



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
MOLECULARES

CARLOS GOMES FERREIRA JÚNIOR

**SÍNTESE DE CROMENODIIDROPIRIDINAS VIA REAÇÃO DE
HANTZSCH CATALISADA POR UM LÍQUIDO IÔNICO
SUPERÁCIDO DE FUNÇÃO ESPECÍFICA**

Anápolis-GO

2015



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
MOLECULARES

CARLOS GOMES FERREIRA JÚNIOR

**SÍNTESE DE CROMENODIIDROPIRIDINAS VIA REAÇÃO DE
HANTZSCH CATALISADA POR UM LÍQUIDO IÔNICO
SUPERÁCIDO DE FUNÇÃO ESPECÍFICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Machado Ramos

Co-orientador: Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto

Anápolis – GO

2015

JUNIOR, Carlos Gomes Ferreira. Síntese de Cromenodidropiridinas Via Reação de Hantzsch Catalisada Por Um Líquido Iônico Superácido de Função Específica / Carlos Gomes Ferreira Junior – 2015.

68 folhas. 12 figuras.

Orientadora: Prof. Dra. Luciana Machado Ramos.

Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual de Goiás, Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, Anápolis 2015. I. Título

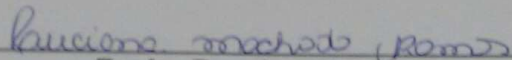
1. Cromenodidropiridinas. 2. Reação de Hantzsch. 3. Líquidos Iônicos

SÍNTESE DE CROMENODIIDROPIRIDINAS VIA REAÇÃO DE HANTZSCH
CATALISADA POR UM LÍQUIDO IÔNICO SUPERÁCIDO DE FUNÇÃO
ESPECÍFICA

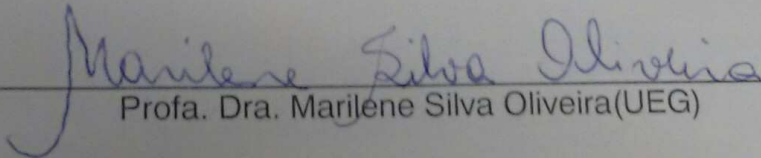
CARLOS GOMES FERREIRA JÚNIOR

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do
Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da
Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários
para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

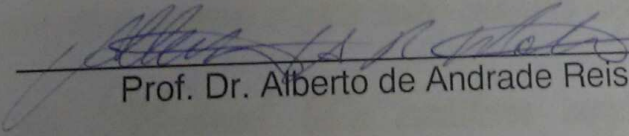
Aprovada em 25/09/2015 por:



Profa. Dra. Luciana Machado Ramos (UEG)



Profa. Dra. Marilene Silva Oliveira (UEG)



Prof. Dr. Alberto de Andrade Reis Mota (UnB)

ANÁPOLIS – GO
SETEMBRO 2015

*Aquela que me gerou e que não estará aqui pra ver o seu filho
se tornando Mestre! Se existem anjos avisem pra ela!
Eternamente mãe...*

“Marly Pires da Silva”

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus porque dele, por ele e para ele são todas as coisas e é por sua permissão que estou aqui.

Não poderia deixar de mencionar a minha orientadora Dra. Luciana Machado pelo incentivo, dedicação, compreensão e conselhos durante esses dois anos... Profissional competente que compartilhou uma minúscula parcela do seu conhecimento durante os anos de convivência e amizade.

Ao meu co-orientador Brenno Amaro pelo apoio oferecido durante o mestrado e por fazer parte da banca avaliadora.

Agradeço também a todos os técnicos de laboratório da Universidade Estadual de Goiás, em especial: Sr. Fernando, Tia Cida, Drica e Cleiber por todos os cafés, prestação de serviços e companheirismo.

Agradeço a todos os meus colegas de laboratório: Alexandre, José Bruno, Júnior e Felipe. Em especial a Lalessa e a Raissa que foram duas colegas que me ajudaram incansavelmente durante a pesquisa.

Agradeço a todos os meus colegas do Laboratório de Pesquisa I e do Laboratório de Pesquisa II pela ajuda e pelos momentos que passamos juntos.

A todos os meus amigos fora do laboratório que proporcionaram momentos de descontração durante dias de estresse e que acreditaram na realização desse trabalho.

Agradeço a minha família que são pessoas que nunca duvidaram do meu sucesso. Incentivaram-me a não desistir e perceber que é preciso lutar pra conseguir algo na vida.

Agradeço a presença da banca avaliadora Dra. Marilene Silva Oliveira e Dr. Alberto de Andrade Reis Mota pelas sugestões e críticas que contribuíram para meu aperfeiçoamento profissional e melhoria da dissertação.

À Universidade Estadual de Goiás pelo espaço de trabalho, a CAPES pelo incentivo com a bolsa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Modelo de uma reação multicomponente	19
Figura 2 – Principais cátions e ânions de líquidos iônicos	21
Figura 3 – Núcleos de diidropiridinas que podem existir	25
Figura 4 – Estrutura de diidropiridina que apresentam atividade biológica	26
Figura 5 – Conformação proposta da 1,4-diidropiridina	27
Figura 6 – Estrutura de NADH	28
Figura 7 – Núcleo comum de derivados de cromenos	30
Figura 8 – Cromenos bioativos	31
Figura 9 – Regioisômeros formados a partir da reação entre dois equivalentes de 1,3-dicarbonilado, acetato de amônio e salicilaldeído	34
Figura 10 – Espectro de absorção do composto CP1	49
Figura 11 - Espectro de absorção do composto CP5	50
Figura 12 – I.V FT (KBr, cm^{-1}) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10 <i>b</i> -diidro-5 <i>H</i> -cromeno[3,4- <i>c</i>]piridina-1-carboxilato	53
Figura 13 – RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10 <i>b</i> -diidro-5 <i>H</i> -cromeno[3,4- <i>c</i>]piridina-1-carboxilato	54
Figura 14 – RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10 <i>b</i> -dihidro-5 <i>H</i> -cromeno[3,4- <i>c</i>]piridina-1-carboxilato	55
Figura 15 – Expansão 1 do RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10 <i>b</i> -diidro-5 <i>H</i> -cromeno[3,4- <i>c</i>]piridina-1-carboxilato	56
Figura 16 - Expansão 2 RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10 <i>b</i> -diidro-5 <i>H</i> -cromeno[3,4- <i>c</i>]piridina-1-carboxilato	57

Figura 17 - Expansão 3 RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10*b*-diidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato 57

Figura 18 - I.V-FT (KBr , cm^{-1}) da etil 5,10*b*-diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato 58

Figura 19 - RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO-d_6) da etil 5,10*b*-diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato 59

Figura 20 - RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 5,10*b*-diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato 60

Figura 21 - Expansão 1 RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 5,10*b*-diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato 61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Síntese de cromenodihidropiridinas em diferentes temperaturas	43
Tabela 2 – Síntese de cromenodihidropiridinas em diferentes solventes	44
Tabela 3 – Síntese de cromenodihidropiridinas em diferentes quantidades de catalisador	45
Tabela 4 – Variação da quantidade de reagente	45
Tabela 5 – Comprimento de onda das cromenodihidropiridinas	49

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Reação clássica de Hantzsch	15
Esquema 2 – Síntese de diidropirimidinonas formadas com economia atômica em apenas uma etapa.	18
Esquema 3 – Tipos de reações multicomponentes.	20
Esquema 4 – Síntese de um líquido iônico superácido utilizado em catálise de reações multicomponentes	22
Esquema 5 - Síntese de pirazolina catalisada por Líquido iônico Mim[(CH ₂) ₃ SO ₃ H]HSO ₄	23
Esquema 6 – Síntese de cromeno catalisada por líquido iônico	24
Esquema 7 – Metodologia clássica para síntese de derivados de 1,4-diidropiridinas	25
Esquema 8 – Síntese de tacrina-diidropiridina a partir de 1,4-diidropiridina	26
Esquema 9 – Diidropiridina com núcleo fluorescente benzoxazol	29
Esquema 10 – Síntese total de um composto que apresenta o núcleo 4 <i>H</i> -cromeno	30
Esquema 11 – Síntese do 2-amino-4 <i>H</i> -cromenos	32
Esquema 12 – Síntese da 3-benzo[<i>d</i>][1,3]tiazol-2- <i>il</i> -2 <i>H</i> -cromeno	32
Esquema 13 – Reação de 2 <i>H</i> -cromeno-3-carbaldeído com nitroalcano catalisada por amina quiral	33
Esquema 14 – Reação Multicomponente envolvendo um cromenocarbaldeído na síntese de cromenodiidropiridinas	33
Esquema 15 – Mistura de produtos formados segundo Sakurai e Midorikawa	34
Esquema 16 – Mecanismo proposto por Navarrete	36

Esquema 17 – Síntese do diácido imidazol	39
Esquema 18 – Síntese do diácido de HPW	39
Esquema 19 - Reação geral para formação do composto CP1	40
Esquema 20 – Reação geral para formação do composto CP5	41
Esquema 21 – Reação geral para formação de cromenodiidropiridina	43

LISTA DE ABREVIÇÕES

AcOH	Ácido acético
AcONH₄	Acetato de amônio
CCD	Cromatografia em camada delgada
CP1	Etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10 <i>b</i> -diidro-5 <i>H</i> -cromeno[3,4- <i>c</i>]piridina-1-carboxilato
CP5	Etil 5,10 <i>b</i> -diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3 <i>H</i> -cromeno[3,4- <i>c</i>]piridina-1-carboxilato
D	Dupleto
DMF	Dimetilformamida
EtOH	Etanol
I.V	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
K₂CO₃	Carbonato de potássio
KBr	Brometo de potássio
LI	Líquido iônico
M	Multiplete ou não resolvido
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
MS-MS ESI	Espectrometria de massas com ionização por eletrospray
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo hidreto
Q	Quarteto
RMC	Reação multicomponente
RMN	Ressonância magnética nuclear
S	Singleto
t	Tripleto
T.A	Temperatura ambiente
Uv-Vis	Ultravioleta-visível
δ	Deslocamento químico

RESUMO

A síntese multicomponente do tipo Hantzsch é uma metodologia importante para formação de diidropiridinas ativas e também na obtenção de cromenodiidropiridinas. Essa última pode ser realizada através da reação entre dois equivalentes de β -cetoéster, 1 equivalente de amina primária e 1 equivalente de salicilaldeído. A importância da síntese deve-se a atividade biológica que os cromenos e diidropiridinas podem desempenhar: antitubercular, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-cancerígeno, anti-hiv, etc. A fusão do núcleo cromeno com o núcleo piridínio, através de um processo multicomponente é um meio atrativo, pois reduz o número de etapas da reação para formar moléculas complexas como as cromenodiidropiridinas em apenas uma etapa. A síntese de cromenodiidropiridinas via reação de Hantzsch já está reportada na literatura através da utilização de ácido acético como catalisador. Entretanto uma metodologia mais verde será desenvolvida empregando um novo catalisador líquido iônico superácido de função específica. Os dois compostos sintetizados nesse trabalho foram obtidos de acordo com as melhores condições reacionais: a etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10*b*-diidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato com rendimento de 37% e a etil 5,10*b*-diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato com rendimento de 13%.

Palavras chave: Reação de Hantzsch, líquido iônico, cromenodiidropiridinas

ABSTRACT

A multicomponent synthesis Hantzsch type is an important methodology for formation of active dihydropyridines and also in getting chromenedihydropyridines. The latter can be accomplished by the reaction of two equivalents of β -ketoester, one equivalent of primary amine and 1 equivalent of salicylaldehyde. The importance of the synthesis must biological activity that can play chromenes and dihydropyridines: antitubercular, calcium channel blockers, anti-cancer, anti-HIV, etc. The fusion with the pyridinium nucleus chromene core through a multicomponent process is an attractive means as it reduces the number of reaction steps to form complex molecules such as chromenedihydropyridines in one step. The synthesis of chromenedihydropyridines via Hantzsch reaction is already reported in the literature by using acetic acid as catalyst. However a methodology will be developed using a new ionic liquid catalyst superacid specific function. The two compounds synthesized in this work were obtained using the best reaction conditions: ethyl 2,4-dimethyl-5-oxo-3,10*b*-dihydro-5*H*-chromeno [3,4-*c*] pyridine-1-carboxylate with in 37% yield and ethyl 5,10*b*-dihydro-2,4-dimethyl-3- (4-nitrophenyl) -5-oxo-3*H*-chromeno [3,4-*c*] pyridine-1-carboxylate in 13 yield %.

Keywords: Hantzsch reaction, ionic liquid, chromenedihydropyridines

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1 QUÍMICA VERDE	18
2.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES	19
2.3 LÍQUIDOS IÔNICOS	21
2.4 DIIDROPIRIDINAS E REAÇÃO DE HANTZSCH	25
2.5 CROMENOS	30
3 OBJETIVOS	38
3.1 OBJETIVO GERAL	38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4 REAGENTES, SOLVENTES E EQUIPAMENTOS	39
5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	40
5.1 SÍNTESE DO 1,3-BIS(CARBOXIMETIL)-1 <i>H</i> -IMIDAZÓLIO(LÍQUIDO IÔNICO DO DIÁCIDO IMIDAZOL)	40
5.2 SÍNTESE DO DIÁCIDO DE HPW	40
5.3 SÍNTESE DAS CROMENODIIDROPIRIDINAS	41
5.4 VARIAÇÃO DO SUBSTRATO	41
5.4.1 Síntese da Etil- 2,4-dimetil-5-oxo-3,10 <i>b</i> -diidro-5 <i>H</i> -cromeno[3,4- <i>c</i>]piridina-1-carboxilato (CP1)	41
5.4.2 Síntese da etil 5,10 <i>b</i> -diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3 <i>H</i> -cromeno[3,4- <i>c</i>]piridina-1-carboxilato (CP5)	42
5.5 ANÁLISE POR ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL	42
5.5.1 Preparo da amostra	42
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
6.1 DETERMINAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS	43
6.2 ANÁLISE QUÍMICA, FÍSICA E ESPECTROSCÓPICA DO COMPOSTO CP1	47
6.3 ANÁLISE QUÍMICA, FÍSICA E ESPECTROSCÓPICA DO COMPOSTO CP5	48
6.4 DISCUSSÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA DAS CROMENODIIDROPIRIDINAS	49

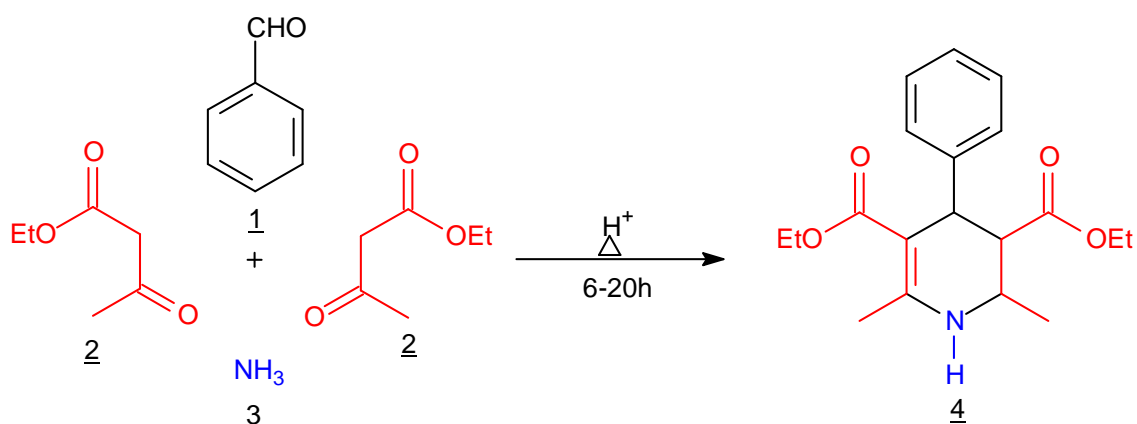
7 CONCLUSÃO E PERSPECTIVA	52
ANEXOS	53
REFERÊNCIAS	63

1 INTRODUÇÃO

A construção de moléculas sintéticas para fins farmacológicos é uma abordagem explorada pela Química Orgânica. Aliada a essa metodologia está a Química Verde que busca sintetizar compostos de forma sustentável para diminuir os impactos ambientais (DUPONT; SOUZA; SUAREZ, 2002).

Existe uma grande necessidade do desenvolvimento de novos processos ecologicamente aceitáveis e que apresentam viabilidade econômica. A reação multicomponente (RMC) do tipo Hantzsch atende esse objetivo, pois é capaz de formar diidropiridinas ativas em apenas uma etapa (Esquema 1) (VERGARA et al., 2011).

Esquema 1 - Reação clássica de Hantzsch



Fonte: DOMLING; WANG; WANG, 2012.

Esse tipo de reação aborda os princípios da Química verde como: economia atômica, catálise, redução no número de etapas e toxicidade, o que torna essas reações alvos de estudos (PRADO; 2003).

Segundo NAVARRET et al., 2010, a reação de Hantzsch pode ser realizada pra formar cromenodihidropiridinas, que é a fusão do núcleo cromeno com o núcleo piridínio, utilizando ácido acético como catalisador através da adição entre um equivalente de salicilaldeído, dois equivalentes de acetoacetato de etila e acetato de amônio (NAVARRETE et al., 2010).

A síntese multicomponente do tipo Hantzsch é uma ferramenta poderosa na obtenção de novos fármacos. É possível obter compostos que variam desde os heterociclos mais simples até policiclos heteroaromáticos de maior complexidade estrutural.

Esse trabalho visa o desenvolvimento de processos químicos mais eficientes e ambientalmente seguros através de métodos de pesquisa mais limpos para formação de cromenodihidropiridinas via reação multicomponente do tipo Hantzsch não clássica. A reação pode ser realizada em um único recipiente, “*one pot*”, com alta eficiência atômica e em apenas uma etapa diminuindo a quantidade de resíduos tóxicos e processos de purificação, aplicáveis a conceitos da Química Verde.

Para reforçar a otimização de métodos que também atendam aos conceitos da Química Verde será sintetizado um novo catalisador superácido líquido iônico de função específica e então aprimorar o processo catalítico, uma vez que muitos catalisadores líquidos iônicos podem ser recuperados no final da reação e reutilizados sem a perda da atividade catalítica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 QUÍMICA VERDE

A melhoria no padrão de vida dos países industrializados acrescidos do rápido desenvolvimento da civilização humana, ocorridos no século XX, ocasionaram impactos ambientais (TOBISZEWSKI et al., 2009).

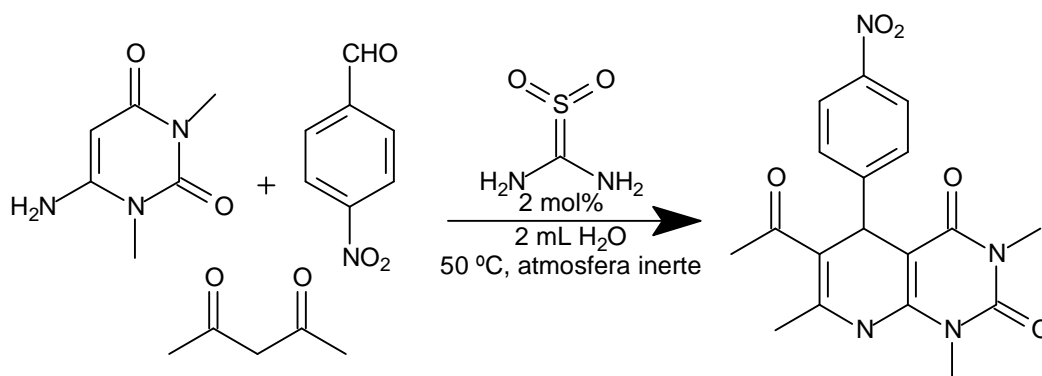
Portanto indústrias químicas, através de diversas pesquisas, visam aprimorar os métodos para garantir uma síntese ideal; que levem a formação do produto com rendimentos satisfatórios, economia favorável e que seja ambientalmente correta; através de práticas sustentáveis (DUPONT; SOUZA; SUAREZ, 2002; CONSTABLE; CURZONS; CUNNINGHAM, 2002).

A Química Verde, desta maneira, vem ganhando destaque uma vez que se preocupa em modelos ecologicamente corretos que diminuam ou extingam a quantidade de resíduos tóxicos e/ou inflamáveis (ANASTAS; KIRCHHOFF; WILLIAMSON, 2001).

Inúmeras pesquisas estão voltadas para essas práticas sustentáveis. A utilização de meios aquosos ou de água como solvente é um método que substitui solventes de alta toxicidade e desperta interesse científico (YANAI; SAITO; TAGUCHI, 2005; LI; CHAN, 2007).

Outras medidas podem ser tomadas para corresponder aos critérios da Química Verde e para isso é preciso prevenir subprodutos indesejados, substituir compostos de alta toxicidade, reciclar substâncias e catalisar reações (PRADO, 2003).

A economia atômica, conceito introduzido por Trost em 1991, é um interessante recurso quando se pensa em Química Verde e tem atraído à comunidade científica. Baseia-se no fato de que a massa parcial ou total dos reagentes estaria contida no produto final da reação (Esquema 2) (TROST, 1991; DUPONT, 2000).

Esquema 2 – Síntese de diidropirimidinonas formadas com economia atômica em apenas uma etapa

Fonte: VERMA; JAIN, 2012.

Nesse sentido as reações multicomponentes se tornaram um meio alternativo bastante investigado, pois é uma metodologia que se aproxima da química verde devido à economia atômica envolvida nesse tipo de reação, elevada eficiência e produtividade por se tratar de apenas uma etapa, fácil operação combinados a poucas etapas de purificação e de bastante sucesso para obtenção de compostos bioativos (DOMLING; WANG; WANG, 2012).

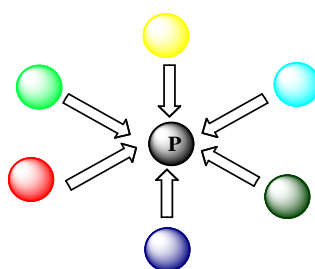
2.2 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

Considerando a necessidade de um contínuo desenvolvimento econômico, social e ambiental sustentável, uma nova conduta química quanto à seletividade, rendimento, matéria-prima, tempo e toxicidade envolvidos em reações orgânicas, devem ser observadas (ISAMBERT et al., 2011).

As rotas convencionais lineares, por exemplo, precisam de mais de uma etapa reacional para formar o produto de interesse. Conseqüentemente aumentando o gasto financeiro no uso de solventes, reagentes e catalisadores, pois o produto deve ser isolado e purificado em cada etapa o que ocasiona uma diminuição no rendimento global da reação e os princípios inerentes à Química Verde não podem ser observados (ISAMBERT et al., 2011).

As reações multicomponentes (RMC's), entretanto, exemplificam um processo químico como uma alternativa para minimizar esses problemas, pois o produto mesmo de moléculas complexas pode ser formado por meio da construção de várias ligações em uma operação única através da mistura de três ou mais compostos (Figura 1) (BIENAYMÉ, 2000; WALLER et al., 2010).

Figura 1 - Modelo de uma reação multicomponente



Adaptado de BIENAYMÉ, 2000.

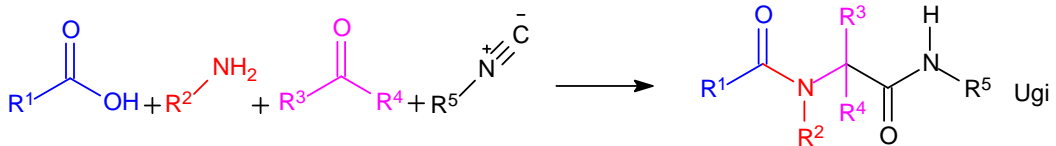
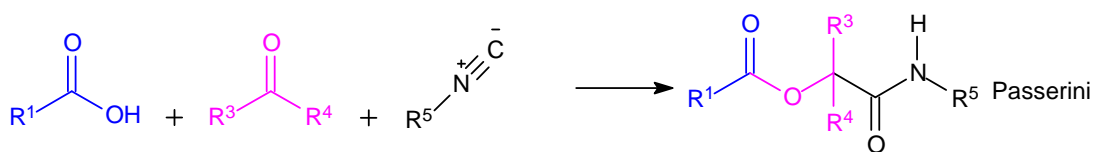
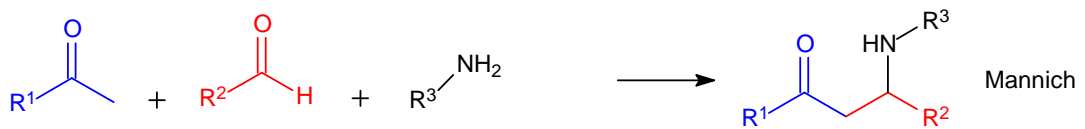
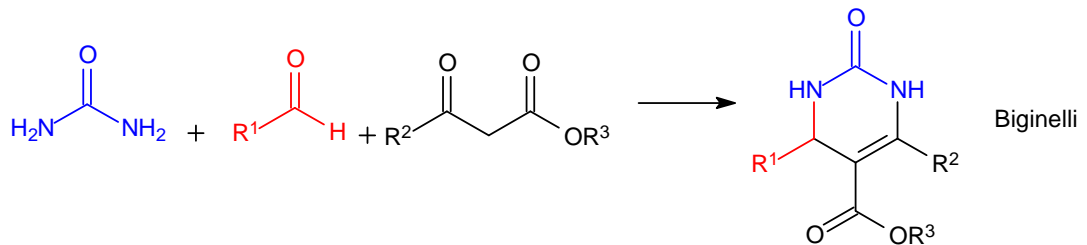
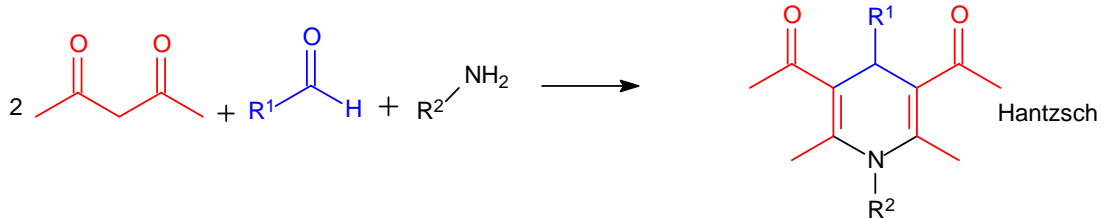
A síntese dessas moléculas evidenciam as características de uma metodologia considerada ideal pela comunidade científica. Os rendimentos podem ser melhorados por se tratar de apenas uma etapa, resíduos e custos diminuídos devido à economia atômica envolvida nesse tipo de reação e também pela minimização dos processos de purificação (DOMLING; WANG; WANG, 2012).

A obtenção de moléculas sintetizadas via reação multicomponente estão reportadas na literatura destacam-se, portanto, as reações de Hantzsch, Biginelli, Mannich, Passerini e Ugi. O desenvolvimento de metodologias mais verdes é um grande desafio para os grupos de pesquisa, principalmente devido à intensa necessidade de obtenção de compostos bioativos (OLIVEIRA; JÚNIOR; NETO, 2014).

É importante utilizar metodologias mais eficientes na síntese dessas moléculas nitrogenadas e esse grande interesse advindo das reações multicomponentes está vinculado à criação de uma gigantesca biblioteca química na qual se têm inúmeras moléculas com diferentes ações biológicas. A catálise empregando líquidos iônicos é um meio alternativo explorado em todas as reações multicomponentes mencionadas e existem trabalhos recentes publicados: Hantzsch

e Mannich (ALVIM et al., 2014); Biginelli (RAMOS et al., 2013), Passerini e Ugi (Esquema 3) (ISAMBERT et al., 2011).

Esquema 3 – Tipos de reações multicomponentes



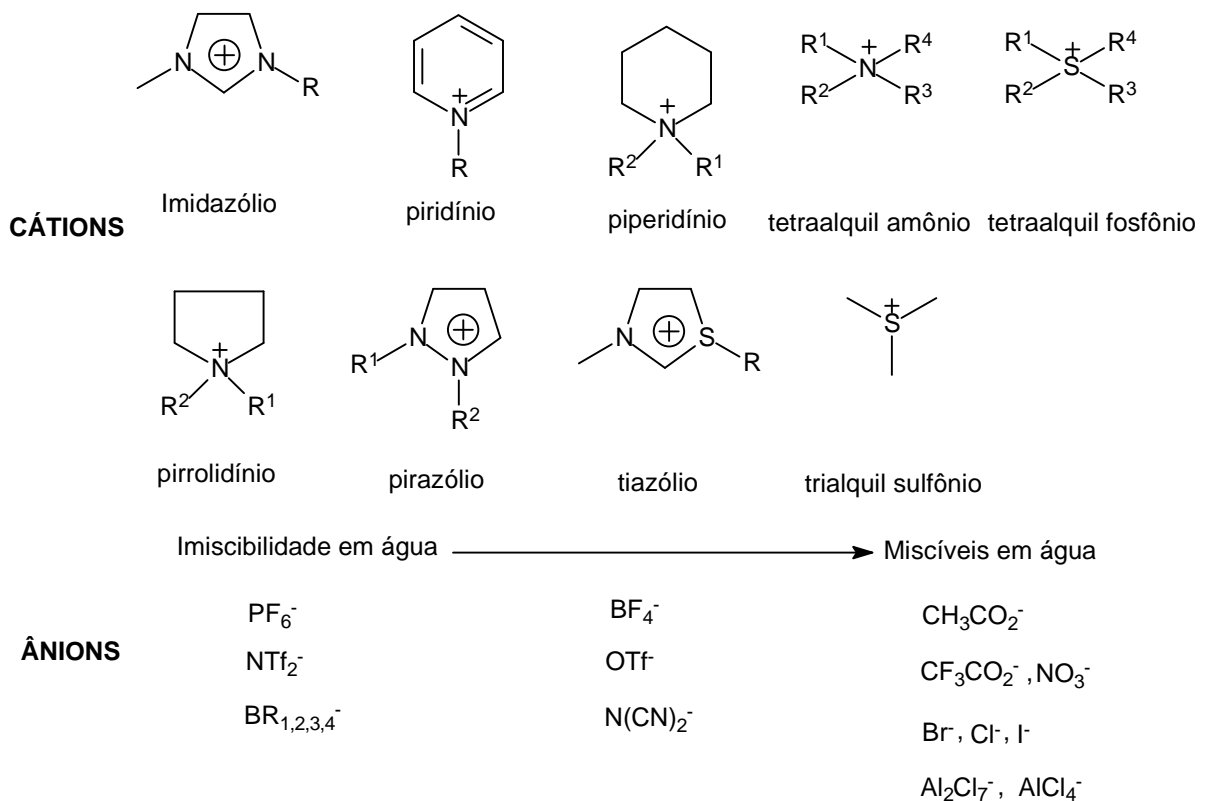
Fonte: DOMLING; WANG; WANG, 2012.

2.3 LÍQUIDOS IÔNICOS

Os líquidos iônicos são definidos como eletrólitos líquidos formados por cátions e ânions. Alguns autores os denominam de sais fundidos e compostos supramoleculares que apresentam ponto de fusão abaixo de 100 °C ou próximo à temperatura ambiente (DUPONT; SOUZA; SUAREZ, 2002; LUDWIG; KRAGL, 2007; WEINGARTNER, 2008; NETO; SPENCER, 2012).

Os cátions mais comuns são os de amônio, fosfônio, imidazólio, piridínio, piperidínio, azólio e sulfônio. Esses cátions podem estar combinados com diferentes ânions, destacam-se: o hexafluorofosfato, halogenetos, acetatos, *bis*-trifluorometano, tetrafluorborato (Figura 2) (PLECHKOVA; SEDDON, 2008).

Figura 2 – Principais cátions e ânions de líquidos iônicos



Fonte: Adaptado de PLECHKOVA; SEDDON, 2008.

As propriedades dos líquidos iônicos podem ser ajustadas através da incorporação de grupos funcionalizados, variação do tamanho e do comprimento das cadeias laterais dos cátions e ânions (YUE et al., 2011).

Os líquidos iônicos exibem propriedades físicas e químicas interessantes: muitos são líquidos à temperatura ambiente, boa condutividade elétrica, ampla janela eletroquímica, excelente estabilidade térmica e química, pressão de vapor desprezível, não são inflamáveis, a maioria solúveis em água e alta mobilidade iônica (DUPONT; SOUZA; SUAREZ, 2002).

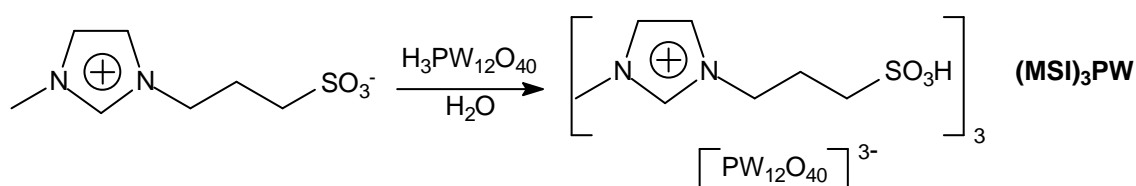
Apresentam também a pressão de vapor desprezível e, portanto muitos líquidos iônicos podem ser usados como solventes alternativos (verdes) substituindo os convencionais que são tóxicos, reduzindo a quantidade de resíduos orgânicos e diminuindo os impactos ambientais (LUDWIG; KRAGL, 2007; SHATERIAN; AZIZI, 2012; DE MARIA, 2008).

Os líquidos iônicos podem ser usados também como catalisadores em reações orgânicas. Vários trabalhos científicos constataram rendimentos e seletividades melhorados na presença de LI's (ESHGH et al., 2012, SAFAEI et al., 2012, RAMOS et al., 2013).

É possível incorporar grupos funcionais em qualquer um dos ânions ou cátions do líquido iônico para explorar suas interações específicas para aplicações catalíticas. Os ácidos de Bronsted, por exemplo, apresentam um comportamento superácido em meio a líquidos iônicos, por essa razão as propriedades catalíticas de um líquido iônico podem ser melhoradas através de funções ácidas no grupamento alquila do cátion (-SO₃H ou -COOH) e um ânion do tipo ácido de Lewis (CHIAPPE; RAJAMANI, 2011).

Segundo ALVIM et al., 2014 a utilização de um líquido iônico ácido funcionalizado com heteropoliácido na porção aniônica em catálise envolvendo reações de Biginelli, oferecem resultados satisfatórios no rendimento das reações (ALVIM et al., 2014) (Esquema 4).

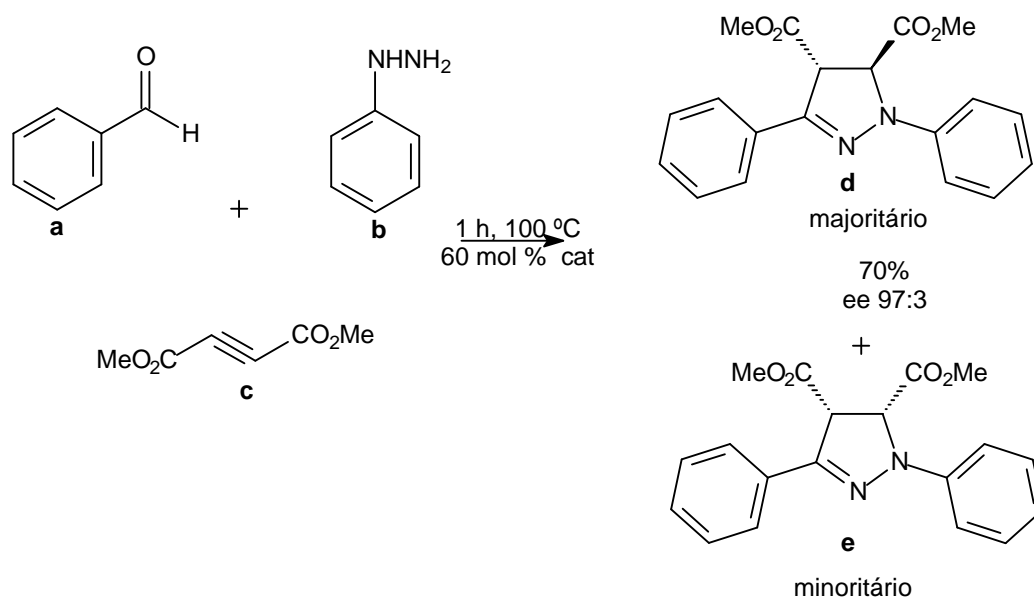
Esquema 4 – Síntese de um líquido iônico superácido utilizado em catálise de reações multicomponentes



Fonte: Alvim et al., 2014.

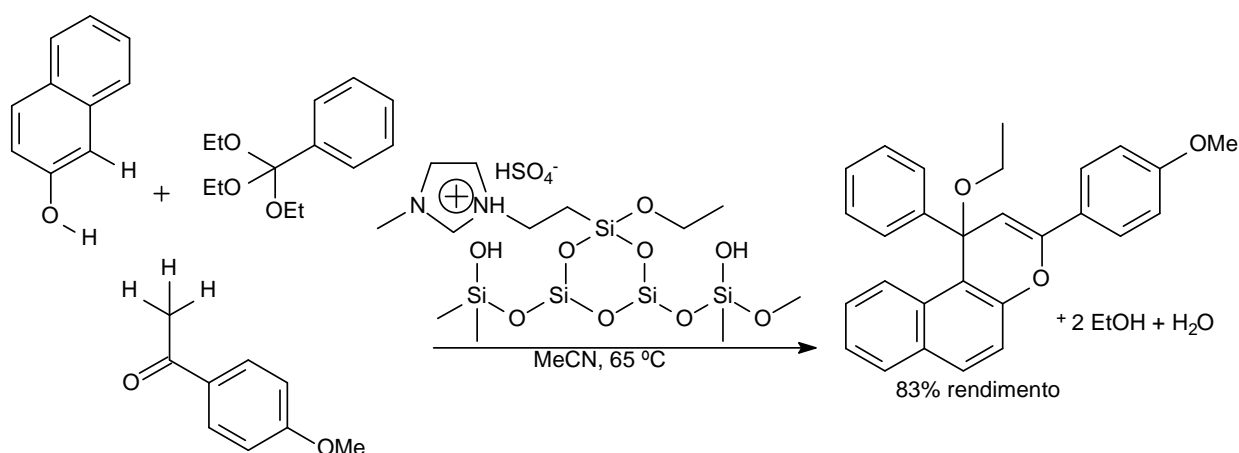
Os líquidos iônicos do tipo ácido de Bronsted-Lowry também são aplicados como catalisadores na síntese de pirazolininas via reação multicomponente. Segundo SAFAEI et al., 2012 através da utilização do catalisador Mim $[(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{H}]\text{HSO}_4$ o tempo de reação para formação do produto é diminuído, a síntese é diastereosseletiva, o catalisador pode ser reutilizado até quatro vezes sem perda significativa da atividade catalítica e não é necessário usar solventes (Esquema 5)

Esquema 5 - Síntese de pirazolina catalisada por líquido iônico Mim $[(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{H}]\text{HSO}_4$



Fonte: SAFAEI et al., 2012.

Derivados de cromenos têm sido sintetizados a partir da reação multicomponente que envolve a presença de 1-naftol ou 2-naftol, acetofenona e derivados de ortobenzoato de trietila na presença do ácido de Bronsted-Lowry 1-metil- 3-(triétoxissililpropil) de hidrogenossulfato de imidazólio com rendimento de 83% (ESHGH et al., 2012) (Esquema 6).

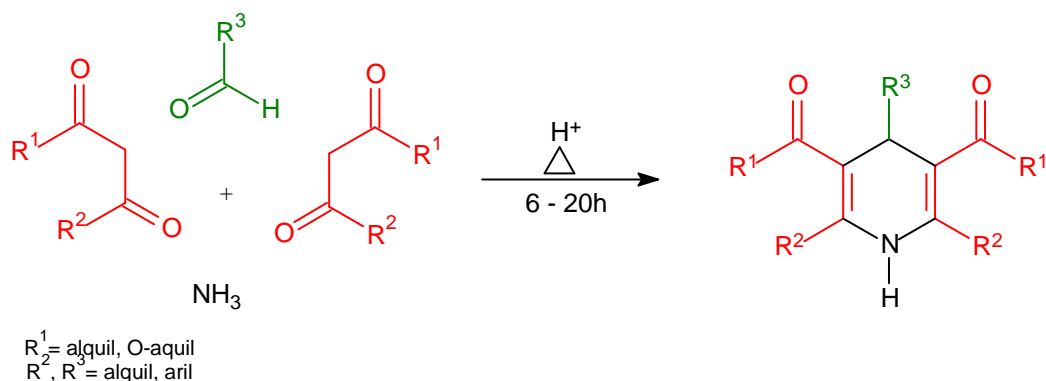
Esquema 6 - Síntese de cromeno catalisada por líquido iônico

Fonte: ESHGH et al., 2012.

A maioria dos catalisadores líquidos iônicos podem ser reciclados sem a perda da atividade catalítica. São facilmente separados do produto de interesse por processos simples de filtração na maioria dos casos (RAMOS et al., 2013; DUPONT; SOUZA; SUAREZ, 2002) e por isso são eficazes em diversas reações. As RMC's merecem destaque, enfatizando as reações do tipo Hantzsch para formação de diidropiridinas que é o principal foco desse trabalho.

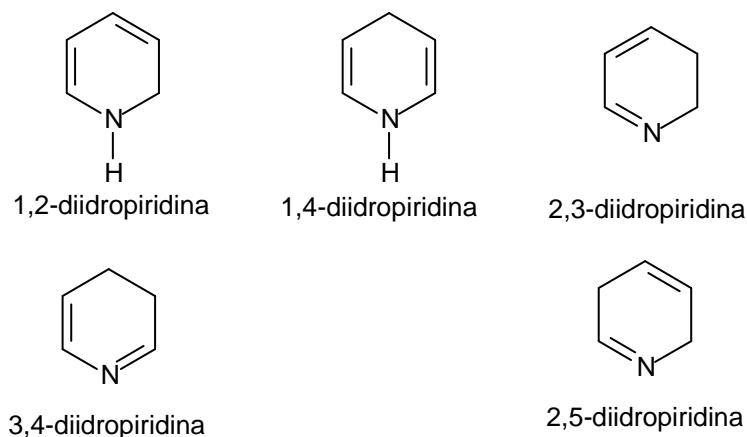
2.4 DIIDROPIRIDINAS E REAÇÃO DE HANTZSCH

A reação de Hantzsch é uma reação multicomponente, inicialmente proposta por Arthur Hantzsch em 1882. Envolve a presença de amônia ou amina primária, um derivado de benzaldeído e dois equivalentes de um β -cetoéster (Esquema 7), para formação de 1,4-diidropiridinas (DHP's) (DOMLING; WANG; WANG, 2012; OLIVEIRA; JÚNIOR; NETO, 2014).

Esquema 7 - Metodologia clássica para síntese de derivados de 1,4-diidropiridinas

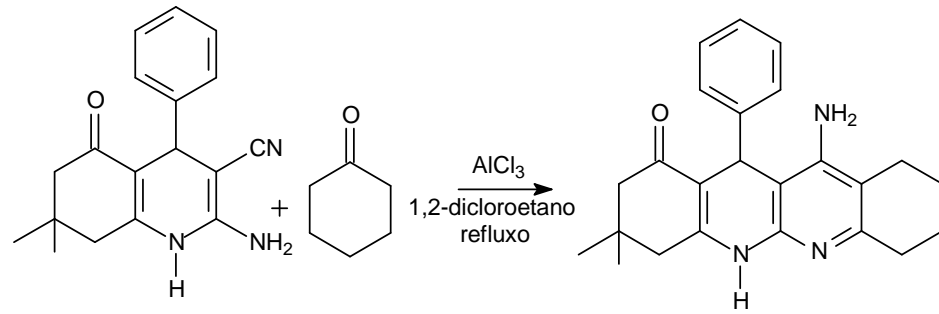
Fonte: Adaptado de DOMLING; WANG; WANG, 2012.

Teoricamente cinco diidropiridinas isoméricas são capazes de existir, porém as que apresentam as estruturas 1,2-diidro e 1,4-diidro são as mais abundantes, porque possuem mais carbonos com hibridização do tipo sp^2 e isso confere uma maior estabilidade à molécula (Figura 3) (KHEDKAR; AUTI, 2014).

Figura 3 – Núcleos de diidropiridinas que podem existir

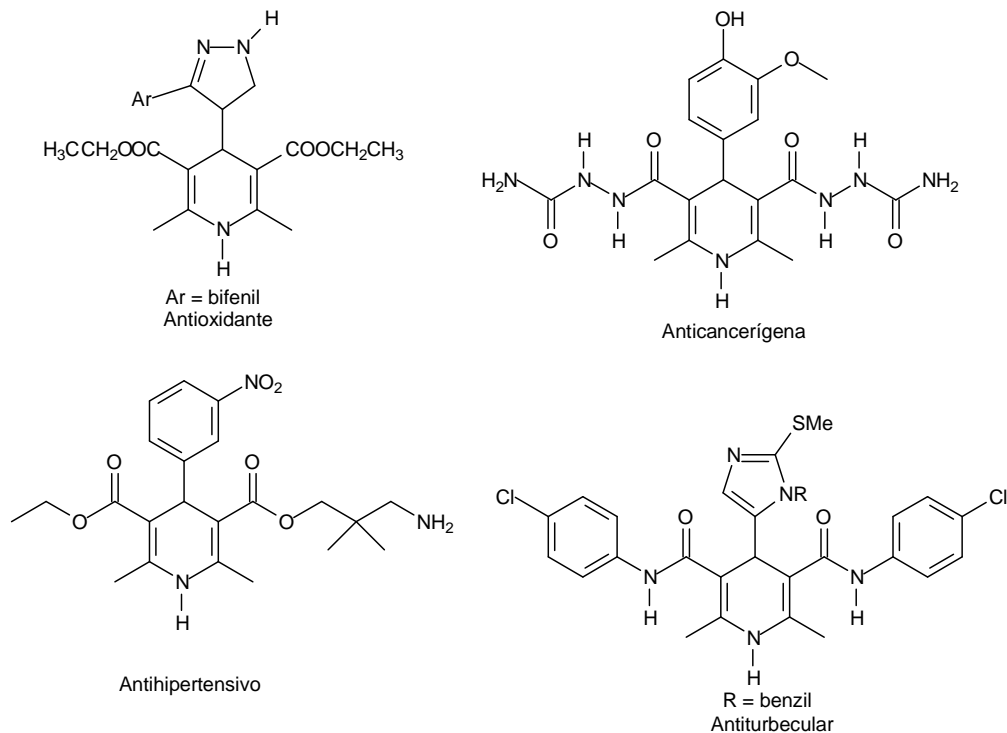
Fonte: KHEDKAR; AUTI, 2014.

As DHP's podem ser usadas como intermediários para formar produtos que possuem propriedades farmacêuticas. Um exemplo é a formação de tacrina-diidropiridinas obtidas a partir de núcleos contendo a 1,4-diidropiridina (Esquema 8) (LEÓN et al., 2008).

Esquema 8 - Síntese de tacrina-diidropiridina a partir de 1,4-diidropiridina

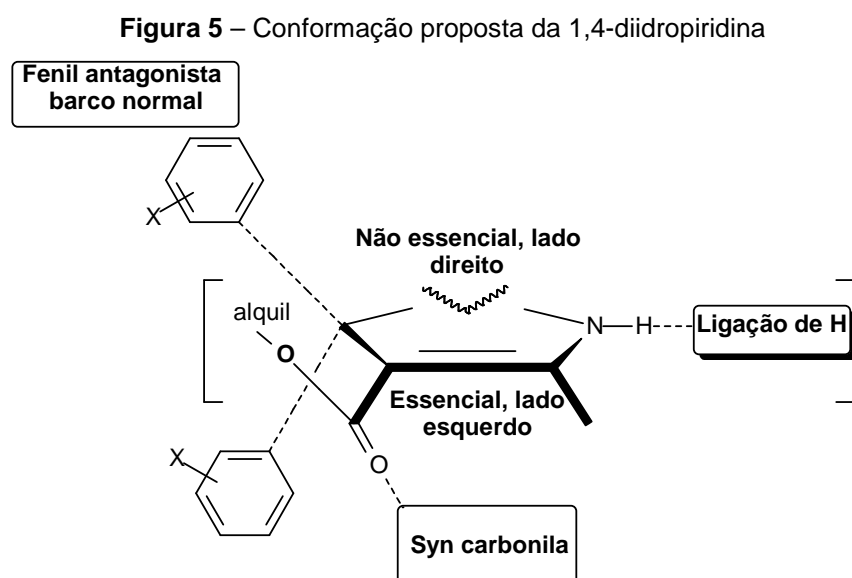
Fonte: LEÓN et al., 2008.

O interesse pelas DHP's deve-se ao fato de apresentarem inúmeras atividades farmacológicas: Antitubercular, antioxidante, bloqueadores dos canais de cálcio, antiarrítmica, anticancerígena, anticonvulsivante, leishmanicidas, anticoagulantes, cardiodepressora, anti-úlceras, Alzheimer, (Figura 4) (PATHAN et al., 2008; BUDRIESI et al., 2008; KHOSHSNEVISZADEH et al., 2009; SUBUDHI; PHANDA; BHATTA, 2009; ABREGO et al., 2010; KUMAR et al., 2011; MOHAJERI et al., 2011; VIJESHA et al., 2011).

Figura 4 - Estruturas de diidropiridinas que apresentam atividade biológica

Fonte: KHEDKAR; AUTI, 2014.

A relação da estrutura-atividade das diidropiridinas que podem atuar como moduladoras dos canais de cálcio deve-se a configuração absoluta do carbono quiral. A orientação do grupo arila posicionado axialmente devido sua conformação bote forma um ângulo biseccionado entre o C4 e seus vizinhos no anel. O substituinte do grupo arila posiciona-se synperiplanar em relação ao hidrogênio ligado a C4 e o sistema carbonílico do grupo éster assume uma orientação s-cis (Figura 5) (SINGH et al., 2009).



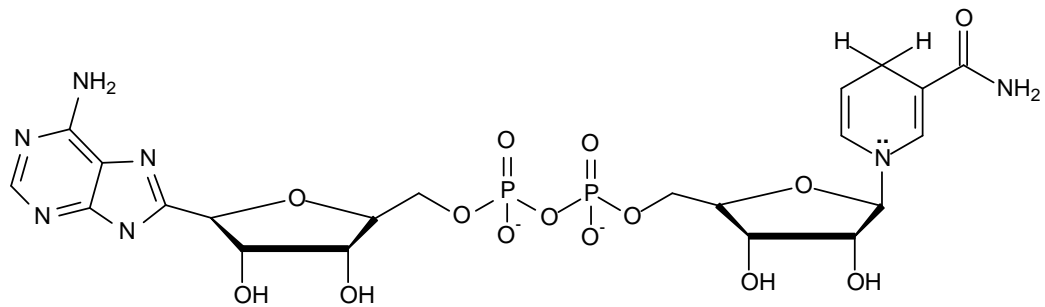
Várias metodologias foram realizadas para sintetizar diidropiridinas via reação de Hantzsch: uso de solventes polares, temperatura ambiente, refluxo, irradiação com micro-ondas (KO et al., 2005; SAPKAL et al., 2009; ALVIM et al., 2014).

Catálises empregando ácidos e bases de Lewis ou de Bronsted; tais como PPh_3 (DEBACHE et al., 2009); iodo molecular (KO et al., 2005); $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (WANG et al., 2005); $[\text{Fe}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_3]$ e $[\text{Fe}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3]$ (ADIBI; SAMIMI; BEYGZADEH, 2007); $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (REDDY E RAGHU, 2008); nanopartículas de níquel (SAPKAL et al., 2009); *t*-BuOK (DEBACHE et al., 2012); $\text{La}_2\text{O}_3/\text{TFE}$ (TEKALE et al., 2014); líquidos iônicos imidazólicos (ALVIM et al., 2014) e outros; são usados com frequência como catalisadores na síntese de DHP's com excelentes rendimentos.

A 1,4-diidropiridina é considerada um análogo de baixo peso molecular do NADH, uma coenzima responsável pela transferência de hidrogênio em inúmeros

processos metabólitos dos seres vivos e é o mais poderoso antioxidante que existe no organismo (AFFELDT et al., 2014) (FIGURA 6). Essa descoberta aconteceu no ano de 1930 e a partir de então alguns estudos foram voltados à aplicação de diidropiridinas como agentes doadores de hidrogênios em diversas reações orgânicas (GARDEN et al., 2003; ITOH et al., 2004; KHEDKAR; AUTI, 2014).

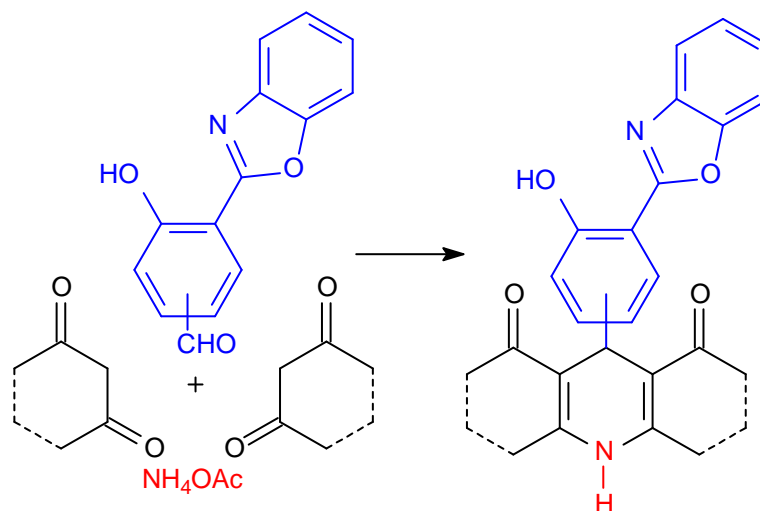
Figura 6 – Estrutura do NADH



Fonte: AFFELDT et al., 2014.

O NADH pode apresentar fluorescência com emissão máxima de 465 nm excitando a amostra em 340 nm. Entretanto sua forma oxidada NAD^+ não apresenta fluorescência. Esse diferente comportamento fotofísico das duas espécies são úteis para estudos de cinética enzimática (SKOOG et al., 2006; AFFELDT et al., 2014).

Recentes estudos demonstram que as diidropiridinas usadas como fármacos podem apresentar baixa fluorescência (JIMENEZ et al., 2009). Entretanto outros trabalhos enfatizam que diidropiridinas funcionalizadas com aldeídos benzoxazóis, através da reação de Hantzsch, apresentam intensa fluorescência e podem ter aplicabilidade como sensores ópticos e sondas biológicas baseados em ensaios fluorimétricos (Esquema 9) (AFFELDT et al., 2014).

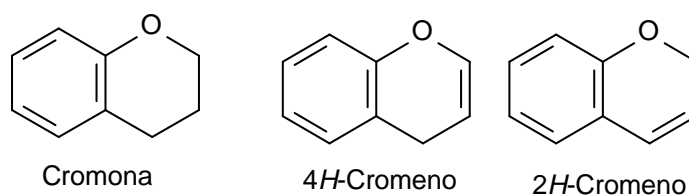
Esquema 9 - Diidropiridina com o núcleo fluorescente benzoxazol

Fonte: AFFELDT et al., 2014.

A reação multicomponente do tipo Hantzsch pode ser explorada na preparação de outros compostos funcionalizados. Como exemplo podemos citar a síntese de cromenodiidropiridinas, fusão do núcleo cromeno com o núcleo diidropiridina, que é o principal foco desse trabalho. Existem poucos estudos relacionados a esses compostos e também se sabe que os cromenos e as diidropiridinas são núcleos comuns de vários compostos bioativos, portanto tornam-se importantes pesquisas que visam o desenvolvimento e aplicação de novas metodologias sintéticas para a preparação dessas moléculas.

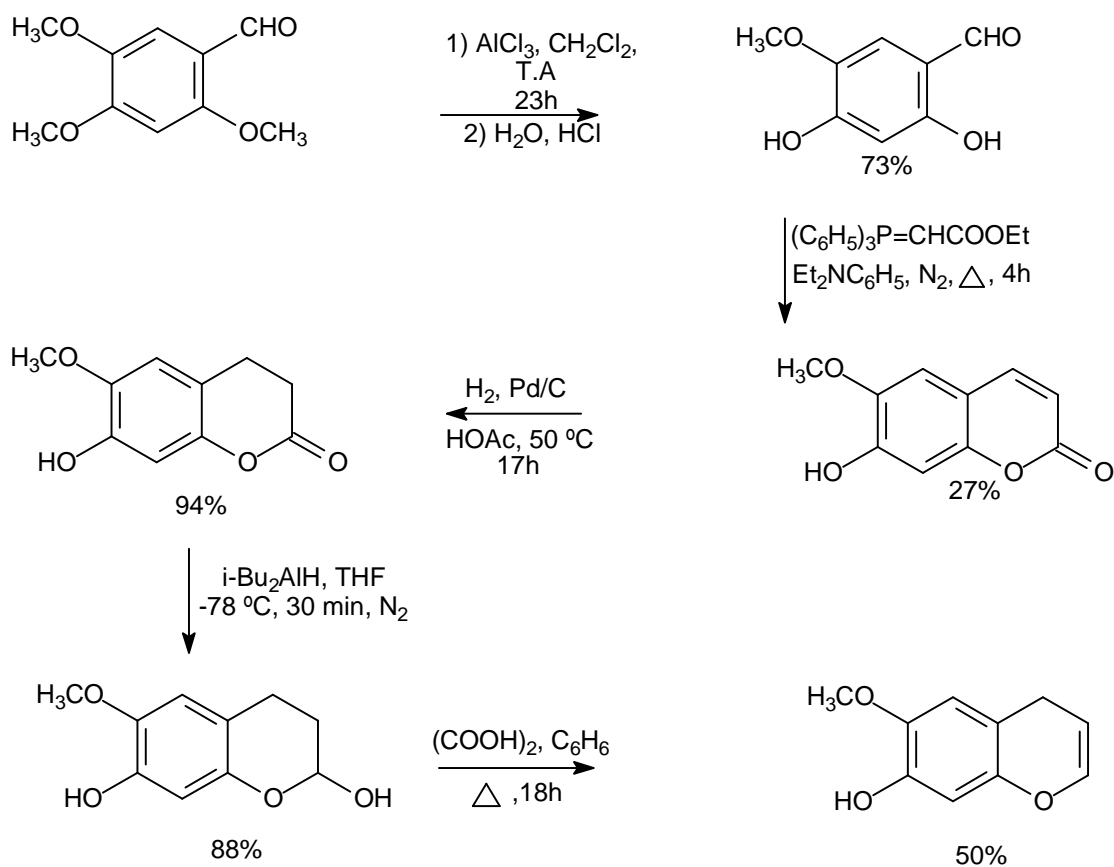
2.5 CROMENOS

Os cromenos ou benzopiranos são uma classe heterocíclica de oxigênio e consiste em um anel benzeno fundido com um anel pirano (Figura 7). São componentes estruturais importantes presentes em compostos naturais tais como alcaloides, tocoferóis, flavonoides e antocianinas (NAVARRETE et al., 2010; REDDY; REDDY, 2012).

Figura 7 - Núcleo comum derivados de cromenos

Fonte: OTTERLO et al., 2005.

Estruturas que apresentam o núcleo de 4H-cromenos não são comuns. Porém Demyttenaere e colaboradores desenvolveram a síntese total de um composto que apresenta esse núcleo que já tinha sido isolado do extrato diclorometano da planta *Wisteria sinenses* (Esquema 10).

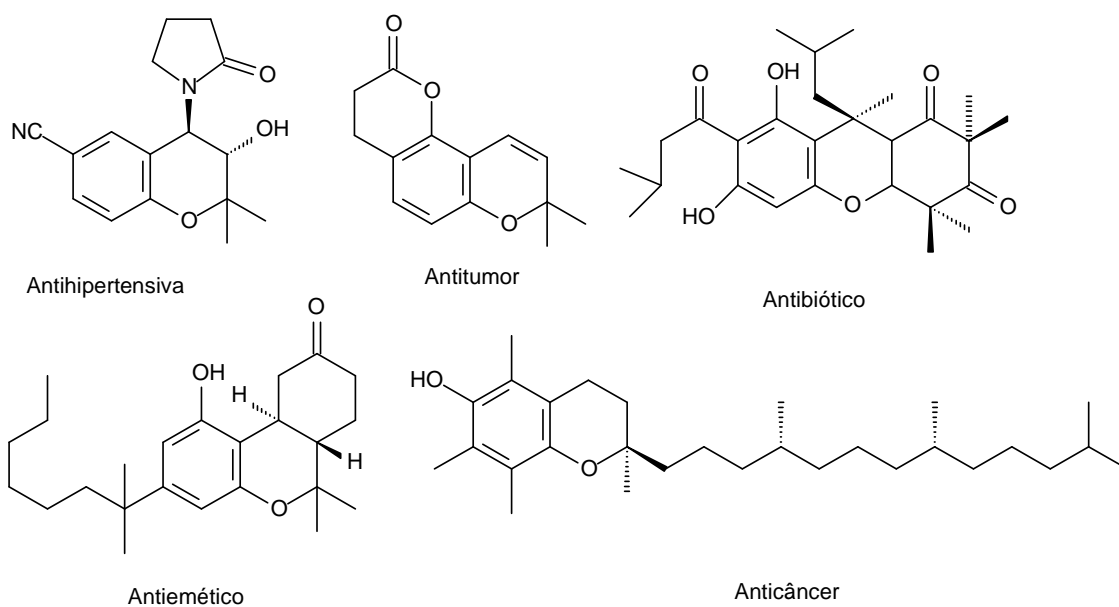
Esquema 10 – Síntese total de um composto que apresenta o núcleo 4H-cromeno

Fonte: DEMYTTENAERE et al., 2002.

Os derivados *4H*-cromenos e *2H*-cromenos podem apresentar uma gama de atividades biológicas: antibactericidas, antiviral, antiproliferativa, antidiabética e alguns são usados também como cosméticos e corantes por possuírem propriedades organolépticas (KIDWAI et al., 2005; OTTERLO et al., 2005).

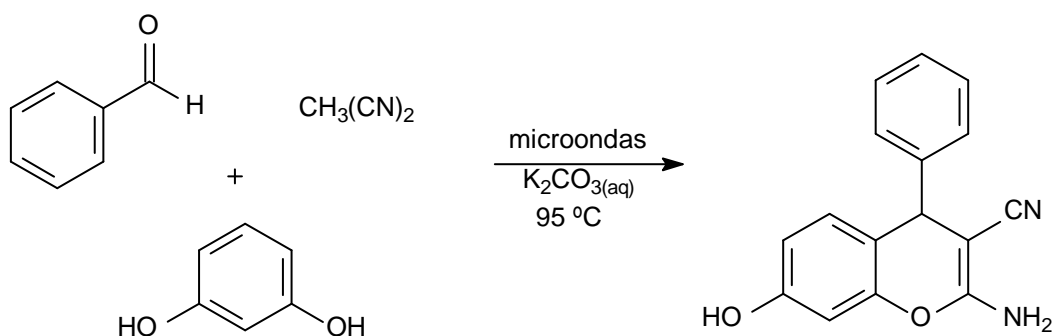
O interesse na química desses compostos heterocíclicos deve-se às atividades biológicas que desempenham. Por isso metodologias sintéticas que permitem o acesso a esses compostos são altamente desejáveis em síntese orgânica, biologia e química medicinal (Figura 8) (BHANJA et al., 2012).

Figura 8 - Cromenos bioativos



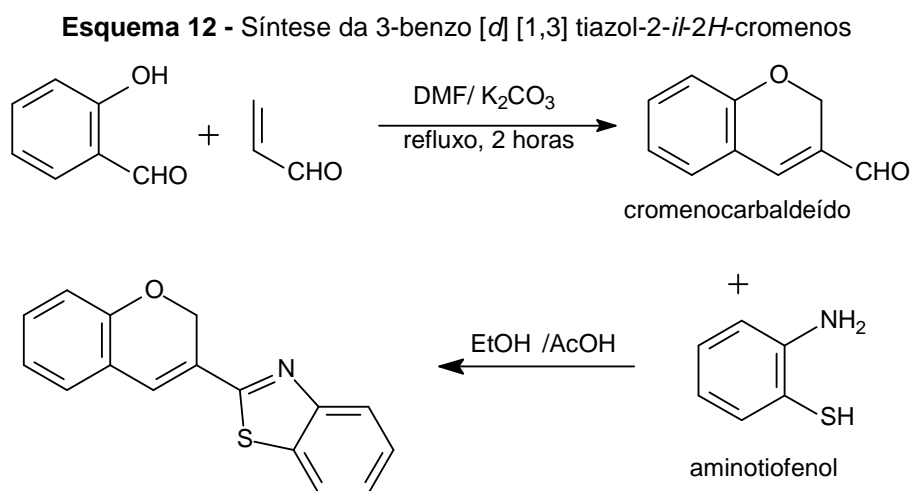
Fonte: BHANJA et al., 2012.

A síntese de 2-amino-*4H*-cromeno, por exemplo, é realizada com excelente rendimento a partir da mistura de aldeído aromático, malononitrila e resorcinol em solução de carbonato de potássio (Esquema 11) (KIDWAI et al., 2005).

Esquema 11 - Síntese do 2-amino-4*H*-cromenos

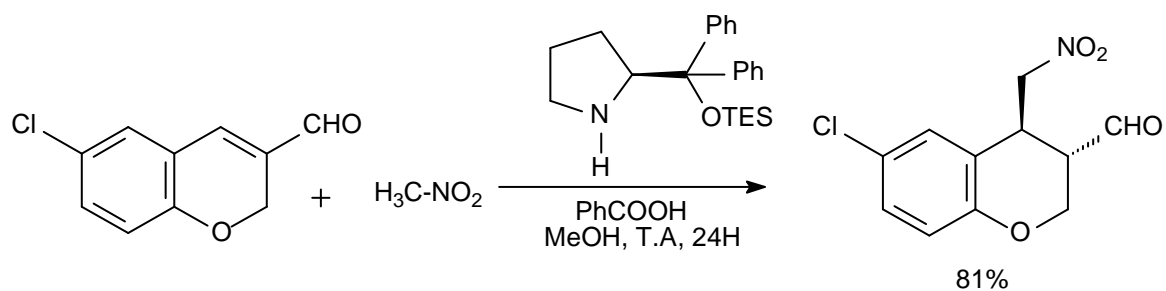
Fonte: KIDWAI et al., 2005.

Quando um cromenocarbaldeído (aldeído α - β -insaturado) reage com *o*-aminotiofenol dá origem a 3-benzo [*d*] [1, 3] tiazol-2-*il*-2*H*-cromenos com 47% de rendimento. Esse cromeno substituído apresenta atividade anti-hipertensiva e antitumoral (Esquema 12) (REDDY;BUPHAL, 2011).



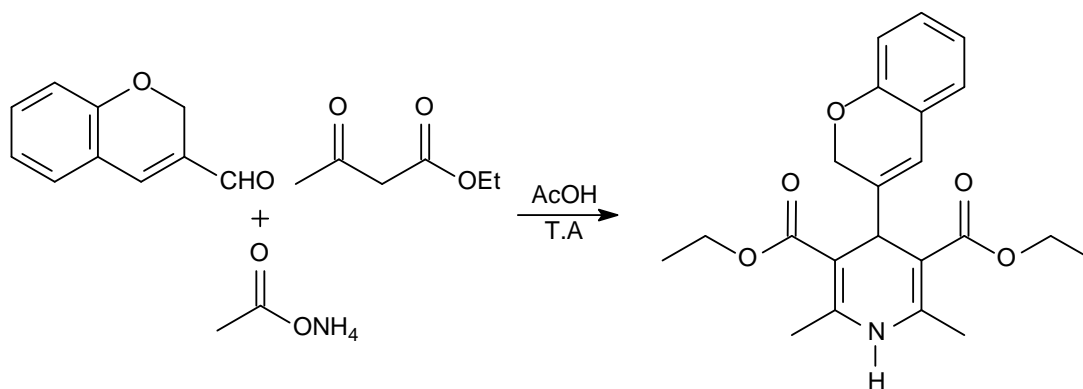
Fonte: REDDY; BUPHAL, 2011.

Outros cromenocarbaldeídos têm sido produzidos através da adição conjugada de nitroalcanos, com excelentes rendimentos, utilizando aminas quirais como catalisadores (Esquema 13) (ZHANG et al., 2010).

Esquema 13 - Reação de 2*H*-cromeno-3-carbaldeído com nitroalcano catalisada por amina quiral (a)

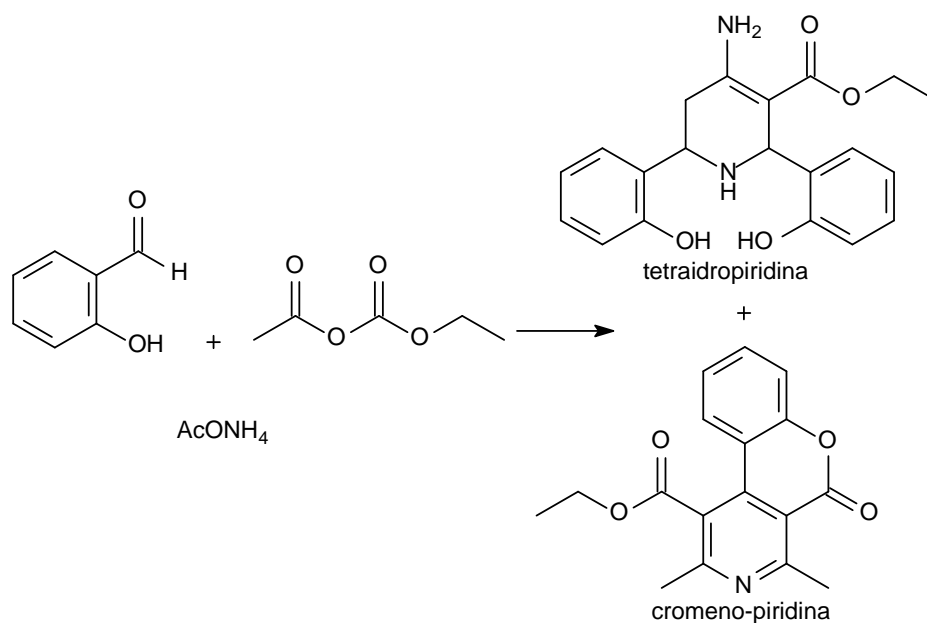
Fonte: ZHANG et al., 2010.

A síntese de cromenocarbaldeído com 1,3-dicarbonilado e amônia (reação de Hantzsch) em ácido acético, pode formar uma cromenodihidropiridina que é a fusão do núcleo cromeno com o núcleo dihidropiridina (Esquema 14) (REDDY; REDDY, 2012).

Esquema 14 - Reação multicomponente envolvendo um cromenocarbaldeído na síntese de cromenodihidropiridinas

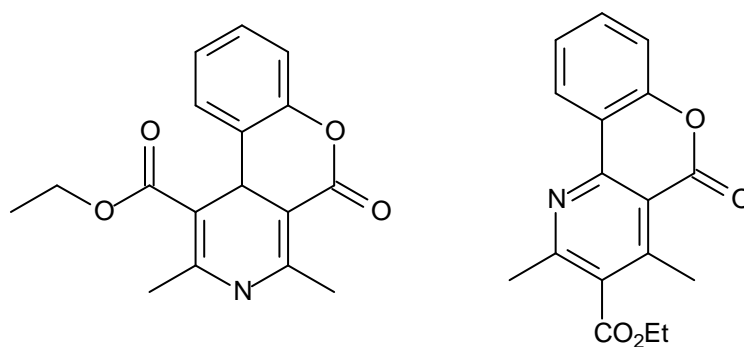
Fonte: REDDY; REDDY, 2012.

Outra reação de Hantzsch importante envolvendo 2 equivalentes de acetoacetato de etila, acetato de amônio e salicilaldeído foi desenvolvida por Sakurai e Midorikawa em 1975. Segundo os pesquisadores uma mistura de tetraidropiridina e cromo-piridina era formada com rendimentos baixos e o produto principal sendo a tetraidropiridina (Esquema 15) (SAKURAI; MIDORIKAWA, 1975; NAVARRETE et al., 2010).

Esquema 15 - Mistura de produtos formados segundo Sakurai e Midorikawa

Fonte: SAKURAI; MIDORIKAWA, 1975.

Os compostos descritos por Sakurai e Midorikawa foram confrontados por Navarrete, pois segundo ele a reação com dois equivalentes de 1,3-dicarbonilado, acetato de amônio e salicilaldeído em meio a ácido acético e etanol produz regioisômeros de diidropiridinas e somente após oxidação com reagente de Jones forma a cromeno-piridina (Figura 9) (NAVARRETE et al., 2010).

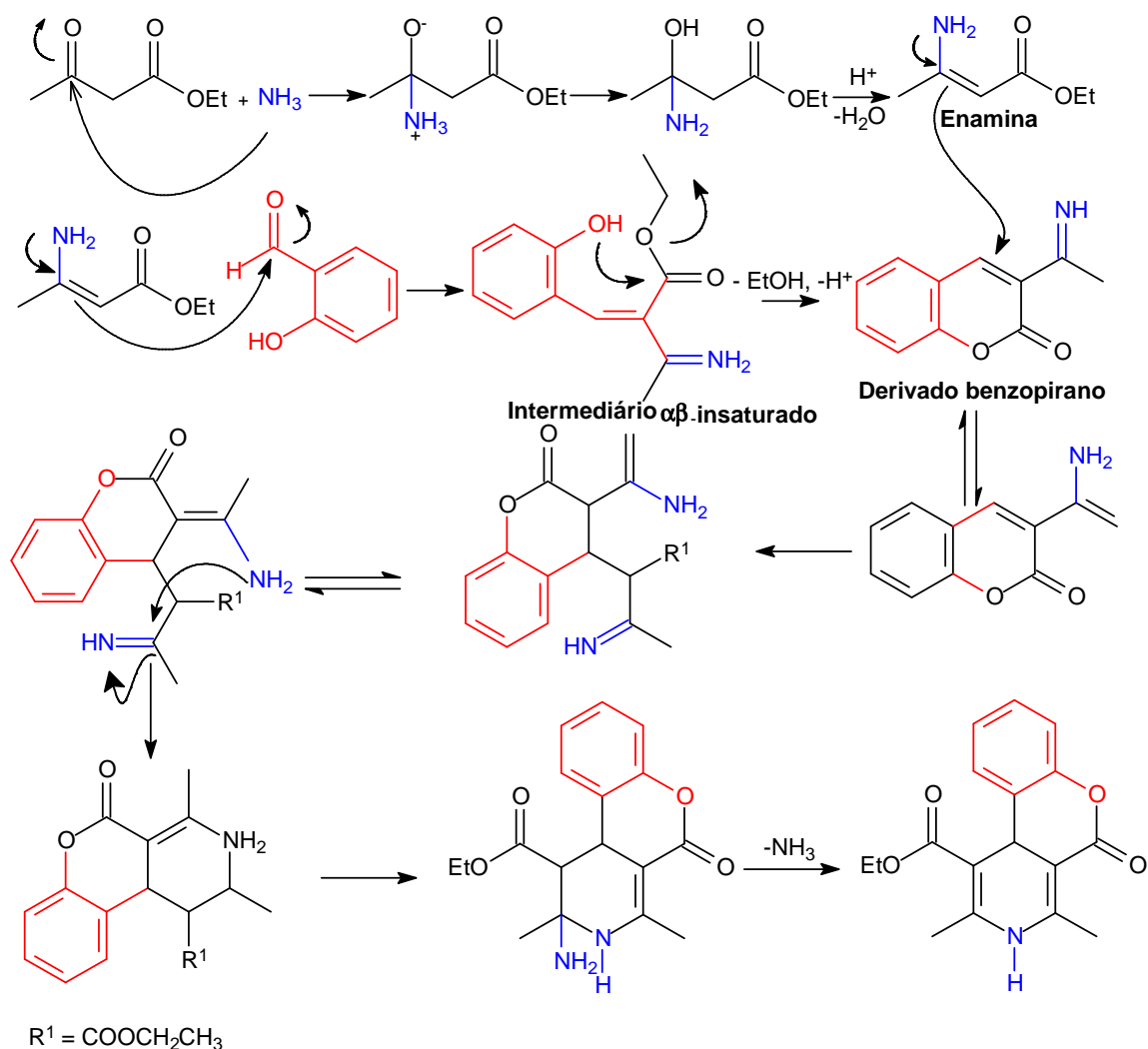
Figura 9 - Regioisômeros formados a partir da reação entre dois equivalentes de 1,3-dicarbonilado, acetato de amônio e salicilaldeído

Fonte: NAVARRETE et al., 2010.

O pesquisador Navarrete afirma que O'Callaghan e colaboradores trabalhou na síntese de diidropiridinas e cromeno-piridinas. Nesse estudo O'Callaghan enfatiza que o aquecimento dos reagentes em ácido acético impossibilita a formação de 1,2-diidropiridinas. Somente 1,4-diidropiridinas e cromenodiidropiridinas são formadas com rendimentos de 22 a 36% depois de 4 dias de reação (Esquema 15) (NAVARRETE et al., 2010).

De acordo com Navarrete o mecanismo se dá via formação de dois equivalentes de enamina, formado através do ataque da amônia a uma das carbonilas do β -cetoéster. O primeiro equivalente da enamina é capaz de doar pares de elétrons à carbonila eletrofílica do salicilaldeído para formar outro intermediário α,β -insaturado que será hidrolisado para formar derivados benzopiranos. O segundo equivalente da enamina reage com o derivado benzopirano que através de reação intermolecular formará a cromenodiidropiridina (Esquema 16) (Navarrete et al., 2010).

Esquema 16 – Mecanismo proposto por Navarrete



Fonte: Adaptado de NAVARRETE et al., 2010

Devido ao fato do núcleo cromeno e o diidropiridínio possuírem atividades biológicas. Torna-se importante a fusão dessas duas unidades estruturais para formação de cromenodihidropiridinas via reação multicomponente do tipo Hantzsch garantindo, portanto, redução no número de etapas para formação do produto e de processos de purificação.

A síntese de cromenodihidropiridinas via reação de Hantzsch é pouco reportada na literatura. Segundo NAVARRETE et al., 2010 é necessário o uso de ácido acético como catalisador. Por isso um novo estudo, através de um processo mais verde, será realizado utilizando um novo catalisador líquido iônico superácido de função específica na síntese dessas moléculas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar um catalisador superácido líquido iônico de função específica e testar sua eficiência como promotor da reação modificada de Hantzsch para formação de cromenodihidropiridinas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Sintetizar um novo catalisador superácido líquido iônico de função específica;
- ✓ Sintetizar e purificar cromenodihidropiridinas através da reação modificada de Hantzsch;
- ✓ Verificar as melhores condições reacionais para formação das cromenodihidropiridinas;
- ✓ Analisar as propriedades espectroscópicas das cromenodihidropiridinas sintetizadas através de absorção molecular.

4 REAGENTES, SOLVENTES E EQUIPAMENTOS

A preparação das cromenodihidropiridinas “one-pot” via RMC, foram realizadas com reagentes e solventes disponíveis comercialmente e analiticamente puros.

Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD). Alumina e sílica gel foram adsorventes e reveladas em iodo (I₂) e/ou por luz ultravioleta.

Os pontos de fusão (P.F) foram medidos em Aparelho Digital de Ponto de Fusão MQAPF-301 Microquímica Ind. E Com. LTDA e não foram corrigidos.

Os espectros foram obtidos na região do infravermelho (IV) com equipamento Perkin Elmer modelo Spectrum Frontier. As amostras foram preparadas por técnicas de pastilha em KBr.

O programa Origin (versão 8.0) foi utilizado no processamento dos espectros. Considerou a delimitação da janela espectral de interesse (4000 – 400 cm⁻¹), a correlação da linha de base, a normalização, a otimização da relação sinal/ruído (*smoothing*) e a deconvolução dos sinais espectrais.

Para o registro dos espectros de RMN ¹H e ¹³C foi utilizado RMN da marca Bruker, modelo Ascend, 300 MHz. Deslocamento químico (δ) é referida em termos de ppm, constantes de acoplamento (J) são dadas em hertz. As abreviaturas para multiplicidade: s = singleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto e m = multiplete ou não resolvido.

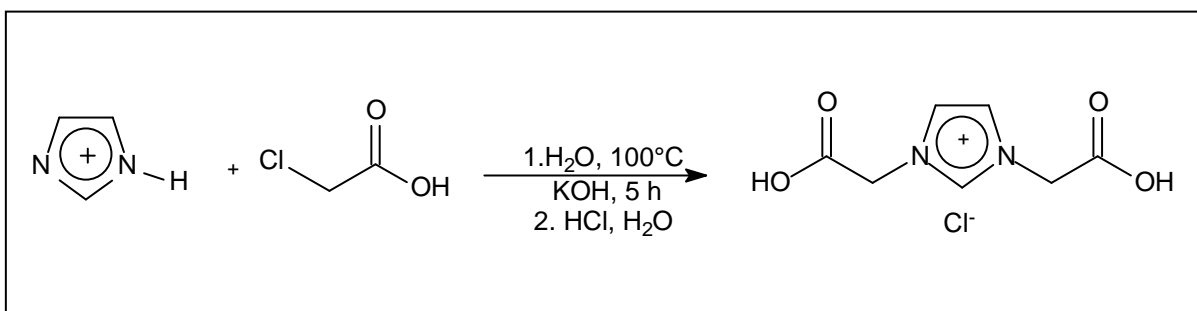
Para análise espectrofotométrica foi utilizado um espectrofotômetro PerkinElmer lambda 25 com uma cubeta de 1 cm de caminho optico.

Os nomes das estruturas foram adquiridos utilizando o programa ACD/Name e Scifinder.cas.org.

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 SÍNTESE DO 1,3-BIS(CARBOXIMETIL)- 1H-IMIDAZÓLIO (LIQUIDO IÔNICO DO DIÁCIDO IMIDAZOL)

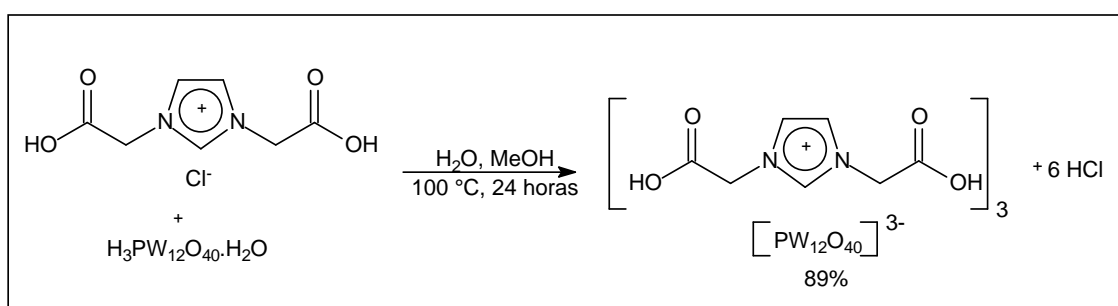
Esquema 17 – Síntese do diácido imidazol



Em balão de fundo redondo adaptado com sistema de refluxo, foram adicionados 0,1 mol (6,8 g) de imidazol em 80 mL de água. Lentamente foi acrescentado a essa solução aquosa 0,2 mol (9,45 g) de Ácido 2-cloroacético; 0,1 mol (5,6 g) de hidróxido de potássio. A mistura foi agitada durante 5 horas em refluxo a 100 °C e o pH da solução foi controlado adicionando uma solução 5 mol L⁻¹ de KOH até pH 10-12. Posteriormente foram adicionados HCl aquoso 1 mol L⁻¹ na mistura resultante até que o pH permanecesse entre 2-3. Uma amostra cristalina incolor foi obtida após a evaporação de todo o solvente em evaporador rotativo. Foram obtidos 100% de rendimento.

5.2 SÍNTESE DO DIÁCIDO DE HPW

Esquema 18 - Síntese do Diácido de HPW



Em um tubo de *Schlenk* selado foram adicionados 1 mmol (2,880 g) de ácido fosforotungstico hidrato $H_3O_{40}PW_{12}\cdot H_2O$ e 1 mmol (0,6618 g) de diácido imidazol $C_7H_9O_4N_2Cl$, 1mL de água e 4mL de MeOH. O banho foi mantido aquecido sob agitação vigorosa a 100 °C por 24 horas. Após o término da reação o sistema foi evaporado até a secura em evaporador rotatório. Foram obtidos 89% de rendimento.

5.3 SÍNTESE DAS CROMENODIIDROPIRIDINAS

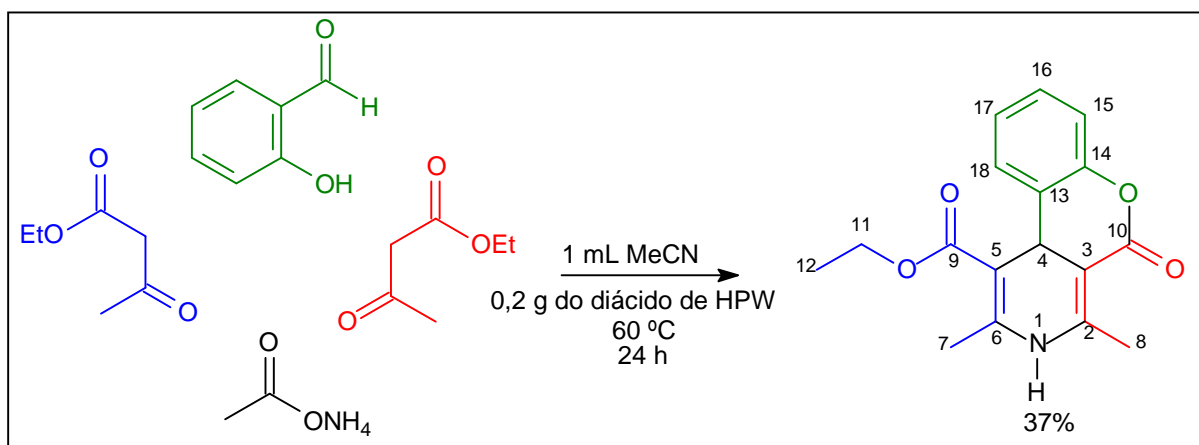
5.3.1 Metodologia geral para síntese de cromenodiidropiridinas

Em balão de fundo redondo adaptado com sistema de refluxo, adicionou-se 1,3-dicarbonilado (6 mmol), salicilaldeído (3 mmol) e amina primária (3 mmol) durante 24 horas. A conclusão da reação foi verificada por CCD. O produto foi filtrado e lavado com etanol gelado, submetido à medição do ponto de fusão e caracterizado por I.V, RMN 1H e ^{13}C .

5.4 VARIAÇÃO DO SUBSTRATO

5.4.1 Síntese da Etil- 2,4-dimetil-5-oxo-3,10*b*-diidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato (CP1)

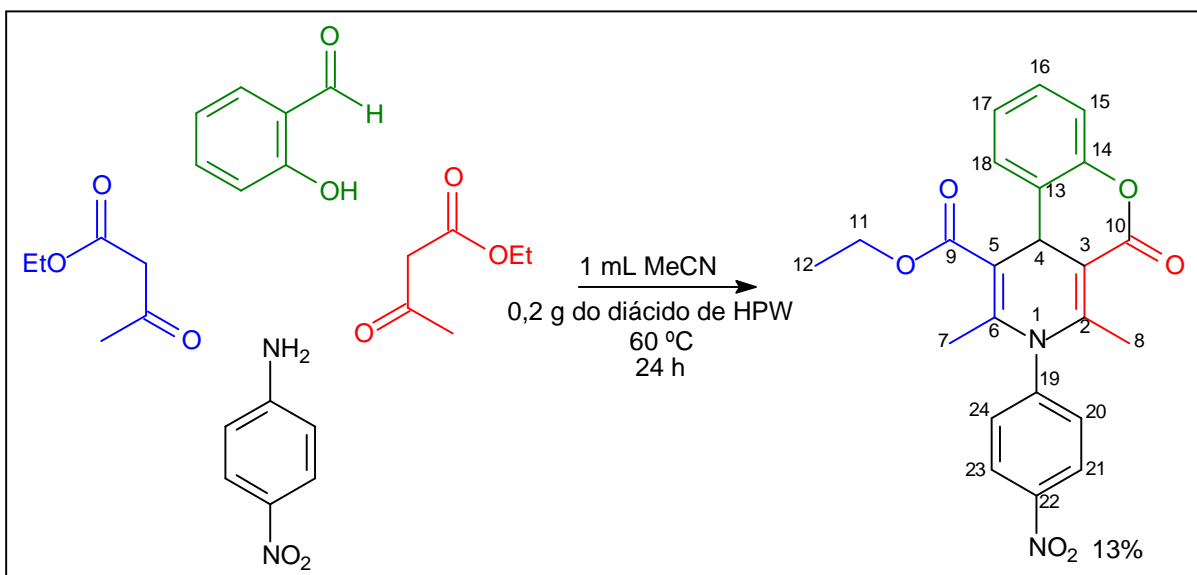
Esquema 19 - Reação geral para formação do composto CP1



Em um balão de fundo redondo adaptado para refluxo com agitação magnética, foi adicionado 6 mmol (0,7809 g) de acetoacetato de etila, 3 mmol (0,3664 g) de salicilaldeído, 6 mmol (0,4620g) de acetato de amônio, 0,06 mmol (200 mg) do catalisador de L.I e 1 mL de Acetonitrila. O banho foi mantido aquecido sob agitação vigorosa a 60 °C por 24horas. Após o término da reação o sólido foi filtrado e lavado com etanol gelado.

5.4.2 Síntese da etil 5,10*b*-diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato (CP5)

Esquema 20 - Reação geral para formação do composto CP5



Em um tubo de *Schlenk* selado foram adicionados 2 mmol (0,2603 g) de acetoacetato de etila, 1 mmol (0,1381 g) de p-nitro-anilina, 1 mmol (0,1221 g) de salicilaldeído, 0,015 mmol (50 mg) do catalisador de L.I e 1 mL de Acetonitrila. O banho foi mantido aquecido sob agitação vigorosa a 40 °C por 48 horas. Após o término da reação o sólido foi filtrado e lavado com etanol gelado.

5.5 ANÁLISE POR ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL

5.5.1 PREPARO DA AMOSTRA

A solução estoque do composto CP1 foi preparada em etanol e do composto CP5 em dicloro-metano de acordo com a sua solubilidade. As concentrações foram 1,67 mmol/L; e 2,38 mmol/L respectivamente.

Quantidades determinadas dessa solução foram cuidadosamente diluídas em cinco solventes diferentes: diclorometano, clorofórmio, 1,4-dioxano, Acetonitrila e etanol.

As concentrações das soluções analisadas por espectrofotometria foram 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para CP1 e 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para CP5.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

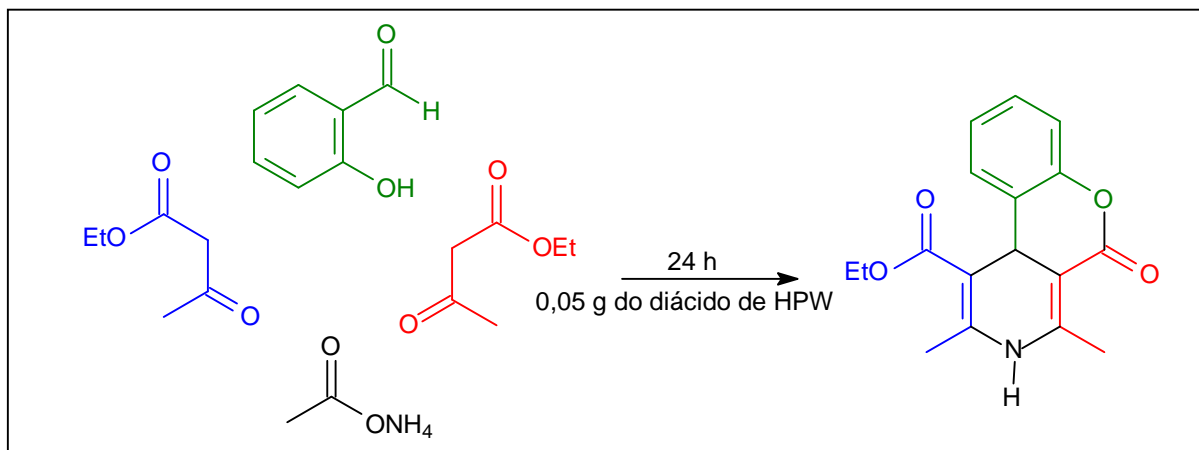
6.1 DETERMINAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS

O estudo cinético tem por objetivo estabelecer as relações quantitativas entre a concentração dos reagentes, catalisador e a velocidade de reação, como forma de comprovar o mecanismo reacional e os estados de transições (ET) envolvidos.

Para síntese dos derivados de cromenodihidropiridinas, inicialmente foram analisados as melhores condições de temperatura, solvente e concentração do catalisador.

Como reportado na literatura, a síntese de derivados de cromenos normalmente apresentam rendimentos variados, sendo que os derivados de cromeno-piridinas possuem rendimentos mais baixos devido a complexidade reacional.

O primeiro fator observado foi à influência da temperatura nas reações. Como reação modelo (Esquema 20) reagiu-se 3 mmol (0,3664 g) de salicilaldeído, 3 mmol (0,2315 g) de acetato de amônio, 6 mmol (0,7809 g) de acetoacetato de etila e 0,015 mmol (50 mg) do catalisador de L.I específico.

Esquema 21 - Reação geral para formação de cromenodihidropiridina

Os resultados foram colocados na tabela. Foi determinado que as reações fossem a 60°C, temperatura que forneceu o melhor rendimento (Tabela 1).

Tabela 1. Síntese de cromenodihidropiridinas em diferentes temperaturas

Entrada	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	0	-
2	TA	2%
3	40	8%
4	60	15%
5	80	13%
6	100	4%

* 50 mg de catalisador, 3mmol de salicialdeído, 6mmol acetoacetado de etila, 3mmol acetato de amônio

De acordo com Navarrete e colaboradores (2010), o aquecimento superior a 60 °C levava a decomposição do produto. Através dos experimentos que realizamos no laboratório foi observado que temperaturas superiores ocasionavam a diminuição no rendimento possivelmente devido à instabilidade para formação dos estados de transição consequentemente afetando os intermediários formados. Reações acima de 60 °C apresentaram uma mudança de coloração, tornando-se mais escuras, podendo este fato ser atribuído à decomposição ocasionada por temperaturas elevadas.

Após a análise da temperatura, foi realizada a escolha do solvente que melhor atuou no meio reacional (Tabela 2).

Tabela 2. Síntese de cromenodihidropiridinas em diferentes solventes

Entrada	Solvente	Rendimento (%)
1	Sem solvente	15%
2	PEG-400	8%
3	CH ₃ COOH	11%
4	CH ₃ CN	20%
5	MeOH	8%
6	THF	7%
7	Tolueno	-
8	H ₂ O	7%

*50 mg de catalisador, 3mmol de salicialdeído, 6mmol acetoacetado de etila, 3mmol acetato de amônio, 60°C

Os solventes próticos polares são aqueles que possuem o hidrogênio ligado a um átomo muito eletronegativo (F, O e/ou N), ou seja, são capazes de estabelecer ligações de hidrogênio: PEG-400, CH₃COOH, MeOH e água. Todavia os solventes apolares não possuem o hidrogênio ligado a elementos muito eletronegativos: tolueno e THF.

Para formação das cromenodihidropiridinas foi utilizado acetato de amônio como fonte de amônia no meio reacional. Essa atua como o nucleófilo da reação. O emprego de um solvente polar aprótico não é capaz de estabelecer ligações de hidrogênio com o nucleófilo deixando-o livre para o ataque nucleofílico consequentemente aumentando o rendimento da reação.

Um solvente do tipo prótico polar, por sua vez, solvata o nucleófilo no meio reacional, obstruindo-o na reação e impedindo que o ataque nucleofílico seja eficaz, ocasionando uma diminuição no rendimento.

O efeito da concentração do catalisador foi estudado e estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Síntese de cromenodihidropiridinas em diferentes quantidades de catalisador

Entrada	Concentração catalisador	Rendimento (%)
1	Sem catalisador	-
2	50mg	20%
3	100mg	20%
4	200mg	33%
5	300mg	27%

*3mmol de salicialdeído, 6mmol acetoacetado de etila, 3mmol acetato de amônio, 60°C, 1 mL CH₃CN

A partir dos dados obtidos percebe-se que a partir de 300 mg de catalisador o rendimento diminuiu. Esse fato está relacionado à formação de agregados supramoleculares ocasionados pelo cátion imidazólio, por consequência, ocorre à diminuição da concentração da espécie ativa no meio reacional.

Avaliou-se a variação da quantidade de reagentes com o intuito de observar a influência desses compostos no rendimento da reação (Tabela 4).

Tabela 4 – Variação da quantidade de reagente

Entrada	Reagente em excesso	Rendimento (%)
1	1 eq. de cada reagente	27%
2	2 eq. Salicialdeído	22%
3	2 eq acetoacetato de etila	28%
4	2 eq. Acetato de Amônio	37%

*200 mg de catalisador, 60°C, 1mL CH₃CN, 24 horas

O maior rendimento da reação foi conseguido adicionando excesso de acetato de amônio no meio reacional. O rendimento aumentou de 27%, com um equivalente molar de cada reagente, para 37% quando foi utilizado dois equivalentes de acetato de amônio.

Sabe-se que a amônia atua como nucleófilo da reação. Então o seu excesso foi decisivo para o aumento no rendimento, justamente porque a acetonitrila que é um solvente aprótico polar, é capaz de deixar o nucleófilo livre para o ataque nucleofílico por não estabelecer ligações de hidrogênio, garantindo que o aldeído e o β -cetoéster sejam mais facilmente consumidos na reação.

Os ácidos de Lewis e de Bronsted-Lowry são frequentemente empregados nas reações de Hantzsch. Aqui foi escolhido um catalisador superácido líquido iônico de função específica, que pode ser fonte de prótons para uma das carbonilas dos reagentes.

Por essa e outras razões é muito importante conhecer o mecanismo reacional para entender o que realmente ocorre e quais são os intermediários formados para explicar com mais clareza os resultados aqui obtidos. Porque não sabemos quais das carbonilas que são ativadas pelo catalisador se é a do aldeído ou se é a do β -cetoéster.

A fusão de anéis do tipo diidropiridinas com cromenos requer condições sofisticadas de reação e isolamento: atmosfera inerte, extração e purificação por coluna cromatográfica (NAVARRETE et al., 2010; NUNES-Vergara et al., 2012). As quantidades equimolares dos reagentes e outros protocolos reacionais não são claros.

Os rendimentos são relativamente baixos, pois a condição abordada nesse trabalho utilizou-se de reações sem uso de atmosfera inerte sendo que as técnicas de purificação consistiram em recristalização e isolamento por filtração.

6.2 ANÁLISE QUÍMICA, FÍSICA E ESPECTROSCÓPICA DO COMPOSTO CP1

O composto CP1 é um sólido branco, ponto de fusão de 101 – 103 °C; o da literatura é de 275 – 277 °C (NAVARRETE et al., 2010) e foi sintetizado de acordo com as melhores condições reacionais com 37 % de rendimento.

O espectro de infravermelho do composto CP1 mostrou como principais bandas de estiramento as bandas de deformação N-H em torno de 3447 cm^{-1} , estiramento de ligação C-H de carbono sp^2 em 2937 cm^{-1} . Apresenta uma banda forte do grupo C=O relativo ao éster em 1739 cm^{-1} , em 1680 cm^{-1} mostra um estiramento de C=C de anéis aromáticos e em 1367 cm^{-1} e 1213 cm^{-1} mostra claramente estiramentos do tipo C-N e C-O respectivamente (Figura 12, p. 53).

A numeração utilizada nas estruturas foi exclusivamente para atribuir os sinais de RMN e não tem relação com os nomes dos compostos. O solvente utilizado para

o RMN ^{13}C e RMN ^1H do composto CP1 foi o CDCl_3 , campo 75 MHz para ^{13}C e 300 MHz para ^1H .

O espectro de RMN de ^{13}C do composto CP1 teve a presença de 15 sinais respectivos aos carbonos da estrutura. A presença de sinais na região de 14,18 ppm e 19,39 ppm são relativos aos carbonos metílicos da molécula C12, C7 e C8.

O sinal em 23,77 ppm é referente ao carbono assimétrico C4 e em 62,05 ppm está evidenciado o sinal do carbono C11. Os sinais 113,85 ppm e 116,33 ppm refere-se ao C3 e C5 do anel diidropiridina.

O anel aromático apresenta cinco sinais: 124,56 ppm C15; 125,60 ppm C17; 131,77 ppm C16; 132,36 ppm C13; 149,94 ppm C 18 e 152,70 ppm C14. O sinal 160,19 ppm é referente ao C2 e ao C6 e os sinais em 160,58 ppm e 168,07 ppm estão relacionados aos carbonos da carbonila C10 e C9 respectivamente (Figura 13, p. 54).

Com relação ao espectro de RMN ^1H obtido para o composto CP1 Foi observado o pico referente ao singlete hidrogênio referente à amina em 1,58 ppm; outros singletos de hidrogênio metílicos do H8 e H7 em 2,69 ppm e 2,80 ppm respectivamente e um quarteto de 2H referente ao H11 com constante de acoplamento de 6 hz em 4,48 ppm.

O espectro apresentou um pico em 7,26 ppm referente a um singlete de um hidrogênio do H4 com constante de acoplamento de 6 Hz. Em 7,32 ppm apresentou (d, 1H, H18, $J = 6$ Hz) de anel aromático. Outros picos referentes aos anéis aromáticos foram 7,35 ppm (dd, 1H, H17, $J = 6$ Hz); 7,36 ppm (dd, 1H, H15, $J = 6$ Hz) e 8,60 ppm (dd, 1H, H16, $J = 6$ Hz) (Figuras 14, 15, 16 e 17, p. 55 – 57).

6.3 ANÁLISE QUÍMICA, FÍSICA E ESPECTROSCÓPICA DO COMPOSTO CP5

O composto CP5 é um sólido amarelo, ponto de fusão de 239 – 241 °C e foi sintetizado de acordo com as melhores condições reacionais com 13% de rendimento.

O espectro de infravermelho do composto CP5 mostrou uma banda forte de C=O relativo ao éster em 1703 cm^{-1} , apresenta um estiramento de C=C de anel aromático em 1600 cm^{-1} , um estiramento simétrico forte em 1300 cm^{-1} relativo ao

nitrocomposto aromático conjugado e em 1213 cm^{-1} e 1104 cm^{-1} evidenciou bandas que refletem a existência de ligações C-N e C-O respectivamente (Figura 18, p. 58).

O solvente utilizado para o RMN ^{13}C do composto CP5 foi o DMSO- d_6 , campo 75 MHz e para o RMN ^1H foi o CDCl_3 campo 300 MHz.

O RMN de ^{13}C do composto CP5 apresentou 19 sinais referentes aos carbonos da estrutura. Carbonos metílicos 14,04 ppm C12; 33,41 ppm C7 e C8. Enfatizou sinais referente ao C4, C11 e C3 sendo 44,44 ppm; 60,74 ppm e 98,10 ppm respectivamente.

Os sinais referentes aos carbonos aromáticos são 116,83 ppm C5; 117,25 ppm C15; 122,15 ppm C21 e C23; 122,40 ppm C17; 123,05 ppm C16 ; 126,25 ppm C13; 129,13 ppm C18; 129,43 ppm C22; 129,97 ppm C19; 135,67 ppm C14.

Os picos em 151,20 e 135,85 são do C2 e C6. E os sinais em 163,63 ppm e 153,16 ppm são referentes à carbonila do C9 e do C10 (Figura 19, p. 59).

Com relação ao espectro de RMN ^1H obtido para o composto CP5 apresentou picos metílicos em 1,29 ppm (t, 3H, H12, $J = 9\text{ Hz}$) e 2,55 ppm (s, 6H, H7 e H8). Outro pico em 3,33 ppm que representa (q, 2H, H11, $J = 6\text{ Hz}$).

Os hidrogênios aromáticos também estão evidenciados em 6,81 ppm (d, 1H, H20 e H24, $J = 6\text{ Hz}$; 6,91 ppm (d, 1H, H17 e H15 $J = 6\text{ Hz}$); 7,40 ppm (m, 2H, H16,) 7,53 ppm (dd, 1H, H18, $J = 6\text{ Hz}$); 8,02 ppm (d, 1H, $J = 12\text{ Hz}$, H21 e H25) e em 7,89 ppm (s, 1H, H4) (Figura 20 e 21, p. 61 e 62).

6.4 DISCUSSÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA DAS CROMENODIIDROPIRIDINAS

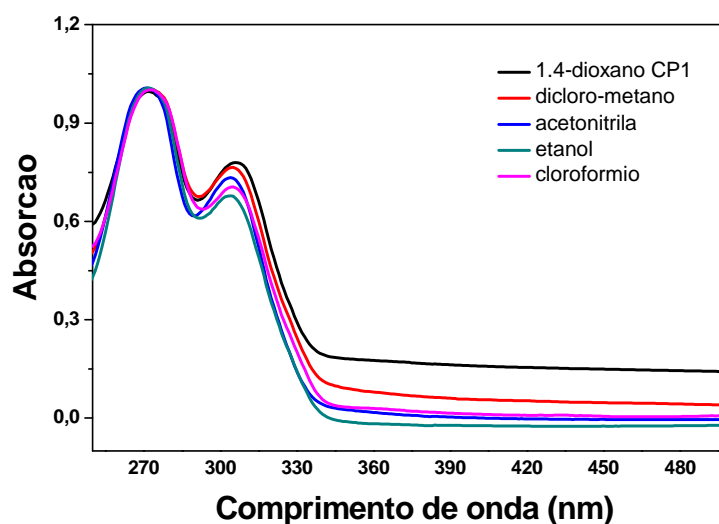
As propriedades espectroscópicas de cromenos e seus derivados têm sido estudados, devido à sua ampla aplicação nos campos da física, dos novos materiais, da medicina e biologia (RAJU; ELIASSON, 1998).

Os compostos cromenodiidropiridinas estudados são caracterizados por transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ relacionado com a presença das duplas ligações do anel piridínio e do anel benzeno. Apresentam bandas de absorção na região de 270, 300 e 380 nm de acordo com a estrutura do composto (Tabela 5).

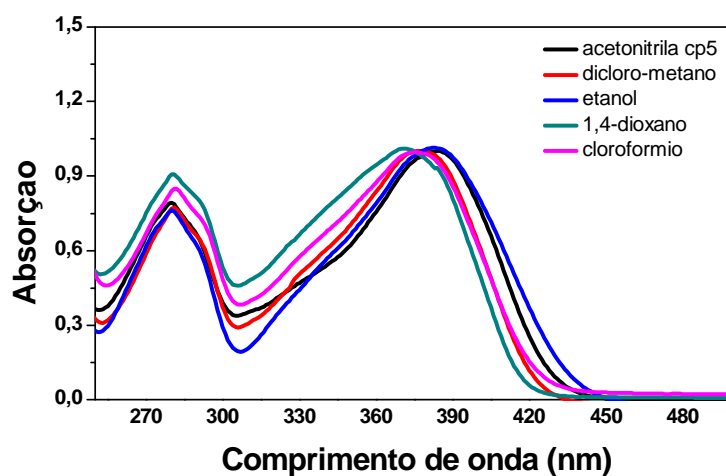
Tabela 5- Comprimento de onda das cromenodiidropiridinas

Composto	λ máximo (nm)				
	CH ₂ Cl ₂	CHCl ₃	1,4-dioxano	acetonitrila	Etanol
CP1	272, 305	273, 305	271, 306	271, 304	272, 304
CP5	280, 378	281, 376	280, 373	280, 384	280, 383

A Figura 10 e 11 mostram os espectros de absorção normalizados para 2 derivados de diidropiridinas. Os máximos de absorção para o composto CP1 foram de aproximadamente 272 e 304 nm e para CP5; 280 e 383 nm.

Figura 10 - Espectro de absorção do composto CP1

O composto CP5 apresenta bandas de absorção mais batocrômicas, entorno de 380 nm, devido à presença do anel p-nitroanilina. A polaridade do solvente influencia significativamente no deslocamento das bandas do composto CP5 (Figura 11).

Figura 11 – Espectro de absorção do composto CP5

À medida que a polaridade do solvente aumenta, os níveis de energia da molécula tendem a diminuir e as bandas apresentam um comprimento de onda maior.

Esse fato pode ser observado ao comparar o deslocamento da banda do composto CP5 em diclorometano entorno de 373 nm enquanto em etanol o deslocamento foi de 383 nm, ou seja, quanto mais polar for o solvente, maior será o comprimento de onda e menores serão os níveis de energia da molécula.

Os espectros de absorção adquiridos podem servir para guiar nosso uso de dados referentes às duas moléculas já que não existem estudos de absorção molecular do composto CP1 nem do composto CP5 uma vez que esse último é inédito.

7 CONCLUSÃO E PERSPECTIVA

A obtenção das cromenodiidropiridinas sintetizadas ocorreu via reação multicomponente do tipo Hantzsch não clássica através da catálise empregando um catalisador líquido iônico superácido de função específica e de acordo com as melhores condições reacionais.

A catálise ácida pode favorecer as reações de Hantzsch e nesse trabalho foi utilizado um catalisador líquido iônico do tipo ácido de Bronsted. Condições ácidas beneficiam as reações de Hantzsch através da ativação da carbonila para facilitar o ataque nucleofílico.

Verificou-se através dos experimentos que temperaturas elevadas ou muito baixas não contribuem para formação dos compostos e que o excesso de amônia pode favorecer o aumento do rendimento

Os rendimentos das cromenodiidropiridinas são relativamente baixos como reportados na literatura e nesse trabalho conseguimos sintetizar dois compostos: o CP1 e CP5 sendo que esse último é inédito com rendimentos de 37 e 13% respectivamente.

Tanto o composto CP1 quanto o composto CP5 apresentam bandas de absorção na região do ultravioleta sendo que as bandas desse último são mais batocrômicas devido à presença do anel p-nitro-anilina.

É importante fazer a análise de espectrometria de massas do tipo *MS-MS ESI* para entender as possíveis vias mecanísticas da reação através dos intermediários formados.

O estudo fotofísico das moléculas sintetizadas também pode ser realizado a fim de compreender as propriedades eletrônicas e espectroscópicas desses compostos já que não existe nenhum trabalho a respeito da fotofísica das cromenodiidropiridinas.

Com o intuito de analisar se os rendimentos são melhores do que em refluxo clássico a síntese pode ser realizada em condições de micro-ondas assim como a análise microbiológica dos intermediários formados como forma de investigar se os derivados de cromenodiidropiridinas pouco reportados na literatura apresentam atividade biológica satisfatória.

Anexos

Figura 12 - I.V FT (KBr, cm^{-1}) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10b-diidro-5H-cromeno[3,4-c]piridina-1-carboxilato

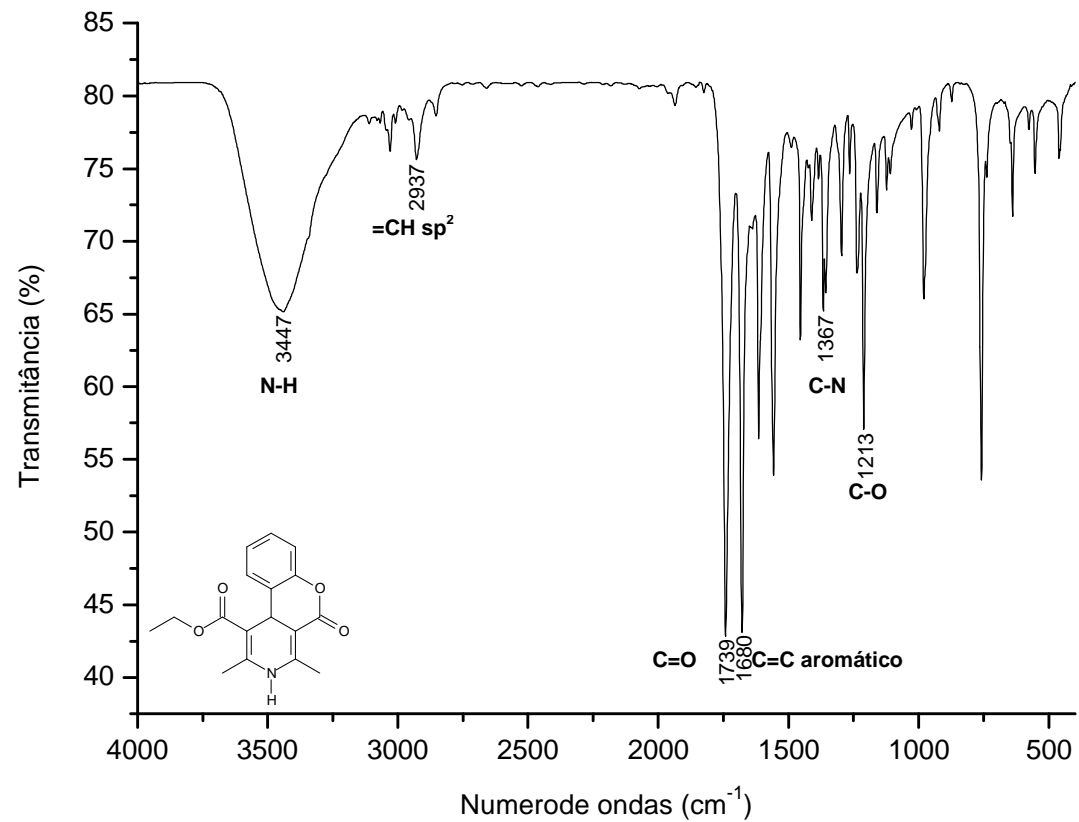


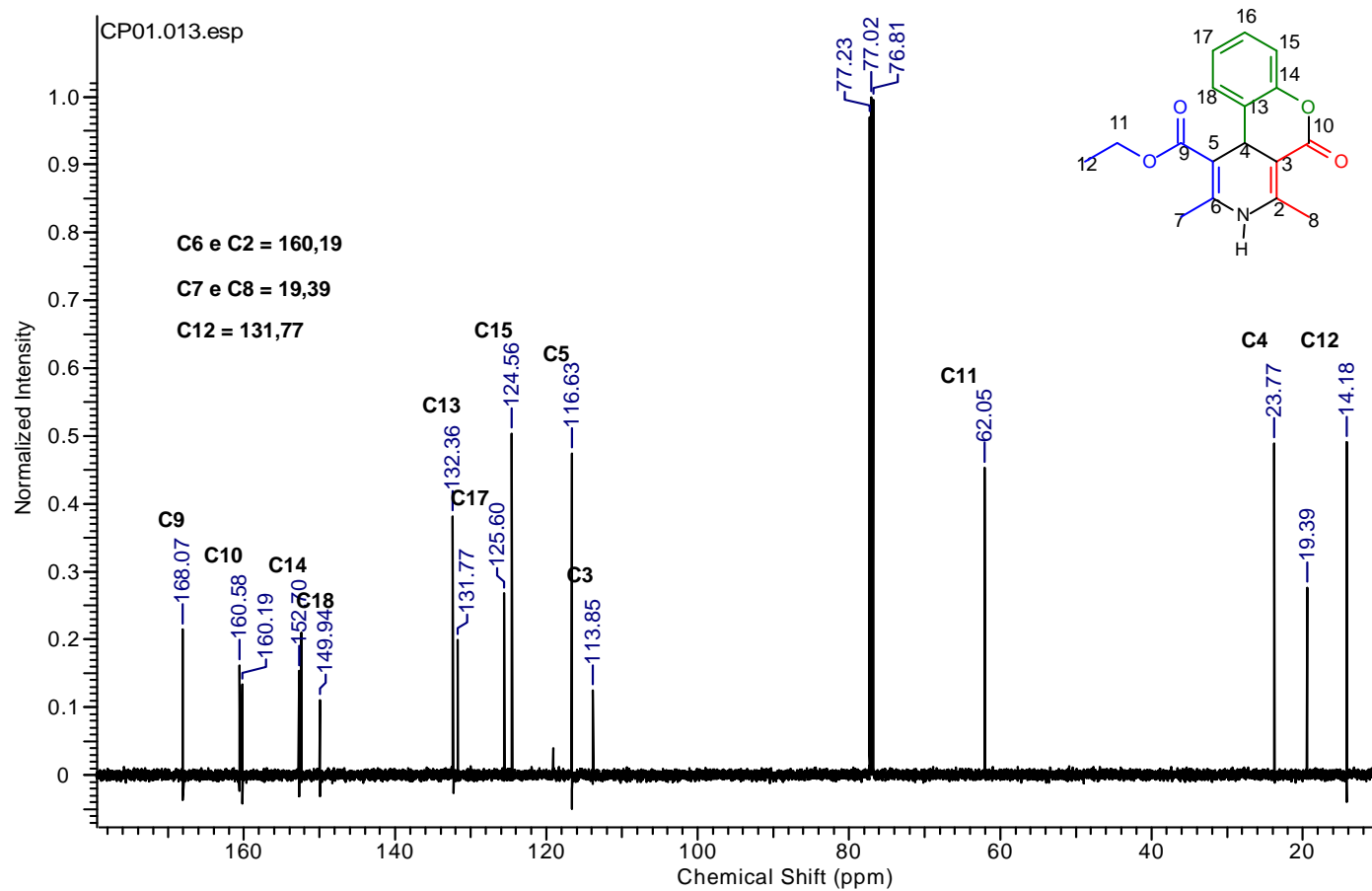
Figura 13 - RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10*b*-diidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato

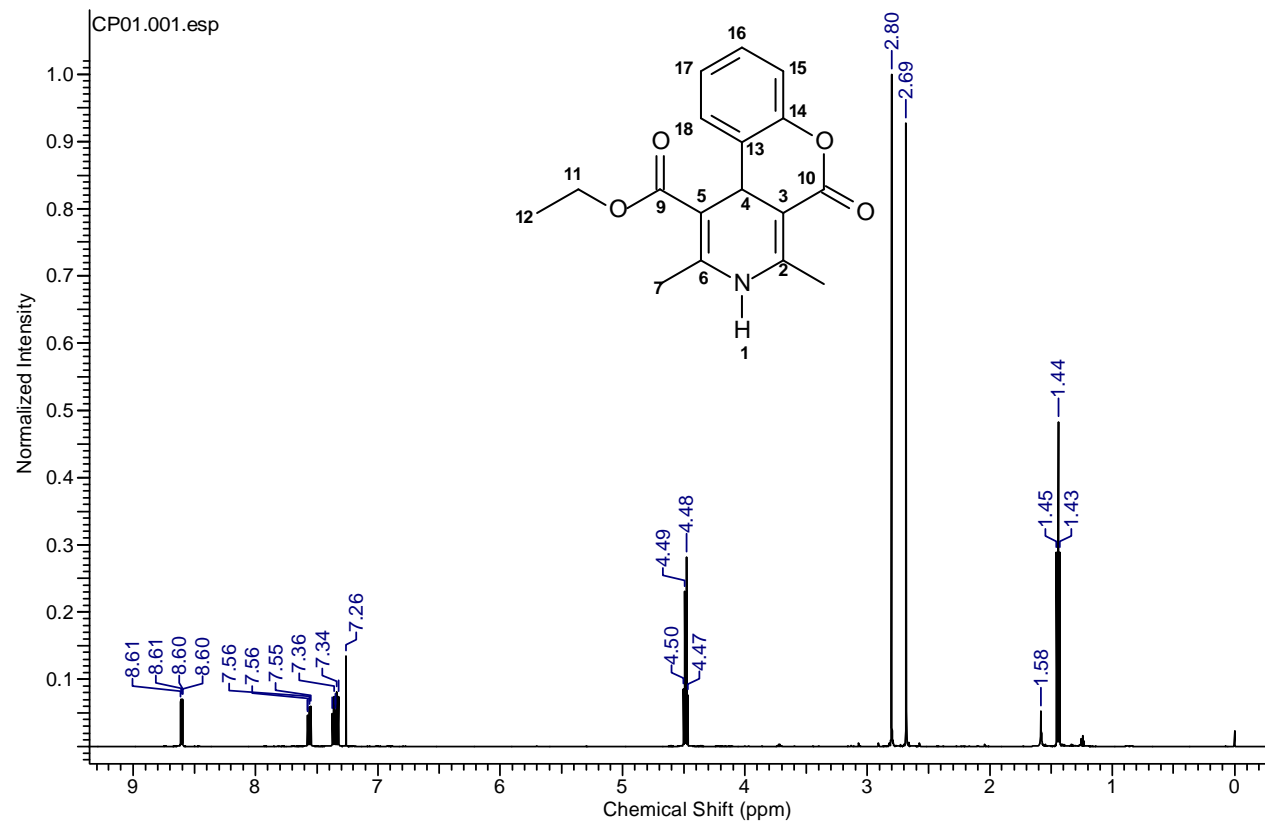
Figura 14 – RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10b-dihidro-5H-cromeno[3,4-c]piridina-1-carboxilato

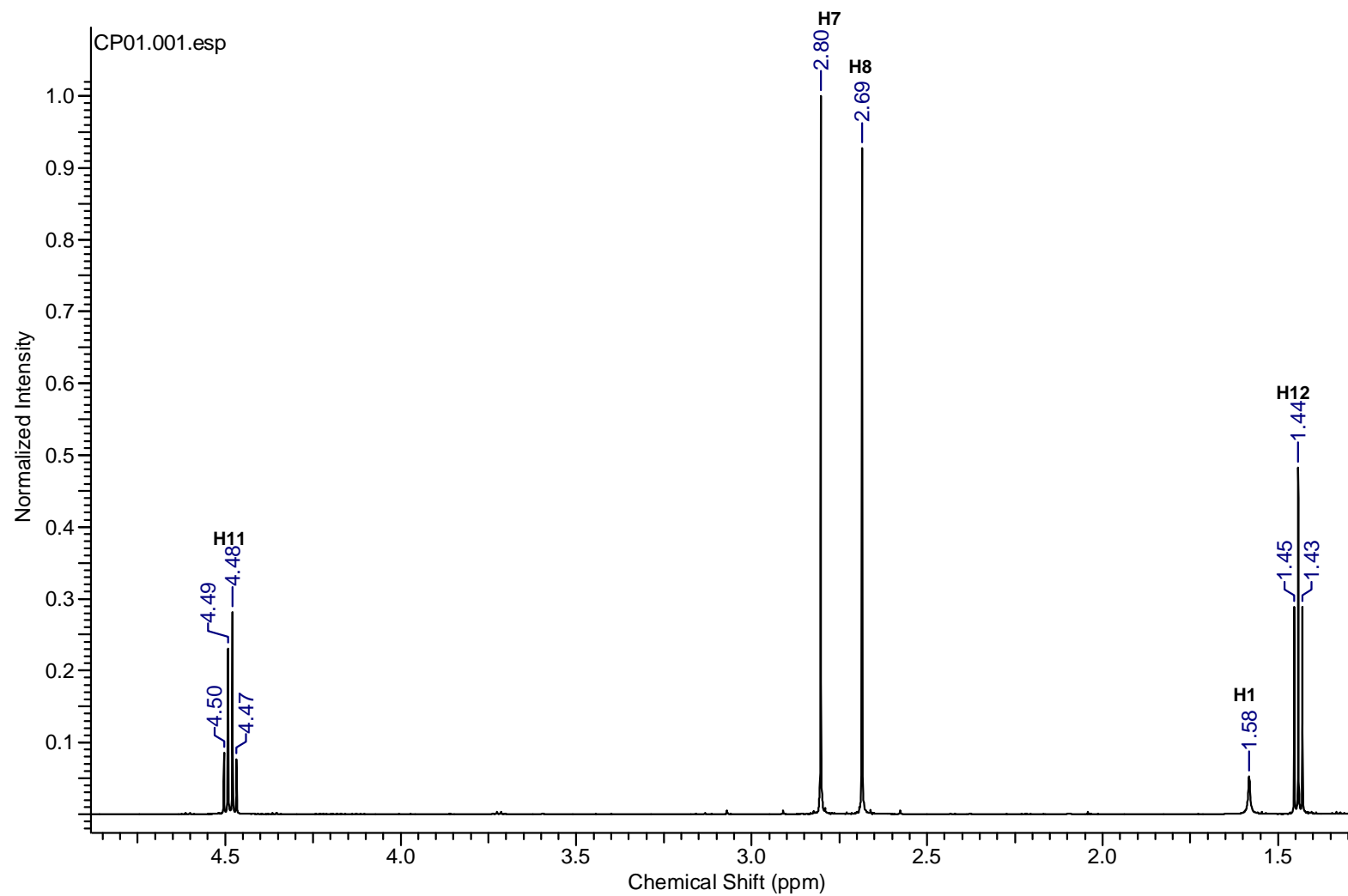
Figura 15 – Expansão 1 do RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10*b*-diidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato

Figura 16 - Expansão 2 RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10*b*-diidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato

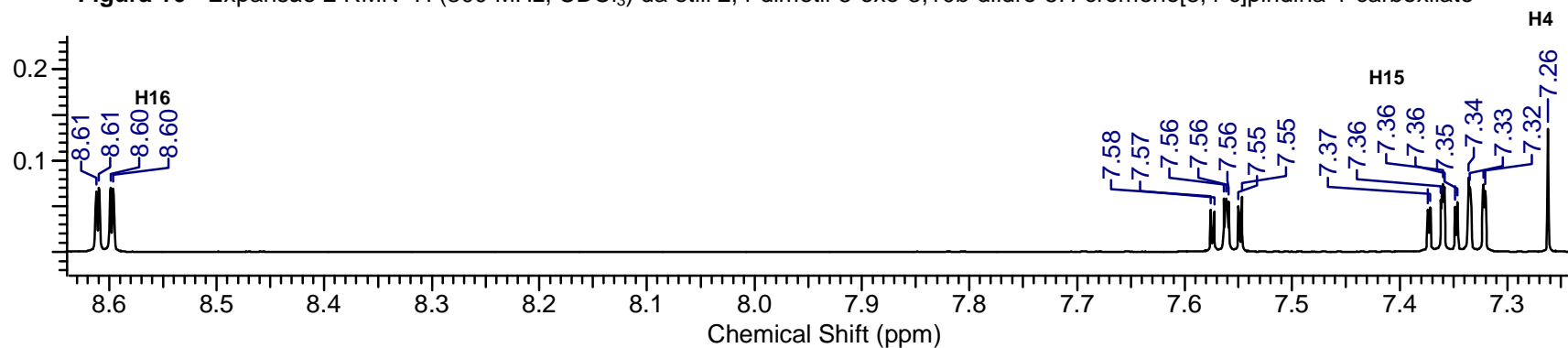


Figura 17 - Expansão 3 RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 2,4-dimetil-5-oxo-3,10*b*-diidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato

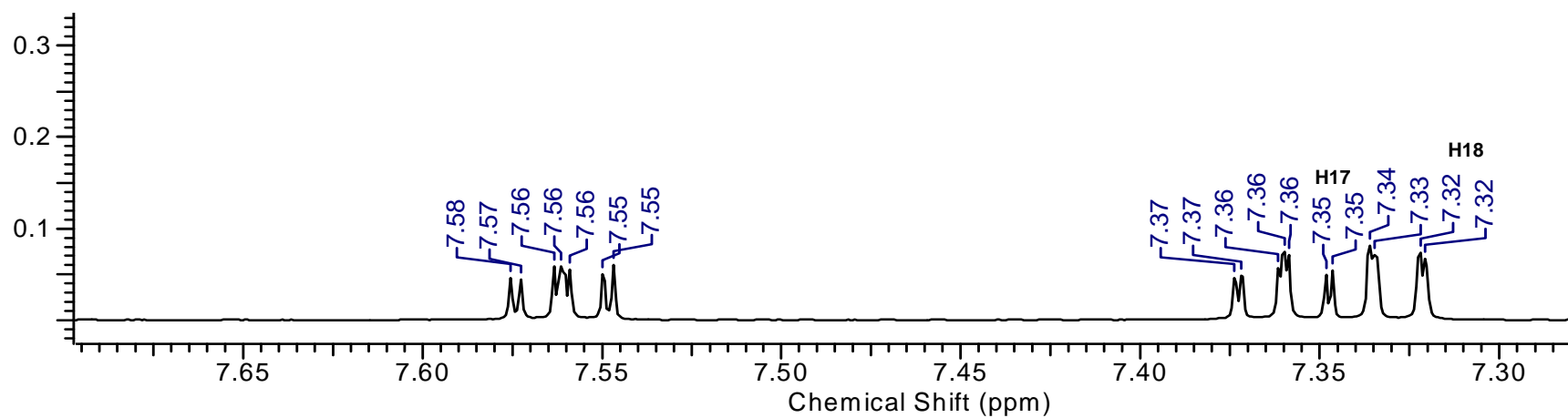


Figura 18 – IV FT (KBr, cm^{-1}) da etil 5,10*b*-diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato

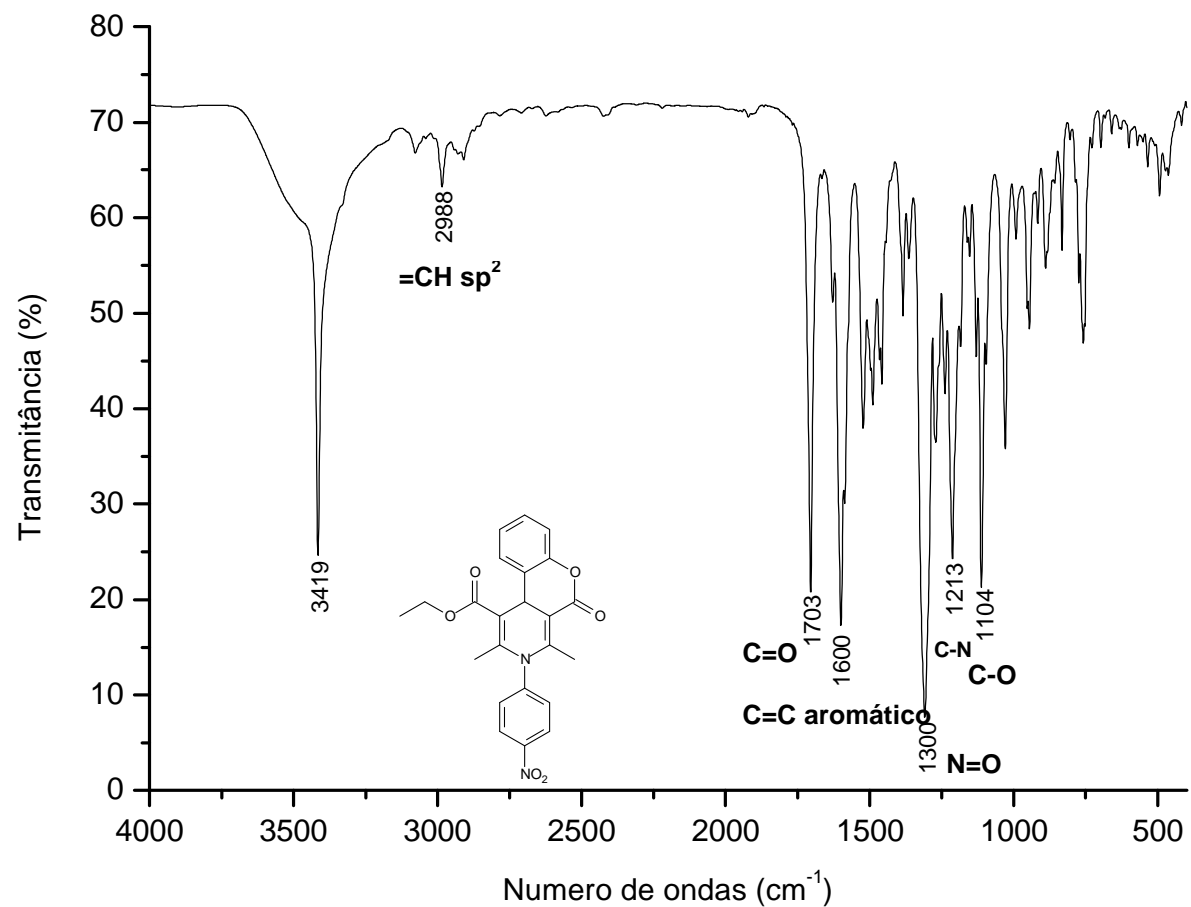


Figura 19 - RMN ^{13}C (75 MHz; DMSO-d_6) da etil 5,10*b*-diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3*H*-cromeno[3,4-*c*]piridina-1-carboxilato

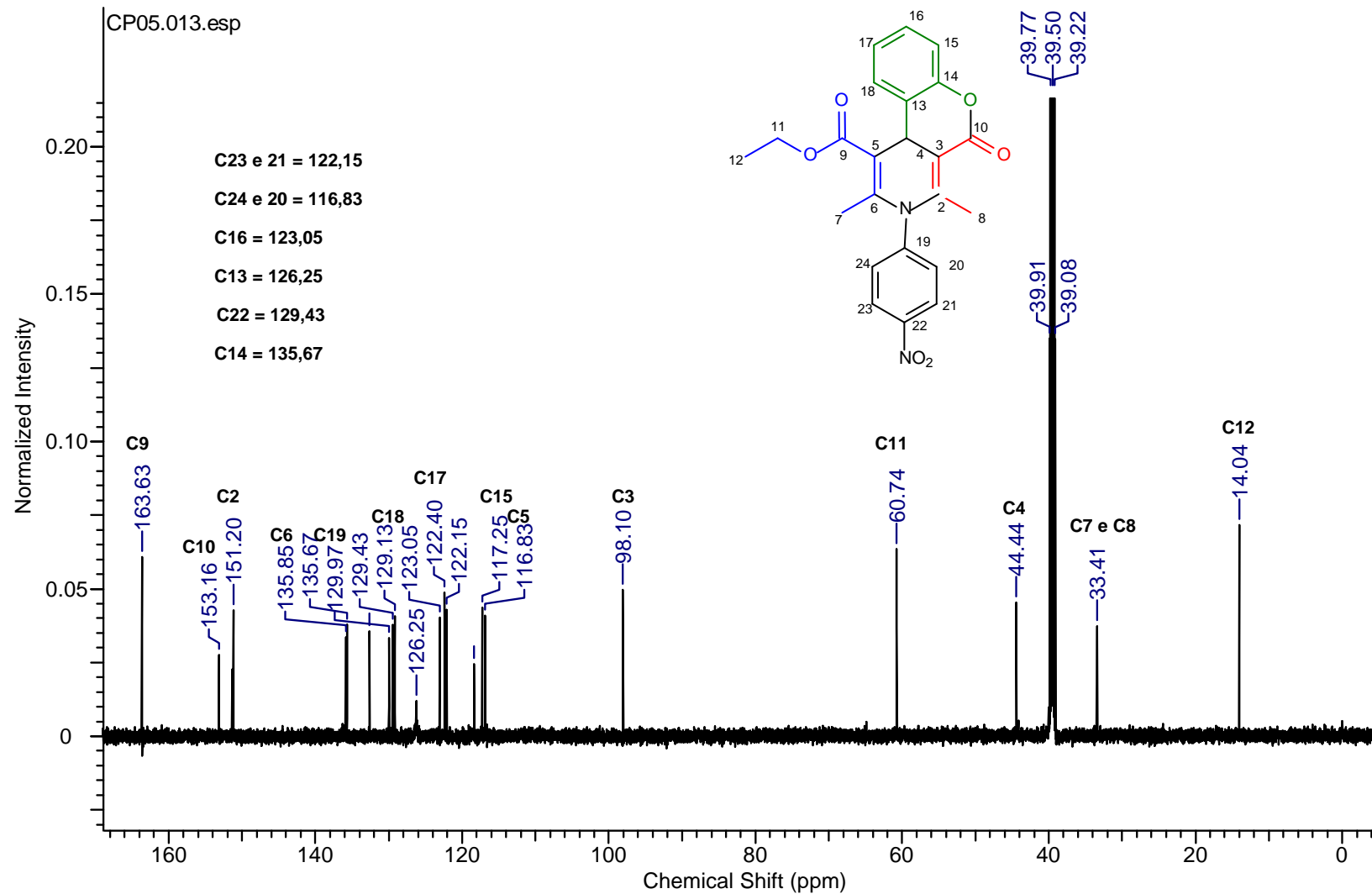


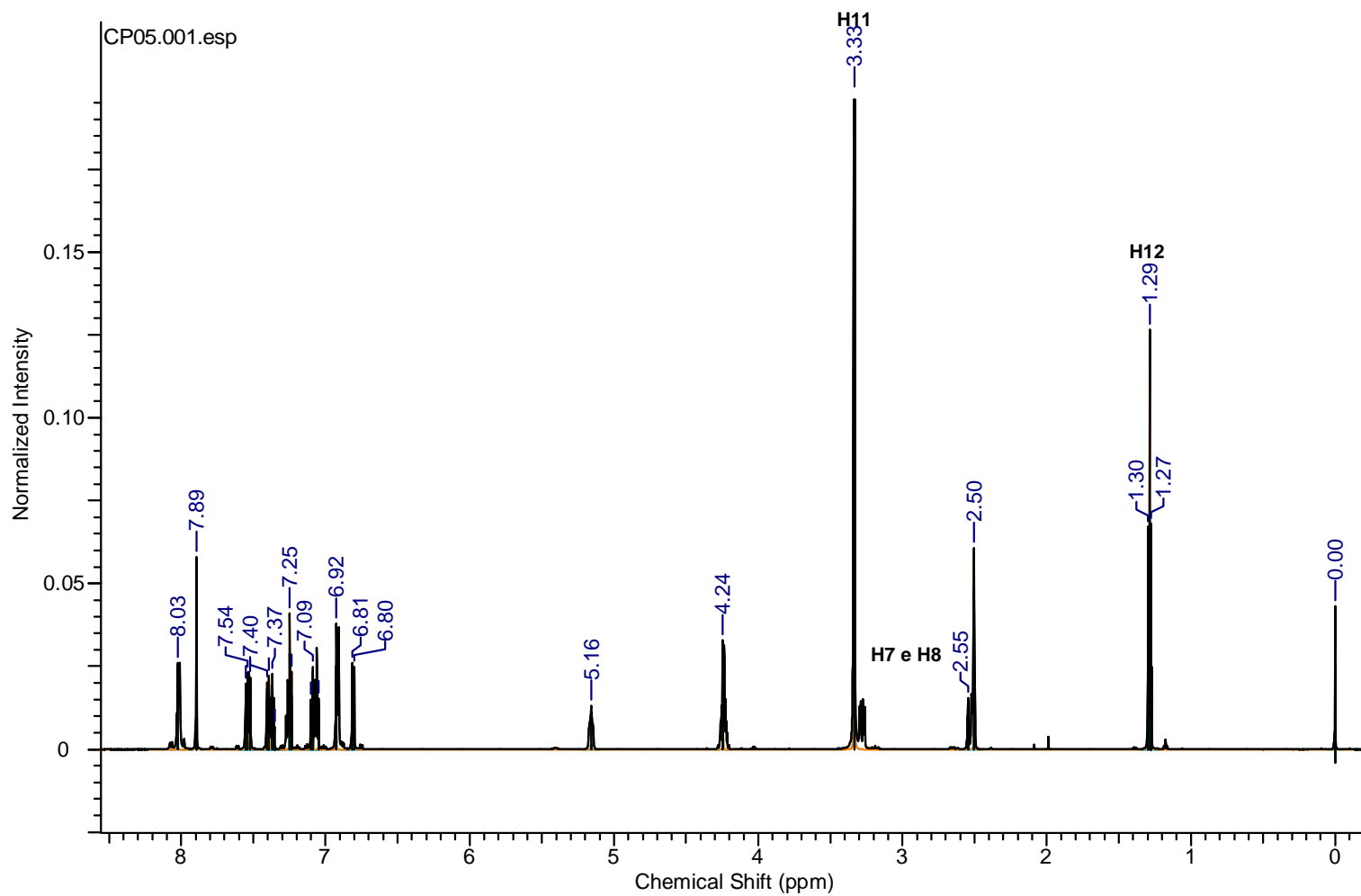
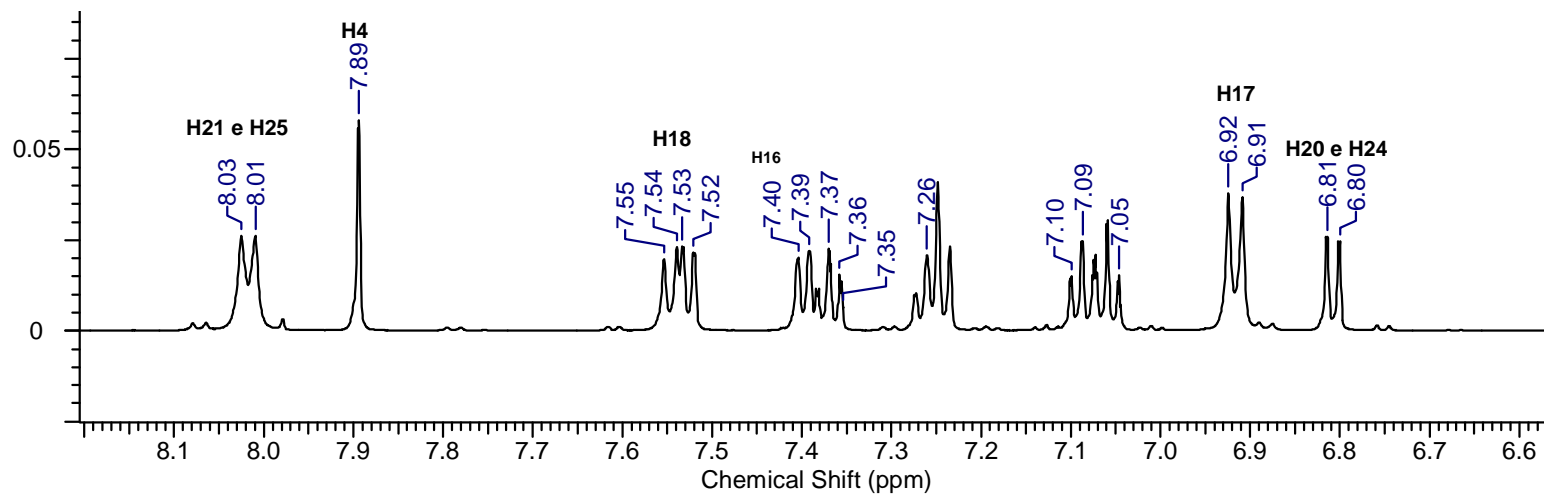
Figura 20 - RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 5,10*b*-diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3*H*-cromeno[3,4-*c*]pirid1-carboxilato

Figura 21 – Expansão 1 RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da etil 5,10*b*-diidro-2,4-dimetil-3-(4-nitrofenil)-5-oxo-3*H*-cromeno[3,4-*c*]pirid1-carboxilato



REFERÊNCIAS

ABREGO, V.H; PEREZ, B.M; TORRES, L.A; ANGELES, E; MARTINEZ, L; PASCUAL, J.L.M; HERNANDEZ, A.R. Antihypertensive and Antiarrhythmic Properties of a para-hidroxy[bis(orthomorpholinymethyl)]phenil-1,4-DHP Compounds of the Same Kind and Relationship with log P values. **Chemistry – A European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 10, p. 4622 – 4630, 2010.

ADIBI, H; SAMIMI, H.A; BEYGZADEH, M. Iron(III) trifluoroacetate and trifluoromethanesulfonate: Recyclable Lewis Acid Catalysts for One-pot Synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones or their Sulfur Analogues and 1,4-dihydropyridines via Solvent-free Biginelli and Hantzsch Condensation. **Catalysis Communications**, v. 8, n. 12, p. 2119 – 2124, 2007.

AFFELDT, R.F; BORGES, A.C.A; RUSSOWSKY, D; RODEMBUSCH, F.S. Synthesis and Fluorescence Properties of Benzoxazole-1,4-dihydropyridine Dyads Achieved by a Multicomponent Reaction. **New Journal of Chemistry**, v. 38, n. 9, p. 4607 – 4614, 2014.

ALVIM, H.G.O; BATAGLION, G.A; RAMOS, L.M; OLIVEIRA, A.L; OLIVEIRA, H.C.B; EBERLIN, M.N; MACEDO, J.L; SILVA, W.A; NETO, B.A.D. Task-specific Ionic Liquid Incorporating Anionic Heteropolyacid Catalyzed Hantzsch and Mannich Multicomponent Reactions. Ionic Liquid Effect Probed by ESI-MS(/MS). **Tetrahedron**, v. 70, n. 20, p. 3306 – 3313, 2014.

ANASTAS, P.T; KIRCHHOFF, M.M; WILLIAMSON, T.C. Catalysis as a Foundational Pillar of Green Chemistry. **Applied Catalysis A: General**, v. 221, n. 1, p. 3 – 13, 2001.

BHANJA, C.; JENA, S.; NAYAK, S.; MOHAPATRA, S. Organocatalytic Tandem Michael Addition Reactions: A Powerful Access to the Enantioselective Synthesis of Functionalized Chromenes, Thiochromenes and 1, 2-dihydroquinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 8, p. 1668–1694, 2012.

BIENAYMÉ, H; HULME, C.; ODDON, G.; SCHMITT, P. Maximizing Synthetic Efficiency: Multi-Component Transformations Lead the Way. **Chemistry - A European Journal**, v. 6, n.18, p. 3321 – 3329, 2000.

BIENAYMÉ, H; ZHU, J. Multicomponent Reactions. Ed. **WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA**, Editado por Jieping Zhu, Hugues Bienayme, 2005.

BUDRIESI, R; IOAN, P. LOCATELLI, A; COSCONATI, S; LEONI, A; UGENTI, P; ANDREANI, A; DI TORO, R; BEDINI, A; SPAMPINATO, S; MARINELLI, L; NOVELLINO, E; CHIARINI, A. Imidazo[2,1-b]thiazole System: A Scaffold Endowing Dihydropyridines with Selective Cardiodepressant Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 6, p. 1592 – 1600, 2008.

CHIAPPE, C; RAJAMANI, S. Structural Effects on the Physico-Chemical and Catalytic Properties of Acidic Ionic Liquids: An Overview. **Chemistry – A European Journal of Organic Chemistry**, v. 2011, n. 28, p. 5517 – 5539, 2011.

CONSTABLE, D.J.C; CURZONS, A.D; CUNNINGHAM, V.L. Metrics to 'Green' Chemistry – Which are the Best? **Green Chemistry**, v. 4, n. 6, p. 521 – 527, 2002.

DE MARIA, P.D. "Nonsolvent" Applications of Ionic Liquids in Biotransformations and Organocatalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 37, p. 6960 – 6968, 2008.

DEBACHE, A; GHALEM, W; BOULCINA, R; BELFAITAH, A; RHOUATI, S; CARBONI, B. An Efficient One-step Synthesis of 1,4-dihydropyridines Via a Triphenylphosphine-Catalyzed Three-Component Hantzsch Reaction Under Mild Conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 37, p. 5248 – 5250, 2009.

DEBACHE, A; CHOUGUIAT, L; BOULCINA, R; CARBONI, B. A One-pot Multicomponent Synthesis of Dihydropyrimidinone/Thione and Dihydropyridine Derivatives via Biginelli and Hantzsch Condensations Using t-BuOK as a Catalyst under Solvent-free Conditions. **The Open Organic Chemistry Journal**, v. 6, p. 12 – 20, 2012.

DEMYTTENAERE, J; SYNGEL, K.V; MARKUSSE, A.P; VERVISCH, S; DEBENEDETTI, S; DE KIMPE, N. Synthesis of 6-methoxy-4H-1-benzopiran-7-ol, a Character Donating Component of the Fragrance of *Wisteria sinensis*. **Tetrahedron**, v. 58, n. 11, p. 2163 – 2166, 2002.

DE MARIA, P.D. Nonsolvent Applications of Ionic Liquids in Biotransformation and Organocatalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 37, p. 6960 – 6968, 2008.

DÖMLING, A.; UGI, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 112, n. 39, p. 3168– 3210, 2000.

DÖMLING, A; WANG, W; WANG, K. Chemistry and of Multicomponent Reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 6, p. 3083 – 3135, 2012.

DUPONT, J. On the Solid, Liquid and Solution Structural Organization of Imidazolium Ionic Liquids. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 15, n. 3, p. 341 – 350, 2004.

DUPONT, J. Economia de Átomos, Engenharia Molecular e Catálise Organometálica Bifásica: Conceitos Moleculares Para Tecnologias Limpas. **Química Nova**, v. 23, n. 6, p. 825 – 831, 2000.

DUPONT, J; DE SOUZA, R.F; SUAREZ, P.A.Z. Ionic Liquid (Molten Salt) Phase Organometallic Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 10, p. 3667 – 3692, 2002.

DUTTA, A.K; GOGOI, P; BORAH,R. Synthesis of Dibenzoxanthene and Acridine Derivatives Catalyzed by 1,3-disulfonic acid imidazolium Carboxylate Ionic Liquids. **RSC Advances**, v. 4, n. 78, p. 41287 – 41291, 2014.

ESHGHI, H; ZOHURI, G,H; SANDAROOS, R; DAMAVANDI, S.V. Synthesis of Novel benzo[f]chromene compounds catalyzed by ionic liquid. **Heterocyclic Communications**, v. 18, n. 2, p. 67 – 70, 2012.

GARDEN, S.J; GUIMARÃES, C.R.W; CORREIA, M.B; OLIVEIRA, C.A.F; PINTO,A.C; ALENCASTRO,R.B. Synthetic and Theoretical Studies on the Reduction of Electron Withdrawing Group Conjugated Olefins Using the Hantzsch 1,4-dihydropyridine Ester. **Journal Organic Chemistry**, v. 68, n. 23, p. 8815 – 8822, 2003.

HAMDI N; AL-AYED, A.S; SAID; R.B; FABIENNE, A. Synthesis and Characterization of New Thiazolidinones Containing Coumarin Moieties and Their Antibacterial and Antioxidant Activities. **Molecules**, v. 17, n. 8, p. 9321 – 9334, 2012.

ISAMBERT, N; DUQUE; M. D.S; PLAQUEVENT, J.C; GÉNISSON, Y; RODRIGUEZ, J; CONSTANTIEUX, T. Multicomponent Reactions and Ionic Liquids: A Perfect Synergy for Eco-compatible Heterocyclic Synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 3, p. 1347 – 1357, 2011.

ITOH, T; NAGATA, K; MIYAZAKI, M; ISHIKAWA, H; KURIHARA, A; OHSAWA, A. A Selective Reductive Amination of Aldehydes by the Use of Hantzsch Dihydropyridines as Reductant. **Tetrahedron**, v. 60, n. 31, p. 6649 – 6655, 2004.

JIMENEZ, A.J; FAGNONI, M; MELLA, M; ALBINI, A. Photoinduced Electron and Energy Transfer in Aryldihydropyridines. **Journal Organic Chemistry**, v. 74, n. 17, p. 6615 – 6622, 2009.

KIDWAI, M; SAXENA, S; KHAN, K.R; THUKRALB, S.S. Aqua Mediated Synthesis of Substituted 2-amino-4H-chromenes and in Vitro Study as Antibacterial Agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 19, p. 4295 – 4298, 2005.

KHEDKAR, S.A; AUTI, P.B. 1,4-dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules. **Mini-Review in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 3, p. 282 – 290, 2014.

KHOSHNEVISZADEH, M; EDRAKI, N; JAVIDNIA, K; ALBORZI, A; POURABBAS, B; MARDANEH; JALAL; MIRI, R. 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**, v. 17, n. 4, p. 1579 – 1586, 2009.

KO, S; SASTRY, M.N.V; LIN, C; YAO, C.F. Molecular Iodine-catalyzed one-pot Synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine Derivatives Via Hantzsch Reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 34, p. 5771 – 5774, 2005.

KUMAR, R.S.; IDHAYADHULLA, A.; NASSER, A.J.A.; SELVIN. Synthesis and Anticancer Activity of Some New Series of 1, 4-dihydropyridine Derivatives. **Indian Journal of Chemistry**, v. 50B, n. 8, p. 1140 – 1144, 2011.

LEÓN, R; DE LOS RIOS, C; CONTELLES, J.M; HUERTAS, O; BARRIL, X; LUQUE, F.J; LÓPEZ, M.G; GARCIA, A.G; VILLARROYA, M. New Tacrine-dihydropyridine

Hybrids that Inhibit Acetylcholinesterase, Calcium Entry, and Exhibit Neuroprotection Properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 16, p. 7759 – 7769, 2008.

LI, C.J; CHAN, T.H. Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media. **Wiley Interscience**. 2. Ed. Canadá, p. 436, 2007.

LUDWIG, R; KRAGL, U. Do We Understand the Volatility of Ionic Liquids? **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 35, p. 6582 – 6584, 2007.

MENUT,C; BESSIERE, J.M; NTALANI, H; VERIN, P; HENRIQUES, A.T; LIMBERGER, H.R. Two Chromene Derivatives from *Calyptanthes tricona*. **Phytochemistry**, v. 53, n. 8, p. 975 – 979, 2000.

MOHAJERI, S.A; HOSSEINZADEH, H; SALAMI, S; MOTAMEDSSHARIATY, V; SEIFI, V; HADIZADEH, F. Synthesis of Novel 4-[1-(4-fluorobenzyl)-5-imidazolyl] dihydropyridines and Studying their Effects on Rat Blood Pressure. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 14, n. 5, p. 451 – 457, 2011.

NAVARRETE -ENCINA, P. A.; SALAZAR, R.; RETTER, C. V.; PÉREZ, K.; SQUELLA, J. A.; VERGARA, L. J. N. On the one-pot Synthesis of chromeno[4,3-b]pyridine-3-carboxylate and Chromeno[3,4-c]pyridine-3-carboxylate and Dihydropyridines. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 3, p. 413 – 418, 2010.

NETO, B.A.D; SPENCER, J. The Impressive Chemistry, Applications and Features of Ionic Liquids: Properties, catalysis & Catalysts and Trends. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 23, n. 6, p. 987 – 1007, 2012.

OLIVEIRA, H.G; JÚNIOR, E.N. S; NETO, B.A.D. What do We Know About Multicomponent Reactions? Mechanisms and Trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCR's. **RSC Advances**, v. 4, n. 97, p. 54282 – 54299, 2014.

OTTERLO, W.A.L.V; NGIDI, E.L; KUZVIDZA, S; MORGANS, G.L; MOLEELE, S.S; KONING, C.B. Ring-closing Metathesis for the Synthesis of 2H and 4H-chromenes. **Tetrahedron**, v. 61, n. 42, p. 9996 – 10006, 2005.

PATAN, S.R; PUROHIT, S.S; RASAL, V.P; MALLYA, S; MARIHAL, S.C; KHADE, A.B; PASCHAPUR, M.S. Synthesis and Pharmacological Screening 1,4-dihydropyridine and their Derivatives for Anticonvulsant activity. **Indian Journal of Chemistry**, v. 47B, p. 626 – 629, 2008.

PLECHKOVA, N.V; SEDDON, K.R. Applications of Ionic Liquids in the Chemical Industry. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 1, p. 123 – 150, 2008.

POLIAKOFF, M; FITZPATRICK, M. FARREN, T.R; ANASTAS, P.T. Green Chemistry: Science and Politics of Change. **Green Chemistry**, v. 297, n. 5582, p. 807 – 810, 2002.

PRADO, A. G. S. Química Verde, Os Desafios da Química do Novo Milênio. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 738 – 744, 2003.

RAJU, B. B.; ELIASSON, B. Excited state properties of pre-twisted 7-diethylamino coumarinyl benzopyrano pyridine: an experimental and AMI study. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. v. 116, n. 2, p. 135-142, 1998.

RAMOS, L.M; GUIDO B.C; NOBREGA, C.C; CORRÊA, J.R; SILVA, R.G; OLIVEIRA, HEIBBE, C.B; GOMES, A.F; GOZZO, F.C; NETO, B.A.D. The Bignelli Reaction With and Imidazolium – Tagged Recyclable Iron Catalyst: Kinetics, Mechanism, and Antitumoral Activity. **Chemical - A European Journal**, v. 19, n.13 p. 4156 – 4168, 2013.

REDDY, R; BUPHAL, T. Synthesis of 3-benzo[d] [1, 3[thiazol-yl-2H-chromones and 3-(1H-benzo[d]imidazole-2-yl)-2H-6-bromochromones. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 2, n. 422, p. 415 – 422, 2011.

REDDY, R. C. K.; REDDY, Y. V. R. Facile Synthesis of 3-[4', 6' dimethyl-3', 5' dicarbethoxy-1', 4'-dihydropyridyl] chromenes. **Scholars Research Library Der Pharma Chemica**, v. 4, n. 1, p. 147 – 152, 2012.

REDDY, C.S; RAGHU, M. Cerium(IV) ammonium nitrate Catalysed Facile and Efficient Synthesis of Polyhydroquinoline Derivatives Through Hantzsch Multicomponent Condensation. **Chinese Chemical Letters**, v. 19, n. 7, p. 775 – 779, 2008.

SAFAEI, S; BALTORK, I.M.B; KHOSROPOUR, A.R; MOGHADAM, M; TANGESTANINEJAD, S; MIRKHANI; V. Diastereoselective Synthesis of Pyrazolines Using a Bifunctional Bronsted Acidic Ionic Liquid Under. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 354, n. 16, p. 3095 – 3104, 2012.

SAPKAL, S.B; SHELKE, K.F; SHINGATE, B.B; SHINGARE, M.S. Nickel Nanoparticle-Catalyzed and Efficient one-pot Synthesis of polyhydroquinoline Derivatives via Hantzsch Condensation Under Solvent-free Conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n 15, p. 1754 – 1756, 2009.

SAKURAI, A; MIDORIKAWA, H. Cyclization of Ethyl Acetoacetate and Substituted Salicylaldehydes in the Presence of Acetate Ammonium. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v. 43, n. 1, p. 2925 – 2928, 1975.

SHATERIAN, H. R; AZIZI, K. Acidic Ionic Liquids catalyzed One-Pot, Pseudo Five-Component, and Diastereoselective Synthesis of Highly Functionalized Piperidine Derivatives. **Journal of Molecular Liquids**, v. 180, p. 187 – 191, 2013.

SINGH, K; ARORA, D; SINGH, K; SINGH, S. Genesis of dihydropyrimidinone Calcium Channel Blockers: Recent Progress in Structure-Activity Relationships and Other Effects. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 1, p. 95 – 106, 2009.

SKOOG, WEST, HOLLER, CROUCH, Fundamentos de Química Analítica, Tradução da 8ª Edição norte-americana, Editora Thomson, São Paulo-SP, 2006.

STRUBING, D.; NEUMANN, H.; KLAUS, S.; HUBNER, S.; BELLER, M. A. Facile and Efficient Synthesis of Enyne-Reaction Precursors by Multicomponent Reactions. **Tetrahedron**, v. 61, n. 48, p. 11333 – 11344, 2005.

SUBUDHI, B.B; PANDA, P.K; BHATTA, D; Synthesis and Antiulcer Activity Study of 1,4-dihydropyridines and Their Mannich Bases with Sulfanilamide. **Indian Journal of Chemistry**, v. 48B, n. 5, p. 725 – 728, 2009.

TEKALE, S.U; PAGORE, V.P; KAUTHALE, S.S; PAWAR, R.P. La₂O₃/TFE: An Efficient System for Room Temperature Synthesis of Hantzsch Polyhydroquinolines. **Chinese Chemical Letters**, v. 25, n. 8, p.1149 – 1152, 2014.

TOBISZEWSKI, M. MECHLINSKA, A; ZYGMUNT, B; NAMIESNIK, J. Green Analytical Chemistry in Sample Preparation for Determination of Trace Organic Pollutants. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 28, n. 8, p. 943 – 951, 2009.

TROST, B.M. The Atom Economy a Search For Synthetic Efficiency. **Science**, v. 254, n. 5037, p. 1471 – 1477, 1991.

VERGARA, L.J.N; SQUELLA, J.A; ENCINA, N; GARCIA, E.V; PRECIADO, S; LAVILLA, R. Chromenopyridines: Promising Scaffolds for Medicinal and Biological Chemistry. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 31, p. 4761 – 4785, 2011.

VERMA, S; JAIN, S.L. Thiourea dioxide in Water as a Recyclable Catalyst for the Synthesis of Structurally Diverse Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 21, p. 2595 – 2600, 2012.

VIJESH, A.M; ISLOOR, A.M; PEETHAMBAR, S.K; SHIVANANDA, K.N; ARULMOLI, T; ISLOOR, N.A. Hantzsch Reaction: Synthesis and Characterization of Some New 1,4-dihydropyridine Derivatives as Potent Antimicrobial and Antioxidant Agents. **Chemistry - A European Journal of Medicinal**, v. 46, n. 11, p. 5591 – 5597, 2011.

WALLER, R.W; DIORAZIO, L.J; TAYLOR, B.A; MOTHERWELL, W.B; SHEPPARD, T.D. Isocyanide Based Multicomponent Reactions of Oxazolidines and Related Systems. **Tetrahedron**, v. 66, n. 33, p. 6496 – 6507, 2010.

WANG, LI-MIN; SHENG, JIA; ZHANG, L; HAN, JIAN-WEI; FAN, ZHAO-YU; TIANA, HE; QIANB, CHANG-TAO. Facile Yb(OTf)₃ Promoted One-pot Synthesis of Polyhydroquinoline Derivatives Through Hantzsch Reaction. **Tetrahedron**, v. 61, n. 6, p. 1539 – 1543, 2005.

WEINGARTNER, H. Understanding Ionic Liquids at the Molecular Level: Facts, Problems, and Controversies. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 4, p. 654 – 670, 2008.

YADAV, A.K; KUMAR, M; YADAV, T; JAIN, R. An Ionic Liquid Mediated One-Pot Synthesis of Substituted Thiazolidinones and Benzimidazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 35, p. 5031 – 5034, 2009.

YANAI, H; SAITO, A; TAGUCHI, T. Intramolecular Diels-Alder Reaction of 1,7,9-decatrienoates Catalyzed by Indium(III) trifluoromethanesulfonate in an Aqueous Media. **Tetrahedron**, v. 61, n. 30, p. 7087 – 7093.

YUE, C; FANG, D; LIU, L; YI, T.F. Synthesis and Application of Task-Specific Ionic Liquids Used as Catalysts and/or Solvents in Organic Unit Reactions. **Journal of Molecular Liquids**, v. 163, n. 3, p. 99 – 121, 2011.

ZHAN, S; UHLIG, F; THAR, J; SPICKERMANN, C; KIRCHNER, B. Intermolecular Forces in an Ionic Liquid ([Mmim][Cl]) Versus Those in a Typical Salt (NaCl). **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 19, p. 3639 – 3641, 2008.

ZHANG, J; LOU, C; HU, Z; YAN, M. Organocatalytic Conjugate Addition of Nitroalkanes to 2H-chromene-3-carbaldehydes: Synthesis of Highly Functionalized Chroman Derivatives. **Arkivoc**, v. 2009, n. 14, p. 362 – 375, 2010.