

Reação de Biginelli em Condições Quimicamente Amigáveis e em Paralelo: uma Aula Prática de Síntese Orgânica para os Cursos de Química Medicinal, Química e Farmácia

Biginelli Reaction under Chemically Friendly and in Parallel Conditions: a Practical Class of Organic Synthesis for Medicinal Chemistry, Chemistry and Pharmacy Courses

Rômulo Faria Santos Canto,^{a,*} Itamar Luís Gonçalves,^{b,c} Mário Alf da Rosa,^a Vera Lucia Eifler-Lima^b

^a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Laboratório de Química Medicinal de Compostos de Selênio, CEP 90050-170, Porto Alegre-RS, Brasil

^b Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal, Avenida Ipiranga - 2752, CEP 90610-000, Porto Alegre-RS, Brasil

^c Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Faculdade de Medicina, Avenida Sete de Setembro - 1621, CEP 99709-910, Erechim-RS, Brasil

*E-mail: rfsanto@gmail.com

Recebido: 25 de Março de 2023

Aceito: 20 de Agosto de 2023

Publicado online: 6 de Novembro de 2023

Green chemistry is a goal pursued by synthetic chemists in the development of environmentally friendly and sustainable protocols. The combination of a multicomponent reaction with parallel synthesis is a very efficient and green strategy aiming to generate structurally diverse products in a short time. The practical one-pot multicomponent synthesis of a small library of twelve dihydropyrimidinones (DHPM) using parallel synthesis is reported here as an undergraduate experiment for the organic synthesis laboratory. This protocol employed triethyl orthoformate (TEOF) as the promoter of the reaction in solvent-free conditions and using microwave as an energy source, which is in agreement with green chemistry goals. The products were isolated through precipitation in water and purified by recrystallization when necessary. The students also carried out, through a directed study, the structural analysis of their compounds by melting point determination, infrared (IR) and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy.

Keywords: Biginelli reaction; green chemistry; solvent-free reaction; microwave assisted organic synthesis; parallel synthesis; dihydropyrimidinones.

1. Introdução

Com a lei de prevenção da poluição de 1990, a agência de proteção ambiental norte-americana EPA (*Environmental Protection Agency*) iniciou uma campanha de fomento para pesquisas voltadas ao desenvolvimento de rotas sintéticas e procedimentos alternativos para a indústria química, com o foco em mitigar impactos ambientais e diminuir a exposição de substâncias nocivas aos seres humanos.¹ A Química Verde surge então trazendo 12 princípios que visam obter processos e produtos por meios mais econômicos (tanto no quesito matéria, quanto energia), utilizando matérias-primas de fontes renováveis e/ou recicláveis e de forma que no final da cadeia produtiva se tenha o mínimo possível ou a ausência total de substâncias com potencial de acúmulo no ambiente ou tóxicas.²

Os fatores considerados ideais para a escolha de uma rota sintética em Química Verde se baseiam em processos que envolvam uma síntese em poucas etapas, com pouco gasto de energia e que promovam a economia de átomos. As reações também devem fornecer um produto com alta pureza ou de fácil purificação e em excelentes rendimentos.³ Esta não é uma tarefa fácil, uma vez que a estrutura química da maioria dos fármacos não é simples, frequentemente com mais de um grupo funcional, heterociclos ou presença de centros estereogênicos, necessitando muitas vezes de rotas sintéticas envolvendo muitas etapas. A comunidade científica, atenta a este desafio, desenvolve protocolos mais limpos para aplicação na síntese orgânica que podem ser relacionados a novos reagentes, solventes, reações à temperatura ambiente ou uso de equipamentos (micro-ondas, mecanoquímica, química de fluxo, dentre outros). É importante que os estudantes sejam confrontados e possam executar tarefas aplicadas aos princípios da Química Verde. Acreditamos que as aulas práticas de síntese orgânica devem priorizar e focar seus conteúdos nos aspectos relacionados ao emprego de protocolos menos tóxicos, mais limpos, de forma a apresentar aos alunos diferentes métodos para a realização de uma química mais sustentável. Felizmente esta temática vem sendo abordada por diversos professores de síntese orgânica preocupados em transmitir informação de qualidade sobre o uso de métodos

alternativos e eficazes de síntese, menos agressivos ao meio ambiente e ao operador.⁴⁻¹³

Química Combinatória é uma metodologia à disposição da Química Medicinal surgida no início dos anos 90 que leva a sintetizar e testar um grande número de compostos simultaneamente.¹⁴ Esta estratégia implica em protocolos de síntese frequentemente em paralelo, planejados para que levem à geração de um grande número de compostos (quimiotecas), com o maior grau de pureza possível. Sendo assim, a quimioteca gerada pode ser avaliada com protocolos de *screening* em batelada (HTS: *High Throughput Screening*) para testar simultaneamente todos os seus compostos, objetivando um determinado alvo terapêutico ou organismo.

Neste sentido, visando fixar conhecimentos sobre Química Verde e síntese em paralelo, propomos uma aula prática com a síntese rápida de uma quimioteca de 12 diidropirimidin-2-onas e 2-tionas (DHPMs) através da Reação de Biginelli sem solvente e sem catalisador, utilizando como fonte de aquecimento irradiação por micro-ondas doméstico. Esta quimioteca será gerada em paralelo e em apenas uma etapa, gerando grande diversidade química com grande rapidez. Em aproximadamente 20 minutos serão obtidos 12 produtos, sólidos, facilmente isolados do meio reacional pela precipitação em água seguida de filtração. Os experimentos serão realizados em duas aulas de 4 horas cada: a) na primeira aula será feito o planejamento, a síntese e o isolamento dos compostos e purificação por recristalização (quando necessário); b) na segunda aula, teórico-prática (TP), ocorrerá a caracterização química, cálculo de rendimentos e avaliação da pureza dos compostos; ainda, estudo dirigido com conceitos e mecanismos das reações. Os estudantes aplicarão os conhecimentos adquiridos em outras disciplinas como operações unitárias (pesagem, filtração e secagem) e elucidação estrutural usando a análise do ponto de fusão, espectroscopias no infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H), além de novas informações em Química Verde, síntese assistida por micro-ondas e síntese em paralelo. Esta aula está apta para alunos de graduação de química medicinal, química e farmácia, e também de pós-graduação, neste caso incorporado a outros experimentos, que podem ser biológicos e/ou *in silico*. O aluno de graduação deve ter tido química orgânica como pré-requisito e espectroscopia básica. A aula é planejada para até 12 estudantes por turma, onde estes poderão formar duplas caso seja necessário para o desenvolvimento da prática, dependendo da infraestrutura do laboratório. É planejado como método de fixação do conteúdo a confecção de relatório de aula prática e discussão dos resultados obtidos em conjunto com a turma na forma de seminário. Os objetivos pedagógicos da aula são de oferecer uma oportunidade aos estudantes de realizar uma síntese multicomponente em paralelo, planejada para que os conceitos de Química Verde sejam aplicados e estudados em apenas duas aulas. A expectativa é mostrar aos alunos que existem maneiras de fazer síntese orgânica de forma

mais verde, atrelando às atuais preocupações com o meio ambiente.

A reação de Biginelli foi publicada por Pietro Biginelli no final do século XIX e foi a primeira síntese de diidropirimidinonas relatada na literatura. O protocolo descrito pelo químico, curioso em observar o comportamento da reação entre o já conhecido produto de condensação de ureia e benzaldeído, consistiu na reação *one-pot* entre o acetoacetato de etila (1), benzaldeído (2) e ureia (3), colocados em ebulição de etanol durante 5-6 horas, que forneceu uma massa cristalina quando resfriado. Inicialmente tendo confundido o produto com uma molécula acíclica (um éster α -benzuramido do ácido crotonacético), Biginelli expandiu os estudos iniciais e constatou que o produto se tratava de uma diidropirimidinona (4) - Figura 1.¹⁵

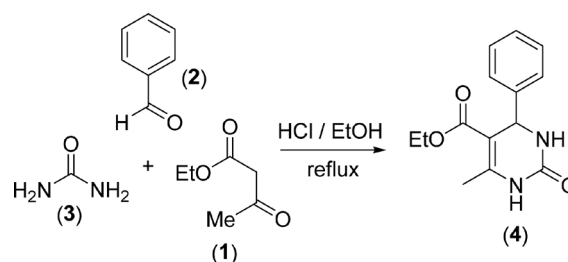


Figura 1. Reação publicada por Pietro Biginelli em 1893.

Por ser uma reação multicomponente envolvendo três materiais de partida, existe mais de uma possibilidade de mecanismo para a reação de Biginelli em meio fortemente ácido (HCl). A proposta mais aceita, sugerida por Kappe e colaboradores, que tem como suporte estudos utilizando RMN, envolve a formação de um íon imínio, como descrito na Figura 2.¹⁶ Essa proposta inicia com a condensação da tiourea **i** ao benzaldeído **ii**, formando o aminal **iii**, que sofre desidratação e produz um íon imínio **iv**. Este sofre uma adição nucleofílica pelo enolato **v** e forma um ureído de cadeia aberta **vi**, que sofre uma ciclização intramolecular para gerar a DHPM.

A reação de Biginelli é uma reação multicomponente que atende vários aspectos da Química Verde, entre os quais podem ser destacados a síntese em uma etapa (*one pot*), a economia atômica, o uso de materiais de partida seguros e a possibilidade do uso de condições reacionais brandas.¹⁷ Valores de economia atômica superiores a 85% geralmente estão relacionados com a reação de Biginelli, sendo que apenas alguns átomos presentes nos reagentes são eliminados na forma de água em desidratações que ocorrem durante a formação do heterociclo. Ainda, a reação de Biginelli continua sendo uma importante ferramenta para a geração de diversidade química visando explorar um amplo número de alvos terapêuticos.¹⁸

Um conceito de síntese ideal envolve obter o máximo de complexidade estrutural com o número mínimo de etapas reacionais.¹⁹ A atratividade das reações multicomponentes está relacionada com o fato de atenderem também a muitos aspectos de uma síntese ideal, os quais envolvem

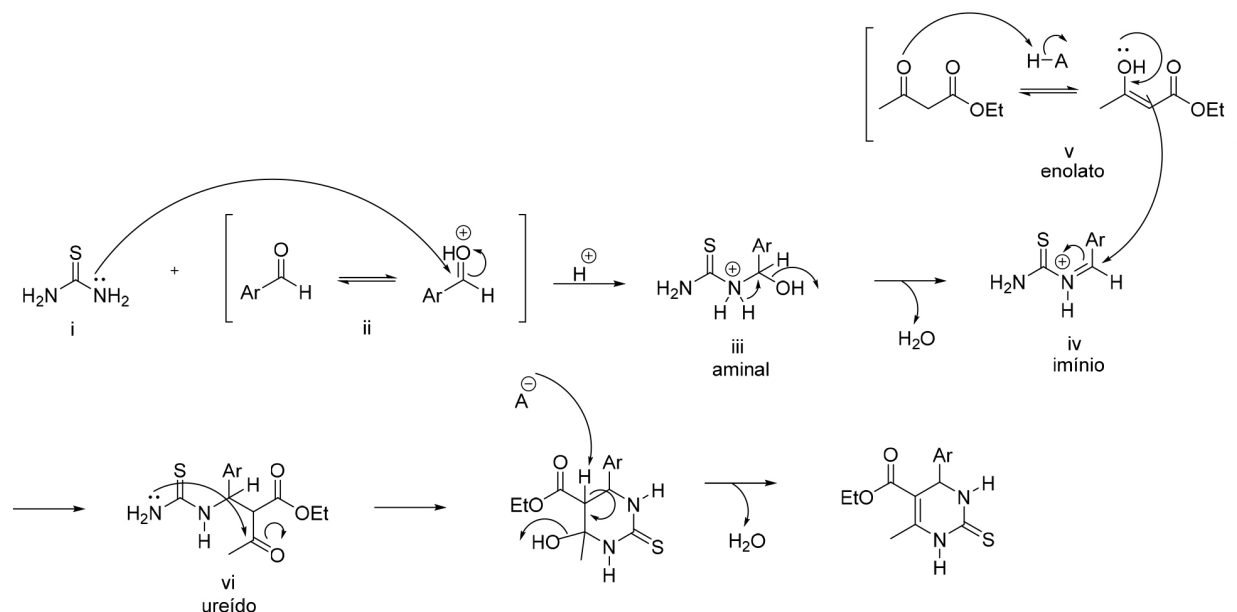


Figura 2. Proposta de mecanismo para a reação de Biginelli.

a possibilidade de transformar reagentes em produtos em uma única etapa com rendimento quantitativo de maneira sustentável e ambientalmente amigável. A reação tri-componente de Biginelli otimizada neste trabalho fornece produtos com alto grau de pureza, é realizada em micro-ondas, sem solvente e sem catalisador. O agente promotor da reação (ortoformiato de trietila: TEOF) reage com os intermediários da reação de Biginelli e é eliminado na forma de etanol e formato de etila, inofensivos ao meio ambiente, ao final da reação.

Reações em paralelo são aquelas que, através de um protocolo único, são realizadas simultaneamente em recipientes separados fisicamente, sem contato entre os reagentes utilizados. Nestes recipientes inicialmente são adicionados os reagentes que são comuns em todas as reações e, nas etapas seguintes, os reagentes diferentes (que fornecerão a diversidade química) são adicionados ao sistema reacional. Um exemplo é descrito no esquema da Figura 3, onde em apenas duas etapas podem ser obtidos 16 produtos diferentes mediante a seleção apropriada dos reagentes.

Esta abordagem sintética proporciona a obtenção de uma coleção de compostos de uma só vez, encurtando em muito o tempo de pesquisa na bancada, tendo como objetivo acelerar a geração de diversidade química.²⁰ Esta é uma estratégia que pode ser empregada com sucesso em Química Medicinal, pois proporciona a obtenção rápida de uma coleção de compostos para o uso imediato nos testes *in vitro* de *screening* enzimático ou biológico, ou mesmo ambos; e conseqüentemente para os estudos de relação estrutura química x atividade biológica. A síntese em paralelo tem fornecido diversos heterociclos como derivados de 3,4-diidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxazinas;²¹ derivados ciclopropil borônicos;²² benzofuranos²³ e *N*-acil aminotriazóis.²⁴ Uma visão abrangente de várias classes de

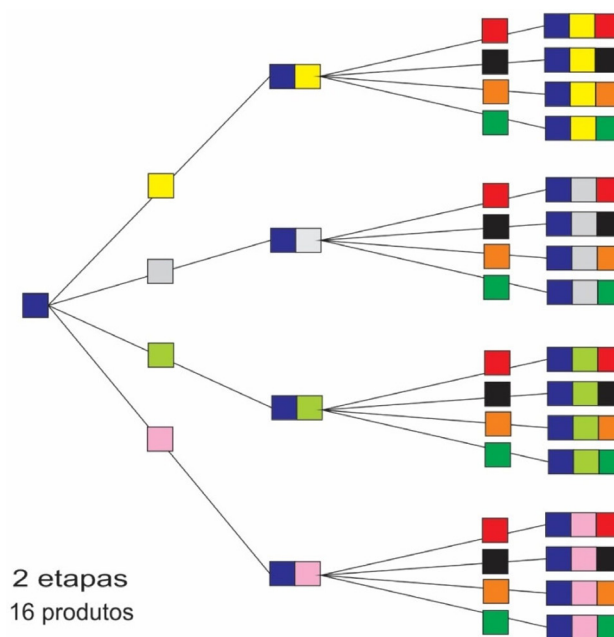


Figura 3. Exemplo de planejamento de síntese em paralelo.

compostos obtidos usando síntese em paralelo juntamente com seu papel na Química Medicinal pode ser consultada no recente artigo de revisão de Dombrowski *et al.*²⁵

A união entre uma reação multicomponente e a síntese em paralelo é uma racionalização do tempo de pesquisa para o químico sintético medicinal, pois são muitos produtos preparados de uma só vez, *one-pot*, com três ou mais materiais de partida. Quem adota esta ferramenta em seu laboratório pode criar diversidade química efetuando o mínimo de etapas reacionais, o que também é ambientalmente desejável.

No planejamento da síntese em paralelo deve-se atentar aos estudantes à escolha dos reagentes (blocos

de construção). A seleção dos reagentes deve considerar as estratégias empregadas em Química Medicinal para variação estrutural, uma vez que deve ficar claro a eles que a simples construção rápida de compostos que não têm a mínima chance de se tornarem *hits* ou fármacos tem pouco valor em Química Medicinal. As variações estruturais realizadas em um protótipo devem ser fundamentadas em um planejamento que pode envolver os seguintes temas: bioisosterismo, homologação, hibridação molecular, simplificação molecular, restrição conformacional, entre outros.²⁶

Para melhor compreensão desta técnica, os alunos realizarão a síntese em paralelo de uma quimioteca de 12 DHPMs empregando a Reação de Biginelli.^{27, 28} As reações serão realizadas simultaneamente em 12 tubos de ensaio, sem solvente, sem catalisador e sob irradiação das micro-ondas doméstico utilizando TEOF como promotor. O processo de isolamento dos produtos ocorre por simples precipitação com água, agitação em vórtex e filtração.

No espectro eletromagnético, a radiação de micro-ondas está localizada entre o infravermelho e as ondas de rádio com valores de frequência entre 0,3 a 300 GHz e comprimento de onda entre 1 mm a 1 m. A radiação de micro-ondas usada nos fornos domésticos e em reações químicas apresenta 2,45 GHz de frequência e 12,5 cm de comprimento de onda. A quantidade de energia propagada por essa frequência (0,0016 eV) é baixa demais para promover quebras de ligações químicas, sugerindo que reações químicas não são facilitadas através da absorção direta de radiação.^{29, 30}

A interação do solvente e dos reagentes com as micro-ondas promove a conversão de energia eletromagnética em energia térmica. De maneira simplificada esse fenômeno pode ser descrito em nível molecular ao considerar que na presença de micro-ondas as moléculas que apresentam momento dipolar sofrem alinhamento com o campo elétrico. Ao retornarem para seu estado inicial dissipam a energia absorvida na forma de calor. Dessa forma, o aquecimento rápido e uniforme promovido por micro-ondas se contrapõe ao aquecimento lento e gradativo produzido pelas fontes de aquecimento convencionais utilizadas em síntese orgânica.³¹

2. Resultados e Discussão

Objetivando a preparação das aulas práticas, as condições da reação de Biginelli em forno de micro-ondas doméstico foram otimizadas, levando-se em conta que deve permitir preparar os compostos de maneira rápida, simples e em bons rendimentos no período da aula prática de 4 horas. Aspectos relacionados com baixo custo e metodologia ambientalmente compatível foram priorizados, adequando-se aos princípios da Química Verde. Apesar de ácidos de Brønsted, ácidos de Lewis, líquidos iônicos, entre outros, promoverem a reação de Biginelli de uma maneira eficiente,³² pode ocorrer contaminação das amostras destinadas a ensaios biológicos com traços

destas substâncias. Outro aspecto danoso às questões ambientais é a alta toxicidade e periculosidade de alguns catalisadores metálicos. Nesta aula, é proposto o uso do TEOF na promoção da síntese das DHPMs através da reação de Biginelli.^{33, 34} O TEOF é o ortoéster mais amplamente usado em reações de desidratação, esterificação, alquilação e proteção, sendo que seu uso em reações sem solvente o torna atrativo sob aspectos da Química Verde.³⁵ Um agente desidratante poderia agir de duas maneiras distintas na reação de Biginelli pelo fato desta gerar dois mols de água como produto para cada mol de DHPM formado: *i*) auxiliando nas etapas de eliminação de água do processo, ligando-se quimicamente aos intermediários que sofrem a desidratação (Figura 4A); *ii*) ou promovendo um consumo das moléculas de água geradas, promovendo assim, um deslocamento do equilíbrio químico em direção à formação dos produtos e agindo de maneira análoga a uma peneira molecular (Figura 4B).

As reações foram otimizadas empregando acetoacetato de etila (**1**), aldeído (**2a-f**) e ureia (**3a**) ou tioureia (**3b**) nas proporções de 1:1:2 equivalentes, respectivamente e TEOF (**5**) na proporção de 2 equivalentes (Esquema 1). As reações foram realizadas em um forno convencional de micro-ondas em 12 ciclos de 20 s, sendo os tubos resfriados em cada ciclo (4 minutos no total), visto que neste protocolo não foi observada projeção dos reagentes para fora do frasco reacional. Os resultados são apresentados na Tabela 1.

Os resultados descritos na Tabela 1 mostram que o TEOF foi eficaz para promover a reação de Biginelli sob irradiação de micro-ondas. As DHPMs foram obtidas em rendimentos de moderados a bons (57% - 97%). O protocolo mostrou-se eficaz para síntese de DHPMs 2-oxo-substituídas (entradas 1 e 2) e DHPMs 2-tio-substituídas (entradas 1-6). Também mostrou-se eficaz com a utilização de aldeídos aromáticos *para*-substituídos tanto com grupamentos retiradores quanto doadores de densidade eletrônica ao anel aromático. A obtenção de rendimento levemente menor com o aldeído (**2b**) (entrada 2) contendo o grupo nitrila em relação ao aldeído substituído com o grupamento metoxila (entrada 4) (**2d**) indica que a natureza do substituinte do anel aromático parece não exercer grande influência sobre os rendimentos observados. Apesar de relatos na literatura de que a reação de Biginelli ocorre sem a presença de catalisadores,³² a reação utilizando 4-NO₂-benzaldeído (**2e**) ou benzaldeído (**2a**), exatamente nas mesmas condições, porém sem a adição do TEOF (**5**), não resultou nas DHPMs correspondentes, o que indica o papel importante do TEOF como promotor da reação.

Uma vez estabelecidas as melhores condições reacionais, procedeu-se à aula prática, onde foi feita a síntese em paralelo de uma quimioteca de 12 DHPMs (Esquema 2 e Figura 5) utilizando 12 tubos de ensaio em um forno de micro-ondas doméstico.

A fim de identificar cada produto no final do procedimento, os alunos primeiramente codificam corretamente os 12 tubos de ensaio de acordo com as Figuras 5a e 6. Nas figuras os

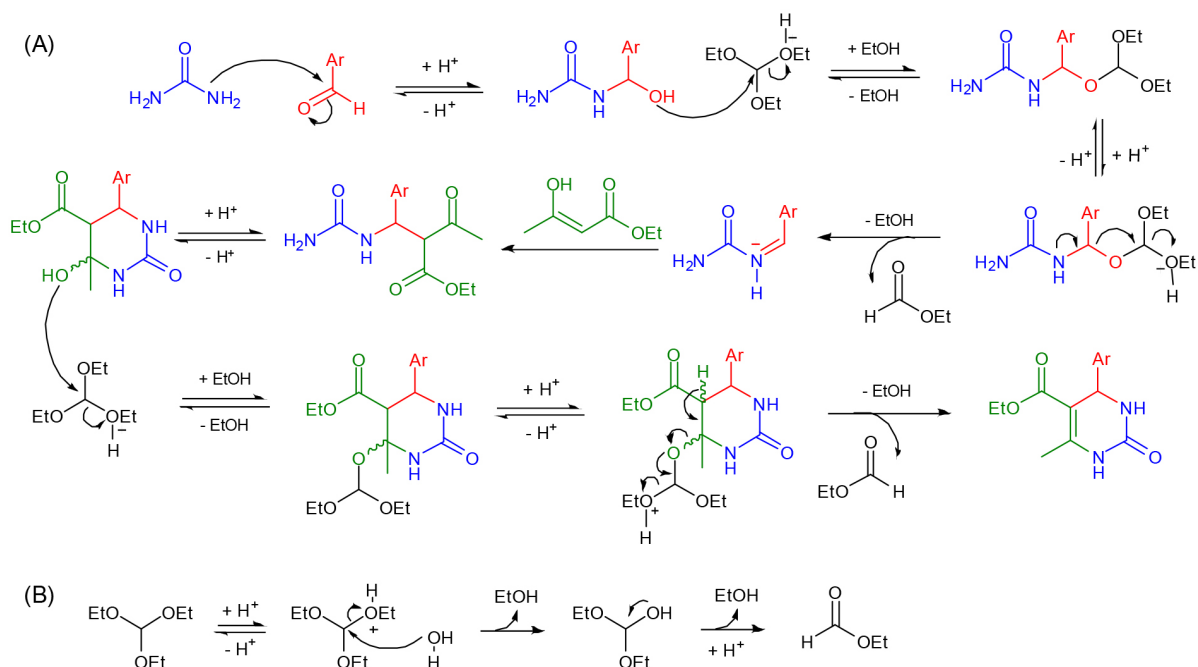
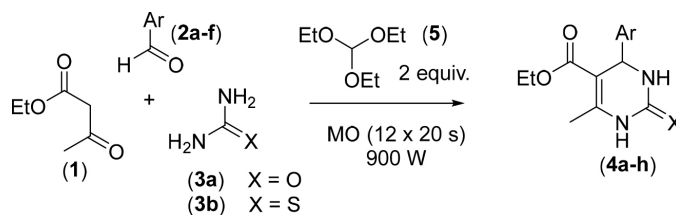


Figura 4. Papel do TEOF na reação de Biginelli.



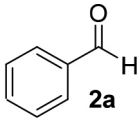
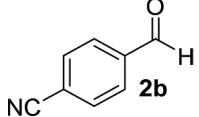
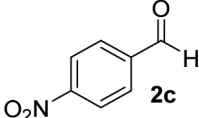
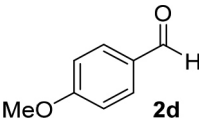
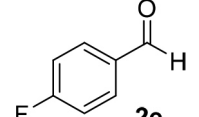
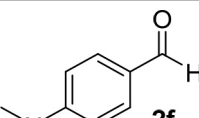
Esquema 1. Síntese das DHPMs **4a-h** usando TEOF sob radiação de micro-ondas.

códigos são **F1S-F6S**, correspondendo às DHPMs com tio em C2 e **F1O-F6O** àquelas com oxo em C2. Sendo assim, **F** (fração), **1** (composto 1) e **S** ou **O** relativo ao átomo substituinte em C2. O passo seguinte foi a adição dos reagentes ao mesmo tempo em todos os 12 tubos. Os alunos definem uma ordem para a adição dos reagentes: começam com a adição do acetoacetato de etila (0,19 mL/tubo, 12 tubos), após do TEOF (0,50 mL/tubo, 12 tubos), seguido de ureia (6 tubos, 0,1802 g/tubo) ou tioureia (6 tubos, 0,2284 g/tubo), finalizando com cada tubo adicionando seu aldeído correspondente (1,5 mmol/tubo, dependendo do aldeído). Os tubos são agitados levemente no vórtex por 5-10 segundos e colocados juntos em um cristalizador na cavidade do micro-ondas (Figura 5b). As reações são realizadas em 35 ciclos de 20 segundos cada, e após os alunos realizam cromatografia em camada delgada CCD das misturas reacionais de todos os 12 tubos para confirmar o término das reações e ter uma ideia do grau de pureza das mesmas. O processo de isolamento foi realizado em paralelo através da precipitação dos produtos com a adição de água e agitação aos meios reacionais (Figura 5c), seguido por filtração. A filtração forneceu produtos sólidos (Figura 5d) e os resultados são mostrados na Tabela 2.

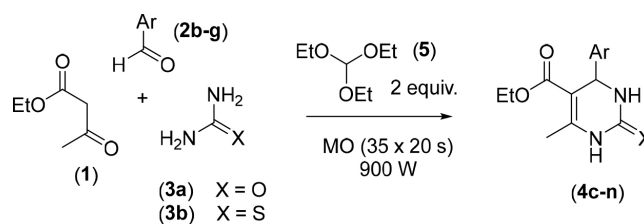
Observa-se na Tabela 2 que as condições reacionais empregadas foram robustas e reprodutíveis, permitindo que a Reação de Biginelli seja realizada em paralelo utilizando o micro-ondas. Os produtos foram obtidos em rendimentos de moderados a bons (39-73%), embora o procedimento em paralelo apresente rendimentos menores que o procedimento onde as reações foram realizadas individualmente. Em geral, os rendimentos obtidos utilizando tioureia foram inferiores aos com ureia, com exceção dos derivados do 4-metóxi-benzaldeído **2d** onde **4i** apresentou rendimento inferior ao obtido para **4f** (entrada 1). O tempo reacional teve que ser estendido neste procedimento em paralelo em comparação com aquele onde a síntese dos compostos foi realizada de maneira individual, empregando cerca de 12 minutos totais de reação, tempo de irradiação três vezes superior ao procedimento individual. Provavelmente ocorra uma menor absorção da irradiação de micro-ondas em cada tubo reacional neste procedimento em paralelo.

Na segunda aula, a estrutura dos compostos é elucidada através da determinação do ponto de fusão e obtenção de espectros de RMN de ¹H e IV (ver SI), além de dados da literatura (artigos científicos). Os espectros de RMN de ¹H

Tabela 1. Otimização do uso do TEOF na síntese sob irradiação das micro-ondas de DHPMs

Entrada	Aldeído	(tio)ureia	Rendimento (%)	Produto
1		3a ; X = S 3b ; X = O	81* 83	4a 4b
2		3a ; X = S 3b ; X = O	76 57	4c 4d
3		3a ; X = S	97*	4e
4		3a ; X = S	93	4f
5		3a ; X = S	69	4g
6		3a ; X = S	65	4h

*não ocorreu reação, nas mesmas condições, sem a presença de TEOF


Esquema 2. Síntese das DHPMs **4c-n** usando TEOF sob radiação de micro-ondas.

das DHPMs sintetizadas em paralelo na aula apresentaram sinais característicos facilmente identificados pelos alunos (Tabela 3), os quais permitiram a eles estudar os conceitos relacionados à espectroscopia. Eles verificaram que as DHPMs apresentam características comuns e puderam atribuir corretamente estes sinais: o grupo metila (CH_3 -10) produzindo o sinal mais blindado, o qual aparece como um tripleto ($^3J = 7$ Hz) ressonando próximo de 1,1 ppm. Foi justificado que essa multiplicidade está relacionada com o acoplamento com os H-9 metilênicos, os quais aparecem como um quarteto em torno de 4 ppm. O sinal seguinte atribuído foi o sinal do grupo metila (CH_3 -7), que se apresenta como um simpleto em aproximadamente 2,1 ppm.

Também observaram que em aproximadamente 5,5 ppm o H-4 produz um duplete com constante de acoplamento $^3J = 4$ Hz, que corresponde ao acoplamento com o H-3. Ainda, eles puderam atribuir os sinais referentes ao NH-1 e ao NH-3 como simpletos largos a partir de 5 ppm. Por fim, destacaram na região entre 7-8 ppm os hidrogênios ligados a grupos aromáticos, os quais dependendo do padrão de substituição do anel, apresentam multiplicidade diferente e foram então analisados mais detalhadamente no seminário de grupo.

Ao analisar os espectros no IV os estudantes puderam observar a existência de bandas de absorção comuns aos 12 compostos. Assim, eles selecionaram as bandas em

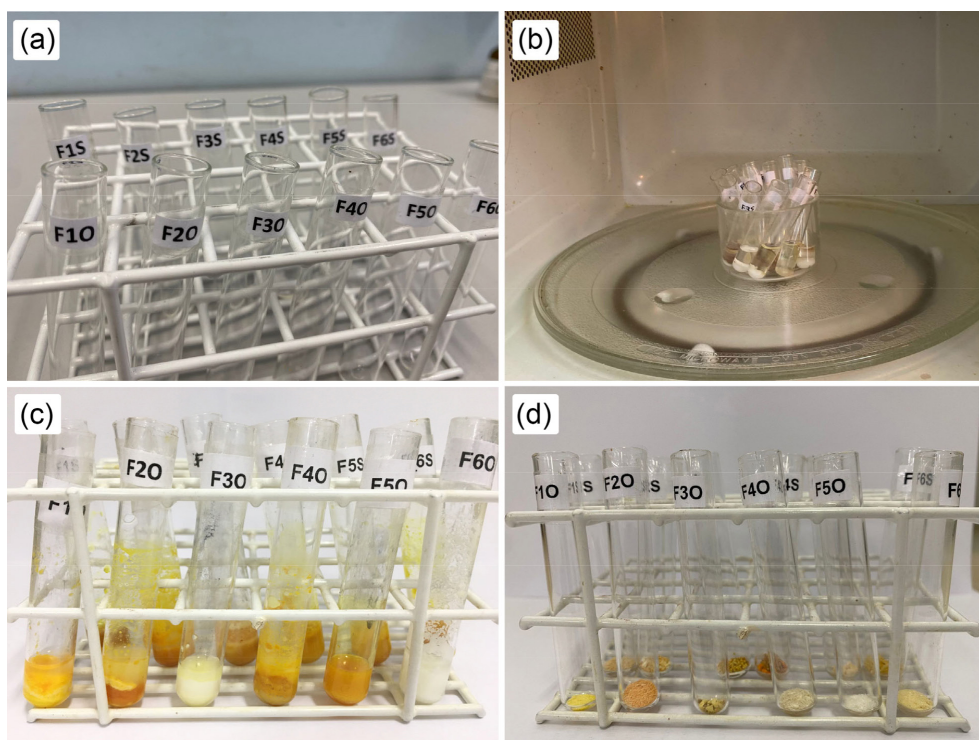


Figura 5. Síntese em paralelo de 12 DHPMs: a) codificação dos tubos reacionais. b) Tubos das reações no micro-ondas. c) Produtos precipitados ao final. d) Produtos das reações.

Tabela 2. Síntese em paralelo de 12 DHPMs em micro-ondas doméstico

Entrada	Aldeído	X	Rendimento (%)	Produto	Código
1	 2d	S	52	4f	F1S
		O	49	4i	F1O
2	 2e	S	54	4g	F2S
		O	65	4j	F2O
3	 2f	S	44	4h	F3S
		O	59	4k	F3O
4	 2g	S	39	4e	F4S
		O	61	4l	F4O
5	 2i	S	63	4c	F5S
		O	73	4d	F5O
6	 2h	S	60	4m	F6S
		O	67	4n	F6O

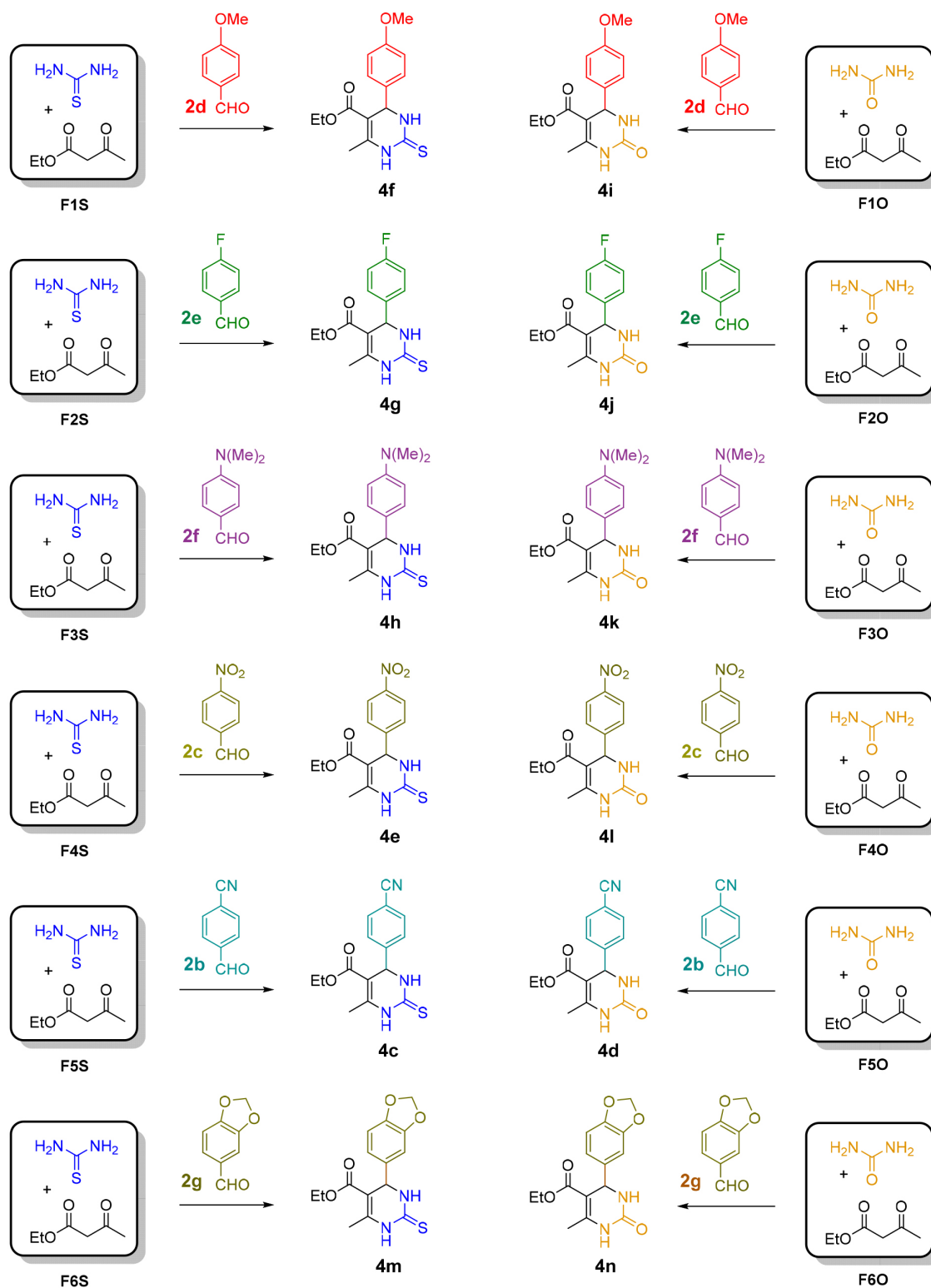


Figura 6. Codificação da quimioteca de 12 DHPMs sintetizadas em paralelo usando micro-ondas doméstico.

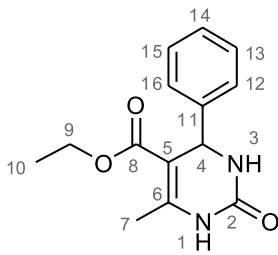
aproximadamente 3300 , 1700 , 1170 cm^{-1} e atribuíram aos estiramentos N-H, C=O e C-O (ambas de éster), respectivamente (Tabela 3). Adicionalmente, para as 2-oxo DHPMs foi identificada a banda de absorção da carbonila em C-2 próximo de 1650 cm^{-1} .

3. Experimental

3.1. Análises químicas

Os espectros de ressonância magnética nuclear

Tabela 3. Valores aproximados de deslocamento químico dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H (em CDCl_3) e das principais bandas no infravermelho



RMN de ^1H				Infravermelho	
Posição	δ (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)	Grupo funcional	cm^{-1}
1	5,5-7,9	Simpleto largo	---	N-H	3300 - 3010
3	7,7-9,4	Simpleto largo	---	C=O (C-8)	~ 1700
4	5,0-5,4	Dupleto	5,0	C-O (éster)	~1100
7	2,1	Simpleto	---	C=C	~1650
9	4,0	Quarteto	7,0	C=O (C-2)	~1660
10	1,1	Tripleto	7,0	$\text{NO}_2^{(1)}$	1350, 1560
12-16	7,0-8,0	Multiplete	---	$\text{C}\equiv\text{N}^{(1)}$	2230

⁽¹⁾ quando presentes

(RMN de ^1H) foram obtidos em um espectrômetro Varian INOVA-300 ou em um espectrômetro Bruker Ascend com sequências padrões de pulso operando a 300 ou 400 MHz, utilizando CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$ como solventes. Os valores de deslocamento químico são descritos como δ (ppm) relativos ao TMS (0 ppm). As multiplicidades do RMN s, d, t, q, m e sl significam simpleto, dubleto, tripleto, quarteto, multiplete e simpleto largo, respectivamente. Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro Perkin Elmer BXII usando uma sonda de ATR. Os valores de ponto de fusão (PF) foram determinados em um aparelho System Kofler tipo WME e não foram corrigidos.

3.2. Protocolo para a síntese DHPMs promovida por TEOF utilizando irradiação por micro-ondas doméstico

Em um tubo de ensaio foram adicionados ureia ou tiourea (3,0 mmol), acetoacetato de etila (1,5 mmol), TEOF (3,0 mmol) e por fim o aldeído correspondente (1,5 mmol). A mistura reacional foi submetida à irradiação de micro-ondas em 12 ciclos de 20 s na potência máxima do equipamento (900 W). Ao final de cada ciclo os tubos são retirados do micro-ondas, resfriados em banho de água fria e recolocados no micro-ondas para o próximo ciclo. Ao final da reação o tubo de ensaio foi resfriado em banho de gelo, a ele foi adicionado 3 mL de água e agitado em vórtex por cerca de 5-10 segundos. O precipitado formado foi filtrado e lavado com água gelada. Os brutos reacionais foram recristalizados do solvente apropriado quando necessário (EtOH , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ou MeCN).

3.3. Protocolo para a síntese em paralelo de 12 DHPMs promovida por TEOF utilizando irradiação por micro-ondas doméstico

Numa turma de 12 alunos, cada aluno (ou dupla, dependendo da turma) é responsável por um dos tubos da reação, totalizando 12 tubos/12 alunos, onde cada tubo é codificado (Figura 5A) e as reações são conduzidas em escala milimolar. A codificação é realizada em cada frasco indicando o aldeído e ureia/tiourea utilizados, conforme os códigos da Figura 6 (**F1S-F6S** para as tio-DHPMs e **F1O-F6O** para as oxo-DHPMs). São adicionados 3,0 mmol de ureia (ou tiourea), 1,5 mmol de acetoacetato de etila, 3 mmol de TEOF e 1,5 mmol do respectivo aldeído aromático aos tubos de ensaio. Os tubos são colocados juntos em um cristizador dentro da cavidade do equipamento de micro-ondas e aquecidos em ciclos de 20 segundos cada. Ao final de cada ciclo os tubos são retirados do equipamento, resfriados em banho de água fria e recolocados na cavidade para o próximo ciclo. Ao final de 36 ciclos (12 minutos de reação) a reação é considerada encerrada (solidificação do produto), realizada cromatografia em camada delgada (hexano/acetato de etila 60:40) e adicionados 2 mL de água gelada em cada tubo de ensaio e submetidos à agitação por alguns segundos no vórtex. Após, as reações são deixadas em repouso no banho de gelo, quando há a solidificação total do meio reacional. Em seguida os produtos são filtrados e secos em dessecador.

3.3.1. 6-metil-4-fenil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (**4a**)

pf 204-207 °C; RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,09

(t, 3H, J 7,0 Hz), 2,29 (s, 3H), 4,00 (q, 2H, J 7,0 Hz), 5,17 (d, 1H, J 3,7 Hz), 7,23-7,37 (m, 5H), 9,65 (d, 1H, J 3,8 Hz, NH), 10,34 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3324 (NH), 3170 (NH), 2980 (CH), 1665 (C=O), 1572 (C=C), 1192 (C-O), 1116 (C-O).

3.3.2. 6-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4b)

pf 210-212 °C; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09 (t, 3H, J 7,1 Hz), 2,25 (s, 3H), 3,98 (q, 2H, J 7,1 Hz), 5,15 (d, 1H, J 2,9 Hz), 7,22-7,32 (m, 5H), 7,74 (sl, 1H, NH), 9,20 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3236 (NH), 3112 (NH), 2974 (CH), 1721 (C=O), 1697 (C=O), 1643 (C=C), 1085 (C-O).

3.3.3. 4-(4-cianofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4c)

pf 130-133 °C; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,09 (t, 3H, J 7,0 Hz), 2,30 (s, 3H), 4,00 (q, 2H, J 7,0 Hz), 5,24 (d, 1H, J 3,5 Hz), 7,40 (d, 2H, J 8,3 Hz), 7,83 (d, 2H, J 8,3 Hz), 9,74 (sl, 1H, NH), 10,47 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3299 (NH), 3274 (NH), 2983 (CH), 2238 (C \equiv N), 1650 (C=O), 1556 (C=C), 1167 (C-O), 1108 (C-O);

3.3.4. 4-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4d)

pf 130-133 °C; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07 (t, 3H, J 7,1 Hz), 2,25 (s, 3H), 3,97 (q, 2H, J 7,1 Hz), 5,21 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, J 8,1 Hz), 7,80 (d, 2H, J 8,1 Hz), 7,88 (sl, 1H, NH), 9,33 (s, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3298 (NH), 2979 (CH), 2229 (C \equiv N), 1699 (C=O), 1651 (C=O), 1543 (C=C), 1199 (C-O), 1074 (C-O).

3.3.5. 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4e)

pf 107-110 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1,17 (t, 3H, J 7,1 Hz), 2,35 (s, 3H), 4,10 (q, 2H, J 7,1 Hz), 5,50 (s, 1H), 7,24 (sl, 1H, NH), 7,45 (d, 2H, J 8,6 Hz), 7,76 (sl, 1H, NH), 8,15 (d, 2H, J 6,4 Hz); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3161 (NH), 2974 (CH), 1706 (C=O), 1658 (C=C), 1561 (N-O), (N-O), 1191 (C-O), 1127 (C-O).

3.3.6. 4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4f)

pf 151-154 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1,16 (t, 3H, J 7,1 Hz), 2,34 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 5,33 (d, 1H, J 3,0 Hz), 6,83 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,71 (sl, 1H, NH), 8,33 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3310 (NH), 3166 (NH), 2982 (CH), 1664 (C=O), 1573 (C=C), 1194 (C-O), 1181 (C-O), 1169 (C-O).

3.3.7. 4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4g)

pf 146-150 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1,31 (t, 3H, J 7,0 Hz), 2,32 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 6,95 (d, 2H, J 8,3 Hz), 7,22 (d, 2H, J 6,2 Hz), 7,63 (sl, 1H, NH), 8,16 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3332

(NH), 3170 (NH), 1680 (C=O), 1573 (C=C), 1174 (C-O), 1117 (C-O).

3.3.8. 4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4h)

pf 206-208 °C; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11 (t, 3H, J 7,0 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,85 (s, 6H), 3,97 (q, 2H, J 7,0 Hz), 5,04 (d, 1H, J 3,2 Hz), 6,66 (d, 2H, J 8,5 Hz), 7,01 (d, 2H, J 8,5 Hz), 9,55 (sl, 1H, NH), 10,24 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3322 (NH), 3168 (NH), 2981 (CH), 1665 (C=O), 1575 (C=C), 1182 (C-O), 1116 (C-O).

3.3.9. 4-(4-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4i)

pf 198-200 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1,17 (t, 3H, J 7,1 Hz), 2,31 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 5,33 (d, 1H, J 1,6 Hz), 6,13 (sl, 1H, NH), 6,82 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 8,64 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3309 (NH), 3166 (NH), 1664 (C=O), 1194 (C-O), 1181 (C-O), 1120 (C-O).

3.3.10. 4-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4j)

pf 182-184 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 1,16 (t, 3H, J 7,1 Hz), 2,31 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 5,36 (d, 2H, J 2,72 Hz), 6,29 (sl, 1H, NH), 6,98 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 8,65 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3184 (NH), 3047 (NH), 1715 (C=O), 1654 (C=C), 1182 (C-O), 1102 (C-O).

3.3.11. 4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4k)

pf 257-259 °C; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,05 (t, 3H, J 7,0 Hz), 2,23 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 4,00 (q, 2H, J 7,0 Hz), 5,03 (d, 1H, J 3,1 Hz), 6,64 (d, 2H, J 8,5 Hz), 7,04 (d, 2H, J 8,5 Hz), 7,59 (sl, 1H, NH), 9,09 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3240 (NH), 3114 (NH), 2972 (CH), 1719 (C=O), 1699 (C=O), 1647 (C=C), 1219 (C-N), 1087 (C-O), 1046 (C-O).

3.3.12. 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4l)

pf 210-212 °C; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11 (t, 3H, J 7,1 Hz); 2,29 (s, 3H); 4,01 (q, 2H, J 7,0 Hz); 5,30 (d, 1H, J 3,1 Hz); 7,53 (d, 2H, J 8,6 Hz); 7,92 (sl, 1H, NH); 8,23 (d, 2H, J 8,7 Hz); 9,39 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3237 (NH), 3118 (NH), 2962 (CH), 1728 (C=O), 1698 (C=O), 1645 (C=C), 1520 (N-O), 1349 (N-O), 1215 (C-N), 1096 (C-O).

3.3.13. 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4m)

pf 156-159 °C; RMN de ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11 (t, 3H, J 7,0 Hz), 2,28 (s, 3H), 3,99 (q, 2H, J 7,0 Hz), 5,08 (d, 1H, J 3,8 Hz), 5,99 (s, 2H), 6,64-6,72 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 9,61 (sl, 1H, NH), 10,33 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3312 (NH), 3175 (NH), 2981 (CH), 1662 (C=O), 1573 (C=C), 1189 (C-O), 1110 (C-O).

3.3.14. 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato de etila (4n)

pf 188-190 °C; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,11 (t, 3H, *J* 7,0 Hz), 2,25 (s, 3H), 3,99 (q, 2H, *J* 7,0 Hz), 5,08 (d, 1H, *J* 2,6 Hz), 5,98 (s, 2H), 6,69-6,75 (m, 2H), 6,84- 6,86 (m, 1H), 7,71 (sl, 1H, NH), 9,20 (sl, 1H, NH); IV (ATR) ν/cm^{-1} 3353 (NH), 3221 (NH), 2965 (CH), 1688 (C=O), 1637 (C=O), 1222 (C-O), 1166 (C-O), 1089 (C-O).

4. Conclusões

Neste trabalho, foi possível em apenas duas aulas de síntese orgânica apresentar aos alunos de cursos de química, química medicinal ou farmácia (graduação e pós-graduação) conceitos relacionados a diversas áreas da química, como Química Verde, reações multicomponentes, síntese assistida por micro-ondas, síntese em paralelo e análises espectroscópicas. Foram sintetizadas 12 DHPMs através de um protocolo reproduzível usando reagentes de baixo custo e disponíveis na maioria dos laboratórios de síntese orgânica. As DHPMs foram obtidas brutas com rendimentos variando entre moderados a bons e apresentaram elevado grau de pureza. Os alunos participaram ativamente, se mostraram motivados e muito envolvidos em todos os processos, desde a seleção dos reagentes, pesagem, codificação, assim como na elucidação da identificação e pureza dos compostos obtidos e na discussão dos conceitos abordados ao longo das aulas práticas.

Informações Suplementares

Informações Suplementares sobre os dados espectroscópicos (IV e RMN de ¹H) dos produtos obtidos estão disponíveis gratuitamente em <https://rvq.sbg.org.br/>.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao INCT-if e CNPq, assim como a todos os estudantes e técnicos laboratoriais envolvidos no desenvolvimento das aulas, e aos respectivos laboratórios e instituições.

Referências Bibliográficas

- Environmental Protection Agency, Summary of the Pollution Prevention Act. Washington, D.C., EUA, 1990. [Link]
- Environmental Protection Agency Basics of Green Chemistry. <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry#twelve> (accessed 18/12/21). [Link]
- Wender, P. A., Toward the ideal synthesis and molecular function through synthesis-informed design. *Natural Product Reports* **2014**, *31*, 433. [Crossref]
- Gonçalves, I. L.; Davi, L.; Cidade Torres, F.; Faria Santos Canto, R.; Eifler-Lima, V. L., Synthesis of 1-Phenylthiourea: An Undergraduate Organic Chemistry Experiment Illustrating Carbonyl Transformations. *Journal of Chemical Education* **2021**, *98*, 986. [Crossref]
- Cunha, S.; Costa, O. B. d. S. d.; Santana, L. L. B. d.; Lopes, W. A., Acetanilide: solvent-free green synthesis. *Química Nova* **2015**, *38*, 874. [Crossref]
- Cunha, S.; Fontes, T.; Araújo, D. M.; Riatto, V. B., Cloração mecaniquímica da acetanilida. *Química Nova* **2018**, *41*, 116. [Crossref]
- Cunha, S.; Santos Filho, R. F. d.; Riatto, V. B.; Dourado, G. A. A., Síntese e hidrólise de azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl mediadas por radiação micro-ondas em aparelhos doméstico e dedicado: experimentos de química orgânica para a graduação. *Química Nova* **2013**, *36*, 190. [Crossref]
- Konrath, E. L.; Piedade, M.; Eifler-Lima, V. L., Síntese da fenitoína assistida por micro-ondas: proposta de aula prática para alunos de graduação. *Química Nova* **2012**, *35*, 1887. [Crossref]
- da Silva, B. N.; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C., Síntese de 5-nitro-isatina e 5-cloro-isatina a partir da isonitrosoacetanilida. *Química Nova* **2010**, *33*, 2279. [Crossref]
- Teixeira, E. F.; Santos, A. P. B. d.; Bastos, R. S.; Pinto, A. C.; Kümmerle, A. E.; Coelho, R. R., O uso de aparelhos de micro-ondas domésticos em aulas experimentais de química orgânica: nitração de salicilaldeído. *Química Nova* **2010**, *33*, 1603. [Crossref]
- Cunha, S.; Santana, L. L. B. d., Condensação de Knoevenagel de aldeídos aromáticos com o ácido de Meldrum em água: uma aula experimental de Química Orgânica Verde. *Química Nova* **2012**, *35*, 642. [Crossref]
- Omori, Á. T.; Portas, V. B.; Oliveira, C. d. S. d., Redução enzimática do 4-(dimetilamino) benzaldeído com pedaços de cenoura (*Daucus carota*): um experimento simples na compreensão da biocatálise. *Química Nova* **2012**, *35*, 435. [Crossref]
- Cunha, S.; Lustosa, D. M.; Conceição, N. D.; Fascio, M.; Magalhães, V., Biomassa em aula prática de química orgânica verde: cravo-da-índia como fonte simultânea de óleo essencial e de furfural. *Química Nova* **2012**, *35*, 638. [Crossref]
- Liu, R.; Li, X.; Lam, K. S., Combinatorial chemistry in drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology* **2017**, *38*, 117. [Crossref]
- Biginelli, P., Aldureides of ethylic acetoacetate and ethylic oxalacetate. *Gazzetta Chimica Italiana* **1893**, *23*, 360.
- Kappe, C. O., A Reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N-acyliminium Ion intermediate (1). *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 7201. [Crossref]
- S. Panda, S.; Khanna, P.; Khanna, L., Biginelli reaction: a green perspective. *Current Organic Chemistry* **2012**, *16*, 507. [Crossref]
- Gonçalves, L. I.; das Neves, M. G.; Kagami, P. L.; Gonçalves, A. G.; Davi, L.; Eifler-Lima, L. V., Exploring the N1-position of Biginelli compounds: New insights and trends for chemical diversity generation of bioactive derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2022**, *22*, 1545. [Crossref]

19. Brocksom, J. T.; Desiderá, L. A.; Carvalho Alves, d. L.; Oliveira, T. d. K., The new directions of organic synthesis. *Current Organic Synthesis* **2015**, *12*, 496. [[Crossref](#)]
20. Mitscher, L. A.; Aubé, J.; Dutta, A.; Golden, J. E., Combinatorial chemistry and multiple parallel synthesis. In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Abraham, D. J., Mitscher, L.A., Aubé, J., Dutta, A. and Golden, J.E, Ed. Wiley: 2010; cap. 7. [[Crossref](#)]
21. Martina, K.; Rotolo, L.; Porcheddu, A.; Delogu, F.; Bysouth, S. R.; Cravotto, G.; Colacino, E., High throughput mechanochemistry: application to parallel synthesis of benzoxazines. *Chemical Communications* **2018**, *54*, 551. [[Crossref](#)]
22. Kleban, I.; Radchenko, D. S.; Tymtsunik, A. V.; Shuvakin, S.; Konovets, A. I.; Rassukana, Y.; Grygorenko, O. O., Cyclopropyl boronic derivatives in parallel synthesis of sp³-enriched compound libraries. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2020**, *151*, 953. [[Crossref](#)]
23. Xiao, D.; Dai, X.; Liu, H.; He, S.; Shi, Z.-C.; Ludmerer, S. W.; Li, F.; Nargund, R.; Palani, A., Multi-step parallel synthesis enabled optimization of benzofuran derivatives as pan-genotypic non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2020**, *30*, 127004. [[Crossref](#)]
24. Platte, S.; Korff, M.; Imberg, L.; Balicoglu, I.; Erbacher, C.; Will, J. M.; Daniliuc, C. G.; Karst, U.; Kalinin, D. V., Microscale parallel synthesis of acylated aminotriazoles enabling the development of factor XIIa and thrombin inhibitors. *ChemMedChem* **2021**, *16*, 3672. [[Crossref](#)]
25. Dombrowski, A.; Aguirre, A. L.; Shrestha, A.; Sarris, K. A.; Wang, Y., The chosen few: Parallel library reaction methodologies for drug discovery. *The Journal of Organic Chemistry* **2022**, *87*, 1880. [[Crossref](#)]
26. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M., *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos. 3a edição*. Artmed Editora: Porto Alegre, 2014.
27. Damkaci, F.; Szymaniak, A., Multicomponent heterocyclic chemistry for undergraduate organic laboratory: Biginelli reaction with multiple unknowns. *Journal of Chemical Education* **2014**, *91*, 943. [[Crossref](#)]
28. Funicello, M.; Cerminara, I.; Chiumminto, L.; Lupattelli, P.; Felluga, F.; Berti, F., Biginelli reaction and β -secretase inhibition: a multicomponent reaction as a friendly educational approach to bioactive compounds. *Journal of Chemical Education* **2021**, *98*, 1756. [[Crossref](#)]
29. Barboza, A. C.; Cruz, C. V.; Graziani, M. B.; Lorenzetti, M. C.; Sabadini, E., Aquecimento em forno de microondas/ desenvolvimento de alguns conceitos fundamentais. *Química Nova* **2001**, *24*, 901. [[Crossref](#)]
30. Halliday, D.; Resnick, R.; Walker, J., *Fundamentos de Física, volume 3: eletromagnetismo*. LTC: Rio de Janeiro, 2009.
31. Kappe, C. O., Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 6250. [[Crossref](#)]
32. Kolosov, M. A.; Orlov, V. D.; Beloborodov, D. A.; Dotsenko, V. V., A chemical placebo: NaCl as an effective, cheapest, non-acidic and greener catalyst for Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (-thiones) synthesis. *Molecular Diversity* **2009**, *13*, 5. [[Crossref](#)]
33. de Azambuja, O. G.; Svetaz, L.; Gonçalves, L. I.; Corbelini, F. P.; von Poser, L. G.; Kawano, F. D.; Zacchino, S.; Eifler-Lima, L. V., In vitro antifungal activity of dihydropyrimidinones/thiones against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Current Bioactive Compounds* **2019**, *15*, 648. [[Crossref](#)]
34. Canto, R. F.; Bernardi, A.; Oliveira Battastini, A. M.; Russowsky, D.; Eifler-Lima, V. L., Synthesis of dihydropyrimidin-2-one/thione library and cytotoxic activity against the human U138-MG and rat C6 glioma cell lines. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2011**, *22*, 1379. [[Crossref](#)]
35. Khademi, Z.; Nikoofar, K., Applications of alkyl orthoesters as valuable substrates in organic transformations, focusing on reaction media. *RSC Advances* **2020**, *10*, 30314. [[Crossref](#)]