



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS**  
**CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

**KÉSIA TEIXEIRA COSTA**

**SÍNTESE DE HIDROPIRANOS DERIVADOS DO ÁCIDO KÓJICO**  
**CATALISADA POR ZEÓLITA NAY À BASE DE REJEITO DE CAULIM**

**MACAPÁ**

**2025**

**KÉSIA TEIXEIRA COSTA**

**SÍNTESE DE HIDROPIRANOS DERIVADOS DO ÁCIDO KÓJICO  
CATALISADA POR ZEÓLITA NAY À BASE DE REJEITO DE CAULIM**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal do Amapá, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Irlon Maciel Ferreira

**MACAPÁ**

**2025**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Biblioteca Central/UNIFAP-Macapá-AP  
Elaborado por Cristina Fernandes – CRB-2 / 1569

---

C837s Costa, Késia Teixeira.

Síntese de Hidropiranos Derivados do Ácido Kójico Catalisada por Zeólita NaY à Base de Rejeito de Caulim / Késia Teixeira Costa. - Macapá, 2025.

1 recurso eletrônico.

57 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal do Amapá, Coordenação do Curso de Licenciatura em Química, Macapá, 2025.

Orientador: Irlon Maciel Ferreira.

Coorientador: .

Modo de acesso: World Wide Web.

Formato de arquivo: Portable Document Format (PDF).

1. Ácido kójico. 2. Hidropiranos. 3. Síntese orgânica. I. Ferreira, Irlon Maciel, orientador. II. Universidade Federal do Amapá. III. Título.

CDD 23. ed. – 547

---

**KÉSIA TEIXEIRA COSTA**

**SÍNTESE DE HIDROPIRANOS DERIVADOS DO ÁCIDO KÓJICO  
CATALISADA POR ZEÓLITA NAY À BASE DE REJEITO DE CAULIM**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal do Amapá, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Licenciado em Química.

**Data de Aprovação:** 14/07/2025

---

**Orientador: Prof. Dr. Irlon Maciel Ferreira – UNIFAP**

---

**Avaliador 1: Prof. Dr. Alex Bruno Lobato Rodrigues – UNIFAP**

---

**Avaliador 2: Profa. Msc. Renata do Socorro Barbosa Chaves - UNIFAP**

## EPÍRAFE

*“Aqueles que saíram chorando, levando a semente para  
semear, voltarão cantando, cheios de alegria, trazendo  
nos braços os feixes da colheita”.*

***Salmos 126:6***

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por ter plantado em meu coração o desejo de seguir nesta área que tanto admiro e amo, e por ter me proporcionado a oportunidade de concluir mais esta etapa em minha vida. Durante toda esta trajetória, ele esteve comigo, fortalecendo-me e conduzindo-me pelos caminhos certos para que eu pudesse cumprir com êxito tudo o que estava à minha frente.

Aos meus pais, Raimundo e Elisandra, por todo o apoio para a realização deste sonho, e por todo o suporte emocional e financeiro. Vocês foram os pilares que me sustentaram nos momentos de incerteza, a voz de incentivo quando a exaustão se fazia presente e a fonte de inspiração que me impulsionou a sonhar e a persistir. Cada ensinamento, cada gesto de carinho e cada bronca construtiva moldaram quem eu sou e me deram as ferramentas para chegar até aqui.

Ao meu namorado, Cauê, que sempre esteve ao meu lado, auxiliando-me em todas as etapas do curso. Sua paciência, seu apoio incondicional e seu companheirismo foram essenciais para que eu chegasse até aqui. Em momentos de cansaço e dúvida, seu incentivo foi a força que me motivou a seguir em frente. Obrigada por cada palavra de carinho, por compreender minhas ausências e por celebrar cada pequena vitória comigo. Esta conquista também é sua.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Irlon Maciel, que antes mesmo de me conhecer confiou em minha capacidade e me incluiu em um ambiente de trabalho novo para ambos, expresso minha profunda gratidão. Sua orientação e paciência foram fundamentais para a realização deste trabalho. Agradeço por compartilhar seu conhecimento, por cada esclarecimento, pela confiança em minhas capacidades e pelo apoio constante que me permitiu superar os desafios e alcançar este objetivo. Sua dedicação e experiência foram a bússola que me guiou até aqui.

A todos os meus companheiros do Grupo de Biocatálise e Biotransformação em Química Orgânica (Biorg), que ajudaram desde o início deste trabalho e participaram de muitas etapas, mesmo quando as coisas pareciam impossíveis. Ao corpo docente e técnico do colegiado do curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), o nosso mais sincero agradecimento. Durante todos esses anos, vocês nos transmitiram conhecimento e nos prepararam para a nova jornada que agora se inicia.

## RESUMO

O ácido kójico (AK), conhecido como 5-hidroxi-2-hidroxi-4-pirano, destaca-se nas indústrias cosméticas, farmacêuticas e medicinais devido às suas propriedades despigmentantes, antioxidantes e antimicrobianas. Além de inibir a enzima tirosinase, essencial na produção de melanina, o AK e seus derivados apresentam ampla atividade biológica, incluindo efeitos herbicidas, antimanchas, antitumorais, antidiabéticos e antiproliferativos. Pesquisas sugerem também seu potencial aplicação contra a leishmaniose, estimulando a atividade fagocitária dos macrófagos, o que poderia ajudar no combate à parasita. No entanto, alguns processos de síntese de comparações de AK envolveram custos e solventes tóxicos, destacando a importância de desenvolver métodos mais sustentáveis. Nesse contexto, o presente trabalho visa criar hidropiranos derivados do AK, promovendo um método sintético mais eficiente e comprovado. Assim, neste trabalho foram aplicados conceitos de “química verde” para a síntese de derivados de AK utilizando zeólita NaY a base de rejeito de caulim. Foram sintetizadas 11 moléculas (**3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h**, **3i**, **3j**, **3k**), todas com rendimentos próximos ou superiores a 50%. Somente a molécula **3k** foi caracterizada por Ressonância Magnética Nuclear (RMN)  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ . Com base no apresentado, reações multicomponentes (RMCs) são etapas a serem realizadas posteriormente para confirmação dos resultados obtidos e continuação deste trabalho.

**Palavras chaves:** Ácido kójico; Hidropiranos; Síntese orgânica; Zeólitos.

## ABSTRACT

Kojic acid (KA), known as 5-hydroxy-2-hydroxymethyl-4-pyranone, is a popular ingredient in the cosmetic, pharmaceutical, and medicinal industries due to its depigmenting, antioxidant, and antimicrobial properties. In addition to inhibiting the enzyme tyrosinase, essential for melanin production, KA and its derivatives exhibit broad biological activity, including herbicidal, anti-stain, antitumor, antidiabetic, and antiproliferative effects. Research also suggests its potential application against leishmaniasis, stimulating the phagocytic activity of macrophages, which could help combat the parasite. However, some KA synthesis processes involve high costs and toxic solvents, highlighting the importance of developing more sustainable methods. In this context, this work aims to create KA-derived hydroxyprans, promoting a more efficient and transparent synthetic method. Thus, in this work, “green chemistry” concepts were applied to the synthesis of AK results using NaY zeolite based on kaolin waste. Eleven molecules (**3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h**, **3i**, **3j**, **3k**) were synthesized, all with yields close to or greater than 50%. Only molecule **3k** was characterized by  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Based on the above, multicomponent reactions (MCRs) are steps to be performed later to confirm the results obtained and continue this work.

**Keywords:** Hydroxyprans; Kojic acid; Organic synthesis; Zeolites.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AK	Ácido Kójico
DOPA	Dihidroxifenilalanina
EtOAc	Acetato de Etila
EtOH	Álcool Etílico
FDA	Food and Drug Administration
IV-TF	Infravermelho – Transformada por Furier
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RC	Rejeito de Caulim

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura química do Ácido Kójico.....	10
<b>Figura 2.</b> Vias de biossíntese do AK.....	14
<b>Figura 3.</b> Inibição das atividades da tirosinase por AK.....	16
<b>Figura 4.</b> Síntese de compostos <b>1-26</b> .....	19
<b>Figura 5.</b> Estruturas representativas de zeólita (com aberturas de poros). ( <b>a</b> ) zeólita A (3D, 4,2 Å); ( <b>b</b> ) zeólita Y (3D, 7,4 Å); ( <b>c</b> ) Zeólita L (1D, 7,1 Å); ( <b>d</b> ) ZSM-5 (silicalita) (2D, 5,3 × 5,6 Å, 5,1 × 5,5 Å) D-dimensões do sistema de canais.....	26
<b>Figura 6.</b> Fluxograma do processo de síntese da zeólita NaY.....	28
<b>Figura 7.</b> Síntese de <i>di</i> -hidropiranos derivado do ácido kójico catalisada por NaY.....	34
<b>Figura 8.</b> Proposta mecanística de formação dos compostos derivados de <b>3a</b> .....	36
<b>Figura 9.</b> Reação de condensação de Knoevenagel usando derivados de aldeídos aromáticos e malononitrila.....	37
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN C <sup>13</sup> (DMSO – <i>d6</i> ) da 2-amino-6-(hidroximetil)-8-oxo-4-( <i>p</i> -tolil)-4,8-di-hidropirano[3,2- <i>b</i> ]piran-3-carbonitrila.....	38

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Catalisadores eficientes para a síntese de compostos derivados de AK.....	21
<b>Tabela 2.</b> Otimização dos parâmetros de reação para a síntese de <b>3a</b> .....	34
<b>Tabela 3.</b> Síntese de <i>di</i> -hidropirano derivados de ácido kójico.....	35

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	12
<b>2.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	12
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	12
<b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	13
3.1 ÁCIDO KÓJICO .....	13
3.2 APLICAÇÃO DO ÁCIDO KÓJICO.....	15
3.3 DERIVADOS DO ÁCIDO KÓJICO E SUAS APLICAÇÕES .....	18
3.4 CATALIZADOR APLICADO NA TRANSFORMAÇÃO DO AK EM OUTROS DERIVADOS .....	20
3.5 CAULIM E SUA PRODUÇÃO NA REGIÃO AMAZÔNICA.....	24
3.6 REAPROVEITAMENTO DO REJEITO DO CAULIM NA SÍNTESE DE ZEÓLITA ...	26
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	29
4.1 MATERIAIS .....	29
<b>4.1.1 Produtos Químicos, Reagentes e Catalisadores</b> .....	29
<b>4.1.2 Processo de síntese do catalisador zeolítico NaY</b> .....	29
<b>4.1.2 Processo de síntese de derivados de benzilideno malononitrila 2a-k.</b> .....	29
<b>4.1.3 Otimização da Síntese de derivados de ácido kójico amino-fundidos 3<sup>a</sup> via adição de Michael seguida de ciclização</b> .....	29
<b>4.1.4 Síntese de derivados de ácido kójico amino-fundidos 3<sup>a</sup> via adição de Michael seguida de ciclização</b> .....	30
<b>4.1.5 Síntese de derivados de ácido kójico amino-fundidos via adição de Michael seguida de ciclização</b> .....	30
4.2 EQUIPAMENTOS E SOFTWARE UTILIZADOS .....	31
4.2.1 Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de carbono ( <sup>13</sup> C) e hidrogênio ( <sup>1</sup> H) .....	31
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	32
5.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS DO ÁCIDO KÓJICO .....	32

5.2 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DAS ESTRUTURAS SINTETIZADAS.....	39
5.2.1 Dados Espectroscópicos .....	39
5.2.1.1 2-amino-6-(hidroximetil)-8-oxo-4-fenil-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila .....	39
5.2.1.2 2-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-(hidroximetil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3b).....	39
5.2.1.3 2-amino-6-(hidroximetil)-4-(4-nitrofenil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3c). .....	39
5.2.1.4 2-amino-6-(hidroximetil)-4-(4-hidroxifenil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3d). .....	40
5.2.1.5 2-amino-4-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3e). .....	40
5.2.1.6 2-amino-6-(hidroximetil)-8-oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3f).....	41
5.2.1.7 2-amino-4-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3g). .....	41
5.2.1.8 2-amino-4-(4-cianofenil)-6-(hidroximetil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3h). .....	41
5.2.1.9 2-amino-4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-(hidroximetil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3i).....	42
5.2.1.10 2-amino-6-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3j). .....	42
5.2.1.11 2-amino-6-(hidroximetil)-8-oxo-4-(p-tolil)-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3k). .....	42
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>43</b>
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>50</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O ácido kójico (AK), 5-hidroxi-2-hidroxi-4-piranona, é um composto de interesse nas indústrias cosméticas, farmacêuticas e medicinais devido às suas notáveis propriedades, principalmente como agentes despigmentantes, antioxidantes e propriedades antimicrobianas. Além disso, outras atividades do AK e seus derivados são relatadas na literatura, tais como, herbicida, pesticida, antitumoral, antidiabética, atividades antiproliferativas e leishmanicida (Da Silva Lima et al., 2025).

O AK é um metabólito secundário – uma molécula orgânica produzida por um organismo que não é essencial para o seu crescimento, desenvolvimento ou reprodução, mas que desempenha funções importantes, como defesa e proteção – produzido principalmente por fungos do gênero *Aspergillus*, durante a fermentação de substratos como o arroz. Para a formação do ácido kójico, existem três vias principais, todas iniciando com a desidrogenação da glicose pela enzima glicose desidrogenase, que forma ácido glucônico-d-lactona (Da Silva Lima et al., 2025).

Todas as vias metabólicas descritas têm em comum a formação do ácido glucônico- $\alpha$ -lactona como intermediário essencial na biossíntese do AK. Na via principal, o ácido glucônico-d-lactona sofre oxidação e rearranjos para formar ácido oxikójico, que então é reduzido e desidratado para gerar o AK. As condições ideais para a produção de AK envolvem parâmetros físico-químicos específicos, como pH, temperatura e tempo de fermentação, os quais variam conforme a cepa de *Aspergillus* utilizada. Cada cepa apresenta requisitos distintos para maximizar a síntese do metabólito, para obter maior eficiência no processo fermentativo. (Mishra et al., 2024).

O AK tem sido aplicado na prevenção da formação de melanina devido a inibição reversível da tirosinase nos melanócitos humanos, com o objetivo de clarear manchas, prevenir e tratar o melasma. No entanto, devido à irritabilidade na pele e instabilidade durante o armazenamento em cosméticos, derivados de AK têm sido sintetizados com o intuito de potencializar a inibição e diminuir os efeitos colaterais. Isso é possível devido à presença de grupos funcionais específicos na estrutura do AK que são reativos em condições catalíticas, que incluem mecanismos de ciclocondensação, reações de adição ou ataque nucleofílico/eletrofílico (Cho et al., 2012).

No campo da catálise, catalisadores heterogêneos eficientes, reutilizáveis, econômicos e ecológicos desempenham um papel crucial para o avanço nas ciências e tecnologias modernas, especialmente na síntese orgânica atual. A química sustentável tem atraído cada vez mais atenção por seu alinhamento com os princípios. A utilização de recursos renováveis e o

aproveitamento de resíduos como precursores para a síntese desses catalisadores são estratégias-chave que alinham a eficiência catalítica com a responsabilidade ambiental. Isso não apenas otimiza processos industriais, mas também pavimenta o caminho para uma produção química mais limpa e um futuro mais verde (Azabal, 2024).

A Amazônia detém vastos depósitos de caulim, cuja exploração gera grandes volumes de rejeitos caulínicos ( $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ ). Em um cenário de economia circular, esses resíduos se tornam valiosos após a calcinação, que os converte em metacaulinita ( $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_7$ ), aumentando sua reatividade. Essa metacaulinita é um precursor ideal para a síntese de zeólitos, materiais catalíticos essenciais. O aproveitamento desses rejeitos para a produção de zeólitos não só minimiza o impacto ambiental da indústria do caulim, mas também agrega valor, transformando um subproduto em um insumo crucial para a catálise industrial, promovendo processos mais sustentáveis (Baddini, 2025).

Este trabalho buscou uma rota sintética sustentável para derivados do AK, utilizando rejeitos da indústria do caulim para produzir zeólita NaY de baixo custo. O objetivo foi aplicar essa zeólita como catalisador na síntese de derivados de AK com 2-benzilidenomalononitrila, utilizando água como solvente reciclável. Alinhando-se aos princípios da química verde, a pesquisa visa reduzir o uso de solventes e subprodutos, além de empregar um catalisador reutilizável. Estudos aprofundados de síntese e caracterização confirmaram a formação dos heterociclos desejados. Vale ressaltar que, até o momento, não há relatos na literatura do uso de zeólita NaY como catalisador para a formação de derivados de hidropirano a partir do AK nessas condições.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Sintetizar compostos derivados do ácido kójico utilizando catalizador do tipo zeólita a base de rejeito de caulim.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

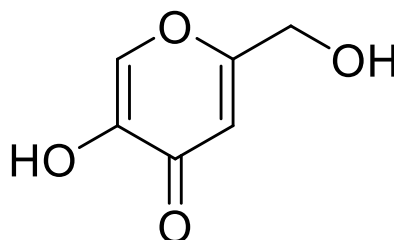
1. Sintetizar diferentes compostos derivados de ácido kójico;
2. Otimizar parâmetros reacionais (temperatura, tempo, proporção molar, massa do catalizador);
3. Caracterizar os produtos pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 ÁCIDO KÓJICO

A molécula de ácido kójico (AK) ou 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-pirona é uma hidroxi- $\gamma$ -pirona, um pó amarelo, praticamente inodoro, e facilmente solúvel em água, etanol e acetona, caracterizando-se como um ácido orgânico não citotóxico (Lucas, 2025). Apresenta em sua estrutura central um anel pirano, um grupo cetona (C=O) na posição 4, um grupo hidroxila (-OH) ligado ao carbono 5, e um grupo hidroximetil (-CH<sub>2</sub>OH) na posição 2. Sua fórmula molecular foi determinada como C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub> e nomeada, comumente de AK, e sua fórmula estrutural foi elucidada conforme a **Figura 1**.

**Figura 1.** Estrutura química do Ácido Kójico.

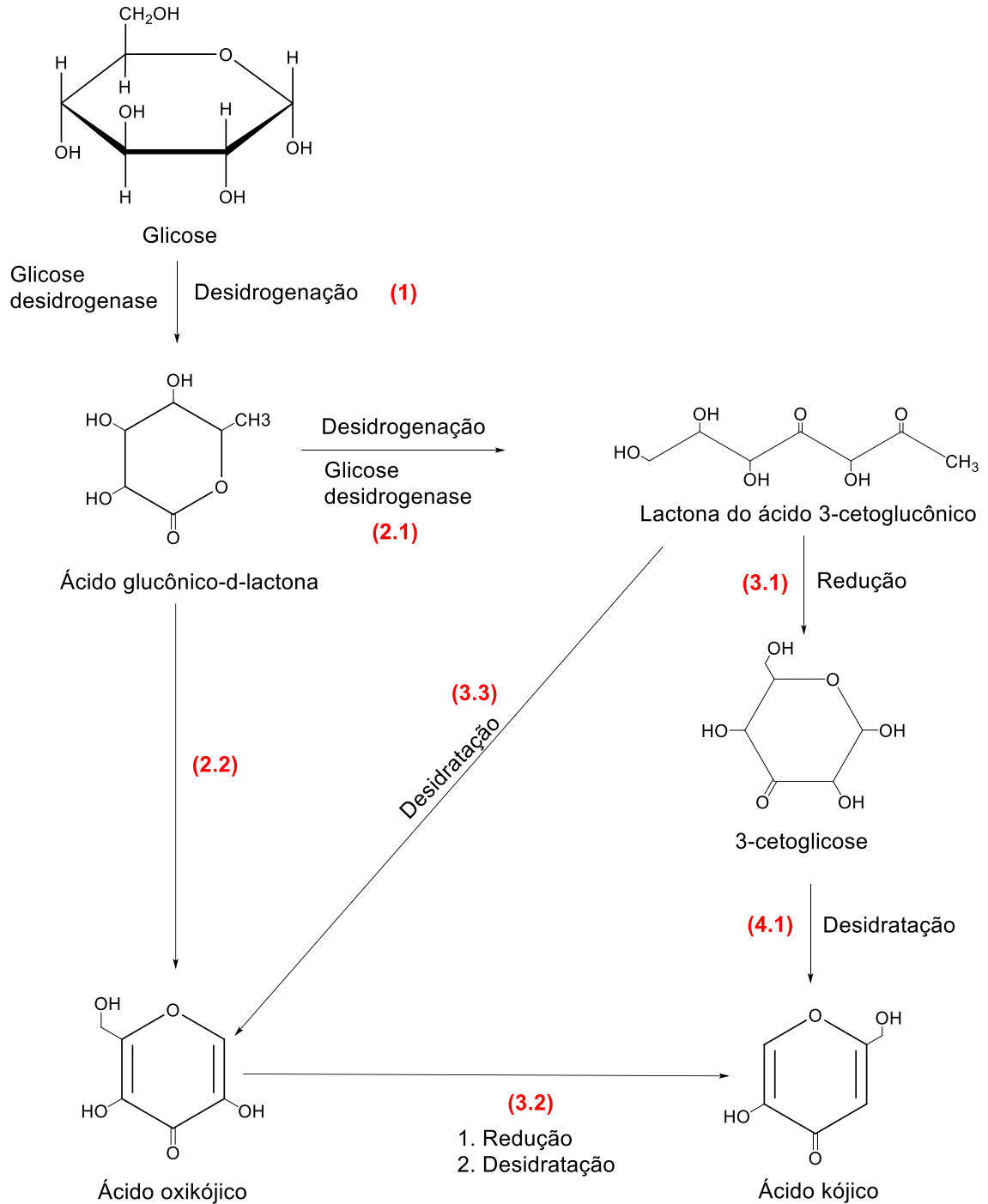


Fonte: Autor, 2025.

Essas estruturas permitem que o AK sofra diversas reações químicas como adição, oxidação e redução, devido à presença de oxigênio e a possibilidade da abertura de anel (Saraei et al., 2017). Além disso, a molécula possui diversos sítios ativos que podem formar uma variedade de compostos, dentre eles, quelatos metálicos e éteres. O AK é solúvel em água, etanol, acetona e moderadamente solúvel em clorofórmio e éter (Annan et al., 2019).

O AK é naturalmente produzido por diferentes tipos de fungos, especialmente do gênero *Aspergillus*, *Penicillium* e *Acetobacter*. Em 1907, foi isolado e estudado pela primeira vez por Saito durante o estudo do koji, fermentação do arroz branco tradicionalmente utilizado no Japão para produção de alimentos (Coelho, 2011). Com isso, experimentou a produção de um ácido orgânico durante a fermentação do arroz por *Aspergillus oryzae* (Coelho, 2011). Desde então, vários autores descreveram a produção do AK com diferentes tipos de substrato. No entanto, apenas em 1912 foi isolado o AK de arroz cozido inoculado com *A. oryzae*. Sua biossíntese a partir da glicose ocorre por meio de três vias distintas, conforme ilustrado na **Figura 2**.

**Figura 2.** Vias de biossíntese do AK.



Fonte: Autor (2025).

Todas as vias metabólicas descritas têm em comum a formação do ácido glucônico- $\alpha$ -lactona como intermediário essencial na biossíntese do AK. Na via principal, o ácido glucônico-d-lactona sofre oxidação e rearranjos para formar ácido oxikójico, que então é reduzido e desidratado para gerar o AK. As duas vias alternativas se desdobram do ácido glucônico-d-

lactona: na primeira, ele é desidrogenado a lactona do ácido 3-cetoglucônico, que é reduzida a 3-cetoglicolise e desidratada para formar o AK; na segunda, a lactona do ácido 3-cetoglucônico é desidratada diretamente para ácido oxikójico, que, por sua vez, é reduzido e desidratado para produzir o AK (Mishra et al., 2024).

Nos últimos 10 anos, houve um aumento significativo nas publicações sobre o AK e suas conclusões, abordando principalmente métodos de descrição e suas aplicações. A maioria desses estudos descreve métodos como reações multicomponentes, reações aldólicas, adição de Michael, cicloadição e rearranjo de Claisen, entre outros (Zirak; Eftekhari-Sis, 2015).

O AK possui grande importância industrial e médica, sendo amplamente utilizado nas áreas alimentícia, agrícola e cosmética (Mohamad et al., 2010; Zirak; Eftekhari-Sis, 2015). Na sua aplicação biológica, o AK é comercializado no Japão há muitos anos como aditivo alimentar para vegetais e frutos do mar e está presente em níveis muito baixos em alimentos tradicionais japoneses, como molho de soja e sakê.

Nos alimentos, o AK atua como antioxidante e sua capacidade de inibir o escurecimento enzimático. Em termos terapêuticos, é amplamente utilizado em cosméticos como agente clareador, devido à sua capacidade de inibir a formação de melanina e de proteção contra raios ultravioleta. O AK também é um componente fundamental em cremes para o tratamento de sardas e melasma, além de ser usado em produtos de clareamento dental (Burdock; Soni; Carabin, 2001; Mohamad et al., 2010).

Por ser um composto de extrema importância devido as suas propriedades bactericidas, antioxidantes e anti-inflamatórias, vem sendo reportado na literatura vários métodos analíticos que visam a quantificação de AK. Dentre esses métodos, podem ser citados os cromatográficos, os espectrométricos e os eletroanalíticos. No que diz respeito aos métodos eletroanalíticos, o AK exibe propriedades redox observadas a partir da oxidação da molécula com a transferência de um próton e um elétron (Santos, 2025). Isso acontece pela presença de um grupo hidroxila no anel do AK, que ao sofrer um processo de oxidação irreversível dá origem ao derivado cetona (Lucas, 2025).

Apesar do amplo uso do KA nas indústrias cosmética, farmacêutica e alimentícia, ainda existem desvantagens consideráveis quanto às fracas propriedades antioxidantes e todas as outras atividades biológicas, estabilidade insuficiente, o que abre caminho para modificações estruturais adicionais para aprimorar tais propriedades inibitórias e superar essas desvantagens.

### 3.2 APLICAÇÃO DO ÁCIDO KÓJICO

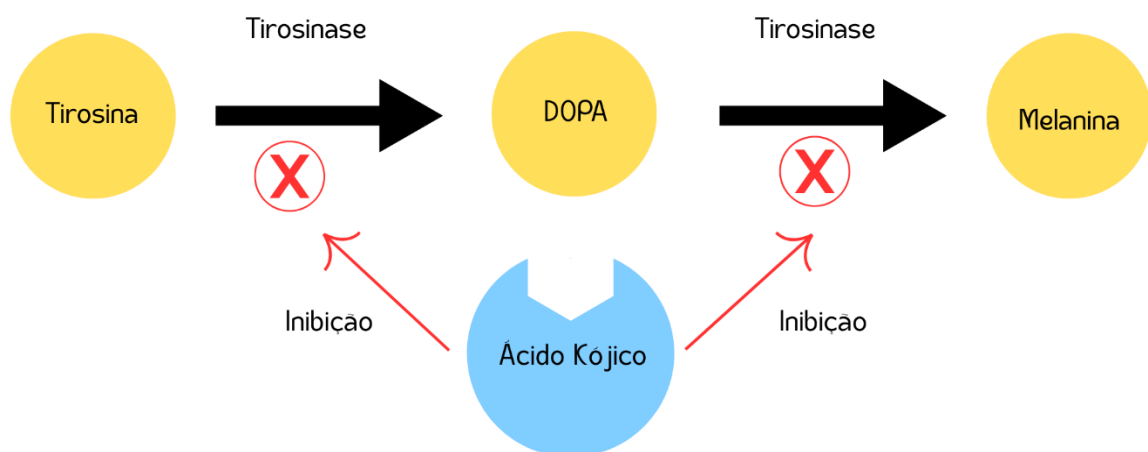
O mercado do AK começou a se desenvolver por volta de 1955, quando a empresa

americana Charles Pfizer and Company fez a primeira tentativa de fabricar esse ácido orgânico. A organização registrou patentes sobre os métodos de produção e recuperação do ácido, além da criação de derivados com potencial uso como pesticidas. Entretanto, naquela época, não houve uma demanda comercial imediata para esse composto, até que seu uso cresceu rapidamente em diversos setores anos depois (Mohamad et al., 2010).

O AK exibe uma intensa atividade antibacteriana frente os patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (Elkhateeb; Atta; Mahmoud, 2024). O ácido também tem demonstrado efeitos a nível citotóxico contra linhagens de células cancerígenas do tipo HepG2 (câncer derivado dos hepatócitos) (El-Metwally; Khalil; El-Sayed, 2020) e do tipo A375 (câncer de pele) causando estresse oxidativo e morte celular programada (apoptose) em células potencialmente cancerígenas sem prejudicar as células saudáveis (Karakaya et al., 2019).

Na atualidade, há grande interesse na utilização do ácido para o tratamento de pele e em cosméticos, pois a demanda por produtos de clareamento e antissinais cresce cada vez mais. Seu uso mais comum é como agente de clareamento da pele, atribuída principalmente à inibição da tirosinase, que é a enzima chave na síntese de melanina, conforme a **Figura 3**. Com isso, a busca pela síntese de derivados análogos para os interesses econômicos, a fim de apresentar uma diversidade em suas variedades em aplicações e otimização reacional (Calçada, 2024).

**Figura 3.** Inibição das atividades da tirosinase por AK.



Fonte: Autor, 2025.

A inibição da tirosinase tem sido atribuída a uma grande variedade de compostos naturais e artificiais comumente utilizados como hidroquinona, tretinoína, ácido azelaico, arbutina, alcaçuz, ascorbil fosfato de sódio, ácido mandélico, hidroxamato de glicina, mimosina, ascorbil fosfato de magnésio, ácido hidróxi e AK para superar distúrbios de

hiperpigmentação (Zhang et al., 2017; Yu et al., 2018; Chib et al., 2019; Atalah et al., 2019; Searle et al., 2020; Owolabi et al., 2020; Ritthibut et al., 2021; Wang et al., 2022).

O AK, apesar de sua solubilidade em água, etanol e acetato de etila (e menor solubilidade em éter, mistura de álcool e éter, clorofórmio e piridina), apresenta desafios em sua aplicação. Por ser uma pequena molécula hidrofílica, sua atividade inibitória e estabilidade são limitadas, além de possuir uma toxicidade considerável. Para contornar essas desvantagens, foram desenvolvidos derivados sintéticos do AK. Esses derivados demonstraram maior atividade inibitória da tirosinase e estabilidade aprimorada em comparação com o ácido original. A síntese e a atividade biológica desses derivados têm sido amplamente destacadas, especialmente no que tange à sua função como inibidores da tirosinase (Wilson et al., 1971).

De acordo com a Future Market Insights, a demanda por cremes clareadores é muito alta que chega a mais de 50% dos produtos clareadores de pele desenvolvidos são direcionados principalmente ao mercado da Ásia-Pacífico com uma estimativa de US\$ 7,5 bilhões de US\$ 13,3 bilhões (Marian, 2018). Na agricultura, o AK foi identificado como um componente eficaz no controle do crescimento de larvas e ovos de nematoides, promovendo o aumento na produção e qualidade de safras (Aati et al., 2025).

Muitos cremes clareadores se utilizam de substâncias químicas perigosas como mercúrio e hidroquina que segundo os regulamentos de segurança da União Europeia (EU) são proibidos, por serem utilizados regularmente muitos desses cremes que com o uso prolongado estão ligados a danos na pele, afinamento da pele, envenenamento, vasos sanguíneos visíveis na pele, cicatrizes, mau funcionamento do fígado e dos rins, corticoides, entre outros. Com isso, no ano 2000, a proibição da hidroquinona ocorreu em razão de seus efeitos adversos. Recentemente, medidas foram tomadas para que didroquinona não seja utilizada em produtos cosméticos para o consumidor (Chib et al., 2023).

Devido ao efeito adverso e à carcinogenicidade da hidroquinona, seu uso é proibido em países asiáticos. Para preencher a lacuna da hidroquinona e olhar para a alta demanda de agentes clareadores, a Food and Drug Administration (FDA) introduziu um composto natural produzido por microrganismos conhecido como AK como uma alternativa à hidroquinona (Kwon et al., 2016).

Na química orgânica, a busca por um procedimento verde, brando e mais simples para a síntese de compostos, a fim de eliminar o uso e a geração de substâncias perigosas é o principal objetivo da química verde hoje. Dessa maneira, buscando otimizar o processo reacional e obter substâncias com maior potencial de atividade terapêutica, emprego de reagentes menos tóxicos e renováveis, melhoramento dos processos naturais, obtenção de maiores rendimentos e menos

subprodutos e minimização do consumo de energia (Ferreira, 2016).

### 3.3 DERIVADOS DO ÁCIDO KÓJICO E SUAS APLICAÇÕES

Os compostos orgânicos tem mais de 60% de produção em diversas indústrias químicas na forma de produtos como medicamentos, agroquímicos, materiais optoeletrônicos e muitos outros produtos químicos, e frequentemente contam com heterociclos como seus constituintes ativos principais. À parte, chama atenção para pesquisas a síntese de novos heterociclos contendo oxigênio e nitrogênio é de importância significativa por conta de suas ocorrências em compostos naturais, componentes medicinalmente ativos e materiais optoeletrônicos (Borah et al., 2022).

Considerando, a importância desses heterociclos, vários métodos sintéticos foram desenvolvidos para a síntese de derivados do AK. A estrutura química do AK inclui um anel de seis membros que contém um átomo de oxigênio como heteroátomo, especificamente, é um derivado da  $\gamma$ -pirona, que é um heterociclo contendo oxigênio. Levando em consideração as características estruturais e atividades de amplo espectro, há ampla gama de aplicações em diversos setores industriais. Em consonância a isso, um dos heterociclos fundidos mais importantes, a saber, pirano[3,2-b]piranos, foi sintetizado principalmente nas últimas duas décadas com base no AK (Borah et al., 2022; Kataev et al., 2016).

Atualmente, diversos inibidores da tirosinase de ocorrência natural e sintéticos já foram estudados. No entanto, a maioria dos derivados não apresentam potência suficiente ou margem de segurança para uso em cosméticos. A atividade inibitória do AK, da tirosinase nos melanócitos, deve-se a ação quelante de íons cobre na enzima, no entanto ele não apresenta inibição suficiente em baixa concentração, o que promove instabilidade em altas concentrações de atividade inibitória (Chan; Kim; Cheah, 2011).

Nesse contexto, muitos derivados de AK têm sido desenvolvidos para melhorar as propriedades através de modificação do grupo C-7 em ésteres hidroxila, hidroxifenil éteres, éteres, os ésteres de ácido acrílico, glicosídeos amida e derivados (Kwak et al., 2011). Uma das maneiras de aumentar a atividade inibitória é a adição de grupos hidrofóbico, tais como ésteres de ácidos alifáticos, amidas, éteres, sulfuretos e derivados de aminoácidos na posição 2 do AK (Cho et al., 2012).

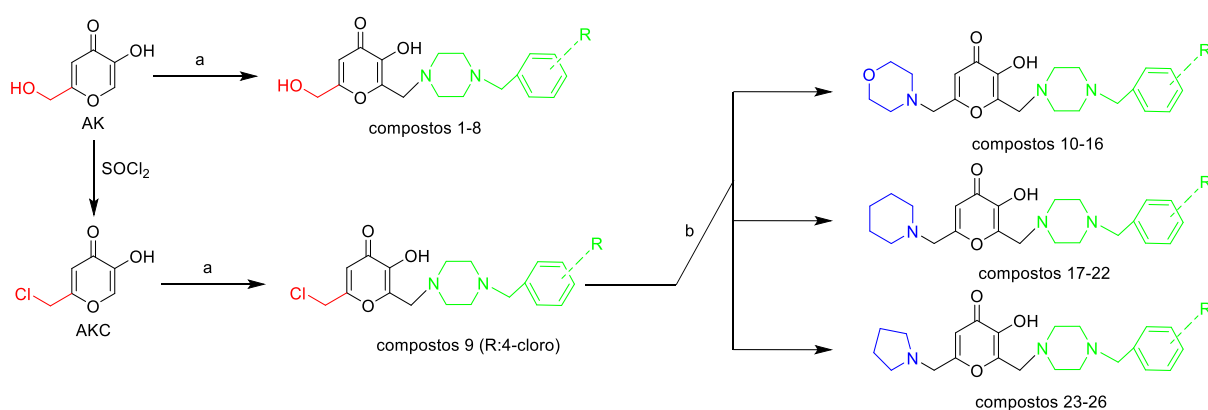
Entre suas várias propriedades destacam-se a ação antioxidante que previne a formação da melanina devido a inibição reversível da tirosinase nos melanócitos humanos. O seu efeito inibitório nas tirosinases deve-se a capacidade de quelar o cobre no sítio ativo, desativando a enzima (Cardoso; Molfetta; Nahum, 2019). A limitação à sua utilização é devido à irritabilidade

a pele e apresentando instabilidade durante o armazenamento em cosméticos, deste modo, vem sendo sintetizados derivados de AK com a finalidade de potencializar a inibição, diminuir os efeitos colaterais e melhorar as suas propriedades (Cho et al., 2012).

O AK e seus derivados são moléculas de aplicação bioativas em potencial, pois possuem uma ampla gama de aplicação contra diversos patógenos. Com a importância do seu heterocíclico, criaram diversos métodos sintéticos para síntese dos derivados. Na síntese de (Reddy et al., 2010) obteve-se derivados a partir de AK, aldeídos e 1,3-dicetonas ou indóis em uma reação pura. No trabalho de (Li et al., 2013) foram sintetizados derivados de AK substituídos por amida a partir de ácido de Meldrum, AK e acetato de amônio em líquidos iônicos. Embora as rotas sintéticas descritas sejam pertinentes, elas sofrem algumas certas desvantagens, como elevado custo de catalisadores, tempo de reações prolongadas e o emprego de solventes ecologicamente danosos.

Em estudo abrangentes, Karakaya et al. (2019) relatou um grande número de bases de Mannich de AK sintetizadas e suas diversas ações biológicas, incluindo atividades anticonvulsivantes, antibacterianas, antifúngicas, antimicobacterianas, antienvhecimento, antioxidantes, antitirozinase e antivirais com citotoxicidade, foram avaliadas. A síntese de novos derivados de AK e suas atividades inibitórias na melanogênese foram relatadas. Alguns compostos mostraram-se significativamente mais potentes do que os medicamentos dacarbazina, temozolomida e lenalidomida, aprovados pela FDA e utilizados como padrões. O escopo deste estudo abrangeu vinte e seis bases de Mannich, compreendendo onze compostos inéditos, o processo de síntese utilizou a metodologia detalhada na **Figura 4**.

**Figura 4.** Síntese de compostos 1-26



**R:** 3-cloro; 4-cloro; 3,4-dicloro; 2,6-dicloro 4-flúor; 2,5-diflúor; 3-trifluorometil; 2-cloro-6-flúor; 4-bromo-2-flúor.

**Reagentes e condições:** (a: Método I) derivados de benzil piperazina substituídos, formalina 37%, MeOH, rt, (b: Método II) morfolina/piperidina/pirrolidina,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 0 °C; KA: Ácido kójico, CKA: Ácido clorokójico.

Fonte : Karakaya et al., 2019 (adapatdo).

Nesse estudo, o intuito foi sintetizar derivados do AK, pois a propriedade hidrofílica do AK puro tem restringido sua aplicação em produtos cosméticos e farmacêuticos. Em particular, o uso de ácido clorokójico (2-clorometil-5-hidroxi-4H-piran-4-ona, CKA), obtido pela cloração da porção 2-hidroximetil do AK usando cloreto de tionila à temperatura ambiente, é outro derivado de halogênio importante do ponto de vista químico. É um bom ligante para reações de substituição nucleofílica e eletrofílica, dependendo do tipo de reagente, apresentando também atividades antibacteriana, antifúngica e antiviral (Karakaya et al., 2019).

Uma estratégia chave é a reação de Mannich, uma condensação multicomponente que envolve um composto com hidrogênio ativo, formalina e uma amina secundária. Essa reação oferece várias vantagens, como tempos de reação mais curtos, taxas de reação mais rápidas, rendimentos maiores e boa reprodutibilidade (El-Metwally et al., 2020). Ou seja, ao modificar quimicamente o AK, por exemplo, criando o ácido clorokójico ou outras estruturas através da reação de Mannich, ou outras reações, como otimização, é possível aprimorar características, e a seletividade de ação, minimizando efeitos colaterais indesejados.

### 3.4 CATALIZADOR APLICADO NA TRANSFORMAÇÃO DO AK EM OUTROS DERIVADOS

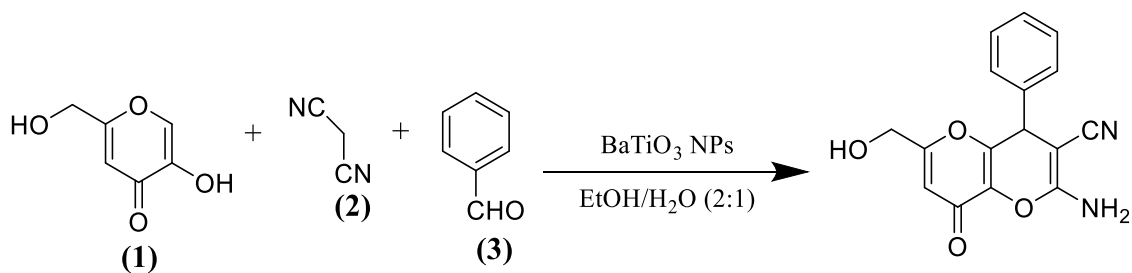
A princípio, o desenvolvimento de novos métodos sintéticos, para a síntese eficiente e conveniente das bibliotecas desses compostos derivados do AK, apresenta uma tarefa interessante e desafiadora em síntese orgânica, devido à sua ampla variedade de propriedades biológicas e aplicações.

Várias estratégias eficientes foram desenvolvidas para a síntese e preparação desses tipos de compostos derivados usando diferentes condições de reação e catalisadores, com o intuito de obtenção do maior rendimento do produto final, menor tempo e custo na síntese das reações, como MCM-41-SO<sub>3</sub>H (Sarraf; Mehrasbi; Mashalchi, 2021), SiO<sub>2</sub>-OSO<sub>3</sub>H (Sadeghi; Nezhad; Hashemian, 2014), Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-s-triazinium chloride (Azarifar et al., 2019), Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-IL-Fc (Teimuri-Mofrad et al., 2017), PMAA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Eftekhari-Sis; Sarvari Karajabad; Haqverdi, 2017), BaTiO<sub>3</sub> NPs (Shaikh; Rasal; Ramana, 2021), Zn(L-proline)<sub>2</sub> (Abo Elsoud et al., 2019), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Asghari et al., 2014), irradiação ultrassônica (Banitaba; Safari; Khalili, 2013; Gholamhosseini-Nazari et al., 2019; Shaikh; Rasal; Ramana, 2021), irradiação microondas (Likhar; Reddy; Reddy, 2016b), descritas na **Tabela 1**.

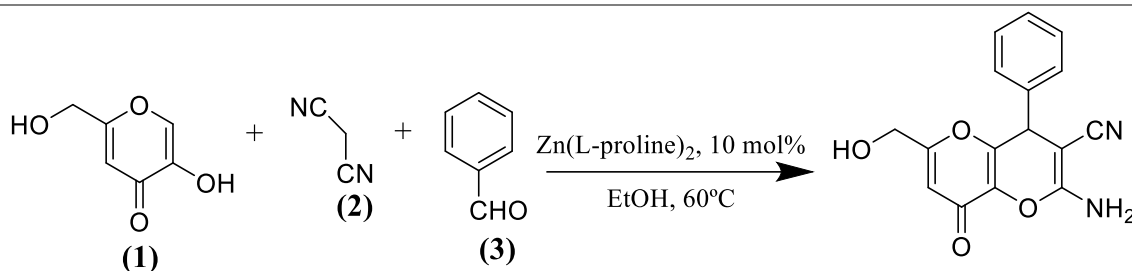
**Tabela 1.** Catalisadores eficientes para a síntese de compostos derivados de AK.

Reação	Catalisador	Reagentes	Condições de reação	Rendimento (%)	Referência
1	SiO <sub>2</sub> -OSO <sub>3</sub> H NPS	(1) Ácido Kójico; (2) Malononitrila; e (3) Benzaldeído	Refluxo; H <sub>2</sub> O (15 min)	95	Sadeghi et al., 2014.
2	MCM-41- SO <sub>3</sub> H	(3) 4- clorobenzaldeído	H <sub>2</sub> O; 90°C (40 min)	97	Sarrafi et al., 2021.
3	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @ SiO <sub>2</sub> -s- Cloreto de Triazina	(3) Benzaldeído	H <sub>2</sub> O; 100°C (40 min)	94	Azarifar et al., 2019.

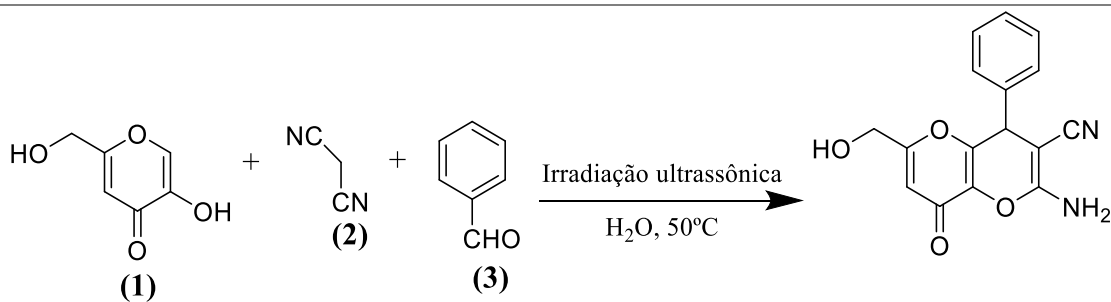
4	$\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-IL-Fc}$	(3) 4-metilbenzaldeído	EtOH/H <sub>2</sub> O (70:30) (10 min)	95	Teimuri-Mofrad et al., 2017.
5	$\text{K}_2\text{CO}_3$	(2) Cianacetato de etila; (3) 4-nitrobenzaldeído	$\text{H}_2\text{O}$	97	Asghari et al., 2014.
6	$\text{PMAA-Fe}_3\text{O}_4$	(2) Malononitrila; (3) Benzaldeído	EtOH, Refluxo	96	Eftekhari-Sis et al., 2017.
7	$\text{BaTiO}_3$ NPs	(2) Malononitrila; (3) Benzaldeído	EtOH/H <sub>2</sub> O (2:1) (5 min)	97	Shaikh et al., 2021a.



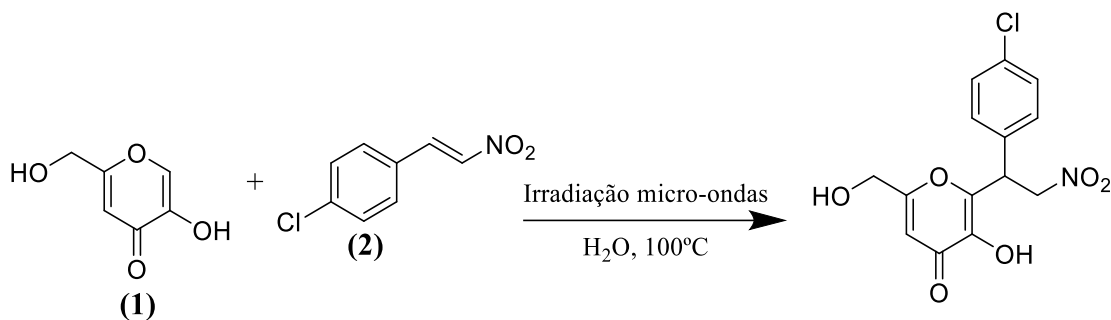
8	Zn(L-proline) <sub>2</sub>	(2) Malononitrila; (3) Benzaldeído	EtOH, 60°C (30 min)	92	Abo Elsoud et al., 2019.
---	----------------------------	---------------------------------------	------------------------	----	--------------------------



9	Irradiação ultrassônica	(2) Malononitrila; (3) Benzaldeído	H <sub>2</sub> O, 50°C (10 min)	95	Banitaba et al., 2013; Gholamhosseini-Nazari et al., 2019; Shaikh et al., 2021a.
---	-------------------------	---------------------------------------	------------------------------------	----	---



10	Irradiação micro-ondas	(2) (E)-1-nitro-4-(2-nitrovinil) benzeno	H <sub>2</sub> O, 50°C (10 min)	95	Likhar et al., 2016.
----	------------------------	--	------------------------------------	----	----------------------



Fonte: Autor (2025).

Apesar da diversidade de estratégias e catalisadores apresentados, a síntese desses compostos derivados de AK frequentemente esbarra em desafios significativos, principalmente relacionados ao custo e à disponibilidade de reagentes e catalisadores. Muitos dos materiais listados, principalmente os nanocatalisadores e os sistemas mais complexos, podem ter um alto custo de produção e aquisição, impactando a viabilidade econômica em larga escala. Além disso, a toxicidade de alguns reagentes e as condições de reação podem gerar resíduos prejudiciais ao meio ambiente (Lima et al., 2014). Nesse contexto, a química verde surge como um pilar fundamental, promovendo o desenvolvimento de metodologias que visam a redução do uso e geração de substâncias perigosas, a utilização de materiais renováveis e a maximização da eficiência de processos de síntese.

### 3.5 CAULIM E SUA PRODUÇÃO NA REGIÃO AMAZÔNICA

A exploração do caulim gera rejeitos de granulometria fina, formando uma mistura viscosa com água, geralmente descartada em barragens de sedimentação. O Brasil possui 934 barragens de rejeitos, 39,6% localizadas na Amazônia, especialmente no Pará e Mato Grosso, com muitas classificadas como de alto risco. No Pará, municípios como Juruti, Porto Trombetas e Paragominas abrigam barragens de rejeitos de bauxita, enquanto Barcarena lida com lama vermelha do refino de alumina e Carajás enfrenta desafios de rejeitos minerais diversificados (Agência Nacional de Mineração, 2024).

A região amazônica dispõe de grandes e valiosos depósitos de caulim de valor econômico, no entanto, é gerado grandes quantidades de resíduos durante a todo o processo de transformação do caulim bruto para um produto comercial (Paz; Angélica; Neves, 2010; Rocha Junior; Angélica; Neves, 2015). No contexto da economia circular a utilização desses rejeitos caulínico ( $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ ) são úteis para síntese de diversos materiais devido ao aumento da

reatividade por calcinação, que promove a desidroxilação da estrutura, formando a metacaulinita ( $Al_2Si_2O_7$ ).

O aproveitamento de rejeitos minerais tem ganhado destaque por seu potencial econômico e ambiental. Estudos mostram sua síntese de zeólitas para adsorção de  $CO_2$  e catalisadores seletivos. Exemplo disso é a conversão de rejeitos de bauxita e caulim em materiais de alto valor agregado, como zeólitas tipo X, essas iniciativas apontam soluções promissoras para o manejo sustentável de rejeitos minerais, reduzindo impactos ambientais e promovendo inovação tecnológica (Qiang et al., 2019).

Para minimizar os potenciais impactos ambientais causados pelos resíduos da industrial do caulim, vários trabalhos foram desenvolvidos a fim de aproveitar estes materiais em diversos processos tecnológicos como, na síntese de materiais catalíticos (Oliveira et al., 2013, 2020; Oliveira; Ferreira; Jimenez; Da Silva; Costa; Pires; et al., 2022; Nascimento et al., 2011; Pires et al., 2014) sílicas mesoporosas (Oliveira et al., 2020, 2021; Oliveira; Ferreira; Jimenez; Da Silva; Costa; Lima; et al., 2022; Leite Lima et al., 2019; Oliveira et al., 2019, 2023) e especialmente para síntese de zeólitas (Hildebrando, E. A. et al., 2012; Hildebrando, Edemario Araujo et al., 2014; MAIA, A. Á. B. et al., 2017; Maia, A. A. B.; Angélica; Neves, 2008; Paz; Angélica; Neves, 2010; Rocha Junior; Angélica; Neves, 2015; Vasconcelos et al., 2025), tem-se mostrado bastante viável, sob os aspectos científico, técnico, econômico, energético e ambiental, com amplas aplicações práticas. Recentemente, Vasconcelos et al., (2025), sintetizou zeólita NaY de alta pureza, a partir de rejeito de caulim, com boas características para imobilização da enzima peroxidase da polpa de pupunha (*B. gasipaes* Kunth) mantendo a atividade enzimática em 22% na zeólita não funcionalizada e 14% na zeólita funcionalizada, na oxidação do 2-metoxifenol.

O estudo de Araújo et al., (2024), abordou a transformação de rejeitos de lavagem de bauxita da Amazônia em zeólita tipo F, demonstrando a viabilidade de reaproveitamento desse resíduo, através de tratamento hidrotermal para síntese do material zeolítico, sendo caracterizado por técnicas como DRX, FRX e MEV. Os resultados indicaram a presença significativa de alumínio e silício no rejeito, essenciais para formar estruturas zeolíticas, enquanto o ferro, um desafio inicial, foi eficientemente removido através de lixiviação por ácido oxálico.

O problema central reside no impacto ambiental negativo associado aos catalisadores tradicionais, que frequentemente utilizam metais pesados, substâncias tóxicas e processos energeticamente intensivos. Estes métodos não apenas contribuem para a poluição ambiental, mas também apresentam riscos à saúde humana e à biodiversidade (Araújo et al., 2025).

E ainda, os catalisadores verdes têm o potencial de aumentar a eficiência das reações químicas, reduzindo o consumo de energia e tornando os processos industriais mais sustentáveis e economicamente viáveis. Isso é particularmente importante em um contexto onde a eficiência energética se torna cada vez mais crítica para a sustentabilidade global (Reis; Madureira, 2024).

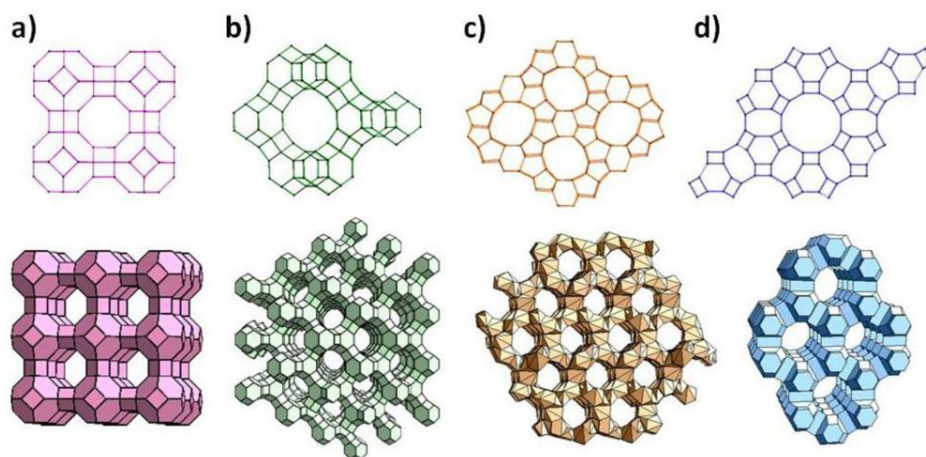
Adicionalmente, catalisadores verdes podem ser projetados para serem recicláveis ou biodegradáveis, promovendo uma economia circular onde os materiais são continuamente reutilizados, minimizando a geração de resíduos. Este aspecto é vital para a sustentabilidade a longo prazo, reduzindo a pressão sobre os aterros sanitários e os ecossistemas (Reis; Madureira, 2024).

### 3.6 REAPROVEITAMENTO DO REJEITO DO CAULIM NA SÍNTESE DE ZEÓLITA

No caso do beneficiamento de caulim, dois tipos de rejeitos são gerados: o primeiro é basicamente constituído de quartzo, proveniente da etapa de desareamento (cerca de 10%); já no segundo tipo a quantidade resultante é mais significativa, em torno de 26% da produção bruta, devido ser originado das etapas de centrifugação, separação magnética, branqueamento e filtração, sendo esse tipo armazenado em grandes lagoas de sedimentação (Baddini, 2025).

As zeólitas englobam um grande número de minerais naturais e sintéticos que apresentam características comuns. São aluminossilicatos hidratados de metais alcalinos ou alcalinos terrosos (principalmente sódio, potássio, magnésio e cálcio), estruturados em redes cristalinas tri-dimensionais, compostos de tetraedros do tipo  $TO_4$  ( $T = Si, Al, B, Ge, Fe, P, Co$ ) unidos nos vértices por meio de átomos de oxigênio. Devido suas propriedades originadas da estrutura microporosa, as zeólitas são amplamente usadas do processo de adsorção, troca iônica e catálise (Luna; Schuchardt, 2001). A **Figura 5** mostra exemplos dos diferentes tipos de zeólitas existentes de acordo com (Zheng; Li; Dutta, 2012).

**Figura 5.** Estruturas representativas de zeólita (com aberturas de poros). ( **a** ) zeólita A (3D, 4,2 Å); ( **b** ) zeólita Y (3D, 7,4 Å); ( **c** ) Zeólita L (1D, 7,1 Å); ( **d** ) ZSM-5 (silicalita) (2D, 5,3 × 5,6 Å, 5,1 × 5,5 Å) D — dimensões do sistema de canais.



Fonte: Zheng et al., (2012).

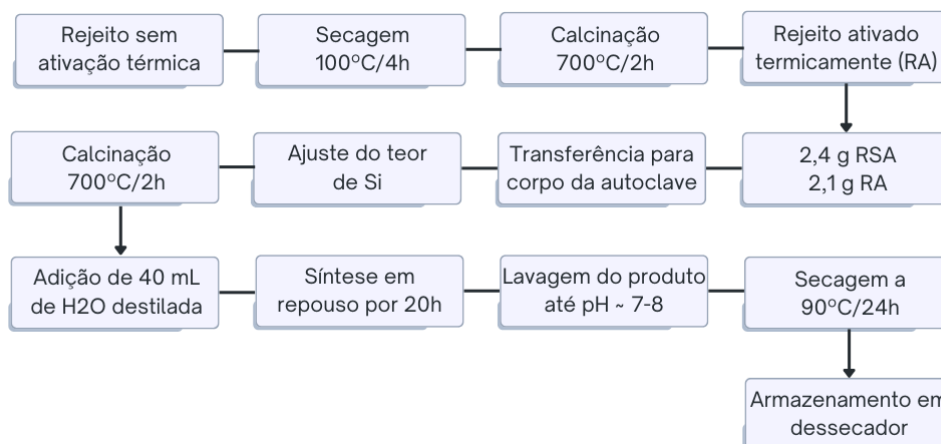
Embora a definição clássica se limite a metais alcalinos ou alcalinos terrosos, o conceito atual de zeólitas é mais abrangente, incluindo materiais com estruturas similares que contêm outros cátions, como boro (B), germânio (Ge), ferro (Fe), fósforo (P), cobalto (Co) e zinco (Zn).

A particularidade da estrutura zeolítica reside não apenas em seus poros, mas também na possibilidade de um excesso de cargas negativas. Essa característica surge da substituição isomórfica de  $\text{Si}^{4+}$  por  $\text{Al}^{3+}$ , tornando as zeólitas altamente versáteis para diversas aplicações. Suas propriedades as tornam ideais para processos de adsorção, troca iônica e catálise, sendo amplamente empregadas nessas áreas (Vasconcelos, 2024).

A pesquisa atual tem se voltado para a produção de zeólitas a partir de argilas, que servem como fontes alternativas de sílica e alumina. A utilização de matérias-primas de baixo custo nesse processo oferece vantagens econômicas significativas em comparação com os métodos sintéticos convencionais. Conseqüentemente, diversos grupos de pesquisa têm alcançado sucesso na síntese de zeólitas a partir de caulins, com destaque para a produção das zeólitas A, mordenita, zeólita X e zeólita Y (Zheng et al., 2012).

No processo de síntese de zeólita NaY na pesquisa de Vasconcelos (2024), as etapas envolvidas no processo de síntese do suporte zeolítico NaY foram realizadas a partir do rejeito de caulim originário da Amazônia, no entanto de sub-regiões distintas. A **Figura 6** mostra o fluxograma do processo sendo que o rejeito calcinado e não calcinado seguiu suas etapas individuais de síntese no processo.

**Figura 6.** Fluxograma do processo de síntese da zeólita NaY.



Fonte: Vasconcelos (2024) (adaptado).

Tradicionalmente, a síntese de zeólitas envolve o uso de hidrogéis de aluminatos e silicatos de sódio. Os resultados demonstraram que a zeólita NaY de alta pureza pode ser obtida a partir do metacaulim sob condições específicas: 100 °C, razão  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  de 4,0 e alcalinidade ( $\text{Na}_2\text{O}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ) de 7,0, conforme evidenciado pela análise de difração de raios-X (Vasconcelos, 2024). Essa descoberta não apenas valida uma metodologia mais eficiente para a produção de zeólitas, mas também reforça a hipótese de que rejeitos de caulim, um subproduto de baixo custo e abundante, podem ser transformados em precursores valiosos para a síntese de zeólitas como a NaY. A utilização desses rejeitos não só agrega valor a um material descartado, mas também alinha a produção de catalisadores com princípios de sustentabilidade ambiental e economia circular.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAIS

#### 4.1.1 Produtos Químicos, Reagentes e Catalisadores

Todos os produtos químicos usados neste experimento eram de grau analítico e usados sem purificação adicional: ácido kójico (KA) (99%, Sigma-Aldrich, Aldrich, San Luis, Missouri, EUA). Sulfato de sódio ( $\text{H}_2\text{O}_4\text{S}\cdot 2\text{Na}$ ) (Êxodo Científica<sup>®</sup>). Etanol (EtOH, 99,5%) e acetato de etila ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ) foi adquirido da Synth (São Paulo, SP-Brasil). Benzaldeído **1a** (99,5%), 4-hidroxi-3-metoxibenzilideno **1b** (98%), 4-nitrobenzaldeído **1c** (98%), 4-hidroxibenzaldeído **1d** (98%), 4-fluorobenzaldeído **1e** (98%), 3,4,5-trimetoxibenzaldeído **1f** (99%), 4-bromobenzaldeído **1g** (99%), 4-formilbenzonitrila **1h** (95%), 4-(dimetilamino)benzaldeído **1i** (98%), 4-metoxibenzaldeído **1j** (98%), 4-metilbenzilideno **1k** (98%) e malononitrila (99%) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (São Paulo, SP- Brasil). O rejeito de caulim foi utilizado como fonte de silício (Si) e alumínio (Al) proveniente do Rio Jari próximo ao município de Monte Dourado, no estado do Pará-Brasil.

#### 4.1.2 Processo de síntese do catalisador zeolítico NaY

As etapas envolvidas no processo de síntese da zeolítico NaY foram realizadas a partir da metodologia de Vasconcelos et al. (2025). A zeólita NaY foi sintetizada utilizando rejeito de caulim, peneirado a 35 *mesh*, seco a 100°C por 4 h, como os elementos de interesse fazem parte da estrutura cristalina da caulinita, fez-se necessário um pré-tratamento térmico (calcinação a 700°C por 4 h) para que toda a fase caulinita se transformasse em metacaulinita. Um total de 2,1 g de metacaulinita foi coletado e adicionado a um copo de PTFE em uma autoclave com 4,5 g de  $\text{Na}_2\text{O}\cdot\text{SiO}_2\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , resultando em uma razão Si/Al de 4,0. Uma solução de NaOH 6 M foi adicionada, resultando em uma razão  $\text{Na}_2\text{O}/\text{Al}_2\text{O}_3$  de 7,0. Água destilada foi adicionada e a autoclave foi fechada sob pressão autógena, 100°C por 20 h. O produto foi coletado por filtração e lavado com água deionizada até que o pH do efluente atingisse 7,0.

#### 4.1.3 Processo de síntese de derivados de benzilideno malononitrila **2a-k**.

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, os produtos benzilideno malononitrila **2a-k** foram preparados por meio da reação de condensação de Knoevenagel a partir de uma mistura de aldeídos apropriados **1a-k** (2 mmol), malononitrila (2,5 mmol). Um total de 5 mL de água e etanol foi usado como solvente e a solução foi agitada magneticamente por 1 h a 50°C. Ao

final da reação, despejou-se em uma placa de petri por 24h na capela para obtenção do precipitado (adutos **2a-k**).

#### *4.1.4 Otimização da Síntese de derivados de ácido kójico amino-fundidos **3a** via adição de Michael seguida de ciclização*

Em um vial de 5 mL, o derivado de ácido kójico amino-fundido **3a**, produto da adição de Michael foi obtido usando uma mistura de benzilideno malononitrila **2a** (0,5 mmol) e ácido kójico (0,5 mmol) e 10% (w/w do benzaldeído) do respectivo catalizador, conforme a **Tabela 2**. Um total de 2 mL de uma mistura de água e etanol (1:1) foi utilizado como solvente e a solução foi agitada magneticamente por 30-60 min, a uma temperatura variável de t.a-90°C. A carga do catalisador foi de 10-15% w/w do benzaldeído para todos os experimentos. Ao final da reação, a fase aquosa foi extraída com 10 mL de EtOAc:H<sub>2</sub>O (1:1). Adicionou-se a fase orgânica uma quantidade significativa de sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), agente dessecante, absorvendo toda água ainda presente na fase orgânica. As fases orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo em evaporador rotativo até a evaporação total do solvente, e o resíduo foi transferido para um frasco de penicilina e acondicionado à capela por 24h.

#### *4.1.5 Síntese de derivados de ácido kójico amino-fundidos via adição de Michael seguida de ciclização*

Em um *vial* de 5 mL, os produtos dos derivados de ácido kójico amino-fundidos **3a-k**, via adição de Michael foram preparados a partir de uma mistura benzilideno malononitrila **2a-k** (2 mmol), ácido kójico (0,5 mmol) e 20% (w/w do malononitrila) do catalizador de zeólita a base do rejeito de caulim. Um total de 2 mL de mistura de água e etanol (1:1) foi usado como solvente e a solução foi agitada magneticamente por 1 h a 90°C. Ao final da reação, a fase aquosa foi extraída com 10 mL de EtOAc:H<sub>2</sub>O (1:1). Adicionou-se a fase orgânica uma quantidade significativa de sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), responsável de absorvendo o resíduo de água ainda presente na fase orgânica. As fases orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo em evaporador rotativo até a evaporação total do solvente, e o resíduo foi transferido para um frasco de penicilina e acondicionado à capela por 24h. Os derivados do ácido kójico amino-fundido de **3a-k** foram caracterizados por análises de RMN, e os dados espectrais dos compostos foram comparados com a literatura vigente.

## 4.2 EQUIPAMENTOS E SOFTWARE UTILIZADOS

### *4.2.1 Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de carbono ( $^{13}\text{C}$ ) e hidrogênio ( $^1\text{H}$ )*

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram registrados em um espectrômetro Agilent Technologies 500/54 Premium Shielded ou Agilent Technologies 400/54 Premium Shielded, com  $\text{CDCl}_3$  (99,9%) como solvente e TMS como padrão interno. Os deslocamentos químicos são apresentados em ppm e os valores das constantes de acoplamento ( $J$ ) são apresentados em Hz.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS DO ÁCIDO KÓJICO

A síntese de hidropiranos a partir do ácido kójico (AK) representa uma área de pesquisa muito interessante e promissora na química orgânica, especialmente com foco na Química Verde. O ácido kójico, em sua estrutura de pirona (um anel de seis membros com um oxigênio e duas duplas ligações), possui grupos hidroxila em posições que permitem reações de condensação e ciclização, levando à formação de novos anéis, como os hidropiranos, anelados ao seu núcleo original (Shaikh; Rasal; Ramana, 2021).

Dentre os diversos métodos utilizados para a síntese dessas substâncias, o principal dá-se por condensação de Knoevenagelou entre aldeídos e malononitrilas, condensação multicomponente de aldeídos com malonitrilo e ácido kójico por aquecimento convencional na presença de álcool etílico como solvente e condensação via adição Michael (Shaikh; Rasal; Ramana, 2021).

A busca de métodos sintéticos otimizados a fim aprimorar suas propriedades bioativas e físico-químicas, e expandir significativamente suas aplicações em diversas indústrias, desde a cosmética até a farmacêutica, de maneira que as reações apresentam inconvenientes como condições de reação severas e demoradas, e emprego de solventes tóxicos.

A modificação química do ácido kójico, ou seu uso, como composto de partida, para obter derivados mais eficientes e menos tóxicos vem sendo empregado para obter compostos heterocíclicos (Kataev et al., 2016). No entanto, a síntese de seus derivados, comumente emprega catalisadores caros, tóxicos, derivados metálicos ou condições drásticas de temperatura, em alguns casos tornando o processo inviável.

Os derivados de AK são conhecidos por terem múltiplas atividades biológicas, das quais pode-se citar: antioxidante, antiviral, antifúngica, antitumoral, anti-inflamatória e propriedades anti-hipertensivas como antimicrobiana, herbicida, anti-mancha, pesticida, antidiabético e atividades antiproliferativas (Likhar et al., 2016) o que encoraja o desenvolvimento e a pesquisa de novos compostos (e suas atividades biológicas) que possuam estas subestruturas.

Os catalisadores mais utilizados variam amplamente dependendo da aplicação, mas incluem frequentemente metais de transição (como platina, paládio, ródio) em diversos suportes, ácidos e bases, e até mesmo enzimas (em processos biológicos). No entanto, esses materiais, embora altamente eficientes, são escassos na natureza e exigem processos de purificação e síntese caros, o que impacta diretamente a viabilidade econômica de processos químicos. Os metais de transição, por exemplo, são versáteis e capazes de atuar em diversas reações, mas sua extração e refino elevam seu custo (Reis; Madureira, 2024).

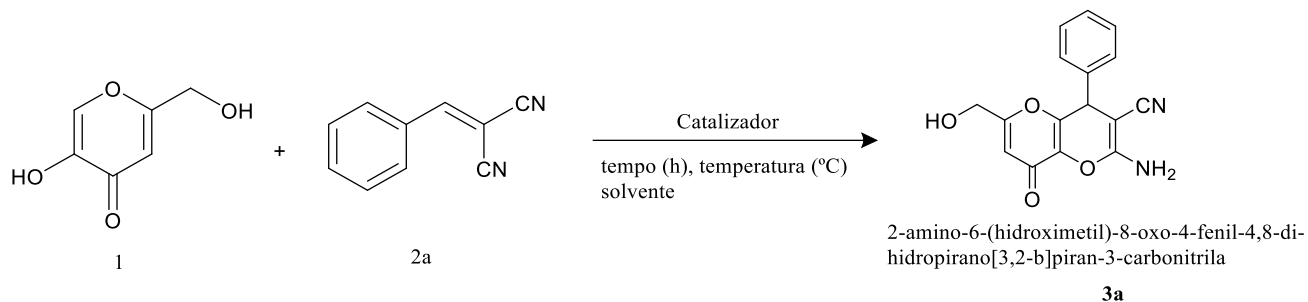
O fato de utilizar materiais não tóxicos e abundantes é diretamente proporcional a que catalisadores e solventes promovem a utilização sustentável dos recursos naturais, alinhando-se aos princípios da química verde e contribuindo significativamente para a conservação dos ecossistemas. A química verde busca justamente desenvolver metodologias que reduzam o uso e a geração de substâncias perigosas, priorizando materiais renováveis e a maximização da eficiência dos processos de síntese.

Um solvente “verde” é caracterizado por sua baixa toxicidade, e deve ser preferencialmente de origem renovável ou abundante, como água, líquidos iônicos ou CO<sub>2</sub> supercrítico. Em contrapartida, um catalisador “verde” necessita de baixa toxicidade, alta seletividade e eficiência em condições brandas de reação. Além disso, ambos, busca-se que tenham alta biodegradabilidade, não inflamabilidade e que sejam facilmente recicláveis ou reutilizáveis, minimizando a geração de resíduos perigosos (Araújo et al., 2025).

A fim de definir a metodologia para a síntese dos hidropiranos derivados do AK, iniciou-se com a introdução de um catalisador verde de zeólita NaY, desenvolvido a partir de rejeitos de caulim, utilizando água como solvente verde. Essa escolha estratégica se alinha aos princípios da química verde, com o uso de materiais de baixa toxicidade, recicláveis. Essa abordagem integrada visa otimizar a síntese, tornando-a mais eficiente, econômica e sustentável.

Neste sentido, a busca por um procedimento ecológico e simples que utilize catalisadores ambientalmente sustentáveis vem se tornando o objetivo de diversos trabalhos. Por exemplo,  $\beta$ -ciclodextrina (20 mol%) foi utilizada como catalisador na reação de ciclização do AK com derivados de aldeído aromáticos e malononitrile, utilizando água como solvente. Os rendimentos dos produtos formados foram de 83 à 96% e o catalisador mostrou eficiente até os 2º ciclos consecutivos (Kataev et al., 2016). Em outro trabalho, Borah et al (2022) utilizaram a prolina como catalisador na síntese multicomponente de *di*-hidropiranos funcionalizadas, a partir de AK, aldeídos aromáticos, água:etanol (1:1) como solvente e irradiação ultrassônica (40 kHz, 180 W). Os produtos apresentaram rendimentos de 92-97% (Borah et al., 2022).

Diante do uso de diversos catalisadores, zeólitas surgem como alternativa aos catalisadores convencionais. Dessa maneira, este trabalho almejou sintetizar hidropiranas derivadas de AK catalisada por zeólita do tipo NaY de baixo custo a base de rejeito de caulim (RC) (**Figura 7**).

**Figura 7.** Síntese de hidropiranos derivado do ácido kójico catalisada por NaY.

Fonte: Autor, 2025.

A fim de definir a metodologia de síntese a ser aplicada para a obtenção dos derivados de ácido kójico com a 2-benzilidenomalononitrila, inicialmente realizou-se uma triagem dos melhores reagentes e condições que poderiam ser empregados (**Tabela 2**). Conforme descrito no item 4.1.4 deste trabalho.

**Tabela 2.** Otimização dos parâmetros de reação para a síntese de **3a**.

Entrada*	Solvente	Temperatura (°C)	Catalisador (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	H <sub>2</sub> O:EtOH	90°	-	30	16,27
2	H <sub>2</sub> O:EtOH	90°	10% H-Y	30	27,14
3	H <sub>2</sub> O:EtOH	90°	10% H-D	30	24,37
4	H <sub>2</sub> O:EtOH	90°	10% Na-Y	30	64,68
5	H <sub>2</sub> O	90°	10% Na-Y	30	46,38
6	H <sub>2</sub> O:EtOH	90°	15% Na-Y	30	37,43
7	<b>H<sub>2</sub>O:EtOH</b>	<b>90°</b>	<b>10% Na-Y</b>	<b>60</b>	<b>79</b>
8	H <sub>2</sub> O:EtOH	t.a	10% Na-Y	60	70,76

\*Condições de reação: AK (0,5 mmol), 2-benzilideno molonotrila (0,5 mmol), 2 mL do respectivo solvente. Os valores em negrito indicam a melhor condição para a síntese do composto **3a**.

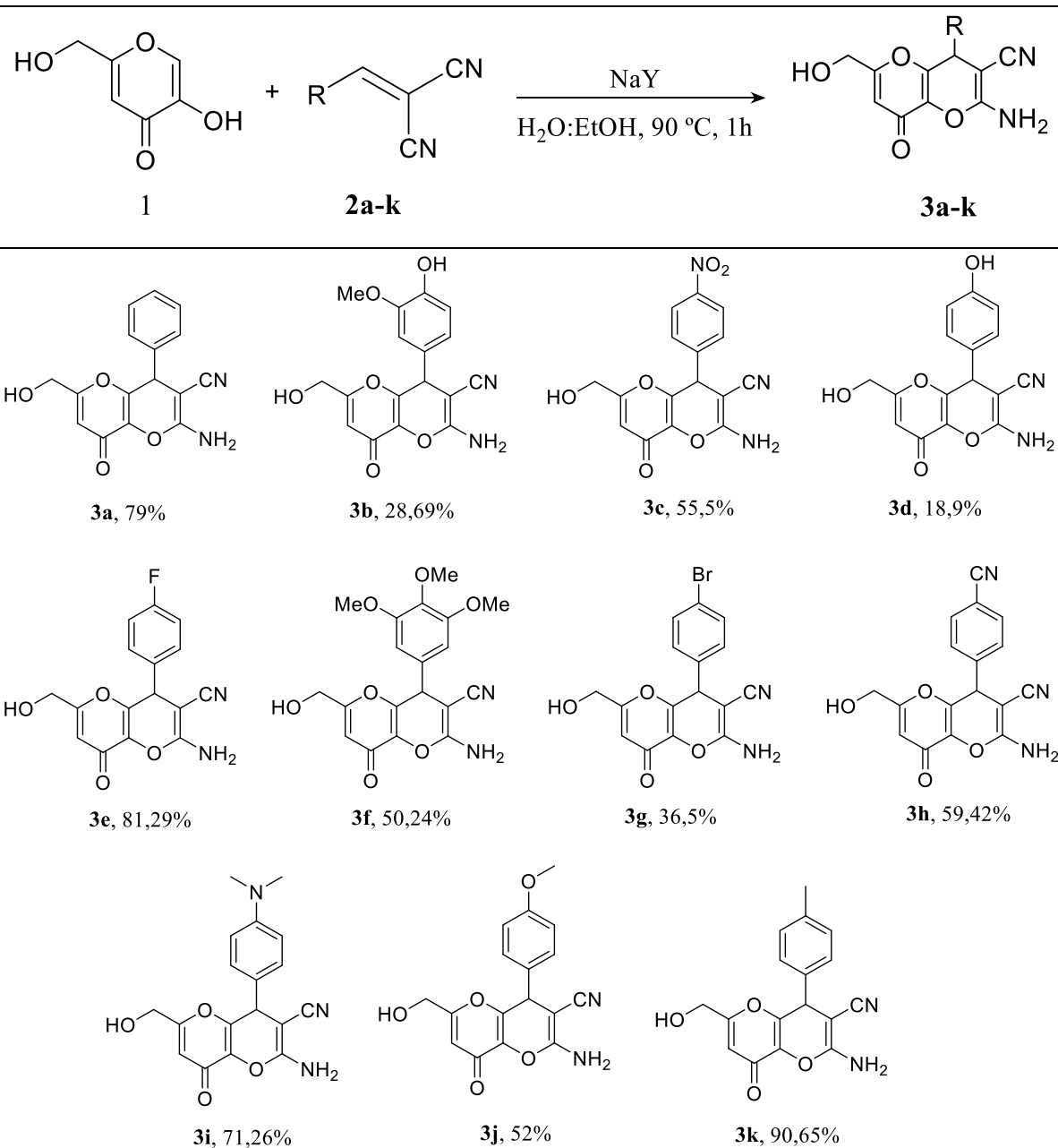
Fonte: Autor (2025).

Ao final do período de reação, pode-se constatar que a condição **5** não levou a formação do produto em rendimentos satisfatórios, entretanto, com a condição **7** o rendimento da reação foi de 79% (**Tabela 2**). Ainda que a água considerada um solvente universal pela sua capacidade de dissolver grandes parte das substâncias, além de ser puro e barato, é possível que nas

metodologias testadas para reações orgânicas devido à baixa solubilidade da maioria dos compostos orgânicos na água, seja raramente usado como solvente (Likhar et al., 2016).

Inspirado nos resultados acima, o escopo da reação é ilustrado com relação a vários 2-benzilidenomalononitrilas e os resultados são resumidos na **Tabela 3**. Uma variedade de 2-benzilidenomalononitrilas substituídas reagiu eficientemente com ácido kójico para fornecer os produtos desejados em rendimentos bons a altos (81,29–90,65%). Assim, fornece uma abordagem direta para a conversão de ácido kójico em derivados de ácido kójico hidropirano.

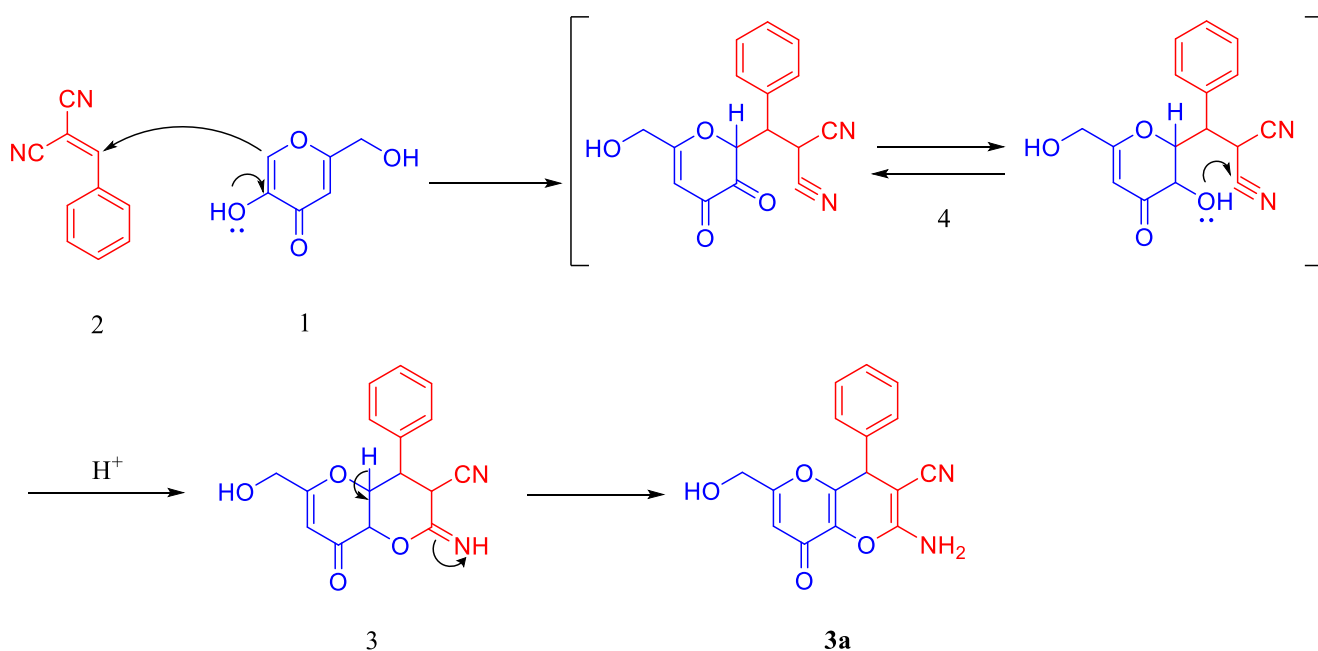
**Tabela 3.** Síntese de *di*-hidropirano derivados de ácido kójico.



Fonte: Autor, 2025.

Com base nos resultados experimentais, propusemos um mecanismo plausível de condensação por aquecimento convencional para a formação do derivado 3a, conforme mostrado na **Figura 8**. Inicialmente, a adição de Michael de 2 com ácido kójico 1 forneceria o intermediário 4, que passou por ciclização, aromatização, para dar o produto 3a. A rota sintética da reação do ácido kójico com a 2-benzilidenomalononitrila é uma reação de condensação e ciclização que tipicamente segue um mecanismo complexo, mas que resulta na formação de um novo anel hidropirano.

**Figura 8.** Proposta mecanística de formação dos compostos derivados de 3a.



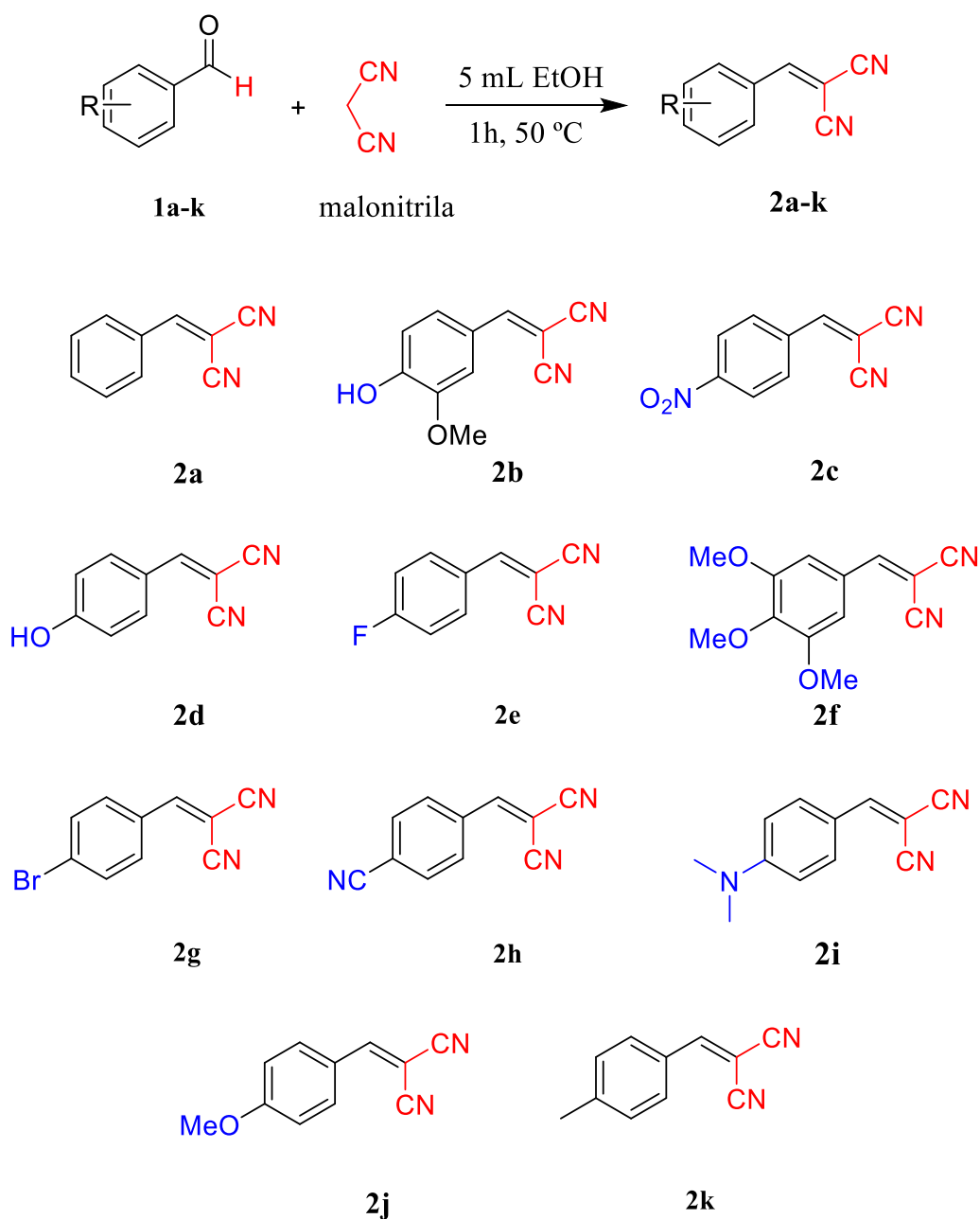
Fonte: Autor, 2025.

Concluindo, um método extremamente eficiente e verde foi desenvolvido para a síntese de derivados de ácido kójico biologicamente ativos, por meio de aquecimento convencional utilizando um catalizador reciclável em meio aquoso. A simplicidade operacional, condições de reação suaves, tempo de reação curto, rendimentos mais altos (71,26–90,65%) e respeito ao meio ambiente são características notáveis deste procedimento. O método é amplamente aplicável para a preparação rápida de uma biblioteca de derivados de ácido kójico biologicamente ativos.

Uma área vital para a criação de novos compostos, a síntese orgânica é particularmente importante no desenvolvimento de moléculas com atividade biológica. Tendo como exemplo a condensação de Knoevenagel, que pode fornecer novas ligações C-C por meio da reação entre

aldeídos ou cetonas e malonitrilas (Neves et al., 2022). Na obtenção dos onze adutos de Knoevenagel (**2a-k**) descrito na **Figura 9**. Os experimentos foram realizados utilizando derivados de benzaldeído, malononitrila e etanol.

**Figura 9.** Reação de condensação de Knoevenagel usando derivados de aldeídos aromáticos e malononitrila.



Fonte: Autor, 2025.

As reações multicomponentes (RMCs) são processos em que três ou mais materiais

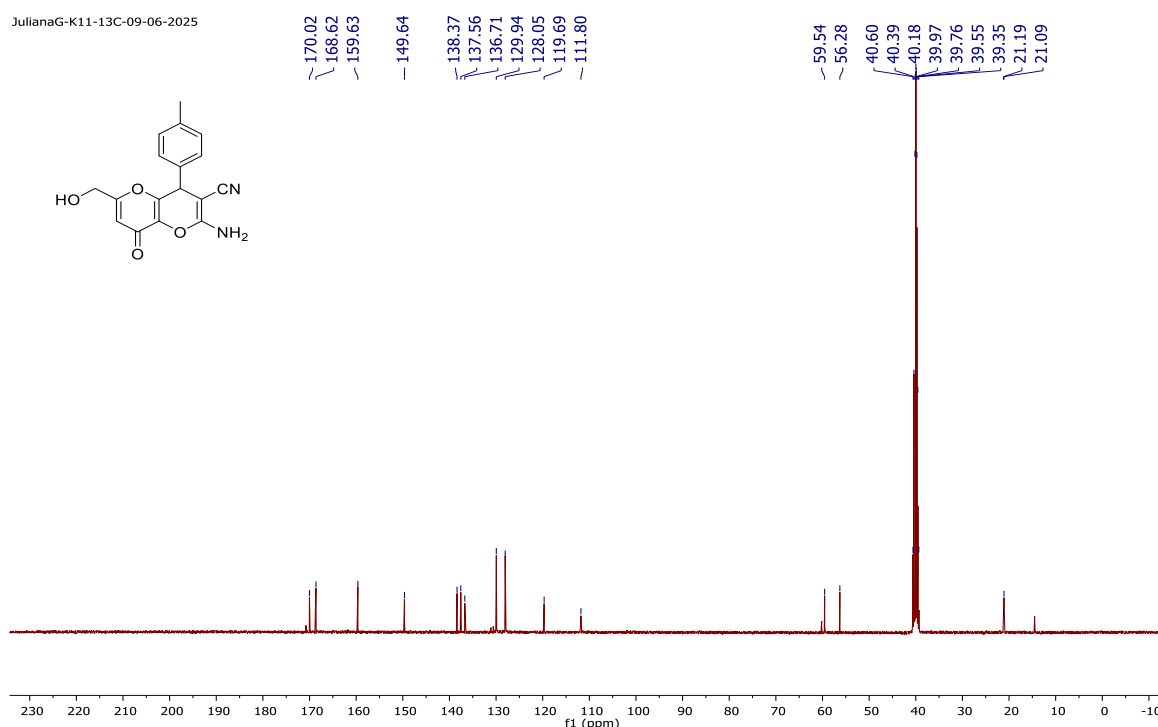
iniciais reagem simultaneamente para formar um único produto. Esse produto é gerado por meio de reações químicas sequenciais, também chamadas de reações em cascata (Chen et al., 2006).

No campo da química medicinal, as RMCs são uma ferramenta importante na descoberta de novos candidatos a fármacos. Isso porque elas permitem a síntese de uma ampla gama de compostos, desde os mais simples até aqueles com alta complexidade estrutural (Rogério et al., 2016).

Com base no apresentado, reações multicomponentes (RMCs) são etapas a serem realizadas posteriormente para confirmação dos resultados obtidos e continuação deste trabalho.

A molécula 2-amino-6-(hidroximetil)-8-oxo-4-(p-tolil)-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila apresenta uma estrutura complexa que foi elucidada por RMN de  $H^1$  e  $C^{13}$ . O espectro de RMN  $C^{13}$  apresenta os sinais em (101 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  170.02, 168.62, 159.63, 149.64, 138.37, 137.56, 136.71, 129.94, 128.05, 119.69, 111.80, 59.54, 56.28, 40.60, 40.39, 40.18, 39.97, 39.76, 39.55, 39.35, 21.19, 21.09. Vale destacar que o sinal em 168.62 pode ser atribuído a carbonilas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (conjugadas com o sistema aromático/pirano). Já os sinais entre 119-149 ppm, são relacionados aos carbonos ligados diretamente ao anel pirano ou anel aromático. Outro sinal característico aparece em 59.54 ppm, característico do álcool alélico, oriundo da molécula do ácido kójico. Por fim, o grupo metil ( $-CH_3$ ) é confirmado pelo sinal em 21.09 ppm, típico de metilas aromáticas.

**Figura 10.** Espectro de RMN  $^{13}C$  (DMSO – *d*6) da 2-amino-6-(hidroximetil)-8-oxo-4-(p-tolil)-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (**3k**).

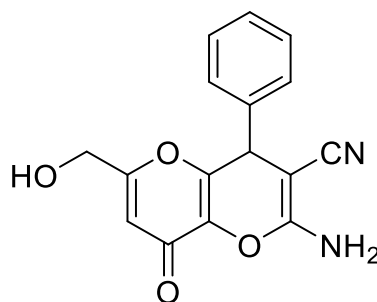


## 5.2 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DAS ESTRUTURAS SINTETIZADAS

### 5.2.1 DADOS ESPECTROSCÓPICOS

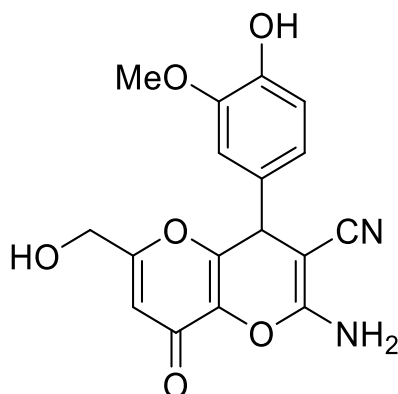
#### 5.2.1.1 2-amino-6-(hidroximetil)-8-oxo-4-fenil-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3a)

$C_{16}H_{12}N_2O_4$ , 296,08 g.mol<sup>-1</sup>; (rendimento de 79%); Sólido marrom, pf = 239-240°C.



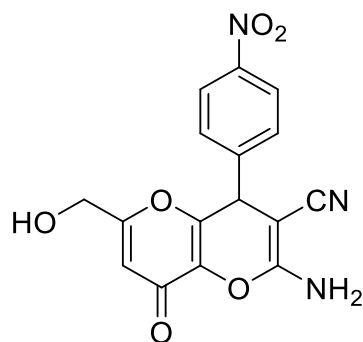
#### 5.2.1.2 2-amino-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-(hidroximetil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3b)

$C_{17}H_{14}N_2O_6$ , 342,09 g.mol<sup>-1</sup>; (rendimento de 28,69%); Sólido marrom, pf = 223-240°C.



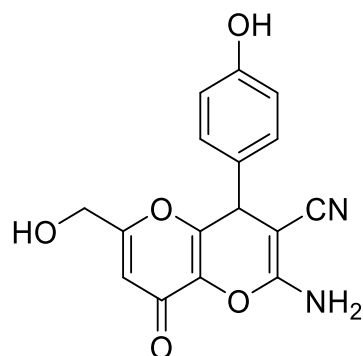
#### 5.2.1.3 2-amino-6-(hidroximetil)-4-(4-nitrofenil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (3c)

$C_{16}H_{11}N_3O_6$ , 341,06 g.mol<sup>-1</sup>; (rendimento de 55,5%); Sólido marrom, pf = 219-220°C.



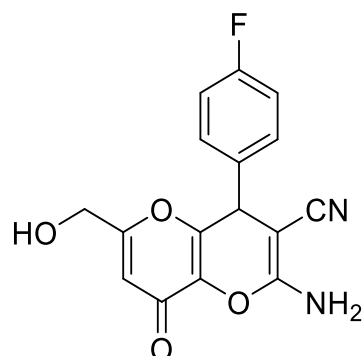
5.2.1.4 2-amino-6-(hidroximetil)-4-(4-hidroxifenil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (**3d**).

$C_{16}H_{11}N_2O_5$ , 312,07 g.mol<sup>-1</sup>; (rendimento de 18,9%); Sólido marrom, pf = 230-232°C.



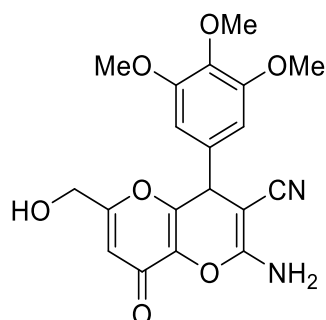
5.2.1.5 2-amino-4-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (**3e**).

$C_{16}H_{11}FN_2O_4$ , 314,07 g.mol<sup>-1</sup>; (rendimento de 81,29%); Sólido marrom, pf = 190-210°C.



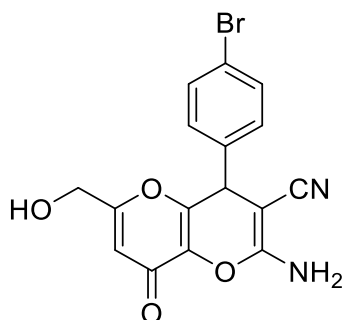
5.2.1.6 2-amino-6-(hidroximetil)-8-oxo-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (**3f**).

$C_{19}H_{18}N_2O_7$ , 386,11 g.mol<sup>-1</sup>; (rendimento de 50,24%); Sólido amarelo, pf = 220-222°C.



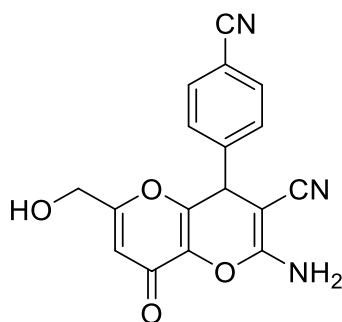
5.2.1.7 2-amino-4-(4-bromofenil)-6-(hidroximetil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (**3g**).

$C_{19}H_{18}N_2O_7$ , 373,99 g.mol<sup>-1</sup>; (rendimento de 36,5%); Sólido marrom, pf = 205-208°C.



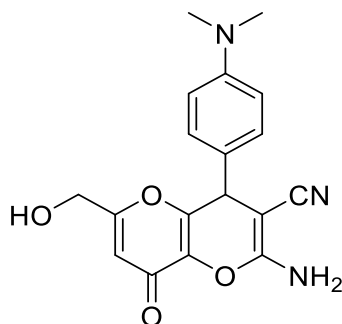
5.2.1.8 2-amino-4-(4-cianofenil)-6-(hidroximetil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (**3h**).

$C_{17}H_{11}N_3O_4$ , 321,07 g.mol<sup>-1</sup>; (rendimento de 59,42%); Sólido amarelo, pf = 239-241°C.



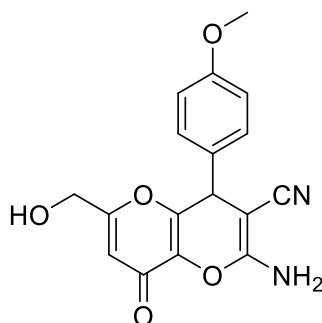
5.2.1.9 2-amino-4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-(hidroximetil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (**3i**).

$C_{18}H_{17}N_3O_4$ , 339,12 g.mol<sup>-1</sup>; (rendimento de 71,26%); Sólido marrom, pf = 145-150°C.



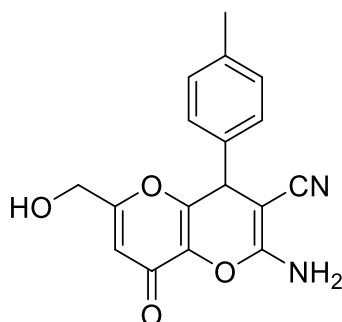
5.2.1.10 2-amino-6-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-8-oxo-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (**3j**).

$C_{17}H_{14}N_2O_5$ , 326,31 g.mol<sup>-1</sup>; (rendimento de 52%); Sólido marrom, pf = 200-203°C.



5.2.1.11 2-amino-6-(hidroximetil)-8-oxo-4-(p-tolil)-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (**3k**).

$C_{17}H_{14}N_2O_4$ , 310,10 g.mol<sup>-1</sup>; (rendimento de 90,65%); Sólido marrom, pf = 205-210°C.



## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstram a eficácia do método, os rendimentos da reação com 2-benzilidenomalononitrilas variaram de 79% a 90,65% para o produto **3a-k**, utilizando uma mistura de H<sub>2</sub>O:EtOH (1:1), a 90°C, 10% de NaY por 60 min, cujas condições foram selecionadas após uma triagem dos melhores reagentes e condições que poderiam ser empregados. A utilização da água e etanol como solventes, reforça o caráter "verde" do processo. A estrutura 2-amino-6-(hidroximetil)-8-oxo-4-(p-tolil)-4,8-di-hidropirano[3,2-b]piran-3-carbonitrila (**3k**) foi confirmada por RMN <sup>13</sup>C (DMSO – d<sub>6</sub>), com sinais característicos para carbonilas α,β-insaturadas, anéis pirano/aromático, álcool alílico e grupos metil aromáticos.

Não foi possível realizar a testagem do reuso do catalisador de zeólita NaY, ademais, com a análise completa dos espectros de RMN e IV-TF dos demais derivados do AK, que estão em processamento, será possível obter uma compreensão ainda mais detalhada das estruturas sintetizadas e de suas propriedades. Este avanço demonstra que a pesquisa em síntese orgânica pode ser tanto cientificamente rigorosa quanto ambientalmente responsável. Os próximos passos incluem: implementar uma metodologia para avaliar o reuso do catalisador de zeólita NaY e verificar seus rendimentos nas sínteses subsequentes, determinando o número de ciclos de reutilização possíveis antes de haver perda significativa de sua atividade, já que ele não participa da reação; e analisar os sinais nos espectros de RMN e IV-TF dos demais derivados sintetizados para confirmar as características dos hidropiranos obtidos.

Em suma, este estudo estabelece um método eficaz e sustentável para a síntese de derivados ativos do AK, utilizando um catalisador de baixo custo e ecologicamente correto. As condições de reação brandas, tempos curtos e altos rendimentos, aliados à facilidade operacional e à reciclabilidade do catalisador, são uma alternativa para o desenvolvimento de novos compostos com diversas atividades.

## REFERÊNCIAS

- AATI, H. Y. *et al.* Ácido kójico: um metabólito secundário fúngico derivado do Rio Nilo com potencial conservante contra *Listeria monocytogenes* no leite. **Patogênese Microbiana**, v. 204, n.1, p. 107-532, 2025.
- ABO ELSOUD, F. A. *et al.* Zn(L-proline)<sub>2</sub>: An efficient and reusable organocatalyst for the synthesis of polyfunctionally substituted pyrans and 2-amino-4-aryl-8-oxo-4,8-dihydropyrano[3,2-b]pyran derivatives. **European Journal of Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 166–170, 2019.
- ANNAN, N. A. *et al.* DNA interaction and anticancer evaluation of new zinc(II), ruthenium(II), rhodium(III), palladium(II), silver(I) and platinum(II) complexes based on kojic acid; X-ray crystal structure of [Ag(ka)(PPh<sub>3</sub>)]•H<sub>2</sub>O. **Inorganica Chimica Acta**, v. 487, p. 433-447, 2019.
- ARAÚJO, C. *et al.* **Síntese e caracterização de material estruturado em Zeólita F, a partir de rejeito da indústria de mineração de bauxita da Amazônia.** [S.l.]: Instituto Brasileiro de Estudos Ambientais e de Saneamento, 2025.
- ASGHARI, S. *et al.* Synthesis and antibacterial activities of pyrano[3,2-b]pyranones from kojic acid, ethyl cyanoacetate, and benzaldehydes in aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. **Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly**, v. 145, n. 8, p. 1337–1342, 2014.
- AZABAL MARTIN, Carlos. **Complejos de cobre como catalizadores para reacciones de química verde.** 2024. Tese (Doutorado) – Universidad de Valladolid, 2024.
- AZARIFAR, D. *et al.* s-Triazinium-based ionic liquid immobilized on silica-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles: an efficient and magnetically separable heterogeneous catalyst for synthesis of 2-amino-4,8-dihydropyrano[3,2-b]pyran-3-carbonitrile derivatives for antioxidant and. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 16, n. 2, p. 341–354, 2019.
- BADDINI, J. V. S. **Adsorção para remoção de metformina em leito fixo utilizando zeólita.** 2025. 73 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, 2025.
- BANITABA, S. H.; SAFARI, J.; KHALILI, S. D. Ultrasound promoted one-pot synthesis of 2-amino-4,8-dihydropyrano[3,2-b]pyran-3-carbonitrile scaffolds in aqueous media: A complementary ‘green chemistry’ tool to organic synthesis. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 20, n. 1, p. 401–407, 2013.
- BORAH, B. *et al.* Sonochemistry in an organocatalytic domino reaction: an expedient multicomponent access to structurally functionalized dihydropyrano[3,2-b]pyrans, spiro-pyrano[3,2-b]pyrans, and spiro-indenoquinoxaline-pyranopyrans under ambient conditions. **RSC Advances**, v. 12, n. 20, p. 12843–12857, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância da Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação.** Serviço de Vigilância em Saúde. 2010.

BURDOCK, G. A.; SONI, M. G.; CARABIN, I. G. Evaluation of health aspects of kojic acid in food. **Regulatory toxicology and pharmacology**, v. 33, n. 1, p. 80–101, 2001.

CALÇADA, G. S. F. A. **Potenciais agentes inibidores da enzima tirosinase: exemplos e aplicações**. 2024. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2024.

CARDOSO, R.; MOLFETTA, F. A.; NAHUM, C. Estudo computacional dos derivados de ácido kójico como inibidores de tirosinase. In: ENCONTRO DE PROFISSIONAIS DA QUÍMICA DA AMAZÔNIA, 16., 2019, Belém. **Anais eletrônicos**. Galoá, 2019.

CHAN, Y. Y.; KIM, K. H.; CHEAH, S. H. Inhibitory effects of *Sargassum polycystum* on tyrosinase activity and melanin formation in B16F10 murine melanoma cells. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 1183-1188, 2011.

CHEN, X.-H. *et al.* Highly enantioselective organocatalytic Biginelli reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 46, p. 14802–14803, 2006.

CHO, J.-C. *et al.* Depigmenting activity of new kojic acid derivative obtained as a side product in the synthesis of cinnamate of kojic acid. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 22, n. 5, p. 2004–2007, 2012.

COELHO, R. S. *et al.* **Produção de ácido kójico**: estudo e otimização de processo e utilização de matérias-primas de baixo custo. 2011. Tese (Doutorado) – Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, 2011.

DA SILVA LIMA, T. F. *et al.* Propriedades medicinais exercida pelos compostos fenólicos sobre a pele. **Observatório de la Economía Latinoamericana**, v. 23, n. 1, p. 8719–8736, 2025.

EFTEKHARI-SIS, B.; SARVARI KARAJABAD, M.; HAQVERDI, S. Pyridylmethylaminoacetic acid functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanorods as an efficient catalyst for the synthesis of 2-aminochromene and 2-aminopyran derivatives. **Scientia Iranica**, v. 24, n. 6, p. 312-320, 2017.

ELKHATEEB, O.; ATTA, M. B.; MAHMOUD, E. Biosynthesis of iron oxide nanoparticles using plant extracts and evaluation of their antibacterial activity. **Amb Express**, v. 14, n. 1, p. 92-109, 2024.

EL-METWALLY, S. A.; KHALIL, A. K.; EL-SAYED, W. M. Design, molecular modeling and anticancer evaluation of thieno [2, 3-d] pyrimidine derivatives as inhibitors of topoisomerase II. **Bioorganic Chemistry**, v. 94, p. 103-118, 2020.

FERREIRA, I. M. **Imobilização do fungo *Penicillium citrinum* CBMAI 1186 e lipase de *Pseudomonas fluorescens* em biopolímeros para aplicação em Biocatálise**. 2016. 368 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2016.

GHOLAMHOSSEINI-NAZARI, M. *et al.* Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-BenzIm-Fc[Cl]/ZnCl<sub>2</sub>: a novel and efficient nano-catalyst for the one-pot three-component synthesis of pyran annulated bis-

heterocyclic scaffolds under ultrasound irradiation. **Research on Chemical Intermediates**, v. 45, n. 4, p. 1841–1862, 2019.

HILDEBRANDO, E. A. *et al.* Synthesis and characterization of zeolite NaP using kaolin waste as a source of silicon and aluminum. **Materials Research**, v. 17, n. suppl 1, p. 174–179, 2014.

HILDEBRANDO, E. A. *et al.* Synthesis of faujasite-type zeolite from kaolin waste. **Cerâmica**, v. 58, n. 348, p. 453–458, 2012.

KARAKAYA, G.; ERCAN, A.; ÖNCÜL, S.; AYTEMIR, M. D. Kojic acid derivatives as potential anticancer agents: Synthesis and cytotoxic evaluation on A375 human malignant melanoma cells. **Journal of Research in Pharmacy**, v. 23, n. 4, p. 596–607, 2019.

KATAEV, E. A. *et al.* Supramolecular catalysis by  $\beta$ -cyclodextrin for the synthesis of kojic acid derivatives in water. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 2, p. 1693–1697, 2016.

KWAK, S.-Y. *et al.* Enhanced cell permeability of kojic acid–phenylalanine amide with metal complex. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 3, p. 738–741, 2011.

LIKHAR, P. R.; REDDY, G. N.; REDDY, M. R. Microwave-assisted, water-mediated Michael addition for synthesis of kojic acid derivatives. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 6, p. 5983–5989, 2016a.

LIKHAR, P. R.; REDDY, G. N.; REDDY, M. R. Microwave-assisted, water-mediated Michael addition for synthesis of kojic acid derivatives. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 6, p. 5983–5989, 2016b.

LIMA, C. R. *et al.* Combined kinetic studies and computational analysis on kojic acid analogs as tyrosinase inhibitors. **Molecules**, v. 19, n. 7, p. 9591–9605, 2014.

LIMA, E. T. L. *et al.* Valorization of Mining Waste in the Synthesis of Organofunctionalized Aluminosilicates for the Esterification of Waste from Palm Oil Deodorization. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 7, n. 8, p. 7543–7551, 2019.

LUCAS, L. G. **Sensores eletroquímicos impressos em 3D para a determinação simultânea de ácido kójico e ácido ascórbico em dermocosméticos**. 2025. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, 2025.

LUNA, F. J.; SCHUCHARDT, U. Modificação de zeólitas para uso em catálise. **Química Nova**, São Paulo, v. 24, n. 6, p. 52–69, 2001.

MAHMOUD, G. A. E. *et al.* Production of kojic acid by *Aspergillus flavus* OL314748 using box-Behnken statistical design and its antibacterial and anticancer applications using molecular docking technique. **BMC Microbiology**, v. 24, n. 12, p. 54–95, 2024.

MAIA, A. Á. B. *et al.* Efeito do envelhecimento da mistura reacional constituída por resíduo de caulim da Amazônia na síntese da zeólita faujasita. **Cerâmica**, v. 63, n. 368, p. 485–489, 2017.

MAIA, A. A. B.; ANGÉLICA, R. S.; NEVES, R. F. Estabilidade térmica da zeólita A sintetizada a partir de um rejeito de caulim da Amazônia. **Cerâmica**, v. 54, n. 331, p. 345–350, 2008.

MISHRA, S. *et al.* Optimization of fermentation process and characterization of non-alcoholic functional beverage from pigmented rice varieties. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 58, p. 103-213, 2024.

MOHAMAD, R. *et al.* Kojic acid: Applications and development of fermentation process for production. **Biotechnology and Molecular Biology Reviews**, v. 5, n. 2, p. 24–37, 2010.

NASCIMENTO, L. A. S. *et al.* Esterification of oleic acid over solid acid catalysts prepared from Amazon flint kaolin. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 101, n. 3–4, p. 495–503, 2011.

NEVES, F. B. *et al.* Chitin and Silk Fibroin Biopolymers Modified by Oxone: Efficient Heterogeneous Catalysts for Knoevenagel Reaction. **Catalysts**, v. 12, n. 8, p. 15-26, 2022.

OLIVEIRA, A. N. *et al.* Acetylation of Eugenol on Functionalized Mesoporous Aluminosilicates Synthesized from Amazonian Flint Kaolin. **Catalysts**, v. 10, n. 5, p. 478-522, 2020.

OLIVEIRA, A. N. *et al.* Acetylation of Eugenol over 12-Molybdophosphoric Acid Anchored in Mesoporous Silicate Support Synthesized from Flint Kaolin. **Materials**, v. 12, n. 18, p. 29-36, 2019.

OLIVEIRA, A. N. *et al.* An Efficient Catalyst Prepared from Residual Kaolin for the Esterification of Distillate from the Deodorization of Palm Oil. **Catalysts**, v. 11, n. 5, p. 604-633, 2021.

OLIVEIRA, A. N. *et al.* Efficient esterification of eugenol using a microwave-activated waste kaolin. **Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis**, v. 130, n. 2, p. 633–653, 2020.

OLIVEIRA, A. N. *et al.* Esterification of an Agro-Industrial Waste on Kaolinite-Derived Catalyst Prepared via Microwave Irradiation. **Waste and Biomass Valorization**, v. 13, n. 9, p. 3933–3944, 2022.

OLIVEIRA, A. N. *et al.* Microwave-assisted preparation of a new esterification catalyst from wasted flint kaolin. **Fuel**, v. 103, p. 626–631, 2013.

OLIVEIRA, A. N. *et al.* Mining waste valorisation to catalytically active mesoporous materials for the esterification of fatty acid palm oil waste. **Molecular Catalysis**, v. 528, n. December 2021, p. 112-121, 2022.

OLIVEIRA, A. N. *et al.* Valorization of silica-based residues for the synthesis of ordered mesoporous silicas and their applications. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 354, n. March, p. 112-121, 2023.

PAZ, S. P. A. DA; ANGÉLICA, R. S.; NEVES, R. DE F. Síntese hidrotermal de sodalita básica a partir de um rejeito de caulim termicamente ativado. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 579–583, 2010.

PIRES, L. H. O. *et al.* Esterification of a waste produced from the palm oil industry over 12-tungstophosphoric acid supported on kaolin waste and mesoporous materials. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 160–161, n. 1, p. 122–128, 2014.

QIANG, Z. *et al.* A simple hydrothermal synthesis of zeolite X from bauxite tailings for highly efficient adsorbing CO<sub>2</sub> at room temperature. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 287, p. 77–84, 2019.

REIS, E. DOS S.; MADUREIRA, M. T. Desenvolvimento de catalisadores verdes para reações sustentáveis. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 12, p. 1956–1967, 2024.

ROCHA JUNIOR, C. A. F.; ANGÉLICA, R. S.; NEVES, R. F. Synthesis of faujasite-type zeolite: comparison between processed and flint kaolin. **Cerâmica**, v. 61, n. 358, p. 259–268, 2015.

RODRIGUES, A. P. *et al.* A novel function for Kojic Acid, a secundar metabolite from *Aspergillus fungi*, as antileishmanial agent. **Plos One**, v. 2, n. 1, p. 21-36, 2014.

RODRIGUES, A. P. *et al.* Kojic acid, a secondary metabolite from *Aspergillus* sp., acts as an inducer of macrophage activation. **Cell Biol. Int.**, v. 35, n. 1, p. 335–343, 2011.

SADEGHI, B.; NEZHAD, P. F.; HASHEMIAN, S. SiO<sub>2</sub>–OSO<sub>3</sub>H Nanoparticles: An Efficient, Versatile and New Reagent for the One-Pot Synthesis of 2-Amino-8-Oxo-4,8-Dihydropyrano[3,2- b ]Pyran-3-Carbonitrile Derivatives in Water, a Green Protocol. **Journal of Chemical Research**, v. 38, n. 1, p. 54–57, 2014.

SANTOS, S. S. **Determinação da concentração do ácido kójico a partir da fermentação do arroz e desafios na divulgação científica**. 2025. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco, 2025.

SARAEI, M. *et al.* Synthesis of some novel 1, 2, 3-triazole derivatives containing kojic acid moiety and evaluation for their antioxidant activity. **Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly**, Viena, v. 148, n. 5, p. 917-923, 2017.

SARRAFI, Y.; MEHRASBI, E.; MASHALCHI, S. Z. MCM-41-SO<sub>3</sub>H: an efficient, reusable, heterogeneous catalyst for the one-pot, three-component synthesis of pyrano[3,2-b]pyrans. **Research on Chemical Intermediates**, v. 47, n. 4, p. 1729–1741, 2021.

SHAIKH, S.; RASAL, S.; RAMANA, M. M. V. Ultrasound assisted synthesis of pyrano[3,2-b]pyran and 7-tosyl-4,7-dihydropyrano[2,3-e]indole scaffolds using barium titanate nanoparticles. **Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis**, v. 133, n. 1, p. 405–424, 27 2021.

TEIMURI-MOFRAD, R. *et al.* Efficient synthesis of new pyrano[3,2-b]pyran derivatives via  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-IL-Fc}$  catalyzed three-component reaction. **Heterocyclic Communications**, v. 23, n. 6, p. 439–444, 2017.

VASCONCELOS, A. A. *et al.* Synthesis of peroxidase@zeolite NaY complex from kaolin waste and *Bactris gasipaes* Kunth and use for 2-methoxyphenol oxidation. **Materials Letters**, v. 382, p. 137896, 2025.

VASCONCELOS, A. A. **Imobilização da enzima peroxidase extraída da pupunha (*Bactris gasipaes* Kunth) em zeólita NaY obtida de rejeito de caulim amazônico**. 2024. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Pará, Belém, 2024.

WHO EXPERT COMMITTEE. **Control of the leishmaniases**. Geneva: WHO, 2010. (WHO technical report series; no. 949). Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010.

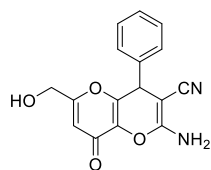
WILSON, R. W. *et al.* Discovery of interstellar silicon monoxide. **Astrophysical Journal**, v. 167, p. L97, 1971.

YABUTA, T. A new organic acid (kojic acid) formed by *Aspergillus oryzae*. **J. Chem. Soc. Japan**, v. 37, p. 1185-1233, 1916.

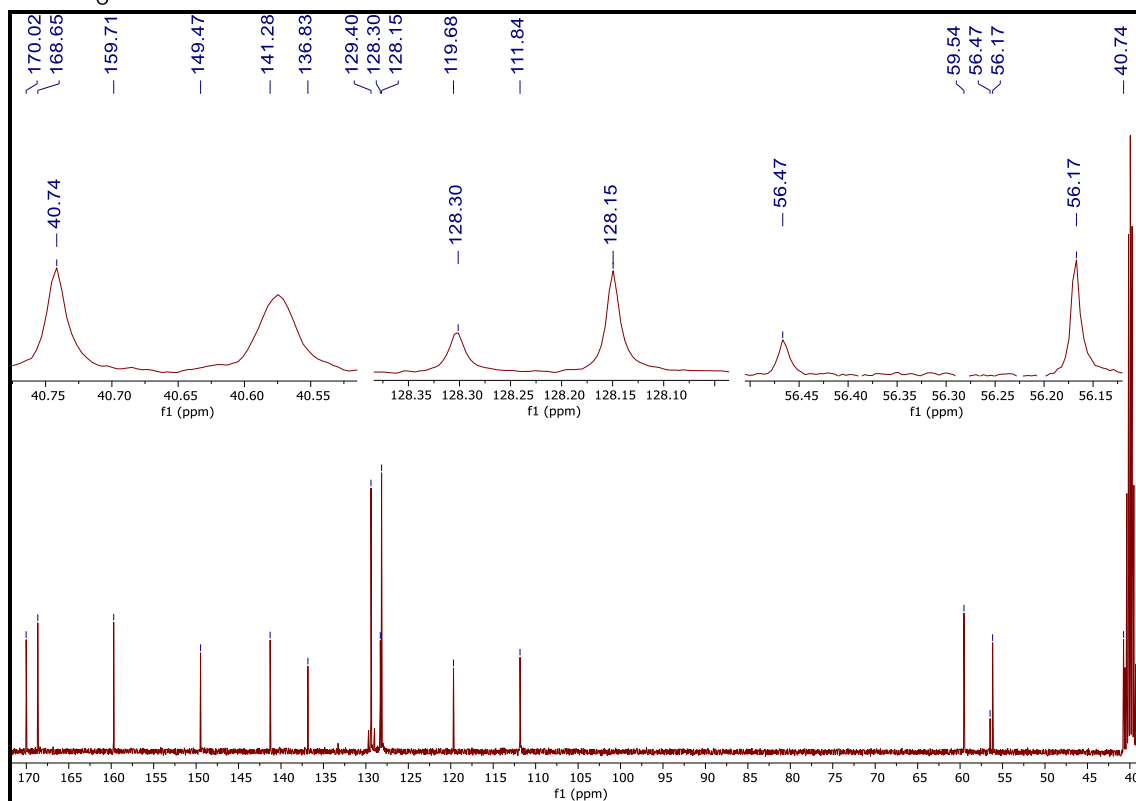
ZHENG, Y.; LI, X.; DUTTA, P. K. Exploitation of unique properties of zeolites in the development of gas sensors. **Sensors**, v. 12, n. 4, p. 5170–5194, 2012.

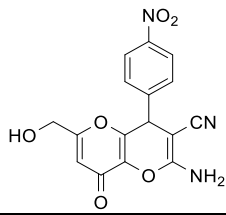
ZIRAK, M.; EFTEKHARI-SIS, B. Kojic acid in organic synthesis. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 39, n. 3, p. 439–496, 2015.

## ANEXOS

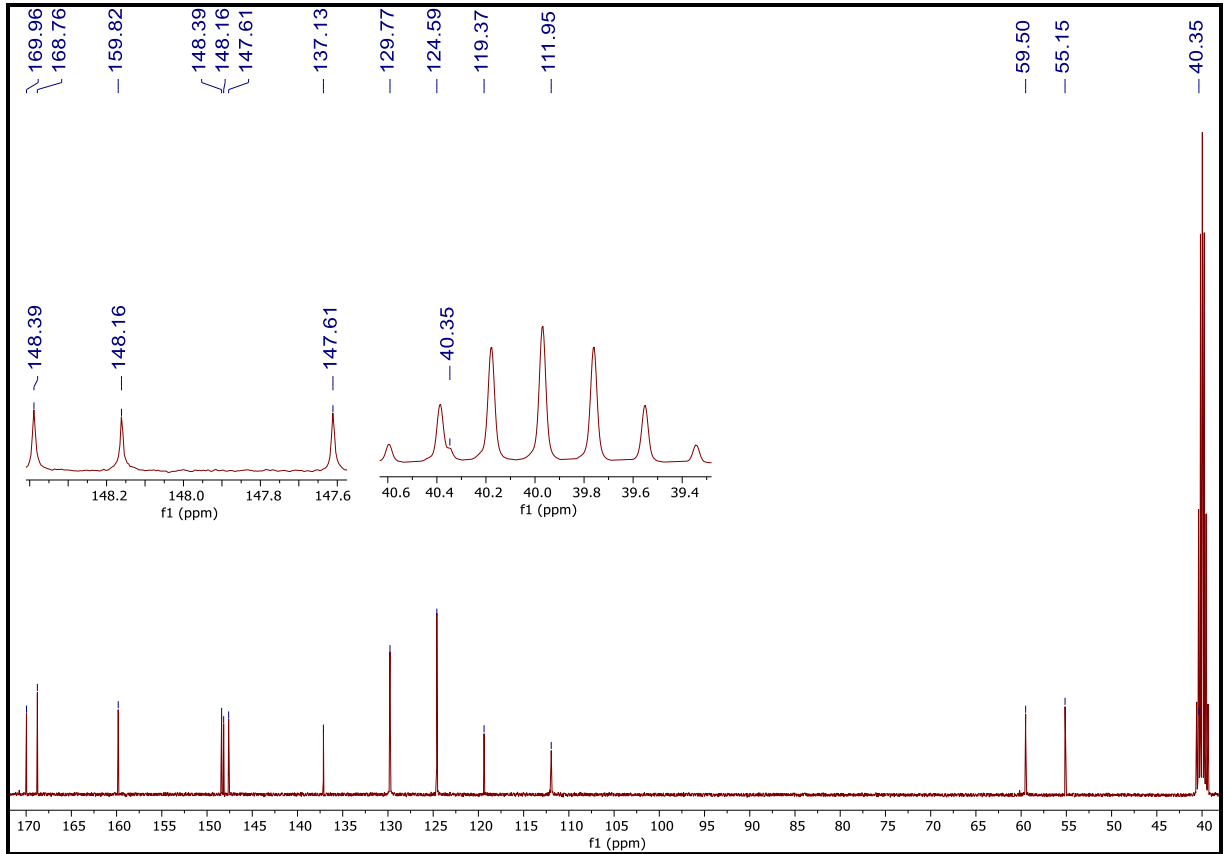


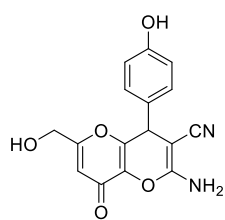
$C_{16}H_{12}N_2O_4$  296,28 g.mol<sup>-1</sup>; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  170.02, 168.65, 159.71, 149.47, 141.28, 136.83, 129.40, 128.30, 128.15, 119.68, 111.84, 59.54, 56.47, 56.17, 40.74.



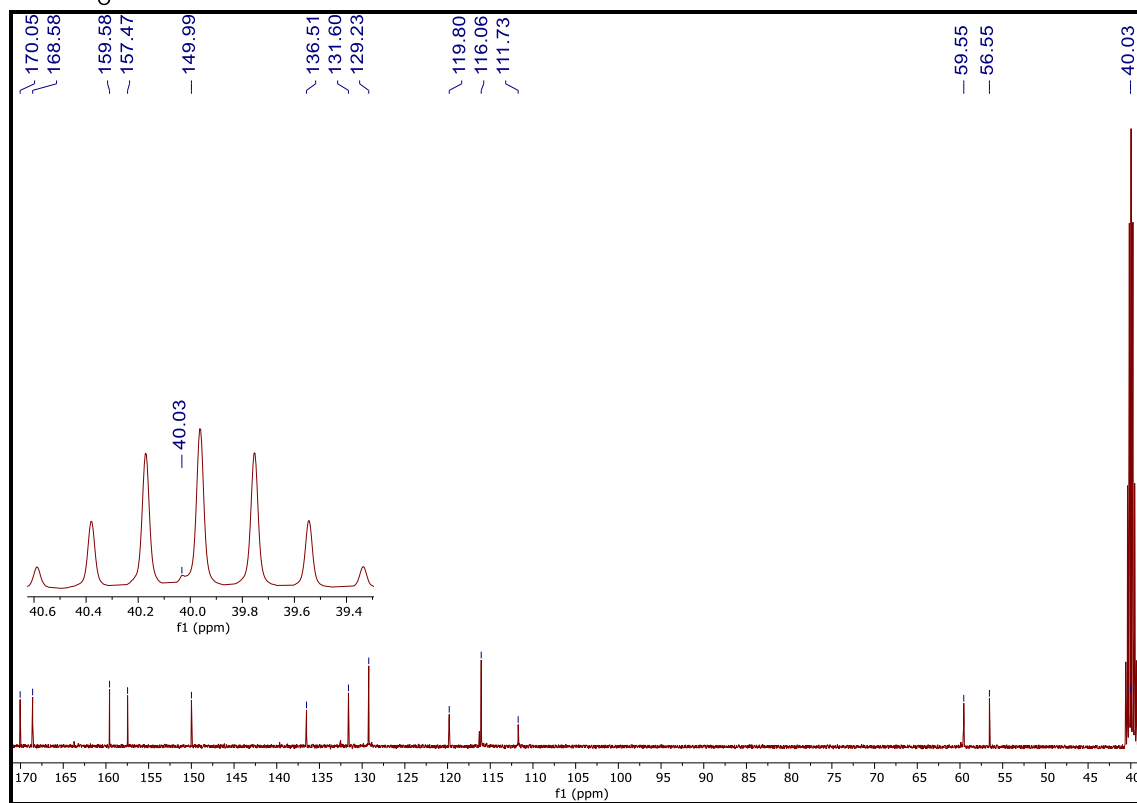


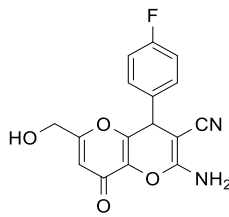
$C_{16}H_{11}N_3O_6$  341,28 g.mol<sup>-1</sup>; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.96, 168.76, 159.82, 148.39, 148.16, 147.61, 137.13, 129.77, 124.59, 119.37, 111.95, 59.50, 55.15, 40.35.



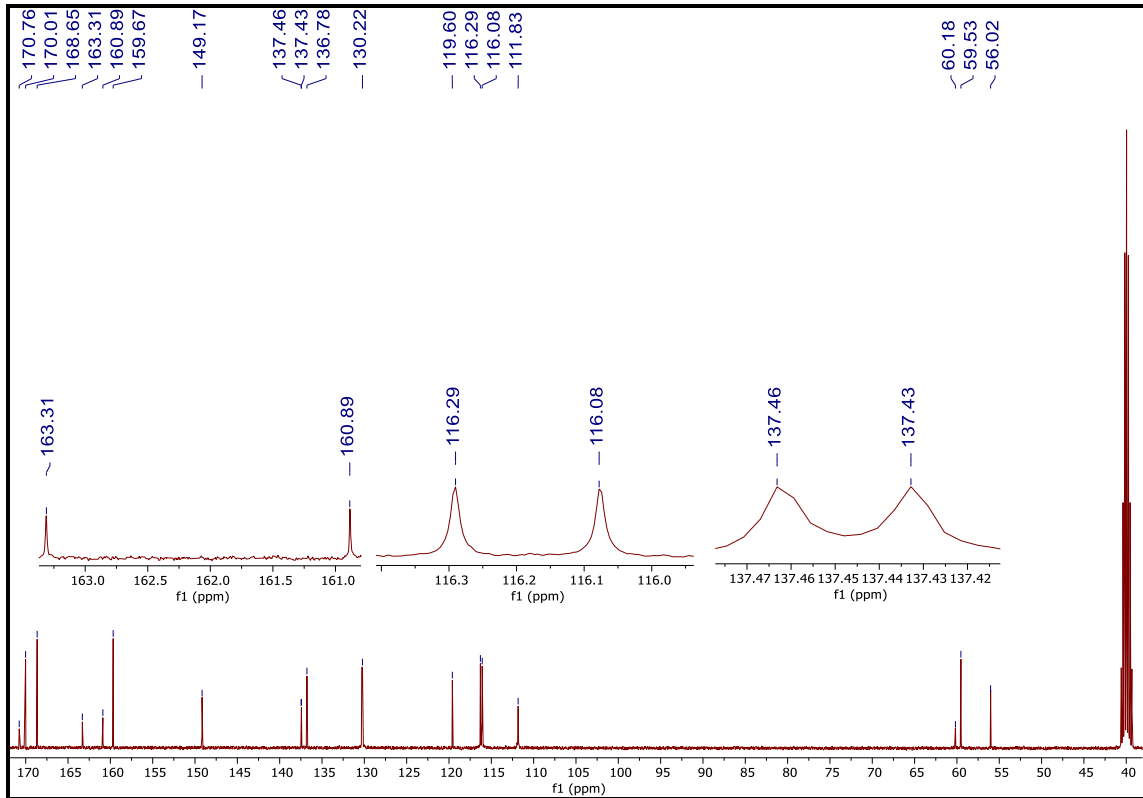


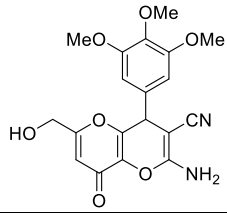
$C_{16}H_{12}N_2O_5$  312,28 g.mol<sup>-1</sup>;  $^{13}C$  NMR (101 MHz, dmso)  $\delta$  170.05, 168.58, 159.58, 157.47, 149.99, 136.51, 131.60, 129.23, 119.80, 116.06, 111.73, 59.55, 56.55, 40.03.



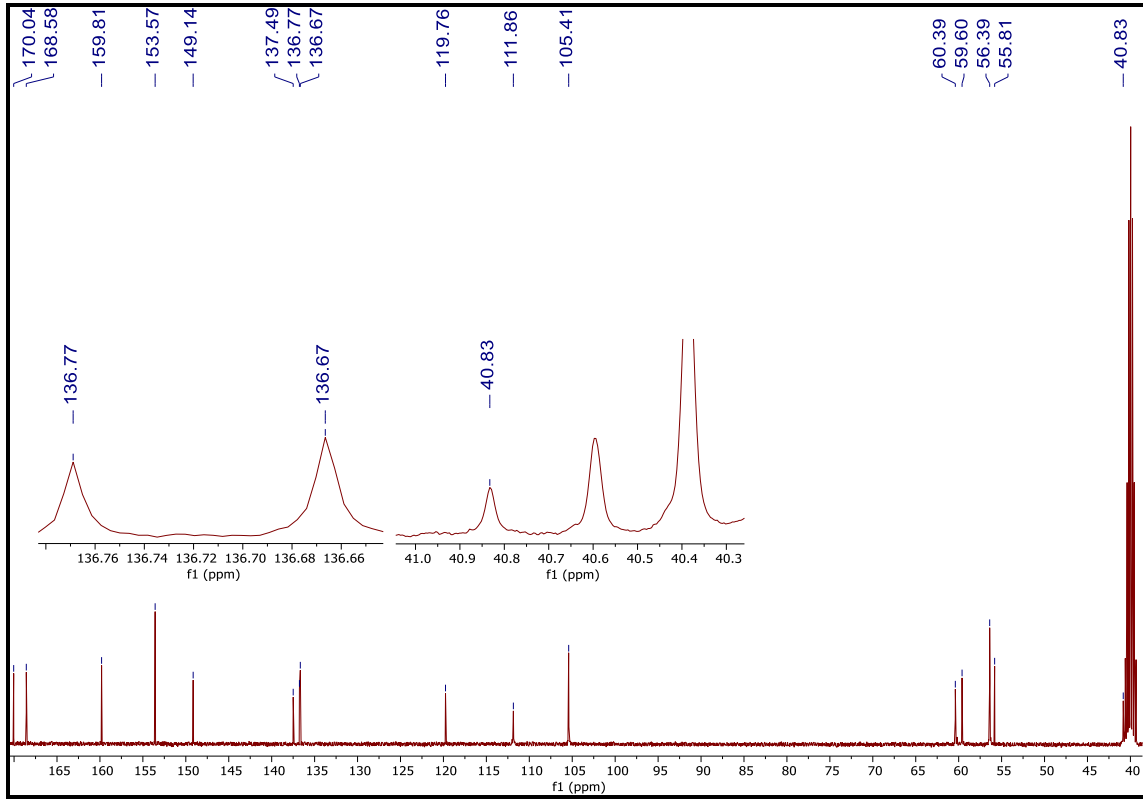


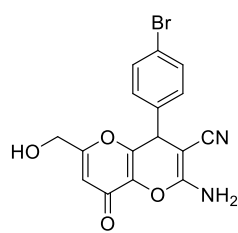
$C_{16}H_{11}FN_2O_4$  314,27 g.mol<sup>-1</sup>; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$   
 170.76, 170.01, 168.65, 163.31, 160.89, 159.67, 149.17, 137.46,  
 137.43, 136.78, 130.22, 119.60, 116.29, 116.08, 111.83, 60.18,  
 59.53, 56.02.



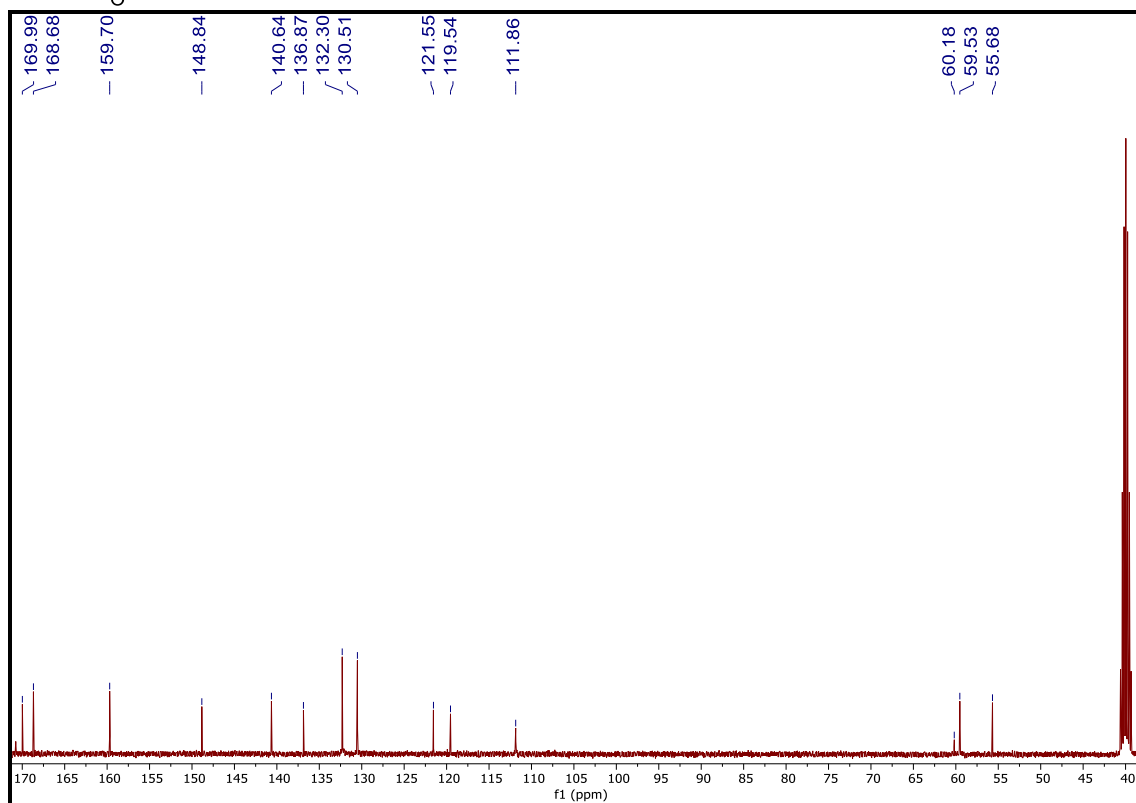


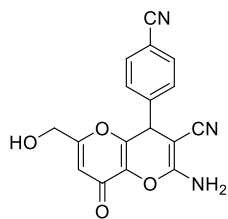
$C_{19}H_{18}N_2O_7$  386,36 g.mol<sup>-1</sup>;  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  170.04, 168.58, 159.81, 153.57, 149.14, 137.49, 136.77, 136.67, 119.76, 111.86, 105.41, 60.39, 59.60, 56.39, 55.81, 40.83.



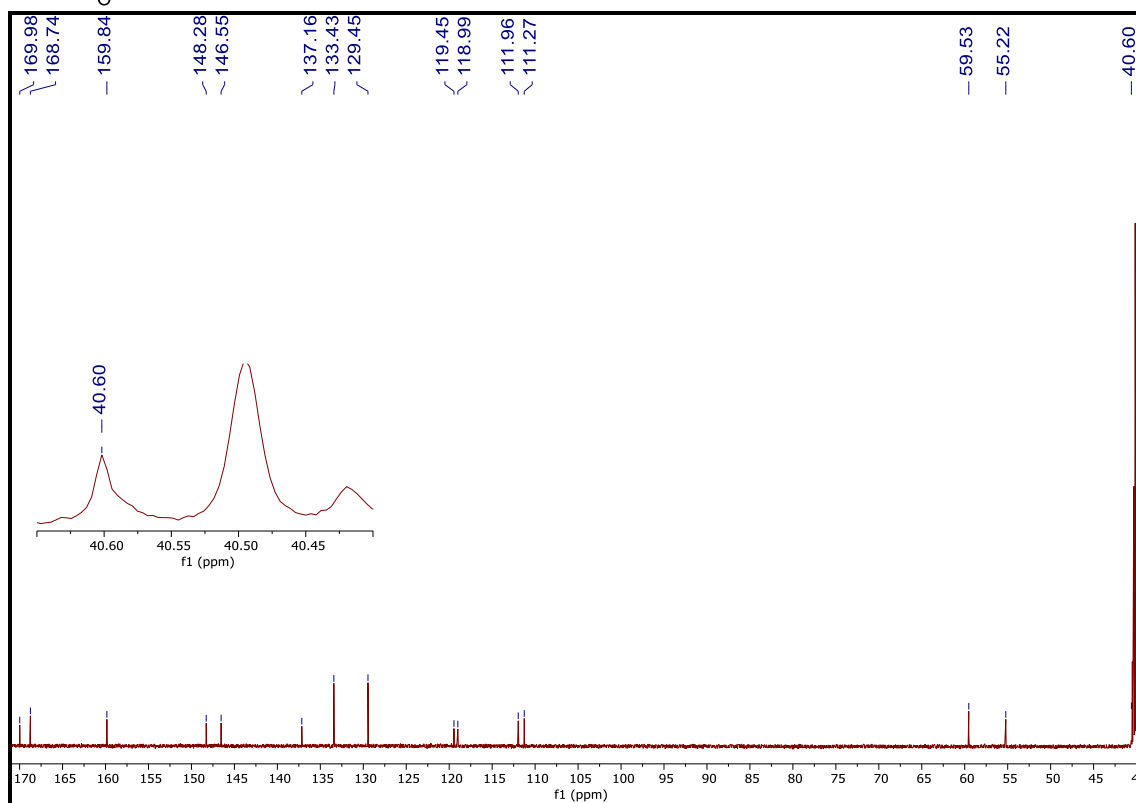


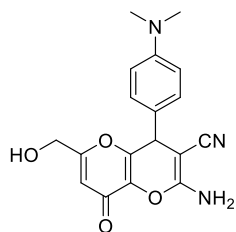
$C_{16}H_{11}BrN_2O_4$  375,18 g.mol<sup>-1</sup>;  $^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$   
169.99, 168.68, 159.70, 148.84, 140.64, 136.87, 132.30, 130.51,  
121.55, 119.54, 111.86, 60.18, 59.53, 55.68.





$C_{17}H_{11}N_3O_4$  321,29 g.mol<sup>-1</sup>; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  169.98, 168.74, 159.84, 148.28, 146.55, 137.16, 133.43, 129.45, 119.45, 118.99, 111.96, 111.27, 59.53, 55.22, 40.60.





$C_{18}H_{17}N_3O_4$  339,35 g.mol<sup>-1</sup>; <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  174.34, 168.49, 159.31, 154.79, 139.67, 134.04, 119.17, 116.70, 115.96, 112.25, 111.50, 69.08, 59.89, 40.10, 40.07.

