

Simone Martins André

Reação de Diels-Alder Assistida Por Micro-ondas

Dissertação de Mestrado no âmbito do Mestrado em Química Farmacêutica Industrial, orientada pela Professora Doutora Marta Piñeiro Gómez e pelo Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador.

Janeiro de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

Marthin Luther King

Agradecimentos

Ao longo desta caminhada de 2 anos para concretizar o Mestrado em Química Farmacêutica Industrial, foram várias as pessoas que se cruzaram no meu caminho e me ajudaram de alguma forma.

Começo por agradecer ao Coordenador deste Mestrado Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador, que tornou este Mestrado possível, que orientou o projeto de Investigação e também pela disponibilidade para me ouvir e ajudar.

No Departamento de Química da Universidade de Coimbra onde desenvolvi este trabalho, quero agradecer especialmente à minha orientadora Professora Doutora Marta Piñeiro Gómez por toda a dedicação, paciência e amabilidade. Quero ainda agradecer à Doutora Susana Lopes por me ter ajudado no cracking do dicitlopentadieno e à Dra. Bruna Suzano por todos conselhos e apoio prestado. Quero também agradecer o apoio do Dr. Bruno Nascimento. Do fundo do meu coração um especial obrigado à Dona Lurdes do Laboratório por toda a compreensão, disponibilidade e ajuda que me facultou. Aos restantes membros do Laboratório por todo o carinho e auxílio que me deram. Um especial agradecimento à minha colega e amiga Isabelle Catela pela companhia nas horas de almoço, por ouvir os meus desabaços e por toda a ajuda.

À minha família, em especial aos meus pais, irmão, sobrinhos e cunhada pela paciência e pelo amor que sempre me deram. Aos meus amigos que sempre me apoiaram nas horas difíceis e que sempre acreditaram em mim, em especial Diana, Alisha, Rita, Inês e a minha amiga e colega de Licenciatura Sandrine.

A todos um grande obrigada!

Índice

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
I. Introdução	1
I.1 Química Medicinal.....	1
I.2 Técnica Micro-ondas	2
I.2.1 Enquadramento da Técnica de Micro-ondas	4
I.2.2 Aquecimento por Micro-ondas.....	5
I.2.3 Vantagens da Técnica de Micro-ondas.....	8
I.2.4 Problemas com o Scale-up	8
I.3 Chalconas.....	8
I.3.1 Síntese de Chalconas.....	9
I.4 Di-hidropirimidinotionas	11
I.4.1 Síntese de Di-hidropirimidinotionas	15
I.4.2 4,6-diaril- 3, 6-di-hidropirimidinotionas.....	17
I.4.3 Discussão do Mecanismo de Síntese.....	17
I.5 Reação de Diels-Alder	19
I.5.1 Estereosselectividade	22
I.5.2. Regiosselectividade	23
I.5.3. Exemplo da Reação de Diels-Alder em Esteroides	23
I.5.4 Reação de Diels-Alder em Micro-ondas.....	25
2. Apresentação dos Objetivos	27
3. Discussão dos Resultados.....	28
3.1 Síntese de Chalconas.....	28
3.2 Síntese de Di-hidropirimidinotionas.....	32
3.3 Síntese da 4,6-diaril-3,4-di-hidropirimidinotiona.....	36
3.4 Reação de Diels-Alder	41
4. Método Experimental.....	43
4.1 Material, Equipamentos e Reagentes.....	43
4.2 Cracking do Diclopentadieno.....	43
4.2.1 Preparação da Solução de Dietilamina.....	44
4.3 Síntese de Chalconas via Condensação de Claisen-Schmidt.....	44
4.4 Reação entre a Chalcona Bromada 3 e o Ciclopentadieno	45

4.5 Reação de Biginelli das 3, 4-di-hidropirimidinotinas.....	45
4.6 Síntese da 4,6-diaril-3,4-di-hidropirimidinotinas.....	48
5. Conclusões.....	50
6. Bibliografia.....	51

Lista de Esquemas

Esquema 1: Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt catalisada por NaOH [27].
.....(pag 10)

Esquema 2: Esquema resumo das principais atividades das di-hidropirimidinotinas, di-hidropirimidinonas e di-hidropiridinas mencionadas no texto anterior..... (Pag 15)

Esquema 3: Esquema exemplificativo da regioseletividade de Diels-Alder [65]..... (pag 23)

Esquema 4: Esquema geral de preparação de chalconas [27,28]..... (pag 28)

Esquema 5: Esquema geral de preparação de di-hidropirimidinotinas..... (pag 32)

Esquema 6: Mecanismo de síntese das 4,6-diaril-3,4-di-hidropirimidinotinas..... (pag 36)

Lista de Figuras

- Figura 1:** Espectro eletromagnético, onde se salienta a faixa das micro-ondas (adaptado da Ref. [5])..... (pag 3)
- Figura 2:** Estrutura básica das chalconas [27]..... (pag 9)
- Figura 3:** Comparação estrutural entre DHPM e DHP [35]. **Legenda:** **E-** éster, amida, acil; **R₂, R₆** – alquilo; **X-** O, S; **Ar-** Substituinte arilo..... (pag 12)
- Figura 4:** Exemplos de di-hidropiridinas e di-hidropirimidinonas com atividade biológica [35, 36,47]. **Legenda:** Estrutura **1-** Nifedipina; Estrutura **2-** DHPM Kappe com actividade hipotensora; Estrutura **3-** DHPM (R) -SQ32926; Estrutura **4-** SNAP 6201 α_{1-a} adrenérgico.(pag 13)
- Figura 5:** Exemplos de di-hidropirimidinonas com atividade biológica [35]. **Legenda:** Estrutura **1-** Di-hidropirimidinona SQ-32547 com atividade anti-hipertensiva; estrutura **2-** monastrol com atividade anticancerígena; estrutura **3-** Molécula análoga do monastrol.(pag 14)
- Figura 6:** Síntese de di-hidropirimidinonas *via* Biginelli [35]..... (pag 16)
- Figura 7:** Exemplo da síntese do monastrol *via* reação de Biginelli [36].....(pag 16)
- Figura 8:** Simetria das orbitais moleculares, adaptado da referência [62]..... (pag 20)
- Figura 9:** Mecanismos da Reação de Diels-Alder [62]. **Legenda:** **ERG-** Dador de electrões; **EWG-** Aceitador de electrões..... (pag 21)
- Figura 10:** Explicação da seletividade *endo* ou *exo*, adaptado da referência [62]..... (pag 22)
- Figura 11:** Esquema representativo da adoção pioneira da reação de Diels Alder baseada na quinona feita por Woodward *et al.* em 1952, como etapa chave na síntese total de as hormonas esteroides cortisona **6** e colesterol **7** [64]..... (pag 25)
- Figura 12:** Reação de Diels-Alder de *N*-tosyl-3-nitro-indol com o ciclopentadieno [66].....(pag 26)
- Figura 13:** Reação de Diels-Alder, adaptado [7]..... (pag 26)
- Figura 14:** Estrutura das Chalconas sintetizadas *via* reacção de Claisen-Schmidt..... (pag 28)

Figura 15: Espectro ^1H da chalcona bromada.....	(pag 29)
Figura 16: Espectro carbono da chalcona bromada 3	(pag 30)
Figura 17: Espectro de GC-MS da chalcona bromada 3	(pag 31)
Figura 18: Estrutura química das di-hidropirimidinotinas sintetizadas.....	(pag 33)
Figura 19: Espectro ^1H da di-hidropirimidinotina -A	(pag 34)
Figura 20: Espectro ^{13}C da di-hidropirimidinotina -A	(pag 35)
Figura 21: Estrutura da di-hidropirimidinotina- G ,(4-bromofenil) 6-fenil-3,4-dihidropirimidinotina).....	(pag 37)
Figura 22: Espectro ^1H da di-hidropirimidinotina -G	(pag 38)
Figura 23: Espectro ^{13}C da di-hidropirimidinotina -G	(pag 39)
Figura 24: Espectro de GC-MS da di-hidropirimidinotina- G	(pag 40)

Lista de Tabelas

Tabela 1: Energia associada às micro-ondas [5].....	(pag 4)
Tabela 2: Constante dielétrica, fator de dissipação de algumas substâncias a (25 °C e 3 GHz) [5].....	(pag 7)
Tabela 3: Reação entre a chalcona e o ciclopentadieno aquecimento convencional usando a dietilamina como catalisador.....	(pag 41)
Tabela4: Reação entre a chalcona e o ciclopentadieno sob aquecimento MW.....	(pag 41)

Lista de abreviaturas

DHPMs - Di-hidropirimidonas.

DHPs - Di-hidrodropiridinas.

ERG - Dador de eletrões.

ESI - Do inglês ElectroSpray.

EWG - Aceitador de eletrões.

GC - Cromatografia gasosa.

GHz - Giga hertz.

HOMO - Orbital molecular ocupada de maior energia, do inglês Highest Occupied Molecular Orbital.

HTS - High-Throughput Screening.

Hz - Hertz.

IE - Impato eletrónico.

J - Constante de acoplamento.

Lead - Molécula líder.

LUMO - Orbital molecular não ocupada de menor energia, do inglês Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

m - Multipleteo.

M⁺ - Ião molecular.

MCR - Multicomponent reaction.

MHz - Mega hertz.

MW - Irradição por micro-ondas.

OM - Orbitais moleculares.

Ph - Fenilo.

ppm - Partes por milhão.

PrOH - Propanol.

RMN - Ressonância Magnética Nuclear.

RMN ^{13}C - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono treze.

RMN ^1H - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear protônica.

s - Singuleto.

SAR - Relação estrutura- atividade.

$\tan \delta$ - Fator de dissipação.

THF - Tetra-hidrofurano.

TLC - Cromatografia em camada fina, do inglês Thin Layer Chromatography.

T_R - Tempo de retenção.

W - Watts.

ϵ'' - Fator de perda dielétrica.

ϵ' - Constante dielétrica.

Resumo

Este trabalho de investigação foi realizado, no período de Novembro de 2012 a Julho de 2013, no Departamento de Química da Universidade de Coimbra.

O trabalho foi iniciado com a síntese de 3 Chalconas diferentes, com a finalidade de mais tarde virem a servir de intermediários na Reação de Diels-Alder. As Chalconas são compostos com uma estrutura característica e com atividade terapêutica variada e foram sintetizadas, neste trabalho, pela Condensação de Claisen-Schmidt. A Chalcona **3** foi também usada como reagente na síntese de 4,6-diaril-3,4-di-hidropirimidinotinas.

Posteriormente foram sintetizadas 6 diferentes di-hidropirimidinotinas de Biginelli, sob irradiação micro-ondas, para serem utilizados como dienófilos na Reação de Diels-Alder.

A Reação de Diels-Alder foi desenvolvida entre o ciclopentadieno (dieno) e os intermediários (dienófilos) preparados, em diferentes condições reacionais. A Reação de Diels-Alder foi testada sob aquecimento convencional e fundamentalmente sob aquecimento por irradiação micro-ondas. Analisou-se e comparou-se a eficiência de um e outro aquecimento, verificando-se resultados mais satisfatórios nas reações assistidas micro-ondas.

Palavras-chave: Chalconas; 4,6-diaril-3,4-di-hidropirimidinotinas; di-hidropirimidinotinas; Reação de Diels-Alder; micro-ondas.

Abstract

This research has been done since November 2012 until to July 2013, in the Department of Chemistry, University of Coimbra.

This work began with the synthesis of three different "Chalcones" that would serve later as intermediate compounds in the Diels-Alder reaction. The Chalcones are compounds with a characteristic structure and varied therapeutic activity and were synthesized, in this work, by Claisen condensation-Schmidt. Chalcone **3** was used as a reagent in the synthesis of 4,6-diaryl-3,4-dihydropyrimidinothiones.

Subsequently were synthesized 6 different dihydropyrimidiones of Biginelli under microwave irradiation, for use as dienophiles in the Diels-Alder reaction.

Diels-Alder reaction was developed between cyclopentadiene (diene) and intermediates (dienophiles) prepared in different reactional conditions. The Diels-Alder was tested under conventional heating and mainly underwave irradiation. Both heating systems were analyzed and compared, the microwave assisted reactions have better results.

Keys - Words: Chalcones, 4,6-diaryl- 3,4- dihydropyrimidinothiones, dihydropyrimidinothiones, Diels-Alder Reaction.

I. Introdução

I.1 Química Medicinal

Doenças como a diabetes, cancro, doenças inflamatórias e infeções bacterianas são doenças transversais em todo o mundo. Por forma a diminuir a mortalidade provocada por estas doenças, bem como melhorar a qualidade de vida dos doentes, têm-se vindo a investir em investigação com o objetivo de procurar novos fármacos [1- 4].

Na procura de fármacos novos, estão envolvidos investigadores das várias áreas científicas. Estas áreas incluem o ramo da medicina a biologia, a química e mais especificamente a química medicinal. As colaborações entre os vários investigadores das diferentes áreas científicas necessitam de ser estreitas. Como já foi referenciado no texto, a química medicinal tem um papel preponderante no desenvolvimento de fármacos. Esta de uma maneira geral pode ser definida como um estudo racionalizado das propriedades biológicas, farmacológicas e da relação estrutura-atividade (SAR) [2, 3].

A investigação de um fármaco novo, segue várias fases diferentes que são: escolher o alvo terapêutico, o desenho e a seleção de uma molécula líder (Lead) para este alvo, a otimização da molécula Líder. Posteriormente as estas fases, passa-se à fase de desenvolvimento da molécula candidata e por último desenvolvem-se ensaios clínicos até se ter um medicamento novo aprovado. Estas várias fases que decorrem no desenvolvimento de um medicamento são dispendiosas e requerem muito tempo cerca de 8-10 anos em média até se ter um medicamento novo [1-4].

Nos primórdios das pesquisas na área da química medicinal, a procura de fármacos novos desenvolvia-se no campo de pesquisa de compostos extraídos dos produtos naturais. Identificavam-se os princípios ativos das plantas medicinais que eram extraídos, verificando-se que estes tinham uma estrutura muito complexa [3, 4]. Depois desta fase passou-se da pesquisa de princípios ativos de compostos extraídos da natureza para a síntese de compostos de estrutura semelhante aos princípios ativos naturais e finalmente começou-se a desenvolver a síntese de novos compostos sintéticos [2-4].

Atualmente consegue-se obter fármacos de origem sintética na maior parte dos casos mais facilmente que os seus análogos naturais, com uma maior pureza e com um menor custo de produção [2- 4].

Em 1829 Rafaele Piria deu um contributo importante e que fica na História do desenvolvimento da indústria farmacêutica mundial. Ele descobriu a salicina, um antipirético a partir da planta *Salix. alba* (salgueiro). Mais tarde em 1839 modificou-se estruturalmente a salicina e obteve-se o ácido salicílico usado no tratamento da artrite reumatóide. Felix Hoffman a partir deste ácido salicílico sintetizou a aspirina (ácido acetil salicílico) já em 1897. A aspirina representa a primeira patente que há conhecimento nesta área. Atualmente a aspirina é um medicamento muito usado com várias aplicações terapêuticas [4].

Nos últimos anos tem havido um grande desenvolvimento na síntese de fármacos sintéticos, tendo-se conseguido ultrapassar algumas limitações iniciais. Os fármacos de origem sintética são relativamente fáceis de obter e vieram alargar as possibilidades no desenvolvimento de fármacos [2-4].

Houve um grande desenvolvimento tecnológico e atualmente existem vários recursos científicos que estão disponíveis e que permitem fazer uma procura racional por estruturas que possam chegar a ser medicamentos [3, 4].

Deste modo, atualmente pode-se expandir o conceito de química medicinal, a qual reúne o planeamento racional de substâncias bioativas, envolvendo a síntese e ou a modificação de substâncias, o isolamento de princípios ativos naturais e a identificação e elucidação estrutural [2, 3].

1.2 Técnica Micro-ondas

Define-se como micro-ondas a faixa do espectro eletromagnético que compreende o comprimento de onda entre 1 a 100 cm (1cm a 1 m). No espectro eletromagnético situa-se na região entre o infravermelho e as radiofrequências, como é mostrado no espectro eletromagnético da Figura 1 [5-7]. Relativamente à frequência as micro-ondas possuem frequências que variam de 300 a 30.000 MHz, na Tabela 1. Quatro delas são utilizadas nas áreas industriais e científicas: 915 ± 25 ; 2450 ± 13 ; 5800 ± 75 e 22125 ± 125 MHz. Destas, a frequência de 2450 ± 13 MHz é a mais comum, inclusive, é usada nos fornos de micro-ondas caseiros. A potência típica que um sistema de micro-ondas doméstico irradia é de 600 - 700 W [8].

A irradiação micro-ondas é uma radiação eletromagnética não ionizante que provoca movimento das espécies em solução pela migração de iões e/ou rotações de dipolo, causadas

Reação de Diels-Alder- Assistida por Micro-ondas

pelo elevado número de vezes em que o campo eletromagnético se alterna (num forno de micro-ondas caseiro, por exemplo, isto ocorre $4,9 \times 10^9$ vezes por segundo) [7-9].

Devido a esse mecanismo de *stress* induzido, ocorre o aquecimento, sendo que o mesmo não é produzido por uma fonte externa de aquecimento, mas sim, pela interação entre a irradiação micro-ondas e as moléculas da amostra. Assim, para que haja aquecimento, é necessário a presença de moléculas polares e iões em solução [7-9].

O instrumento típico, usado no aquecimento de amostras para as diversas aplicações analíticas, consiste de seis componentes básicos: o gerador de micro-ondas (denominado de magnetron), o guia de ondas, a cavidade das micro-ondas, o agitador, para homogeneizar a amostra, um circulador e um exaustor de ar. As micro-ondas são produzidas pelo magnetron, propagadas através do guia de ondas, e inseridas diretamente dentro da cavidade do forno onde o espalhador as distribui em diferentes direções sendo, então, absorvidas pelas moléculas de amostras e solventes, no reator micro-ondas multimodo [7].

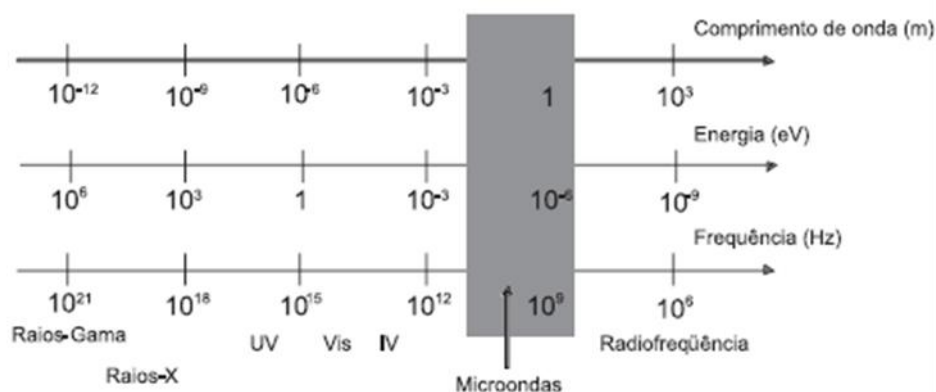


Figura 1: Espectro eletromagnético, onde se salienta a faixa das micro-ondas (adaptado da Ref. [5]).

Tabela 1: Energia associada às micro-ondas [5].

Radiação	Frequência (GHz)	Energia (eV)	Ligação Química	Energia (eV)
Raios Gama	$3,0 \times 10^{11}$	$1,24 \times 10^6$	Lig. Simples C-C	3,61
Raios X	$3,0 \times 10^{10}$	$1,24 \times 10^5$	Lig. Dupla C-C	6,35
Ultravioleta	$1,0 \times 10^6$	4,1	Lig. Simples C-O	3,74
Luz Visível	$6,0 \times 10^5$	2,5	Lig. Dupla C-O	7,71
Infravermelho	$3,0 \times 10^3$	0,012	Lig. C-H	4,28
Micro-ondas	2,45	0,0016	Lig. O-H	4,80
Radiofrequência	$1,0 \times 10^{-3}$	$4,0 \times 10^{-9}$	Lig. de Hidrogénio	0,04- 0,44

1.2.1 Enquadramento da Técnica de Micro-ondas

Atualmente, a química tem uma grande importância para a Humanidade uma vez que contribui com os mais variados produtos. Está presente numa gama diversa de produtos desde combustíveis até aos medicamentos mais complexos. Contudo a produção química também gera inúmeros inconvenientes, como a formação de subprodutos tóxicos que contaminam o ambiente [10, 11]. A preocupação com estes inconvenientes pode ser claramente observada pois, nos últimos anos, cresceu continuamente a pressão sobre as indústrias, tanto através da sociedade civil, como das autoridades governamentais, no sentido de aprimorar o desenvolvimento de processos, que sejam cada vez menos prejudiciais ao meio ambiente [10].

A metodologia de irradiação por micro-ondas começou a ser desenvolvida na década de 40, na altura o seu campo de utilização restringia-se à indústria alimentar e de polímeros. Apesar do seu desenvolvimento ter sido iniciado na década de 40 só se começou a utilizar na química orgânica em meados da década de 80, a partir dos trabalhos de Gedye [5a] e Guiere [5b] em 1986. Nesses artigos, os autores descrevem os resultados obtidos através da utilização de aparelhos de micro-ondas domésticos em reações de esterificação e cicloadição, respetivamente. A parte experimental é bastante particular, pois descreve detalhadamente todas as precauções tomadas para evitar explosões dos frascos reacionais [5].

Nos meados da década de 90 começaram a desenvolver-se aparelhos de micro-ondas específicos para uso na síntese orgânica. Estes aparelhos vieram revolucionar as metodologias de síntese orgânica, pois estes já permitiam o controlo total de todos os parâmetros reacionais (temperatura, pressão e potência). Desta forma permitiram uma maior reprodutibilidade e segurança durante os ensaios [5, 6]. Nos dias de hoje, com as diferentes configurações dos equipamentos presentes no mercado, é possível realizar quase todos os tipos de reação, sob irradiação de micro-ondas, desde condições criogénicas (reações até $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$) até reações sob pressão de 20 bar, incluindo reatores especiais para scale-up, fluxo contínuo e para reações em grande escala [5-7].

1.2.2 Aquecimento por Micro-ondas

O aquecimento promovido pela irradiação de micro-ondas pode ser obtido basicamente por dois mecanismos: polarização dipolar e condução iónica. Desta maneira, quando uma reação é irradiada com micro-ondas, os dipolos ou iões presentes na mistura reacional alinham-se no campo elétrico aplicado. Como o campo elétrico oscila, os dipolos ou iões tendem a se realinhar no campo elétrico oscilante e neste processo perdem energia sob a forma de calor, devido aos choques moleculares e perdas dielétricas [5, 7, 9].

O aquecimento por irradiação micro-ondas é completamente diferente do aquecimento convencional (seja a gás ou elétrico), onde o aquecimento ocorre por condução, irradiação e convecção [7, 9, 12]. No aquecimento convencional a energia é transferida para o material por condução e irradiação de calor. Já no aquecimento por micro-ondas a energia é libertada por parte dos materiais pela interação molecular com o campo eletromagnético, deste modo a irradiação ocorre desde o interior até à superfície do material [7,9].

O aquecimento por micro-ondas é também chamado de aquecimento dielétrico, existindo dois mecanismos principais e diferentes para haver a transformação de energia eletromagnética em calor. Rotação de dipolo relaciona-se com o alinhamento das moléculas (que tem dipolos permanentes ou induzidos) com o campo elétrico aplicado. Quando o campo é removido as moléculas retornam a um estado desordenado, e a energia que foi absorvida durante esta orientação nestes dipolos é dissipada na forma de calor [7, 9, 12]. O segundo mecanismo é chamado de condução iónica. Onde o calor é gerado através de perdas por fricção, que acontecem através da migração de iões dissolvidos quando estão sob a ação de um campo eletromagnético. Estas perdas dependem do tamanho, carga, condutividade dos iões dissolvidos e da interação destes últimos com o solvente [7, 12].

A utilização da irradiação de micro-ondas em vez do aquecimento convencional nas reações orgânicas leva, na maioria dos casos, a uma diminuição dos tempos de reação e redução de produtos indesejáveis. Estes efeitos podem ser racionalizados através de três diferentes propostas: efeitos térmicos; efeitos específicos de micro-ondas e efeitos não térmicos de micro-ondas [5, 7, 9, 13, 14, 15]. Os efeitos térmicos podem ser entendidos como consequência direta das temperaturas reacionais altas, que podem ser obtidas quando os reagentes e solventes polares são irradiados pelas micro-ondas. A diminuição dos tempos de reação a temperaturas elevadas pode ser evidenciada pela aplicação da Lei de Arrhenius [$k=A \exp (-E_a/RT)$] [5, 7]. Os efeitos específicos das micro-ondas podem ser considerados como todos aqueles efeitos térmicos que não podem ser reproduzidos pelo aquecimento convencional. Neste contexto encontram-se o super aquecimento de solventes à pressão atmosférica, o aquecimento seletivo de reagentes e a formação de *hot spots* (pontos isolados de temperatura elevada no meio reacional). É importante destacar que apesar destes efeitos serem produzidos exclusivamente na presença da irradiação de micro-ondas, os resultados observados, são função do aumento das temperaturas reacionais [5].

Os efeitos não térmicos das micro-ondas correspondem a todos aqueles efeitos que não são explicados nem pelo primeiro nem pelo segundo caso [5]. A racionalização destes efeitos não térmicos é feita basicamente através de duas abordagens: pelo aumento do fator pré-exponencial A da equação de Arrhenius e pela diminuição do ΔG de ativação do estado de transição [5, 7]. O primeiro baseia-se no aumento da probabilidade de haver choques intermoleculares devido às sucessivas mudanças de orientação das moléculas polares, em função da oscilação do campo elétrico. O segundo sugere que mecanismos polares com formação de espécies carregadas no estado de transição deverão ser favorecidos pela irradiação de micro-ondas, devido à interação com o campo elétrico gerado [5, 7].

O fator de perda dielétrica (ϵ'') mede a eficiência da conversão de energia eletromagnética em calor. A constante dielétrica (ϵ') de uma substância é uma medida que indica a sua polaridade. A razão (ϵ''/ϵ') é numericamente igual a $\tan \delta$ ($\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$), sendo chamada de fator de dissipação, que significa a habilidade de uma amostra converter radiação eletromagnética em calor (quanto maior este valor mais a substância é aquecida por micro-ondas) [5-7]. A Tabela 2 seguinte mostra e compara várias substâncias relativamente a estes parâmetros descritos neste parágrafo [5].

Tabela2: Constante dielétrica, fator de dissipação de algumas substâncias a (25 °C e 3 GHz) [5].

Material	ϵ'	ϵ''	$\text{Tan } \delta \times 10^4$
Gelo	3,2	0,00288	9
Água (25°C)	76,7	12,0419	1570
NaCl aq.0,1M	75,5	18,12	2400
NaCl aq.0,5M	67,0	41,875	6250
PrOH	3,7	2,479	6700
Etilenoglicol	12,0	12	10000
Heptano	1,9	0,00019	1
CCl ₄	2,2	0,00088	4

Conforme esperado, o gelo praticamente não sofre aquecimento por micro-ondas, pois é uma substância cristalina e ordenada ($\text{tan } \delta \times 10^4 = 9$). Já a água, é prontamente aquecida por micro-ondas, pelo mecanismo de rotação de dipolo. Soluções aquosas de NaCl (ou de outro eletrólito) sofrem os dois mecanismos de aquecimento, e são mais aquecidas do que a água pura. A força iônica da solução também é importante, como mostra a Tabela 2 para o aquecimento por micro-ondas de soluções de NaCl de concentrações diferentes, onde uma maior concentração de NaCl leva a um maior aquecimento. Outras substâncias polares como etilenoglicol e propanol também são prontamente aquecidas por micro-ondas. O CCl₄ possui momento dipolar nulo e portanto não é aquecido por micro-ondas. O hexano também não é aquecido por micro-ondas, já que é apolar [12]. No entanto, não é apenas a polaridade da molécula que deve ser levada em consideração, como fica evidente na Tabela 2 para o caso do 1-propanol, que embora tenha uma constante dielétrica bem menor que a água, é mais aquecido por micro-ondas. O maior aquecimento do 1-propanol quando comparado com a água é explicado pela sua menor capacidade calorífica a 25 °C 2,45 J/g K (o valor para água é 4,18 J/ g K) [10]. Em geral, substâncias polares absorvem bem micro-ondas (como água, acetonitrilo e etanol) enquanto que, substâncias menos polares (hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos) ou substâncias com momento dipolar nulo (como CCl₄, CO₂) absorvem as micro-ondas fracamente. Materiais cristalinos altamente ordenados também são pouco aquecidos por micro-ondas (já que há pouca ou nenhuma rotação de dipolo). Substâncias como teflon e vidro pyrex são transparentes às micro-ondas [12].

1.2.3 Vantagens da Técnica de Micro-ondas

Algumas maneiras de minimizar os efeitos adversos decorrentes do consumo de energia nos processos industriais incluem a diminuição do número de operações químicas que requerem o aquecimento prolongado, bem como a exploração de fontes alternativas de energia [12, 15]. Reações conduzidas sob irradiação de micro-ondas têm chamado a atenção da comunidade científica. Pois trazem benefícios vindos da diminuição sensível dos tempos de reação, aumento dos rendimentos e seletividade e pelas vantagens operacionais associadas a reações na ausência de solvente ou utilizando água como solvente [9, 12-15]. Reações realizadas sob irradiação de micro-ondas proporcionam diversas vantagens em relação aos métodos convencionais de aquecimento [6, 7, 12-14].

1.2.4- Problemas com o Scale-up

O reator de micro-ondas monomodo (usado neste trabalho) para sínteses em escala laboratorial no entanto tem uma capacidade limitada de cerca de 0,5-5 ml de volume. Este tipo de reatores não permitem grandes escalas e este é um fator limitante [6, 12, 14]. Para volumes superiores a 1L o mais aconselhável é usar reatores multimodo [14]. Apesar desta dificuldade continua-se a pesquisar e existem várias linhas de pensamento, com vista a aumentar a escala e a contornar este problema. Alguns autores dedicaram-se a reatores monomodo, outros investigaram técnicas de fluxo contínuo em reatores multi e monomodo com o objetivo de superar a dificuldade de síntese em larga escala. Em reatores multimodo já se conseguiu volumes de 10-500 ml sem a reotimização das condições de reacionais. Para volumes superiores a 1000 ml a opção até agora que parece ser viável, é a utilização da técnica de fluxo contínuo. Até ao momento ainda não há publicações que descrevam a utilização da síntese orgânica assistida por micro-ondas numa escala superior a 1000 kg o que limita bastante o uso deste tipo de síntese assistida [7].

1.3 Chalconas

As chalconas fazem parte de uma das maiores classes de produtos naturais [16-24]. São percussoras na *via* biosintética dos flavonoides e isoflavonoides [16, 18, 21, 23-28]. Na natureza podem ser encontradas nos vegetais e plantas, desde plantas rasteiras até plantas superiores, estando presente nas suas folhas, frutos, e raízes [16, 19], por vezes com papel

importante no processo de polinização de plantas devido à sua cor intensa, atraindo animais que polinizam com outras plantas [19, 20].

Em termos químicos pode-se definir chalconas como sendo cetonas α,β -insaturadas, com um núcleo 1,3-difenil-prop-2-en-ona [16-18, 20, 23, 24, 25, 27, 28]. Estes compostos apresentam dois anéis aromáticos, ligados por um carbonilo. O anel **B** proveniente de uma acetofenona e o anel **A** proveniente de um benzaldeído, isto é, apresentam um esqueleto C6-C3-C6 Figura 2 [16, 20, 22, 24, 27-29]. As chalconas têm ligações duplas conjugadas e um sistema de elétrons π deslocalizados nos dois anéis [18, 27, 29].

As chalconas possuem várias propriedades terapêuticas, nomeadamente anti-inflamatórias, antibacteriana, antiviral, antioxidante, antifúngica antitumoral, antileishmaniose, atividade imunomoduladora, hipocolesterêmica, analgésica, antituberculose e inibidoras da α -glucosidases [16-18, 26, 28, 30].

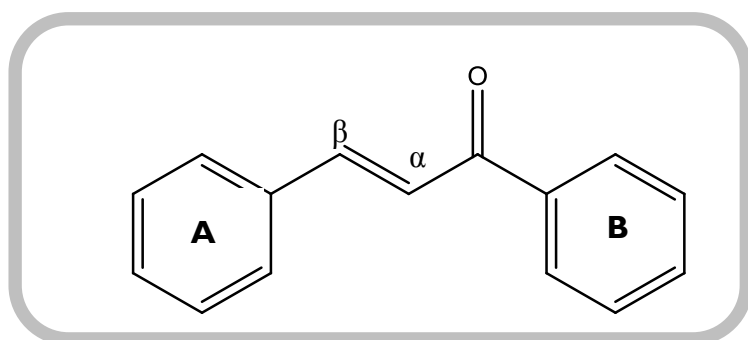


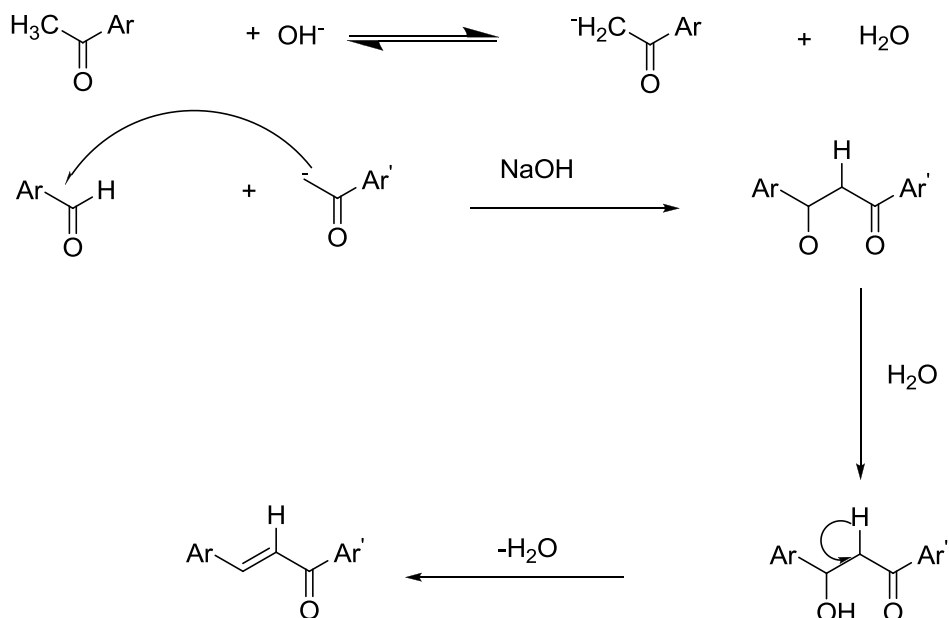
Figura 2: Estrutura básica das chalconas [19].

1.3.1. Síntese de Chalconas

Existem vários métodos para sintetizar chalconas, no entanto o mais simples e mais conhecido e que será abordado no trabalho aqui apresentado é a condensação de Claisen-Schmidt [16, 21, 22, 27, 28, 31]. Esta consiste numa condensação entre um aldeído e uma cetona catalisada por uma base ou por um ácido, num solvente polar como por exemplo metanol seguindo de uma desidratação (esquema 1) [27]. Como exemplo de bases que podem ser utilizadas como catalisadores temos o NaOH, o KOH, Ba(OH)₂ entre outras, como exemplo de ácidos que podem ser utilizadas temos AlCl₃, TiCl₃ entre outros. Esta metodologia permite a síntese de um elevado número de chalconas, de estrutura variada,

Reação de Diels-Alder- Assistida por Micro-ondas

partindo de aldeídos e acetofenonas de origem comercial ou sintética. Obtêm-se com rendimentos elevados, em muitos casos superior a 90% [28].



Esquema I: Mecanismo da condensação de Claisen-Schmidt catalisada por NaOH [27].

O catalisador básico (NaOH) remove um hidrogénio ácido do carbono α da cetona, formando assim um carboanión, estabilizado por ressonância. A reação prossegue com um ataque nucleofílico por parte do carboanión ao grupo carbonilo do aldeído dando lugar ao ião alcóxido. Este é protonado por hidrogénio da água originando o produto de condensação, e o meio básico é regenerado. Na última etapa há eliminação de uma molécula de água assistida pela base da estrutura da etapa anterior e a formação da estrutura da chalcona [27].

1.4 Di-hidropirimidinonas

Em 1893, o químico italiano Pietro Biginelli nos seus estudos, publicou a reação de Biginelli que consiste numa condensação tricomponente, que envolve um aldeído aromático e um β -ceto-éster na presença de ureia, ou tiourea levando à formação de 3,4-dihidropirimidinonas. A reação de Biginelli é uma reação multicomponente MCR (Multi-Component Reaction). Estas reações envolvem três ou mais reagentes numa reação e numa única etapa produzem um novo produto abarcando todas as partes fundamentais de todos os materiais de partida [32-36].

Esta abordagem eficiente para a síntese de di-hidropirimidinonas, parcialmente reduzidas, foi largamente ignorada nas décadas que se seguiram e assim, as propriedades farmacológicas interessantes destes heterocíclicos permaneceram inexploradas [32, 33, 35, 37, 38, 40, 45,46, 48]. Desde o início de 1980, o interesse em di-hidropirimidinonas tem aumentado significativamente. Este interesse originalmente foi devido à aparente semelhança estrutural das di-hidropirimidinonas (DHPMs) com as di-hidropiridinas (DHPs), Figura 3 [35, 50, 51]. As DHPs ou compostos de Hantzsch são conhecidos moduladores dos canais de cálcio [32, 36, 38, 41, 42-45, 48]. Foi logo estabelecido que as DHPMs exibem um perfil farmacológico semelhante com DHPs, moduladores dos canais de cálcio do tipo de nifedipina, inserida no tratamento clínico em 1975 (Figura 4, estrutura 1) [35, 36]. A atividade cardiovascular das DHPMs foi pela primeira vez estudada por Khanina *et al.* em 1978, apresentando uma atividade hipotensora razoável e também como dilatadores coronários (Figura 4, estrutura 2) [35, 36, 47]. Considerando a Figura 4, podemos observar a estrutura 1, que representa uma DHP. Esta estrutura 1 denomina-se nifedipina, que é um modulador do canal de cálcio muito conhecido e muito utilizado na prática médica. O estudo ao longo destes últimos anos tem sido intenso, e muitas moléculas com várias atividades biológicas têm sido estudadas, no entanto apenas algumas serão referidas e apresentadas. A estrutura 3 da Figura 4 representa uma di-hidropirimidinona (DHPM) (R) - SQ 32926 (assim denominada no artigo de O.Kappe) [35]. Nesta estrutura 3 foi verificada uma atividade anti-hipertensiva mais potente e de longa duração relativamente á estrutura 1 (nifedipina). A atividade desta DPHM (estrutura 3) é semelhante à amlodipina, um análogo da nifedipina (estrutura 1) [35,36]. Ao longo destes últimos anos, as reações MCR têm sido fruto de especial atenção devido ao desenvolvimento da química combinatorial. Deste modo, vem permitindo a geração eficiente de diversas bibliotecas de compostos DHPM, que tem sido submetidas a processos de HTS (High Throughput Screening). A utilização da química combinatorial e processos HTS têm permitido a avaliação da atividade biológica de um elevado número de compostos de

Biginelli, o que têm levado à descoberta de novas aplicações, para além da sua atividade como moduladora dos canais de cálcio [32, 35, 36, 45, 48]. Verificou-se que DHPMs não tinham apenas atividade biológica como moduladores dos canais de cálcio e foram surgindo diferentes áreas de aplicação. Na Figura 4, estrutura **4** está exemplificada outra atividade das DHPMs. Neste caso, observa-se o SNAP 62601 α_{1-a} adrenérgico que é útil no tratamento da hiperplasia benigna da próstata e que apresenta um bom perfil farmacodinâmico. Estes três exemplos de di-hidropirimidinonas (estrutura **2**, **3** e **4**, Figura 4) resultam de uma condensação entre um aldeído aromático, β -ceto-éster em condições ácidas (Reação de Biginelli) [33, 35].

Na Figura 5, observam-se três exemplos de di-hidropirimidinotionas, diferentes. A estrutura **1** é a di-hidropirimidinotiona SQ-32547 (assim tratada no artigo *O. Kappe*) [35]. Esta estrutura corresponde a um análogo da estrutura **3** da Figura 4 (já referida) e ambas são anti-hipertensores, ou seja, moduladores dos canais de cálcio [35,36]. A estrutura **2** representa a estrutura do monastrol. A sua atividade anticancerígena do monastrol resulta da sua atividade antimitótica, pois inibe a Kinesina Eg5 [35, 54]. A estrutura **3** corresponde a um análogo do monastrol (estrutura **2**). Esta molécula apresentada na estrutura **3** demonstrou propriedades relacionadas com a colchicina na destabilização dos microtúbulos e representa, deste modo, uma molécula importante, com atividade anticancerígena [35].

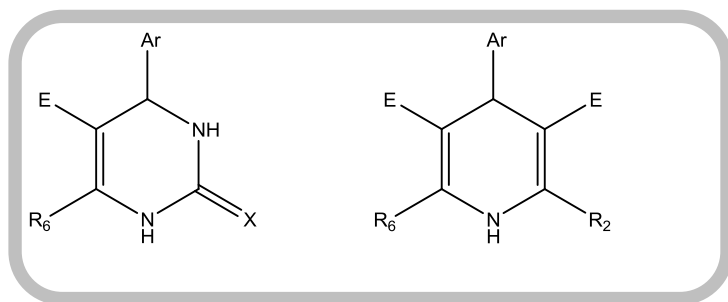


Figura 3: Comparação estrutural entre DHPM e DHP [35]. **Legenda:** E- éster, amida, acil; R₂, R₆ – alquilo; X- O, S; Ar- Substituinte arilo.

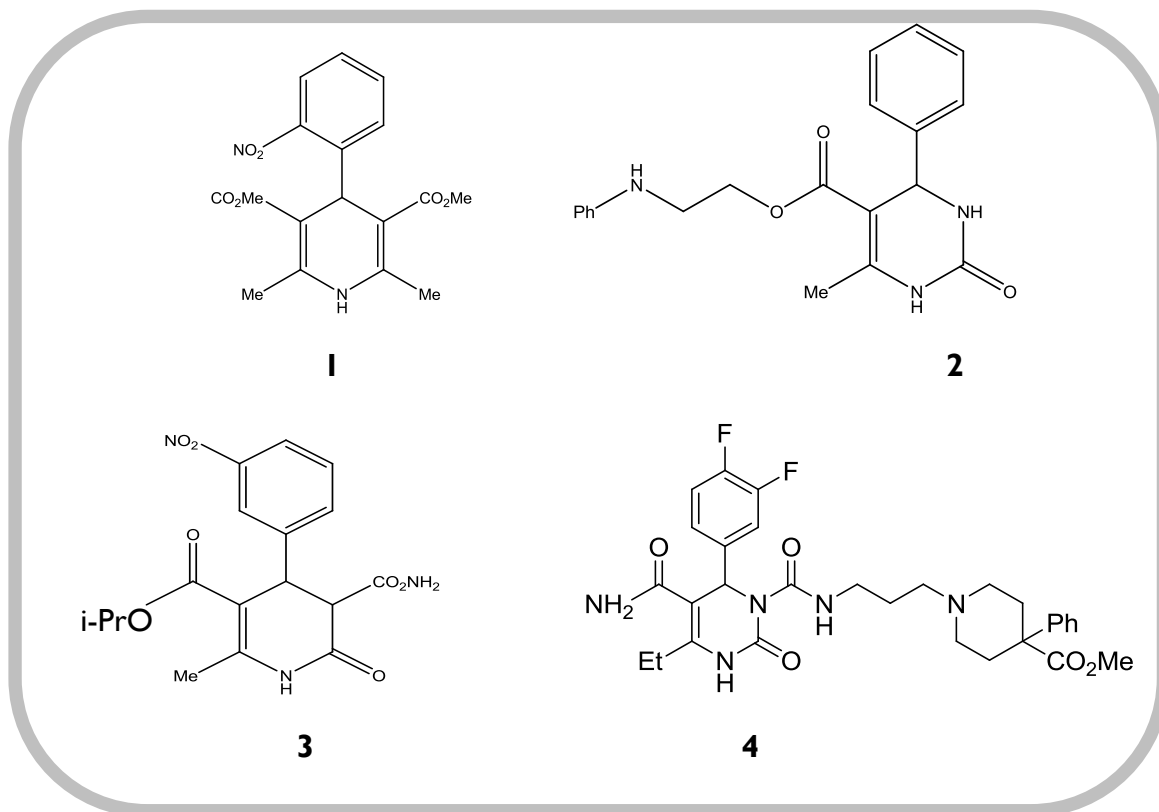


Figura 4: Exemplos de di-hidropiridinas e di-hidropirimidinonas com atividade biológica[35, 36, 47]. **Legenda:** Estrutura 1-Nifedipina; Estrutura 2- DHPM Kappe com atividade hipotensora; Estrutura 3- DHPM (R) -SQ32926; Estrutura 4- SNAP 6201 α 1-a adrenérgico.

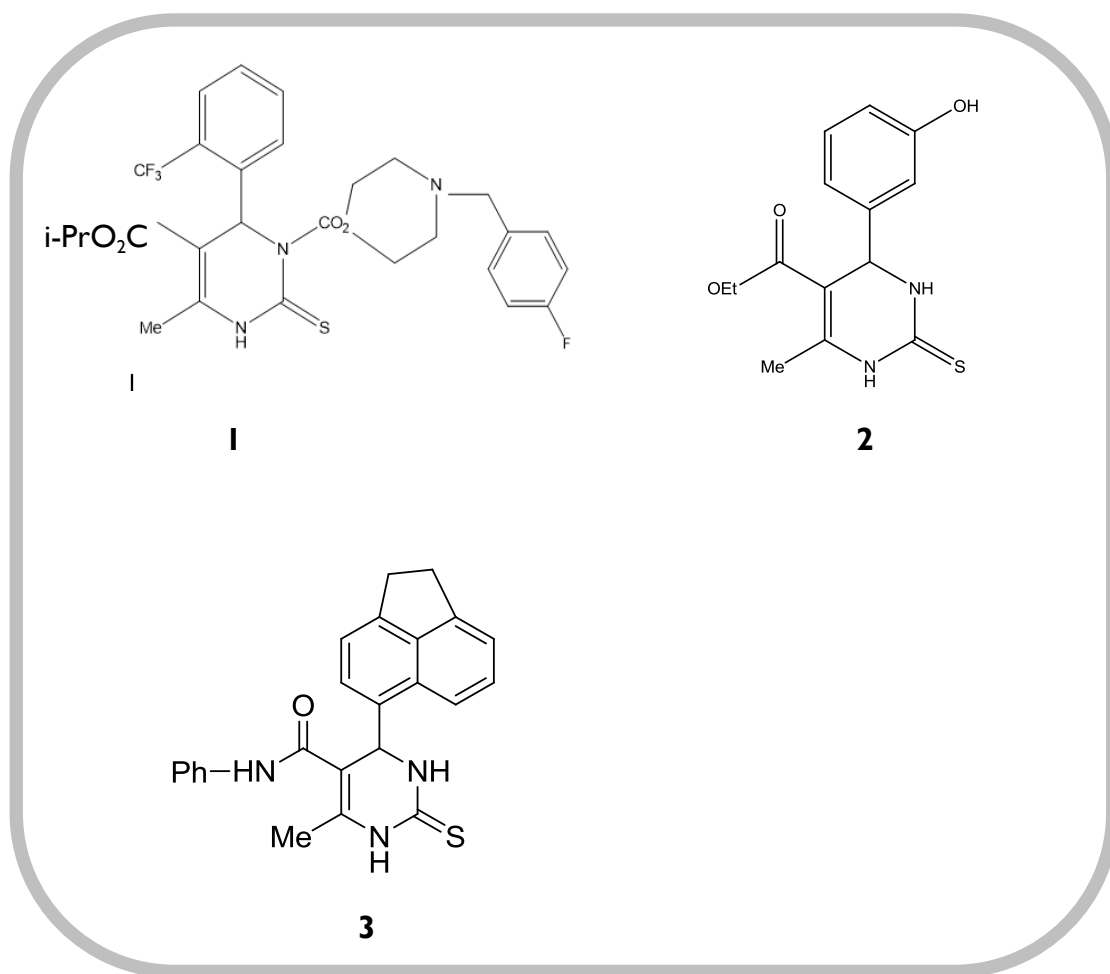
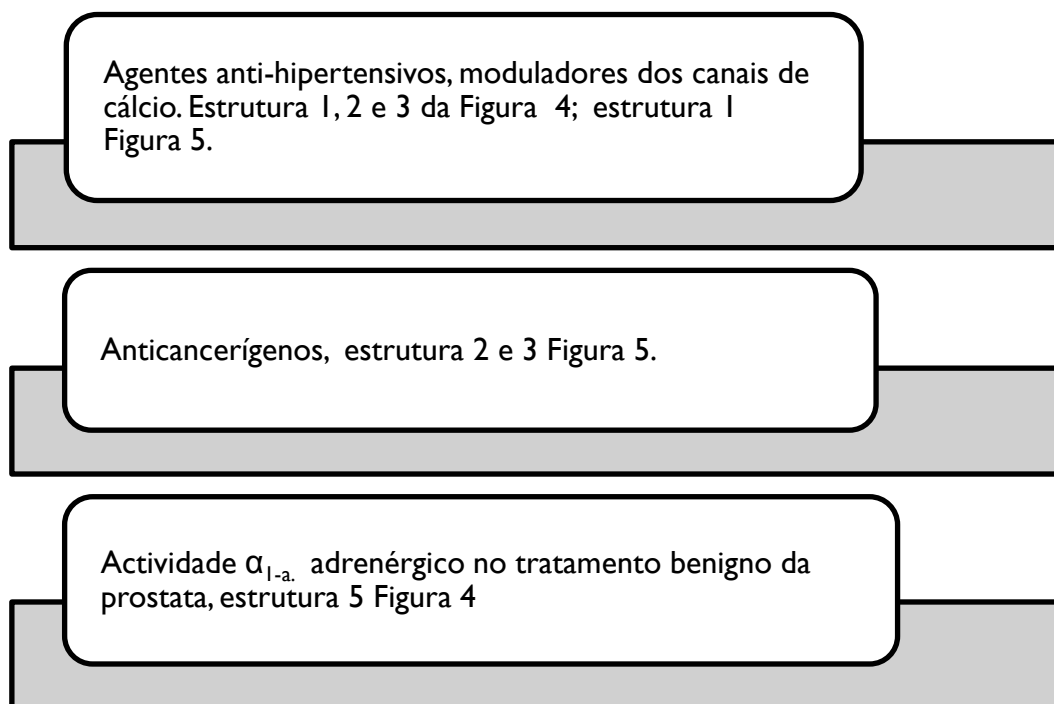


Figura 5: Exemplos de di-hidropirimidinotonas com atividade biológica [35]. **Legenda:** Estrutura **1**- Di-hidropirimidinotona SQ-32547 com atividade anti-hipertensiva; estrutura **2**- monastrol com atividade anticancerígena; estrutura **3**- Molécula análoga do monastrol.



Esquema 2: Esquema resumo das principais atividades das di-droprimidinonas, di-hidropirimidinonas e di-hidropiridinas mencionadas no texto anterior.

1.4.1 Síntese de Di-hidropirimidinonas

Na Figura 6, está exposto o exemplo da síntese de 3,4-di-hidropirimidinonas (DHPMs) também conhecidas como compostos de Biginelli, com os vários reagentes envolvidos. A reação de Biginelli é uma reação muito versátil, onde se pode fazer variar qualquer um dos três componentes envolvidos, trabalhando várias combinações, abrindo assim o leque de di-hidropirimidinonas e di-hidropirimidinonas possíveis de serem sintetizadas [35, 41, 49]. Na Figura 7 é mostrado um exemplo desta reação de Biginelli, a síntese do monastrol [36].

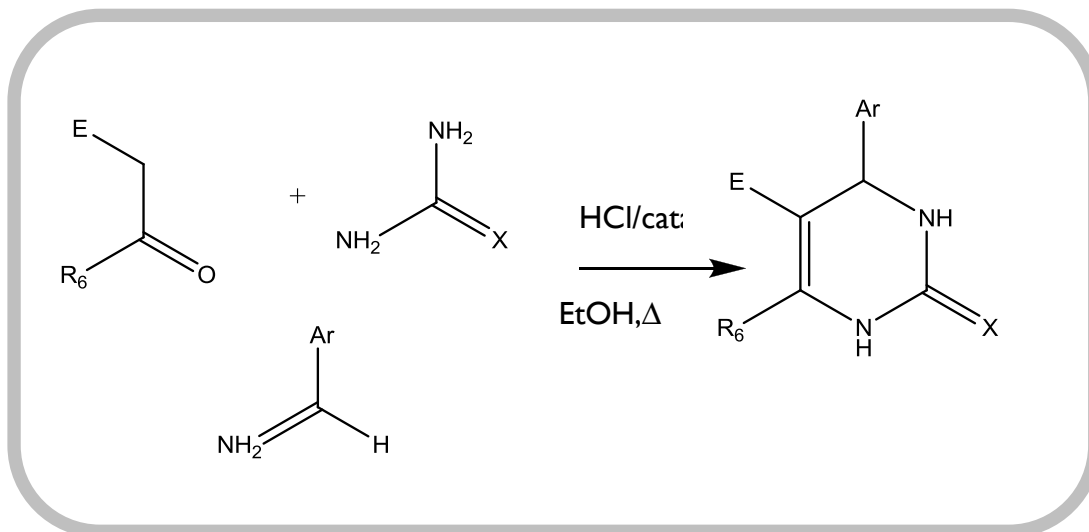


Figura 6: Síntese de di-hidropirimidinonas *via* Biginelli [35].

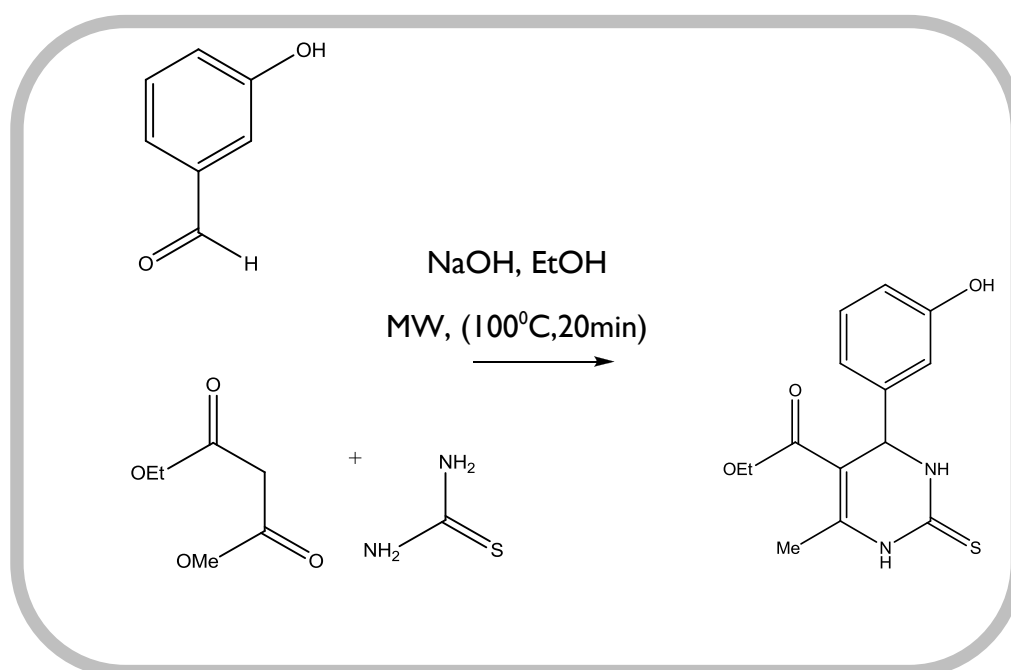


Figura 7: Exemplo da síntese do monastrol *via* reação de Biginelli [36].

Apesar dos estudos e dos desenvolvimentos recentes os rendimentos desta reação continuam a ser insatisfatórios, cerca de 20-50% [36]. Acrescendo ainda a desvantagem, de o

grupo de substratos ser limitado aos aldeídos aromáticos, acetoacetato (ou acetilacetona) e ureia ou tioureia [36,38].

1.4.2 4,6-diaril- 3, 6-di-hidropirimidinotionas

Liang, Bing *et al.* em 2006, desenvolveu um artigo em que explora a síntese de di-hidropirimidinonas sem substituinte na posição 5 do heterociclo. Os autores descreveram a síntese de quinze 3,4-di-hidropirimidinonas utilizando o ZnI_2 como catalisador numa reação de MW, durante 8 minutos e com potência de 750W, conseguindo um rendimento que variou entre os 71% e os 96% [38]. Esta metodologia falha na síntese de di-hidropirimidinotionas [71].

A síntese destes derivados de tiona, sem substituinte na posição 5, continua nos dias de hoje ainda a ser um desafio. No Grupo de Orgânica do Departamento de Química desenvolveu-se uma metodologia, utilizando as chalconas como reagente em meio básico, numa reação de MW que foi desenvolvida neste trabalho e que posteriormente irá ser discutida [71].

1.4.3 Discussão do Mecanismo de Síntese

Depois de Bignelli em 1893, ter desenvolvido a reação para a formação de 3,4- di-hidropirimidinonas, houve vários grupos que estudaram esta reação e desenvolveram várias propostas. Em 1973 Sweet e Fissekis [55] propuseram que na MCR de Bignelli ocorria apenas a ciclocondensação, levando à formação DHPMs. Segundo esta proposta, a etapa de condensação aldólica, que acontece entre o acetoacetato de etilo e o aldeído foi considerada como fator limitante na velocidade de reação. Em 1997, Kappe desenvolveu a MRC de Bignelli e sugeriu alterações na síntese destes compostos [56]. Para tal socorreu-se da análise RMN durante o processo de reação, à temperatura ambiente. Chegou assim à conclusão que os iões *N*-acilimínios eram intermediários nesta reação. A partir de então o mecanismo reacional foi classificado como uma α -amidoalquilação, ou mais especificamente como sendo uma α -ureidoalquilação [36, 56].

Ao longo dos tempos, foram-se estudando novas metodologias com vista a aumentar os rendimentos, diminuir os tempos reacionais e tornar as reações mais limpas. De modo a ultrapassar estes problemas foram estudadas várias alternativas com objetivo de melhorar

esta reação tendo sido experimentados diferentes catalisadores e diferentes condições reacionais, o que irá ser de seguida abordado.

Foram realizadas reações sem solventes usando $Zn(OTf)_2$ como catalisador [36]. Outro catalisador utilizado nestas experiências foi $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, em que se experimentou usar etanol e água como solventes (solventes pouco tóxicos). Esta reação também foi realizada na ausência de solventes. Constatou-se assim, que os rendimentos são superiores quando se utiliza etanol como solvente, porém, o uso de água também traz rendimentos bastantes próximos aos do etanol. No entanto, quando se realiza a reação na ausência de solvente o rendimento é ligeiramente inferior, contudo é satisfatório [57].

Quanto ao catalisador $Yb(OTf)_3$, foram realizadas várias experiências e o que se verificou foi que durante o aquecimento convencional eram necessários solventes para ter rendimentos satisfatórios, posteriormente foi experimentado o aquecimento por irradiação MW a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 minutos e deste modo conseguiu-se realizar a reação sem solvente com rendimentos muito elevados [58].

Também se experimentou usar $Cu(OTf)_2$ como catalisador reutilizável, em CH_3CN como solvente usando o aquecimento convencional durante 12 horas a $25\text{ }^\circ\text{C}$ [59].

O H_3BO_3 foi também testado como catalisador, combinado com sais de metais de transição. Com este catalisador foram experimentados 3 métodos. Num dos métodos, fez-se reagir este catalisador em ácido acético usando a irradiação MW durante 0,5- 2h, obtendo rendimentos bastante elevados na ordem dos 90%. O segundo método fez reagir $BF_3 \cdot OEt_2$ combinado com $CuCl$ em ácido acético, com refluxo de THF durante 18 h com rendimentos elevados. O último método usou este catalisador com quantidades catalíticas de HCl , com refluxo de etanol durante 18h tendo sido obtido rendimentos elevados porém ligeiramente inferiores aos 2 métodos testados [60].

Também se experimentaram reações com líquidos iónicos como catalisadores tais como $BMIImPF_6$ e $BMIImBF_4$, durante aquecimento convencional, durante meia hora a $100\text{ }^\circ\text{C}$, na ausência de solventes e com rendimentos elevados [61].

Estes foram alguns dos exemplos que foram estudados com o objetivo de melhorar a reação de Biginelli. No entanto, a nível prático, muitas destas sínteses exigem condições reacionais relativamente severas, tais como temperaturas reacionais elevadas, catalisadores caros ou condições muito ácidas e tempos de reação prolongados. Na maioria dos casos,

exigem quantidades estequiométricas de catalisador para ter bom rendimento. Além disso, a maior parte das reações requerem procedimentos demorados, pois na maioria dos casos envolvem purificação em coluna, o que leva a rendimentos mais baixos [35].

Atendendo ao que se disse anteriormente o que se pretende para além de rendimentos elevados é que haja um desenvolvimento sustentado baseado nos princípios da química verde [39].

1.5 Reação de Diels-Alder

A reação de Diels-Alder é uma reação pericíclica de cicloadição que permite sintetizar compostos cíclicos de 6 carbonos, sendo a mais conhecida e também a mais importante. Esta é uma cicloadição [4+2], entre um dieno conjugado com quatro elétrons π e um segundo composto, um alceno, com dois elétrons π , chamado de dienófilo, numa reação concertada, mas provavelmente assíncronica, e com uma relação suprafacial - suprafacial [62-67]. Esta cicloadição ocorre numa única etapa, sem que haja intermediários, num único estado de transição, no entanto, neste estado de transição podem-se formar as duas ligações químicas covalentes σ com uma diferença temporal entre as duas [62]. Por vezes a reação de cicloadição de Diels-Alder tem o dieno e o dienófilo bastante polarizados e deste modo o mecanismo passa a ser iónico em vez de pericíclico. Dando-se praticamente no sentido direto e com pouca extensão no sentido inverso, os solventes e os sais exercem assim pouca influência durante a reação. No entanto, alterando convenientemente as diferentes condições reacionais pode-se fazer deslocar o equilíbrio, bem como alterar a sua extensão. Relativamente ao aumento do rendimento pode-se alterar pressão e temperatura para valores mais adequados ao aumento do rendimento [62].

Os primeiros estudos sob esta reacção datam de 1928 e foram realizados por Otto Diels e Kurt Alder (seu aluno), e que vieram dar nome a esta reacção. Em 1950 ganharam o prémio Nobel da Química [62, 64].

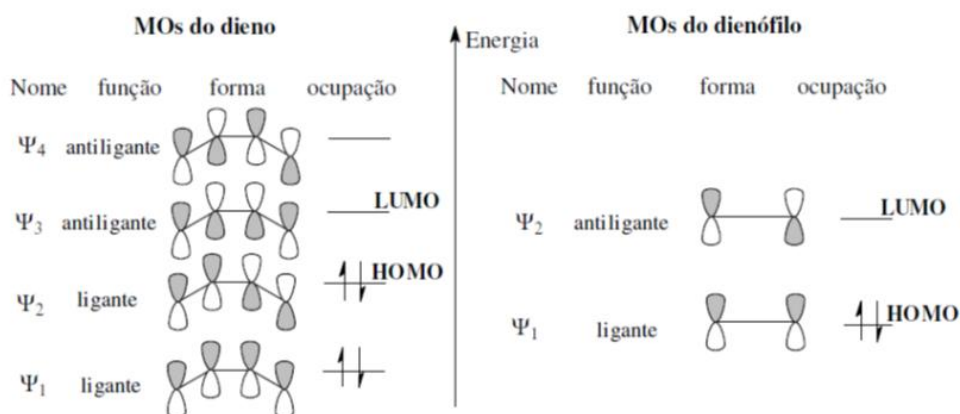


Figura 8: Simetria das orbitais moleculares, adaptado da referência [62].

A reação de Diels-Alder tira partido de uma conformação cisóide do dieno, conforme mostrado na Figura 8. Os dienos quando fixados nesta conformação (em especial dienos cíclicos como o ciclopentadieno, ciclohexadieno) são, portanto, especialmente reativos. Caso existam substituintes a impedir a rotação em volta da ligação simples, ou mesmo impedindo a conformação cisóide do dieno, o rendimento da reação pode baixar ou mesmo ser inibido. Quando existem este tipo de impedimentos o composto deixa de ser um dieno ciclizável, mas pode ser um dienófilo. É esperado que haja uma interação entre a HOMO (highest occupied molecular orbital, (orbital molecular mais alta ocupada de um composto)) e o LUMO (lowest unoccupied molecular orbital, (orbital molecular não ocupada mais baixa)) de outro composto, tal fato deve-se ao princípio de Pauli que impede a presença de dois elétrons iguais na mesma molécula. A velocidade, bem como o rendimento da reação são afetados pelos elétrons dos compostos. Assim, quando o dieno é rico em elétrons e o dienófilo pobre, o rendimento é aumentado [62-67].

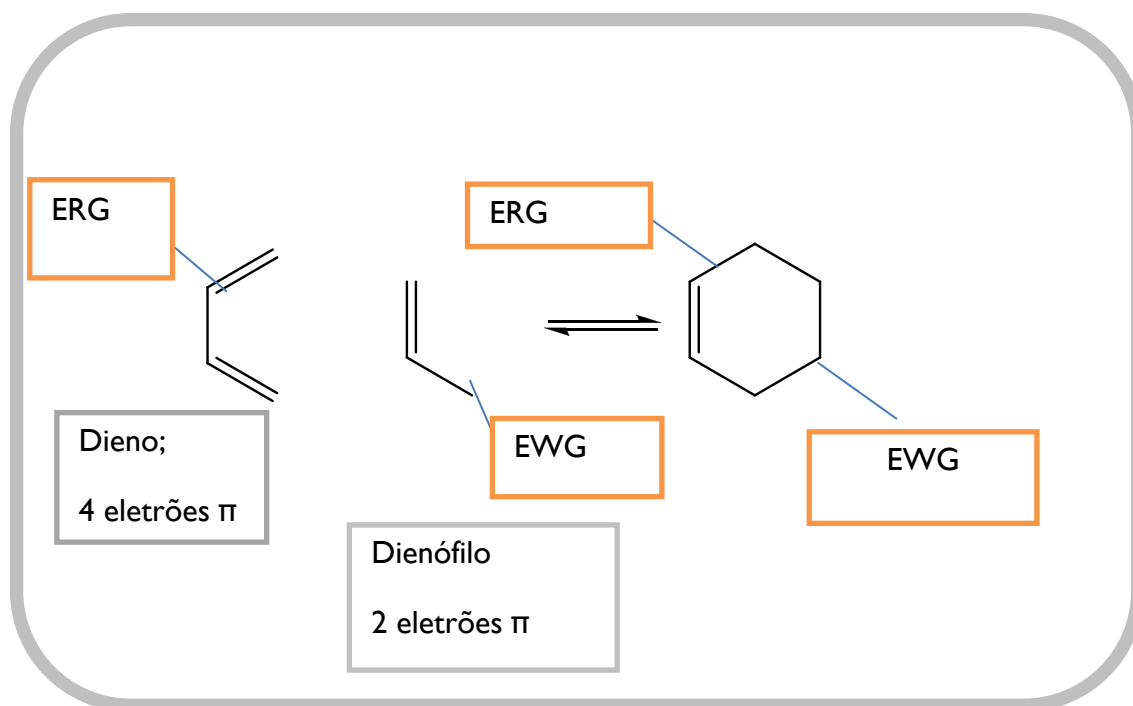


Figura 9: Mecanismos da Reação de Diels-Alder [62]. **Legenda:** **ERG-** Dador de elétrons; **EWG-** Aceitador de elétrons.

Como exemplo de dadores de elétrons temos grupos alquilo, *O*-alquilo, arilo e *N*- (alquilo)₂. Estes são bons exemplos de grupos nucleófilos. Como exemplo de aceitadores de elétrons, isto é, de grupos eletrófilos, temos os grupos NO₂, COOH, CO, CN e SO₂. Os grupos que aumentam a energia da orbital HOMO aumentam a reatividade dos dienos (nucleófilos), já os grupos que diminuem energia da orbital LUMO aumentam a reatividade dos dienófilos (eletrófilos). Os primeiros elevam a energia e os segundos diminuem a energia do sistema de elétrons π. A reação é mais rápida quando o LUMO de um e o HOMO do outro encontram-se num nível energético próximo, no entanto, mesmo quando existe uma diferença grande há condições para ocorrer a cicloadição. Como já se viu na Figura 9, a reação de Diels-Alder ocorre entre o HOMO do dieno (nucleófilo) LUMO de um diénófilo (eletrófilo). Para além da fácil realização numa só etapa sem catalisador e sem solvente polar esta ciclicação é bastante estereo e regioselectiva [62, 66]. Quando o dieno é rico em elétrons e o dienófilo pobre em elétrons o rendimento e a velocidade de reação são maiores.

I.5.1 Estereosseletividade

Nos dienos cíclicos, tal como o ciclopentadieno, o produto *endo* é formado mais rapidamente, como se pode observar na Figura 10. Tal fato é explicado pelas interações secundárias que o dienófilo pode estabelecer com os carbonos adjacentes à ligação dupla do dieno no estado de transição. Estas interações secundárias diminuem a energia interna do complexo ativado tornando a reação mais rápida [62-67].

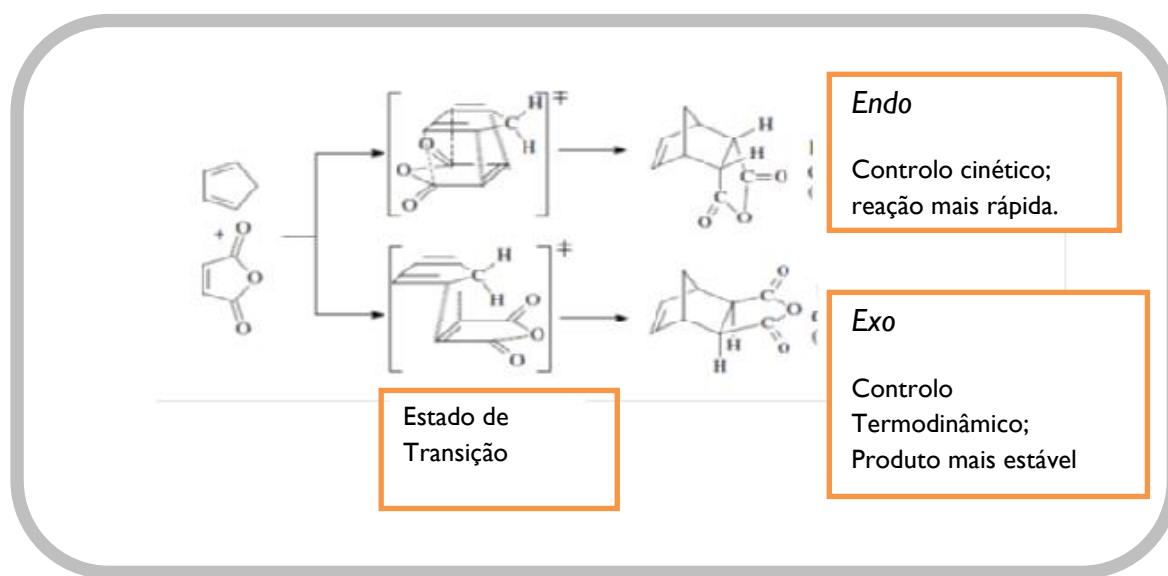
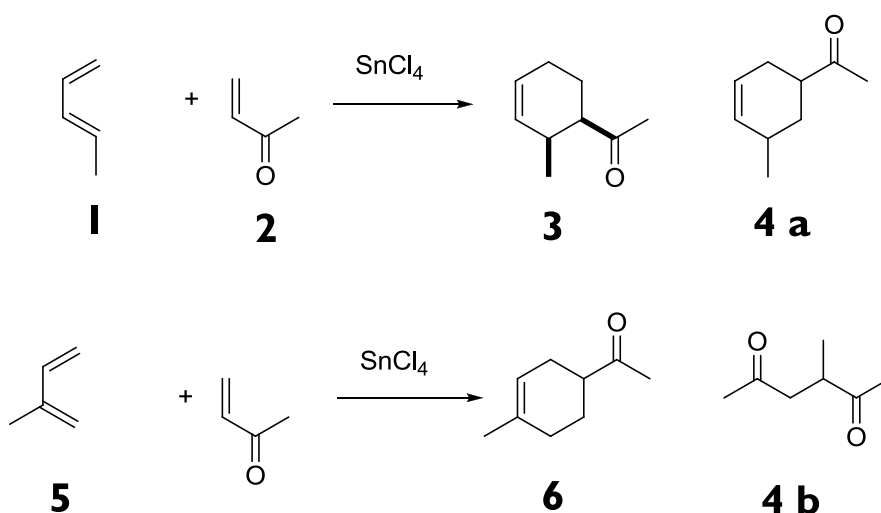


Figura 10: Explicação da seletividade *endo* ou *exo*, adaptado da referência [62].

A temperatura e a pressão também influenciam quer a formação do produto *endo* quer do produto *exo*. O produto *endo* é formado preferencialmente a temperaturas baixas, porque a cinética favorece a sua formação, a temperaturas mais elevadas o produto *exo* é formado. Este aspeto é devido ao fato que o produto *exo* é menos congestionado quando existem grupos volumosos no dieno ou no dienófilo, desta forma este produto é termodinamicamente mais estável. A reação de Diels-Alder geralmente pode ser acelerada, bem como a seletividade *endo* aumentada, ao aplicar pressões bastante elevadas. Em suma o produto *endo* é formado mais rapidamente, no entanto o produto *exo* é termodinamicamente o mais estável [62, 65].

1.5.2. Regiosseletividade

Quando o dieno e o dienófilo não são simétricos torna-se objeto de discussão a regiosseletividade durante a reação de Diels-Alder. Deste modo é necessário perceber como se processa a reação de Diels-Alder entre este dieno e dienófilo (assimétricos), que tem um estado de transição aromático (6 elétrons π deslocalizados) e que é direcionado para a conformação *orto* e *para* e nunca para a posição *meta*. No Esquema 3 é mostrado um exemplo onde se pode constatar este aspeto. Apresenta-se o butadieno 1-substituído (composto **1**) que se faz reagir com o composto **2** e obtêm-se o composto **3**, produto *orto*, o produto representado por **4a** (produto *meta*) não se forma. O composto **5** é colocado a reagir na segunda reação também com composto **2** (dienófilo) e obtêm-se o composto **6**, produto *para*, o produto esquematizado no **4b** (produto *meta*) não se forma. Em ambas as reações não há formação de produto *meta* como se pode observar no esquema 3. Estas duas reações são catalisadas por um ácido de Lewis o SnCl_4 . Este complexa com o oxigénio da cetona tornando assim a enona mais polarizada e assim melhorando a regiosseletividade [65].



Esquema 3: Esquema exemplificativo da regiosseletividade da Reação Diels-Alder [65].

1.5.3. Exemplo da reação de Diels-Alder em Esteroides

De seguida na Figura 11 é apresentado um exemplo mais comercial e útil onde a Reação de Diels-Alder foi estudada. Nesta figura, é observado um esquema de síntese proposto por

Woodward *et al.* [68] em 1952 onde se estudaram as rotas históricas dos esteroides cortisona **6** e colesterol **7**. Numa primeira fase faz-se reagir a quinona (composto **1**, dienófilo) com butadieno (dieno) em benzeno durante 96 horas a 100 °C. Como se pode observar na figura ocorreu uma cicloadição de Diels-Alder com rendimento de 86 %. A reação entre quinona **1** e o butadieno deram origem ao composto **3** e verificou-se a formação de um aduto bicíclico. O composto **2** representa um estado intermediário, durante o estado de transição *endo*. Primeiro Woodward *et al.* percebeu que era mais benéfico usar um núcleo de quinona diferenciado com o uso de olefinas metoxi- substituídas, pois são ricas em elétrons e portanto menos dienofílicas do que a parte metil- substituídas e assim equilibram-se as duas partes. Desta forma ocorre um controlo regioselectivo do aduto da Diels-Alder intermolecular. No passo seguinte o composto **3** sofre epimerização induzido por uma base (NaOH) e tem-se o sistema de anéis-trans pretendido, definindo deste modo o processo de contração do anel que permite a conclusão do núcleo esteroide [64].

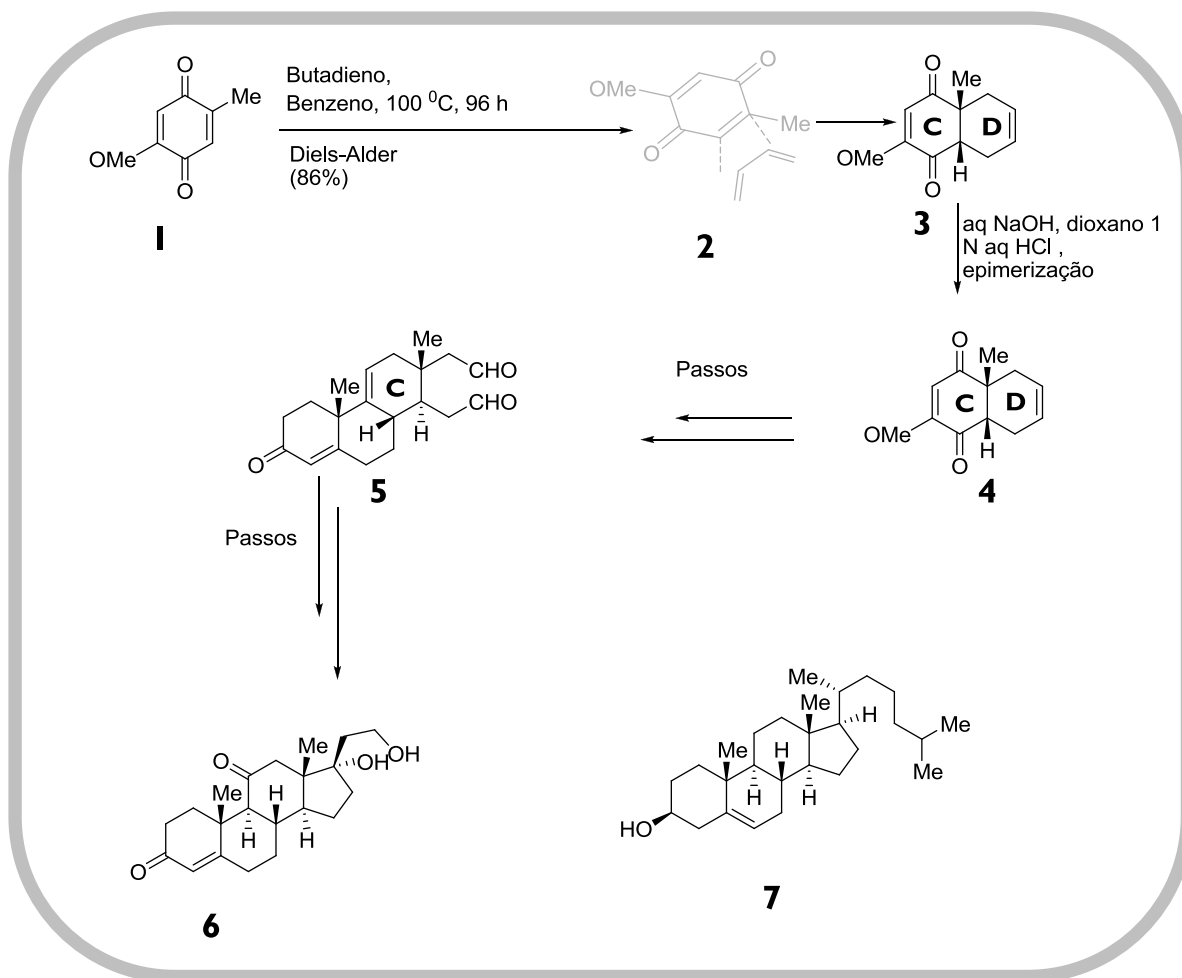


Figura 11: Esquema representativo da adoção pioneira da reação de Diels Alder baseada na quinona feita por Woodward *et al.* em 1952, como etapa chave na síntese total de as hormonas esteroides cortisona **6** e colesterol **7** [64].

1.5.4 Reação de Diels-Alder em Micro-ondas

A utilização de micro-ondas na reação de Diels-Alder tem crescido imenso nos últimos anos. O aquecimento usando esta metodologia é mais eficiente pois é mais rápido e homogéneo. Atualmente tem-se conseguido passar de uma escala piloto para escalas maiores. Há numerosos exemplos na literatura de Reações de Diels-Alder assistidas por micro-ondas, que podiam ser expostos. Destacarei apenas dois exemplos, o primeiro representado na Figura 12 por usar ciclopentadieno, também usado neste trabalho, e o segundo na Figura 13 em que se mostra uma reação com um dieno diferente [66]. Na Figura 12 mostra-se o exemplo usando o ciclopentadieno como dieno. Moreno e colaboradores mostraram a

Reação de Diels-Alder- Assistida por Micro-ondas

reação de Diels-Alder de *N*-tosyl-3-nitro-indol (dienófilo) com o ciclopentadieno (e também com outros diferentes dienos substituídos com e sem grupos dadores de elétrões), usando a irradiação de micro-ondas na ausência de solventes. Esta reação assistida por irradiação micro-ondas proporciona derivados de carbazol, cuja estrutura está relacionada com alguns produtos naturais, tais como a (-)-aspidospermina e alcaloides plumeranos [69].

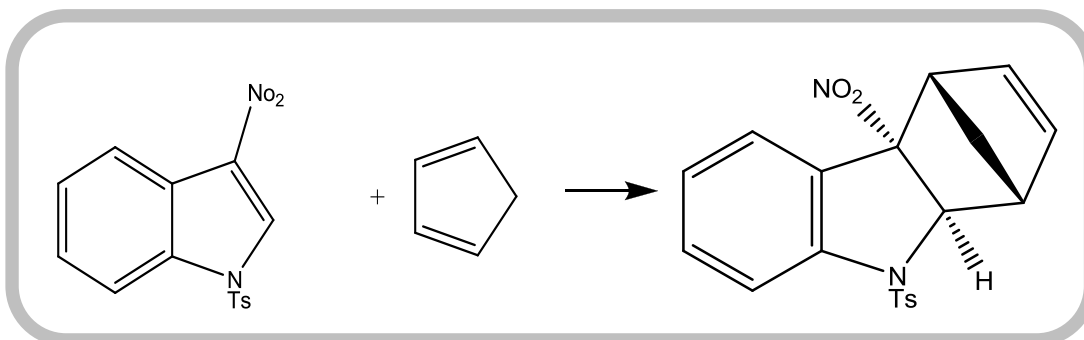


Figura 12: Reação de Diels-Alder de *N*-tosyl-3-nitro-indol com o ciclopentadieno [66].

A reação de Diels-Alder observada na Figura 13 foi descrita por Trost e Crawley [70] e ocorreu por irradiação MW, na ausência de solventes num ciclo de 20 minutos a 165 °C. Em alternativa pode-se efetuar esta mesma reação a uma temperatura inferior a 150 °C durante 60 minutos. Esta reação ocorre entre o composto **1** (dienófilo) e o ciclohexadieno (dieno) dando origem à formação do produto **2**, onde se pode observar a formação do cicloaduto de Diels-Alder [7].

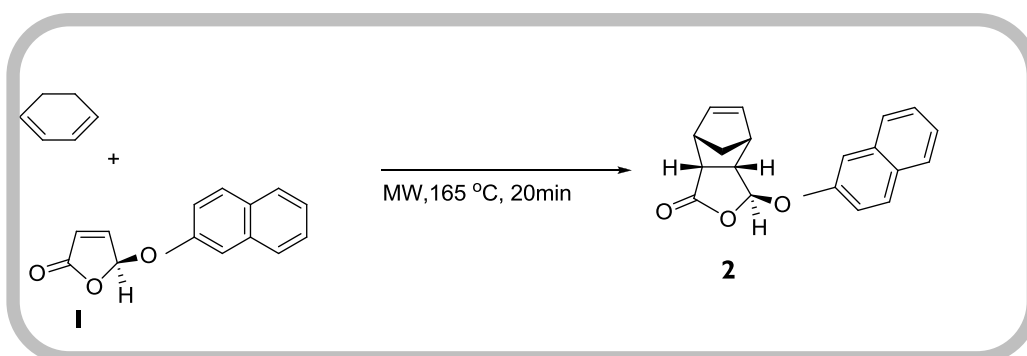


Figura 13: Reação de Diels-Alder [7].

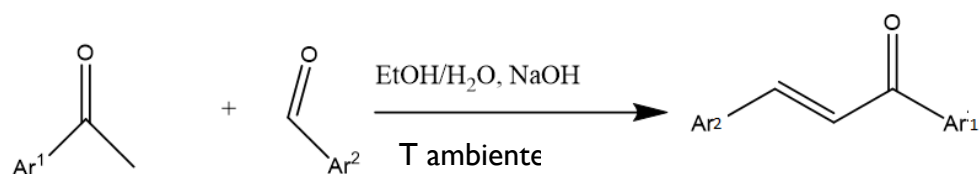
2. Apresentação dos Objetivos

O trabalho que se apresenta nesta dissertação está inserido na investigação que se realiza no Grupo de Orgânica do Departamento de Química em colaboração com a Faculdade de Farmácia, na síntese e desenvolvimento de novos compostos com atividade terapêutica. É objetivo deste trabalho, apresentado para a obtenção do grau de Mestre em Química Farmacêutica Industrial, preparar novos derivados de chalconas e di-hidropirimidinotinas, compostos de capacidade biológica reconhecida, utilizando novas metodologias em síntese orgânica tal como a síntese assistida por micro-ondas. É também objetivo deste trabalho efectuar a caracterização estrutural destes compostos por RMN (espectro ^1H e ^{13}C) e por GC-MS. Após esta caracterização é objetivo explorar a reatividade destes compostos na reação de Diels-Alder.

3. Discussão dos resultados

3.1 Síntese de Chalconas

Utilizando as condições da condensação de Claisen-Schmidt clássica [27,28] como é mostrado no esquema 4, realizou-se a síntese das chalconas que se apresentam na Figura 14.



Esquema 4: Esquema geral de preparação de chalconas [27,28].

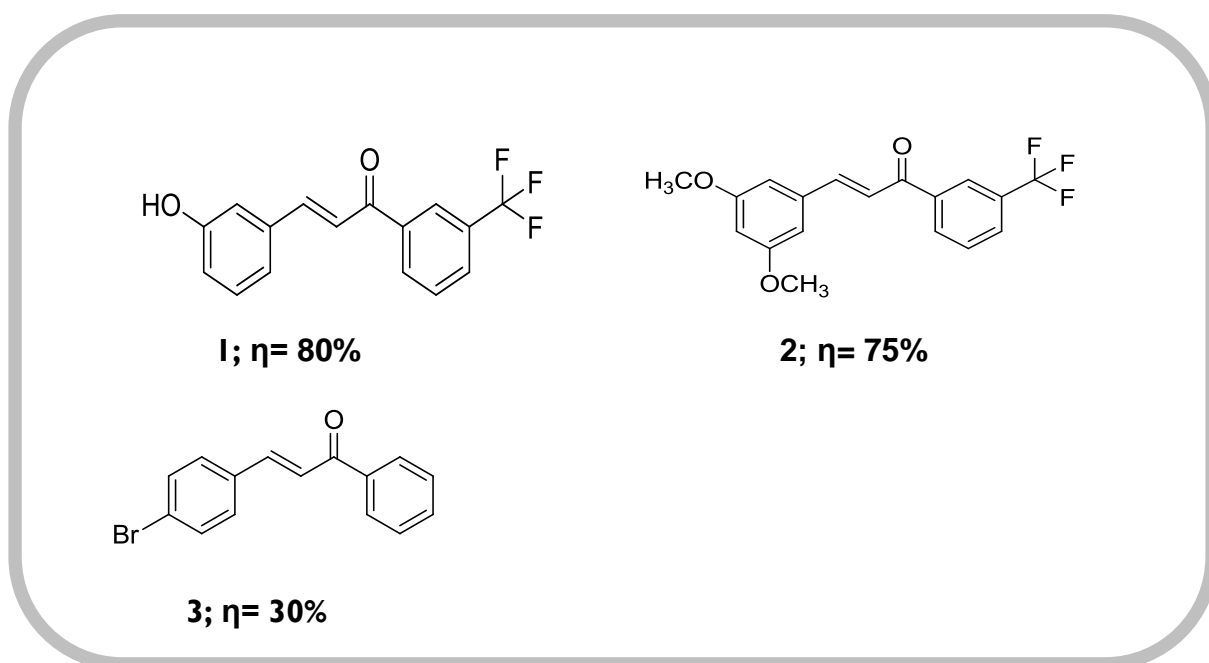


Figura 14: Estrutura das Chalconas sintetizadas *via* reacção de Claisen-Schmidt.

As Chalconas **1-3** foram sintetizadas através da reação de Claisen-Schmidt, utilizando 3-trifluorometilacetofenona para a síntese de **1** e **2** e acetofenona para a síntese de **3**, e o

correspondente benzaldeído, ex. 3-hidroxibenzaldeído na síntese de **1**, 3,4-dimetoxibenzaldeído na síntese de **2** e 4-bromobenzaldeído na síntese de **3**.

Após filtrado o sólido amarelo que se forma no balão de reação e recristalização em etanol obtiveram-se as Chalconas alvo com rendimento de 80% para o composto **1**, 75% para o composto **2** e 30% para o composto **3**.

A caracterização destes compostos é concordante com a obtida no grupo de orgânica em sínteses anteriores.

A modo de exemplo apresenta-se um RMN ¹H da chalcona **3** Figura 15.

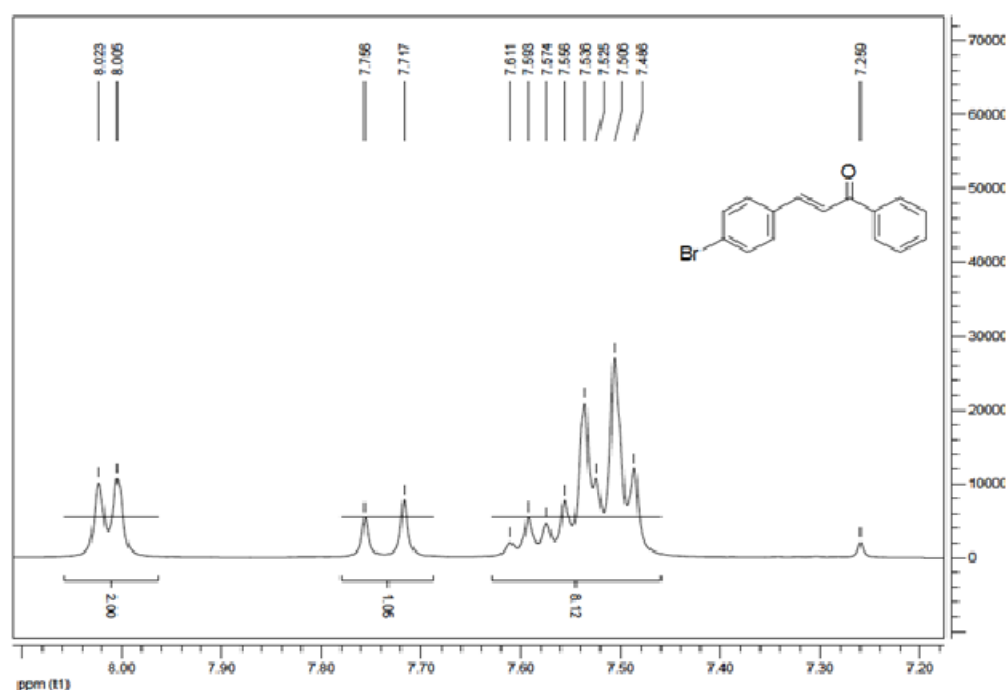


Figura 15: Espectro ¹H da chalcona bromada **3**.

Neste espectro de RMN é visível um duplete resultante de 2 hidrogénios com um desvio de 8,01 ppm e com um acoplamento J de 7,2 Hz que parece apontar para os 2 hidrogénios do fenilo bromado. Estes 2 hidrogénios são relativos aos hidrogénios na posição *orto* ao bromo já que o bromo é fortemente eletronegativo influenciando a vizinhança e desviando o sinal para uma zona mais elevada do espectro. Com um desvio de 7,74 ppm aparece um duplete

resultante de um hidrogénio com um acoplamento J de 15,6 Hz característico do carbono α (Ha) da dupla ligação o que comprova que houve ligação do benzaldeído com a acetofenona portanto houve a formação de uma chalcona. Com um desvio de 7,548 ppm observa-se um multiplete correspondente a 8 hidrogénios aromáticos e ao sinal do H do carbono β (Hb) da ligação dupla.

De seguida na Figura 16 é apresentado o espetro RMN de ^{13}C da chalcona bromada **3**, e sua discussão posterior.

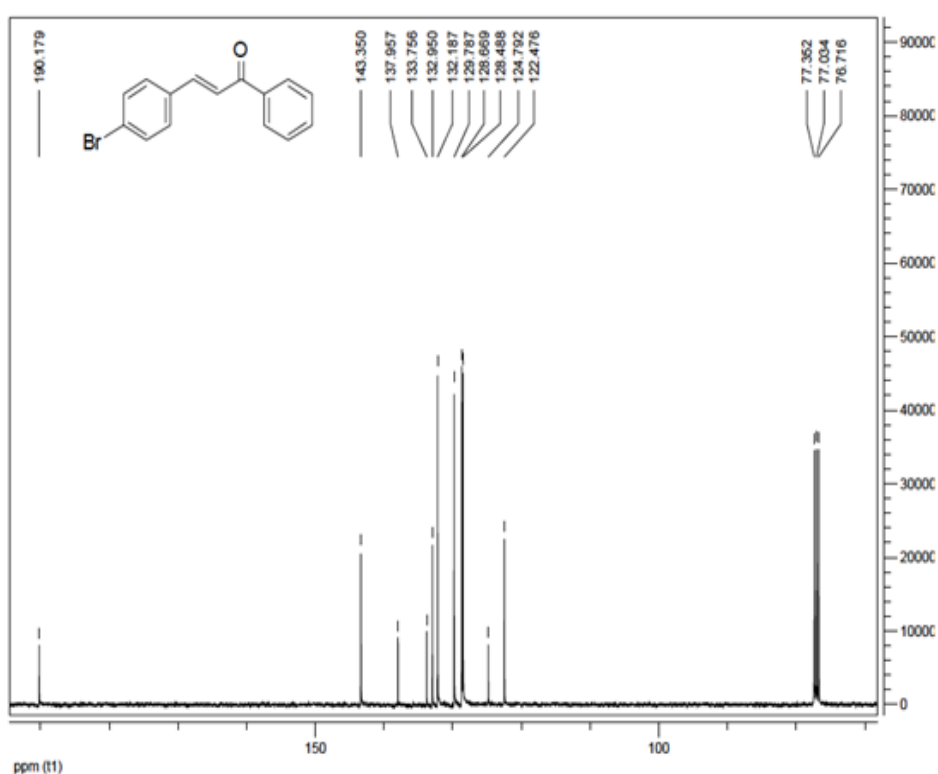


Figura 16: Espetro carbono da chalcona bromada **3**.

Neste espetro de ^{13}C é de salientar um pico de pouca intensidade de 190,18 ppm correspondente ao carbono do grupo carbonilo, a menor desvio encontra-se um pico de 143,35 ppm que corresponde ao carbono da β da ligação dupla. Os picos com o desvio entre 137,96 ppm e correspondem aos carbonos dos aromáticos mais um dos carbonos da ligação dupla, o que nos mostra a formação da estrutura típica de chalcona.

Depois da discussão da análise de RMN à molécula de chalcona **3**, fez-se também uma análise por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS). O resultado da análise GC-MS à chalcona **3** é apresentado na Figura 17 que se apresenta a seguir.

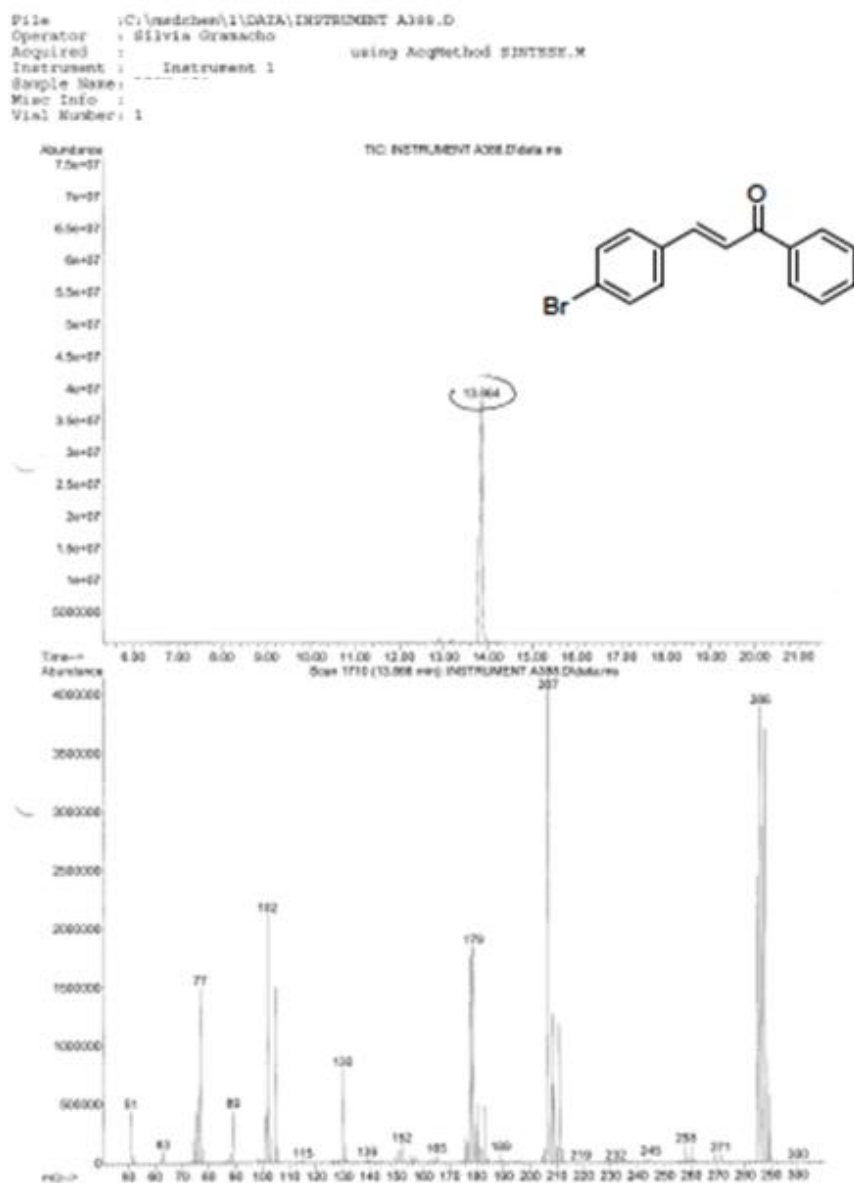


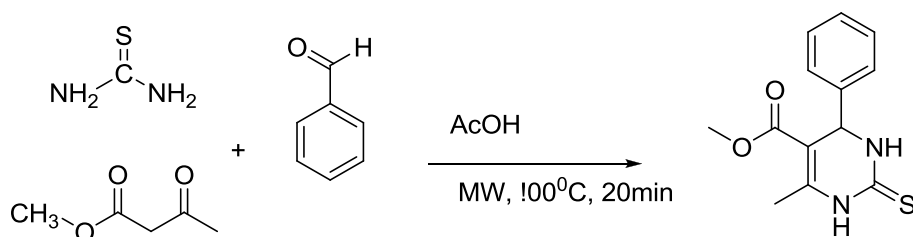
Figura 17: Espetro de GC-MS da chalcona **3**.

O cromatograma apresenta um único pico, com um tempo de retenção (t_R) de 13,96 minutos mostrando a presença de um único produto. A este pico cromatográfico corresponde um espectro de massa que se apresenta na parte inferior da Figura 17 com um pico em $m/z=286$ que corresponde à massa da chalcona **3**. Nesta figura também se pode

observar um pico de fragmentação em 207 correspondente ao fragmento formado pela perda de um átomo de bromo. O pico de fragmentação em 179 é correspondente à perda da estrutura bromo-fenilo.

3.2 Síntese de Di-hidropirimidinotionas

Baseados na reação de Biginelli no grupo de Orgânica do Departamento de Química desenvolveu-se um método de síntese de di-hidropirimidinotionas assistido por micro-ondas, que é mostrado no esquema 5 seguinte.



Esquema 5: Esquema geral de preparação de di-hidropirimidinotionas [71].

A irradiação com micro-ondas com a potência de 100 W de uma solução ou suspensão de tiourea, acetoacetato de etilo e o correspondente aldeído a 120 °C durante 20 minutos deu lugar à formação da di-hidropirimidinotione pretendida com um rendimento que variou entre 6% e 51%, Figura 18.

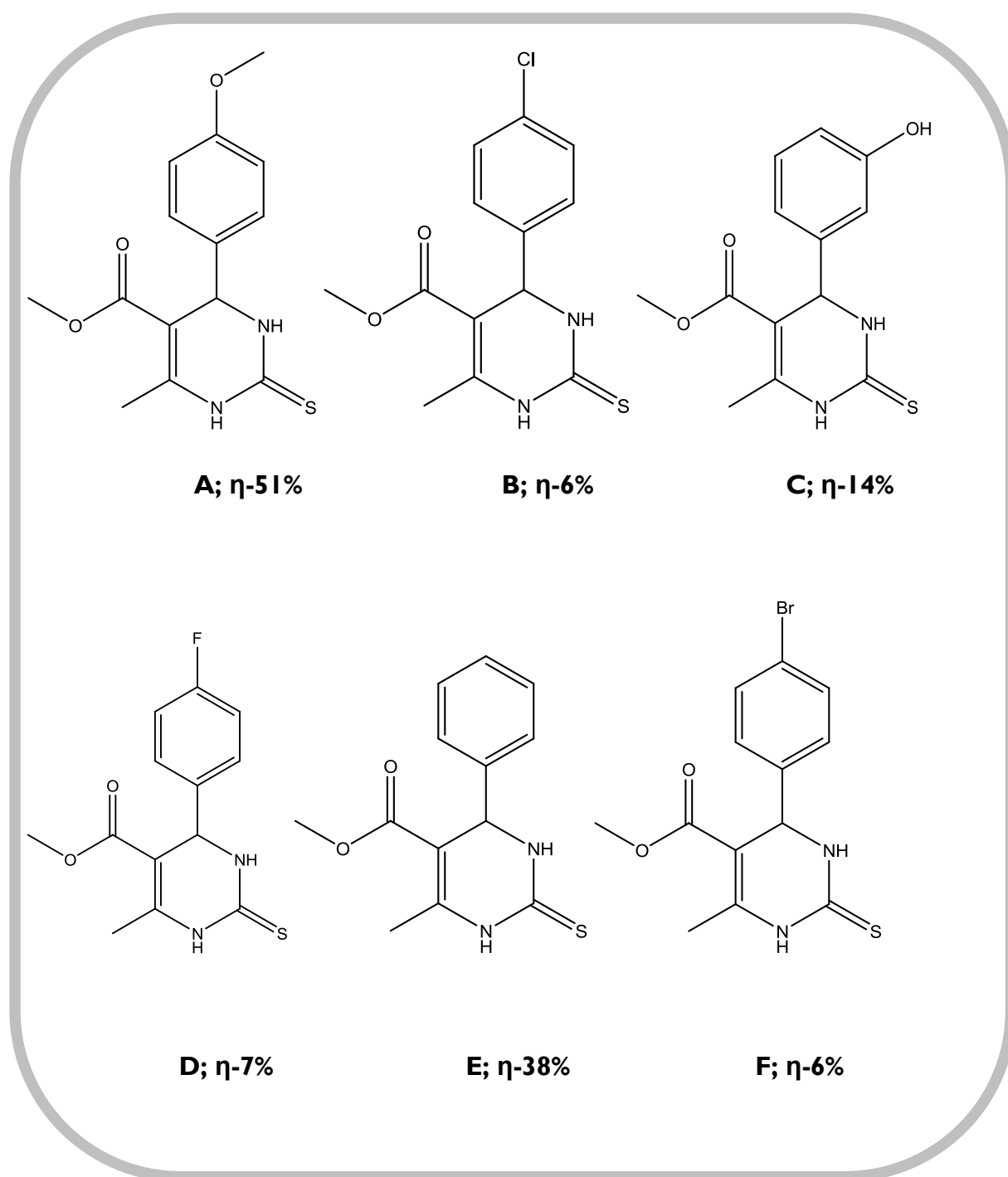


Figura 18: Estrutura química das di-hidropirimidinotionas sintetizadas.

Na Figura 18 estão apresentadas as estruturas das di-hidropirimidinotionas sintetizadas de **A** a **F**. Estas seis DPMs foram sintetizadas sob as mesmas condições diferindo apenas o benzaldeído escolhido. A di-hidropirimidinotiona **A** foi obtida com um rendimento superior, obteve-se 51%. A di-hidropirimidinotiona **E** sintetizou-se com rendimento de 38%. A

presença de grupos atratores de elétrons no anel aromático tem uma elevada influência no rendimento da reação. A utilização de aldeídos halogenados tal como o 4-fluorobenzaldeído, 4-clorobenzaldeído ou 4-bromobenzaldeído, diminui drasticamente o rendimento da reação multicomponente obtendo-se rendimentos de 6 e 7%. Apesar dos rendimentos serem baixos obteve-se composto depois de recrystalizar com etanol com elevada pureza. A caracterização dos compostos obtidos está em concordância com a obtida anteriormente para estes compostos. A modo de exemplo e uma vez que a di-hidropirimidinotiona-**A** foi a a que se obteve um rendimento superior, apresenta-se na Figura 19 o espectro ^1H da di-hidropirimidinotiona -**A**.

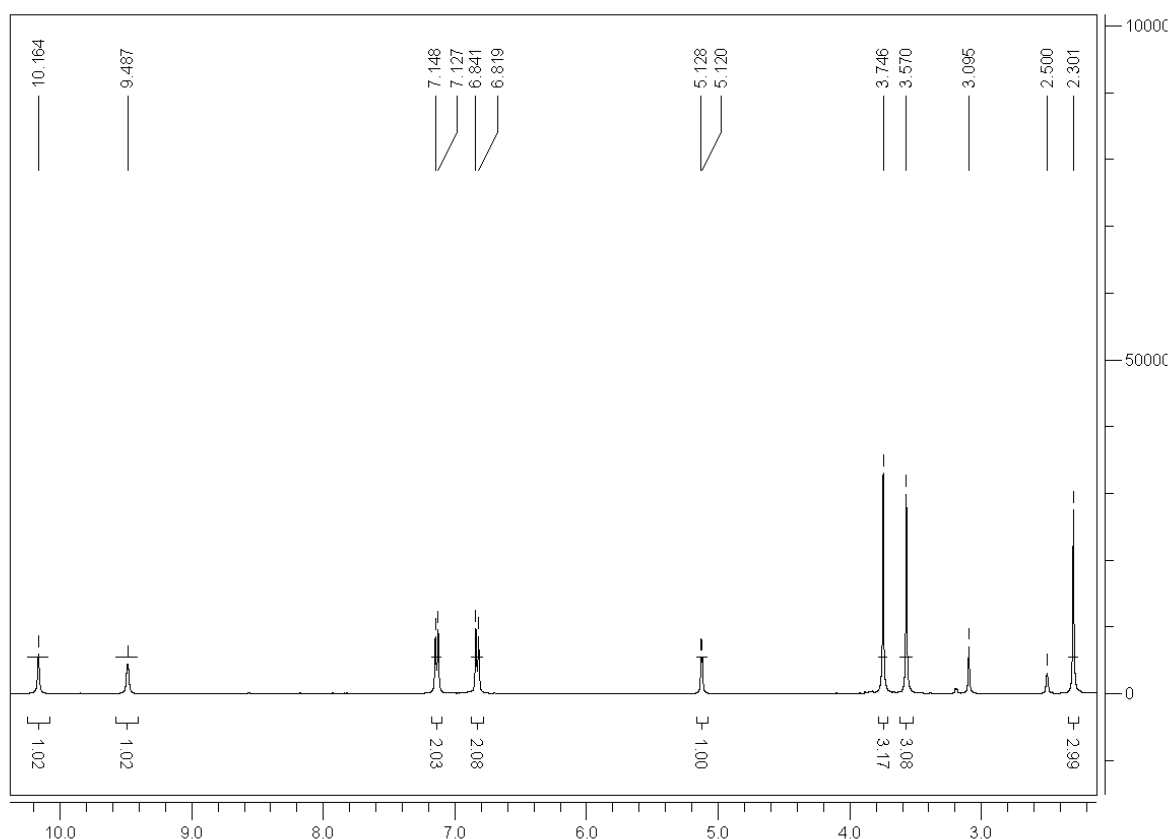


Figura 19: Espectro ^1H da di-hidropirimidinotiona-**A**.

Na zona do espectro de menor desvio químico é observado um pico com um desvio de 2,301 ppm que corresponde a 3 hidrogénios do grupo metilo do anel tiona. Com um desvio de 3,570 ppm e com um pico que representa 3 hidrogénios está o grupo metilo do éster. A seguir a este pico temos um pico que integra 3 hidrogénios com um desvio de 3,746 ppm que corresponde aos hidrogénios do metilo do grupo metoxi. Com um desvio de 5,124 ppm temos um duplete com acoplamento $J = 3,2$ Hz, e com uma integração de 1 hidrogénio, que

corresponde ao hidrogénio do carbono 4. Mais à esquerda, no espetro encontramos dois dupletos que corresponde aos hidrogénios aromáticos. O primeiro destes dupletos tem um desvio de 6,83ppm, e um acoplamento $J = 8,8\text{Hz}$ e com uma integração de dois hidrogénios, que é relativo aos hidrogénios na posição *orto* relativamente ao grupo metoxilo. O segundo duplete dos aromáticos tem um desvio de 7,14 ppm, com um acoplamento de $J = 8,4\text{ Hz}$ este duplete apresenta uma integração de 2 e é relativo aos 2 hidrogénios do fenilo da posição *meta* relativamente ao grupo metoxi. Com um desvio de 9,487 ppm temos um hidrogénio do NH e temos o outro com um desvio de 10,164 ppm.

Depois de discutirmos o espetro ^1H da di-hidropirimidinotona-**A** da Figura 19, vamos considerar o espetro ^{13}C da di-hidropirimidinotona-**A**, Figura 20.

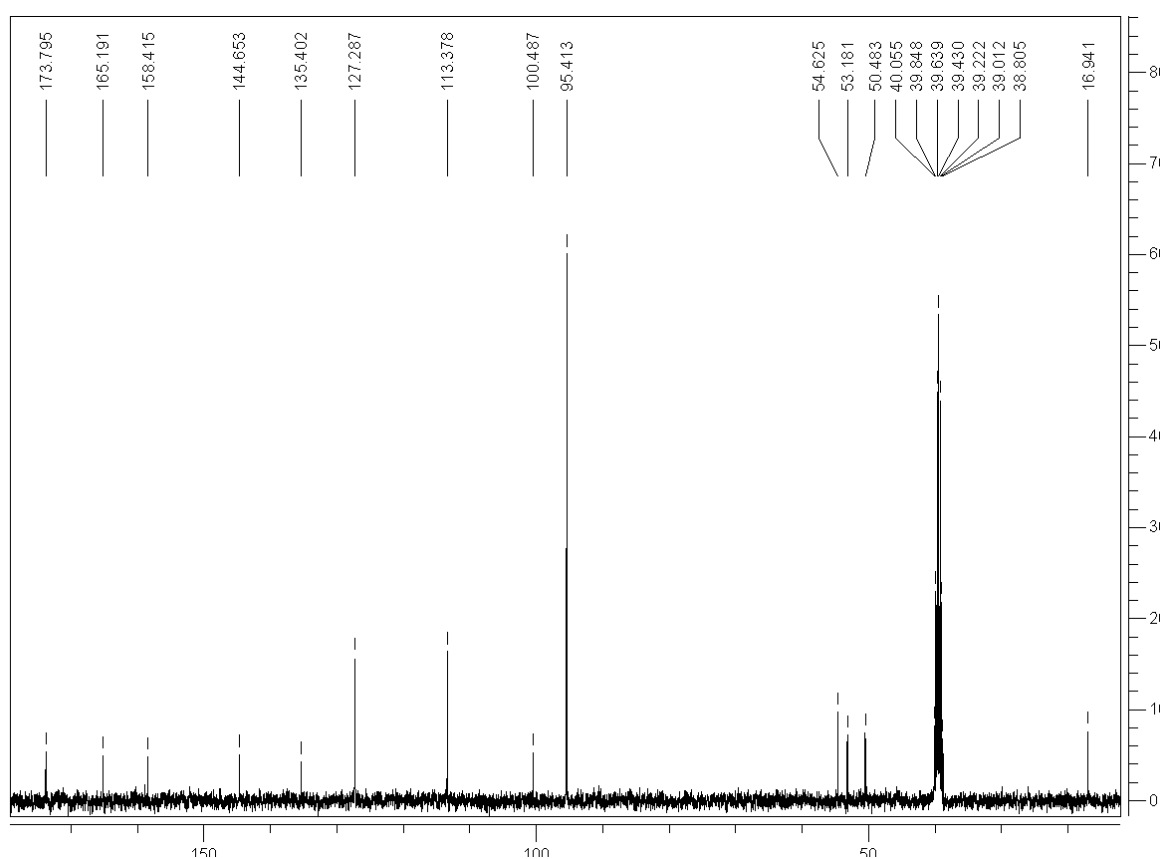


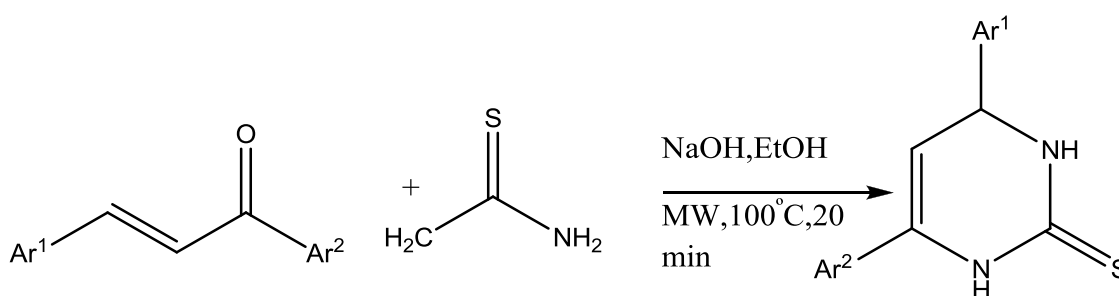
Figura 20: Espetro ^{13}C da di-hidropirimidinotona-**A**.

Na Figura 20 apresenta-se o espetro de RMN ^{13}C . Com um desvio de 16,94 ppm encontramos um pico de carbono relativo ao carbono do grupo metilo do anel tiona. Observa-se um pico com 50,48 ppm de desvio correspondente ao carbono do grupo metilo

do éster. Ainda nesta zona do espectro observa-se um pico de 53,18 ppm que é relativo a um do grupo metilo do *p*-metoxi, bem próximo deste pico temos um pico de 54,63 ppm que corresponde ao carbono do anel tiona relativo ao carbono 4. Mais à esquerda encontramos um pico de 100,49 ppm de desvio relativo ao carbono do anel tiona que liga ao grupo ao éster. A seguir a este pico de 100,49 ppm temos dois picos relativos a carbonos do anel aromático. Com um desvio de 113,38 ppm temos os dois carbonos do fenilo que se encontram na posição *orto* relativamente ao grupo metoxilo. Com um desvio de 127,29 ppm observa-se dois outros carbonos do fenilo, mas estes são relativos à posição *meta* relativamente ao grupo metoxi. Com um desvio de 135,40 ppm observa-se outro carbono aromático que corresponde ao carbono na posição *para* relativamente ao grupo metoxi. Com um desvio de 158,42 ppm de desvio observa-se um pico que corresponde a um carbono adjacente relativamente à ligação dupla S. Com pico em 165,19 ppm observa-se um carbono aromático que é referente ao carbono que liga ao grupo metoxi. Mais à esquerda no espectro surge um pico de desvio 173,795 ppm que é relativo ao carbono do anel de tiona com a ligação dupla S.

3.3 Síntese da 4,6-diaril-3,4-di-hidropirimidinotona.

Sintetizou-se uma 4,6-diaril-3,4-di-hidropirimidinotona, usando uma chalcona sintetizada anteriormente pelo método Claisen-Schmith, mais concretamente usou-se (4-Bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona meio básico que é apresentado no esquema 6 seguinte [71].



Esquema 6: Mecanismo de síntese das 4,6-diaril-3,4-di-hidropirimidinotonas [71].

A síntese da di-hidropirimidinotona **G** Figura 21 que se apresenta a seguir foi realizada recorrendo a uma metodologia de síntese diferente das restantes di-hidropirimidinotonas [71].

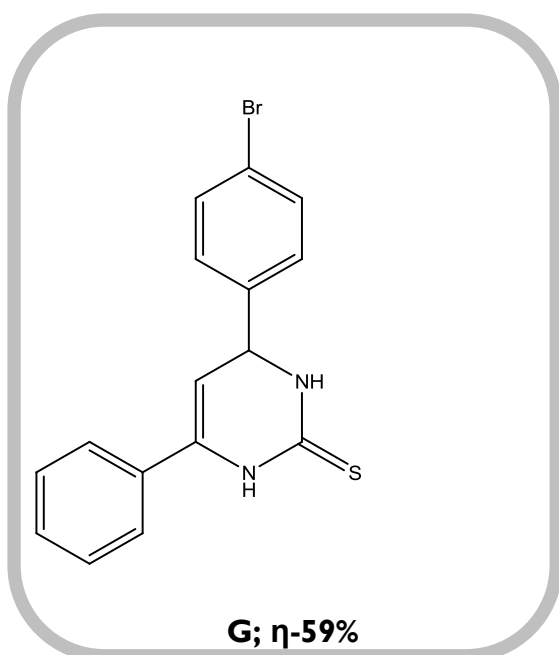


Figura 21: Estrutura da di-hidropirimidinotona-**G** 6- (4-bromofenil) 6-fenil-3,4-dihidropirimidinotona).

A obtenção de di-hidropirimidinotonas com a posição 5 livre, isto é, sem substituinte na posição 5 não pode ser realizada recorrendo à síntese de Biginelli. Para a obtenção do composto podem utilizar-se duas estratégias diferentes. A reação multicomponente do aldeído com a acetofenona e tiourea num único passo ou em dois passos. A estratégia em dois passos é a que permite obter melhores resultados assim, realiza primeiro a condensação do aldeído com a acetofenona para a obter a chalcona correspondente, seguido da condensação desta com a tiourea [38]. Utilizando a chalcona **3** previamente sintetizada neste trabalho, sintetizou-se a di-hidropirimidinotona-**G** por reação com tiourea a 100°C durante 20 minutos sob irradiação MW. A di-hidropirimidinotona-**G** foi assim obtida após recristalização em etanol quente com 59% de rendimento. A caracterização deste composto é concordante com a obtida anteriormente no Grupo de Química Orgânica. De seguida na Figura 22 é mostrado um espectro ¹H da DHPM-G.

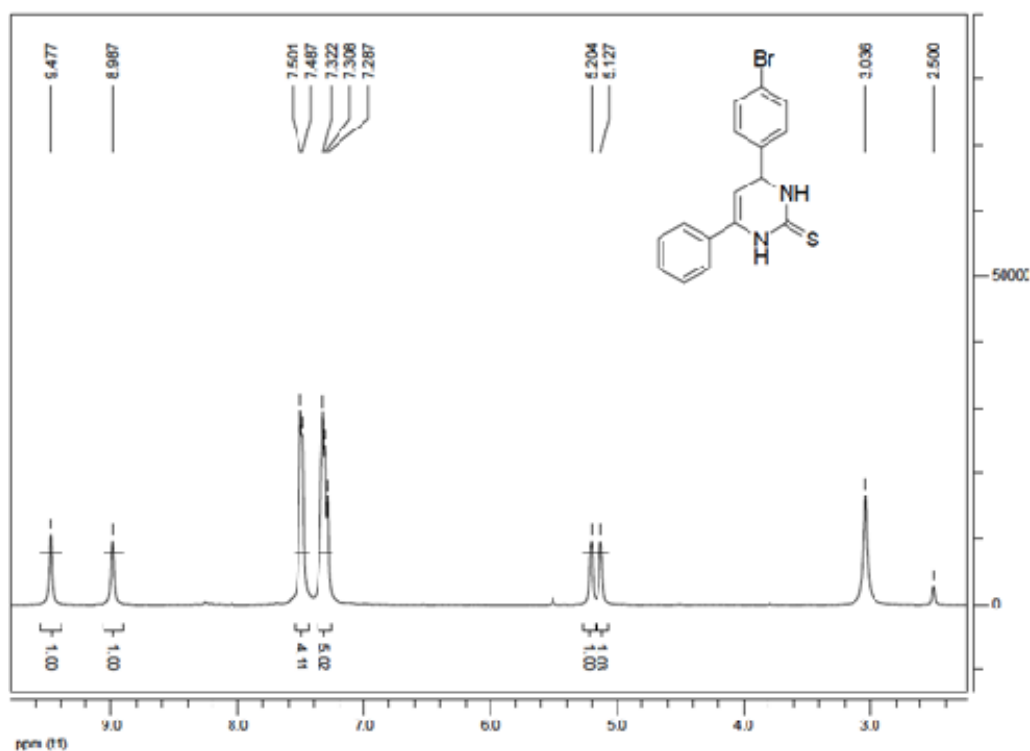


Figura 22: Espectro ^1H da di-droprimidinotiona-**G**.

Analisando o espectro ^1H da Figura 22, da di-hidropirimidinotiona-**G**, observa-se um pico com um desvio de 9,48 ppm correspondente a um hidrogénio que é relativo a um hidrogénio de um NH, com um desvio de 8,99 ppm observa-se o pico do outro hidrogénio NH. Na parte mais à direita pode-se observar dois picos. Um com um desvio de 5,20 ppm relativo a um hidrogénio da tiona que corresponde ao hidrogénio do carbono adjacente ao carbono com ligação ao bromofenilo. Com um desvio de 5,13 ppm é observado um pico de um hidrogénio relativo ao hidrogénio do carbono do anel tiona que liga ao bromofenilo. Com desvio de 7,38 ppm aparece um multiplete relativo aos 9 hidrogénios dos anéis aromáticos da estrutura da di-hidropirimidinotiona-**G**.

De seguida na Figura 23 é apresentado o espectro ^{13}C da di-hidropirimidinotiona-**G** que vêm confirmar a estrutura.

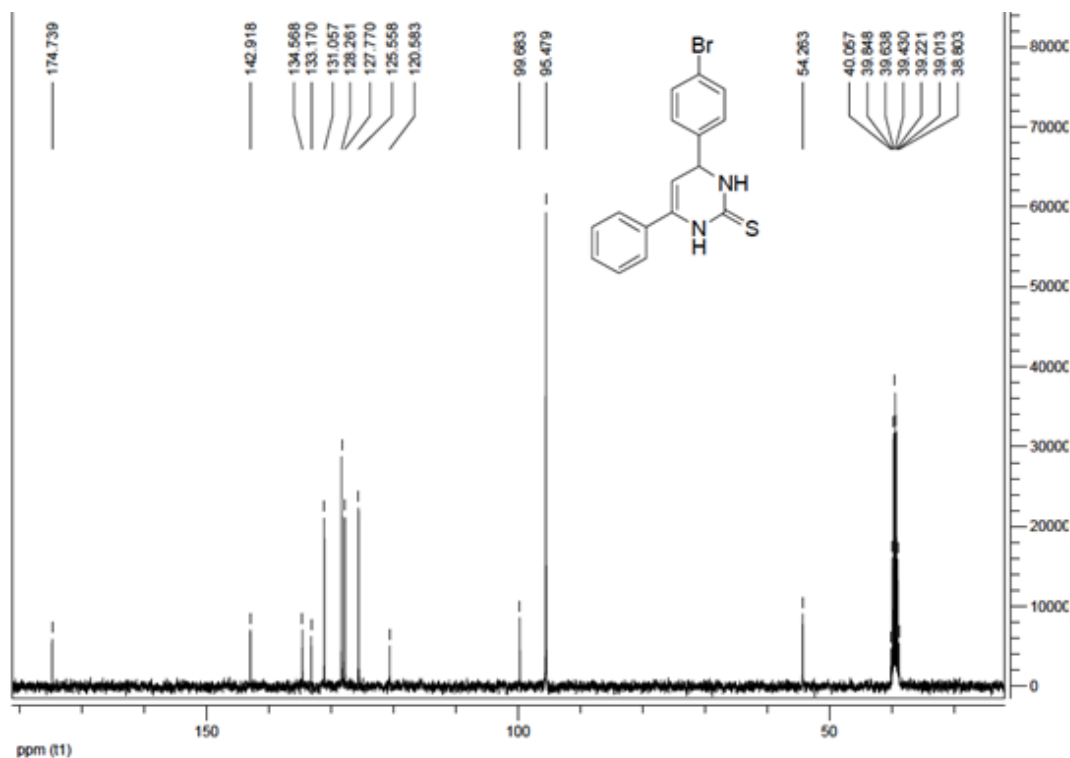


Figura 23: Espetro ^{13}C da di-hidropirimidinotiona-**G**.

Na Figura 23 é mostrado o espectro ^{13}C da di-hidropirimidinotiona-**G**, onde se pode salientar alguns picos referentes a alguns carbonos importantes que confirmam a estrutura e portanto o sucesso da síntese. No maior desvio químico do espectro encontra-se um pico com um desvio e 174,14 ppm referente ao carbono que liga ao enxofre do anel tiona. Outro pico que é de salientar é o pico com um desvio de 142,91 ppm que corresponde ao carbono da tiona que liga ao fenilo. De salientar também o pico 99,68 ppm que corresponde a um carbono adjacente relativamente ao carbono que liga ao bromofenilo. Com um desvio de 95,48 ppm temos o carbono da tiona que se liga ao bromofenilo. Os picos que compreendem o desvio de 134,57 a 120,58 ppm são referentes aos carbonos dos anéis aromáticos.

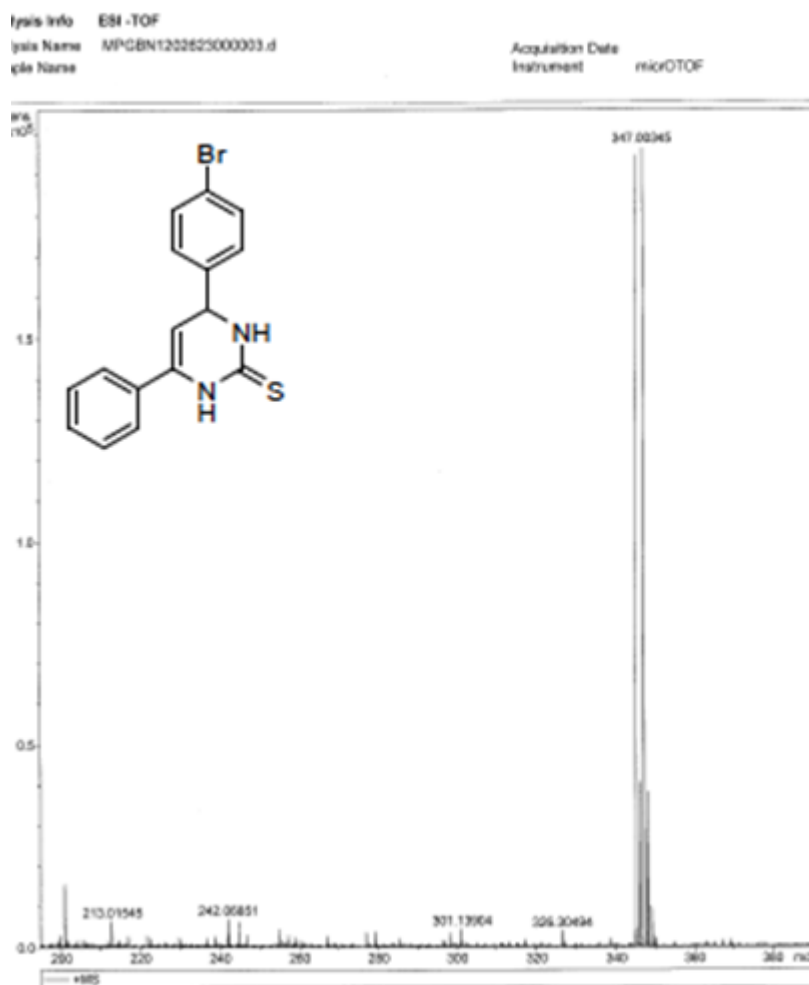


Figura 24: Espectro de GC-MS da di-hidropirimidinotona-**G**.

Na Figura 24 apresenta-se o espectro de ESI/TOF da di-hidropirimidinotona-**G**. No espectro pode-se observar o pico correspondente à massa do composto $m/z = 347$ assim como a presença do átomo de bromo através dos dois picos máscicos de abundância relativa de mais ou menos 100% característica dos dois isótopos naturais do bromo. Ao pico cromatográfico corresponde um espectro de massa que se apresenta na figura 24 com um pico em $m/z = 347$ que corresponde à massa da di-hidropirimidinotona-**G**.

3.4 Reação de Diels-Alder

As chalconas e di-hidropirimidinotinas sintetizadas apresentam uma ligação dupla na sua estrutura e portanto podem ser utilizadas como dienófilos em reações de Diels-Alder. Neste ponto apresentam-se os estudos realizados com estes dienófilos na reação de Diels-Alder.

Foram experimentadas várias condições, várias temperaturas, aquecimento convencional e sobretudo aquecimento por micro-ondas.

Tabela 3: Reação entre a chalcona e o ciclopentadieno aquecimento convencional usando a dietilamina como catalisador.

NºReação	Chalcona (mol)	Ciclopentadieno (ml)	Estequiometria	Temperatura (0C)	Tempo (h)	Resultado (*)
1	$6,97 \times 10^{-4}$	0,06	1:1	50	45	---
2	$6,97 \times 10^{-4}$	0,12	1:2	50	48	-
3	$6,97 \times 10^{-4}$	0,06	1:1	50	72	+
4	$6,97 \times 10^{-4}$	0,06	1:1	50	96	++

(*)- Observação da formação de produtos por TLC.

(+)- Reação ocorreu e é verificado no TLC (representa a intensidade da mancha reacional).

Tabela4: Reação entre a chalcona e o ciclopentadieno sob aquecimento MW.

Nº Reação	Chalcona (mol)	Ciclopentadieno (ml)	Estequiometria	Temperatura (0C)	Tempo (min)	Resultado (*)
1	$6,97 \times 10^{-4}$	0,12	1:2	70	10	---
2	$6,97 \times 10^{-4}$	0,12	1:2	70	5	---
3	$6,97 \times 10^{-4}$	0,12	1:2	70	20	++
4	$6,97 \times 10^{-4}$	0,06	1:1	70	40	++
5	$6,97 \times 10^{-4}$	0,18	1:3	70	40	+
6	$6,97 \times 10^{-4}$	0,18	1:3	70	60	+
7	$6,97 \times 10^{-4}$	0,36	1:6	70	40	+
8	$6,97 \times 10^{-4}$	0,18	1:3	70	40	+
9	$6,97 \times 10^{-4}$	0,36	1:6	70	40	+
10	$6,97 \times 10^{-4}$	0,36	1:6	70	80	+
11	$6,97 \times 10^{-4}$	0,36	1:6	70	60	+
12	$6,97 \times 10^{-4}$	0,36	1:6	100	40	++

*Observação da formação de produtos por TLC

Do isolamento do composto da entrada **3** Tabela **4**, fez-se um RMN que após a análise e contrariamente ao que pareceu indicar a análise por TLC, não foi evidente a formação do

aduto de Diels-Alder. Relativamente à entrada **9** da Tabela 4, isolou-se o produto e realizou-se um RMN após a sua análise verificou-se indícios da formação do aduto de Diels-Alder no entanto não foi suficientemente conclusivo. Do isolamento da entrada **10** Tabela 4, fez-se um RMN não se verificando a presença de produto, apesar da análise TLC indicar a formação. Após o isolamento do produto da entrada **11** fez-se um RMN, analisando não houve a evidência de formação de produto, apesar do TLC indicar a formação.

Também se testou a reação de Diels-Alder entre a di-hidropirimidinotona- **A** e di-hidropirimidinotona- **G** (dienófilos) com o ciclopentadieno (dieno) numa fase posterior sob aquecimento por irradiação MW. Foram testadas várias temperaturas na presença e na ausência de solventes. A estes 2 dienófilos foram efetuados menos ensaios uma vez que se realizaram estes ensaios na fase final da investigação. No entanto em nenhum dos vários ensaios com estes 2 dienófilos se conseguiu obter com sucesso o aduto de Diels-Alder. À semelhança das Chalconas, foram testadas várias condições, e apesar da análise por TLC indicar a formação de algum produto, não se conseguiu comprovar por RMN.

4. Método experimental

4.1 Material, Equipamento e Reagentes

4.1.1 Os espectros de RMN foram registados num espectrómetro de 300 Bruker AMX ou num 400 MHz Bruker Avnce III.

4.1.2 Nas reações em que se efetuou a cromatografia em camada fina, usaram-se placas de sílica 60 F254 em suporte de alumínio da Merck. A maior parte dos compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica, usando gel de sílica 60 (0.040-0.063 mm) da Merck, Macherey-Nagel ou Fluka.

4.1.3 Os espectros de GC foram obtidos num cromatografo Agilent 6890, equipado com uma coluna HP-5 MS (30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m).

4.1.4 Os espectros de massa foram obtidos num espectrómetro de massa Bruker FTMS APEXIII com ionização por electrospray (ESI) ou HP 6890 Plus com ionização por impacto eletrónico (EI).

4.1.5 As reações assistidas por micro-ondas foram efetuadas num reator micro-ondas monomodo CEM Discover S-Class, com monitorização contínua de temperatura, pressão e potência.

4.2 Craking do Diciclopentadieno.

O ciclopentadieno é uma dieno muito usado na reação de Diels-alder. Este foi preparado através do craking (fragmentação em duas moléculas iguais) do diciclopentadieno que é um dímero, ou seja o ciclopentadieno é um monómero.

Num balão de fundo redondo de 250 ml adicionou-se o diciclopentadieno (liquido amarelado e viscoso), e um imã de tamanho adequado. Ajustou-se uma coluna de fracionamento ao balão, com um termómetro ligado a um condensador, ajustado a um balão de fundo redondo de 50 ml num banho de gelo para ajudar á condensação do ciclopentadieno. O

balão com o dicitlopentadieno foi colocado a destilar num banho de aquecimento de parafina, aquecido até aos 170 °C altura em que é atingido o ponto de ebulição. Começou-se a formar gotículas de ciclopentadieno ao longo da coluna de fracionamento que foram subindo ao longo da coluna, condensando depois no condensador a cerca de 40 graus e caindo posteriormente no balão de recolha em banho de gelo. No final do craking o balão com o ciclopentadieno foi fechado e selado muito bem, devidamente etiquetado e colocado no frigorífico, pois este é sensível a temperatura ambiente degradando-se. A restante montagem foi deixada a arrefecer e só ao outro dia se lavou e arrumou o material por causa do odor forte desagradável do ciclopentadieno e do dicitlopentadieno.

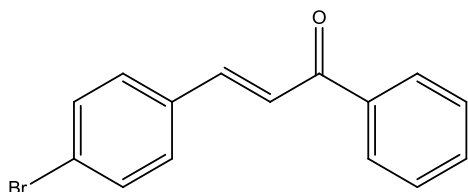
4.2.1 Preparação da Solução de Dietilamina.

Adicionou-se 100 ml de mistura de metanol água 95:5 v/v num balão de fundo redondo com um agitador magnético no seu interior. De seguida adicionou-se 0,1mol de dietilamina, ficando a mistura a agitar durante 10 min.

4.3 Síntese de chalconas via Condensação de Claisen-Schmidt.

Num balão de fundo redondo foi colocado um magnete onde se preparou uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) numa mistura de etanol água (1: 1 V/V 30 ml). Colocou-se esta solução a agitar até dissolver o NaOH à temperatura ambiente, posteriormente adicionou-se o benzaldeído adequado (15mmol) e por último adicionou-se com o auxílio de uma pipeta graduada a acetofenona (15mmol). Esta mistura é deixada a reagir á temperatura ambiente até que se forme um precipitado no fundo do balão. Depois de formado o precipitado filtrou-se a pressão reduzida, lavando-se com água destilada, deixou-se o sólido secar muito bem na bomba de vácuo. Recolheu-se o sólido do funil de placa porosa e recristalizou-se em etanol quente com a ajuda do ultrasons, os novos cristais formados foram filtrados a pressão reduzida e deixados secar.

- **Chalcona 3:** (4-Bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona. Rendimento: 30%, 5,98g (sólido amarelo); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), ppm=8,015 (d, 2H, Ph $J=7,2$ Hz); 7,74 (d 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J=15,6$ Hz); 7,48 (m, 7H Ph, 1H $\text{CH}=\text{CH}$, $J=50$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), ppm= (190,350, 137,957; 133,756; 132,950; 132,187; 129,787; 128,669; 128,488; 124,792; 122,476), EI: (m/z), (t_r , min)= 286 (M^+) 13,964.



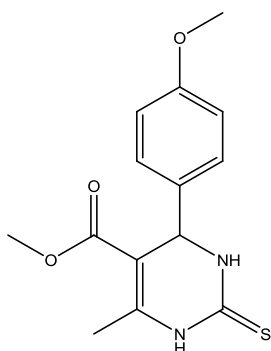
4.4 Reação entre a Chalcona bromada 3 e o Ciclopentadieno.

Num tubo pequeno de micro-ondas com agitador magnético pequeno adicionou-se 200 mg de chalcona 0,697 mmol, posteriormente foi adicionou-se 0,08 ml de dietilamina 3,6 mol e por último foi adicionado 0,36 ml de ciclopentadieno 4,4 mmol. Colocou-se o tubo no reator micro-ondas a uma temperatura de 70 °C durante 40 minutos. Foram realizadas outras reações em diferentes condições, temperatura, tempo, relação estequiométrica, aquecimento convencional e MW na presença e na ausência de solventes.

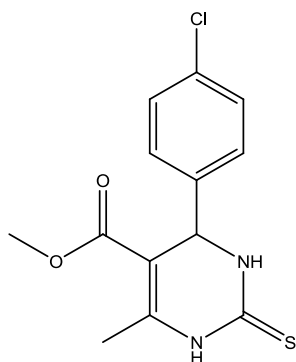
4.5 Reação de Biginelli 3,4-di-hidropirimidinotionas

Para um tubo de micro-ondas grande com agitador magnético dentro, pesou-se 1,540 g de tiourea (20 mmol), de seguida adicionou-se o benzaldeído respetivo (10 mmol), posteriormente o acetoacetato (15 mmol 1,64 ml) e por último para completar esta mistura adicionou-se 2,5 ml de ácido acético glacial (sem moléculas de água). Selou-se o tubo de micro-ondas com capa de teflon e agitou-se um pouco no ultrasons, para misturar bem. Colocou-se o tubo no reator de micro-ondas com uma potência inicial de 100 W. Fez-se reagir sob agitação a 120 °C durante 20 minutos. No final da reação deixou-se o tubo reacional a arrefecer à temperatura ambiente, no final filtrou-se o sólido amarelo a pressão reduzida deixando-se secar. Para finalizar fez-se uma recristalização em etanol frio, adicionando-se uma pequena quantidade de etanol até dissolver o sólido completamente. Deixou-se precipitar o sólido e filtrou-se o sólido branco a pressão reduzida e deixou-se secar.

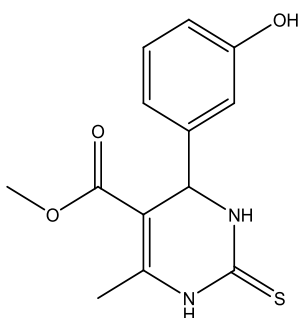
- Di-hidropirimidinotiona-A:** Metil 4-(4-metoxi-fenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tiona-5-carboxilato. Rendimento 51 %, 1,4948 g; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), ppm=2,301 (s, 3H, CH_3 anel tiona); 3,570 (s, 3H, CH_3 do éster); 3,746 (s, 3H, CH_3 do *p*-methoxi); 5,124 (d, 1H, anel tiona, $J=3,2$ Hz); 6,83 (d, 2H, Ph, $J= 8,8$ Hz); 7,14 (d, 2H, Ph, $J=8,4$ Hz); 9,487 (s, 1H, NH tiona); 10,164 (s, 1H, NH tiona); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), ppm= (16,941; 5,483; 53,181; 54,625; 100,487; 113,378; 127,287; 135,402; 158,415; 165,191; 173,795).



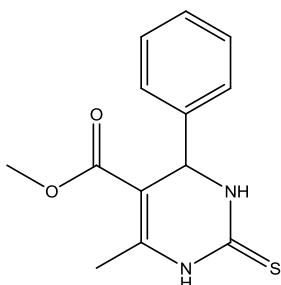
- Di-hidropirimidinotiona-B:** Metil 4-(4-clorofenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tiona-5-carboxilato. Rendimento: 6%, 0,163g; ^1H NMR (400 MHz, $\text{CCl}_4/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ , ppm = 10.206 (1H, bs, NH-1), 9.511 (1H, bs, NH-3), 7.280 (2H, d, $J = 8.4$, Ph), 7.221 (2H, d, $J = 8.4$, Ph), 5.180 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, CH), 3.567 (3H, s, OCH_3), 2.301 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CCl}_4/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ , ppm = 174.175, 165.099, 145.371, 142.017, 132.348, 128.125, 127.963, 99.992, 53.320, 50.589, 17.114; GC-MS (EI): m/z (t_R , min) = 296 (14.57) (M^+).



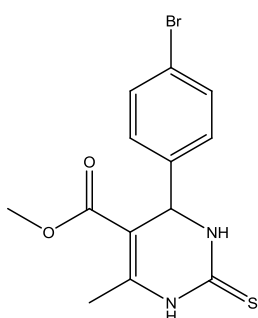
- Di-hidropirimidinotona-C:** Metil-4-(3-hidroxi-fenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tona-5-carboxilato. Rendimento: 14%, 0,375g; ^1H NMR (400 MHz, $\text{CCl}_4/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ , ppm = 10.178 (1H, bs, NH-1), 9.507 (1H, bs, OH), 9.231 (1H, bs, NH-3), 7.074 (1H, t, $J = 8$ Hz, Ph), 6.654-6.615 (3H, m, Ph), 5.099 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, CH), 3.588 (3H, s, OCH_3), 2.298 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CCl}_4/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ , ppm = 173.999, 165.308, 157.275, 144.793, 144.439, 128.972, 116.643, 114.336, 113.085, 100.356, 53.693, 50.620, 17.012; GC-MS (EI): m/z (t_R , min) = 278 (15.23) (M^+).



- Di-hidropirimidinotona-E:** Metil 6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tona-5-carboxilato. Rendimento: 38%, 1,006g; ^1H NMR (400 MHz, $\text{CCl}_4/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ , ppm = 10.173 (1H, bs, NH-1), 9.515 (1H, bs, NH-3), 7.322-7.212 (5H, m, Ph), 5.195 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, CH), 3.583 (3H, s, OCH_3), 2.314 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CCl}_4/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ , ppm = 174.044, 165.062, 144.886, 143.274, 127.914, 126.974, 126.111, 100.243, 53.792, 50.370, 16.941; GC-MS (EI): m/z (t_R , min) = 262 (13.17) (M^+).



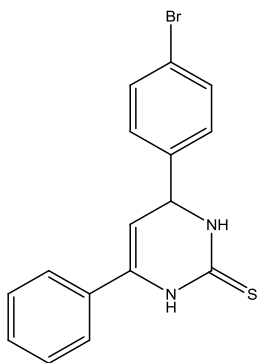
- Di-hidropirimidinotona-F:** Metil-4-(4-bromofenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tiona-5-carboxilato.(DHPM-F) Rendimento 6%: 0,2084g; ^1H NMR (400 MHz, $\text{CCl}_4/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ , ppm = 10.243 (1H, bs, NH-1), 9.543 (1H, bs, NH-3), 7.443 (2H, d, $J = 8.4$, Ph), 7.171 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ph), 5.165 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, CH), 3.578 (3H, s, OCH_3), 2.306 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CCl}_4/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ , ppm=174.075, 164.980, 145.311, 142.391, 130.962, 128.226, 120.566, 99.767, 53.238, 50.508, 16.994; GC-MS (EI): m/z (t_R , min) = 340 (15.55) (M^+).



4.6 Síntese de 4,6-diaril-3,4-di-hidropirimidinotonas.

Num tubo de micro-ondas provido de agitador colocou-se 5 mmol de chalcona **3** (sintetizada como no ponto 3) (1,4337 g), de seguida adicionou-se 7,5 mmol de tioureia (0,578 g), posteriormente adicionou-se 5 mmol de NaOH (0,2001 g) em 3 ml de etanol. Fez-se reagir no reator micro-ondas a 100 °C durante 20 minutos sob agitação. No final da reação deixou-se arrefecer à temperatura ambiente, depois deleitou-se sobre em gelo picado notando-se logo a formação de um precipitado amarelo pálido. Filtrou-se a pressão reduzida e deixou-se secar na bomba de vácuo. No final recristalizou-se em etanol.

- **Di-hidropirimidinotona-G:** 1-(4-Bromofenil)-6-fenil-3,4-dihidropirimidino-2(1H)-tona. Rendimento 59%, 1,025 g; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), ppm=9,477 (s, 1H, NH); 8,987(s, 1H, NH); 7,381(m, 9H, 2Ph, $J=85,6$ Hz); 5,204 (s, 1H, CH); 5,127(s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), ppm= (174,739; 142,918; 134,568; 133,170; 131,057; 128,261; 127,770; 125,558; 120,583; 99,683; 95,479). ESI: $m/z = 345.00484$ (M^+).



5. Conclusões

Neste trabalho, o objetivo de síntese de intermediários com a finalidade de serem utilizados na Reação de Diels-Alder foi alcançado.

Foram sintetizadas 3 chalconas diferentes para serem usadas como dienófilos na Reação de Diels-Alder.

Através da chalcona **3** conseguiu-se sintetizar com sucesso uma 4,6-diaril-3,4-dihidropirimidinotona, sob irradiação MW com um rendimento satisfatório.

Também foram sintetizadas e caracterizadas com sucesso 6 diferentes dihidropirimidinotonas.

Depois de se ter preparado com sucesso estes dienófilos, testou-se a reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno em diferentes condições reacionais. Não se conseguiu comprovar a formação do aduto de Diels-Alder em nenhum dos vários ensaios com os vários dienófilos. Contudo, em algumas reações o TLC apontou para a sua formação, sem no entanto, se ter conseguido comprovar na análise por RMN. Apesar de não ter havido evidência da formação do aduto de Diels-Alder, conseguiu-se concluir que o aquecimento irradiado por MW, em ciclos de 40 minutos a 70 °C é o que produz melhores resultados, tanto com Chalconas como com as di-hidropirimidinotonas, na ausência de solventes.

6. Bibliografia

- [1] - GEOFFREY, A. Cordell - **Changing Strategies in natural Products Chemistry.** *Phytochemistry.* 40, 6 (1995) 1585-1612.
- [2] - Gordon, M. Cragg, David, J. Newman - **Natural Products: A Continuing Source of Novel Drug Leads.** *Biochimica et Biophysica Acta.* 1830 (2013) 3670-3695.
- [3] - IMMING, Peter- **Medicinal Chemistry: Definitions and Objectives, Drug Activity Phases, Drug Classification Systems.** In. WERMUTH, G. Camille. *The Practice Medicinal Chemistry.* Academic Press, 2008. ISBN 10-0123741947; ISBN-9780123741943. P. 74-83.
- [4] - CALIXTO, B. João; SIQUEIRA, M. Jarbas- **The Drug Development in Brazil: Challenges.** *Gazeta Médica da Bahia* 78 (2008) 98-106.
- [5] - DE SOUSA. O.M.A, Rodrigo; MIRANDA. S.M, Leandro - **Irradiação de Micro-ondas Aplicada à Síntese Orgânica: Uma história de Sucesso no Brasil.** *Química Nova* 34. (2011) 497-506.
- [5a] - GEDYE, Richard [et al.] - **The use of microwave ovens for rapid organic synthesis.** *Tetrahedron. Letters.* 27(1986) 279-282.
- [5b] - GIGUERE, Raymond. J; BRAY, Terry. L; DUCAN, Scott. M- **Application of commercial microwave ovens to organic synthesis.** *Tetrahedron. Letters.* 27. (1986) 4945-4948.
- [6] - LARHED, Mats; HALLBERG, Anders- **Microwave-assisted high-speed chemistry: a new technique in drug discovery.** *DDT.* 6 (2001) 406-416.
- [7] - KAPPE, C. Oliver- **Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis.** *Angew. Chem.* 43 (2004) 6250-6284.
- [8] -ARRUDA A.Z, Marco; SANTELLI. E. Ricardo.- **Mecanização no preparo de amostras por micro-ondas: O estado da arte.** *Química Nova.* 6 (1997) 638-643.
- [9] - REDDY, P. Muralidahr [et al.] - **Evaluating the potential nonthermal microwave effects of microwave-assisted proteolytic reactions.** *Journal of Proteomics.* 80 (2013) 160-170.

- [10] - PRADO, G. S, Alexandre- **Química Verde, os desafios da química do novo milênio.** Química Nova. 26. (2003) 738-744.
- [11] - Sá, M.M [et al.] - **Reator de Micro-ondas do DQ/UFSC: Quatro Anos Acelerando Reações, Descobertas e Oportunidades.** Revista Virtual de Química. Vo 2. (2010) 165-177.
- [12] - SANSEVERINO, M. António. - **Micro-ondas em síntese orgânica.** Química Nova. 25, 4, (2002) 660-667.
- [13] - BREITWIESERA, Doris [et al.] -**In situ preparation of silver nanocomposites on cellulosic fibers – Microwave vs. conventional heating.** Carbohydrate Polymers. 94 (2013) 677- 686.
- [14] - MAVANDALI, Farah; PILOTTI, Ake- **The impact of microwave-assisted organic synthesis in drug discovery.** DDT. 11 (2006) 165-174.
- [15] - PREKODRAVAC, Bojana; DAMM, Markus; KAPPE, C. Oliver- **Microwave-assisted forced degradation using high-throughput microtiter platforms.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 56 (2011) 867- 873.
- [16] - EDDAIR, Said [et al.] - **A Eficiente Synthesis of Chalcones Based on the Suzuki Reaction.** Tetrahedron Letters. 44 (2003) 5359-5363.
- [17] - TAVARES, Luciana de Carvalho [et al.] - **Quinolinyll and quinolinyll N-oxide chalcones: Synthesis, antifungal and cytotoxic activities.** European Journal of Medicinal Chemistry. 46 (2011) 4448-4456.
- [18] - SHENVI, Suvarna [et al.] - **Synthesis, anticancer and antioxidant activities of 2,4,5-trimethoxy chalcones and analogues from asaronaldehyde: Structure-activity relationship.** European Journal of Medicinal Chemistry. 62 (2013) 435-442.
- [19] - DOROTA, G. Piotrowska [et al.] - **Design, synthesis and cytotoxicity of a new series of isoxazolidines derived from substituted chalcones.** European Journal Medicinal Chemistry 46 (2011) 1382-1389.
- [20] - XUE, Yunsheng [et al.] - **Electronic structures and spectra of quinoline chalcones: DFT and TDDFT-PCM investigation.** Computational and Theoretical Chemistry. 965 (2011) 146-153.

- [21] - DONG, Fang [et al.] - **Synthesis of chalcones via Claisen–Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids.** *Catalysis Communications*. 9 (2008) 1924-1927.
- [22] -KUMAR, Dhruva; SURESH; SANDHU, S. Jagir- **An efficient green protocol for the synthesis of chalcones by a ClaisenSchmidt reaction using bismuth(III) chloride as a catalyst under solvent-free condition.** *Green Chemistry Letters and Reviews* Vol. 3. (2010) 283-286.
- [23] -BANDGAR, B.P [et al.] - **Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 18 (2010) 1364-1370.
- [24] -DEVIA, A.C. [et al.] - **Conformational equilibrium and intramolecular hydrogen bond of 4' X and 4X substituted 2'(OH) chalcones.** *Journal of Molecular Structure (Theochem)*. 493 (1999) 187-197.
- [25] -BATOVSKA, D [et al.] - **Study on the substituents' effects of a series of synthetic chalcones against the yeast Candida albicans.** *European Journal of Medicinal Chemistry*. 42 (2007) 87-92.
- [26] - ZHANG, Hui [et al.] - **Design, synthesis and biological evaluation of novel chalcone derivatives as antitubulin agentes.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 20 (2012) 3212-3218.
- [27] - PATIL, Chetana B.; MAHJAH, S. K.; A. KATTI, Suvarna. **Chalcone: A versatile Molecule.** *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 1 (2009) 11-22.
- [28] - SINGH, Shaifali [et al.] - **Review on a Versatile Molecule: Chalcone.** *Asian J Pharm Biol Res* 1 (2011) 412-418.
- [29] - RAHULAN, K. Mani [et al.] - **Synthesis and nonlinear optical absorption of novel chalcone derivative compounds.** *Optics & Laser Technology*. 56 (2014) 142-145.
- [30] - KIM, Dae. Wook [et al.] - **Quantitative analysis of phenolic metabolites from different parts of *Angelica keiskei* by HPLC– ESI MS/MS and their xanthine oxidase inhibition.** *Food Chemistry*. 153 (2014) 20-27.

- [31] - J.-T. Li [et al.] - **Improved synthesis of chalcones under ultrasound irradiation.** Ultrasonics Sonochemistry 9 (2002) 237-239.
- [32] - BAHEKAR, S. Sushikulmar; SHINDE, B. Devanand- **Synthesis and anti-inflammatory activity of some [4,6- (4-substituted aryl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin- 5-yl]-acetic acid derivatives.** Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004) 1733-1736.
- [33] - MANSOOR, S. Sheik; SHAFI, S. Syed; AHMED, S. Zaheer- **An efficient one-pot multicomponent synthesis of 3,4- dihydropyrimidine-2-(1H)-ones/thiones/imines via a Lewis base catalyzed Biginelli-type reaction under solvent-free conditions.** Arabian Journal of Chemistry. (2011) 1-6.
- [34] - GHORBANI-CHOGHAMARI, Arash; ZAMANI, Parisa- **Three component reactions: An efficient and green synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones and thiones using silica gel-supported L-pyrrolidine-2-carboxylic acid-4-hydrogen sulfate.** Chinese Chemical Letters. 24 (2013) 804-808.
- [35] - KAPPE, C. Oliver- **Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type -a literature survey.** Eur. J. Med. Chem. 35 (2000) 1043-1052.
- [36] - GODOI, N. Marla [et al.] - **SÍNTESE DO MONASTROL E NOVOS COMPOSTOS DE BIGINELLI PROMOVIDA POR In(OTf)₃.** Quim. Nova. 28. (2005) 1010-1013.
- [37] -DANDIA, Anshu; SAHA, Mitali; TANEJA, Harshita- **Synthesis of fluorinated ethyl 4-aryl-6-methyl- 1,2,3,4- tetrahydropyrimidin-2-one/thione-5carboxylates under microwave Irradiation.** Journal of Fluorine Chemistry. 90 (1998) 17-21.
- [38] - LIANG, Bing [et al.] - **New three-component cyclocondensation reaction: microwaveassisted one-pot synthesis of 5-unsubstituted-3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions.** Tetrahedron. 63 (2007) 1981-1986.
- [39] - POLSHETTIWAR, Vivek; VARMA, S. Rajender - **Biginelli reaction in aqueous medium: a greener and sustainable approach to substituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones.** Tetrahedron Lett. 48 (2007) 7343-7346.

- [40] - PASUNOOTI, K. Kalyan [et al.] - **A microwave-assisted, copper-catalyzed three-component synthesis of dihydropyrimidinones under mild conditions.** Tetrahedron Lett. 52 (2011) 80-84.
- [41] - BIGDELI, A. Mohammad [et al.] - **Trichloroisocyanuric acid, a new and efficient catalyst for the synthesis of dihydropyrimidinones.** Catalysis. Commun. 8 (2007) 1641-1644.
- [42] - GANGWAR, Nidhi; KASANA, K. Virendra- **3,4-Dihydropyrimidin-2(IH)-one derivatives: Organocatalysed microwave assisted synthesis and evaluation of their antioxidante activity.** Med. Chem. Res. 21 (2012) 4506-4511.
- [43] - Y-M Ren, C Cai- **Three-components condensation catalyzed by molecular iodine for the synthesis of 2,4,6-triarylpyridines and 5-unsubstituted-3, 4-dihydropyrimidin-2(IH)-ones under solvent-free conditions.** Monatsh. Chem. 140 (2009) 49-52.
- [44] - KIDWAI, M; MOHAN, R; SAXENA, S- **Solidsupported Hantzsch—Biginelli reaction for syntheses of pyrimidine derivatives.** Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 52 (2003) 2457-2460.
- [45] - SABITHA, Gowravaram [et al.] - **Iodotrimethylsilane-Accelerated One-Pot Synthesis of 5-Unsubstituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(IH)-ones: A Novel Procedure for the Biginelli-Like Cyclocondensation Reaction at Room Temperature.** HELVETICA CHIMICA ACTA. 88 (2005) 2996- 2999.
- [46] - DE SOUZA, O.M.A. Rodrigo [et al]. **The Three-Component Biginelli Reaction: A Combined Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation.** Chem. Eur. J. 15 (2009) 9799-9804.
- [47] - FANG, Zhanxiong; LAM, Yulin- **A rapid and convenient synthesis of 5-unsubstituted 3,4-dihydropyrimidin-2-ones and thiones.** Tetrahedron 67 (2011) 1294-1297.
- [48] - AZIZIAN, Javad [et al.] - **Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Bis (dihydropyrimidinone) benzenes and Evaluation of their Cytotoxic Activity.** Chem. Biol. Drug Des. 75 (2010) 375-380.

- [49] - SHEN, Zhi-Liang; XU-Xiao-Ping; Ji, Shun-Jun- **Brønsted Base-Catalyzed One-Pot Three-Component Biginelli-Type. Reaction: An Efficient Synthesis of 4,5,6-Triaryl-3,4-dihydropyrimidin- 2 (1H)-one and Mechanistic Study.** J. Org. Chem. 75 (2010) 1162-1167.
- [50] - MEMARIAN, R. Hamid; SABZYAN, Hassan; FARHADI, Asadollah- **DFT study of the molecular structure of 3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones.** Monatsh Chem. 141 (2010)
- [51] - SHANMUGAM, P; PERUMAL, P. T- **Regioselective dehydrogenation of 3,4-dihydropyrimidin- 2 (1H)-ones mediated by ceric ammonium nitrate.** Tetrahedron 62 (2006) 9726-9734.
- [52]- RAJANARENDAR, E. [et al.] - **Synthesis, antimicrobial, and mosquito larvicidal activity of 1-aryl-4-methyl-3,6-bis-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-thioxo-2,3,6,10b-tetrahydro-1H-pyrimido[5,4-c]quinolin-5-ones.** Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2010) 6052-6055.
- [53] - GHOLAP, R. Atul [et al.] - **Efficient synthesis of antifungal pyrimidines via palladium catalyzed Suzuki/ Sonogashira cross-coupling reaction from Biginelli 3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones.** Tetrahedron 64 (2008) 10214-10223.
- [54] - EL- NASSAN, Hala. Bakr- **Advances in the discovery of kinesin spindle protein (Eg5) inhibitors as antitumor agents.** European Journal of Medicinal Chemistry. 62 (2013) 614-631.
- [55] - SWEET, Frederick; FISSEKIS, D. John- **On the Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidones and the Mechanism of the Biginelli Reaction.** Journal of the American Chemical Society. 95 (1973) 8741-8746.
- [56] - KAPPE, Oliver. C- **A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate.** J. Org. Chem. 62 (1997) 7201-7204.
- [57] - BOSE, S. D.; FATIMA, Liyakat; MEREYALA, B. Hari-**Green Chemistry Approaches to the Synthesis of 5-Alkoxy carbonyl-4-aryl-3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones by a Three-Component Coupling of One-Pot Condensation Reaction: Comparison of Ethanol, Water, and Solvent-free Conditions.** J. Org. Chem. 68 (2003) 587-590.

- [58] - YUN, Ma [et al.] - **Lanthanide Triflate Catalyzed Biginelli Reaction. One-Pot Synthesis of dihydropyrimidinones under Solvent-Free Conditions.** J. Org. Chem. 65 (2000) 3864-3868.
- [59] - PARASKAR, A. S.; DEWKAR, G. K. ; SUDALAI, A- **Cu(OTf)₂: a reusable catalyst for high-yield synthesis of 3,4- dihydropyrimidin-2(IH)-ones.** Tetrahedron Letters. 44 (2003) 3305-3308.
- [60] - TU, Shujang [et al.] - **One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(IH)-ones using boric acid as catalyst.** Tetrahedron Letters. 44 (2003) 6153-6155.
- [61] - PENG, Jiajian; DENG, Youquan- **Ionic liquids catalyzed Biginelli reaction under solvent-free conditions.** Tetrahedron Letters. 42 (2001) 5917-5919.
- [62] - TIMÓTEO, M.G- **Reações eletrocíclicas e a formação de pequenos anéis.** In: TIMÓTEO, M.G. Princípios da Síntese Orgânica. (2011) 249-257.
- [63] - NEMATOLLAHI, Davood [et al.] - Oxidative Diels– Alder reaction of 2,5-dihydroxybenzoic acid with 1,3-cyclopentadiene.
- [64] - NICOLAOU, K.C. [et al.] - **The Diels ± Alder Reaction in Total Synthesis.** Angew. Chem. Int. Ed. 41(2002) 1668 -1698.
- [65] - WARREN, Stuart; WYATT, Paul- **Two- Group C-C Disconnections I: Diels-Alder Reactions.** In. WARREN, Stuart; WYATT, Paul. Organic Synthesis The Disconnection Approach. Great Britain. A John Wiley and Sons, Ltd, Publication, 2008, ISBN-978— 470-71237-5 (H/B); 978— 470-71236-8 (P/B). P.121-125.
- [66] - BROCKSOM, J. Timothy [et al] - **A Reacção de Diels-Alder do Século Vinte Um.** Quim. Nova.33 (2010) 2211-2218.
- [67] -SANTOS, P. Pedro- **Reações Radicalares Em Insaturações Carbono-Carbono- Reações Pericíclicas.** In. SANTOS, P. Pedro. Química Orgânica.Lisboa: IST Press, 2011. P. 468-479.
- [68] - WOODWARD, R.B [et al.] - **The Total Synthesis of Steroids.** Journal of the American Chemical Society.Vo. 74, No 17. (1952) 4223-4250.
- [69] -M. Victoria Gómez, [et al.] - **Microwave-assisted reactions of nitro heterocycles with dienes. Diels-Alder tandem hétero Diels-Alder / [3, 3] sigmatropic shift.** Tetrahedron. 65 (2009) 5328-5336.

[70] -TROST, M. Barry; CRAWLEY, L. Matthew- **4-Arylobutenolides As “Chiral Aldehyde” Equivalents: Na Efficient Enantioselective Synthesis of (+) - Brefeldin A.** Journal of the American Chemical Society. 124 (2002) 9328-9329.

[71] - Nascimento, Bruno. F. O- **5. Biginelli 3,4-Dihydropyrimidines.** In. Nascimento, Bruno. F. O. **Synthetic Studies of Nitrogen-Containing Heterocycles under Microwave Irradiation.** Tese de Doutorado, publicado pela Universidade de Coimbra. (2013). Pag 156.