecker (1850), Hantzsch (1882), Biginelli (1893), Mannich (1912), Passerini (1921) , Bucherer-Bergs (1934), Kabachnik-Fields (1952), Asinger (1956), Ugi (1959), Pavarovi (1962), Gewald (1966), PausonKhand (1971), Grieco (1985), Petasis(1993) e Groebke-Blackburn-Bienaymé (1998)

(Brandão et al., 2020).

Em 1850 apareceu pela primeira vez na literatura as RMCs, sendo denominadas como “síntese de Strecker”. Essas reações foram negligenciadas por muitos anos. Todavia com as descobertas das aplicações biológicas e farmacológicas, as RMCs receberam novamente muita atenção. Tendo em vista a crescente pesquisa na área farmacêutica e os movimentos sociais para a proteção do meio ambiente, faz-se necessário o aprimoramento da síntese multicomponente devido a sua fácil aplicação e resposta ecológica com menor potencial poluente (Rogério et al., 2016).

A síntese de Strecker apresentou importantes avanços ao produzir pela primeira vez em laboratório aminoácidos de forma sintética. Esse foi um importante avanço, pois em 1850 ainda não eram conhecidas formas de isolar os aminoácidos de fontes naturais. O produto dessa síntese é resultado da reação entre amina, aldeídos ou cetonas, e um sal de cianeto. O mecanismo mais aceito começa com a reação entre uma amina e um composto carbonílico em meio ácido formando um íon imínio, que em seguida expulsa uma molécula de água. Por fim, o íon cianeto promove um ataque nucleofílico ao imínio para formar  $\alpha$ -amino nitrila (Core et al., 2022). A Figura 3 representa o mecanismo mais aceito para essa síntese.

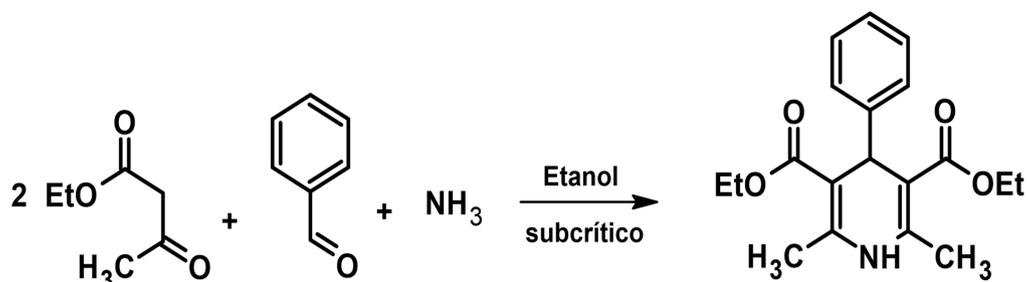
Figura 3 - Caminho de reação da síntese de Strecker.



Fonte: Do autor (2023).

Outra importante síntese multicomponente tem como produto a 1,4-dihidropiridina. Esse é o produto da reação multicomponente de Hantzsch, sendo o resultado da reação entre um derivado de amônia, um aldeído e duas moléculas de éster acetoacetato. (HANTZSCH et al., 1882). Métodos usados para essa síntese, incluem o uso de solventes como metanol, etanol e acetonitrila. Entretanto, esses métodos levam a sínteses demoradas, apresentam baixos rendimentos, fazem uso de reagentes tóxicos e caros. Para obter menos danos ambientais e promover uma metodologia ecologicamente mais amigável, é possível realizar a mesma em solvente subcrítico (ERŞATIR et al., 2021). A Figura 4 representa o uso de etanol subcrítico na reação de Hantzsch.

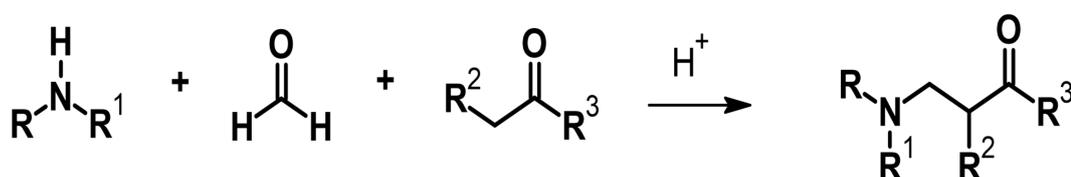
Figura 4: Síntese de Hantzsch com etanol subcrítico



Fonte: Do autor (2023).

A reação de Mannich é uma RMC de três componentes. É necessário uma amina e dois compostos carbonílicos para se obter  $\beta$ -aminocarbonílicos e derivados de 1,2-aminoálcool. Essa reação pode ser catalisada por ácidos ou bases, proporcionando importantes blocos de construção de compostos farmacêuticos, intermediários sintéticos e produtos naturais (VERKADE et al., 2008). Pesquisas vêm sendo realizadas visando compreender as diversas formas das reações assimétricas de Mannich, entre elas se encontra o uso de aminas quirais na síntese de piridoxal *N*-quaternizado, que posteriormente é usado como catalisador para essa síntese (CHEN et al., 2018). A Figura 5 representa a reação de Mannich.

Figura 5 - Síntese de Mannich



Fonte: Do autor (2023).

Os solventes podem alterar o rendimento da reação de Mannich. Usando diferentes solventes e um mesmo organocatalisador foram obtidos diferentes rendimentos para a reação entre ciclohexanona, benzaldeído e anilina (SHI et al., 2022.). A Tabela 1 relaciona as quantidades obtidas para cada solvente.

Tabela 1 - Efeito do solvente na síntese de Mannich

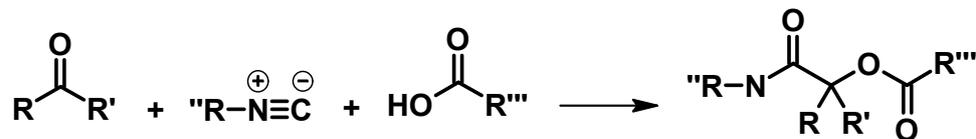
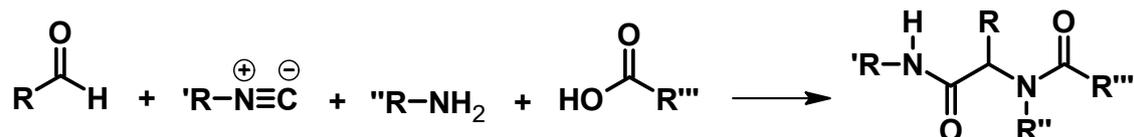
<b>Solvente</b>	<b>Rendimento %</b>
H <sub>2</sub> O	83
MeOH	79
THF	64
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	44
MeCN	62
EtOAc	52
CHCl <sub>3</sub>	47
PhMe	37
DMF	27

Fonte: Do autor (2023).

Em uma subclasse entre as reações multicomponentes, encontram-se a reação Ugi e Passerine. Ambas são baseadas no isocianeto e por isso são denominadas IMCRs. Entre as duas sínteses destaca-se a de Ugi por possibilitar o acesso a estruturas semelhantes aos peptídeos (ALVIM et al.,2014). A síntese é formada por quatro componentes e é favorecida por solventes polares próticos e solventes polares apróticos (KOOPMANSCHAP et al.,2014).

A aplicabilidade das reações de Passerini são um importante exemplo de que as RMCs são muito versáteis e podem ser aplicadas inclusive na formação de polímeros. O poliheptametino sintetizado através da RMC de Passerine tem aplicação farmacológica, podendo nas condições apropriadas, agir como inibidor de células cancerígenas. (LIN et al., 2016). A Figura 6 demonstra as reações multicomponentes de Passerini e Ugi.

Figura 6 - Reações de Passerine e Ugi

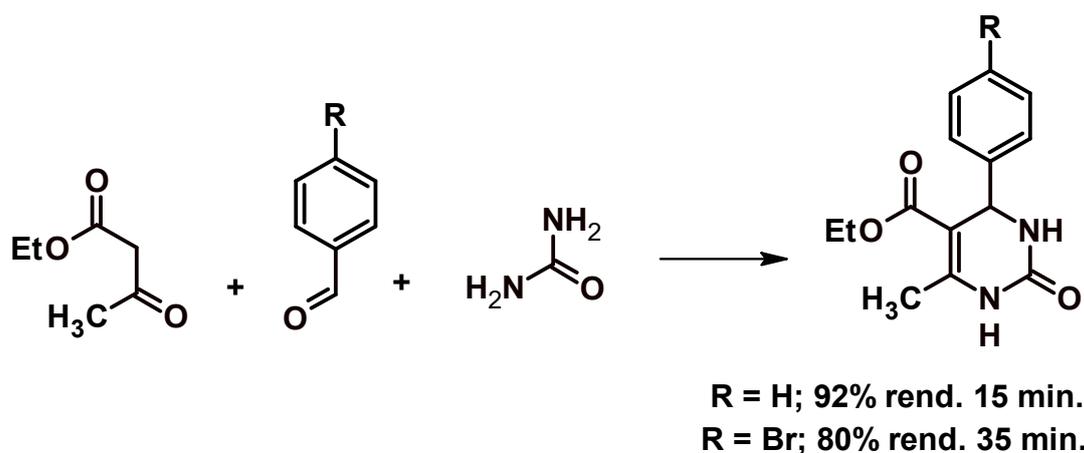
**PASSERINE:****UGI:**

Fonte: Do autor (2023).

Muitos métodos são aplicados para o aprimoramento das RMCs. Os cálculos computacionais diminuem consideravelmente o tempo para identificar os resultados de uma reação, ajudam a prever esses resultados e selecionam os produtos com maior probabilidade de atividade biológica. Podendo dessa maneira ser selecionada uma molécula alvo, facilitando a produção de novas drogas. Essa ferramenta otimiza a aplicação das RMCs. (WEBER et al., 2002).

O uso métodos computacionais e a variação nos fatores físico-químicos alteram o rendimento de RMCs. O rendimento da síntese de Biginelli é um bom exemplo de que o material empregado na catálise dessa reação pode variar muito os resultados obtidos. Fatores como temperatura, tempo de reação, quantidade de reagentes e quantidade do catalisador também fazem muita diferença no rendimento final. Extensos trabalhos vêm sendo realizados no intuito de descobrir como aprimorar essas reações. A Figura 7 mostra que para se obter o rendimento otimizado, o tempo de reação deve ser alterado para sistemas reacionais contendo reagentes modificados (ARUMUGAM et al., 2023).

Figura 7 - Tempo de reação na síntese de Biginelli



Fonte: Do autor (2023).

Portanto, a síntese multicomponente destaca-se como ferramenta poderosa para o preparar substâncias orgânicas variáveis. Entre esses compostos destacam-se os produtos heterocíclicos, devido a gama de aplicações farmacêuticas possibilitadas pelo uso desses compostos. Entre os produtos mais desejados, tendo em vista as diversas aplicações farmacológicas, encontra-se a diidropirimidinona. Essas moléculas podem ser produzida a partir da reação de Biginelli (Longo et al., 2018).

### 3.2 Síntese de Biginelli

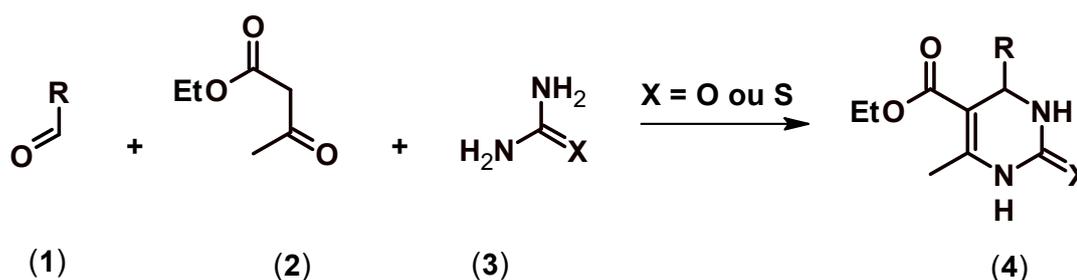
Em 1891 Pietro Biginelli sintetizou pela primeira vez a diidropirimidinona, através da síntese multicomponente. Ele realizou o procedimento usando quantidades catalíticas de HCl em etanol como solvente. Com os substratos dessa reação, e aplicação da catálise ácida, nasceu a síntese de Biginelli. No entanto, a síntese realizada por Pietro apresentava baixa porcentagem de rendimento, com valores entre 20-40%, demonstrando a necessidade de aprimoramento da metodologia (Chopda et al., 2020).

A descoberta de Biginelli baseou-se nos trabalhos anteriores de Behrend e Schiff sobre a reatividade entre acetoacetato de etila e uréia e a reatividade entre benzaldeído e uréia respectivamente. Biginelli descobriu que ao tratar o produto da síntese de Behrend com benzaldeído podia-se obter o mesmo produto que se os três reagentes fossem postos a reagir simultaneamente em um recipiente. Mostrando que a ordem não importava no que se refere ao produto que é obtido nessa reação (TRON et al., 2011)

A síntese de Biginelli pode produzir dois produtos diferentes, denominados:

diidropirimidinona e diidropirimitiona (contém enxofre) (4). Para se obter o produto dessa síntese é necessário reagir em apenas um recipiente os seguintes substratos: um aldeído (1), um beta-cetoéster (2) e ureia ou tioureia (3) (Bosica et al.,2021). Esses componentes estão representados na Figura 8.

Figura 8 - Reagentes e produtos comuns da síntese de Biginelli.

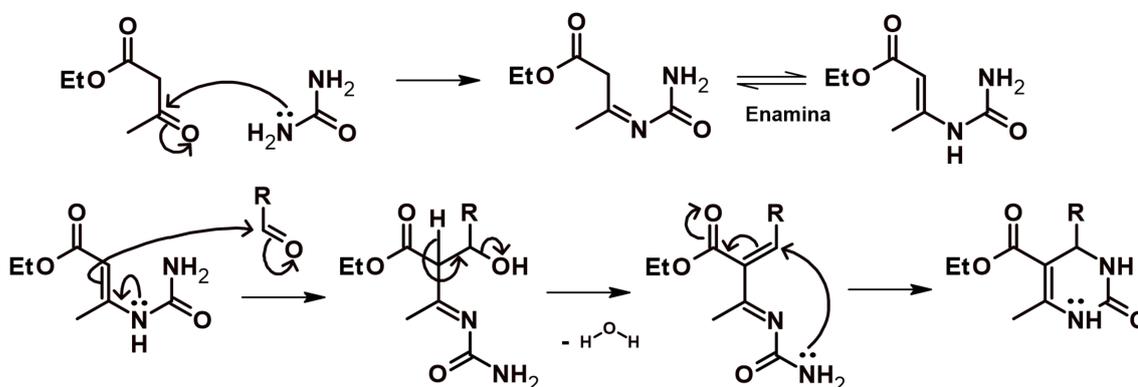


Fonte: Do autor (2023).

São propostos três mecanismos possíveis para essa reação. O primeiro consiste na condensação entre o aldeído e a uréia, dando origem ao imínio intermediário, que por sua vez sofre adição nucleofílica com o  $\beta$ -cetoéster. O segundo mecanismo leva à formação de um intermediário enamina protonada, a partir da condensação entre uréia e  $\beta$ -cetoéster, reagindo por último com o aldeído. O terceiro e último mecanismo proposto, forma um intermediário de íon carbênio, que reage com a uréia para fornecer a DHPM. No entanto, as investigações propostas para verificar a via preferencial na reação de Biginelli apresentam evidências que corroboram com a via de formação que envolve a presença dos íons imínions (Nagarajiah et al., 2016).

O primeiro mecanismo proposto para a síntese foi o de Folkers e Johnson em 1930. Esse mecanismo passa pela formação de enamina (Folkers et al.,1933) A Figura 9 mostra a proposta feita.

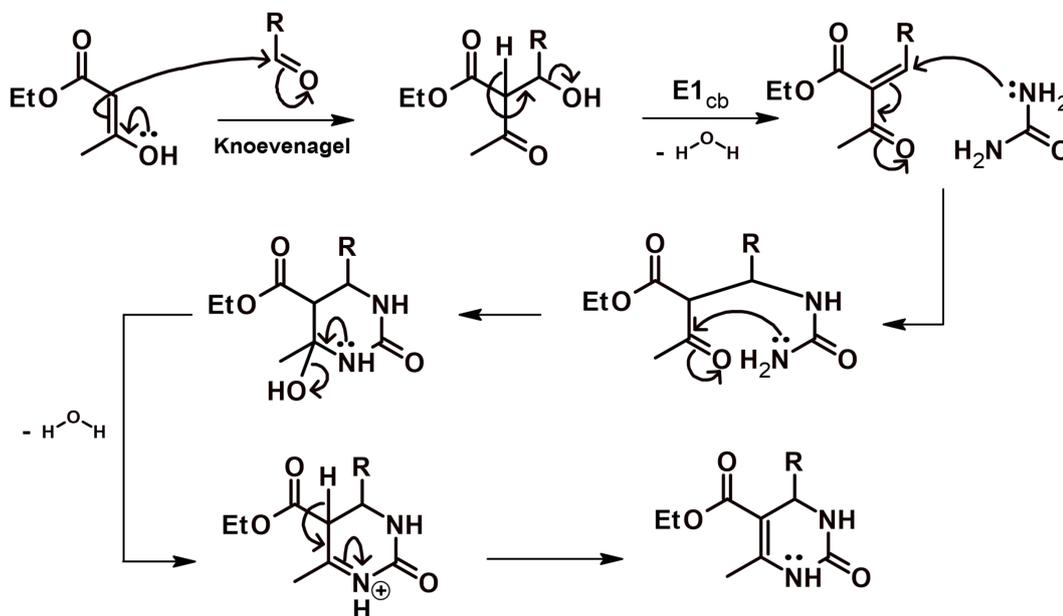
Figura 9 - Mecanismo de Folkers e Johnson para a reação de Biginelli.



Fonte: Do autor (2023).

O segundo mecanismo proposto para a síntese foi o de Sweet e Fissekis em 1973. Nessa proposta envolve a condensação do benzaldeído e do acetoacetato de etila, formando também um carbocátion estável capaz de reagir com uréia (Sweet et al.,1973). A Figura 10 mostra as etapas do mecanismo que ficou conhecido como Knoevenagel.

Figura 10 - Mecanismo Sweet e Fissekis para a reação de Biginelli

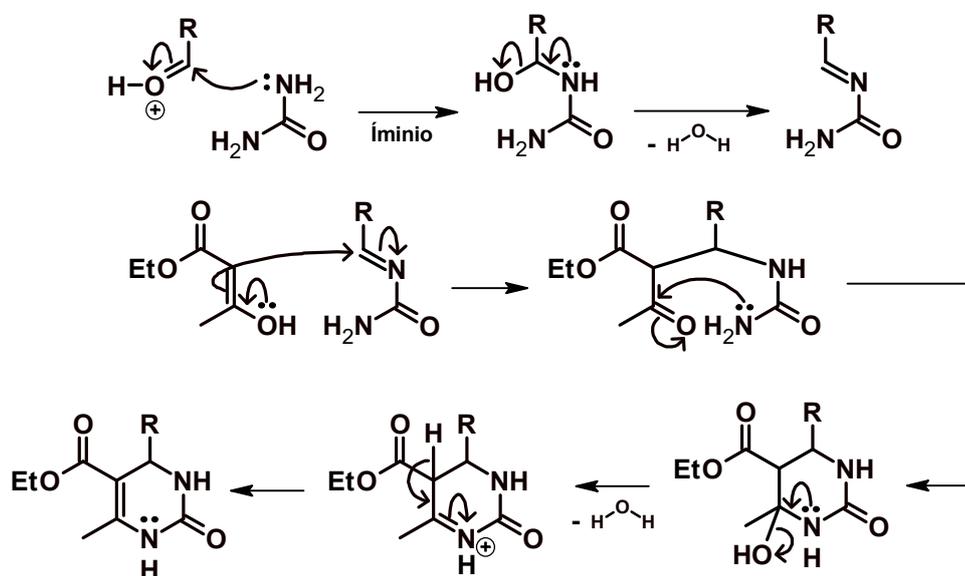


Fonte:Do autor (2023).

O terceiro mecanismo proposto foi proposto por Kappe em 1997. Nessa proposta a reação começa entre a uréia e o benzaldeído formando o intermediário imínio. Esse

intermediário reage com o acetoacetato de etila para dar prosseguimento a reação (Kappe et al., 1997). A Figura 11 mostra as etapas do mecanismo.

Figura 11 - Mecanismo de Kappe para a reação de Biginelli.



Fonte: Do autor (2023).

### 3.3 Diidropirimidinona

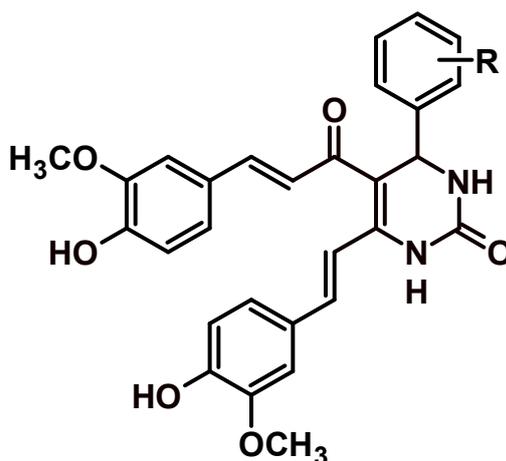
Por convenção, dá-se o nome de compostos heterocíclicos aos compostos que apresentam um ou mais anéis, e que contém pelo menos um átomo de um elemento diferente do carbono presente no anel. Nitrogênio, oxigênio e enxofre são heteroátomos comuns nesses compostos (Matthee et al., 2021). Os heteroátomos promovem importantes diferenças físico-químicas nas moléculas, quando comparadas com anéis carbônicos comuns.

Os heterocíclicos são encontrados de maneira natural no corpo humano, no entanto, a indústria química tem feito esforços para sintetizar grande variedade dessas moléculas. O alto interesse na síntese desses compostos fica evidente quando se observa que em 2019, entre mais da metade dos produtos da indústria farmacêutica, estavam presentes os heterocíclicos. Tais medicamento possuem a tendência de ter em sua estrutura, anéis de cinco, seis e sete membros, para se obter maior estabilidade (Matthee et al., 2021).

Através da síntese multicomponente de Biginelli tem-se como produto um importante composto heterocíclico que contém o nitrogênio como heteroátomo. Cabe destacar que na indústria farmacêutica as diidropirimidinonas (DHPMs) são largamente empregadas como

medicamento devido a sua alta atividade biológica. Idoxuridina, Riboflavina, Aminofilina e o Fluorouracil são exemplos de alguns desses medicamento (KAUR et al.,2017). Diversas pesquisas mostram que as DHPMs e seus derivados apresentam atividade antitumoral (Li et al.,2020), antiviral (Kaoukai et al.,2018) antioxidante e antibacteriana (Khaldi et al.,2019). A Figura 12 mostra a estrutura de um derivado de DHPM com atividade antioxidante.

Figura 12 - DHPM com atividade antioxidante

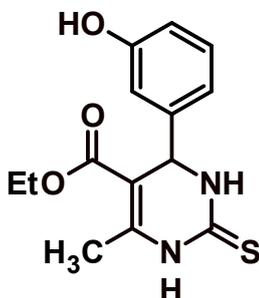


Fonte: Do autor (2023).

Para aprimorar a atividade biológica de DHPMs, são realizadas modificações em sua estrutura básica. Devido às substituições possíveis no anel, as estruturas formadas, podem representar importantes diferenças de reatividade e estabilidade térmica. Diversas alterações nas moléculas de DHPM são possíveis, e geram várias estruturas diferentes entre si, que são denominadas como derivados (Fu et al.,2019). As alterações podem ser efetivadas modificando o substrato das reações e as condições físico-químicas do sistema reacional (Bósica et al.,2021).

A atividade anticancerígena das DHPMs é extensamente estudada, e vêm se tornando cada vez mais elucidados os mecanismos responsáveis por possibilitar essa importante função. Estudos iniciais procuravam pequenas moléculas capazes de penetrar a camada celular e perturbar a divisão celular, sem contudo, afetar a função tubulina (Mayer et al.,1999). Devido a essas pesquisas, observou-se que o monastrol pode ser usado como medicamento funcional, com alto potencial antineoplásico, sendo capaz de inibir a disseminação de tumores. A Figura 13 mostra a estrutura do monastrol.

Figura 13 - Estrutura do monastrol.

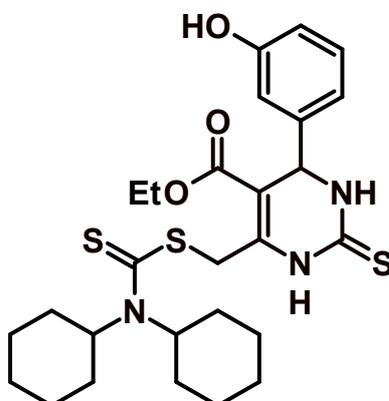


Fonte: Do autor (2023).

Pequenas ou grandes modificações na síntese multicomponente de Biginelli formam estruturas diferentes. A partir de uma estrutura funcional comum, se obtém diversas moléculas modificadas que atuam de maneira diversa. Mesmo que aparentemente as mudanças sejam pequenas, as propriedades biológicas podem ser bem diferentes. A inserção de grupos simples ou molécula maiores no monastrol, podem alterar a eficiência no combate ao crescimento de variadas células cancerígenas. (Mostafa et al., 2018).

A inserção de um grupo ditiocarbamato somado ao grupo aminodiciclohexano (NC<sub>12</sub>H<sub>22</sub>) na posição 6C do anel heterocíclico do monastrol pode aumentar a atividade anticancerígena do composto sintetizado. Testes realizados *in vitro* mostraram que esse composto pode inibir em até 88 GI% o crescimento de células cancerígenas do tipo: NCI-H460, SK-MEL-5 e HL-60. (Mostafa et al., 2018). A Figura 14 representa a DHPM supracitada.

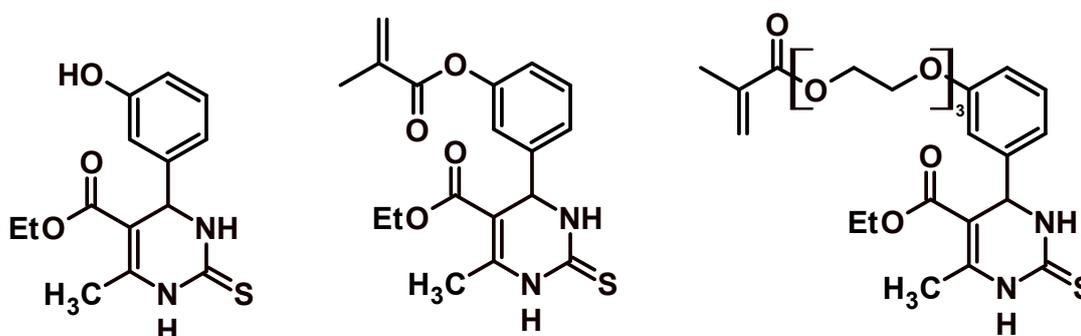
Figura 14 - Estrutura do monastrol modificada.



Fonte: Do autor (2023).

O monastrol pode ser modificado para agir diretamente contra células cancerígenas e, além disso, esse composto pode fazer parte de estruturas ainda maiores. Sabe-se que é possível agregar o produto da síntese multicomponente de Passerine (KREYE et al., 2011), Ugi (KREYE et al., 2012), Hantzsch (ZHANG et al., 2015), Biginelli (ZHAO et al., 2016) e Kabachnik–Fields (ZHANG et al., 2014) em monômeros. Os polímeros formados a partir de monômeros que contêm diferentes DHPMs em sua estrutura, podem apresentar biocompatibilidade e serem usados diretamente para inibir eficientemente o crescimento de diferentes tipos de células tumorais (Li et al., 2020). A Figura 15 apresentam diferentes estruturas de monastrol que foram inseridas em polímeros, obtendo-se macromoléculas com atividade inibitória em diferentes tipos de células cancerígenas.

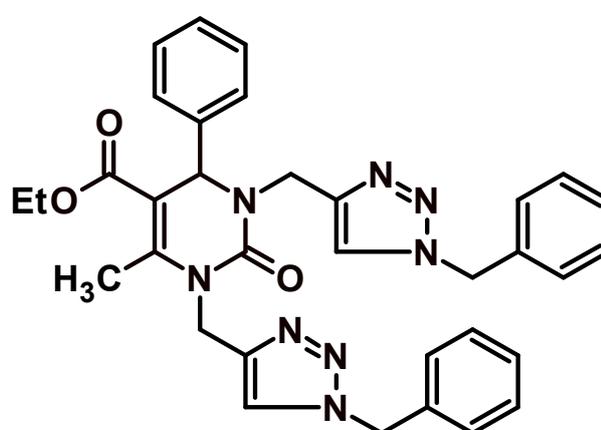
Figura 15 - Diferentes estruturas anticancerígenas.



Fonte: Do autor (2023).

Dentre as vantagens oferecidas pela classe dos heterocíclicos, encontra-se a atividade antiviral. Essa importante característica foi encontrada em alguns derivados de DHPMs que mostraram boa atividade contra o vírus varicela-zoster. Esses derivados são moléculas híbridas formadas pela adição de uma 1,2,3-triazona à estrutura de uma diidropirimidinona. O híbrido continuou com boa propriedade antiviral ( $EC_{50} = 3,6 \mu M$ ) sem alterar de forma mensurável o crescimento celular. (Kaoukabi et al., 2018). A Figura 16 mostra a estrutura de uma molécula derivada de DHPM que tem boa atividade antiviral.

Figura 16 - DHPM com atividade antiviral.



Fonte: Do autor (2023).

Através de estudos computacionais aliados à prática experimental, foram encontrados derivados de DHPMs com atividade bloqueadora da replicação do vírus da AIDS, devido a sua ação inibidora da enzima de transcriptase reversa. Portanto medicamentos com atividade biológica comparada à nevirapina (NPV), que não apresentam citotoxicidade, podem ser sintetizados com relativa facilidade. (PAGANO et al., 2017).

Por outro lado, as DHPMs podem ser largamente aplicadas por sua característica anti inflamatória. Devido a inibição de citosina e mediadores químicos, incluindo, TNF- $\alpha$ , interleucina, prostaglandina, iNOS, hialuronidase e COX-2, a maioria dos quais são regulados pelo gene TLR4. Os derivados de DHPMs podem apresentar comportamento promissor ao inibir o excesso de atividade da TLR4, favorecendo dessa forma, que o sistema imune não atue de forma autodepreciativa. (Zhou et al., 2021).

A atividade antiinflamatória pode ser observada em moléculas que apresentam em sua estrutura a junção entre um 4-formil pirazol e um derivado de DHPM. Os triazol[2,3-b]diidropirimidinona podem ser produzidos a partir do método knoevenagel e o podem

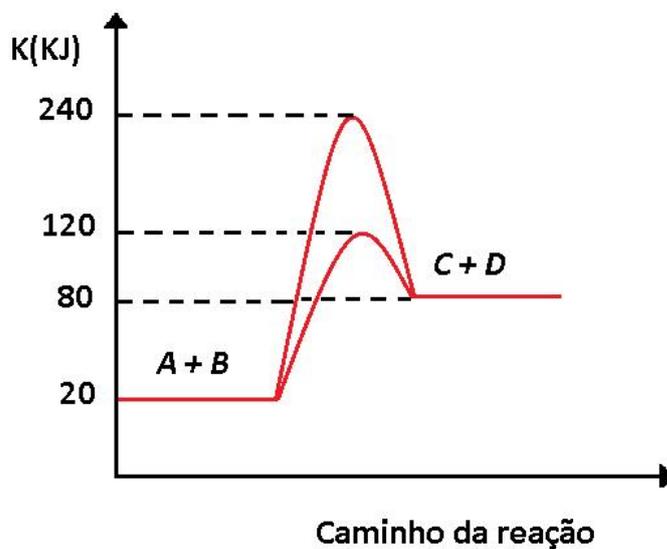
apresentar atividade antiinflamatória semelhante ao de fármacos conhecidos como a indometacina. Além disso, estudos de modelagem molecular mostram que essas moléculas podem exibir boa interação com o sítio ativo da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), possibilitando dessa maneira a possível utilização desse material como agente inibidor da COX-2. (Viveka et al., 2018)

Outra importante contribuição na química farmacêutica, é o fato de que algumas DHPMs têm atividade antibacteriana. Alguns derivados podem apresentar alta atividade contra bactérias gram-negativas *Escherichia coli* e atividade moderada contra a bactéria gram-positiva *Staphylococcus aureus* (Mahato et al., 2019). Estudos comprovam que DHPMs em quantidade seguras, interagem fortemente com o rRNA de bactérias sem comprometer o rRNA humano, aumentando dessa maneira, a confiabilidade no uso de medicamentos contendo o produto da síntese de Biginelli em sua estrutura (Ramachandran et al.,2016).

### **3.4 Catálise**

A velocidade da reação química pode ser alterada a partir do aumento da concentração dos reagentes e modificações na temperatura. Outro método conhecido por aumentar a velocidade em uma reação química é a catálise. Os catalisadores são classificados como homogêneos e heterogêneos, e são substâncias que aumentam a velocidade de formação do produto, com o adendo de não serem consumidas na reação. (Atkins et al.,2018). A Figura 17 mostra em um gráfico, a diferença de energia termodinâmica que faz com que a reação tenha velocidade diferente quando na presença de catalisador.

Figura 17 - Gráfico de variação de entalpia (Adaptado)



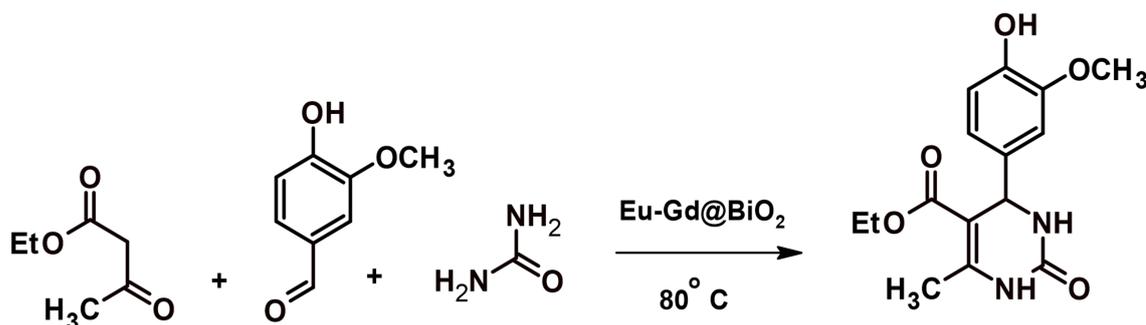
Fonte: Do autor (2023).

Existem vantagens e desvantagens no uso de catalisadores heterogêneos e homogêneos. As reações conduzidas em sistemas homogêneos facilitam a interação entre os reagentes e o catalisador, podem apresentar inconveniências por necessidade de neutralização e difícil retirada do catalisador do meio reacional. Já os sistemas heterogêneos, que são compostos por um catalisador em uma fase diferente da fase dos reagentes, são em muitos casos facilitadores do processo de separação (Ghobadi et al.,2020).

Diversas pesquisas na área de química são realizadas com o intuito de melhorar os processos de catálise heterogênea. Para tanto, faz-se o uso da diminuição do tamanho de partícula dos catalisadores, modela-se a superfície dos mesmos, para que dessa forma haja aumento da área de contato, e obtenha-se maior eficiência no processo catalítico. Outra maneira conhecida de melhorar a eficiência na reação, é a modificação das estruturas de catalisadores através da dopagem (Wladimir et al.,2010) com diferentes elementos.

Mesmo que a síntese de DHPM tenha sido originada a partir de catálise homogênea, é importante ressaltar que a catálise heterogênea é extensamente usada na prática dessa síntese. A reação de Biginelli é suscetível à ação de muitos materiais em fases diferentes das fases dos reagentes. Esse materiais são capazes de reduzir grandemente o tempo de reação, além de permitir alterações na temperatura e possibilitar rendimentos cada vez maiores. (SHARMA et al.,2023) (DO NASCIMENTO et al., 2020). A Figura 18 mostra a catálise heterogênea que resultou em um rendimento de 93% de um derivado de DHPM (SHARMA et al.,2023).

Figura 18 - Catálise heterogênea de DHPM



Fonte: Do autor (2023).

Compostos a base de ferro podem ser usados na síntese de DHPM. O cloreto de ferro (III) hexahidratado (LU et al.,2000) e tosilato de ferro(III) (STARCEVICH et al., 2013) são comprovadamente úteis para a síntese. Outros heterocíclicos também são obtidos com uso de nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (MARZOUK et al.,2018), evidenciando a importância desse elemento para a síntese multicomponente.

A hematita é um material a base de ferro que quando misturado com maghemita pode formar nanopartículas magnetizadas capazes de catalisar a reação de Biginelli com rendimento entre 93% e 99%.Esse material mostrou baixa perda de atividade em repetições da síntese e devido a propriedade magnética dessas nanopartículas,o processo de separação do catalisador com auxílio de um ímã é uma alternativa facilmente aplicável (SANAP et al.,2023).

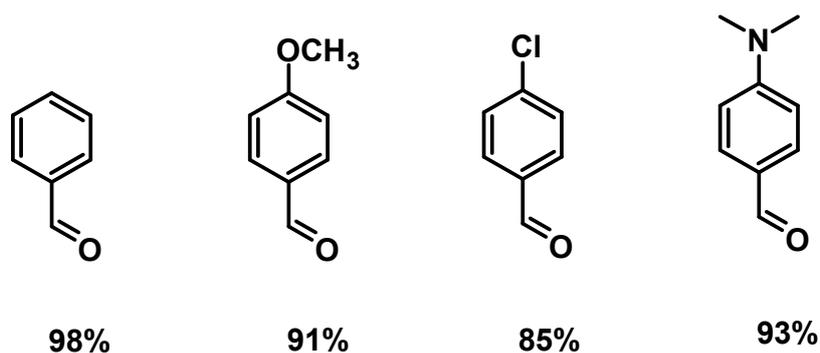
Muitos ácidos de Lewis são reconhecidamente bons catalisadores na RMC de Biginelli. Esses materiais comprovadamente úteis na síntese, podem ser inseridos no sistema de reação em diferentes suportes. Os suportes visam tornar mais eficiente a interação entre o catalisador e os reagentes. Moosavifar e colaboradores constataram que suportes como as zeólitas podem ser impregnados com heteropoliácidos para alcançar rendimentos de até 97% (MOOSAVIFAR et al., 2012).

Para o uso na síntese orgânica multicomponente, as nanopartículas de magnetita podem ser comprovadamente usadas devido à sua característica de agir como um ácido de Lewis. Devido às suas propriedades ácidas, os catalisadores podem ser aplicados na síntese multicomponente de produtos heterocíclicos com resultados bons em várias condições reacionais diferentes.(Baños et al.,2017)

Para se obter melhores rendimentos e alterar a velocidade na reação de Biginelli, muitos métodos tem sido estudados. A utilização de microondas somada a RMC possibilita o

abaixamento considerável do tempo de reação e também possibilita a exclusão de solventes, resultando em um método ambientalmente favorável (Kathing et al.,2017). Os líquidos iônicos quirais aliados a ácidos de Bronsted promovem a organocatálise aliada a enantiosseletividade.(AALAM et al., 2022).Podem ser usadas argilas modificadas com rendimentos semelhantes à síntese original (Belferdi et al.,2021) e heteropoliácidos em diferentes suportes (Bósica et al.,2021). Destaca-se também a organocatálise (Douzandegi et al.,2019), a catálise inorgânica (Farooq et al.,2020), o uso de nanopartículas (Pirhadi et al.,2021) e os sistemas metalorgânicos (Patel et al.,2021). A Figura 19 mostra como Douzandegi e colaboradores observaram o desempenho de um organocatalisador em diferentes substratos (Douzandegi et al.,2019).

Figura 19 - Diferentes substratos na síntese de DHPM



Fonte: Do autor (2023).

### 3.4.1 Bismuto

Os sais de bismuto têm chamado a atenção na síntese orgânica devido às suas vantagens. Apresentam baixa toxicidade, baixo custo, facilidade de manuseio e relativa estabilidade à umidade do ar (MOHAN et al.,2002).Devido a essas características, os sais de bismuto representam um forte aliado à Química Verde. Mesmo no manejo, esses catalisadores podem ser promissores. Isso ocorre devido a opção de se aplicá-los concomitantemente ao uso de microondas (RIVERA et al., 2009).

Os compostos heterocíclicos, reconhecidos por agir no combate de patógenos, também podem ser sintetizados com o auxílio de triflato de bismuto (III). A síntese de diidropiranos usando triflato é altamente regio e diastereosseletiva e pode alcançar rendimento de até 62% (DEVI et al.,2018).

Recentemente provou-se que o nitrato de bismuto (III) pode ser usado como ácido de Lewis em várias transformações de substâncias orgânicas. O reagente pode ser usado na síntese de Michael (SRIVASTAVA et al.,2003.), na síntese de Mannich (MANSOOR et al., 2015), na síntese de Paal-Knoor (BANIK et al.,2005), na nitração de sistemas aromáticos (JACOWAY et al.,2012), na proteção de sistemas carbonílicos e outras aplicações (MOHAN et al.,2002).

A aplicação do bismuto na forma de nitrato evidencia que além de ser um catalisador útil para sínteses multicomponentes, esse material possibilita altos rendimentos quando comparado com outros catalisadores. A massa do produto obtido na RMC de piperidina foi mais que o dobro quando comparada ao rendimento obtido ao se empregar outras substâncias catalíticas como:  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{AlCl}_3$  e  $\text{HCl}$ , evidenciando mesmo em temperatura ambiente grande potencial nessa RMC (BRAHMACHARI et al., 2012).

O nitrato de bismuto(III) pode ser usado como catalisador na síntese de DHPM. Essa prática evita o uso de reagentes tóxicos e dispensa o uso de aditivos como o ácido clorídrico ou ácido acético. Usando o nitrato de bismuto (III) como catalisador e acetonitrila como solvente, foi demonstrado que pode ser alcançado entre 80% e 93% de rendimento na produção de diferentes DHPMs (CHARI et al., 2005). Rendimentos altos e baixo tempo de reação também podem ser obtidos usando  $\text{BiONO}_3$  para a mesma síntese (THIRUPATHI et al., 2004).

O nitrato de bismuto (III) age como catalisador mesmo em sistemas que usam vários aldeídos aromáticos substituídos como reagentes da síntese de DHPM. Foi comprovado também que a reação pode ocorrer com rendimentos variáveis, tendo acetonitrila como solvente (SLIMI et al., 2016).

O bismuto também catalisa a reação de Biginelli na forma de nanocatalisador. O bismuto pode formar estruturas nanométricas com o vanádio ,zinco, alumínio e oxigênio.O  $\text{Bi}_2\text{V}_2\text{O}_7$  e  $\text{Bi}_2\text{ZnAl}_2\text{O}_9$  são exemplos de estruturas que são aplicáveis na síntese de DHPM. Com alto rendimento e sem a adição de solvente, essa estratégia de síntese provê ainda mais oportunidade de uso para o bismuto(KHADEMINIA et al.,2015.)(MOBINIKHALED et al., 2016).

O design computacional pode levar a estruturas otimizadas para a catálise de DHPMs. Em um desses estudos, o bismuto se encaixou bem na estrutura com características desejáveis para a função catalítica. O  $\text{Bi}_2\text{Mn}_2\text{O}_7$  mostrou boa estabilidade e performance. Na prática, o catalisador agiu de forma eficiente e adicionalmente a essa característica, não perdeu

atividade considerável por até 4 ciclos. (KHADEMINIA et al.,2015).

#### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

- Balança de precisão;
- Becker de 500 mL;
- Becker de 50 mL;
- Espátulas;
- Chapa aquecedora;
- Balão de fundo redondo;
- Termômetro;
- Pirex;
- Condensador de bolas;
- Eppendorfs;
- Frasco âmbar;
- Filme ;
- Kitassato;
- Funil de porcelana;
- Papel de filtro;
- Bomba de vácuo;
- Placa de Petri;
- Micropipeta;
- Ponteira;
- Mangueira de silicone.

Reagentes para a síntese:

- Benzaldeído 99% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto: B1334.
- Acetoacetato de etila 99% (ALDRICH) – Referência do produto:101902615.
- Ureia (DINAMICA) - Referência do produto: P.10.1092.000.00.27.
- Álcool etílico 99,8% - (SIGMA)-ALDRICH) – Referência do produto: **DCBC1989** .
- Hematita – sintetizada por coprecipitação no Laboratório de Catálise Ambiental - UFLA
- Nitrato de bismuto pentahidratado (SIGMA)-ALDRICH) – Referência do produto: 1002501779 .

#### 4.1 Síntese da diidropirimidinona

Foi sintetizado diidropirimidinona de duas maneiras diferentes: Com pequena quantidade de catalisador ácido, variadas quantidades de nitrato de bismuto. A quantidade padrão aplicado foi de 5 mmol e 6 mmol, sendo que os reagentes que foram usados são: Benzaldeído, B-cetoéster e Uréia na proporção 1:1:1,2. O sistema foi mantido em refluxo e em banho de óleo a temperatura de aproximadamente 95°C (Bósica et al., 2021). No primeiro teste foi realizada a síntese com 0,15 mL de HCl como catalisador. No segundo procedimento foram usadas quantidade variáveis de nitrato de bismuto como catalisador dissolvido em 5 mL de etanol. A partir da montagem do sistema, todos os testes foram realizados com tempo de reação estipulado em 90 minutos. Após a reação e a retirada do catalisador, procedeu-se à separação do produto do meio reacional através da recristalização. Finalizando o processo, foi calculado o rendimento da reação.

O monitoramento da temperatura do sistema reacional foi realizada com auxílio de termômetro de mercúrio. O sistema foi continuamente monitorado para se encontrar a temperatura exata da chapa de aquecimento e não permitir que temperatura passasse do limite estipulado de 95 °C. A Figura 20 mostra como ficou montado o sistema reacional.

Figura 20 : Sistema de reação.

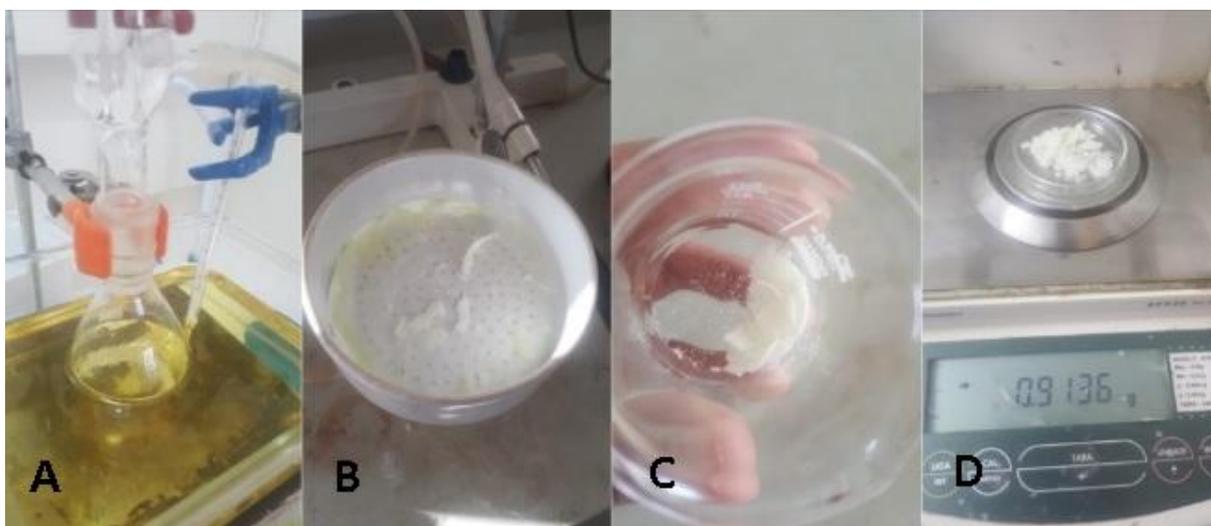


Fonte: do autor (2023).

Para a comprovação do método de síntese, montou-se o refluxo, aplicando as

quantidades de reagentes supracitadas, e HCl como catalisador. 0,15 mL de HCl foram o suficiente para surgir um precipitado branco, característico da diidropimidinona. Esse precipitado foi transferido com auxílio de água para um becker e deixando em repouso por 24h. Após esse período o precipitado decantou e foi submetido a filtração a vácuo. O papel de filtro contendo o produto foi deixado por 24h no dessecador. Em seguida a massa do produto foi medida com auxílio de balança analítica. A Figura 21 mostra respectivamente o sistema de reação contendo HCl, a filtragem a vácuo, o material retirado por raspagem do papel e de filtro e a aferição da massa final.

Figura 21 - Sistema reacional montado e resultado da síntese com  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ .



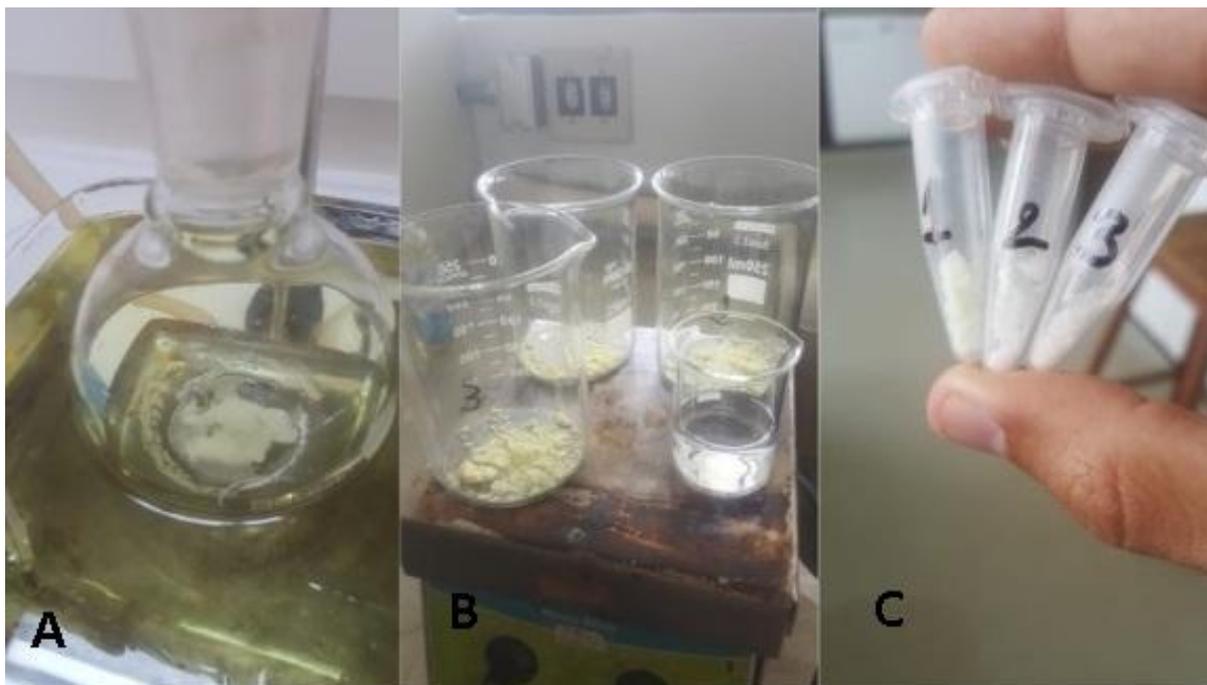
Legenda: Sistema em refluxo (A); Filtragem a vácuo (B); Cristais formados (C); Medida da massa (D).

Fonte: do autor (2023).

Após a constatação da reprodutibilidade do método, aplicou-se diferentes porcentagens de nitrato de bismuto(III) pentahidratado como catalisador e houve precipitação em triplicata para cada porcentagem de catalisador. Esses precipitados foram transferidos com auxílio de água para um becker e deixando em repouso por 24h. Após esse período os precipitados decantaram e foram submetidos a filtração a vácuo. Os papéis de filtro contendo o produto foram deixados por 24h no dessecador. Em seguida a massa dos produtos foi aferida com auxílio de balança analítica. Entretanto, para garantir a pureza dos produtos, os precipitados foram submetidos a recristalização com etanol a  $70^\circ\text{C}$ . Os produtos se dissolveram completamente e foram deixados em repouso por 24h, sendo novamente submetidos a filtração, levados ao dessecador por 24h e aferida as massas finais. Os produtos finais da

triplicata foram acondicionados em eppendorfs e levados para a análise em espectroscopia de infravermelho. A Figura 22 mostra respectivamente a formação de precipitado nas paredes do balão de reação, o processo de recristalização e o acondicionamento do produto recristalizado.

Figura 22 - Recristalização e condicionamento.



Legenda: Precipitado formando no balão de reação (A); Processo de recristalização (B);  
Acondicionamento do produto (C).

Fonte: do autor (2023).

Utilizou-se para a caracterização o espectrofotômetro Digilab Excalibur, série FTS 3000, com transformador de Fourier para obtenção de espectros de absorção na região do infravermelho, empregando-se janelas de KBr, a partir de 97 mg de KBr e três miligramas do material analisado. O material foi macerado em prensa hidráulica, por 10 segundo, sob pressão de 3 toneladas. Os espectros foram obtidos na faixa de  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$  com resolução de  $8\text{ cm}^{-1}$  e número de acumulação igual a 32 scans.

Os produtos das sínteses foram caracterizados por espectroscopia de RMN. Esses espectros serão obtidos em um equipamento Bruker Avance III – 14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência do hidrogênio) com magneto blindado (Ultrashield Plus®) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). O espectrômetro é equipado com sonda criogênica TCI

(Triple Resonance Cryoprobe Inverse) de 5 mm, com bobinas de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e pré-amplificador refrigerados a uma temperatura de aproximadamente 77K. A sonda possui bobina de gradiente de campo no eixo z (53G/cm) e unidade de ajuste automático de sintonia – ATMA® (Automatic Tuning e Matching). O processamento para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foi feito aplicando-se uma transformada de Fourier com 65.536 pontos (SI), a fase (apk) e a linha de base (abs) serão corrigidas automaticamente (parâmetros de aquisição e processamento rotineiramente utilizados no laboratório).

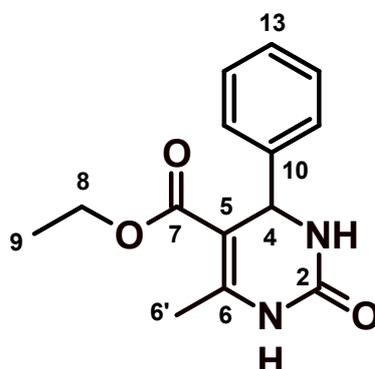
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para validar o método, a síntese foi realizada em triplicata e catalisada por três gotas de HCl obedecendo a relação de proporção de 1:1:1,2 para os reagentes da síntese de Biginelli e as condições de temperatura pré-estabelecidas na metodologia. Esses testes resultaram na formação de DHPM com rendimento médio de 40% (m/m), sem haver sido promovida a recristalização com etanol. Em seguida, os mesmos reagentes, nas mesmas condições pré-estabelecidas, foram empregados juntamente com  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  em quantidades catalíticas. Os produtos obtidos na catálise com  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  foram precipitados sólidos brancos e precipitados sólidos brancos com tons amarelados. Esses precipitados apresentaram as características físicas de DHPMs, e para a confirmação dos produtos, procederam-se os testes de caracterização.

### 5.1 Caracterização por RMN e IV

Para se realizar a descrição adequada da caracterização da 3,4-diidropirimidinona, numerou-se partindo do número 1 o nitrogênio do anel adjacente ao grupo metila do anel diidropirimidinônico. A numeração se segue para a direita no sistema cíclico, englobando também o carbono da metila conectada ao anel. O grupamento etila conectada ao éster foi numerado em seguida e por último o anel aromático ligado ao carbono 4 do anel. O modelo pode ser visto na Figura 23.

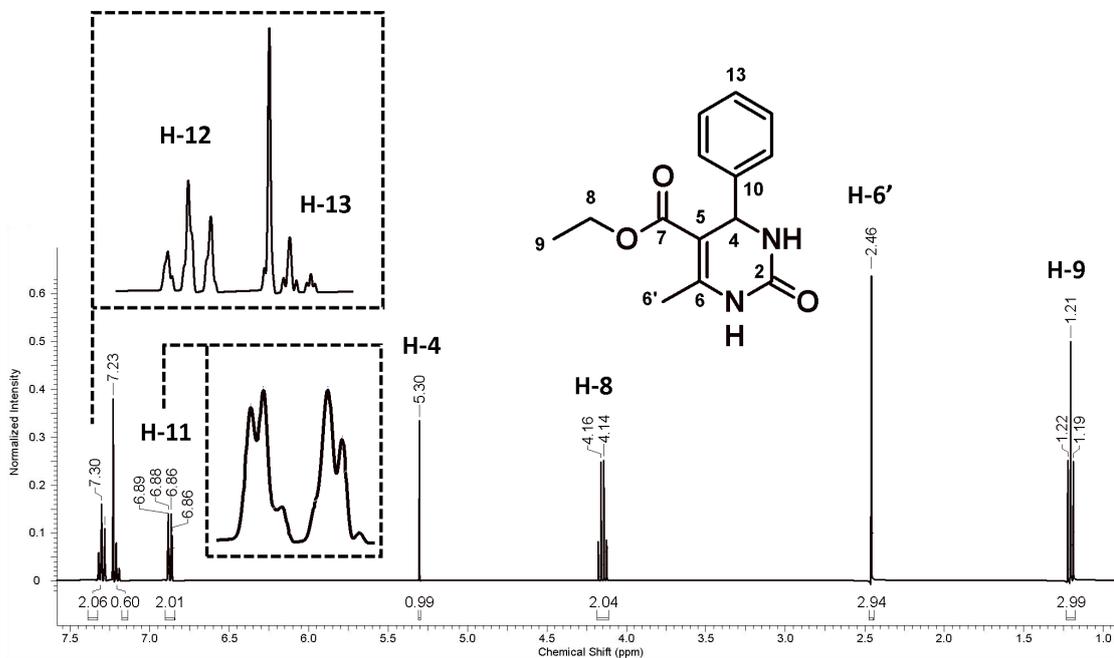
Figura 23 - Numeração adotada para identificar os hidrogênios



Fonte: do autor (2023).

Foi obtido o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o produto da síntese de Biginelli. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  é possível perceber a presença de multipletos na região de olefínicos e aromáticos, sendo essa região muito mais desblindada devido a anisotropia diamagnética dos elétrons  $\pi$  do anel benzênico. Os sinais integram para cinco átomos de hidrogênio, indicando um anel aromático monossustituído (H11, H12, H13, H14, H15, 5H, *m*). É possível verificar a presença de um singlete em 5,30 ppm (H4, 1H, *s*), que integra para apenas um átomo de hidrogênio compatível com o deslocamento químico ligado ao carbono 4 do sistema 3,4-diidropirimidinônico. Esse hidrogênio apesar de estar ligado a um carbono terciário apresenta maior deslocamento químico devido a ser vizinho de um carbono olefínico, de um anel aromático capaz de causar um campo magnético efetivo mais intenso e por ser vizinho a um nitrogênio retirador de densidade eletrônica. Também é possível verificar um singlete em 2,46 ppm (H6', 3H, *s*). O sinal do singlete em 2,46 ppm é uma importante comprovação da formação do anel heterocíclico, pois a curva integra para três átomos de hidrogênio, característicos do grupo metila  $-\text{CH}_3$ , com alto valor de desblindagem. Na região alifática um tripleto em  $\delta_{\text{H}}$  1,21 ppm (H9, 3H,  $^3J_{\text{H9-H8}} = 7\text{Hz}$ ) e um quarteto em  $\delta_{\text{H}}$  4,16 ppm (H8, 2H,  $^3J_{\text{H8-H9}} = 7\text{Hz}$ ) com a mesma constante de acoplamento, evidenciando a presença do grupo metileno  $-\text{CH}_2-$  ligado a uma metila  $-\text{CH}_3$ . Sendo observado também que o deslocamento químico de H8 é compatível com a conexão direta a um éster. As informações podem ser visualizadas na Figura 24.

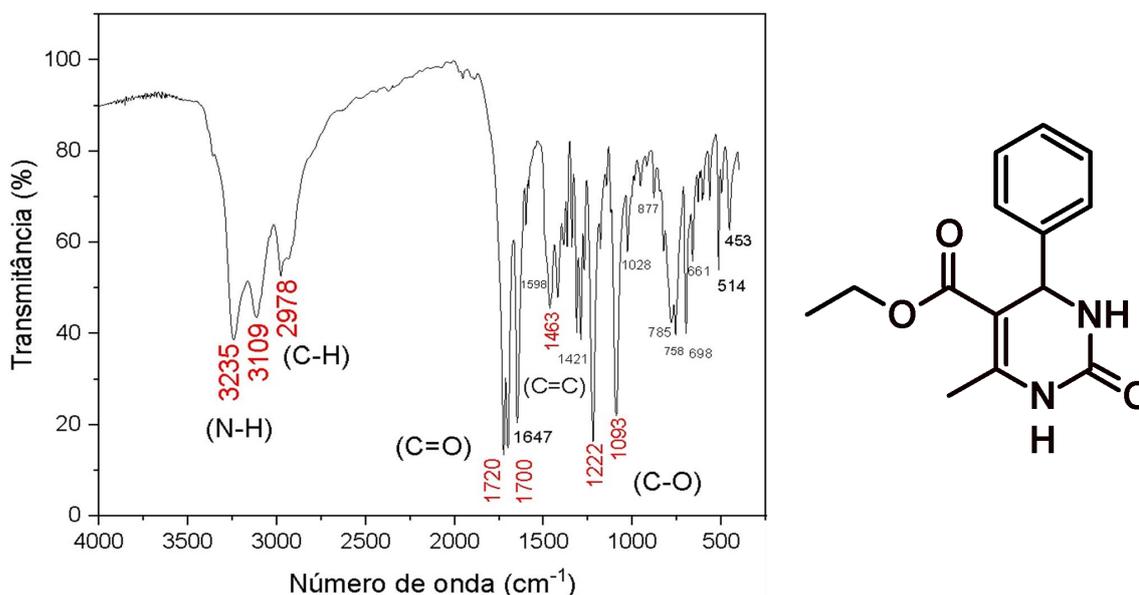
Figura 24 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz) do produto da síntese. Solvente:  $\text{CDCl}_3$ -*dl*.



Fonte: Do autor (2023).

O espectro do infravermelho do produto obtido pela síntese mostra bandas características das diidropirimidinonas. Na faixa de  $3330\text{-}3109\text{ cm}^{-1}$  nota-se as bandas causadas pelo estiramento das ligações N-H. Em  $1720$  e  $1700\text{ cm}^{-1}$  foi observado o estiramento do grupo  $\text{C}=\text{O}$  dos grupos éster e amida, respectivamente. As bandas intensas em  $1463\text{ cm}^{-1}$  correspondem às ligações  $\text{C}=\text{C}$  existentes entre os carbonos 5 e 6. Bandas intensas foram observadas entre  $1222$  e  $1093$  características do estiramento da ligação  $\text{C}-\text{O}$  do grupo éster da estrutura (BHAT et al.,2019) Os espectros obtidos na triplicada podem ser visualizados na Figura 25.

Figura 25 - Espectro do infravermelho



Fonte: Do autor (2023).

O carbono 4 apresentado na Figura 23, é um importante centro quiral para moléculas de DHPMs. Enantiômeros de DHPMs podem por muitas vezes apresentar atividades biológicas diferentes ou até mesmo antagônicas. Para produzir diferentes isômeros é necessário recorrer a métodos de síntese assimétrica (NASERY et al., 2023) (PAVIA et al., 2010). Entretanto, os reagentes usados na síntese original de Biginelli geram uma mistura racêmica (SINGH et al., 2009). Portanto, não foi necessário a identificação enantiomérica do produto obtido.

## 5.2 Rendimentos

As reações foram monitoradas e mantidas sob refluxo e a uma temperatura de 95 °C. Houve formação de precipitado na utilização de nitrato de bismuto (III) como catalisador. As diferentes porcentagens dos catalisadores interferiram diretamente no rendimento final da síntese. Após a recristalização a massa do precipitado foi medida com a exatidão proporcionada por uma balança analítica.

Calculou-se a quantidade de benzaldeído, acetoacetato de etila e uréia necessários para obedecer a proporção 1:1:1,2. Através da massa molar da uréia foi possível encontrar 6 mmols em gramas do reagente. Em seguida foi usada a massa molar e a densidade de

Benzaldeído e Acetoacetato de etila para encontrar a quantidade em mililitros que representa 5 mmols de cada reagente. A quantidade dos reagentes utilizados para realizar os testes são apresentados na Tabela 2.

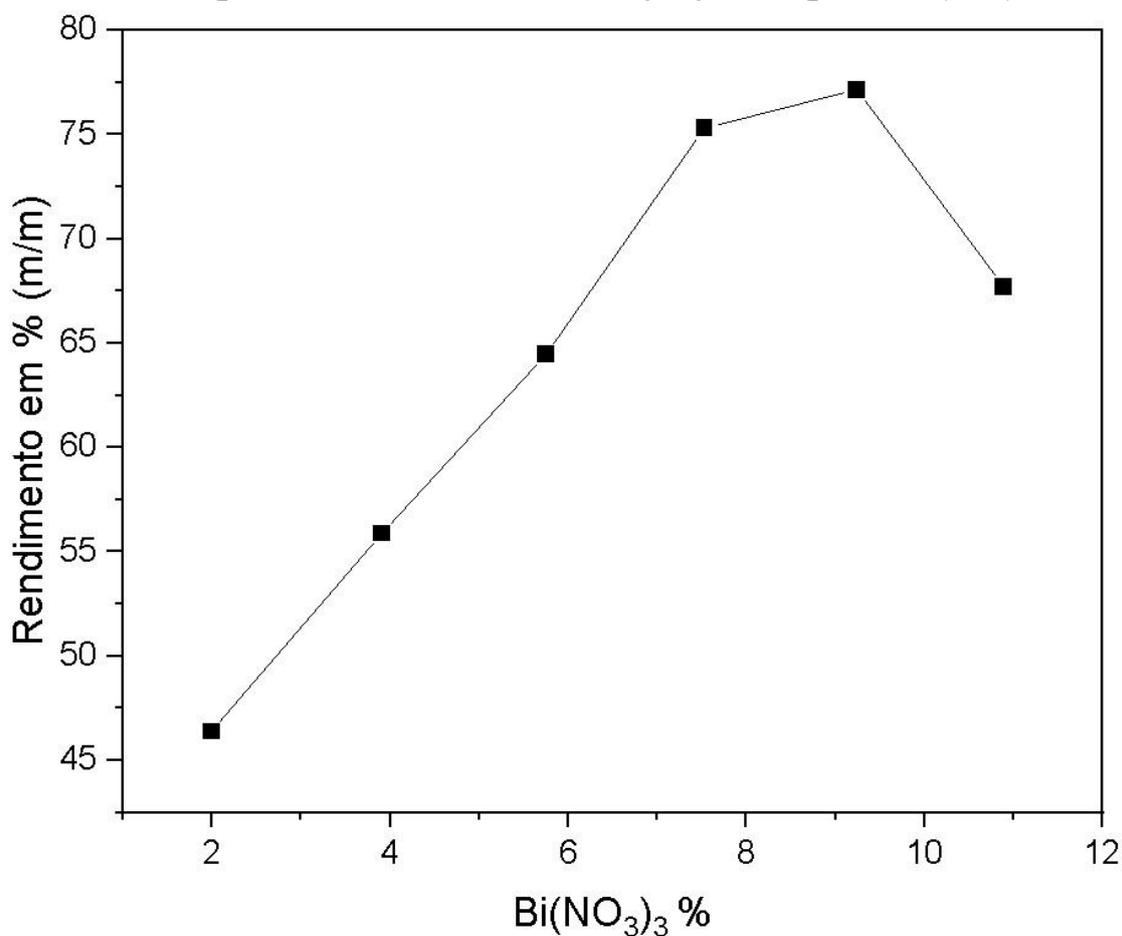
Tabela 2 - Quantidade usada de reagentes

Reagentes	Quantidade de reagentes
5 mmol de Benzaldeído	0,508 mL
5 mmol de Acetato de etila	0,637 mL
6 mmol de Uréia	0,235 g

Fonte: Do autor (2023).

Para comparar o desempenho de diferentes quantidades de catalisador para a reação de Biginelli, calculou-se o rendimento para cada porcentagem de  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ , usando a massa pesada do catalisador como referências. A quantidade em gramas do catalisador foi expressa em mols de bismuto em cada teste. Essas quantidades de mols de bismuto equivalem a uma porcentagem dos 16 mmols de reagentes.

Foi constatado o rendimento médio máximo de 77,14% na triplicata realizada com a porcentagem de 9,24% de catalisador, e os demais resultados foram agrupados para formar uma curva representativa do rendimento obtido para cada porcentagem de catalisador. As diferentes massas de catalisador aplicadas na síntese, mostrou que há um contínuo crescimento do rendimento, até alcançar o valor máximo. A Figura 26 representa graficamente a curva formada pela relação do rendimento e a porcentagem de catalisador usada.

Figura 26 - Rendimento de DHPM por porcentagem de  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ 

Fonte: Do autor (2023).

Como cada porcentagem de catalisador foi testada três vezes, faz-se necessário demonstrar que a diferença entre os valores da triplicata não são muito distantes entre si, podendo representar um falso rendimento medial. Usando o teste Q para descobrir se algum valor anômalo deve ser desconsiderado, obteve-se que a um nível de confiança de 95%, que nenhum valor das triplicatas deve ser desconsiderado dos resultados. Para cada triplicata o valor calculado de  $Q < Q_{crit}$ , o que implica na consideração desses resultados.

As médias obtidas foram comparadas pelo método de comparação Scott knott. Esse método de comparação de múltiplas médias foi usado para saber se existem diferenças significativas entre as médias ou se elas devem ser consideradas iguais. As semelhanças entre as médias obtidas nas triplicatas podem ser visualizadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultado do teste Scott knott

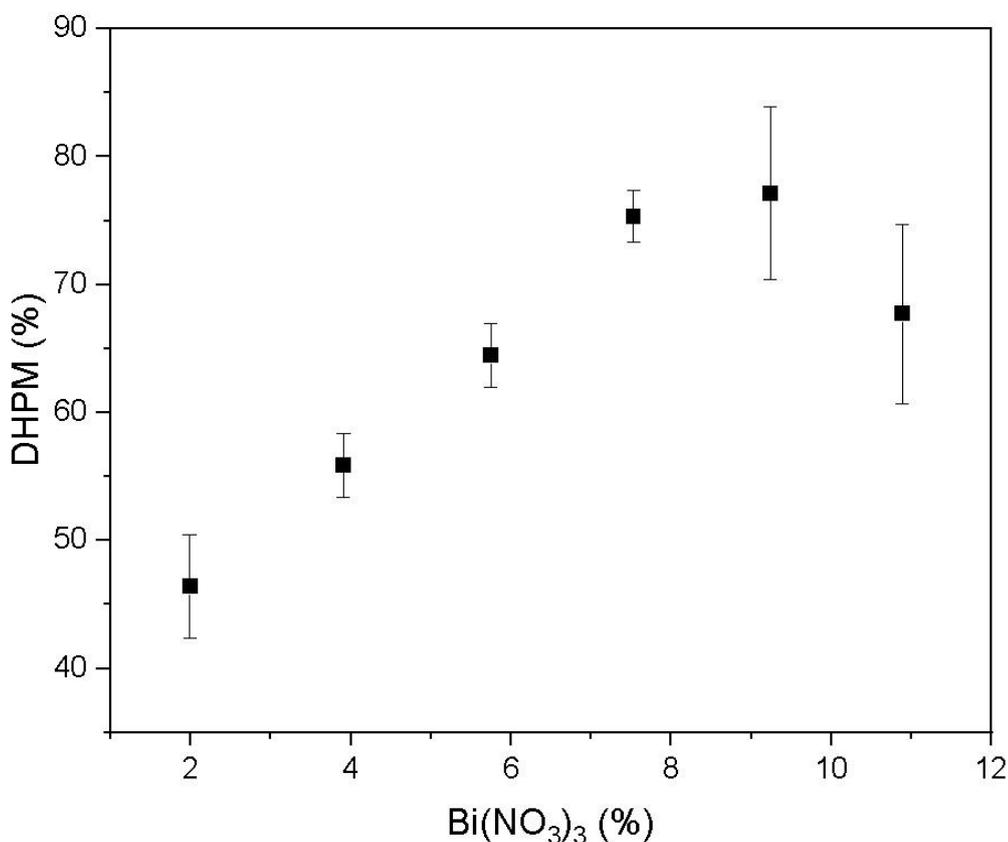
<b>Tratamento</b>	<b>Médias</b>
A	46,38 a1
B	55,88 a2
C	64,45 a3
F	67,71 a3
D	75,31 a4
E	77,14 a4

Fonte: Do autor (2023).

O resultado encontrado mostra que a média obtida para 7,53% de catalisador é igual a média obtidas para 9,24% de catalisador. O teste t foi aplicado para comparar separadamente essas duas médias e o resultado encontrado confirmou a hipótese nula de que ambas as médias são iguais entre si a um nível de confiança de 95%.

A Figura 27 relaciona através de um gráfico as massas finais de DHPM com a porcentagem de catalisador em cada repetição da síntese. Os resultados não mostram desvios suficientemente grande para descartar os valores obtidos na média da triplicata, confirmando que a porcentagem de 9,24% de catalisador apresenta o pico de rendimento para a síntese de Biginelli nessas condições. Entretanto cabe ressaltar que para afirmar estatisticamente que a porcentagem 9,24% tem maior rendimento, é preciso aumentar o número de repetições, aumentando a confiabilidade dos testes. Portanto, a rigos estatístico, podemos afirmar que na faixa de valores de 7,53% a 9,24% se encontra a quantidade ótima de catalisador para essa síntese nas condições estabelecidas.

Figura 27 - Massa de DHPM por porcentagem de  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  em cada repetição.



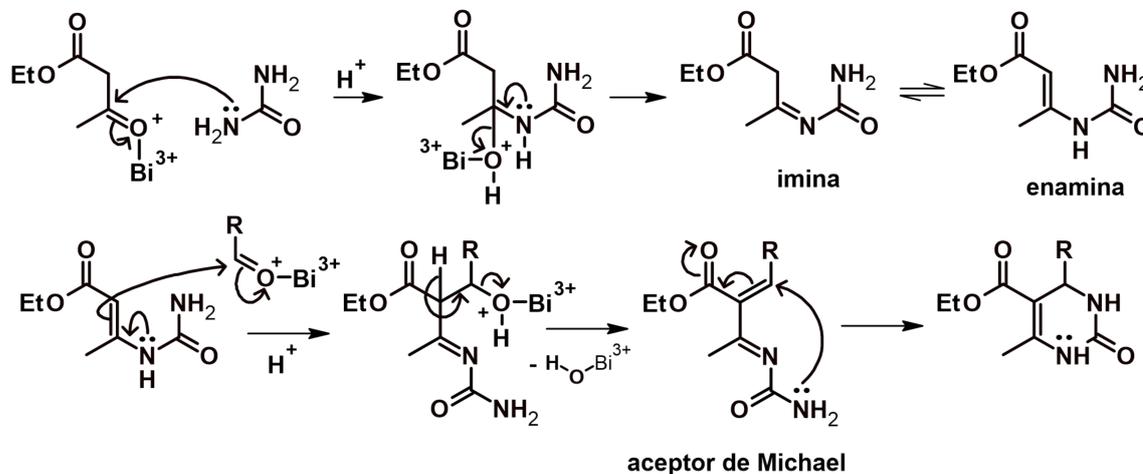
Fonte: Do autor (2023).

### 5.3 Mecanismo da reação de síntese da 3,4-diidropirimidinona

Um possível mecanismo para a síntese de DHPM se iniciaria com a coordenação do beta-cetoéster ao bismuto(III). Ao se conectarem bismuto (III) e o oxigênio do B-cetoéster, o oxigênio adquire carga parcial positiva, fazendo com que esse átomo, que tem alta eletronegatividade atraia os elétrons  $\pi$  da ligação dupla, gerando dessa forma um centro mais suscetível à um ataque nucleofílico no carbono  $sp^2$ . A uréia tem nitrogênio disponível para fazer um ataque nucleofílico no carbono  $sp^2$  da carbonila. Em seguida, após essa conexão o nitrogênio da uréia passa a fazer quatro ligações, favorecendo a transferência de próton, realizado pelo etanol que está em excesso no meio reacional e pode agir como uma base de Lewis. Após a transferência de próton, os elétrons livres do nitrogênio podem estabelecer uma dupla ligação com o carbono adjacente expulsando o hidróxido de bismuto (III) formado. O intermediário formado neste momento seria uma imina e apresenta hidrogênios ácidos no carbono adjacente ao grupo éster, devido a possibilidade de ressonância nesta região. Um

hidrogênio pode ser capturado por qualquer base de Lewis no meio reacional, proporcionando o fenômeno da ressonância que coloca um par de elétrons disponíveis no nitrogênio para receber um próton, formando a enamina. O benzaldeído disponível no meio reacional pode promover uma coordenação entre o oxigênio de sua carbonila e o bismuto (III) disponível gerando um aceptor de Michael. Ao se aproximarem a enamina e o benzaldeído coordenado com bismuto, o efeito mesomérico aliado a ressonância pode por um par de elétrons sobre o carbono adjacente ao grupo éster, pode ocorrer um acomplamento entre o carbono da enamina na carbonila do benzaldeído. Em seguida é possível que ocorra a transferência de um próton para o mesmo oxigênio expulsando assim o hidróxido de bismuto (III). O aceptor de Michael gerado está suscetível ao fenômeno da ressonância que, por sua vez, formam ligações simples capazes de rotacionar espacialmente, colando de frente o par de elétrons do nitrogênio terminal com o orbital antiligante da ligação dupla C=C formada após a expulsão do hidróxido de bismuto (III), possibilitando a adição de Michael e a ciclização. A Figura 28 representa a primeira proposta de mecanismo.

Figura 28 - Primeira proposta de mecanismo

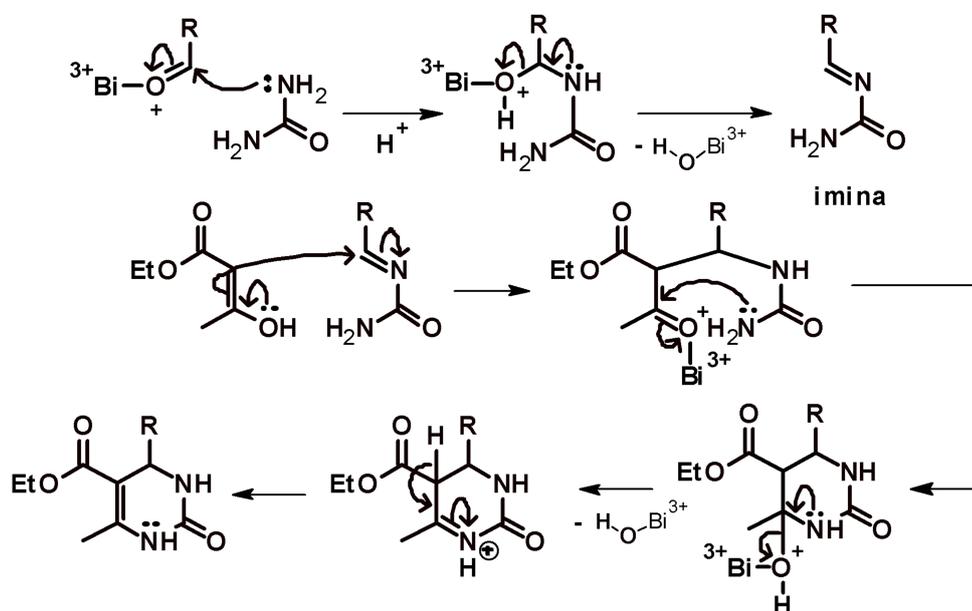


Fonte: Do autor (2023).

Outro mecanismo possível é representado na Figura 29. A estrutura formada pela coordenação do benzaldeído com o bismuto(III) poderia reagir diretamente com a uréia. Esse ataque nucleofílico é possibilitado pelo orbital antiligante da ligação oxigênio e carbono da carbonila do benzaldeído. Após uma possível transferência de um hidrogênio da uréia para o oxigênio vizinho ao bismuto (III), resulta na formação de hidróxido de bismuto (III), originando uma imina. Devido ao centro positivo criado no carbono  $sp^3$  da molécula

resultante do acoplamento entre a ureia e o benzaldeído, o par de elétrons do nitrogênio forma uma ligação e expulsa o óxido de bismuto (III). Em seguida, o beta-cetoéster se acopla à imina resultante na etapa anterior através da ligação C=N. Após a transferência de prótons a ligação C-N pode rotacionar, posicionando assim o nitrogênio da ponta da cadeia em frente ao centro positivo do carbono da carbonila, que também pode estar ativada pelo bismuto. Após o rearranjo e a transferência de próton. O hidrogênio ácido próximo a carbonila de éster, pode ser retirado, formando uma ligação dupla no anel e expulsando o hidróxido de bismuto (III) formando anel heterocíclico da diidopirimidinona.

Figura 29 - Segundo proposta de mecanismo.

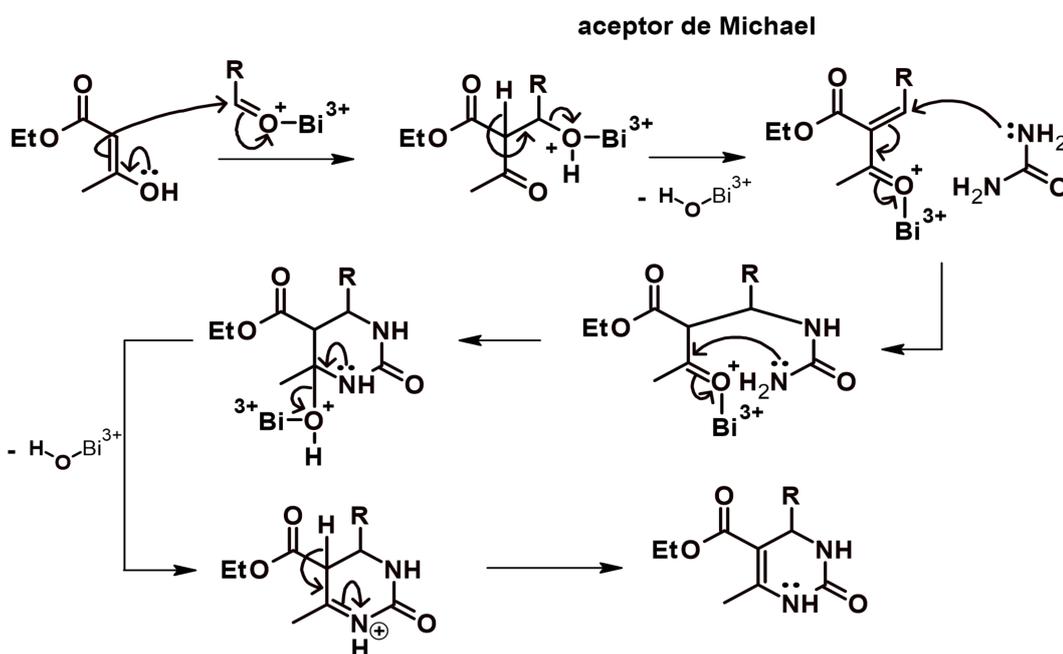


Fonte: Do autor (2023).

Na terceira e última proposta de possível mecanismo, o ataque nucleofílico é promovido pelo beta-cetoéster que ataca o benzaldeído coordenado ao bismuto. Em seguida ocorre a transferência do próton ligado ao carbono alfa para formar uma ligação dupla e expulsar o hidróxido de bismuto (III). O acceptor de Michael resultante desse acoplamento pode se conectar ao bismuto do meio reacional, aumentando assim a carga positiva sobre o carbono carbonílico. Em seguida o par de elétrons livres presente no nitrogênio da uréia ataca o carbono  $sp^2$  da do acceptor de Michael na posição mais próxima ao grupo fenil, pois existem mais estruturas de ressonância para a molécula formada e menos impedimento estérico. O composto resultante da adição de Michael pode aproximar o nitrogênio proveniente da uréia

que se encontra na extremidade da cadeia da carbonila de um carbono mais suscetível ao ataque nucleofílico, formando assim a estrutura cíclica. Por fim o hidrogênio ácido que se encontra próximo ao grupo éster pode ser capturado por uma molécula de etanol, formando assim a dupla C=C do anel e expulsando uma segunda molécula de hidróxido de bismuto(III). A Figura 30 representa o mecanismo proposto.

Figura 30: Terceira proposta de mecanismo



Fonte: Do autor (2023).

A Figura 29 representa o mecanismo mais provável para essa síntese. Essa segunda proposta está baseada no mecanismo proposto por Kappe para a síntese de Biginelli. Esse mecanismo é o mecanismo que envolve a passagem pelo intermediário imínio, foi apontado como a rota mais provável através métodos computacionais e monitoramento da com auxílio de espectrometria de massas, embora ele não tenha sido investigado especificamente com o bismuto, mas com catalisadores como o HCl. Foi constatado o favorecimento cinético e termodinâmico da formação de imínio na síntese de DHPMs (NAGARAJIAH et al., 2016).

## 6 CONCLUSÃO

A síntese de Biginelli foi testada com diferentes proporções de  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ , mostrando que o material catalisa essa reação mesmo sem o uso de agitação mecânica. Os mecanismos

de formação de DHPM, bem como a atuação do catalisadore foi discutido.

A síntese apresentou rendimentos satisfatórios, reprodutíveis e mostrando de forma direta como o catalisador modifica os rendimentos. Foram aplicados princípios da química verde, conferindo ao procedimento adotado, ainda mais aplicabilidade em pesquisas e na indústria farmacêutica. O método mostrou que o catalisador é uma variável que tem alto efeito no rendimento final. Entretanto, a influência do  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  para essa reação deve ser melhor compreendida em pesquisas subsequentes.

As características do  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  favorecem a separação do catalisador do meio reacional a partir de filtração a vácuo, sendo essa uma técnica de fácil acesso e de baixo custo. Destaca-se também os baixos custos e a facilidade de se obter esse catalisador.

A possibilidade do bismuto atuar como ácido de Lewis possibilita sua aplicação de diversas reações de síntese orgânica, sendo mais uma linha de pesquisa desenvolvida pelo Grupo de Pesquisa em Síntese Orgânica em parceria com a Universidade Federal de Lavras.

## REFERÊNCIAS

- ADIGUN, Rasheed A. et al. Substitutional effects on the reactivity and thermal stability of dihydropyrimidinones. **Journal of Molecular Structure**, v. 1223, p. 129193, 2021.
- ALIAGA, Maria J.; RAMÓN, Diego J.; YUS, Miguel. Impregnated copper on magnetite: an efficient and green catalyst for the multicomponent preparation of propargylamines under solvent free conditions. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 8, n. 1, p. 43-46, 2010.
- ALVIM, Haline GO; DA SILVA JÚNIOR, Eufrânio N.; NETO, Brenno AD. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. **Rsc Advances**, v. 4, n. 97, p. 54282-54299, 2014.
- ARUMUGAM, Selvi et al. Heterogenous copper (II) schiff-base complex immobilized mesoporous silica catalyst for multicomponent biginelli reaction. **Journal of Organometallic Chemistry**, p. 122804, 2023.
- ATKINS, Peter; JONES, Loretta; LAVERMAN, Leroy. **Princípios de Química-: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente**. Bookman Editora, 2018.
- BANIK, Bimal K. et al. A straightforward highly efficient Paal–Knorr synthesis of pyrroles. **Tetrahedron letters**, v. 46, n. 15, p. 2643-2645, 2005.
- BAÑOS, José Gregorio Carriazo; LARA, Virginia Esperanza Noval; PUENTES, Cristian Ochoa. Magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>): An inorganic structure with many applications for heterogeneous catalysis. **Revista Colombiana de Química**, v. 46, n. 1, p. 42, 2017.
- BELFERDI, Fatiha et al. Effect of the Exchanged Cation in an Algerian Montmorillonite Used as a Heterogeneous Catalyst for Biginelli Reaction. **Acta Chimica Slovenica**, v. 68, n. 2, 2021.
- BHAT, Mashooq Ahmad et al. Synthesis and characterization of novel Biginelli dihydropyrimidinone derivatives containing imidazole moiety. **Journal of Chemistry**, v. 2019, 2019.
- BOSICA, Giovanna et al. Efficient One-Pot Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1H)-ones via a Three-Component Biginelli Reaction. **Molecules**, v. 26, n. 12, p. 3753, 2021.
- BRANDÃO, Pedro; BURKE, Anthony J.; PIÑEIRO, Marta. Reações multicomponente: uma ferramenta valiosa na descoberta e produção de fármacos. **Química: Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, p. 1-17, 2020.
- CHAGAS, Pricila Maria Batista et al. Nanostructured oxide stabilized by chitosan: Hybrid composite as an adsorbent for the removal of chromium (VI). **Journal of**

**environmental Chemical engineering**, v. 6, n. 1, p. 1008-1019, 2018.

CHANG, Raymond. **Química geral**. AMGH Editora, 2009.

CHARI, M. Adharvana et al. Bismuth (III) nitrate catalyzed one-pot synthesis of 3, 4-dihydro-pyrimidin-2-(1H)-ones: an improved protocol for the Biginelli reaction. **Arkivoc**, v. 2005, n. 15, p. 74-80, 2005.

CHEN, Jianfeng et al. Carbonyl catalysis enables a biomimetic asymmetric Mannich reaction. **Science**, v. 360, n. 6396, p. 1438-1442, 2018.

CORES, Ángel et al. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 8, p. 1009, 2022.

CHOPDA, Lakha V.; DAVE, Pragnesh N. Fe (III)/Bentonite as a Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 44, p. 14161-14167, 2020.

DE SOUZA, Wladimir F. et al. Effect of Ni incorporation into goethite in the catalytic activity for the oxidation of nitrogen compounds in petroleum. **Applied Catalysis A: General**, v. 381, n. 1-2, p. 36-41, 2010.

DEVI, Nangbam Renubala et al. Regio-and Diastereoselective Synthesis of Dihydropyrans and Pyranopyrans via Oxonium–Ene Reaction of  $\beta$ -Allenols and Aldehydes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 24, p. 14987-14998, 2018.

DO NASCIMENTO, Leticia Gomes et al. Niobium oxides as heterogeneous catalysts for Biginelli multicomponent reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 17, p. 11170-11180, 2020.

FARD, Mohammad Ali Douzandegi; GHAFURI, Hossein; RASHIDIZADEH, Afsaneh. Sulfonated highly ordered mesoporous graphitic carbon nitride as a super active heterogeneous solid acid catalyst for Biginelli reaction. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 274, p. 83-93, 2019.

ERŞATIR, Mehmet; TÜRK, Murat; GIRAY, Elife Sultan. An efficient and green synthesis of 1, 4-dihydropyridine derivatives through multi-component reaction in subcritical EtOH. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 176, p. 105303, 2021.

FAROOQ, Saleem et al. Dihydropyrimidinones: efficient one-pot green synthesis using Montmorillonite-KSF and evaluation of their cytotoxic activity. **RSC advances**, v. 10, n. 69, p. 42221-42234, 2020.

FOLKERS, Karl; JOHNSON, Treat B. Researches on pyrimidines. CXXXVI. the mechanism of formation of tetrahydropyrimidines by the biginelli reaction1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 55, n. 9, p. 3784-3791, 1933.

FU, Lei-Han et al. AN IONIC LIQUID-BASED GREEN SYNTHESIS STRATEGY: SYNTHESIS OF DIHYDROPYRIMIDINONES BY THREE-COMPONENT BIGINELLI-

TYPE REACTION OF ALIPHATIC ALDEHYDES, AROMATIC ALDEHYDES AND UREA. **Heterocycles: an international journal for reviews and communications in heterocyclic chemistry**, v. 98, n. 8, p. 1142-1154, 2019.

GHOBADI, Massoud et al. Nanomagnetic reusable catalysts in organic synthesis. **Synthetic Communications**, v. 51, n. 5, p. 647-669, 2020.

GU, Yanlong. Multicomponent reactions in unconventional solvents: state of the art. **Green Chemistry**, v. 14, n. 8, p. 2091-2128, 2012.

HANTZSCH, Arthur. Ueber die synthese pyridinartiger verbindungen aus acetessigäther und aldehydammoniak. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 215, n. 1, p. 1-82, 1882.

JACOWAY, Jonathan; KUMAR, GGKS Narayana; LAALI, Kenneth K. Aromatic nitration with bismuth nitrate in ionic liquids and in molecular solvents: a comparative study of Bi (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 5H<sub>2</sub>O/[bmim][PF<sub>6</sub>] and Bi (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 5H<sub>2</sub>O/1, 2-DCE systems. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 50, p. 6782-6785, 2012.

KAOUKABI, Hanane et al. Dihydropyrimidinone/1, 2, 3-triazole hybrid molecules: Synthesis and anti-varicella-zoster virus (VZV) evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 155, p. 772-781, 2018.

KAPPE, C. Oliver. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N-Acyliminium ion intermediate<sup>1</sup>. **The Journal of organic chemistry**, v. 62, n. 21, p. 7201-7204, 1997.

KATHING, Chingrishon et al. N, N'-Dialkyl-4-Aryl-3, 4-Dihydropyrimidinones and Thiones: Ceric Ammonium Nitrate Catalyzed Synthesis and Molecular Structure Determination by X-ray Crystallography. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 54, n. 2, p. 1486-1491, 2017.

KAUR, Ramandeep et al. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. **European journal of medicinal chemistry**, v. 132, p. 108-134, 2017

KHADEMINIA, Shahin; BEHZAD, Mahdi; JAHROMI, Hamideh Samari. Solid state synthesis, characterization, optical properties and cooperative catalytic performance of bismuth vanadate nanocatalyst for Biginelli reactions. **RSC Advances**, v. 5, n. 31, p. 24313-24318, 2015.

KHADEMINIA, Shahin et al. Catalytic performance of bismuth pyromanganate nanocatalyst for Biginelli reactions. **RSC advances**, v. 5, n. 87, p. 71109-71114, 2015.

KHALDI-KHELLAFI, Nassima et al. Green synthesis, antioxidant and antibacterial activities of 4-aryl-3, 4-dihydropyrimidinones/thiones derivatives of curcumin. Theoretical calculations and mechanism study. **Journal of Molecular Structure**, v. 1181, p. 261-269, 2019.

KOOPMANSCHAP, Gijs; RUIJTER, Eelco; ORRU, Romano VA. Isocyanide-based multicomponent reactions towards cyclic constrained peptidomimetics. **Beilstein**

**Journal of Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 544-598, 2014.

KREYE, Oliver et al. Structurally diverse polyamides obtained from monomers derived via the Ugi multicomponent reaction. **Chemistry–A European Journal**, v. 18, n. 18, p. 5767-5776, 2012.

KREYE, Oliver; TÓTH, Tommy; MEIER, Michael AR. Introducing multicomponent reactions to polymer science: Passerini reactions of renewable monomers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 6, p. 1790-1792, 2011.

LI, Yongsan et al. Anticancer polymers via the biginelli reaction. **ACS Macro Letters**, v. 9, n. 9, p. 1249-1254, 2020.

LIN, Wenhai et al. Near-infrared polymeric nanoparticles with high content of cyanine for bimodal imaging and photothermal therapy. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 8, n. 37, p. 24426-24432, 2016.

LU, Jun; MA, Huairang. Iron (III)-catalyzed synthesis of dihydropyrimidinones. Improved conditions for the Biginelli reaction. **Synlett**, v. 2000, n. 01, p. 63-64, 2000.

LONGO, Luiz S.; CRAVEIRO, Marcus V. Deep eutectic solvents as unconventional media for multicomponent reactions. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, p. 1999-2025, 2018.

MAHATO, Birendra Nath; KRITHIGA, T. Mesoporous ZnO/AlSBA-15 (7) nanocomposite as an efficient catalyst for synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-one via Biginelli reaction and their biological activity study. **Bulletin of Chemical Reaction Engineering & Catalysis**, v. 14, n. 3, p. 634-645, 2019.

MANSOOR, S. Sheik et al. An efficient synthesis of  $\beta$ -amino ketone compounds through one-pot three-component Mannich-type reactions using bismuth nitrate as catalyst. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 19, n. 4, p. 379-386, 2015.

MARZOUK, Adel A.; ABU-DIEF, Ahmed M.; ABDELHAMID, Antar A. Hydrothermal preparation and characterization of ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles as an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of multi-substituted imidazoles and study of their anti-inflammatory activity. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, n. 1, p. e3794, 2018.

MATTHEE, Chrisna et al. Exploration of chalcones and related heterocycle compounds as ligands of adenosine receptors: therapeutics development. **Molecular Diversity**, p. 1-43, 2022.

MOBINIKHALEDI, Akbar; YAZDANIPOUR, Atisa; GHASHANG, Majid. A green one-pot Biginelli synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2-(1 H)-ones catalyzed by novel Aurivillius nanostructures under solvent-free conditions. **Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis**, v. 119, p. 511-522, 2016.

MOOSAVIFAR, Maryam. An appropriate one-pot synthesis of dihydropyrimidinones

catalyzed by heteropoly acid supported on zeolite: An efficient and reusable catalyst for the Biginelli reaction. **Comptes Rendus Chimie**, v. 15, n. 5, p. 444-447, 2012.

MOSTAFA, Amany S.; SELIM, Khalid B. Synthesis and anticancer activity of new dihydropyrimidinone derivatives. **European journal of medicinal chemistry**, v. 156, p. 304-315, 2018.

NAGARAJAIAH, Honnappa; MUKHOPADHYAY, Arindam; MOORTHY, Jarugu Narasimha. Biginelli reaction: an overview. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 47, p. 5135-5149, 2016.

NASERY, Ashkan et al. Highly enantioselective Biginelli reaction using sulfonic-functionalized chiral hyperbranched polylysine in absence of solvent: A new catalyst for asymmetric synthesis of dihydropyrimidinones. **Tetrahedron**, v. 147, p. 133656, 2023.

NM, Leonard. Wieland LC. Mohan RS. **Tetrahedron**, v. 58, p. 8373, 2002.

NJARDARSON, J. et al. Top 200 Pharmaceuticals by Retail Sales in 2019. **University of Arizona**, 2019.

PAGANO, Nicholas et al. An integrated chemical biology approach reveals the mechanism of action of HIV replication inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 25, n. 23, p. 6248-6265, 2017.

PAVIA, Donald L. et al. **Introdução à espectroscopia**. Cengage Learning, 2010

PIRHADI, Leila; RANGASWAMY, Alana; SOLEIMANI, Ebrahim. PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>-Functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ SiO<sub>2</sub> core-shell as an efficient and magnetic nanocatalyst for the preparation of dihydropyrimidinones via Biginelli condensation. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 42, n. 7, p. 4374-4385, 2022.

PATEL, Unnati et al. The synthesis and characterization of Zn (II)/Cd (II) based MOFs by a mixed ligand strategy: a Zn (II) MOF as a dual functional material for reversible dye adsorption and as a heterogeneous catalyst for the Biginelli reaction. **Materials Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 1, p. 304-314, 2021.

RAMACHANDRAN, Vanitha et al. Synthesis, antibacterial studies, and molecular modeling studies of 3, 4-dihydropyrimidinone compounds. **Journal of chemical biology**, v. 9, n. 1, p. 31-40, 2016.

RIVERA, Sonya; BANDYOPADHYAY, Debasish; BANIK, Bimal K. Facile synthesis of N-substituted pyrroles via microwave-induced bismuth nitrate-catalyzed reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 39, p. 5445-5448, 2009.

ROGERIO, K. R. et al. Reações Multicomponente: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista virtual de química**, v. 8, n. 6, p. 1934-1962, 2016.

ROMAN, I. et al. SÍNTESE DE DIHIDROPIRIDINAS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE HANTZSCH, APLICANDO OS CONCEITOS

## DA QUÍMICA VERDE.

RUIJTER, Eelco; SCHEFFELAAR, Rachel; ORRU, Romano VA. Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 28, p. 6234-6246, 2011.

SANAP, Dnyaneshwar et al. Green synthesis and characterization of mixed-phase Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanorods as a novel magnetically recoverable heterogeneous catalyst for Biginelli synthesis. **Journal of Molecular Structure**, v. 1283, p. 135246, 2023.

SANTOS, Marconi C. et al. Niobium chloride in 1- n- butyl- 3- methylimidazolium chloride ionic liquid as a catalyst for biginelli reaction. **Journal of Molecular Structure**, v. 1220, p. 128653, 2020.

SCHWERTMANN, Udo; CORNELL, Rochelle M. **Iron oxides in the laboratory: preparation and characterization**. John Wiley & Sons, 2008.

SHARMA, Monika et al. Eu-Gd@ BiPO<sub>4</sub> nano-composite: a potential heterogeneous catalyst in Biginelli reaction. **Journal of Molecular Liquids**, p. 122218, 2023.

SHI, Jing et al. Stereoselective Mannich reaction catalyzed by tetrahydroindolo [3, 2-b] indole under solvent-free conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 109, p. 154128, 2022.

SHI, Xian-Lei et al. An efficient, recyclable and large-scalable fiber-supported Fe (III) catalytic system on a simple fixed-bed reactor verified in the Biginelli reactions. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 60, p. 333-340, 2018.

SINGH, Kamaljit; SINGH, Sukhdeep. Chemical resolution of inherently racemic dihydropyrimidinones via a site selective functionalization of Biginelli compounds with chiral electrophiles: a case study. **Tetrahedron**, v. 65, n. 21, p. 4106-4112, 2009.

SINGH, Maya Shankar; CHOWDHURY, Sushobhan. Recent developments in solvent-free multicomponent reactions: a perfect synergy for eco-compatible organic synthesis. **Rsc Advances**, v. 2, n. 11, p. 4547-4592, 2012.

SLIMI, Hela; MOUSSAOUI, Younes; BEN SALEM, Ridha. Synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones/thiones via Biginelli reaction promoted by bismuth (III) nitrate or PPh<sub>3</sub> without solvent. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, p. S510-S514, 2016.

SRIVASTAVA, Neeta; BANIK, Bimal K. Bismuth nitrate-catalyzed versatile Michael reactions. **The Journal of organic chemistry**, v. 68, n. 6, p. 2109-2114, 2003.

SWEET, Frederick; FISSEKIS, John D. Synthesis of 3, 4-dihydro-2 (1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 26, p. 8741-8749, 1973.

THIRUPATHI REDDY, Y. et al. Bismuth subnitrate catalyzed efficient synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones: an improved protocol for the Biginelli reaction. **Synthetic communications**, v. 34, n. 20, p. 3821-3825, 2004.

TRON, G. C. Minassi A. Appendino G. **Eur. J. Org. Chem**, v. 2011, p. 5541-5550, 2011.

TROST, Barry M. The atom economy—a search for synthetic efficiency. **Science**, v. 254, n. 5037, p. 1471-1477, 1991.

VERKADE, Jorge MM et al. Organocatalysed asymmetric Mannich reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 1, p. 29-41, 2008.

VIVEKA, Shivapura et al. One pot synthesis of thiazolo [2, 3-b] dihydropyrimidinone possessing pyrazole moiety and evaluation of their anti-inflammatory and antimicrobial activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 27, n. 1, p. 171-185, 2018.

WEBER, Lutz. Multi-component reactions and evolutionary chemistry. **Drug discovery today**, v. 7, p. 143-147, 2002.

ZHANG, Qingdong et al. Multicomponent polymerization system combining Hantzsch reaction and reversible addition–fragmentation chain transfer to efficiently synthesize well-defined poly (1, 4-dihydropyridine) s. **ACS Macro Letters**, v. 4, n. 1, p. 128-132, 2015.

ZHANG, Yaling et al. ‘One pot’ synthesis of well-defined poly (aminophosphonate) s: time for the Kabachnik–Fields reaction on the stage of polymer chemistry. **Polymer Chemistry**, v. 5, n. 6, p. 1857-1862, 2014.

ZHAO, Yuan et al. Training the old dog new tricks: the applications of the Biginelli reaction in polymer chemistry. **Science China Chemistry**, v. 59, n. 12, p. 1541-1547, 2016.

ZHOU, Mingqian et al. Specific TLR4 blocking effect of a novel 3, 4-dihydropyrimidinone derivative. **Frontiers in pharmacology**, v. 11, p. 2405, 2021.