

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**



**Nicolas Oliveira Barreiro de Jesus**

**Síntese e caracterização de dihidropirimidinonas via reação  
de Biginelli catalisada por  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$**

**Trabalho de Final de Curso**

**Brasília – DF**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**

**Nicolas Oliveira Barreiro de Jesus**

**Síntese e caracterização de dihidropirimidinonas via reação  
de Biginelli catalisada por  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$**

Trabalho de Conclusão de Curso de Química apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Química.

**Trabalho de conclusão de curso 1**

**Orientador: Prof. Dr. Wender Alves da Silva**

**Brasília – DF**

**1º/2019**

# SUMÁRIO

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| Resumo.....                     | 4  |
| Introdução.....                 | 5  |
| Revisão Bibliográfica.....      | 6  |
| Objetivo.....                   | 13 |
| Metodologia.....                | 14 |
| Resultados e Discussão.....     | 15 |
| Referências Bibliográficas..... | 26 |

## RESUMO

Esse trabalho apresenta a síntese de 7 dihidropirimidinonas, que são compostos heterocíclicos com amplo potencial biológico, como atividade anticâncer, anti-inflamatória, etc, através da reação de Biginelli com o catalisador  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$ , derivado do líquido iônico cloreto de carboximetilimidazol e do heteropoliácido  $H_3PW_{12}O_{40}$ . Além da síntese das DHPMs, neste trabalho, ainda é apresentado um estudo do reciclo do catalisador e análise de sua eficiência.

Os resultados das sínteses catalisadas pelo novo catalisador  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$  e o resultado do reciclo foram animadores, apresentaram bons rendimentos e abriram novas possibilidades para catalisadores derivados de líquidos iônicos e heteropoliácidos serem mais estudados e aplicados para uma síntese mais “verde”.

# INTRODUÇÃO.

A descoberta de novas rotas sintéticas já era de importância vital para a química orgânica e com o avanço da consciência ambiental e o surgimento da química verde o desenvolvimento de novas rotas sintéticas, que obedecessem aos princípios de conservação ambiental teve importância acentuada.

A química verde tem 12 princípios fundamentais que são: (1) Prevenção da formação de subprodutos, (2) Economia de átomos, (3) Produção de produtos com baixa toxicidade, (4) Desenvolvimento de compostos seguros, (5) Uso de solventes não tóxicos, (6) Eficiência, (7) Uso de matérias primas renováveis, (8) Evitar formação de produtos indesejáveis, (9) Catálise, (10) Desenho reacional, (11) Monitoramento reacional, (12) Processos mais seguros.<sup>1</sup>

Uma das formas mais eficientes de se fazer uma síntese é a partir de reações multicomponentes, cujas principais características são a economia de átomos e o menor número de etapas, permitindo menos perdas de reagente e diminuindo a formação de subprodutos. São conhecidas várias reações multicomponentes como a reação de Hantzsch<sup>2</sup>, Strecker<sup>2</sup>, Mannich<sup>2</sup>, Biginelli<sup>2</sup>, etc.

A reação multicomponente de Biginelli se tornou amplamente estudada a partir da descoberta de propriedades farmacológicas do seu produto, uma dihidropirimidinona<sup>12</sup>. Portanto, processos que melhorem os rendimentos e diminuam o tempo reacional são cada vez mais frequentes, por isso o uso de catalisadores é extremamente comum e importante na química, sendo o desenvolvimento de novos deles fundamental para que, por exemplo, processos antes muito complicados, lentos e desfavoráveis sejam possíveis.

O uso de líquidos iônicos, que são uma classe de sais com ponto de fusão menor que 100°C, associados a heteropoliácidos, que são ácidos complexos contendo oxigênio, derivados de dois ou mais ácidos inorgânicos para formar catalisadores, têm sido pesquisados para promover uma síntese mais verde, diminuir o tempo reacional e obter bons rendimentos. A formação dessas estruturas tem o objetivo de combinar as vantagens da catálise homogênea, como a alta seletividade e ótimos rendimentos, com as vantagens da catálise heterogênea, como a mais fácil separação do produto do meio reacional e na recuperação do catalisador.

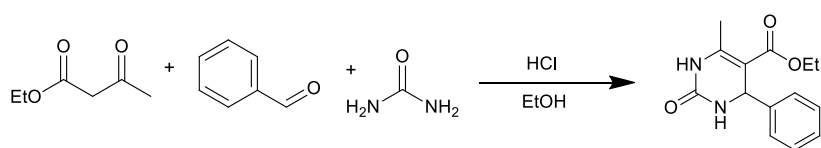
# REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As reações multicomponentes surgiram a partir de 1850, ano em que foi publicada na literatura a reação de Strecker, seguida por Hantzsch em 1882 e Biginelli em 1893, outras reações vieram um pouco mais tarde como a reação de Mannich e a reação de Passerini em 1917 e 1921 respectivamente.

Essas reações ficaram bastante tempo esquecidas, somente a partir da década de 1970 que elas passaram a ter uma maior importância devido às descobertas sobre o potencial dessas sínteses para produzirem compostos de interesse farmacológico. Esse fato pode ser evidenciado pelo número de publicações sobre o assunto que cresceram de forma bastante significativa<sup>2</sup>.

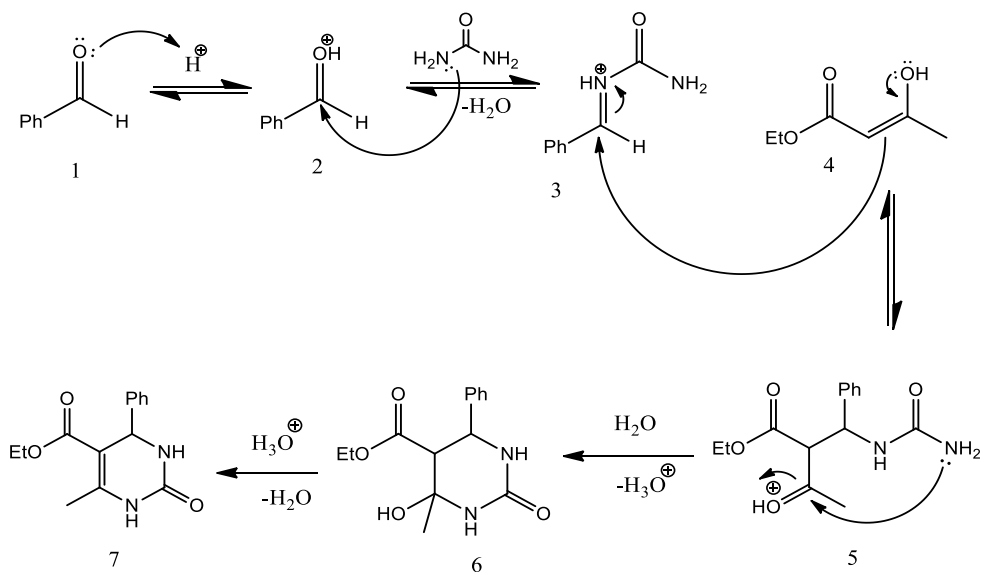
As reações multicomponentes têm características que as diferem de uma síntese linear, por ocorrer entre três ou mais reagentes em um único meio reacional. Esse tipo de síntese apresenta inúmeras vantagens pois acaba gerando menos resíduos, uma vez que resulta em um único produto, apresenta maior facilidade operacional e menor número de etapas.<sup>2</sup>

Em 1893, Pietro Biginelli descobria a famosa reação multicomponente envolvendo três reagentes, acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia, sob catalise ácida, formando uma 3,4 dihidropirimidinona<sup>2</sup> (Esquema 1). Essa reação também ocorre com diferentes aldeídos, tioureia e com derivados dicarbonílicos como o acetoacetato de etila.



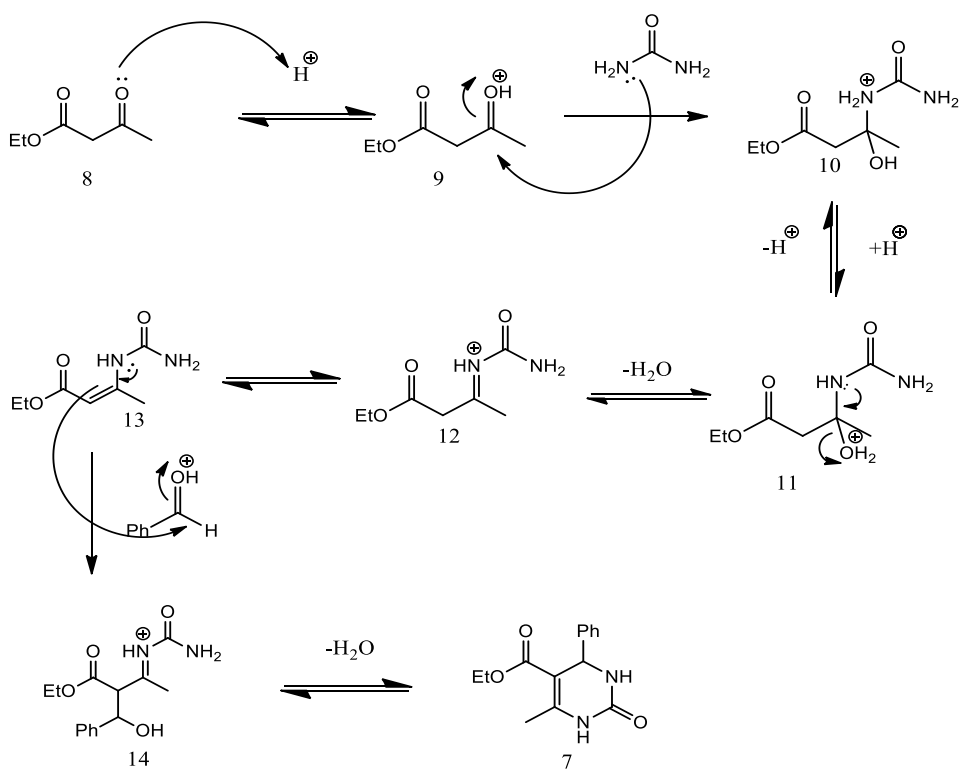
**Esquema 1.** Reação de Biginelli.

São três os possíveis mecanismos para esta reação, o via enamina proposto por Folkers e Johnson nos anos 1930<sup>2,9</sup>, o mecanismo knoevenagel proposto em 1973 por Sweet e Fissekis<sup>2,9</sup> e mais recentemente o mecanismo via imínio proposto por Kappe em 1997<sup>2,9</sup>. Existem estudos que mostram que o mecanismo via imínio proposto por Kappe é preferido em várias condições reacionais. Entretanto, o mecanismo dessa reação ainda é motivo de debate na comunidade acadêmica<sup>9</sup>. Seguem abaixo os três mecanismos:



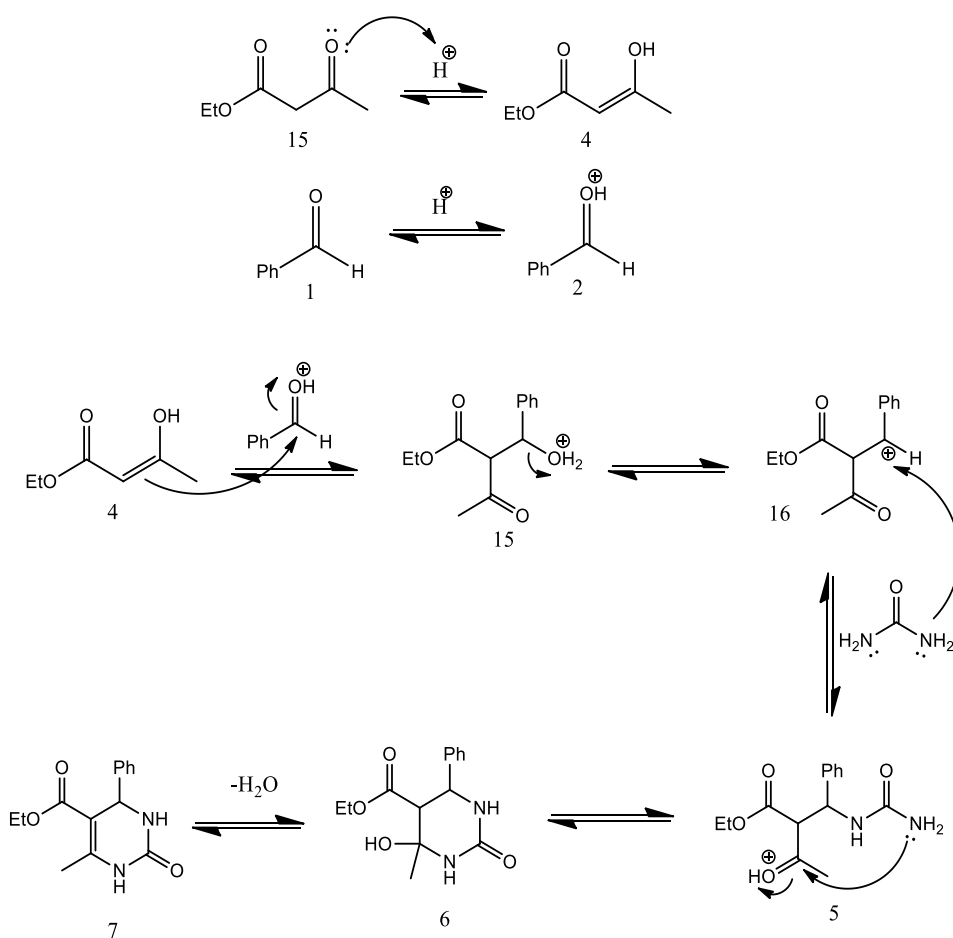
**Esquema 2.** Mecanismo via imínio.

O mecanismo via imínio é caracterizado pela formação do íon imínio, representado pela estrutura 3.



**Esquema 3.** Mecanismo via enamina.

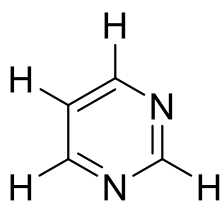
O mecanismo via enamina é caracterizado pela formação da enamina, representada pela estrutura 6.



**Esquema 4.** Mecanismo via Knoevenagel.

O mecanismo via Knoevenagel é caracterizado pela formação de um íon carbênio, representado pela estrutura 3.

As dihidropirimidinonas (DHPMs) são compostos derivados da pirimidina que é um composto parecido com o benzeno, onde dois átomos de nitrogênio substituem dois átomos de carbono (Figura 1).

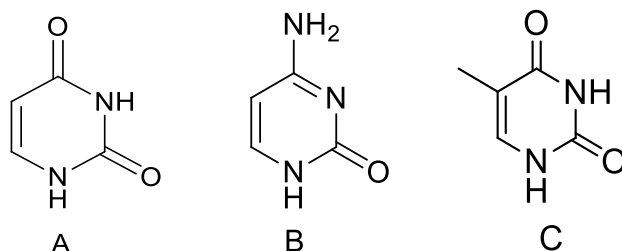


**Figura 1.** Pirimidina

A estrutura das pirimidinas é extremamente importante para o corpo humano, visto que existem três bases nitrogenadas com estruturas muito semelhantes a ela, são elas

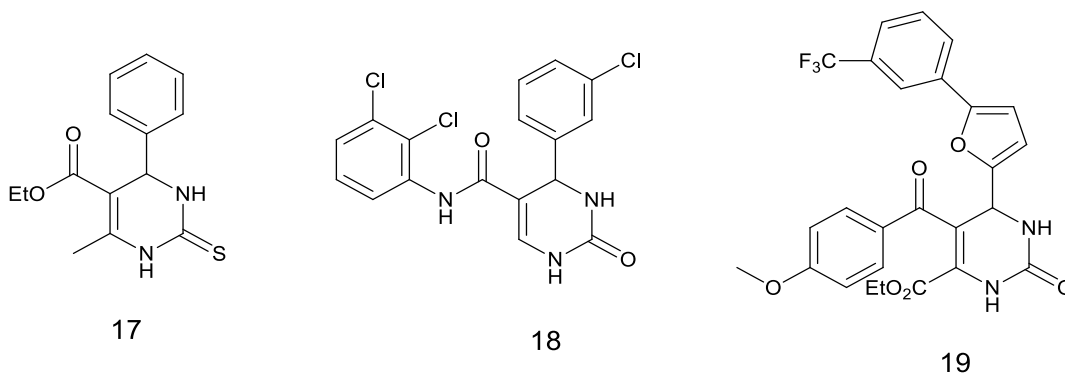


a uracila, a timina e a citosina (Figura 2)<sup>12</sup>. Devido a semelhança das DHPMs com esses compostos, elas se tornaram bastante estudadas pela indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos fármacos.

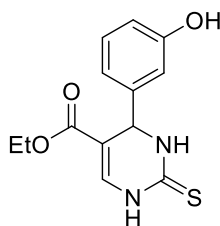


**Figura 2.** A - Uracila, B - Citosina, C - Timina

A partir desses estudos foram descobertas algumas moléculas com propriedades antiproliferativa, antibacteriana e anti-inflamatória representadas pelos compostos de número 17, 18 e 19 respectivamente<sup>2</sup>, que são exemplos de aplicação das dihidropirimidinonas pela indústria farmacêutica.



Outro bom exemplo de aplicação é do Monastrol (Figura 3), que é um inibidor alostérico da proteína cinesina Eg5. Medicamentos com esse efeito inibidor da proteína cinesina Eg5 têm sido desenvolvidos como agentes anticâncer, que atuam dificultando a proliferação de células cancerígenas sem tantos efeitos colaterais.<sup>6,10</sup>

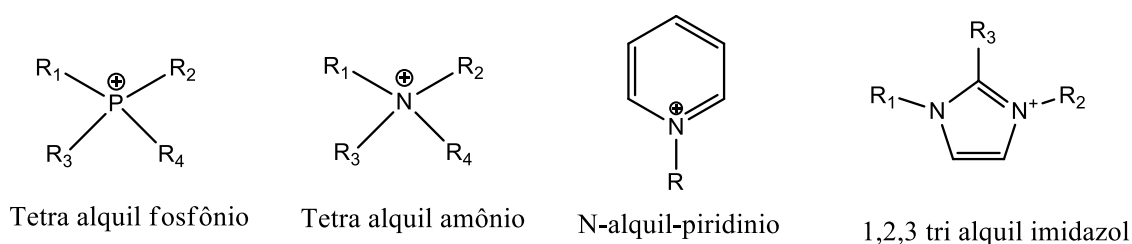


**Figura 3.** Monastrol

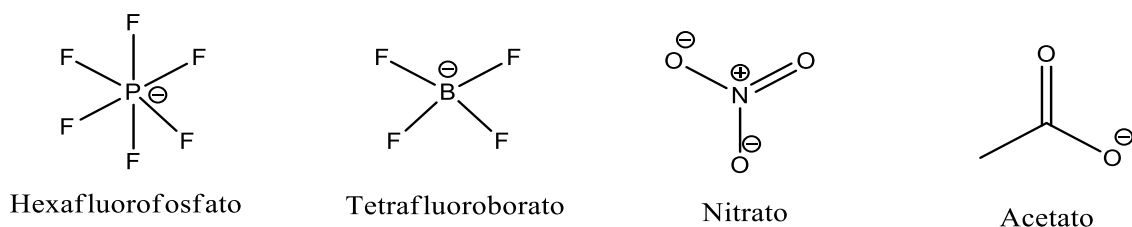
Deste modo, percebe-se a importância desses compostos, por isso novos catalisadores são testados para tornar a síntese cada vez mais eficiente e verde, um exemplo disso é o uso de líquidos iônicos e heteropoliácidos como catalisadores.

Líquidos iônicos são uma classe de sais com ponto de fusão inferior a 100°C, sendo alguns deles líquidos mesmo em temperatura ambiente, como é o caso do nitrato de etilamônio ( $T_f = 13-14^\circ\text{C}$ ), sintetizado por Paul Walden em 1914. Acredita-se que este composto tenha sido o primeiro líquido iônico, em estado líquido nessa faixa de temperatura, além disso, aqueles possuem viscosidades relativamente baixas.<sup>11,13,14</sup> Essas características os diferenciam dos sais comuns que tem características como alto ponto de ebulição, além de alta viscosidade.

O que permite que esses compostos sejam líquidos a temperaturas tão baixas (inferiores a 100°) é sua composição, que consiste em pelo menos um íon com carga deslocalizada associado a algum componente orgânico. Abaixo estão representados alguns dos cátions mais comuns em líquidos iônicos (Figura 4) e alguns contra íons (Figura 5).<sup>14</sup>



**Figura 4.** Cátions mais comuns em líquidos iônicos



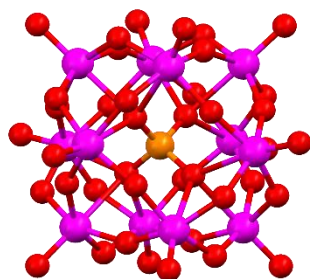
**Figura 5.** Contra íons comuns a líquidos iônicos

A síntese dos líquidos iônicos pode ser feita através da alquilação de uma amina ou uma fosfina, em reação com um haleto de alquila ou através da protonação por um

ácido, sendo este segundo método o utilizado na síntese do etilamônio por Paul Walden citada neste trabalho.<sup>11,13</sup>

Além da catálise, os líquidos iônicos têm outras aplicações podendo ser utilizados em baterias, sensores, células combustíveis, lubrificantes, etc.<sup>11</sup>

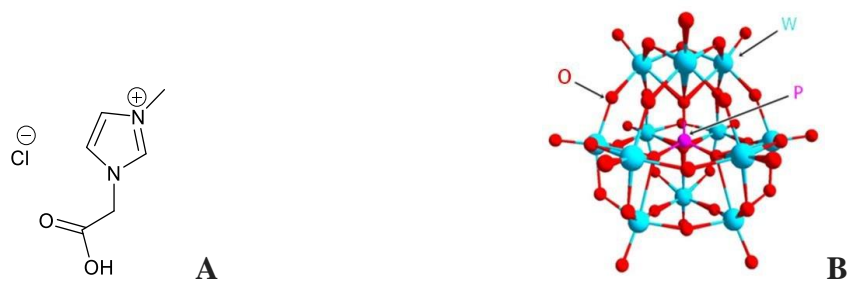
Os heteropoliácidos são ácidos complexos contendo oxigênio, derivados de dois ou mais ácidos inorgânicos com a eliminação de duas ou mais moléculas de água. A estrutura mais comum conhecida para esses compostos é a estrutura de Keggin (Figura 6), cuja fórmula geral é  $[H_{8-n}X^nM_{12}O_{40}]$  sendo X um heteroátomo como  $Si^{4+}$ ,  $P^{5+}$ ,  $As^{5+}$ ,  $Ge^{4+}$  e  $B^{3+}$ , M é mais comumente tungstênio (W) ou molibdênio (Mo), podendo ser, em poucos casos, nióbio (Nb) e vanádio (V), e por fim O é o oxigênio<sup>15,17</sup>.



**Figura 6.** Estrutura de Keggin para heteropoliácidos.

A síntese do primeiro heteropoliácido, o fosfomolibdato de amônio, foi descrita por Berzelius em 1826 e a partir de então vários cientistas sintetizaram centenas de novos compostos do tipo, porém foi somente em 1933 que James Fargher Keggin, utilizando análise de raios X, descobriu a sua estrutura. Foram mais de 100 anos de lapso temporal entre a síntese do primeiro heteropoliácido e o conhecimento das estruturas desses compostos.<sup>15,17</sup>

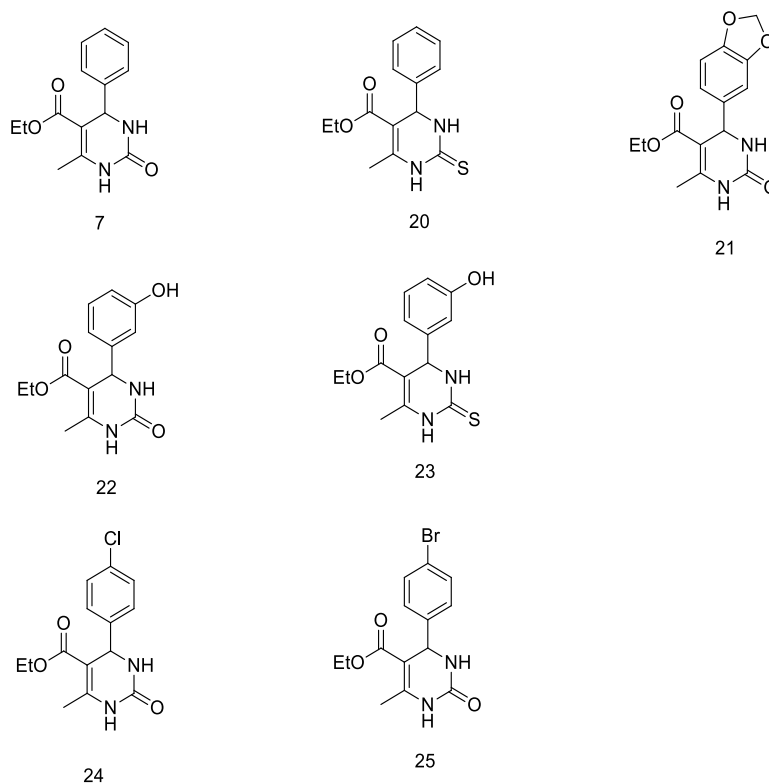
Na associação de heteropoliácidos com líquidos iônicos, o polioxometalato, estrutura aniônica do heteropoliácido, é o contra íon para o cátion do líquido iônico. Um exemplo é a associação do líquido iônico cloreto de carboximetilimidazol (MAI.Cl) (**A**) com o ácido 12-tungstofosfórico ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ) (**B**) para formar o novo catalisador,  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$ , (Figura 7).



**Figura 7. A** - Cloreto de Carboximetilimidazol; **B** - Estrutura do H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>

## OBJETIVO

Os dois objetivos principais deste trabalho são: sintetizar as 7 moléculas representadas pelas estruturas abaixo e testar a eficiência do catalisador  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$  para a reação de Biginelli.



**Figura 8.** Produtos da reação de Biginelli

# METODOLOGIA

Os materiais a serem utilizados nas sínteses foram:

- piperonal.
- 3-hidroxibenzaldeído.
- 4-clorobenzaldeído.
- 4-bromobenzaldeído.
- benzaldeído
- acetoacetato de etila
- ureia
- tioureia
- $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$

A síntese pode ser separada em três etapas, a primeira é o preparo da reação, a segunda é a retirada do catalisador e a terceira etapa é a filtração para separação do produto sólido da parte líquida. Já a parte de caracterização teve etapa única que foi a análise dos produtos obtidos por ressonância magnética nuclear.

## ETAPAS DE SÍNTESE:

Foram adicionados em um tubo schlenk, 1,0 mmol (0,11 mL) de acetoacetato de etila, 1,0 mmol de aldeído, 1 mmol de (tio)ureia em 1 mL de etanol. Posteriormente, foi adicionado 7 mol% do catalisador  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$ , por fim a mistura foi agitada por 4 horas a uma temperatura de 100°C.

Ao fim da etapa descrita acima foi feita uma filtração simples em algodão para a retirada do catalisador. Após a retirada do catalisador, foi adicionada acetona ao filtrado e em seguida colocado na capela.

Por fim a terceira e última etapa consistiu também em uma filtração com papel de filtro para separação da fase sólida (produto) da fase líquida.

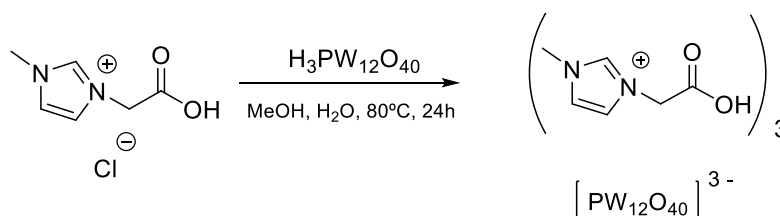
## ETAPA DE CARACTERIZAÇÃO:

Os produtos obtidos na síntese foram analisados por ressonância magnética nuclear para determinação do sucesso ou insucesso da reação e detecção de possíveis subprodutos. A partir dos resultados foi avaliada a necessidade de separação dos produtos de possíveis impurezas por coluna cromatográfica.

## Resultados e Discussão

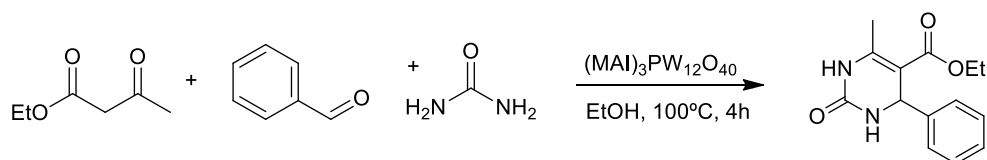
A primeira etapa da parte experimental foi a síntese do catalisador  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$  que consistiu na reação entre o líquido iônico, cloreto de carboximetilimidazol  $(MAI.Cl)$ , e o heteropoliácido  $H_3PW_{12}O_{40}$ , conforme mostrado no esquema abaixo.

Essa reação tem duração de 24h a uma temperatura de  $80^\circ C$  em que os três hidrogênios do heteropoliácido são substituídos por três moléculas de carboximetilimidazol. O rendimento da reação é quantitativo e o produto foi caracterizado por termogravimetria, infravermelho e difração de raio x.



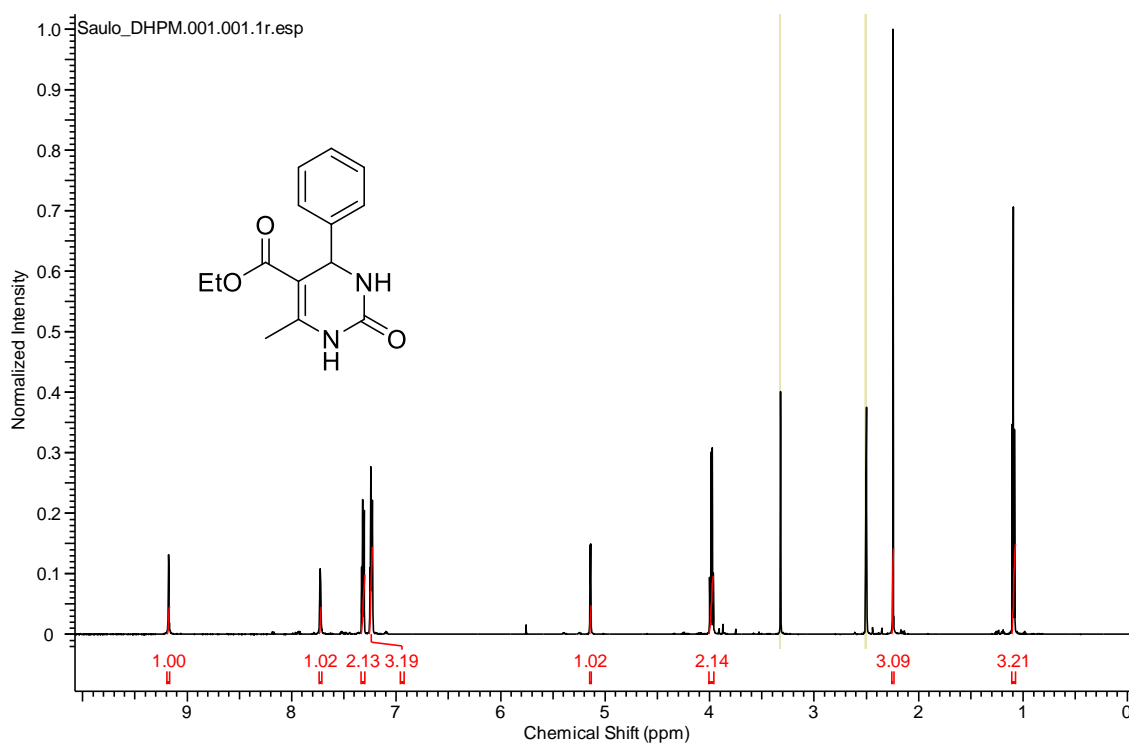
**Esquema 5.** Reação do catalisador

Com o catalisador pronto para ser utilizado, foi dado prosseguimento às sínteses. Primeiramente foram realizadas as duas reações com benzaldeído, a primeira, representada pelo esquema abaixo, utiliza ureia e acetoacetato de etila, que é um reagente comum a todas as reações nesse trabalho. Essa reação teve rendimento de 96 %.



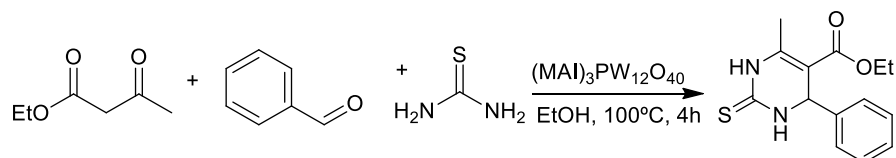
**Esquema 6.** Reação de Biginelli utilizando acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia.

Segue abaixo o espectro de RMN. Os demais espectros serão mostrados logo abaixo de suas respectivas reações.



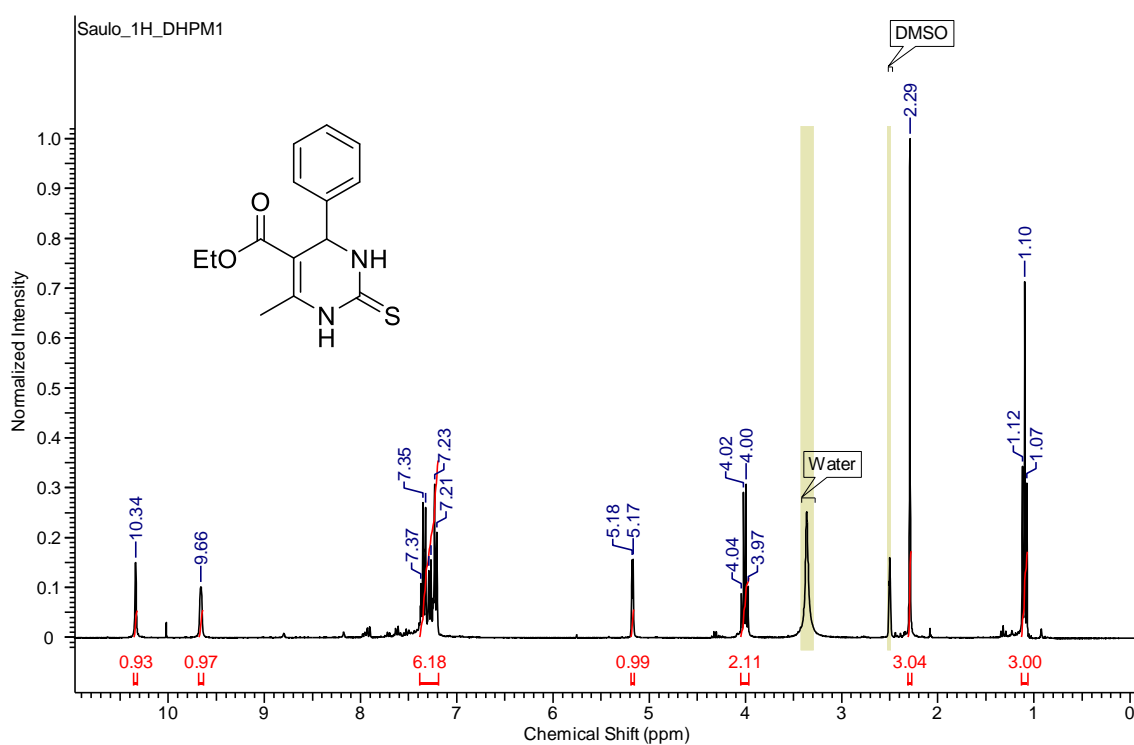
**Figura 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) do Produto da reação do esquema 6

Na segunda reação com o benzaldeído utiliza-se tiourea ao invés da ureia, resultando somente na troca de um oxigênio por um enxofre no produto, como mostra o esquema abaixo. Nessa reação foi obtido rendimento de 71%.



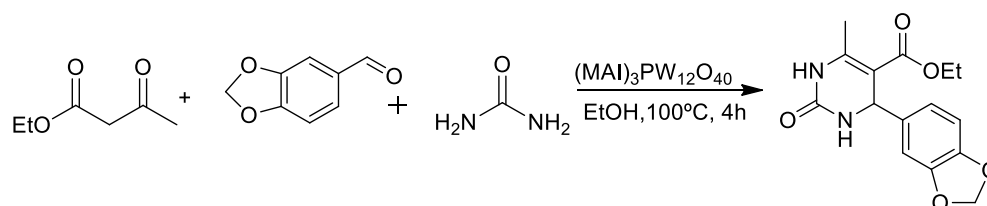
**Esquema 7.** Reação de Biginelli utilizando acetoacetato de etila, benzaldeído e tiourea



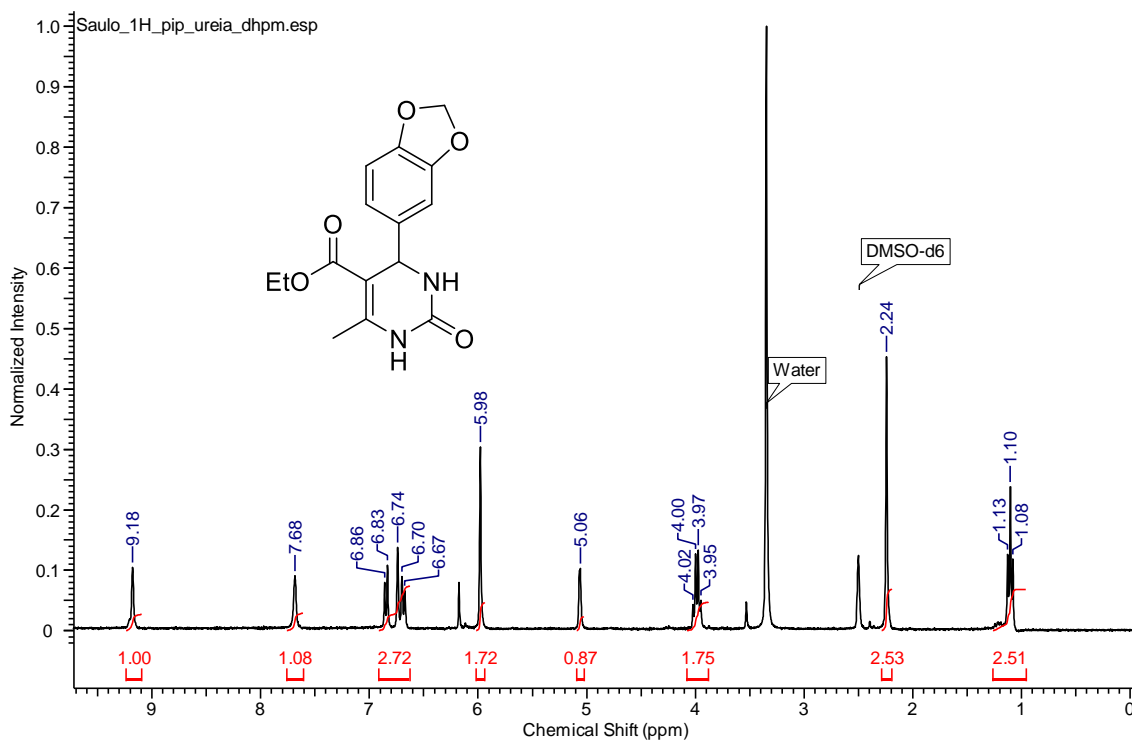


**Figura 11.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) do Produto da reação do esquema 7

Na reação do esquema 8 foi utilizado piperonal, acetoacetato de etila e ureia. Foi obtido rendimento de 67%.

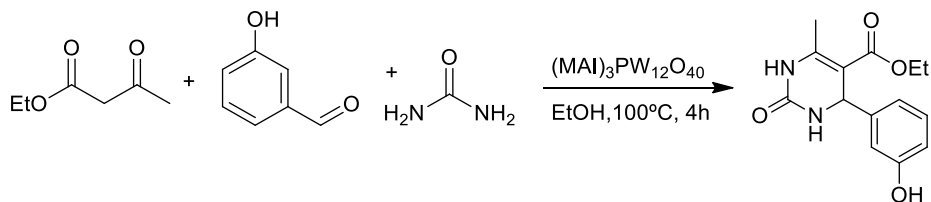


**Esquema 8.** Reação de Biginelli utilizando acetoacetato de etila, piperonal e ureia

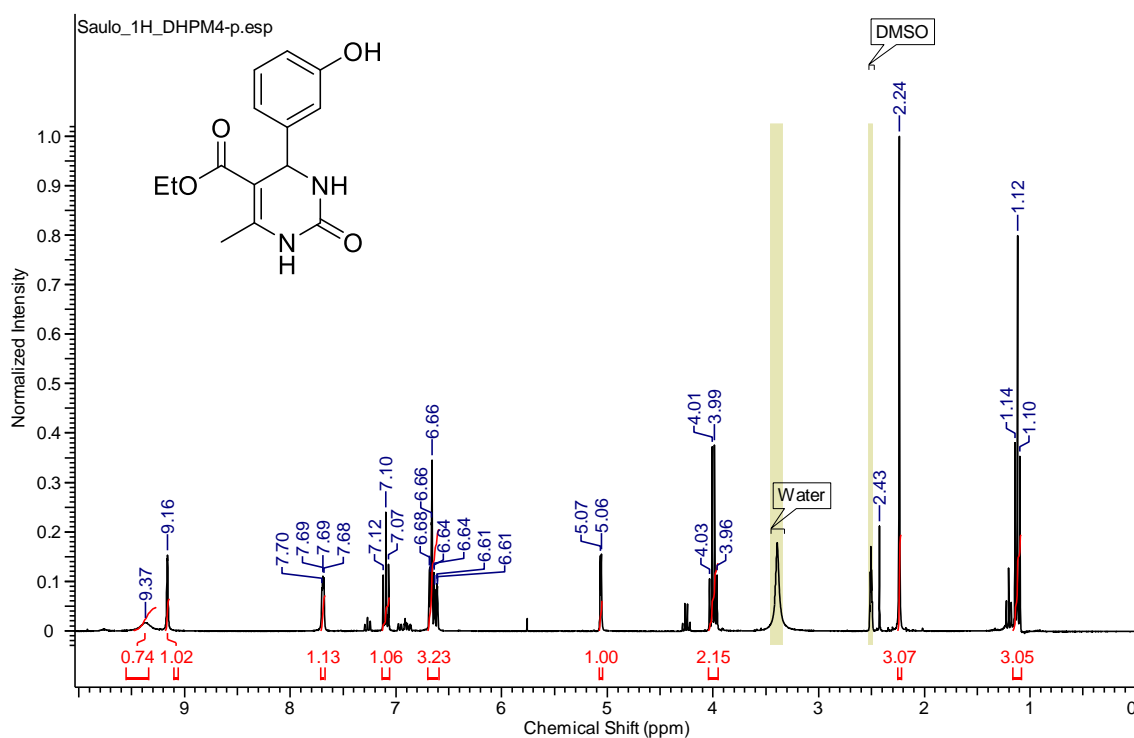


**Figura 12.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) do Produto da reação do esquema 8

Na reação do esquema 9 foi utilizado o 3-hidroxibenzaldeído, acetoacetato de etila e ureia. Foi obtido rendimento de 54%.



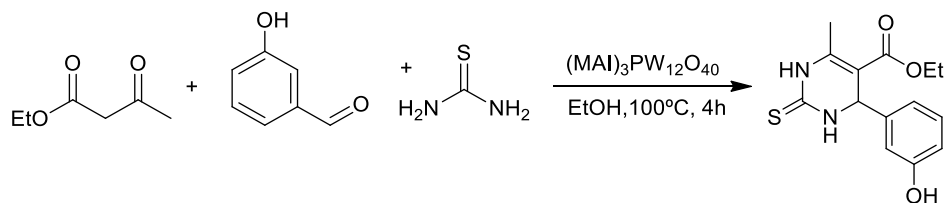
**Esquema 9.** Reação de Biginelli utilizando acetoacetato de etila, 3-Hidroxibenzaldeído e ureia



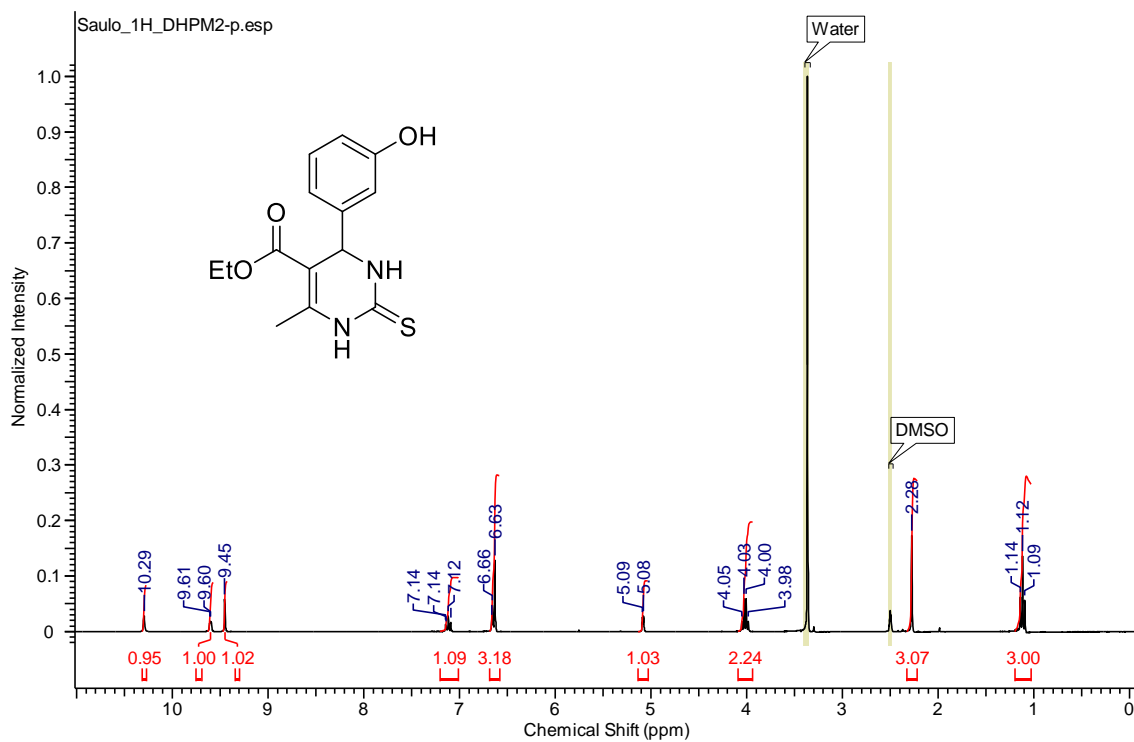
**Figura 13.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) do Produto da reação do esquema 9

Ao analisar o espectro do produto do esquema 9 (figura 13) foi possível notar que existem impurezas, devido a repetição de alguns sinais na região de 1 ppm e na região de 7 ppm. A existência dessas impurezas faz com que o rendimento relatado acima esteja acima do real, entretanto, o sinal escolhido como diagnóstico (5ppm) está presente no espectro, indicando a presença do produto.

Na reação do esquema 10 foi utilizado 3-hidroxiacetato de etila e tiourea. Foi obtido rendimento de 33%.

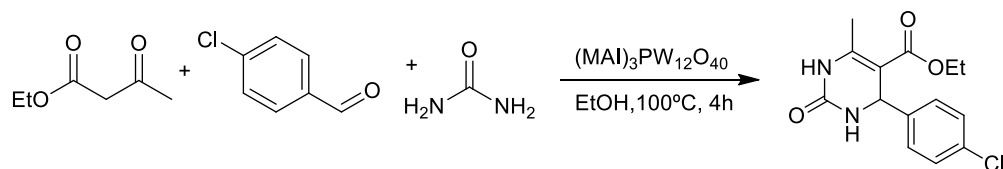


**Esquema 10.** Reação de Biginelli utilizando acetoacetato de etila, 3-Hidroxiacetato de etila e ureia

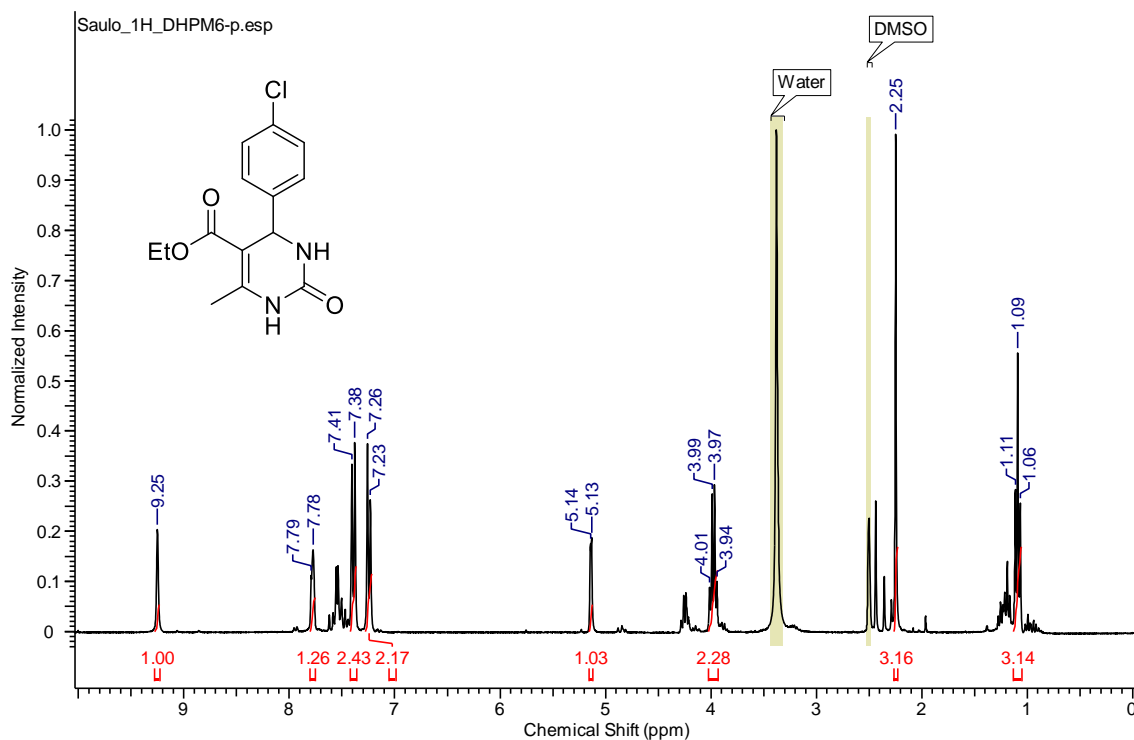


**Figura 14.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) do Produto da reação do esquema 10

Na reação do esquema 11 foi utilizado 4-clorobenzaldeído, acetoacetato de etila e ureia. Foi obtido rendimento de 65%.



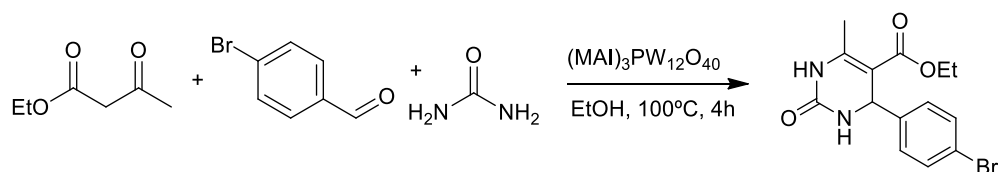
**Esquema 11.** Reação de Biginelli utilizando acetoacetato de etila, 4-Chlorobenzaldeído e ureia



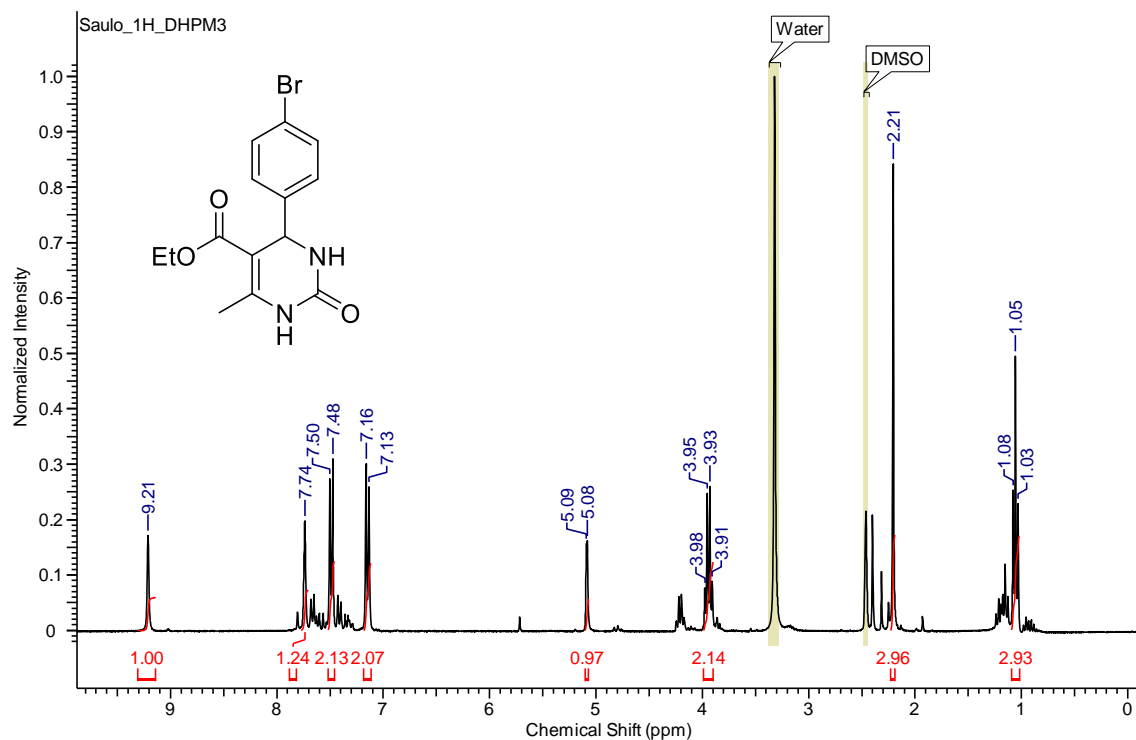
**Figura 15.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) do Produto da reação do esquema 11

Ao analisar o espectro do produto do esquema 11 (figura 15), foi possível notar que existem impurezas na região de 7,5 ppm, 4 ppm e 1 ppm. A existência dessas impurezas faz com que o rendimento relatado acima esteja acima do real, entretanto, o sinal escolhido como diagnóstico (5ppm) está presente no espectro, indicando a presença do produto.

Na reação do esquema 12 foi utilizado 4-bromobenzaldeído, acetoacetato de etila e ureia. Foi obtido rendimento de 69%.



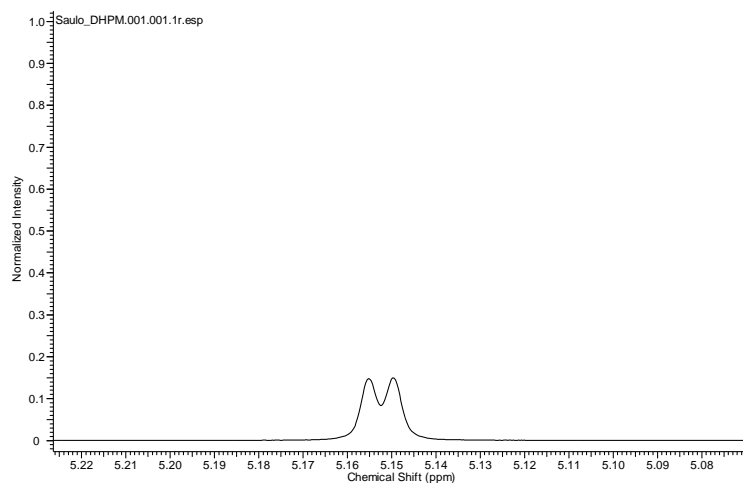
**Esquema 12.** Reação de Biginelli utilizando acetoacetato de etila, 4-Bromobenzaldeído e ureia



**Figura 16.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) do Produto da reação do esquema 12

Sendo a rota sintética a mesma para todas as reações e a estrutura básica a mesma, foi possível identificar um sinal duplete por volta de 5 ppm, exemplificado pela figura 17. Este sinal é observado em todos os espectros e foi considerado sinal diagnóstico pois o mesmo não é sinal característico dos reagentes usados.

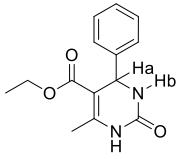
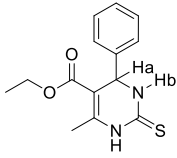
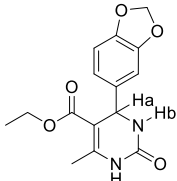
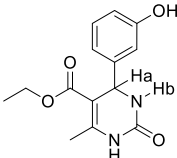
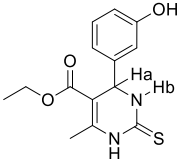
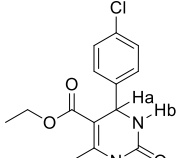
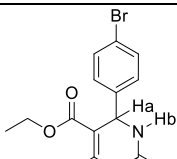
Para auxiliar na identificação dos sinais, foi utilizado o software ChemDraw, com o objetivo de prever os espectros esperados para cada um dos produtos e compará-los com os espectros obtidos experimentalmente.



**Figura 17.** Sinal diagnóstico da reação do esquema 6.

Segue abaixo a tabela das constantes de acoplamentos (J) dos hidrogênios correspondentes ao sinal diagnóstico e seus respectivos deslocamentos químicos. Vale notar que não foi possível obter o J da reação do esquema 8, o sinal ficou mais parecido com um simpleto.

**Tabela 1.** Constantes de acoplamento (J) e deslocamentos químicos de Ha e Hb

| Constante de acoplamento (J)               | H envolvidos (Ha e Hb)  | Deslocamentos químicos de Ha e Hb |
|--|---|-----------------------------------|
| 3,3 Hz                                     |    | Ha = 5,1 ppm<br>Hb = 7,7 ppm      |
| 3,8 Hz                                     |    | Ha = 5,2 ppm<br>Hb = 10,3 ppm     |
| Não foi observada constante de acoplamento |   | Ha = 5,1 ppm<br>Hb = 7,7 ppm      |
| 3,2 Hz                                     |  | Ha = 5,1 ppm<br>Hb = 7,7 ppm      |
| 3,8 Hz                                     |  | Ha = 5,1 ppm<br>Hb = 10,3 ppm     |
| 2,9 Hz                                     |  | Ha = 5,1 ppm<br>Hb = 7,8 ppm      |
| 2,9 Hz                                     |  | Ha = 5,1 ppm<br>Hb = 7,7 ppm      |

Após a realização de todas as reações e análises foi estudado o reciclo do catalisador  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$ . Foram feitas sucessivas reações utilizando os reagentes acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia visando testar a capacidade catalítica do  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$ .

A partir do quinto reciclo percebeu-se o esgotamento do catalisador, pois o rendimento das reações caiu significativamente (de 84% para 36%), além do sexto reciclo não ter funcionado.

As reações foram feitas a temperatura de 100°C durante 3 horas e acredita-se que, pelo tempo reacional menor, os rendimentos tenham sido mais baixos que o da reação representada pelo esquema 6. Segue abaixo a tabela dos rendimentos.

**Tabela 2.** Rendimentos referentes ao reciclo do catalisador  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$

| Reações | Rendimentos |
|---------|-------------|
| 0       | 84%         |
| 1       | 82%         |
| 2       | 74%         |
| 3       | 78%         |
| 4       | 80%         |
| 5       | 36%         |
| 6       | 0%          |

É importante salientar que o estudo sobre o reciclo foi realizado uma única vez, quando o ideal é repeti-lo pelo menos três vezes visando a obtenção de resultados mais precisos.



## Conclusão

A utilização do novo catalisador  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$  na reação de Biginelli foi bem-sucedida. Os rendimentos reacionais obtidos foram muito bons, principalmente se considerarmos as condições brandas nas quais a síntese foi realizada, a temperatura a  $100^\circ\text{C}$  e utilizando catalisador.

Além do sucesso da catálise, podemos concluir que o resultado do reciclo do catalisador foi animador, embora o processo não tenha sido realizado em triplicata, que é o ideal.

Em uma análise geral dos resultados obtidos percebe-se que os objetivos desse trabalho, que consistiam na síntese de 7 DHPMs e no teste da eficiência do catalisador  $(MAI)_3PW_{12}O_{40}$ , foram alcançados.

## REFERÊNCIAS

- 1- Ivankovic A.; Dronjic A.; Bevanda A.M.; Talic S.; *International Journal of Sustainable and Green Energy*. **2017**, 6(3), 39
- 2- Rogério, K. R.; Vitória, F.; Kümmerle, A. E.; Graebin, C. S.; *Rev. Virtual Quim.* **2016**, 8, 1934.
- 3- Alvim, H.G.O.; Lima T.B.; de Oliveira A.L.; de Oliveira H.C.B.; Silva F.M.; Gozzo F.C.; Souza R.Y.; da Silva W.A.; Neto B.A.D.; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3383.
- 4- Ramos L.M.; Guido B.C.; Nobrega C.C.; Corrêa J.R.; Silva R.G.; de Oliveira H.C.B.; Gomes A.F.; Gozzo F.C.; Neto B.A.D.; *Chem. Eur. J.* **2013**, 00, 0
- 5- Silva, G. C. O.; Correa, J. R.; Rodrigues, M. O.; Alvim, H. G. O.; Guido, B. C.; Gatto, C. C.; Wanderley, A.K.; Fioramonte, M.; Gozzo, F.C.; de Souza, R.O.M.A.; Neto B.A.D.; *RSC adv.* **2013**, 00, 1.
- 6- Russowsky, D.; Canto, R.F.S.; Sanches, S.A.A.; D'Oca, M.G.M.; de Fátima, A.; Pilli, R.A.; Kohn, L.K.; Antônio, M.A.; de Carvalho, J.E.; *Bioorganic Chemistry*; **2006**, 34, 173
- 7- Climent, M.J.; Corma, A.; Iborra, S.; *RSC adv.* **2012**, 2, 16
- 8- Isambert, N.; Duque, M.D.S.; Plaquevent, J.C.; Genisson, Y.; Rodriguez, J.; Constantieux, T.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1347.
- 9- De Souza R.O.M.A.; Da Penha E.T.; Milagre H.M.S.; Garden S.J.; Esteves P.M.; Eberlin M.N.; Antunes O.A.C.; *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9799
- 10- Haque S.A.; Hasaka T.P.; Brooks A.D.; Lobanov P.V.; Baas P.W.; *Wiley-Liss, Inc.* **2004**, 10
- 11- Olivier-Bourbigou H.; Magna L.; Morvan D.; *Elsevier B.V.* **2009**, 1
- 12- K.P. Beena.; Suresh R.; Rajasenkarar R.; Manna P.K.; *Pharm. Sci. & Res.* Vol. 8(8), **2016**, 741
- 13- Wasserscheid P.; Keim W.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3772
- 14- Ratti R.; *Advances in Chemistry*, 2014, 1
- 15- Timofeeva M.N.; *Elsevier B.V.* **2003**, 19
- 16- McIntosh A.J.S.; Griffith J.; Gräsvik J.; *Elsevier B.V.* **2016**, 59
- 17- Ueda T.; Tatsumi T.; Eguchi T.; Nakamura N.; *J. Phys. Chem. B*, **2001**, 105, 5391