



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG)
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

RAQUEL FERREIRA NAVES

ESTUDO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DO ÓXIDO DE GRAFITE EM REAÇÕES ORGÂNICAS

GOIÂNIA
2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS INSTITUTO DE QUÍMICA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE

TESE DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

☐ Dissertação ☒ Tese

2. Nome completo do autor

Raquel Ferreira Naves

3. Título do trabalho

ESTUDO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DO ÓXIDO DE GRAFITE EM REAÇÕES ORGÂNICAS

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Roberto de Oliveira, Usuário Externo**, em 15/01/2022, às 13:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **RAQUEL FERREIRA NAVES, Discente**, em 17/01/2022, às 09:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2620164** e o código CRC **066B8E4B**.

RAQUEL FERREIRA NAVES

ESTUDO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DO ÓXIDO DE GRAFITE EM REAÇÕES ORGÂNICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (UFG), como requisito para obtenção do título de Doutora em Química.

Área de concentração: Química

Orientador: Professor Doutor Guilherme Roberto de Oliveira
Coorientador: Professor Doutor Christian Gonçalves Alonso

GOIÂNIA
2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE QUÍMICA

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata nº **132-A** da sessão da Defesa de Doutorado de **Raquel Ferreira Naves**, que confere o título de **Doutora em Química**, na área de concentração em **Química**.

Aos **14 (quatorze) dias do mês de dezembro de 2021 (dois mil e vinte e um)**, a partir das **14h00m**, via **videoconferência**, realizou-se a sessão pública da Defesa de Doutorado intitulada "**ESTUDO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DO ÓXIDO DE GRAFITE EM REAÇÕES ORGÂNICAS**". Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, **Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira (IQ-UFG)**, com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: **Prof. Dr. Christian Gonçalves Alonso (IQ-UFG)**, coorientador, **Prof. Dr. Rafael Pavão das Chagas (IQ-UFG)**, **Profª. Drª. Caridad Noda Perez (IQ-UFG)**, **Profª. Drª. Maísa Borges Costa (UEG)** e **Prof. Dr. Valter Henrique Carvalho Silva (UEG)**. Durante a arguição os membros da banca não fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Defesa de Doutorado, tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos 14 (quatorze) dias do mês de dezembro de 2021 (dois mil e vinte e um).

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Pavão Das Chagas, Professor do Magistério Superior**, em 14/12/2021, às 18:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Christian Gonçalves Alonso, Professor do Magistério Superior**, em 14/12/2021, às 18:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Caridad Noda Pérez, Professor do Magistério Superior**, em 14/12/2021, às 18:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Roberto de Oliveira, Usuário Externo**, em 14/12/2021, às 19:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maísa Borges Costa, Usuário Externo**, em 14/12/2021, às 23:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2574946** e o código CRC **C436B040**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA

DESPACHO

Atesto, na condição de presidente da banca examinadora, conforme o item 04 da instrução normativa da PRPG nº 001, de 27 de março de 2020, que o **Prof. Dr. Valter Henrique Carvalho Silva (UEG)** participou como membro avaliador da banca examinadora de defesa de doutorado intitulada "ESTUDO DA ATIVIDADE CATALÍTICA DO ÓXIDO DE GRAFITE EM REAÇÕES ORGÂNICAS" da discente Raquel Ferreira Naves, ocorrida aos 14 (catorze) dias do mês de dezembro de 2021 (dois mil e vinte e um). Essa declaração se fez necessária em virtude da indisponibilidade da assinatura do professor supracitado no Sistema Eletrônico de Informações (SEI) da UFG.

Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira

Presidente da Banca Examinadora



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Roberto de Oliveira, Usuário Externo**, em 07/01/2022, às 10:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2614127** e o código CRC **95EFD7A3**.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Naves, Raquel Ferreira

Estudo da atividade catalítica do óxido de grafite em reações orgânicas [manuscrito] / Raquel Ferreira Naves. - 2021.
238 f.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Roberto de Oliveira; co-orientador Dr. Christian Gonçalves Alonso.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química (IQ), Programa de Pós-Graduação em Química, Goiânia, 2021.

Bibliografia. Anexos.

Inclui abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Atividade catalítica. 2. Grafite. 3. Óxido de grafite. 4. Catalisador. 5. Reações orgânicas. I. Oliveira, Guilherme Roberto de , orient. II. Título.

CDU 54

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, aos meus pais, Donizett e Maristela e as minhas irmãs, Déborah e Letícia, que sempre foram minha força, meu incentivo e os maiores apoiadores de todas as minhas escolhas. Aos meus avós, in memoriam, João Naves, Maria Canuto, Osvaldo e Maria Isa, que em vida, sempre acompanharam e torceram por todas as etapas da minha vida. Amo todos vocês!

AGRADECIMENTOS

À Deus em primeiro lugar, pelo dom da vida, saúde, força e proteção em todos os momentos.

Aos meus pais, Donizett e Maristela, que sempre se dedicaram as suas 3 filhas, nos apoiando e incentivando em cada etapa das nossas vidas. Agradeço por sempre nos motivarem a estudar, a crescer e a nos tornarmos cada dia melhores. Meu amor e gratidão será sempre eterno, muito obrigada, esse trabalho é NOSSO!

As minhas irmãs, Déborah e Letícia, que sempre foram minhas companheiras de vida, minhas melhores amigas, sempre uma ao lado da outra, apoiando e incentivando em cada etapa das nossas vidas. Ao meu anjo Meggie, que é sinal de amor, de companheirismo e que nos faz tão feliz.

À Thâmara Isa, por todo amor, incentivo, compreensão e por estar ao meu lado ao longo dessa caminhada. Obrigada por sempre cuidar tão bem de mim e por me apoiar em todas as minhas etapas.

Aos meus tios e tias, pela constante presença. Em especial as minhas amadas: Tia Glória, Tia Fatinha e Madrinha Cida, que sempre se preocuparam com a minha formação e com toda certeza fazem parte dessa conquista. A todos os primos e parentes que acompanharam de forma direta ou indiretamente a realização desse trabalho.

À minha grande amiga Mayara Cristina, que se tornou muito mais que uma colega de trabalho, sempre me ouvindo, me ajudando e participando em cada etapa dessa pesquisa. Obrigada por estar sempre comigo.

Aos meus colegas de doutorado, Fernanda e Murilo, por compartilhar as alegrias e frustrações ao longo desses anos, o qual nossos desafios sempre nos uniram e nos permitiram formar uma bela amizade.

Ao professor Dr. Guilherme Roberto, pela orientação, disposição, paciência e compreensão. Obrigada por acreditar no meu trabalho!

Ao meu coorientador Dr. Christian, pelos conselhos, correções e por estar sempre acessível em cooperar com a excelência desse trabalho.

Aos professores, Dr.(a). Indianara, Dr.(a) Caridad e Dr. Ricardo, pelas contribuições e correções realizadas na minha qualificação.

À minha banca de defesa da tese, com os professores Dr. Valter, Dr. Rafael, Dr.(a) Caridad e Dr.(a) Maísa, por todas as colocações e contribuições necessárias para a conclusão desse trabalho.

Ao IFG, por permitir a realização desse doutorado, e a todos os colegas servidores que sempre me ajudaram ao longo desses anos. Obrigada!

À FAPPEG pela concessão da bolsa de estudos.

Finalmente, agradeço a todas as pessoas que de forma direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desse trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	13
LISTA DE FIGURAS.....	14
LISTA DE TABELAS.....	21
RESUMO.....	23
ABSTRACT	24
1. INTRODUÇÃO.....	25
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	28
2.1 Reações de Pechmann	28
2.2 Reação dos benzimidazóis dissustituído	37
2.3 Reação de Biginelli-like	46
2.4 Reação de Mannich.....	56
2.5 Óxido de Grafite	64
3. METODOLOGIA	76
3.1 Preparação do Óxido de Grafite	76
3.2 Caracterização Físico-Química do Óxido de Grafite	77
3.2.1 Espectroscopia de Absorção na Região de Infravermelho.....	77
3.2.2 Espectroscopia Raman.....	77
3.2.3 Difração de Raios X (DRX).....	78
3.2.4 Análise Termogravimétrica e Térmica Diferencial (TG/DTA).....	78
3.2.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) - Espectrometria de Energia Dispersiva (EDS)	78
3.2.6 Método de Boehm	79
3.3 Testes Catalíticos com as Reações Orgânicas.....	80
3.3.1 Reação de Pechmann	80
3.3.2 Reação dos benzimidazóis dissustituído	81
3.3.3 Reação de Biginelli-like	81
3.3.4 Reação de Mannich.....	82
3.4 Testes de Reuso do Catalisador.....	84
4. RESULTADOS	85
4.1 Resultados de Caracterização dos Catalisadores.....	85
4.1.1 Difração de raios-X (DRX)	85
4.1.2 Espectroscopia de Absorção na Região de Infravermelho.....	88
4.1.3 Espectroscopia Raman.....	91
4.1.4 Análise Termogravimétrica e Térmica Diferencial (TGA/DTA)	95

4.1.5	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) - Espectrometria de Energia Dispersiva (EDS)	98
4.1.6	Método de Boehm	103
4.2	Testes catalíticos das reações orgânicas	104
4.2.1	Reação de Pechmann	104
4.2.2	Reação dos benzimidazóis dissustituídos.....	111
4.2.3	Reação de Biginelli-like	119
4.2.4	Reação de Mannich.....	127
4.3	Caracterização dos derivados	135
4.3.1	Reação de Pechmann	135
4.3.1.1	Caracterização da 7-hidróxi-4-metilcumarina (299a)	135
4.3.1.2	Caracterização da 6-hidróxi-4-metilcumarina (299d)	136
4.3.1.3	Caracterização da 7-hidróxi-cumarina (299f).....	137
4.3.2	Reação dos benzimidazóis dissustituídos.....	138
4.3.2.1	Caracterização do 1-benzil-2-fenil-benzimidazol (302a)	138
4.3.2.2	Caracterização do 1-(3-nitrobenzil)-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol (302b).....	139
4.3.2.3	Caracterização do 1-(4-metóxi-benzil)-2-(4-metóxi-fenil)-1H-benzimidazol (302c).....	140
4.3.2.4	Caracterização do 1-(2-metóxi-benzil)-2-(2-metóxi-fenil)-1H-benzimidazol (302d).....	141
4.3.2.5	Caracterização do 1-(4-etóxi-benzil)-2-(4-etóxi-fenil)-1H-benzimidazol (302e).....	142
4.3.2.6	Caracterização do 1-(2-clorobenzil)-2-(2-clorofenil)-1H-benzimidazol (302f).....	143
4.3.3	Reação de Biginelli-like	144
4.3.3.1	Caracterização da 3,4-dihidro-4,6-difenilpirimidin-2-ona (306a)	144
4.3.3.2	Caracterização da 4-(4-metóxi-fenil)-6-fenilpirimidin-2-(1H)-ona (306c).....	145
4.3.3.3	Caracterização da 4-(4-hidróxi-fenil)-6-fenilpirimidin-2-(1H)-ona (306d).....	146
4.3.3.4	Caracterização da 4-(4-etóxi-fenil)-6-fenilpirimidin-2-(1H)-ona (306h).....	147
4.3.4	Reação de Mannich.....	148
4.3.4.1	Caracterização da 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-ona (310a).....	148
4.3.4.2	Caracterização da 3-(4-metóxi-fenil)-1-fenil-3-(fenilamino)-propan-1-ona (310c).....	149

4.3.4.3	Caracterização da 3-(4-hidróxifenil)-1-fenil-3-(fenilamino)-propan-1-ona (310d).....	150
4.3.4.4	Caracterização da 3-(2-clorofenil)-1-fenil-3-(fenilamino)-propan-1-ona (310e).....	151
4.4	Testes de Reuso do Catalisador.....	152
5.	CONCLUSÕES.....	155
	REFERÊNCIAS	156

LISTA DE ABREVIATURAS

CH₃CN	Acetonitrila
ASA	Ácido Sulfúrico em Alumina
HCl	Ácido Clorídrico
H₂SO₄	Ácido Sulfúrico
CBSA	Ácido sólido à base de carbono
SiTCA	Ácido tricloroacético suportado em sílica gel
TGA/DTA	Análise Termogravimétrica e Térmica Diferencial
BAC	β-aminocarbonilado
CDCl₃	Clorofórmio Deuterado
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
DAPM	Diarilpirimidinona
DRX	Difração de Raio-X
DHPM	Dihidropirimidinona
EDS	Espectroscopia de Energia Dispersiva
EtOH	Etanol
NaOH	Hidróxido de Sódio
IV	Infravermelho
MeOH	Metanol
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
NaNO₃	Nitrato de Sódio
SSi-GO	Óxido de grafeno organosilano sulfonado
OG	Óxido de Grafeno
OGt	Óxido de Grafite
KMnO₄	Permanganato de Potássio
H₂O₂	Peróxido de hidrogênio
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
THF	Tetraidrofurano
TMSCI	Trimetilsilano
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cumarina.	28
Figura 2 - Exemplos de cumarinas simples.	28
Figura 3 - Exemplos de furanocumarinas.	29
Figura 4 - Exemplos de prianocumarinas.	29
Figura 5 - Exemplos de Bis-cumarinas e Tri-cumarinas.	29
Figura 6 - Esquema de proposta da rota biossintética de cumarinas em vegetais superiores (DEWICK, 1997; DOUGLAS, 1996; WATERMAN <i>et al.</i> , 1994).	30
Figura 7 - Exemplos de cumarinas com atividades biológicas.	31
Figura 8 - Reação de Perkin (DONG <i>et al.</i> , 2008).	32
Figura 9 - Reação de Reformatsky (DONG <i>et al.</i> , 2008).	32
Figura 10 - Reação de Wittig (DONG <i>et al.</i> , 2008).	32
Figura 11 - Reação de Knoevenagel (REDDY <i>et al.</i> , 2004).	32
Figura 12 - Mecanismo reacional geral para a reação de Pechmann (AMOOZADEH; AHMADZADEH; KOLVARI, 2013).	33
Figura 13 - Reação de condensação de Pechmann catalisada por FeF ₃ (VAHABI; HATAMJAFARI, 2014).	34
Figura 14 - Mecanismos plausível para condensação de Pechmann entre o resorcinol e o etilacetoacetato (AMOOZADEH; AHMADZADEH; KOLVARI, 2013).	35
Figura 15 - Sugestão de mecanismo para a reação de Pechmann catalisada por BaCl ₂ (KHODABAKHSHI, 2012).	36
Figura 16 - Formas tautoméricas do benzimidazol.	37
Figura 17 - Biomoléculas comum com estrutura heterocíclica "6+5".	37
Figura 18 - Drogas com anel benzimidazol.	38
Figura 19 - Via de mecanismos geral para a formação do benzimidazol 2-substituído (via a) e benzimidazol 1,2-dissubstituído (via b) (SALEHI <i>et al.</i> , 2006).	39
Figura 20 - Drogas com benzimidazol 1,2-dissubstituído.	40
Figura 21 - Complexos de Cobalto (II) e Cobre (II) de Benzimidazol 1,2-dissubstituído.	40
Figura 22 - Compostos de derivados de Benzimidazóis 1,2-dissubstituído com atividade antibactericida e antifúngica.	41
Figura 23 - Síntese de Benzimidazóis 1,2-dissubstituídos catalisado por Zn(L-Prolina) ₂ (RAVI <i>et al.</i> , 2007).	41
Figura 24 - Mecanismos proposto da síntese de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos catalisado por Zn(L-Prolina) ₂ (RAVI <i>et al.</i> , 2007).	42

Figura 25 - Síntese de derivados de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos, utilizando nano Fe_3O_4 como catalisador (REDDY <i>et al.</i> , 2016).	43
Figura 26 - Síntese de derivados de benzimidazóis, utilizando $\text{Er}(\text{OTf})_3$ como catalisador (HERRERA CANO <i>et al.</i> , 2016).	44
Figura 27 - Síntese de derivados de benzimidazóis, utilizando SiTCA como catalisador (KUMAR <i>et al.</i> , 2014).	44
Figura 28 - Mecanismos proposto para síntese dos benzimidazóis 1,2-dissubstituído e monossustituído catalisada por SiCTA (KUMAR <i>et al.</i> , 2014).	45
Figura 29 - Primeira reação realizada por Biginelli em 1891 (BIGINELLI, 1893).	46
Figura 30 - Reação de Biginelli com os reagentes usados em seu primeiro relato na literatura (BIGINELLI, 1893).	46
Figura 31 - Atividade biológica de compostos DHPMs.	47
Figura 32 - Esquema do mecanismo para reação de Biginelli via enamina (ALVIM; SILVA JÚNIOR; NETO, 2014).	48
Figura 33 - Esquema do mecanismo para reação de Biginelli via Knoevenagel (SWEET; FISSEKIS, 1973).	49
Figura 34 - Esquema do mecanismo para reação de Biginelli via imínico (KAPPE, 1997).	50
Figura 35 - Síntese das diarilpirimidinas (WANG <i>et al.</i> , 2004).	51
Figura 36 - Síntese da 4,6-diarilpirimidin-2-(1H)-onas usando SBA-Pr- SO_3H como catalisador (MOHAMMADI <i>et al.</i> , 2015).	51
Figura 37 - Proposta de mecanismo para a síntese do composto (MOHAMMADI <i>et al.</i> , 2015).	52
Figura 38 - Síntese da 4,6-diarilpirimidin-2-(1H)-onas usando $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como catalisador (WANG <i>et al.</i> , 2014).	53
Figura 39 - Síntese de 3,4-di-hidropirimidinona usando $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ como catalisador (PHUKAN; KALITA; BORAH, 2010).	53
Figura 40 - Síntese de 3,4-di-hidropirimidinona usando Fe_3O_4 -CNTs como catalisador (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014).	54
Figura 41 - Mecanismo sugerido para a condensação dos três componentes aldeído, cetona e ureia, usando Fe_3O_4 -CNTs como catalisador (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014).	54
Figura 42 - Síntese da amina terciária desenvolvida por Tollen e von Marle (TOLLENS; MARLEY, 1903).	56
Figura 43 - Síntese da amina terciária desenvolvida por Mannich (MANNICH; KROSCHE, 1912).	56

Figura 44 - Esquema geral da reação de Mannich para a obtenção das bases de Mannich (MANNICH, 1917).	57
Figura 45 - Sistema β -aminocarbonílicos.	57
Figura 46 - Exemplos de derivados de Mannich bioativos.....	58
Figura 47 - Composto β -aminocarbonílicos com atividade antidiabetes.	58
Figura 48 - Mecanismo da reação de Mannich em meio ácido (ALVIM <i>et al.</i> , 2014). .	59
Figura 49 - Mecanismo da reação de Mannich em meio básico (TRAMONTINI; ANGIOLINI, 1990).	60
Figura 50 - Reação Multicomponente de Mannich catalisadas por InCl_3 (LOH; CHEN, 2002).	61
Figura 51 - Reação de Mannich catalisada por polianilina- AgNO_3 -TSOH em meio aquoso (PALANIAPPAN; RAJENDER, 2010).	61
Figura 52 - Reação de Mannich catalisada por SnCl_2 (WANG <i>et al.</i> , 2009).....	62
Figura 53 - Reação de Mannich catalisada por $\text{Fe}_3\text{O}_4\cdot\text{SiO}_2\cdot\text{PrSO}_3\text{H}$ (KABIRI ESFAHANI <i>et al.</i> , 2017).....	63
Figura 54 - Reação de Mannich catalisada por PPh_3 (ABEDINI-TORGHABEH <i>et al.</i> , 2015).	63
Figura 55 - Representação estrutural do grafite, adaptado por GOPAKUMAR; PAGÉ, 2004.	64
Figura 56 - Modelo estrutural do óxido de grafite proposto por LERF <i>et al.</i> , 1998.	65
Figura 57 - Reação de adição de Friedel-Crafts de indóis com cetonas α,β -insaturadas utilizando óxido de grafite como catalisador (KUMAR; RAO, 2011).	67
Figura 58 - Aminólise do epóxido catalisada pelo óxido de grafite (MIRZA-AGHAYAN; ALVANDI; TAVANA, 2020).	68
Figura 59 - Amidação oxidativa assistida por ultrassom de álcoois benzílicos com aminas usando óxido de grafite com catalisador (MIRZA-AGHAYAN <i>et al.</i> , 2016).	68
Figura 60 - Mecanismo proposto para a amidação oxidativa direta de álcoois com aminas catalisadas por óxido de grafite (MIRZA-AGHAYAN <i>et al.</i> , 2016).	69
Figura 61 - Acetilação de álcoois e fenóis catalisada por óxido de grafite (YUAN-YUAN, 2016).	69
Figura 62 - Síntese de 1,5-benzodiazepínicos catalisada por óxido de grafite (JAMATIA <i>et al.</i> , 2017).....	70
Figura 63 - Modelo de estruturas de óxido de grafite propostos na literatura (DREYER <i>et al.</i> , 2010).....	73
Figura 64 - Obtenção do óxido de grafeno.	74
Figura 65 - Síntese das cumarinas pela reação de Pechmann.	80
Figura 66 - Reação dos benzimidazóis dissustituídos.	81

Figura 67 - Reação de Biginelli-like.....	82
Figura 68 - Reação de Mannich.	82
Figura 69 - Difrátogramas de raios-X (DRX) do grafite e do óxido de grafite.	86
Figura 70 - Espectro de infravermelho (IV) do grafite e do óxido de grafite.	89
Figura 71 - Espectro Raman (a) grafite e (b) óxido de grafite.	92
Figura 72 - TGA/DTA do grafite em ar sintético.....	96
Figura 73 - TGA/DTA do óxido de grafite em ar sintético.	97
Figura 74 - Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) do grafite.	98
Figura 75 - Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) do óxido de grafite.....	99
Figura 76 - EDS do (a) grafite e (b) óxido de grafite.	100
Figura 77 - Imagens de microscopia eletrônica de transmissão do grafite (a) 500 nm e (b) 1 μ m e do óxido de grafite (c) 500 nm e (d) 1 μ m.....	101
Figura 78 - Imagens de SAED do (a) grafite e (b) óxido de grafite.	102
Figura 79 - Síntese das cumarinas pela reação de Pechmann.	104
Figura 80 - Espectro de RMN da 7-hidróxi-4-metilcumarina.	110
Figura 81 - Reação dos benzimidazóis dissustituídos.	111
Figura 82 - Espectro de RMN da 1-benzil-2-fenil-benzimidazol.	118
Figura 83 - Reação de Biginelli-like.....	119
Figura 84 - Espectro de RMN da 3,4-dihidro-4,6-difenilpirimidin-2-ona.	126
Figura 85 - Reação de Mannich.	127
Figura 86 - Espectro de RMN do 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-ona.....	134
Figura 87 - Gráfico do teste de reuso para a reação de Pechmann.	152
Figura 88 - Gráfico do teste de reuso na reação dos benzimidazóis dissustituídos.....	153
Figura 89 - Gráfico do teste de reuso para a reação de Biginelli-like.....	153
Figura 90 - Gráfico do teste de reuso para a reação de Mannich.	154
Figura 91 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 299a.	171
Figura 92 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 299a.....	172
Figura 93 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 299a.	173
Figura 94 – Espectro de infravermelho de 299a.....	174
Figura 95 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 299c.	175
Figura 96 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 299c.....	176
Figura 97 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 299c.	177
Figura 98 – Espectro de infravermelho de 299c.	178

Figura 99 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 299e.	179
Figura 100 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 299e.....	180
Figura 101 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 299e.	181
Figura 102 – Espectro de infravermelho de 299e.....	182
Figura 103 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302a.	183
Figura 104 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302a.....	184
Figura 105 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302a.	185
Figura 106 – Espectro de infravermelho de 302a.....	186
Figura 107 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302b.	187
Figura 108 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302b.....	188
Figura 109 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302b.	189
Figura 110 – Espectro de infravermelho de 302b.....	190
Figura 111 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302c.....	191
Figura 112 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302c.....	192
Figura 113 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302c.	193
Figura 114 – Espectro de infravermelho de 302c.	194
Figura 115 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302d.	195
Figura 116 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302d.....	196
Figura 117 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302d.	197
Figura 118 – Espectro de infravermelho de 302d.....	198
Figura 119 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302e.	199
Figura 120 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302e.....	200
Figura 121 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302e.	201
Figura 122 – Espectro de infravermelho de 302e.....	202
Figura 123 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302f.	203
Figura 124 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302f.....	204
Figura 125 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302f.	205
Figura 126 – Espectro de infravermelho de 302f.....	206
Figura 127 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306a.	207

Figura 128 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306a.....	208
Figura 129 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 306a.	209
Figura 130 – Espectro de infravermelho de 306a.....	210
Figura 131 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306c.....	211
Figura 132 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306c.....	212
Figura 133 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 306c.	213
Figura 134 – Espectro de infravermelho de 306c.	214
Figura 135 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306d.	215
Figura 136 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306d.....	216
Figura 137 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 306d.	217
Figura 138 – Espectro de infravermelho de 306d.....	218
Figura 139 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306h.	219
Figura 140 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306h.....	220
Figura 141 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 306h.	221
Figura 142 – Espectro de infravermelho de 306h.....	222
Figura 143 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310a.	223
Figura 144 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310a.....	224
Figura 145 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 310a.	225
Figura 146 – Espectro de infravermelho de 310a.....	226
Figura 147 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310c.....	227
Figura 148 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310c.....	228
Figura 149 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 310c.	229
Figura 150 – Espectro de infravermelho de 310c.	230
Figura 151 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310d.	231
Figura 152 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310d.....	232
Figura 153 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 310d.	233
Figura 154 – Espectro de infravermelho de 310d.....	234
Figura 155 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310e.	235
Figura 156 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310e.....	236

Figura 157 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 310e.	237
Figura 158 – Espectro de infravermelho de 310e.	238

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais métodos usados na preparação de OGt.....	72
Tabela 2. Dados de difração de raios-X do grafite e óxido de grafite, confirmados com a literatura.....	87
Tabela 3. Dados do espectro de infravermelho do grafite e o óxido de grafite.....	90
Tabela 4. Dados do espectro Raman do grafite e óxido de grafite, confirmados com a literatura.....	93
Tabela 5. Sítios ácidos de grafite e do óxido de grafite.....	103
Tabela 6. Rendimento da reação de Pechmann em função da quantidade de catalisador.	104
Tabela 7. Comparativo da quantidade de catalisador utilizado na reação entre resorcinol:etilacetoacetato (1 mmol:1 mmol).	105
Tabela 8. Rendimento da reação de Pechmann em função do solvente.	105
Tabela 9. Rendimento da reação de Pechmann em função da temperatura.	106
Tabela 10. Rendimento da reação de Pechmann em função da quantidade dos reagentes.....	106
Tabela 11. Rendimento da reação de Pechmann em função do tempo.....	107
Tabela 12. Relação dos derivados das cumarinas em função da variação dos fenóis e dos acetoacetatos.....	108
Tabela 13. Comparativo da reação de Pechmann com diferentes catalisadores.	109
Tabela 14. Rendimento da reação dos benzimidazóis dissustituídos em função da quantidade de catalisador.....	111
Tabela 15. Comparativo da quantidade de catalisador utilizado na reação entre o-fenilenodiamina e benzaldeído (1mmol:2mmol).	112
Tabela 16. Rendimento da reação dos benzimidazóis dissustituídos em função do solvente.	112
Tabela 17. Rendimento da reação dos benzimidazóis dissustituídos em função da temperatura.	113
Tabela 18. Rendimento da reação dos benzimidazóis dissustituídos em função da quantidade de reagentes.	114
Tabela 19. Rendimento da reação dos benzimidazóis dissustituídos em função do tempo.	114
Tabela 20. Relação dos derivados dos benzimidazóis dissustituído em função da variação dos aldeídos.....	115

Tabela 21. Comparativo da reação dos benzimidazóis dissustituído com diferentes catalisadores.	117
Tabela 22. Rendimento da reação de Biginelli-like em função da quantidade de catalisador.	119
Tabela 23. Comparativo da quantidade de catalisador utilizado na reação entre acetofenona, benzaldeído e ureia (1mmol:1mmol:1mmol) e (1mmol:1mmol:1,5mmol) *.	120
Tabela 24. Rendimento da reação de Biginelli-like em função do solvente.....	120
Tabela 25. Rendimento da reação de Biginelli-like em função da temperatura.....	121
Tabela 26. Rendimento da reação de Biginelli-like em função da quantidade de reagentes.....	121
Tabela 27. Rendimento da reação de Biginelli-like em função do tempo.	122
Tabela 28. Relação dos derivados das diarilpirimidinas (DAPM's) em função da variação dos aldeídos e cetonas.....	123
Tabela 29. Comparativo da reação de Biginelli-like com diferentes catalisadores.	125
Tabela 30. Rendimento da reação de Mannich em função da quantidade de catalisador.	127
Tabela 31. Comparativo da quantidade de catalisador utilizado na reação entre benzaldeído, acetofenona e anilina (1mmol:1mmol:1mmol).....	128
Tabela 32. Rendimento da reação de Mannich em função do solvente.....	128
Tabela 33. Rendimento da reação de Mannich em função da temperatura.	129
Tabela 34. Rendimento da reação de Mannich em função da quantidade de reagentes.	130
Tabela 35. Rendimento da reação de Mannich em função do tempo.	130
Tabela 36. Relação dos derivados dos β -aminocarbonílicos em função da variação dos aldeídos e cetonas.....	131
Tabela 37. Comparativo da reação de Mannich com diferentes catalisadores.....	133

RESUMO

O óxido de grafite é caracterizado como folhas de grafite com regiões aromáticas distribuídas aleatoriamente (átomos de carbono sp^2) e regiões alifáticas oxigenadas (átomos de carbono sp^3); apresenta diferentes grupos funcionais como hidroxila, epóxi e carboxilas. A presença desses grupos confere caráter ácido ao material e, devido a sua biocompatibilidade, fácil reutilização, pode ser considerado um promissor catalisador heterogêneo. Assim, buscou-se a utilização do óxido de grafite, como catalisador ácido para as seguintes reações orgânicas: Pechmann, reação dos benzimidazóis dissustituídos, Mannich e Biginelli-like. Para a obtenção do óxido de grafite empregou-se o método Hummers, no qual o grafite é oxidado envolvendo uma mistura de nitrato de sódio, permanganato de potássio e ácido sulfúrico concentrado; porém, a metodologia é um processo demorado e de baixo rendimento. Assim, o óxido de grafite foi caracterizado por difração de raios-X, espectroscopia de IV, análise termogravimétrica e por microscopia eletrônica, o que permitiu avaliar o processo oxidativo do grafite em óxido de grafite. Neste estudo, as reações foram analisadas em muitos parâmetros, tais como: temperatura, razão estequiométrica, solventes, e quantidade de catalisador. Dessa maneira, ao testar o óxido de grafite nessas reações observou-se que o OGt apresentou comportamento diferenciado em cada tipo de reação; constatou-se que para os benzimidazóis dissustituído foram necessários apenas 30 mg para obter um rendimento superior a 80%, enquanto para a reação de Biginelli-like utilizou-se 300 mg e obteve-se um rendimento abaixo de 80%. Porém, buscou-se condições no qual as reações ocorressem na ausência de solvente, com o intuito de tornar os processos ambientalmente corretos com a utilização do óxido de grafite como catalisador sólido heterogêneo. Além do mais, avaliou-se a variação de substratos para todas as reações, o que permitiu observar que os melhores rendimentos ocorreram com substratos na presença de grupos ativadores de elétrons, enquanto para as reações de Pechmann, Mannich e Biginelli-like não houve a formação de produtos com grupo $-NO_2$, retirador de elétrons. Todos os produtos foram caracterizados por RMN 1H e ^{13}C e foram identificados pela comparação com os espectros relatados na literatura.

ABSTRACT

Graphite oxide is characterized as graphite sheets with randomly distributed aromatic regions (sp^2 carbon atoms) and oxygenated aliphatic regions (sp^3 carbon atoms); has different functional groups such as hydroxyl, epoxy and carboxyl. The presence of these groups confers an acidic character to the material and, due to its biocompatibility, easy reuse, it can be considered a promising heterogeneous catalyst. Thus, we sought to use graphite oxide as an acid catalyst for the following organic reactions: Pechmann, reaction of disubstituted benzimidazoles, Mannich and Biginelli-like. To obtain graphite oxide, the Hummers method was used, in which graphite is oxidized involving a mixture of sodium nitrate, potassium permanganate and concentrated sulfuric acid; however, the methodology is a time-consuming and low-yield process. Thus, the graphite oxide was characterized by X-ray diffraction, IR spectroscopy, thermogravimetric analysis and by electron microscopy, which allowed to evaluate the oxidation process of graphite in graphite oxide. In this study, the reactions were analyzed in many parameters, such as: temperature, stoichiometric ratio, solvents, and amount of catalyst. Thus, when testing graphite oxide in these reactions, it was observed that OGt presented different behavior in each type of reaction; it was found that for the disubstituted benzimidazoles only 30 mg were needed to obtain a yield greater than 80%, while for the Biginelli-like reaction 300 mg was used and a yield below 80% was obtained. However, conditions were sought in which the reactions occurred in the absence of solvent, in order to make the processes environmentally friendly with the use of graphite oxide as a heterogeneous solid catalyst. Furthermore, the variation of substrates was evaluated for all reactions, which allowed us to observe that the best yields occurred with substrates in the presence of electron activating groups, while for the Pechmann, Mannich and Biginelli-like reactions there was no formation of products with an electron-withdrawing group $-NO_2$. All products were characterized by 1H and ^{13}C NMR and were identified by comparison with the spectra reported in the literature.

1. INTRODUÇÃO

O carbono é um dos elementos mais versáteis da natureza e um dos constituintes primários da formação de toda a matéria orgânica. A sua capacidade de ligar a si mesmo de variadas maneiras é o que o torna tão versátil, dando origem a uma série de materiais, dentre eles, estruturas chamadas alótropos, como o diamante, fulerenos, nanotubos de carbono, grafite e grafeno. Alguns desses materiais têm chamado atenção da comunidade científica nas últimas décadas devido as suas características únicas, tais como o seu tamanho (na escala nanométrica) e forma (ou dimensionalidade), que afetam diretamente as suas propriedades químicas e físicas, o que proporciona uma nova área de pesquisa na ciência e nanotecnologia (NARKSITIPAN; THONGTEM, 2014; YUAN *et al.*, 2014).

Dentre essas nanoestruturas de carbono, o grafeno se destaca por apresentar um conjunto de propriedades mecânicas, elétricas, térmicas e eletrônicas excepcionais, já reportadas em diversos estudos. Contudo, um dos limitantes do uso do grafeno é seu elevado custo de produção e comercialização, pois é necessário o uso de equipamentos com alto custo de utilização, reagentes de alta qualidade e pureza (para reduzir os defeitos de borda e garantir a qualidade do grafeno) ou mais etapas de síntese, como por exemplo, o óxido de grafeno reduzido. Para suprir as necessidades do mercado, tem-se investido nos estudos com o óxido de grafite, que é um material de baixo custo de produção devido aos métodos amplamente estabelecidos na literatura, por isso é um dos mais avançados tecnologicamente. Entretanto, apresenta também algumas alterações em suas propriedades que podem ser atribuídas à adição de grupos funcionais à rede gráfica e alteração de seu estado de hibridização (ZURUTUZA; MARINELLI, 2014; KUILLA *et al.*, 2010).

O óxido de grafite (OGt) pode ser definido como uma rede de átomos de carbono com hibridização sp^2 e sp^3 cuja principal característica é apresentar grupos funcionais oxigenados agregados à sua estrutura. Os átomos de oxigênio são ligados covalentemente a átomos de carbono, convertendo o oxigênio do estado hibridizado sp^2 no grafeno original para o estado hibridizado sp^3 . As funcionalidades de oxigênio tais como: grupos epóxis (C-O-C), hidroxilas (OH), carbonilas (C=O) e espécies carboxílicas (COOH) podem ser considerados defeitos conectados à rede estrutural do OGt; sendo o OH e C-O-C os grupos dominantes sobre o plano basal, capazes de converter o grafeno eletricamente condutor em um isolante. Contudo, também fornecem ao OGt a propriedade de hidrofiliabilidade, isto é, a capacidade de se dispersar e formar soluções

coloidais estáveis em água e em alguns álcoois de baixo peso molecular (DIMIEV, 2017; GAO, 2015).

A obtenção do óxido de grafite é baseada no processo de oxidação do grafite por vários reagentes e condições que ainda são estudadas, como os métodos desenvolvidos por Brodie, Staudenmaier e Hofmann à base de clorato ou os métodos à base de permanganato, estudados por Hummers e Offeman (WONG *et al.*, 2014).

Dentre os métodos de produção de óxido de grafite mais comumente aplicados até os dias de hoje estão os chamados métodos de Hummers; que se baseiam no método proposto pela primeira vez por Hummers e Offeman em 1958, em que o grafite é disperso numa mistura de ácido sulfúrico concentrado, nitrato de sódio e permanganato de potássio. Originalmente, as quantidades de cada reagente eram muito elevadas, e ao longo do tempo novas técnicas surgiram, denominadas de método de Hummers modificado. Essas não só modificam a estequiometria da reação, mas também a temperatura e parâmetros de tempo (WONG *et al.*, 2014).

Devido as características ácidas do óxido de grafite, pela introdução dos diversos grupos oxigenados no processo oxidativo, permitiu que se tornasse um candidato promissor para uma ampla variedade de aplicações catalíticas. Visto que a busca por estas atividades tornou-se uma importante área da pesquisa que proporciona o desenvolvimento de catalisadores para métodos sintéticos, com o objetivo de simplificar as sínteses, economizar energia e evitar toxicidade em processos químicos (SAADATJOO *et al.*, 2017).

Assim, a catálise heterogênea, atualmente, se apresenta como a base da indústria química mundial. Desde então, catalisadores sólidos têm sido cada vez mais estudados e empregados em diversas reações. Catalisadores heterogêneos podem ser compostos de óxidos, metais, ácidos e sais, entre outros. Ademais, a área superficial é um parâmetro importante a ser considerada na utilização de catalisadores sólidos. Sabendo-se que as reações catalíticas heterogêneas ocorrem na interface gás/sólido ou líquido/sólido, a utilização de um catalisador com alta área superficial é favorável, a fim de se obter uma dispersão máxima da fase ativa. Além da área superficial, a dispersão se relaciona também ao tamanho e ao formato das partículas. De modo geral, é possível obter maior dispersão quando se utiliza uma fase ativa em partículas menores (KOLASINSKI, 2008).

Apesar das vantagens apresentadas pela catálise, um grande desafio na produção de catalisadores está em produzir materiais que apresentam características desejáveis à aplicação industrial. Além das características relacionadas à alta atividade

e seletividade, um catalisador heterogêneo deve apresentar estabilidade térmica e mecânica, longo tempo de vida, ou seja, não desativar facilmente, o que possibilitaria sua regeneração e reprodutibilidade na preparação (CHORKENDORFF; NIEMANTSVERDIET, 2007).

No mais, como a reação química consiste na transformação de reagentes em produtos, algumas vezes, essas reações necessitam de várias horas para a formação de produtos e esses podem conter não só o composto pretendido, mas uma mistura de compostos formados durante a reação. Desse modo, o catalisador é conhecido especialmente, por acelerar determinadas reações químicas sem ser consumido no processo. Portanto, uma reação catalítica é descrita como um evento cíclico, em que o catalisador participa da reação ligando-se às moléculas dos reagentes para promover a formação de produtos. Após esta etapa, os produtos são liberados e o catalisador é recuperado, podendo retornar ao ciclo catalítico (CHORKENDORFF; NIEMANTSVERDIET, 2007).

Parâmetros como a atividade e a seletividade são importantes na escolha de um catalisador para atuar em determinada reação. A velocidade em que a reação se processa está relacionada à atividade do catalisador, uma vez que este aumenta a velocidade da reação e diminui a exigência energética. Do mesmo modo, a seletividade de um catalisador é um parâmetro desejável, pois permite reduzir a obtenção de subprodutos, fazendo com que o rendimento em função do produto desejado seja aumentado (FIGUEIREDO; RIBEIRO, 2007).

Em concordância com essas premissas, o trabalho tem como objetivo principal avaliar a atividade catalítica, a possibilidade de reutilização, viabilidade econômica e maior seletividade do óxido de grafite nas reações de síntese orgânica, que são estrategicamente muito importantes para aplicações em vários produtos farmacêuticos e indústrias químicas. Os objetivos específicos foram:

- Preparar o óxido de grafite a partir do métodos de Hummers modificado;
- Caracterização físico-química do óxido de grafite;
- Avaliar o desempenho catalítico do óxido de grafite nas seguintes reações:
 - i. Pechmann, formação das cumarinas,
 - ii. Reação dos benzimidazóis dissustituídos;
 - iii. Biginelli-like, obtenção das diarilpirimidinas (DAPM's);
 - iv. Mannich, com os compostos β -aminocarbonílicos.
- Realizar testes de reutilização do óxido de grafite empregando condições favoráveis para cada uma das reações estudada.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Reações de Pechmann

As cumarinas apresentam em sua estrutura básica um anel benzênico ligado a um anel lactônico (Figura 1), que pertencem a uma família ampla de metabólitos de plantas chamada benzopiranonas (1). Nas plantas, esses compostos podem ocorrer no tegumento, frutas, flores, raízes, folhas e caules, embora, em geral, maiores concentrações são encontradas em frutas e flores (CROTEAU *et al.*, 2000).

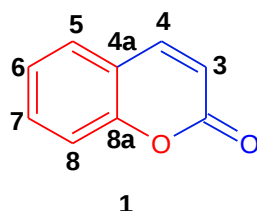


Figura 1- Cumarina.

Além disso, as cumarinas são subdivididas em quatro grupos: cumarina simples, furanocumarinas, piranocumarinas e bis(tris)-cumarinas. Conforme a substituição do anel benzeno e do anel pirano, como mostrado abaixo (BHAT; NAGASAMPAG; SIVAKUMAR, 2005).

a) Cumarinas simples: com substituintes hidroxila (3), alquila, alcoxila em ambos (anel benzeno e anel pirano) (4), como mostrado na Figura 2.

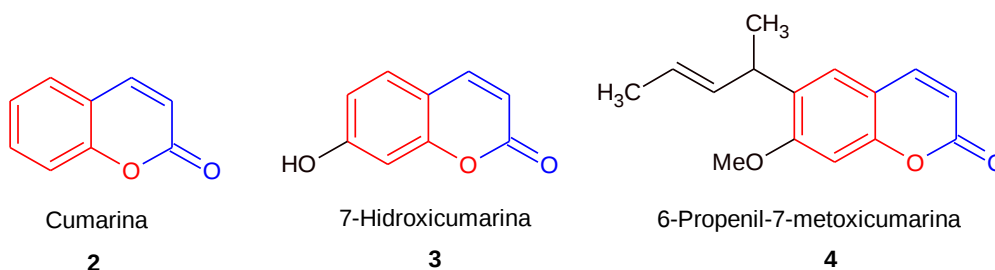


Figura 2 - Exemplos de cumarinas simples.

b) Furanocumarinas: caracterizadas pela presença do anel furano (Figura 3) condensado ao anel aromático do núcleo cumarínico, o qual contém dois tipos: lineares (5) e angulares (6).

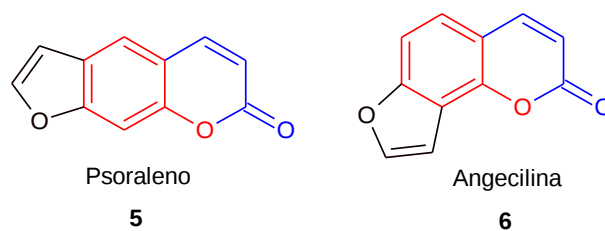


Figura 3 - Exemplos de furanocumarinas.

c) Piranocumarinas: possuem um anel pirano condensado ao anel aromático do núcleo cumarínico, Figura 4, podendo ser lineares (7) e angulares (8).

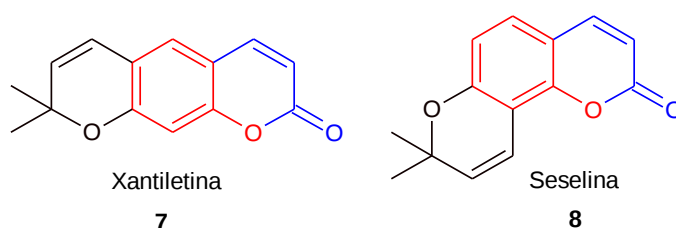


Figura 4 - Exemplos de piranocumarinas.

d) Bis-cumarinas e Tri-cumarinas: acoplamento de duas (9) e três moléculas de cumarina (10), respectivamente, como mostrado na Figura 5.

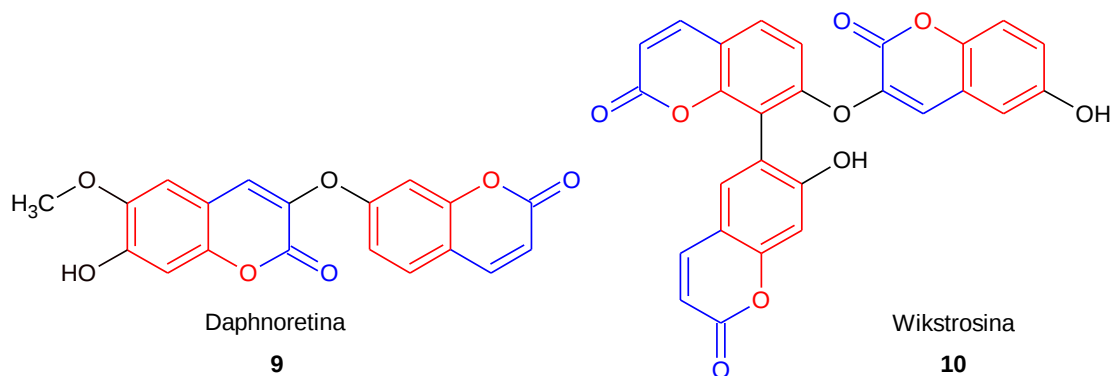


Figura 5 - Exemplos de Bis-cumarinas e Tri-cumarinas.

As cumarinas são biossintetizadas através da rota do ácido chiquímico, derivadas do metabolismo da fenilalanina. A enzima fenilalanina amonialiase (PAL) é a responsável entre o metabolismo primário e o secundário por catalisar a desaminação da L-fenilalanina (metabólito primário) (11) produzindo o ácido trans-cinâmico (12). O ácido trans-cinâmico (12) é p-hidroxilado através da ação da enzima cinamato 4'-

hidroxilase resultando no ácido p-cumárico (16). Ao contrário do que geralmente ocorre, a hidroxilação do ácido cinâmico (12) ou do ácido p-cumárico (16) pode ocorrer orto a cadeia lateral originando o ácido o-cumárico (13) e o ácido 2,4-diidroxicumárico (17) respectivamente. Após a hidroxilação, os ácidos hidroxicinâmicos sofrem isomerização da forma trans para cis. Na natureza, as isomerizações trans/cis e a lactonização são mediadas por enzimas. O ácido o-cumárico (13) e o ácido p-cumárico (14) dão origem a cumarina (15) e umbeliferona (19), respectivamente. As etapas seguintes são dependentes das características gênicas da planta, que podem estar envolvidas duas ou mais rotas específicas na biogênese das cumarinas, como mostrado na Figura 6 (DEWICK, 1997; DOUGLAS, 1996; WATERMAN *et al.*, 1994).

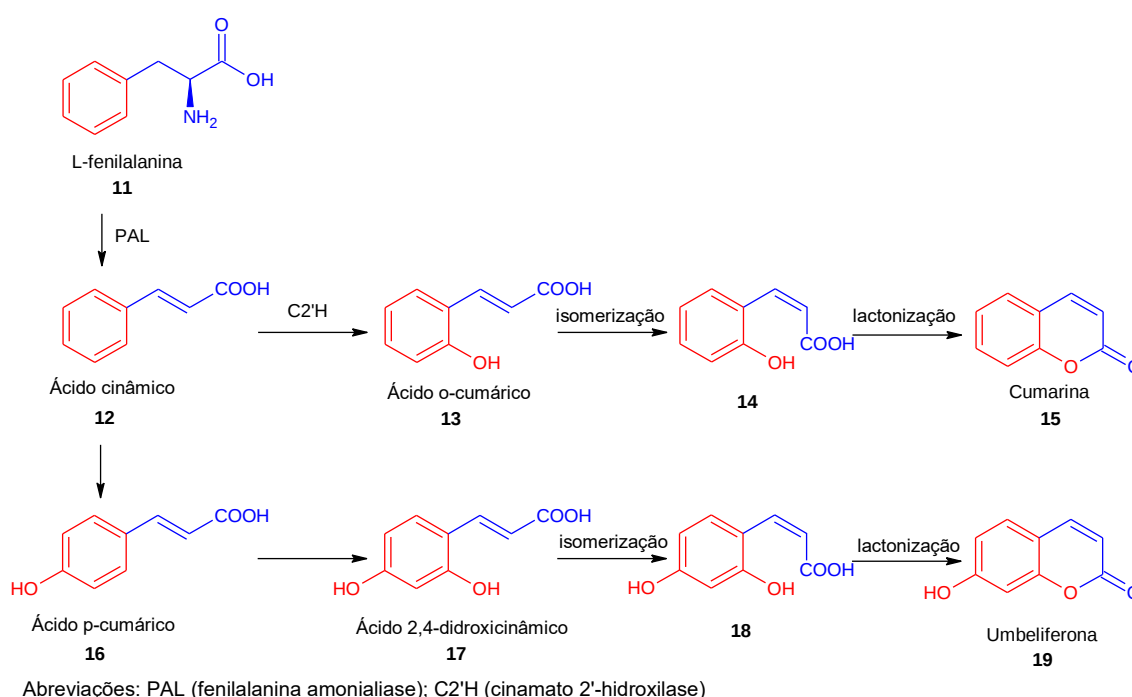


Figura 6 - Esquema de proposta da rota biossintética de cumarinas em vegetais superiores (DEWICK, 1997; DOUGLAS, 1996; WATERMAN *et al.*, 1994).

Desde a primeira vez em que foi identificada, em 1820, nas flores de trevo (*Melilotus officinalis*) e nas sementes de Cumaru, mais de 1400 cumarinas naturais foram isoladas. Dentre as atividades já atribuídas às cumarinas, destaca-se: atividades anti-HIV (20), anticoagulantes (21), antiplasmodial (22), antitrombótica (23), antifúngica (24), anti-inflamatórias (26), antioxidantes, antibióticas, imunomodulatórias, antimicrobianas, antiviral e broncodilatadoras, sendo assim amplamente utilizadas no

tratamento de linfedemas, câncer (25), queimaduras, varizes e doenças reumáticas, dentre muitas outras, como mostrada na Figura 7 (TROST; TOSTE; GREENMAN, 2003; BECKLEY-KARTEY; HOTCHKISS; CAPEL, 1997).

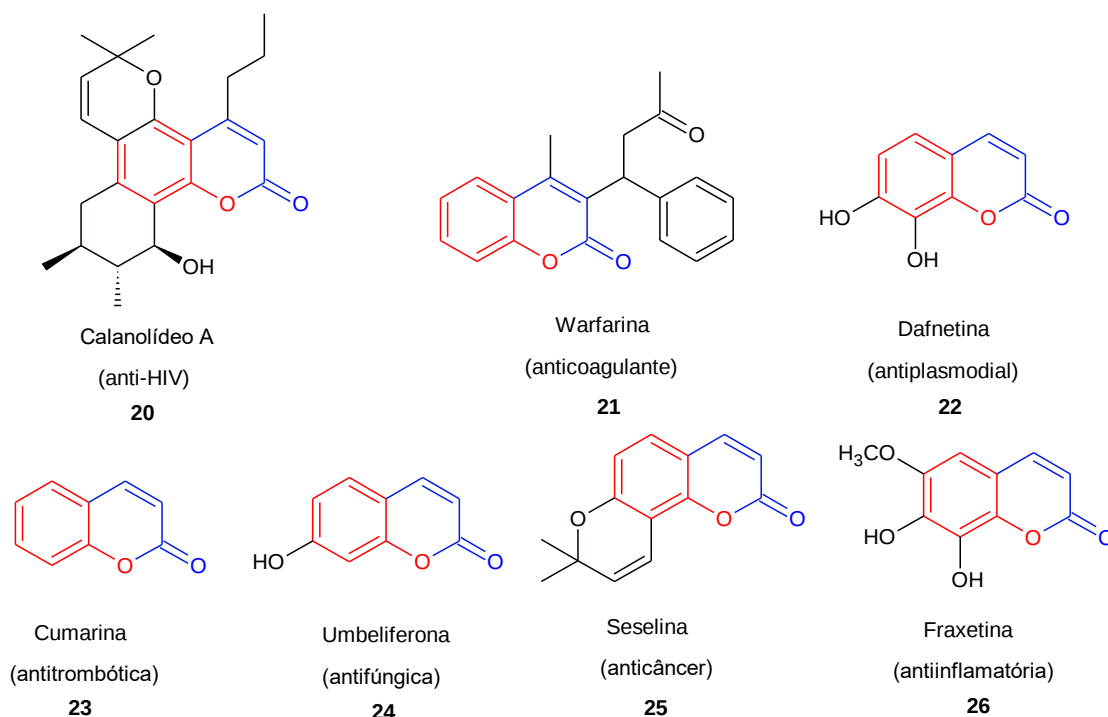


Figura 7 - Exemplos de cumarinas com atividades biológicas.

Na grande maioria dos trabalhos encontrados na literatura utiliza-se a extração convencional com solventes orgânicos para obtenção da cumarina. Os processos convencionais de extração normalmente geram resíduos químicos e podem, inclusive, alterar as características do produto devido às altas temperaturas empregadas durante os processos de extração e purificação. Desta forma, o desenvolvimento de estratégias para a sua síntese vem se tornando cada vez mais significativa devido sua grande importância biológica (CELEGHINI; VILEGAS; VILEGAS, 2001).

Desse modo, as cumarinas podem ser obtidas sinteticamente através de vários métodos, dentre eles a condensação de Perkin, Figura 8, Reformatsky, Figura 9, Wittig, Figura 10 (DONG *et al.*, 2008), Pechmann (MANHAS *et al.*, 2006; GHATE; KUSANUR; KULKARNI, 2005) e de Knoevenagel, Figura 11 (REDDY *et al.*, 2004).

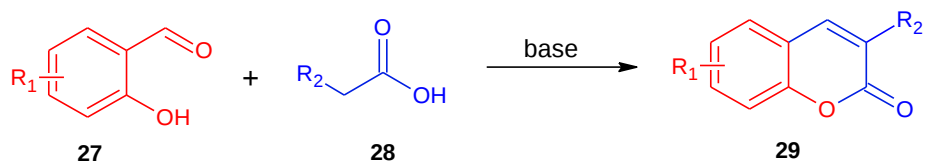


Figura 8 - Reação de Perkin (DONG *et al.*, 2008).

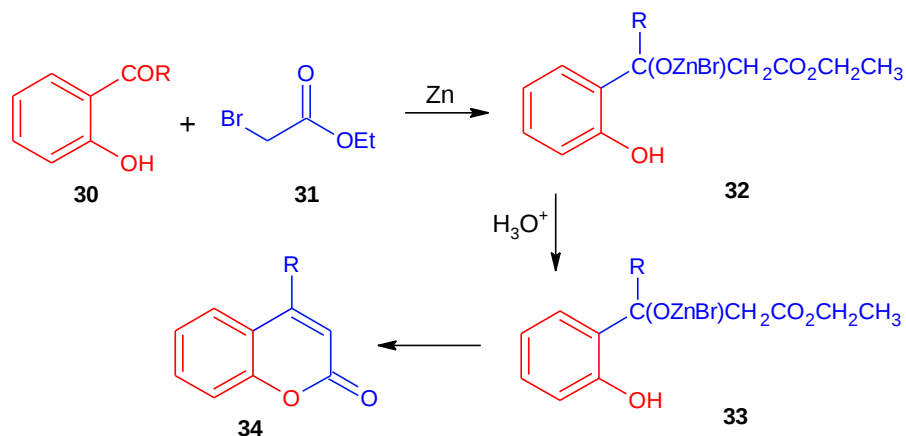


Figura 9 - Reação de Reformatsky (DONG *et al.*, 2008).

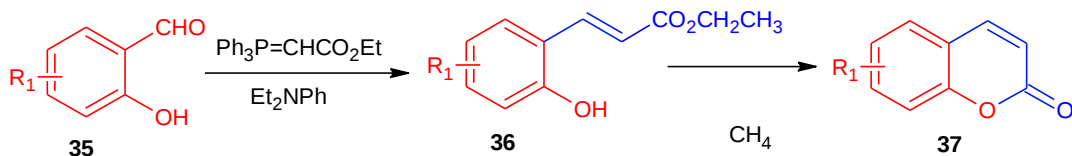


Figura 10 - Reação de Wittig (DONG *et al.*, 2008).

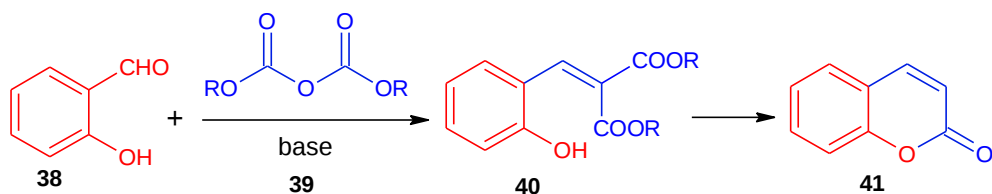


Figura 11 - Reação de Knoevenagel (REDDY *et al.*, 2004).

Essas reações conduzem à obtenção de cumarinas com substituições no C-4 e C-3. A obtenção de diidro-cumarinas (ausência da dupla entre o C-3 e C-4) pode ser realizada através da reação de hidroarilação entre fenóis e derivados do ácido cinâmico em meio ácido (AOKI *et al.*, 2005).

A reação de Pechmann, Figura 12, é um dos métodos amplamente aplicados, pois envolve o uso de materiais de partida simples, como a condensação de fenóis (42)

com β -cetoésteres (43) na presença de diferentes catalisadores ácidos (AMOOZADEH; AHMADZADEH; KOLVARI, 2013).

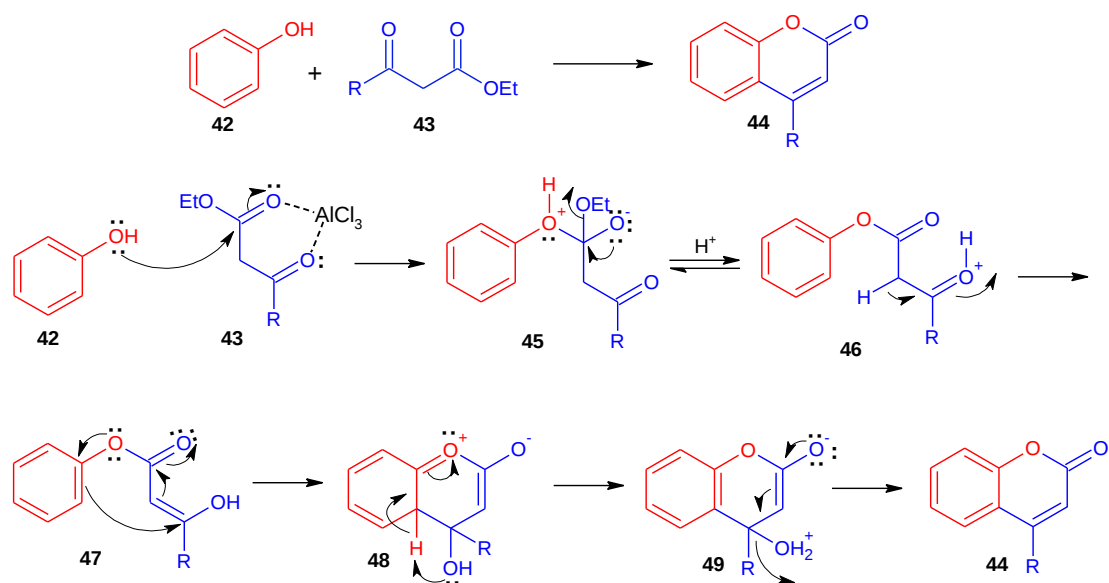


Figura 12 - Mecanismo reacional geral para a reação de Pechmann (AMOOZADEH; AHMADZADEH; KOLVARI, 2013).

Vários catalisadores ácidos foram utilizados no procedimento convencional, como ácido sulfúrico, cloreto de alumínio, pentóxido de fósforo ou ácido trifluoroacético. No entanto, foram necessárias uma grande quantidade destes catalisadores, além de não poderem ser recuperados ou reutilizados, e muitas vezes o procedimento ainda requer a utilização da irradiação por micro-ondas e alta temperatura para concluir a reação. Atualmente, métodos mais limpos e seguros foram desenvolvidos usando sólidos ácidos e ácidos de Lewis como catalisadores para desencadear a condensação de Pechmann (DONG *et al.*, 2008; BAGHBANIAN; FARHANG, 2014).

Em 2014, a substituição do cloreto de alumínio por fluoreto de ferro III (FeF_3 , 0,05 g) na reação de Pechmann (1mmol:1mmol), somado à irradiação por micro-ondas possibilitou a síntese de outros derivados de cumarinas de forma rápida, eficiente e sem o uso de solventes (Figura 13). No mais, essas substâncias apresentaram atividade antibacteriana, e inibem o crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* e atividade antifúngica frente as cepas de *Aspergillus niger* e *Helminthosporium oryzae* (VAHABI; HATAMJAFARI, 2014).

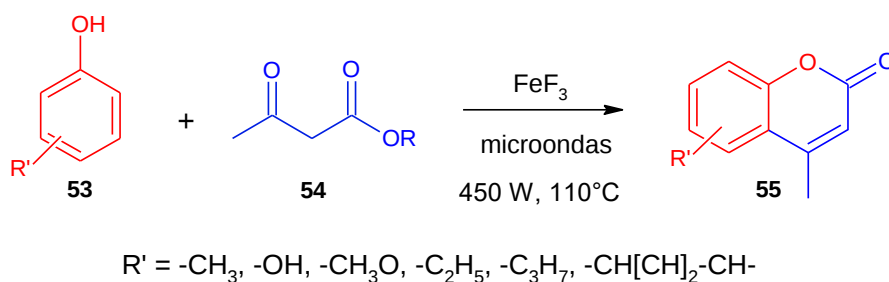


Figura 13 - Reação de condensação de Pechmann catalisada por FeF_3 (VAHABI; HATAMJAFARI, 2014).

A reação entre 1 mmol de resorcinol (56) e 1 mmol de etilacetoacetato (57) também foi testada na presença de catalisador heterogêneo, ácido sulfúrico em alumina (ASA, 0,02 g), em condições livres de solvente e à 100 °C, Figura 14, o que acarretou a formação de derivados cumarínicos em excelentes rendimentos (90%). A reação funciona facilmente para uma vasta gama de fenóis com grupos doadores de elétrons com diferentes β -cetoésteres. Em acréscimo, a reação é favorável para a hidroquinona, p-metoxifenol, α -naftol e β -naftol, todavia, a reação não funciona no caso de fenóis com grupos retiradores de elétrons como o-nitro, p-cloro e p-bromofenóis. Felizmente, o protocolo é eficiente para a condensação de Pechmann em fenóis com grupos doadores de elétrons e diferentes β -cetoésteres, mesmo com grupos retiradores de elétrons. Como um resultado interessante adicional relatou-se que, no caso de diferentes β -cetoésteres com grupos retiradores de elétrons, a reação é mais lenta do que os correspondentes β -cetoéster sem grupos retiradores de elétrons. Além disso, o catalisador foi reciclado e reutilizado três vezes na reação sem perder sua atividade. Esta nova condição tem várias vantagens como bons rendimentos, condições amenas, análise simples e sem riscos ambientais. Um mecanismo proposto foi relatado, como mostrado na Figura 15 (AMOOZADEH; AHMADZADEH; KOLVARI, 2013).

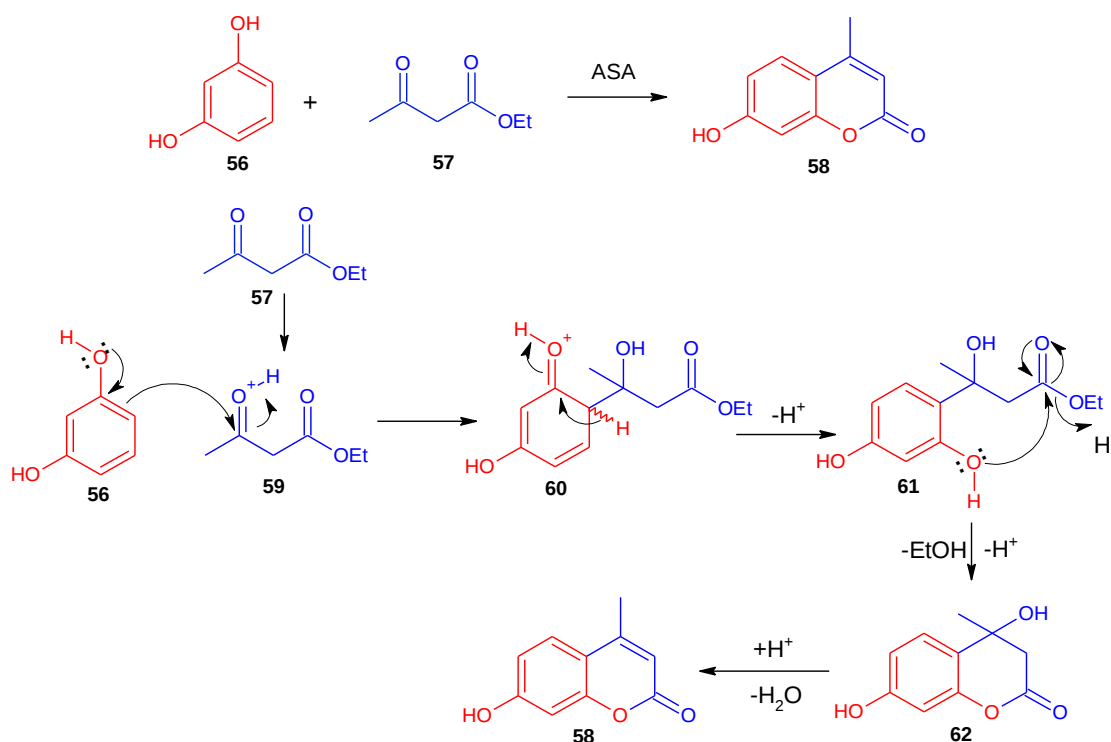


Figura 14 - Mecanismos plausível para condensação de Pechmann entre o resorcinol e o etilacetoacetato (AMOOZADEH; AHMADZADEH; KOLVARI, 2013).

O dicloreto de bário (BaCl_2 10 mol%) também foi testado na síntese de cumarinas via reação de Pechmann (1mmol:1mmol). Após a otimização das condições reacionais, a fim de estender o escopo dessa reação, vários fenóis, como resorcinol, pirogalol, e o floroglucinol foram usados com sucesso para a reação de Pechmann com diferentes β -cetoésteres. Portanto, as vantagens importantes desse método são o curto tempo de reação (25 minutos), altos rendimentos (90%), processamento simples, uso de catalisador disponível e barato, purificação não cromatográfica dos produtos, ou seja, recristalização simples com etanol, e uso de condições livres de solvente orgânicos de acordo com os critérios da química verde. Outrossim, um mecanismo foi proposto para a reação de Pechmann catalisada por bário, como mostrado na Figura 15 (KHODABAKHSHI, 2012).

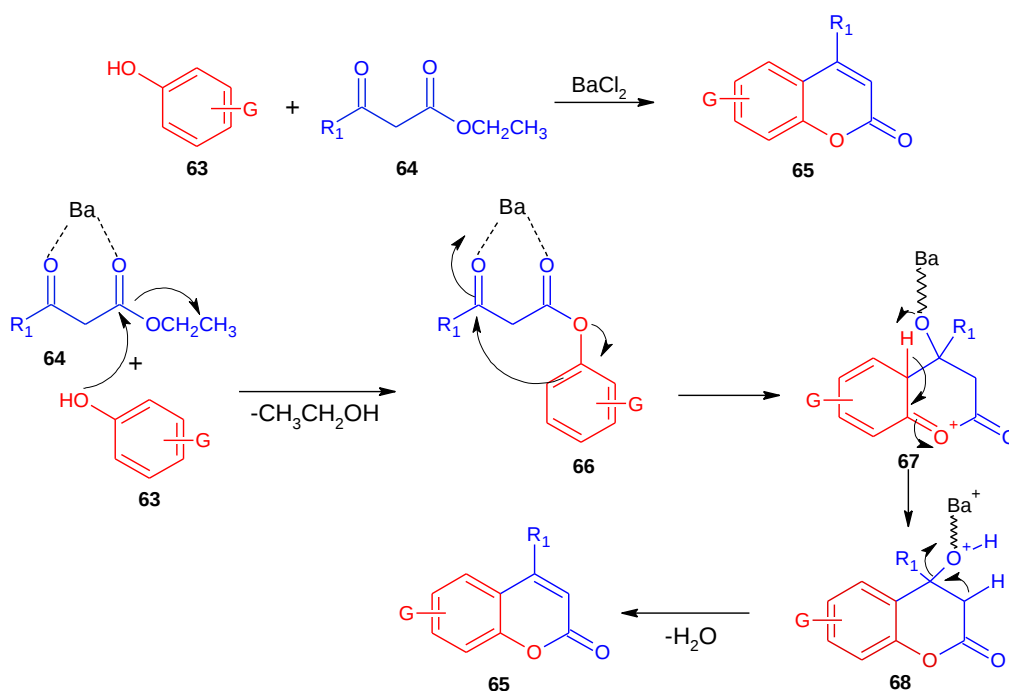


Figura 15 - Sugestão de mecanismo para a reação de Pechmann catalisada por BaCl₂ (KHODABAKHSHI, 2012).

Desse modo, a busca por novos catalisadores para a síntese de cumarinas atrai cada vez mais pesquisas para a obtenção de um método operacional simples, com a reutilização, viabilidade econômica e maior seletividade dos catalisadores utilizados (DONG *et al.*, 2008; BAGHBANIAN; FARHANG, 2014).

2.2 Reação dos benzimidazóis dissubstituído

Os benzimidazóis são compostos aromáticos heterocíclicos, também conhecidos como 1,3-benzodiazóis e possuem características tanto ácidas quanto básicas. Apresentam um $pK_a=12$ e seu ácido conjugado um $pK_a=5$, sendo assim menos básicos que o imidazol que apresenta um $pK_a=14$. Historicamente, o primeiro benzimidazol foi preparado em 1872 por Hoebrecker, que obteve 2,5 (ou 2,6)-dimetilbenzimidazol pela redução de 2-nitro-4-metilacetanilida (AJANI *et al.*, 2017).

A estrutura do benzimidazol é formada pela fusão do benzeno e a fração do imidazol, e apresenta sistema de numeração de acordo com IUPAC. No mais, os benzimidazóis contêm um átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio na posição 1 que tautomeriza (69 e 70), como representado na Figura 16 (WRIGHT, 1951).

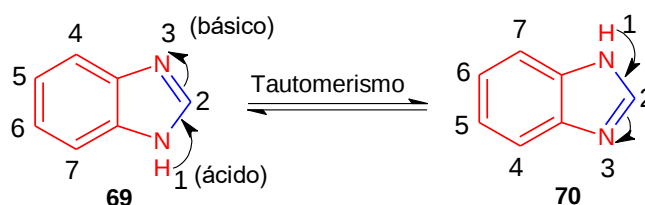


Figura 16 - Formas tautoméricas do benzimidazol.

Esta estrutura heterocíclica básica "6 + 5" é compartilhada por outra classe de compostos químicos existentes na natureza mostrada na Figura 17 (YOGITA; OM, 2012).

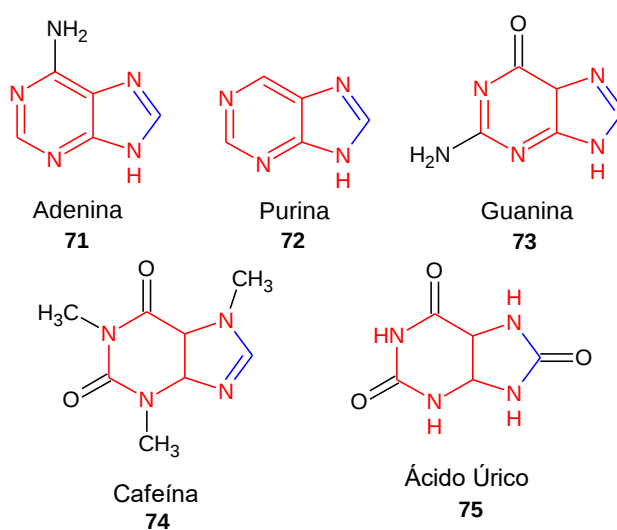


Figura 17 - Biomoléculas comum com estrutura heterocíclica "6+5".

Entre os membros deste grupo de moléculas estão blocos de construção bem conhecidos para biopolímeros, como adenina (71) e guanina (73), duas das cinco bases de ácido nucléico, cafeína (74) e ácido úrico (75). A partir desta semelhança estrutural básica, não é muito surpreendente que o núcleo de benzimidazol emergiu biologicamente como um importante farmacóforo com estrutura privilegiada em química medicinal (NARASIMHAN; SHARMA; KUMAR, 2012).

O uso de benzimidazol começou muitos anos atrás, a partir de 1990, em que as várias sínteses de análogos de benzimidazol foram relatados, resultando em maior estabilidade, biodisponibilidade e atividade biológica significativa. A aplicação farmacológica de análogos de benzimidazol encontraram inibidores potentes de várias enzimas envolvidas e usos terapêuticos, incluindo como antidiabético, anticâncer, antimicrobiano, antiparasitário, analgésicos, antivirais, anti-histamínicos e neurológicos, endocrinológicos e drogas oftalmológicas. Algumas das drogas ativas mais conhecidas com anel de benzimidazol são mencionadas na Figura 18, omeprazol (76), bendamustina (77), albendazol (78) e mebendazol (79) (SIVAKUMAR, *et al.*, 2011; GEETA; SWASTIKA, 2015).

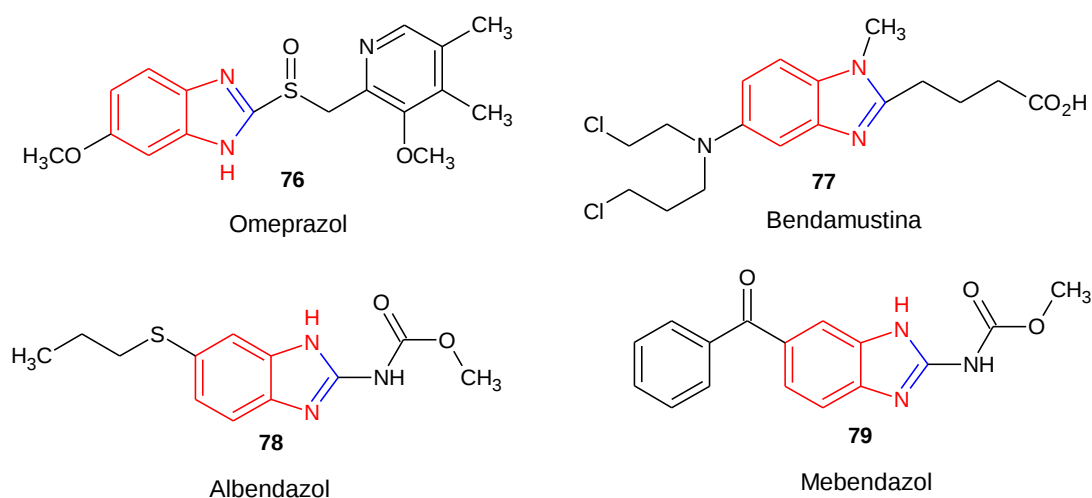


Figura 18 - Drogas com anel benzimidazol.

Os métodos sintéticos para a preparação de benzimidazóis têm frequentemente o emprego de duas vias. Uma inclui uma reação de acoplamento de 2-haloanilidas e seus derivados via ciclização intramolecular catalisada por metal de transição. Uma segunda via emprega uma reação de condensação de o-fenilenodiamina (80) com uma variedade de moléculas e seus derivados, como aldeídos, cetonas, cloretos de ácido, ácidos carboxílicos, ésteres, β-cetoésteres, β-dicetonas, orto-ésteres e álcoois, na

presença de ácidos fortes ou condições de calor ou micro-ondas. O último método é mais conveniente e possui um procedimento mais simples em termos de operação e disponibilidade comercial de materiais e catalisadores. No entanto, uma das principais limitações desta metodologia é a baixa seletividade na substituição de N-1, que resulta na formação de dois compostos, ou seja, a mistura do benzimidazol 1,2-disubstituído (88) com o benzimidazol 2-substituído (84), por diferentes meios de vias de mecanismo (KUMAR *et al.*, 2014).

O 2-benzimidazol substituído pode ser obtido como um único produto na presença de agentes oxidativos, como mostrado na Figura 19, via a. Enquanto, os benzoimidazóis 1,2-dissubstituídos são obtidos através da formação do dibenzilideno-1,2-fenilenodiamino (82) que ao ser ativado pelo catalisador gera o intermediário polar, diimina (86). Esse intermediário possibilita o fechamento do anel através do ataque nucleofílico entre os grupos imínio. Em seguida ocorre a eliminação do catalisador e depois a migração 1,3 de hidreto, com a formação do produto, como mostrado na Figura 19, via b (SALEHI *et al.*, 2006).

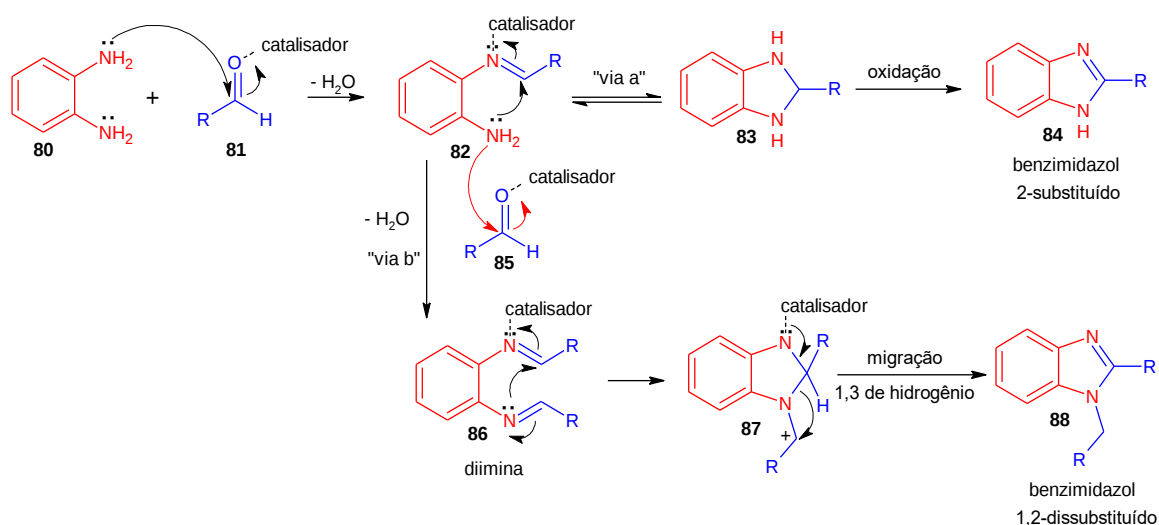


Figura 19 - Via de mecanismos geral para a formação do benzimidazol 2-substituído (via a) e benzimidazol 1,2-dissubstituído (via b) (SALEHI *et al.*, 2006).

Os benzimidazóis 1,2-dissubstituídos e seus derivados representam um importante ramo desta família. Essas estruturas foram relatadas como estruturas bioativas valiosas, como antagonistas seletivos do receptor específico da angiotensina II tipo 1, ou inibidores da polimerase NS5B do vírus da hepatite C. Em acréscimo, eles exibem várias outras atividades farmacológicas incluindo antidiabético, anti-histamínico, analgésico, antiviral, quimioterápico, antifúngico e antiparasitário. A relevância desses compostos pode ser demonstrada pela profusão de produtos farmacêuticos no

mercado, por exemplo, os anti-hipertensivos Micardis, telmisartana (90), Atacand, candesartana (91), ou Bilaxten, bilastina, (89) um antagonista do receptor H1 da histamina para o tratamento oral de rinite alérgica e urticária idiopática crônica, como mostrado na Figura 20 (CARVALHO; FERNANDES; MARQUES, 2011).

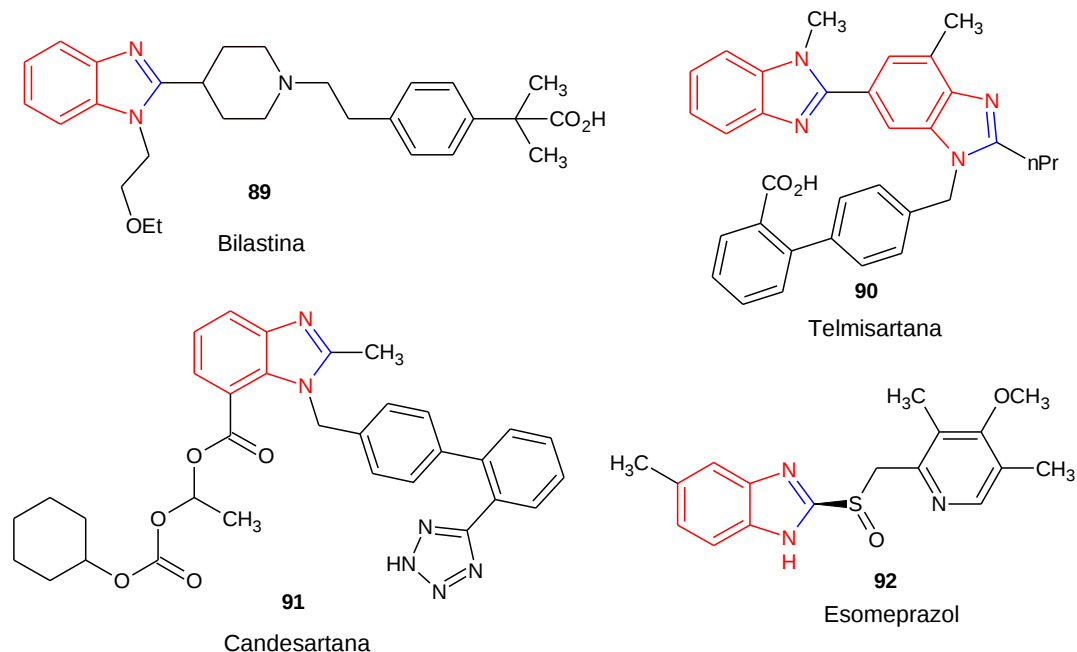


Figura 20 - Drogas com benzimidazol 1,2-dissubstituído.

Duas novas arquiteturas supramoleculares helicoidais foram construídas formando complexos de cobalto (II) (93) e complexos do cobre (II) (94) de 1-[metil (5-metil-2-furil)]-(5-metil-2-furil)benzimidazol (Figura 21) com uma estrutura cristalina, que foram estabilizados por interações intra e intermolecular π - π entre os anéis benzimidazólicos. Esses compostos se mostraram importantes intercaladores de DNA e antivirais (SUN *et al.*, 2002).

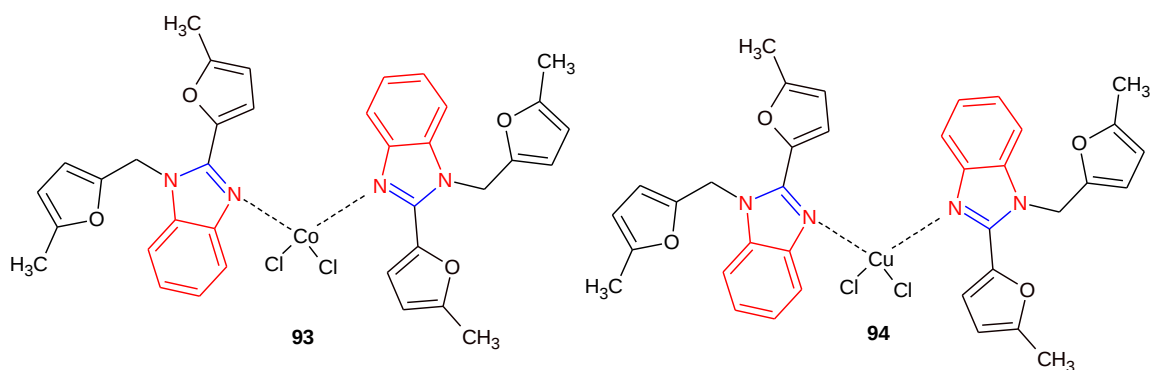


Figura 21 - Complexos de Cobalto (II) e Cobre (II) de Benzimidazol 1,2-dissubstituído.

Além disso, Göker, H. e colaboradores desenvolveram uma série de novos benzimidazóis-1,2-dissubstituídos que possuem atividade antimicrobiana. Foram sintetizados e avaliados in vitro a atividade antibactericida diante de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, e sua atividade antifúngica diante do *Candida albicans*, com uma concentração entre 0.78 - 0.39 µg/mL os compostos 95 e 96, Figura 22, tiveram uma eficácia acima de 50% (GOKER; YILDIZ, 2005).

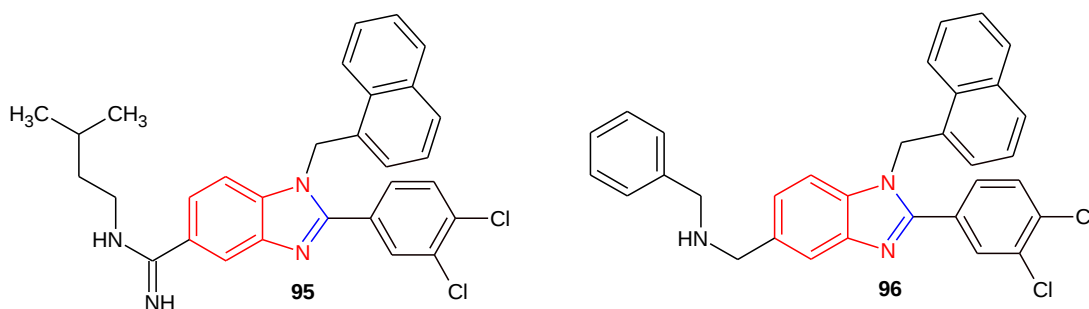


Figura 22 - Compostos de derivados de Benzimidazóis 1,2-dissubstituído com atividade antibactericida e antifúngica.

Recentemente, Ravi, V. e colaboradores também descreveram uma metodologia muito simples e ambientalmente correta para a preparação de benzimidazóis-1,2-dissubstituídos (99) a partir de 1 mmol de 1,2-fenilenodiamino (97) e 2 mmol de aldeídos, Figura 23. A reação ocorre à temperatura ambiente, utilizando água (2 mL) como solvente e a $\text{Zn}(\text{Prolina})_2$ (5 mol%) como catalisador. Essa metodologia se mostrou eficiente devido à alta seletividade na síntese desses compostos a partir de vários aldeídos aromáticos, em que a utilização de um ácido de Lewis foi eficiente como catalisador, pois é de fácil preparação, baixo custo e ainda permitiu a reciclagem do complexo de $\text{Zn}(\text{Prolina})_2$ (RAVI *et al.*, 2007).

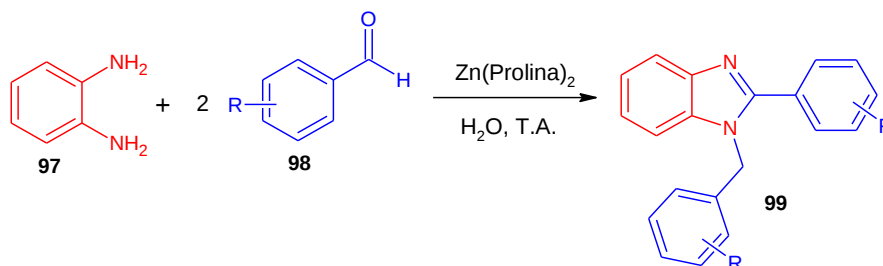


Figura 23 - Síntese de Benzimidazóis 1,2-dissubstituídos catalisado por $\text{Zn}(\text{L-Prolina})_2$ (RAVI *et al.*, 2007).

Para esta reação foi proposto um mecanismo, como mostrado na Figura 24; inicialmente, o oxigênio da carbonila se coordena ao centro metálico ácido (103) e em seguida ocorre a formação da imina com a prolina (104). Posteriormente, o par de elétrons de um dos nitrogênios do 1,2-fenilenodiamino realiza um ataque nucleofílico ao carbono imínico (105), levando a formação do dibenzilideno-1,2-fenilenodiamino (108), fazendo com que ocorra o fechamento do anel de cinco membros de forma concertada, com a migração 1,3 do hidreto e a posterior desprotonação para levar a formação do benzimidazol-1,2-dissubstituído (109) (RAVI *et al.*, 2007).

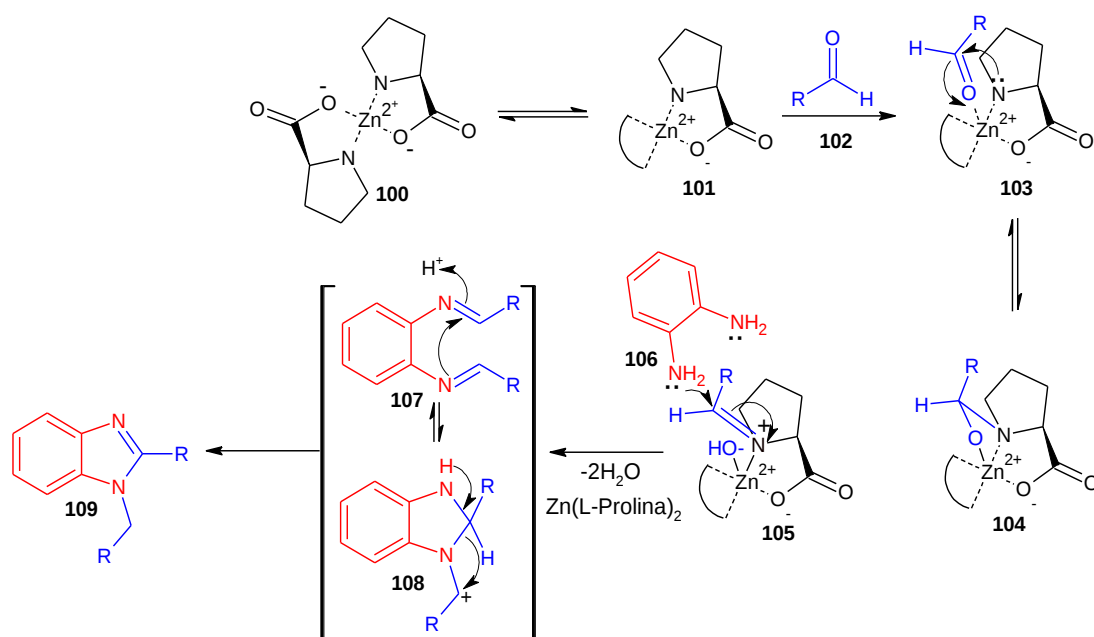


Figura 24 - Mecanismos proposto da síntese de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos catalisado por $\text{Zn}(\text{L-Prolina})_2$ (RAVI *et al.*, 2007).

Em razão disso, os sistemas catalíticos para a preparação de benzimidazóis 1,2-disubstituídos são relatados frequentemente com o uso de ácidos de Bronsted e Lewis, como $\text{Fe}(\text{HSO}_4)_3$, nanopartículas de CuO , nanopartículas de Pt-TiO_2 , $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, LaCl_3 , e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8\text{-CuSO}_4$. Embora a maioria destes catalisadores sejam bastantes satisfatórios, alguns apresentam sérias desvantagens, como instabilidade, baixa seletividade e alto custo. Em particular, muitos deles não são reutilizáveis e são considerados tóxicos para o meio ambiente (SENAPAK *et al.*, 2019).

Em um outro trabalho, nanopartículas de Fe_3O_4 (100 mg, 15 mol%), Figura 25, foram utilizadas como catalisador para a síntese de 1,2-benzimidazóis dissusbtituídos.

A reação entre 1 mmol de o-fenilenodiamina (110) e 2 mmol de aldeídos (111) ocorreu sob condições suaves, temperatura ambiente e em etanol, com o uso de um catalisador barato e heterogêneo, reciclável, e com rendimentos acima de 90%. No mais, aldeídos contendo vários substituintes, como doadores de elétrons, OH, OMe e retiradores de elétrons, NO₂ foram bem tolerados e não afetaram os rendimentos do produto (REDDY *et al.*, 2016).

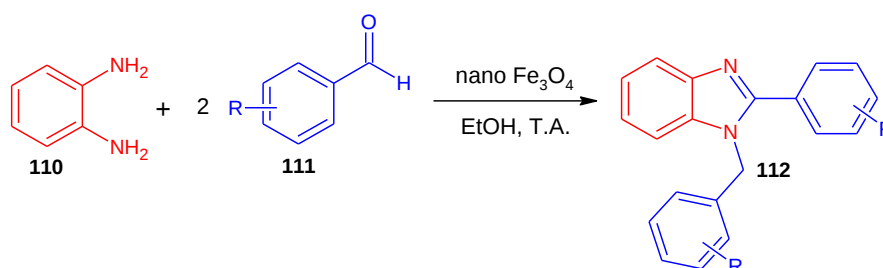


Figura 25 - Síntese de derivados de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos, utilizando nano Fe₃O₄ como catalisador (REDDY *et al.*, 2016).

O benzoimidazol 1,2-dissubstituído foi obtido por ciclocondensação de 1 mmol de o-fenilenodiamina (113) com 2 mmol de benzaldeído (114) na presença de água e 10 mol% de Er(OTf)₃ como catalisador, obteve-se um rendimento de 72%, usando irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional por 15 minutos, Figura 26. Particularmente, nessas reações os benzimidazóis 1,2-dissubstituídos foram produzidos quando aldeídos ricos em elétrons foram usados, e permitiu rendimentos acima de 83%, enquanto benzimidazóis 2-monossubstituídos foram gerados a partir da reação com aldeídos deficientes em elétrons, nas mesmas condições. Em consequência, descobriu-se que a densidade no oxigênio do grupo carbonila tem um impacto significativo na via de reação. Por exemplo, aldeídos ricos em elétrons coordenam melhor ao catalisador, o que favorece a adição do grupo amina ao grupo carbonila, o que torna mais fácil a formação de produtos de dupla condensação, permitindo assim a obtenção de um único produto (HERRERA CANO *et al.*, 2016).

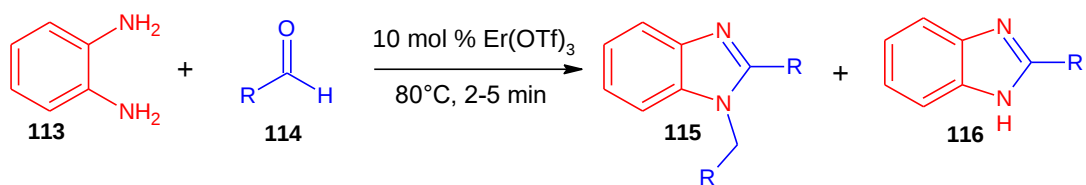


Figura 26 - Síntese de derivados de benzimidazóis, utilizando $\text{Er}(\text{OTf})_3$ como catalisador (HERRERA CANO *et al.*, 2016).

Um catalisador de ácido tricloroacético suportado em sílica (SiTCA, 100 mg, 6,5 mol%) também foi testado na reação entre 2 mmol de aldeído aromático (118) e 1 mmol de o-fenilenodiamina; (117) foram dissolvidos em uma solução de etanol:água (66:44) e foi mantido sob sonicação a 50°C , como mostrado na Figura 27. Em geral, os aldeídos aromáticos sofreram a reação de adição de forma suave e gerou o produto desejado, de bom a excelente rendimento (88-96%). No entanto, a N-alkilação catalisada por SiTCA foi fortemente influenciada pela natureza do aldeído. Portanto, a reação com o p-clorobenzaldeído foi mais eficiente do que m-clorobenzaldeído, enquanto a reação com salicilaldeído produziu rendimentos mais baixos quando comparada com o p-hidroxibenzaldeído, uma vez que a existência de ligação de hidrogênio intramolecular, evitou a ciclização. De maneira semelhante, os aldeídos heteroaromáticos também reagiram bem com o-fenilenodiamina para fornecer o produto correspondente em bons rendimentos. O presente protocolo é igualmente eficaz para aldeídos aromáticos na presença de substituintes doadores de elétrons (como alquil, ou grupo alcóxil) ou retiradores de elétrons (tal como haleto, nitro) nas mesmas condições de reação (KUMAR *et al.*, 2014).

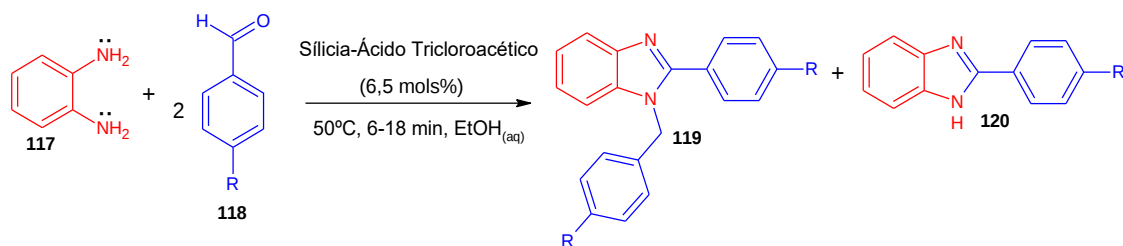


Figura 27 - Síntese de derivados de benzimidazóis, utilizando SiTCA como catalisador (KUMAR *et al.*, 2014).

A Figura 28 mostra o mecanismo proposto para síntese dos benzoimidazóis 1,2-dissubstituídos catalisado com SiTCA. Na via 1, quando a o-fenilenodiamina (121) e aldeído (122) reagiram na presença de SiTCA, obteve-se o produto bis-imina (123). O aldeído (122) foi parcialmente convertido no benzoimidazol 1,2-dissubstituído (125) com SiTCA dentro de um período limitado, sem qualquer formação do benzoimidazol monossustituído (128). Quando a reação foi sonicada na presença de SiTCA, o aldeído (122) foi completamente consumido e o benzoimidazol 1,2-dissubstituído (125) foi formado exclusivamente. Considerando que na via 2, SiTCA é menos seletivo para a formação do benzoimidazol 1,2-dissubstituído (125), a reação permaneceu incompleta e o produto 125 foi obtido com menor rendimento (KUMAR *et al.*, 2014).

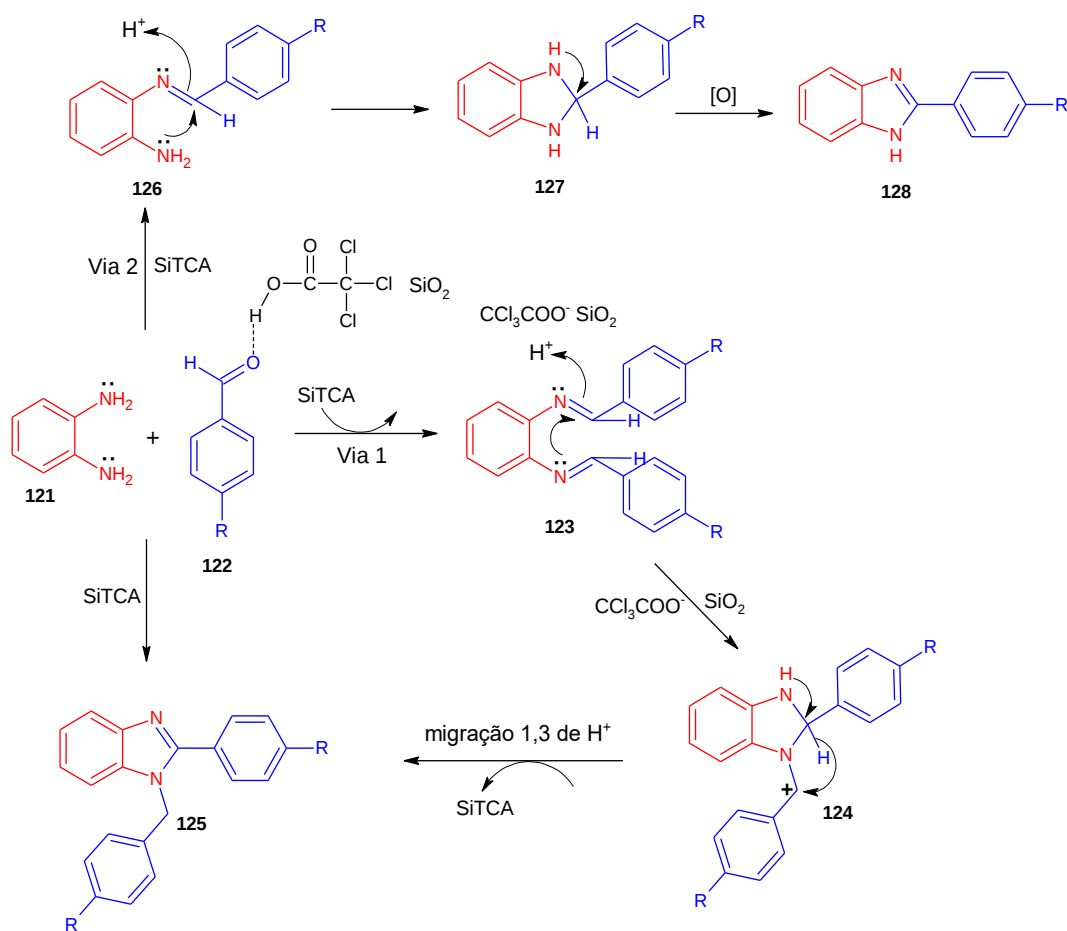


Figura 28 - Mecanismos proposto para síntese dos benzimidazóis 1,2-dissubstituído e monossustituído catalisada por SiTCA (KUMAR *et al.*, 2014).

2.3 Reação de Biginelli-like

A reação de Biginelli-like é uma reação multicomponente que envolve três componentes e foi descoberta por Pietro Biginelli (1860-1937). Em seu primeiro relato (em 1891) os reagentes usados foram salicilaldeído (130), ureia (131) e acetoacetato de etila (129), e sugeriu que o produto formado apresentava uma estrutura aberta (132) como na Figura 29 (BIGINELLI, 1893).

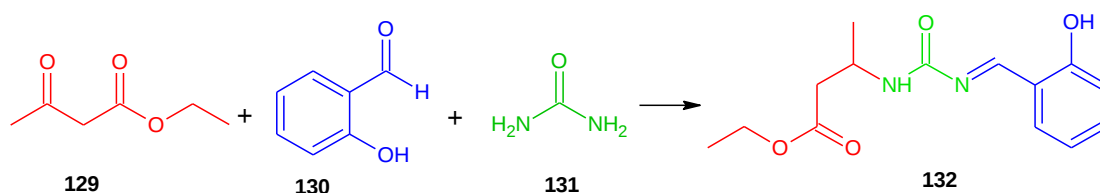


Figura 29 - Primeira reação realizada por Biginelli em 1891 (BIGINELLI, 1893).

Já em 1893, Biginelli utilizou como reagentes ureia (134), benzaldeído (134) e acetoacetato de etila (133), em meio de etanol; mas a reação foi conduzida com quantidades catalíticas de um ácido de Brönsted (HCl) e em refluxo. Obteve-se o produto 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (DHPM) (136) como visto na Figura 30. Por isso diversos autores referenciam a reação de Biginelli como criada em 1893 (BIGINELLI, 1893).

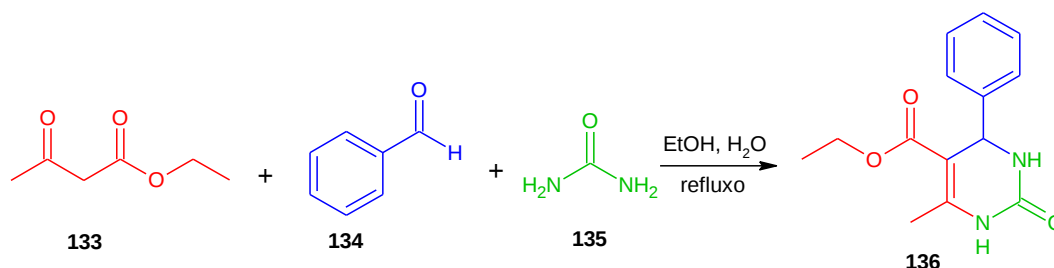


Figura 30 - Reação de Biginelli com os reagentes usados em seu primeiro relato na literatura (BIGINELLI, 1893).

Tal procedimento sintético é conhecido atualmente como reação de Biginelli, condensação de Biginelli ou síntese de diidropirimidinonas de Biginelli. A reação de Biginelli permite o emprego de derivados funcionalizados nos três componentes utilizados. Vários compostos β -dicarbonílicos, derivados alquilados (simétricos ou não-

simétricos) da ureia ou da tioureia e diversos aldeídos alifáticos e aromáticos podem ser empregados nessa reação. Ademais, derivados halogenados do acetoacetato de etila podem ser utilizados, permitindo outras modificações nas diidropirimidinonas após a reação de Biginelli (KAPPE, 2000).

O interesse nas reações de Biginelli aumentou significativamente devido à descoberta de que muitos dos produtos obtidos através dessa reação apresentam perfil de bioatividade. As DHPMs despontaram como sistemas N-heterocíclicos com alta biodiversidade, com diversas propriedades farmacológicas, podendo-se destacar a atividade antiproliferativa (137), antibacteriana (138), antioxidante (139), antifúngica, anti-inflamatória (140) e inclusive alguns inibidores de acetilcolinesterase que atuam sobre a doença de Alzheimer (141), como mostrado na Figura 31 (MATOS *et al.*, 2018).

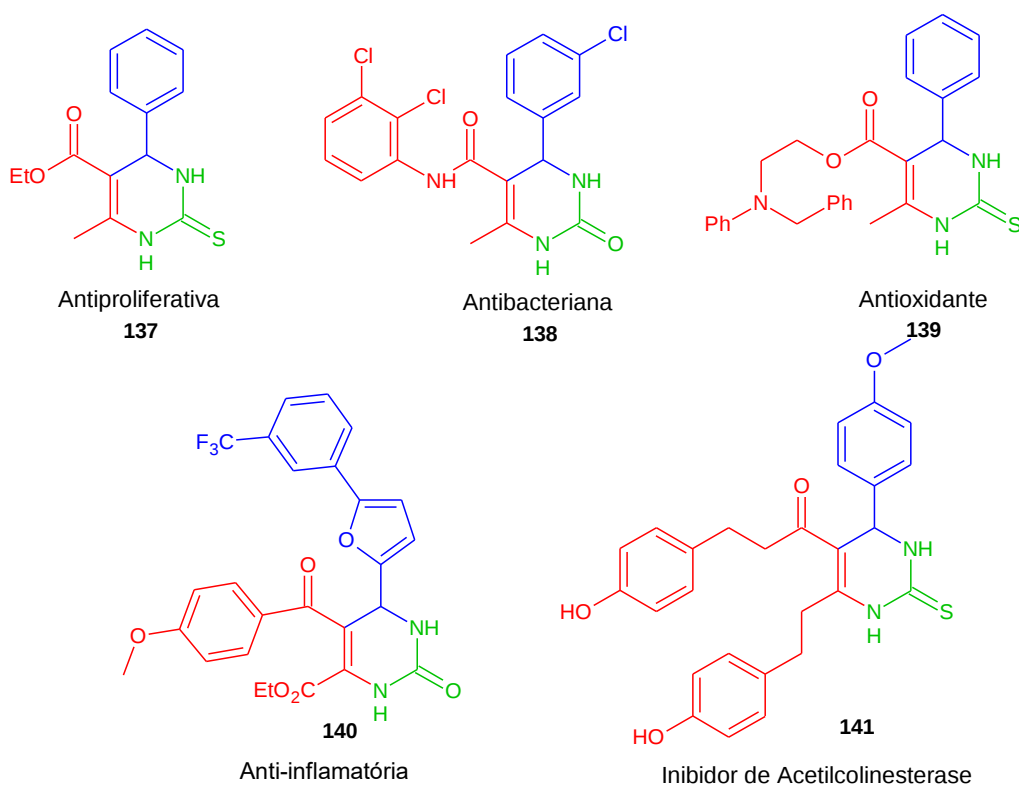


Figura 31 - Atividade biológica de compostos DHPMs.

Ante à grande descoberta de várias atividades biológicas referentes as diidropirimidinonas novas metodologias e propostas sintéticas foram testadas sobre as condições reacionais já conhecidas. Assim, a reação de Biginelli foi alvo de intensa investigação por parte de pesquisadores na tentativa de explicar a interação tricomponente; e, atualmente, as propostas mais aceitas são conhecidas pelas

características dos seus intermediários: mecanismo via enamina, via Knoevenagel, e via imínio.

Em 1933 esta via enamina foi a primeira a ser sugerida como rota da reação de Biginelli por Folkers e Johnson, Figura 32, que detectaram experimentalmente o intermediário enamina através de combinações binárias dos reagentes. Nessa via de reação ocorre a reação entre a ureia ou tioureia (144) e o composto 1,3-dicarbonílico (142) e, após desidratação do produto de condensação, o intermediário protonado (145) é formado (Etapa 1) que passa por uma etapa de desprotonação, que tem como resultado o intermediário enamina (148) (Etapa 2). Na etapa seguinte, o intermediário enamina (148) reage com o aldeído (149) presente no meio. Após as etapas de desidratação e ciclização, chega-se ao produto (DHPM) (151) na etapa 3 (ALVIM; SILVA JÚNIOR; NETO, 2014).

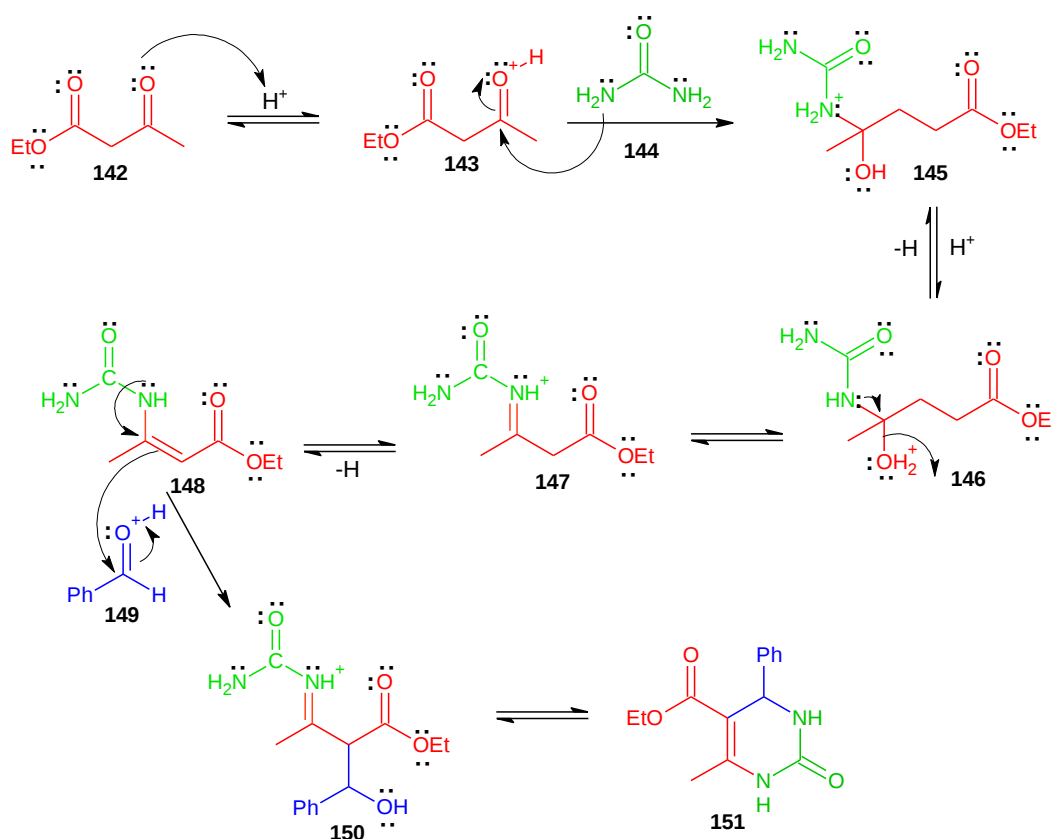


Figura 32 - Esquema do mecanismo para reação de Biginelli via enamina (ALVIM; SILVA JÚNIOR; NETO, 2014).

Em 1973, uma segunda nova proposta mecanística foi sugerida por Sweet e Fissekis. Conhecido como mecanismo de Knoevenagel (Figura 33), este mecanismo envolve, inicialmente, a condensação aldólica entre o benzaldeído (154) e o

acetoacetato de etila (152) e o produto dessa condensação sofre desidratação e forma o intermediário de Knoevenagel (153) que combina com a ureia (160) ou qualquer um dos seus possíveis substitutos descritos anteriormente. Em seguida, ocorrem os processos de ciclização intramolecular e desidratação, e obtém-se o produto (DHPM) (161) (SWEET; FISSEKIS, 1973).

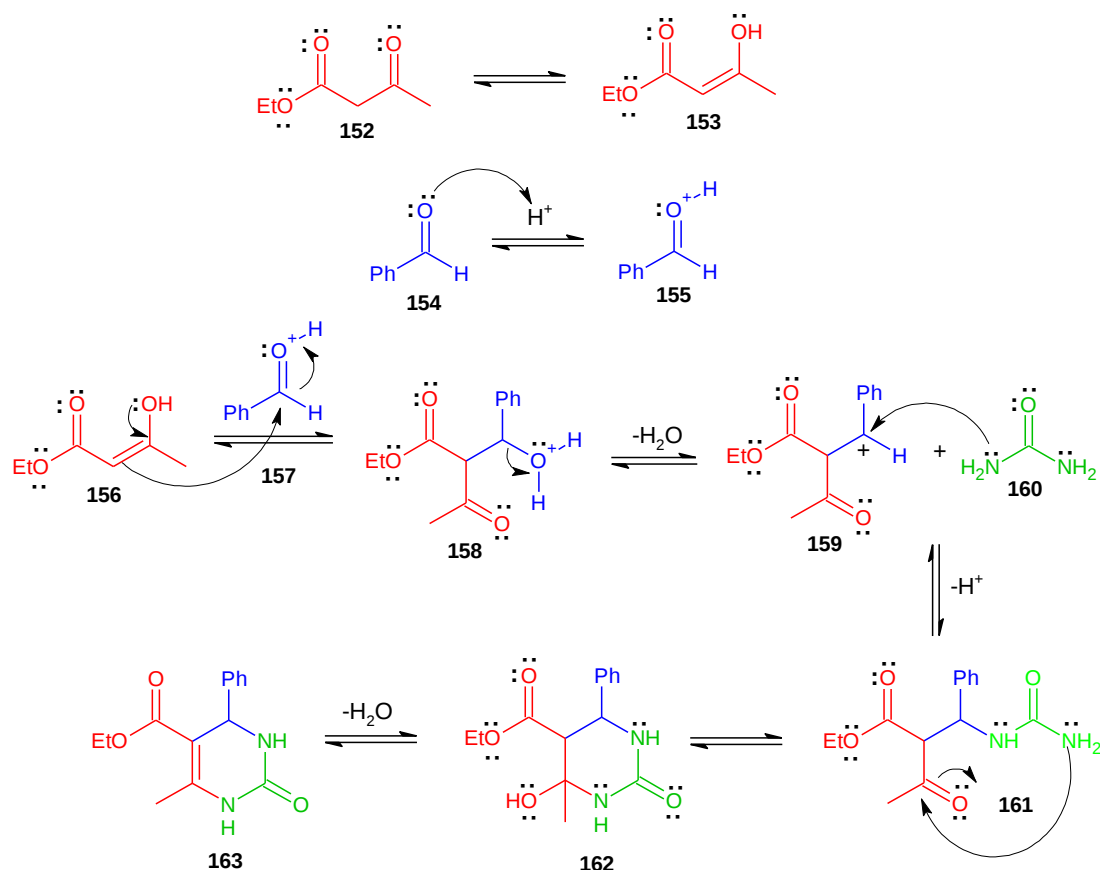


Figura 33 - Esquema do mecanismo para reação de Biginelli via Knoevenagel (SWEET; FISSEKIS, 1973).

Uma terceira possibilidade de mecanismo, envolvendo a formação de um íon imínio intermediário, foi proposta em 1997, por Kappe, e é considerada a via preferencial para a formação de DHPMs, Figura 34. Essa proposta foi aceita com base nos dados experimentais da reação entre benzaldeído, acetoacetato de etila e a ureia, obtidos através de RMN e cristalografia de raios-X. A primeira reação ocorre entre o benzaldeído (164) e a ureia (166), que após desidratação forma um intermediário reativo do tipo íon imínio (167). Este intermediário reage com o composto β -cetoésteres (168) para formação do derivado ureídico (169), que sofre ciclização intramolecular e desidratação na etapa 3 e gera o produto (DHPM) (171) (KAPPE, 1997).

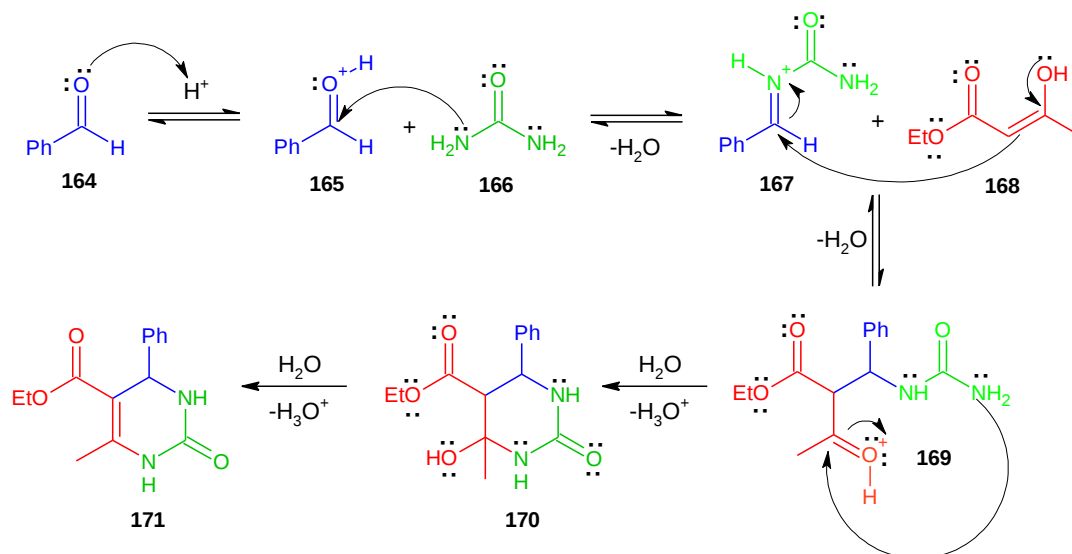


Figura 34 - Esquema do mecanismo para reação de Biginelli via imínico (KAPPE, 1997).

O método simples e direto para a síntese de DHPMs conhecidas como reação de Biginelli envolvem fortes condições ácidas. No entanto, os rendimentos dos produtos eram muito baixo (apenas 20–50%). A partir de então, muitas novas técnicas, como a técnica de síntese assistida por micro-ondas, líquidos iônicos, irradiação de ultrassom, e outras técnicas sem solvente e muitos novos catalisadores, como InBr_3 , ZrCl_4 , CdCl_2 , BiCl_3 , AcOH , BiONO_3 , CdCl_2 , $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, $\text{CaAl}_2\text{Si}_7\text{O}_{18} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_4$ etc., foram usados para melhorar esta transformação. Mas apesar de sua utilidade potencial, muitos desses métodos envolvem reagentes caros, condições fortemente ácidas, longo tempo reacional, altas temperaturas e quantidades estequiométricas de catalisadores e rendimentos insatisfatórios. Não obstante, o escopo de substratos foi limitado a aldeídos aromáticos, acetoacetato (ou acetilacetona) e ureia ou tiourea (LIANG *et al.*, 2007).

Recentemente, o uso de outros compostos ativos de metileno além de β -cetoésteres na reação clássica de Biginelli emergiu como uma das áreas importantes da pesquisa para preparar várias novas dihidropirimidinonas. A primeira reação do tipo Biginelli foi relatado por Wang e colaboradores e foi conduzido em CH_3CN usou-se aldeídos (173), cetonas (em vez de compostos 1,3-dicarbonil) (172) e ureia (174) como substratos e como catalisadores $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e clorotrimetilsilano (TMSCl), o que permitiu sintetizar derivados de DHPM, as diarilpirimidinonas (DAPM's) (175), Figura 35. Contudo, a reação sofreu desvantagens, especialmente devido ao uso de solvente orgânico altamente tóxico (CH_3CN) e longo tempo reacional (12h) (WANG *et al.*, 2004).

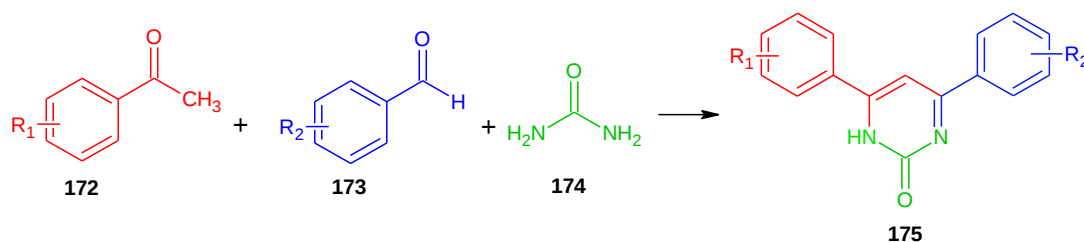


Figura 35 - Síntese das diarilpirimidinonas (WANG *et al.*, 2004).

Todavia, a reação de Biginelli-like possibilitou a utilização de vários tipos de compostos carbonílicos, como acetofenona, cetona cíclica, β -dicetonas cíclicas, β -cetolactonas, etc. ainda com métodos de baixos rendimentos, alto tempo reacional, condições de reação adversas e uso de solvente tóxico (SHARMA *et al.*, 2014).

Em uma publicação, relatou-se a reação do tipo Biginelli-like entre vários sistemas de 1 mmol de aldeídos (177), 1 mmol de acetofenona (176) e 1 mmol de ureia (178) na presença de sílica funcionalizada com ácido sulfônico (SBA-Pr-SO₃H) sob condições livres de solvente, à 110 °C, levou a formação do 4,6-diarilpirimidin-2(1H)-onas e derivados, Figura 36. O catalisador sólido ácido heterogêneo, SBA-Pr-SO₃H (0,05 g) foi eficiente para esta reação e permitiu altos rendimentos do produto (91-97%) e curtos tempos de reação (20-40 minutos) (MOHAMMADI *et al.*, 2015).

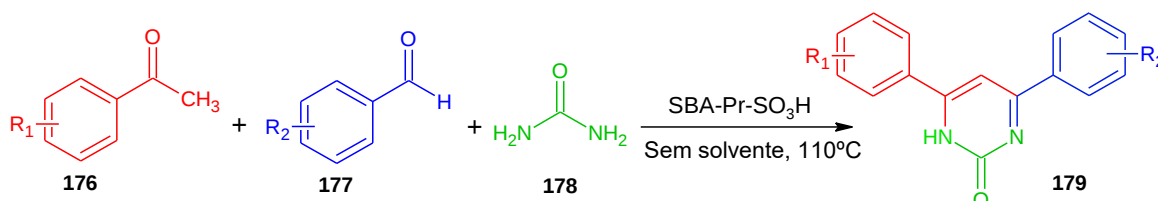


Figura 36 - Síntese da 4,6-diarilpirimidin-2-(1H)-onas usando SBA-Pr-SO₃H como catalisador (MOHAMMADI *et al.*, 2015).

O trabalho ainda propôs um mecanismo como mostrado na Figura 37, em que a condensação do aril aldeído (180) e ureia (181) é catalisada por SBA-Pr-SO₃H e ocasiona à preparação do intermediário imínio (184) que é seguido pela adição nucleofílica da acetofenona (186) obtendo-se o intermediário (189), que, conseqüentemente, sofre o fechamento do anel pelo ataque nucleofílico da amina ao grupo carbonila. Posteriormente ocorre a transferência de próton, a desidratação e

oxidação o qual resultam na formação do composto aduto (191) (MOHAMMADI *et al.*, 2015).

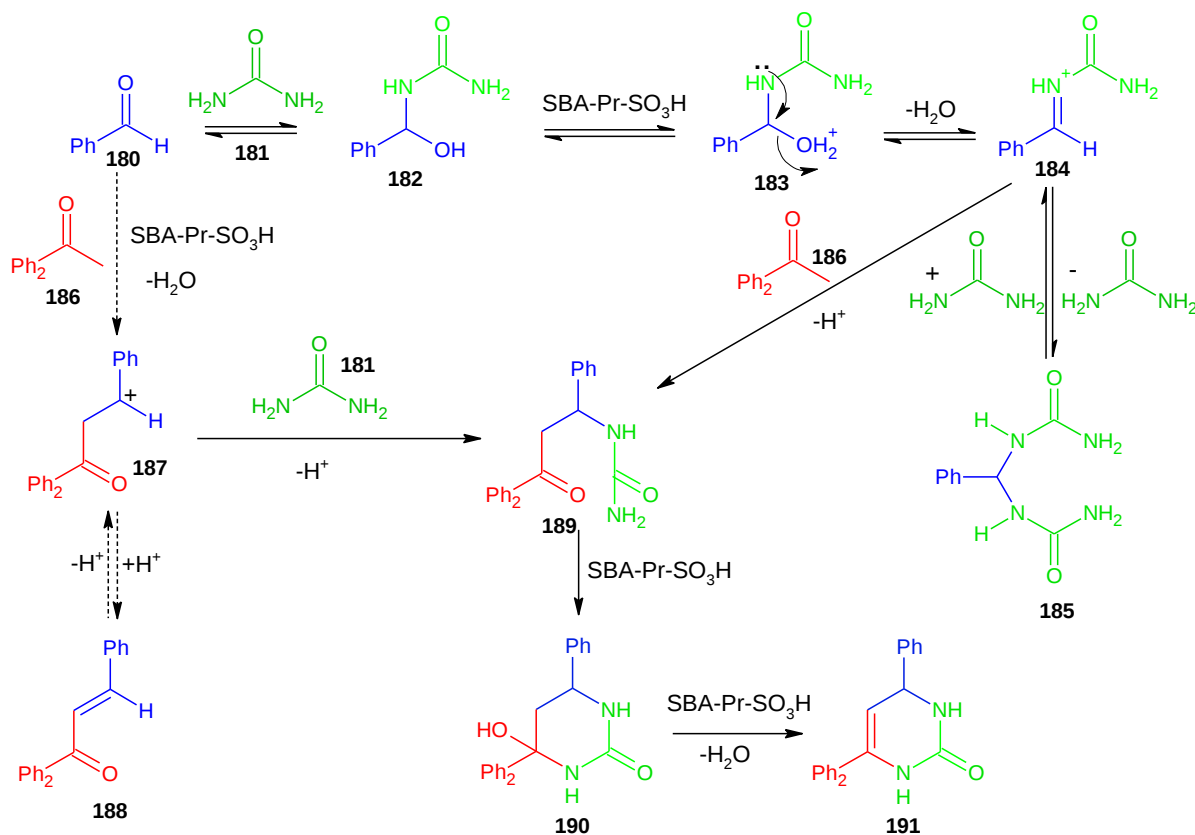


Figura 37 - Proposta de mecanismo para a síntese do composto (MOHAMMADI *et al.*, 2015).

Outro trabalho utilizou como catalisador SnCl₄·5H₂O (0,5 mmol) para a reação multicomponente entre 10 mmol de aldeídos aromáticos (193), 10 mmol de cetonas aromáticas (192) e 15 mmol de ureia (194), mas evitou-se a utilização de solvente, na busca de um procedimento simples e ecológico. A síntese levou a formação, em alto rendimento (85-95%), do 4,6-diarilpirimidin-2-(1H)-onas (195), como mostrado na Figura 38. Uma série de aldeídos e cetonas aromáticas com grupos doadores e retiradores de elétrons foram investigados, e observou-se que a propriedade e a posição dos substituintes no anel aromático não tinham efeito óbvio no rendimento. Além disso, observou-se que para aldeído e cetona alifática não houve a formação do produto (WANG *et al.*, 2014).

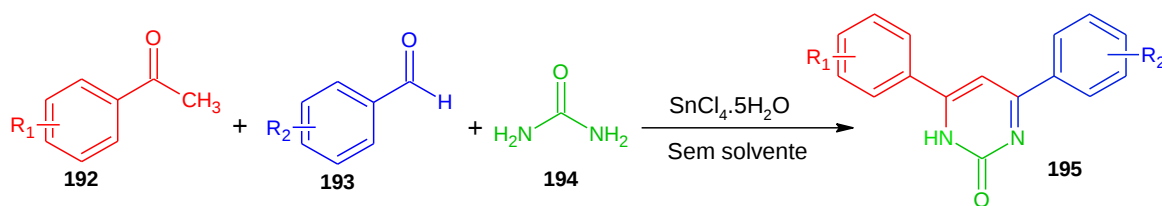


Figura 38 - Síntese da 4,6-diarilpirimidin-2-(1H)-onas usando $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como catalisador (WANG *et al.*, 2014).

O nitrato férrico hidratado ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, 0,1 mmol) foi testado como catalisador na reação entre 1 mmol de acetofenona (196), 1 mmol de aldeído (197), 1,5 mmol de ureia (198), Figura 39, esse novo protocolo apresenta como vantagem condições reacionais livre de solvente orgânico, com alto rendimento e variação de substratos. O bom desempenho do nitrato de ferro hidratado como catalisador pode ser atribuído a sua facilidade de aceitar o elétron como um oxidante forte que catalisa a formação de intermediário imínio, bem como a ativação do β -cetoéster no processo da reação de Biginelli-like (PHUKAN; KALITA; BORAH, 2010).

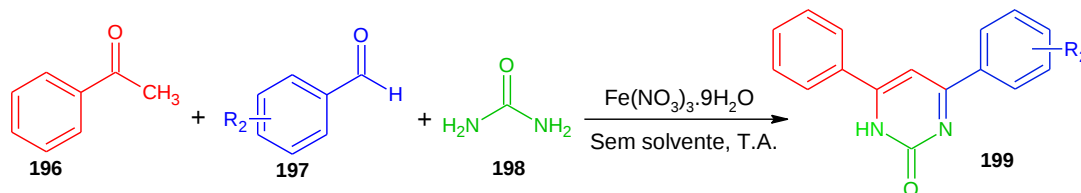


Figura 39 - Síntese de 3,4-di-hidropirimidinona usando $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ como catalisador (PHUKAN; KALITA; BORAH, 2010).

Neste artigo, apresentou-se Fe_3O_4 -CNTs (0,05 g) como um catalisador altamente eficiente e economicamente viável para a síntese de derivados de 3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona, Figura 40 (1 mmol de aldeído:1mmol de cetona:1,5 mmol de ureia). O método é simples, verde, eficiente e espera-se que seja uma ferramenta útil para a síntese de uma ampla gama de novos medicamentos semelhantes a dihidropirimidinonas. O procedimento não é apenas vantajoso do ponto de vista ambiental, pois possui elevados rendimentos (85-98%) e tempo reduzido (12 minutos) (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014).

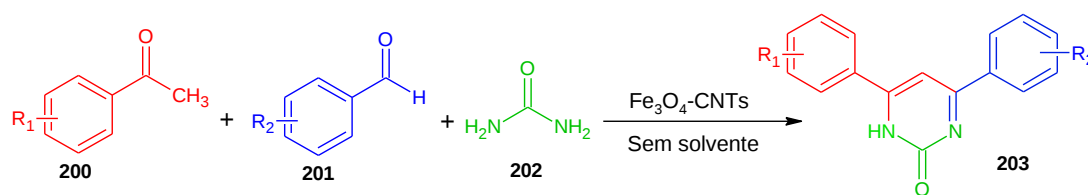


Figura 40 - Síntese de 3,4-di-hidropirimidinona usando Fe_3O_4 -CNTs como catalisador (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014).

Um mecanismo plausível foi proposto usando Fe_3O_4 -CNTs como catalisador, Figura 41. Neste processo, o cátion metálico atua como ácido de Lewis e desempenha um papel significativo no aumento do caráter eletrofílico. A primeira etapa da reação é a condensação de aldol cruzado do aldeído (205) com cetona (204) para fornecer a respectiva chalcona (208), que então é estabilizada por coordenação com o cátion metálico. Após a adição de Michael da ureia (209) com a chalcona (208) produz um ureídeo (210) de cadeia aberta, e subsequentemente ocorre a eliminação da água e ciclização para formar o desejado, diarilpirimidinona (212) (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014).

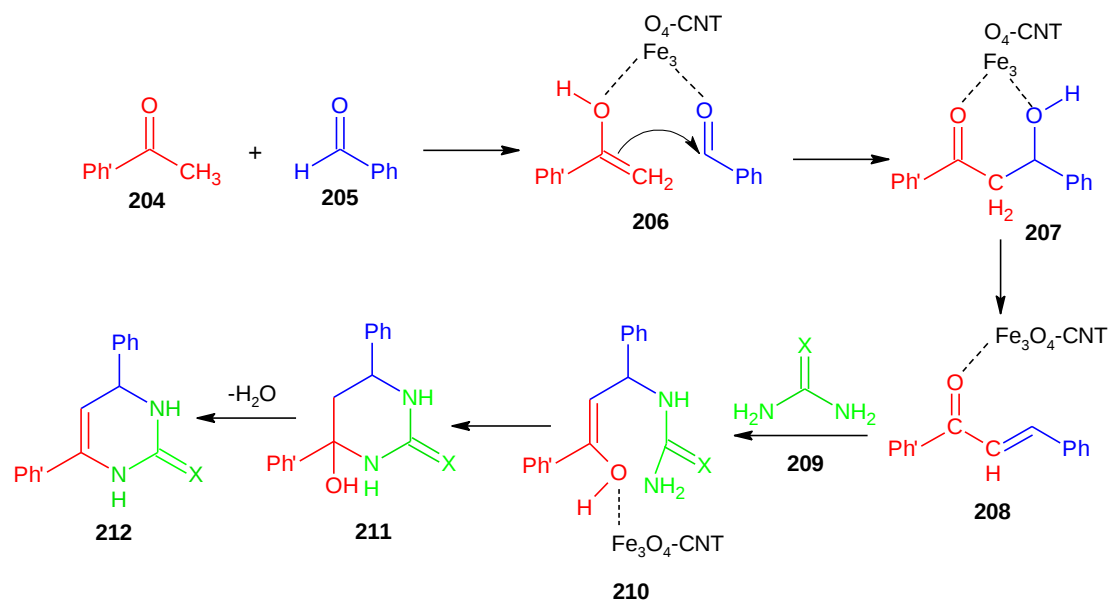


Figura 41 - Mecanismo sugerido para a condensação dos três componentes aldeído, cetona e ureia, usando Fe_3O_4 -CNTs como catalisador (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014).

Destarte, a substituição de catalisadores homogêneos, ácidos de Lewis e Bronsted, por catalisadores à base de sólidos ácidos podem constituir uma nova alternativa mais ecológica ao processo orgânico uma vez que tais catalisadores oferecem muitas vantagens, incluindo: condições de reação mais amenas e separação facilitada por filtração do catalisador da mistura de reação, o que permite a sua regeneração e reutilização (POURGHOBADI; DERIKVAND, 2010).

2.4 Reação de Mannich

A reação de Mannich, é uma reação multicomponente, que proporciona um dos métodos mais simples e úteis na síntese de compostos nitrogenados e moléculas naturais. Não só isso, possui uma metodologia sintética muito eficiente na produção de candidatos a fármacos valiosos (ZHENG; QIAN; WANG, 2010).

No início do século XX, Tollen e von Marle desenvolveram uma nova rota sintética para a síntese de amina terciária (214), partiram de uma reação que contém três reagentes: acetofenona (213), formaldeído (214) e cloreto de amônio (215), Figura 42 (TOLLENS; MARLEY, 1903).

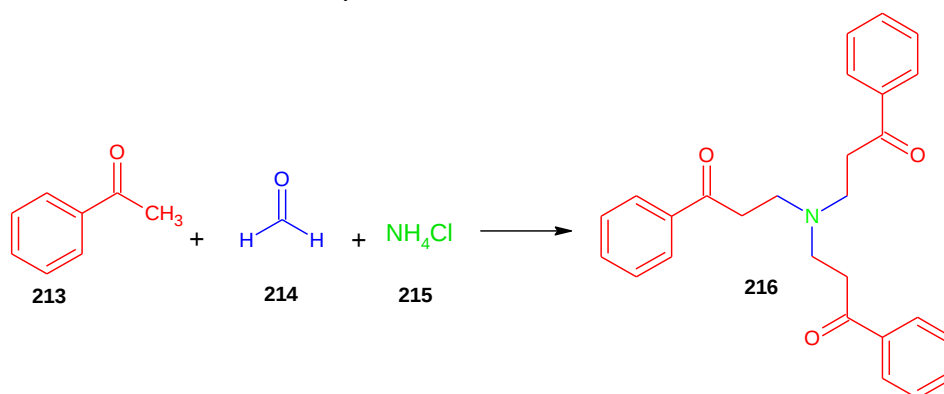


Figura 42 - Síntese da amina terciária desenvolvida por Tollen e von Marle (TOLLENS; MARLEY, 1903).

Mannich (1912) sintetizou uma amina terciária (220), conforme representado na Figura 43. A síntese dessa amina terciária foi conduzida sob as mesmas condições utilizadas por Tollen e von Marle, porém, a acetofenona foi substituída por antipirina (217) (MANNICH; KROSCHE, 1912).

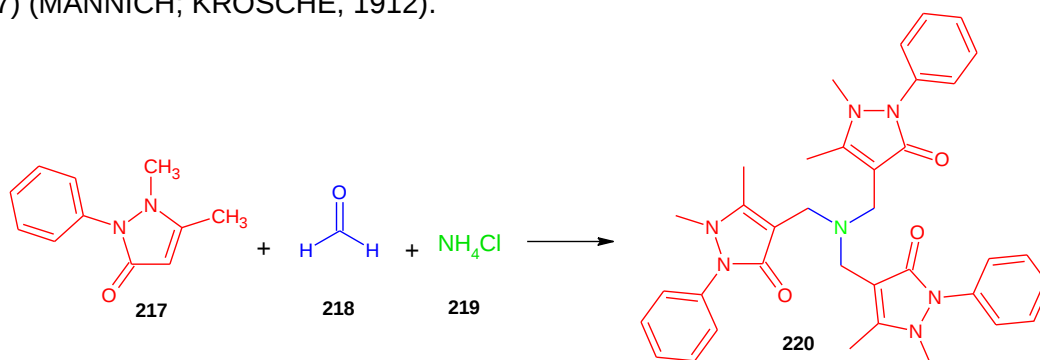


Figura 43 - Síntese da amina terciária desenvolvida por Mannich (MANNICH; KROSCHE, 1912).

Após diversos estudos, Mannich (1917) desenvolveu uma metodologia para a síntese de compostos β -aminocarbonilados (BACs), também conhecidos como base de Mannich (224), Figura 44, os quais são sintetizados a partir da utilização de três reagentes com as seguintes características:

- i) moléculas contendo ativação de ligações C-H (usualmente derivados de aldeídos ou cetonas) (221);
- ii) aldeídos ou cetonas não enoláveis, ou seja, que não assumam a sua forma tautomérica (222);
- iii) aminas primárias ou secundárias (223) (MANNICH, 1917).

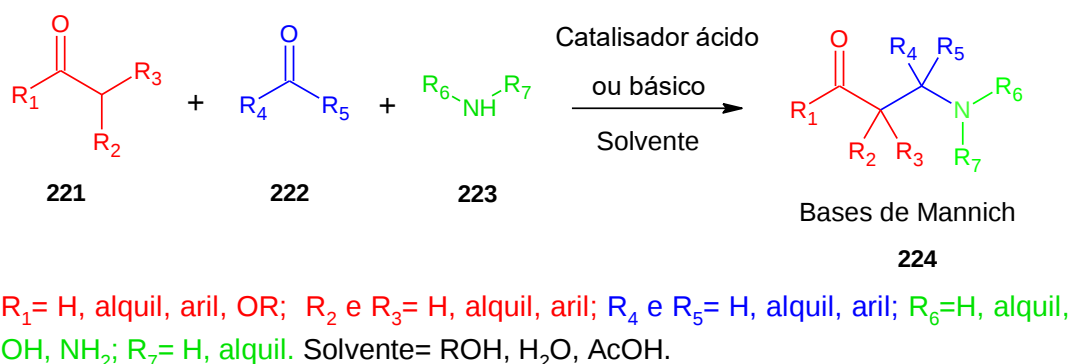


Figura 44 - Esquema geral da reação de Mannich para a obtenção das bases de Mannich (MANNICH, 1917).

Sistemas β -aminocarbonílicos ocorrem em grande número na natureza, principalmente na forma de alcalóides cujas estruturas estão, quase sempre, relacionadas com atividades biológicas, como a lycopodina, a cocaína (225) e a elaeocarpina (226) (Figura 45) (JANEY; HSIAO; ARMSTRONG, 2006).

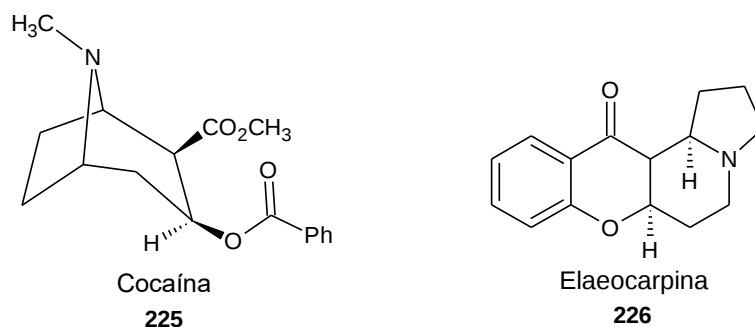


Figura 45 - Sistema β -aminocarbonílicos.

Os produtos provenientes das reações de Mannich são importantes intermediários sintéticos, tanto em relação a medicamentos quanto na síntese de produtos naturais; o que lhes confere uma vasta aplicabilidade em síntese orgânica. Essa é uma das reações que mais se destacam na construção de esqueletos de substâncias contendo nitrogênio. A literatura relata diversas atividades farmacológicas ligadas às bases de Mannich: analgésico (227), anti-hipertensivo (228), anti Parkinson (229), antidepressiva, anticoagulante, antitussígena, diurética, analgésica, antitumoral, antibacteriana, antifúngica, entre outras (Figura 46) (NARVÁEZ; FERREIRA, 1985).

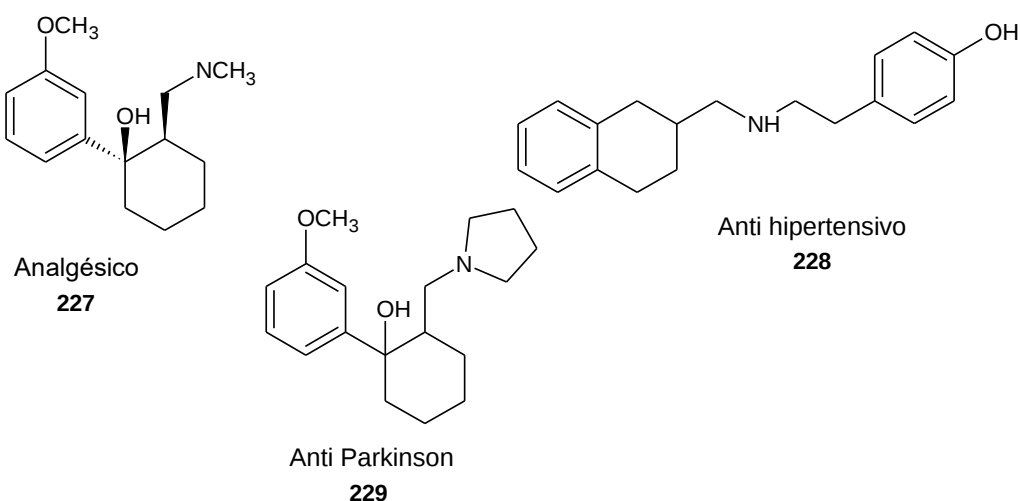


Figura 46 - Exemplos de derivados de Mannich bioativos.

Wang e colaboradores no ano de 2012 sintetizaram via reação de Mannich candidatos a fármacos que possuem atividade in vitro antidiabética (230 e 231), Figura 47, que atuaram ao mesmo tempo na ativação de receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) e inibição da α -glicosidase (WANG *et al.*, 2012).

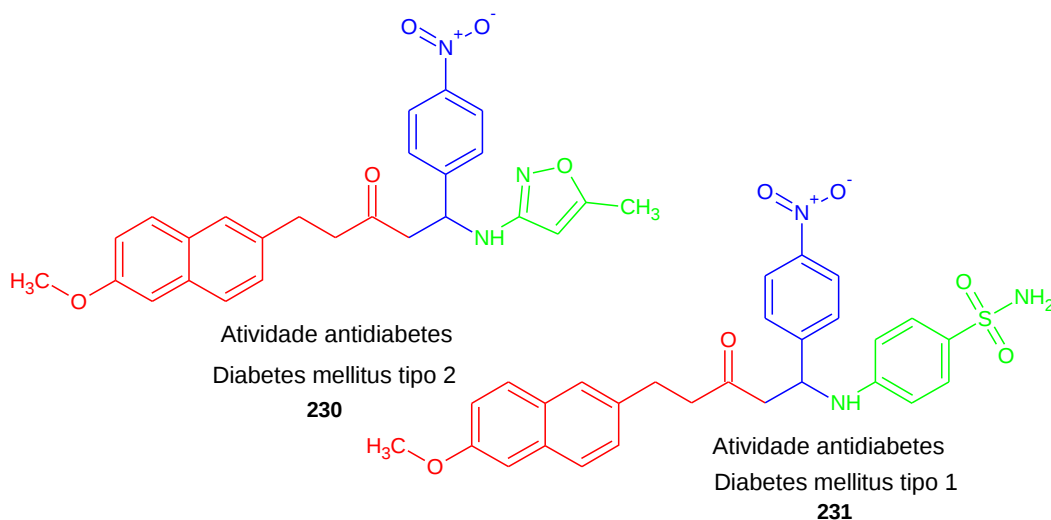


Figura 47 - Composto β -aminocarbonílicos com atividade antidiabetes.

Os produtos β -aminocarbonílicos (BAC) produzidos a partir da reação de Mannich são sintetizados em diferentes condições. As reações são conduzidas em meio ácido (mais relevante e amplamente utilizado) ou básico. Destaca-se a formação do íon imínio, intermediário importante (encontrado tanto em meio ácido quanto básico) para a formação do produto BAC, uma vez que esse intermediário é essencial para a continuidade da reação (TRAMONTINI; ANGIOLINI, 1990; ALVIM *et al.*, 2014).

A catálise ácida é caracterizada pela presença de íons H^+ provenientes do catalisador ácido (normalmente ácido de Brönsted). Inicialmente, a espécie 232 é protonada (etapa 1), que é seguido do ataque da amina (234) ao centro carbonílico, e gera o íon imínio (236), carregado positivamente, o qual é formado in situ (etapa 2). Esse íon imínio (237) é conhecido como a base de Mannich. O composto 239 (forma enólica) ataca o íon imínio (237) (etapa 3), gerando o produto BAC (240), característico da reação de Mannich, e regenerando o íon H^+ , que retorna ao ciclo catalítico, conforme representado na Figura 48 (ALVIM *et al.*, 2014).

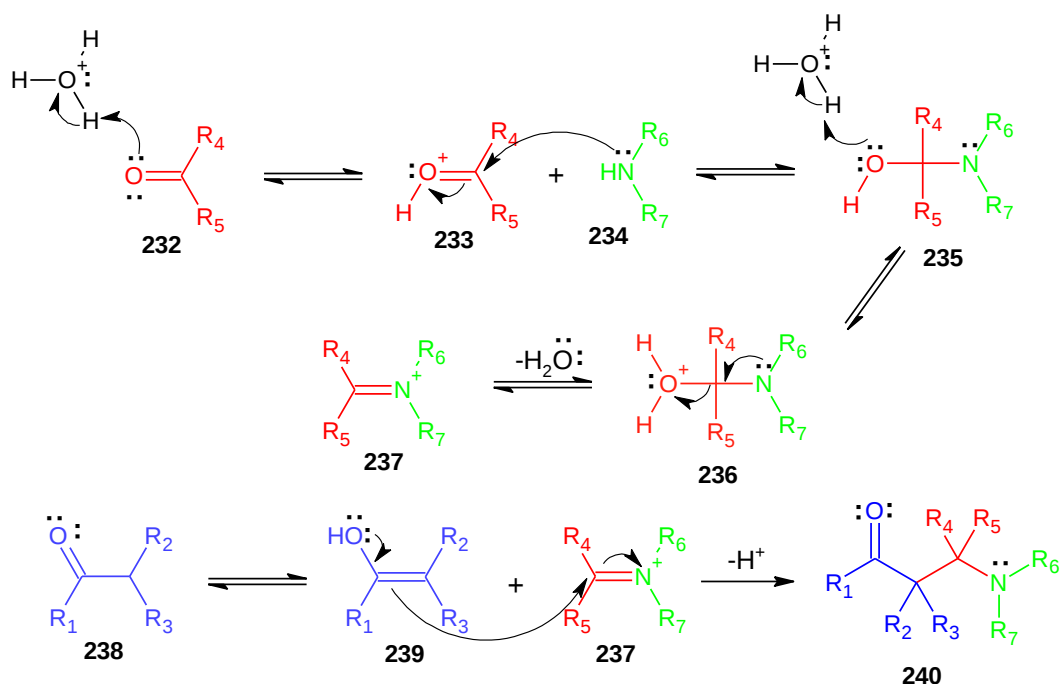


Figura 48 - Mecanismo da reação de Mannich em meio ácido (ALVIM *et al.*, 2014).

Ao se considerar os estudos que envolvem a catálise básica da reação de Mannich, Figura 49, observa-se que ainda existe um pequeno número de trabalhos nessa área. Acredita-se que inicialmente exista a formação da hidrometilamina (243), proveniente do ataque da amina (242) ao composto carbonilado não enolável (241), para a obtenção do íon imínio (244) formado in situ; assim como na catálise ácida. Em

seguida, rapidamente o íon imínio (244) reage com o íon enolato (247), e forma o produto BAC (248) característico da reação de Mannich (TRAMONTINI; ANGIOLINI, 1990).

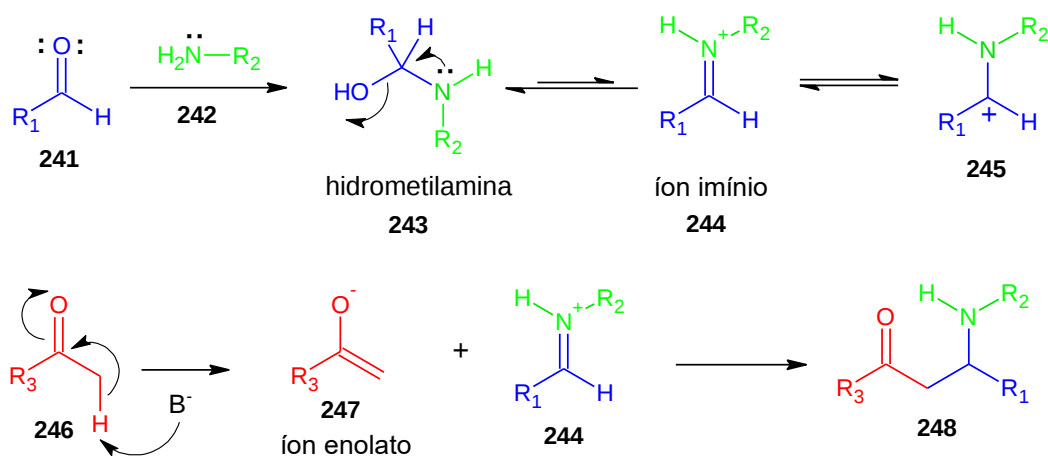


Figura 49 - Mecanismo da reação de Mannich em meio básico (TRAMONTINI; ANGIOLINI, 1990).

Essa catálise não é muito utilizada para a síntese de BACs, uma vez que sua reação é reversível. Destaca-se que a formação do íon imínio (244) é determinante para a reação prosseguir no caminho reacional e formar o produto BAC. Contudo a reação está deslocada para a formação da hidrometilamina (243), o que dificulta a formação do íon imínio (244) (TRAMONTINI; ANGIOLINI, 1990).

A maioria dos métodos relatados para a síntese de compostos β -amino carbonílicos possuem condições drásticas que proporcionam diversas desvantagens, tais como: reações colaterais graves; limitações do substrato ou reagentes; catalisadores caros; longo tempo reacional e baixo rendimento. Outrossim, o produto na reação de Mannich é formado com dificuldade quando esta ocorre na ausência de catalisador, uma vez que a sua presença faz com que a eletrofilicidade do carbono imínico seja aumentada (TEIMOURI; GHORBANIAN, 2013).

Diante disso, pesquisadores começaram a testar novos catalisadores para superar as desvantagens do método clássico. Com essa finalidade foram realizadas reações diretas de Mannich com aldeídos, cetonas e arilaminas via HCl, ácidos Lewis, pralina, ácido p-dodecil benzeno sulfônico, PS-SO₃H (ácido sulfônico de suporte de polímero), lantanídeos, abordagens organocatalíticas, Yb(OiPr)₃, InCl₃, BiCl₃, ácido

fosforodiamídico, nitrato de alumínio, ácido sulfâmico, triflatos de metais de terras raras, NbCl_5 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, iodeto de samário (II) e nano- TiO_2 . Vários outros promotores, como os catalisadores de ácido de Bronsted, também foram relatados como catalisadores da reação de Mannich (TEIMOURI; GHORBANIAN, 2013).

Como exemplo do uso do ácido de Lewis podemos citar Loh e Chen, que utilizaram o InCl_3 (0,044 g, 0,2 mmol) como catalisador na síntese dos derivados das bases de Mannich, 1mmol de aldeído (250) : 1mmol de cetona (251) : 1,2 mmol de silil enol éter (249), Figura 50. As reações ocorreram sem problemas em metanol e gerou os produtos desejados com bons rendimentos (80-94%). Além disso, este protocolo funciona tanto com aldeídos aromáticos como alifáticos. Ainda mais importante, essas reações funcionam com aldeídos enolizáveis, embora os rendimentos e seletividades foram moderados (LOH; CHEN, 2002).

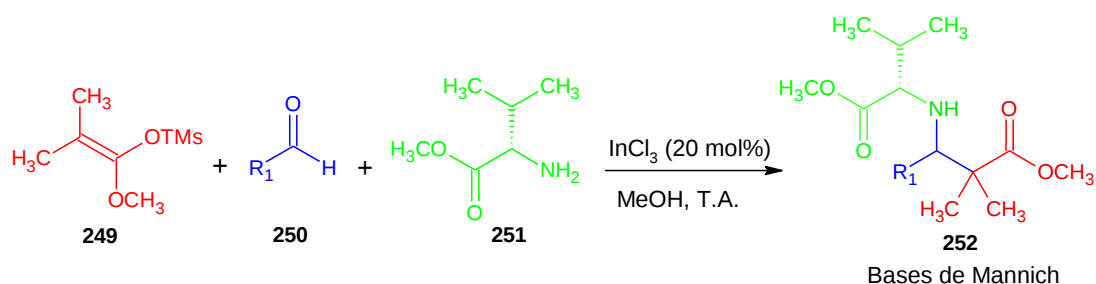


Figura 50 - Reação Multicomponente de Mannich catalisadas por InCl_3 (LOH; CHEN, 2002).

Um outro exemplo interessante da catálise por ácido de Brønsted-Lowry foi descrita por Palaniappan e Rajender que utilizaram a polianilina dopada com AgNO_3 e TsOH (0,106 g) como catalisador ácido na síntese de bases de Mannich (256) derivadas de 6,6 mmol de ciclohexanona (253), 4 mmol de aldeído (254) e 4 mmol de anilina (255) (Figura 51) (PALANIAPPAN; RAJENDER, 2010).

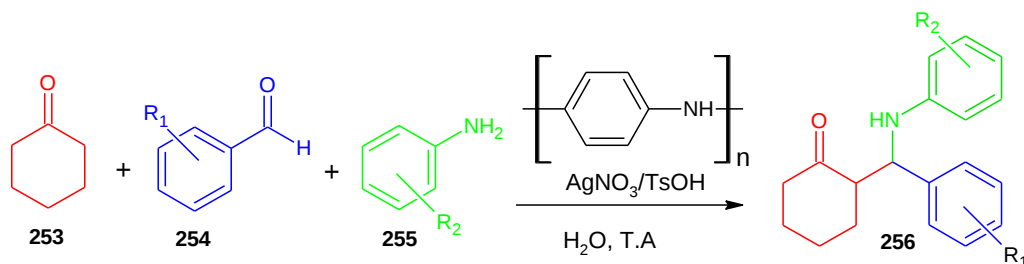


Figura 51 - Reação de Mannich catalisada por polianilina- AgNO_3 - TsOH em meio aquoso (PALANIAPPAN; RAJENDER, 2010).

As reações de Mannich, entre 11 mmol de acetofenona ou p-cloroacetofenona (257) com 10 mmol de aldeídos aromáticos (258) e 10 mmol de aminas aromáticas (259) também foram testadas na presença de SnCl_2 (0,190 g, 10 mol%) como catalisador, à temperatura ambiente para obter as β -aminocetonas correspondentes com rendimentos moderados a elevados (65–99%), Figura 52. O trabalho ainda constatou que os aldeídos com grupos retiradores de elétrons ($-\text{Cl}$ e $-\text{NO}_2$) ou com grupos doadores de elétrons ($-\text{OCH}_3$) foram adequados para o novo procedimento. No entanto, aldeídos aromáticos (258) com fortes substituintes doadores de elétrons, por exemplo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, falharam na obtenção do produto desejado. Portanto, o método possui várias vantagens, incluindo condições de reação moderadas, altos rendimentos de produtos, procedimento simples, barato, não tóxico, e a utilização de um catalisador disponível comercialmente (WANG *et al.*, 2009).

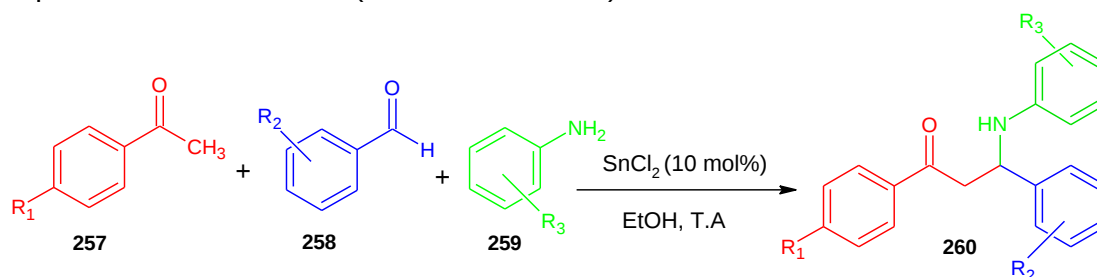


Figura 52 - Reação de Mannich catalisada por SnCl_2 (WANG *et al.*, 2009).

A mistura de 1 mmol de aldeído (262), 1 mmol de cetona (261) e 1 mmol de amina (263) sob condição de reação livre de solvente, foi catalisada por $\text{Fe}_3\text{O}_4\cdot\text{SiO}_2\cdot\text{PrSO}_3\text{H}$ (0,03 g, 2 mol%), Figura 53, e apresentou como particularidade, bons rendimentos ao utilizar substratos orto-substituídos, que são geralmente compostos menos reativos em transformações orgânicas. Ademais, ao investigarem o desempenho da reciclagem do catalisador na reação de Mannich observou-se que este pode ser separado da mistura reacional por um ímã externo, pode ser reutilizado por pelo menos dez ciclos de reação sem perda de atividade, o que indica a alta estabilidade e reutilização do catalisador durante o processo de reação (KABIRI ESFAHANI *et al.*, 2017).

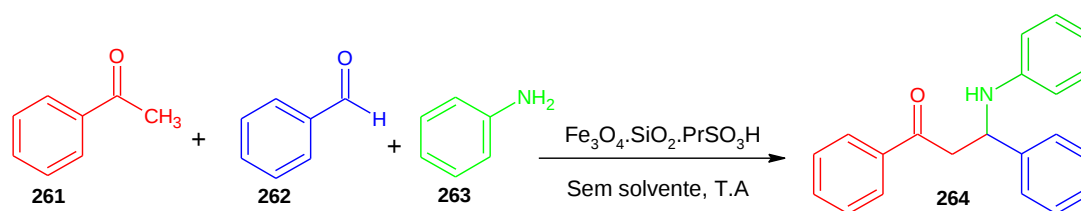


Figura 53 - Reação de Mannich catalisada por $\text{Fe}_3\text{O}_4\cdot\text{SiO}_2\cdot\text{PrSO}_3\text{H}$ (KABIRI ESFAHANI *et al.*, 2017).

A trifetilfosfina (PPh_3 , 5 mol%) foi empregada pela primeira vez como um eficiente catalisador para a preparação de compostos β -aminocarbonílicos em condições sem solvente à temperatura ambiente, 1 mmol de aldeído (266), 1,2 mmol de cetona (265) e 1 mmol de anilina (267), Figura 54. As reações apresentaram altos rendimentos (88-98%) tanto na presença de grupos retiradores de elétrons, como $-\text{NO}_2$, bem como substituintes doadores de elétrons, como $-\text{OCH}_3$ (ABEDINI-TORGHABEH *et al.*, 2015).

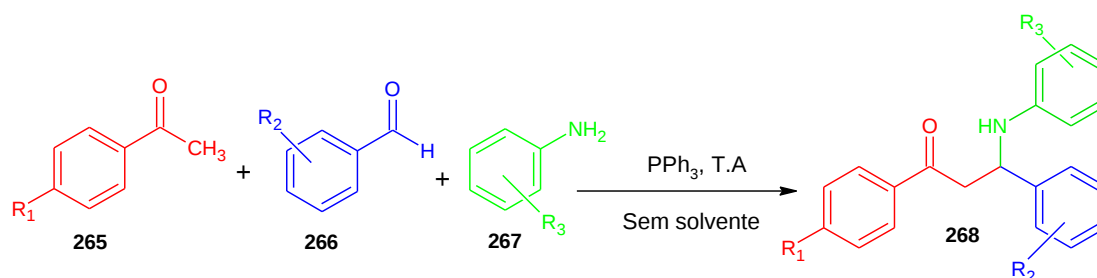


Figura 54 - Reação de Mannich catalisada por PPh_3 (ABEDINI-TORGHABEH *et al.*, 2015).

Todavia, apesar dos recentes avanços espetaculares, os procedimentos não são totalmente satisfatórios e sofrem algumas limitações, são elas, o uso de reagentes tóxicos e sensíveis à atmosfera, uma grande quantidade de catalisadores caros e não recuperáveis, e a exigência de esforço especial para a preparação do catalisador. Em razão do exposto, conclui-se pela necessidade de métodos mais eficientes e, em particular, tecnicamente viáveis para a aplicação nas reações de Mannich (NOTZ *et al.*, 2001).

2.5 Óxido de Grafite

A grafita, vulgarmente chamada de grafite é um mineral cinza metálico encontrado na natureza na forma de flocos ou em pó com vários tamanhos de partícula. O Brasil é o terceiro produtor mundial de grafite, precedido pela China e Índia, e possui grandes reservas naturais. Assim como o diamante e os fulerenos, o grafite é um alótropo do carbono, sendo o mais estável em condições normais de temperatura e pressão (SENGUPTA *et al.*, 2011).

O grafite apresenta uma estrutura do tipo lamelar, Figura 55, formada por planos de átomos de carbono arranjados de forma hexagonal (camadas de grafeno) em hibridização do tipo sp^2 . Estas camadas são ligadas entre si, principalmente, por forças de interação fraca do tipo van der Waals, permitindo deste modo a intercalação de grandes quantidades de espécies químicas (moléculas e íons) no espaçamento entre os planos, uma vez que a distribuição eletrônica dos planos é facilmente rearranjada (DRESSELHAUS *et al.*, 2010).

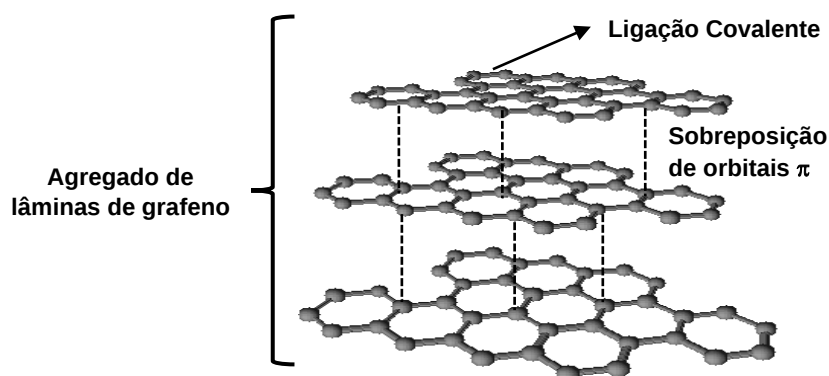


Figura 55 - Representação estrutural do grafite, adaptado por GOPAKUMAR; PAGÉ, 2004.

A estrutura especial do grafite o torna interessante para várias aplicações devido a sua ótima condutividade elétrica e térmica, excelentes propriedades lubrificantes e resistência a altas temperaturas. A condutividade elétrica e térmica do grafite se deve às ligações p deslocalizadas, resultado da hibridização sp^2 ; por sua vez a maciez e a ação lubrificante se devem às fracas ligações entre as lâminas de grafeno, que facilitam o deslizamento dessas lâminas umas sobre as outras. Outras aplicações seriam na forma de instrumentos refratários, como lubrificantes, retardadores de chama e outras peças de uso industrial e até mesmo no cotidiano, como ilustrado pelo nome derivado da palavra grega “grapho”, que significa escrever (GOPAKUMAR; PAGÉ, 2004).

Recentemente, o interesse industrial no grafite tem crescido muito, pois a partir desse material é possível obter o grafeno. Na definição da IUPAC, grafeno consiste numa monocamada plana de átomos de carbono ligados entre si, com hibridização em sp^2 , formando uma rede bidimensional (2D). Uma vasta variedade de aplicações do grafeno parece possível, incluindo a criação de novos materiais e a fabricação de produtos eletrônicos inovadores, devido as suas excelentes propriedades elétricas. O grande desafio tecnológico é o isolamento do grafeno em quantidades razoáveis e o baixo custo para aplicações industriais (SHIH *et al.*, 2012).

Nesse contexto, surge o interesse por uma estrutura derivada do grafeno, em que o químico britânico B.C. Brodie foi o primeiro pesquisador a descobrir propriedades do óxido de grafite (OGt). Desde então, o OGt tornou-se popular entre os pesquisadores devido às suas impressionantes propriedades ópticas, térmicas, eletrônicas e mecânicas. Ademais, o óxido de grafite ainda apresenta uma área superficial excepcionalmente alta com várias funcionalidades, biocompatibilidade, de fácil preparação, reutilização e baixo custo, o que o torna um candidato atraente para a catálise heterogênea (JAMATIA *et al.*, 2017; ZAABA *et al.*, 2017).

O óxido de grafite (OGt) (269) é um material carbonáceo em camadas que consiste em folhas hidrofílicas de grafeno oxigenado (folhas de óxido de grafeno), e possui: grupos contendo oxigênio ligados covalentemente; carbonos hibridizados sp^3 contendo grupos funcionais hidróxil; e epóxido que estão acima e abaixo de cada folha e carbonos hibridizados sp^2 contém grupos carbonila e carboxila localizados nas bordas do plano, Figura 56. Esses grupos funcionais são responsáveis pelas propriedades ácidas (pH 4,5 a 1 mg/mL) e oxidantes desse material (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI; ASHIRI, 2015).

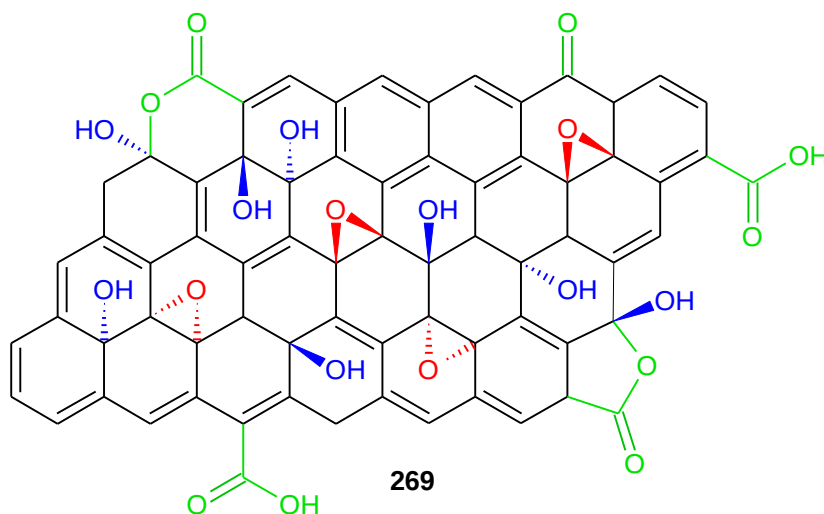


Figura 56 - Modelo estrutural do óxido de grafite proposto por LERF *et al.*, 1998.

Em acréscimo, o óxido de grafite é bastante higroscópico, pode acumular até 12% de água em sua estrutura. Isto se deve à presença de grupos funcionais ao longo do plano basal, ou seja, nas camadas do óxido. Nas bordas estão presentes carboxilas (-COOH), que se dissociam em água, além de outros grupos polares, como a hidroxila (-OH), por exemplo, que tem afinidade por água, esses fatores permitem que o óxido de grafite intercale moléculas de água entre as camadas (LEE *et al.*, 2010).

A introdução de grupos funcionais (tais como hidroxila e epóxi) resulta no aumento do espaçamento interlamelar, bem como na alteração da hibridização dos átomos de carbono oxidados, de sp^2 (planar) para sp^3 (tetraédrica); os níveis de oxidação variam com base no método de preparação e do tipo de grafite precursor. Estes grupos intercalados são responsáveis pela quebra das ligações de Van Der Waals e o efeito mais visível da oxidação é a mudança de cor de cinza para marrom (CISZEWSKI; MIANOWSKI, 2014; SHAH *et al.*, 2015).

As folhas dessa estrutura expandida são facilmente abertas com força externa, como a sonicação. Desta forma, os grupos funcionais de oxigênio tornam as folhas de óxido de grafite fortemente hidrofílicas, portanto, a sonicação suave de OGt em solventes polares apróticos e na água resulta na esfoliação em monocamada, para formar dispersões aquosas homogêneas e estáveis. De fato, o óxido de grafite consiste em folhas de óxido de grafeno ligado covalentemente com o oxigênio e não covalentemente com a água, entre as camadas de carbono (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI; ASHIRI, 2015; SUN; FUGETSU, 2013).

Quimicamente o óxido de grafeno é similar, se não idêntico, ao óxido de grafite, mas estruturalmente é muito diferente. O OG é uma camada única de óxido de grafite com uma rede bidimensional de átomos de carbono hibridizados sp^2 e sp^3 . Tanto o óxido de grafite quanto o óxido de grafeno são materiais eletricamente isolantes devido à mudança de hibridização dos átomos de carbono oxidado de sp^2 para sp^3 . Por intermédio do processo de redução, é possível restaurar a rede π e restabelecer a condutividade elétrica do material, o que torna o óxido de grafeno reduzido semelhante ao grafeno puro. Por isso que essa reação de redução está entre as mais importantes reações do óxido de grafeno (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI; ASHIRI, 2015).

Recentemente, o OGt demonstrou ser um sólido ácido altamente ativo e reutilizável para a acetalização de aldeídos e a abertura de anéis de epóxidos em metanol com uma alta seletividade. Além de ser aplicado como um catalisador ácido altamente ativo, seletivo e reutilizável para a síntese de alquil levulinatos por alcoólise e reações de esterificação. O OGt também apresentou-se como um catalisador

heterogêneo altamente eficiente para a biorrefinaria, como desidratação da frutose, eterificação seletiva do 5-hidroximetilfurfural para gerar o 5-etoximetilfurfural (GAO; ZHU; LI, 2015; HA *et al.*, 2019).

O OGt (20% m/m) foi utilizado como um eficiente catalisador na reação de adição de Friedel-Crafts de 1 mmol de indóis (270) com 1,1 mmol de cetonas α , β -insaturadas (271), com grupos ricos e deficientes de elétrons, ou nitroestirenos, Figura 57, e proporcionou bons rendimentos (72-80%) e ao utilizar condições reacionais como a mistura de solvente H₂O/THF (7:3), à temperatura ambiente não houve a formação de produtos secundários. Além disso, OGt foi facilmente recuperável da mistura reacional e foi reciclável por cinco vezes sem a perda da atividade catalítica (KUMAR; RAO, 2011).

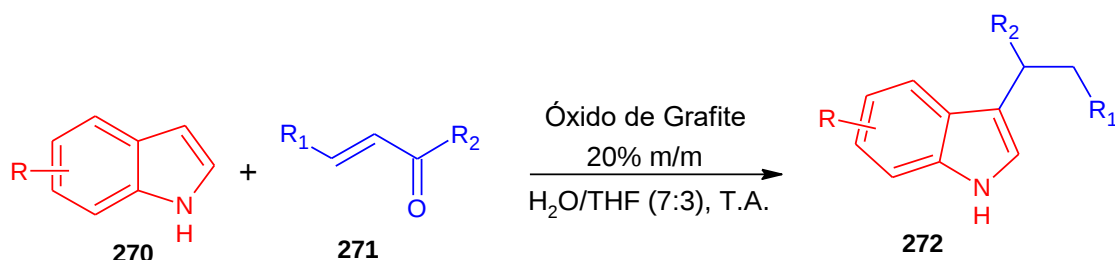


Figura 57 - Reação de adição de Friedel-Crafts de indóis com cetonas α , β -insaturadas utilizando óxido de grafite como catalisador (KUMAR; RAO, 2011).

Nessa reação o OGt (10 mg) foi usado como um catalisador sólido ácido para a aminólise de 1 mmol de epóxidos (273) com 1 mmol de aminas (274), levando a formação de derivados de β -aminoálcool com bons rendimentos (80-94%), Figura 58. A hidroxila e os grupos carboxílicos de OGt podem ativar o anel epóxido através da interação com o átomo de oxigênio do epóxido o que aumenta a suscetibilidade do anel epóxido ao ataque nucleofílico pelo átomo de nitrogênio da amina. Não obstante, o catalisador foi reutilizado várias vezes sem qualquer perda de atividade. Este protocolo oferece simplicidade de operação e tempos de reação curtos (15 minutos) sob condições livres de metal e com alta seletividade (regio e quimio-seletividade) (MIRZA-AGHAYAN; ALVANDI; TAVANA, 2020).

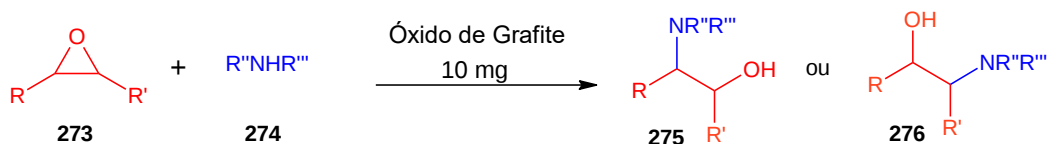


Figura 58 - Aminólise do epóxido catalisada pelo óxido de grafite (MIRZA-AGHAYAN; ALVANDI; TAVANA, 2020).

Em um outro método inovador utilizou-se um procedimento ultrassônico simples com OGt (150 mg) como catalisador sólido ácido, disponível e reutilizável, para amidação oxidativa direta de 1 mmol de álcoois benzílicos (277) com 1 mmol de aminas (278), Figura 59. A proposta ocorreu na presença de acetronitrila, à 50 °C, com alto rendimento (70-94%) e usando um catalisador (OGt) reutilizável por seis ciclos consecutivos (MIRZA-AGHAYAN *et al.*, 2016).

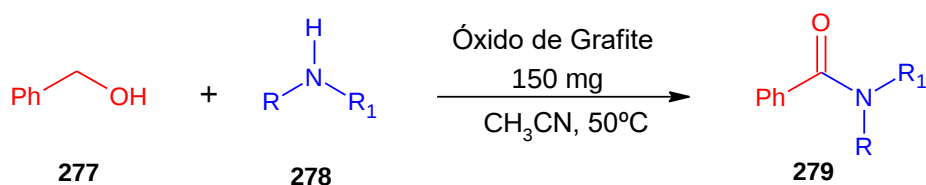


Figura 59 - Amidação oxidativa assistida por ultrassom de álcoois benzílicos com aminas usando óxido de grafite com catalisador (MIRZA-AGHAYAN *et al.*, 2016).

O mecanismo da amidação oxidativa de álcoois com aminas que utiliza o catalisador GO sob irradiação ultrassônica não é muito claro. No entanto, um mecanismo razoável e apropriado é sugerido para esta reação, conforme descrito no Figura 60. Assim, a reação pode prosseguir através da formação inicial de um aldeído (281) a partir da oxidação do álcool (280) por OGt. A superfície de OGt compreende vários grupos contendo oxigênio, como grupos hidroxila e carbonila, que conferem um caráter ácido ao OGt. Portanto, esses grupos hidroxila e carboxílico do OGt podem ativar o aldeído por meio da interação com átomo de oxigênio o que aumenta a suscetibilidade do aldeído a ataque nucleofílico por aminas. Em seguida, o aldeído ativado pode sofrer uma reação subsequente com amina (282), levando à formação de produto hemiaminal (283). Por fim, ocorre a oxidação adicional do produto hemiaminal pelo OGt obtendo-se amida (284) correspondente (MIRZA-AGHAYAN *et al.*, 2016).

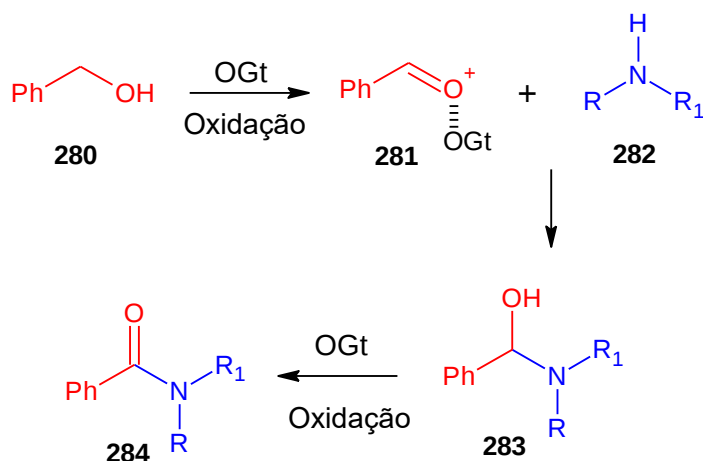


Figura 60 - Mecanismo proposto para a amidação oxidativa direta de álcoois com aminas catalisadas por óxido de grafite (MIRZA-AGHAYAN *et al.*, 2016).

Na acetilação catalisada por OGt (5% m/m) com 3 mmol de álcoois e fenóis (285) e 4,5 mmol de acetatos de álcoois primários e secundários (286) foram obtidos em alto rendimento (88-97%) e curto tempo reacional (5 minutos) sob condições moderadas, Figura 61. Os fenóis foram tão reativos que até mesmo os fenóis deficientes em elétrons também foram convertidos em seus acetatos com rendimentos excelentes. Uma vez que o grupo acetil é um importante grupo protetor do grupo hidroxil na acetilação catalisada por OGt de álcoois e fenóis com anidrido acético, o grupo acetil torna-se uma solução suave e ecológica para o método de proteção de álcoois e fenóis (YUAN-YUAN, 2016).

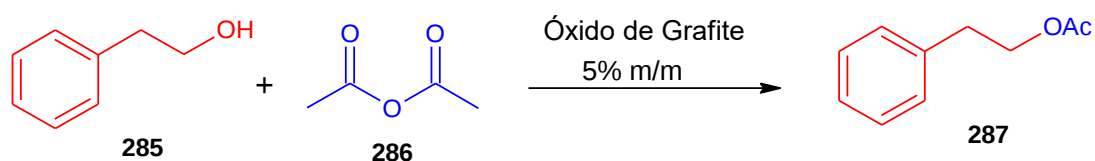


Figura 61 - Acetilação de álcoois e fenóis catalisada por óxido de grafite (YUAN-YUAN, 2016).

O óxido de grafite (200 mg) também foi utilizado como catalisador na síntese dos benzodiazepínicos, 10 mmol de o-fenilenodiamina (288) : 10 mmol de cetonas α,β -insaturadas (289), classe importante de compostos medicinais; a reação ocorreu na

ausência de solvente, à 80 °C, 30 minutos de reação e com bom rendimento reacional (86-94%), Figura 62. Além disso, o trabalho avaliou a variação de diversos grupos funcionais, e obteve-se excelentes rendimentos e uma gama de derivados benzodiazepínicos que podem apresentar diversas aplicações nas indústrias farmacêuticas (JAMATIA *et al.*, 2017).

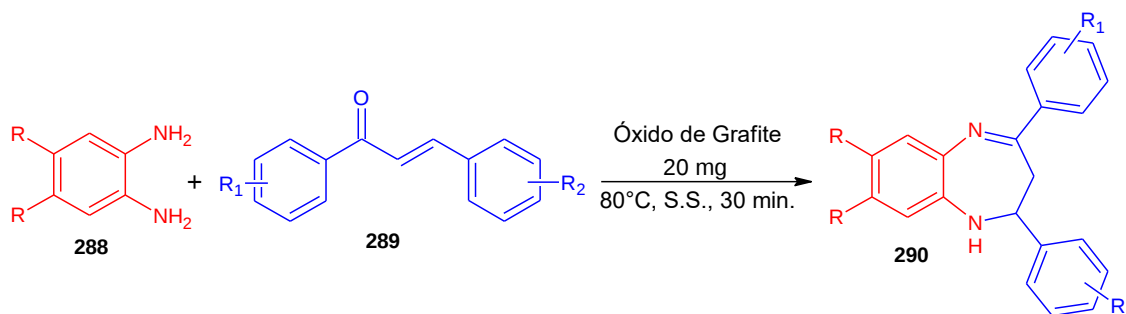


Figura 62 - Síntese de 1,5-benzodiazepínicos catalisada por óxido de grafite (JAMATIA *et al.*, 2017).

Dessa forma, o emprego do OGt como um catalisador heterogêneo ainda é uma pesquisa ativa e crescente área, uma vez que todo o potencial ainda não foi alcançado (GAO; ZHU; LI, 2015; HA *et al.*, 2019). Desse modo, o estudo para a obtenção do óxido de grafite foi publicado ainda no século XIX, quando Brodie estudava a reatividade do floco de grafite. Brodie adicionou clorato de potássio (KClO_3) a uma lama de grafite e ácido nítrico fumegante (HNO_3) e determinou que o material resultante dessa reação era formado por carbono, hidrogênio e oxigênio, o que proporcionou um aumento na massa global de grafite. Além disso, ele verificou que sucessivos processos de oxidação resultavam em um aumento no teor de oxigênio, até atingir um limite após quatro reações consecutivas (KIM; ABDALA; MACOSKO, 2010).

Em 1898, Staudenmaier melhorou o protocolo de Brodie e utilizou ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4) para aumentar a acidez da mistura, além do ácido nítrico fumegante e do clorato de potássio. A mudança foi ocasionado em razão da entrada de outro ácido, da adição do clorato em múltiplas alíquotas no decorrer da reação. Esta modificação do procedimento fez com que se obtivesse óxido de grafite altamente oxidado em uma única etapa, tornando-se desnecessário fazer reações de oxidação consecutivas para alcançar um alto teor de oxigênio. Isso tornou o procedimento mais prático (MARCANO *et al.*, 2010).

Dentre estes métodos químicos, o mais difundido e aplicado é o método de Hummers; o qual baseia-se na adição de permanganato de potássio a uma solução de grafite, nitrato de sódio e ácido sulfúrico. Este método é um processo oxidativo com alta taxa de rendimento da reação, que ocorre em três etapas. A primeira etapa ocorre à baixa temperatura ($<20\text{ }^{\circ}\text{C}$), onde estão presentes o nitrato de sódio, ácido sulfúrico, grafite e permanganato de potássio. Apesar de o permanganato ser um oxidante muito usado, a espécie ativa é o heptaóxido de dimanganês (Mn_2O_7) que é formado a partir da reação do KMnO_4 com H_2SO_4 . Nessa etapa a borda do grafite é oxidada e intercalada com o auxílio do agente oxidante, durante esse processo grupos hidroxilas são formados na superfície do grafite (CAO, ZANG, 2015).

A segunda etapa ocorre em temperatura média ($35\text{ }^{\circ}\text{C}$), onde a elevação da temperatura proporciona o aumento da capacidade de oxidação com a formação de mais grupos funcionais contendo oxigênio, uma vez que o agente oxidante penetra no interior das camadas do grafite e resulta no aumento do espaçamento entre as camadas. Ao adicionar água à suspensão a temperatura do meio reacional é elevada, e inicia-se a terceira etapa, com temperatura próxima a $98\text{ }^{\circ}\text{C}$; o ácido sulfúrico concentrado libera grande quantidade de calor e a interação entre as camadas de grafite é rompida e, finalmente, o óxido de grafite pode ser totalmente esfoliado para camadas únicas. O tratamento com peróxido de hidrogênio tem a função de reduzir o permanganato residual e o dióxido de manganês em sulfato de manganês solúvel e incolor (CAO, ZANG, 2015; HUMMERS; OFFEMAN, 1958).

Esses são os três principais procedimentos para a síntese de óxido de grafite e todos eles envolvem a geração de gases tóxicos e explosivos, mas o método de Hummers é considerado o mais seguro porque não há a liberação de ClO_2 , apenas dos gases NO_2 e N_2O_4 (CAO, ZANG, 2015).

Originalmente o método de Hummers continha grande quantidade de reagentes e com o decorrer dos anos a rota foi adaptada, e hoje é conhecida como método de Hummers modificado. Pode-se encontrar na literatura diferentes concentrações de reagentes e distintos tempos de reação, o que impede o estabelecimento de um protocolo padrão. Alguns trabalhos mencionam utilizar um método de Hummers modificado e melhorado, por adição de outros reagentes, como H_3PO_4 . Adicionalmente, outros artigos mostram a inclusão da etapa da pré-oxidação ao método, com a adição dos reagentes $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (persulfato de potássio), P_2O_5 (pentóxido de difósforo) e H_2SO_4 (ácido sulfúrico), para aumentar o poder de oxidação da grafite (KUILA *et al.*, 2013).

As reações de oxidação rompem a estrutura eletrônica deslocalizada do grafite e fornecem uma variedade de funcionalidades químicas à base de oxigênio à superfície da grafite. O óxido de grafite pode conter quantidades variáveis de oxigênio, a depender das condições de oxidação durante o processo de preparação, como mostrado na Tabela 1. O menor teor de carbono, e, conseqüentemente, o maior teor de oxigênio, normalmente é encontrado nas amostras preparadas pelo método de Staudenmeier. Os menores teores são obtidos pelo método de Brodie. No entanto, há também uma grande dispersão de procedimentos dentro de um método de preparação devido a diferenças no tamanho das partículas de grafite, variação nos tempos de reação e detalhes de processamento (BUCHSTEINER; LERF; PIEPER, 2006).

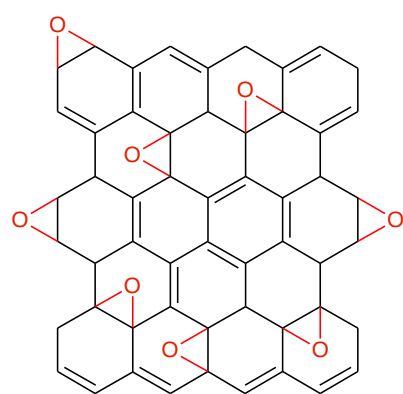
Tabela 1 - Principais métodos usados na preparação de OGt.

Método	Oxidante	Solvente	Aditivo	Razão entre carbono/oxigênio	Resistividade $10^5 \Omega.m$
Brodie	KClO ₃	HNO ₃	---	2,4-2,9	0,150-60,00
Staudenmaier	KClO ₃	HNO ₃ fumegante	---	2,2	120.000
Hummers	KMnO ₄	H ₂ SO ₄	NaNO ₃	1,8-2,5	0,005-0,01
Tour	KMnO ₄	H ₂ SO ₄	H ₃ PO ₄	0,7-1,3	0,200-1000,00
Sun	KMnO ₄	H ₂ SO ₄	---	2,5	0,18
Peng	K ₂ FeMO ₄	H ₂ SO ₄	---	2,2	2,70

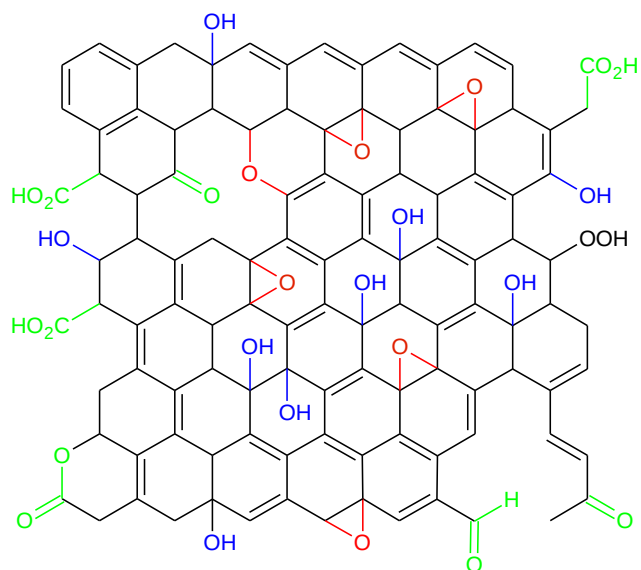
Fonte: Adaptado de PENDOLINO; ARMATA, 2017.

Outro estudo, em que um dos propósitos foi comparar o nível de oxidação do óxido de grafite obtido pelos métodos de Hummers modificado e Brodie, constatou que a oxidação mais efetiva foi obtida com o método de Hummers modificado, pois o óxido obtido apresentou 47,8% de oxigênio, enquanto que pelo método de Brodie o óxido apresentou apenas 28,2% (BOTAS *et al.*, 2013).

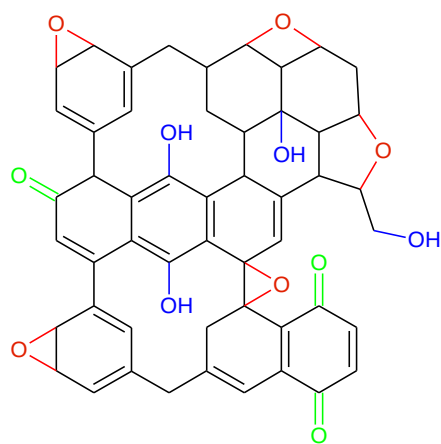
Além disso, há uma extensa pesquisa para representar a estrutura química do óxido de grafite, vários modelos são ainda debatidos na literatura, sem que um deles seja plenamente aceito. A Figura 63 apresenta alguns desses modelos propostos para a estrutura do óxido de grafite (DREYER *et al.*, 2010).



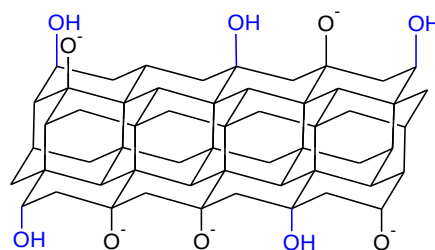
Hofmann
291



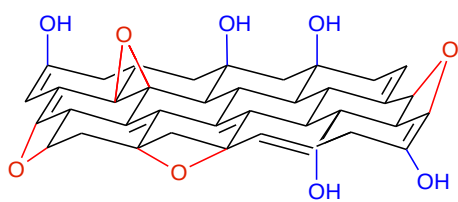
Lerf-Klinowski
292



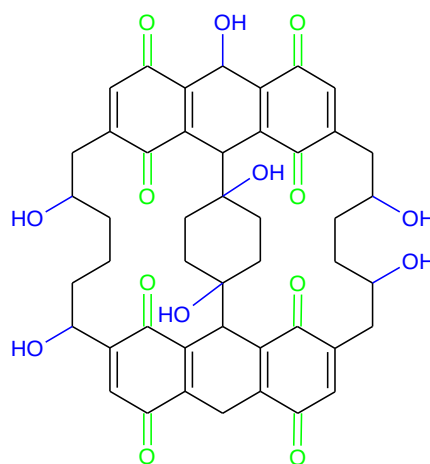
Dékány
293



Nakajima-Matsuo
294



Ruess
295



Scholz-Boehm
296

Figura 63 - Modelo de estruturas de óxido de grafite propostos na literatura (DREYER *et al.*, 2010).

Quase todos os modelos levam em consideração a existência de grupos hidroxila e/ou epóxi em maior concentração no plano basal. O modelo de Lerf-Klinowski coloca grupos de ácido carboxílico e/ou carbonila em torno da periferia das lâminas de grafeno. O modelo de Lerf-Klinowski é o mais citado nas publicações sobre a estrutura de óxido de grafite. De acordo com esse modelo, o carbono sp^2 da rede da grafite é fortemente perturbado e uma significativa fração desta rede de carbono é ligada a grupos hidroxila e epóxi. Menores quantidades de grupos carboxílico e/ou carbonila estão presentes para preencher as bordas das lâminas de grafeno (FIM, 2012).

No entanto, a identidade exata e a distribuição dos grupos funcionais na estrutura do óxido de grafite dependem fortemente do método de oxidação empregado. O óxido de grafite ainda pode ser esfoliado usando uma variedade de métodos obtendo assim poucas ou uma única camada de óxido de grafeno, Figura 64. A esfoliação à base de solventes e técnicas de esfoliação térmica tem surgido como duas rotas preferidas para esta etapa. Na primeira rota, a natureza hidrofílica e o maior espaçamento interlamelar do óxido de grafite facilitam a esfoliação por métodos mecânicos, como o ultrassom e/ou agitação mecânica. Na segunda rota, o método utilizado é o tratamento térmico em temperaturas extremamente altas. Acredita-se que o rápido aquecimento provoca a liberação de pequenas moléculas como CO , CO_2 e água forçando as lâminas a se separarem, produzindo um material com alta área superficial e com baixa densidade, óxido de grafeno (POTTS *et al.*, 2011).

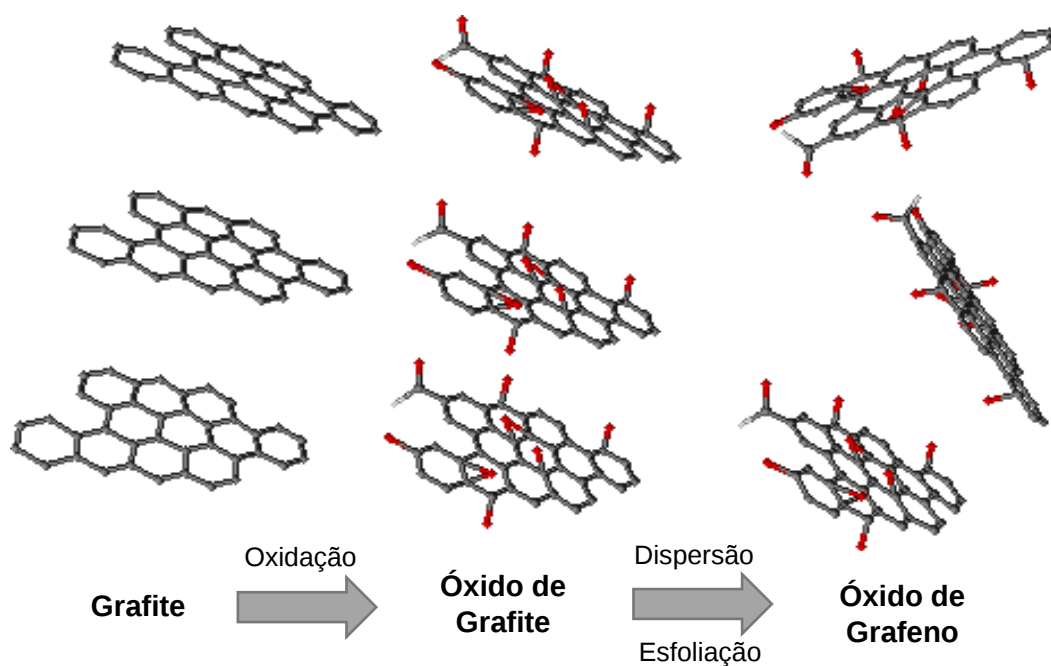


Figura 64 - Obtenção do óxido de grafeno.

No entanto, as poucas informações sobre o comportamento desses materiais e a falta de um procedimento sintético claro/padrão causa a mistura dos resultados das características de OG ou OGt. Muitas vezes a literatura antiga – no ano de 2010 – relatava a formação de óxido de grafeno como óxido de grafite devido ao pouco conhecimento sobre o grafeno e os materiais derivados de grafeno existente na época (PENDOLINO *et al.*, 2015).

3. METODOLOGIA

3.1 Preparação do Óxido de Grafite

O óxido de grafite foi sintetizado através do método introduzido por Hummers (HUMMERS; OFFEMAN, 1958) e posteriormente modificado (ROURKE *et al.*, 2011). Em um balão de fundo redondo foram adicionados 230 mL de ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4), sendo resfriado a 0 °C empregando um banho de gelo. Ao atingir 0 °C foi adicionado ao ácido, sob agitação, 10 g de grafite em flocos e 5 g de nitrato de sódio (NaNO_3). Em seguida foi adicionado lentamente 30 g de permanganato de potássio (KMnO_4) para que a temperatura não ultrapassasse 20 °C. Após o término da adição do agente oxidante (permanganato), a mistura foi retirada do banho de gelo e mantida sob agitação com temperatura próxima dos 35 °C. Ao final de 1 hora foram adicionados lentamente 460 mL de água ultrapura, o que proporcionou um aumento na temperatura da solução atingindo 98 °C, a fim de ocorrer a hidrólise. Essa temperatura foi mantida por 15 minutos sob agitação constante. Ao final dos 15 minutos foram adicionados 1400 mL de água ultrapura a suspensão, em ato contínuo foram adicionados 50 mL de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) a 3%, para reduzir as impurezas e evitar sua precipitação. Por fim, a suspensão foi centrifugada, com pH inicial de 1,5, e em seguida lavada com água ultrapura até seu pH ficar próximo de 5,4. O sólido obtido foi seco em uma estufa a 100 °C por 6 horas, e resultou em uma folha fina de óxido de grafite que foi triturada em liquidificador e em seguida utilizou-se um conjunto de peneiras mesh para a análise granulométrica. O material foi retido na peneira 100 mesh, podendo assim padronizar o tamanho das partículas do óxido de grafite.

Em seguida, realizou uma difração de raios-X para o óxido de grafite obtido e verificou-se que não houve a total oxidação do grafite, portanto o procedimento de síntese foi repetido. Contudo utilizou-se a massa total obtida no primeiro procedimento, ou seja, 5,5 g de óxido de grafite em 115 mL de ácido sulfúrico concentrado, 2,5 g de nitrato de sódio, 15 g de permanganato de potássio e 25 mL de peróxido de hidrogênio 3%. Ao adicionar o permanganato de potássio a solução foi mantida sob agitação até a formação de uma pasta, durante aproximadamente 20 minutos. Logo após, o procedimento de síntese seguiu conforme o procedimento descrito no parágrafo anterior, obtendo-se 3,4 g de óxido de grafite.

O procedimento foi realizado diversas vezes para a obtenção da quantidade necessária de óxido de grafite ao longo do trabalho, sendo assim, após todas as sínteses realizadas o material foi reunido e caracterizado.

3.2 Caracterização Físico-Química do Óxido de Grafite

O óxido de grafite preparado conforme procedimento descrito no item 3.1 foi caracterizado por Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho, Espectroscopia de Raman, Difração de raios X, Análise Termogravimétrica e Térmica Diferencial (TG/DTA), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Transmissão (MET) - Espectrometria de Energia Dispersiva (EDS) e quantificação dos sítios ácidos pelo Método de Boehm.

3.2.1 Espectroscopia de Absorção na Região de Infravermelho

O espectro de absorção na região do infravermelho foi obtido a partir de análises em um equipamento Spectrum 400 da Perkin Elmer da Central Analítica/IQ-UFG. Os materiais analisados foram incorporados em pastilhas com KBr e a seguir foram obtidos os espectros de absorção na região do infravermelho, e realizaram medidas nas regiões do MIR (médio, varredura de 4000 a 400 cm^{-1}).

3.2.2 Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman para o grafite e o óxido de grafite foi realizada no Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás, empregou-se um espectrômetro Raman de alta resolução LabRAM HR Evolution, Horiba, UV-VIS-NIR (220 - 2200 nm), Villeneuve-d'Ascq, France, equipado com laser de He-Cd, Oxxius 532 nm 100 mW, He-Ne e 785 nm 90 mW IPS laser, utilizou-se comprimento de onda de excitação de 514,5 nm, para aquisição de espectro SERS.

3.2.3 Difração de Raios X (DRX)

O grafite e o óxido de grafite foram submetidos à análise de difração de raios-X em difratômetro fornecido pela Shimadzu, modelo DRX-6000 instalado na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás. Os Difrátogramas foram obtidos com o emprego de radiação Cu ($K\alpha$) (1,54 Å em 40 kV e 30 mA) no intervalo 2θ de 5 a 80° passo de 0,02°.

3.2.4 Análise Termogravimétrica e Térmica Diferencial (TG/DTA)

As análises de TG/DTA foram realizadas em equipamento de análise térmica simultânea DTG 60/60H da marca Shimadzu da Central Analítica – Instituto de Química da UFG em Goiânia-GO, em que as análises termogravimétricas (TG) e análise térmica diferencial (DTA) são realizadas simultaneamente. O grafite e o óxido de grafite foram secos e analisadas em cadinho de alumina, em forno com velocidade de aquecimento de 20°C/min na faixa de temperaturas entre 20 e 1000 °C, com vazão de 50 mL/min sob atmosfera de ar sintético.

3.2.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) - Espectrometria de Energia Dispersiva (EDS)

As análises de MEV e MET foram realizadas no Laboratório Multiusuário de Microscopia de Alta Resolução (LabMic) do Instituto de Física da UFG em Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), Jeol, JSM – 6610 e no Microscópio Eletrônico de Transmissão (MET) Jeol, JEM-2100, equipado com EDS, Thermo scientific NSS Spectral Imaging. A microscopia foi complementada pela análise de EDS, realizada pela detecção dos elementos químicos presentes na superfície investigada através da análise dos raios X emitidos pela matéria em resposta à incidência de partículas carregadas, característicos da estrutura atômica única de cada elemento. As micrografias foram analisadas através do Software Image J para determinação do tamanho e formato das partículas.

3.2.6 Método de Boehm

O método para determinação dos grupos ácidos consistiu na titulação de Boehm, que é usada para identificar os grupos funcionais oxigenados na superfície do óxido de grafite (BOEHM, 2002).

Para a determinação dos grupos ácidos, 0,5 g de óxido de grafite foram adicionados a um erlenmeyer de 100 mL e acrescentaram-se 50 mL de solução padrão de NaOH 0,1 mol/L. O erlenmeyer foi fechado com tampão de algodão e colocado para agitação a 30 °C durante 24 h. Após este período, separou-se uma alíquota de 10 mL do filtrado, e foram adicionados 15 mL de solução de HCl 0,1 mol/L para fazer a titulação por retorno com solução padrão de NaOH 0,1 mol/L, utilizou-se o indicador fenolftaleína. Para o teste do branco empregou-se 10 mL de solução padrão de NaOH sem adição do carvão. Os testes foram realizados em triplicata. A quantidade dos grupos ácidos presentes no óxido de grafite, C (mmol), foi calculada segundo a Equação 1, em que:

$$C \text{ (mmol)} = \frac{V_t \cdot C_b (V_{am} - V_b)}{V_{al}}$$

(Equação 1)

V_b e V_{am}: Volumes da solução padrão de NaOH gastos nas titulações do branco e da amostra, respectivamente (mL);

V_t: Volume total da solução de NaOH e HCl usada no experimento (mL);

V_{al}: Volume da alíquota do filtrado (mL) e

C_b: Concentração da solução de NaOH (mol/L).

3.3 Testes Catalíticos com as Reações Orgânicas

Os reagentes utilizados nas reações foram adquiridos comercialmente e, quando necessários, foram purificados. Assim, os reagentes líquidos usados nos experimentos, como benzaldeído, acetofenona e anilina foram previamente destilados.

3.3.1 Reação de Pechmann

A reação de Pechmann foi realizada em condições com solvente (5 mL) e sem solvente, variando a temperatura entre 30 e 120 °C, fez uso de uma mistura de resorcinol (297), 1 mmol, e etilacetoacetato (298), 1 mmol, na presença do catalisador (óxido de grafite) em quantidade variando entre 30 a 150 mg, como mostrado na Figura 65. Após a reação ser monitorada (CCD) com eluente hexano:acetato de etila (70:30), a mistura reacional foi dissolvida em etanol quente e filtrada para separar o catalisador, o produto bruto foi então recristalizado com etanol para obter a 7-hidroxi-4-metilcumarina (299a), como cristais incolores (ALEXANDER; BHAT; SAMANT, 2005).

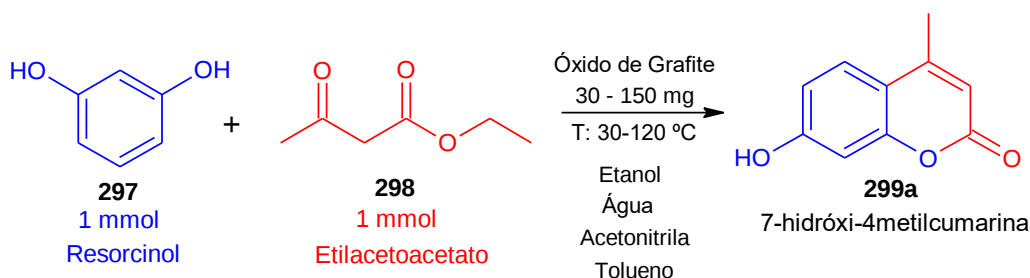


Figura 65 - Síntese das cumarinas pela reação de Pechmann.

Após os testes catalíticos, estabeleceu as melhores condições reacionais e variou-se os substratos, utilizando, fenol, β -naftol, hidroquinona, 4-nitrofenol e o metilacetoacetato.

3.3.2 Reação dos benzimidazóis dissustituído

Uma mistura de o-fenilenodiamina (300), 1 mmol, e benzaldeído (301), 2 mmol, em condições com solvente (5 mL) e sem solvente foi adicionada a uma quantidade do catalisador de óxido de grafite (10 a 100 mg), Figura 66. A mistura foi agitada e mantida sob temperatura controlada, entre 30 e 100 °C. A reação foi monitorada por CCD, hexano:acetato de etila (70:30), e após a sua conclusão, a mistura foi filtrada e lavada com água; posteriormente foi recristalizada com etanol obtendo-se o produto, um sólido branco, 1-benzil-2-fenil-benzimidazol (302a) (GIRISH *et al.*, 2015).

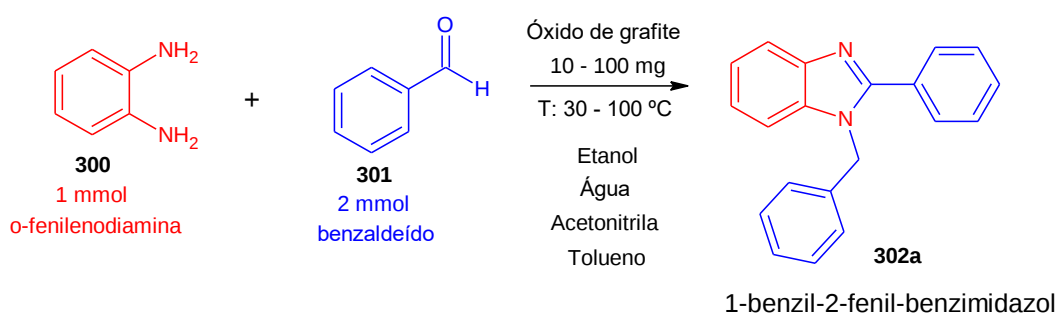


Figura 66 - Reação dos benzimidazóis dissustituídos.

Em seguida, variou-se os substratos, como os aldeídos: 3-nitrobenzaldeído, 4-metóxibenzaldeído, 2-metóxibenzaldeído, 4-etóxibenzaldeído e 2-clorobenzaldeído.

3.3.3 Reação de Biginelli-like

Na presença de uma quantidade do catalisador de óxido de grafite (100 a 500 mg), Figura 67, uma mistura de acetofenona (303), 1 mmol, benzaldeído (304), 1 mmol, e ureia (305), 1 mmol, foi agitada em condições com solvente (5 mL) e sem solvente, variando à temperatura, entre 30 e 90 °C, sendo monitorada por CCD, hexano:acetato de etila (75:25). Após a conclusão da reação, a mistura foi diluída em etanol quente para dissolver o produto bruto e o catalisador foi recuperado por filtração. O produto foi isolado como precipitado sólido, após adicionar água à mistura com etanol sob agitação vigorosa. Assim, o produto foi recristalizado com etanol, obtendo-se o 3,4-dihidro-4,6-difenilpirimidin-2-ona (306a) (WANG *et al.*, 2014).

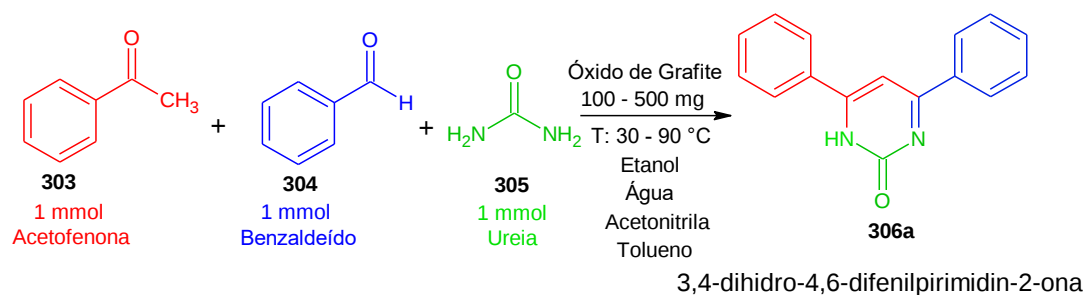


Figura 67 - Reação de Biginelli-like.

Ainda se avaliou a variação dos substratos, fez uso de aldeídos, como: 4-nitrobenzaldeído, 4-metóxi-benzaldeído, anisalaldeído, 2-clorobenzaldeído, 4-bromobenzaldeído, 4-etilbenzaldeído e 4-etóxi-benzaldeído e as cetonas, 4-nitroacetofenona e 4-hidroxiacetofenona.

3.3.4 Reação de Mannich

A reação de Mannich, Figura 68, foi realizada por uma mistura de benzaldeído (308), 1 mmol, anilina (309), 1 mmol, e acetofenona (307), 1 mmol, em condições com solvente (5 mL) e sem solvente, com temperatura variável, entre 30 e 60 °C, na presença de uma quantidade do catalisador de óxido de grafite (75 a 300 mg). A reação foi monitorada por CCD, hexano:acetato de etila (95:5), e após a sua conclusão, o etanol foi adicionado à mistura de reação e aquecido até à ebulição para dissolver o produto. O catalisador foi recuperado por filtração e o produto resfriado à temperatura ambiente e recristalizado a partir de etanol para obter o 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-ona (310a) (LIU *et al.*, 2015).

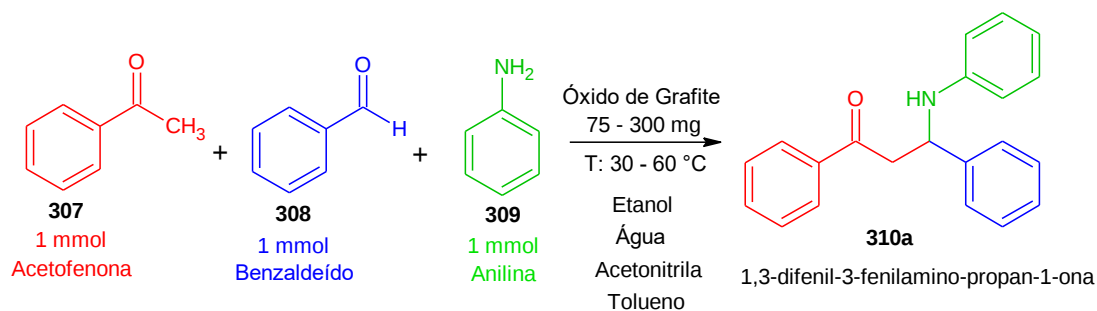


Figura 68 - Reação de Mannich.

Em seguida aos testes catalíticos, avaliou-se as melhores condições ao variar os substratos, como os aldeídos 4-nitrobenzaldeído, 4-metóxi-benzaldeído, anisaldeído, 2-clorobenzaldeído, 4-bromobenzaldeído, 4-etilbenzaldeído e 4-etóxi-benzaldeído e as cetonas, 4-nitroacetofenona e 4-hidroxiacetofenona.

3.4 Testes de Reuso do Catalisador

O teste de reuso do óxido de grafite foi realizado em triplicata sendo conduzida nas melhores condições experimentais dos testes descritos no item 3.3, para cada uma das reações avaliadas: Pechmann, benzimidazol dissustituído, Biginelli-like e Mannich. Após cada reação, o respectivo óxido de grafite foi filtrado do meio reacional, lavado com etanol quente e posteriormente seco em estufa a 110 °C para a reutilização no próximo ciclo.

A avaliação do reuso do óxido de grafite ocorreu por diversos ciclos, sendo interrompida quando constatada a variação nos rendimentos das respectivas reações.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados de Caracterização dos Catalisadores

4.1.1 Difração de raios-X (DRX)

A difratometria de raios-X é uma técnica usada para determinar a estrutura atômica e molecular de pó. Nessa técnica um feixe de raios-X incide sobre a superfície de um material cristalino a um determinado ângulo θ . Conforme esse feixe de raios-X é incidido sobre o cristal parte dele colide com a camada de átomos sendo difratado, parte do feixe não espalhado continua seu percurso seguindo para a segunda camada de átomos, uma parcela desse feixe será novamente difratada e a restante passará para a terceira camada e assim sucessivamente (HOLLER *et al.*, 2009).

Com o feixe de raios-X sendo espalhado pelos centros de espalhamento distribuídos de forma regular no sólido, o goniômetro recebe os raios-X espalhados e relaciona o ângulo e a intensidade do feixe emitido, sendo produzido um gráfico, o difratograma. Através dos difratogramas podemos calcular a distância interplanar basal fazendo uso da Lei de Bragg, como mostrado na Equação 2. Quanto menor o valor de 2θ , maior é a distância entre um plano cristalino e outro, o que corresponde a distância entre as camadas no OGt (HUMPHREYS, 2013).

$$d = \frac{n\lambda}{2\sin\theta}$$

(Equação 2)

onde,

λ = comprimento de onda da radiação incidente;

d = distância interplanar para o conjunto de planos hkl (índices de Miller) da estrutura cristalina e,

θ = ângulo de Bragg.

Portanto, a DRX representa uma importante técnica analítica para a caracterização de materiais cristalinos com estrutura em camadas, como o grafite e o

óxido de grafite, pois fornece informações que possibilitam o entendimento sobre a intercalação de outras espécies entre as camadas ou a esfoliação destas. A respeito do grafite e modificações estruturais que ocorrem após a oxidação do mesmo, a DRX permite calcular a distância interplanar entre os planos basais do grafite e monitorar as mudanças que a intercalação de qualquer espécie na rede cristalina causa no mesmo. Enquanto a distância interplanar do grafite é de 3,35 Å, a conversão em óxido de grafite resulta em um aumento neste espaçamento entre os planos basais devido à funcionalização dos planos grafeno com funções oxigenadas (MENG; PARK, 2012).

Os padrões de difração do grafite e do óxido de grafite estão apresentados na Figura 69.

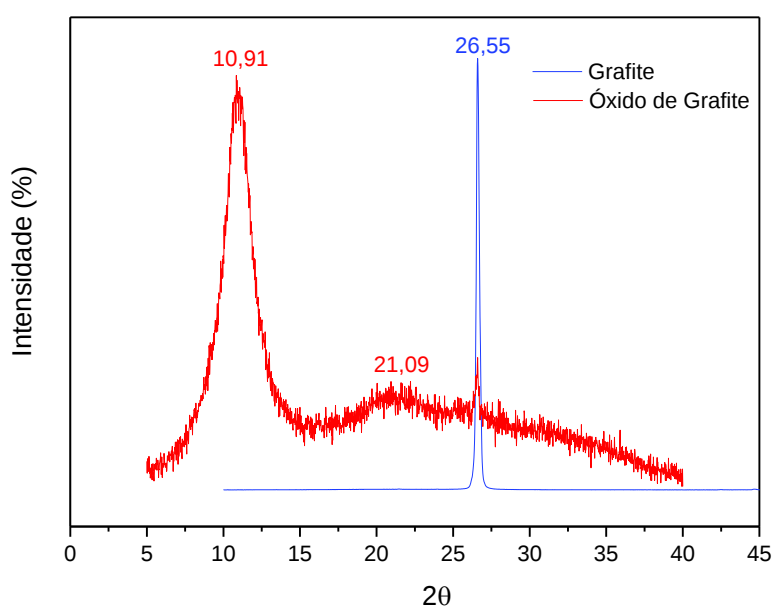


Figura 69 - Difratogramas de raios-X (DRX) do grafite e do óxido de grafite.

O difratograma do grafite apresenta um pico de difração bastante fino e muito intenso, característico de compostos com alto grau de cristalinidade. Esse pico refere-se ao plano de reflexão (002) e está localizado em $2\theta = 26,55^\circ$, possui um distanciamento interplanar basal de 0,34 nm. Está em conformidade com a literatura, como mostrado na Tabela 2 (MA *et al.*, 2018).

Ao realizar o procedimento de síntese do óxido de grafite pelo método de Hummers, processo esse que oxida de forma intensa o grafite, constata-se que o pico de difração (002), deslocou-se para regiões de mais baixo ângulo 2θ , conforme a Figura 71, localizando-se na região $2\theta = 10,91^\circ$, tendo um distanciamento interplanar basal de 0,81 nm, em conformidade com a literatura, Tabela 2. Esse aumento no espaçamento

pode ser explicado pela presença de alguns grupos oxigenados, como as hidroxilas e carboxilas nas intercamadas do grafite, o que proporciona um acréscimo no volume ocupado por cada folha de grafeno, e como consequência aumenta as distâncias interplanares entre cada folha (GUO; DONG, 2011).

Tabela 2. Dados de difração de raios-X do grafite e óxido de grafite, confirmados com a literatura.

Amostra	2 θ °	Distância Interplanar (nm)	Literatura*
Grafite	26,55	0,34	26,66° (0,33)
Óxido de Grafite	10,91	0,81	11,20° (0,79)

* KUILA *et al.*, 2012

Além do mais, a curva de OGt apresentou um pico de baixa intensidade próximo a 26° correspondente a uma parcela do grafite que não oxidou durante o tratamento ácido. Houve o aparecimento do pico em 21,09°, essa mudança é atribuída à oxidação incompleta do material, ou seja, o tempo e/ou as condições de reação não foram suficientes para oxidar 100% das camadas do grafite. Dessa maneira, as bandas presentes entre 20° e 30° sinalizam uma região de baixa cristalinidade, enquanto esses picos adicionais surgem devido à deformação estrutural que ocorre pela decomposição dos grupos oxigenados, o que leva a um aumento na fase amorfa do OGt (JU *et al.*, 2010).

4.1.2 Espectroscopia de Absorção na Região de Infravermelho

A espectroscopia no infravermelho consiste nas vibrações dos átomos presentes numa determinada molécula. É obtido através da passagem de radiação eletromagnética (entre as regiões do visível e micro-ondas) na amostra – que pode estar praticamente em qualquer estado: líquido, pasta, gás, fibra ou superfície – de maneira que é determinada a fração absorvida em cada frequência (energia) da radiação incidente (RODRIGUEZ-OTERO; HERMIDA; CENTENO, 1997).

A frequência ou comprimento de onda da absorção vai depender das massas relativas dos átomos, das forças das ligações e do arranjo estrutural dos átomos no composto. No espectro no infravermelho convencional, somente as vibrações que alteram a rítmica do momento de dipolo da molécula serão observadas. Desse modo, a radiação infravermelha (IR) corresponde aproximadamente à parte do espectro eletromagnético situada entre as regiões do visível e micro-ondas. A porção de maior utilidade na análise e identificação de materiais está situada entre 4000 cm^{-1} e 400 cm^{-1} ($2,5\text{ }\mu\text{m}$ e $25\text{ }\mu\text{m}$), o chamado infravermelho médio (SMITH, 2000).

A grande vantagem da espectroscopia na região do IR reside no fato de que essa técnica analítica é extremamente versátil, capaz de analisar amostras com o mínimo (ou nenhum) preparo de amostra. Após os cromatógrafos, os espectrômetros de IR são os equipamentos de maior procura para aplicação em indústrias, devido à facilidade de implementação, rapidez na aquisição de espectros e custo relativamente baixo no que diz respeito ao suporte e manutenção (COATES, 2006).

Qualquer molécula cuja temperatura seja maior do que o zero absoluto irá apresentar movimentos vibracionais e rotacionais. Quando as frequências desses movimentos são iguais às frequências da radiação incidente, a molécula pode absorver energia. A absorção só ocorre quando os movimentos em questão ocasionarem numa variação do momento de dipolo da molécula, resultando em uma variação na amplitude dos movimentos de estiramentos e deformações moleculares (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2009).

Sendo assim, a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) estuda a vibração das ligações dos átomos de uma molécula de um grupo funcional, que absorvem energia em frequências específicas, quando expostos a região do infravermelho. Portanto, esta técnica é capaz de verificar a presença de grupos oxigenados nas lamelas do óxido de grafite, resultantes do processo de oxidação, o qual

o óxido de grafite possui no seu espectro quatro bandas principais que correspondem aos grupos das hidroxilas, carbonilas, carboxilas e epóxi (HUANG *et al.*, 2020).

Assim, na Figura 70, são apresentados os espectros de infravermelho do grafite e do óxido de grafite sintetizado pelo método Hummers.

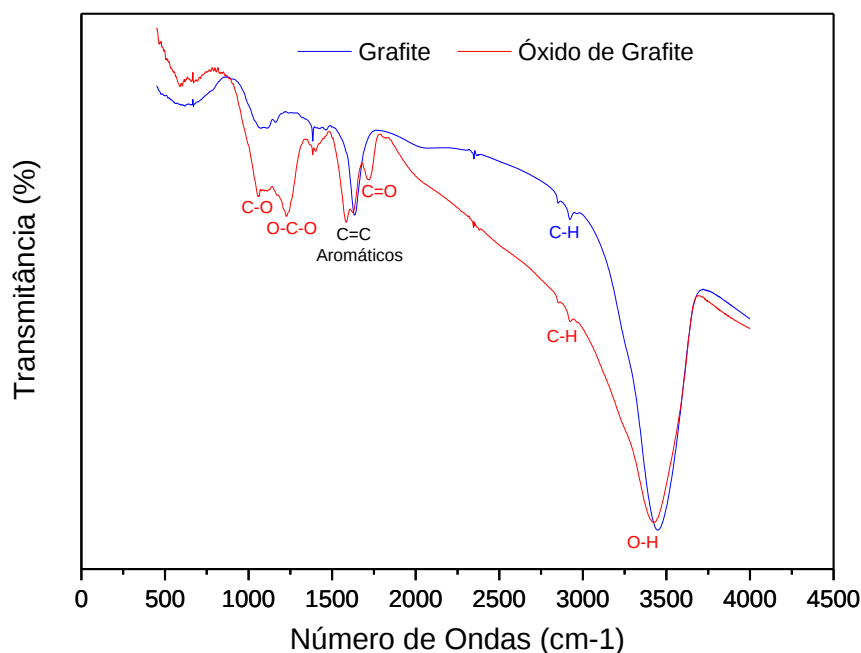


Figura 70 - Espectro de infravermelho (IV) do grafite e do óxido de grafite.

A análise de infravermelho mostrou que o grafite utilizado na síntese não apresenta grupos funcionais oxigenados, apesar da presença de uma banda em 3500 cm^{-1} , referente ao estiramento OH da água absorvida na amostra. Enquanto o óxido de grafite realmente apresenta o estiramento assimétrico OH ($\sim 3400 \text{ cm}^{-1}$), que ocasiona o alargamento da banda, o que indica a introdução de hidroxilas à estrutura, o que resulta na formação de álcoois e/ou ácidos carboxílicos (ALAM; SHARMA; KUMAR, 2017).

Além do mais, o óxido de grafite apresenta uma banda a 1720 cm^{-1} correspondente ao grupo carbonila (C=O) presente na superfície, bem como uma banda de aproximadamente 1580 cm^{-1} que pode ser atribuída aos carbonos aromáticos presentes na estrutura do óxido de grafite. O ombro observado em aproximadamente 1200 cm^{-1} está provavelmente associado às vibrações de estiramento de grupamentos C-O-C de epóxi e/ou éteres, enquanto que a banda em 1060 cm^{-1} está relacionada a

estiramento dos grupos C-O, indicando a presença de grupos carbonila, provavelmente aldeídos, cetonas e/ou ácido carboxílicos (MEHL *et al.*, 2014).

Esses grupos funcionais com seus respectivos modos de vibração são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Dados do espectro de infravermelho do grafite e o óxido de grafite.

Região (cm ⁻¹)	Grupo funcional e tipo de vibração
3400	C-OH, H ₂ O, OH, bandas sobrepostas. Alongamento do OH.
1720	C=O, vibrações de estiramento de carbonila de grupos carboxílicos;
1580	C=C, vibrações de regiões não oxidadas (aromáticos);
1200	C-O-C, vibração de estiramento relacionado ao grupo epóxido;
1060	C-O, vibração de estiramento;

4.1.3 Espectroscopia Raman

O uso do espalhamento da luz para medidas espectroscópicas foi descoberto e descrito no ano de 1928 pelo físico indiano Chandrasekhara Venkata Raman. A técnica de espectroscopia Raman é baseada na detecção de luz espalhada inelasticamente, proveniente da interação de uma radiação monocromática com a matéria, e está relacionada com transições vibracionais e rotacionais de moléculas. Ao incidir radiação monocromática na superfície de uma amostra, essa radiação pode ser espalhada elasticamente, conhecido como espalhamento Rayleigh ou então ser espalhada inelasticamente, conhecido como espalhamento ou deslocamento Raman. Os fótons da radiação incidente interagem com as moléculas da amostra. Se um modelo de partículas é usado, pode-se considerar o feixe de radiação como composto de um mar de fótons de energia $h\nu$ e a radiação espalhada pode ser vista como colisões destes fótons com a molécula (NANDA *et al.*, 2016).

A espectroscopia Raman tradicional compreende a região de 200 a 4000 cm^{-1} do espectro infravermelho que também pode ser chamada de região das médias frequências vibracionais. Nessa região espectral são observadas bandas das vibrações das ligações intramoleculares. Ainda nessa faixa espectral se encontra a região de impressão digital (200 a 1000 cm^{-1}) que assim é chamada, pois nela são observadas bandas relativas aos movimentos vibracionais coletivos do esqueleto da molécula, sendo assim bem específicas de cada substância (FERRARI; BASKI, 2013).

A sensibilidade da espectroscopia Raman depende da natureza da amostra. Moléculas que possuem ligação química com intenso dipolo e elétrons pouco deslocalizados, como no caso da ligação O-H da água, são menos susceptíveis à perturbação da sua polarizabilidade e por isso a água, que possui uma intensa banda no espectro de absorção na região do infravermelho, no Raman sua banda é pouco intensa. Já moléculas com maior volume eletrônico e elétrons bastante deslocalizados, como nos compostos aromáticos, são mais susceptíveis à perturbação da polarizabilidade e, portanto, mais sensível ao espalhamento Raman (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2009).

De tal modo, a espectroscopia Raman se apresenta como uma poderosa técnica analítica para análise qualitativa e quantitativa de grafeno e compostos relacionados ao grafeno, como o óxido de grafite e o grafite. Por essa razão, autores relatam que para carbonos sp^2 como grafeno e nanotubos de carbono a espectroscopia Raman pode

fornecer informações sobre o tamanho dos cristalitos, o agrupamento da fase sp^2 , a presença de hibridação sp^2-sp^3 e a introdução de impurezas químicas, a magnitude da densidade de massa, o intervalo de energia óptica, constantes elásticas, doping, defeitos e outras desordens de cristal, estrutura de borda, tensão, número de camadas de grafeno, diâmetro do nanotubo, quiralidade, curvatura e, finalmente, o comportamento metálico versus semicondutor e a ciência dos éxcitons (estado ligado de um elétron e um buraco de elétrons que são atraídos um para o outro pela força eletrostática de Coulomb) que tornam os nanotubos de carbono únicos (DRESSELHAUS *et al.*, 2010).

Desta forma a espectroscopia Raman é uma técnica não destrutiva que é amplamente utilizada para obter informações estruturais sobre materiais à base de carbono (EDA; CHHOWALLA, 2010), na Figura 71 são apresentados os espectros Raman do grafite (a) e óxido de grafite (b) obtido pelo método Hummers.

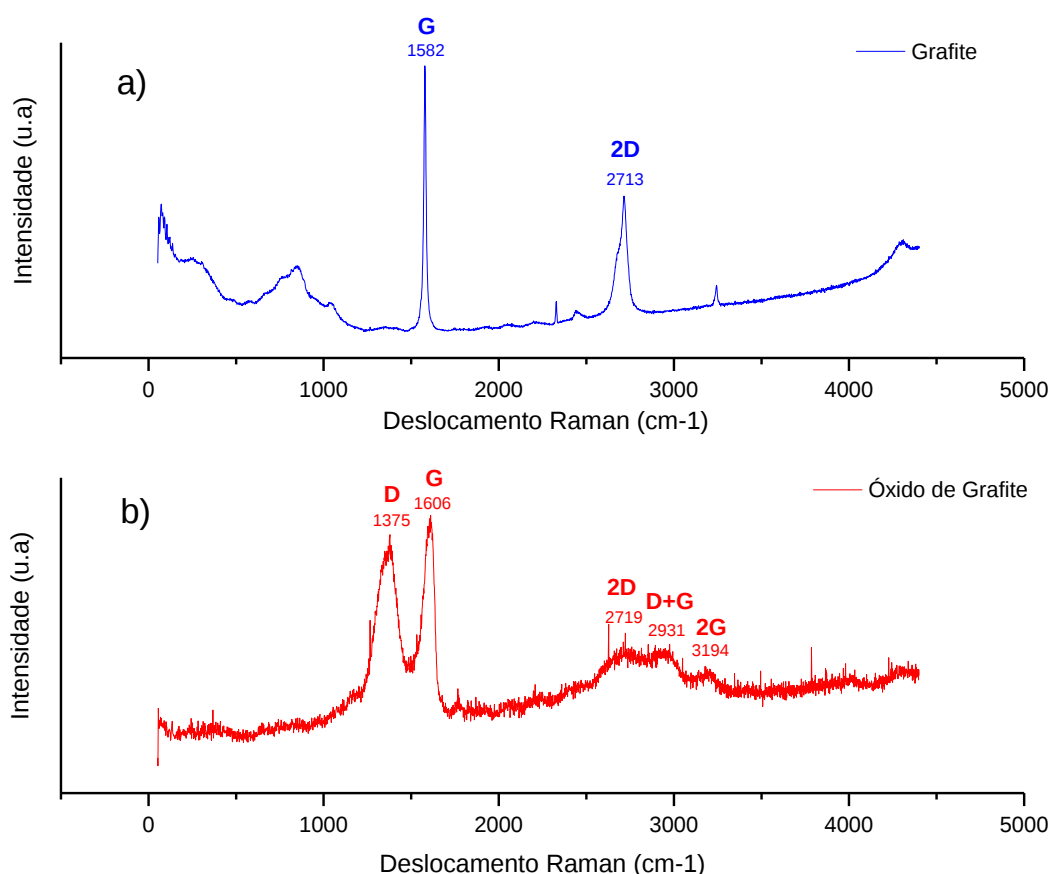


Figura 71 - Espectro Raman (a) grafite e (b) óxido de grafite.

O espectro Raman para o grafite (Figura 71a), como esperado, apresentou uma banda única de intensidade forte em 1582 cm^{-1} (banda G), relacionada aos carbonos aromáticos com hibridização sp^2 . Para o óxido de grafite (Figura 71b) foram identificados picos de maior intensidade, em 1375 cm^{-1} e 1606 cm^{-1} , referentes as bandas D e G, respectivamente. Em acréscimo, verificou-se o deslocamento da banda G para maiores comprimentos quando comparada com o grafite, além da presença de três frequências de menor intensidade em 2719 cm^{-1} , 2931 cm^{-1} e 3194 cm^{-1} , referentes as bandas 2D, D+G e 2G, respectivamente, o qual caracteriza-se a banda D+G como do óxido de grafeno (ÁVILA *et al.*, 2017).

De maneira geral, pode-se dizer que o comportamento observado pela espectroscopia de Raman está dentro do esperado e condiz com o observado na literatura, como mostrado na Tabela 4.

Tabela 4. Dados do espectro Raman do grafite e óxido de grafite, confirmados com a literatura.

Amostra	Banda D (cm^{-1})	Literatura* (cm^{-1})	Banda G (cm^{-1})	Literatura* (cm^{-1})
Grafite	-----	1357	1582	1582
Óxido de Grafite	1375	1350	1606	1597

* (PAULCHAMY; ARTHI; LIGNESH, 2015).

A característica principal em espectros Raman de materiais à base de grafeno são a banda D que é conhecida como banda de desordem, defeito ou ainda banda do diamante podendo representar ligações sp^3 (configuração tetragonal) ou desordens nas ligações de hibridização sp^2 (configurações de borda para o grafeno). A banda G é conhecida como a banda do grafite ou banda tangencial, refere-se às ligações sp^2 entre carbonos na configuração planar. Dessa maneira, pode-se observar que como o grafite apresenta uma maior quantidade de ligações C-C sp^2 , normalmente este possui uma banda D baixa comparada a G, ou ausente, como é o caso do espectro Raman do grafite. Enquanto no óxido de grafite, a incorporação dos grupos oxigenados introduz defeitos em sua estrutura cristalina, alterando algumas ligações para sp^3 , que aumentam com a efetividade do processo de oxidação. Isso pode ser observado por uma banda D mais intensa (EDA; CHHOWALLA, 2010).

Os espectros Raman apresentados na Figura 71 evidenciam uma diferença na intensidade de pico e na largura da meia altura das bandas D e G. Esta diferença está

relacionada com a desorganização na estrutura do material, uma vez que a presença de defeitos altera significativamente as vibrações do espectro Raman, o que aumenta a contribuição do pico D. De acordo com a literatura, o valor de I_D/I_G próximo de zero é um indicativo de um material grafitico cristalino, porém quando esse valor aumenta, o material grafitico perde sua cristalinidade e torna-se estruturalmente mais desorganizado. Baseado nesses valores, $I_D/I_G=0$, confirma-se o elevado grau de cristalinidade do grafite. Entretanto, a razão de intensidades calculado para o óxido de grafite é de 0,930 o que revela a presença de uma maior quantidade de defeitos estruturais devido à quebra da estrutura grafitica e a incorporação de grupos oxigenados pela oxidação do grafite no processo de esfoliação química (MANOCHA; GAJERA; MANOCHA, 2011).

4.1.4 Análise Termogravimétrica e Térmica Diferencial (TGA/DTA)

No começo do século passado, foi apresentado um sistema capaz de medir de maneira contínua a massa de um material enquanto este é submetido a uma variação controlada de temperatura. Esse sistema foi descrito em 1915 por Kotaro Honda e denominado de termobalança, surgindo então as técnicas termoanalíticas (CAVALHEIRO *et al.*, 1995). As técnicas termoanalíticas (TGA-DTA) são amplamente utilizadas para verificar a estequiometria, ligações com água, decomposição térmica, estabilidade térmica, cinética de reações, transição vítrea, rearranjo molecular, cristalização, ponto de fusão, entre outras propriedades (DWECK *et al.*, 2002).

A análise termogravimétrica (TGA) avalia a mudança de massa na amostra em função da temperatura (T) (aquecimento/resfriamento) ou tempo (t), usando uma termobalança. Por aumento da temperatura (ou tempo) observa-se um decréscimo da massa da amostra, que é registrada. O sinal de saída na termogravimetria (TG) pode ser programado para registrar uma curva derivada (DTA). As vantagens da termogravimetria derivada são: melhor distinção da sobreposição de etapas e determinação da temperatura na qual a mudança de taxa de massa é máxima (BRAGA *et al.*, 2014).

A termogravimetria tem aplicação limitada sendo, normalmente, empregada em estudos de dessorção, decomposição e oxidação. Desse modo, avaliou-se a análise térmica do grafite e do óxido de grafite, como mostrado na Figura 72 e Figura 73, as quais foram analisadas sob condições de ar sintético.

Destarte, as curvas TGA/DTA obtidas para o grafite são apresentadas na Figura 72, onde nota-se a elevada estabilidade térmica deste material, proveniente de sua alta estabilidade estrutural, quando comparado aos demais materiais. Uma única perda de massa é observada em 700 °C para atmosfera oxidante, temperatura na qual ocorre a decomposição térmica do esqueleto de carbono, além do mais a decomposição completa do grafite puro aconteceu após 1000 °C (Figura 72) (ACIK *et al.*, 2010).

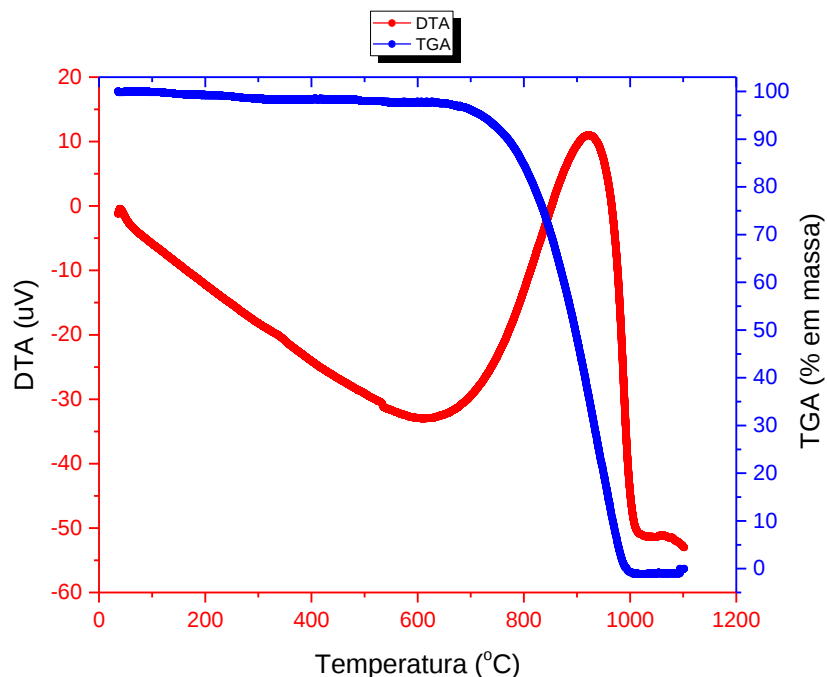


Figura 72 - TGA/DTA do grafite em ar sintético.

Analisando a curva do óxido de grafite obtido pelo método de Hummers, Figura 73, é possível notar uma pequena perda de massa até a temperatura de 100 °C, correspondente à água absorvida pelo material. Uma nova queda mais acentuada é observada em torno de 200-500 °C, referente à eliminação dos grupos oxigenados, hidroxil, carboxil e epoxil que foram inseridos em sua estrutura após a reação de oxidação do grafite. Finalmente, no último estágio, ocorre a combustão do esqueleto de carbono a 550 °C, e apresenta uma gradativa perda de massa até a temperatura de 1000 °C, atribuída ao processo de degradação da estrutura gráfrica (SONG; WANG; CHANG, 2014).

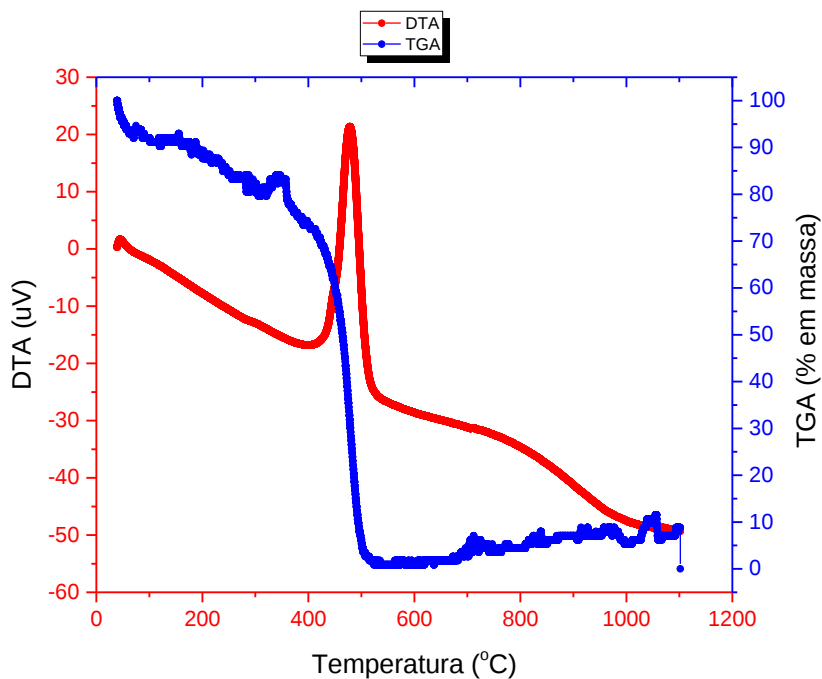


Figura 73 - TGA/DTA do óxido de grafite em ar sintético.

A combustão do grafite inicia-se em 700 °C enquanto o óxido de grafite é decomposto totalmente em aproximadamente a 550 °C. A temperatura de combustão inferior do óxido de grafite comprova a menor estabilidade desse material em comparação com o grafite (JIANGA *et al.*, 2000).

4.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) - Espectrometria de Energia Dispersiva (EDS)

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é uma das técnicas mais versáteis disponíveis para a observação e análise de nanocargas e/ou nanocompósitos e fornece de maneira rápida informações sobre a morfologia e a identificação qualitativa de elementos químicos da amostra analisada. Uma ferramenta importante da microscopia para a determinação da composição é a espectrometria de energia dispersiva de raios X (EDS). A interpretação dos espectros é possível pois existe uma base de dados que contém as energias e intensidades para cada elemento químico (EDA; CHHOWALLA, 2010).

Observa-se na Figura 74 as micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) do grafite.

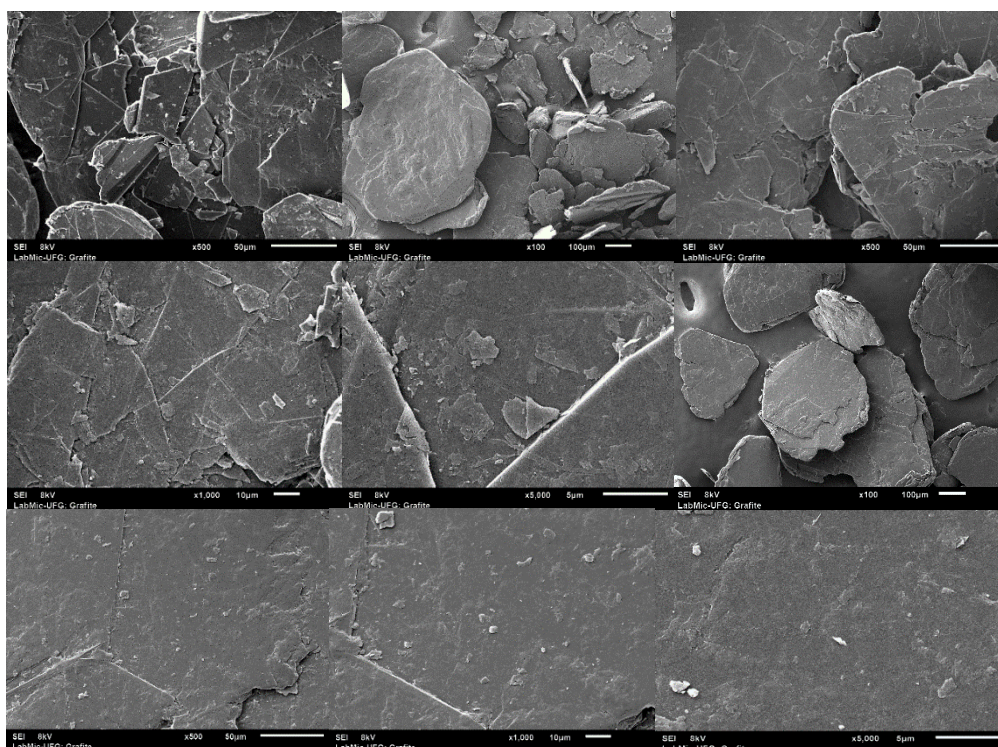


Figura 74 - Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) do grafite.

Deste modo, nota-se que a estrutura do grafite é bastante regular e plana e ainda apresenta folhas empilhadas e estabilizadas por forças de Van der Waals, antes do processo de oxidação (CHEN; FENG, H; JINGHONG, 2012).

Assim, na Figura 75, são mostradas as micrografias obtidas por microscopia de varredura (MEV) do óxido de grafite obtida após a oxidação do grafite pelo método de Hummers.

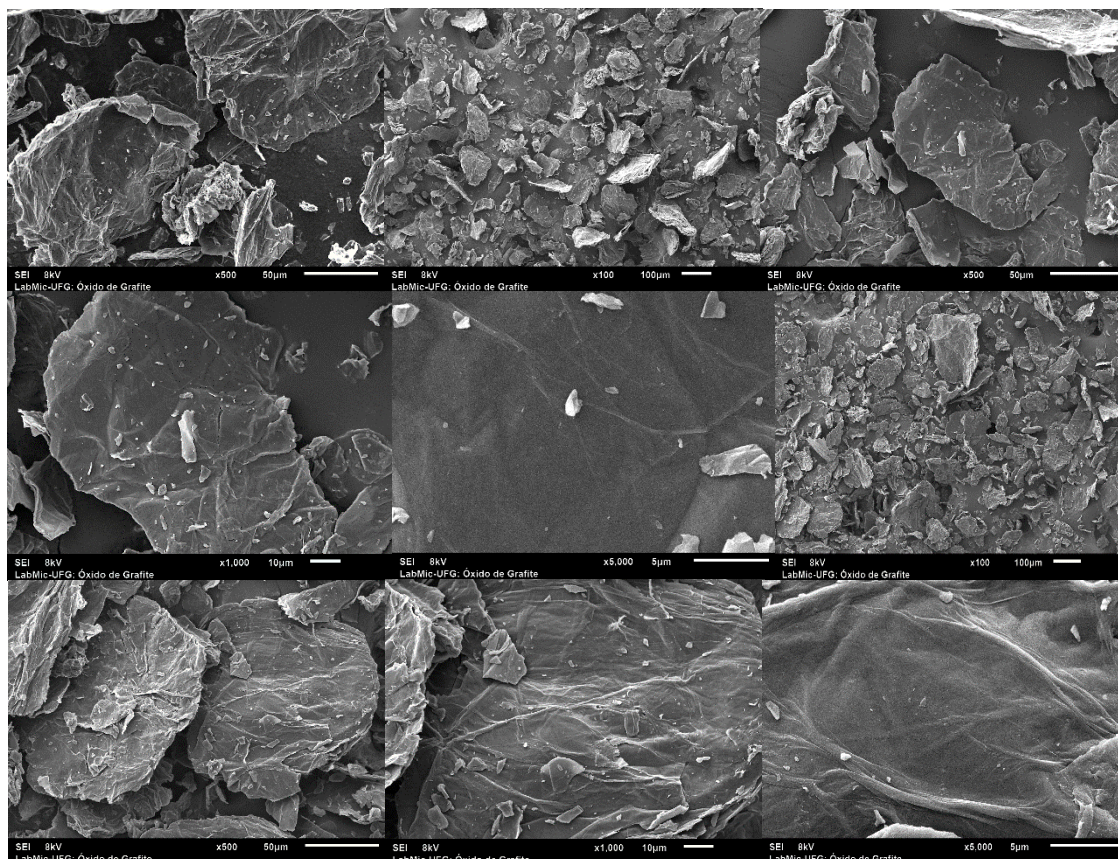


Figura 75 - Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) do óxido de grafite.

É possível verificar que as folhas de óxido de grafite, ao sofrer o tratamento ácido, no método de Hummers, apresentam morfologia mais rugosa, devido aos dobramentos, e com partículas de menores dimensões. Contudo, esses dobramentos aparecem devido à quebra da planaridade do grafite, por formação de grupos oxigenados na estrutura grafítica, o que altera a hibridização dos carbonos de sp^2 (planar) para sp^3 (tetraédrica), como esperado pela literatura (EDA; CHHOWALLA, 2010).

Não obstante, ao avaliar a Figura 75, observa-se que o processo de oxidação do grafite também proporciona uma redução na espessura, o que sugere que no processo ocorreu uma desagregação de alguns planos durante a intercalação. De fato, o aumento da distância interplanar pode gerar um estresse mecânico entre as camadas contribuindo assim para explicar a redução na espessura das camadas quando convertidos em óxido (CHEN; FENG, H; JINGHONG, 2012).

Além do mais, na Figura 76 são mostrados a espectrometria de energia dispersiva de raios X (EDS) do grafite (a) e do óxido de grafite (b).

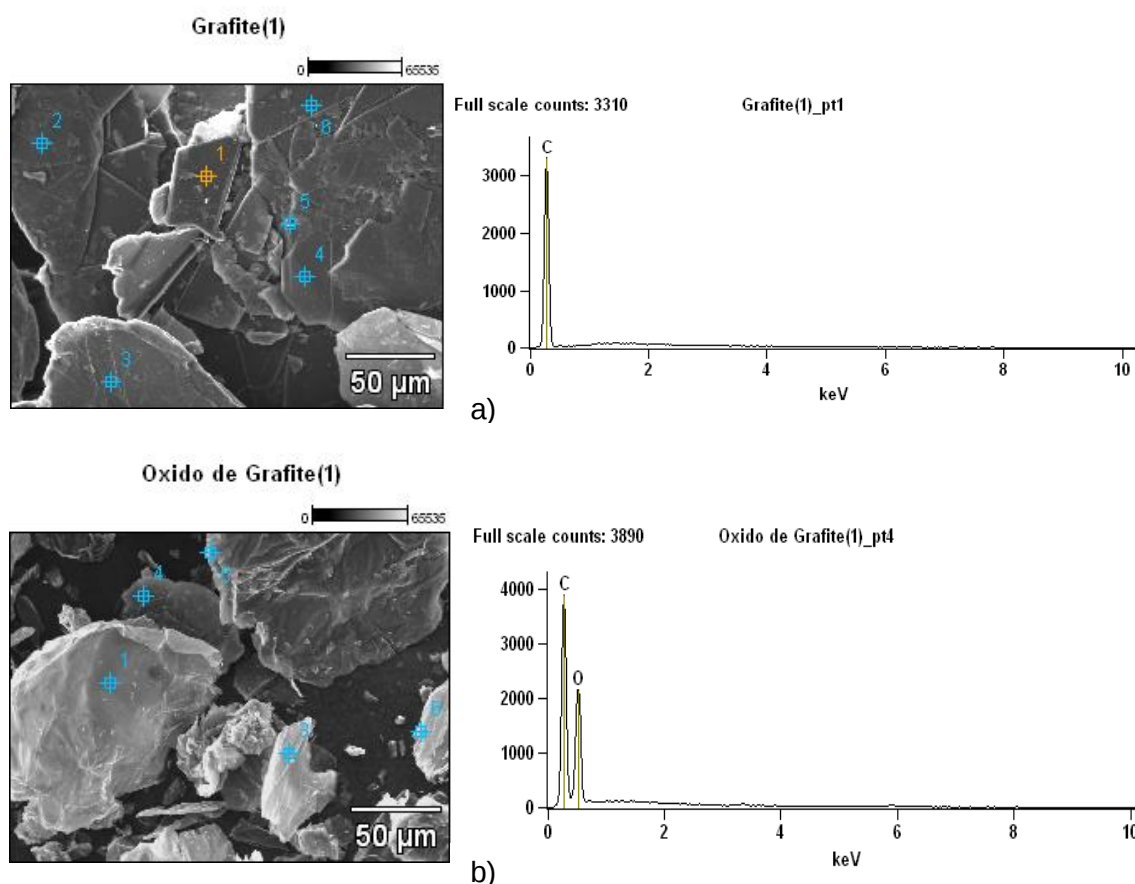


Figura 76 - EDS do (a) grafite e (b) óxido de grafite.

Os gráficos obtidos por EDS para o grafite demonstraram que o teor de carbono é de 100%, enquanto para o óxido de grafite a razão aproximada de C/O (60,0 / 40,00) foi 1,5, confirmando a oxidação do grafite. Todavia, esses dados confirmam a eficácia do processo oxidativo do grafite, e confirma que dentre os vários métodos oxidativos utilizados, o método de Hummers apresenta as melhores condições (CESAR *et al.*, 2014).

Os estudos de superfície sobre as propriedades morfológicas do grafite e do óxido de grafite foram examinados pelas imagens de microscopia eletrônica de transmissão (MET) conforme mostrado na Figura 77.

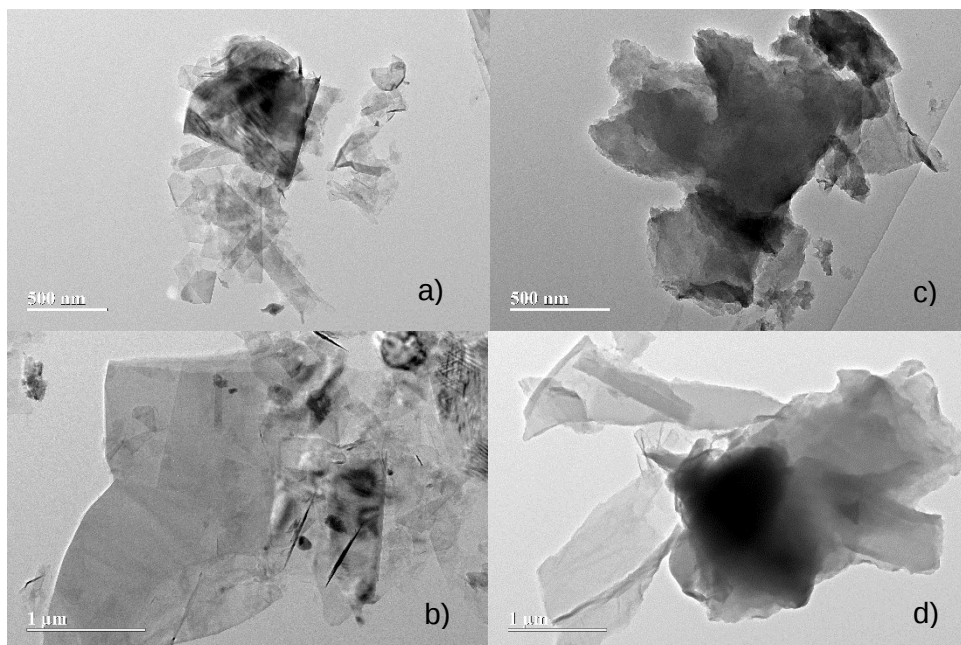


Figura 77 - Imagens de microscopia eletrônica de transmissão do grafite (a) 500 nm e (b) 1μm e do óxido de grafite (c) 500 nm e (d) 1μm.

Observa-se nas imagens acima que o óxido de grafite surgiu como um material semitransparente, que não é estável sob o feixe de alta energia; enquanto o grafite, que apresenta uma natureza mais estável mostrou-se como uma imagem transparente. Desse modo, as áreas escuras indicam a nanoestrutura de empilhamento espesso de vários óxidos de grafite com alguma quantidade de grupos funcionais de oxigênio. As áreas de maior transparência indicam filmes mais finos de poucas camadas de óxido de grafite (CHEN; FENG; JINGHONG, 2012).

Além disso, foi possível obter os padrões de difração de elétrons em área selecionada (SAED), mostrados na Figura 78, tanto para o (a) grafite quanto para o óxido de grafite (b).

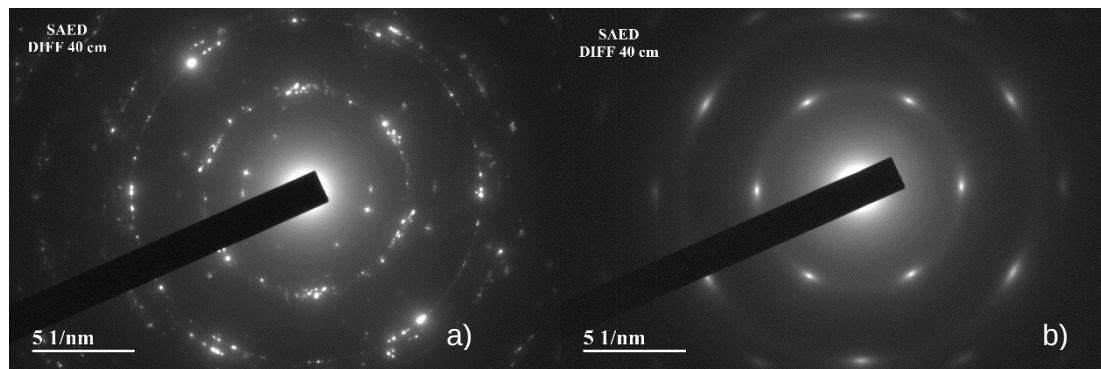


Figura 78 - Imagens de SAED do (a) grafite e (b) óxido de grafite.

Portanto, como as imagens de MET revelaram o óxido de grafite com várias camadas de espessura, o padrão SAED, permitiu confirmar a estrutura hexagonal que é característica do óxido de grafite (CESAR *et al.*, 2014).

4.1.6 Método de Boehm

O método de titulação de Boehm baseia-se no processo de neutralização ácido-base para caracterização dos oxigênios quimiossorvidos na superfície, como grupos carboxílicos, fenólicos e lactonas. Desta forma, os grupos ácidos presentes na superfície do grafite e do óxido de grafite são neutralizados utilizando a base, NaOH, que neutraliza os grupos carboxílicos, lactônicos e fenólicos (BOEHM, 2002).

A partir dessa metodologia o procedimento foi realizado em triplicata para o grafite e o óxido de grafite. Desse modo, os dados foram calculados para obter a concentração ácida das amostras analisadas, como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5. Sítios ácidos de grafite e do óxido de grafite.

Catalisador	Sítios ácidos (mmol/g)
Grafite	-----
Óxido de Grafite	2,82 ± 0,25

Os dados de acidez indicam que o óxido de grafite apresenta uma contribuição dos grupos que contém oxigênio, o que não ocorre com o grafite, pois não são detectados grupos funcionais em sua superfície, assim como esperado e comprovado pelos dados obtidos na Tabela 5 (CHEN; FENG, H; JINGHONG, 2012). Ademais, os dados de acidez obtida para o óxido de grafite pelo método de Hummers foram $2,82 \pm 0,25$ mmol/g, e apresenta uma quantidade considerável de sítios ácidos, principalmente quando comparado com a acidez total de OGt de 0,51 mmol/g, também obtido pelo método de Boehm, descrito na literatura (ACIK *et al.*, 2010).

Além do mais, outros autores citam que a acidez superficial do oxido de grafite depende do método de preparação, como por exemplo a oxidação do grafite com $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CrO}_3$ mostrou uma maior presença de grupos funcionais que possuem oxigênio, os quais apresentaram concentração de sítios ácidos de 6,10 mmol/g, através do método de Boehm, em uma quantidade significativamente maior do que a acidez obtido com OGt pelo método de Hummers, que utiliza apenas H_2SO_4 no seu processo oxidativo (CESAR *et al.*, 2014).

4.2 Testes catalíticos das reações orgânicas

4.2.1 Reação de Pechmann

As condições reacionais foram realizadas para um conjunto de reações, ademais o resorcinol (297) e o etilacetoacetato (298) foram utilizados como substrato do modelo, como mostrado na Figura 79.

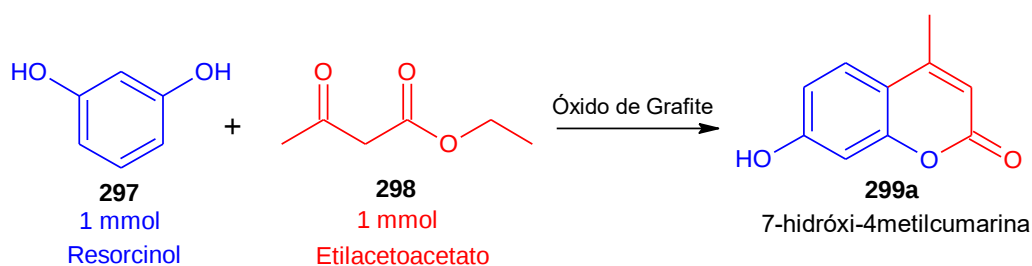


Figura 79 - Síntese das cumarinas pela reação de Pechmann.

Na Tabela 6 são sumarizados os resultados da avaliação de relevância da quantidade de óxido de grafite no rendimento da reação, que foram realizadas em triplicata para padronizar o método.

Tabela 6. Rendimento da reação de Pechmann em função da quantidade de catalisador.

Quantidade de Catalisador (mg)	Rendimento (%*)
Sem catalisador	-
Grafite**	24,6 ± 1,8
30	30,7 ± 1,2
50	36,1 ± 1,8
75	52,7 ± 2,1
100	71,7 ± 1,3
150	64,5 ± 1,9

*Condições: 1 mmol de cada reagente, sem solvente, 45 minutos, 80 °C (ALEXANDER; BHAT; SAMANT, 2005).

** Condições: 100 mg de grafite, 1 mmol de cada reagente, sem solvente, 45 minutos, 80 °C.

Com isso foi possível verificar que o maior rendimento corresponde ao uso de 100 mg de óxido de grafite, quando comparado na ausência de catalisador e também na presença de grafite como catalisador no meio reacional. Os resultados deixam claro

a importância do uso do catalisador, visto que a reação na ausência deste não ocorre e na presença de grafite, o rendimento foi bastante insatisfatório, apesar que o grafite já mostrou ter uma atividade notavelmente alta para a conversão de alquil, aril e aldeídos heterocíclicos em nitrilos com altos rendimentos (SHARGHI; SARVARI, 2003). Dessa forma, ressalta-se a importância de um catalisador que apresente também características ácidas, assim como o óxido de grafite.

Além do mais, como observado na Tabela 7, a quantidade de óxido de grafite quando comparada com outros catalisadores (Zeolite-E4a, Amberlyst-15), possui um resultado considerado promissor, sendo necessários apenas 100 mg de OGt na reação entre 1 mmol de resorcinol:1 mmol de etilacetoaceto.

Tabela 7. Comparativo da quantidade de catalisador utilizado na reação entre resorcinol:etilacetoacetato (1 mmol:1 mmol).

Catalisador	Quantidade (mg)	Rendimento (%)
Óxido de grafite	100	72
Zeolite-E4a ¹	250	97
Amberlyst-15 ²	200	95
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ ²	57	95

¹ (HEGEDU; HELL, 2006); ² (HUSSIEN et al., 2016) ³ (KERI; HOSAMANI; REDDY, 2009).

Em seguida, foram testados solventes de diferentes polaridades no meio reacional com o objetivo de avaliar sua importância no desempenho do processo catalítico. Os resultados do efeito do solvente no meio reacional são sumarizados, na Tabela 8.

Tabela 8. Rendimento da reação de Pechmann em função do solvente.

Solvente	Rendimento (%*)
Sem solvente	75,4
Etanol (78,37 °C)	67,5
Água (100 °C)	63,4
Acetonitrila (80 °C)	58,9
Tolueno (110 °C)	66,4

*Condições: 1 mmol de cada reagente, 45 minutos, 100 mg, 80 °C, refluxo (solvente).

Os resultados mostraram que a reação apresenta melhor rendimento na ausência de solvente. Ao considerar a importância da química verde, as condições de

reação sem solvente são mais vantajosas para o método utilizado uma vez que evita o uso de solventes tóxicos e perigosos para o meio ambiente.

Após a avaliação dos solventes no meio reacional, o efeito da temperatura no meio reacional foi avaliado e encontra-se reportado na Tabela 9.

Tabela 9. Rendimento da reação de Pechmann em função da temperatura.

Temperatura (°C)	Rendimento (%*)
30	40,7
80	62,1
100	77,5
110	82,0
120	72,5

*Condições: 1 mmol de cada reagente, sem solvente, 45 minutos, 100 mg.

Conforme indicado na Tabela 9, em geral o aumento da temperatura ocasionou um aumento do rendimento da reação, porém, ao aumentar a temperatura para além de 110 °C, observou-se uma diminuição no rendimento de 82%. Contudo ao elevar ainda mais a temperatura até 120 °C, houve uma ligeira diminuição no rendimento do produto, que pode ocorrer devido à formação de produtos laterais de alto peso molecular em temperaturas mais elevadas (ALTASS; KHDER, 2018). Portanto, ao considerar os valores de temperatura avaliados, o melhor rendimento foi alcançado à temperatura de 110 °C.

Posteriormente foi então estimado a concentração dos reagentes para a formação do produto conforme resultados apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Rendimento da reação de Pechmann em função da quantidade dos reagentes.

Resorcinol (mmol)	Etilacetoacetato (mmol)	Rendimento (%*)
1	1	82,3
1	1,2	48,0
1	1,5	61,2
1,2	1	71,5
1,5	1	61,3

*Condições: sem solvente, 45 minutos, 100 mg, 110 °C.

Nesta etapa foi fixada a quantidade de um dos reagentes e variada a do outro. O melhor rendimento ocorreu na proporção 1:1 mmol, o que proporciona a conclusão que o excesso de qualquer dos reagentes não é favorável ao processo, sendo, portanto, desnecessário.

Em seguida o tempo de reação foi avaliado e os resultados sumarizados conforme Tabela 11.

Tabela 11. Rendimento da reação de Pechmann em função do tempo.

Tempo Reacional (min)	Rendimento (%*)
30	74,4
45	81,6
60	85,6
90	80,7
120	75,6

*Condições: 1 mmol de cada reagente, sem solvente, 100 mg, 110 °C.

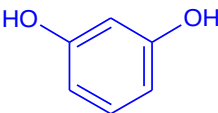
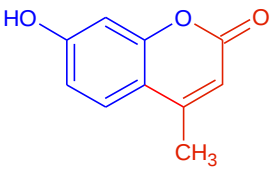
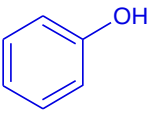
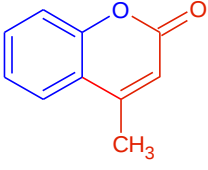
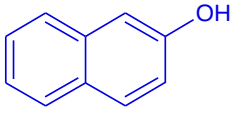
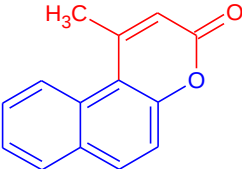
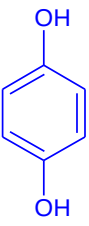
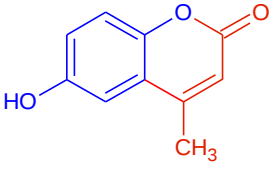
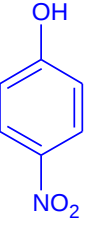
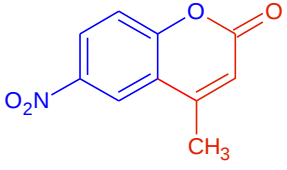
Os resultados indicam que 60 minutos seria o tempo ideal para a formação da 7-hidróxi-4-metilcumarina, visto que o rendimento diminui com tempo de reação adicional. Isso ocorre, possivelmente, pois no início da reação a taxa de adsorção dos reagentes e de dessorção dos produtos é muito alta e posteriormente diminui com o aumento da concentração do produto. Desse modo, a taxa tornou-se lenta ou atingiu um valor constante de rendimento máximo. Com o aumento do tempo reacional (após 60 minutos), o rendimento diminui devido a adsorção irreversível do produto ou qualquer outro componente na reação (ALTASS; KHDER, 2018).

A eficiência do óxido de grafite foi demonstrada ao sintetizar uma variedade de cumarinas com o uso de uma série de fenóis e acetoacetato de etila, como mostrado na Tabela 12. A reação foi eficiente na presença dos fenóis: resorcinol e hidroquinona, que apresentam grupos doadores de elétrons. Ao comparar o rendimento do resorcinol e a hidroquinona, que apresentam 2 grupos hidróxi, observou-se que a hidroquinona, com os grupos na posição “para” apresentou melhor rendimento. Além do mais, ao avaliar o comportamento de OGt na presença de um fenol com um grupo retirador de elétrons, 4-nitrofenol, notou-se que o produto não foi formado, da mesma maneira com o fenol e o β -naftol.

Não obstante, o trabalho avaliou o comportamento do óxido de grafite, variou-se o β -cetoéster, e utilizou-se o metilacetoacetato, que apresentou melhor rendimento com

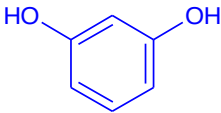
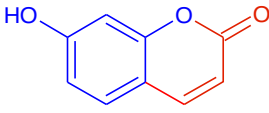
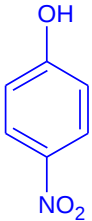
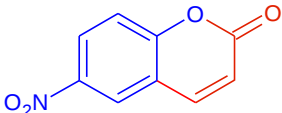
resorcinol, quando comparado o etilacetoacetato e ao reagir o 4-nitrofenol com metilacetoacetato, também não houve a formação de nenhum produto. Felizmente, o protocolo é eficiente para a reação de Pechmann na presença de fenóis com grupos doadores de elétrons. Todos os produtos foram caracterizados por IV e RMN de ^1H e ^{13}C , e foram identificados pela comparação do espectro com os dados relatados na literatura.

Tabela 12. Relação dos derivados das cumarinas em função da variação dos fenóis e dos acetoacetatos.

Código	Fenol	Produto	Rendimento (%)
299a*			85,6
299b*			Não formou
299c*			Não formou
299d*			88,8
299e*			Não formou

*Condições: 1:1 mmol (fenol: etilacetoacetato), sem solvente, 110°C, 100 mg, 60 minutos.

Tabela 12. Relação dos derivados das cumarinas em função da variação dos fenóis e dos acetoacetatos.

Código	Fenol	Produto	Rendimento (%)
299f**			90,3
299g**			Não formou

** Condições: 1:1 mmol (fenol:metilacetoacetato), sem solvente, 110°C, 100 mg, 60 minutos.

Quando comparado os dados da literatura para a reação de Pechmann com o uso de outros catalisadores, Tabela 13, este resultado permite concluir que o desempenho do óxido de grafite foi satisfatório e equivalente ao obtido com catalisadores cujo processo de síntese e custo são mais onerosos.

Tabela 13. Comparativo da reação de Pechmann com diferentes catalisadores.

Catalisador	Rendimento (%)	Temperatura (°C)	Solvente	Tempo (min)
Óxido de Grafite	86	110	Sem solvente	60
H ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂ ·24H ₂ O ¹	87	130	Sem solvente	47
Zeolite-E4a ²	97	110	Tolueno	180
Nanopartículas CuFe ₂ O ₄ ³	98	25	Água	15
SnCl ₂ ·2H ₂ O ⁴	55	90	Sem solvente	150

¹ (ROMANELLI *et al.*, 2004); ² (HEGEDU; HELL, 2006); ³ (BAGHBANIAN; FARHANG, 2014);

⁴ (UPADHYAY *et al.*, 2008)

Sendo assim, como observado na Tabela 13, os catalisadores foram utilizados na reação entre o resorcinol e etilacetoacetato, 1mmol:1mmol, obtendo a 7-hidroxi-4-metilcumarina. Portanto, a quantidade necessária de cada catalisador, óxido de grafite (100 mg), H₆P₂W₁₈O₆₂·24H₂O (45 mg), Zeolite-E4a (250 mg), nanopartículas CuFe₂O₄ (12 mg), SnCl₂·2H₂O (11 mg), mostra que nem sempre a menor quantidade de catalisador proporciona a melhor condição reacional, como é o caso do SnCl₂·2H₂O, que

apresentou rendimento abaixo de 60% e com o tempo reacional acima de 150 minutos. Ainda se destaca a Zeolite-E4a que obteve rendimento de 97%, porém foram necessários 250 mg de catalisador e a utilização de tolueno no meio reacional. Desse modo, avaliou-se as condições relatadas na Tabela 13, o OGt apresenta condições promissoras para as reações de Pechmann.

Os dados da 7-hidroxi-4-metilcumarina foram confirmados pelo espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm), Figura 80, em que se observou sinais característicos do núcleo cumarínico, caracterizado pelo simpleto em δ_{H} 6,15 (1H, H-3), do hidrogênio olefínico do anel pirona, além da presença de outro simpleto em δ_{H} 2,40 (3H, CH_3) referente a metila desse mesmo anel.

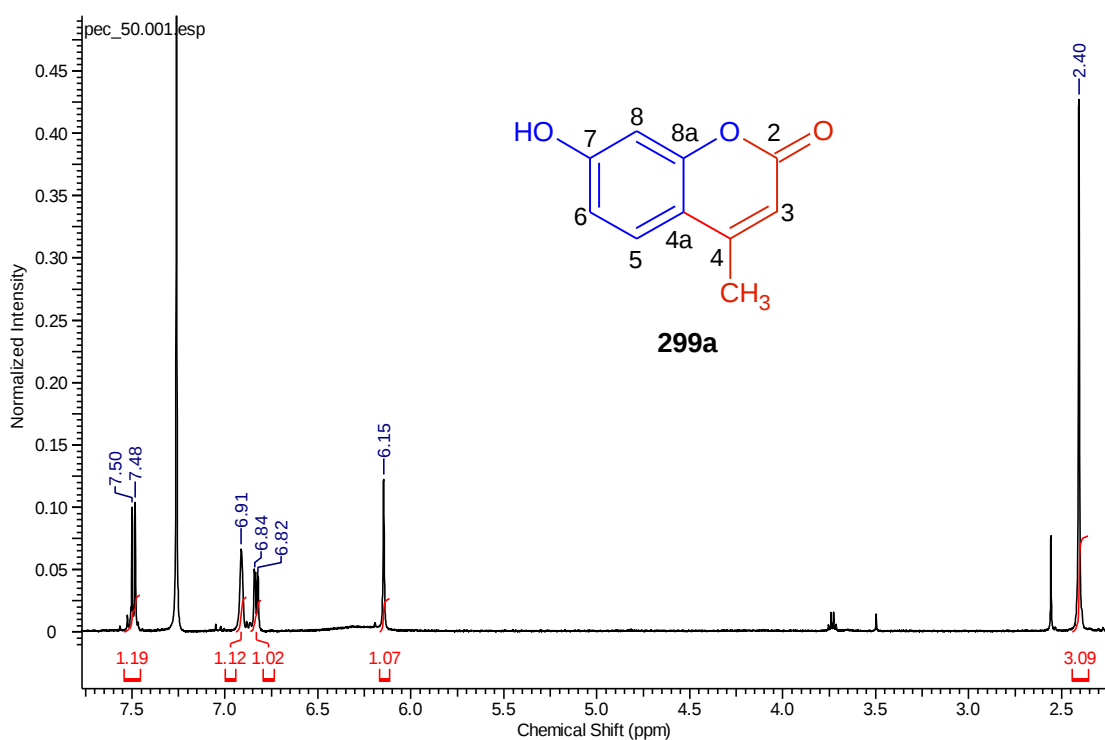


Figura 80 - Espectro de RMN da 7-hidróxi-4-metilcumarina.

Além do mais foram observados sinais característicos de hidrogênio aromático em: δ_{H} 7,49 (d, $J=8,54$ Hz, 1H, H-5); δ_{H} 6,91 (m, 1H, H-8); δ_{H} 6,83 (dd, $J=8,54$ e 2,14 Hz, 1H, H-6), que caracterizam um anel aromático trissubstituído, da mesma forma como é relatado na literatura (BAGHBANIAN; FARHANG, 2014).

4.2.2 Reação dos benzimidazóis dissustituídos

A reação entre o-fenilenodiamina (300) e benzaldeído (301), Figura 81, foi selecionada como modelo de reação para determinar a condição ideal de utilização do óxido de grafite como catalisador.

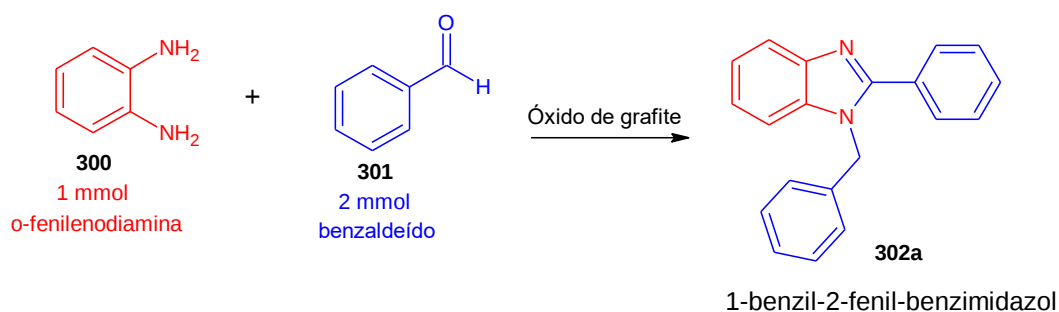


Figura 81 - Reação dos benzimidazóis dissustituídos.

A reação foi testada e conjuntamente foi avaliada a quantidade ideal de catalisador para a síntese do produto final; além disso, realizou-se em triplicata cada etapa para padronizar o método, como mostrado nos dados de desvio padrão obtidos na Tabela 14.

Tabela 14. Rendimento da reação dos benzimidazóis dissustituídos em função da quantidade de catalisador.

Quantidade de Catalisador (mg)	Rendimento (%*)
Sem catalisador	48,5 ± 1,6
Grafite**	63,4 ± 0,9
10	68,5 ± 1,9
15	72,3 ± 2,3
30	81,5 ± 1,7
50	72,5 ± 0,9
100	68,7 ± 2,5

*Condições: 2:1 mmol (benzaldeído:o-fenilenodiamina), sem solvente, 45 minutos, 80 °C (GIRISH *et al.*, 2015).

**Condições: 30 mg de grafite, 2:1 mmol (benzaldeído:o-fenilenodiamina), sem solvente, 45 minutos, 80 °C.

Deste modo, observou-se que 30 mg de óxido de grafite apresentou o melhor rendimento diante das condições reacionais e com o aumento da quantidade de catalisador diminuiu o rendimento da reação.

Portanto, a quantidade de óxido de grafite para a obtenção do 1-benzil-2-fenil-benzimidazol foi satisfatória quando comparada com outros catalisadores (nano Fe_3O_4 , SiTCA e $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$), apresentou um bom rendimento, acima de 80%, na ausência de solvente e com apenas 30 mg de catalisador, como mostrado na Tabela 15.

Tabela 15. Comparativo da quantidade de catalisador utilizado na reação entre o-fenilenodiamina e benzaldeído (1mmol:2mmol).

Catalisador	Quantidade (mg)	Rendimento (%)
Óxido de grafite	30	81
Nano Fe_3O_4 ¹	100	96
SiTCA ²	100	72
$\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ ³	240	72

¹ (REDDY, 2016); ² (KUMAR *et al.*, 2014); ³ (JACOB *et al.*, 2009).

Enquanto, por exemplo, a reação que fez uso de nanopartículas de Fe_3O_4 , utilizou 100 mg de catalisador, para 1 mmol de o-fenilenodiamina:2mmol de benzaldeído, ao longo de 8 horas de reação para obter um rendimento acima de 90 %. Desse modo, quando se compara condições semelhantes, percebe-se que é necessário apenas uma pequena quantidade de óxido de grafite para obter resultados promissores do ponto de vista ecológico, utilizando a mesma estequiometria reacional.

Em seguida, na Tabela 16, avaliou-se o efeito do solvente, em diferentes polaridades, sobre o desempenho da reação, utilizou-se 30 mg de óxido de grafite.

Tabela 16. Rendimento da reação dos benzimidazóis dissustituídos em função do solvente.

Solvente	Rendimento (%*)
Sem solvente	82,3
Etanol (78,37 °C)	86,7
Água (100 °C)	70,3
Acetonitrila (80 °C)	83,9
Tolueno (110 °C)	66,3

*Condições: 2:1 mmol (benzaldeído: o-fenilenodiamina), refluxo (variando o solvente), 45 minutos, 80 °C, 30 mg.

A reação apresentou melhor rendimento na presença dos solventes polares, etanol e acetonitrila, exceto a água, que apresentou baixos rendimentos devido às dificuldades de solubilidade com compostos orgânicos. Enquanto para o tolueno obteve um rendimento insatisfatório, o que indica a influência do solvente no meio reacional. Apesar do etanol apresentar melhor rendimento como solvente, além da facilidade em retirar o produto do balão com etanol, optou-se por manter a reação na ausência de solvente, visto que os rendimentos foram estatisticamente próximos e manteve-se as melhores condições ambientais.

Após avaliar o efeito do solvente, testou-se a reação em diferentes temperaturas, como mostrado na Tabela 17.

Tabela 17. Rendimento da reação dos benzimidazóis dissustituídos em função da temperatura.

Temperatura (°C)	Rendimento (%*)
30	66,3
60	74,5
80	81,5
100	78,6

*Condições: 2:1 mmol (benzaldeído: o-fenilenodiamina), sem solvente, 45 minutos, 30 mg.

A temperatura foi avaliada no intervalo de 30 °C à 100 °C e foi possível observar que o aumento da temperatura para 80 °C levou ao maior rendimento (82%) do produto de interesse. Enquanto à 100 °C ocorreu uma ligeira diminuição do rendimento, possivelmente associado a decomposição dos reagentes, que também pode estar diretamente relacionado com uma possível decomposição e/ou degradação do produto final, dessa maneira a temperatura estaria afetando diretamente na formação do produto de interesse.

Na Tabela 18, são apresentados resultados de avaliação de desempenho catalítico do óxido de grafite em que se variou a concentração dos reagentes.

Tabela 18. Rendimento da reação dos benzimidazóis dissustituídos em função da quantidade de reagentes.

Benzaldeído (mmol)	o-fenilenodiamina (mmol)	Rendimento (%*)
2	1	85,8
2	1,2	53,8
2	1,5	32,1
2,4	1,0	73,6
3,0	1,0	71,1

*Condições: sem solvente, 45 minutos, sem solvente, 80 °C, 30 mg.

Os rendimentos foram satisfatórios quando empregada a razão estequiométrica 2 mmol de benzaldeído:1 mmol de o-fenilenodiamina que produziu, como único produto, o benzoimidazol 1,2-dissustituído. Visto que o excesso de substrato de aldeído poderia levar ao produto indesejado através da formação de um intermediário diimina (SENAPAK *et al.*, 2019). Portanto, foi escolhida a melhor condição reacional, aquela em que foi obtido o maior rendimento do produto, ou seja 2:1.

Adicionalmente, foram realizados testes para avaliar o tempo de reação conforme apresentado na Tabela 19.

Tabela 19. Rendimento da reação dos benzimidazóis dissustituídos em função do tempo.

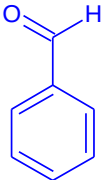
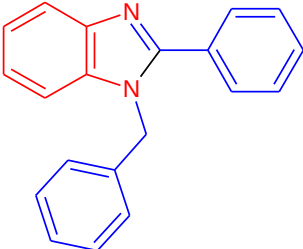
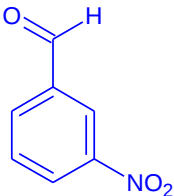
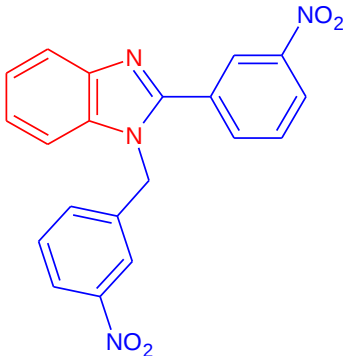
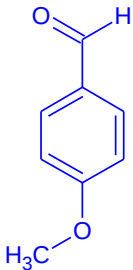
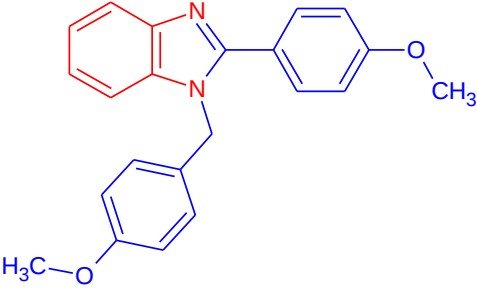
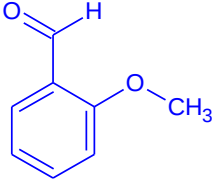
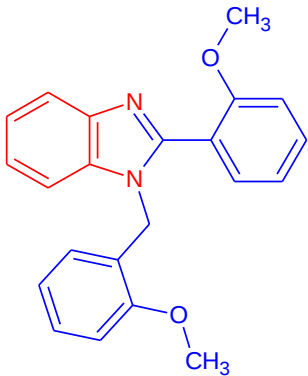
Tempo Reacional (min)	Rendimento (%*)
15	70,3
30	82,6
45	84,5
60	90,8
90	85,7

*Condições: 2:1 mmol (benzaldeído: o-fenilenodiamina), sem solvente, 80 °C, 30 mg.

Conclui-se que o tempo de 60 minutos apresentou o maior rendimento, pode-se verificar que não foi necessário um longo tempo reacional para o aumento do rendimento.

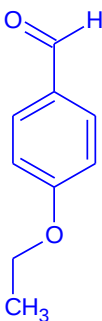
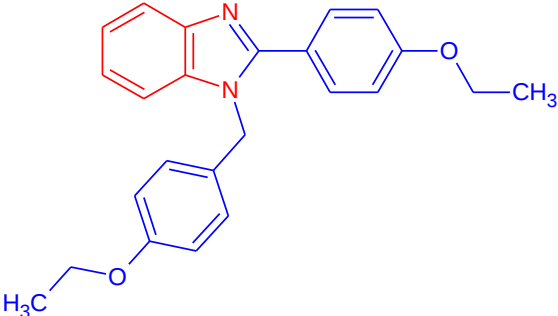
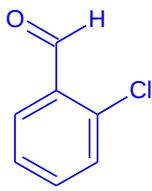
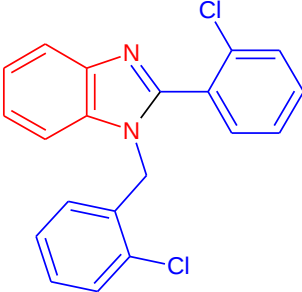
Em seguida, investigou-se a aplicabilidade do óxido de grafite (30 mg) na reação entre a o-fenilenodiamina com os seguintes aldeídos: 3-nitrobenzaldeído, 4-metóxi-benzaldeído, 2-metóxi-benzaldeído, 4-etóxi-benzaldeído e 2-clorobenzaldeído, utilizou-se as melhores condições e os resultados estão listados na Tabela 20.

Tabela 20. Relação dos derivados dos benzimidazóis dissustituído em função da variação dos aldeídos.

Código	Aldeído	Produto	Rendimento (%)
302a*			90,8
302b*			68,7
302c*			87,5
302d*			75,7

*Condições: 2:1 mmol (aldeído: o-fenilenodiamina), sem solvente, 80°C, 30 mg, 60 minutos

Continuação da Tabela 20. Relação dos derivados dos benzimidazóis dissustituído em função da variação dos aldeídos.

Código	Aldeído	Produto	Rendimento (%)
302e*			84,3
302f*			70,3

*Condições: 2:1 mmol (aldeído: o-fenilenodiamina), sem solvente, 80°C, 30 mg, 60 minutos.

Os testes decorreram sem problemas, obteve-se como produtos os correspondentes benzimidazóis dissustituídos com altos rendimentos. O presente protocolo se mostrou igualmente eficaz para aldeídos aromáticos com grupos doadores de elétrons ou substituintes retiradores de elétrons. Entretanto, fatores estéricos desempenharam um papel vital nos rendimentos reacionais, uma vez que a reação com benzaldeído, sem a presença de substituintes apresentou maior rendimento, logo em seguida acompanhada pelos aldeídos com grupos doadores de elétrons, e principalmente aqueles com substituintes na posição para, enquanto grupos na posição orto apresentou um menor rendimento.

Não obstante, na presença de um aldeído com um grupo retirador de elétrons, NO₂ (302b), obteve-se um rendimento um pouco menor quando comparado com o grupo OCH₃ (302c), doador de elétrons. Além disso, as reações permitiram a formação apenas do composto 1,2 dissustituído, não havendo a formação do monossustituído, o que mostra a eficiência do catalisador no meio reacional.

Quando comparados com resultados reportados na literatura, como mostrado na Tabela 21, é comprovada a eficiência do óxido de grafite na reação dos benzimidazóis dissustituídos à luz dos ótimos resultados obtidos, com rendimento elevado e um tempo reacional intermediário.

Tabela 21. Comparativo da reação dos benzimidazóis dissustituído com diferentes catalisadores.

Catalisador (mg)	Rendimento (%)	Temperatura (°C)	Solvente	Tempo (min)
Óxido de Grafite	93	80	Sem solvente	60
Nanopartículas Fe ₃ O ₄ ¹	96	60	Etanol	480
SiO ₂ /ZnCl ₂ ²	72	25	Sem solvente	20
Sílica/ácido sulfúrico ³	75	25	Água	90

¹ (REDDY, 2016); ² (JACOB *et al.*, 2009); ³ (SALEHI; DABIRI; ZOLFIGOL, 2006);

No mais, como observado na Tabela 21, as reações dos benzimidazóis dissustituído apresentaram mesma estequiometria, benzaldeído:o-fenilenodiamina (2mmol:1mmol), porém com diferentes condições reacionais. Enquanto foram necessários 100 mg de nanopartículas Fe₃O₄, 120 mg de SiO₂/ZnCl₂, 110 mg de sílica/ácido sulfúrico, utilizou-se apenas 30 mg de óxido de grafite, em uma reação na ausência de solvente, com um tempo reacional de 60 minutos. Desse modo, ao analisar todas as condições descritas, observa-se que os resultados com o OGt mostraram condições favoráveis para as reações dos benzimidazóis dissustituído.

A estrutura 1-benzil-2-fenil-benzimidazol, produto da reação, foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm), como relatado na Figura 82.

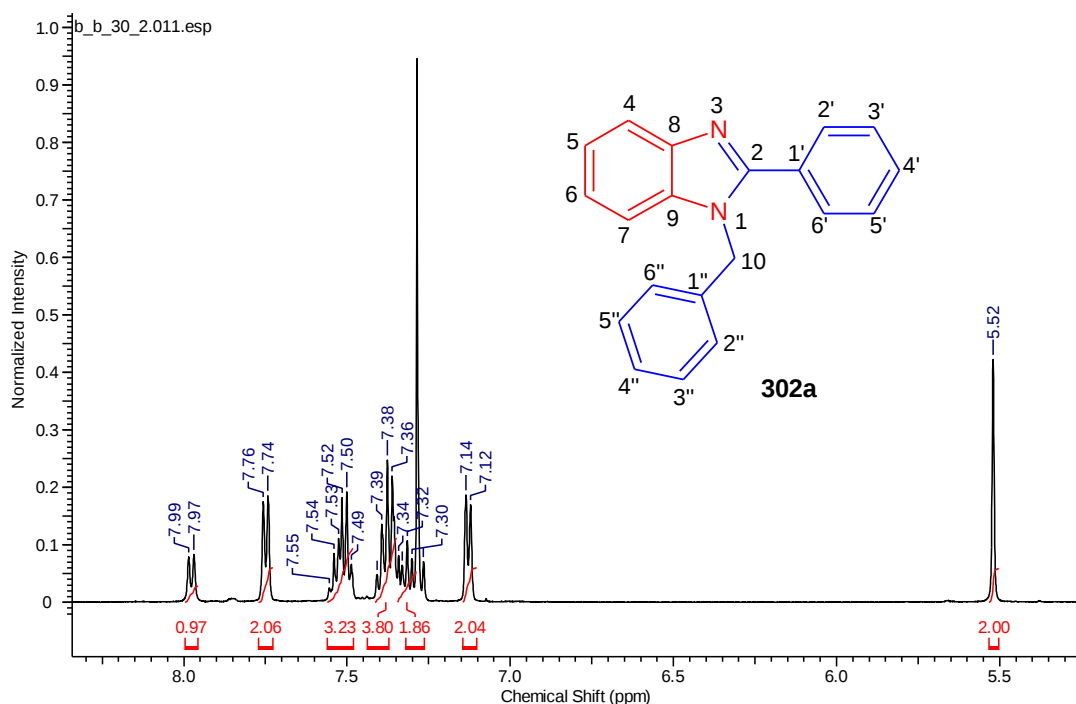


Figura 82 - Espectro de RMN da 1-benzil-2-fenil-benzimidazol.

O espectro de RMN de hidrogênio mostrou os sinais característicos dos anéis aromáticos monossustituído, na região de δ_{H} 7,75-7,13, os quais apresentam sinais de hidrogênio simétricos em δ_{H} 7,75 (d, $J=7,02$ Hz, 2H, H-2' e H-6'), δ_{H} 7,13 (d, $J=7,02$ Hz, 2H, H-2'' e H-6'') e os multipletos em δ_{H} 7,55-7,49 (3H, H-3', H-5') e δ_{H} 7,41-7,36 (4H, H-3'', H-5'', H-4'' e H-4'). No mais, o espectro ainda mostra a presença dos hidrogênios metilênicos, H-10 em δ_{H} 5,52 (s, 2H), que confirma a presença do segundo anel aromático ligado ao anel imidazólico. Ainda assim, os sinais dos hidrogênios aromáticos do anel dissustituído foram confirmados pelos seguintes sinais: δ_{H} 7,98 (d, $J=7,93$, 1H, H-4), δ_{H} 7,33-7,30 (m, 2H, H-5 e H-6) e δ_{H} 7,55-7,49 (4H, H-7) (DAS; MONDAL; SRIMANI, 2018).

4.2.3 Reação de Biginelli-like

A reação multicomponente entre acetofenona (303), benzaldeído (304) e a ureia (305) foi utilizada como modelo para avaliar a atividade catalítica do óxido de grafite, como indicado na Figura 83.

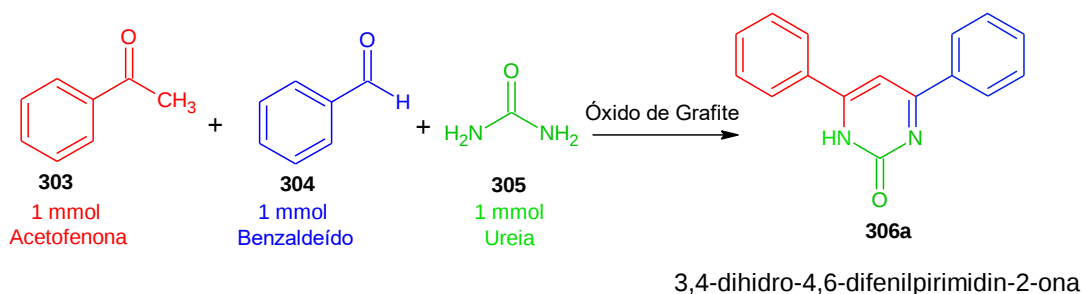


Figura 83 - Reação de Biginelli-like.

Como mostrado na Tabela 22, a quantidade de óxido de grafite para a síntese do 3,4-dihidro-4,6-difenilpirimidin-2-ona foi avaliada com vistas a determinar a carga catalítica ótima, e em cada etapa avaliada foi realizada em triplicata, de modo a obter a padronização do método.

Tabela 22. Rendimento da reação de Biginelli-like em função da quantidade de catalisador.

Quantidade de Catalisador (mg)	Rendimento (%*)
Sem catalisador	-
Grafite**	21,5 ± 1,9
100	30,7 ± 0,7
200	42,7 ± 2,5
300	56,7 ± 1,6
400	47,3 ± 2,1
500	42,5 ± 1,2

*Condições: 1 mmol de cada reagente, sem solvente, 2 horas, 80 °C (WANG *et al.*, 2014).

**Condições: 300 mg de grafite, 1 mmol de cada reagente, sem solvente, 2 horas, 80 °C.

A variação da quantidade de catalisador mostrou que o rendimento reacional aumentou de 100 a 300 mg, porém, posteriormente, houve um decréscimo no rendimento do produto. Deste modo, assume-se que 300 mg de óxido de grafite é a

quantidade ótima para essa reação, no mais, destaca-se que para essa etapa foi utilizada as estequiometrias (1:1:1).

Entretanto, quando se comparou os resultados obtidos com a quantidade de óxido de grafite com outros catalisadores (SBA-Pr-SO₃H, SSi-GO e SnCl₂.2H₂O), como mostrado na Tabela 23, observou-se que dentro das condições estabelecidas, o óxido de grafite apresentou resultados inferiores, o que gera a necessidade de uma quantidade maior de catalisador e obtendo-se um menor rendimento.

Tabela 23. Comparativo da quantidade de catalisador utilizado na reação entre acetofenona, benzaldeído e ureia (1mmol:1mmol:1mmol) e (1mmol:1mmol:1,5mmol) *.

Catalisador	Quantidade (mg)	Rendimento (%)
Óxido de grafite	300	56
SBA-Pr-SO ₃ H ¹	50	96
SSi-GO ^{2*}	100	89
SnCl ₂ .2H ₂ O ^{3*}	45,1	84

¹ (ZIARANIA *et al.*, 2015); ² (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014); ³ (SONGA; SUNA, YANGA, 2015).

Outrossim, destaca-se nos exemplos citados acima, o catalisador SSi-GO, denominado óxido de grafeno organosilano sulfonado, apresentou rendimento de 89% com 100 mg de catalisador, enquanto com quantidades de 200 a 300 mg o rendimento se manteve acima de 85%, dessa forma, é possível ressaltar que a inserção de grupos ácidos no óxido de grafite viabilizou ainda mais o caráter ácido do catalisador e, portanto, favoreceu as condições reacionais.

Após avaliar a quantidade de catalisador na Tabela 24, são apresentados resultados dos testes para avaliação do efeito do solvente no meio reacional.

Tabela 24. Rendimento da reação de Biginelli-like em função do solvente.

Solvente	Rendimento (%*)
Sem solvente	56,2
Etanol (78,37 °C)	47,8
Água (100 °C)	38,8
Acetonitrila (80 °C)	52,5
Tolueno (110 °C)	42,8

*Condições: 1 mmol de cada reagente, 2 horas, 80 °C, 300 mg.

A reação transcorreu sem problemas na presença de solvente polares, como EtOH e CH₃CN e proporcionou rendimentos regulares. Para avaliar a reação em condições ecologicamente amigável, a água também foi considerada entre os solventes; mas, infelizmente obteve-se um rendimento de apenas 38%. Finalmente, a reação foi realizada sob condições livres de solvente, ocasião em que houve um aumento no rendimento reacional.

Em seguida, foram realizados testes para otimização da temperatura de reação, como mostrado na Tabela 25.

Tabela 25. Rendimento da reação de Biginelli-like em função da temperatura.

Temperatura (°C)	Rendimento (%*)
30	40,8
50	46,8
80	56,7
90	52,0

*Condições: 1 mmol de cada reagente, sem solvente, 2 horas, 300 mg.

De tal modo, a temperatura foi analisada no intervalo de 30 °C a 90 °C, e foi possível observar que o rendimento aumentou com a elevação da temperatura à 80 °C, mas com um novo aumento da temperatura para 90 °C, não houve qualquer efeito significativo no rendimento do produto; este decréscimo pode ser atribuído ao aumento da instabilidade para a formação do estado de transição e, por consequência, dos intermediários reacionais. Portanto neste estudo, a temperatura da reação foi fixada em 80 °C.

Ademais, a quantidade e proporcionalidade dos reagentes no estudo com óxido de grafite foi realizada como mostrado na Tabela 26.

Tabela 26. Rendimento da reação de Biginelli-like em função da quantidade de reagentes.

Benzaldeído (mmol)	Acetofenona (mmol)	Ureia (mmol)	Rendimento (%*)
1	1	1	57,5
1,5	1	1	50,3
1	1,5	1	42,2
1	1	1,5	67,5

*Condições: sem solvente, 2 horas, 80 °C, 200 mg.

Os resultados mostraram que a reação apresentou um melhor rendimento com excesso de ureia; por consequência, as melhores condições para a reação de Biginelli-like ocorrem com 300 mg de óxido de grafite, à 80 °C, sem solvente e na proporção 1:1:1,5 (benzaldeído:acetofenona:ureia). Portanto, a ureia é necessária em excesso para obter alta conversão no meio reacional, pois o aldeído é consumido mais rapidamente, o que ocasiona o favorecimento da formação do produto.

Na Tabela 27, são apresentados resultados de testes realizados com vistas ao melhor tempo de reação.

Tabela 27. Rendimento da reação de Biginelli-like em função do tempo.

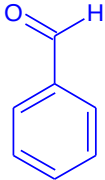
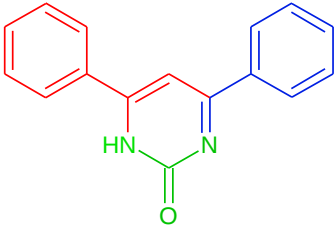
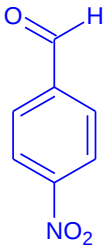
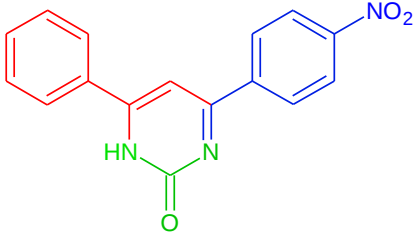
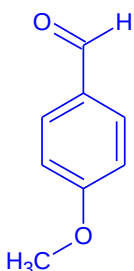
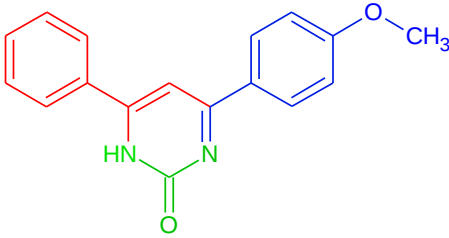
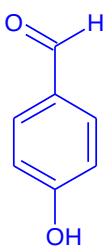
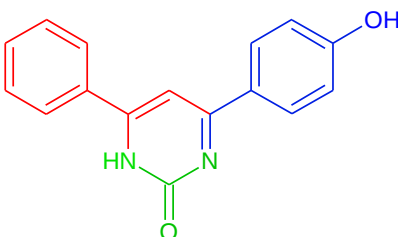
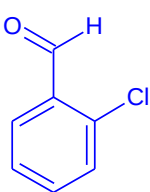
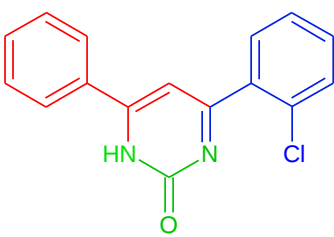
Tempo Reacional (min)	Rendimento (%*)
60	58,3
120	66,3
180	71,5
240	66,4
300	63,7

*Condições: 1 mmol de cada reagente, sem solvente, 80 °C, 300 mg.

Portanto para a reação de Biginelli-like com o uso do óxido de grafite como catalisador, foi necessário um tempo elevado para obter um rendimento próximo de 70%. Deste modo, 180 minutos foi o melhor tempo reacional, pois proporcionou o melhor rendimento.

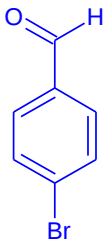
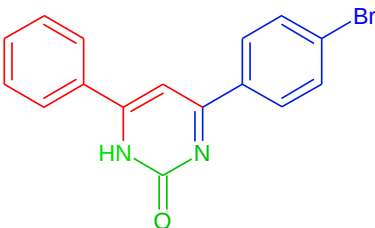
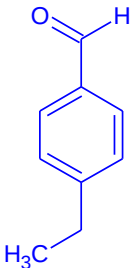
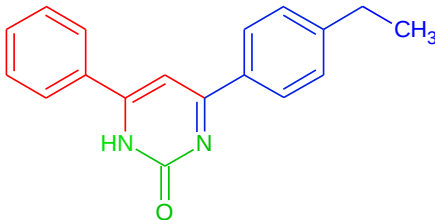
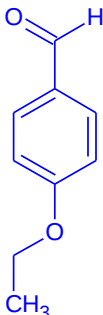
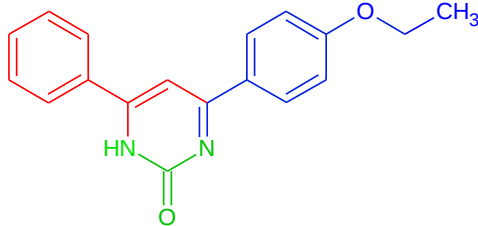
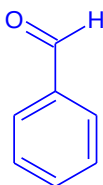
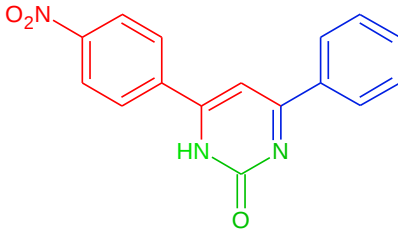
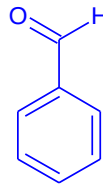
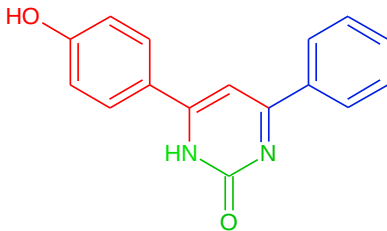
Em acréscimo, avaliou-se as melhores condições testadas com o óxido de grafite com diversos substratos e com diferentes aldeídos aromáticos, como, 4-nitrobenzaldeído, 4-metóxi-benzaldeído, anisaldeído, 2-clorobenzaldeído, 4-bromobenzaldeído, 4-etilbenzaldeído e 4-etóxi-benzaldeído e as cetonas, 4-nitroacetofenona e 4-hidroxiacetofenona, como mostrado na Tabela 28.

Tabela 28. Relação dos derivados das diarilpirimidinonas (DAPM's) em função da variação dos aldeídos e cetonas.

Código	Aldeído	Produto	Rendimento (%)
306a*			72,3
306b*			Não formou
306c*			61,7
306d*			65,4
306e*			Não formou

*Condições: 1:1:1,5 mmol (aldeído:acetofenona:ureia), sem solvente, 80°C, 300 mg, 180 minutos.

Continuação da Tabela 28. Relação dos derivados das diarilpirimidinonas (DAPM's) em função da variação dos aldeídos e cetonas.

Código	Aldeído	Produto	Rendimento
306f*			Não formou
306g*			Não formou
306h*			68,7
306i**			Não formou
306j**			Não formou

*Condições: 1:1:1,5 mmol (aldeído:acetofenona:ureia), sem solvente, 80°C, 300 mg, 180 minutos.

** Condições: 1:1:1,5 mmol (benzaldeído:cetona aromática:ureia), sem solvente, 80°C, 300 mg, 180 minutos.

Destarte, destaca-se que as condições com substituintes doadores de elétrons apresentaram resultados promissores, até mesmo quando comparado com o aldeído sem substituinte, como é o caso de benzaldeído. Porém, assim como ocorreu nas reações de Pechmann, não houve a formação do produto, quando se utilizou 4-nitrobenzaldeído e a 4-nitroacetofenona.

Como mostrado na Tabela 29 é realizada uma comparação entre os resultados obtidos neste trabalho e aqueles disponíveis na literatura.

Tabela 29. Comparativo da reação de Biginelli-like com diferentes catalisadores.

Catalisador (mg)	Rendimento (%)	Temperatura (°C)	Tempo (min)
Óxido de Grafite	72	80	180
SnCl ₄ .5H ₂ O ¹	85	90	5
Fe ₃ O ₄ -CNTs ²	98	25	12
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ ³	95	70	15

¹ (WANG *et al.*, 2014); ² (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014); ³ (POURGHOBADI; DERIKVAND, 2010);

* Todas as reações ocorreram na ausência de solvente.

Assim, observa-se que os catalisadores quando comparados com o óxido de grafite apresentaram mesmas condições estequiométricas, benzaldeído, acetofenona e ureia (1mmol:1mmol:1,5mmol). De modo geral, a reação realizada na presença do óxido de grafite (300 mg) exigiu uma grande quantidade de catalisador, um alto tempo reacional e produziu menor rendimento quando comparado com outros catalisadores relatados na Tabela 26. Todavia, diferente do H₃PMo₁₂O₄₀ (36,5 mg), a reação com óxido de grafite não utilizou TMSCl que é um reagente tóxico e caro, a utilização desse sólido ácido é uma condição que gera resíduos prejudiciais ao meio ambiente. Porém, os catalisadores, SnCl₄.5H₂O (17,53 mg) e Fe₃O₄-CNTs (50 mg) apresentaram melhores condições reacionais que o óxido de grafite para as reações de Biginelli-like.

A estrutura 3,4-dihidro-4,6-difenilpirimidin-2-ona, produto da reação de Biginelli-like, foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm), como relatado na Figura 84.

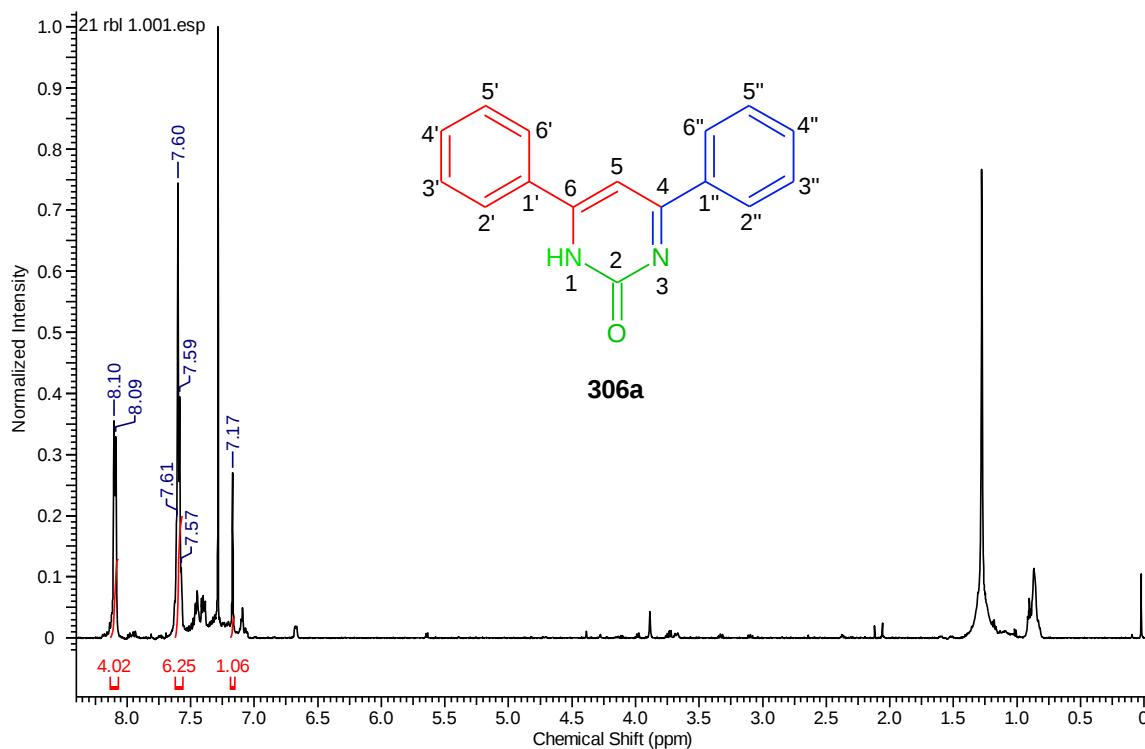


Figura 84 - Espectro de RMN da 3,4-dihidro-4,6-difenilpirimidin-2-ona.

O espectro de RMN de hidrogênio mostrou os sinais característicos dos anéis aromáticos monossustituído, na região de δ_{H} 8,09-8,10 (m, 4H), 7,57-7,61 (m, 6H) que apresentam sinais de hidrogênio simétricos. No mais, o espectro ainda mostra a presença de um simpleto em δ_{H} 7,17 (s, 1H), que se identifica o hidrogênio H-5, do anel pirimidinona (POURGHOBADI; DERIKVAND, 2010).

4.2.4 Reação de Mannich

A fim de otimizar as condições reacionais utilizou-se o óxido de grafite como catalisador, considerou-se a reação de Mannich entre benzaldeído (308), acetofenona (307) e anilina (309), 1:1:1, como a reação modelo, Figura 85.

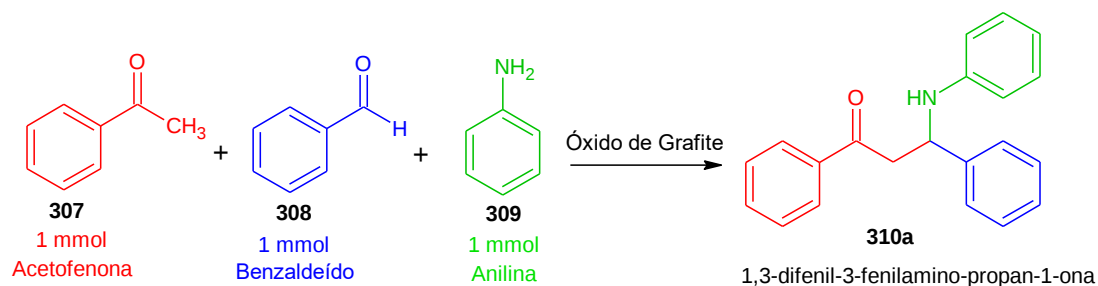


Figura 85 - Reação de Mannich.

Para minimizar a formação de subprodutos e alcançar um bom rendimento do produto desejado, a reação foi melhorada ao variar a quantidade de óxido de grafite, como mostrado na Tabela 30, e em cada etapa foi realizada em triplicata, para padronizar o método.

Tabela 30. Rendimento da reação de Mannich em função da quantidade de catalisador.

Quantidade de Catalisador (mg)	Rendimento (%*)
Sem catalisador	-
Grafite**	23,5 ± 1,3
75	42,5 ± 1,9
100	58,7 ± 2,1
150	65,4 ± 0,9
200	73,1 ± 1,5
300	67,4 ± 2,2

*Condições: 1 mmol de cada reagente, Etanol (5 mL), 1 hora e 30 minutos, 40 °C (LIU *et al.*, 2015).

**Condições: 200 mg de grafite, 1 mmol de cada reagente, Etanol (5 mL), 1 hora e 30 minutos, 40°C.

Dessa maneira, para a síntese do 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-ona observou-se que essa reação não ocorre na ausência de catalisador, e que para o grafite, obtêm-se um rendimento pouco promissor. Desse modo, avaliou-se que com a inserção dos grupos ácidos no grafite, o óxido de grafite permitiu obter um rendimento

considerável, nas condições reacionais utilizadas. Portanto, observou-se que com o aumento na quantidade de óxido de grafite de 100 para 200 mg, houve uma elevação no rendimento do produto desejado, desse modo, optou-se pela utilização de 200 mg de óxido de grafite para avaliar outros parâmetros para a reação de Mannich.

Entretanto, ainda se comparou os resultados obtidos com o óxido de grafite e outros catalisadores utilizados na literatura, como mostrado na Tabela 31. Assim, observou-se que para os catalisadores $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$, $\text{SiO}_2\text{-Co}(\text{ClO}_4)_2$, CBSA, a quantidade necessária para obtenção de um rendimento acima de 90% foram portanto mais satisfatórias que para o óxido de grafite.

Tabela 31. Comparativo da quantidade de catalisador utilizado na reação entre benzaldeído, acetofenona e anilina (1mmol:1mmol:1mmol).

Catalisador	Quantidade (mg)	Rendimento (%)
Óxido de grafite	200	73
$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$ ¹	50	90
$\text{SiO}_2\text{-Co}(\text{ClO}_4)_2$ ²	80	92
CBSA ³	100	93

¹ (GHAFURI, *et al.*, 2018); ² (PATIL; SUTAR; PATIL, 2016). ³ (DAVOODNIA; TAVAKOLI-NISHABURI; TAVAKOLI-HOSEINI, 2011).

Além do mais, destaca-se o catalisador CBSA, que é um sólido ácido à base de carbono, assim como óxido de grafite, apresentou como condições necessárias o uso de 100 mg, porém, foram necessárias 4,5 horas para obtenção do rendimento acima de 90%, enquanto o óxido de grafite levou a formação do produto com 200 mg, em apenas 1,5 hora. Por conseguinte, pode-se avaliar as vantagens do óxido de grafite como um catalisador à base de carbono.

Em seguida, como mostrado na Tabela 32, utilizou-se diferentes solventes, polar e apolar, para confirmar qual o efeito do solvente no meio reacional.

Tabela 32. Rendimento da reação de Mannich em função do solvente.

Solvente	Rendimento (%*)
Sem solvente	82,5
Etanol (78,37 °C)	72,5
Água (100 °C)	48,3
Acetonitrila (80 °C)	77,8
Tolueno (110 °C)	63,0

*Condições: 1 mmol de cada reagente, 1 hora e 30 minutos, 40 °C, 200 mg.

Com base nos resultados, apesar da reação entre acetonitrila e etanol apresentarem bons resultados, optou-se pela reação na ausência de solvente, pois além de ser ecologicamente correta, também proporcionou o melhor rendimento. Ademais, a reação na presença de água apresentou baixo rendimento, tal característica pode ser explicada pela inativação da espécie catalítica, visto que recentemente a literatura descreve que a utilização de água como solvente inativa transformações químicas quando catalisada por ácidos de Brønsted e Lewis (GAWANDE *et al.*, 2013).

Posteriormente, com óxido de grafite verificou-se o efeito da temperatura, como mostrado na Tabela 33.

Tabela 33. Rendimento da reação de Mannich em função da temperatura.

Temperatura (°C)	Rendimento (%*)
30	75,7
40	82,5
50	70,4
60	64,3

*Condições: 1 mmol de cada reagente, Sem solvente, 1 hora e 30 minutos, 200 mg.

Sabe-se que a reação de Mannich é muito sensível à temperatura da reação, apesar disso uma temperatura elevada poderia melhorar o rendimento reacional e diminuir o seu tempo, porém a base de Mannich é instável em níveis elevados de temperatura e porque um dos reagentes (aldeído) oxida em alta temperatura na presença de catalisador. Em razão desses fatores, constatou-se que a diminuição da temperatura pode acelerar a reação, dessa maneira a 40 °C obteve-se o melhor rendimento (TEIMOURI; GHORBANIAN, 2013).

Em seguida, testou-se o efeito da quantidade de reagentes no estudo do óxido de grafite, como mostrado na Tabela 34.

Tabela 34. Rendimento da reação de Mannich em função da quantidade de reagentes.

Benzaldeído (mmol)	Acetofenona (mmol)	Anilina (mmol)	Rendimento (%*)
1	1	1	81,5
1,5	1	1	65,0
1	1,5	1	63,2
1	1	1,5	68,5

*Condições: sem solvente, 1 hora e 30 minutos, 40°C, 200 mg.

Pode-se concluir que a melhor condição reacional se manteve para a razão estequiométrica 1:1:1 (benzaldeído:acetofenona:anilina), uma vez que se obteve rendimento de 80%. Não obstante, ainda observou que com excesso de um dos reagentes, o rendimento ficou abaixo de 70%.

Além disso, como mostrado na Tabela 35, também foi avaliado o melhor tempo reacional para a obtenção do produto.

Tabela 35. Rendimento da reação de Mannich em função do tempo.

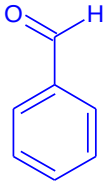
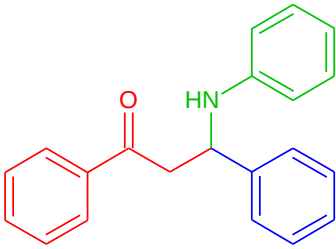
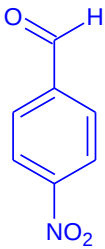
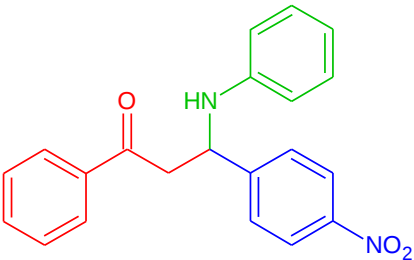
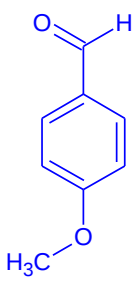
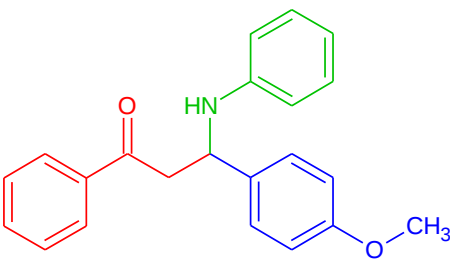
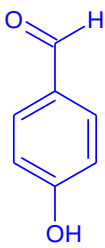
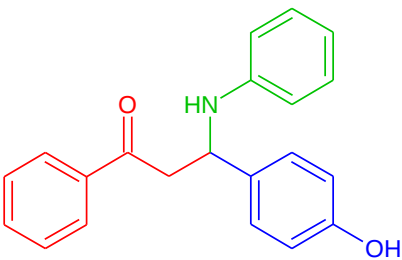
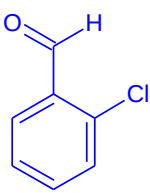
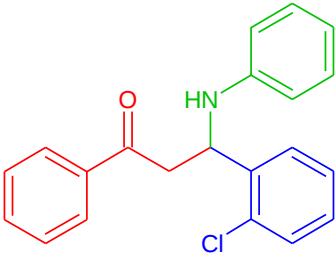
Tempo Reacional (min)	Rendimento (%*)
30	78,4
60	85,8
90	80,9
180	77,7
240	70,6

*Condições: 1 mmol de cada reagente, sem solvente, 40°C, 200 mg.

Contudo, se observou que o melhor rendimento para a reação de Mannich, ao utilizar 200 mg de óxido de grafite, ocorreu em 60 minutos.

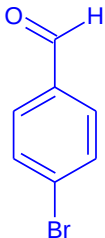
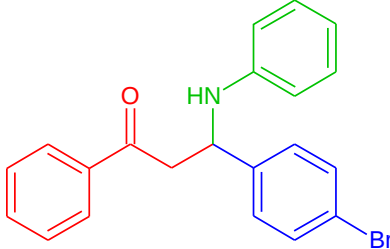
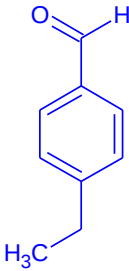
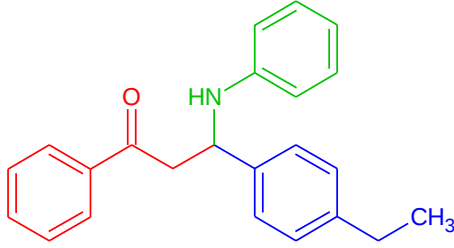
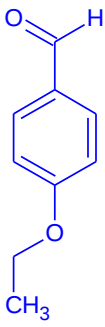
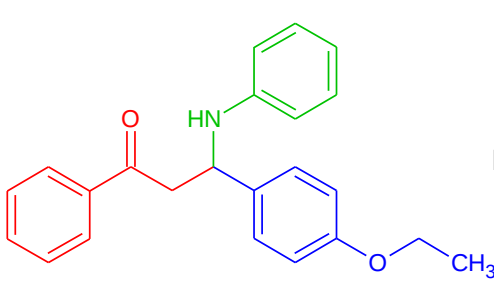
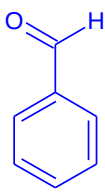
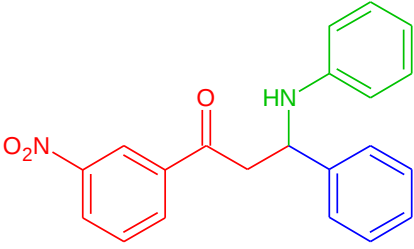
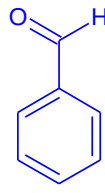
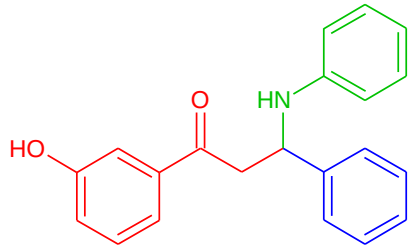
Em seguida, uma variedade de aldeídos aromáticos, como: 4-nitrobenzaldeído, 4-metóxi-benzaldeído, anisaldeído, 2-clorobenzaldeído, 4-bromobenzaldeído, 4-etilbenzaldeído e 4-etóxi-benzaldeído foram examinados sob as condições ideais, e também se variou o substrato das cetonas, 4-nitroacetofenona e 4-hidroxiacetofenona, como mostrado Tabela 36.

Tabela 36. Relação dos derivados dos β -aminocarbonílicos em função da variação dos aldeídos e cetonas.

Código	Aldeído	Produto	Rendimento
310a*			85,8
310b*			Não formou
310c*			73,4
310d*			71,7
310e*			68,7

*Condições: 1:1:1 mmol (aldeído:acetofenona:anilina), sem solvente, 40°C, 200 mg, 60 minutos.

Continuação da Tabela 36. Relação dos derivados dos β -aminocarbonílicos em função da variação dos aldeídos e cetonas.

Código	Aldeído	Produto	Rendimento
310f*			Não formou
310g*			Não formou
310h*			Não formou
310i**			Não formou
310j**			Não formou

*Condições: 1:1:1 mmol (aldeído:acetofenona:anilina), sem solvente, 40°C, 200 mg, 60 minutos.

** Condições: 1:1:1 mmol (benzaldeído:cetona aromática:anilina), sem solvente, 40°C, 200 mg, 60 minutos.

Ao avaliar os aldeídos aromáticos, observou-se que os grupos doadores de elétrons apresentaram resultados promissores, todavia, o aldeído com grupo $-\text{NO}_2$, retirador de elétrons, apresentou os mesmos resultados obtidos com o óxido de grafite nas reações de Pechmann e Biginelli-like, não havendo a formação do produto. Além do mais, a reação que utilizou o benzaldeído, como aldeído aromático, apresentou maior rendimento, sendo possível observar que os substituintes quando presentes nas reações, de certa forma ocorre um impedimento estérico entre os grupos do aldeído aromático e os substituintes presentes no óxido de grafite, o que se acredita dificultar a formação do produto ou o menor rendimento reacional.

A fim de mostrar o mérito deste estudo, comparou-se os resultados do óxido de grafite com outros catalisadores relatados na literatura (Tabela 37).

Tabela 37. Comparativo da reação de Mannich com diferentes catalisadores.

Catalisador (mg)	Rendimento (%)	Temperatura (°C)	Solvente	Tempo (min)
Óxido de Grafite	86	40	Sem solvente	60
$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{PrSO}_3\text{H}^1$	87	25	Sem solvente	240
$\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{MCF}^2$	94	25	Sem solvente	108
$\text{PPA}/\text{SiO}_2^3$	93	25	Etanol	20

¹ (KABIRI; DARYOUSH, 2017); ² (DONG *et al.*, 2019); ³ (LIU *et al.*, 2015).

Destarte, ao avaliar as condições reacionais dos catalisadores citados na Tabela 37, em que todas as reações testadas foram entre o benzaldeído, acetofenona e anilina (1mmol:1mmol:1mmol), observou-se que o óxido de grafite (200 mg) permitiu um rendimento de 86%, em uma reação na ausência de solvente e em um tempo de 60 minutos, enquanto as reações utilizando $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{PrSO}_3\text{H}$ (30 mg) e $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{MCF}$ (25 mg), foram necessários tempos reacionais acima de 100 minutos. Enquanto a reação com PPA/SiO_2 (52 mg), apresentou um rendimento acima de 90% e um tempo reacional abaixo de 60 minutos, porém, utilizou solvente no meio reacional, fato que proporciona resíduos para o fim da reação. Posto isso, vale ressaltar que o óxido de grafite apresentou melhor tempo reacional e com rendimento acima de 80%, além de não utilizar solvente no meio reacional, o que favorece a sua utilização para reação de Mannich.

Assim, o espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm), mostrado na Figura 86, confirma a estrutura do produto 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-ona.

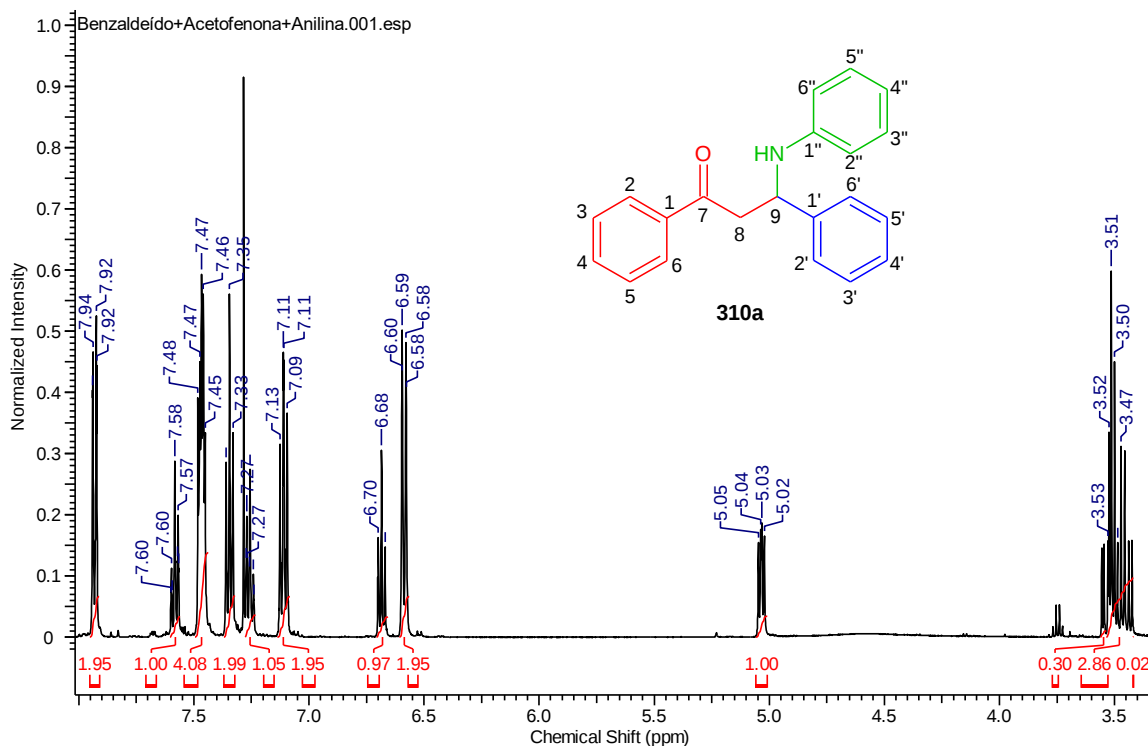


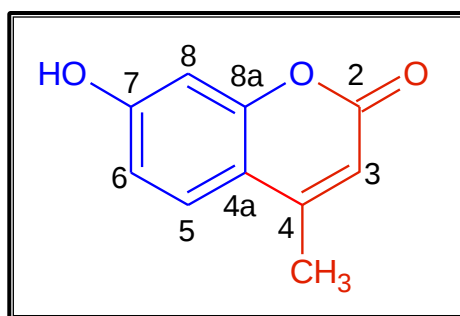
Figura 86 - Espectro de RMN do 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-ona.

Os hidrogênios aromáticos, em sua maioria, simétricos, possuem sinais na região entre δ_{H} 7,93-6,57, referentes aos três anéis aromáticos monossustituídos. Entretanto os sinais característicos para essa molécula são um duplete em δ_{H} 5,03 (1H) do hidrogênio H-9 e um outro multiplete em δ_{H} 3,53-3,47 (2H) referente aos hidrogênios metilênicos, H-8, ligados ao carbono α da carbonila (LIU *et al.*, 2015).

4.3 Caracterização dos derivados

4.3.1 Reação de Pechmann

4.3.1.1 Caracterização da 7-hidróxi-4-metilcumarina (299a)



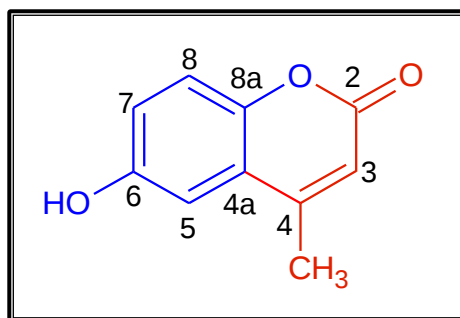
Cristais incolores, com rendimento de 85,6% e PF. 183-186 °C, PF literatura (186-187 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (BAGHBANIAN; FARHANG, 2014).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3495, 3113, 1678, 1592, 1394, 1277, 1141, 1074, 852.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 7,49 (d, $J=8,54$ Hz, H-5), 6,91 (m, H-8), 6,83 (dd, $J=8,54$ e $2,14$ Hz, H-6), 6,15 (s, H-3), 2,40 (s, H- CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 161,98 (C-2), 159,18 (C-7), 154,99 (C-8a), 153,12 (C-4), 125,63 (C-5), 113,12 (C-6), 111,91 (C-3), 108,83 (C-4a), 103,33 (C-8), 18,54 (CH_3).

4.3.1.2 Caracterização da 6-hidróxi-4-metilcumarina (299d)



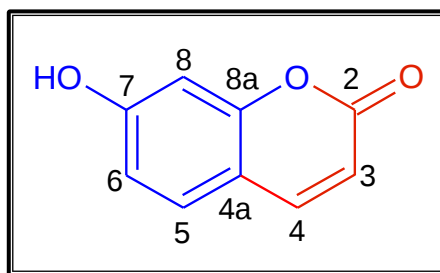
Sólido de cor amarelo claro, com rendimento de 82,7% e PF. 162-165 °C, PF literatura (166-167 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (BAGHBANIAN; FARHANG, 2014).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3229, 1696, 1598, 1443, 1240, 877.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 7,25 (dd, $J=8,54$ e $2,75$ Hz, 1H, H-8), 7,07-7,05 (m, 2H, H-7 e H-5), 6,33 (s, 1H, H-3), 2,42 (s, 3H, H- CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 159,70 (C-2), 155,10 (C-6), 151,59 (C-8a), 147,55 (C-4), 119,65 (C-7), 118,93 (C-5), 118,10 (C-8), 115,59 (C-5), 109,70 (C-4a), 108,83 (C-4a), 18,68 (CH_3).

4.3.1.3 Caracterização da 7-hidróxi-cumarina (299f)



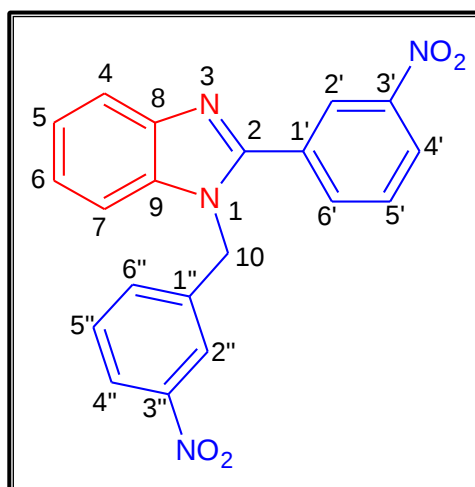
Sólido de cor branca-amarelada, com rendimento de 74,3% e PF. 227-230 °C, PF literatura (230-232 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (BAGHBANIAN; FARHANG, 2014).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3507, 3433, 3107, 1672, 1604, 1406, 1283, 852.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 7,49 (d, $J=8,54$ Hz, H-5), 6,91 (m, H-8), 6,83 (dd, $J=8,54$ e $2,14$ Hz, H-6), 6,15 (s, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 161,98 (C-2), 159,18 (C-7), 154,99 (C-8a), 153,12 (C-4), 125,63 (C-5), 113,12 (C-6), 111,91 (C-3), 108,83 (C-4a), 103,33 (C-8).

4.3.2.2 Caracterização do 1-(3-nitrobenzil)-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol (302b)



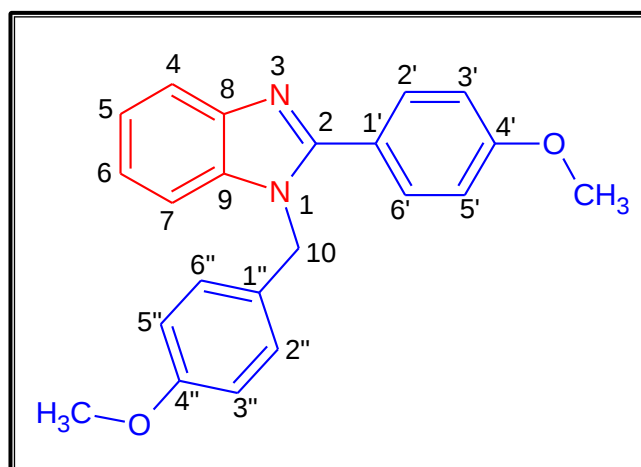
Sólido de cor amarelo, com rendimento de 68,7% e PF. 165-168 °C, PF literatura (167-168 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (REDDY; REDDY, 2016).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3446, 3181, 1517, 1351, 809, 741, 704.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 8,52 (d, $J=2,14$ e $1,83$ Hz, 1H, H-2''), 8,37 (dd, $J=8,24$ e $1,83$ Hz, 1H, H-4), 8,23 (dd, $J=8,24$ e $1,83$ Hz, 1H, H-7), 8,08-8,07 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,94 (d, $J=8,24$ e $7,63$ Hz, 1H, H-5''), 7,72 (dd, $J=8,24$ e $7,63$ Hz, 1H, H-5'), 7,57 (dd, $J=7,93$ Hz, 1H, H-4'), 7,54-7,36 (m, 3H, H-5, H-6, H-4''), 7,30 (d, $8,24$ Hz, 1H, H-6''), 5,61 (s, 2H, H-10).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 150,82 (C-2), 146,5 (C-8), 141,3 (C-3'), 139,6 (C-3''), 137,93 (C-1''), 135,88 (C-9), 134,98 (C-1'), 131,76 (C-5'), 131,48 (C-5''), 130,60 (C-5), 130,27 (C-6), 124,83 (C-6''), 123,92 (C-4'), 123,73 (C-4''), 123,40 (C-2''), 121,19 (C-2'), 120,79 (C-4), 110,12 (C-7), 47,88 (C-10).

4.3.2.3 Caracterização do 1-(4-metóxiбензил)-2-(4-metóxiifenil)-1H-benzimidazol (302c)



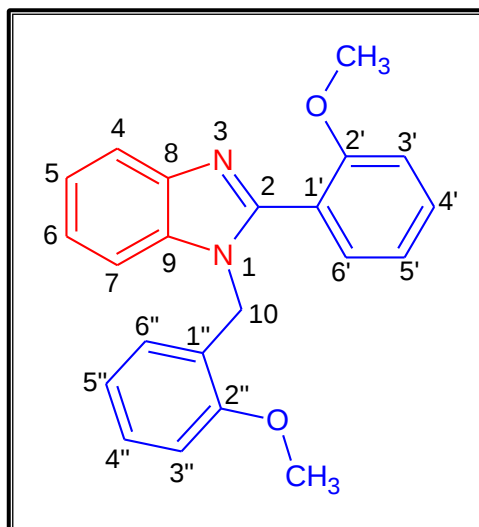
Sólido de cor branca, com rendimento de 87,5% e PF. 131-133 °C, PF literatura (130-131 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (REDDY; REDDY, 2016).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3440, 1616, 1511, 1443, 1252, 1172, 1018, 840, 729.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 7,86 (d, $J=7,93$ Hz, 1H, H-4), 7,65 (d, $J=8,85$ Hz, 2H, H-2' e H-6'), 7,33-7,30 (m, 1H, H-7), 7,25-7,24 (m, 2H, H-5, H-6), 7,05 (d, $J=8,85$ Hz, 2H, H-3' e H-5'), 7,01 (d, $J=8,85$ Hz, 2H, H-2'' e H-6''), 6,88 (d, $J=8,54$ Hz, 2H, H-3'' e H-5''), 5,41 (s, 2H, H-10), 3,87 (s, 3H, O'-CH $_3$) 3,81 (s, 3H, O''-CH $_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 160,94 (C-4'), 159,15 (C-4''), 154,13 (C-2), 130,71 (C-2' e C-6'), 128,23 (C-6), 127,8 (C-5) 127,23 (C-2'' e C-6''), 122,76 (C-4), 119,70 (C-3'' e C-5''), 114,21 (C-3' e C-5'), 110,43 (C-7), 55,37 (C-10), 47,90 (O'-CH $_3$ e O''-CH $_3$).

4.3.2.4 Caracterização do 1-(2-metóxiбензил)-2-(2-metóxiifenil)-1H-benzimidazol (302d)



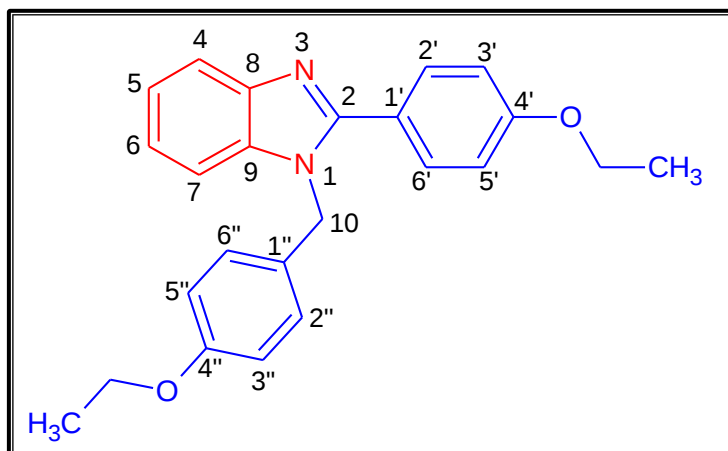
Sólido de cor branco amarelada, com rendimento de 75,7% e PF. 152-155 °C, PF literatura (150-152 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (REDDY; REDDY, 2016).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3433, 3076, 2843, 1619, 1449, 1400, 1246, 1037, 741.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 7,87 (d, $J=7,93$ Hz, 1H, H-4), 7,56 (dd, $J=8,85$ Hz, 1H, H-6'), 7,47 (td, $J=8,85$ Hz 1H, H-4'), 7,31-7,27 (m, 1H, H-5), 7,25-7,19 (m, 3H, H-6, H-6'' e H-7), 7,07 (td, $J=8,85$ Hz, 1H, H-4''), 6,98 (d, $J=8,54$ Hz, 1H, H-3'), 6,85 (d, $J=8,54$ Hz, 1H, H-3''), 6,78 (td, $J=8,54$ Hz, 1H, H-5''), 6,71 (d, $J=8,54$ Hz, 1H, H-5'), 5,26 (s, 2H, H-10), 3,80 (s, 3H, O'-CH₃) 3,61 (s, 3H, O''-CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 157,63 (C-2''), 156,54 (C-6''), 152,47 (C-2), 143,35 (C-8), 135,56 (C-9), 132,40 (C-5) 131,41 (C-6), 128,40 (C-5''), 127,79 (C-4''), 124,59 (C-3'), 122,46 (C-4'), 121,94 (C-5'), 120,80 (C-1''), 120,41 (C-1'), 119,81 (C-4), 110, 87 (C-3''), 110, 76 (C-3'), 109,97 (C-7), 55,22 (C-10), 43,53 (O'-CH₃ e O''-CH₃).

4.3.2.5 Caracterização do 1-(4-etóxiбензил)-2-(4-etóxiifenil)-1H-benzimidazol (302e)



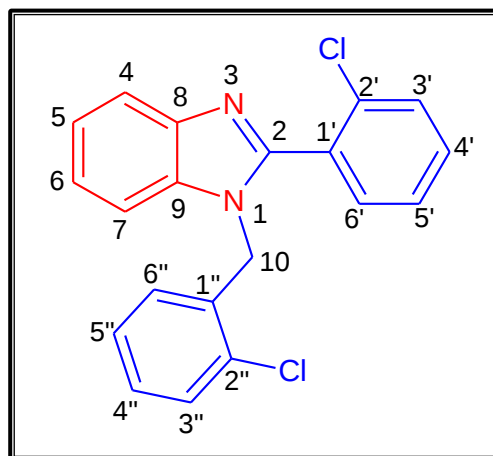
Sólido de cor amarelada, com rendimento de 84,3% e PF. 143-147 °C, com os respectivos espectros no ANEXO (REDDY; REDDY, 2016).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3458, 2972, 2867, 1623, 1474, 1388, 1252, 1172, 1049, 920, 834, 735.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 7,86 (d, $J=7,93$ Hz, 1H, H-4), 7,64 (d, $J=8,54$ Hz, 2H, H-2' e H-6'), 7,33-7,28 (m, 1H, H-7), 7,24-7,23 (m, 2H, H-5 e H-6), 7,04 (d, $J=8,54$ Hz, 2H, H-3' e H-5'), 6,97 (d, $J=8,54$ Hz, 2H, H-2'' e H-6''), 6,86 (d, $J=8,54$ Hz, 2H, H-3'' e H-5''), 5,39 (s, 2H, H-10), 4,09 (dd, $J=7,02$ e 14,4 Hz, 2H, CH_2'), 4,02 (dd, $J=7,02$ e 14,4 Hz, 2H, CH_2''), 1,46 (t, $J=7,02$ Hz, 3H, CH_3'), 1,42 (t, $J=7,02$ Hz, 3H, CH_3'').

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 160,32 (C-4''), 158,50 (C-4'), 154,19 (C-2), 143,11 (C-8), 136,09 (C-9), 130,72 (C-1'), 128,33 (C-2' e C-6'), 127,73 (C-2'' e C-6''), 122,52 (C-5), 114,95 (C-3' e C-5'), 114,69 (C-3'' e C-5''), 110,46 (C-6), 63,60 (CH_2' e CH_2''), 47,93 (C-10), 14,83 (CH_3' e CH_3'').

4.3.2.6 Caracterização do 1-(2-clorobenzil)-2-(2-clorofenil)-1H-benzimidazol (302f)



Sólido de cor branca amarelada, com rendimento de 70,3% e PF. 158-160 °C, PF literatura (157-158 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (REDDY; REDDY, 2016).

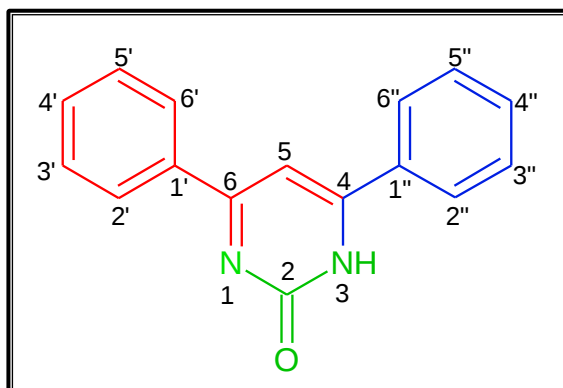
Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 1615, 2845, 2980, 3036, 3067.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 7,92 (d, $J=7,93$ Hz, 1H, H-4), 7,54 (dd, $J=8,24$ e 0,92 Hz, 1H, H-6'), 7,48-7,44 (m, 2H, H-3' e H-7), 7,37-7,34 (m, 3H, H-4', H-5', H-6''), 7,29-7,28 (m, 1H, H-3''), 7,23 (d, $J=7,93$ Hz, 1H, H-6), 7,19 (td, $J=8,24$ e 1,53 Hz, 1H, H-4''), 7,08 (td, $J=7,93$ e 1,22 Hz, 1H, H-5''), 6,64 (d, $J=7,63$ Hz, 1H, H-5), 5,39 (s, 2H, H-10).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 151,54 (C-2), 143,08 (C-8), 134,83 (C-7), 133,30 (C-2''), 132,40 (C-2'), 132,16 (C-1') 131,46 (C-1''), 129,94 (C-5'), 129,68 (C-5''), 129,61 (C-4'), 129,02 (C-4''), 127,77 (C-3'), 127,15 (C-3''), 126,99 (C-6''), 123,40 (C-5), 122,75 (C-6), 120,39 (C-4), 110,56 (C-7), 45,73 (C-10).

4.3.3 Reação de Biginelli-like

4.3.3.1 Caracterização da 3,4-dihidro-4,6-difenilpirimidin-2-ona (306a)



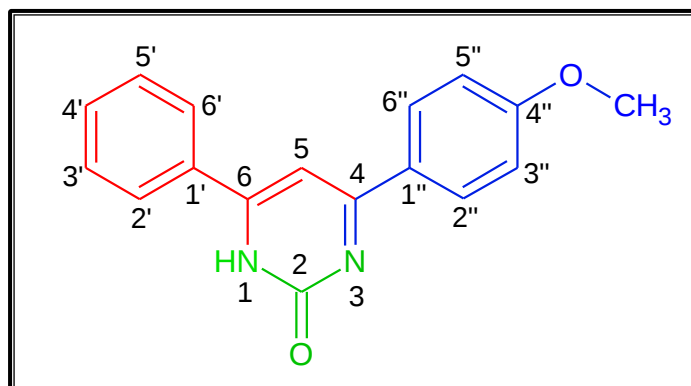
Sólido de cor amarela, com rendimento de 72,3% e PF. 293-295 °C, PF literatura (292-294 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3406, 1756, 1606, 1506, 1187, 774.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 8,09-8,10 (m, 4H, H-2', H-6', H-4' e H-4''), 7,59-7,60 (m, 6H, H-3', H-5', H-2'', H-6'', H-3'', H-5''), 7,17 (s, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 156,8 (C-2), 154,3 (C-6), 148,7 (C-4), 136,50 (C-1'), 132,24 (C-1''), 129,28 (C-3' e C-5'), 128,60 (C-2'' e C-4''), 128,31 (C-2' e C-6'), 127,76 (C-3'' e C-5'', C-4' e C-4''), 100,06 (C-5).

4.3.3.2 Caracterização da 4-(4-metóxfenil)-6-fenilpirimidin-2-(1H)-ona (306c)



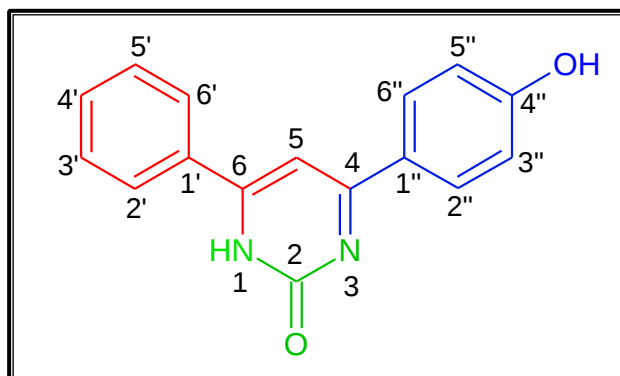
Sólido de cor branca, com rendimento de 61,7% e PF. 257-259 °C, PF literatura (258-260 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3415, 2990, 1604, 1523, 1338, 1265, 1185, 1049, 815, 778.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 8,12 (d, $J=8,24$ Hz, 2H, H-2' e H-6'), 8,08 (d, $J=7,93$ Hz, 2H, H-2'' e H-6''), 7,59-7,57 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5'), 7,13 (s, 1H, H-5), 7,09 (d, $J=8,24$ Hz, 2H, H-3'' e H-5''), 3,92 (s, 3H, O-CH $_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 158,7 (C-4''), 156,5 (C-2), 154,3 (C-6), 148,7 (C-4), 136,50 (C-1'), 131,95 (C-1''), 129,51 (C-2'' e C-6''), 129,22 (C-2' e C-6'), 127,58 (C-3', C-5' e C-4'), 114,66 (C-3'' e C-5''), 99,14 (C-5), 55,56 (O-CH $_3$).

4.3.3.3 Caracterização da 4-(4-hidróxifenil)-6-fenilpirimidin-2-(1H)-ona (306d)



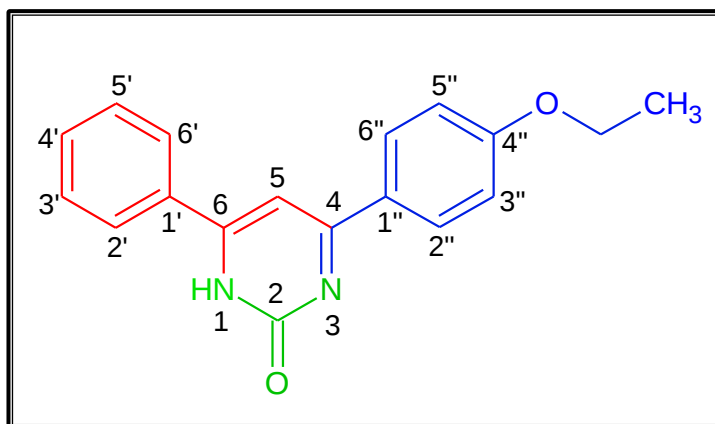
Sólido de cor amarela, com rendimento de 65,4% e PF. 249-251 °C, PF literatura (251-254 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3446, 2929, 2855, 1653, 1394, 1068.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 8,09-8,06 (m, 4H, H-2', H-6', H-2'' e H-6''), 7,59-7,56 (m, 3H, H-3', H-5' e H-4'), 7,12 (s, 1H, H-5), 7,07 (d, $J=8,85$ Hz, 2H, H-3'' e H-5''), 4,15 (dd, $J=14,04$ e 7,02 Hz, 2H, O- CH_2), 1,49 (t, $J=7,02$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 158,7 (C-4''), 157,8 (C-2), 155,6 (C-6), 148,7 (C-4), 136,4 (C-1''), 132,24 (C-1'), 129,28 (C-2'' e C-6''), 128,60 (C-3' e C-5'), 128,31 (C-2' e C-6'), 127,76 (C-4'), 114,66 (C-3'' e C-5''), 100,06 (C-5), 59,87 (O- CH_2), 15,68 (CH_3).

4.3.3.4 Caracterização da 4-(4-etóxfenil)-6-fenilpirimidin-2-(1H)-ona (306h)



Sólido de cor branca amarelada, com rendimento de 68,7% e PF. 258-261 °C, PF literatura (260-262 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (SAFARI; GANDOMI-RAVANDI, 2014).

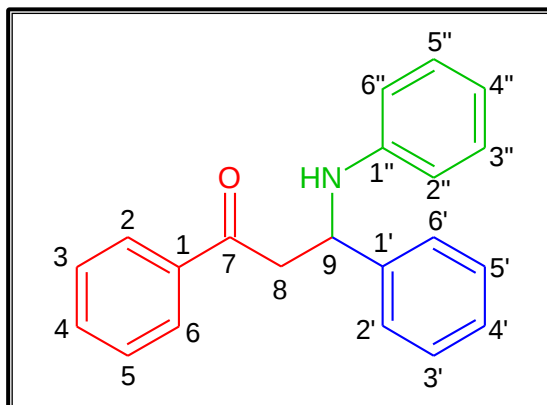
Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3415, 2990, 1604, 1523, 1338, 1265, 1185, 1049, 815, 778.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 8,09-8,06 (m, 4H, H-2', H-6', H-2'' e H-6''), 7,59-7,56 (m, 3H, H-3', H-5' e H-4'), 7,12 (s, 1H, H-5), 7,07 (d, $J=8,85$ Hz, 2H, H-3'' e H-5''), 4,15 (dd, $J=14,04$ e $7,02$ Hz, 2H, O- CH_2), 1,49 (t, $J=7,02$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 158,7 (C-4''), 157,8 (C-2), 155,6 (C-6), 148,7 (C-4), 136,4 (C-1''), 132,24 (C-1'), 129,28 (C-2'' e C-6''), 128,60 (C-3' e C-5'), 128,31 (C-2' e C-6'), 127,76 (C-4'), 114,66 (C-3'' e C-5''), 100,06 (C-5), 59,87 (O- CH_2), 15,68 (CH_3).

4.3.4 Reação de Mannich

4.3.4.1 Caracterização da 1,3-difenil-3-fenilamino-propan-1-ona (310a)



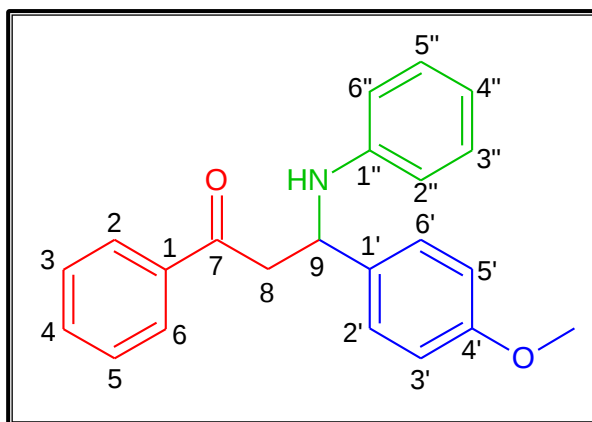
Sólido de cor incolor, com rendimento de 85,8% e PF. 166-169 °C, PF literatura (169-170 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (KABIRI; DARYOUSH, 2017).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3386, 1675, 1612, 1518, 1293, 756, 687.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 7,93 (dd, $J=8,24$ e $1,22$ Hz, 2H, H-2 e H-6), 7,58 (ddd, $J=7,63$, $2,44$ e $1,22$ Hz, 1H, H-4), 7,48-7,45 (m, 4H, H-3, H-5, H-3'' e H-5''), 7,35 (dd, $J=7,32$ e $7,93$ Hz, 2H, H-2' e H-6'), 7,26 (ddd, $J=7,32$, $1,22$ e $0,92$ Hz, 1H, H-4'), 7,11 (dd, $J=8,54$ e $7,63$ Hz, 2H, H-3' e H-5'), 6,68 (ddd, $J=7,32$, $1,22$ e $0,92$ Hz, 1H, H-4''), 6,57 (dd, $J=8,54$ e $0,92$ Hz, 2H, H-2'' e H-6''), 5,03 (dd, $J=7,63$ e $5,19$ Hz, 1H, H-9), 3,53-3,47 (m, 2H, H-8).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 198,29 (C-7), 147,01 (C-1'), 143,00 (C-1''), 136,75 (C-1), 133,42 (C-2'' e C-6''), 129,11 (C-2 e C-6), 128,83 (C-3 e C-5), 128,70 (C-2' e C-6'), 128,22 (C-3' e C-5'), 127,36 (C-5'' e C-3''), 117,80 (C-4), 113,85 (C-4'' e C-4'), 54,84 (C-9), 46,32 (C-8).

4.3.4.2 Caracterização da 3-(4-metóxfenil)-1-fenil-3-(fenilamino)-propan-1-ona (310c)



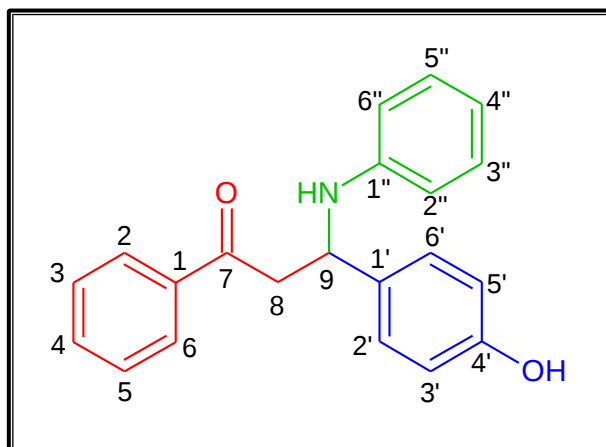
Sólido de cor branca, com rendimento de 73,4% e PF. 143-146 °C, PF literatura (144-147 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (KABIRI; DARYOUSH, 2017).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3380, 3020, 2370, 1675, 1596, 1511, 1404, 1289, 1089, 991, 825, 746, 687 cm^{-1} ;

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 7,93 (dd, $J=8,24$ e $1,22$ Hz, 2H, H-2 e H-6), 7,58 (ddd, $J=7,63$, $2,44$ e $1,22$ Hz, 1H, H-4), 7,48-7,45 (m, 4H, H-3, H-5, H-3'' e H-5''), 7,35 (dd, $J=7,32$ e $7,93$ Hz, 2H, H-2' e H-6'), 7,26 (ddd, $J=7,32$, $1,22$ e $0,92$ Hz, 1H, H-4'), 7,11 (dd, $J=8,54$ e $7,63$ Hz, 2H, H-3' e H-5'), 6,68 (ddd, $J=7,32$, $1,22$ e $0,92$ Hz, 1H, H-4''), 6,57 (dd, $J=8,54$ e $0,92$ Hz, 2H, H-2'' e H-6''), 5,03 (dd, $J=7,63$ e $5,19$ Hz, 1H, H-9), 3,74 (m, CH_3), 3,53-3,47 (m, 2H, H-8).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 194,3 (C-7), 159,8 (C-4'), 143,8 (C-1'), 140,7 (C-1''), 135,2 (C-1), 133,42 (C-2'' e C-6''), 129,11 (C-2 e C-6), 128,83 (C-3 e C-5), 128,70 (C-2' e C-6'), 128,22 (C-3' e C-5'), 127,36 (C-5'' e C-3''), 117,80 (C-4), 113,85 (C-4'), 54,84 (C-9), 56,3 (CH_3), 46,32 (C-8).

4.3.4.3 Caracterização da 3-(4-hidróxifenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-ona (310d)



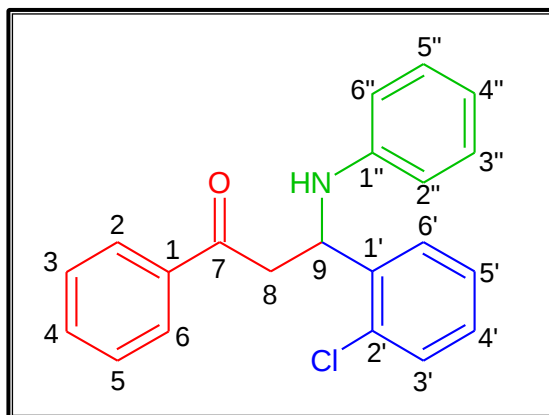
Sólido de cor branco amarelado, com rendimento de 71,7% e PF. 190-192 °C, PF literatura (189-190 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (KABIRI; DARYOUSH, 2017).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3465, 3390, 3030, 2975, 1670, 1595, 1510, 1293, 1225, 1085, 1020, 1007, 860, 690, 517.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 7,93 (dd, $J=8,24$ e $1,22$ Hz, 2H, H-2 e H-6), 7,58 (ddd, $J=7,63$, $2,44$ e $1,22$ Hz, 1H, H-4), 7,48-7,45 (m, 4H, H-3, H-5, H-3'' e H-5''), 7,35 (dd, $J=7,32$ e $7,93$ Hz, 2H, H-2' e H-6'), 7,11 (dd, $J=8,54$ e $7,63$ Hz, 2H, H-3' e H-5'), 6,68 (ddd, $J=7,32$, $1,22$ e $0,92$ Hz, 1H, H-4''), 6,57 (dd, $J=8,54$ e $0,92$ Hz, 2H, H-2'' e H-6''), 5,03 (dd, $J=7,63$ e $5,19$ Hz, 1H, H-9), 3,53-3,47 (m, 2H, H-8).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 198,29 (C-7), 147,01 (C-1'), 145,7 (C-4'), 143,00 (C-1''), 136,75 (C-1), 133,42 (C-2'' e C-6''), 129,11 (C-2 e C-6), 128,83 (C-3 e C-5), 128,70 (C-2' e C-6'), 128,22 (C-3' e C-5'), 127,36 (C-5'' e C-3''), 117,80 (C-4), 113,85 (C-4'), 54,84 (C-9), 46,32 (C-8).

4.3.4.4 Caracterização da 3-(2-clorofenil)-1-fenil-3-(fenilamino)propan-1-ona (310e)



Sólido de cor branca, com rendimento de 80,5% e PF. 164-167 °C, PF literatura (163-165 °C), com os respectivos espectros no ANEXO (KABIRI; DARYOUSH, 2017).

Dados Espectroscópicos: FT-IV (KBr cm^{-1}): 3380, 3030, 2932, 1669, 1597, 1507, 1281, 1107, 842, 740, 687, 551.

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 8,01 (dd, $J = 8,85$ e $7,93$ Hz, 2H, H-2 e H-6), 7,61-7,56 (m, 2H, H-3 e H-5), 7,48 (dd, $J = 7,93$ e $7,63$ Hz, 2H, H-3'' e H-5''), 7,44-7,42 (m, 1H, H-4), 7,21-7,20 (m, 2H, H-3' e H-6'), 7,12-7,09 (m, 2H, H-4' e H-5'), 6,68 (1H, t, $J = 7,32$ Hz, H-4''), 6,51 (d, $J = 7,63$ Hz, 2H, H-2'' e H-6''), 5,35 (1 H, dd, $J = 8,85$ e $3,97$ Hz, H-9), 3,64 (1 H, dd, $J = 15,56$ e $3,97$ Hz, H-8a) e 3,34 (1H, dd, $J = 15,56$ e $8,85$ Hz, H-8b).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz, δ ppm): 194,3 (C-7), 147,01 (C-1'), 145,7 (C-4'), 143,00 (C-1''), 136,75 (C-1), 133,42 (C-2'' e C-6''), 129,11 (C-2 e C-6), 128,83 (C-3 e C-5), 128,70 (C-2' e C-6'), 128,22 (C-3' e C-5'), 127,36 (C-5'' e C-3''), 117,80 (C-4), 113,85 (C-4'), 54,84 (C-9), 46,32 (C-8).

4.4 Testes de Reuso do Catalisador

Os resultados obtidos nos testes de reuso do óxido de grafite são apresentados nas Figuras abaixo, em que todos os ciclos foram realizados em triplicata.

Assim, na Figura 87, observa-se os ciclos obtidos para a reação de Pechmann, realizou-se as reações entre resorcinol e etilacetoacetato (1mmol:1mmol), com 100 mg de óxido de grafite e apresentou 5 ciclos com rendimentos entre 83 – 80%, porém, no sexto ciclo o rendimento caiu para 70% e no sétimo ciclo para 65%. Desse modo, durante 5 ciclos o óxido de grafite manteve um bom rendimento como catalisador ácido para a reação de Pechmann.

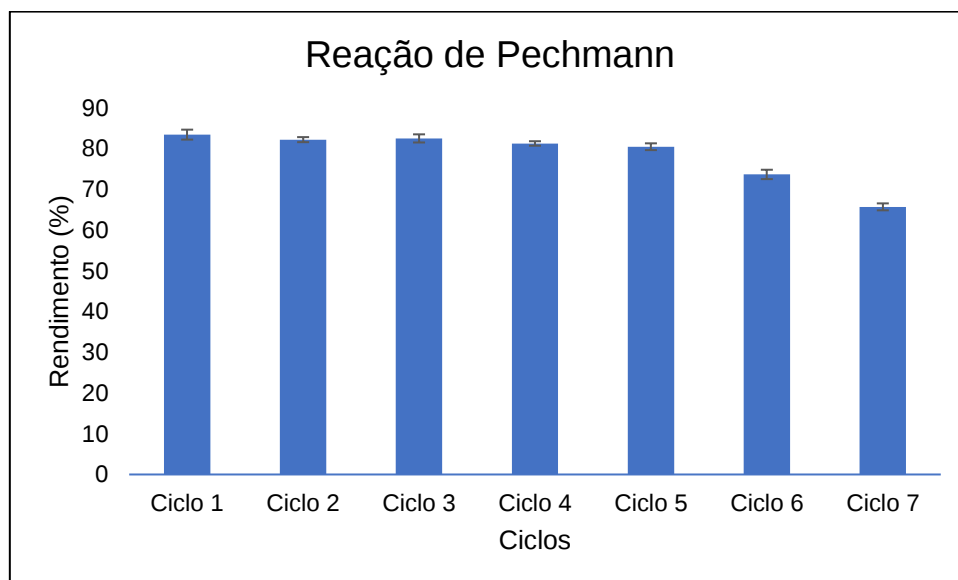


Figura 87 - Gráfico do teste de reuso para a reação de Pechmann.

Posteriormente, também foi verificado para a reação dos benzimidazóis dissustituído a quantidade de ciclos obtidos entre a reação do benzaldeído e o-fenilenodiamina (2mmol:1mmol) com 30 mg de óxido de grafite, que são apresentados na Figura 88. Portanto, observou-se que para essa reação foi possível reutilizar o óxido de grafite durante 8 ciclos, em que manteve o rendimento reacional entre 92 – 89%, mas a partir do nono ciclo houve uma queda no rendimento que se manteve no ciclo seguinte.

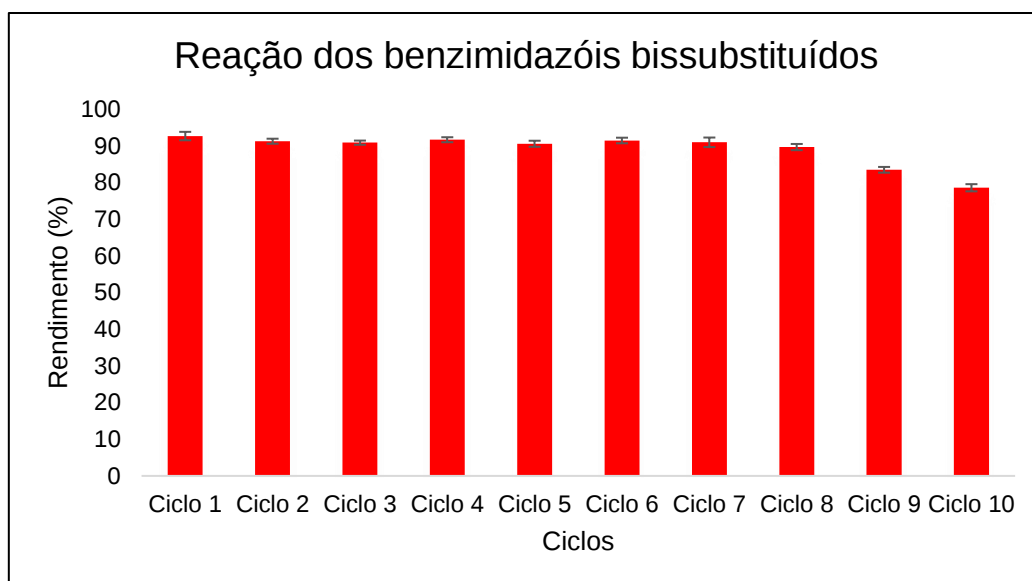


Figura 88 - Gráfico do teste de reuso na reação dos benzimidazóis dissustituídos.

Na Figura 89, observou-se o reuso de 300 mg de óxido de grafite na reação de Biginelli-like, benzaldeído, acetofenona e ureia (1mmol:1mmol:1,5mmol). Como observado, a reação apresentou durante 4 ciclos rendimentos entre 72 – 69%, porém a partir do quinto ciclo houve uma diminuição significativa no rendimento reacional, que se manteve no sexto ciclo.

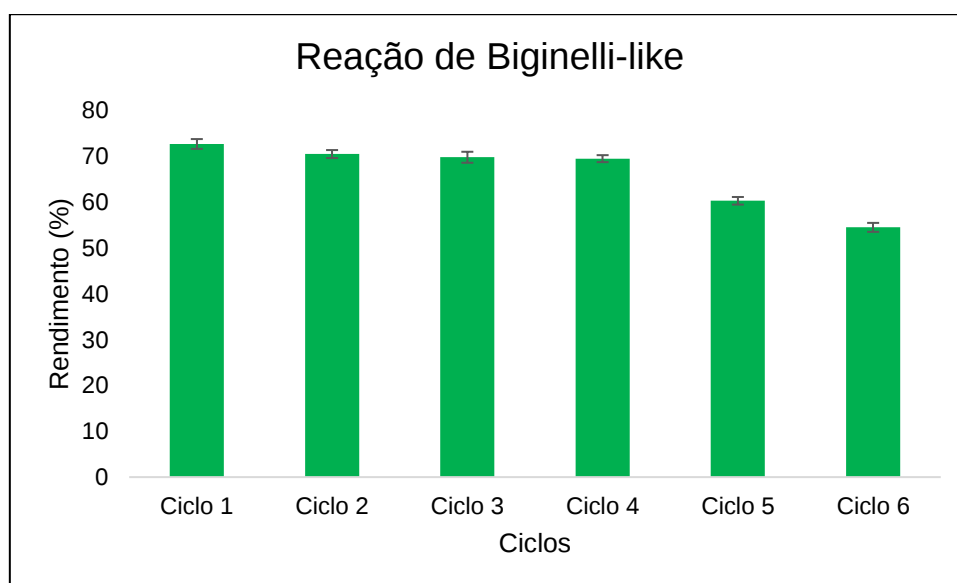


Figura 89 - Gráfico do teste de reuso para a reação de Biginelli-like.

Por fim, observou-se que na reação entre benzaldeído, acetofenona e anilina (1mmol:1mmol:1mmol) com 200 mg de óxido de grafite, apresentou-se apenas 3 ciclos com rendimento entre 85 – 84%, como mostrado na Figura 90. Após o quarto ciclo o rendimento caiu para 76%, e no quinto ciclo para 63%, havendo uma queda significativa no rendimento da reação de Mannich.

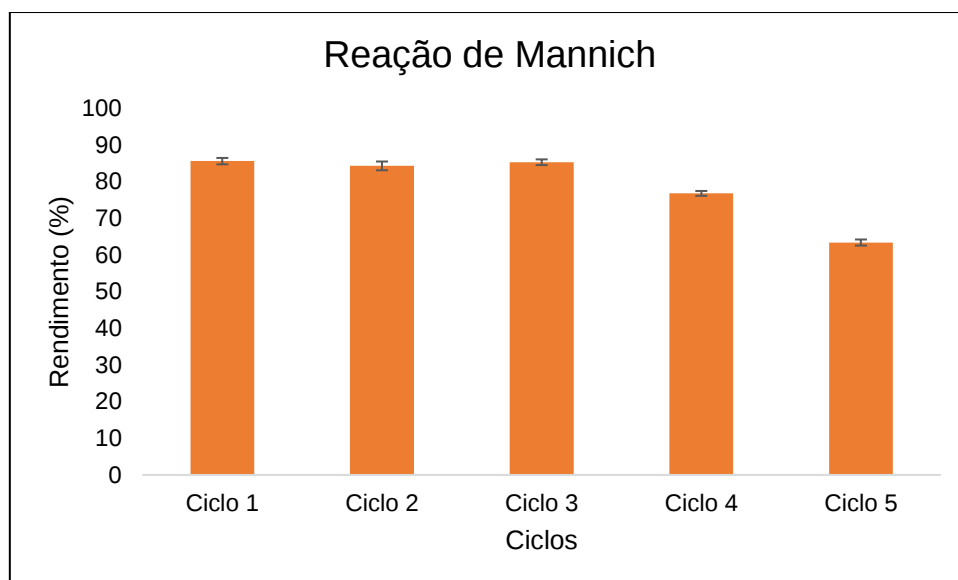


Figura 90 - Gráfico do teste de reuso para a reação de Mannich.

Ao avaliar o reuso do óxido de grafite, pode-se observar que o catalisador apresenta diferentes comportamentos nas reações estudadas, uma vez que se obteve melhores resultados para a reação dos benzimidazóis dissustituídos, ocasião que foi possível a reutilização em 8 ciclos, seguido da reação de Pechmann, com 5 ciclos. Entretanto, as reações multicomponentes, Biginelli-like e Mannich, apresentaram menores condições de reuso. Desse modo, acredita-se que como o óxido de grafite apresenta sítios ácidos de Bronsted e de Lewis, durante a reação pode ocorrer o consumo desses prótons ácidos o que proporcionaria uma mudança estrutural no OGt, e assim, a reação gradualmente desativa o catalisador (EBAJO JR *et al.*, 2019).

5. CONCLUSÕES

Nas caracterizações físico-química pode-se observar o sucesso na conversão do grafite em óxido de grafite, através dos dados de difração de raios-X, espectroscopia de IV e Raman, análise termogravimétrica e por microscopia eletrônica, MEV e MET, o que permitiu que esse catalisador com grupos oxigenados, fosse testado nas reações de Pechmann, dos benzimidazóis dissustituído, Biginelli-like e Mannich, as quais geralmente ocorrem na presença de catalisadores ácidos.

Destarte, ao testar o óxido de grafite nestas reações observou-se o seu potencial como catalisador, pois foi capaz de alcançar rendimentos próximos ou superiores a 70%, que são coerentes com as condições relatadas na literatura ao utilizar-se outros tipos de catalisadores.

Além disso, o trabalho avaliou que o óxido de grafite apresentou comportamento diferenciado em cada tipo de reação; para os benzimidazóis dissustituído foram necessários apenas 30 mg para obter um rendimento superior a 80%, para as reações de Pechmann, 100 mg, enquanto para a reações multicomponentes, foram necessários 200 mg de OGt para obter um rendimento de 86% na reação de Mannich, enquanto para a reação de Biginelli-like utilizou-se 300 mg e obteve-se um rendimento abaixo de 80%. Desse modo, ainda se observou que ao utilizar diferentes substratos com o óxido de grafite nas reações, verificou-se que para as reações de Pechmann, Mannich e Biginelli-like não ocorreu a formação do produto desejado com o substrato composto pelo grupo retirador de elétrons ($-\text{NO}_2$) e também para substituintes volumosos, os quais proporcionaram possivelmente um efeito estérico com os grupos oxigenados localizados na superfície do óxido de grafite.

Em acréscimo, os testes de reuso do óxido de grafite também proporcionaram diferentes comportamentos, uma vez que na reação dos benzimidazóis dissustituído a reutilização pode ocorrer em 8 ciclos, enquanto para a reação de Biginelli-like em apenas 3 ciclos. Apesar das diferenças de comportamento do óxido de grafite nas reações testadas, buscou-se condições nas quais as reações ocorressem na ausência de solvente, o que tornaria os processos com a menor quantidade possível de resíduos no meio reacional, e assim favoreceu a utilização do óxido de grafite como catalisador sólido ácido heterogêneo.

REFERÊNCIAS

- ABEDINI-TORGHABEH, J. et al. PPh_3 -catalyzed Mannich reaction: A facile one-pot synthesis of β -amino carbonyl compounds under solvent-free conditions at room temperature. **Research on Chemical Intermediates**, v. 41, n. 6, p. 3649–3658, 2015.
- ACIK M. et al. The role of intercalated water in multilayered graphene oxide. **Acs Nano**, v. 4, p. 5861-5868, 2010.
- AJANI, O. O. et al. Structure-based design of functionalized 2-substituted and 1,2-disubstituted benzimidazole derivatives and their in vitro antibacterial efficacy. **Journal of Advanced Research**, v. 8, p. 703–712, 2017.
- ALAM, S. N.; SHARMA, N.; KUMAR, L. Synthesis of Graphene Oxide (GO) by Modified Hummers Method and Its Thermal Reduction to Obtain Reduced Graphene Oxide (rGO)*. **Graphene**, v. 06, n. 01, p. 1–18, 2017.
- ALEXANDER, V. M.; BHAT, R. P.; SAMANT, S. D. Bismuth(III) nitrate pentahydrate - A mild and inexpensive reagent for synthesis of coumarins under mild conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 40, p. 6957–6959, 2005.
- ALTASS, H. M.; KHDAR, A. E. R. S. Preparation, characterization of highly active recyclable zirconium and tin tungstate catalysts and their application in Pechmann condensation reaction. **Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis**, v. 125, n. 1, p. 227–243, 2018.
- ALVIM, H. G. O. et al. Task-specific Ionic Liquid Incorporating Anionic Heteropolyacid-catalyzed Hantzsch And Mannich Multicomponent Reactions. Ionic Liquid Effect Probed By Esi-ms(/ms). **Tetrahedron**, v. 70, p. 3306, 2014.
- ALVIM, H. G. O.; SILVA JÚNIOR, E. N. da; NETO, B. A. D. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. **RSC Advances**, v. 4, p. 54282, 2014.
- AMOOZADEH, A.; AHMADZADEH, M.; KOLVARI, E. Easy access to coumarin derivatives using alumina sulfuric acid as an efficient and reusable catalyst under solvent-free conditions. **Journal of Chemistry**, v. 2013, p. 1–7, 2013.
- AOKI, S.; CHIE, A.; OYAMADA, J.; KITAMURA, T. A conveniente synthesis of dihydrocoumarins from phenol and cinnamic acid derivatives. **Tetrahedron**, v. 61, p. 9291, 2005.

ÁVILA, E. S. et al. Síntese e caracterização de óxido de grafeno e óxido de grafeno reduzido para aplicação ambiental. **Revista Brasileira de Engenharia e Sustentabilidade**, v. 3, n. 1, p. 19, 2017.

BAGHBANIAN, S. M.; FARHANG, M. CuFe₂O₄ nanoparticles: A magnetically recoverable and reusable catalyst for the synthesis of coumarins via pechmann reaction in water. **Synthetic Communications**, v. 44, n. 5, p. 697–706, 2014.

BECKLEY-KARTEY, S. A. J.; HOTCHKISS, S. A. M.; CAPEL, M.; Comparative in Vitro Skin Absorption and Metabolism of Coumarin (1,2-Benzopyrone) in Human, Rat, and Mouse. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 145, p. 34, 1997.

BHAT, S. V.; NAGASEMPAGI, B. A.; SIVAKUMAR, M. Chemistry of Natural Products, 2005.

BIGINELLI, P. Aldehyde-urea derivatives of aceto- and oxaloacetic acids. **Gazzetta Chimica Italiana**, v. 23, p.360-413, 1893.

BOEHM, H. P. Surface Oxides on Carbon and Their Analysis: A Critical Assessment. **Carbon**, v. 40, n. 2, p. 145–149, 2002.

BOTAS, C. et al. Graphene materials with different structures prepared from the same graphite by the Hummers and Brodie methods. **Carbon**, v. 65, p. 156–164, 2013.

BRAGA, R. M et al. Characterization and comparative study of pyrolysis kinetics of the rice husk and the elephant grass. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n.2, p.1915-1920, 2014.

BUCHSTEINER, A.; LERF, A.; PIEPER, J. Water Dynamics in Graphite Oxide Investigated with Neutron Scattering. **J. Phys. Chem B**, v. 110, p. 22328-22338, 2006.

CARVALHO, L. C. R.; FERNANDES, E.; MARQUES, M. M. B. Developments Towards Regioselective Synthesis of 1,2-Disubstituted. **Chemistry - A European Journal**, v.17, p. 12544–12555, 2011.

CAO, N; ZHANG, Y. Study of reduced graphene oxide preparation by Hummers' Method and related characterization. **Journal of Nanomaterial**, v. 2, 2015.

CAVALHEIRO, E.T.G. et al. A influência de fatores experimentais de análises termogravimétricas. **Química Nova**, v. 18, p. 305-308, 1995.

CELEGHINI, R. M. S., VILEGAS, J. H. Y., VILEGAS, F. M. Extraction and Quantitative HPLC Analysis of Coumarin in Hidroalcoholic Extracts of Mikania glomerata Spreng

("guaco") Leaves. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, n. 6, p. 706-709, 2001.

CHORKENDORFF, I.; NIEMANTSVERDIET, J. W. Concepts of modern catalysis and kinetics. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2007. 477 p.

CESAR, V. D.; COSTA, B.C.; SENNA, F.L.; da SILVA, P.D.; "Síntese e caracterização do óxido de grafite como precursor de folhas de grafeno." XX Congresso Brasileiro de Engenharia Química, Florianópolis, 2014.

CISZEWSKI, M.; MIANOWSKI, A. Capacitive behavior of highly-oxidized graphite. **Materials Science-Poland**, v. 32, n. 3, p. 307–314, 2014.

CHEN, D.; FENG, H.; JINGHONG, L. Graphene Oxide: Preparation, Functionalization, and Electrochemical. **Chemical Reviews**, v. 112, p. 6027–6053, 2012.

CROTEAU, R., KUTCHAN, T. M., LEWIS, N. Natural Products (Secondary Metabolites). In: BUCHANAN, B., GRUISSEM, W., JONES, R. **Biochemistry & Molecular Biology of Plants**, p. 1250-1318, 2000.

COATES, J. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. **Encyclopedia of Analytical Chemistry**, p. 1-23, 2006.

DAS, K.; MONDAL, A.; SRIMANI, D. Selective Synthesis of 2-Substituted and 1,2-Disubstituted Benzimidazoles Directly from Aromatic Diamines and Alcohols Catalyzed by Molecularly Defined Nonphosphine Manganese(I) Complex. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 16, p. 9553–9560, 2018.

DAVOODNIA, A.; TAVAKOLI-NISHABURI, A.; TAVAKOLI-HOSEINI, N. Carbon-based Solid Acid Catalyzed One-pot Mannich Reaction: A Facile Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 32, n. 2, p. 635-637, 2011.

DEWICK, P. M. Medicinal natural products: a biosynthetic approach. West Sussex: Ed. John Wiley e Sons, 1997.

DWECK J. et al. Study by thermogravimetry of the evolution of ettringite phase during type II Portland cement hydration. **Journal of Thermal Analysis Calorimetry**, v.69, p.179 –186, 2002.

DIMIEV, A. M. Graphene Oxide: Fundamentals and Applications, 2017.

DRESSELHAUS, M. S. et al. Perspectives on Carbon Nanotubes and Graphene Raman Spectroscopy. **Nano Letters**, v. 10, n. 3, p. 751-758, 2010.

DONG, F. et al. Synthesis of coumarins via pechmann reaction in water catalyzed by acyclic acidic ionic liquids. **Catalysis Letters**, v. 121, n. 3–4, p. 255–259, 2008.

DONG, H. et al. Three-Component Mannich Reaction Catalyzed by Mesostructured Cellular Foam Silica Immobilized $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$. **Chemistry Select**, v. 4, n. 28, p. 8338–8343, 2019.

DOUGLAS, C.J. Phenylpropanoid metabolism and lignin biosynthesis: from weeds to trees, **Trends Plant Sci.**, 6: 171, 1996.

DREYER, D. R. et al. The chemistry of graphene oxide. **Chem. Soc. Rev.**, v. 39, p. 228–240, 2010.

EBAJO JR., V. D. et al. Regenerable Acidity of Graphene Oxide in Promoting Multicomponent Organic Synthesis. **Scientific Reports**, v. 9, p. 1–12, 2019.

EDA, G.; CHHOWALLA, M. Chemically derived graphene oxide: Towards large-area thin-film electronics and optoelectronics. **Advanced Materials**, v. 22, n. 22, p. 2392–2415, 2010.

FERRARI, A. C.; BASKO, D. M. Raman spectroscopy as a versatile tool for studying the properties of graphene. **Nature Nanotechnology**, v. 8, p. 235–246, 2013.

FIGUEIREDO, J.L.; RIBEIRO, F. Catálise heterogênea. 2 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2007. 2201 p.

FIM, F. Síntese e propriedades de nanocompósitos de polietileno/nanolâminas de grafeno obtidos através de polimerização in situ. Tese de D.Sc., Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, 2012.

GAO, W. Graphene Oxide: Reduction Recipes, Spectroscopy and Applications. **Springer**, 2015.

GAO, X.; ZHU, S.; LI, Y. Graphene oxide as a facile solid acid catalyst for the production of bioadditives from glycerol esterification. **Catalysis Communications**, v. 62, p. 48–50, 2015.

GHAFURI, H. et al. $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^{2-}$: A recyclable magnetic heterogeneous nanocatalyst for synthesis of β -amino carbonyl derivatives and synthesis of benzylamino coumarin derivatives through Mannich reaction. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, p. 1–14, 2018.

GHATE, M.; KUSANUR, R.A.; KULKARNI, M.V. Synthesis and in vivo analgesic and anti-inflammatory activity of some bi heterocyclic coumarin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 882-887, 2005.

GAWANDE et al. Benign by design: catalyst-free in-water, on-water green chemical methodologies in organic synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 42, p. 5522-5551, 2013.

GEETA, Y.; SWASTIKA, G. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for diferente biological activities: A mini-review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 419-443, 2015.

GIRISH, Y. R. et al. ZrO₂- β -cyclodextrin catalyzed synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles and 1,2-disubstituted benzimidazoles under solvent free conditions and evaluation of their antibacterial study. **RSC Advances**, v. 5, n. 92, p. 75533–75546, 2015.

GOKER, H.; YILDIZ, M. A. S. Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel N-(Alkyl)-2-Phenyl-1H-Benzimidazole-5-Carboxamidines. **Molecules**, v. 10, p. 1377, 2005.

GOPAKUMAR, T. G.; PAGÉ, D. J. Y. S. Polypropylene/Graphite Nanocomposites by Thermo-Kinetic Mixing. **Polymer Engineering and Science**, v. 44, 2004.

GUO, S.; DONG, S. Graphene nanosheet: Synthesis, molecular engineering, thin film, hybrids, and energy and analytical applications. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 5, p. 2644–2672, 2011.

HA, T. et al. Synthesis of Acidic Heterogeneous Catalysts with High Stability Based on Graphene Oxide / Activated Carbon Composites for the Esterification of Lactic Acid. **Journal of Chemistry**, v. 2, p. 1-7, 2019.

HEGEDU, A; HELL, Z. Zeolite-catalyzed Pechmann synthesis of coumarins. **Catalysis Letters**, v. 112, n. 1-2, p. 105–108, 2006.

HERAVI, M. M.; KHAGHANINEJAD, S.; MOSTOFI, M. Pechmann Reaction in the Synthesis of Coumarin Derivatives. **Advances in Heterocyclic Chemistry**, v. 112, p. 1-50, 2014.

HERRERA CANO, N. et al. Selective and eco-friendly procedures for the synthesis of benzimidazole derivatives. The role of the Er(OTf)₃ catalyst in the reaction selectivity. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 12, p. 2410–2419, 2016.

HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. Princípios de análise instrumental. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2009. 1055 p.

HUANG, X-M. et al. Physical properties and device applications of graphene oxide. **Frontiers of Physics**, v. 15, n. 3, 2020.

HUMMERS, W. S.; OFFEMAN, R. E. Preparation of Graphitic Oxide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 80, n. 6, p. 1339, 1958.

HUMPHEYS, C. J. The significance of Bragg's law in electron diffraction and microscopy, and Bragg's second law. **Acta Crystallographica**, p. 45-50, 2013.

HUSSIEN, F. A-H et al. Synthesis and Nitration of 7-Hydroxy-4-Methyl Coumarin via Pechmann Condensation Using Eco-Friendly Medias. **International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy**, v. 69, p. 66 – 73, 2016.

JAMATIA, R. et al. Graphite Oxide: a Metal Free Highly Efficient Carbocatalyst for the Synthesis of 1,5-Benzodiazepines under Room Temperature and Solvent Free Heating Conditions. **Green Chemistry**, v. 19, p. 1576–1585, 2017.

JACOB, R. G. et al. Synthesis of 1,2-disubstitued benzimidazoles using SiO₂/ZnCl₂. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 1495–1497, 2009.

JANEY, M. J.; HSIAO, Y.; ARMSTRONG, J. D. Proline-Catalyzed, Asymmetric Mannich Reactions in the Synthesis of a DPP-IV Inhibitor. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, p. 390-392. 2006.

JIANGA, W. et al. Thermal analysis of the oxidation of natural graphite - effect of particle size. **Thermochimica Acta**, v. 351, p. 85-93, 2000.

JU, H-M et al., Structures of thermally and chemically reduced graphene. **Materials Letters**, v. 64, p.357-360, 2010.

KABIRI ESFAHANI, F. et al. Sulfonic acid supported on magnetic nanoparticle as an eco-friendly, durable and robust catalyst for the synthesis of β -amino carbonyl compounds through solvent free Mannich reaction. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 31, n. 12, p. 1–8, 2017.

KAPPE, C. O. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. **Journal of Organic Chemistry**, v. 62, p. 7201, 1997.

KAPPE, C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - a literature survey. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, p. 1043, 2000.

KABIRI, F. et al. Sulfonic acid supported on magnetic nanoparticle as an eco-friendly, durable and robust catalyst for the synthesis of β -aminocarbonyl compounds through solvent free Mannich reaction. **Applied Organometal Chemistry**, v. 31, p. 1–8, 2017.

KERI, R. S.; HOSAMANI, K. M.; REDDY, H. R. S. A Solvent-Free Synthesis of Coumarins Using Phosphotungstic Acid as Catalyst. **Catalysis Letters**, v. 131, p. 321–327, 2009.

KHODABAKHSHI, S. Barium Dichloride as a Powerful and Inexpensive Catalyst for the Pechmann Condensation without Using Solvent. **Organic Chemistry International**, n. 2, p. 1–5, 2012.

KIM, H.; ABDALA, A. A.; MACOSKO, C. W. Graphene/Polymer Nanocomposites. **Macromolecules**, v. 43, p. 6515–6530, 2010.

KUILLA, T. et al. Progress in Polymer Science Recent advances in graphene based polymer composites. **Progress in Polymer Science**, v. 35, n. 11, p. 1350–1375, 2010.

KUILLA, T. et al. Chemical functionalization of graphene and its applications. **Progress in Materials Science**, v. 57, n. 7, p. 1061–1105, 2012.

KUILLA, T. et al. Recent advances in the efficient reduction of graphene oxide and its application as energy storage electrode materials. **Nanoscale**, v. 5, p. 52–71, 2013.

KOLASINSKI, K. W. Surface Science: foundations of catalysis and nanoscience. 2nd ed. Chichester: J. Wiley, 2008. 486 p.

KUMAR, A. V.; RAO, K. R. Recyclable graphite oxide catalyzed Friedel – Crafts addition of indoles to α,β -unsaturated ketones. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 40, p. 5188–5191, 2011.

KUMAR, B. et al. Ultrasound promoted and $\text{SiO}_2/\text{CCl}_3\text{COOH}$ mediated synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-benzimidazole derivatives in aqueous media : An eco-friendly approach. **Journal of Chemical Sciences**, v. 126, n. 6, p. 1831–1840, 2014.

LEE et al. The structure of graphite oxide: investigation of its surface chemical groups. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, p. 5723–5728, 2010.

LERF, A. et al. Structure of graphite oxide revisited. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 102, n. 23, p. 4477–4482, 1998.

LIANG, B. et al. New three-component cyclocondensation reaction: microwave-assisted one-pot synthesis of 5-unsubstituted-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. **Tetrahedron**, v. 63, p. 1981–1986, 2007.

LIU, D. et al. One-pot synthesis of β -amino carbonyl compounds catalyzed silica supported phenylphosphinic acid. **Green Processing and Synthesis**, v. 4, n. 1, p. 11–15, 2015.

LOH, T. P.; CHEN, S. L. InCl_3 -catalyzed three-component asymmetric Mannich-type reaction in methanol. **Organic Letters**, v. 4, n. 21, p. 3647–3650, 2002.

MA, G. et al. Facile synthesis of amine-functional reduced graphene oxides as modified quick, easy, cheap, effective, rugged and safe adsorbent for multi-pesticide residues analysis of tea. **Journal of Chromatography A**, n. 1531, p. 22–31, 2018.

MANHAS, M.S. et al. Microwave initiated reactions: Pechmann coumarin synthesis, Biginelli reaction, and acylation. **Tetrahedron Lett.**, v. 47, p. 2423-2425, 2006.

MANNICH, C., KROSCHE W. The Mannich Reaction. **Arch Pharm**, v. 250, p. 647, 1912.

MANNICH, C. Synthesis of β -ketonic bases. **Journal of the Chemical Society Abstracts**, v. 112, p. 634, 1917.

MANOCHA, L. M.; GAJERA, H.; MANOCHA, S. Studies on synthesis and reduction of graphene oxide from natural graphite by using chemical method. **Eurasian Chemico-Technological Journal**, v. 13, n. 1–2, p. 21–26, 2011.

MARCANO, D. C. et al. Improved Synthesis of Graphene Oxide. **ACS Nano**, v. 4, p. 4806–4814, 2010.

MATOS, L. H. S et. al. Biological Activity of Dihydropyrimidinone (DHPM) Derivatives: A Systematic Review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 1779–1789, 2018.

MEHL, H. et al. Efeito da variação de parâmetros reacionais na preparação de grafeno via oxidação e redução do grafite. **Química Nova**, v. 37, n. 10, p. 1639–1645, 2014.

MENG, L-Y.; PARK, S-J., Influence of pH condition on colloidal suspension of exfoliated graphene oxide by electrostatic repulsion. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 186, p.99-103, 2012.

MIRZA-AGHAYAN, M. et al. Ultrasonics Sonochemistry Ultrasound-assisted direct oxidative amidation of benzyl alcohols catalyzed by graphite oxide. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 32, p. 37–43, 2016.

MIRZA-AGHAYAN, M.; ALVANDI, F.; TAVANA, M. M. Efficient and Regioselective Ring-opening of Epoxides with Carboxylic Acid Catalyzed by Graphite Oxide. **Letters in Organic Chemistry**, p. 532-538, 2020.

MOHAMMADI, G. et al. Application of sulfonic acid functionalized nanoporous silica (SBA-Pr-SO₃H) for the preparation of 4,6-diarylpyrimidin-2(1H)-ones. **Química Nova**, v. 38, n. 4, p. 466–470, 2015.

NANDA, S. S. et al. Raman Spectrum of Graphene with its Versatile Future Perspectives. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 80, p. 125-131, 2016.

NARASIMHAN, B.; SHARMA, D.; KUMAR, P. Benzimidazole: A medicinally importante heterocyclic moiety. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, p. 269-283, 2012.

NARKSITIPAN, S.; THONGTEM, S. Synthesis and Characterization of Transparent Graphene Oxide Nanosheets. **Ferroelectrics Letters Section**, v. 41, n. 4, p. 94–99, 2014.

NARVÁEZ, A. J. R.; FERREIRA, E. I. Aplicação das bases de Mannich no campo de desenvolvimento de fármacos. **Química Nova**, v.8, p. 38-44, 1985.

NOTZ, W. et al. Amine-catalyzed direct asymmetric Mannich-type reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 2, p. 199–201, 2001.

PALANIAPPAN, S.; RAJENDER, B. A Novel Polyaniline-Silver Nitrate-p-Toluenesulfonic Acid Salt as Recyclable Catalyst in the Stereoselective Synthesis of β -Amino Ketones: “One-Pot” Synthesis in Water Medium. **Advanced Synthesis & Catalysis**, p. 2507–2514, 2010.

PARK, S., RUOFF, R. Chemical methods for the production of graphenes. **Nature Nanotech**, v. 4, p. 217–224, 2009.

PAULCHAMY, B., ARTHI, G., LIGNESH, BD. A Simple Approach to Stepwise Synthesis of Graphene Oxide Nanomaterial. **Journal of Nanomedicine & Nanotechnology**, v. 06, n. 1, p. 1–4, 2015.

PATIL, V. D.; SUTAR, N. R.; PATIL, K. P. Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds and 5-Unsubstituted 3,4 Dihydropyrimidinones using Solid Supported Co(ClO₄)₂ Under Solvent Free Condition. **Acta Chimica and Pharmaceutica Indica**, v. 6, p. 72-79, 2016.

PENDOLINO, F. et al. Temperature influence on the synthesis of pristine graphene oxide and graphite oxide. **Materials Chemistry and Physics**, v. 164, p. 71–77, 2015.

PENDOLINO, F.; ARMATA, N. Graphene Oxide in Environmental Remediation Process, **Springer**, v. 7, p.11, 2017.

POURGHOBADI, Z.; DERIKVAND, F. H₃PMo₁₂O₄₀ catalyzed three-component one-pot synthesis of 4,6-diarylpyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. **Chinese**

Chemical Letters, v. 21, p. 269–272, 2010.

POTTS, J.R. et al. Graphene-based polymer nanocomposites, **Polymer**, v. 52, p. 5-25, 2011.

PHUKAN, M.; KALITA, M. K.; BORAH, R. A new protocol for Biginelli (or like) reaction under solvent-free grinding method using $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ as catalyst. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 3, n. 4, p. 329–334, 2010.

RASHID, R. A. A simple and ecofriendly synthesis of coumarins. **Golden Research Thoughts**, v. 2, n. 3, p. 1-5, 2012.

RAVI, V. et al. Zn-proline catalyzed selective synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles in water. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 55, n. 8, p. 1254–1257, 2007.

REDDY, D. M.; REDDY, V. K. Re-usable nano Fe_3O_4 catalysed for high yield synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazole derivatives in ethanol. **World Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 2, p. 983–996, 2016.

REDDY, N. S. et al. Synthesis of new coumarin 3-(N-aryl) sulfonamides and their anticancer activity. **Bioorg. Med. Chem. Letters**, v. 14, p. 4093-4097, 2004.

RODRIGUEZ-OTERO, J. L.; HERMIDA, M.; CENTENO, J. Analysis of dairy products by near-infrared spectroscopy: A review. **Journal of Agricultural and Food chemistry**, v. 45, n. 8, p. 2815-2819, 1997.

ROMANELLI, G. P. et al. A solvent-free synthesis of coumarins using a Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 8935–8939, 2004.

ROURKE, J.P. et al., The Real Graphene Oxide Revealed - Stripping the Oxidative Debris from the Graphene like Sheets. **Angew. Chem.** v. 50, n. 14, p. 3173 -3177, 2011.

SAADATJOO, N. et al. Ultrasound-assisted synthesis of β -amino ketones via a Mannich reaction catalyzed by Fe_3O_4 magnetite nanoparticles as an efficient, recyclable and heterogeneous catalyst. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S735–S741, 2017.

SAFARI, J.; GANDOMI-RAVANDI, S. Fe_3O_4 -CNTs nanocomposites: a novel and excellent catalyst in the synthesis of diarylpyrimidinones using grindstone chemistry. **RSC Advances**, v.4, p. 11486–11492, 2014.

SAFARI, J.; GANDOMI-RAVANDI, S.; ASHIRI, S. Organosilane sulfonated graphene oxide in the Biginelli and Biginelli-like reactions. **New Journal of Chemistry**, v. 40, p. 512-520, 2015.

SHAH, R. et al. Progression from Graphene and Graphene Oxide to High Performance Polymer-Based Nanocomposite: A Review. *Polymer-Plastics. Technology and Engineering*, v. 54, n. 2, p. 173–183, 2015.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. *Princípios de Análise Instrumental*, 6ª edição, Editora Bookman, p. 180-181, 2009.

SALEHI, P.; DABIRI, M.; ZOLFIGOL, A. Selective synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-1,3-benzimidazoles in water at ambient temperature. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 2557–2560, 2006.

SENGUPTA, R., et al. A review on the mechanical and electrical properties of graphite and modified graphite reinforced polymer composites. *Progress in Polymer Science*, v. 36, p. 638-670, 2011.

SENAPAK, W. et al. Metal-free selective synthesis of 2-substituted benzimidazoles catalyzed by Brønsted acidic ionic liquid: Convenient access to one-pot synthesis of N-alkylated 1,2-disubstituted benzimidazoles. *Tetrahedron*, v. 75, p. 3543-3552, 2019.

SHARMA, S. et al. Microwave assisted one pot synthesis, mass spectral analysis and DFT studies of 6-substituted-3,4-dihydro-4-phenylpyrimidin-2(1H)-one. *Journal of Materials and Environmental Science*, v. 5, n. 4, p. 1079–1084, 2014.

SHARGHI, H.; SARVARI, M. H. Graphite as an Efficient Catalyst for One-Step Conversion of Aldehydes into Nitriles in Dry Media One-Step Conversion of Aldehydes into Nitriles. *Synthesis*, n. 2, p. 243–246, 2003.

SHI, D.; YANG, F.; NI, S. One Derivatives via Three-Component Reaction in Ionic Liquid without Any Catalyst. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 5, p. 1–8, 2009.

SHIH, C. J. et al. Understanding surfactant/graphene interactions using a graphene field effect transistor: Relating molecular structure to hysteresis and carrier mobility. *Langmuir*, v. 28, n. 22, p. 8579–8586, 2012.

SHTAIN, M. et al. Characterization of Graphene-Nanoplatelets Structure via Thermogravimetry. *Analytical Chemistry*, v. 87, p. 4076-4080, 2015.

SIVAKUMAR, R. et al. Benzimidazole: An attractive pharmacophore in medicinal chemistry. *International Journal of Pharmaceutical Research*, v. 3, p. 19-31, 2011.

SMITH, P. A. M. Infrared microspectroscopy mapping studies of packaging materials: experiment design and data profiling considerations. *Vibrational Spectroscopy*, v. 24, n. 1, p. 47-62, 2000.

SONG, J.; WANG, X.; CHANG, C-T. Preparation and Characterization of Graphene Oxide. **Journal of Nanomaterials**, p. 1-6, 2014.

SONGA, Z.; SUNA, X.; YANGA, X. One-pot Synthesis of 5-Unsubstituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones from Aldehydes, Ketones, and Urea under Solvent-free Conditions. **Polycyclic Aromatic Compounds**, p. 1–10, 2015.

SUN, L.; FUGETSU, B. Mass production of graphene oxide from expanded graphite. **Materials Letters**, v. 109, p. 207–210, 2013.

SUN, W-H. et al. Controllable supramolecular assembly by pi-pi interactions: cobalt(II) and copper(II) complexes with benzimidazole derivatives. **Organometallics**, v. 21, p. 4350-4355, 2002.

SWEET, F.; FISSEKIS, J. D. Synthesis of 3,4- Dihydro-2(1H)-Pyrimidinones and the Mechanism of the Biginelli Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, p. 8741, 1973.

TEIMOURI, A.; GHORBANIAN, L. One-pot Three-component Synthesis of β -amino Carbonyl Compounds Using Nanocrystalline Solid Acid Catalyst. **International Journal of Green Nanotechnology**, p. 1-7, 2013.

TRAMONTINI, M.; ANGIOLINI, L. Further advances in the chemistry of mannich bases. **Tetrahedron**, v. 45, p.1791, 1990.

TOLLENS, B.; MARLEY, B. On formaldehyde derivatives of acetophenone. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 36, p. 1351, 1903.

TROST, B. M.; TOSTE, D.; GREENMAN, K.; Atom Economy. Palladium-Catalyzed Formation of Coumarins by Addition of Phenols and Alkynoates via a Net C-H Insertion. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, p. 4518, 2003.

UPADHYAY et al. A Convenient Synthesis of Some Coumarin Derivatives Using $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ as Catalyst. **Catalysis Letters**, v. 121, n. 1, p. 118-120, 2008.

VAHABI, V.; HATAMJAFARI, F. Microwave Assisted Convenient One-Pot Synthesis of Coumarin Derivatives via Pechmann Condensation Catalyzed by FeF_3 under Solvent-Free. **Conditions and Antimicrobial Activities of the Products**. p. 13093–13103, 2014.

WANG, H. et al. Synthesis and antidiabetic performance of β -amino ketone containing nabumetone moiety. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 2119, 2012.

- WANG, M. et al. SnCl_2 -catalyzed three-component one-pot Mannich-type reaction: efficient synthesis of β -aminocarbonyl compounds. **Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly**, p. 1205-1208, 2009.
- WANG, M. et al. Green Biginelli-type Reaction: Solvent-free Synthesis of 5-unsubstituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 2, p. 5–8, 2014.
- WANG, Z. T. et al. Novel Biginelli-like three-component cyclocondensation reaction: efficient synthesis of 5-unsubstituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 42, p. 7951–7953, 2004.
- WATERMAN, P.G.; MOLE, S. *Methods in Ecology – Analysis of phenolic plant metabolites*. London: Ed. Blackwell Scientific Publication, 1994. p. 238.
- WONG, C. H. A. et al. Synthetic routes contaminate graphene materials with a whole spectrum of unanticipated metallic elements. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 38, p. 13774–13779, 2014.
- WRIGHT J. B. Chemistry of benzimidazoles. **Chemical Reviews**, v. 48, p. 397-541, 1951.
- YOGITA, B.; OM, S. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 6208-6236, 2012.
- YUAN, B. et al. Preparation of functionalized graphene oxide/polypropylene nanocomposite with significantly improved thermal stability and studies on the crystallization behavior and mechanical properties. **Chemical Engineering Journal**, v. 237, p. 411–420, 2014.
- YUAN-YUAN, Q. Graphite oxide-catalyzed acetylation of alcohols and phenols. **Chinese Chemical Letters**, 2016.
- ZAABA, N. I. et al. Synthesis of Graphene Oxide using Modified Hummers Method: Solvent Influence. **Procedia Engineering**, v. 184, p. 469–477, 2017.
- ZHENG, X.; QIAN, Y.; WANG, Y. 2-Pyrrolidinecarboxylic Acid Ionic Liquid as a Highly Efficient Organocatalyst for the Asymmetric One-Pot Mannich Reaction. **European Journal Organic Chemistry**, v. 3, p. 515-522, 2010.
- ZIARANIA, G. M. et al. Application of sulfonic acid functionalized nanoporous silica (SBA-Pr- SO_3H) for the preparation of 4,6-diarylpyrimidin-2(1H)-ones. **Química Nova**, v. 38, n. 4, p. 466-470, 2015.

ZURUTUZA, A.; MARINELLI, C. Challenges and opportunities in graphene commercialization. **Nature Nanotechnology**, v. 9, n. 10, p. 730–734, 2014.

ANEXO

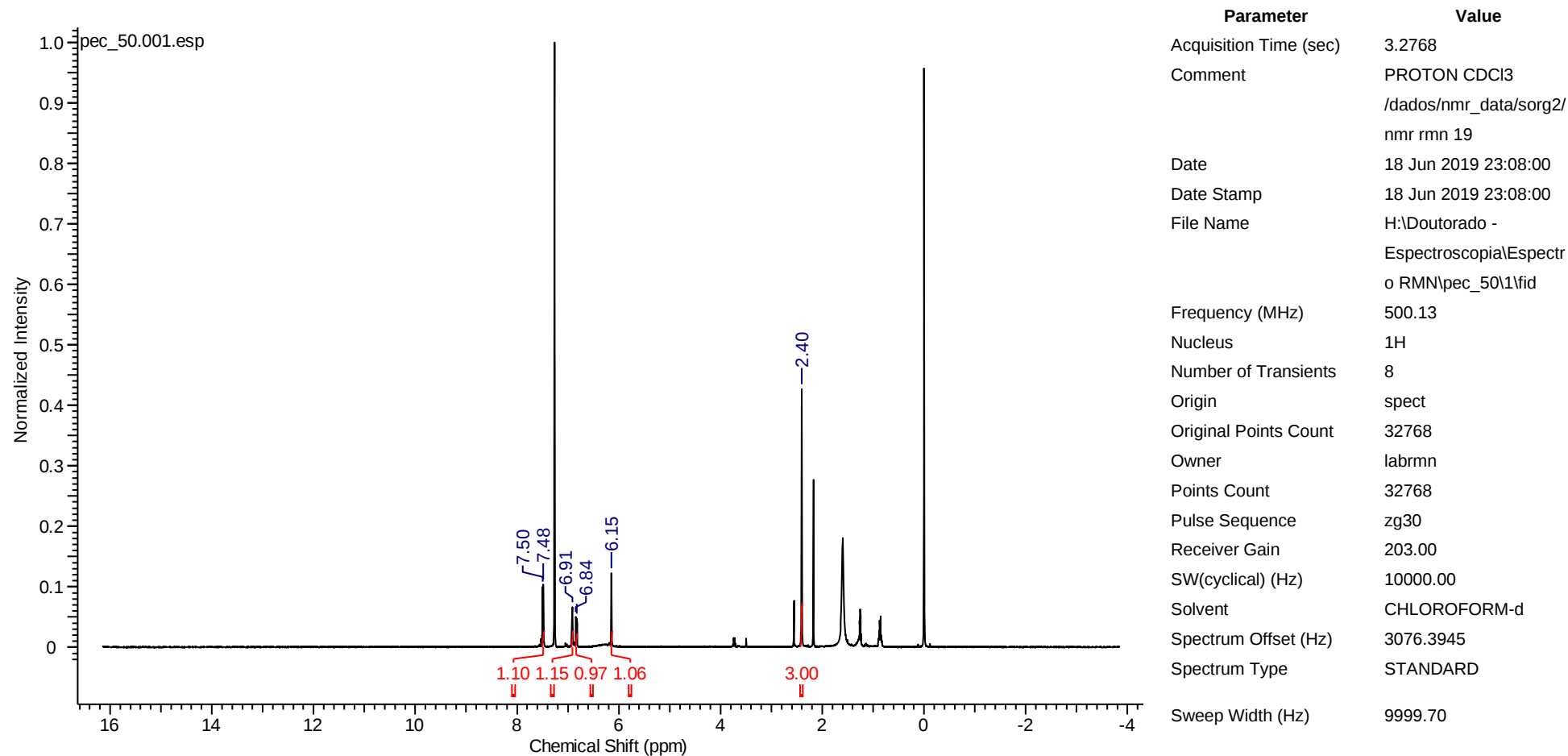


Figura 91 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 299a.

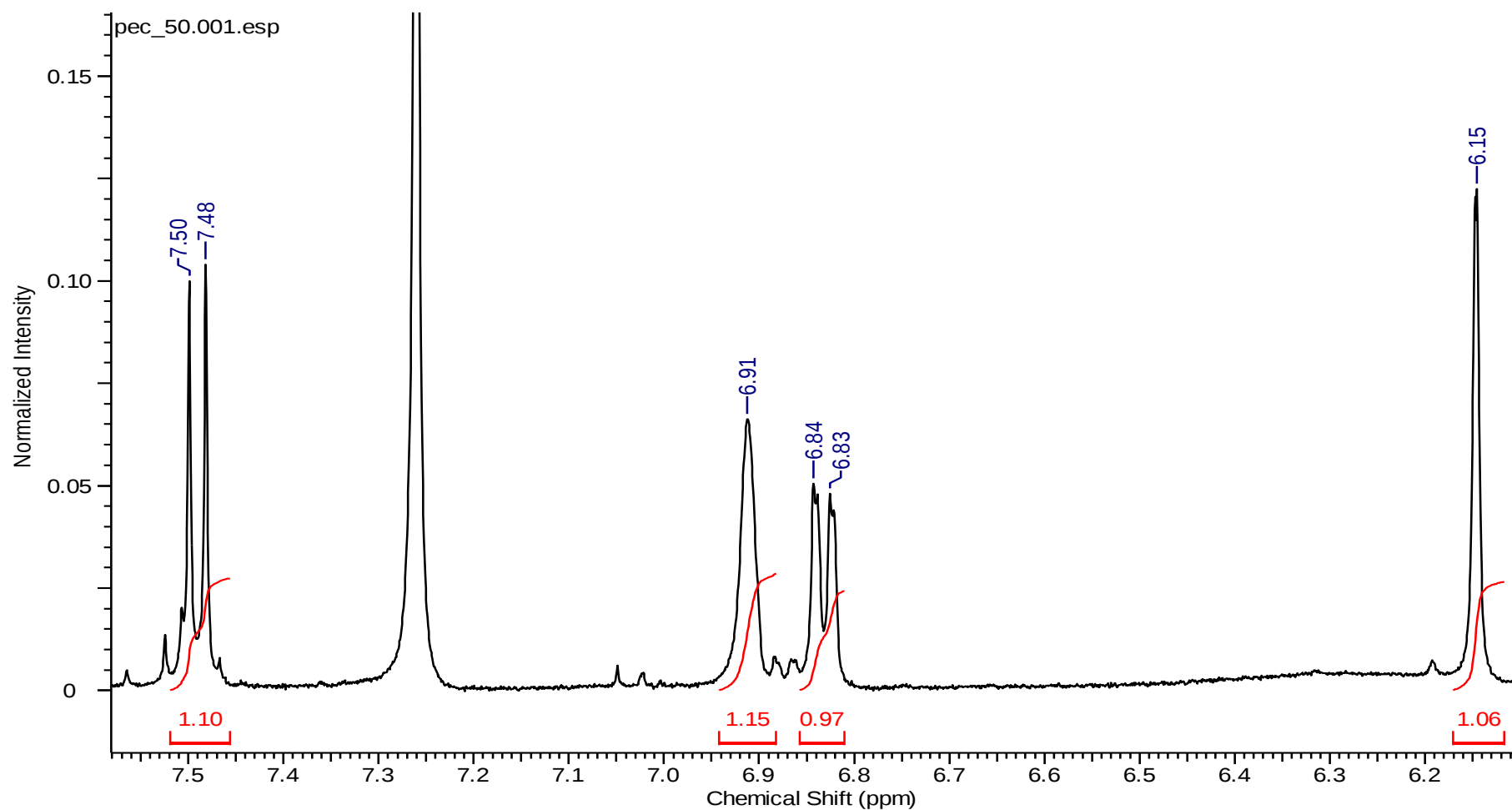


Figura 92 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 299a.

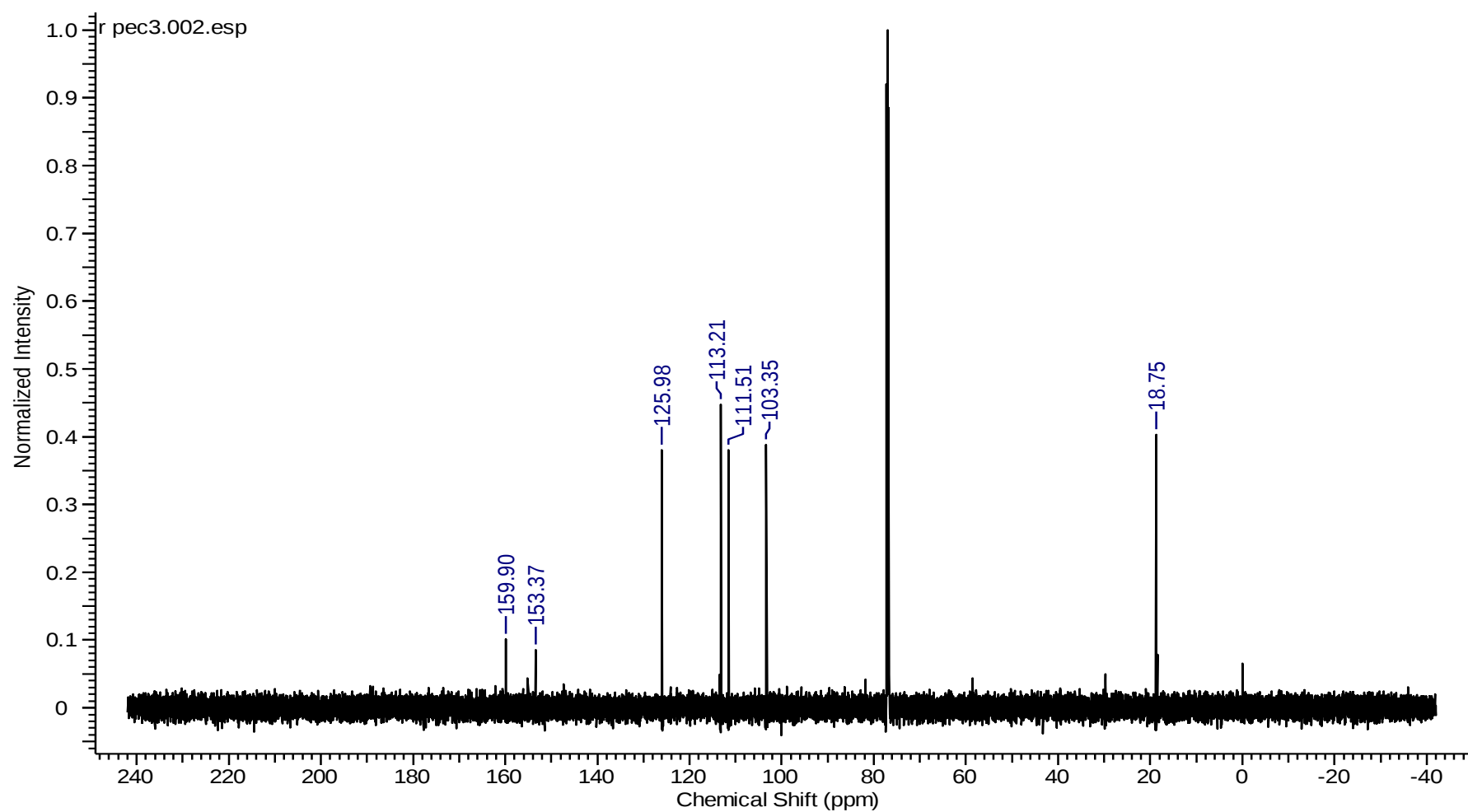


Figura 93 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 299a.

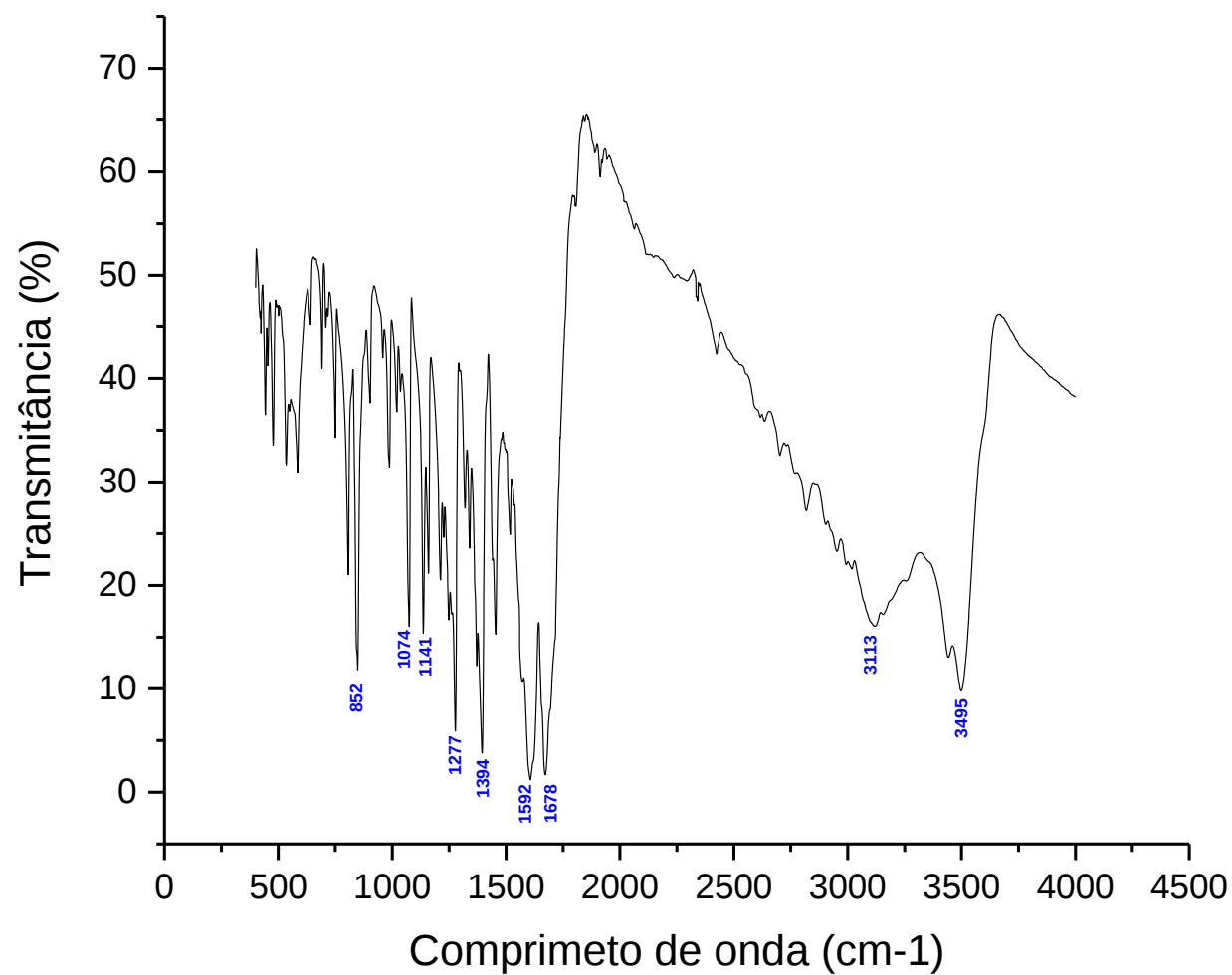


Figura 94 – Espectro de infravermelho de 299a.

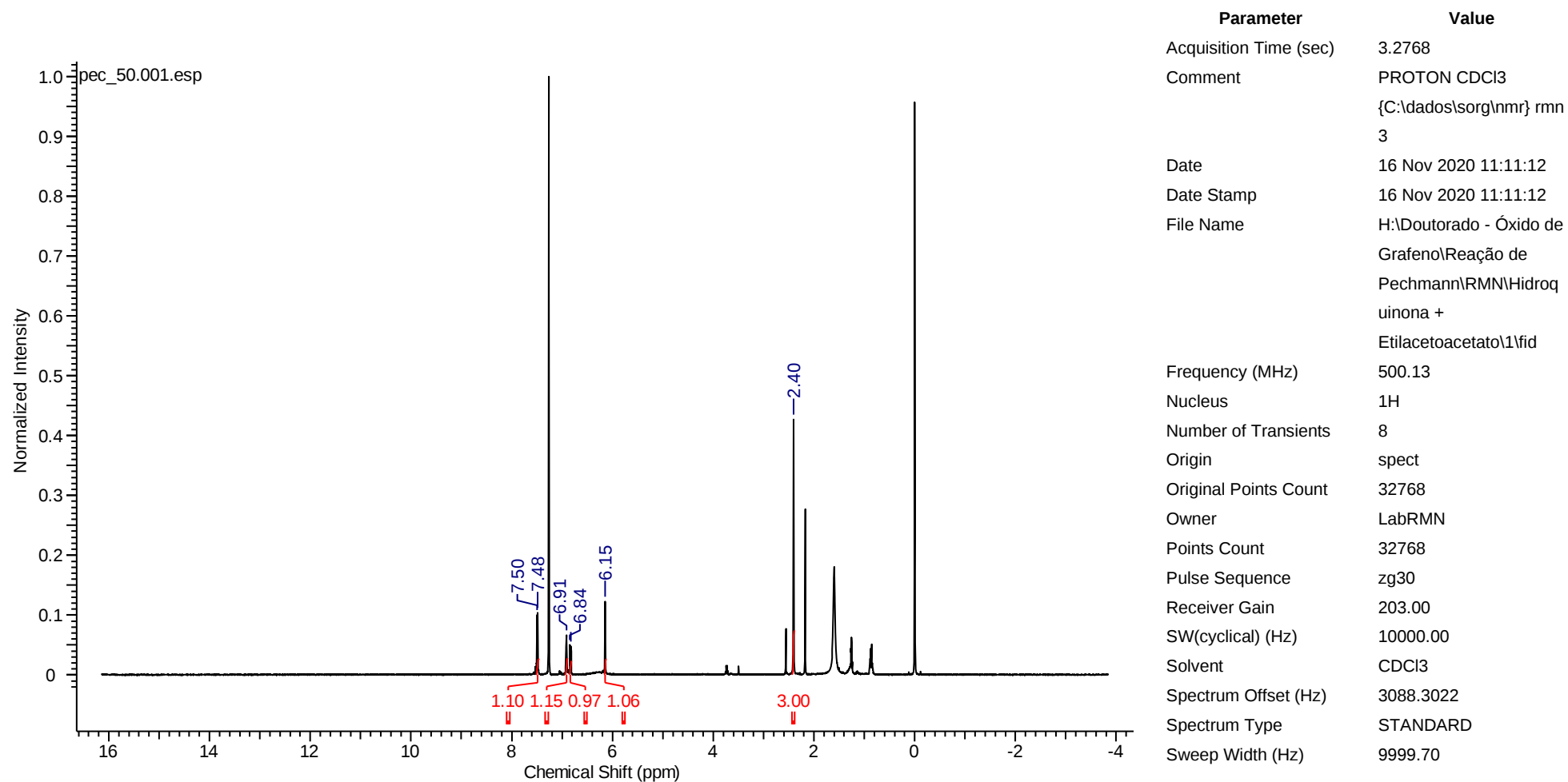


Figura 95 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 299c.

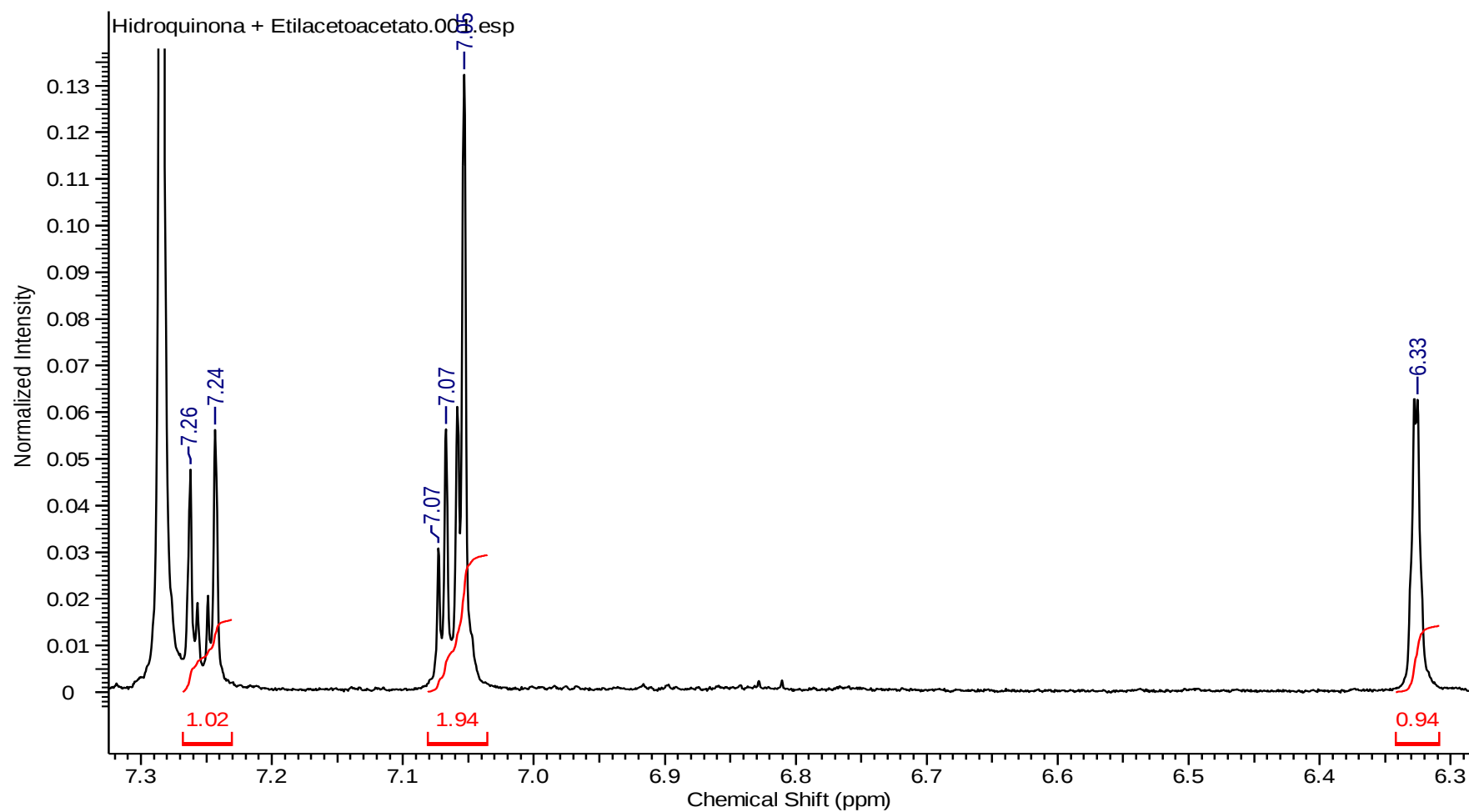


Figura 96 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 299c.

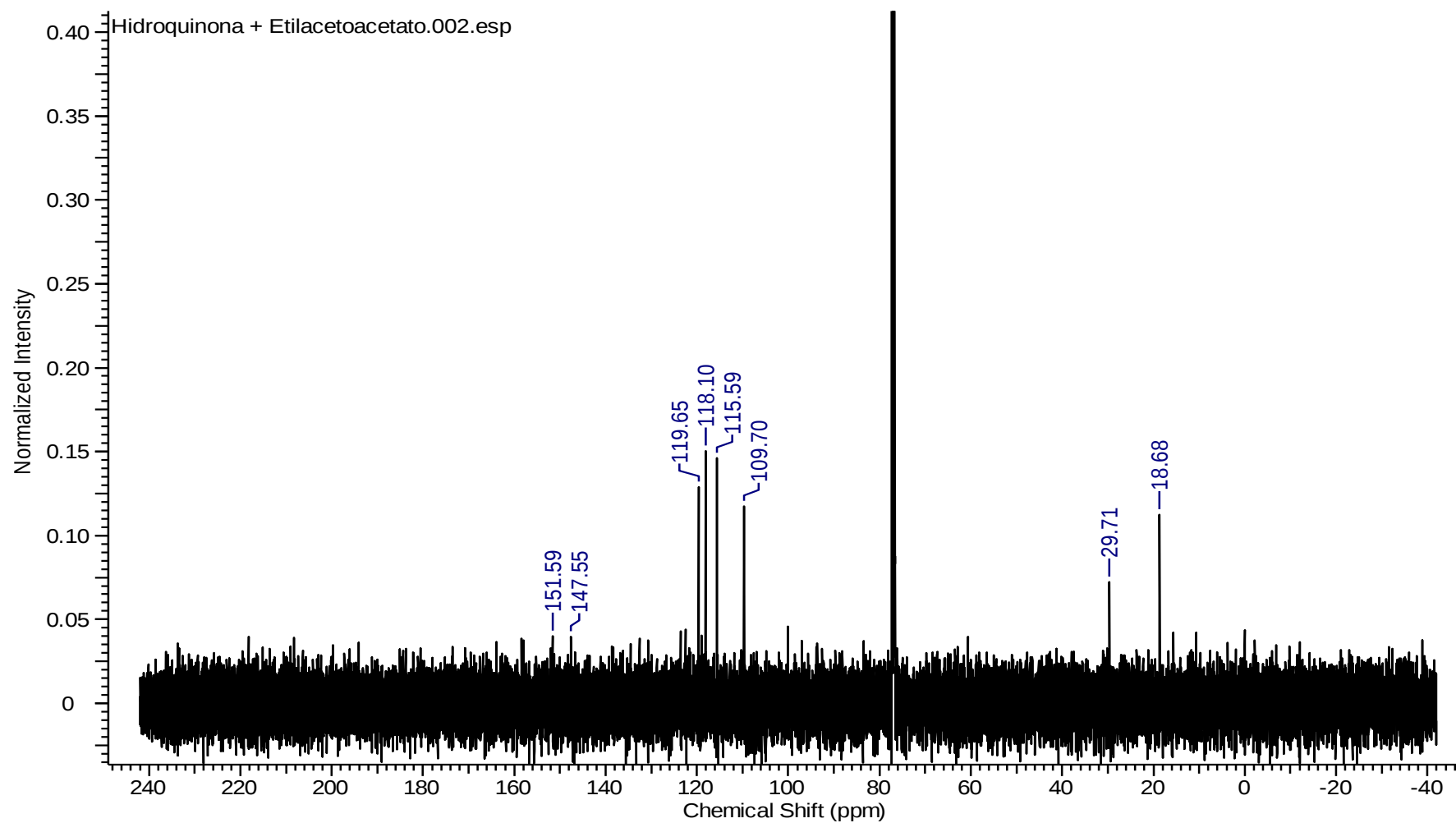


Figura 97 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 299c.

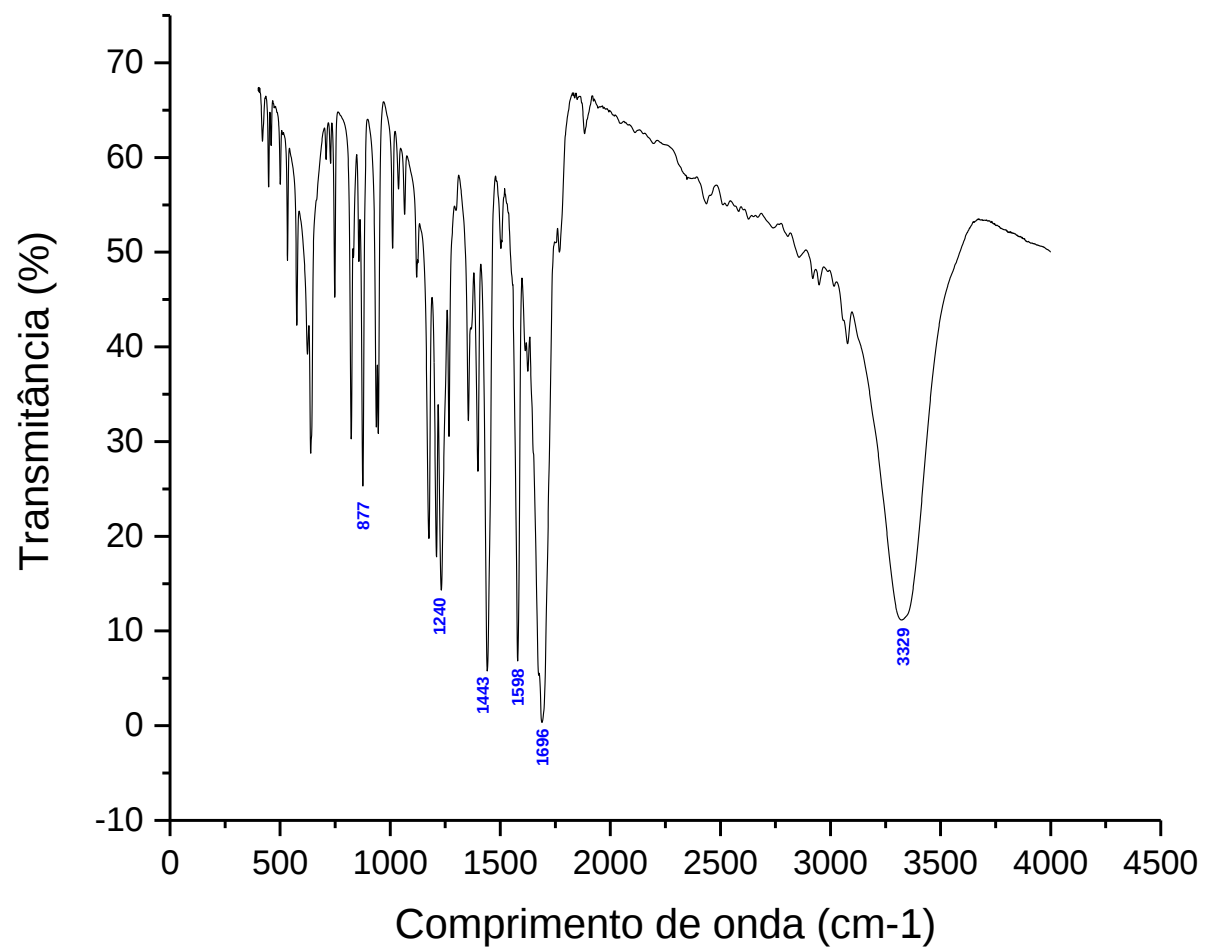


Figura 98 – Espectro de infravermelho de 299c.

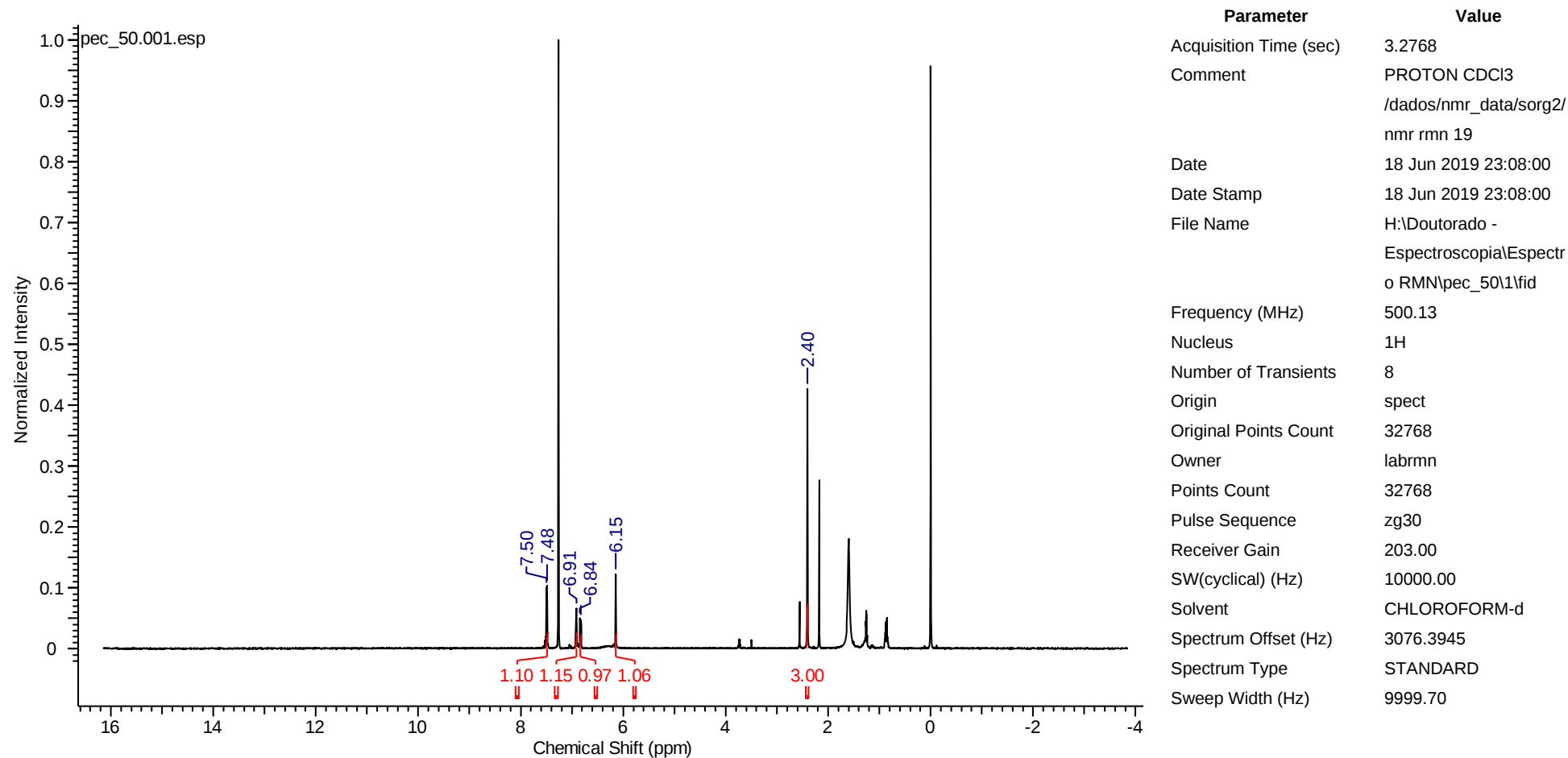


Figura 99 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 299e.

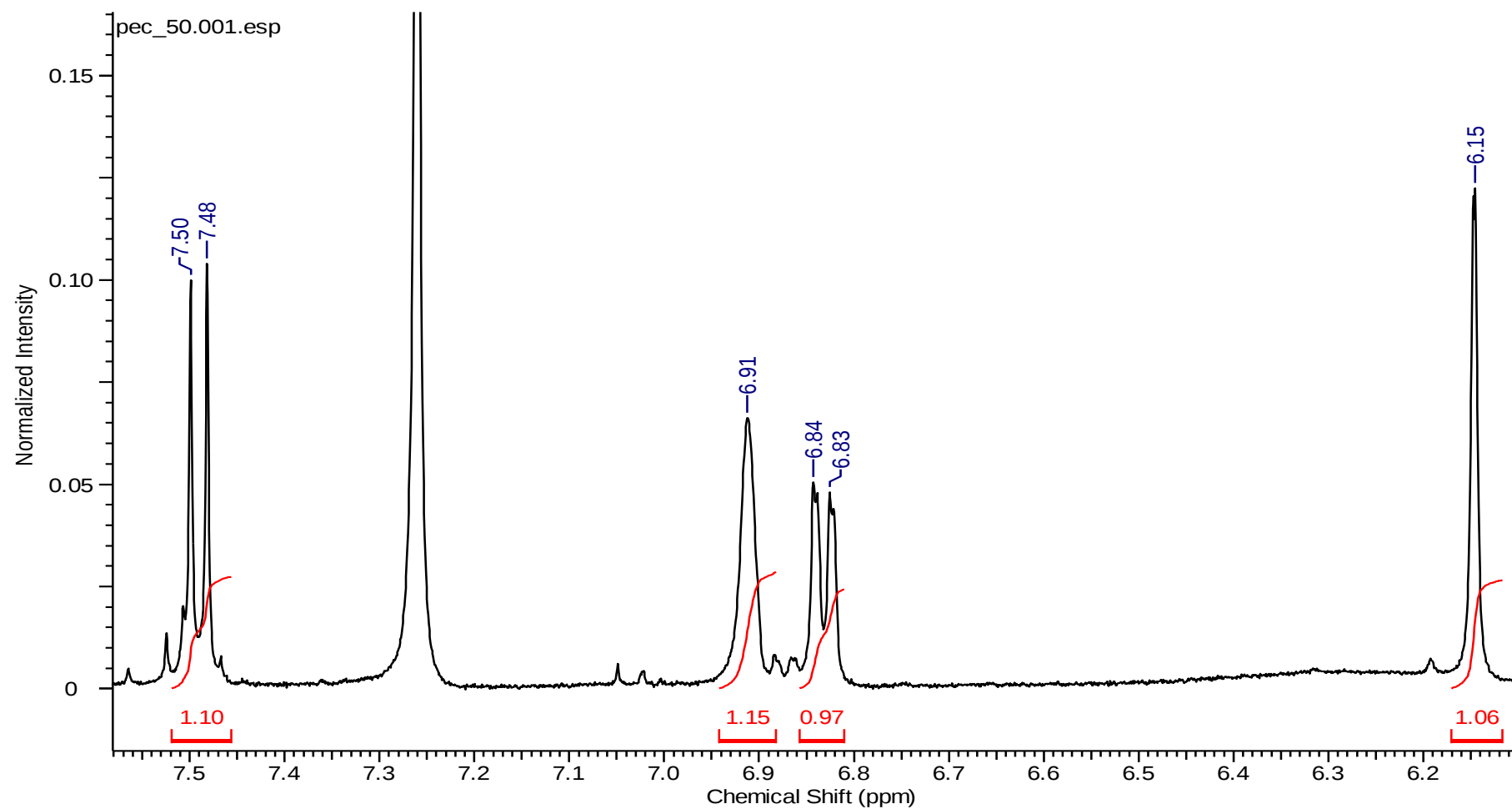


Figura 100 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 299e.

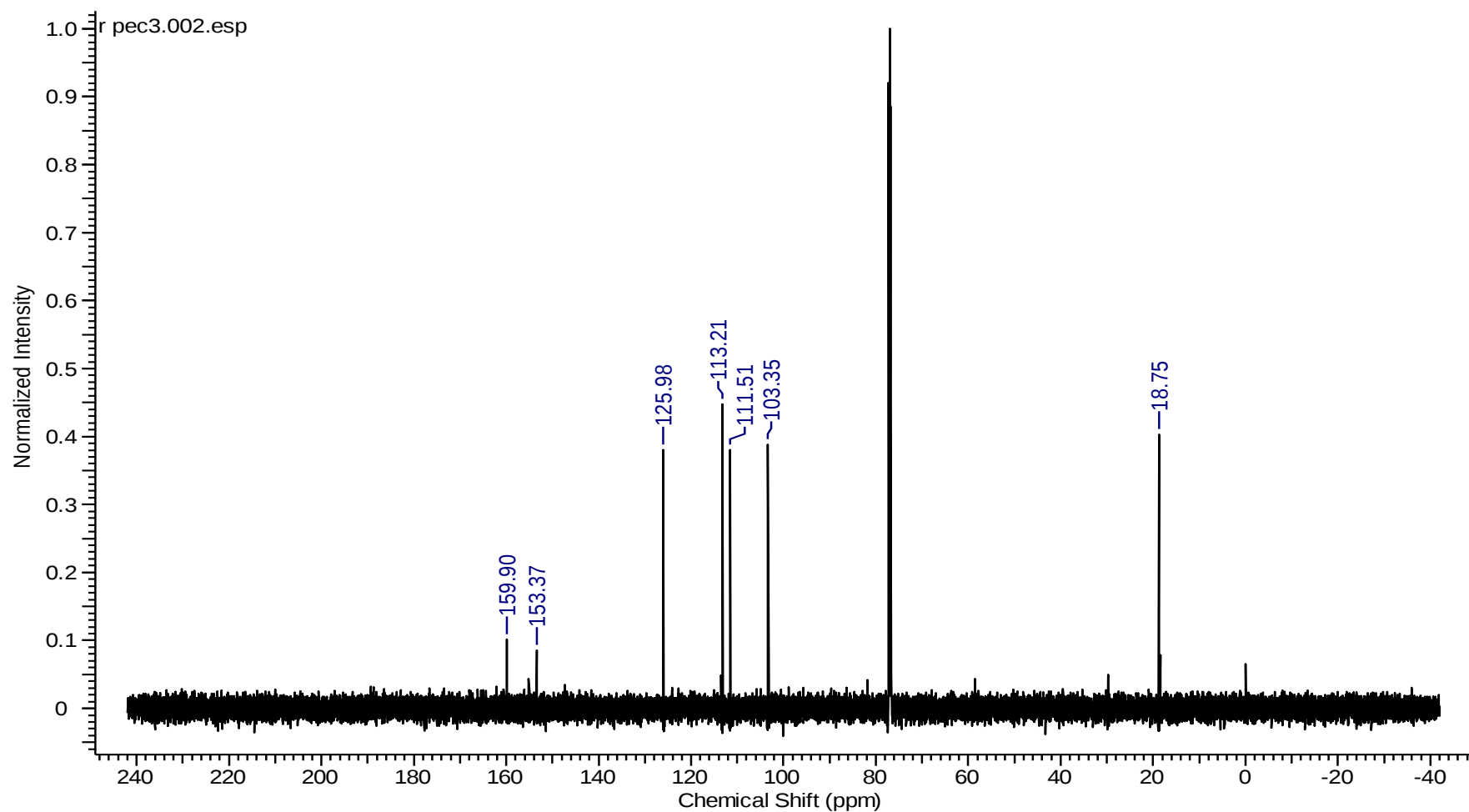


Figura 101 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 299e.

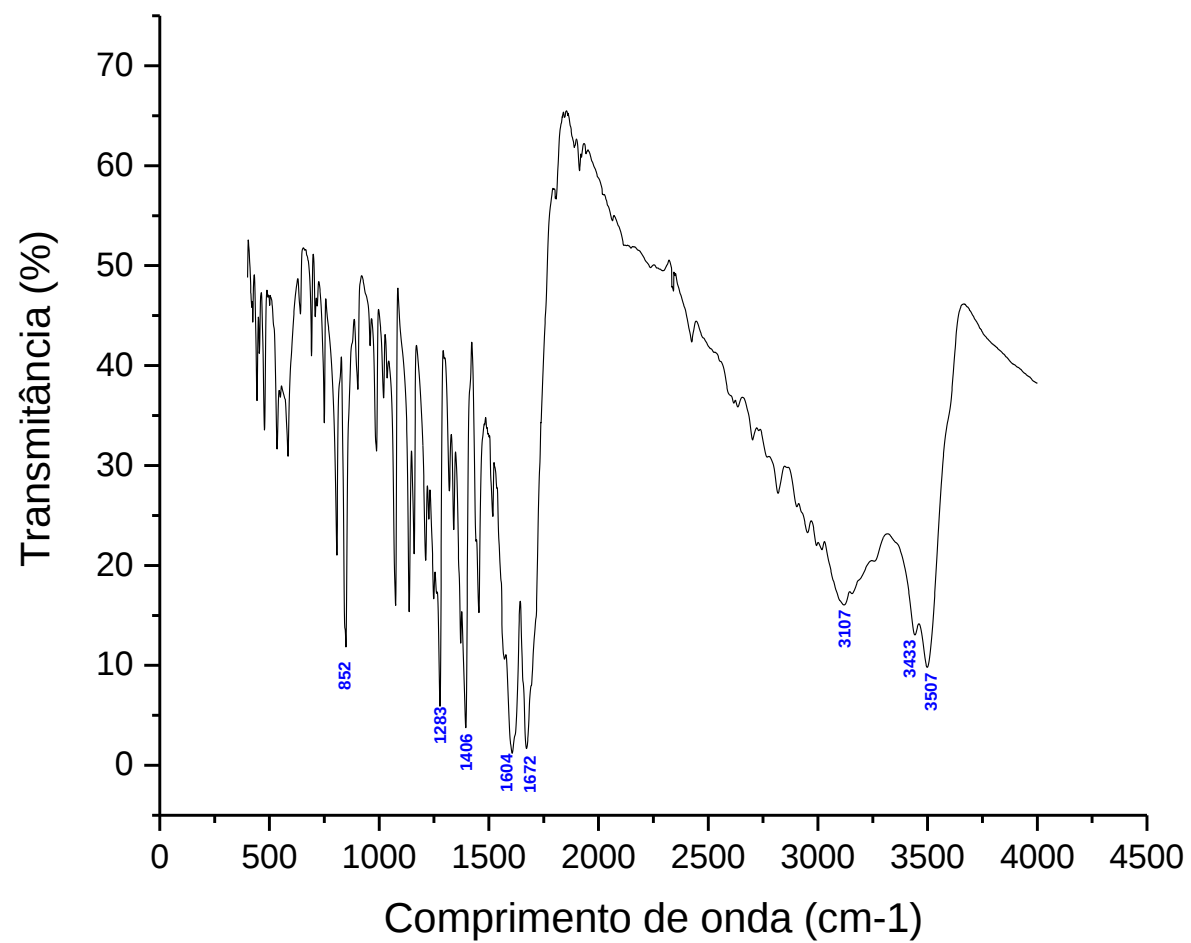


Figura 102 – Espectro de infravermelho de 299e.

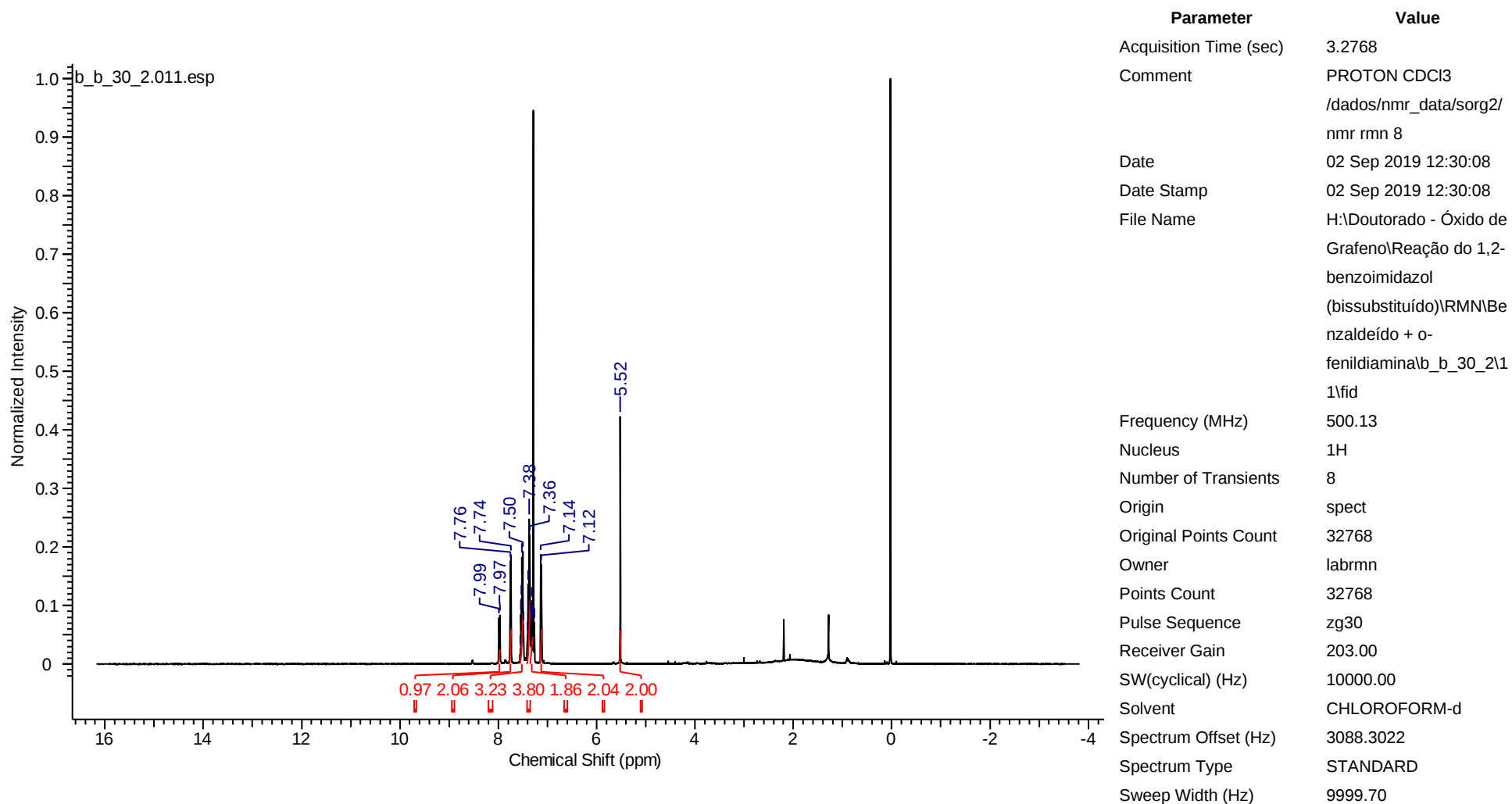


Figura 103 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 302a.

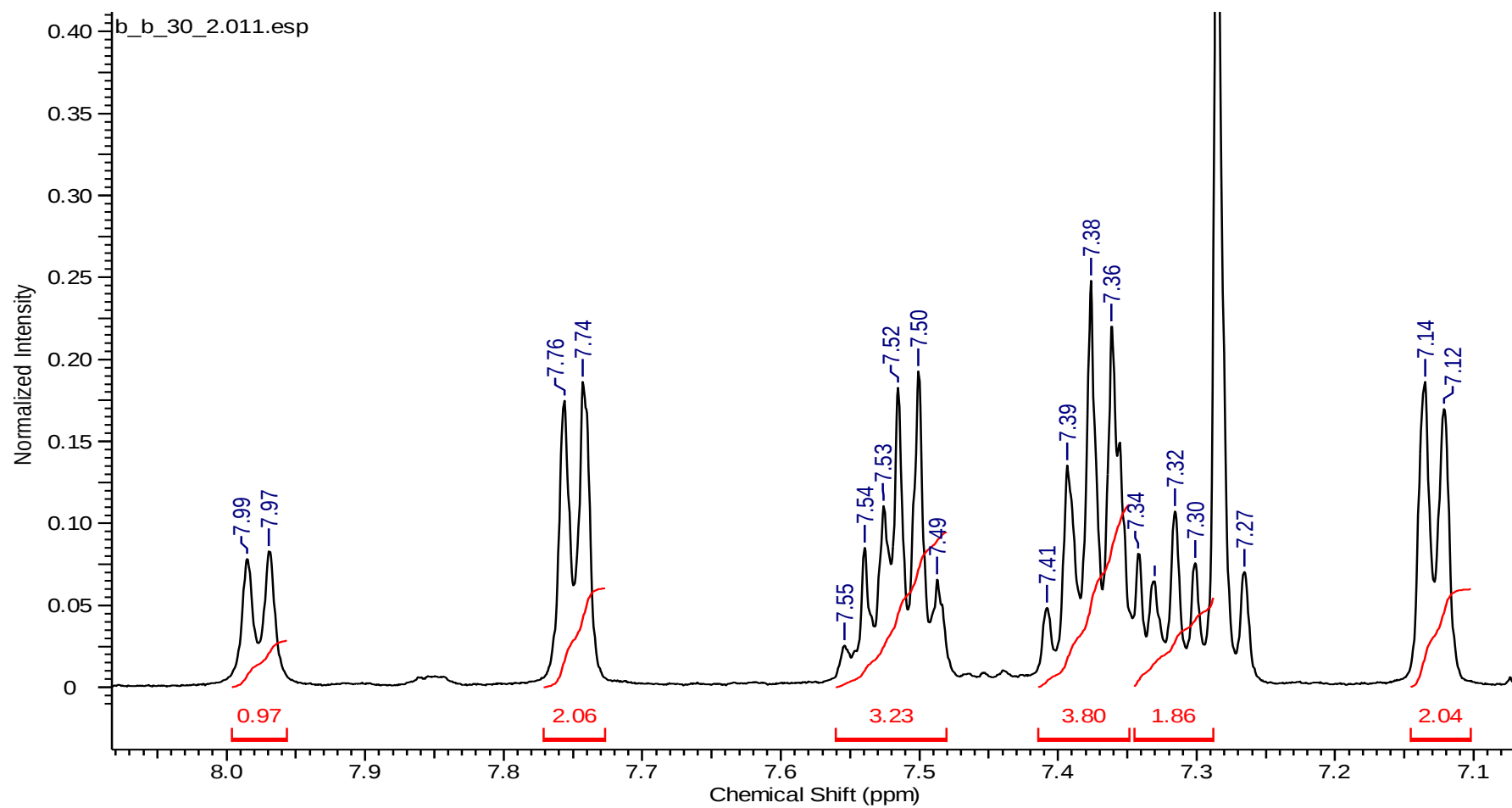


Figura 104 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302a.

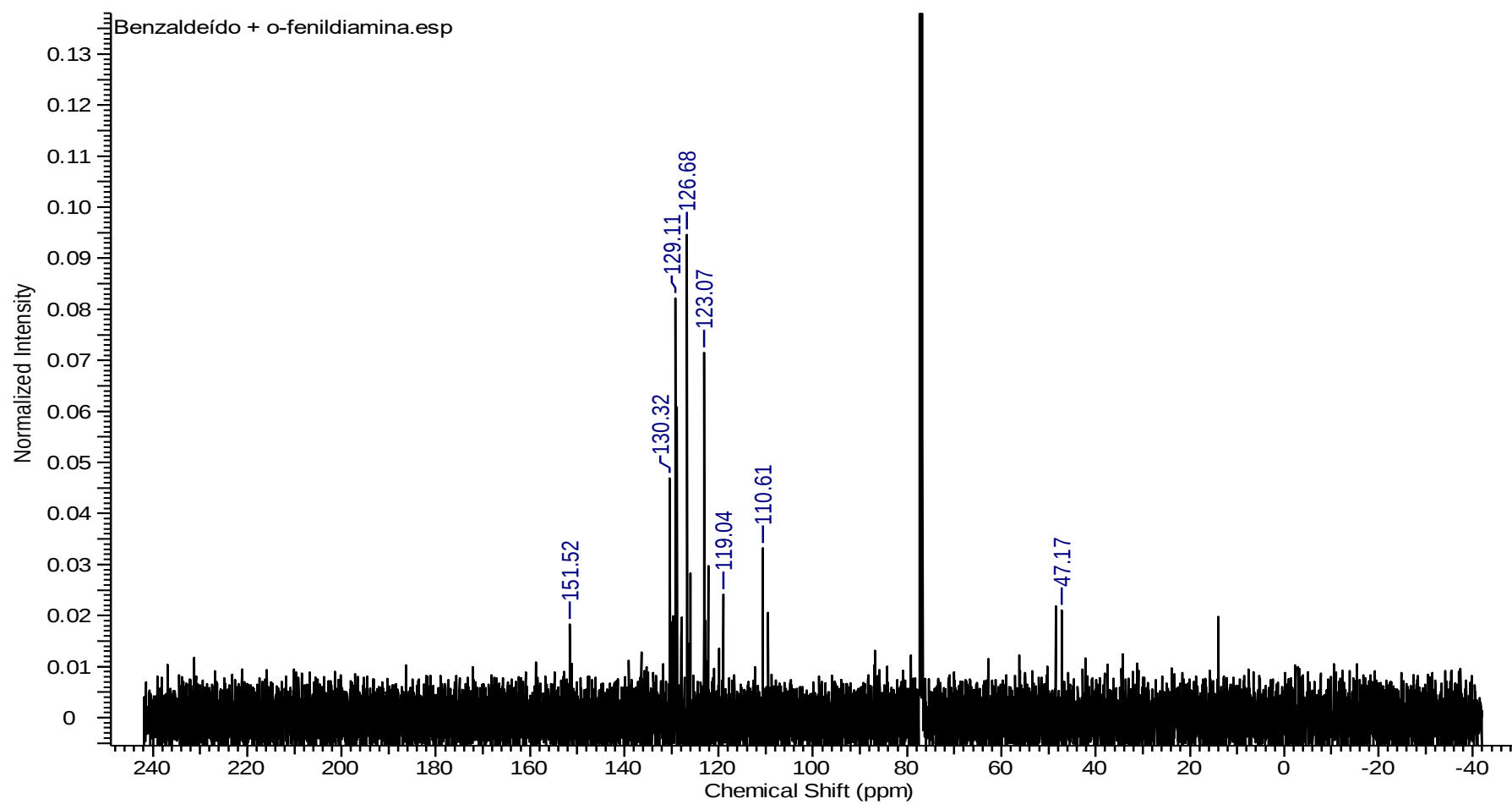


Figura 105 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302a.

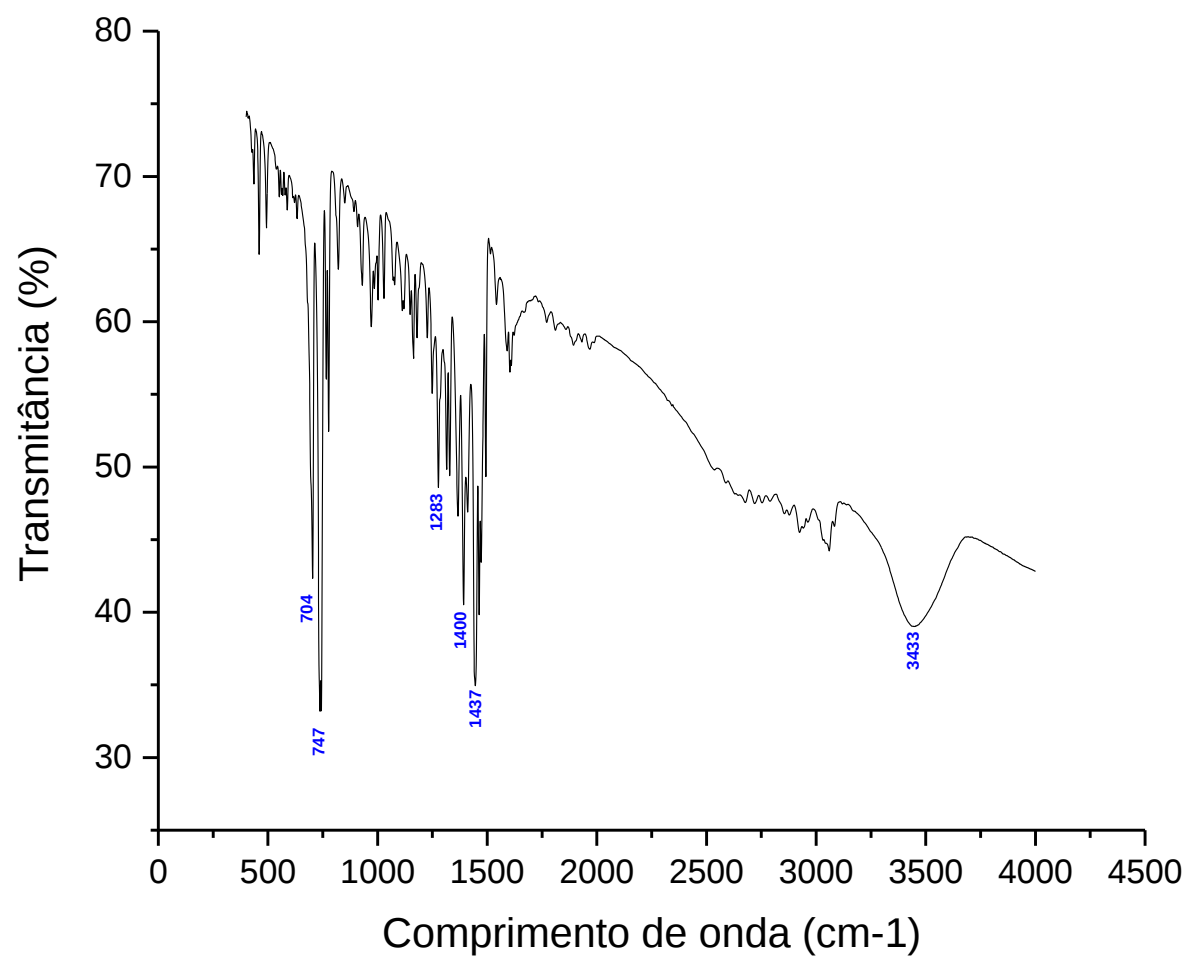
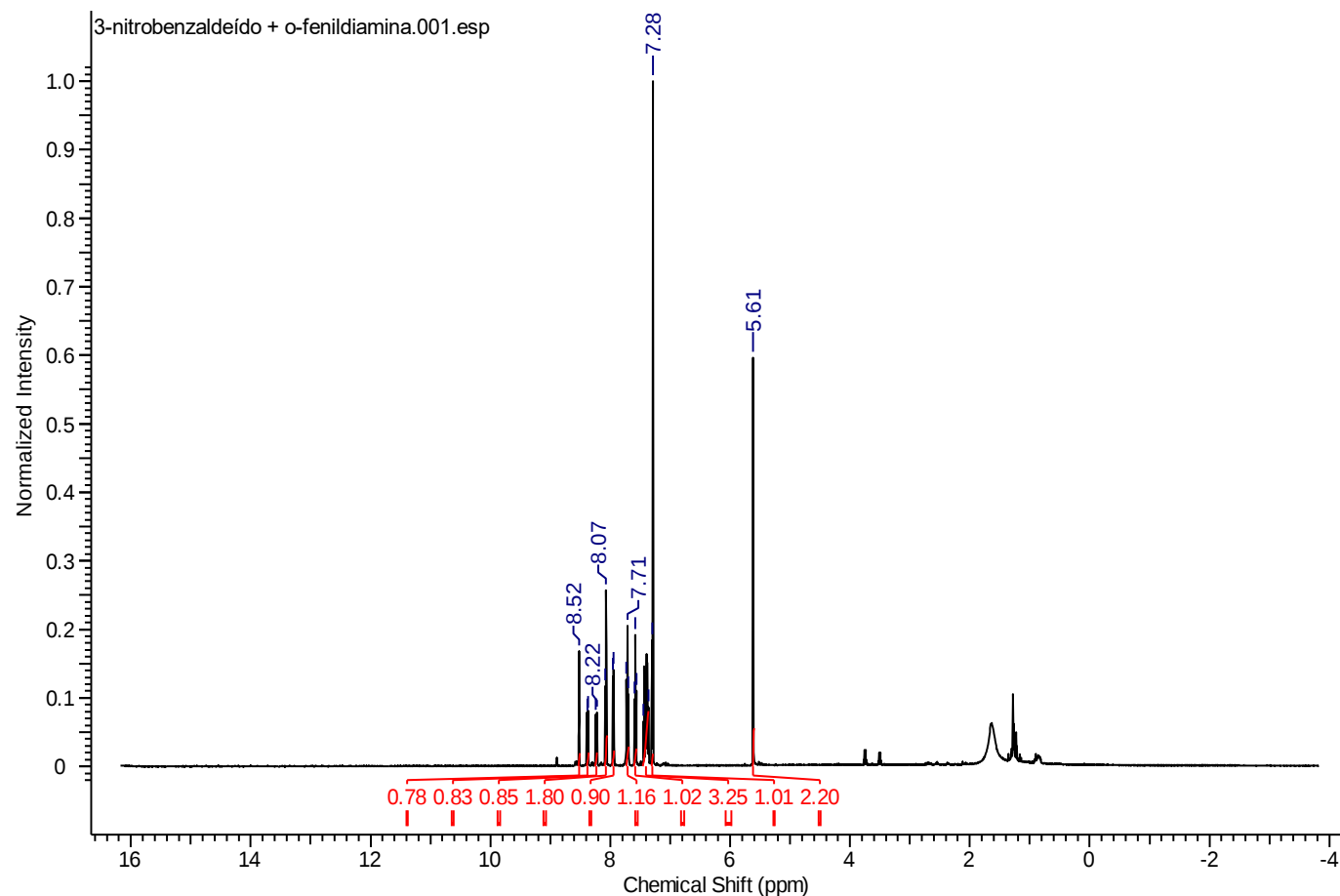


Figura 106 – Espectro de infravermelho de 302a.



Parameter	Value
Acquisition Time (sec)	3.2768
Comment	PROTON CDCl3 /dados/nmr_data/sorg2/ nmr rmn 9
Date	01 Nov 2019 20:13:04
Date Stamp	01 Nov 2019 20:13:04
File Name	H:\Doutorado - Óxido de Grafeno\Reação do 1,2- benzoimidazol (bissubstituído)\RMN\3- nitrobenzaldeído + o- fenildiamina\1\fid
Frequency (MHz)	500.13
Nucleus	1H
Number of Transients	8
Origin	spect
Original Points Count	32768
Owner	labrmn
Points Count	32768
Pulse Sequence	zg
Receiver Gain	203.00
SW(cyclical) (Hz)	10000.00
Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	3088.5073
Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	9999.70

Figura 107 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302b.

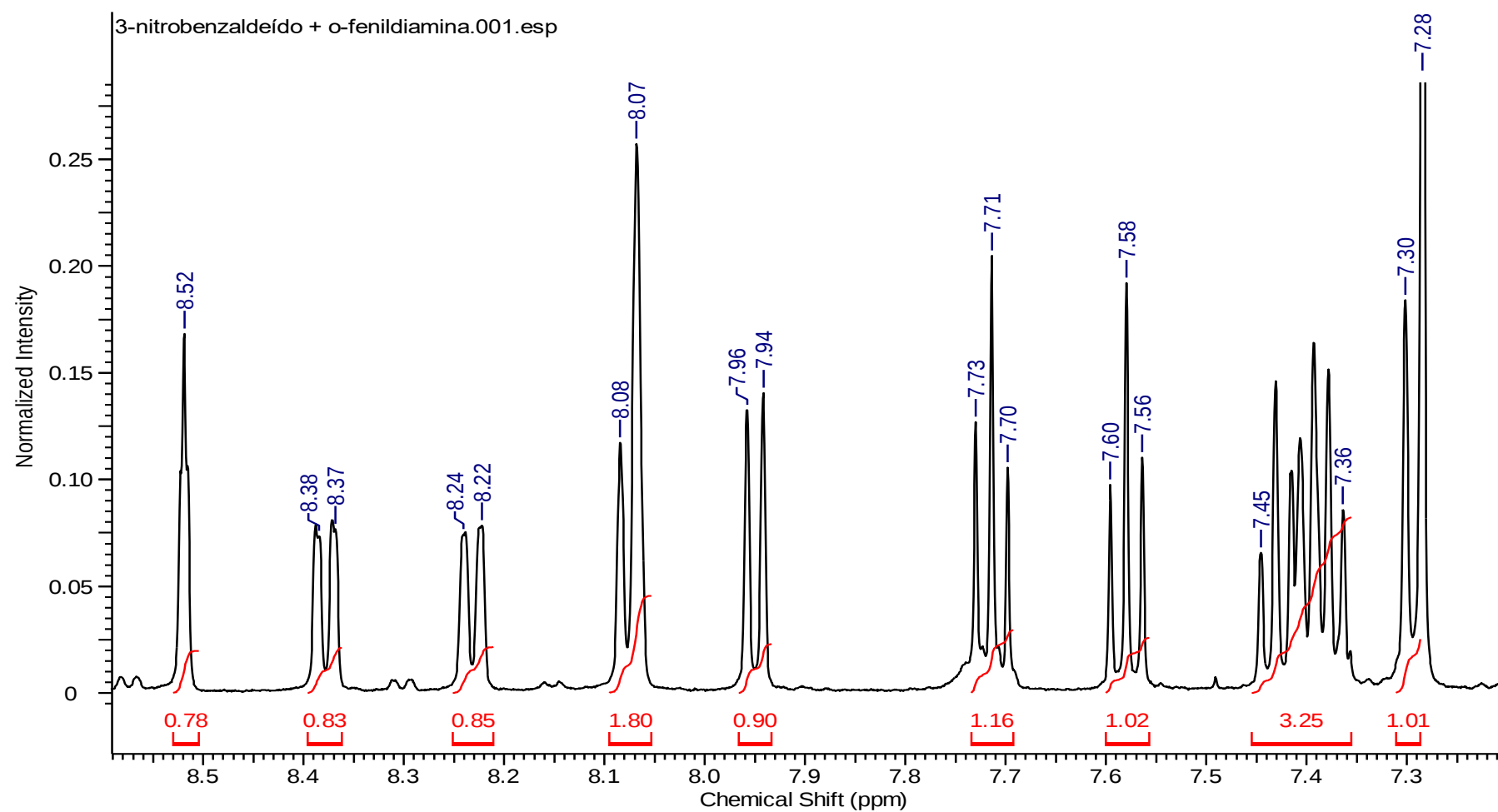


Figura 108 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302b.

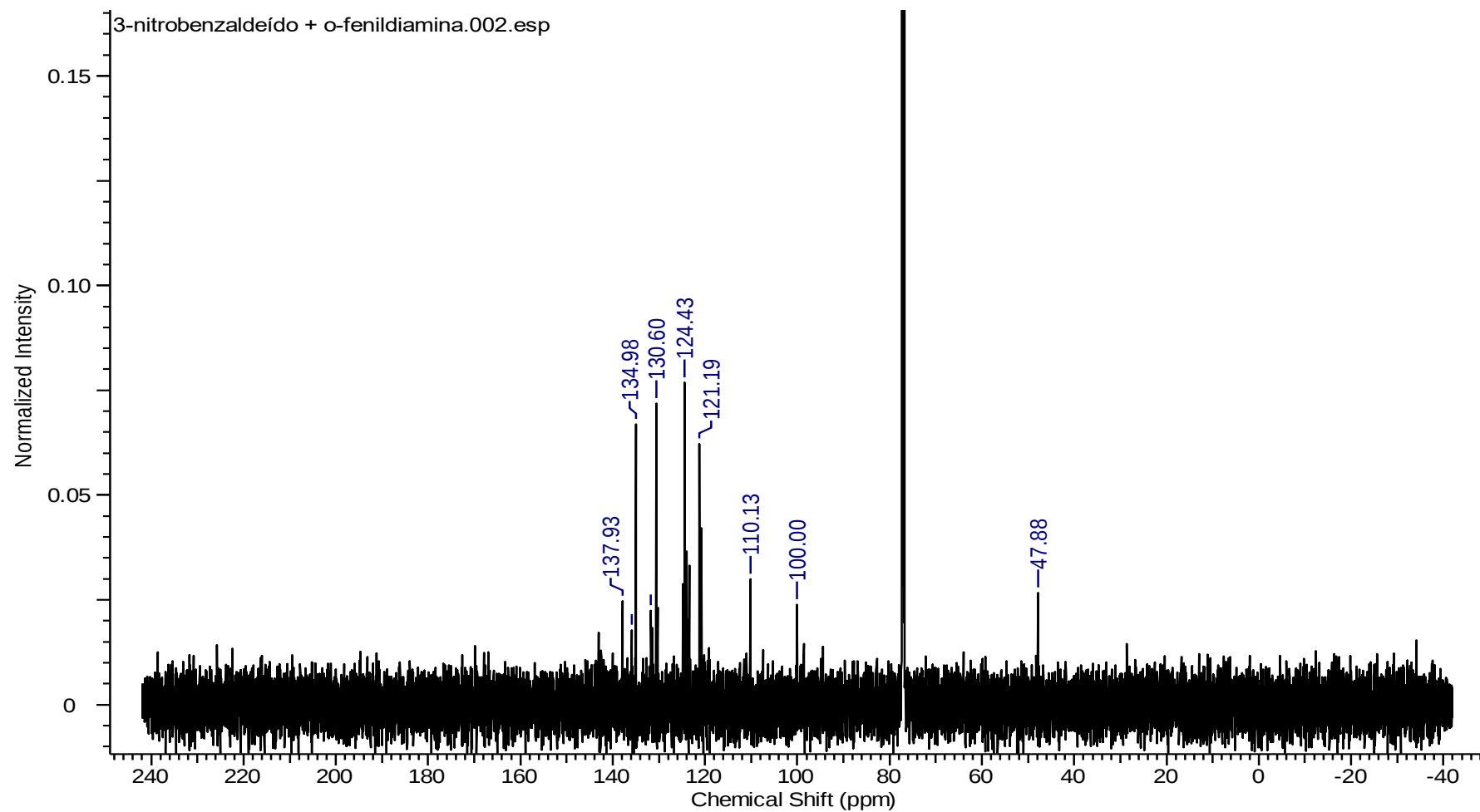


Figura 109 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302b.

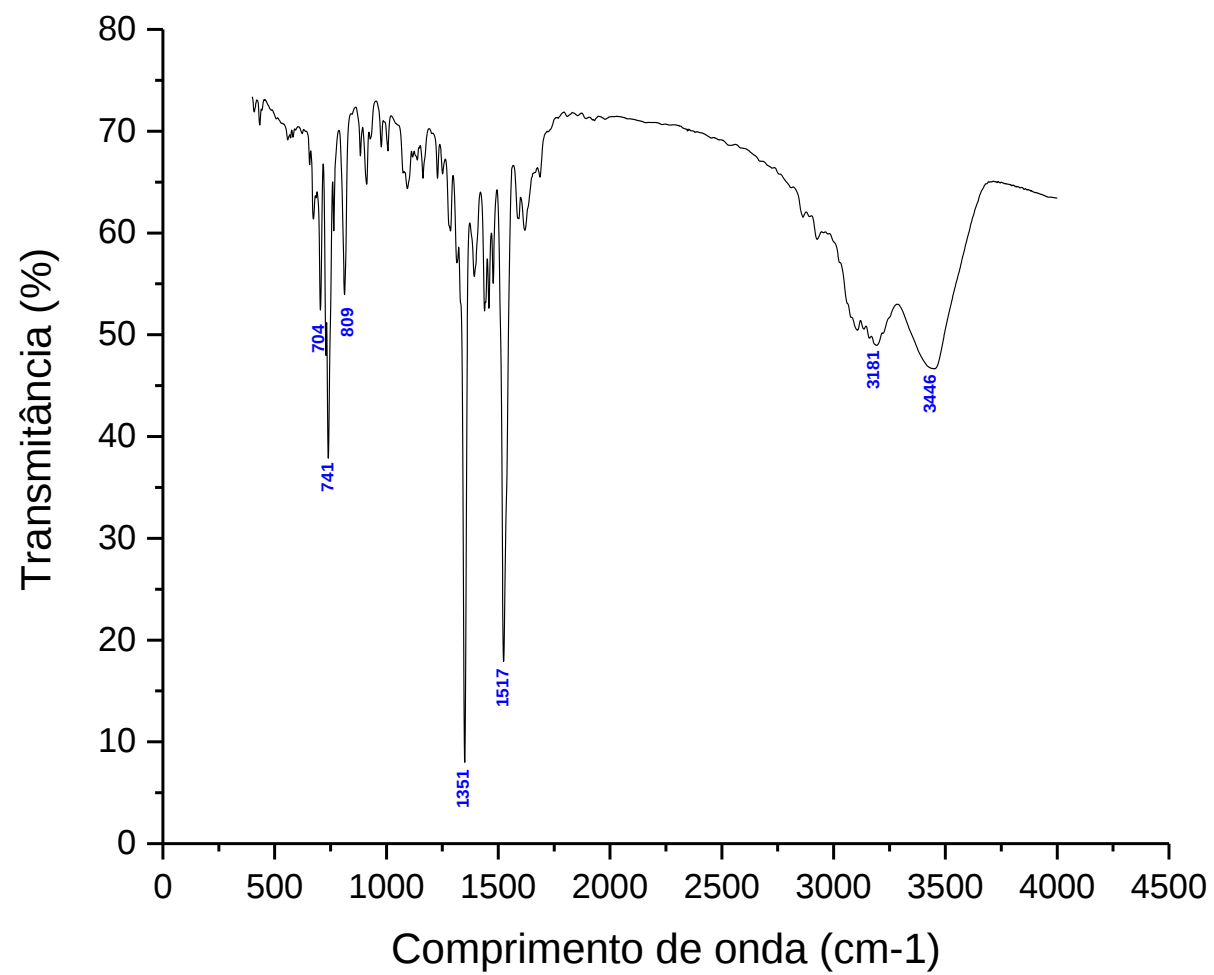


Figura 110 – Espectro de infravermelho de 302b.

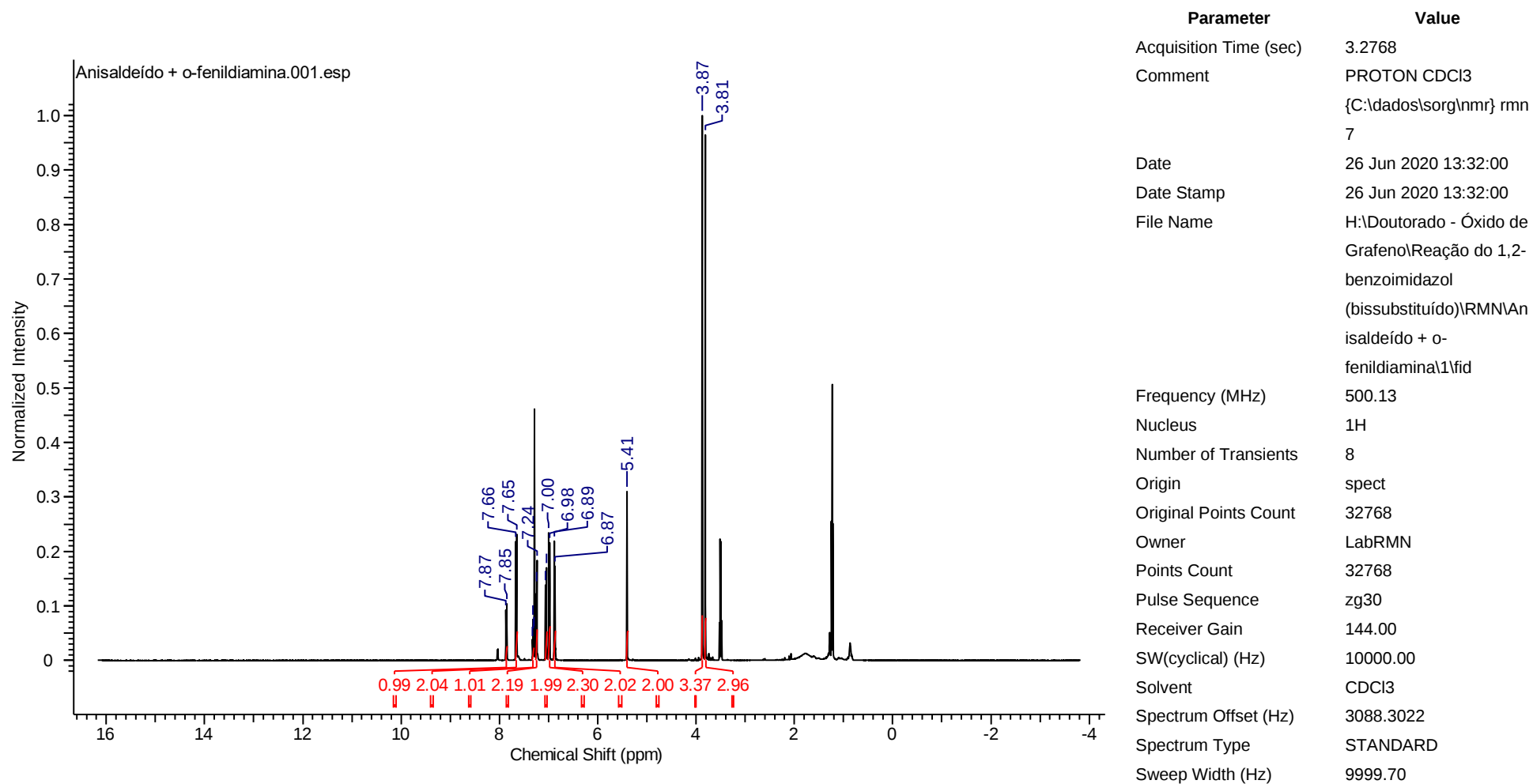


Figura 111 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 302c.

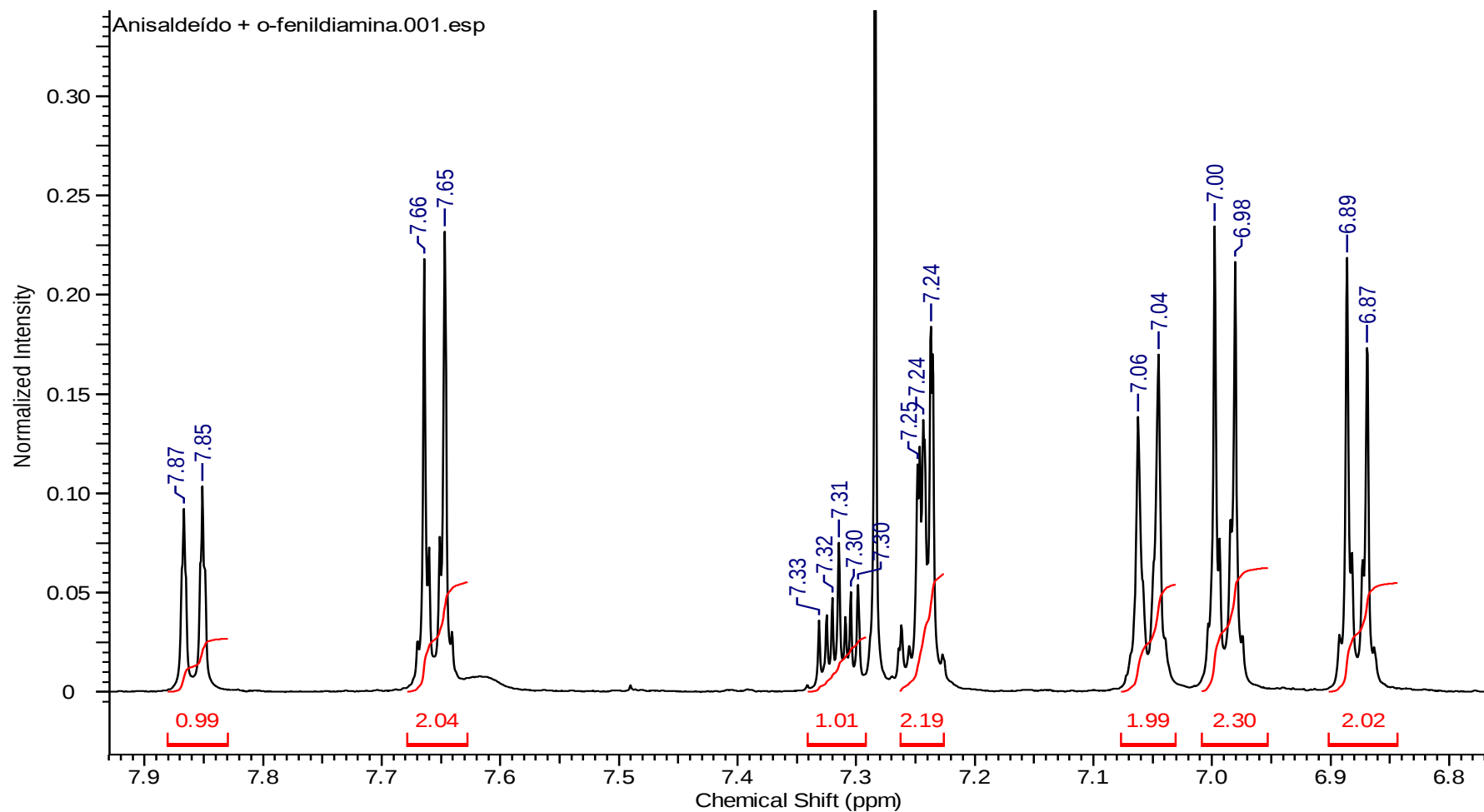


Figura 112 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302c.

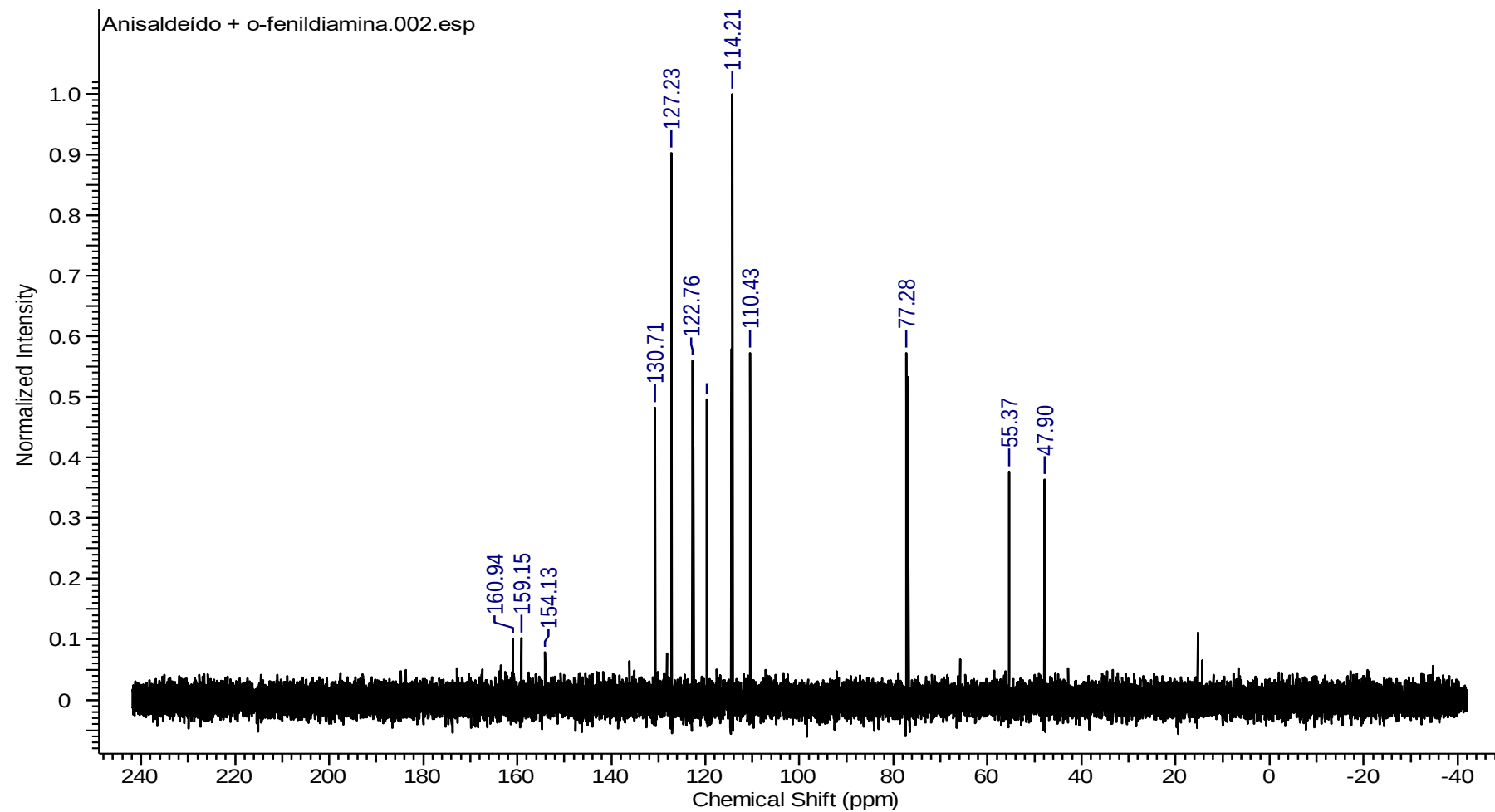


Figura 113 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302c.

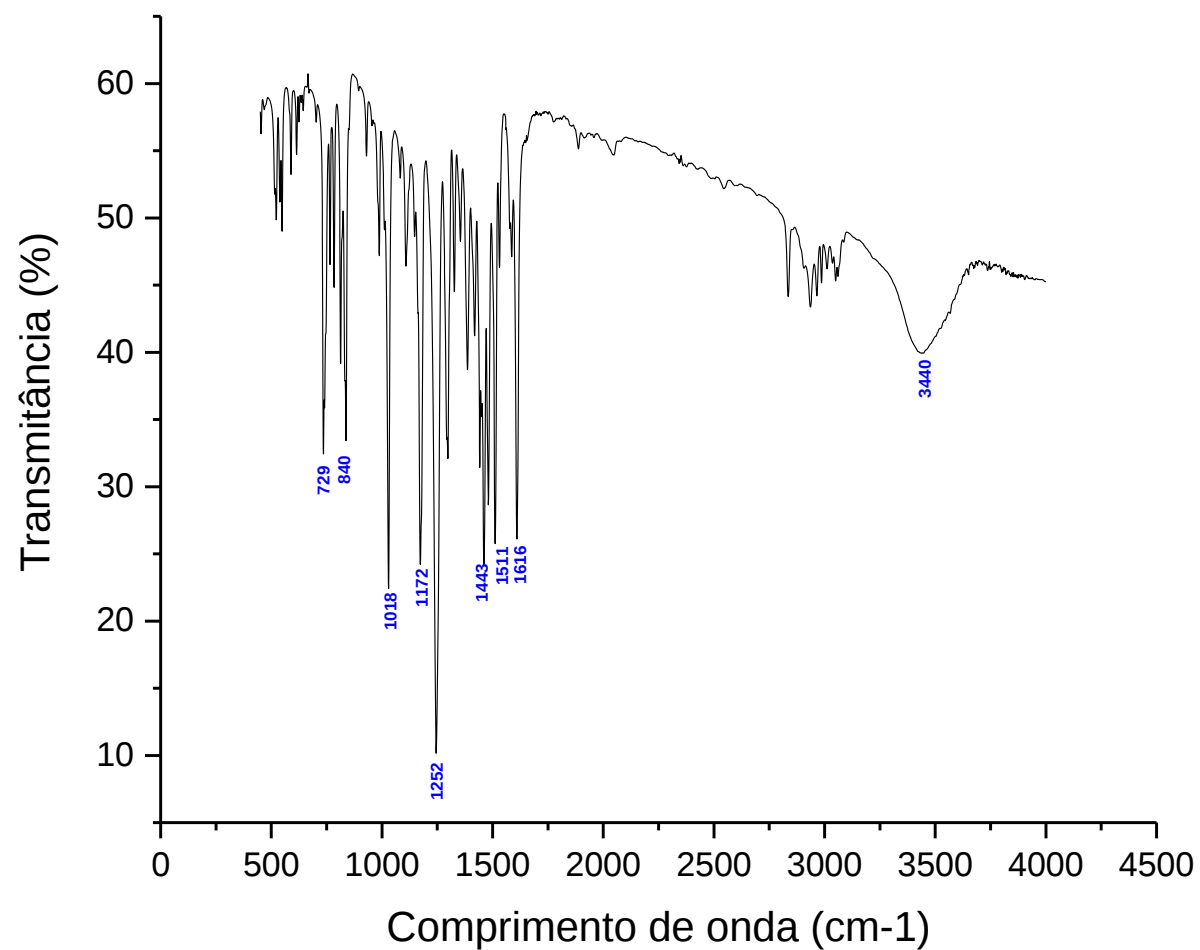


Figura 114 – Espectro de infravermelho de 302c.

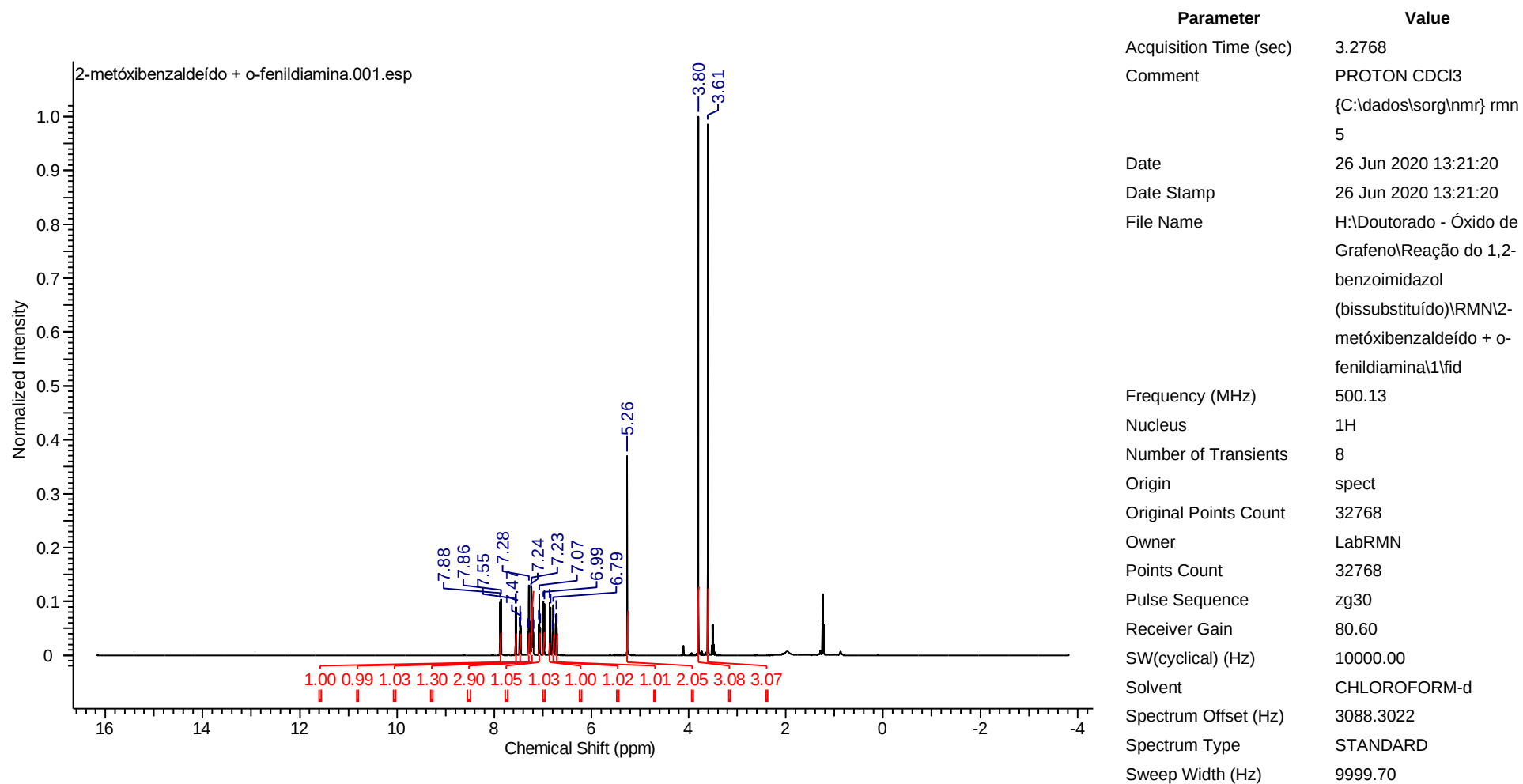


Figura 115 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 302d.

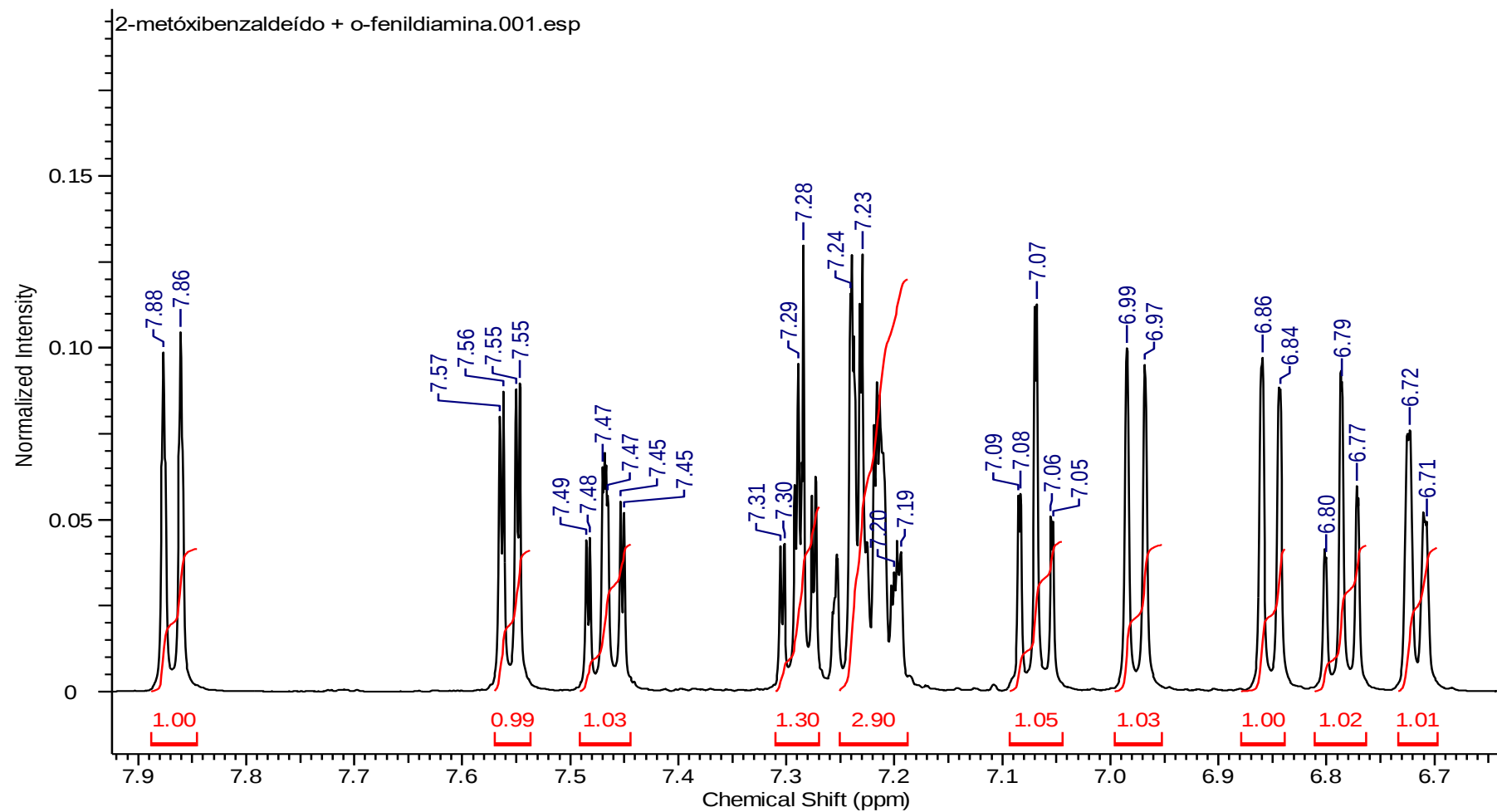


Figura 116 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302d.

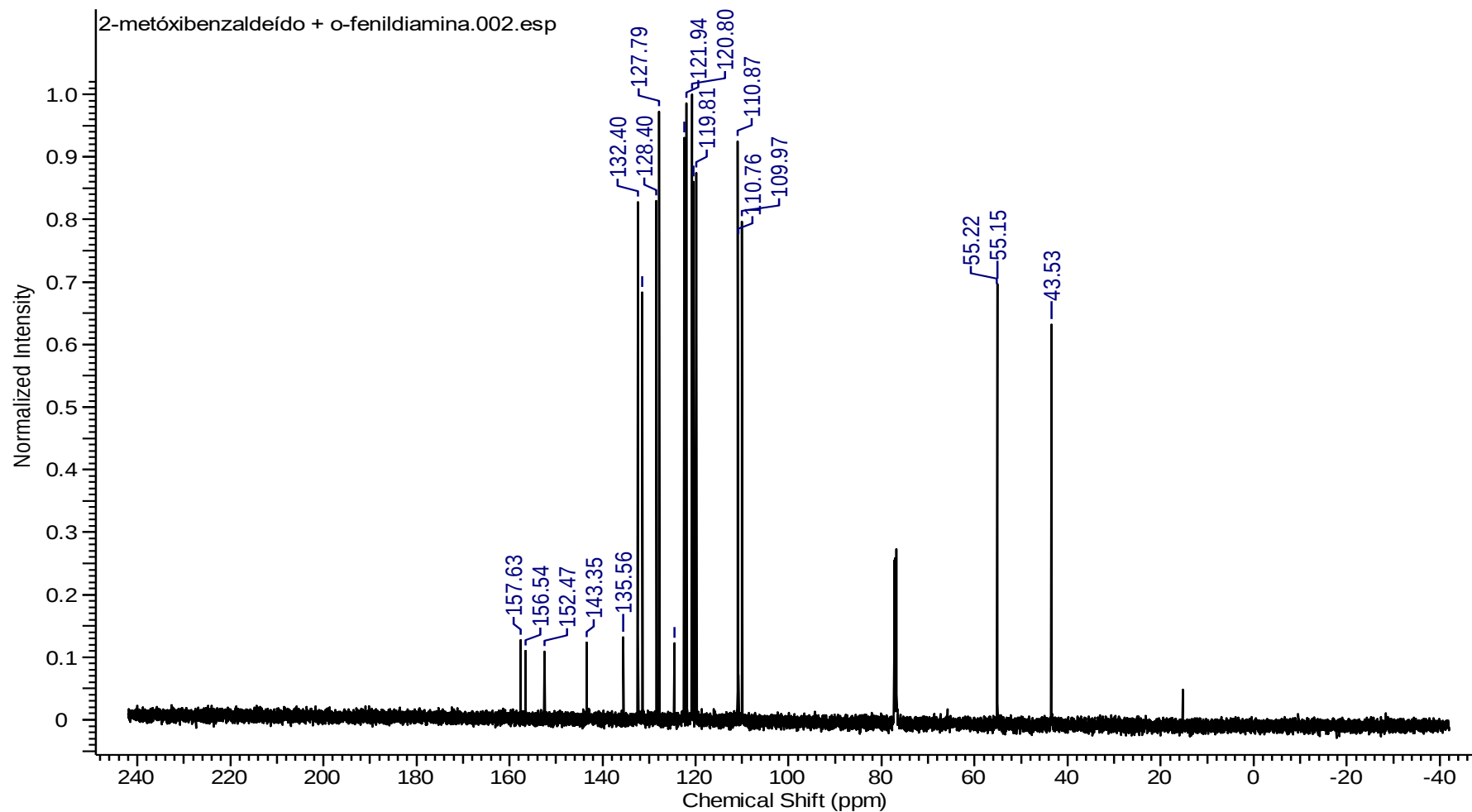


Figura 117 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302d.

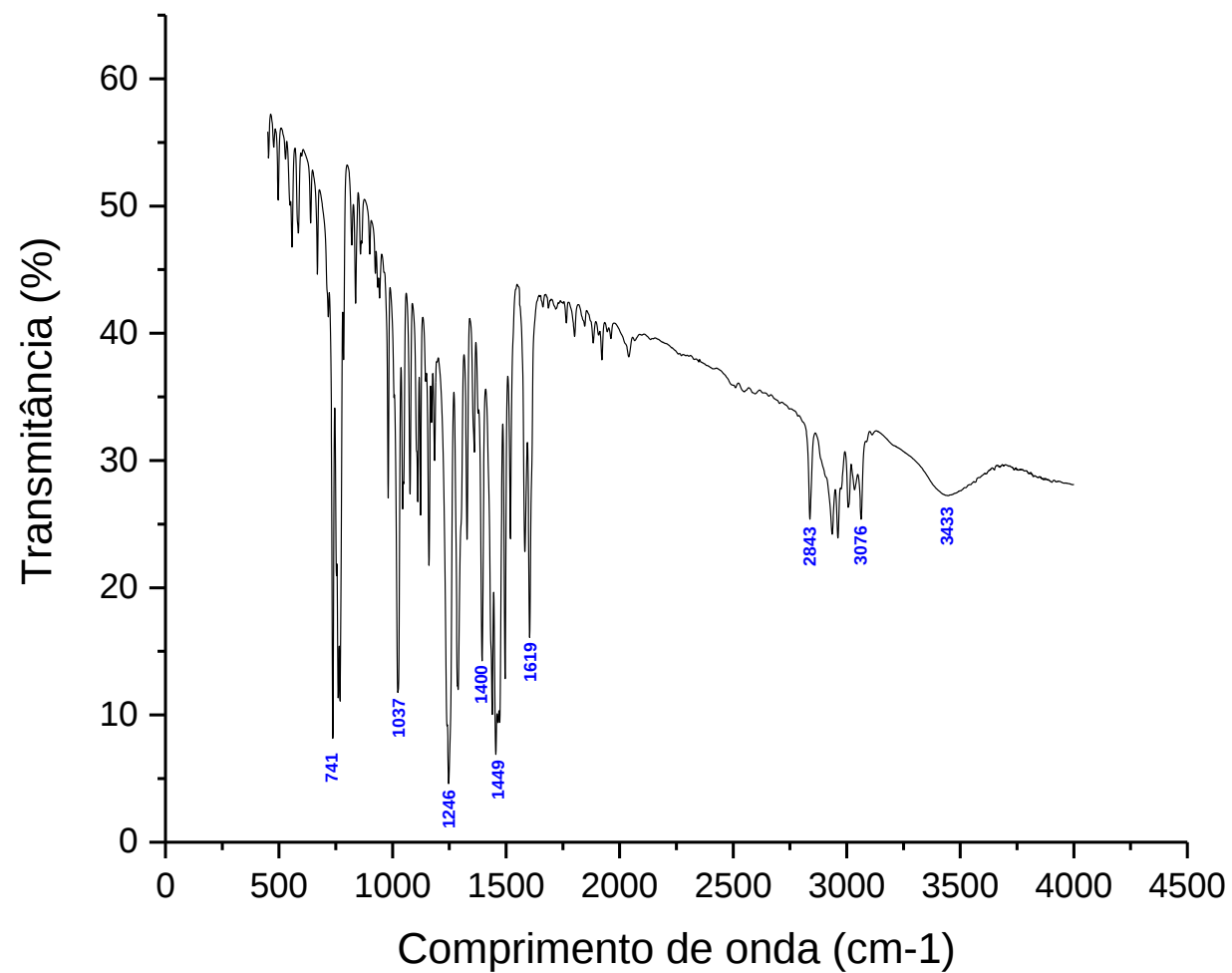
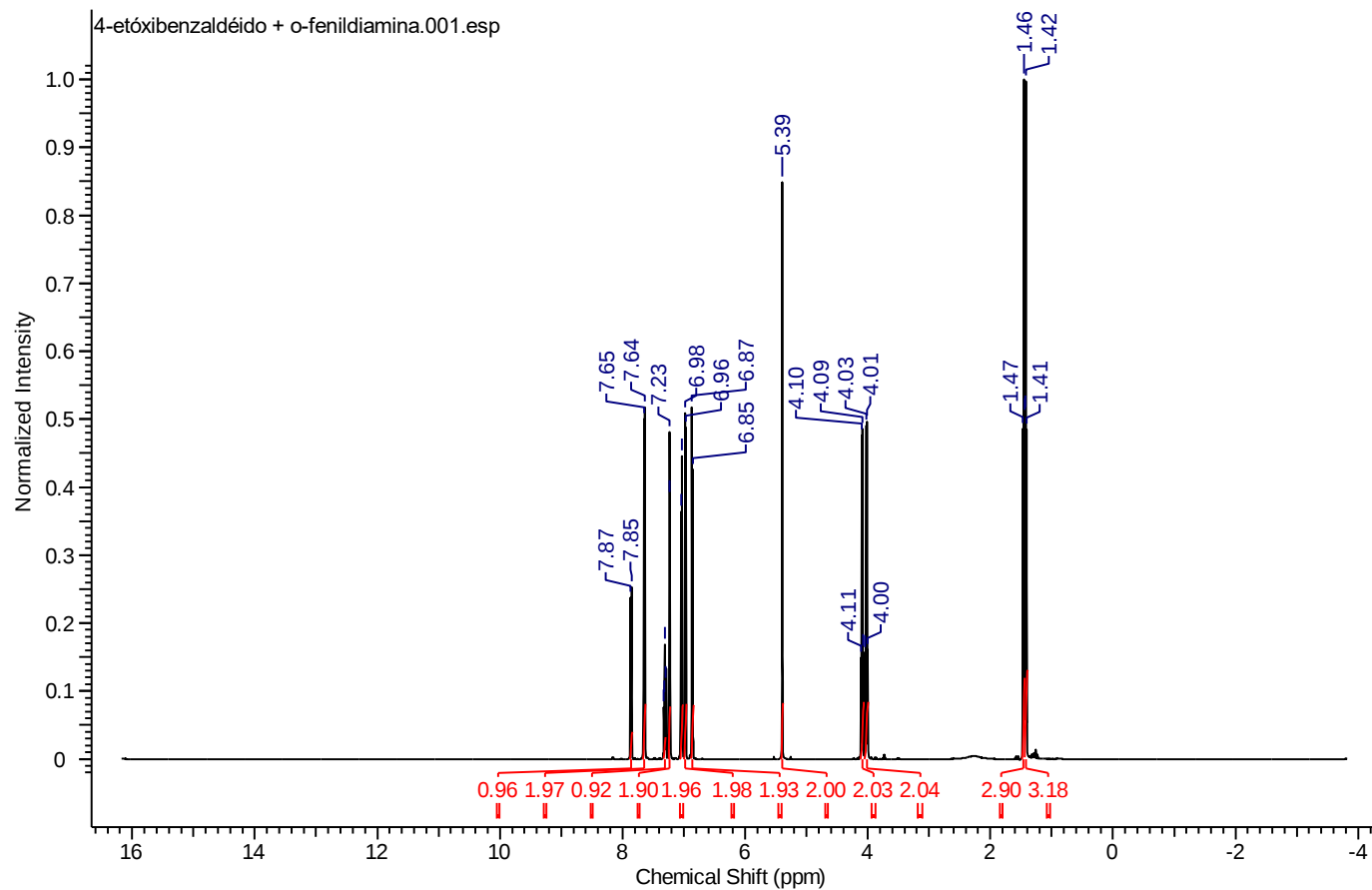


Figura 118 – Espectro de infravermelho de 302d.



Parameter	Value
Acquisition Time (sec)	3.2768
Comment	PROTON CDCl3 /dados/nmr_data/sorg2/ nmr rmn 12
Date	02 Nov 2019 04:04:32
Date Stamp	02 Nov 2019 04:04:32
File Name	H:\Doutorado - Óxido de Grafeno\Reação do 1,2- benzoimidazol (bissubstituído)\RMN\4- etóxi benzaldéido + o- fenildiamina\1\fid
Frequency (MHz)	500.13
Nucleus	¹ H
Number of Transients	8
Origin	spect
Original Points Count	32768
Owner	labrmn
Points Count	32768
Pulse Sequence	zg
Receiver Gain	32.00
SW(cyclical) (Hz)	10000.00
Solvent	CDCl3
Spectrum Offset (Hz)	3088.5073
Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	9999.70

Figura 119 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 302e.

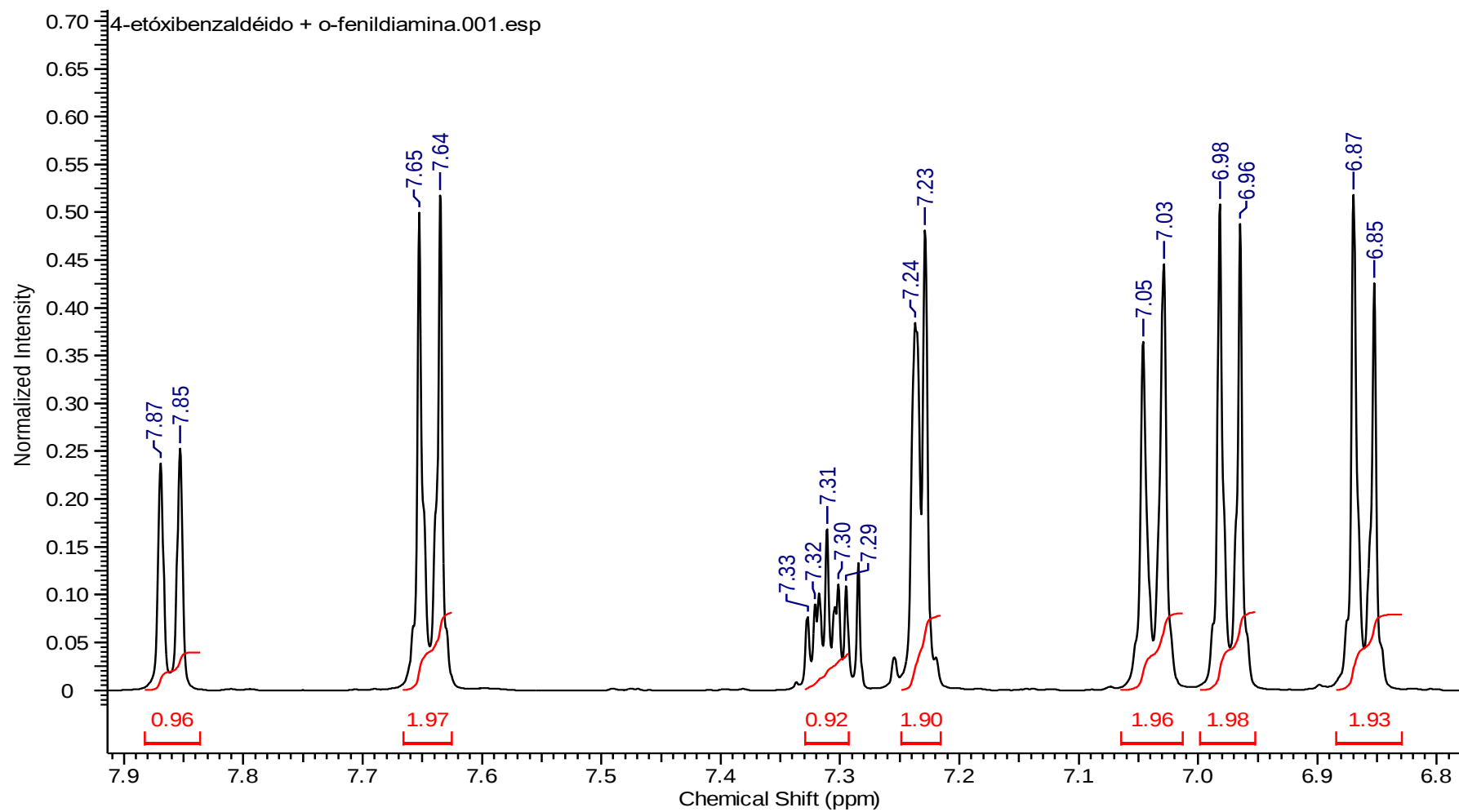


Figura 120 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302e.

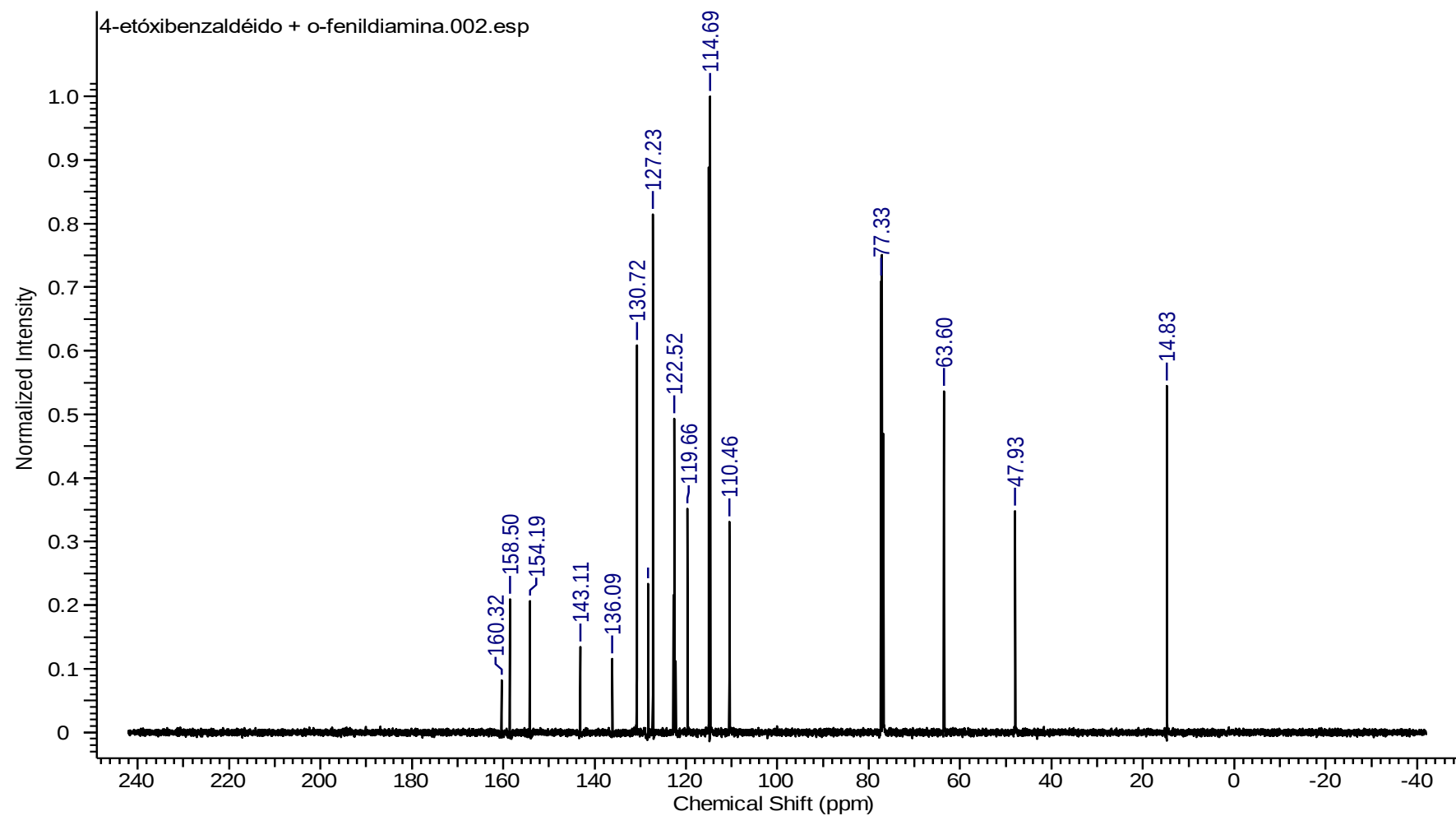


Figura 121 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302e.

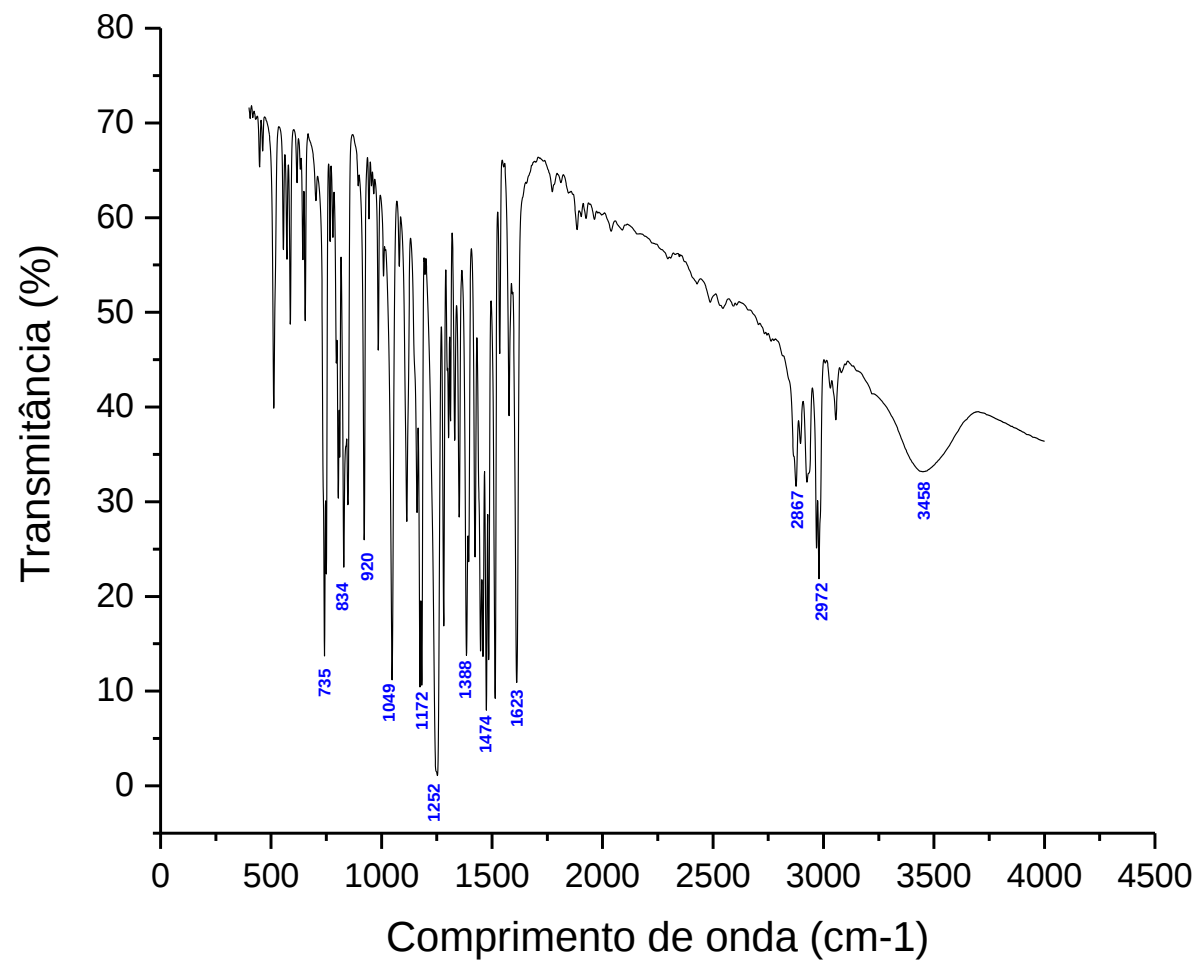
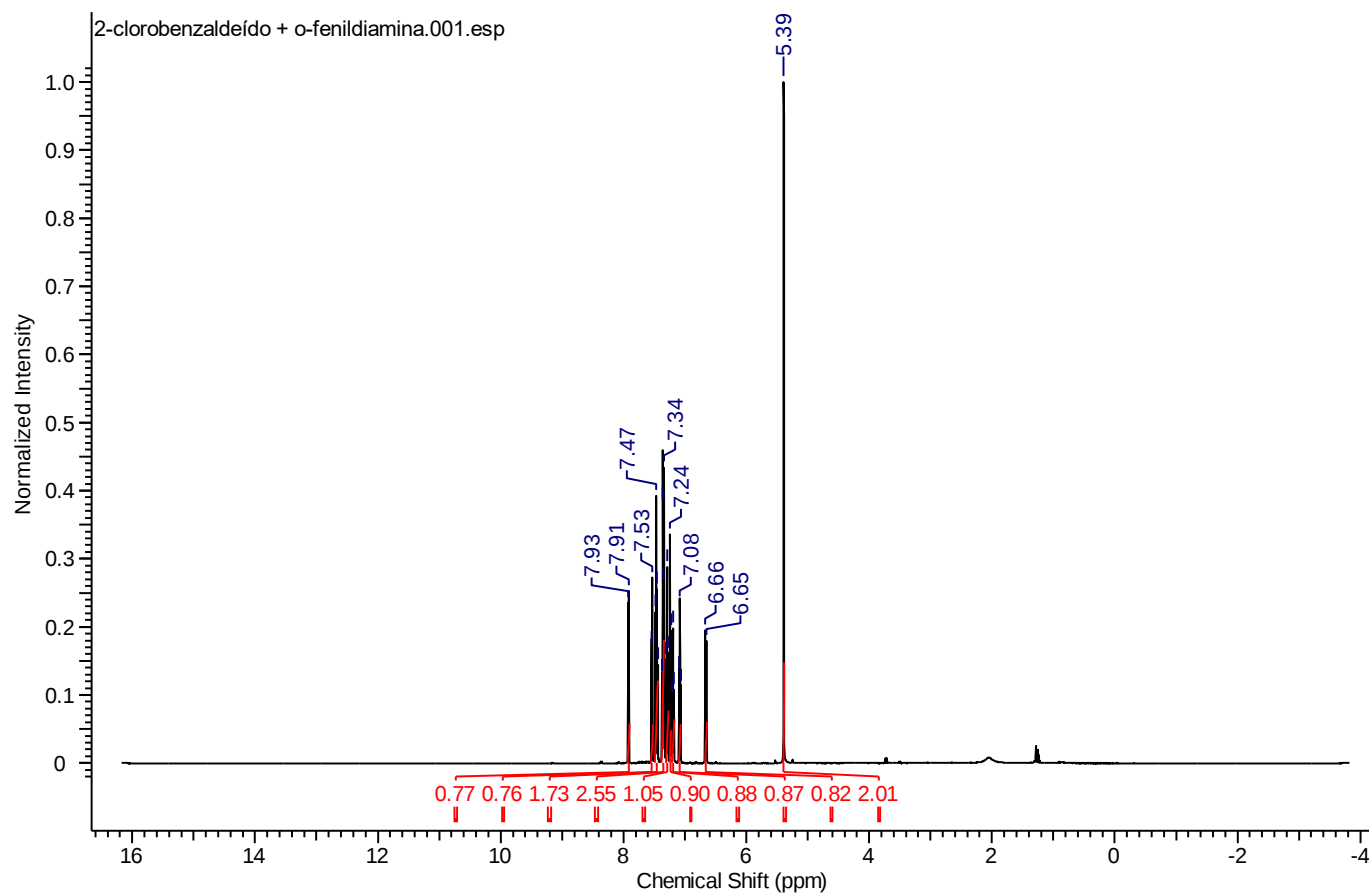


Figura 122 – Espectro de infravermelho de 302e.



Parameter	Value
Acquisition Time (sec)	3.2768
Comment	PROTON CDCl ₃ /dados/nmr_data/sorg2/ nmr rmn 7
Date	01 Nov 2019 15:40:00
Date Stamp	01 Nov 2019 15:40:00
File Name	H:\Doutorado - Óxido de Grafeno\Reação do 1,2-benzoimidazol (bissubstituído)\RMN\2-clorobenzaldeído + o-fenildiamina\1\fid
Frequency (MHz)	500.13
Nucleus	¹ H
Number of Transients	8
Origin	spect
Original Points Count	32768
Owner	labrmn
Points Count	32768
Pulse Sequence	zg
Receiver Gain	50.80
SW(cyclical) (Hz)	10000.00
Solvent	CDCl ₃
Spectrum Offset (Hz)	3088.5073
Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	9999.70

Figura 123 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 302f.

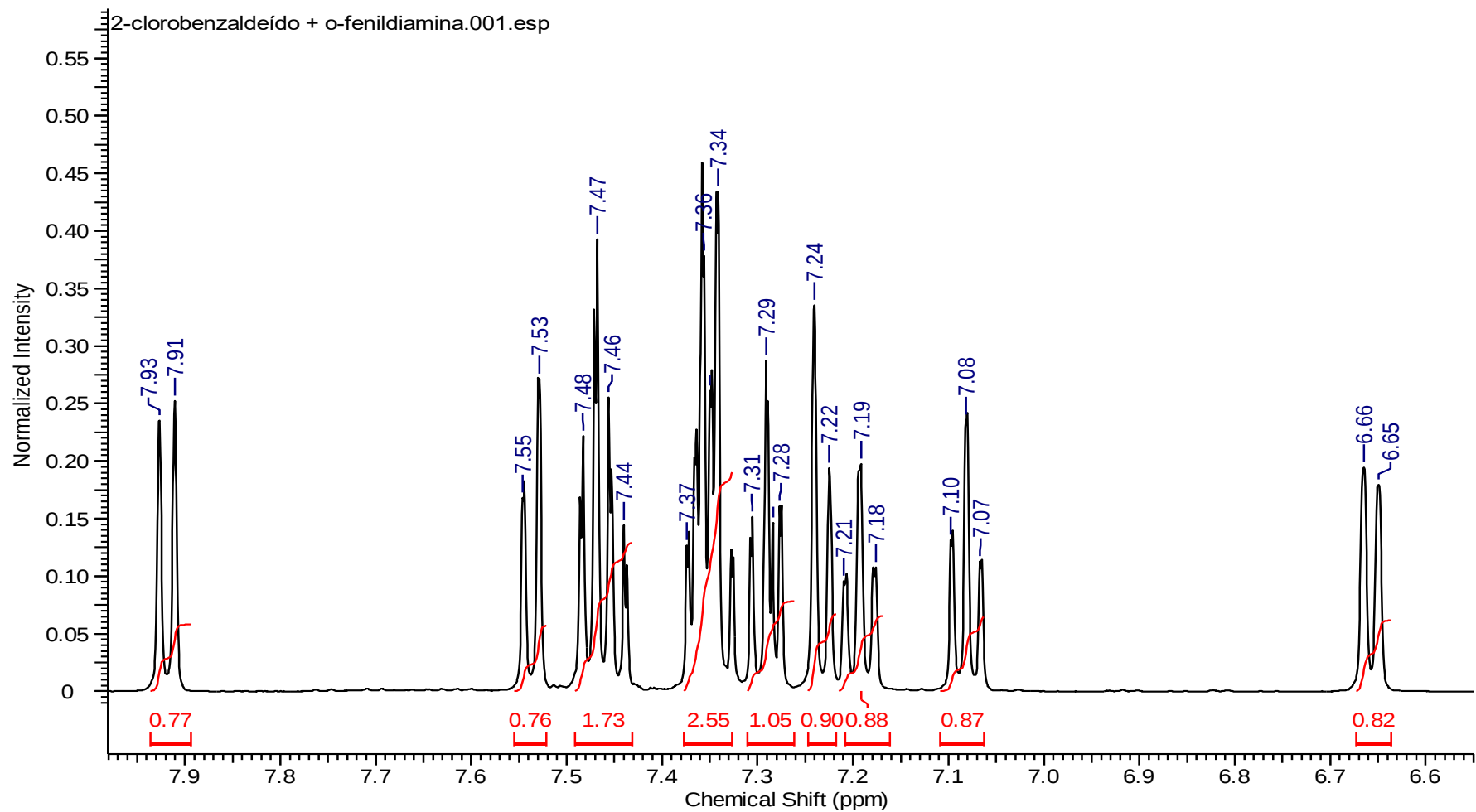


Figura 124 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 302f.

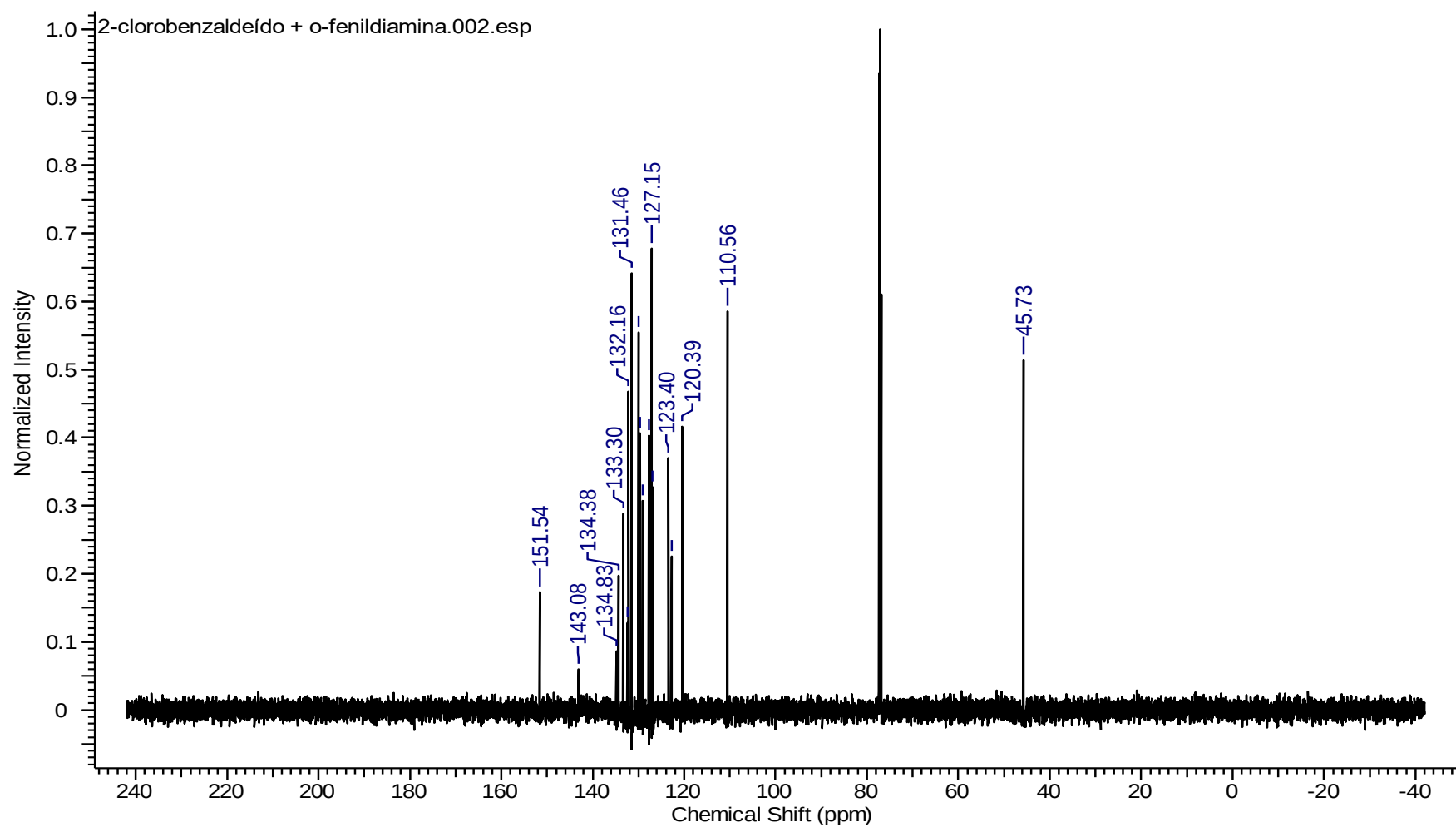


Figura 125 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 302f.

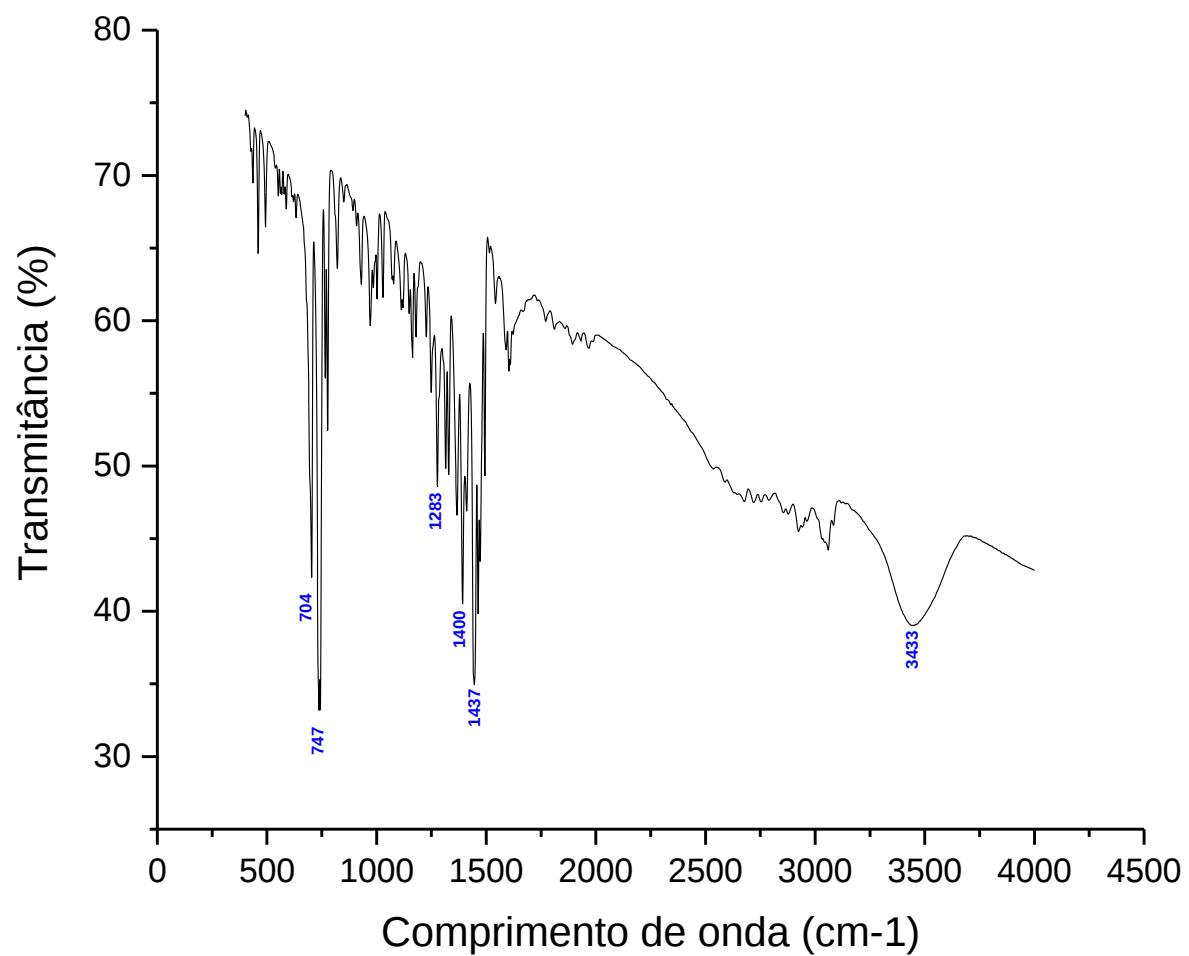


Figura 126 – Espectro de infravermelho de 302f.

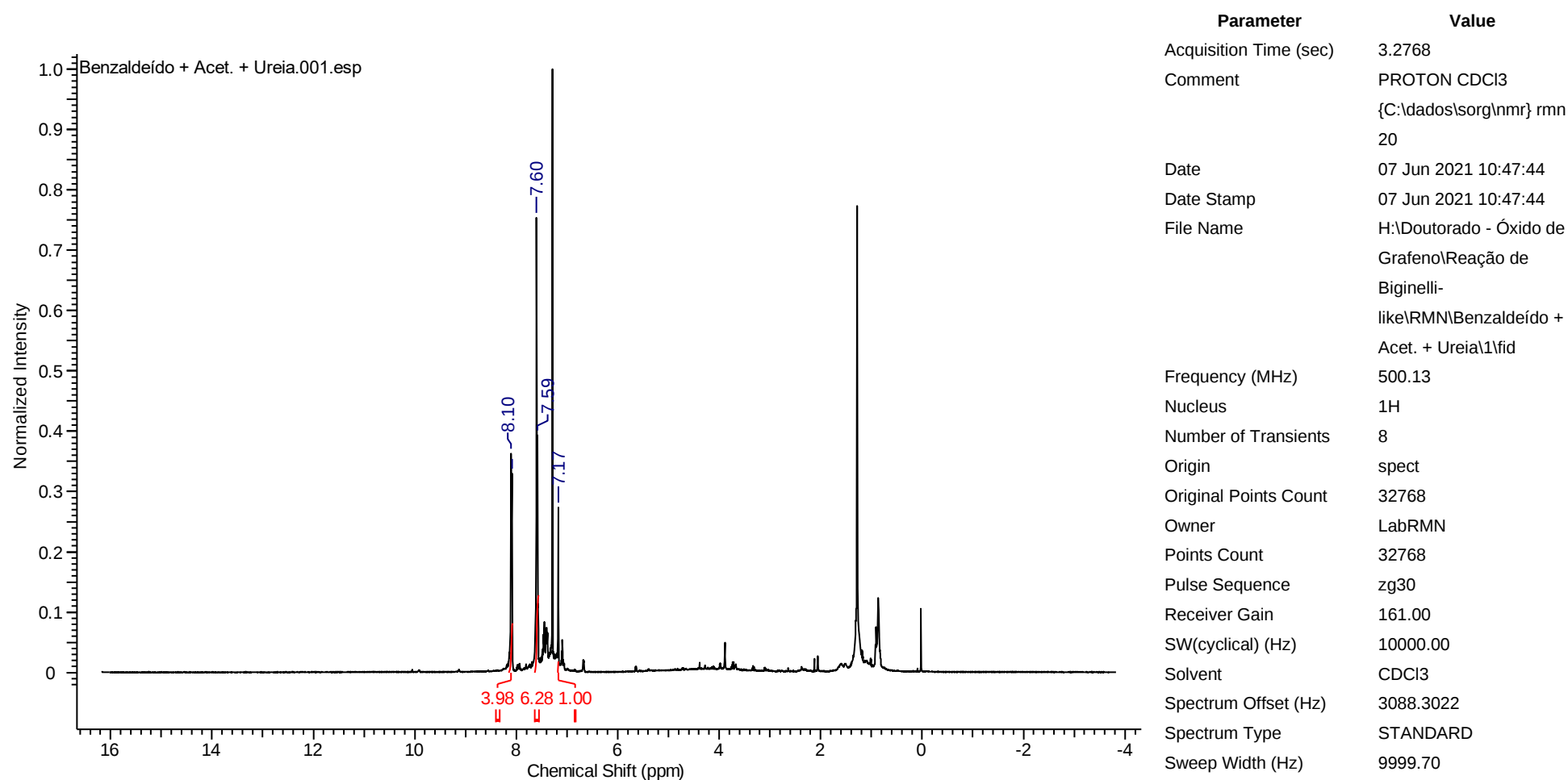


Figura 127 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306a.

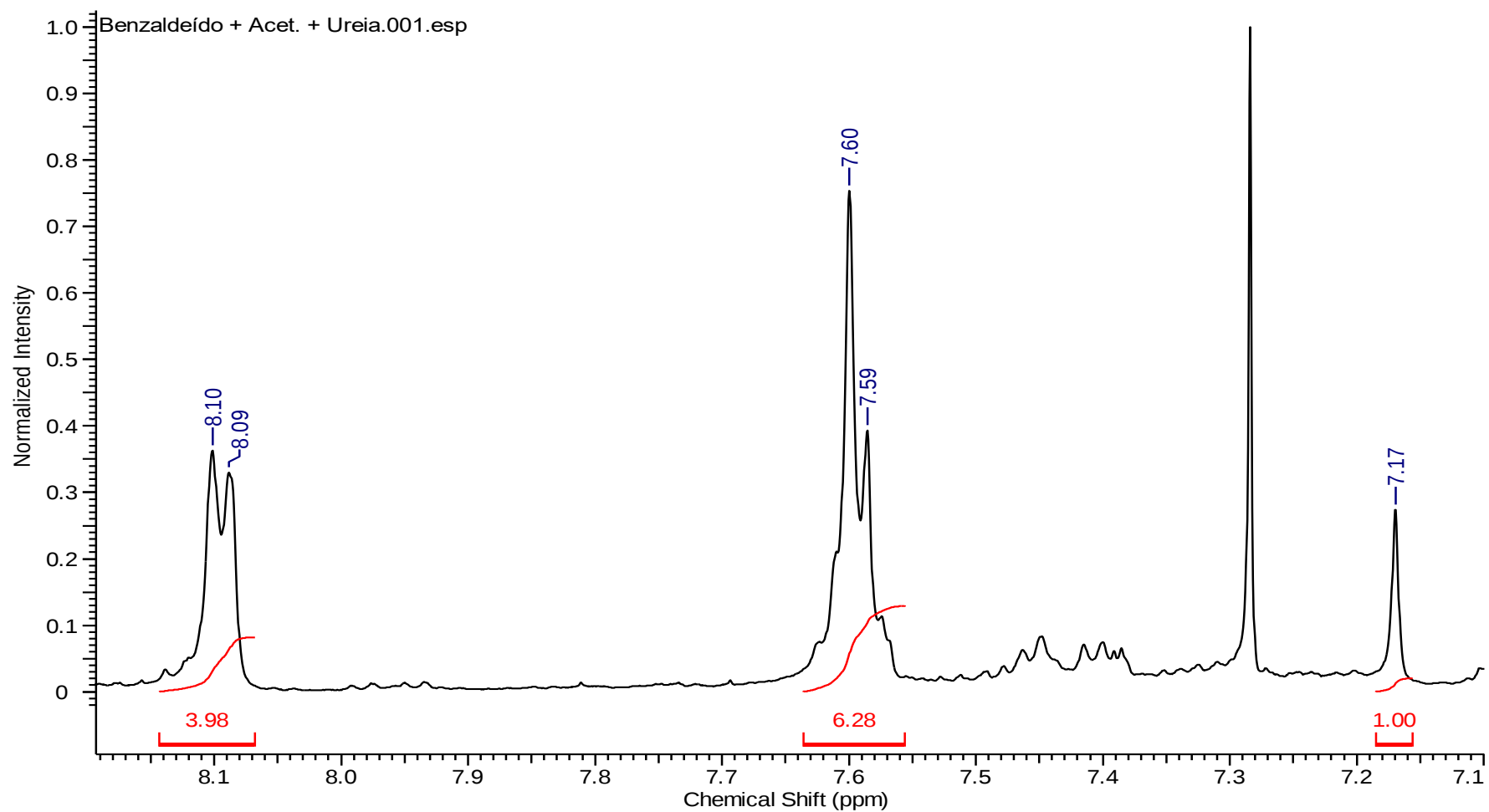


Figura 128 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306a.

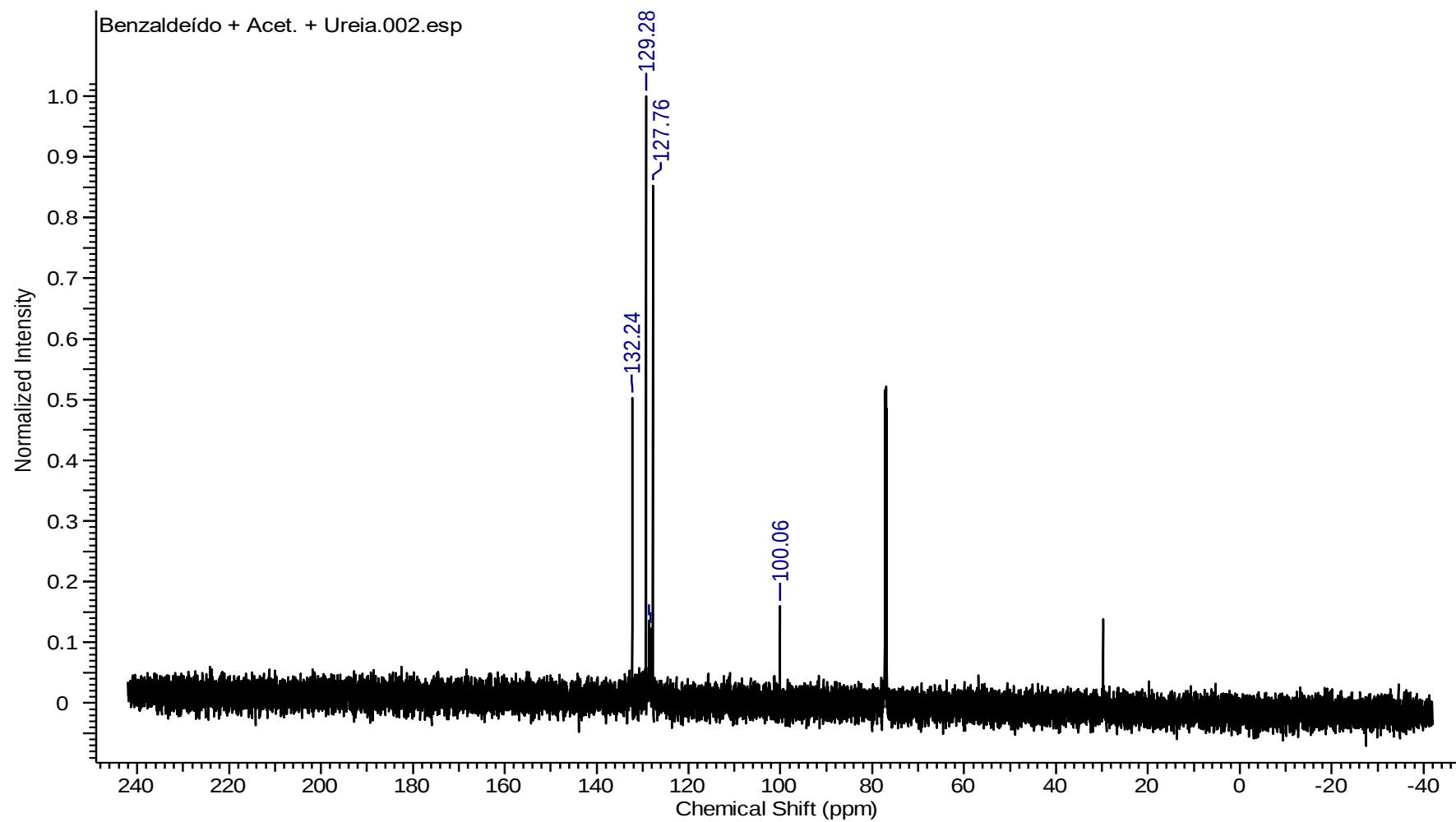


Figura 129 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 306a.

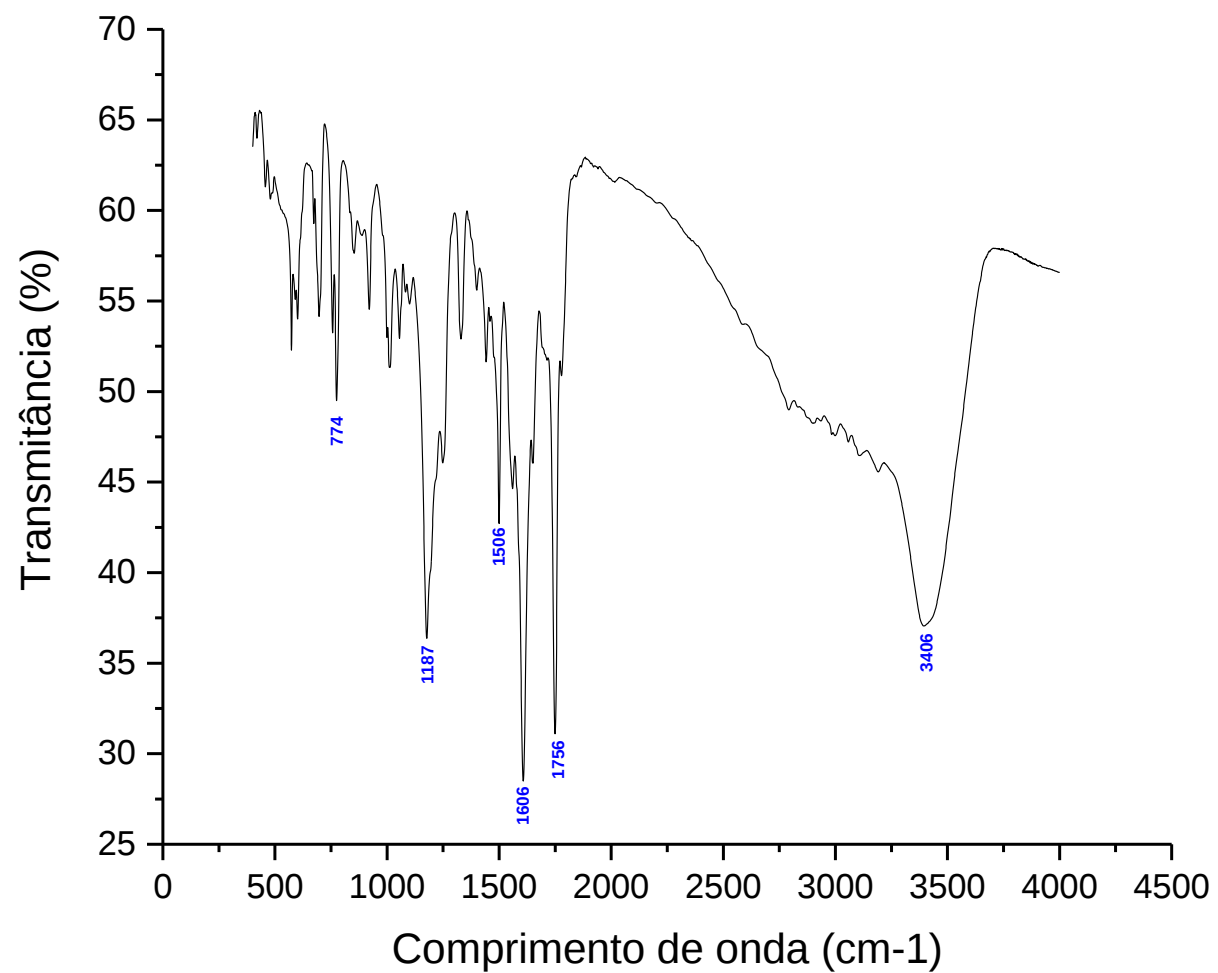


Figura 130 – Espectro de infravermelho de 306a.

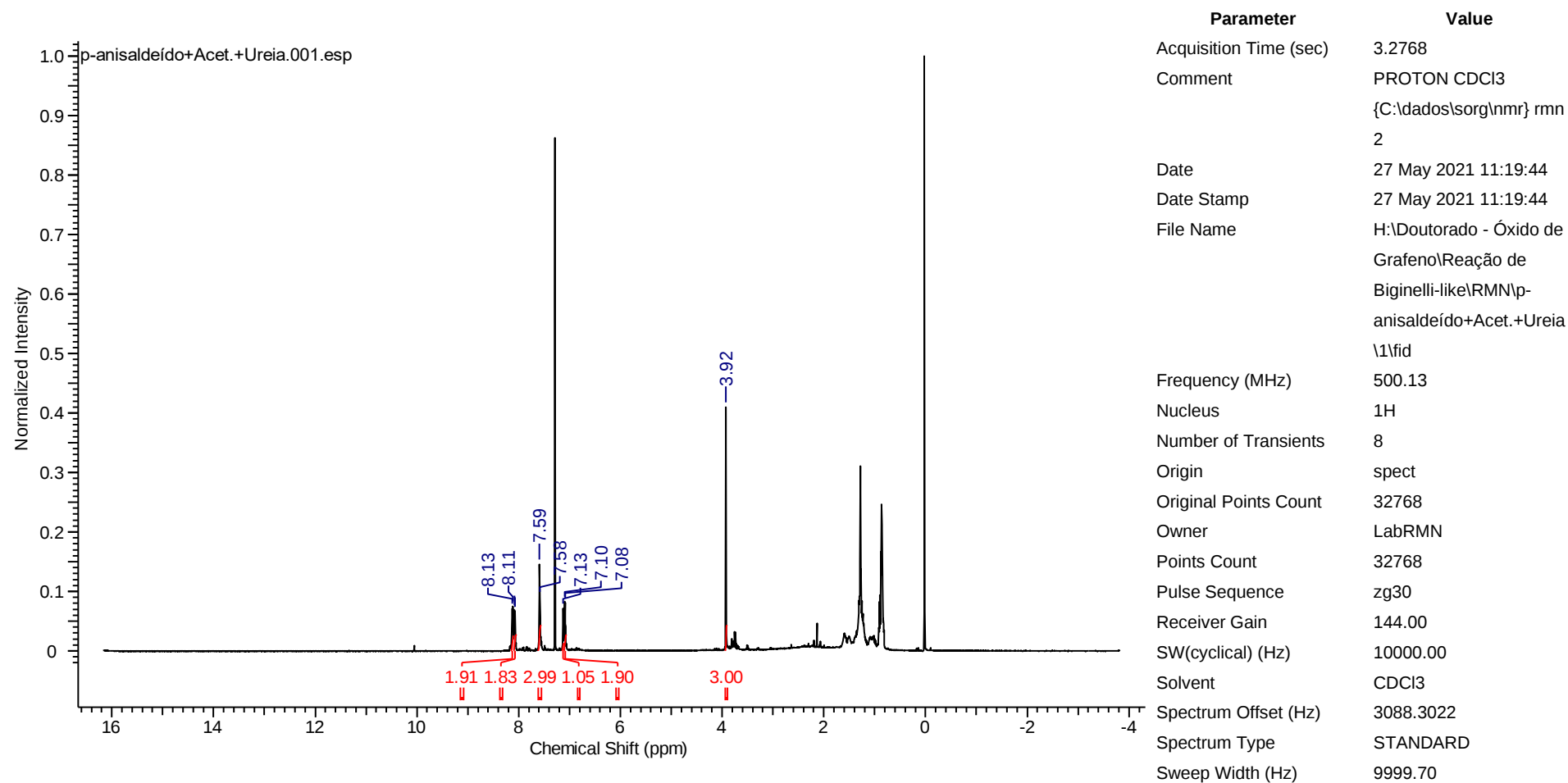


Figura 131 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 306c.

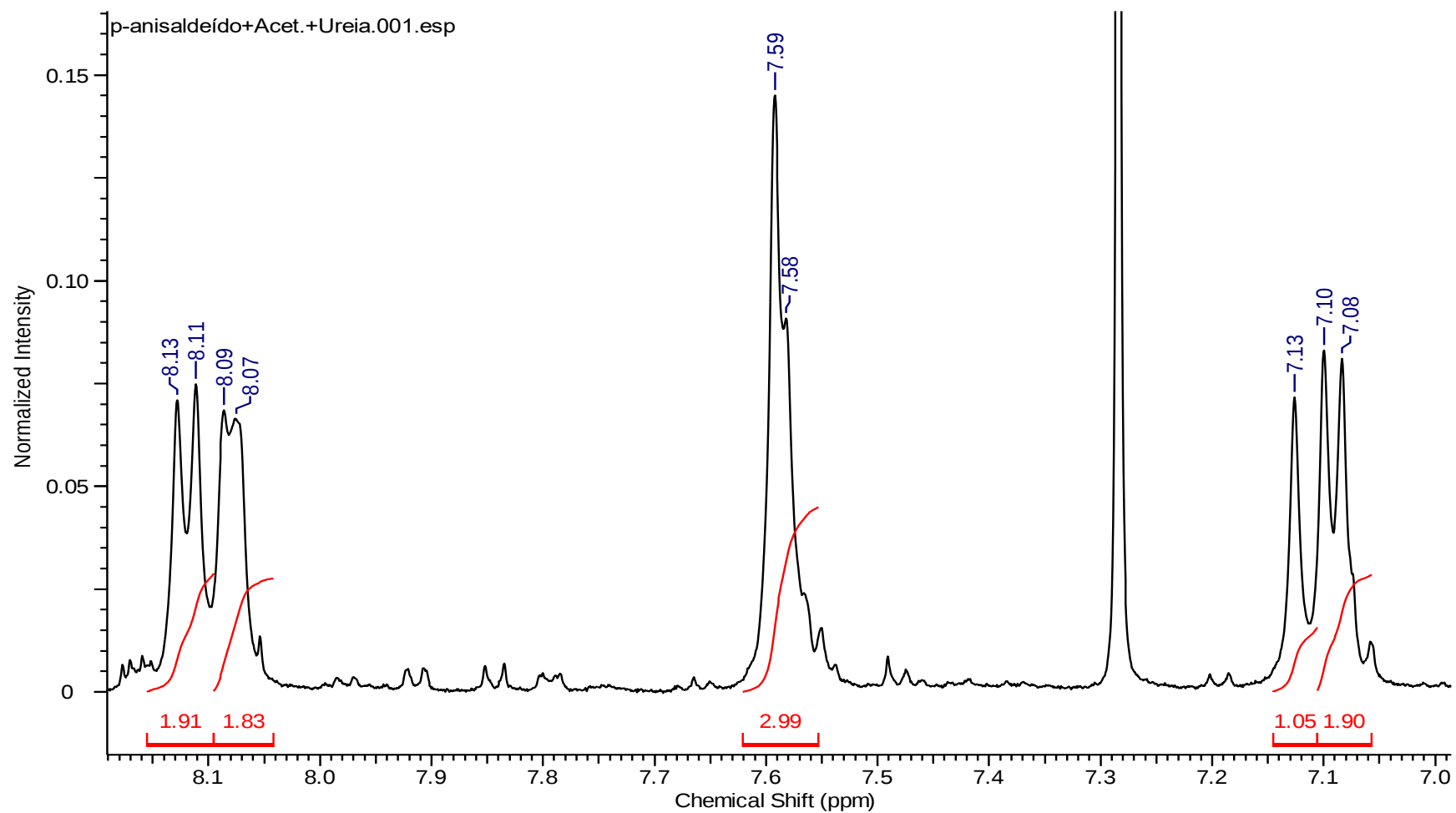


Figura 132 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306c.

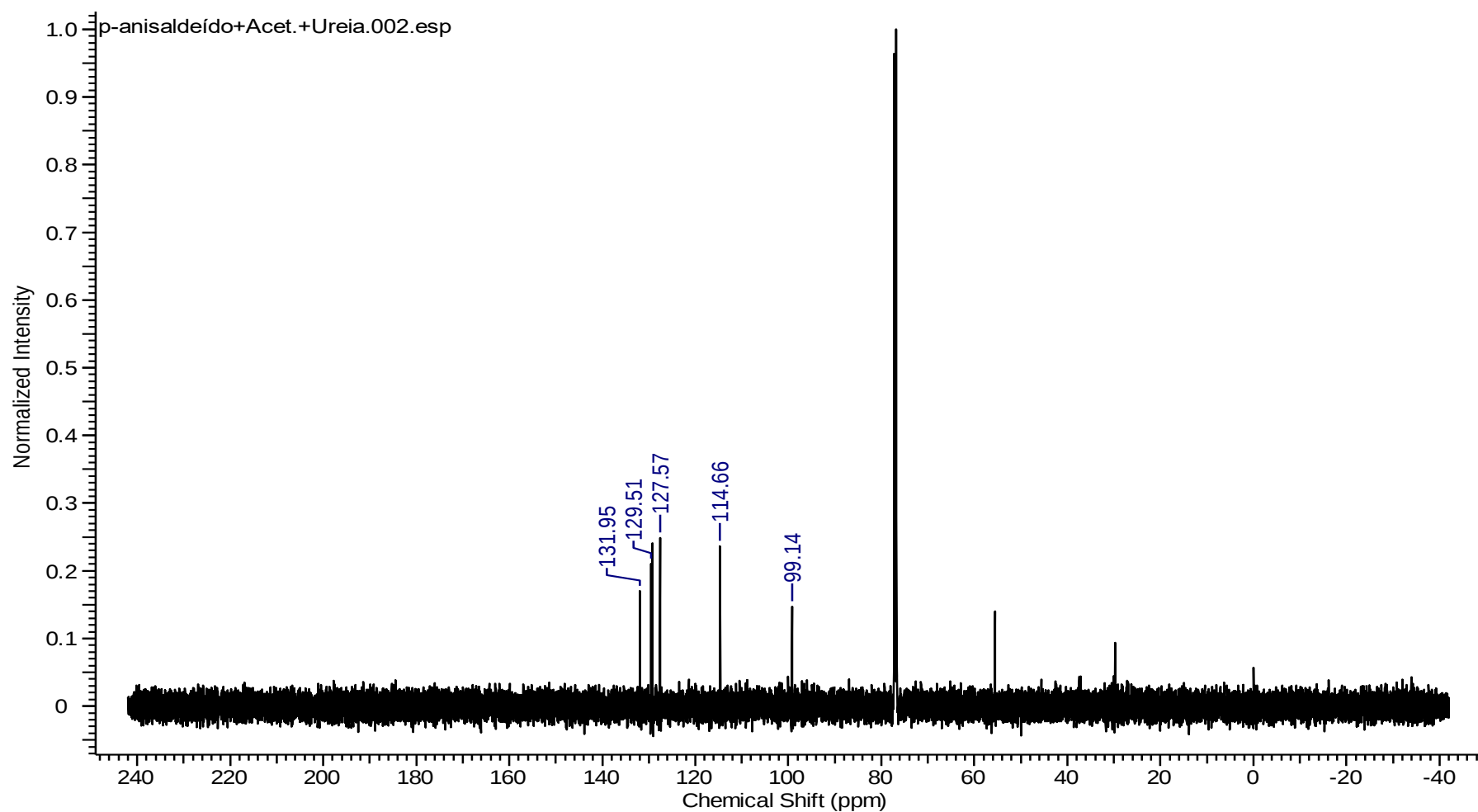


Figura 133 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 306c.

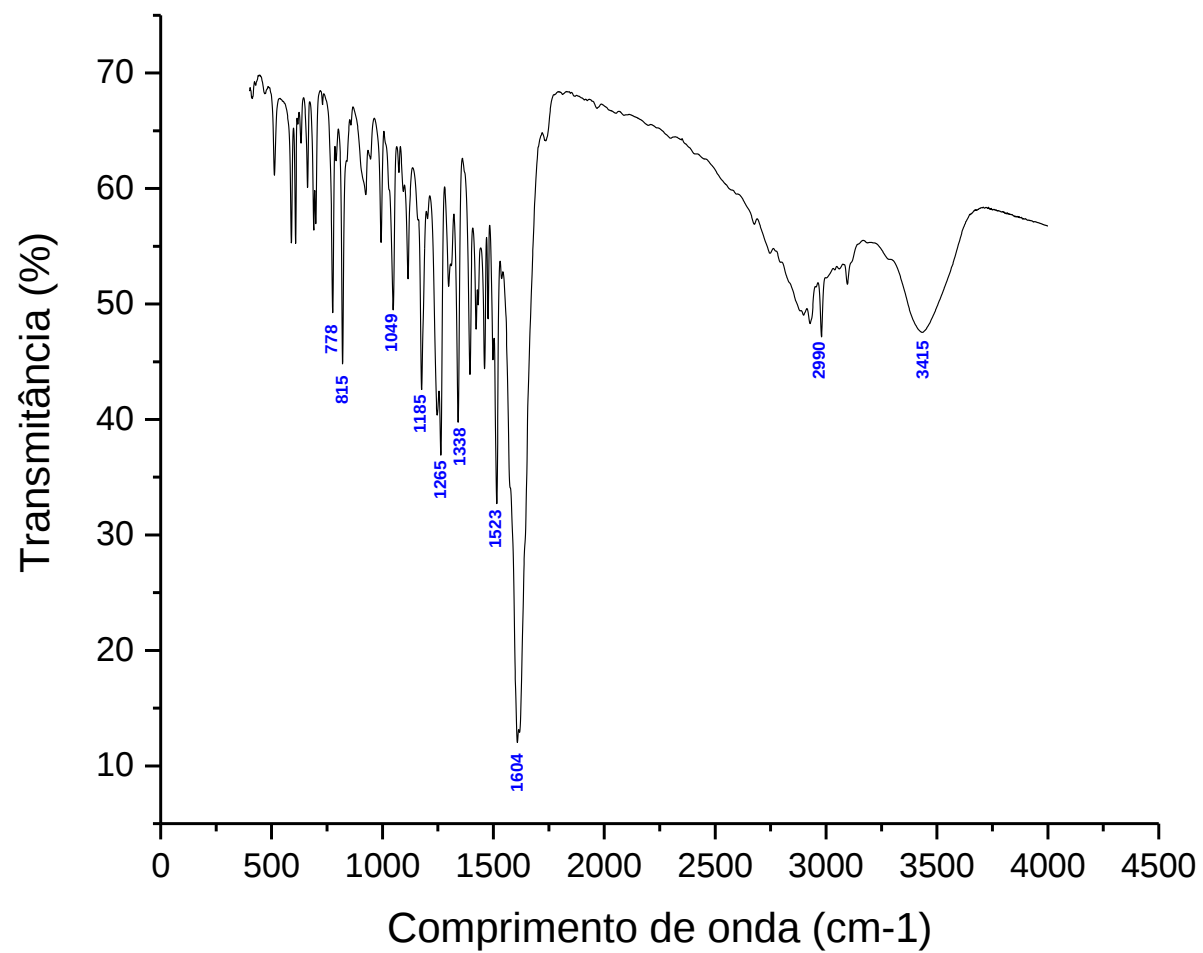


Figura 134 – Espectro de infravermelho de 306c.

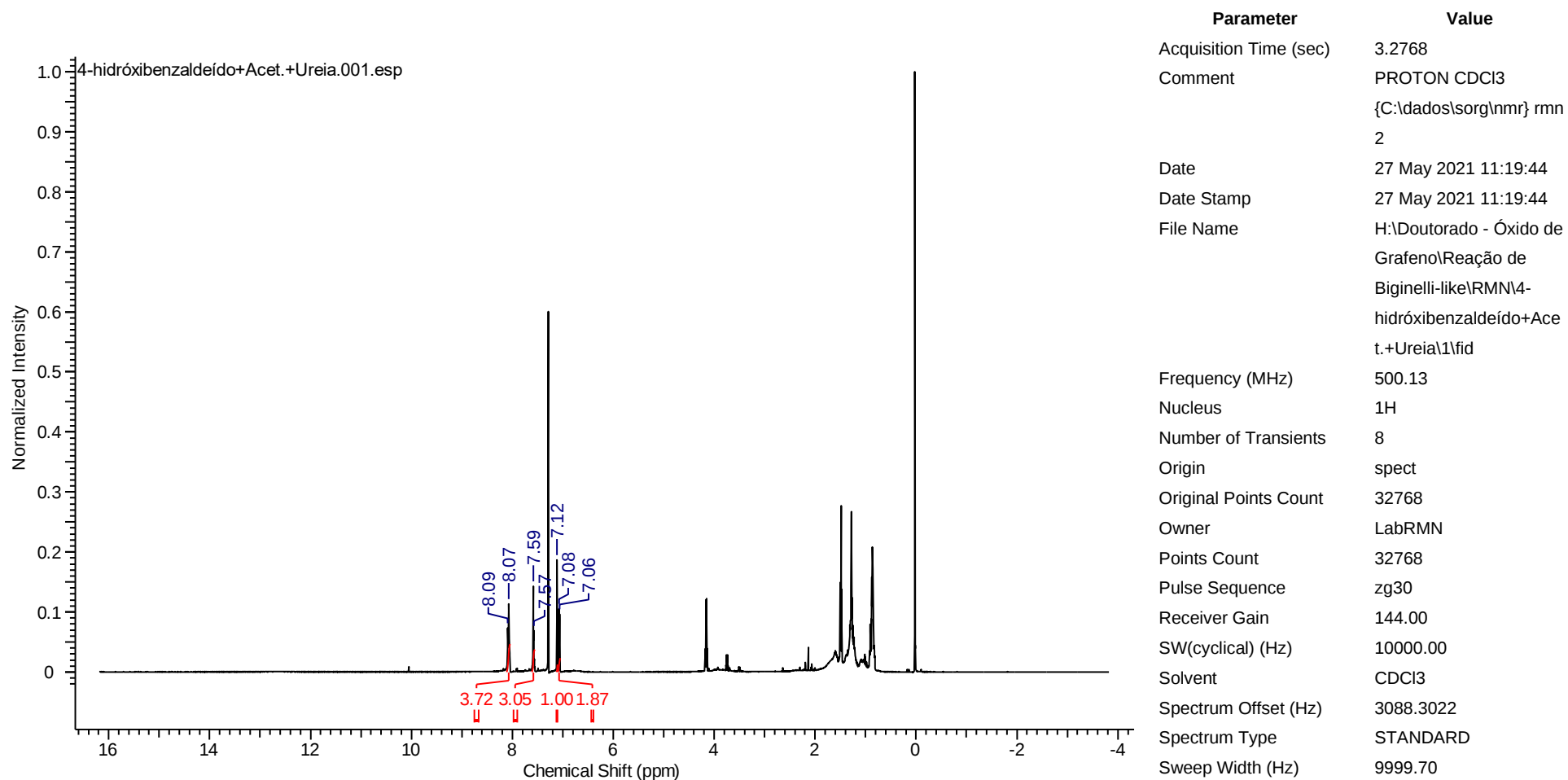


Figura 135 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 306d.

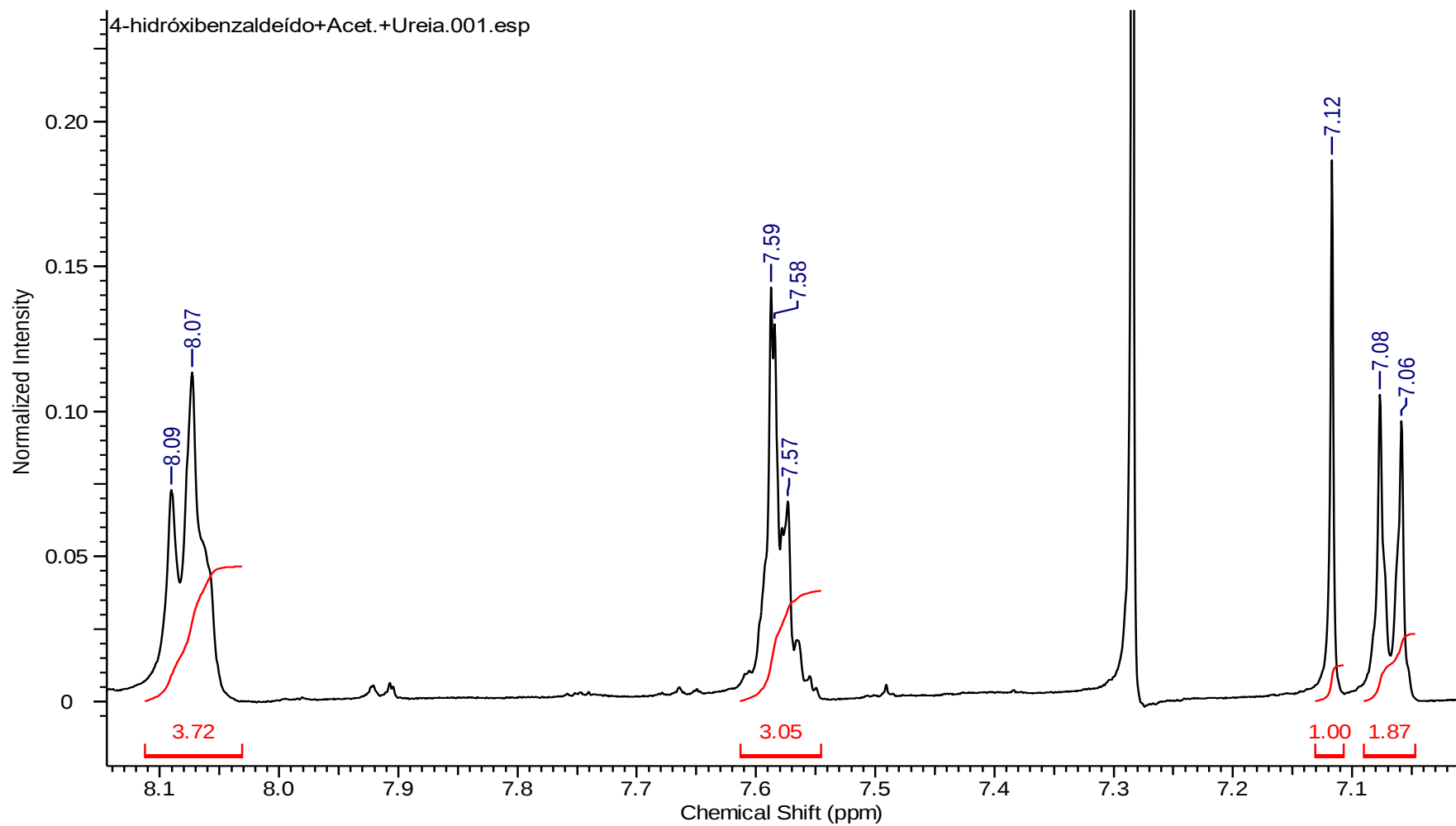


Figura 136 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306d.

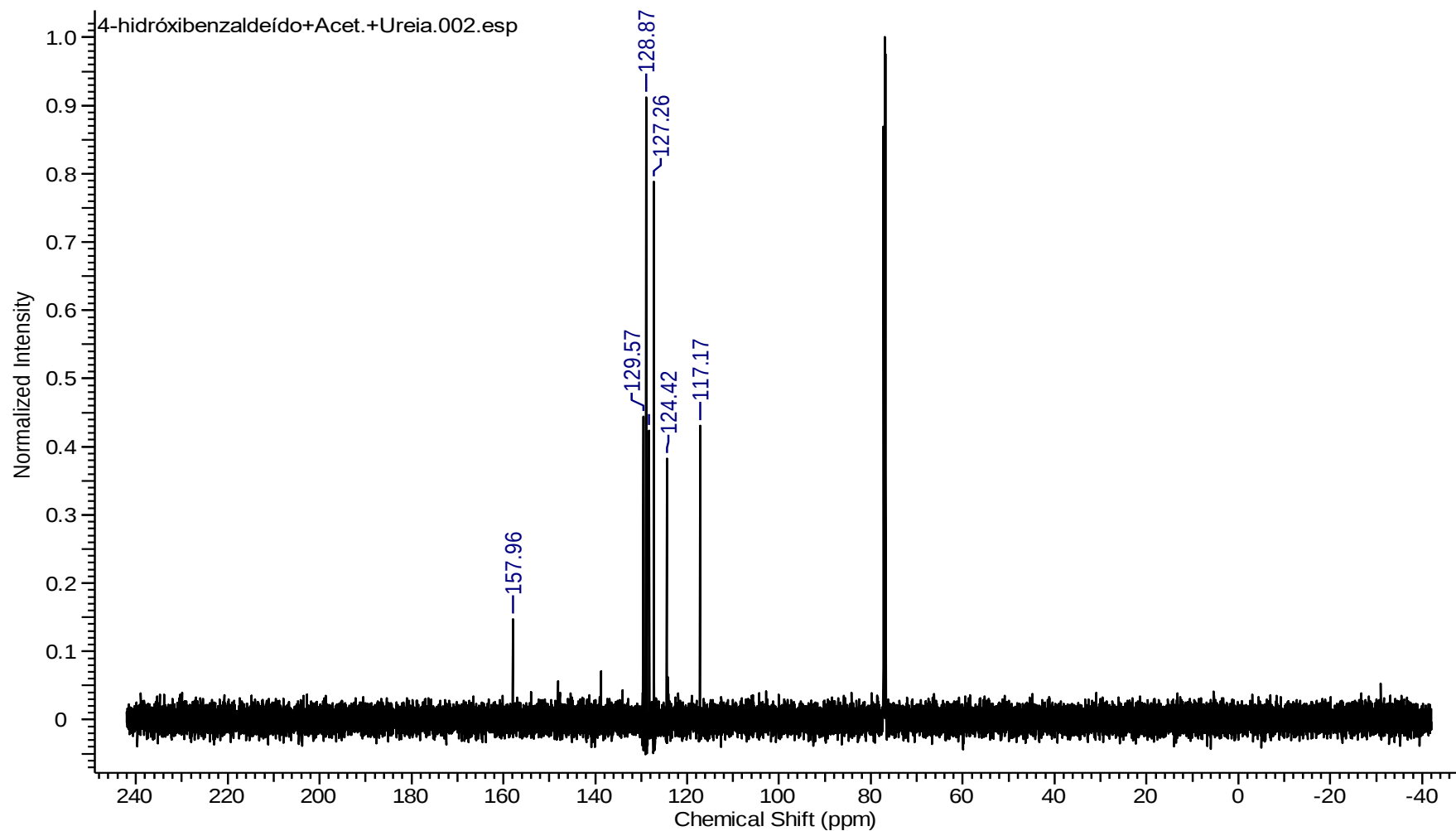


Figura 137 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 306d.

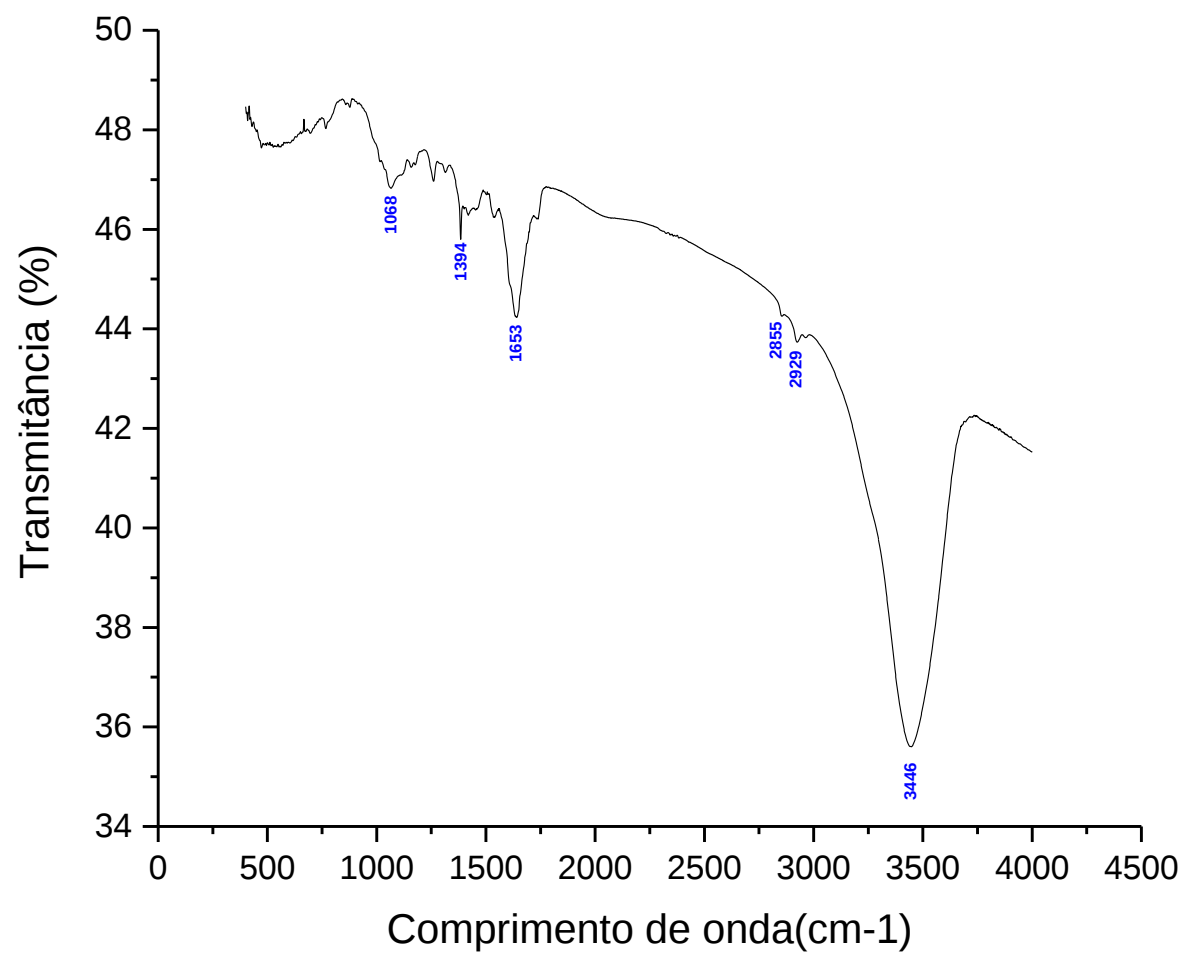


Figura 138 – Espectro de infravermelho de 306d.

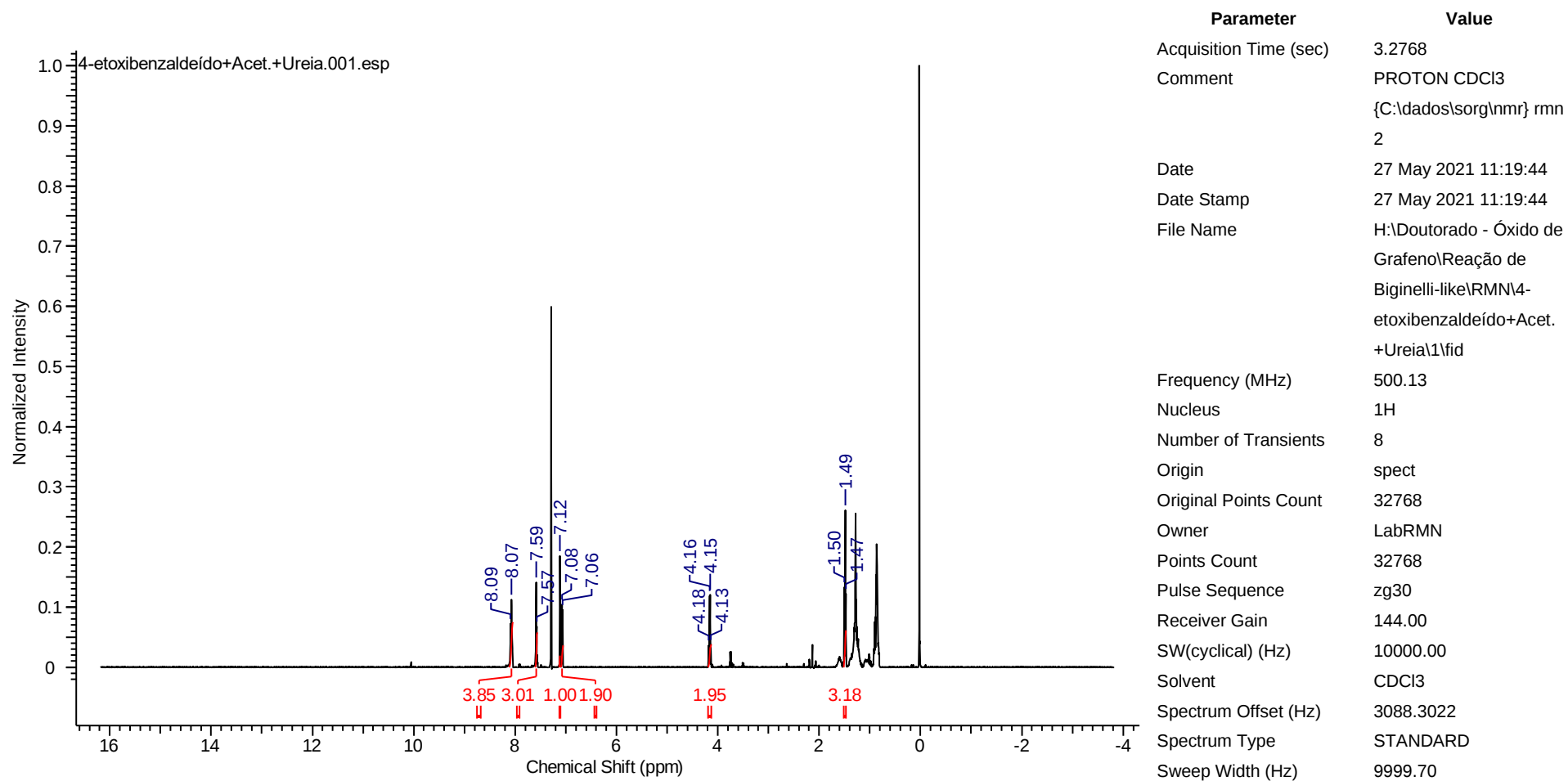


Figura 139 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306h.

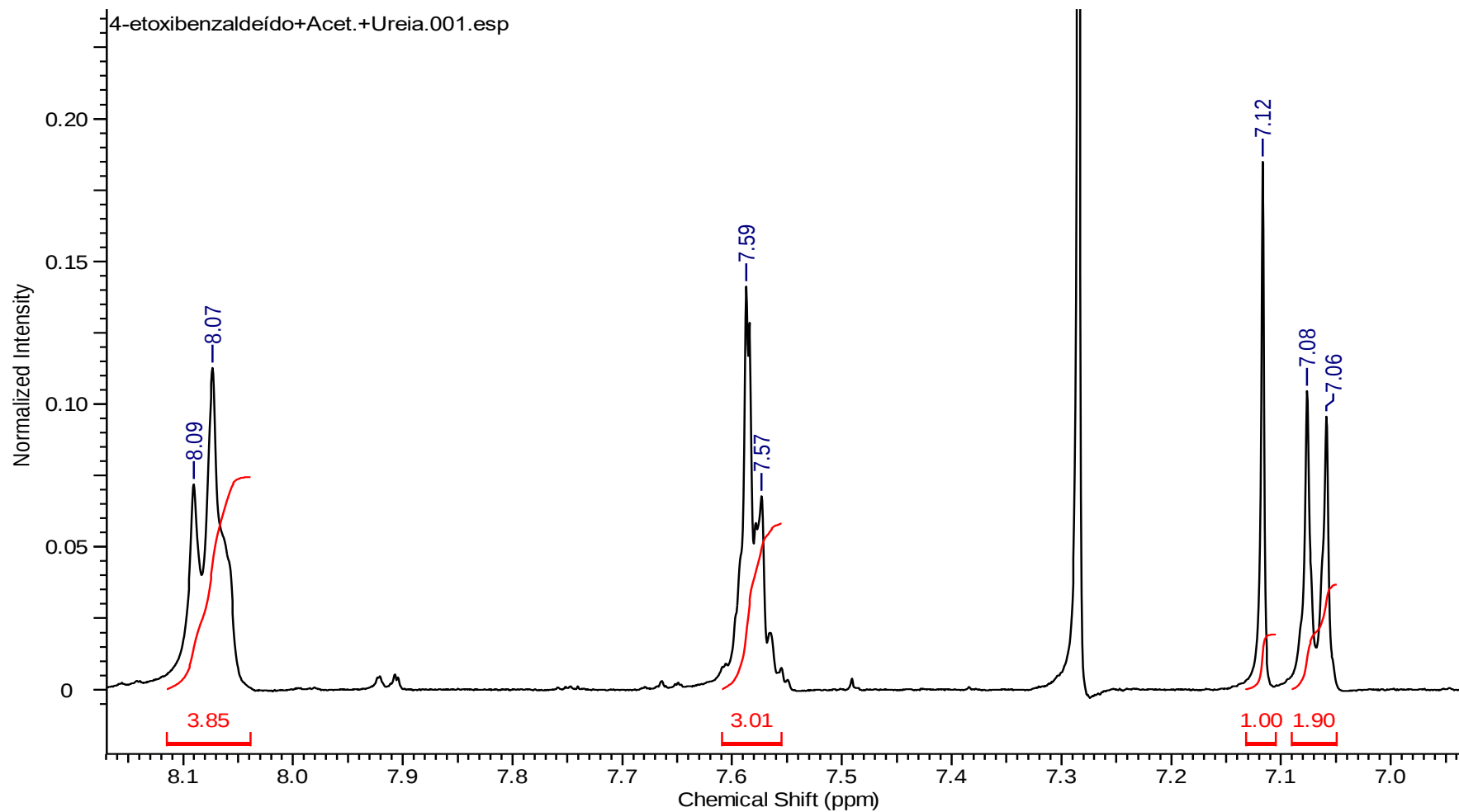


Figura 140 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 306h.

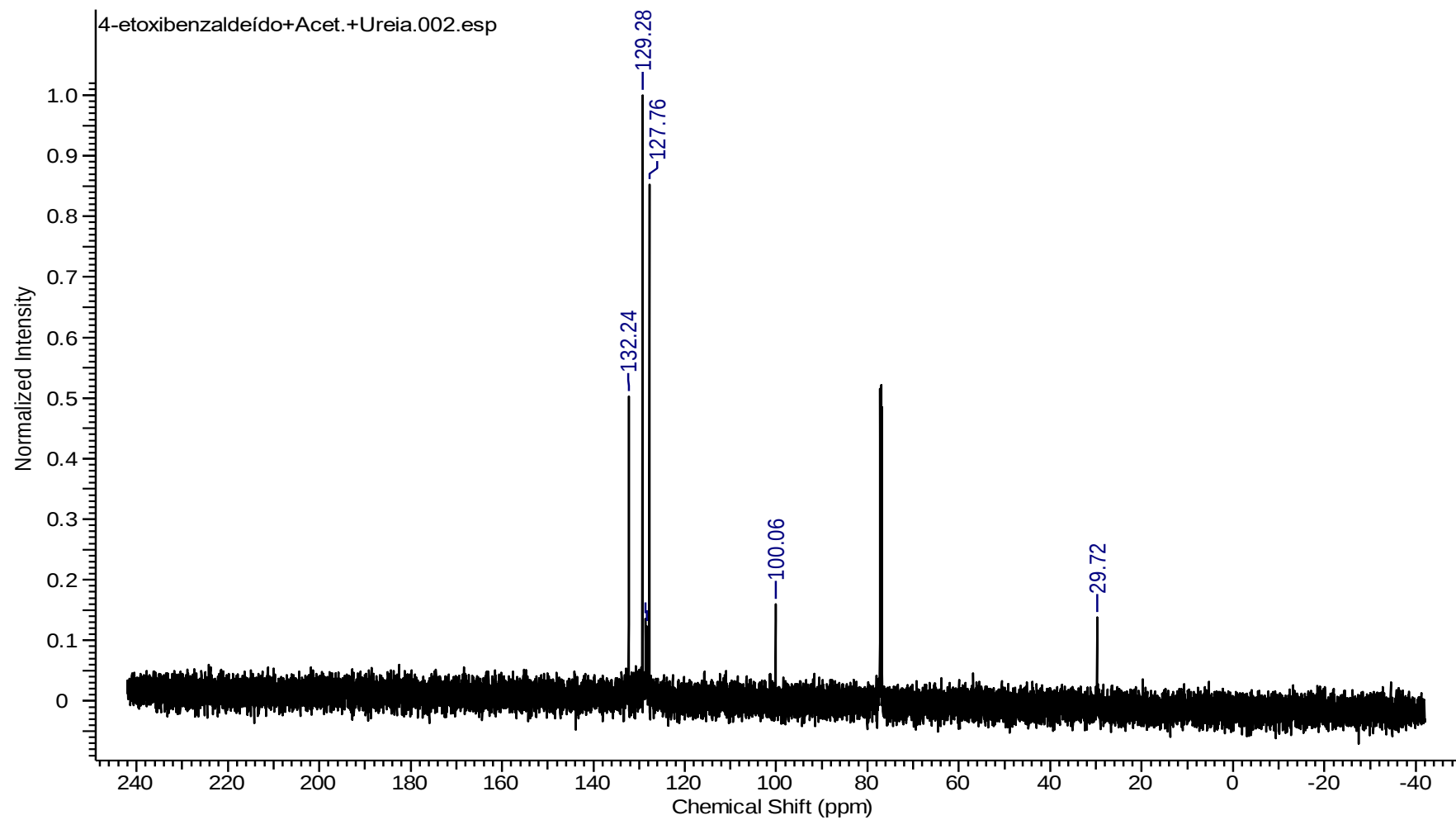


Figura 141 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 306h.

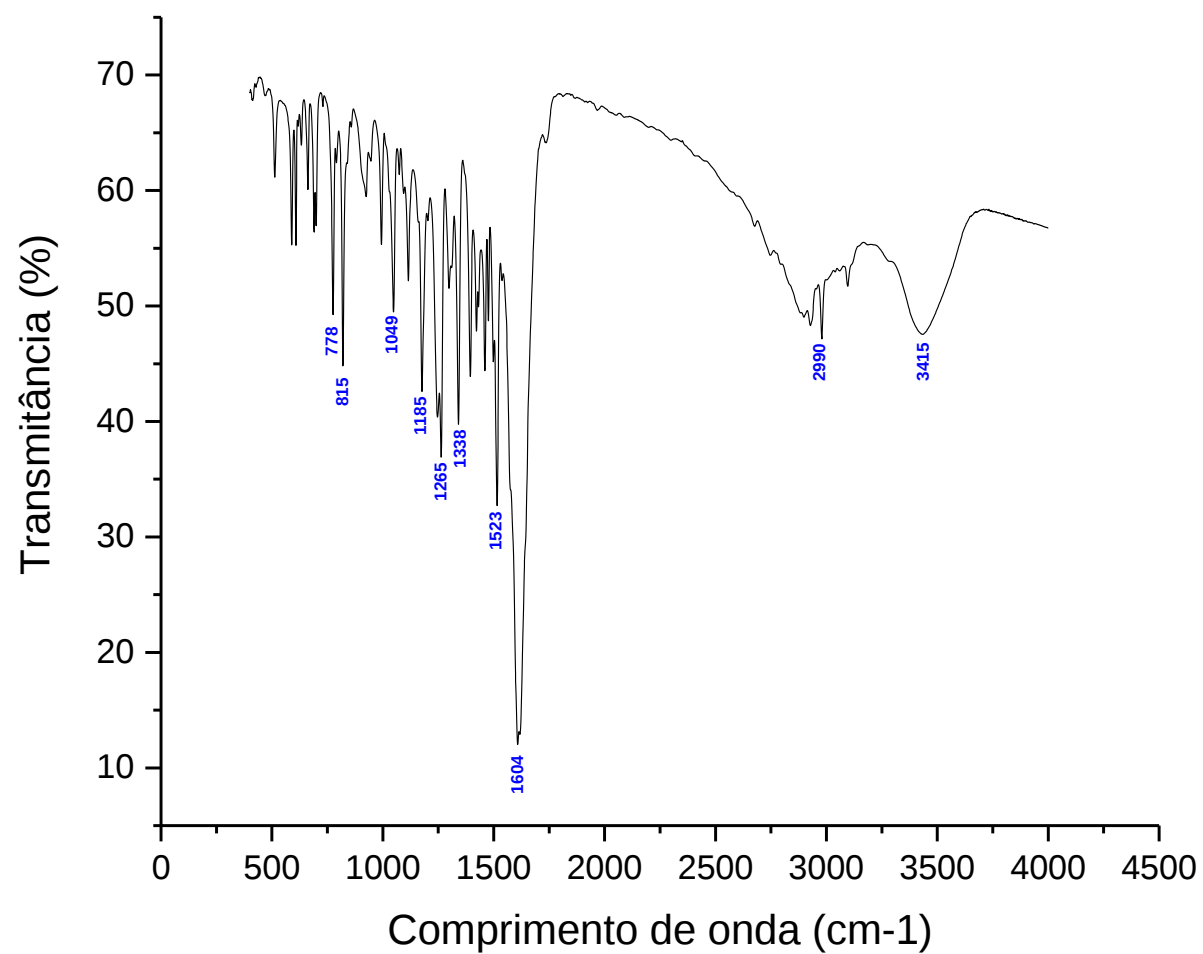


Figura 142 – Espectro de infravermelho de 306h.

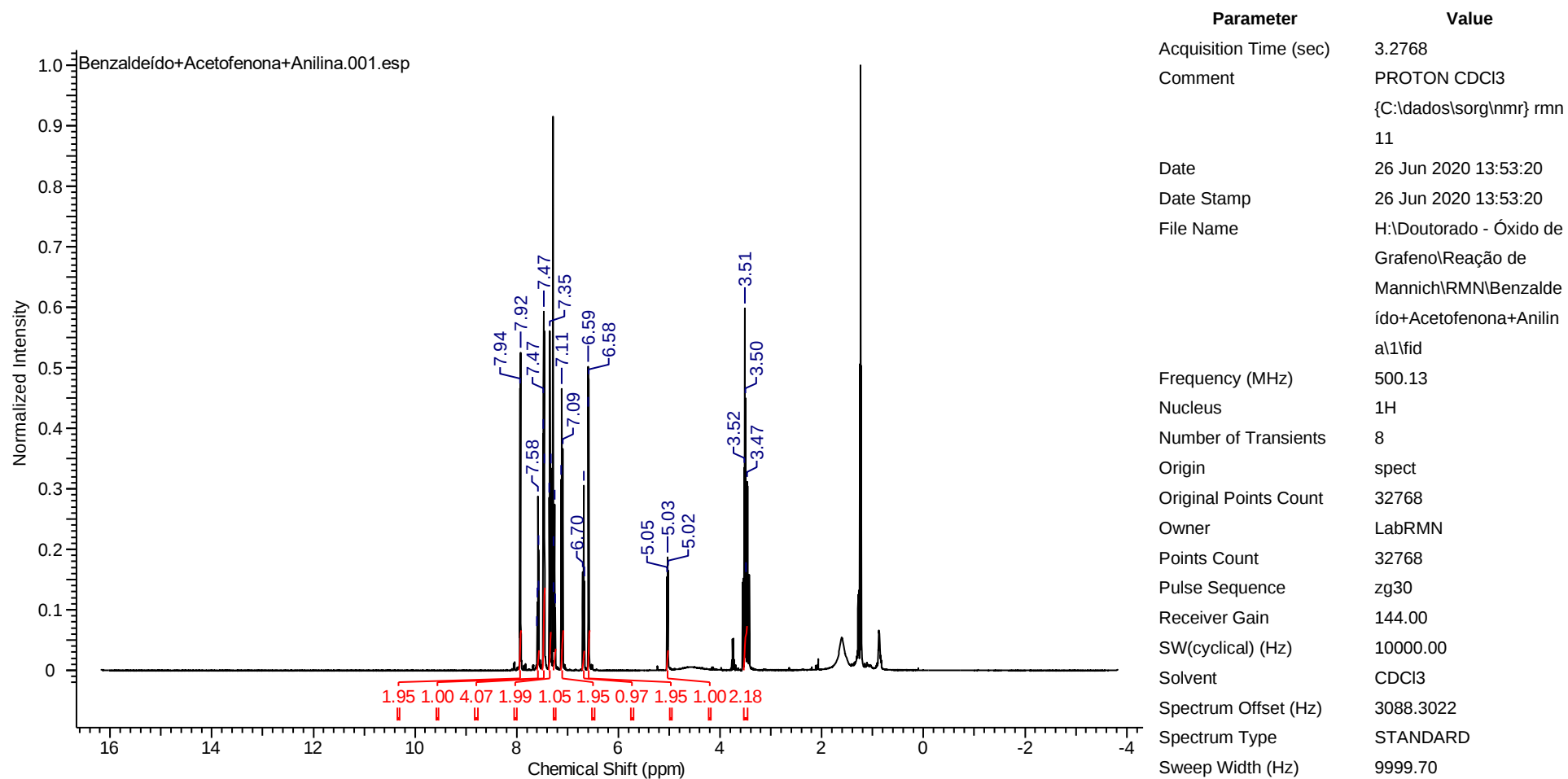


Figura 143 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310a.

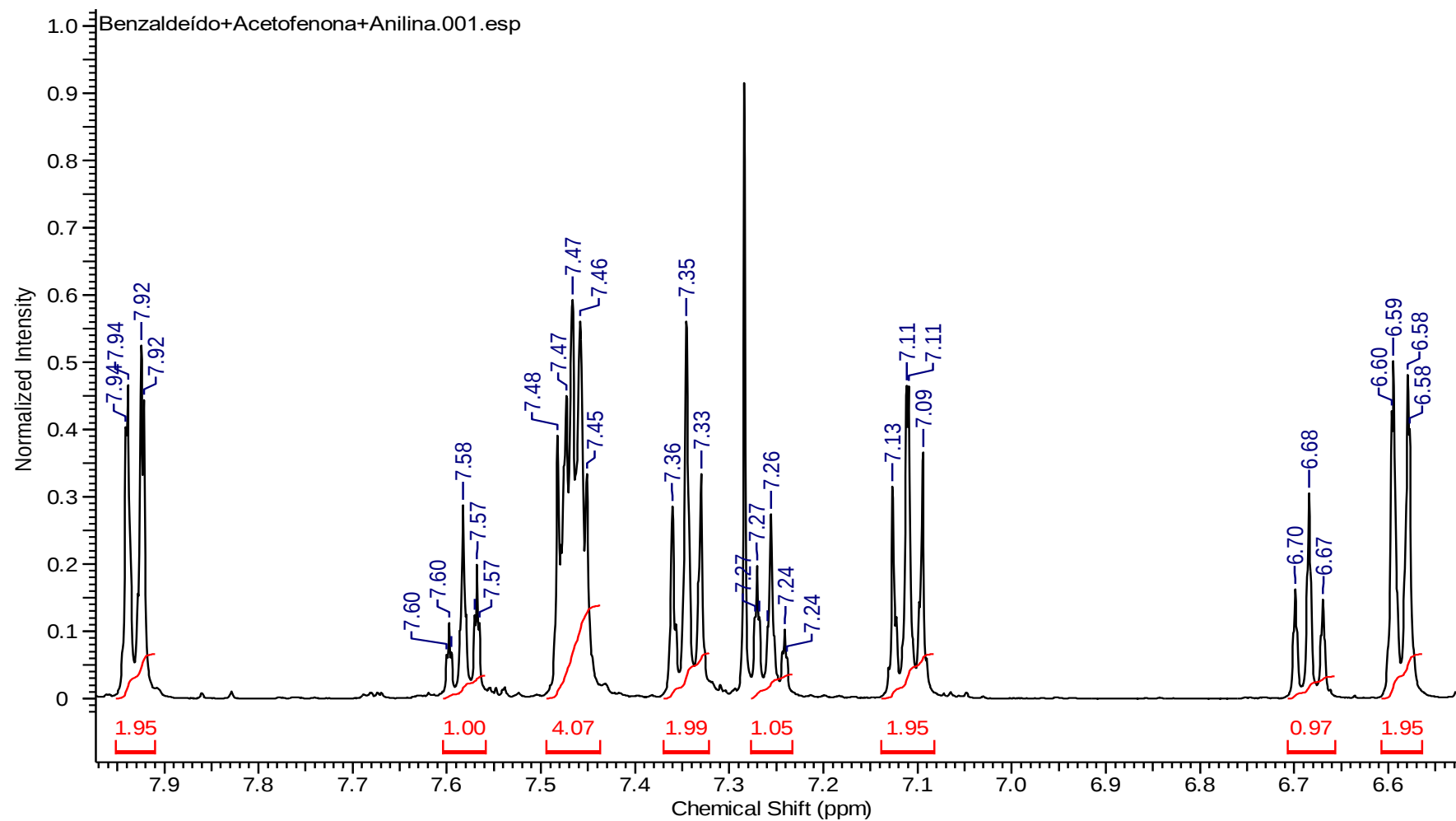


Figura 144 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310a.

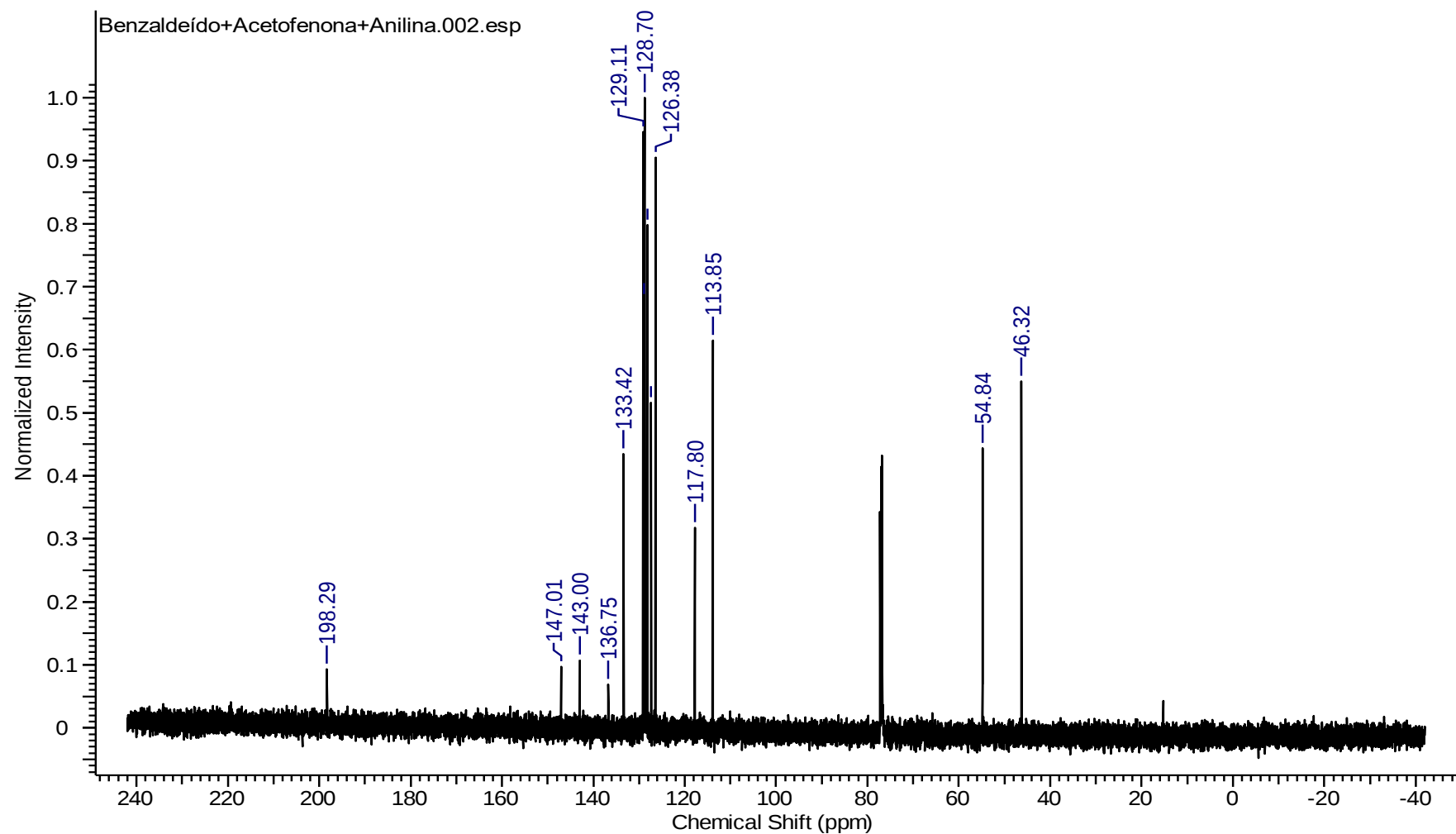


Figura 145 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 310a.

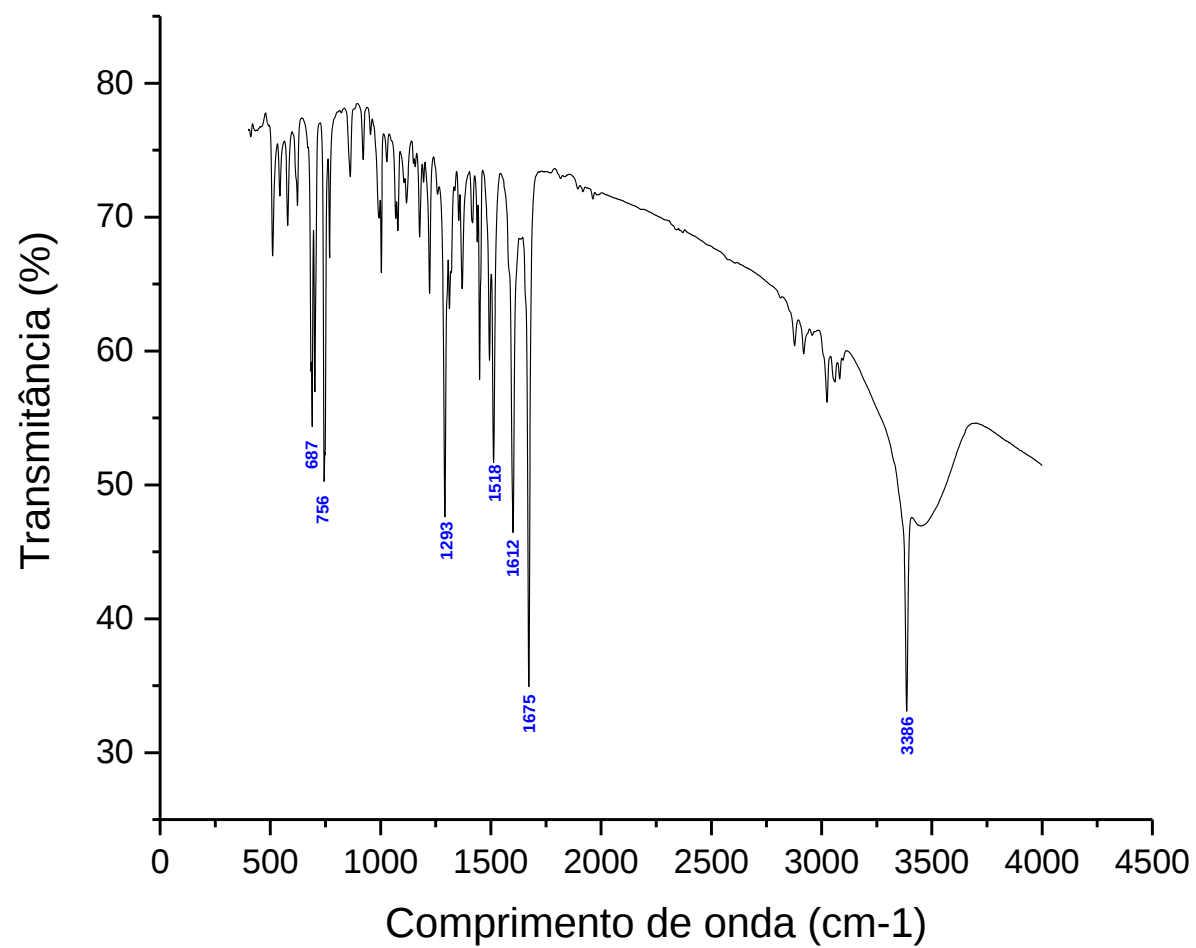


Figura 146 – Espectro de infravermelho de 310a.

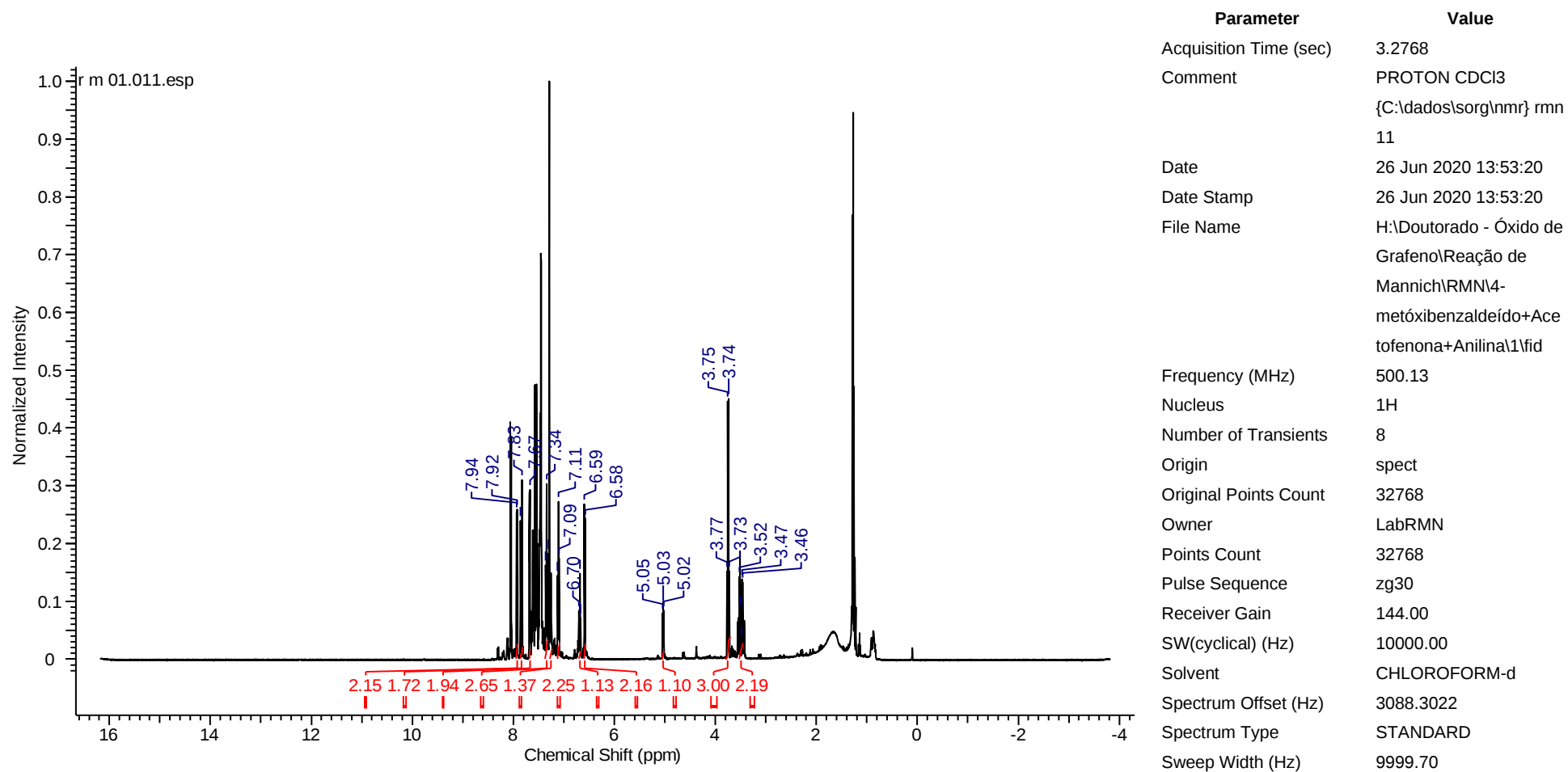


Figura 147 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 310c.

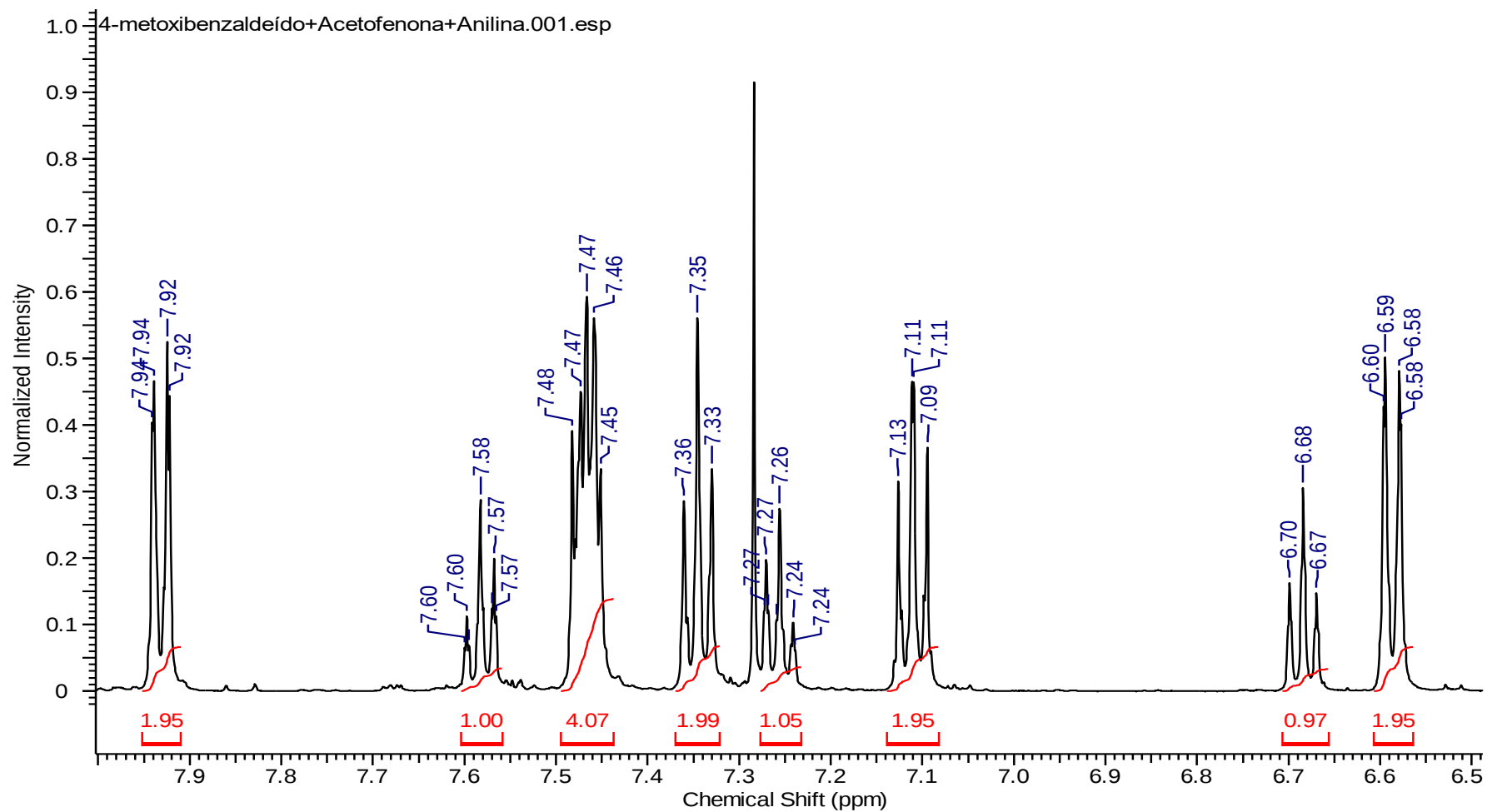


Figura 148 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310c.

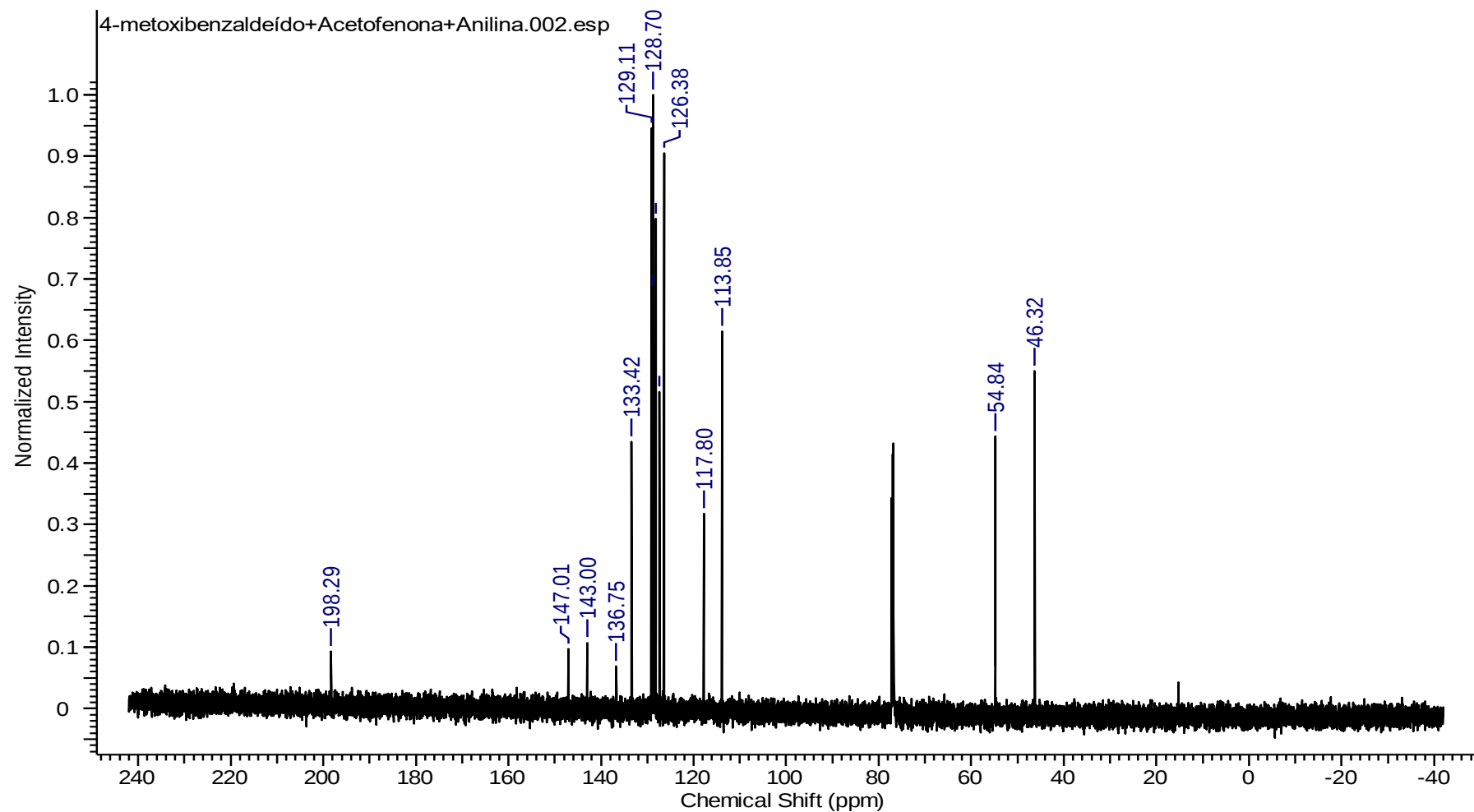


Figura 149 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 310c.

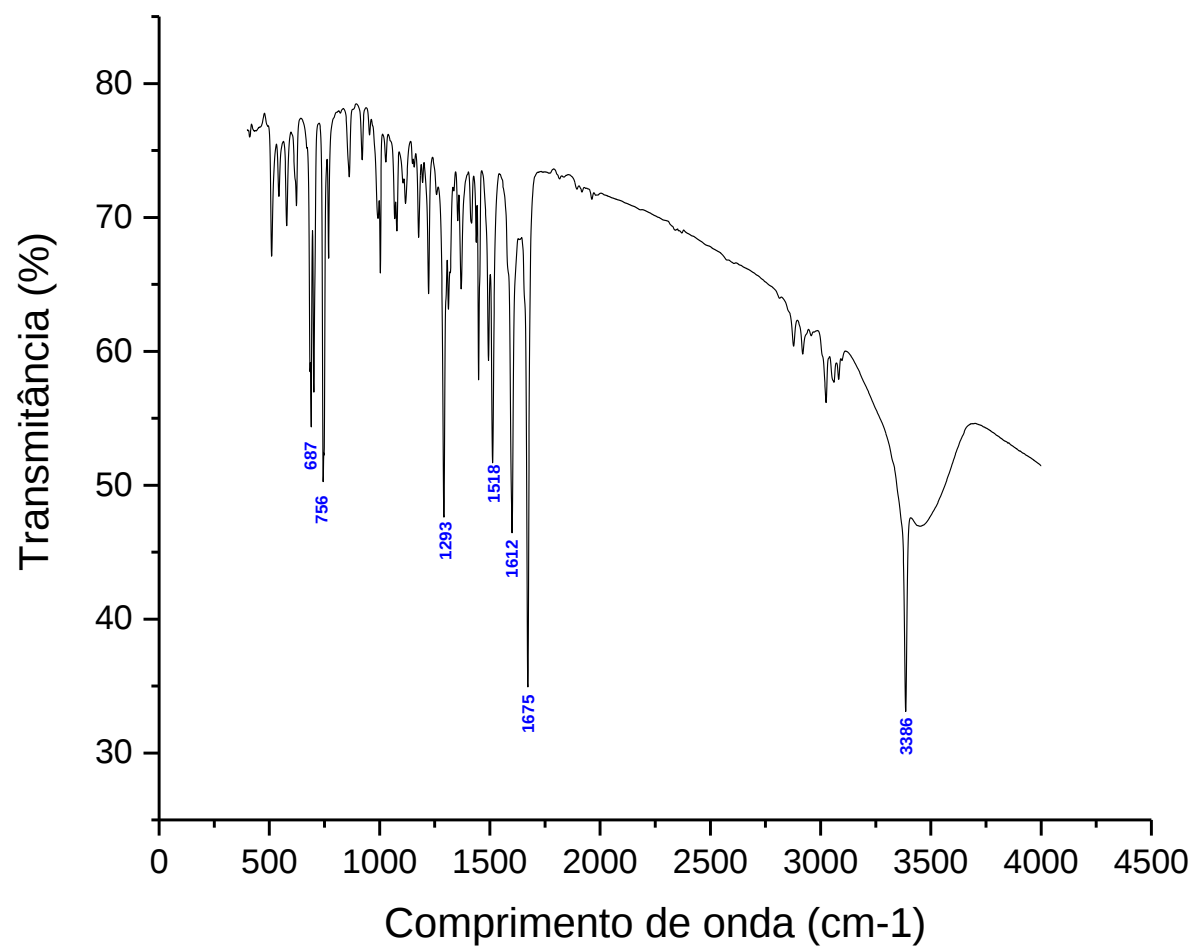


Figura 150 – Espectro de infravermelho de 310c.

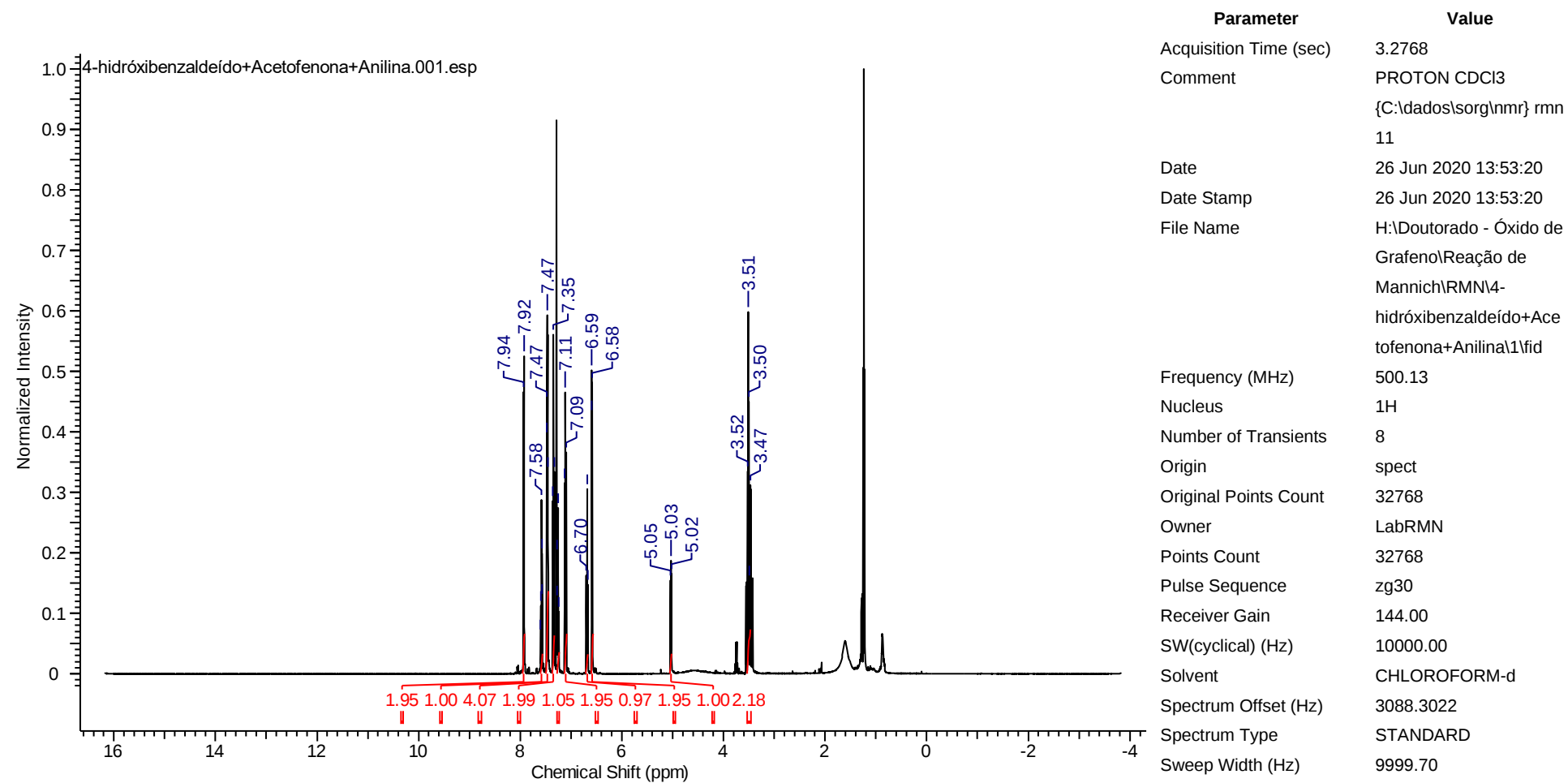


Figura 151 – Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310d.

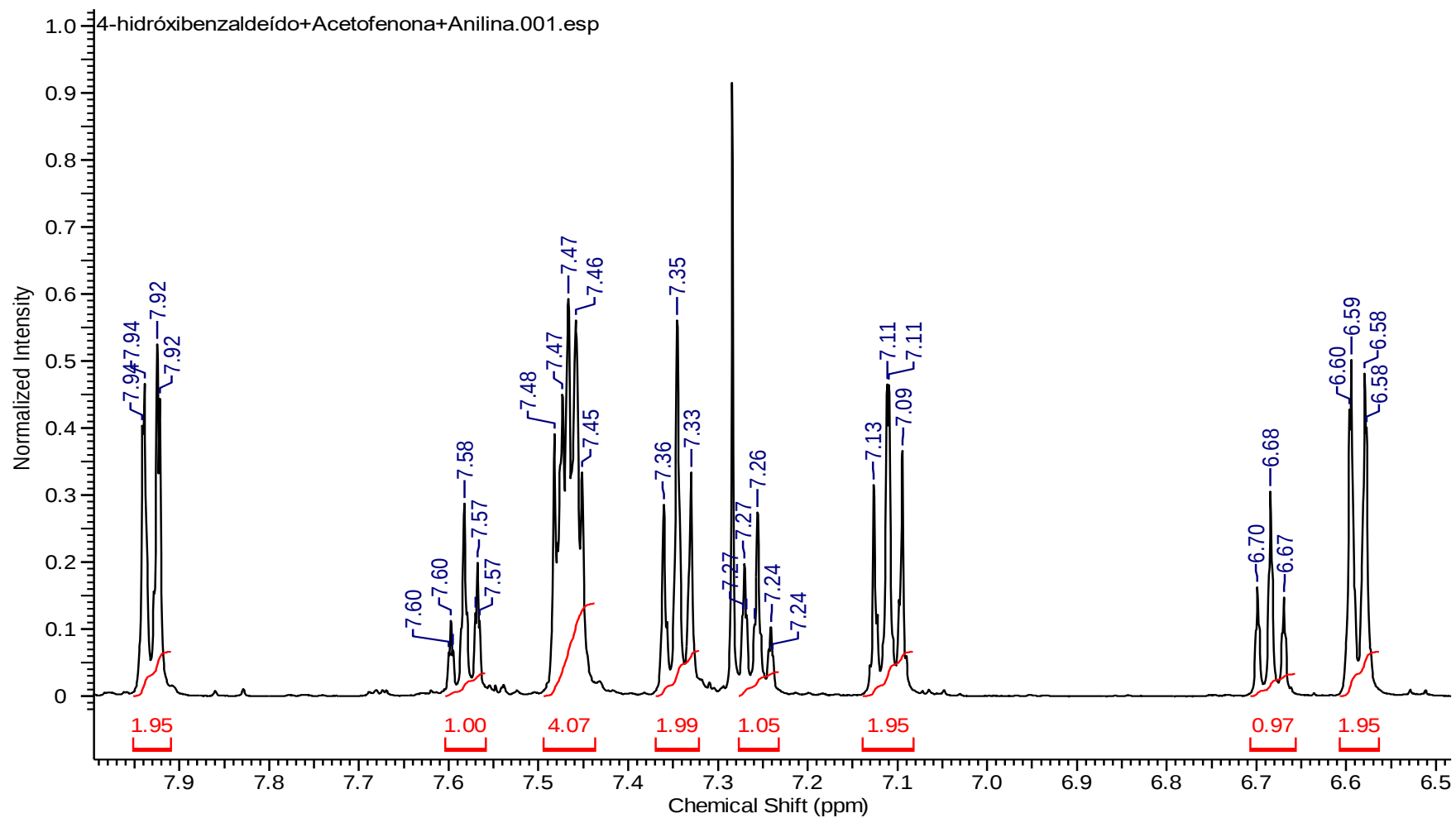


Figura 152 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310d.

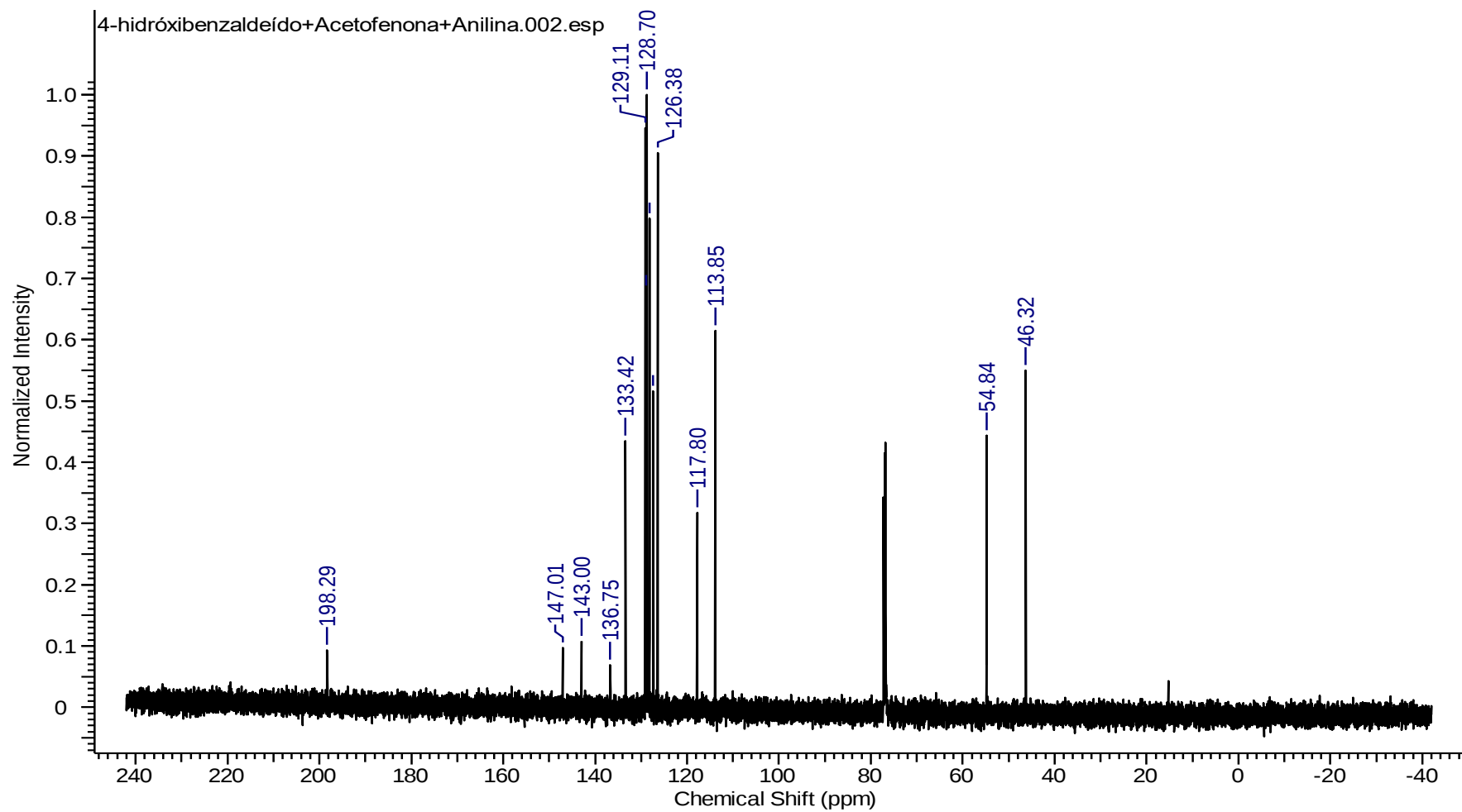


Figura 153 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 310d.

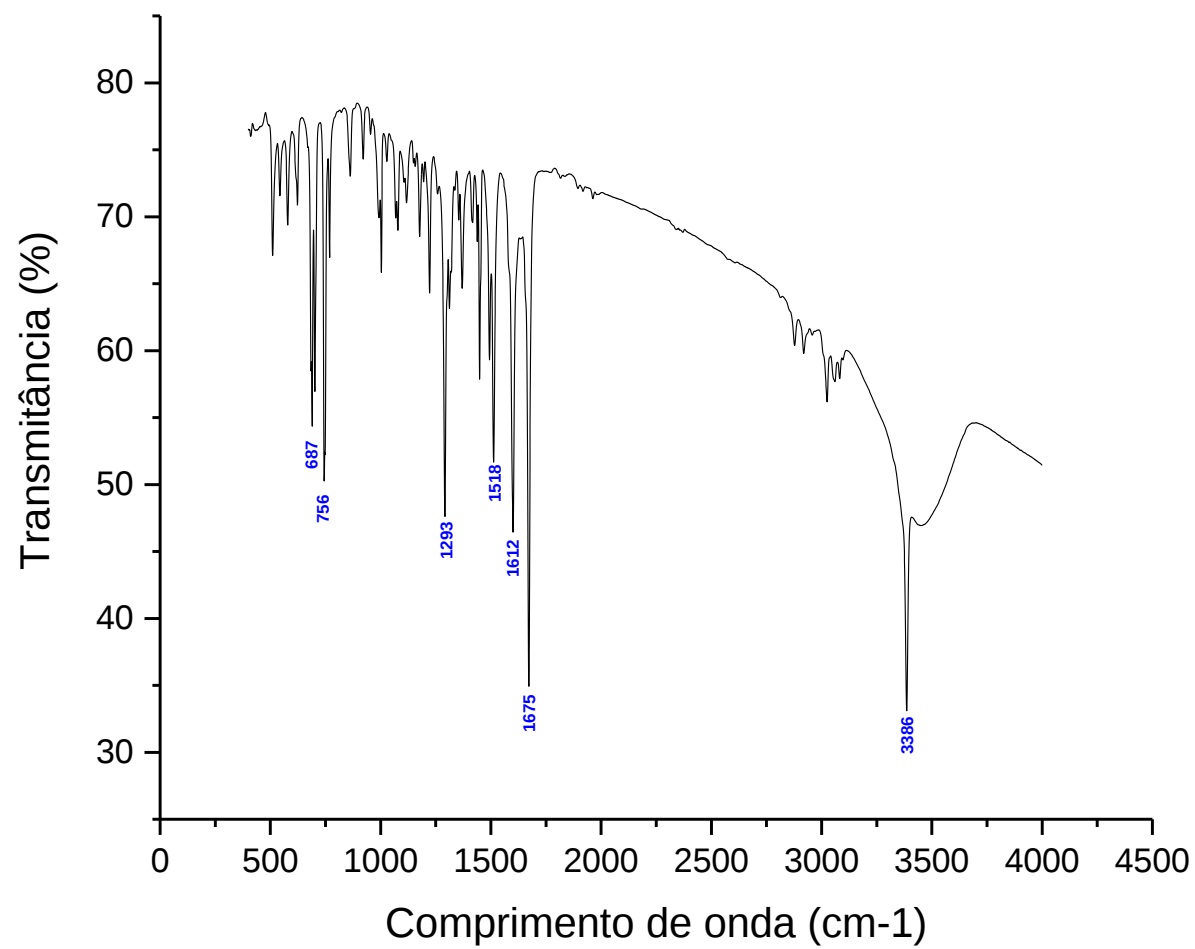


Figura 154 – Espectro de infravermelho de 310d.

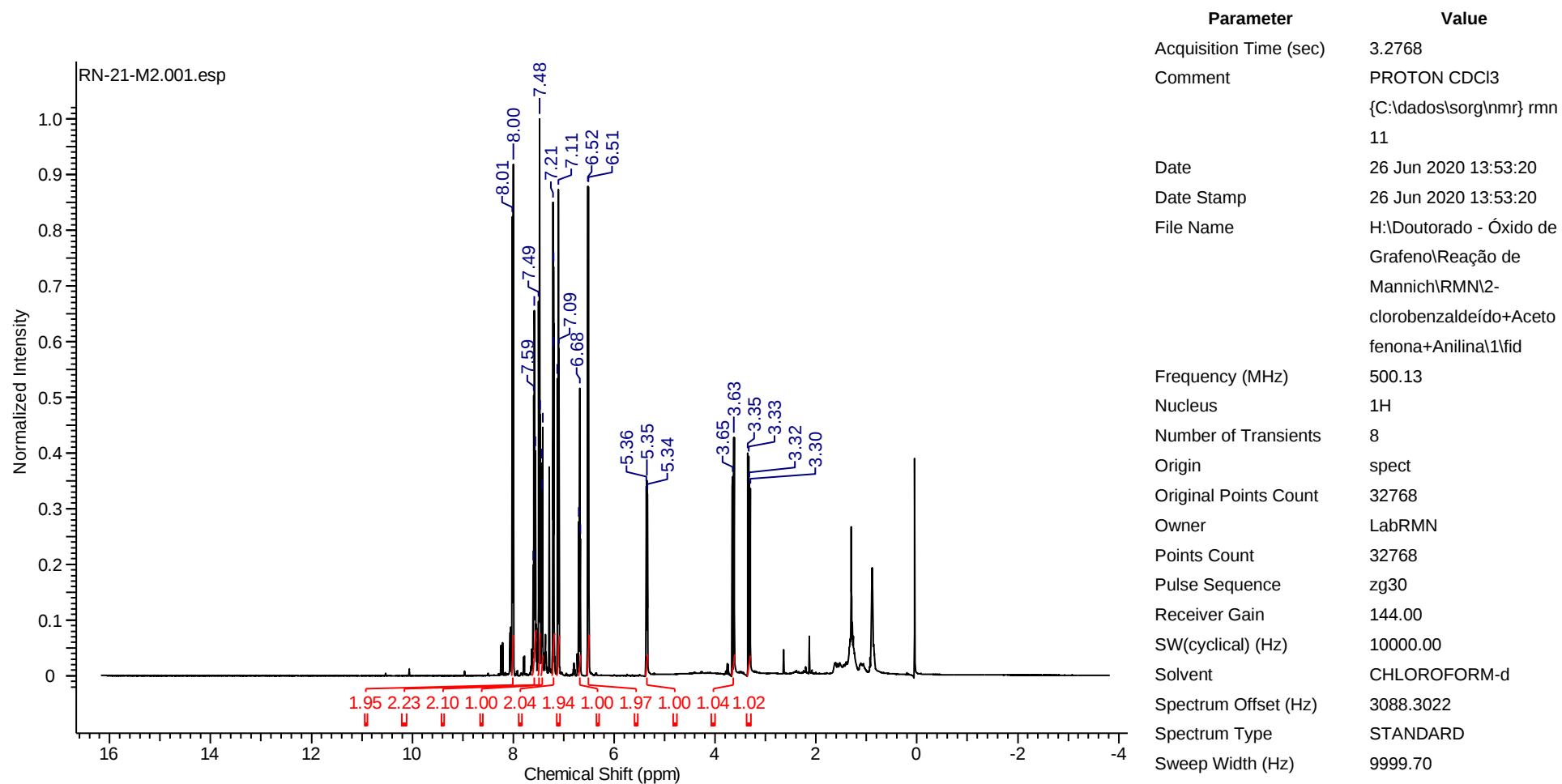


Figura 155 – Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 310e.

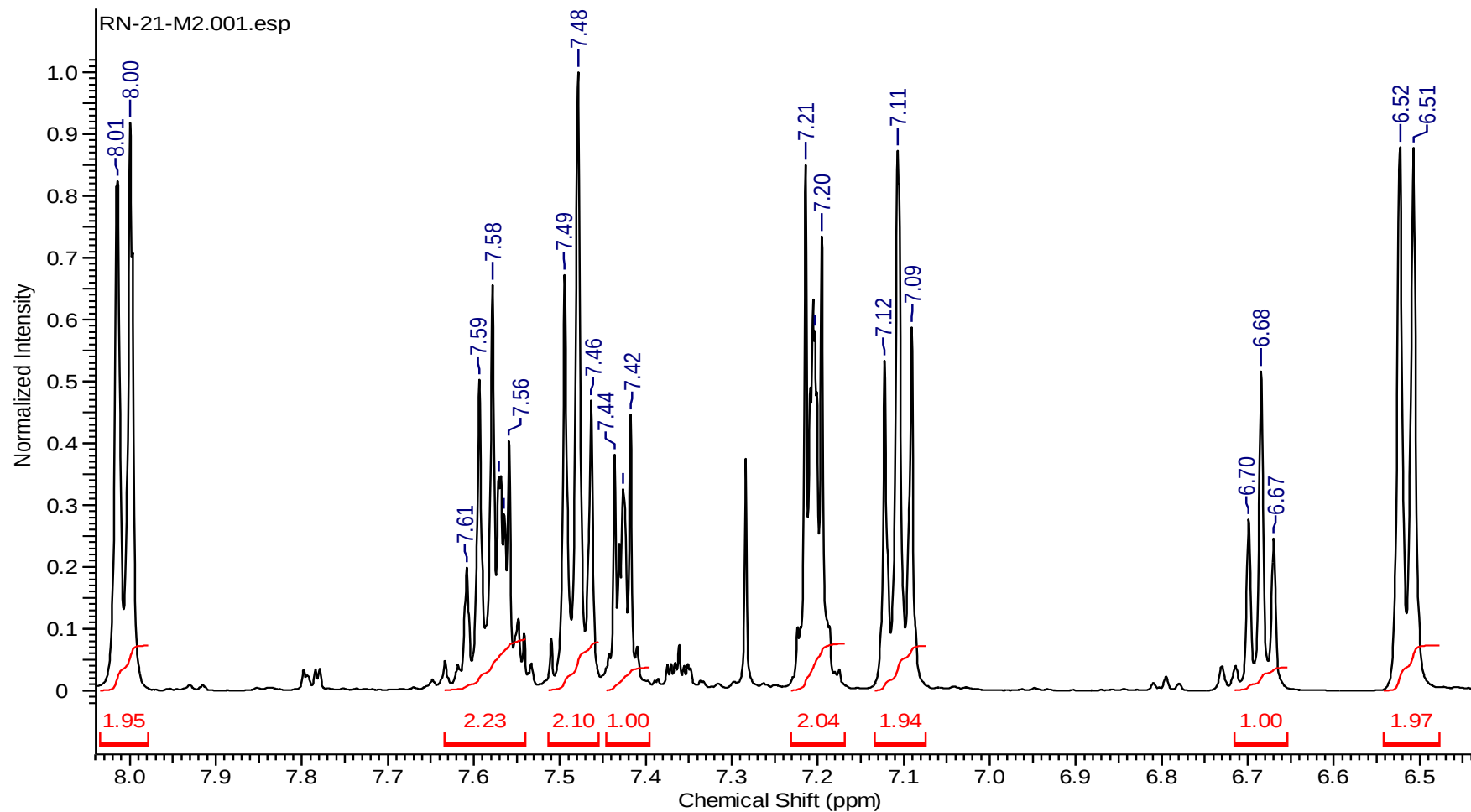


Figura 156 – Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 310e.

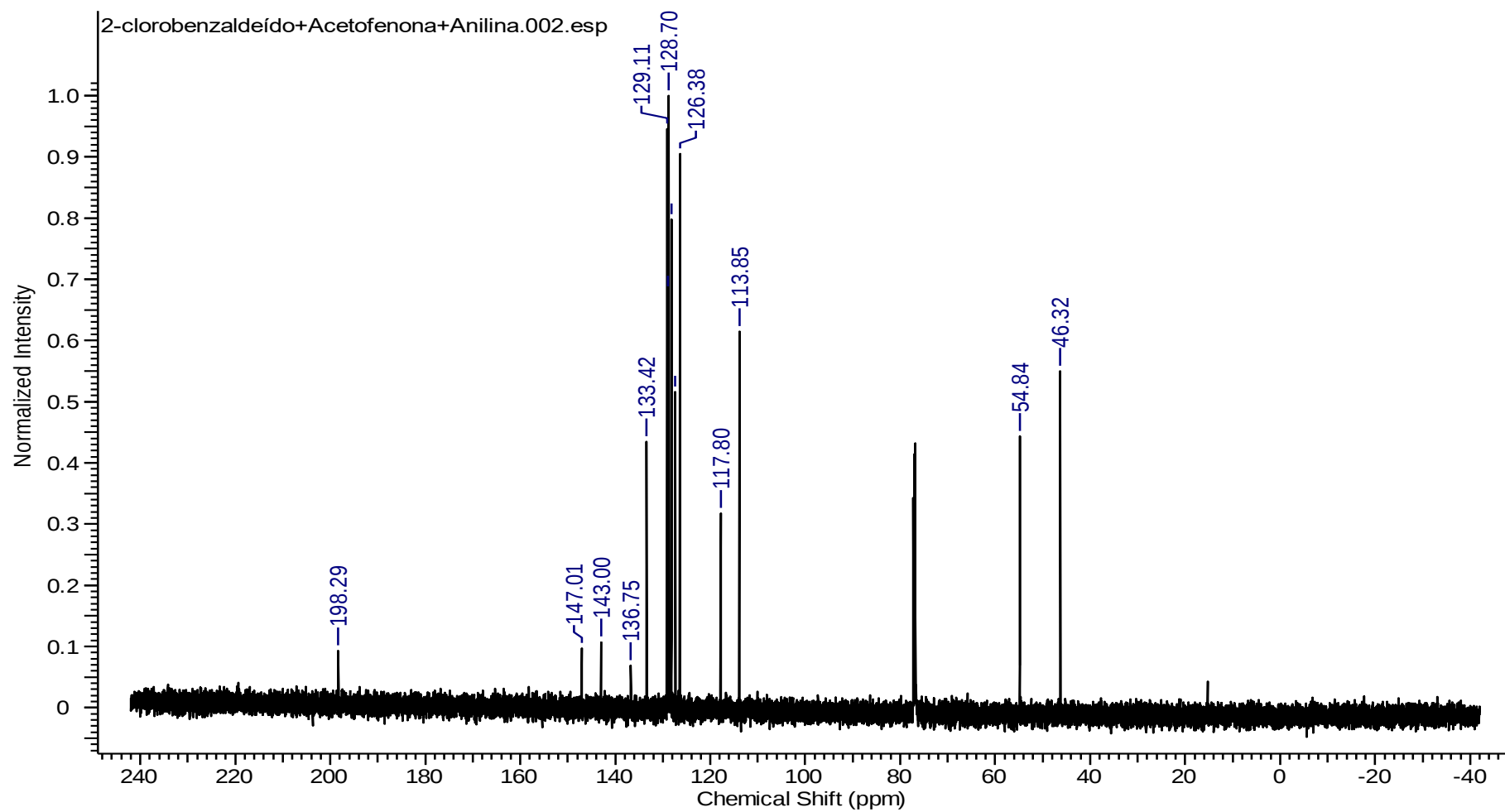


Figura 157 – Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) de 310e.

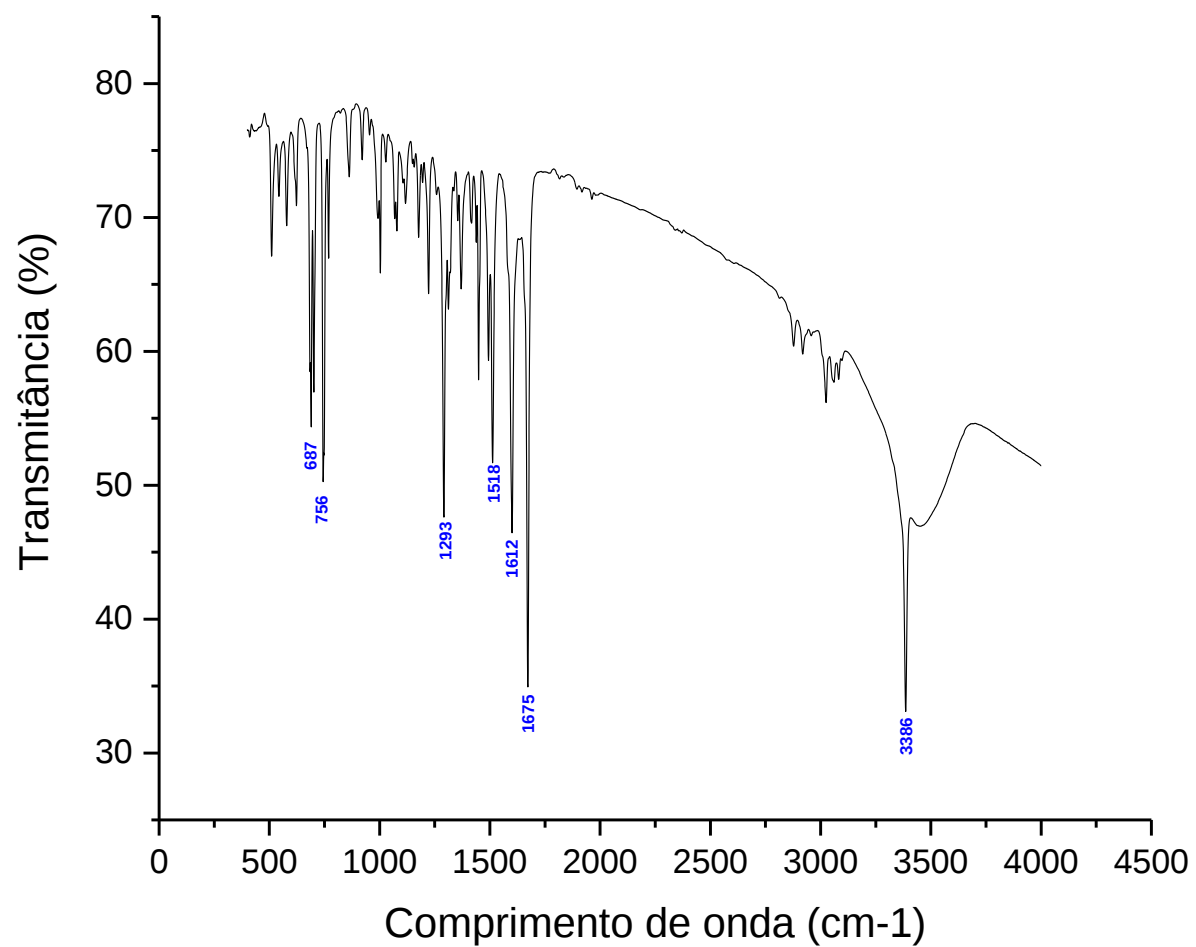


Figura 158 – Espectro de infravermelho de 310e.