



Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Instituto de Química - INQUI

Curso de Graduação em Química Tecnológica



**SÍNTESE DE DERIVADOS DA 2,3-DIHIDRO-1H-PERIMIDINA
CATALISADA POR HIDROXISSAIS LAMELARES DE COBALTO –
 $\text{Co}_2(\text{OH})_3\text{Cl}$**

Campo Grande - MS

2025

GABRIELA RAMOS BORGES

**SÍNTESE DE DERIVADOS DA 2,3-DIHDRO-1H-PERIMIDINA
CATALISADA POR HIDROXISSAIS LAMELARES DE COBALTO –
 $\text{Co}_2(\text{OH})_3\text{Cl}$**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Instituto de Química
como requisito básico para a conclusão do Curso de Bacharelado em
Química

Tecnológica.

Orientador (a): Dr. Jamal Rafique.

Campo Grande - MS

2025

GABRIELA RAMOS BORGES

**SÍNTESE DE DERIVADOS DA 2,3-DI-HIDRO-1H-PERIMIDINA
CATALISADA POR HIDROXISSAIS LAMELARES DE COBALTO –
 $\text{Co}_2(\text{OH})_3\text{Cl}$**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Instituto de Química como requisito básico para a conclusão do Curso de Bacharelado em Química Tecnológica.

Orientador (a): Dr. Jamal Rafique.

Campo Grande, 21 de fevereiro de 2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jamal Rafique - UFMS – Orientador

Profa. Dra. Nídia Cristiane Yoshida

Profa. Dra. Danieli Cristine Anversa

AGRADECIMENTOS

À Quédima de O. Ramos, minha mãe, pela oportunidade de viver, por todo sacrifício que fez para me dar a melhor educação e a melhor condição de vida. Mesmo quando tive certeza que não era capaz, ela acreditou em mim e me apoiou. Agradeço muito por estar sempre ao meu lado, por cuidar, e me amar. Espero no futuro poder garantir uma qualidade de vida melhor para nós, retribuir os sacrifícios feitos e ser sua fortaleza, assim como é para mim. Agradeço à minha avó Josefa R., a minha tia Cleide R. e minha prima Nathalia R., sem vocês esse processo da vida e muitos outros teriam sido insuportáveis. Agradeço pela educação, força e determinação que me deram. Às 3 mulheres mais fortes da família moldaram quem sou hoje. Minha companheira na vida, Hellyn P., por todo amor, carinho e atenção nessa jornada. assim como pela oportunidade de poder apresentar este trabalho.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Jamal Rafique, por ter aberto as portas da química orgânica para mim, e acreditou nas minhas ideias. Serei sempre grata pelas orientações, pelo incentivo e por tudo que me ensinou. O conhecimento obtido, não só do trabalho em bancada, mas em um todo como integrante de um grupo de pesquisa científica, foram essenciais para o meu crescimento pessoal e acadêmico.

Agradeço ao meu primeiro coorientador no laboratório, Dr. Rafael Santana, pela paciência que teve de explicar e responder as minhas dúvidas, pela atenção e carinho que teve comigo. Agradeço ao Cássio Augusto, meu segundo coorientador, que também teve paciência e foi atencioso comigo.

Agradeço aos amigos que adquiri nesse percurso na universidade, Luiz Guilherme, Rafael M. e Jéssica T.. Aos meus companheiros de laboratório, Climei, Manu, William e Igor, obrigada por todo o carinho, risadas, conversas e orientações quando algo estava errado.

Agradeço aos professores, que transmitiram seu conhecimento ao longo desse percurso, à UFMS e a todos os colaboradores que permitiram a realização desse sonho/ trabalho.

RESUMO

O avanço de abordagens ecologicamente sustentáveis tornou-se uma das áreas mais dinâmicas da pesquisa científica nos últimos tempos. O desenvolvimento de novas metodologias, por meio da adaptação de técnicas já consagradas na área, apresenta um desafio estimulante para os pesquisadores. Tendo isso em mente, o presente trabalho visa desenvolver uma metodologia mais ecológica para síntese de derivados de 2,3-dihidro-1*H*-perimidina, utilizando como catalisador hidroxissais lamelares de cobalto, de baixa toxicidade e estável, com aquecimento a 70 °C por 5 minutos, sem o uso de solvente. Em sequência, construiu-se um escopo com 7 exemplos de 2,3-dihidro-1*H*-perimidina substituídas com bons rendimentos, comprovando a eficácia da metodologia. Além disso, realizou-se a caracterização desses compostos por RMN ¹H e ¹³C. Assim, foi possível elaborar uma rota sintética eficiente e mais sustentável para sintetizar esses compostos.

Palavras-chave: 2,3-dihidro-1*H*-perimidina, HSLs , Livre de solvente, Química Verde.

ABSTRACT

The headway of ecological and sustainable approaches came out as one of the great areas of recent scientific research. The development of new methodologies through the modification and adaptation of established techniques in the field represents a stimulating challenge for researchers. Taking into consideration the present work intent to develop a methodology more sustainable for the synthesis of 2,3-dihydro-1*H*-perimidines, using as a catalyst Lamellar Cobalt Hydroxides, low toxicity and stable, by heating at 70 °C for 5 minutes without a solvent. Following that, a scope was formed with 7 examples of substituted 2,3-dihydro-1*H*-perimidines with excellent yields, proving the effectiveness of the methodology. Furthermore, these compounds were characterized using NMR ¹H and ¹³C. As follows, it was possible to elaborate on a new efficient and more sustainable synthetic route for the synthesis of these compounds.

Keywords: 2,3-dihydro-1*H*-perimidine, HSLs, Solvent-free, Green Chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Compostos Nitrogenados e suas Aplicações.....	12
Figura 2. Compostos Pirimidínicos com propriedades biológicas comerciais.....	14
Figura 3. 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -perimidinas em diversas aplicações.....	15
Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 22	27
Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 22	27
Figura 6. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3	28
Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz), em CDCl_3	28
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 24	30
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 24	30
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 26	32
Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 26	32
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 28	34
Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 28	34
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 30	36
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 30	36
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 32	38
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 32	38
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 34	40
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 34	40

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Condições gerais para síntese de derivados da 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -perimidinas.....	19
Esquema 2. Síntese de derivados da 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -perimidinas catalisadas por ácido.	19
Esquema 3. Síntese de derivados da 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -perimidinas catalisada por metal.....	20
Esquema 4. Síntese de dihidroperimidinas promovida por micro-ondas.	20
Esquema 5. Síntese de derivados de 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -perimidinas livres de catalisador.....	21
Esquema 6. Proposta de Síntese de derivados da 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -perimidina catalisados por hidroxissais lamelares de cobalto.	21
Esquema 7. Designação da condição reacional mais favorável.	23
Esquema 8. Mecanismo de reação proposto.....	41

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Síntese de derivados perimidínicos.	24
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU: 5-Fluorouracila

AcOEt: Acetato de Etila;

CCD: Cromatografia em camada delgada;

CDCl₃: Clorofórmio deuterado;

Co₂(OH)₃Cl: Hidroxissais Lamelares de Cobalto;

d: Duplete;

dt: Duplo tripleto;

EPA: Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental);

Eq.: Equivalente;

EtOH: Etanol;

h: Hora;

Hex: Hexano;

HSLs: Hidroxissais Lamelares

J: Constante de Acoplamento;

L: Litro;

m: Multiplete;

mg: Miligrama;

MHz: Mega Hertz;

min: Minuto;

mL: Mililitros;

mmol: Milimol;

NDA: 1,8-diaminonaftaleno

PTP1B: Proteína Tirosina Fosfatase 1B

RF: Fator de Retenção

RMN: Ressonância magnética nuclear;

s: Simpleto;

TMS: Tetrametilsilano;

δ : Deslocamento químico.

μ L: Microlitro;

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 A Aplicabilidade de Compostos Nitrogenados.....	12
1.2 A Importância de Compostos Pirimidínicos.....	13
1.3 Hidroxissais Lamelares de Cobalto como catalisador.	15
1.4 Os Princípios da Química Verde.	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1 Condições gerais para síntese de 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -perimidinas.	19
2.2 Síntese catalisada por ácidos.....	19
2.3 Síntese Catalisada por Metal.....	20
2.4 Síntese promovida por micro-ondas	20
2.5 Síntese livre de catalisador	21
3. OBJETIVOS	21
3.1 Objetivos Gerais	21
3.2 Objetivos Específicos	21
4. METODOLOGIA	22
4.1 Sintetização de derivados de 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -perimidina e purificação	22
4.2 Caracterização por RMN de ¹ H, RMN de ¹³ C	23
5. RESULTADOS	23
5.1. Condições reacionais:	23
5.2 Escopo da Reação:	23
5.2.1 Dados de RMN De ¹ H e ¹³ C dos Compostos Sintetizados.	28
5.2.2 Estudo mecanístico:	41
6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS	42

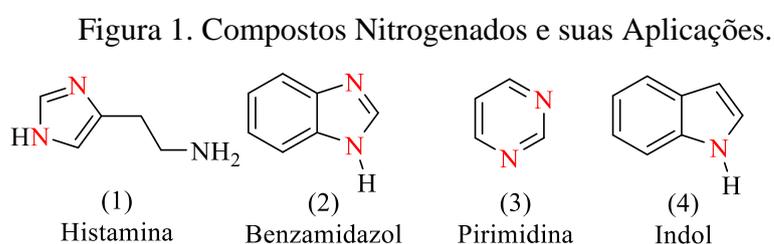
1. INTRODUÇÃO

1.1 A Aplicabilidade de Compostos Nitrogenados.

Os compostos nitrogenados são aqueles que possuem em sua estrutura molecular 1 ou mais átomos de nitrogênio. Devido à grande diversidade desses compostos nitrogenados com suas diferentes características, eles vêm sendo amplamente utilizados em aplicações biológicas, industriais e químicas. Para todos os compostos, a estrutura molecular é um dos fatores principais que determina as propriedades físico-químicas e atividade biológica da molécula.

Dentro da classificação dos compostos nitrogenados, os heterocíclicos apresentam diversas aplicações em diferentes campos. Na medicina, são empregados como antibióticos (penicilina, cefalosporinas) e alcaloides (vimblastina, morfina), sendo também utilizados em processos agroquímicos e na medicina veterinária. Além disso, são aplicados como antioxidantes, inibidores de corrosão, copolímeros e corantes. Na biologia, produtos químicos como as bases nucleotídicas dos ácidos nucleicos (purinas e pirimidinas) são muito importantes para o metabolismo celular. Essa versatilidade dos compostos heterocíclicos se deve à sua capacidade de combinar diferentes heteroátomos (como nitrogênio, oxigênio ou enxofre) com grupos funcionais, o que pode alterar suas propriedades químicas e biológicas ^[1, 2].

Esta diversidade química e biológica torna os heterocíclicos contendo nitrogênio uma área de interesse e pesquisa contínua na síntese orgânica, para desenvolver novos métodos que simplifiquem a modificação estrutural, permitindo a criação de novas aplicações biológicas e químicas. Como exemplos, considere os compostos nitrogenados descritos na Figura 1.



Fonte: Adaptado do Arora *et al.* (2012); Amim *et al.* (2022); Kabir *et al.* (2022)

1. Histamina, um imidazol monosubstituído, envolvido em respostas imunológicas locais e também atua como um neurotransmissor. Está envolvido em reações

alérgicas e é liberado das células da pele após lesões, além de desempenhar um papel na regulação da secreção de ácido gástrico ^[1].

2. Benzimidazol: trata e previne infecções bacterianas devido às suas propriedades antibacterianas, antifúngicas e antivirais. Estes incluem medicamentos como albendazol e mebendazol ^[3];
3. Pirimidina: seu núcleo pode ser encontrado em diversos produtos naturais e vitaminas essenciais para manutenção da vida. Além disso, são comumente usadas como solventes, agentes umectantes, precursores de produtos químicos, agrícolas e pesticidas ^[1];
4. Indol: um importante heterocíclico de nitrogênio presente em vários produtos naturais, sendo um componente essencial de um aminoácido (triptofano) e um elemento estrutural crucial de diversos produtos químicos de valor agregado, incluindo medicamentos. ^[4].

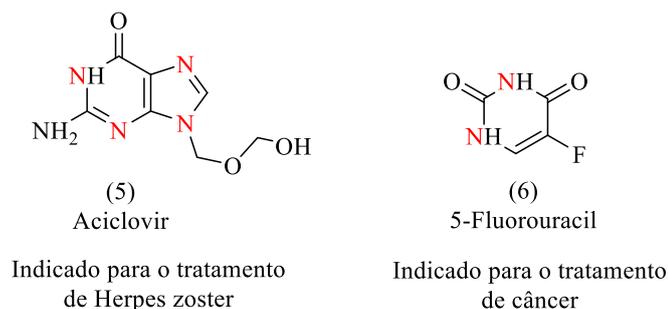
1.2 A Importância de Compostos Pirimidínicos.

Os compostos pirimidínicos pertencem à classe dos heterocíclicos nitrogenados, caracterizados pela presença de dois átomos de nitrogênio no anel aromático de 7 membros, substituindo os carbonos nas posições 1 e 3. As pirimidinas possuem diversas atividades biológicas, incluindo anticancerígenas, antimicrobianas e antivirais ^[4,5]. O estudo teórico da relação estrutura-atividade (SAR) no anel pirimidínico mostra que o grau de substituição do anel interfere de forma significativa na atividade biológica da molécula. Como exemplo, as pirimidinas 2-substituídas foram analisadas pelo seu potencial como agentes anticancerígenos, devido a isso, a síntese de pirimidinas é objeto de pesquisas que visam o desenvolvimento de diferentes métodos para melhorar o rendimento e a formação de novos compostos. Técnicas como catálise por luz visível e uso de catalisadores de zeólita têm sido usadas para alcançar alta eficiência ^[6], incluindo alquilação seletiva ^[7], ciclo adição ^[8], reação de Diels-Alder ^[9], desalogenação reductiva ^[10], mediada por óxido ^[11], etc.

Os compostos derivados da pirimidina, além de sua importância biológica, também são de imensa utilidade no setor farmacêutico como base para vários medicamentos importantes^[5]. Um exemplo desse composto é o Aciclovir (5), que revolucionou o tratamento de infecções por herpesvírus, especialmente em pacientes imunodeficientes. O antiviral desempenha o papel de um inibidor, inibindo seletivamente a replicação viral ao interferir na síntese de DNA, e é comumente usado no tratamento de herpes simples (HSV-1 e HSV-2) e varicela-zoster (VZV)

[12]. Outro exemplo é o 5-Fluorouracil (5-FU) (6), um derivado da pirimidina e um dos medicamentos mais usados no tratamento de vários tipos de câncer, como os de cólon, estômago e mama. Seu sucesso é atribuído à sua capacidade de inibir a timidilato sintetase, uma enzima crucial para a síntese de DNA, inibindo assim o crescimento de células neoplásicas [13, 14].

Figura 2. Compostos Pirimidínicos com propriedades biológicas comerciais.



Fonte: Li *et al.* (2018); Majewska *et al.* (2022).

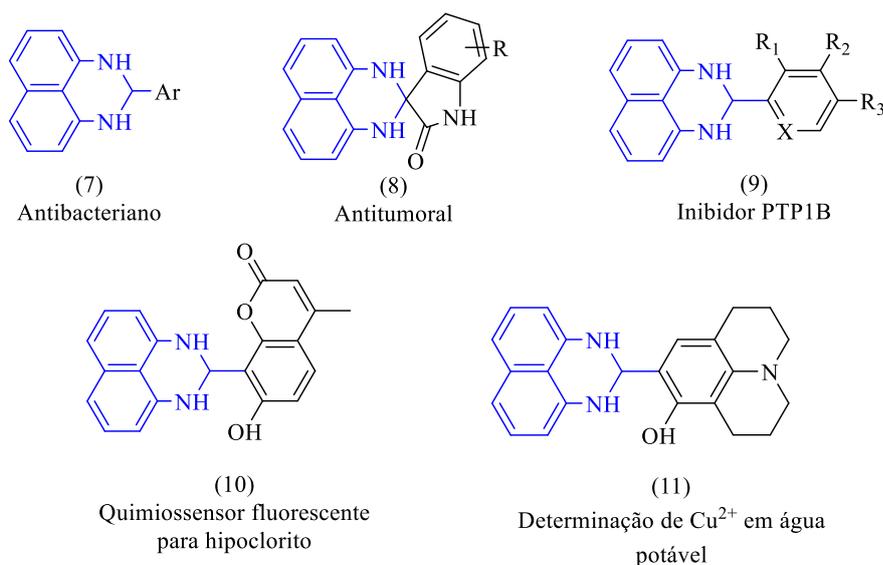
A partir desses conceitos e da aplicabilidade dos compostos nitrogenados, a importância de se obter derivados pirimidínicos tem se tornado um foco crescente de pesquisas nas diversas áreas da indústria e da ciência. Nesse contexto, este trabalho teve como foco os derivados da 2,3-dihidro-1*H*-perimidina

Os compostos 2,3-dihidro-1*H*-perimidínicos são heterocíclicos, aromáticos e tricíclicos, e possuem átomos de nitrogênio em sua estrutura, os quais afetam suas propriedades eletrônicas. Por ser um π -anfotérico, essa substância pode atuar tanto como doadora quanto como receptora de elétrons, facilitando a formação de íons e complexos de coordenação. Ademais, manifestam um comportamento ácido-base, pois os hidrogênios ligados ao nitrogênio da perimidina possuem a capacidade de serem doados, ou o próprio nitrogênio pode aceitar prótons, dependendo das condições da reação^[15].

Essas propriedades conferem aos derivados da 2,3-dihidro-1*H*-perimidina uma versatilidade notável, tornando-os de grande relevância para a ciência e a indústria. Sua habilidade de interagir com diversas espécies químicas os torna significativos para a síntese de medicamentos, catálise e o desenvolvimento de materiais avançados, estimulando pesquisas voltadas à exploração de suas aplicações e novas oportunidades sintéticas. [16].

Esses compostos possuem um alto valor científico, principalmente em aplicações antibacterianas (7) [17,18], antitumoral (8) [19], inibidores de PTP1B (9) [20], envolvidos no metabolismo da glicose e insula. Além disso, aplicações como químiossensores para hipoclorito (10) [21] e determinação de íons de Cu^{2+} em água potável (11) [22-24], antioxidantes para lubrificantes [25], entre outras aplicações (Figura 3).

Figura 3. 2,3-dihidro-1H-perimidinas em diversas aplicações.



Fonte: Petkova *et al.* (2023)

1.3 Hidroxissais Lamelares de Cobalto como catalisador.

Os catalisadores são substâncias que em pequenas quantidades aumentam a velocidade de uma reação para se atingir o equilíbrio químico, sem serem consumidos no processo. Um catalisador deve ser ativo, seletivo, estável em relação às condições térmicas do processo e à natureza do substrato, suficientemente resistente ao atrito. Além disso, deve apresentar uma resistência mecânica significativa, possuir uma atividade longa (vida útil longa) e se, por qualquer fenômeno a perder, ser possível restaurá-la ao nível inicial, por meio de uma reação química facilmente executável [26].

Os catalisadores são classificados de acordo com o seu estado físico (sólido, líquido ou gasoso) em que se encontram no meio reacional, sendo homogêneos, quando se encontram no mesmo estado físico em relação aos reagentes, ou heterogêneos quando o estado físico difere dos reagentes. No processo catalítico homogêneo, a massa catalítica (o catalisador) permanece dissolvida no meio reacional, devendo ser removida após a síntese, todavia esse tipo de

catalisador não permite ser reutilizado, sendo material de descarte e possivelmente mais um agente de poluição do meio ambiente ^[26]. Na catálise heterogênea, o catalisador se encontra no estado diferente dos reagentes, conseqüentemente, não se dissolvem na solução reacional durante a reação ^[26,27]. A grande vantagem dessa catalise é a simplicidade em separar o catalisador do meio reacional após a síntese, podendo ainda ser reutilizado, dessa forma evita o descarte no meio ambiente.

Os hidróxidos lamelares são compostos com cristais formados pelo empilhamento de unidades bidimensionais (lamelas) conectadas umas às outras por forças fracas ^[27]. O exemplo mais simples desse tipo de material são os hidroxissais lamelares (HSLs), representados pela seguinte fórmula geral: $[M^{2+} (OH)_{x-y}B_y \cdot nH_2O]$, onde $M^{2+} = Mg^{2+}, Ca^{2+}, Ni^{2+}, Co^{2+}, Fe^{2+}, Mn^{2+}$ ou Cd^{2+} ; e B é um ânion com mesma carga que o ânion hidroxila e diâmetro semelhante, exemplos típicos de ânions intercalados em hidroxissais são NO_3^- , SO_4^{2-} , Cl^- , CO_3^{2-} ou mesmo acetato ^[26, 27].

Há diversas pesquisas sobre a relevância de reações catalisadas por bases empregando ânions de hidróxido adsorvidos ou intercalados em lamelas, em vez de utilizar a catálise homogênea convencional usando soluções alcalinas ^[28, 29]. Os hidróxidos lamelares são materiais versáteis, podem ser utilizados como matrizes para a imobilização de espécies ativas, tanto para remediação de efluentes, quanto para o monitoramento e sensoriamento de poluentes através da adsorção de contaminantes presentes em meio aquoso ou na atmosfera ^[28]. As propriedades dos hidróxidos lamelares podem ser combinadas com as de um composto intercalado, resultando em um híbrido cujas características são diferentes daquelas apresentadas pelas espécies individuais. Esses materiais geralmente apresentam baixa toxicidade, alta biocompatibilidade e, por isto, podem atuar como carregadores para liberação controlada de fármacos ^[28, 29]. Também podem ser empregados como trocadores iônicos, catalisadores, precursores ou suporte para catalisadores.

Exemplos na química incluem a condensação de Claisen-Schmidt para a produção de chalconas e flavanonas de interesse farmacêutico ^[28,30], condensação de aldol entre benzaldeído e acetona ^[31, 32], a condensação de citral e acetona ^[33,34], a reação de condensação de aldol entre citral e acetona ou metiletilcetona para a preparação de pseudoiononas e metilpseudoiononas ^[35, 36], a condensação cruzada de aldeídos ^[37], a condensações de Knoevenagel de diferentes compostos de carbonila com malononitrila ou acetato de etilciano e condensação de aldol entre

acetona e benzaldeídos substituídos ^[38]. Além disso, houve aplicações em reações de adição de Michael ^[39] e transesterificação de éster metílico de ácido oleico com glicerol para síntese de monoglicerídeos ^[40]. A alta atividade catalítica dos hidróxidos lamelares se deve ao forte caráter básico dos ânions de hidróxido intercalados ou adsorvidos durante o processo de reidratação.

Devido a essa versatilidade estrutural e alta capacidade de troca aniônica, os hidróxidos lamelares atraem a atenção de pesquisadores. Como resultado dessas características, eles podem ser úteis em uma variedade de setores, como medicina, eletroquímica, catálise, tecnologia de separação e liberação controlada ^[41].

Neste estudo, os catalisadores utilizados, foram sintetizados por colaboradores da Universidade Estadual do Centro-Oeste e pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

1.4 Os Princípios da Química Verde.

A química verde surgiu da necessidade e do desejo de desenvolver estratégias metodológicas menos prejudiciais ao meio ambiente e à saúde humana. A química verde foi criada pelos químicos Anastas e Warner em 1990 e, desde então, o desenvolvimento sustentável tem aumentado ao longo dos anos ^[42, 43]. É fundamental que a comunidade científica se interesse em processos e metodologias que visem um comprometimento ambiental, provocando menores danos ao meio ambiente tanto a curto quanto a longo prazo, tendo em vista a grande necessidade de uma tomada de medidas mais sustentáveis. Ao todo, existem doze princípios fundamentais da química verde, e esse estudo apresenta uma metodologia que visa atender aos princípios a seguir, seja parcialmente ou totalmente ^[44, 45]:

1. Prevenção de resíduos: essa abordagem reduz a geração de resíduos, facilitando sua recuperação, tratamento e posterior eliminação;
2. Economia atômica: a metodologia proposta demonstra uma taxa de conversão eficaz dos produtos pretendidos, ao mesmo tempo em que minimiza a quantidade de resíduos gerados e maximiza a transformação do material de partida no produto final.
3. Produtos menos perigosos: os métodos sintéticos empregados nessa metodologia foram projetados para produzir e utilizar substâncias com um teor de toxicidade menor possível, reduzindo os efeitos prejudiciais tanto para o meio ambiente quanto para os humanos.

4. Síntese de produtos não tóxicos: a maioria dos compostos sintetizados possuem baixa toxicidade e possuem potencial atividade biológica e farmacológica.
5. Solventes e agentes auxiliares mais seguros: a metodologia estabelecida, propõe um meio reacional livre de solvente.
6. Melhoria da eficiência energética: através dessa metodologia é possível sintetizar compostos em pressão ambiente, atmosfera aberta e temperatura moderada, diminuindo o consumo de energia necessária no meio reacional.
7. Uso de matéria-prima renovável: a metodologia não cumpre esse requisito, pois até o momento não foi possível empregar o uso de matéria-prima de fontes renováveis, como produtos agrícolas ou resíduos de outros processos.
8. Evitar a formação de materiais secundários: o fator de conversão do produto desejado é bom, reduzindo a formação de subprodutos ao longo da reação.
9. Catálise: a metodologia propõe o uso de catalisador reutilizável e atóxico. Reagentes catalíticos são melhores, pois aumentam a velocidade da reação e a formação dos produtos.
10. Degradação em substâncias não-nocivas: não há informações suficientes para concluir se a metodologia cumpre esse princípio, visto que a maioria dos compostos sintetizados ainda estão sob investigação em estudos científicos.
11. Monitoramento da formação de poluentes: não há informações suficientes para tal finalidade, visto que, métodos analíticos devem ser estudados para ser possível o monitoramento e controle, em tempo real, da formação de substâncias perigosas.
12. Sínteses seguras: a metodologia emprega tanto o uso de matérias de partida como a obtenção de produtos menos prejudiciais, garantindo a segurança do operador e do meio ao seu redor.

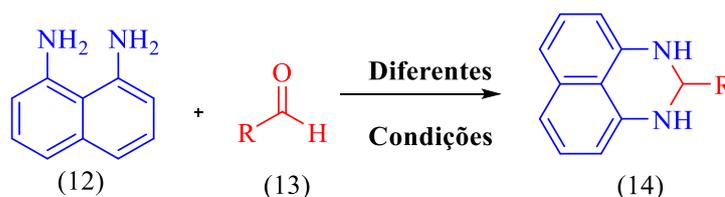
Diversas instituições oferecem patrocínios voltados para a química verde para incentivar o desenvolvimento de processos e produtos mais sustentáveis. Um exemplo é o "Desafio Presidencial da Química Verde", criado pela Agência de Proteção Ambiental (EPA) dos Estados Unidos, que incentiva instituições de pesquisa e indústrias a reavaliar suas metodologias ^[46]. Além disso, um orçamento milionário foi distribuído pela Agência de Proteção Ambiental para permitir a criação de novas rotas sustentáveis ^[47].

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Condições gerais para síntese de 2,3-dihidro-1*H*-perimidinas.

O núcleo da 2,3-dihidro-1*H*-perimidina contém dois átomos de nitrogênio na posição 1,3 do anel de seis membros, fundido ao anel naftaleno. A ideia de que o grupo di-amino pode sofrer ciclização na presença de grupos carbonílicos ativados, fornece uma combinação estrutural adequada, de acordo com os resultados já publicados. A condensação de 1,8-naftalenodiamina (NDA) (12) e seus derivados com compostos carbonílicos (13) para a síntese da 2,3-dihidro-1*H*-perimidinas (14) é o objetivo da maioria dos métodos relatados (Esquema 1 ao 5). Os catalisadores ácidos, catalisadores metálicos, nano catalisadores e métodos sem catalisadores são usados para atender a uma variedade de condições e demandas [47]:

Esquema 1. Condições gerais para síntese de derivados da 2,3-dihidro-1*H*-perimidinas.

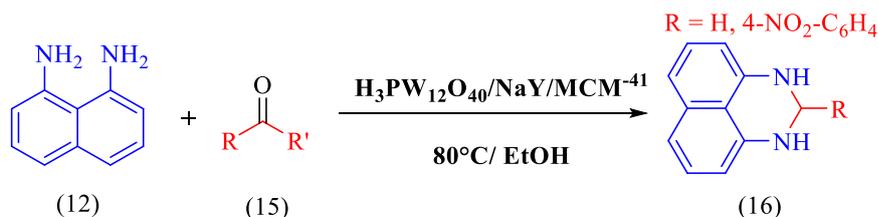


Fonte: Sahiba *et al.* (2020).

2.2 Síntese catalisada por ácidos

Em 2010, Zendehtel *et al.* desenvolveram um método para produzir 2,3-dihidro-1*H*-perimidinas por meio do refluxo de 1,8-naftalenodiamina (12) com aldeídos aromáticos (15) em etanol a 80 ° C durante 5 horas, usando heteropoliácidos híbridos (HPA) como catalisadores (Esquema 2) [47, 48].

Esquema 2. Síntese de derivados da 2,3-dihidro-1*H*-perimidinas catalisadas por ácido.

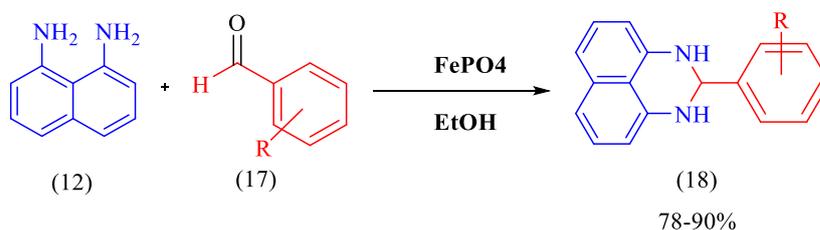


Fonte: Zendehtel *et al.* (2010).

2.3 Síntese Catalisada por Metal

Behbahani et al. desenvolveram um método para produzir dihidroperimidinas 2-substituídas usando uma reação de aldeídos aromáticos (17) com 1,8-naftalenodiamina (NDA) (12). À temperatura ambiente, eles usaram FePO_4 como catalisador em etanol. O processo que utilizou 10 mol% de FePO_4 demonstrou ser eficaz e produziu rendimentos de 78-90% (Esquema 3) [47, 49].

Esquema 3. Síntese de derivados da 2,3-dihidro-1*H*-perimidinas catalisada por metal.

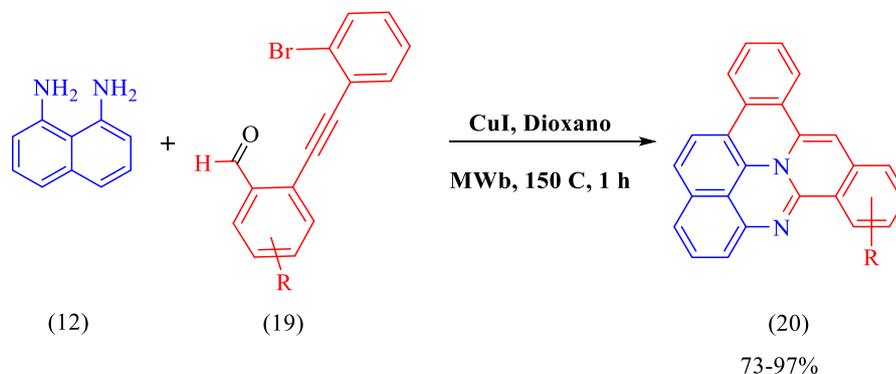


Fonte: Behbahani *et al.* (2010).

2.4 Síntese promovida por micro-ondas

Tokimizu e colegas desenvolveram uma síntese de derivados da 2,3-dihidro-1*H*-perimidinas, promovida por micro-ondas, na presença de CuI (10 mol%) em dioxano, o 2-[(2-bromofenil)etnil]benzaldeído (19) e 1,8-diaminonafataleno (12) são anulados, resultando em isoquinolina (20) oxidada com rendimento de 92%. A reação foi testada em vários solventes, como DMF e dioxano, sob várias condições, como aquecimento, refluxo e irradiação de micro-ondas com temperaturas variáveis (Esquema 4) [47, 50].

Esquema 4. Síntese de dihidroperimidinas promovida por micro-ondas.

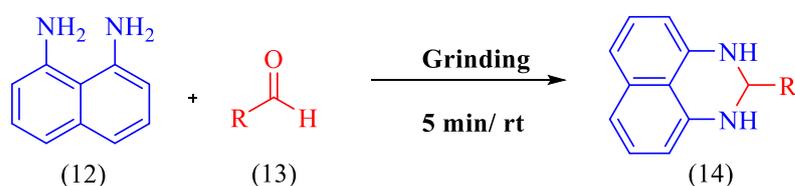


Fonte: Tokimizu *et al.* (2011).

2.5 Síntese livre de catalisador

Harry e colegas, desenvolveram uma técnica mecanoquímica para a síntese de derivados da 2,3-dihidro-1*H*-perimidinas. A reação consiste na moagem (maceração) dos reagentes: 1,8-naftalenodiamina (NDA) (12) com compostos carboxílicos (13). Vários benefícios desta abordagem sem catalisador e sem solvente incluem a síntese de uma grande variedade de derivados de 2,3-dihidro-1*H*-perimidinas (Esquema 5) [47, 51].

Esquema 5. Síntese de derivados de 2,3-dihidro-1*H*-perimidinas livres de catalisador.



Fonte: Harry *et al.*(2010).

3. OBJETIVOS

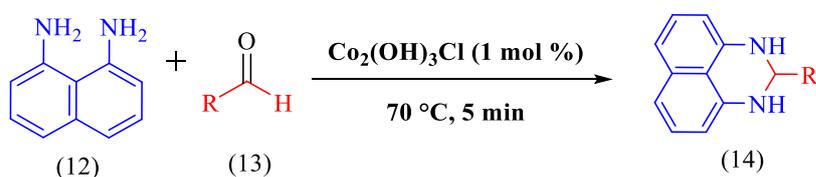
3.1 Objetivos Gerais

Com base nos princípios da química verde, o presente trabalho tem como objetivo a elaboração de uma nova metodologia para síntese de derivados da 2,3-dihidro-1*H*-perimidina catalisada por hidroxissais lamelares de cobalto.

3.2 Objetivos Específicos

Para a síntese de derivados da 2,3-dihidro-1*H*-perimidina, será empregado 1,8-naftalenodiamina (NDA) (12) e aldeídos aromáticos (13) como reagentes, utilizando 1 mol% de equivalência molar do catalisador $\text{Co}_2(\text{OH})_3\text{Cl}$ em relação ao reagente (12), à 70 °C por 5 minutos, conforme indicado no esquema 6.

Esquema 6. Proposta de Síntese de derivados da 2,3-dihidro-1*H*-perimidina catalisados por hidroxissais lamelares de cobalto.



Fonte: Autoria Própria, 2024

Além disso, o presente trabalho tem como objetivo realizar a caracterização dos compostos presentes no escopo através de métodos espectrométricos (RMN de ^1H , RMN de ^{13}C).

4. METODOLOGIA

4.1 Sintetização e purificação de derivados de 2,3-dihidro-1*H*-perimidina

Em um tubo de ensaio, adicionou-se 0,50 mmol de 1,8-naftalenodiamina (12) (78,1 mg), sob agitação magnética e aquecimento à 70 °C, a fim de dissolver o reagente sólido. Em sequência, adicionou-se o catalisador $\text{Co}_2(\text{OH})_3\text{Cl}$ (1,2 mg = 1 mol%) e 0,50 mmol do aldeído aromático substituído de interesse (13), durante um período de 5 minutos. A formação do produto (14) foi acompanhada através de cromatografia de camada delgada (CCD), marca Machrrey Nagel, eluidas com uma mistura de 70% de hexano: 30% de acetato de etila, tendo sua visualização sob luz UV.

Após o tempo de reação, a solução reacional foi solubilizada em AcOEt e agitada com o auxílio de um agitador magnético. Observou-se que a solução final terminou em um estado solidificado e pouco solúvel, formando uma mistura viscosa. Em seguida, transferiu-se a solução para um balão volumétrico, adicionando gel de sílica (230-400 mesh) para formação da pastilha. Não foi necessário realizar um procedimento de extração, visto que sua finalidade é eliminar o máximo possível de impurezas e o solvente do meio reacional, e nas reações realizadas não foi observado (por CCD) formação de subprodutos ou impurezas. Após a formação da pastilha, transferiu-se a mesma para uma coluna cromatográfica preenchida por gel de sílica (230-400 mesh), tendo como eluente inicial 90% de hexano e 10% de acetato de etila para retirada e melhor separação entre o reagente (12) remanescente e o produto (14).

Inicialmente, foi realizado a reação descrita no esquema 5, e realizado algumas tentativas de purificação por recristalização afim de separar o catalisador. Entretanto, como descrito sobre o aspecto final da reação, a solução reacional final dificultou o processo de purificação por recristalização, visto que o cristal formado do produto ficava retido no papel filtro junto com o restante da solução reacional viscosa. Devido a essa complicação e a pequena quantidade (1,2 mg) do catalisador que se utilizou por reação, optou-se por prosseguir com os experimentos e a realização da purificação por cromatografia em coluna. As colunas utilizadas

nos processos de purificação, foram colunas cromatográficas de vidro sem torneira, entorno de 10x250 mm.

4.2 Caracterização por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C

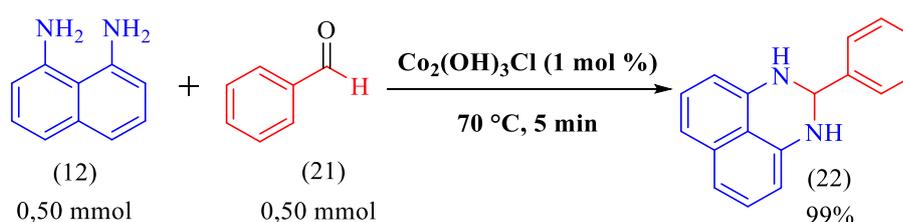
Os compostos obtidos foram identificados através de análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . O equipamento empregado para obter os espectros de RMN foi um espectrômetro Bruker, modelo AVANCE NEO 500, de 11,75 T (Sendo, 500 MHz para ^1H , e 125 MHz para ^{13}C) operando em 500 MHz. Para a análise, as amostras foram dissolvidas previamente em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e inseridas em um tubo de RMN. O padrão interno utilizado no equipamento foi tetrametilsilano (TMS).

5. RESULTADOS

5.1. Condições reacionais:

Para definir as melhores condições reacionais, empregou-se como padrão 0,50 mmol de 1,8-naftalenodiamina (12) e 0,50 mmol de benzaldeído (21). Em seguida, propôs-se a condição de temperatura há 70 °C e 1 mol % de equivalência em relação ao NDA (12) de $\text{Co}_2(\text{OH})_3\text{Cl}$ por um tempo de 5 minutos. Essa tentativa, gerou um rendimento de 99% de produto final.

Esquema 7. Designação da condição reacional mais favorável.



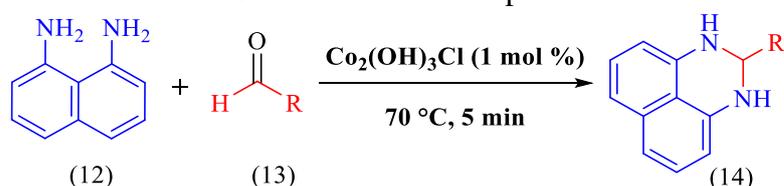
Fonte: Autoria Própria, 2024

5.2 Escopo da Reação:

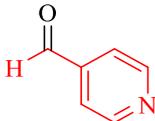
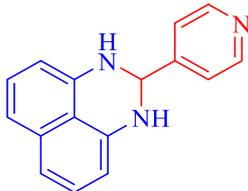
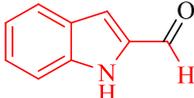
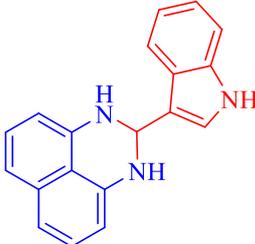
Com as condições reacionais definidas, iniciou-se o escopo da reação, a fim de validar a metodologia empregando diferentes carboxialdeídos substituídos para síntese de derivados da 2,3-dihidro-1*H*-perimidina. A variação dos diferentes substituintes no carboxialdeídos resultou em mudanças significativas no rendimento, variando de 64 a 93% (tabela 1). Os grupos doadores de elétrons, como o furfuro (25) e o 2-tiofenocarboxaldeído (23) (tabela 1, entrada 1

e 2), interferiram no rendimento, diminuindo a formação do produto esperado. Por outro lado, grupos retiradores de elétrons (tabela 1, entradas 3 a 6) não interferiram significativamente no rendimento, e mantiveram um ótimo rendimento. Isso ocorre, pois grupos doadores de elétrons (23) e (25), favorecem reações de substituição eletrofílica e, portanto, são menos reativos quando submetidos a reações de substituição nucleofílica. Em contrapartida, os grupos retiradores de elétrons aumentam a reatividade do aldeído, favorecendo reações de substituição nucleofílica.

Tabela 1. Síntese de derivados perimidínicos.



Entrada ^a	Aldeídos (13)	Produto (14)	Rend (%) ^{b, c}
1	(23)	(24)	80
2	(25)	(26)	64
3	(27)	(28)	85
4	(29)	(30)	93

5	 (31)	 (32)	88
6	 (33)	 (34)	88

^aCondições reacionais: 1,8-diaminonaftaleno (0,50 mmol) (12), aldeído (0,50 mmol) (13), CO₂(OH)₃Cl (1 mol%), sem solvente, 70 °C, 5 min. ^b Rendimento isolado por cromatografia em coluna.

Por meio da placa de CCD, observou-se o consumo do material de partida durante e após o término da reação, e observou-se que havia somente uma mancha com RF (Fator de Refração) distinto, ficando abaixo do material de partida na maioria das entradas (Tabela 1), exceto na entrada 6 (Tabela 1) que ficou acima, em relação ao RF do material de partida. Para caracterização dos produtos sintetizados, os compostos submetidos as análises de RMN de ¹H (500MHz) e RMN de ¹³C (125MHz) (Figuras 4 e 5, 8 a 19). Para facilitar a compreensão foram utilizadas abreviações que representam a nomenclatura dos sinais apresentados nos espectros de RMN de ¹H (500MHz) e RMN de ¹³C (125MHz): s = simpleto; d = duplete e m = multiplete.

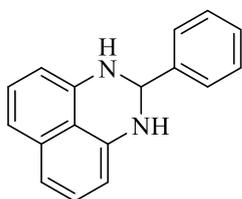
Para validar os produtos sintetizados, comparou-se os espectros de RMN obtidos (Figura 4 e 5) da 2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-perimidina (22) com espectros de RMN (¹H e ¹³C) disponível na literatura (Figuras 6 e 7) ^[52]

Comparando os espectros de RMN de ¹H obtidos experimentalmente com o da literatura, confirma-se a formação do produto desejado (Figuras 4 e 6). Os sinais e o deslocamento químico gerado no espectro se assemelham, confirmando a formação do produto (22). Além disso, há picos característicos que também confirmam a síntese, como o hidrogênio ligado ao carbono 2 (C-2) do anel perimidínico, que por sua vez também está ligado ao substituinte (fenil), e se encontra entre os nitrogênios da perimidina. O sinal característico desse

hidrogênio seria entorno de δ 5,5 – 6 ppm. Já os hidrogênios dos anéis aromáticos geram sinais característicos entorno de δ 6,8 – 8 ppm e os hidrogênios ligados aos nitrogênios da perimidina, geram sinais em aproximadamente δ 4,5 – 4,8 ppm.

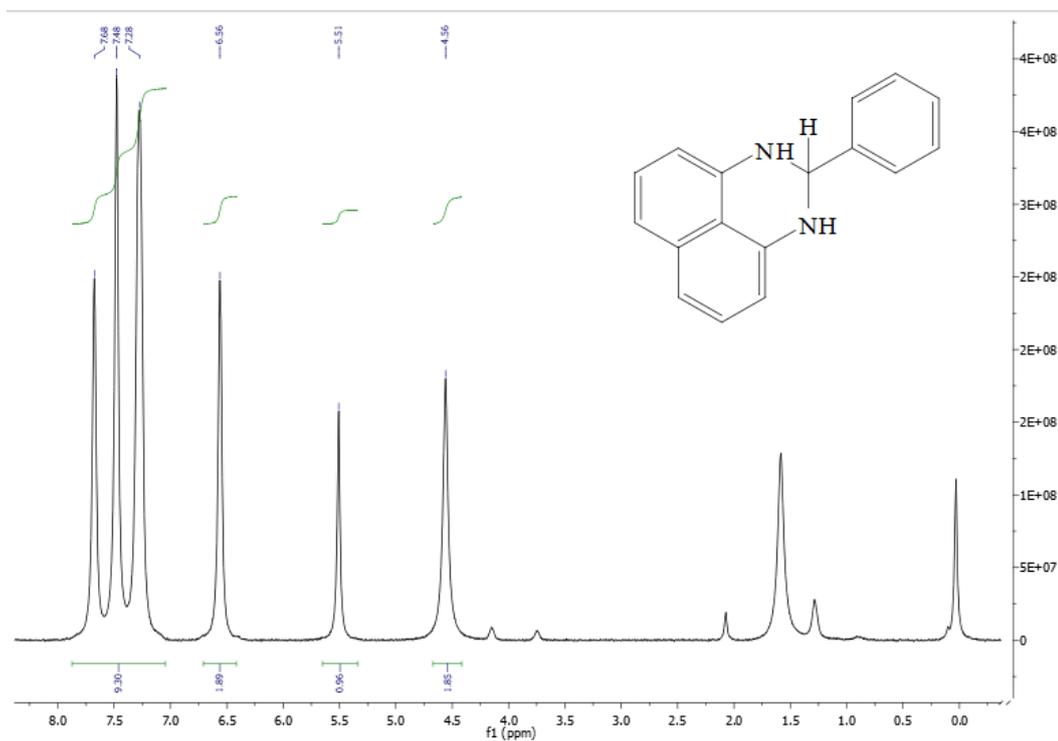
O espectro de RMN de ^{13}C obtido também afirma a formação do composto (22) (Figura 7). Assim como, os sinais e o deslocamento químico gerado no espectro se assemelham (Figuras 5 e 7), o específico sinal em aproximadamente δ 61,5 – 68 ppm, que se refere ao carbono (C-2) da perimidina, confirma a ciclização da molécula e, portanto, a formação do produto (22).

Todos os espectros obtidos durante a realização do trabalho, foram comparados com espectros já publicados em literatura, afim de comparar as análises e validar de forma mais segura os produtos sintetizados. Entretanto, o composto 2-(indol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-perimidine (34) (Figuras 18 e 19), não foi possível comparar seus espectros devido a falta do mesmo em literatura. Sendo assim, confirmamos a formação de um composto inédito, obtido através da metodologia relatada.



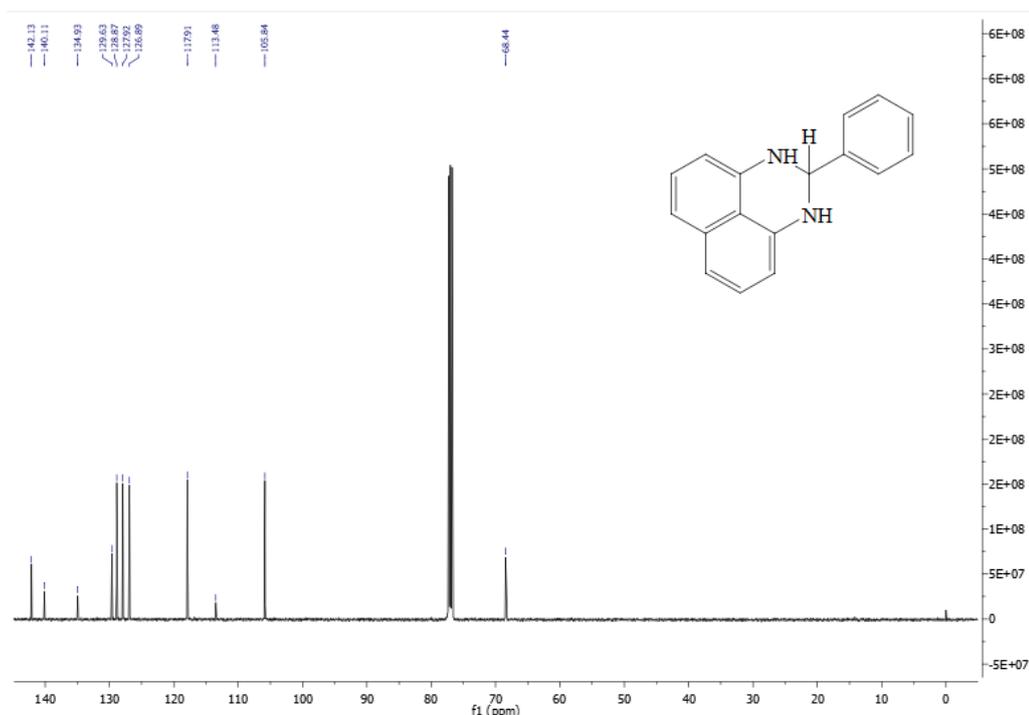
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando 1,8-diaminonaftaleno (12) (0,50 mmol, 79,1 mg), benzaldeído (21) (0,50 mmol, 51,1 μL). Rendimento: 99% (121,3 mg) cristal de coloração marrom escuro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,87 – 7,05 (m, 9H), 6,56 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,56 (s, 2H). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 142,13, 140,11, 134,93, 129,63, 128,87, 127,92, 126,89, 117,91, 113,48, 105,84, 68,44.

Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **22**.



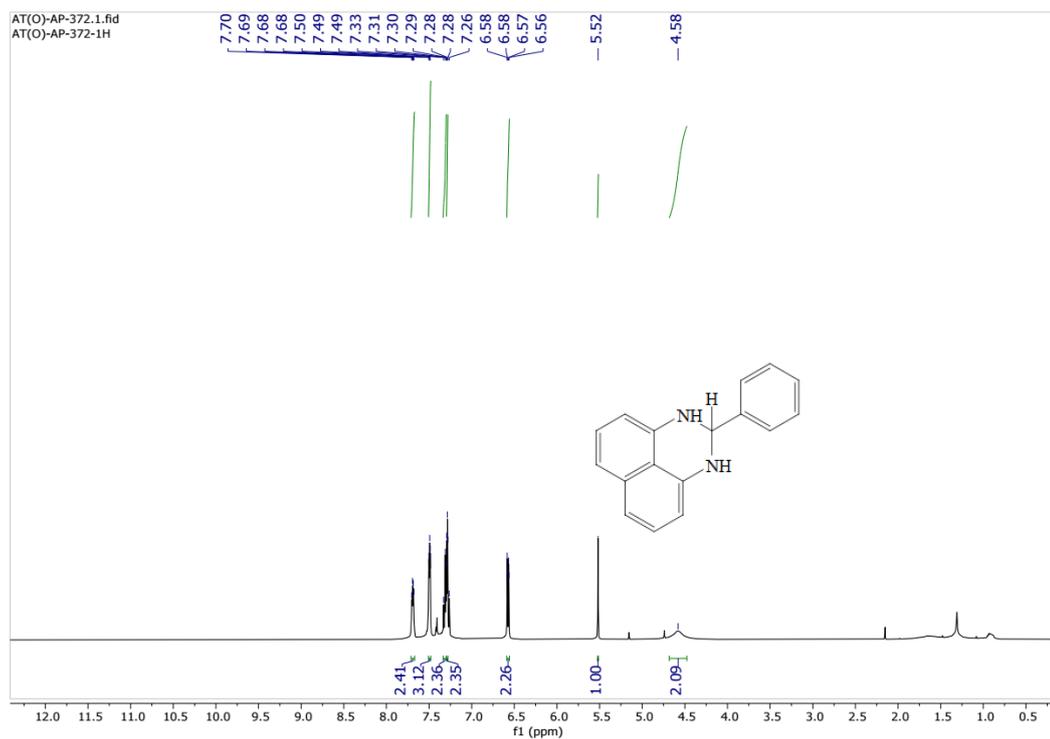
Fonte: Autoria Própria, 2024.

Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **22**.



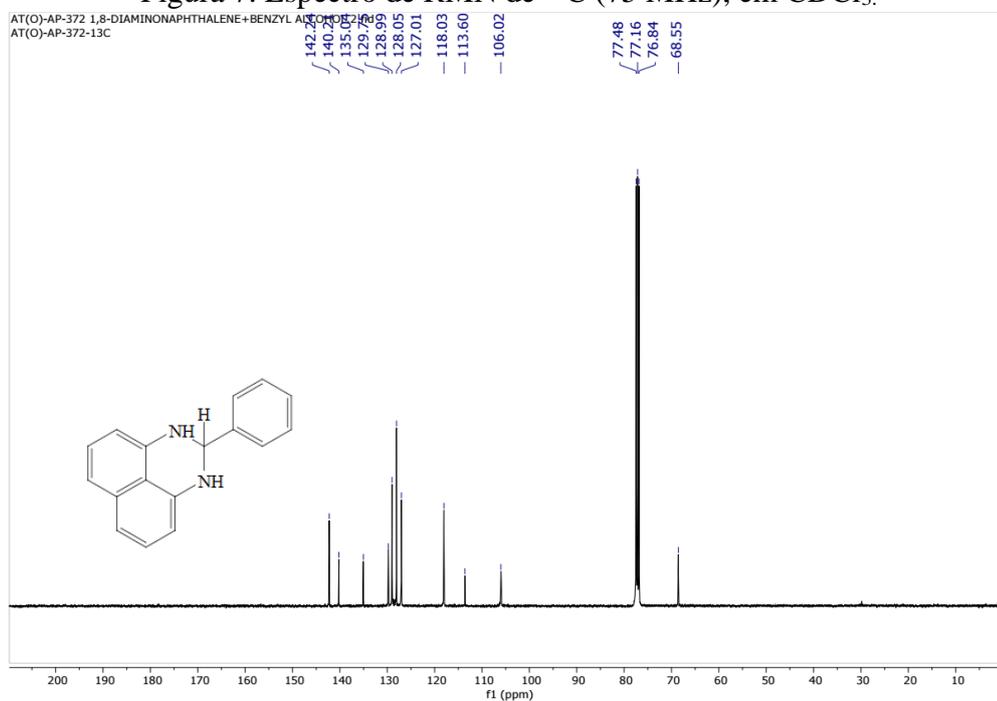
Fonte: Autoria Própria, 2024.

Figura 6. Espectro de RMN ^1H (300 MHz) em CDCl_3 .



Fonte: Das *et al.* (2023).

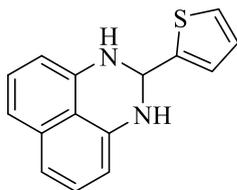
Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz), em CDCl_3 .



Fonte: Das *et al.* (2023)

5.2.1 Dados de RMN De ^1H e ^{13}C dos Compostos Sintetizados.

2-(tiofeno-2-il)-2,3-di-hidro-1H-perimidina – 24

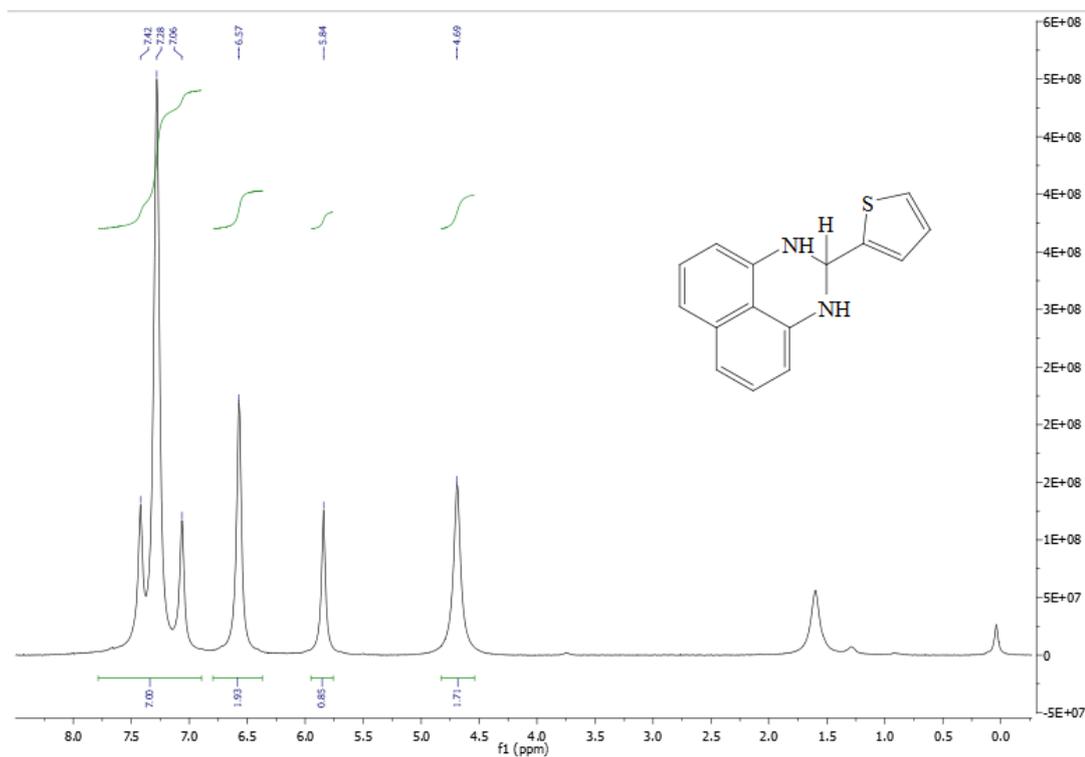


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando 1,8-diaminonaftaleno (12) (0,50 mmol, 79,1 mg), 2-tiofenocarboxaldeído (23) (0,50 mmol, 46,7 μ L). Rendimento: 80% (101 mg) cristal de coloração marrom escuro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (m, 7H), 6,57 (s, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,69 (s, 2H). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 144,03, 141,35, 134,83, 126,90, 126,45, 126,33, 118,22, 113,71, 106,18, 63,79. Fórmula Química: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$; M.M. = 252,34 g/mol.

Os sinais e o deslocamento químico gerado no espectro, junto com a soma dos hidrogênios, confirmou-se a formação do produto (24) (Figura 8). Além disso, os sinais característicos que também confirmam a síntese, como o sinal do hidrogênio ligado ao carbono 2 (C-2) do anel perimidínico em δ 5,84 (s, 1H), que se encontra entre os nitrogênios da perimidina. Os hidrogênios dos anéis aromáticos geraram sinais característicos entorno de δ 6,57 – 7 ppm e os hidrogênios ligados aos nitrogênios da perimidina, geraram sinais em δ 4,69 (s, 2H).

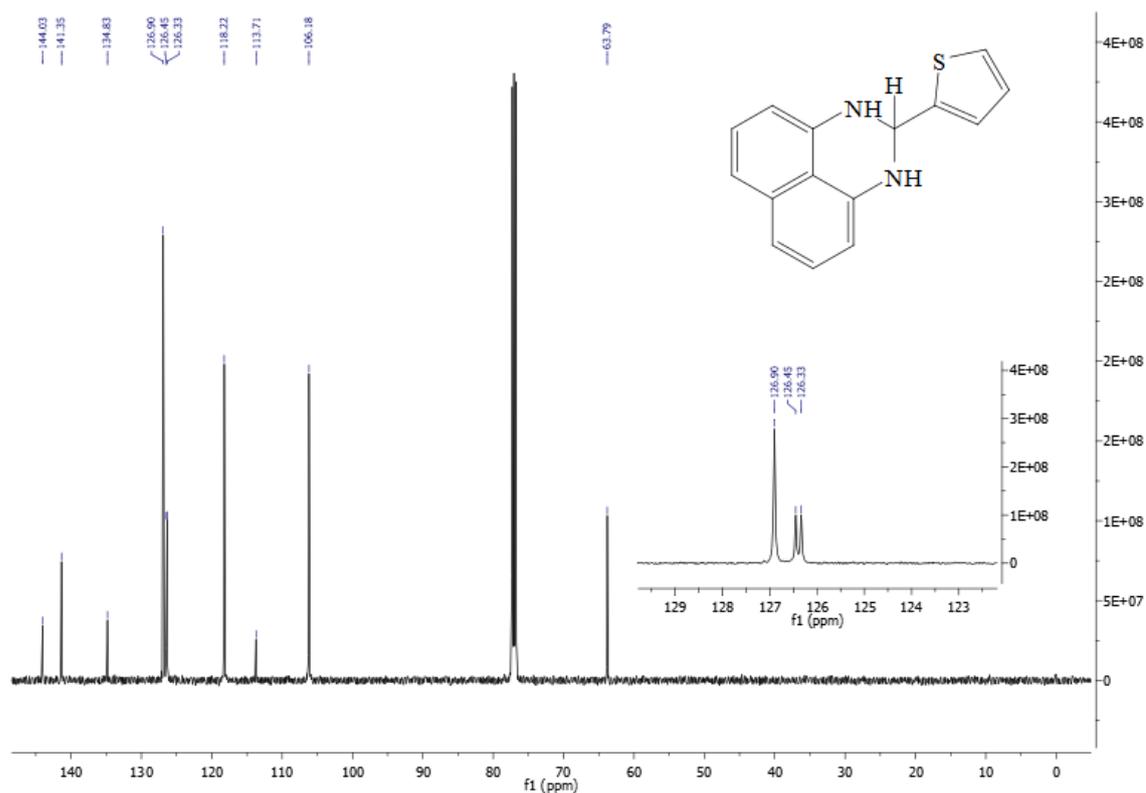
O espectro de RMN de ^{13}C obtido também afirma a formação do composto (24) (Figura 9). Assim como, os sinais e o deslocamento químico gerado no espectro, o específico sinal em aproximadamente δ 63,79 ppm, que se refere ao carbono (C-2) da perimidina, confirma a ciclização da molécula e, portanto, a formação do produto (24).

Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **24**.



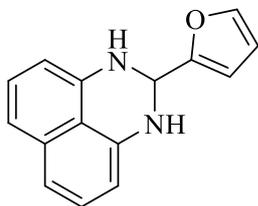
Fonte: Autoria Própria, 2024.

Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **24**.



Fonte: Autoria Própria, 2024.

2(furan-2-il)-2,3-dihidro-1H-perimidina – 26

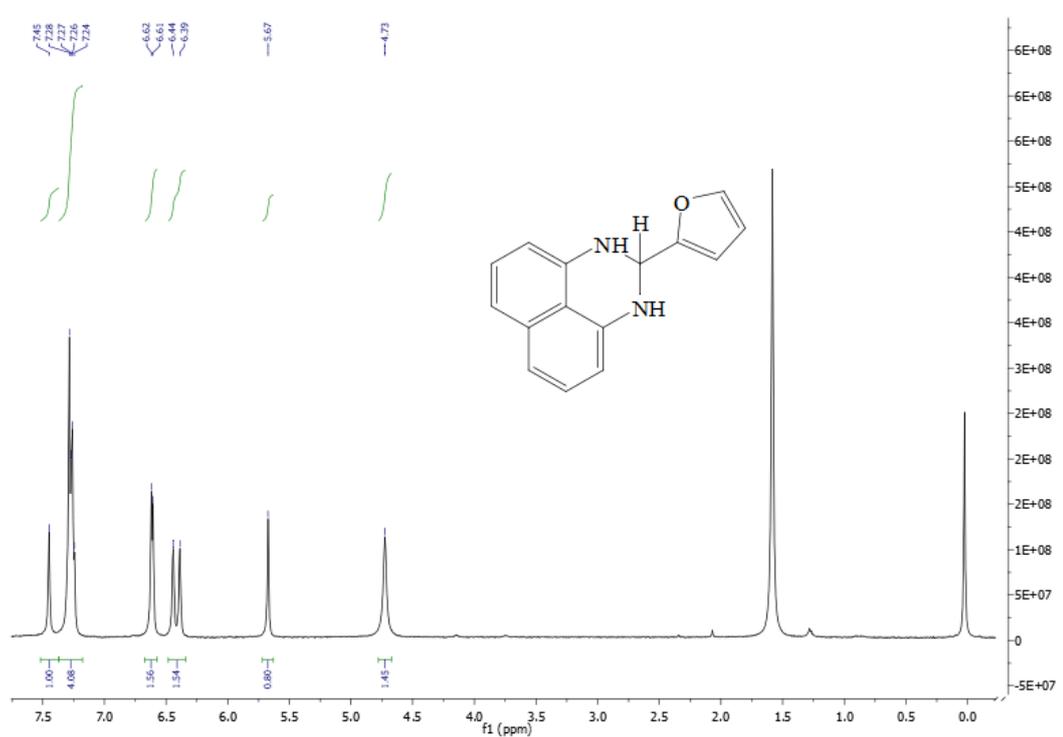


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando 1,8-diaminonaftaleno (12) (0,50 mmol, 79,1 mg), Furfurol (25) (0,50 mmol, 41,1 μ L). Rendimento: 80% (101 mg) cristais finos, transparentes de tonalidade marrom. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (s, 1H), 7.,27 (d, 4H), 6,62 (s, 2H), 6,42 (d, 2H), 5,67 (s, 1H), 4,72 (s, 2H). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 153,40, 142,67, 140,69, 134,73, 126,86, 118,29, 113,89, 110,52, 107,65, 106,65, 61,54. Fórmula Química: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$; M.M. = 236,27 g/mol.

Os sinais e o deslocamento químico gerado no espectro (Figura 10), junto com a soma dos hidrogênios, confirmou-se a formação do produto (26). Além disso, os sinais característicos que também confirmam a síntese, como o sinal do hidrogênio ligado ao carbono 2 (C-2) do anel perimidínico em δ 5,67 (s, 1H), que se encontra entre os nitrogênios da perimidina. Os hidrogênios dos anéis aromáticos geraram sinais característicos entorno de δ 6,42 – 7,45 ppm e os hidrogênios ligados aos nitrogênios da perimidina, geraram sinais em δ 4,72 (s, 2H).

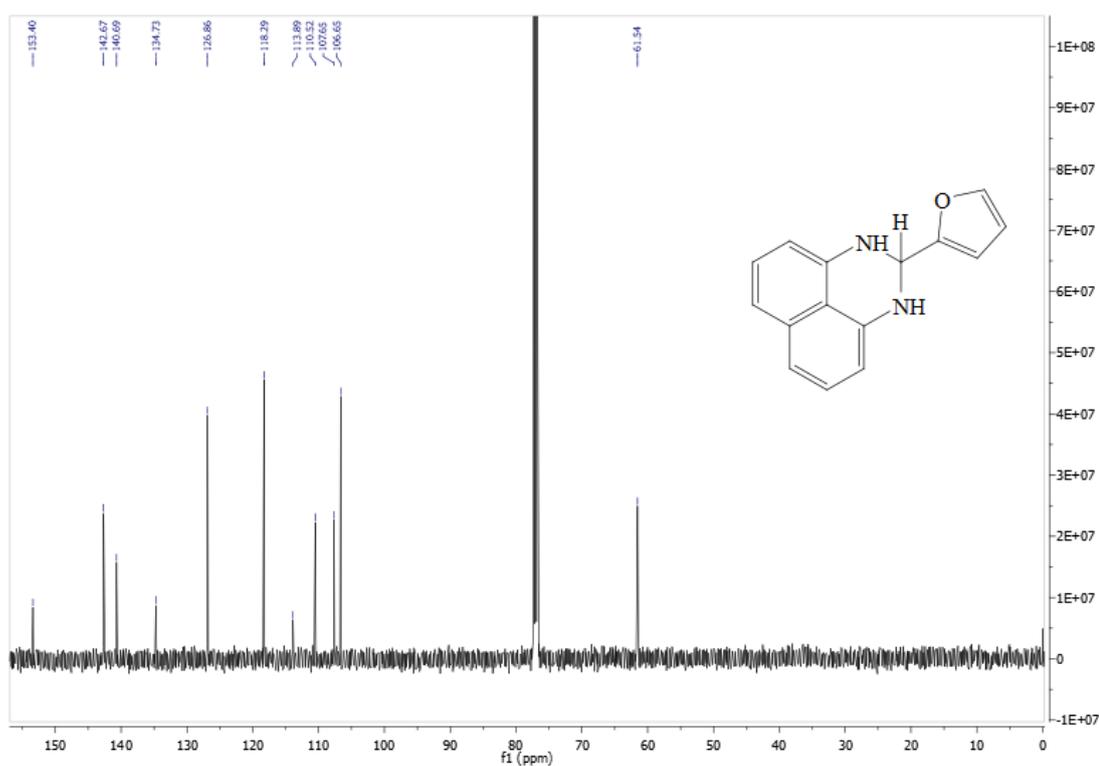
O espectro de RMN de ^{13}C obtido também afirma a formação do composto (26) (Figura 11). Assim como, os sinais e o deslocamento químico gerado no espectro, o específico sinal em aproximadamente δ 61,54 ppm, que se refere ao carbono (C-2) da perimidina, confirma a ciclização da molécula e, portanto, a formação do produto (26).

Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **26**.



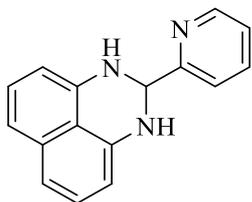
Fonte: Autoria Própria, 2024.

Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **26**.



Fonte: Autoria Própria, 2024.

2-(piridina-2-il)-2,3-dihidro-1H-perimidina – 28

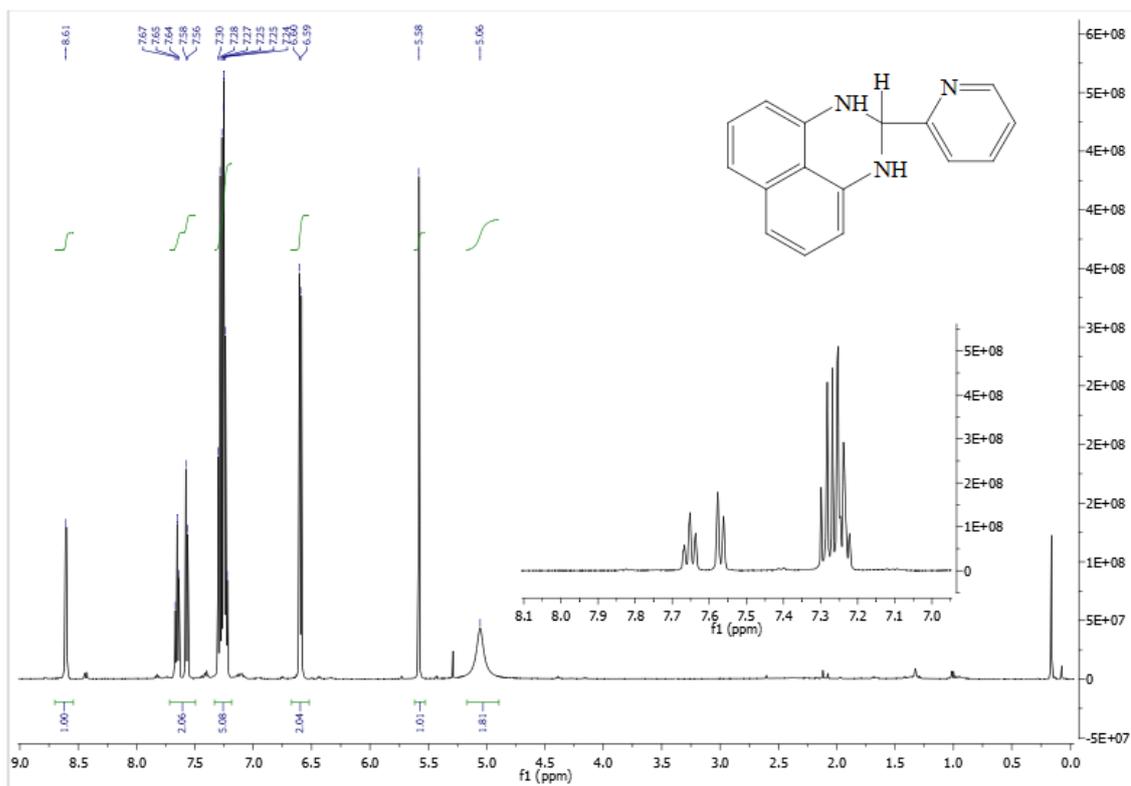


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando 1,8-diaminonaftaleno (12) (0,50mmol, 79,1mg), 2-piridinacarboxaldeído (27) (0,50mmol, 47,6 μ L). Rendimento: 85% (103,9mg) cristais finos, transparentes de tonalidade marrom. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 7,72 – 7,49 (m, 2H), 7,33 – 7,18 (m, 5H), 6,60 (d, 2H), 5,58 (s, 1H), 5,06 (s, 2H). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 158,20, 148,17, 139,93, 136,15, 133,65, 125,86, 122,49, 119,70, 116,90, 112,86, 105,53, 66,55. . Fórmula Química: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3$; M.M. = 247,30 g/mol.

Os sinais e os deslocamentos químicos identificados no espectro (Figura 11), juntamente com a soma dos hidrogênios, validaram a formação do produto (28). Adicionalmente, sinais característicos fortaleceram essa validação, incluindo o pico associado ao hidrogênio que está ligado ao carbono 2 (C-2) do anel perimidínico em δ 5,58 (s, 1H), posicionado entre os nitrogênios da perimidina. Os hidrogênios presentes nos anéis aromáticos mostraram sinais típicos na faixa de δ 6,60 a 8,61 ppm, enquanto os hidrogênios ligados aos nitrogênios da perimidina foram observados em δ 5,06 (s, 2H).

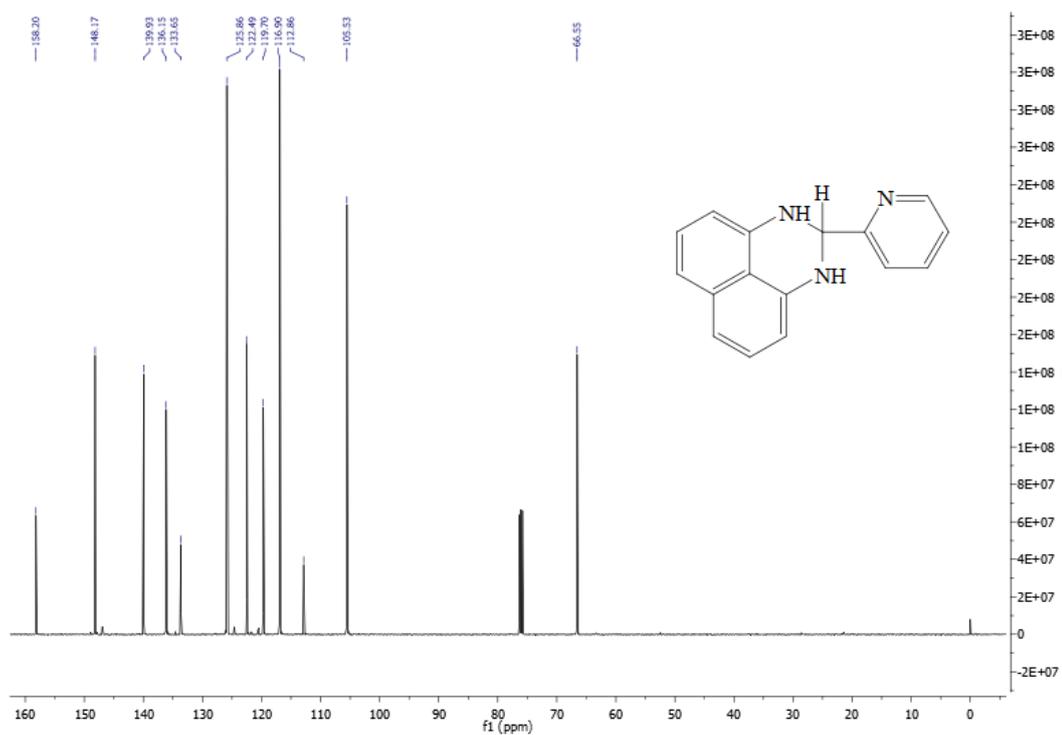
O espectro de RMN de ^{13}C também afirmou a síntese do composto (28) (Figura 13). Os sinais e deslocamentos químicos vistos no espectro e, o sinal específico em cerca de δ 66,55 ppm, que corresponde ao carbono 2 (C-2) da perimidina, evidenciam a ciclização da molécula, assim a síntese do produto (28).

Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **28**.



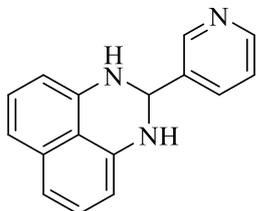
Fonte: Autoria Própria, 2024.

Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **28**.



Fonte: Autoria Própria, 2024.

3-(piridina-2-il)-2,3-dihidro-1H-perimidina – 30

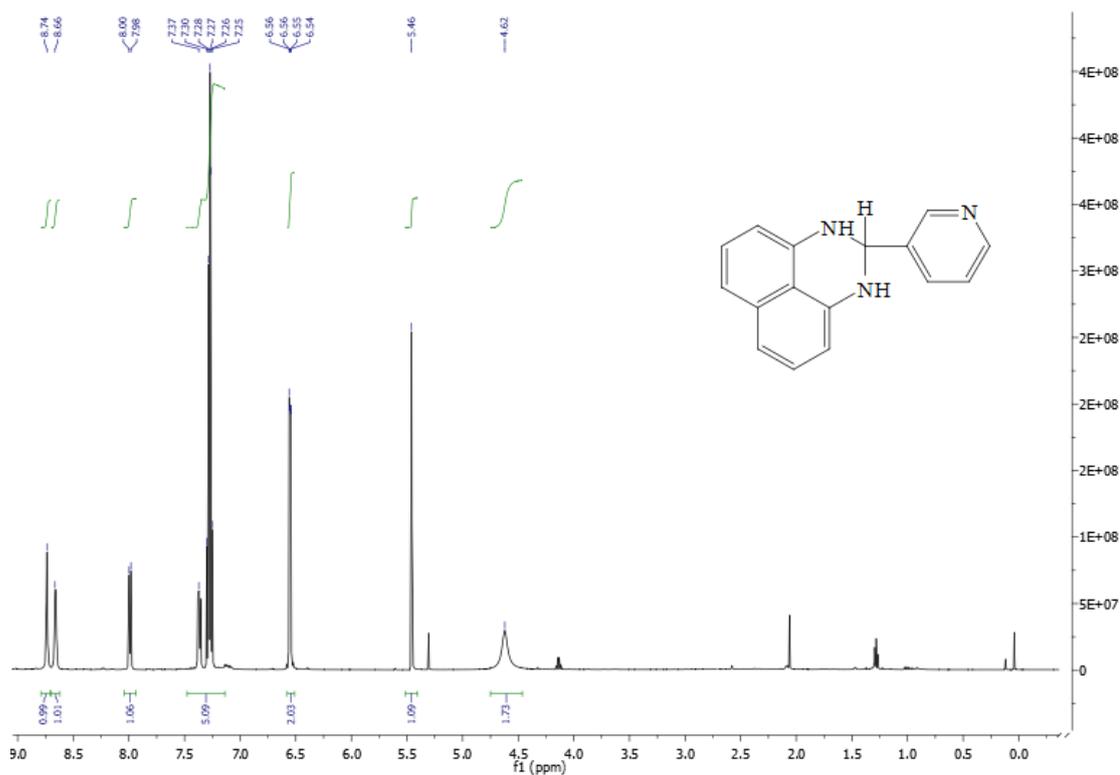


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando 1,8-diaminonaftaleno (12) (0,50mmol, 79,1mg), 3-piridinacarboxaldeído (29) (0,50mmol, 47,6 μ L). Rendimento: 93% (114,6mg) cristais finos, transparentes de tonalidade marrom. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,48 – 7,14 (m, 5H), 6,55 (dd, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,62 (s, 2H). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 150,87, 149,42, 141,62, 135,91, 134,81, 126,93, 123,96, 118,46, 118,25, 113,37, 106,14, 66,06. Fórmula Química: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3$; M.M. = 247,30 g/mol.

Os sinais e os deslocamentos químicos identificados no espectro (Figura 14), juntamente com a soma dos hidrogênios, validaram a formação do produto (30). Adicionalmente, sinais característicos fortaleceram essa validação, incluindo o pico associado ao hidrogênio que está ligado ao carbono 2 (C-2) do anel perimidínico em δ 5,46 (s, 1H), posicionado entre os nitrogênios da perimidina. Os hidrogênios presentes nos anéis aromáticos mostraram sinais típicos na faixa de δ 6,55 a 8,74 ppm, enquanto os hidrogênios ligados aos nitrogênios da perimidina foram observados em δ 4,62 (s, 2H).

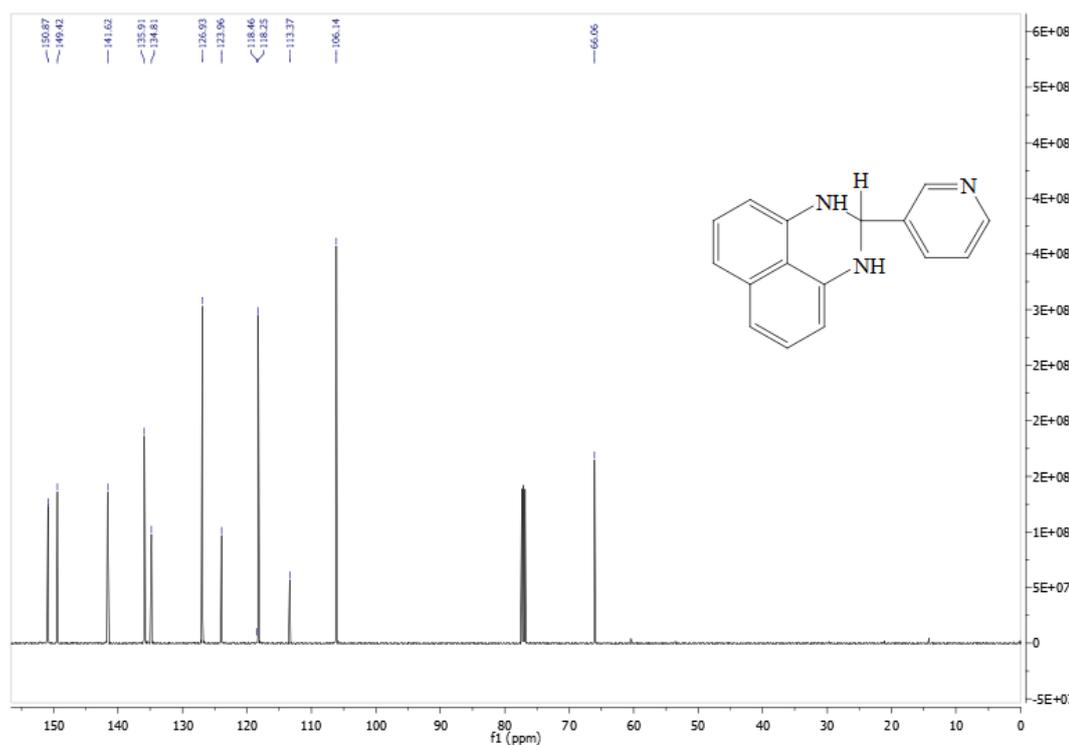
O espectro de RMN de ^{13}C também afirmou a síntese do composto (30) (Figura 15). Os sinais e deslocamentos químicos vistos no espectro e, o sinal específico em cerca de δ 66,06 ppm, que se refere ao carbono 2 (C-2) da perimidina, evidenciam a ciclização da molécula, assim a síntese do produto (30).

Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **30**.



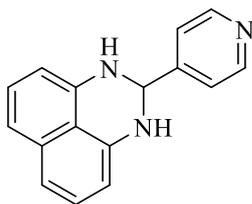
Fonte: Autoria Própria, 2024.

Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **30**.



Fonte: Autoria Própria, 2024.

4-(piridina-2-il)-2,3-dihidro-1H-perimidina – 32

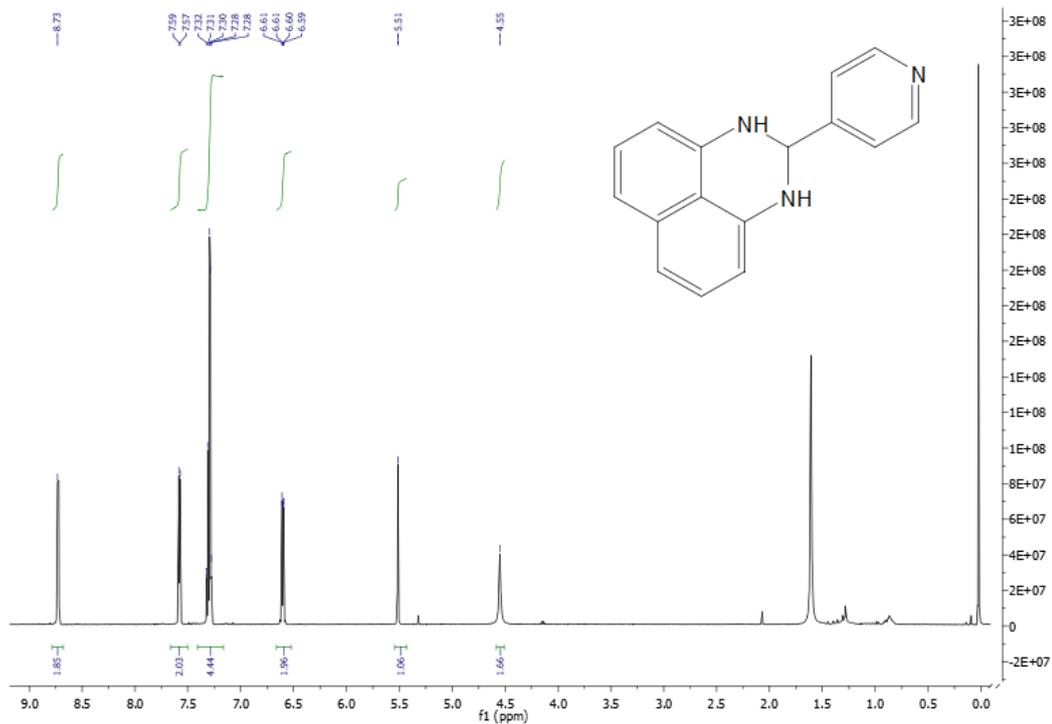


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando 1,8-diaminonaftaleno (12) (0,50mmol, 79,1mg), 4-piridinacarboxaldeído (31) (0,50mmol, 47,6 μ L). Rendimento: 88% (108mg) cristais marrons. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 2H), 7.58 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.41 – 7.16 (m, 4H), 6.60 (dd, $J = 6.4, 1.8$ Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.55 (s, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150,52, 148,76, 141,06, 134,78, 126,93, 122,59, 118,47, 113,49, 106,38, 67,05. Fórmula Química: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3$; M.M. = 247,30 g/mol.

Os sinais e os deslocamentos químicos identificados no espectro (Figura 16), juntamente com a soma dos hidrogênios, validaram a formação do produto (32). Adicionalmente, sinais característicos fortaleceram essa validação, incluindo o pico associado ao hidrogênio que está ligado ao carbono 2 (C-2) do anel perimidínico em δ 5,51 (s, 1H), posicionado entre os nitrogênios da perimidina. Os hidrogênios presentes nos anéis aromáticos mostraram sinais típicos na faixa de δ 6,60 a 8,73 ppm, enquanto os hidrogênios ligados aos nitrogênios da perimidina foram observados em δ 4,55 (s, 2H).

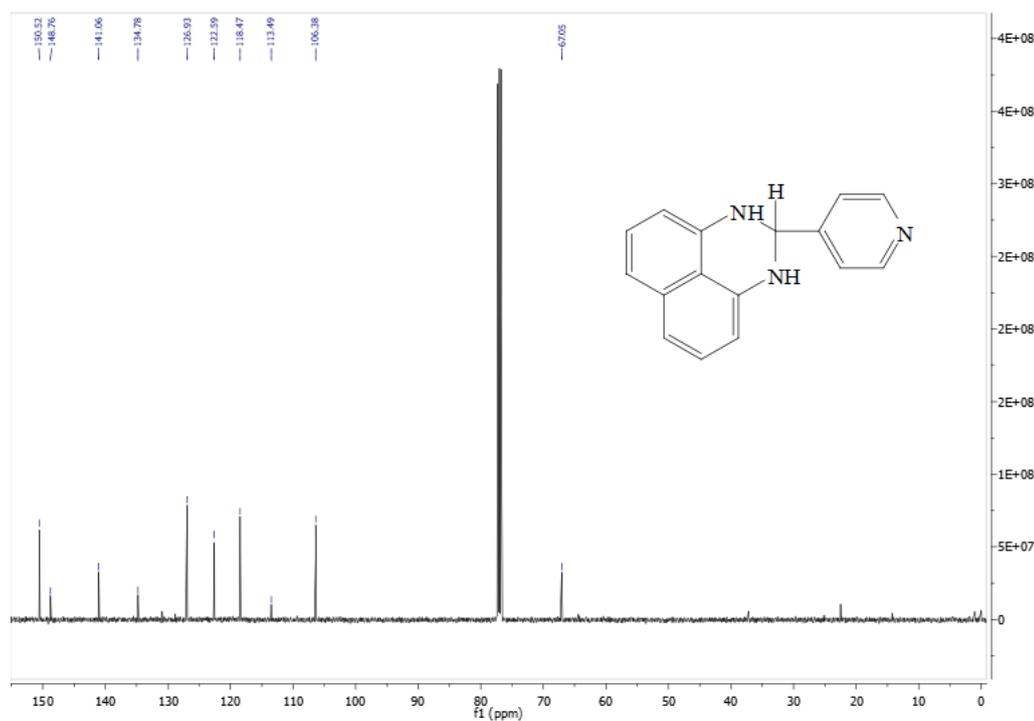
O espectro de RMN de ^{13}C também afirmou a síntese do composto (32) (Figura 17). Os sinais e deslocamentos químicos vistos no espectro e, o sinal específico em cerca de δ 67,05 ppm, que se refere ao carbono 2 (C-2) da perimidina, evidenciam a ciclização da molécula, assim a síntese do produto (32).

Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **32**.



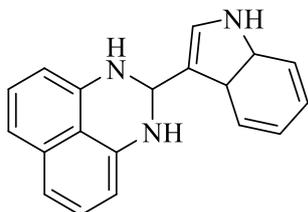
Fonte: Autoria Própria, 2024.

Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **32**.



Fonte: Autoria Própria, 2024.

2-(indol-3-il)-2,3-dihidro-1H-perimidine – 34

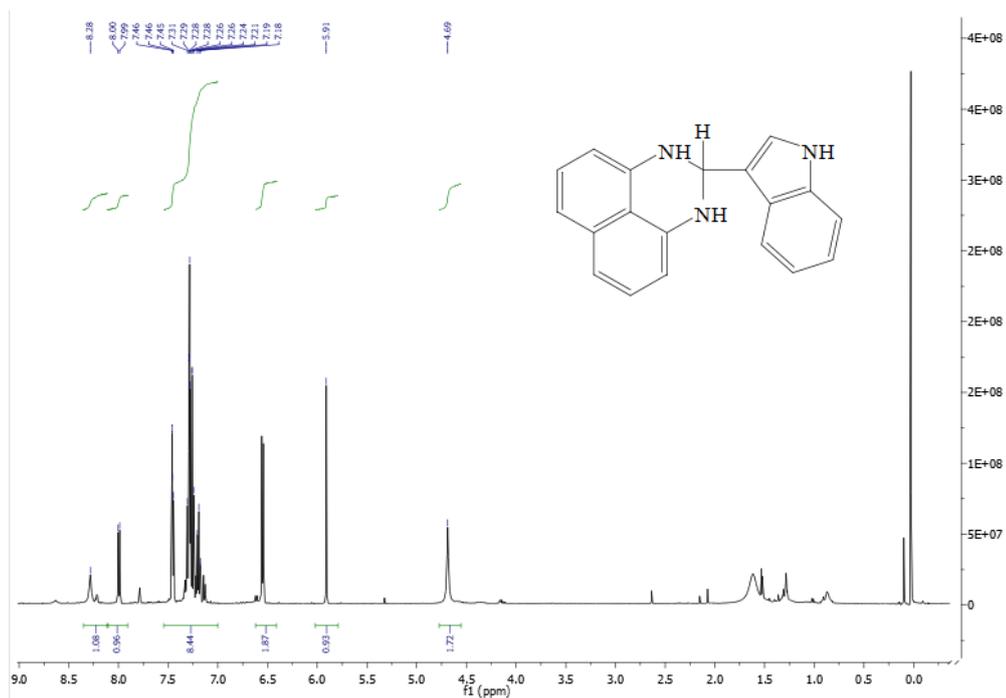


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando 1,8-diaminonaftaleno (12) (0,50mmol, 79,1mg), Indol-3-carboxaldeído (33) (0,50mmol, 63 μ L). Rendimento: 88% (125,7 mg) cristais vermelhos. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,54 – 7,00 (m, 8H), 6,62 – 6,41 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,69 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 142,84, 136,38, 135,12, 127,08, 125,69, 123,82, 122,70, 120,13, 119,95, 117,75, 115,17, 113,92, 111,67, 105,98, 62,23. Fórmula Química: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3$; M.M. = 287,37 g/mol.

Os sinais e os deslocamentos químicos identificados no espectro (Figura 18), juntamente com a soma dos hidrogênios, validaram a formação do produto (34). Adicionalmente, sinais característicos fortaleceram essa validação, incluindo o pico associado ao hidrogênio que está ligado ao carbono 2 (C-2) do anel perimidínico em δ 5,91 (s, 1H), posicionado entre os nitrogênios da perimidina. Os hidrogênios presentes nos anéis aromáticos mostraram sinais típicos na faixa de δ 6,41 a 8,28 ppm, enquanto os hidrogênios ligados aos nitrogênios da perimidina foram observados em δ 4,69 (s, 2H).

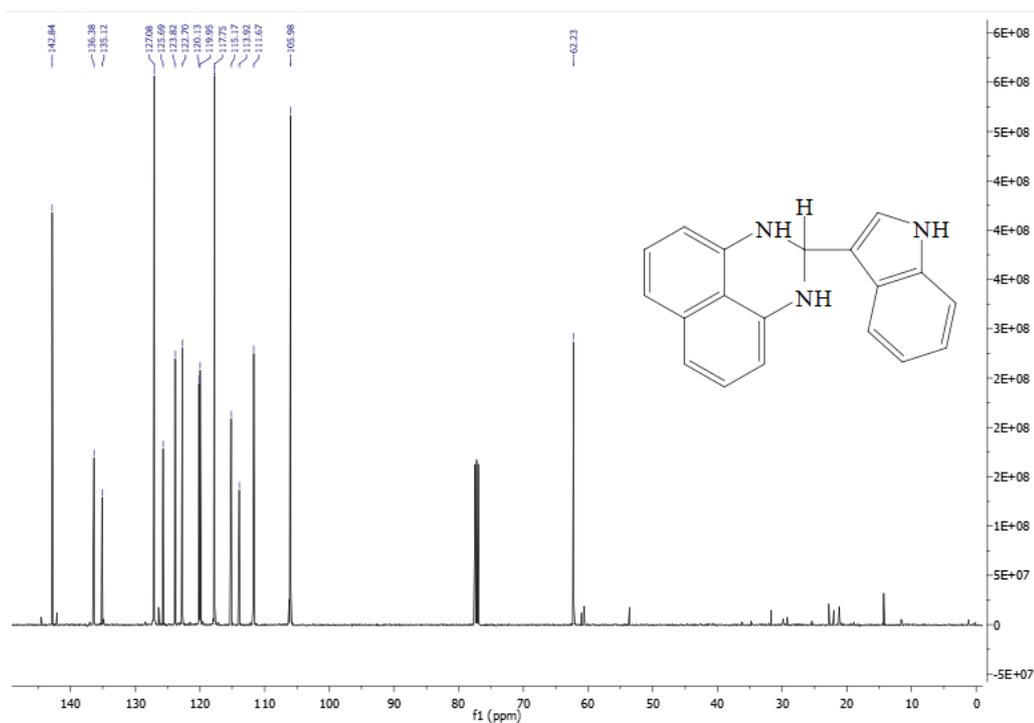
O espectro de RMN de ^{13}C também afirmou a síntese do composto (34) (Figura 19). Os sinais e deslocamentos químicos vistos no espectro e, o sinal específico em cerca de δ 62,23 ppm, que se refere ao carbono 2 (C-2) da perimidina, evidenciam a ciclização da molécula, assim a síntese do produto (34).

Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **34**.



Fonte: Autoria Própria, 2024.

Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **34**.

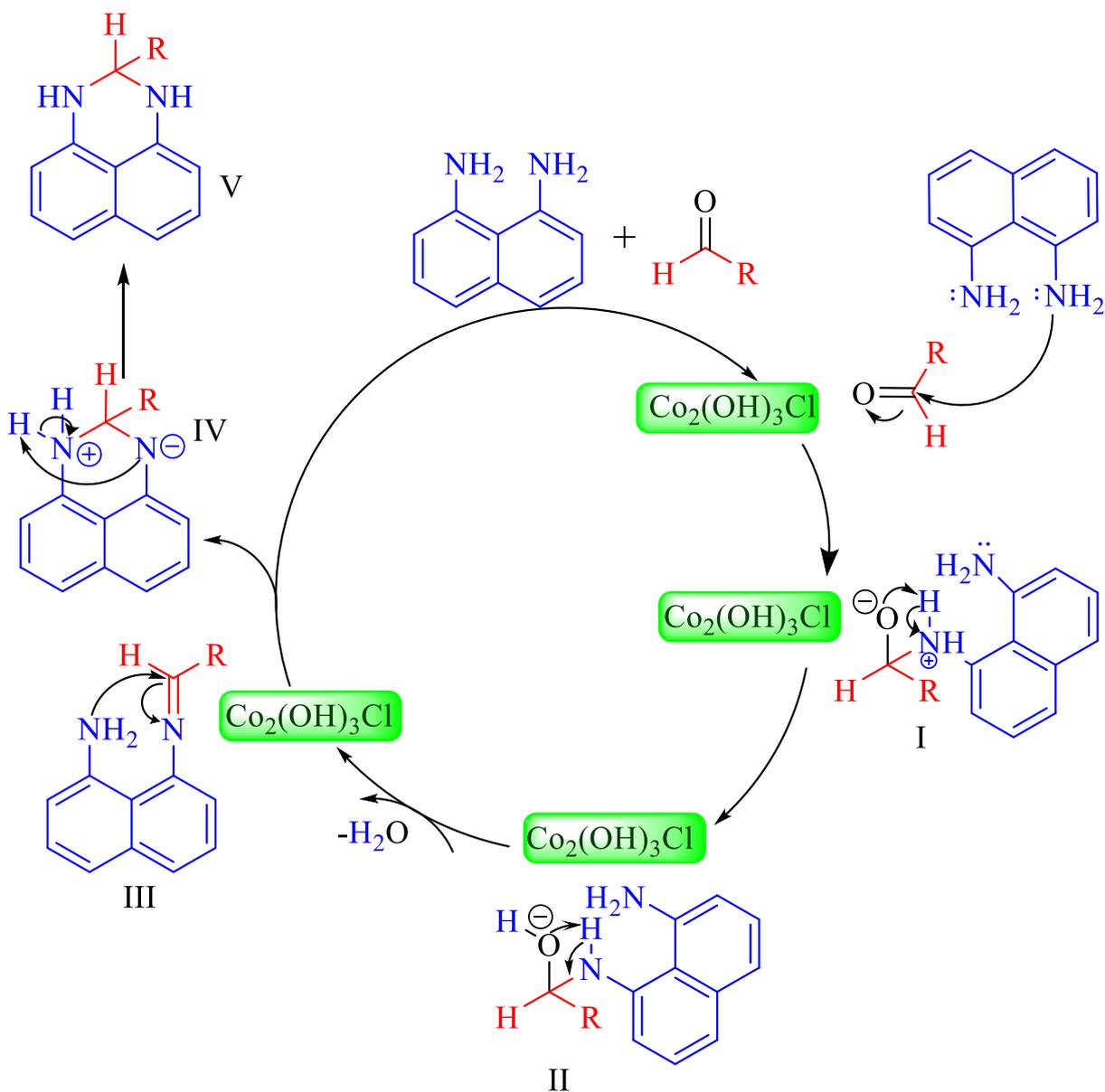


Fonte: Autoria Própria, 2024.

5.2.2 Estudo mecanístico:

A partir de trabalhos publicados e escritos na literatura, estudou-se uma possível proposta de mecanismo para a 2,3-dihidro-1*H*-perimidina utilizando hidroxissais lamelares de cobalto como catalisador (Esquema 8). Na primeira etapa da reação, a catalisador ativa a carboxila do aldeído (13), que sofre um ataque nucleofílico do 1,8-diaminonaftaleno (12), formando o intermediário I que por subseqüente desprotona a amina II e libera água formando em seguida a imina III. O ataque nucleofílico intramolecular com a segunda amina leva à formação de perimidina por ciclização IV e V (Esquema 8).

Esquema 8. Mecanismo de reação proposto.



Fonte: Autoria Própria, 2024.

6. CONCLUSÃO

Este trabalho apresentou o desenvolvimento e a validação de uma metodologia eficaz e sustentável para a síntese de compostos 2,3-dihidro-1*H*-perimidinas, utilizando hidroxissais lamelares de cobalto (HSLs) como catalisadores heterogêneos. Os resultados obtidos revelaram altos rendimentos ($\leq 99\%$) em um tempo de reação reduzido, evidenciando a eficácia da abordagem proposta. A ausência de solventes, juntamente com a possibilidade de reutilização do catalisador, destaca-se como uma contribuição importante para a química verde, uma vez que diminui o impacto ambiental e melhora a viabilidade econômica do processo. Além de alinhar-se aos princípios da química sustentável, o método demonstrou versatilidade ao possibilitar a síntese de diversos derivados pirimidínicos com potencial biológico e aplicações industriais. A escolha do catalisador foi especialmente significativa, oferecendo uma alternativa ecológica e eficiente em comparação com catalisadores tradicionais.

Como perspectiva futura, a realização de análises de massa de alta resolução, afim de obter-se mais dados analíticos e informações do produto inédito (34) para possível publicação em artigo. Estuda-se também, a possibilidade de expansão do escopo e a variação do reagente carbonílico,

A abordagem sugerida cria oportunidades inéditas para a investigação de compostos heterocíclicos em contextos farmacológicos e tecnológicos, atendendo à necessidade de métodos inovadores e sustentáveis. Pesquisas futuras podem diversificar as reações para abranger novos substratos e examinar a atividade biológica dos compostos produzidos, aumentando a relevância científica e prática deste estudo.

Este projeto também auxiliou no entendimento mais profundo da relevância de ampliar e implementar métodos sustentáveis, pois todos os recursos são finitos, e muitos se encontram escassos.

7. REFERÊNCIAS

[1] ARORA, Pragi *et al.* Importance of heterocyclic chemistry: a review. **International Journal of Pharmaceutical Research and Science**. Haryana, p. 2947-2954. set. 2012.

- [2] AMIN, Andleeb *et al.* A review on the medicinal and industrial applications of N-containing heterocycles. **The Open Medicinal Chemistry Journal**. Punjab, p. 1-27. nov. 2022.
- [3] KABIR, Emranul *et al.* A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. **Results In Chemistry**. Chittagong, p. 1-11. out. 2022.
- [4] VITAKU, Edon *et al.* Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. **Journal Of Medicinal Chemistry**. Arizona, p. 10257-10274. set. 2014
- [5] PATAI, Saul *et al.* The Chemistry of the Amino Group. **Interscience Publishers (Wiley)**. London, p. 550-552. jan. 1968.
- [6] MOBINIKHALEDI, Akbar *et al.* Zeolite catalyzed efficient synthesis of perimidines at room temperature. **Turkish Journal Of Chemistry**. Arak, p. 555-560. jan. 2009.
- [7] MITTERSTEINER, Mateus *et al.* Chemoselective O-Alkylation of 4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2(1*H*)-ones Using 4-(Iodomethyl)pyrimidines. **Acs Omega**. Santa Maria, p. 18930-18939. jul. 2022.
- [8] GUZMÁN, Angel *et al.* 1,3-Diaza-1,3-butadienes. Synthesis and Conversion into Pyrimidines by $[4\pi + 2\pi]$ Cycloaddition with Electron Deficient Acetylenes. Synthetic Utility of 2-(Trichloromethyl) pyrimidines. **The Journal of Organic Chemistry**. California, p. 2470-2483. abr. 1996.
- [9] YANG, Kai *et al.* Reaction of Aldehydes/Ketones with Electron-Deficient 1,3,5- Triazines Leading to Functionalized Pyrimidines as Diels–Alder/ Retro-Diels–Alder Reaction Products: Reaction Development and Mechanistic Studies. **The Journal of Organic Chemistry**. Beijing, p. 2336-2344. jan. 2017
- [10] SMITH, Victor H. *et al.* Pyrimidines. V. Dehalogenation and Nuclear Reduction of Certain Pyrimidines'. **Oregon State College as Research Paper**. Corvallis, p. 829-838. fev. 1955.
- [11] LI, Zhen-Hua *et al.* One-Pot Cascade Heterocyclization of γ - and β -Ketomalonnitriles to 2,4-Dichloro-Substituted Pyrano[2,3-*d*] pyrimidines and Furo[2,3-*d*] pyrimidines Mediated by

Triphosgene and Triphenylphosphine Oxide. **The Journal of Organic Chemistry**. Hangzhou, p. 6423-6431. maio 2018.

[12] MAJEWSKA, Anna *et al.* 40 Years after the Registration of Acyclovir: Do We Need New Anti-Herpetic Drugs? **International Journal of Molecular Sciences**. Warsaw, p. 3431-3464. mar. 2022.

[13] MIURA, Koh *et al.* 5-FU Metabolism in Cancer and Orally-Administrable 5-FU Drugs. **Cancers**. Sendai, p. 1717-1730. ago. 2010.

[14] GAJDUSEK, D. Carleton *et al.* An 'Auto-Immune' Reaction Against Human Tissue Antigens in Certain Chronic Diseases. **Nature**. Madison, p. 666-668. mar. 1957

[15] POZHARSKII, Alexander F. *et al.* Perimidines: a unique π -amphoteric heteroaromatic system. **Russian Chemical Reviews**. Rostov-On-Don, p. 1204-1260. nov. 2020.

[16] PETKOVA, Zhanina *et al.* 2-(1*H*-Imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-perimidine. **Molbank**. Sofia, p. 1-10. fev. 2023.

[17] MOBINIKHALEDI, Akbar. Molecular iodine catalyzed synthesis of some biologically active dihydroperimidines. **Bulgarian Chemical Communications**. Yazd, p. 353-356. jul. 2013.

[18] NAGASUNDARAM, Nagarajan *et al.* Synthesis, characterization and biological evaluation of novel azo fused 2,3-dihydro-1*H*-perimidine derivatives: In vitro antibacterial, antibiofilm, anti-quorum sensing, DFT, in silico ADME and Molecular docking studies. **Journal Of Molecular Structure**. Tamil Nadu, p. 1-22. set. 2021.

[19] ARYA, Kapil *et al.* Regioselective Synthesis of Biologically Important Scaffold Spiro [Indole- Perimidines]: An Antitumor Agents. **Letters In Organic Chemistry**. Haryana, p. 378-383. jun. 2007.

[20] WANG, Wen-Long. *et al* 1*H*-2,3-Dihydroperimidine Derivatives: A New Class of Potent Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors. **Molecules**. Wuxi, p. 102-121. dez. 2013.

- [21] SHIRAIISHI, Yasuhiro *et al.* A coumarin–dihydroperimidine dye as a fluorescent chemosensor for hypochlorite in 99% water. **RSC Advances**. Toyonaka, p. 28636-28641. set. 2019.
- [22] CHAKRABORTY, Nilanjan *et al.* Synthesis of a novel pyrene derived perimidine and exploration of its aggregation induced emission, aqueous copper ion sensing, effective antioxidant and BSA interaction properties. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. Kolkata, p. 236-246.mai. 2019.
- [23] FANNA, J. Daniel *et al.* Determination of Cu²⁺ in drinking water. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**. Lindfield p. 141-154. nov. 2019.
- [24] GE, Yanning *et al.* A new perimidine-based fluorescent turn-on chemosensor for Cu²⁺. **Journal of Chemical Research**. Huangshi, p. 125-129.jun. 2021.
- [25] RUDNICK, R. Leslie *et al.* Lubricant Additives: Chemistry and Applications, Third Edition. **CRC Press**. Scottsdale, p 8 – 10. jul. 1983.
- [26] CIOLA, Remolo. Fundamentos da Catálise. **Editora Moderna**. São Paulo, p 91 - 96.1981.
- [27] CREPALD, L. Eduardo *et al.* Hidróxidos duplos lamelares: síntese, estrutura, propriedades e aplicações. **Química Nova**. Ribeirão Preto, p. 300-311.out. 1997.
- [28] CLIMENT, J. Maria *et al.* Base Catalysis for Fine Chemicals Production. **Journal of Catalysis**. Valencia, p. 60-66. jan. 1995
- [29] LEI, Xiaodong *et al.* Highly crystalline activated layered double hydroxides as solid acid-base catalysts. **AIChE Journal**. Beijing, p. 932-940. fev. 2007.
- [30] MALHERBE, François *et al.* Investigating the Effects of Guest–Host Interactions on the Properties of Anion-Exchanged Mg–Al Hydrotalcites **Journal of Solid-State Chemistry**. Aubière, p. 332-341. mai. 2002.

- [31] FIGUERAS, François. Base Catalysis in the Synthesis of Fine Chemicals. **Topics in Catalysis**. Villeurbanne, p. 189-196. jun. 2004.
- [32] TICHIT, Didier *et al.* Aldol condensation of acetone over layered double hydroxides of the meixnerite type. **Applied Clay Science**. Villeurbanne, p. 401-415. nov.1998.
- [33] ROELOFS, J. C. A. A. *et al.* Base-catalyzed condensation of citral and acetone at low temperature using modified hydrotalcite catalysts. **Catalysis Today**. Utrecht, p. 297-303. jul.2000.
- [34] ROELOFS, J. C. A. A. *et al.* On the Structure of Activated Hydrotalcites. **Journal of Catalysis**. Utrecht, p. 184-191. out. 2001.
- [35] CLIMENT, J. Maria *et al.* Synthesis of methylpseudoionones by activated hydrotalcites as solid base catalysts. **Green Chemistry**. Valencia, p. 474-480. set.2002.
- [36] ABELLÓ, Sònia. *et al.* Study of alkaline-doping agents on the performance of reconstructed Mg-Al hydrotalcites in aldol condensations **Applied Catalysis A: General**. Tarragona, p. 191-198. jan. 2005.
- [37] TICHIT, Didier *et al.* Condensation of aldehydes for environmentally friendly synthesis of 2-methyl-3-phenyl-propanal by heterogeneous catalysis. **Catalysis Today**. Montpellier, p. 197-202. feb. 2002.
- [38] KANTAM, M. Lakshmi *et al.* Aldol and Knoevenagel condensations catalysed by modified Mg-Al hydrotalcite: a solid base as catalyst useful in synthetic organic chemistry. **Chemical Communications**. Hyderabad, p. 1033-1034. abr.1998.
- [39] CHOUDARY, B. M. *et al.* Henry reactions catalysed by modified Mg-Al hydrotalcite: . an efficient reusable solid base for selective synthesis of β -nitroalkanol. **Green Chemistry**. Hyderabad, p. 187-189. mai. 1999.
- [40] CORMA, Avelino *et al.* Lewis and Brønsted basic active sites on solid catalysts and their role in the synthesis of monoglycerides. **Journal of Catalysis**. Valencia, p. 340-347. ago. 2005.

- [41] PALOMARES, A. E. *et al.* Reactivity in the removal of SO₂ and Nox on Co/Mg/Al mixed oxides derived from hydrotalcites. **Applied Catalysis B: Environmental**. Valencia, p. 257-266. dec. 1999.
- [42] ANASTAS, Paul *et al.* Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**. New Haven, p. 301-312. nov. 2009.
- [43] ANASTAS, T. Paul *et al.* Green Chemistry. **Oxford University Press**. New York, 1998.
- [44] WARNER, C. John *et al.* Green chemistry. **Environmental Impact Assessment Review**, Morrissey Boulevard, p. 775-799. nov. 2004.
- [45] MARCO, A. Bianca *et al.* Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. **Saudi Pharmaceutical Journal**. Araraquara, p. 1-8. jan. 2019.
- [46] UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **EPA's Budget and Spending**. 2023. Disponível em: <https://www.epa.gov/planandbudget/budget>. Acesso em: 31 jul. 2024.
- [47] SAHIBA, Nusrat *et al.* Recent Advances in the Synthesis of Perimidines and their Applications. **Topics in Current Chemistry**. Udaipur. ago. 2020.
- [48] ZENDEHDEL, Mojgan *et al.* Preparation of Heteropoly Acid/Porous Hybrid Materials and Investigation of their Catalytic Behavior in the Synthesis of Perimidine. **Journal of the Chinese Chemical Society**. Arak, p. 683-689. set. 2010.
- [49] BEHBAHANI, K. Farahaz *et al.* A new catalyst for the synthesis of 2-substituted perimidines catalyzed by FePO₄. **Journal of Taibah University for Science**. Karaj.p 85-89. nov. 2015.
- [50] TOKIMIZU, Yusuke *et al.* Direct Synthesis of Highly Fused Perimidines by Copper(I)-Catalyzed Hydroamination of 2-Ethynylbenzaldehydes. **Tetrahedron**. Kyoto, p. 5168-5175. nov. 2011.

[51] HARRY, A. Nissy *et al.* A novel catalyst-free mechanochemical protocol for the synthesis of 2,3-dihydro-1*H*-perimidines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**. Kerala p. 2037-2043, jan. 2020.

[52] DAS M. Krishna *set al.* Microwave-Assisted Synthesis of *E*-Aldimines, *N*-Heterocycles, and H₂ by Dehydrogenative Coupling of Benzyl Alcohol and Aniline Derivatives Using CoCl₂ as a Catalyst. **The Journal of Organic Chemistry**. West Bengal, p. 8955-8968. jun. 2023.