



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE DERIVADOS DE ÉSTERES DE HANTZSCH E
ÁCIDOS OXÂMICOS COMO PRECURSORES DE RADICAIS CARBAMOÍLA**

VICTOR RIBEIRO SCHARMANN

Florianópolis
Dezembro de 2024

Victor Ribeiro Scharmann

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE DERIVADOS DE ÉSTERES DE HANTZSCH E
ÁCIDOS OXÂMICOS COMO PRECURSORES DE RADICAIS CARBAMOÍLA**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Graduação em Química do Centro de ciências Físicas e Matemáticas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Fávaro de Assis
Coorientador: Msc. Maria Eduarda Candido Thedy

Florianópolis
Dezembro de 2024

Scharmman, Victor Ribeiro

Síntese e Avaliação de Derivados de Ésteres de Hantzsch e Ácidos Oxâmicos Como Precursores de Radicais Carbamóila / Victor Ribeiro Scharmman ; orientador, Francisco Fávoro de Assis, coorientadora, Maria Eduarda Candido Thedy, 2024.

72 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Graduação em Química - Bacharelado, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Química - Bacharelado. 2. Ésteres de Hantzsch. 3. Ácidos Oxâmicos. 4. Radicais Carbamóila. I. de Assis, Francisco Fávoro . II. Thedy, Maria Eduarda Candido. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Química - Bacharelado. IV. Título.

Victor Ribeiro Scharmann

**Síntese e Avaliação de Derivados de Ésteres de Hantzsch e Ácidos Oxâmicos Como
Precusores de Radicais Carbamoíla**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em
Química e aprovado em sua forma final pelo Curso Bacharelado em Química

Florianópolis, 12 de dezembro de 2024

Coordenação do Curso

Banca Examinadora

Prof. Dr. Francisco Fávaro de Assis
Orientador

Msc. Maria Eduarda Candido Thedy
Coorientadora

Prof. Dr. Ricardo Ferreira Affeldt
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Juliana Paula da Silva
Universidade Federal de Santa Catarina

“Os fortes são sempre gentis”
- Vagabond

AGRADECIMENTOS

Primeiro, gostaria de agradecer a minha família por todo o apoio que eu recebi e sei que continuarei recebendo, principalmente dos meus pais Rodrigo e Adriana, que fizeram questão de me incentivar em todos os âmbitos de minha vida. Sem dúvida são os melhores pais que alguém poderia pedir. Ao meu irmão João e ao meu primo Lucas (que considero um irmão), obrigado por todos os momentos que passamos, desde discutir por causa de jogos, até chorar de rir contando histórias.

Também gostaria de agradecer ao professor Francisco Fávaro de Assis, por me acolher em seu grupo de pesquisa, por toda a ajuda que recebi na realização desse trabalho, e por ser uma inspiração como profissional, que fez com que eu tenha certeza de continuar como um químico orgânico sintético. À minha coorientadora Maria Eduarda, muito obrigado por ter a maior paciência do mundo comigo, por me ensinar tudo de bom grado, e me auxiliar durante todo esse processo. Também gostaria de agradecer à professora Daniela e ao Thomas, por se disponibilizarem a realizar os ensaios de voltametria cíclica no Laboratório de Sistemas Nanoestruturados e Catalíticos.

Gostaria de agradecer à UFSC, aos professores que estiveram presentes na minha caminhada, e aos órgãos de fomento (CNPq, CAPES, FAPESC), que buscam incentivar nós pesquisadores.

Finalmente, aos meus amigos que me acompanham, obrigado pelas gargalhadas, confusões, vivências, parceria e apoio que vocês me deram.

Este trabalho só se realizou por conta de vocês, muito obrigado!

RESUMO

Neste trabalho, foram investigadas as sínteses de compostos capazes de fornecer radicais carbamoíla, que por sua vez são estudados em variadas aplicações, principalmente em rotas de síntese de amidas, uma vez que esse grupo funcional é de grande relevância em áreas diversas. Foram utilizadas rotas sintéticas diferentes para a obtenção dos derivados de ésteres de Hantzsch, enquanto que os derivados de ácidos oxâmicos foram preparados a partir de reagentes comerciais. Os compostos foram avaliados em relação ao seu potencial de oxidação utilizando voltametria cíclica, e caracterizados por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

Palavras-chave: Éster de Hantzsch; Ácidos oxâmicos; Radicais carbamoíla.

ABSTRACT

In this work, the synthesis of materials capable of providing carbamoyl radicals were investigated, which in turn are studied in various applications mainly in amide synthetic routes, since this functional group is of great relevance in different areas. Distinct synthetic routes were used to obtain Hantzsch esters derivatives, while oxamic acids derivatives were prepared from commercial reagents. The compounds were evaluated in relation to their oxidation potential using cyclic voltammetry, and characterized by ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance.

Keywords: Hantzsch ester; Oxamic acids; Carbamoyl radicals.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas da Benzilpenicilina, do Paracetamol e do Clorantraniliprole.....	16
Figura 2. Fotocatalisador 4-CzIPN, utilizado no trabalho de Matsuo.....	19
Figura 3. Oxidante BI-OAc utilizado no trabalho de Pawar <i>et al.</i>	21
Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 2a	38
Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 2a	39
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) do composto 2b	40
Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 2b	41
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2c	42
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 2c	43
Figura 10. Espectro de HRMS do composto 2c em modo negativo.....	44
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4ab	46
Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto 4ab	47
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4ac	48
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4ac	49
Figura 15. Espectro de HRMS do composto 4ac em modo negativo.....	50
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4bb	51
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4bb	52
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4cb	53
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4cb	54
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5a	56
Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz CDCl_3) do composto 5a	57
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz CDCl_3) do composto 5b	58
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5b	59
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5c	60
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5c	61
Figura 26. Espectro de RMN H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 6b	63
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) do composto 6b	64
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 6c	65
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 6c	66

Figura 30. Voltamogramas obtidos para os compostos 4.....67

Figura 31. Representação da deformação gerada pelos grupos alquílicos do éster...69

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema geral de processos catalíticos fotorredox. Adaptado de Romero, et al.....	18
Esquema 2. Esquema geral da síntese de Hantzsch.....	19
Esquema 3. Esquema geral da funcionalização de iminas empregando derivados de ésteres de Hantzsch como fonte de radicais carbamoíla.....	20
Esquema 4. Mecanismos de formação de radicais carbamoíla a partir de derivados de ésteres de Hantzsch (a) e ácidos oxâmicos (b).....	20
Esquema 5. Obtenção de uréias utilizando derivados de ácidos oxâmicos.....	21
Esquema 6. Síntese dos β -enaminoésteres.....	25
Esquema 7. Abordagem 1 de síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch contendo o grupo carboxila.....	26
Esquema 8. Abordagem 2 de síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch contendo o grupo carboxila.....	27
Esquema 9. Abordagem 3 de síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch contendo o grupo carboxila.....	28
Esquema 10. Síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch contendo o grupo amida.....	29
Esquema 11. Síntese dos intermediários dos ácidos oxâmicos.....	31
Esquema 12. Hidrólise dos ésteres.....	33
Esquema 13. Diferentes abordagens utilizadas para a síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch contendo o grupo carboxila.....	36
Esquema 14. Híbridos de ressonância de derivados de ésteres de Hantzsch.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Rendimentos obtidos na síntese dos β -enaminoésteres 1a-c	35
Tabela 2. Rendimentos obtidos nas diferentes abordagens de síntese dos compostos 2a-c	36
Tabela 3. Rendimentos obtidos na síntese dos compostos 4	45
Tabela 4. Rendimentos obtidos para os compostos 5a-c	55
Tabela 5. Rendimentos obtidos na síntese dos compostos 6a-c	62
Tabela 6. Potenciais de oxidação obtidos para os compostos 4	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt – Acetato de etila

AcOH – Ácido acético

CC – Cromatografia em coluna

CCD – Cromatografia em camada delgada

CDCl_3 – Clorofórmio deuterado

DCM – Diclorometano

DHP – 1,4-di-hidropiridina

DMAP – 4-Dimetilaminopiridina

DMSO-d_6 – Dimetil sulfóxido deuterado

EDC – *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

Equiv. – Equivalente

Et_3N – Trietilamina

HRMS – Espectrometria de massas de alta resolução, do inglês, *high resolution mass spectrometry*

LED – Diodo emissor de luz, do inglês, *light-emitting diode*

LSO – Laboratório de Síntese Orgânica

NHE – Eletrodo Normal de Hidrogênio, do inglês, *normal hydrogen electrode*

RMN ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de ^{13}C

RMN ^1H – Ressonância magnética nuclear de ^1H

SET – Transferência de um único elétron, do inglês, *single electron transfer*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Reação de carbamoilação.....	16
2.2 Catálise Fotorredox.....	17
2.3 Fontes de radicais carbamoíla.....	18
3. OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo geral.....	22
3.2 Objetivos específicos.....	22
4. METODOLOGIA.....	23
4.1 Materiais e métodos.....	23
4.2 Caracterização e equipamentos.....	23
4.2.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	23
4.2.2 Espectrometria de massas de alta resolução.....	24
4.2.3 Voltametria Cíclica.....	24
4.3 Sínteses.....	25
4.3.1 Síntese dos β -enaminoésteres.....	25
4.3.2 Síntese dos ésteres de Hantzsch contendo o grupo carboxila.....	26
4.3.3 Síntese dos ésteres de Hantzsch contendo o grupo amida.....	29
4.3.4 Síntese dos ácidos oxâmicos.....	31
4.4 Medidas de proteção em laboratório.....	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
5.1 Síntese dos β -enaminoésteres.....	35
5.2 Síntese dos ésteres de Hantzsch contendo o grupo carboxila.....	36
5.3 Síntese dos ésteres de Hantzsch contendo o grupo amida.....	44
5.4 Síntese dos intermediários dos ácidos oxâmicos.....	55
5.5 Síntese dos ácidos oxâmicos.....	62
5.6 Voltametria cíclica.....	67
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	70
7. REFERÊNCIAS.....	71

1. Introdução

A síntese orgânica é uma área de extrema relevância dentro da ciência, já que possui um alto grau de multidisciplinaridade envolvendo suas aplicações, que podem estar atreladas à química farmacêutica, química de materiais e bioquímica. Na área de bioquímica, a síntese de biomoléculas é um desafio difícil de ser reproduzido em laboratório, e a otimização das rotas sintéticas desses compostos é um dos objetivos dos químicos orgânicos. Nesse contexto, o grupo amida é um dos grupos funcionais de grande importância em química biológica e de materiais, já que está relacionado diretamente com a estrutura de proteínas, fármacos e polímeros. Embora a preparação de amidas a partir da reação entre ácidos carboxílicos e aminas, envolvendo a utilização de agentes ativadores como as carbodiimidas, seja uma abordagem bem estabelecida e amplamente utilizada, diferentes metodologias envolvendo a instalação do grupo amida vem sendo desenvolvidas pela comunidade científica.

Portanto, novas metodologias em condições mais brandas, como o uso de luz visível, vêm sendo exploradas para a obtenção dessas substâncias. Sendo assim, compostos que sejam capazes de atuar nessas condições reacionais vem sendo investigados, entre eles, estão os derivados de ésteres de Hantzsch, e os derivados de ácidos oxâmicos, que são capazes de fornecer radicais carbamoila, que por sua vez podem ser aplicados em reações de carbamoilação, fornecendo compostos que possuem amidas em sua estrutura.

2.Revisão da literatura

2.1. Reação de Carbamoilação

As amidas são grupos funcionais de grande relevância na química orgânica, visto que essas estruturas estão distribuídas em grande parte de moléculas de diferentes aplicações, principalmente na área biológica, como em fármacos e agroquímicos (Figura 1). Além disso, as amidas são essenciais para que haja a vida, uma vez que a formação de proteínas e peptídeos, encontrados em todos os seres vivos, só ocorre pela formação de ligações peptídicas entre os aminoácidos que os compõe.

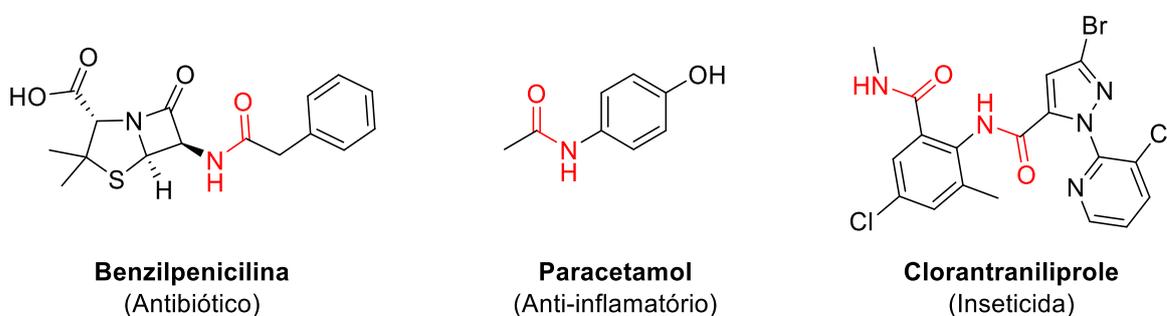


Figura 1. Estruturas da Benzilpenicilina, do Paracetamol e do Clorantraniliprole.

Apesar de serem compostos carbonílicos relativamente estáveis quando se referem a eletrofilicidade, novas estratégias de “ativação de amidas” baseando-se na nucleofilicidade do oxigênio, demonstram aplicações interessantes em síntese orgânica.¹ Em adição, amidas também são consideradas materiais de partidas interessantes para a formação de outras estruturas, principalmente devido à quebra de ligação C-C e C-N. Por conseguinte, protocolos de síntese envolvendo amidas é de grande importância, visto que reações de formação desses grupos é realizada de forma majoritária pela indústria farmacêutica há anos.²

Tradicionalmente, as estratégias para formação de grupos amida em moléculas consistem em reações de condensação de ácidos carboxílicos ou derivados com aminas, e geralmente envolvem o uso de quantidades estequiométricas de reagentes específicos para promover o acoplamento entre esses grupos funcionais. Embora essas abordagens sejam de grande eficiência, nem sempre é fácil inseri-las no contexto geral de uma rota sintética, seja por incompatibilidade de grupos funcionais

e/ou condições de reação.³ Nesse contexto, reações de carbamoilação demonstram ser uma abordagem interessante para a obtenção de grupos amida através de formação de ligação C-C, uma vez que permitem a introdução de uma porção carbamoíla tanto de forma aniônica quanto de forma radicalar.

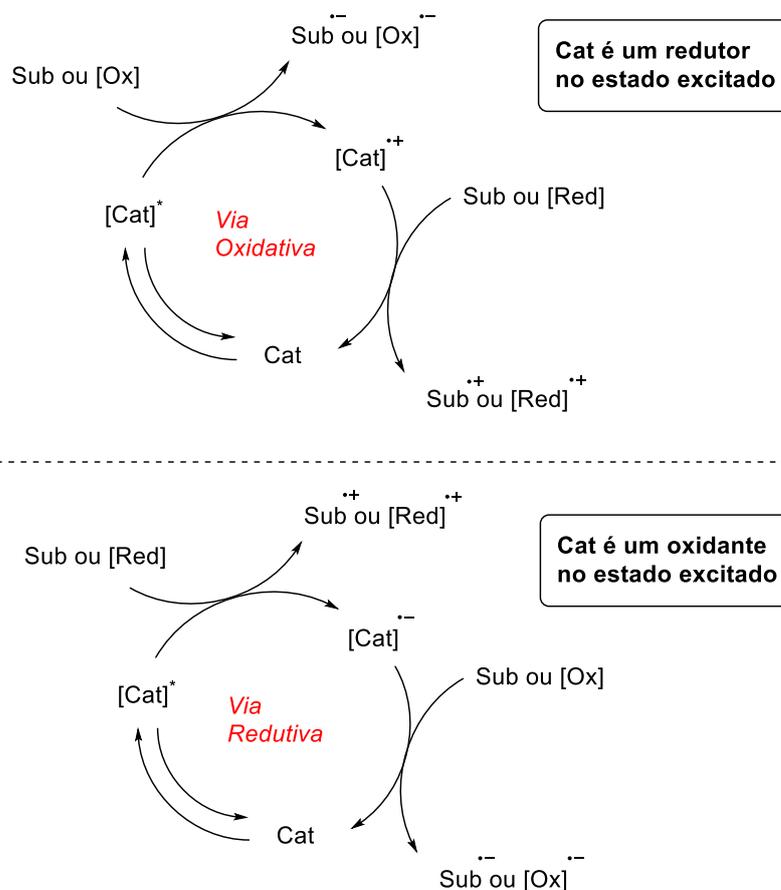
Para a geração de ânions carbamoíla, é necessário o uso de precursores como formamidas, ou cloretos de carbamoílas, empregando uma base forte e baixas temperaturas, o que acaba tornando seu uso não tão prático. Já o uso de radicais carbamoíla pode contornar os problemas mencionados, uma vez que envolve precursores mais estáveis, e a geração de radicais pode ocorrer em condições reacionais mais brandas, como é o caso da catálise fotorredox, onde o meio reacional é irradiado com luz na região visível.

2.2. Catálise Fotorredox

A catálise fotorredox é uma área estudada dentro da fotocatalise, que envolve a ativação seletiva de moléculas que absorvem fótons, um fotocatalisador, que, após a ativação, é capaz de induzir um processo redox que serve como ponto inicial para uma dada reação química.⁴ O uso da catálise fotorredox é vantajoso quando comparado aos protocolos de via térmica, pois o uso de altas temperaturas ou condições reacionais severas não são necessárias, sendo a luz visível uma fonte de energia primária ambientalmente amigável, capaz de excitar substratos orgânicos pouco reativos, que após sofrerem uma transferência de um único elétron (SET), são fontes de radicais livres, que permitem reações diferentes do que se tem por via iônica com ativação por energia térmica.⁵

De modo geral, os processos catalíticos fotorredox acontecem de duas maneiras, sendo classificadas em via oxidativa e via redutiva. Os processos de via oxidativa ocorrem com o catalisador (Cat) sendo levado ao seu estado excitado ($[Cat]^*$) através da absorção de radiação. Em seguida, o catalisador excitado pode reduzir um substrato de interesse (Sub) ou, ser oxidado por um agente oxidante presente no meio reacional ($[Ox]$), formando assim a espécie oxidada $[Cat]^{++}$ que por fim, completa o ciclo catalítico oxidando um agente redutor presente no meio, ou um substrato de interesse. Da maneira semelhante, para processos de via redutiva a espécie Cat é levada ao seu estado excitado, e em seguida oxida um substrato ou um agente redutor presente no meio reacional, levando a formação da espécie reduzida $[Cat]^{*-}$, que por

sua vez reduz um agente oxidante presente no meio reacional ou um substrato de interesse, regenerando a espécie neutra em seu estado fundamental.



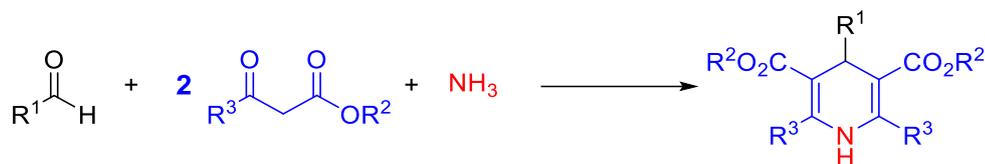
Esquema 1. Esquema geral de processos catalíticos foto-redox (Adaptado de Romero, et al.).⁶

Na literatura, pode-se encontrar diversas abordagens envolvendo reações de amidação fotocatalisadas, as quais consistem, de forma geral, na formação direta de ligações C-C a partir da geração fotocatalítica de radicais carbamoila. Entre os precursores de radicais carbamoila bastante explorados na literatura recente, destacam-se os ésteres de Hantzsch e ácidos oxâmicos, cuja estrutura química e aplicações sintéticas serão discutidas no tópico subsequente.

2.3. Fontes de radicais carbamoila

Ésteres de Hantzsch são 1,4-dihidropiridinas (DHP), cuja síntese foi reportada pela primeira vez em 1881 por Arthur Rudolph Hantzsch, onde o mesmo utilizou esses compostos em trabalhos posteriores como intermediários em metodologias de síntese de piridinas substituídas.^{8,9} A síntese de Hantzsch clássica é uma reação multicomponente na qual são preparados derivados de DHPs, utilizando como

reagentes um aldeído, dois equivalentes de um β -ceto éster e uma fonte de nitrogênio (Esquema 1).



Esquema 2. Esquema geral da síntese de Hantzsch.

As 1,4-dihidropiridinas são substâncias são relativamente estáveis em temperatura ambiente, e são de fácil obtenção a partir de reagentes comercialmente acessíveis, além de poder apresentar uma boa diversidade estrutural.⁷ Um século após o trabalho de Hantzsch, os ditos ésteres passaram a ser conhecidos por apresentarem capacidade de serem doadores de hidretos.¹⁰ Com o desenvolvimento da fotocatalise, di-hidropiridinas passaram a ser estudadas como possíveis fontes de prótons, grupos acila, alquila e, mais recentemente, pelo trabalho de Melchiorre *et al.*⁵, radicais carbamoíla.

No trabalho de Matsuo *et al.* foi reportada uma metodologia utilizando ésteres de Hantzsch como precursores de radicais carbamoíla para a funcionalização de iminas azometínicas, sendo que a transformação ocorreu na presença de um fotocatalisador orgânico, conhecido como 4-CzIPN (Figura 2), sob irradiação de LED azul (Esquema 2).

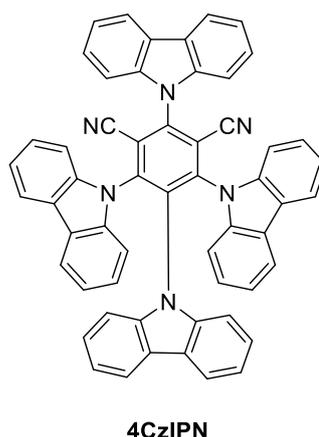
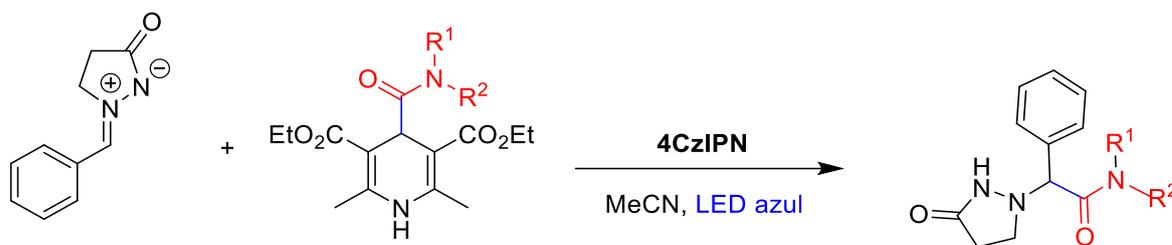
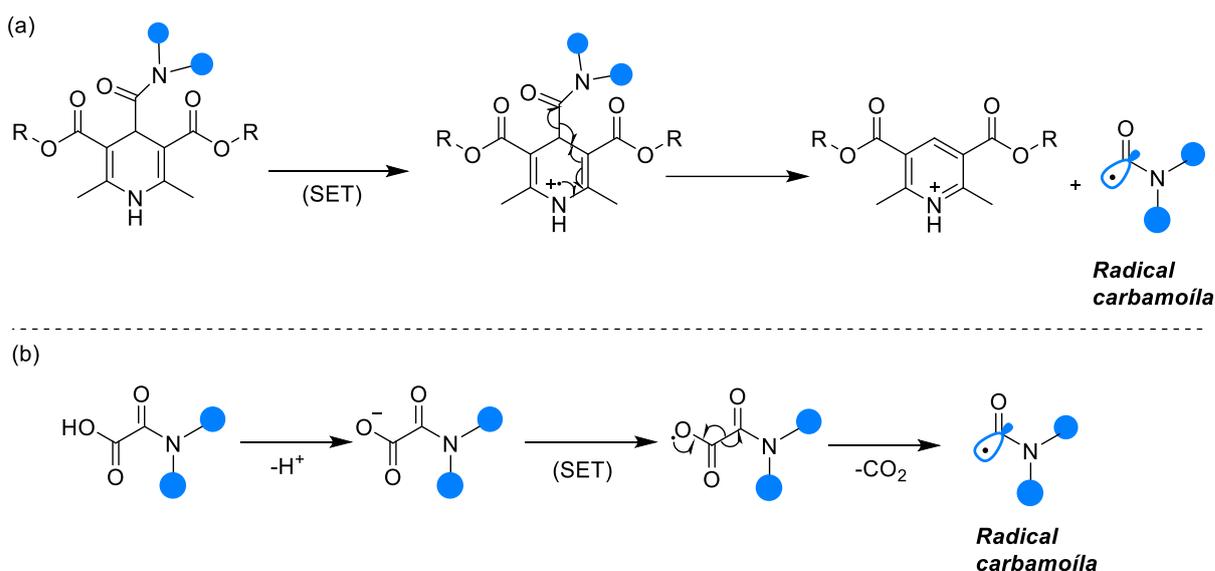


Figura 2. Fotocatalisador 4-CzIPN, utilizado no trabalho de Matsuo.⁷



Esquema 3. Esquema geral da funcionalização de iminas empregando derivados de ésteres de Hantzsch com fonte de radicais carbamoila.⁷

Devido ao seu potencial de oxidação acessível, DHPs são capazes de sofrerem processos SET com fotocatalisadores previamente ativados por luz visível, onde a formação dos radicais tem como força motriz, a aromatização do núcleo *N*-heterocíclico presente no éster de Hantzsch, ou seja, formação de uma piridina (Esquema 2a). Essa aplicação vem sendo investigada em diversos substratos, com diferentes grupos funcionais.⁷

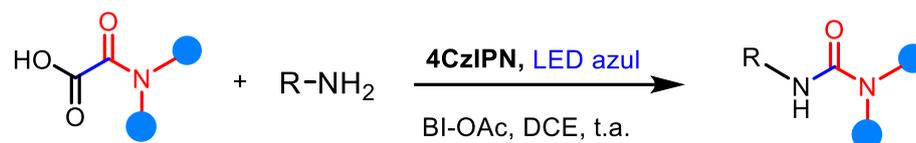


Esquema 4. Mecanismos de formação de radicais carbamoila a partir de derivados de ésteres de Hantzsch (a) e ácidos oxâmicos (b).

Também conhecidas fontes de radicais carbamoila, são os ácidos oxâmicos, que por meio de uma SET podem sofrer um processo de descarboxilação (Esquema 2b), gerando então o radical de interesse. Esses precursores possuem vantagens em relação aos citados anteriormente principalmente devido a características intrínsecas à sua síntese, pois a obtenção de ácidos oxâmicos, quando comparada a de outros precursores, possui menos etapas, e um uso menor de reagentes, gerando uma maior

economia atômica.¹¹ Contudo, esses precursores são menos suscetíveis à oxidação e podem demandar condições oxidantes mais fortes.

O trabalho de Pawar e colaboradores descreveu a obtenção de uréias e uretanas a partir de ácidos oxâmicos, onde os mesmos foram utilizados juntamente com um oxidante e um fotocatalisador, sendo que um dos fotocatalisadores testados foi o 4-CzIPN (Figura 2), e um dos oxidantes testados foi o BI-OAc (Figura 3)



Esquema 5. Obtenção de uréias utilizando derivados de ácidos oxâmicos.¹⁵

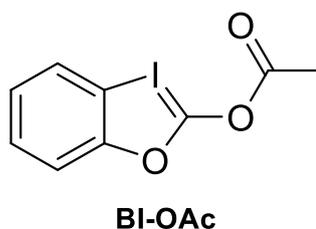


Figura 3. Oxidante BI-OAc utilizado no trabalho de Pawar *et al.*¹⁵

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Sintetizar derivados de ésteres de Hantzsch e derivados do ácido oxâmico e avaliar seu potencial para atuar como precursores de radicais carbamoíla em reações fotoquímicas.

3.2. Objetivos específicos

- Sintetizar e caracterizar derivados de ésteres de Hantzsch contendo diferentes grupos alquílicos ligados ao grupo éster (metil, etil e *t*-butil);
- Sintetizar e caracterizar derivados do ácido oxâmico a partir do uso de diferentes aminas (morfolina, anilina e piperidina);
- Determinar os potenciais de oxidação/redução dos compostos sintetizados através de voltametria cíclica;
- Comparar os potenciais de oxidação/redução obtidos para cada um dos ésteres de Hantzsch e ácidos oxâmicos sintetizados.

4. Metodologia

4.1. Materiais e métodos

Os reagentes empregados nas metodologias foram obtidos de fontes comerciais como Sigma-Aldrich e Acros.

As reações foram realizadas em vidrarias de borossilicato, incluindo balões de fundo redondo com uma ou duas bocas de junta esmerilhada, tubos de ensaio e tubos com tampa de rosca. Agitadores magnéticos com sistema de aquecimento foram utilizados em todas as reações, que sempre foram realizadas sob agitação. No caso das reações que demandaram aquecimento, também foi utilizado banho de óleo como meio de transferência de calor.

O monitoramento de todas as reações foi realizado via cromatografia em cada delgada (CCD). As placas de CCD são obtidas de fontes comerciais, e apresentam as seguintes especificações: Merck TLC Silica Gel 60 F₂₅₄. Como método de revelação, serão utilizados luz ultravioleta e cuba de iodo.

As extrações foram realizadas em funil de separação e o solvente orgânico removido sob pressão reduzida e aquecimento no rotaevaporador. Como método de purificação, foi utilizado Cromatografia em Coluna com Sílica – Gel 230-400 mesh, realizada em modo *flash*, com o uso de pressão de ar para a eluição da fase móvel. O diâmetro da coluna foi escolhido de acordo com a quantidade de material a ser purificado e perfil de separação da amostra. Os eluentes utilizados na purificação por coluna cromatográfica foram misturas de acetato de etila e hexano em diferentes proporções. Quando empregada, a recristalização utilizou etanol P.A. a quente, e mínima quantidade de hexano para auxiliar na precipitação do sólido.

4.2. Caracterização e equipamentos

4.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C foram obtidos utilizando-se o espectrômetro Bruker DRX 400, operando em 400 MHz como frequência base de ressonância do núcleo ¹H, bem como espectrômetro Bruker DPX 200, operando em 200 MHz como frequência base de ressonância do núcleo ¹H. Ambos os equipamentos estão instalados no Laboratório Central de Ressonância Magnética Nuclear (LAMRMN), da Central de Análise do Departamento de Química da UFSC.

Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H). CDCl_3 e DMSO-d_6 (utilizados como padrão interno para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multipeto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

4.2.2. Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)

Para os produtos inéditos, foram realizadas análises de espectrometria de massas, utilizando um instrumento Waters Xevo G2-XS com detector QTOF, utilizando a técnica de ionização por eletrospray (ESI). A análise foi realizada na Central Cromatográfica Multiusuário (CentralCROM), vinculada ao Departamento de Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde (CCS) e ao Departamento de Química do Centro de Ciências Físicas e Matemáticas (CFM) da UFSC

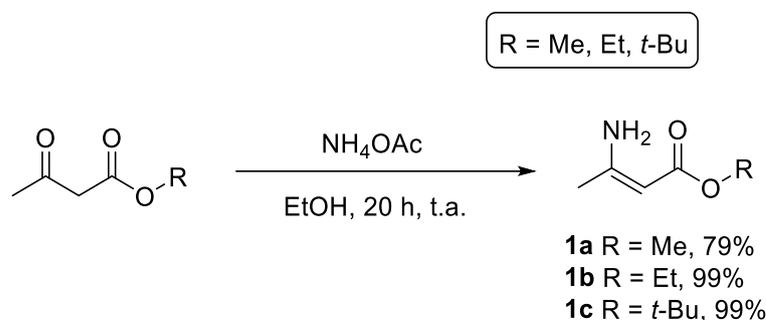
4.2.3. Voltametria Cíclica

Para a realização desse experimento, foi utilizado o potenciostato EmStatBlue3, controlado pelo software PSTrace, versão 5.9. Foram utilizados como materiais um eletrodo de trabalho de carbono vítreo, um eletrodo de referência Ag/AgCl em KCl saturado, e um fio de platina como contra-eletrodo, hexafluorofosfato de tetrabutilamônio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ como eletrólito de suporte e 5 mL de acetonitrila como solvente. As medidas foram tomadas em uma célula eletroquímica de 10 mL, e purgando N_2 na solução. Para a conversão de Ag/AgCl para NHE (Eletrodo Normal de Hidrogênio), foi utilizado o par ferroceno/ferrocínio como referência externa. Para a obtenção dos valores de potencial de oxidação, foi identificado valor de corrente máximo (C_p), assim determinando o potencial ($E_{p/2}$) na metade do valor de corrente ($C_{p/2}$).¹⁸ As análises de voltametria cíclica foram realizadas no Laboratório de Sistemas Nanoestruturados e Catalíticos (LaSiNC), no Departamento de Química da UFSC.

4.3. Sínteses

4.3.1. Síntese dos β -enaminoésteres ¹²

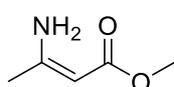
Para a síntese dos β -enaminoésteres (**1a-c**), foi utilizada uma metodologia descrita na literatura, demonstrada no Esquema 3.¹²



Esquema 6. Síntese das β -enaminoésteres.

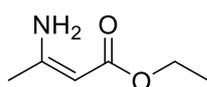
Em um balão de fundo redondo de 25 mL, foram adicionados 5 mL de etanol e o respectivo acetoacetato (1 equiv., 10 mmol). Em seguida, foi adicionado NH_4OAc (2.5 equiv, 25 mmol) e a reação foi mantida em agitação por 20 horas em temperatura ambiente. Ao final das 20 horas, DCM (15 mL), solução 3 mol L^{-1} de NH_4OH (30 mL) e K_2CO_3 (500 mg) foram adicionados ao meio reacional, e a mistura foi agitada por 30 minutos. O produto então foi extraído com DCM (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com água (15 mL), seca com Na_2SO_4 , filtrada, e o solvente evaporado utilizando rotaevaporador. Os produtos não passaram por purificações adicionais.

Metil (Z)-3-aminobut-2-enoato (**1a**)



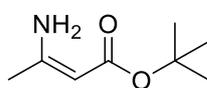
Produto 1a: óleo incolor (0,91 g, 79% de rendimento).

Etil (Z)-3-aminobut-2-enoato (**1b**)



Produto 1b: óleo incolor (1,28 g, 99% de rendimento).

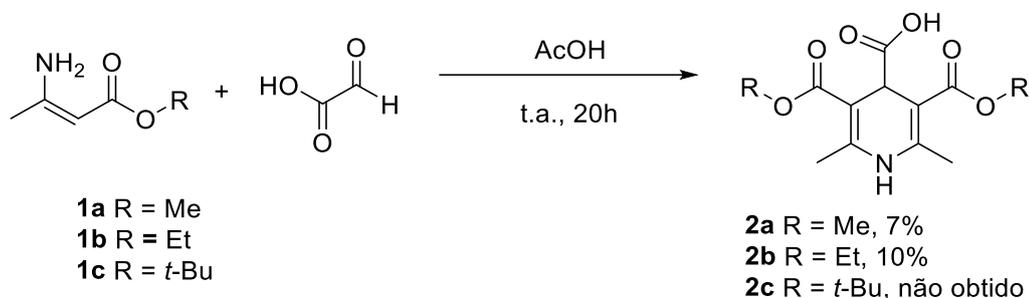
tert-Butil (Z)-3-aminobut-2-enoato (**1c**)



Produto 1c: óleo amarelado (1,57 g, >99% de rendimento).

4.3.2. Síntese dos ésteres de Hantzsch contendo grupo carboxila¹³

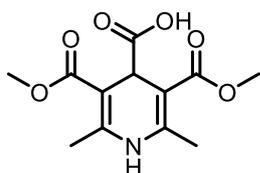
Com os compostos **1a-c** em mãos, foram empregadas três abordagens diferentes para a síntese dos ésteres de Hantzsch contendo o grupo carboxila. A primeira abordagem é ilustrada no Esquema 4.



Esquema 7. Abordagem 1 de síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch contendo grupo carboxila.

Em um balão de fundo redondo 50 mL foi adicionado 4,6 mL de ácido acético glacial, seguido de 20 mmol (2 equiv.) da enaminona correspondente (**1a-c**). Então, a mistura foi levada a 0 °C, e em seguida o ácido glioxílico (1 equiv., 10 mmol) foi adicionado em 5 porções. A reação foi mantida em agitação por 20 horas. Os produtos foram extraídos com AcOEt (3 x 20 mL) e lavado com água (20 mL). Em seguida, o produto foi dissolvido com o mínimo de etanol P.A. e recristalizado com adição de hexano na mesma proporção.

Ácido 3,5-bis(metoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-4-carboxílico (**2a**)



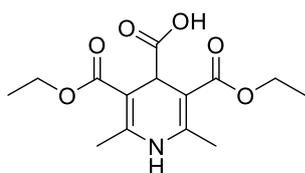
Produto 2a: sólido amarelo claro (195 mg, 7% de rendimento).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,94 (s, 1H), 4,58 (s, 1H);

3,60 (s, 6H), 2,22 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ:

174,5; 167,3; 146,2; 97,0; 50,8; 39,5; 17,9.

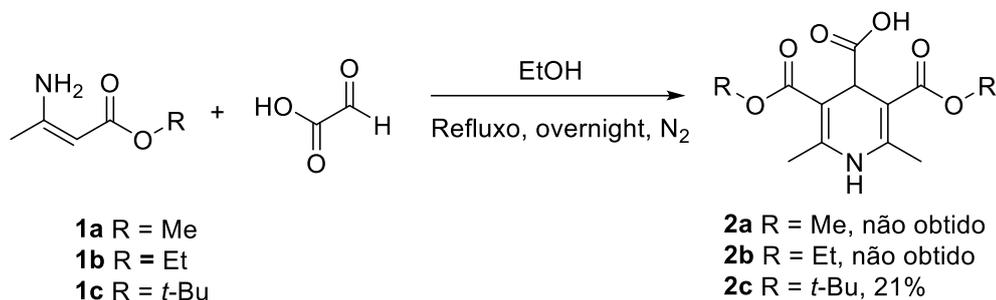
Ácido 3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-4-carboxílico (2b)



Produto 2b: sólido amarelo claro (256 mg, 10% de rendimento).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,31 (s, 1H); 4,62 (s, 1H); 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H); 2,28 (s, 6H); 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 169,1; 146,9; 97,9; 77,4; 77,2; 61,3; 41,2; 19,6; 14,4.

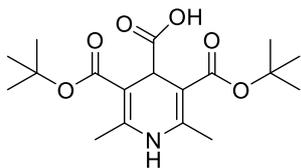
O Esquema 5 ilustra a segunda abordagem para a síntese dos ésteres de Hantzsch, cujo procedimento será descrito a seguir:



Esquema 8. Abordagem 2 de síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch contendo grupo carboxila.

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 10 mL de etanol, seguidos de 10 mmol (2 equiv.) da respectiva enaminona, e então 5 mmol (1 equiv.) de ácido glicólico. A mistura foi mantida em agitação sob refluxo em atmosfera de nitrogênio overnight (~16h). A mistura reacional foi resfriada até temperatura ambiente e então lavada com água (20 mL) e extraído com AcOEt (3 x 15 mL). A fase orgânica então foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. Os produtos foram purificados através de cromatografia em coluna no modo *flash*, utilizando misturas de AcOEt e hexano como eluentes.

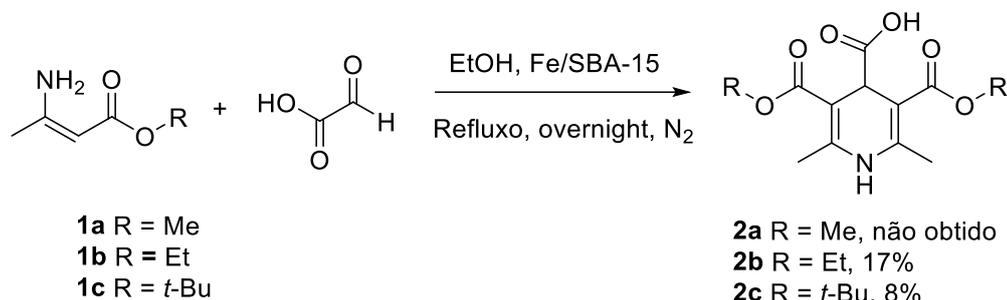
Ácido 3,5-bis(*tert*-butoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-4-carboxílico (2c)



Produto 2c: sólido amarelo claro (364 mg, 21% de rendimento). **Eluente:** (30:70 – 40:60 – 50:50 AcOEt:hexano); **RMN de ^1H** (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,51 (s, 1H); 2,19 (s, 6H); 1,50 (s, 18H); **RMN de ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3) δ : 175,5; 168,8; 146,9;

98,6; 81,8; 41,8; 28,4; 19,2. **HRMS m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ $[\text{M} - \text{H}]^- = 352,1760$. Encontrado: 352,1748.**

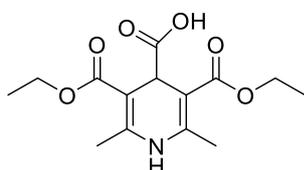
Para a terceira abordagem (Esquema 6), a metodologia foi adaptada da literatura¹⁴, onde foi realizada da seguinte maneira:



Esquema 9. Abordagem 3 de síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch contendo grupo carboxila.

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, foram adicionados 6 mL de etanol, seguidos de 6 mmol (2 equiv.) da enaminona correspondente, seguidos de 3 mmol (1 equiv.) de ácido glioxílico. Então, foram adicionados 10 mg do catalisador Fe/SBA ao sistema reacional, que foi mantido em refluxo sob atmosfera de nitrogênio overnight. Os produtos foram extraídos e purificados como explicitado na segunda abordagem.

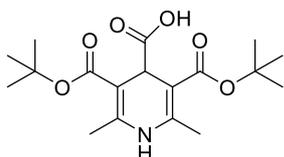
Ácido 3,5-bis(etoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-4-carboxílico (2b)



Produto 2b: sólido amarelo claro (50 mg, 17% de rendimento).

Eluente: (90:10, AcOEt:hexano – 100% AcOEt).

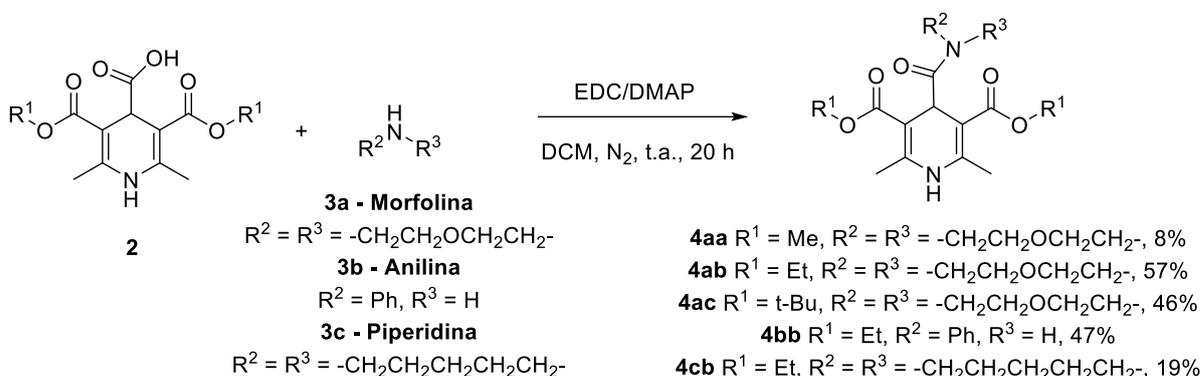
Ácido 3,5-bis(*tert*-butoxicarbonil)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridina-4-carboxílico (2c)



Produto 2c: sólido amarelo claro (28 mg, 8% de rendimento).

4.3.3 Síntese dos ésteres de Hantzsch contendo o grupo amida¹³

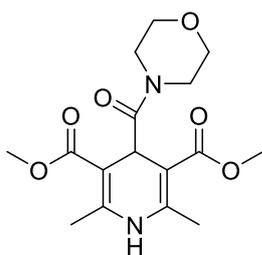
Uma vez sintetizados, os produtos **2** foram convertidos nas amidas **4**, através da condensação entre os derivados de ésteres de Hantzsch **2a-c** e as respectivas aminas (Esquema 7) seguindo o seguinte protocolo:



Esquema 10. Síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch contendo o grupo amida.

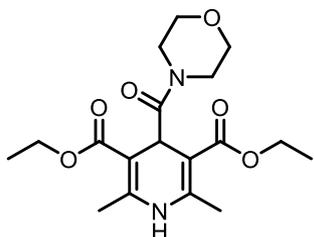
Em um balão de fundo redondo de 25 mL, o respectivo composto **2a-c** (1 equiv., 0,67 mmol) foi solubilizado em 5 mL de DCM e o sistema teve sua temperatura reduzida até 0 °C. Foram adicionados EDC (1,5 equiv., 1,04 mmol), a amina correspondente **3a-c** (1,5 equiv., 1,04 mmol) e o DMAP (0,13 equiv., 0,091 mmol). A reação foi mantida em agitação por 20 horas em temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. A solução então foi diluída com DCM, e lavada com solução saturada de NaHCO_3 e água. A fase orgânica então foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob vácuo e aquecimento em rotaevaporador. A purificação dos produtos contou com a utilização de cromatografia com sílica gel em coluna, no modo *flash*, e a eluição foi feita com misturas em diferentes proporções de acetato de etila e hexano.

Dimetil 2,6-dimetil-4-(morfolina-4-carbonil)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (**4aa**)



Produto 4aa: sólido amarelo claro **Eluente:** (70:30 – 80:20 – 90:10 acetato de etila:hexano, 100% acetato de etila)

Dietil 2,6-dimetil-4-(morfolina-4-carbonil)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (4ab)

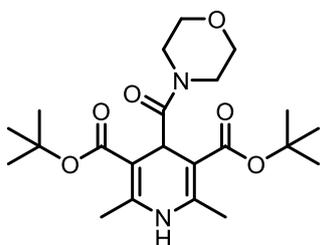


Produto 4ab: sólido amarelo claro (140 mg, 57% de rendimento). **Eluente:** AcOEt.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,73 (s, 1H); 5,01 (s, 1H); 4,23 – 4,09 (m, 4H); 3,95 – 3,90 (m, 2H); 3,77 – 3,72 (m, 2H); 3,67 – 3,57 (m, 4H); 2,21 (s, 6H); 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); **RMN**

de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 174,4; 167,5; 147,6; 98,9; 67,3; 66,9; 59,9; 47,4; 42,7; 36,4; 34,0; 19,5; 14,6.

Di-*terc*-butil 2,6-dimetil-4-(morfolina-4-carbonil)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (4ac)

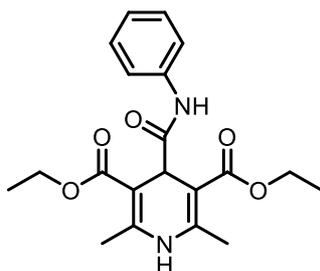


Produto 4ac: sólido amarelo claro (130 mg, 46% de rendimento). **Eluente:** (60:40 – 70:30 AcOEt:hexano).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,98 (s, 1H); 3,96 (s, 2H); 3,75 – 3,70 (m, 2H); 3,64 – 3,55 (m, 4H); 2,18 (s, 6H); 1,46 (s, 18H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 174,6; 167,2; 146,0; 100,3; 80,2; 77,2; 67,1; 47,6; 42,9; 28,7; 19,9. **HRMS m/z**

calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ = 421,2339. Encontrado: 421,2330.

Dietil 2,6-dimetil-4-(fenilcarbamoil)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (4bb)

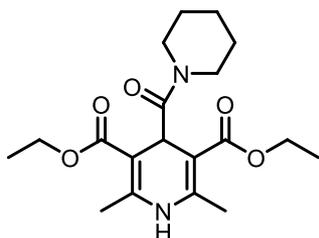


Produto 4bb: sólido amarelo claro (117 mg, 47% de rendimento). **Eluente:** (30:70 – 40:60 AcOEt:hexano).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,93 (s, 1H); 7,94 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,33 – 7,28 (m, 2H); 7,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 4,74 (s, 1H); 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H);

2,22 (s, 6H); 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 173,2; 168,3; 147,8; 138,7; 129,0; 123,9; 119,6; 97,8; 77,2; 60,5; 42,9; 19,2; 14,5.

Dietil 2,6-dimetil-4-(piperidina-1-carbonil)-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato (4cb)

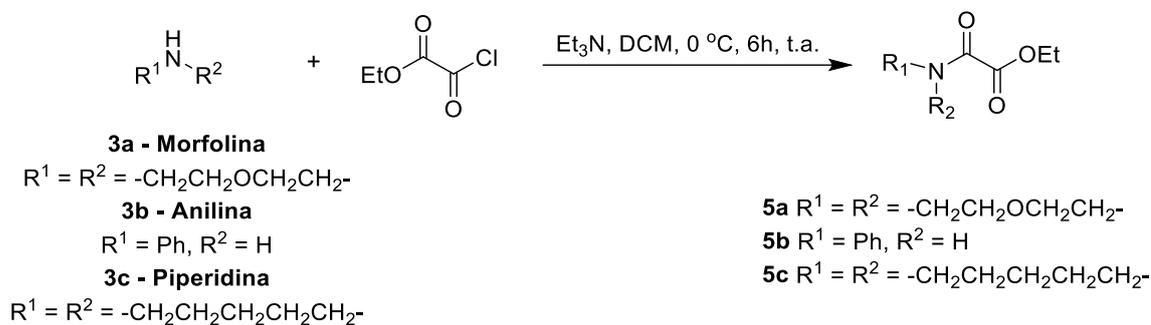


Produto 4cb: sólido amarelo claro (47 mg, 19% de rendimento). **Eluente:** (60:40 – 70:30 AcOEt:hexano)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (s, 1H); 5,05 (s, 1H); 4,19 – 4,01 (m, 4H); 3,75 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H); 3,46 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H); 2,15 (s, 6H); 1,57 (s, 4H); 1,49 – 1,41 (m, 2H); 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 174,1; 167,7; 147,9; 98,9; 77,2; 59,9; 47,9; 43,6; 36,4; 26,9; 25,9; 24,8; 19,5; 14,7.

4.3.4. Síntese dos ácidos oxâmicos¹⁵

A síntese dos ácidos oxâmicos foi adaptada da literatura¹⁴, e foi realizada em duas etapas. A primeira etapa é representada pelo Esquema 8 e está descrita logo a seguir.



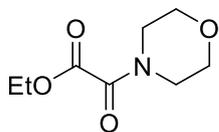
Esquema 11. Síntese dos intermediários dos ácidos oxâmicos.

Na primeira etapa, 10 mmol da respectiva amina (**3a-c**) foram solubilizados em DCM. Em seguida, Et_3N (11 mmol) foi adicionada à solução, e a mistura foi levada a 0°C . Cloreto de etiloxalila (12 mmol) foi adicionado lentamente à mistura e a reação foi mantida em agitação por 24 horas a temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio.

A mistura foi tratada com 20 mL de solução aquosa de HCl 1 mol L^{-1} , e então os produtos foram extraídos com DCM (3 x 15 mL). A fase orgânica então foi seca

com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo e aquecimento em rotaevaporador. Não ocorreram purificações adicionais.

Etil 2-morfolino-2-oxoacetato (5a)

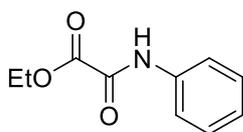


Produto 5a: sólido branco (1,27 g, 74% de rendimento).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 4,23 (*q*, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,59 (*dd*, *J* = 9,2; 5,2 Hz, 7H); 3,37 (*d*, *J* = 5,1 Hz, 2H); 1,26 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 3H);

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 162,2; 160,0; 77,2; 66,4; 66,1; 62,0; 46,2; 41,5; 13,7.

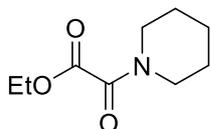
Etil 2-oxo-2-(fenilamino)acetato (5b)



Produto 5b: sólido branco (1,80 g, 93% de rendimento).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,11 (*s*, 1H); 7,65 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,36 – 7,31 (*m*, 2H); 7,15 (*t*, *J* = 7,4 Hz, 1H); 4,35 (*q*, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,35 (*t*, *J* = 7,1 Hz, 3H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 160,9; 154,1; 136,4; 129,1; 125,4; 119,9; 77,2; 63,6; 13,9.

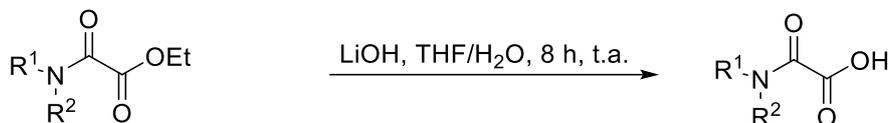
Etil 2-oxo-2-(piperidin-1-il)acetato (5c)



Produto 5c: sólido branco (593 mg, 32% de rendimento).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,30 (*q*, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,56 – 3,52 (*m*, 2H); 3,33 – 3,29 (*m*, 2H); 1,70 – 1,56 (*m*, 6H); 1,34 (*t*, *J* = 7,1 Hz, 3H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 163,4; 160,4; 77,2; 62,0; 47,3; 42,3; 26,3; 25,2; 24,4; 14,1.

A segunda etapa consistiu na hidrólise básica dos compostos **5a-c** (Esquema 9).



5a R¹ = R² = -CH₂CH₂OCH₂CH₂-

5b R¹ = Ph, R² = H

5c R¹ = R² = -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-

6a R¹ = R² = -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, não obtido

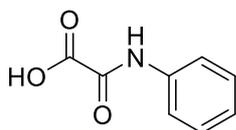
6b R¹ = Ph, R² = H, 43%

6c R¹ = R² = -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, 38%

Esquema 12. Hidrólise dos ésteres.

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 6 mL de mistura THF/H₂O (1:1), seguidos de 3 mmol (1 equiv.) do éster respectivo **5a-c** e 15 mmol (5 equiv.) de LiOH. A reação foi mantida sob agitação por 8 horas a temperatura ambiente. Encerrada a reação, a mistura THF/H₂O foi lavada com DCM (3x10 mL), e em seguida, a fase aquosa foi separada e acidificada até pH 1 utilizando HCl concentrado. Posteriormente a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL). A fase orgânica então foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador. Não ocorreu purificação adicional dos produtos

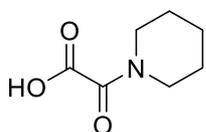
Ácido 2-oxo-2-(fenilamino)acético (**6b**)



Produto 6b: sólido branco (214 mg, 43% de rendimento).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,71 (s, 1H); 7,75 (*dd*, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 2H); 7,38 – 7,32 (*m*, 2H); 7,16 – 7,11 (*m*, 1H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162,2; 161,0; 156,9; 137,7; 128,7; 124,6; 120,3; 39,5.

Ácido 2-oxo-2-(piperidin-1-il)acético (**6c**)



Produto 6c: sólido branco (179 mg, 38% de rendimento).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,17 (s, 1H); 3,76 – 3,65 (*m*, 2H); 3,65 – 3,56 (*m*, 2H); 1,68 (s, 6H); **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 162,3; 160,5; 77,2; 48,0; 43,9; 26,5; 25,5; 24,3.

4.4. Medidas de segurança em laboratório

Para a execução deste projeto, foram tomadas medidas de segurança necessárias, como a utilização de EPI (Equipamentos de Proteção Individual), sendo eles jaleco de manga longa, calçados fechados, calça jeans, luvas e óculos de proteção, com o manuseio de reagentes que poderiam trazer algum risco em capela com exaustor. Os resíduos gerados foram identificados e divididos entre aquosos e orgânicos, e dentre os orgânicos foram separados entre resíduos orgânicos halogenados e não halogenados. Em seguida, uma empresa terceirizada, a Proactiva Meio Ambiente Brasil S.A. realizou a coleta dos resíduos. Os resíduos sólidos tiveram sua separação e identificação correta.

5. Resultados e discussão

5.1. Síntese dos β -enaminoésteres

A síntese dos materiais de partida **1** (Esquema 3) é realizada através da reação entre o correspondente acetoacetato com NH_4OAc , o método é bem descrito¹² e os resultados obtidos condizem com a literatura, na qual são reportados altos rendimentos na obtenção desses compostos (Tabela 1).

Tabela 1. Rendimentos obtidos na síntese dos β -enaminoésteres **1a-c**.

R = Me, Et, *t*-Bu

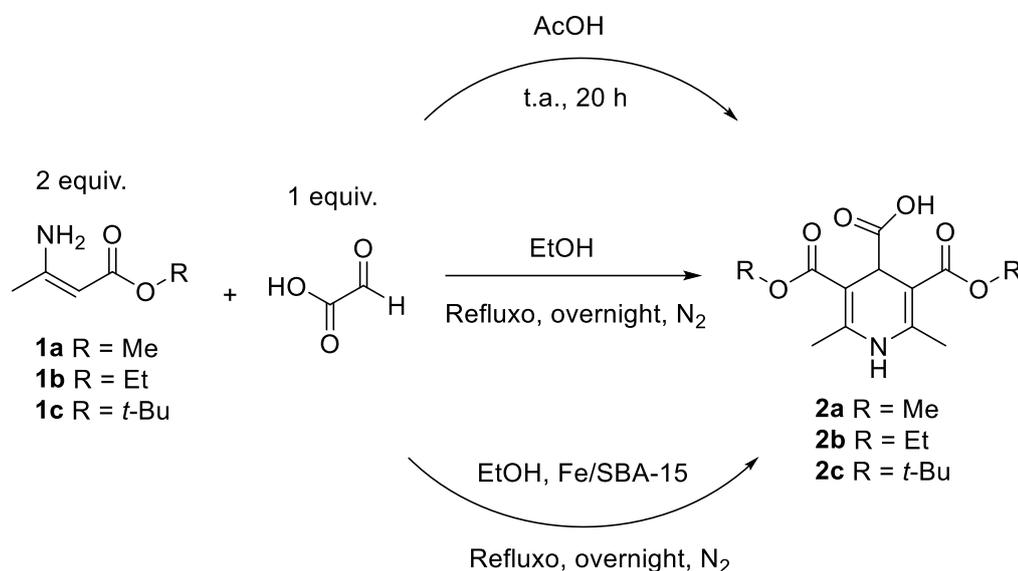
1a R = Me, 79%
1b R = Et, 99%
1c R = *t*-Bu, 99%

Estrutura base	Produto	Grupo R	Rendimento (%)
	1a	Metil	79
	1b	Etil	99
	1c	<i>t</i> -Butil	99

Devido ao alto rendimento, e ao protocolo bem conhecido na formação desses materiais de partida, os compostos foram utilizados nas etapas seguintes sem caracterizações e purificações adicionais.

5.2. Síntese dos ésteres de Hantzsch contendo o grupo carboxila

Na síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch (Esquema 13), os protocolos utilizados resultaram em diferentes conclusões, que vão desde a um aumento no rendimento, até a formação ou não do produto desejado, conforme a tabela 2.



Esquema 13. Diferentes abordagens utilizadas para a síntese dos derivados de ésteres de Hantzsch contendo o grupo carboxila.

Tabela 2. Rendimentos obtidos nas diferentes abordagens de síntese dos compostos **2a-c**.

Estrutura Base	Grupo R	Rendimentos nas abordagens (%)		
		1 (AcOH, t.a.)	2 (EtOH, refluxo)	3 (EtOH, refluxo + Fe/SBA)
	2a , Met	7	-	-
	2b , Et	10	-	17
	2c , <i>t</i> -But	-	21	8

A abordagem 1, onde o meio reacional tinha como solvente AcOH, forneceu os produtos **2a** e **2b** com ambos os rendimentos abaixo de 10%, ao passo que o produto **2c** não foi formado. Sendo assim, foi necessário recorrer a outras abordagens, onde a abordagem 2 forneceu o composto de interesse com um rendimento acima daqueles observados na formação dos produtos **2a-b** na abordagem 1. Também foi testada a

abordagem 3, que envolve a utilização de um catalisador de ferro, suportado em uma nanoestrutura de sílica mesoporosa (SBA-15), já reportada na literatura na tentativa de sintetizar todos os compostos utilizando um único protocolo, no entanto, não foi observada a formação do produto **2a**. Para o produto **2b**, o rendimento obtido na terceira estratégia teve um aumento de 8%, no entanto, tendo em vista que o protocolo envolve aquecimento, extração e purificação através de coluna cromatográfica, os gastos envolvendo solventes e energia tornam a abordagem 1 mais viável economicamente em relação à escolha 3. O mesmo se aplica à abordagem 2, na qual obteve um aumento de 13%, e ainda, não há uso de catalisador, que favorece o emprego dessa abordagem em relação à abordagem 3.

Os espectros de RMN dos compostos obtidos estão apresentados abaixo. A Figura 3 traz o espectro de ^1H do composto **2a**. É possível observar 4 sinais que quando integrados denotam a presença de 14 hidrogênios, que é o esperado para a estrutura do composto analisado.

Em 3,60 ppm é possível identificar um simpleto de maior intensidade, onde sua integral corresponde a 6 hidrogênios, sendo eles atribuídos às metilas dos grupos éster. Também é possível observar outro simpleto atribuído a 6 hidrogênios em 2,22 ppm, com esse sinal sendo relacionado aos hidrogênios das metilas ligadas ao anel do núcleo di-hidropiridínico. Em 8,94 ppm e em 4,58 ppm estão presentes dois simpletos, ambos correspondendo a 1 hidrogênio; um atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e o segundo atribuído ao hidrogênio do carbono ligado a carboxila.

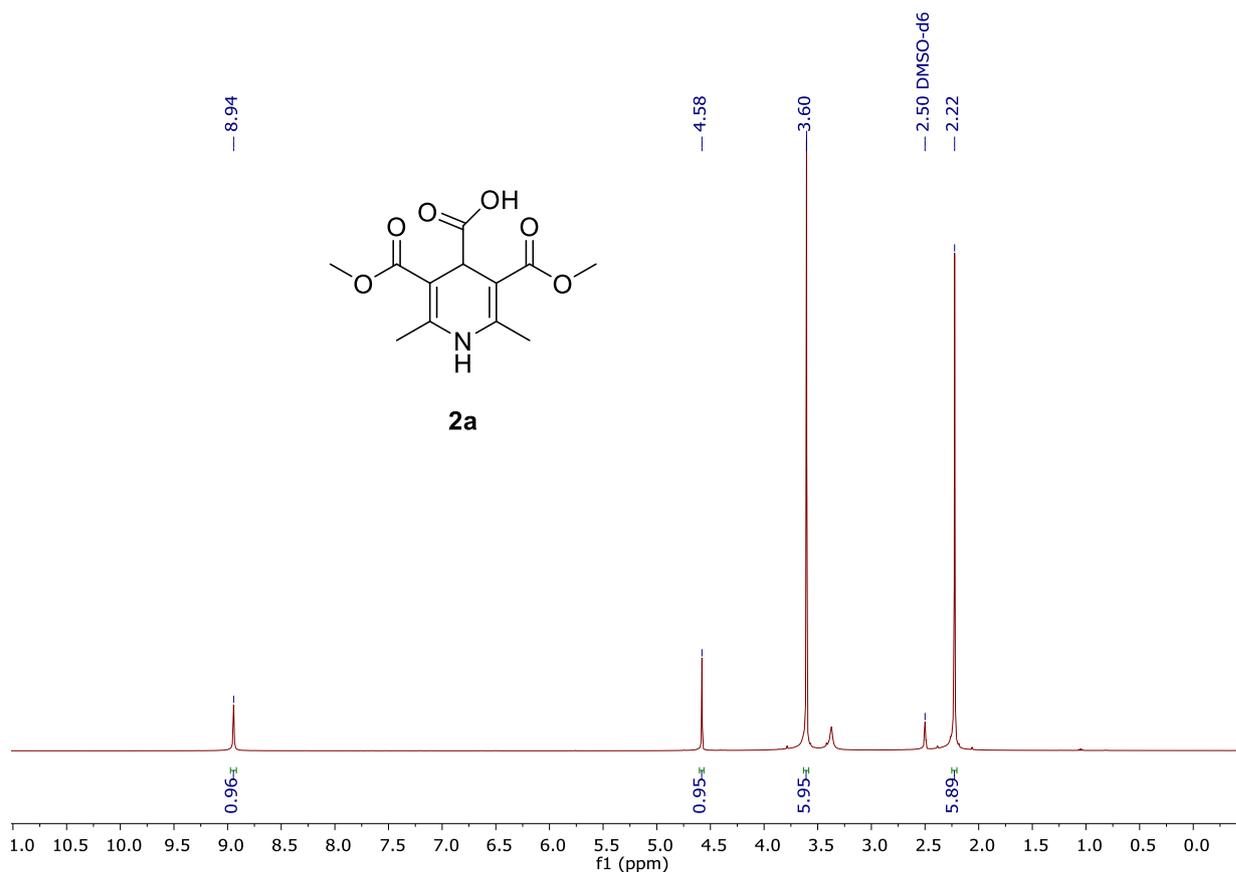


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2a**.

Os dados da análise de RMN de ^{13}C do composto **2a** (Figura 4) são explicitados a seguir. É possível identificar 7 sinais, como esperado para a estrutura desejada.

Dentre os sinais presentes, é possível ressaltar os presentes em 174,5 ppm e em 167,3 ppm, atribuídos a carbonila do ácido carboxílico e do grupo éster, respectivamente. Também é possível identificar os sinais relacionados às metilas do grupo éster, em 50,8 ppm, e das metilas ligadas ao ciclo de seis membros, em 17,9 ppm. O sinal localizado em 146,2 ppm pode ser atribuído aos carbonos ligados ao nitrogênio do anel do núcleo di-hidropiridínico. Já o sinal presente em 97,0 se refere aos carbonos sp^2 , que compõe o núcleo da DHP, e estão vizinhos ao grupo éster. O sinal do carbono ligado ao grupo CO_2H aparece parcialmente sobreposto ao sinal do solvente residual, em 39,2 ppm.

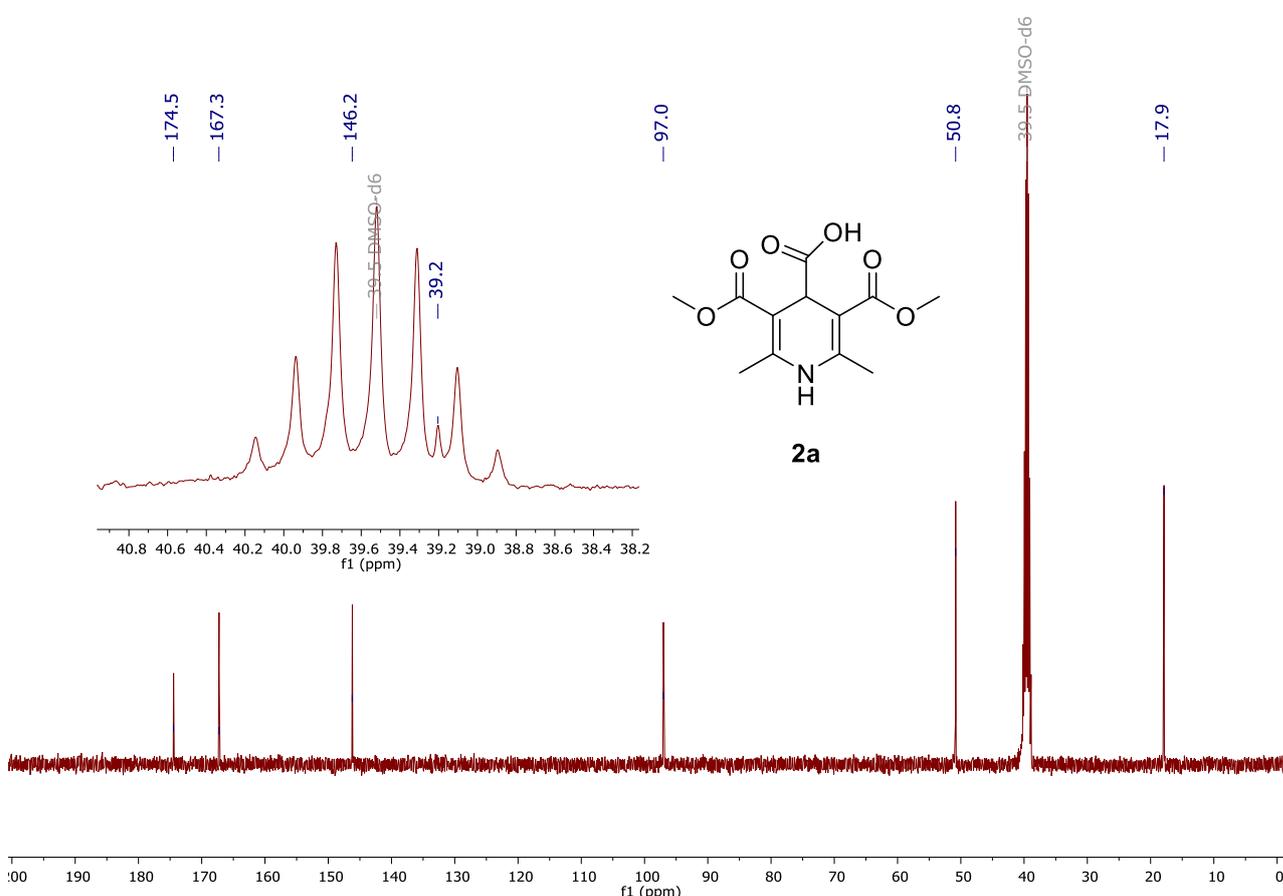


Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $DMSO-d_6$) do composto **2a**.

Em relação ao composto **2b**, as análises de RMN de 1H e ^{13}C (Figuras 5 e 6 respectivamente) explicitam que sua obtenção ocorreu com sucesso. As integrais relativas totalizam 18 hidrogênios, sendo que esperado seria 19, no entanto, o hidrogênio presente no grupo carboxila não se apresenta no espectro de 1H .

Assim, alguns sinais apresentados se destacam, sendo eles: um quadrupeto em 4,26 ppm (referente aos hidrogênios CH₂ da etoxila) e um triplete em 1,32 ppm (referente aos hidrogênios CH₃ da etoxila), sendo ambos, portanto, sinais pertencentes aos hidrogênios da cadeia carbônica do grupo éster. Também, há um simpleto em 4,62 ppm atribuído ao hidrogênio do carbono vizinho à carboxila. O hidrogênio com o maior deslocamento químico, em 6,31 ppm, é relativo ao hidrogênio ligado ao nitrogênio.

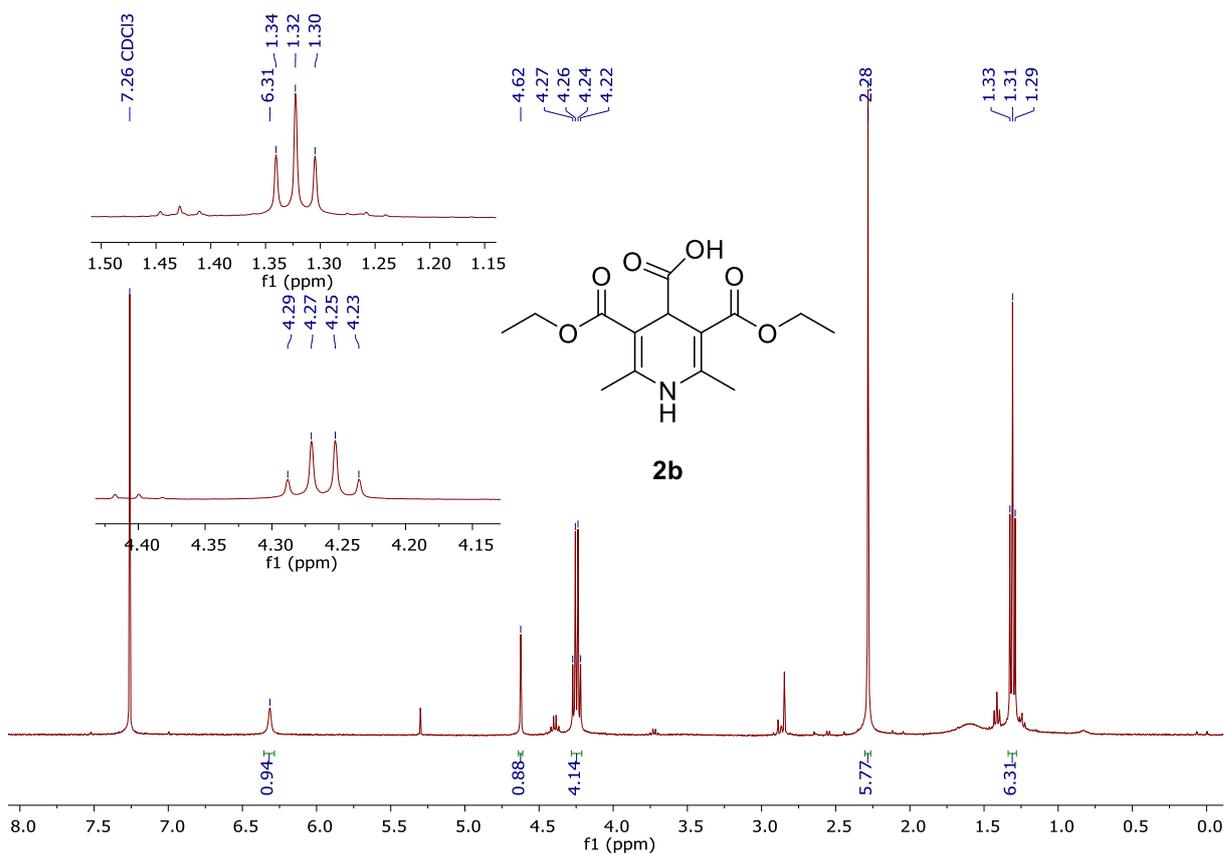


Figura 6. Espectro de RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) do composto **2b**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **2b** é possível observar 8 sinais, que está de acordo com a estrutura alvo. Dentre os sinais observados, é possível destacar aquele em 169,1 ppm, relacionado ao carbono carbonílico do grupo éster, além do sinal presente em 146,9 ppm, atribuído aos carbonos ligados ao nitrogênio do núcleo di-hidropiridínico. O sinal do grupo carboxila ficou bem pouco intenso, mas pode ser visualizado em 174,0 ppm. Também vale ressaltar a presença do sinal presente em 97,9 ppm atribuído ao carbono vizinho à carbonila do grupo éster. Também estão presentes os sinais correspondentes às etilas das cadeias carbônicas dos ésteres em 14,4 ppm e em 61,3 ppm, e das metilas ligadas ao ciclo, em 19,6 ppm. O sinal do carbono vizinho a carboxila pode ser encontrado em 41,2 ppm.

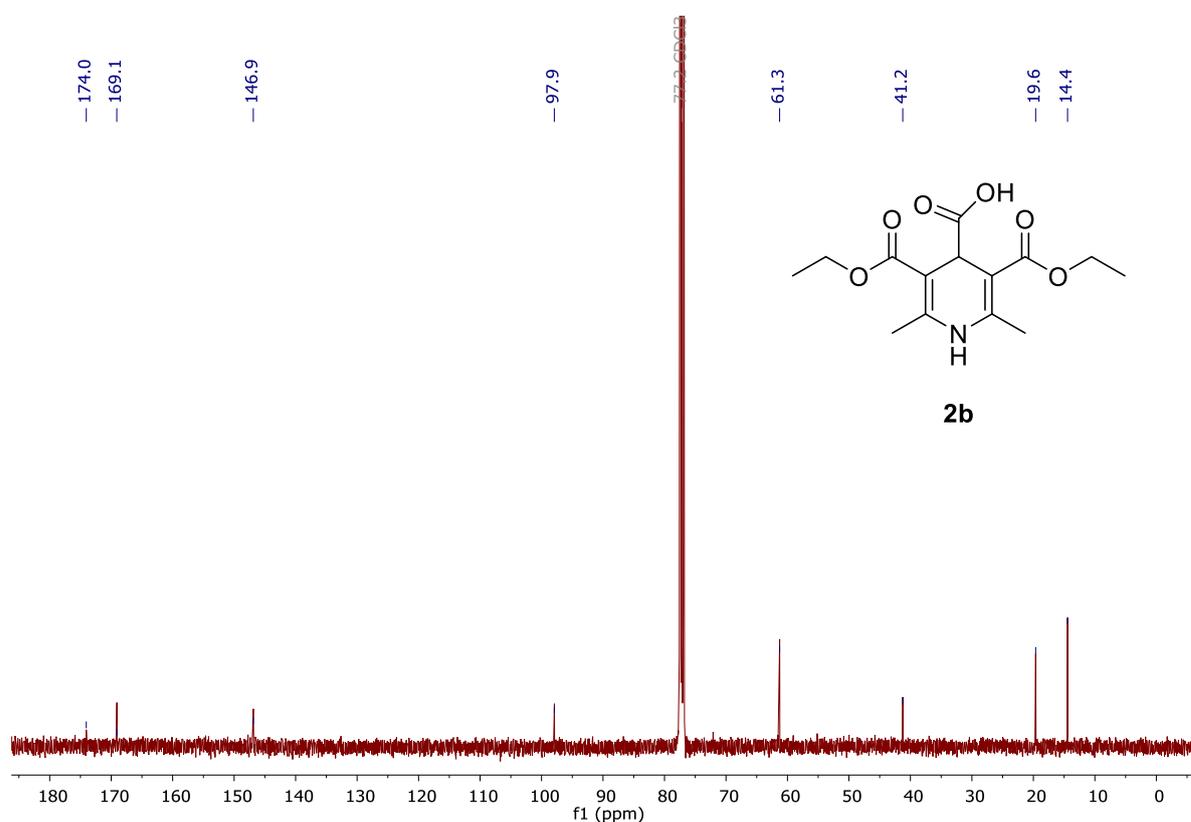


Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2b**.

Se tratando do composto **2c**, um produto inédito, as análises de RMN de ^1H e de ^{13}C corroboram com a estrutura do composto. A Figura 8, ilustra o espectro de RMN de ^1H do composto **2c**, onde são observados apenas 3 simples, dada a simetria da molécula. Os sinais atribuídos às metilas do grupo *t*-butil em 1,50 ppm, um sinal em 2,19 ppm atribuído às metilas ligadas ao anel de seis membros, e em 4,51 ppm é possível identificar o sinal do hidrogênio do carbono vizinho a carboxila.

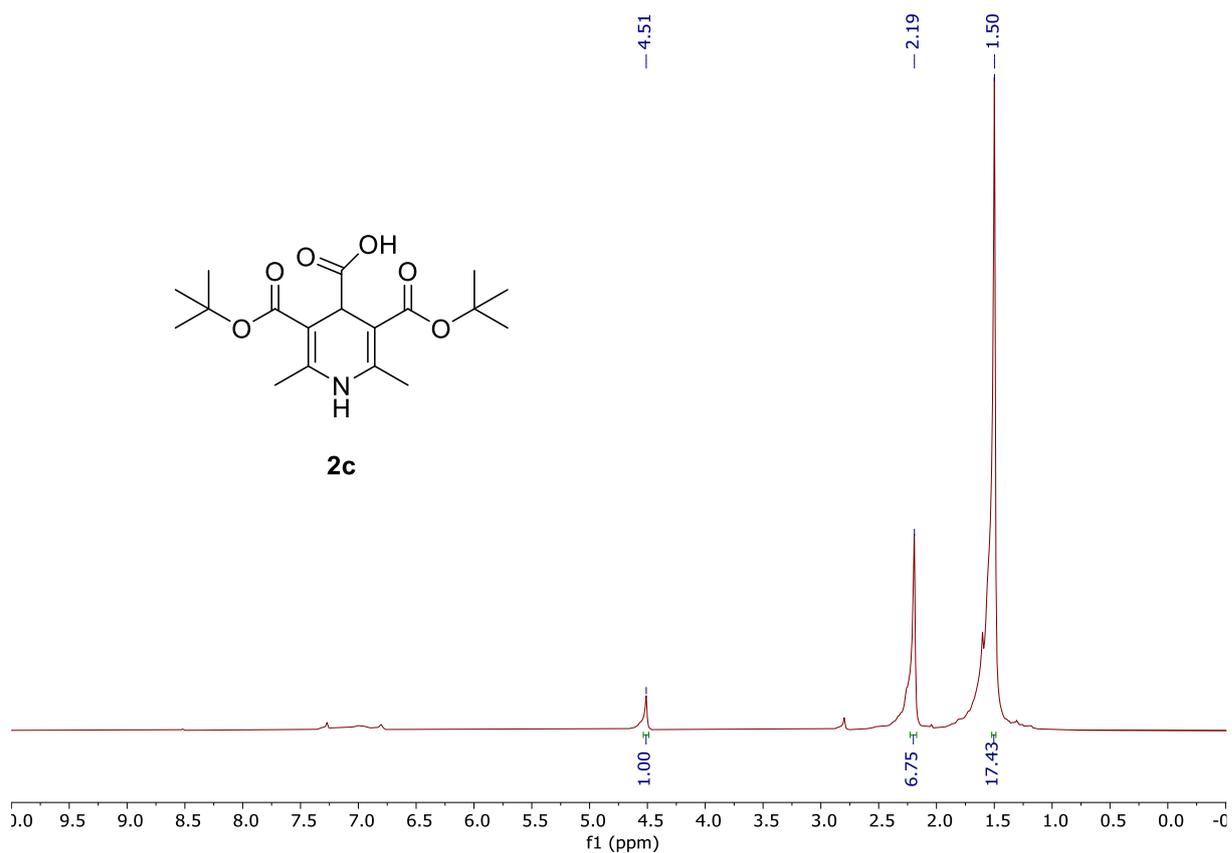


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2c**.

Os dados da análise de RMN de ^{13}C estão explicitados na Figura 9. É possível visualizar 8 sinais que corroboram com a estrutura do composto **2c**. Dentre os sinais, é possível identificar o carbono do ácido carboxílico em 175,5 ppm, o carbono do grupo éster em 168,8 ppm, além do sinal dos carbonos ligados ao heteroátomo do anel de 6 membros em 146,9 ppm. Também é possível observar o sinal das metilas dos grupos *t*-butil em 28,4 ppm. Os demais sinais seguem o mesmo padrão observado para os derivados **2a** e **2b**, discutidos anteriormente.

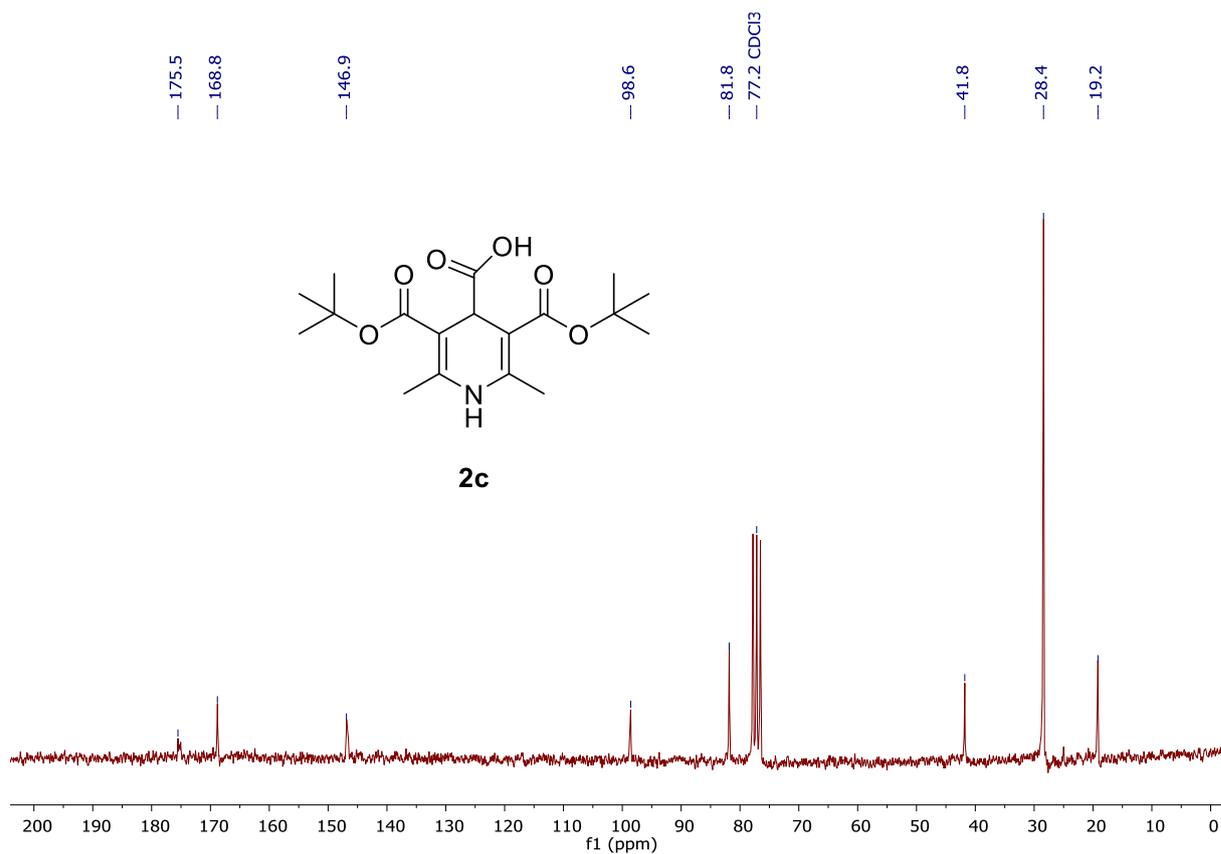


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl₃) do composto **2c**.

Para o produto **2c**, também foi realizada a análise de espectrometria de massas, por se tratar de um composto inédito, sendo assim, o espectro está apresentado a seguir.

Nota-se que o padrão isotópico observado corrobora com o esperado para a fórmula molecular do composto **2c**. Adicionalmente, o valor experimental obtido para m/z apresenta desvio de 3,4 ppm em relação ao valor teórico.

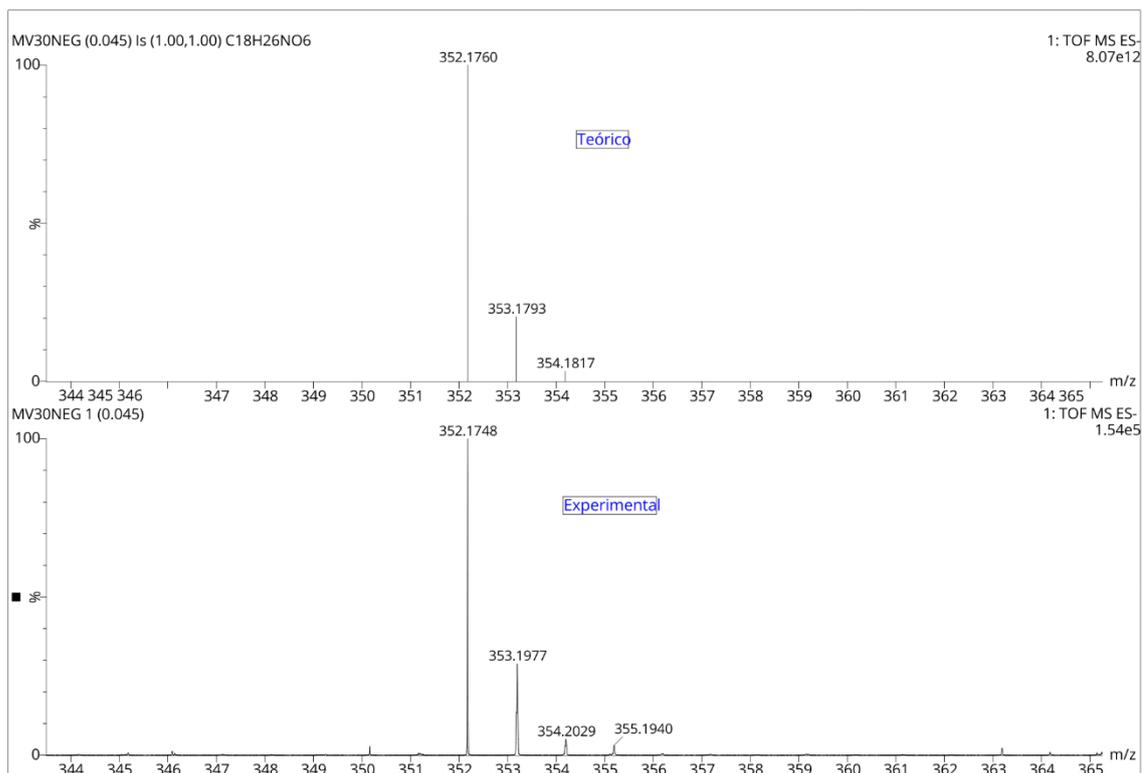
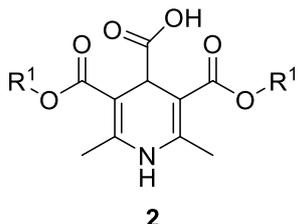
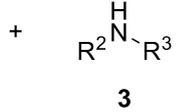
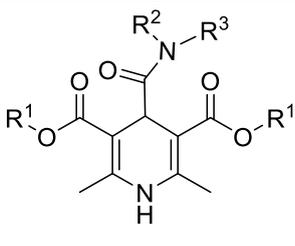
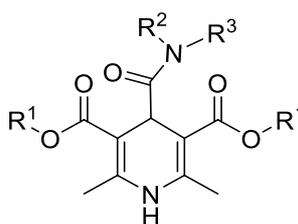


Figura 10. Espectro de HRMS do composto **2c** em modo negativo.

5.3. Síntese dos ésteres de Hantzsch contendo o grupo amida

A Tabela 3 explicita os rendimentos obtidos na síntese dos compostos **4**. É possível verificar que houve uma variação grande nos rendimentos, sendo assim, não possível realizar a caracterização de algumas substâncias, como no caso do composto **4aa**.

Tabela 3. Rendimentos obtidos na síntese dos compostos **4**.

Estrutura Base	Produto	Grupo R	Rendimento (%)
	2		
	+		3
		EDC/DMAP DCM, N ₂ , t.a., 20 h	
			4
	4aa	R ¹ = Me, R ² = R ³ = -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	-
	4ab	R ¹ = Et, R ² = R ³ = -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	57
	4ac	R ¹ = t-Bu, R ² = R ³ = -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	46
	4bb	R ¹ = Et, R ² = Ph, R ³ = H	47
	4cb	R ¹ = Et, R ² = R ³ = -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	19

No espectro de RMN de ¹H apresentado a seguir (Figura 11), é possível identificar os sinais que indicam a formação do composto **4ab**. Dentre os sinais característicos, estão evidenciados os multipletos em 3,93 ppm e em 3,74 ppm, assim como dois outros sinais entre 3,60-3,65 ppm, referentes aos hidrogênios presentes na morfolina. Esses sinais são indício que a amidação foi alcançada com sucesso, já que esses mesmos sinais não estavam presentes no espectro obtido para o material de partida (Figura 5).

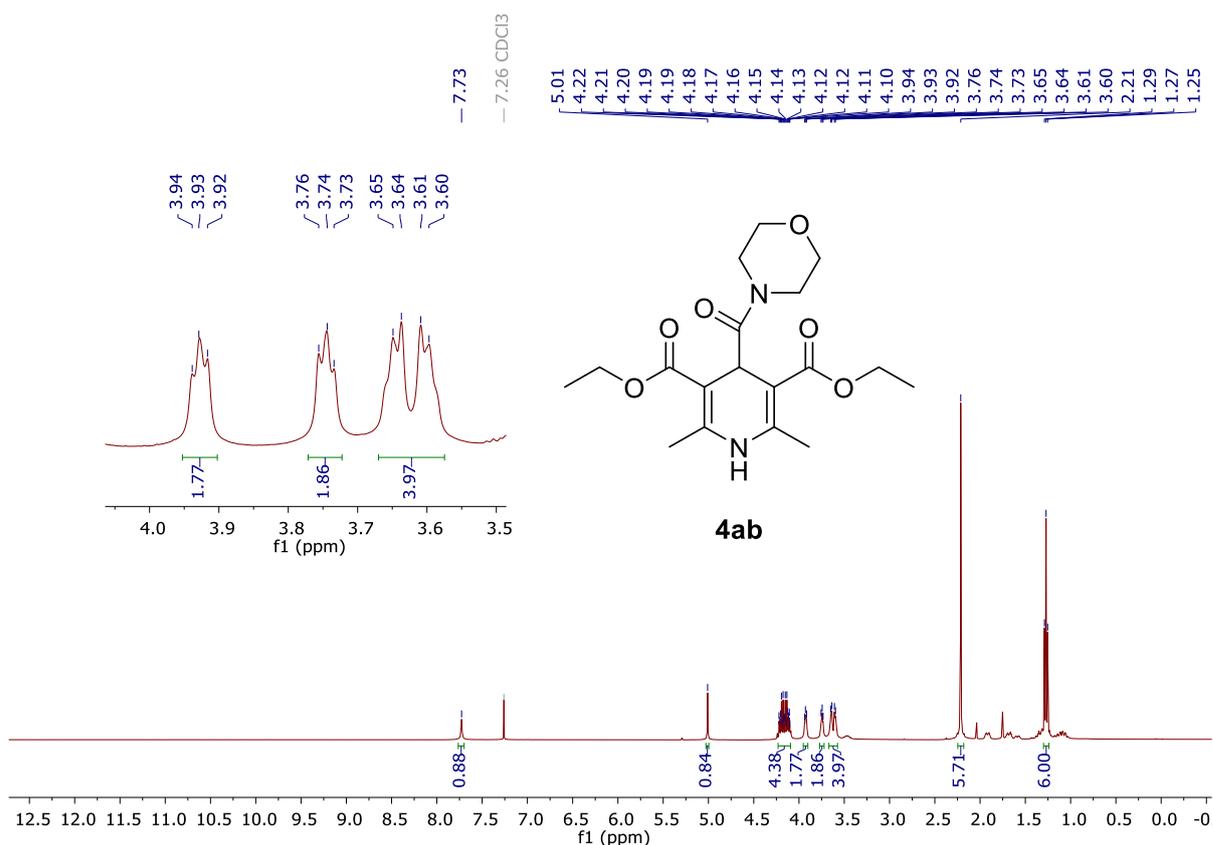


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4ab**.

Os dados referentes a análise de RMN de ^{13}C são mostrados a seguir (Figura 12). Os sinais desejados, que corroboram com a estrutura do produto, estão presentes e de acordo com o que está descrito na literatura.¹⁷ Os sinais localizados em 174,4 ppm e em 167,4 ppm são referentes às carbonilas dos grupos amida e éster, respectivamente. O sinal em 59,9 ppm corresponde ao grupo CH_2 dos ésteres, ao passo que o sinal fraco localizado em 49,1 ppm é atribuído ao carbono vizinho a carbonila da amida. Os sinais em 14,6 ppm e em 19,5 ppm correspondem aos CH_3 do grupo éster e aos ligados no anel da DHP. Nota-se a presença de mais 8 sinais no espectro (67,3 ppm, 66,9 ppm, 47,4 ppm, 42,7 ppm, 36,4 ppm, 34,0 ppm, 25,6 ppm e 24,9 ppm). De início, pensava-se tratar de impurezas, uma vez que são esperados apenas 4 sinais para o anel da morfolina. Entretanto, o espectro de hidrogênio deste composto mostra a presença de pequenas impurezas, o que estaria em desacordo com a intensidade dos sinais observados no espectro de ^{13}C . É suspeito que esses 8 sinais correspondem a diferentes rotâmeros do grupo amida, sendo todos atribuídos ao anel morfolina.

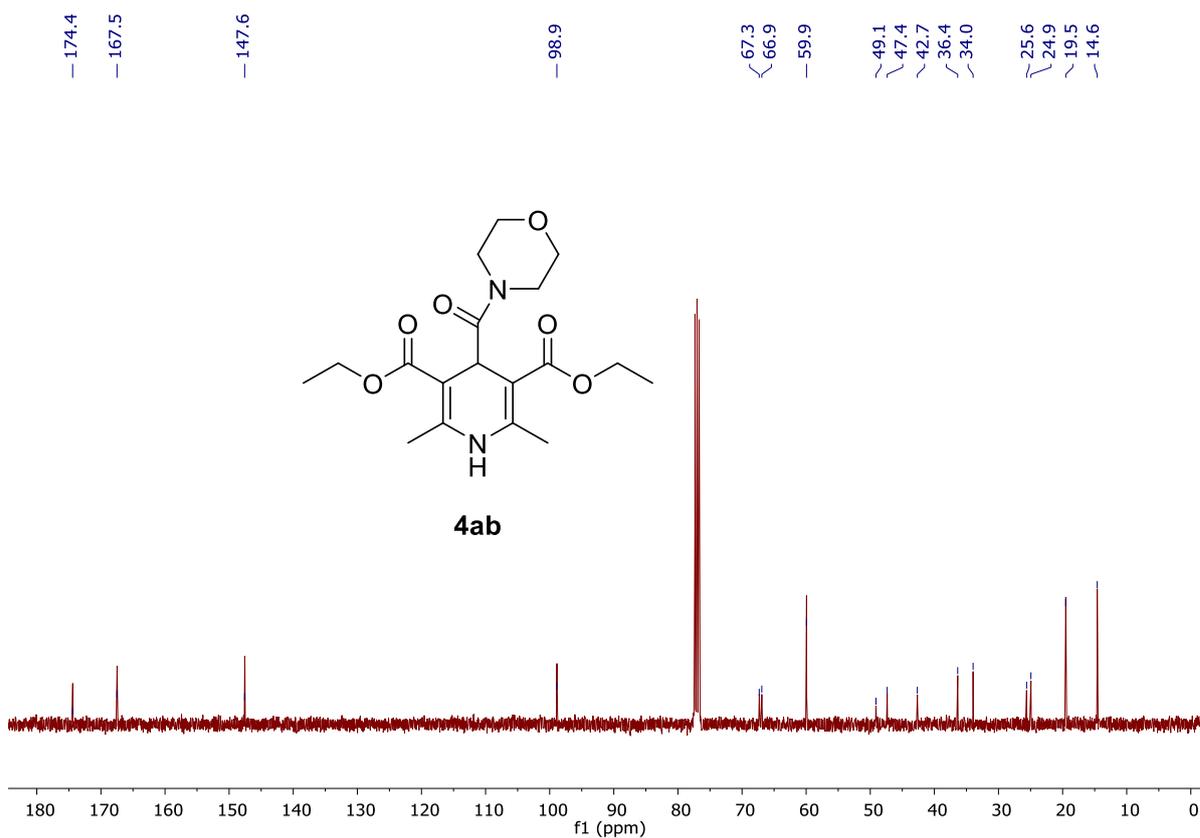


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3) do composto **4ab**.

Em relação ao espectro de RMN de ^1H do produto **4ac** (Figura 13), é possível observar os sinais em 3,73 ppm, em 3,62 ppm e em 3,96 ppm, relativos à morfolina, que não eram observados anteriormente no material de partida, sendo assim um indicativo da formação do composto alvo.

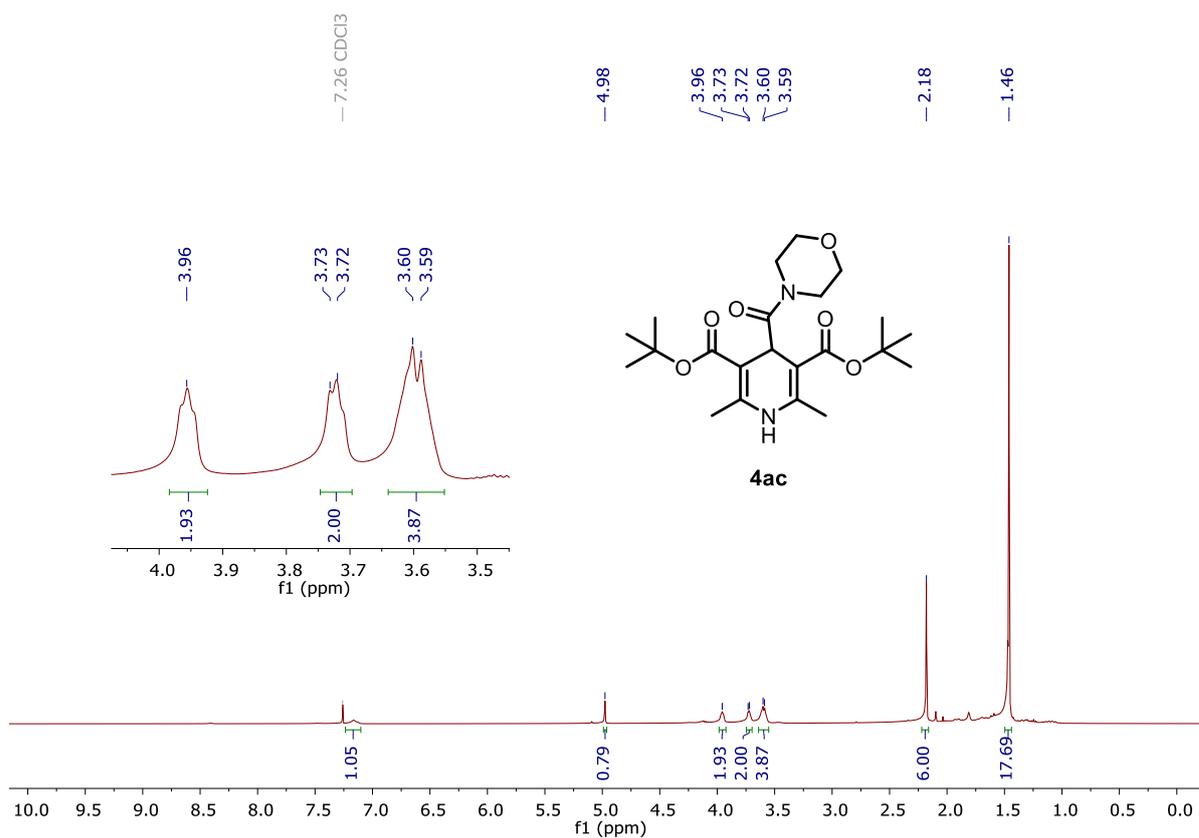


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4ac**.

Os dados da análise de RMN de ^{13}C estão explicitados na Figura 14. Este espectro traz diversos sinais que seguem o mesmo padrão observado no RMN de ^{13}C do composto **4ab** (Figura 12). O que vale a pena destacar são os sinais do grupo *terc*-butil, localizados em 80,2 ppm e 28,7 ppm. Nota-se que cada um destes sinais apresenta um sinal vizinho de menor intensidade, que é atribuído à presença de rotâmeros.

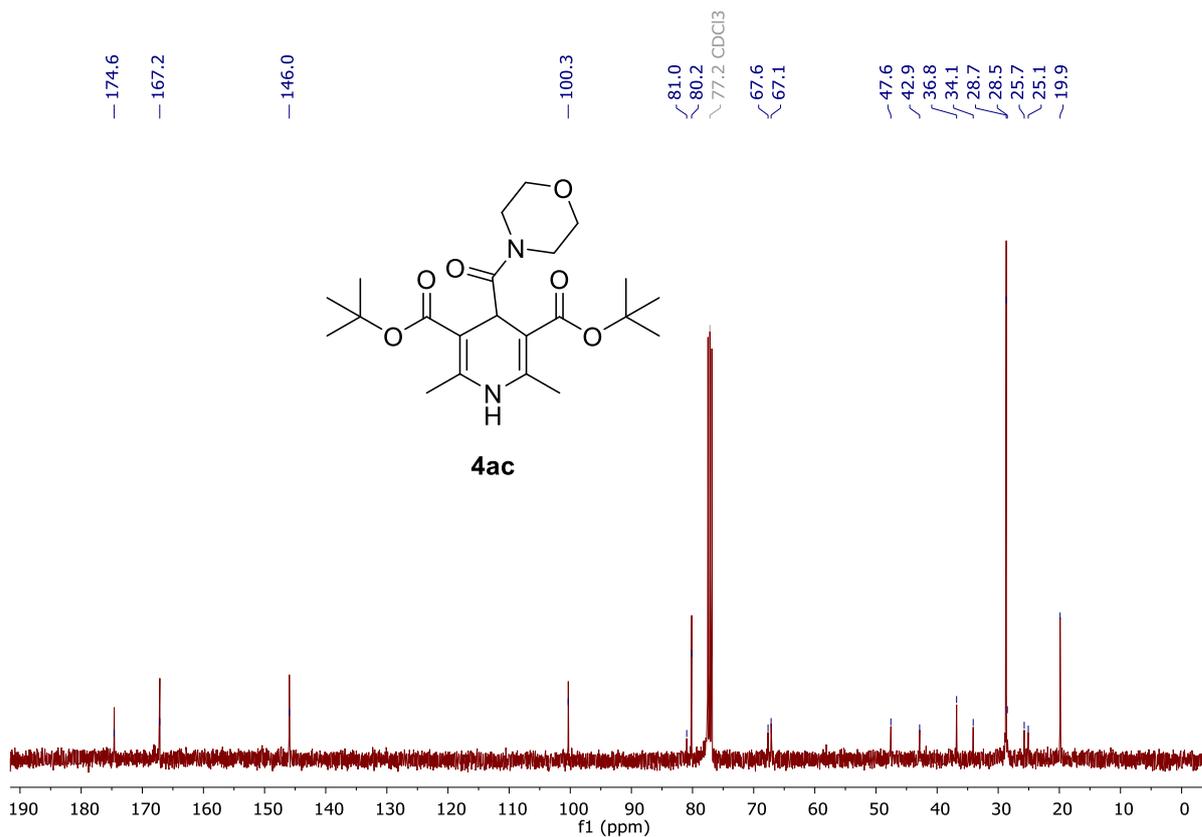


Figura 14. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **4ac**.

Por se tratar de um composto inédito, também foi realizada a análise de espectrometria de massas deste composto, sendo assim, o espectro obtido está apresentado a seguir (Figura 15). No espectro de massas é possível verificar que tanto o valor obtido para m/z , como também o padrão isotópico, corroboram com o esperado para o composto **4ac**.

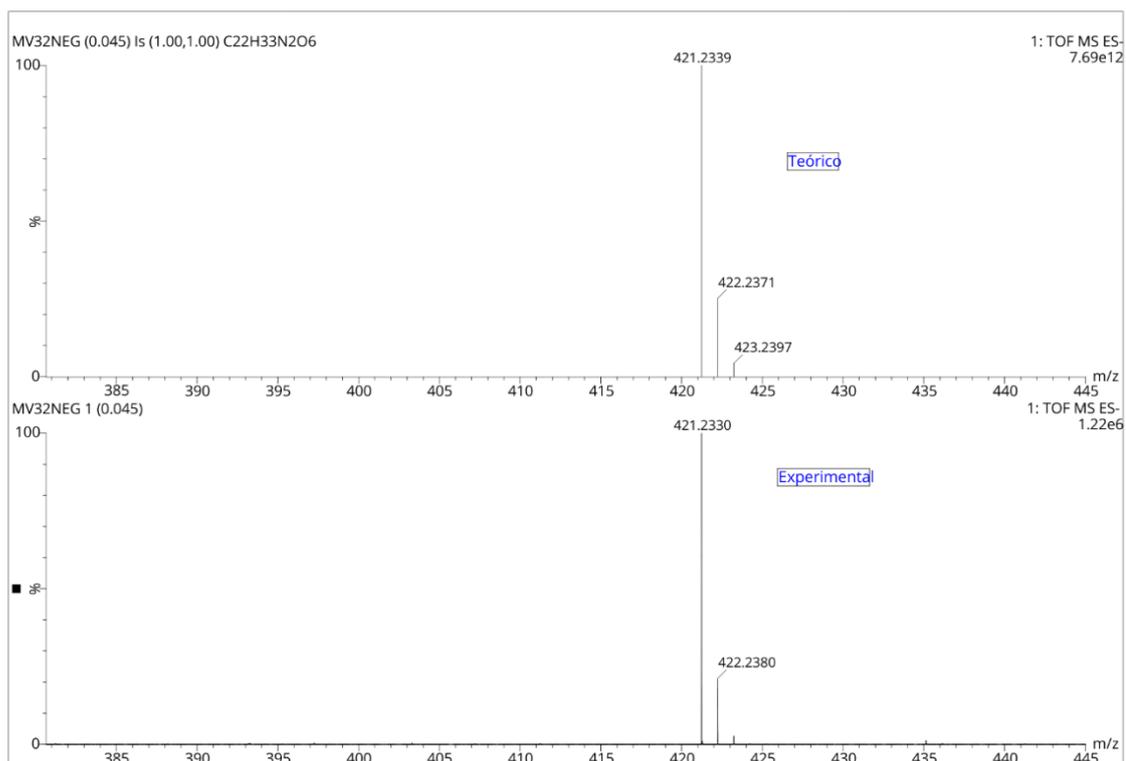


Figura 15. Espectro de HRMS do composto **4ac** em modo negativo.

Além de realizar a amidação utilizando a morfolina, a reação também ocorreu com uma amina aromática, no caso, a anilina. É possível observar no espectro de RMN de ¹H do composto **4bb** (Figura 16), que a formação do mesmo foi alcançada, devido à presença de sinais que não eram observados quando em comparação com o espectro de RMN de ¹H do composto **2b** (Figura 6).

O tripleto presente em 7,09 ppm, é atribuído ao hidrogênio *para* do anel aromático. Também, o tripleto correspondente aos hidrogênios *meta* está localizado em 7,31 ppm. Embora haja a impressão que esse sinal seja um quadrupletto, devido a presença de um pico adicional em 7,27 ppm, este último sinal está atribuído ao solvente CDCl_3 . Os hidrogênios *orto* apresentam um dupletto em 7,58 ppm. O simpleto presente em 8,93 pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida, o dupletto em 7,95 pode ser relacionado ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da DHP. As integrais relativas apontam para a presença de 24 hidrogênios, o que vai de acordo com o esperado. Os demais sinais presentes podem ser atribuídos ao restante da estrutura da DHP (Figura 5).

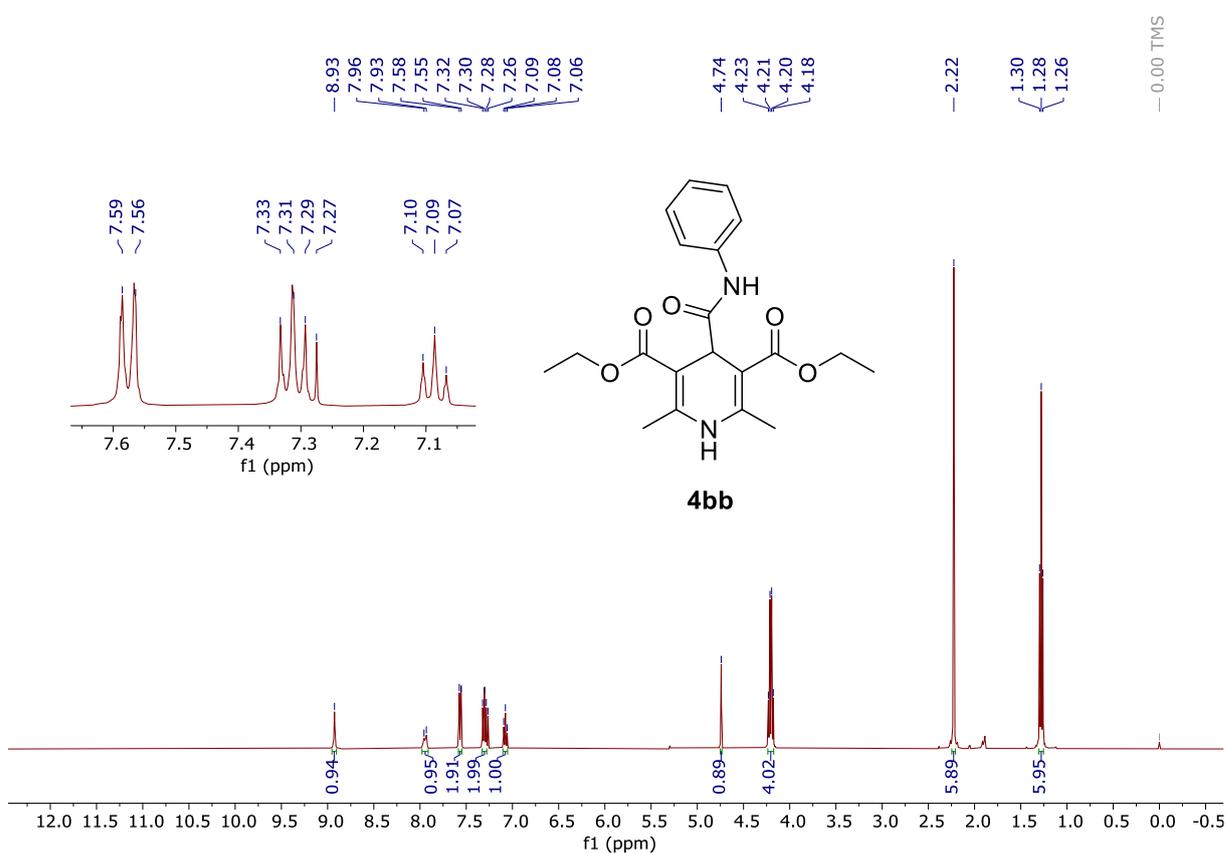


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4bb**.

Na Figura 17, onde é mostrado o resultado da análise de RMN de ^{13}C para o composto **4bb**, é possível observar 12 sinais, que é o esperado para a estrutura em questão. Os sinais presentes em 119,6 ppm, 123,9 ppm, 129,0 ppm e em 138,7 ppm podem ser atribuídos aos carbonos pertencentes ao anel aromático da anilina, corroborando então com a síntese bem sucedida do composto de interesse.

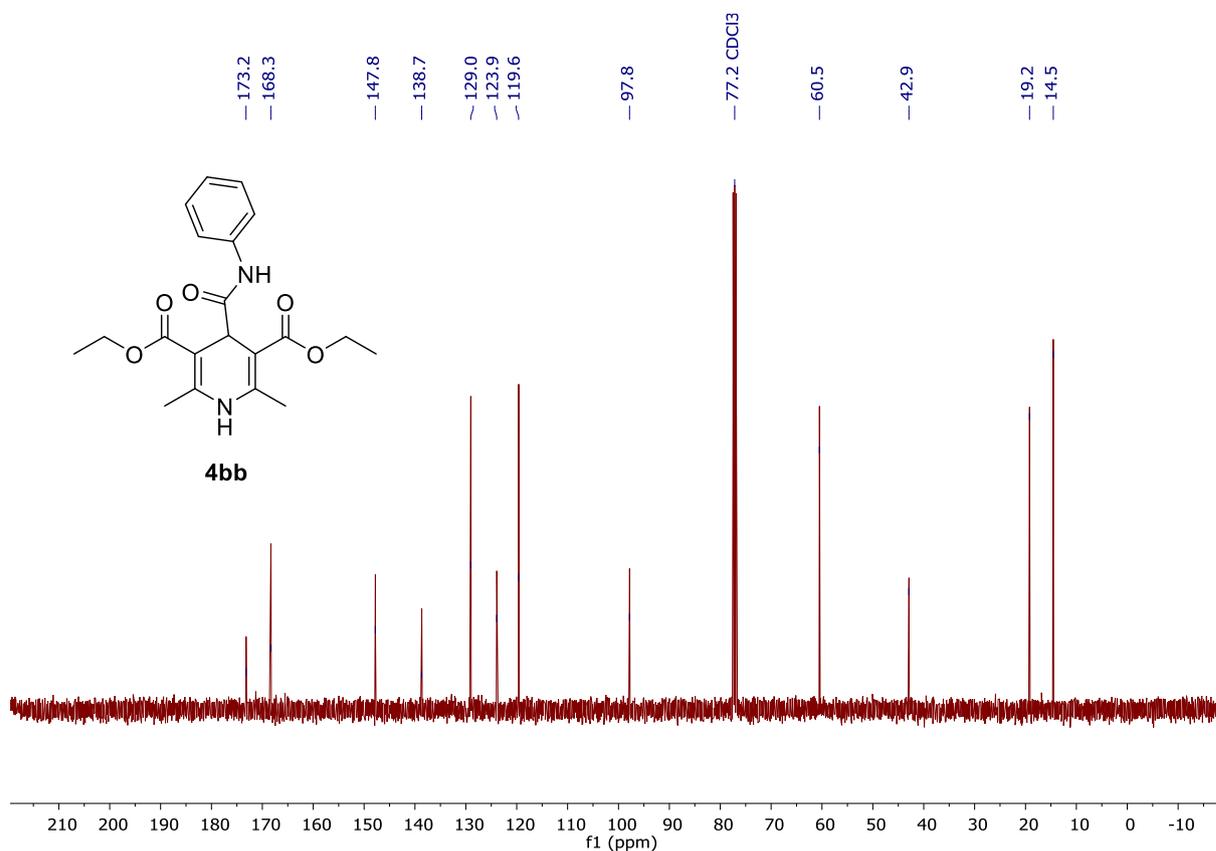


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4bb**.

Em relação ao produto **4cb**, foi possível realizar as análises de RMN de ^1H e de ^{13}C (Figura 18 e Figura 19), conforme mostrado a seguir. É possível notar que no espectro de RMN de ^1H , os sinais característicos da DHP ainda são encontrados. No entanto, também é possível observar os sinais oriundos dos hidrogênios da piperidina, sendo eles, um tripleto em 3,75 ppm, um tripleto em 3,46 ppm, um simpleto em 1,57 ppm e um multipletto em 1,45 ppm.

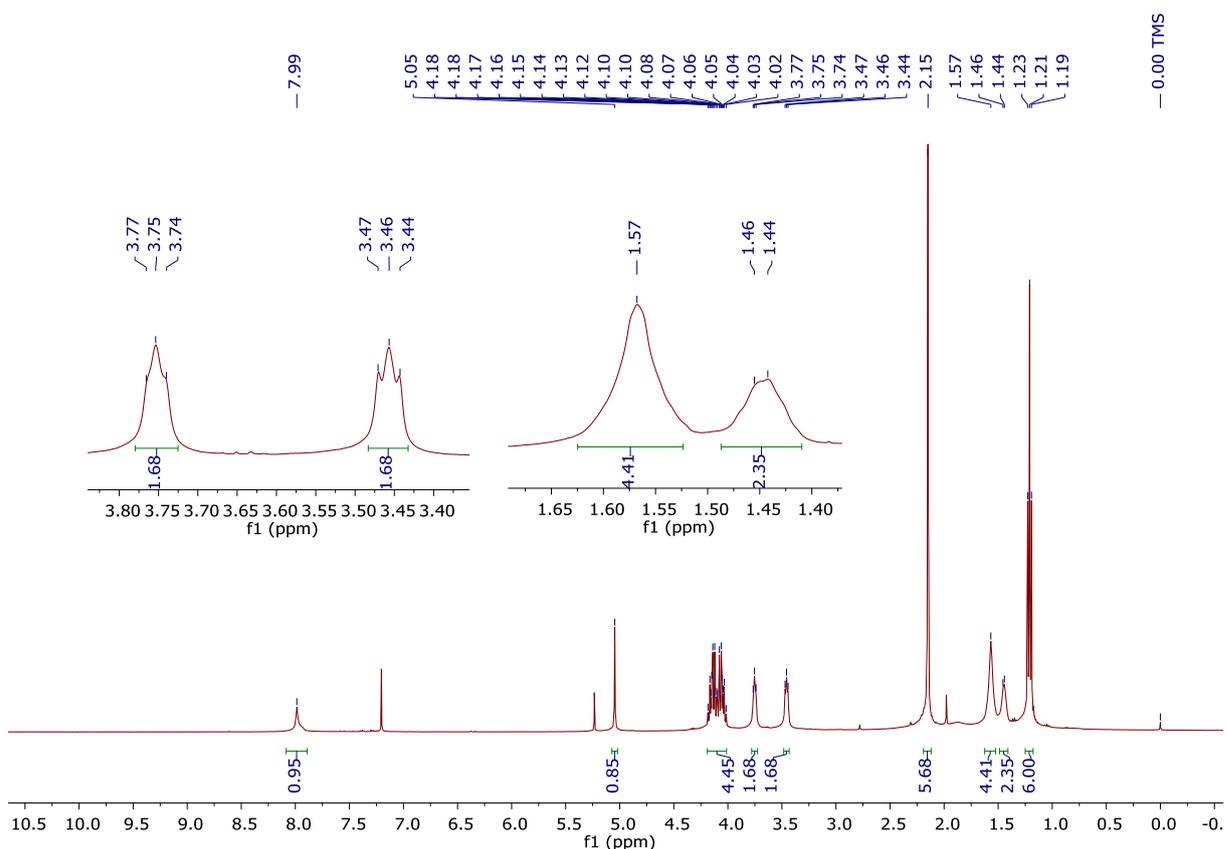


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4cb**.

No espectro de RMN de ^{13}C , também é possível observar os sinais que também estavam presentes no material de partida. No entanto, também é possível notar a presença todos os sinais esperados que correspondem aos carbonos da piperidina. Os sinais em 47,9 ppm, 43,6 ppm, 26,9 ppm, 25,9 ppm e 24,8 ppm correspondem aos carbonos presentes na piperidina, sendo assim, é possível atestar que a amidação dos ácidos carboxílicos ocorreu com sucesso.

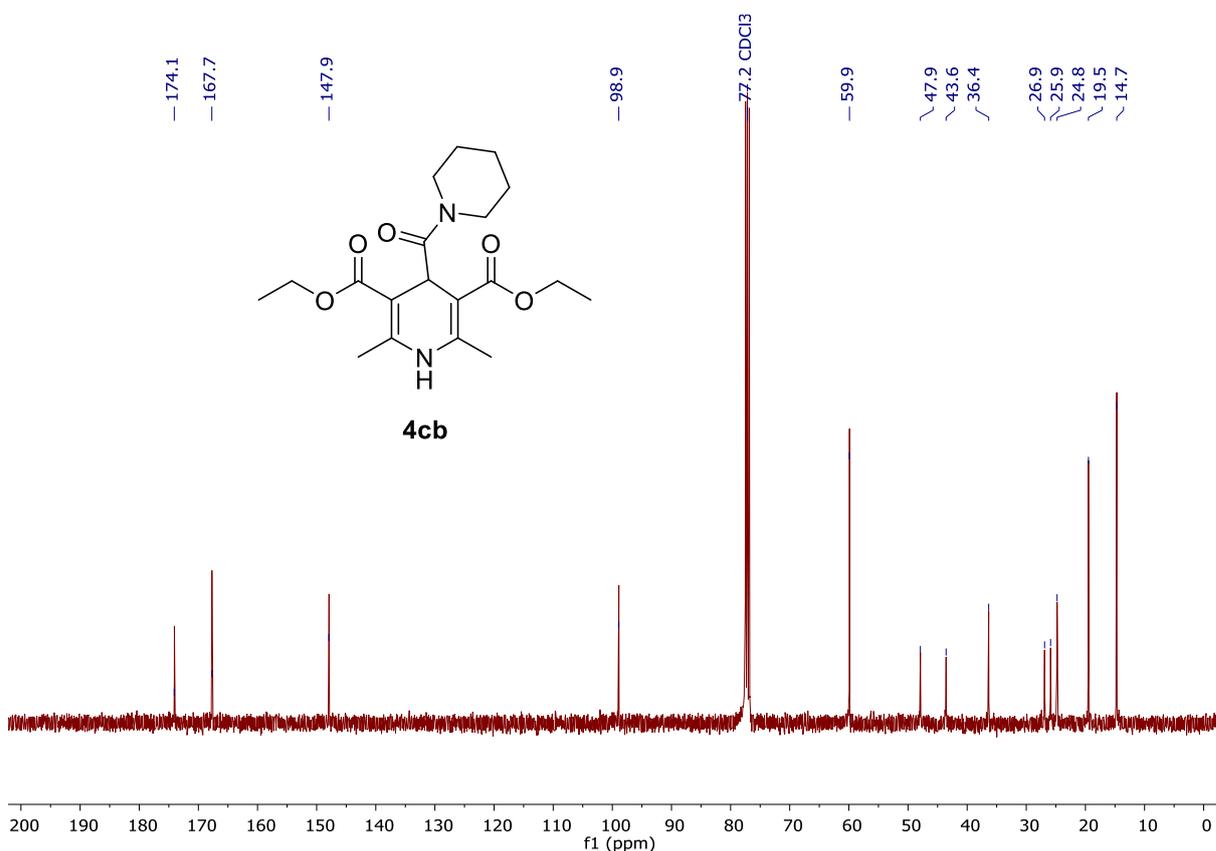


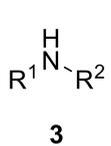
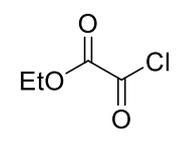
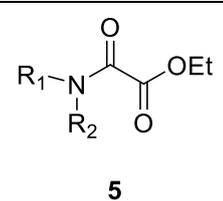
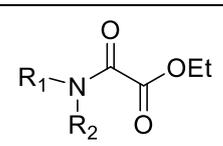
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **4cb**.

5.4. Síntese dos intermediários dos ácidos oxâmicos

Para a síntese dos ácidos oxâmicos, primeiramente foi necessário isolar os intermediários contendo o grupo éster, para que posteriormente, a hidrólise desses compostos fosse efetuada.

A Tabela 4 demonstra os rendimentos obtidos para os materiais de partida dos ácidos oxâmicos. É possível observar que os compostos **5a-b**, foram obtidos com rendimentos altos, enquanto que o produto **5c** foi obtido com um rendimento modesto. Sendo assim, foi possível realizar as análises de RMN de ^1H e de ^{13}C para a caracterização destes compostos.

Tabela 4. Rendimentos obtidos para os compostos **5**.

Estrutura Base	Grupo R	Produto	Rendimento (%)
			
			
		$\xrightarrow{\text{Et}_3\text{N, DCM, 0 }^\circ\text{C, 6h, t.a.}}$	
			
	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	5a	74
	$\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}$	5b	93
	$\text{R}^1 = \text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	5c	32

A Figura 19 mostra o espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **5a**. É possível identificar três sinais esperados para o composto em questão, sendo eles um tripleto em 1,26 ppm, um quadrupletto na região de 4,25 ppm, atribuídos aos hidrogênios presentes no grupo éster, e um multipletto na região de 3,60 ppm, correspondente aos hidrogênios da morfolina. As integrais relativas indicam a presença de 14 hidrogênios, sendo que a molécula em questão apresenta 13 hidrogênios. A amostra possuía uma concentração acima do ideal na realização da análise, portanto, a resolução dos sinais obtidos no espectro de RMN de ^1H foi prejudicada.

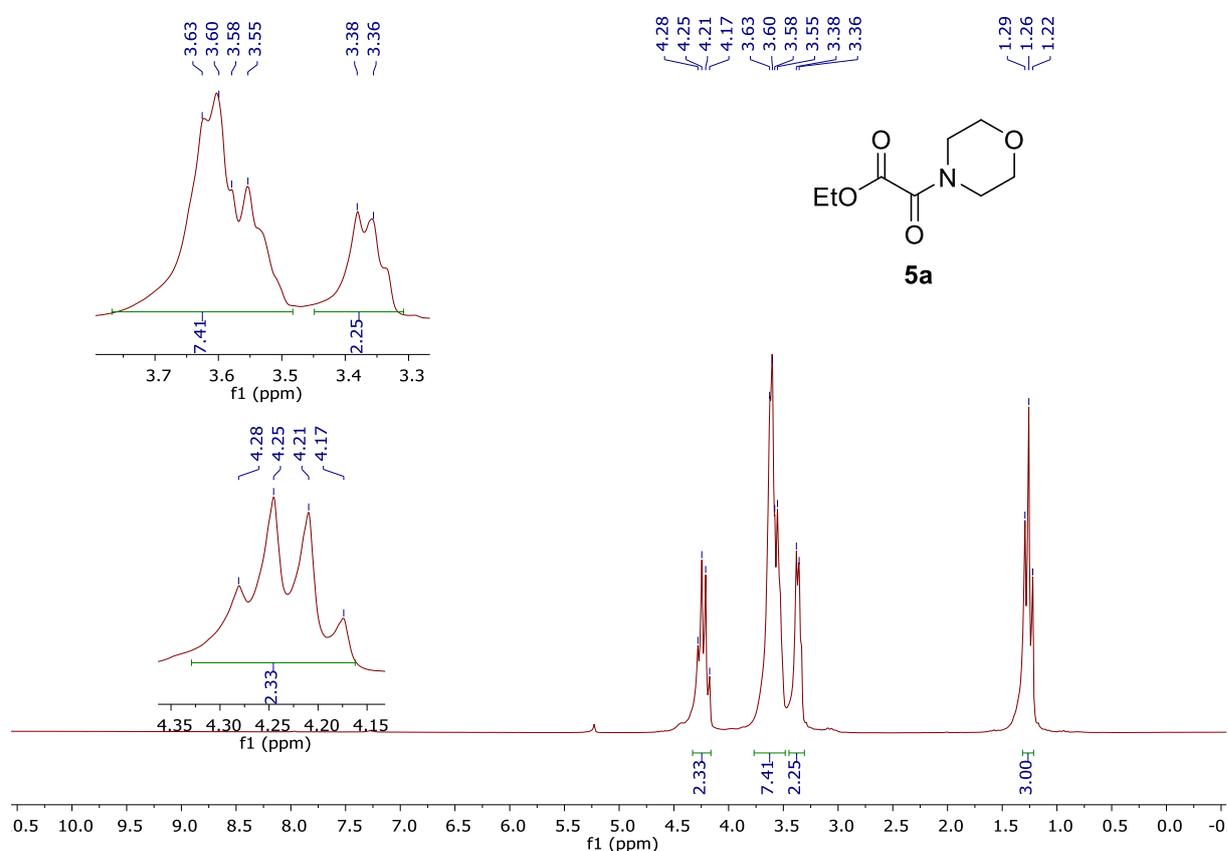


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 20) é possível observar todos os sinais esperados para o composto em questão. Em 162,2 ppm e 160,0 ppm estão presentes os sinais das carbonilas do éster e da amida, respectivamente. Os sinais atribuídos aos carbonos do grupo éster estão presentes em 62,0 ppm, e em 13,7 ppm. Os carbonos do anel da morfolina apresentam sinais localizados em 66,4 ppm, 66,1 ppm, 46,2 ppm e em 41,5 ppm. Com esses dados é possível atestar a formação do éster **5a** que posteriormente foi utilizado na síntese do respectivo ácido oxâmico.

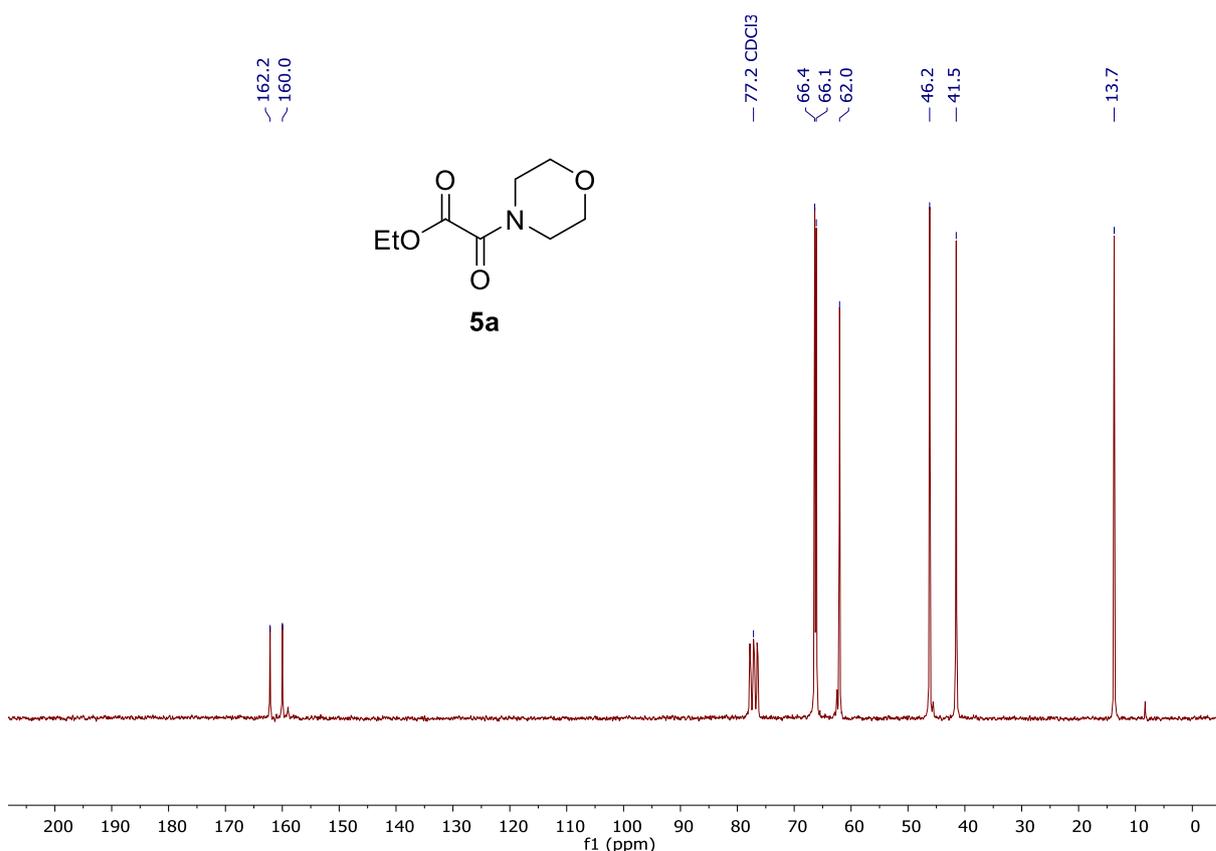


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl₃) do composto **5a**.

Também foi possível realizar as análises de RMN de ^1H e de ^{13}C para o produto **5b**, como mostrado a seguir (Figura 22 e Figura 23). As integrais relativas apontam a presença de 11 hidrogênios na molécula, dado que corrobora com a formação do produto **5b**.

Os sinais presentes em 1,35 ppm e em 4,36 ppm são atribuídos aos hidrogênios presentes no grupo éster. O tripleto presente em 7,15 ppm é atribuído ao hidrogênio na posição *para* do anel aromático, o tripleto em 7,33 ppm corresponde aos hidrogênios em posição *meta* do anel, já o duplete em 7,64 ppm corresponde aos hidrogênios *orto*. Também é possível observar um simpleto em 9,04 ppm, atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da anilina.

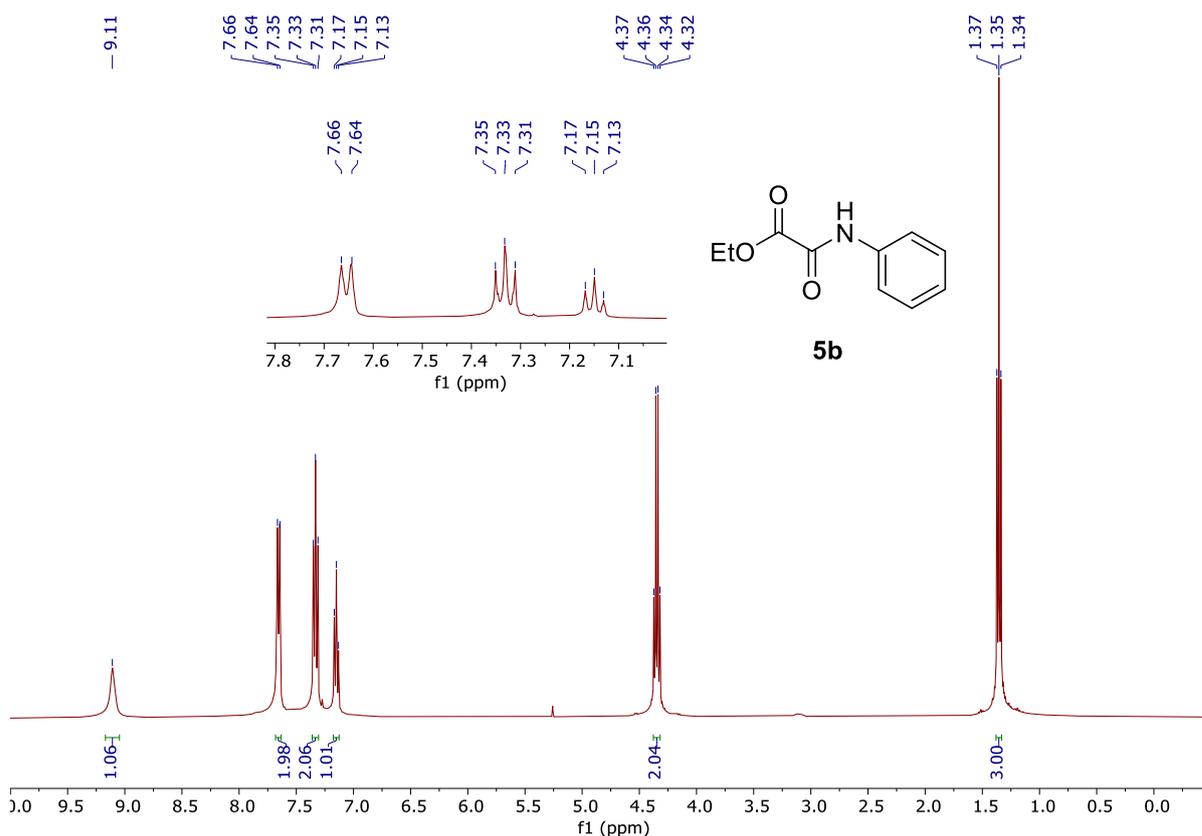


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz CDCl_3) do composto **5b**.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23), é possível observar 8 sinais, um indicativo que o composto foi formado, já que há a presença de 8 carbonos não equivalentes na molécula. Os sinais presentes em 13,9 ppm e em 63,6 ppm correspondem aos carbonos do éster, sendo eles a metila, e o carbono ligado ao oxigênio do grupo funcional, respectivamente. Em 160,9 ppm e em 154,1 ppm é possível observar os sinais dos carbonos carbonílicos do grupo éster e do grupo amida, respectivamente. Em 136,4 ppm, 129,1 ppm, 125,4 ppm e em 119,9 ppm estão presentes os sinais dos carbonos presentes no anel aromático oriundo da anilina. Portanto, é possível atestar a formação do composto **5b**.

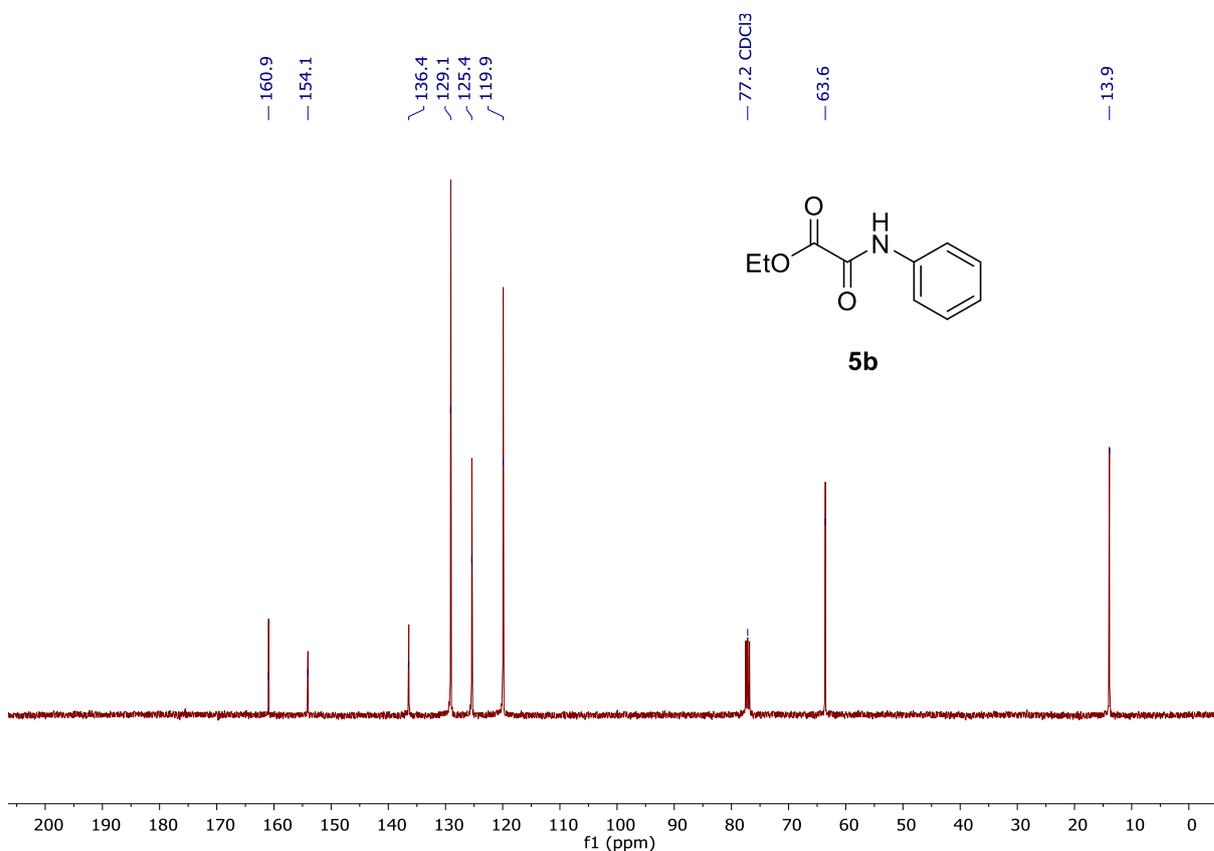


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **5c** (Figura 24), é possível observar os sinais dos hidrogênios do grupo éster, sendo eles um tripleto em 1,34 ppm, e um quadrupeto em 4,33 ppm. Em relação aos sinais referentes aos hidrogênios presentes no anel da piperidina, é possível observar dois tripletos, em 3,54 ppm, e em 3,31 ppm. Na região de 1,60 ppm há um multipeto que corresponde aos sinais dos hidrogênios presentes no anel da piperidina. As integrais relativas apontam a presença de 15 hidrogênios na molécula, portanto, sendo um indicativo da formação do produto **5c**.

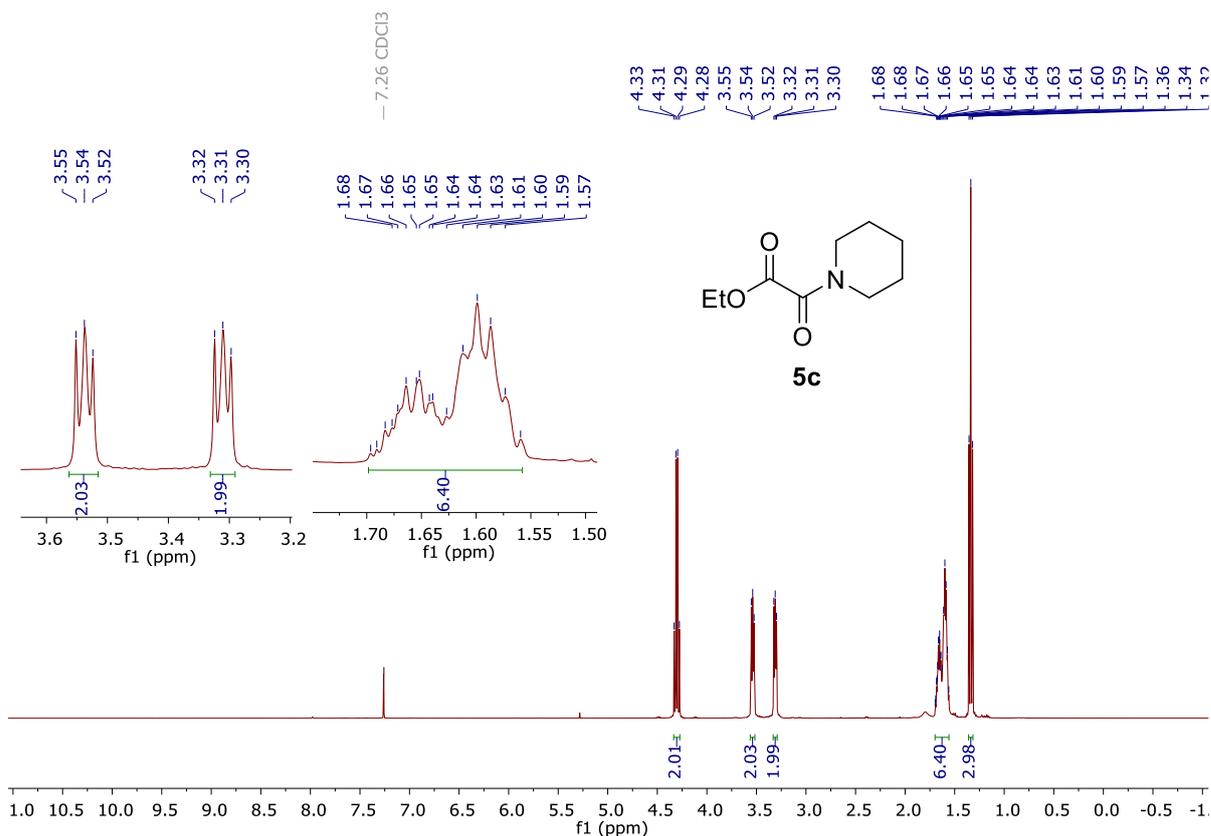


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

Em relação ao espectro de RMN de ^{13}C do composto **5c** (Figura 25), há a presença de 9 sinais, que corroboram com o esperado para este composto. Os sinais presentes em 163,4 ppm e em 160,4 ppm podem ser atribuídos aos carbonos carbonílicos do grupo éster e do grupo amida, respectivamente. Os carbonos da cadeia do grupo éster apresentam sinais em 14,1 ppm, correspondendo ao carbono da metila, e em 62,0 ppm ao carbono ligado ao oxigênio. Os carbonos do anel da piperidina apresentam sinais em 24,4 ppm, 25,2 ppm, 26,3 ppm, 42,3 ppm e 47,3 ppm. Portanto, confirmando a formação de **5c**.

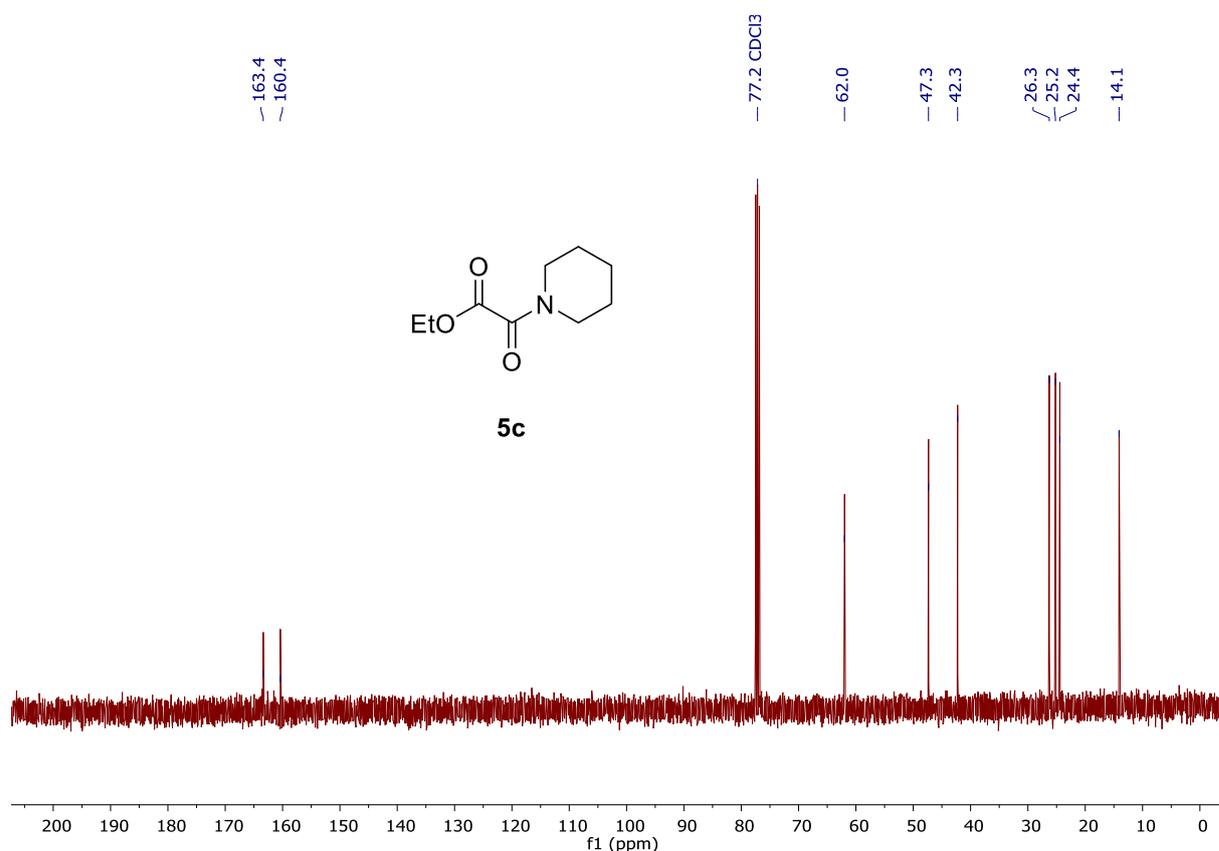
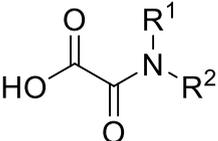


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

5.5. Síntese dos ácidos oxâmicos

Para a obtenção dos ácidos oxâmicos (compostos **6a-c**) foi realizada a hidrólise básica dos intermediários, utilizando uma mistura 1:1 THF/H₂O como solvente. A Tabela 5 explicita os rendimentos obtidos na síntese desses compostos.

Tabela 5. Rendimentos obtidos na síntese dos compostos **6**.

Estrutura Base	Grupo R	Produto	Rendimento (%)
	R ¹ = R ² = -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	6a	-
	R ¹ = Ph, R ² = H	6b	43
	R ¹ = R ² = -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	6c	38

Os produtos **6b-c** foram obtidos com os rendimentos apontados na tabela acima, com sua extração e purificação ocorrendo de maneira satisfatória, obtendo-se sólidos brancos para os dois compostos. No entanto, não foi possível sintetizar o produto **6a**, assim sendo possível realizar as análises de RMN de ¹H e de ¹³C somente para os produtos **6b-c**. Sendo assim, seguem os dados obtidos nas análises previamente citadas.

Na Figura 26, é possível visualizar o espectro de RMN de ^1H do composto **6b**, sendo possível identificar sinais que podem ser atribuídos aos hidrogênios da anilina, sendo eles o duplo duplete em 7,75 ppm, relacionado aos hidrogênios *orto* do anel aromático, um multiplete na região de 7,30 ppm, atribuído aos hidrogênios *meta*, e na região de 7,13 ppm, um multiplete oriundo do hidrogênio *para*. Também, é possível identificar o sinal do hidrogênio ligado ao nitrogênio em 10,7 ppm. Além dos sinais citados, é possível identificar uma curvatura no espectro, na região de 3,70 ppm, que pode ser um indicativo da presença do hidrogênio do ácido carboxílico. As integrais relativas apontam a presença de 6 hidrogênios na molécula, o que seria abaixo do esperado, no entanto, o hidrogênio do ácido carboxílico não apresentou um sinal bem definido. É possível observar a ausência de sinais do grupo etila, antes presentes no intermediário **5b** (Figura 22). Sendo assim, é possível afirmar que a obtenção do composto **6b** ocorreu com sucesso.

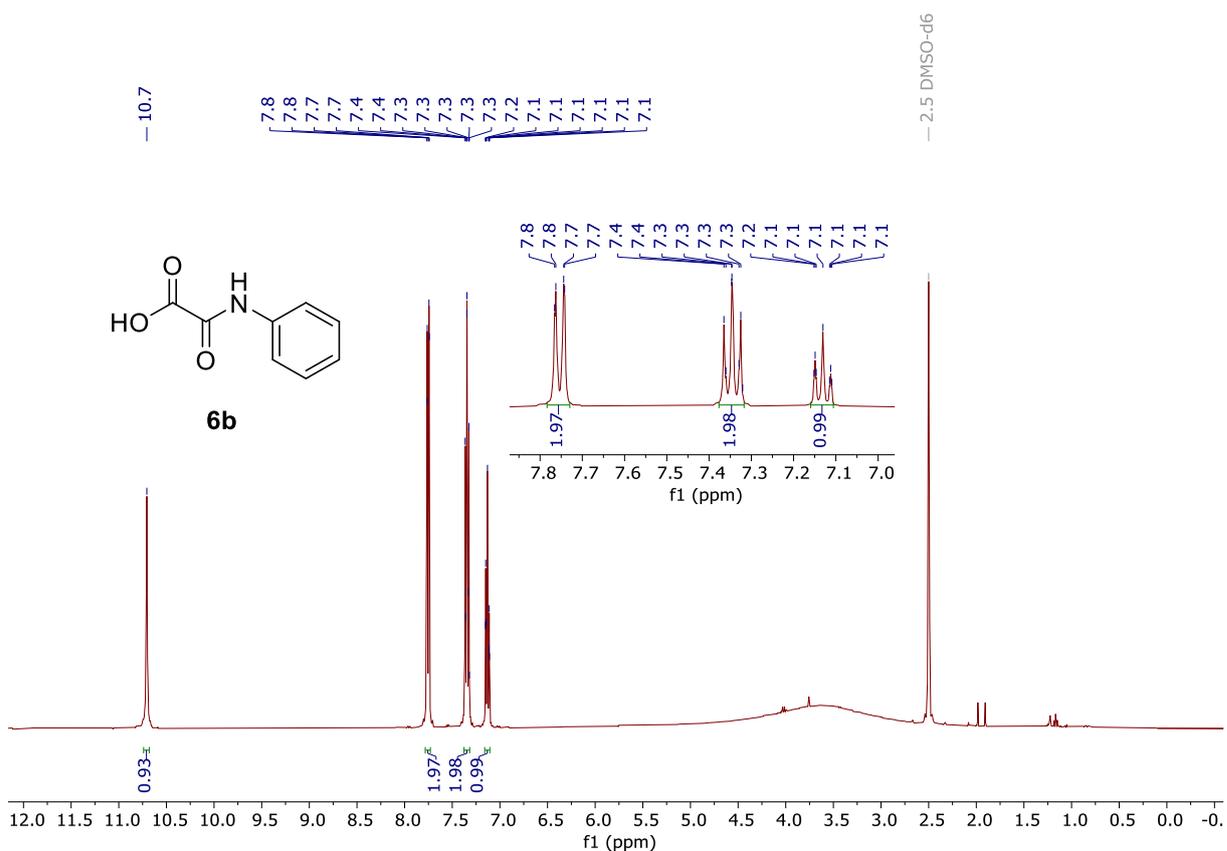


Figura 26. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **6b**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **6b** (Figura 27), estão presentes os sinais dos carbonos carbonílicos dos grupos amida e ácido carboxílico em 156,9 ppm e em 162,2 ppm, respectivamente. Também, é possível identificar o sinal do carbono sp^2 ligado ao nitrogênio da amida, em 137,7 ppm, além dos outros sinais do anel aromático, presentes em 128,7 ppm, 124,6 ppm e em 120,3 ppm, atribuídos aos carbonos *orto*, *para* e *meta*, respectivamente. Novamente, a ausência de sinais correspondentes à etila do intermediário respectivo (Composto **5b**, Figura 23) corroboram com a formação do composto **6b**.

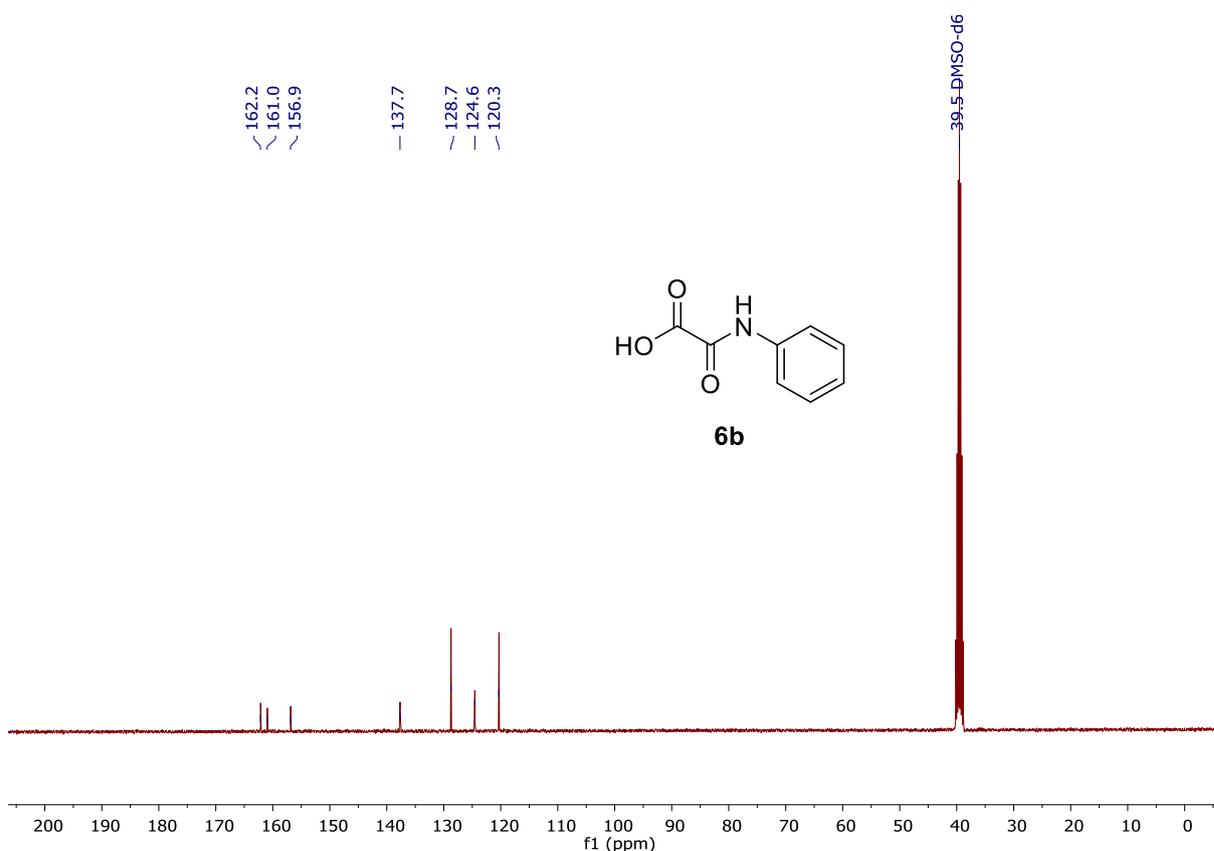


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) do composto **6b**.

Em relação ao espectro de RMN de ^1H do composto **6c** (Figura 28), as integrais relativas apontam a presença de 11 hidrogênios na molécula, conforme esperado. Também, é possível observar os sinais oriundos dos hidrogênios da piperidina, sendo eles, um simpleto em 1,68 ppm, e os dois multipletos na região de 3,68 ppm e 3,60 ppm. O simpleto presente em 8,17 pode ser atribuído ao hidrogênio do ácido carboxílico. Os sinais correspondentes aos hidrogênios da etila não estão presentes no espectro, indicando a formação bem sucedida do composto **6c**.

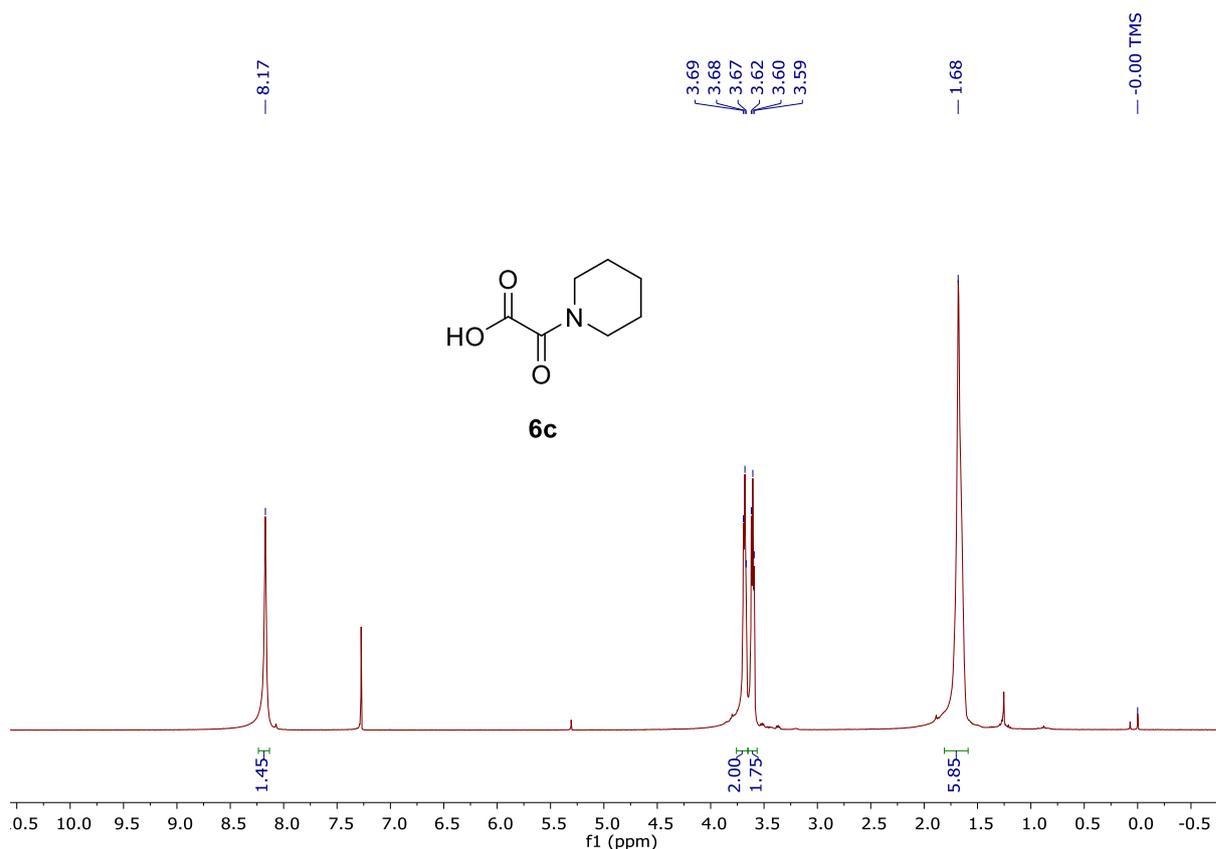


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **6c** (Figura 29), são observados 7 sinais, conforme esperado. Entre os sinais apresentados, os sinais em 162,3 ppm e em 160,5 ppm, podem ser atribuídos aos carbonos carbonílicos do ácido carboxílico e da amida, respectivamente. Também, estão presentes os 5 sinais esperados para a piperidina, em 48,0 ppm e em 43,9 ppm, atribuídos aos carbonos ligados ao nitrogênio, e em 26,5 ppm e em 25,5 ppm, correspondendo aos carbonos 2 do ciclo e em 24,3 ppm ao carbono 3. Assim, os resultados corroboram com a formação do produto **6c**.

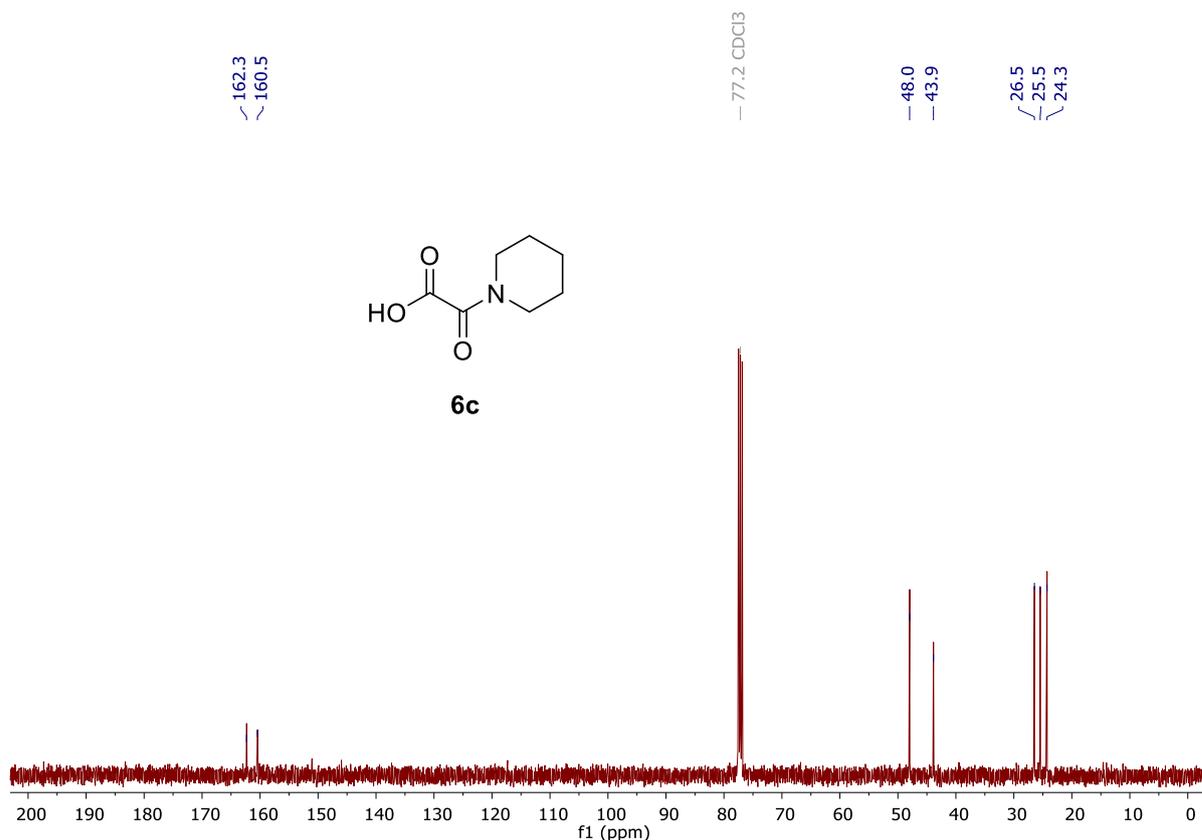


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.

5.6. Voltametria cíclica

Para comparar os valores de potencial de oxidação dos compostos, foram realizadas análises de voltametria cíclica. É possível observar na Figura 30, os voltamogramas obtidos para os compostos **4**, uma vez que para os compostos **6**, não foi possível realizar a medida, pois os mesmos não apresentaram sinal na concentração utilizada. Para contornar este problema, seria necessário realizar medidas alterando a velocidade de varredura e concentração dos analitos para que os sinais pudessem ser observados, contudo, não houve tempo hábil para realização desses experimentos.

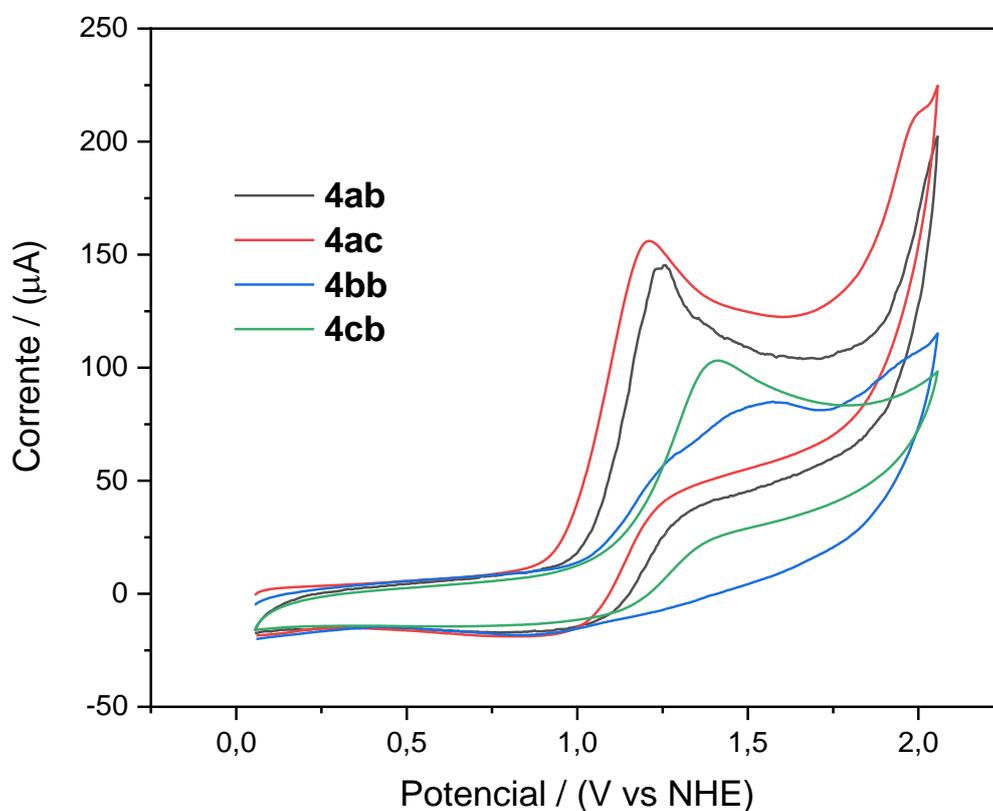
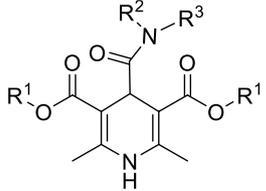


Figura 30. Voltamogramas obtidos para os compostos **4**.

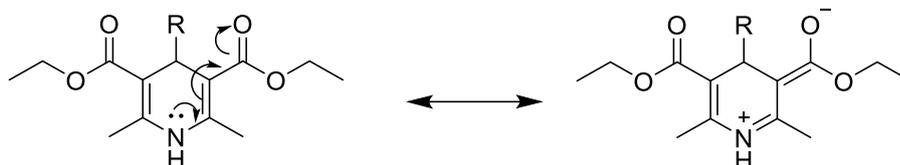
É possível observar no voltamograma o perfil irreversível da oxidação dos compostos analisados, o que é esperado, já que a oxidação dos derivados de ésteres de Hantzsch acarreta na aromatização do núcleo di-hidropiridínico, formando uma piridina, um processo termodinamicamente bastante favorável (Esquema 4a).

Na Tabela 6 é possível observar os valores de potenciais obtidos para os compostos **4**.

Tabela 6. Potenciais de oxidação obtidos para os compostos **4**.

Estrutura Base	Grupo R	Composto	E_{Ox} (V vs NHE)
	$R^1 = Et, R^2 = R^3 = -CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	4ab	+1,13
	$R^1 = t-Bu, R^2 = R^3 = -CH_2CH_2OCH_2CH_2-$	4ac	+1,06
	$R^1 = Et, R^2 = Ph, R^3 = H$	4bb	+1,18
	$R^1 = Et, R^2 = R^3 = -CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$	4cb	+1,24

Comparando os valores de potencial de E_{Ox} para os compostos **4ab** e **4ac**, é possível perceber que quanto mais volumoso grupo alquílico ligado ao grupo éster, mais fácil se torna a oxidação do composto. Uma possível explicação para este comportamento pode levar em consideração efeitos estereoeletrônicos, já que o par de elétrons do nitrogênio está deslocalizado devido a ressonância com a carbonila do éster (Figura 31)



Esquema 14. Híbridos de ressonância de derivados de ésteres de Hantzsch.

Como o grupo alquílico é mais volumoso no produto **4ac**, maiores as deformações na estrutura do grupo éster. Sendo assim, o alinhamento dos orbitais é prejudicado, fazendo com que a ressonância não seja tão efetiva, e consequentemente, disponibilizando o par de elétrons do nitrogênio para o processo de oxidação

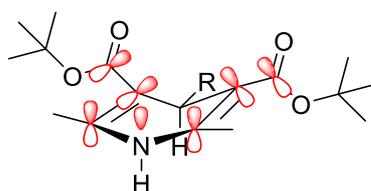


Figura 31. Representação da deformação gerada pelos grupos alquílicos do éster.

Quando se compara o potenciais de oxidação referentes à estrutura da amida substituída na posição 4, o motivo para a diferença entre os valores ainda não foi esclarecido, principalmente em relação aos produtos **4ab** e **4cb** que possuem estruturas semelhantes, alterando somente um oxigênio no anel ligado à amida, no entanto apresentam valores de potencial diferentes.

6. Conclusões e perspectivas futuras

Com este trabalho, foi possível sintetizar grande parte dos compostos desejados, tendo chegado em rendimentos aceitáveis para os ácidos oxâmicos, e avaliando a eficácia de diferentes abordagens na síntese de ésteres de Hantzsch, cada uma com sua particularidade, e apresentando diferentes resultados. Também, foi possível sintetizar dois produtos inéditos, o produto **2c** e o produto **4ac**, que também apresentaram rendimentos satisfatórios.

Como perspectivas futuras, serão realizados os ensaios de voltametria cíclica, que não foram realizados devido às condições experimentais como solubilidade, além do tempo necessário para a defesa deste trabalho. Também, serão realizados estudos em relação a aplicação destes compostos em relação ao seu uso como fonte de radicais carbamoíla, na inserção destes radicais em aceptores de Michael, como exemplo os 2-acilimidazóis, α,β -insaturados, com o intuito de investigar novas metodologias enantiosseletivas de carbamoilação com base em trabalhos correlatos já desenvolvidos pelo grupo de pesquisa.

7. Referências

1. KAISER, D. et al. Amide activation: an emerging tool for chemoselective synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 47, n. 21, p. 7899–7925, 2018.
2. BROWN, D. G.; BOSTRÖM, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone?: Miniperspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 10, p. 4443–4458, 26 maio 2016.
3. MATSUO, B. T. et al. Photoinduced carbamoylation reactions: unlocking new reactivities towards amide synthesis. **Chemical Communications**, v. 58, n. 60, p. 8322–8339, 2022.
4. SHAW, M. H.; TWILTON, J.; MACMILLAN, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 16, p. 6898–6926, 19 ago. 2016.
5. CRISENZA, G. E. M.; MELCHIORRE, P. Chemistry glows green with photoredox catalysis. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 803, 6 fev. 2020.
6. ROMERO, N. A.; NICEWICZ, D. A. Organic Photoredox Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 17, p. 10075–10166, 14 set. 2016.
7. MATSUO, B. T. et al. Carbamoylation of Azomethine Imines via Visible-Light Photoredox Catalysis. **Organic Letters**, v. 23, n. 17, p. 6775–6779, 3 set. 2021.
8. HANTZSCH, A. Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 14, n. 2, p. 1637–1638, jul. 1881.
9. HANTZSCH, A. Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 215, n. 1, p. 1–82, jan. 1882.
10. ZHENG, C.; YOU, S.-L. Transfer hydrogenation with Hantzsch esters and related organic hydride donors. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 6, p. 2498, 2012.

11. OGBU, I. M. et al. Oxamic acids: useful precursors of carbamoyl radicals. **Chemical Communications**, v. 58, n. 55, p. 7593–7607, 2022.
12. QUINONERO, O. et al. On the Enantioselective Phosphoric-Acid-Catalyzed Hantzsch Synthesis of Polyhydroquinolines. **Organic Letters**, v. 23, n. 9, p. 3394–3398, 7 maio 2021.
13. ALANDINI, N. et al. Amide Synthesis by Nickel/Photoredox-Catalyzed Direct Carbamoylation of (Hetero)Aryl Bromides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 59, n. 13, p. 5248–5253, 23 mar. 2020.
14. BAZANI, H. A. G. et al. SBA-15 obtained from rice husk ashes wet-impregnated with metals (Al, Co, Ni) as efficient catalysts for 1,4-dihydropyridine three-component reaction. **New Journal of Chemistry**, v. 46, n. 17, p. 7899–7909, 2022.
15. PAWAR, G. G. et al. Visible-light photocatalyzed oxidative decarboxylation of oxamic acids: a green route to urethanes and ureas. **Chemical Communications**, v. 54, n. 67, p. 9337–9340, 2018.
16. ERŞATIR, M.; TÜRK, M.; GIRAY, E. S. An efficient and green synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives through multi-component reaction in subcritical EtOH. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 176, p. 105303, out. 2021.
17. PÁLVÖLGYI, Á. M. et al. Photocatalyst-free hydroacylations of electron-poor alkenes and enones under visible-light irradiation. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 20, n. 36, p. 7245–7249, 2022.
18. ROTH, H.; ROMERO, N.; NICEWICZ, D. Experimental and Calculated Electrochemical Potentials of Common Organic Molecules for Applications to Single-Electron Redox Chemistry. **Synlett**, v. 27, n. 05, p. 714–723, 23 dez. 2015.