

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
DEPARTAMENTO DE FARMACOCICIÊNCIAS

Camila Silva de Souza

ESTUDO EXPERIMENTAL E *IN SILICO* DA SÍNTESE DE DI-HIDROPIRIMIDINONAS
DE BIGINELLI EM MEIOS REACIONAIS ALTERNATIVOS COM TWEEN® 20

Porto Alegre, Rio Grande do Sul
2025

Camila Silva de Souza

ESTUDO EXPERIMENTAL E *IN SILICO* DA SÍNTESE DE DI-HIDROPIRIMIDINONAS
DE BIGINELLI EM MEIOS REACIONAIS ALTERNATIVOS COM TWEEN[®] 20

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado ao curso de Química Medicinal da
Universidade Federal de Ciências da Saúde de
Porto Alegre, como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em Química
Medicinal.

Orientadora: Profa. Dra. Simone Schneider
Amaral

Coorientador: Prof. Dr. Tiago Espinosa de
Oliveira

Porto Alegre, Rio Grande do Sul
2025

Catálogo na Publicação

Souza, Camila Silva de

Estudo experimental e in silico da Síntese de di-hidropirimidinonas de Biginelli em meio reacionais alternativos com Tween 20 / Camila Silva de Souza. -- 2025.

61 f. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Monografia (trabalho de conclusão de curso) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Curso de Química Medicinal, 2025.

Orientador(a): Profa. Dra. Simone Schneider Amaral ;
coorientador(a): Prof. Dr. Tiago Espinosa de Oliveira.

1. Síntese Química. 2. Compostos Heterocíclicos. 3. Catálise. 4. Micelas. 5. Sustentabilidade Ambiental. I. Título.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família, à minha mãe Vera Lúcia, ao meu pai Aurélio Carlos, e aos meus irmãos João Carlos e Cassiano. Sou imensamente grata pelo apoio incondicional que me possibilitou chegar até aqui e, principalmente, por sempre incentivarem aos estudos e à minha autonomia. Expresso também minha gratidão ao meu companheiro Gabriel, que esteve comigo desde o dia da matrícula, em 2020, até aqui. Sou profundamente grata pelas conversas motivadoras, pelos debates elucidantes e pelo apoio diário. Obrigada por ser uma companhia leve por todos esses anos e por estar realmente presente.

Quero agradecer à minha orientadora Professora Simone, por ter me dado a oportunidade de iniciar este trabalho em 2022. Reconheço com carinho a paciência, a confiança mútua e os ensinamentos ao longo desses anos, bem como a presença acolhedora e motivadora em todo o processo. Também reconheço o apoio do Professor Tiago pela coorientação, pela convivência sempre descontraída em aula e nos laboratórios, pela sinceridade e pela amizade construída ao longo do caminho. Estendo minha gratidão ao Professor Bacheга, cuja confiança constante no meu potencial foi essencial para que eu seguisse firme neste processo. À Professora Ana Cunha, agradeço pelas risadas e pelas oportunidades que contribuíram para a minha formação. Registro ainda meu reconhecimento à Professora Tanira pela participação no desdobramento deste trabalho e por suas contribuições tão valiosas. Por fim, deixo meu agradecimento à técnica Laíse, pelo apoio incansável nos intermináveis experimentos e pela disposição em ajudar sempre que precisei. Agradeço também a todos os demais professores que estiveram presentes nestes anos e enriqueceram meus conhecimentos de forma imensurável.

Por fim, agradeço grandemente aos meus amigos, que estiveram ao meu lado durante toda a graduação e tornaram essa caminhada muito mais tranquila. Sou grata aos que contribuíram diretamente para a realização deste trabalho, seja nos experimentos, nas sugestões de escrita, na formatação ou na construção dos gráficos. E igualmente àqueles que, de forma indireta, deixaram o processo mais suave, oferecendo companhia e apoio nos momentos em que precisei.

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese de dihidropirimidinonas (DHPMs) via reação de Biginelli em Tween® 20 puro e em soluções de Tween® 20 e água, visando avaliar a catálise supramolecular e a viabilidade de meios reacionais alternativos. A organização supramolecular das soluções foi investigada por DLS (Dynamic Light Scattering) e por simulações de dinâmica molecular coarse-grained utilizando o campo de forças MARTINI 3. O DLS revelou micelas pequenas e monodispersas na solução a 10% de Tween® 20 (Z-average ≈ 7 nm; PDI $\approx 0,14$) e agregados maiores a 43% ($\approx 2,2$ μ m; PDI $\approx 0,25$). As simulações reproduziram essas estruturas, corroborando os resultados experimentais. A integração entre abordagens experimentais e *in silico* indicou que o controle da micro-heterogeneidade é determinante para melhorar a eficiência e a sustentabilidade do processo. Experimentos de otimização e reutilização do meio permitiram quatro ciclos com rendimento médio acima de 70%. Os produtos foram caracterizados por FTIR e DSC, confirmando a formação do anel pirimidínico, além da pureza e estabilidade térmica dos compostos. O estudo mostrou alinhamento com princípios da Química Verde e indicou que o Tween® 20, puro ou em solução aquosa, é um meio reacional promissor para a reação de Biginelli.

Palavras-chave: Biginelli; Tween® 20; micelas; micro-heterogeneidade; química verde, dinâmica molecular.

ABSTRACT

This work describes the synthesis of dihydropyrimidinones (DHPMs) via the Biginelli reaction in pure Tween® 20 and in Tween® 20–water solutions, aiming to evaluate supramolecular catalysis and the feasibility of alternative reaction media. The supramolecular organization of the solutions was investigated using DLS (Dynamic Light Scattering) and coarse-grained molecular dynamics simulations with the MARTINI 3 force field. DLS revealed small, monodisperse micelles in the 10% Tween® 20 solution (Z-average ≈ 7 nm; PDI ≈ 0.14) and larger aggregates at 43% (≈ 2.2 μm ; PDI ≈ 0.25). The simulations reproduced these structures, corroborating the experimental results. The integration of experimental and *in silico* approaches indicated that controlling microheterogeneity is crucial for improving the efficiency and sustainability of the process. Optimization and reuse experiments allowed four cycles with an average yield above 70%. The products were characterized by FTIR and DSC, confirming pyrimidine ring formation as well as the purity and thermal stability of the compounds. The study demonstrated alignment with Green Chemistry principles and indicated that Tween® 20, either pure or in aqueous solution, is a promising reaction medium for the Biginelli reaction.

Keywords: Biginelli; Tween® 20; micelles; micro-heterogeneity; green chemistry.

SUMÁRIO

Folha de rosto.....	01
Agradecimentos.....	02
Resumo.....	03
Abstract.....	04
1. INTRODUÇÃO	07
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	09
2.1 Impactos ambientais da indústria química.....	09
2.2 Síntese de Biginelli.....	11
2.3 Catálise micelar em meio aquoso.....	15
2.4 Catalisador de ferro (III).....	17
2.5 Panorama metodológico da reação de Biginelli em condições clássicas e <i>in silico</i>	18
3. OBJETIVOS.....	21
3.1 Objetivo geral.....	21
3.2 Objetivos específicos.....	21
PREÂMBULO.....	22
GRAPHICAL ABSTRACT.....	23
ABSTRACT.....	25
INTRODUÇÃO.....	26
PARTE EXPERIMENTAL.....	29
Parte experimental.....	29
Parte experimental <i>in silico</i>	33
Parte experimental de caracterização.....	33
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
Resultados experimentais.....	35
Reutilização do meio reacional.....	43
Aprimoramento do sistema micelar.....	44
Caracterização dos produtos.....	49

CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58

1. INTRODUÇÃO

A síntese de compostos orgânicos com relevância farmacológica e industrial tem sido um dos pilares da química moderna, desempenhando papel crucial no desenvolvimento de novos materiais, fármacos e tecnologias. Contudo, os métodos tradicionais de síntese frequentemente envolvem o uso de solventes orgânicos voláteis (*volatile organic compounds* – VOCs) e catalisadores tóxicos. Os VOCs, por sua vez, além de apresentarem riscos à saúde humana, contribuem significativamente para a degradação ambiental (WILLIAMS et al., 2019; ROCHA, 2025). Em um cenário global marcado pela intensificação da crise climática e pela crescente demanda por práticas sustentáveis, a Química Verde emerge como essencial para a reformulação dos processos químicos, promovendo a redução de resíduos, a substituição de insumos poluentes e a eficiência energética (ANASTAS; EGHBALI, 2010).

Entre as reações clássicas da química orgânica, a reação de Biginelli destaca-se por sua simplicidade operacional e eficiência na síntese de di-hidropirimidinonas (DHPMs), compostos heterocíclicos com uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo propriedades antitumorais, antivirais e anti-inflamatórias. Desde sua descoberta em 1893 por Pietro Biginelli, essa reação multicomponente tem sido amplamente estudada e aplicada na química medicinal, sendo considerada uma ferramenta valiosa para a obtenção de estruturas complexas por uma rota sintética convergente. No entanto, sua condição reacional envolve o uso de solventes orgânicos voláteis e catalisadores ácidos, que apresentam limitações ambientais e operacionais significativas (NAGARAJIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016).

Nesse contexto, a busca por alternativas mais sustentáveis para a reação de Biginelli tem impulsionado o desenvolvimento de metodologias inovadoras, alinhadas aos princípios da Química Verde. Entre essas abordagens, destacam-se o uso de sistemas micelares em meio aquoso, catalisadores metálicos ambientalmente seguros e técnicas assistidas por micro-ondas e ultrassom. A catálise micelar, em particular, têm demonstrado grande potencial na substituição de solventes orgânicos por água, utilizando surfactantes como o Tween[®] 20 para criar micro-ambientes hidrofóbicos que favorecem a reatividade dos materiais de partida (SHEN et al., 2021; KLUMPHU; LIPSHUTZ, 2014). Além disso, o uso de catalisadores de ferro, como o cloreto férrico hexahidratado, oferece uma alternativa segura e eficiente aos ácidos de Arrhenius, reduzindo a pegada ambiental do processo (LU; BAI, 2002).

Paralelamente, estudos *in silico* têm desempenhado um papel fundamental na compreensão dos mecanismos reacionais e na otimização das condições experimentais em síntese orgânica. A modelagem computacional permite explorar a dinâmica molecular dos

reagentes em sistemas micelares, avaliar a estabilidade de intermediários e prever o impacto de modificações estruturais nos produtos finais. Essas abordagens teóricas complementam os avanços experimentais, contribuindo para o desenvolvimento de metodologias mais eficientes e sustentáveis (FIELD, 2022; QUAN; LIU; ZHOU, 2019). Apesar dos avanços científicos, os desafios ambientais da indústria química muitas vezes estão ligados a fatores econômicos. A busca por lucros imediatos pode levar à preferência por processos mais baratos e poluentes. Desta forma, isso reforça a importância de políticas públicas e incentivos regulatórios que favoreçam a sustentabilidade. Um exemplo é o Plano de Ação para Produtos Químicos Sustentáveis da União Europeia, que incentiva o desenvolvimento e a adoção de substâncias e processos menos tóxicos e mais eficientes (EUROPEAN COMMISSION, 2018).

Diante disso, este estudo busca explorar a síntese de di-hidropirimidinonas de Biginelli em misturas micro-heterogêneas à base de água e Tween[®] 20, integrando metodologias experimentais e *in silico*. Ao investigar a viabilidade de sistemas micelares e catalisadores verdes, pretende-se não apenas otimizar a reação de Biginelli, mas também contribuir para a transição da química sintética convencional para práticas mais sustentáveis, alinhadas às exigências contemporâneas de preservação ambiental e saúde pública (SHEN et al., 2021; KLUMPHU; LIPSHUTZ, 2014; LU; BAI, 2002). Assim, este trabalho busca oferecer uma perspectiva integrada que promova avanços científicos e soluções ambientalmente mais responsáveis (ANASTAS; EGHBALI, 2010).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Impactos ambientais da indústria química

A crise climática atual representa um dos principais desafios ambientais globais, caracterizada pelo aumento das concentrações atmosféricas de gases de efeito estufa, tais como dióxido de carbono (CO₂), metano (CH₄) e óxido nitroso (N₂O). Esses gases são predominantemente emitidos pela queima de combustíveis fósseis, desmatamento e atividades industriais intensivas (GOODWILL AMBASSADORS; PATRONS, 2025). Com isso, destaca-se a indústria química como um agente significativo na gênese desses impactos ambientais, tanto pela sua elevada demanda energética quanto pela emissão de substâncias químicas potencialmente nocivas.

A indústria química, fundamental para o desenvolvimento tecnológico e econômico, é responsável pela produção de uma ampla gama de materiais e compostos, incluindo polímeros, fertilizantes, pesticidas, solventes e fármacos. Todavia, suas operações resultam na geração de resíduos sólidos, efluentes líquidos e emissões atmosféricas que contribuem substancialmente para a degradação ambiental. Entre os poluentes emitidos, os VOCs, tais como benzeno, tolueno, xileno, acetona e etanol, destacam-se pela alta volatilidade à temperatura ambiente e pela ampla utilização como solventes em diversos processos industriais (WILLIAMS et al., 2019). Além disso, estes solventes orgânicos voláteis são comumente empregados em sínteses orgânicas clássicas de relevância farmacêutica e industrial, como é o caso da síntese de Biginelli (NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016; CHANDRAVARKAR; ANEEJA; ANILKUMAR, 2023).

A emissão dos VOCs está associada a diversos efeitos adversos, incluindo toxicidade aguda e crônica, potencial carcinogênico e irritações do trato respiratório em seres humanos (ROCHA, 2025). Ambientalmente, contribuem para a formação de ozônio troposférico e *smog* fotoquímico, agravando a qualidade do ar e impactando os ecossistemas. Mesmo compostos considerados menos tóxicos, como o etanol, podem atuar como precursores de poluentes secundários quando liberados em quantidades elevadas. Dados recentes indicam que a poluição química é responsável por cerca de nove milhões de mortes anuais no mundo, evidenciando o impacto severo que a contaminação ambiental exerce sobre a saúde pública (ROCHA, 2025). Este cenário enfatiza a necessidade urgente de implementar políticas e tecnologias que reduzam a produção e o descarte de substâncias químicas perigosas.

Importa ressaltar, ainda, o papel estruturante do sistema capitalista na intensificação da crise ambiental. A lógica econômica vigente, centrada na acumulação ilimitada de capital, maximização do lucro e crescimento econômico contínuo, impulsiona a exploração

exacerbada dos recursos naturais e a produção em massa com pouca consideração pelas externalidades ambientais. No âmbito da indústria química, essa dinâmica se manifesta na priorização de processos produtivos economicamente eficientes, porém ambientalmente prejudiciais, com frequência caracterizados pela utilização de insumos poluentes e pela transferência dos custos ambientais para a sociedade e o meio ambiente (MOORE, 2022).

Neste contexto, surge o conceito de capitaloceno, exposto por Jason W. Moore, que oferece uma crítica ao termo “antropoceno”. Diferentemente da visão que atribui a responsabilidade da crise ecológica à humanidade de forma homogênea, o capitaloceno enfatiza que essa crise é resultado direto das dinâmicas históricas do capitalismo. Moore argumenta que o capitalismo opera por meio da acumulação por apropriação, explorando não apenas o trabalho humano, mas também o trabalho não remunerado da natureza – como o trabalho da fotossíntese, dos solos e dos ciclos hidrológicos – os quais são apropriados sem compensação. Tais práticas estruturam o que ele denomina de “ecologia-mundo do capital”, na qual a natureza é vista como insumo gratuito para a expansão econômica (MOORE, 2017; MOORE, 2018; MOORE, 2022).

Complementarmente, Donna Haraway propõe que o debate sobre o Antropoceno deve ser ampliado por meio da consideração de múltiplos conceitos que evidenciam diferentes camadas da crise ecológica. Ao lado do Capitaloceno, Haraway propõe os termos Plantationoceno (que destaca as dinâmicas de monocultura, escravidão e extração colonial como fundantes do sistema técnico-econômico atual) e Chthuluceno, uma proposta especulativa que convoca a criação de parentescos multiespécie, cooperação e cuidado como formas de regeneração planetária. Para Haraway, a superação da crise não será alcançada apenas com soluções técnicas, mas requer uma mudança ontológica nas relações entre humanos, não humanos e ecossistemas (HARAWAY, 2015).

Sob essa perspectiva crítica, a crise ambiental contemporânea não é apenas uma falha do sistema, mas uma expressão sistêmica de sua lógica operativa. A indústria química exemplifica bem essa dinâmica ao intensificar a apropriação de recursos naturais e ao se beneficiar da desregulamentação ambiental em nome da eficiência econômica. Assim, a superação da crise climática e ambiental requer não apenas ajustes técnicos ou normativos, mas também uma transformação profunda nas bases materiais, simbólicas e relacionais do sistema de produção vigente.

Em resposta a esses desafios, os princípios da Química Verde emergem como um paradigma fundamental para a reformulação do setor químico. Baseados em doze preceitos, esses princípios orientam o desenvolvimento de produtos e processos que minimizam ou

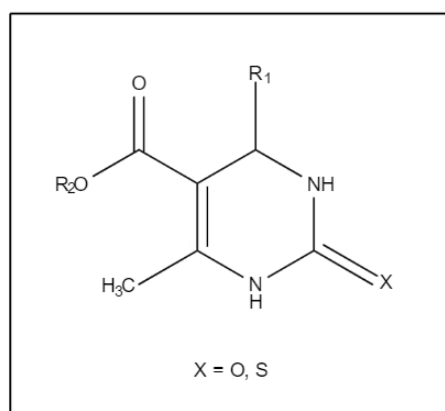
eliminam o uso e a geração de substâncias perigosas, promovendo a prevenção da geração de resíduos, o uso de matérias-primas renováveis, a eficiência energética, a substituição de solventes tóxicos por alternativas mais seguras e a garantia da biodegradabilidade dos produtos finais (ANASTAS; EGHBALI, 2010). Tal abordagem visa incorporar sustentabilidade desde a concepção das sínteses, reduzindo o impacto ambiental e auxiliando na manutenção da saúde pública. A incorporação dos princípios da Química Verde, aliada às transformações estruturais nos sistemas de produção e à reinvenção dos vínculos entre espécies e ecossistemas, é imperativa para minimizar os impactos ambientais das atividades humanas e assegurar um desenvolvimento verdadeiramente sustentável e equitativo.

2.2 Síntese de Biginelli

2.2.1 Histórico

A reação de Biginelli, originalmente reportada por Pietro Biginelli em 1893, é uma reação multicomponente clássica da química orgânica que promove a síntese de DHPMs a partir da condensação de um aldeído aromático, uma β -cetoéster, ureia ou tioureia, sob condições ácidas. Essa reação tornou-se, ao longo das últimas décadas, um modelo paradigmático na construção de heterociclos bioativos com elevada relevância para a química medicinal e farmacêutica, em virtude das diversas atividades biológicas associadas aos produtos obtidos, tais como propriedades antivirais, antitumorais, antibacterianas, anti-hipertensivas e anti-inflamatórias (NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016).

Figura 1: Estrutura das DHPMs.



Fonte: Adaptado de NIKAM et al. (2024).

O crescente interesse científico em torno da reação de Biginelli deve-se tanto à simplicidade operacional quanto à sua alta eficiência em gerar estruturas complexas por meio de rotas sintéticas convergentes, reduzindo o número de etapas e o uso de reagentes intermediários. Trata-se de uma ferramenta valiosa dentro do arsenal sintético da química orgânica medicinal, particularmente na obtenção de compostos com núcleos di-hidropirimidínicos, que figuram como esqueletos centrais em diversos fármacos, como monastrol, um inibidor da cinesina com atividade antitumoral.

2.2.2 Avanços tecnológicos e sustentabilidade

A revisão abrangente realizada por Chandravarkar, Aneja e Anilkumar (2023) documenta os avanços recentes na reação de Biginelli, destacando inovações em termos de catálise, solventes e condições experimentais. O uso de catalisadores sólidos heterogêneos (como zeólitas e argilas ácidas), líquidos iônicos, nanocatalisadores metálicos e ácidos de Lewis reutilizáveis têm permitido maior seletividade, melhor controle estereoquímico e a reutilização de sistemas catalíticos, reduzindo o impacto ambiental.

Ademais, métodos assistidos por micro-ondas, ultrassom e reações sob condições livres de solvente têm sido desenvolvidos e estão alinhados com os princípios da Química Verde. Essas abordagens reduzem significativamente o tempo reacional, os resíduos gerados e o consumo energético, ao passo que mantêm ou até aumentam os rendimentos globais das reações. A substituição de VOCs por alternativas ambientalmente favoráveis, como água ou solventes eutéticos profundos, também representa uma tendência promissora.

2.2.3 Mecanismo reacional

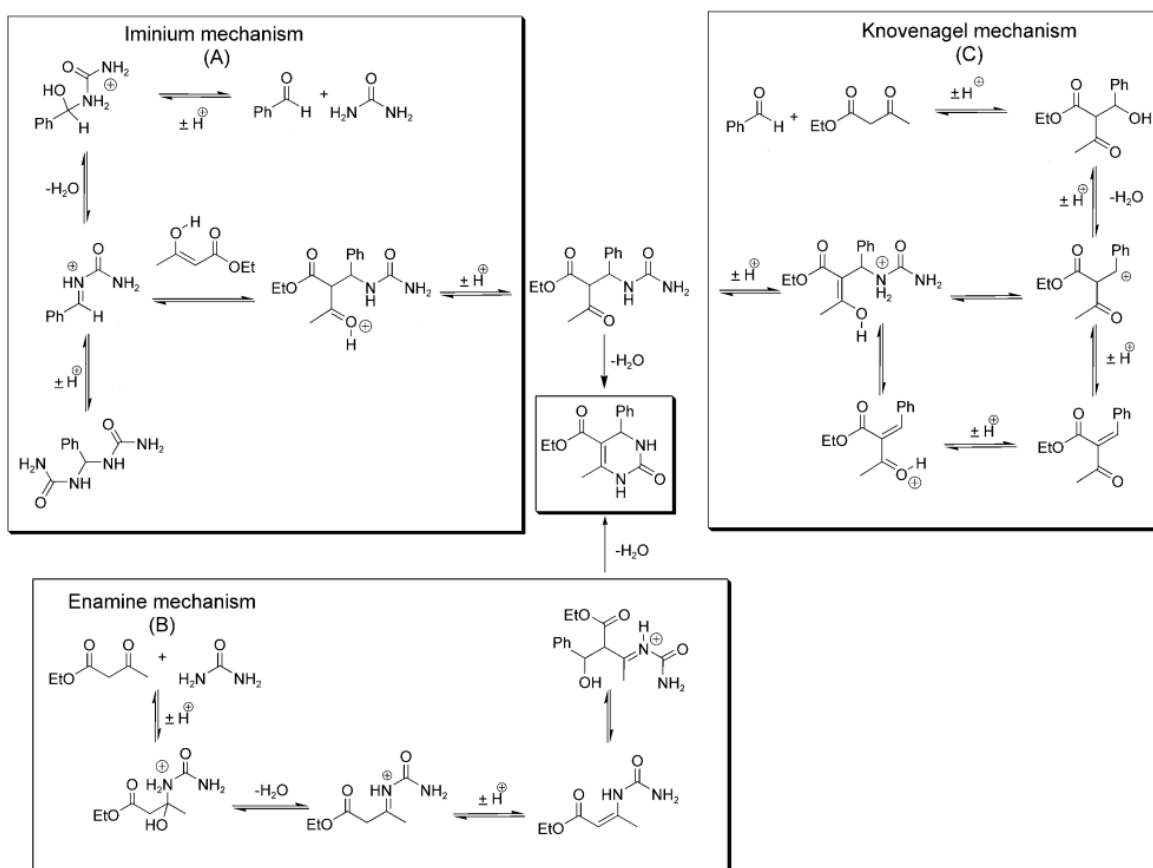
Embora a reação de Biginelli tenha sido explorada empiricamente por décadas, os estudos mecanísticos sistemáticos somente ganharam robustez nas últimas décadas, como detalhado por Souze et al (2009). Três vias mecanísticas principais têm sido propostas, dependendo das condições reacionais e do tipo de catalisador empregado:

- a) Mecanismo imínio (ou via da uréia): inicia-se com a formação de um intermediário imina a partir da condensação do aldeído com a ureia. Esse intermediário sofre subsequente ataque nucleofílico pelo enol da β -cetoéster, levando à formação da DHPM;

- b) Mecanismo enólico (ou via da β -cetoéster, Knoevenagel): o enol da β -cetoéster ataca o aldeído formando uma espécie aldólica, que reage com a uréia para gerar o produto final; ou
- c) Mecanismo via complexação de ácido de Lewis (Enamina): O uso de catalisadores ácidos de Lewis em líquidos iônicos altera significativamente a dinâmica reacional, favorecendo a estabilização de intermediários carbocatiônicos e promovendo rotas alternativas. O estudo empregou técnicas espectroscópicas para isolar e identificar intermediários reativos, oferecendo evidências experimentais importantes sobre a natureza do estado de transição.

No esquema 1, apresentado abaixo é possível observar os três mecanismos supracitados.

Esquema 1: Principais vias mecanísticas das reações de Biginelli.



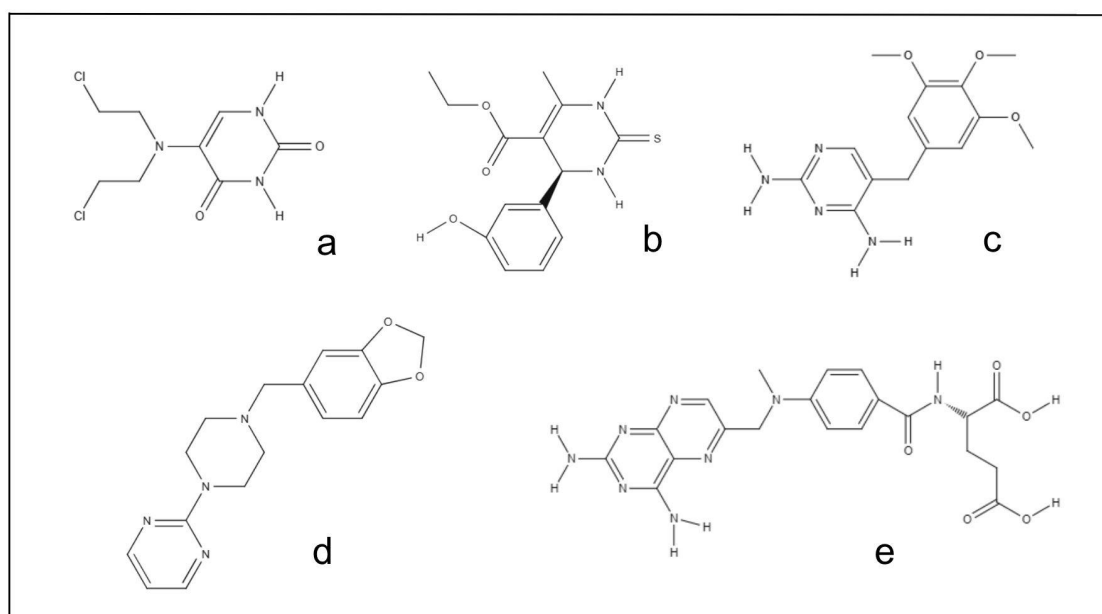
Fonte: SOUZA et al. (2009).

O entendimento detalhado desses mecanismos tem contribuído não apenas para a otimização das condições reacionais, mas também para a introdução de modificações estruturais nos reagentes, visando a diversidade molecular e a especificidade farmacológica dos produtos finais. Ademais, métodos assistidos por micro-ondas, ultrassom e reações sob condições livres de solvente têm sido desenvolvidos e estão alinhados com os princípios da Química Verde. Essas abordagens reduzem significativamente o tempo reacional, os resíduos gerados e o consumo energético, ao passo que mantêm ou até aumentam os rendimentos globais das reações. A substituição de VOCs por alternativas ambientalmente menos agressivas, como água ou solventes eutéticos profundos, também representa uma tendência interessante.

2.2.4 Importância medicinal e propriedades farmacológicas

Os produtos da reação de Biginelli, particularmente as 3,4-di-hidropirimidinas-2(1*H*)-tionas e suas análogas oxigenadas, têm mostrado versatilidade farmacológica em múltiplos estudos pré-clínicos. A funcionalização em diferentes posições do anel heterocíclico permite modular a atividade biológica e a farmacocinética dos compostos, tornando-os candidatos promissores ao desenvolvimento de novos fármacos.

Figura 2: Fármacos exemplares que possuem compostos pirimidínicos em sua estrutura.



Fonte: Adaptado de FAIZAN et al. (2023).

Diversos princípios ativos já aprovados ou em estudo contêm a estrutura das DHPMs, consolidando-as como estruturas privilegiadas na descoberta de novos fármacos. Na Figura 2 abaixo estão descritos alguns exemplos notáveis. Sendo a, b, c, d e e respectivamente: uramustina (anticâncer), o monastrol (anticâncer), a trimetoprima (antibiótico), o piribedil (bloqueador do receptor adrenérgico, usado no tratamento do Parkinson) e o metotrexato (anti-folato e anti-metabólito)(FAIZAN et al., 2023).

Além disso, a reação atuou na última década como plataforma versátil para a síntese de bibliotecas moleculares em estudos de triagem de alto rendimento (high-throughput screening), ampliando significativamente o espectro de ação de potenciais candidatos bioativos (KAPPE, 2003). Desta forma, a reação de Biginelli mantém-se como uma das rotas mais relevantes e versáteis da química heterocíclica aplicada à química medicinal. Sua contínua adaptação às exigências de sustentabilidade ambiental, eficiência sintética e modularidade estrutural demonstra a vitalidade dessa metodologia centenária frente aos desafios contemporâneos da ciência dos compostos bioativos. Ao integrar os avanços em catálise verde, uso racional de solventes e controle mecanístico refinado, essa reação exemplifica como os princípios da Química Verde podem ser aplicados de forma prática à inovação farmacêutica.

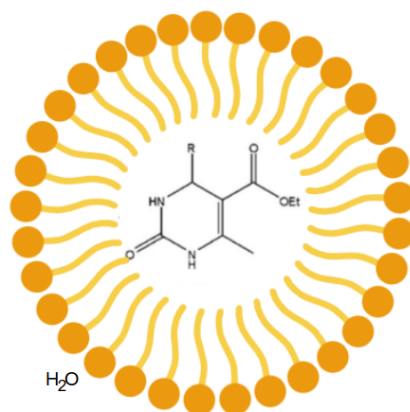
2.3 Catálise micelar em meio aquoso

A substituição de solventes orgânicos tradicionais por alternativas mais sustentáveis representa um dos principais desafios e objetivos da Química Verde contemporânea. A água, apesar de suas reconhecidas vantagens (ser não inflamável, economicamente acessível, abundante e atóxica), apresenta severas limitações como meio de reação em química orgânica. Tais restrições devem-se, sobretudo, à sua polaridade elevada, à baixa solubilidade da maioria dos compostos orgânicos apolares e à dificuldade de compatibilização com muitos catalisadores metálicos (SHEN et al., 2021). Apesar de sua inadequação aparente, o uso de sistemas micelares tem emergido como solução eficaz, permitindo explorar o potencial da água como meio reacional.

Na catálise micelar, surfactantes ou tensoativos que apresentam caráter anfífilos são utilizados para formar micelas em meio aquoso, criando microambientes hidrofóbicos capazes de solubilizar compostos orgânicos insolúveis e facilitar o encontro entre os reagentes. Essas micelas agem como nano- ou microreatores, onde a concentração local dos reagentes é aumentada, promovendo aceleração cinética, seletividade e, em muitos casos, a

alteração de vias mecanísticas em favor de caminhos mais eficientes (SHEN et al., 2021). Na figura 3, pode-se observar, de forma representativa, a formação de um nano-reator, através da utilização de um surfactante em meio aquoso, propiciando a síntese de DHPMs.

Figura 3: Representação da estrutura de uma micela.



Fonte: Elaboração própria.

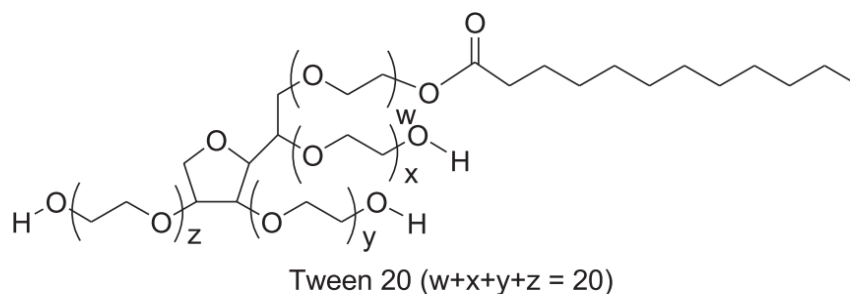
2.3.1 Tween[®] 20

Surfactantes são compostos anfifílicos, possuindo em sua estrutura uma porção hidrofílica (afinidade com água) e outra hidrofóbica (afinidade com substâncias apolares). Essa característica promove sua distribuição preferencial nas interfaces entre fases com diferentes polaridades, resultando em propriedades únicas, tais como detergência, capacidade emulsificante, lubrificante, espumante e molhante, além de um notável poder de solubilização e dispersão de substâncias em meios heterogêneos. Diversos tipos de agregados moleculares, como micelas, emulsões, microemulsões e lipossomas, podem ser formados a partir de surfactantes, tornando-os componentes essenciais em processos de catálise em meio aquoso (SHEN et al., 2021).

Entre os surfactantes utilizados em catálise micelar, destaca-se o Tween[®] 20, também conhecido como polissorbato 20 (Figura 4), um tensoativo não iônico amplamente empregado em biotecnologia e síntese orgânica. Sua estrutura, composta por uma cadeia de poli(óxido de etileno) e um éster de ácido láurico derivado de sorbitano, permite a formação de micelas esféricas estáveis em solução aquosa, com capacidade de solubilizar reagentes orgânicos diversos. Sua baixa toxicidade, estabilidade térmica e compatibilidade com metais

de transição o tornam particularmente atrativo para aplicações em reações catalisadas (KLUMPHU; LIPSHUTZ, 2014).

Figura 4: Estrutura do surfactante Tween® 20.



Fonte: Adaptada de BANERJEE, Mainak et al (2021).

Estudos recentes têm demonstrado o potencial do Tween® 20 e outros surfactantes na promoção de reações orgânicas clássicas quando em meio aquoso. Entre os exemplos mais relevantes, destacam-se:

- a) Reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura, utilizando paládio como catalisador em presença de Tween® 20, com elevados rendimentos e condições brandas (SHEN et al., 2021);
- b) Reações de aldol cruzadas e condensações de Claisen-Schmidt, beneficiadas pela capacidade do Tween® 20 em estabilizar intermediários enolato e emular ambientes orgânicos (DOTTA et al., 2025).

2.4 Catalisador de ferro III

Tradicionalmente, utiliza-se o ácido clorídrico (HCl) como catalisador na reação de Biginelli, para promover a condensação de aldeídos aromáticos, β -cetoésteres e ureia em meio homogêneo, com alta eficiência de conversão. No entanto, o HCl apresenta desvantagens operacionais consideráveis, como elevada volatilidade, corrosividade e riscos toxicológicos, além de exigir cuidados rigorosos de manuseio e descarte (CHANDRAVARKAR; ANEEJA; ANILKUMAR, 2023; ANASTAS; EGHBALI, 2010).

Nesse contexto, compostos metálicos de ferro surgem como alternativas viáveis e ambientalmente amigáveis. O cloreto férrico hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), por exemplo,

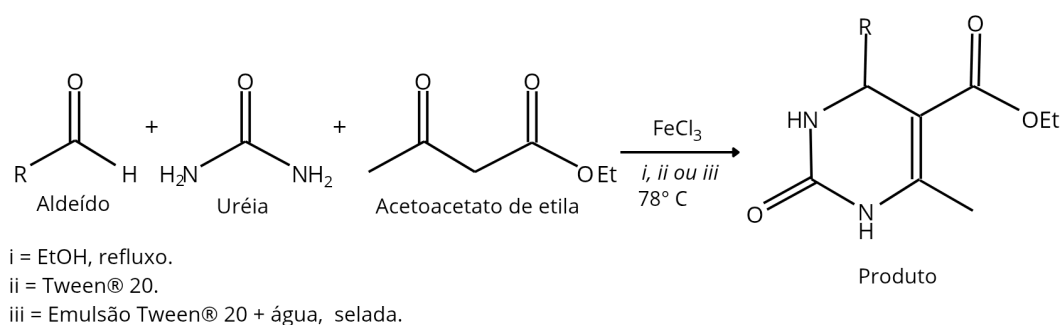
demonstrou eficácia como catalisador na reação de Biginelli, proporcionando altos rendimentos sob condições brandas e sem necessidade de solventes orgânicos (LU; BAI, 2002). A catálise por ferro apresenta vantagens adicionais, como baixa toxicidade, abundância natural e menor custo, o que a torna atrativa para aplicações em escala laboratorial e industrial (BAUER; KNÖLKER, 2015).

Além de favorecer condições de reação mais seguras, o uso de catalisadores de ferro contribui para a redução da pegada ambiental do processo, alinhando-se às demandas contemporâneas por práticas sintéticas mais sustentáveis.

2.5 Panorama metodológico da reação de Biginelli em condições clássicas e verdes

A reação de Biginelli consiste na condensação entre um β -cetoéster (geralmente acetoacetato de etila), um aldeído aromático e ureia, levando à formação de DHPMs. Diversas metodologias foram propostas para a realização dessa transformação, com variações no tipo de solvente, catalisador e condições térmicas. No esquema 2 abaixo, estão descritas as condições reacionais para a realização da síntese de Biginelli em condições clássicas (com a utilização de solvente orgânico volátil-SOV) e através de uma metodologia mais verde, ou seja, com meio reacional de Tween[®] 20 puro e solução de Tween[®] 20 e água.

Esquema 2: Reação demonstrativa da síntese de Biginelli.



Fonte: Elaboração própria.

2.5.1 Metodologia experimental presente na literatura

2.5.1.1 Metodologia experimental clássica

A metodologia tradicional emprega um sistema homogêneo contendo acetoacetato de etila (1,0 equiv.), benzaldeído (1,0 equiv.) e ureia (1,2 equiv.) dissolvidos em etanol como

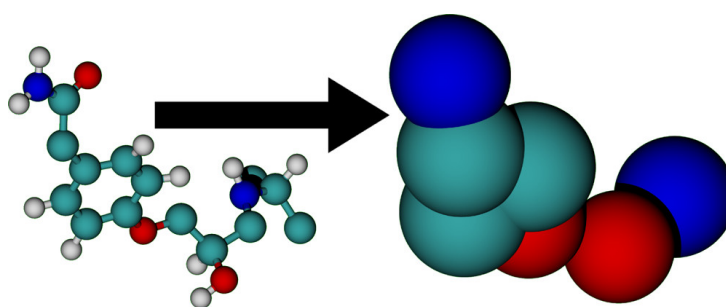
solvente, sob refluxo por 1 a 3 horas, em temperatura de 78 °C. O catalisador pode ser ácido clorídrico, ácido acético ou sais de metais de transição, como $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ou FeCl_3 , em concentrações catalíticas (5–10 mol%). Especificamente, neste trabalho, será utilizado somente ácido clorídrico (para fins de comparação) e FeCl_3 . Após a reação, a mistura é resfriada, e o sólido é precipitado, filtrado e purificado por recristalização em etanol ou etanol/água. Os rendimentos obtidos por essa metodologia variam entre 70% e 90%, a depender das condições reacionais e do catalisador empregado (NAGARAJAIAH; MUKHOPADHYAY; MOORTHY, 2016; RAMOS et al., 2012).

2.5.2 Metodologia *in silico*

2.5.2.1 Dinâmica molecular

A investigação das interações entre os reagentes da reação de Biginelli e o surfactante não iônico (Tween® 20) foi realizada por meio de simulações computacionais de dinâmica molecular utilizando modelagem em escala *coarse-grained*. Essa abordagem, consolidada no estudo de sistemas coloidais e biomoleculares, permite a simplificação da representação atômica, agrupando conjuntos de átomos em partículas maiores (*beads*), o que reduz significativamente o custo computacional e permite a simulação de sistemas em escalas espaciais e temporais mais amplas. Na Figura 5 abaixo é possível observar, de forma genérica, a simplificação da representação atômica em *beads*.

Figura 5: Figura representativa da simplificação atômica em partículas maiores (beads).



Fonte: QUAN; LIU; ZHOU (2019).

Foi empregado o campo de forças MARTINI3, um campo de forças *coarse-grained* muito utilizado em simulações de sistemas supramoleculares e biológicos, com comprovada capacidade de descrever adequadamente interações hidrofóbicas, formação de micelas, dinâmica de agregação e encapsulamento de solutos orgânicos. Essa escolha metodológica é

justificada pelo bom equilíbrio entre precisão estrutural e eficiência computacional, conforme descrito por Quan, Liu e Zhou (2019), especialmente em estudos que envolvem a absorção de moléculas e interações em interfaces complexas.

Por meio das simulações, foi possível analisar a autoagregação do Tween® 20 em meio aquoso e a formação de micelas. Essa informação é crucial para compreender como o microambiente hidrofóbico gerado pelas micelas influencia os mecanismos reacionais e a estabilização de intermediários, contribuindo para a racionalização do papel do surfactante no aumento da eficiência e seletividade da reação. Além disso, os dados obtidos poderão auxiliar estudos futuros no entendimento de propriedades como solubilidade, acessibilidade dos sítios catalíticos e confinamento espacial dos reagentes, aspectos centrais para o aprimoramento de metodologias baseadas em catálise micelar.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

Selecionar e estudar o desempenho de surfactantes na obtenção de nano(micro)reatores supramoleculares em reações de Biginelli.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Selecionar substância tensoativa para a formação de reatores supramoleculares para aplicação em reações de Biginelli;
- b) Comparar o desempenho das reações de heterociclicização em meio emulsionado e em surfactante puro (Tween® 20) com as reações conduzidas em condições clássicas;
- c) Avaliar e estudar a influência dos reatores supramoleculares na regioquímica das reações através de métodos *in silico*;
- d) Desenvolver método de extração em pequena escala e testar a reciclabilidade do sistema emulsionado e do organocatalisador;

PREÂMBULO

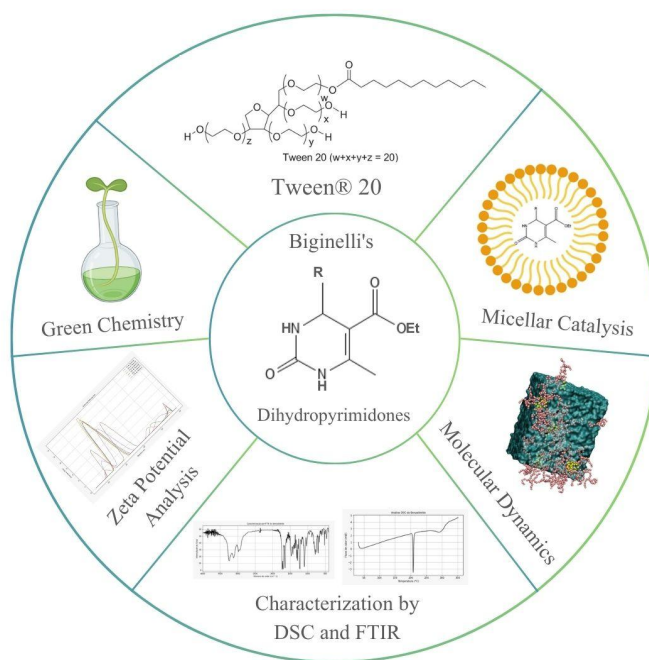
ESTUDO EXPERIMENTAL E *IN SILICO* DA SÍNTESE DE DI-HIDROPIRIMIDINONAS DE BIGINELLI EM MEIOS REACIONAIS ALTERNATIVOS COM TWEEN[®] 20

(A ser submetido à Revista Química Nova)

<https://quimicanova.sbq.org.br/conteudo.asp?page=2>

(Fator de Impacto 0,700)

.GRAPHICAL ABSTRACT



The synthesis of Biginelli dihydropyrimidinones in Tween® 20 micellar media and pure Tween® 20, integrating principles of green chemistry. Use of experimental characterization (DSC and FTIR) and molecular dynamics simulations combined with DLS analyses.

Estudo experimental e *in silico* da síntese de di-hidropirimidinonas de Biginelli em misturas micro-heterogêneas à base de água e Tween® 20

Camila S. de Souza^{a*}, Tiago E. de Oliveira^{a*} e Simone S. Amaral^{a*}

^aDepartamento de Farmacociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, 90050-170 Porto Alegre – RS, Brasil

-----marque uma alternativa, não apague o texto em azul-----
() Manuscrito com material suplementar
(x) Manuscrito sem material suplementar

*e-mail: camila.souza@ufcspa.edu.br

*e-mail: simonea@ufcspa.edu.br

*e-mail: tiago.espinosa@ufcspa.edu.br

EXPERIMENTAL AND IN SILICO STUDY OF BIGINELLI'S DIHYDROPYRIMIDINONE SYNTHESIS IN ALTERNATIVE REACTION MEDIA WITH TWEEN® 20

This work describes the synthesis of dihydropyrimidinones (DHPMs) via the Biginelli reaction in pure Tween® 20 and in Tween® 20–water solutions, aiming to evaluate supramolecular catalysis and the feasibility of alternative reaction media. The supramolecular organization of the solutions was investigated using DLS (Dynamic Light Scattering) and coarse-grained molecular dynamics simulations with the MARTINI 3 force field. DLS revealed small, monodisperse micelles in the 10% Tween® 20 solution (Z -average ≈ 7 nm; PDI ≈ 0.14) and larger aggregates at 43% (≈ 2.2 μ m; PDI ≈ 0.25). The simulations reproduced these structures, corroborating the experimental results. The integration of experimental and in silico approaches indicated that controlling microheterogeneity is crucial for improving the efficiency and sustainability of the process. Optimization and reuse experiments allowed four cycles with an average yield above 70%. The products were characterized by FTIR and DSC, confirming pyrimidine ring formation as well as the purity and thermal stability of the compounds. The study demonstrated alignment with Green Chemistry principles and indicated that Tween® 20, either pure or in aqueous solution, is a promising reaction medium for the Biginelli reaction.

Keywords: Biginelli; Tween® 20; micelles; micro-heterogeneity; green chemistry.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o avanço científico e tecnológico tem sido acompanhado por uma crescente preocupação com os impactos ambientais decorrentes do modelo produtivo convencional. A indústria química, embora essencial ao desenvolvimento socioeconômico, está presente entre os principais setores responsáveis pela emissão de poluentes e geração de resíduos perigosos, contribuindo significativamente para a crise climática global.¹

A busca por processos mais limpos, seguros e eficientes impulsionou o surgimento da química verde, que se fundamenta em princípios voltados à prevenção da poluição, à economia de átomos e à utilização de recursos renováveis.² Nesse contexto, torna-se imperativa a reformulação das rotas sintéticas tradicionais, muitas vezes baseadas em solventes orgânicos tóxicos e catalisadores agressivos. O desenvolvimento de metodologias sustentáveis demanda alternativas que conciliem eficiência química e respeito ao meio ambiente, priorizando o uso de meios reacionais benignos, catálise supramolecular e condições brandas de operação.³ As reações multicomponentes (MCRs), por sua natureza convergente, atendem de forma exemplar a esses princípios, permitindo a obtenção de produtos complexos em uma única etapa, com alto rendimento e mínimo desperdício.⁴ Entre as MCRs, a reação de Biginelli, descoberta em 1893, destaca-se como uma rota versátil para a obtenção de di-hidropirimidinonas (DHPMs), compostos heterocíclicos de reconhecida relevância farmacológica, com atividades antibacterianas, antivirais, anti-inflamatórias e antitumorais.⁵⁻⁶

Entretanto, a execução clássica da reação de Biginelli ainda apresenta desafios ambientais, devido ao uso de solventes orgânicos voláteis, aquecimento e catalisadores ácidos. Assim, o desenvolvimento de rotas verdes e eficientes, especialmente em meio aquoso ou micelar, representa uma alternativa promissora para reduzir impactos ambientais e aumentar a seletividade das reações. Além do emprego de catalisadores férricos. Tradicionalmente, utiliza-se o ácido clorídrico (HCl) como catalisador na reação de Biginelli, para promover a condensação de aldeídos aromáticos, β -cetoésteres e ureia em meio homogêneo, com alta eficiência de conversão. No entanto, o HCl apresenta desvantagens operacionais consideráveis, como elevada volatilidade, corrosividade e riscos toxicológicos, além de exigir cuidados rigorosos de manuseio e descarte.⁷

Nesse contexto, compostos metálicos de ferro surgem como alternativas viáveis e ambientalmente amigáveis. O cloreto férrico hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), por exemplo, demonstrou eficácia como catalisador na reação de Biginelli, proporcionando altos

rendimentos sob condições brandas e sem necessidade de solventes orgânicos.⁸ A catálise por ferro apresenta vantagens adicionais, como baixa toxicidade, abundância natural e menor custo, o que a torna atrativa para aplicações em escala laboratorial e industrial.⁹ Além de favorecer condições de reação mais seguras, o uso de catalisadores de ferro contribui para a redução da pegada ambiental do processo, alinhando-se às demandas contemporâneas por práticas sintéticas mais sustentáveis.

Nesse cenário, o uso de tensoativos não iônicos, como o Tween® 20 (polioxietileno sorbitano monolaurato), tem se mostrado promissor.¹⁰ Este surfactante é biocompatível, biodegradável. Ele é capaz de atuar como meio reacional alternativo, sendo utilizado como solvente. Possibilitando, inclusive, a sua reciclagem. Em que, pode-se utilizar o mesmo meio para mais de um ciclo reacional. Além disso, sendo utilizado juntamente com água, ele viabiliza a formação de micelas estáveis, atuando como reator supramolecular. Um reator supramolecular é um sistema químico auto-organizado em escala nanométrica, formado por agregados supramoleculares de moléculas anfífilas, como micelas ou microemulsões, que atuam como microambientes reacionais confinados capazes de modular a reatividade e a seletividade de reações químicas.¹¹

Deste modo, as micelas geradas funcionam como microambientes organizados que concentram reagentes, aumentam a taxa reacional e, ao mesmo tempo, substituem solventes tóxicos, o que está em perfeita consonância com os princípios da química verde.¹¹ Esses sistemas micelares são exemplos de misturas micro-heterogêneas, ou seja, meios macroscopicamente homogêneos, mas que apresentam heterogeneidades locais em escala nanométrica, com domínios de polaridade e densidade distintos.¹² Essa microestrutura influencia diretamente a solubilização dos reagentes e o curso das reações.

No caso do Tween® 20, o comportamento micelar varia conforme a composição: em meio puro, predominam agregados compactos, enquanto em Tween® 20 + H₂O forma-se um ambiente mais disperso e hidratado, com interfaces amplas e mobilidade molecular aumentada.¹³ Na Figura 1, pode-se observar, de forma representativa, a formação de um nano-reator através da utilização de um surfactante em meio aquoso, propiciando a síntese de DHPMs.

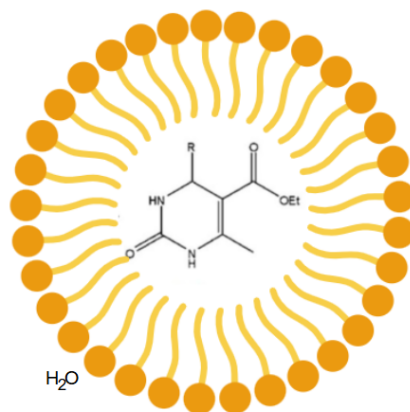


Figura 1. Representação da estrutura de um nano-reator

Para compreender as diferenças entre os regimes micelares avaliados, torna-se essencial a aplicação de técnicas de caracterização físico-química, tanto experimentais quanto teóricas. A Dispersão de Luz Dinâmica (DLS) foi empregada para determinar o tamanho hidrodinâmico médio (Z-average) das micelas e o índice de polidispersão (PI), parâmetros que indicam, respectivamente, o diâmetro médio das partículas em suspensão e o grau de uniformidade do sistema micelar.¹⁴⁻¹⁵ Valores de PI inferiores a 0,2 são característicos de sistemas monodispersos e estáveis, enquanto valores mais altos sugerem heterogeneidade e formação de agregados maiores.

As amostras obtidas foram também caracterizadas por espectroscopia no infravermelho (FTIR) e calorimetria diferencial de varredura (DSC), que permitiram confirmar a presença de grupos funcionais característicos do anel pirimidínico, bem como avaliar a pureza e a estabilidade térmica dos produtos sintetizados.¹⁶ Complementarmente, foram realizadas simulações moleculares coarse-grained, com base no modelo MARTINI 3, visando investigar a autoagregação das micelas de Tween® 20 e o efeito da adição de água sobre a organização supramolecular. Essa abordagem é consolidada no estudo de sistemas coloidais e biomoleculares. Pois, permite a simplificação da representação atômica, agrupando conjuntos de átomos em partículas maiores (beads), o que reduz significativamente o custo computacional e permite a simulação de sistemas em escalas espaciais e temporais mais amplas.¹⁷⁻¹⁹ O conjunto dessas análises permitiu correlacionar dados experimentais (FTIR, DSC e DLS) com resultados *in silico*, revelando que as misturas micro-heterogêneas influenciam significativamente a agregação micelar, a organização molecular e a eficiência reacional. Dessa forma, o presente estudo contribui para o

desenvolvimento de metodologias verdes e sustentáveis aplicadas à síntese de heterociclos bioativos em reatores supramoleculares de Tween® 20.

PARTE EXPERIMENTAL

Reagentes

- Acetoacetato de etila, pureza 99,5%, marca Neon;
- Polissorbato 20 (Tween® 20), marca Neon;
- Cloreto de Ferro III (ICO) Hexahidratado P.A., Marca Vetec;
- 4-Nitrobenzaldeído, pureza 98%, marca Aldrich;
- 3-Hidroxi-4-metoxibenzaldeído, pureza 99%, marca Aldrich;
- 2-Metoxibenzaldeído, pureza 98%, marca Sigma-Aldrich;
- Aldeído Benzoico (Benzaldeído) P.S., marca Vetec;
- Acetoacetato de Etila P.A., marca Dinâmica;
- Hexano P.A., marca Neon;
- Álcool Etílico Absoluto (Etanol), pureza 99,8%, marca ACS científica;
- Ureia P.A - A.C.S., marca Synth;
- Carvão Ativo em Pó P.A (purificado), marca Dinâmica.

Parte experimental para obtenção das di-hidropirimidinonas

Metodologia experimental clássica com catalisador de ferro

A metodologia tradicional emprega um sistema homogêneo contendo 10 mmol de acetoacetato de etila, 10 mmol de aldeído, 15 mmol de ureia e 2,5 mmol de cloreto férrico dissolvidos em 20 mL de etanol, sob refluxo a 78 °C até a finalização da reação. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando fase móvel de acetato de etila/hexano (70:30). Após o término, a mistura reacional é resfriada, o sólido precipitado é filtrado a vácuo, lavado com água destilada e seco. A purificação é realizada por recristalização em etanol.

Para a reação com o aldeído 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído foi necessário realizar extração. Realizada com uma solução supersaturada de NaCl, acetato de etila e água destilada em partes iguais, com aproximadamente 50mL a cada extração. Após a adição o funil é agitado e deixado em repouso por alguns minutos. Ao observar a separação de fases é

possível separar a fase orgânica para levar ao rota-evaporador e isolar o produto. Foram realizadas 3 extrações. Para realizar as devidas caracterizações (passo 9) o produto deve ser purificado com carvão ativo em recristalização com etanol. Os resultados obtidos estão apresentados nos quadros 2 e 3.⁸

Metodologia Experimental Com Tween® 20 como meio reacional

Nesta abordagem, os mesmos reagentes e catalisador foram dissolvidos diretamente em Tween® 20, que atuou como meio reacional. As reações foram conduzidas inicialmente com 10 mmol de acetoacetato de etila, 10 mmol de aldeído, 15 mmol de ureia e 2,5 mmol de FeCl₃, em 20 mL de Tween® 20, sob aquecimento de 78° C e agitação magnética até a formação do produto sólido.⁸

Posteriormente, foram realizados ensaios com redução gradual do volume de solvente (de 20 mL até 3 mL), ajustando-se proporcionalmente as quantidades dos reagentes (5 mmol de β-cetoéster, 5 mmol de aldeído, 7,5 mmol de ureia e 1,25 mmol de FeCl₃). O progresso reacional foi monitorado pela CCD. Após o término, o sólido formado foi filtrado a vácuo com solventes específicos:

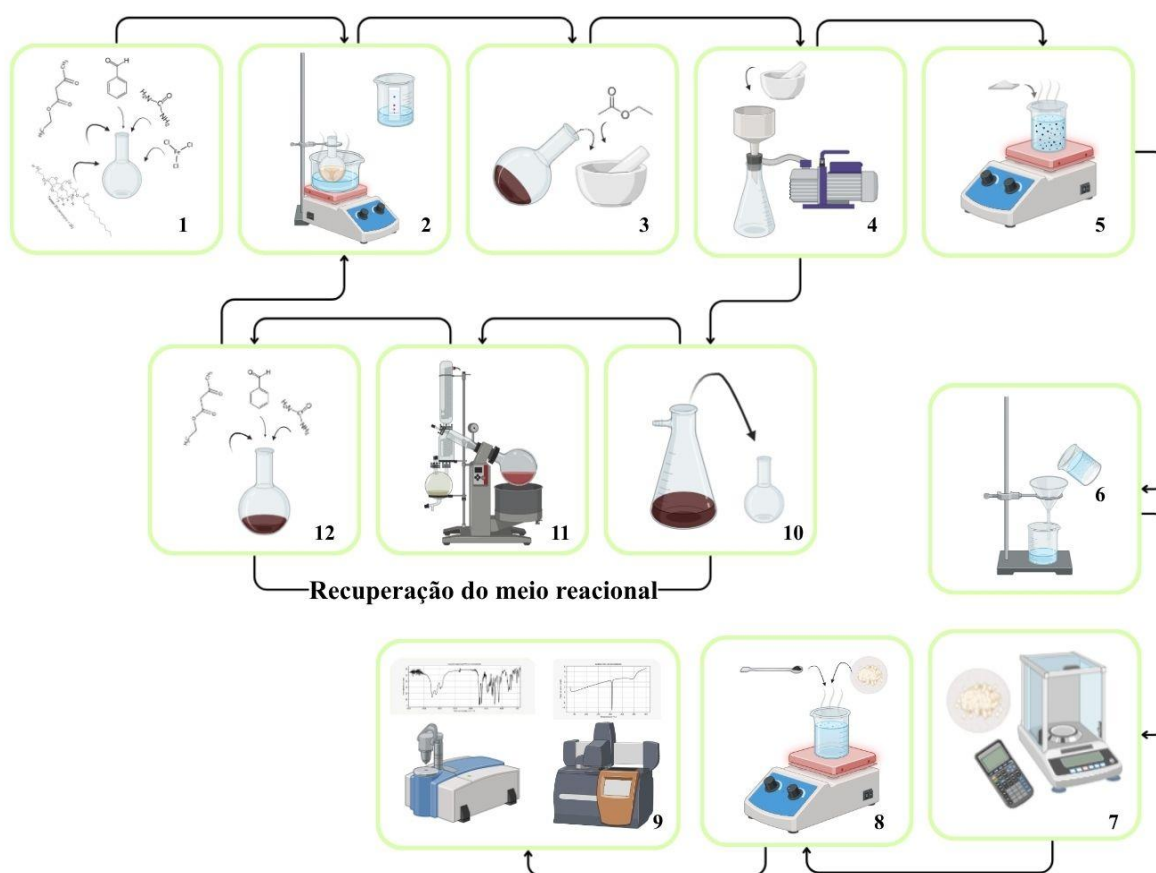
- benzaldeído: acetato de etila gelado;
- 2-metoxibenzaldeído e 4-nitrobenzalaldeído: mistura de acetato de etila e hexano (70:30).

Os sólidos obtidos foram recristalizados em etanol. No caso do 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído, foi necessária extração líquido-líquido, seguida de evaporação do solvente em rota-evaporadora. Para realizar as devidas caracterizações (passo 9) o produto deve ser purificado com carvão ativo em recristalização com etanol. Os sólidos obtidos foram recristalizados em etanol. Os resultados obtidos encontram-se nos quadros 2 e 4.

Metodologia experimental com Tween® 20 como meio reacional e reutilização de meio reacional

Nesta metodologia, empregou-se o mesmo procedimento descrito no item anterior, diferenciando-se na etapa de maceração com almofariz e na etapa final, visando a reutilização do meio reacional. É possível observar no esquema 2. Utilizou-se 5 mmol de acetoacetato de etila, 5 mmol de benzaldeído, 7,5 mmol de ureia e 1,25 mmol de FeCl₃ em um balão de 50

mL (passo 1). Após a reação, a mistura foi transferida para um almofariz (passo 3) contendo acetato de etila e macerada até completa homogeneização. O sólido foi então filtrado a vácuo com acetato de etila gelado (passo 4) e reservado para posterior purificação em etanol (passo 5). Após a recristalização em etanol o produto é reservado até estar seco. Em seguida, pode-se quantificar o rendimento da reação (passo 7). Para realizar as devidas caracterizações (passo 9) o produto deve ser purificado com carvão ativo em recristalização com etanol (passo 8). Para dar início a utilização do meio reacional, o filtrado é recolhido com a utilização de acetato de etila para limpeza do Kitassato (passo 10). Então ele é levado ao rota-evaporador para remoção do solvente, recuperando-se o meio reacional composto por Tween® 20 e FeCl_3 (passo 11). O sistema recuperado foi utilizado diretamente em novos ciclos reacionais, com até quatro reutilizações consecutivas (passo 11), adicionando-se apenas os reagentes (5 mmol de acetoacetato de etila, 5 mmol de benzaldeído e 7,5 mmol de ureia). Todas as reações foram conduzidas em balão de 50 mL, mantido no rota-evaporador para reduzir perdas. Os resultados por ciclo estão apresentados no quadro 7.



Esquema 2. Representação da metodologia experimental com Tween® 20 como meio reacional e reutilização de meio reacional

Metodologia experimental com Tween® 20 em meio aquoso

Utilizou-se 5 mmol de acetoacetato de etila, 5 mmol de benzaldeído, 7,5 mmol de ureia e 1,25 mmol de FeCl_3 em uma vidraria selada. Para o meio reacional, inicialmente, preparou-se uma emulsão composta por 3,30 g de Tween® 20 em 5 mL de água destilada (em proporção de 43% e 10% m/m), a fim de promover a formação de uma microemulsão estável.³⁰ As reações foram conduzidas em vidrarias seladas, sob agitação e aquecimento a 78 °C, monitoradas por CCD. O isolamento e purificação dos produtos seguiram o mesmo procedimento descrito anteriormente. Para realizar as devidas caracterizações (passo 9) o produto deve ser purificado com carvão ativo em recristalização com etanol. Os resultados estão apresentados no quadro 5.

Metodologia experimental com meio aquoso e catalisador de ferro

A metodologia utilizada foi baseada na metodologia experimental com Tween® 20 em meio aquoso, utilizando água destilada no lugar do solvente e a quantidade reduzida de reagentes. Deste modo empregou-se 5 mmol de acetoacetato de etila, 5 mmol de aldeído, 7,5 mmol de ureia e 1,25 mmol de cloreto férrico dissolvidos em 3 mL de água destilada, sob aquecimento a 78 °C em vidraria selada. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando fase móvel de acetato de etila/hexano (70:30). Após o término, a mistura reacional é resfriada, o sólido precipitado é filtrado a vácuo, lavado com água destilada e seco. A purificação não foi realizada pois não foi possível obter rendimento suficiente para isolar o produto. Os resultados estão descritos no quadro 6.

Caracterização do tamanho hidrodinâmico das micelas de Tween® 20 em água por Dispersão de luz dinâmica (DLS)

. As análises foram conduzidas em um Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Reino Unido), equipado com um laser de 633 nm e detecção em ângulo fixo de 173° (backscatter). Todas as medidas foram realizadas à temperatura controlada de $25 \pm 0,1$ °C. As amostras foram preparadas a partir de soluções estoque de Tween® 20 em água ultrapura, seguindo diluições seriadas previamente estabelecidas. Para cada análise, foram pipetados 2,0 mL da solução em cubetas descartáveis de poliestireno adequadas para medidas de DLS.

Antes das análises, as amostras foram mantidas em repouso por 2 minutos para estabilização térmica no compartimento interno do equipamento. Cada medida consistiu em $n = 3$ correlações consecutivas por amostra, com algoritmo de análise distribuída baseado no modelo cumulante e regularização CONTIN. O software do equipamento forneceu o tamanho hidrodinâmico médio (Z-average), o PDI (índice de polidispersidade) e a distribuição de intensidade das populações micelares. Os resultados foram exportados em formato gráfico para análise e comparação entre as diluições.

Parte experimental *in silico*

As simulações de dinâmica molecular coarse-grained foram realizadas utilizando o campo de forças MARTINI 3, com o objetivo de investigar o comportamento micelar do Tween® 20 em meio aquoso e correlacionar os dados estruturais com os resultados experimentais obtidos por DLS.¹⁸⁻¹⁹

Simulação com 10 % de Tween® 20

A simulação foi realizada em caixa periódica cúbica de $10 \times 10 \times 10 \text{ nm}^3$, contendo 50 moléculas de Tween® 20 (10 %) e 8000 moléculas de água coarse-grained (90 %). O sistema foi minimizado e equilibrado a 300 K e 1 bar, com barostato de Berendsen, passo de integração de 20 fs e tempo total de simulação de 1 μs . As simulações foram conduzidas no programa GROMACS 2023, empregando parâmetros padrão do modelo MARTINI 3.

Simulação com 43 % de Tween® 20

Uma segunda simulação foi conduzida nas mesmas condições, com 215 moléculas de Tween® 20 (43 %) e 285 moléculas de água coarse-grained (57 %) em caixa periódica de $11 \times 11 \times 11 \text{ nm}^3$. O protocolo seguiu as mesmas etapas de minimização, equilíbrio e produção (300 K, 1 bar, Berendsen, 20 fs, 1 μs). Foram monitorados parâmetros como raio de giro, número de agregados e distribuição de tamanhos micelares.

Caracterização dos produtos

Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro Shimadzu IR Prestige-21, operando em modo de feixe único com divisor de feixe (beam splitter) de KBr revestido com germânio e detector DLATGS (*Deuterated L-Alanine Triglycine Sulfate*) de alta sensibilidade equipado com controle de temperatura. As amostras foram previamente trituradas e homogeneizadas com brometo de potássio (KBr) espectroscópico em almofariz de ágata, na proporção aproximada de 1 mg de amostra para 100 mg de KBr. Em seguida, o material foi prensado sob vácuo, formando pastilhas transparentes, as quais foram imediatamente analisadas para minimizar a absorção de umidade. As análises foram realizadas na faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras acumuladas.

Caracterização por DSC

As análises térmicas foram realizadas em calorímetro diferencial de varredura Shimadzu DSC-60, com faixa de operação de -140 a $600\text{ }^{\circ}\text{C}$ e programação de aquecimento de 0 a $99,9\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. A faixa de medida do equipamento é de $\pm 150\text{ mW}$, com capacidade máxima de 40 μL por cadinho padrão. Para cada amostra, foram pesados 3–5 mg de sólido seco, selados em cadinhos de alumínio, e analisados sob atmosfera de nitrogênio ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$). A taxa de aquecimento empregada foi de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, desde a temperatura ambiente até $350\text{ }^{\circ}\text{C}$. O equipamento foi calibrado previamente com padrão de índio. Os termogramas obtidos permitiram determinar as temperaturas de início, pico e fim do evento térmico principal, bem como a entalpia de transição (ΔH) expressa em $\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$. Esses parâmetros foram utilizados para avaliar a estabilidade térmica e possíveis diferenças entre os derivados sintetizados a partir de diferentes aldeídos.

Ethyl 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidine-5-carboxylate (4a)

IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3230 ($\nu\text{ N-H}$), 2980–2870 ($\nu\text{ C-H}$ alifático), 1732 ($\nu\text{ C=O}$, éster), 1688 ($\nu\text{ C=O}$, pirimidinona), 1602, 1500 (C=C aromático), 1250–1050 ($\nu\text{ C-O}$), 760 (C-H aromático fora do plano). DSC: análise térmica revelou um evento endotérmico bem definido, atribuído ao ponto de fusão, com início em $205.99\text{ }^{\circ}\text{C}$, pico em $207.67\text{ }^{\circ}\text{C}$ e término em $209.78\text{ }^{\circ}\text{C}$, apresentando entalpia de fusão de -151.31 J g^{-1} .

Ethyl 4-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidine-5-carboxylate (4b)

IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3235 (ν N–H), 2950–2840 (ν C–H alifático), 1730 (ν C=O, éster), 1690 (ν C=O, pirimidinona), 1600, 1510 (C=C aromático), 1245–1020 (ν C–O e ν C–O–CH₃), 750–700 (C–H aromático fora do plano). DSC: a análise térmica evidenciou um evento endotérmico atribuído à fusão do composto, com início em 260.31 °C, pico em 262.37 °C e término em 264.57 °C, apresentando entalpia de fusão de -197.28 J g^{-1} , indicando elevada estabilidade térmica e bom grau de organização cristalina.

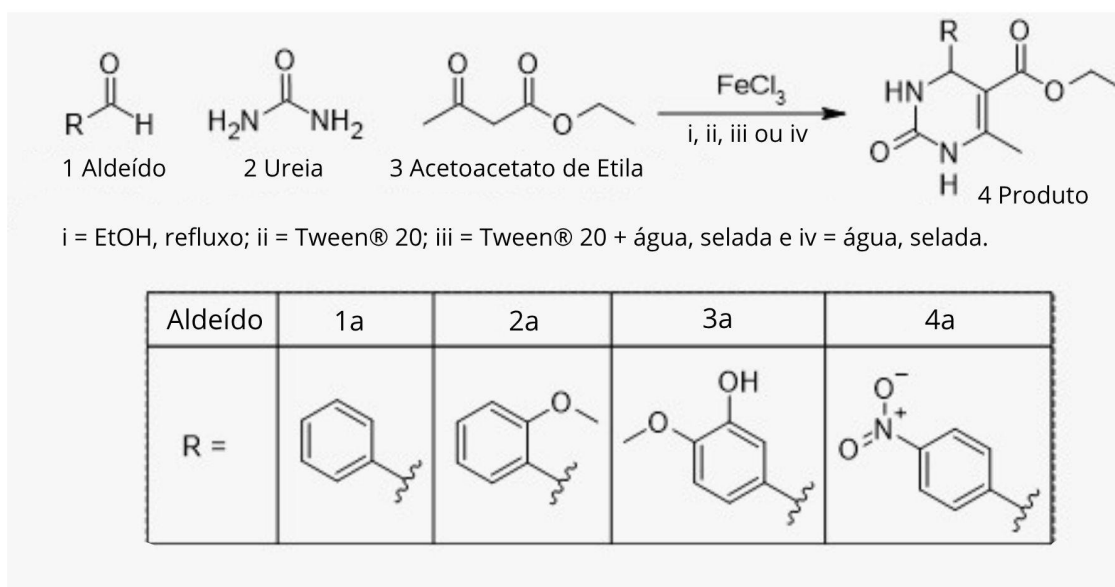
Ethyl 6-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2-oxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidine-5-carboxylate (4d)

DSC: a curva de DSC apresentou um evento endotérmico intenso associado à fusão do composto, com início em 208.05 °C, pico em 211.22 °C e término em 213.33 °C, com entalpia de fusão de -111.85 J g^{-1} , indicando boa definição térmica e elevada estabilidade do sólido cristalino.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados experimentais

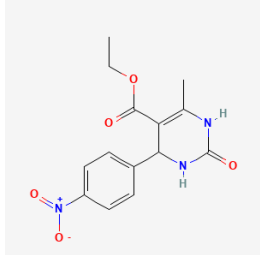
A reação de Biginelli consiste na condensação entre um β -cetoéster (neste estudo, acetoacetato de etila), um aldeído aromático e ureia, resultando na formação de di-hidropirimidinonas (DHPMs). Diversas metodologias foram exploradas, variando solvente, catalisador e condições térmicas. Neste trabalho, utilizaram-se quatro aldeídos: benzaldeído (1a), 2-metoxibenzaldeído (1b), 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (1c) e 4-nitrobenzaldeído (1d). Formando, respectivamente, os produtos 4a, 4b, 4c e 4d. Foi empregado em todas as reações aquecimento (78°C) e catalisador cloreto férrico (FeCl₃).



Esquema 1. Reação demonstrativa da síntese de Biginelli

Quadro 1. Legenda do esquema 1, em que os aldeídos a, b, c e d são respectivamente benzaldeído, 2-metoxibenzaldeído, 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído e 4-nitrobenzaldeído.

Aldeído	Produto	R	Nome IUPAC	Estrutura
1a	4a	C ₆ H ₅ -	Etil 6-metil-2-oxo-4-fenil-3,4-di-hidro-1H- pirimidina-5-carboxilato	
1b	4b	2-MeO-C ₆ H ₄ -	Etil 4-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-3,4-di-hidro-1H-pirimidina-5-carboxilato	
1c	4c	3-OH-4-MeO-C ₆ H ₃ -	Etil 4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-3,4-di-hidro-1H- pirimidina-5-carboxilato	

1d	4d	4-O ₂ N-C ₆ H ₄ -	Etil 6-metil-4-(4-nitro fenil)-2-oxo-3,4-d i-hidro-1H - pirimidina-5-carb oxilato	
----	----	--	--	---

Tendo em vista que o objetivo deste projeto foi definir as melhores condições reacionais com base nos princípios da Química Verde, foram utilizados Tween® 20 e emulsão de Tween® 20 em água como meios reacionais alternativos, não voláteis, de baixa toxicidade e potencialmente reutilizáveis na reação de Biginelli. Uma série de ensaios foi conduzida, variando-se os aldeídos, a quantidade de solvente, a temperatura e os catalisadores (HCl e FeCl₃), conforme descrito na quadro 2.

Quadro 2. Primeiras sínteses realizadas no projeto.

Síntese	Aldeído	Solvente	Qta. solv. (mL)	Tempo (h)	HCl	FeCl ₃	Produto	Rend. (%)
1	1a	EtOH	20	4,5	Não	Sim	4a	32,00
2	1a	Tween® 20	20	2	Sim	Sim	4a	6,25
3	1a	Tween® 20	20	8	Não	Sim	4a	22,50
4	1a	EtOH	20	8	Não	Sim	4a	30,80
5	1a	Tween® 20	20	4	Sim	Não	4a	13,50
6	1a	EtOH	5	3	Não	Sim	4a	46,00
7	1a	Tween® 20	5	4	Não	Sim	4a	15,50
8	1a	Tween® 20	5	8	Sim	Não	4a	26,80
9	1a	Tween® 20	4	4	Não	Sim	4a	43,50
10	1a	EtOH	4	3	Não	Sim	4a	62,80
11	1a	EtOH	3	2	Não	Sim	4a	60,50

12	1a	Tween® 20	3	1	Não	Sim	4a	34,80
13	1a	Tween® 20	3	9	Não	Sim	4a	21,30

Legenda:

* Aquecimento em 78° C.

Com a realização de testes, observamos os tempos reacionais e os rendimentos das reações. Para iniciar os testes, o benzaldeído foi escolhido como substrato modelo por não possuir substituintes eletronicamente ativos no anel aromático, permitindo avaliar o desempenho da síntese clássica, do meio reacional alternativo (Tween® 20) e do sistema micelar em condições neutras de reatividade. A quantidade total molar de reagentes e de solvente, foram definidas com base na literatura ⁸, (entradas 1-5, quadro 2), sendo 20 mL de solvente, 10 mmol de β -ceto éster, 10 mmol do aldeído a ser utilizado, 15 mol de ureia, 2,5 mmol de catalisador. A partir da reação 2, foram realizados testes utilizando ou não o ácido clorídrico como catalisador. Como é possível observar, a utilização de ácido clorídrico não favoreceu as sínteses clássicas nem as com Tween® 20, em comparação com as sínteses realizadas sem a utilização de ácido. Pois, não houve aumento significativo de rendimento e o tempo reacional aumentou significativamente. Nas sínteses com Tween® 20, houve uma diminuição no tempo reacional, entretanto, seu rendimento caiu drasticamente, como é possível observar nas reações 2, 5 e 8 (quadro 2).

Os próximos testes deram enfoque na diminuição de solvente e reagentes. Primeiramente, foi realizada a diminuição do volume de solvente (5mL). De modo que houve a diminuição de tempo reacional e aumento de rendimento em relação às condições descritas no artigo base. Quanto às sínteses com Tween® 20 em relação às de EtOH, houve uma queda no rendimento, porém, houve a diminuição de 50% no tempo reacional. Além disso, o ácido clorídrico foi testado novamente com a diminuição de solvente na reação 8, sendo observado um aumento de 50% no tempo reacional em comparação com às de EtOH. Deste modo, foi constatado que o ácido clorídrico é uma escolha menos vantajosa. Com isso, estes testes possibilitam observar que a diminuição do volume de Tween® 20 foi benéfica para o aumento do rendimento quando comparado com as reações com maior volume do surfactante.

Deste modo, seguiu-se com a diminuição de solventes (reações 9 a 13). Nos testes com 4 mL, notou-se que houve aumento de rendimento de ambas sínteses com tempo

reacional razoável. Ao reduzir a quantidade de solvente para 3 mL, obteve-se uma pequena diminuição nos rendimentos, porém com uma grande diminuição no tempo reacional, sobretudo na síntese com Tween® 20, que teve uma diminuição de 75% do tempo reacional. Desta forma, a partir da obtenção deste ótimo tempo reacional com rendimentos favoráveis foi possível padronizar a quantidade de solvente. Também foi realizado um teste sem aquecimento, como é possível observar no quadro 2, reação 13. Ao analisar os dados, houve um grande aumento no tempo reacional e uma queda no rendimento em comparação com a síntese com aquecimento. Deste modo, os rendimentos obtidos foram considerados satisfatórios e compatíveis com valores relatados na literatura para sistemas micelares empregando surfactantes não iônicos como meio reacional ¹⁰⁻¹¹. Além disso, observou-se que a reação foi eficiente no que se refere à pureza dos produtos, sem necessidade de purificações extensas.

Quadro 3. Sínteses clássicas com os aldeídos 1b, 1c e 1d.

Síntese	Aldeído	Solvente	Qta. solv. (mL)	Tempo (h)	HCl	FeCl ₃	Produto	Rend. (%)
14	1b	EtOH	3	3,5	Não	Sim	4b	80,60
15	1c	EtOH	3	3,5	Não	Sim	4c	18,30
16	1d	EtOH	3	8	Não	Sim	4d	24,60

Legenda:

* Aquecimento em 78° C.

Quadro 4. Sínteses em meio alternativo de Tween® 20 com os aldeídos 1b, 1c e 1d.

Síntese	Aldeído	Solvente	Qta. solv. (mL)	Tempo (h)	HCl	FeCl ₃	Produto	Rend. (%)
17	1b	Tween® 20	3	3	Não	Sim	4b	60,00
18	1c	Tween® 20	3	4,5	Não	Sim	4c	22,70
19	1d	Tween® 20	3	6,5	Não	Sim	4d	32,80

Legenda:

* Aquecimento em 78° C.

Partindo do meio reacional otimizado, foram realizados testes em etanol e Tween® 20 com outros aldeídos, sendo esses: 2-metoxibenzaldeído (1b), 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (1c) e 4-nitrobenzaldeído (1d). Conforme descrito nos quadros 3 e 4 acima. Os testes realizados com 2-metoxibenzaldeído foram muito promissores, pois foi possível obter ótimos rendimentos, tanto com etanol quanto com Tween® 20, caracterizando-se como os maiores rendimentos alcançados neste projeto. Já os testes com 4-nitrobenzaldeído não foram tão promissores, com quedas nos rendimentos e aumento nos tempos reacionais. Por último, assim como os testes com o 4-nitrobenzaldeído, as reações com 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído também não foram tão bem sucedidas, além de apresentar aumento no tempo reacional, não forneceram rendimentos altos.

Quadro 5. Sínteses realizadas em meio emulsionado.

Síntese	Aldeído	Solvente	Qta. solv. (mL)	Tempo (h)	HCl	FeCl ₃	Produto	Rend. (%)
20	1a	Emulsão	8,87 **	3	Não	Sim	4a	27,80
21	1b	Emulsão	8,87 **	5	Não	Sim	4b	70,00
22	1c	Emulsão	8,87 **	11,5	Não	Sim	4c	*
23	1d	Emulsão	8,87 **	72	Não	Sim	4d	10,00
24	1a	Emulsão	5,55 ***	2	Não	Sim	4a	28,0

Legenda:

* Rendimento em processo de obtenção.

** 0,63 mol/L de Tween® 20 em água, sendo 3,87g de Tween® 20 em 5mL de água.

*** 0,089 mol/L de Tween® 20 em água, sendo 0,55g de Tween® 20 em 5mL de água.

**** Aquecimento em 78° C.

Em relação às reações 20 a 23 foram realizadas com o meio reacional emulsionado e representam os principais resultados obtidos. A concentração da emulsão para os testes foi de 0,63 g/mol de Tween® 20 em água. Nos primeiros ensaios, foi realizada uma estimativa empírica da concentração adequada de Tween® 20 em água com o objetivo de observar a formação de agregados micelares no sistema. Durante a adição gradual do surfactante à

solução reacional, observou-se uma transição visual clara, caracterizada pelo aparecimento de turbidez seguido do retorno à transparência. Essa mudança foi interpretada como indicativa de reorganização supramolecular e formação de estruturas micelares estáveis, fenômeno relatado na literatura como resultado da autoagregação de surfactantes acima de determinadas concentrações críticas ¹¹.

A concentração correspondente a esse ponto de transição foi estimada em aproximadamente 43% (m/m) de Tween® 20, valor que inicialmente foi adotado como condição operacional para os testes. No entanto, essa determinação foi baseada apenas em observação visual, não corresponde a uma medida precisa de concentração micelar crítica (CMC), uma vez que a clarificação da solução não necessariamente coincide com a formação de micelas ideais para promover eficiência catalítica ou estabilidade coloidal.²⁰ A partir dos experimentos de DLS e dinâmica molecular realizados posteriormente, verificou-se que essa concentração elevada leva à formação de agregados maiores e polidispersos, indicando um sistema menos homogêneo e possivelmente instável. Em contraste, concentrações próximas a 10% (m/m) resultaram em micelas pequenas, bem definidas e com baixo índice de polidispersão, características associadas à melhor desempenho em sistemas micelares aplicados à catálise em meio aquoso. Essa diferença evidencia que a transição visual de turbidez para transparência, embora útil como indicação qualitativa de autoagregação, não representa um critério confiável para definir a condição micelar ideal.²⁰ A análise dinâmica de luz e a modelagem molecular permitiram, assim, estabelecer parâmetros mais robustos e fundamentados para o sistema empregado, conduzindo à adoção de 10% de Tween® 20 como concentração padrão para os experimentos futuros.¹⁴⁻¹⁵

Deste modo, a partir da concentração de 43% ser definida, embora a concentração ideal seja de 10% de Tween® 20, foram realizados testes com os 4 aldeídos supracitados com a concentração de 43%. Tendo em vista que, os experimentos de DLS e Dinâmica Molecular foram realizados posteriormente aos experimentos 20, 21, 22 e 23. Tais experimentos contaram com a realização de ao menos duas reações com cada aldeído para conferência de resultados. No parâmetro tempo reacional, os testes realizados com benzaldeído foram interessantes, apesar do aumento do tempo reacional em relação às reações realizadas com Tween® 20 puro, ao comparar com as demais emulsões, o benzaldeído segue com o menor tempo reacional. Já no parâmetro rendimento, houve uma queda significativa, configurando que o isolamento do produto a partir do meio micelar precisam ser aprimorados. Os testes realizados com 2-metoxibenzaldeído foram muito bons, apresentando alto rendimento ao comparar com os demais testes em meio emulsionado e tempo reacional intermediário. Os

testes realizados com 4-nitrobenzaldeído e o 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído seguem sendo um desafio. Ambos apresentaram um aumento no tempo reacional.

Além disso, os resultados obtidos com o 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído continuam apresentando grandes dificuldades de isolamento do produto. A elevada polaridade resultante da presença simultânea dos grupos hidroxila ($-OH$) e metoxi ($-OCH_3$) no anel aromático²¹ aumenta a afinidade do produto formado pelo meio micelar, assim como no meio reacional de Tween® 20 puro, dificultando a separação e precipitação do mesmo. Além disso, a formação de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares contribuem para a solubilização do composto no interior das micelas, fenômeno já descrito para substratos polares em sistemas micelares.¹¹ Assim, ainda que a reação possa ter ocorrido, a dificuldade de recuperação do produto impossibilitou a confirmação do seu rendimento. Ao analisar os resultados obtidos com 4-nitrobenzaldeído, é possível observar que ele apresentou um resultado semelhante ao comportamento anterior, com um tempo reacional elevado e rendimento baixo ao comparar com os dois aldeídos anteriores, embora ainda satisfatório.

Por fim, após a realização dos experimentos de DLS e Dinâmica Molecular foi realizado o experimento 24. Em que, utilizou-se a emulsão de Tween 20 e água com concentração de 0,089 mol/L, volume de 5,55 mL, configurando a concentração de 10% (m/m) definida através das análises. Para os demais reagentes as quantidades utilizadas foram: 5mmol de β -ceto éster, 5mmol de benzaldeído, 7,5 mmol de ureia, 1,25 mmol de catalisador. Como resultado, tivemos um rendimento semelhante ao da reação 14, onde temos os mesmos parâmetros, alterando somente a concentração do meio. Entretanto, houve a diminuição de 1h no tempo reacional, representando uma queda de aproximadamente 33%. Esta diminuição demonstrou que de fato o sistema emulsionado ficou mais eficiente. Corroborando, mais uma vez, que os resultados obtidos demonstram que a reação de Biginelli em sistemas micelares representa uma estratégia eficiente e em concordância com os princípios da Química Verde.

Quadro 6. Sínteses realizadas em água.

Síntese	Aldeído	Solvente	Qta. solv. (mL)	Tempo (h)	HCl	FeCl ₃	Produto	Rend. (%)
25	1a	Água	3	3	Não	Sim	4a	<5%
26	1b	Água	3	5	Não	Sim	4b	<5%

27	1c	Água	3	>12	Não	Sim	4c	<5%
28	1d	Água	3mL	>12	Não	Sim	4d	<5%

Legenda:

* Aquecimento em 78° C.

Foram realizados testes (reações 25 a 28) em água pura para fins de comparação. Cada reação foi realizada com um dos aldeídos utilizados neste trabalho. Com a utilização de: 3 mL de água destilada, 5mmol de β -ceto éster, 5mmol do aldeído a ser utilizado, 7,5 mmol de ureia, 1,25 mmol de catalisador. O resultado de cada uma das 4 reações foi bastante semelhante. Em relação ao tempo de reação, ambas se assemelham ao tempo reacional das reações em meio emulsionado. Entretanto, apesar do tempo reacional ter sido semelhante, o rendimento de todas foi extremamente baixo. Deste modo, é possível observar de forma prática a ineficiência da reação de Biginelli em meio aquoso em comparação com os resultados positivos encontrados com o meio emulsionado.

Reutilização do meio reacional

Tendo em vista o importante viés da química verde presente neste trabalho, um dos principais objetivos a serem alcançados é a reutilização do meio reacional. Pois, através deste é possível gerar uma alta economia de insumos e uma menor geração de resíduos. Deste modo, após atingir o meio reacional otimizado conforme descrito na seção anterior e demonstrado pela reação 12 presente no quadro 2, passou-se a estudar metodologias para reutilizar o meio reacional. Com isso, a partir da metodologia descrita anteriormente, foram obtidos os resultados descritos no quadro 7 abaixo.

Quadro 7. Ciclos realizados durante a avaliação de reciclabilidade do meio reacional.

Ciclo	Aldeído	Solvente	Qta. solv. (mL)	Tempo(h)	FeCl ₃	Produto	Rend. (%)
1	1a	Tween® 20	3 mL	1	Sim	4a	55,50

2	1a	Tween® 20	3 mL	1	Sim	4a	73,80
3	1a	Tween® 20	3 mL	1	Sim	4a	82,10
4	1a	Tween® 20	3 mL	1	Sim	4a	72,50

Legenda:

* Aquecimento em 78° C.

Para a realização dos experimentos foi utilizado o Benzaldeído para os testes de reutilização dos meios reacionais. Foi possível realizar 4 ciclos reacionais com três reutilizações de solvente (Tween® 20) e catalisador (Cloreto Férrico). Além disso, com a nova metodologia, em que inclui a maceração da reação antes de filtrá-la, é possível observar um aumento de aproximadamente 60% no rendimento reacional em comparação com a reação 12 do quadro 2. Já nos demais ciclos 2-4 também foi observado um alto aumento no rendimento reacional. Com isso, percebe-se que a reutilização sucessiva do mesmo meio levou a um aumento gradual do rendimento ao longo dos ciclos. Comportamento que pode estar relacionado à saturação inicial do sistema, que favorece a encapsulação dos reagentes e a ocorrência eficiente da reação no microambiente.¹⁰⁻¹¹ Além disso, a manutenção da eficiência catalítica mesmo após múltiplos ciclos reforça a viabilidade do uso do Tween® 20 como plataforma sustentável, com potencial de redução de custos e impacto ambiental. À vista disso, constatou-se que a reutilização do meio reacional é uma alternativa viável para contornar a problemática de aprimoramento do isolamento do produto da reação, além de ir ao encontro dos princípios da química verde.

Aprimoramento do sistema micelar

O aprimoramento do sistema micelar constitui etapa essencial na otimização de processos sintéticos sustentáveis, especialmente em meios aquosos, que apresentam vantagens em termos de segurança, disponibilidade e impacto ambiental reduzido^{1, 2, 10, 11, 13}. Neste estudo, o comportamento e a estabilidade das micelas formadas por Tween® 20 foram avaliados por meio de Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS) e simulações de dinâmica molecular *in silico*, com o objetivo de compreender como diferentes concentrações de surfactante influenciam a formação, estabilidade e eficiência catalítica dos agregados micelares.

Análise por dispersão de luz dinâmica (DLS)

As análises de DLS foram realizadas para avaliar o tamanho hidrodinâmico e o índice de polidispersão (PDI) das micelas de Tween® 20 em diversas concentrações em água. O gráfico de Análise de Potencial Zeta (Figura 2) ilustra a distribuição de tamanho das partículas para concentrações de 5%, 10%, 15%, 20%, 30% e 43% de Tween® 20. Os resultados estão compilados na figura 2 e no quadro 8.

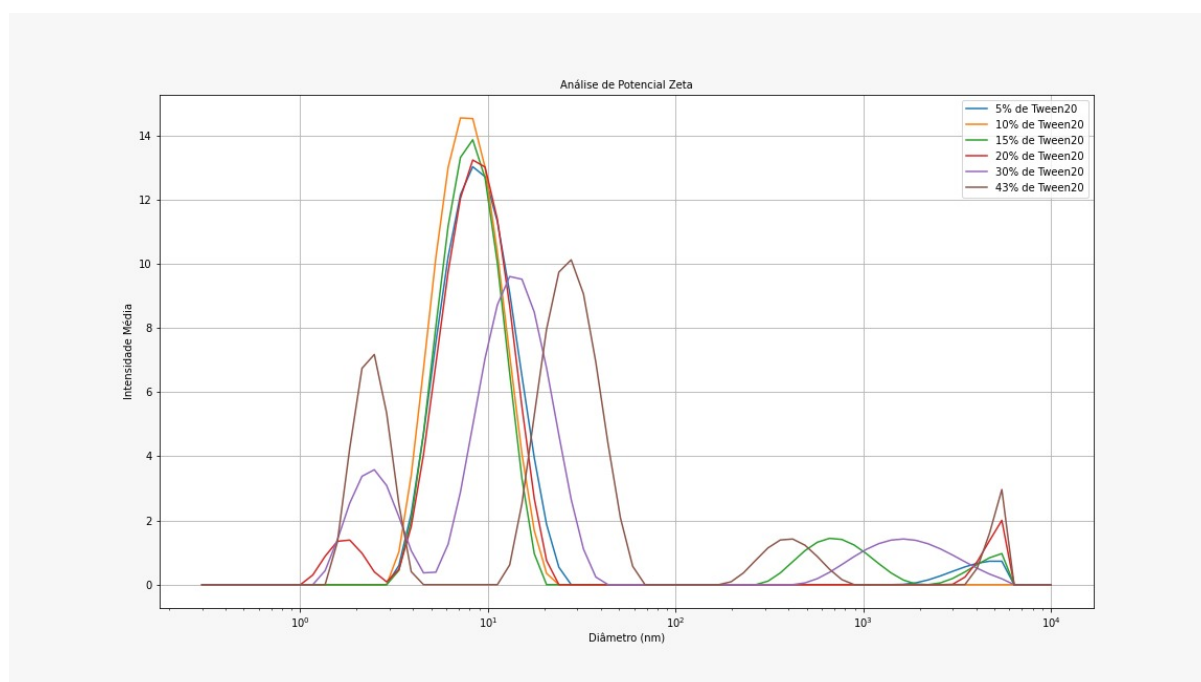


Figura 2. Gráfico de Análise de Potencial Zeta para diferentes concentrações de Tween® 20 em água.

Quadro 8. Quadro de resultados de potencial Zeta para diferentes concentrações de Tween® 20 em água.

Concentração de Tween® 20 (%)	Índice de Polidispersão (PI)	Z-Average (nm)
-------------------------------	------------------------------	----------------

5	0,2088	8,509
10	0,1433	7,412
15	0,3291	8,527
20	0,3065	8,298
30	0,4151	10,45
43	0,3234	25,65

Na concentração de 10% de Tween® 20, observou-se PDI de 0,1433, valor inferior a 0,2, parâmetro considerado indicativo de micelas homogêneas e estáveis ¹⁴⁻¹⁵. O tamanho médio das micelas (Z-Average) foi de 7,4 nm, o menor entre as concentrações testadas, sugerindo a formação de micelas compactas e bem definidas, adequadas à catálise micelar. Com o aumento da concentração de surfactante, o PI também aumentou, refletindo maior polidispersão e a coexistência de agregados micelares de diferentes tamanhos. Em 43% de Tween® 20, o PDI alcançou 0,3234, com Z-Average de 25,6 nm, evidenciando a formação de estruturas supramicelares desorganizadas e comprometimento da estabilidade do sistema.

Adicionalmente, foi realizada uma análise de DLS de uma solução contendo 10% de Tween® 20 e os reagentes da reação de Biginelli (acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia, sem catalisador). Os resultados estão presentes no quadro 9. Nesse caso, o PI foi de 0,2098, próximo ao limite de monodispersão, mas o Z-Average aumentou para 2256 nm, indicando formação de agregados maiores devido à interação entre reagentes e micelas. Essa observação sugere que os reagentes são encapsulados ou associados ao interior micelar, alterando o equilíbrio de agregação, fenômeno descrito na literatura sobre catálise em meio micelar. ^{10,11}

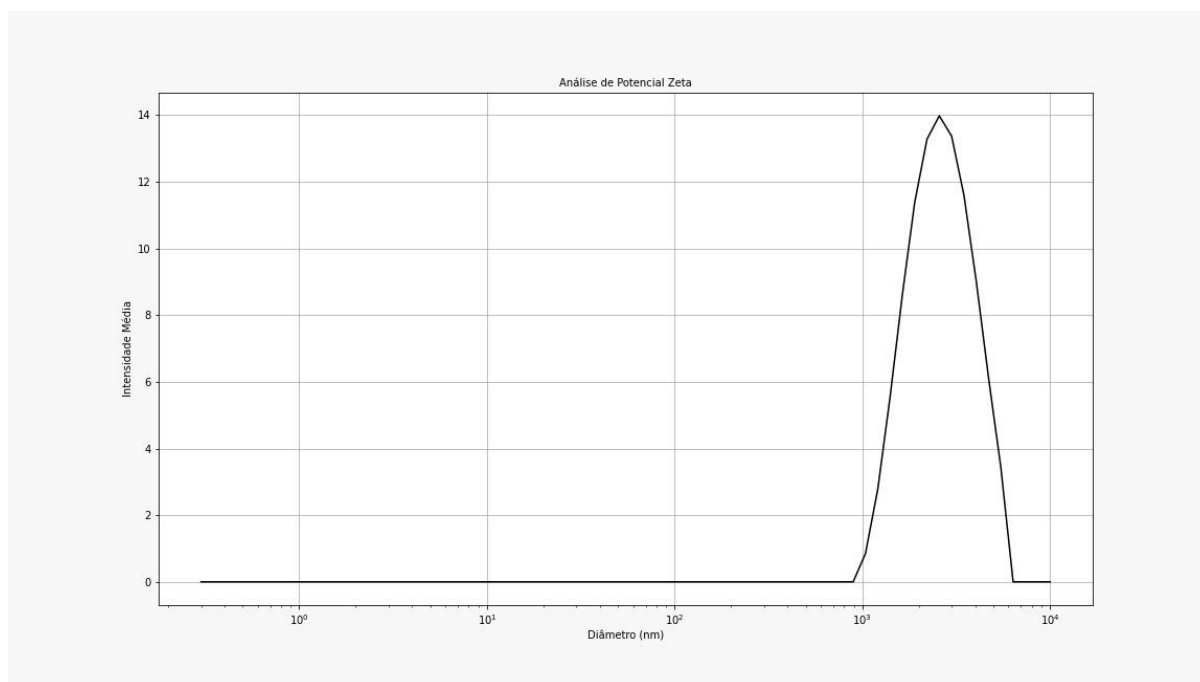


Figura 3. Gráfico de Análise de Potencial Zeta para amostra com concentração de Tween® 20 com adição dos reagentes da reação de Biginelli.

Quadro 9. Dados de DLS para a reação em 10% de Tween® 20 sem catalisador

Concentração de Tween® 20 (%)	Índice de Polidispersão (PI)	Z-Average (nm)
10	0,2098	2256

Os resultados obtidos indicam que a concentração de 10% de Tween® 20 representa uma condição ideal para a formação de micelas pequenas, estáveis e monodispersas, fundamentais para o bom desempenho da reação de Biginelli e para a eficiência catalítica do sistema micelar. Concentrações superiores resultam em perda de homogeneidade e aumento da viscosidade, dificultando a difusão dos reagentes e prejudicando a catálise .

Experimentos In Silico (Dinâmica Molecular)

Com o objetivo de complementar os resultados experimentais de DLS e compreender em nível molecular o comportamento de autoagregação do Tween® 20 em água, foram realizadas simulações de dinâmica molecular coarse-grained, utilizando o campo de forças MARTINI 3. Tais simulações permitiram visualizar a formação e a estabilidade de micelas,

correlacionando os dados estruturais obtidos *in silico* com os resultados experimentais.¹⁷⁻¹⁹ Foram investigadas duas composições micelares distintas: 43% e 10% de Tween® 20.

Nas simulações correspondentes a 43% de Tween® 20, observou-se a ausência de micelas organizadas. As moléculas de surfactante apresentaram-se dispersas ou formando agregados amorfos e desorganizados, sem a estrutura esférica característica de micelas estáveis. Esses resultados corroboram diretamente os dados experimentais de DLS, que indicaram alta polidispersão (PDI elevado) e ausência de picos definidos de distribuição de tamanho para esta concentração, sugerindo que o sistema encontra-se em regime de agregação desordenada, sem formação micelar efetiva.¹⁴⁻¹⁵

Por outro lado, nas simulações realizadas com 10% de Tween® 20, foi observada a formação de micelas bem definidas e estruturalmente estáveis. As moléculas de surfactante se auto-organizaram em agregados esféricos, com as caudas hidrofóbicas voltadas para o interior e as cabeças hidrofílicas orientadas para o exterior, formando o microambiente supramolecular característico da catálise micelar.

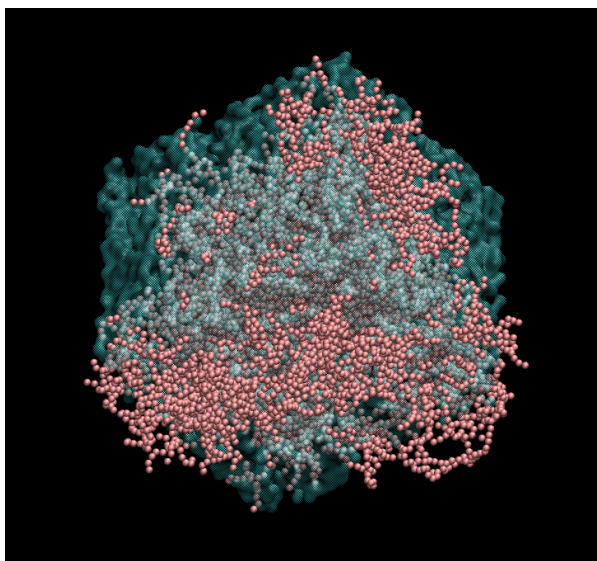


Figura 4. Simulações de dinâmica molecular com 43% de concentração de Tween® 20.

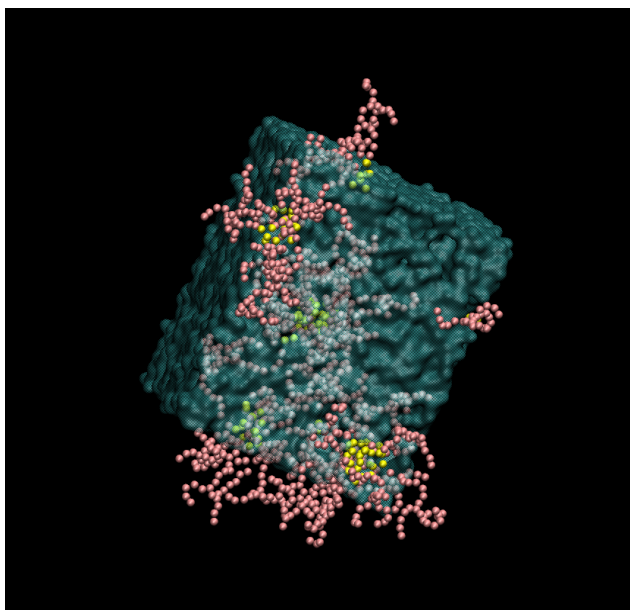


Figura 5. Simulações de dinâmica molecular com 10% de concentração de Tween® 20.

As imagens obtidas nas simulações ilustram visualmente esses fenômenos, demonstrando a ausência de micelas organizadas em altas concentrações e a formação de micelas bem estruturadas em baixas concentrações. A correlação entre os dados experimentais de DLS e as simulações *in silico* reforça a compreensão de que a concentração ideal do surfactante é determinante para a formação de micelas eficazes, as quais são essenciais para o aprimoramento da catálise micelar na síntese verde de DHPMs. A combinação entre simulações moleculares e análises experimentais confirma que o regime de 10% (m/m) de Tween® 20 é o mais favorável à formação de micelas estáveis, homogêneas e cataliticamente eficientes, consolidando o papel desses sistemas como nano-reatores sustentáveis e coerentes com os princípios da Química Verde.

Caracterização dos produtos

A caracterização dos produtos 4a (Etil 6-metil-2-oxo-4-fenil-3,4-di-hidro-1*H*-pirimidina -5-carboxilato) e 4b (Etil 4-(3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-3,4-di-hidro-1*H* -pirimidina-5-carboxilato) foi realizada por espectroscopia no infravermelho (FTIR) e calorimetria diferencial de varredura (DSC), com o objetivo de confirmar a formação das di-hidropirimidinonas (DHPMs) e avaliar a pureza e estabilidade térmica dos compostos sintetizados. Já o produto 4d (Etil 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-oxo-3,4-di-hidro-1*H*-pirimidina-5-carboxilato) foi analisado exclusivamente por DSC. O produto 4c (Etil

4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-3,4-di-hidro-1H-pirimidina-5-carboxilato) não pôde ser caracterizado, devido à impossibilidade de isolamento do sólido.

Produto 4a

O espectro de FTIR apresentou uma banda intensa próxima a 1.680 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação C=O característica do grupo carbonílico das DHPMs. Bandas largas na faixa de $3.300\text{--}3.400\text{ cm}^{-1}$ indicam as vibrações de N–H do anel pirimidínico, confirmando a incorporação da ureia na estrutura final. As bandas entre $1.500\text{--}1.600\text{ cm}^{-1}$ correspondem ao estiramento C=C do anel aromático, e absorções em $1.200\text{--}1.300\text{ cm}^{-1}$ são atribuídas ao estiramento C–N, típico das DHPMs.^{16, 21-23} A ausência de bandas intensas entre $1.720\text{--}1.740\text{ cm}^{-1}$, típicas de aldeídos livres, indica o consumo completo do benzaldeído.

O termograma de DSC exibiu um pico endotérmico bem definido entre $205\text{--}210\text{ °C}$, associado ao ponto de fusão do produto cristalino, compatível com valores relatados para compostos análogos. A ausência de eventos exotérmicos pós-fusão sugere estabilidade térmica e ausência de decomposição na faixa analisada ²⁴.

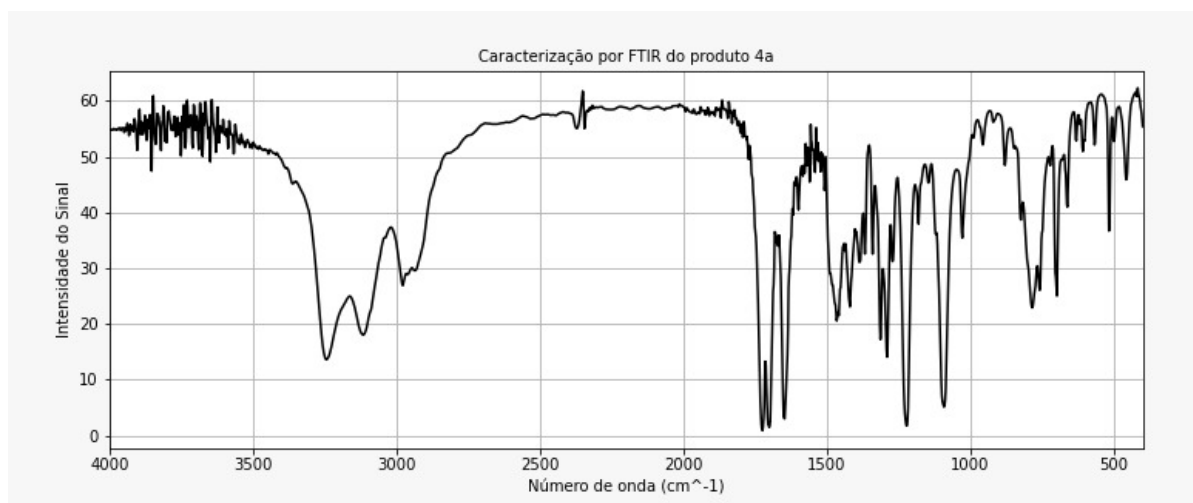


Figura 6. Gráfico da caracterização do produto 4a por FT-IR.

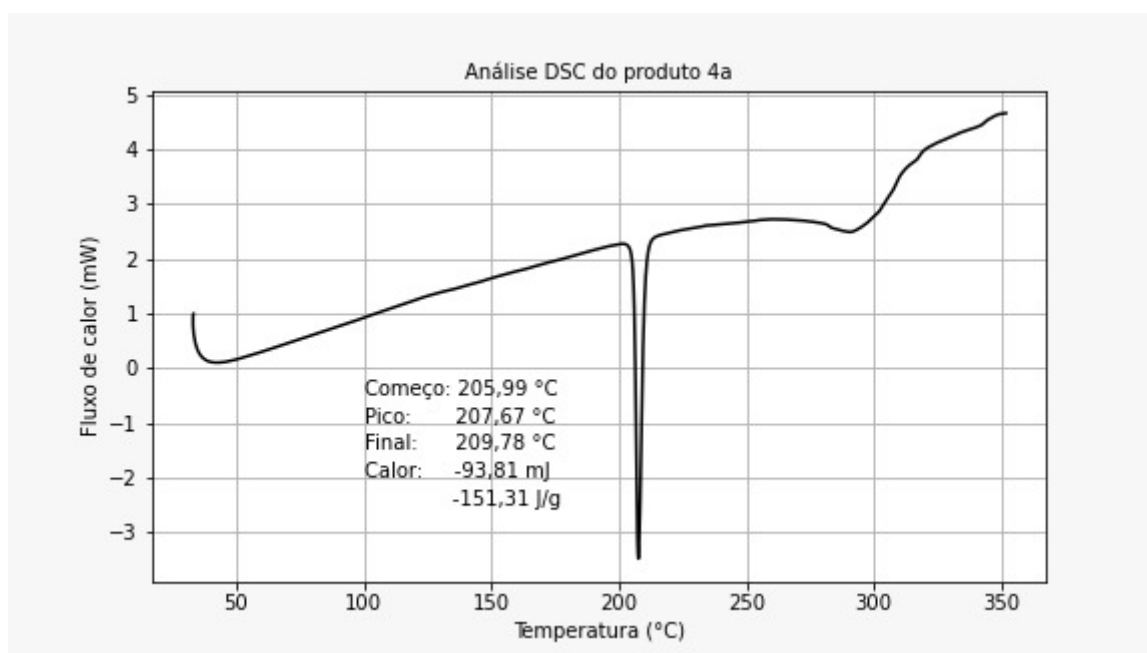


Figura 7. Gráfico da caracterização do produto 4a por DSC.

Produto 4b

O espectro de FTIR apresentou banda intensa em 1.675 cm^{-1} (C=O), além de uma banda larga em $3.200\text{--}3.400\text{ cm}^{-1}$ atribuída a N–H. A presença do grupo metoxila (--OCH_3) foi confirmada pela banda característica em 1.240 cm^{-1} , associada à vibração C–O–C. Bandas médias entre $1.500\text{--}1.600\text{ cm}^{-1}$ indicam o estiramento C=C aromático, e absorções em $1.200\text{--}1.300\text{ cm}^{-1}$ reforçam a presença de ligações C–N. Esses dados confirmam a condensação completa entre os reagentes e a formação da di-hidropirimidinona substituída.^{16, 21,22,25,26.}

No termograma de DSC, observou-se um evento endotérmico principal em $260,31\text{ °C}$ e $264,57\text{ °C}$, com pico máximo em $262,37\text{ °C}$ e variação de entalpia de $-197,28\text{ J/g}$, atribuída à fusão do produto. O valor obtido no pico máximo corresponde ao ponto de fusão do composto e encontra-se dentro dos parâmetros revisados na literatura^{25,27}. O perfil térmico indica elevada pureza e estabilidade térmica, sem eventos exotérmicos detectáveis.

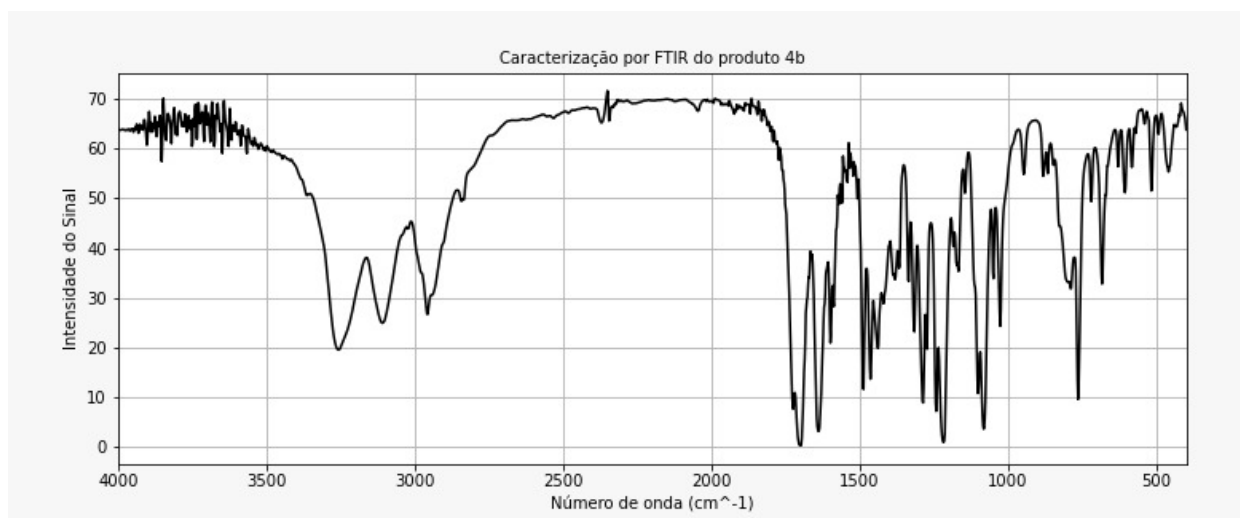


Figura 8. Gráfico da caracterização do produto 4b por FT-IR.

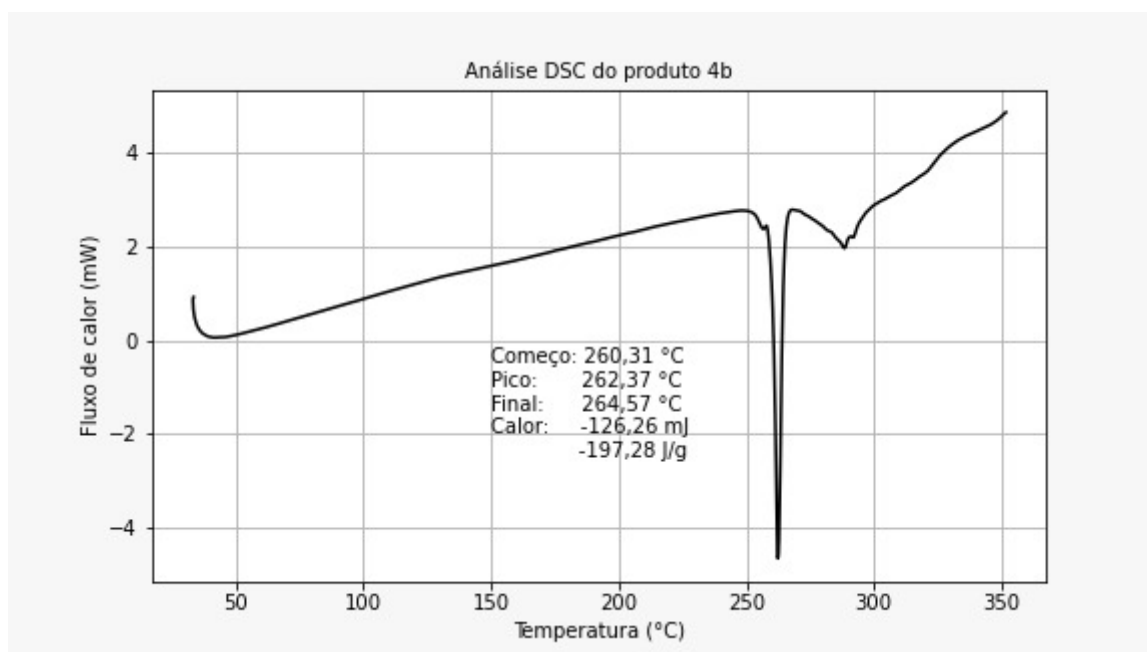


Figura 9. Gráfico da caracterização do produto 4b por DSC.

Produto 4d

A amostra obtida a partir do 4-nitrobenzaldeído foi caracterizada por DSC, apresentando um evento endotérmico principal entre 208,05 °C e 213,33 °C, com pico máximo em 211,22 °C e variação de entalpia de -111,85 J/g, atribuída à fusão do produto. Esse comportamento é compatível com compostos di-hidropirimidínicos substituídos por grupos nitro, que apresentam maior estabilidade térmica devido ao caráter fortemente

eletronegativo do substituinte $-\text{NO}_2$. A ausência de picos exotérmicos subsequentes indica ausência de decomposição térmica significativa, confirmando a integridade estrutural e pureza do produto.^{16, 21, 24.}

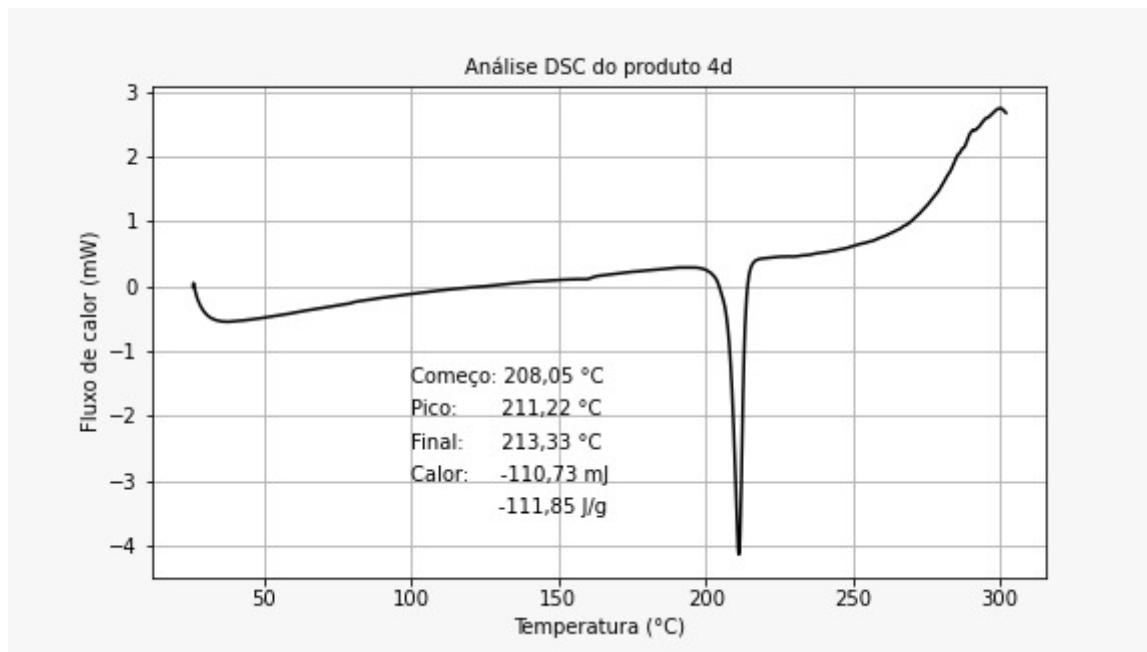


Figura 10. Gráfico da caracterização do produto 4d por DSC.

CONCLUSÃO

O presente trabalho apresentou uma abordagem integrada para a síntese de di-hidropirimidinonas (DHPMs) por meio da reação de Biginelli em sistemas micelares de Tween® 20 e meio alternativo de Tween® 20, combinando metodologias experimentais e simulações *in silico*. O estudo demonstrou que a utilização de meios micro-heterogêneos, especialmente a emulsão de Tween® 20 em água, e a utilização do Tween® 20 como meio reacional constituem alternativas promissoras aos solventes orgânicos convencionais, em conformidade com os princípios da Química Verde, ao reduzir a geração de resíduos e a toxicidade²⁻³.

A otimização experimental evidenciou que a redução do volume de solvente e a substituição de solventes orgânicos por solvente verde alternativo e sistemas micelares favoreceram tempos reacionais mais curtos e bons rendimentos, com destaque para os ensaios envolvendo benzaldeído e 2-metoxibenzaldeído. Embora tenham sido observadas limitações para aldeídos mais desafiadores, como 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído e 4-nitrobenzaldeído,

os resultados confirmam a viabilidade do uso de micelas como nano/micro-reatores supramoleculares para a reação de Biginelli, assim como o uso do Tween® 20 puro como meio reacional e a sua possibilidade de reutilização ^{10,11,13}.

A metodologia desenvolvida para utilização do Tween® 20 como meio reacional alternativo e para a sua reutilização mostraram-se extremamente eficazes. Os resultados obtidos com a utilização do Tween® 20 como meio reacional apresentou tempos reacionais mais curtos que a metodologia clássica e rendimentos interessantes. Além disso, a sua reutilização por múltiplos ciclos apresentou um aumento progressivo de rendimento, o que reforça o potencial sustentável e econômico do sistema ^{10,11}.

As análises de Dispersão de Luz Dinâmica (DLS) possibilitaram caracterizar as propriedades físico-químicas das micelas em diferentes concentrações de Tween® 20, revelando que concentrações próximas a 10% promovem a formação de agregados pequenos e homogêneos ($Z\text{-average} \approx 7 \text{ nm}$; $PDI < 0,2$), ideais para aplicações em catálise micelar ^{14,15}. Em contrapartida, concentrações elevadas resultaram em agregação desordenada e polidispersão acentuada. Esses resultados foram corroborados por simulações de dinâmica molecular coarse-grained com o campo de forças MARTINI 3 ¹⁷⁻¹⁹, que evidenciaram a autoagregação organizada do surfactante em baixas concentrações e estruturas amorfas em concentrações mais altas. A convergência entre os dados experimentais e computacionais comprova a robustez da metodologia e destaca a importância da microestrutura supramolecular no controle do microambiente reacional.

De forma geral, os resultados obtidos demonstram que a reação de Biginelli em sistemas micelares representa uma estratégia eficiente, ambientalmente mais limpa e energeticamente vantajosa, sem comprometer significativamente o rendimento reacional. A integração das análises *in silico* permitiu compreender de forma aprofundada os fenômenos de autoagregação, encapsulamento e organização molecular, fornecendo subsídios para a racionalização e futura otimização de sistemas catalíticos micelares aplicáveis a diferentes reações de interesse sintético. Ademais, as caracterizações realizadas por DSC e FT-IR demonstraram que as metodologias empregadas além de estarem em consonância com a Química Verde, são assertivas. Pois, possibilitaram a sintetização das DHPMs com alto índice de pureza e estabilidade térmica.

Por conseguinte, este estudo reforça o potencial dos sistemas micelares de Tween® 20 e a utilização do Tween® 20 como solvente alternativo como plataformas sustentáveis para síntese orgânica. Desta forma, este estudo não oferece apenas benefícios ambientais, mas também fundamentos teóricos sólidos para o desenvolvimento de metodologias mais

eficientes e escaláveis. Pesquisas futuras poderão explorar ajustes no microambiente reacional e aprimoramento no isolamento dos produtos, ampliando o escopo de aplicação e o desempenho desses sistemas em catálise supramolecular e síntese de heterociclos bioativos^{19, 20}.

REFERÊNCIAS

- 1- Rocha, L. Com 9 milhões de mortes em 2019, mundo avança pouco contra poluição, diz estudo. 2025. Disponível em: <link>. Acesso em: 14, novembro, 2025.
- 2- Anastas, P. T.; Warner, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice; Oxford University Press: New York, 1998.
- 3- Sheldon, R. A. Green Chem. 2017, 19, 18.
- 4- Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chem. Rev. 2012, 112, 3083.
- 5 - Nagarajaiah, H.; Mukhopadhyay, A.; Moorthy, J. N. Biginelli reaction: an overview. Tetrahedron Lett. 2016, 57, 5135.
- 6-Faizan, S.; et al. J. Mol. Struct. 2023, 1291, 136020.
- 7- Chandravarkar, A.; Aneja, T.; Anilkumar, G. Advances in Biginelli reaction: A comprehensive review. J. Heterocycl. Chem. 2024, 61, 5.
- 8- Lu, J.; Bai, Y. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 307.
- 9- Bauer, I.; Knölker, H.-J. Iron catalysis in organic synthesis. Chem. Rev. 2015, 115, 3170.
- 10- Shen, T.; et al. Recent advances on micellar catalysis in water. Adv. Colloid Interface Sci. 2021, 287, 102299.

- 11- Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. “Nok”: a phytosterol-based amphiphile enabling transition-metal-catalyzed couplings in water at room temperature. *J. Org. Chem.* 2014, 79, 888.
- 12- Gentili, P. L.; Perez-Mercader, J. Chemical microheterogeneity. In *Approaching Human Intelligence Through Chemical Systems: Development of Unconventional Chemical Artificial Intelligence*; 2023, p. 50.
- 13- Sintra, T. E.; Ventura, S. P. M.; Coutinho, J. A. P. Superactivity induced by micellar systems as the key for boosting the yield of enzymatic reactions. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* 2014, 107, 140.
- 14- Clarke, S. *Development of Hierarchical Magnetic Nanocomposite Materials for Biomedical Applications*; Ph.D. Thesis, Dublin City University, 2013.
- 15- Bhattacharjee, S. J. *Control. Release* 2016, 235, 337
- 16- Vogel, A. I. *Análise Química Quantitativa*, 6. ed.; LTC: Rio de Janeiro, 2002. E-book. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-216-2580-3/>. Acesso em: 28 out. 2025.
- 17- Marrink, S. J.; Risselada, H. J.; Yefimov, S.; Tieleman, D. P.; de Vries, A. H. *J. Phys. Chem. B* 2007, 111, 7812.
- 18-Field, M. J. *J. Chem. Inf. Model.* 2022, 62, 5849.
- 19- Graham, J. A.; Essex, J. W.; Khalid, S. J. *Chem. Inf. Model.* 2017, 57, 650.
- 20- Patist, A.; et al. On the measurement of critical micelle concentrations of pure and technical-grade nonionic surfactants. *J. Surfactants Deterg.* 2000, 3, 53.
- 21-. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Organic Chemistry*, 12th ed.; Wiley: Hoboken, 2016.

22- Stuart, B. Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications; Wiley: Chichester, 2004.

23- ChemSpider. Chemical structure 191006. Disponível em: <<https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.191006.html>>. Acesso em: 14 de novembro de 2015.

24- Dadhania, A. N.; Patel, V. K.; Raval, D. K. A convenient and efficient protocol for the one pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones catalyzed by ionic liquids under ultrasound irradiation. J. Braz. Chem. Soc. 2011, 22, 511.

25- Khandelwal, R.; et al. Synthesis, molecular docking, molecular dynamic simulation and biological evaluation of novel 3,4-dihydropyridine derivatives as potent antituberculosis agents. Mol. Divers. 2025, 1.

26- Farhadi, A.; et al. Experimental and theoretical study on a one-pot, three-component route to 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones $\text{TiCl}_3\text{OTf} \cdot [\text{bmim}]\text{Cl}$. Res. Chem. Intermed. 2016, 42, 1401.

27- Dhumaskar, K. L.; et al. Graphite catalyzed solvent free synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones and their antidiabetic activity. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014, 24, 2897.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANASTAS, Paul; EGHBALI, Nicolas. *Green chemistry: principles and practice*. Chemical Society Reviews, v. 39, n. 1, p. 301–312, 2010.

BANERJEE, Mainak et al. *Micellar nanoreactors for organic transformations with a focus on “dehydration” reactions in water: A decade update*. Tetrahedron, v. 88, p. 132142, 2021.

BAUER, Ingmar; KNÖLKER, Hans-Joachim. *Catálise de ferro em síntese orgânica*. Chemical Reviews, v. 115, n. 9, p. 3170–3387, 2015.

CHANDRAVARKAR, A.; ANEEJA, T.; ANILKUMAR, G. *Advances in Biginelli reaction: A comprehensive review*. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2023.

CHANDRAVARKAR, Aravind; ANEEJA, Thaipparambil; ANILKUMAR, Gopinathan. *Advances in Biginelli reaction: A comprehensive review*. Journal of Heterocyclic Chemistry, v. 61, n. 1, p. 5–28, 2024.

DOTTA, Davide et al. Chalcone Synthesis by Green Claisen–Schmidt Reaction in Cationic and Nonionic Micellar Media. The Journal of Organic Chemistry, v. 90, n. 8, p. 2915-2926, 2025.

DE SOUZA, Rodrigo OMA et al. The three-component Biginelli reaction: a combined experimental and theoretical mechanistic investigation. Chemistry—A European Journal, v. 15, n. 38, p. 9799-9804, 2009.

EUROPEAN COMMISSION. *Chemicals Strategy for Sustainability – Towards a toxic-free environment*. Brussels, 14 out. 2020. Disponível em: https://ec.europa.eu/environment/strategy/chemicals-strategy_en. Acesso em: 22 maio 2025.

FAIZAN, Syed et al. *A century-old one-pot multicomponent Biginelli reaction products still finds a niche in drug discoveries: Synthesis, mechanistic studies and diverse biological activities of dihydropyrimidines*. Journal of Molecular Structure, v. 1291, p. 136020, 2023.

FIELD, Martin J. *PDynamo3 molecular modeling and simulation program*. Journal of Chemical Information and Modeling, v. 62, n. 23, p. 5849–5854, 2022.

GOODWILL AMBASSADORS; PATRONS. *UN report: Urgent action needed to tackle chemical pollution as global production is set to double by 2030*. 2025. Disponível em: <https://www.unep.org/news-and-stories/press-release/un-report-urgent-action-needed-tackle-chemical-pollution-global>. Acesso em: 16 maio 2025.

GRAHAM, James A.; ESSEX, Jonathan W.; KHALID, Syma. *PyCGTOOL: automated generation of coarse-grained molecular dynamics models from atomistic trajectories*. Journal of Chemical Information and Modeling, v. 57, n. 4, p. 650–656, 2017.

HARAWAY, Donna. *Antropoceno, capitaloceno, plantationoceno, chthuluceno: Criando parentes*. Humanidades Ambientais, v. 6, n. 1, p. 159–165, 2015.

KAPPE, C. Oliver. *The generation of dihydropyrimidine libraries utilizing Biginelli multicomponent reactions*. QSAR & Combinatorial Science, v. 22, n. 7, p. 630–645, 2003.

KLUMPHU, Piyatida; LIPSHUTZ, Bruce H. *“Nok”: a phytosterol-based amphiphile enabling transition-metal-catalyzed couplings in water at room temperature*. The Journal of Organic Chemistry, v. 79, n. 3, p. 888–900, 2014.

LU, Jun; BAI, Yinjuan. *Catalysis of the Biginelli reaction by ferric and nickel chloride hexahydrates. One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones*. Synthesis, v. 2002, n. 04, p. 466–470, 2002.

MOORE, Jason W. *Capitalism in the Anthropocene: Ecological Ruin or Ecological Revolution?* International Affairs, 2022.

MOORE, Jason W. *O Capitaloceno, Parte I: sobre a natureza e as origens da nossa crise ecológica*. The Journal of Countryside Studies, v. 44, n. 3, p. 594–630, 2017.

MOORE, Jason W. *O Capitaloceno Parte II: acumulação por apropriação e a centralidade do trabalho/energia não remunerados*. The Journal of Field Studies, v. 45, n. 2, p. 237–279, 2018.

NAGARAJAIAH, H.; MUKHOPADHYAY, A.; MOORTHY, J. N. *Biginelli reaction: an overview*. Tetrahedron Letters, v. 57, n. 47, p. 5135–5149, 2016.

NIKAM, Dhirajkumar et al. *Unveiling the impact: A decade review on dihydropyrimidinones (DHPMs) to combat breast cancer*. Journal of Molecular Structure, p. 138134, 2024.

QUAN, Xuebo; LIU, Jie; ZHOU, Jian. *Multiscale modeling and simulations of protein adsorption: progresses and perspectives*. Current Opinion in Colloid & Interface Science, v. 41, p. 74–85, 2019.

RAMOS, L. M. et al. *Mechanistic studies on Lewis acid catalyzed Biginelli reactions in ionic liquids: evidence for the reactive intermediates and the role of the reagents*. The Journal of Organic Chemistry, v. 77, n. 22, p. 10184–10193, 2012.

ROCHA, L. *Com 9 milhões de mortes em 2019, mundo avança pouco contra poluição, diz estudo*. 2025. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/com-9-milhoes-de-mortes-em-2019-mundo-avanca-pouco-contrapoluicao-diz-estudo/>. Acesso em: 16 maio 2025.

SHEN, Tao et al. *Recent advances on micellar catalysis in water*. Advances in Colloid and Interface Science, v. 287, p. 102299, 2021.