



**RAFAELLA T. S. DE SÁ**

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE PIPERIDINAS  
DENSAMENTE FUNCIONALIZADAS E ESTUDO DO  
MECANISMO DESSAS REAÇÕES**

**LAVRAS – MG**

**2020**

**RAFAELLA T. S. DE SÁ**

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE PIPERIDINAS DENSAMENTE  
FUNCIONALIZADAS E ESTUDO DO MECANISMO DESSAS REAÇÕES**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Química para a obtenção do título de Licenciado.

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi  
Orientador

**LAVRAS – MG  
2020**

**RAFAELLA T. S. DE SÁ**

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE PIPERIDINAS DENSAMENTE  
FUNCIONALIZADAS E ESTUDO DO MECANISMO DESSAS REAÇÕES**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Química para a obtenção do título de Licenciado.

APROVADA em 18 de agosto de 2020  
Dra. Barbára Sayuri Bellete UFLA  
Dra. Josefina Aparecida de Souza UFLA  
Dr. Sérgio Scherrer Thomasi UFLA

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi  
Orientador

**LAVRAS – MG**  
**2020**

## **AGRADECIMENTOS**

A toda minha família, melhores amigos e parceiro de vida que sempre apoiaram e me deram o melhor e mais amor do mundo. Ao meu orientador e professor Sérgio, pela oportunidade e pelo belo trabalho que vem realizando em sua jornada acadêmica, pela paciência e comprometimento com a ciência. Agradeço também a todos meus professores envolvidos pela Universidade Federal de Lavras e ao Departamento de Química pela aprendizagem que ganhei como ser humano e pela orientação de cada um. Gratidão por tudo!

*“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”. (Isaac Newton)*

## RESUMO

Foi desenvolvida uma síntese multicomponente diastereoseletiva simples, direta e altamente eficiente de uma piperidina densamente funcionalizada, farmacologicamente interessante com o uso do catalisador nitrato de bismuto trivalente penta-hidratado  $[\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}]$ , de baixo custo e ambientalmente correto por meio de reações que uniram compostos de aldeídos aromáticos e várias aminas em etanol à temperatura ambiente, com alta economia de átomos e condição de reação moderada. As tetra-hidropiridinas são conhecidas pelo grande potencial farmacológico. Apresentam atividade muscarínica, nicotínica, analgésica, hiperglicêmica, antipsicótica, antiproliferativa, entre outras. Com o objetivo de sintetizar uma molécula da classe das piperidinas densamente funcionalizadas, com o intuito de elucidar os mecanismos de como essa reação ocorre e caracteriza-la por meio de ressonância magnética nuclear, foi utilizado os espectros de RMN obtidos pelo equipamento da Universidade Federal de São Carlos. Conclui-se que este é um procedimento direto e eficiente para a síntese de estruturas de piperidina funcionalizadas.

## LISTAS DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Rota de síntese geral originalmente descrita por Strecker.....	13
<b>Figura 2.</b> Reação clássica de Hantzsch. ....	13
<b>Figura 3.</b> Síntese de diidropirimidina de Biginelli.....	14
<b>Figura 4.</b> Propriedades farmacológicas das DHPMs. ....	15
<b>Figura 5.</b> Reação observada por Tollens e Van Marle.....	15
<b>Figura 6.</b> Reação clássica de Mannich. ....	16
<b>Figura 7.</b> Reação geral de Mannich. ....	16
<b>Figura 8.</b> Os oito principais pesticidas comerciais à base de piridina.....	18
<b>Figura 9.</b> Alguns derivados bioativos da tetrahidropiridina.....	19
<b>Figura 10.</b> Síntese sem metal de tetrahidropiridinas altamente substituídas usando ácido acético. .....	21
<b>Figura 11.</b> Síntese de derivados de tetra-hidropiridina na presença de SBA-15 / E-SMTU-CuII à temperatura ambiente. ....	22
<b>Figura 12.</b> Síntese multicomponente catalisada por Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @ TDSN-Bi (III) de 1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxilatos.....	23
<b>Figura 13.</b> Síntese de cinco componentes de “one pot” de piperidinas altamente substituídas na presença de ácido láctico como catalisador verde. ....	24
<b>Figura 14.</b> Síntese de derivados de piperidina catalisados por NFS-PPA. ....	24
<b>Figura 15.</b> Precipitado obtido na síntese antes da purificação. ....	28
<b>Figura 16.</b> Mecanismo da reação entre a anilina (amina primária) e o benzaldeído (aldeído aromático). ....	30
<b>Figura 17.</b> Mecanismo da reação entre a anilina (amina primária) e o acetoacetato de etila (beta-cetoéster). ....	31
<b>Figura 18.</b> Mecanismo da isomerização da imina (intermediário 2) em uma enamina (intermediário 3).....	32

<b>Figura 19.</b> Mecanismo da reação entre o Intermediário 2 e o Intermediário 3 para produzir o Intermediário 4. ....	32
<b>Figura 20.</b> Reação entre o intermediário 4 e uma segunda molécula de benzaldeído (aldeído aromático) para produzir o intermediário 5. ....	33
<b>Figura 21.</b> Mecanismo da provável ciclização intramolecular que ocorre na última etapa do mecanismo da reação. ....	34
<b>Figura 22.</b> Estruturas de ressonância do sistema conjugado formando ao final da reação. ....	35
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da piperidina densamente funcionalizada sintetizada neste estudo. ....	36
<b>Figura 24.</b> Ampliação das regiões do espectro de RMN de $^1\text{H}$ da piperidina densamente funcionalizada sintetizada neste estudo. ....	38
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da piperidina densamente funcionalizada sintetizada neste estudo. ....	40



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
<b>3.1. REAÇÕES MULTICOMPONENTES .....</b>	<b>12</b>
<b>3.2. DERIVADOS DE PIPERIDINAS.....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>3.3. CATALISADOR NITRATO DE BISMUTO.....</b>	<b>25</b>
<b>3.4. CARACTERIZAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)...</b>	<b>25</b>
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>28</b>
<b>4.1. SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE PIPERIDINA .....</b>	<b>28</b>
<b>4.2. CARACTERIZAÇÃO POR RMN.....</b>	<b>29</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>5.1. MECANISMO DA REAÇÃO .....</b>	<b>30</b>
<b>5.2. CARACTERIZAÇÃO POR RMN.....</b>	<b>36</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>42</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A busca pelo desenvolvimento de processos químicos eficientes e ambientalmente seguros vem tornando a Síntese Orgânica uma prática cada vez mais sustentável em conformidade com alguns dos princípios da Química Verde. Onde esse conceito de química verde está ligado à economia atômica, que é uma grandeza no qual ela mede a eficiência de uma transformação química e é expressa pela quantidade relativa de átomos dos reagentes que são formados ao produto da reação, segundo sua estequiometria (MARQUES, et al. 2012).

Por razões tanto econômicas quanto ambientais a Química Orgânica tem a obrigação de otimizar os seus métodos de síntese, de forma a obter o produto desejado com o máximo de conversão e seletividade e com geração do mínimo de subprodutos e rejeitos. O conceito denominado “economia atômica” foi formulado na década de 90 por Trost e Sheldon, e confirma a importância de uma química mais limpa, e possui mínima agressão ao meio ambiente (“green chemistry”) (MERAT, et al. 2003).

Reações multicomponentes (RMCs) são transformações químicas em que três ou mais reagentes têm seus átomos incorporados ao produto final de uma reação, em uma única etapa. As RMCs geralmente possuem excelente economia atômica e alguns exemplos importantes incluem as reações de Passerini, Ugi, Mannich e Biginelli (MARQUES et. al, 2012).

Reações multicomponentes (RMCs) são caracterizadas como sínteses convergentes no qual permite realizar o processamento paralelo dos diversos ramos simultaneamente, onde a velocidade de produção aumenta. Este fato resulta da massa total de materiais intermediários a se processar ser menor, o que implica, por exemplo, usar menores volumes de solventes e despende menos tempo a realizar as operações. Em consequência disto, o uso de vias convergentes diminui os custos.

Além disso, as RMC's, tem a possibilidade de maiores rendimentos que está aliada à facilidade do processo, quando comparadas a metodologias lineares, o que torna as RMCs uma classe de reações de grande interesse na área de Síntese Orgânica e aplicável aos conceitos de Química Verde.

Baseado no estudo de Brahmachari, e Das, em 2012, no qual uma síntese multicomponente diastereoseletiva simples, direta e altamente eficiente de uma série de derivados de piperidina funcionalizados, farmacologicamente interessante foi desenvolvida com base em um catalisador nitrato de bismuto trivalente penta-hidratado  $[\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}]$ , de baixo custo e ambientalmente correto por meio de reações que unem compostos de aldeídos aromáticos e várias aminas em etanol à temperatura ambiente, com alta economia de átomos, bom rendimento, ecológicas e condições de reação moderadas.

As piperidinas funcionalizadas, também conhecidas como tetra-hidropiridinas, são derivados das piridinas, ou das piperidinas, e ambas são classificadas como alcalóides. Os alcalóides são produtos naturais caracterizados por possuírem nitrogênio em sua estrutura (ANISZEWSKI, 2007).

As tetra-hidropiridinas são conhecidas pelo grande potencial farmacológico. Isso se deve ao anel piperidínico, presente em muitas estruturas de produtos naturais. Elas são usadas no tratamento do Mal de Parkinson e Alzheimer (MORALE, 2006; DUNBAR et al., 1994), sendo também utilizadas para estudos de neurodegeneração (BEELER et al., 2003). Apresentam atividade muscarínica (DUNBAR et al., 1994; MITCH et al., 1994), nicotínica (OLESEN; SWEDBERG; RIMVALL, 1998), analgésica (YEUNG; CORLETO; KNAUS, 1982), hiperglicêmica (YEUNG; CORLETO; KNAUS, 1982), antipsicótica (GLASE et al., 1996), antiproliferativa (AELURI et al., 2012), entre outras. Alguns derivados de tetrahidropiridinas também são responsáveis pela regulação do fluxo de íons cálcio (OLESEN; SWEDBERG; RIMVALL, 1998; TAYLOR et al., 1988), e pela inibição do GABA (ácido gama-aminobutírico) (GLASE et al., 1996; RAMACHANDRAN; BURGHARDT; BLANDBERRY, 2005).

A química orgânica tem um papel fundamental neste trabalho, no qual viabiliza novas ideias e possibilita uma melhor visualização das reações por meio de mecanismos da sua rota sintética. Um fator que afeta de forma decisiva o número de etapas, é o grau de complexidade estrutural do produto formado em cada etapa, fator que este, em parte, está associado ao número de ligações formadas. Sendo assim, reações que promovem a formação de múltiplas ligações, caracterizam-se como métodos mais ideais para obtenção de produtos, como as piperidinas, através de rotas mais econômicas.

Entretanto, o emprego de reações com essas características, deve atender algumas exigências básicas como a utilização de matéria prima amplamente disponível, praticidade operacional, economia atômica e ser ambientalmente sustentável.

Devido ao aumento do interesse na preparação de grandes quimiotecas de compostos nitrogenados, o aperfeiçoamento das RMCs tradicionais e o desenvolvimento de novas RMCs continuam sendo desafios para grupos de pesquisa acadêmicos e de corporações industriais.

Em relação à Síntese Orgânica, as RMCs representam processos de pesquisa mais limpos, uma vez que são reações simplificadas, feitas em um único recipiente (“one pot”), com alta eficiência atômica e, em muitos casos, aplicáveis a outros conceitos da Química Verde (BATALHA, 2012).

## **2. OBJETIVOS**

O presente estudo objetiva sintetizar uma molécula da classe das piperidinas densamente funcionalizadas, com o intuito de elucidar o mecanismo de como essa reação ocorre e caracteriza-la por meio de ressonância magnética nuclear, (RMN).

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1. REAÇÕES MULTICOMPONENTES

As reações multicomponentes (RMCs) são sínteses realizadas em um único recipiente onde se empregam mais de dois materiais de partida, por exemplo, 3, 4, ..., 7, onde a maioria dos átomos dos materiais de partida é incorporada no produto final. As RMCs oferecem a vantagem da simplicidade e eficiência sintética sobre as reações químicas convencionais. As principais vantagens das RMCs incluem custos mais baixos, tempos de reação mais curtos, economia de energia, evitar processos de purificação dispendiosos e demorados, convergência sintética e economia de átomos (KHAKSAR, et al 2014).

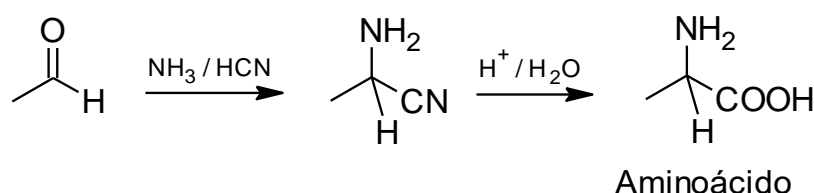
Recentemente, as reações multicomponentes (RMCs) ganharam muita atenção de químicos orgânicos sintéticos de todo o mundo, porque a construção de moléculas arquitetonicamente complexas pode ser facilmente alcançada a partir de materiais de partida prontamente disponíveis. Na maioria dos casos, um único produto pode ser obtido a partir de três ou mais substratos diferentes, reagindo de maneira bem definida por meio de RMCs. Essas reações podem ser adaptadas para serem ambientalmente benignas e econômicas em átomos (KHAN et al, 2010).

As RMCs são econômicas, uma vez que os processos dispendiosos de purificação e as etapas de proteção e desproteção são inexistentes. A síntese de heterociclos usando RMCs é um domínio da química clássica da condensação carbônica. Entre vários compostos carbonílicos, os derivados 1,3-dicarbonil representam importantes blocos sintéticos, incorporando múltiplas funcionalidades que podem estar envolvidas como espécies nucleofílicas ou eletrofílicas em uma grande variedade de transformações sintéticas. Assim, o alto potencial sintético de esses reagentes de fácil acesso encontraram inúmeras aplicações, especialmente para a síntese de moléculas heterocíclicas complexas (KHAN et al, 2010).

Devido a essas características, as reações multicomponentes costumam apresentar bons rendimentos com baixa complexidade procedimental, o que torna seu uso atrativo para a produção e descoberta de novos fármacos. Nessa linha, vários tipos de reações

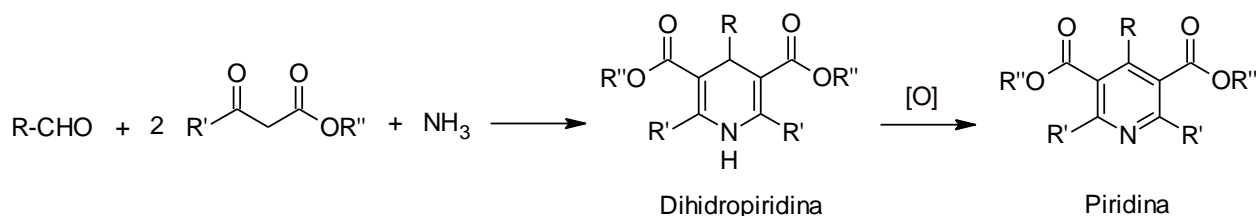
multicomponentes são conhecidos, como as de Biginelli (KAPPE; STADLER, 2004), Hantzsch (REDDY; RAGHU, 2008), Mannich (VERKADE et al., 2008), Passerini (DESIMONI et al., 2008), Strecker (CONNON, 2008) e Ugi (DOMLING; UGI, 2000).

Em meados de 1850, houve o primeiro relato da reação de Strecker na literatura, sendo uma das primeiras reações multicomponente descritas. Originalmente (figura 1), a reação foi feita a partir de uma mistura de acetaldeído, amônia e ácido cianídrico, gerando uma aminonitrila, que após ser hidrolisada fornece o aminoácido alanina (ROGERIO, K. R. et al, 2016).



**Figura 1.** Rota de síntese geral originalmente descrita por Strecker.

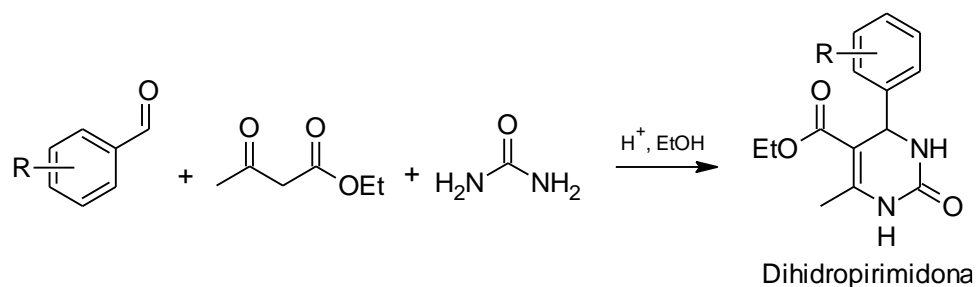
Arthur Rudolf Hantzsch (1857-1935) realizou, em 1882, a condensação de 2 equivalentes molares de acetoacetato de etila, 1 equivalente molar de acetaldeído e amônia obtendo uma 1,4-diidropiridina simetricamente substituída como mostra a figura 2. Frequentemente estas diidropiridinas oxidam-se espontaneamente em contato com o oxigênio molecular atmosférico resultando nas correspondentes piridinas (ROGERIO, K. R. et al, 2016).



**Figura 2.** Reação clássica de Hantzsch.

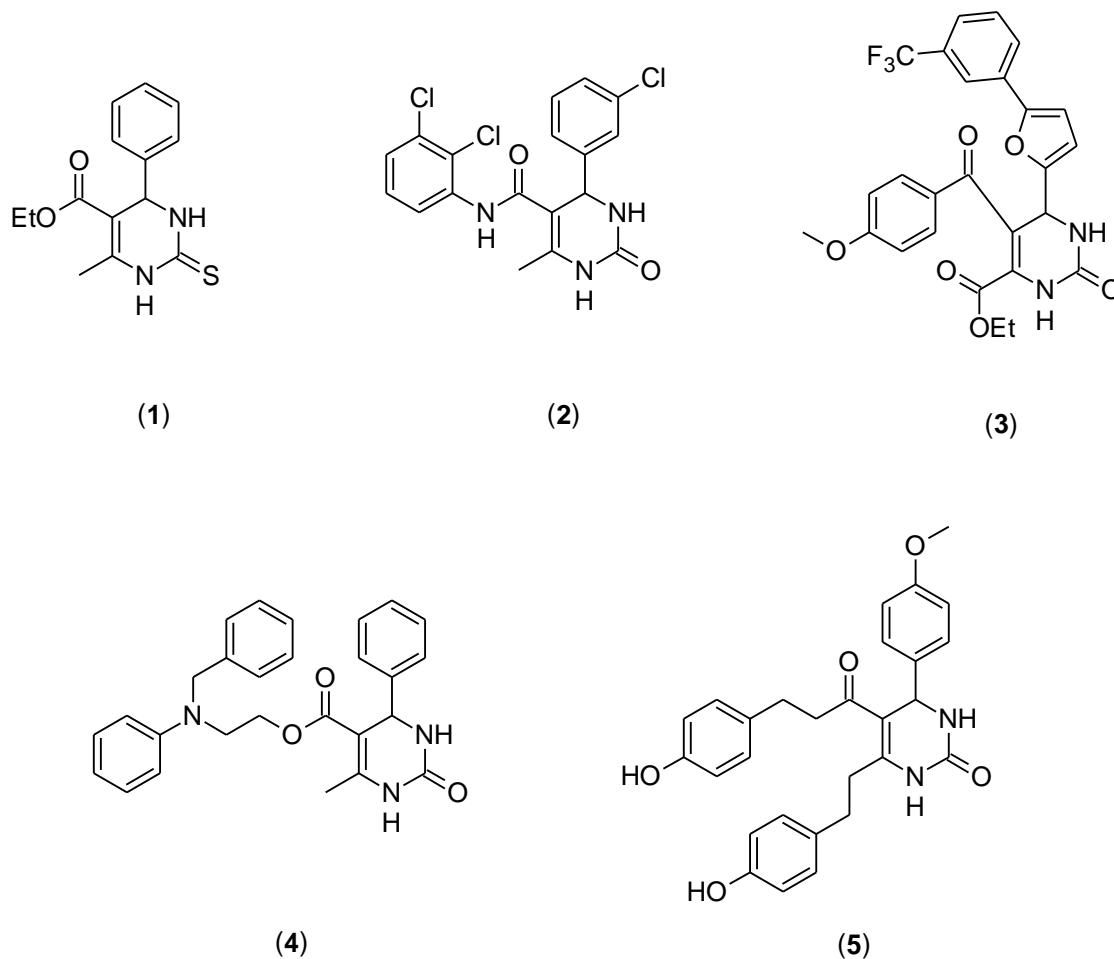
Pietro Biginelli (1860-1937), foi responsável pela descoberta de uma reação tricompente entre acetoacetato de etila, derivados de benzaldeído e ureia. A reação se

procedeu sob refluxo em etanol e catálise ácida com HCl, gerando como produto uma 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona (4) como descrito na figura 3. Tal procedimento sintético é conhecido atualmente como reação de Biginelli, condensação de Biginelli ou síntese de diidropirimidinonas de Biginelli (KAPPE, OLIVER, 2000).



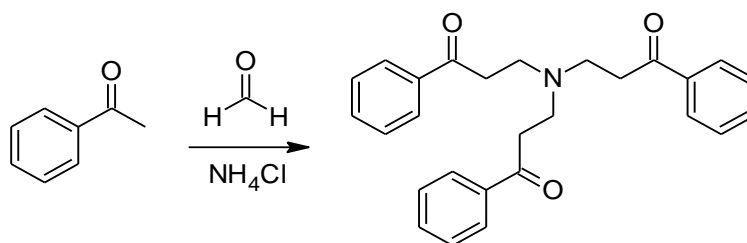
**Figura 3.** Síntese de diidropirimidina de Biginelli.

O interesse nas reações de Biginelli aumentou significativamente devido à descoberta de que muitos dos produtos obtidos através desta reação, apresentam alto perfil de bioatividade. As diidropirimidina (DHPMs) despontaram com alta biodiversidade, possuindo diversas propriedades farmacológicas, podendo-se destacar a atividade antiproliferativa (**1**), (MALANI, et al, 2016), (ASHOK; HOLLA, et al. 2007) antibacteriana (ASHOK; HOLLA, et al. 2007) antifúngica (**2**), (MALANI, Kalpesh et al, 2016), (AKHAJA, et al. 2011), antiinflamatória (**3**), (LAURO, et al. 2014) antioxidante (**4**), (ISMAILI, et al. 2008) (STEFANI, et al. 2006) entre outras, inclusive alguns inibidores de acetilcolinesterase que atuam sobre a doença de Alzheimer (**5**). (ARUNKHAMKAEW, et al. 2013).



**Figura 4.** Diidropirimidinas com propriedades farmacológicas das DHPMs.

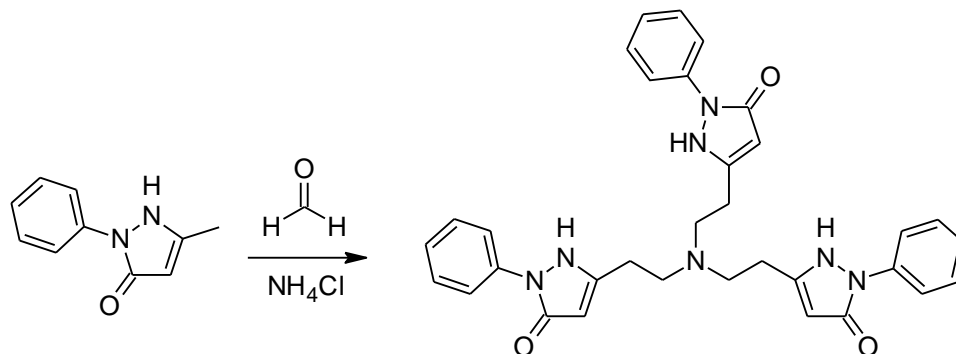
Em 1903 Tollens e Van Marle observaram que a reação entre acetofenona, formaldeído e cloreto de amônio gerava uma amina terciária de acordo com a figura 5.



**Figura 5.** Reação observada por Tollens e Van Marle.

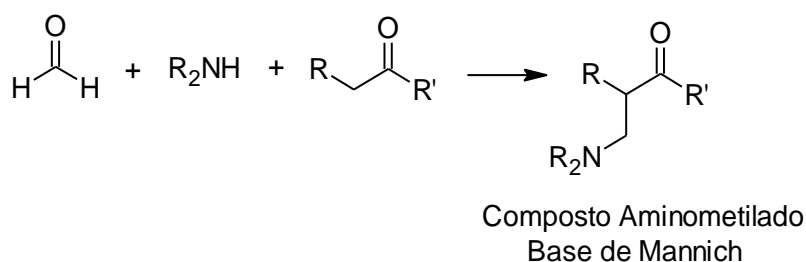


O químico alemão Carl Ulrich Franz Mannich (1877- 1947) identificou a formação de um produto similar na reação entre antipirina, cloreto de amônio e formaldeído, conforme pode ser observado na figura 6.



**Figura 6.** Reação clássica de Mannich.

Posteriormente a estes trabalhos, Mannich foi responsável pelo estudo desta reação que consiste na reação de um aldeído ou cetona com uma amina primária, secundária ou amônia e um aldeído não enolizável, tendo como produto final aminas alquiladas, conhecidas como “bases de Mannich”, (figura 7). Estas bases são estruturas que apresentam um esqueleto carbônico interessante para atividades farmacológicas, sendo também importantes intermediários de reação em síntese orgânica (ROGERIO, K. R. et al, 2016).



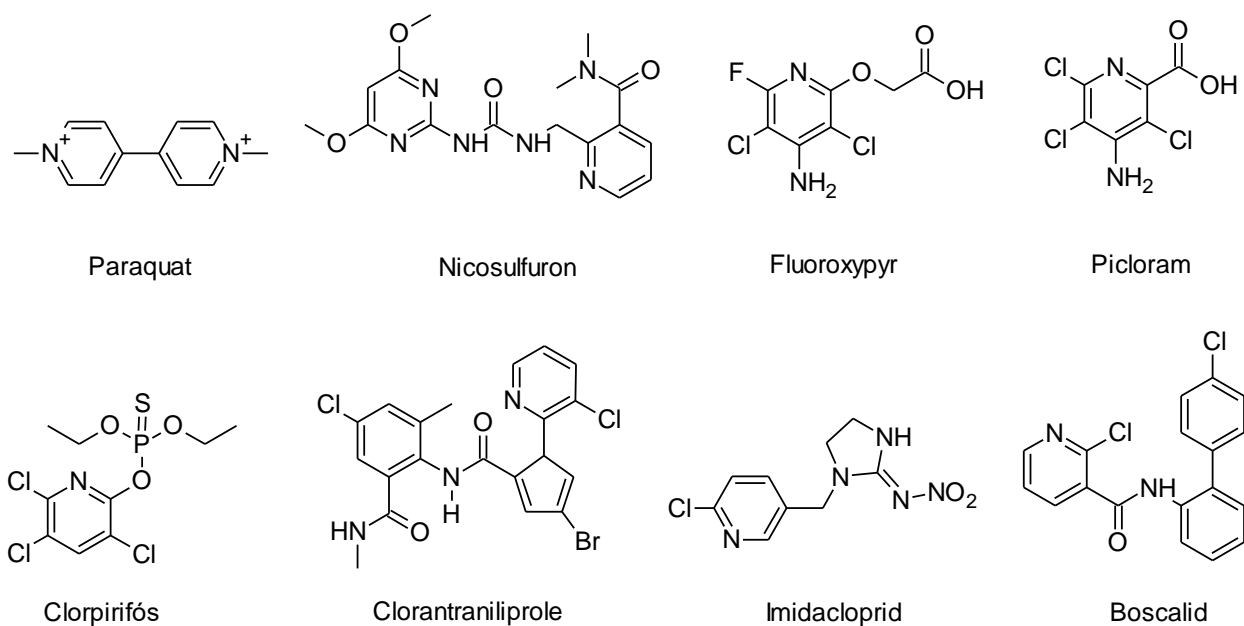
**Figura 7.** Reação geral de Mannich.

Existem diversas formas de preparar as tetra-hidropiridinas, como a ciclocondensação de aminas e compostos carbonílicos, ciclocondensação de  $\delta$ -haloiminas), hidrogenação de sais de piridina ciclização de Hantzsch, reações de Diels-Alder e Mukayama Michaelis, entre outros. Muitos desses métodos envolvem rotas sintéticas longas, com baixo rendimento e mistura de produtos.

Piperidinas funcionalizadas são os principais motivos estruturais que aparecem recorrentemente em uma grande variedade de alcaloides e produtos naturais com diversas atividades biológicas. As piperidinas e seus análogos são heterocíclicos importantes presentes em muitos alcaloides de ocorrência natural, moléculas sintéticas, biologicamente ativas e produtos químicos orgânicos finos. Alguns deles também atuam como agentes farmacológicos. Os compostos contendo a unidade estrutural de piperidina podem exibir caráter anti-hipertensivo, antibacteriano, antimaláricos, anticonvulsivantes e atividade anti-inflamatória (KHAN et al., 2010).

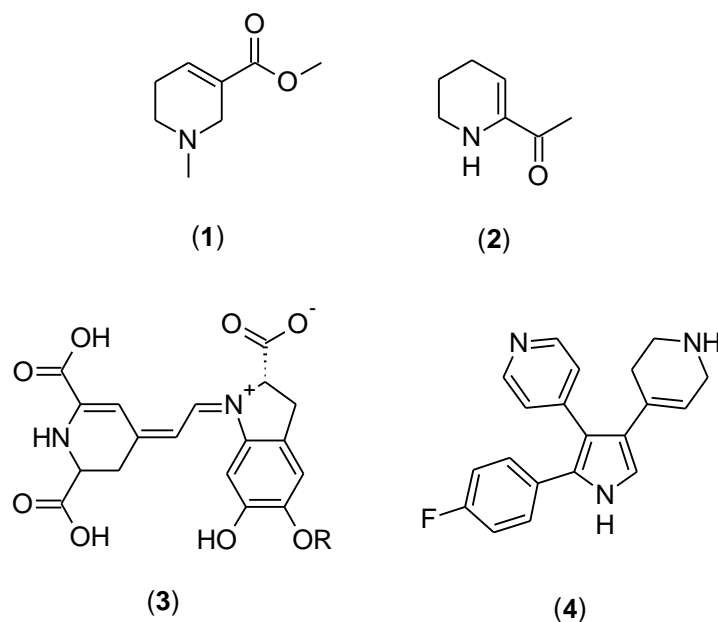
Além disso, algumas delas possuem atividade inibidora de enzimas contra a farnesil transferase (acredita-se que a FTase desempenhe um papel importante no desenvolvimento de vários tipos de cânceros) ou di-hidroorotato desidrogenase (DHODH) e também são úteis na doença de Parkinson (BRAHMACHARI, et al., 2012).

O esqueleto piridínico são de interesse na química de produtos orgânicos e medicinais devido à prevalência dessa unidade estrutural em vários produtos naturais, como NAD nucleotídeos, piridoxol (vitamina B6), alcaloides de piridina e exibem uma infinidade de propriedades biológicas. Apesar da importância do núcleo da piridina nos produtos farmacêuticos, há também sua aplicação na agroquímica (GUAN, et al., 2016) como herbicidas, pesticidas, fungicidas, (Figura 8) (Clyde-Watson et. al, 1998).



**Figura 8.** Os oito principais pesticidas comerciais à base de piridina.

A tetrahidropiridina, em particular, é reconhecida como uma estrutura central em alguns produtos naturais e moléculas bioativas sintéticas. Alguns dos derivados bioativos da tetrahidropiridina estão representados na Figura 9. A arecolina, (1) é conhecida por possuir efeito estimulante devido à sua influência agonística sobre receptores muscarínicos de acetilcolina, (WEN, et al. 2006), (2) é um composto aromático identificados em alimentos que contêm prolina, como arroz Basmati, pipoca, crosta de pão.



**Figura 9.** Alguns derivados bioativos da tetrahidropiridina.

Outra unidade de tetra-hidropiridina que contém produto natural é o Betanin (3), um pigmento vegetal, usado como alimento. Foi relatado que o aditivo 8 e 4- [2- (4-fluorofenil) -4-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin4-il) -1H-pirrol-3-il] piridina (4) possuem inibição da proteína pró-inflamatória. É comprovado que antazolina é agente antiemético e antipsicótico eficaz para o tratamento de disfunções cognitivas de doenças como a doença de Alzheimer e esquizofrenia (GUPTA, et al. 2017).

Existem diversas formas de preparar as tetra-hidropiridinas, como a ciclocondensação de aminas e compostos carbonílicos, ciclocondensação de  $\delta$ -haloiminas, hidrogenação de sais de piridina ciclização de Hantzsch, reações de Diels-Alder e Mukayama Michaels, entre outros. Muitos desses métodos envolvem rotas sintéticas longas, com baixo rendimento e mistura de produtos (MARTINS, 2014).

Os derivados da tetra-hidropiridina (THP) também são úteis contra vários distúrbios metabólicos e doenças humanas. Portanto, o desenvolvimento de métodos simples para a síntese de piperidinas funcionalizadas é muito importante. Vários métodos foram relatados para a preparação dessas estruturas heterocíclicas. Entre todos esses métodos, a reação de “one pot”

entre  $\beta$ -ceto-ésteres, aldeídos aromáticos e anilinas é o protocolo bem estabelecido para a síntese de piperidinas altamente funcionalizadas usando nitrato de bismuto (KHAKSAR, et al 2014).

No entanto, esses métodos sofrem de algumas desvantagens, tais como: indisponibilidade ou toxicidade do reagente, tempos de reação prolongados, uso de catalisadores caros e em excesso, diversidade de produtos, além disso, a principal desvantagem dos métodos quase existentes é que os catalisadores são decompostos sob tratamento aquoso (KHAKSAR, et al 2014).

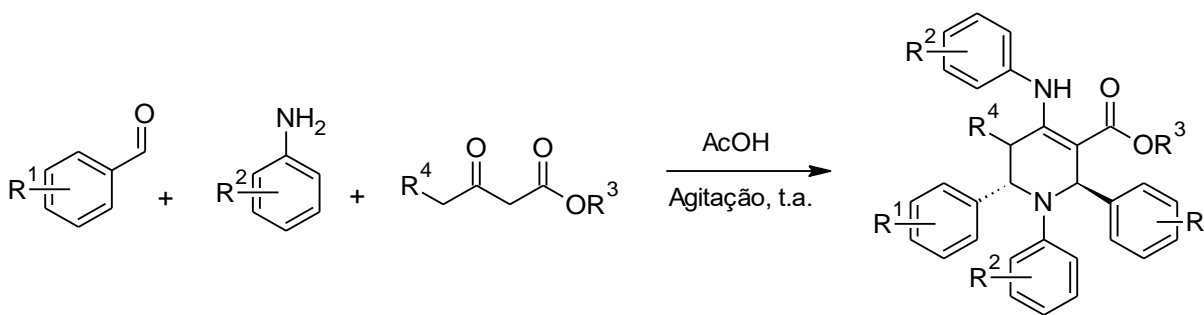
Nos últimos tempos, muito poucos métodos têm sido relatados descrevendo a síntese multicomponente de uma etapa, de piperidinas funcionalizadas com alta diastereoseletividade, com base em catalisadores como L-prolina / TFA, brometo de bromodimetilsulfônio (BDMS), tribrometo de tetrabutylamônio (TBATB), iodo molecular,  $\text{InCl}_3$ , CAN,  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  e ácido píttrico, da reação de aldeído aromático, amina e éster acetoacético. No entanto, esses métodos têm limitações em termos de uso de quantidade cara e excessiva de catalisadores, diversidade de produtos e rendimentos. Portanto, ainda é necessário o desenvolvimento de um protocolo ambientalmente benigno simples e de alto rendimento para a síntese multicomponente “*one pot*” de piperidina densamente funcionalizadas (BRAHMACHARI, et al, 2012).

Eles também são bem conhecidos como precursores importantes para a síntese total de produtos naturais como Reserpina, Catharanthina e Lepadina B. A primeira síntese relatada de piperidinas funcionalizadas foi realizada em 1943, através de reações multicomponentes entre aminas, aldeídos e compostos 1,3-dicarbonil (BOEHM; STÖCKER et al. 1943).

Recentemente, uma variedade de catalisadores, como nitrato de bismuto penta hidratado [ $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ], ácido p-toluenossulfônico, brometo de bromodimetilsulfônio, nano  $\text{ZrP}_2\text{O}_7$ , óxido de tioureia, sulfâmico, e tribrometo de tetrabutylamônio (TBATB), também foi relatado para a síntese de derivados de tetra-hidropiridina. No entanto, a maioria dessas abordagens catalíticas testemunhou uma ou mais das seguintes desvantagens: condições adversas de reação, carga de catalisador, custo ou não reciclagem dos catalisadores, altas temperaturas, longos tempos de reação, rendimentos insatisfatórios do produtos e uso de solventes perigosos. Então, considerando a importância desses compostos, a introdução de uma substância mais

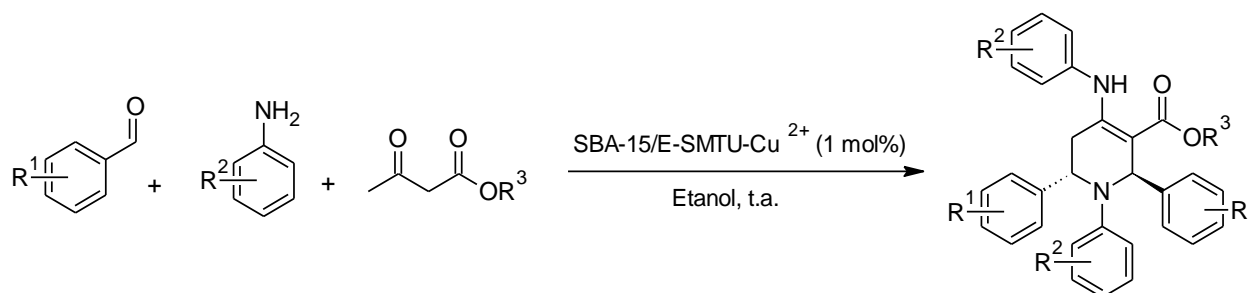
simples, rota mais rápida e eco-benigna, acompanhada de rendimentos mais altos dos produtos desejados ainda é necessário (JAHANSHAH; AKHLAGHINIA, 2017).

A síntese de tetra-hidropiridinas promovida por ácido acético foi desenvolvido sob condições livres de catalisador de metal por meio de uma reação multicomponente (figura 10). Com economia de átomos elevados, bom rendimento, procedimento simples, menor tempo de reação e condições de reações livres de metais. A metodologia fornece uma abordagem alternativa não apenas para as tetrahidropiridinas altamente substituídas (THPs), mas também para as tetrahidropiridinas totalmente substituídas (FTHPs) com rendimentos moderados a bons (BALIJAPALLI, et al. 2014).



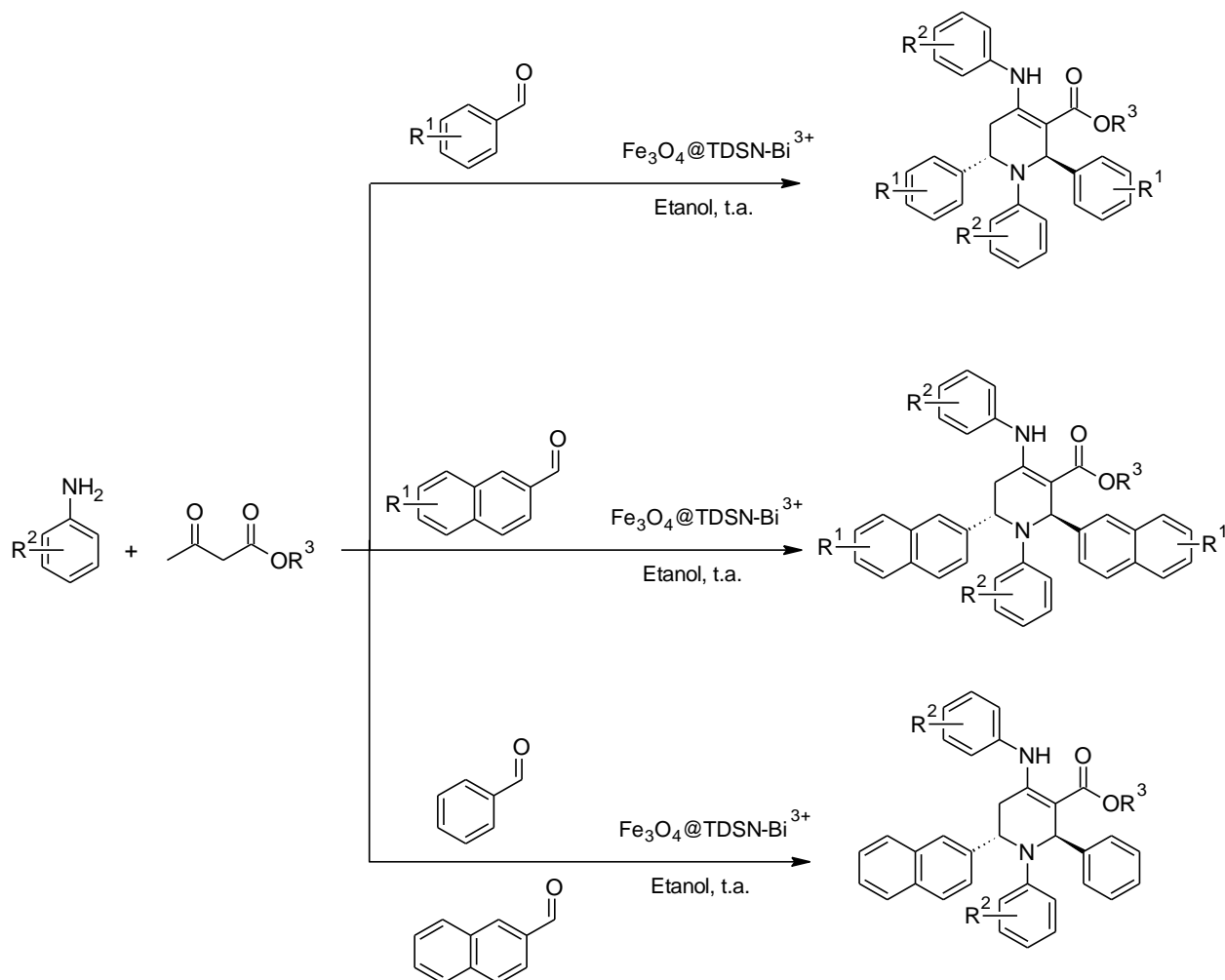
**Figura 10.** Síntese sem metal de tetrahidropiridinas altamente substituídas usando ácido acético.

Pesquisas recentes tem atraído cientistas na síntese de derivados de piperidinas, como por exemplo em 2017, no qual R. Jahanshahi e B. Akhlaghinia, realizaram uma mistura de Epibromo-hidrina aminada com S-metilisotioureia funcionalizada com enxerto de Cu (II) (SBA-15 / E-SMTU-Cu(II)) para produzir um novo catalisador mesoporoso heterogêneo. O catalisador sintetizado, revelou uma atividade catalítica superior em relação à síntese de tetra-hidropiridina em uma única etapa, derivados através de reações pseudo-componentes de aldeídos aromáticos, aminas aromáticas e etil / acetoacetato de metila, em etanol à temperatura ambiente como descrito na figura 11 (JAHANSHAH; AKHLAGHINIA, 2017).



**Figura 11.** Síntese de derivados de tetra-hidropiridina na presença de SBA-15 / E-SMTU-CuII à temperatura ambiente.

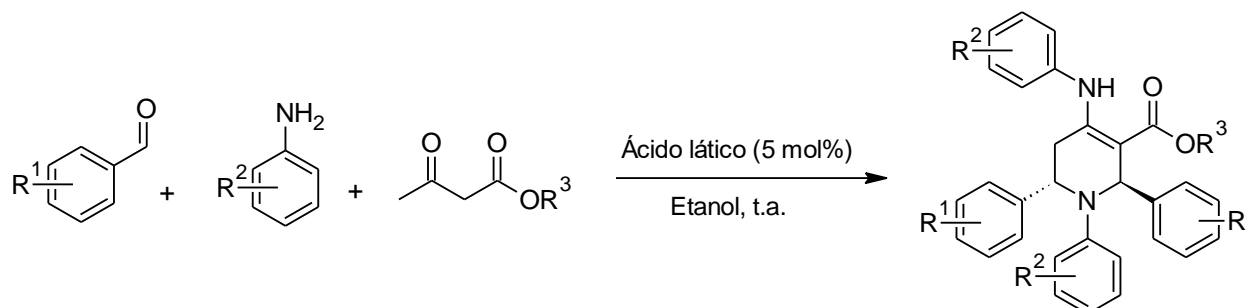
ASADI, Beheshteh et al, 2017, sintetizaram pela primeira vez, a molécula 1,2,5,6-tetra-hidropiridina-3-carboxilatos assimétricos a partir de reações de cinco componentes de catalisada por  $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{TDSN-Bi}$  (III), a partir de aril aldeídos (variados de acordo com o produto a ser obtido), aril aminas e acetoacetato de etila (figura 12). Este catalisador, foi magneticamente separável no qual permitiu a incorporação seletiva de duas arilaminas diferentes ou dois aril aldeídos diferentes no produto e proporcionou excelentes rendimentos, tempos de reação curtos, condições de reação moderadas, capacidade de reciclagem satisfatória do catalisador e baixa carga do catalisador (ASADI, et al, 2017).



**Figura 12.** Síntese multicomponente catalisada por  $Fe_3O_4 @ TDSN-Bi$  (III) de 1,2,5,6-tetra-hidropiridina-3-carboxilatos.

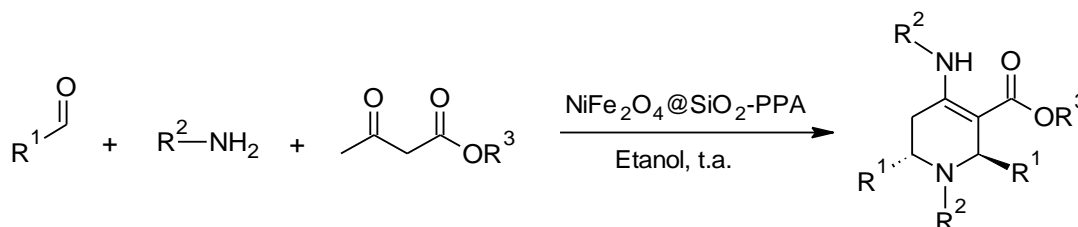
Em 2018, um artigo foi publicado com o objetivo de sintetizar cinco compostos piperidínicos substituídos, a partir da reação entre aldeídos aromáticos, aminas aromáticas e cetoéster utilizando o ácido láctico como catalisador verde, à temperatura ambiente (figura 13). Essa metodologia possui várias vantagens, tais como: uso de fácil acesso e ecologia, catalisador, curtos tempos de reação, altos rendimentos e fácil processamento (KANGANI, et al. 2018).





**Figura 13.** Síntese de cinco componentes de “one pot” de piperidinas altamente substituídas na presença de ácido láctico como catalisador verde.

Com base em um recente estudo no Iran, KHOJASTEHNESHAD, Amir et al. relataram em 2017, resultados de uma investigação extensa sobre a atividade das nanopartículas magnéticas funcionalizadas com ácido polifosfórico (PPA) ( $\text{NiFe}_2\text{O}_4 @ \text{SiO}_2\text{-PPA}$ , (abreviado NFS-PPA) como um catalisador eficiente e verde na síntese de derivados de piperidina como descrito na figura 14.



**Figura 14.** Síntese de derivados de piperidina catalisados por NFS-PPA.

Uma metodologia simples, direta e eficiente é descrita para a síntese de substâncias polissubstituídas de tetra-hidropiridina por reação multicomponente de uma única etapa a partir de  $\beta$ -cetoéster, aldeído e anilina na presença da quantidade catalítica de óxido de grafeno em acetonitrila. O óxido de grafeno é um carbocatalisador versátil e esse é o primeiro relato sobre sua aplicação em uma reação de cinco componentes (GUPTA, et al. 2017).

### 3.2. CATALISADOR NITRATO DE BISMUTO

Nos últimos anos, nitrato de bismuto trivalente penta-hidratado [Bi (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>5H<sub>2</sub>O] provou ser muito útil como catalisador de ácido de Lewis na realização de várias transformações orgânicas que incluem a nitração de sistemas aromáticos, proteção de compostos carbonílicos, desproteção de oximas e hidrazonas, reação de Michael, reação de Mannich e Paal– Reação de Knorr e muitas outras. O nitrato de bismuto recebeu extensos reconhecimentos em síntese orgânica devido às suas propriedades únicas de ser facilmente acessível, disponível comercialmente, baixo custo, ecologicamente correto, baixa toxicidade e tolerância quantidades vestigiais de água (BRAHMACHARI, et al, 2012).

O nitrato de bismuto pode servir como um catalisador ácido de Lewis para a reação da anilina e β-cetoéster ou aldeído aromático a dar o esmalte correspondente ou imina, respectivamente (BRAHMACHARI, et al, 2012).

### 3.3. CARACTERIZAÇÃO POR RMN - <sup>1</sup>H

O princípio físico da ressonância magnética nuclear (RMN) ou Nuclear Magnetic Resonance (NMR) se baseia na medição de absorção da radiação de radiofrequência por um núcleo em um campo magnético forte. O fenômeno de ressonância magnética nuclear ocorre quando núcleos alinhados com um campo aplicado são induzidos a absorver energia e mudar a sua orientação de spin em relação ao campo aplicado (PAVIA, 2010).

Faz-se uma analogia para entender a natureza de uma transição nuclear de spin, com o brinquedo pião. Prótons absorvem energia pois começam a mudar de direção em um campo magnético aplicado. O fenômeno da precessão é similar ao de um pião. Por causa da influência do campo gravitacional da terra, o pião começa a cambalear, ou mudar de direção, sobre seu eixo. Quando o campo magnético é aplicado, o núcleo começa a mudar de direção sobre seu próprio eixo de rotação e quanto mais intenso for o campo magnético, maior será a velocidade da precessão (PAVIA, 2010).

A precessão gera um campo elétrico oscilatório de mesma frequência. Se as ondas de radiofrequência dessa frequência forem fornecidas ao próton que estão precessando, pode haver absorção de energia, sendo assim os dois campos podem se acoplar, e será possível transferir energia da radiação para o núcleo, causando uma mudança de spin, no qual esse fenômeno é chamado de ressonância onde o núcleo entra em ressonância com a onda eletromagnética incidente. (PAVIA, 2010).

Prótons quimicamente equivalentes são prótons no mesmo ambiente químico e cada conjunto de prótons quimicamente equivalentes em um composto leva ao aparecimento de um sinal no espectro RMN-<sup>1</sup>H do composto. O ponto de referência de um espectro de RMN é definido pelo sinal do TMS (zero ppm) (PAVIA, 2010).

O deslocamento químico é uma medida da distância, em Hz, entre o sinal medido e o sinal de referência. A escala de deslocamento químico é descrita por  $\delta$ . É importante conhecer as faixas de deslocamento químico em que os tipos mais comuns de prótons têm ressonância. Simplifica a maneira de entender essas regiões onde ocorre o deslocamento químico pois é difícil memorizar uma grande massa de números relacionados a deslocamentos químicos e tipos de próton. Entretanto, deve-se fazer isso apenas superficialmente, é mais importante ter uma ideia das regiões e dos tipos de próton do que saber uma sequência de números (PAVIA, 2010).

A área abaixo de cada sinal é proporcional ao número de prótons que é chamada de integral. A integral nos diz o número relativo de prótons, mas não o absoluto. O desdobramento de sinais, causado pelo acoplamento spin-spin, ocorre quando diferentes tipos de prótons estão próximos entre si. A constante de acoplamento (J) é a distância entre dois picos adjacentes de um desdobramento de sinal de RMN, medido em Hertz (PAVIA, 2010).

### 3.4. CARACTERIZAÇÃO POR RMN – $^{13}\text{C}$

Pavia, 2010 ainda descreve que o isótopo mais abundante do carbono é o carbono-12, porém esse elemento não aparece em ressonância magnética nuclear, pois apresenta spin zero. Porém o carbono-13 tem massa ímpar e apresenta spin nuclear com  $I=1/2$ . Em conformidade com o autor:

Ressonâncias de núcleos de  $^{13}\text{C}$  são 6 mil vezes mais fracas do que ressonâncias de prótons de hidrogênio, sendo assim é mais difícil de observar essas ressonâncias. Para certa intensidade de campo magnético, a frequência de ressonância de um núcleo de  $^{13}\text{C}$  é mais ou menos um quarto da frequência necessária para observar ressonâncias de prótons (PAVIA, 2010).

Além disso, o autor explica que a eletronegatividade, a hibridização e a anisotropia também afetam os deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  do mesmo modo que afetam os deslocamentos químicos de prótons de  $^1\text{H}$ , porém, os de  $^{13}\text{C}$  são aproximadamente 20 vezes maiores devido ao fato do deslocamento químico de um átomo de  $^{13}\text{C}$  ser maior que a de um próton, já que o átomo eletronegativo está diretamente ligado ao átomo de  $^{13}\text{C}$ , e o efeito ocorre por meio de uma única ligação simples (C-X). Com prótons, os átomos eletronegativos são ligados ao carbono, não ao hidrogênio e o efeito ocorre por meio de duas ligações (H-C-X), em vez de uma (PAVIA, 2010).

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE PIPERIDINA

O presente método não é apenas econômico e ambientalmente benigno, mas também experimentalmente seguro e simples, fácil de manusear, limpo e eficiente. A metodologia experimental para a preparação da piperidinas funcionalizada neste estudo, foi baseada no estudo de Brahmachari, 2010 e consiste em um experimento simples, realizado em um único recipiente, que tem cerca de 16 horas de duração, para que a reação aconteça.

Em um balão de fundo chato de 10mL, limpo e seco, com o auxílio de um agitador magnético à temperatura ambiente, foi adicionado 2mmol de anilina (amina primária), 1mmol de acetoacetato de etila ( $\beta$ -ceto éster) e o catalisador nitrato de bismuto 0,10mmol (10% em mol) em 4 mL de etanol; a mistura foi então agitada à temperatura ambiente. Após 20 min, foi adicionado 2mmol de benzaldeído (aldeído aromático) à mistura de reação e a agitação foi continuada por 16 horas até a conclusão da reação.

Por fim, ao final da reação, foi obtido um precipitado espesso.(figura 15). O resíduo sólido foi removido por filtração e lavado com etanol-água a frio. A massa sólida foi dissolvida em mistura quente de acetato de etila-etanol e filtrada quando o sal de bismuto se separou; o filtrado em repouso proporcionou cristais do produto puro, caracterizados por métodos espectroscópicos, do tipo Ressonância magnética nuclear (RMN).



**Figura 15.** Precipitado obtido na síntese antes da purificação.

## 4.2. CARACTERIZAÇÃO POR RMN

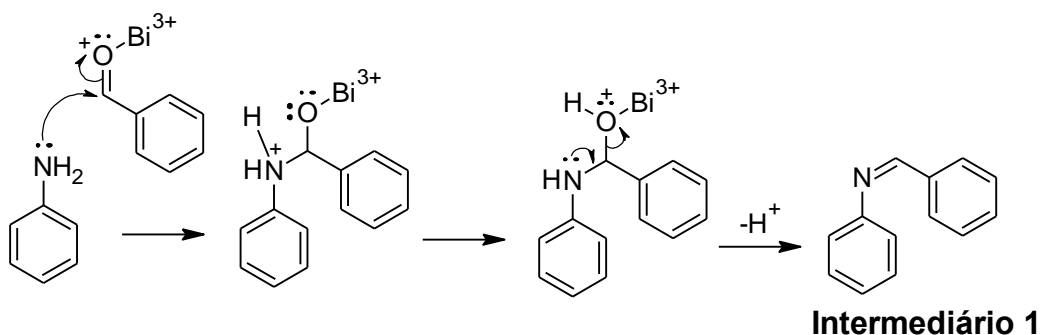
Os espectros de RMN foram obtidos em um equipamento Bruker Avance III – 14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência do hidrogênio) com magneto blindado (Ultrashield Plus®) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). O espectrômetro é equipado com sonda criogênica TCI (Triple ResonanceCryoprobeInverse) de 5 mm, com bobinas de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e pré-amplificador refrigerados a uma temperatura de aproximadamente 77K. A sonda possui bobina de gradiente de campo no eixo z (53G/cm) e unidade de ajuste automático de sintonia – ATMA® (AutomaticTunning e Matching). O processamento para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , foram feitos aplicando-se uma transformada de Fourier com 65.536 pontos (SI), a fase (apk) e a linha de base (abs) foram corrigidas automaticamente. Para os espectros bidimensionais, os dados foram processados aplicando-se uma transformada de Fourier com 2048 pontos em F2 (SIF2) e 512 em F1 (SIF1), utilizando a função de apodização seno quadrado (QSINE) e o fator SSB igual a 3, em ambos os eixos.

Os espectros de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  necessários foram realizados com a sequência de pulso zgpg30, sem girar a amostra e numa temperatura de 25°C. Os parâmetros de aquisição padrão são: número de pontos do domínio de tempo (TD) 32.768; janela espectral (SW) 240,0 ppm; tempo de aquisição (AQ) 0,68 s; número de promediações (ns) 1024; duração do pulso de 30° (13C) 4,95  $\mu\text{s}$ ; frequência central do pulso (O1P) 100,0 ppm; tempo de relaxação (d1) 0,2 s; programa de desacoplamento (CPDPRG) waltz16; duração do pulso de 90° para desacoplamento 90  $\mu\text{s}$ . Na sequência, os dados foram processados utilizando uma rotina que o fabricante denomina c13cryo. Esta rotina contempla a realização da transformada de Fourier, que foi realizada com 32.768 pontos (SI), e as correções automáticas de fase (apk) e de linha de base (abs). Além dessas correções rotineiras o processamento ainda elimina ruídos eletrônicos típicos da criossonda, uma vez que a bobina transmissora e receptora de sinal é sensível a aplicações de pulsos de mais alta potência, como é o caso dos pulsos no carbono-13.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. MECANISMO DA REAÇÃO

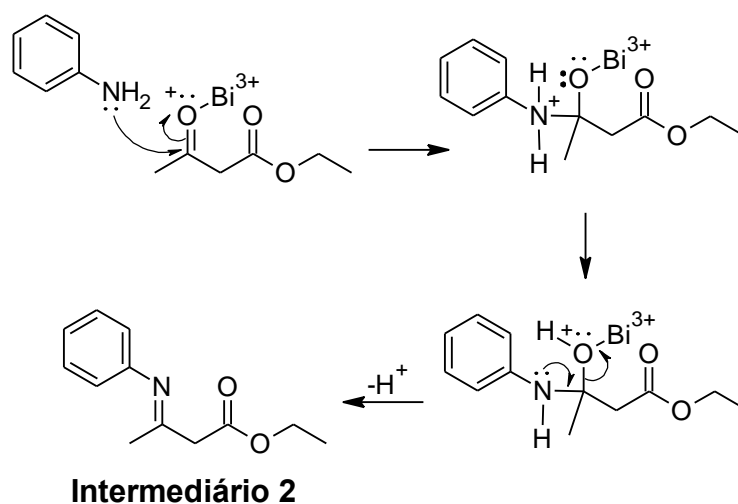
A primeira etapa do mecanismo da reação se inicia com uma adição nucleofílica ao carbono da carbonila do benzaldeído, estabilizando o oxigênio da carbonila, que possui carga positiva devido ao íon bismuto estar coordenado à molécula. Em seguida o oxigênio do composto formado captura um hidrogênio do nitrogênio da amina que promoveu o primeiro ataque nucleofílico por um processo que é chamado de transferência de próton. O par de elétrons livres do nitrogênio se desloca formando uma ligação dupla do tipo N=C, expulsando a hidroxila formada na segunda etapa, dando origem a uma imina, intermediário 1, compostos em que a ligação C=O é substituída por uma ligação C=N.



**Figura 16.** Mecanismo da reação entre a anilina (amina primária) e o benzaldeído (aldeído aromático).

Na segunda parte do mecanismo, ocorre um ataque nucleofílico de uma segunda molécula de amina (anilina) ao carbono carbonílico de cetona do acetoacetato de etila, devido esse carbono ser mais nucleofílico, deslocando o par de elétrons para o oxigênio, devido seu efeito indutivo, no qual o oxigênio drena densidade eletrônica promovendo uma carga parcial positiva nesse carbono, tornando possível essa interação. O oxigênio que antes fazia parte da carbonila e passa a ter uma ligação simples do tipo C-O, o oxigênio remove um hidrogênio da amina estabilizando sua carga positiva e em seguida o par de elétrons livres do nitrogênio da

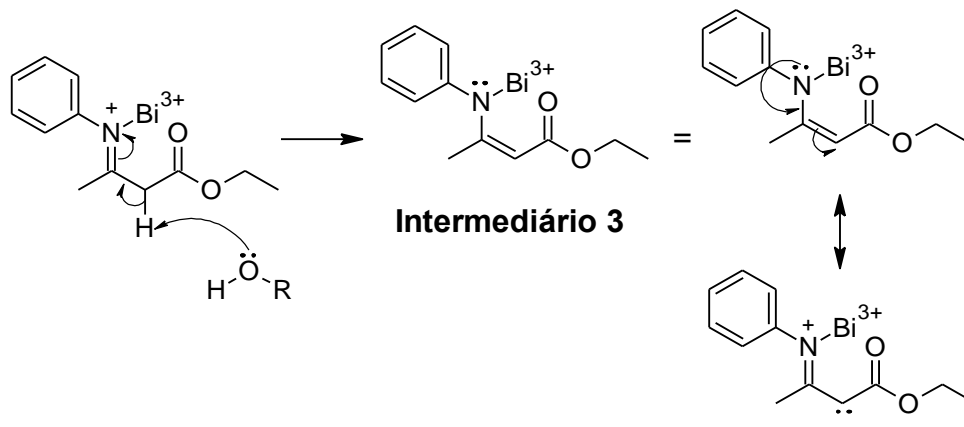
amina, se desloca formando uma dupla do tipo N=C, expulsando a molécula de álcool, formando o intermediário 2.



**Figura 17.** Mecanismo da reação entre a anilina (amina primária) e o acetoacetato de etila (beta-cetoéster).

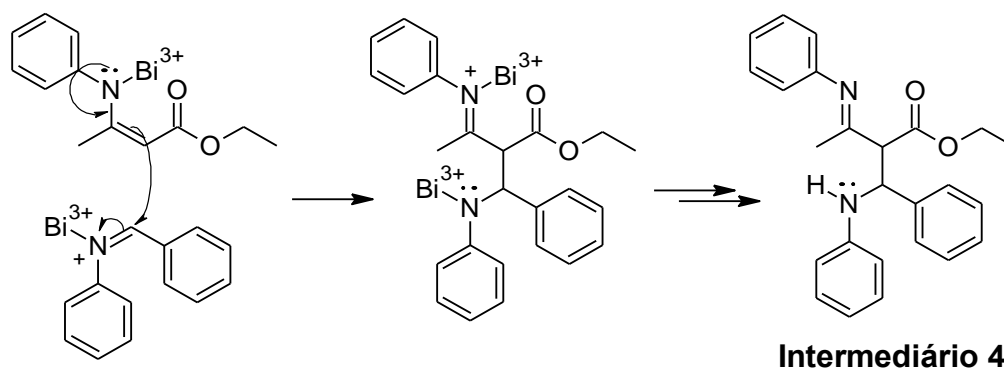
Na sequência, provavelmente ocorre a isomerização da imina em uma enamina com o solvente atuando como uma base, no qual foi utilizado etanol, que remove um hidrogênio do carbono alfa, vizinho à dupla C=N, que desloca o par de elétrons formando uma ligação  $sp^3$  C-N. O intermediário 3 (enamina) tem seu carbono alfa muito nucleofílico devido à ressonância com que a ligação dupla tem com os pares de elétrons livres do nitrogênio.





**Figura 18.** Mecanismo da isomerização da imina (intermediário 2) em uma enamina (intermediário 3).

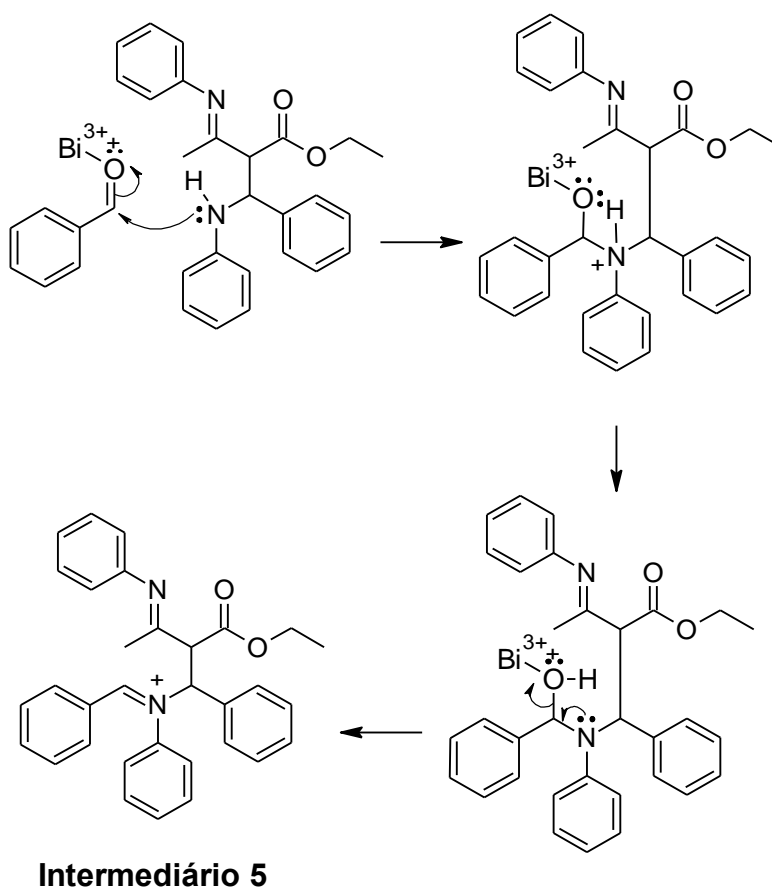
Na próxima etapa, o intermediário 3 deve promover uma condensação com o intermediário 1. O intermediário 1, devido à presença de íons  $\text{Bi}^{3+}$  no meio, deve estar coordenado ao metal se tornando mais eletrofílico do que o normal. O intermediário 3 tem seu carbono alfa mais nucleofílico devido à ressonância com o par de elétrons do nitrogênio. A reação leva à formação do intermediário 4.



**Figura 19.** Mecanismo da reação entre o Intermediário 2 e o Intermediário 3 para produzir o Intermediário 4.

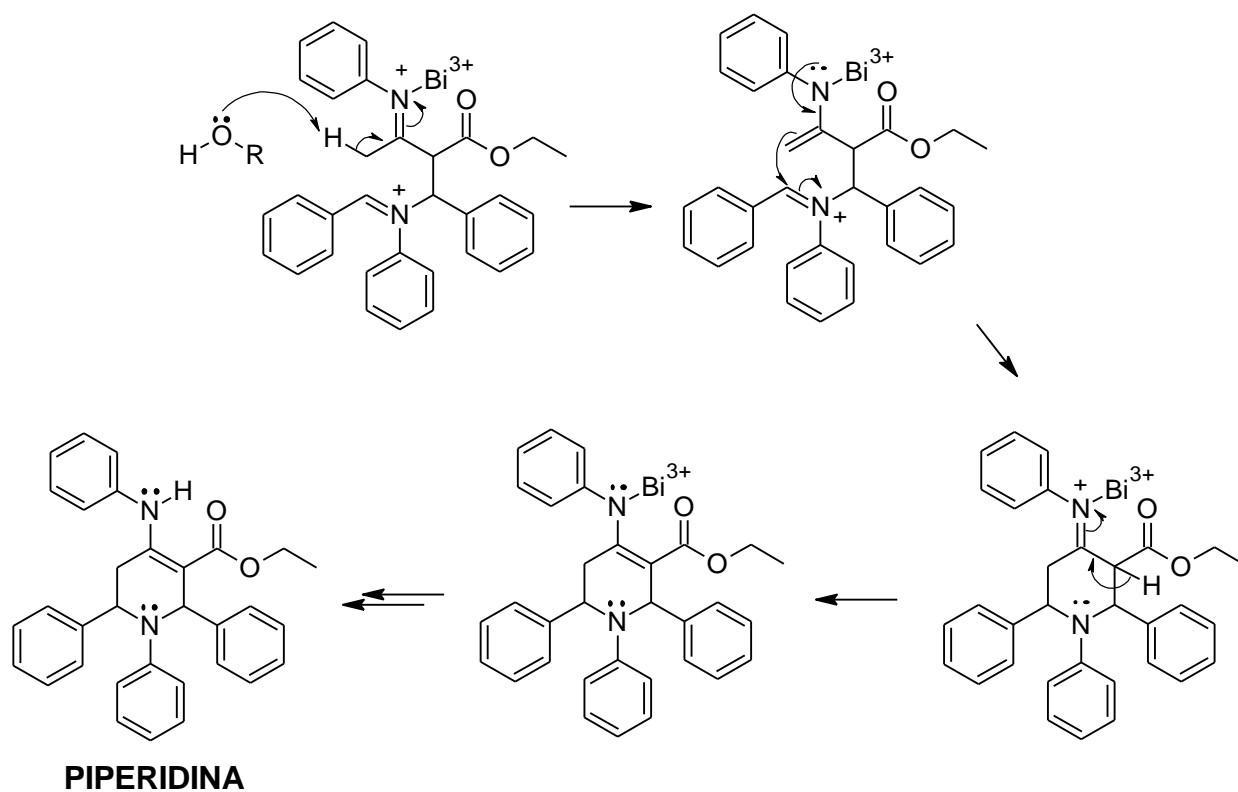
O intermediário 4 possui par de elétrons livres no nitrogênio que rapidamente se liga ao carbono da carbonila da outra molécula de benzaldeído, deslocando o par de elétrons para o oxigênio estabilizando sua carga. Em seguida, mais uma vez ocorre a transferência de próton

para o átomo de oxigênio que está coordenado ao bismuto. Para estabilizar a molécula o par de elétrons livres do nitrogênio se desloca formando uma dupla N=C, expulsando o oxigênio que sai ligado ao metal, dando origem ao intermediário 5.



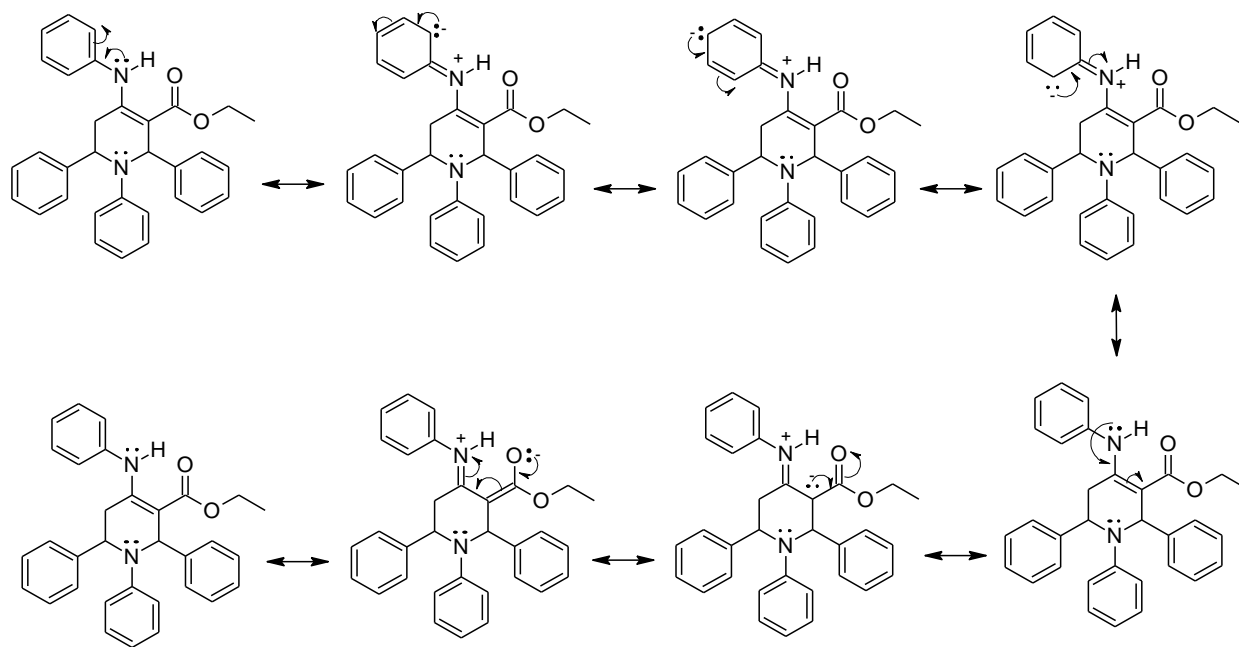
**Figura 20.** Reação entre o intermediário 4 e uma segunda molécula de benzaldeído (aldeído aromático) para produzir o intermediário 5.

Na última etapa do mecanismo, uma base de Lewis deve catalisar a formação de uma enamina no intermediário 5. O carbono alfa dessa enamina promove um ataque nucleofílico no íon imínio presente na estrutura fechando sistema cíclico central do produto. A ressonância continua, no qual o par de elétrons do hidrogênio alfa, se desloca formando a dupla dp tipo C=C, em seguida desfazendo a dupla ligação N=C, estabilizando a molécula com a recuperação do catalisador nitrato de bismuto, formando assim o composto piperidina.



**Figura 21.** Mecanismo da provável ciclização intramolecular que ocorre na última etapa do mecanismo da reação.

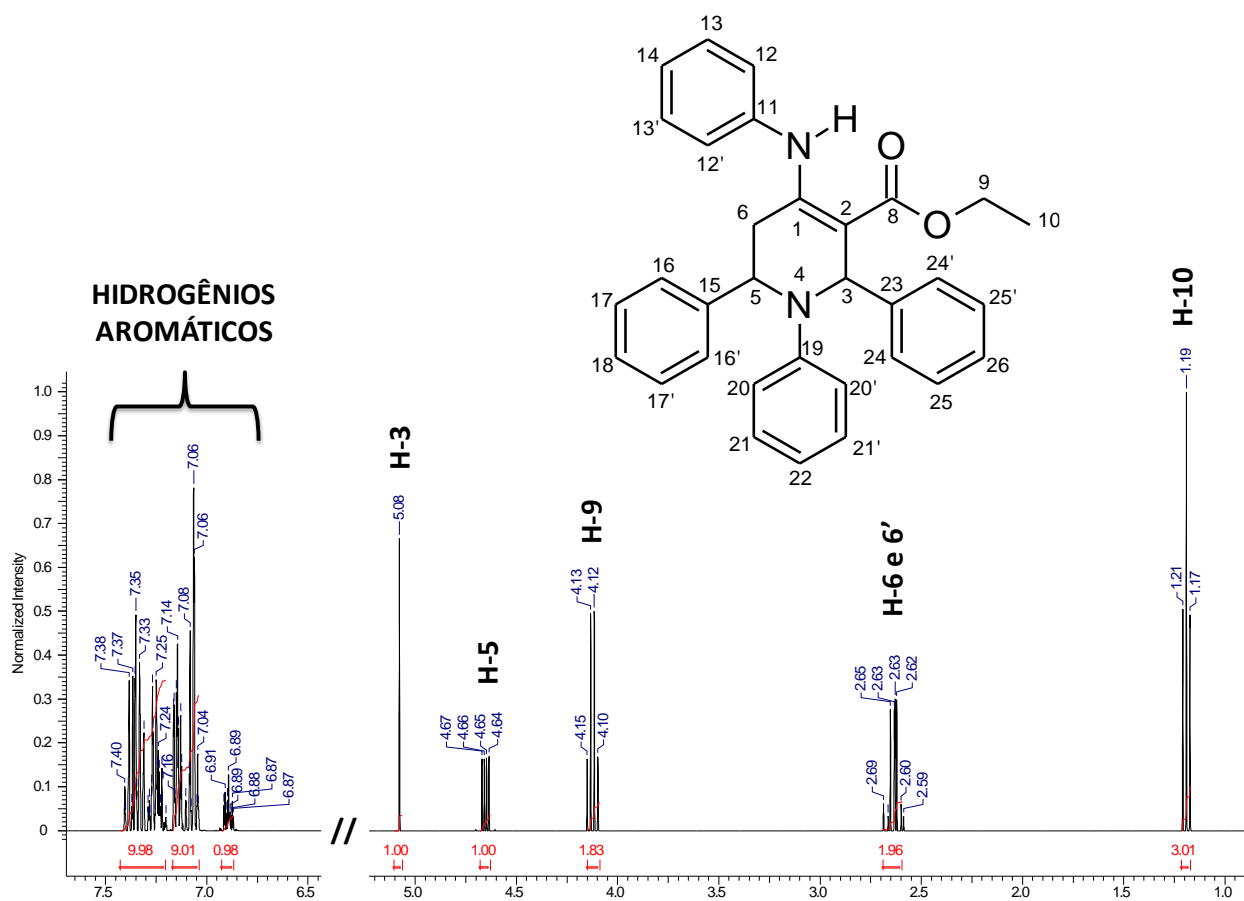
A reação deve seguir esse caminho por formar um grande sistema conjugado que se estabiliza por ressonância. Na figura 22 está representado as estruturas de ressonância do sistema devido aos pares de elétrons livres do nitrogênio e seu anel, proveniente da anililina e o oxigênio proveniente do acetato de etila na terceira etapa do mecanismo.



**Figura 22.** Estruturas de ressonância do sistema conjugado formando ao final da reação.

## 5.2. CARACTERIZAÇÃO POR RMN

A figura 23, onde os picos mais à esquerda do espectro mostram os hidrogênios aromáticos que integram para 10, 9 e 1 hidrogênios, o que é compatível com o número de hidrogênios aromáticos presentes na estrutura, vinte (20). Devido à sobreposição severa de sinais nessa região, a única informação disponível é a integração da área. Mais à direita do espectro, H-3 ( $\delta_H$  5,08 ppm) e H-5 ( $\delta_H$  4,65 ppm) integram para 1 hidrogênio cada, H-9 ( $\delta_H$  4,12 ppm), H-6 e 6' ( $\delta_H$  2,63 ppm) integram para 2 hidrogênios e H-10 ( $\delta_H$  1,19 ppm) integra para 3 hidrogênios.



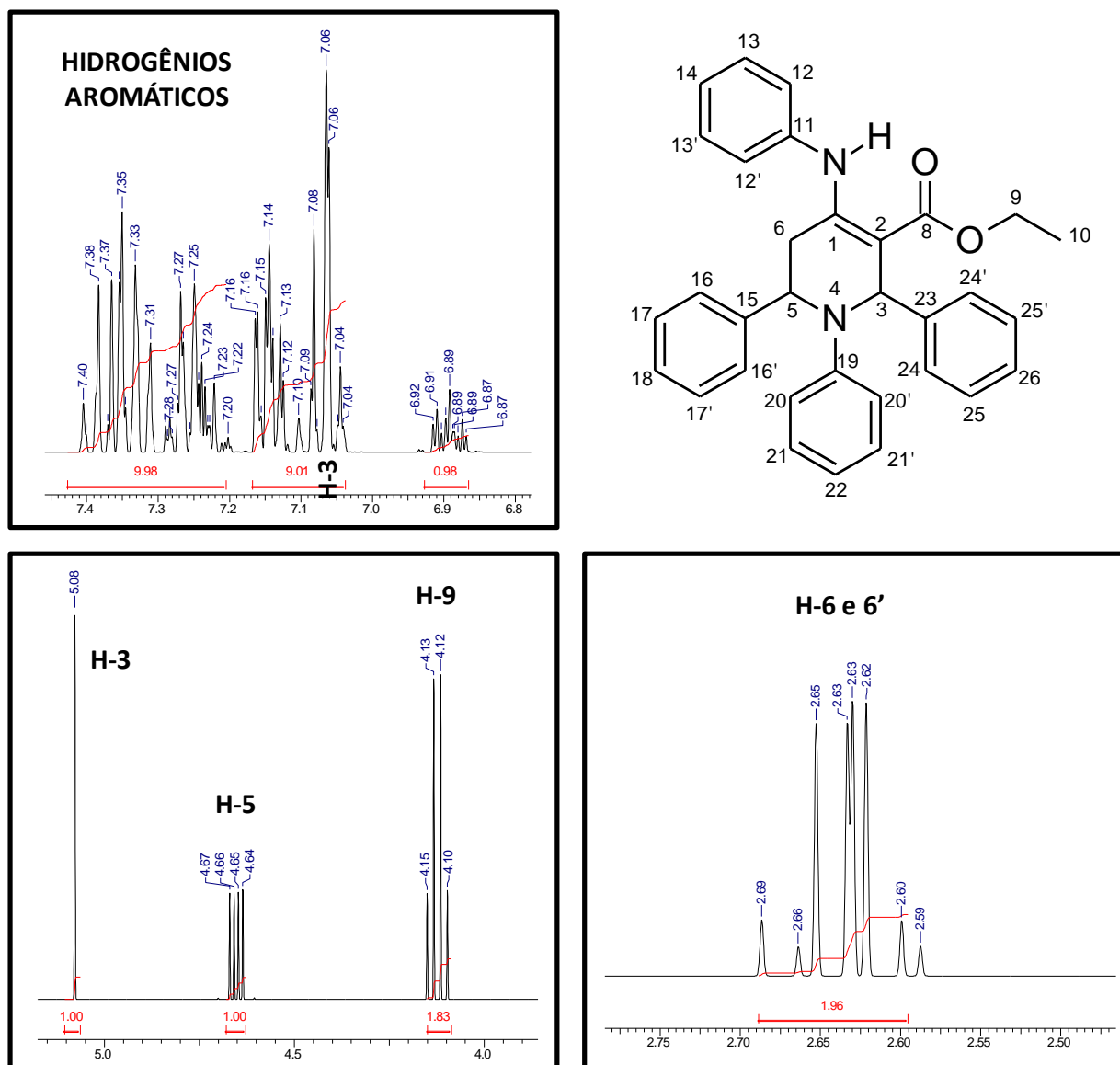
**Figura 23.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da piperidina densamente funcionalizada sintetizada neste estudo.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H (figura 23) mostra todos os picos da síntese da piperidina densamente funcionalizada, no qual pode-se identificar primeiramente os hidrogênios ligados aos

anéis aromáticos, multipletos mais à esquerda do espectro representam esse sinal, pois encontram-se em uma região própria entre 6,5 a 8,0 ppm, em que poucos outros tipos de hidrogênios apresentam absorção, como mostra a figura 24 (PAVIA, 2010).

Segundo o autor, a localização das absorções –NH não é um método confiável para identificar aminas. Esses picos são extremamente variáveis, aparecendo em uma faixa ampla de 0,5 a 4,0 ppm, que fica maior em aminas aromáticas, como é o caso das figuras 23 e 24, em que a ressonância parece fortalecer a ligação N-H ao alterar a hibridização.

Todos hidrogênios em um carbono próximo de um grupo carbonila geram absorções na mesma região, entre 2,1 e 2,5 ppm. O campo anisotrópico do grupo carbonila, desblinda esses hidrogênios. Portanto, cetonas, aldeídos, ésteres, amidas e ácidos carboxílicos, todos geram absorções de RMN na mesma região. Os picos em 4,12 e 1,19 ppm é a chave para identificar um éster. Na região alifática, figura 24, um quarteto em  $\delta_H$  4,05 ppm (H9, 2H,  $^3J_{H9-H10} = 7,0$  Hz) e um tripleto em  $\delta_H$  1,19 ppm (H10, 3H,  $^3J_{H9-H12} = 7,0$  Hz) com a mesma constante de acoplamento evidenciam a presença de um grupo etila. O grande deslocamento químico desses hidrogênios deve-se ao efeito de desblindagem do átomo de oxigênio eletronegativo, que está ligado ao mesmo carbono. Devido ao efeito de hibridização, a maioria dos grupos metila, se estiverem ligados a outros carbonos  $sp^3$ , ocorre a absorção perto de 1,0 ppm (PAVIA, 2010). É possível visualizar também um duplo duplete em  $\delta_H$  4,65 ppm referente à H5 (H5, 1H,  $^2J_{H5-H6} = 6$  Hz,  $^2J_{H5-H6'} = 7$  Hz). E dois duplos dupletos com ressonância muito próxima em  $\delta_H$  2,66 ppm (H6, 1H,  $^2J_{H6-H6} = 10$  Hz,  $^2J_{H6-H5} = 7$  Hz) e  $\delta_H$  2,61 ppm (H6', 1H,  $^2J_{H6-H6} = 10$  Hz,  $^2J_{H6'-H5} = 6$  Hz).



**Figura 24.** Ampliação das regiões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da piperidina densamente funcionalizada sintetizada neste estudo.

Seguindo as descrições de Pavia, 2010, normalmente, os átomos de carbono-13  $sp^3$ , aparecem mais à direita entre 10,0 e 50,0 ppm. Grupos metila ( $CH_3$ ) são mais blindados do que grupos etila ( $CH_2$ ) e em geral aparecem em valores de deslocamento químico mais baixos do que  $CH_2$ , nesse caso é compatível com o espectro na figura 25. Já nos intervalos de 35,0 a 80,0 ppm, átomos eletronegativos causam um deslocamento para baixo semelhante ao observado em espectroscopia de RMN de prótons, sendo assim é possível identificar os carbonos próximos à átomos eletronegativos nessa região (PAVIA, 2010).

O grupo  $C=C$  em alcenos e compostos aromáticos aparecem à esquerda, absorvendo nas regiões de 110 a 175 ppm. Em geral átomos de carbono-13 aromáticos aparecem ainda mais para baixo do que alcenos, mas há inúmeras exceções e deve-se esperar que picos de carbono, tanto de alcenos quanto de compostos aromáticos, sobreponham-se e apareçam na mesma faixa (PAVIA, 2010).

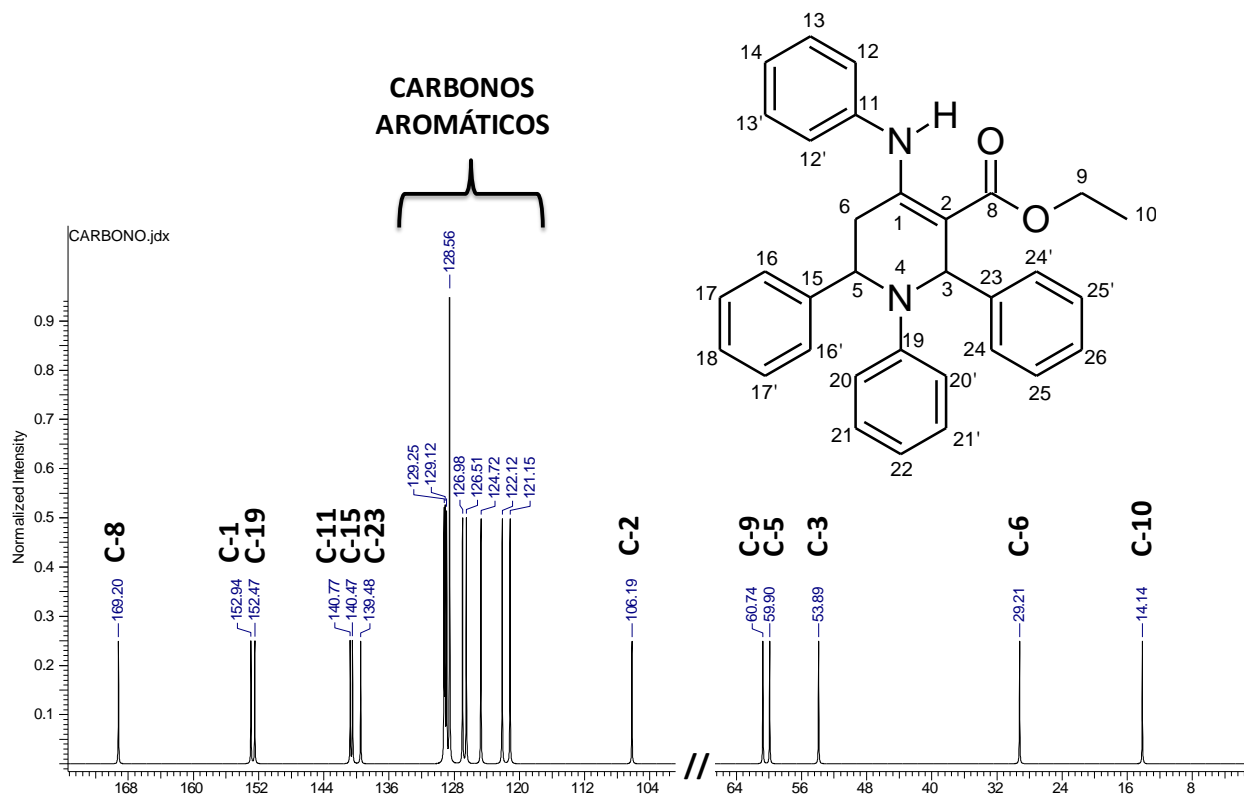
Grupos  $CH_3$  e  $CH_2$  aparecem na faixa de 10 a 50ppm, pois grupos  $CH_3$  são mais blindados do que grupos  $CH_2$ , que em geral aparecem em valores mais baixos do que  $CH_2$  que é totalmente compatível com a figura C onde é possível visualizar o espectro RMN de  $^{13}C$  da piperidina densamente funcionalizada, no qual o primeiro sinal mais à direita do espectro C-10 ( $\delta_C = 14.14\text{ppm}$ ) e C-6 ( $\delta_C = 29.21\text{ppm}$ ) representam esse sinal (PAVIA, 2010).

Já na região de 35 a 80ppm, átomos de carbono ligados a elementos eletronegativos causam um deslocamento para baixo, sendo assim C3 ( $\delta_C = 54.99\text{ppm}$ ), C5 ( $\delta_C = 59.90\text{ppm}$ ), C9 ( $\delta_C = 60.74\text{ppm}$ ) e C-2 ( $\delta_C = 100.19\text{ppm}$ ), representam esse sinal, onde o nitrogênio é menos eletronegativo que oxigênio, deixando a região mais desblindada em carbonos conectados a oxigênio, aparecendo um pouco mais à esquerda do espectro. C-2, aparece mais desblindado, pelo fato de estar próximo de 2 átomos muito eletronegativos (PAVIA, 2010).

Carbonos aromáticos aparece em regiões de 110 a 175ppm, no qual é compatível com a figura 25 onde os carbonos aromáticos aparecem em um intervalo de 120ppm a 129ppm. Ainda nessa faixa de 110 a 175 ppm, grupos  $C=C$  em compostos aromáticos representam o sinal C-23 ( $\delta_C = 139.48\text{ppm}$ ), C-15 ( $\delta_C = 140.47\text{ppm}$ ) e C-11 ( $\delta_C = 140.77\text{ppm}$ ). Entretanto C-1 ( $\delta_C = 152.94\text{ppm}$ ) e C-19 ( $\delta_C = 152.47\text{ppm}$ ) são ligações  $C=C$  porém estão próximos de elementos eletronegativos, desblindando ainda mais esse sinal aparecendo em uma região mais à esquerda (PAVIA, 2010).



Grupos carbonílicos aparecem na extrema esquerda do espectro de carbono-13 (entre 160 a 220ppm), esses picos de C=O podem ser muito fracos, e as vezes não é possível visualizar esse sinal. O primeiro sinal a esquerda C-8 (169.20ppm) representa essa ligação C=O, como mostra a figura C. Espectros de carbono-13 são normalmente feitos com o desacoplador de prótons ligado, o que leva a espectros que consistem em singletos (PAVIA, 2010).



**Figura 25.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da piperidina densamente funcionalizada sintetizada neste estudo.

## 6. CONCLUSÃO

Conclui-se que este é um procedimento direto e eficiente para a síntese de estruturas de piperidina funcionalizadas foi desenvolvida na presença de nitrato de bismuto trivalente penta-hidratado, ( $[\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}]$ ), como catalisador por reação “one pot” de cinco componentes de aldeídos aromáticos,  $\beta$ -cetoésteres e aminas à temperatura ambiente. Condições de reação leves, bons rendimentos, simplicidade operacional e ausência de procedimentos de separação tediosos, perfis de reação limpos, alta economia de átomos, materiais de partida baratos e catalisador ambientalmente benéfico são as principais vantagens do atual método das sínteses de reações multicomponentes.

Além disso, o presente trabalho contribui de forma significativa para formação tanto acadêmica quanto profissional, no qual aborda questões de interesse farmacêutico, e social onde poder haver oportunidades e novos desafios dentro da química.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AELURI, R. et al. Synthesis and Antiproliferative Activity of Polysubstituted Tetrahydropyridine and Piperidin-4-one-3-carboxylate Derivatives. *Asian Journal of Organic Chemistry*, Weinheim, n. 1, p.71-79, 2012.

ANISZEWSKI, Tadeusz. *Alkaloids-Secrets of Life: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role*. Elsevier, 2007.

AKHAJA, Tarunkumar Nanjibhai; RAVAL, Jignesh Priyakant. 1, 3-Dihydro-2H-indol-2-ones derivatives: Design, synthesis, in vitro antibacterial, antifungal and antitubercular study. *European journal of medicinal chemistry*, v. 46, n. 11, p. 5573-5579, 2011.

ARUNKHAMKAEW, Sarawalee et al. Novel racemic tetrahydrocurcuminoid dihydropyrimidinone analogues as potent acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, v. 23, n. 10, p. 2880-2882, 2013.

ASHOK, Mithun; HOLLA, Bantwal Shivarama; KUMARI, Nalilu Suchetha. Convenient one pot synthesis of some novel derivatives of thiazolo [2, 3-b] dihydropyrimidinone possessing 4-methylthiophenyl moiety and evaluation of their antibacterial and antifungal activities. *European journal of medicinal chemistry*, v. 42, n. 3, p. 380-385, 2007.

ASADI, Beheshteh et al. Diastereoselective Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Tetrahydropyridines Catalyzed by Bi (III) Immobilized on Triazine Dendrimer Stabilized Magnetic Nanoparticles. *ACS combinatorial science*, v. 19, n. 6, p. 356-364, 2017.

BALIJAPALLI, Umamahesh et al. Metal-free, one-pot, rapid synthesis of tetrahydropyridines using acetic acid as solvent and catalyst at room temperature. *Synthetic Communications*, v. 44, n. 7, p. 943-953, 2014.

BATALHA, Pedro N. Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Perspectiva entre os anos de 2008 e 2011. *Revista Virtual de Química*, v. 4, n. 1, p. 13-45, 2012.

BLANK, Imre et al. Formation of odorants in Maillard model systems based on L-proline as affected by pH. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 51, n. 12, p. 3643-3650, 2003.

BEELER, A. B. et al. Synthesis and In Vitro Biological Evaluation of Fluoro-Substituted-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridines as Monoamine Oxidase B Substrates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Amsterdam, n. 11, p.5229-5234, 2003.

BRAHMACHARI, Goutam; DAS, Suvankar. Bismuth nitrate-catalyzed multicomponent reaction for efficient and one-pot synthesis of densely functionalized piperidine scaffolds at room temperature. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 12, p. 1479-1484, 2012.

BOEHM, Theodor; STÖCKER, Wolfgang. Über die Bildung von  $\gamma$ -Piperidonderivaten aus Azetessigester, aromatischen Aldehyden und Aminen, eine Modifikation der Hantzsch schen Pyridinsynthese. **Archiv der Pharmazie**, v. 281, n. 2, p. 62-77, 1943.

CLYDE-WATSON, Zöe; BAMPOS, Nick; SANDERS, Jeremy KM. Mixed cyclic trimers of porphyrins and dioxoporphyrins: geometry vs. electronics in ligand recognition. **New Journal of Chemistry**, v. 22, n. 11, p. 1135-1138, 1998.

DUNBAR, P. G. et al. Design, Synthesis, and Neurochemical Evaluation of 2-Amino-5-(alkoxycarbonyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridines and 2-Amino-5-(alkoxycarbonyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidines as Muscarinic Receptor Agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, Columbus, n. 37, p.2774-2782, 1994.

ESHGHI, Hossein et al. Synthesis, characterization and first application of keggin-type heteropoly acids supported on silica coated NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> as novel magnetically catalysts for the synthesis of tetrahydropyridines. **RSC advances**, v. 4, n. 75, p. 39782-39789, 2014.

GLASE, S. A. et al. Aryl 1-But-3-ynyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridines as Potential Antipsychotic Agents: Synthesis and Structure-Activity Relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, Columbus, n. 39, p.3179-3187, 1996

GUAN, Ai-Ying et al. Discovery of pyridine-based agrochemicals by using intermediate derivatization methods. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 24, n. 3, p. 342-353, 2016.

GUPTA, Annah et al. Graphene oxide: A carbocatalyst for the one-pot multicomponent synthesis of highly functionalized tetrahydropyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 26, p. 2583-2587, 2017.

JAHANSHAH, Roya; AKHLAGHINIA, Batool. Cu (ii)-grafted SBA-15 functionalized S-methylisothiourea aminated epibromohydrin (SBA-15/E-SMTU-Cu II): a novel and efficient heterogeneous mesoporous catalyst. **New Journal of Chemistry**, v. 41, n. 15, p. 7203-7219, 2017.

KANGANI, Mehrnoush et al. Lactic Acid: An Efficient and Green Catalyst for the One-Pot Five-Components Synthesis of Highly Substituted Piperidines. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 38, n. 4, p. 322-328, 2018.

KAPPE, C. Oliver. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog. **Accounts of Chemical Research**, v. 33, n. 12, p. 879-888, 2000.

KHAN, Abu T.; LAL, Mohan; KHAN, Md Musawwer. Synthesis of highly functionalized piperidines by one-pot multicomponent reaction using tetrabutylammonium tribromide (TBATB). **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 33, p. 4419-4424, 2010.

KHAKSAR, Samad; MEYSAM BAGHBANIAN, Seyed; BARSAN, Nastaran. H3PW12O40-Catalyzed Multicomponent Reaction for Efficient Synthesis of Highly Substituted Piperidines. **Combinatorial chemistry & high throughput screening**, v. 17, n. 6, p. 503-508, 2014.

KHOJASTEHNZHAD, Amir et al. Synthesis of Highly Functionalized Piperidines Using Polyphosphoric Acid Supported on Silica-coated Magnetic Nanoparticles. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 49, n. 4, p. 338-345, 2017.

LAURO, Gianluigi et al. Exploration of the dihydropyrimidine scaffold for the development of new potential anti-inflammatory agents blocking prostaglandin E2 synthase-1 enzyme (mPGES-1). **European journal of medicinal chemistry**, v. 80, p. 407-415, 2014.

ISMAILI, Lhassane et al. Synthesis and antioxidant activity evaluation of new hexahydropyrimido [5, 4-c] quinoline-2, 5-diones and 2-thioxohexahydropyrimido [5, 4-c] quinoline-5-ones obtained by Biginelli reaction in two steps. **European journal of medicinal chemistry**, v. 43, n. 6, p. 1270-1275, 2008.

MALANI, Kalpesh et al. Synthesis, characterization and in silico designing of diethyl-3-methyl-5-(6-methyl-2-thioxo-4-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamido) thiophene-2, 4-dicarboxylate derivative as anti-proliferative and anti-microbial agents. **Bioorganic chemistry**, v. 68, p. 265-274, 2016.

MARQUES, Marcelo Volpato; BISOL, Tula Beck; SÁ, Marcus Mandolesi. Reações multicomponentes de Biginelli e de Mannich nas aulas de química orgânica experimental: uma abordagem didática de conceitos da química verde. **Química Nova**, v. 35, n. 8, p. 1696-1699, 2012.

MARTINS, Lucas Michelão. Estudos sobre a síntese de piperidinas funcionalizadas através de reações pentacomponentes, utilizando compostos de nióbio como catalisadores. 2014.

MERAT, Leila Maria Oliveira Coelho; SAN GIL, Rosane Aguiar da Silva. Inserção do conceito de economia atômica no programa de uma disciplina de química orgânica experimental. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 779-781, 2003.

MITCH, C. H. et al. Muscarinic Antagonist Activity of 3-(5-alkoxy-oxazol-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Amsterdam, v. 4, n. 14, p.1721-1724, 1994.

MORALE, M. C. Estrogen, Neuroinflammation and neuroprotection in Parkinson's disease: GLIA dictates resistance versus vulnerability to neurodegeneration. *Neuroscience*, Amsterdam, n. 138, p.869-878, 2006.

PAVIA, D. L. et al. Espectrometria de massas. **Introdução à Espectroscopia. 4a ed. São Paulo**, 2010.

OLESEN, P. H.; SWEDBERG, M. D. B.; RIMVALL, K.. 3-(5-Alkylamino-4-isoxazolyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridines: a Novel Class of Central Nicotinic Receptor Ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Amsterdam, n. 6, p.1623-1629, 1998.

RAMACHANDRAN, P. V.; BURGHARDT, T. E.; BLAND-BERRY, L. Chiral Synthesis of Functionalized Tetrahydropyridines:  $\zeta$ -Aminobutyric Acid Uptake Inhibitor Analogues. *Journal of Organic Chemistry*, Columbus, n. 70, p.7911-7918, 2005.

ROGERIO, K. R. et al. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista virtual de química**, v. 8, n. 6, p. 1934-1962, 2016.

STEFANI, Hélio A. et al. Dihydropyrimidin-(2H)-ones obtained by ultrasound irradiation: a new class of potential antioxidant agents. **European journal of medicinal chemistry**, v. 41, n. 4, p. 513-518, 2006.

WEN, Xiao-ming et al. Immune responses in mice to arecoline mediated by lymphocyte muscarinic acetylcholine receptor. *Cell biology international*, v. 30, n. 12, p. 1048-1053, 2006.

YEUNG, J. M.; CORLETO, L. A.; KNAUS, E. E. Synthesis of N-[[Substitutedphenyl]carbonyl]amino]-1,2,3,6-tetrahydropyridines with Analgesic and Hyperglycemic Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, Columbus, n. 25, p.720-723, 1982.