



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Estudo Metodológico da Reação de Hantzsch e Síntese de
Derivados de 1,4-dihidropiridinas.

Izabella Vitoria Souza Maravalho

Dissertação de Mestrado

Brasília
2024

Izabella Vitoria Souza Maravalho

Estudo Metodológico da Reação de Hantzsch e Síntese de
Derivados de 1,4-dihidropiridinas.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Wender Alves da Silva

Brasília
2024

*Tudo no mundo começou com um sim.
Uma molécula disse sim a outra molécula e nasceu a vida.
- Clarice Lispector*

*Dedico este trabalho à minha mãe, Dayze,
sem a qual eu não seria nada.*

Agradecimentos

Aos meus pais, Dayze e Manuel, pelo amor, educação, apoio e por todos os sacrifícios que fizeram para tornar possível a minha chegada até aqui.

À minha irmã, Emanuelle, por ser minha melhor amiga, meu orgulho. Por todas as trocas e por sempre acreditar em mim.

Ao meu orientador, Dr. Wender Alves da Silva, por todo ensinamento, pela ótima orientação e por toda a paciência e carinho desde a graduação, quando chegava correndo para as aulas de laboratório com a chuteira pendurada na bolsa.

Aos meus colegas de laboratório, Luan, Thaissa, Felipe, Ana, Sâmia e Daniel por todo acolhimento, toda ajuda e aprendizado e por todos os bons momentos.

Aos meus amigos, Gabriel, Guilherme, Miguel, Bruna e Leo, por todas as pausas, os desabafos, as alegrias. Por estarem sempre presente e por tornarem esses anos de UnB tão especiais.

Aos meus amigos, Thainná, Mateus, Pedro e Bárbara, por fazerem parte da minha vida.

À banca, Dr. Mauro Vincentini Correia, Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade e Dra. Thaissa Pasquali Felipe Rosalba, pelas contribuições neste trabalho.

À Central Analítica, pelas análises de RMN e EMAR.

À UnB e ao Instituto de Química.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

Resumo

As dihidropiridinas, representadas pelas 1,4-DHP's, pertencem a uma classe de compostos heterocíclicos muito importantes para a química orgânica sintética e medicinal por apresentarem diversas propriedades farmacológicas. Seus derivados atuam, principalmente, como insumo farmacêutico ativo para o tratamento de doenças cardiovasculares, agindo como bloqueadores do canal de cálcio. A reação multicomponente de Hantzsch é a metodologia clássica para a obtenção das 1,4-DHP's. Essa reação foi descrita, pela primeira vez, em 1882, por Arthur Rudolf Hantzsch. Ele realizou a ciclocondensação de β -cetoéster, aldeído e amônia, obtendo, como produto, a 1,4-dihidropiridina simétrica, conhecida como éster de Hantzsch. No entanto, a síntese de 1,4-DHP's por meio da reação clássica de Hantzsch apresenta longos tempos reacionais e baixos rendimentos.

Neste trabalho, foi realizada uma metodologia alternativa para esta reação multicomponente utilizando um heteropoliácido, HPW, como catalisador heterogêneo e o solvente verde PEG 400 sob aquecimento em micro-ondas. O método apresentou vantagens como: melhoria no rendimento, tempos de reação curtos, seletividade para apenas um dos isômeros de DHP, geralmente, formados e uma abordagem mais verde para a síntese. Oito derivados de 1,4-DHP's foram sintetizados com bons rendimentos, 34 a 79%, utilizando aquecimento por micro-ondas durante 20 minutos.

Ao utilizar *p*-TsOH e acetonitrila na síntese de 1,4-DHP's foram formados dois isômeros, o 1,2 e o 1,4-DHP, ambos foram isolados por recristalização e analisados por RMN de ^1H e ^{13}C e suas estruturas foram confirmadas por DRX.

Palavras chaves: 1,4-dihidropiridinas, reação multicomponente, HPW, PEG-400, micro-ondas, química verde.

Abstract

The dihydropyridines, represented by 1,4-DHP's, belong to a class of heterocyclic compounds very important for synthetic and medicinal organic chemistry because they have several pharmacological properties. Their derivatives act, mainly, as drugs for the treatment of cardiovascular diseases, acting as calcium channel blockers. The Hantzsch multicomponent reaction is the classical method for obtaining 1,4-DHP's. This reaction was first described in 1882 by Arthur Rudolf Hantzsch. He performed the cyclocondensation of β -ketoester, aldehyde and ammonia, obtaining, as a product, the symmetric 1,4-dihydropyridine, known as Hantzsch ester. However, the synthesis of 1,4-DHP's by means of the classical Hantzsch reaction presents long reaction times and low yields.

In this work, an alternative methodology for this multicomponent reaction was performed using a heteropolyacid, HPW, as heterogeneous catalyst and the green solvent PEG 400 under microwave heating. The method showed advantages such as: improved yield, short reaction times, selectivity for only one of the generally formed DHP isomers and a greener approach to the synthesis. Eight 1,4-DHP derivatives were synthesized with good yields, 34 to 79%, using microwave heating for 20 minutes.

When using *p*-TsOH and acetonitrile in the synthesis of 1,4-DHP's, two isomers were formed, 1,2 and 1,4-DHP, both of which were isolated by recrystallization and analyzed by ^1H and ^{13}C NMR and their structures were confirmed by XRD.

Key words: 1,4-dihydropyridines, multicomponent reaction, HPW, PEG-400, microwave, green chemistry.

Índice

1. Introdução	1
1.1 – Química Verde	3
1.2 – Reações multicomponentes (RMC's)	6
1.3 – Dihidropiridinas	9
1.3.1 – Mecanismo	14
1.4 – Catálise	17
1.4.1 – Catálise Heterogênea.....	17
1.4.2 – Ácido 12- tungsfosfórico.....	18
1.5 – PEG	21
2. Objetivos	25
3. Resultados e Discussão	26
3.1– Síntese de 1,4 – dihidropiridinas	26
3.1.1 – Síntese de 1,4 – dihidropiridinas modificando a fonte de nitrogênio e o aldeído.	34
3.2- Otimização da Síntese de 1,4 – dihidropiridinas.	40
3.2.1 Síntese em micro-ondas.....	40
3.3 – Síntese de derivados de 1,4 – DHP	48
4. Conclusão e Perspectivas	58
5. Parte experimental	59
6. Referências bibliográficas	70
7. Anexos	77

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

Ar	Anel aromático
AVC	Acidente vascular cerebral
BWA	Ácido 12-Tungstobórico
CCB's	Bloqueadores dos canais de cálcio
CCD	Cromatografia de camada delgada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DCNT's	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares
DHP's	Dihidropiridinas
DRX	Difratômetro de raio X
FADH	Flavina-adenina dinucleótido
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPA's	Heteropoliácidos
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HPW	O ácido 12-tungstosfórico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
J	Constante de acoplamento
RMC's	Reações Multicomponentes
MO	Micro-ondas
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEG	Polietileno Glicol
PIDA	Diacetoxiiodo-benzeno
PPM	Partes por milhão
PQs	Polihidroquinolinas
p-TsOH	Ácido p-toluenossulfônico
RMN	Ressonância magnética nuclear
TMS	Trimetilsilano
δ	Deslocamento químico

Índice de Figuras

Figura 1. Fármacos comumente utilizados no tratamento da hipertensão	2
Figura 2. Objetivos da Química Verde.	4
Figura 3. Aumento do número de artigos publicados sobre sínteses no contexto de Química Verde.	5
Figura 4. Exemplificação de rotas sintéticas: a) síntese linear, b) síntese multietapas e c) reação multicomponente.	7
Figura 5. Aumento do número de artigos publicados sobre reações multicomponente no banco de dados Scopus de 1990 até 2023.	9
Figura 6. Alguns dos fármacos comerciais contendo 1,4-DHP.	10
Figura 7. Estruturas do cofator NADH e da 1,4-DHP.	11
Figura 8. Exemplos de estruturas utilizadas como suporte na catálise heterogênea.	18
Figura 9. Estrutura de Keggin do ácido 12-tungstosfórico	19
Figura 10. Isômeros possíveis das dihidropiridinas.	27
Figura 11. Placa de CCD com amostra do produto 4a, 4b e a mistura de a e b.	28
Figura 12. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do produto 4a	29
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do produto 4b	30
Figura 14. Imagem do produto 4a a direita e produto 4b a esquerda.	31
Figura 15. Estrutura do produto 4a obtido através de DRX.....	32
Figura 16. Estrutura do produto 4b obtido através de DRX.	32
Figura 17. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) entrada 3, após coluna cromatográfica.	33
Figura 18. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do produto 6	35
Figura 19. Estrutura do produto 6 obtido através de DRX.	36
Figura 20. Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do produto 8	37
Figura 21. Estrutura do produto 8 obtido através de DRX	38
Figura 22. Cromatograma obtido por meio de HPLC para o produto 4a	44
Figura 23. Cromatograma obtido por meio de HPLC para o produto 4b	44
Figura 24. Cromatograma obtido por meio de HPLC para a mistura dos produtos 4a e 4b ..	45
Figura 25. Cromatograma obtido por meio de HPLC das reações com TsOH e acetonitrila em micro-ondas para os tempos de 10, 20, 30 e 40 minutos.	46
Figura 26. Cromatograma obtido por meio de HPLC das reações com HPW e PEG em micro-ondas para os tempos de 10, 20, 30 e 40 minutos	47

Figura 27. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 13	50
Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do produto 13	51
Figura 29. Placa de CCD obtida no processo de purificação do produto 15	52
Figura 30. Espectros de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) das amostras de mancha azul e vermelho.	53
Figura 31. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 15	54
Figura 32. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 18	55
Figura 33. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 22	57

Índice de Esquemas

Esquema 1. Esquemas reacionais das principais reações multicomponentes	8
Esquema 2. Síntese de 1,4-dihidropiridina descrita originalmente por Hantzsch	11
Esquema 3. Síntese de 1,4-dihidropiridina realizada por More e colaboradores	12
Esquema 4. Síntese de 1,4-dihidropiridina realizada por Tiwari e colaboradores	13
Esquema 5. Síntese de 1,4-dihidropiridina realizada por Alponi e colaboradores.....	14
Esquema 6. Síntese de 1,4-dihidropiridina realizada por Mokhtar e colaboradores.	14
Esquema 7. Mecanismo da síntese de 1,4-DHP's.	15
Esquema 8. Mecanismos das sínteses de 1,4 e 1,2-DHP's.	16
Esquema 9. Síntese de análogos de nucleosídeos heterocíclicos feita por Khalafi e colaboradores.	19
Esquema 10. Síntese de 1,4-DHP's por Rafiee e colaboradores	20
Esquema 11. Síntese de derivados 1,4-DHP's desenvolvida por Momeni	21
Esquema 12. Síntese de heterodiarilmetanos. A) metodologias antigas e B) metodologia de Kumar.	22
Esquema 13. Síntese de 1,4-DHP's usando PEG-400 como mediador.	23
Esquema 14. Síntese de PQ's usando PEG funcionalizado em nanopartículas.	24
Esquema 15. Síntese de derivados de 1,4-DHP's realizada por Adharvana.	26
Esquema 16. Metodologia desenvolvida neste trabalho	27
Esquema 17. Esquema reacional da síntese utilizando piperonal	34
Esquema 18. Esquema reacional da síntese utilizando amilamina como fonte de nitrogênio.	36
Esquema 19. Esquema reacional da segunda reação teste utilizando amilamina	39
Esquema 20. Mecanismo proposto para a formação do produto 8	40
Esquema 21. Esquema reacional do estudo metodológico da síntese de DHP's.	41
Esquema 22. Reações teste para a confirmação do produto 18	56

Índice de Tabelas

Tabela 1. Rendimentos obtidos variando tempo e temperatura de reação.	28
Tabela 2. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 4a	29
Tabela 3. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 4b	31
Tabela 4. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) entrada 3.	34
Tabela 5. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 6	35
Tabela 6. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 8	37
Tabela 7. Rendimentos obtidos em micro-ondas.	42
Tabela 8. Derivados de 1,4-DHP	48
Tabela 9. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 13	50
Tabela 10. Dados do espectro de RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do produto 13	51
Tabela 11. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 15	54
Tabela 12. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 18	55
Tabela 13. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 22	57

1. Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis – DCNT's – (doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e doenças respiratórias crônicas) são os principais problemas de saúde global da atualidade, sendo a principal causa de mortes no mundo. No Brasil, de acordo com os dados da OMS – Organização Mundial da Saúde –, as DCNT's foram responsáveis por 75% das mortes em 2019.¹

Dentre as DCNT's, a principal causa de morte está associada às doenças cardiovasculares (DCV's), que são definidas como o conjunto de problemas que atingem o coração e os vasos sanguíneos, como hipertensão, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, doença cardíaca coronária, doença cardíaca reumática, insuficiência cardíaca e cardiopatia congênita. Sendo a hipertensão, pressão arterial elevada, o principal fator de risco para as DCV's.²

Nos últimos 30 anos, o número de adultos com hipertensão, entre 30 a 79 anos, aumentou de 650 milhões para 1,28 bilhões, segundo dados do estudo liderado pela OMS e publicado na revista *The Lancet*, em agosto de 2021.³ No Brasil, de acordo com informações da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS, 2019), divulgada pelo IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística –, 38,1 milhões de pessoas alegaram ter hipertensão, sendo essa a mais frequente das DCNT's.⁴ E, segundo o Ministério da Saúde, entre 2010 a 2020, foram registradas 551.262 mortes por doenças hipertensivas, sendo 292.339 em mulheres e 258.871 em homens.

A detecção precoce e o tratamento da hipertensão são vitais para a prevenção de acidente vascular cerebral – AVC – e de ataques cardíacos, por exemplo, e para reduzir outros possíveis problemas cardiovasculares, como insuficiências cardíaca, insuficiência renal e danos à retina, que contribuem, de forma expressiva, para a diminuição da expectativa de vida e para mais anos saudáveis da população. Acesso à atenção primária para doenças cardiovasculares, avaliação de risco e medicamentos essenciais podem melhorar a saúde de pessoas com hipertensão.⁵

¹ World Health Organization. (2022). Noncommunicable diseases progress monitor 2022.

² Zheng, J.; Zhou, Y.; Li, S.; Zhang, P.; Zhou, T.; Xu, D.-P.; Li, H.-B. (2017). *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 555.

³ Zhou, B.; Carrillo-Larco, R. M.; Danaei, G.; Riley, L. M.; Paciorek, C. J.; Stevens, G. A.; Singleton, R. K. (2021). *The Lancet*, 398(10304), 957–980.

⁴ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde: 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. 113p.

⁵ World Heart Federation. et al. (2011). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization.

O tratamento da hipertensão, por meio de fármacos, se dá pela utilização de oito principais classes de medicamentos, podendo ou não serem combinadas durante o tratamento, sendo elas: diuréticos tiazídicos, antagonistas seletivos a α -1-adrenoreceptores, alfa e betabloqueadores, vasodilatadores diretos, antagonistas de cálcio, drogas adrenérgicas de ação central, inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas dos receptores da angiotensina II.⁶

Os antagonistas de cálcio, ou ainda bloqueadores dos canais de cálcio (CCB's), dividem-se em dois grupos: os não-dihidropiridínicos, que são difenilalquilaminas e benzodiazepínicos, como verapamil e diltiazem, respectivamente, e as **Dihidropiridinas**, como nifedipina e amlodipina. Sendo as dihidropiridinas as mais indicadas para o tratamento da hipertensão arterial, e recomendadas pela OMS para tratamento inicial em adultos⁷ (Figura 1).

Pelo apelo farmacêutico e medicinal, o desenvolvimento de sínteses mais eficientes e ambientalmente amigáveis – Princípios da Química Verde – de compostos com potenciais atividades biológicas, incluído as dihidropiridinas, vem sendo um desafio para a química orgânica sintética, a fim de suprir essa crescente demanda da sociedade.

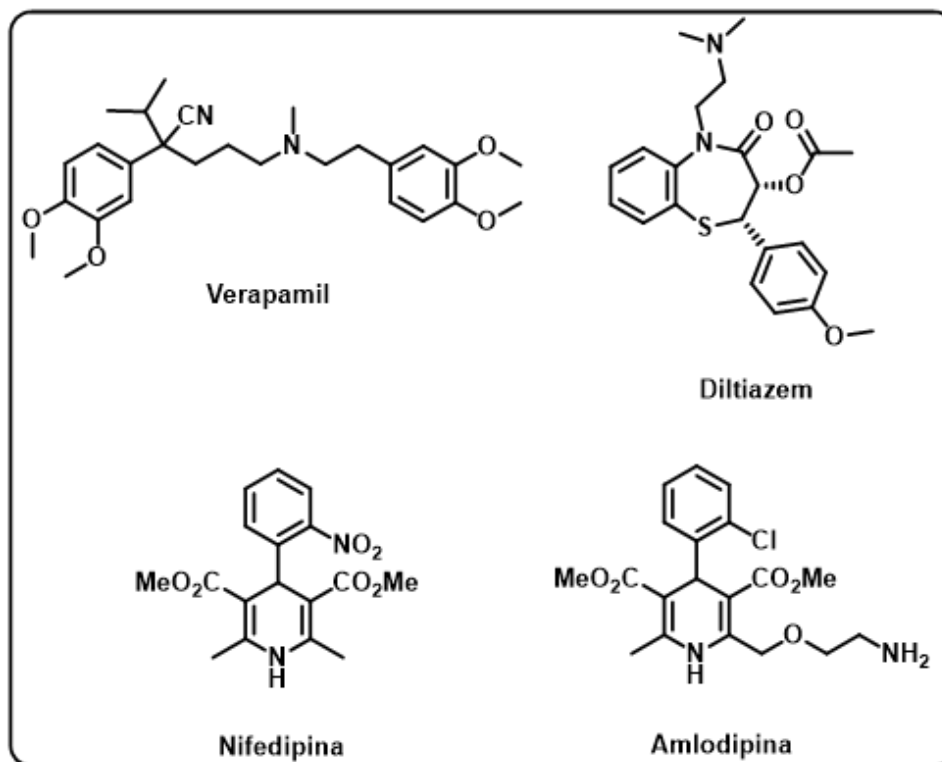


Figura 1. Fármacos comumente utilizados no tratamento da hipertensão.⁶

⁶ Aristil Chéry; Pierre Mitchel. (2010). Manual De Farmacología Básica Y Clínica (Quinta Edición). México: McGraw-Hill. p. 87.

⁷ World Health Organization. (2021). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults: web annex A: summary of evidence. World Health Organization.

1.1 Química Verde

A química desempenha um papel fundamental na sociedade atualmente e sua presença é notada nos diversos produtos fundamentais à humanidade, desde combustíveis a medicamentos. Entretanto, a maioria dos processos químicos possuem o potencial de causar impactos negativos ao meio ambiente, como, por exemplo, a formação de resíduos ou produtos tóxicos.⁸

A crescente, e necessária, preocupação com o meio ambiente e com a qualidade de vida levou à busca por processos mais eficientes, com custos mais baixos, mais amigável ao meio ambiente e que apresentassem a diminuição dos riscos envolvidos, estabelecendo alguns princípios conhecidos como os Princípios da Química Verde. De forma didática, os 12 mais importantes Princípios Básicos estão enumerados abaixo:⁹

- 1- **Prevenção de resíduos:** é melhor prevenir a formação de resíduos do que tratá-los posteriormente;
- 2- **Economia atômica:** os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos para maximizar a incorporação dos átomos dos reagentes nos produtos finais desejados;
- 3- **Sínteses com Reagentes de Menor Toxicidade:** sempre que possível, metodologias sintéticas devem ser projetadas para usar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e o meio ambiente;
- 4- **Desenvolvimento de Compostos Seguros:** os produtos químicos deverão ser desenvolvidos para possuírem a função desejada, apresentando a menor toxicidade possível;
- 5- **Diminuição de Solventes e Auxiliares:** a utilização de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação etc.) deverá ser evitada quando possível, ou devem ser usadas substâncias inócuas no processo;
- 6- **Eficiência Energética:** os métodos sintéticos deverão ser conduzidos, sempre que possível, à pressão e temperatura ambientes, diminuindo os impactos econômico e ambiental que podem ser causados por tais métodos;
- 7- **Uso de Matéria-Prima Renovável:** sempre que possível, técnica e economicamente, deve-se utilizar matéria-prima renovável;
- 8- **Redução do uso de derivados:** estabelecida a partir do uso de reagentes bloqueadores, de proteção ou desproteção, e modificadores temporários que deverão ser minimizados ou

⁸ Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T. (2002). *Science*, 297(5582), 807-810.

⁹ Farias, L. A.; Fávaro, D. I. (2011). *Química Nova*, 34, 1089-1093.

evitados quando possível, pois estes passos reacionais requerem reagentes adicionais e, conseqüentemente, podem produzir subprodutos indesejáveis.

- 9- **Catálise:** reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são superiores aos reagentes estequiométricos.
- 10- **Desenvolvimento de Compostos Degradáveis:** produtos químicos deverão ser desenvolvidos para a degradação inócua de produtos tóxicos, não persistindo no ambiente.
- 11- **Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição:** as metodologias analíticas precisam ser desenvolvidas para permitirem o monitoramento do processo em tempo real, para controlar a formação de compostos tóxicos.
- 12- **Química Segura para a Prevenção de Acidentes:** as substâncias usadas nos processos químicos deverão ser escolhidas para minimizar acidentes em potencial, tais como explosões e incêndios.

Em resumo, a utilização da Química Verde nos processos químicos tem como ponto comum a redução, de energia, riscos, toxicidade entre outros, como mostra a Figura 2.



Figura 2. Objetivos da Química Verde.

A eficiência sintética não está mais relacionada somente a bons rendimentos e à pureza do produto final, mas, também, à diminuição e melhores manejos dos resíduos, bem como, maior convergência reacional (menos etapas e economia atômica), e formação diminuta de subprodutos.¹⁰ Assim, a busca de novas metodologias que apresentem tais requisitos tem despertado o interesse no meio científico. Na última década, o número de publicações de artigos que trazem as palavras chaves “green chemistry” e “synthesis” aumentou consideravelmente, tendo em vista os dados obtidos no banco de dados Scopus utilizando essas palavras chaves como termos de busca (Figura 3).

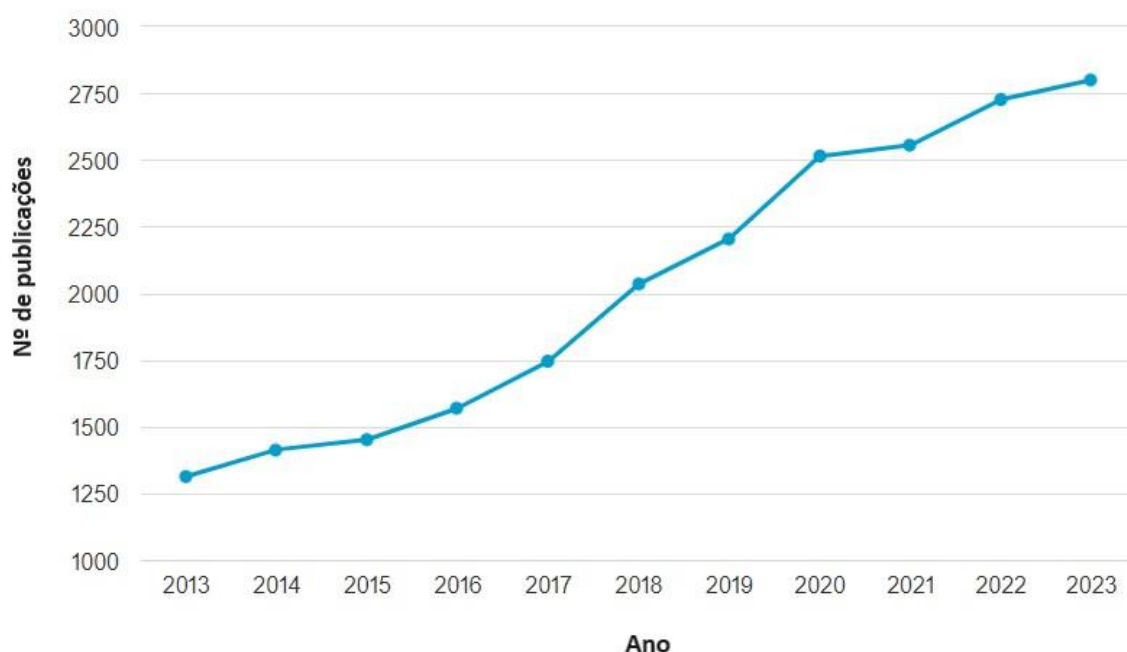


Figura 3. Aumento do número de artigos publicados sobre sínteses e metodologias no contexto de Química Verde. (Fonte: Scopus, janeiro de 2024, palavras-chave: green chemistry e synthesis)

A síntese de moléculas mais complexas, comumente, se dá a partir de diversas etapas reacionais, com formação de intermediários e com isso um número excessivo de etapas de isolamentos e purificações, gerando, assim, uma quantidade excessiva de resíduos, tornando, em geral, a metodologia cara e com baixa eficiência. Na tentativa de desenvolver, melhorar e

¹⁰ Rocha, D. R. da; Ferreira, V. F.; Santos, W. da C. (2008). Revista Processos Químicos, 2(3), 9-22.

enquadrar novas metodologias nos princípios da Química Verde, uma ferramenta sintética de alta convergência que se destaca são as reações multicomponentes (RMC's).

1.2 Reações Multicomponentes (RMC's).

Reações multicomponentes são definidas como reações convergentes nas quais três ou mais reagentes são combinados simultaneamente para formação de um único produto, em que todos os átomos dos reagentes, ou quase todos, são incorporados na estrutura do produto. A reação ocorre em um único recipiente denominado “one-pot”, minimizando o número de operações sintéticas.^{11,12,13}

Diferente das reações lineares, as RMC's, geralmente, não exigem uma ordem específica de adição dos reagentes e não possuem a necessidade de isolar intermediários. Com isso, o número de processos de purificação é reduzido e com alta economia atômica, o que leva, em geral, a sínteses mais baratas e mais rápidas, tornando essa classe de reações interessante do ponto de vista da Química Verde, quando comparadas às sínteses lineares.¹⁴

O produto final pode ser facilmente modificado por meio da variação de, pelo menos, um dos reagentes, gerando uma ampla gama de compostos. As RMC's tornaram-se uma ferramenta poderosa para a química orgânica sintética, uma vez que possibilitam a formação de produtos com grande complexidade e diversidade estrutural, incrementando o acervo de compostos com atividade biológica, enquadrando-se na metodologia da química combinatória que vem ganhando muito destaque nos últimos anos¹⁵ (Figura 4).

¹¹ Zhang, Z.; You, Y.; Hong, C. (2018). *Macromolecular Rapid Communications*. 1800362.

¹² Dömling, A. (2006). *Chemical Reviews*. 106(1), 17–89.

¹³ Dömling, A.; Ugi, I. (2000). *Angew. Chem.* 39(18), 3168–3210.

¹⁴ Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. (2000). *European Journal*, 6(18), 3321–3329.

¹⁵ Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. (2012). *Chemical Reviews*, 112(6), 3083–3135.

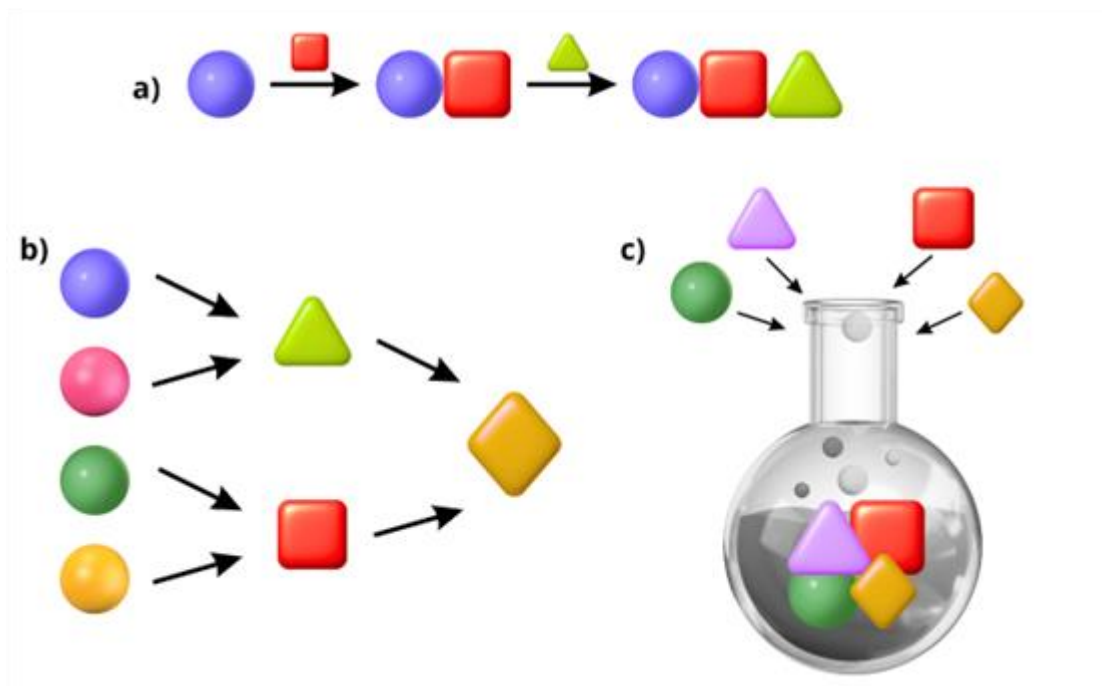


Figura 4. Exemplificação de rotas sintéticas: a) síntese linear, b) síntese multietapas e c) reação multicomponente.¹⁵

A síntese de α -aminonitrilas, principal intermediário da síntese de α -aminoácidos, realizada em 1850 por Adolph Strecker, a partir de acetaldeído, amônia e ácido cianídrico, é descrita na literatura como a primeira reação multicomponente e marca a evolução das RMC's.¹⁶ A partir de 1882, outras importantes RMC's foram descritas na literatura, se destacando: Hantzsch (1882, dihidropiridinas),¹⁷ Biginelli (1891, dihidropirimidinas),¹⁸ Mannich (1912, β -amino carbonil),¹⁹ Passerini (1921, depsipeptídeo)²⁰ e Ugi (1959, peptóides)²¹ (Esquema 1).

¹⁶ Strecker, A. (1850). *Annalen Der Chemie Und Pharmacie*, 75(1), 27–45

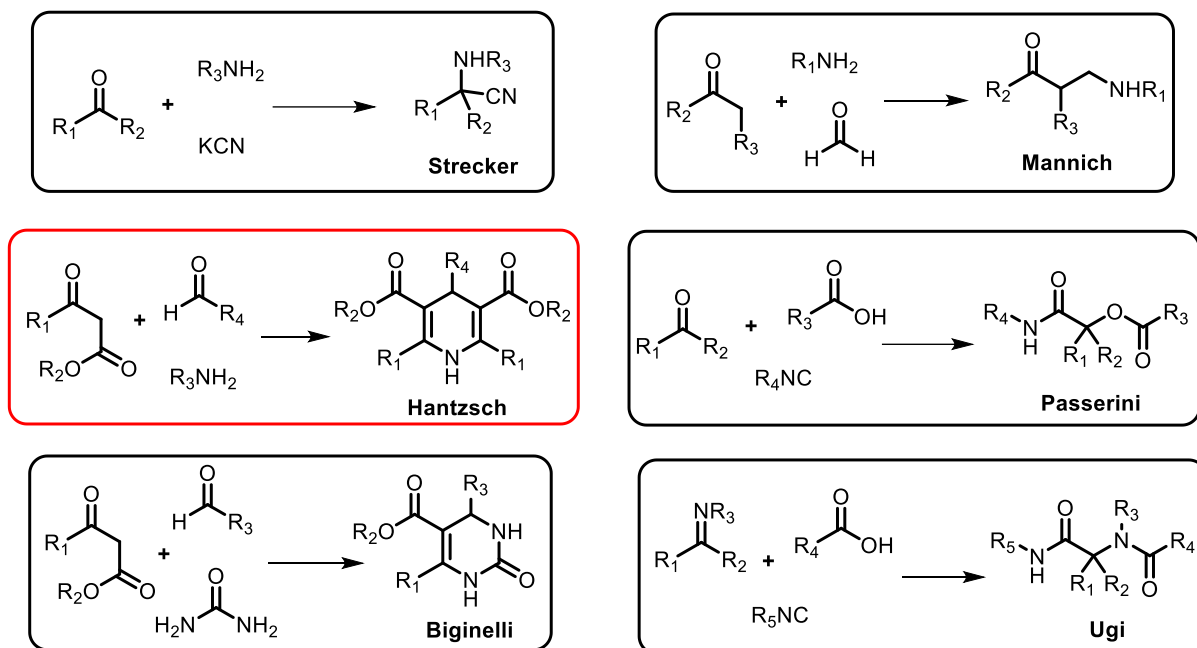
¹⁷ Hantzsch, A. (1882). *Justus Liebig's Annalen Der Chemie*, 215(1), 1–82.

¹⁸ Biginelli, P. (1891). *Chem. Ber.*, 24, 1317

¹⁹ Mannich, C.; Krösche, W. (1912). *Archiv der Pharmazie*, 250, 647.

²⁰ Passerini, M.; Simone, L. (1921) *Gazz. Chim. Ital.*, 51, 126

²¹ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. (1959). *Angewandte Chemie*, 71(11), 373–388.



Esquema 1. Esquemas reacionais das principais reações multicomponentes.

As reações multicomponentes são estudadas há quase 150 anos, porém, por muitos anos, elas não estiveram em destaque no meio científico, vindo a se destacar somente nas últimas décadas com a descoberta do potencial bioativo e farmacológico de alguns dos produtos obtidos, além do grande avanço tecnológico e de inúmeras vantagens sobre a síntese linear.²² A figura 5 ilustra o crescente interesse nas RMC's a partir de informações obtidas no banco de dados Scopus, utilizando “*multicomponent reaction*” como termo de busca. Tal interesse pode ser observado a partir do aumento no número de artigos publicados na literatura nos últimos anos.

²² Rogerio, K. R.; Vitória, F.; Kümmerle, A. E.; Graebin, C. S. (2016). Rev. Virtual Quim., 8 (6), 1934-1962

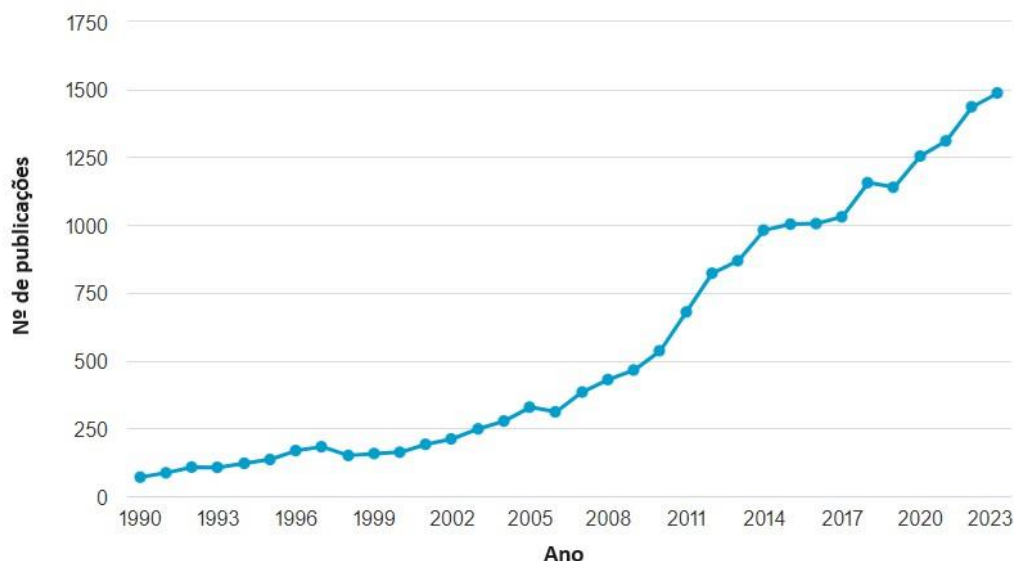


Figura 5. Aumento do número de artigos publicados sobre reações multicomponentes no banco de dados Scopus de 1990 até 2023. (Fonte: Scopus, janeiro de 2024, palavra-chave: *multicomponent reaction*)

1.3 Dihidropiridinas

As dihidropiridinas (DHP's), representadas pelas 1,4-DHP's, pertencem a uma classe de compostos heterocíclicos muito importantes para a química orgânica sintética e medicinal por apresentarem diversas propriedades farmacológicas. Seus derivados atuam, principalmente, como medicamentos para o tratamento de doenças cardiovasculares, agindo como bloqueadores do canal de cálcio (CCB's).²³

Nos últimos anos, também foram relatadas, na literatura, propriedades anticoagulante,²⁴ antimicrobial,²⁵ antioxidante,²⁶ anticancerígena,²⁷ antituberculose,²⁸ antileishmania e

²³ Goldmann, S.; Stoltefuss, J. (1991). *Angewandte Chemie International Edition in English.*, 30(12), 1559–1578.

²⁴ Kumar, R. S.; Idhayadhulla, A.; Abdul Nasser, A. J.; Selvin, J. (2011). *European Journal of Medicinal Chemistry.* 46(2), 804–810.

²⁵ Lentz, F., Hemmer, M., Reiling, N., & Hilgeroth, A. (2016). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 26(24), 5896–5898.

²⁶ Vijesh, A. M.; Isloor, A. M.; Peethambar, S. K.; Shivananda, K. N.; Arulmoli, T.; Isloor, N. A., (2011). *European Journal of Medicinal Chemistry.* 46(11), 5591–5597.

²⁷ Bruverre, I.; Bisenieks, E.; Poikans, J.; Uldrikis, J.; Plotniece, A., Pajuste, K.; Zarkovic, N. (2017). *Oxidative, Medicine and Cellular Longevity.* 1–15.

²⁸ Khoshneviszadeh, M.; Edraki, N.; Javidnia, K.; Alborzi, A.; Pourabbas, B.; Mardaneh, J.; Miri, R. (2009). *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 17(4), 1579–1586.

antitripanossomal,²⁹ antidiabética,³⁰ ação como agente no tratamento da doença de Alzheimer³¹ e inibidor da protease do HIV.³² Exemplos de fármacos utilizados como CCB's e a tacipirina, utilizada no tratamento do Alzheimer, estão ilustrados na figura 6.

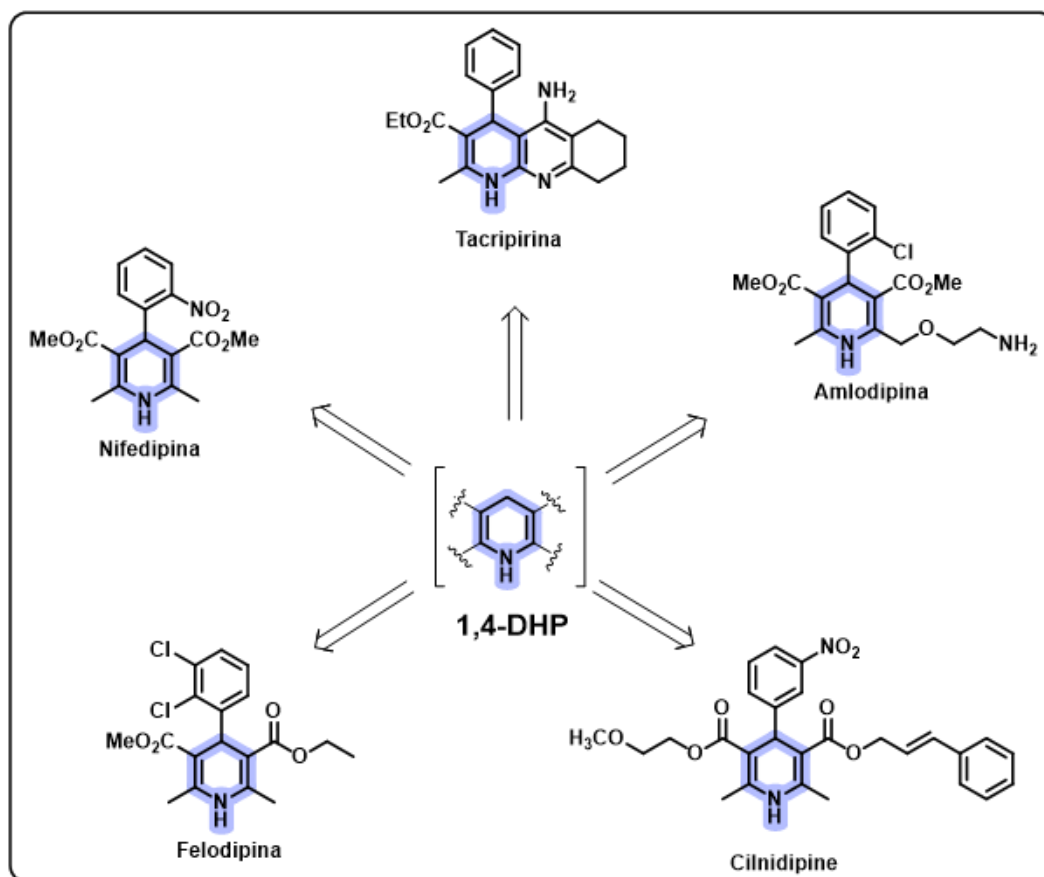


Figura 6. Alguns dos fármacos comerciais contendo 1,4-DHP.

Além das aplicações farmacológicas, as 1,4-DHP's também atuam como agentes redutores,³³ como intermediários reacionais na formação de piridinas, por exemplo,³⁴ e na transferência assimétrica de hidrogênios devido à semelhança com os cofatores enzimáticos NADH e FADH₂.³⁵ (Figura 7).

²⁹ Reimão, J. Q.; Scotti, M. T.; Tempone, A. G. (2010). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(22), 8044–8053.

³⁰ Praveenkumar, E.; Gurrapu, N.; Kumar kolluri, P.; Yerragunta, V.; Reddy kunduru, B.; Subhashini, N. J. P.; (2019). *Bioorganic Chemistry*, 103056.

³¹ Marco-Contelles, J.; León, R.; de los Ríos, C.; Samadi, A.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Villarroya, M. (2009). *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(9), 2724–2732.

³² Hilgeroth, A. (2002). *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2(3), 235–245.

³³ Li, G.; Antilla, J. C. *Organic Letters*. 2009, 11(5), 1075–1078.

³⁴ Mao, Y.-Z.; Jin, M.-Z.; Liu, Z.-L.; Wu, L.-M. (2000). *Organic Letters*. 2(6), 741–742.

¹⁷ Hantzsch, A. (1882). *Justus Liebig's Annalen Der Chemie*, 215(1), 1–82.

³⁵ Zheng, C.; You, S.-L. (2012). *Chemical Society Reviews*. 41(6), 2498.

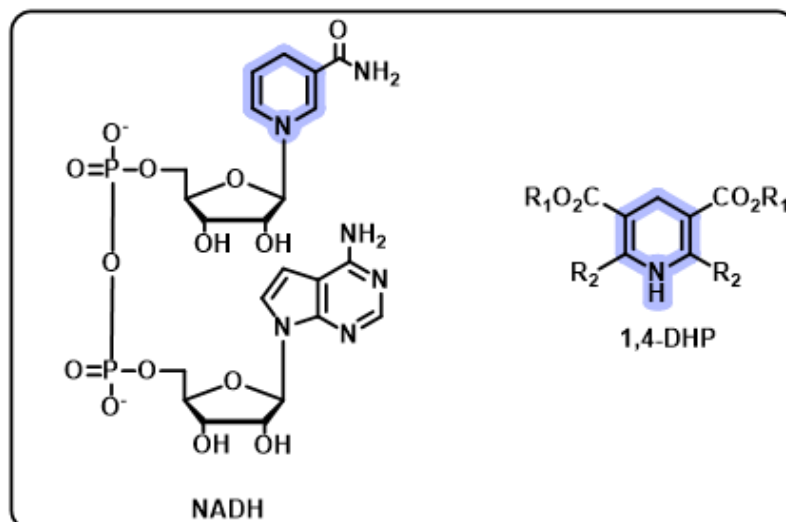
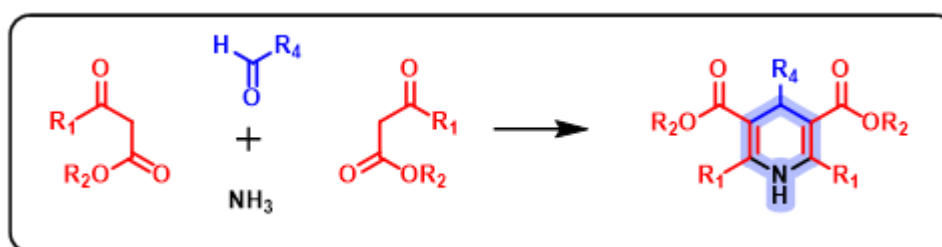


Figura 7. Estruturas do cofator NADH e da 1,4-DHP.

A reação multicomponente de Hantzsch é a metodologia clássica para a obtenção das 1,4-DHP's. Essa reação foi descrita, pela primeira vez, em 1882, por Arthur Rudolf Hantzsch. Ele realizou a ciclocondensação de β -cetoéster, aldeído e amônia, obtendo, como produto, a 1,4-dihidropiridina simétrica, conhecida como éster de Hantzsch.¹⁷ (Esquema 2)

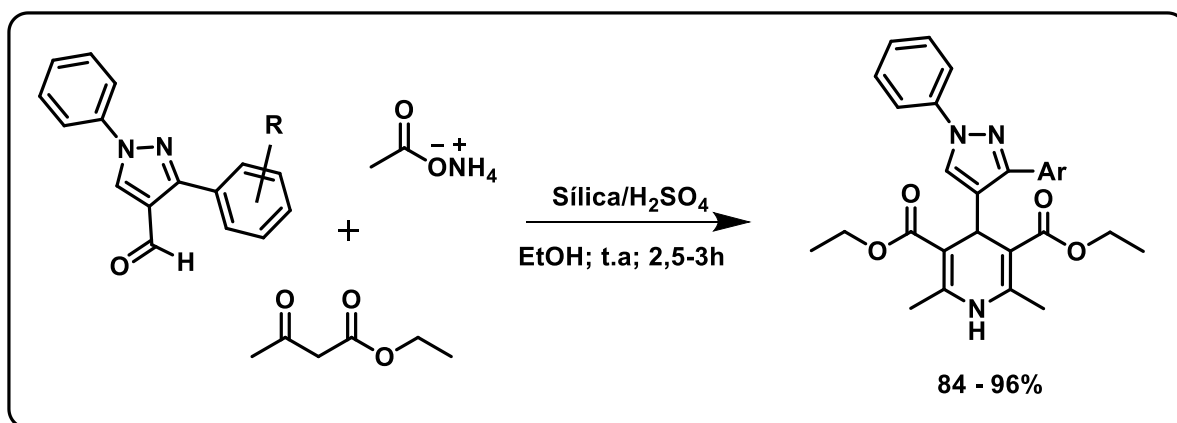


Esquema 2. Síntese de 1,4-dihidropiridina descrita originalmente por Hantzsch.

No entanto, a síntese de 1,4-DHP's por meio da reação clássica de Hantzsch apresenta longos tempos reacionais e baixos rendimentos. Conseqüentemente, a busca por novas rotas sintéticas ou pelo melhoramento da metodologia clássica de Hantzsch tornou-se um desafio importante e promissor na área da química orgânica sintética. Nos últimos anos, a metodologia de Hantzsch passou por diversas modificações com o intuito de melhorar, especialmente, o rendimento, bem como, uma análise mais robusta do mecanismo, formação e seletividade dos produtos obtidos.

Na literatura, foram relatados o uso de aquecimento por micro-ondas,³⁶ irradiação por ultrassom,³⁷ a substituição de solventes orgânicos por líquidos iônicos,³⁸ utilização de diversos catalisadores, como $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,³⁹ nitrato de amônio cérico (CAN),⁴⁰ argila montmorilonita,⁴¹ iodo molecular,⁴² $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$,⁴³ $\text{HClO}_4 - \text{SiO}_2$,⁴⁴ além dos organocatalisadores como, por exemplo, a L-prolina,⁴⁵ p-TSA,⁴⁶ zeólitas,⁴⁷ e nanocatalisadores suportados em diferentes metais.⁴⁸

Na busca por novas metodologias ecologicamente corretas, More e colaboradores sintetizaram derivados de 1,4-DHP's a partir da reação de pirazol carboxaldeído substituído, acetoacetato de etila, acetato de amônia e com o catalisador heterogêneo de ácido sulfúrico suportado em sílica à temperatura ambiente. O solvente utilizado foi o etanol – solvente polar prótico – e os produtos foram obtidos com ótimos rendimentos (84-96%).⁴⁹ (Esquema 3)



Esquema 3. Síntese de 1,4-diidropiridina realizada por More e colaboradores.⁴⁹

³⁶ Anniyappan, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. (2002). *Synthetic Communications*. 32(4), 659–663.

³⁷ Shaabani, A.; Rezayan, A. H.; Rahmati, A.; Sharifi, M. (2006). *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*. 137(1), 77–81.

³⁸ Sridhar, R., & Perumal, P. T. (2005). *Tetrahedron*, 61(9), 2465–2470.

³⁹ Das Sharma, S.; Hazarika, P.; Konwar, D. (2008). *Catalysis Communications*, 9(5), 709–714.

⁴⁰ Ko, S.; Yao, C.-F. (2006). *Tetrahedron*. 62(31), 7293–7299.

⁴¹ Song, G.; Wang, B.; Wu, X.; Kang, Y.; Yang, L. (2005). *Synthetic Communications*. 35(22), 2875–2880.

⁴² Ko, S.; Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C.-F. (2005) *Tetrahedron Letters*. 46(34), 5771–5774.

⁴³ Sabitha, G.; Arundhathi, K.; Sudhakar, K.; Sastry, B. S.; Yadav, J. S. (2009) *Synthetic Communications*. 39(16), 2843–2851.

⁴⁴ Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Rao, Y. K.; Tzeng, Y.-M.; Sridhar, C. (2006). *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 260(1-2), 179–180.

⁴⁵ Kumar, A.; Maurya, R. A. (2007). *Tetrahedron*. 63(9), 1946–1952.

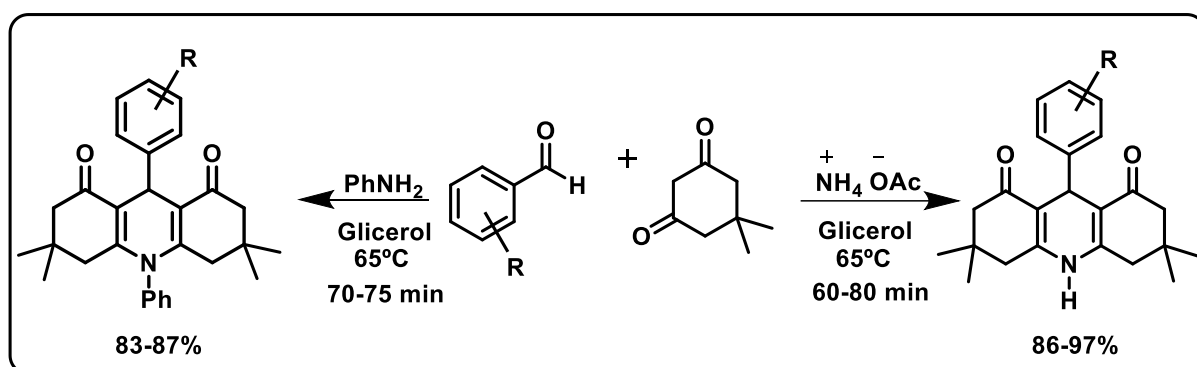
⁴⁶ Cherkupally, S. R.; Mekala, R. (2008). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 56(7), 1002–1004.

⁴⁷ Das, B.; Ravikanth, B.; Ramu, R.; Vittal Rao, B. (2006) *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 54(7), 1044–1045.

⁴⁸ Safa, K. D.; Esmaili, M. Allahvirdinesbat, M. (2015). *Journal of the Iranian Chemical Society*. 13(2), 267–277.

⁴⁹ More, K. A.; Gandhare, N. V.; Ali, P. S.; Pathan, N. B.; Al-Mousa, K. M. (2021). *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*. 4, 100108.

Tiwari e colaboradores sintetizaram derivados de 1,4-DHP's a partir de aldeídos aromáticos, dimedona, acetato de amônia ou fenilamina como fonte de nitrogênio e variando os solventes, temperatura e tempos reacionais. A melhor condição foi obtida utilizando glicerol como solvente a 65 °C, com rendimento de 96%. A metodologia desenvolvida por Tiwari mostra-se uma ótima alternativa para a síntese de 1,4-DHP's, possibilitando a substituição de solventes voláteis e tóxicos, geralmente usados, pelo glicerol e sem a necessidade de catalisadores, obtendo os produtos com rendimentos de 83 a 97%.⁵⁰ (Esquema 4)



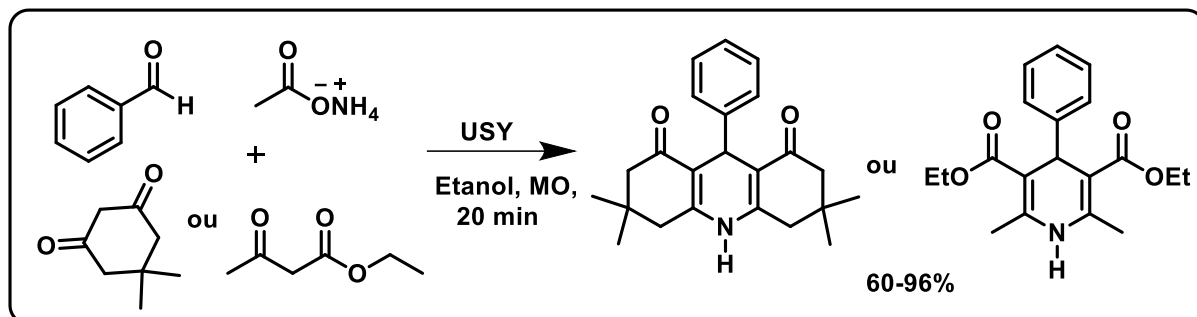
Esquema 4. Síntese de 1,4-diidropiridina realizada por Tiwari e colaboradores.⁵⁰

O uso de zeólitas na síntese de 1,4-DHP's vem ganhando grande destaque na literatura por tratar-se de catalisadores heterogêneos de alta eficiência, com acidez e tamanho dos poros ajustáveis, com possibilidade de inserção de metais nos sítios zeolíticos e com a vantagem de serem reutilizáveis.

Em 2020, Alponi e colaboradores obtiveram ótimos resultados na síntese de derivados de 1,4-DHP's utilizando zeólitas como catalisadores assistida por micro-ondas. O uso da zeólita USY na ciclocondensação de equivalentes de dimedona, benzaldeído e acetato de amônio em etanol a 110 °C no micro-ondas possibilitou o melhor rendimento reacional, 96%. Partindo dessas condições, 21 produtos foram sintetizados utilizando essa zeólita com rendimentos de 60 a 96%.⁵¹ (Esquema 5)

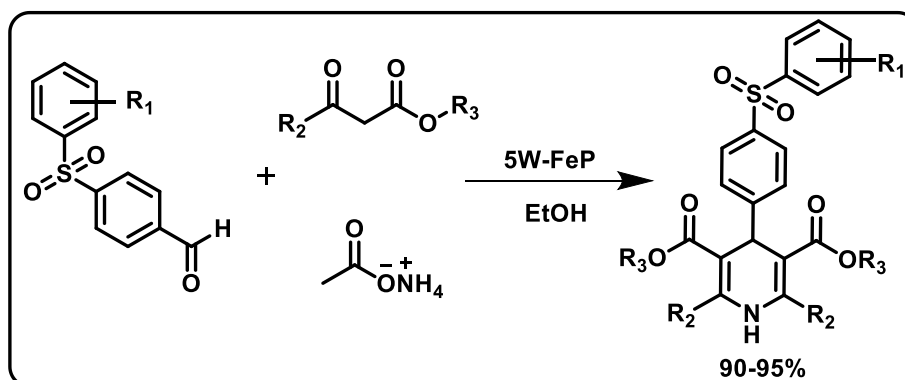
⁵⁰ Tiwari, S. K.; Shivhare, K. N.; Patel, M. K.; Yadav, V.; Nazeef, M.; Siddiqui, I. R. (2020). Polycyclic Aromatic Compounds. 1–13.

⁵¹ Alponi, L. H. R.; Picinini, M.; Urquieta-Gonzalez, E. A.; Corrêa, A. G. (2020). Journal of Molecular Structure. 129430.



Esquema 5. Síntese de 1,4-diidropiridina realizada por Alponi e colaboradores.⁵¹

Outra recente metodologia alternativa para a síntese de 1,4-DHP's foi desenvolvida por Mokhtar e colaboradores, usando heteropoliácidos modificados como catalisador e irradiação de ultrassom, com rendimentos de 90 a 95%. O trabalho apresentou ótimos resultados usando nanotubos de fosfato de ferro (FeP) impregnados com 5% em peso de trióxido de tungstênio (5W-FeP) na reação de 4-benzenossulfonil benzaldeído substituído, diferentes β-cetoésteres e acetato de amônia em etanol.⁵² (Esquema 6)



Esquema 6. Síntese de 1,4-diidropiridina realizada por Mokhtar e colaboradores.⁵²

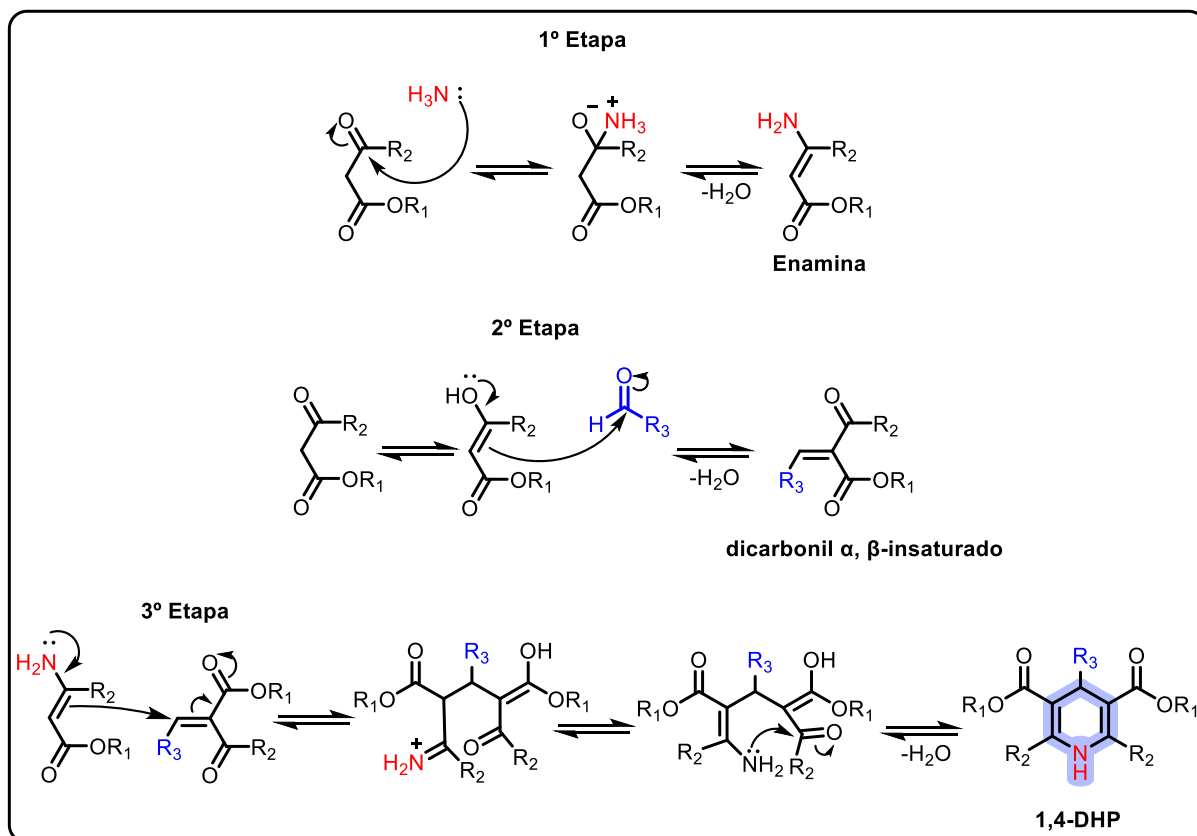
1.3.1 Mecanismo

A maioria dos estudos feitos sobre de 1,4-DHP's relatam sua formação a partir do mecanismo clássico com três principais etapas e dois intermediários comuns: o da primeira etapa, uma enamina, e o da segunda etapa, sendo um composto dicarbonílico α , β -insaturado (Esquema 7).

A primeira etapa envolve a condensação do grupo amino com um equivalente de β -cetoéster para a formação da enamina com a liberação de água, e a segunda etapa ocorre através

⁵² Mokhtar, M.; Saleh, T. S.; Narasimharao, K.; Al-Mutairi, E. (2021) Catalysis Today.

de uma condensação de Knoevenagel, em que o segundo equivalente de β -cetoéster reage com o aldeído para a formação do intermediário dicarbonílico α , β -insaturado. Posteriormente, ocorre a adição de Michael da enamina ao composto dicarbonílico α , β -insaturado. Em seguida, o produto da adição de Michael passa por uma condensação intramolecular entre o grupo amino e o grupo carbonílico para a formação da 1,4-diidropiridina.

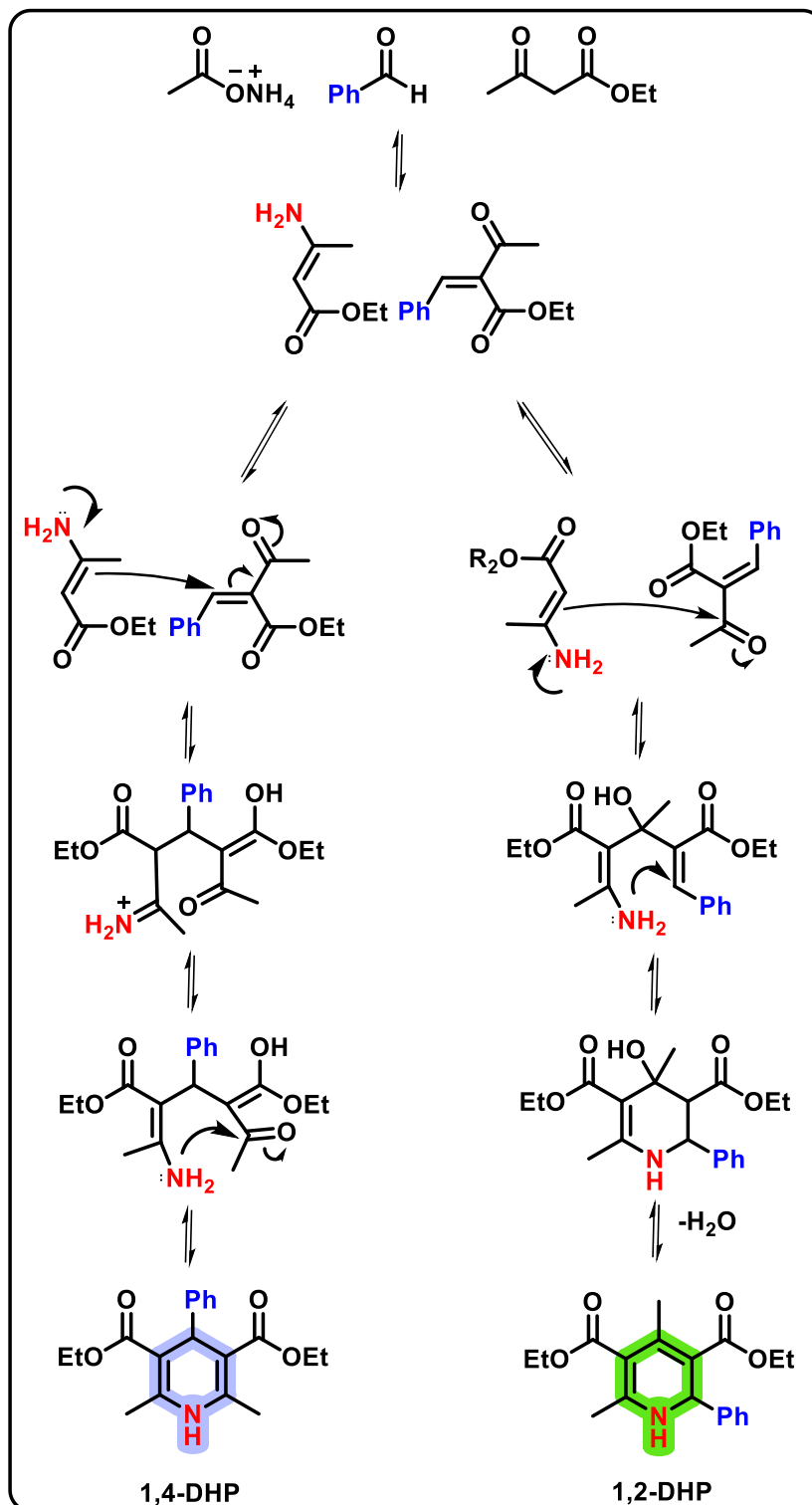


Esquema 7. Mecanismo da síntese de 1,4-DHP's.

Entretanto, essa abordagem mecanística não admite a formação do isômero 1,2-DHP como subproduto possível da síntese das 1,4-DHP's. A etapa determinante da síntese é a adição de Michael da enamina ao composto dicarbonílico. Nessa etapa, dois possíveis ataques podem ocorrer, de maneira simultânea, gerando produtos diferentes.

Li Shen e colaboradores descreveram esse fenômeno, por meio da síntese de DHP's, utilizando benzaldeído, acetoacetato de etila e acetato de amônio sob condições livres de solvente, de catalisador e à temperatura ambiente. Em contraste com os resultados obtidos na literatura, Shen obteve a 1,2-DHP como produto principal.⁵³ (Esquema 8)

⁵³ Shen, L.; Cao, S.; Wu, J.; Zhang, J.; Li, H.; Liu, N.; Qian, X. (2009). Green Chemistry. 11(9), 1414.



Esquema 8. Mecanismos das sínteses de 1,4 e 1,2-DHP's.⁵³

Com isso, faz-se necessário um melhor entendimento do mecanismo envolvido na síntese de DHP's e uma metodologia seletiva para cada um dos produtos formados.

1.4 Catálise

A catálise é um dos pilares fundamentais da Química Verde, estando presente tanto no meio acadêmico, quanto nas diversas áreas da química industrial e pode ser dividida em três grupos: catálise homogênea, heterogênea e biocatálise. O uso de catalisadores em processos químicos alcança o benefício econômico, bem como o ambiental. Seu crescente uso se deve ao fato de apresentar diversas vantagens, como, por exemplo, a diminuição de energia gasta nos processos químicos, o aumento da velocidade das reações e da seletividade.⁵⁴

Entretanto, apenas o uso de catalisadores não se enquadra perfeitamente nos princípios da Química Verde. Muitos catalisadores ainda geram resíduos indesejados, apresentam toxicidade elevada, dificuldade de separação e possibilidade de contaminação do produto final. Exemplos, que não se enquadram-se no perfil verde, são processos com o uso de metais (Na, Mg, Zn, Fe) e hidretos metálicos (LiAlH_4 , NaBH_4), por exemplo, em reações de redução ou reações de oxidações. Logo, faz-se cada vez mais necessário o uso de catalisadores verdes alternativos nos processos químicos.⁵⁵

1.4.1 Catálise Heterogênea

A catálise heterogênea é amplamente utilizada na indústria química por apresentar diversas vantagens sobre a catálise homogênea, como a fácil separação e a reutilização até a perda da atividade catalítica.⁵⁶

Os catalisadores heterogêneos podem ser divididos, a depender da estrutura e do modo de produção, em catalisadores granulados e catalisadores suportados. Os primeiros são produzidos a partir de componentes ativos e por meio de precipitação, por isso também são chamados de catalisadores precipitados. Já os segundos são impregnados com o componente ativo ou apresentam, em sua superfície, o composto/sítio ativo. Alguns dos suportes amplamente utilizados são o óxido de alumínio, Al_2O_3 e as zeólitas.⁵⁷ (Figura 8)

⁵⁴ Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. (2001). *Applied Catalysis A: General*. 221(1-2), 3–13.

⁵⁵ Sheldon, R. A. (2012). *Chem. Soc. Rev.* 41(4), 1437–1451.

⁵⁶ Corma, A.; Garcia, H. (2008). *Topics in Catalysis*. 48(1-4), 8–31.

⁵⁷ End, N.; Schöning, K.-U. (2004). *Topics in Current Chemistry*. 241–271.

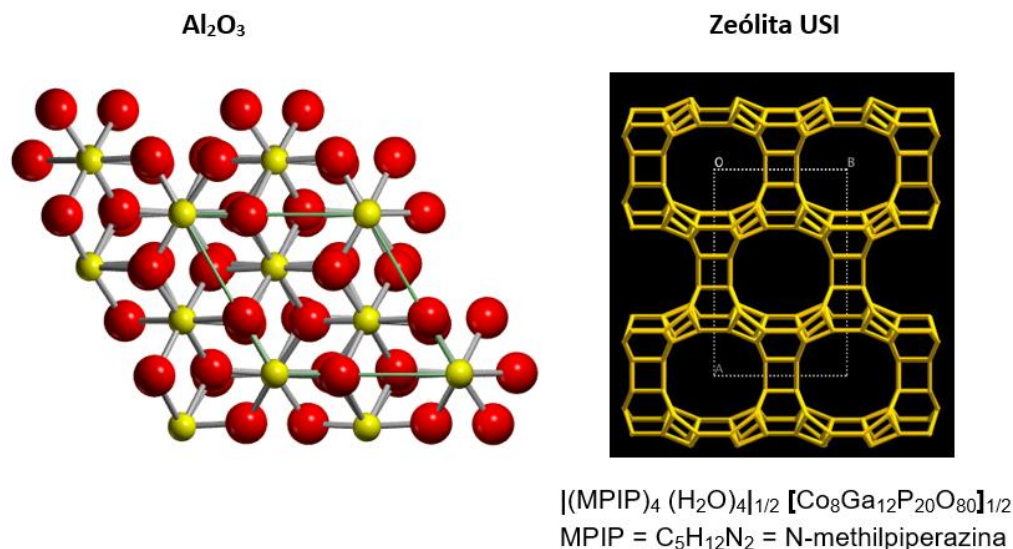


Figura 8. Exemplos de estruturas utilizadas como suporte na catálise heterogênea.

1.4.2 Ácido 12-tungstosfórico.

Muitos tipos de catalisadores heterogêneos têm sido testados na síntese de 1,4-DHP's, entre eles estão as zeólitas e os heteropoliácidos (HPA's). A catálise por heteropoliácidos possui diversas vantagens que a tornam econômica e ambientalmente atraentes. Os HPA's possuem forte acidez de Bronsted devido a regiões superácidas em sua estrutura, além de alta solubilidade em solventes polares, alta estabilidade térmica em estado sólido e de poderem estabilizar intermediários catiônicos em sínteses orgânicas. Essas propriedades tornam os HPA's altamente promissores em catálises ácidas, tanto na homogênea, quanto na heterogênea.⁵⁸

Existem diferentes tipos de heteropoliácidos, dentre eles, destacam-se os heteropoliácidos de Keggin, representados pela fórmula $\text{XM}_{12}\text{O}_{40}^{x-8}$, no qual X corresponde ao átomo central (Si⁴⁺, P⁵⁺ etc.) e M corresponde ao íon metálico (Mo⁶⁺ ou W⁶⁺). O ácido 12-tungstosfórico, H₃PW₁₂O₄₀ (HPW), ilustrado na figura 9, é o catalisador mais utilizado entre os heteropoliácidos de Keggin, pois apresenta desempenho superior devido à acidez de Bronsted. Entretanto, o HPW possui baixa área específica, necessitando da dispersão em suportes com áreas de superfície maiores.

⁵⁸ Kozhevnikov, I. V. (1998). Chemical Reviews. 98(1), 171–198

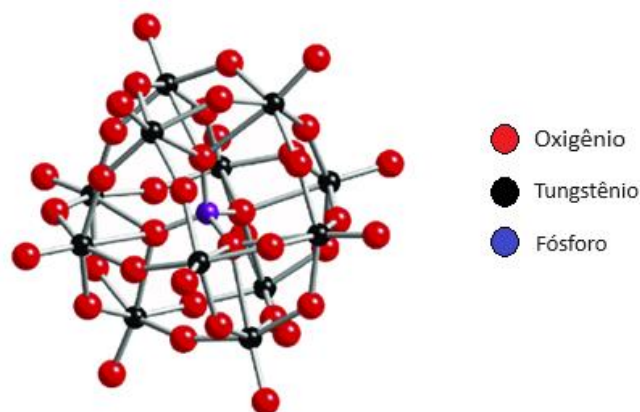
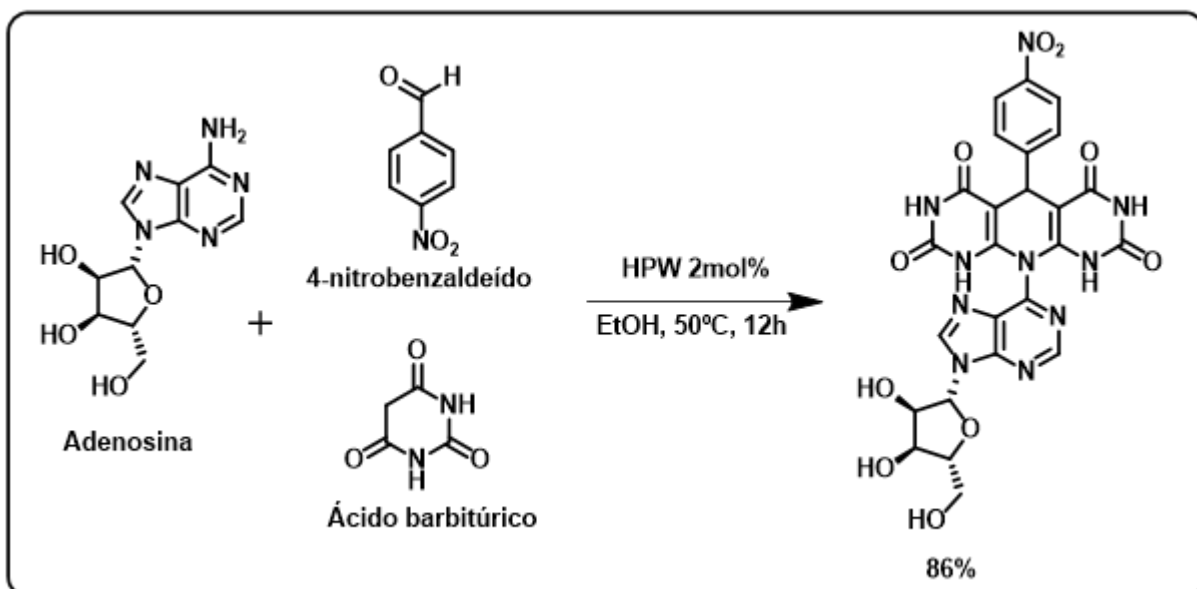


Figura 9. Estrutura de Keggin do ácido 12-tungstosfórico.

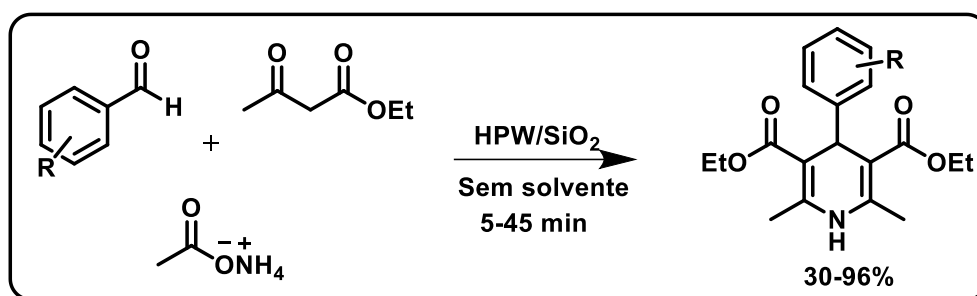
Em 2013, Khalafi-Nezhad e colaboradores desenvolveram um método para síntese de análogos de nucleosídeos incorporados com heterocíclicos por meio de reação multicomponente de pseudo quatro componentes. A síntese foi feita usando adenosina, ácido barbitúrico e 4-nitrobenzaldeído em etanol na presença de 2 mol% de HPW e o produto foi obtido com rendimento de 86% em 12 horas (Esquema 9).⁵⁹



Esquema 9. Síntese de análogos de nucleosídeos heterocíclicos feita por Khalafi e colaboradores.⁵⁹

⁵⁹ Khalafi-Nezhad, A.; Divar, M.; Panahi, F. (2013). *Tetrahedron Letters*. 54(3), 220–222.

Rafiee e colaboradores suportaram HPW em diferentes óxidos metálicos (SiO_2 , Al_2O_3 e Montmorillonita – KSF e K10) e carvão ativado. Seus desempenhos foram avaliados na síntese de 1,4-DHP's utilizando benzaldeído, acetoacetato de etila e acetato de amônio. A melhor atividade catalítica, 90% de rendimento, foi encontrada quando utilizado o catalisador de HPW suportado em sílica (HPW- SiO_2), com carga de 40% de HPW em 0,2 gramas de SiO_2 sem solvente. As sínteses de derivados de 1,4-DHP's utilizando HPW- SiO_2 apresentaram excelentes rendimentos, entre 30 a 96%. O catalisador HPW- SiO_2 apresentou taxa de reuso por, pelo menos, 4 ciclos⁶⁰ (Esquema 10).

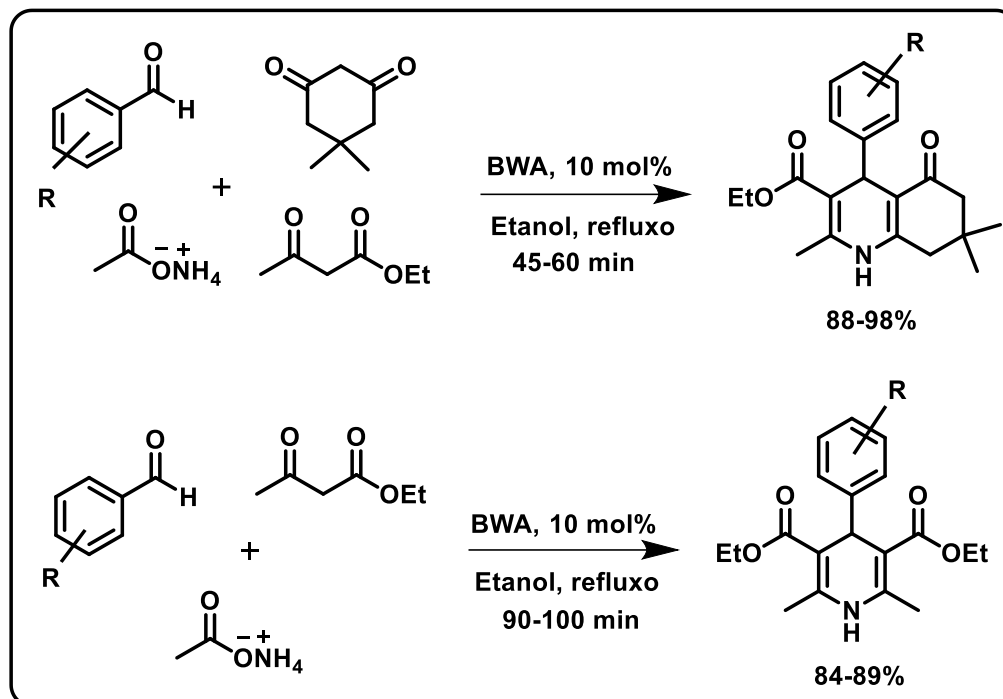


Esquema 10. Síntese de 1,4-DHP's por Rafiee e colaboradores.⁶⁰

Outra metodologia encontrada na literatura para a síntese de derivados de 1,4-DHP's, foi desenvolvida por Momeni e colaboradores. Ótimos rendimentos (84-98%) foram obtidos para a ciclocondensação de aldeídos substituídos, acetoacetato de etila e/ou dimedona com acetato de amônia, e utilizando o heteropoliácido de Keggin, $\text{H}_5\text{BW}_{12}\text{O}_{40}$ (10 mol%), em refluxo com etanol.⁶¹ (Esquema 11)

⁶⁰ Rafiee, E.; Eavani, S.; Rashidzadeh, S.; Joshaghani, M. (2009). *Inorganica Chimica Acta*. 362(10), 3555–3562.

⁶¹ Momeni, T.; Heravi, M. M.; Hosseinnejad, T.; Mirzaei, M.; Zadsirjan, V. (2020). *Journal of Molecular Structure*. 1199, 127011.



Esquema 11. Síntese de derivados 1,4-DHP's desenvolvida por Momeni et al.⁶¹

1.5 Polietileno glicol (PEG)

O polietileno glicol (PEG) é um poliéter constituído de subunidades monoméricas de óxido de etileno na forma de polímero, cuja fórmula é HO-(CH₂CH₂O)_n-H. Esse possui uma variedade de pesos moleculares, variando desde 200 até dezenas de milhares de Daltons. À temperatura ambiente, seu estado físico é diretamente dependente do peso molecular. PEG's com pesos moleculares de até 600 Da apresentam-se em estado de líquidos viscosos e incolores. Acima de 600 Da, são encontrados na forma de cera ou graxa, enquanto os PEG's com peso molecular acima de 800 Da encontram-se na forma de sólidos brancos cerosos. Por definição, a designação numérica associadas ao PEG refere-se ao peso molecular (por exemplo, PEG 200 ou PEG 400).⁶²

Os polietilenos glicóis são altamente solúveis em água e diversos solvente orgânicos. Soluções aquosas de PEG's são biocompatíveis e são utilizados como meios de cultura de tecidos e preservação de órgãos. São amplamente utilizados como lubrificantes, solventes e

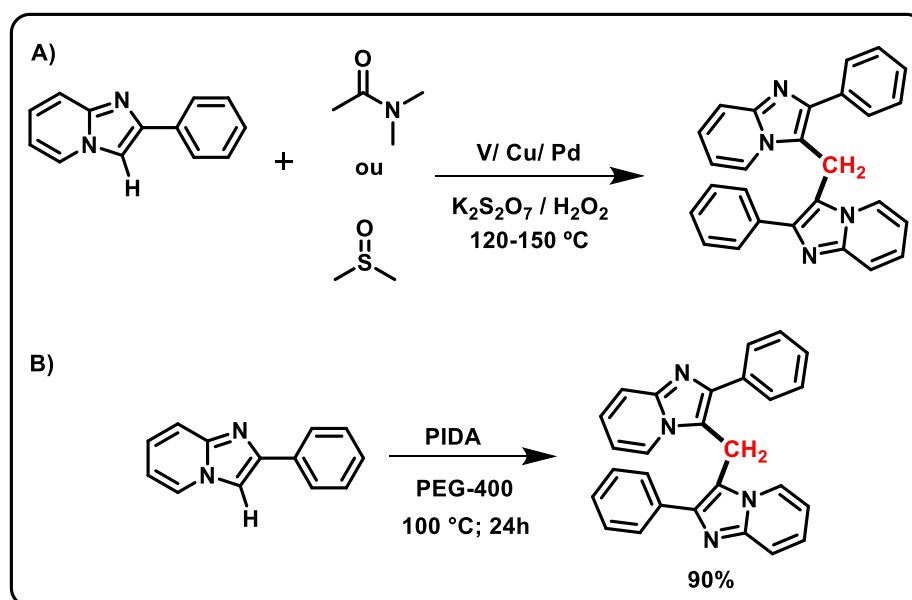
⁶² Ra, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. (2005). *Green Chemistry*, 7(2), 64.

aglutinantes e podem ser encontrados nas indústrias farmacêutica, alimentícia, de cosmético, agrícola, têxtil e petroquímica.⁶³

O PEG vem ganhando cada vez mais destaque na química orgânica, atuando como substituto dos solventes orgânicos voláteis em sínteses e, também, como possível catalisador reacional por apresentar baixa inflamabilidade e ser biodegradáveis. É estável em meio a ácidos, bases e altas temperaturas, além de ser facilmente retirado de meios reacionais por extração com solventes orgânicos ou por destilação direta.

Nos últimos anos, o PEG tem sido empregado em várias reações de acoplamento, como, por exemplo, reações de Suzuki, Heck, Stille, Sonogashira, Hiyama e algumas reações orgânicas desafiadoras para formação de ligações carbono-carbono.⁶⁴

Com o intuito de melhorar os métodos já existentes para a formação da ligação de metileno na posição C3 de heterociclos fundidos, Kumar e colaboradores utilizaram PEG-400 como solvente e, também, como fonte de metileno e equivalentes de diacetato de iodo-benzeno (PIDA) como oxidante a 100 °C por 24 h, na síntese seletiva de heterodiarilmetanos em condições livres de metais. Kumar desenvolveu um eficiente método, aplicável tanto para homo, quanto para heterodimerizações de diversos heterociclos.⁶⁵ (Esquema 12)



Esquema 12. Síntese de heterodiarilmetanos. A) metodologias antigas e B) metodologia de Kumar.⁶⁵

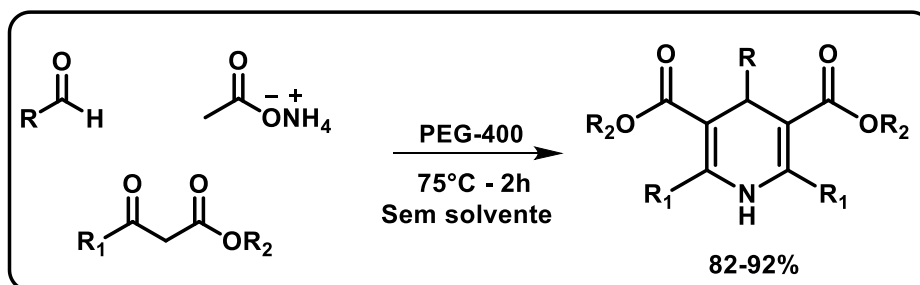
⁶³ Dimitrov, I.; Tsvetanov, C. B. (2012). Polymer Science: A Comprehensive Reference, 679–693

⁶⁴ Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. (2015). Journal of Molecular Liquids. 207, 73–79.

⁶⁵ Kumar, R.; Rawat, D.; Adimurthy, S. (2020). European Journal of Organic Chemistry. (23), 3499-3507. 2020

No trabalho de Zhao e colaboradores foi utilizado, em 2014, dicloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II) junto com PEG-2000 e água como catalisador para a reação de acoplamento de Sonogashira de iodetos de arila com alcinos terminais. A síntese de uma variedade de alquinilcetonas apresentou bons a excelentes rendimentos, utilizando Et₃N como base e a pressão atmosférica de monóxido de carbono a 25 °C. Os produtos foram obtidos por extração com éter dimetílico e o catalisador de PdCl₂(PPh₃)₂/PEG-2000/H₂O foi facilmente separado e pôde ser reutilizado seis vezes sem a perda da atividade catalítica.⁶⁶

Na literatura, também foi relatado o uso de PEG na síntese de 1,4-DHP's, com ótimos rendimentos (82-92%). Em 2011, Siddaiah e colaboradores sintetizaram derivados de 1,4-DHP's e poliidroquinolinas (PQ's), utilizando PEG-400 como mediador da reação. A síntese foi realizada a partir da ciclocondensação, sob aquecimento, de benzaldeído, acetoacetato de etila, acetato de amônio em vários solventes e, também, sem solvente com diferentes quantidades de PEG-400 e sem a necessidade de um catalisador adicional. A melhor condição obtida foi com 0,5 mL de PEG-400, sem solvente e a 75 °C por 2 horas. O PEG-400 foi considerado, nesse caso, como mediador da reação, e não como solvente, por ser utilizado em quantidade muito pequena.⁶⁷ (Esquema 13)



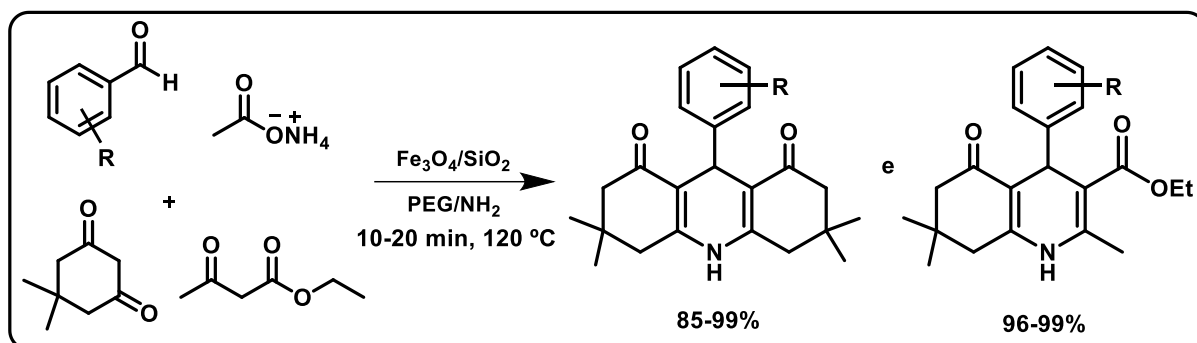
Esquema 13. Síntese de 1,4-DHP's usando PEG-400 como mediador.⁶⁷

Outra importante utilização de PEG foi relatada na literatura, em 2017, por Kardooni e colaboradores na síntese de derivados de PQ's. Kardooni sintetizou PQ's a partir de aldeídos aromáticos, acetoacetato de etila, acetato de amônio e dimedona na presença de nanopartículas

⁶⁶ Zhao, H.; Cheng, M.; Zhang, J.; Cai, M. (2014). *Green Chemistry*, 16(5), 2515.

⁶⁷ Siddaiah, V.; Basha, G. M.; Rao, G. P.; Prasad, U. V.; Rao, R. S. (2011). *Synthetic Communications*. 42(5), 627–634.

magnéticas de sílica funcionalizadas com PEG e NH_2 ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2\text{-PEG/NH}_2$), apresentando rendimentos de 85 a 99%.⁶⁸ (Esquema 14)



Esquema 14. Síntese de PQ's usando PEG funcionalizado em nanopartículas.⁶⁸

⁶⁸ Kardooni, R.; Kiasat, A. R.; Motamedi, H. (2017). Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. 81, 373–382.

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho é o estudo metodológico da reação de Hantzsch na síntese de dihidropiridinas, utilizando PEG-400 como solvente e HPW como catalisador, buscando o desenvolvimento de uma metodologia alternativa baseada na Química Verde. Posteriormente, a aplicação da melhor condição desenvolvida para a síntese de derivados de 1,4-DHP's.

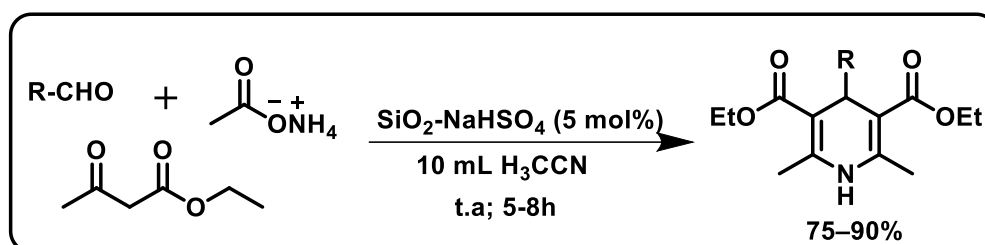
Objetivos Específicos

- 1- Comparação da metodologia desenvolvida por Adharvana Chari⁶⁸ – alterando o catalisador utilizado por ele por *p*-TsOH – com a metodologia deste trabalho utilização de PEG e HPW em micro-ondas;
- 2- Otimização dos resultados obtidos com PEG e HPW em micro-ondas;
- 3- Síntese de derivados de 1,4-DHP's sob a condição reacional desenvolvida e otimizada;

3. Resultados e Discussão

3.1 Síntese de 1,4 – dihidropiridinas.

Inicialmente, este trabalho baseou-se na metodologia do trabalho de Adharvana Chari e colaboradores como método comparativo para a metodologia proposta. A síntese de derivados de 1,4-DHP's, por Adharvana, foi realizada a partir de aldeídos substituídos, acetoacetato de etila e acetato de amônio em acetonitrila, utilizado bissulfato de sódio suportado em sílica gel (5 mol%) como catalisador heterogêneo, ($\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$), à temperatura ambiente e com tempos reacionais variando de 5 a 8 horas.⁶⁹



Esquema 15. Síntese de derivados de 1,4-DHP's realizada por Adharvana.⁶⁹

A formulação do método comparativo iniciou-se com a adaptação da metodologia utilizada por Adharvana Chari. Inicialmente, foi substituído o catalisador heterogêneo, ($\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$), utilizado no artigo base, pelo ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH), comumente utilizado e disponível em nosso laboratório. Mantendo as demais condições reacionais do artigo para a síntese da 1,4-DHP correspondente, dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato, partindo do benzaldeído, acetoacetato de etila e acetato de amônio, com tempo reacional de 6 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, foram variados tempo, temperatura e a presença do catalisador e solvente no meio reacional.

Adharvana e colaboradores obtiveram, em todas as sínteses, apenas um único produto, 1,4-DHP, com ótimos rendimentos. No entanto, a utilização do *p*-TsOH como catalisador, neste trabalho, proporcionou a formação de dois produtos concomitantes, 1,2-DHP e 1,4-DHP (Esquema 16), dentre os cinco isômeros possíveis das DHP's – Figura 10. Com isso, a necessidade de uma investigação mais aprofundada se fez necessária. Iniciando com

⁶⁹ Adharvana Chari, M.; Syamasundar, K. (2005). *Catalysis Communications*. 6(9), 624–626.

determinação da relação entre os produtos e, posteriormente, com os desdobramentos da primeira etapa, por exemplo: quantidades de catalisador, tempo e a influência do solvente, bem como, dos reagentes.

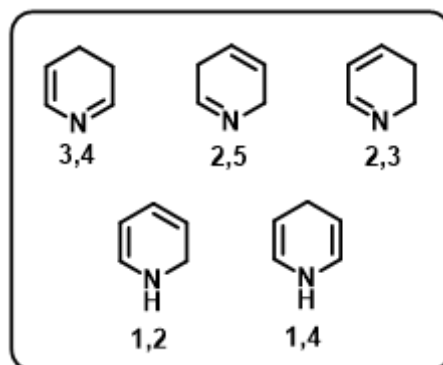
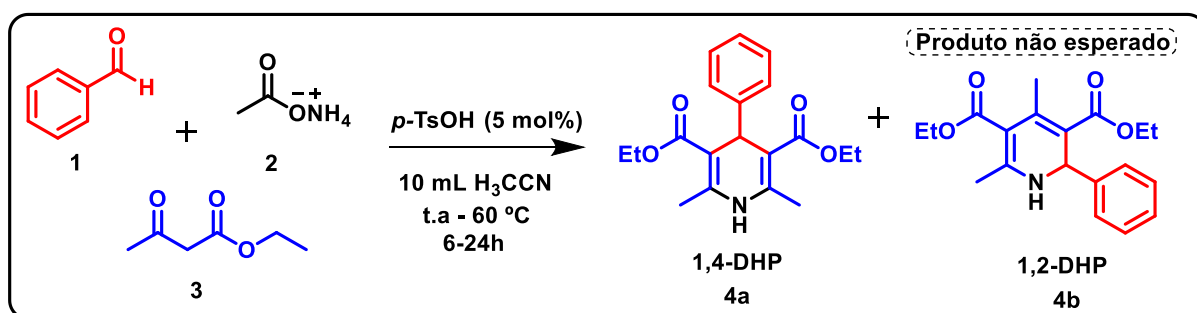


Figura 10. Isômeros possíveis das dihidropiridinas.



Esquema 16. Metodologia desenvolvida/adaptada neste trabalho.

Foram variados tempo e temperatura com o intuito de verificar a formação dos dois isômeros. Os produtos formados foram isolados por recristalização, e caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN 1H e ^{13}C). Em placas de cromatografia de camada delgada (CCD), os isômeros apresentaram o mesmo fator de retenção (R_f), o que impossibilitou sua purificação por cromatografia em coluna por gravidade. Pela Figura 11, pode ser observado que os produtos **4a**, **4b** e a sua mistura, apresentam o mesmo fator de retenção, caracterizados pelas manchas azuis - após revelação em ácido fosfomolibdico em etanol -, na placa de CCD. Através da cromatografia em coluna, só foi possível remover os compostos indesejados, como material de partida e outras impurezas não caracterizadas.



Figura 11. Placa de CCD com amostra do produto 4a, 4b e a mistura de a e b.

Após a purificação em coluna cromatográfica os produtos foram recristalizados. Em apenas uma das entradas da Tabela 1 foi possível isolar e caracterizar os dois produtos separadamente, (entrada 2), pois esses apresentaram tempo de recristalização, cor e formas diferentes. Como o experimento de recristalização é dependente das condições climáticas (temperatura ambiente e umidade), o tempo de recristalização não se manteve para as demais entradas, impossibilitando a obtenção dos produtos separadamente. No entanto, foi possível identificar a presença dos dois produtos a partir da coloração dos sólidos formados durante a recristalização. Para as demais entradas apenas uma fração do produto **4a** foi separado. Os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 1.

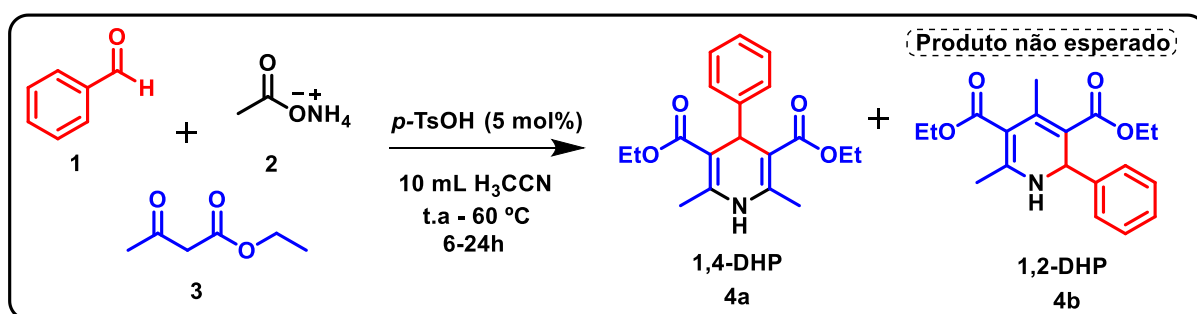


Tabela 1. Rendimentos obtidos variando tempo e temperatura de reação.

Entradas	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Solvente	Catalisador	Rendimento 4a (%)	Rendimento 4b (%)
1	t.a	3	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH	21	
2	t.a	6	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH	34	25
3	t.a	24	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH	50% a/b	
4	60	6	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH	10	
5	60	24	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH	21	
6	t.a	6	CH ₃ CN	-	44	
7	t.a	6	-	<i>p</i> -TsOH		

A formação do produto **4a** (entrada 2) é evidenciada pelos sinais no espectro de RMN ^1H (Figura 12). Os dois primeiros sinais desse demonstram claramente a simetria esperada do produto, em que, em 1,22 ppm, temos o sinal triplo, integrando para 6 hidrogênios, referente aos hidrogênios dos dois CH_3 dos grupos éster etílico, e, em 2,31 ppm, temos o simpleto, também integrando para 6 hidrogênios, referente aos hidrogênios dos dois grupos metila presentes na molécula. Na faixa de 4,04 a 4,13 ppm e em 4,99 ppm, temos, respectivamente, os sinais referentes aos hidrogênios do CH_2 dos grupos éster etílico, integrando para 4 hidrogênios, e ao hidrogênio ligado ao átomo de carbono sp^3 do anel piridínico. Além disso, em 5,78 ppm temos um simpleto referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e, entre 7,12 e 7,27 ppm, temos os sinais dos hidrogênios aromáticos (Tabela 2).

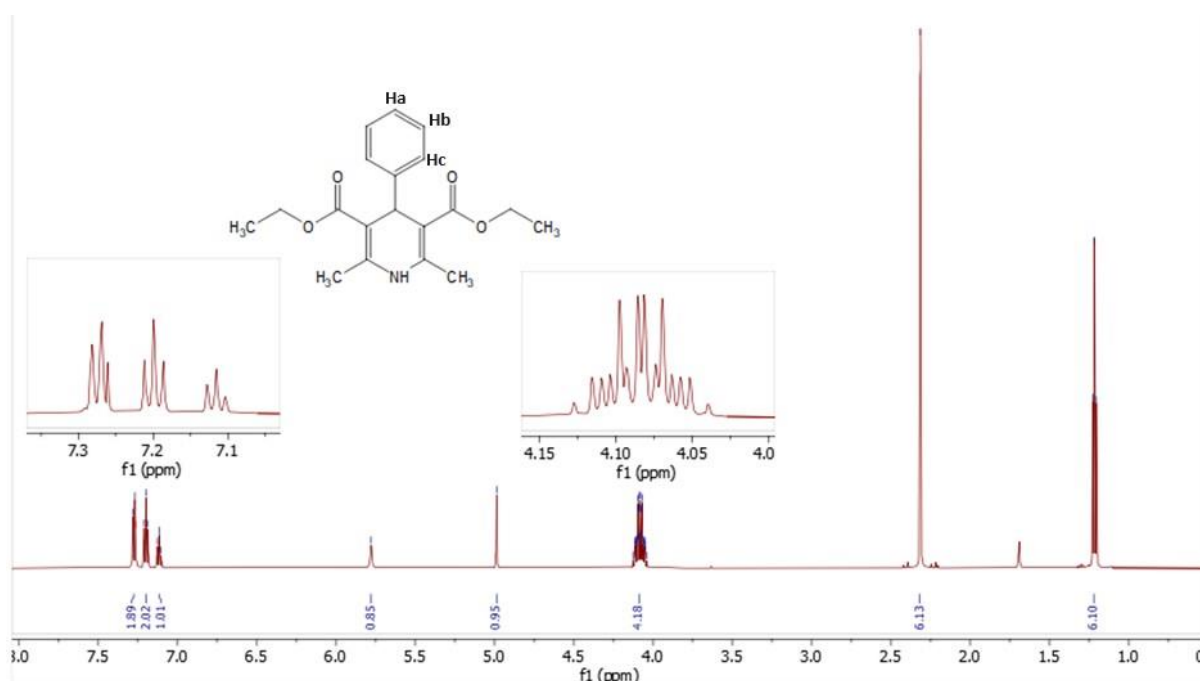


Figura 12. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto **4a**.

Tabela 2. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto **4a**.

δ_H	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J 's Hz
1,22	6	Tripleto	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	7,11
2,31	6	Simpleto	$-\text{CH}_3$	-
4,04 - 4,13	4	Multipletos	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-
4,99	1	Simpleto	$-\text{CH}$	-
5,78	1	Simpleto	$-\text{NH}$	-
7,12	1	Tripleto	Ha	7,50
7,20	2	Tripleto	Hb	7,66
7,27	2	Dupleto	Hc	7,70

A formação do produto **4b** (Entrada 2) também foi evidenciada pelos sinais no espectro de RMN ^1H (Figura 13). Diferentemente do espectro do produto **4a**, a falta de simetria do produto obtido forneceu sinais característicos do produto **4b**. No espectro, podem ser observados os sinais tripletos, integrando para 3 hidrogênios, em 1,21 ppm e 1,30 ppm, referentes aos hidrogênios dos CH_3 dos grupos éster etílico. Dois sinais simpletos, integrando para 3 hidrogênios, em 2,22 e 2,39 ppm, referentes aos hidrogênios dos dois grupos metila, também puderam ser observados. Enquanto os sinais, na faixa de 4,08 a 4,25 ppm, correspondem aos hidrogênios do CH_2 dos grupos éster etílico, e os sinais, na faixa de 7,24 a 7,30 ppm, correspondem aos hidrogênios do anel aromático. Os outros dois sinais do espectro, 5,41 e 5,61 ppm, são referentes aos hidrogênios ligados ao nitrogênio e ao carbono sp^3 do anel piridínico, respectivamente. A mudança da posição do anel benzênico no produto **4b** possibilitou o acoplamento vicinal dos hidrogênios ligados ao nitrogênio e ao carbono sp^3 do anel piridínico, o que não é possível na estrutura do produto **4a** (Tabela 3).

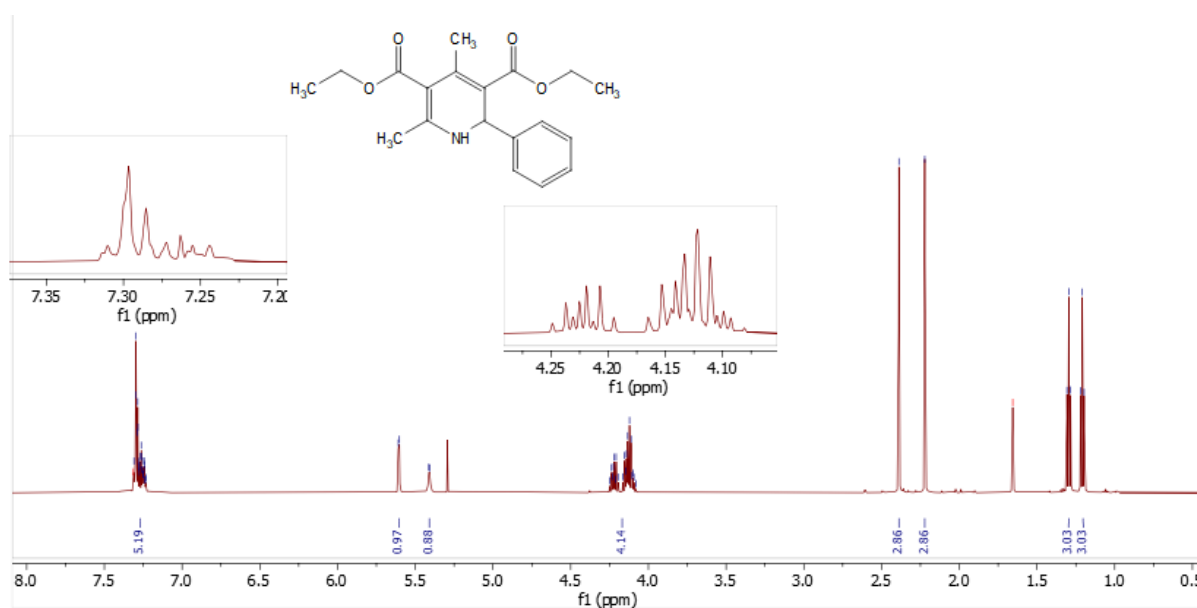


Figura 13. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto **4b**.

Tabela 3. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto **4b**.

δ_H	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J 's Hz
1,21	3	Tripleto	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	7,13
1,30	3	Tripleto	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	7,13
2,22	3	Simpleto	$-\text{CH}_3$	-
2,39	3	Simpleto	$-\text{CH}_3$	-
4,08 - 4,25	4	Multiplete	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-
5,41	1	Dupleto	$-\text{NH}$	4,05
5,61	1	Dupleto	$-\text{CH}$	4,05
7,24 - 7,30	5	Multiplete	Aromáticos	-

A partir da recristalização, os produtos **4a** e **4b** forneceram cristais com formas distintas, sendo facilmente separados. O produto **4a**, com coloração amarela, foi obtido em forma de cristais maiores, e o produto **4b**, com coloração branca, foi obtido como cristais menores (Figura 14). A partir da análise por difração de raio X (DRX), foram obtidas as estruturas representadas pelos seus respectivos orteps que estão descritos nas figuras 15 e 16.

**Figura 14.** Imagem do produto **4a** à esquerda (amarelo) e produto **4b** à direita (branco).

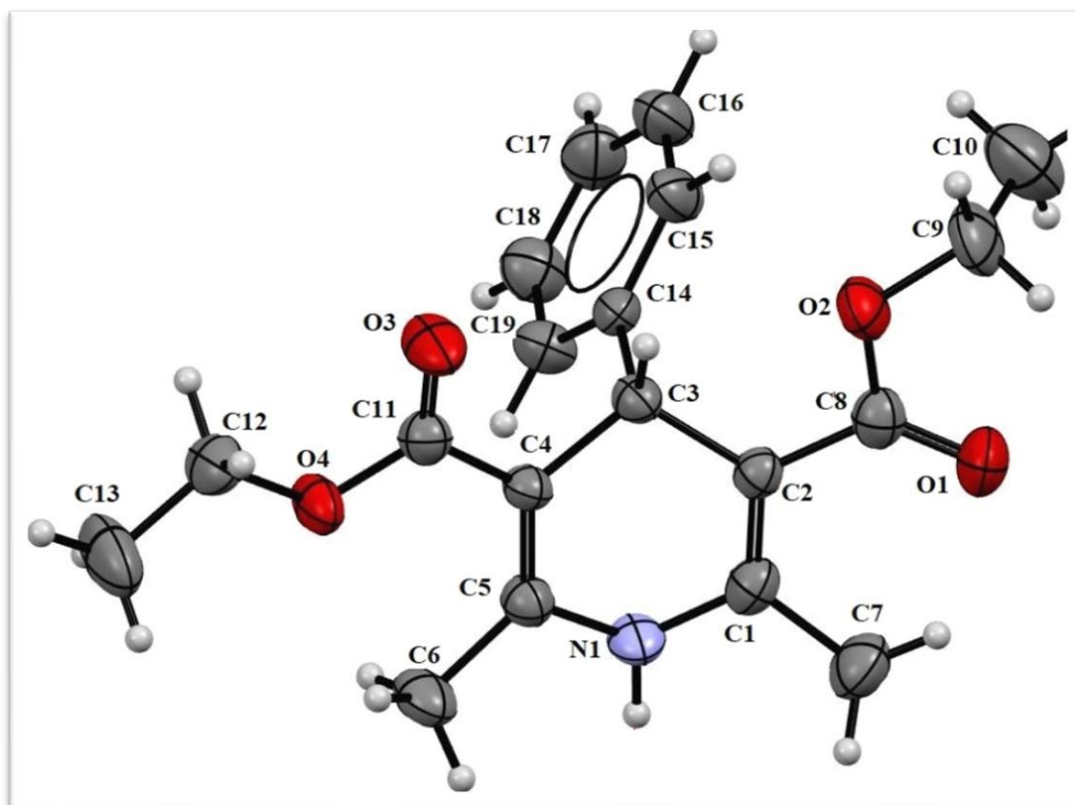


Figura 15. Estrutura do produto **4a** obtida através de DRX.

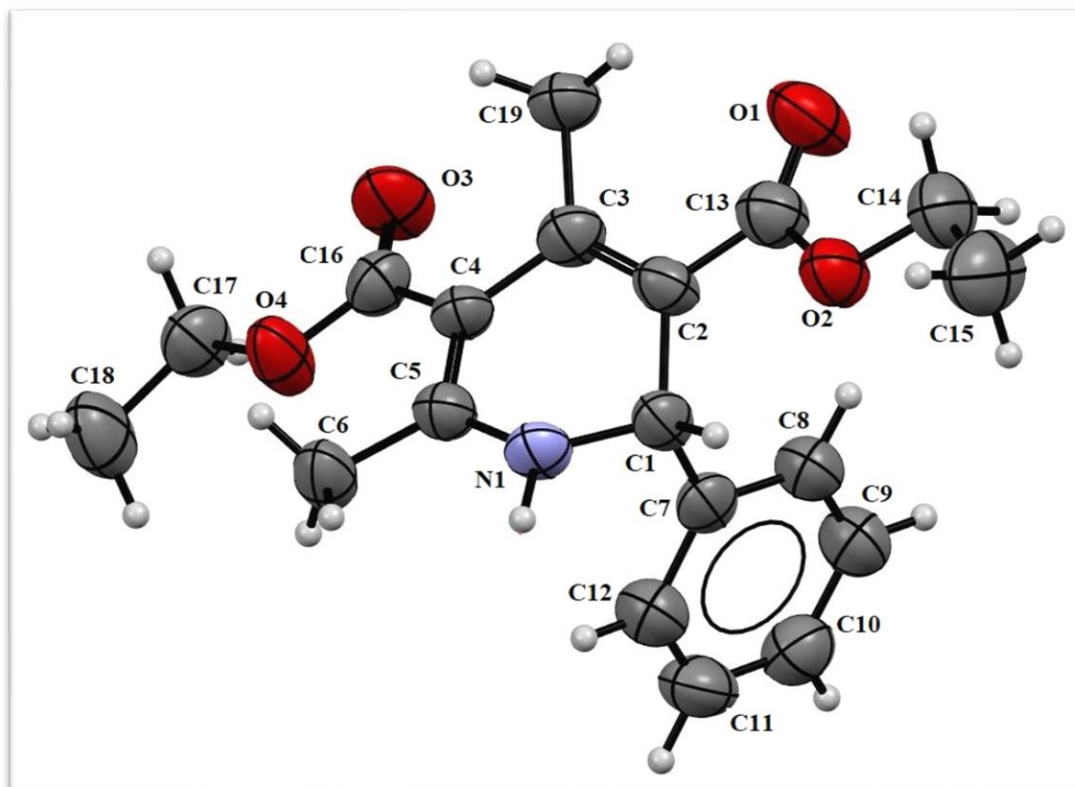


Figura 16. Estrutura do produto **4b** obtida através de DRX.

Nas demais entradas da Tabela 1, a presença dos dois produtos pôde ser evidenciada, tanto por observação visual – devido à diferença de coloração dos produtos –, quanto por análise de espectros de RMN ^1H . Os sinais obtidos no espectro da entrada 3, por exemplo, após coluna cromatográfica, caracterizam a presença da mistura dos dois isômeros (Figura 17).

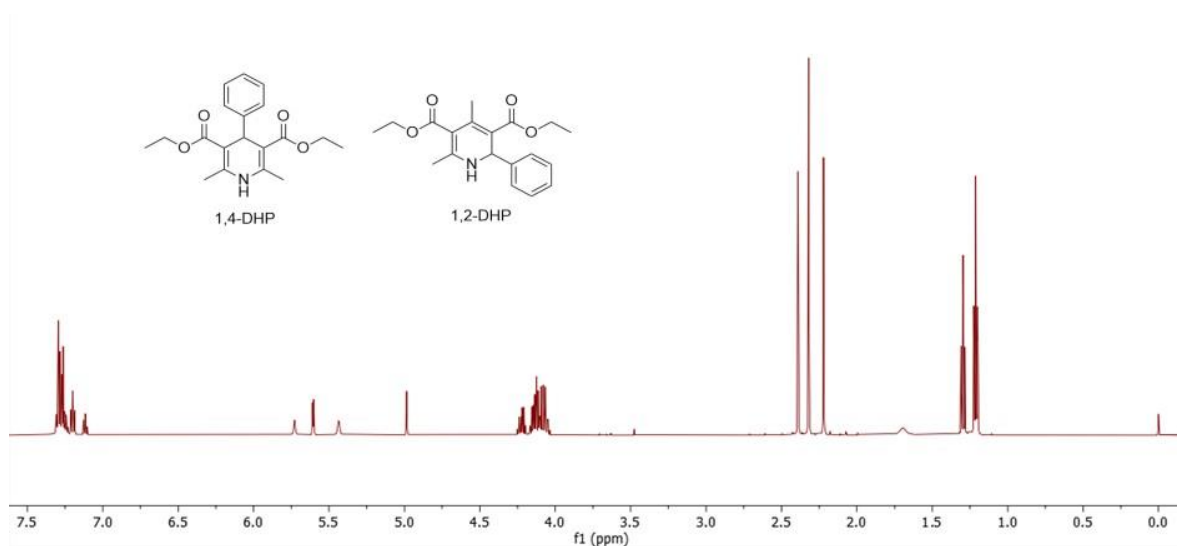


Figura 17. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) entrada 3, após coluna cromatográfica.

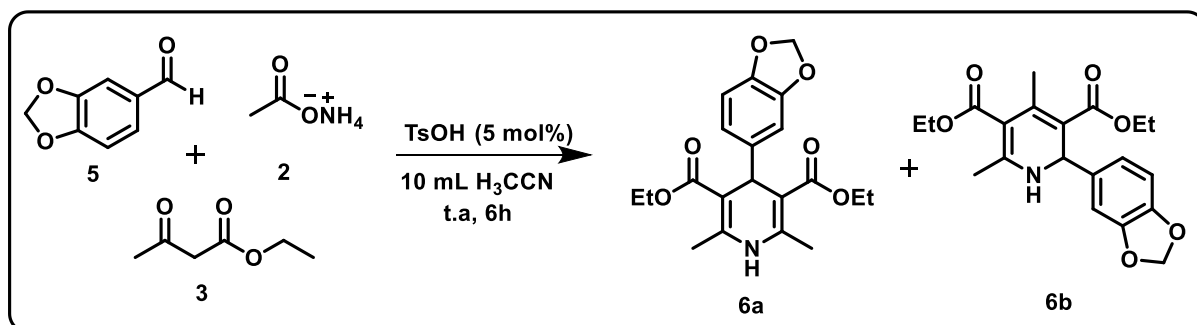
Dentre os sinais que confirmam as estruturas dos dois isômeros, estão os sinais em 4,99 ppm, referente ao hidrogênio do carbono sp^3 , o sinal em 5,73 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, característico da estrutura do produto **4a**, e os sinais em 5,44 ppm e 5,60 ppm referentes aos hidrogênios do carbono sp^3 e do nitrogênio do anel piridínico do produto **4b**, todos integrando para 1 hidrogênio. No espectro, também pode ser observado sinais que se sobrepuseram: os sinais tripletos, integrando para 9 e 3 hidrogênios, em 1,21 ppm e 1,30 ppm, referentes aos hidrogênios dos CH_3 dos grupos éster etílico; três sinais simpletos, integrando para 3, 6 e 3 hidrogênios, na faixa de 2 a 2,5 ppm, referentes aos hidrogênios dos grupos metila; e os multipletos nas faixas de 4,04 a 4,25 ppm e 7,09 a 7,32 ppm que correspondem aos hidrogênios do CH_2 dos grupos éster etílico e aos hidrogênios dos anéis aromáticos, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) entrada 3.

δ_H	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J 's Hz
1,21	9	Tripleto	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	7,12
1,30	3	Tripleto	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	7,12
2,22	3	Simpleto	$-\text{CH}_3$	-
2,32	6	Simpleto	$-\text{CH}_3$	-
2,39	3	Simpleto	$-\text{CH}_3$	-
4,04 - 4,25	8	Multiplete	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-
4,99	1	Simpleto	$-\text{CH}$	-
5,44	1	Dupleto	$-\text{NH}$	4,05
5,60	1	Dupleto	$-\text{CH}$	4,05
5,73	1	Simpleto	$-\text{NH}$	-
7,09 - 7,32	10	Multiplete	Aromáticos	-

3.1.1 Síntese de 1,4 – diidropiridinas modificando a fonte de nitrogênio e o aldeído.

A partir das condições da reação modelo foram feitas duas modificações: a fonte de nitrogênio e o aldeído. Para a reação modificando o aldeído, foram utilizados o piperonal, acetoacetato de etila, acetato de amônio, *p*-TsOH, como catalisador, e acetonitrila como solvente. A reação foi feita sob agitação durante 6 horas à temperatura ambiente (Esquema 17).

**Esquema 17.** Esquema reacional da síntese utilizando piperonal.

O produto **6a** foi purificado por coluna cromatográfica e recristalização, apresentando um rendimento final de apenas 9%. Não foi identificado a formação do produto **6b**.

Para confirmar a formação do produto, foi feito um espectro de RMN ^1H (Figura 18). A simetria do produto gerou sinais em 1,24 ppm e 2,31 ppm, ambos como integrais para 6

hidrogênios, referentes aos hidrogênios ligados aos CH₃ dos grupos éster etílico e aos grupos metila, respectivamente. Pode ser notado, também, o sinal multipletto, na faixa de 4,06 a 4,15 ppm, correspondente aos hidrogênios dos CH₂ dos grupos éster etílico, dois sinais simpletos, em 4,92 e 5,73 ppm, referentes aos hidrogênios ligados ao carbono sp³ e ao nitrogênio do anel piridínico, respectivamente, e os demais sinais, na faixa de 5,80 a 7 ppm, referentes aos hidrogênios do grupo piperonal (Tabela 5).

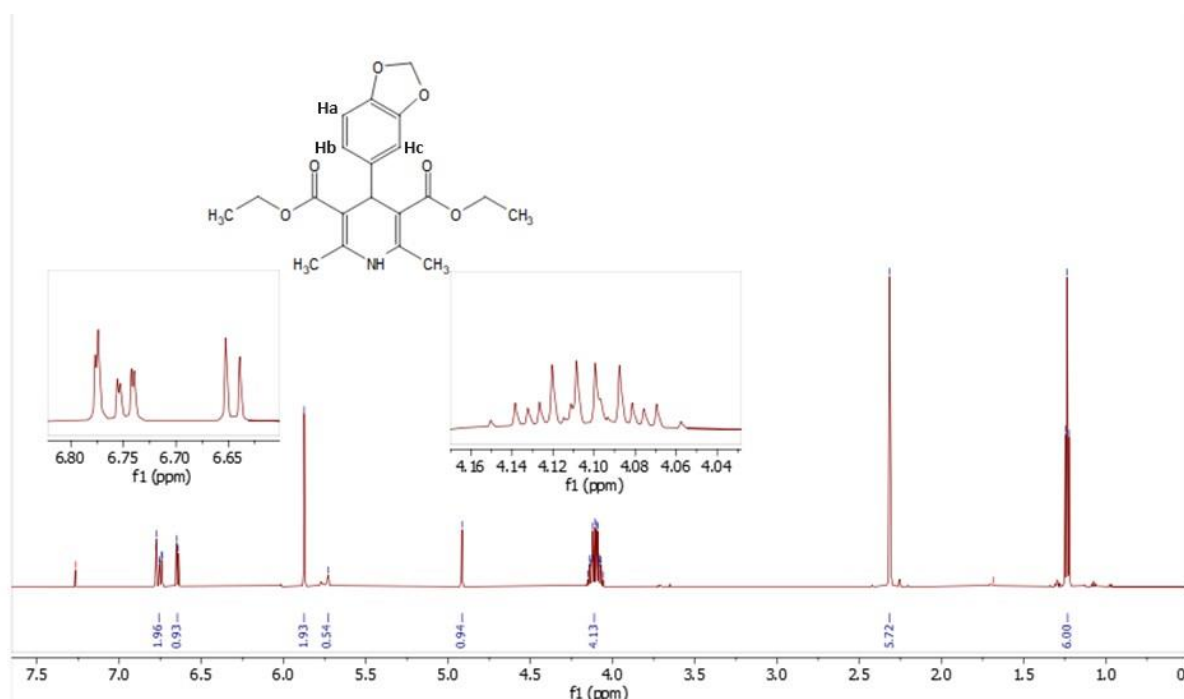


Figura 18. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do produto **6**.

Tabela 5. Dados do espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do produto **6**.

δ_H	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J 's Hz
1,24	6	Tripleto	-CH ₂ CH ₃	7,12
2,31	6	Simpleto	-CH ₃	-
4,06-4,15	4	Multipletto	-CH ₂ CH ₃	-
4,92	1	Simpleto	-CH	-
5,73	1	Simpleto	-NH	-
5,87	2	Simpleto	CH ₂	-
6,65	1	Dupletto	Ha	7,99
6,75	1	Duplo Dupletto	Hb	8,00 e 1,65
6,78	1	Dupletto	Hc	1,65

Após recristalização, o produto pôde ser analisado por DRX para confirmação de sua estrutura (Figura 19).

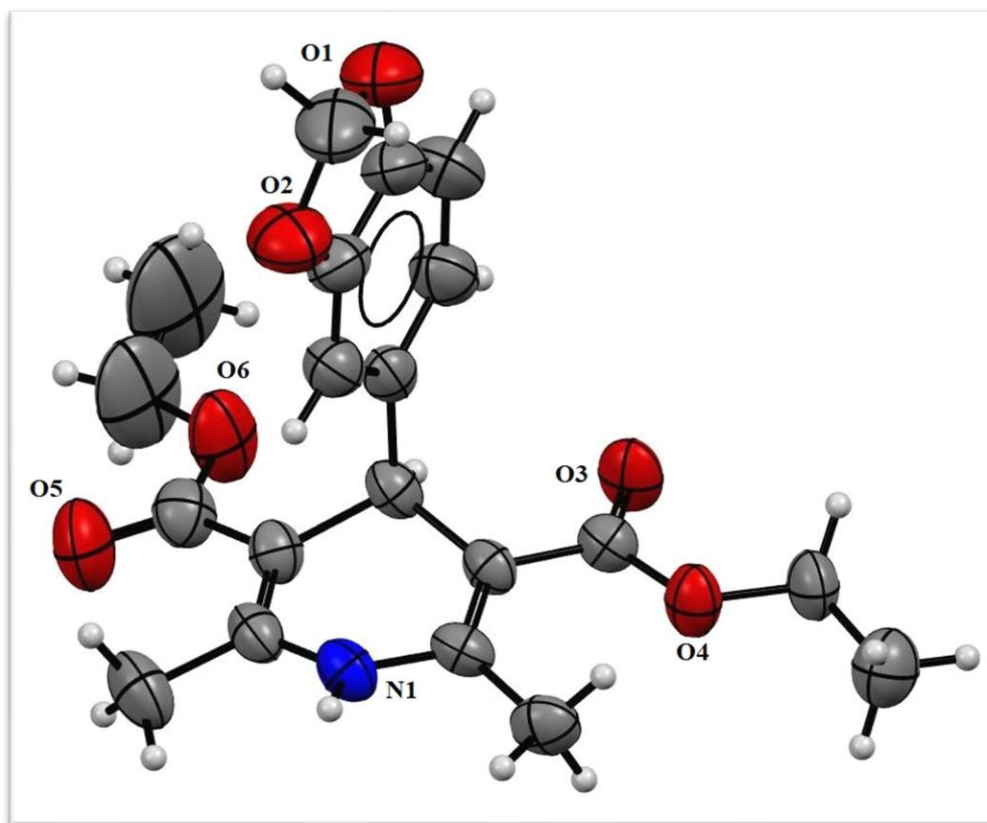
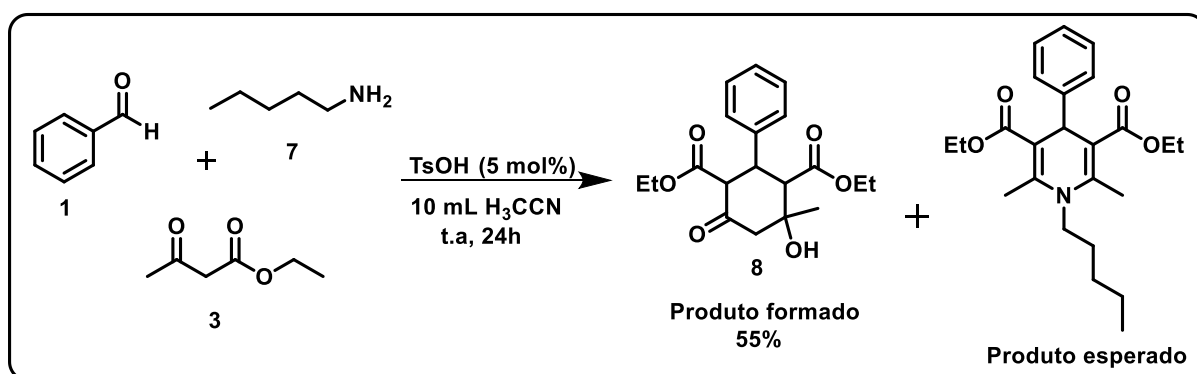


Figura 19. Estrutura do produto **6** obtida através de DRX.

Para a reação modificando a fonte de nitrogênio, foram utilizados amilamina, benzaldeído, acetoacetato de etila, mantendo *p*-TsOH como catalisador e acetonitrila como solvente. A reação foi feita sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente (Esquema 18).



Esquema 18. Esquema reacional da síntese utilizando amilamina como fonte de nitrogênio.

A identificação do produto formado foi feita por espectro de RMN de ^1H (Figura 20). Através desse, pode ser notado que não houve a formação da DHP esperada. O espectro de hidrogênio gerado apresentou sinais tripletos, em 0,80 ppm e 1,04 ppm, referentes aos hidrogênios dos CH_3 dos grupos éster etílico, e um sinal simpleto em 1,34 ppm, referente aos hidrogênios do grupo metila ligado a ciclo hexanona. Também, podem ser observados no espectro sinais na faixa de 2,61 a 4,08 ppm referentes aos hidrogênios da ciclo hexanona. Demais sinais foram obtidos na faixa de 3,78 a 7,31 ppm referentes aos hidrogênios do CH_2 dos grupos éster etílico e aos hidrogênios aromáticos, respectivamente. Não houve a identificação de sinais referentes a hidrogênios ligados a nitrogênio, como identificados nos produtos anteriores. Indicando que a amilamina não contribui para a formação do produto obtido (Tabela 6).

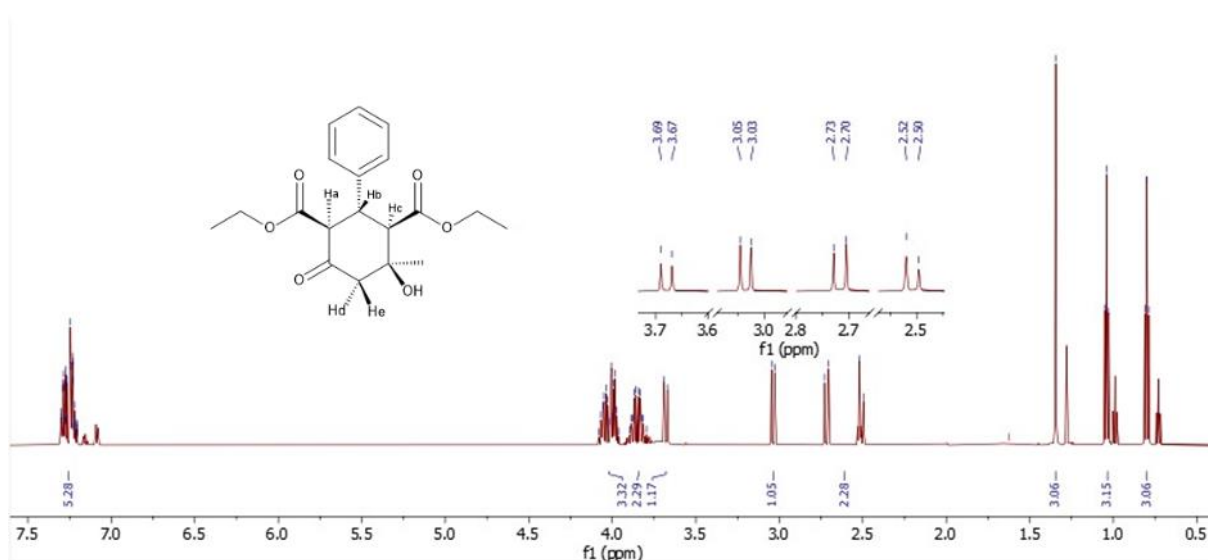


Figura 20. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto **8**.

Tabela 6. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto **8**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J 's Hz
0,80	3	Tripleto	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	7,13
1,04	3	Tripleto	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	7,13
1,34	3	Simpleto	$-\text{CH}_3$	-
2,61	2	Duplo duplete	Hd e He	14,33
3,04	1	Duplete	Hc	12,14
3,68	1	Duplete	Ha	12,56
3,78-3,91	2	Multiplete	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-
3,96- 4,08	3	Multiplete	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$ e Hb	-
7,21-7,31	5	Multiplete	Aromáticos	-

A utilização da amilamina, ao invés do acetato de amônio, possibilitou a síntese de um novo produto, sendo obtido na forma de sólido branco e que também pôde ser analisado por DRX para a confirmação de sua estrutura (Figura 21).

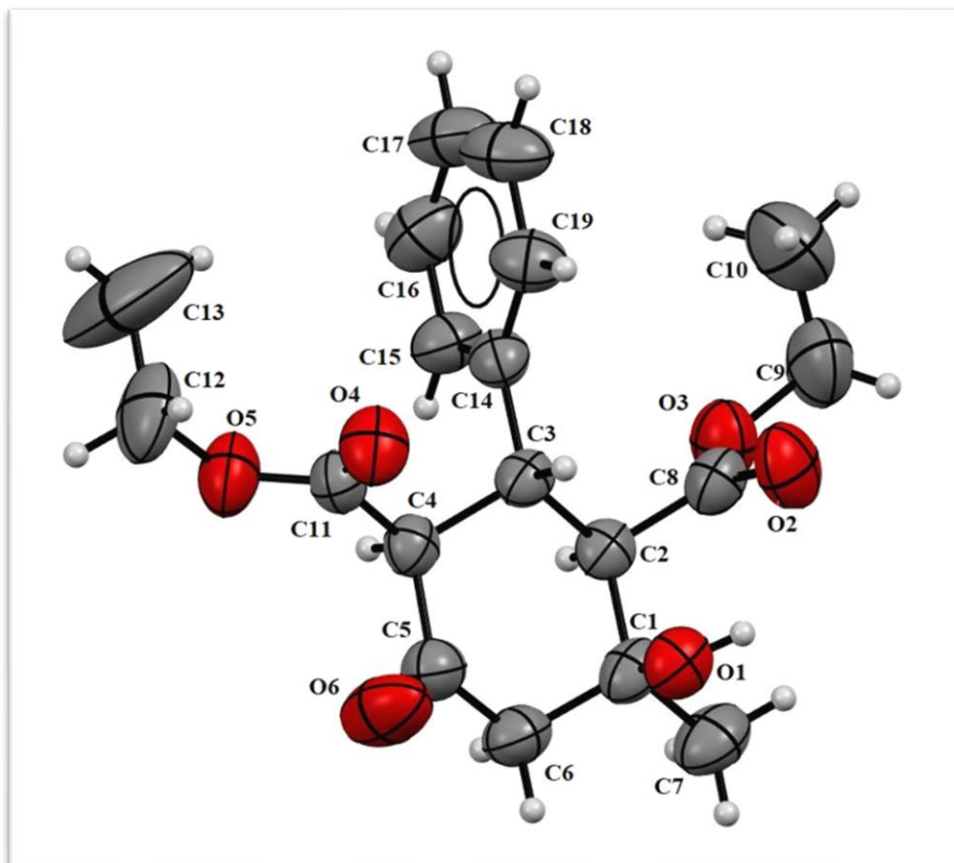
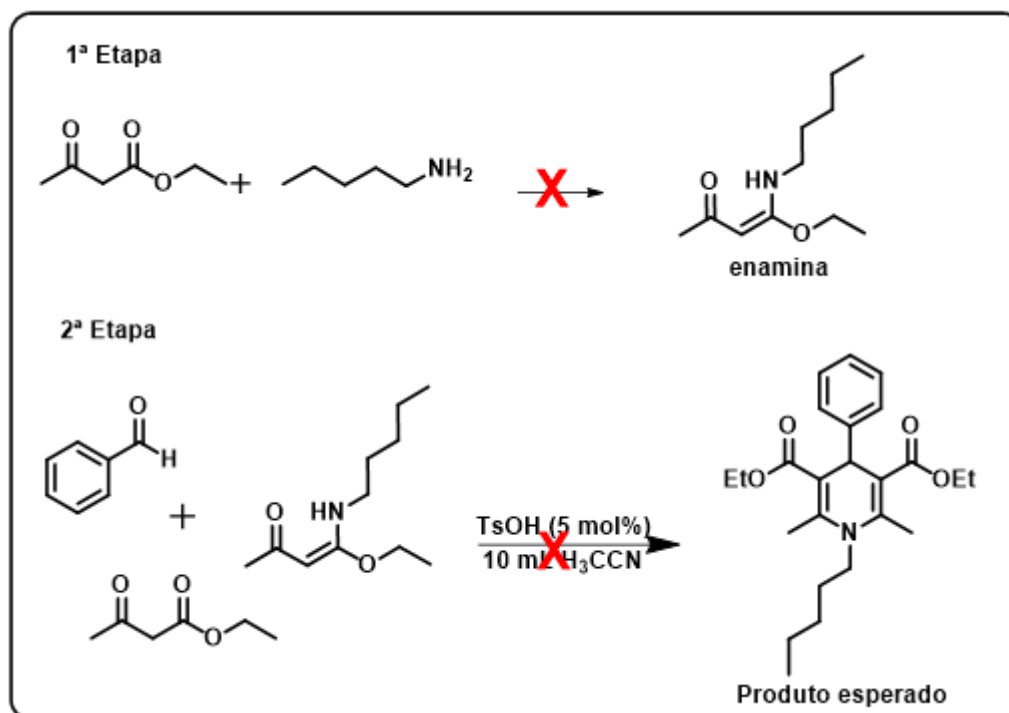


Figura 21. Estrutura do produto **8** obtida através de DRX.

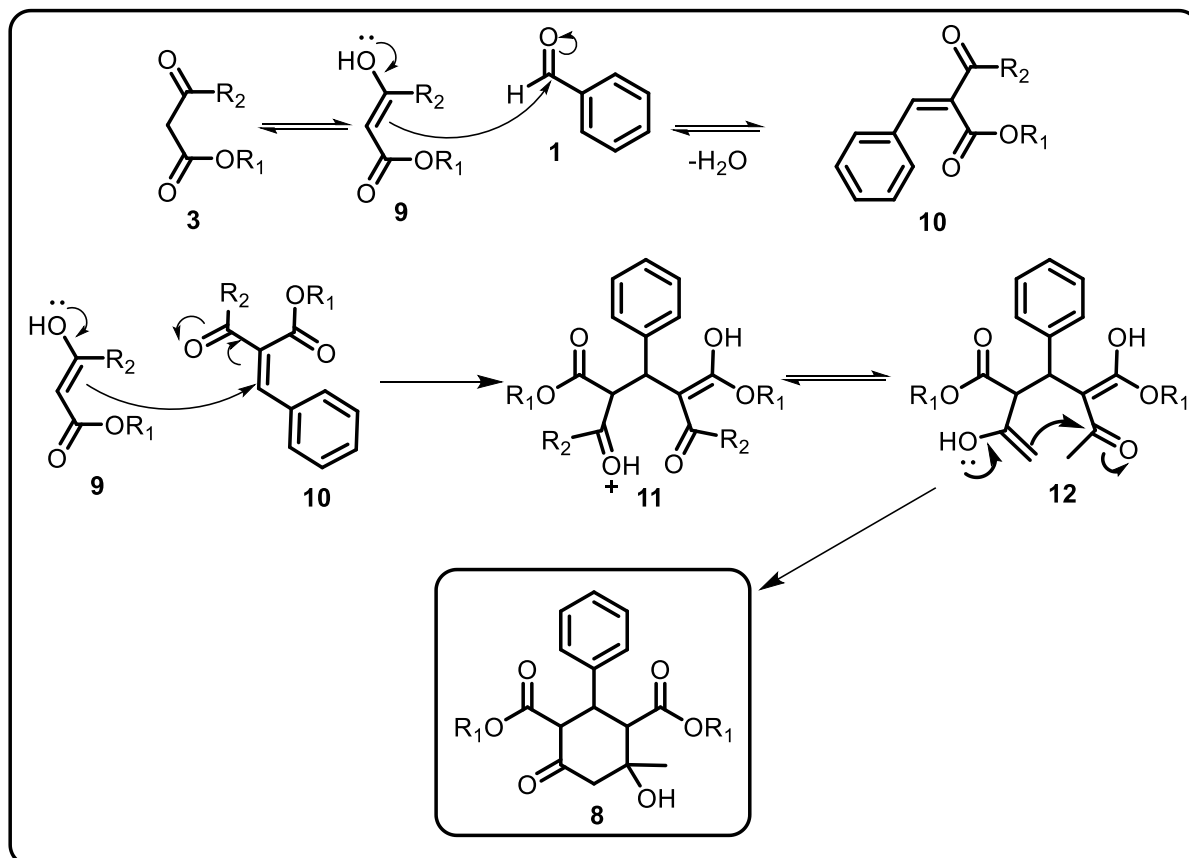
Na intenção de confirmar a formação do produto obtido através da síntese utilizando amilamina, foram feitas outras duas reações. A primeira reação teste foi realizada mantendo as mesmas condições e ordem de reagentes da primeira síntese, sendo esses adicionados ao mesmo tempo e postos para reagir sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Já a segunda reação teste foi dividida em etapas: primeiro, um equivalente de acetoacetato de etila foi colocado para reagir com a amilamina durante uma hora (na tentativa de forçar a formação de enamina) e, posteriormente, foram colocados os demais reagentes (Esquema 19).



Esquema 19. Esquema reacional da segunda reação teste utilizando amilamina.

Para ambas as reações teste, o produto formado foi o mesmo (produto **8**), indicando que, na síntese, utilizando amilamina, não há a formação de enamina e, conseqüentemente, não há a formação da diidropiridina esperada.

O mecanismo proposto para a formação do produto **8** ocorre por meio de duas principais etapas. A primeira ocorre através de uma condensação de Knoevenagel entre um equivalente de acetoacetato de etila e o benzaldeído para a formação do composto dicarbônico α , β -insaturado (**10**). Posteriormente, acontece a adição de Michael do segundo equivalente de acetoacetato de etila ao intermediário α , β -insaturado, formando o produto de adição (**11**). Em seguida, o produto da adição de Michael passa por uma condensação intramolecular entre o carbono sp^2 e o grupo carbonílico para a formação do produto **8** (Esquema 20).



Esquema 20. Mecanismo proposto para a formação do produto 8.

3.2 Otimização da Síntese de 1,4 – diidropiridinas.

3.2.1 Síntese em micro-ondas

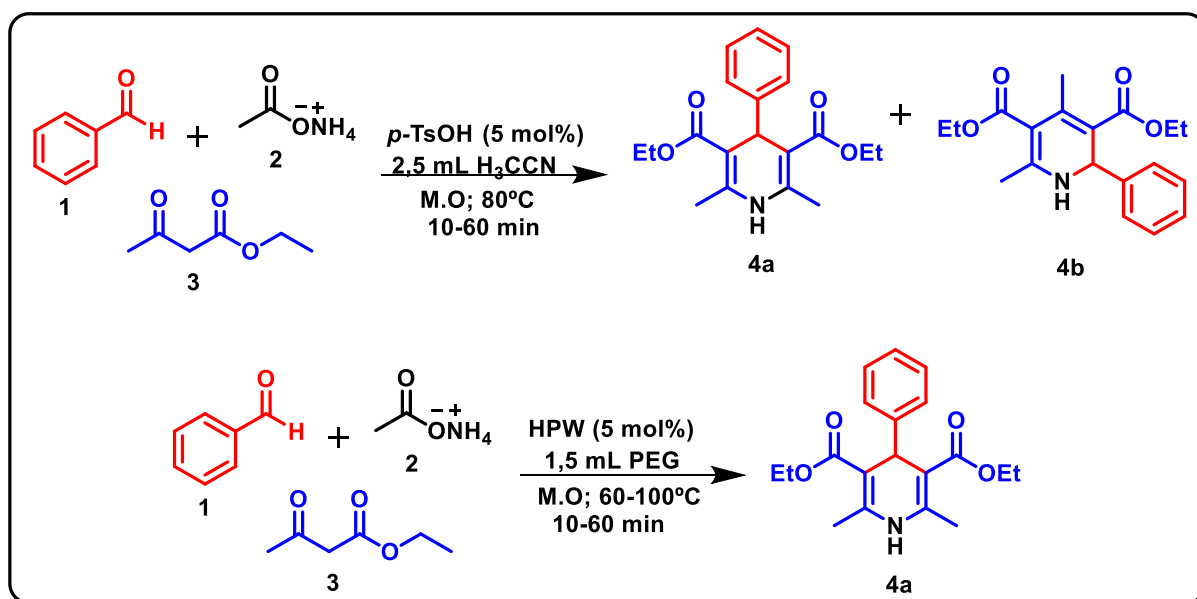
Na busca de melhores condições para a síntese de 1,4-DHP e melhorar os rendimentos obtidos com aquecimento convencional, foi introduzido no desenho do estudo metodológico uma ferramenta extremamente útil e versátil, o aquecimento por micro-ondas. A utilização de aquecimento por micro-ondas em sínteses orgânicas foi relatada pela primeira vez em 1986 nos trabalhos de Gedye⁷⁰ e Guigere⁷¹, onde foi comparada com o aquecimento convencional e apresentou redução no tempo das reações e maiores rendimentos.

⁷⁰ Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. (1986) *Tetrahedron Lett.* 27, 279.

⁷¹ Guigere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. (1986) *Tetrahedron Lett.* 27, 4945.

Essa ferramenta tem sido considerada como um procedimento de Química Verde, tendo em vista a diminuição do tempo de reação, necessitando menos energia no processo; a transferência de energia diretamente para os reagentes e/ou solventes, não havendo perda de energia pelo contato com a fonte ou o recipiente e possibilidade de maiores rendimentos e seletividade.⁷²

Diante do exposto, iniciou-se a busca de uma nova metodologia agregando valores ambientais e sintéticos na obtenção de produtos com alta seletividade e maior convergência. Para tal, foram utilizados com modelo de reação os seguintes reagentes: benzaldeído, acetoacetato de etila e acetato de amônio, aquecidos em um reator de micro-ondas onde se variou o tempo e a temperatura. As reações foram estudadas, tanto com o catalisador *p*-TsOH em acetonitrila (modelo inicial), quanto com HPW e PEG (nova metodologia) – as variações de catalisador e solvente, respectivamente, para uma síntese mais verde (Esquema 21).



Esquema 21. Esquema reacional do estudo metodológico da síntese de DHP's.

O tempo reacional em micro-ondas variou de 10 minutos a 1 hora. Por meio dos dados obtidos na Tabela 7, pode ser observado a ocorrência dos dois produtos em todas as condições testadas. No entanto, houve, tanto o aumento do rendimento, quanto uma maior seletividade para o produto 4a, quando utilizado o sistema HPW e PEG nas reações (Entradas 8 a 16).

⁷² Sanseverino, A. M. (2002). *Química Nova*, 25(4), 660–667.

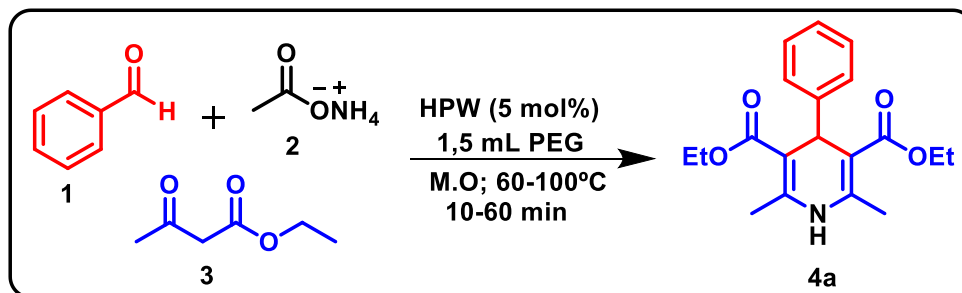


Tabela 7. Rendimentos obtidos em micro-ondas.

Entradas	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Solvente	Catalisador	Razão* a/b	Rendimento 4a (%)	Rendimento 4b (%)
1	80	10	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH	4:1	15	-
2	80	20	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH	4,4:1	14,5	-
3	80	30	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH	2,6:1	15,2	-
4	80	40	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH	2:1	13	-
5	80	60	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH	4:1	10,5	-
6	80	40	-	<i>p</i> -TsOH	6,6:1	21	-
7	80	40	CH ₃ CN	-	3,7:1	89	-
8	80	10	PEG	HPW	46:1	71	-
9	80	20	PEG	HPW	30:1	79	-
10	80	30	PEG	HPW	35:1	72	-
11	80	40	PEG	HPW	35:1	50	-
12	80	60	PEG	HPW	33:1	53	-
13	60	40	PEG	HPW	19:1	70	-
14	100	40	PEG	HPW	54:1	52	-
15	80	40	PEG	-	24:1	46	-
16	80	40	-	HPW	8:1	35	-

* Razão calculada através das áreas dos picos gerados nos cromatogramas.

A dificuldade de separar os produtos **4a** e **4b** manteve-se para as reações utilizando *p*-TsOH em micro-ondas. A conversão para os dois produtos se manteve com razões muito próximas, não sendo possível a separação dos dois isômeros de maneira efetiva, nem por coluna cromatográfica, nem por recristalização. A razão entre os dois produtos foi calculada com base nas áreas dos picos gerados nos cromatogramas.

Apenas uma fração do produto **4a** foi recristalizado e separado, acredita-se que os rendimentos obtidos para o produto **4a** são menores do que os rendimentos reais para as entradas de 1 a 7, pela dificuldade durante a separação, o que explica os rendimentos serem

ainda menores que os rendimentos da primeira etapa desse trabalho utilizando o mesmo solvente e catalisador.

As reações utilizando HPW e PEG (Entradas 8 a 16) apresentaram bons rendimentos, na faixa de 46 a 79%, e uma boa seletividade para o produto **4a**, podendo ser observado no alto valor de conversão entre os produtos, em uma média de 30 vezes mais produto **4a** do que produto **4b**. Com destaque para a entrada 9, na qual foi obtido o rendimento de 79%, necessitando apenas de 20 minutos para completar a reação e possibilitando uma síntese muito mais rápida e seletiva para a 1,4-DHP.

O sistema HPW e PEG foi de extrema importância para a síntese do produto **4a**, podendo ser observado uma diminuição tanto na conversão, quanto no rendimento das reações ao utilizar apenas o solvente ou o catalisador separadamente (entradas 15 e 16). O aumento da temperatura demonstra, ainda, que o isômero 1,4-DHP possa ser termodinamicamente mais favorável que o isômero 1,2-DHP, visto que a seletividade aumentou com o aumento da temperatura (entradas 11,13 e 14).

Ao final de cada reação, uma alíquota de 10 µL da reação foi solubilizada em 1 mL de acetonitrila, essa solução foi, então, analisada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC), disponível no laboratório, com o intuito de medir a razão entre os dois possíveis produtos, geralmente, formados (**4a e 4b**).

A análise por HPLC foi possível devido aos resultados obtidos na etapa anterior do trabalho. A identificação e separação dos dois isômeros possibilitou a análise de cada um separadamente, e da mistura dos dois produtos, a fim de medir o tempo de retenção de cada isômeros e, então, identificar cada um desses nas demais reações subsequentes.

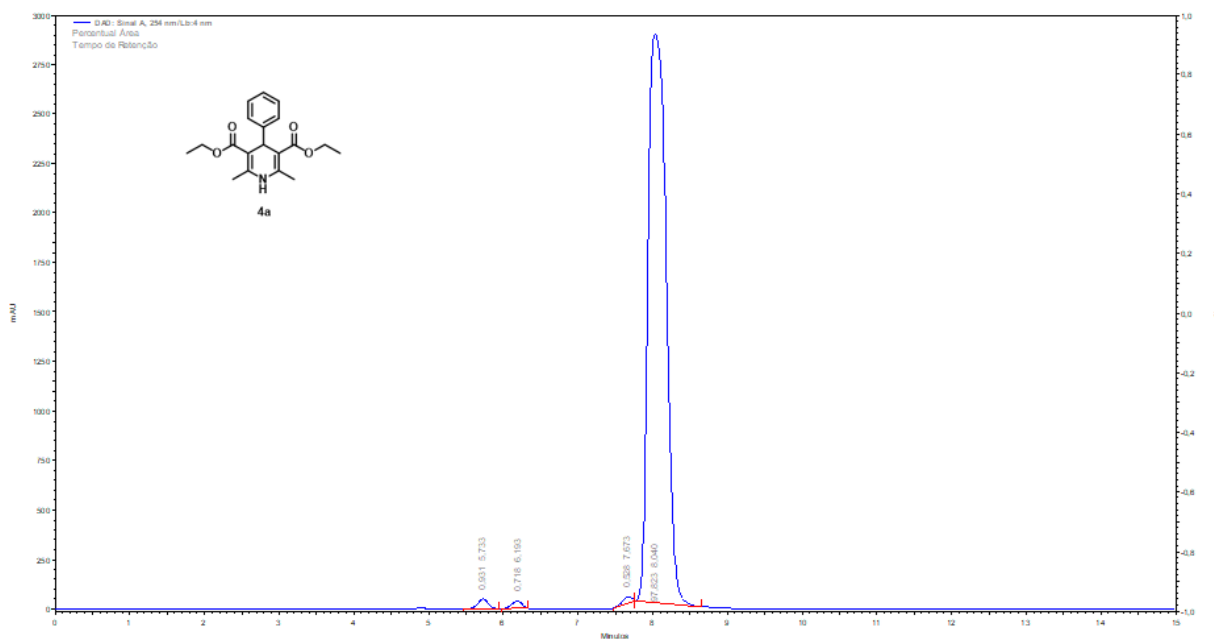


Figura 22. Cromatograma obtido por meio de HPLC para o produto **4a** isolado.

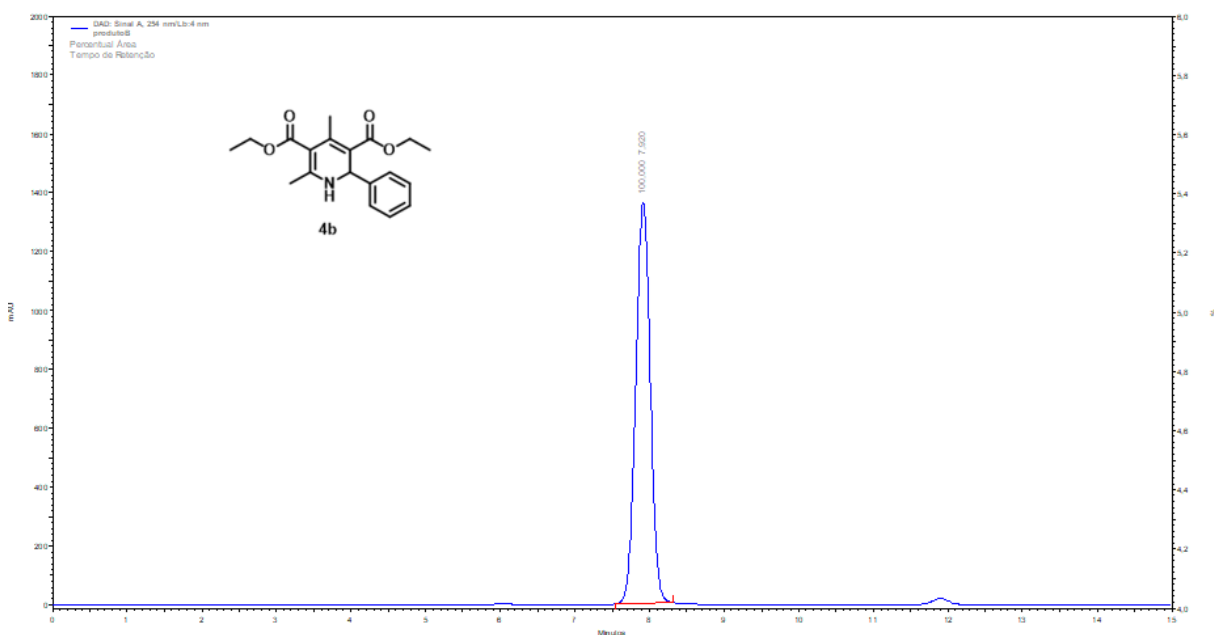


Figura 23. Cromatograma obtido por meio de HPLC para o produto **4b** isolado.

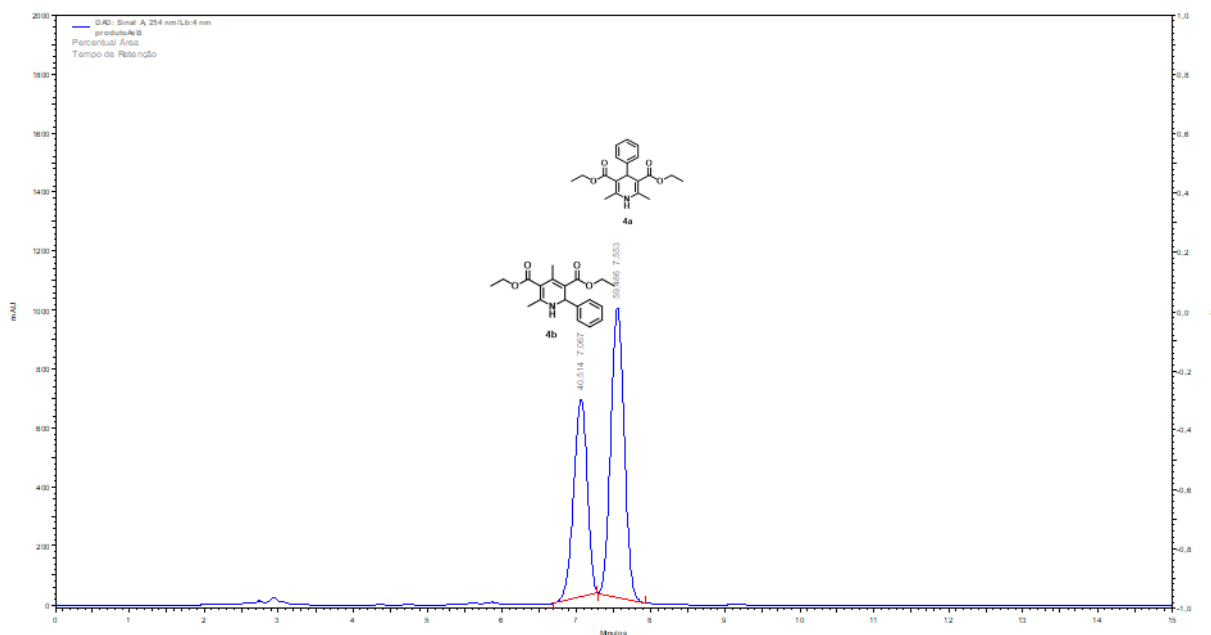


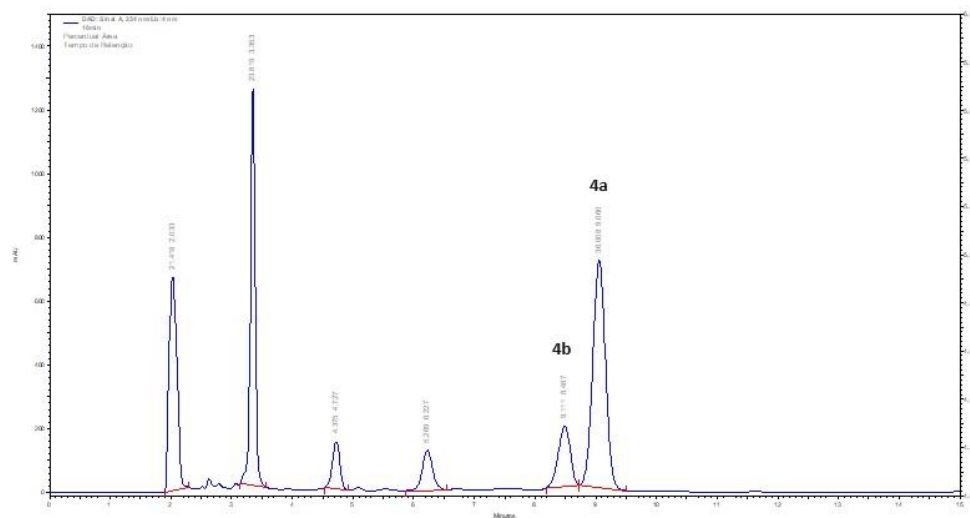
Figura 24. Cromatograma obtido por meio de HPLC para a mistura dos produtos **4a** e **4b**.

A partir dos cromatogramas gerados podemos verificar a diminuição dos picos referentes aos materiais de partida, o aparecimento de um possível intermediário e seu consumo com o passar do tempo, e, ainda, o crescimento dos picos referentes aos produtos (Figuras 25 e 26). E, por meio dos valores das áreas dos picos correspondentes aos isômeros, foi possível determinar, também, a razão entre os produtos **4a** e **4b**.

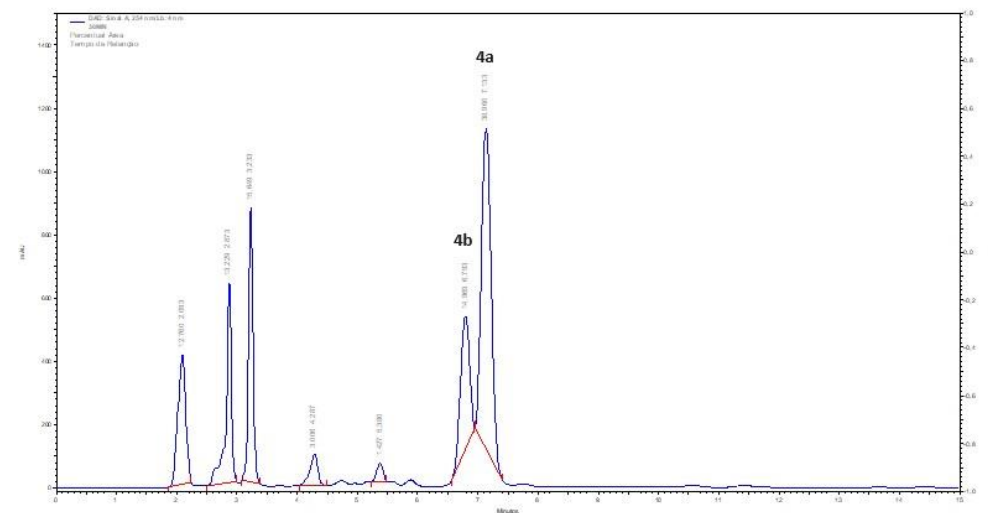
Comparando os cromatogramas gerados para as reações com *p*-TsOH e acetonitrila e para as reações com HPW e PEG em micro-ondas, pode ser observado que a conversão dos reagentes em produtos ocorre de forma diferenciada nos dois procedimentos. Para a reação com *p*-TsOH em acetonitrila foram observados 4 picos referentes à matéria prima ou intermediários gerando com uma razão pequena os dois isômeros da diidropiridina. Enquanto para o procedimento utilizando HPW e PEG é observado apenas um pico mais intenso nos materiais de partida gerando com boa conversão apenas um dos isômeros. O que indica um caminho reacional mais convergente para a formação da 1,4-DHP, quando utilizado HPW e PEG.

Uma investigação do mecanismo de formação da 1,4-DHP a partir do catalisador HPW em PEG se faz necessário para elucidar por quais meios o isômero 1,4 é formado preferencialmente.

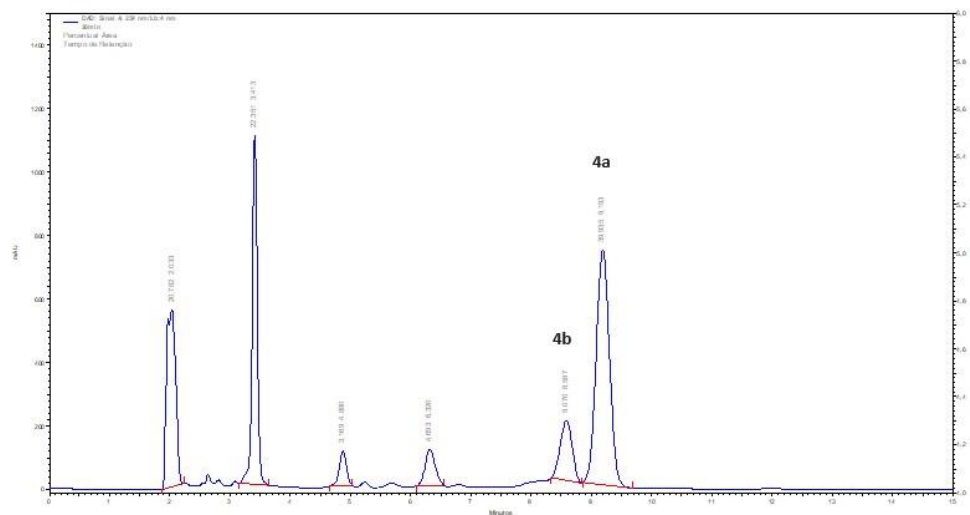
A – 10 minutos



C – 30 minutos



B – 20 minutos



D – 40 minutos

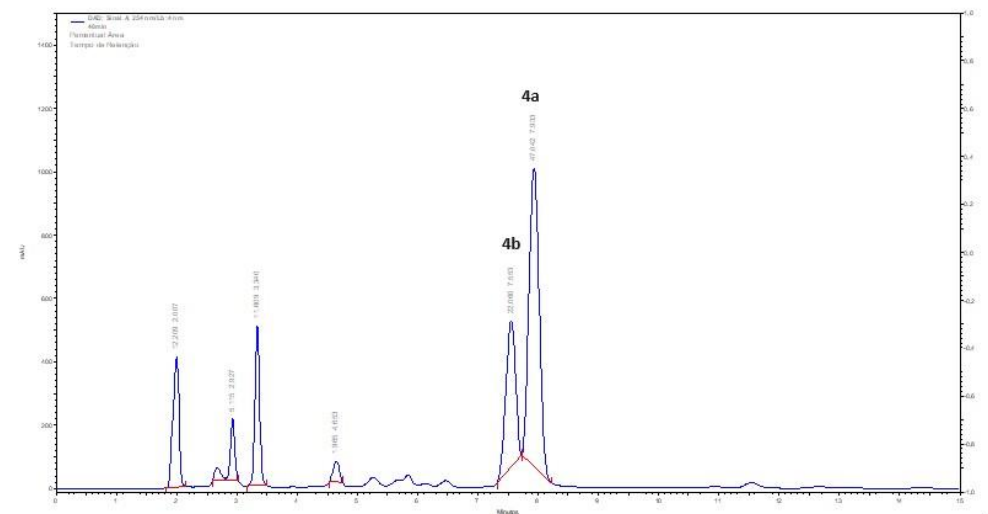
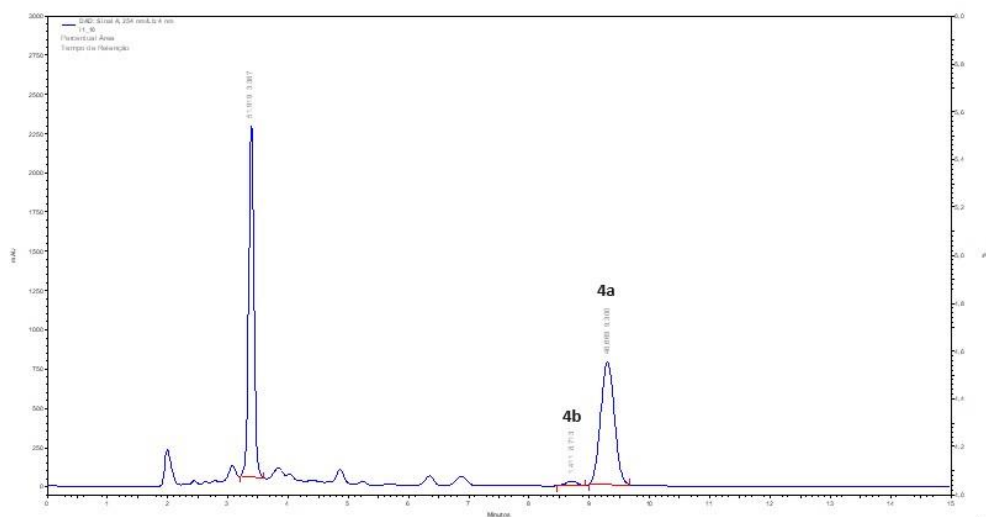
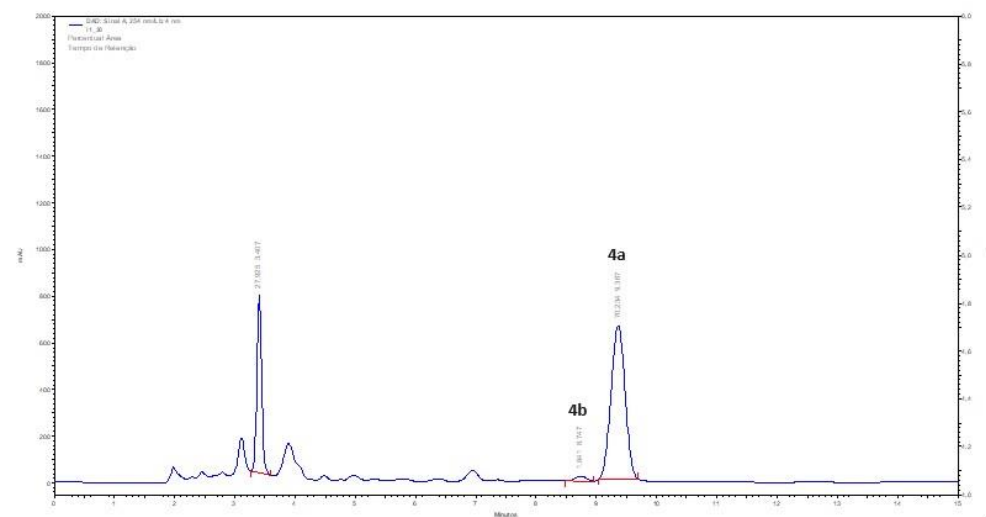


Figura 25. Cromatogramas obtidos por meio de HPLC das reações com *p*-TsOH e acetonitrila em micro-ondas para os tempos de 10, 20, 30 e 40 minutos.

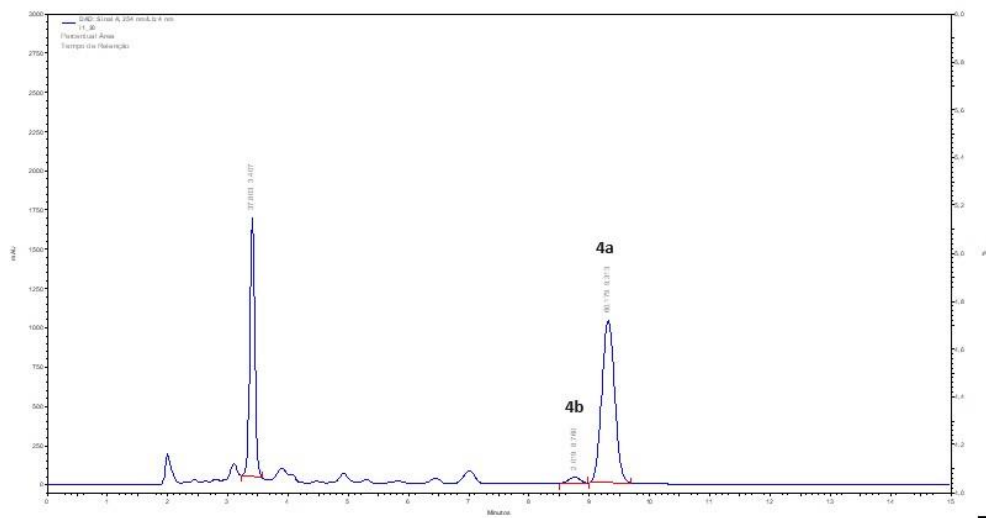
A – 10 minutos



C – 30 minutos



B – 20 minutos



D – 40 minutos

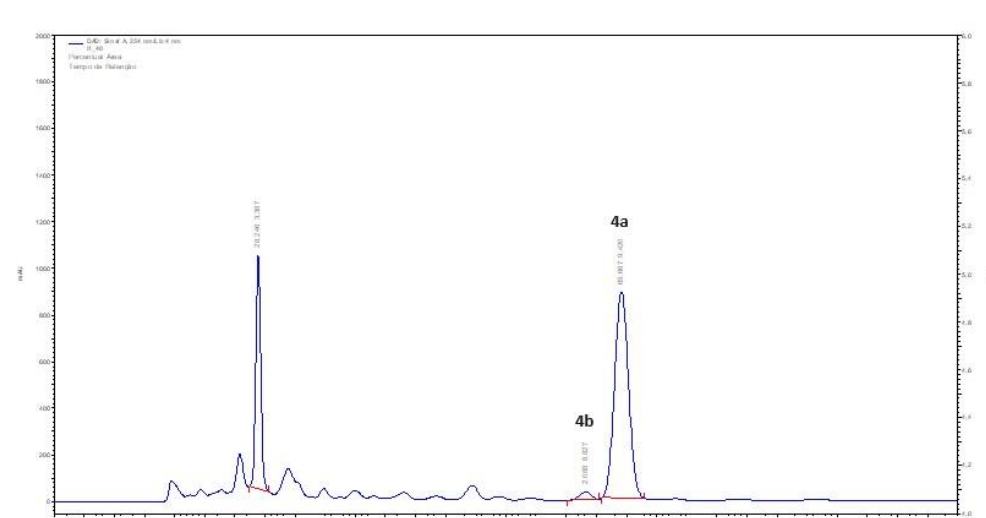


Figura 26. Cromatogramas obtidos por meio de HPLC das reações com HPW e PEG em micro-ondas para os tempos de 10, 20, 30 e 40 minutos.

3.3 – Síntese de derivados de 1,4 - DHP

Para a síntese de derivados de 1,4 – DHP foram feitas reações variando apenas os aldeídos e mantendo os demais reagentes padrões das outras etapas desse trabalho. As condições reacionais adotadas foram as estabelecidas na etapa de otimização: tempo reacional de 20 minutos em micro-ondas a 80 °C, utilizando HPW como catalisador e PEG 400 como solvente. Os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 8.

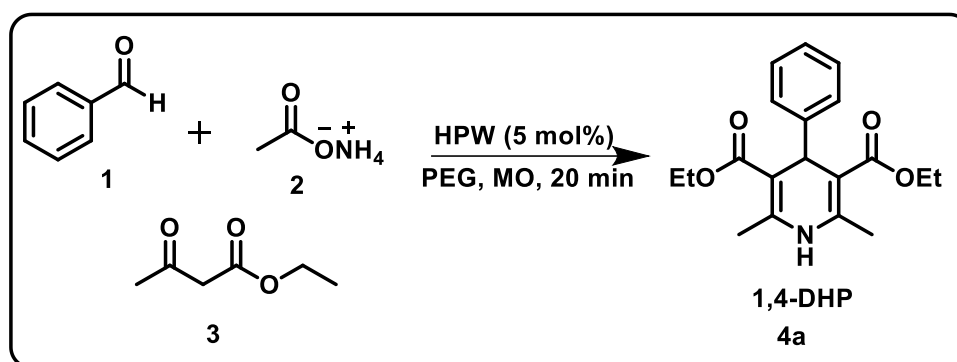
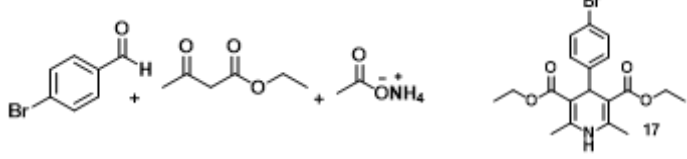
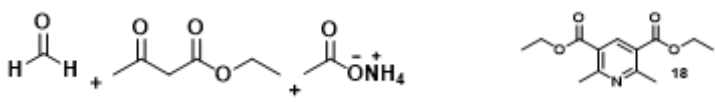
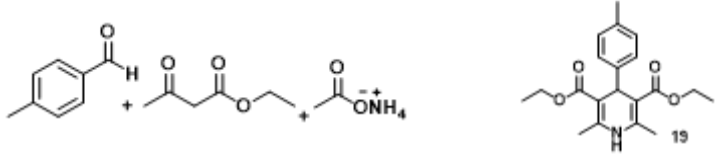


Tabela 8. Derivados de 1,4-DHP

Entrada	Reagentes	Produtos	Razão	Rendimento
Ref.			30:1	79%
1			41:1	54%
2			100:0	68%
3			19:1	34%
4			6:1	42%

5		56:1	51%
6		9:1	60%
7		22:1	50%

A formação de derivados 1,4 – DHP só não ocorreu na entrada 6 da Tabela 8. A identificação dos produtos formados foi feita por espectro de RMN de ^1H e as principais evidências da obtenção dos produtos são os dois simpletos referentes aos hidrogênios ligados ao carbono sp^3 e ao nitrogênio do anel piridínico.

Usando a análise do composto 13 como exemplo, observa-se os sinais em 1,24 ppm e 2,38 ppm, ambos integrando para 6 hidrogênios, devido à simetria do composto, referentes aos hidrogênios ligados aos CH_3 dos grupos éster etílico e aos grupos metil, respectivamente. Pode ser notado, também, o sinal multiplete, na faixa de 4,07 a 4,16 ppm, correspondente aos hidrogênios dos CH_2 dos grupos éster etílico, dois sinais simpletos, em 5,11 e 5,78 ppm, referentes aos hidrogênios ligados ao carbono sp^3 e ao nitrogênio do anel piridínico, respectivamente, e dois dupletos em 7,47 e 8,10 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos (Tabela 9).

Esse padrão de sinais é observado em todos os espectros de RMN H^1 obtidos a partir dos derivados de 1,4 – DHP, variando apenas os sinais característicos de cada substituição no anel aromático dos aldeídos utilizados.

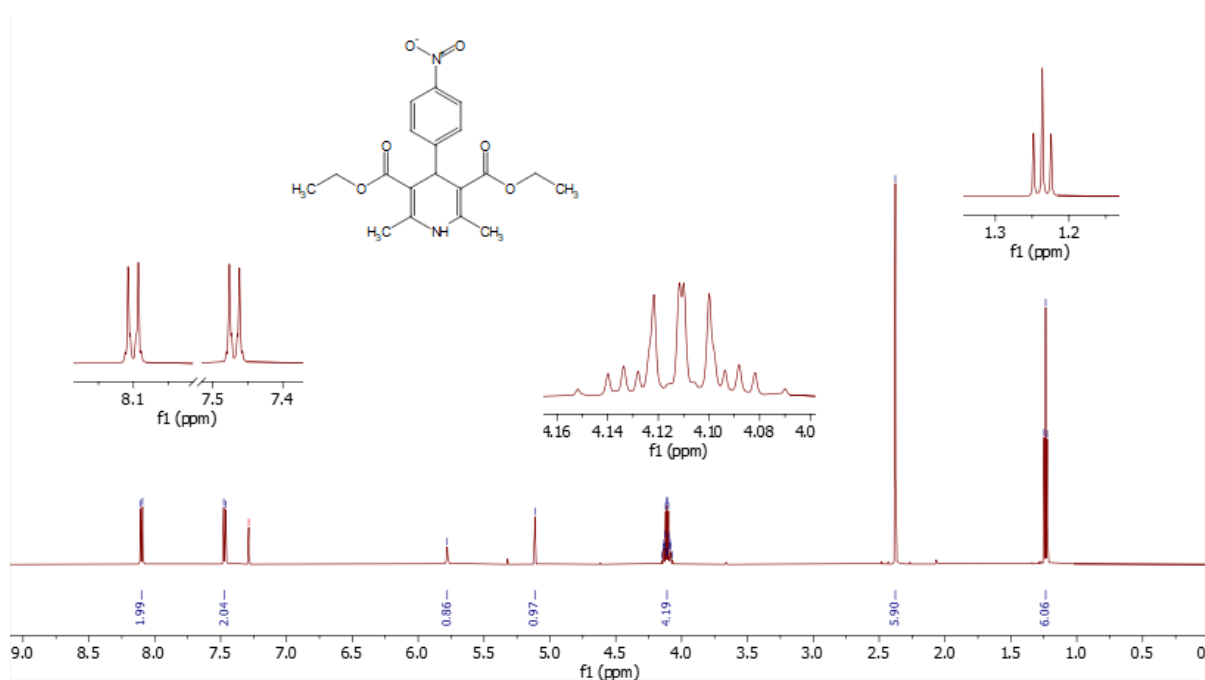


Figura 27. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do produto **13**.

Tabela 9. Dados do espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do produto **13**.

δ_H	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J 's Hz
1,24	6	Tripleto	-CH ₂ CH ₃	7,12
2,38	6	Simpleto	-CH ₃	-
4,07 - 4,16	4	Multiplete	-CH ₂ CH ₃	-
5,11	1	Simpleto	-CH	-
5,78	1	Simpleto	-NH	-
7,47	2	Duplete	Aromático	8,90
8,10	2	Duplete	Aromático	8,80

Por meio do espectro de RMN de ¹³C podemos confirmar ainda mais a formação do isômero 1,4 devido à simetria presente nos derivados de 1,4 – DHP. Os sinais que evidenciam a formação do produto **13**, (Figura 27), são, principalmente, o sinal em 19,7 ppm, integrando para dois carbonos, referentes aos carbonos C₂₃ e C₂₄ dos grupos metila, e o sinal em 40,1 ppm referente ao carbono C₆ (Tabela 10).

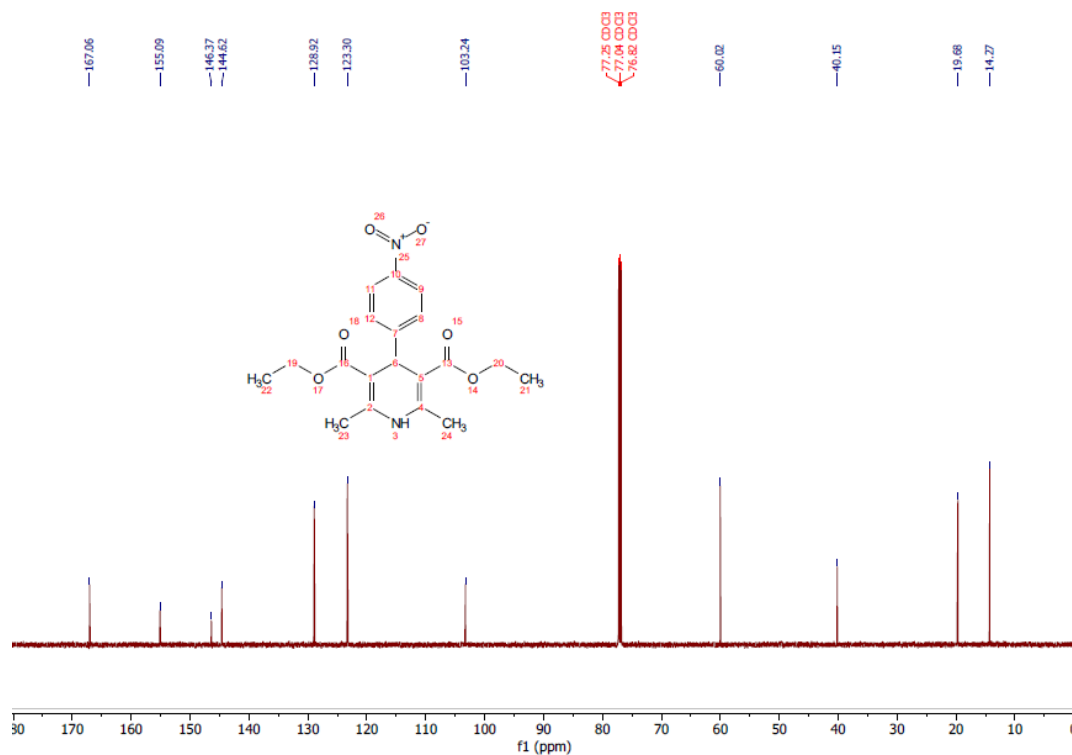


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do produto **13**.

Tabela 10. Dados do espectro de RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do produto **13**.

δc	Número de carbonos	Carbono correspondente
14,3	2	C ₂₁ ; C ₂₂
19,7	2	C ₂₃ ; C ₂₄
40,1	1	C ₆
60,0	2	C ₁₉ ; C ₂₀
103,2	2	C ₁ ; C ₅
123,3	2	C ₉ ; C ₁₁
128,9	2	C ₈ ; C ₁₂
144,6	2	C ₂ ; C ₄
146,4	1	C ₁₀
155,1	1	C ₇
167,1	2	C ₁₃ ; C ₁₆

Para as entradas 3 e 4 da Tabela 8, durante a separação do produto do meio reacional por meio de coluna cromatográfica e acompanhado por CCD foram observados manchas com fator de retenção muito próximo o que dificultou a purificação do produto (Figura 29).

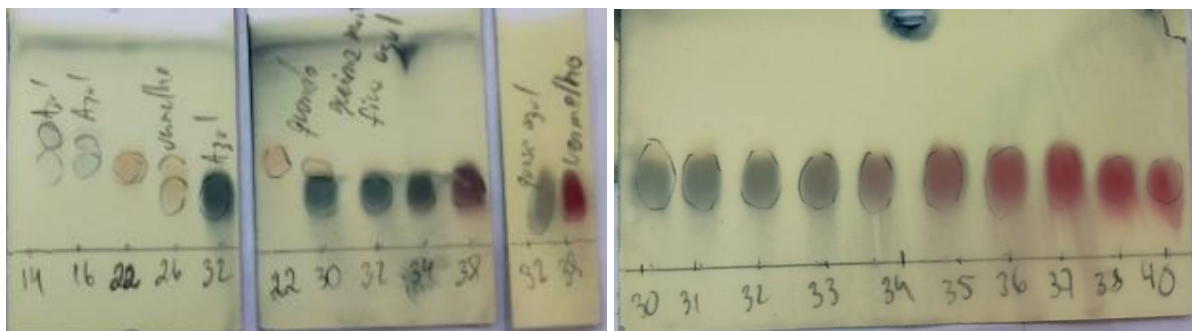
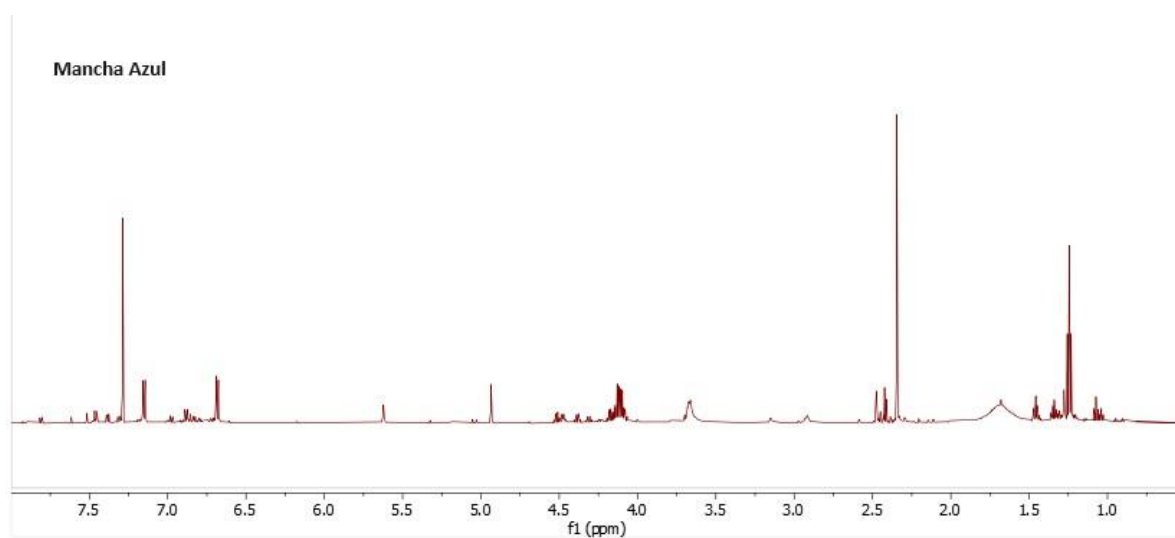


Figura 29. Placa de CCD obtida no processo de purificação do produto 15.

Após diversas tentativas de melhorar o processo de separação, variando a polaridade e a composição do eluente da coluna cromatográfica, foi possível separar uma fração referente a cada uma das manchas e analisar por RMN de ^1H . Observou-se uma melhora nos sinais dos espectros obtidos, entretanto, ainda continha alguns sinais de impureza, mas foi possível identificar todos os sinais do produto esperado.

Acreditava-se que as manchas vermelha e azul representavam produtos diferentes, podendo ser cada um referente aos isômeros 1,4 e 1,2-DHP. Porém, com a análise dos espectros somente foi identificado a presença do isômero 1,4-DHP nas duas amostras coletadas. A figura 30 ilustra a comparação entre as duas amostras analisadas sendo possível observar picos relacionados ao produto esperado nos dois espectros, com apenas algumas diferenças em relação às impurezas presentes nas amostras. A variação da coloração das manchas nas placas de CCD não pôde ser atribuído a subprodutos ou impureza definida.



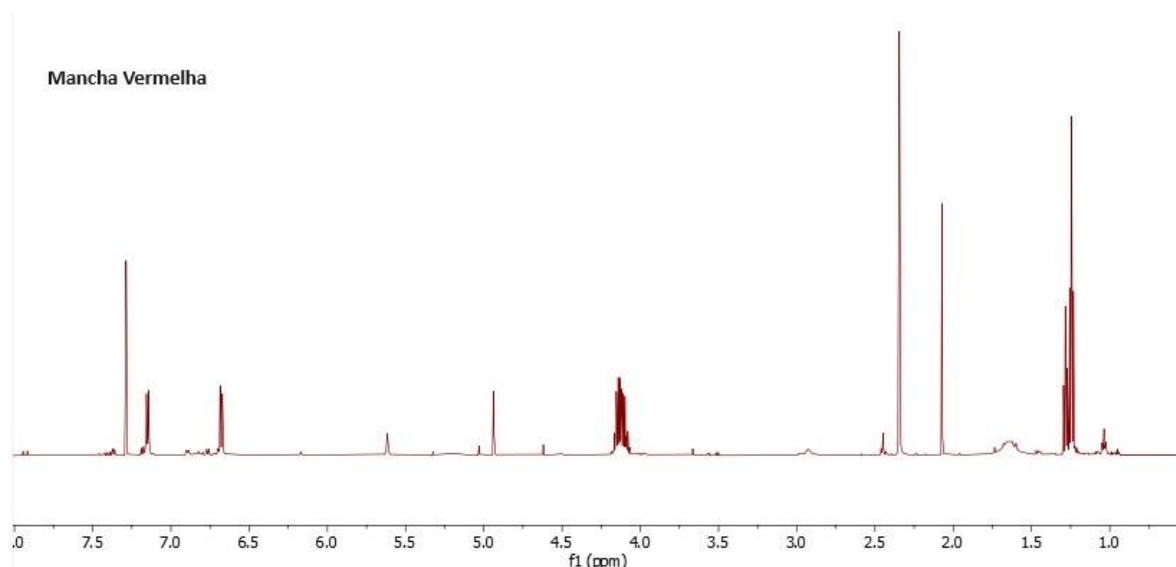


Figura 30. Espectros de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) das amostras de mancha azul e vermelho.

Com a utilização de ferramentas do programa MestReNova, no qual todos os espectros foram analisados, pôde ser realçado somente os picos que caracterizam o produto gerado, eliminando as impurezas do espectro de hidrogênio (Figura 31).

Para o composto **15** (tabela 8, entrada 3), observa-se os sinais em 1,24 ppm e 2,34 ppm, ambos com integrais para 6 hidrogênios, referentes aos hidrogênios ligados aos CH_3 dos grupos éster etílico e aos grupos metila, respectivamente. Pode ser notado, também, o sinal multiplete, na faixa de 4,08 a 4,17 ppm, correspondente aos hidrogênios dos CH_2 dos grupos éster etílico, dois sinais simpletos, em 4,94 e 5,62 ppm, referentes aos hidrogênios ligados ao carbono sp^3 e ao nitrogênio do anel piridínico, respectivamente, e dois dupletos em 6,68 e 7,15 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos (Tabela 11).

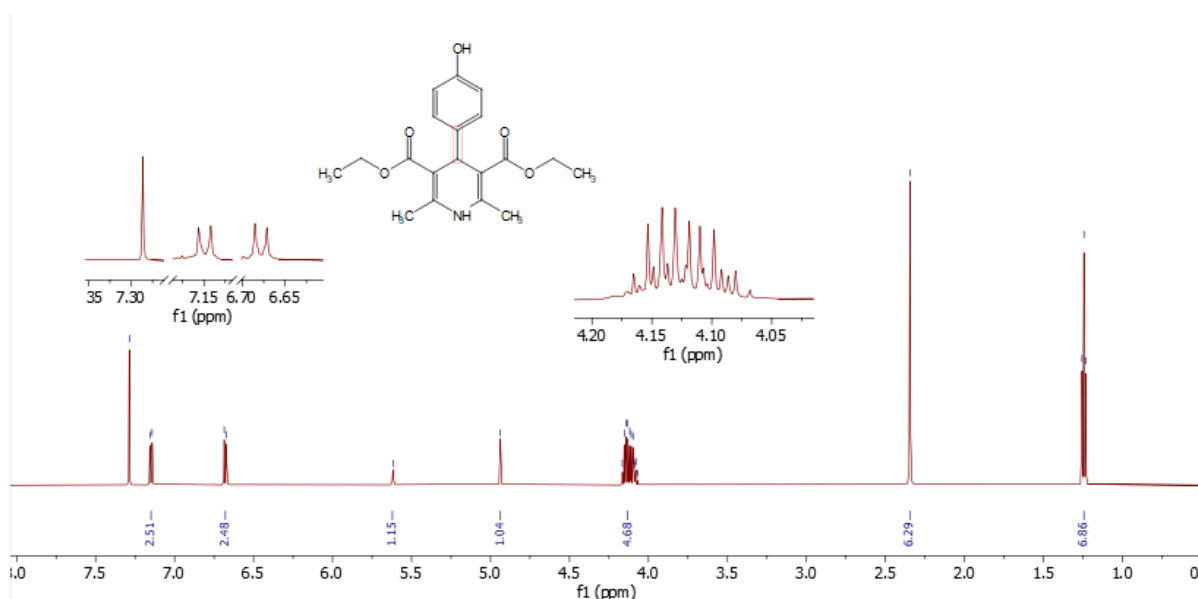


Figura 31. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto **15**.

Tabela 11. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto **15**.

δ_H	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J 's Hz
1,24	6	Tripleto	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	7,11
2,34	6	Simpleto	$-\text{CH}_3$	-
4,08 - 4,17	4	Multipletto	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-
4,94	1	Simpleto	$-\text{CH}$	-
5,62	1	Simpleto	$-\text{NH}$	-
6,68	2	Duplete	Aromático	8,44
7,15	2	Duplete	Aromático	8,39

A única reação que não gerou o derivado de 1,4-DHP como produto principal foi a reação da entrada 6, apresentando a piridina correspondente como produto majoritário. O produto **18** foi extraído do meio reacional por meio do método de separação de fases. A fase orgânica foi seca e concentrada a vácuo gerando o produto **18** como um sólido.

A confirmação do produto formado foi feita com o auxílio do espectro de RMN de ^1H . Os sinais que caracterizam o produto formado são os sinais em 1,43 ppm e 2,87 ppm, ambos integrando para 6 hidrogênios, referentes aos hidrogênios ligados aos CH_3 dos grupos éster etílico e aos grupos metil, respectivamente. Pode ser notado, também, o quarteto em 4,41 ppm, correspondente aos hidrogênios dos CH_2 dos grupos éster etílico, e o sinal em 8,69 ppm referente ao hidrogênio do carbono não substituído do anel piridínico (Tabela 12).

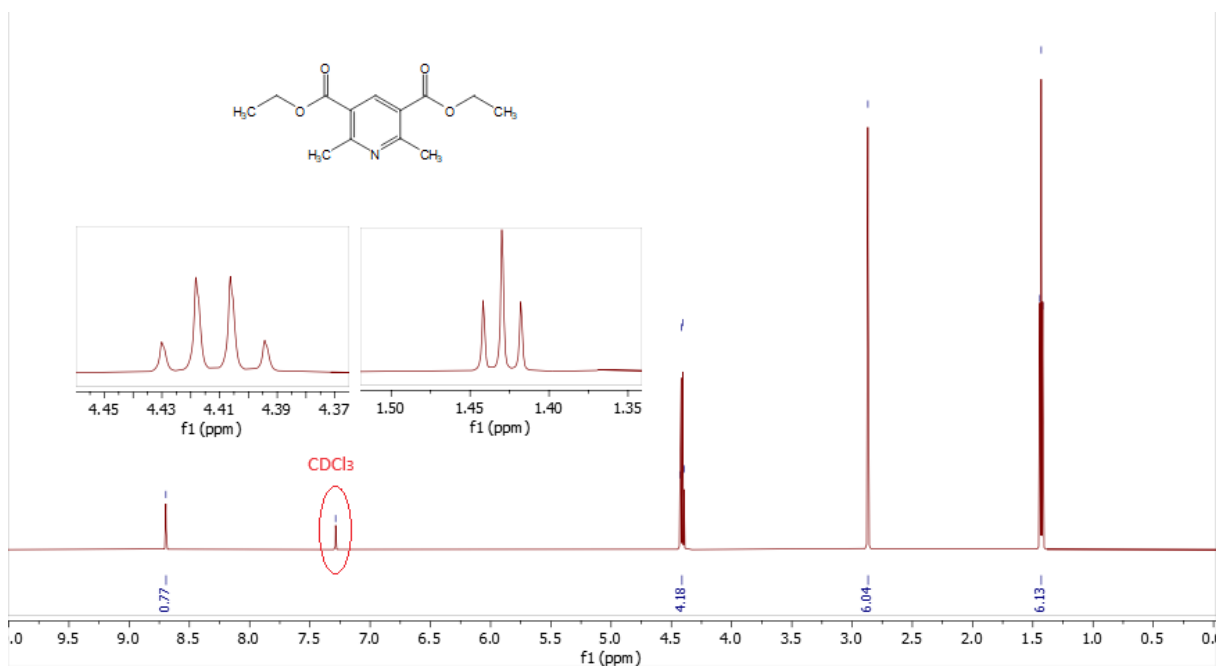


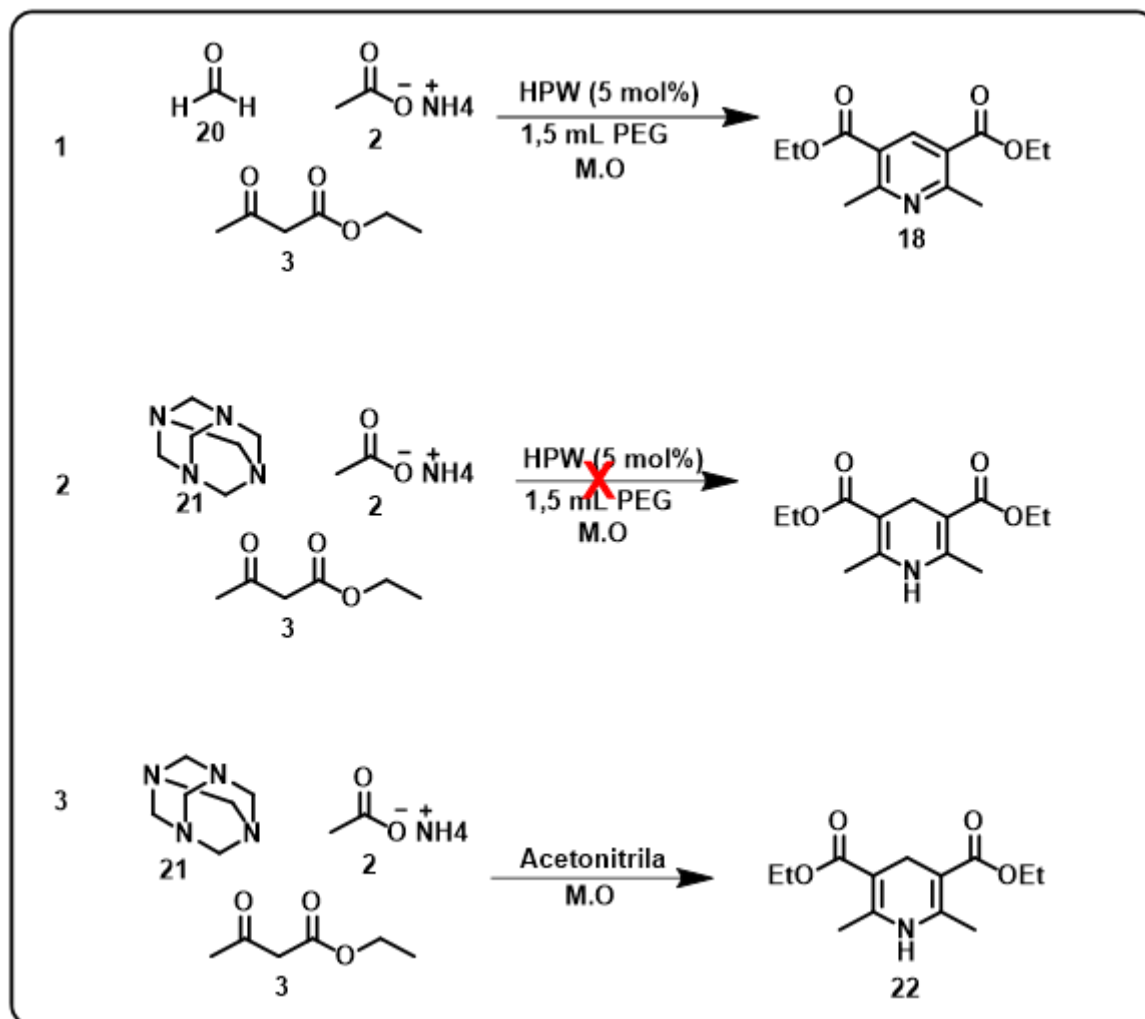
Figura 32. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto **18**.

Tabela 12. Dados do espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto **18**.

δ_H	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J 's Hz
1,43	6	Tripleto	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	7,16
2,87	6	Simpleto	$-\text{CH}_3$	-
4,41	4	Quarteto	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	7,14
8,70	1	Simpleto	CH	-

Outras duas reações foram feitas para confirmar a formação da piridina como produto principal a partir da utilização de *p*-formaldeído e HPW. E atribuir, também, a oxidação do produto devido a presença do HPW no meio reacional, uma vez que este catalisador também atua como oxidante em reações orgânicas.

Primeiramente, a reação da entrada 6 foi repetida e o produto **18** foi formado novamente. Em seguida, foi feita uma reação com hexametilenotetramina (HMTA), PEG e HPW como catalisador e não houve formação de produto. E, por último, foi feita uma segunda reação utilizando HMTA em acetonitrila sem a utilização do catalisador, o produto formado foi o derivado de 1,4-DHP, produto **22**, esperado na etapa anterior desse trabalho (Esquema 22).



Esquema 22. Reações teste para a confirmação do produto **18**.

A partir disso, confirma-se a atividade oxidante do HPW, visto que não há formação do produto 1,4-DHP quando utilizado o catalisador no meio reacional. Este oxida diretamente o isômero 1,4-DHP na piridina correspondente (1). E, quando utilizado o HTMA para formação do aldeído in situ, o formaldeído é, possivelmente, oxidado a ácido levando a não formação do produto (2). Isso se confirma com a formação do produto 1,4-DHP apenas sem a presença do HPW no meio (3).

A formação do produto **22** foi confirmada pela análise do espectro de RMN ^1H gerado. Os principais sinais que confirmam sua formação são os sinais em 1,28 ppm e 2,19 ppm, ambos integrando para 6 hidrogênios, referentes aos hidrogênios ligados aos CH_3 dos grupos éster etílico e aos grupos metil, respectivamente. Pode ser notado, também, o sinal em 3,26 ppm

referente ao hidrogênio do carbono não substituído do anel piridínico, e o quarteto em 4,17 ppm, correspondente aos hidrogênios dos CH₂ dos grupos éster etílico (Tabela 13).

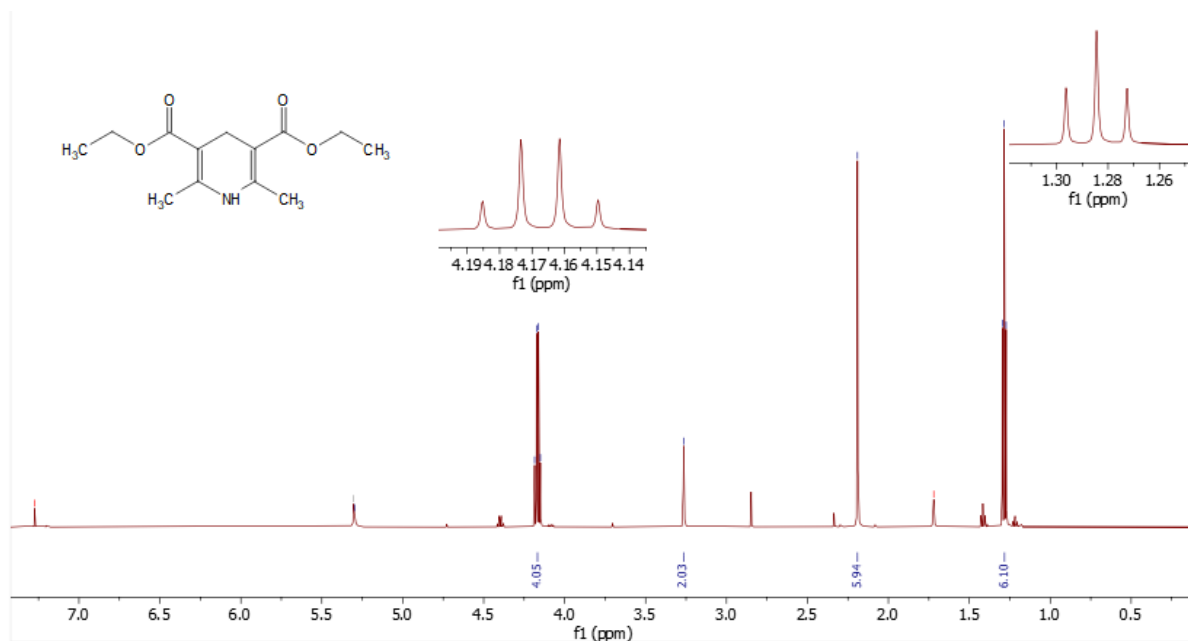


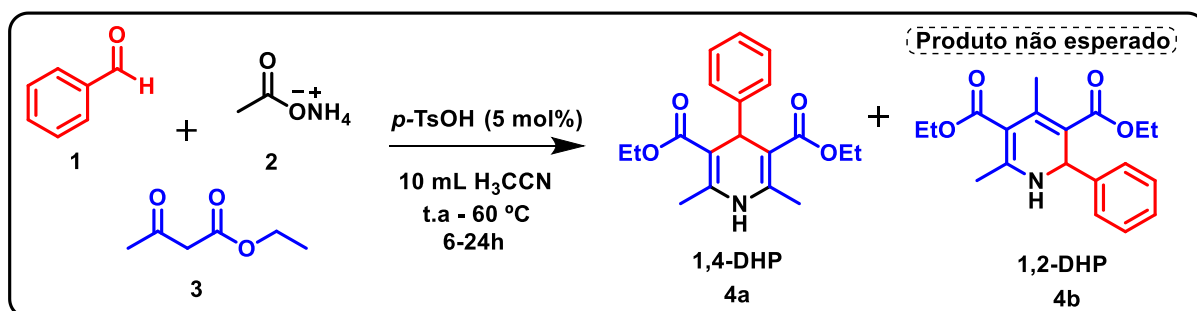
Figura 33. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do produto **22**.

Tabela 13. Dados do espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do produto **22**.

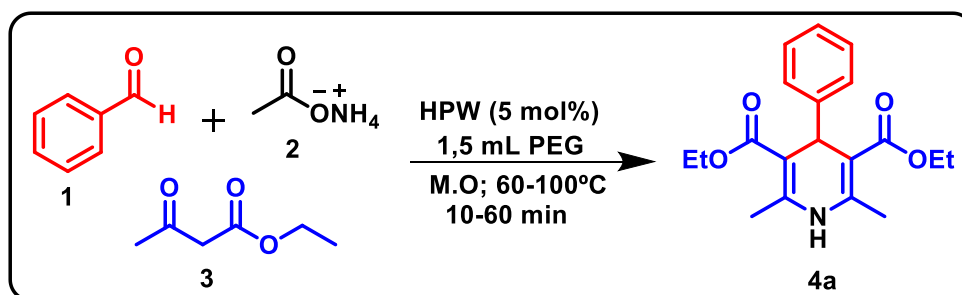
δ_H	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J 's Hz
1,28	6	Tripleto	-CH ₂ CH ₃	7,12
2,19	6	Simpleto	-CH ₃	-
3,26	2	Simpleto	-CH ₂	-
4,17	4	Quarteto	-CH ₂ CH ₃	7,10

4. Conclusão e Perspectivas

A síntese de Hantzsch entre um equivalente de aldeído aromático, dois equivalentes de β -ceto éster e um doador de nitrogênio em acetonitrila, utilizando *p*-TsOH como catalisador, não é seletiva, formando uma mistura dos isômeros 1,4 e 1,2-DHP, com baixos rendimentos e tempos reacionais relativamente longos.



No entanto, a metodologia desenvolvida desse trabalho, empregando HPW e PEG em micro-ondas, forneceu uma síntese mais rápida e seletiva para o isômero 1,4-DHP. Mostrando ser uma ótima alternativa para a síntese via Hantzsch, uma vez que promoveu-se uma síntese verde de fácil execução, alta seletividade para o isômero 1,4-DHP, com a utilização de catálise heterogênea - possibilitando, assim, o reuso do sistema catalisador/solvente -, além de baixo tempo reacional e rendimentos satisfatórios. Oito derivados de 1,4-DHP foram sintetizados com rendimentos entre 34-79%, com aquecimento por micro-ondas necessitando apenas de 20 minutos para completar a reação.



Como perspectivas desse trabalho, têm-se por ordem o estudo do reciclo dos meios utilizados, catalisador e solvente (HPW/PEG), além de melhorar a etapa de elaboração e purificação do produto (1,4-DHP), além de um estudo mais profundo da influência do solvente para a síntese de DHP's utilizando o *p*-TsOH, uma vez que a reação sem catalisador se mostrou promissora.

5. Parte Experimental

5.1 Métodos e equipamentos utilizados

Os solventes P.A (diclorometano e acetato de etila) foram destilados antes do uso. Os reagentes líquidos, como benzaldeído e acetato de etila, foram purificados por destilação e os demais, piperonal, acetato de amônio, *p*-TsOH. PEG 400 e acetonitrila foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem tratamento prévio. O catalisador HPW foi obtido através de parceria com o laboratório de química inorgânica, LASIB, através do Prof. Dr. Júlio Lemos de Macedo.

Os extratos orgânicos foram secos com sulfato de sódio anidro e os solventes foram removidos no evaporador rotativo a vácuo.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de cromatofolhas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F254, marca Merck, e estas foram reveladas em solução de ácido fosfomolibdico 10% em etanol e em luz ultravioleta. Para purificação dos compostos, foi utilizada cromatografia de adsorção em coluna (gravidade), com fase estacionária de sílica gel (70-230 mesh).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram adquiridos nos aparelhos Bruker Avance 600 MHz e Oxford YH300-Console Mercury Plus 300 (^1H - RMN, 300 MHz; ^{13}C -RMN, 75 MHz). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o TMS (0,00 ppm para o RMN ^1H) e clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente.

Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN ^1H foram organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). As abreviações das multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN ^1H foram utilizadas segundo a convenção: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete) e dd (duplo-duplete).

As reações mediadas por micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.), utilizando compressor da SCHULZ CSA 6,5 Silent (isento de óleo), tubos selados, programa dinâmico, detecção de temperatura por sonda de fibra óptica interna, resfriamento simultâneo e agitação magnética.

As análises de HPLC foram feitas em um Cromatógrafo líquido de alta eficiência Agilent, 1100 Series, com coluna kinetex (5μ , EVO, C18, 100A), de tamanho 250 x 4,6 mm.

Os espectros de EMAR-ESI foram adquiridos em um Triple ToF 5600 Sciex por análise de injeção de fluxo usando um Cromatógrafo Líquido Eksigent Ekspert 100-XL. Os espectros de massas foram adquiridos em modo positivo com ácido fórmico em acetonitrila como solvente. Os dados foram analisados usando o software PeakView.

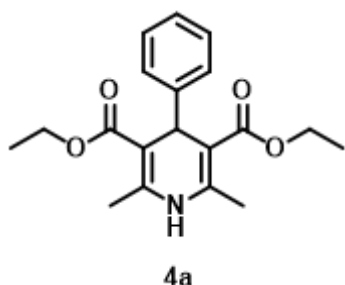
Todos os pontos de fusão foram medidos com capilar no equipamento LOGEN Scientific (LS III Plus).

5.2 Procedimentos

5.2.1 - Para a síntese de 1,4 DHP em acetonitrila utilizando TsOH.

Em um balão de reação de 50 ml, foram postos para reagir o benzaldeído (0,5 mL; 5 mmol), acetoacetato de etila (1,30 mL; 10 mmol), acetato de amônia (0,7708 g; 10 mmol), TsOH (0,043g; 0,25 mmol) em 10 mL de acetonitrila sob agitação à temperatura e tempos descritos na **Tabela 1**. A reação foi monitorada por CCD com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (9:1) como eluente. Após a conclusão da reação, foi feita a extração da fase orgânica com acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O óleo obtido foi então purificado em coluna cromatográfica usando sílica gel e um mistura de diclorometano e acetato de etila (95:5 e 90:10) como eluente. Após coluna cromatográfica, o óleo obtido foi recristalizado em etanol, gerando, em sua maioria, um cristal de cor amarela como produto principal e um sólido de com branca como segundo produto.

Dietil 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (Produto 4a).

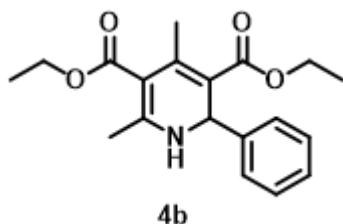


(E1.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7,27 (d, $J = 7,70$ Hz, 2H); 7,20 (t, $J = 7,66$ Hz, 2H); 7,12 (t, $J = 7,50$ Hz, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,99 (s, 1H); 4,04 – 4,13 (m, 4H); 2,31 (s, 6H); 1,22 (t, $J = 7,11$ Hz, 6H).

(E1.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{H} 167,7; 147,8; 143,9; 128,0; 127,8; 126,1; 104,1; 59,7; 39,6; 19,5; 14,2.

(E1.3) EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4 + \text{H}^+$: 330,1699; $[\text{M}+\text{H}]^+$ encontrado: 330,1696.

P.F.: 155-157 °C – sólido amarelo.

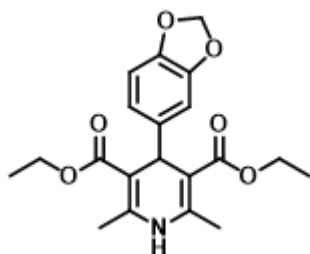
Dietil 4,6-dimetil-2-fenil-1,2-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato

(E2.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7,24 – 7,30 (m, 5H); 5,61 (d, $J = 4,05$ Hz, 1H); 5,41 (d, $J = 4,05$ Hz, 1H); 4,08 - 4,25 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 1,30 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H); 1,21 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H).

(E2.2) EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4 + \text{H}^+$: 330,1699; $[\text{M}+\text{H}]^+$ encontrado: 330,1696.

P.F.: 135-137 °C – sólido branco.

5.2.2 Síntese de 1,4 – diidropiridinas modificando a fonte de nitrogênio e aldeído.

Dietil 4-(benzo[d][1,3] dioxol-5-il) -2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato – Produto 6

Em um balão de reação de 50 ml, foram postos para reagir o **piperonal** (0,7507 g; 5 mmol), acetoacetato de etila (1,3 mL; 10 mmol), acetato de amônio (0,7708 g; 10 mmol), TsOH (0,043g; 0,25 mmol) em 10 mL de acetonitrila sob agitação à temperatura ambiente por 6 horas. A reação foi monitorada por CCD com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (9:1) como eluente. Após a conclusão da reação, foi feita a extração da fase orgânica com acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O óleo obtido foi então purificado em coluna cromatográfica usando sílica gel e um mistura de diclorometano e acetato de etila (95:5 e 90:10) como eluente. Após coluna cromatográfica, o óleo obtido foi recristalizado em etanol, gerando um cristal de cor amarela como produto.

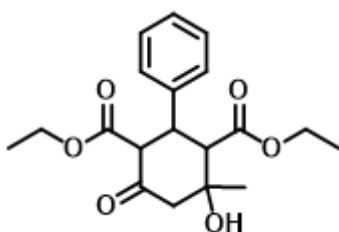
(E3.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6,78 (d, $J = 1,65$, 1H); 6,75 (dd, $J = 8,00$ e $1,65$ Hz, 1H); 6,65 (d, $J = 7,99$ Hz, 1H); 5,87 (s, 2H); 5,73 (s, 1H); 4,92 (s, 1H); 4,06 – 4,15 (m, 4H); 2,31 (s, 6H); 1,24 (t, $J = 7,12$ Hz, 6H).

(E3.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167,6; 147,2; 145,7; 143,7; 142,0; 120,9; 108,58; 107,5; 104,3; 100,6; 59,7; 39,3; 19,6; 14,3.

(E3.3) EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6 + \text{H}^+$: 374,1598; $[\text{M}+\text{H}]^+$ encontrado: 374,1596.

P.F.: 133-135 °C – sólido amarelo.

Dietil 4-hidroxi-4-metil-6-oxo-2-fenilciclohexano-1,3-dicarboxilato – Produto 8



Em um balão de reação de 50 ml, foram postos para reagir o benzaldeído (0,5 mL; 5 mmol), acetoacetato de etila (1,3 mL; 10 mmol), **amilamina** (1,2 mL; 10 mmol), TsOH (0,043g; 0,25 mmol) em 10 mL de acetonitrila sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi monitorada por CCD com uma mistura de diclorometano e acetato de etila (9:1) como eluente. Após a conclusão da reação, foi feita a extração da fase orgânica com acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O óleo obtido foi recristalizado em etanol, gerando um cristal de cor branca em forma de agulha como produto.

(E4.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7,22 – 7,30 (m, 5H); 3,96 – 4,08 (m, 3H); 3,73 – 3,90 (m, 2H); 3,68 (d, $J = 12,56$ Hz, 1H); 3,04 (d, $J = 12,14$ Hz, 1H); 2,72 (d, $J = 14,37$ Hz, 1H); 2,51 (d, $J = 14,33$ Hz, 1H); 1,34 (s, 3H); 1,04 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H); 0,80 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H).

(E4.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 201,3; 173,9; 167,6; 138,1; 128,6; 128,0; 127,8; 73,0; 62,5; 61,0; 57,0; 52,7; 45,3; 28,6; 13,9; 13,6.

(E4.3) EMAR (ESI-QTOF): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6 + \text{H}^+$: 349,1645; $[\text{M}+\text{H}]^+$ encontrado: 349,1643.

P.F.: 153-155 °C – sólido branco

5.2.3 Para a síntese de 1,4 DHP em acetonitrila, utilizando TsOH e micro-ondas.

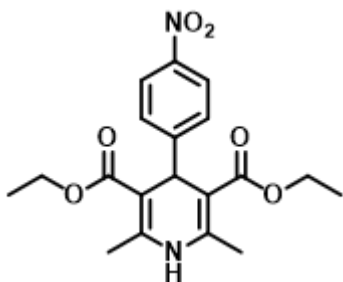
Uma mistura de benzaldeído (0,5 mL; 5 mmol), acetoacetato de etila (1,30 mL; 10 mmol), acetato de amônia (0,7708 g; 10 mmol), TsOH (0,043g; 0,25 mmol) em 2,5 mL de acetonitrila, foi colocada em um tubo de vidro selado, e submetida a aquecimento por irradiação de micro-ondas a 80 °C em tempos variando de 10 a 60 minutos. Após a conclusão da reação, foi feita a extração da fase orgânica com acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O óleo obtido foi, então, purificado por recristalização em etanol, gerando um cristal de cor amarela como produto principal.

5.2.4 Síntese de 1,4 DHP em PEG-400, utilizando HPW e micro-ondas.

Uma mistura de benzaldeído (0,1 mL; 1 mmol), acetoacetato de etila (0,25 mL; 2 mmol), acetato de amônia (0,1542g; 2 mmol), HPW (0,1440g; 0,05 mmol) em 2,5 mL de acetonitrila, foi colocada em um tubo de vidro selado, e submetida a aquecimento por irradiação de micro-ondas à temperaturas de 60 a 100 °C em tempos variando de 10 a 60 minutos. Após a conclusão da reação, foi feita a extração da fase orgânica com acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O óleo obtido foi, então, purificado em coluna cromatográfica usando sílica gel e um mistura de diclorometano e acetato de etila (95:5 e 90:10) como eluente. Após coluna cromatográfica, o óleo obtido foi recristalizado em etanol, gerando um cristal de cor amarela como produto.

5.2.5 Síntese de derivados de 1,4 – DHP.

Procedimento geral: em um tubo de vidro selado, foi posto para reagir 1 mmol do respectivo aldeído, 2 mmol de acetoacetato de etila, 2 mmol de acetato de amônio, 5 mol% de do catalisador HPW em 1,5 mL de PEG, a mistura foi submetida a aquecimento por irradiação de micro-ondas a 80 °C durante 20 minutos. Após a conclusão da reação, foi feita a extração da fase orgânica com acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O óleo obtido foi, então, purificado por coluna cromatográfica.

Dietil 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (Produto 13).

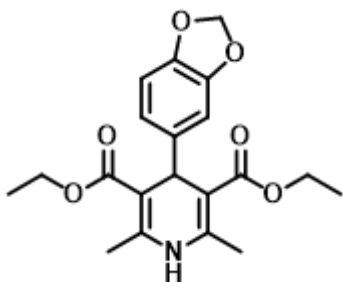
O produto 13 foi obtido seguindo o procedimento geral para a síntese de derivados 1,4-DHP a partir de 4-nitrobenzaldeído (0,151 g; 1 mmol), acetoacetato de etila (0,25 mL; 2 mmol) e acetato de amônio (0,154 g; 2 mmol).

(E5.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 8,10 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H); 7,47 (d, $J = 8,90$ Hz, 2H); 5,78 (s, 1H); 5,11 (s, 1H); 4,07 – 4,15 (m, 4H); 2,38 (s, 6H); 1,24 (t, $J = 7,12$ Hz, 6H).

(E5.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167,0; 155,1; 146,4; 144,6; 128,9; 123,3; 103,2; 60,0; 40,1; 19,7; 14,3.

(E5.3) EMAR (ESI-QTOF): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}^+$: 375,1550; $[\text{M}+\text{H}]^+$ encontrado: 375,1546.

P.F.: 114-116 °C - sólido amarelo.

Dietil 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il) -2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (Produto 14).

O produto 14 foi obtido seguindo o procedimento geral para a síntese de derivados 1,4-DHP a partir de piperonal (0,150 g; 1 mmol), acetoacetato de etila (0,25 mL; 2 mmol) e acetato de amônio (0,154 g; 2 mmol) seguindo o procedimento geral.

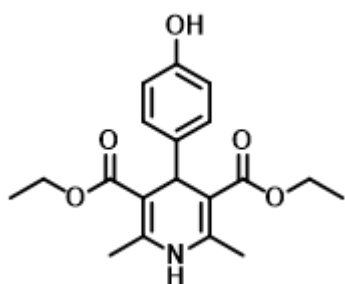
(E6.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6,80 (d, $J = 1,75$ Hz, 1H); 6,77 (dd, $J = 8,01$ e $1,75$ Hz, 1H); 6,67 (d, $J = 7,95$ Hz, 1H); 5,90 (s, 2H); 5,71 (s, 1H); 4,94 (s, 1H); 4,09 – 4,16 (m, 4H); 2,34 (s, 6H); 1,26 (t, $J = 7,11$ Hz, 6H).

(E6.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167,6; 147,2; 145,7; 143,6; 142,0; 120,9; 108,6; 107,6; 104,3; 100,6; 59,8; 39,3; 19,6; 14,3.

(E6.3) EMAR (ESI-QTOF): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6 + \text{H}^+$: 374,1598; $[\text{M} + \text{H}]^+$ encontrado: 374,1597.

P.F.: 133-135 °C – sólido amarelo.

Dietil 4-(4-hidroxifenil) -2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (Produto 15).



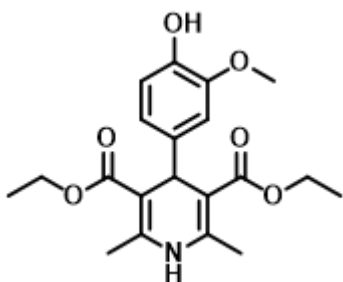
O produto 15 foi obtido seguindo o procedimento geral para a síntese de derivados 1,4-DHP a partir do hidroxibenzaldeído (0,122 g; 1 mmol), acetoacetato de etila (0,25 mL; 2 mmol) e acetato de amônio (0,154 g; 2 mmol) seguindo o procedimento geral.

(E7.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7,15 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H); 6,68 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H); 5,62 (s, 1H); 4,94 (s, 1H); 4,08 – 4,17 (m, 4H); 2,34 (s, 6H); 1,24 (t, $J = 7,11$ Hz, 6H).

(E7.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167,9; 154,0; 143,6; 140,2; 129,2; 114,7; 104,5; 59,8; 38,8; 19,6; 14,3.

P.F.: 228-233 °C- sólido amarelo.

Dietil 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) -2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (Produto 16)



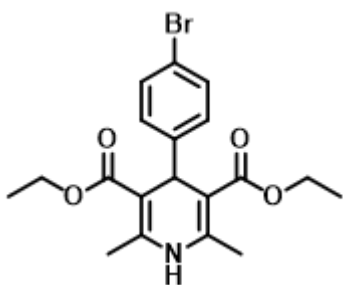
O produto 16 foi obtido seguindo o procedimento geral para a síntese de derivados 1,4-DHP a partir do 4-Hidroxi-3-metoxibenzaldeído (0,152 g; 1 mmol), acetoacetato de etila (0,25 mL; 2 mmol) e acetato de amônio (0,154 g; 2 mmol) seguindo o procedimento geral.

(E8.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 6,95 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J = 1,72$ Hz, 1H); 6,75 (dd, $J = 8,30$ e $1,72$ Hz, 1H); 5,69 (s, 1H); 5,50 (s, 1H); 4,94 (s, 1H); 4,09 – 4,16 (m, 4H); 3,86 (s, 3H); 2,35 (s, 6H); 1,26 (t, $J = 7,110$ Hz, 6H).

(E8.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167,7; 145,8; 143,9; 143,6; 140,1; 120,5; 113,9; 110,9; 104,3; 59,7; 55,8; 39,1; 19,6; 14,3.

P.F.: 154-157 °C – sólido amarelo.

Dietil 4-(4-bromofenil) -2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (Produto 17)



O produto 17 foi obtido seguindo o procedimento geral para a síntese de derivados 1,4-DHP a partir de 4-bromobenzaldeído (0,184 g; 1 mmol), acetoacetato de etila (0,25 mL; 2 mmol) e acetato de amônio (0,154 g; 2 mmol) seguindo o procedimento geral.

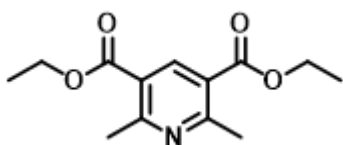
(E9.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7,34 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H); 7,18 (d, $J = 8,42$ Hz, 2H); 5,80 (s, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,07 – 4,14 (m, 4H); 2,34 (s, 6H); 1,24 (t, $J = 7,12$ Hz, 6H).

(E9.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_c 167,4; 146,9; 143,6; 144,1; 130,9; 129,9; 119,9; 103,8; 59,8; 39,3; 19,6; 14,3.

(E9.3) EMAR (ESI-QTOF): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4 + \text{H}^+$: 408,0805; $[\text{M}+\text{H}]^+$ encontrado: 408,0755.

P.F.: 165-167 °C – sólido laranja.

Dietil 2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato (Produto 18).



O produto 18 foi obtido seguindo o procedimento geral para a síntese de derivados 1,4-DHP a partir do *p*-formaldeído (0,03 g; 1 mmol), acetoacetato de etila (0,25 mL; 2 mmol) e acetato de amônio (0,154 g; 2 mmol) seguindo o procedimento geral.

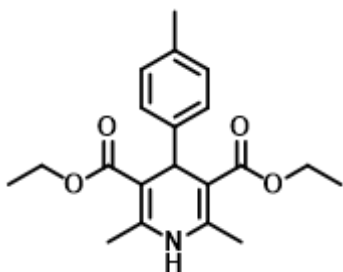
(E10.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_H 8,70 (s, 1H); 4,41 (q, $J = 7,14$, 4H); 2,87 (s, 6H); 1,43 (t, $J = 7,16$ Hz, 6H).

(E10.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_c 165,9; 162,2; 140,9; 123,1; 61,4; 24,9; 14,3.

(E10.3) EMAR (ESI-QTOF): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4 + \text{H}^+$: 252,1230; $[\text{M}+\text{H}]^+$ encontrado: 252,1231.

P.F.: 70-73 °C – sólido amarelo.

Dietil 2,6-dimetil-4-(*p*-tolil) -1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (Produto 19).



O produto 19 foi obtido seguindo o procedimento geral para a síntese de derivados 1,4-DHP a partir de 4-metil-benzaldeído (0,120 g; 1 mmol), acetoacetato de etila (0,25 mL; 2 mmol) e acetato de amônio (0,154 g; 2 mmol) seguindo o procedimento geral.

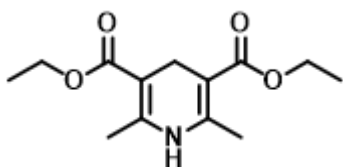
(E11.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7,19 (d, $J = 7,87$ Hz, 2H); 7,03 (d, $J = 7,85$ Hz, 2H); 5,78 (s, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,08 – 4,15 (m, 4H); 2,34 (s, 6H); 2,29 (s, 3H); 1,25 (t, $J = 7,14$ Hz, 6H).

(E11.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 167,7; 144,9; 143,8; 135,5; 128,6; 127,8; 127,7; 104,2; 60,4; 59,7; 39,1; 21,0; 19,6; 14,3.

(E11.3) EMAR (ESI-QTOF): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4 + \text{H}^+$: 344,1856; $[\text{M}+\text{H}]^+$ encontrado: 344,1850.

P.F.: 130-133 $^{\circ}\text{C}$ – sólido amarelo.

Dietil 2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (Produto 22).



O **produto 22** foi obtido a partir de hexametilenotetramina – HMTA (0,1418 g; 1 mmol), acetoacetato de etila (0,25 mL; 2 mmol) e acetato de amônio (0,154 g; 2 mmol) em 2,5 mL de acetronitrila, durante 40 minutos em micro-ondas.

(E12.1) RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4,16 (q, $J = 7,12$, 4H); 3,26 (s, 2H); 2,19 (s, 3H); 1,28 (t, $J = 7,14$ Hz, 6H).

(E12.2) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 168,1; 144,9; 99,5; 59,7; 24,8; 19,2; 14,5.

(E12.3) EMAR (ESI-QTOF): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4 + \text{H}^+$: 254,1386; $[\text{M}+\text{H}]^+$ encontrado: 254,1381.

P.F.: 181-183 $^{\circ}\text{C}$ – sólido amarelo.

6. Referências Bibliográficas

- 1- World Health Organization. (2022). Noncommunicable diseases progress monitor 2022.
- 2- Zheng, J.; Zhou, Y.; Li, S.; Zhang, P.; Zhou, T.; Xu, D.-P.; Li, H.-B. (2017). Effects and Mechanisms of Fruit and Vegetable Juices on Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 555.
- 3- Zhou, B.; Carrillo-Larco, R. M.; Danaei, G.; Riley, L. M.; Paciorek, C. J.; Stevens, G. A.; Singleton, R. K. (2021). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*, 398(10304), 957–980.
- 4- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde: 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. 113p.
- 5- World Heart Federation. et al. (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization.
- 6- Aristil Chéry; Pierre Mitchel. (2010). Manual De Farmacología Básica y Clínica (Quinta Edición). México: McGraw-Hill. p. 87.
- 7- World Health Organization. (2021). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults: web annex A: summary of evidence. World Health Organization.
- 8- Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T. (2002). Green chemistry: science and politics of change. *Science*, 297(5582), 807-810.
- 9- Farias, L. A.; Fávaro, D. I. (2011). Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. *Química Nova*, 34, 1089-1093.
- 10- Rocha, D. R. da; Ferreira, V. F.; Santos, W. da C. (2008). Aspectos da Síntese Orgânica no Desenvolvimento de Métodos e de Moléculas Biologicamente Ativas. *Revista Processos Químicos*, 2(3), 9-22.
- 11- Zhang, Z.; You, Y.; Hong, C. (2018). Multicomponent Reactions and Multicomponent Cascade Reactions for the Synthesis of Sequence-Controlled Polymers. *Macromolecular Rapid Communications*, 1800362.
- 12- Dömling, A. (2006). Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry†. *Chemical Reviews*, 106(1), 17–89.
- 13- Dömling, A.; Ugi, I. (2000). Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angewandte Chemie*, 39(18), 3168–3210.

-
- 14- Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. (2000). Maximizing Synthetic Efficiency: Multi-Component Transformations Lead the Way. *Chemistry - A European Journal*, 6(18), 3321–3329.
- 15- Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. (2012). Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chemical reviews*, 112(6), 3083-3135.
- 16- Strecker, A. (1850). Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; *Annalen Der Chemie Und Pharmacie*, 75(1), 27–45.
- 17- Hantzsch, A. (1882). Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak. *Justus Liebig's Annalen Der Chemie*, 215(1), 1–82.
- 18- Biginelli, P. (1891). Ueber aldehyduramide des acetessigäthers. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 24(1), 1317-1319.v
- 19- Mannich, C.; Krösche, W. (1912). Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. *Archiv Der Pharmazie*, 250(1), 647–667.
- 20- Passerini, M.; Simone, L. (1921) *Gazz. Chim. Ital.*, 51, 126
- 21- Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. (1959). Versammlungsberichte. *Angewandte Chemie*, 71(11), 373–388.
- 22- Rogerio, K. R.; Vitória, F.; Kümmerle, A. E.; Graebin, C. S. (2016). Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. *Rev. Virtual Quim.*, 8 (6), 1934-1962
- 23- Goldmann, S.; Stoltefuss, J. (1991). 1,4-Dihydropyridines: Effects of Chirality and Conformation on the Calcium Antagonist and Calcium Agonist Activities. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 30(12), 1559–1578.
- 24- Kumar, R. S.; Idhayadhulla, A.; Abdul Nasser, A. J.; Selvin, J. (2011). Synthesis and anticoagulant activity of a new series of 1,4-dihydropyridine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(2), 804–810.
- 25- Lentz, F.; Hemmer, M.; Reiling, N.; Hilgeroth, A. (2016). Discovery of novel N- phenyl 1,4-dihydropyridines with a dual mode of antimycobacterial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(24), 5896–5898.
- 26- Vijesh, A. M.; Isloor, A. M.; Peethambar, S. K.; Shivananda, K. N.; Arulmoli, T.; Isloor, N. A. (2011). Hantzsch reaction: Synthesis and characterization of some new 1,4-dihydropyridine derivatives as potent antimicrobial and antioxidant agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(11), 5591–5597.

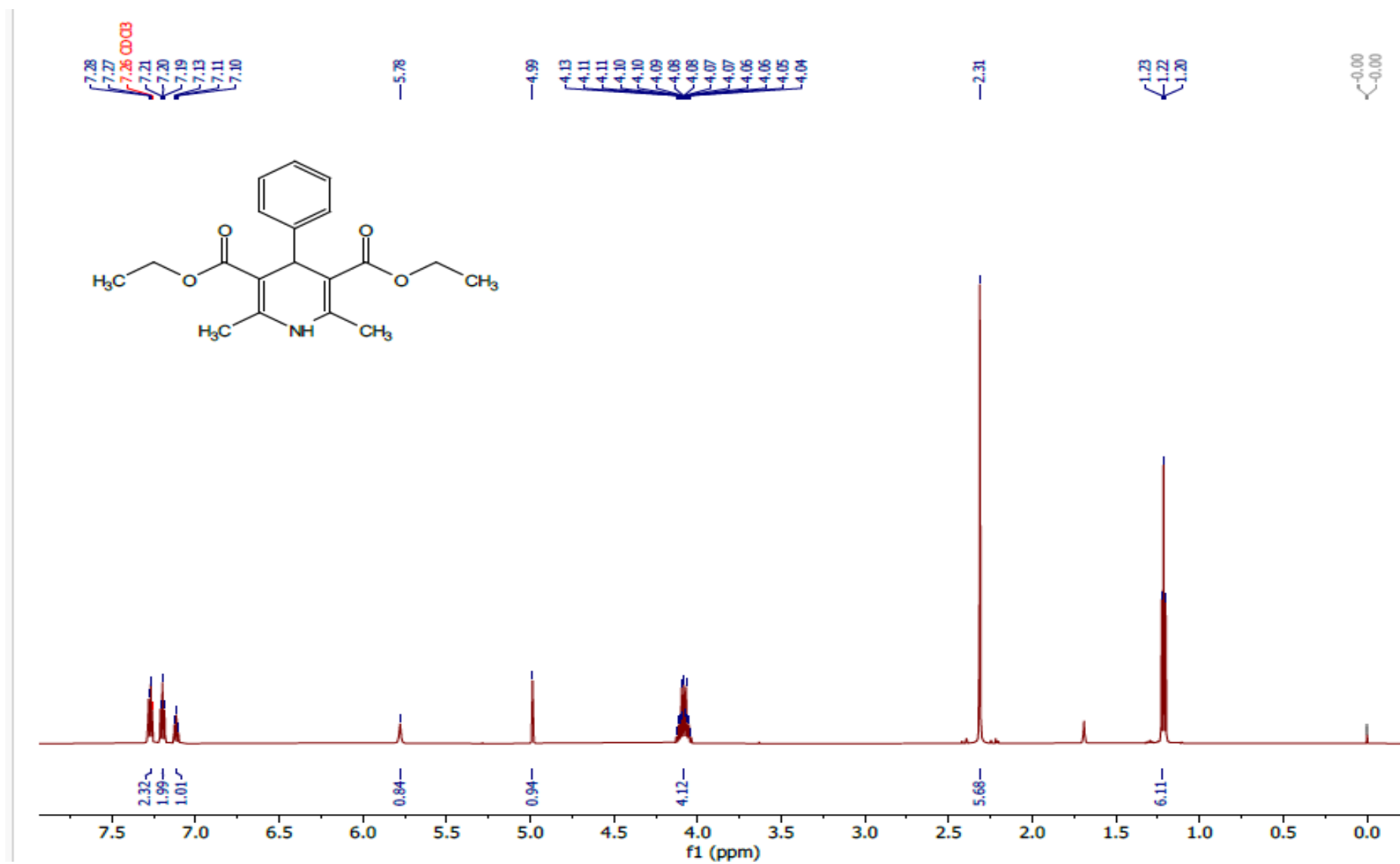
- 27- Bruverre, I.; Bisenieks, E.; Poikans, J.; Uldriķis, J.; Plotniece, A.; Pajuste, K.; Zarkovic, N. (2017). Dihydropyridine Derivatives as Cell Growth Modulators In Vitro. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–15.
- 28- Khoshneviszadeh, M.; Edraki, N.; Javidnia, K.; Alborzi, A.; Pourabbas, B.; Mardaneh, J.; Miri, R. (2009). Synthesis and biological evaluation of some new 1,4-dihydropyridines containing different ester substitute and diethyl carbamoyl group as anti-tubercular agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(4), 1579–1586.
- 29- Reimão, J. Q.; Scotti, M. T.; Tempone, A. G. (2010). Anti-leishmanial and anti-trypanosomal activities of 1,4-dihydropyridines: In vitro evaluation and structure–activity relationship study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(22), 8044–8053.
- 30- Praveenkumar, E.; Gurrupu, N.; Kumar kolluri, P.; Yerragunta, V.; Reddy kunduru, B.; Subhashini, N. J. P. (2019). Synthesis, anti-diabetic evaluation and molecular docking studies of 4-(1-aryl-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl)-1,4-dihydropyridine derivatives as novel 11- β Hydroxysteroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD1) inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 103056.
- 31- Marco-Contelles, J.; León, R.; de los Ríos, C.; Samadi, A.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Villarroya, M. (2009). Tacripyrines, the First Tacrine–Dihydropyridine Hybrids, as Multitarget-Directed Ligands for the Treatment of Alzheimer’s Disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(9), 2724–2732.
- 32- Hilgeroth, A. (2002). Dimeric 4-Aryl-1,4-Dihydropyridines: Development of a Third Class of Nonpeptidic HIV-1 Protease Inhibitors. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2(3), 235–245.
- 33- Li, G.; Antilla, J. C. (2009). Highly Enantioselective Hydrogenation of Enamides Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids. *Organic Letters*, 11(5), 1075–1078.
- 34- Mao, Y.-Z.; Jin, M.-Z.; Liu, Z.-L.; Wu, L.-M. (2000). Oxidative Reactivity of S-Nitrosoglutathione with Hantzsch 1,4-Dihydropyridine. *Organic Letters*, 2(6), 741–742.
- 35- Zheng, C.; You, S.-L. (2012). Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors. *Chemical Society Reviews*, 41(6), 2498.
- 36- Anniyappan, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. (2002). Synthesis of Hantzsch 1,4-dihidropiridines under microwave irradiation. *Synthetic Communications*, 32(4), 659–663.
- 37- Shaabani, A.; Rezayan, A. H.; Rahmati, A.; Sharifi, M. (2006). Ultrasound-accelerated Synthesis of 1,4-Dihydropyridines in an Ionic Liquid. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 137(1), 77–81.

- 38- Sridhar, R., & Perumal, P. T. (2005). A new protocol to synthesize 1,4-dihydropyridines by using 3,4,5-trifluorobenzeneboronic acid as a catalyst in ionic liquid: synthesis of novel 4-(3-carboxyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron*, 61(9), 2465–2470.
- 39- Das Sharma, S.; Hazarika, P.; Konwar, D. (2008). A simple, green and one-pot four-component synthesis of 1,4-dihydropyridines and their aromatization. *Catalysis Communications*, 9(5), 709–714.
- 40- Ko, S.; Yao, C.-F. (2006). Ceric Ammonium Nitrate (CAN) catalyzes the one-pot synthesis of polyhydroquinoline via the Hantzsch reaction. *Tetrahedron*, 62(31), 7293–7299.
- 41- Song, G.; Wang, B.; Wu, X.; Kang, Y.; Yang, L. (2005). Montmorillonite K10 Clay: An Effective Solid Catalyst for One-Pot Synthesis of Polyhydroquinoline Derivatives. *Synthetic Communications*, 35(22), 2875–2880.
- 42- Ko, S.; Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C.-F. (2005). Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction. *Tetrahedron Letters*, 46(34), 5771–5774.
- 43- Sabitha, G.; Arundhati, K.; Sudhakar, K.; Sastry, B. S.; Yadav, J. S. (2009). CeCl₃·7H₂O-Catalyzed One-Pot Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines at Room Temperature. *Synthetic Communications*, 39(16), 2843–2851.
- 44- Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Rao, Y. K.; Tzeng, Y.-M.; Sridhar, C. (2006). A simple and efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridines using heterogeneous catalyst under solvent-free conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 260(1-2), 179–180.
- 45- Kumar, A.; Maurya, R. A. (2007). Synthesis of polyhydroquinoline derivatives through unsymmetric Hantzsch reaction using organocatalysts. *Tetrahedron*, 63(9), 1946–1952.
- 46- Cherkupally, S. R.; Mekala, R. (2008). P-TSA Catalyzed Facile and Efficient Synthesis of Polyhydroquinoline Derivatives through Hantzsch Multi-Component Condensation. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*, 56(7), 1002–1004.
- 47- Das, B.; Ravikanth, B.; Ramu, R.; Vittal Rao, B. (2006). An Efficient One-Pot Synthesis of Polyhydroquinolines at Room Temperature Using HY-Zeolite. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 54(7), 1044–1045.
- 48- Safa, K. D.; Esmaili, M.; Allahvirdinesbat, M. (2015). Aqua-mediated one-pot synthesis of Biginelli dihydropyrimidinone/thiones (DHPM's), Hantzsch dihydropyridines (DHP's), and polysubstituted pyridines sonocatalyzed by metal-supported nanocatalysts. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 13(2), 267–277.

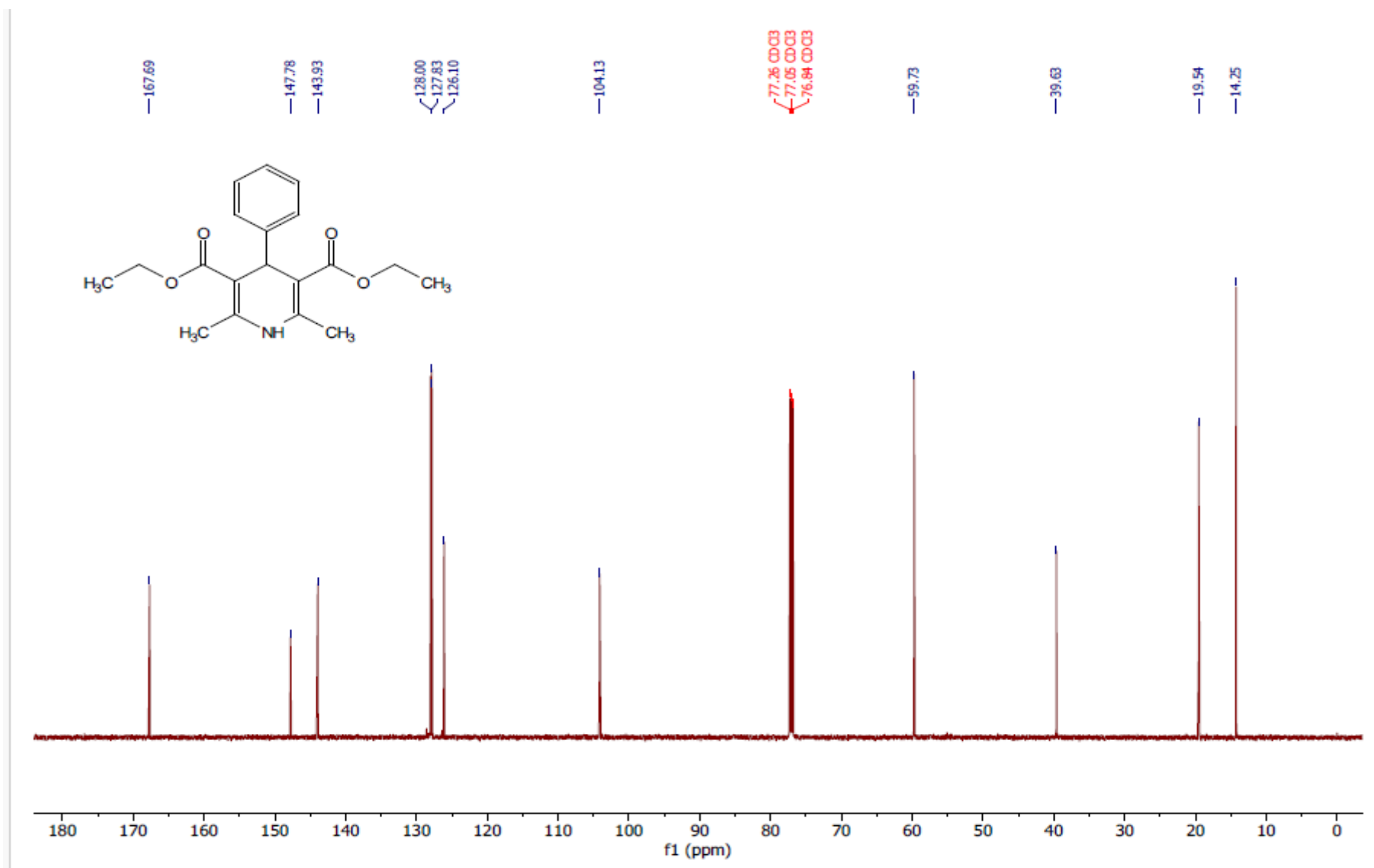
-
- 49- More, K. A.; Gandhare, N. V.; Ali, P. S.; Pathan, N. B.; Al-Mousa, K. M. (2021). An expeditious one pot green synthesis of novel bioactive 1, 4-dihydropyridine derivatives at ambient temperature and molecular modelling. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 4, 100108.
- 50- Tiwari, S. K.; Shivhare, K. N.; Patel, M. K.; Yadav, V.; Nazeef, M.; Siddiqui, I. R. (2020). A Metal Free, Hantzsch Synthesis for Privileged Scaffold 1,4-Dihydropyridines: A Glycerol Promoted Sustainable Protocol. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 1–13.
- 51- Alponi, L. H. R.; Picinini, M.; Urquieta-Gonzalez, E. A.; Corrêa, A. G. (2020). USY-zeolite catalyzed synthesis of 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation: structure and recycling of the catalyst. *Journal of Molecular Structure*, 129430.
- 52- Mokhtar, M.; Saleh, T. S.; Narasimharao, K.; Al-Mutairi, E. (2021). New green perspective to dihydropyridines synthesis utilizing modified heteropoly acid catalysts. *Catalysis Today*.
- 53- Shen, L.; Cao, S.; Wu, J.; Zhang, J.; Li, H.; Liu, N.; Qian, X. (2009). A revisit to the Hantzsch reaction: Unexpected products beyond 1,4-dihydropyridines. *Green Chemistry*, 11(9), 1414.
- 54- Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. (2001). Catalysis as a foundational pillar of green chemistry. *Applied Catalysis A: General*, 221(1-2), 3–13.
- 55- Sheldon, R. A. (2012). Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.*, 41(4), 1437–1451.
- 56- Corma, A.; Garcia, H. (2008). Crossing the Borders Between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis: Developing Recoverable and Reusable Catalytic Systems. *Topics in Catalysis*, 48(1-4), 8–31.
- 57- End, N.; Schöning, K.-U. (2004). Immobilized Catalysts in Industrial Research and Application. *Topics in Current Chemistry*, 241–271.
- 58- Kozhevnikov, I. V. (1998). Catalysis by Heteropoly Acids and Multicomponent Polyoxometalates in Liquid-Phase Reactions. *Chemical Reviews*, 98(1), 171–198.
- 59- Khalafi-Nezhad, A.; Divar, M.; Panahi, F. (2013). Nucleosides as reagents in multicomponent reactions: one-pot synthesis of heterocyclic nucleoside analogues incorporating pyrimidine-fused rings. *Tetrahedron Letters*, 54(3), 220–222.
- 60- Rafiee, E.; Eavani, S.; Rashidzadeh, S.; Joshaghani, M. (2009). Silica supported 12-tungstophosphoric acid catalysts for synthesis of 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions. *Inorganica Chimica Acta*, 362(10), 3555–3562.

- 61- Momeni, T.; Heravi, M. M.; Hosseinejad, T.; Mirzaei, M.; Zadsirjan, V. (2020). H5BW12O40-Catalyzed syntheses of 1,4-dihydropyridines and polyhydroquinolines via Hantzsch reaction: Joint experimental and computational studies. *Journal of Molecular Structure*, 1199, 127011.
- 62- Ra, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. (2005). Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media. *Green Chemistry*, 7(2), 64.
- 63- Dimitrov, I.; Tsvetanov, C. B. (2012). Oligomeric Poly(ethylene oxide)s. Functionalized Poly(ethylene glycol)s. PEGylation. *Polymer Science: A Comprehensive Reference*, 679–693
- 64- Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. (2015). Polyethylene glycol (PEG) as a green solvent for carbon–carbon bond formation reactions. *Journal of Molecular Liquids*, 207, 73–79.
- 65- Kumar, R.; Rawat, D.; Adimurthy, S. (2020). Polyethylene Glycol (PEG-400) as Methylene Spacer and Green Solvent for the Synthesis of Heterodiarylmethanes under Metal-Free Conditions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020(23), 3499–3507.
- 66- Zhao, H.; Cheng, M.; Zhang, J.; Cai, M. (2014). Recyclable and reusable PdCl₂(PPh₃)₂/PEG-2000/H₂O system for the carbonylative Sonogashira coupling reaction of aryl iodides with alkynes. *Green Chemistry*, 16(5), 2515.
- 67- Siddaiah, V.; Basha, G. M.; Rao, G. P.; Prasad, U. V.; Rao, R. S. (2011). PEG-Mediated Catalyst-Free Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and Polyhydroquinoline Derivatives. *Synthetic Communications*, 42(5), 627–634.
- 68- Kardooni, R.; Kiasat, A. R.; Motamedi, H. (2017). Designing of a novel dual-function silica-iron oxide hybrid based nanocomposite, Fe₃O₄@SiO₂ PEG/NH₂, and its application as an eco-catalyst for the solvent-free synthesis of polyhydroacridines and polyhydroquinolines. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 81, 373–382.
- 69- Adharvana Chari, M.; Syamasundar, K. (2005). Silica gel/NaHSO₄ catalyzed one-pot synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature. *Catalysis Communications*, 6(9), 624–62
- 70- Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. (1986). The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Letters*, 27(3), 279–282.
- 71- Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. (1986). Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Letters*, 27(41), 4945–4948.

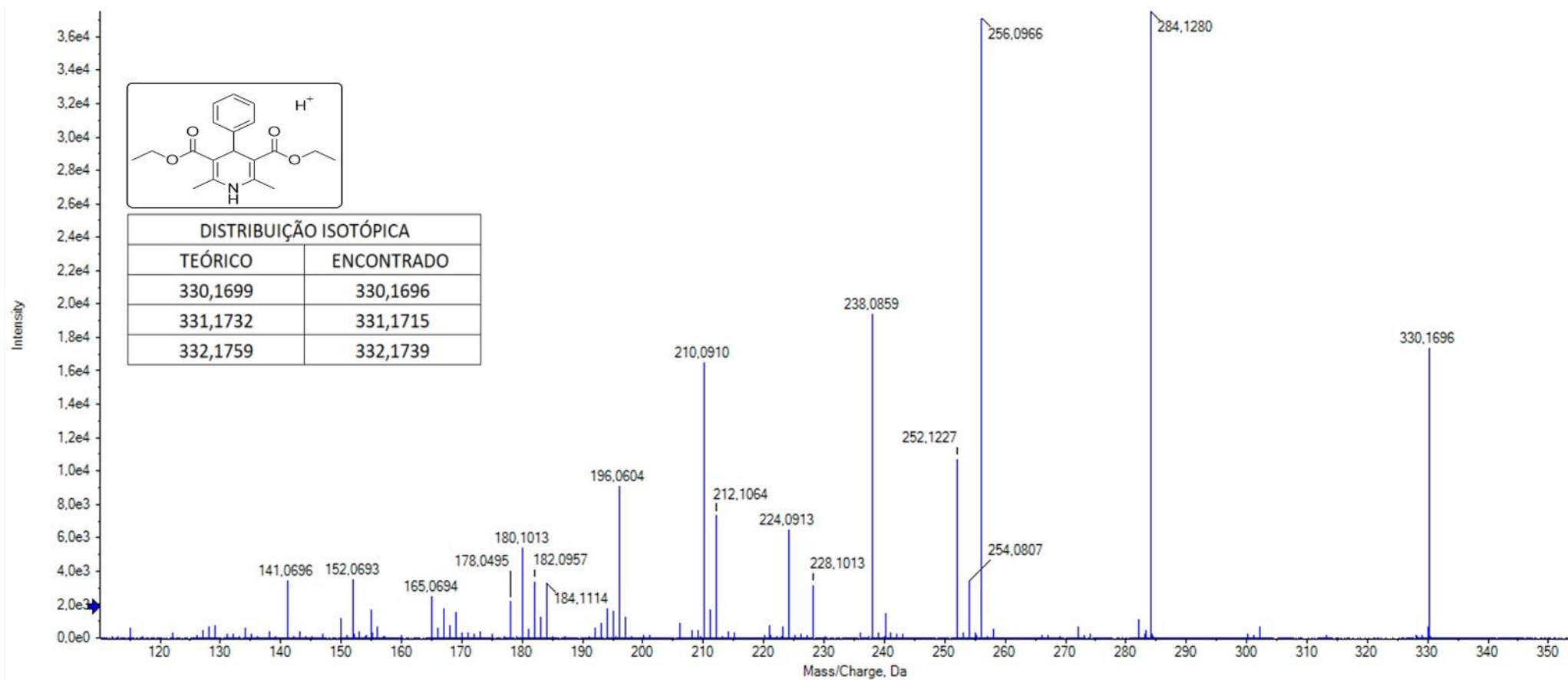
- 72- Sanseverino, A. M. (2002). Microondas em síntese orgânica. *Química Nova*, 25(4), 660–667.



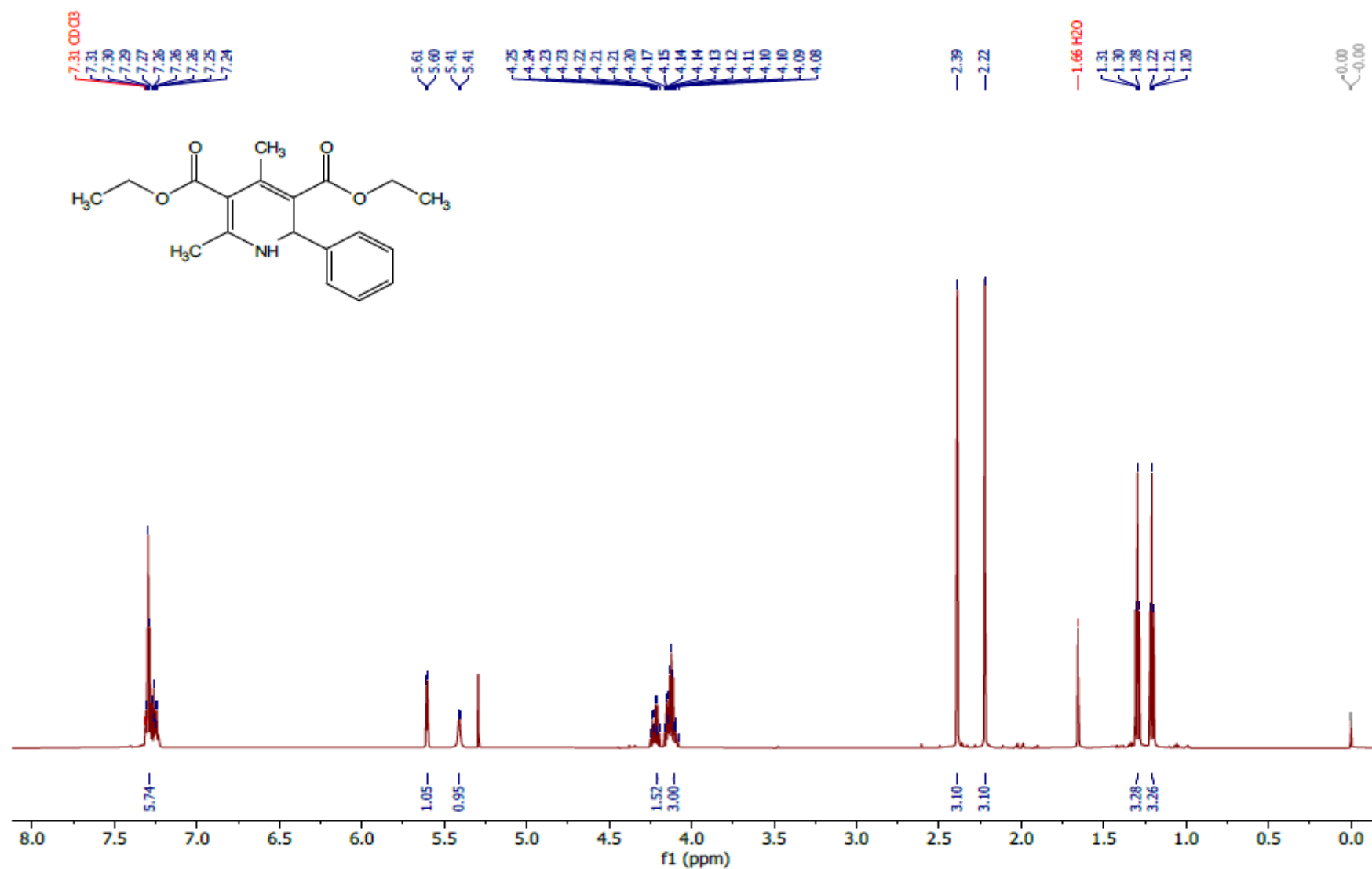
Espectro 1.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 4a.



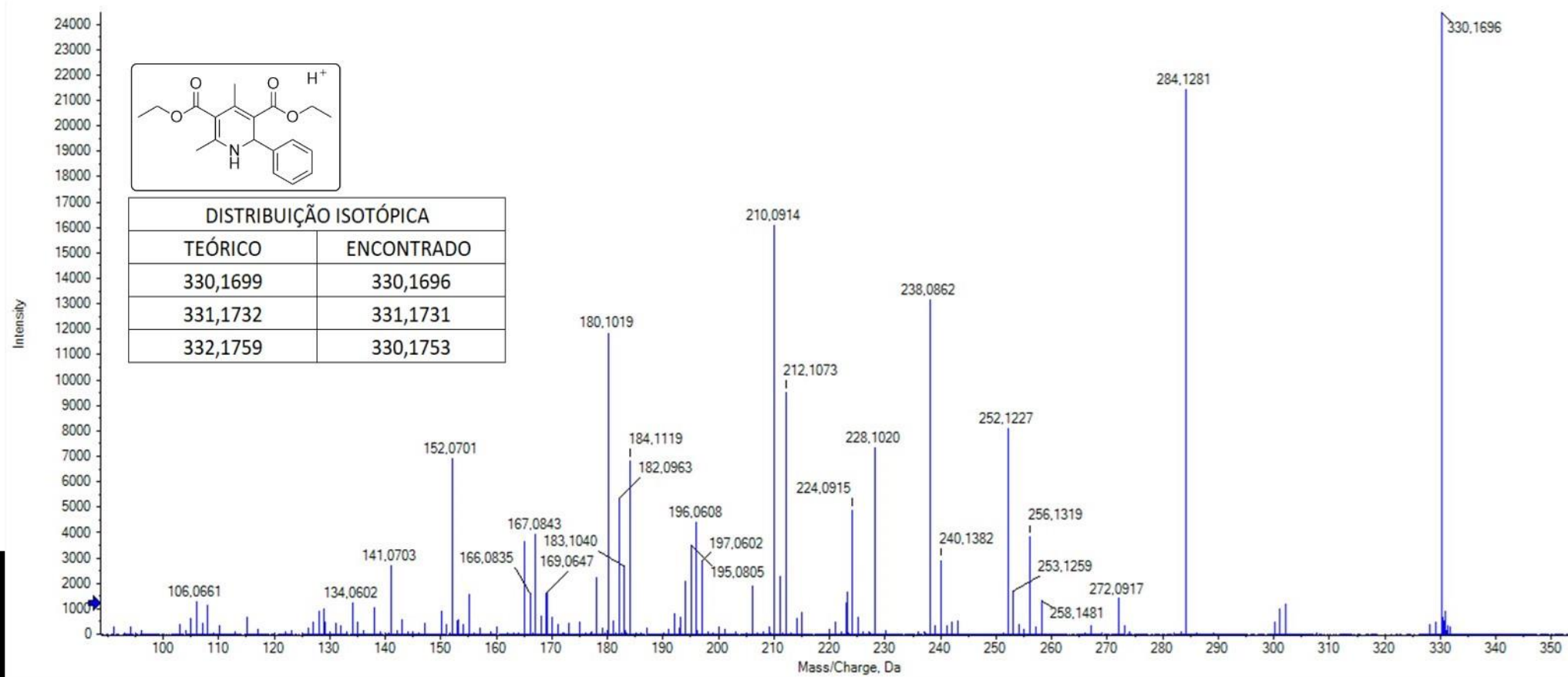
Espectro 1.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) do produto 4a.



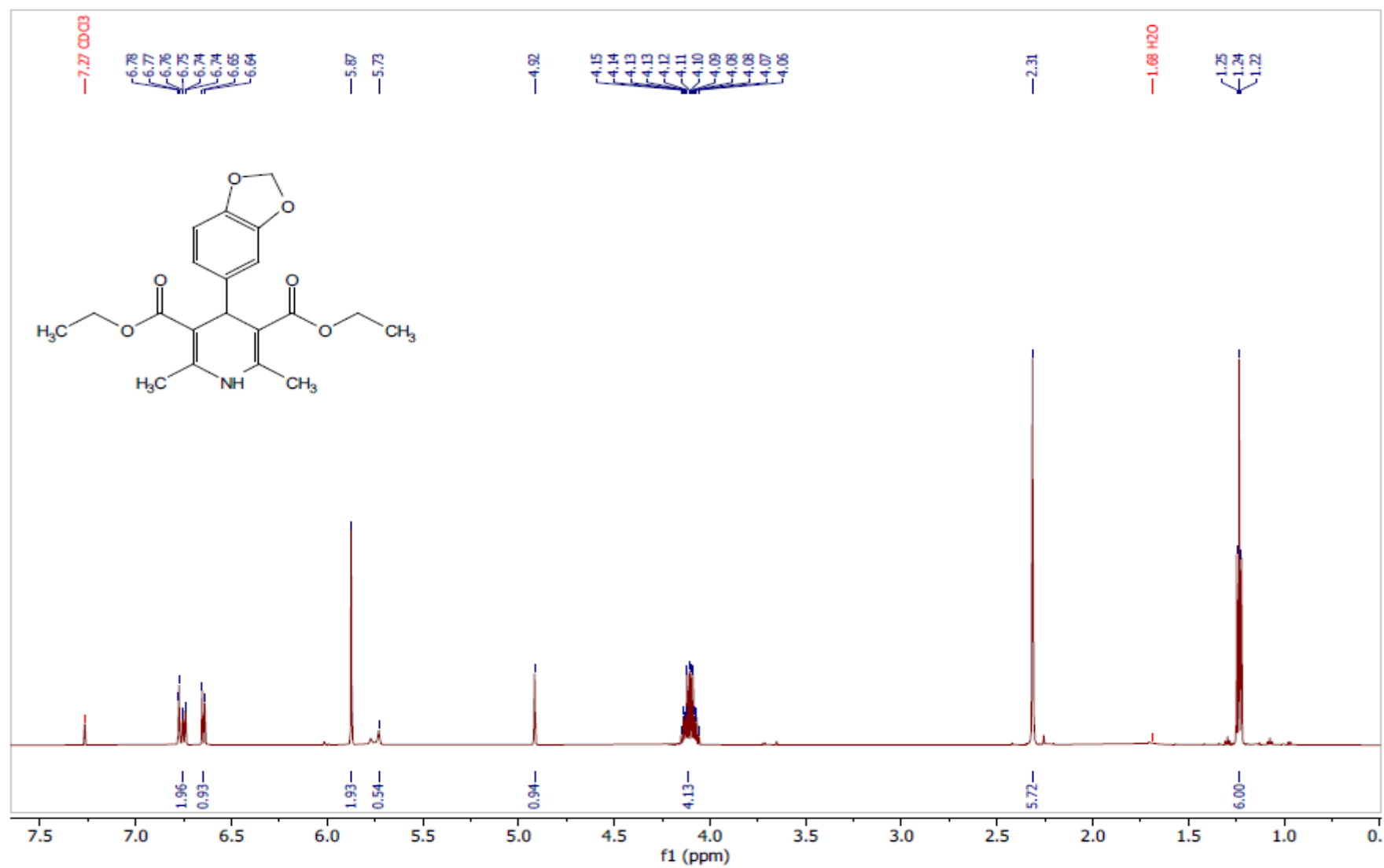
Espectro 1.3. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{19}H_{23}NO_4 + H^+$: 330,1699; $[M+H]^+$ encontrado: 330,1696.



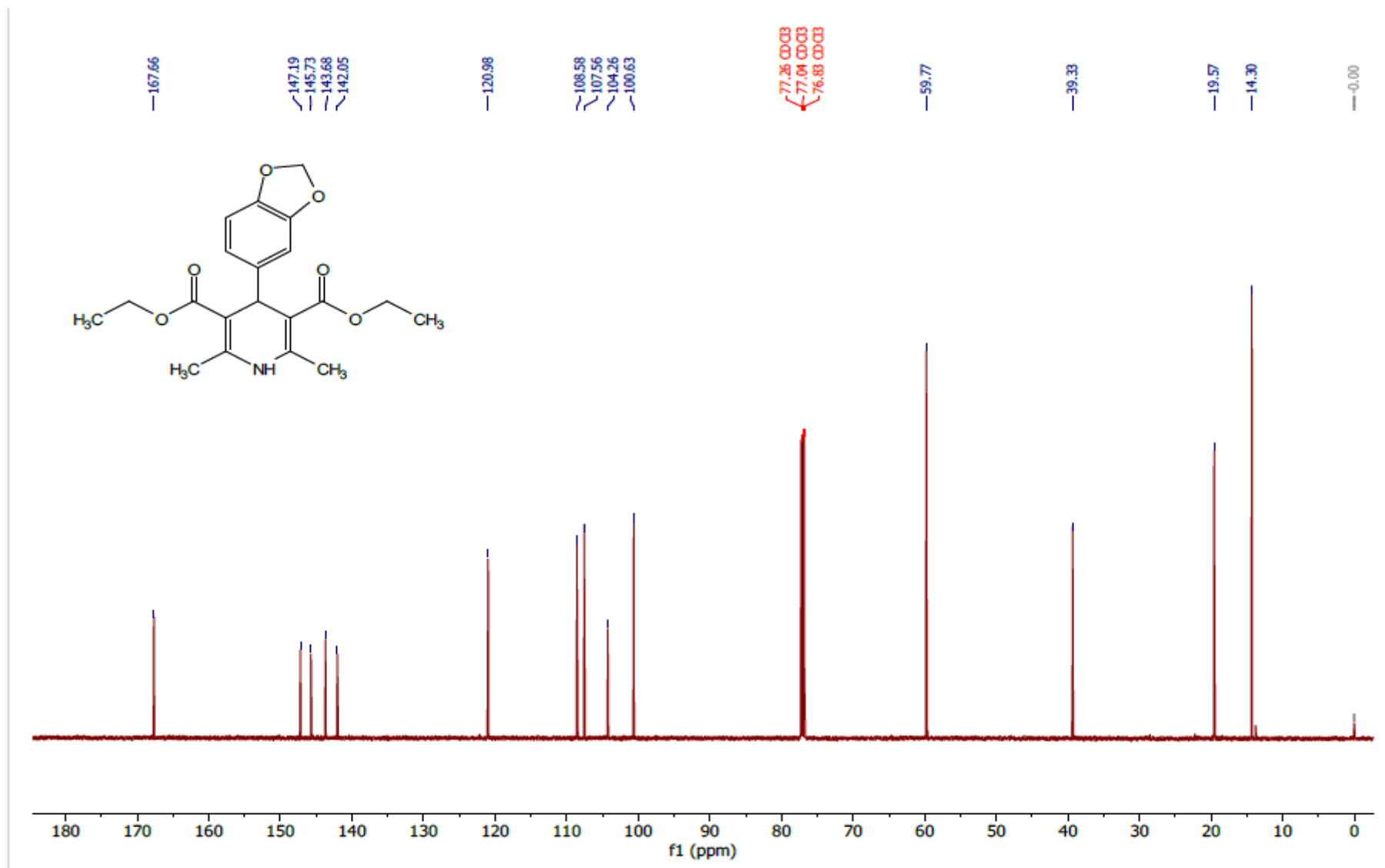
Espectro 2.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 4b.



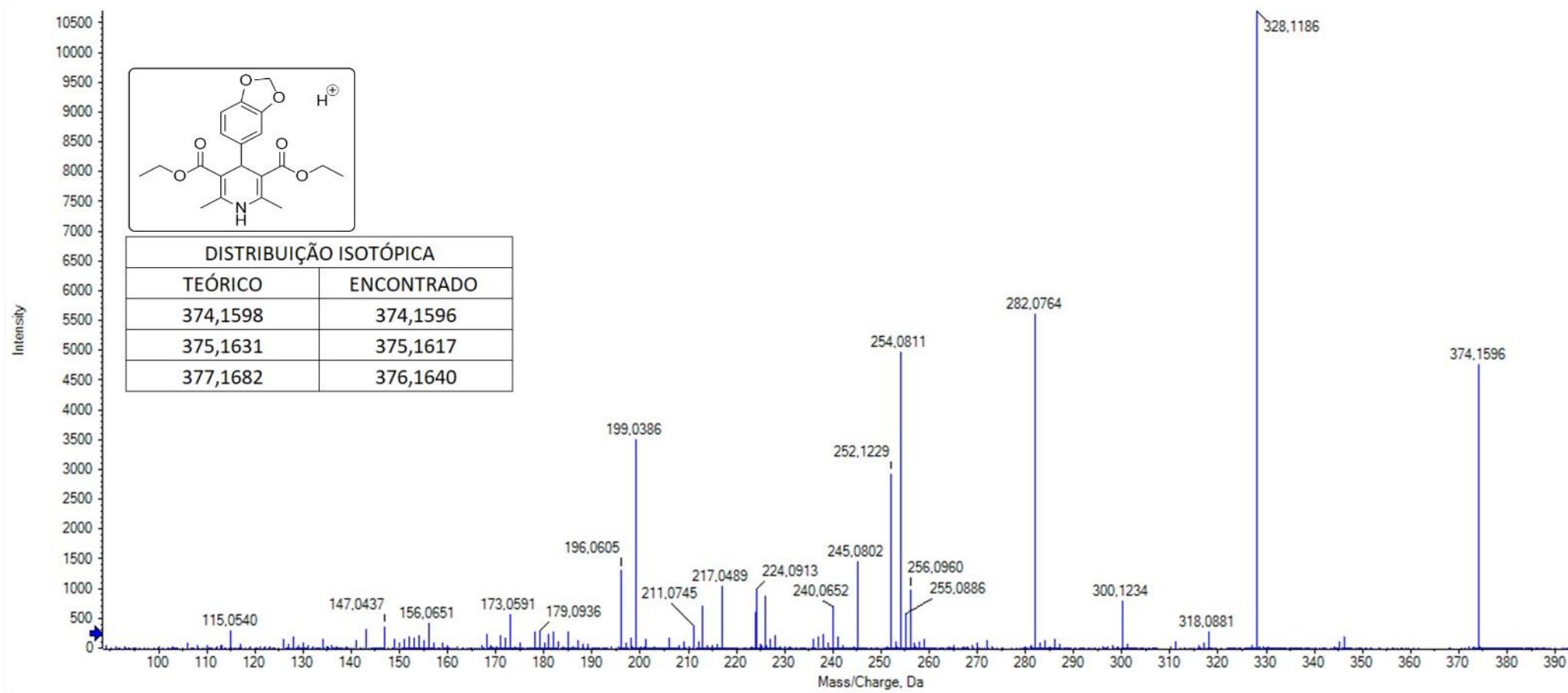
Espectro 2.2. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{19}H_{23}NO_4 + H^+$: 330,1699; $[M+H]^+$ encontrado: 330,1696.



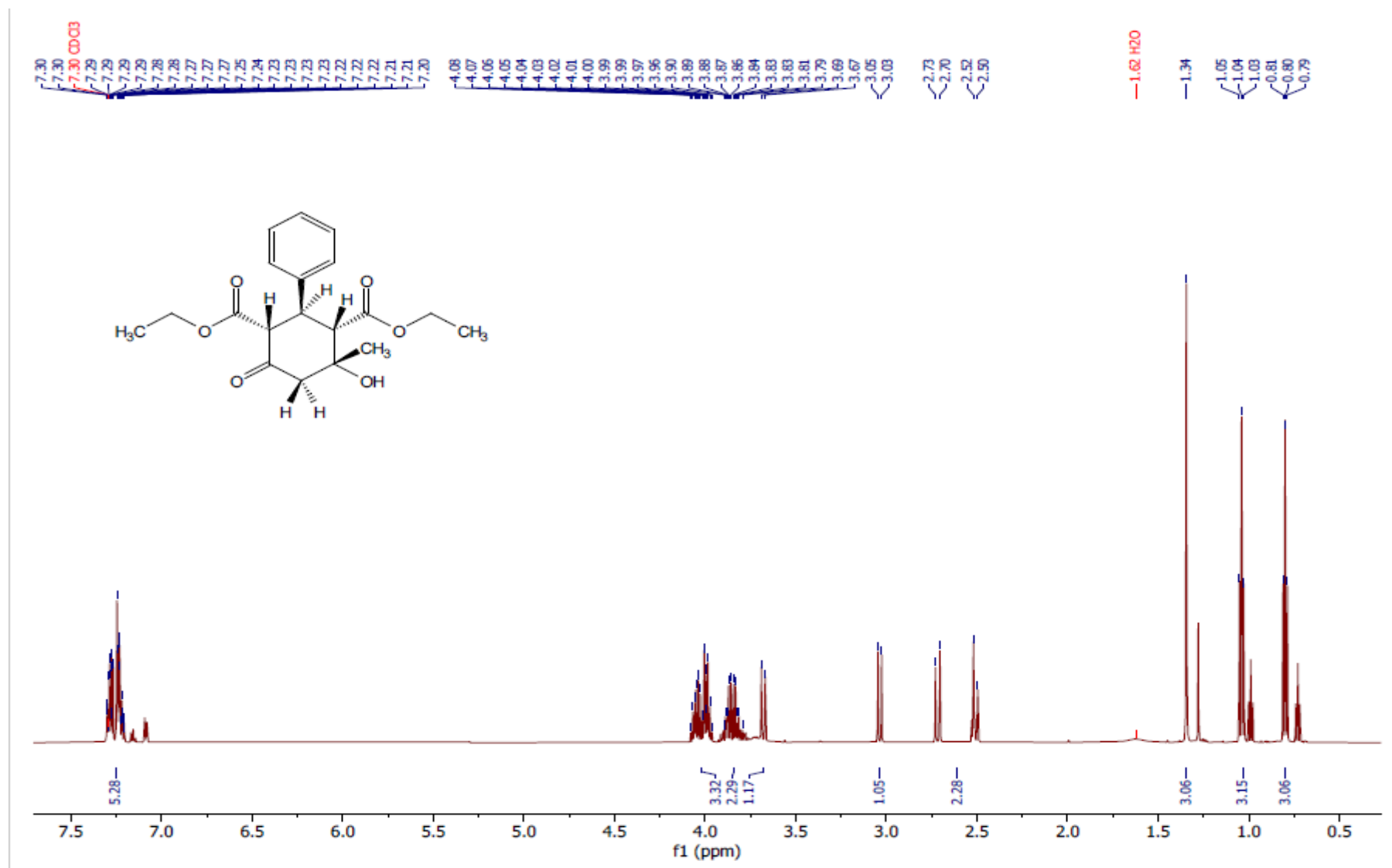
Espectro 3.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 6.



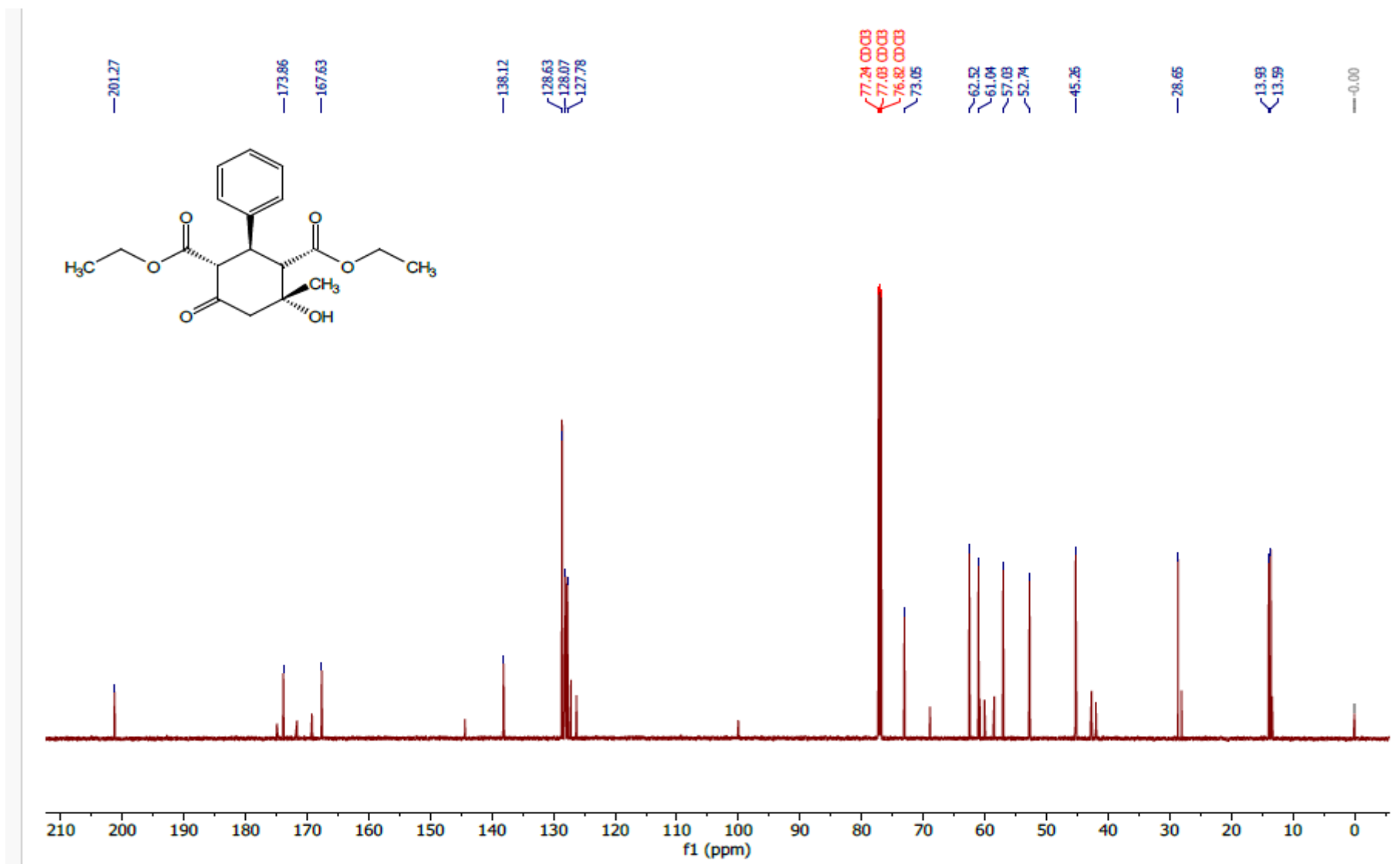
Espectro 3.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 6.



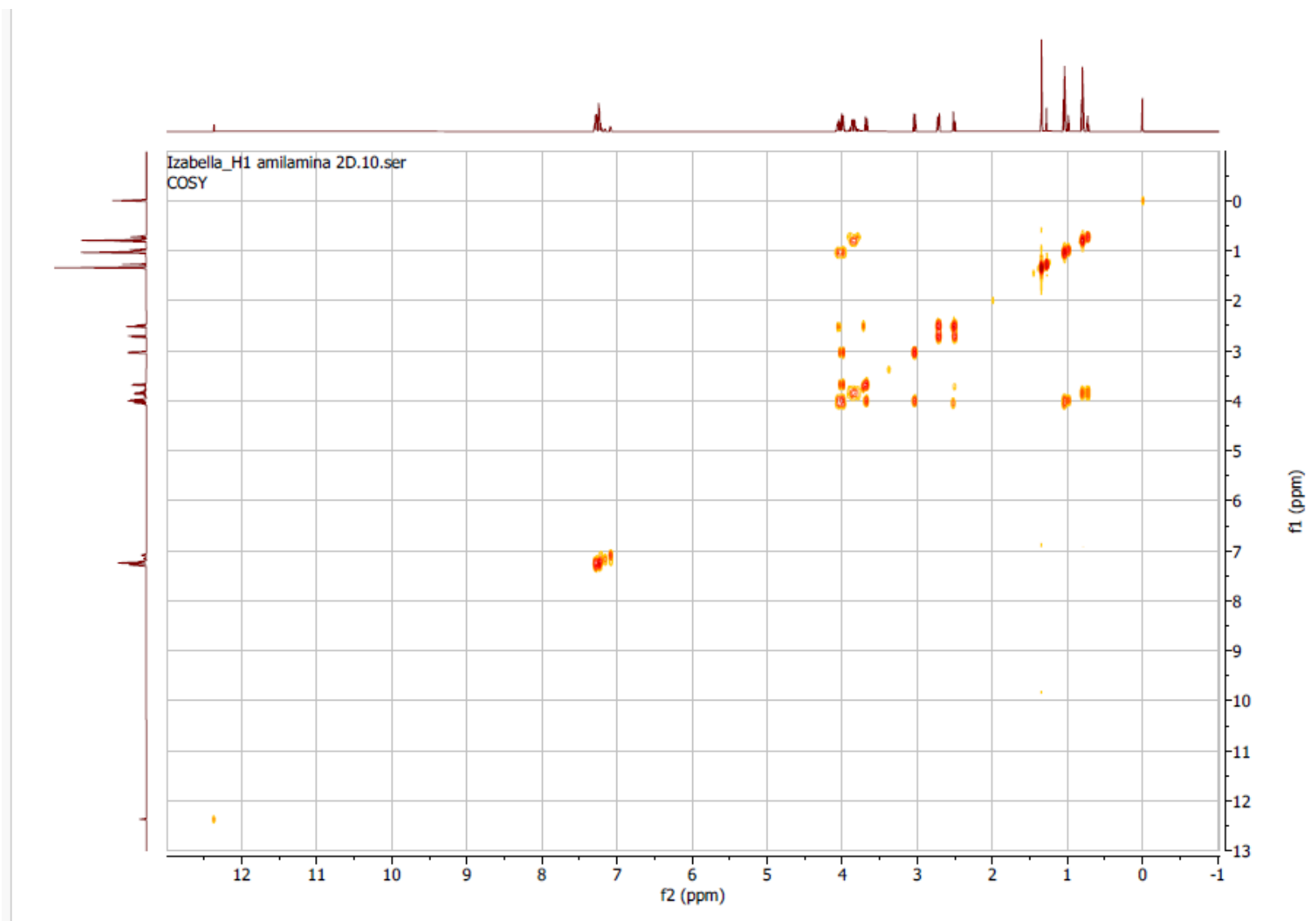
Espectro 3.3. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{20}H_{23}NO_6 + H^+$: 374,1598; $[M+H]^+$ encontrado: 374,1596.



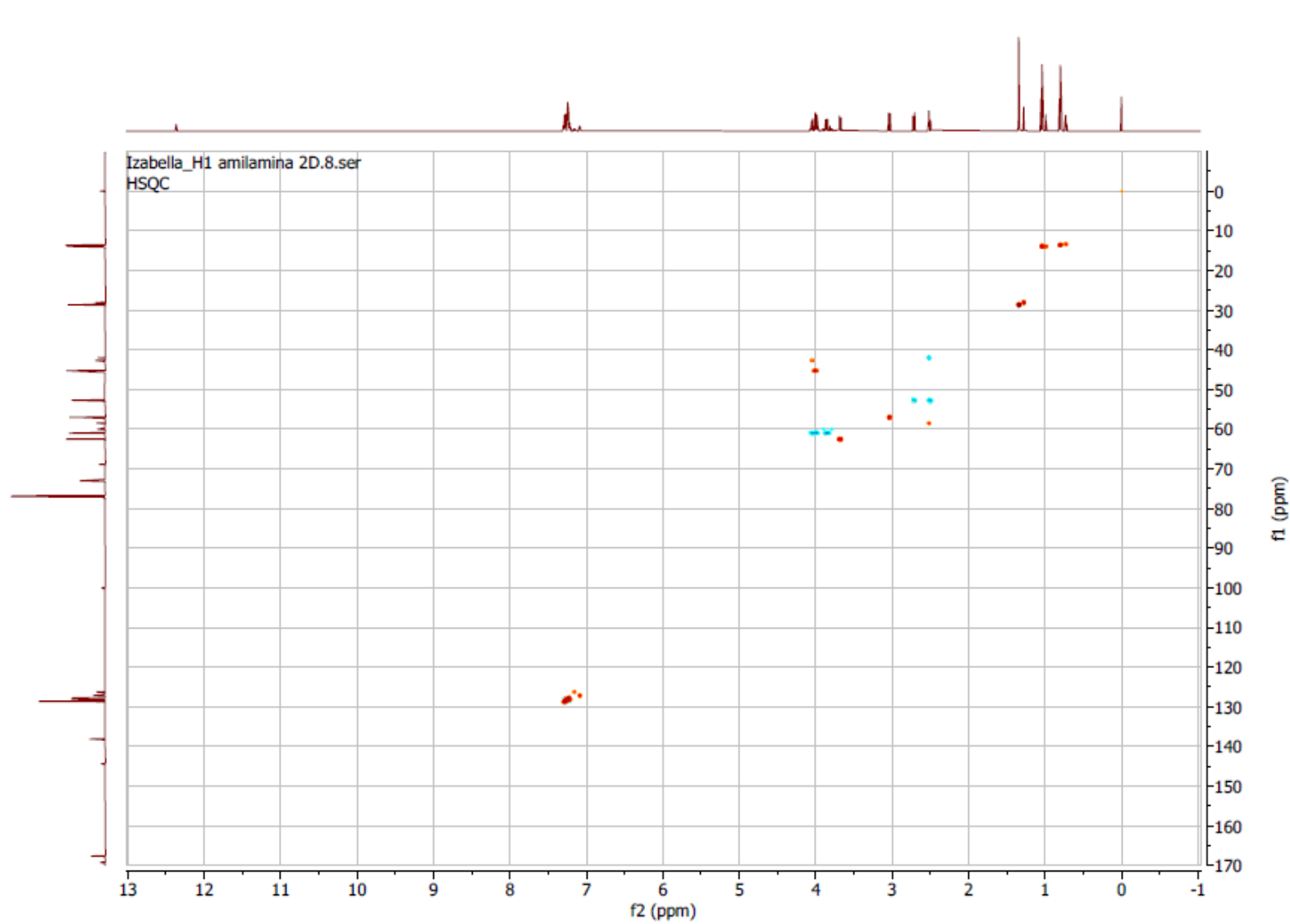
Espectro 4.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 8.



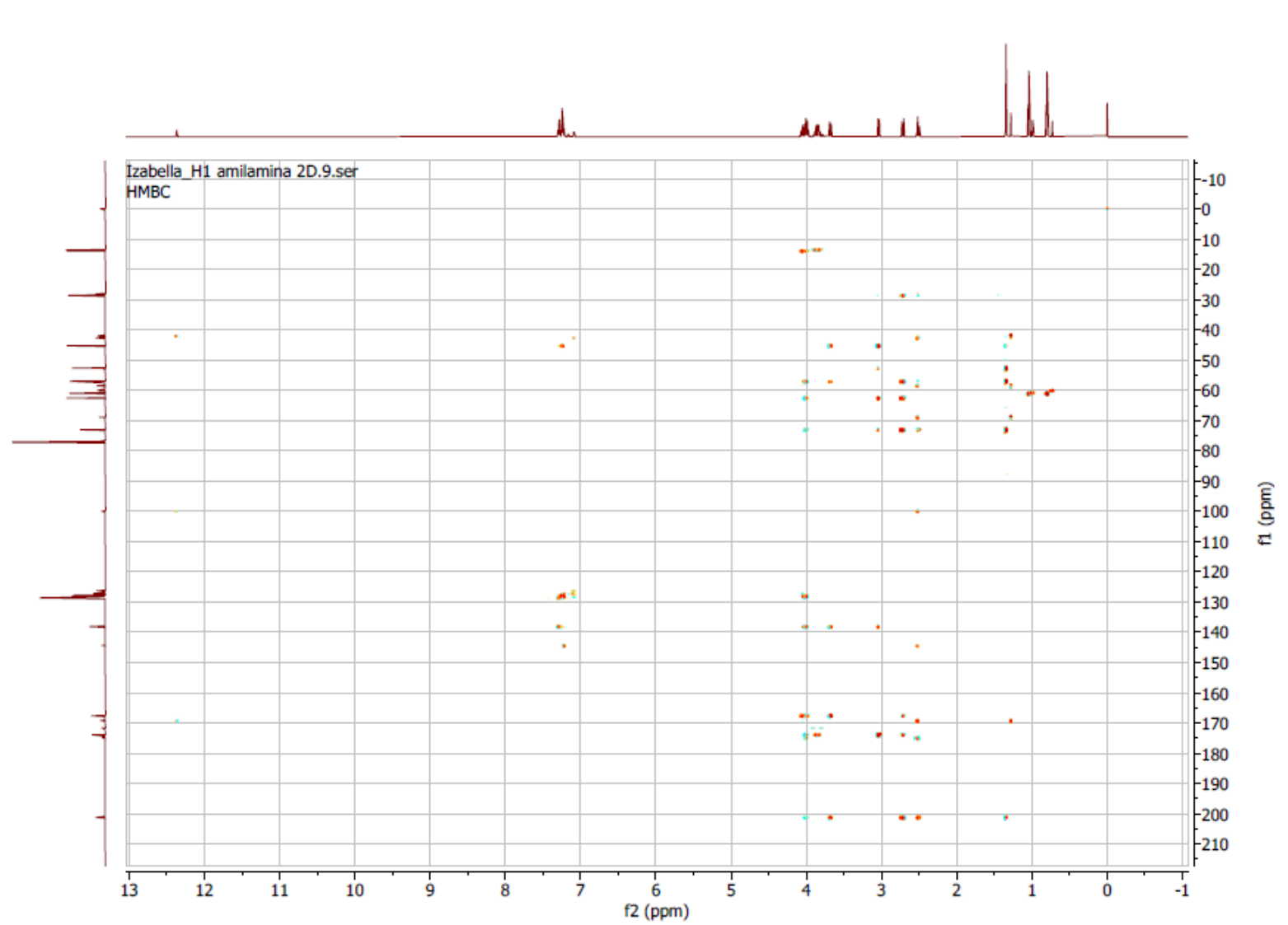
Espectro 4.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 8.



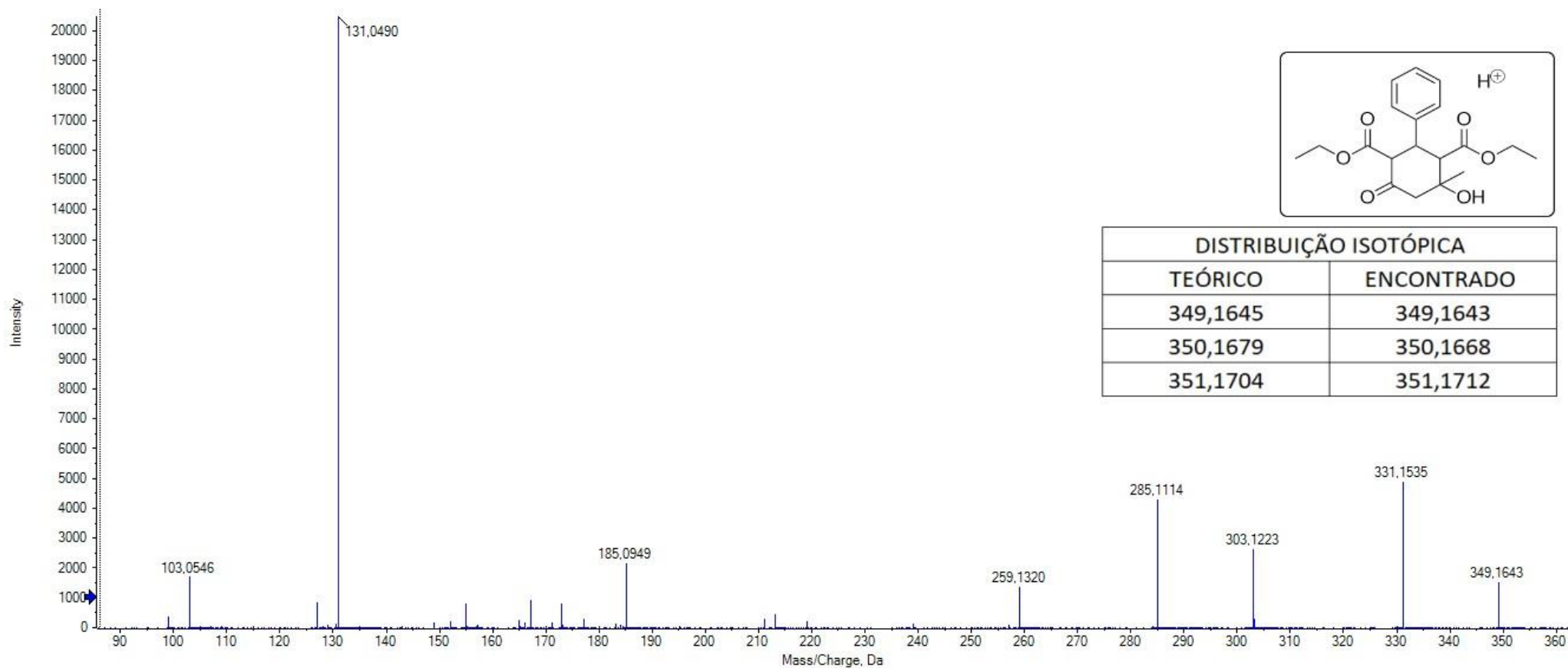
Espectro 4.3. Espectro de RMN 2D – COSY do produto 8.



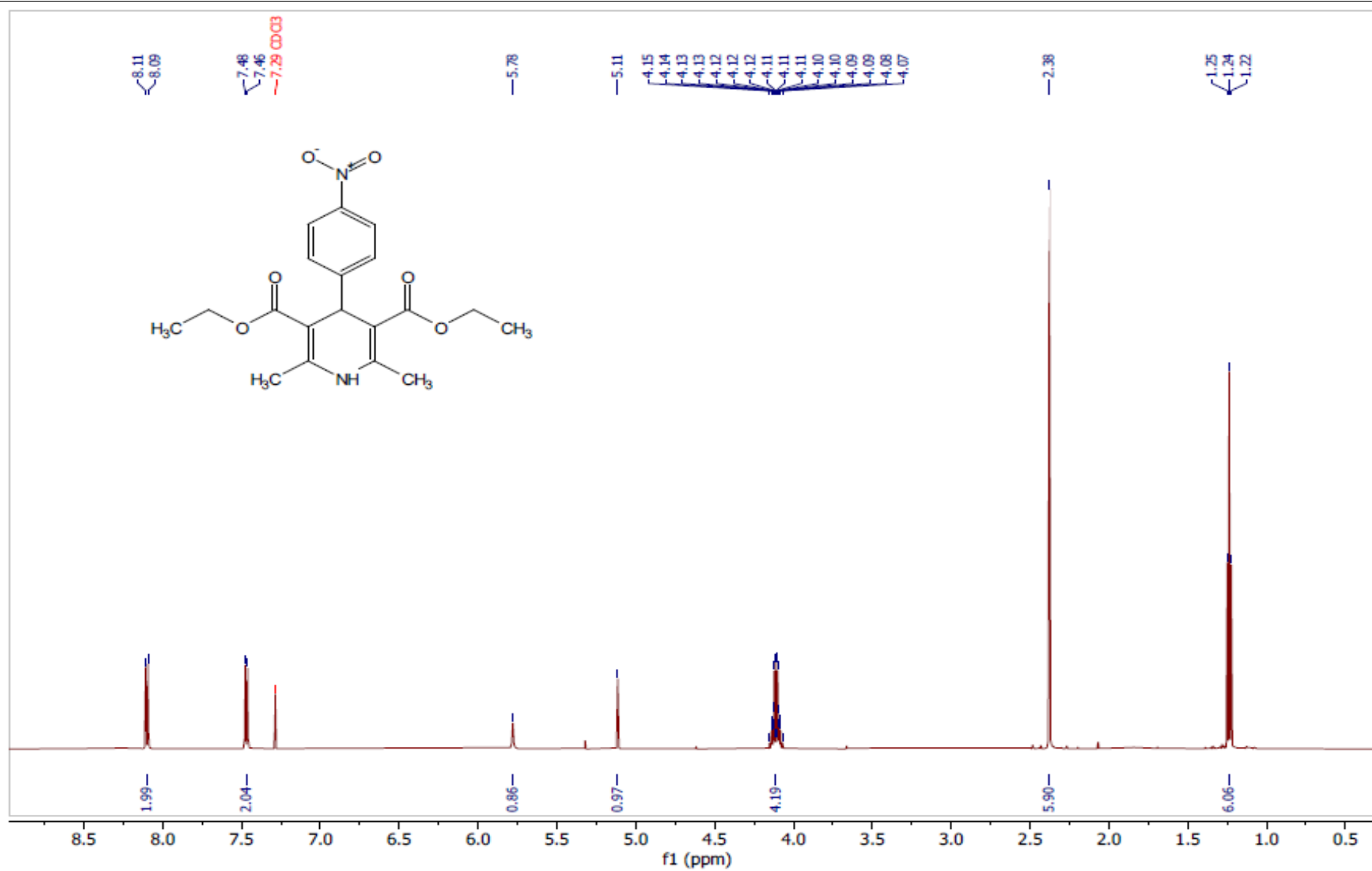
Espectro 4.4. Espectro de RMN 2D – HSQC do produto 8.



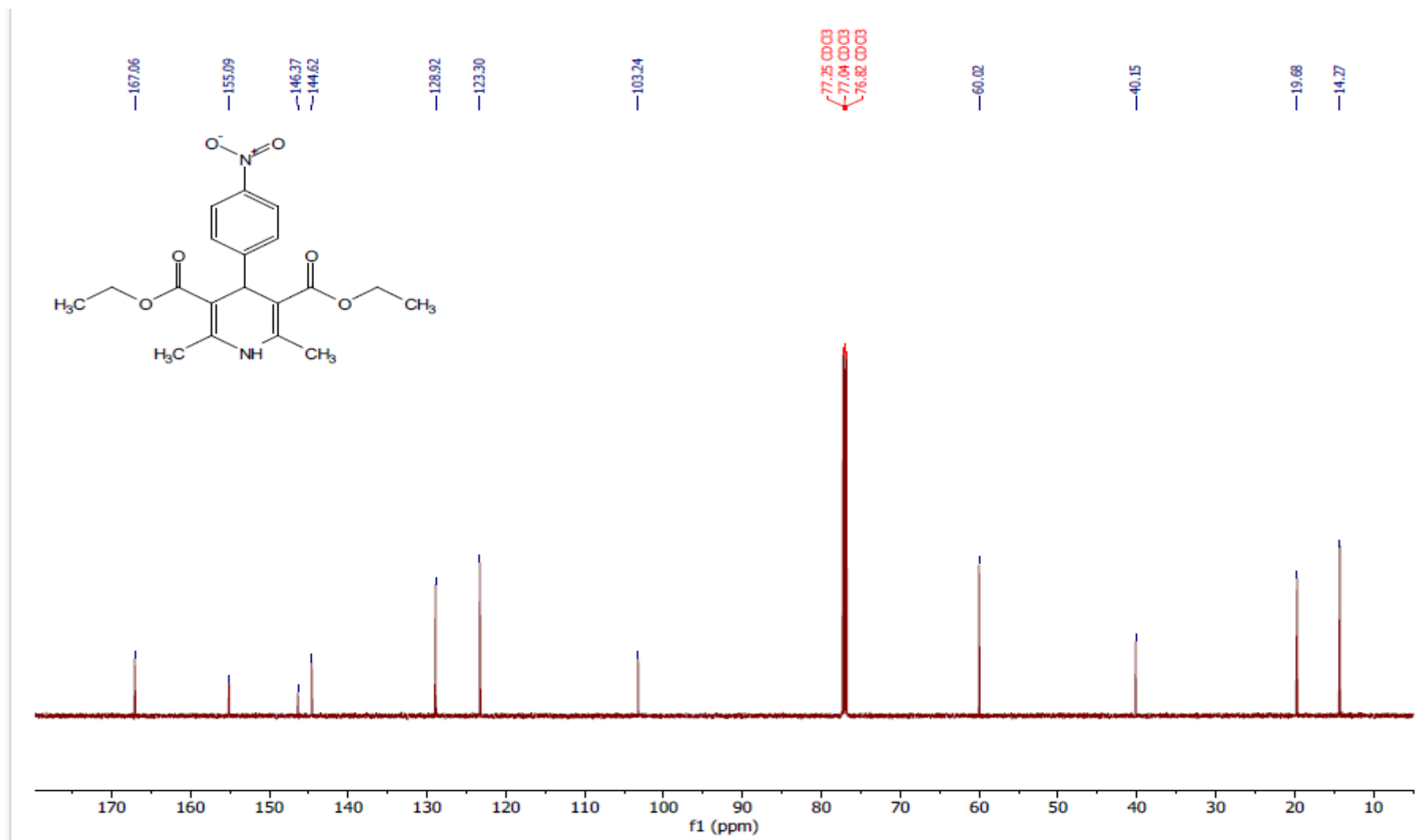
Espectro 4.5. Espectro de RMN 2D – HMBC do produto 8.



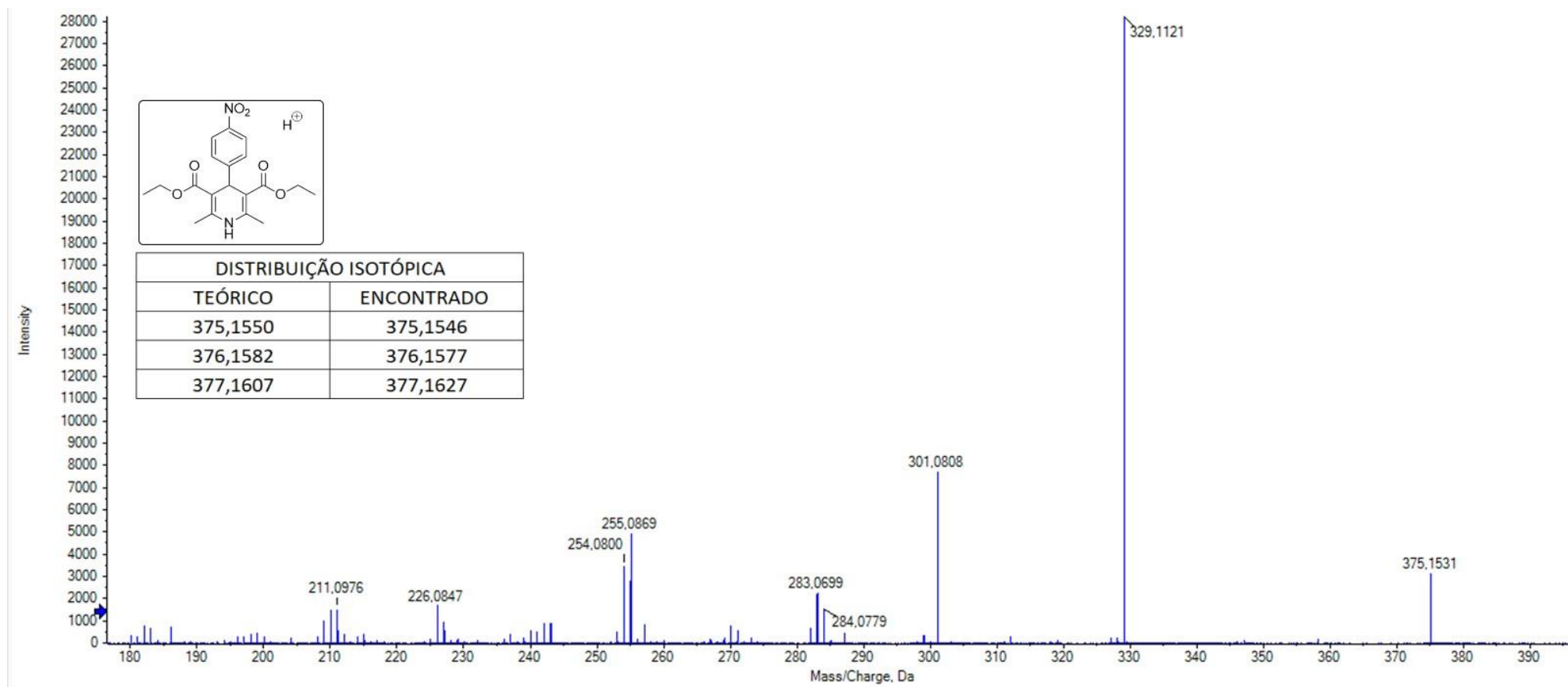
Espectro 4.6. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{19}H_{24}O_6 + H^+$: 349,1645; $[M+H]^+$ encontrado: 349,1643.



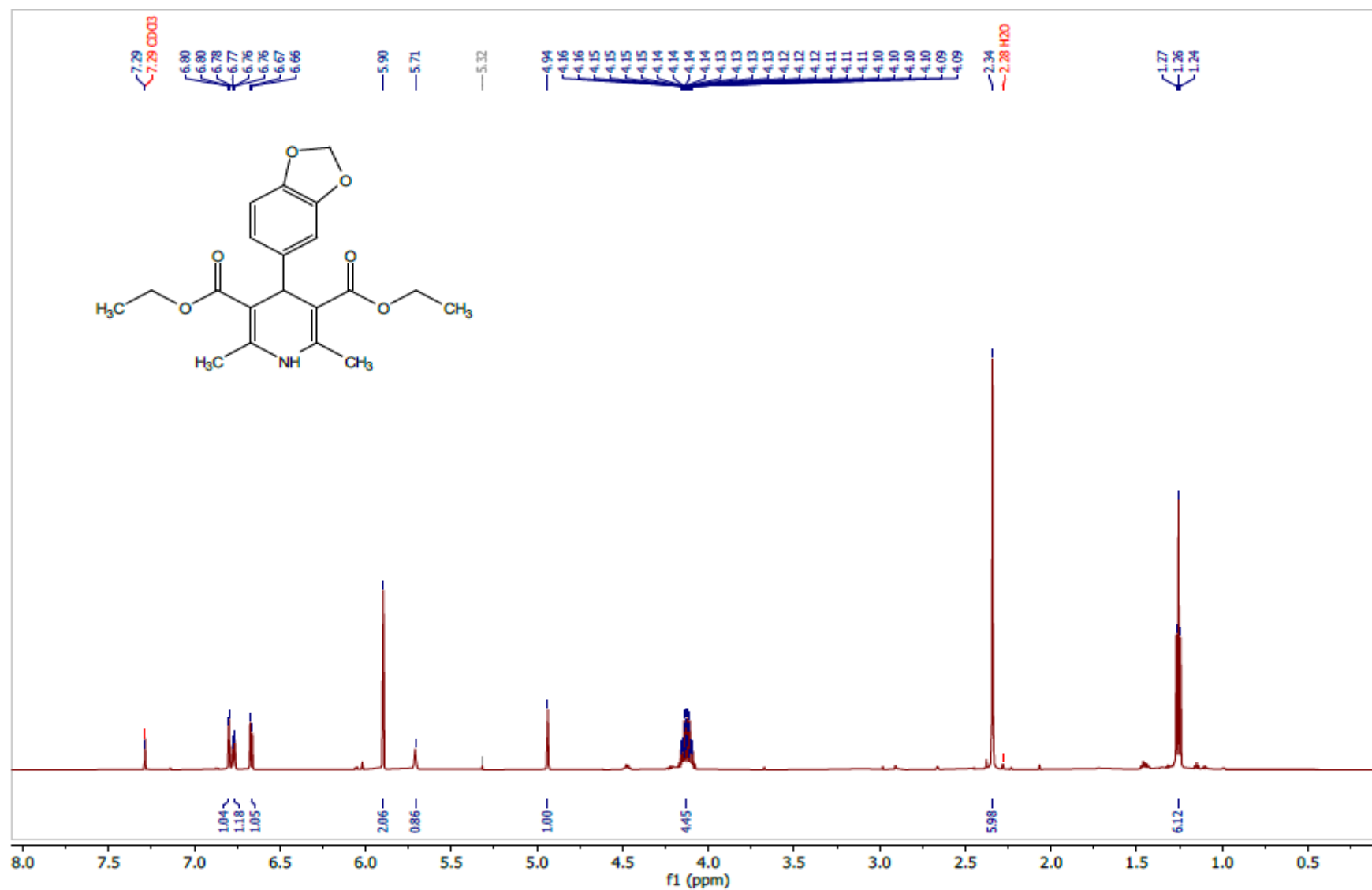
Espectro 5.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 13.



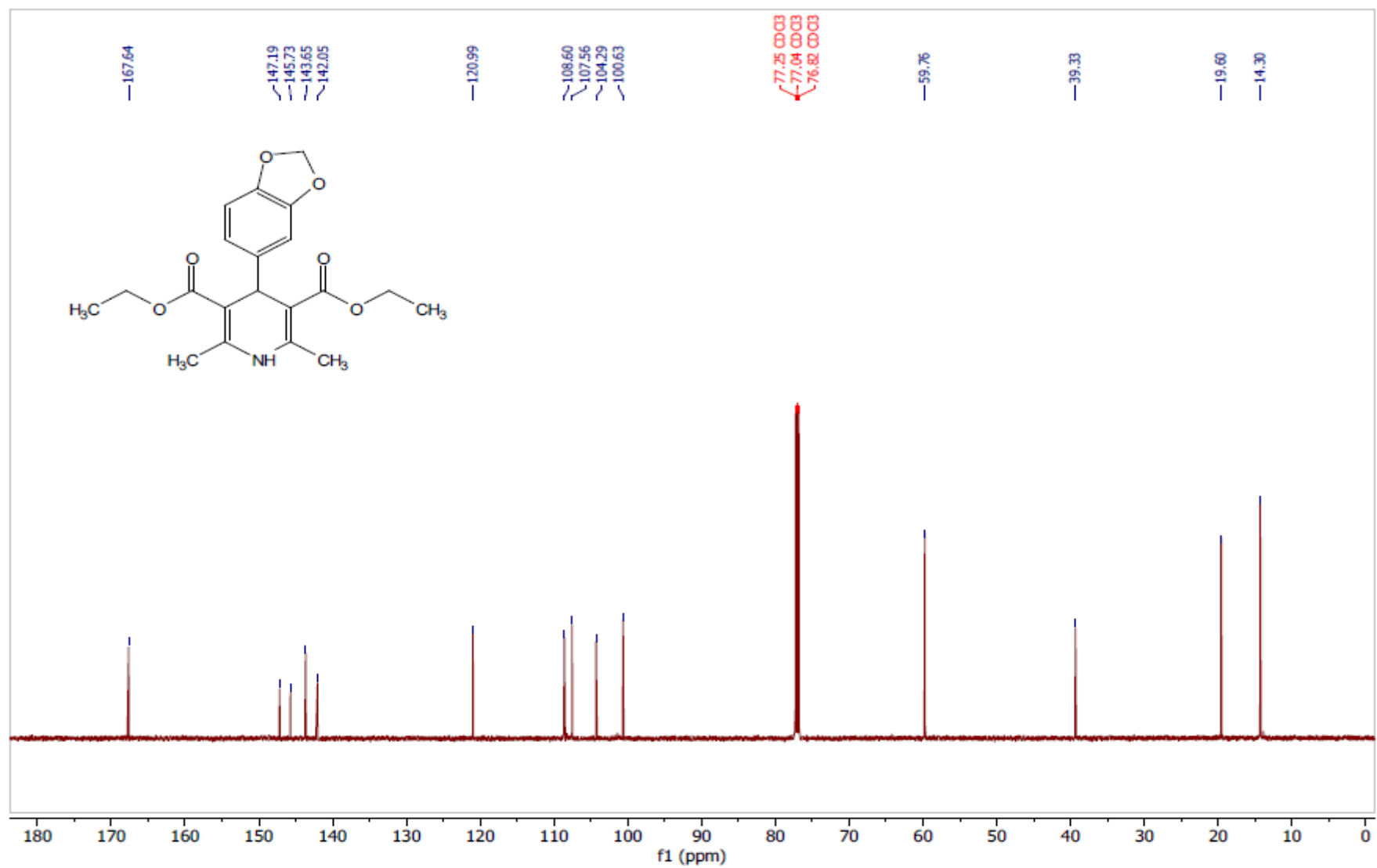
Espectro 5.2. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto 13.



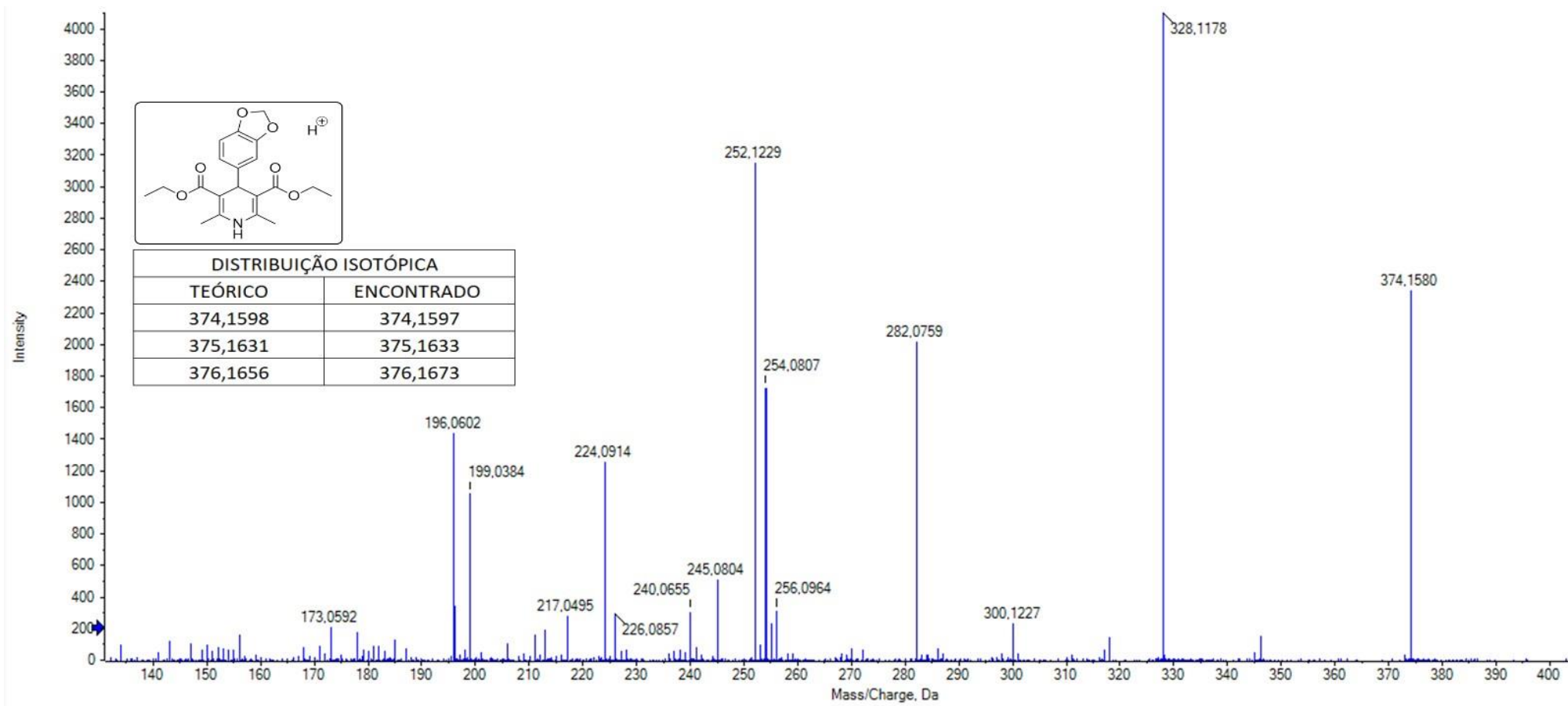
Espectro 5.3. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{19}H_{22}N_2O_6 + H^+$: 375,1550; $[M+H]^+$ encontrado: 375,1546.



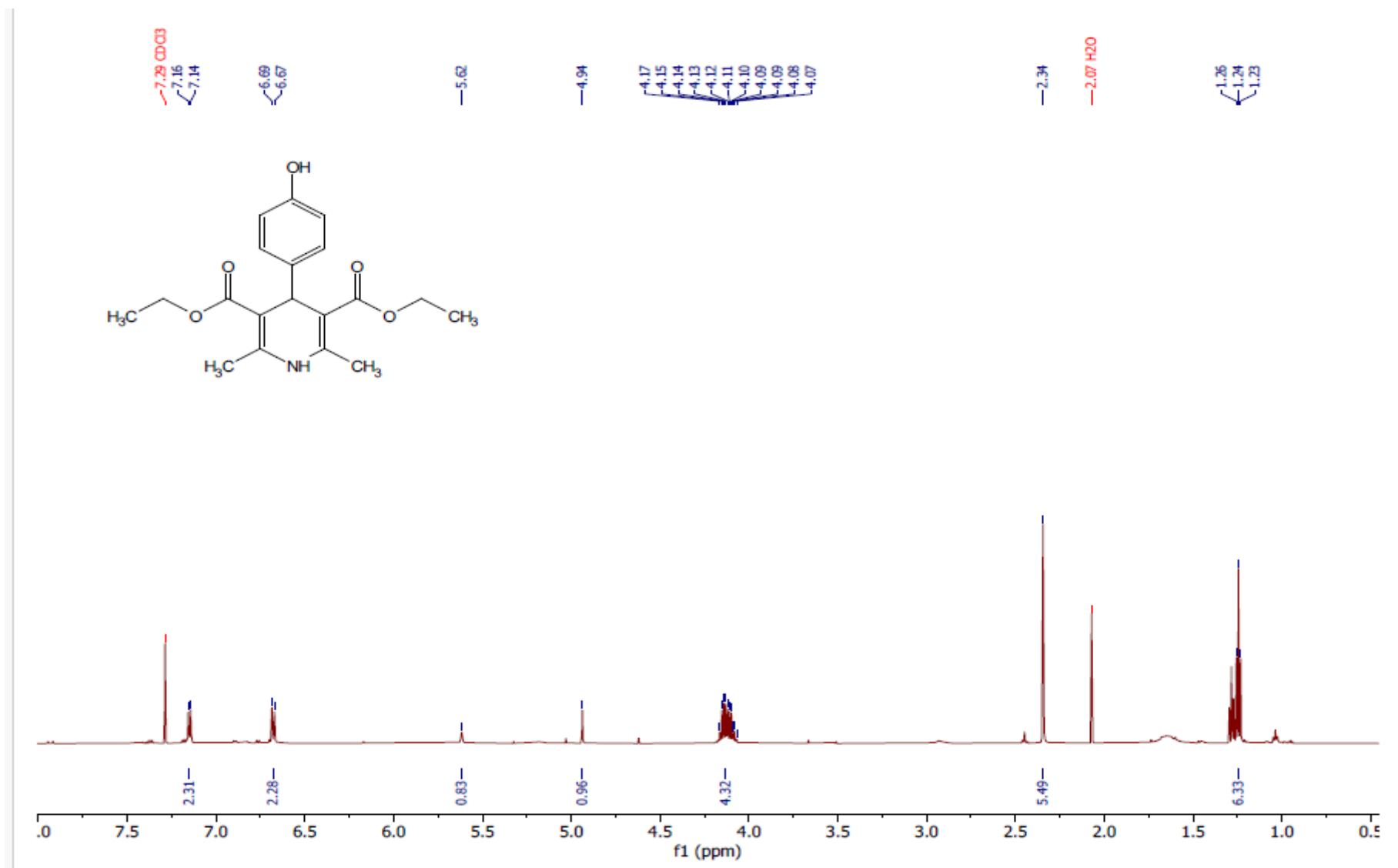
Espectro 6.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 14.



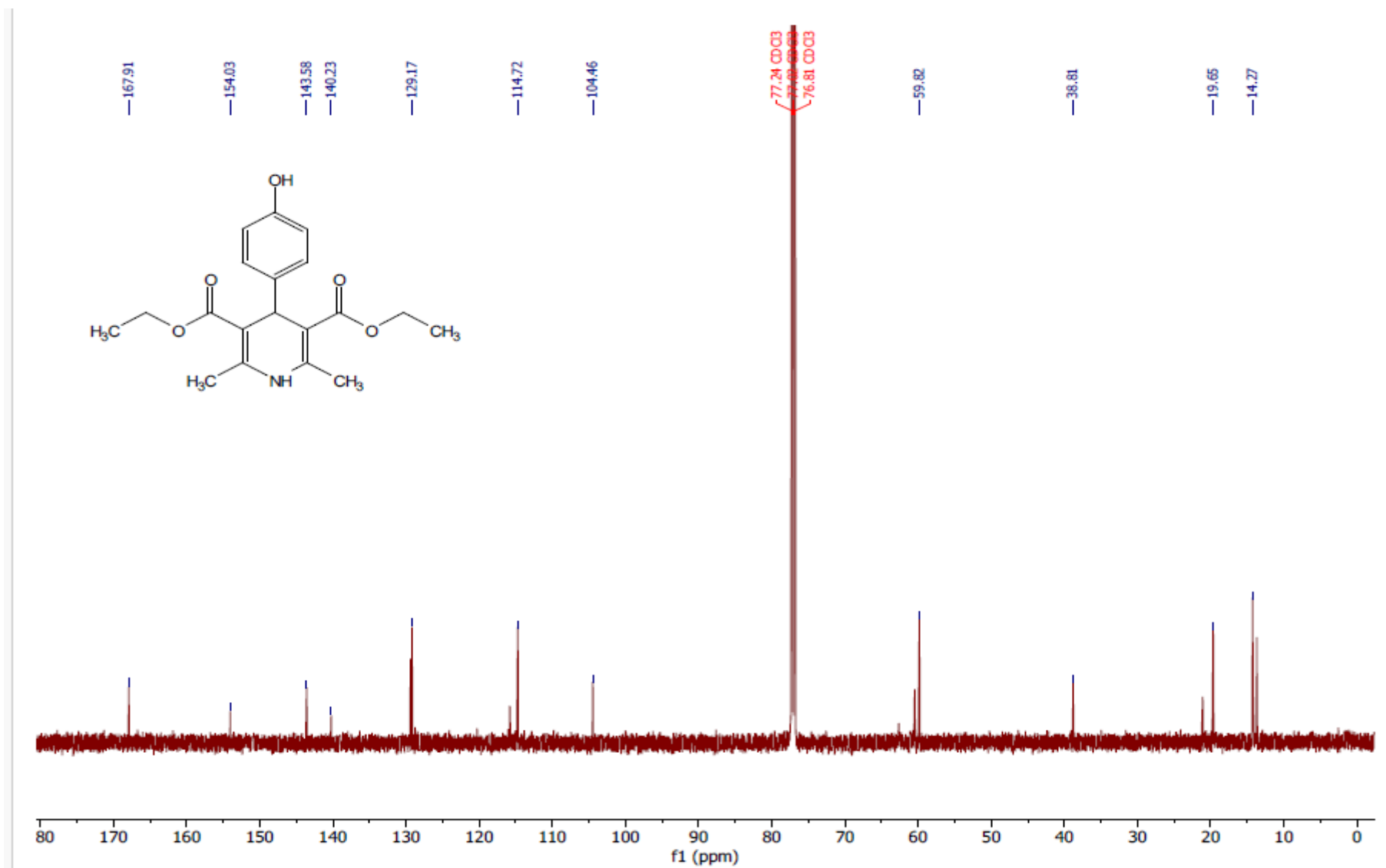
Espectro 6.2. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto 14.



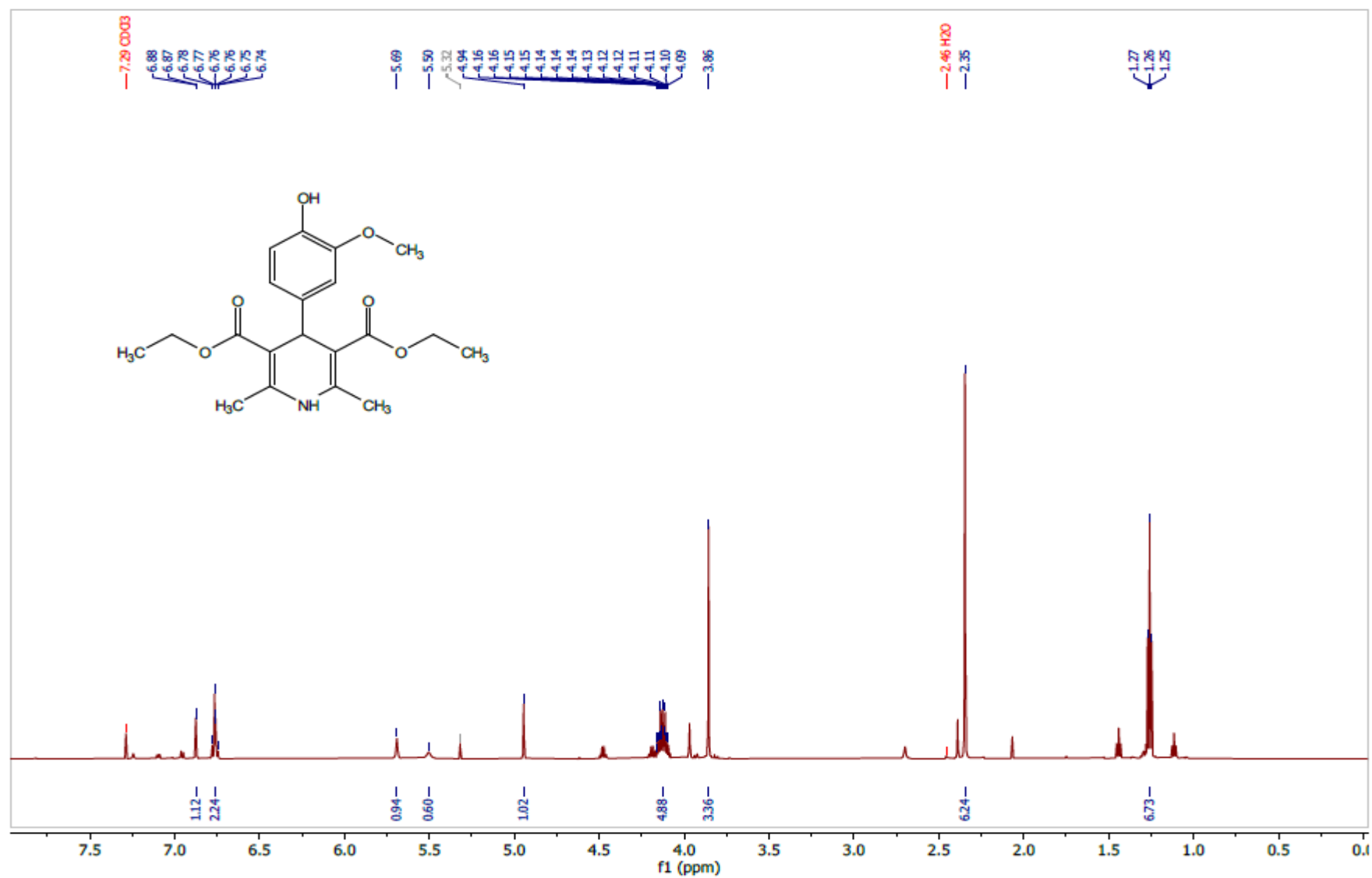
Espectro 6.3. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{20}H_{23}NO_6 + H^+$: 374,1598; $[M+H]^+$ encontrado: 374,1597.



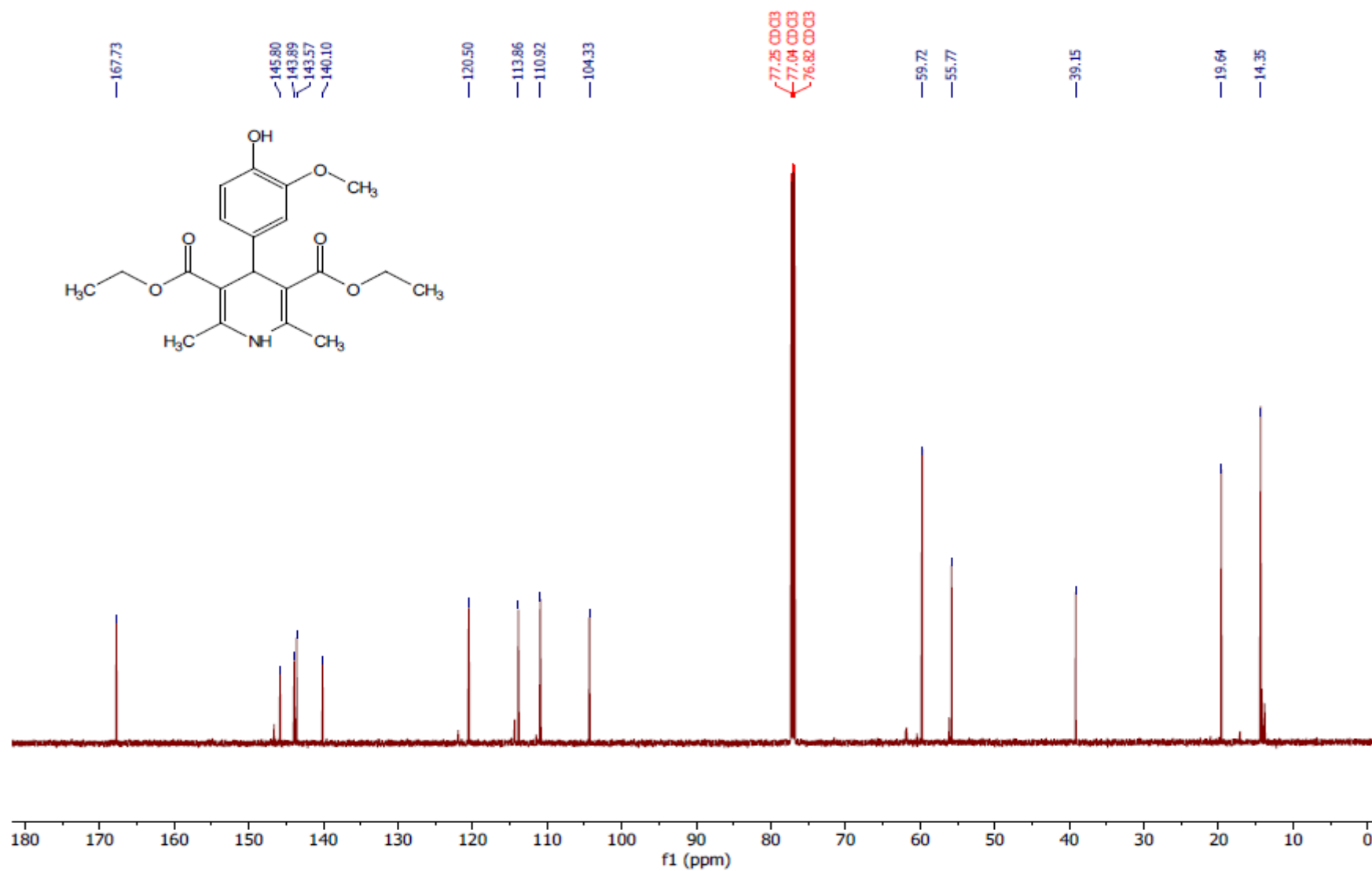
Espectro 7.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 15.



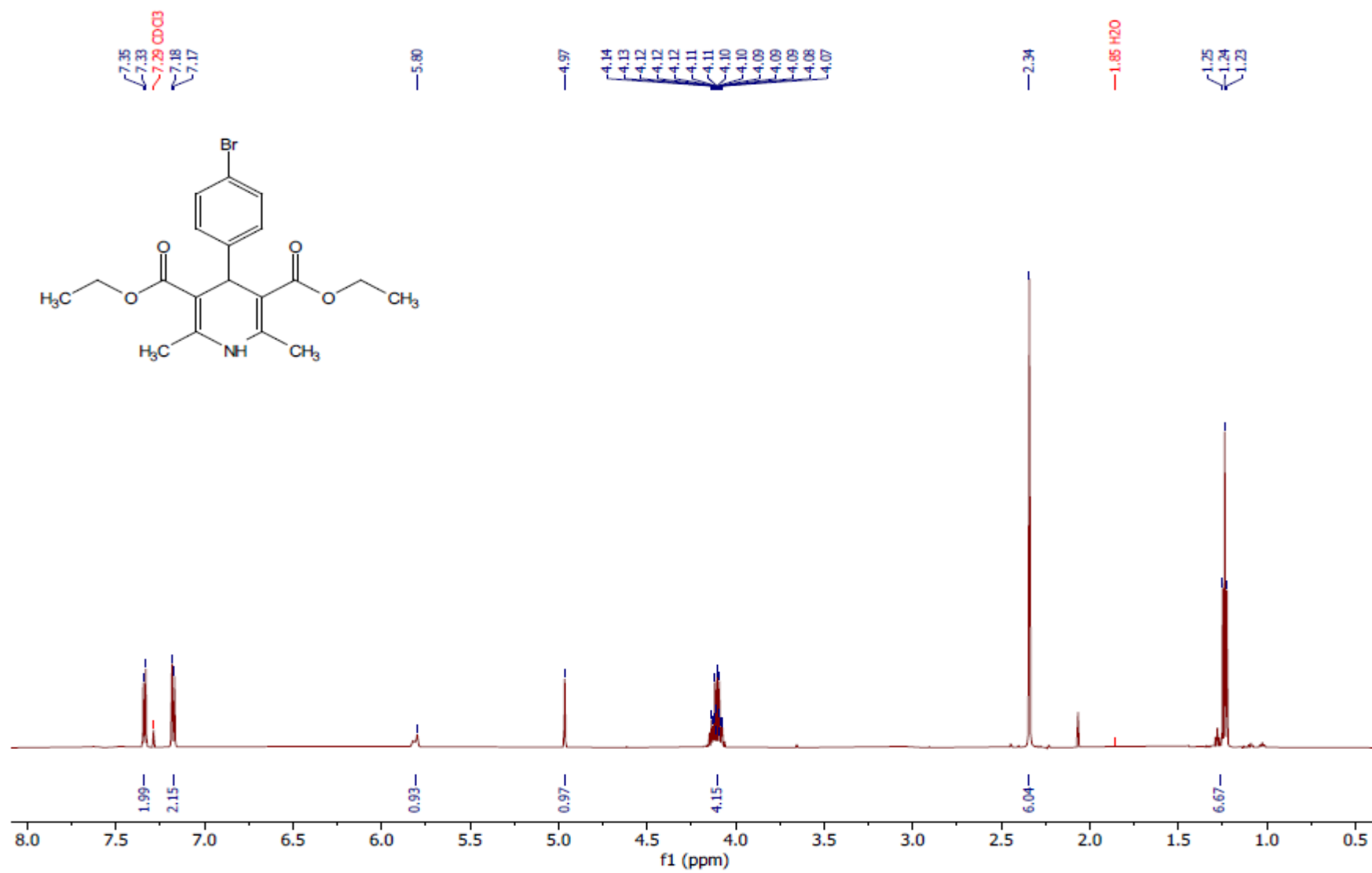
Espectro 7.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 15.



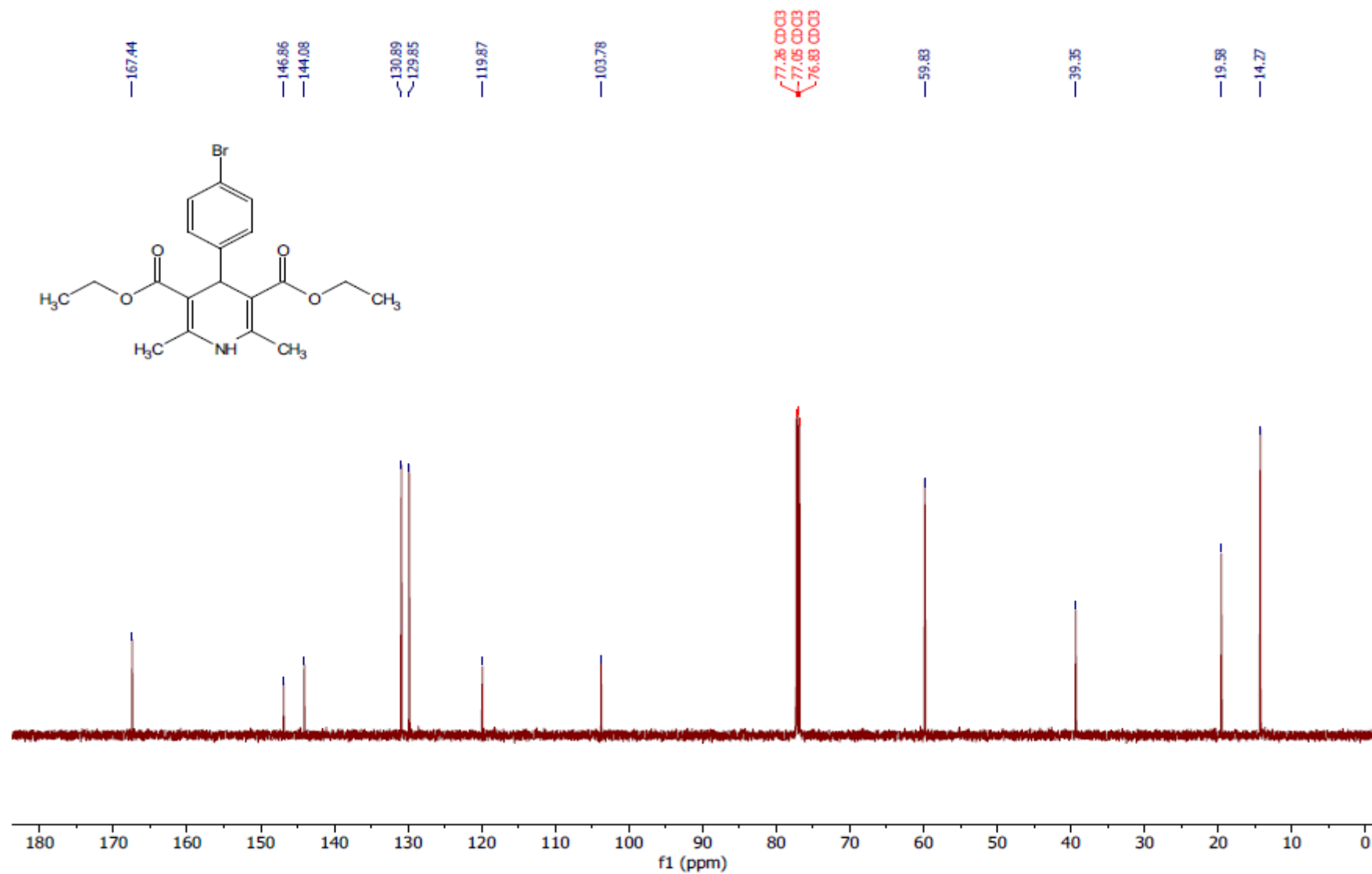
Espectro 8.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 16.



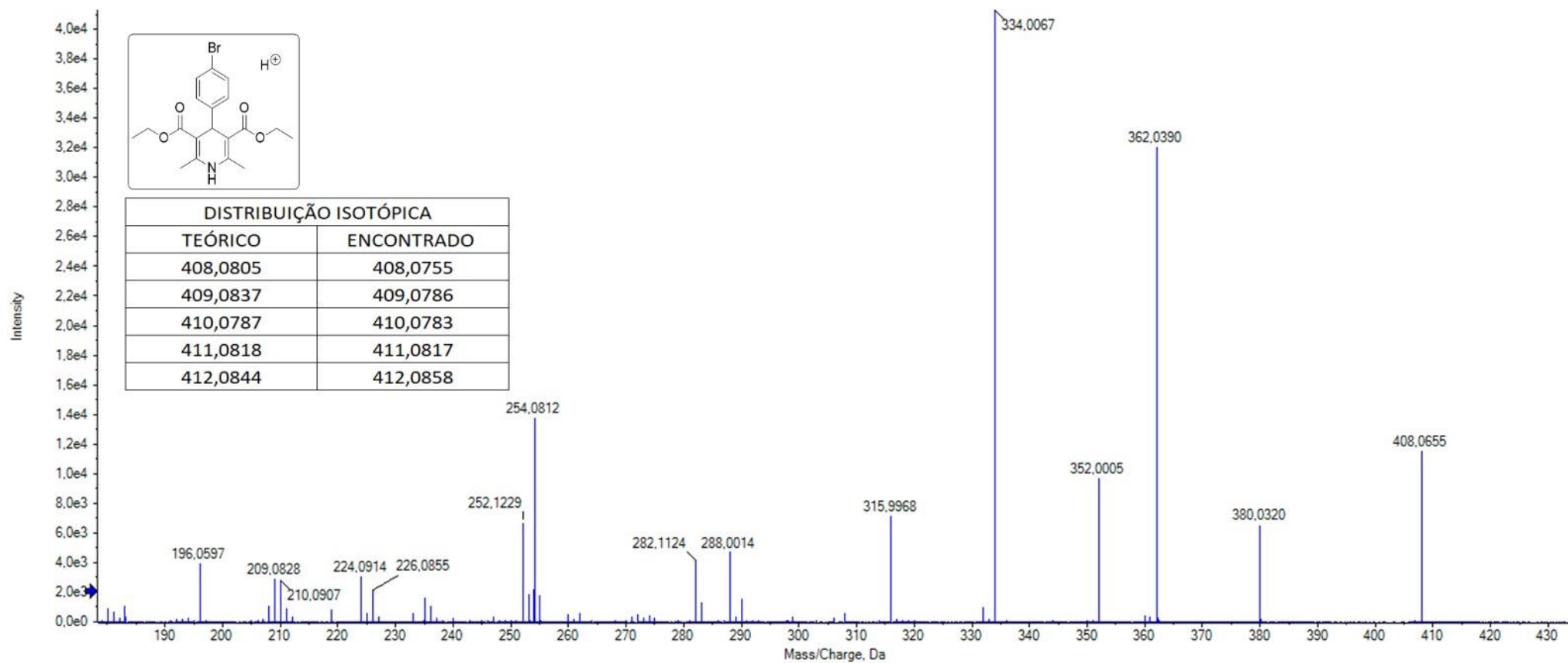
Espectro 8.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) do produto 16.



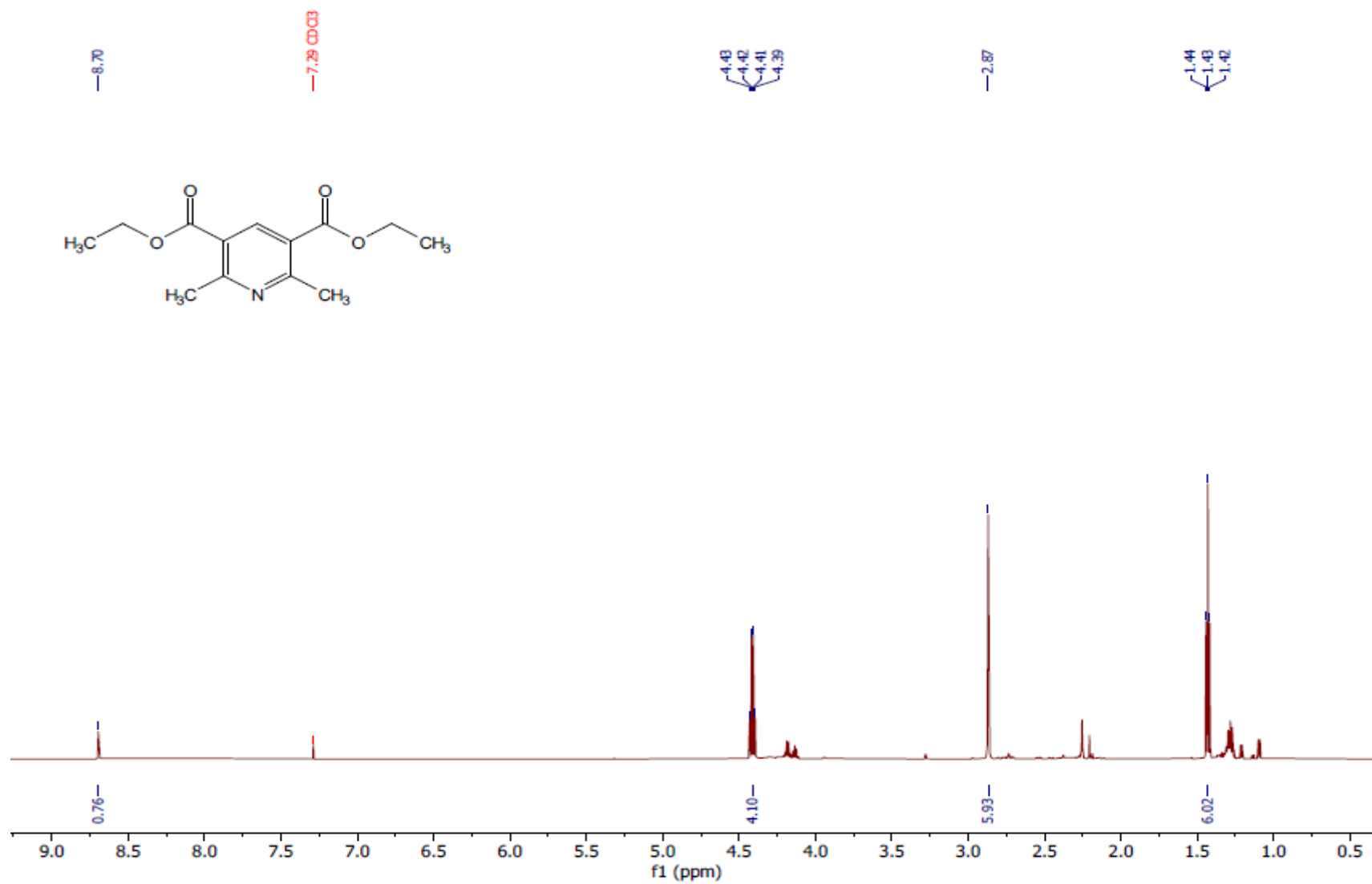
Espectro 9.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 17.



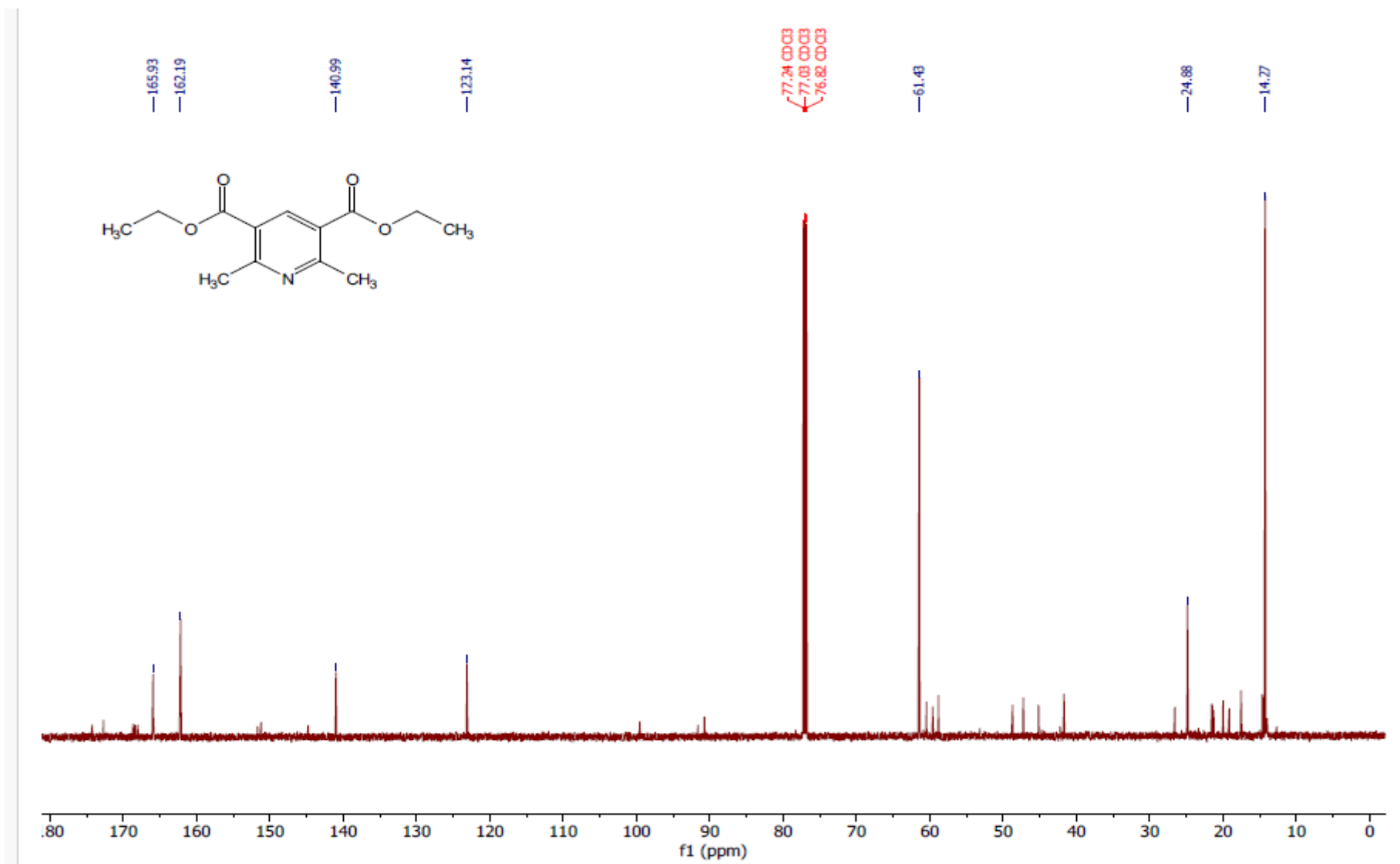
Espectro 9.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 17.



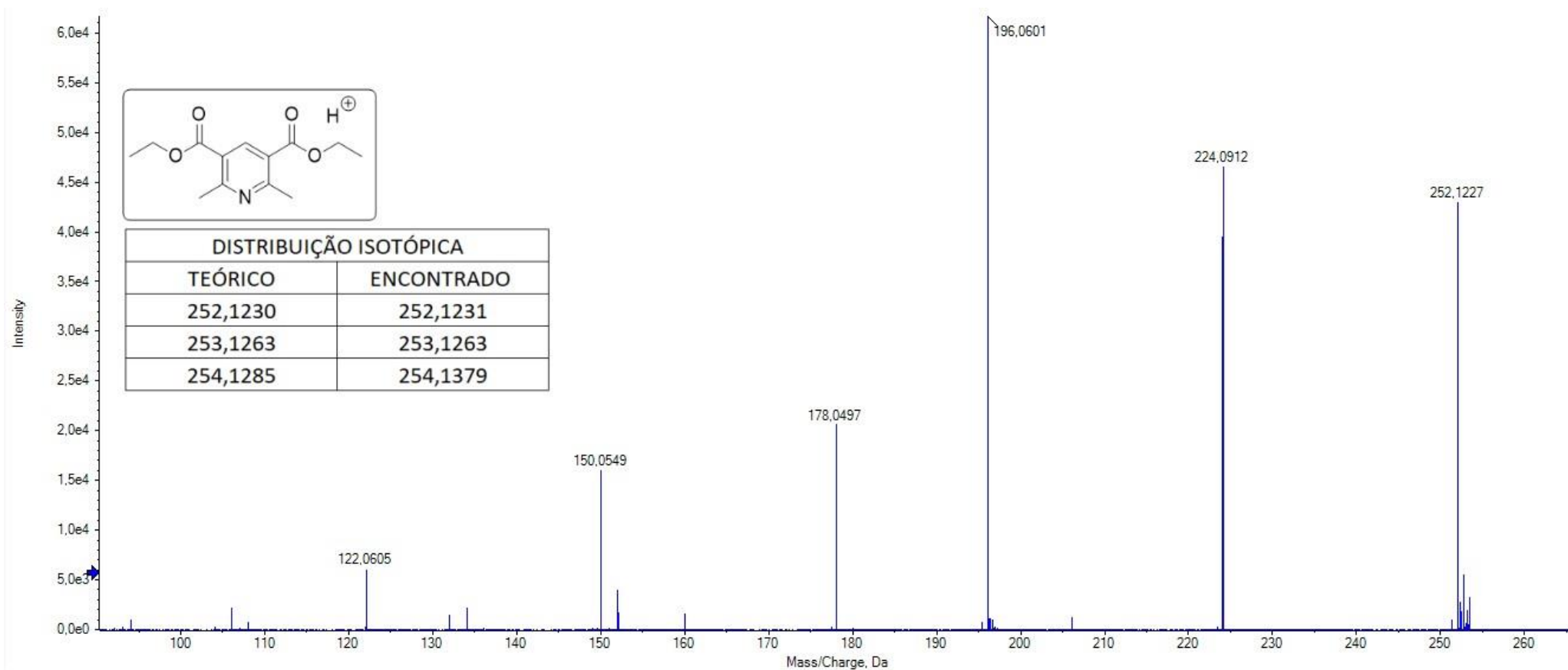
Espectro 9.3. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{19}H_{22}BrNO_4 + H^+$: 408,0805; $[M+H]^+$ encontrado: 408,0755.



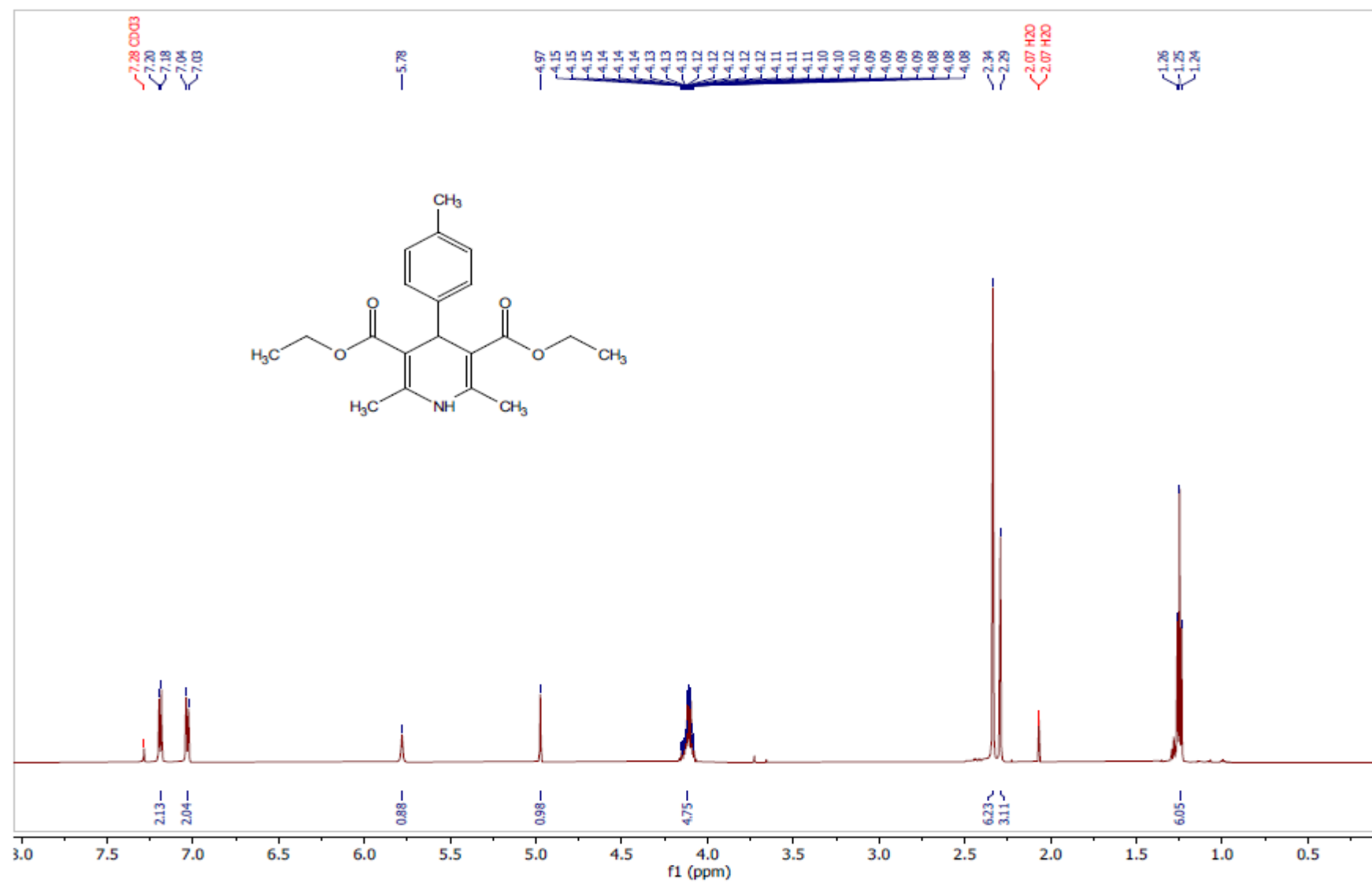
Espectro 10.1. Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do produto 18.



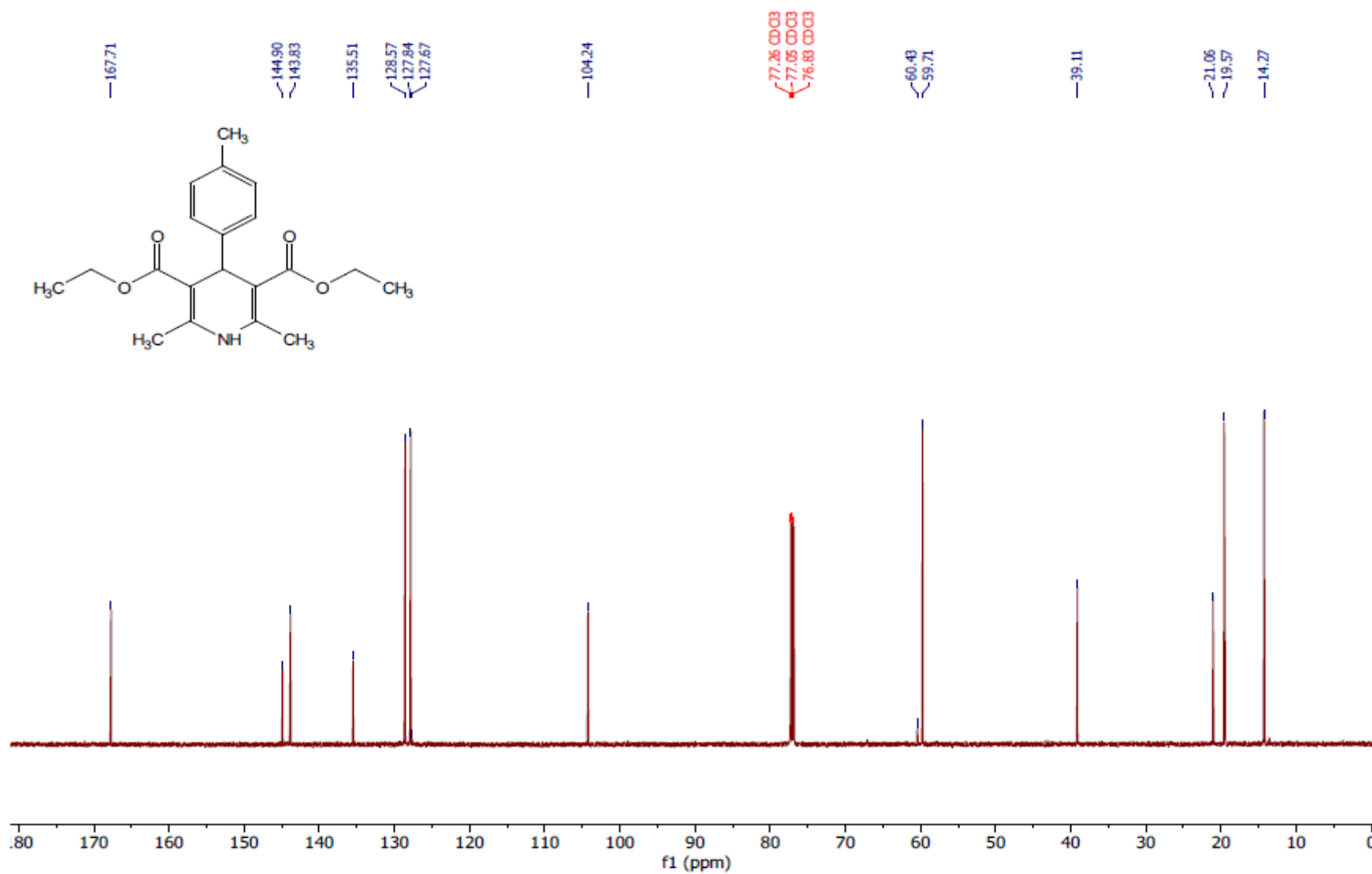
Espectro 10.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 18.



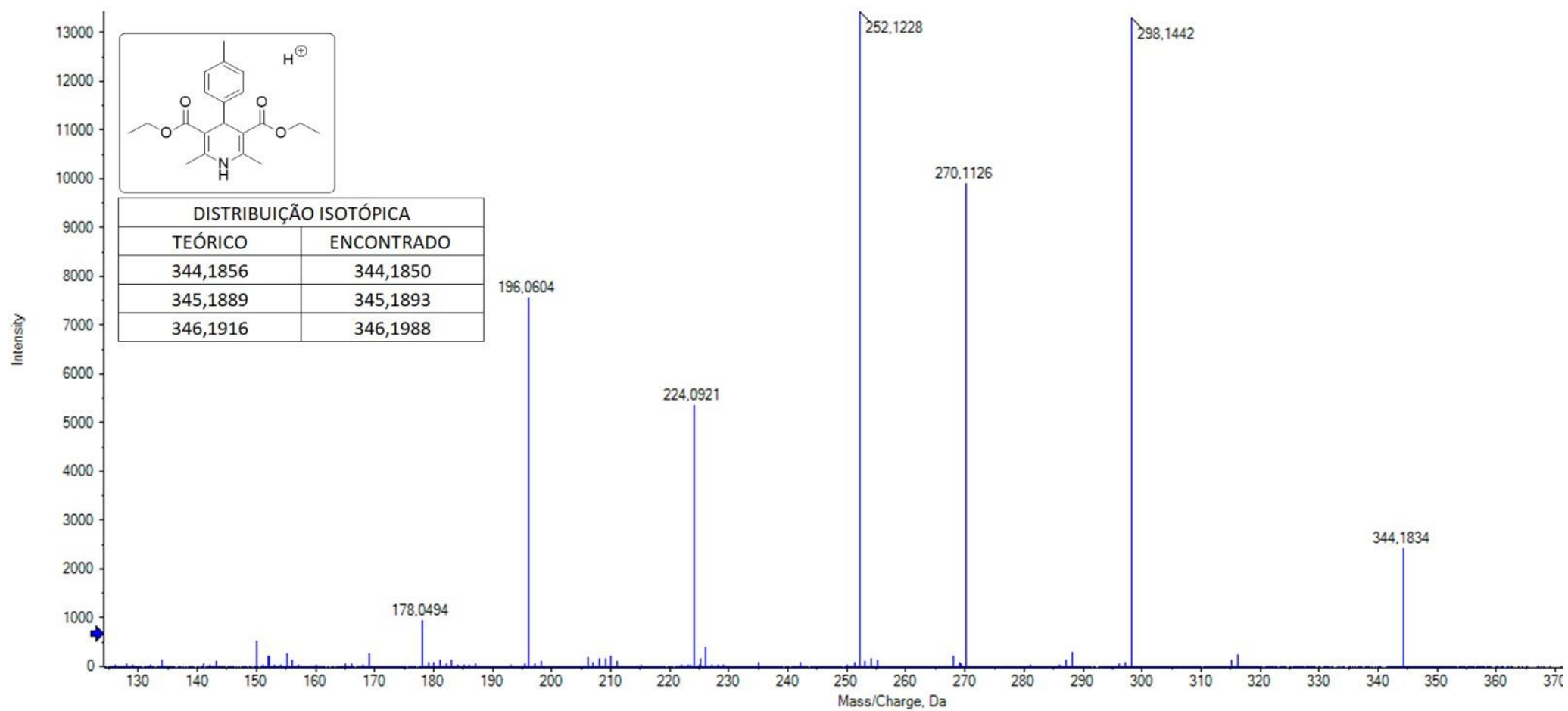
Espectro 10.3. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{13}H_{17}NO_4 + H^+$: 252,1230; $[M+H]^+$ encontrado: 252,1231.



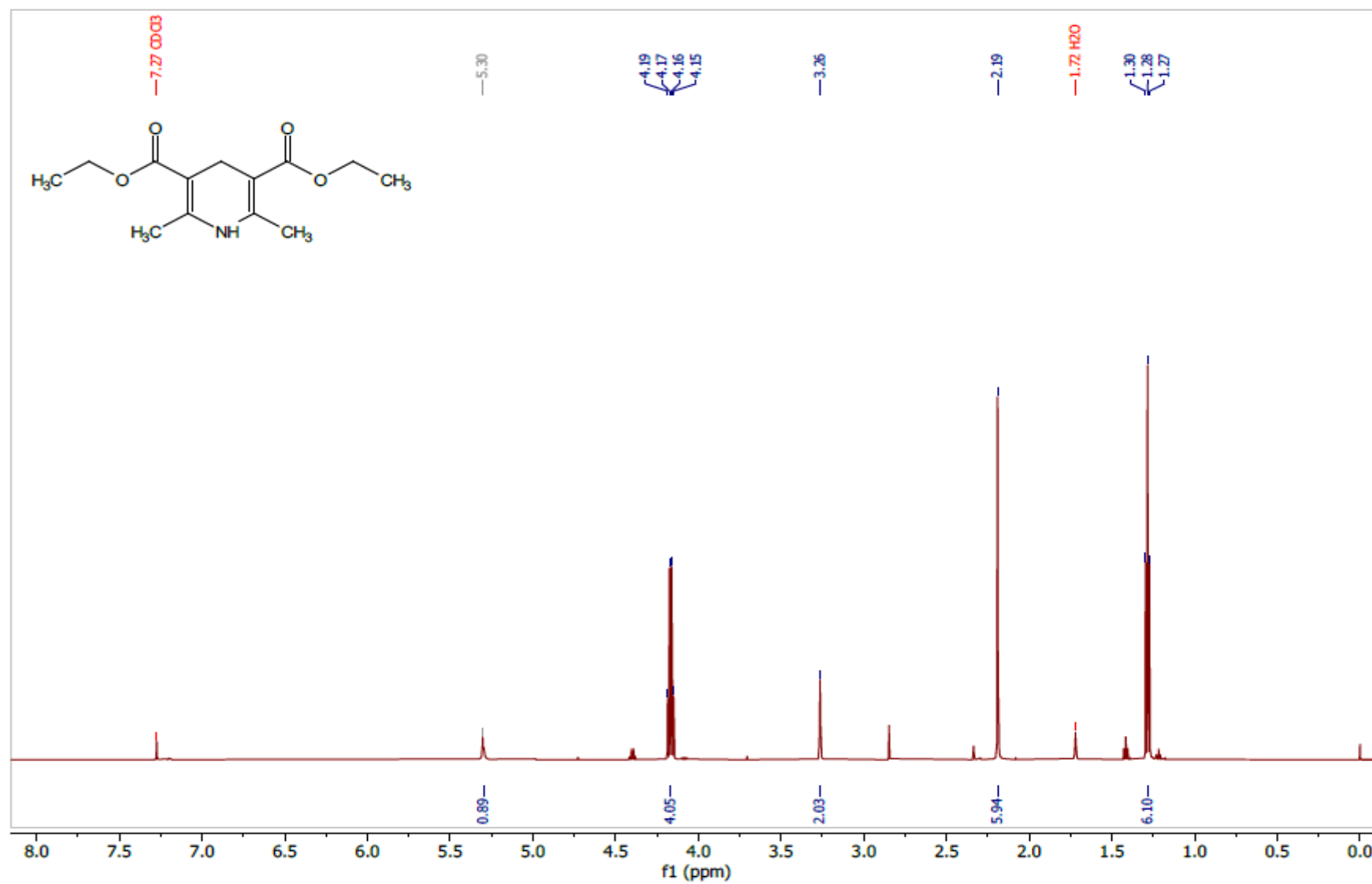
Espectro 11.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 19.



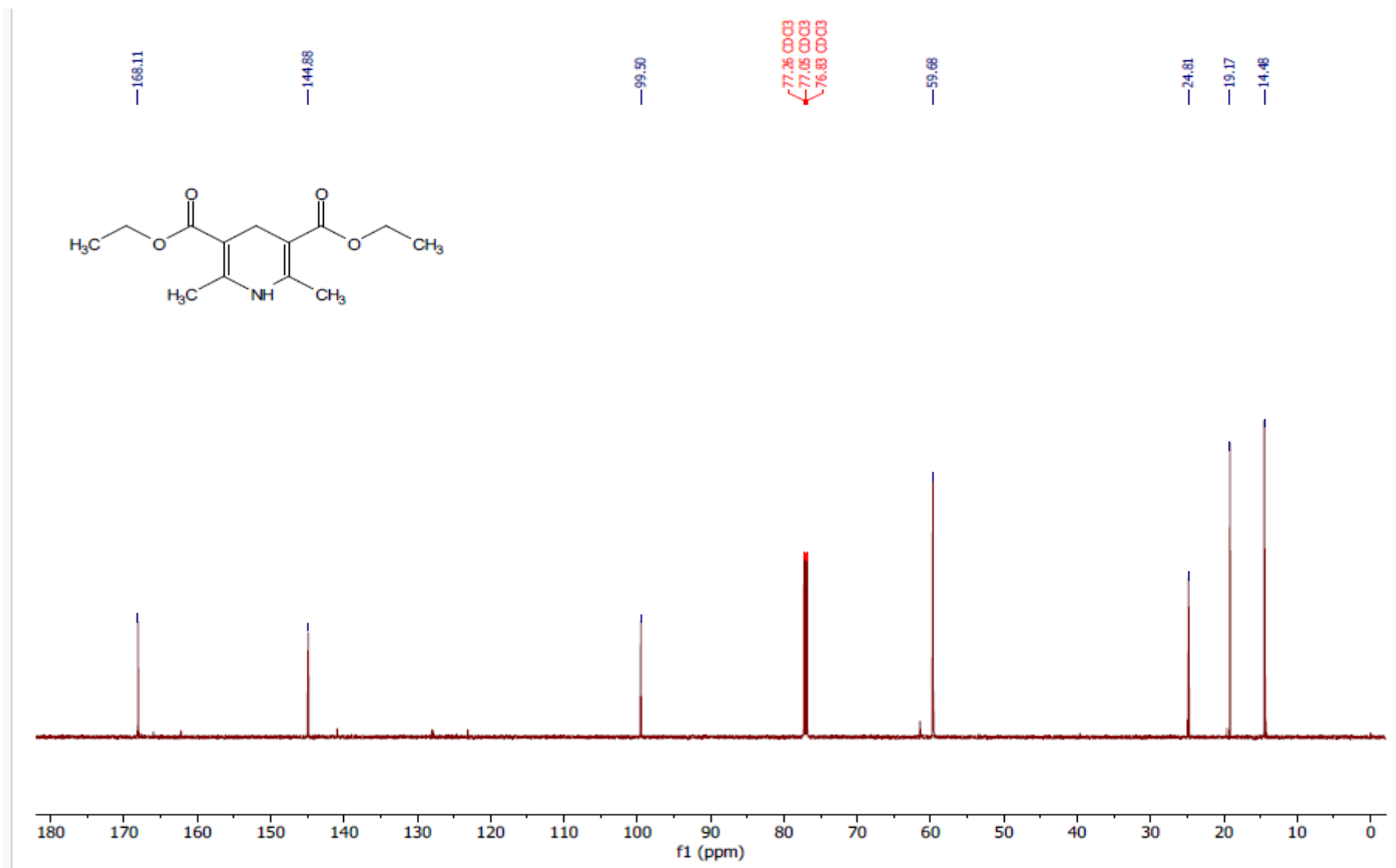
Espectro 11.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 19.



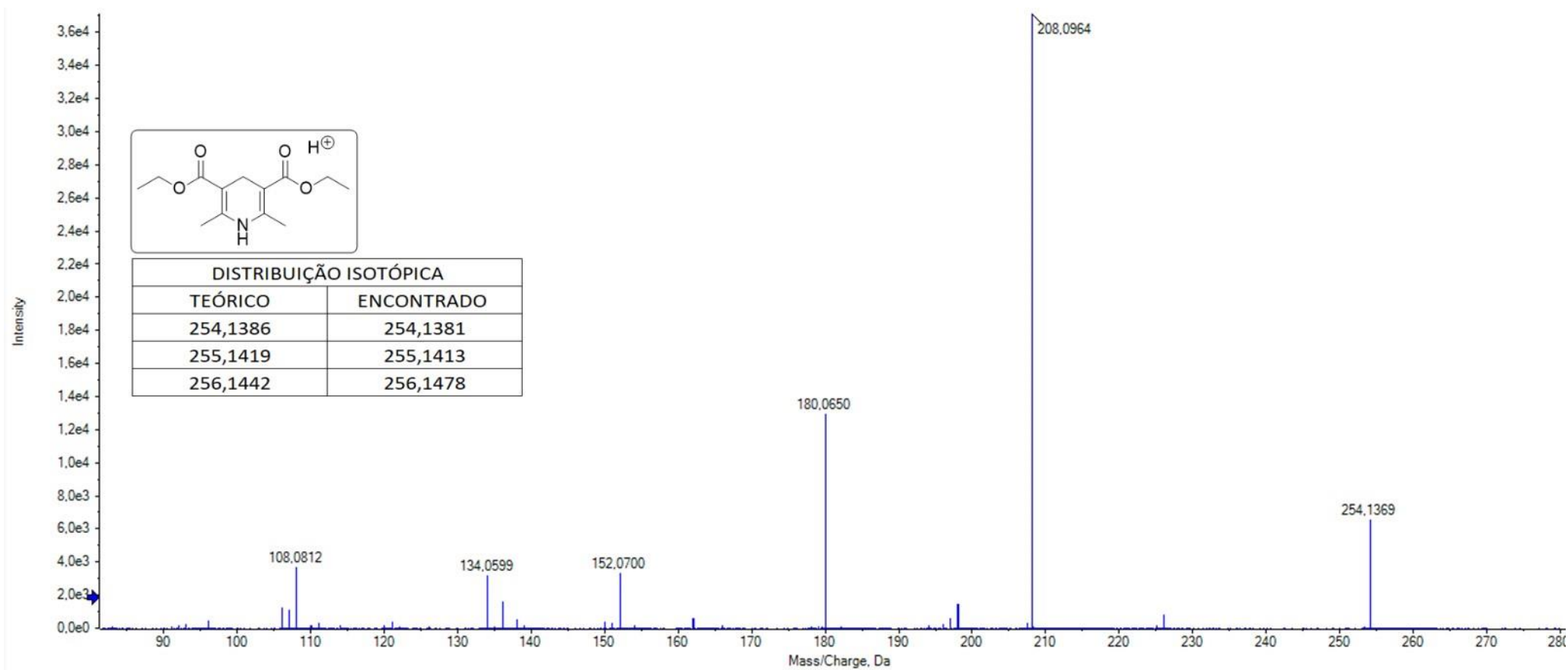
Espectro 11.3. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{20}H_{25}NO_4 + H^+$: 344,1856; $[M+H]^+$ encontrado: 344,1850.



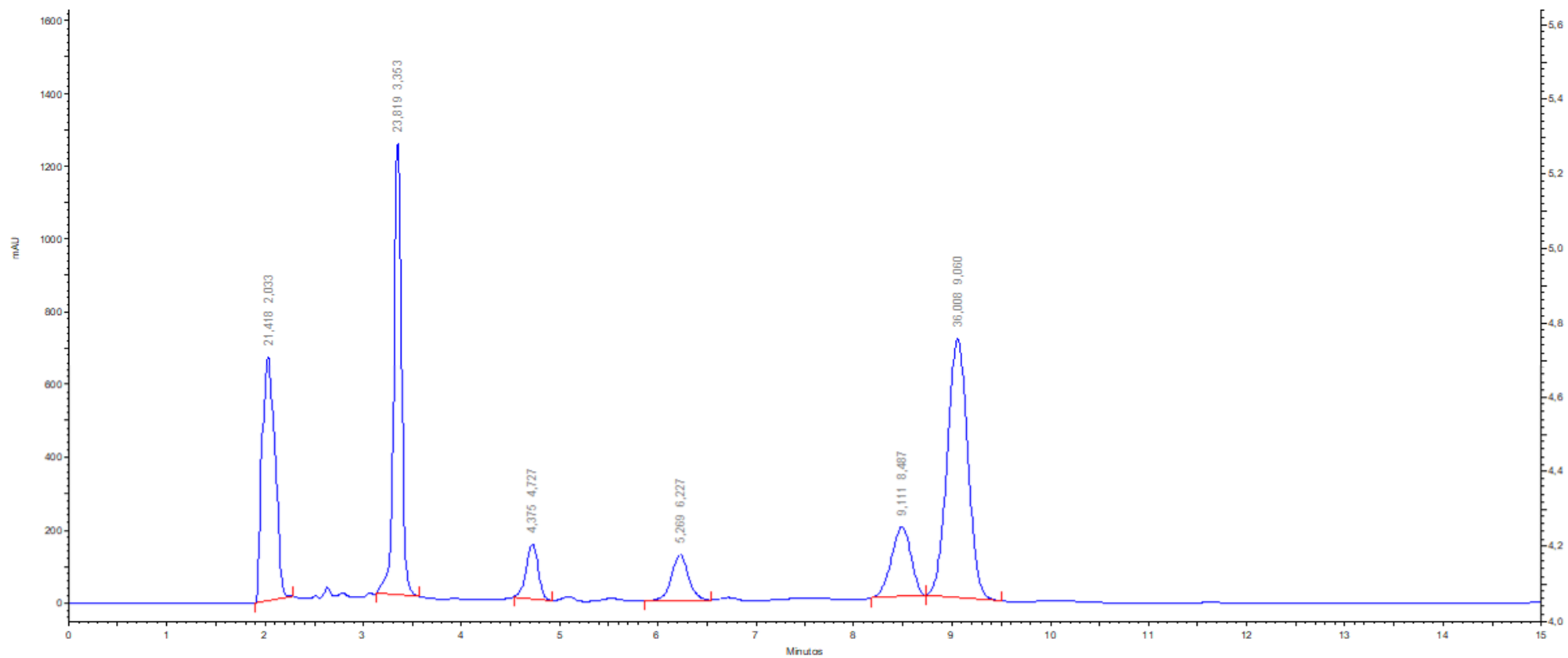
Espectro 12.1. Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do produto 22.



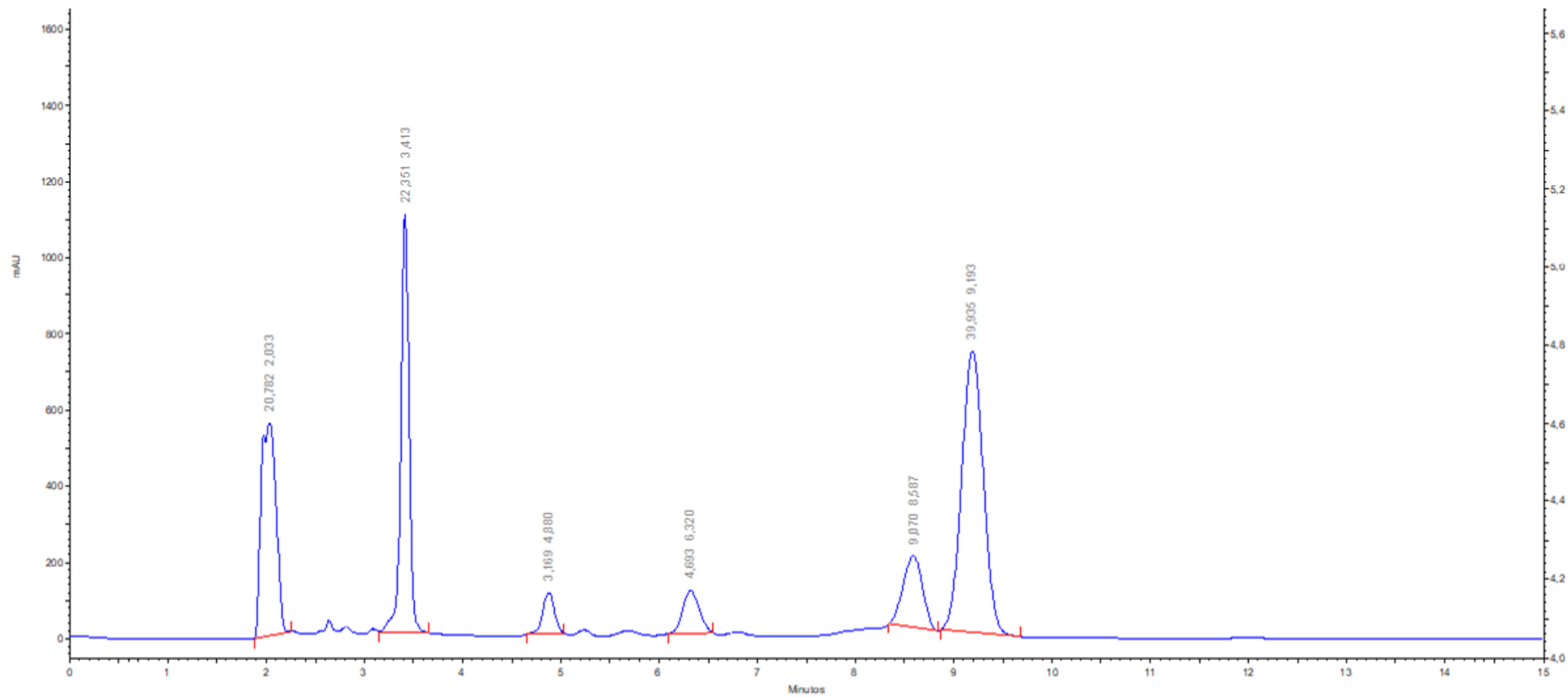
Espectro 12.2. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 22.



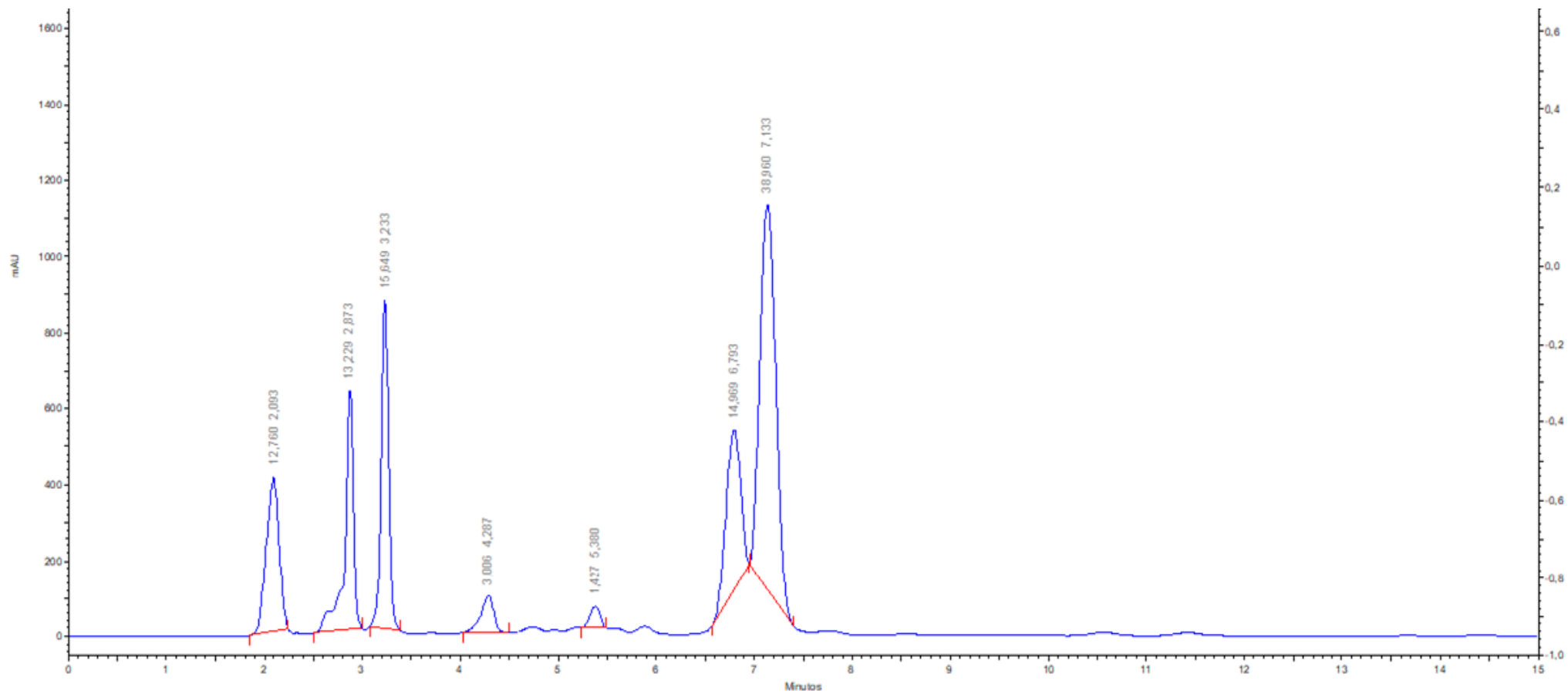
Espectro 12.3. EMAR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{13}H_{19}NO_4 + H^+$: 254,1386; $[M+H]^+$ encontrado: 254,1381.



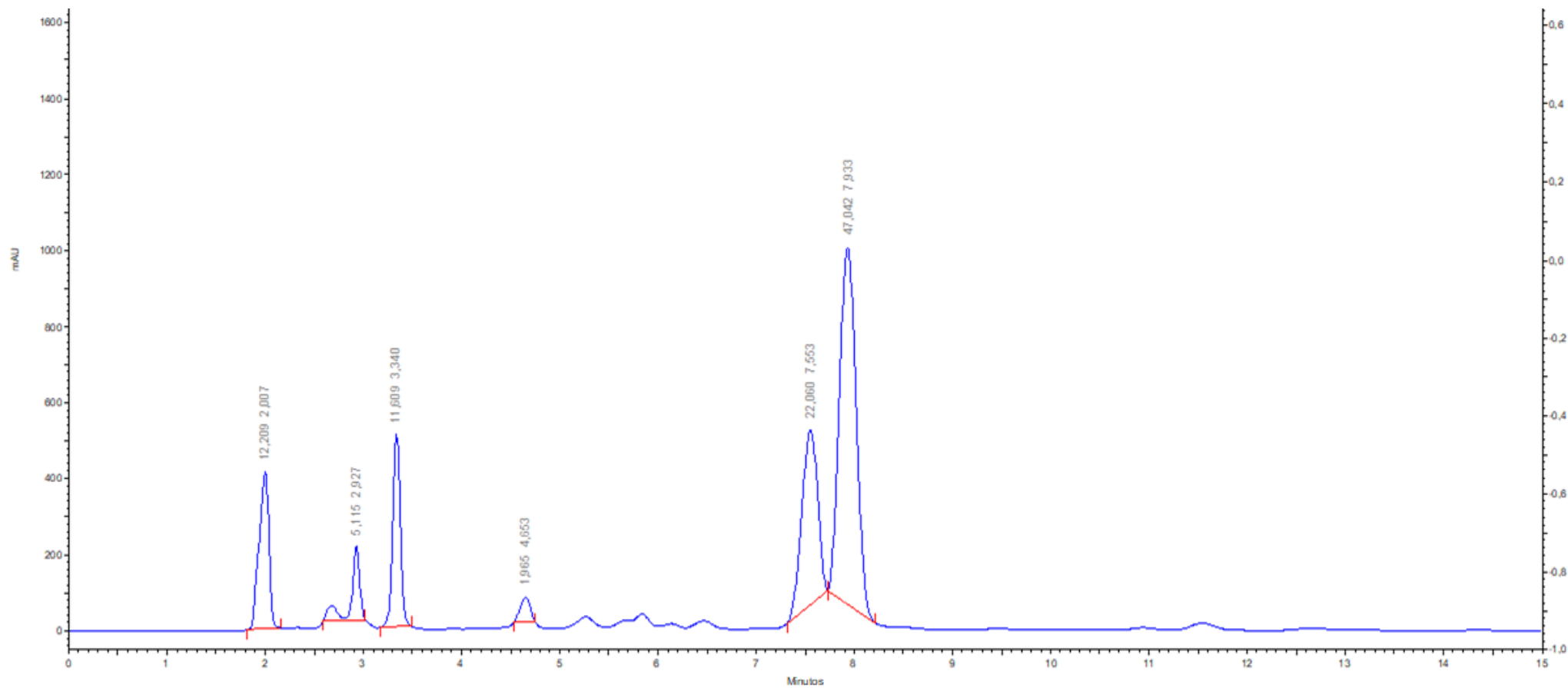
Cromatograma 1. Cromatograma da reação utilizando *p*-TsOH e CH₃CN por 10 minutos em micro-ondas a 80°C.



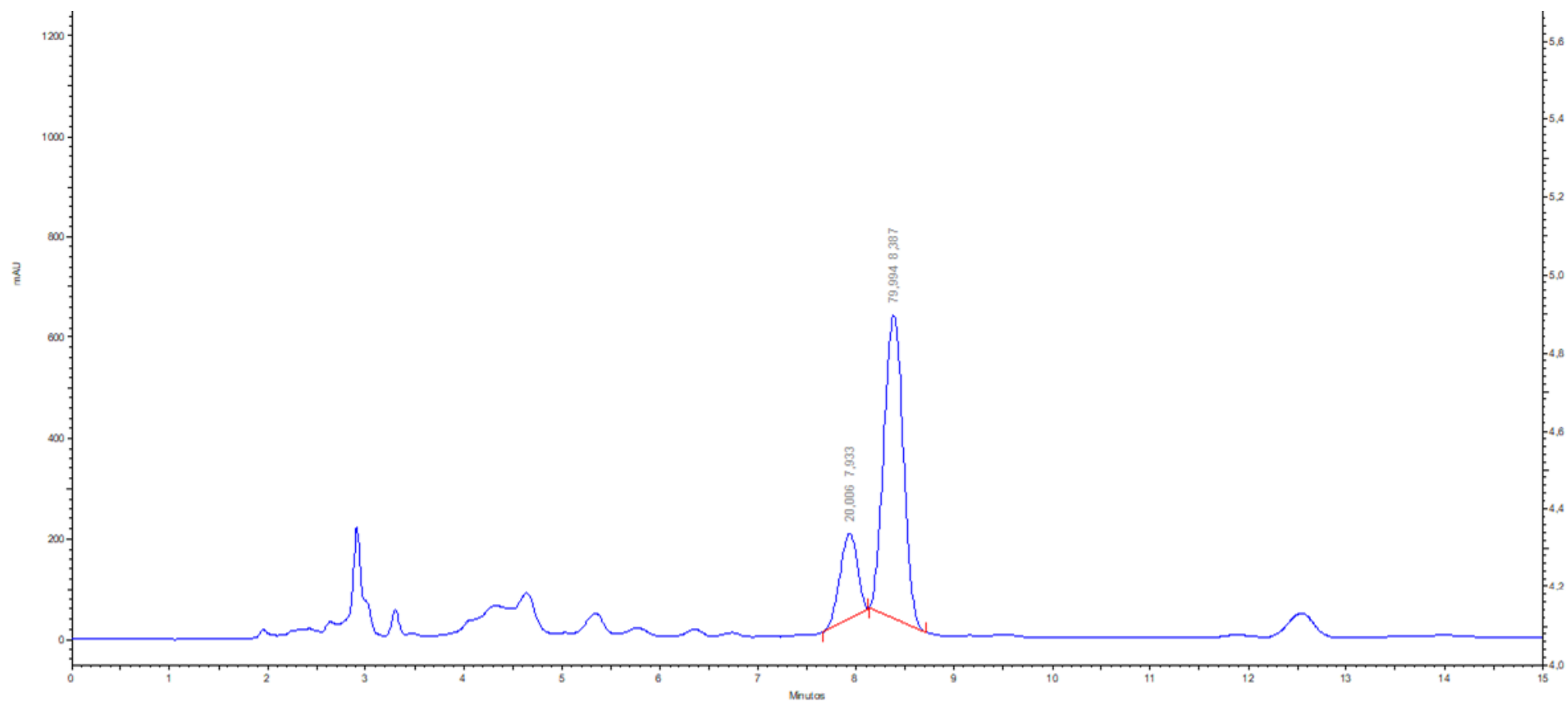
Cromatograma 2. Cromatograma da reação utilizando *p*-TsOH e CH₃CN por 20 minutos em micro-ondas a 80°C.



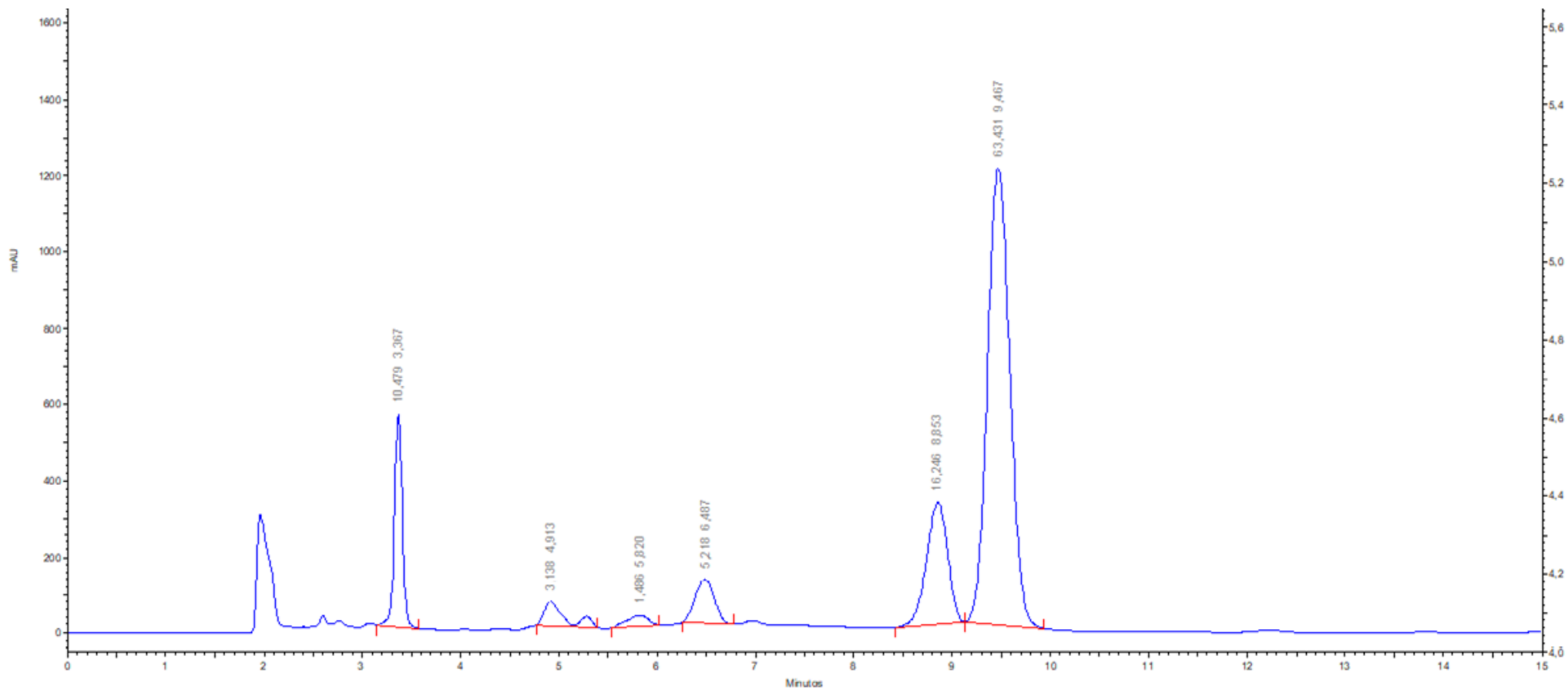
Cromatograma 3. Cromatograma da reação utilizando *p*-TsOH e CH₃CN por 30 minutos em micro-ondas a 80°C.



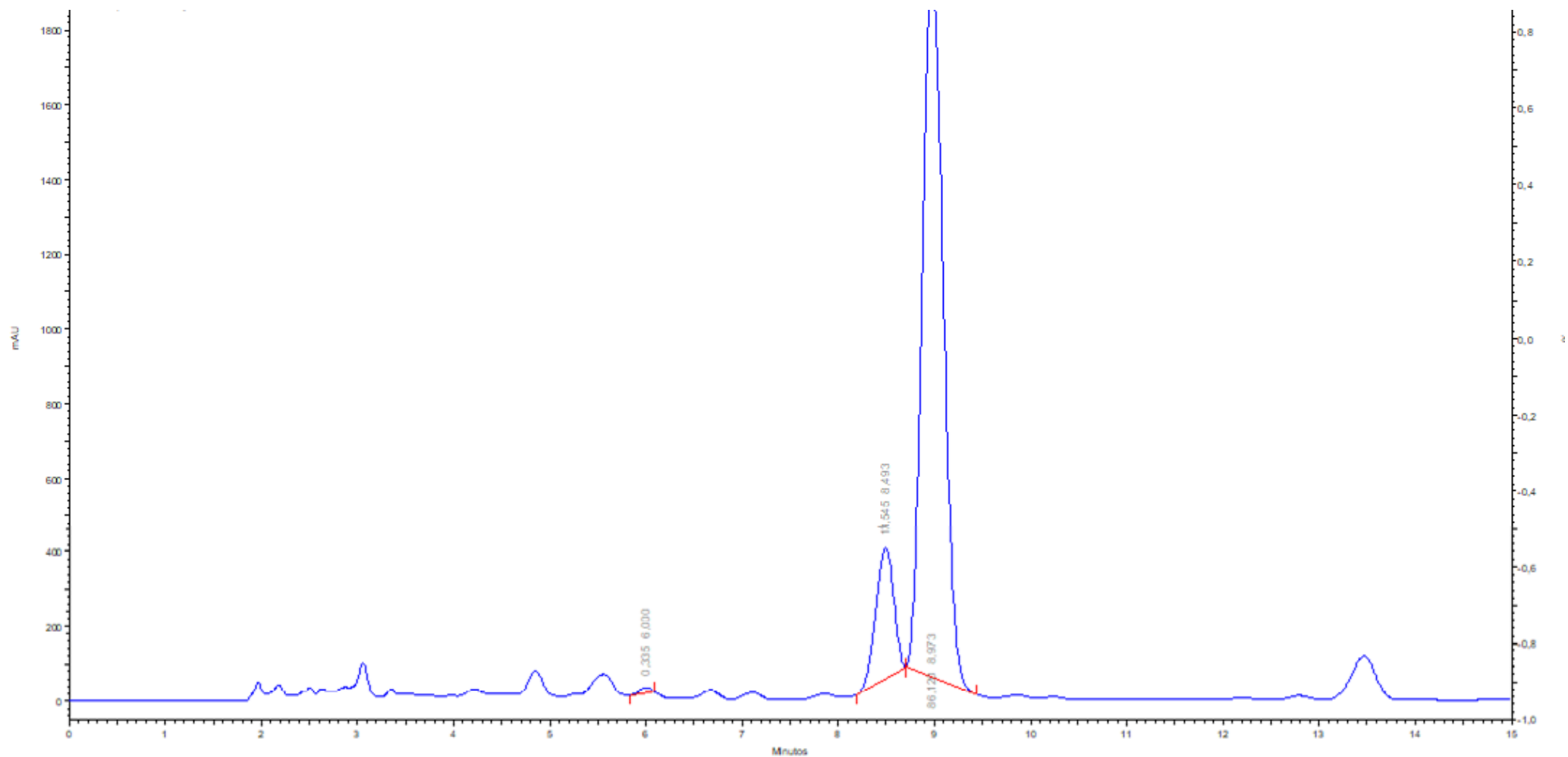
Cromatograma 4. Cromatograma da reação utilizando *p*-TsOH e CH₃CN por 40 minutos em micro-ondas a 80°C.



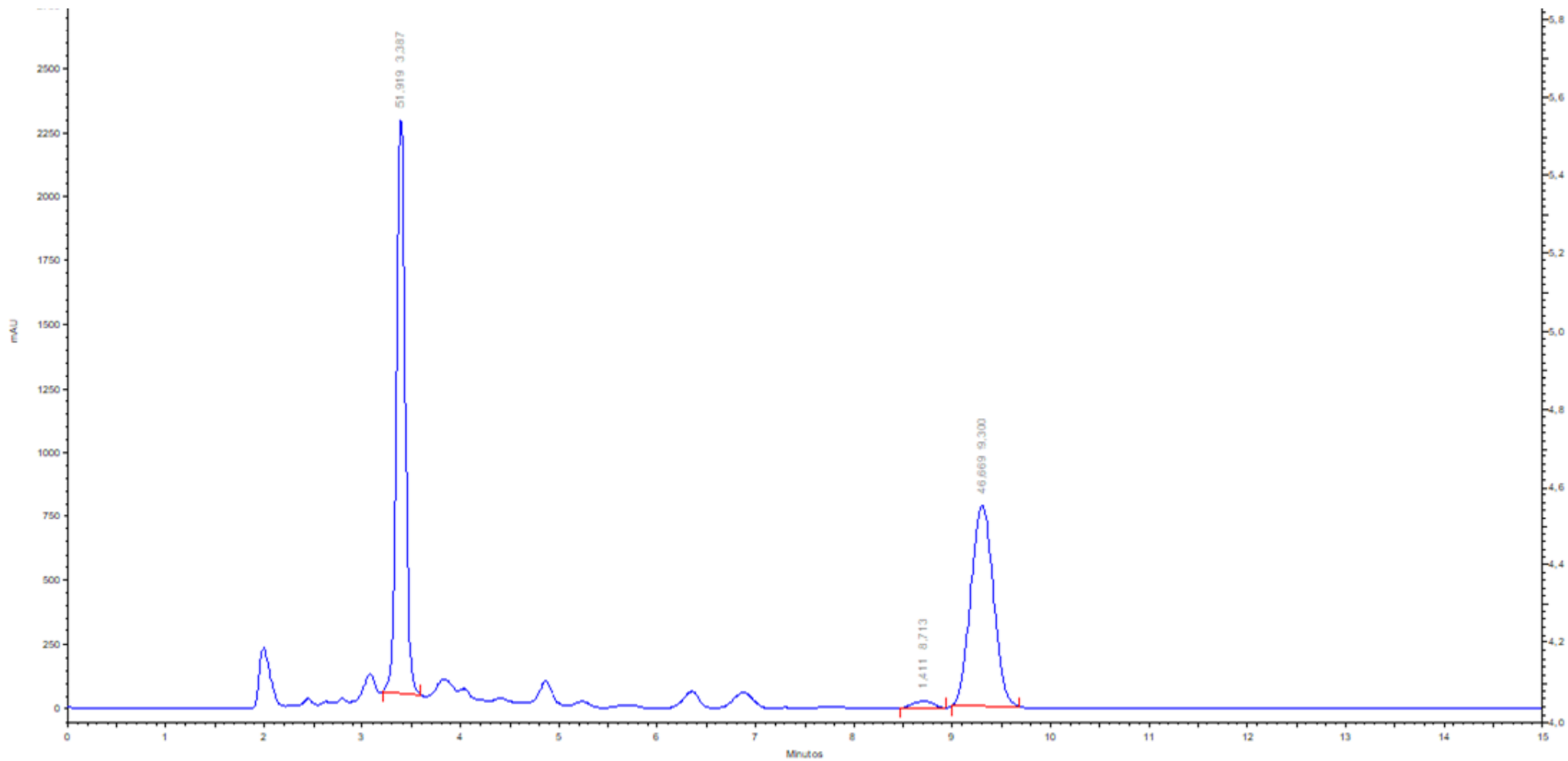
Cromatograma 5. Cromatograma da reação utilizando *p*-TsOH e CH₃CN por 60 minutos em micro-ondas a 80°C.



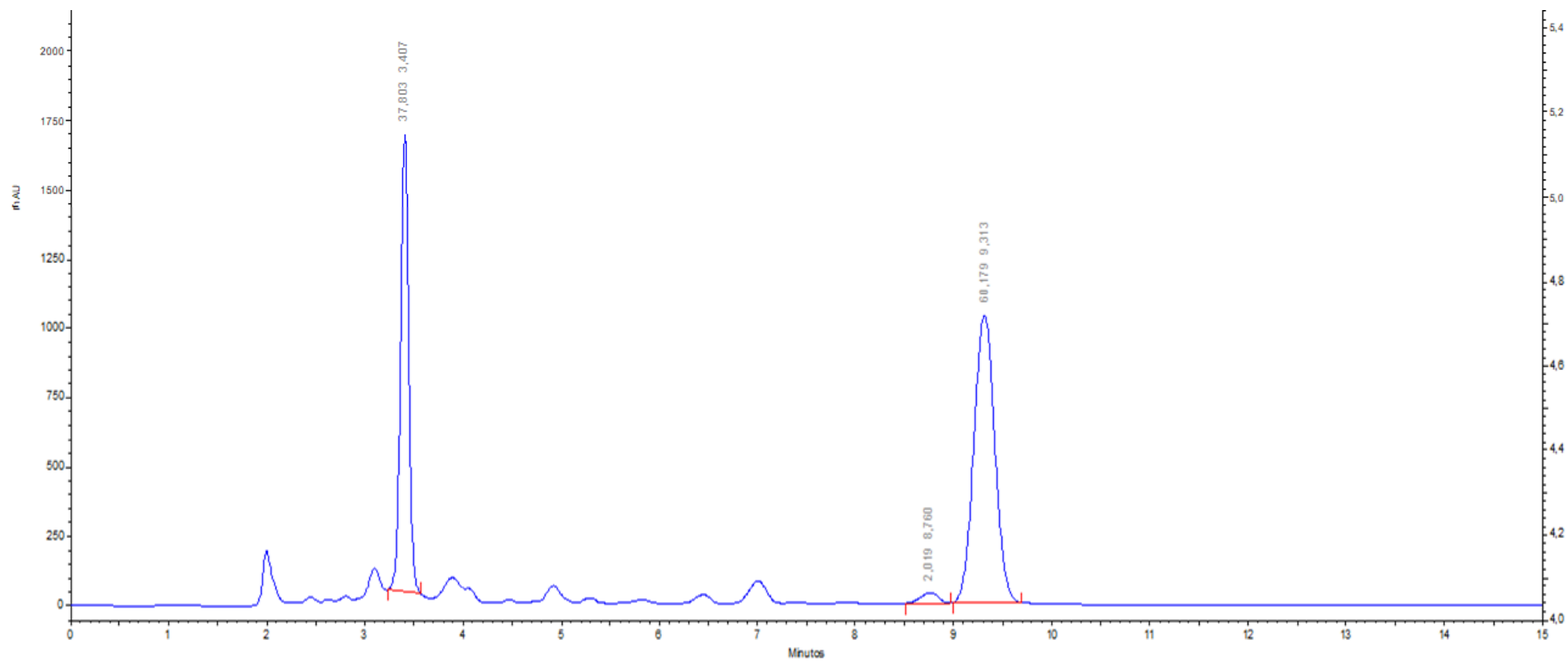
Cromatograma 6. Cromatograma da reação utilizando CH_3CN sem *p*-TsOH por 40 minutos em micro-ondas a 80°C .



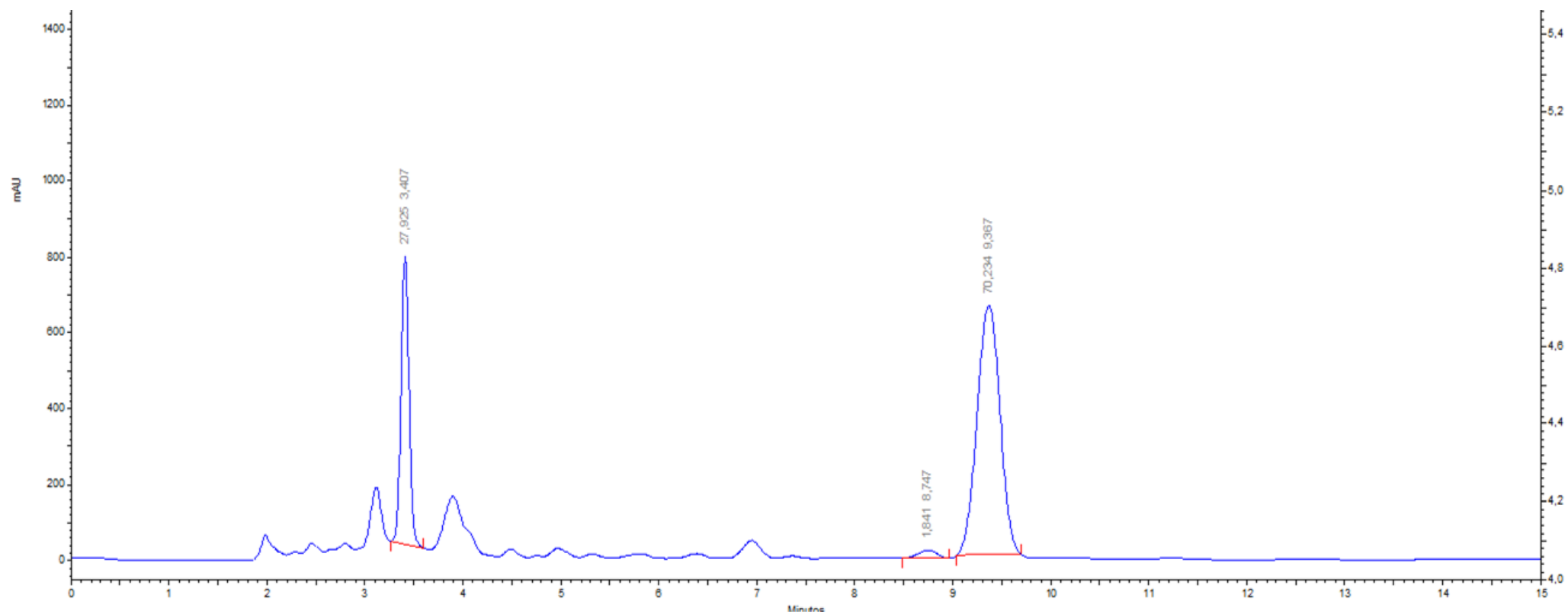
Cromatograma 7. Cromatograma da reação utilizando *p*-TsOH sem CH₃CN por 40 minutos em micro-ondas a 80°C.



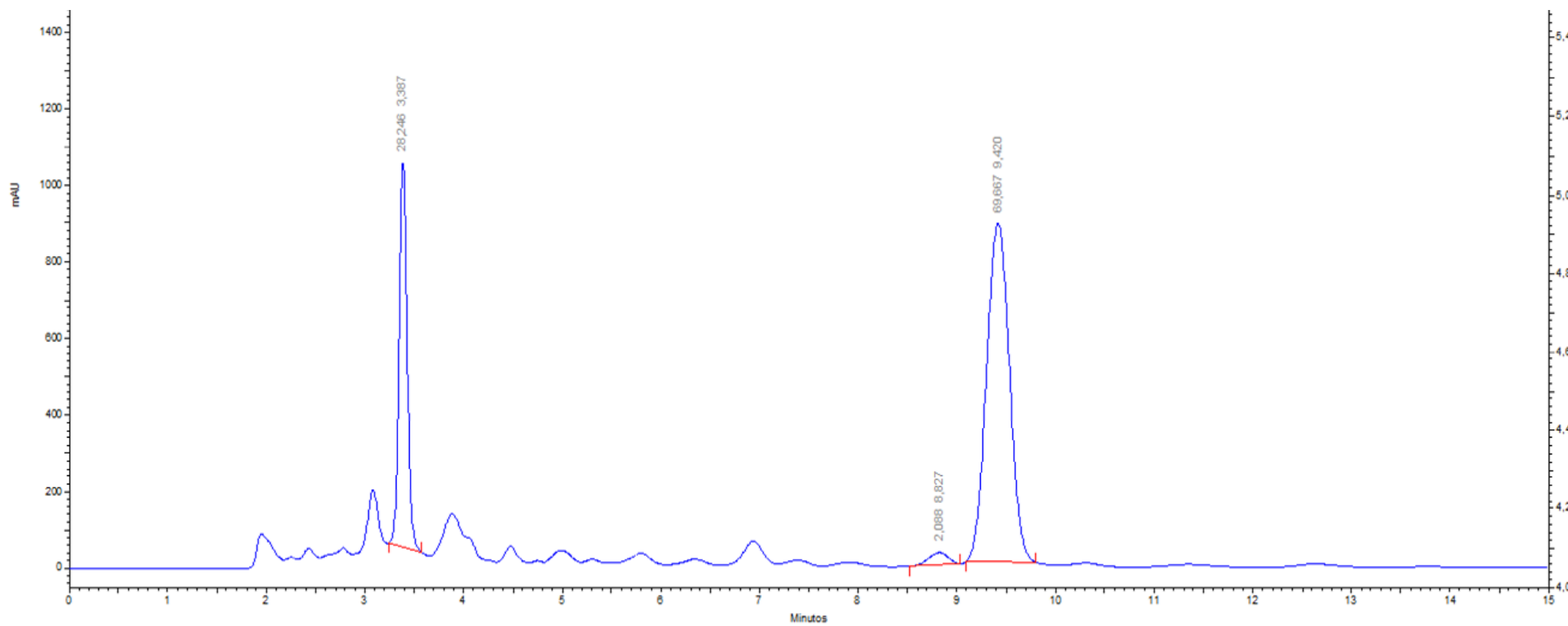
Cromatograma 8. Cromatograma da reação utilizando HPW e PEG por 10 minutos em micro-ondas a 80°C.



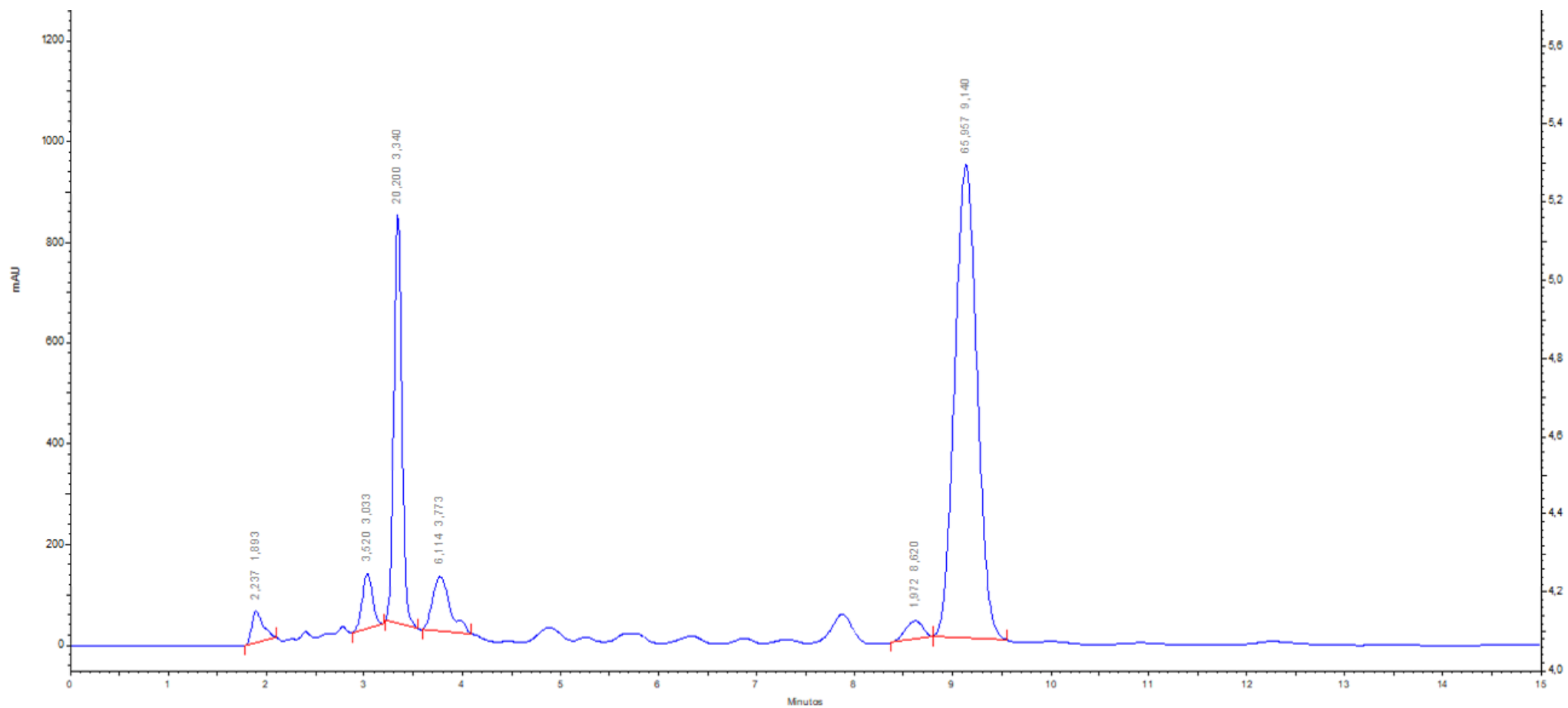
Cromatograma 9. Cromatograma da reação utilizando HPW e PEG por 20 minutos em micro-ondas a 80°C.



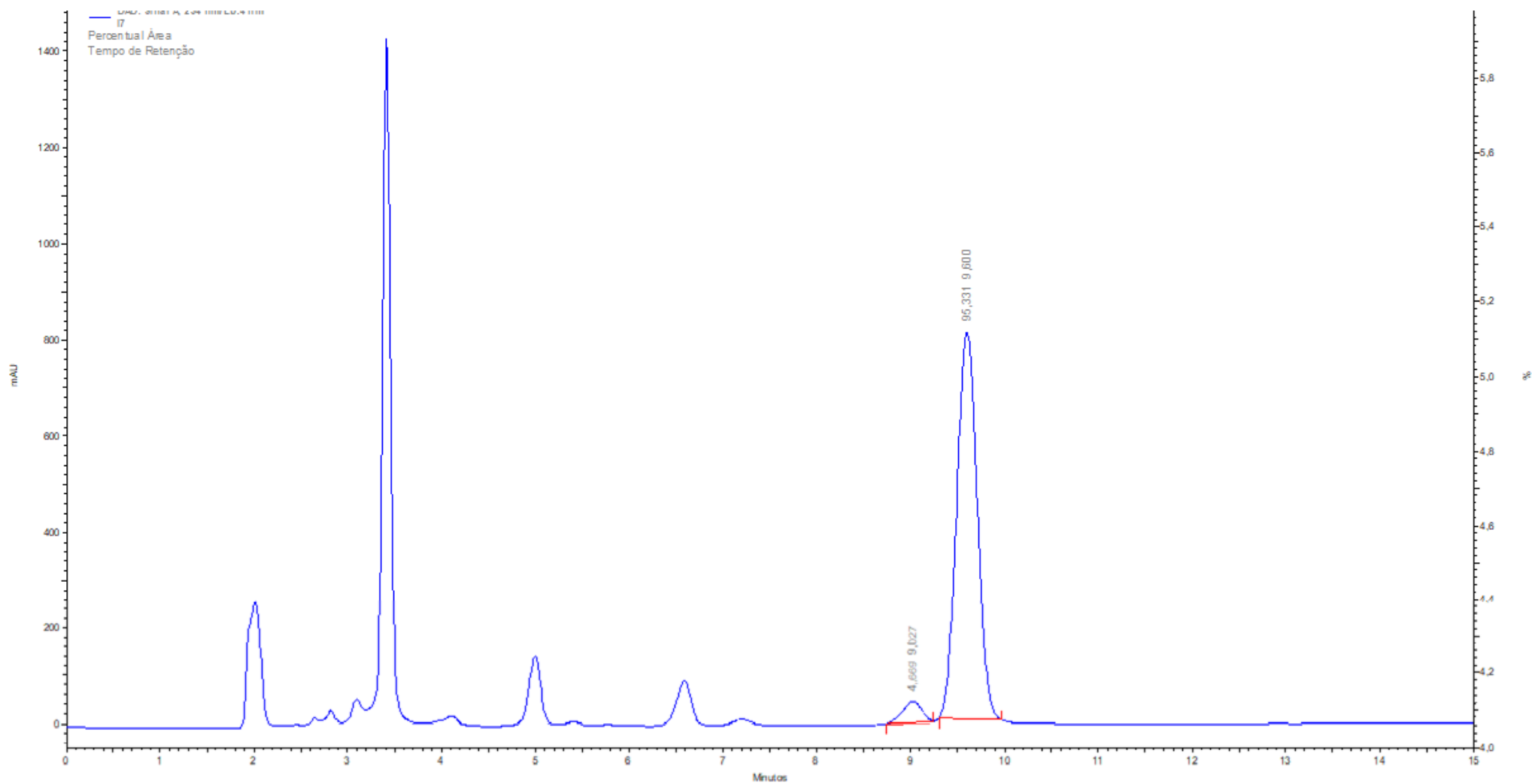
Cromatograma 10. Cromatograma da reação utilizando HPW e PEG por 30 minutos em micro-ondas a 80°C.



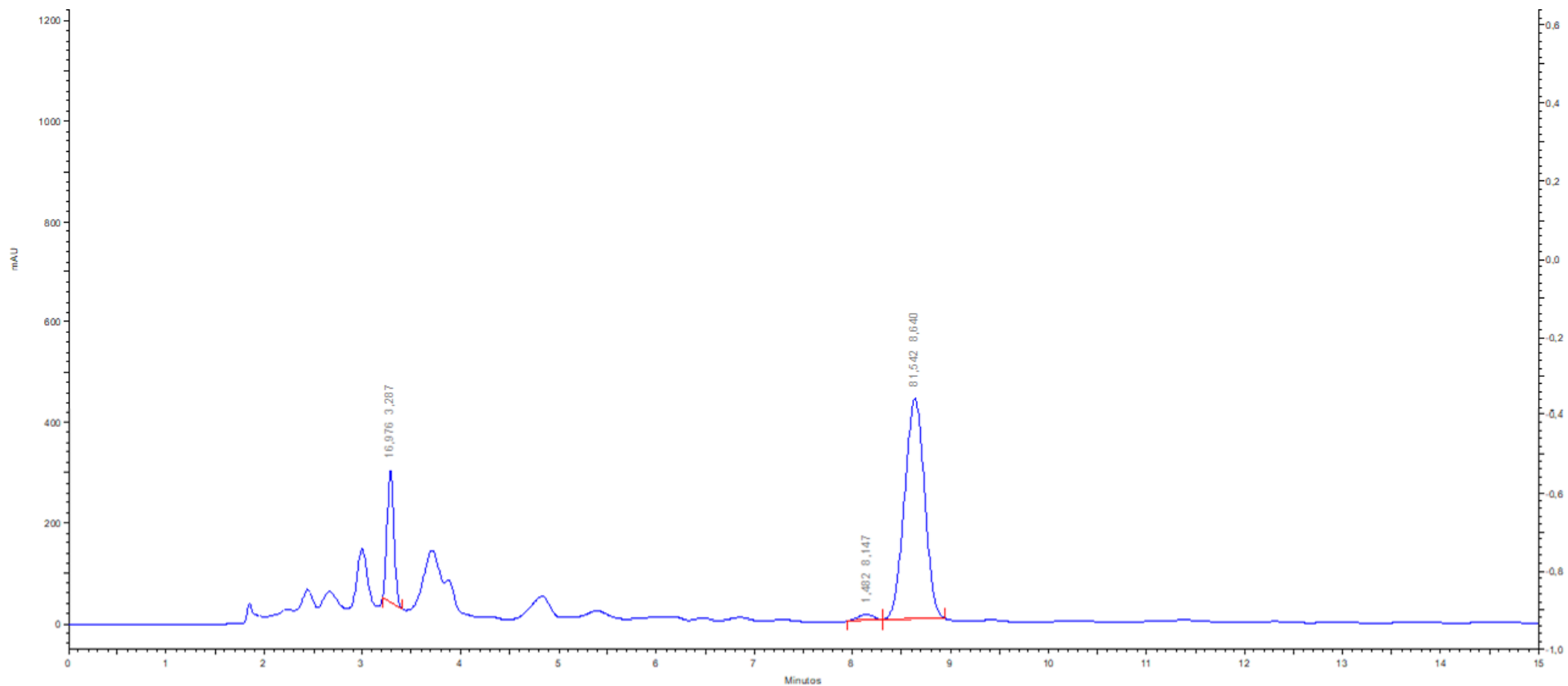
Cromatograma 11. Cromatograma da reação utilizando HPW e PEG por 40 minutos em micro-ondas a 80°C.



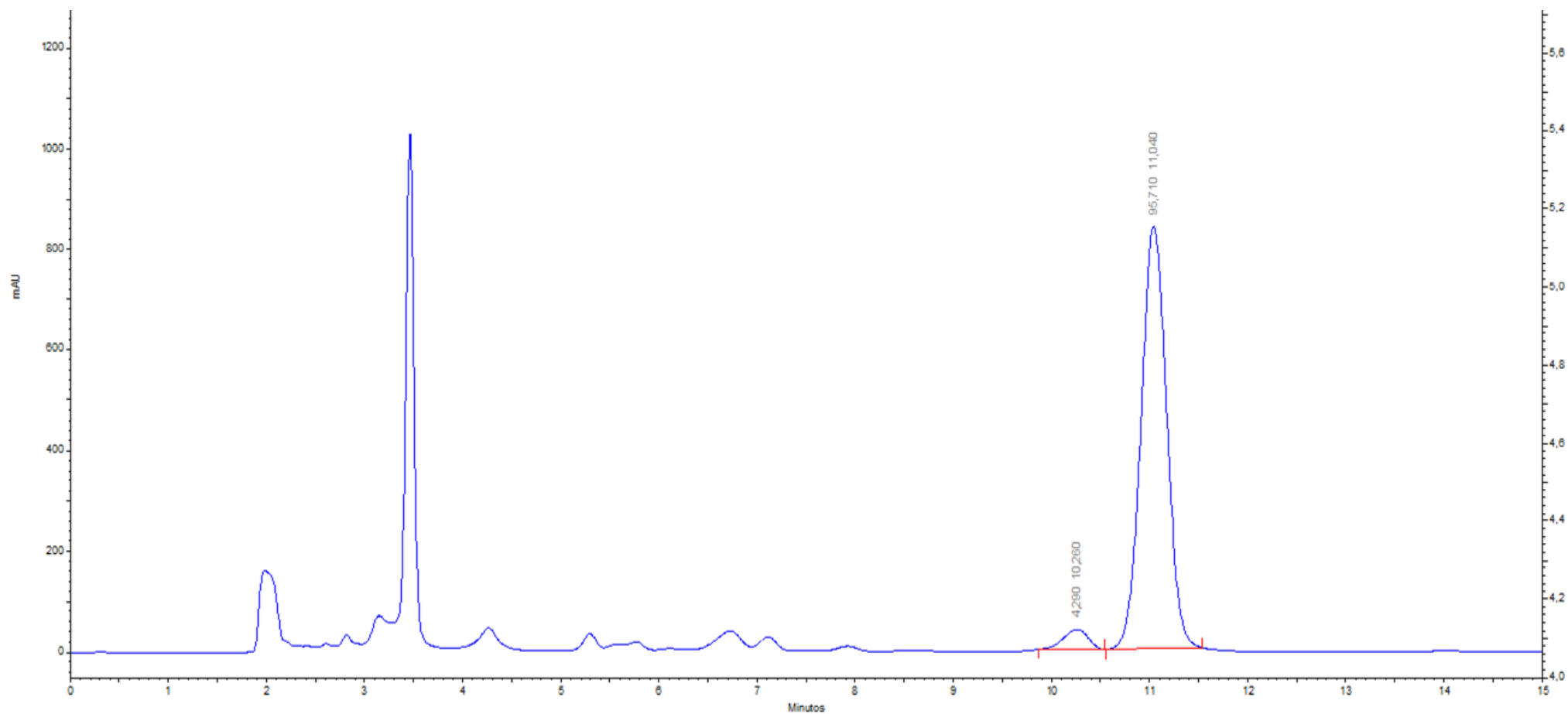
Cromatograma 12. Cromatograma da reação utilizando HPW e PEG por 60 minutos em micro-ondas a 80°C.



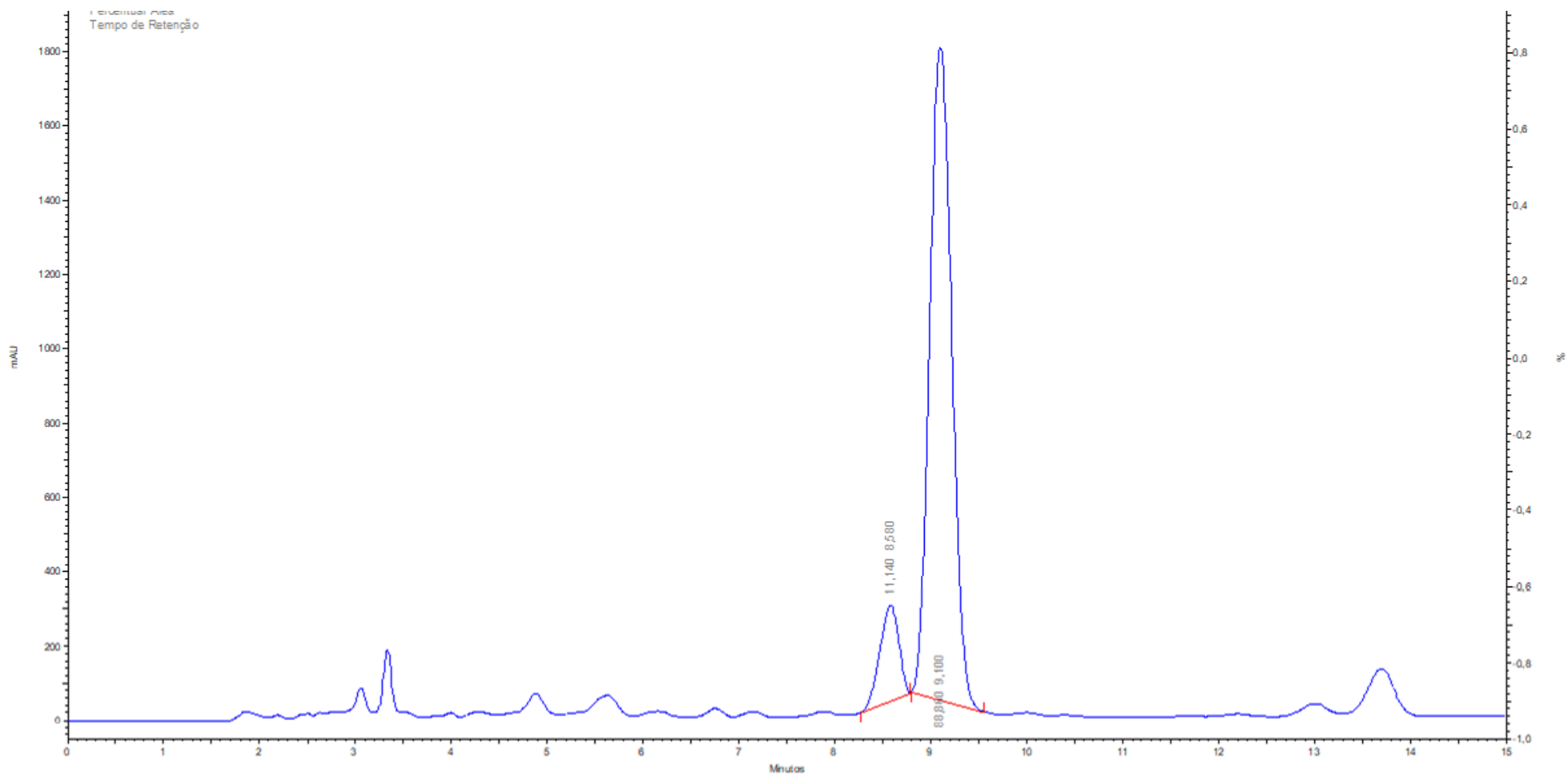
Cromatograma 13. Cromatograma da reação utilizando HPW e PEG por 40 minutos em micro-ondas a 60°C.



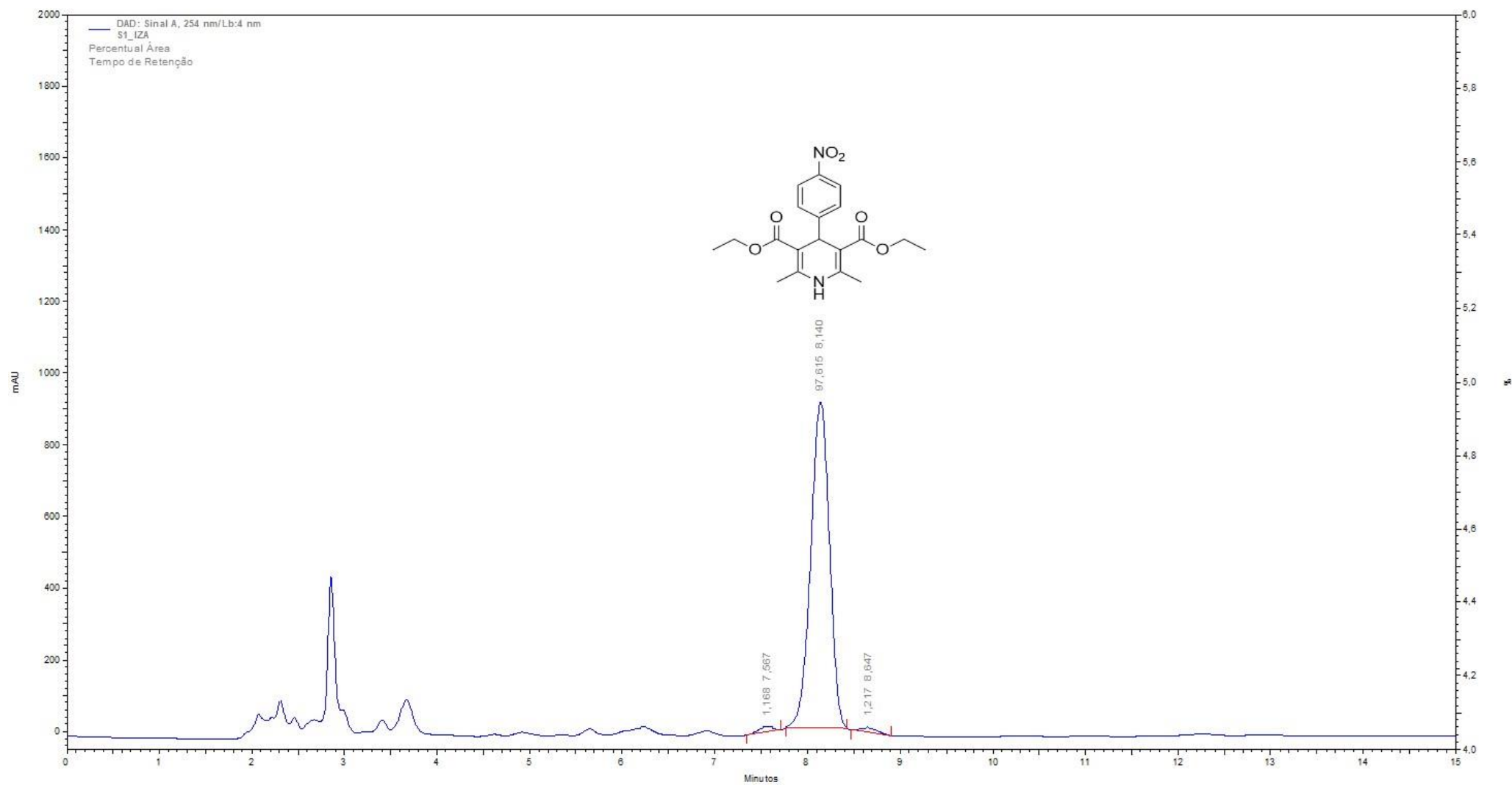
Cromatograma 14. Cromatograma da reação utilizando HPW e PEG por 40 minutos em micro-ondas a 100°C.



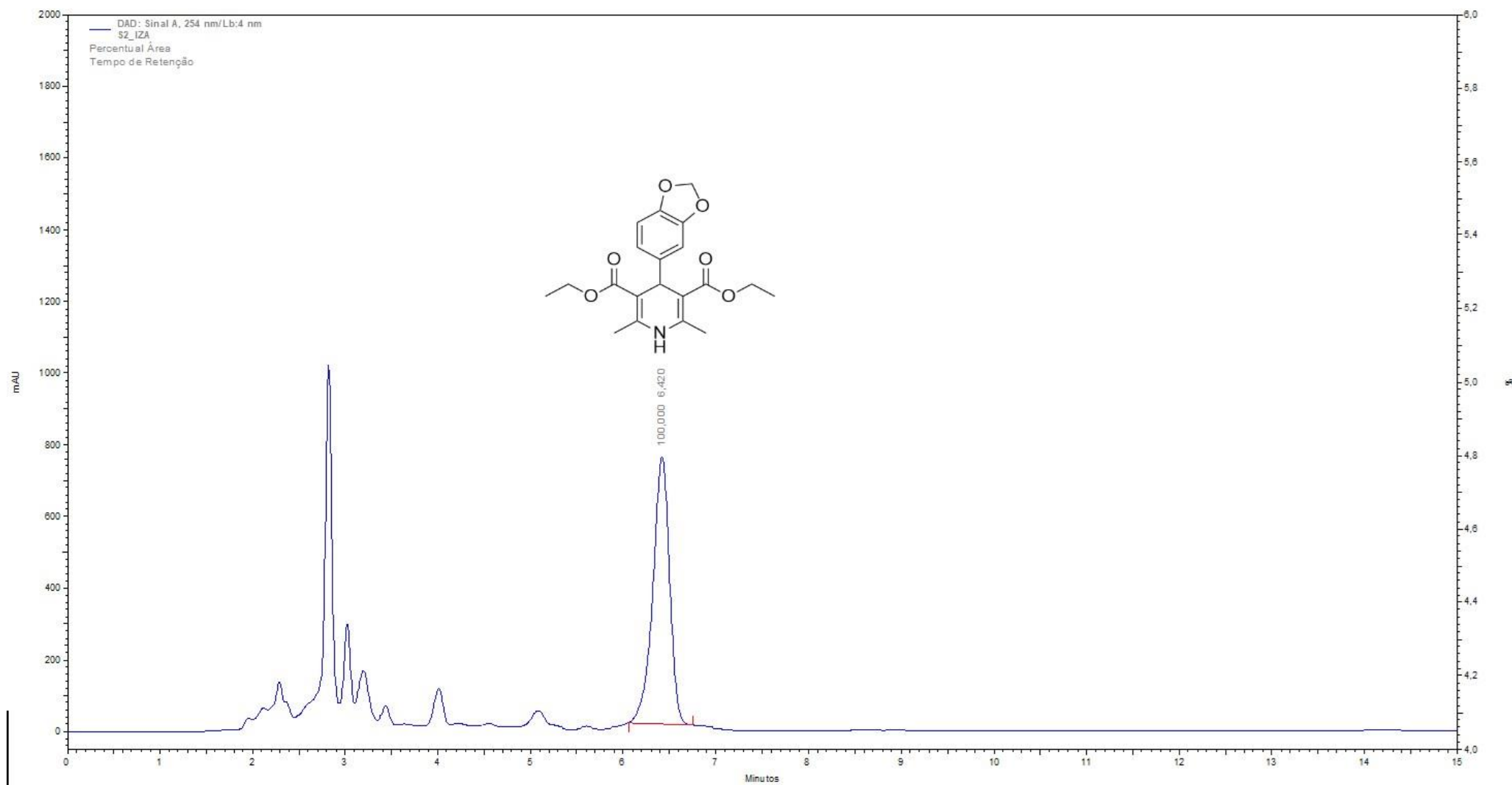
Cromatograma 15. Cromatograma da reação utilizando PEG sem HPW por 40 minutos em micro-ondas a 80°C.



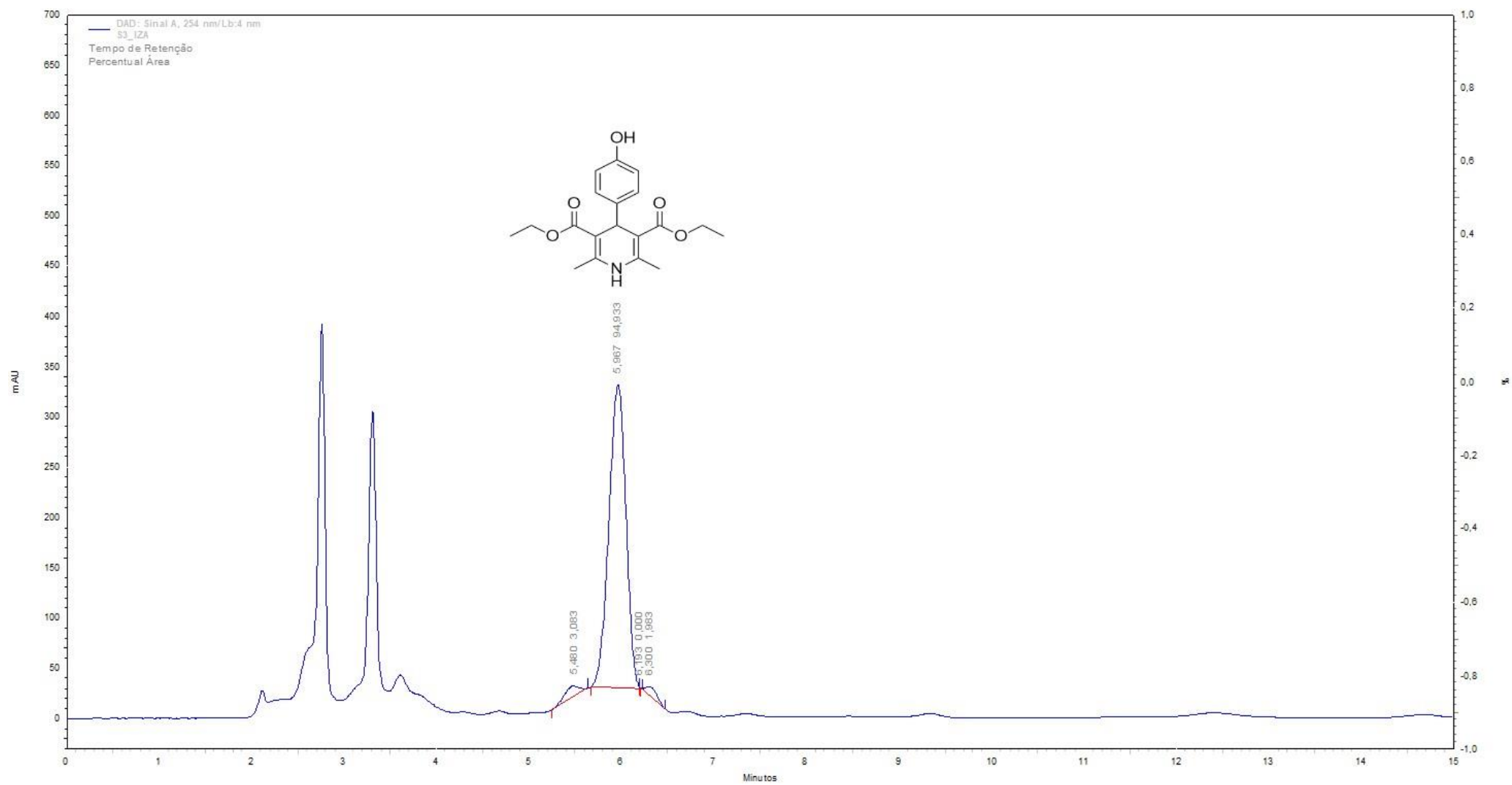
Cromatograma 16. Cromatograma da reação utilizando HPW sem PEG por 40 minutos em micro-ondas a 80°C.



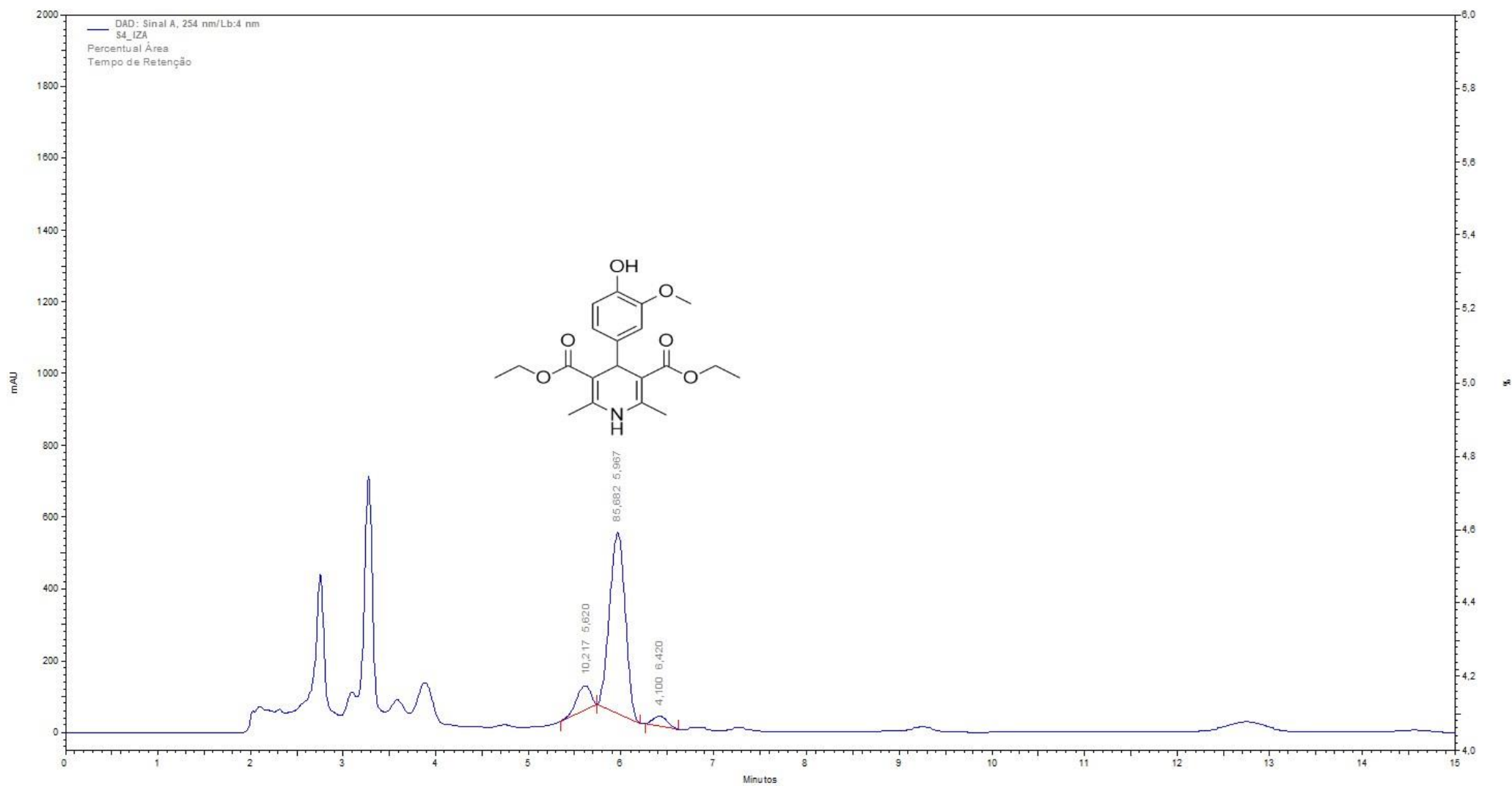
Cromatograma 17. Cromatograma do produto 13.



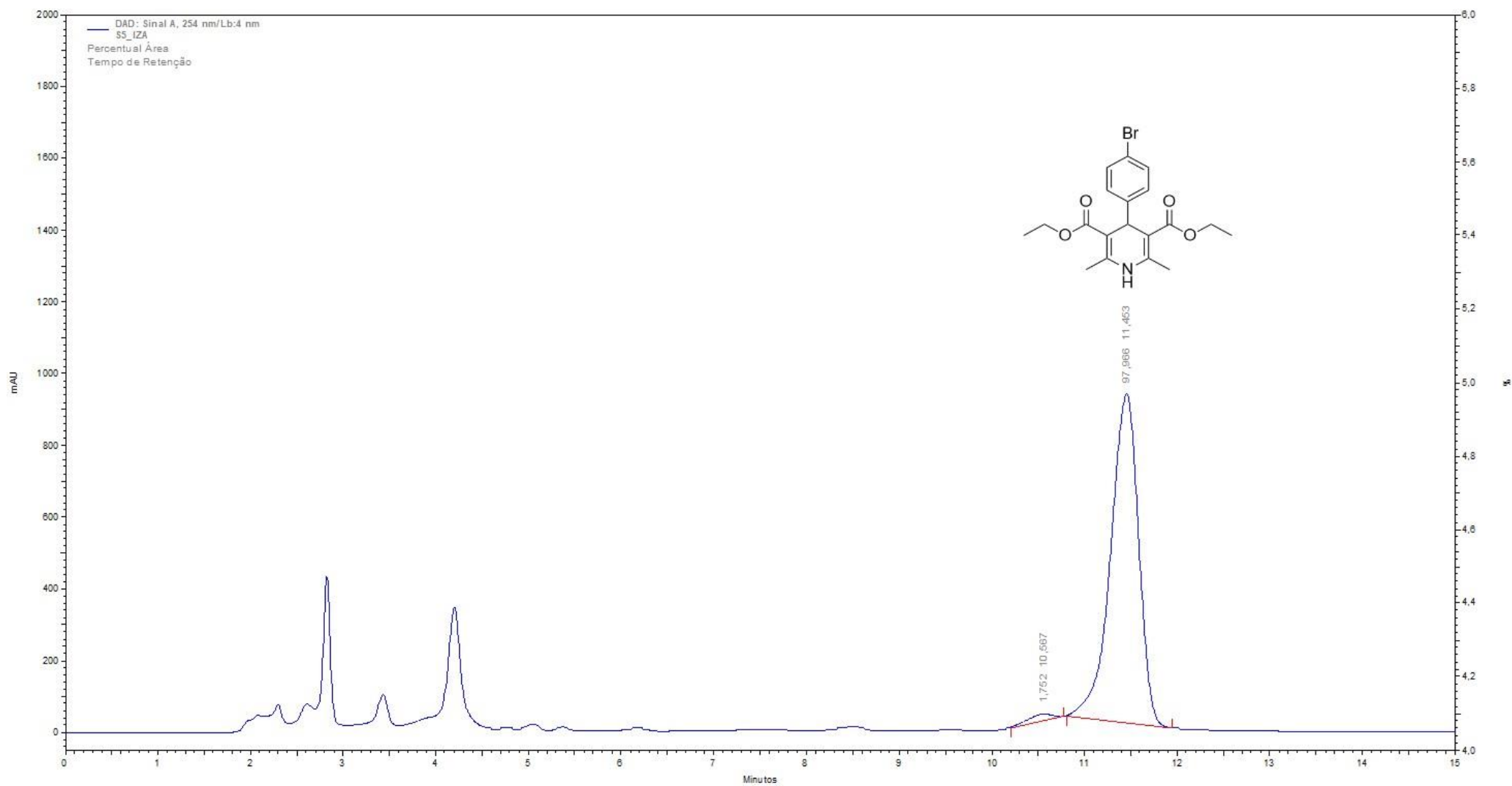
Cromatograma 18. Cromatograma do produto 14.



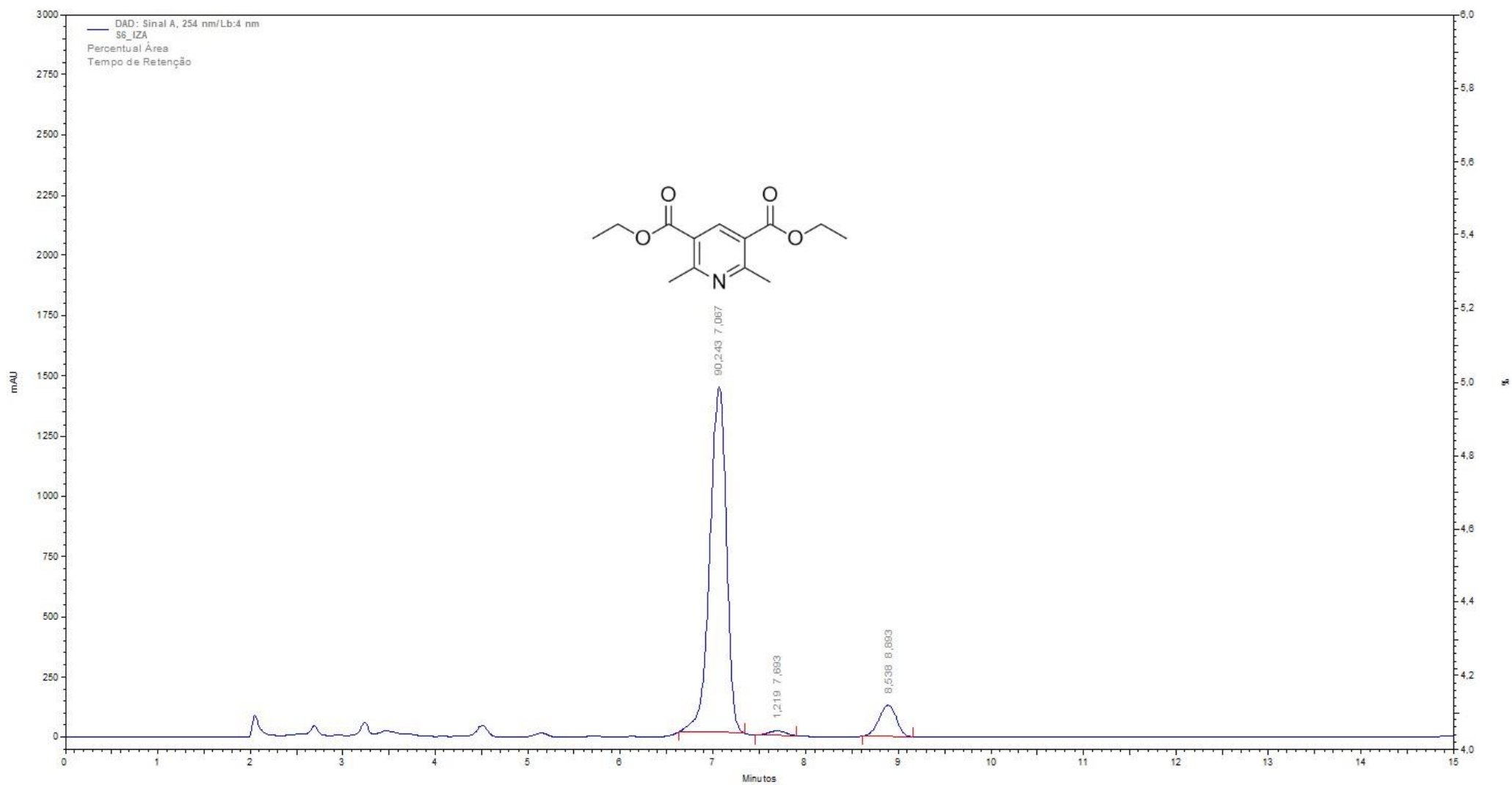
Cromatograma 19. Cromatograma do produto 15.



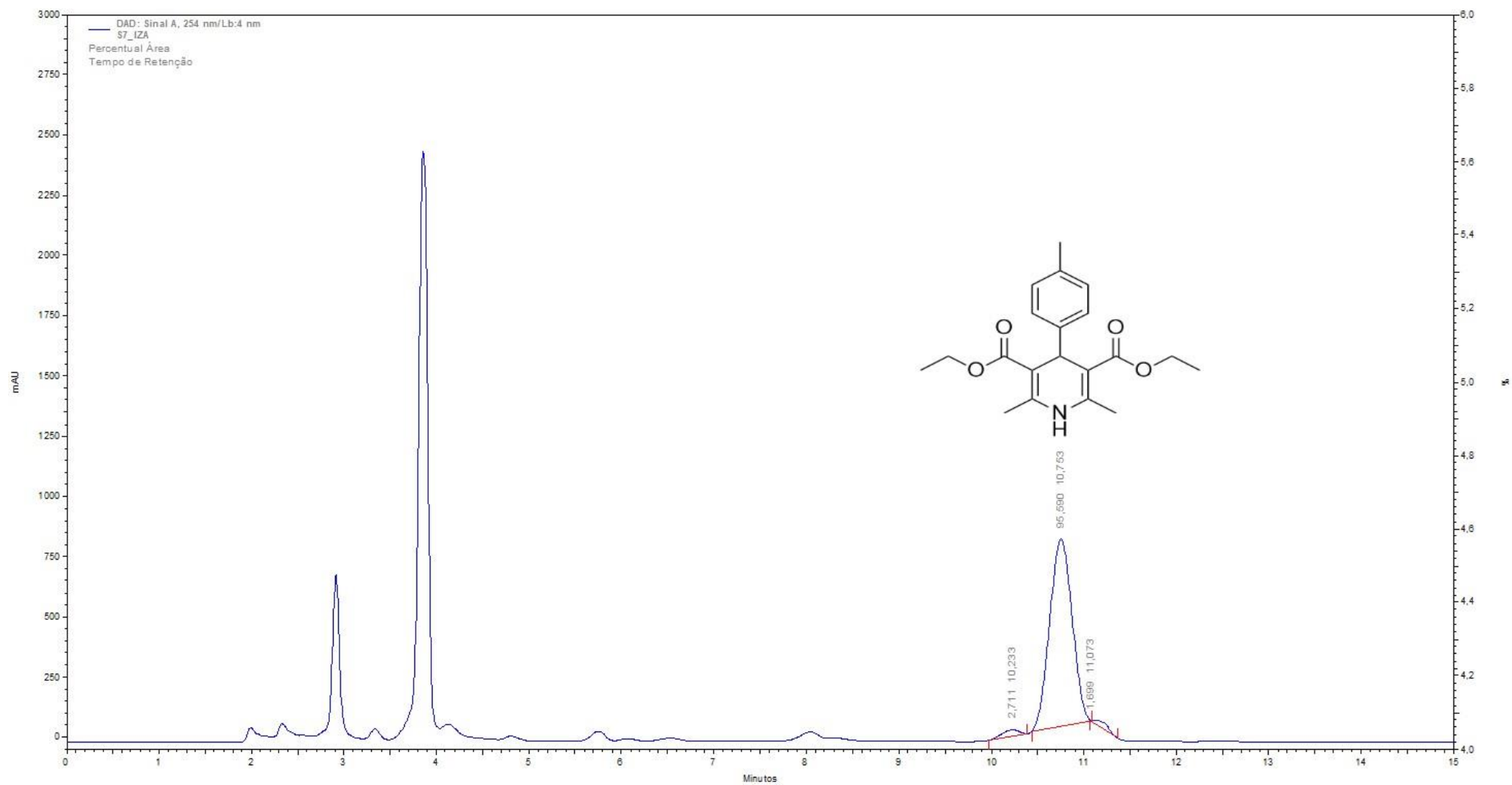
Cromatograma 20. Cromatograma do produto 16.



Cromatograma 21. Cromatograma do produto 17.



Cromatograma 22. Cromatograma do produto 18.



Cromatograma 23. Cromatograma do produto 19.

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE DOUTORADO

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifique e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, 16 de março de 2024.

Assinatura do/a discente: _____

Programa: Pós-graduação em Química

Nome completo: Isobelle Vitoria Souza Maranhão

Título do Trabalho: Estudo metodológico de Reações de Hantzsch e síntese de derivados de 1,4-DHP

Nível: Mestrado () Doutorado

Orientador/a: Wendler Alves de Silva