



Instituto de Química (IQ)
Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ)

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**OXIDAÇÃO DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS EM SISTEMA DE FLUXO
CONTÍNUO: REATORES DE COBRE E ELETROQUÍMICA**

Samia Sayegh Al Kas

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Brasília – 2025



Instituto de Química (IQ)
Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ)

**OXIDAÇÃO DE 1,4-DIHDROPIRIDINAS EM SISTEMA DE FLUXO
CONTÍNUO: REATORES DE COBRE E ELETROQUÍMICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de Brasília como parte dos
requisitos exigidos para a obtenção do Título de
Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Coorientador: Dr. Carlos Eduardo de Melo Salvador

Brasília – 2025

Agradecimentos

Diante de todo o trabalho e tempo para a construção dessa dissertação de Mestrado, agradeço primeiramente ao meu orientador Carlos Kleber Zago de Andrade e coorientador Carlos Eduardo de Melo Salvador por toda orientação, aprendizado e companhia nesses anos, que transformaram o meu trabalho em um projeto com resultados positivos.

Agradeço também imensamente aos meus pais Mônica Joseph Sayegh Al Kas e Paulo Khalid Khalil Al Kas, por todo apoio emocional e financeiro, caronas e discussões, que não me permitiram desistir.

A minhas irmãs, que me apoiam intensamente no meu caminho como estudante, me incentivando a continuar.

Ao meu namorado Gabriel Calil, que não se limitou a me ajudar e me apoiar de diversas formas, me fazendo companhia e tornando momentos difíceis em momentos leves e divertidos.

Aos meus amigos de laboratório: Amanda, Andrea, Adriana, Daniel, Felipe, Lucas, Luan, Marcos, Thaissa, Victor e Vitor, por todos os boliches, livros, lanches, almoços, filmes, discussões e congressos compartilhados, que me trouxeram memórias que irei levar e apreciar pelo resto de minha vida. Em especial, meu amigo Daniel, que tornou sua presença e amizade uma de minhas maiores motivações para ir ao laboratório trabalhar.

Aos professores Dr. Wender Alves da Silva, Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto, Dr. José Joaquín Linares León e Dr. Kleber Thiago de Oliveira pelas contribuições ao meu trabalho.

Ao professor Dr. Alexandre Fonseca e seu aluno Guilherme José de Paula Gonçalves pela imensa ajuda na construção da célula eletroquímica.

Aos professores do IQ pelos ensinamentos.

Aos funcionários do IQ.

A CAPES pelo auxílio financeiro.

RESUMO

Derivados do ácido nicotínico apresentam diversas propriedades medicinais e elevado potencial farmacológico, com ações anti-hipertensivas e como vasodilatadores. Neste trabalho, sua síntese foi investigada a partir dos precursores da reação de Hantzsch e diretamente das 1,4-dihidropiridinas, empregando a metodologia de fluxo contínuo, que oferece vantagens em relação às metodologias clássicas, como no maior controle de temperatura, quando aumentado o critério de área/volume; Melhor transferência de massa, fornecendo uma melhor difusão e escalabilidade, quando possível constante alimentação. Inicialmente, foram conduzidos estudos de temperatura, concentração e solubilidade, sob aquecimento em micro-ondas, com o objetivo de refinar as reações em fluxo contínuo com o reator de cobre. Em seguida, foram testadas algumas reações utilizando o reator de cobre aquecido por um forno de CG em temperaturas que variaram de 120 °C a 140 °C. No entanto, esse sistema não apresentou uma performance satisfatória. Em seguida, foi construída uma microcélula eletroquímica de baixo custo, utilizando eletrodos de grafite, com a qual foram realizadas reações de eletrossíntese em sistema de semi-batelada. Esses experimentos possibilitaram a otimização das condições de oxidação da molécula modelo, que posteriormente foram aplicadas a nove diferentes 1,4-dihidropiridinas, contendo substituintes aromáticos na posição C-4, com resultados satisfatórios. Na sequência, foram realizadas 20 reações de otimização da síntese em regime de fluxo contínuo de passagem única, utilizando a molécula modelo como substrato. Os resultados obtidos demonstraram a robustez do sistema, possibilitando a realização de uma reação bem sucedida em maior escala, a qual transcorreu de forma estável e sem intercorrências.

Palavras-chave: Ácido Nicotínico; Fluxo contínuo; 1,4-Dihidropiridinas; Eletroquímica; Microcélula.

ABSTRACT

Nicotinic acid derivatives present several medicinal properties and have high pharmacological potential, with anti-hypertensive effects and as vasodilators. In this work, their synthesis was investigated from Hantzsch reaction precursors and directly from 1,4-dihydropyridines, employing continuous-flow methodology, which offers advantages over classical approaches, such as improved temperature control, when higher the area/volume criteria; Enhanced mass transfer, providing better diffusion and scalability, when constant feed is possible. Initially, studies on temperature, concentration, and solubility under microwave heating were conducted with the aim of refining continuous-flow reactions using a copper reactor; Then, some reactions using the copper coil heated in a CG oven to temperatures that varied from 120 °C to 140 °C were tested. However, this system did not provide satisfactory performance. Subsequently, a low-cost electrochemical microcell was constructed, using graphite electrodes, with which electrosynthesis reactions were carried out in a semi-batch system. These experiments allowed the optimization of the oxidation conditions of the model molecule, which were applied to nine different 1,4-dihydropyridines bearing aromatic substituents at the C-4 position, with satisfactory results. In the following step, 20 optimization reactions of the single-pass continuous-flow synthesis were carried out using the model molecule as the substrate. The results demonstrated the system's robustness, enabling the performance of a larger-scale reaction, which proceeded stably and without complications.

Key-words: Nicotinic Acid; Continuous Flow; 1,4-Dihydropyridines; Electrochemistry; Microcell.

Lista de abreviações e acrônimos

RMC	Reações Multicomponentes
1,4-DHPS	1,4-Dihidropiridinas
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ADP	Adenosina Disfosfato
ADN	Ácido desoxirribonucleico
PTFE	Politetrafluoroetileno
CuAAC	Cicloadição 1,3-dipolar intramolecular entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre
V	Volts
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i>
EA	Electroauxiliary
ESR	<i>Electron Spin Resonance</i>
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
HMTA	Hexametilenotetramina
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
MO	Micro-ondas
BPR	<i>Backpressure Regulator</i>
PFE	Polifluoreto de etileno
TBABF₄	Tetrabutylamônio Tetrafluoroborato
PETG	Polietileno Tereftalato de Etileno Glicol

t.a.	Temperatura ambiente
Bn	Benzila
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
PULCON	<i>Pulse Length Based Concentration Determination</i>
CG	Cromatografia Gasosa

Sumário

1. Introdução Geral	1
1.1. Reações multicomponentes	1
1.2. Derivados de piridina.....	6
1.3. Fluxo contínuo.....	10
2. Capítulo 1	15
2.1. Introdução	15
2.2. Objetivos	18
2.3. Resultados e discussões	19
2.3.1. Procedimento inicial da síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6 dimetilpiridina com reator de cobre – Procedimento I.....	19
2.3.2. Curva de calibração	21
2.3.2.1. Produção das soluções-padrão.....	21
2.3.2.2. Análise das soluções-padrão no HPLC	23
2.3.3. Procedimento de síntese do 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina com reator de cobre – Procedimento II.....	25
2.3.4. Intensificação de processos por aquecimento em micro-ondas.....	27
2.3.5. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina com reator de cobre em fluxo contínuo – Procedimento III.....	30
2.3.6. Procedimento de síntese de Diludina pelo método clássico.....	32
2.3.7. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina com reator de cobre em fluxo contínuo a partir da Diludina- Procedimento IV.....	33
2.3.8. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4- dihidropiridina.....	34
2.3.9. Procedimento de oxidação da 3,5-dicarboxilato da dietil 4-benzil-2,6-dimetil- 1,4-dihidropiridina.....	35
3. Capítulo 2	37
3.1. Introdução	37
3.1.1. Eletrossíntese Orgânica.....	39

3.1.2. Oxidação anódica de 1,4-Dihidropiridinas	42
3.2. Objetivos	47
3.3. Resultados e discussão	48
3.3.1. Voltametria cíclica da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.....	48
3.3.2. Determinação da taxa de carga (z).....	49
3.3.3. Procedimento de oxidação da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina por eletroquímica em reciclo	50
3.3.4. Procedimento geral da síntese de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.....	53
3.3.5. Procedimento de oxidação de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina por eletrólise em reciclo	53
3.3.6. Procedimento de síntese de 1,4-dihidropiridinas com substituintes aromáticos	58
3.3.7. Procedimento de oxidação de 1,4-dihidropiridinas por eletrólise em reciclo ...	59
3.3.8. Otimização de transposição para uma metodologia total em fluxo contínuo e reação de 24 horas.	61
3.3.9. Estudos mecanísticos	64
3.3.9.3. Reação com 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxila (TEMPO)	64
3.3.9.4. Voltametria Cíclica do substrato 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina	65
4. Conclusão	68
4.1. Conclusões do Capítulo 1	68
4.2. Conclusões do Capítulo 2	68
5. Materiais e métodos.	70
5.1. Materiais.....	70
5.1.1. Microcélula eletroquímica	71
5.2. Método Experimental	71
5.2.1. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina com reator de cobre em fluxo contínuo.....	71

5.2.2. Procedimento de construção da curva de calibração	73
5.2.2.1. Produção das soluções-padrão.....	73
5.2.2.2. Análise das soluções-padrão no HPLC	74
5.2.3. Procedimento geral de aquecimento em micro-ondas	74
5.2.4. Procedimento de síntese de Diludina pelo método clássico.....	75
5.2.5. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.....	75
5.2.6. Procedimento de Voltametria cíclica da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.	76
5.2.7. Tentativa de oxidação da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina em fluxo contínuo.....	77
5.2.8. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.....	77
5.2.9. Procedimento de síntese de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetilpiridina por eletrólise em sistema de reciclo.....	78
5.2.10. Procedimento de síntese de 1,4-dihidropiridinas para formação do escopo ...	79
5.2.11. Procedimento de oxidação das 1,4-dihidropiridinas sintetizadas por eletrólise em sistema de reciclo.....	84
5.2.12. Procedimento da otimização para transposição em fluxo contínuo.....	90
5.2.13. Procedimento da reação de 24 horas.....	90
5.2.14. Procedimento de Voltametria cíclica da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.	90
6. Referências bibliográficas	92
7. Anexos.....	97

Lista de Esquemas

Esquema 1- Exemplo geral da reação de Hantzsch-4C.	2
Esquema 2- Proposta de formação dos intermediários da RMC de Hantzsch.	4
Esquema 3- Proposta de mecanismo da RMC de Hantzsch, adaptado da ref. ¹⁴	5
Esquema 4- Escopo geral para a síntese de 1,4-dihidropiridinas em fluxo contínuo, adaptado da ref. 15.....	6
Esquema 5 -Esquema de reação de síntese de 1,4-dihidropiridinas oxidadas, adaptado de Ref. 24	8
Esquema 6- Esquema de síntese de piridinas a partir dos reagentes de Hantzsch, retirado de ref. 24.....	9
Esquema 7- Esquema de reação de oxidação de 1,4 Dihidropiridinas, adaptado da Ref. 31.....	16
Esquema 8- Proposta mecanística da oxidação da 1,4-dihidropiridina Diludina, retirada de Ref. 31.	16
Esquema 9- Esquema de CuAAC com reator tubular de cobre, ref. 35.	17
Esquema 10- Esquema de reação em fluxo contínuo utilizando solvente azeotrópico .20	
Esquema 11 – Esquema de reação em fluxo contínuo utilizando solvente clorofórmio/Etanol.....	25
Esquema 12-(a) Formação de ácido acético e amônia pelo acetato de amônio. (b) Formação de formaldeído e amônia pelo HMTA 36 , adaptado da ref. 8.....	27
Esquema 13 – Esquema de reação em fluxo contínuo utilizando dois reservatórios em loop.....	31
Esquema 14- Esquema de síntese de Diludina pelo método clássico.....	33
Esquema 15- Esquema de oxidação da Diludina em reator de cobre.....	34
Esquema 16- Esquema de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina, ref. 42.	35
Esquema 17- Esquema de oxidação da 3,5-dicarboxilato da dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina	35
Esquema 18- Mecanismo de oxidação de 1,4-dihidropiridinas, ref. 55.....	43
Esquema 19- Oxidação da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina por célula eletroquímica em fluxo	52
Esquema 20- Esquema de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.	53
Esquema 21- Demonstração e resultado da reação 24 h.	64

Esquema 22 – Esquema da reação com TEMPO	65
---	----

Lista de Figuras

Figura 1 – Exemplo de comparação entre reações lineares e RMCs, adaptado da ref. ⁵ .	1
Figura 2- (a) Estrutura do NADH, adaptado da ref. 7. (b) Estruturas de 1,4-DHPs disponíveis comercialmente.	3
Figura 3 - Estrutura do Pantoprazol.....	7
Figura 4- Derivados do ácido nicotínico. ^{18,19}	7
Figura 5- Plataforma de fluxo contínuo.	11
Figura 6 – Efeito da redução do tamanho, adaptado de ref 28.	12
Figura 7- Comparação entre Reações clássicas e Reações em fluxo contínuo	12
Figura 8 – Cálculo do tempo de residência em relação ao volume e taxa de fluxo	13
Figura 9 - Estruturas da Diludina, do ácido nicotínico e da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina	15
Figura 10- Espectro de ¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃) do composto 33	22
Figura 11- Linha do tempo para a eletrossíntese orgânica, adaptado da ref. ⁴⁸	37
Figura 12- (a) Representação de uma célula eletrolítica não dividida. (b) Representação de uma célula eletrolítica dividida.	39
Figura 13- Caminhos reacionais possíveis em reações radiculares orgânicas, adaptado da Ref. 52.	41
Figura 14- Demonstração do efeito da adição de EAs, adaptado da Ref. 53.	42
Figura 15- Mecanismo de oxidação de 1,4-dihidropiridina como agente redutor, adaptado da Ref. 56.....	44
Figura 16 – (a) Gráfico de comparação de eficiência faradaica x densidade de corrente; (b) Gráfico de comparação do Limite da densidade de corrente. Retirados da ref. 59...	45
Figura 17- Microcélula eletroquímica, ref. 62.....	48
Figura 18 – (a) Imagem aberta da microcélula eletroquímica. (b) Componentes reais utilizados na construção (1-Juntas, 2-Caminho reacional, 3-Eletrodos, 4-Paredes impressas, 5-Conexões).....	51
Figura 19- Sistema de fluxo contínuo com microcélula eletroquímica em reciclo, adaptado da ref 59.....	51
Figura 20- Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 49	55
Figura 21 – Sistema de fluxo único	61
Figura 22 – Representação do mecanismo geracional de reação nos eletrodos.	67

Lista de Tabelas

Tabela 1 – A correlação entre o tempo de difusão e o caminho de difusão em reatores de fluxo.....	14
Tabela 2 - Relação entre os volumes adicionados e concentração das soluções-padrão	22
Tabela 3 - Comparação da função e sua variável	24
Tabela 4 - Condições experimentais para a síntese do produto 33 por aquecimento em micro-ondas	28
Tabela 5 - Condições experimentais para a oxidação da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.....	56
Tabela 6 - Síntese de 1,4-dihidropiridinas com substituintes aromáticos	58
Tabela 7 – Oxidação de 1,4-dihidropiridinas por eletrólise em reciclo	60
Tabela 8 - Otimização da reação em fluxo único	62

Lista de Gráficos

Gráfico 1- Publicações de artigos envolvendo a técnica de fluxo contínuo até a presente data, ref. 32.....	10
Gráfico 2- Relação entre a média S_j (Y) e a concentração (X), em um gráfico de dispersão.....	24
Gráfico 3 – Comparação de Voltamogramas do branco e amostra.	49
Gráfico 4- Efeitos da corrente x taxa de carga na conversão	62
Gráfico 5- Gráfico de voltametria cíclica da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.....	66

1. Introdução Geral

1.1. Reações multicomponentes

São chamadas de Reações Multicomponentes (RMCs) reações que possuem todas suas etapas ocorrendo em um só frasco reacional (*One-pot*), as quais utilizam três ou mais materiais de partida em que a maior parte dos átomos dos reagentes estão presentes no produto final (**Figura 1**).¹ Essas reações possuem grande importância medicinal visto que, para estas, são possíveis sínteses facilitadas, de alta taxa de transmissão e automatização, se tornando ideais para reações que possuem muitas subetapas reversíveis, mas produto final irreversível.¹ Apesar de serem de grande importância, realizar essas reações sob métodos clássicos pode trazer à tona diversas complicações como: volatilização de reagentes a temperaturas muito altas, baixa escala, tempo alto de reação e gasto não controlado de solventes². Essas desvantagens podem ser atenuadas ou até anuladas com a utilização do método de fluxo contínuo.

Através das RMCs, há uma maior facilidade em sintetizar um escopo com diversos produtos. Isso ocorre por conta da conservação de grande parte dos átomos dos reagentes na estrutura do produto, possibilitando a mudança de grupos funcionais para a síntese de análogos e criando acervos de moléculas.³ As RMCs também facilitam a automatização para o método de fluxo contínuo, que tem sido cada vez mais aliada e necessária ao aumento em escala industrial, quando comparada a métodos clássicos.⁴

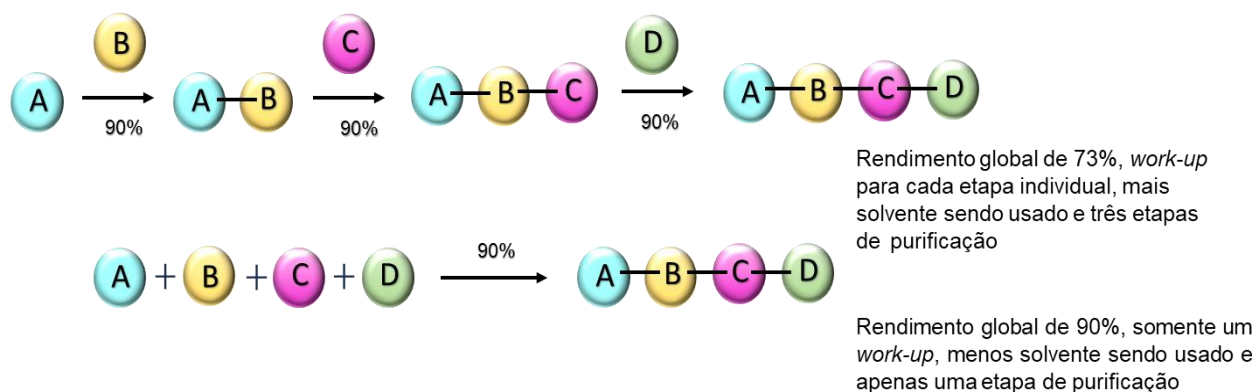
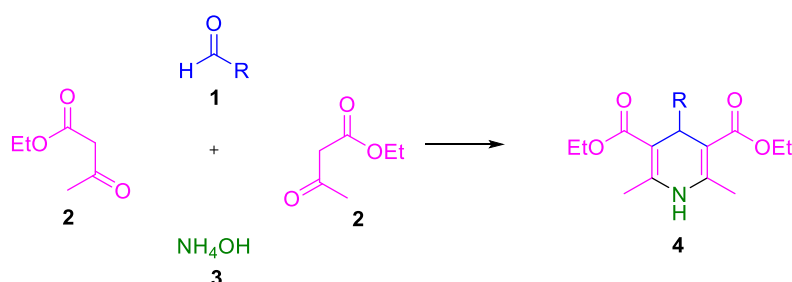


Figura 1 – Exemplo de comparação entre reações lineares e RMCs, adaptado da ref. 5.

Um importante exemplo de Reação Multicomponente é a reação de Hantzsch, que foi relatada pela primeira vez há mais de um século, por Arthur Hantzsch.⁶ Essa reação envolve pseudo quatro componentes, utilizando um equivalente de diferentes derivados de aldeído (1), dois equivalentes de diferentes derivados de β -cétoesteres (2) e um equivalente da amônia ou sais de amônio (3) para sintetizar 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPS) (**Esquema 1**).



Esquema 1- Exemplo geral da reação de Hantzsch-4C.

Esse grupo de moléculas começou a ser explorado quando foi notada a semelhança entre elas e a forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) (destacada em azul na **Figura 2**)⁷ Agora, as piridinas de Hantzsch têm sido de vital importância para a química medicinal contra anginas e hipertensão.⁸ Também já foram reportadas como tendo ação antitumoral⁹ anti-inflamatória¹⁰ e anti-hipertensiva.¹¹ A **Figura 2(b)** mostra alguns derivados de 1,4-DHPs que já estão disponíveis comercialmente.

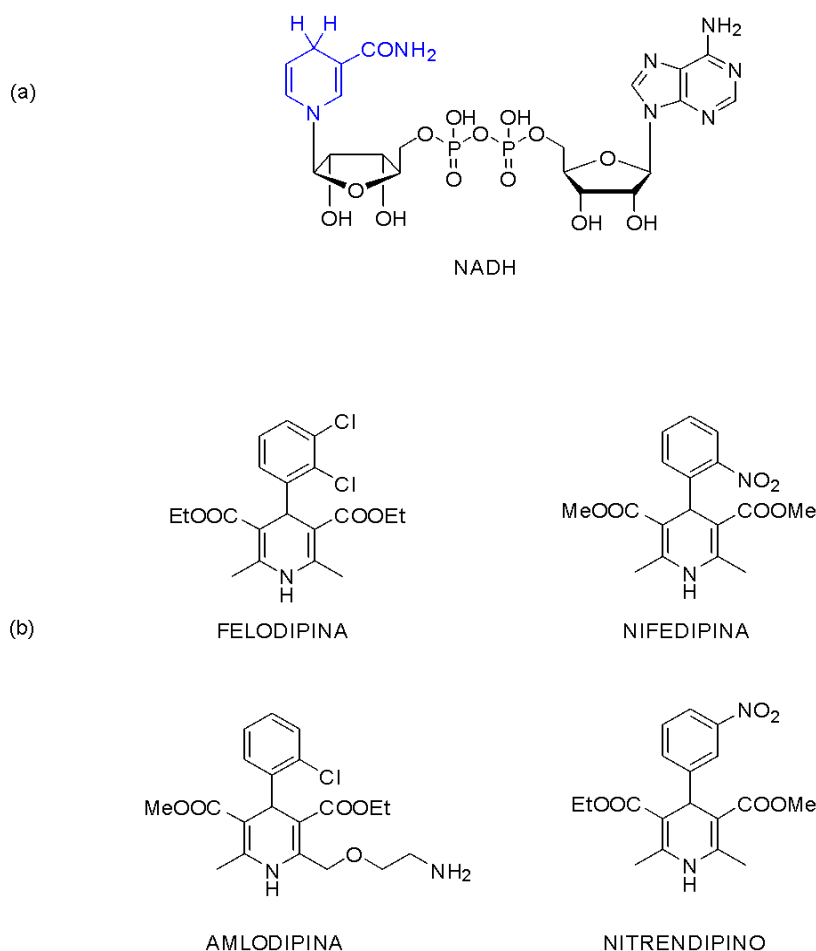
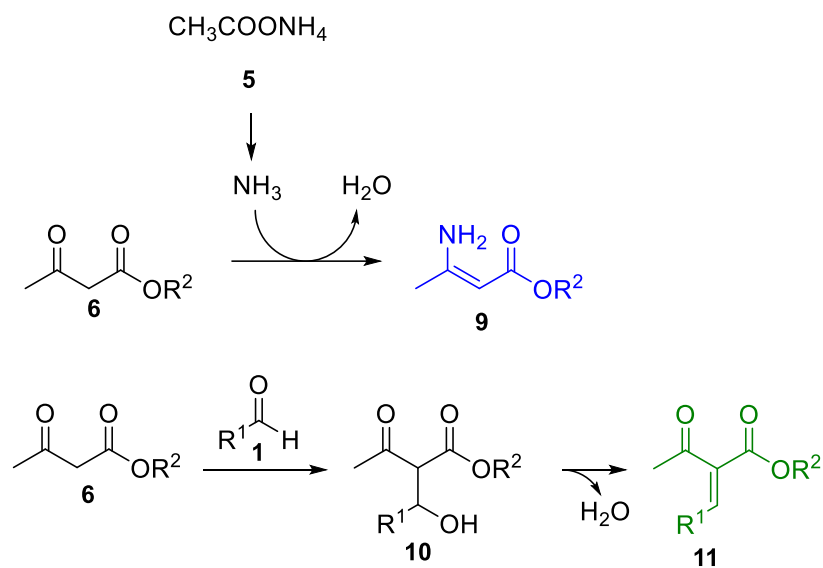


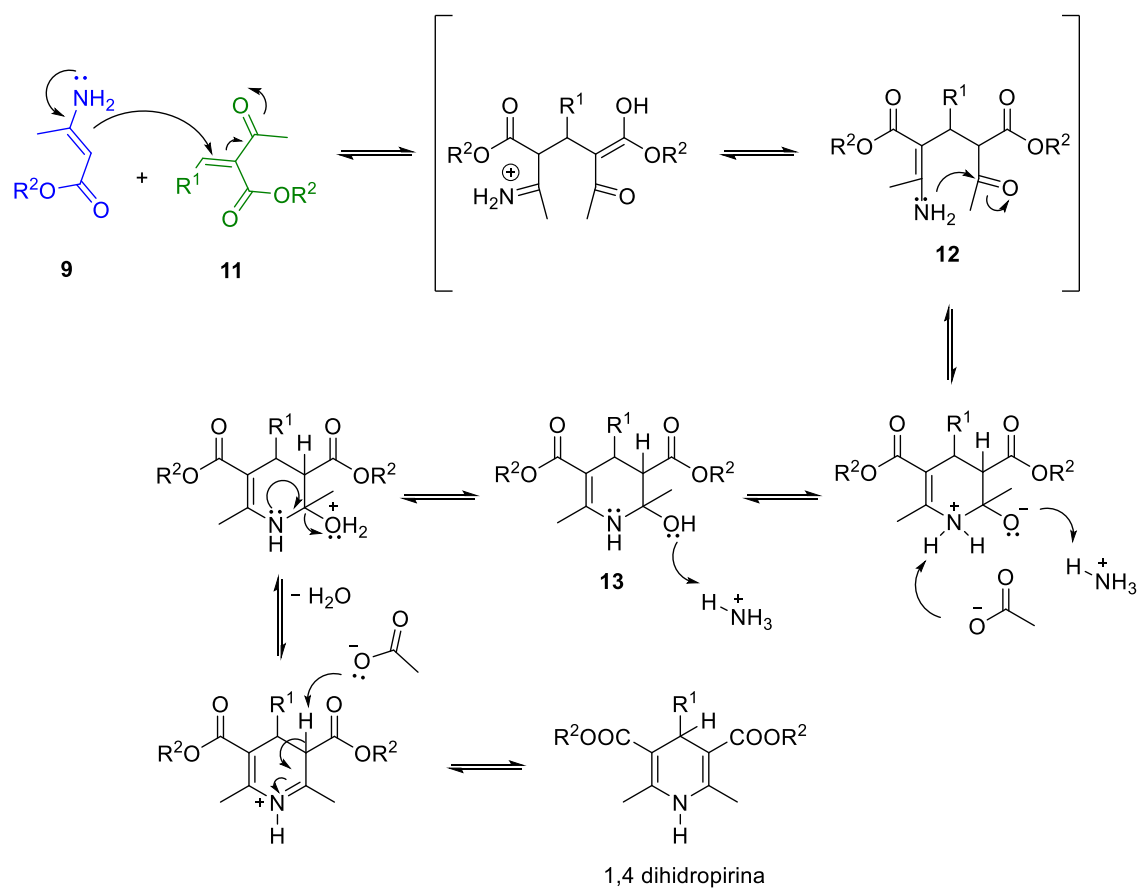
Figura 2- (a) Estrutura do NADH, adaptado da ref. 7. (b) Estruturas de 1,4-DHPs disponíveis comercialmente.

Dada a relevância das piridinas de Hantzsch, um estudo investigativo por Katritzky et al¹² foi conduzido sobre os mecanismos de reação, utilizando análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN) para carbono e hidrogênio. Neste trabalho, foi demonstrado que em todos os caminhos reacionais analisados foram formados dois intermediários principais: a enamina **9** (destacada em azul no **Esquema 2**) e o cetoéster α,β -insaturado **11** (destacada em verde no **Esquema 2**), sendo a formação de **11** a etapa identificada como limitante do processo reacional.



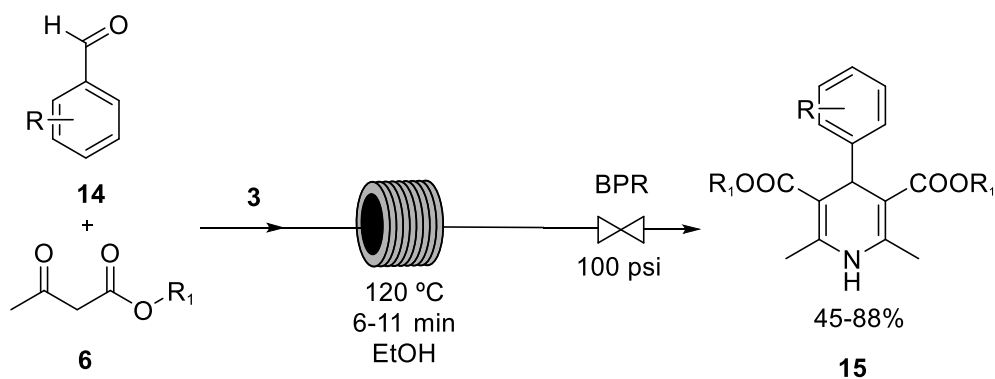
Esquema 2- Proposta de formação dos intermediários da RMC de Hantzsch.

Esses intermediários foram empregados em estudos mecanísticos reacionais realizados por Alvim et al.¹³ que investigaram cinco possíveis caminhos para a reação de Hantzsch. O caminho que mais concordou com as análises de RMN foi aquele que envolve uma adição de Michael entre a enamina e o cetoéster α,β -insaturado, conforme proposto no **Esquema 3**.¹⁴



Esquema 3- Proposta de mecanismo da RMC de Hantzsch, adaptado da ref. 14.

Em uma tentativa de superar as desvantagens das RMCs de Hantzsch realizadas em métodos clássicos, como a formação de subprodutos, baixa transferência de massa e calor, pouco controle sobre as variáveis, entre outros, Baraldi et al.¹⁵ sintetizaram 1,4-dihidropiridinas (**Esquema 4**), utilizando o método de fluxo contínuo em microssistemas.



Esquema 4- Escopo geral para a síntese de 1,4-dihidropiridinas em fluxo contínuo, adaptado da ref. 15.

Os resultados observados foram satisfatórios, visto que alguns produtos tiveram ótimos rendimentos com apenas 6 minutos de reação em fluxo contínuo. Em contrapartida, o gasto de solvente pode ser considerado exacerbado.

Além das vantagens explicitadas anteriormente, 1,4-DHPS também podem sofrer processos de oxidação para a obtenção de uma classe de piridinas derivadas do ácido nicotínico (**Figura 9**), as quais possuem muitas propriedades vantajosas para o ser humano.

1.2. Derivados de piridina

As piridinas são heterociclos aromáticos planares com seis átomos, consistindo em cinco átomos de carbono e um átomo de nitrogênio em sua estrutura básica. Compostos contendo o núcleo da piridina têm sido descritos como substâncias com propriedades biológicas significativas, incluindo atividades antiviral, antioxidante, anti-inflamatória, anticoagulante, antibacteriana, antifúngica e antidiabética¹⁶

Um exemplo notável de um fármaco que incorpora o núcleo de piridina em sua estrutura é o Pantoprazol (**Figura 3**). Este medicamento atua como um inibidor de bomba de prótons, promovendo a supressão da secreção ácida no estômago e sendo eficaz no tratamento de distúrbios gástricos, como a gastrite.¹⁷

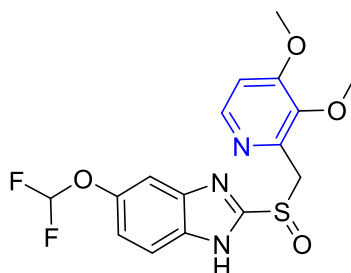
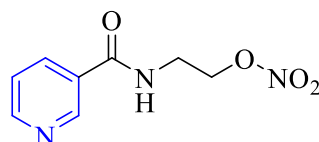
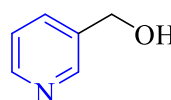


Figura 3 - Estrutura do Pantoprazol.

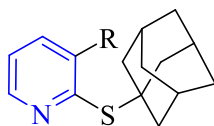
Outros derivados de piridina de relevância significativa são os derivados do ácido nicotínico, como o Nicorandil e o Piridil-3-carbinol (**Figura 4**), os quais exibem propriedades vasodilatadoras¹⁸ Adicionalmente, o ácido 1-adamantano tionicotínico, bem como sua amida e nitrila derivadas (**Figura 4**), demonstraram atividades antioxidantes e relaxantes em vasos sanguíneos.¹⁹



Nicorandil



Piridil-3-carbinol



Ácido 1-adamantano Tionicotínico

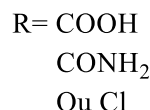


Figura 4- Derivados do ácido nicotínico.^{18,19}

O ácido nicotínico, também conhecido como Niacina, é uma das duas vitaminas B3 sintetizadas pelo corpo humano a partir da molécula do triptofano. Apesar de ser naturalmente sintetizada, a Niacina a partir do triptofano não é eficiente para suprir as necessidades do corpo humano²⁰ portanto, ela tem sido utilizada há mais de 50 anos como o primeiro redutor lipídico em forma de suplemento, sendo também aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento de Dislipidemia²¹

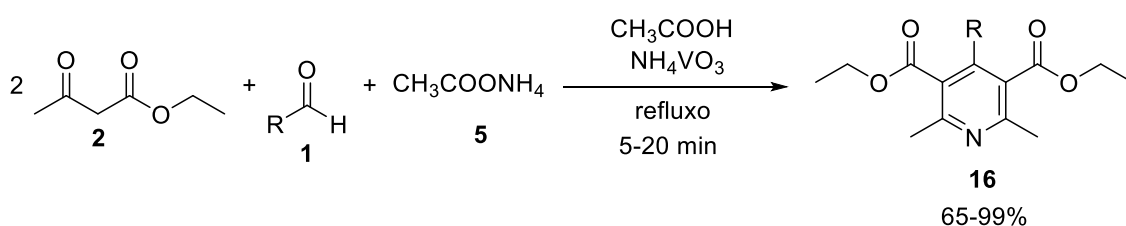
A propriedade mais importante da Niacina é a de ser um precursor para a síntese de NAD⁺ e NADP⁺. As duas moléculas possuem a mesma piridina cromófora, que as fazem ter capacidade de realizar diversas reações redox como transportadora de elétrons,

coenzimas e antioxidantes, podendo ainda realizar explosões de respiração, reduzindo oxigênio em um superóxido, que podem agir como microbicidas. A NAD^+ , por outro lado, também tem propriedades não-redox, influenciando na síntese da ADP-ribose, reparadora do ADN.²²

Essa molécula teve sua importância descoberta pela primeira vez pelo epidemiologista Joseph Goldberger, que ao fazer investigações epidemiológicas e experimentos sobre a Pelagra, doença dos quatro D's (Diarreia, Dermatite, Demência e *Death* (morte, em inglês)), descobriu que leveduras tinham um efeito positivo no tratamento da doença, assim concluindo que a Vitamina B era a substância necessária para a cura da epidemia de Pelagra. Alguns anos depois, foi concluído que a Vitamina B era composta de ácido nicotínico, o verdadeiro aliado na cura da doença dos quatro D's²³

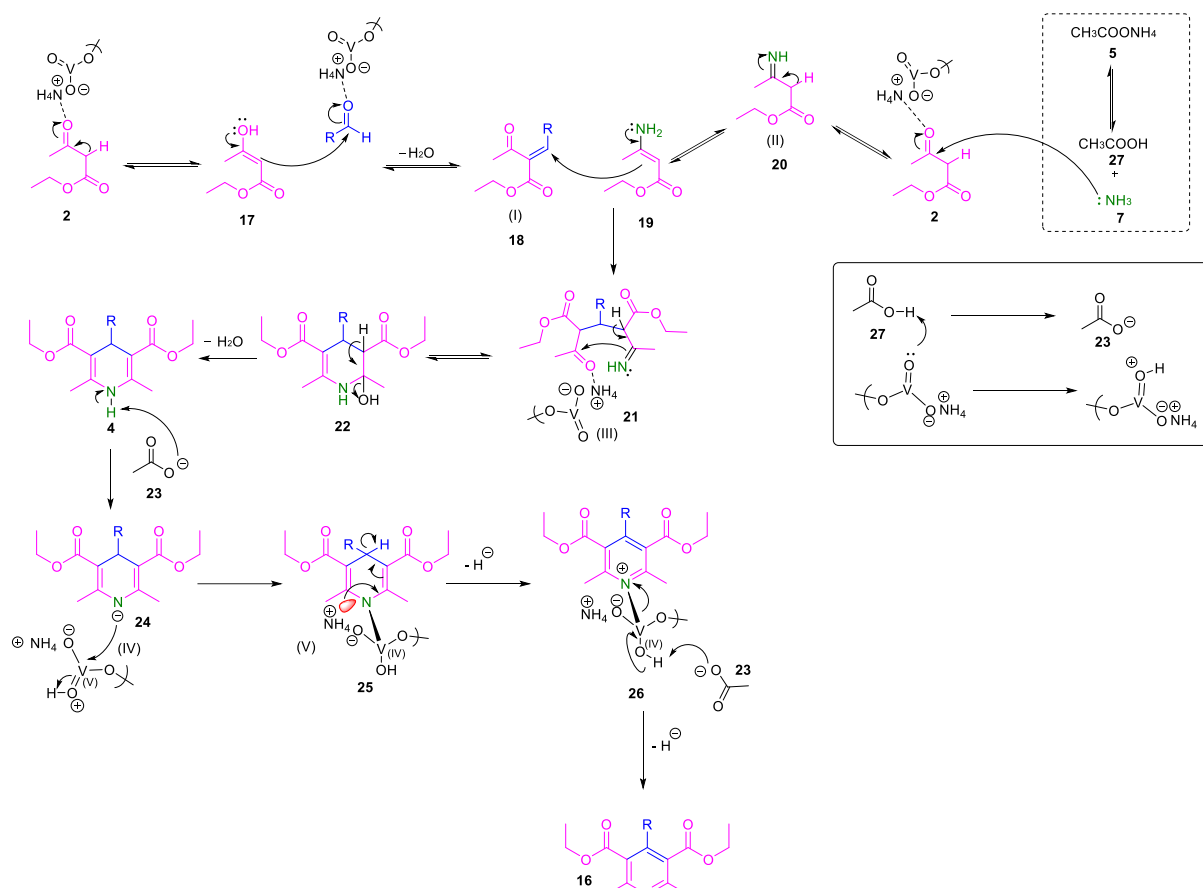
Desse modo, é indiscutível a importância da classe das piridinas e derivados do ácido nicotínico para a medicina e saúde humana. Sabendo disso, pesquisadores se empenharam em realizar diferentes experimentos para a síntese dessa classe de moléculas através da oxidação de 1,4-dihidropiridinas.

Entre eles, Rahimi et al.²⁴ que sintetizaram 1,4-dihidropiridinas oxidadas utilizando um método *one-pot* adicionando 3 mL de ácido acético, o aldeído escolhido, acetoacetato de etila, acetato de amônio e um sal de vanádio (metavanadato de amônio), que agiu como catalisador (**Esquema 5**).



Esquema 5 -Esquema de reação de síntese de 1,4-dihidropiridinas oxidadas, adaptado de Ref. 24

Neste mesmo trabalho, os autores propuseram um mecanismo para a síntese *one-pot* dos derivados do ácido nicotínico, conforme ilustrado no **Esquema 6**.



Esquema 6- Esquema de síntese de piridinas a partir dos reagentes de Hantzsch, retirado de ref. 24.

Na descrição desse mecanismo pelos autores são incluídas as etapas iniciais que envolvem a formação da enamina e a formação do composto α,β insaturado, previamente descritas, seguida da adição de Michael, formando o produto (III) que é ativado por ligações de hidrogênio provenientes do NH_4VO_3 , facilitando a ciclização e a eliminação de água, gerando a 1,4-dihidropiridina. Em seguida, o ácido acético, utilizando o NH_4VO_3 como catalisador, é convertido em íon acetato, o que leva a uma reação ácido-base com a 1,4-DHP. Posteriormente, a carga negativa do nitrogênio do intermediário (IV) liga-se ao orbital “d” vazio do metal de transição vanádio, alcançando o estado de oxidação estável do vanádio. O autor descreve para o final do mecanismo uma transferência incomum de hidreto, com liberação de H_2 a partir do intermediário (V). Além disso, ele descreve um efeito anomérico entre o orbital da ligação C-H e o orbital do par de elétrons livres do nitrogênio, facilitando a saída do hidreto para a formação do hidrogênio molecular. Embora o autor descreva a etapa V como envolvendo a saída de um hidreto, o hidrogênio ligado ao carbono na posição 4 apresenta caráter ácido e poderia ter sido removido pelo próprio íon acetato, resultando na descoordenação do composto NH_4VO_3 .

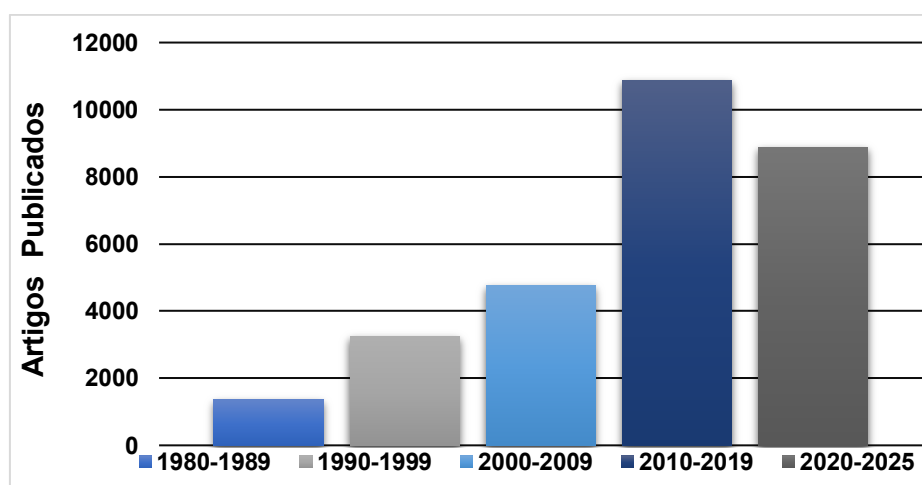
Dada a importância dessa classe de moléculas, seria de grande relevância que o processo clássico utilizado para a oxidação de 1,4-dihidropiridinas pudesse ser transposto em uma tecnologia de fluxo contínuo, possibilitando o acesso e escalabilidade para uma produção industrial.

1.3. Fluxo contínuo

A tecnologia de fluxo contínuo é uma abordagem habilitadora que permite a realização de reações em canais de tubos restritos, apresentando diversas vantagens em relação aos métodos clássicos. Entre as principais vantagens, destacam-se: controle do fluxo de reação, controle de pressão e temperatura, uso controlado de solventes e maior transferência de calor e massa.

Essa técnica teve um aumento notável em sua investigação com o passar dos anos, conforme ilustrado no **Gráfico 1**, elaborado a partir de uma pesquisa na plataforma Web of Science²⁵ que abrange trabalhos em que o método faz parte do título. Além disso, o método de fluxo contínuo tem se tornado um objetivo estratégico para várias indústrias farmacêuticas, em virtude de sua capacidade de escalabilidade e do aumento da segurança na produção.²⁶

Gráfico 1- Publicações de artigos envolvendo a técnica de fluxo contínuo até a presente data, ref. 32



Em escala laboratorial, o método de fluxo contínuo pode ser implementado por

meio de microssistemas, utilizando componentes simples, como microrreatores acoplados a bombas de pistão e tubos de politetrafluoroetileno (PTFE) com diâmetros na ordem de micrômetros, além de seus conectores. A **Figura 5** abaixo ilustra uma plataforma de fluxo contínuo, com alguns componentes como: Bombas dosadoras (de seringa, peristáltica e de pistão), para bombear o fluxo através do sistema; Armazenadores, podendo ser um *Sample Loader*, que é um dispositivo com saídas de tubos possibilitando a armazenagem da solução inicial em um *loop*; Reator, que pode ter diferentes características a depender da condição reacional, que pode envolver aquecimento para transferência de calor, ter paredes catalisadoras, ser um leito fluidizado ou até um reator eletroquímico; *Backpressure* (BPR), um regulador de pressão, que controla a pressão do sistema no fluxo anterior ao dispositivo. Além disso, nesse *setup*, é possível implementar etapas de monitoramento em tempo real e uma etapa de purificação na linha, antes da coleta.

Nesta escala, as dimensões reduzidas proporcionam vantagens significativas, incluindo uma maior transferência de massa e calor, elevada razão entre a área e o volume do tubo, além de um contato mais eficiente com o material catalisador presente nas paredes do reator, quando utilizados reatores com paredes catalisadoras.²⁷

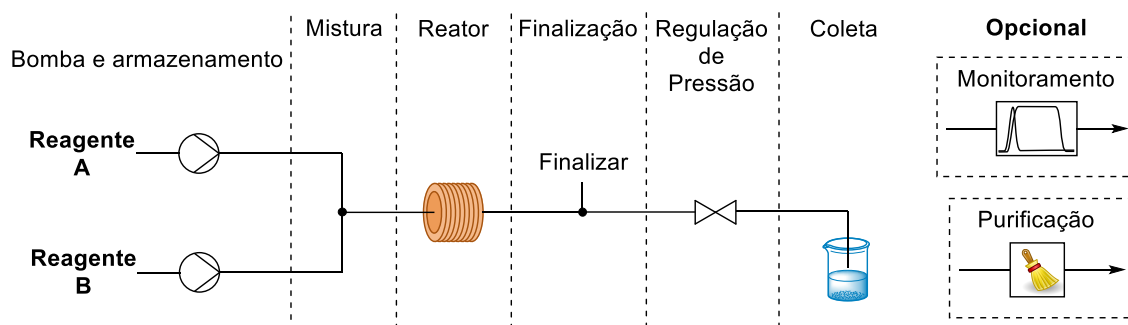


Figura 5- Plataforma de fluxo contínuo.

Mas quando comparadas com tecnologias clássicas, como essas vantagens comentadas ocorrem? Inicialmente, em relação à transferência de calor e controle de temperatura em fluxo, se leva em conta essa transferência entre o interior e o exterior de um reator, que ocorre através de sua superfície. Características como a área por volume da superfície do reator são cruciais. Sendo assim, quando ocorre uma diminuição no

tamanho do caminho reacional (**Figura 6**), é aumentada a relação entre a área superficial e volume. Portanto, microssistemas apresentam relações entre área e volume muito maiores do que em macrossistemas, que também permite uma troca de calor rápida em microrreatores de fluxo, possibilitando aquecimento ou resfriamento mais rápidos e, assim, um controle preciso da temperatura.²⁸

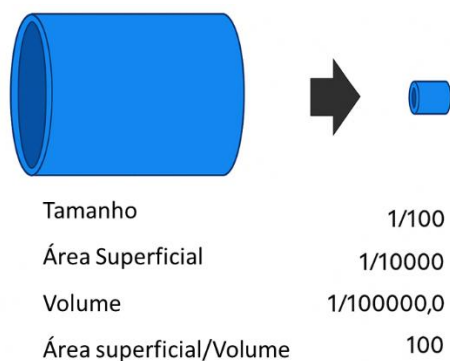


Figura 6 – Efeito da redução do tamanho, adaptado da ref. 28.

Sobre o tempo reacional no método clássico, sua cronometragem começa quando as condições reacionais desejadas são atingidas. Já na tecnologia de fluxo contínuo, trata-se do tempo de residência. Esse tempo ocorre quando a solução inicial passa pelas condições reacionais definidas dentro de tubos restritos do reator até sua saída (**Figura 7**).

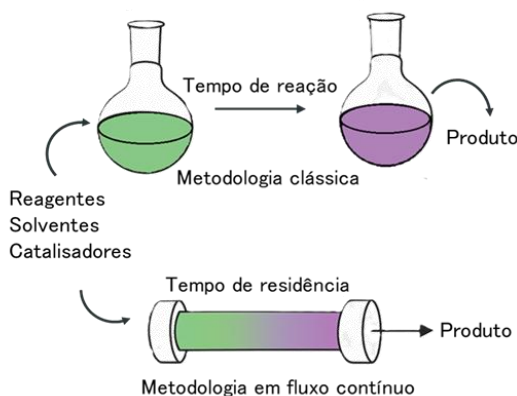


Figura 7- Comparação entre Reações clássicas e Reações em fluxo contínuo. Figura feita pela autora.

O tempo de residência pode ser controlado aumentando-se ou diminuindo-se a velocidade do fluxo da bomba e/ou modificando o comprimento do caminho reacional. Ele pode ser calculado de acordo com a **Figura 8**. A utilização desse parâmetro é extremamente útil para controlar reações que podem gerar espécies instáveis, que podem ser deslocadas para as próximas reações antes da decomposição. Utilizando a técnica de fluxo contínuo, transformações químicas que são muito difíceis ou até impossíveis podem ser atingidas em microrreatores.²⁸

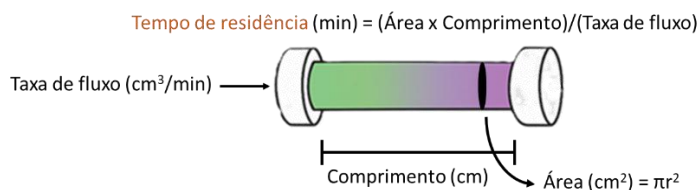


Figura 8 – Cálculo do tempo de residência em relação ao volume e taxa de fluxo. Figura feita pela autora.

Quando se compara a eficiência de mistura e transferência de massa entre métodos clássicos e processos em fluxo contínuo, há um limite nos sistemas em batelada: nesses sistemas, a homogeneização da reação depende exclusivamente da agitação mecânica, o que pode resultar em gradientes de concentração e misturas caóticas ou turbulentas.²⁹

Por outro lado, o uso de micro-reatores em tecnologias de fluxo contínuo permite alcançar misturas homogêneas de forma rápida devido às suas dimensões reduzidas e ao regime de fluxo laminar. Nessas condições, a completa mistura dos reagentes pode ocorrer em escala de microssegundos, enquanto em reatores convencionais o mesmo processo pode demandar segundos ou até mais tempo.²⁹

Assim, em micro-reatores, a eficiência de mistura está intimamente relacionada ao reduzido tempo de difusão. Por exemplo, uma molécula em um canal de dimensões micrométricas alcança rapidamente as paredes do reator — em questão de segundos —, enquanto em um sistema em batelada, na ausência de agitação, a mesma difusão poderia levar horas para ocorrer. O tempo necessário (t_d) para uma difusão molecular é proporcional ao quadrado do caminho de difusão (

Tabela 1).²⁹

Tabela 1 – Correlação entre o tempo e o caminho de difusão em reatores de fluxo.

Tempo de difusão (s)	Tamanho do caminho
0,0005	1 μm
0,005	10 μm
5	100 μm
500	1 mm

O tempo de difusão é calculado com base no coeficiente de difusão $D = 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$

Portanto, é evidente a relevância da pesquisa e exploração do método de fluxo contínuo na química orgânica, dada sua crescente demanda na indústria química e farmacêutica. A aplicação deste método vai além de reatores de tubo PTFE e sistemas para transferência de energia térmica e de massa. Ele também pode ser utilizado na química orgânica com catalisadores como reatores de cobre e também em conjunto com a eletroquímica, particularmente na eletrossíntese.

2. Capítulo 1

Síntese de Diludina e sua oxidação no reator de cobre em fluxo contínuo

2.1. Introdução

Uma aplicação significativa da reação de Hantzsch é a síntese da Diludina, que é amplamente utilizada como suplemento alimentar para animais de criação devido às suas propriedades de estabilização de carotenoides, atividade antioxidante e impacto positivo no crescimento desses animais³⁰. No que diz respeito à sua atividade antioxidante, um estudo realizado por Tirzitis et al.³¹ demonstrou que a Diludina, quando empregada em testes de peroxidação lipídica com metais catalisadores, possui uma eficácia antioxidante que se aproxima de 100%. Este desempenho superou significativamente a eficácia dos antioxidantes comerciais ProbucoTM e TroloxTM em ambos os sistemas catalíticos testados. Adicionalmente, a Diludina pode servir como precursor na síntese de 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina (**Figura 9**), um derivado do ácido nicotínico, que possui muitas propriedades contra doenças coronárias³².

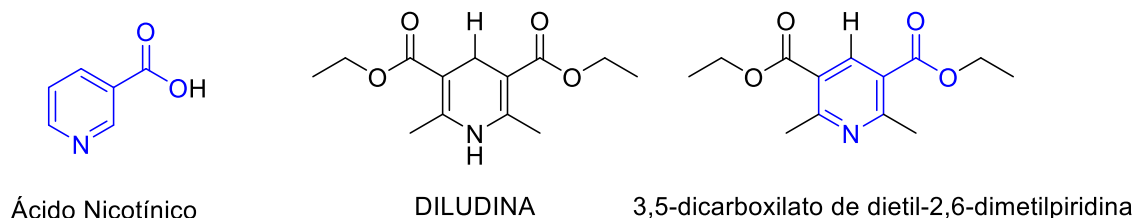
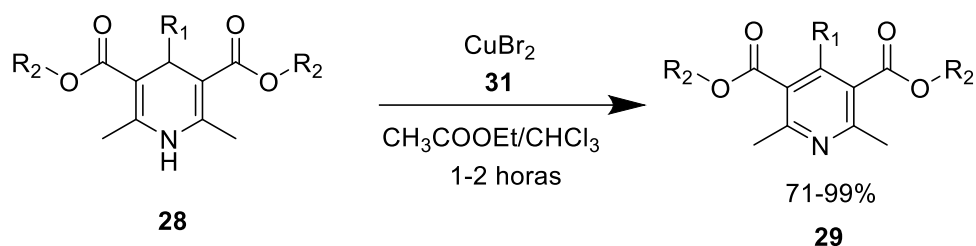


Figura 9 - Estruturas da Diludina, do ácido nicotínico e da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina

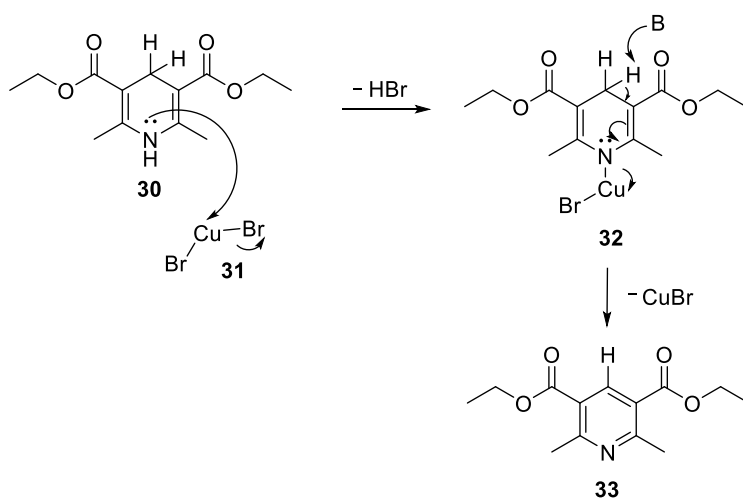
Saikh et al.³³ descreveram a oxidação de 1,4-dihidropiridinas como uma reação que apresenta diversas desvantagens, decorrentes da sensibilidade de certos grupos funcionais a agentes oxidantes, além das dificuldades associadas à purificação dos produtos. Nesse contexto, o uso de catalisadores heterogêneos poderia facilitar a purificação do produto desse tipo de reação, conforme mencionado anteriormente.



Esquema 7- Esquema de reação de oxidação de 1,4 Dihidropiridinas, adaptado da Ref. 31.

No seu estudo, a piridina derivada do ácido nicotínico foi sintetizada utilizando brometo de cobre como agente oxidante sob refluxo (**Esquema 7**). Com este método clássico, foram obtidos rendimentos variando entre 71% a 99% em tempos que variaram de 1 a 2 horas.

Ainda neste trabalho, os autores discutem como a utilização de cobre (II) como catalisador a ser regenerado não funcionou por conta da saída de HBr no processo, sendo necessária a utilização de brometo de cobre de forma estequiométrica, como é proposto em seu mecanismo descrito no **Esquema 8**.

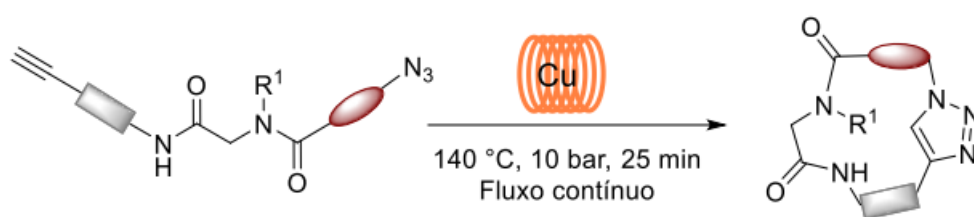


Esquema 8- Proposta mecanística da oxidação da Diludina (30), retirada da Ref. 31.

A utilização de cobre (II) como agente oxidante permite que a reação seja realizada com a tecnologia de fluxo contínuo utilizando um microreator de cobre. Os reatores de cobre em fluxo contínuo têm se tornado uma ótima alternativa para reações heterogêneas com cobre em métodos clássicos, e em seu uso como catalisador.³⁴ Algumas reações com reatores de cobre incluem: cicloadições 1,3-dipolar^{35,36} macrociclicações,

acoplamento de Sonogashira,³⁶ reações de Ullmann e descarboxilações.

Um exemplo importante da utilização de reatores de cobre em fluxo contínuo é um trabalho realizado em nosso grupo de pesquisa,³⁷ que catalisou uma reação de cicloadição 1,3-dipolar intramolecular entre um alcino terminal e uma azida orgânica, utilizando um reator tubular de cobre. A reação foi bem sucedida em apenas 25 minutos, possibilitando o escalonamento por conta do sistema de fluxo contínuo.



Esquema 9- Esquema de CuAAC com reator tubular de cobre, ref. 35.

2.2. Objetivos

O objetivo principal desse capítulo é realizar a reação de Hantzsch e oxidar a 1,4-dihidropiridina no mesmo reator em um sistema de fluxo contínuo, catalisado pelo cobre interno do reator.

Objetivos específicos:

- Criar método analítico para acompanhar os resultados de rendimento e massa;
- Otimizar a reação (solvente, temperatura, tempo e fonte de aldeído) para obter melhores rendimentos do produto oxidado;
- Testar diferentes aldeídos para a realização do escopo reacional;
- Aumentar a escala.

2.3. Resultados e discussões

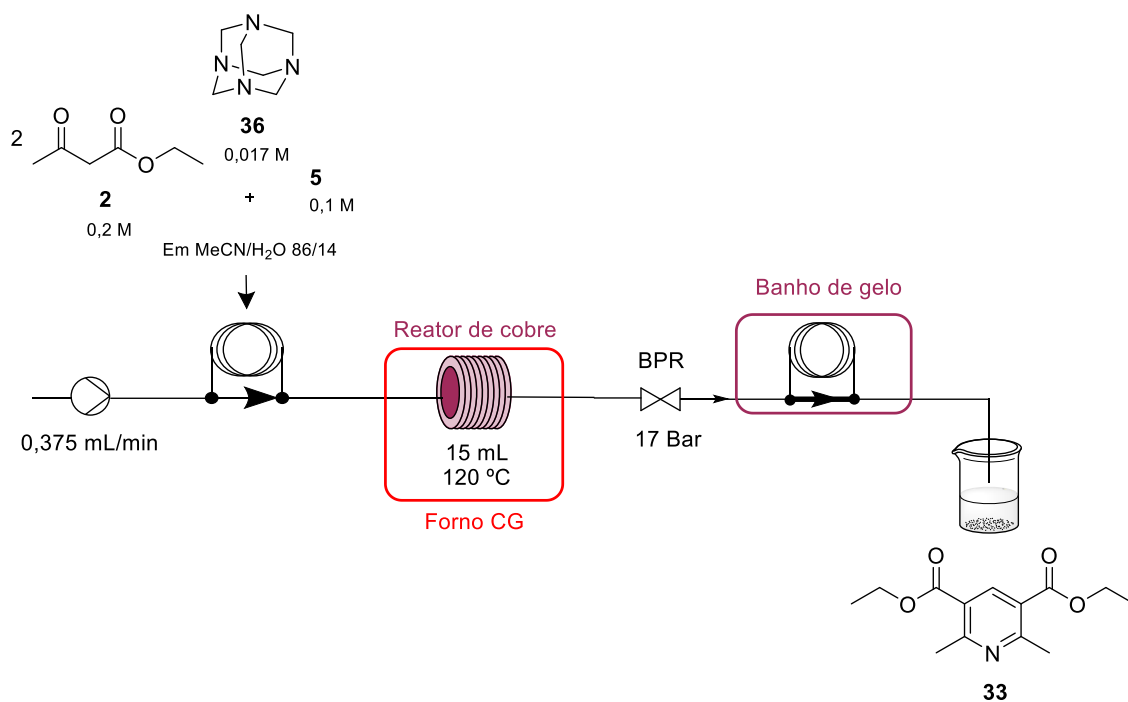
Os experimentos foram conduzidos com base no Trabalho de Conclusão de Curso³⁸ (TCC) da autora, que abordou a síntese do 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina a partir dos reagentes da reação de Hantzsch, utilizando o método de fluxo contínuo com reator de cobre. Neste novo estudo, foi examinada a continuidade do trabalho do TCC, focando nas etapas de purificação, determinação da massa do produto, otimização do processo e avaliação da reprodutibilidade dos resultados.

2.3.1. Procedimento inicial da síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina com reator de cobre – Procedimento I.

Inicialmente, para que fosse feita uma otimização do processo de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina, se fez necessário criar um método de análise facilitado e prático no HPLC, para cálculo de massa e consequentemente rendimento, por meio de uma curva de calibração de padrão interno.

Sendo assim, para a construção dessa curva, seria preciso ter uma quantidade grande do produto. Para isso, inicialmente foi montada uma plataforma de fluxo contínuo contendo apenas: um *loop* de armazenamento, seguida de um reator de cobre com capacidade de 15 mL (Aquecido por um forno de um equipamento de cromatográfica gasosa (CG)), seguido de um *loop* resfriado, após *Backpressure* de 17 Bar, por banho de gelo até a coleta. Nesse *setup* foram adicionadas soluções que foram preparadas com 0,083 mmol (0,012 g) de Hexametenotetramina (HMTA), 1,00 mmol (0,13 mL) de acetoacetato de etila e 0,50 mmol (0,039 g) de acetato de amônio em 5 mL do solvente azeotrópico composto por 84% de acetonitrila e 16% de água (**Esquema 10**).

Essa mistura de solventes foi escolhida para essas reações, pois de acordo com os trabalhos de Brufani et al³⁹ é uma mistura que permite a melhor eficiência catalítica em reatores de cobre, além da possibilidade de recuperação e reuso dos solventes, sendo comprovado também que comparado a diversos outros solventes, a solução azeotrópica é a que menos causa lixiviação nesse tipo de reator.



Esquema 10- Esquema de reação em fluxo contínuo utilizando solvente azeotrópico

Inicialmente, foram injetados 2 mL da solução preparada utilizando um reservatório tubular acoplado a um injetor de seis válvulas (*sample loader*), com um fluxo controlado de 0,375 mL/min, que em seguida passou para o reator de cobre (**Figura 1-Anexo**) com capacidade de 15 mL. Após processo, a solução foi resfriada em um *loop* de PFE (polifluoreto de etileno) imerso em banho de gelo até a coleta. Após etapa de purificação por coluna cromatográfica, foram coletados apenas 7,5 mg do produto **33**, observando-se um rendimento de apenas 15%. A amostra foi então analisada por CCD (Cromatografia em Camada Delgada) para atestar o produto desejado.

Considerando que sempre ocorre uma perda percentual de massa durante as etapas de purificação, a qual tende a ter maior impacto em massas reduzidas, decidiu-se aumentar a escala da produção. Para isso, utilizou-se um reservatório tubular com capacidade de 10 mL, preenchido com a mesma solução em maior quantidade. A solução foi então bombeada pelo reator de cobre com o mesmo fluxo controlado de 0,375 mL/min e após sua coleta e etapa de purificação, foi obtida uma massa de 39,2 mg do produto **33**, portanto seu rendimento se manteve baixo, com 16%. Ao final, o produto purificado foi analisado por CCD para confirmar a síntese do produto desejado.

Sendo assim, como não houve aumento no rendimento, a repetição da mesma reação em baixa escala para obter a massa necessária para a construção da curva analítica seria inviável. Assim, optou-se pelo aumento da escala, preparando a mesma solução, porém em um volume de 100 mL. A solução foi armazenada em um frasco de Erlenmeyer, onde foi observada a formação de duas fases aquosas, fenômeno não detectado em experimentos anteriores, perdendo o efeito azeotrópico.

Para diminuir o efeito da imiscibilidade, a solução foi submetida à agitação contínua durante a injeção direta no reator de cobre, mantendo um fluxo constante de 0,375 mL/min. Após a injeção de 60 mL da solução, observou-se que o caminho tubular estava obstruído, o que pode ter sido ocasionado por lixiviação de cobre e precipitação de produto, resultando no desligamento do sistema. Já o material coletado passou por uma etapa de purificação, que proporcionou 211,3 mg de 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina (**33**), com um baixo rendimento de 14%.

2.3.2. Curva de calibração

2.3.2.1. Produção das soluções-padrão

Os produtos coletados na etapa anterior, necessários para a construção da curva de calibração, foram combinados e uma alíquota foi analisada por RMN ^1H (**Figura 10**). Essas análises foram feitas para confirmar a síntese do produto **33** antes da construção da curva. E como esperado, os espectros de RMN confirmaram a formação do produto por conta da ausência do sinal do NH, típico em 1,4-dihidropiridinas, além do simpleto em 8,66 ppm, relativo ao H aromático, comprovando a aromatização do produto.

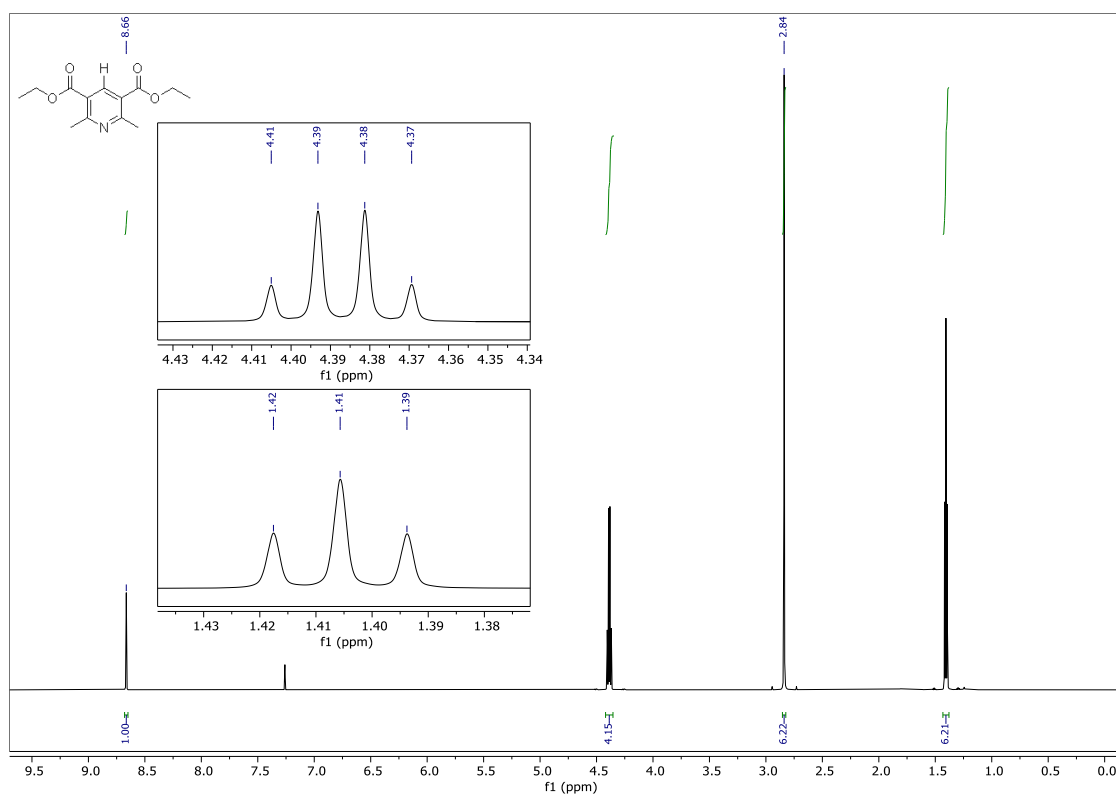


Figura 10- Espectro de ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) do composto **33**.

Após a confirmação do produto desejado, foram adicionados 250 mg do composto **33** a um balão volumétrico de 50 mL. O balão foi então preenchido com acetonitrila até aferição do menisco e agitado. Da solução-estoque preparada, foram retiradas alíquotas para a preparação de cinco soluções-padrão (**Tabela 2**) com concentrações distintas, utilizando balões volumétricos de 25 mL.

Tabela 2- Relação entre os volumes adicionados e concentração das soluções-padrão

Solução-Padrão	Volume de solução-estoque (mL)	Concentração (mg/mL)
1	1,25	0,25
2	2,5	0,5
3	5	1
4	10	2
5	20	4

Em cada um desses balões, foram adicionados 25,0 mg de bifenila, que atuou como padrão interno no método analítico por atender todos os pré-requisitos necessários para um padrão interno, como: ter tempo de retenção próximo ao produto, não reagir com o produto ou outro componente da matriz, não fazer parte da amostra e, quando analisada por HPLC, seu tempo de retenção ficar separado do tempo das demais substâncias⁴⁰

Essa metodologia foi empregada em referência ao livro de Moosavi e Ghassabian⁴¹ sobre construção de curvas de calibração com padrão interno, sendo utilizado para corrigir efeitos de flutuação do equipamento, tal como HPLC, e minimizar o impacto de ruídos durante a análise.

2.3.2.2. Análise das soluções-padrão no HPLC

Foram retiradas três alíquotas de 50 µL de cada solução-padrão dos balões, transferidas para *vials* de HPLC e completadas com acetonitrila até um volume final de 1,5 mL. As quinze amostras foram então injetadas no HPLC, gerando cromatogramas, cuja análise permitiu calcular a porcentagem de área do pico no tempo de retenção da amostra em relação à área do pico no tempo de retenção do padrão interno.

Para a construção da curva de calibração, calculou-se a média de cada solução (S_j) utilizando a divisão das porcentagens de área dos picos, conforme a Equação 1. Nesta equação, $A_{j,i}$ representa a porcentagem de área do pico da amostra e $P_{j,i}$ a porcentagem de área do pico do padrão interno, onde “ j ” é o número da amostra e “ i ” é o número da replicata. A média S_j foi obtida pela Equação (1):

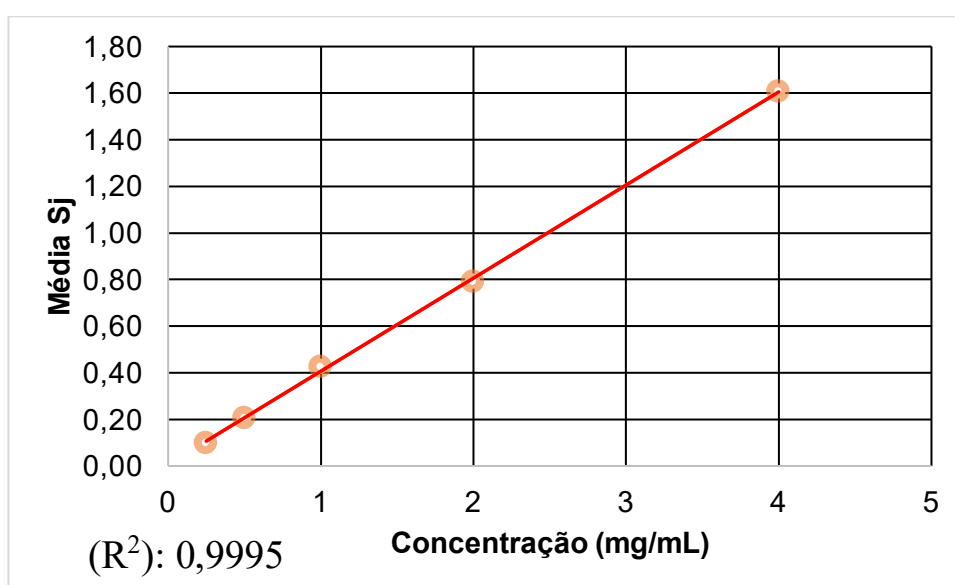
$$\text{Média } S_j = \frac{\frac{A_{j,1}}{P_{j,1}} + \frac{A_{j,2}}{P_{j,2}} + \frac{A_{j,3}}{P_{j,3}}}{3} \quad (1)$$

Nesta fórmula, os valores das replicatas foram somados e divididos por 3 para obter a média para cada amostra, que foram, então, registradas na **Tabela 3**, relacionando-as à variável concentração. Utilizando a plataforma Excel, os dados foram plotados em um gráfico de dispersão (X,Y) (**Gráfico 2**), gerando a equação da curva de calibração (2) e seu coeficiente de determinação (R^2).

Tabela 3- Comparação da função e sua variável

Solução	Concentração (mg/mL) (X)	Média Sj F(x)
1	0,25	0,10
2	0,5	0,21
3	1	0,43
4	2	0,79
5	4	1,61

Gráfico 2- Relação entre a média Sj (Y) e a concentração (X), em um gráfico de dispersão



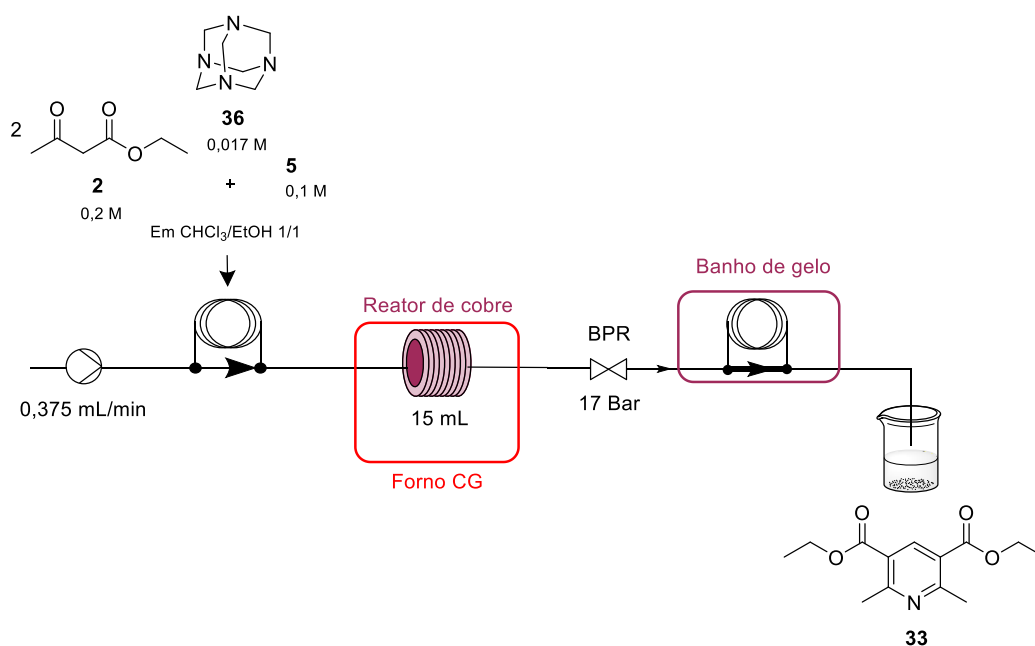
$$F(X) = 0,3996X + 0,0071 \quad (2)$$

O valor de coeficiente de determinação (R^2): 0,9995 demonstra que os valores inseridos foram muito bem representados e explicados pelo modelo linear gerado. Sendo assim, a equação da curva pode ser utilizada para representar os valores a serem analisados.

A construção da curva de calibração foi essencial para facilitar o cálculo do rendimento de diversas reações durante o processo de otimização, permitindo a análise direta sem a necessidade de passar pela etapa de purificação. Isso proporcionou uma avaliação mais esclarecedora das etapas analisadas.

2.3.3. Procedimento de síntese do 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina com reator de cobre – Procedimento II.

Após construção da curva de calibração seria possível intensificar os processos utilizando a plataforma de fluxo contínuo montada no método I, mas por conta de problemas na solubilidade e perda de efeito azeotrópico, foi decidido utilizar o solvente que melhor solubilizou nossos substratos em experimentos anteriores a este trabalho, Clorofórmio/Etanol 1/1³⁸.



Esquema 11 – Esquema de reação em fluxo contínuo utilizando solvente clorofórmio/Etanol.

Para o início da intensificação, foram preparadas soluções contendo 0,083 mmol (0,012 g) de Hexametenotetramina (HMTA), 1,00 mmol (0,13 mL) de acetoacetato de etila e 0,50 mmol (0,039 g) de acetato de amônio em 5 mL do solvente CHCl₃/EtOH 1/1. Inicialmente, foram injetados 2 mL da solução preparada utilizando um reservatório tubular acoplado a um injetor de seis válvulas (*sample loader*), com um fluxo controlado de 0,375 mL/min, que em seguida passou para o reator de cobre aquecido a 120 °C. Após percorrer o caminho reacional, a solução foi resfriada em um *loop* de PFE (polifluoreto de etileno) imerso em banho de gelo até a coleta. O produto coletado foi transferido para

um balão volumétrico de 25 mL, contendo 25,0 mg de bifenila, ajustado o volume com acetonitrila até o menisco e agitado.

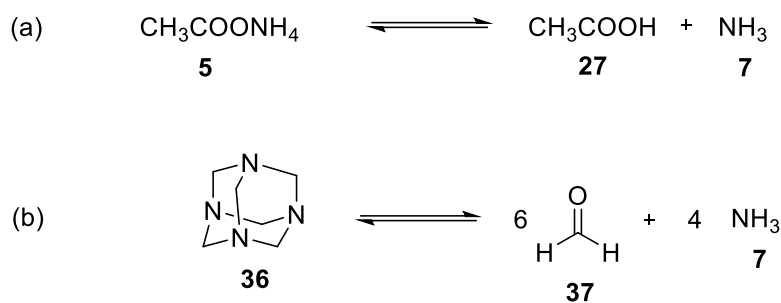
Uma alíquota de 50 µL dessa solução foi transferida para um vial de HPLC e diluída com acetonitrila até atingir 1,5 mL, sendo posteriormente analisada pelo HPLC. A análise do cromatograma revelou a presença de picos correspondentes ao tempo de retenção dos materiais de partida, do intermediário Diludina (**30**), do composto **33** e do padrão interno. Esses resultados indicam que o intermediário Diludina não foi completamente formado, o que impediu a conclusão da etapa final de síntese do produto desejado.

Apesar disso, foram medidas as porcentagens de área dos picos do produto **33** e do padrão interno. Esses valores foram utilizados para calcular a razão correspondente na equação da curva de calibração, resultando em uma concentração de 0,25 mg/mL e um rendimento baixo de 13%.

Para avaliar o efeito da temperatura, ajustou-se em 140 °C, e a solução foi bombeada através do reator de cobre a uma taxa constante de 0,375 mL/min. O produto foi coletado após o tempo de residência de 40 minutos na plataforma de fluxo contínuo. No entanto, após a coleta, observou-se uma obstrução no reator de cobre, que pode ter sido causada pela lixiviação do cobre, consequentemente comprometendo a coleta e resultado real da massa obtida.

Ainda assim, o produto coletado foi transferido para um balão volumétrico de 25 mL, contendo 25,0 mg de bifenila, e o volume foi ajustado com acetonitrila até o menisco. Dessa solução, foi retirada uma alíquota de 50 µL, que foi analisada por HPLC, gerando um cromatograma. Desse cromatograma, foi possível notar novamente a presença de picos no tempo de retenção dos materiais de partida, intermediário Diludina, produto e padrão interno. Para o cálculo quantitativo, foi feita a razão da porcentagem de área do produto **33** e padrão interno e inserido o valor na equação da curva, gerando uma concentração de 0,52 mg/mL e rendimento baixo de 26%.

Apesar do aumento de rendimento, o fato de ainda haver material de partida nos levou a crer que o problema estaria em reações secundárias, que ocorrem com os reagentes utilizados, como na formação de amônia pelo acetato de amônio (**Esquema 12, (a)**) e formação de formaldeído pelo HMTA **37** (**Esquema 12, (b)**).



Esquema 12-(a) Formação de ácido acético e amônia pelo acetato de amônio. (b) Formação de formaldeído e amônia pelo HMTA **36**, adaptado da ref. 8.

Portanto, foi necessário voltar para a etapa de síntese com aquecimento por micro-ondas (MO), para testar a reação modificando alguns parâmetros, como a fonte de formaldeído, antes de transpor novamente a reação para a plataforma de fluxo contínuo.

2.3.4. Intensificação de processos por aquecimento em micro-ondas.

Foi feito um estudo metodológico de aquecimento por MO, a fim de encontrar novamente a melhor condição a ser transposta para a metodologia de fluxo contínuo, checando fatores como solubilidade, temperatura e concentração, como demonstrado na **Tabela 4**.

Tabela 4- Condições experimentais para a síntese do produto **33** por aquecimento em micro-ondas

Entrada	Fonte de aldeído	Concentração de aldeído (Molar)	T (°C)	Conversão* Diludina 30 (%)	Conversão* 33 (%)	Tempo (minutos)
1	HMTA	0,1	120	51	3,2	10
2	HMTA	0,2	120	55	2,5	10
3	Formaldeído (aq)	0,2	120	67	25	10
4	Formaldeído (aq)	0,3	120	55	37	10
5	Formaldeído (aq)	0,4	120	44	47	10
6	Formaldeído (aq)	0,5	120	45	47	10
7	Formaldeído (aq)	0,5	140	40	53	10
8	Formaldeído (aq)	0,5	140	45	47	20

*Conversão por HPLC.

Inicialmente, foram feitos 2 mL de uma solução contendo 0,033 mmol de HMTA, 0,40 mmol de acetoacetato de etila e 0,20 mmol de acetato de amônio, em Etanol/Clorofórmio (**Entrada 1**). A solução foi inserida em um vial de MO e colocada no equipamento de MO, que aqueceu e agitou a solução por 10 minutos a 120 °C.

A solução resultante foi submetida à análise por HPLC, gerando um cromatograma com picos correspondentes aos tempos de retenção dos materiais de partida **2**, **37** e **5**, e os produtos **30** e **33**. Os resultados confirmaram que a porcentagem dos materiais de partida somou 46%, demonstrando que o baixo rendimento observado do produto pode ser atribuído à baixa formação do produto **30**.

Para investigar o efeito da concentração sobre a síntese, foi realizada uma reação dobrando-se a concentração dos reagentes (**Entrada 2**), mantendo o mesmo tempo e temperatura no equipamento de MO. Os resultados mostraram pouca alteração em relação à reação anterior. Consequentemente, optou-se por alterar a fonte de formaldeído de HMTA para uma solução de formaldeído a 37% em água.

Em seguida, foram preparados 2 mL de uma solução contendo 0,40 mmol de formaldeído, 0,80 mmol de acetoacetato de etila e 0,40 mmol de acetato de amônio em etanol/clorofórmio (**Entrada 3**). Esta solução foi transferida para um vial de MO e submetida a aquecimento e agitação por 10 minutos a 120 °C, no equipamento de MO. A solução final foi analisada por HPLC, resultando em um cromatograma com picos correspondentes aos tempos de retenção dos materiais de partida **2**, **37** e **5**, e os produtos **30** e **33**. Embora fossem observados picos correspondentes aos tempos de retenção dos materiais de partida, a porcentagem desses no produto foi de apenas 8%, representando uma redução substancial em comparação com as reações anteriores. Subsequentemente, foi identificada uma porcentagem significativa da área do pico no tempo de retenção do produto **33**, indicando que a síntese deste produto pode ser efetivamente realizada utilizando MO. Esses resultados orientaram a formulação dos experimentos subsequentes, com o objetivo de melhorar a conversão do produto oxidado

Nas reações seguintes (**Entradas 4, 5 e 6**), as modificações consistiram exclusivamente no aumento gradual da concentração dos reagentes, que resultaram em produtos solúveis. Na reação especificada na **Entrada 6**, a solução final apresentou completa solubilidade ao ser retirada do equipamento de MO, no entanto, a precipitação do produto ocorreu poucos minutos após a retirada. Assim, decidiu-se manter as concentrações dos reagentes em 0,5 M para formaldeído, 1 M para acetoacetato de etila e 0,5 M para acetato de amônio.

Para investigar o efeito da temperatura sobre a reação, a temperatura foi elevada para 140 °C (**Entrada 7**). A mesma solução inicial da reação anterior foi transferida para um *vial* de micro-ondas e submetida a aquecimento e agitação por 10 minutos no equipamento de MO. Após a reação, o produto solúvel foi analisado por HPLC. O cromatograma obtido mostrou um leve aumento na conversão do produto oxidado **33** e uma diminuição proporcional na conversão de **30**, indicando que o aumento da temperatura favoreceu a segunda etapa da síntese.

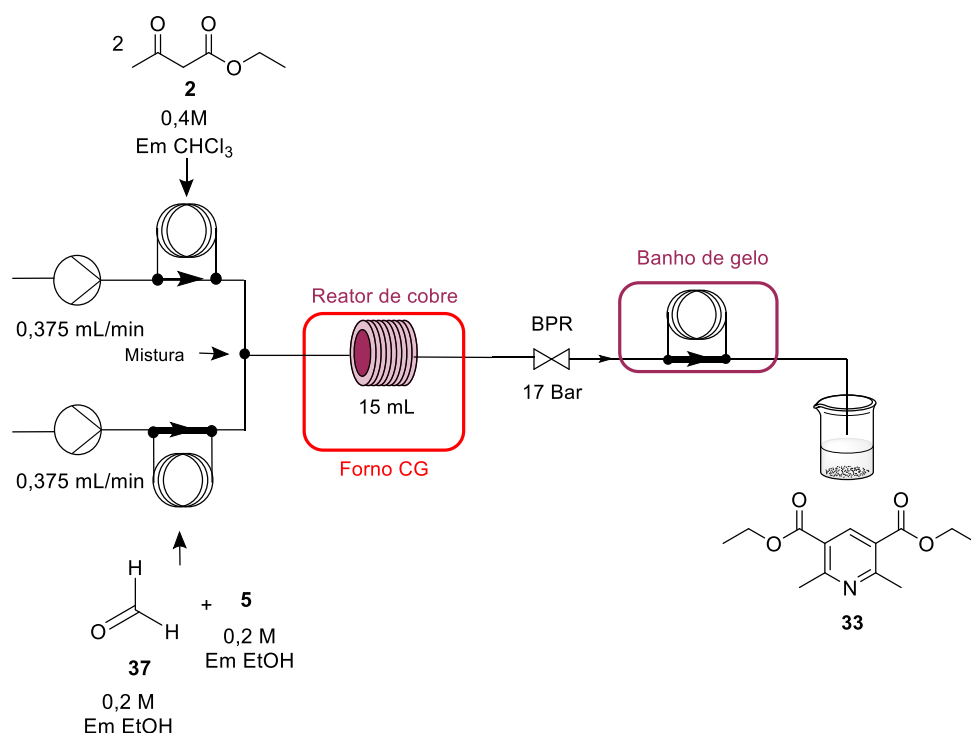
Os efeitos do tempo de reação foram avaliados estendendo-os de 10 minutos para 20 minutos (**Entrada 8**). Para isso, a mesma solução inicial de concentração estudada na reação da **Entrada 6** foi inserida em um vial de MO e aquecida a 140 °C com agitação. Sua solução final foi analisada por HPLC, gerando um cromatograma que revelou valores de conversão semelhantes aos observados anteriormente.

Portanto, o produto da reação especificada na **Entrada 7** foi o que apresentou o melhor resultado, sendo possível então transpor a reação para o método de fluxo contínuo, utilizando um reator de cobre que auxiliaria na etapa de oxidação da 1,4-DHP.

2.3.5. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina com reator de cobre em fluxo contínuo – Procedimento III.

Para seguirmos com a intensificação de processos utilizando a tecnologia do fluxo contínuo, foram utilizados, ao invés de um, dois reservatórios tubulares de PFE com capacidade de 2 mL cada, preenchidos com soluções distintas para permitir um controle mais preciso sobre o início da reação, que somente ocorreria com a mistura das duas soluções.

As soluções preparadas foram: uma contendo um equivalente de formaldeído e um equivalente de acetato de amônio, solubilizados em etanol, e outra contendo dois equivalentes de acetoacetato de etila, solubilizados em clorofórmio. Essas soluções foram então bombeadas através da plataforma de fluxo, encontrando-se em um misturador em forma de "Y" antes de serem direcionadas ao reator de cobre. Na saída da plataforma de fluxo, foi mantido o banho de gelo, para diminuir a temperatura, e consequentemente a evaporação (**Esquema 13**).



Esquema 13 – Esquema de reação em fluxo contínuo utilizando dois reservatórios em *loop*.

Nessa plataforma, em um primeiro experimento foram conduzidas as soluções através do reator de cobre durante 40 minutos a 120 °C, seguidas por um *loop* de resfriamento antes da coleta do produto. O produto coletado foi transferido para um balão volumétrico de 50 mL, ao qual foram adicionados 50,0 mg do padrão interno, preenchido com acetonitrila até o menisco e agitado. Uma alíquota da solução foi analisada por HPLC, e o cromatograma obtido apresentou picos correspondentes ao produto **33**, à 1,4-dihidropiridina **30**, aos materiais de partida e ao padrão interno.

A análise cromatográfica revelou uma conversão de 72% do produto **33**. No entanto, a razão entre a área do pico do produto e a área do pico do padrão interno, conforme a equação da curva de calibração, resultou em uma concentração de 2,8 mg/mL, correspondendo a um rendimento baixo de 28%.

Considerando que o aumento da temperatura foi observado como um fator positivo nas reações realizadas em aquecimento por MO, na reação seguinte as soluções foram conduzidas através do reator de cobre, que foi mantido a 140 °C pelo forno de CG, por 40 minutos. Em seguida, o fluxo foi direcionado através de um loop de PFE resfriado até a coleta do produto. Uma alíquota do produto coletado foi retirada e analisada por

HPLC. O cromatograma obtido revelou picos correspondentes apenas ao material de partida e ao produto, resultando em uma conversão ótima de 95% para o produto **33**.

A alíquota do produto, juntamente com o restante da amostra, foi transferida para um balão volumétrico de 50 mL, ao qual foram adicionados 50,0 mg de padrão interno. O balão foi completado com acetonitrila até o menisco e agitado. A solução resultante foi então analisada por HPLC, que ao ser analisado pela equação da curva de calibração resultou em uma concentração de 2,6 mg/mL, indicando um rendimento relativamente baixo de 26%.

Apesar das ótimas conversões, o rendimento do produto **33** teve uma diferença muito grande em relação ao valor esperado, levando a crer que o problema poderia estar na curva de calibração. Portanto, foi feita uma etapa de purificação para o produto de melhor conversão (95%) com uma coluna cromatográfica de sílica eluída primeiramente com hexano, e gradativamente modificada sua polaridade com acetato de etila. Após a coleta do produto puro, foi possível calcular um rendimento de 24%, tendo apenas uma diferença de 2% entre esse resultado e o rendimento calculado pela curva.

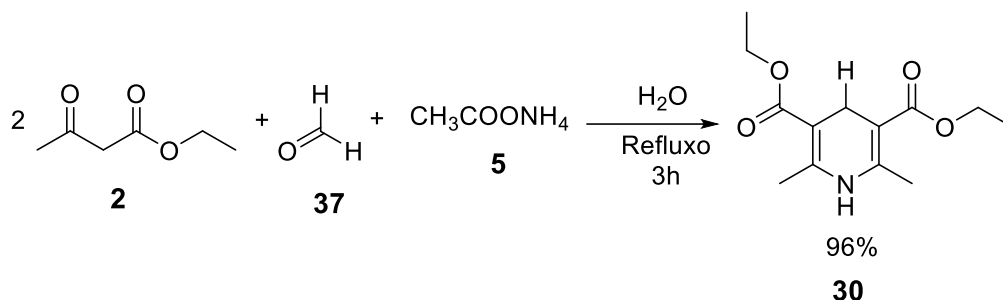
A discrepância observada entre a conversão e o rendimento dos produtos pode ser resultado de problemas associados à utilização do reator de cobre na metodologia de fluxo contínuo, além da possível formação de iminas no reservatório tubular que continha o formaldeído e acetato de amônio. Um problema potencial inclui a incrustação de sólidos nos componentes da plataforma de fluxo, como conectores, reator e BPR, que podem ocorrer devido à lixiviação ou falta de homogeneização adequada da solução, resultando em taxas de fluxo inconsistentes e, em casos extremos, obstrução total dos tubos e reatores, conforme já foi observado anteriormente.⁴²

Para investigar os problemas associados ao reator de cobre, especificamente aqueles gerados durante a etapa de oxidação, foi necessário sintetizar o produto intermediário **30** utilizando o método clássico.

2.3.6. Procedimento de síntese de Diludina pelo método clássico.

Em referência ao trabalho de Schneider et al.,⁴³ foi preparada uma solução aquosa contendo formaldeído, acetoacetato de etila e acetato de amônio. Esta solução foi submetida à agitação e refluxo por 3 horas (**Esquema 14**). Durante este processo, formou-

se um sólido amarelado, insolúvel em água. Ao final da síntese, o sólido foi isolado por filtração a vácuo, resultando em uma massa de 2,4 g e um rendimento de 96%. A identidade do produto foi confirmada por análises de HPLC e RMN de ^1H , indicando que o produto poderia ser utilizado como material de partida para a próxima etapa do processo.

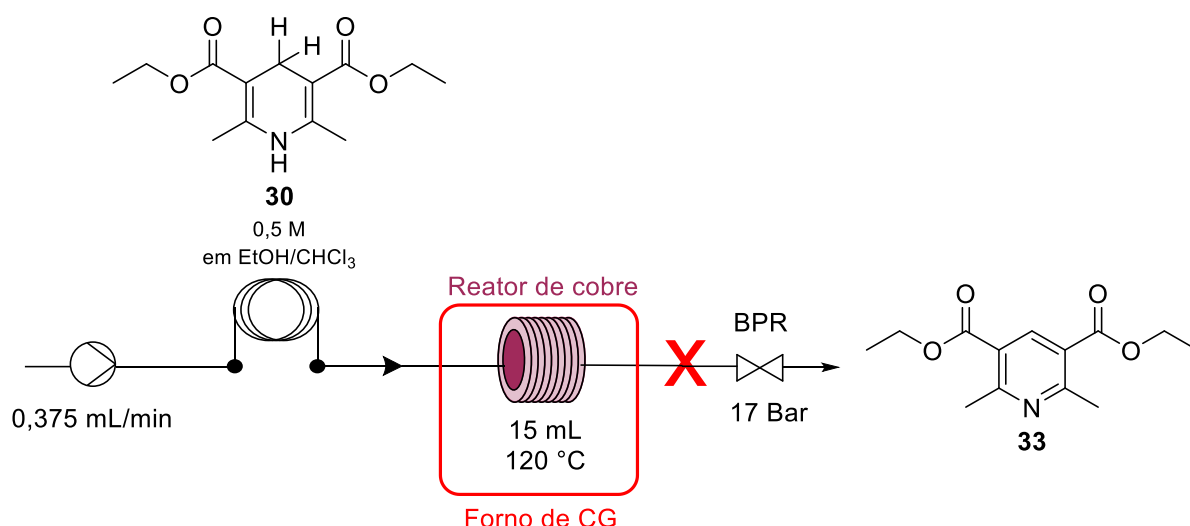


Esquema 14- Esquema de síntese de Diludina pelo método clássico.

2.3.7. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina com reator de cobre em fluxo contínuo a partir da Diludina- Procedimento IV.

Inicialmente, foi preparada uma solução 0,5 M de Diludina em etanol/clorofórmio, que foi armazenada em um reservatório tubular de PFE com capacidade de 2 mL e conectada ao injetor de seis válvulas (*Sample Loader*). Esta solução foi bombeada através do reator de cobre com um fluxo de 0,375 mL/min a 120 °C, proporcionando um tempo de residência de 40 minutos (**Esquema 15**). No entanto, após 20 minutos de operação, ocorreu uma obstrução no reator de cobre, resultando em um aumento abrupto da pressão, que causou a ruptura das conexões entre os tubos de PFE e a vazamento do conteúdo.

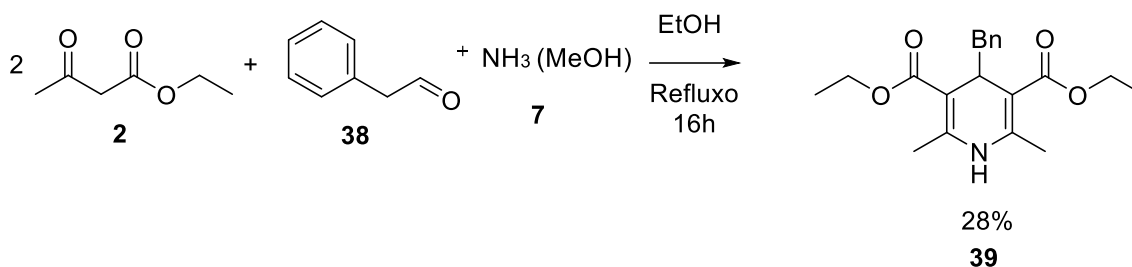
Esses problemas físico-químicos observados parecem estar relacionados à etapa de oxidação da Diludina (**30**) e às dificuldades na solubilização do material de partida e do produto. Com base nessas observações, considerou-se que a substituição da 1,4-DHP poderia potencialmente reduzir ou até eliminar esses problemas.



Esquema 15- Esquema de oxidação da Diludina em reator de cobre

2.3.8. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

De acordo com o trabalho de Nakajima et al.⁴⁴ para a síntese de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina, foi preparado um sistema em um frasco Schlenk contendo etanol, ao qual foram adicionados um equivalente de fenilcetaldeído, dois equivalentes de acetoacetato de etila e dez equivalentes de amônia. A solução foi selada, purgada com nitrogênio para criar uma atmosfera inerte, e então agitada e aquecida em refluxo por 16 horas (**Esquema 16**). Durante esse período, formou-se uma solução viscosa de cor âmbar, que foi resfriada e em seguida purificada por coluna cromatográfica. A fase móvel inicial foi hexano, com polaridade aumentada gradativamente por acetato de etila até a coleta do produto. Do produto purificado foi obtida uma massa de 1,42 g e rendimento de 28%. A análise por HPLC revelou um cromatograma com um único pico correspondente ao tempo de retenção do produto. Adicionalmente, a análise por RMN de ¹³C e ¹H confirmou a pureza do produto **39**, que estava adequado para ser utilizado como material de partida na síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil-4-benzil-2,6-dimetilpiridina.

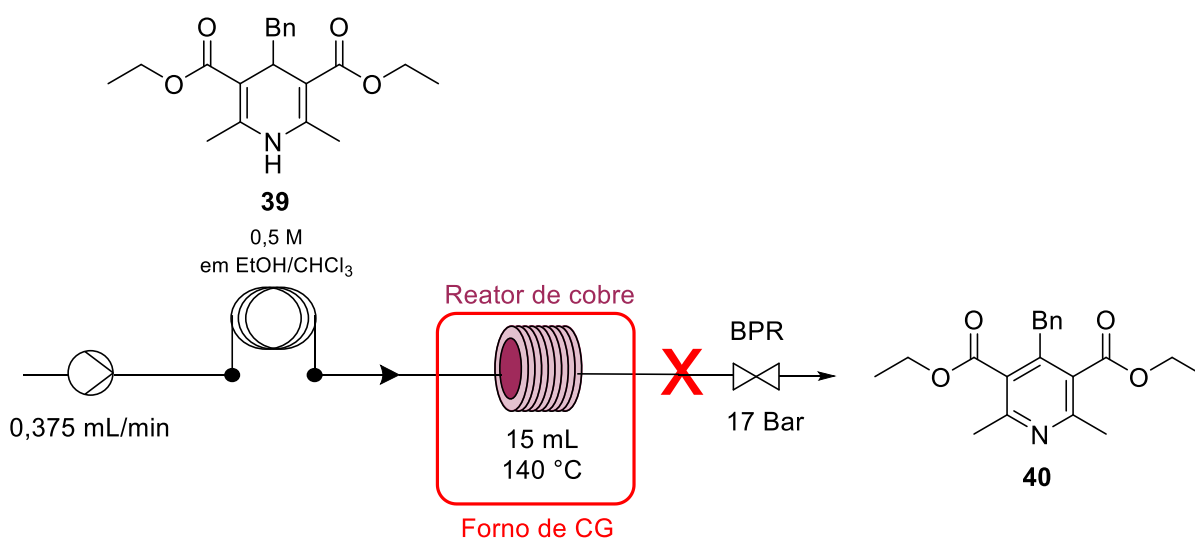


Esquema 16- Esquema de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina, ref. 42.

2.3.9. Procedimento de oxidação da 3,5-dicarboxilato da dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Inicialmente, preparou-se uma solução 0,5 M do componente **39**. Esta solução foi armazenada em um reservatório tubular de PFE com capacidade de 2 mL, acoplado ao injetor de seis válvulas (Sample Loader) e conectado ao reator de cobre. Esta solução foi bombeada através do reator de cobre com um fluxo de 0,375 mL/min a 140 °C, proporcionando um tempo de residência de 40 minutos (**Esquema 17**).

O produto coletado foi analisado por HPLC. O cromatograma obtido exibiu apenas o pico correspondente ao tempo de retenção do material de partida, indicando que a reação pode não ter sido bem sucedida.



Esquema 17- Esquema de oxidação da 3,5-dicarboxilato da dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Apesar dos consideráveis esforços para otimizar a utilização do reator de cobre em fluxo contínuo, persistiram problemas relacionados à reprodutibilidade, estabilidade e segurança do processo. Esses desafios levaram à conclusão de que o reator de cobre não seria a melhor opção como catalisador para a etapa de oxidação de 1,4-DHPs no método de fluxo contínuo, devido à dificuldade em lidar com sólidos gerados nos tubos e às lixiviações do cobre.

Diante disso, foi necessário substituir o reator de cobre por um sistema de oxidação menos problemático e mais vantajoso, como a eletroquímica em fluxo contínuo, utilizando micro-células eletroquímicas.

Oxidação eletroquímica de 1,4-dihidropiridinas em fluxo contínuo

3.1. Introdução

A Eletroquímica pode ser considerada uma das ciências modernas mais importantes no cenário atual de produção, pois engloba processos no setor de energia, em conversões e armazenamento de energia; setor ambiental, em controle de poluição e tratamento de água; setor manufatureiro, na fabricação de materiais e modificação de superfícies; entre outros processos.⁴⁵

Esta técnica fundamenta-se na adição ou remoção de elétrons de substratos em soluções, utilizando energia elétrica proveniente de uma fonte externa ou gerando energia elétrica através de reações químicas. A história da eletroquímica pode ser rastreada desde o início do século XIX, com a invenção da pilha voltaica, a primeira bateria elétrica, desenvolvida por Alessandro Volta, em 1800, que possibilitou a passagem contínua de corrente elétrica por um circuito (**Figura 11**).^{46,47}

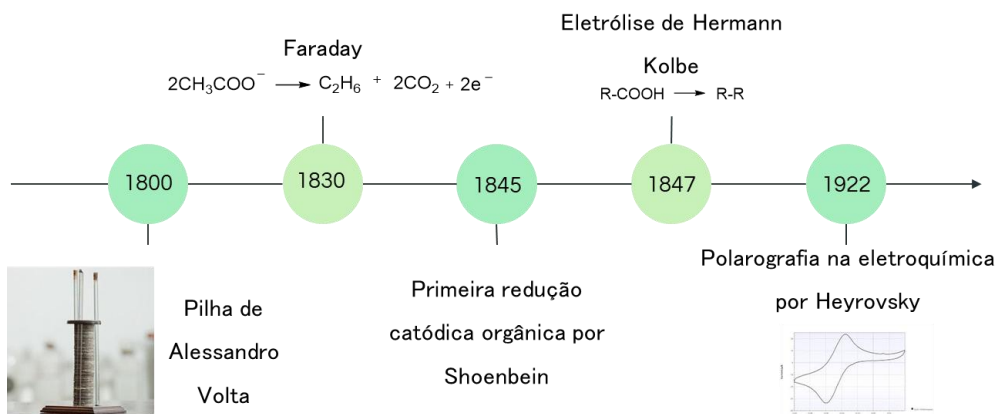


Figura 11- Linha do tempo para a eletrossíntese orgânica, adaptado da ref.⁴⁸

Porém, não foi até 1830 quando Faraday decidiu testar seus conhecimentos em eletroquímica utilizando corrente elétrica em reações não espontâneas, sendo o primeiro a reportar uma eletrossíntese orgânica, além de reforçar o uso de termos eletroquímicos inéditos, como “ânodo”, “cátodo” e o uso de sais como eletrólitos. Em sua descoberta,

Faraday eletrolisou uma solução de acetato de potássio obtendo uma substância gasosa, que hoje é conhecido como etano (**Figura 11**).^{46,49,50}

Em 1847, seu sucessor, Hermann Kolbe, inspirado pela descoberta realizada por Faraday, realizou a primeira eletrossíntese orgânica proveitosa, com a oxidação anódica de sais de ácidos graxos em hidrocarbonetos com a perda de dióxido de carbono.⁵⁰ Já a primeira redução catódica de uma substância orgânica foi realizada com a desalogenação do ácido triclorometanossulfônico, por Schoenbein em 1845 (**Figura 11**).⁵¹

Finalmente, quase na segunda metade do século XX, o método de polarografia foi incorporado às técnicas eletroquímicas por Jaroslav Heyrovsky, utilizando um eletrodo gotejante de mercúrio na obtenção de curvas de corrente/potencial. Este procedimento estabeleceu as bases para o desenvolvimento do que atualmente é conhecido como voltametria cíclica (**Figura 11**).⁵⁰

Um avanço significativo na eletrossíntese orgânica foi a reação de oxidação anódica de Shono, desenvolvida em 1975, que permite a funcionalização alfa de alquilamidas. Esta síntese inovadora continua a ser uma das eletrossínteses mais empregadas e estudadas na atualidade, servindo como inspiração para o desenvolvimento de novas rotas de reações tipo-Shono, o que tem contribuído para a evolução da química orgânica no campo da eletroquímica.⁴⁶

Esse progresso foi fundamental para o desenvolvimento do modelo simplificado de célula eletroquímica que é conhecida atualmente. Este modelo geralmente inclui o eletrodo de trabalho, o contraeletrodo, a solução eletrolítica e, quando necessário, a fonte de energia, um multímetro, uma ponte salina, entre outros componentes. Conforme ilustrado na **Figura 12**, que apresenta duas células eletrolíticas durante um processo de eletrólise (onde são identificáveis os eletrodos cátodo e ânodo), a fonte de energia elétrica, especificada em volts (V), e a ponte salina.

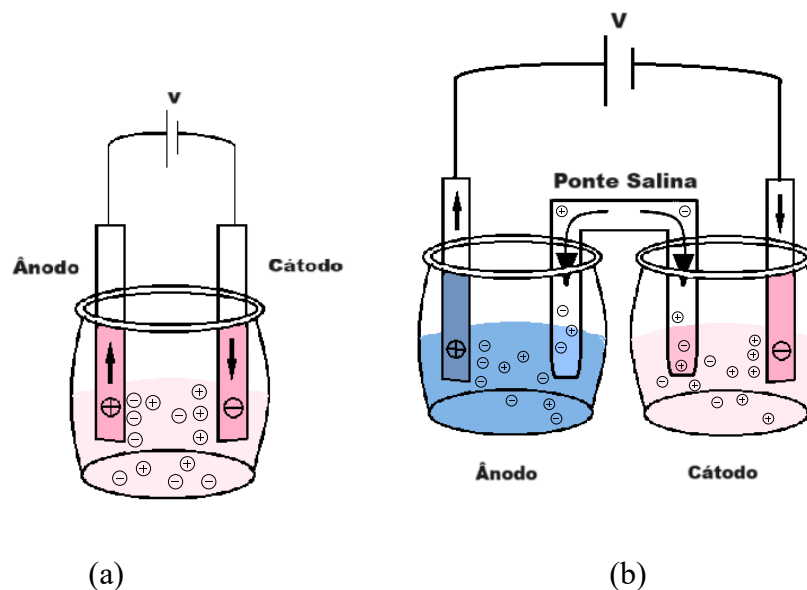


Figura 12- (a) Representação de uma célula eletrolítica não dividida. (b) Representação de uma célula eletrolítica dividida. Figura feita pela autora.

A ausência de uma divisão de compartimentos (**Figura 12-(a)**) é característica de configurações onde é necessário um fluxo livre de eletrólitos e reagentes entre os eletrodos. Esta abordagem simplifica a construção da célula e permite a condução de correntes elevadas devido à ausência de barreiras entre as substâncias, possibilitando diversos caminhos reacionais. Contudo, esse tipo de célula é mais suscetível à ocorrência de misturas e reações químicas indesejadas.

Já células com divisões (**Figura 12-(b)**), necessitam de uma barreira física que separam os compartimentos do ânodo e cátodo, podendo ser membranas com característica porosa ou íon-seletivas. Sendo assim, cada compartimento possui sua própria solução de eletrólitos, assegurando que intermediários e substâncias formadas em cada eletrodo sejam mantidos isolados sem mistura. Ademais, esse tipo de célula possibilita uma maior seletividade do produto e maior controle sobre as reações, diminuindo contaminações cruzadas. Porém, o sistema é mais complexo de ser montado e sua eficiência de corrente é diminuída, por conta da resistência da barreira física.⁵²

3.1.1. Eletrossíntese Orgânica

A maioria das reações de síntese orgânica não ocorre de maneira espontânea, requerendo, portanto, a superação de altas energias de ativação para a realização dos

processos reativos. Esse fenômeno é o principal objeto de estudo de diversos grupos de pesquisa. A eletrossíntese emerge como uma alternativa eficiente para superar essas barreiras energéticas, possibilitando a execução de reações sem a necessidade de catalisadores, agentes oxidantes ou redutores, os quais podem ser tóxicos e/ou onerosos. Ademais, a eletrossíntese apresenta uma vantagem significativa em termos de segurança em comparação aos métodos tradicionais, uma vez que não requer o uso de reagentes altamente reativos ou explosivos.⁵³

Entretanto, as eletrossínteses orgânicas apresentam diferentes caminhos reacionais, que variam de acordo com as condições aplicadas (**Figura 13**). Um processo sempre presente é a transferência de elétrons, que modifica a molécula original (RX) em um intermediário reativo, que, por sua vez, gera o produto final.

O primeiro caminho reacional (**Figura 13**), iniciado a partir do cátodo da célula eletroquímica, envolve a remoção de um elétron da superfície do eletrodo. Este elétron é então transferido para o orbital molecular não ocupado de menor energia (LUMO) do composto orgânico, resultando na redução catódica do mesmo. Em contraste, no processo anódico, um elétron é extraído do orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) do composto orgânico, culminando na oxidação anódica.⁵⁴

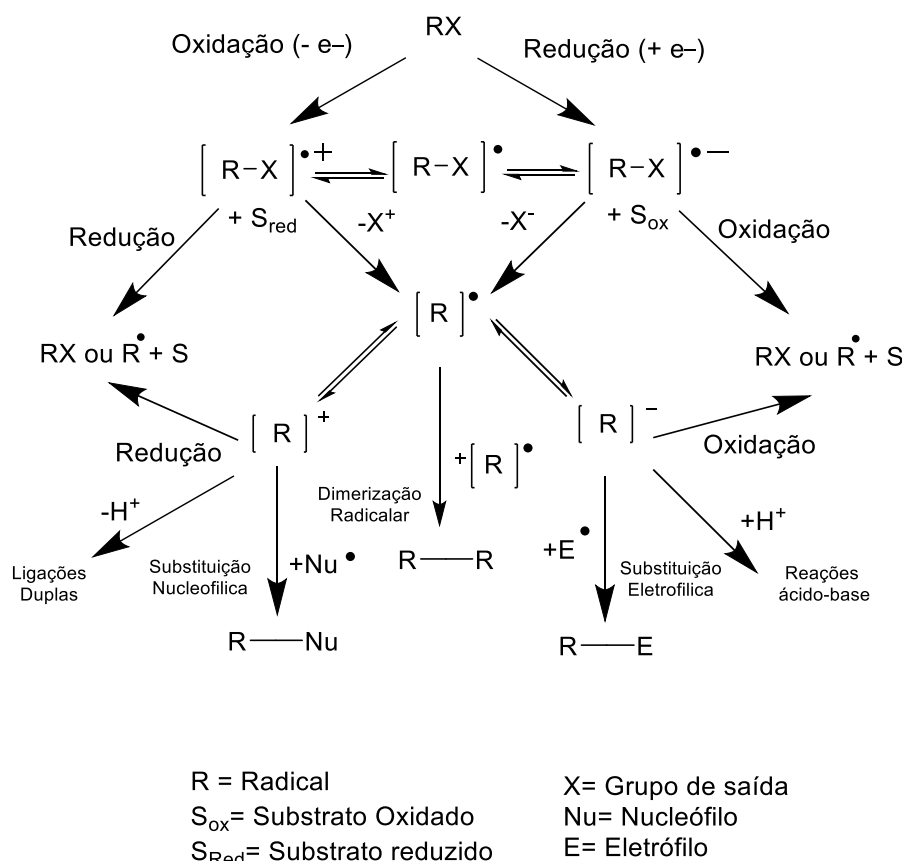


Figura 13- Caminhos reacionais possíveis em reações radiculares orgânicas, adaptado da Ref. 52.

Os intermediários gerados entre essas etapas são suficientemente instáveis para permitir a ocorrência de diversos outros caminhos reacionais, que dependem das condições eletrolíticas. Exemplos incluem a substituição de um grupo de saída por um nucleófilo durante a oxidação anódica, ou a substituição eletrofílica no cátodo. Adicionalmente, em situações onde a concentração de radicais é elevada, pode ocorrer uma dimerização radicalar.⁵⁴

Quando múltiplas substâncias estão presentes na solução ao redor do eletrodo, o controle das reações eletroquímicas torna-se ainda mais crítico devido à instabilidade das espécies intermediárias. Portanto, é essencial adotar estratégias para gerenciar essas reações de forma eficaz.

A transferência de elétrons durante o processo de redução ou oxidação pode ser favorecida a depender do potencial aplicado. Esse fenômeno está relacionado ao ajuste do nível de Fermi dos eletrodos. Entretanto, quando dois substratos possuem níveis orbitais de HOMO muito próximos, a seletividade na oxidação do substrato desejado pode ser comprometida pela oxidação concomitante do outro substrato.⁵⁵

Portanto, para melhorar a seletividade na transferência de elétrons, especialmente em processos de oxidação, a utilização de grupos funcionais conhecidos como auxiliares eletroquímicos (EAs) pode ser benéfica (**Figura 14**). Esses grupos auxiliam no processo ao aumentar a energia do HOMO do substrato de interesse, promovendo assim a oxidação seletiva da substância desejada. No entanto, a escolha de EAs deve ser cuidadosamente considerada para garantir que a transferência de elétrons, com o novo grupo funcional, resulte no produto desejado.

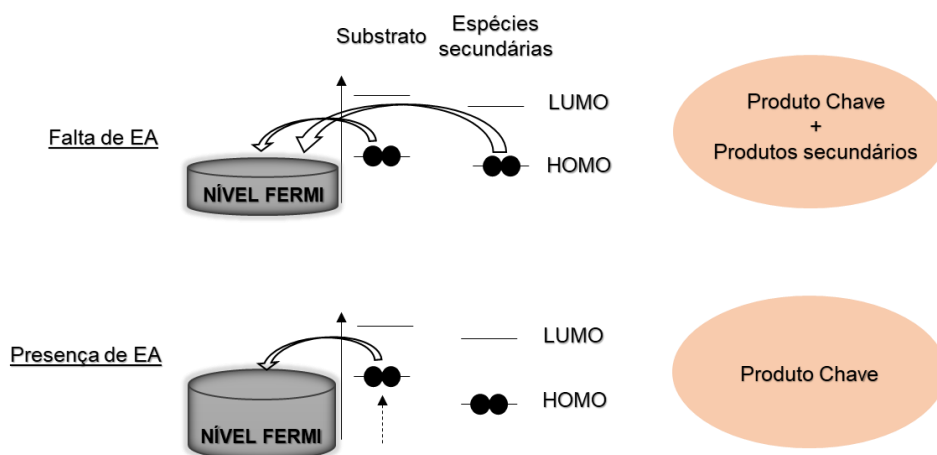


Figura 14- Demonstração do efeito da adição de EAs, adaptado da Ref. 53.

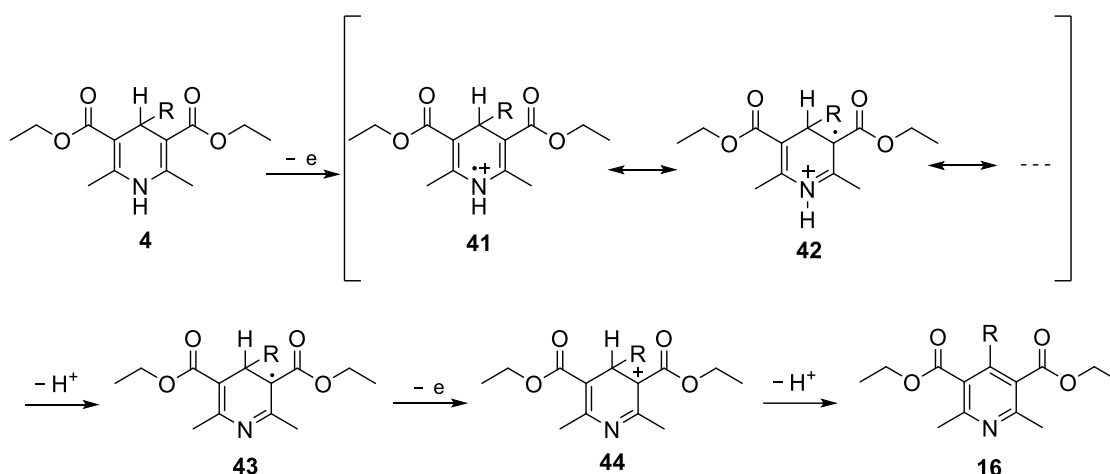
Diante disso, percebe-se que a eletroquímica constitui uma metodologia inovadora, segura e, quando necessário, seletiva. Esta técnica é muito aplicada em diversas áreas da ciência, sendo particularmente significativa na química orgânica. A eletroquímica oferece vantagens substanciais em termos de segurança e praticidade para a execução de sínteses complexas, tornando-a uma ferramenta valiosa e eficiente no campo da química orgânica.

3.1.2. Oxidação anódica de 1,4-Dihidropiridinas

A oxidação anódica de 1,4-DHPs foi descrita pela primeira vez em 1982 por Ludvik et al.⁵⁶ que investigaram 29 tipos de 1,4-DHPs substituídas, em acetonitrila anidra. Utilizando a técnica espectroscópica de ressonância de Spin (ESR), eles analisaram a formação de radicais e observaram respostas qualitativas, evidenciadas por picos na voltametria cíclica.

Após essa descoberta inicial, diversos estudos subsequentes exploraram a oxidação anódica de 1,4-DHPs. Entre esses estudos, destaca-se o trabalho de Yang et al.⁵⁷ que realizaram sínteses de piridinas a partir da oxidação anódica de 1,4-DHPs com diferentes substituintes no carbono 4, sendo eles o hidrogênio, metila e substituintes aromáticos, utilizando células eletroquímicas sem divisão. Os resultados obtidos apresentaram rendimentos elevados, variando de 85 a 92%.

Apesar de apenas cinco 1,4-DHPs terem sido testadas, os autores identificaram que o substituinte no carbono 4 exerce um impacto significativo no efeito estérico do potencial observado na voltametria cíclica. Eles propuseram um mecanismo (**Esquema 18**) em que a primeira perda de elétrons ocorre no átomo de nitrogênio, seguida da formação dos intermediários e saída do hidrogênio ligado ao nitrogênio, para depois sair o segundo elétron e o hidrogênio localizado no carbono 4.



Esquema 18- Mecanismo de oxidação de 1,4-dihidropiridinas, ref. 55.

Este mecanismo apresenta diferenças em relação ao descrito por Chen et al.⁵⁸ Em seu processo eletrolítico descrito, a sequência de ocorrências ($-e$, $-H$, $-e$, $-H$) é mantida, porém os intermediários envolvidos são distintos (**Figura 15**). Nessa abordagem, o radical se localiza exclusivamente na posição 4 ou no nitrogênio, com a desprotonação ocorrendo primeiramente no hidrogênio ligado ao carbono da posição 4.

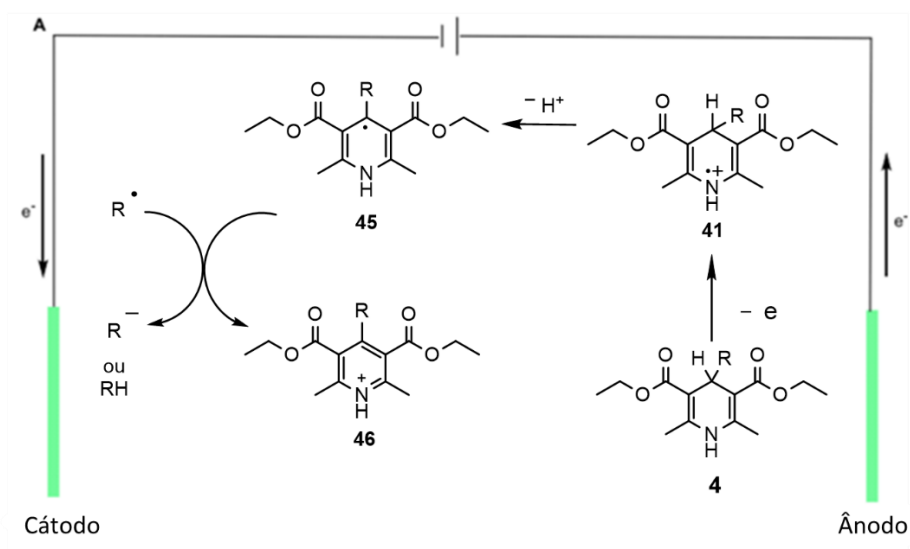


Figura 15- Mecanismo de oxidação de 1,4-dihidropiridina como agente redutor, adaptado da Ref. 56.

Essa ordem de ocorrência e formação dos intermediários, foi reforçada depois por um estudo computacional de cálculos químicos quânticos⁵⁹ que estabeleceu quatro passos para uma heteroaromatização de 1,4-dihidropiridinas, sendo eles:

- 1- Transferência de um elétron, formando o cátion-radical, devido a efeitos eletrofílicos.
- 2- Desprotonação do átomo com o cátion-radical, formando um radical livre neutro.
- 3- Oxidação, formando um cátion heteroaromatizado devido à saída do segundo elétron.
- 4- Formação do heterociclo aromático neutro, devido à segunda desprotonação.

Adicionalmente, foi demonstrado que a primeira etapa de desprotonação pode ocorrer tanto no hidrogênio ligado ao nitrogênio quanto no hidrogênio associado ao carbono 4, dependendo da configuração da 1,4-dihidropiridina (1,4-DHP).

Sendo assim, a oxidação anódica de 1,4-DHPS não apenas é viável, mas também apresentou resultados promissores em estudos. No entanto, a síntese por meio de métodos clássicos enfrenta limitações, como a incapacidade de escalonamento, a maior probabilidade de perda de transferência de massa *in situ* e a baixa reprodutibilidade. Na eletroquímica clássica, a transferência de massa é um dos principais fatores que

restringem a taxa de reação, a qual depende, em grande parte, da migração do material de partida em direção ao eletrodo. Assim, à medida que a concentração do material de partida diminui, a transferência de massa requer medidas adicionais, como agitação intensa, para manter a taxa de reação constante.⁶⁰

Diante das limitações associadas aos métodos tradicionais, a adoção de abordagens alternativas, como o uso de fluxo contínuo em microcélulas eletroquímicas, revela-se fundamental para a otimização de processos. Um exemplo notável dessa melhoria foi apresentado por Du et al.⁶¹ ao compararem a eficiência faradaica na oxidação de isobutanol com geração de gases, utilizando tanto um sistema em batelada quanto um sistema de fluxo contínuo em microcélula eletroquímica.

Conforme ilustrado na **Figura 16** (a), observou-se uma eficiência faradaica significativamente superior e mais estável no sistema de fluxo contínuo, em contraste com o sistema em batelada, cuja eficiência diminui à medida que a densidade de corrente é aumentada. Além disso, os autores também realizaram uma comparação baseada no controle de voltagem e no cálculo da densidade de corrente (**Figura 16** (b)), evidenciando as limitações do processo realizado em batelada, sobretudo em condições operacionais mais exigentes.

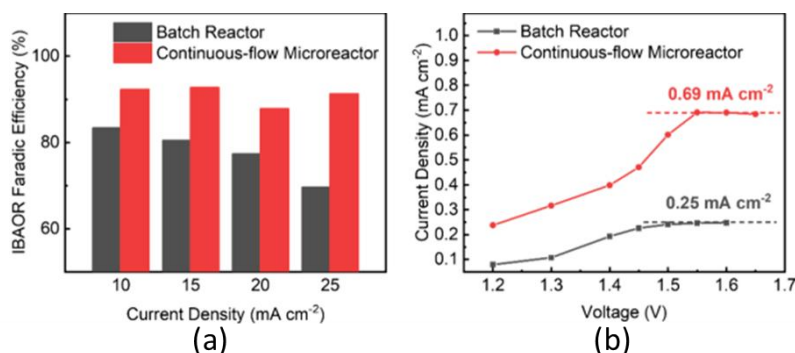


Figura 16 – (a) Gráfico de comparação de eficiência faradaica x densidade de corrente; (b) Gráfico de comparação do Limite da densidade de corrente. Retirados da ref. 59.

Sendo assim, essa abordagem não apenas melhora o controle sobre as reações e a transferência de massa, mas também otimiza as condições reacionais, reduzindo os tempos de reação por conta de seus caminhos de difusão reduzidos. Assim, ela representa

uma estratégia eficaz para superar as limitações associadas aos métodos clássicos de síntese orgânica.

3.2. Objetivos

O presente capítulo teve como objetivo geral investigar a oxidação de 1,4-dihidropiridinas empregando uma microcélula eletroquímica em sistema de fluxo contínuo.

Objetivos específicos:

- Construir a microcélula eletroquímica;
- Determinar a melhor condição reacional para a oxidação em sistema de semi-batelada;
- Realizar escopo reacional utilizando diferentes ésteres de Hantzsch sob a melhor condição definida no sistema de semi-batelada;
- Realizar o estudo em sistema de fluxo único (*single-pass flow*);
- Implementar a condição otimizada em uma reação conduzida por 24 horas em regime de fluxo contínuo;
- Estudar o mecanismo da reação.

3.3. Resultados e discussão

3.3.1. Voltametria cíclica da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

Inicialmente, prepararam-se duas soluções de TBABF₄ (Tetrafluoroborato de Tetrabutilamônio) 0,1 M em acetonitrila, uma serviu como controle (ou branco) e a outra continha o reagente **39**, que foi escolhido pela boa solubilidade demonstrada anteriormente. Cada solução foi injetada em uma microcélula eletroquímica (**Figura 17**) para a realização da voltametria cíclica em modo estático. O experimento foi conduzido com uma taxa de varredura de 40 mV/s e uma janela de potencial aplicada de 0 V a 2,7 V, resultando em diferentes respostas de corrente.

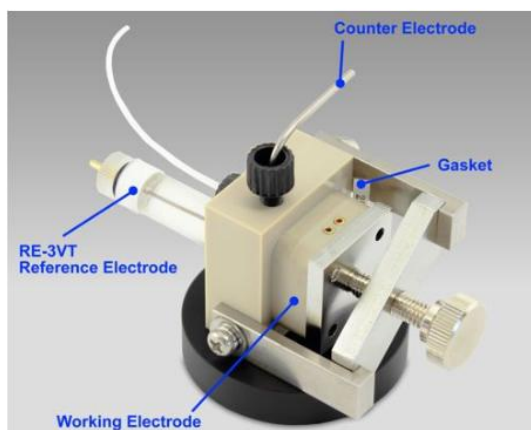
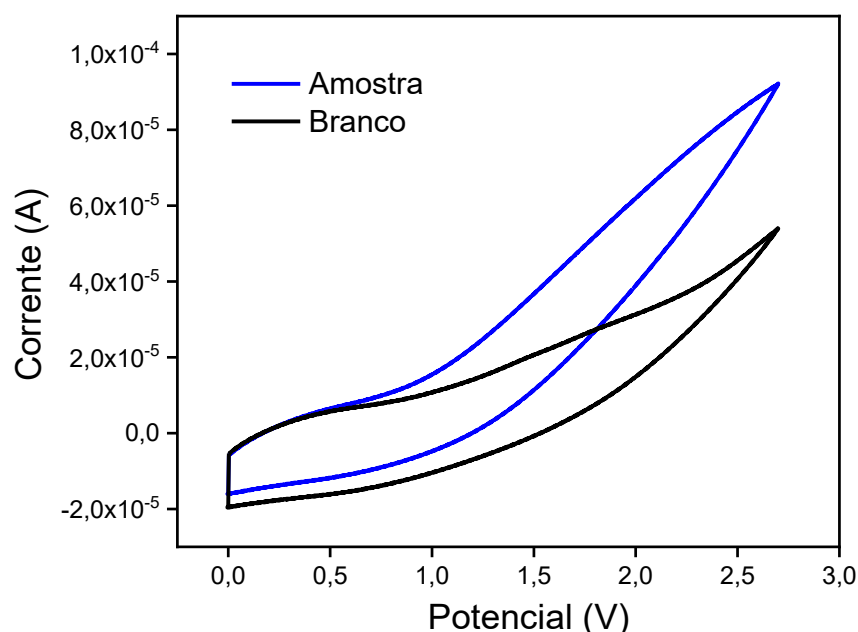


Figura 17- Microcélula eletroquímica, ref. 62.

Essas respostas de corrente em função da voltagem foram transferidas para a plataforma NOVA, permitindo a geração dos voltamogramas apresentados no **Gráfico 3**, que demonstra uma comparação entre a solução do branco e a solução da amostra.

Gráfico 3 – Comparação de Voltamogramas do branco e amostra.



A análise do gráfico obtido revela uma distinção significativa entre a amostra e o branco, evidenciada pela corrente mais elevada gerada pela solução da amostra. Isso indica a ocorrência de um evento no material de partida **39**, que, embora não esteja claramente definido, pode ocorrer como uma oxidação anódica em uma eletrólise.⁶³

3.3.2. Determinação da taxa de carga (z)

Para representar a carga total necessária para a oxidação do substrato 1,4-dihidropiridina em função do número de mols do substrato — em vez do número de mols correspondentes aos dois elétrons removidos — é necessário determinar a taxa de carga (z) associada à reação, considerando as variáveis tempo, corrente elétrica e quantidade de substância do substrato.

Inicialmente, para o cálculo das taxas de carga (expressas em $F \cdot \text{mol}^{-1}$), utilizou-se a **Equação 3** que relaciona a quantidade total de carga elétrica (Q, em Coulombs) ao tempo de reação (t, em segundos) e à corrente aplicada (I, em ampères), permitindo estimar a carga efetivamente transferida durante o processo eletroquímico.

$$I = \frac{Q}{\Delta t} \quad (3)$$

Em seguida, a partir do valor de Q obtido, foi possível determinar a taxa de carga (z) (**Equação 4**), expressa em Faraday por mol de substrato, considerando a quantidade de mols do substrato (n) e a constante de Faraday ($F = 96.485 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{e}^{-}$).

$$z = \frac{Q/F}{n} \quad (4)$$

Uma alternativa para o cálculo da taxa de carga (z) consiste na utilização da **Equação 5**, na qual a constante de Faraday (F) foi previamente convertida para as unidades adotadas neste trabalho, correspondendo a $F = 1608,09 \text{ (mA} \cdot \text{min)} \cdot \text{mmol}^{-1}$. Nessa equação, Δt representa o tempo de reação (min), I a corrente aplicada (mA) e n a quantidade de substrato (mmol).

$$z = \frac{I\Delta t}{nF} \quad (5)$$

3.3.3. Procedimento de oxidação da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina por eletroquímica em reciclo

Em seguida, visando a condução das reações em sistema de fluxo contínuo, tornou-se necessária a construção de uma microcélula eletroquímica, baseada nos trabalhos de Jud et al.⁶⁴ e Glotz et al.⁶⁵, conforme ilustrado na **Figura 18**. A célula foi composta por dois eletrodos de carbono impérvio, e o canal de fluxo no separador apresentou área de 7 cm^2 , resultando em uma capacidade interna de $0,57 \text{ mL}$.

Posteriormente, foi projetada uma plataforma em modo de reciclo (semi-batelada) (**Figura 19**), que seria empregada na etapa de otimização das condições reacionais. O sistema foi constituído por uma bomba, operando com fluxo de $4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, e um *vial* de MO, do qual a solução era continuamente recirculada através da microcélula eletroquímica e retornava ao *vial*, que era mantido em agitação constante.

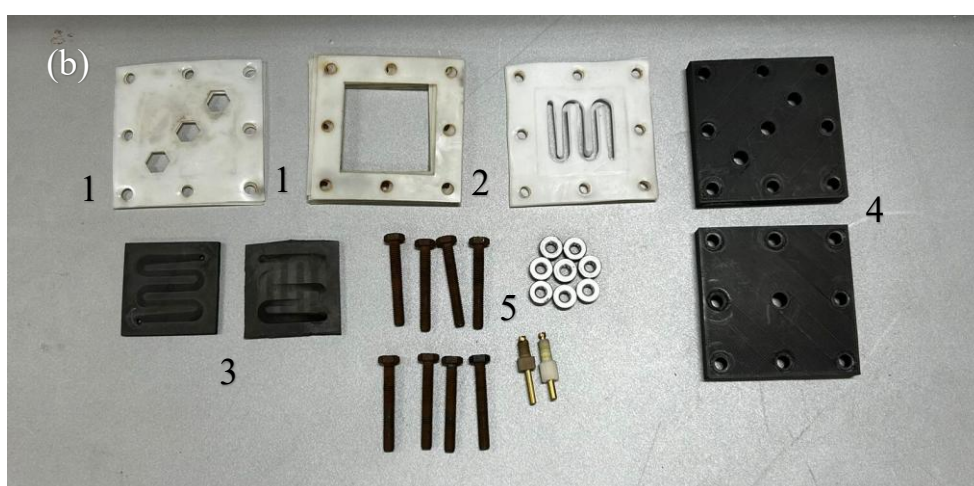
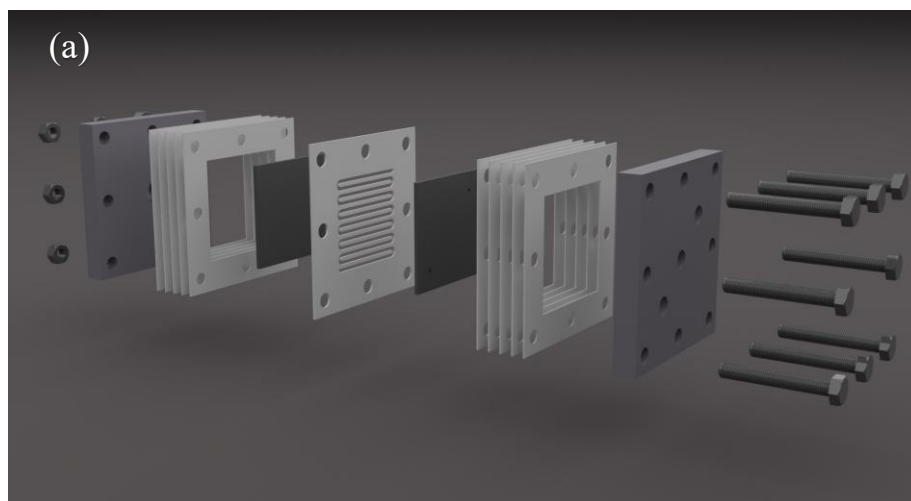


Figura 18 – (a) Imagem aberta da microcélula eletroquímica. (b) Componentes reais utilizados na construção (1-Juntas, 2-Caminho reacional, 3-Eletrodos, 4-Paredes impressas, 5-Conexões)

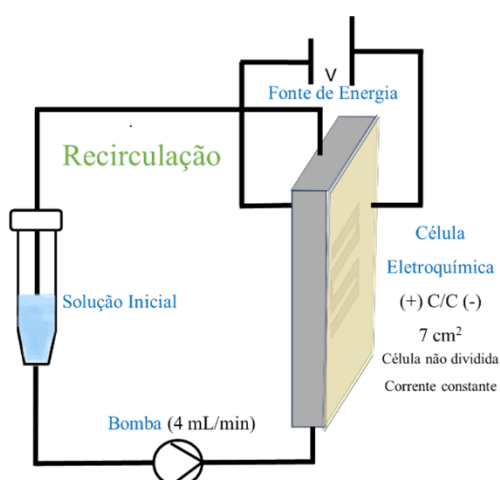
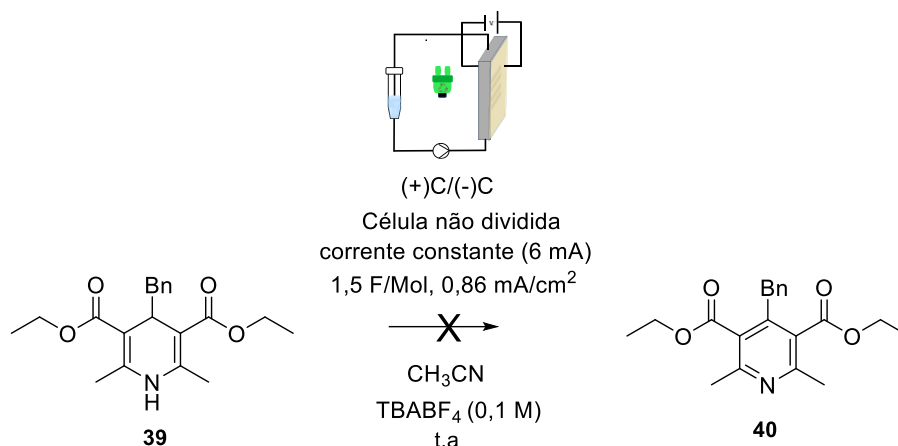


Figura 19- Sistema de fluxo contínuo com microcélula eletroquímica em reciclo, adaptado da ref 59.

Após a montagem do microreator eletroquímico e plataforma de reciclo, foram inseridos 3 mL de uma solução 0,1 M de TBABF₄ em acetonitrila, contendo 0,15 mmol de **39** em um vial de MO. A mistura foi agitada vigorosamente enquanto era reciclada pela célula eletroquímica (**Esquema 19**), com uma corrente estabilizada em 6 mA, durante uma carga de 1,5 F/mol (60 min).⁶⁴



Esquema 19- Oxidação da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina por célula eletroquímica em fluxo

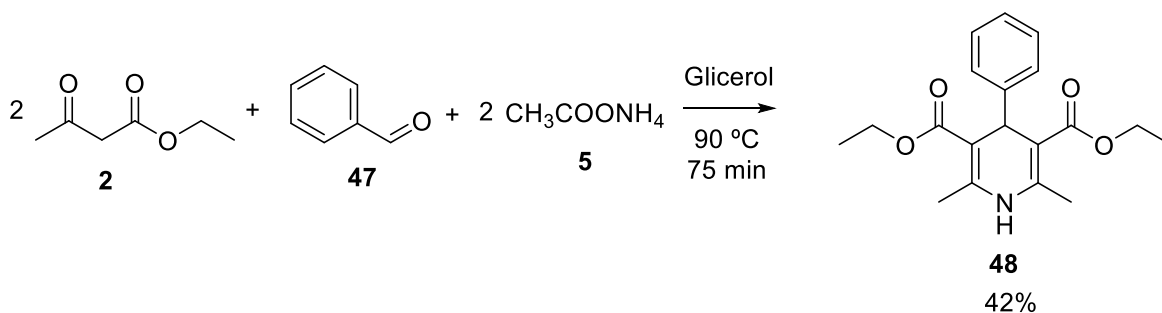
A solução final foi analisada por HPLC, resultando em um cromatograma com diversos picos em diferentes tempos de retenção. Notou-se, em particular, a ausência do pico correspondente ao material de partida, bem como a presença de um pico associado ao tempo de retenção do produto **33**. Esses resultados sugerem que o substituinte alifático no carbono 4 pode ter atuado como um grupo de saída atrativo durante o processo de oxidação.

Essa teoria foi proposta com base no trabalho de Nakajima et al.⁶⁵ que utiliza 4-alquil-1,4-dihidropiridinas como agentes alquilantes nucleofílicos. A geração de radicais alquila, formados pelo substituinte no carbono 4 sob condições térmicas e fotoquímicas, foi um ponto central da pesquisa. No estudo, a 1,4-DHP **39** foi empregada como um fator de otimização. Portanto, foi decidido testar a oxidação de 1,4-DHPs com substituintes aromáticos no carbono 4, esperando que a formação de subprodutos seja anulada, ou pelo menos minimizada.

3.3.4. Procedimento geral da síntese de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Em conformidade com o trabalho de Sohal et al.,⁶⁶ foram adicionados dois equivalentes de acetoacetato de etila, um equivalente de benzaldeído e dois equivalentes de acetato de amônio a um frasco cônico. Em seguida, foram incorporados 10 mL de glicerol previamente aquecido. A mistura foi agitada e aquecida a 90 °C por 75 minutos (**Esquema 20**), durante os quais observou-se a formação de um sólido amarelado em suspensão.

Após a conclusão da reação, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e, posteriormente, adicionados 50 mL de água gelada, permitindo que o sólido se separasse do glicerol, facilitando sua filtração. O produto foi então filtrado a vácuo e coletado. Ao final do processo, o material foi analisado por HPLC, resultando em um cromatograma com apenas um pico, e também submetido a análises por RMN de ¹H e ¹³C, confirmando a obtenção do produto **48**, em 42% rendimento.



Esquema 20- Esquema de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

3.3.5. Procedimento de oxidação de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina por eletrólise em reciclo

Inicialmente, foram preparados 3 mL de uma solução 0,1 M de TBABF₄ em acetonitrila, contendo 0,15 mmol de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina (**48**), a qual foi colocada em um vial de MO e agitada vigorosamente. A solução foi reciclada pela microcélula eletroquímica com um fluxo de 2 mL/min e corrente estabilizada em 6 mA, em referência ao trabalho de Glotz et al.⁶⁴ No entanto,

logo após o início do experimento, o eletrodo de grafite começou a se degradar, o que levou à interrupção do processo, possivelmente devido à formação de bolhas no sistema, que podem atrapalhar a passagem de corrente, aumentando abruptamente a diferença de potencial (ddp).

Uma nova solução foi preparada sob as mesmas condições na plataforma de fluxo, mas com um fluxo em reciclo de 4 mL/min, o que melhorou a purga de bolhas e gases, e sua corrente foi ajustada para 3 mA. O reciclo ocorreu a uma taxa de 0,75 F/mol. Ao decorrer da reação, foi possível observar ainda a saída de bolhas constantes, mas com voltagem controlada. Ao final da reação, a solução foi analisada por HPLC, resultando em um cromatograma com um pico correspondente ao material de partida e outro pico associado a uma substância desconhecida, apresentando uma conversão de 48%.

Após análise, foi feita a evaporação do solvente sob vácuo, seguida de uma extração do substrato com diclorometano, e purificação por coluna cromatográfica, utilizando uma fase móvel inicial de hexano, com mudança gradativa de polaridade com acetato de etila, até a coleta do produto. Pesou-se o produto, totalizando um rendimento de 38%, e analisou-se por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H (**Figura 20**) confirmou a formação do composto oxidado, evidenciado pela ausência do sinal correspondente ao hidrogênio do nitrogênio e do hidrogênio no carbono 4, além dos sinais aromáticos registrados entre 7,22 e 7,38 ppm.

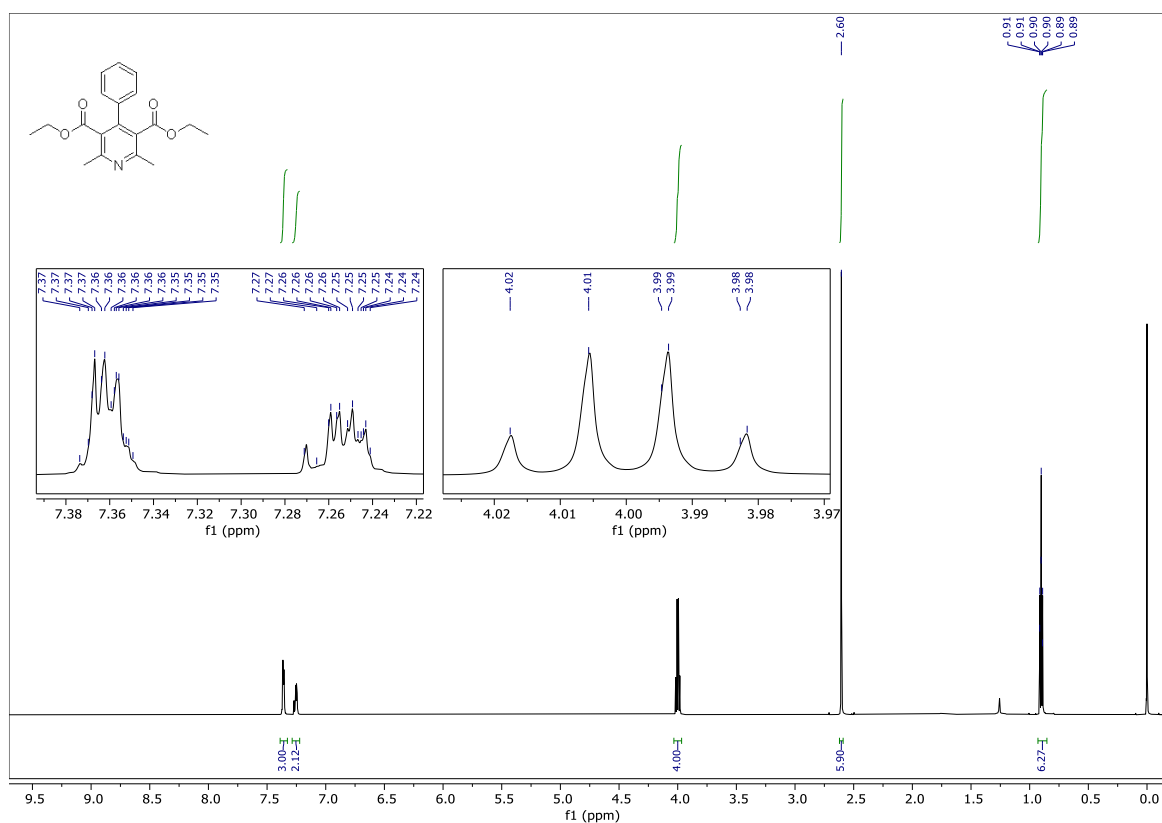
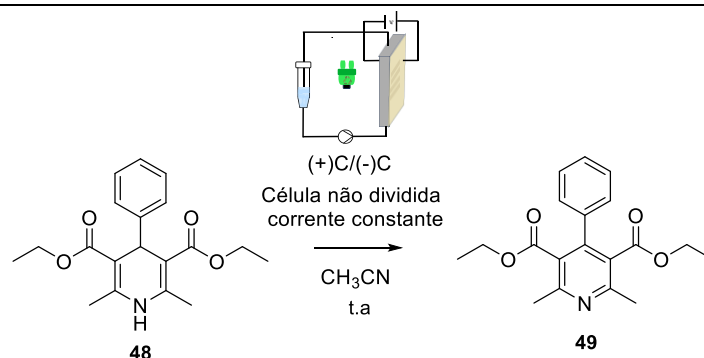


Figura 20- Espectro de ¹H RMN (600 MHZ, CDCl₃) do composto **49**

Comprovada a formação do produto e seu tempo de retenção, foi possível fazer testes de otimização modificando condições como os eletrólitos, concentração de eletrólitos, tempo e corrente, analisando os parâmetros de conversão, que foram demonstrados na **Tabela 5**.

Tabela 5- Condições experimentais para a oxidação da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina



Entrada	Eletrólito	Concentração eletrólito (M)	Corrente (mA)	Taxa de carga (F/mol)	Conversão em piridina (%)
1	TBABF ₄	0,1	3	0,75	48 (38% de rendimento)
2	NaClO ₄	0,1	3	0,75	54
3	TBAPF ₆	0,1	3	0,75	52
4	NaClO ₄	0,5	3	0,75	54
5	NaClO ₄	0,1	5	1,2	82
6	NaClO ₄	0,1	7	1,7	92
7	NaClO ₄	0,1	7	0,9	56
8	NaClO ₄	0,1	9	1,1	81
9	NaClO ₄	0,1	10	1,2	87
10	NaClO ₄	0,1	12	1,5	91
11	NaClO ₄	0,1	15	1,8	95
12	NaClO ₄	0,1	18	2,2	>99 (89% rendimento)

Como reação seguinte, foram preparados 3 mL de uma solução 0,1 M de perclorato de sódio, contendo 0,15 mmol da substância **48** (**Entrada 2**), com o intuito de investigar o impacto desta solução na eficiência da troca de eletrólitos. A solução foi reciclada pela microcélula eletroquímica com uma taxa de carga de 0,75 F/mol, que resultou em um aumento leve na conversão.

Em uma investigação adicional envolvendo eletrólitos, foi conduzido um terceiro ensaio utilizando 3 mL de solução 0,1 M de hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (TBAPF₆), contendo 0,15 mmol da substância **48** (**Entrada 3**). A solução foi reciclada em uma microcélula eletroquímica sob taxa de carga de 0,75 F/Mol (60 min). Observou-se que a conversão para o composto **49** foi superior àquela obtida com o eletrólito usado na **Entrada 1**, embora ligeiramente inferior à conversão alcançada com perclorato de sódio (**Entrada 2**). Com base nesses resultados, concluiu-se que o eletrólito pôde ser substituído.

Em seguida, foi formulada uma solução semelhante ao da **Entrada 2**, porém com uma concentração elevada de perclorato de sódio (**Entrada 4**), visando avaliar seu efeito. Contudo, os dados obtidos não revelaram uma alteração significativa na conversão, levando à decisão de manter a concentração do eletrólito em 0,1 M.

No ensaio subsequente, a corrente aplicada à solução foi de 5 mA, que gerou uma variação pronunciada na conversão (**Entrada 5**). Este resultado motivou o aumento da corrente para 7 mA, mantendo o tempo de 60 minutos (**Entrada 6**), culminando em uma conversão ótima de 92%.

Considerando que o sistema empregado operava em modo de reciclo, mas com a perspectiva de ser posteriormente adaptado para um regime de fluxo contínuo, foi necessária a redução do tempo de reciclagem. Sendo assim, os experimentos seguintes foram conduzidos com menor tempo, visando avaliar o impacto dessa variável sobre a conversão do produto.

Na reação correspondente à **Entrada 7**, foi observada uma conversão de 56% (30 min), utilizando corrente de 7 mA. Dado o efeito favorável da corrente na conversão, a intensidade foi aumentada para 9 mA (**Entrada 8**), o que resultou em conversão de 81%. Ao elevar a corrente para 10 mA (**Entrada 9**), alcançou-se conversão ótima de 87%. Com correntes maiores, foi obtida conversão de 95% com 15 mA (**Entrada 11**) e, na condição mais eficiente (**Entrada 12**), utilizando 18 mA, obteve-se conversão de 99%.

O produto **49** isolado na melhor condição (**Entrada 12**) foi submetido a uma extração líquida com diclorometano e água, com o objetivo de remover o eletrólito e purificar o composto. Após a purificação, foi feita a evaporação do solvente sob vácuo e em seguida a pesagem, obtendo-se um rendimento de 89%.

Concluída a otimização da molécula base **49**, iniciou-se a fase de escopo da metodologia utilizando as melhores condições identificadas na **Entrada 12**. Diversos ésteres de Hantzsch, com substituintes aromáticos no carbono 4, foram então testados sob essas condições.

3.3.6. Procedimento de síntese de 1,4-dihidropiridinas com substituintes aromáticos

Primeiramente, o trabalho de Sohal et al.⁶⁶ foi escolhido como referência para a síntese de diferentes 1,4-dihidropiridinas, que serão utilizadas posteriormente como material de partida. Em seu trabalho, ele utiliza uma variedade de aldeídos com substituintes aromáticos, e dois tipos de β-cétoesteres. A partir disso, foi feita a síntese de nove materiais de partida (**Tabela 6**)

Tabela 6- Síntese de 1,4-dihidropiridinas com substituintes aromáticos

$ \begin{array}{c} \text{2} \quad \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{O} - \text{R}_1 \\ \text{6} \end{array} + \text{Ar} - \text{CHO} \quad \text{50} + \text{2 CH}_3\text{COONH}_4 \quad \text{5} \\ \xrightarrow[\text{75 min}]{\text{Glicerol, } 90^\circ\text{C}} \\ \begin{array}{c} \text{R}_1 - \text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{C}_4\text{H}_3\text{N} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{R}_1 \\ \text{51} \end{array} \end{array} $			
Produto	Ar	R ₁	Rendimento (%)
51a	Ph	CH ₃	43
51b	4-NO ₂ Ph	CH ₂ CH ₃	24
51c	4-NO ₂ Ph	CH ₃	57
51d	2-Furila	CH ₂ CH ₃	59
51e	2-Furila	CH ₃	74
51f	4-ClPh	CH ₂ CH ₃	37
51g	4-ClPh	CH ₃	28
51h	4-OMePh	CH ₂ CH ₃	16
51i	4-OMePh	CH ₃	45

Como procedimento geral de síntese para cada um dos ésteres de Hantzsch feitos nas **Entradas 1-9**, foram adicionados 20 mmol do respectivo β-cétoester, 10 mmol do

aldeído e 20 mmol de acetato de amônio em um frasco cônico. No mesmo frasco, foram adicionados 10 mL de glicerol previamente aquecido e enfim colocado em constante agitação e aquecimento a 90 °C por 75 minutos, durante os quais foi observada a formação de sólidos em suspensão.

Após a conclusão da reação, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e, posteriormente, adicionados 50 mL de água gelada, permitindo que o sólido se separasse do glicerol, facilitando sua filtração. O produto foi então filtrado a vácuo e coletado. Ao final do processo, o material foi submetido a análises por RMN de ^1H e ^{13}C , comprovando a formação do produto desejado.

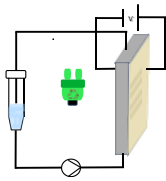
Foi observado que os produtos obtidos **51a-51c** e **51f-51i** apresentaram coloração amarelada, ao passo que os produtos **51d** e **51e** exibiram coloração acastanhada, possivelmente em decorrência da presença do grupo furano em sua estrutura. Além disso, os rendimentos obtidos foram inferiores aos reportados na literatura de referência. Essa diferença pode estar associada à utilização de vidrarias distintas ou à qualidade dos reagentes utilizados, ainda que estes tenham sido submetidos a tratamento prévio antes do uso.

3.3.7. Procedimento de oxidação de 1,4-dihidropiridinas por eletrólise em reciclo

Após otimização do processo de oxidação, foi possível implementar as melhores condições na oxidação dos ésteres de Hantzsch sintetizados na etapa anterior. Para isso, foi adotado o seguinte procedimento geral: Primeiramente, foi feita a preparação de 3 mL de uma solução de perclorato de sódio 0,1 M em acetonitrila, contendo 0,15 mmol do substrato **51** (**Tabela 7**), a qual foi colocada em um vial de MO e agitada vigorosamente. A solução foi então reciclada pela microcélula eletroquímica com um fluxo de 4 mL/min e corrente estabilizada em 18 mA, por 30 minutos (2,2 F/Mol).

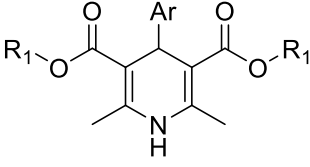
Ao término da reação, o produto foi coletado e foi feita a evaporação do solvente sob vácuo, seguida da extração do substrato com diclorometano para remover o eletrólito. Com o produto isolado, realizou-se a secagem, a pesagem e, por fim, a análise por RMN de ^1H e ^{13}C .

Tabela 7 – Oxidação de 1,4-dihidropiridinas por eletrólise em reciclo



(+)C/(-)C

Célula não dividida
corrente constante



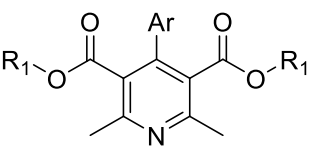
51

CH₃CN

t.a

18 mA

2,2 F/Mol



52

Produto 29	Ar	R ₁	Rendimento (%)
52^a	Ph	CH ₃	89
52b	4-NO ₂ Ph	CH ₂ CH ₃	89
52c	4-NO ₂ Ph	CH ₃	89
52d	2-Furila	CH ₂ CH ₃	53*
52e	2-Furila	CH ₃	49*
52f	4-ClPh	CH ₂ CH ₃	92
52g	4-ClPh	CH ₃	91
52h	4-OMePh	CH ₂ CH ₃	91
52i	4-OMePh	CH ₃	94

*Analisado por RMN de ¹H quantitativo

Observa-se na **Tabela 7** que os produtos contendo o grupo fenila no carbono 4 (**52a**, **52b**, **52c**, **52f**, **52g**, **52h**, **52i**) apresentaram rendimentos ótimos, enquanto os produtos com o ligante furano no carbono 4 (**52d**, **52e**) exibiram rendimentos medianos. Análises por CCD e HPLC nesses dois produtos anômalos evidenciaram a presença de um produto desconhecido, adicional ao reagente inicial e ao produto desejado. As análises por CCD indicaram que o fator de retenção (RF) do substrato desconhecido era muito próximo ao dos demais componentes, o que dificultou a separação. Contudo, as análises por RMN comprovaram a presença do material oxidado, por meio de sinais característicos. Portanto, foi possível empregar uma técnica de cálculo de pureza com padrão interno, conforme especificado em outro trabalho acadêmico.⁶⁷ A partir desse

ajuste de pureza, foi possível prever o rendimento do produto desejado sem a necessidade de separação.

3.3.8. Otimização de transposição para uma metodologia total em fluxo contínuo e reação de 24 horas.

Após a definição do escopo e comprovação da eficiência da metodologia para diferentes substratos, iniciou-se a otimização da transposição do sistema semi-batelada para um sistema 100% em fluxo contínuo, que foi montado como o sistema descrito na **Figura 21**.

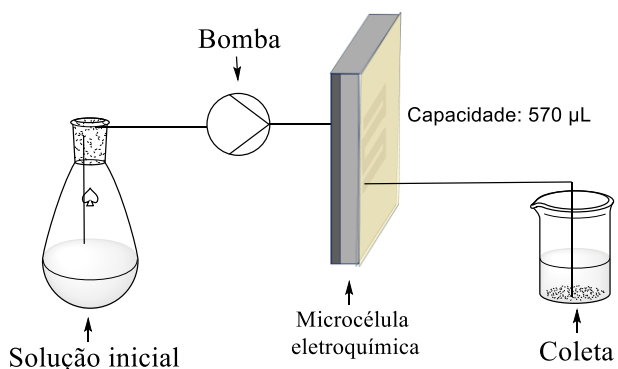


Figura 21 – Sistema de fluxo único

Para a otimização, primeiramente foram feitas soluções 0,1 M de perclorato de sódio e 0,05 M de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina, ambas em acetonitrila. Essas soluções foram bombeadas no sistema e realizadas as reações com mudança nas seguintes variáveis: taxa de carga (2,2; 2,4; 2,6; 2,8; 3,0 F/mol) e corrente (6, 12, 18, 24 mA), como descritos na **Tabela 8**.

Tabela 8- Otimização da reação em fluxo único

Entrada	Taxa (F/mol)	Fluxo (mL/min)	Corrente (mA)	Conversão* (%)
1	2,2	0,0339	6	96
2	2,4	0,0311	6	96
3	2,6	0,0287	6	97
4	2,8	0,0267	6	98
5	3,0	0,0249	6	97
6	2,2	0,0678	12	87
7	2,4	0,0622	12	89
8	2,6	0,0574	12	91
9	2,8	0,0533	12	93
10	3	0,0497	12	94
11	2,2	0,1018	18	81
12	2,4	0,0933	18	85
13	2,6	0,0861	18	89
14	2,8	0,0800	18	89
15	3	0,0746	18	90
16	2,2	0,1357	24	81
17	2,4	0,1244	24	81
18	2,6	0,1148	24	81
19	2,8	0,1066	24	83
20	3,0	0,0995	24	83

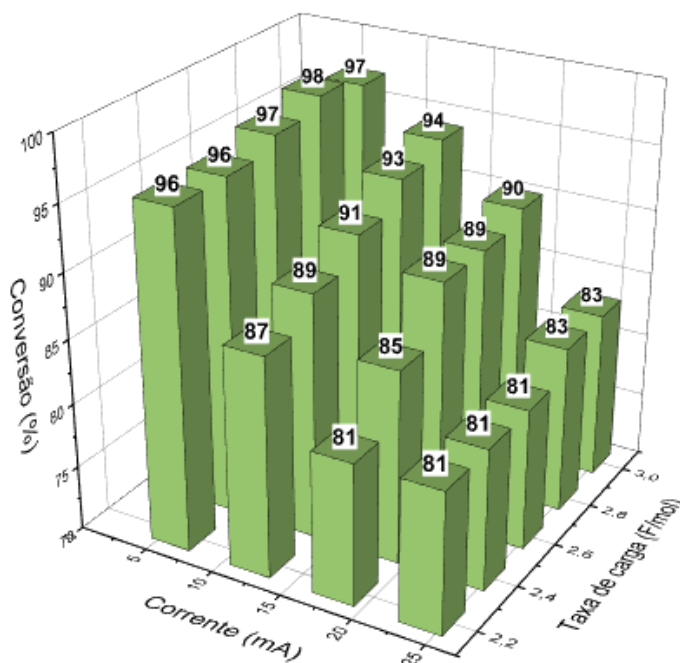
*Conversão por HPLC.

As reações foram iniciadas a partir da variação do fluxo, o que resultou em diferenças na taxa de carga, variando entre 2,2 e 3,0 F·mol⁻¹, mantendo-se a corrente constante em 6 mA (**Entradas 1–5**). Em seguida, a corrente foi duplicada para 12 mA, mantendo-se a mesma faixa de taxa de carga (**Entradas 6–10**). Na sequência, a corrente foi elevada para 18 mA, com o objetivo de avaliar o efeito de correntes mais intensas associadas a menores tempos de reação, preservando a variação de taxa de carga previamente estabelecida (**Entradas 11–15**). Por fim, foi aplicado um último incremento

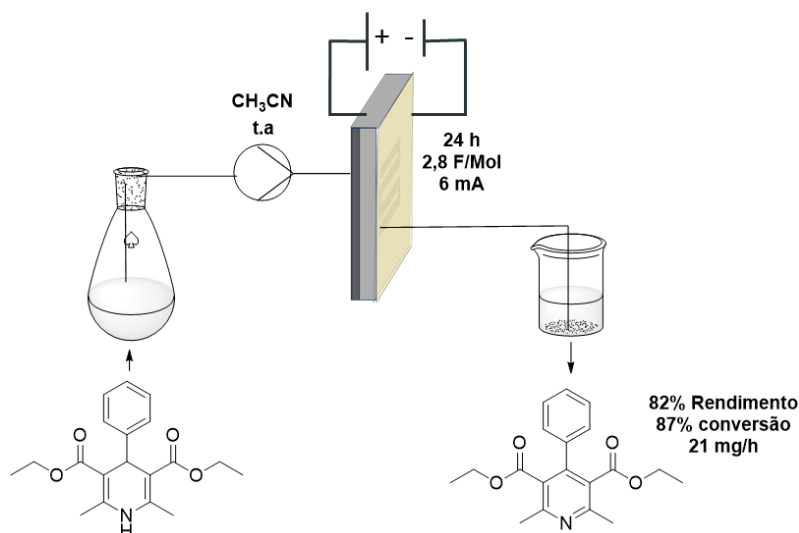
de corrente, atingindo 24 mA, mantendo-se novamente a mesma faixa de taxa de carga (**Entradas 16–20**).

Para a análise dos resultados, uma alíquota foi coletada na saída do sistema a cada final de reação e transferida para um vial de HPLC, sendo então realizada a análise cromatográfica. A porcentagem das áreas dos picos de retenção correspondentes ao reagente de partida e ao produto oxidado foi utilizada para determinar a conversão da reação. E a partir desses dados, foi gerado o **Gráfico 4**.

Gráfico 4- Efeitos da **corrente x taxa de carga** na conversão



Como é possível observar no **Gráfico 4**, a melhor condição identificada foi utilizando uma corrente de 6 mA combinada com uma taxa de carga de 2,8 F/mol (**Tabela 8 – Entrada 4**). Com base nessa condição, foi realizada uma reação de fluxo único com duração de 24 horas para avaliar o desempenho do sistema em fluxo contínuo, no mesmo sistema demonstrado na **Figura 21**. Para esse teste, a mesma solução utilizada na etapa de otimização foi bombeada com um fluxo constante de 0,027 mL/min ao longo de 24 horas de coleta, mantendo a corrente elétrica de 6 mA, como demonstrado no **Esquema 21** abaixo.



Esquema 21- Demonstração e resultado da reação 24 h.

Após as 24 horas, foi feita uma análise por HPLC, que demonstrou a formação do produto desejado com 87% de conversão. Sendo assim, foi feita a evaporação do solvente sob vácuo, seguido de uma extração do substrato com diclorometano, e purificação por coluna cromatográfica, utilizando uma fase móvel inicial de hexano, com mudança gradativa de polaridade com acetato de etila, até a coleta do produto. Pesou-se o produto, totalizando um rendimento de 82%, que foi analisado por RMN de ^1H e ^{13}C , confirmando o produto desejado puro.

3.3.9. Estudos mecanísticos

3.3.9.3. Reação com 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxila (TEMPO)

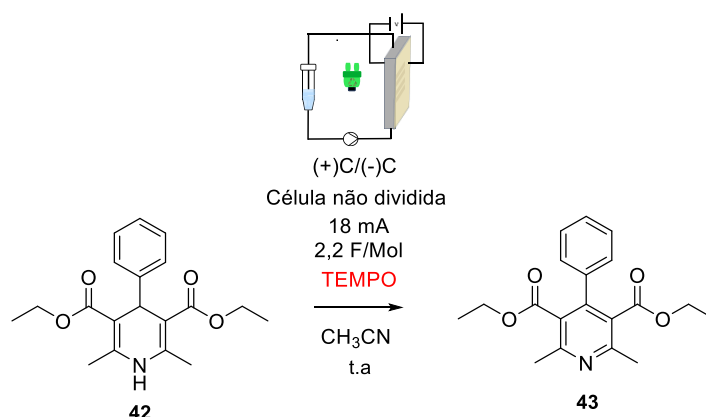
Diversos estudos mencionados ao longo deste trabalho investigaram detalhadamente o mecanismo de oxidação das 1,4-dihidropiridinas, propondo sua ocorrência em quatro etapas sucessivas: cátion-radical > radical neutro > hétero-ciclo catiônico > piridina. Dentre essas etapas, destaca-se a formação do intermediário radicalar neutro instável, altamente reativo, o qual pode participar de reações secundárias.

Com o objetivo de entender esse mecanismo, foi introduzida uma espécie radicalar estável no sistema reacional, o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxila (TEMPO), conhecido

por reagir com radicais livres. A adição do TEMPO permitiria confirmar a presença do radical neutro intermediário por meio da formação do produto acoplado.⁶⁸

Portanto, foram feitos 3 mL de uma solução 0,1 M de perclorato de sódio em acetonitrila, contendo 0,15 mmol de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina e 0,30 mmol de TEMPO. Essa solução foi colocada em um *vial* de MO e agitada vigorosamente, sendo em seguida reciclada pela microcélula eletroquímica com um fluxo de 4 mL/min e corrente estabilizada em 18 mA, a uma taxa de carga de 2,2 F/mol.

Após a conclusão da reação, a mistura foi analisada por HPLC, revelando um pico no tempo de retenção correspondente ao produto **43**, sem a detecção de subprodutos (**Esquema 22**). Apesar desses resultados sugerirem que, nas condições estudadas, o processo de oxidação segue predominantemente um mecanismo de natureza catiônica, ao invés de uma via radicalar, não se pode descartar a possibilidade de oxidação do TEMPO nas condições reacionais utilizadas.



Esquema 22 – Esquema da reação com TEMPO.

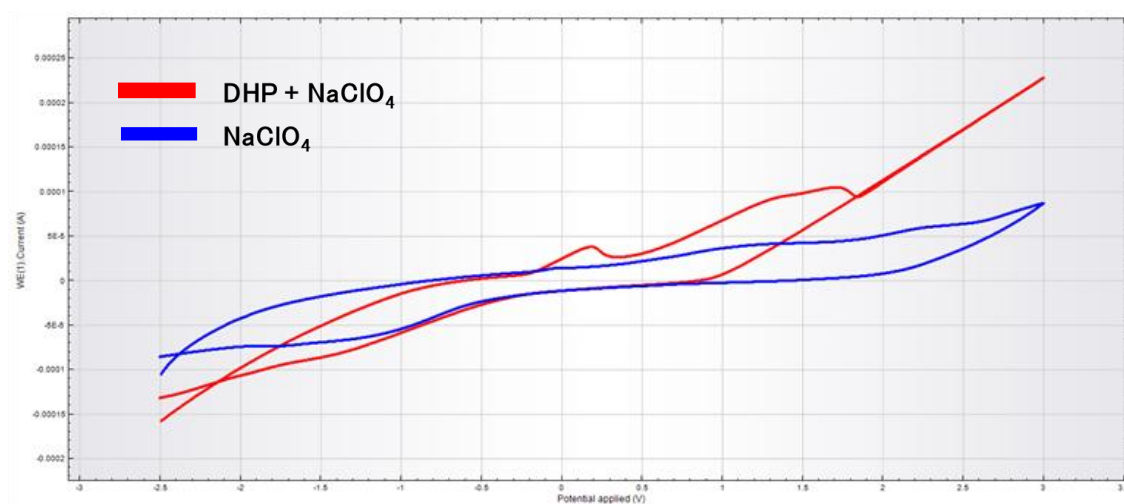
3.3.9.4. Voltametria Cíclica do substrato 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Para estudar ainda mais as etapas do mecanismo dessa reação de oxidação, foi feita uma voltametria cíclica da solução inicial 0,1 M de perclorato de sódio e 0,05 M de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina no mesmo dispositivo da **Figura 17**. Foi feita uma outra análise padrão só com a solução 0,1 M de perclorato

de sódio. Os experimentos tiveram uma janela de potencial aplicada entre -2,5 V até 3,0 V, a uma velocidade de varredura de 40 mV/s.

Foi possível observar na curva da solução com o substrato dois picos de oxidação irreversível, demonstrando que no mecanismo há duas etapas de oxidação que ocorrem em momentos diferentes na superfície do eletrodo anódico.

Gráfico 5- Gráfico de voltametria cíclica da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina



Com base nas análises realizadas, foi possível propor um mecanismo para a reação, levando em conta a observação da liberação gasosa durante o processo reacional, que se presume ser gás hidrogênio.

Na proposta mecanística sugerida (**Figura 22**), a reação inicia-se com a oxidação da 1,4-dihidropiridina no ânodo, resultando na remoção de um primeiro elétron e formando um cátion-radical. Em seguida, ocorre a remoção de um segundo elétron, levando à liberação de dois prótons (H^+). Esses prótons são posteriormente reduzidos no cátodo, gerando gás hidrogênio (H_2), o que justifica a formação de bolhas observadas ao longo da oxidação anódica.

A proposta da saída de hidrogênio na oxidação de 1,4-dihidropiridinas foi afirmada no trabalho de Liu et al⁶⁹ e a formação de hidrogênio em eletrodos de grafite foi

estudada e comprovada por Yuvaraj e Santhanaraj,⁷⁰ corroborando com a saída de gases observada no experimento.

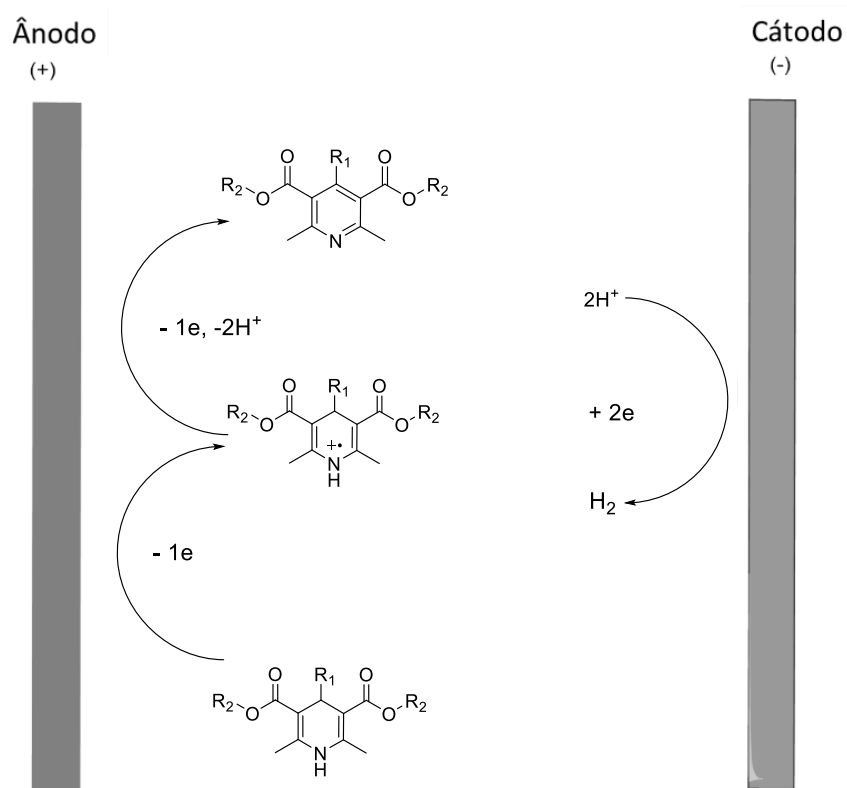


Figura 22 – Representação do mecanismo de reação nos eletrodos.

4. Conclusão

O presente trabalho foi motivado pelo interesse em desenvolver metodologias para a síntese de piridinas por meio da oxidação de 1,4-dihidropiridinas em sistemas de fluxo contínuo, empregando tanto reatores de cobre quanto microcélulas eletroquímicas. Alguns objetivos propostos foram alcançados após muita investigação experimental, conduzida em dois capítulos distintos.

4.1. Conclusões do Capítulo 1

No primeiro capítulo, foi estudada a utilização de reatores de cobre como catalisadores para a reação de Hantzsch, seguida da oxidação sequencial da 1,4-dihidropiridina. A construção da curva de calibração foi fundamental na análise dos produtos, permitindo dispensar etapas adicionais de purificação e diminuir erros por resultados equivocados.

Já no estudo em micro-ondas, o uso de formaldeído 37% em solução aquosa apresentou desempenho superior ao HMTA na etapa de oxidação das 1,4-dihidropiridinas. Entretanto, dificuldades relacionadas à solubilização dos reagentes e produtos resultaram em precipitações. Somadas às lixiviações de cobre, tais problemas impediram a coleta do produto no tempo esperado e ocasionaram aumento de pressão no sistema, resultando em rupturas e vazamentos.

Diante desses desafios, tornou-se necessário uma mudança da estratégia, levando à adoção da eletrossíntese para a síntese de piridinas em fluxo contínuo.

4.2. Conclusões do Capítulo 2

No segundo capítulo, foi realizada a construção de uma microcélula eletroquímica de forma prática e de baixo custo, considerando os eletrodos e demais componentes utilizados. Em seguida, a oxidação anódica em sistema de reciclo da 3,5-dicarboxilato de dietil-4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina demonstrou que substituintes alifáticos na posição 4 podem atuar como grupos de saída atrativos em oxidações, o que nos levou a utilizar ésteres de Hantzsch com substituintes aromáticos nessa posição.

A utilização da 1,4-dihidropiridina com substituinte fenila confirmou essa hipótese: ao ser otimizada no sistema de fluxo em reciclo, apresentou resultados bastante positivos, sem problemas na plataforma de fluxo e sem necessidade de purificações complexas, permitindo a obtenção do produto em curto tempo reacional. Esse desempenho motivou a aplicação da metodologia a diferentes 1,4-dihidropiridinas substituídas por grupos aromáticos, resultando em ótimos rendimentos em aproximadamente 30 minutos de reação.

Adicionalmente, a otimização da reação em fluxo único demonstrou que o tempo de residência exerceu maior influência sobre a conversão do que a intensidade de corrente, sendo necessário diminuir o fluxo da bomba para a reação de fluxo único em 24 horas, que ocorreu sem entupimentos ou vazamentos na plataforma.

Sendo assim, a estratégia desenvolvida permitiu a oxidação de 1,4-dihidropiridinas em regime de fluxo contínuo de forma prática, escalonável e de baixo custo, sem a necessidade de catalisadores metálicos ou aumento de temperatura, destacando-se como uma alternativa promissora para sínteses em maior escala.

5. Materiais e métodos.

5.1. Materiais

Os solventes hexano e acetato de etila foram destilados antes do uso. Os solventes restantes e reagentes utilizados foram adquiridos comercialmente, ou já eram disponíveis no laboratório. As reações de aquecimento por micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas CEM Co., Discover, usando tubos selados, detecção de temperatura por sonda de fibra óptica interna, resfriamento simultâneo e agitação magnética. Os espectros de RMN foram registrados em um espectrômetro Bruker Avance 600 (RMN de ^1H , 600 MHz) (RMN de ^{13}C , 150 MHz) e Oxford YH300-Console Mercury Plus 300 (RMN de ^{13}C , 75 MHz) a 25 °C com TMS como referência para clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente.

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

As análises de HPLC (cromatógrafo Agilent 1100 Series) foram realizadas em uma coluna analítica de fase reversa (Allcrom) C18 (250 x 4,6 mm, tamanho de partícula 5 μm), usando fase móvel isocrática água/acetonitrila 60:40 (v/v).

Foram utilizadas placas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F254, marca Merck, no acompanhamento das reações por cromatografia em camada delgada (CCD) e estas foram reveladas por luz ultravioleta e, em seguida, em solução de ácido fosfomolibdico 10% em etanol. No processo de purificação de alguns compostos, foi utilizada uma coluna cromatográfica cuja fase estacionária foi sílica gel (70-230 *mesh*) e a fase móvel está descrita nos procedimentos experimentais.

Em relação às reações em método de fluxo contínuo, para as reações em reator de cobre foi utilizada uma bomba KNAUER D-14163, um reator de cobre da empresa LEAS industrial de diâmetro interno 0,8 mm e um injetor *Asia Flow Chemistry Modules, Syrris*. Os tubos utilizados foram da marca IDEX feitos de PFA com 0,6 mm de diâmetro interno e 0,8 mm de diâmetro externo. Quando necessária a utilização de duas bombas, foi

utilizada a bomba de seringa Perkin Elmer *Series 200* na adição.

Para as reações utilizando o método eletroquímico em reciclo, foi utilizada a bomba KNAUER D-14163 e como fonte de alimentação foi utilizada uma fonte de corrente direta digital da SKILL-TEC.

5.1.1. Microcélula eletroquímica

A microcélula foi construída em partes, sendo necessária a impressão 3D das camadas finais e iniciais da célula com o material Polietileno Tereftalato de Etileno Glicol (PETG). As porcas e parafusos utilizados são de definição M6, para fechar as camadas. Para os *gaskets* ou juntas, foram utilizadas folhas de acetato com recortes feitos por um *plotter* de recorte da Silhouette, e a junta com o caminho pro fluxo foi recortada para uma área de 7 cm². Os eletrodos utilizados são de Carbono impérvio. A imagem real dos componentes pode ser observada na **Figura 18**.

5.2. Método Experimental

5.2.1. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina com reator de cobre em fluxo contínuo

Procedimento I: Uma solução contendo 0,083 mmol (0,012 g) de Hexametenotetramina (HMTA), 1,00 mmol (0,128 mL) de acetoacetato de etila e 0,50 mmol (0,039 g) de acetato de amônio foi preparada em 5 mL de um solvente azeotrópico composto por 84% de acetonitrila e 16% de água. A solução foi transferida para reservatórios tubulares de polifluoreto de etileno (PFE) com capacidades de 2 ou 10 mL (Quando necessário, a solução foi feita em maior quantidade), os quais foram conectados a um injetor de seis válvulas (*sample loader*) para otimizar o controle operacional da plataforma de fluxo contínuo, sendo bombeada para um reator de cobre com capacidade de 15 mL, situado dentro de um forno de CG, e aquecido a 120 °C.

Após completar o tempo de residência no reator de cobre aquecido e passar pelo regulador de pressão (BRP) de 17 Bar, a solução foi conduzida através de um loop de PFE, que estava imerso em um banho de gelo, até a etapa de coleta. Ao final, o produto coletado foi purificado por coluna cromatográfica com fase móvel inicial hexano,

modificando a polaridade gradativamente com acetato de etila, até ser coletado puro, e analisado por HPLC e RMN de ^1H e ^{13}C .

Procedimento II: Soluções contendo 0,083 mmol (0,012 g) de Hexametilenotetramina (HMTA), 1,00 mmol (0,128 mL) de acetoacetato de etila e 0,50 mmol (0,039 g) de acetato de amônio foram preparadas com 5 mL de etanol/clorofórmio, sendo transferidas para um reservatório tubular de PFE com capacidade de 2 mL, o qual foi conectado ao injetor de seis válvulas (*sample loader*), e então bombeadas pela plataforma de fluxo contínuo com reator de cobre, aquecido por forno de CG em temperaturas que variaram de 120 °C a 140 °C, por 40 minutos.

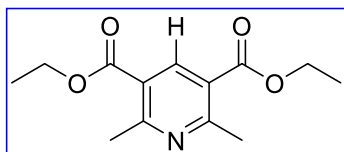
Após completar o tempo de residência no reator de cobre aquecido e passar pelo regulador de pressão (BRP) de 17 Bar, a solução foi conduzida através de um loop de PFE, que estava imerso em um banho de gelo, até a etapa de coleta. Cada produto coletado foi adicionado a um balão de 25 mL, contendo 25,0 mg de bifenila, preenchido até o menisco com acetonitrila e homogeneizado. Uma alíquota de 50 μL da solução foi adicionada a um vial de HPLC, preenchido com acetonitrila até 1,5 mL e analisado por HPLC, seguido da análise pela curva de calibração.

Procedimento III: Foram preparadas duas soluções distintas para o experimento. A primeira solução contendo 4,00 mmol (0,33 mL) de formaldeído 37% em água e 4,00 mmol (0,308 g) de acetato de amônio em 4 mL de etanol grau P.A. A segunda solução contendo 8,00 mmol (1,02 mL) de acetoacetato de etila em 4 mL de clorofórmio. Cada uma das soluções foi transferida para um reservatório tubular de PFE com capacidade de 2 mL, o qual foi então conectado ao injetor de seis válvulas (*sample loader*), e foram conduzidas através de um misturador em "Y" e bombeadas com fluxo de 0,375 mL/min para o reator de cobre, aquecido por um forno de CG e mantido a uma temperatura de 120 °C ou 140 °C por 40 minutos, com regulador de pressão (BPR) de 17 Bar.

Após a reação, a solução foi conduzida através de um loop de PFE, que estava imerso em um banho de gelo, até a etapa de coleta. Ao final, a solução com o produto foi inserida em um balão volumétrico de 50 mL, com 50,0 mg de bifenila, preenchida com acetonitrila até o menisco e homogeneizada. Uma alíquota de 50 μL da solução foi adicionada a um vial de HPLC, preenchido com acetonitrila até 1,5 mL e analisado por HPLC, seguido de análise pela curva de calibração. Quando necessário, o produto foi

purificado por uma coluna cromatográfica com fase móvel inicial hexano, modificando a polaridade gradativamente com acetato de etila até a coleta do produto.

Procedimento IV: Foram preparados 5 mL de uma solução 0,5 M contendo 2,5 mmol (0,63 g) de Diludina em etanol/clorofórmio. A solução foi armazenada no *sample loader* com reservatório tubular de 2 mL na plataforma de fluxo contínuo, e bombeada através de um reator de cobre aquecido por um forno de CG com fluxo de 0,375 mL/min por 40 minutos a 120 °C, com regulador de pressão (BPR) de 17 Bar.



RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (s, 1H, ArH), 4,31-4,47 (q, *J*= 7,1 Hz, 4H, CH₂), 2,84 (s, 6H, CH₃), 1,32-1,49 (t, *J*= 7,1 Hz, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166,1, 162,4, 141,1, 123,2, 61,6, 25,1, 14,4.

5.2.2. Procedimento de construção da curva de calibração

5.2.2.1. Produção das soluções-padrão

De uma amostra do produto 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina, foram pesados em uma balança analítica 250,0 mg, que foram adicionados a um balão volumétrico de 50 mL, preenchido com acetonitrila até aferição do menisco e homogeneizado. Dessa solução estoque de concentração 5 mg/mL, foram retirados volumes calculados a fim de serem feitas cinco soluções-padrão de concentrações diferentes e conhecidas.

Esses volumes foram transferidos para balões volumétricos de 25 mL e em cada um deles foram adicionados 25,0 mg de bifenila, como padrão interno. Em seguida, as amostras foram solubilizadas com acetonitrila até aferição de menisco e homogeneizadas, gerando cinco soluções-padrão de concentrações conhecidas, que foram utilizadas na montagem da curva de calibração.

5.2.2.2. Análise das soluções-padrão no HPLC

Para a análise das soluções padrão por HPLC, foram utilizados quinze *vials*, correspondentes a uma triplicata para cada uma das concentrações conhecidas. Em cada *vial*, foram adicionados 50 μ L da solução e completado com acetonitrila até um volume final de 1,5 mL. As amostras foram então submetidas à análise por HPLC para serem apresentados os picos nos tempos de retenção da amostra padrão e do padrão interno.

A partir dos cromatogramas obtidos, foi calculada a porcentagem de área de cada pico em triplicata para cada uma das cinco concentrações analisadas. De acordo com o método de padrão interno, foi calculada a razão entre a porcentagem de área do pico da amostra e a porcentagem de área do pico do padrão interno, obtendo-se os valores necessários para a construção da curva analítica, que foi plotada a partir da utilização do *software* Excel para plotar gráficos de dispersão, quando especificados os valores da função e sua variável.

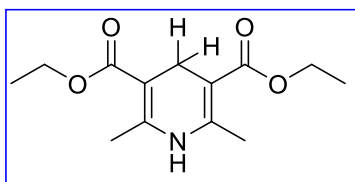
5.2.3. Procedimento geral de aquecimento em micro-ondas

Procedimento I: Em um *vial* de micro-ondas com capacidade de 5 mL, foram inseridos 0,033 mmol (0,005 g) de hexametenotetramina (HMTA), 0,40 mmol (0,051 mL) de acetoacetato de etila, 0,20 mmol (0,015 g) de acetato de amônio e 2 mL de solvente etanol/clorofórmio 1/1. O *vial* foi então submetido à agitação e aquecimento em um reator de micro-ondas a 120 °C por 10 minutos. Após a conclusão da reação, a amostra foi analisada por HPLC. Uma reação semelhante foi conduzida sob as mesmas condições, mas com concentrações dobradas dos reagentes, e a amostra resultante foi também analisada após a reação.

Procedimento II: Foram inseridos 0,40 mmol (0,033 mL) de formaldeído, 0,80 mmol (0,102 mL) de acetoacetato de etila, 0,40 mmol (0,031 g) de acetato de amônio e 2 mL de solvente etanol/clorofórmio 1/1 em um *vial* de MO, com capacidade de 5 mL. O *vial* foi então submetido à agitação e aquecimento por MO a 120 °C por 10 minutos. Reações semelhantes foram realizadas variando parâmetros como concentração, temperatura, tempo e solvente. Todos os produtos obtidos foram analisados por HPLC.

5.2.4. Procedimento de síntese de Diludina pelo método clássico

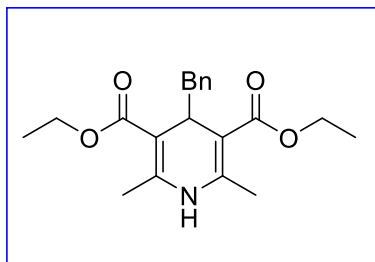
Em referência ao trabalho de Schneider et al.,⁴³ foram colocados 10,0 mmol de formaldeído 37% (0,75 mL), 40,0 mmol (5,07 mL) de acetoacetato de etila e 20,0 mmol (1,54 g) de acetato de amônio em um balão de fundo redondo com 20 mL de água. A solução foi aquecida até refluxo e agitada por 3 horas. Após esse tempo, o sistema foi desligado e deixado esfriar naturalmente. A solução, já resfriada, foi filtrada a vácuo com água gelada, e o produto foi isolado. O material bruto foi analisado por CCD, e depois por RMN de ¹H.



RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 5,29 (s, 1H, NH), 4,16-4,20 (q, *J*= 7,1 Hz, 4H, CH₂), 3,28 (s, 2H, CH₂), 2,21 (s, 6H, CH₃), 1,28-1,31 (t, *J*= 7,1 Hz, 6H, CH₃).

5.2.5. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Referenciando ao trabalho de Nakajima et al.,⁴⁴ em um frasco Schlenk de 50 mL foram adicionados 15,0 mmol (1,75 mL) de fenilcetaldeído, 30,0 mmol (2,79 mL) de acetoacetato de etila, 150 mmol (10,1 mL) de amônia 28% e 10 mL de etanol P.A. O frasco foi rapidamente fechado e purgado com nitrogênio, formando uma atmosfera inerte. A solução foi agitada e aquecida sob refluxo por 16 horas. Após esse tempo, o produto viscoso, já resfriado, foi purificado por coluna cromatográfica de sílica eluída com fase móvel inicial hexano, mudando gradativamente a polaridade com acetato de etila, até a coleta do produto, e assim, analisando-o por RMN de ¹H e ¹³C.



RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,11-7,18 (m, 3H, ArH), 7,01-7,02 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, ArH), 5,51 (s, 1H, NH), 4,19-4,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, CH-Ar), 4,00-4,09 (m, 4H, CH_2), 2,57-2,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH_2), 2,17 (s, 6H, CH_3), 1,22-1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 168, 145,6, 139,4, 130,2, 127,4, 125,7, 101,9, 59,7, 42,4, 35,6, 19,3, 14,4.

5.2.6. Procedimento de Voltametria cíclica da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

Inicialmente, preparou-se uma solução de 10 mL do eletrólito tetrafluoroborato de tetrabutilamônio (TBABF_4) 0,1 M em acetonitrila. Foram retirados 3 mL desta solução para a solubilização de 0,15 mmol (52,0 mg) de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. A análise foi realizada por voltametria cíclica, utilizando uma microcélula eletroquímica com eletrodo de trabalho de carbono vítreo, contraeletrodo de aço inoxidável e eletrodo de referência de Ag/AgCl , com uma janela de potencial variando de 0 a 2,7 V e taxa de varredura de 40 mV/s.

Para a análise, foram injetados inicialmente 3 mL da solução controle (branco), seguidos por 3 mL da solução contendo o material de partida, e os dados do experimento foram enviados para a plataforma NOVA, para que fosse possível a geração do voltamograma.

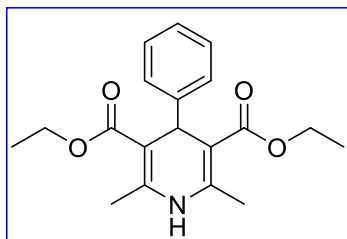
5.2.7. Tentativa de oxidação da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina em fluxo contínuo.

Procedimento I: Inicialmente, foram preparados 5 mL de uma solução 0,5 M contendo 2,50 mmol (0,86 g) de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetilpiridina em etanol/clorofórmio 1/1. A solução foi armazenada no *sample loader* com reservatório tubular de 2 mL na plataforma de fluxo contínuo, e bombeada através do reator de cobre com capacidade de 15 mL por 40 minutos a 140 °C, com regulador de pressão de 17 Bar. Em seguida, a solução foi conduzida através de um loop de PFE, que estava imerso em um banho de gelo, até a etapa de coleta, seguida de análise por HPLC.

Procedimento II: 0,15 mmol (52,0 mg) de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-benzil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina foram solubilizados em 3 mL de uma solução 0,1 M de TBABF₄ em acetonitrila. A solução resultante foi transferida para um vial de MO, submetida à agitação vigorosa e reciclada em um sistema de fluxo contínuo com uma microcélula eletroquímica equipada com eletrodos de grafite, a uma taxa de fluxo de 2 mL/min durante uma taxa de carga de 1,5 F/mol. Os eletrodos foram operados a uma corrente estabilizada de 6 mA. Ao fim da reação, a solução final foi analisada por HPLC.

5.2.8. Procedimento de síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Em conformidade com o trabalho de Sohal et al.,⁷¹ foram adicionados 0,02 mol (2,55 mL) de acetoacetato de etila, 0,01 mol (1,02 mL) de benzaldeído e 0,02 mol (1,54 g) de acetato de amônio a um frasco cônico. Seguiu-se a adição de 10 mL de glicerol previamente aquecido. A mistura foi agitada e aquecida a 90 °C por 75 minutos. Após a conclusão da reação, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e, em seguida, foram adicionados 50 mL de água gelada. A mistura foi então filtrada a vácuo e o produto, coletado. O processo de purificação foi feito por uma recristalização em etanol PA. O produto final foi filtrado, seco, pesado e analisado por HPLC e RMN de ¹H e ¹³C.



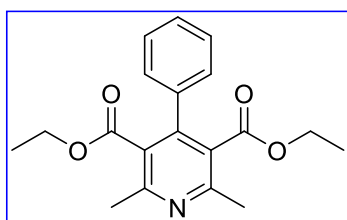
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (d, $J = 7$ Hz, 2H, ArH), 7,20 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, ArH), 7,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, ArH), 5,60 (s, 1H, NH), 4,99 (s, 1H, CH-Ar), 4,04-4,13(m, 4H, CH_2), 2,33 (s, 6H, CH_3), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,6, 147,8, 143,8, 128,0, 127,8, 126,1, 104,2, 59,7, 39,6, 19,6, 14,3.

5.2.9. Procedimento de síntese de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetilpiridina por eletrólise em sistema de reciclo

Foram preparados 3 mL de uma solução 0,1 M de perclorato de sódio dissolvido em acetonitrila, a qual foi empregada para a solubilização de 0,15 mmol (49,4 mg) de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. A solução resultante foi transferida para um vial de MO, submetida à agitação intensa e reciclada em um sistema de fluxo contínuo através de uma microcélula eletroquímica equipada com eletrodos de grafite, em um fluxo de 4 mL/min a uma taxa de carga de 2,2 F/Mol.

Os eletrodos foram operados a uma corrente estabilizada de 18 mA e o produto formado foi analisado por HPLC. Em seguida, a purificação do composto foi realizada por uma extração diclorometano e água. A análise do produto purificado foi feita por RMN de ^1H e ^{13}C . Reações adicionais foram conduzidas variando parâmetros experimentais, tais como eletrólitos, concentração, tempo e corrente elétrica.



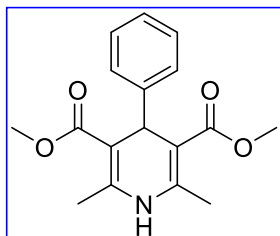
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,37 (m, 3H, ArH), 7,24-7,26 (m, 2H, ArH), 4,00 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H, CH_2), 2,60 (s, 6H, CH_3), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,9, 155,4, 146,1, 136,6, 128,4, 128,1, 128,1, 126,9, 61,3, 22,9, 13,5.

5.2.10. Procedimento de síntese de 1,4-dihidropiridinas para formação do escopo

Procedimento geral: Em conformidade com o trabalho de Sohal et al.,⁶⁶ foram adicionados 0,02 mol (2,16 mL) de acetoacetato de metila, 0,01 mol (1,02 mL) de benzaldeído e 0,02 mol (1,54 g) de acetato de amônio a um Erlenmeyer. Seguiu-se a adição de 10 mL de glicerol previamente aquecido. A mistura foi agitada e aquecida a 90 °C por 75 minutos. Após a conclusão da reação, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e, em seguida, foram adicionados 50 mL de água gelada. A mistura foi então filtrada a vácuo e o produto, coletado. O processo de purificação foi feito por uma recristalização em etanol PA. O produto final foi filtrado, seco, pesado e analisado por RMN de ^1H e ^{13}C .

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

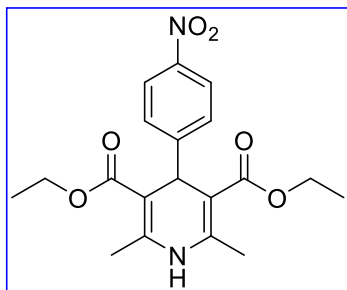


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,28-7,29 (m, 2H, ArH), 7,22-7,25 (m, 2H, ArH), 7,10-7,14-7,17 (m, 1H, ArH), 5,73 (s, 1H, NH), 5,00 (s, 1H, CH-Ar), 3,64 (s, 6H, CH_3), 2,33 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 168,1, 147,4, 144,2, 128,0, 127,6, 126,2, 103,9, 51,0, 39,3, 19,6.

3,5-dicarboxilato de dietil 4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Utilizando o procedimento geral, foram utilizados 0,02 mol (2,55 mL) de acetoacetato de etila, 0,01 mol (1,51 g) de 4-nitrobenzaldeído e 0,02 mol (1,54 g) de acetato de amônio na reação.

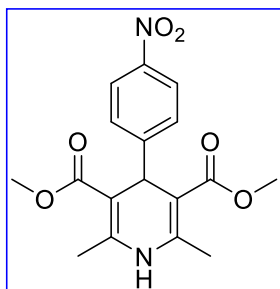


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, ArH), 7,45 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, ArH), 5,75 (s, 1H, NH), 5,10 (s, 1H, CH-Ar), 4,05-4,15 (m, 4H, CH_2), 2,36 (s, 6H, CH_3), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,1, 155,1 146,4, 144,6, 128,9, 123,3, 103,3, 60,0 40,2, 19,7 14,3.

3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Utilizando o procedimento geral, foram utilizados 0,02 mol (2,16 mL) de acetoacetato de metila, 0,01 mol (1,51 g) de 4-nitrobenzaldeído e 0,02 mol (1,54 g) de acetato de amônio na reação.

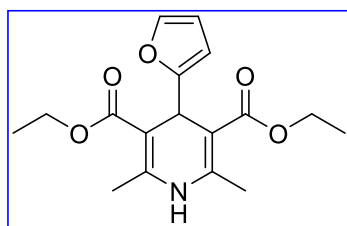


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,07-8,10 (m, 2H, ArH), 7,42-7,44 (m, 2H, ArH), 5,68 (s, 1H, NH), 5,10 (s, 1H, CH-Ar), 3,64 (s, 6H, CH_3), 2,36 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,4, 154,7 146,5, 144,8, 128,6, 123,5, 103,1, 51,2, 39,9, 19,7.

3,5-dicarboxilato de dietil 4-(Furanil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Utilizando o procedimento geral, foram utilizados 0,02 mol (2,55 mL) de acetoacetato de etila, 0,01 mol (0,83 mL) de furfural e 0,02 mol (1,54 g) de acetato de amônio na reação.

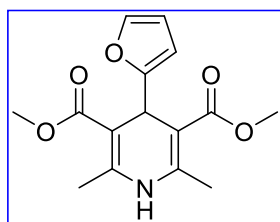


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,23 (m, 1H, ArH), 6,22-6,23 (m, 1H, ArH), 5,96 (m, 1H, ArH), 5,84 (s, 1H, NH), 5,20 (s, 1H, CH-Ar), 4,13-4,24 (m, 4H, CH_2), 2,33 (s, 6H, CH_3), 1,25-1,27 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,5, 158,7 145,1, 140,9, 110,0, 104,5 100,8, 59,8, 33,4, 19,5, 14,3.

3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(Furanil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Utilizando o procedimento geral, foram utilizados 0,02 mol (2,16 mL) de acetoacetato de metila, 0,01 mol (0,83 mL) de furfural e 0,02 mol (1,54 g) de acetato de amônio na reação.

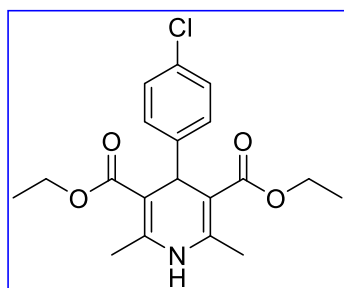


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,21-7,22 (m, 1H, ArH), 6,20-6,21 (m, 1H, ArH), 5,92-5,93 (m, 1H, ArH), 5,89 (s, 1H, NH), 5,19 (s, 1H, CH-Ar), 3,71 (s, 6H, CH_3), 2,33 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,9, 158,4 145,5, 141,1, 110,0, 104,3, 100,51, 51,2, 33,3, 19,5.

3,5-dicarboxilato de dietil 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Utilizando o procedimento geral, foram utilizados 0,02 mol (2,55 mL) de acetoacetato de etila, 0,01 mol (1,4 g) de 4-clorobenzaldeído e 0,02 mol (1,54 g) de acetato de amônio na reação.

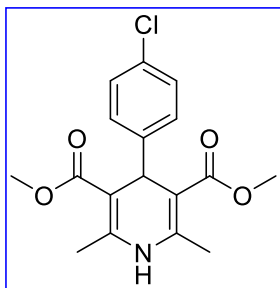


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,15-7,22 (m, 4H, ArH), 5,66 (s, 1H, NH), 4,96 (s, 1H, CH-Ar), 4,04-4,13 (m, 4H, CH_2), 2,32 (s, 6H, CH_3), 1,22 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,4, 146,3, 144,0, 131,7, 129,43, 128,0, 103,9, 59,8, 39,3, 19,6, 14,3.

3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Utilizando o procedimento geral, foram utilizados 0,02 mol (2,16 mL) de acetoacetato de metila, 0,01 mol (1,4 g) de 4-clorobenzaldeído e 0,02 mol (1,54 g) de acetato de amônio na reação.

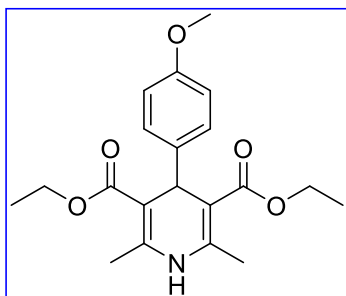


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,16-7,20 (m, 4H, ArH), 5,68 (s, 1H, NH), 4,97 (s, 1H, CH-Ar), 3,64 (s, 6H, CH_3), 2,33 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,8, 146,0, 144,3, 131,8, 129,1, 128,2, 103,7, 51,1, 39,0 19,6.

3,5-dicarboxilato de dietil 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Utilizando o procedimento geral, foram utilizados 0,02 mol (2,55 mL) de acetoacetato de etila, 0,01 mol (1,2 mL) de 4-metoxibenzaldeído e 0,02 mol (1,54 g) de acetato de amônio na reação.

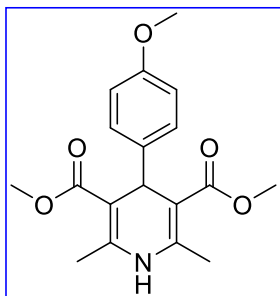


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,21-7,23 (m, 2H, ArH), 6,66-6,67 (m, 2H, ArH), 5,64 (s, 1H, NH), 4,93 (s, 1H, CH-Ar), 4,07-4,16 (m, 4H, CH_2), 3,75 (s, 3H, CH_3), 2,32 (s, 6H, CH_3), 1,22 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,7, 157,9 143,6, 140,3, 129,0, 113,2, 104,5 104,4, 55,2, 38,8, 19,6, 14,3.

3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Utilizando o procedimento geral, foram utilizados 0,02 mol (2,16 mL) de acetoacetato de metila, 0,01 mol (1,2 mL) de 4-metoxibenzaldeído e 0,02 mol (1,54 g) de acetato de amônio na reação.



RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,16-7,19 (m, 2H, ArH), 6,74-6,77 (m, 2H, ArH), 5,69 (s, 1H, NH), 5,94 (s, 1H, CH-Ar), 3,75 (s, 3H, CH_3), 3,65 (s, 6H, CH_3), 2,32 (s, 6H, CH_3).

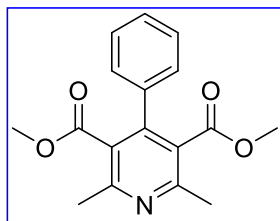
RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 168,1, 158,0, 143,9, 139,9, 128,6, 113,4, 104,1, 123,5, 55,2, 51,0, 38,4 19,6.

5.2.11. Procedimento de oxidação das 1,4-dihidropiridinas sintetizadas por eletrólise em sistema de reciclo

Procedimento Geral: Foram preparados 3 mL de uma solução 0,1 M de perclorato de sódio dissolvido em acetonitrila, a qual foi empregada para a solubilização de 0,15 mmol (45,2 mg) de 3,5-dicarboxilato de dimetil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. A solução resultante foi transferida para um vial de MO, submetida à agitação intensa e reciclada em um sistema de fluxo contínuo através de uma microcélula eletroquímica equipada com eletrodos de grafite, em um fluxo de 4 mL/min, durante 30 minutos (2,2 F/Mol)

Os eletrodos foram operados a uma corrente estabilizada de 18 mA e o produto foi submetido à purificação com uma extração diclorometano e água. A análise do produto purificado foi feita por RMN de ^1H e ^{13}C .

3,5-dicarboxilato de dimetil 4-fenil-2,6-dimetilpiridina

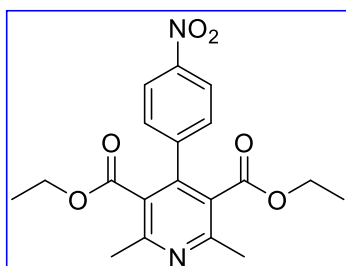


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,39 (m, 3H, ArH), 7,22-7,24 (m, 2H, ArH), 3,98, 3,53 (s, 6H, CH_3), 2,59 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 168,4 155,6, 146,3, 128,5, 128,2, 127,8, 126,8, 52,2, 23,0.

3,5-dicarboxilato de dietil 4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetilpiridina

Foi utilizado o mesmo procedimento geral, mas com 0,15 mmol (56,2 mg) de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

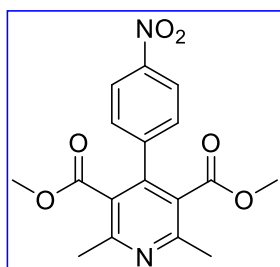


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,24-8,27 (m, 2H, ArH), 7,44-7,47 (m, 2H, ArH), 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H, CH_2), 2,63 (s, 6H, CH_3), 0,98 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,2, 156,2, 147,8 143,9, 143,3, 129,4, 126,2, 123,2, 61,7, 23,1, 13,7.

3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetilpiridina

Foi utilizado o mesmo procedimento geral, mas com 0,15 mmol (51,9 mg) de 3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.



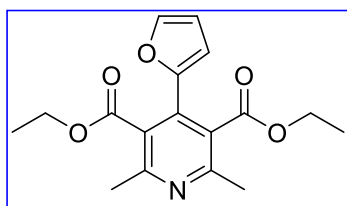
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,24-8,27 (m, 2H, ArH), 7,44-7,47 (m, 2H, ArH), 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H, CH_2), 2,63 (s, 6H, CH_3), 0,98 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,2, 156,2, 147,8 143,9, 143,3, 129,4, 126,2, 123,2, 61,7, 23,1, 13,7.

3,5-dicarboxilato de dietil 4-(furanil)-2,6-dimetilpiridina

Foi utilizado o mesmo procedimento geral para a tentativa dessa síntese, mas com 0,15 mmol (47,9 mg) de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-(furila)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

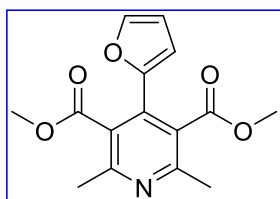
Após análise de RMN, foi feita uma análise por CCD, e em seguida foi necessário adicionar uma etapa de análise de RMN ^1H quantitativo utilizando o método PULCON para padrão externo descrito no trabalho de Benedito⁶⁷ Para isso, foi pesado em um *ependorf* 9,4 mg do padrão externo dimetilssufona, essa massa foi solubilizada com 837,7 mg de clorofórmio deuterado, e colocada em um tubo de RMN para análise de RMN ^1H quantitativo. Após a análise do padrão, foram pesados em outro *ependorf* 7 mg de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-(furila)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina que foi solubilizada com 853,4 mg de clorofórmio deuterado, sendo depois transferida para um tubo de RMN para a próxima análise do RMN ^1H quantitativo. Com os dois resultados, foi possível empregar a técnica para calcular o rendimento.



3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(furanil)-2,6-dimetilpiridina

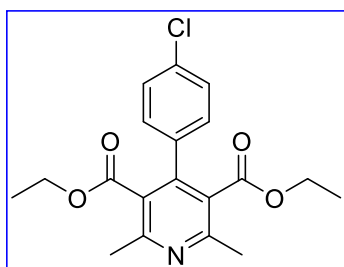
Foi utilizado o mesmo procedimento geral para a tentativa dessa síntese, mas com 0,15 mmol (43,4 mg) de 3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(furila)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

Após análise de RMN, foi feita uma análise por CCD, e em seguida foi necessário adicionar uma etapa de análise de RMN de ^1H quantitativo utilizando o método PULCON para padrão externo descrito no trabalho de Benedito⁶⁷ Para isso, foram pesados em um *ependorf* 9,4 mg do padrão externo dimetilssulfona, essa massa foi solubilizada com 837,7 mg de clorofórmio deuterado, e colocada em um tubo de RMN para análise de RMN ^1H quantitativo. Após a análise do padrão, foram pesados, em outro *ependorf*, 8 mg de 3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(furila)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina que foi solubilizada com 853,3 mg de clorofórmio deuterado, sendo depois transferida para um tubo de RMN para a próxima análise do RMN de ^1H quantitativo. Com os dois resultados, foi possível empregar a técnica para calcular o rendimento.



3,5-dicarboxilato de dietil 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetilpiridina

Foi utilizado o mesmo procedimento geral para a tentativa dessa síntese, mas com 0,15 mmol (54,6 mg) de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

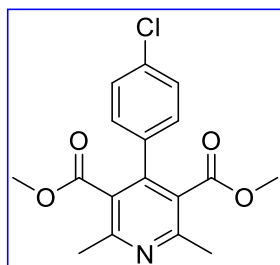


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,38 (m, 2H, ArH), 7,21-7,23 (m, 2H, ArH), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H, CH_2) 2,60 (s, 6H, CH_3), 0,97-1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 167,6, 155,6, 144,8, 135,0, 134,7, 129,6, 128,3, 126,8, 61,5, 23,0, 13,7.

3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetilpiridina

Foi utilizado o mesmo procedimento geral para a tentativa dessa síntese, mas com 0,15 mmol (50,1 mg) de 3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

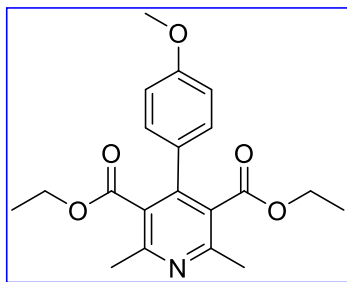


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,39 (m, 2H, ArH), 7,19-7,21 (m, 2H, ArH), 3,57 (s, 6H, CH_3), 2,59 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 168,2, 155,8, 145,0, 134,8, 129,3, 128,5, 126,6, 52,3, 23,0.

3,5-dicarboxilato de dietil 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetilpiridina

Foi utilizado o mesmo procedimento geral para a tentativa dessa síntese, mas com 0,15 mmol (53,6 mg) de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

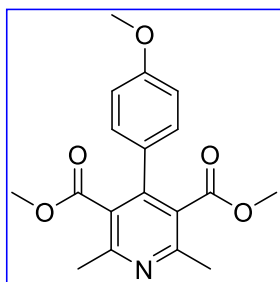


RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,18-7,20 (m, 2H, ArH), 6,88-6,90 (m, 2H, ArH), 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H, CH_2) 3,82 (s, 3H, CH_3) 2,58 (s, 6H, CH_3), 0,99 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 168,1, 159,8, 155,2 145,8 129,4, 128,7, 127,3, 113,6, 61,4, 55,3, 22,9, 13,7.

3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetilpiridina

Foi utilizado o mesmo procedimento geral para a tentativa dessa síntese, mas com 0,15 mmol (49,4 mg) de 3,5-dicarboxilato de dimetil 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.



RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,20-7,21 (m, 2H, ArH), 7,18-7,19 (m, 2H, ArH), 3,82 (s, 3H, CH_3), 3,58 (s, 6H, CH_3), 2,57 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 168,2, 155,8, 145,0, 134,8, 129,3, 128,5, 126,6, 52,3, 23,0.

5.2.12. Procedimento da otimização para transposição em fluxo contínuo

Inicialmente, foram feitos 50 mL de uma solução 0,1 M perclorato de sódio e 0,05 M de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina em acetonitrila. Essa solução foi colocada em alimentação contínua no sistema de fluxo único. A partir dessa alimentação, foram feitas mudanças da taxa de fluxo de acordo com a corrente, taxa de carga escolhida, e capacidade da célula de 0,57 mL, como descrito na **Tabela 8**.

Para as análises no HPLC, foi coletada exatamente uma gota da solução final de cada reação diretamente no *vial* de HPLC, que foram diluídas até 1,5 mL e levadas para análise no HPLC. O cromatograma foi analisado medindo a porcentagem de área do pico de retenção do material de partida e produto oxidado.

5.2.13. Procedimento da reação de 24 horas.

Inicialmente, foram feitos 50 mL de uma solução 0,1 M de perclorato de sódio e 0,05 M de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina em acetonitrila, que foi utilizada como alimentação do sistema de fluxo único. Nesse sistema foi utilizado um fluxo de 0,027 mL/min ao longo de 24 horas de coleta, mantendo uma corrente elétrica de 6 mA e taxa de carga de 2,8 F/mol.

Ao final das 24 horas, o produto foi analisado por HPLC e seu solvente foi evaporado sob vácuo, seguido de uma extração do substrato com diclorometano, e purificação por coluna cromatográfica, utilizando uma fase móvel inicial de hexano, com mudança gradativa de polaridade com acetato de etila, até a coleta do produto. O mesmo foi então pesado e analisado por RMN ^1H e ^{13}C .

5.2.14. Procedimento de Voltametria cíclica da 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.

Inicialmente, preparou-se uma solução do perclorato de sódio 0,1 M em acetonitrila. Foram retirados 3 mL desta solução para a solubilização de 0,15 mmol (49,4 mg) de 3,5-dicarboxilato de dietil 4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. A análise foi realizada por voltametria cíclica, utilizando uma microcélula eletroquímica com eletrodo

de trabalho de carbono vítreo, contraeletrodo de aço inoxidável e eletrodo de referência de Ag/AgCl, com uma janela de potencial variando de -2,5 V a 3,0 V e taxa de varredura de 40 mV/s.

Para a análise, foram injetados inicialmente 3 mL da solução controle (branco), seguidos por 3 mL da solução contendo o material de partida, e os dados do experimento foram enviados para a plataforma NOVA, para que fosse possível a geração do voltamograma.

6. Referências bibliográficas

1. Weber, L. ;*Curr Med Chem* **2002**, 9, 2085.
2. Monteiro, J.; Pieber, B.; Corrêa, A.; Kappe, C. ;*Synlett* **2016**, 27, 83.
3. Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. ;*Endeavour* **1994**, 18, 115.
4. Rossetti, I.; Compagnoni, M. ;*Chemical Engineering Journal* **2016**, 296, 56.
5. Barreto, A. de F. S.; Andrade, C. K. Z. ;*Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2019**, 15, 906.
6. Hantzsch, A. ;*Justus Liebigs Ann Chem* **1882**, 215, 1.
7. Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. ;*J Sci Ind Res (India)* **2008**, 67, 95.
8. Vanden Eynde, J. J.; Mayence, A. ;*Molecules* **2003**, 8, 381.
9. BOER, R.; GEKELER, V. ;*Drugs Future* **1995**, 20, 499.
10. Briukhanov, V. M.; Zverev, I. F.; Elkin, V. I. ;*Eksp Klin Farmakol* **1994**, 57, 47.
11. Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. ;*Angewandte Chemie International Edition in English* **1981**, 20, 762.
12. Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I. ;*Tetrahedron* **1986**, 42, 5729.
13. Alvim, H. G. O.; da Silva Júnior, E. N.; Neto, B. A. D. ;*RSC Adv.* **2014**, 4, 54282.
14. Shen, L.; Cao, S.; Wu, J.; Zhang, J.; Li, H.; Liu, N.; Qian, X. ;*Green Chemistry* **2009**, 11, 1414.
15. Baraldi, P. T.; Noël, T.; Wang, Q.; Hessel, V. ;*Tetrahedron Lett* **2014**, 55, 2090.
16. Patil, P.; Sethy, S. P.; Sameena, T.; Shailaja, K. ;*Asian J. Research Chem* **2013**, 6.
17. Lima, A.; Neto Filho, M. ;*Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* **2014**, 5, 45.
18. Sinthupoom, N.; Prachayasittikul, V.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. ;*European Food Research and Technology* **2015**, 240, 1.
19. Prachayasittikul, S.; Wongsawatkul, O.; Worachartcheewan, A.; Nantasenamat, C.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. ;*Molecules* **2010**, 15, 198.

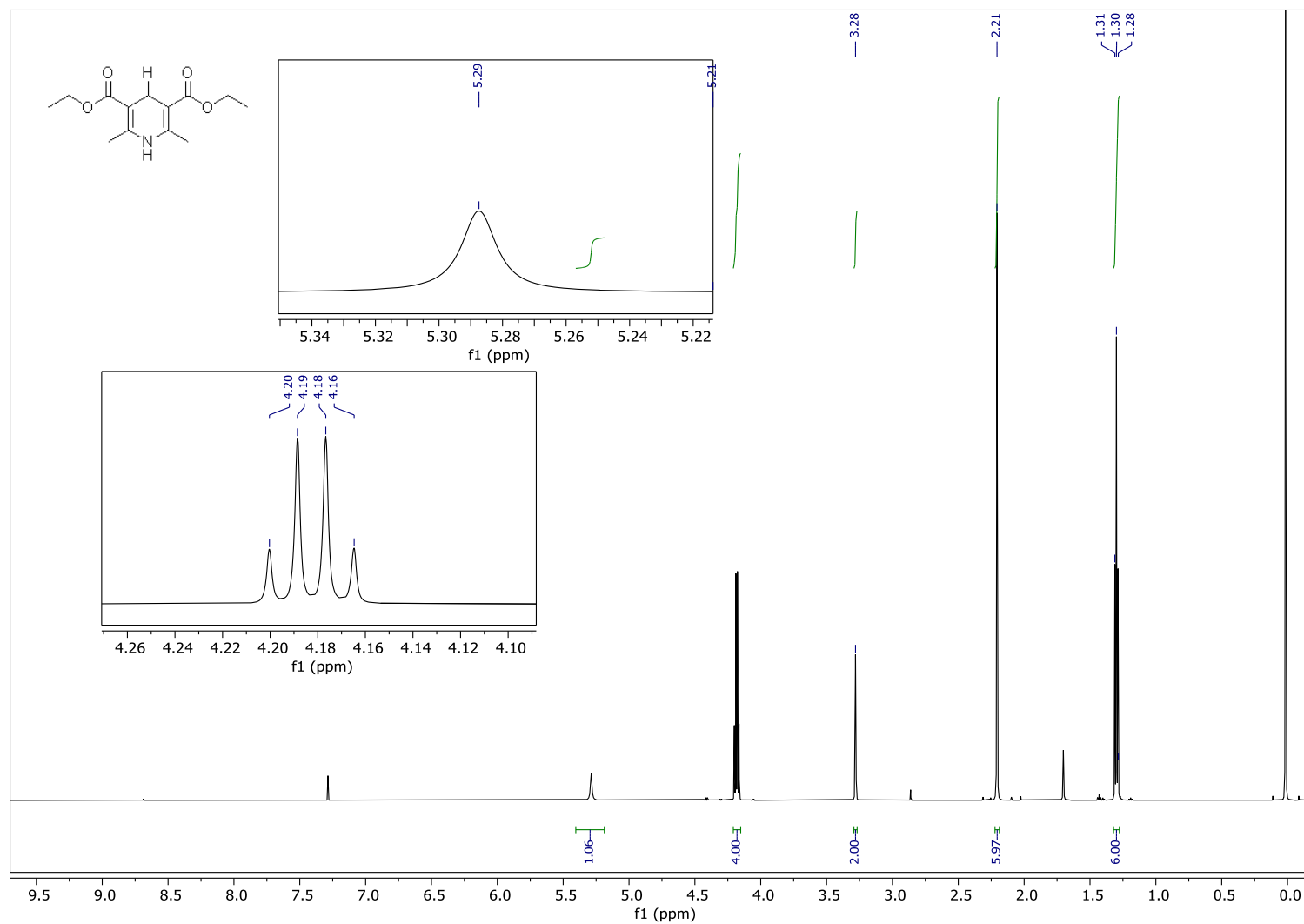
20. Baynes, J.; Dominiczak, M. *Bioquímica Médica*; Elsevier Brasil, Ed.; 4º.; Elsevier / Medicina Nacionais, 2015.
21. Bruckert, E.; Labreuche, J.; Amarenco, P. ;*Atherosclerosis* **2010**, *210*, 353.
22. Hassa, P. O.; Hottiger, M. ;*Frontiers in Bioscience* **2008**, *13*, 3046.
23. Lanska, D. J. ;*Ann Nutr Metab* **2012**, *61*, 246.
24. Rahimi, J.; Niksefat, M.; Heidari, M.; Naderi, M.; Abbasi, H.; Tajik Ijdani, M.; Maleki, A. ;*Sci Rep* **2022**, *12*, 13687.
25. Web Of Science ;<https://clarivate.com/products/web-of-science/> (acesso 20 ago, 2024).
26. Baumann, M.; Moody, T. S.; Smyth, M.; Wharry, S. ;*Org Process Res Dev* **2020**, *24*, 1802.
27. Hessel, V.; Kralisch, D.; Kockmann, N.; Noël, T.; Wang, Q. ;*ChemSusChem* **2013**, *6*, 746.
28. Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. ;*ChemSusChem* **2011**, *4*, 331.
29. Yoshida, J.-I. *Flash Chemistry: Fast Organic Synthesis in Microsystems*; Wiley, Ed.; 2008.
30. Pandupuspitasari, N. ;*rnal of Environmental and Agricultural Sciences* **2016**, *6*, 3.
31. Tirzitis, G.; Kazush, E.; Duburs, G. ;*Chem Heterocycl Compd (N Y)* **1999**, *35*, 124.
32. Mohsen, E. ;*Journal of Research in Chemistry* **2021**, *2*, 51.
33. Saikh, F.; De, R.; Ghosh, S. ;*Tetrahedron Lett* **2014**, *55*, 6171.
34. Bao, J.; Tranmer, G. K. ;*Chemical Communications* **2015**, *51*, 3037.
35. Zhang, P.; Russell, M. G.; Jamison, T. F. ;*Org Process Res Dev* **2014**, *18*, 1567.
36. Tan, L.-M.; Sem, Z.-Y.; Chong, W.-Y.; Liu, X.; Hendra; Kwan, W. L.; Lee, C.-L. K. ;*Org Lett* **2013**, *15*, 65.
37. Salvador, C. E. de M. Síntese de peptóides lineares e cíclicos via reação multicomponente de Ugi e cicloadição Azido/Alcino catalisada por cobre,

- realizada sob regime de fluxo contínuo. Doutorado, Universidade de Brasília: Brasília, 2015.
38. Kas, S. Aplicação de fluxo contínuo na síntese de 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina por meio da reação multicomponente de Hantzsch. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade de Brasília: Brasília, 2022.
 39. Brufani, G.; Valentini, F.; Rossini, G.; Carpisassi, L.; Lanari, D.; Vaccaro, L. ;*Green Chemistry* **2023**, 25, 2438.
 40. Ribani, M.; Bottoli, C. B. G.; Collins, C. H.; Jardim, I. C. S. F.; Melo, L. F. C. ;*Quim Nova* **2004**, 27, 771.
 41. Moosavi, S. M.; Ghassabian, S. In *Calibration and Validation of Analytical Methods - A Sampling of Current Approaches*; InTech, 2018.
 42. Baumann, M.; Moody, T. S.; Smyth, M.; Wharry, S. ;*European J Org Chem* **2020**, 2020, 7398.
 43. Schneider, L. M.; Schmiedel, V. M.; Pecchioli, T.; Lentz, D.; Merten, C.; Christmann, M. ;*Org Lett* **2017**, 19, 2310.
 44. Nakajima, K.; Nojima, S.; Sakata, K.; Nishibayashi, Y. ;*ChemCatChem* **2016**, 8, 1028.
 45. Yammine, P.; El-Nakat, H.; Kassab, R.; Mansour, A.; El Khoury, B.; Koumeir, D.; Matar, Z.; Chmayssem, A. ;*Chemistry (Easton)* **2024**, 6, 407.
 46. Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. ;*Chem Rev* **2017**, 117, 13230.
 47. Volta, A. G. A. ;*Nat. Philos. Chem. Arts* **1800**, 4, 179.
 48. Wilkinson, P.; The Royal Institution ;<https://www.rigb.org/explore-science/explore/collection/alessandro-voltas-voltaicpile/>(acesso 28 agosto, 2024).
 49. Faraday, M. A. ;*Phys.Leipzig* **1834**, 47, 438.
 50. Lund, H. ;*J Electrochem Soc* **2002**, 149, S21.
 51. Schoenbein, CH. F. ;*LIEBIGS ANN. CHEM* **1845**, 54, 164.
 52. Martins, G.; de Oliveira, K. ;*Quim Nova* **2025**.

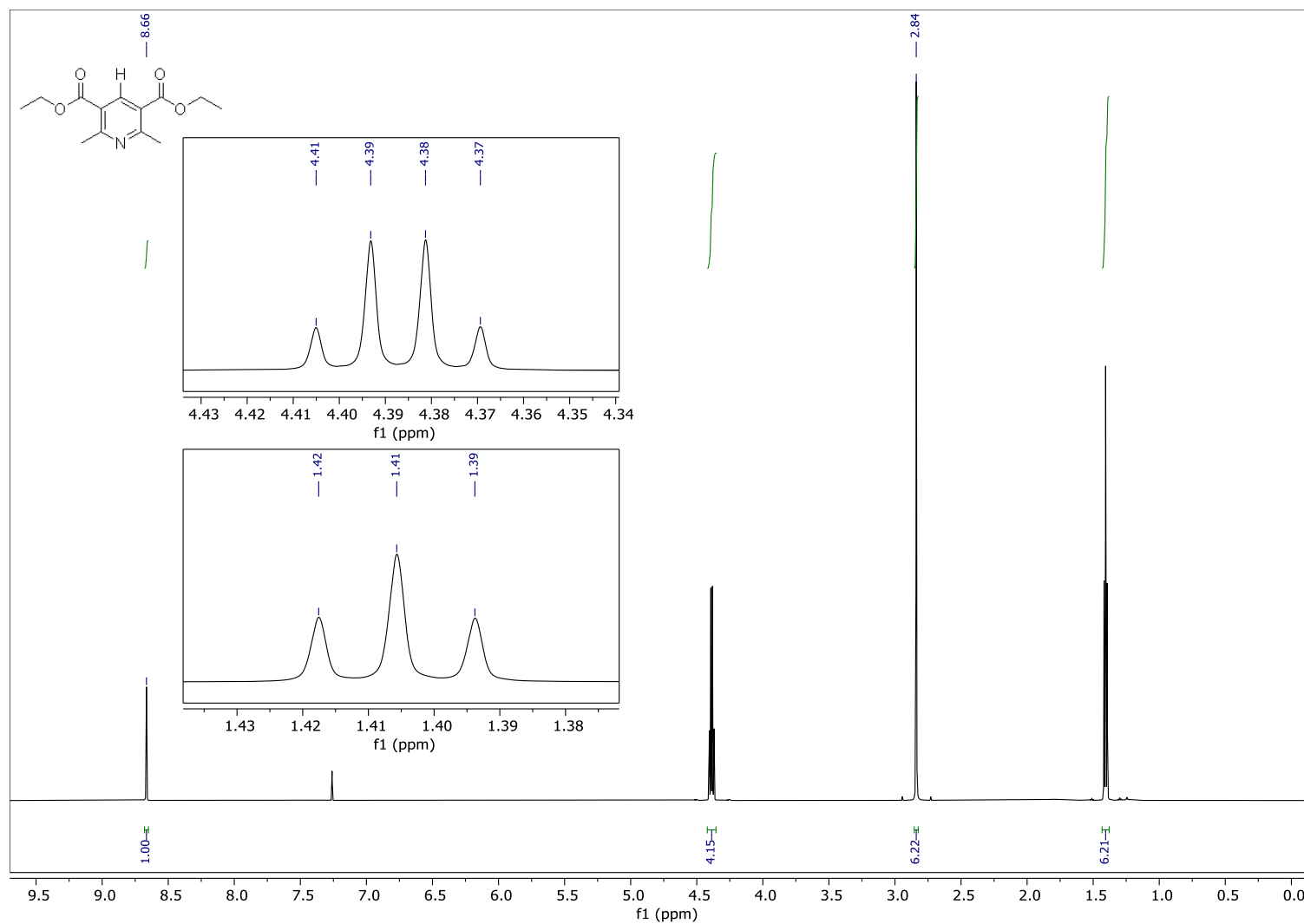
53. Selt, M.; Gleede, B.; Franke, R.; Stenglein, A.; Waldvogel, S. R. ;*J Flow Chem* **2021**, *11*, 143.
54. Cardoso, D. S. P.; Šljukić, B.; Santos, D. M. F.; Sequeira, C. A. C. ;*Org Process Res Dev* **2017**, *21*, 1213.
55. Yoshida, J.; Nishiwaki, K. ;*Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1998**, 2589.
56. Ludvik, J.; Klima, J.; Volke, J.; Kurfürst, A.; Kuthan, J. ;*J Electroanal Chem Interfacial Electrochem* **1982**, *138*, 131.
57. Yang, Z.; Wang, B.; Hu, H.; Zhu, S. ;*Synth Commun* **1998**, *28*, 3163.
58. Chen, X.; Luo, X.; Peng, X.; Guo, J.; Zai, J.; Wang, P. ;*Chemistry – A European Journal* **2020**, *26*, 3226.
59. Shyshkina, M. O.; Desenko, S. M. ;*Struct Chem* **2024**, *35*, 993.
60. Noël, T.; Cao, Y.; Laudadio, G. ;*Acc Chem Res* **2019**, *52*, 2858.
61. Du, R.; Zhang, K.; Jia, R.; Zhao, S.; Cheng, Y. ;*ACS Sustain Chem Eng* **2024**, *12*, 12171.
62. ASL, E. & S. ;<https://www.als-japan.com/1401.html#defaultTab11/>(acesso 30 agosto, 2024).
63. Elgrishi, N.; Rountree, K. J.; McCarthy, B. D.; Rountree, E. S.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L. ;*J Chem Educ* **2018**, *95*, 197.
64. Glotz, G.; Kappe, C. O.; Cantillo, D. ;*Org Lett* **2020**, *22*, 6891.
65. Nakajima, K.; Nojima, S.; Nishibayashi, Y. ;*Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 14106.
66. Sohal, H. S.; Goyal, A.; Sharma, R.; Khare, R. ;*European Journal of Chemistry* **2014**, *5*, 171.
67. Benedito, L. E. C. Caracterização de Amostras de Cocaína por Ressonância Magnética Nuclear de 1 H. Doutorado em Química, Universidade de Brasília: Brasília, 2018.
68. Zhou, Z.; Liu, L. ;*Curr Org Chem* **2014**, *18*, 459.

69. Liu, Q.; Li, J.; Shen, X.-X.; Xing, R.-G.; Yang, J.; Liu, Z.; Zhou, B. ;*Tetrahedron Lett* **2009**, *50*, 1026.
70. Yuvaraj, A. L.; Santhanaraj, D. ;*Materials Research* **2013**, *17*, 83.
71. Sohal, H. S.; Goyal, A.; Sharma, R.; Khare, R. ;*European Journal of Chemistry* **2014**, *5*, 171.

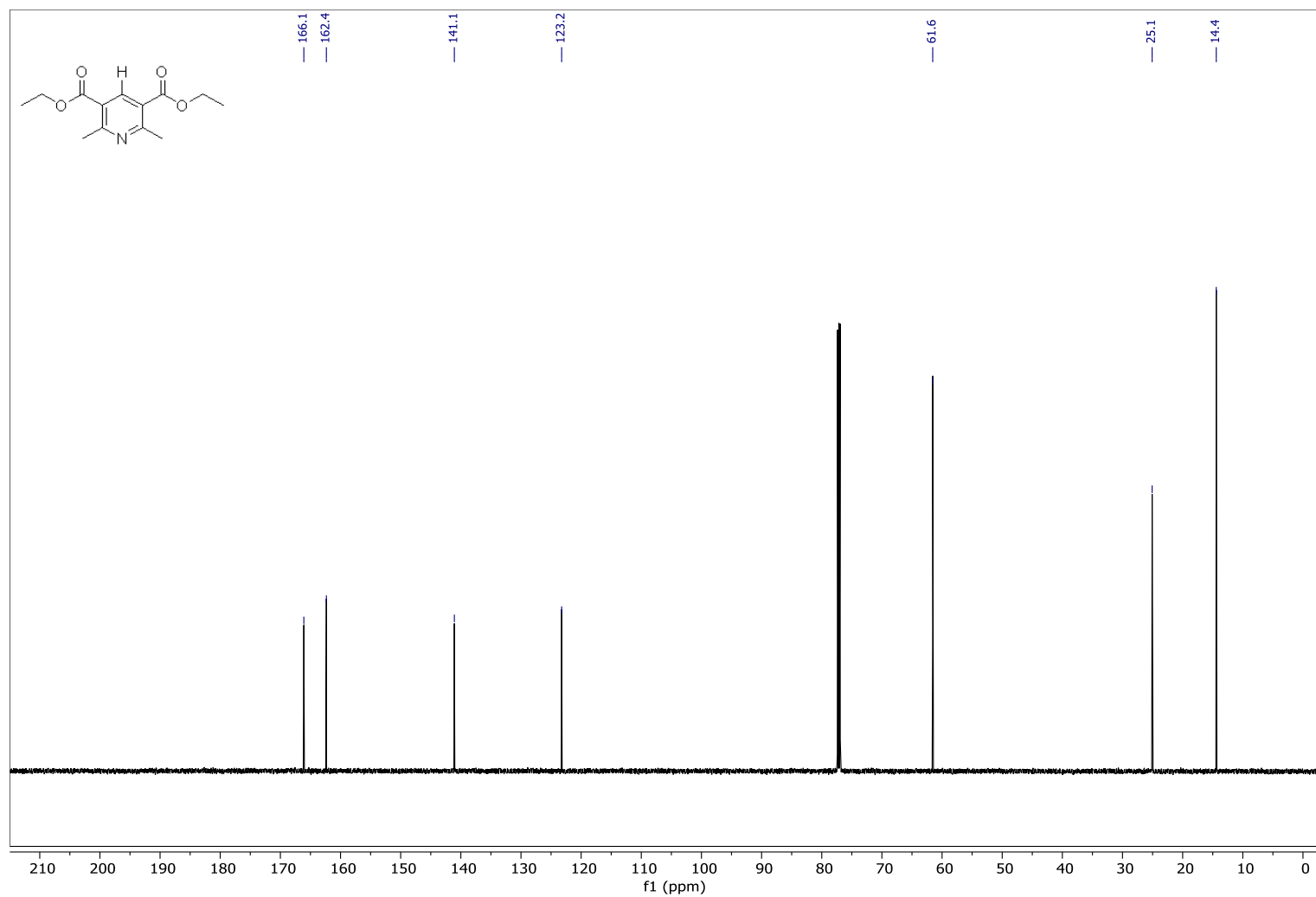
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C



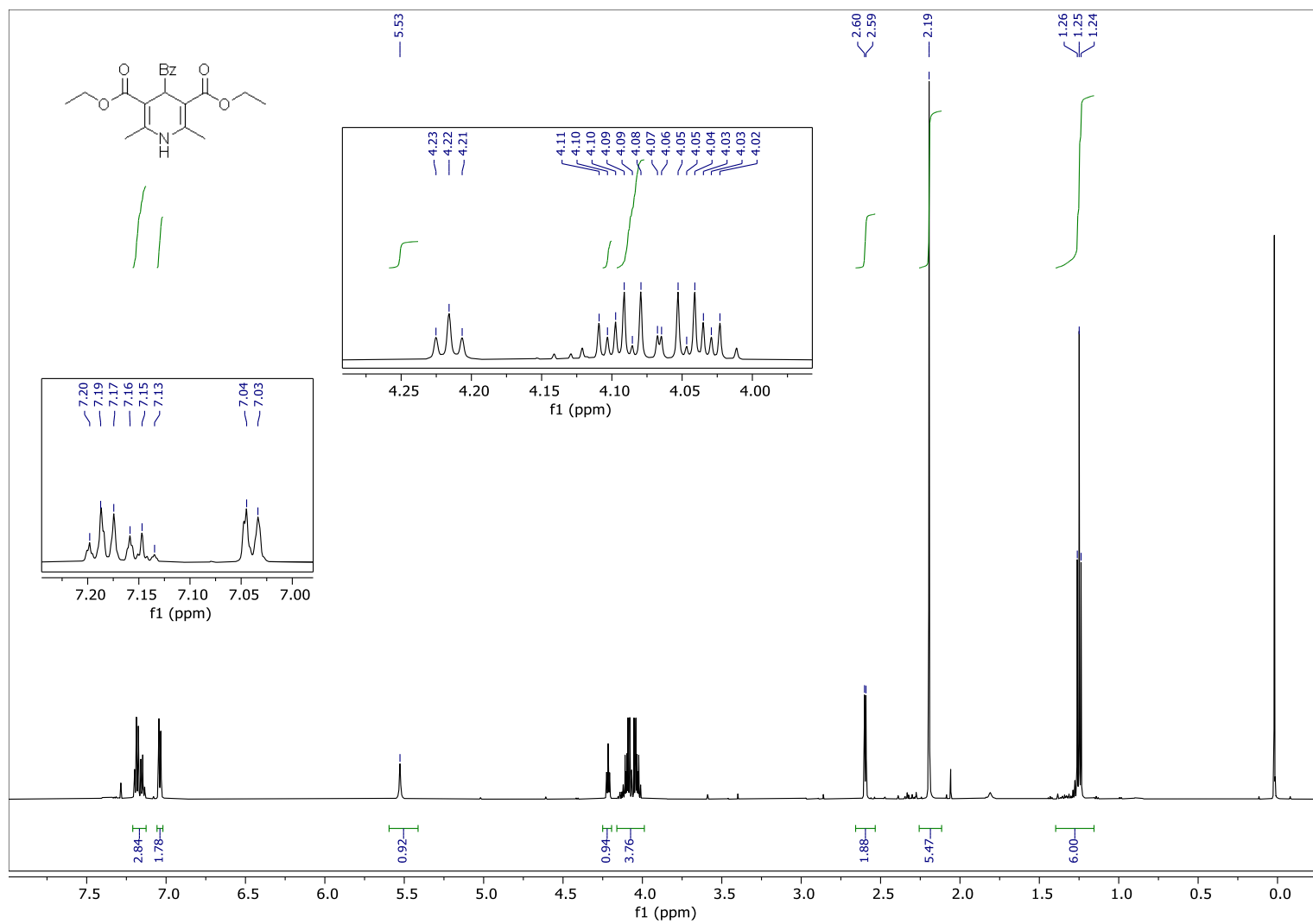
Espectro 1- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **30**.



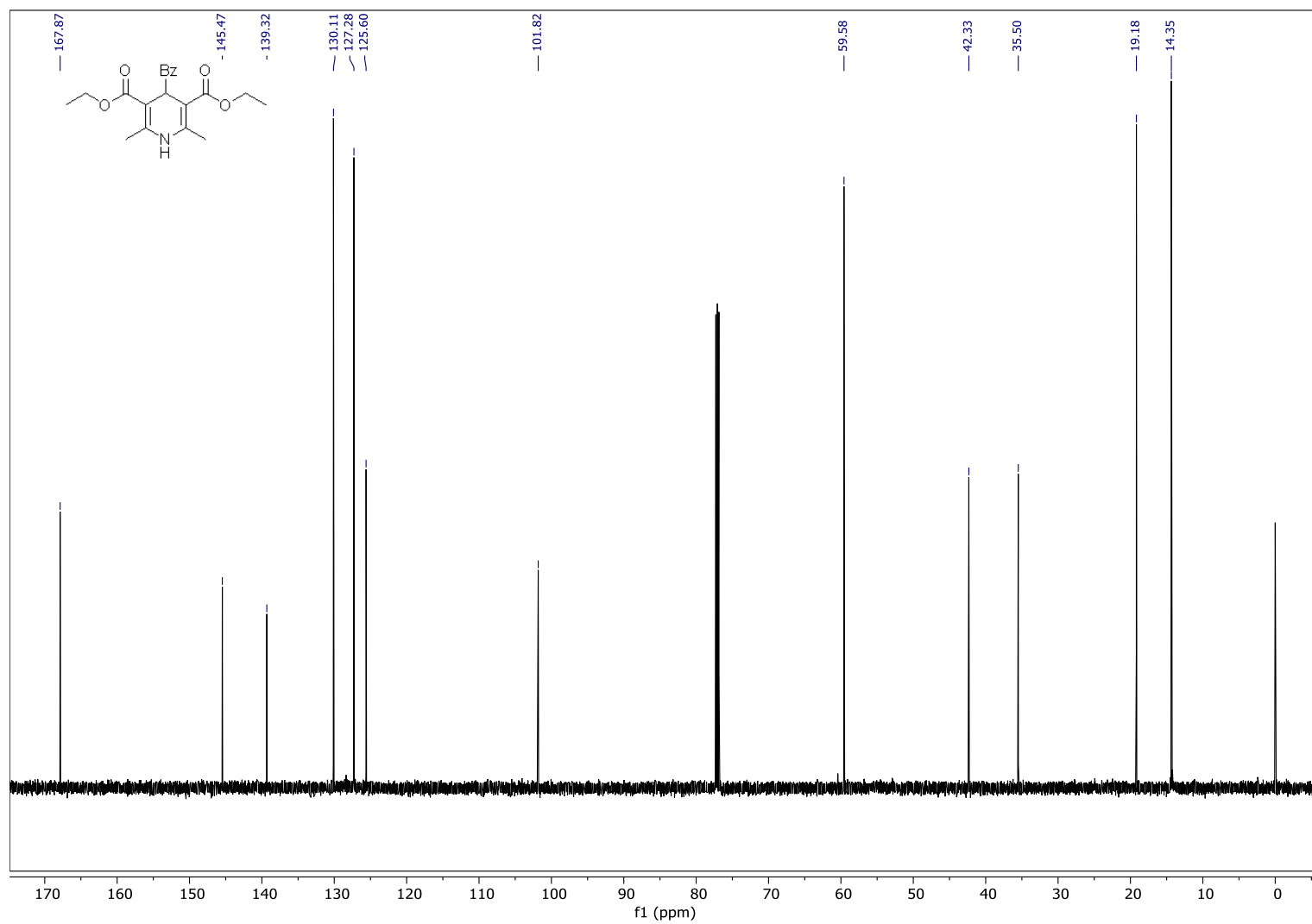
Espectro 2- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **33**.



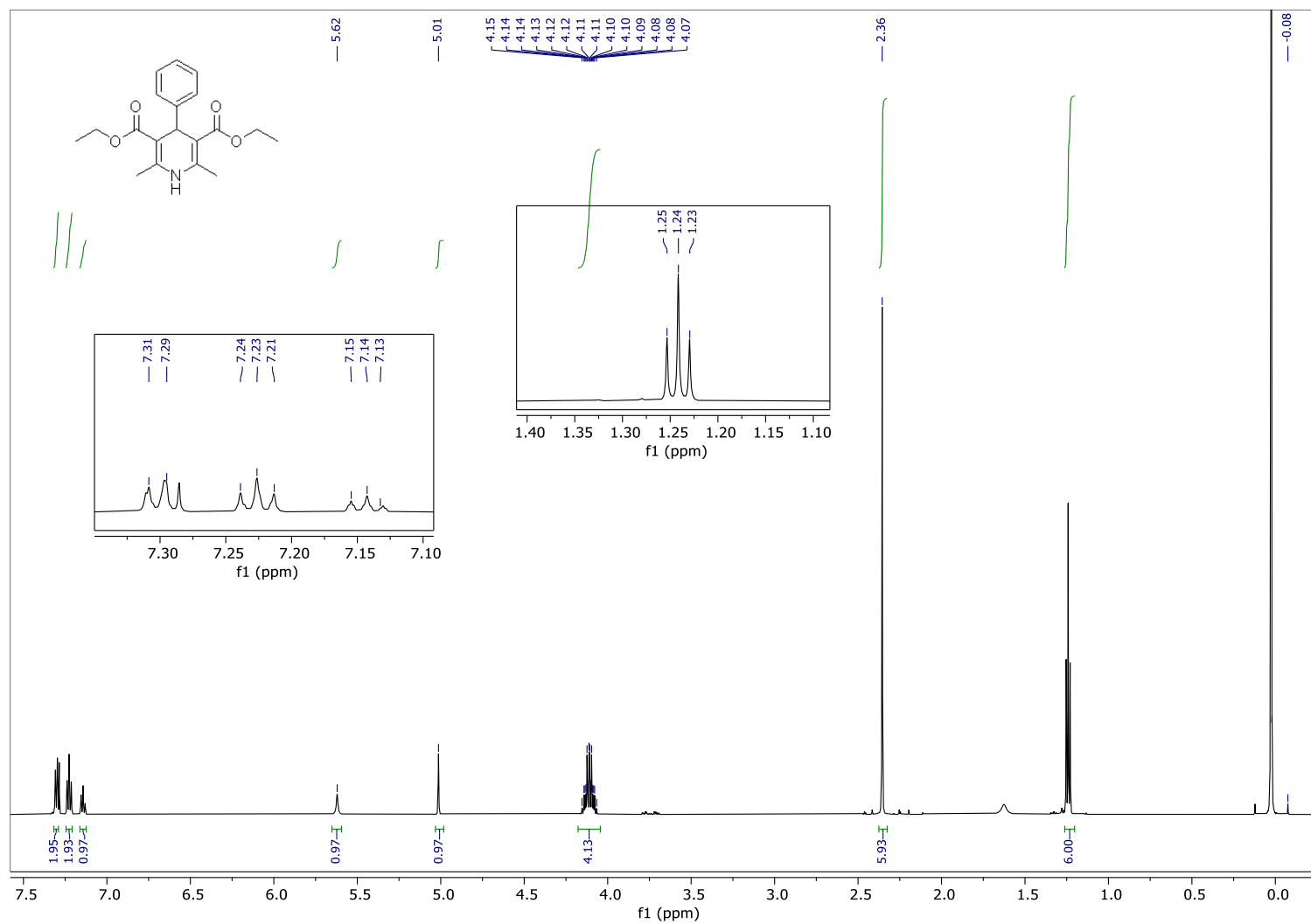
Espectro 3- Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **33**.



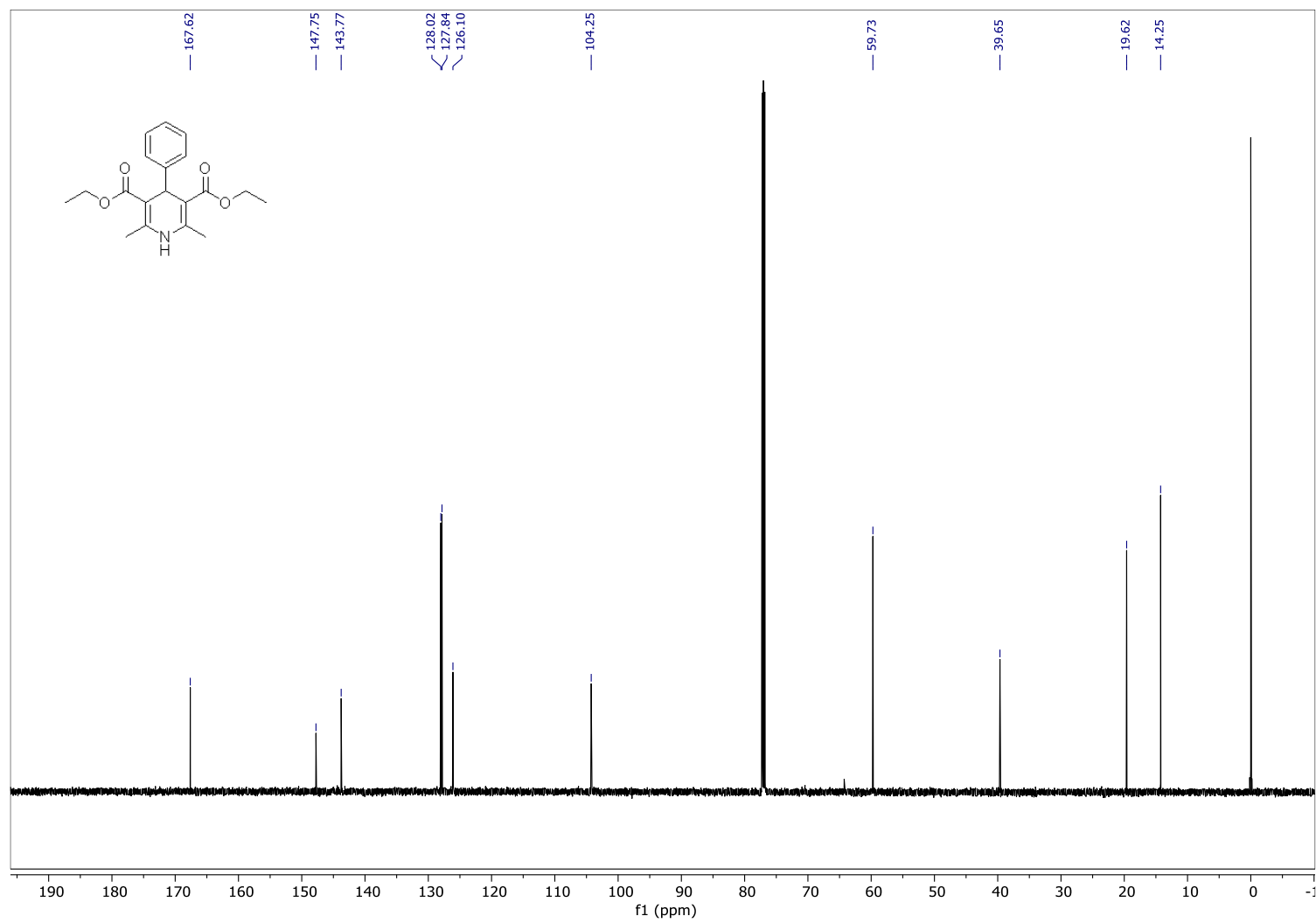
Espectro 4- Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **39**.



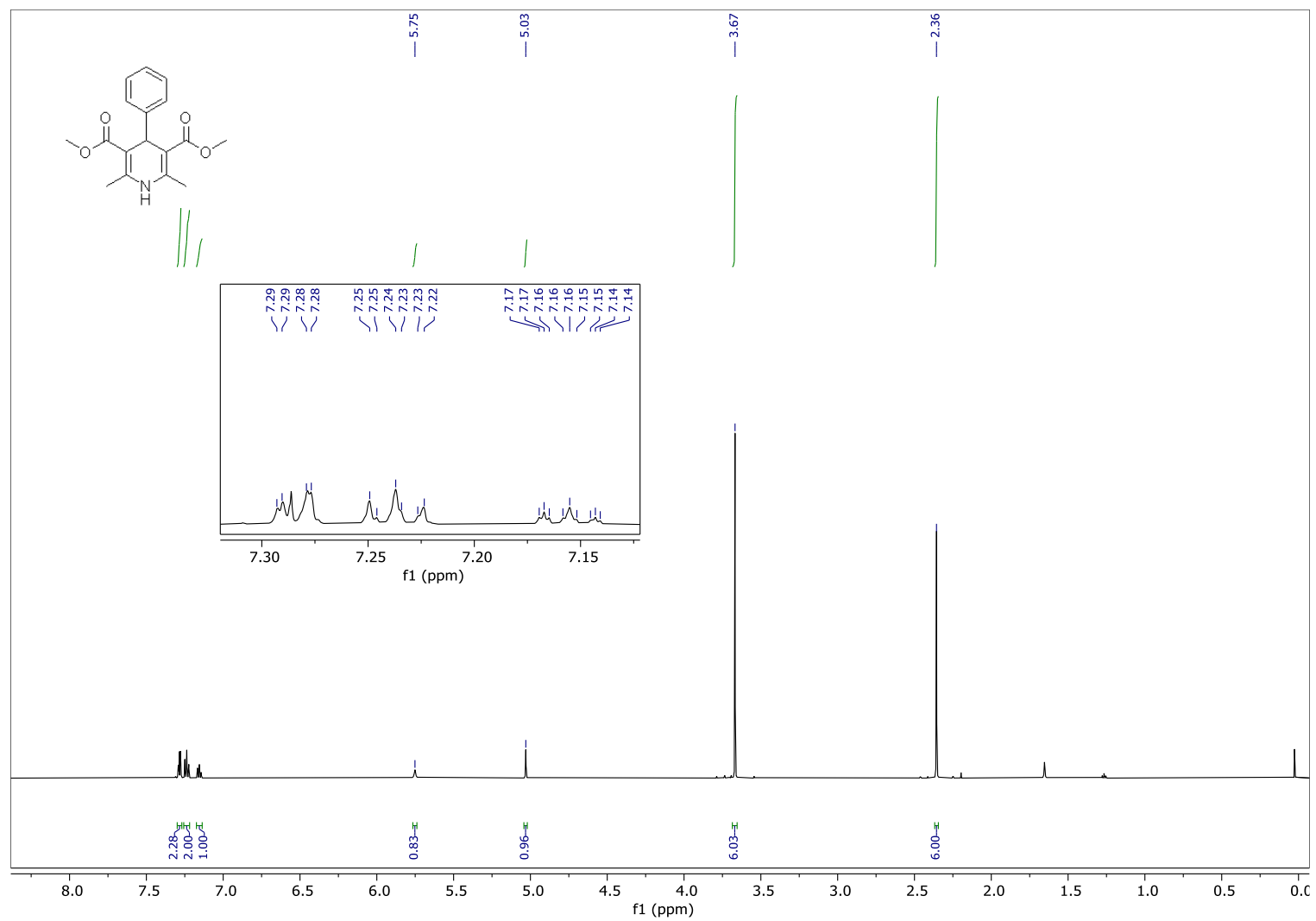
Espectro 5- Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **39**.



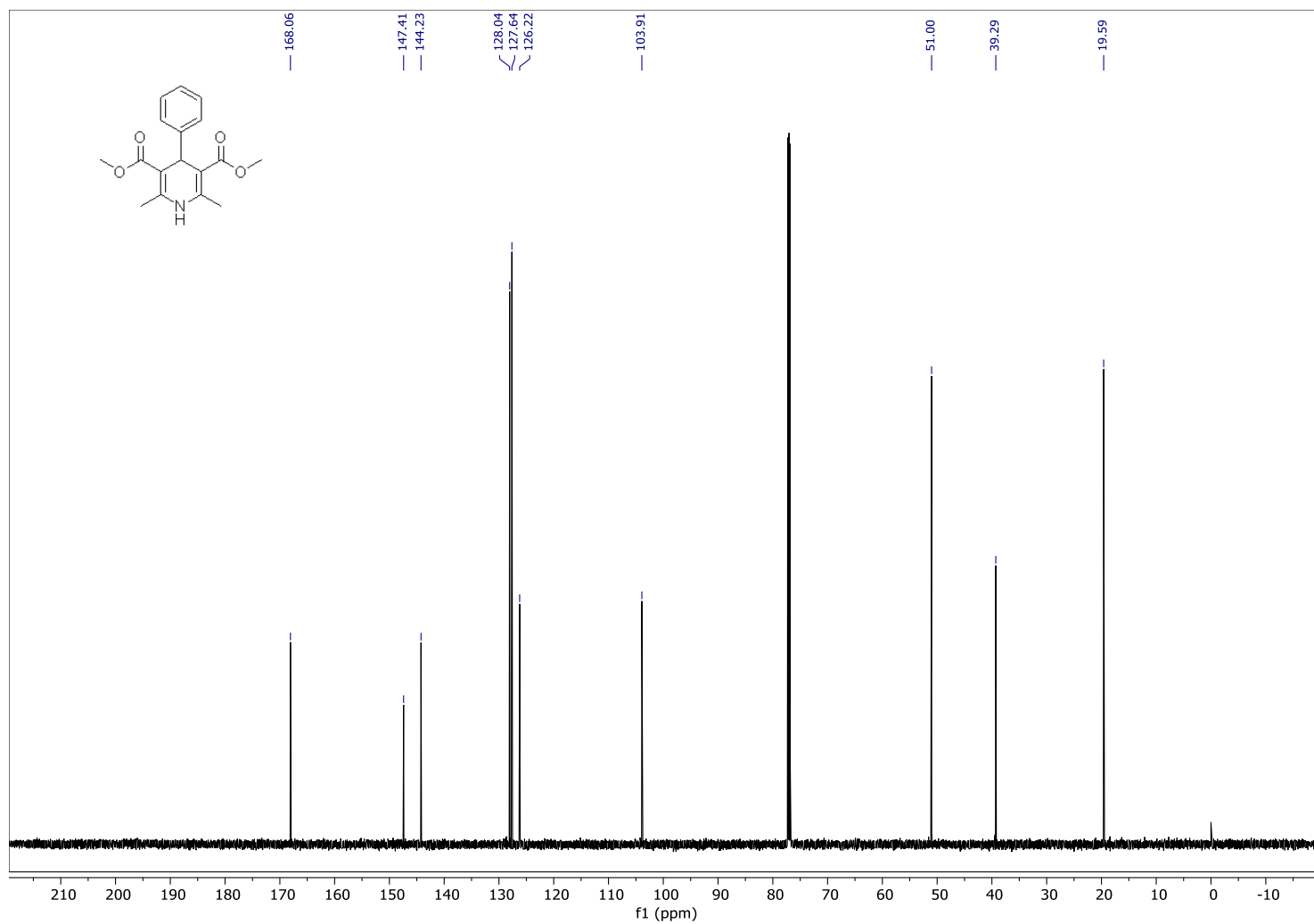
Espectro 6- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **48**.



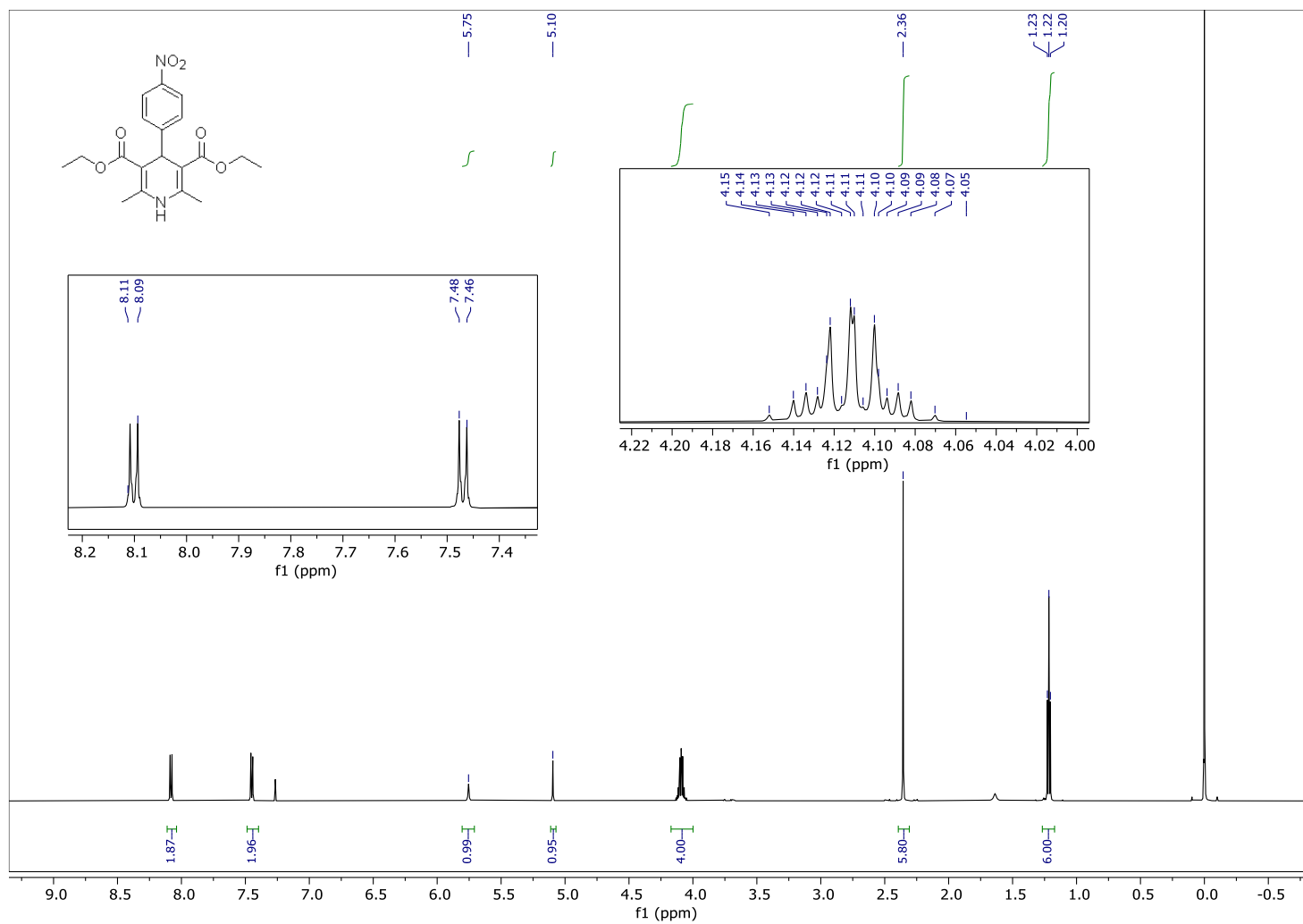
Espectro 7- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **48**.



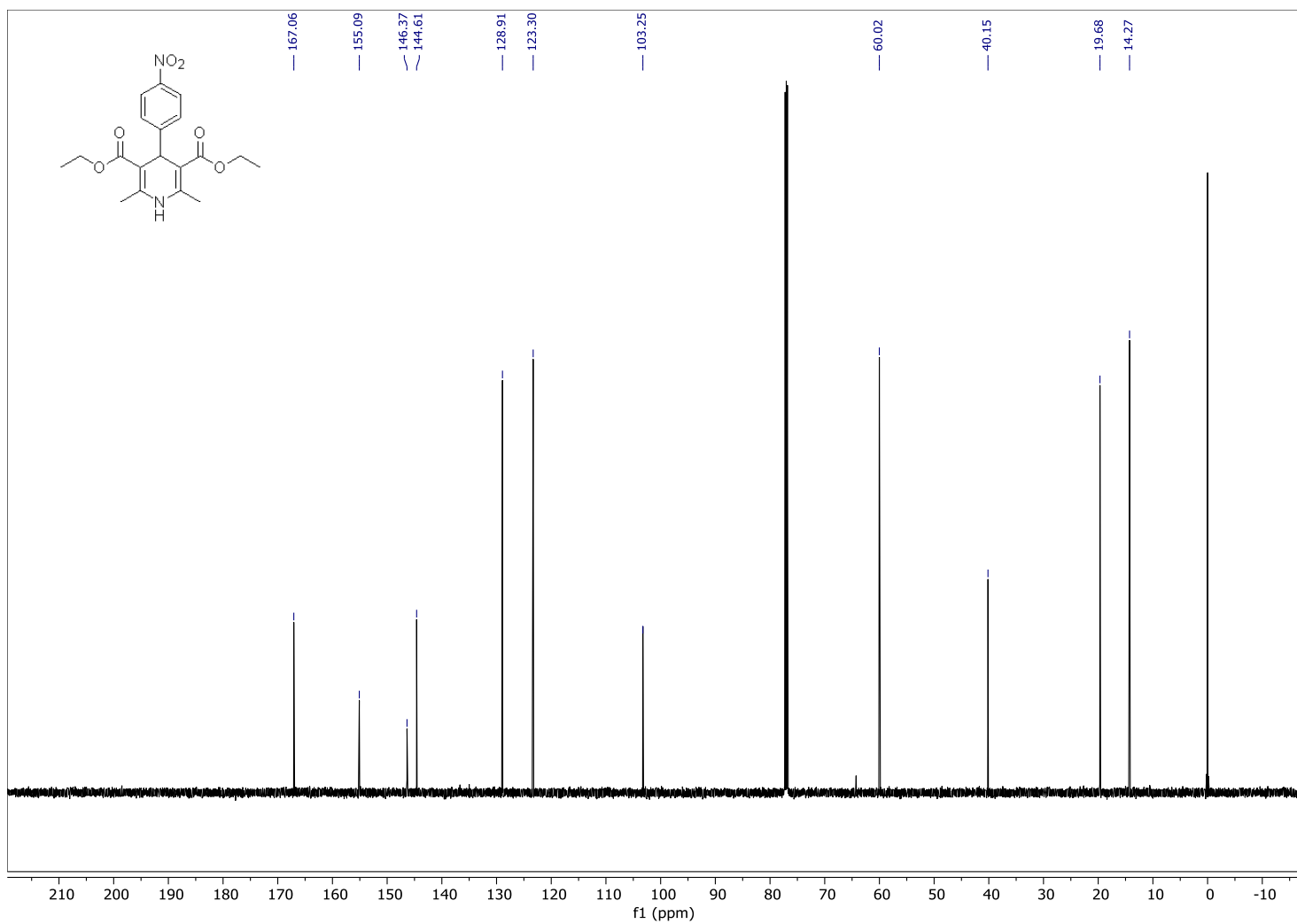
Espectro 8- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **51A**.



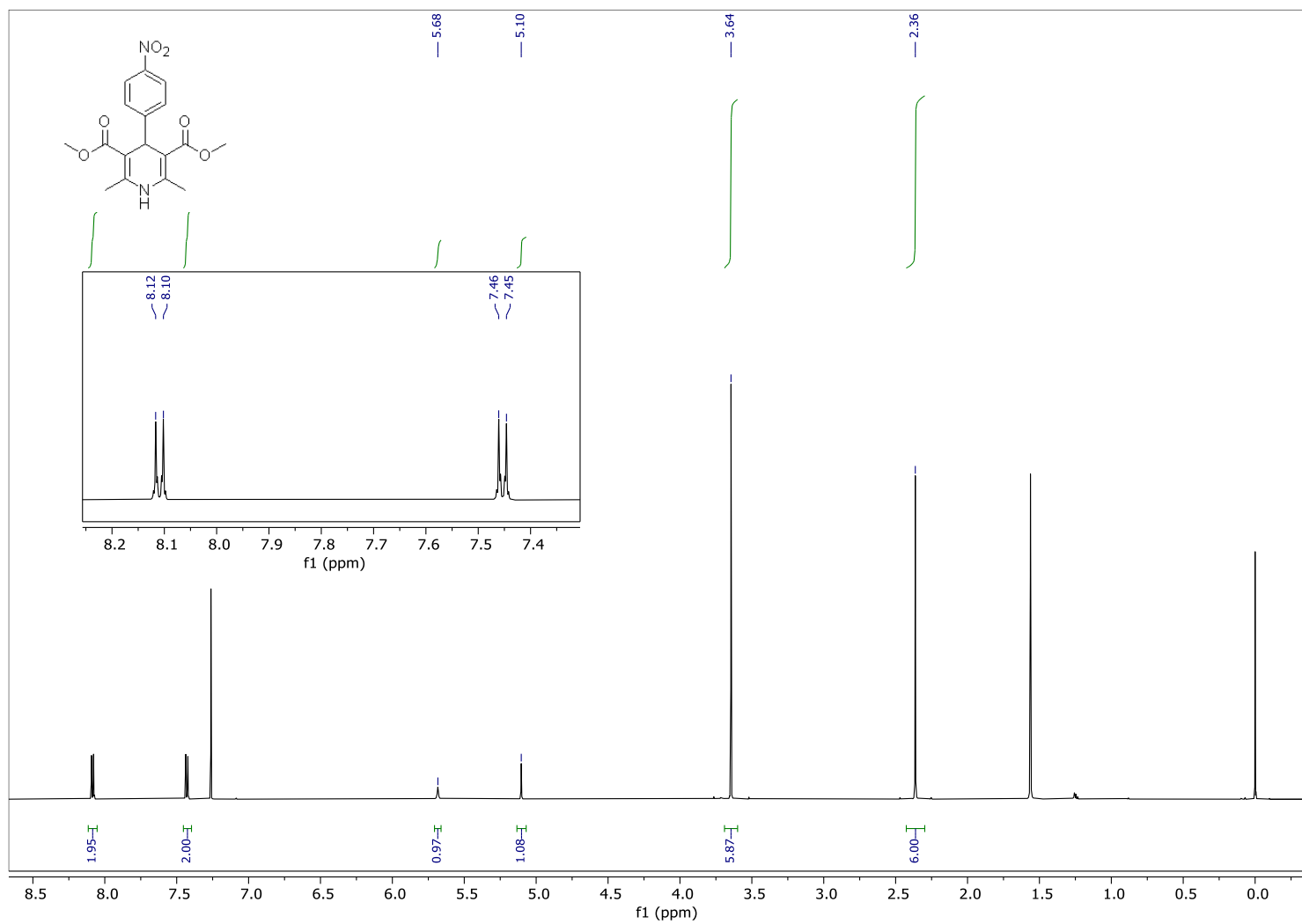
Espectro 9- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **51A**.



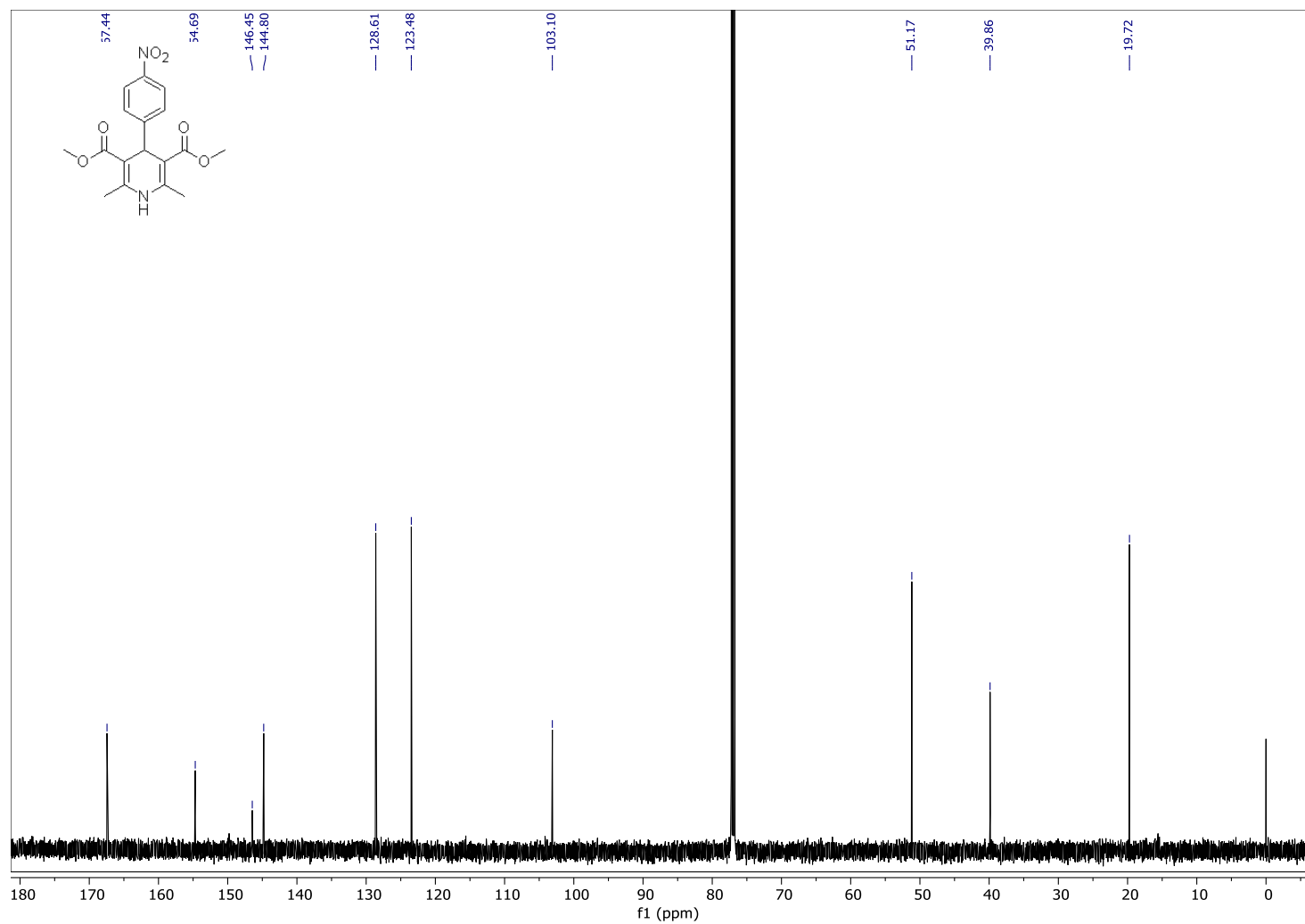
Espectro 10- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **51b**.



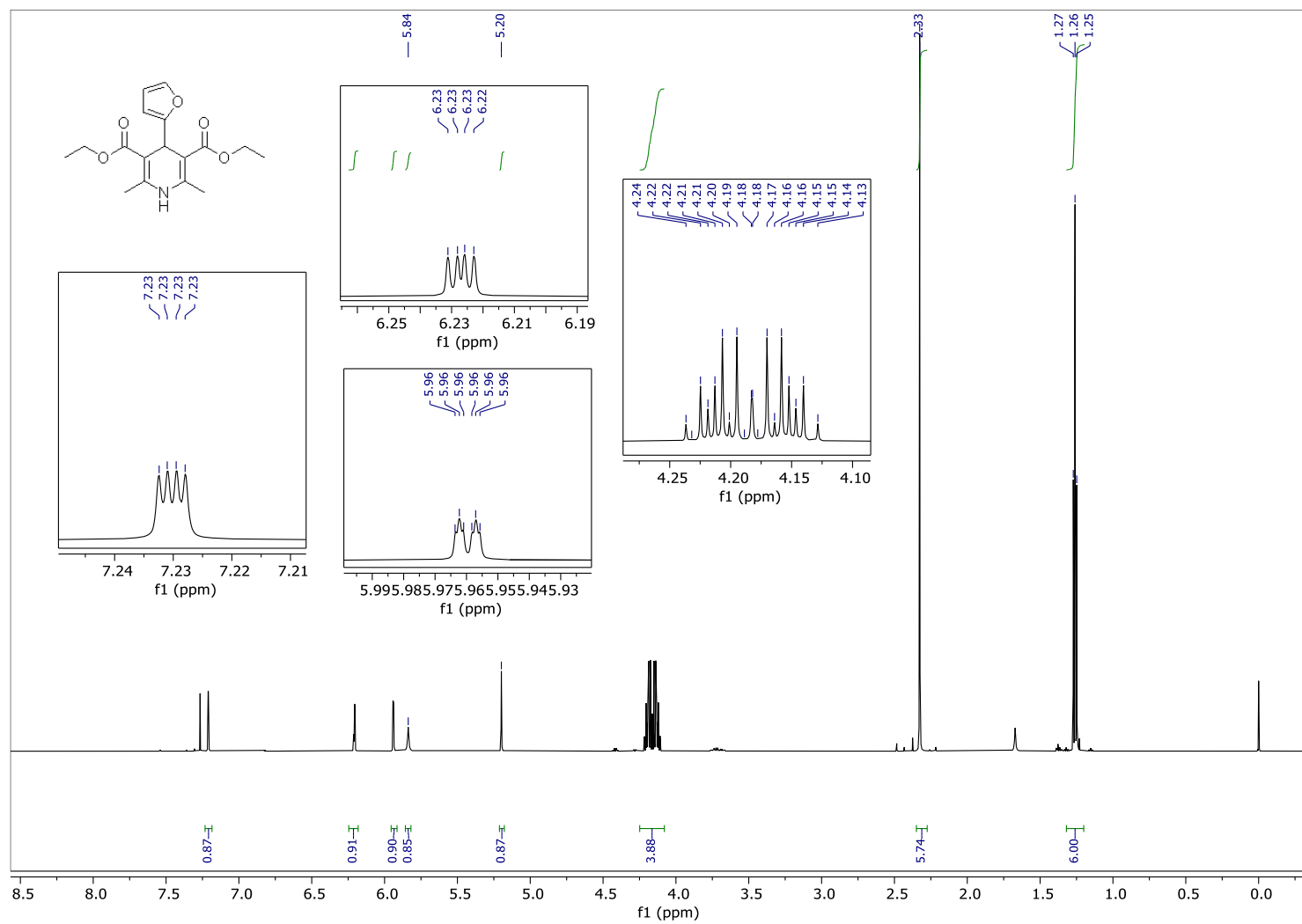
Espectro 11- Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **51b**.



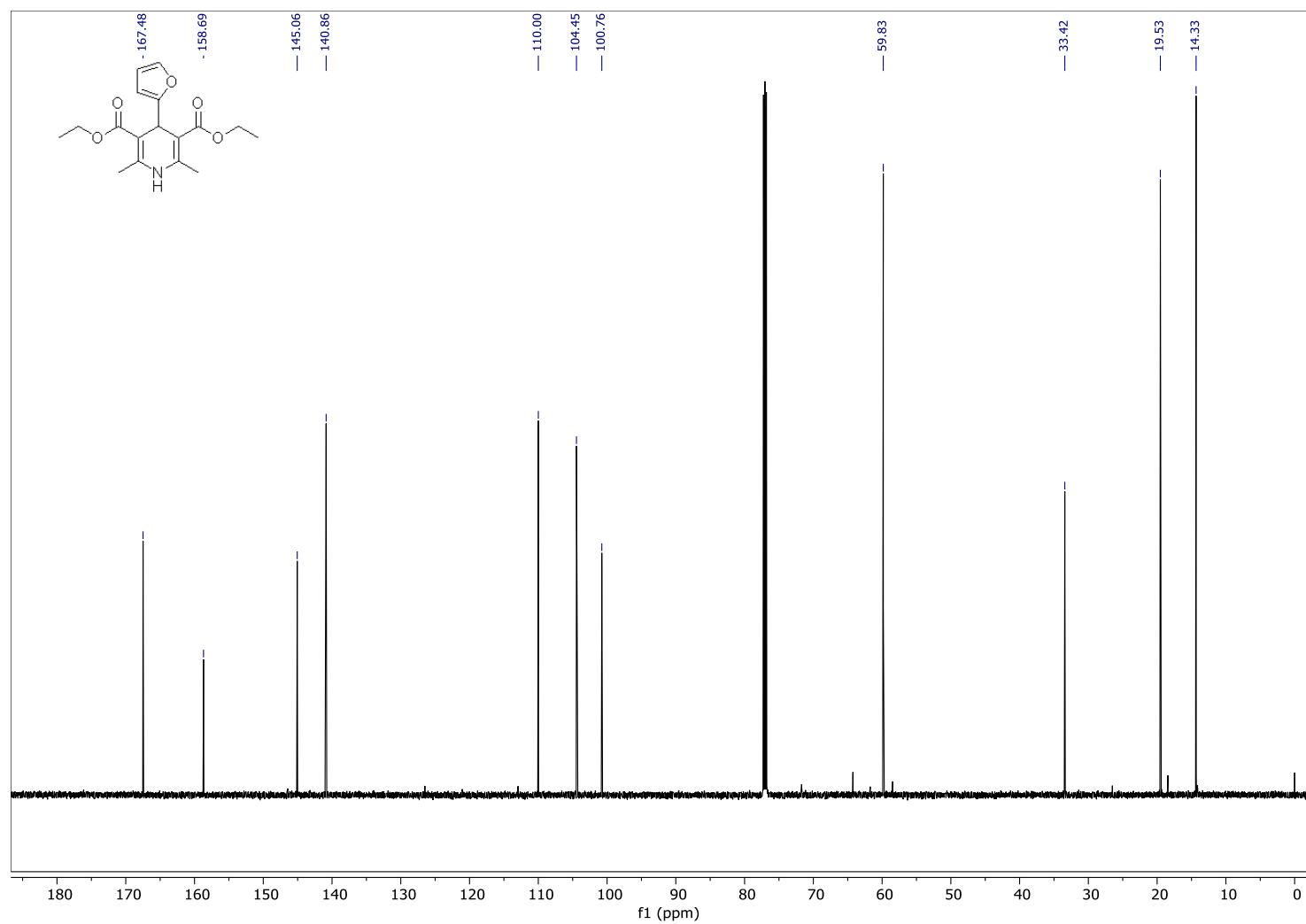
Espectro 12- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **51c**.



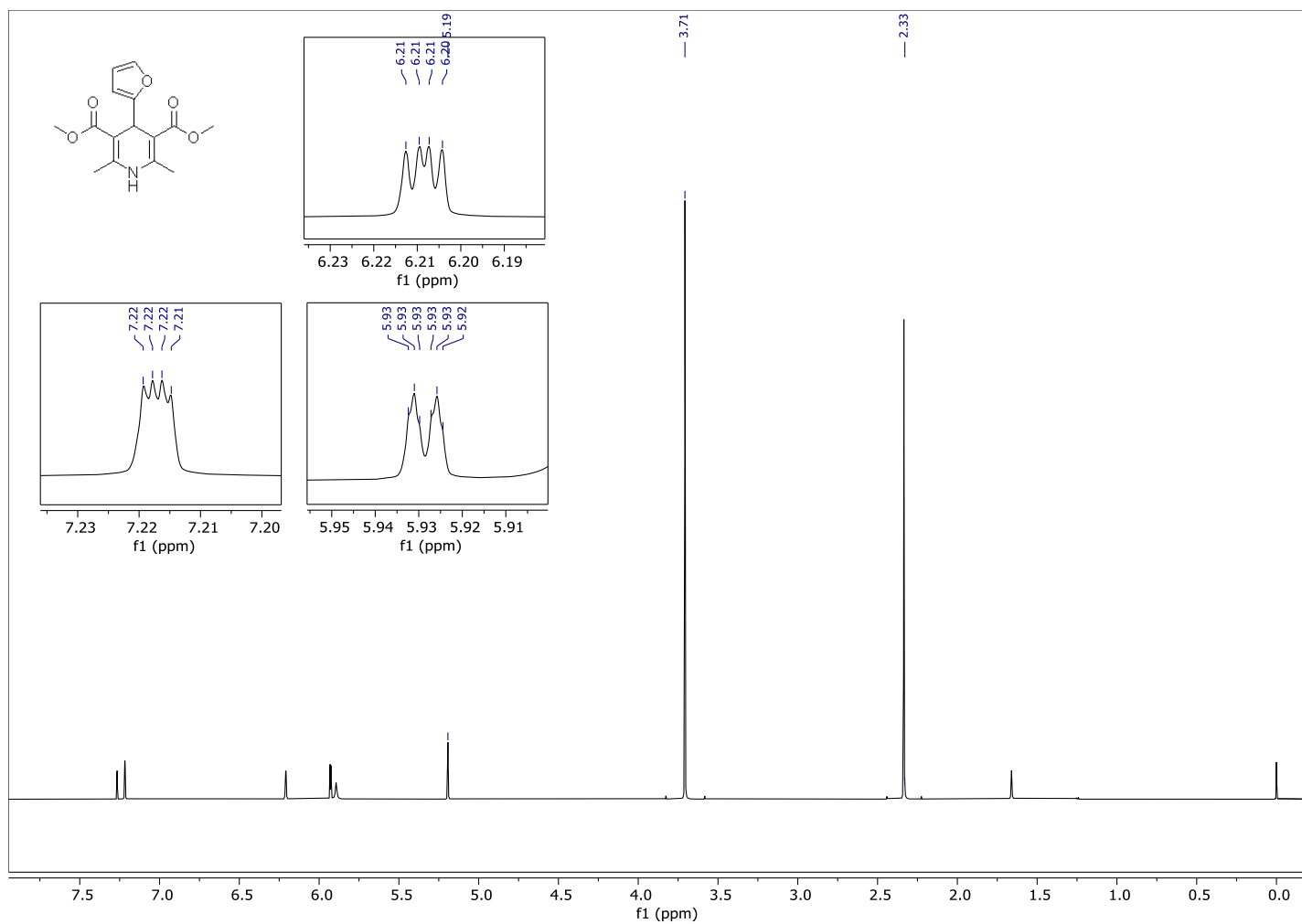
Espectro 13- Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **51c**.



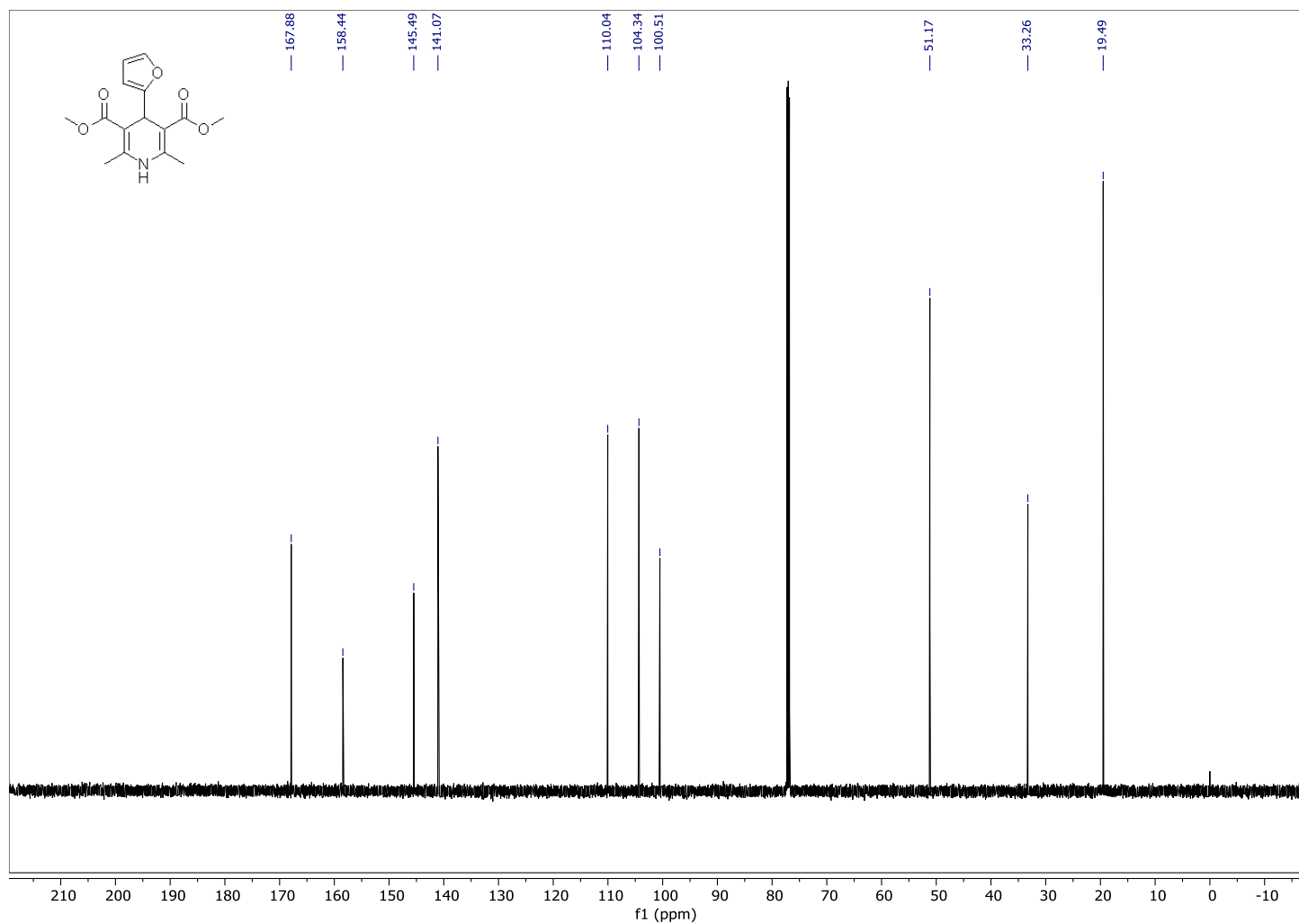
Espectro 14- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **51d**.



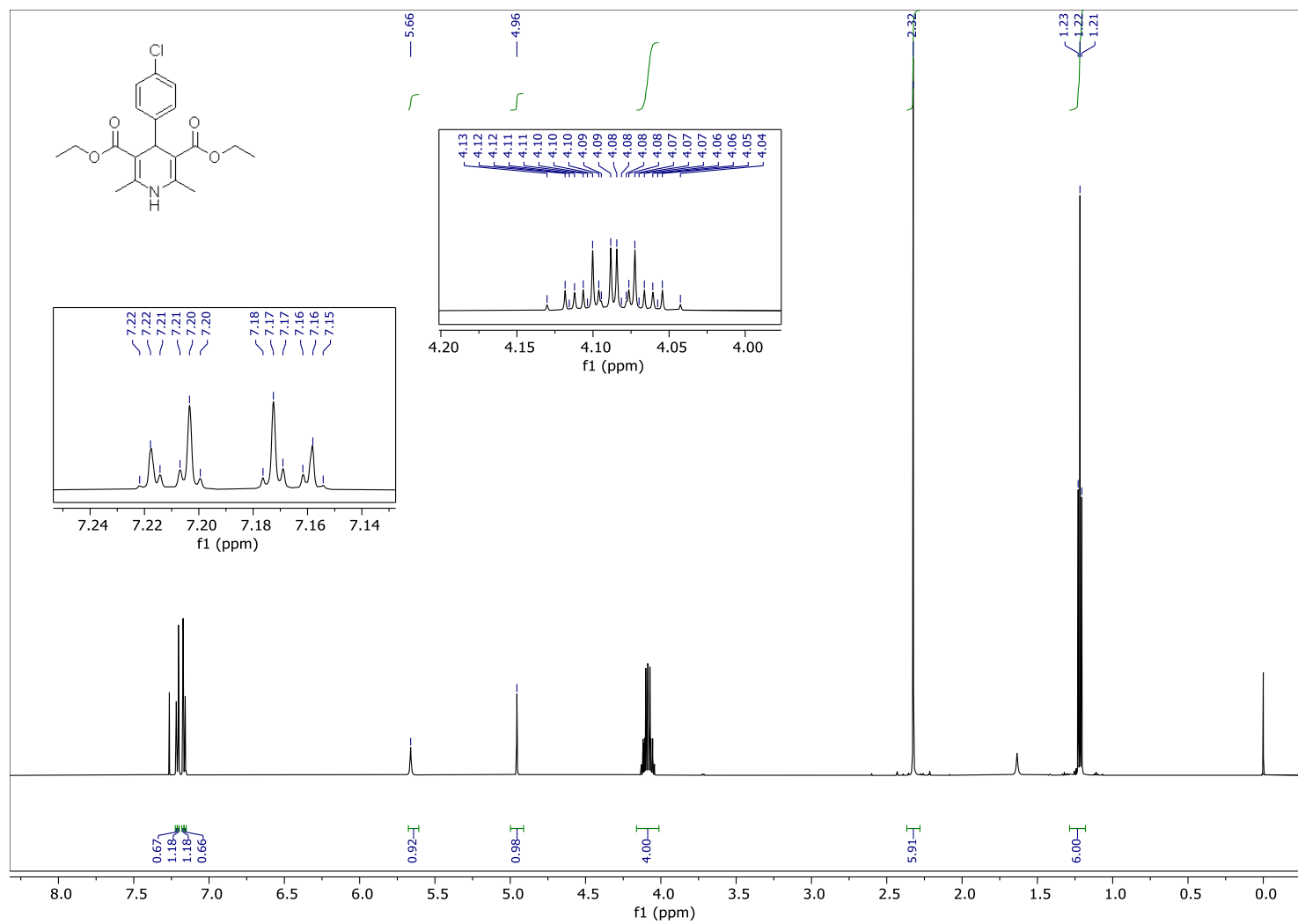
Espectro 15- Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **51d**



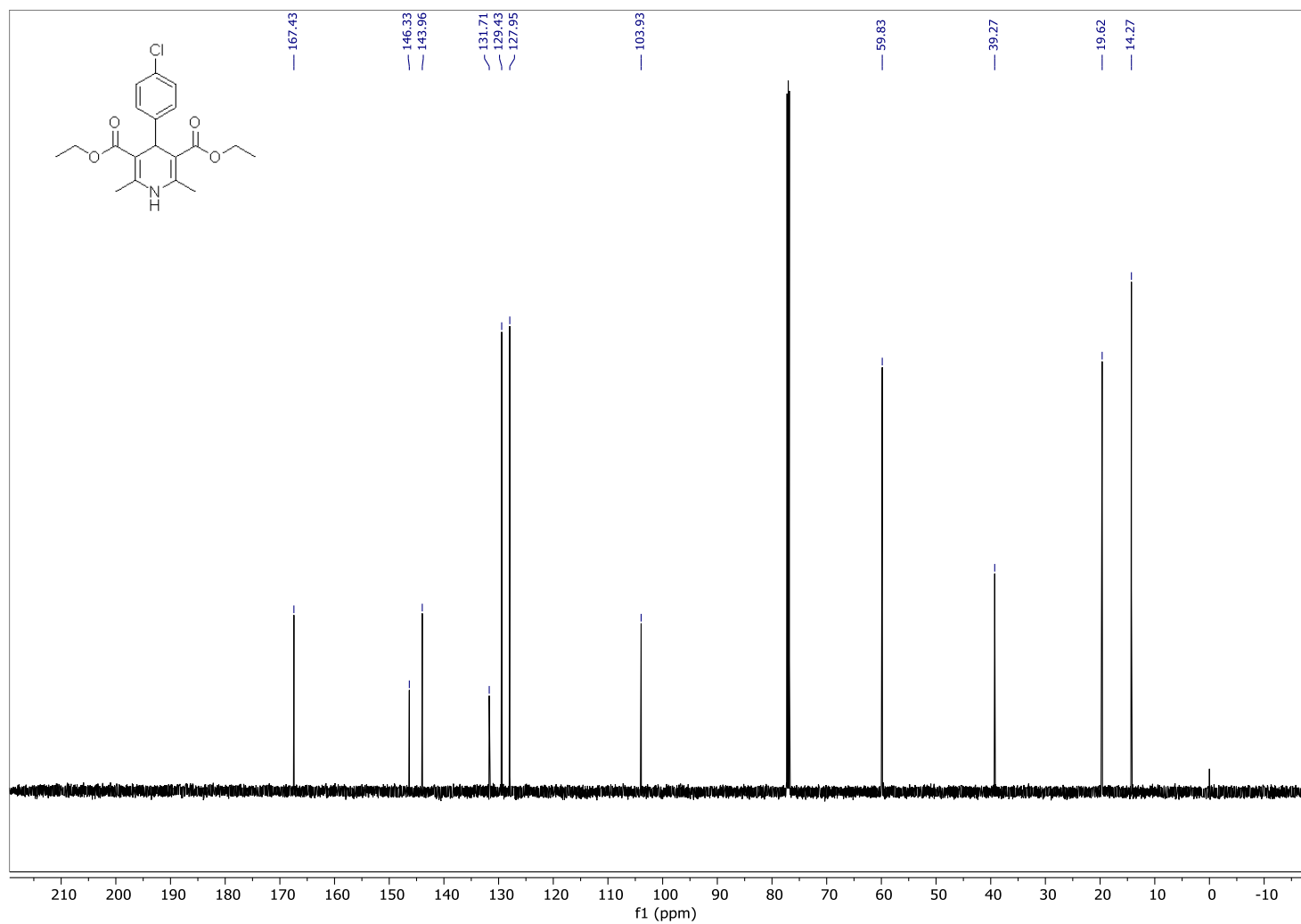
Espectro 16- Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **51e**.



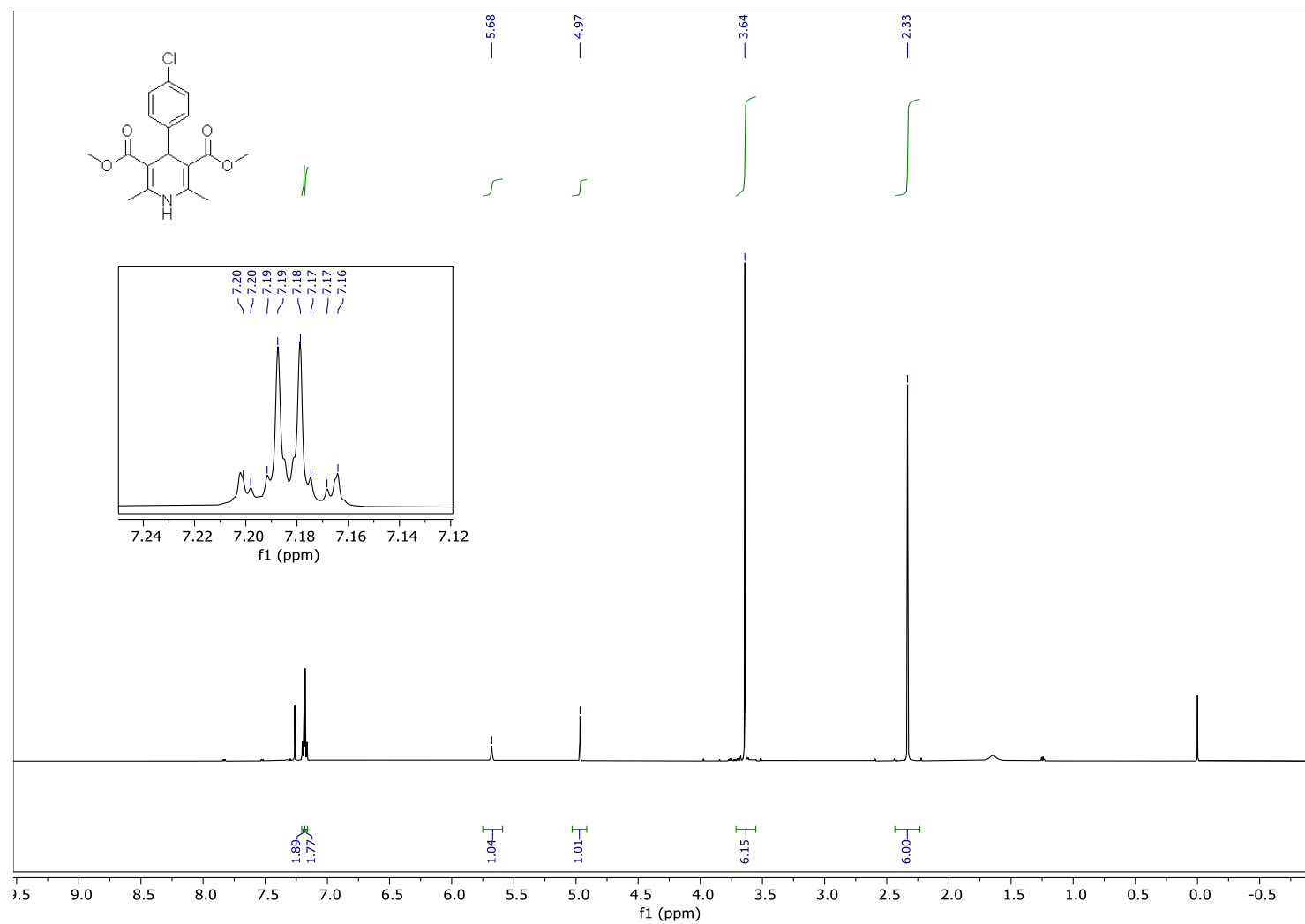
Espectro 17- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **51e**.



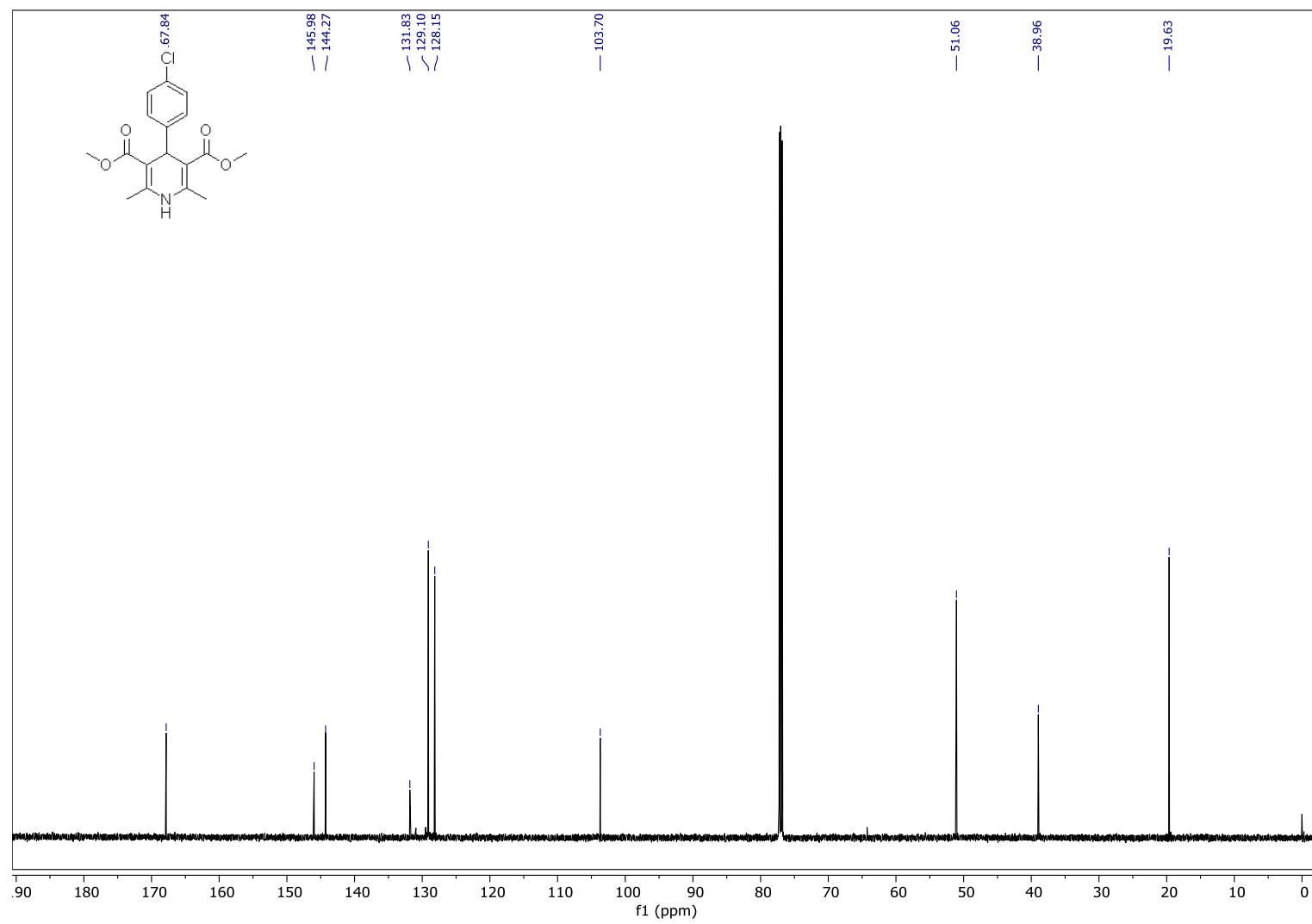
Espectro 18 -Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **51f**.



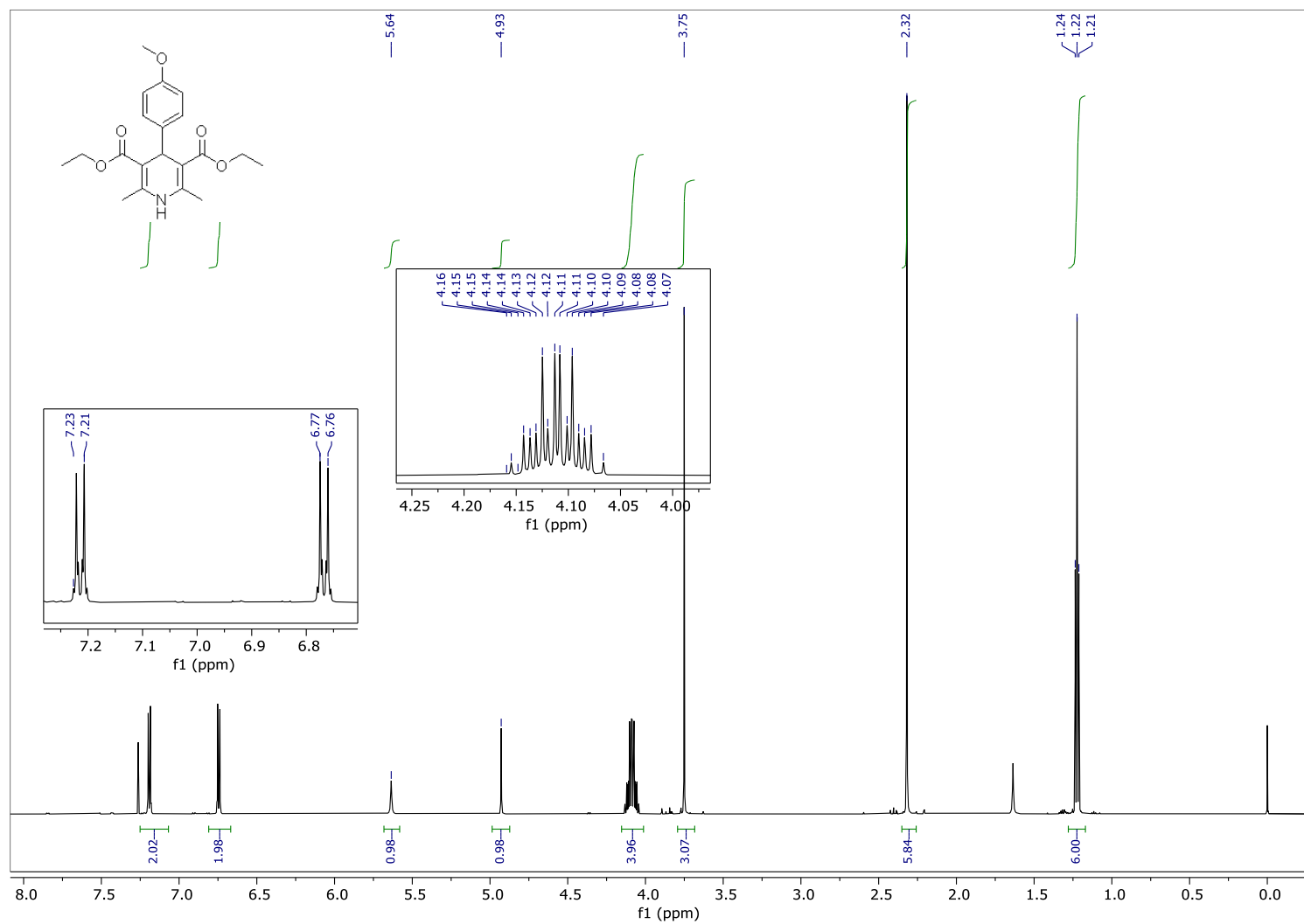
Espectro 19- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **51f**.



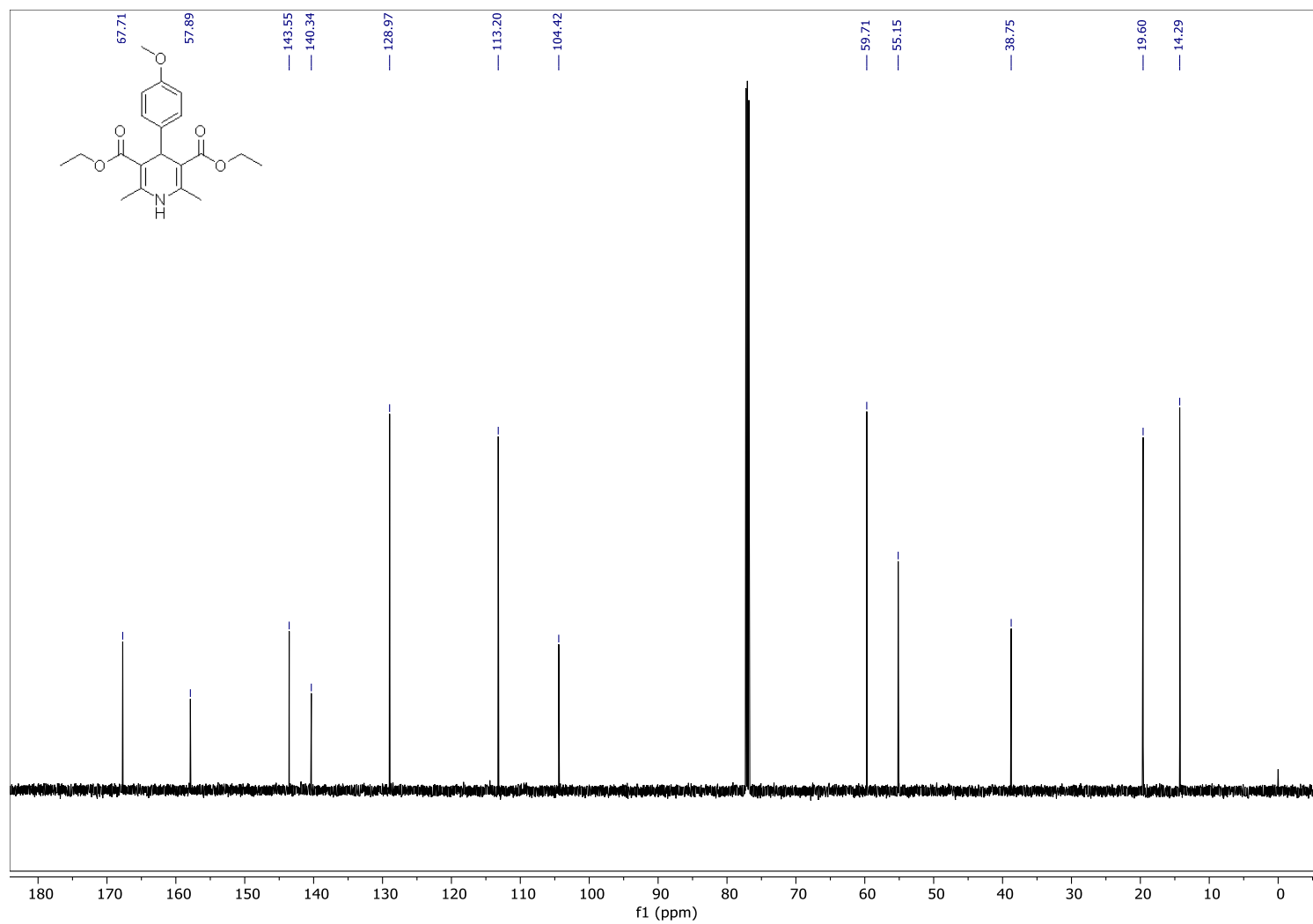
Espectro 20- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **51g**.



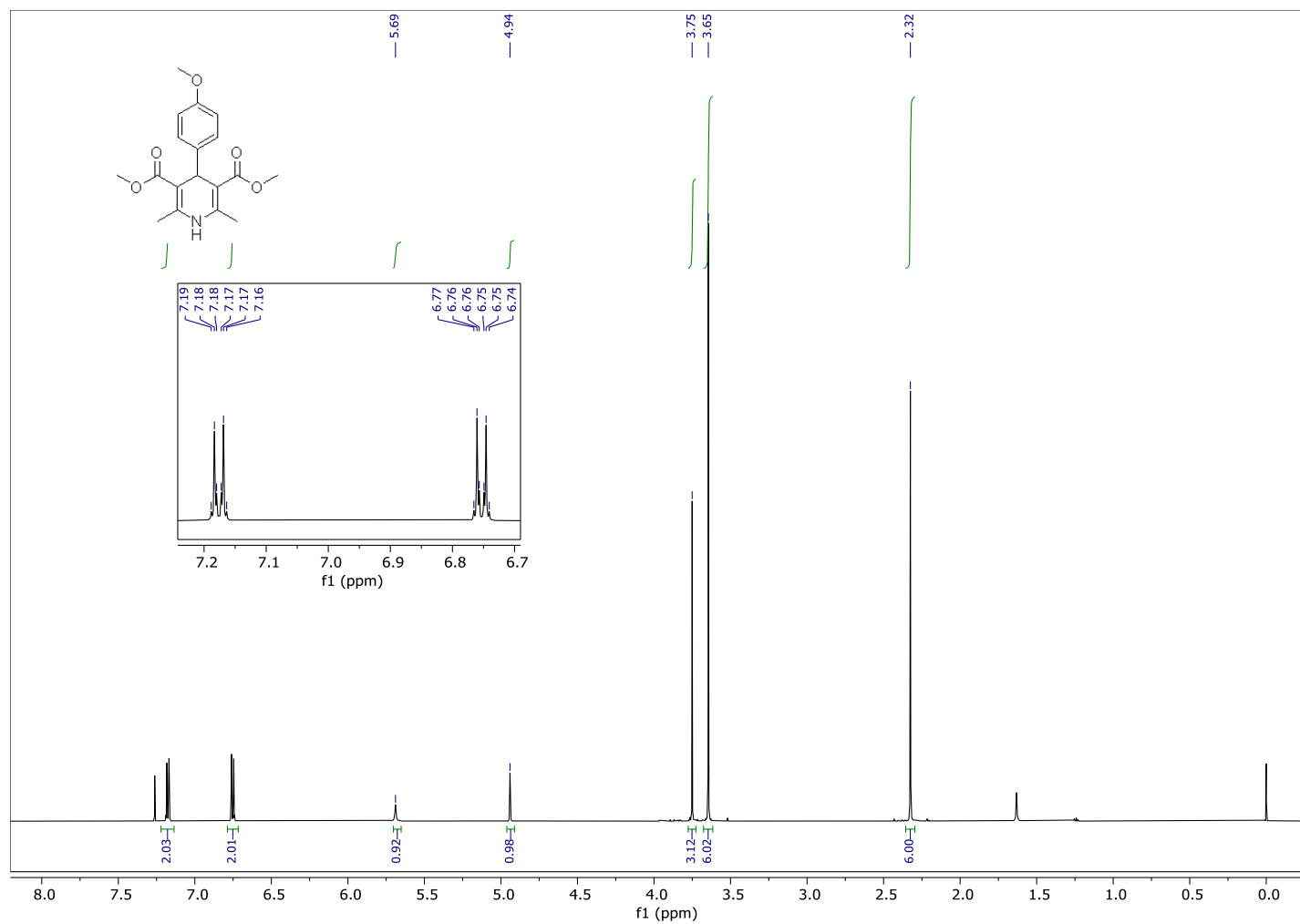
Espectro 21- Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **51g**.



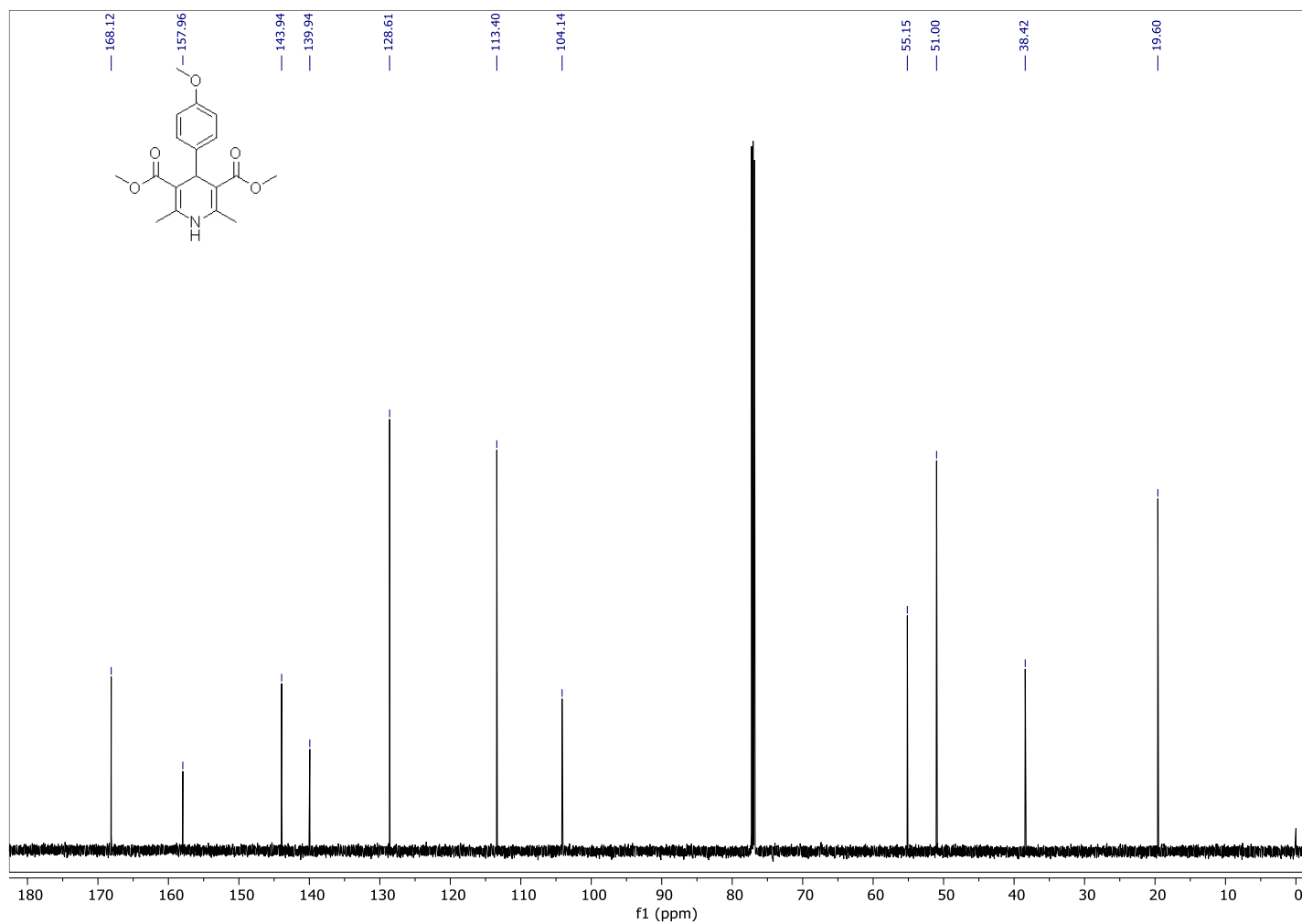
Espectro 22- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **51h**.



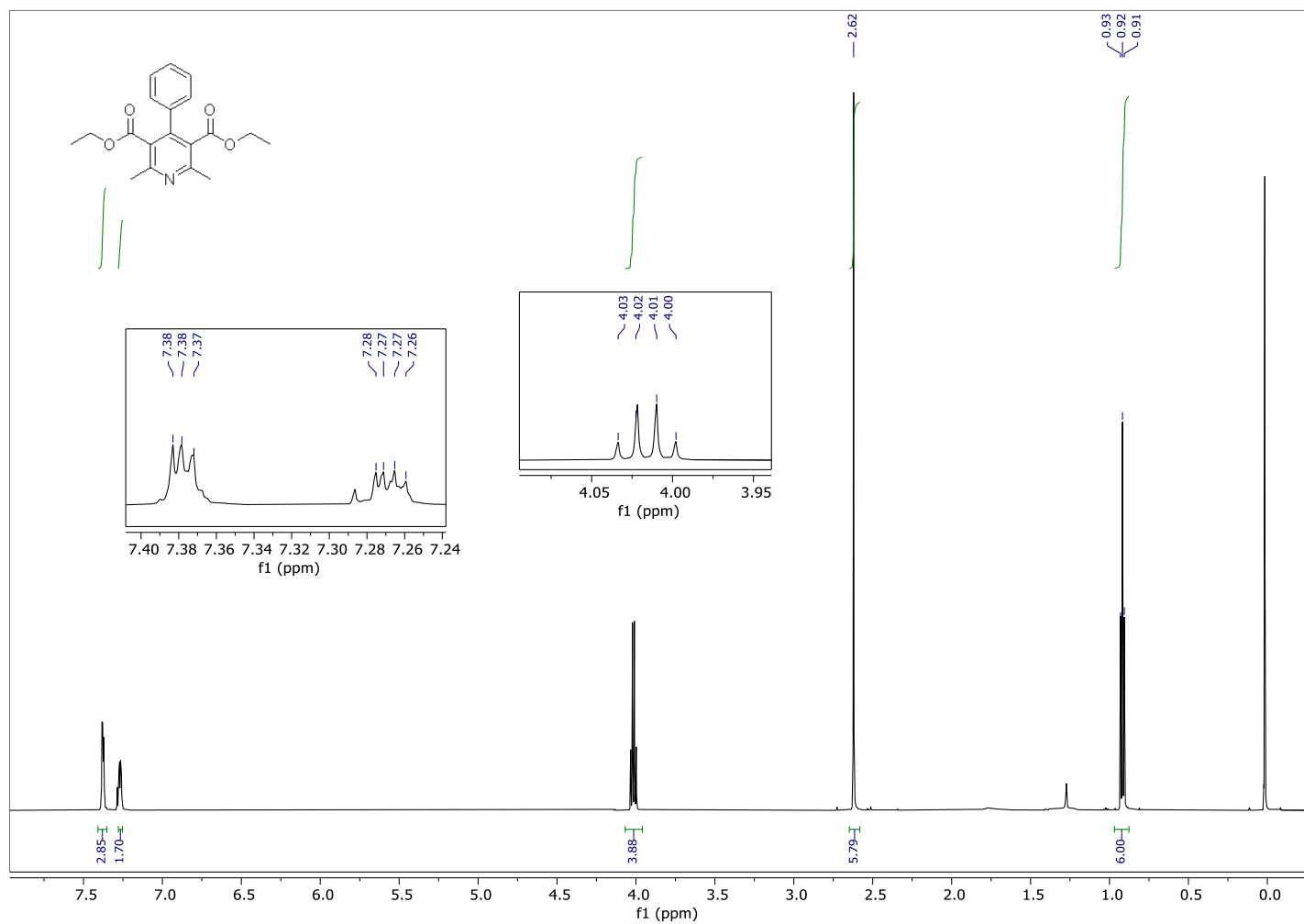
Espectro 23- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **51h**.



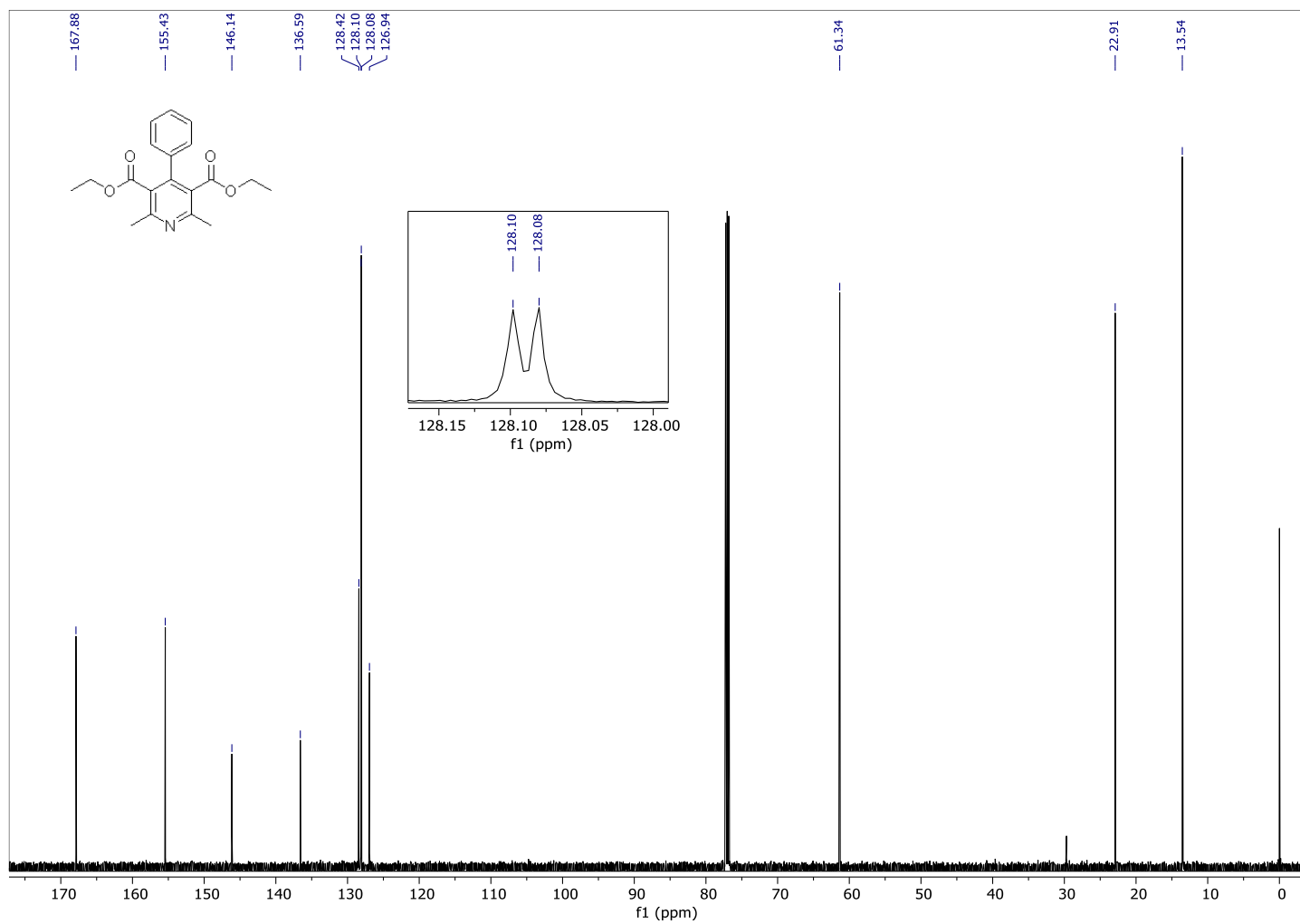
Espectro 24- Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **51i**.



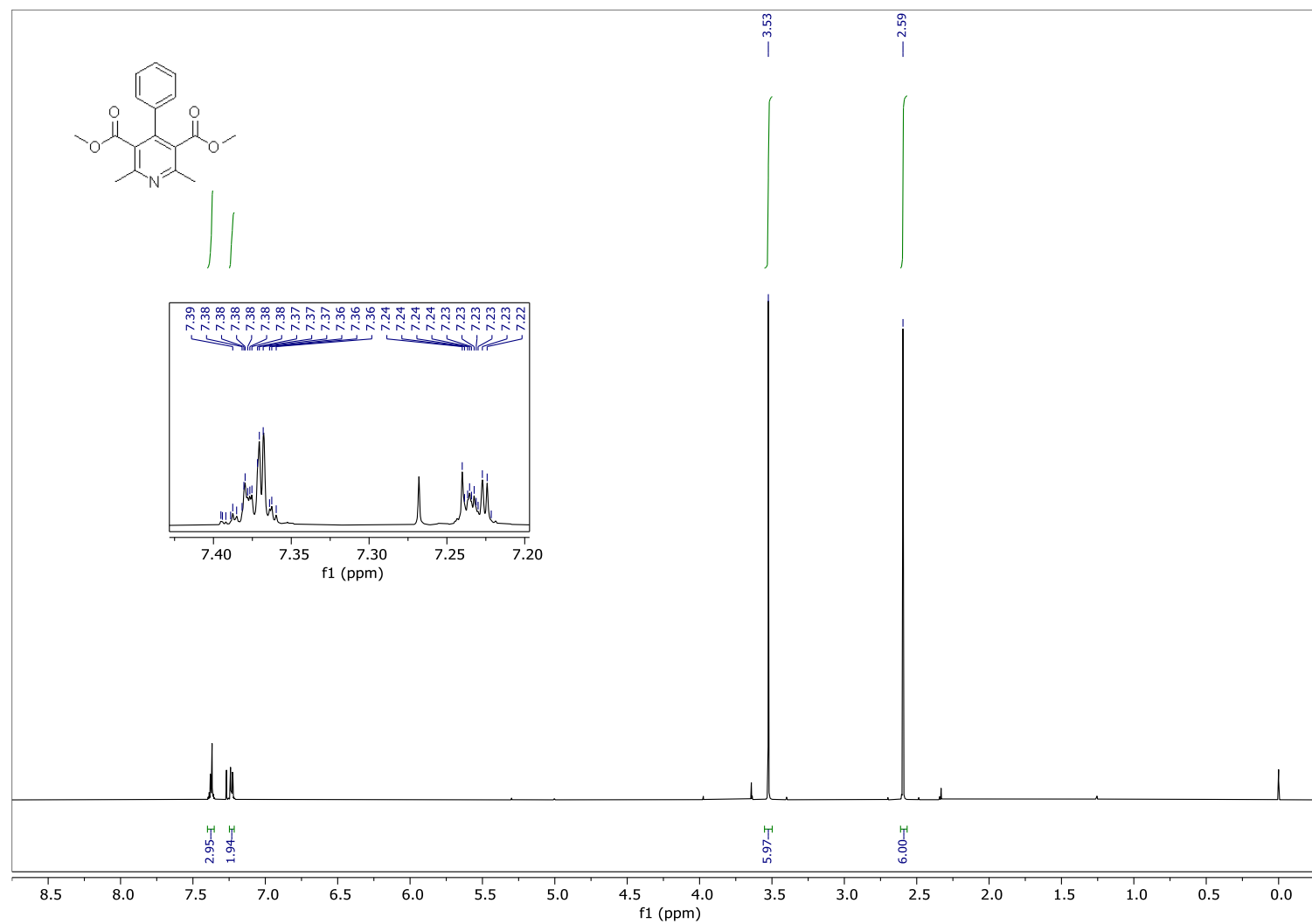
Espectro 25- Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **51i**.



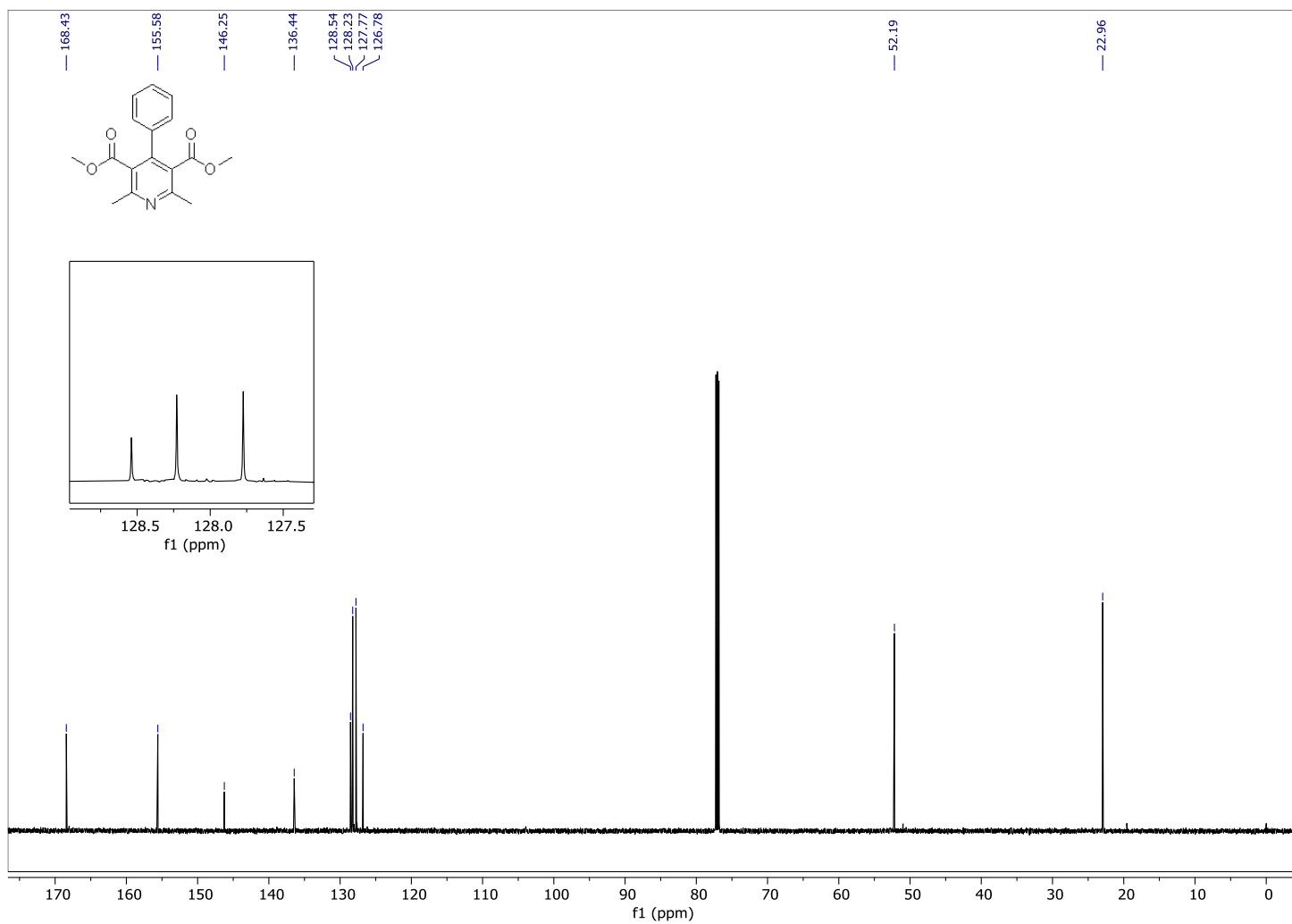
Espectro 26- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **49**.



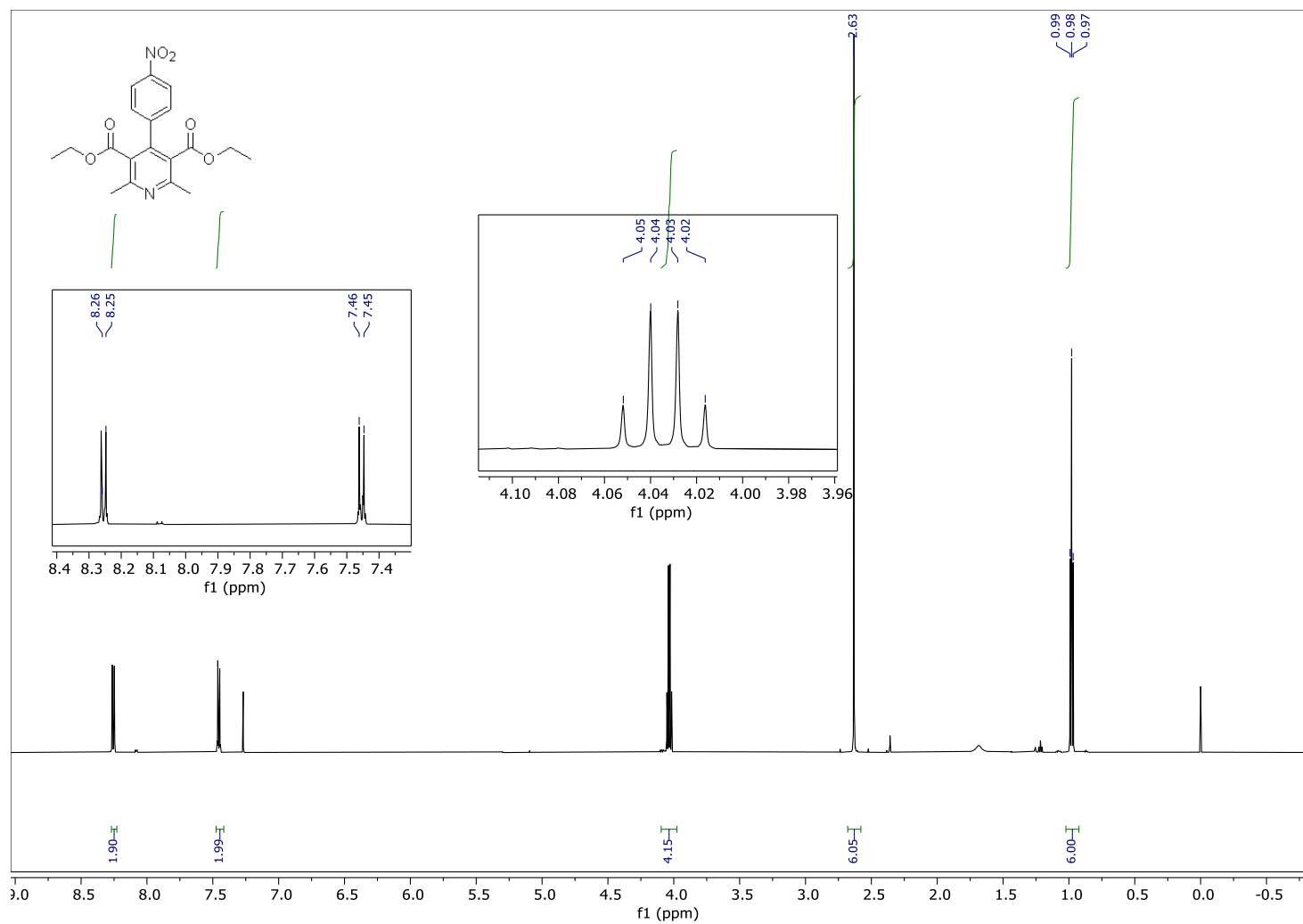
Espectro 27- Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **49**.



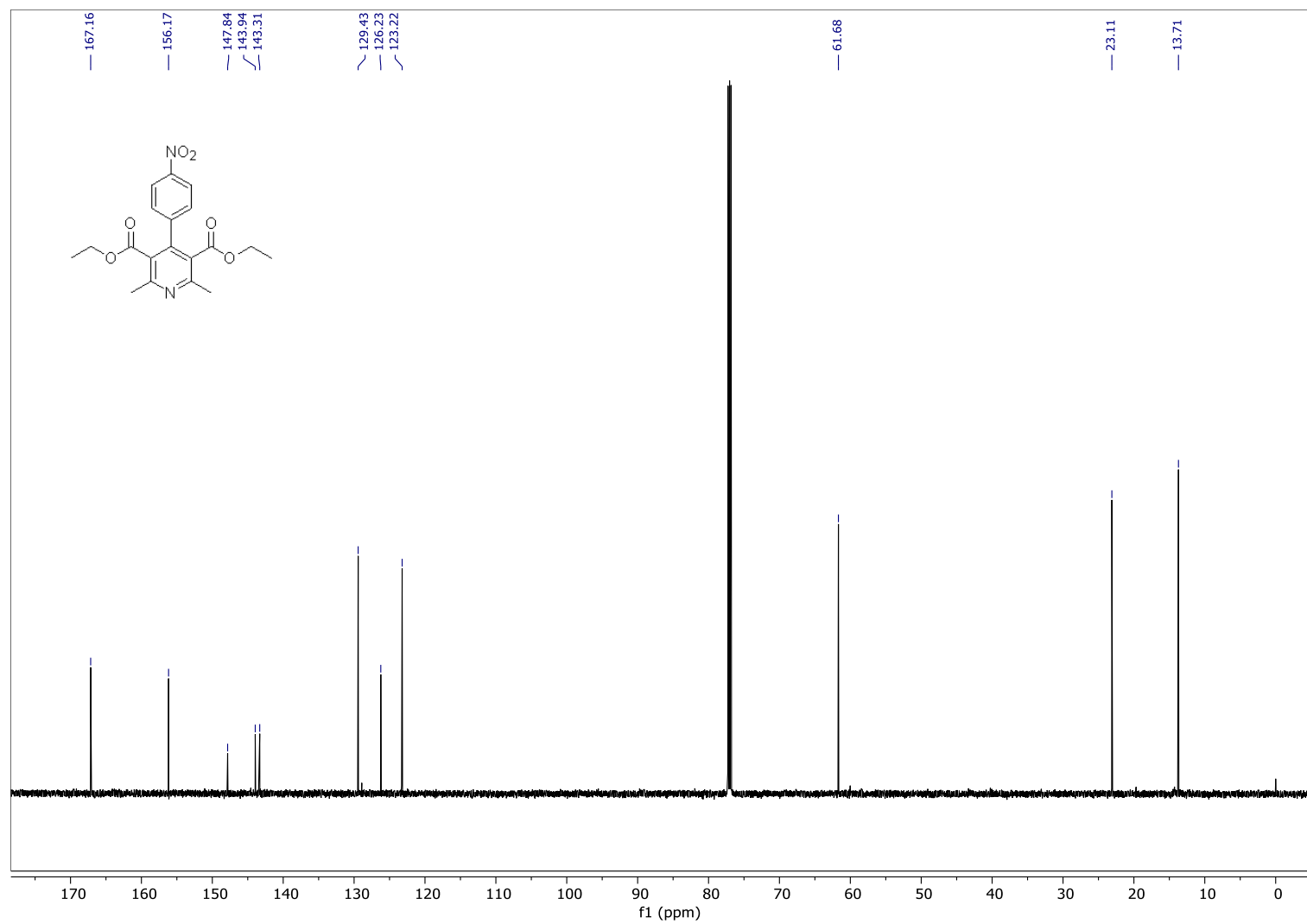
Espectro 28- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **52A**.



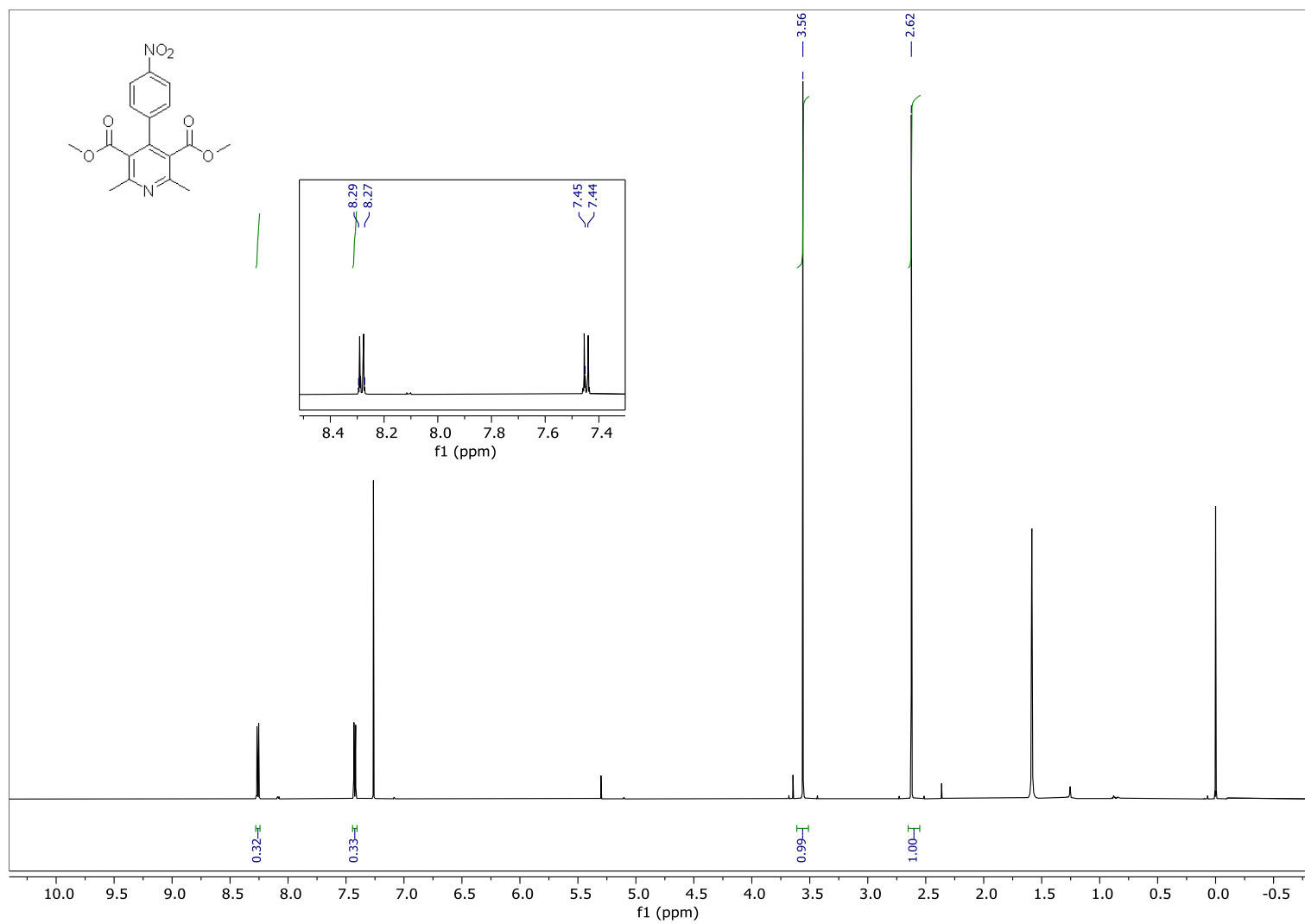
Espectro 29- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **52A**.



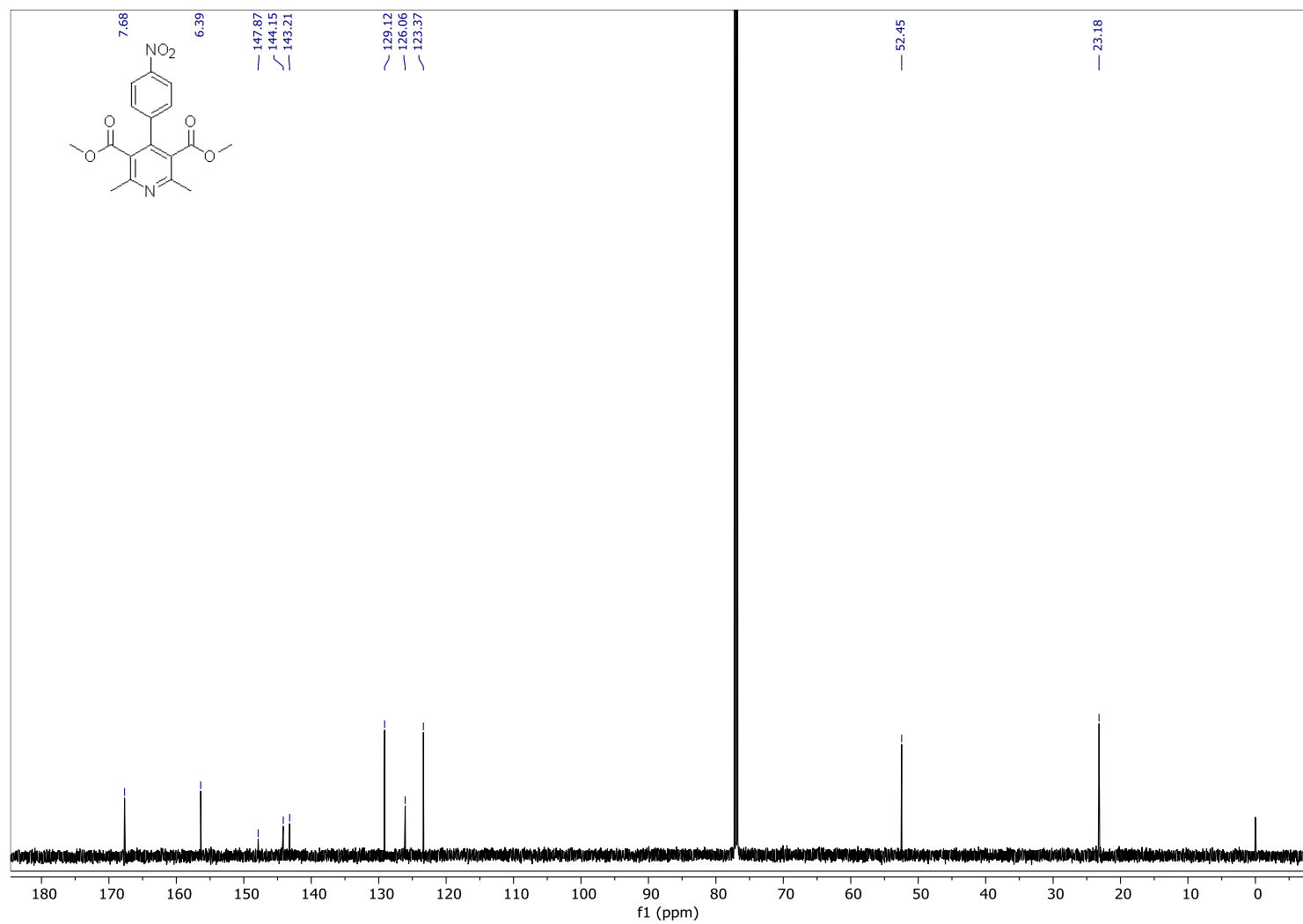
Espectro 30- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **52b**.



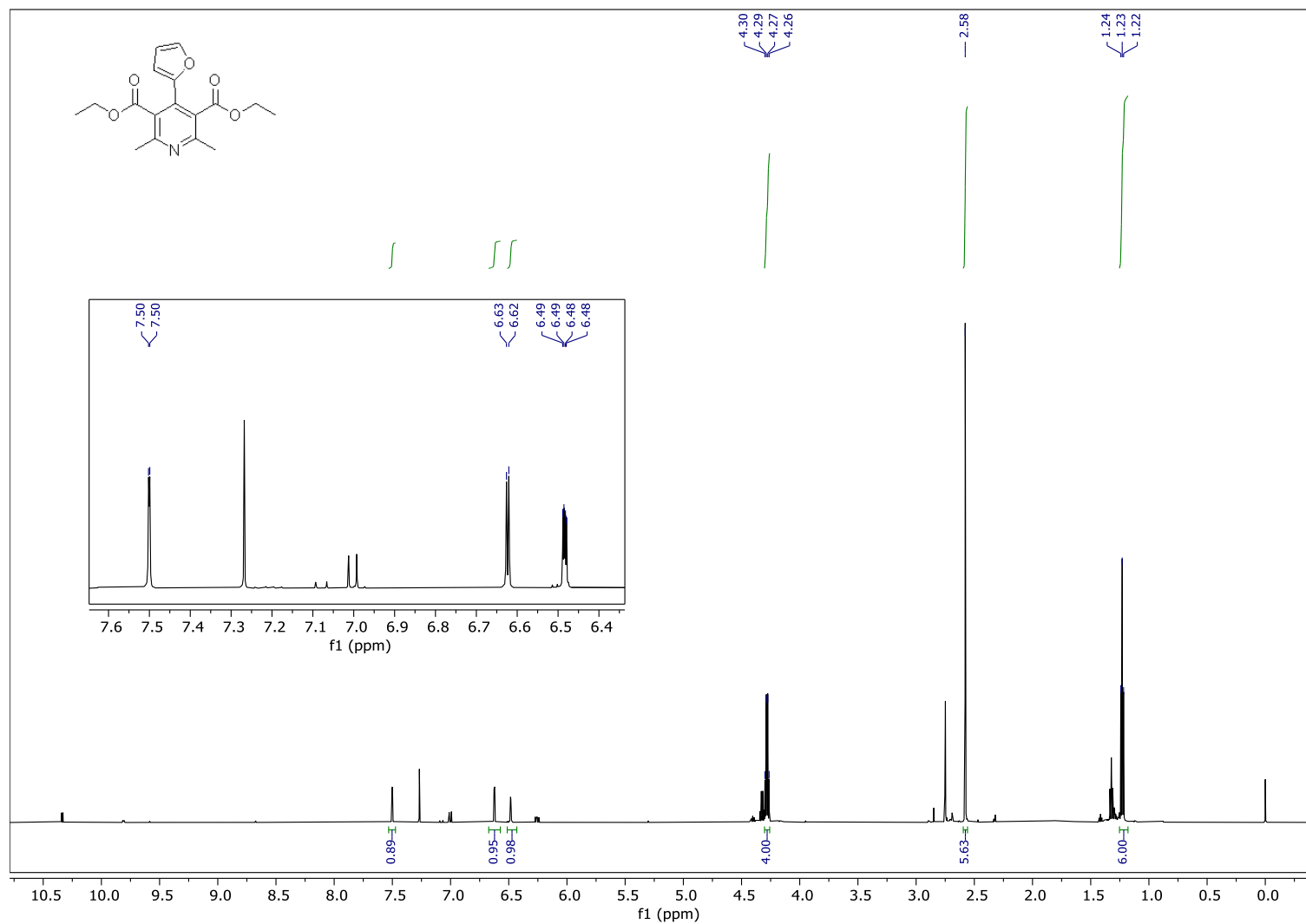
Espectro 31- Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **52b**.



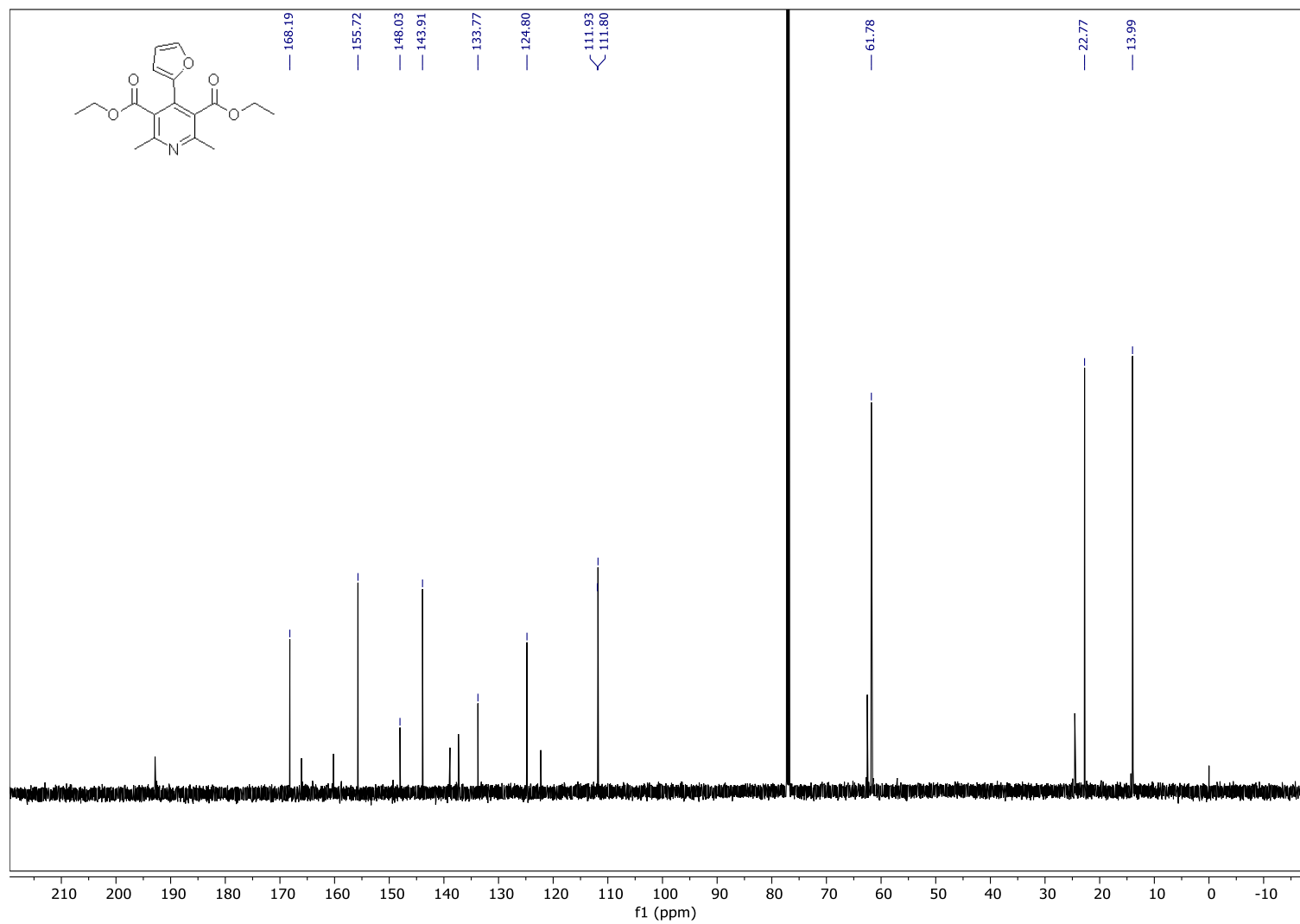
Espectro 32- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **52c**.



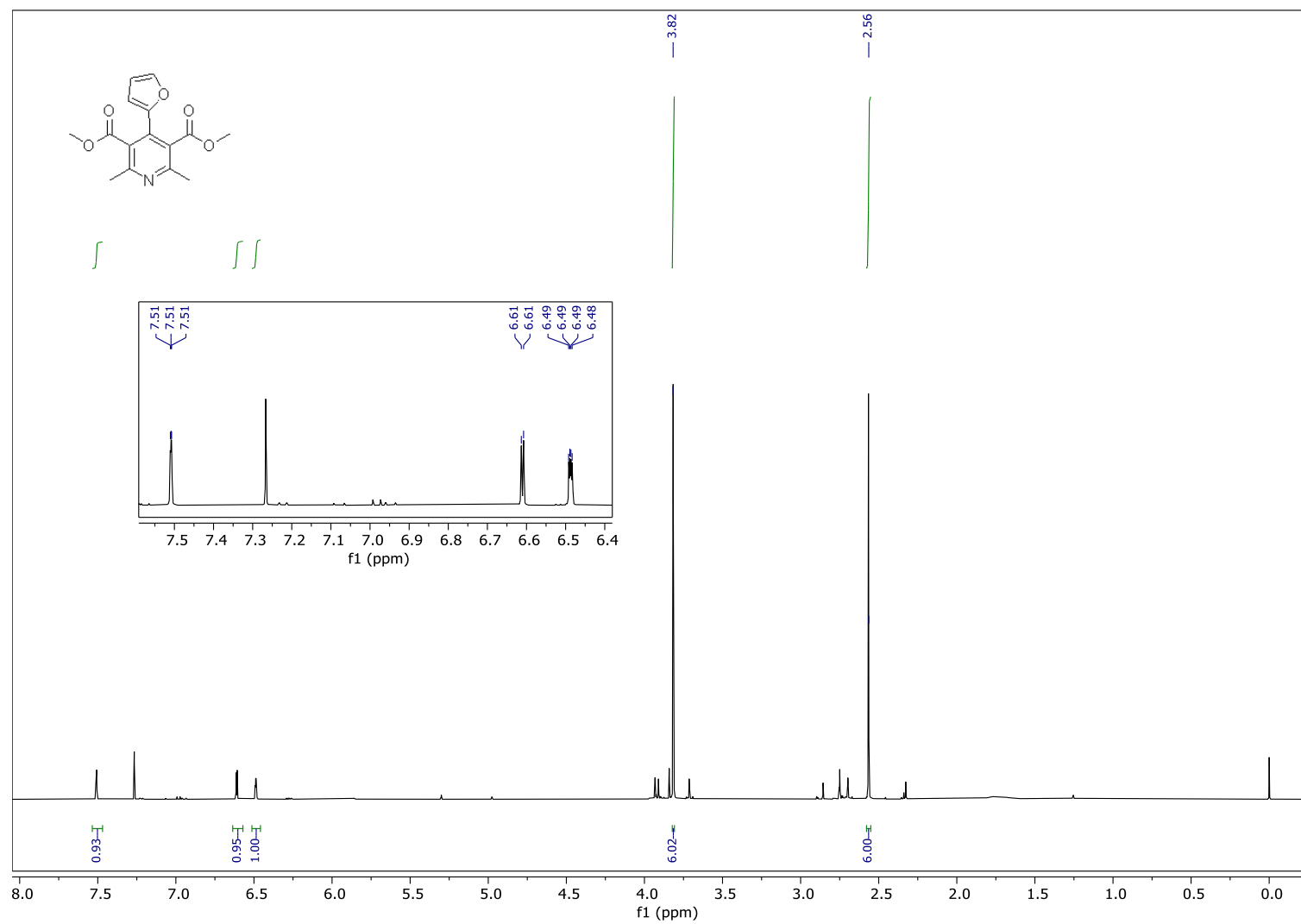
Espectro 33- Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **52c**.



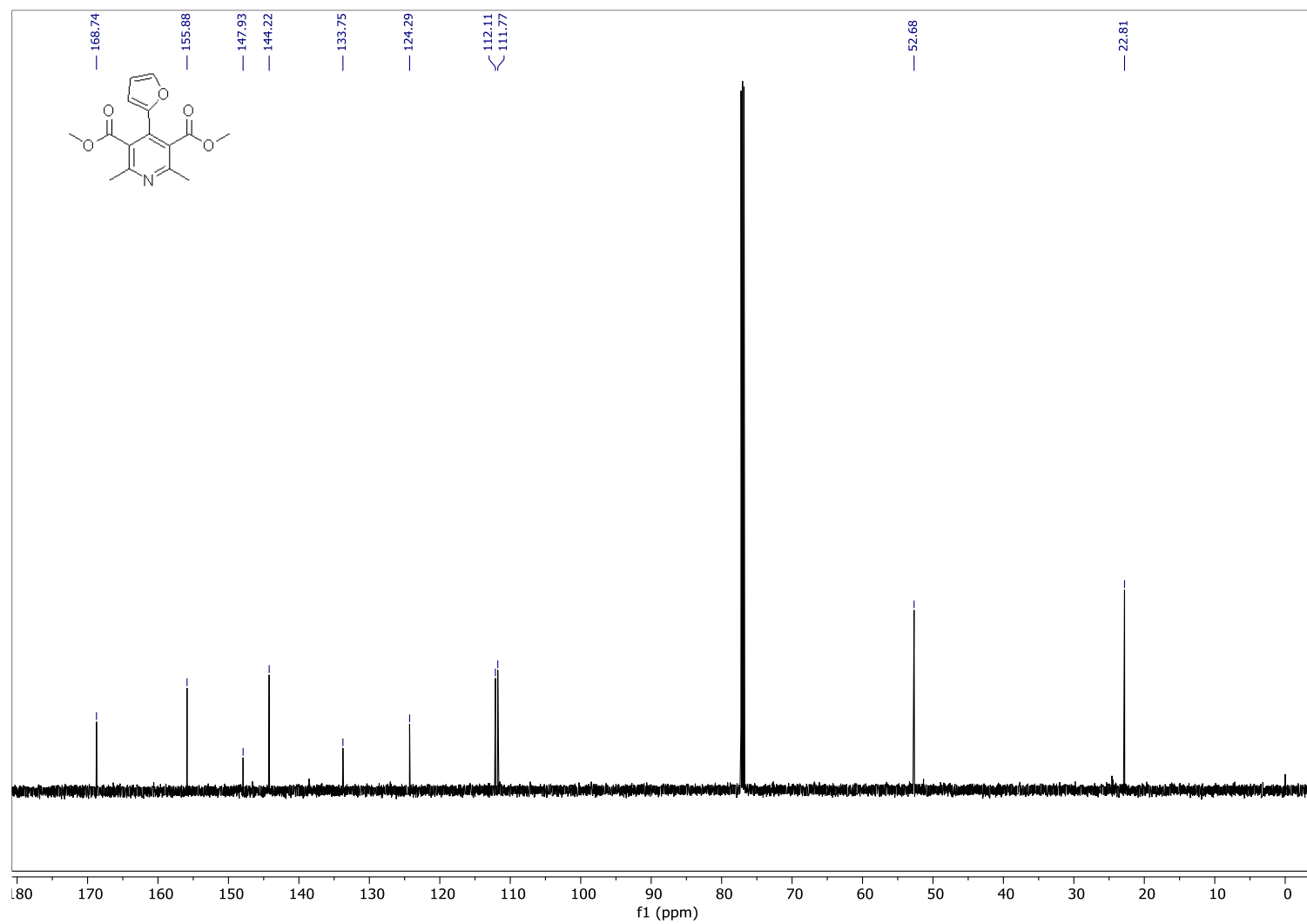
Espectro 34- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **52d**.



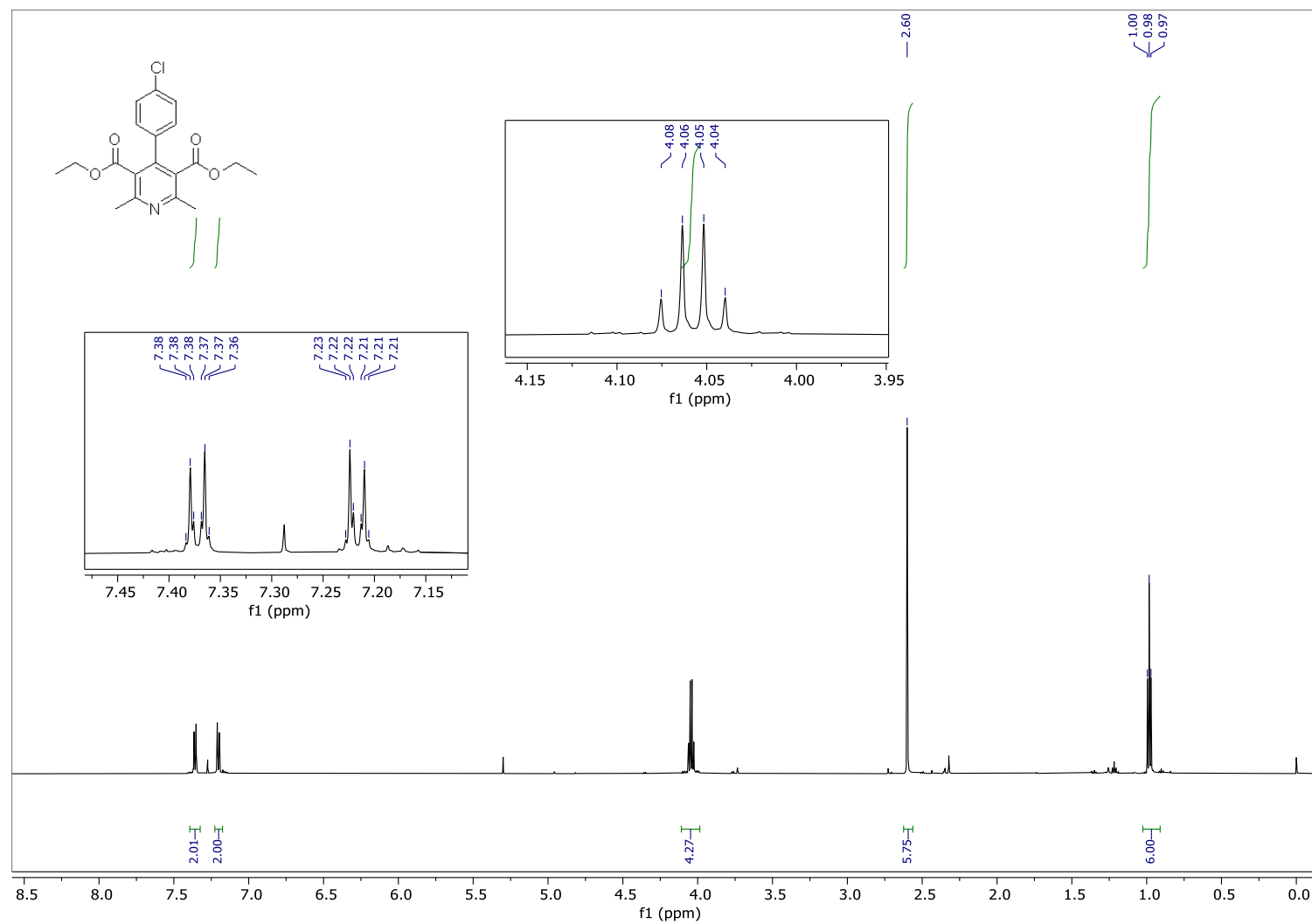
Espectro 35- Espectro de RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) do composto **52d**.



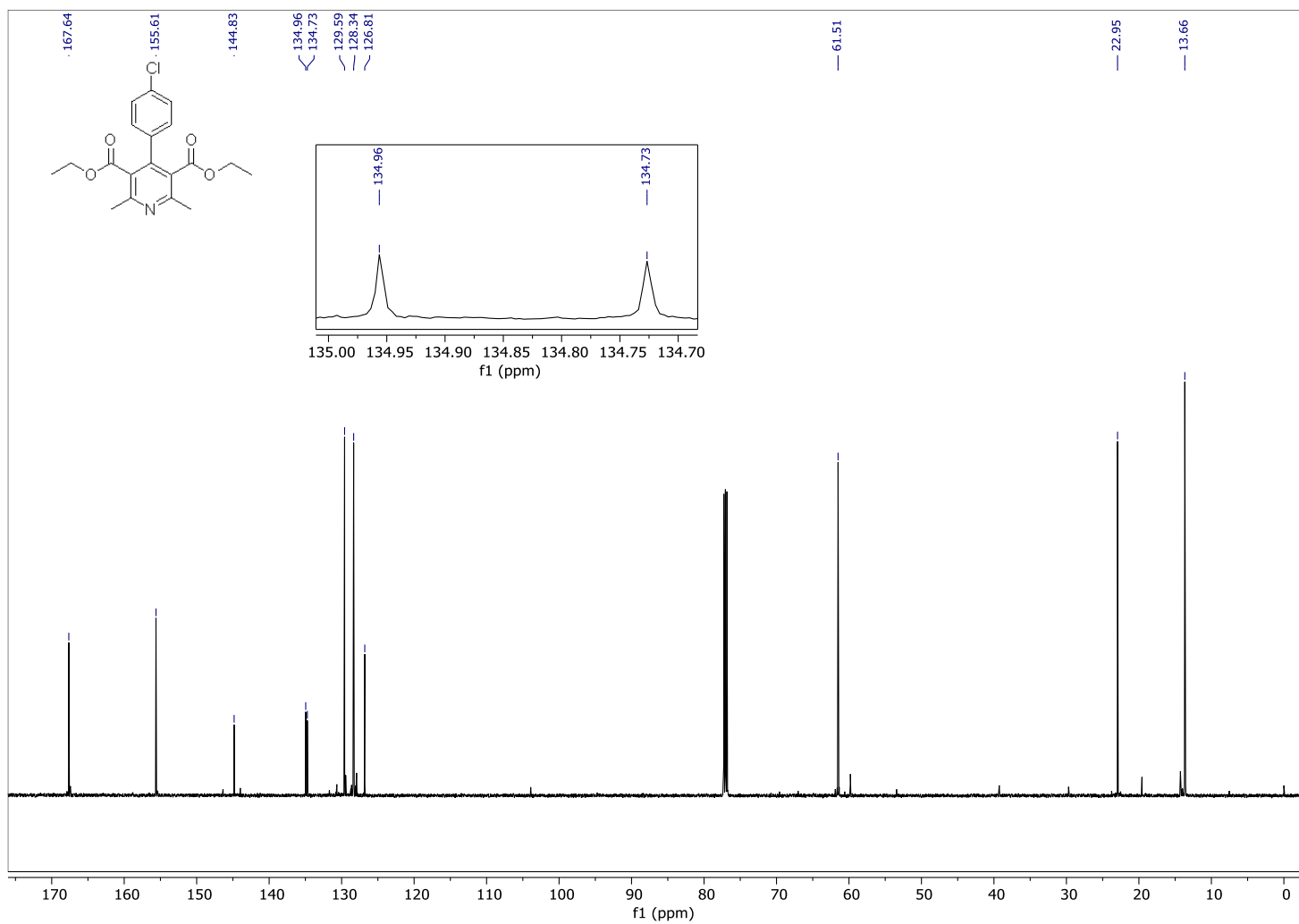
Espectro 36- Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **52e**.



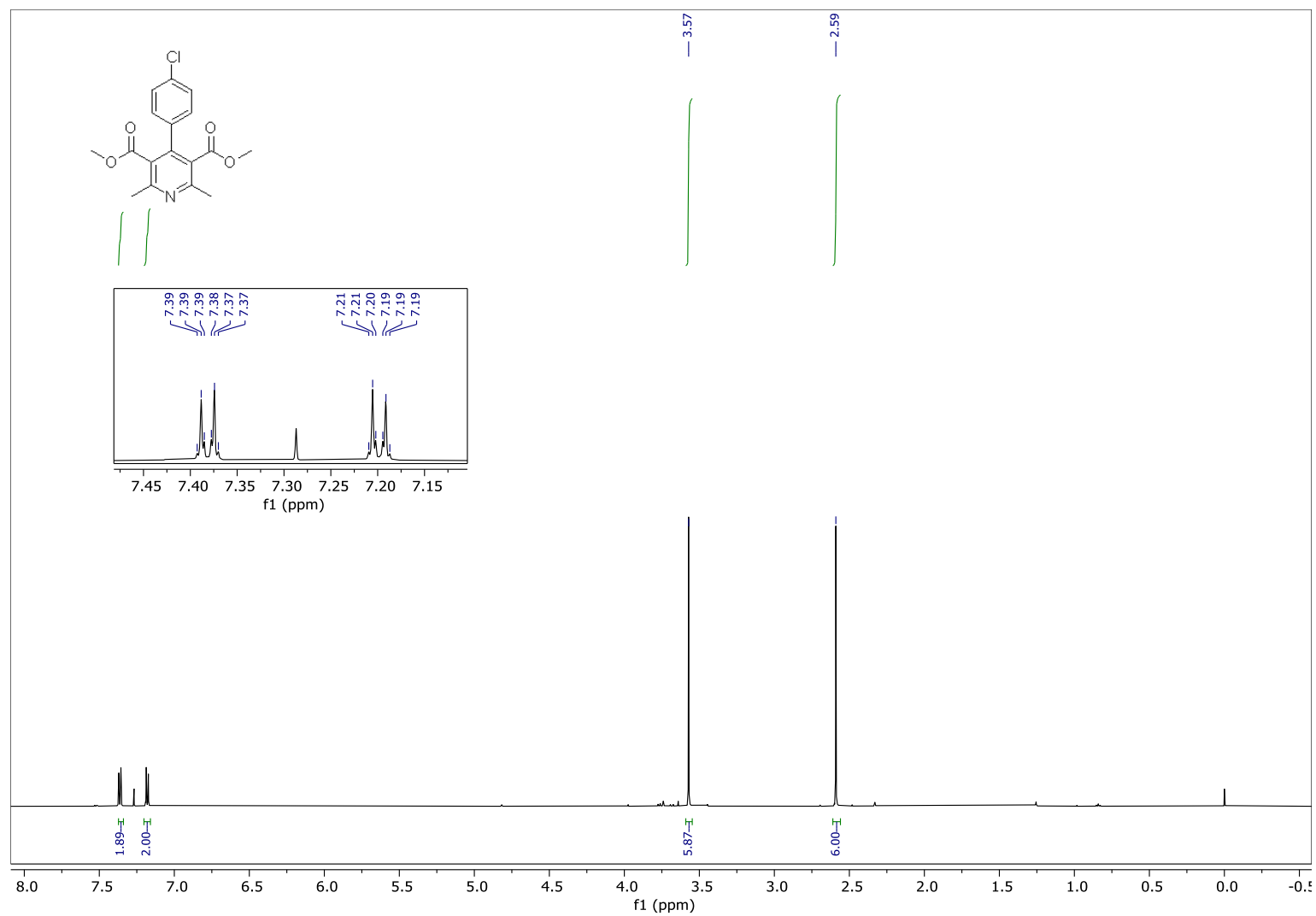
Espectro 37- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **52e**.



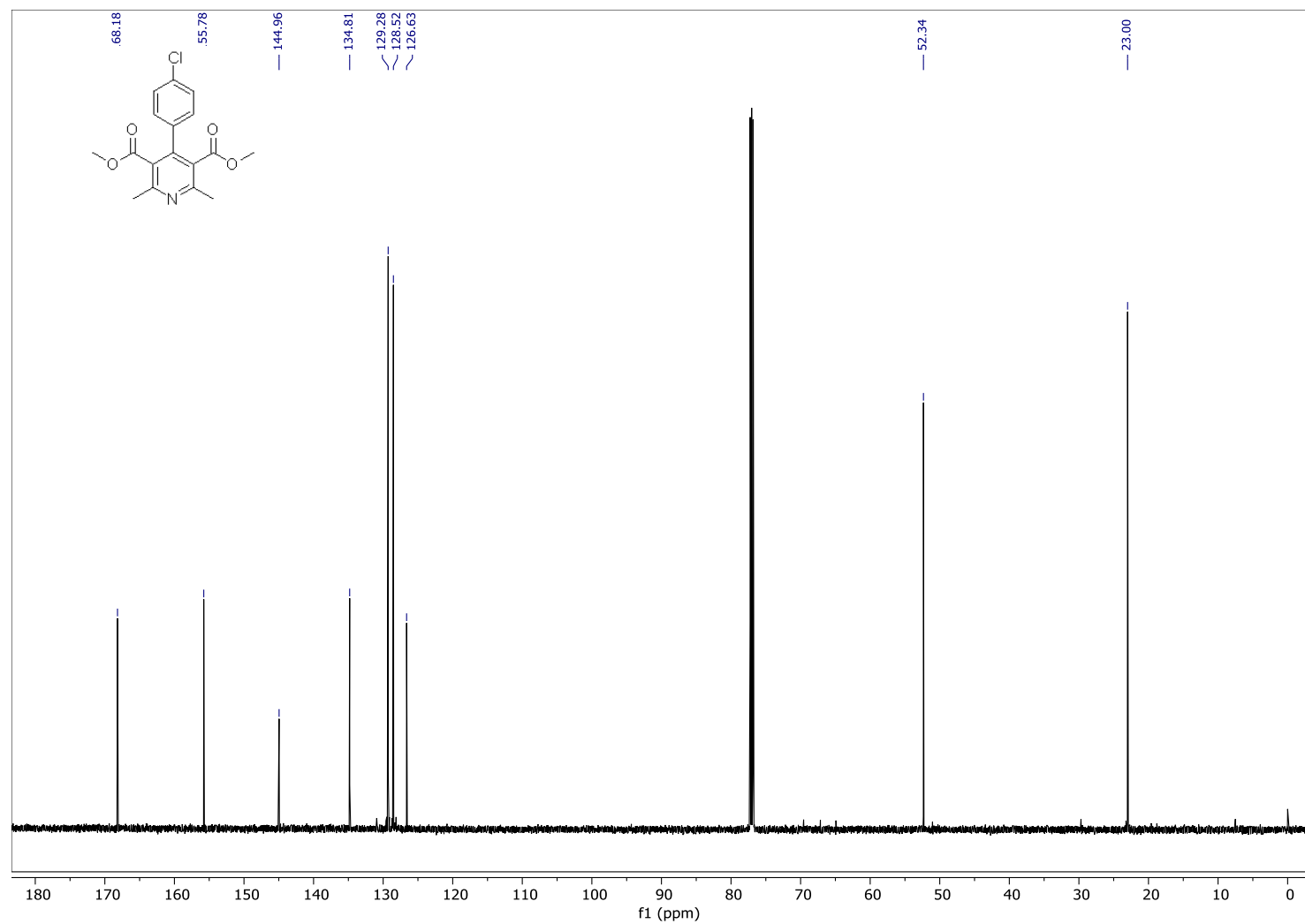
Espectro 38- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **52f**.



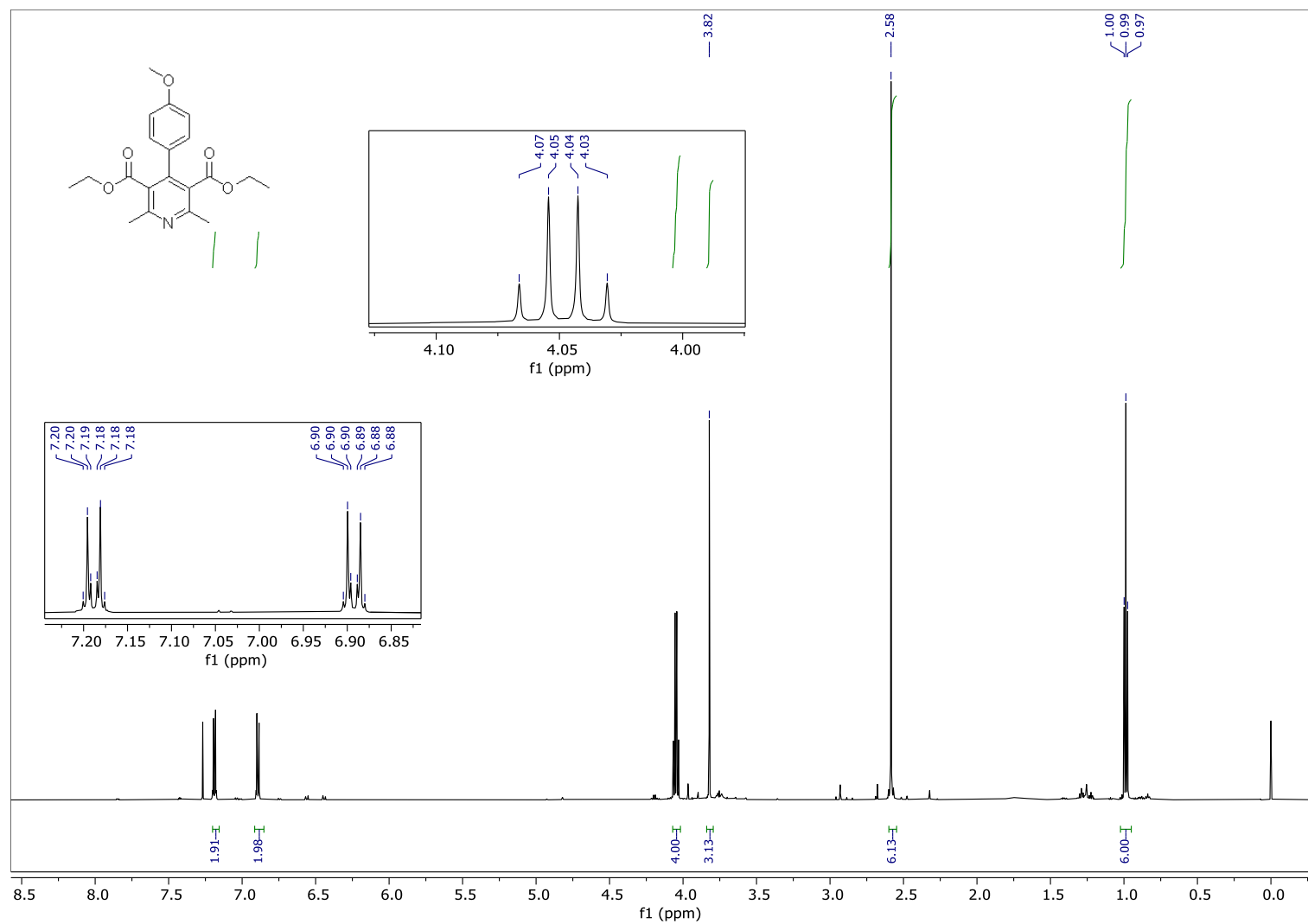
Espectro 39- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **52f**.



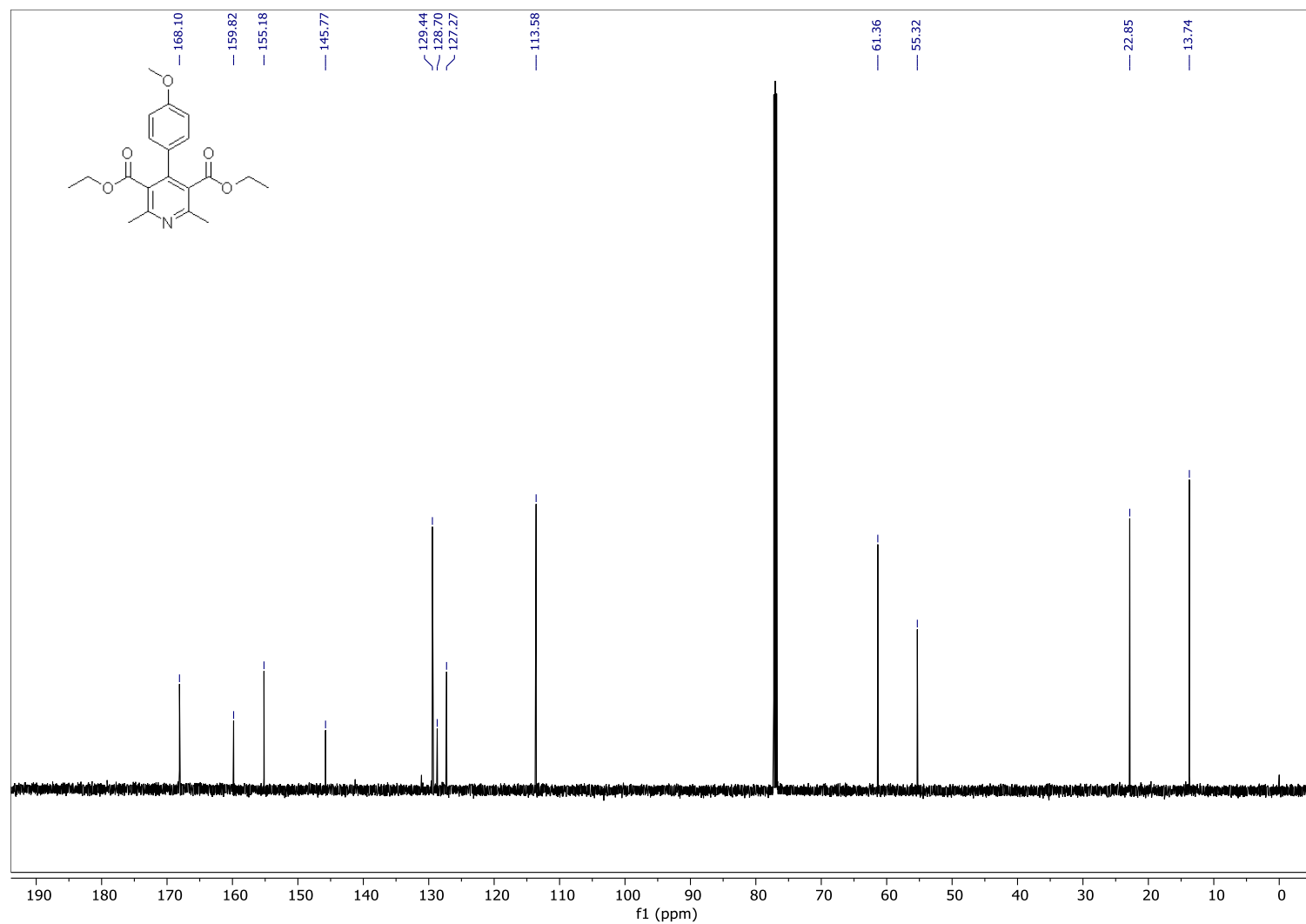
Espectro 40- Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **52g**.



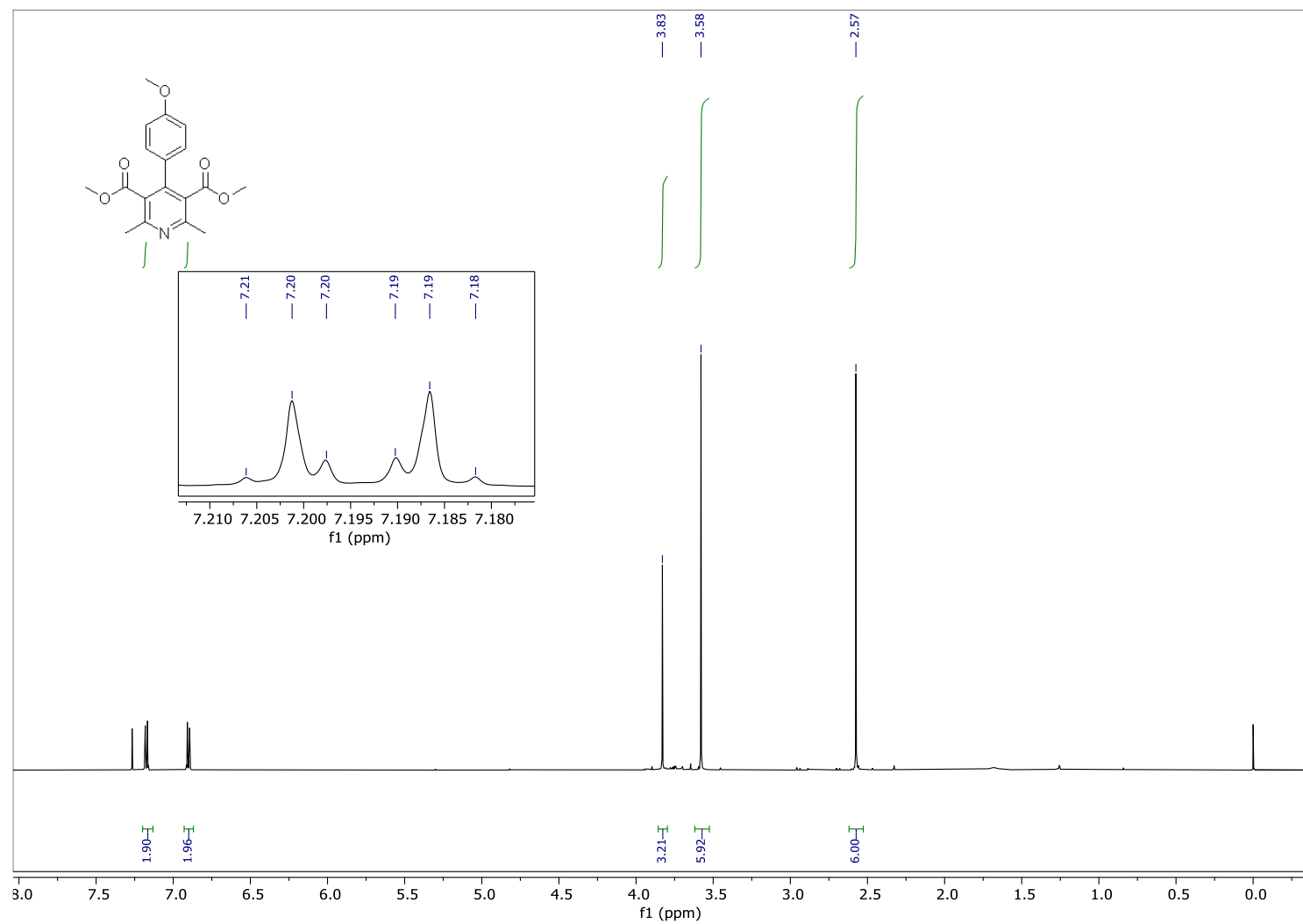
Espectro 41- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **52g**.



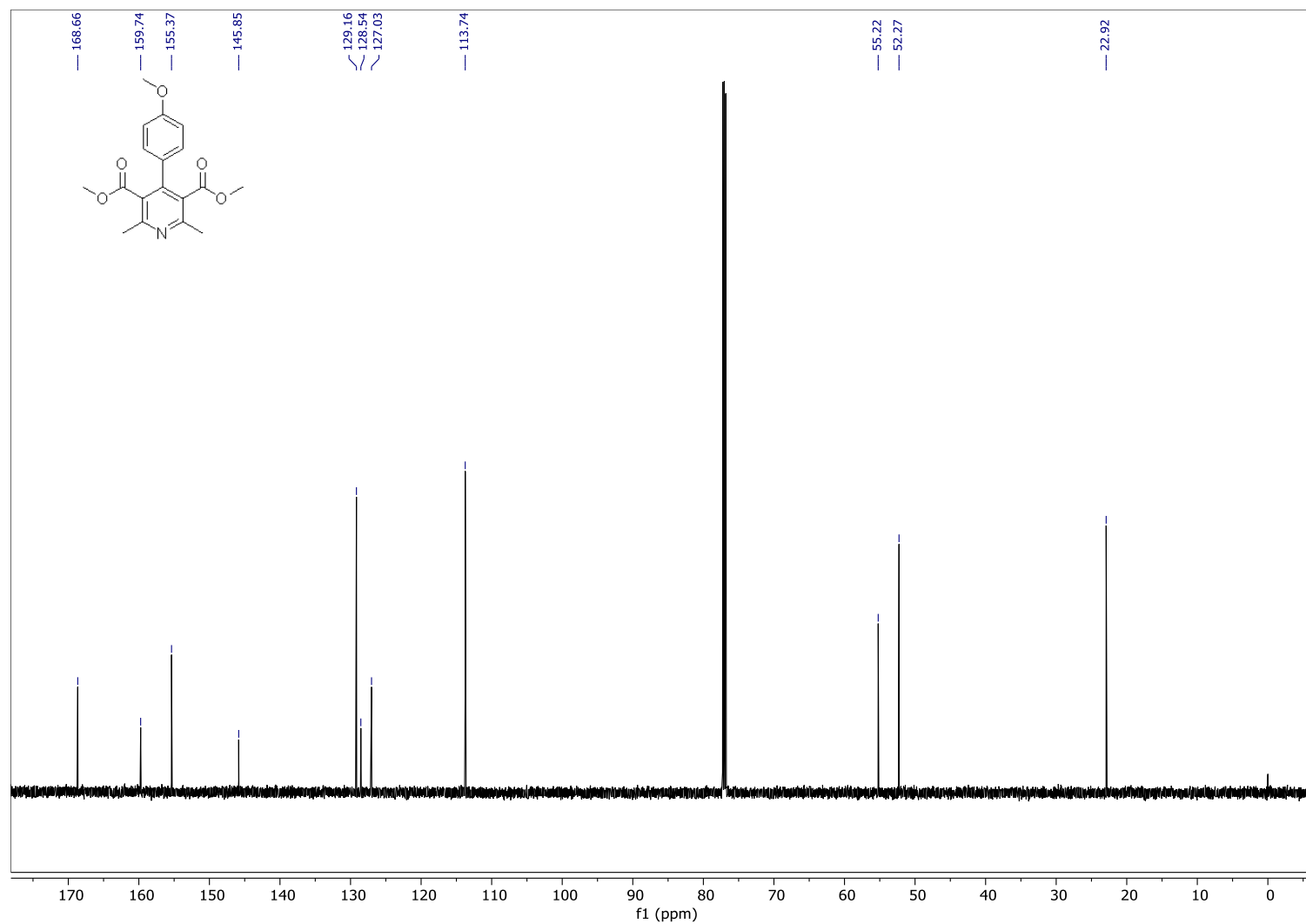
Espectro 42- Espectro de RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) do composto **52h**.



Espectro 43- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **52h**.



Espectro 44- Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **52i**.



Espectro 45- Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) do composto **52i**.



Figura 1- Imagem real do reator de cobre dentro do forno de CG.

**DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE
DOUTORADO**

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

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

Brasília, 12 de novembro de 2025

Assinatura do/a discente: _____

Programa: PPGQ (Programa de Pós-graduação em Química)

Nome completo: Samia Sayegh Al Kas

Título do Trabalho: OXIDAÇÃO DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS EM SISTEMA
DE FLUXO CONTÍNUO: REATORES DE COBRE E ELETROQUÍMICA

Nível: (X) Mestrado () Doutorado

Orientador/a: Carlos Kleber Zago de Andrade