



FABIANA MOREIRA DE CARVALHO

**CACHAÇA COMO SOLVENTE ALTERNATIVO EM
REAÇÕES MULTICOMPONENTES**

**LAVRAS-MG
2024**

FABIANA MOREIRA DE CARVALHO

**CACHAÇA COMO SOLVENTE ALTERNATIVO EM REAÇÕES
MULTICOMPONENTES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós - Graduação em Agroquímica, área de concentração Química/Bioquímica, para a obtenção de título de Mestre.

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

**LAVRAS-MG
2024**

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

Carvalho, Fabiana Moreira de.

Cachaça como solvente alternativo em reações
multicomponentes / Fabiana Moreira de Carvalho. - 2024.
82 p. - il.

Orientador(a)- Sérgio Scherrer Thomasi.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Lavras, 2024.

Bibliografia.

1. Química. 2. Química Orgânica. 3. Cachaça. I. Thomasi,
Sérgio Scherrer. II. Título.

FABIANA MOREIRA DE CARVALHO

**CACHAÇA COMO SOLVENTE ALTERNATIVO EM REAÇÕES
MULTICOMPONENTES
CACHAÇA AS AN ALTERNATIVE SOLVENT IN MULTICOMPONENT
REACTIONS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós - Graduação em Agroquímica, área de concentração Química/Bioquímica, para a obtenção de título de Mestre.

APROVADA em 23 de julho de 2024.

Dr. Sérgio Scherrer Thomasi, UFLA

Dr. Barbara Sayuri Belleto, UFLA

Dr. Maria Cristina Silva, UFSJ

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

**LAVRAS-MG
2024**

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para a realização desse trabalho!

Em primeiro lugar agradeço a Deus pela capacitação, direcionamento e por conceder a resiliência necessária para enfrentar os desafios da vida acadêmica. Sendo o doador da vida e da capacidade de pensar, a Ele devo todas as minhas realizações.

Ao meu marido Gabriel, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando em todos os momentos com muito amor e respeito, me proporcionou períodos de descanso e de felicidade.

Aos meus pais, Lázara e Walter, pelo amor, carinho, compreensão e apoio, pois, mesmo com suas limitações, não mediram esforços a essa jornada. A minha irmã Verônica, meu sobrinho e afilhado Antony e cunhado Lucas, agradeço todo o incentivo, amor e inspiração. A minha família por todo o suporte emocional e por me aguentar nos momentos de crise de ansiedade.

A minha sogra Eliane, agradeço pelo suporte em meu lar e carinho. A meu sogro Rogério, agradeço por suas palavras amigas nas horas fáceis e nas difíceis também.

Agradeço a minha cunhada Yonara, meu concunhado Elton e meu sobrinho Lorenzo por todo apoio e incentivo nessa jornada.

As minhas amigas Lilian e Juliana, agradeço o carinho, compreensão, orações, por sempre me ouvir e me colocar pra cima mesmo quando nem eu mesma acreditava em mim. Agradeço também às suas famílias Alexandre, Laura Sofia e Pedro Alexandre; Marcos e Ana Júlia, pelo apoio e momentos de alegrias, que fizeram a diferença nessa jornada.

Agradeço pelo apoio e incentivo constante das meninas do ministério de dança Ebenezer da igreja Ouvindo o Clamor das Nações. Suas orações tiveram um enorme efeito.

Pastora Vera Lúcia e Pastor Marques, a cada conversa e preocupação com meu projeto, incentivaram-me e mostraram que eu estava no caminho certo. Agradeço pelas orações e pelo apoio.

Aos meus amigos da faculdade Laís, Natânia, Luís, Bruna, Marcela, em especial Marcos, com quem partilhei angústias, felicidades e agora essa conquista, fizeram dos meus dias na universidade muito mais felizes.

Aos membros do grupo de Pesquisa em Síntese Orgânica – DQI, pela inestimável ajuda e paciência durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos e colegas de laboratório, agradeço pelas horas de descontração, que às vezes foram necessárias, pelas oportunidades de trabalho e aprendizado no laboratório.

Gostaria de expressar minha gratidão à Prof. Dra. Maria da Graça Cardoso e à cachaçaria Rainha da Cana pelo apoio ao meu trabalho, fornecendo a cachaça e a fração cabeça de cachaça, essenciais para a realização desta dissertação.

Dedico especial agradecimento ao meu professor e orientador, Sérgio, que me orientou de forma excepcional, dedicou seu tempo, afeto e atenção a esse trabalho, me incentivou e motivou de forma que eu estivesse mais segura nessa jornada.

A todos os professores da Pós-graduação, que contribuíram para a minha formação profissional e me proporcionaram um aprendizado de conceitos importantes.

À Universidade Federal de Lavras (UFLA), ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-graduação em Agroquímica pelo ambiente criativo e amigável proporcionado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Meus sinceros agradecimentos!

“A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável.”

Galileu Galilei

RESUMO

A cachaça é uma bebida alcoólica amplamente conhecida, utilizada na preparação de diversos drinks. Ela é produzida por meio da destilação do mosto fermentado da cana-de-açúcar, em um processo dividido em três etapas: fração cabeça, fração coração e fração cauda. As frações cabeça e cauda são descartadas, frequentemente direcionadas à produção de etanol. Esse contexto histórico reflete a importância da cana-de-açúcar na economia brasileira, sendo uma das primeiras indústrias globalizadas. Os principais componentes da cachaça são água e etanol, mas ela também contém outros elementos que influenciam seu sabor e aroma, como compostos heterocíclicos. Estudos têm mostrado que a cachaça e sua fração cabeça podem ser usadas como solventes em sínteses industriais, destacando seu potencial econômico e ambiental. Compostos heterocíclicos, que contêm heteroátomos na cadeia carbônica, são relevantes na química orgânica e na pesquisa de novos fármacos. Neste trabalho, o objetivo foi produzir compostos como 1,4-diidropiridina, 3,4-diidropirimidinona e hexaidroquinolina, utilizando diferentes solventes: etanol absoluto, acetonitrila (solventes convencionais), fração cabeça de cachaça e cachaça (solventes alternativos). Também se investigou o uso do nitrato de bismuto pentahidratado como catalisador. As sínteses foram realizadas por meio de reações multicomponentes (RMCs), onde os reagentes foram misturados em um único frasco reacional com o solvente e catalisador sob refluxo. Os reagentes utilizados incluíram aldeído aromático, acetoacetato de etila e acetato de amônio para a 1,4-diidropiridina; aldeído aromático, acetoacetato de etila, cicloexa-1,3-diona e acetato de amônio para a hexaidroquinolina; e aldeído aromático, acetoacetato de etila e uréia para a 3,4-diidropirimidinona. A caracterização dos produtos foi realizada por calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C) e espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Os resultados mostraram que as sínteses usando fração cabeça de cachaça e cachaça como solventes foram bem-sucedidas, com a presença de precipitados e resultados de caracterização satisfatórios. A metodologia otimizada favoreceu a produção da hexaidroquinolina com melhores rendimentos. Notou-se que os rendimentos obtidos com solventes alternativos superaram os de solventes convencionais. O uso de 0,4% de nitrato de bismuto pentahidratado como catalisador foi eficaz. A fração cabeça de cachaça se destacou como uma alternativa ambientalmente vantajosa, oferecendo rendimentos superiores ao etanol. Embora ainda haja espaço para pesquisas sobre as condições ideais das reações, os resultados indicam que os componentes da cachaça influenciam diretamente o rendimento das RMCs, evidenciando seu potencial na indústria química. A possível utilização da cachaça e sua fração cabeça como solvente alternativo em sínteses orgânicas no Brasil, onde a produção de cana-de-açúcar representa 45,72% da produção global, não apenas reduz custos ao substituir o etanol absoluto, mas também promove impactos sociais e econômicos positivos, valorizando a cultura local e aproveitando um resíduo frequentemente descartado, fortalecendo assim comunidades e práticas sustentáveis.

Palavras-chave: Síntese Orgânica; Química Verde; Heterocíclicos; Identidade Cultural.

ABSTRACT

Cachaça is a widely known alcoholic beverage used in the preparation of various drinks. It is produced through the distillation of fermented sugarcane must, in a process divided into three stages: the head fraction, the heart fraction, and the tail fraction. The head and tail fractions are discarded, often directed towards ethanol production. This historical context reflects the importance of sugarcane in the Brazilian economy, being one of the first globalized industries. The main components of cachaça are water and ethanol, but it also contains other elements that influence its flavor and aroma, such as heterocyclic compounds. Studies have shown that cachaça and its head fraction can be used as solvents in industrial syntheses, highlighting their economic and environmental potential. Heterocyclic compounds, which contain heteroatoms in the carbon chain, are relevant in organic chemistry and in the research of new pharmaceuticals. The objective of this work was to produce compounds such as 1,4-dihydropyridine, 3,4-dihydropyrimidinone, and hexahydroquinoline using different solvents: absolute ethanol, acetonitrile (conventional solvents), and head fraction of cachaça and cachaça (alternative solvents). The use of bismuth nitrate pentahydrate as a catalyst was also investigated. Syntheses were conducted through multicomponent reactions (MCRs), where the reagents were mixed in a single reaction flask with the solvent and catalyst under reflux. The reagents used included aromatic aldehyde, ethyl acetoacetate, and ammonium acetate for 1,4-dihydropyridine; aromatic aldehyde, ethyl acetoacetate, cyclohexanone, and ammonium acetate for hexahydroquinoline; and aromatic aldehyde, ethyl acetoacetate, and urea for 3,4-dihydropyrimidinone. Product characterization was performed using differential scanning calorimetry (DSC), nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H and ^{13}C NMR), and Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR). The results showed that the syntheses using head fraction of cachaça and cachaça as solvents were successful, evidenced by the presence of precipitates and satisfactory characterization results. The optimized methodology favored the production of hexahydroquinoline with better yields. It was noted that yields obtained with alternative solvents surpassed those with conventional solvents. The use of 0.4% bismuth nitrate pentahydrate as a catalyst proved effective. The head fraction of cachaça stood out as an environmentally advantageous alternative, offering yields superior to ethanol. Although there is still room for research on the optimal conditions for these reactions, the results indicate that components of cachaça directly influence the yield of MCRs, demonstrating its potential in the chemical industry. The potential use of cachaça and its head fraction as an alternative solvent in organic syntheses in Brazil, where sugarcane production accounts for 45.72% of global output, not only reduces costs by replacing absolute ethanol but also promotes positive social and economic impacts, enhancing local culture and utilizing a frequently discarded byproduct, thereby strengthening communities and sustainable practices.

Keywords: Organic Synthesis; Green Chemistry; Heterocycles; Cultural Identity.

Impactos sociais, tecnológicos, econômicos e culturais

A cachaça, além de ser um ícone cultural brasileiro, também possui um importante papel no setor econômico, gerando emprego e renda, principalmente em pequenas comunidades rurais. No contexto de sínteses orgânicas, uma das vantagens de utilizar a cachaça ou sua fração cabeça (subproduto do processo de destilação) como solvente é o seu custo reduzido em comparação com o etanol puro, tradicionalmente utilizado nessas reações. Esse uso alternativo, além de baratear os custos de produção, confere uma nova utilidade a um resíduo que normalmente seria descartado, transformando-o em matéria-prima. O impacto desse trabalho transcende o campo econômico e cultural, atingindo também o meio ambiente, pois ao reaproveitar frações da cachaça descartadas durante sua fabricação, contribui para uma produção mais sustentável e responsável. Além disso, o Brasil, que é responsável por 45,72% da produção global de cana-de-açúcar, tem um potencial significativo de ampliar essa prática, beneficiando não apenas o setor industrial, mas também promovendo o fortalecimento de práticas sustentáveis e valorizando as tradições locais. A utilização da cachaça e de sua fração cabeça como solvente alternativo em sínteses orgânicas está alinhada com diversos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas (ONU). O trabalho contribui para o crescimento econômico e a geração de emprego (ODS 8), fomenta a inovação na indústria química (ODS 9), promove o consumo e a produção responsável (ODS 12) e possibilita o estabelecimento de parcerias entre indústrias de diferentes setores (ODS 17). Dessa forma, essa iniciativa não só reduz custos e valoriza a cultura local, mas também fortalece práticas sustentáveis e promove impactos sociais e econômicos positivos.

Social, technological, economic and cultural impacts

Cachaça, in addition to being a Brazilian cultural icon, also plays an important role in the economic sector, generating jobs and income, especially in small rural communities. In the context of organic syntheses, one of the advantages of using cachaça or its "head" fraction (by-product of the distillation process) as a solvent is its lower cost compared to pure ethanol, traditionally used in these reactions. This alternative use not only reduces production costs but also gives a new purpose to a waste product that would normally be discarded, transforming it into a raw material. The impact of this work goes beyond the economic and cultural fields, also affecting the environment, as reusing discarded cachaça fractions during its production contributes to more sustainable and responsible practices. Additionally, Brazil, responsible for 45.72% of global sugarcane production, has significant potential to expand this practice, benefiting not only the industrial sector but also promoting the strengthening of sustainable practices and valuing local traditions. The use of cachaça and its "head" fraction as an alternative solvent in organic syntheses aligns with several United Nations (UN) Sustainable Development Goals (SDGs). The work contributes to economic growth and job creation (SDG 8), fosters innovation in the chemical industry (SDG 9), promotes responsible consumption and production (SDG 12), and enables partnerships between industries from

different sectors (SDG 17). Thus, this initiative not only reduces costs and values local culture but also strengthens sustainable practices and promotes positive social and economic impacts.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Monastrol - 1, Nifedipino - 2, Clevidipina - 3, e Amlodipina - 4	16
Figura 2- Representação da reação de Strecker	19
Figura 3- Representação de reação via ciadrinina e imina, respectivamente	19
Figura 4- Reação de Tollens e Van Marle	20
Figura 5- Reação Geral de Mannich	21
Figura 6- Síntese de Passerini	21
Figura 7- Síntese de Ugi	22
Figura 8- Esquema de estruturas moleculares de derivados de piridina e quinolina	23
Figura 9- Estrutura geral dos derivados da diidropirimidinona	24
Figura 10- Pirimidina	24
Figura 11- A - Uracila, B - Citosina, C – Timina	24
Figura 12- Reação Clássica de Hantzsh	25
Figura 13- Esquema de reação para obtenção de hexaidroquinolinas	25
Figura 14- Possível mecanismo da reação de Hantzsch	26
Figura 15- Esquema de reação para obtenção de diidropirimidinona	27
Figura 16- Mecanismo “Via Imínio”	27
Figura 17- Mecanismo Via “Knoevenagel”	28
Figura 18- Mecanismo “Via Enamina”	28
Figura 19- Os doze princípios da química verde	30
Figura 20- Fluxograma do processo produtivo de cachaça de alambique	34
Figura 21- Reação resultante da fermentação de meios açucarados	35
Figura 22- Representação do Destilador	36
Figura 23- Sistema de refluxo que será utilizado nas reações que serão investigadas	39
Figura 24- Reagentes utilizados para a síntese dos compostos DHPM, 1,4-DHP e HQ	42
Figura 25- Cristais purificados de 1,4-diidropiridina, diidropirimidinona e hexaidroquinolina, respectivamente	45
Figura 26- Rendimento da síntese X Quantidade de catalisador	46
Figura 27- Mecanismo da condensação aldólica entre acetoacetato de etila e o benzaldeído para formação do intermediário I	47
Figura 28- Mecanismo de adição de Michael entre o acetoacetato de etila e o intermediário I, seguida pela formação do intermediário II	48
Figura 29- Etapa final de mecanismo para formação de 1,4-dihidropiridina	49
Figura 30- Mecanismo da condensação aldólica entre o ciclohexano-1,3-diona e o	

benzaldeído, para formação do intermediário I	50
Figura 31- Mecanismo de adição de Michael entre o acetoacetato de etila e o intermediário I seguindo a formação de imina, o intermediário II	50
Figura 32- Etapa final do mecanismo para formação da hexaidroquinolina	51
Figura 33- Mecanismo a formação no intermediário I	52
Figura 34- mecanismo formando o intermediário II	52
Figura 35- Etapa final do mecanismo	53
Figura 36- Espectro de FTIR obtido para a 1,4-diidropiridina – solvente etanol	55
Figura 37- Espectro de FTIR obtido para a 1,4 – DHP – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e fração coração (cachaça)	56
Figura 38- Espectro de FTIR obtido para a HQ – solvente etanol	57
Figura 39- Espectro de FTIR obtido para a HQ – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e fração coração (cachaça)	58
Figura 40- Espectro de FTIR obtido para a 3,4-DHPM – solvente etanol	59
Figura 41- Espectro de FTIR obtido para a 3,4-DHPM – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e fração coração (cachaça)	60
Figura 42- Espectro de DSC para a molécula de 1,4 – DHP – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça de cachaça	62
Figura 43- Espectro de DSC para a molécula de hexaidroquinolina – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e cachaça	63
Figura 44- Espectro de DSC para a molécula de DHPM – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e cachaça	64
Figura 45- Espectro de RMN ^1H , 600 mHZ, realizado em CDCl_3 para 1,4-DHP	65
Figura 46- Espectro de RMN ^{13}C , 600mHZ, realizado em CDCl_3 para 1,4-DHP	67
Figura 47- Espectro de RMN ^1H , 600mHZ, realizado em CDCl_3 para 3,4-DHPM	69
Figura 48- Espectro de RMN ^{13}C , 600mHZ, realizado em CDCl_3 para DHPM	71
Figura 49- Espectro de RMN ^1H , 600mHZ, realizado em CDCl_3 para HQ	73
Figura 50- Espectro de RMN ^{13}C , 600mHZ, realizado em CDCl_3 para HQ	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Solventes e catalisadores que serão avaliados	38
Tabela 2- Rendimentos obtidos dos produtos	43
Tabela 3- Massas de produtos obtidas nas sínteses antes a purificação	44
Tabela 4- Massas de produtos obtidas nas sínteses após a purificação	44
Tabela 5- Deslocamentos químicos (δ), multiplicidade dos sinais e a constante de acoplamento (J) obtidos a partir de espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C experimental (600 MHz, CDCl_3) e RMN de ^1H e RMN de ^{13}C encontrado na literatura (250 MHz, CDCl_3) para 1,4-Diidropiridina	68
Tabela 6- Deslocamentos químicos (δ), multiplicidade dos sinais e a constante de acoplamento (J) obtidos a partir de espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C experimental (600 MHz, CDCl_3) e RMN de ^1H e RMN de ^{13}C encontrado na literatura (400 MHz, CDCl_3) para 3,4-Diidropirimidinona	71
Tabela 7- Deslocamentos químicos (δ), multiplicidade dos sinais e a constante de acoplamento (J) obtidos a partir de espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C experimental (600 MHz, CDCl_3) e RMN de ^1H e RMN de ^{13}C encontrado na literatura (500 MHz, CDCl_3) para Hexaidroquinolina	75

LISTA DE SIGLAS

RMC	Reações Multicomponente
FTIR	Espectroscopia na Região do Infravermelho com transformada de Fourier
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
1,4-DHP	1,4-Diidropiridina
3,4-DHPM	3,4-Diidropirimidinona
HQ	Hexaidroquinolina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	Reações Multicomponentes	17
2.2	Hexaidroquinolinas	22
2.3	Diidropiridinona	23
2.4	Síntese Multicomponente de 1,4 diidropiridina, hexaidroquinolina e diidropirimidinona	25
2.5	Química Verde	29
2.6	Cachaça	32
2.6.1	Princípios do processo de produção da cachaça	33
2.6.2	Separação das frações	36
2.6.3	Cachaça como solvente	37
3	OBJETIVOS	37
3.1	Objetivos Gerais	37
3.2	Objetivos específicos	37
4	MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1	Metodologia de Síntese	38
4.2	Obtenção da cachaça e fração cabeça de cachaça	39
4.3	Caracterização	40
4.3.1	Espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fouter (FTIR)	40
4.3.2	Análise térmica- Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	40
4.3.3	Espectros de Ressonância magnética nuclear de ¹ H e ¹³ C (RMN)	41
5	RESULTADOS e DISCUSSÃO	42
5.1	Síntese da 1,4-Diidropiridina, hexaidroquinolina e diidropirimidinona	42
5.2	Mecanismo	47
A)	1,4-Diidropiridina	47
B)	Hexaidroquinolina	49
C)	3,4-Diidropirimidina	51
5.3	Caracterização dos Produtos Obtidos	53
5.3.1	Caracterização Espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fouter (FTIR)	53
5.3.2	Caracterização por FTIR da síntese 1,4-dihidropiridina	55

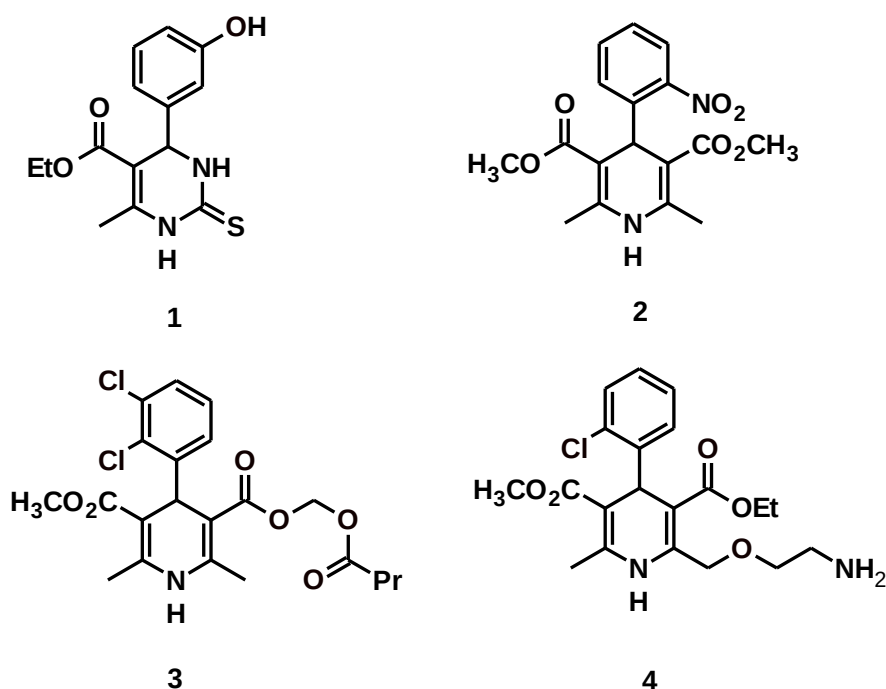
5.3.3	Caracterização por FTIR da Síntese hexaidroquinolina	57
5.3.4	Caracterização por FTIR da Síntese 3,4-dihidropirimidinona	59
5.3.5	Calorimetria diferencial de varredura (DSC)	61
5.3.6	Espectros de Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C (RMN)	64
5.3.7	Dados espectroscópicos do composto 1,4-Diidropiridina	65
5.4.8	Dados espectroscópicos do composto 3,4-Diidropirimidinona	68
5.3.9	Dados espectroscópicos do composto Hexaidroquinolina	72
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
	REFERÊNCIAS	77

1. INTRODUÇÃO

A química orgânica se atualiza constantemente em favor de produzir sínteses com custos reduzidos, porém com atividades biológicas com mesma eficiência ou ainda melhor que as em processo atual (Banerjee, Panjikar et al. 2022). Há novas formações de desenvolvimento das rotas sintéticas, carregando uma grande importância para a química orgânica com valores na consciência ambiental, sendo assim um avanço à química verde, com processos de sínteses que cumpre as características dos princípios guardados de conservação ambiental (Patil, Kadam et al. 2022).

Nas reações multicomponentes é possível identificar aplicações em reações de Hantzsch e Biginelli. Descobertos, respectivamente, por Arthur Hantzsch em 1882 e Pietro Biginelli em 1893, trabalhando em dois projetos com características estruturais parecidas. Ambos os projetos foram pioneiros no desenvolvimento de importantes fármacos como o Monastrol (1), o Nifedipino (2), a Clevidipina (3) e a Amlodipina, 4 (Figura 1), além de serem projetos para novos desenvolvimentos químicos/farmacológicos. As sínteses realizadas nesse caso podem ser classificadas como sínteses multicomponentes, pois envolve a reação de três reagentes num único frasco de reação, dando origem a um produto que incorpora porções de todos os reagentes (Nasr-Esfahani, Montazerozohori et al. 2014).

Figura 1- Monastrol - 1, Nifedipino - 2, Clevidipina - 3, e Amlodipina - 4.



Fonte: Do autor, 2024.

Desse modo, as 1,4-diidropiridinas e as hexaidroquinolinas são conhecidas como compostos de Hantzsch, enquanto as dihidropirimidinonas são conhecidos como compostos de Biginelli (Khumalo, Maddila et al. 2019). Nas últimas décadas, tanto a reação de Hantzsch como a reação de Biginelli sofreram diversas modificações nos reagentes, solventes, catalisadores e condições do meio reacional, evidenciando a intensa atividade de pesquisa sobre essas classes de moléculas nos últimos anos (Khumalo, Maddila et al. 2019).

Nesse sentido, a investigação da possibilidade de uso da cachaça e da fração cabeça de cachaça como solventes numa síntese de interesse industrial apresenta grande potencial econômico, devido à importância da cachaça na economia brasileira, sendo uma alternativa com baixo custo, frente aos solventes convencionais (Santiago, Borges et al. 2020). A cachaça é uma bebida alcoólica bastante comum e conhecida pelos variados drinks possíveis de serem realizados, podendo ser obtida através da destilação do mosto fermentado da cana de açúcar (Silva Júnior 2019).

Este cenário contempla a história do Brasil, pois apresenta marcas da cana-de-açúcar como primeira indústria globalizada transnacional, responsável por um dos ciclos econômicos mais valorizado da formação da identidade brasileira (Wissmann, Shikida et al. 2018). Os principais componentes da cachaça são água e etanol, mas também contempla outros constituintes secundários como álcoois superiores, ácidos carboxílicos, ésteres, metanol, açúcares, entre outros, que refletem na caracterização de sabor e aroma ao produto, além de representar compostos heterocíclico (Neves 2022).

Assim, o objetivo geral do presente estudo é avaliar a cachaça e a fração cabeça de cachaça como solventes para sínteses multicomponentes de alto interesse comercial. Por fim, vale ressaltar que o aproveitamento da fração cabeça de cachaça, um resíduo da produção de cachaça, é interessante do ponto de vista ambiental, pois consiste numa alternativa mais sustentável quando comparada às metodologias tradicionais da síntese (Cunha e Matos 2017).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Síntese Multicomponente

No tempo atual, grande parte dos químicos têm procurado formas ambientalmente amigáveis para o desenvolvimento de suas sínteses, como as sínteses ou reações multicomponentes (RMCs), na qual as moléculas são formadas por uma sequência de reações

elementares sucessivas que ocorrem de forma irreversível. A versatilidade dessas reações permite que com a variação sistemática dos reagentes, várias novas estruturas possam ser formadas com diferentes grupos funcionais e aplicações (KUMAR et al., 2011).

As reações multicomponentes são desenvolvidas de forma que três ou mais reagentes têm seus átomos incorporados ao produto final em uma única operação. Os processos decorrentes proporcionam economia de átomos e flexibilidade aos grupos funcionais de (Santos et al., 2020).

Os primeiros relatos publicados acerca de reações multicomponentes são datadas a partir da segunda metade do século XIX, mais especificamente em 1850, com a publicação da reação de Stecker. A partir de 1882 outras reações multicomponentes foram publicadas, como as reações de Hantzsch (1882), Biginelli (1891), Mannich (1917), Passarini (1921) e Ugi (1959). Todavia, as reações multicomponentes não eram utilizadas com frequência, devido ao desinteresse comercial em relação aos produtos desse tipo de síntese. Este modelo apenas ganhou o interesse comercial após a descoberta da aplicação biológica e farmacológica de seus produtos (ROGERIO et al., 2016).

Podemos considerar a estratégia reações multicomponentes, como uma abordagem econômica para as variadas sínteses de moléculas heterocíclicas. Sendo assim, RMCs são uma ferramenta poderosa na química orgânica sintética, por permitir seu uso na produção de bibliotecas de moléculas bioativas (Neto, Eberlin et al. 2022).

As RMCs se tornam mais eficientes do que as sínteses orgânicas tradicionais, porque as sínteses orgânicas tradicionais são caracterizadas por várias etapas. Nas sínteses multicomponentes formam-se grandes estruturas de moléculas em uma única etapa com apenas um processo de purificação, pois não necessita isolar intermediários, o que facilita o processo de execução da síntese e diminui a geração de resíduos químicos (Xu, Wang et al. 2022).

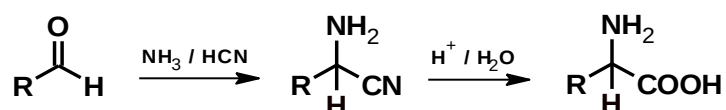
Reações multicomponentes juntamente com solventes ecologicamente amigáveis e na presença de catalisadores heterogêneos eficientes e acessíveis são alvos promissores para a ciência atual. Isso porque, as porções heterocíclicas são pontes para possíveis projetos de medicamentos e na pesquisa de funções biológicas (ROGERIO et al., 2016).

Os compostos orgânicos heterocíclicos (que possuem um heteroátomo, em geral, O, N ou S, como parte de uma cadeia carbônica cíclica) são de especial importância dentro da química orgânica, estando presentes em inúmeras publicações na área. Além disso, essa ampla classe de compostos possui vastas aplicações farmacológicas, uma vez que apresentam

funções bioquímicas vitais, com constituintes de ácidos nucleicos, aminoácidos e produtos naturais. De fato, grande parte dos fármacos e também compostos com potencial farmacológico contam com heterocíclicos em suas estruturas (Kaur, Chaudhary et al. 2017).

A primeira demonstração de uma reação descrita como reações multicomponentes, foi publicada em 1850 por Adolf Stecker. Esta reação consiste na mistura de três reagentes em meio ácido, sendo estes reagentes uma amina (primária ou secundária), ácido nítrico e acetaldeído. Devido ao risco do uso do ácido nítrico, este tem sido substituído por sais de cianeto, que tem um manuseamento mais seguro quando comparado com o ácido nítrico. Essa síntese permite a obtenção de α -aminonitrilas, precursores interessantes para a síntese de derivados de aminoácidos. Sendo assim, alternativas enantioseletivas têm sido alvo de estudo de diversos pesquisadores pelo mundo (ROGERIO et al., 2016).

Figura 2- Representação da reação de Strecker.

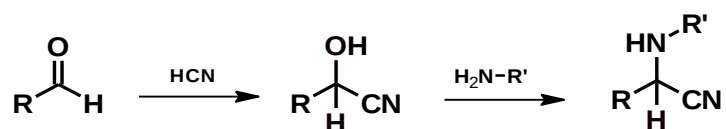


Fonte: Do autor, 2024.

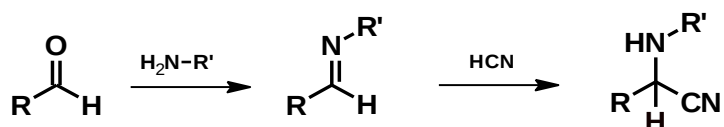
Sabe-se que hoje esta reação pode ser sintetizada com a utilização de aminas primárias ou secundárias, aldeído ou cetonas, sais de cianeto. É considerado que o mecanismo de reação de Stecker poderia acontecer por duas vias- pela formação de um intermediário imina ou havendo a formação de um intermediário cianidrina (ROGERIO et al., 2016).

Em um estudo realizado em 1971, concluiu-se que o intermediário de reação provável é uma molécula de imina. Isso foi válido com análise do mecanismo de reação e o isolamento dos produtos finais e dos respectivos intermediários de reação, observando-se que a formação do intermediário imina ocorre de forma mais rápida e com um alto rendimento global quando comparado com o intermediário cianidrina, sendo assim, este intermediário seria o mais adequado (OGATA; KAWASAKI, 1971). Essas informações estão dispostas na Figura 3.

Figura 3- Representação de reação via ciadrinina e imina, respectivamente.



Rendimento- < 20%

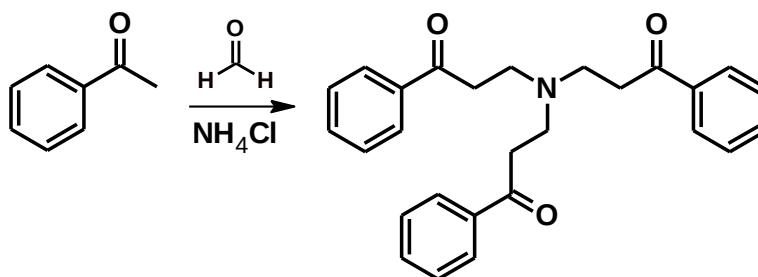


Rendimento- 100%

Fonte: Do autor, 2024.

Carl Ulrich Franz Mannich baseou seu trabalho no estudo de Tollens e Van Marle, publicado em 1903. Nesse estudo, os pesquisadores observaram a reação entre acetofenona, formaldeído e cloreto de amônio, resultando na formação de uma amina terciária. Inspirado por essa pesquisa, Mannich identificou um produto semelhante em uma reação envolvendo antipirina, cloreto de amônio e formaldeído. (ROGERIO et al., 2016). O esquema dessa síntese pode ser visualizado na Figura 4.

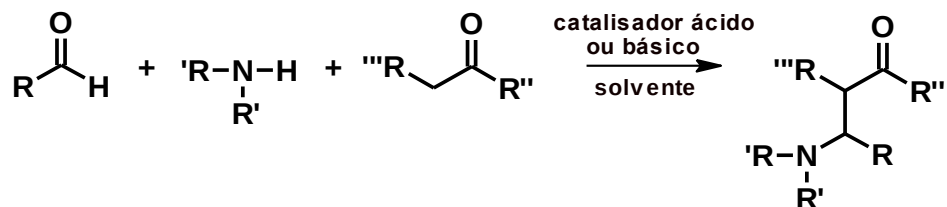
Figura 4- Reação de Tollens e Van Marle.



Fonte: Do autor, 2024.

Diversos estudos sobre o mecanismo da reação de Mannich foram realizados, revelando que essa reação pode ocorrer tanto em meio ácido quanto em meio básico, sendo o meio ácido o mais comum. Em condições ácidas, a reação inicial ocorre entre a amina e um composto carbonílico não enolizável, formando um intermediário "hemiaminal", que perde uma molécula de água, resultando em um íon imínio. Esse íon imínio, então, reage com um composto carbonílico enolizável em uma reação do tipo aldólica, produzindo o composto base da reação de Mannich. (ROGERIO et al., 2016). A reação geral de Mannich está esquematizada na Figura 5.

Figura 5- Reação Geral de Mannich

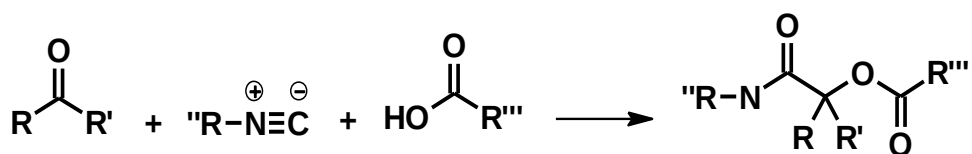


Fonte: Do autor, 2024.

Alguns dos intermediários sintéticos mais importantes de reações, são provenientes da síntese de Mannich. Estes são amplamente utilizados tanto na síntese de produtos naturais, quanto de medicamentos, o que confere ampla aplicabilidade em síntese orgânica (ROGERIO et al., 2016).

Em 1921, Mario Passerini desenvolveu a reação tricomponente envolvendo um ácido carboxílico, um composto carbonílico (aldeído ou cetona) e uma isonitrila, resultando na formação de uma molécula de alfa-aciloxicarboxiamida (Figura 6). As isonitrilas são uma classe de compostos que apresentam dupla funcionalidade, atuando como nucleófilos e eletrófilos, e portanto, são bons reagentes para a sínteses de várias substâncias de interesse, em especial compostos heterocíclicos (ROGERIO et al., 2016).

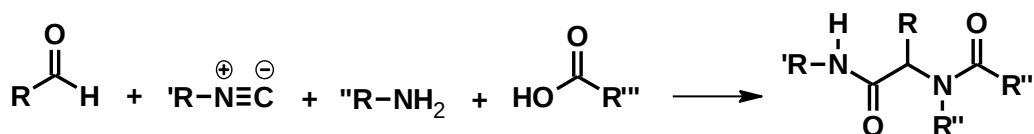
Figura 6- Síntese de Passerini.



Fonte: Do autor, 2024.

Ivar Karl Ugi, um químico alemão, no ano de 1959, fez uma descoberta de grande importância para as reações multicomponentes, onde este introduziu a primeira reação tetracomponente. Esta reação leva o nome de Ugi (Figura 7), sendo esta uma condensação entre 4 componentes- um ácido carboxílico, uma amina, um aldeído e uma isonitrila; sendo esta reação o método mais eficiente para a obtenção de derivados alfa-aminoacilamidas (ROGERIO et al., 2016).

Figura 7- Síntese de Ugi.



Fonte: Do autor, 2024.

Os produtos da reação de Ugi apresentam vastos padrões de substituições e que por sua vez, apresentam alta aplicabilidade no ramo medicinal. A partir deste modelo de síntese é possível obter uma grande variedade de peptídeos com identidade biológica, além de ser utilizada para a síntese de produtos naturais de alto interesse farmacológico, como as penicilinas (ROGERIO et al., 2016).

Estas reações se comunicam e se diferenciam das sínteses comuns, que necessitam de um grande número de etapas até que o produto final seja obtido, com extração e purificação em cada estágio da reação, produzindo maior quantidade de resíduos e perdendo parte do rendimento. As RMCs agem facilitando a metodologia e reduzindo os rejeitos químicos a serem descartados (ABD EL-LATEEF; ABDELHAMID; KHALAF; GOUDA *et al.*, 2023).

No contexto da Green Chemistry, ou Química Verde, o desenvolvimento de sínteses orgânicas via Reações Multicomponentes, se tornou uma área de pesquisa de grande interesse, uma vez que neste processo também existe uma grande economia atômica, grande eficiência e possibilidade da criação de diversas moléculas altamente funcionais, como os heterociclos nitrogenados (ABD EL-LATEEF; ABDELHAMID; KHALAF; GOUDA *et al.*, 2023).

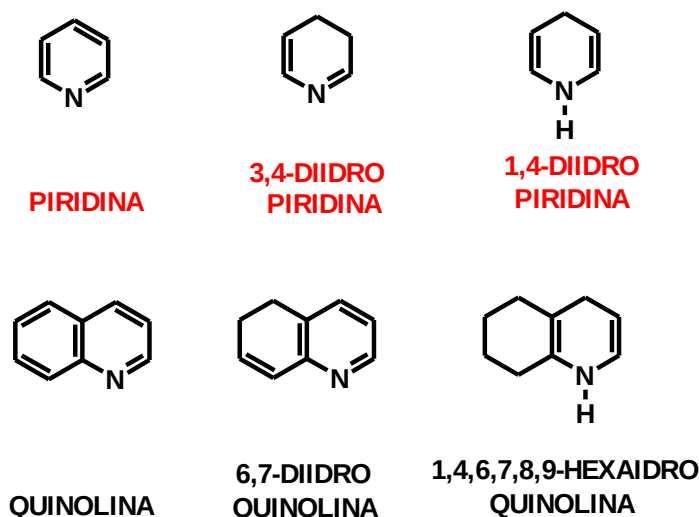
2.2 Hexaidroquinolinas

As hexaidroquinolinas, também conhecidas como poli-hidroquinolinas, são derivadas dos alcalóides quinolínicos, importantes compostos aromáticos heterocíclicos baseados em nitrogênio, que chamaram a atenção dos pesquisadores após a descoberta do alcalóide quinolínico quinina (ZHENG; YOU, 2012).

Compostos heterocíclicos nitrogenados despertam um interesse especial em Química Orgânica e Medicinal por apresentarem diversas propriedades importantes farmacológicas. Na maioria dos fármacos se verifica a presença de heterociclos nitrogenados. Os aza-heterociclos, núcleos aromáticos com um ou mais átomos de nitrogênio, possuem um amplo espectro de aplicação, com destaque para a elucidação estrutural de produtos naturais e síntese de

moléculas (RANJBAR et al., 2019).

Figura 8- Esquema de estruturas moleculares de derivados de piridina e quinolina.



Fonte: Do Autor, 2024.

À medida que as ligações duplas dos alcalóides quinolinicos se quebram e são adicionados átomos de hidrogênio, são formados os derivados hidroquinolínicos. E a hexaidroquinolina é caracterizada pela presença de seis átomos de hidrogênio no sistema quinolínico, ou seja, um anel de seis membros conectado ao núcleo 1,4-diidropiridina (1,4-DHP) conforme pode ser observado na Figura 8 (RANJBAR et al., 2019).

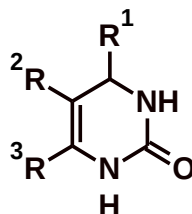
As moléculas da classe das hexaidroquinolinas possuem diversas atividades biológicas importantes, sendo principalmente utilizadas para o tratamento de doenças cardiovasculares como a hipertensão. Além disso, são conhecidas por sua ação anti-inflamatória, antiestática, antimalárica, antibacteriana e inibidora de tirosina quinase, em grande parte devido ao seu núcleo de 1,4-di-hidropiridina (RANJBAR et al., 2019).

2.3 Diidropirimidinonas

Entre as moléculas N-heterocíclicas, o esqueleto de diidropiridinona (DHPM) (Figura 9) têm atraído a atenção da química medicinal por conta de suas atividades biológicas (MATOS, et al. 2018). As principais atividades biológicas dos derivados da DHPM reportadas pela literatura incluem atividade antitumoral, anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral, antifúngica, antioxidante e atividade inibidora dos canais de cálcio, utilizadas em

tratamentos de hipertensão arterial (MATOS, et al. 2018).

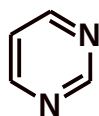
Figura 9- Estrutura geral dos derivados da diidropirimidinona.



Fonte: Do autor, 2024.

Os compostos diidropirimidinonas são derivados da pirimidina (figura 10). Este composto é similar ao benzeno, porém, há dois átomos de nitrogênio, separados por um carbono sp^2 , no lugar de dois átomos de carbono (Silveira 2021).

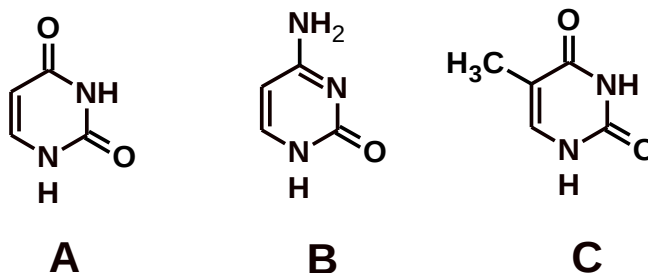
Figura 10- Pirimidina.



Fonte: Do autor, 2024.

As pirimidinas são consideradas importantes para o ser humano, pois nela se encontram três bases nitrogenadas, como, por exemplo, a uracila, a citosina e timina (Figura 11), bases que são encontradas no DNA e RNA das células humanas. Portanto, considerando tamanha semelhança destes compostos, as DHPM ganharam fama e atenção das indústrias farmacêuticas por permitir estudos de novos medicamentos. (Jesus 2019).

Figura 11- A - Uracila, B - Citosina, C – Timina.

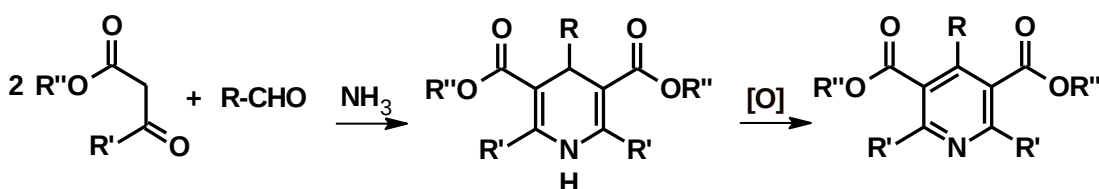


Fonte: Do autor, 2024.

2.4 Síntese multicomponente de 1,4-diidropiridinas, hexaidroquinolinas e 3,4-diidropirimidinonas.

Em 1882, Arthur Rudolf Hantzsch realizou a síntese de 1,4-diidropiridinas simetricamente substituída. A síntese deste composto é feita a partir de dois equivalentes molares de acetatoacetato de etila, um equivalente molar de acetaldeído e amônia (ROGERIO et al., 2016), conforme a Figura 12.

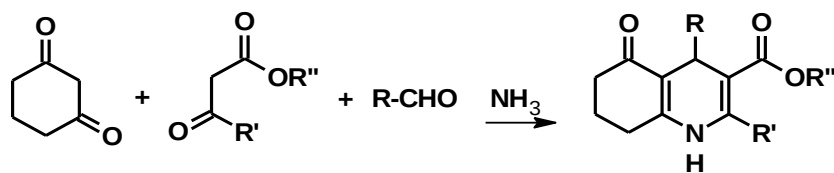
Figura 12- Reação Clássica de Hantzsh



Fonte: Do autor, 2024.

Esta classe de moléculas é facilmente oxidada a piridina, a qual pode ocorrer pelo simples contato desta molécula com o oxigênio do ar, ou então pela adição de agentes oxidantes no meio reacional. O trabalho de Hantzsch, originalmente, tinha por objetivo a síntese de moléculas simétricas, todavia atualmente sabe-se que é possível a obtenção de diidropiridinas não-simétricas, através do uso de beta-ceto ésteres distintos ou derivatização seletiva do produto final (ROGERIO et al., 2016). Uma subclasse de moléculas derivadas dessas modificações são as hexaidroquinolinas, que são obtidas quando se utilizam derivados de cicloexan-1,3-diona na reação, conforme pode ser visto na Figura 13.

Figura 13 – Esquema de reação para obtenção de hexaidroquinolinas.

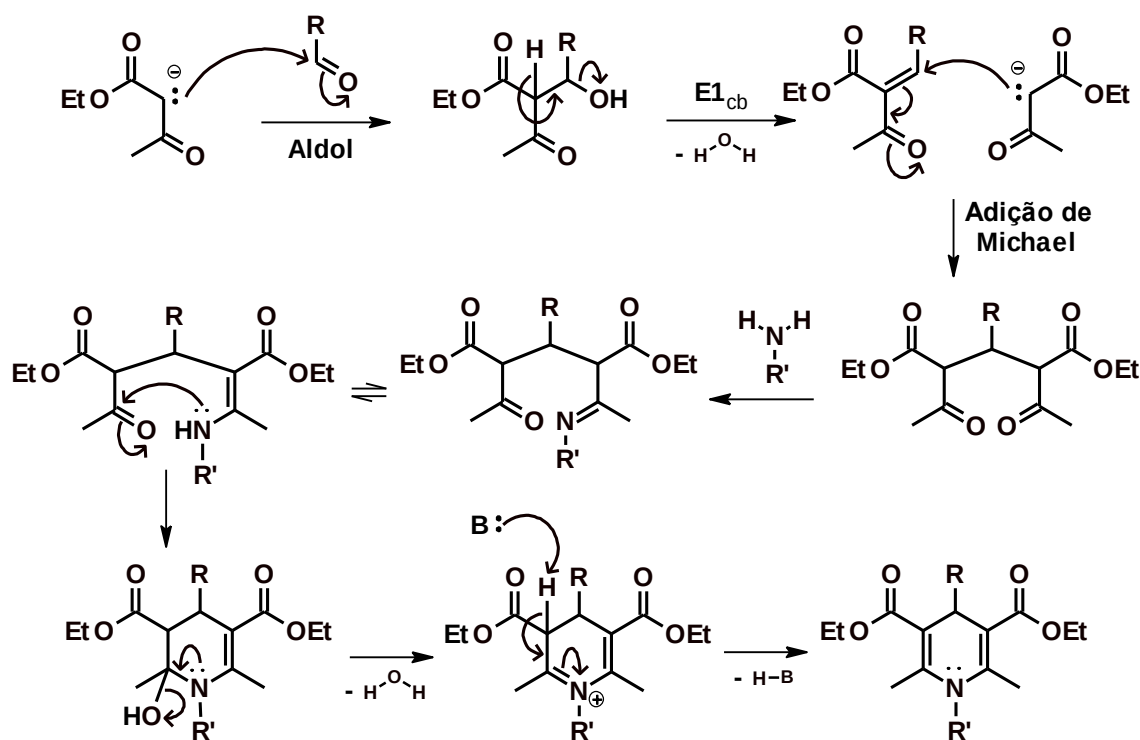


Fonte: Do autor, 2024.

Vários mecanismos têm sido propostos para essa reação. Um dos mais aceitos envolve

a formação inicial de um aceptor de Michael, por uma condensação aldólica entre o beta-dicarbonílico e o aldeído. Essa reação deve ser promovida pela amônia (ou composto nitrogenado) presente no meio reacional. Em seguida, outra molécula de beta-dicarbonílico deve promover uma adição de Michael no intermediário α,β -insaturado resultante da primeira reação. Em seguida, uma das carbonilas cetônicas deve se converter em uma imina, seguida de uma tautomerização para enamina, que promove o fechamento do sistema cíclico segundo a Figura 14.

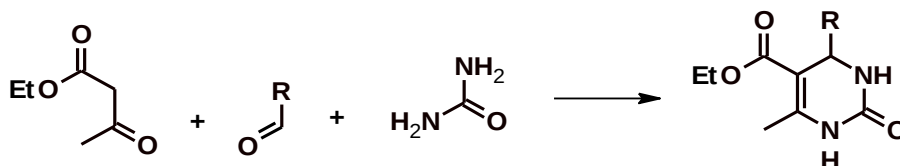
Figura 14- Possível mecanismo da reação de Hantzsch.



Fonte: Do autor, 2024.

Com relação às diidropirimidinonas, desde a década de 1990, a reação de Biginelli tem sido representada como uma das reações mais utilizadas na química por heterocíclicos, se popularizando pela obtenção de vários derivados com estruturas diferentes e úteis (Jesus 2019). O esquema geral da síntese de Biginelli pode ser visto na Figura 15. Essa reação envolve a participação de acetoacetato de etila (ou outro β -dicarbonílico), um aldeído e ureia.

Figura 15- Esquema de reação para obtenção de diidropirimidinona.

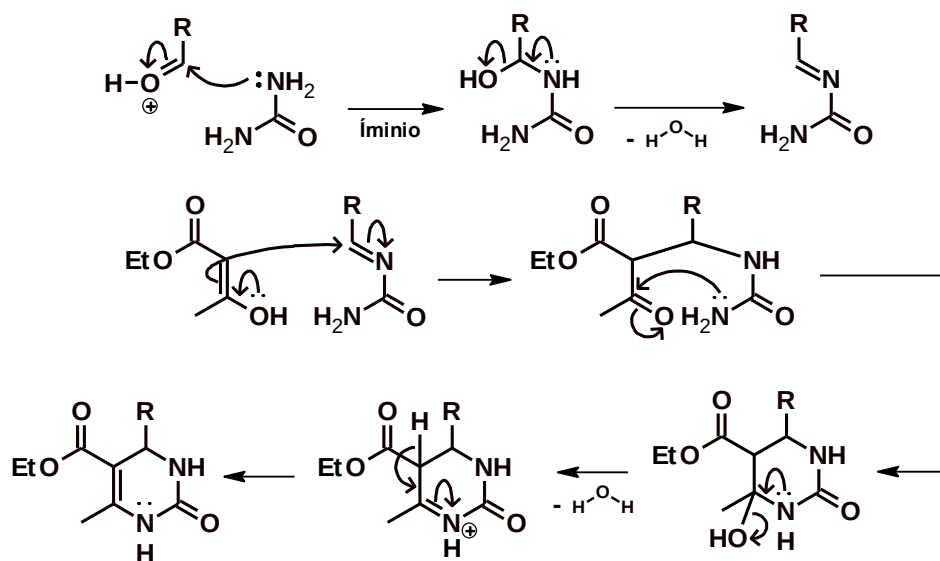


Fonte: Do autor, 2024.

O mecanismo da reação de Biginelli tem sido amplamente discutido desde sua descoberta. Existem três principais propostas para o mecanismo dessa síntese- a rota do íon imínio, a rota da enamina e a rota da condensação de Knoevenagel, cada uma envolvendo reagentes diferentes e formando intermediários distintos. Embora todas as três rotas sejam viáveis e possam ocorrer simultaneamente no meio reacional, a rota do íon imínio é energeticamente mais favorável. (Costanzo, et al. 2020).

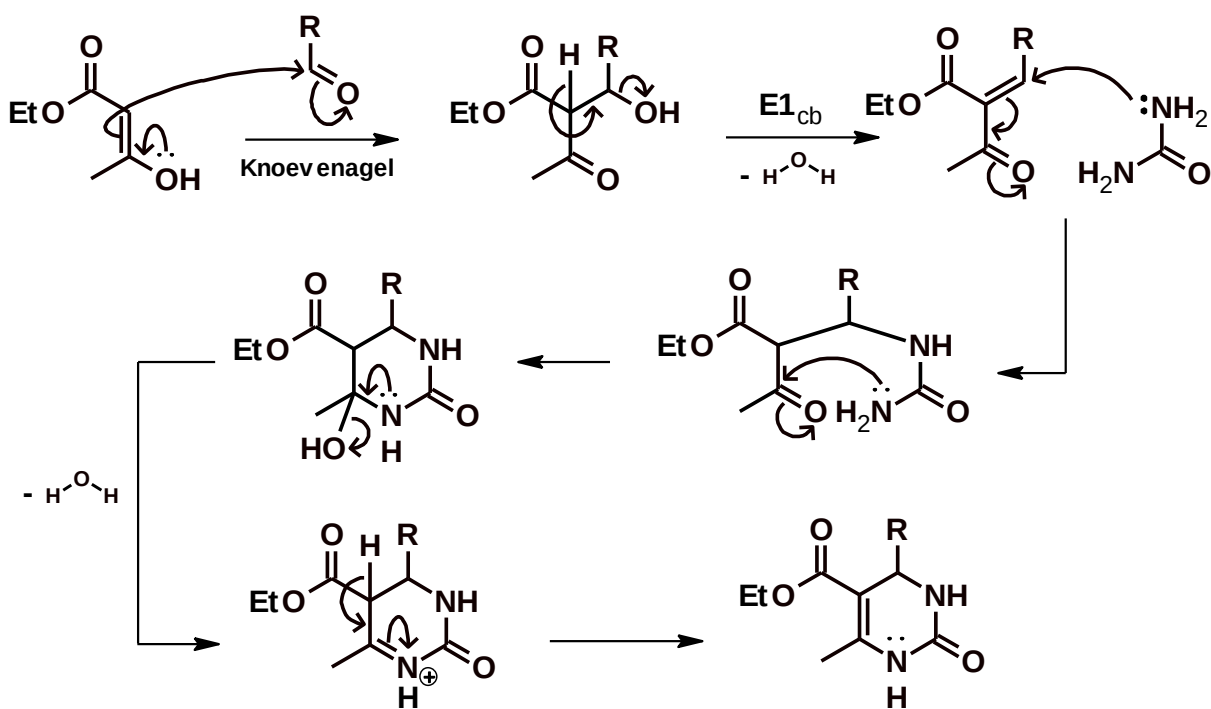
Em 1930, Folker e Jonson propuseram, entre outros possíveis intermediários, a “via do imínio”, considerado como mecanismo provável para uma condensação de Biginelli catalisada por ácido (Figura 16), o mecanismo via imínio é caracterizado pela formação do íon imínio. Este mecanismo foi o primeiro provado por Kappe em 1993, por meio de investigações RMN (Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear) em composição dos intermediários. A “via de Knoevenagel” proposta por Sweet e Fissekis 1973 propuseram um mecanismo provável para a reação de Biginelli, (Figura 17). Por fim, “a via da enamina”, que se inicia por meio da formação de uma enamina (Figura 18) (Jesus, 2019).

Figura 16- Mecanismo “Via Iminio”.



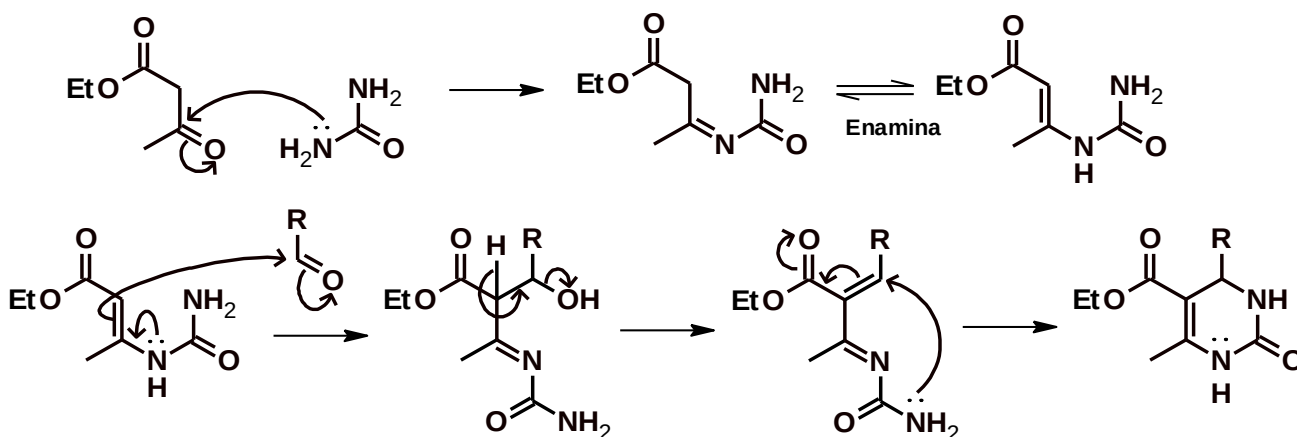
Fonte: Do autor, 2024

Figura 17- Mecanismo Via Knoevenagel.



Fonte: Do autor, 2024.

Figura 18- Mecanismo “Via Enamina”.



Fonte: Do autor, 2024.

A metodologia tradicional da síntese de Biginelli envolve a catálise em meio fortemente ácido, mas apresenta, de maneira geral, rendimentos baixos. Sendo assim, os esforços de pesquisa sobre essa reação estão voltados principalmente para a busca de novos catalisadores, solventes e condições reacionais capazes de otimizar o seu rendimento (Matos, et al. 2018).

2.5 Química Verde

A codificação da Química Verde no final dos anos 90 trouxe doze princípios básicos que podem nortear a maneira como os químicos sintéticos propõem novas metodologias sustentáveis (ABD EL-LATEEF; ABDELHAMID; KHALAF; GOUDA *et al.*, 2023).

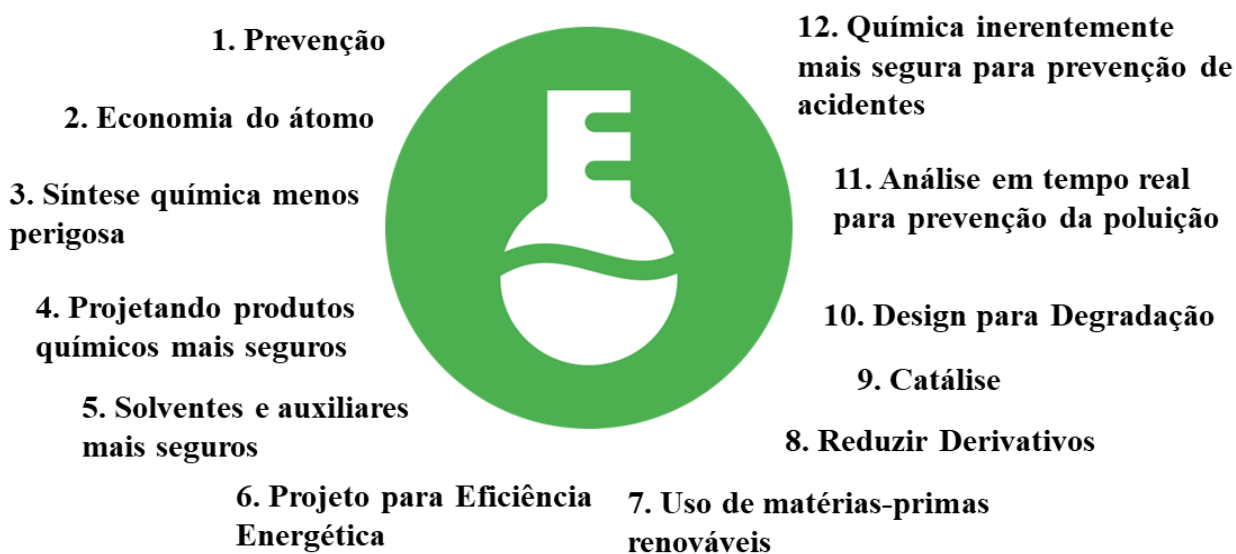
A definição da Química Verde é “desenho de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e geração de substâncias perigosas”. Esta definição e o conceito de Química Verde foram formulados pela primeira vez no início da década de 1990, cerca de 34 anos atrás. Nos anos seguintes, houve adoção internacional que resultou na criação de literalmente centenas de programas e iniciativas governamentais sobre Química Verde em todo o mundo (CIOOC; RUIJTER; ORRU, 2014).

A Química Verde busca promover a sustentabilidade, e, por conta desse objetivo, sua aplicação se estende a todos os setores da indústria. Seja na indústria automotiva, cosmética, eletrônica, energética, doméstica, farmacêutica ou agrícola, há inúmeros exemplos de tecnologias premiadas e economicamente viáveis que foram implementadas com sucesso. O

conceito de Química Verde teve um impacto significativo ao transcender os limites do laboratório de pesquisa, alcançando a indústria, a educação, o meio ambiente e o público em geral. Esse campo mostrou como os químicos podem desenvolver a próxima geração de produtos e processos que, além de serem lucrativos, também promovem a saúde humana e a preservação ambiental (CIOC; RUIJTER; ORRU, 2014).

Os Doze Princípios da Química Verde foram introduzidos em 1998 por Paul Anastas e John Warner. Eles são uma estrutura orientadora para o projeto de novos produtos e processos químicos, aplicando-se a todos os aspectos do ciclo de vida do processo, desde as matérias-primas utilizadas, até a eficiência e segurança da transformação, a toxicidade e biodegradabilidade dos produtos e reagentes utilizados (ANASTAS; EGHBALI, 2010). As seções a seguir destinam-se a fornecer um conhecimento geral sobre a Química Verde. (CIOC; RUIJTER; ORRU, 2014).

Figura 19- Os doze princípios da química verde.



Fonte: Do Autor, 2024.

1. *Prevenção*- É preferível prevenir a geração de resíduos do que tratar ou limpar os resíduos já formados (CIOC; RUIJTER; ORRU, 2014).
2. *Economia do átomo*- Métodos sintéticos devem ser desenvolvidos para maximizar a incorporação de todos os materiais usados no processo no produto final (CIOC;

RUIJTER; ORRU, 2014).

3. *Síntese química menos perigosa*- Sempre que possível, metodologias sintéticas devem ser elaboradas para utilizar e gerar substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao meio ambiente (CIOOC; RUIJTER; ORRU, 2014).
4. *Projetando produtos químicos mais seguros*- Os produtos químicos devem ser desenvolvidos para manter a eficácia de sua função e, ao mesmo tempo, reduzir a toxicidade (CIOOC; RUIJTER; ORRU, 2014).
5. *Solventes e auxiliares mais seguros*- O uso de substâncias auxiliares (como solventes e agentes de separação) deve ser evitado sempre que possível e, quando necessário, deve ser utilizado de forma segura (CIOOC; RUIJTER; ORRU, 2014).
6. *Projeto para eficiência energética*- Os requisitos de energia dos processos químicos devem ser reconhecidos por seus impactos ambientais e econômicos e minimizados. Se possível, os métodos sintéticos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes (CIOOC; RUIJTER; ORRU, 2014).
7. *Uso de matérias-primas renováveis*- A utilização de biomassa como matéria-prima deve ser priorizada no desenvolvimento de novos processos e tecnologias (CIOOC; RUIJTER; ORRU, 2014).
8. *Redução de derivativos*- A formação de derivados, bem como o uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção e modificação temporária de processos físicos/químicos, deve ser minimizada ou evitada sempre que possível, pois essas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos (CIOOC; RUIJTER; ORRU, 2014).
9. *Catálise*- Reagentes catalíticos (o mais seletivos possível) são preferíveis aos reagentes estequiométricos (CIOOC; RUIJTER; ORRU, 2014).
10. *Design para degradação*- Produtos químicos devem ser projetados para, ao final de sua função, se decomporem em produtos de degradação inócuos que não persistem no ambiente (CIOOC; RUIJTER; ORRU, 2014).
11. *Análise em tempo real para prevenção da poluição*- Metodologias analíticas devem ser mais desenvolvidas para permitir o monitoramento e controle em tempo real do processo antes da formação de substâncias perigosas (CIOOC; RUIJTER; ORRU, 2014).
12. *Química inerentemente mais segura para prevenção de acidentes*- As substâncias e suas formas usadas em um processo químico devem ser escolhidas para minimizar o

potencial de acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios (CIOC; RUIJTER; ORRU, 2014).

Os avanços na química orgânica têm impulsionado a busca por solventes alternativos que combinem eficácia, custo-benefício e sustentabilidade. A substituição de solventes convencionais por opções mais seguras e menos poluentes é essencial para minimizar o impacto ambiental e promover práticas laboratoriais responsáveis. A química verde orienta esses esforços, priorizando materiais renováveis e biodegradáveis. A pesquisa científica é vital para equilibrar inovação e viabilidade econômica, contribuindo para um futuro mais sustentável na química orgânica (Gomes, Lima et al. 2018). Neste contexto, entra em cena a cachaça e a fração cabeça de cachaça do processo de produção da bebida, pois eles podem ser uma alternativa ambientalmente amigável para síntese multicomponente.

2.6 Cachaça

A cachaça é uma bebida genuinamente brasileira reconhecida mundialmente, decorrente disso, por todo o mundo existe a expressão “Cachaça do Brasil”, assim, atuante no mercado nacional e internacional. A cachaça pode ser representada por diferentes nomes, basta-se mudar de região, sendo assim, apresenta sinonímias como- pinga, água de cana, caninha, caiana, branquinha, bagaceira, paraty, goró, lampreia, marvada, mundureba ou mandureba, etc.. (Rodrigues, da Silva et al. 2019)

Seu processo de fabricação baseia-se na destilação do mosto fermentado da cana-de-açúcar (Pinto 2019). No Brasil a produção de cana-de-açúcar se destaca sendo responsável por 45,72% da produção global, seguido pela Índia e China. No Brasil, a cana-de-açúcar é a terceira maior cultura, com uma produção de 713,2 milhões de toneladas em 2023, de acordo com dados da Conab (2024). O plantio da cana-de-açúcar está direcionada para a produção de açúcar, etanol e para a fabricação da cachaça (Cardoso 2020).

A produção de cachaça no Brasil iniciou no século XVI, provavelmente na Bahia, como resultado da implantação da indústria açucareira pelos colonizadores portugueses. Ao longo dos séculos, a produção de cachaça evoluiu de forma diferente em vários estados do país, tornando-se a bebida destilada mais consumida no Brasil (Cardoso 2020).

O Instituto Brasileiro de Cachaça (IBRAC) é uma iniciativa governamental voltada

para o desenvolvimento e promoção da cachaça brasileira. Segundo, IBRAC, a produção total de cachaça no Brasil é de aproximadamente 1,3 bilhão de litros por ano.

Dessa produção, segundo estimativas, cerca de 70% é proveniente da fabricação industrial, enquanto os restantes 30% são produzidos de forma artesanal. Isso indica que a cachaça ainda mantém uma relevante presença na produção artesanal, apesar do crescente papel da indústria na fabricação dessa bebida icônica (SEBRAE/Goiás, 2019).

A fabricação da cachaça é pertinente a uma tradição nacional, caracterizada por empresas familiares com destilarias de porte grande e médio, com suas distribuidoras. Minas Gerais tem um papel diferenciado na produção de cachaça em comparação com outros estados, pois é conhecida por produzir cachaças que se destacam pela utilização de técnicas de pequena produção e pela predominância do uso de alambiques de cobre. Isso confere às cachaças de Minas Gerais características únicas e de alta qualidade, apreciadas tanto nacionalmente quanto internacionalmente (Cardoso 2020).

No Brasil, o leque de bebidas alcoólicas é fracionado em bebidas fermentadas (cerveja e vinho) e bebidas fermento-destilladas (cachaça, aguardente, uísque e vodca). Seguindo o volume total de fabricação a maior pontuação vem da cerveja, em seguida pelos destilados, e por fim o mercado das demais bebidas. Contudo, entre as bebidas destiladas, a principal posição no Brasil é ocupada pela cachaça (Cardoso 2020).

A prática de produção de bebidas alcoólicas remonta a antes da era de Cristo e é uma parte significativa da história da humanidade. As bebidas fermentadas foram algumas das primeiras formas de álcool consumidas pelo ser humano, e o hidromel, feito de mel de abelha fermentado, é uma das bebidas alcoólicas mais antigas conhecidas. Essas bebidas geralmente tinham teores alcoólicos moderados, variando entre 4% e 14% em volume, e eram produzidas em várias culturas ao redor do mundo (Cardoso, 2020).

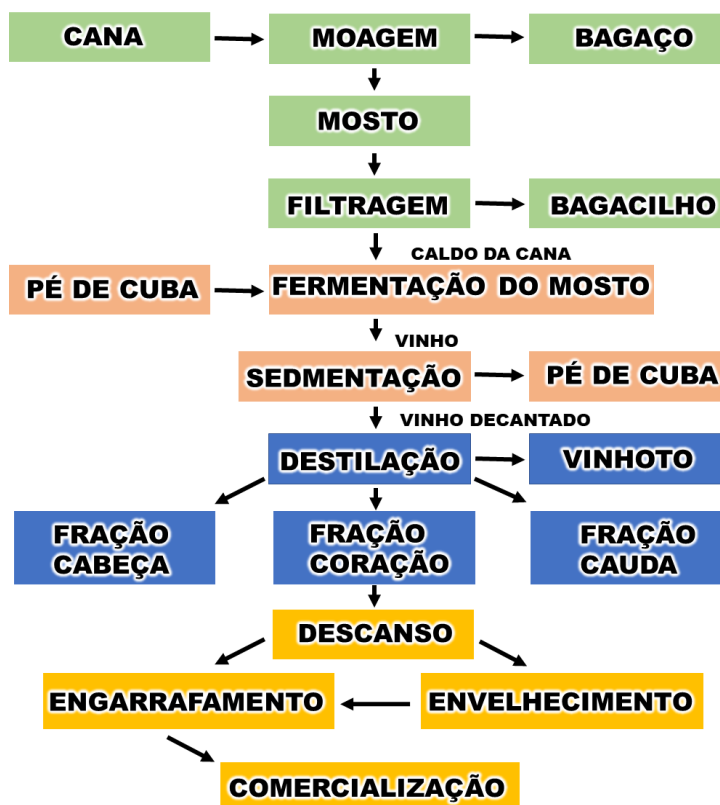
A cachaça é a segunda bebida alcoólica mais consumida em território nacional, sendo superada apenas pelo consumo de cerveja e a terceira no mundo (Cardoso, 2020). Entre os estados brasileiros, os principais em destaque de produção, temos- São Paulo, Pernambuco, Ceará, Minas Gerais e Paraíba. A cachaça é comercializada para mais de 76 países. Os principais mercados internacionais de destino da bebida são- Estados Unidos, Alemanha, Portugal, França e Itália. (IBRAC, 2021).

2.6.1 Princípios do processo de Produção da Cachaça

A produção de cachaça segue duas etapas principais. Primeiramente, o caldo-de-cana é obtido através da trituração da cana nas moendas, filtrado e decantado para remover impurezas. Em seguida, inicia-se a fermentação, onde o caldo adicionado com teores de açúcar passa por duas etapas distintas (Cardoso 2020).

Na primeira etapa, ocorre a propagação do microrganismo em caldo diluído, o uso de linhagens selecionadas *Saccharomyces cerevisiae* garante a qualidade da bebida. Na segunda etapa, a concentração de açúcar no caldo deve ser inferior a 15% (m/v) para evitar inibir a atividade celular, favorecendo a conversão do açúcar em etanol e CO₂. Após a fermentação, o caldo é encaminhado ao alambique para a obtenção da cachaça, onde ocorre a destilação para separar substâncias de diferentes volatilidades. Durante esse processo, são realizados cortes para melhorar a qualidade da bebida, separando-se as frações de "destilado de cabeça" (com maiores concentrações de metanol), "coração" (cachaça) e "cauda ou água fraca" (com maiores teores de produtos não voláteis). O resíduo remanescente é denominado de vinhoto ou vinhaça (Neves 2022).

Figura 20- Fluxograma do processo produtivo de cachaça de alambique.



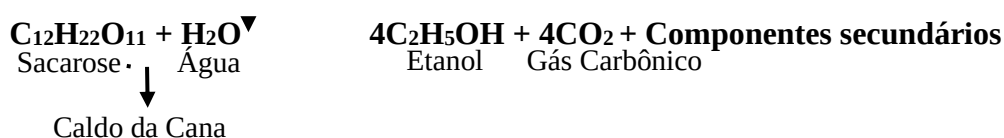
Fonte: Do autor, 2024.

A destilação é uma técnica essencial usada para purificar, concentrar ou separar os componentes de uma mistura líquida, assim como para separar líquidos de sólidos. Os métodos mais comuns de destilação incluem destilação simples, destilação fracionada, destilação a vácuo e destilação por arraste de vapor (Cardoso 2020).

Em termos básicos, a destilação envolve aquecer a fase líquida de uma substância ou mistura até atingir o ponto de ebulição, transformando-a em vapor. Esse vapor é então resfriado e condensado de volta ao estado líquido, onde pode ser coletado. Na destilação fracionada, a mistura é aquecida e os vapores são condensados e coletados em diferentes estágios, permitindo a separação de componentes com diferentes pontos de ebulição. A destilação por arraste de vapor é empregada para separar substâncias sensíveis ao calor ou com pontos de ebulição muito altos, utilizando vapor de água para arrastar consigo os compostos desejados. Por fim, a destilação a vácuo, ou destilação a pressão reduzida, é utilizada para destilar misturas de substâncias com temperaturas de ebulição elevadas ou que se decompõem a temperaturas abaixo de sua temperatura de ebulição normal (Cardoso 2020).

Esses processos de destilação desempenham um papel crucial em diversas indústrias, incluindo química, farmacêutica, petroquímica e na produção de bebidas alcoólicas, entre outras. Para a produção de cachaça, emprega-se o processo de destilação simples. A cachaça é derivada do mosto fermentado do caldo de cana-de-açúcar. De maneira geral, o mosto fermentado possui uma composição complexa e variável de substâncias gasosas, sólidas e líquidas (Cardoso 2020).

Figura 21- Reação resultante da fermentação de meios açucarados.



Fonte: Do autor, 2024.

Dentre os produtos gasosos, o gás carbônico é o principal componente, formado na mesma proporção do álcool, conforme a equação acima. Contudo, devido à sua fraca solubilidade, a maior parte do gás formado se perde durante o processo fermentativo, sendo liberado na atmosfera. As substâncias sólidas presentes consistem principalmente nas células

das leveduras alcoólicas, bactérias contaminantes, sais minerais, ácidos orgânicos fixos, açúcares não fermentados, substâncias não fermentáveis e impurezas sólidas em suspensão. Por outro lado, a parte líquida é composta principalmente por água (88% a 93%) e álcool (7% a 12%) (Cardoso 2020).

Além disso, a composição líquida do destilado inclui os componentes secundários ou congêneres, que, embora em pequenas quantidades, desempenham um papel fundamental no sabor e aroma do produto. Estes incluem álcoois amílico, isoamílico, propílico, butílico, isobutílico, aldeídos, ácidos, ésteres e furfural, bem como contaminantes orgânicos como metanol, acroleína, glicerina e carbamato de etila, e contaminantes inorgânicos como chumbo, arsênio e cobre (Neves 2022).

Embora presentes em concentrações menores em volume do que o etanol e o gás, esses componentes secundários conferem características sensoriais de importância fundamental para a qualidade do destilado. Estima-se que um mosto fermentado contenha aproximadamente 400 compostos voláteis além da água e do álcool (Neves 2022).

2.6.2 Separação das Frações

A separação das frações em "cabeça", "coração" (cachaça) e "cauda" durante a destilação é crucial na produção de bebidas destiladas em alambiques. Essa prática permite extrair compostos indesejáveis na fração "cabeça", ajustar o teor alcoólico do destilado de "coração" e reaproveitar o destilado da "cauda" em destilações futuras. Esse processo requer cautela devido ao impacto no custo e na qualidade do destilado final. Isso porque, a fração cauda quanto a fração cabeça são compostos inapropriados para a produção da bebida e, portanto, são descartados pela indústria (Neves 2022).

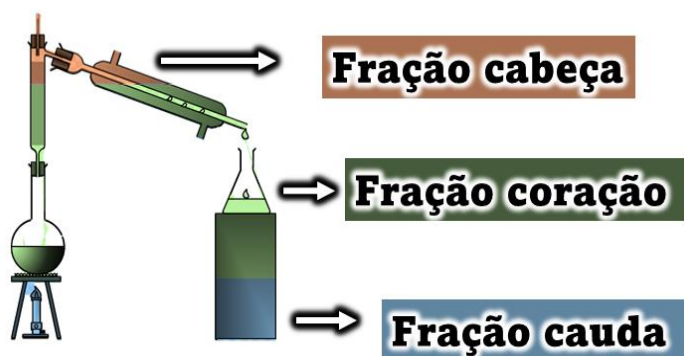


Figura 22- Representação do Destilador.

Fonte: Do Autor, 2024.

O destilado de "cabeça" é a primeira fração obtida durante a destilação e geralmente possui alto teor alcoólico devido à volatilidade do etanol presente no mosto. Esta fração é separada recolhendo-se de 1% a 10% do volume total do destilado, ou pela graduação alcoólica. A fração "cabeça" contém altos teores de componentes secundários indesejáveis, portanto deve ser descartada pelo produtor para evitar comprometer a qualidade do produto (Neves 2022).

O destilado de "coração" é a fração desejada, correspondendo à cachaça. O recolhimento inicia-se após a separação do destilado de "cabeça" e representa um volume correspondente a 80% do volume total do mosto fermentado, dependendo da graduação alcoólica desejada para o produto final. O limite do recolhimento desta fração é determinado pelo teor alcoólico pré-estabelecido para o produto final (Cardoso 2020).

O destilado de "cauda", também conhecido como água fraca, corresponde a 1% a 10% do volume total do mosto destilado, ou quando o teor alcoólico da fração atinge 14% v/v. Após este ponto, recolher o álcool do vinhoto torna-se antieconômico. Uma sugestão de corte para a fração "cauda" é recolher uma fração final três vezes maior que o volume inicial, com um teor alcoólico três vezes menor em relação à fração "cabeça" (Cardoso 2020).

2.6.3 Cachaça como solvente

O uso da cachaça não se limita apenas ao consumo como bebida, mas também como solvente em processos químicos de interesse industrial. A cachaça pode se encaixar como solvente em síntese orgânica em substituição ao etanol absoluto, que é o solvente mais comum para tais reações. Além disso, pode ser utilizada como solvente na extração de compostos naturais, tais como os pigmentos do urucum. O uso de bebidas alcoólicas como solventes alternativos é uma área de pesquisa relativamente nova, porém conta com grandes desafios devido à elevada complexidade na composição química de tais produtos (Cunha e Matos 2017).

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

O presente trabalho visou a realização de sínteses multicomponentes para a produção de 1,4-diidropiridina, hexaidroquinolina e diidropirimidinona em diferentes solventes (etanol absoluto, acetonitrila, cachaça e fração cabeça de cachaça).

3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar 1,4-DHP, DHPM e HQ avaliando a possibilidade de suas realizações utilizando cachaça e fração cabeça de cachaça como solventes alternativos e comparar tais rendimentos com os demais solventes.
- Verificar a eficiência catalítica do nitrato de bismuto pentahidratado III ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) para a realização das sínteses.
- Caracterizar os produtos das sínteses utilizando as técnicas de espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C), calorimetria diferencial exploratória (DSC) e espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Metodologias de síntese

As metodologias de síntese foram adaptadas de Holden e Crouch (2001), Bose e colaboradores (2004) e Maiti et al. (2003). Para a síntese da 1,4-diidropiridina, 4 mmol de benzaldeído, 8 mmol de acetoacetato de etila e 6 mmol de acetato de amônio são misturados em 3 mL de solvente (etanol absoluto, acetonitrila, cachaça ou fração cabeça de cachaça), e 0,4% de catalisador, nitrato de bismuto pentahidratado III. A reação foi conduzida em refluxo (80 °C) por um período de 1,5 horas. Para a síntese de hexaidrioquinolina, o procedimento foi o mesmo, exceto pela adição de 4 mmol de cicloexan-1,3-diona e diminuição da quantidade de acetoacetato de etila para 4 mmol.

Para a síntese da diidropirimidinona, 4 mmol de benzaldeído, 4 mmol de acetoacetato

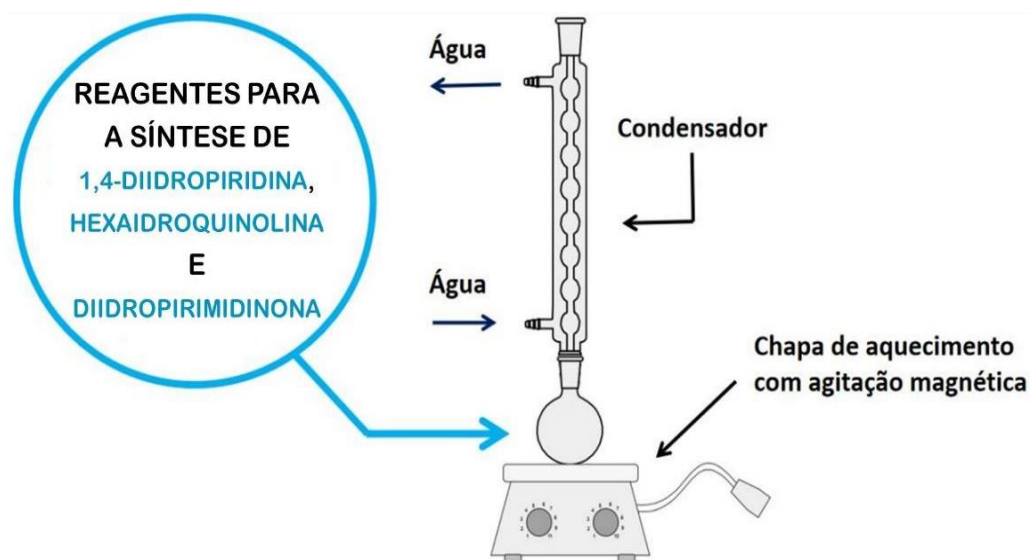
de etila e 4 mmol de ureia foram inseridos num balão de fundo redondo, com 3 mL de solvente (etanol absoluto, acetonitrila, cachaça ou fração cabeça de cachaça), e 0,4% de catalisador, nitrato de bismuto pentahidratado III, conforme a tabela 1. A reação também foi conduzida em refluxo (80 °C) por um período de 1,5 horas. Um modelo do sistema de refluxo utilizado está esquematizado na figura 23.

Tabela 1- Solventes e catalisadores que serão avaliados.

REAÇÃO 1,4-diidro piridina	REAÇÃO hexaidro Quinolina	REAÇÃO Diidro pirimidinona	SOLVENTE	CATALISADOR
1	1	1	Etanol	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
2	2	2	Acetonitrila	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
3	3	3	Cachaça	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
4	4	4	Cabeça de cachaça	$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Fonte: Do Autor, 2024.

Figura 23 – Sistema de refluxo que será utilizado nas reações que serão investigadas.



Fonte: Do Autor, 2024.

Após o término das reações, os sistemas foram deixados em repouso sob refrigeração (cerca de 5 °C - geladeira) por 24 horas. Os cristais formados pelas sínteses foram filtrados e

lavados com água destilada. Após a filtração, os cristais permaneceram no dessecador por 24 horas. Os produtos filtrados e secos foram recristalizados em etanol absoluto em processo de ebulição e deixados em repouso sob resfriamento por 24 horas. Os cristais purificados foram novamente filtrados, lavados com água destilada, deixados secando por 24 horas, pesados para cálculo de rendimento e, em seguida, enviados para caracterização.

4.2 Obtenção da cachaça e fração cabeça de cachaça.

Para a etapa de obtenção das substâncias heterocíclicas utilizando cachaça e fração cabeça de cachaça, estas foram fornecidas mediante uma parceria com o LABORATÓRIO DE ANÁLISE DE QUALIDADE DE AGUARDENTE do departamento de química da Universidade Federal de Lavras. O laboratório é coordenado pela Profa. Dra. Maria das Graças Cardoso. Este laboratório foi fundado no Departamento de Química em 1995. Desde então, contribui para a melhoria da qualidade dessa bebida, por meio de análises físico-químicas que visam o controle de qualidade, bem como, por publicações e cursos que informam e orientam os produtores. Atualmente, o laboratório atende a produtores de todo o país, se consolidando como uma referência neste campo de pesquisa.

4.3 Caracterização

4.3.1 Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)

Ao definir a região do infravermelho (IR), podemos caracterizar em três faixas espectral- IR próximo (simples) entre $400\text{-}10\text{ cm}^{-1}$, IR médio abrangendo entre $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ e IR distante $14000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ (DUTTA, 2017). Para a obtenção dos espectros utilizados no trabalho, os equipamentos utilizam o IR médio. A espectroscopia de IR permite obter informações estruturais de moléculas em diferentes estados físicos (sólido, líquido e gasoso). Essa técnica pode ser aplicada para diferentes áreas como- medicamentos, biotecnologia, análise ambiental, produção industrial, dentre outras (HAAS; MIZAIKOFF, 2016). A espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) baseia-se nas transições de energia vibracional. As ligações químicas são expostas a radiações no IR, elas vibram em frequências características, absorvem radiação e em seguida essa energia é convertida em energia vibracional ou rotacional. Os compostos com ligações covalentes normalmente, cujo momento de dipolo muda ao longo do tempo, absorvem na região do IR. Assim, essa técnica é usada para identificar os grupos funcionais presentes em amostras específicas, pois cada

grupo absorve uma frequência característica de radiação no infravermelho (PAVIA et al., 2015). Após a síntese e purificação de todos os produtos, 5mg dos mesmos foram enviados para a caracterização. As análises de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, foram realizadas empregando um espectrômetro Shimadzu FTIR modelo - 8201A com transformada de Fourier (FTIR), em uma faixa espectral de 400 - 4000 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras, utilizando pastilhas de KBr. Todas as análises foram realizadas na central de análise e prospecção química (CAPQ) do departamento de química (DQI) da UFLA.

4.3.2 Análise térmica- Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

Entre as análises térmicas, a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) é amplamente utilizada para detectar alterações físico-químicas nas moléculas dos compostos. Esse método permite medir as propriedades térmicas do material e estabelecer uma relação entre a temperatura e suas propriedades físicas. Além disso, a DSC fornece informações sobre a estabilidade, cristalinidade e entalpia do sistema (GILL, P.; MOGHADAM, TAHEREH TOHIDI AND RANJBAR, 2010). Para o procedimento experimental a amostra é submetida a uma faixa de temperatura específica, e ocorrem modificações químicas, como as reações de desidratação, de dissociação, de decomposição, de óxido-redução, dentre outras. O equipamento utilizado para o DSC é constituído por um forno, o suporte de amostra e um sensor de temperatura e programador de temperatura do forno (DSC60A– nº série- C30754500030), sistema registrador (TA-60WS – nº série- C30704500986LP) e controlador de fluxo e atmosfera do forno (FC-60A – nº série- C30544500952). Foram utilizados 5 mg de amostra e as análises foram realizadas na central de análise e prospecção química (CAPQ) do departamento de química (DQI) da UFLA.

4.3.3 Espectroscopia de Ressonância magnética nuclear (RMN)

A espectroscopia de RMN é uma técnica essencial em diversas áreas. Na química orgânica, é usada para identificar a estrutura de compostos sintéticos ou isolados de plantas, fungos e animais marinhos (NASCIMENTO, 2016). A técnica baseia-se na interação entre radiação eletromagnética e a matéria. Para que determinados compostos sejam analisados por essa técnica, sua estrutura deve conter núcleos com propriedades magnéticas, descritas em

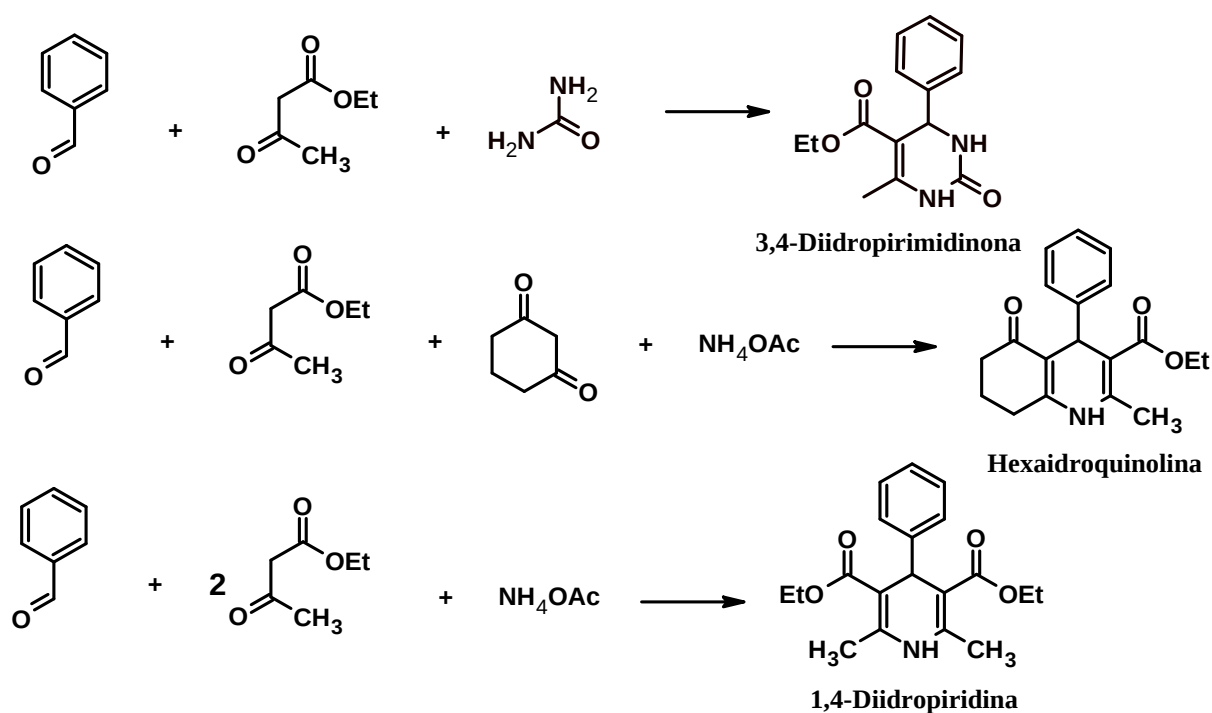
termos de momento angular e spin. Alguns exemplos de átomos que possuem número de spin diferente de zero, portanto analisáveis por RMN são- ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{15}N , ^{19}F , dentre outros (PAVIA et al., 2015). Quando um material é colocado em um campo magnético durante o processo, ele pode absorver energia eletromagnética, causando a inversão do spin (ressonância). A frequência de absorção varia conforme a posição dos núcleos na molécula e a intensidade do campo magnético. A energia é então liberada e detectada na forma de espectros. (PAVIA et al., 2015). A caracterização por espectroscopia de RMN foi realizada em um equipamento Bruker Avance III – 14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência do hidrogênio) com 27 magneto blindado, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Foram utilizados 5 mg de amostra e obtidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , utilizando CCl_4 deuterado como solvente.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese da 1,4-Diidropiridina, Diidropirimidinona e Hexaidroquinolina

Foram sintetizados em triplicatas, através das metodologias descritas na parte de materiais e métodos, 1,4-diidropiridina, hexaidroquinolina e diidropirimidinona. Os compostos foram obtidos conforme a síntese original de Hantzsch e Biginelli, utilizando benzaldeído, acetoacetato de etila e acetato de amônio para a 1,4-diidropiridina em proporção estequiométrica 1-2-1,5. Já para a hexaidroquinolina, os reagentes são os mesmos, com a adição de ciclohexano-1,3-diona ao meio reacional, em proporção estequiométrica 1-1-1-1. Na síntese de dihidropiridinona a proporção estequiométrica permanece 1-1-1, porém utilizando benzaldeído, acetatoacetato de etila e uréia. Esquema de síntese das três substâncias está apresentado na Figura 24.

Figura 24- Reagentes utilizados para a síntese dos compostos DHPM, 1,4-DHP e HQ.



Fonte: Do autor, 2024.

As sínteses foram realizadas segundo a metodologia descrita acima e todas as reações formaram produtos sólidos após o período de repouso sob resfriamento. Os produtos gerados foram recristalizados em etanol fervente e novamente filtrados e secos.

As reações utilizando cachaça e fração cachaça como solventes alternativos foram bem sucedidas, apresentando rendimentos significativos quando comparados às reações utilizando solventes convencionais, etanol absoluto e acetonitrila.

Tabela 2- Rendimentos obtidos dos produtos.

Produto	Solvente	Rendimentos (%) (antes purificação)	Rendimentos (%) (após purificação)
1,4 - Dihidropiridina	Etanol	63,45	55,87
	Acetonitrila	30,10	21,34
	Fração cabeça	74,76	60,15
	Cachaça	73,69	52,45

Hexahidroquinolina	Etanol	87,26	80,01
	Acetonitrila	93,41	78,97
	Fração cabeça	94,90	82,90
	cachaça	94,12	82,45
Diidropirimidinona	Etanol	86,88	67,40
	Acetonitrila	77,63	62,28
	Fração cabeça	99,54	77,59
	cachaça	83,92	64,31

Fonte: Do autor, 2024.

Os bons rendimentos com a cachaça e Fração cabeça de cachaça refletem provavelmente a composição desses solventes a capacidade de solubilizar os reagentes de maneira eficaz. A cachaça possui um teor elevado de água e etanol, além de uma mistura complexa de compostos orgânicos que podem interferir no mecanismo da reação. Já a fração cabeça de cachaça conta com um teor maior de etanol e metanol, o que pode justificar os rendimentos maiores em algumas sínteses, quando comparados às sínteses com cachaça. Podemos atribuir os valores menores em rendimento aos compostos 1,4-dihidropiridina e diidropirimidinona uma maior incerteza quanto ao rendimento pelas perdas nos processos de filtração, transferência do produto sólido e recristalização. Isso explica as diferenças marcantes entre os rendimentos antes e após a purificação dos produtos. As massas dos produtos obtidas antes e após a purificação estão esquematizadas na tabela 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3- Massas de produtos obtidas nas sínteses antes da purificação.

Produto	Solvente	Massa (g) em triplicatas dos produtos filtados das sínteses			Médias das massas (g)
1,4-DHP	Etanol	0,8304	0,8201	0,8242	0,8249
	Acetonitrila	0,4107	0,3408	0,4225	0,3913
	Fração cabeça	0,9653	0,9556	0,95317	0,9719
	Cachaça	0,9789	0,9683	0,9687	0,9580

HQ	Etanol	1,053	1,056	1,0317	1,0471
	Acetonitrila	1,0908	1,1366	1,1375	1,121
	Fração cabeça	1,1442	1,1251	1,1472	1,1388
	Cachaça	1,122	1,1257	1,1406	1,1294
DHPM	Etanol	0,9026	0,9034	0,8348	0,9036
	Acetonitrila	0,8313	0,7394	0,8512	0,8073
	Fração cabeça	1,0422	1,0273	1,0366	1,0353
	Cachaça	0,8387	0,8715	0,9082	0,8728

Fonte: Do autor,2024.

Tabela 4- Massas de produtos obtidas nas sínteses após a purificação.

Produto	Solvente	Massa (g) em triplicatas dos produtos filtrados das recristalizações			Médias das massas (g)
1,4-DHP	Etanol	0,6915	0,7346	0,7528	0,7263
	Acetonitrila	0,2742	0,2515	0,3066	0,2774
	Fração cabeça	0,7653	0,7831	0,7973	0,7819
	Cachaça	0,6353	0,7031	0,7073	0,6819
HQ	Etanol	0,9526	0,9752	0,9524	0,9601
	Acetonitrila	0,9462	0,9328	0,9642	0,9477
	Fração cabeça	0,9894	0,9973	0,9978	0,9948
	Cachaça	0,9911	0,9849	0,9926	0,9895
DHPM	Etanol	0,6600	0,7369	0,7062	0,7010
	Acetonitrila	0,6590	0,6505	0,6336	0,6477
	Fração cabeça	0,7908	0,7854	0,8445	0,8069
	cachaça	0,6524	0,6847	0,6694	0,6688

Fonte: Do autor,2024.

A recristalização dos produtos foi realizada com etanol fervente, aproveitando o fato que a solubilidade do composto sintetizado aumenta com a temperatura. Para isso, os produtos

foram adicionados em erlenmeyers secos e pequenas quantidades de etanol fervente (ou em temperatura próxima à temperatura de ebulição) foram adicionadas ao sistema com auxílio de uma pipeta de Pasteur. O erlenmeyer com o produto foi então colocado em aquecimento e agitado manualmente. Pequenas quantidades de etanol foram adicionadas em sequência até a completa dissolução do produto. Em seguida, o sistema foi posto sob resfriamento e novos cristais do produto se formaram, agora livres de eventuais impurezas. Os cristais puros dos produtos apresentaram coloração distintas (figura 25).

Figura 25- Cristais purificados de 1,4-diidropiridina, diidropirimidinona e hexaidroquinolina, respectivamente.

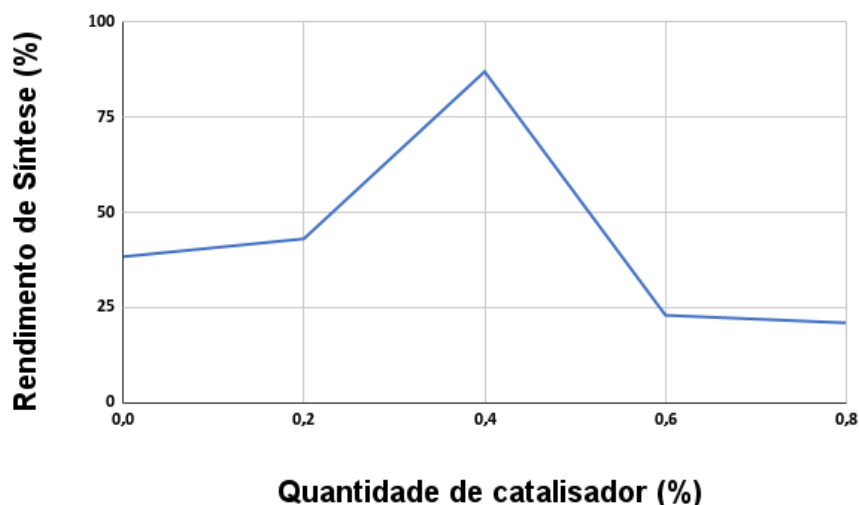


Fonte: Do autor, 2024.

Contudo, quando comparamos o rendimento dos compostos 1,4-dihidropiridina e diidropirimidinona ao composto hexahidroquinolina notamos a diferença considerável em rendimento, o que permite um olhar direcionado a molécula, aos reagentes da reação e o volume do solvente usado, como alternativa para a diferença de rendimento formado.

O nitrato de bismuto pentahidratado III ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), é utilizado como um catalisador em síntese orgânica para obtenção de diversos produtos (Gomes, 2016). Na literatura, é comum utilizar 10%, 5% e 2% deste catalisador, mas na síntese desenvolvida 0,4% de catalisador apresentou melhor eficiência em atividade, e este valor de catalisador foi quantificada, considerando o composto 3,4-dihidropirimidinona, e a proposta de síntese foi repetida para os demais compostos sintetizados.

Figura 26- Rendimento da síntese X Quantidade de catalisador.



Fonte: Do autor, 2024.

Com base nos resultados obtidos, podemos estimar que a eficiência máxima da catálise com o nitrato de bismuto pentahidratado III ocorre com 0,4% de catalisador, o que proporcionou um aumento de 48,53% no rendimento em comparação com a reação sem catalisador. No entanto, ao utilizar 0,6% de nitrato de bismuto pentahidratado III, houve uma queda significativa no rendimento. Isso acontece porque o excesso de íons Bi^{3+} no meio reacional faz com que o catalisador não apenas interaja com as carbonilas dos reagentes, mas também se ligue aos carbânions e nucleófilos nitrogenados formados, diminuindo o número de moléculas disponíveis para reagir e atuando como um inibidor, resultando em rendimentos inferiores aos obtidos sem o catalisador.

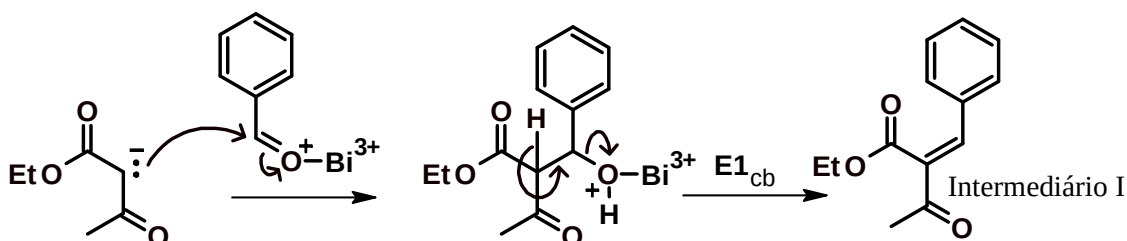
Além disso, observa-se que a atividade catalítica máxima do nitrato de bismuto pentahidratado III para essa reação é atingida com pequenas quantidades de catalisador, mas a perda de atividade também ocorre rapidamente, com variações muito pequenas observadas. Para alcançar um rendimento maior, seria necessário fazer outras alterações no sistema reacional, como testar diferentes volumes de solvente, variações de temperatura ou tempos de reação.

5.2 Mecanismo coordenado com catalisador

A) 1,4-Diüdropiridina

Para o composto 1,4-dihidropiridina, um possível mecanismo da reação se inicia com a eliminação do hidrogênio α do acetatoacetato de etila. Este hidrogênio é facilmente removido por uma base, intitulado carbono α e seus hidrogênios são conhecidos como o mais ácido desse composto, por se encontrar ao lado de dois carbonos de carbonila. Assim, um ânion enolato é formado e estabilizado por ressonância. A adição nucleofílica do ânion enolato ocorre por meio da doação dos pares de elétrons livres presentes no acetatoacetato de etila para o carbono carbonílico do benzaldeído coordenado com o catalisador bismuto (III), resultando na formação de um intermediário conhecido como aldol. A formação do aldol subsequente ocorre pela protonação desse intermediário, esta sequência de reações é reconhecida como a reação de Claisen-Schmid. Posto isso, a desidratação do aldol ocorre devido à acidez do hidrogênio α , no qual uma base presente no meio o remove. Os elétrons da ligação que se rompeu formam uma ligação dupla, eliminando uma hidroxila de bismuto (III) e originando um aceptor de Michael, caracterizado por um sistema carbonílico α,β -insaturado, assim temos o Intermediário I, conforme representado na Figura 27.

Figura 27 - Mecanismo da condensação aldólica entre acetoacetato de etila e o benzaldeído para formação do intermediário I.



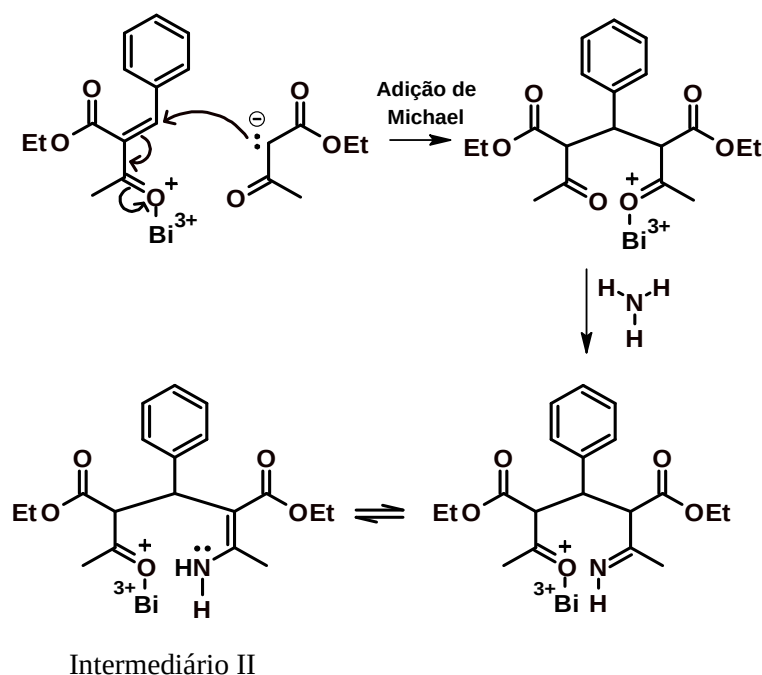
Fonte: Do autor, 2024.

O intermediário II, se tem partida pela base promovendo a remoção do hidrogênio α ativo do acetoacetato de etila, resultando no ataque à ligação dupla do aceptor de Michael formado anteriormente, que, conectado ao bismuto (III) do meio reacional, aumenta ainda mais a carga positiva sobre o carbono sp^2 .

Antes da etapa do mecanismo em que a amônia promove um ataque nucleofílico, o oxigênio da carbonila da cetona, forma um ânion enolato e logo protona para dar origem a carbonila neutra. Em seguida, devido ao centro positivo criado no carbono da carbonila da cetona coordenada com o bismuto (III), ela recebe um ataque da amônia, onde resulta na formação de compostos em que a ligação $C=O$ é substituída por uma ligação $C=N$. Este processo se inicia quando os elétrons livres do nitrogênio da amônia atacam o carbono da

carbonila, pelo orbital antiligante da ligação carbono e oxigênio, posteriormente, a ligação C=N é estabelecida. A movimentação do par de elétrons não ligantes do nitrogênio facilita a estabilização e como esse processo é reversível, o íon imínio pode facilmente se transformar em enamina pela remoção do hidrogênio do carbono vizinho ao carbono sp^2 .

Figura 28- Mecanismo de adição de Michael entre o acetoacetato de etila e o intermediário I, seguida pela formação do intermediário II.

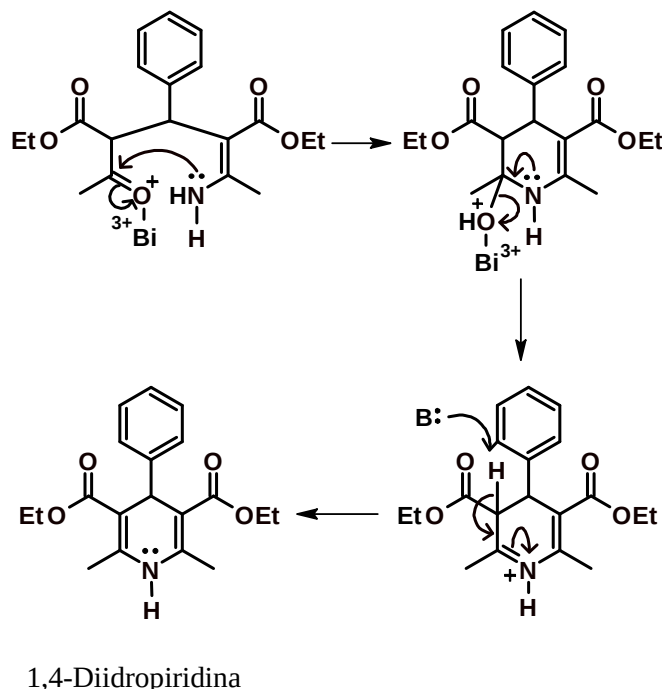


Fonte: Do Autor, 2024.

Para formação do composto final, o bismuto (III) coordenado à carbonila de cetona, resulta em um centro positivo no carbono, facilitando o ataque nucleofílico dos elétrons livres do nitrogênio presente, provocando a quebra da ligação dupla carbono e oxigênio e assim, fechando o sistema cíclico. O hidróxido de bismuto (III) pode sair, devido ser vizinho ao nitrogênio que possui pares de elétrons livres. Ou seja, os pares de elétrons do nitrogênio atacam o orbital antiligante do carbono vizinho, onde o hidróxido de bismuto (III) sai como grupo abandonador. Em seguida, uma base pode usar seus pares de elétrons e remover um próton e, ao removê-lo, ocorre a formação de uma ligação dupla entre carbonos, ao mesmo tempo, em que ocorre a quebra da ligação dupla entre o carbono e nitrogênio. Assim, têm-se a desprotonação do nitrogênio, e completa formação da 1,4-diidropiridina, conforme ilustrado

na Figura 29.

Figura 29- Etapa final de mecanismo para formação de 1,4-dihidropiridina

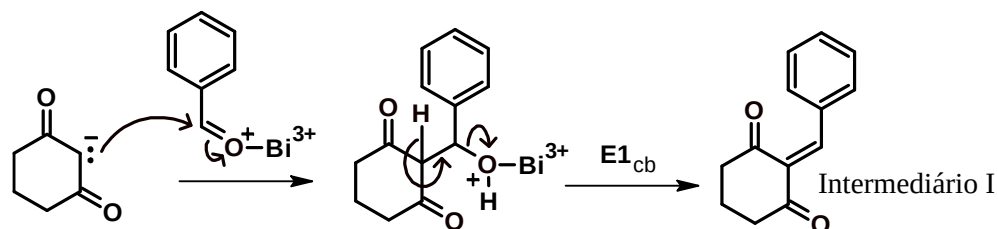


Fonte: Do autor, 2024.

B) Hexaidroquinolina

Para o mecanismo do composto hexaidroquinolinico as reações seguem igualitárias em inúmeros momentos apenas modificando alguns reagentes. Pois, ao iniciar a reação o reagente que proporciona ataque nucleofílico com seus pares de elétrons livres por perder seu hidrogênio α , é no ciclohexano-1,3-diona. Assim, a remoção desse hidrogênio α , próximo ao carbono de uma carbonila, forma um ânion enolato estabilizado por ressonância. Este ânion enolato sofre adição nucleofílica ao carbono da carbonila de um aldeído coordenado ao bismuto (III), resultando na formação de um intermediário tetraédrico. O aldol é então gerado pela protonação desse intermediário, caracterizando a reação como a reação de Claisen-Schmidt. Posteriormente, com a remoção do hidrogênio α pela base presente no meio, forma-se uma ligação dupla, dando origem a um aceptor de Michael, um composto carbonílico α,β -insaturado. A estabilização do produto ocorre por ressonância, explicando a eliminação do hidróxido de bismuto (III).

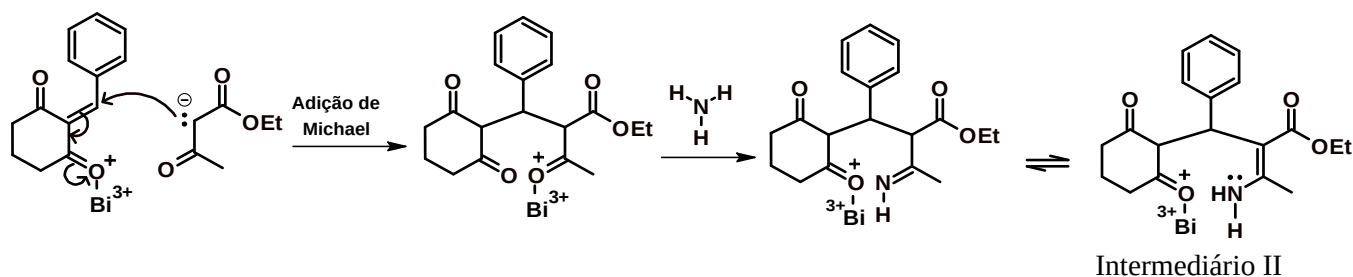
Figura 30- Mecanismo da condensação aldólica entre o ciclohexano-1,3-diona e o benzaldeído, para formação do intermediário I.



Fonte: Do autor, 2024.

O aceptor de Michael resultante pode se conectar ao bismuto do meio reacional (Figura31), aumentando a carga positiva sobre o carbono carbonílico. Em seguida, uma base remove o hidrogênio ativo do acetoacetato de etila, promovendo o ataque no carbono sp^2 do aceptor de Michael.

Figura 31- Mecanismo de adição de Michael entre o acetoacetato de etila e o intermediário I seguindo a formação de imina, o intermediário II.



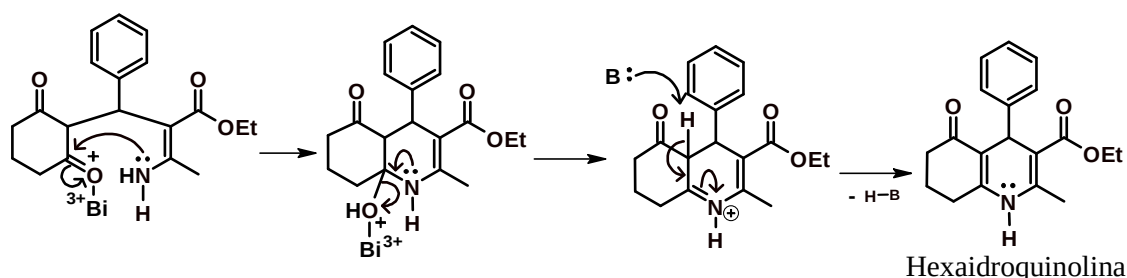
Fonte: Do autor, 2024.

A etapa subsequente envolve um ataque nucleofílico da amônia ao carbono da carbonila conectada diretamente coordenada com o bismuto (III), formando, compostos onde a ligação $C=O$ é substituída por uma ligação $C=N$ e resulta na formação de uma imina, que pode facilmente se converter em uma enamina pela remoção de um hidrogênio vizinho ao carbono sp^2 .

Finalizando a reação, os elétrons livres do nitrogênio atacam o carbono vizinho da outra carbonila coordenada ao bismuto (III), rompendo a ligação dupla com o oxigênio e fechando o sistema cíclico. O hidróxido de bismuto (III) é removido ao sofrer ataque do

nitrogênio que possui pares de elétrons livres. Uma base remove um próton, formando uma ligação dupla entre carbonos e quebrando a ligação entre o carbono e o nitrogênio. Isso resulta na formação completa da hexaidroquinolina, como mostrado na Figura 32.

Figura 32- Etapa final do mecanismo para formação da hexaidroquinolina.



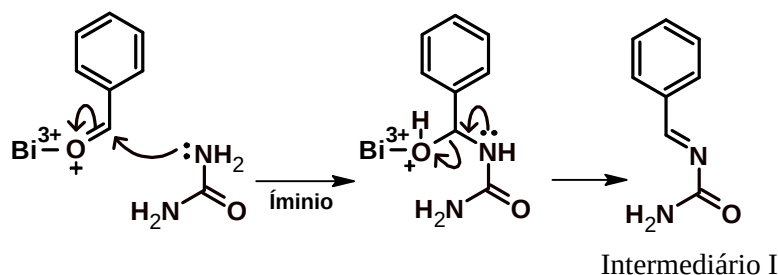
Fonte: Do autor, 2024.

C) 3,4-Diidropirimidinona

Para o mecanismo do composto diidropirimidinona o mecanismo mais favorável energeticamente é a rota do íon imínio, onde temos uma estrutura resultante do ataque dos pares de elétrons do nitrogênio da uréia ao orbital antiligante da ligação entre o oxigênio e o carbono da carbonila da estrutura formada pela coordenação do benzaldeído com o bismuto (III). Após a transferência de um próton, ocorre a formação de hidróxido de bismuto (III), resultando, em seguida, na formação de uma imina. Gerando assim, um centro positivo no carbono sp^3 da molécula resultante do acoplamento entre a uréia e o benzaldeído. O par de elétrons do nitrogênio forma uma ligação, expulsando o hidróxido de bismuto (III), e a formação do intermediário I representado na Figura 33.

Posteriormente, na Figura 34, o β -cetoéster se une à imina resultante na etapa anterior através da ligação $C=N$. Esse processo começa quando os elétrons livres do oxigênio protonado do β -cetoéster seguem para o orbital antiligante do carbono vizinho, que permite a quebra da ligação sp^2 entre carbonos, onde em seguida encontra o orbital antiligante da ligação $C=N$.

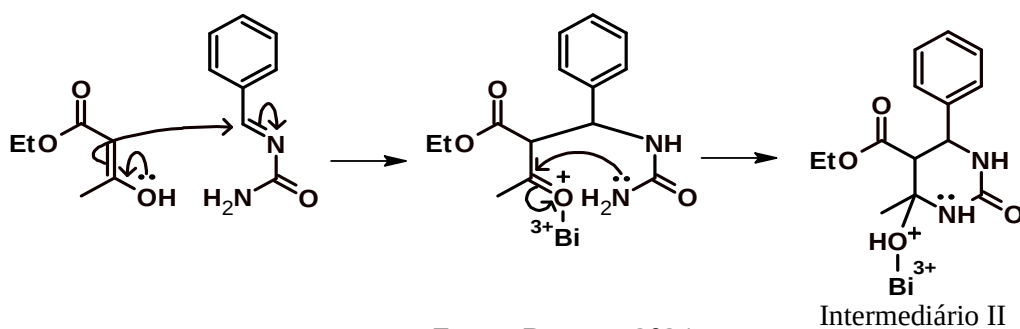
Figura 33- Mecanismo a formação no intermediário I.



Fonte: Do autor, 2024.

Após a transferência de prótons, a ligação C-N pode rotacionar, posicionando o nitrogênio da ponta da cadeia em frente ao centro positivo do carbono da carbonila, permitindo um ataque nucleofílico. Em seguida, ocorre uma transferência de prótons, formando o intermediário II.

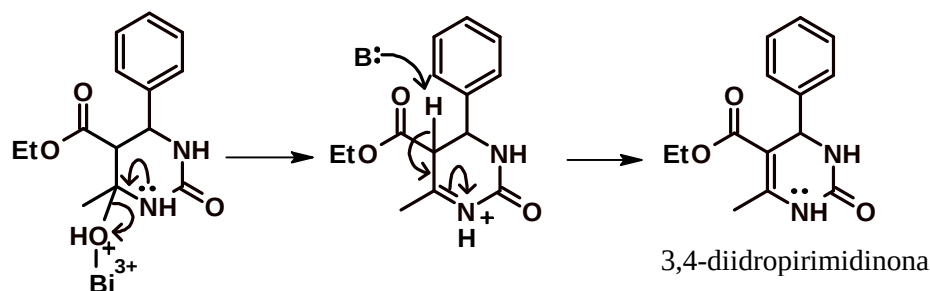
Figura 34- mecanismo formando o intermediário II.



Fonte: Do autor, 2024.

Neste momento as reações seguem o mesmo caminho já visto no trabalho, isso porque os elétrons livres do nitrogênio realizam um ataque ao carbono vizinho, a hidroxila protonada e removida quando atacada pelo nitrogênio, que possui pares de elétrons livres. Em seguida, uma base remove um próton, formando uma ligação dupla entre carbonos do ciclo, quebrando a ligação sp^2 entre o carbono e o nitrogênio. Resultando na formação completa da diidropirimidinona, conforme ilustrado na Figura 35.

Figura 35- Etapa final do mecanismo



Fonte: Do autor, 2024.

5.3 Caracterização Dos Produtos Obtidos

A caracterização dos produtos obtidos foram realizadas por análise de espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) e Calorimetria diferencial de varredura (DSC) e Espectroscopia de Ressonância magnética nuclear (RMN), onde estes três compostos foram submetidos a caracterização.

5.3.1 Espectroscopia na região do Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Para extrair informações estruturais do espectro infravermelho, deve-se estar familiarizado com as frequências em que vários grupos funcionais absorvem. Os compostos obtidos por sínteses apresentam semelhança nas ligações, alterando somente algumas funções orgânicas, proporcionando uma generalização dos estiramentos absorvidos. Segue, assim, informações estruturais do espectro de infravermelho comumente encontrado pelos grupos funcionais dos compostos 1,4-diidropiridina, hexaidroquinolina e diidropirimidinona (PAVIA et al., 2015).

Ao analisar um espectro o grupo metila (CH_3) têm uma absorção de dobramento característica, aproximadamente 1375 cm^{-1} , e grupos metilenos (CH_2) têm uma absorção de dobramento característica de aproximadamente 1465 cm^{-1} , essas duas bandas podem, com frequência, ser usadas para detectar os grupos metila e metileno, respectivamente. Os principais picos de uso diagnóstico são os de estiramento de C-H para o carbono sp^2 em valores maiores que 3000 cm^{-1} , além dos picos de C-H para átomos de carbono sp^3 que aparecem abaixo desse valor. Éteres (C-O-C) são compostos que geram absorções de estiramento entre 1300 cm^{-1} e 1000 cm^{-1} , por meio de ressonância, pode-se explicar a mudança nas frequências de estiramento assimétrico em éteres para valores mais altos do que os que foram encontrados (PAVIA et al., 2015).

O grupo carbonila absorve com muita intensidade entre 1850 e 1650 cm^{-1} em razão de sua grande mudança no momento de dipolo, e a frequência de estiramento deste grupo é sensível aos átomos a ele ligados, permitindo variações a faixa de valores, pelos efeitos de retirada de elétrons (efeitos indutivos), efeitos de ressonância e ligação de hidrogênio. Um elemento eletronegativo tende a atrair os elétrons entre os átomos de carbono e oxigênio por meio de seu efeito de retirada de elétrons, de forma que a ligação C=O fique, de alguma maneira, mais forte. Resulta daí uma frequência de absorção mais alta (energia mais alta), como o oxigênio é mais eletronegativo do que o carbono, esse efeito é dominante em um éster. Ainda é possível observar a banda de estiramento de C=O de éster em aproximadamente 1690 cm^{-1} , quando a ligação reconhece a presença de uma cetona, resultando em uma ligação mais fraca, devido à ressonância. Segundo, pode-se observar um efeito de ressonância quando elétrons do par isolado em um átomo de nitrogênio conjugam-se com o grupo carbonila, resultando no aumento do caráter de ligação simples e na diminuição da frequência de absorção C=O. Pode-se observar esse segundo efeito em uma amida. Como o nitrogênio é menos eletronegativo do que um átomo de oxigênio, ele pode acomodar mais facilmente uma carga positiva. Amidas apresentam uma banda muito forte do grupo C=O, que aparece na faixa de 1680 a 1630 cm^{-1} (PAVIA et al., 2015).

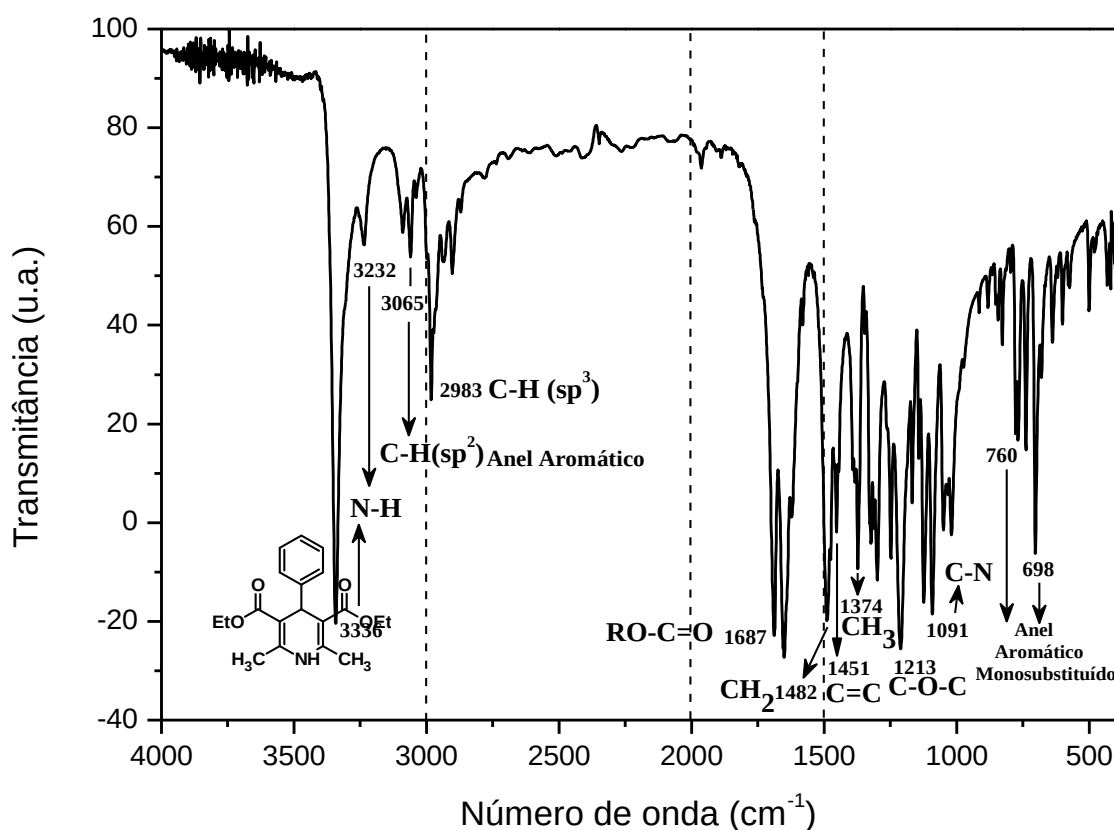
Compostos aromáticos apresentam várias bandas de absorção no espectro infravermelho, muitas das quais não têm valor diagnóstico. Porém, as bandas de estiramento C=C em anéis aromáticos normalmente aparecem aproximadamente entre 1600 cm^{-1} e 1450 cm^{-1} . Anéis monossustituídos geralmente seguem uma configuração de substituição forte, resultando em uma absorção intensa perto de 690 cm^{-1} e uma segunda banda forte próxima de 750 cm^{-1} (PAVIA et al., 2015).

Em observação das aminas primárias, R-NH₂, apresentam duas bandas de estiramento N-H aproximadamente entre 3500 cm^{-1} e 3300 cm^{-1} , enquanto aminas secundárias, R-NH, apenas uma banda nessa região. Aminas terciárias não apresentam um estiramento N-H. Por causa dessas características, é fácil diferenciar aminas primárias, secundárias e terciárias analisando a região do estiramento N-H. A absorção de estiramento C-N ocorre aproximadamente entre 1350 cm^{-1} e 1000 cm^{-1} como uma banda de intensidade média para forte em todas as aminas. A absorção C-N ocorre em uma frequência mais alta em aminas aromáticas porque a ressonância aumenta o caráter de ligação dupla entre o anel e o átomo de nitrogênio a ele ligado (PAVIA et al., 2015).

5.3.2 Caracterização por FTIR da síntese de 1,4-Dihidropiridina.

As caracterizações pela técnica de infravermelho com transformada de Fourier apresentaram o seguinte espectro descrito pela figura 36.

Figura 36- Espectro de FTIR obtido para a 1,4-diidropiridina – solvente etanol.

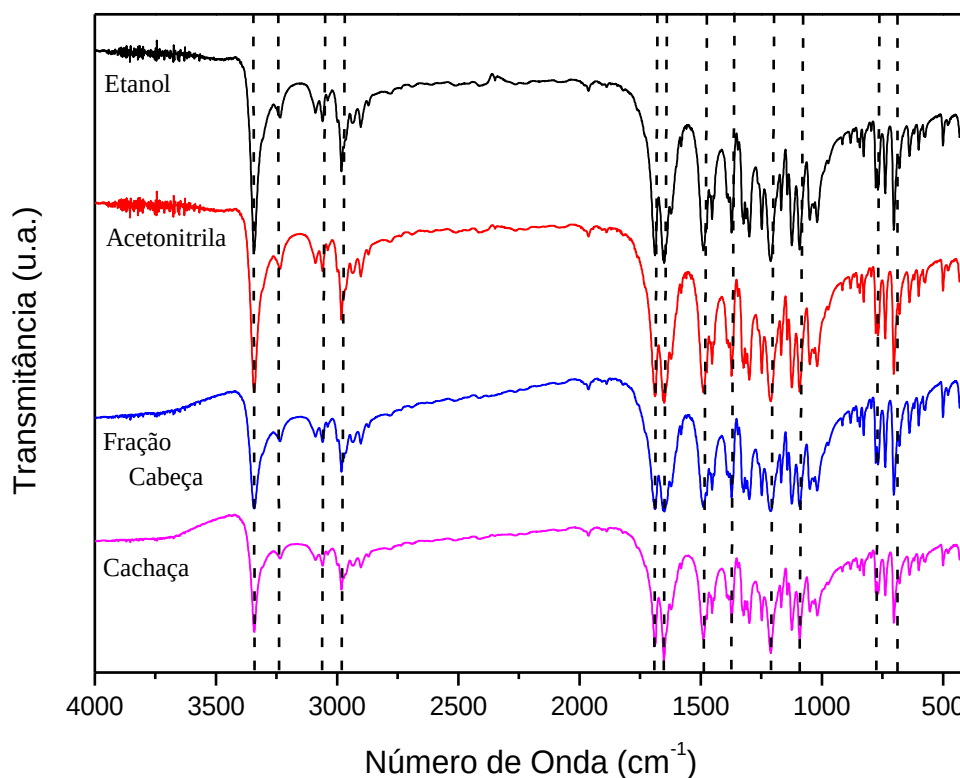


Fonte: Do Autor, 2024.

No espectro apresentado na Figura 36, observa-se a ligação N-H de uma amina secundária representada pelos picos 3336 cm⁻¹ e 3232 cm⁻¹. O pico 2983 cm⁻¹ corresponde às ligações C-H sp³ presentes no composto e o pico 3065 cm⁻¹ às ligações C-H sp² presente no anel aromático. E os números de onda 1482 cm⁻¹ é referente ao grupo metileno (CH₂) e 1374 cm⁻¹ ao grupo metila (CH₃). O estiramento em 1687 cm⁻¹ é referente a ligação C=O do éster e em 1451 cm⁻¹ referente a ligação C=C do anel aromático. O pico em torno de 1091 cm⁻¹ se refere às ligações C-N. E por fim, os picos 763 cm⁻¹ e 698 cm⁻¹ correspondem às ligações no anel aromático monossustituído. Dados semelhantes foram encontrados para o 1,4 – DHP na

literatura, sendo os valores descritos em WANG et al., 2011.

Figura 37- Espectro de FTIR obtido para a 1,4 – DHP – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e fração coração (cachaça)



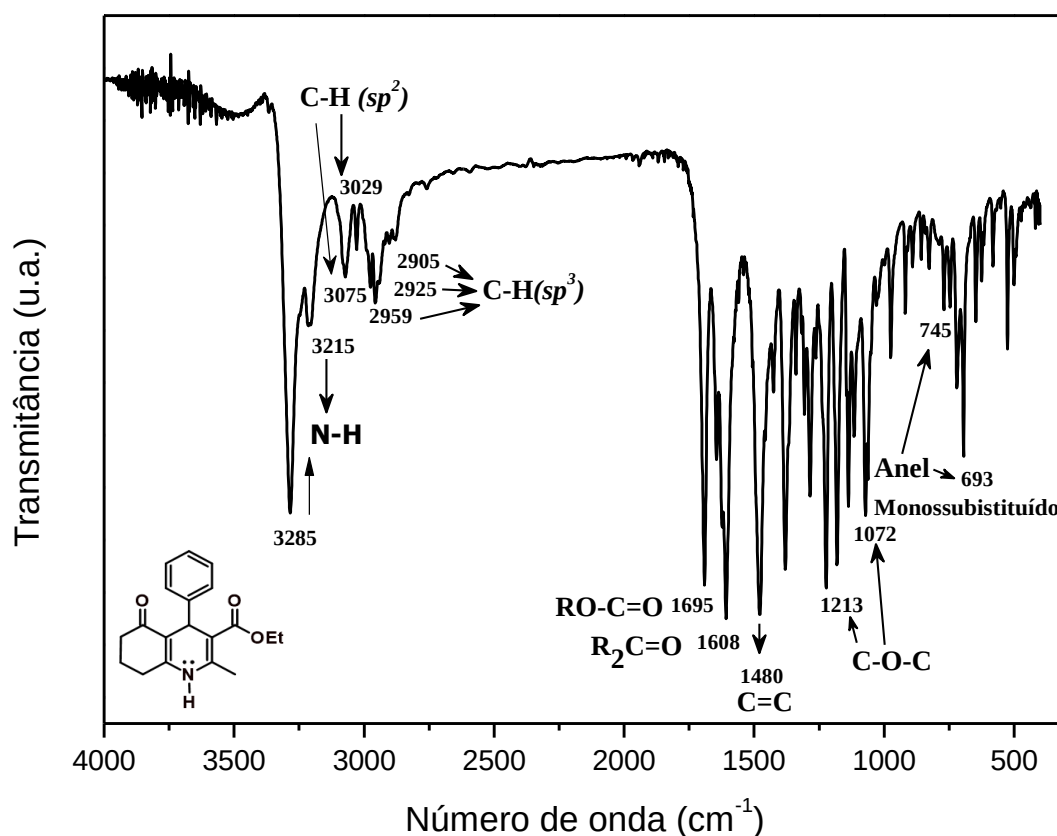
Fonte: Do autor, 2024.

Os espectros obtidos para etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e com a cachaça são idênticos, o que significa que todas as sínteses geraram o mesmo produto. Os picos observados nos espectros são coerentes com os grupos funcionais presentes no composto sintetizado (amida, éster, anel aromático, anel monossustituído e ligação dupla contendo três grupos substituintes), o que sugere que as sínteses de fato foram capazes de produzir a molécula desejada.

5.3.3 Caracterização por FTIR da síntese de Hexaidroquinolina.

As caracterizações pela técnica de infravermelho com transformada de Fourier apresentaram o seguinte espectro descrito pela figura 38.

Figura 38- Espectro de FTIR obtido para a HQ – solvente etanol.



Fonte: Do Autor, 2024.

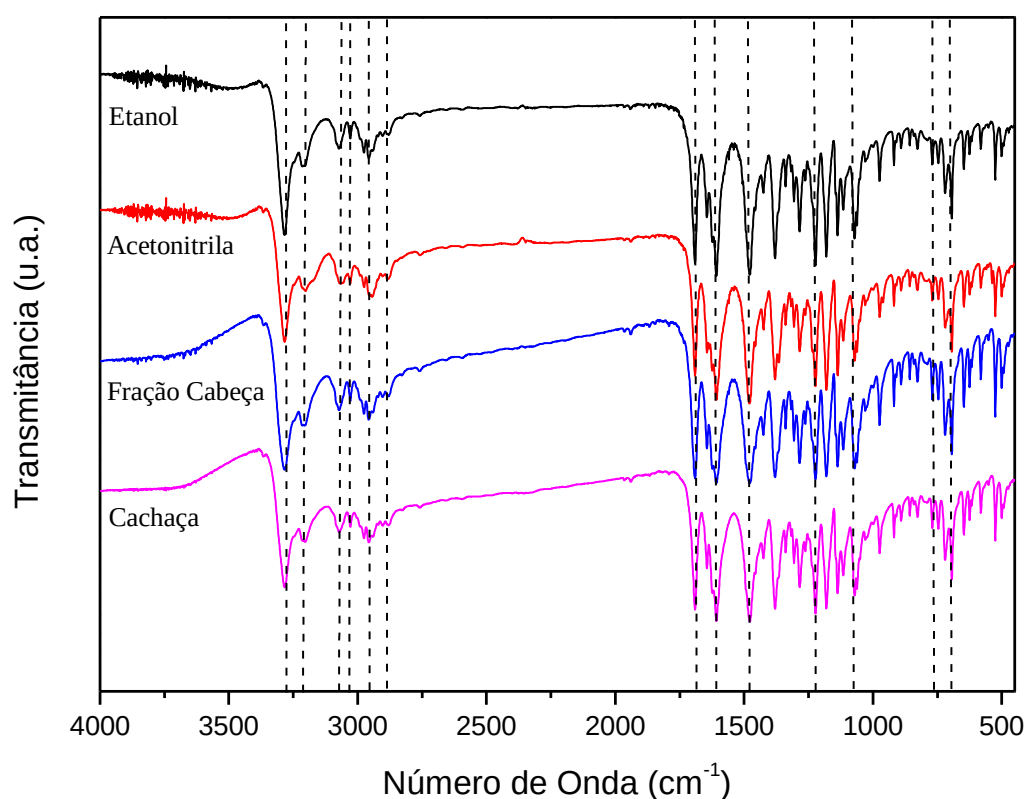
O FTIR para o composto de hexaidroquinolina apresentado na Figura 38, comprova a existência dos grupos funcionais característicos das moléculas de hexaidroquinolinas. Um duplete de intensidade média em 3285 cm^{-1} e 3215 cm^{-1} referente a banda de estiramento da ligação N-H de uma amina. Duas bandas características de estiramentos de ligações C-H de aromáticos (Csp^2) são encontradas em 3075 cm^{-1} e 3029 cm^{-1} . Bandas que se referem a estiramentos de C-H para Csp^3 são encontrados em 2959 cm^{-1} , 2925 cm^{-1} e 2905 cm^{-1} . Uma banda referente ao estiramento da ligação C=O de cetona se encontra em 1608 cm^{-1} e uma banda de estiramento da ligação C=O de éster está presente em 1691 cm^{-1} .

Em 1476 cm^{-1} têm-se uma banda referente ao estiramento da ligação C=C do anel

aromático, em 1223 cm^{-1} e 1071 cm^{-1} têm-se bandas referentes ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C do éster. A porção aromática é observada pela presença de várias bandas significativas, como 745 cm^{-1} e 693 cm^{-1} que indicam que esse anel é monossustituído. Esses dados estão de acordo com os dados presentes na literatura (ZAHEDI et al., 2020).

Os produtos contendo solventes diferentes, também passou por análise FTIR e seus espectros apresentaram semelhança nos picos característicos da molécula hexahidroquinolina.

Figura 39- Espectro de FTIR obtido para a HQ – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e fração coração (cachaça).



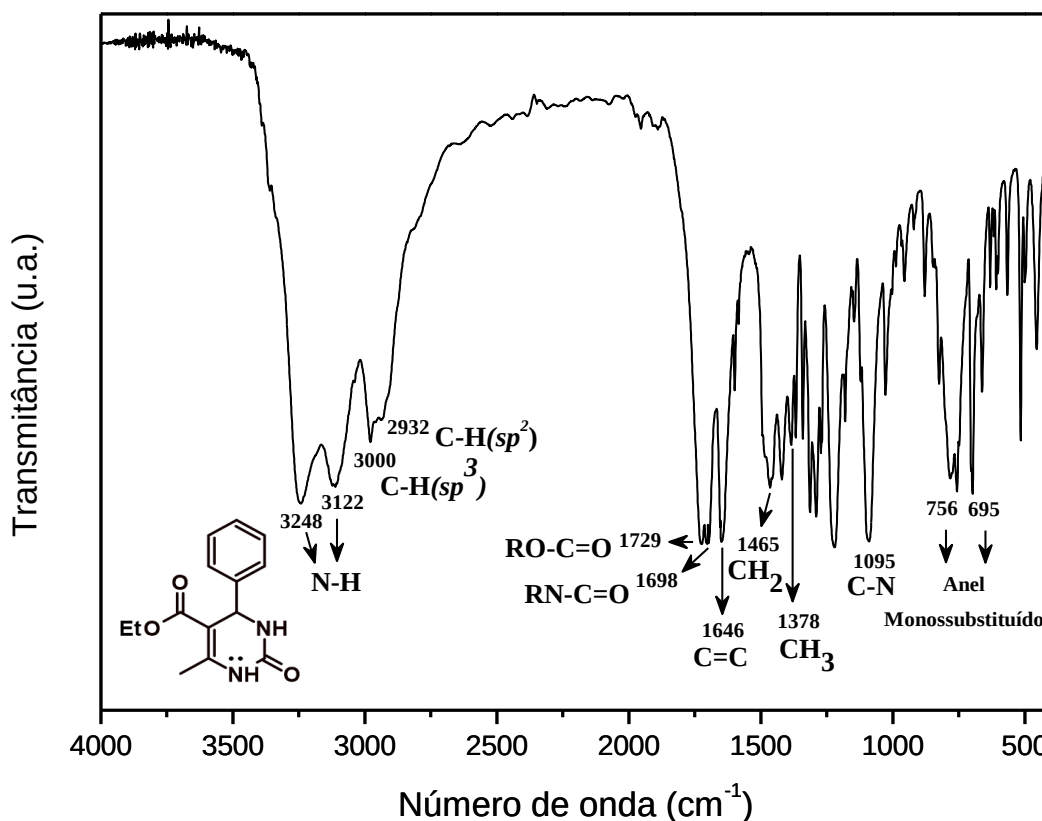
Fonte: Do autor, 2024

Seus espectros apresentaram semelhança nos picos característicos da molécula hexaidroquinolina, isso implica que todas as sínteses resultaram no mesmo produto. Os picos observados nos espectros correspondem aos grupos funcionais presentes no composto sintetizado (amina, éster, anel aromático, anel monossustituído, cetona e grupos substituintes), sugerindo que as sínteses foram bem-sucedidas na produção da molécula desejada.

5.3.4 Caracterização por FTIR da síntese de Diidropirimidinona.

As caracterizações pela técnica de infravermelho com transformada de Fourier apresentaram o seguinte espectro descrito pela figura 40.

Figura 40- Espectro de FTIR obtido para a DHPM – solvente etanol.

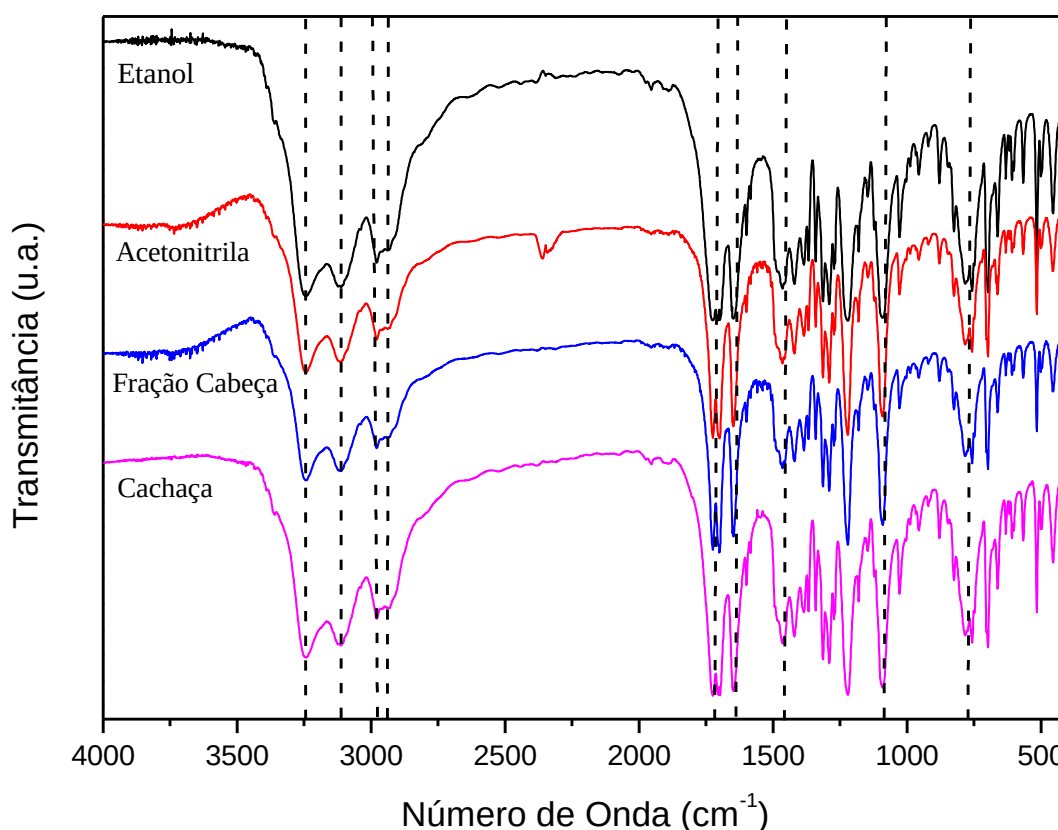


Fonte: Do autor, 2024.

No espectro acima, o pico dubleto de 3248 cm^{-1} e 3122 cm^{-1} corresponde às ligações N-H de uma amina e o pico entre 3000 e 2900 cm^{-1} corresponde às ligações C-H dos grupos alcano e alceno presentes no composto. Já o pico em torno de 1729 cm^{-1} é referente às ligações C=O do éster e em 1698 cm^{-1} da amida, os picos em 1646 cm^{-1} correspondem à ligação C=C do anel aromático. Os picos em 1378 cm^{-1} e 1465 cm^{-1} se referem aos grupos CH₃ e CH₂, respectivamente, o pico em torno de 1100 cm^{-1} se refere às ligações C-N e os picos entre 756 cm^{-1} e 695 cm^{-1} correspondem às ligações no anel aromático monossustituído. Dados semelhantes foram encontrados para o DHPM na literatura (BHAT et al.,2019).

Os espectros referentes aos demais solventes diferentes, também passou por análise FTIR e seus espectros demonstram semelhança nos picos característicos da molécula hexahidroquinolina, como podemos verificar na Figura 41.

Figura 41- Espectro de FTIR obtido para a DHPM – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e fração coração (cachaça).



Fonte: Do autor, 2024.

Novamente os espectros obtidos para etanol, acetonitrila, a fração da cabeça da cachaça e a própria cachaça são todos idênticos, gerando o mesmo produto. Os picos observados nos espectros correspondem aos grupos funcionais presentes no composto sintetizado, como a amida, o éster, o anel aromático, o anel monossustituído e grupos substituintes. Esses resultados sugerem que as sínteses foram capazes de produzir efetivamente a molécula 3,4-DHPM.

5.3.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica fundamental em estudos térmicos, parte da análise da quantidade de energia fornecida a uma substância em comparação a um material de referência, em função da temperatura. O princípio básico da DSC envolve a medição das diferenças de fluxo de calor entre a amostra e um material de referência inerte, enquanto ambos são submetidos a um programa controlado de temperatura (GILL et al., 2010).

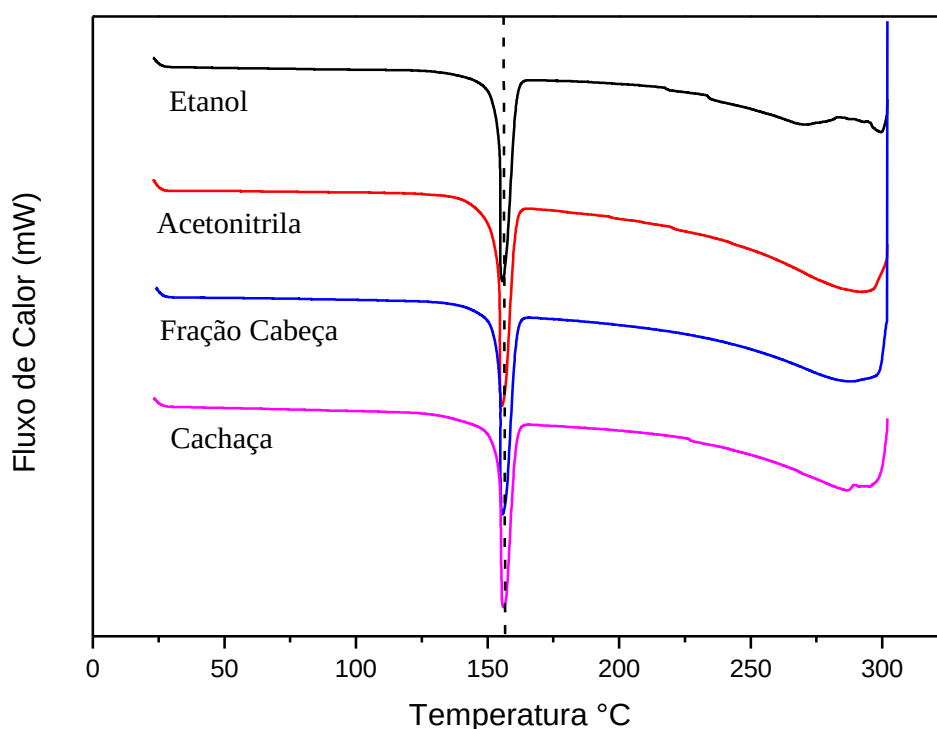
Durante o experimento, a amostra e o material de referência são aquecidos ou resfriados a uma taxa constante. A DSC detecta qualquer diferença no fluxo de calor entre a amostra e o material de referência, que é então registrada como uma curva DSC. Essa curva possui o eixo X representando a temperatura (ou tempo) e o eixo Y a diferença de fluxo de calor (normalmente em miliwatts). As variações no fluxo de calor indicam a ocorrência de processos endotérmicos (absorção de calor) ou exotérmicos (liberação de calor) na amostra, resultando em picos característicos na curva (GAISFORD et al. 2019).

O material de referência utilizado na DSC é tipicamente inerte, ou seja, não apresenta transições na faixa de temperatura do experimento, servindo como uma linha de base para as medições. Qualquer diferença observada no fluxo de calor entre a amostra e o material de referência é atribuída às transições ou reações ocorrendo na amostra. A DSC é uma técnica altamente sensível, capaz de detectar pequenas mudanças de entalpia, permitindo a identificação de transições térmicas sutis e reações químicas. Por exemplo, a determinação do ponto de fusão de uma substância é uma aplicação comum da DSC, na qual a técnica mede a entalpia de fusão enquanto a substância passa do estado sólido para o líquido (BABAE, 2018).

Assim, pureza de um material pode ser avaliada de maneira eficaz utilizando a técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC). Pois, substâncias que apresentam transições de fase bem definidas, como a fusão, são consideradas materiais puros caracterizado por uma faixa de fusão estreita e uma transição térmica nítida. A presença de impurezas, no entanto, causa uma depressão no ponto de fusão, resultando em uma faixa de fusão mais ampla. Essa alteração ocorre porque as impurezas perturbam a regularidade das interações cristalinas, facilitando a fusão em temperaturas mais baixas e distribuindo o processo ao longo de uma faixa maior de temperaturas (GAISFORD et al. 2019).

Sendo assim, ao analisar os espectros da DSC, foi importante interpretar os valores dos pontos de fusão, identificando a temperatura em que ocorrem picos endotérmicos (absorção de calor). E observar se o ponto de fusão será nítido e bem definido, caracterizando um material puro.

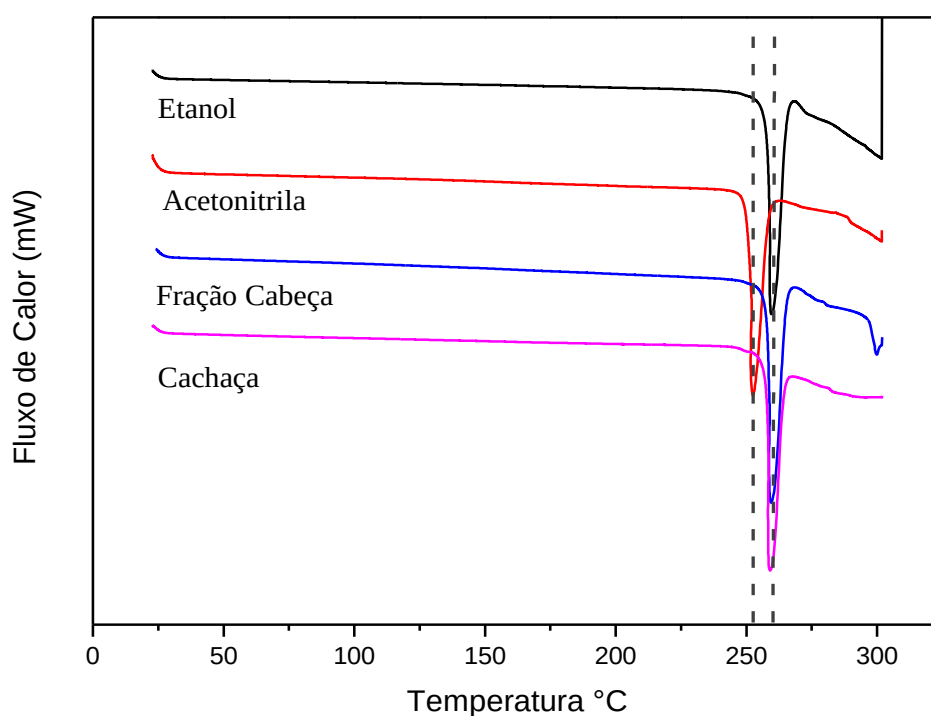
Figura 42- Espectro de DSC para a molécula de 1,4-DHP – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça.



Fonte: Do autor, 2024.

Para a curva de transição térmica da molécula de 1,4-DHP (Figuras 42) tem-se um sinal endotérmico em formato agudo, na temperatura de 156,03 °C para todos os solventes utilizados em síntese, e o espectro apresenta um sinal estreito referente ao seu ponto de fusão. Esse valor está de acordo com a literatura, pois, BARALDI et al., 2014, obtiveram a temperatura de fusão desse composto entre 156 -158 °C. Ademias, é possível observar que o material sintetizado, apresentam um único pico acentuado referente ao ponto de fusão, demonstrando que o mesmo composto (1,4-DHP) foi sintetizado e apresenta característica pura e/ou com pouca contaminação.

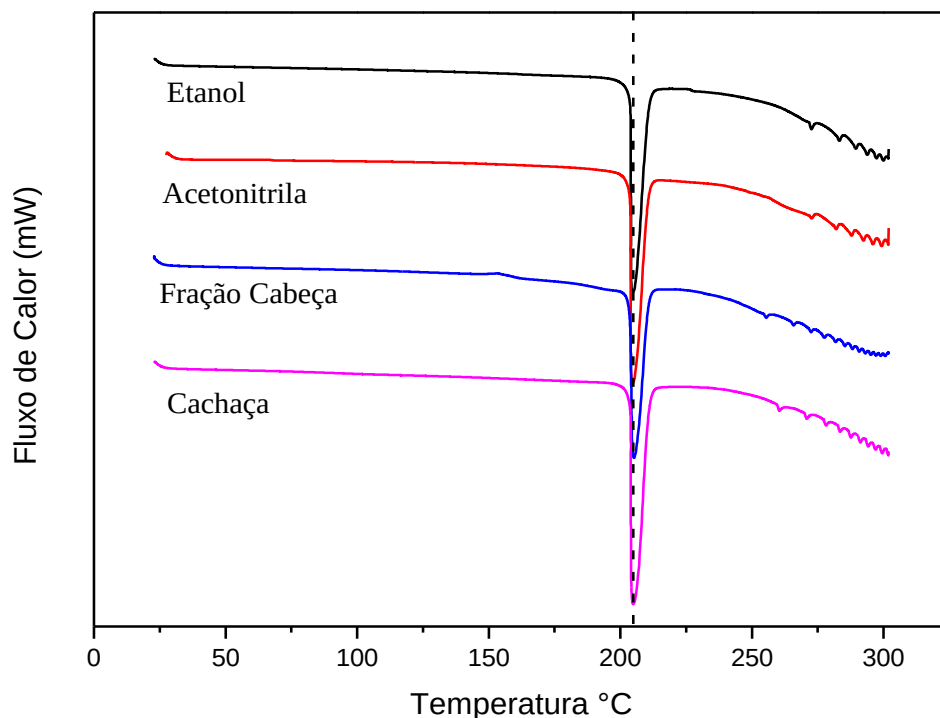
Figura 43- Espectro de DSC para a molécula de hexaidroquinolina – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e cachaça.



Fonte: Do autor, 2024.

Foi observado no espectro da DSC para a molécula HQ, a presença de dois picos endotérmicos, um em 260,17 °C referente aos solventes etanol, fração cabeça de cachaça e cachaça e outro em 252,50 °C referente ao solvente acetonitrila. Na literatura, Goli-Joloda et al., (2016), relata valores semelhantes para este composto. Sendo assim, os distintos valores endotérmicos encontrados não comprometem a obtenção da molécula desejada (HQ), pois a proximidade dos pontos de fusão sugere que as moléculas não apresentam estruturas diferentes, mas sim similaridade, indicando que o mesmo produto foi formado. A acetonitrila, neste caso, pode não ter permitido que a molécula formasse uma estrutura cristalina estável, o que resultou na diminuição do ponto de fusão. Também foi possível observar pico agudo dos solventes, com uma simetria que indica a pureza do composto HQ e a homogeneidade do processo de fusão.

Figura 44- Espectro de DSC para a molécula de 3,4-DHPM – solvente etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e cachaça.



Fonte: Do autor, 2024.

Para a curva de transição térmica da molécula de 3,4-DHPM (Figura 44), observa-se um sinal endotérmico acentuado, com formato agudo, na temperatura de 204,54 °C em todos os solventes utilizados na síntese. Esse valor está em conformidade com a literatura, pois, segundo ALI et al., 2020, a temperatura de fusão desse composto 204°C. Além disso, nota-se que o material sintetizado apresenta um único pico pronunciado referente ao ponto de fusão, indicando que o composto sintetizado possui alta pureza e/ou baixa contaminação.

5.3.6 Espectros de Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C (RMN)

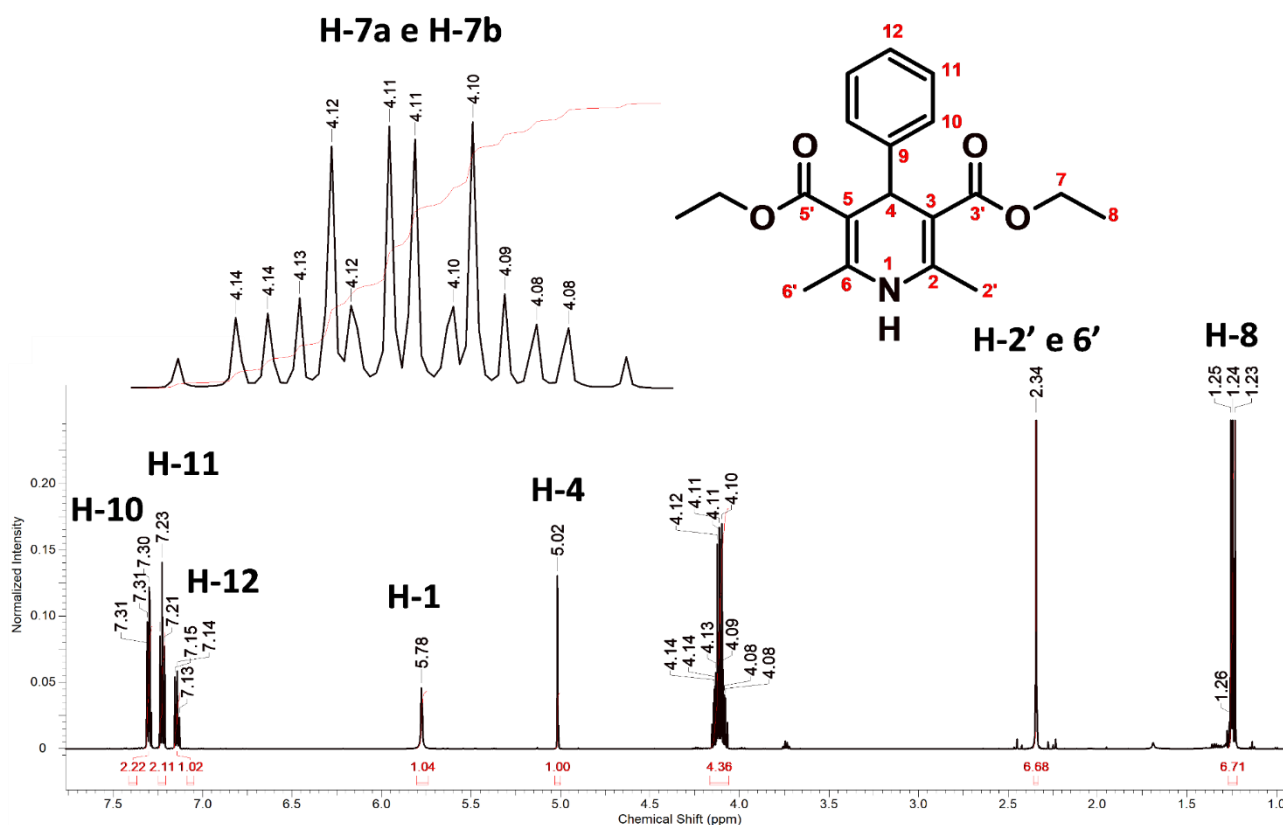
Para se realizar a descrição adequada da caracterização de tais compostos, numerou-se partindo do número 1 o nitrogênio do anel adjacente ao grupo metila do anel diidropirimidinônico. A numeração segue para a direita no sistema cíclico, englobando também o carbono da metila conectada ao anel. O grupamento etila conectado ao éster foi numerado em seguida e por último o anel aromático ligado ao carbono 4 do anel

heterocíclico.

5.3.7 Dados espectroscópicos do composto 1,4-Diidropiridina.

Por meio da análise dos sinais de ressonância magnética nuclear (RMN) e seus respectivos deslocamentos químicos (Figura 45), pode-se verificar a presença de um singlete a δ_H 5,02 ppm (H4, 1H, s). Este sinal integra para apenas um átomo de hidrogênio, sendo compatível com o deslocamento químico associado ao carbono 4 do sistema 1,4-diidropiridínico. Adicionalmente, é possível identificar um singlete a δ_H 2,34 ppm (H6' e H2', 6H, s), integrando para três átomos de hidrogênio, característicos do grupo metila -CH₃.

Figura 45- Espectro de RMN ¹H, 600 mHZ, realizado em CDCl₃ para 1,4-DHP.



Fonte: Do autor, 2024.

Os hidrogênios ligados a um nitrogênio amina apresentam deslocamentos químicos extremamente variáveis, tem-se sinal levemente desblindados pela presença do átomo de

nitrogênio eletronegativo aparecendo em uma faixa ampla, 0,5-4,0 ppm, como é neste caso.

Um singlete a δ_H 5,78 ppm (H1, 1H, s) é observado, devido à ressonância entre o par de elétrons não compartilhados no nitrogênio com a ligação π do sistema 1,4-diidropiridínico.

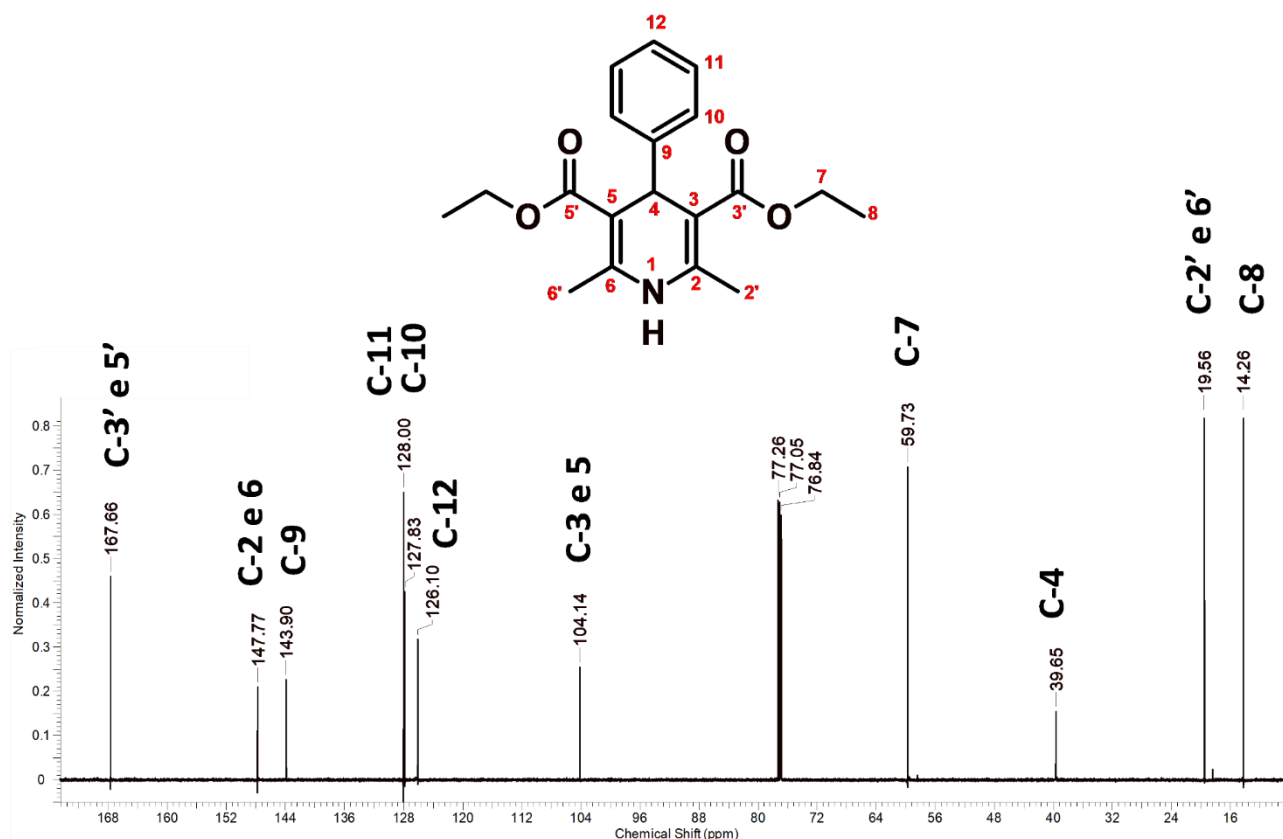
Na região de olefínicos e aromáticos, com sinais entre δ_H 7,23 - 7,13 ppm, os hidrogênios integram para cinco átomos, indicando um anel aromático monossustituído (H10, H11, H12, H13, H14, 5H, m), essa área é mais desblindada devido à anisotropia diamagnética dos elétrons π do anel aromático.

Na região alifática, observa-se um tripleto a δ_H 1,24 ppm (H8, 6H, $^3J = 7,2$ Hz) evidenciando a presença do grupo metila $-CH_3$, e a quantidade de hidrogênios integrados evidencia a simetria da molécula.

Para o H7, observa-se um fenômeno incomum na espectroscopia, onde cada hidrogênio ligado ao carbono 7 origina um duplo quadrupletos. Esses dois duplos quadrupletos apresentam uma sobreposição significativa, o que resulta em um padrão de sinais bastante complexo e distinto. Esse comportamento ocorre devido ao acoplamento dos hidrogênios com outros prótons do sistema, gerando múltiplas interações que se refletem na forma dos sinais observados. Como resultado, identifica-se a presença de multipletos na região de δ_H 4,11 ppm, correspondendo aos prótons H7a e H7b, com um total de 4 hidrogênios. Essa sobreposição e complexidade nos sinais são indicativos das interações específicas e acoplamentos no entorno do carbono 7, evidenciando a riqueza de detalhes que a espectroscopia por ressonância magnética nuclear pode revelar sobre a estrutura molecular. Os hidrogênios ligados no carbono 7 geralmente apresentam o mesmo valor de deslocamento químico, isso por que, o número de prótons no átomo de carbono são magneticamente equivalente e seria esperado um quarteto, seguindo a origem da separação spin-spin, conhecida como regra do $n+1$, onde cada tipo de próton “sente” o número de prótons não equivalentes e seu pico de ressonância é dividido em componentes vizinhos. Ou seja, prótons equivalentes se comportam como um grupo, porém os átomos apenas se acoplam com no máximo de 3 ligações de distâncias.

De modo incomum, os hidrogênios ligados ao carbono 7 e 7' não estão em um estado equivalente e os picos de ambas ressonâncias se sobrepuseram, apresentando um duplo quadrupletos. Para confirmar a atribuição dos sinais, estes foram comparados com os valores mencionados na literatura (JETTI et al., 2015).

Figura 46- Espectro de RMN ^{13}C , 600mHZ, realizado em CDCl_3 para 1,4-DHP.



Fonte: Do autor, 2024.

Além da confirmação dos hidrogênios presentes no composto (Figura 46), conforme demonstrado acima, foi verificado o RMN de ^{13}C , em que foi observado a presença de 19 átomos. Os carbonos saturados (metílicos, metilênicos e metínicos) possuem δ_{C} entre 14,26 e 59,73 ppm, sendo $\delta_{\text{C-7}}$ 59,73 ppm, $\delta_{\text{C-4}}$ 39,65 ppm, $\delta_{\text{C-2'}/6'}$ 19,56 ppm, $\delta_{\text{C-8}}$ 14,26 ppm. O carbono 3' e 5', carbono de carbonila apresenta δ_{C} 167,66 ppm, pois esse carbono está ligado diretamente a um átomo eletronegativo, o que o deixa muito desblindado, como consequência, seu valor de deslocamento químico é maior. No caso dos carbonos saturados temos dois picos, pois C3 e C5 são equivalentes com deslocamento químico em δ_{C} 104,14 ppm e C2 e C6 em δ_{C} 147,77 ppm, sendo mais desblindados devido à anisotropia magnética das ligações π nesses carbonos. Os carbonos aromáticos possuem δ_{C} entre 126,10 e 143,90 ppm, sendo um pico fraco em δ_{C} 143,90 ppm referente ao carbono sem prótons ligados, dois picos maiores para os carbonos duplicados orto e meta em δ_{C} 127,83 e 128,0 ppm, e um pico de tamanho

médio para o carbono para δ_C 126,10 ppm. Para confirmar a atribuição dos sinais, estes foram comparados com os valores mencionados na literatura (JETTI et al., 2015).

Tabela 5- Deslocamentos químicos (δ), multiplicidade dos sinais e a constante de acoplamento (J) obtidos a partir de espectros de RMN de 1H e RMN de ^{13}C experimental (600 MHz, $CDCl_3$) e RMN de 1H e RMN de ^{13}C encontrado na literatura (250 MHz, $CDCl_3$) para 1,4-Diidropiridina.

Posição	Experimental 1H δ_H - ppm	Experimental ^{13}C δ_C - ppm	(JETTI et al., 2015) 1H δ_H - ppm	(JETTI et al., 2015) ^{13}C δ_C - ppm
1	5,78 (s, 1H)	-	5.71 (s, 1H)	-
2 – 6	-	147,77	-	145.4
2' – 6'	2,34 (s, 6H, $^3J= 7,2$ Hz)		2.36 (s, 6H)	19.5
3 – 5	-	104,10	-	104.2
3' – 5'	-	167,66	-	167.6
4	5,02 (s, 1H)	39,65	5.01 (s, 1H)	39.6
7	4,11 ($^3J= 7,2$ Hz)	59,73	4.11 (q, $^3J=7.1$, 4H)	59.7
8	1,24 (t, 6H, $^3J= 7,2$ Hz)	14,26	1.24 (t, $^3J=7.1$, 6H)	14.2
9	-	143,90	-	143.8
10-12	7,23 (m, 5H)	127,83; 128,0; 120,10	7.32-7.14 (m, 5H)	135,6; 128,4; 127,9

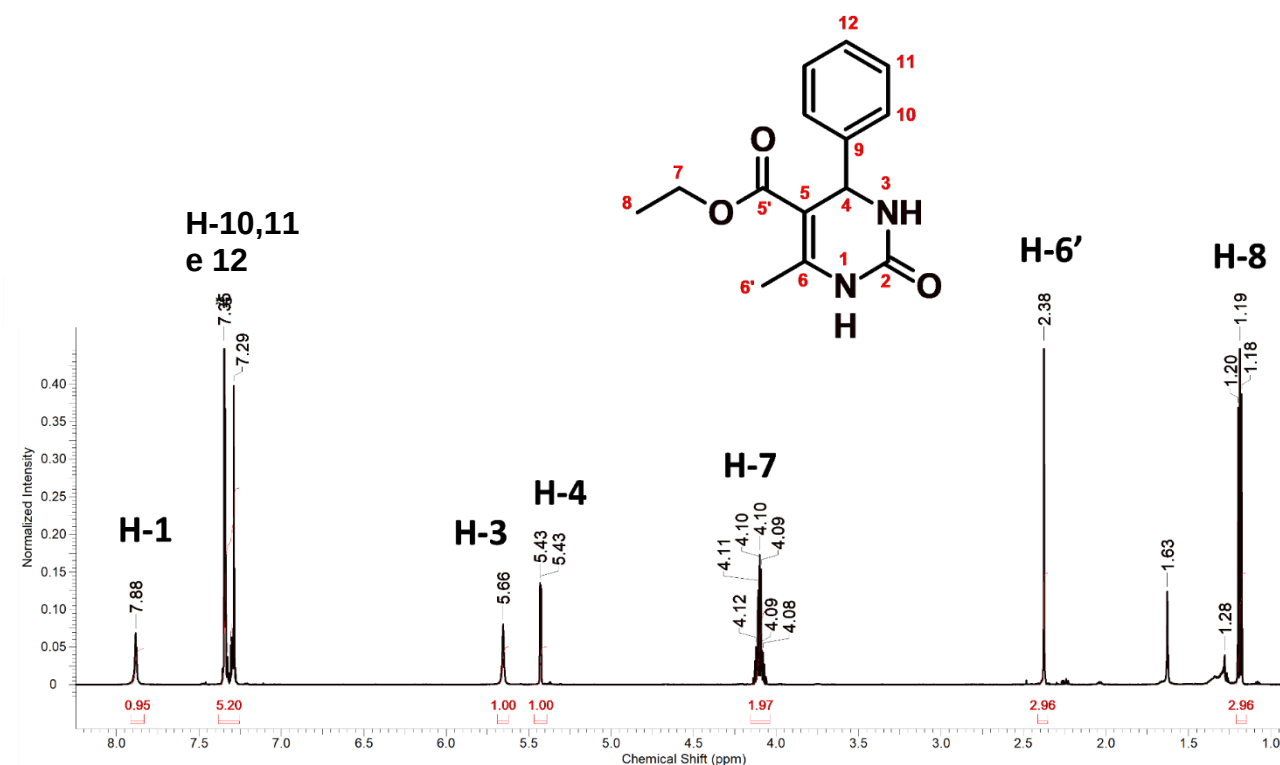
Fonte: Do autor, 2024.

5.3.8 Dados espectroscópicos do composto Diidropirimidinona.

Tendo obtido o espectro de RMN de 1H para o produto da síntese de Biginelli (Figura 47), onde é possível observar a presença de multipletos na região de olefínicos e aromáticos, sendo essa área muito mais desblindada devido à anisotropia diamagnética dos elétrons π do anel benzênico. Os presentes sinais integram para cinco átomos de hidrogênio, indicando um anel aromático com substituição única (H10, H11, H12, H13, H14, 5H, m). A natureza dos

sinais relacionados aos hidrogênios não pôde ser determinada, pois são sinais de segunda ordem. Portanto, a única forma de confirmar a presença desses cinco átomos de hidrogênio no anel aromático foi através da integração dos sinais e de seus respectivos deslocamentos químicos, compatíveis com o valor esperado para hidrogênios sujeitos à anisotropia magnética de anéis benzênicos.

Figura 47- Espectro de RMN ^1H , 600mHZ, realizado em CDCl_3 para 3,4-DHPM.



Fonte: Do autor, 2024.

É possível identificar a presença de um singlete em δ_H 5,43 ppm (H4, 1H, s), este integra para um átomo de hidrogênio adequado ao deslocamento químico associado ao carbono 4 do sistema diidropirimidinônico. Esse hidrogênio, apesar de estar ligado a um carbono terciário, apresenta maior deslocamento químico devido 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 δ_H 2,38 ppm (H6', 3H, s), este sinal integra para três átomos de hidrogênio, característicos do grupo metila $-\text{CH}_3$. Na região alifática um tripleto em δ_H 1,19 ppm (H8, 3H), evidência a presença do grupo metila $-\text{CH}_3$. Sendo observado também que o

deslocamento químico de H8 é compatível com a conexão direta a um éster. O mesmo fenômeno descrito para o H7 do composto 1,4-DHP ocorre com DHPM, hidrogênios que deveriam responder a um mesmo valor de deslocamento químico porque o número de prótons no átomo de carbono é magneticamente equivalente, se tornam prótons não equivalentes. Um duplo quadrupeto pode ser observado para o H7, δ_H 4,10 ppm (2H, $^3J=7,2$ Hz).

Hidrogênios ligados a um nitrogênio de amida apresentam deslocamentos químicos variáveis, pois seus valores são influenciados por fatores como temperatura, concentração e o tipo de solvente utilizado. Nesse contexto, observamos um singlete em δ_H 7,88 ppm (H1, 1H, s), que é mais desblindado. Essa desblindagem ocorre devido à ressonância envolvendo o par de elétrons não compartilhados do nitrogênio, o grupo carbonila adjacente e a ressonância com a ligação π do sistema 3,4-diidropirimidínico. Esse padrão ressonante cria uma maior exposição do hidrogênio à influência do campo magnético aplicado, resultando no deslocamento químico observado.

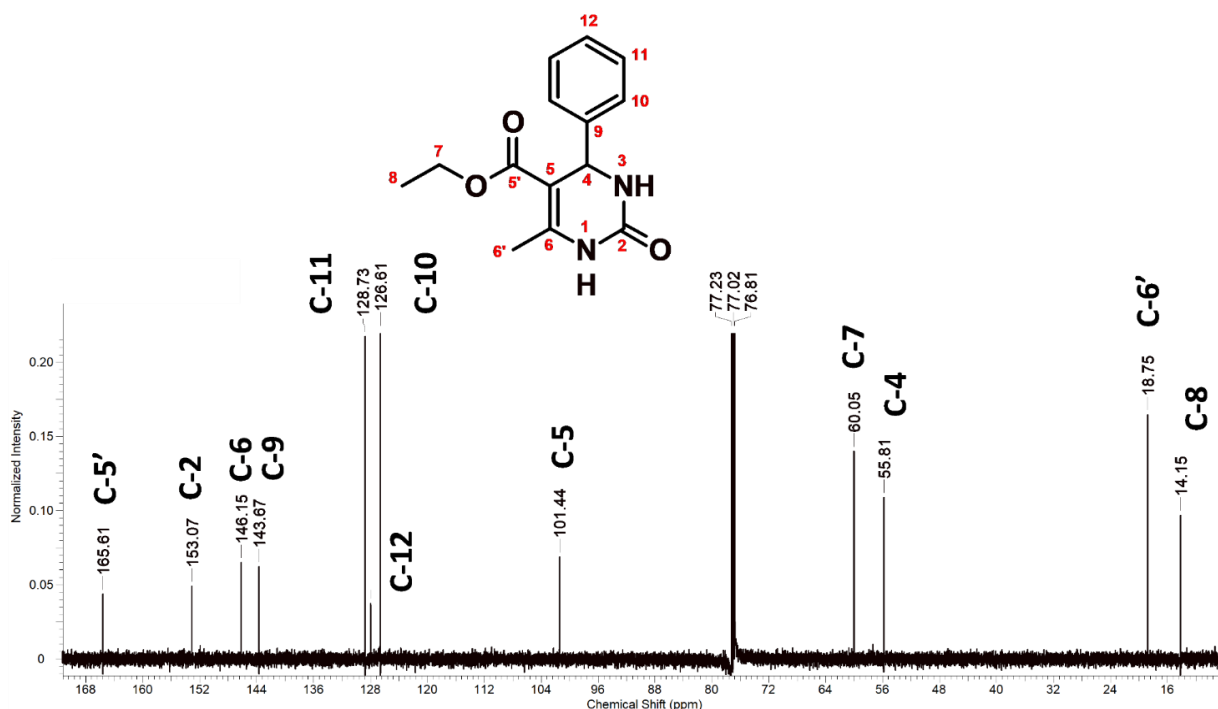
Além disso, há um singlete em δ_H 5,66 ppm (H3, 1H, s), que corresponde a um hidrogênio amida que se encontra um pouco mais blindado do que o H1. Esse efeito de blindagem é atribuído à ressonância que, neste caso, envolve principalmente o par de elétrons não compartilhados do nitrogênio interagindo com o grupo carbonílico. A diferença nos deslocamentos químicos entre H1 e H3 é explicada pela variação na extensão das interações ressonantes, sendo que H1 é afetado por uma ressonância mais complexa, envolvendo também o sistema π , enquanto H3 se limita à interação direta entre o nitrogênio e o grupo carbonila. Essas variações nos deslocamentos químicos refletem as sutilezas estruturais e eletrônicas dos grupos amida no sistema estudado, demonstrando como pequenas mudanças no ambiente molecular podem afetar significativamente os valores de ressonância observados. Para confirmar a atribuição dos sinais, eles foram comparados com os valores mencionados na literatura (BEN MOUSSA et al., 2020).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 48), observam-se 14 átomos de carbono. Na faixa de 14,15 - 60,05 ppm, corresponde aos carbonos metilênicos e metínicos. O sinal δ_{C-8} 14,15 ppm e $\delta_{C-6'}$ 18,75 ppm, foram atribuídos a esses carbonos, pois são carbonos metílicos, mais blindado, isso significa que o seu deslocamento é o menor. O carbono C4 tem ressonância em δ_C 55,81 ppm, compatível com o valor esperado para este carbono metínico. δ_{C-7} 60,05 ppm é levemente mais desblindado que o H8 devido ao efeito do oxigênio sobre esse átomo, como o oxigênio é um átomo eletronegativo exerce influência, desblindando os átomos próximos.

Os sinais referentes à carbonila são $\delta_{C-5'}$ 165,61 ppm e δ_{C-2} 153,07 ppm, estes sinais

possuem os maiores valores em deslocamentos químicos devido a hibridização em sp^2 e ligação de um átomo eletronegativo.

Figura 48- Espectro de RMN ^{13}C , 600mHZ, realizado em $CDCl_3$ para DHPM.



Fonte: Do autor, 2024.

Os sinais com δ_C entre 143,67 – 126,61 ppm referem-se à região dos carbonos aromáticos (C9, C10, C11, C12, C13 e C14). As ligações duplas do anel diidropirimidinônico foram caracterizadas pelos sinais em δ_{C-5} 101,44 ppm e δ_{C-6} 143,67 ppm, tendo o C6 deslocamento químico maior devido a existência da ligação com átomo eletronegativo, nitrogênio e pela anisotropia magnética existente em ligações duplas (sp^2). Para confirmar a atribuição dos sinais, eles foram comparados com os valores mencionados na literatura (BEN MOUSSA et al., 2020).

Tabela 6- Deslocamentos químicos (δ), multiplicidade dos sinais e a constante de acoplamento (J) obtidos a partir de espectros de RMN de 1H e RMN de ^{13}C experimental (600 MHz, $CDCl_3$) e RMN de 1H e RMN de ^{13}C encontrado na literatura (400 MHz, $CDCl_3$) para 3,4-Diidropirimidinona.

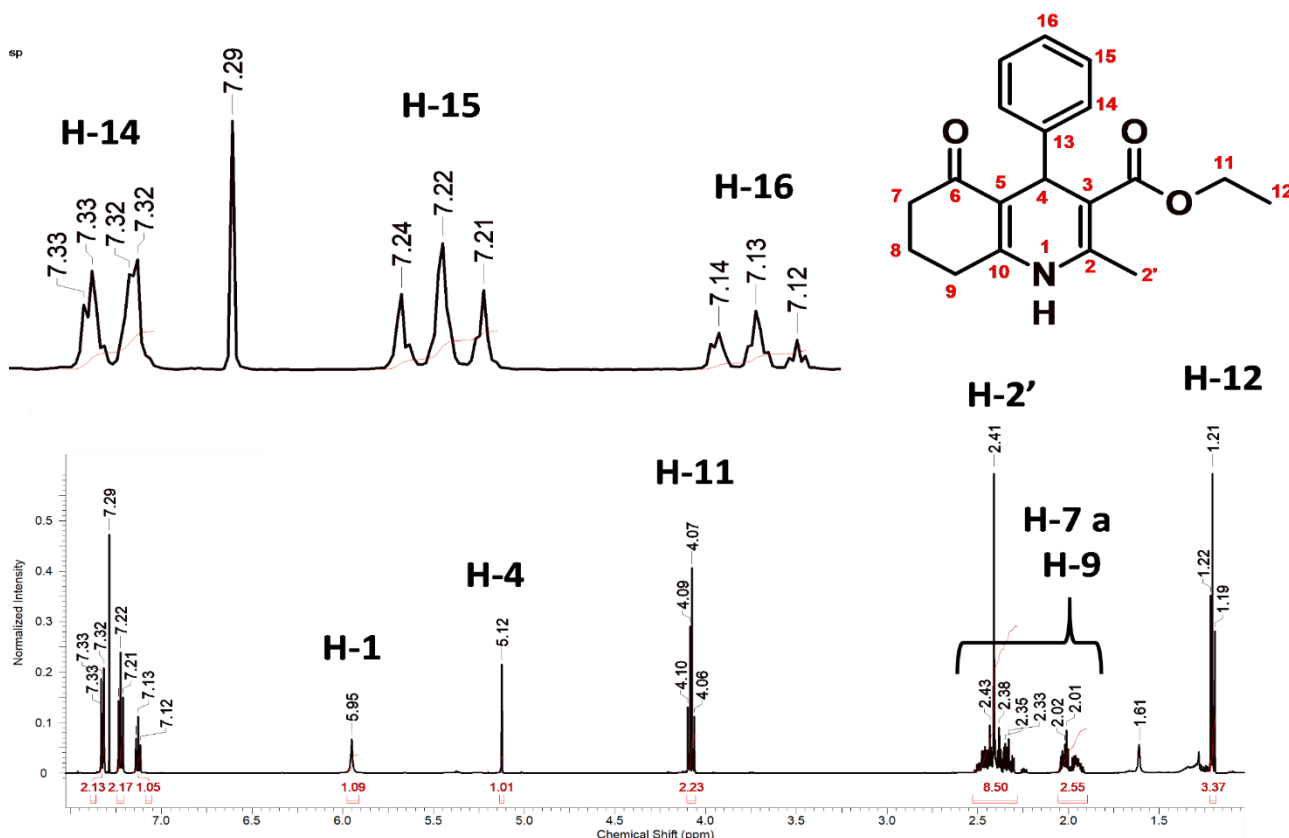
Posição	Experimental ^1H δ_{H} - ppm	Experimental ^{13}C δ_{C} - ppm	(BEN MOUSSA et al., 2020) ^1H δ_{H} - ppm	(BEN MOUSSA et al., 2020) ^{13}C δ_{C} - ppm
1	7,88 (s, 1H)	-	7,64 (s, 1H)	-
3	5,66 (s, 1H)	-	5,52 (s, 1H)	-
5'	-	165,07	-	165,7
2	-	153,07	-	153,4
6	-	146,15	-	146,2
9	-	143,67	-	143,7
10-12	7,29 (m, 5H)	128,78 – 126,61	7,25 (m, 5H)	128,7 – 126,5
5	-	101,44	-	101,3
7	4,10 (3J= 7,2 Hz, 2H)	60,05	4,01 (q, , 3J= 7,2 Hz, 2H)	60,0
4	5,43 (s, 1H)	55,81	5,33 (s, 1H)	55,6
6'	2,28 (s, 3H)	18,75	2,28 (s, 3H)	18,7
8	1,19 (t, 3J= 7,2 Hz, 3H)	14,15	1,06 (t, 7,2 Hz, 3H)	14,1

Fonte: Do autor, 2024.

5.3.9 Dados espectroscópicos do composto Hexaidroquinolina.

A análise do espectro de RMN de ^1H (figura 52) revela, na região alifática, um quarteto em δ_{H} 4,09 ppm (H11, 2H, 3J= 7,2 Hz) e um triplete em δ_{H} 1,21 ppm (H12, 3H, 3J= 7,2 Hz), ambos com a mesma constante de acoplamento, confirmando a presença de um grupo etila ligado à cadeia lateral do éster na estrutura. Na região ligeiramente desblindada do espectro, observa-se um singuleto em δ_{H} 5,12 ppm (H4, 1H), que integra para apenas um átomo de hidrogênio, compatível com o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao carbono 4 do sistema 1,4-diidropiridínico. A detecção desse sinal é crucial, pois indica que o sistema cíclico contendo o átomo de nitrogênio não está oxidado para sua forma aromática, mas preservado na forma 1,4-diidropiridina.

Figura 49- Espectro de RMN ^1H , 600mHZ, realizado em CDCl_3 para HQ.



Fonte: Do autor, 2024

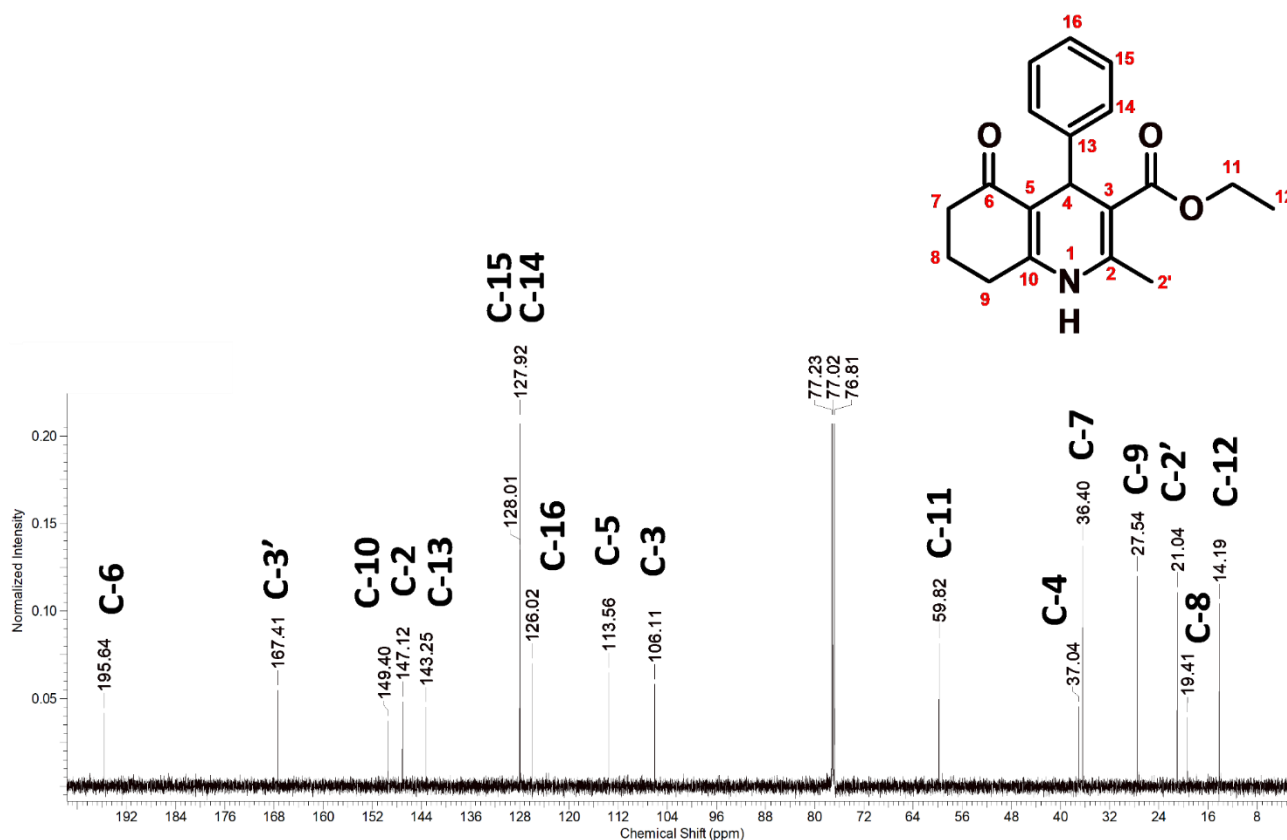
Na região de olefínicos e aromáticos, observa-se a presença de um anel benzênico monossustituído, que possui quatro hidrogênios. É importante destacar que esse anel contém uma simetria e isso influencia nos deslocamentos químicos dos hidrogênios. O H14 está num mesmo ambiente químico que H18, sendo o $\delta_{\text{H-14/18}}$ 7,33 ppm, sendo um duplete com interação para dois tipos de hidrogênios equivalentes. Os sinais H15 e H17 também estão no mesmo ambiente químico, indicando que vão apresentar os mesmos valores de deslocamentos químicos; para esses hidrogênios encontram-se os seguintes valores de $\delta_{\text{H-15/17}}$ 7,24 ppm. O seu sinal se desdobra em um triplete. Observa-se, também, um triplete com $\delta_{\text{H-16}}$ em 7,14 devido a interação a três ligações com H15 e H17.

É possível observar multipletos entre δ_{H} 2,5 e 1,9 ppm, integrando para 6 átomos de hidrogênio, que correspondem aos grupos metilenos $-\text{CH}_2-$ dos carbonos 7, 8 e 9 do sistema

cíclico à esquerda do anel nitrogenado. Foi detectado apenas um singlete em δ_H 2,41 ppm (H2', 3H, s), indicando a presença de um único grupo metila na estrutura, além do grupo metil (H12) já mencionado anteriormente. Além disso, há um singlete em δ_H 5,95 ppm (H1, 1H, s), integrando para 1 átomo de hidrogênio, ligado diretamente ao átomo de nitrogênio na estrutura. Para confirmar a atribuição dos sinais, eles foram comparados com os valores mencionados na literatura (KHABAZZADEH et al., 2010).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 50) identificou a presença de 19 átomos de carbono. Duas ressonâncias de ^{13}C em $\delta_{C-6/3'}$ 195,64 e 167,41 ppm na região desblindada do espectro indicam a presença de carbonilas de cetona e éster, respectivamente, na molécula.

Figura 50- Espectro de RMN ^{13}C , 600mHZ, realizado em $CDCl_3$ para HQ.



Fonte: Do autor, 2024.

A carbonila de éster é mais blindada devido à ressonância com o átomo de oxigênio acoplado à carbonila, o que não ocorre na carbonila de cetona, que sofre apenas o efeito indutivo retirador de elétrons do seu átomo de oxigênio. As ligações duplas do anel 1,4-

diidropiridínico foram caracterizadas pelos sinais em δ_C 149,40 (C10), 147,12 (C2), 113,56 (C5) e 106,11 (C3) ppm.

Já os sinais em δ_C 126,02 (C16), 128,01 (C15 e C17) e 127,92 (C14 e C18) ppm são compatíveis com o anel aromático, seguindo características de um anel benzênico monossustituído. Notados em picos na área do carbono aromático, os carbonos orto e meta são duplicados por simetria. Com frequência, o carbono sem prótons ligados, ipso, tem um pico muito fraco decorrente de um fraco NOE. Além disso, há dois picos maiores para os carbonos duplicados orto e meta, e um pico de tamanho médio para o carbono para. Essas informações estão dispostas na figura 53. Para confirmar a atribuição dos sinais, eles foram comparados com os valores mencionados na literatura (KHABAZZADEH et al., 2010).

Tabela 7- Deslocamentos químicos (δ), multiplicidade dos sinais e a constante de acoplamento (J) obtidos a partir de espectros de RMN de 1H e RMN de ^{13}C experimental (600 MHz, $CDCl_3$) e RMN de 1H e RMN de ^{13}C encontrado na literatura (500 MHz, $CDCl_3$) para Hexaidroquinolina.

Posição	Experimental 1H δ_H - ppm	Experimental ^{13}C δ_C - ppm	(KHABAZZADEH et al., 2010) 1H δ_H - ppm	(KHABAZZADEH et al., 2010) ^{13}C δ_C - ppm
1	5,95 (s, 1H)	-	9,11 (s, 1H)	-
2'	2,41 (s, 3H)	21,04	2,27 (s, 3H)	21,07
2	-	147,12	-	148,7
3'	-	167,41	-	167,8
3	-	106,11	-	104,4
4	5,12 (s, 1H)	37,04	4,89 (s, 1H)	36,6
5	-	113,56	-	111,9
6	-	195,64	-	195,5
7	2,35 (m, 6H)	36,40	1,74 – 2,48 (m, 6H)	36,04
8		19,41		19,1
9		27,54		27,0
10	-	149,40	-	152,3

11	4,07 (q, 2H)	59,82	3,97 (q, J= 6,8 Hz, 2H)	59,9
12	1,21 (t, 3H)	14,19	1,12 (t, J= 6,8 Hz, 3H)	15,0
13	-	143,25	-	145,8
14 - 17	7,12 – 7,33 (m, 5H)	128,01 – 126,02	7,06 – 7,19 (m, 5H)	126,5 – 128,7

Fonte: Do autor, 2024.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As sínteses de Biginelli e Hantzsch utilizando etanol, acetonitrila, fração cabeça de cachaça e cachaça como solventes foram todas bem sucedidas, o que é evidenciado pela presença de precipitado como resultado de todas as reações e pelos resultados obtidos na caracterização por espectroscopia no infravermelho, na análise térmica calorimetria diferencial exploratória e pelos espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

A metodologia de síntese utilizada favoreceu a produção do composto hexaidroquinolina, que apresentou os melhores rendimentos em comparação com 1,4-diidropiridina e 3,4-diidropirimidinona, considerando os rendimentos obtidos tanto com solventes convencionais quanto com solventes alternativos. De modo geral, as sínteses foram realizadas de maneira eficiente por meio de reações multicomponentes, onde a condução da reação em um único recipiente evidenciou princípios da Química Verde, como a prevenção do uso excessivo de solventes, economia atômica com a redução de subprodutos, eficiência energética, catálise, e o uso de matérias-primas renováveis, entre outros aspectos.

Os rendimentos obtidos para as sínteses com solventes alternativos foram superiores aos rendimentos com solventes convencionais, contudo, modificações na metodologia de síntese, tais como uso de outros catalisadores, redução na quantidade de solvente relativa a quantidade de reagentes e alterar a estequiometria molecular dos reagentes, podem melhorar os rendimentos e viabilizar o uso dos solventes alternativos em larga escala. O nitrato de bismuto pentahidratado III ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), se mostrou um catalisador eficaz na síntese com solventes alternativos e convencionais.

Destaca-se que os rendimentos com a fração cabeça de cachaça foram superiores aos rendimentos com o etanol, o que é um resultado bastante promissor, uma vez que a fração cabeça de cachaça é um resíduo da produção de cachaça, que frequentemente é descartado e,

portanto, apresenta um custo bastante inferior ao dos solventes clássicos. Dessa forma, o uso da fração cabeça de cachaça como solvente na síntese de compostos de interesse industrial é vantajoso por razões ambientais e também por razões econômicas, sendo uma alternativa para diversos setores da indústria química.

REFERÊNCIAS

- ABD EL-LATEEF, H. M.; ABDELHAMID, A. A.; KHALAF, M. M.; GOUDA, M. *et al.* "Green Synthesis of Novel Pyridines via One-Pot Multicomponent Reaction and Their Anti-Inflammatory Evaluation". **ACS omega**, v. 8, n. 12, p. 11326-11334, 2023.
- ALI G., et al., "Photo-Oxidation Coupled Kabachnik–Fields and Bigenelli Reactions for Direct Conversion of Benzyl alcohols to α -Aminophosphonates and Dihydropyrimidones". **Acta Chim. Slov**, v. 67, n. 1, p. 195-202, 2020.
- ANASTAS, P.; EGHBALI, N. "Green chemistry- principles and practice". **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 301-312, 2010.
- BABAEI, S. et al. 1,10-Phenanthroline-Based Molten Salt as a Bifunctional Sulfonic Acid Catalyst- Application to the Synthesis of N-Heterocycle Compounds via Anomeric Based Oxidation. **ChemistrySelect**, Hamedan, v. 3, n. 31, p. 8947–8954, ago. 2018.
- BHAT, M. A. et al. "Synthesis and characterization of novel Biginelli dihydropyrimidinone derivatives containing imidazole moiety". **Journal of Chemistry**, v. 2019, 2019.
- BANERJEE, M., P. C. PANJIKAR, D. DAS, S. IYER, A. A. BHOSLE AND A. CHATTERJEE. "Grindstone chemistry- A "green" approach for the synthesis and derivatization of heterocycles." **Tetrahedron**, v. 112, 2022.
- BARALDI P. T., et al., "The accelerated preparation of 1, 4-dihydropyridines using microflow reactors". **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 13, p. 2090-2092, 2014.
- CARDOSO, M. G.; "Produção de Aguardente de Cana", ed. **Editora UFPA- Lavras**, v. 4a, 2020.
- BEN MOUSSA, S.; MEHRI, A.; BADRAOUI, B. Hidroxiapatita de cálcio modificada com magnésio- Um catalisador eficiente e reciclável para a condensação de Biginelli em um único recipiente. **Journal of Molecular Structure**, v. 1200, p. 127111, 2020.
- BOSE, A. K.; PEDNEKAR, S.; GANGULY, S. N.; CHAKRABORTY, G.; MANHAS, M. S. "A simplified green chemistry approach to the Biginelli reaction using Grindstone Chemistry". **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 8351-8353, 2004.
- CIOC, R. C.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. "Multicomponent reactions- Advanced tools for sustainable organic synthesis". **Green Chemistry**, Cambridge, v. 16, n. 6, p. 2958-2975, jan. 2014.
- CONAB (COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO). "Cana-de-Açúcar – Agrícola. Safra 2023/2024). Disponível em- <<https://www.conab.gov.br/info-agro/safras/serie-historica-das-safras/itemlist/category/891-cana-de-acucar-agricola>> Acesso em 21 de junho de 2024.
- COSTANZO, P., M. NARDI AND M. OLIVERIO. "Similarity and competition between Biginelli and Hantzsch reactions- an opportunity for modern medicinal chemistry." **European Journal of Organic Chemistry**, v. 26, p. 3954-3964, 2020.

CUNHA S., MATOS J. S. "Além da Caipirinha- Cachaça como Solvente para Síntese Orgânica e Extração de Pigmento." **Química Nova**, v. 40, p. 1253-1258, 2017.

DUTTA, A. "Fourier Transform Infrared Spectroscopy. Spectroscopic Methods for Nanomaterials Characterization". **Aurangabad**, v. 2, p. 73-93, mai. 2017.

GAISFORD, S., KETT, V., & HAINES, P. (EDS.). Princípios de análise térmica e calorimetria . **Royal Society of Chemistry**. 2019.

GOMES A. T. "Guanilação de tiouréias empregando micro-ondas na síntese de guanidinas e 5-aminotetrazóis catalisada por sais de bismuto". 2016.

NAKHAEI A., et al., "Synthesis of 1, 4-dihydropyridine derivatives using nano-zirconia sulfuric acid as highly efficient recyclable catalyst". **Heterocyclic Letters**, v. 7, n. 1, p. 81-90, 2017.

GOMES, R. N., LIMA P. S., KURIYAMA S. N. AND NETO A. A. F. "Desenvolvimento da química verde no cenário industrial brasileiro". 2018.

GILL, P.; MOGHADAM, T. T.; RANJBAR, B. "Differential Scanning Calorimetry Techniques- Applications in Biology and Nanoscience". **Journal of Biomolecular Techniques**, Tehran v. 21, n. 1, p. 167–193, dez. 2010.

GOLI-JOLODAR O., et al., "Introduction of a novel nanosized N-sulfonated Brönsted acidic catalyst for the promotion of the synthesis of polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch condensation under solvent-free conditions". **RSC advances**, v. 6, n. 31, p. 26026- 26037. 2016.

HAAS, J.; MIZAIKOFF, B. "Advances in Mid-Infrared Spectroscopy for Chemical Analysis". **Annual Review of Analytical Chemistry**, Ulm, v. 9, p. 45–68, abr. 2016.

HOLDEN, M. S.; CROUCH, R. D. "The Biginelli reaction". **Journal of Chemical Education**, v. 78, n. 8, 2001.

IBRAC. "Mercado Externo e Interno do Comércio da Cachaça". Disponível em- <<https://ibrac.net/servicos/mercado-externo>> Acesso em 21 de julho de 2023.

JETTI, S. R.; NEELIAH, B. G.; JAIN, S. A one-pot multi-component synthesis of dihydropyridine derivatives via Hantzsch condensations using Amberlite IRA 900 as a heterogeneous catalyst under solvent-free conditions. **Der. Pharma. Chem.**, v. 7, p. 344-349, 2015.

JESUS, N. O. B. "Síntese e caracterização de dihidropirimidinonas via reação de Biginelli catalisada por (MAI) 3PW12O40", 2019.

KAUR, R., S. CHAUDHARY, K. KUMAR, M. K. GUPTA AND R. K. RAWAL. "Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones- A review." **European journal of medicinal chemistry**, v. 132, p. 108-134, 2017.

KHABAZZADEH, H., SHEIKHSHOAIE, I., & SAEID-NIA, S. Um complexo de molibdênio (VI) como um catalisador eficiente para a síntese de di-hidropiridinas. **Transition Metal Chemistry**, v. 35, p. 125-127, 2010

KHUMALO, M. R., S. N. MADDILA, S. MADDILA AND S. B. JONNALAGADDA. "Microwave-Assisted One-Step Four-Component Reaction for Synthesis of 1,4-Dihydropyridines Catalyzed by Triethylamine." **ChemistrySelect**, v. 4, n. 43, p. 12503-12506, 2019.

KUMAR R. S.; IDHAYADHULLA, A; NASSER A. J. A. AND SELVIN J. Synthesis and anticoagulant activity of a new series of 1, 4-dihydropyridine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 46 n. 2, p. 804-810. 2011.

MATOS, L. H. S., F. T. MASSON, L. A. SIMEONI AND M. HOMEM-DE-MELLO. "Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives- A systematic review". **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 1779-178, 2018.

MAITI, G.; KUNDU, P.; GUIN, C. "One-pot synthesis of dihydropyrimidinones catalysed by lithium bromide- an improved procedure for the Biginelli reaction". **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 2757-2758, 2003

NASR-ESFAHANI, M. M. MONTAZEROZOHORI, M. AGHEL-MIRREZAEI AND H. KASHI. "Efficient And Green Catalytic Synthesis Of Dihydropyrimidinone (Thione) Derivatives Using Cobalt Nitrate In Solvent-Free Conditions." **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 59, n. 1, p. 2311-2314, 2014.

NETO, B. A. D., M. N. EBERLIN AND J. SHERWOOD. "Solvent Screening Is Not Solvent Effect- A Review on the Most Neglected Aspect of Multicomponent Reactions." **European Journal of Organic Chemistry**, v.30, p. 8-16, 2022.

NEVES, F. T. F. "Seleção de leveduras nativas do brejo paraibano para produção de cachaça". **Jornal Article**. 2022.

OGATA, Y.; KAWASAKI, A. "Mechanistic aspects of the strecker aminonitrile synthesis". **Journal of the Chemical Society B- Physical Organic, Royal Society of Chemistry**, p. 325–329, 1971.

PATIL, P., S. KADAM, D. PATIL AND P. MORE. "A green approach for the multicomponent synthesis of polyhydroquinolines and 6-unsubstituted dihydropyrimidinones using novel highly proficient acidic ionic liquid [CEMIM][MSA] as a reusable catalyst." **Catalysis Communications**, 170, 2022.

PAVIA, D. L. et al. "Introdução à espectroscopia". 2º Ed trad ed. São Paulo- Cengage Learning, 2015.

PINTO, T. P. "Desafios enfrentados pela indústria no Brasil." **AgroANALYSIS**, v. 39, n. 4, p. 29-30, 2019.

RANJBAR, S. et al. "5-Oxo-hexahydroquinoline derivatives as modulators of P-gp, MRP1 and BCRP transporters to overcome multidrug resistance in cancer cells". **Toxicology and**

Applied Pharmacology, v. 362, n. July 2018, p. 136–149, 2019.

RODRIGUES, L. M. A., DA SILVA A. G., CONSTANT P. B. L., DE OLIVEIRA C. P. AND CARVALHO A. G. "Uma dose de História- cachaça de alambique e aguardente de coluna." *Perspectivas e Diálogos- Revista de História Social e Práticas de Ensino*, v. 2, n. 2, 2019.

ROGERIO, K. et al. "Reações multicomponentes- Um breve histórico e a versatilidade destas reações na síntese de moléculas bioativas". **Revista virtual de química**, v. 8, n. 6, p. 1934–1962, 2016.

SANTOS, V. L. A.; GONSALVES A. A. AND ARAÚJO C. R. M. "Rescue of the debus-radziszewski reaction- Practical class of multicomponent reactions in the synthesis of lofin." **Quimica Nova**, v. 43, n. 9, p. 1344-1349. 2020.

SANTIAGO, W. D., BORGES C. N., BARBOSA R. B., MENDONÇA H. A., NELSON D. L. AND CARDOSO M. G. "Investigação sobre cachaças brasileiras quanto a sua padronização e qualidade". **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e387974117-e387974117. 2020.

SEBRAE (Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas). "A cachaça de Alambique- um estudo sobre hábitos de consumo em Goiânia". SEBRAE/GOIÁS, 2019.

SILVA JÚNIOR, C. V. d. "A cachaça no brasil- origem, declínio cultural e revalorização". 2019.

SILVEIRA, P. P. "Síntese de novos heterociclos derivados de diidropirimidin-2-tionas a partir da reação de Biginelli seguida por esterificação intramolecular", (2021).

WISSMANN, M. A., P. F. A. SHIKIDA AND J. C. AYALA. "Responsabilidade social nas agroindústrias canavieiras no Brasil." **Revista de Economia e Sociologia Rural**, v. 56, n. 4, p. 681-700. 2018.

WANG X., et al. "One-pot, three-component synthesis of 1, 4-dihydropyridines in PEG-400". **Synthetic Communications**, v. 41, n. 21, p. 3251-3258, 2011.

XU R.; Z. WANG; Q. ZHENG; P. PATIL AND A. DÖMLING. "A Bifurcated Multicomponent Synthesis Approach to Polycyclic Quinazolinones." **Journal of Organic Chemistry**, v.87, n. 1, p. 13023- 13033, 2022.

ZAHEDI, M. et al. "Anti-Toxoplasma gondii activity of 5-oxo-hexahydroquinoline derivatives- synthesis, in vitro and in vivo evaluations, and molecular docking analysis". **Research in Pharmaceutical Sciences**, Shiraz, v. 15, n. 4, p. 367-380, ago. 2020.

ZHENG, C.; YOU, S. L. "Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors". **Chemical Society Reviews**, v.41, 2498-2518, 2012.

ZHENG, Q. et al. "Understanding Glass through Differential Scanning Calorimetry". **Chemical Reviews**, Jinan, v. 119, n. 13, p. 7848–7939, mai. 2019.