



MARCELA DAS DORES MACHADO FERREIRA CORRÊA

**USO DE PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL NA SÍNTESE
DE 1,8-DIOXO-OCTAIDROXANTENO**

**LAVRAS-MG
2025**

MARCELA DAS DORES MACHADO FERREIRA CORRÊA

**USO DE PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL NA SÍNTESE DE
1,8-DIOXO-OCTAIDROXANTENO**

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

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

Prof. Dr. Márcio Pozzobon Pedroso
Coorientador

**LAVRAS-MG
2025**

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

Corrêa, Marcela das Dores Machado Ferreira.

Uso de planejamento experimental na síntese de 1,8-dioxo-
octaidroxanteno / Marcela das Dores Machado Ferreira Corrêa. — 2025.
65 p. : il.

Orientador: Sérgio Scherrer Thomasi

Coorientador: Márcio Pozzobon Pedroso

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal de Lavras,
2025.

Bibliografia.

1. Reações multicomponentes. 2. Xanteno. 3. Catalisador. 4. Gráfico
de Pareto. 5. Superfície de resposta. I. Thomasi, Sérgio Scherrer. II.
Pedroso, Márcio Pozzobon. III. Título.

MARCELA DAS DORES MACHADO FERREIRA CORRÊA

**USO DE PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL NA SÍNTESE DE
1,8-DIOXO-OCTAIDROXANTENO**

**USE OF EXPERIMENTAL DESIGN IN THE SYNTHESIS OF
1,8-DIOXO-OCTAHYDROXANTHENE**

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

APROVADO em 17 de fevereiro de 2025

Dr. Sérgio Scherrer Thomasi, UFLA

Dra. Josefina Aparecida de Souza, UFLA

Dra. Bárbara Sayuri Bellete, UFLA

Dr. Claudimar Junker Duarte, IFMG

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

Prof. Dr. Márcio Pozzobon Pedroso
Coorientador

**LAVRAS-MG
2025**

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus por cumprir sua palavra em minha vida e por me capacitar para realizar este trabalho. Ele sempre me proporcionou condições necessárias para seguir em frente até o presente momento. Sou grata pela força que Ele me concede a cada dia, e pelos ensinamentos de paciência e fé.

Aos meus pais Juliana e Edson.

Ao meu esposo Ezequiel que com muito amor e paciência me ajudou nos momentos que mais precisei.

Aos meus colegas, em especial Laís, Shayani, Danilo, Gabriela, Juliana, Fabiana, Marcos e Wanderléia, que de alguma forma estiveram presentes durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. Sérgio Scherrer Thomasi, que me orientou durante este trabalho com dedicação e muita paciência. Sou imensamente grata por todo aprendizado e pela construção de conhecimento que tivemos ao longo do tempo que trabalhamos juntos. Tenho grande admiração por você, que é uma verdadeira referência para mim.

Ao Dr. Márcio Pozzobon Pedroso pela parceria e pela coorientação. Obrigada por dedicar um pouco do seu tempo para auxiliar na elaboração do trabalho.

À Universidade Federal de Lavras, ao Instituto de Ciências Naturais (ICN), ao Departamento de Química (DQI) e ao Programa de Pós-Graduação em Agroquímica por terem me proporcionado uma formação de qualidade.

À Central de Análise e Prospecção Química (CAPQ) pelas análises de FTIR e DSC.

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).

Muito obrigada!

RESUMO

A síntese orgânica é uma área fundamental nos estudos de química orgânica, permitindo a investigação de diversas sínteses conforme o produto final desejado. Uma reação de destaque nesses estudos é a reação multicomponente (RMC). Essa metodologia é reconhecida por sua sustentabilidade e compatibilidade ambiental, pois ocorre com a adição de três ou mais reagentes em um único frasco reacional, resultando em um produto que incorpora a maior parte dos átomos dos reagentes, eliminando a necessidade de processos adicionais, como a purificação de intermediários. Entre as várias classes de moléculas que podem ser sintetizadas por meio dessa reação, destaca-se os xantenos, que possuem potencial atividade antibacteriana, antimalárica, antifúngica, entre outras. O xanteno é uma classe de compostos heterocíclicos cuja estrutura básica é formada por um anel pirano central com dois anéis benzênicos fundidos em cada extremidade. Em muitas sínteses, o procedimento pode ser tedioso e demorado, frequentemente exigindo a execução de muitos experimentos, resultando em um consumo significativo de tempo e recursos, assim, o planejamento experimental tem como papel principal estabelecer e conduzir o menor número de experimentos sem comprometer a confiabilidade dos resultados obtidos. O presente trabalho teve como objetivo aplicar o planejamento experimental fatorial completo com ponto central na síntese de 1,8-dioxo-octaidroxanteno e analisar três variáveis importantes, concentração, tempo e temperatura. Três variáveis foram analisadas: concentração de catalisador, temperatura e tempo de reação, utilizando três catalisadores distintos, cloreto de zinco (ZnCl_2), cloreto de cobalto (CoCl_2) e ácido clorídrico (HCl). O planejamento foi realizado utilizando o programa Chemoface, com a execução de 11 sínteses para cada catalisador, sendo três delas realizadas em triplicata. Para cada síntese, o rendimento foi calculado antes e após o processo de recristalização. Esses rendimentos foram utilizados para gerar gráficos de Pareto e superfícies de resposta, avaliando a relação entre as variáveis. Além disso, foi realizada a caracterização dos produtos por meio de espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C RMN) e calorimetria diferencial de varredura (DSC). O rendimento das sínteses usando o CoCl_2 variou de 26,49% a 90,14%. Já com o ZnCl_2 o rendimento variou de 63,85% a 93,67%. Enquanto para o HCl o rendimento variou de 2,59% a 77,85%. Os resultados demonstraram que as sínteses foram bem-sucedidas com o uso dos catalisadores, pois o produto desejado foi obtido e as caracterizações mostraram-se satisfatórias. Com base nos rendimentos calculados e nas condições experimentais aplicadas neste trabalho, o CoCl_2 foi identificado como o catalisador mais eficiente. Por outro lado, o HCl não atingiu sua faixa catalítica, enquanto o ZnCl_2 ultrapassou sua faixa catalítica, resultando em uma diminuição no rendimento com o aumento da concentração do catalisador. Os dados apresentados nos gráficos de Pareto e nas superfícies de resposta indicaram que a variável com maior influência nos rendimentos das sínteses foi a temperatura, seguida pela concentração e, por último, o tempo. O produto obtido com ZnCl_2 apresentou diferenças no espectro de FTIR e também no gráfico de DSC em comparação aos demais catalisadores.

Palavras-chave: Reações multicomponentes; xanteno; catalisador; gráfico de Pareto; superfície de resposta.

ABSTRACT

Organic synthesis is a fundamental area in the study of organic chemistry, enabling the investigation of various syntheses according to the desired final product. A prominent reaction in these studies is the multicomponent reaction (MCR). This methodology is recognized for its sustainability and environmental compatibility, as it involves the addition of three or more reagents in a single reaction vessel, resulting in a product that incorporates most of the atoms from the reagents, eliminating the need for additional processes such as the purification of intermediates. Among the various classes of molecules that can be synthesized through this reaction, xanthenes stand out due to their potential antibacterial, antimalarial, and antifungal activities, among others. Xanthene is a class of heterocyclic compounds whose basic structure consists of a central pyran ring fused with two benzene rings at each end. In many syntheses, the procedure can be tedious and time-consuming, often requiring numerous experiments, which leads to significant consumption of time and resources. Therefore, the main role of experimental design is to establish and conduct the fewest number of experiments without compromising the reliability of the results obtained. The present work aimed to apply a full factorial experimental design with a central point in the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthene and analyze three important variables: concentration, time, and temperature. Three variables were analyzed: catalyst concentration, temperature, and reaction time, using three different catalysts—zinc chloride (ZnCl_2), cobalt chloride (CoCl_2), and hydrochloric acid (HCl). The experimental design was carried out using the Chemoface software, with 11 syntheses performed for each catalyst, three of which were done in triplicate. For each synthesis, the yield was calculated before and after the recrystallization process. These yields were used to generate Pareto charts and response surface plots, evaluating the relationship between the variables. Additionally, the products were characterized using Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), nuclear magnetic resonance (^1H and ^{13}C NMR), and differential scanning calorimetry (DSC). The yield of syntheses using CoCl_2 ranged from 26.49% to 90.14%. For ZnCl_2 , the yield ranged from 63.85% to 93.67%, while for HCl , it ranged from 2.59% to 77.85%. The results demonstrated that the syntheses were successful with the use of the catalysts, as the desired product was obtained and the characterizations were satisfactory. Based on the calculated yields and the experimental conditions applied in this study, CoCl_2 was identified as the most efficient catalyst. On the other hand, HCl did not reach its catalytic range, while ZnCl_2 exceeded its catalytic range, resulting in a decrease in yield with increasing catalyst concentration. The data presented in the Pareto charts and response surface plots indicated that the variable with the greatest influence on synthesis yields was temperature, followed by concentration and, lastly, time. The product obtained with ZnCl_2 showed differences in the FTIR spectrum and also in the DSC plot compared to the other catalysts.

Keywords: Multicomponent reactions; xanthene; catalyst; Pareto chart; response surface.

INDICADORES DE IMPACTO

A química orgânica sintética é um ramo amplamente estudado no curso de Química, pois permite a obtenção de diversos produtos com atividades variadas. Nesse contexto, a indústria farmacêutica sintética exerce um papel fundamental na melhoria da saúde e das condições de vida da população. Um aspecto relevante das sínteses químicas é que, muitas vezes, elas envolvem o uso de reagentes caros, tóxicos, inflamáveis e demandam tempo e recursos consideráveis. Para enfrentar esses desafios, o uso do planejamento experimental tem se mostrado eficaz, permitindo a redução na quantidade de insumos utilizados, bem como na repetição dos experimentos. Destaca-se, ainda, a importância da adoção dos princípios da química verde, especialmente por meio da síntese multicomponente. Essa técnica consiste na adição de três ou mais reagentes em um único frasco reacional, resultando diretamente na molécula desejada, sem a necessidade de etapas intermediárias. Isso contribui significativamente para a redução de resíduos e o uso mais racional dos recursos. O impacto desse trabalho vai além do campo econômico e cultural, atingindo também o meio ambiente, pois quando combinada com o planejamento experimental, a síntese multicomponente torna-se uma ferramenta poderosa para minimizar os impactos ambientais, econômicos e sociais, promovendo não apenas a sustentabilidade, mas também melhores condições de vida para a sociedade. Além disso, o uso de tecnologias computacionais antes da execução das sínteses em laboratório potencializa a eficiência do processo. O uso de planejamento de experimentos juntamente com as sínteses multicomponentes está alinhado com diversos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) na Organização das Nações Unidas (ONU). O trabalho contribui diretamente para o crescimento econômico e a geração de empregos (ODS 8), além de fomentar a inovação no setor da indústria química (ODS 9). Também promove práticas de consumo e produção responsáveis (ODS 12) e viabiliza o estabelecimento de parcerias estratégicas entre indústrias de diferentes setores (ODS 17). Dessa forma, a iniciativa vai além da redução de custos e da valorização da cultura local, ao fortalecer práticas sustentáveis e gerar impactos positivos tanto do ponto de vista social quanto econômico.

IMPACT INDICATORS

Synthetic organic chemistry is a widely studied branch in Chemistry courses, as it enables the development of a wide range of products with various applications. In this context, the synthetic pharmaceutical industry plays a fundamental role in improving public health and quality of life. One important aspect of chemical synthesis is that it often involves the use of expensive, toxic, and flammable reagents, as well as requiring significant time and resources. To address these challenges, experimental design has proven to be an effective strategy, allowing for a reduction in the amount of materials used and minimizing the need to repeat experiments. Furthermore, the adoption of green chemistry principles is crucial, especially through multicomponent synthesis. This technique involves the combination of three or more reagents in a single reaction vessel, directly yielding the desired molecule without the need for intermediate steps. This significantly contributes to waste reduction and more efficient resource use. The impact of this work goes beyond economic and cultural aspects, reaching environmental dimensions as well. When combined with experimental planning, multicomponent synthesis becomes a powerful tool to minimize environmental, economic, and social impacts, promoting not only sustainability but also improved living conditions for society. Additionally, the use of computational technologies prior to laboratory synthesis enhances the overall efficiency of the process. The use of experimental design together with multicomponent syntheses aligns with several United Nations (UN) Sustainable Development Goals (SDGs). The work directly contributes to economic growth and job creation (SDG 8), fosters innovation in the chemical industry (SDG 9), promotes responsible consumption and production practices (SDG 12), and

facilitates the establishment of strategic partnerships between industries from different sectors (SDG 17). In this way, the initiative goes beyond cost reduction and the appreciation of local culture, by strengthening sustainable practices and generating positive impacts from both social and economic perspectives.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo geral	12
2.2	Objetivos específicos	12
3	REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1	Síntese multicomponente	13
3.2	Xantenos	14
3.2.1	1,8-dioxo-octaidroxanteno	16
3.3	Catalisadores	20
3.4	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier	21
3.5	Ressonância magnética nuclear	22
3.6	Calorimetria diferencial de varredura	23
3.7	Planejamento experimental	24
4	MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1	Reação modelo	25
4.1.1	Síntese de 1,8-dioxo-octaidroxanteno utilizando o HCl	25
4.2	Elaboração do planejamento experimental	27
4.3	Caracterização dos produtos	29
4.3.1	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier	30
4.3.2	Ressonância magnética nuclear	30
4.3.3	Calorimetria diferencial de varredura	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	30
5.1	Proposta de mecanismo de 1,8-dioxo-octaidroxanteno com HCl	30
5.2	Planejamento experimental	33
5.2.1	Gráficos de Pareto e Superfícies de resposta	39
5.3	Caracterização dos produtos	48
5.3.1	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier	48
5.3.2	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H	50
5.3.3	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹³C	53
5.3.4	Calorimetria diferencial de varredura	55
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56

REFERÊNCIAS	58
ANEXO	62

1 INTRODUÇÃO

A tecnologia permeia diversas esferas da sociedade contemporânea, influenciando tanto o ambiente de trabalho quanto os momentos de lazer. Paralelamente, a ciência avança incessantemente, visando proporcionar conforto à humanidade. A síntese orgânica desempenha um papel fundamental nessas inovações científicas e tecnológicas.

Uma metodologia dentro da síntese orgânica particularmente relevante e amplamente estudada é a síntese multicomponente ou reação multicomponente (RMC). Este método é reconhecido por sua eficiência, economia e é ecologicamente sustentável, pois é uma síntese na qual os reagentes são adicionados em um único frasco reacional para gerar um produto que contenha todos os átomos presentes nos reagentes ou a maioria deles (UGI; DÖMLING; HÖRL, 1994).

Um aspecto de destaque da RMC é sua conformidade com os princípios da química verde. Esses princípios visam desenvolver sínteses que causem mínimos impactos ambientais, promovendo práticas sustentáveis. Isso inclui a redução de resíduos, o uso eficiente de reagentes e a consideração de medidas de segurança adicionais para os pesquisadores durante a condução dos experimentos. Assim, a síntese multicomponente não apenas simplifica os processos químicos, mas também está alinhada com uma abordagem mais responsável e amigável ao meio ambiente e também contribui para a eficiência e a economia de recursos (HAMIDINASAB et al., 2023).

A RMC possui um papel significativo na formação de compostos heterocíclicos oxigenados, como os xantenos. Esse papel é evidenciado pela possibilidade de adicionar reagentes com diversos grupos funcionais reativos em uma única etapa de reação, onde há a formação de múltiplas ligações, levando a construção de esqueletos moleculares complexos, garantindo a máxima economia atômica. O núcleo xanteno é uma estrutura presente em diversas moléculas, e estas podem exibir propriedades variadas, sendo consideradas de grande importância nas áreas medicinal, farmacológica e biológica (SHABIR; SAEED; ALI CHANNAR, 2018).

O núcleo xanteno desempenha um papel crucial em moléculas fluorescentes de significância, e essas moléculas encontram ampla aplicação na medicina, contribuindo para vários tratamentos (LAVIS, 2017). Além disso, compostos sintéticos como o tetraidroxanteno e o 1,8-dioxo-octaidroxanteno apresentam diversas propriedades importantes como antiviral, antimalárico, antibacteriano e outros.

Em muitas sínteses, o procedimento pode ser tedioso e demorado, frequentemente exigindo muitos experimentos, o que resulta em um consumo significativo de tempo e recursos (BAKHERAD et al., 2019). Tendo conhecimentos dos fatores que causam esses efeitos nas sínteses, é possível melhorar o processo de forma geral, com objetivo de reduzir tempo e custo benefício, além de reduzir a geração de resíduos utilizando um planejamento experimental. O planejamento experimental fatorial é um método multivariado, que consiste em estabelecer e conduzir o menor número de experimentos para conseguir extrair o máximo de informações necessárias coletadas de modo a avaliar um produto ou processo.

Esse método apresenta várias vantagens: todas as variáveis são estudadas simultaneamente, sendo possível obter informações valiosas sobre a interação entre elas. Possui também a vantagem de construir uma superfície que descreve todos os comportamentos das variáveis em função da resposta de interesse, o que permite prever todo o processo que ocorre dentro de um domínio experimental, além de permitir a localização das condições ótimas do sistema.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo usar o planejamento experimental para realizar a síntese de 1,8-dioxo-octaidroxanteno através da reação multicomponente e analisar três variáveis importantes, concentração de catalisador, tempo e temperatura e a influência no rendimento.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma síntese modelo de 1,8-dioxo-octaidroxanteno com HCl e analisar seus rendimentos antes e após a recristalização para certificar se ocorre a formação de produtos.
- Criar um planejamento experimental variando o tempo, a temperatura e a concentração de catalisador para três catalisadores diferentes (Cloreto de cobalto, cloreto de zinco e ácido clorídrico).
- Analisar gráfico de Pareto e superfície de resposta criado para as sínteses com cada catalisador.

- Realizar a caracterização dos produtos através das técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C – RMN) e espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e calorimetria diferencial de varredura (DSC).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Síntese Multicomponente

A síntese orgânica é um ramo da química que estuda a síntese de compostos contendo carbono. Ela se tornou importante ao longo dos anos na ciência e tecnologia pela necessidade de se obter moléculas cada dia mais complexas e de sínteses mais otimizadas (GAICH; BARAN, 2010).

Neste sentido sugeriram as reações multicomponentes ou sínteses multicomponentes (RMCs). Essas são reações que se processam com a adição de três ou mais reagentes em um único frasco reacional para produzir um produto que contenha porções de todos os reagentes misturados (UGI; DÖMLING; HÖRL, 1994). A sua primeira utilização foi em 1850 na síntese nitrílica de Strecker (CHERIAN et al., 2019).

Conhecida pelas diversas aplicações, as RMCs têm chamado muita atenção de pesquisadores no âmbito acadêmico, pois é um importante método da síntese orgânica para promover a diversidade molecular, convergência sintética e também como um método rápido e eficaz para obtenção de moléculas bioativas (NETO; EBERLIN; SHERWOOD, 2022). A diversidade molecular e as estruturas complexas obtidas se devem a capacidade das reações multicomponentes de formarem ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo (NATHANIEL et al., 2022).

Além dessas características, essa reação apresenta o benefício de serem simples, eficientes e proporcionarem a obtenção de um produto de alta complexibilidade em uma única etapa. Também são reações que apresentam vantagens como seletividade, menor desperdício e economia de átomos sendo, portanto, considerada uma reação que segue os doze princípios da química verde (NATHANIEL et al., 2022).

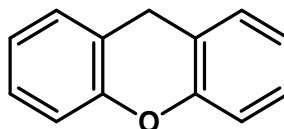
Os doze princípios são orientações sobre a obtenção de novos produtos e processos químicos levando em conta o ciclo de vida do processo. Iniciando-se pela matéria-prima até a eficiência e segurança da reação, avaliando a toxicidade e biodegradabilidade dos produtos e reagente utilizados (HAMIDINASAB et al., 2023).

A química orgânica moderna é aquela que visa considerar condições favoráveis de reações para não comprometer o meio ambiente e causar sérios danos ao mesmo, e além disso, garantir o bem estar do ser humano frente a pesquisa. Assim, a busca por reações menos tóxicas, relativamente rápidas, seguras e eficientes é um parâmetro estabelecido dentro dos princípios da química verde que regem a síntese multicomponente (CIOG; RUIJTER; ORRU, 2014).

3.2 Xantenos

Xantenos é uma classe de moléculas tricíclicas. Em sua estrutura mais simples apresenta um heterociclo pirano como anel central, fundido a anéis benzênicos em ambas as extremidades (conforme ilustrado na Figura 1). Essa estrutura básica confere a essa classe de compostos propriedade de corantes, que podem ocorrer de forma natural ou sintetizado em laboratório, os quais desempenham um papel significativo na área da bioquímica e biologia moderna. Os xantenos incluem em sua estrutura um átomo de oxigênio que pode participar de diversas reações através dos pares de elétrons livres, além de contribuir para a estabilidade do composto, por isso lhe confere diversas aplicações, dependendo da posição do substituinte no anel (SHABIR; SAEED; ALI CHANNAR, 2018).

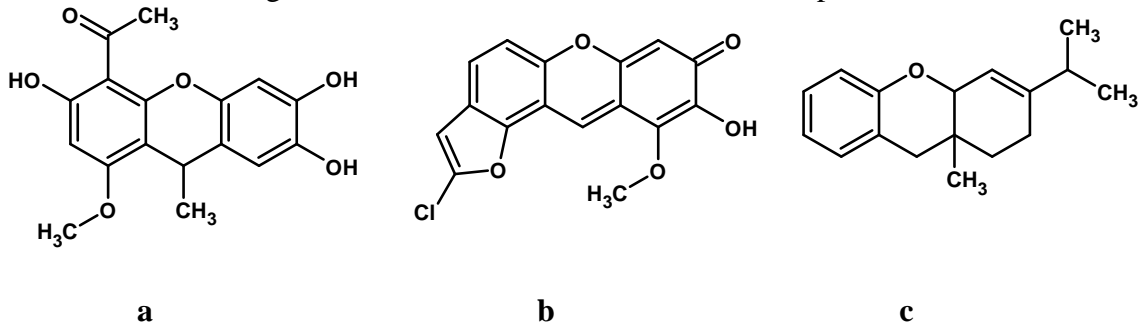
Figura 1 – Estrutura do núcleo xanteno mais simples



Fonte: Do autor (2025)

Xantenos são pouco comuns como produtos naturais, sendo predominantemente sintetizado em laboratório. Foi isolado de apenas duas famílias de plantas: Compositae e Fabaceae. Da família Compositae, na planta *Blumea riparia* DC, da qual foram isoladas duas moléculas, Blumeaxanteno I (Figura 2 a) e Blumeaxanteno II (Figura 2 b). Esta planta é utilizada na China para tratar enfermidades ginecológicas (CAO et al., 2007), (HUANG et al., 2010). E da família Fabaceae, na planta *Indigofera longiracemosa*, onde foi isolado o 3-isopropil-9a-metil-1,2,4a,9a-tetrahydroxanteno (Figura 2 c). Esta planta é amplamente utilizada na Índia como antídoto para picada de serpentes (THANGADURAI et al., 2001).

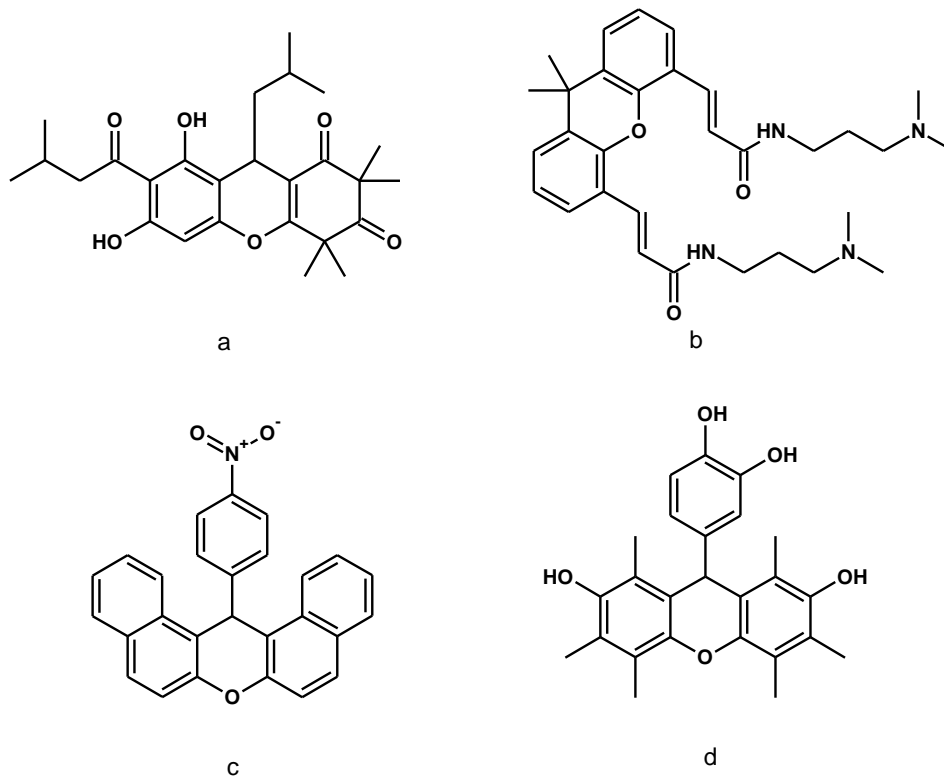
Figura 2 – Moléculas de xanteno isoladas de plantas



Fonte: Adaptado de (SHABIR; SAEED; ALI CHANNAR, 2018).

Moléculas que contém o núcleo xanteno em sua estrutura podem manifestar atividades específicas nas áreas farmacêutica, biológica e medicinal (PATIL et al., 2017), tais como atividade antibacteriana (Figura 3 a) (LIMSUWAN et al., 2009), antimalárico (Figura 3 b) (CHIBALE et al., 2003), antiviral (Figura 3 c) (NAIDU et al., 2012), antioxidante (Figura 3 d) (NISHIYAMA et al., 1998), entre outras.

Figura 3 – Moléculas com atividades biológicas



Fonte: Adaptado de (LIMSUWAN et al., 2009); (CHIBALE et al., 2003); (NAIDU et al., 2012); (NISHIYAMA et al., 1998).

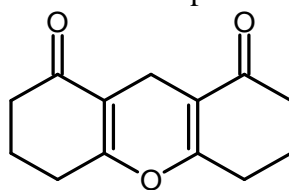
Derivados xantenos também são reconhecidos pelas suas propriedades fotofísicas, por isso é importante na aplicação de detecção de pequenas moléculas, sensibilizadores de painéis solares, como substâncias ativas em lasers de corante e na síntese de corantes fluorescentes (FARAT et al., 2022).

Outros derivados dessa classe de moléculas é o 1,8-dioxo-octaidroxanteno, são compostos sintéticos amplamente estudados e na literatura, encontram-se diversas metodologias de síntese para esses grupos de moléculas. As sínteses de maneira geral apresentam algumas desvantagens, ou seja, tempo de reação longo e tedioso procedimento de processamento, rendimentos baixos, uso de catalisadores caros, tóxicos e perigosos, o que torna difícil recuperação e reutilização, uso de solventes orgânicos para reação, dentre outras desvantagens (ESFAHANI et al., 2013); (PATIL et al., 2017); (BAKHERAD et al., 2019).

3.2.1 1,8-dioxo-octaidroxantenos

1,8-dioxo-octaidroxanteno é um composto molecular derivado do xanteno. A sua estrutura molecular principal exibe a presença de uma carbonila ligada em cada ciclo fundido ao ciclo pirano central. À medida que os substituintes nas moléculas são alterados, diferentes propriedades são adquiridas, tornando-se um aspecto crucial para estudo. Na Figura 4 é apresentado a estrutura mais simples.

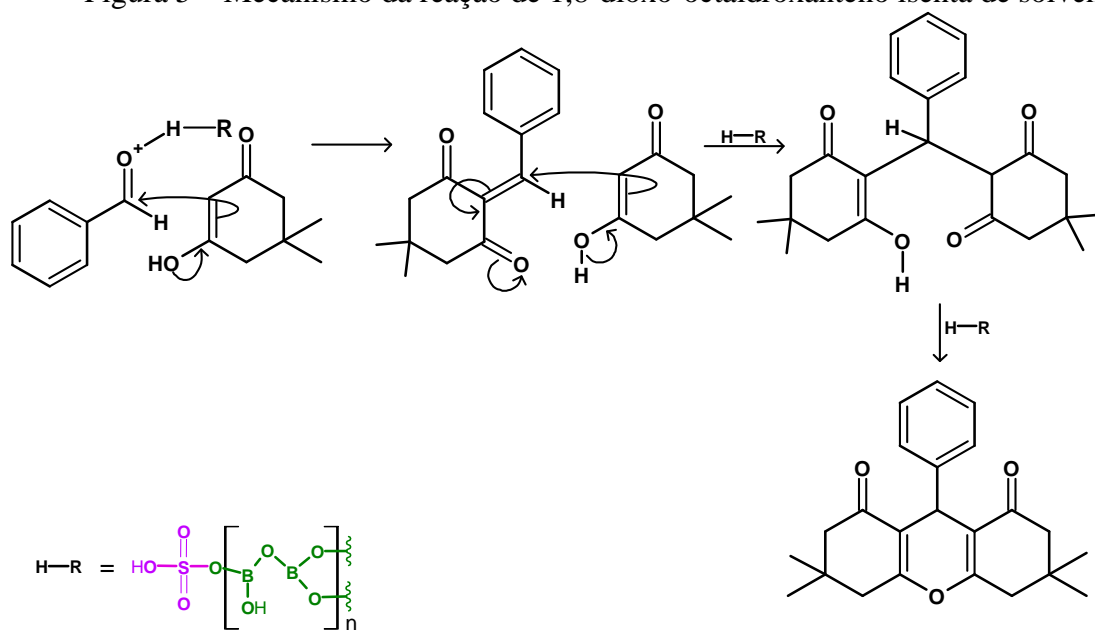
Figura 4 – Estrutura molecular mais simples de 1,8-dioxo-octaidroxanteno



Fonte: Do autor (2025)

Patil e colaboradores propuseram uma síntese rápida e eficaz de 1,8-dioxo-octaidroxantenos, utilizando como catalisador o poliborato sulfatado e livre de solventes orgânicos tóxicos. A reação não ocorre na ausência de catalisador. Por outro lado, ao aumentar a quantidade de catalisador, o rendimento da reação também aumenta em um período de tempo menor. Em particular, utilizando 10% de catalisador a uma temperatura de 100°C por 3 minutos a reação atingiu um rendimento máximo de 99% (PATIL et al., 2017). O mecanismo da reação é apresentado na Figura 5.

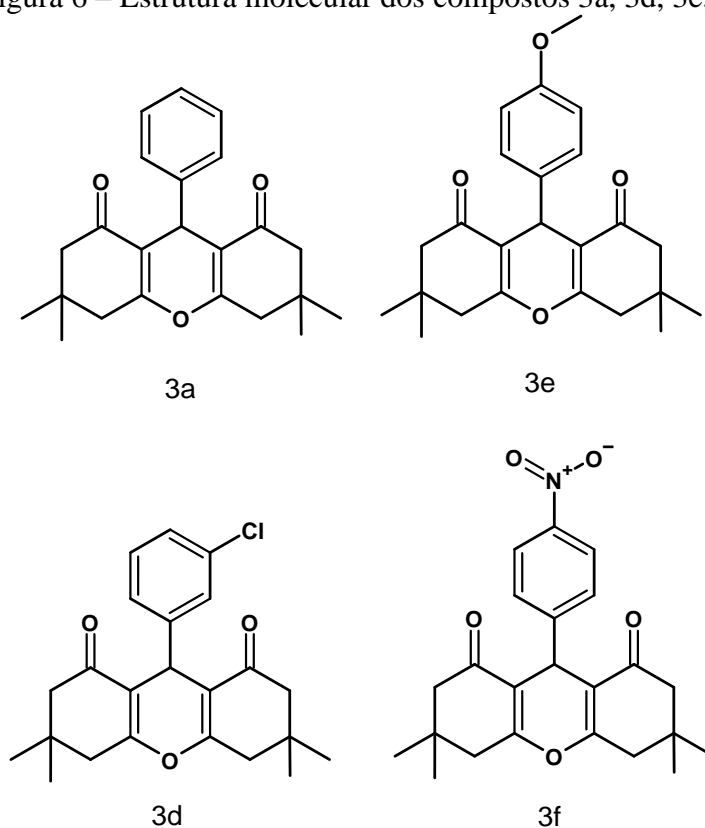
Figura 5 – Mecanismo da reação de 1,8-dioxo-octaidroxanteno isenta de solvente



Fonte: Adaptado de (PATIL et al., 2017)

Azizi e colaboradores desenvolveram um estudo sobre o uso de catalisadores duplos em um único suporte como uma metodologia simplificada de benzoxantenonas e xanteno. Neste estudo os autores criaram um novo e eficiente catalisador heterogêneo, $WCl_6/CuCl_2$ suportado em nitreto de carbono grafítico ($W/Cu@gC_3N_4$). Na síntese de 1,8-dioxo-octaidroxantenos, os compostos 3a, 3d, 3e e 3f (Figura 6) foram obtidos com rendimentos 92, 90, 73 e 89%, respectivamente (AZIZI; FARZANEH; FARHADI, 2023).

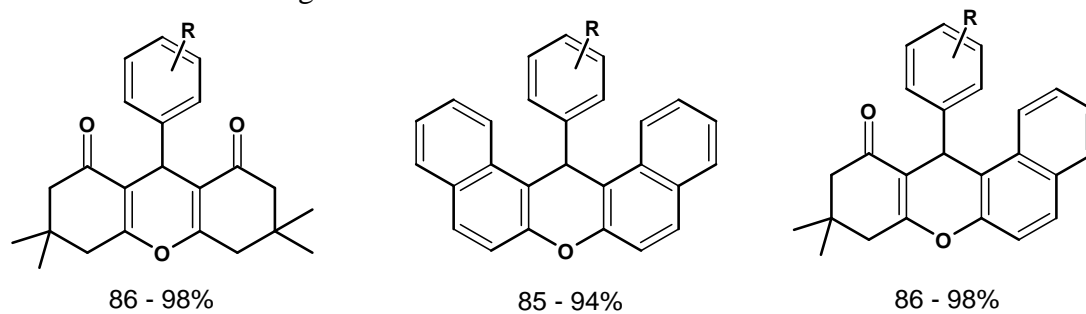
Figura 6 – Estrutura molecular dos compostos 3a, 3d, 3e, 3f



Fonte: Adaptado de (AZIZI; FARZANEH; FARHADI, (2023)

Younesi e colaboradores desenvolveram um novo catalisador para síntese de derivados de xantenos. O catalisador Cu@CBA-Ze apresentou excelente atividade catalítica e o rendimento da reação variou de 85 a 98% dependendo do substituinte presente no aldeído aromático que participa de todas as reações (YOUNESI et al., 2023). Na Figura 7 está representado as estruturas dos compostos, onde R é um substituinte proveniente do aldeído aromático.

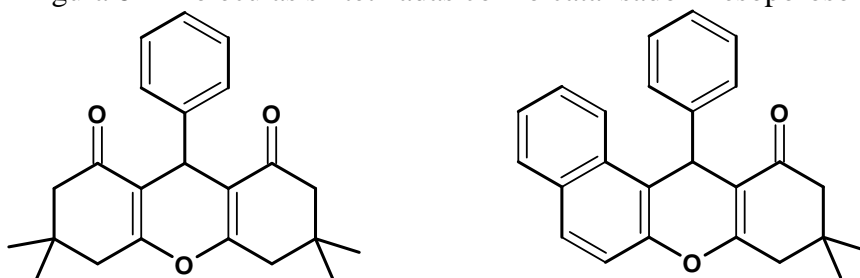
Figura 7 – Estrutura dos derivados xantenos



Fonte: Adaptado de (YOUNESI et al., (2023)

No trabalho desenvolvido por Pirouzman e colaboradores, um catalisador de material mesoporoso heterogêneo, Zn/MCM-41, foi utilizado na síntese de benzoxanteno e hidroxanteno devido à sua alta atividade catalítica. Os rendimentos de 92% para o derivado hidroxanteno e de 82% para o derivado benzoxanteno foram considerados excelentes (PIROUZMAND; MAHMOUDI GHAREHBABA; GHASEMI, 2016). Na Figura 8 está representado as moléculas que foram sintetizadas usando este catalisador de material mesoporoso.

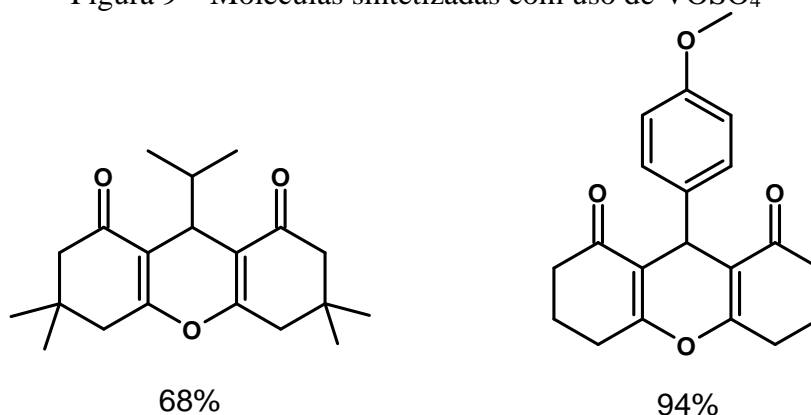
Figura 8 – Moléculas sintetizadas com o catalisador mesoporoso



Fonte: Adaptado de (PIROUZMAND; MAHMOUDI GHAREHBABA; GHASEMI, 2016)

Ghatak e colaboradores realizaram síntese de xantenodiona sem o uso de solventes orgânicos na presença do catalisador VOSO_4 . O VOSO_4 é um catalisador inorgânico, disponível comercialmente, barato e não tóxico, além disso, é reciclável e pode ser reutilizado em outras sínteses. O rendimento da reação variou de 68 a 94% (GHATAK; SINHA; DAS, 2020). As moléculas correspondentes estão apresentadas na Figura 9.

Figura 9 – Moléculas sintetizadas com uso de VOSO_4



Fonte: Adaptado de (GHATAK; SINHA; DAS, 2020)

3.3 Catalisadores

A catálise é uma área de estudo extremamente relevante dentro da química. Com a crescente preocupação com questões ambientais, a catálise tem ganhado grande importância, pois desempenha um papel crítico na preservação e proteção ambiental, seguindo os princípios da química verde (FECHETE; WANG; VÉDRINE, 2012). Na síntese orgânica, para obtenção de compostos sintéticos, é muito comum o uso de catalisadores, que são substâncias que aumentam a velocidade de uma reação química sem ser consumido durante o processo (BRUICE, 2006).

Os catalisadores homogêneos são caracterizados por estarem na mesma fase dos reagentes, formando uma mistura homogênea. Esses catalisadores são utilizados em transformações químicas altamente seletivas devido à sua natureza bem definida. No entanto, um ponto negativo desses catalisadores é a dificuldade de separação do produto final, o que exige condições adicionais para sua remoção (VAN KLINK; DIJKSTRA; VAN KOTEN, 2003).

O cloreto de zinco (ZnCl_2), ácido clorídrico (HCl) e cloreto de cobalto (CoCl_2) são exemplos de catalisadores homogêneos. O ZnCl_2 e o CoCl_2 são classificados como ácidos de Lewis, que são espécies químicas capazes de aceitar pares de elétrons de bases de Lewis, formando uma ligação covalente coordenada. Já o ácido clorídrico (HCl) é um ácido de Brønsted, uma espécie capaz de doar prótons (ATKINS, 2012).

Esses catalisadores são frequentemente utilizados em sínteses para a obtenção de diversas moléculas. No trabalho de Rousseau et al. (2007), o ZnCl_2 foi utilizado como catalisador na síntese multicomponente de imidazo[1,2-a]piridinas, tanto por aquecimento convencional (refluxo) quanto por irradiação de micro-ondas. Os autores obtiveram rendimentos de 62% para síntese com micro-ondas e 65% para a síntese com refluxo. A síntese realizada com micro-ondas ocorreu em menor tempo, ou seja, uma hora, enquanto na síntese com refluxo foram gastos cinco horas. Um dos pontos positivos mencionados no artigo sobre esse catalisador é seu baixo custo e alta eficiência (ROUSSEAU; MATLABA; PARKINSON, 2007).

Hatano e colaboradores (2024) utilizaram o ZnCl_2 para catalisar reações de adição de Grignard em nitrilas aromáticas. Testaram várias moléculas e diferentes quantidades do catalisador em condições de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$, onde o rendimento variou de 1% a 95% por diferentes tempos de reação. Assim, concluíram que, nas condições experimentais otimizadas,

o catalisador atendeu às necessidades do processo. Além disso, destacam que este é um catalisador barato e eficiente (HATANO et al., 2024).

No trabalho de Zhang e Hu (2006), o CoCl_2 foi utilizado como catalisador devido à sua fácil disponibilidade no mercado, baixo custo e alta eficiência. Essas vantagens tornaram o CoCl_2 uma escolha ideal para sínteses de β -enaminas sem o uso de solventes. As reações ocorreram em tempos curtos, resultando em rendimentos iguais a 95% (ZHANG; HU, 2006).

Khan et al. (2009) utilizaram o CoCl_2 como catalisador em uma reação multicomponente para a síntese de Benzimidazóis. O método desenvolvido no trabalho garantiu boa seletividade e rendimentos próximos a 90%. Os autores também destacam que o CoCl_2 é econômico, o que o torna uma excelente opção para sínteses mais econômicas (KHAN; PARVIN; CHOUDHURY, 2009).

Há ainda relatos de trabalhos que utilizaram o HCl como catalisador. Seu fácil acesso, baixo custo e versatilidade torna este um reagente interessante para sínteses orgânicas. Zhou et al. (2006), desenvolveram uma metodologia de reação multicomponente, utilizando ácido clorídrico combinado com β -ciclodextrina na síntese de 3,4-diidropirimidin-2(1H)onas. A combinação desses reagentes resultou em rendimentos próximos de 90% e tempo de reação relativamente curtos (ZHOU et al., 2006). Assim, pode-se observar que os catalisadores empregados neste trabalho já foram testados e aprovados em outras sínteses para a obtenção de diversas moléculas interessantes.

3.4 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia no infravermelho é uma técnica analítica não destrutiva que investiga as interações entre a matéria e a radiação eletromagnética, produzindo um espectro característico. Esta técnica é amplamente empregada na química orgânica devido à sua capacidade de identificar moléculas específicas com base em suas absorções únicas em diferentes regiões do espectro. Compostos orgânicos e inorgânicos contendo ligações covalentes exibem absorção em diversas frequências da radiação na região do infravermelho (FADLELMOULA et al., 2022).

Para a química, a região vibracional do infravermelho é a mais importante, pois corresponde a valores entre 4000 e 400 cm^{-1} , sendo que cm^{-1} é a medida de número de onda. Essa região é caracterizada por absorver a radiação em comprimentos de onda superiores aos da luz visível e inferiores aos das micro-ondas, tornando-se crucial para a identificação de modos vibracionais específicos de moléculas (PAVIA, 2015).

A absorção de energia pelas moléculas é um processo quantizado, no qual a radiação infravermelha excita as moléculas, promovendo-as a estados de energia mais elevados. A absorção de radiação nessa faixa está associada a alterações energéticas na ordem de 8 a 40 KJmol^{-1} . As frequências vibracionais correspondentes à radiação infravermelha estão relacionadas a modos de vibração, como estiramento e dobramento das ligações químicas. Essas frequências coincidem com as vibrações naturais das moléculas, permitindo que a energia absorvida seja utilizada para aumentar a amplitude dos movimentos vibracionais (PAVIA, 2015).

A espectroscopia de infravermelho de transformada de Fourier (FTIR) é um instrumento analítico que combina uma operação matemática, transformada de Fourier, com o interferograma, que é um padrão ondulatório contendo todas as frequências que compõem o espectro infravermelho. Esse instrumento é vantajoso devido sua sensibilidade, rapidez e precisão nas análises (PAVIA, 2015). Assim, o uso da técnica nas análises auxilia na identificação e caracterização de grupos funcionais importantes na molécula.

3.5 Ressonância magnética nuclear (RMN)

A ressonância magnética nuclear (RMN) baseia-se na interação dos núcleos atômicos com um campo magnético externo. Trata-se de uma técnica espectroscópica amplamente utilizada para determinar a estrutura e a geometria molecular, além de fornecer informações sobre o número de átomos magneticamente distintos do isótopo em estudo (FREITAS 2013; PAVIA, 2015).

A principal propriedade na RMN é o spin nuclear (I), que se refere ao momento angular de spin e ao momento magnético de núcleos atômicos com número de massa ímpar ou número atômico ímpar, ou ambos. Núcleos com spin $I=0$, como o do carbono-12 (^{12}C), que possuem número atômico e número de massa ambos pares ou ímpares, não apresentam momento magnético e, por isso, são inativos na RMN. Por outro lado, núcleos com spin fracionário, que possuem número de massa par e número atômico par ou ímpar, como ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{19}F e ^{31}P , são ativos na RMN. Na química orgânica, os núcleos de maior interesse são ^1H e ^{13}C (FREITAS 2013; PAVIA, 2015).

O fenômeno da RMN ocorre quando os núcleos, inicialmente alinhados com um campo magnético aplicado, são induzidos a absorver energia, provocando uma mudança na orientação do spin em relação ao campo aplicado. Dois parâmetros são fundamentais nas análises de RMN são o deslocamento químico e a constante de acoplamento (FREITAS 2013; PAVIA, 2015).

O deslocamento químico está diretamente relacionado com o ambiente químico de um átomo e à sua sensibilidade ao meio. Ele depende da intensidade do campo magnético aplicado e indica o quão deslocada está uma ressonância em relação a um composto de referência padrão, como tetrametilsilano (TMS), frequentemente utilizado em espectros de ^1H e ^{13}C . Diversos fatores podem influenciar o deslocamento químico, incluindo a eletronegatividade, o efeito da hibridização, e o campo magnético criado por moléculas com ligações π , conhecido como anisotropia magnética (PAVIA, 2015).

A constante de acoplamento (J) está relacionada à multiplicidade de um sinal. Ela representa a distância entre os picos de um multipeto, indicando a intensidade com que um núcleo é afetado pelos estados de spin de seus vizinhos. Cada tipo de próton raramente gera um único pico de ressonância, e essa constante também fornece informações sobre a conectividade entre os átomos de uma molécula. A multiplicidade do sinal é expressa pela regra do $n+1$, segundo a qual o núcleo de um próton sente a influência de outros núcleos vizinhos magneticamente não equivalentes, resultando na divisão de pico de ressonância desse próton em $n+1$ componentes (PAVIA, 2015). Assim, a análise desses dois parâmetros constitui uma ferramenta poderosa na elucidação estrutural.

3.6 Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC, do inglês *Differential Scanning Calorimetry*) é uma técnica utilizada para quantificar o fluxo de energia, especificamente o fluxo de calor, em materiais submetidos a variações controladas de temperatura. O princípio básico da DSC consiste em aquecer ou resfriar uma amostra de forma controlada, enquanto sensores altamente sensíveis medem o fluxo de calor associado às transições térmicas do material. Assim, é possível obter informações detalhadas sobre as propriedades físicas e energéticas do material em análise (ZAINAL et al., 2021).

Para realizar as análises, a amostra é encapsulada em um cadinho e colocada em um forno juntamente com um cadinho de referência vazio, que serve como referência inerte. O sistema é equipado com dois sensores de temperatura, posicionados para monitorar individualmente a amostra e o cadinho de referência. À medida que o forno é aquecido, ambos os cadinhos também aquecem na mesma taxa de temperatura. No entanto, durante as transições térmicas da amostra, como transições endotérmicas ou exotérmicas, observa-se uma alteração no fluxo de calor. Transições endotérmicas demandam maior energia para elevar a temperatura da amostra, enquanto transições exotérmicas requerem menor energia. O DSC detecta e registra

essas variações no fluxo de calor entre a amostra e a referência, permitindo a identificação precisa dos eventos de absorção ou liberação de energia associados às transições térmicas (GAISFORD; KETT; HAINES, 2019).

3.7 Planejamento experimental

O planejamento experimental, como ferramenta essencial na pesquisa científica, desempenha um papel crucial na busca por otimização de experimentos, visando maximizar a eficiência e minimizar o consumo de recursos na síntese orgânica (COLEY; GREEN; JENSEN, 2018). Ao empregar estratégias estatísticas e técnicas de design de experimentos (DOE), os pesquisadores podem explorar, de maneira eficaz, uma ampla diversidade de variáveis, buscando identificar as condições ideais para reações químicas específicas (CARLSON, 2004).

O planejamento experimental é uma abordagem sistemática que compreende a seleção criteriosa de variáveis independentes, a definição de níveis para cada variável e a execução de experimentos de acordo com um plano predeterminado. Essa metodologia possibilita uma análise estatística robusta dos dados, facilitando a interpretação dos resultados e a otimização eficiente de processos químicos complexos (NORI et al., 2022); (ROCAK; KOSEC; DEGEN, 2002).

Na implementação do planejamento experimental, a escolha adequada do design experimental é fundamental. Designs, como o Design de Experimentos Fatorial, permitem a avaliação simultânea de múltiplos fatores, enquanto o Design de Experimentos Composto Central explora regiões centrais do espaço experimental (ROCAK; KOSEC; DEGEN, 2002); (KUO et al., 1999). A análise estatística dos dados obtidos e a interpretação cuidadosa dos resultados são etapas cruciais na utilização efetiva dessa metodologia.

No contexto da síntese orgânica, o planejamento experimental é frequentemente empregado para otimizar condições reacionais, tais como temperatura, pressão, concentração de reagentes e tempo de reação. Busca-se assim maximizar o rendimento e minimizar a formação de subprodutos indesejados, considerando a sustentabilidade e a eficiência da reação. Identificar catalisadores eficientes é outro grande desafio na síntese orgânica (CARLSON, 2004). A aplicação do planejamento experimental possibilita a avaliação sistemática de diferentes catalisadores e suas combinações. Essa abordagem visa otimizar a seletividade e a atividade catalítica, contribuindo para avanços significativos na catálise orgânica (KUO et al., 1999).

Por fim, no desenvolvimento de compostos com potencial atividade biológica, o planejamento experimental também é uma ferramenta valiosa. Ele permite ajustar as condições de síntese para obter produtos com propriedades específicas, como atividade antimicrobiana ou anti-inflamatória. Assim, a metodologia contribui para a descoberta de novos agentes farmacêuticos e bioativos (CÂMARA NETO et al., 2023).

Dessa forma, o planejamento experimental emerge como uma abordagem indispensável na síntese orgânica, proporcionando uma maneira sistemática e eficiente de otimizar as condições experimentais. Ao explorar diversas variáveis de forma controlada, os pesquisadores têm a oportunidade de aprimorar a eficiência de seus experimentos, acelerando a descoberta de novos compostos e catalisadores na síntese orgânica. O contínuo refinamento dessa metodologia promete contribuições significativas para o avanço da química orgânica e o desenvolvimento de tecnologias inovadoras.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

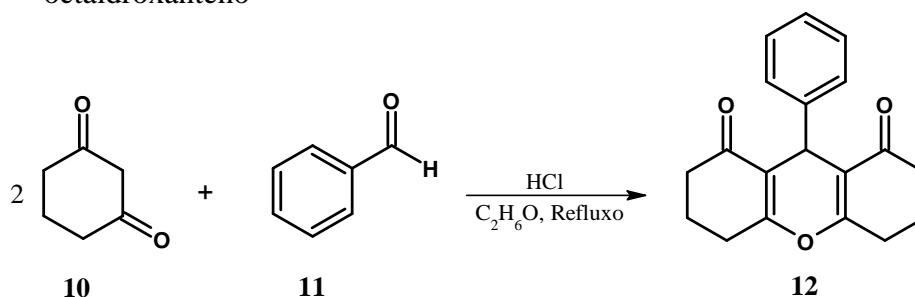
4.1 Reação modelo

4.1.1 Síntese do 1,8-dioxo-octaidroxanteno utilizando o HCl

A metodologia de síntese utilizada foi adaptada das abordagens propostas por SILVA, 2017 e PATIL et al., 2017. Para execução das sínteses de 1,8-dioxo-octaidroxanteno (**12**) foram utilizados 1,3-cicloexanodiona (**10**) (aproximadamente 0,897g), benzaldeído (**11**) (0,45 mL), etanol (3,0 mL) e HCl (0,2 mL). Todos esses reagentes foram colocados em um balão de fundo redondo de 50 mL. A síntese foi realizada em triplicata, com banho maria, sob sistema de refluxo, na temperatura de 80°C por um período de 1 hora e 30 minutos. Essa reação foi utilizada como modelo com parâmetros definidos, que serviu como base para variar outras condições e observar os impactos no rendimento final (Esquema 1).

Na Tabela 1 estão apresentados os rendimentos de cada síntese realizada antes e depois da recristalização. Os rendimentos das reações 2 e 3 estão acima de 100%, mas o máximo que uma reação pode atingir é 100%. Sendo assim, é possível concluir que o produto obtido antes da recristalização contém impurezas em sua estrutura. Por isso, o processo de purificação é fundamental para a remoção dessas impurezas do produto final.

Esquema 1 – Reação geral para estabelecer uma reação modelo para obtenção de 1,8-dioxo-octaidroxanteno



Fonte: Do autor (2025)

Tabela 1 – Reações modelo usando o HCl como catalisador, na temperatura de 80 °C por 1 hora e 30 minutos e os rendimentos antes e após a recristalização

Reações modelo	Rendimento antes da recristalização (%)	Rendimento após a recristalização (%)
Reação 1	90,34	83,25
Reação 2	106,63	89,85
Reação 3	105,23	87,11

Fonte: Do autor (2025)

Além das sínteses realizadas com HCl, foram executadas também sínteses utilizando ZnCl₂ e CoCl₂. O objetivo foi verificar se o produto desejado era ou não formado na presença desses catalisadores. Para isto, foram utilizados os mesmos reagentes e as mesmas quantidades empregadas nas sínteses com HCl, com diferenças das quantidades de catalisador, sendo 0,1090 g de ZnCl₂ e 0,1903 g de CoCl₂, respectivamente. Foi realizada apenas uma síntese para ZnCl₂ e CoCl₂ e o rendimento antes e após a recristalização foi calculado e está apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 – Sínteses com os catalisadores ZnCl₂ e CoCl₂, na temperatura de 80°C por 1 hora e 30 minutos e os rendimentos antes e após a recristalização

Catalisador	Rendimento antes da recristalização (%)	Rendimento após a recristalização (%)
Cloreto de zinco	113,18	97,09
Cloreto de cobalto	105,43	95,16

Fonte: Do autor (2025)

Os valores apresentados nas tabelas 1 e 2 indicam que os rendimentos foram significativos para as condições de síntese adotadas. Vale ressaltar que todas essas sínteses foram realizadas antes da elaboração do planejamento experimental.

A recristalização dos produtos de síntese foi realizada com etanol a quente, com o objetivo de purificar os compostos. O processo de recristalização consiste em adicionar o produto obtido na síntese a um Erlenmeyer seco e, aos poucos, acrescentar o etanol em ebulição, lentamente, neste mesmo frasco, fora da chapa de aquecimento. Após a adição do solvente, o Erlenmeyer foi colocado na chapa aquecedora até que a solução se torne translúcida, e o produto esteja completamente dissolvido. Em seguida, a solução é deixada descansar sobre a bancada para que os cristais se formem lentamente com o resfriamento. Esse processo é fundamental, pois permite a remoção de impurezas do produto de síntese. À medida que a solução esfria, os cristais se formam novamente, livres de materiais indesejados, o que resulta na purificação do produto. A Figura 10 representa o produto sintetizado com as devidas impurezas e também o produto purificado com etanol quente.

Figura 10 – Produtos de síntese antes e após a recristalização



Fonte: Do autor (2025)

4.2 Elaboração do Planejamento Experimental

Após a otimização da reação modelo, foram analisadas três variáveis dessa síntese: catalisador, tempo de reação e temperatura. Os catalisadores utilizados são inorgânicos e homogêneos. A quantidade dos catalisadores foi definida por meio de uma investigação rápida, levando em consideração as quantidades geralmente utilizadas na literatura especializada. As variáveis empregadas neste estudo são frequentemente analisadas em pesquisas científicas com o objetivo de viabilizar sínteses que demandem menor consumo de energia e tempo, utilizem concentrações reduzidas de catalisadores e, preferencialmente, façam uso de catalisadores de baixo custo.

No laboratório, é comum realizar experimentos em triplicata como uma forma de estimar os erros e otimizar as condições experimentais e, a partir disso, avaliar a significância

estatística dos efeitos das variáveis. Geralmente, essa prática exige a execução de muitos experimentos para garantir a confiabilidade dos resultados. No entanto, ao empregar o método de planejamento de experimentos, o número de experimentos pode ser drasticamente reduzido sem comprometer a confiabilidade dos resultados obtidos, além de permitir a extração do máximo de informações úteis sobre os experimentos (BARROS NETO, 2007).

Antes da elaboração do planejamento experimental seriam realizadas 81 sínteses em triplicatas, originalmente totalizando 243 execuções no laboratório (Tabela A1) essa tabela se encontra nos anexos. Sendo assim, optou-se por empregar um planejamento experimental fatorial completo 2^3 (onde 3 é o número de variáveis estudadas), com ponto central para avaliar a influência das variáveis independentes (temperatura, tempo e concentração de catalisador) sobre a variável dependente (rendimento), totalizando 11 experimentos laboratoriais, sendo três deles repetições no ponto central, coordenado pelo Prof. Dr. Marcio Pozzobon Pedroso, vinculado ao Instituto de Ciências Naturais (ICN) e ao Departamento de Química (DQI) da Universidade Federal de Lavras (UFLA). A matriz do planejamento fatorial completo está apresentada na Tabela 3 que foi desenvolvida com auxílio do programa Chemoface (disponível em <https://www.ufla.br/chemoface/>), desenvolvido pelo Prof. Dr. Cleiton Nunes.

Tabela 3 – Matriz do planejamento experimental aplicado às sínteses

Sínteses	Concentração (mol/L)	Tempo (minuto)	Temperatura (°C)
1	$0,2 \times 10^{-3}$	30	30
2	$1,0 \times 10^{-3}$	30	30
3	$0,2 \times 10^{-3}$	90	30
4	$1,0 \times 10^{-3}$	90	30
5	$0,2 \times 10^{-3}$	30	75
6	$1,0 \times 10^{-3}$	30	75
7	$0,2 \times 10^{-3}$	90	75
8	$1,0 \times 10^{-3}$	90	75
9	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5
10	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5
11	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5

Fonte: Do autor (2025)

O programa foi decisivo na determinação dos experimentos mais representativos, considerando o escopo de 1 a 11. Essa abordagem estratégica resultou em uma redução significativa no número total de experimentos, sem comprometer a confiabilidade dos resultados obtidos. Essa metodologia contribuirá para uma gestão eficiente dos recursos laboratoriais, otimizando o tempo e minimizando a demanda experimental, sem prejudicar a robustez e validade científica do estudo.

Após o término de cada reação feita, o sistema foi deixado em repouso sob resfriamento por um período de 24 horas. Os cristais formados foram filtrados e lavados com água destilada. Após a filtração, os cristais foram colocados no dessecador por um período de 24 horas. Os produtos filtrados e secos foram recristalizados com etanol (aqueles que forem solúveis em etanol quente) em ebulição e deixados em repouso por 24 horas sob resfriamento. Os cristais purificados foram filtrados, lavados com água destilada, deixados para secar por 24 horas e, posteriormente, foram encaminhados para a etapa de caracterização.

4.3 Caracterização dos produtos

Após a síntese e purificação de todos os produtos, os mesmos foram encaminhados para a etapa de caracterização.

4.3.1 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho foram obtidos empregando um espectrômetro Shimadzu FTIR modelo-8201A com transformada de Fourier (FTIR), em uma faixa espectral de 400 a 4000 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras. Todas as análises foram conduzidas na Central de Análise e Prospecção Química (CAPQ) do departamento de química (DQI) da Universidade Federal de Lavras (UFLA).

4.3.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Para a caracterização por ressonância magnética nuclear do composto sintetizado foi utilizado o equipamento Varian-Mercury 300 (300 MHz), da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Foram realizados espectros de RMN de ^1H e também de ^{13}C , utilizando o solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3). Essa análise foi realizada somente com o produto de síntese obtido com o CoCl_2 , pois considerou que o mesmo produto foi obtido usando os diferentes catalisadores.

4.3.3 Análise térmica – Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

A análise de calorimetria foi realizada empregando-se um equipamento com detector DSC 60 Shimadzu. Para análise, 5,534 mg da amostra foi colocada em um recipiente apropriado capaz de suportar uma de variação de temperatura de 30 a 300 $^{\circ}\text{C}$ a uma taxa de 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ em uma atmosfera de nitrogênio gasoso (N_2) com fluxo de 50 mL/min . O objetivo dessa análise é identificar a temperatura de fusão dos compostos submetidos a tais condições.

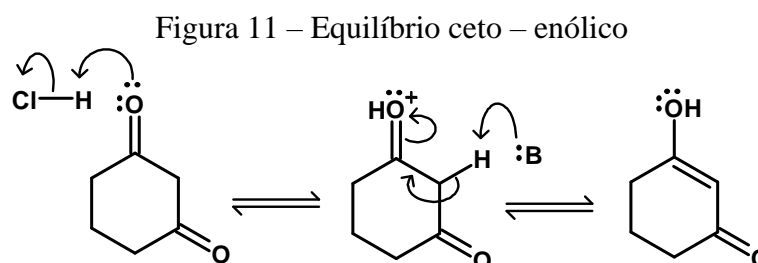
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Proposta de mecanismo para formação de 1,8-dioxo-octaidroxanteno com HCl

A proposta de mecanismo apresentada neste trabalho contribui para a compreensão de como ocorre a reação dentro do frasco reacional. A partir da visualização do mecanismo, é possível obter uma ideia básica do funcionamento dos catalisadores e o papel que eles desempenham durante a reação. O mecanismo é apresentado utilizando o HCl como catalisador, mas o mesmo processo ocorre com ZnCl_2 e CoCl_2 . Nos mecanismos com ZnCl_2 e CoCl_2 , os

metais catalisam a reação por meio de coordenação, formando o enol, que é o responsável por atacar o centro positivo do benzaldeído.

O mecanismo proposto começa com o HCl catalisando uma das carbonilas do 1,3-ciclohexanodiona, ou seja, o par de elétron livre do átomo de oxigênio captura o hidrogênio do ácido deixando o átomo de oxigênio com carga positiva e isso faz com que fique com maior caráter nucleofílico. Com isso, o átomo de hidrogênio α ligado no carbono α pode ser facilmente removido devido a sua acidez elevada, pois uma vez que esse hidrogênio é removido, o par de elétrons da ligação não fica estacionado no átomo de carbono, ele pode fazer ressonância deslocalizando os elétrons da ligação dupla C=O, que fica novamente neutro. O mecanismo que representa essa etapa é apresentado na Figura 11.



Fonte: Do autor (2025)

O HCl também catalisa o benzaldeído, deixando a carbonila mais suscetível a um ataque, pois ao protonar a carbonila o nível de energia do orbital LUMO diminui, permitindo que a forma enólica do 1,3-ciclohexanodiona realize esse ataque no orbital π antiligante, pois a dupla ligação carbono-carbono de um enol sugere que ele seja um nucleófilo e o centro positivo do benzaldeído seja um eletrófilo. A reação entre esses dois reagentes dá origem ao intermediário I. Uma base no meio reacional, o etanol por exemplo, pode capturar um hidrogênio ácido nesse intermediário e conseqüentemente ocasiona a eliminação de uma molécula de água, dando origem a um aceptor de Michael, que é uma carbonila separada de uma ligação dupla por uma ligação simples.

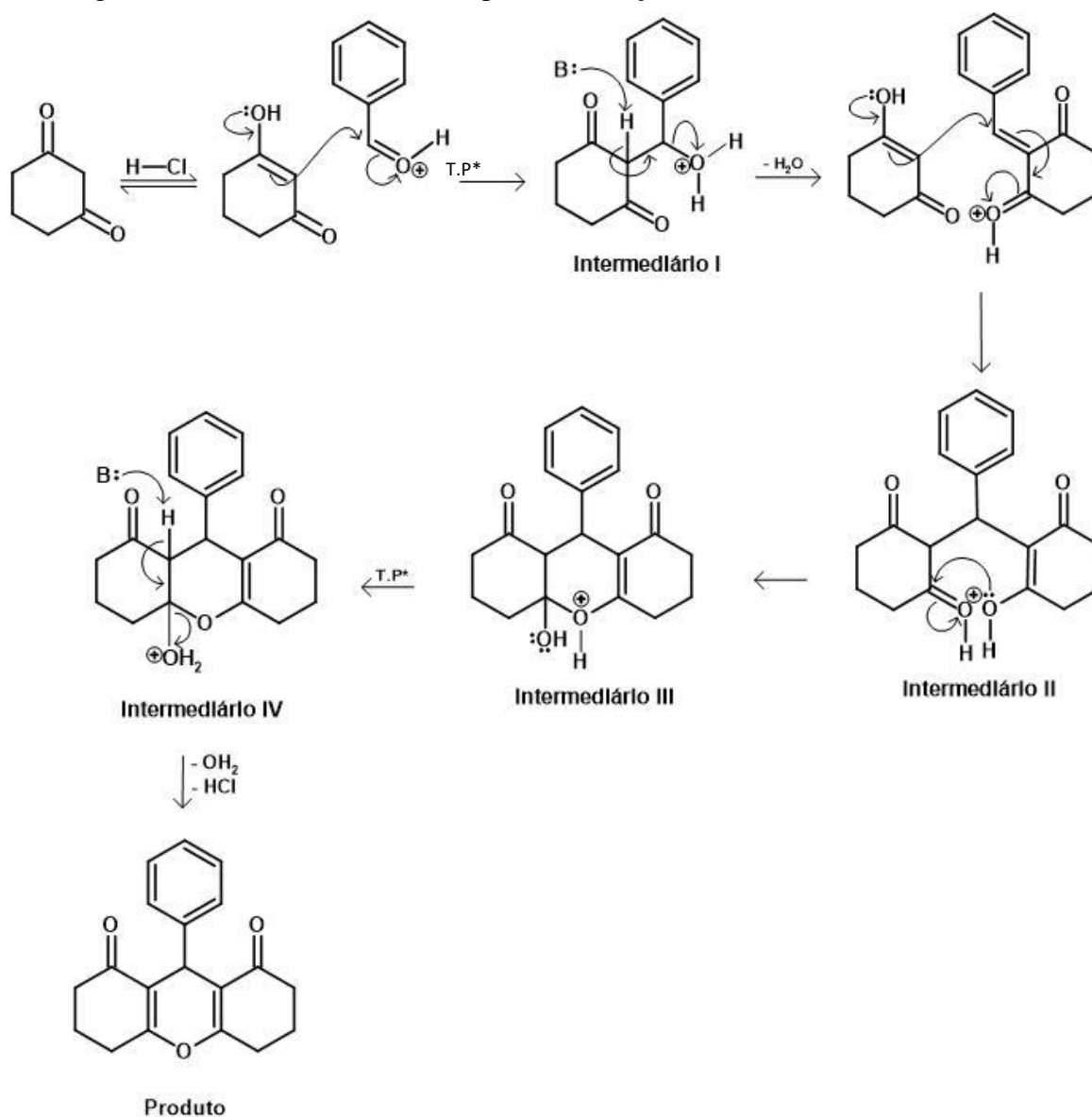
Outra molécula de 1,3-ciclohexanodiona na forma enólica pode promover um ataque nucleofílico no intermediário I (que é um aceptor de Michael) que sofre uma adição de Michael deslocalizando o par de elétrons da dupla ligação até que o átomo de oxigênio (de baixo do lado direito) fique neutro novamente dando origem ao intermediário II.

O intermediário II é catalisado pelo HCl na carbonila vizinha a outro átomo de oxigênio. Com essa catálise, o nível de energia do orbital π antiligante diminui, favorecendo um ataque

do oxigênio vizinho que possui pares de elétrons livres. A formação dessa nova ligação leva ao fechamento do ciclo pirano central, originando o intermediário III.

No intermediário III, o carbono que sofreu um ataque está ligado a uma hidroxila e a um oxigênio eletricamente positivo. Assim, ocorre uma transferência de próton para a hidroxila, tornando essa protonada, transformando-a em um bom grupo abandonador e neutralizando o átomo de oxigênio que antes estava positivo, dando origem ao intermediário IV. Por fim, uma base do meio reacional pode remover um hidrogênio ácido e, a movimentação do par de elétron faz com que seja removida uma molécula de água como grupo abandonador e o produto final é obtido. Na Figura 12 está a representação do mecanismo completo.

Figura 12 – Mecanismo reacional para a formação de 1,8-dioxo-octaidroxanteno



5.2 Planejamento experimental

Com todas as sínteses concluídas, os rendimentos antes da recristalização (Rendimento 1, %) e após a recristalização (Rendimento 2, %) foram calculados. Esses dados foram utilizados para a construção de gráficos de Pareto e superfícies de resposta, permitindo a avaliação do desempenho de cada catalisador sob as diferentes condições experimentais investigadas. As tabelas 4, 5 e 6 a seguir apresentam as condições experimentais e os respectivos rendimentos obtidos.

Tabela 4 – Fatores estudados com o CoCl_2 como catalisador e rendimentos obtidos

Sínteses	Concentração (mol)	Tempo (minuto)	Temperatura (°C)	Rendimento 1 (%)	Rendimento 2 (%)
1	$0,2 \times 10^{-3}$	30	30	36,41	26,49
2	$1,0 \times 10^{-3}$	30	30	82,28	70,51
3	$0,2 \times 10^{-3}$	90	30	63,83	57,41
4	$1,0 \times 10^{-3}$	90	30	84,13	75,27
5	$0,2 \times 10^{-3}$	30	75	90,30	84,26
6	$1,0 \times 10^{-3}$	30	75	94,03	85,60
7	$0,2 \times 10^{-3}$	90	75	97,01	87,96
8	$1,0 \times 10^{-3}$	90	75	96,10	90,14
9	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5	91,72	81,25
10	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5	89,58	78,30
11	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5	91,20	80,47

Fonte: Do autor (2025)

Na Tabela 4, a análise dos rendimentos 1 obtidos nas sínteses realizadas neste planejamento experimental utilizando CoCl_2 permite identificar informações importantes relacionadas ao desempenho do catalisador. Nas sínteses 1, 2, 3 e 4 a temperatura foi mantida constante a 30 °C, sendo essa a menor temperatura investigada. A síntese 1 foi realizada com a menor concentração de catalisador e o menor tempo de reação, resultando em um rendimento de 36,41%. Já a síntese 2 foi realizada com o aumento exclusivo da concentração do catalisador, o que resultou em um rendimento de 82,28%. Ao comparar essas duas sínteses, observa-se que a concentração do catalisador desempenha um papel significativo no aumento do rendimento.

Nas sínteses 3 e 4, o tempo de reação foi aumentado para 90 minutos. A síntese 3 foi realizada com uma concentração baixa de catalisador, mas, devido ao aumento do tempo de

reação, o rendimento foi de 63,83%. A síntese 4, por sua vez, foi realizada com a concentração máxima de catalisador, alcançando um rendimento de 84,13%. O mesmo padrão observado nas sínteses 1 e 2 pode ser verificado aqui, onde o aumento da concentração de catalisador resulta em rendimentos mais elevados. Além disso, também se observa que o tempo de reação tem uma influência significativa ao comparar as sínteses 1 e 3.

A partir da síntese 5 até a síntese 8, a temperatura foi aumentada para 75 °C. Nas sínteses 5 e 6, o tempo de reação foi de 30 minutos, variando apenas a concentração de catalisador. A síntese 5 foi realizada com a concentração mínima de catalisador, resultando em um rendimento de 90,30%. Já a síntese 6 foi realizada com a concentração máxima de catalisador, alcançando um rendimento de 94,03%. Observa-se que, com o aumento da temperatura, os rendimentos ultrapassaram os 90%. Além disso, o aumento da concentração de catalisador levou a um rendimento mais elevado.

Nas sínteses 7 e 8, o tempo de reação foi estendido para 90 minutos. A síntese 7 foi realizada com a concentração mínima de catalisador, obtendo um rendimento de 97,01%, enquanto a síntese 8, com a maior concentração de catalisador, resultou em um rendimento de 96,10%. Observa-se que, nessas sínteses, os rendimentos obtidos foram inesperados: embora se esperasse que o aumento da concentração de catalisador levasse a um maior rendimento, isso não ocorreu.

As sínteses 9, 10 e 11 foram realizadas em triplicata, mantendo as mesmas condições de reação em todas as sínteses. A concentração de catalisador foi de $0,6 \times 10^{-3}$, o tempo de reação foi de 60 minutos e a temperatura foi de 52,5 °C. Os rendimentos obtidos foram 91,72%, 89,58% e 91,20%. Houve uma pequena variação no rendimento da síntese 10, o que pode ter sido causado por erros operacionais durante a execução dos experimentos.

Os rendimentos 2 foram menores em relação aos rendimentos 1, apresentando uma redução de aproximadamente 6% a 12%. Essa diminuição está associada ao processo de recristalização, que remove impurezas do produto de síntese por meio de purificação com etanol em ebulição.

Tabela 5 – Fatores estudados com o ZnCl_2 como catalisador e rendimentos obtidos

Sínteses	Concentração (mol)	Tempo (minuto)	Temperatura (°C)	Rendimento 1 (%)	Rendimento 2 (%)
1	$0,2 \times 10^{-3}$	30	30	103,13	78,08
2	$1,0 \times 10^{-3}$	30	30	96,92	74,44
3	$0,2 \times 10^{-3}$	90	30	88,94	81,91
4	$1,0 \times 10^{-3}$	90	30	82,13	63,85
5	$0,2 \times 10^{-3}$	30	75	102,51	83,90
6	$1,0 \times 10^{-3}$	30	75	91,91	83,43
7	$0,2 \times 10^{-3}$	90	75	108,37	93,67
8	$1,0 \times 10^{-3}$	90	75	90,87	79,49
9	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5	95,53	85,91
10	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5	94,54	82,34
11	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5	93,09	84,71

Fonte: Do autor (2025)

A análise dos rendimentos 1 obtidos nas sínteses realizadas com o catalisador ZnCl_2 neste planejamento experimental estão apresentados na Tabela 5 e fornecem informações importantes sobre o desempenho catalítico nos experimentos. Nas sínteses 1, 2, 3 e 4 a temperatura foi mantida constante em 30 °C. As sínteses 1 e 2 foram realizadas no menor tempo de reação, ou seja, 30 minutos e variou a concentração de catalisador. Na síntese 1 a concentração de catalisador foi igual a $0,2 \times 10^{-3}$ mol e o rendimento foi de 103%, lembrando que o rendimento acima de 100% está com muitas impurezas presentes no produto final. Na síntese 2, a concentração foi aumentada para $1,0 \times 10^{-3}$ mol, com essa concentração maior o rendimento diminuiu para 96,82%.

As sínteses 3 e 4 foram realizadas com maior tempo de reação, ou seja, 90 minutos. A síntese 3 foi realizada com baixa concentração de catalisador e o rendimento foi de 88,94%, enquanto na síntese 4 foi utilizada a maior concentração de catalisador e o rendimento foi de 82,13%. Os resultados indicam que, em baixa temperatura, com menor tempo de reação resulta em maiores rendimentos, como nas sínteses 1 e 2. Outro ponto importante é que, com concentrações menores de catalisador, o rendimento da reação é maior.

A partir da síntese 5 até a síntese 8, a temperatura foi elevada para 75 °C. Nas sínteses 5 e 6, o tempo foi mantido em 30 minutos, variando apenas a concentração de catalisador. Na

síntese 5, com a menor concentração de catalisador, o rendimento foi de 102%. Já na síntese 6, com o aumento da concentração de catalisador, o rendimento foi de 91,91%.

Nas sínteses 7 e 8, o tempo de reação foi aumentado para 90 minutos, mantendo-se fixo, e variando apenas a concentração de catalisador. Na síntese 7, com a menor concentração de catalisador, o rendimento foi igual a 108,37%. Enquanto na síntese 8, com a concentração maior de catalisador, o rendimento baixou para 90,87%.

Ao analisar os resultados obtidos nessas sínteses, observa-se que, em maior temperatura, o rendimento foi significativamente maior. Nessas condições de reação, a concentração de catalisador apresentou um impacto claro. Em concentrações menores, os rendimentos foram maiores.

As sínteses 9, 10 e 11 foram realizadas em triplicata, mantendo as mesmas condições de reação em todas as sínteses. A concentração de catalisador foi de $0,6 \times 10^{-3}$, o tempo foi de 60 minutos e a temperatura foi de 52,5 °C. Os rendimentos obtidos foram iguais a 95,53%, 94,54% e 93,09%, todos acima de 90% e muito próximos, mas apresentaram pequenas diferenças, atribuídas a erros operacionais durante a execução dos experimentos.

Os rendimentos 2 seguiram o mesmo padrão dos rendimentos 1, com valores mais elevados nas condições de menor concentração de catalisador. Contudo, houve quedas nos rendimentos de aproximadamente 7 a 25%, devido ao processo de purificação por recristalização com etanol em ebulição. Esse processo remove impurezas, mas também resulta em perdas do produto desejado.

Tabela 6 – Fatores estudados com o HCl como catalisador e rendimentos obtidos

Sínteses	Concentração (mol)	Tempo (minuto)	Temperatura (°C)	Rendimento 1 (%)	Rendimento 2 (%)
1	$0,2 \times 10^{-3}$	30	30	2,59	-
2	$1,0 \times 10^{-3}$	30	30	6,61	-
3	$0,2 \times 10^{-3}$	90	30	8,76	-
4	$1,0 \times 10^{-3}$	90	30	3,81	-
5	$0,2 \times 10^{-3}$	30	75	14,72	-
6	$1,0 \times 10^{-3}$	30	75	33,03	26,61
7	$0,2 \times 10^{-3}$	90	75	42,08	28,87
8	$1,0 \times 10^{-3}$	90	75	77,85	63,45
9	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5	11,98	-
10	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5	12,48	-
11	$0,6 \times 10^{-3}$	60	52,5	10,31	-

Fonte: Do autor (2025)

A Tabela 6 apresenta o planejamento experimental para as sínteses realizadas com HCl como catalisador. Os rendimentos 1 foram muito baixos, impossibilitando a execução do processo de purificação e a obtenção dos rendimentos 2. No laboratório, ficou definido que somente rendimentos superiores a 20% seriam submetidos à recristalização. Dessa forma, apenas as sínteses 6, 7 e 8 atingiram esse critério e foram purificadas.

As sínteses 1 e 2 foram realizadas em tempo de reação igual a 30 minutos e temperatura igual a 30 °C. observou-se que o aumento da concentração de catalisador na síntese 2 resultou em um aumento no rendimento em comparação com a síntese 1. Já nas sínteses 3 e 4 o tempo de reação aumentou para 90 minutos e a temperatura continuou em 30 °C. observou-se que, na síntese 3 com a menor concentração de catalisador o rendimento foi maior do que na síntese 4, onde a concentração de catalisador foi maior. É notável que não há um padrão nesses rendimentos.

A partir da síntese 5 até a síntese 8 a temperatura aumenta para 75 °C. Para as sínteses 5 e 6 o tempo de reação foi igual a 30 minutos e os rendimentos foram iguais a 14,72% e 33,03%, percebe-se que com o aumento na concentração o rendimento aumenta. Já nas sínteses 7 e 8 o tempo de reação aumenta para 90 minutos e conseqüentemente o rendimento também aumenta significativamente. Para essas sínteses é possível observar que o tempo de reação combinado com a temperatura maior resulta em maiores rendimentos. A síntese 8 apresentou o

maior rendimento dentre todas, com condições máximas de concentração de catalisador, temperatura e tempo de reação. Somente as sínteses 6, 7 e 8 foram submetidas ao processo de recristalização.

As sínteses 9, 10 e 11 foram realizadas em triplicata, mantendo as mesmas condições de reação em todas as sínteses. A concentração de catalisador foi de $0,6 \times 10^{-3}$, o tempo foi de 60 minutos e a temperatura foi de $52,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Nessas sínteses os rendimentos foram menores que 20% e não permitiu o processo de recristalização.

Os catalisadores CoCl_2 , ZnCl_2 e HCl foram avaliados em diferentes concentrações para determinar seus efeitos nos rendimentos da reação de 1,8-dioxo-octaidroxanteno e os resultados obtidos sugerem comportamentos distintos para cada um deles. No caso do CoCl_2 , observou-se um aumento nos rendimentos à medida que sua concentração foi incrementada, indicando que este catalisador foi proporcional à sua quantidade. Isso pode ser explicado pela natureza do cobalto como um catalisador que provavelmente facilita a formação do intermediário reativo durante a reação, possivelmente por meio da ativação do carbono carbonílico ou pela formação de complexos de coordenação com o aldeído, facilitando a sua reação com a 1,3-cicloexanodiona. O Co(II) possui uma capacidade de coordenação relativamente forte, o que pode estabilizar estados de transição durante a reação, promovendo a formação mais eficiente do produto desejado.

Por outro lado, o ZnCl_2 apresentou um comportamento inversamente proporcional ao rendimento, ou seja, os rendimentos foram maiores em concentrações mais baixas do catalisador. Essa característica pode ser atribuída a uma série de fatores relacionados às propriedades químicas do zinco. De acordo com Atkins (2012), o Zn(II) é um metal de coordenação mais fraco do que o Co(II) e, portanto, pode não promover de maneira eficiente a ativação dos reagentes, especialmente do aldeído, ou ainda interferir em outras etapas da reação, como a formação do intermediário. Além disso, em concentrações mais elevadas, o ZnCl_2 pode atuar como um agente desidratante excessivo, o que pode causar alterações no equilíbrio reacional e inibir a formação do produto desejado. A natureza menos eficiente do Zn(II) como centro catalítico comparado ao Co(II) pode também significar que a reação se torna menos favorecida em sua presença em excesso, o que explicaria o declínio no rendimento com o aumento da quantidade de ZnCl_2 .

O HCl não exibiu um padrão definido em relação à concentração e os rendimentos obtidos. Os valores consistentemente baixos sugerem que o HCl não atingiu uma faixa catalítica efetiva nas condições experimentais avaliadas, limitando seu potencial para promover a reação. Esses resultados destacam a importância de ajustar a concentração de cada catalisador dentro

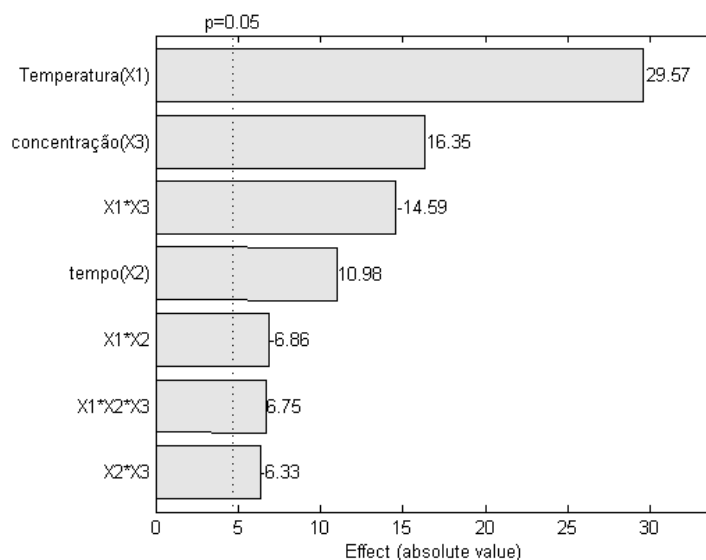
de sua faixa ideal para maximizar os rendimentos, além de evidenciar diferenças marcantes no comportamento catalítico entre os compostos analisados. Para essas condições experimentais, esse catalisador não se mostrou eficiente, mas ele foi utilizado devido sua fácil obtenção e custo relativamente baixo.

5.2.1 Gráficos de Pareto e Superfícies de resposta

Na Figura 13, os resultados obtidos no planejamento experimental com CoCl_2 são apresentados em um gráfico de Pareto. As variáveis significativas ao nível de significância de 5% foram identificadas como temperatura, concentração, tempo e as interações entre as variáveis. Isso indica que, para este catalisador e nas condições experimentais adotadas, todas as variáveis influenciaram significativamente no rendimento.

Os dados do gráfico de Pareto mostram que o aumento de todas as variáveis resulta em um incremento no rendimento da síntese. No entanto, é importante destacar que a temperatura está limitada pelo ponto de ebulição do solvente, que não deve ultrapassar $80\text{ }^\circ\text{C}$. Esse aspecto deve ser cuidadosamente considerado para evitar comprometimento da integridade do sistema reacional e garantir a segurança do processo.

Figura 13 – Gráfico de Pareto de efeitos de cada variável e suas interações com o catalisador CoCl_2



Fonte: Do autor (2025)

A Figura 14 apresenta as superfícies de resposta que ilustram os efeitos das variáveis no rendimento utilizando o CoCl_2 como catalisador com base nos rendimentos após o processo de purificação. Na subfigura A, a temperatura foi mantida fixa em $75\text{ }^\circ\text{C}$ (valor máximo), enquanto

as variáveis tempo e concentração foram ajustadas. Ao analisar essa superfície de resposta, pode-se perceber que a concentração contribui de maneira positiva no rendimento, assim no eixo da concentração, os rendimentos ultrapassam 90%. A variável tempo também exerce influência positiva no rendimento, mas os rendimentos permanecem abaixo de 90%. Contudo, é possível concluir que neste caso, ambas as variáveis influenciam no rendimento, com ênfase nas contribuições da concentração de catalisador.

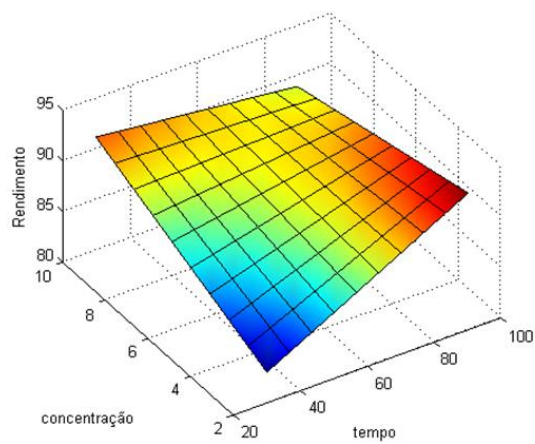
Na subfigura B da Figura 14, a concentração de catalisador foi mantida fixa em seu valor máximo ($1,0 \times 10^{-3}$ mol), enquanto a temperatura e o tempo foram ajustados para avaliar seus efeitos no rendimento. A análise da superfície de resposta revela que o tempo exerce uma influência menor no rendimento quando comparado à temperatura. No eixo do tempo, o aumento desta variável resulta em um aumento no rendimento, porém este não ultrapassa 80%. Por outro lado, no eixo da temperatura, observa-se que à medida que a temperatura aumenta, o rendimento também aumenta, atingindo valores próximos a 90%. Portanto, pode-se concluir que, para as condições analisadas, a temperatura foi a variável que mais impactou o rendimento.

Na subfigura C da Figura 14, o tempo foi mantido fixo em seu valor máximo (90 minutos), enquanto a concentração do catalisador e a temperatura foram ajustados para avaliar seus efeitos no rendimento. A análise da superfície de resposta demonstra que ao aumentar a concentração de catalisador, o rendimento também aumenta. Aumentou também a temperatura e, conseqüentemente o rendimento aumentou. Com isso pode-se perceber que tanto a concentração e a temperatura influenciam no rendimento de maneira positiva. Contudo, a temperatura mostrou ser a variável de maior influência. No eixo da concentração, os rendimentos observados estão pouco acima de 80%, enquanto no eixo da temperatura os rendimentos se aproximam de 90%.

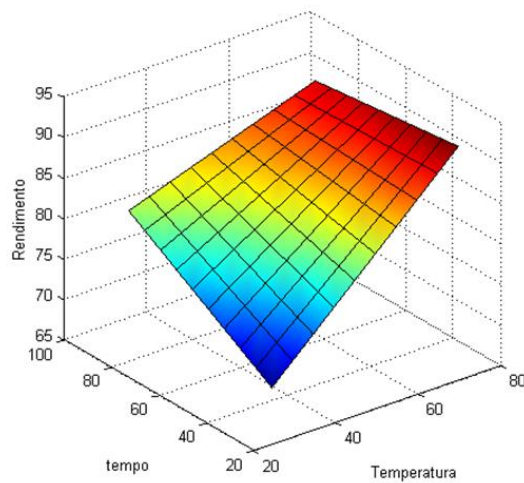
Com base no gráfico de Pareto apresentado na Figura 13, conclui-se que a temperatura é a variável que mais influencia no rendimento das sínteses, o que corrobora pelas análises das superfícies de resposta nas subfiguras B e C. A concentração aparece como a segunda variável mais significativa. Isso é evidente na subfigura A, onde sua influência supera a do tempo, e na subfigura C, onde, embora relevante, é superada pela temperatura em termos de impacto no rendimento. Por outro lado, o tempo é a variável com menor influência em relação às outras duas. Na subfigura B, observa-se que sua influência é limitada em comparação à temperatura, embora ainda seja mais significativa que a concentração em determinadas condições, resultando em rendimentos elevados.

Além de avaliar a influência isolada de cada variável, o gráfico de Pareto Figura 13 também fornece informações sobre as interações entre as variáveis. Observa-se que a

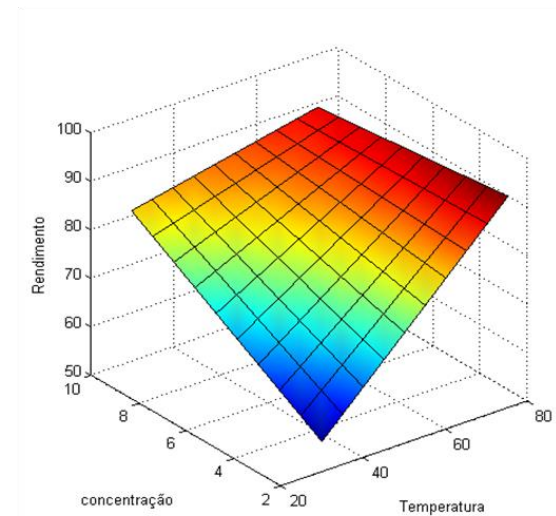
temperatura e concentração resulta em um efeito negativo sobre o rendimento. Um efeito negativo semelhante é identificado quando a temperatura é combinada com o tempo e, também, quando o tempo é combinado com a concentração. Por outro lado, a interação simultânea das três variáveis gera um efeito positivo sobre o rendimento.

Figura 14 – Superfícies respostas para o CoCl_2 

A



B



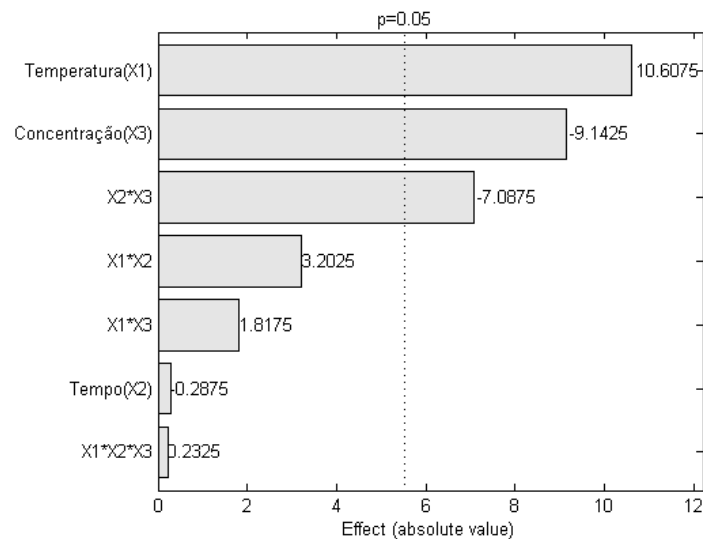
C

Fonte: Do autor (2025)

Os resultados obtidos pelo planejamento experimental utilizando ZnCl_2 estão apresentados no gráfico de Pareto (Figura 15), esses foram baseados no rendimento após o processo de purificação. As variáveis identificadas como significativas foram temperatura, concentração e a interação entre concentração e tempo. Nessas condições experimentais, apenas essas duas variáveis e a interação mencionada exerceram influência significativa, enquanto o tempo, isoladamente, não apresentou impacto relevante no rendimento.

Os resultados também mostraram que a concentração apresentou um sinal negativo, indicando que o aumento na quantidade de catalisador influencia de forma adversa, reduzindo o rendimento.

Figura 15 – Gráfico de Pareto de efeitos de cada variável e suas interações com o catalisador ZnCl_2



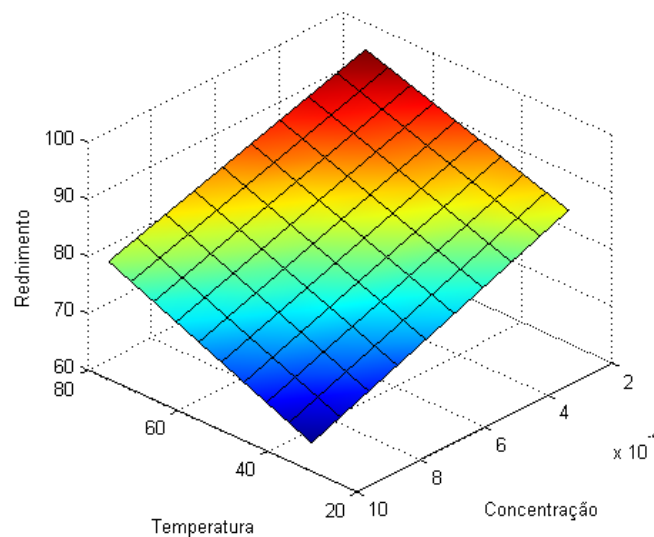
Fonte: Do autor (2025)

Na figura 16, é apresentada uma única superfície de resposta utilizando o ZnCl_2 como catalisador. Essa superfície de resposta reflete as variáveis mais significativas, conforme identificado pelo gráfico de Pareto (Figura 15). Entre as representações geradas, esta foi considerada a mais clara e informativa para este experimento, uma vez que as demais não forneceram resultados suficientemente elucidativos.

Nesta análise, com o tempo máximo fixado em 90 minutos, observa-se que no eixo da temperatura, o rendimento aumenta à medida que a temperatura é elevada, atingindo valores de rendimento superiores a 90%. No eixo da concentração, o rendimento diminui com o aumento da concentração do catalisador, permanecendo abaixo de 90%. Esses resultados indicam que a quantidade de catalisador utilizada excedeu o necessário nas sínteses, levando a um impacto

negativo no rendimento. Além disso, embora o tempo não tenha sido considerado significativo isoladamente, há uma interação entre a concentração e tempo que exerce um efeito negativo no rendimento.

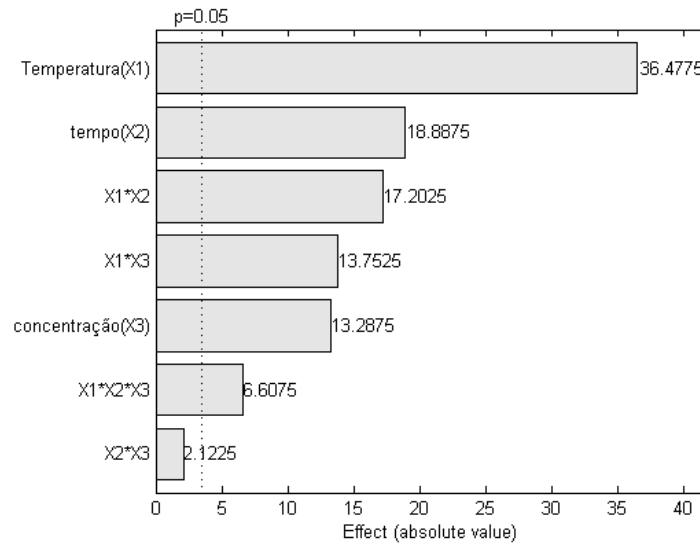
Figura 16 – Superfícies de respostas do ZnCl_2



Fonte: Do autor (2025)

Os resultados obtidos pelo planejamento experimental utilizando HCl como catalisador estão apresentados no gráfico de Pareto (Figura 17). A análise do gráfico de Pareto revela que quase todas as variáveis são significativas, temperatura, tempo, concentração e praticamente todas as interações entre as variáveis. Dentre as variáveis, o tempo mostrou maior influência do que a concentração, destacando sua relevância nas condições experimentais adotadas. Além disso, todas as variáveis apresentaram efeitos positivos sobre o rendimento, ou seja, seu aumento contribuiu diretamente para a melhoria dos resultados. Mais uma vez, a temperatura se destaca como a variável de maior impacto no rendimento.

Figura 17 – Gráfico de Pareto de efeitos de cada variável e suas interações com o catalisador HCl



Fonte: Do autor (2025)

A Figura 18 apresenta as superfícies de resposta relacionadas aos efeitos das variáveis no rendimento, utilizando o HCl como catalisador. Esses resultados foram baseados nos valores de Rendimento 1, conforme descrito na Tabela 6 e permitiram analisar as condições experimentais em diferentes combinações de variáveis.

Na subfigura D da Figura 18, a temperatura foi fixada no valor máximo (75 °C), enquanto tempo e concentração foram ajustados. Observa-se que o aumento da concentração não levou a variações significativas no rendimento, que não atingiu valores elevados. De forma semelhante, o aumento do tempo também não promoveu aumentos substanciais no rendimento, que permaneceu abaixo de 80%, embora tenha influenciado um pouco mais que a concentração, mesmo assim, o rendimento não variou. Segundo o gráfico de Pareto (Figura 17), a interação entre tempo e concentração não foi considerada significativa.

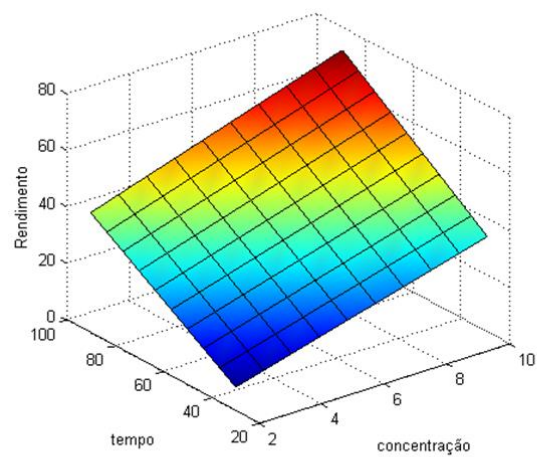
Na subfigura E da Figura 18, a concentração de catalisador foi mantida fixa em seu valor máximo ($1,0 \times 10^{-3}$ mol), enquanto a temperatura e o tempo foram ajustados. Neste caso, o aumento do tempo não teve grande impacto, evidenciando sua pouca relevância no rendimento. Já no eixo da temperatura, o aumento da mesma promoveu um acréscimo leve no rendimento, embora os valores ainda tenham sido muito elevados. Apesar disso, a interação entre temperatura e tempo apresentou um efeito positivo, conforme evidenciado pelo gráfico de Pareto (Figura 17).

Na subfigura F da Figura 18, o tempo foi mantido fixo em seu valor máximo (90 minutos), enquanto a concentração do catalisador e temperatura foram ajustadas. O aumento da

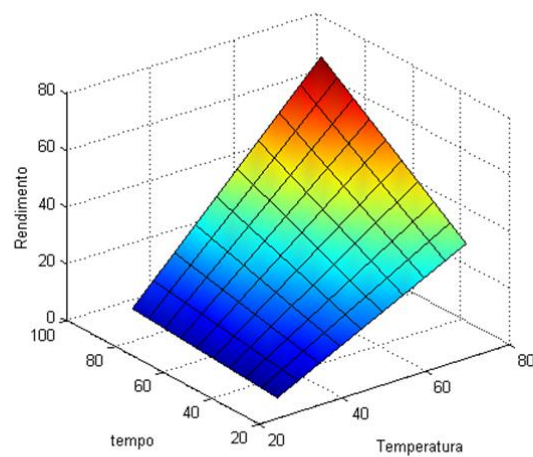
concentração, assim como nos outros casos, mostrou pouca influência no rendimento. Por outro lado, o aumento da temperatura resultou em uma elevação mais evidente no rendimento, confirmando a importância dessa variável. Além disso, a interação entre temperatura e concentração demonstrou ser relevante, com impacto positivo no rendimento.

De acordo com todas as informações apresentadas para essas sínteses, ficou evidente que os resultados confirmam que a temperatura é a variável de maior influência, tanto isoladamente quanto em interação com outras variáveis. Já o tempo de reação e a concentração de catalisador têm papéis menos expressivos, embora suas interações possam contribuir de maneira positiva em determinadas condições.

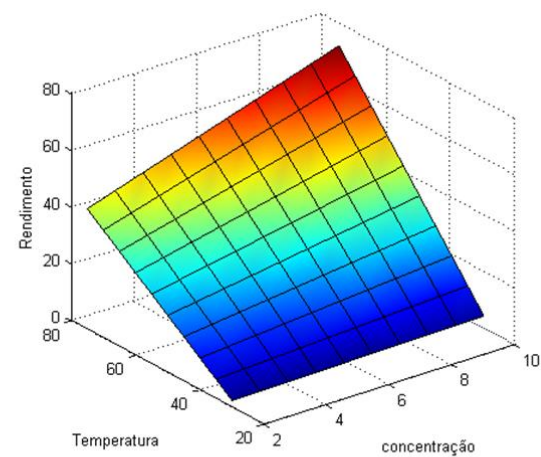
Figura 18 – Superfícies de respostas do HCl



D



E



F

Fonte: Do autor (2025)

5.3 Caracterização dos produtos obtidos

5.3.1 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

As amostras utilizadas para a caracterização foram selecionadas a partir dos produtos das sínteses realizadas com base no planejamento experimental. Para essa análise, foram escolhidas as sínteses que apresentaram os melhores rendimentos, especificamente as sínteses recristalizadas 8 (SR8).

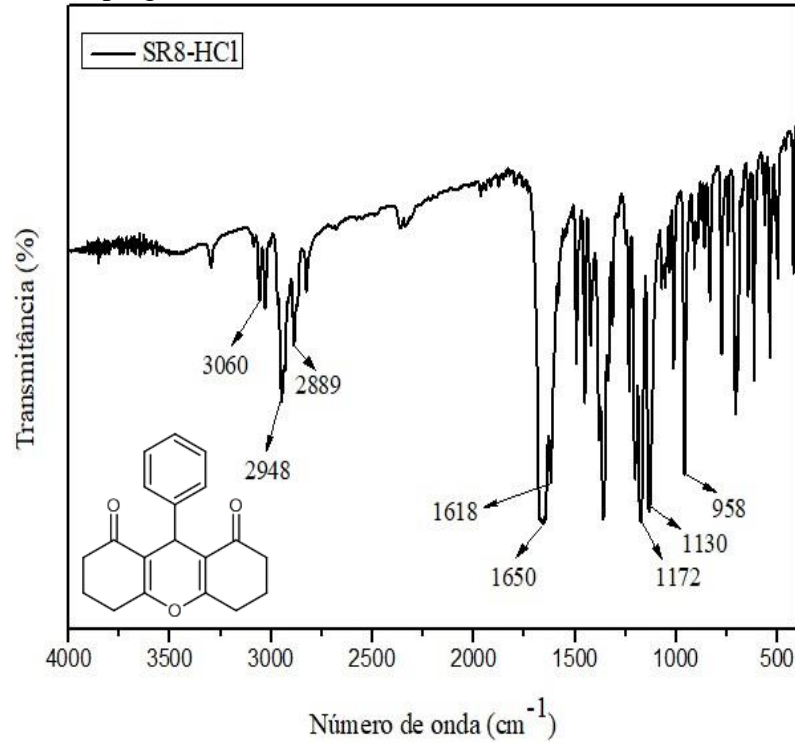
As moléculas de 1,8-dioxo-octaidroxanteno obtidas foram submetidas à análise vibracional na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), com o objetivo de identificar os grupos funcionais presentes na estrutura molecular. Como os espectros correspondem à mesma molécula final sintetizada utilizando diferentes catalisadores, observou-se que os perfis espectrais são semelhantes, refletindo a consistência estrutural do produto final independentemente do catalisador empregado.

Os espectros obtidos para os catalisadores HCl e CoCl₂ apresentaram bandas muito semelhantes. Por outro lado, no espectro referente ao ZnCl₂, é possível observar uma banda adicional que não aparece nos espectros dos outros catalisadores. Isso pode ser atribuído ao etanol residual que permaneceu na molécula final.

Os espectros apresentados nas Figuras 19 e 20 são para os catalisadores HCl e CoCl₂, os espectros apresentaram bandas iguais. É possível identificar uma banda característica do estiramento C-H de carbonos hibridizados em sp² (C-sp²), localizada em aproximadamente 3060 cm⁻¹. Essa banda é notável devido à presença de dois picos ligados, típica das ligações duplas do anel aromático. Além disso, observa-se uma banda representativa do estiramento da ligação C-H de carbonos hibridizados em sp³ (C-sp³), situada abaixo de 3000 cm⁻¹, variando entre 2948 a 2889cm⁻¹, que é atribuída às ligações presentes nos cicloexenos que compõem a estrutura molecular.

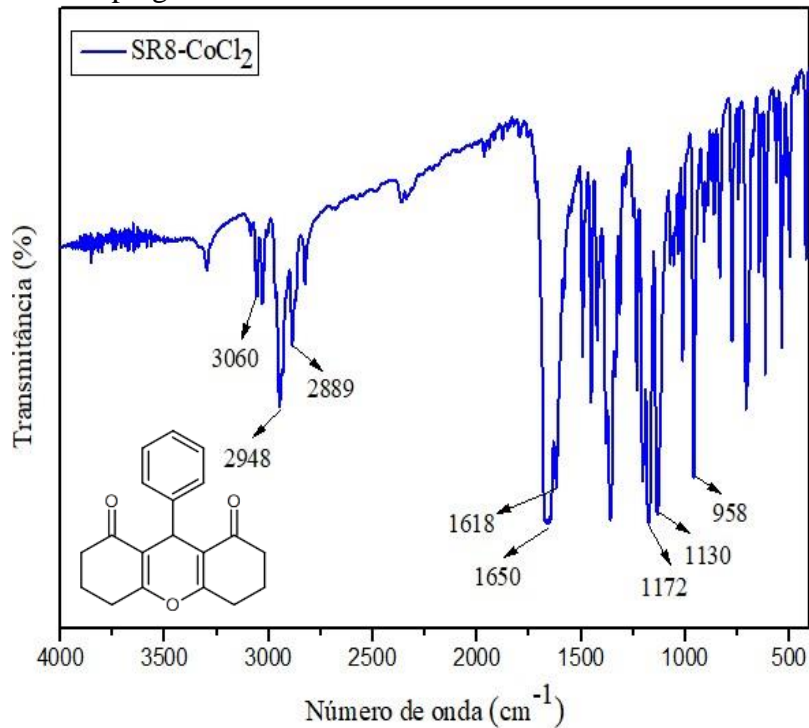
Outra banda marcante é observada em aproximadamente 1650 cm⁻¹, sendo forte e intensa nessa região do espectro. Essa banda está associada à presença de um grupo carbonílico de cetona α , β -insaturada (C=O) na estrutura da molécula, uma característica facilmente identificável devido à sua especificidade. Próximo ao estiramento da ligação C=O, nota-se uma pequena banda em torno de 1618 cm⁻¹, indicando a presença de uma ligação -C=C-. Além disso, observa-se uma banda correspondente à ligação C-O-C, que absorve entre 1130 e 1172 cm⁻¹, destacando-se como uma característica estrutural relevante. Por fim, bandas relacionadas às ligações do anel aromático monossustituído aparecem na faixa de 958 cm⁻¹.

Figura 19 – Espectro na região do infravermelho para 1,8-dioxo-octaidroxanteno obtido na síntese empregando o catalisador HCl



Fonte: Do autor (2025)

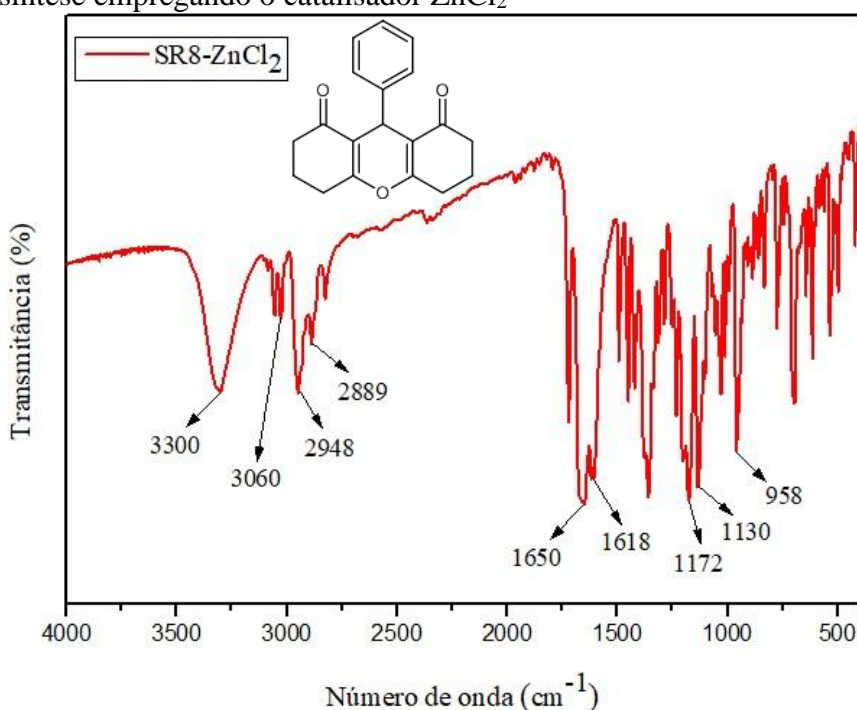
Figura 20 – Espectro na região do infravermelho para 1,8-dioxo-octaidroxanteno obtido na síntese empregando o catalisador CoCl_2



Fonte: Do autor (2025)

No espectro obtido para a molécula sintetizada com o catalisador ZnCl_2 (Figura 21) observa-se o surgimento de uma banda que não está presente nos espectros das moléculas sintetizadas com os outros catalisadores. Essa banda aparece na região correspondente às ligações O-H, entre 3250 a 3500 cm^{-1} . De acordo com Pavia et al. (2015), bandas largas na faixa de 3400 - 3300 são atribuídas à presença de grupos O-H envolvidos em ligações de hidrogênio. Isso se deve a presença de etanol residual que permaneceu cristalizado junto com o produto final. As bandas referentes aos estiramentos das ligações químicas presentes na molécula já foram relatadas no trabalho de Santos (2017).

Figura 21 – Espectro na região do infravermelho para 1,8-dioxo-octaidroxanteno obtido na síntese empregando o catalisador ZnCl_2



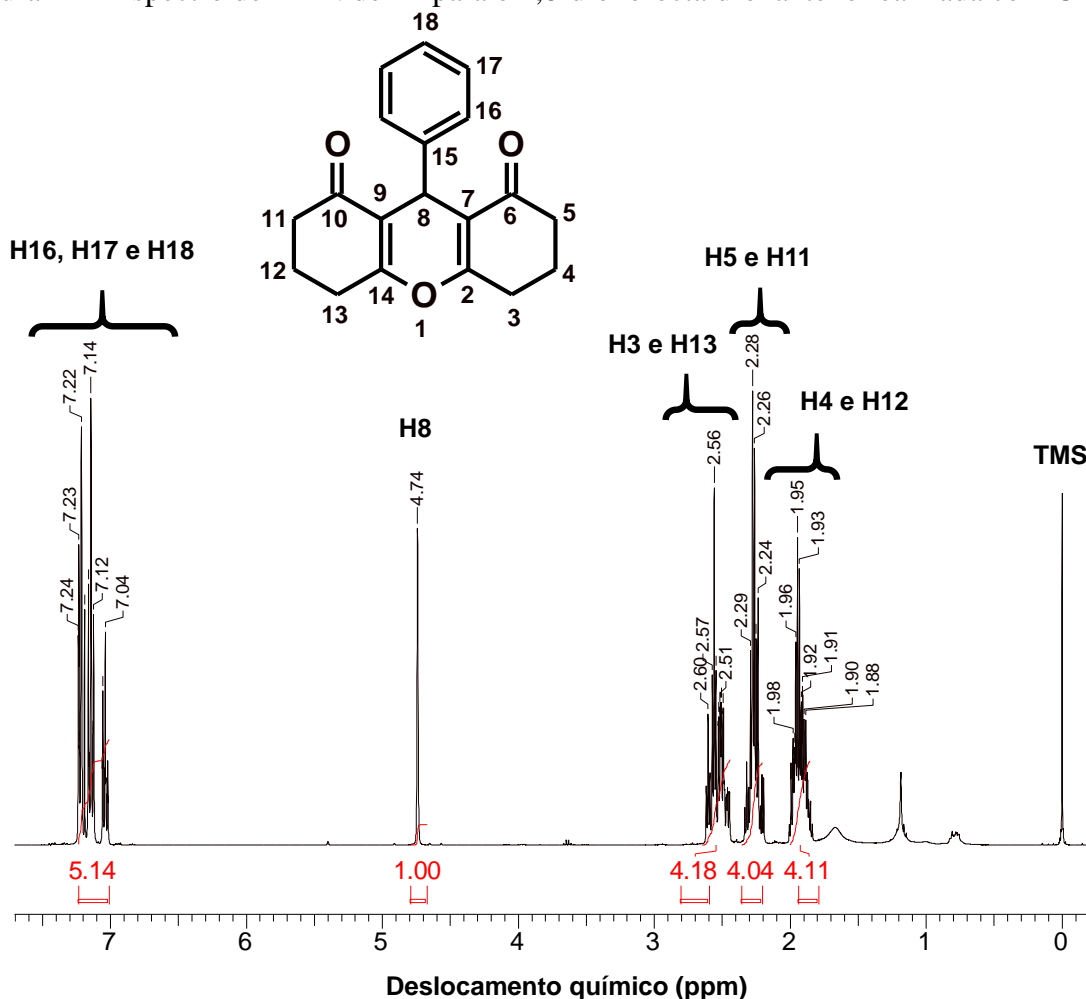
Fonte: Do autor (2025)

5.3.2 Espectroscopia de Ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H

Para a caracterização do produto obtido nas sínteses, a molécula foi numerada a partir do átomo de oxigênio do núcleo xanteno, atribuindo-se o número 1 a esse átomo. A numeração segue para o lado esquerdo do ciclo, continua para o ciclo à direita da molécula e, por fim, alcança o anel aromático ligado ao carbono 8 do anel central. Por se tratar de uma molécula simétrica, os prótons apresentam ambientes químicos equivalentes. Cabe destacar que a análise de RMN foi realizada para apenas uma amostra de síntese, uma vez que a molécula obtida em

todas as sínteses é idêntica. Dessa forma, não foi necessário submeter todas as amostras a essa análise.

Figura 22 – Espectro de RMN de ^1H para o 1,8-dioxo-octaidroxanteno realizada com CDCl_3



Fonte: Do autor (2025)

A análise do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ($\text{RMN-}^1\text{H}$) (Figura 22) da molécula sintetizada como SR8, utilizando o catalisador CoCl_2 , foi realizada devido ao seu elevado rendimento nas condições experimentais testadas. No espectro, hidrogênios mais blindados aparecem à direita. Assim, o deslocamento químico (δ) na faixa de 1,88-1,98 ppm (4H, m) é atribuído aos hidrogênios H4 e H12. Esses hidrogênios se desdobram e geram um multipeto com sinais sobrepostos, devido ao acoplamento com os hidrogênios ligados aos carbonos C3, C5, C11 e C13. Os carbonos C4 e C12 possuem hibridização sp^3 , conferindo maior blindagem aos hidrogênios correspondentes. Essa multiplicidade integra-se para 4H, sendo dois hidrogênios de cada lado da molécula, resultado da simetria estrutural previamente mencionada.

O δ na faixa de 2,24-2,29 ppm corresponde aos hidrogênios H5 e H11. Os picos relacionados a esses hidrogênios aparecem em uma região mais desblindada do espectro em comparação ao sinal anterior. Os hidrogênios H5 e H11 estão ligados a carbonos α em relação à carbonila de cetona presente na molécula. Normalmente, hidrogênios dessa natureza aparecem entre 2,1 a 2,4 ppm, devido ao efeito de anisotropia causado pela ligação C=O, efeito que desblinda os hidrogênios. Para essa molécula, observa-se um multipletto nessa região, referente a 4 hidrogênios (4H, m). Esse comportamento ocorre porque os hidrogênios H5 e H11 se acoplam com os hidrogênios dos carbonos C4 e C12, gerando sinais sobrepostos. A multiplicidade desses sinais integra-se para 4 hidrogênios, correspondentes aos hidrogênios ligados aos carbonos C5 e C11. Por se tratar de hidrogênios equivalentes, eles se comportam de maneira semelhante: o que ocorre com um, ocorre também com o outro.

Outro multipletto observado no espectro corresponde aos hidrogênios H3 e H13, localizados em uma região mais desblindada do espectro em comparação aos multipletto anteriormente descritos. Esses hidrogênios são classificados como alílicos, pois estão ligados a carbonos α , ou seja, carbonos adjacentes a uma ligação dupla. Devido ao campo anisotrópico dos elétrons da ligação π , esses hidrogênios são desblindados, embora com menor intensidade quando comparados com hidrogênios vinílicos, pois a ligação dupla está mais distante. Em geral, hidrogênios alílicos aparecem em δ entre 1,6-2,6 ppm. Contudo, para os H3 e H13, o δ observado está na faixa de 2,51-2,60 ppm. Esse δ mais desblindado pode ser influenciado pela presença do átomo de oxigênio do núcleo xanteno central, que, por ser eletronegativo, retira densidade eletrônica das ligações próximas.

O sinal referente a esses hidrogênios aparece como um multipletto (4H, m), devido ao acoplamento dos H3 e H13 com os hidrogênios ligados aos carbonos C4 e C12. A multiplicidade dos sinais integra-se para 4 hidrogênios, correspondentes aos hidrogênios ligados aos carbonos C3 e C13. Por serem hidrogênios equivalentes, eles exibem comportamento químico semelhante.

Na região de δ em 4,74 ppm, observa-se a presença de um hidrogênio ligado a um carbono hibridizado em sp^3 . Em condições usuais, hidrogênios desse tipo apresentam ressonância entre 0-2 ppm. No entanto, o δ observado em uma região tão desblindada do espectro deve-se à proximidade desse hidrogênio a um anel aromático. Sistemas aromáticos geram um campo magnético distinto, conhecido como campo anisotrópico, que desblinda o hidrogênio metino.

Além do efeito anisotrópico do anel aromático, o H8 também está sujeito ao efeito anisotrópico da ligação dupla, já que é um hidrogênio alílico em relação aos carbonos C7 e C9.

Esse posicionamento permite que o H8 sinta o campo criado por esses sistemas. A multiplicidade desse sinal é um singlete (1H, s), com uma integral que corresponde a apenas um hidrogênio. Não ocorre desdobramento desse sinal porque não tem hidrogênios vizinhos a ele.

O δ entre 7,04-7,24 ppm é característico de hidrogênios olefínicos e aromáticos. Essa região do espectro é altamente desblindada devido ao efeito anisotrópico do anel aromático, que desblinda os átomos de hidrogênios ligados, expondo-os ao campo magnético aplicado e ao campo gerado pela própria molécula. O sinal observado integra-se para cinco hidrogênios e apresentam multiplicidade como um multiplete (5H, m), confirmando a presença de um anel monossustituído (H16, H17, H18, H19, H20).

5.3.3 Espectroscopia de Ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{13}C

O espectro de RMN de ^{13}C também foi obtido para a molécula sintetizada (Figura 23). É importante destacar novamente que se trata de uma molécula simétrica. A análise revelou a presença de 17 átomos de carbono na estrutura da molécula.

Os picos correspondentes aos carbonos C4 e C12, C3 e C13, C8, C5 e C11 apresentam hibridização sp^3 e estão localizados em uma região mais blindada do espectro. Isso ocorre devido à ausência de efeitos significativos capazes de desblindar esses átomos.

Em valores de δ superiores a 110 ppm, os átomos de carbono estão em uma região mais desblindada do espectro. No δ de 116,92 ppm encontram-se os carbonos C7 e C9, que sofrem o efeito anisotrópico causado pela ligação dupla. Já o δ entre 126,42 ppm e 128,38 ppm corresponde aos carbonos do anel aromático presente na molécula, que também estão em uma região mais desblindada devido ao efeito anisotrópico gerado pelo anel aromático.

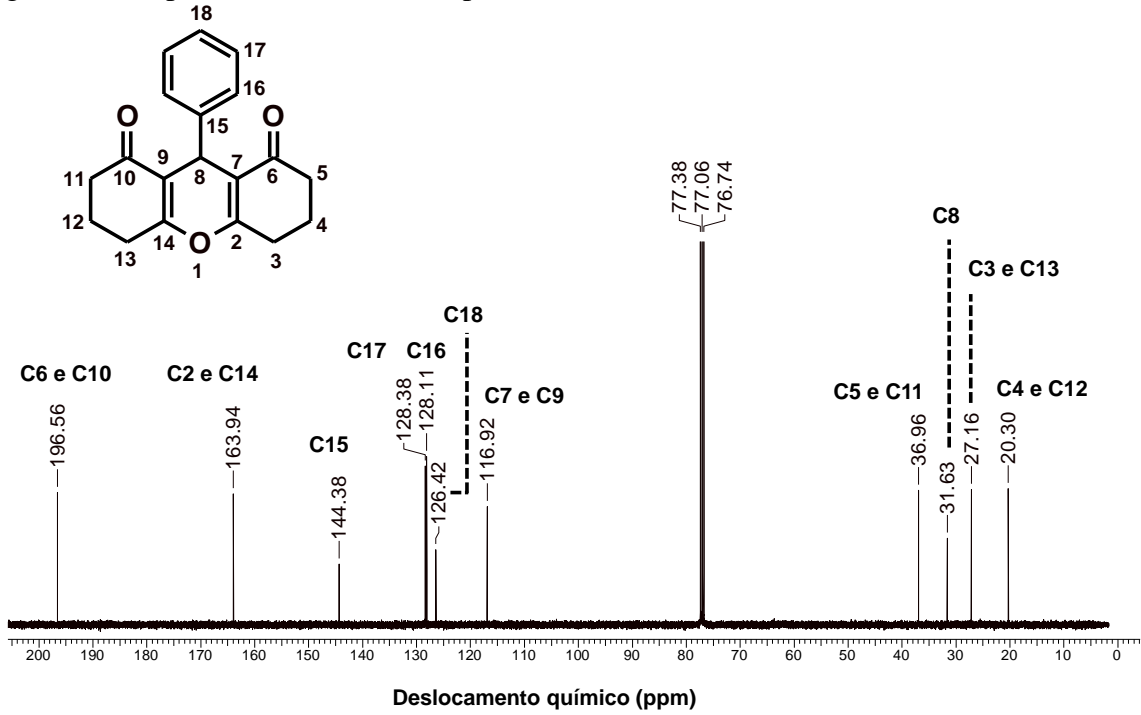
O carbono C15, embora faça parte do anel aromático, aparece em uma região distinta do espectro, com δ igual 144,48 ppm. Isso ocorre porque ele não possui hidrogênios diretamente ligados a ele, resultando em um deslocamento químico único.

Os carbonos localizados em regiões altamente desblindada do espectro são aqueles diretamente ligados a átomos eletronegativos. Assim, no δ de 163,38 ppm estão os carbonos C2 e C14, desblindados tanto pelo efeito anisotrópico da ligação dupla quanto pela ligação direta ao átomo de oxigênio.

Por fim, o pico em δ igual a 196,56 ppm indica a presença de carbono carbonílico de cetona. Este carbono está na região mais desblindada do espectro, devido à combinação da ligação direta com um átomo eletronegativo e da presença de uma ligação dupla, que intensifica

o efeito anisotrópico. Na Tabela 7 está informações sobre o espectro de RMN ^1H e ^{13}C obtido no presente trabalho e também informações sobre os dados obtidos no trabalho de Santos (2017).

Figura 23 – Espectro de RMN de ^{13}C para o 1,8-dioco-octaidroxanteno realizada com CDCl_3



Fonte: Do autor (2025)

Tabela 7 – Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C com deslocamento químico, multiplicidade dos sinais experimental e encontrado na literatura para 9-aryl-3,4,5,6,7,9-exaidro-1Hxanteno-1,8(2H)-diona

Posição	Experimental ^1H ; δ_{H} - ppm	Experimental ^{13}C ; δ_{C} - ppm	(SANTOS, 2017) ^1H ; δ_{H} - ppm	(SANTOS, 2017) ^{13}C ; δ_{C} - ppm
1	-	-	-	-
2 e 14	-	163,9	-	163,9
3 e 13	2,51 – 2,60 (4H, m)	27,1	2,30 – 2,41 (4H, m)	27,2
4 e 12	1,88 – 1,98 (4H, m)	20,3	1,98 - 2,08 (4H, m)	20,3
5 e 11	2,24 – 2,29 (4H, m)	36,9	2,56 – 2,70 (4H, m)	31,6
6 e 10	-	196,5	-	196,5
7 e 9	-	116,9	-	116,9
8	4,74 (1H, s)	31, 6	4,86 (1H, s)	36,9
15	-	144,3		144,4
16 - 18	7,04 – 7,24 (5H, m)	126,4; 128,1; 128,3	7,10 – 7,33 (5H, m)	126,4; 128,1; 128,3

Fonte: Do autor (2025)

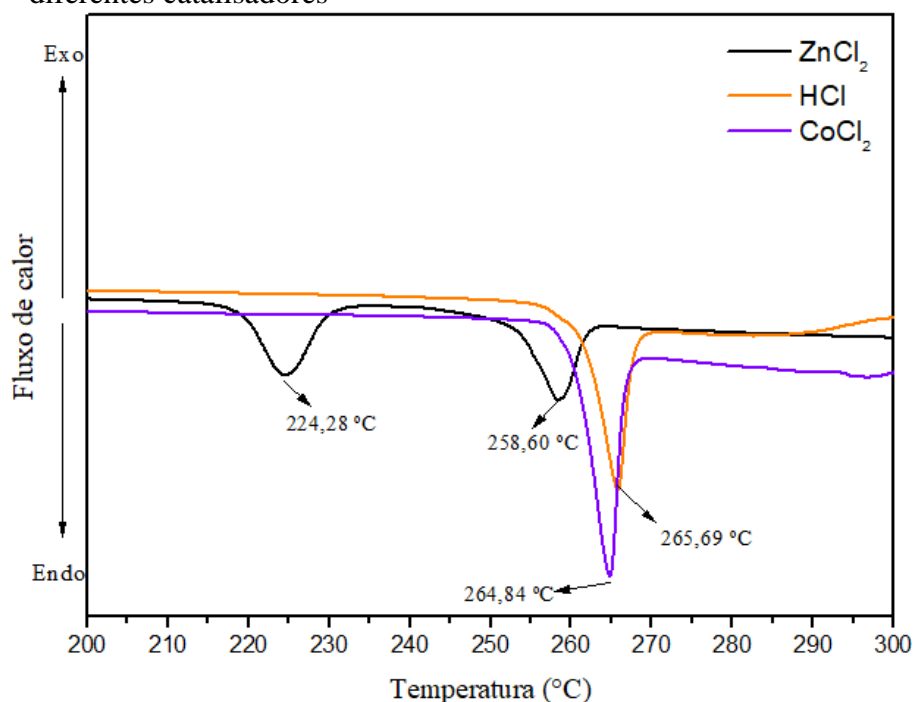
5.3.4 Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

A técnica de DSC foi empregada para determinar o ponto de fusão dos compostos sintetizados. Na Figura 24, é apresentado o perfil calorimétrico da molécula, evidenciado por três curvas distintas, cada uma correspondente ao catalisador utilizado na execução da síntese.

Em todas as curvas obtidas, observam-se eventos endotérmicos, indicando que as amostras correspondentes à molécula sintetizada absorveram energia na forma de calor. Na curva correspondente ao catalisador ZnCl_2 , destaca-se a presença de dois picos largos ocorrendo em temperaturas significativamente distintas. O pico em aproximadamente $224,28\text{ }^\circ\text{C}$ pode estar associado à presença de etanol residual, que possivelmente pode ter formado solvato com a molécula, resultando em um evento endotérmico durante o aquecimento. O segundo pico, embora relativamente próximo aos outros picos observados para os outros dois catalisadores, apresenta um aspecto menos agudo e ocorre em uma temperatura de $258,60\text{ }^\circ\text{C}$.

Os outros dois picos, associados às sínteses utilizando os catalisadores CoCl_2 e HCl , ocorrem em temperaturas de fusão próximas. O pico referente ao produto de síntese utilizando o CoCl_2 como catalisador aparece a $264,84\text{ }^\circ\text{C}$, enquanto o pico do HCl ocorre a $265,69\text{ }^\circ\text{C}$. Ambos os picos são bem definidos e agudos. No trabalho de SANTOS, 2017 foi encontrado uma temperatura de fusão igual a $264\text{ }^\circ\text{C}$, assim os valores obtidos estão de acordo com a literatura.

Figura 24 – Perfil calorimétrico de DSC para 1,8-dioxo-octaidroxanteno obtido utilizando diferentes catalisadores



Fonte: Do autor (2025)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral os objetivos propostos neste trabalho foram atendidos. A reação multicomponente foi conduzida de forma eficiente, obtendo o mesmo produto em todas as sínteses, indicando a viabilidade e eficácia do processo. Houve variações nos rendimentos para cada catalisador utilizado. O produto sintetizado foi confirmado por meio de três técnicas de caracterização, como FTIR, RMN e DSC, que evidenciaram os estiramentos característicos e os deslocamentos químicos esperados, além de fornecer informações detalhadas sobre os eventos térmicos do composto, confirmando sua identidade e pureza. Mas na análise térmica por DSC revelou que o produto obtido com cloreto de zinco apresentou dois picos, indicando a

ocorrência de dois eventos térmicos distintos, evidenciando que o produto não estava totalmente puro.

O planejamento experimental adotado permitiu a redução do número de experimentos realizados, sem comprometer a confiabilidade dos resultados, mostrando a eficácia da metodologia aplicada. Também permitiu uma análise mais detalhada do comportamento dos catalisadores, com o auxílio do gráfico de Pareto e das superfícies de resposta.

Os resultados mostraram que cada catalisador teve um comportamento distinto, de acordo com as variáveis estudadas. Para o CoCl_2 , foi observado que o aumento de sua concentração levou a um aumento nos rendimentos, enquanto para o ZnCl_2 , o aumento da concentração resultou em rendimentos mais baixos. O ácido clorídrico, por sua vez, resultou em rendimentos baixos, provavelmente devido à quantidade insuficiente do catalisador nas condições experimentais adotadas. Isso sugere que, para que esse catalisador seja eficiente, seria necessário um ajuste nas concentrações ou condições de reação, o que poderia ser explorado em investigações futuras.

Curiosamente, para o ZnCl_2 , o tempo não teve um efeito significativo no rendimento, o que levou à obtenção de uma única superfície de resposta. Isso sugere que, com esse catalisador, a reação é menos dependente de variações no tempo e em quantidades elevadas de ZnCl_2 , o que pode ser vantajoso para a simplificação do processo industrial. Além disso, o produto obtido com ZnCl_2 apresentou contaminação com etanol residual, que podem ser observadas pelo espectro de FTIR e pelo DSC, o que indica a necessidade de uma investigação mais aprofundada para entender a origem dessa contaminação e os possíveis ajustes nas condições de reação.

REFERÊNCIAS

- ATKINS, P. JONES, L. Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente. – 5 . ed. – Porto Alegre : **Bookman**, 2012.
- AZIZI, N.; FARZANEH, F.; FARHADI, E. Streamlining efficient and selective synthesis of benzoxanthenones and xanthenes with dual catalysts on a single support. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 2023.
- BAKHERAD, M. et al. Catalyst-free, a green, and efficient protocol for the synthesis of 1,8-dioxooctahydroxanthenes in magnetized water. **Journal of the Mexican Chemical Society**, v. 63, n. 4, p. 199–207, 2019.
- BARROS, N. B. de et al. Como fazer experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria. – 3 ed. – Campinas, SP : **Editora da Unicamp**, 2007.
- BRUCE, P. Y. Química Orgânica. 4 ed., v. 2 – São Paulo : **Pearson Prentice Hall**, 2006.
- CÂMARA NETO, J. F. et al. Synthesis and cytotoxicity of starch nanocrystals produced by unconventional acid hydrolysis subjected to a factorial design. **Materials Today Communications**, v. 35, 2023.
- CAO, J. Q. et al. A New xanthene from *Blumea riparia*. **Chinese Chemical Letters**, v. 18, n. 3, p. 303–305, 2007.
- CARLSON, R. Designs for explorative experiments in organic synthetic chemistry. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 73, n. 1 SPEC. ISS., p. 151–166, 2004.
- CHERIAN, R. M. et al. Copper-Catalysed Multicomponent Syntheses of Heterocycles. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 8, n. 2, p. 197–233, 2019.
- CHIBALE, K. et al. Exploring the potential of xanthene derivatives as trypanothione reductase inhibitors and chloroquine potentiating agents. **Tetrahedron**, v. 59, n. 13, p. 2289–2296, 2003.
- CIOC, R. C.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Multicomponent reactions: Advanced tools for sustainable organic synthesis. **Green Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 2958–2975, 2014.
- COLEY, C. W.; GREEN, W. H.; JENSEN, K. F. Machine Learning in Computer-Aided Synthesis Planning. **Accounts of Chemical Research**, v. 51, n. 5, p. 1281–1289, 2018.
- ESFAHANI, H. R. M. et al. Ammonium oxalate as an efficient catalyst for one-pot synthesis of tetrahydrobenzo [a]xanthen-11-one derivatives under solvent-free conditions. **Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry**, v. 43, n. 6, p. 752–755, 2013.

FADLELMOULA, A. et al. Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy to Analyse Human Blood over the Last 20 Years: A Review towards Lab-on-a-Chip Devices. **Micromachines** MDPI, 2022.

FARAT, O. K. et al. Novel xanthene-like dyes: synthesis and spectral properties. **Monatshefte fur Chemie**, v. 153, n. 5–6, p. 443–459, 2022.

FECHETE, I.; WANG, Y.; VÉDRINE, J. C. The past, present and future of heterogeneous catalysis. **Catalysis Today**. Anais 2012.

FREITAS, M. P.; RAMALHO, T. C. Princípios de estrutura eletrônica e orbitais em química orgânica. – Lavras : **Ed. UFLA**, 2013

GAICH, T.; BARAN, P. S. Aiming for the ideal synthesis. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 14, p. 4657–4673, 2010.

GAISFORD, S. et al. Principles of thermal analysis and calorimetry. 2 ed. **Royal Society of chemistry**. 2019.

GHATAK, A.; SINHA, D.; DAS, M. Experimental investigations on the green synthesis of xanthenediones catalysed by VOSO₄ and computational studies. **Chemical Data Collections**, v. 30, 2020.

HAMIDINASAB, M. et al. Sustainable and Bio-Based Catalysts for Multicomponent Organic Synthesis: An Overview. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 43, n. 6, p. 5172–5226, 2023.

HATANO, M. et al. Zinc chloride-catalyzed Grignard addition reaction of aromatic nitriles. **Chemical Science**, v. 15, n. 22, p. 8569–8577, 2024.

HUANG, L. et al. Blumeaxanthene II, a novel xanthene from *Blumea riparia* DC. **Fitoterapia**, v. 81, n. 5, p. 389–392, 2010.

KHAN, A. T.; PARVIN, T.; CHOUDHURY, L. H. A simple and convenient one-pot synthesis of benzimidazole derivatives using cobalto (II) chloride hexahydrate as catalyst. **Synthetic Communications**, v. 39, n. 13, p. 2339–2346, 2009.

KUO, P. Y. et al. A planning module for performing grid search, factorial design, and related combinatorial studies on an automated chemistry workstation. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 48, n. 2, p. 219–234, 1999.

LAVIS, L. D. Teaching Old Dyes New Tricks: Biological Probes Built from Fluoresceins and Rhodamines. **Annual Reviews of Biochemistry**, v. 86, p. 825–843, 2017.

LIMSUWAN, S. et al. Rhodomyrton: A new candidate as natural antibacterial drug from *Rhodomyrton tomentosa*. **Phytomedicine**, v. 16, n. 6–7, p. 645–651, 2009.

NAIDU, K. R. M. et al. Design, synthesis and antiviral potential of 14-aryl/heteroaryl-14H-dibenzo[a, j]xanthenes using an efficient polymer-supported catalyst. **Molecules**, v. 17, n. 6, p. 7543–7555, 2012.

NATHANIEL, C. R. et al. Nickel-Catalyzed Multicomponent Reactions: An Overview. **ChemistrySelect**, v. 7, n. 45, 2022.

NETO, B. A. D.; EBERLIN, M. N.; SHERWOOD, J. Solvent Screening Is Not Solvent Effect: A Review on the Most Neglected Aspect of Multicomponent Reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2022, n. 30, 2022.

NISHIYAMA, T. et al. Antioxidant activities of fused heterocyclic compounds, xanthene-2,7-diols with BHT or catechol skeleton. p. 529–534, 1998.

NORI, V. et al. Impact of Design of Experiments in the Optimisation of Catalytic Reactions in Academia. **Synthesis (Germany)**, v. 54, n. 19, p. 4246–4256, 2022.

PATIL, M. S. et al. Rapid, efficient and solvent-free synthesis of (un)symmetrical xanthenes catalyzed by recyclable sulfated polyborate. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 29, p. 2859–2864, 2017.

PAVIA, D. L. et al. Introdução à espectroscopia. 2 Ed trad ed. São Paulo – **Cengage Learning**, 2015.

PIROUZMAND, M.; MAHMOUDI GHAREHBABA, A.; GHASEMI, Z. Synthesis of Xanthene Derivatives using Template-containing Zn/MCM-41 as a Green and Reusable Catalyst; Effect of the Template. **Chem. Soc.**, v. 60, n. 4, p. 183–187, 2016.

ROCAK, D.; KOSEC, M.; DEGEN, A. Ceramic suspension optimization using factorial design of experiments. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 22, n. 4, p. 391–395, 2002.

ROUSSEAU, A. L.; MATLABA, P.; PARKINSON, C. J. Multicomponent synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines using catalytic zinc chloride. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 23, p. 4079–4082, 2007.

SANTOS, W. H. dos. Estudos sobre a síntese e caracterização de derivados cumarínicos e xantênicos promovida pelo pentacloretro de nióbio. **Faculdade de ciências**, Bauru, 20017.

SHABIR, G.; SAEED, A.; ALI CHANNAR, P. A Review on the Recent Trends in Synthetic Strategies and Applications of Xanthene Dyes. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 15, n. 3, p. 166–197, 2018.

SILVA, M. L. DA. Xantenodionas: Síntese, aspectos teóricos e estruturais e avaliação das atividades fungicida e leishmanicida. 2017.

THANGADURAI, D. et al. A novel xanthene from *Indigofera longerracemosa* stem. **Fitoterapia**, v. 72, p. 92–94, 2001.

UGI, I.; DÖMLING, A.; HÖRL, W. Multicomponent reactions in organic chemistry. **Endeavour**, v. 18, n. 3, p. 115–122, 1994.

VAN KLINK, G. P. M.; DIJKSTRA, H. P.; VAN KOTEN, G. **Recyclable nanosize homogeneous catalysts**. **Comptes Rendus Chimie** Elsevier Masson SAS, 2003.

YOUNESI, H. et al. Copper-carboxamide complex immobilized on nano NaY zeolite: an efficient catalyst for xanthenes synthesis. **Research on Chemical Intermediates**, v. 49, n. 12, p. 5289–5313, 2023.

ZAINAL, N. F. A. et al. Thermal analysis: Basic concept of differential scanning calorimetry and thermogravimetry for beginners. **Chemistry Teacher International**, v. 3, n. 2, p. 59–75, 2021.

ZHANG, Z.-H.; HU, J.-Y. Cobalt(II) Chloride-Mediated Synthesis of β -Enamino Compounds under Solvent-Free Conditions. **J. Braz. Chem. Soc.** 2006.

ZHOU, H. et al. One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Using Hydrochloric Acid-Cyclodextrin-Combined Catalysts. **Letters in Organic Chemistry**. 2006.

ANEXO

Tabela A1 – Variáveis na síntese de 1,8-dioxo-octaidroxanteno que seriam estudadas antes da elaboração do planejamento experimental

Síntese	Catalisador	Tempo de reação	Temperatura	Concentração
1	CoCl ₂	30 min	50 °C	0,2x10 ⁻³
2	CoCl ₂	30 min	50 °C	1,0x10 ⁻³
3	CoCl ₂	30 min	50 °C	0,6x10 ⁻³
4	CoCl ₂	30 min	70 °C	0,2x10 ⁻³
5	CoCl ₂	30 min	70 °C	1,0x10 ⁻³
6	CoCl ₂	30 min	70 °C	0,6x10 ⁻³
7	CoCl ₂	30 min	90 °C	0,2x10 ⁻³
8	CoCl ₂	30 min	90 °C	1,0x10 ⁻³
9	CoCl ₂	30 min	90 °C	0,6x10 ⁻³
10	CoCl ₂	60 min	50 °C	0,2x10 ⁻³
11	CoCl ₂	60 min	50 °C	1,0x10 ⁻³
12	CoCl ₂	60 min	50 °C	0,6x10 ⁻³
13	CoCl ₂	60 min	70 °C	0,2x10 ⁻³
14	CoCl ₂	60 min	70 °C	1,0x10 ⁻³
15	CoCl ₂	60 min	70 °C	0,6x10 ⁻³
16	CoCl ₂	60 min	90° C	0,2x10 ⁻³
17	CoCl ₂	60 min	90° C	1,0x10 ⁻³
18	CoCl ₂	60 min	90° C	0,6x10 ⁻³
19	CoCl ₂	90 min	50° C	0,2x10 ⁻³
20	CoCl ₂	90 min	50° C	1,0x10 ⁻³
21	CoCl ₂	90 min	50° C	0,6x10 ⁻³
22	CoCl ₂	90 min	70° C	0,2x10 ⁻³
23	CoCl ₂	90 min	70° C	1,0x10 ⁻³
24	CoCl ₂	90 min	70° C	0,6x10 ⁻³
25	CoCl ₂	90 min	90° C	0,2x10 ⁻³
26	CoCl ₂	90 min	90° C	1,0x10 ⁻³
27	CoCl ₂	90 min	90° C	0,6x10 ⁻³
28	ZnCl ₂	30 min	50° C	0,2x10 ⁻³
29	ZnCl ₂	30 min	50° C	1,0x10 ⁻³

30	ZnCl ₂	30 min	50° C	0,6x10 ⁻³
31	ZnCl ₂	30 min	70° C	0,2x10 ⁻³
32	ZnCl ₂	30 min	70° C	1,0x10 ⁻³
33	ZnCl ₂	30 min	70° C	0,6x10 ⁻³
34	ZnCl ₂	30 min	90° C	0,2x10 ⁻³
35	ZnCl ₂	30 min	90° C	1,0x10 ⁻³
36	ZnCl ₂	30 min	90° C	0,6x10 ⁻³
37	ZnCl ₂	60 min	50° C	0,2x10 ⁻³
38	ZnCl ₂	60 min	50° C	1,0x10 ⁻³
39	ZnCl ₂	60 min	50° C	0,6x10 ⁻³
40	ZnCl ₂	60 min	70° C	0,2x10 ⁻³
41	ZnCl ₂	60 min	70° C	1,0x10 ⁻³
42	ZnCl ₂	60 min	70° C	0,6x10 ⁻³
43	ZnCl ₂	60 min	90° C	0,2x10 ⁻³
44	ZnCl ₂	60 min	90° C	1,0x10 ⁻³
45	ZnCl ₂	60 min	90° C	0,6x10 ⁻³
46	ZnCl ₂	90 min	50° C	0,2x10 ⁻³
47	ZnCl ₂	90 min	50° C	1,0x10 ⁻³
48	ZnCl ₂	90 min	50° C	0,6x10 ⁻³
49	ZnCl ₂	90 min	70° C	0,2x10 ⁻³
50	ZnCl ₂	90 min	70° C	1,0x10 ⁻³
51	ZnCl ₂	90 min	70° C	0,6x10 ⁻³
52	ZnCl ₂	90 min	90° C	0,2x10 ⁻³
53	ZnCl ₂	90 min	90° C	1,0x10 ⁻³
54	ZnCl ₂	90 min	90° C	0,6x10 ⁻³
55	HCl	30 min	50 °C	0,2x10 ⁻³
56	HCl	30 min	50 °C	1,0x10 ⁻³
57	HCl	30 min	50 °C	0,6x10 ⁻³
58	HCl	30 min	70 °C	0,2x10 ⁻³
59	HCl	30 min	70 °C	1,0x10 ⁻³
60	HCl	30 min	70 °C	0,6x10 ⁻³
61	HCl	30 min	90 °C	0,2x10 ⁻³
62	HCl	30 min	90 °C	1,0x10 ⁻³

63	HCl	30 min	90 °C	$0,6 \times 10^{-3}$
64	HCl	60 min	50° C	$0,2 \times 10^{-3}$
65	HCl	60 min	50 °C	$1,0 \times 10^{-3}$
66	HCl	60 min	50 °C	$0,6 \times 10^{-3}$
67	HCl	60 min	70 °C	$0,2 \times 10^{-3}$
68	HCl	60 min	70 °C	$1,0 \times 10^{-3}$
69	HCl	60 min	70 °C	$0,6 \times 10^{-3}$
70	HCl	60 min	90 °C	$0,2 \times 10^{-3}$
71	HCl	60 min	90 °C	$1,0 \times 10^{-3}$
72	HCl	60 min	90 °C	$0,6 \times 10^{-3}$
73	HCl	90 min	50° C	$0,2 \times 10^{-3}$
74	HCl	90 min	50 °C	$1,0 \times 10^{-3}$
75	HCl	90 min	50 °C	$0,6 \times 10^{-3}$
76	HCl	90 min	70 °C	$0,2 \times 10^{-3}$
77	HCl	90 min	70 °C	$1,0 \times 10^{-3}$
78	HCl	90 min	70 °C	$0,6 \times 10^{-3}$
79	HCl	90 min	90 °C	$0,2 \times 10^{-3}$
80	HCl	90 min	90 °C	$1,0 \times 10^{-3}$
81	HCl	90 min	90 °C	$0,6 \times 10^{-3}$

Fonte: Do autor (2025)