



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
JÚLIO DE MESQUITA FILHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DOS MATERIAIS-
POSMAT

MAYARA DE SOUZA SIQUEIRA

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DOS DERIVADOS DE 4*H*-PIRANOS E
1,4-DI-HIDROPIRIDINAS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE
HANTZSCH PROMOVIDA PELO PENTACLORETO DE NIÓBIO**

BAURU

2017

MAYARA DE SOUZA SIQUEIRA

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE DOS DERIVADOS DE 4H-PIRANOS E
1,4-DI-HIDROPIRIDINAS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE
HANTZSCH PROMOVIDA PELO PENTACLORETO DE NIÓBIO**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do título de mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Orientador: Prof. Adj. Luiz Carlos da Silva Filho.

BAURU

2017

Siqueira, Mayara de Souza.

Estudos sobre a síntese de derivados de 4H-piranos e 1,4-di-hidropiridinas via reação multicomponente de Hantzsch promovida pelo pentacloroeto de nióbio / Mayara de Souza Siqueira - Bauru: [s.n], 2017. 118 f.


Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Bauru, 2017.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MAYARA DE SOUZA SIQUEIRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 24 dias do mês de março do ano de 2017, às 14:00 horas, no(a) Sala 1 do prédio da Pós-graduação - Faculdade de Ciências, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO - Orientador(a) do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências de Bauru, Profa. Dra. ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ do(a) Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, Prof. Dr. GILBERT BANNACH do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências - UNESP - Bauru, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MAYARA DE SOUZA SIQUEIRA, intitulada **Estudo sobre a síntese de derivados de 4H-piranos e 1,4-di-hidropiridinas via reação multicomponente de Hantzsch promovida pelo pentacloreto de nióbio**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.


Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO


Profa. Dra. ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ


Prof. Dr. GILBERT BANNACH

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por minha vida, minha família e por ter me concedido força, coragem e saúde para superar as dificuldades nessa jornada.

A minha mãe Valdice e ao meu pai Pedro, por acreditaram em mim e me apoiarem sempre. Por todo o amor, incentivo, carinho, exemplo, apoio incondicional dado e por sempre estarem ao meu lado nos momentos de dificuldades mesmo a distância.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho, pela oportunidade, confiança, paciência, risadas e ensinamentos.

Ao Prof^o Manoel pelos conselhos, conversas, brincadeiras e pelo maravilhoso convívio no laboratório.

Agradeço aos meus amigos e colegas do laboratório, Giovanny (Vagabundo), Paula (Boshiro), Bruna, José (The Queen), William (Monstro), Bruno e Lucas pela ajuda, companhia e risadas compartilhadas durante essa etapa.

Agradeço aos amigos que me acompanharam durante esta nova etapa, Karla, Bruna, Rodrigo, Paula, Willian pela cumplicidade, companheirismo, amizade, brincadeiras e convivência.

Agradeço aos meus amigos Diego e Luiza, que me acompanharam nesta nova jornada, por todo apoio, amizade, carinho, momentos de descontração e conversas, sem vocês dois estes dois anos teriam sido bem mais difíceis.

E por fim agradeço a CAPES pela bolsa concedida, a FAPESP pelo apoio financeiro e a CBMM pela doação do Pentacloreto de nióbio.

RESUMO

Compostos heterocíclicos constituem a maior e mais variada família de compostos orgânicos. Dentre esses compostos temos os derivados de 4*H*-piranos e 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs), que são importantes classes de moléculas bioativas. O interesse em sua química se dá por conta dos inúmeros efeitos biológicos e farmacêuticos que estes derivados apresentam, assim como sua utilização como intermediários reacionais nas sínteses de inúmeros produtos naturais. Existem diversas metodologias para a síntese de derivados dessas moléculas. O objetivo deste trabalho foi investigar a utilização do NbCl₅ como ácido de Lewis na síntese de derivados de 4*H*-piranos e 1,4-dihidropiridinas através de reações multicomponentes, via metodologia de Hantzsch. Reações entre acetoacetato de metila e diferentes aldeídos aromáticos foram realizadas na presença de NbCl₅. As reações mostraram que o NbCl₅ é um bom ácido de Lewis para a síntese de derivados de 4*H*-piranos, em uma única etapa e com rendimentos satisfatórios (77 a 91%). Foi realizado um estudo detalhado verificando o efeito do solvente, da concentração molar de NbCl₅ e o efeito dos substituintes presentes nos aldeídos aromáticos nessas reações, com relação ao tempo reacional e rendimento das reações. Observamos que quando as reações foram realizadas em EtOH e MeOH como solventes, não ocorre a formação dos derivados de 4*H*-piranos. Também foi observado que não houve diferença nos rendimentos e tempos reacionais quando utilizado diferentes substituintes presentes nos aldeídos aromáticos. Foi realizado um estudo detalhado sobre a otimização das reações entre formaldeído, acetato de amônio e acetato de etila na presença de NbCl₅ para a síntese de derivados de 1,4-dihidropiridinas verificando o efeito da concentração molar de NbCl₅ e o efeito dos solventes nessas reações.

Palavras-Chaves: Pentacloroeto de nióbio, Reações multicomponentes, 1,4-dihidropiridinas, 4*H*-piranos.

ABSTRACT

Heterocyclic compounds constitute the largest and most varied family of organic compounds. Among these compounds are derivatives of 4H-pyrans and 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs), which are an important class of bioactive molecules and interest in their chemical occurs due to the numerous biological and pharmaceutical effects, as well as their use as intermediates in the total syntheses of many natural products. There are various methodologies for the synthesis of derivatives of these molecules. The objective of this work was to investigate the use of NbCl₅ as Lewis acid in the synthesis of derivatives of 4H-pyrans and 1,4-dihydropyridines through multicomponent reactions, using Hantzsch's methodology. Reactions between methyl acetoacetate and different aromatic aldehydes were performed in the presence of NbCl₅. The reactions showed that NbCl₅ is a good Lewis acid for the synthesis of 4H-pyran derivatives in a single step and in satisfactory yields (77 to 91%). A detailed study was carried out verifying the solvent effect, the molar concentration of NbCl₅ and the effect of the substituents present on the aromatic aldehydes in these reactions, with respect to the reaction time and yield of the reactions. We note that when the reactions were carried out in EtOH and MeOH as solvents, the formation of 4H-pyran derivatives does not occur. It was also observed that there was no difference in yields and reaction times when different substituents were used in the aromatic aldehydes. A detailed study was carried out on the optimization of reactions between formaldehyde, ammonium acetate and ethyl acetate in the presence of NbCl₅ for the synthesis of 1,4-dihydropyridines derivatives by verifying the effect of the molar concentration of NbCl₅ and the effect of solvents In these reactions.

Keywords: niobium pentachloride, multicomponent reaction, 1,4-dihydropyridines, 4H-pirans.

LISTA DE ABREVIÇÕES

CBMM Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineiraçã

RMC Reaçã

RMN ^1H Ressonância magnética nuclear de próton

RMN ^{13}C Ressonância magnética nuclear de carbono

CRPM Serviço Geológico do Brasil

δ Deslocamento químico em relação ao tetrametilsilano

DNPM Departamento Nacional de Produção Mineral

t. a. Temperatura ambiente

MME Ministério de Minas e Energia

IUPAC União Internacional de Química Pura e Aplicada

IV - Infravermelho

1,4-DHPs 1,4- di-hidropiridinas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Adutos de Hantzsch utilizados como corantes em sensibilizadores de dispositivos orgânicos.	14
Figura 2: Estrutura dimérica Nb ₂ Cl ₁₀	19
Figura 3: Ácido e base de Lewis.	22
Figura 4: Modelo esquemático das reações multicomponentes.....	24
Figura 5: Estrutura geral do 4 <i>H</i> -pirano.	29
Figura 6: Estrutura do clavizepina	29
Figura 7: Exemplos de derivados de 4 <i>H</i> -piranos.....	31
Figura 8: Estrutura molecular de sensibilizadores orgânicos	32
Figura 9: Estrutura geral de 1,4-di-hidropiridinas-3,5-dicarboxilatos.....	32
Figura 10: Algumas 1,4-di-hidropiridinas (1,4-DHPs) farmacologicamente ativas....	33
Figura 11: Derivados de benzaldeído utilizados nas RMCs para a síntese de derivados de 4 <i>H</i> -piranos na presença de NbCl ₅	44
Figura 12: Derivados de aldeídos heteroaromáticos e compostos β-di-carbonílico .	47
Figura 13: Numeração dos átomos do composto 8a	49
Figura 14: Espectro de RMN ¹ H para o composto 8a	50
Figura 15: Espectro de RMN ¹³ C para o composto 8a	51
Figura 16: Espectro de IV em KBr do composto 8a	53
Figura 17: Éster de Hantzsch.	54
Figura 18: Estruturas do NAD ⁺ e NADH.	55
Figura 19: Numeração dos átomos do composto 10	61
Figura 20: Espectro de RMN ¹ H para o composto 10	61

Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C para o composto **10**.63

Figura 22: Espectro de IV em KBr do composto **9**.....65

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Exemplo da reação multicomponente de Hantzsch	12
Esquema 2: Etapas reacionais da reação de Hantzsch	13
Esquema 3: Reação de Diels-Alder	20
Esquema 4: Reação de Beginelli	21
Esquema 5: Síntese de 4-aril-3,4-di-hidrocumarinas	21
Esquema 6: Síntese de xantenos.....	21
Esquema 7: Síntese de derivados quinolinicos	22
Esquema 8: Tipos de reações multicomponentes.....	25
Esquema 9: Síntese de α -aminoácidos.....	25
Esquema 10: Síntese de pirróis	26
Esquema 11: Síntese de di-hidropirimidinonas	26
Esquema 12: Síntese de aminocarbonilados	26
Esquema 13: Síntese de aciloxicarboxaminas	27
Esquema 14: Síntese de acilaminoamidas	27
Esquema 15: Reação multicomponente de Mannich na presença de diferentes ácidos de Lewis.....	28
Esquema 16: Síntese de 4 <i>H</i> -pirano	30
Esquema 17: Representação do método tradicional de Hantzsch	34
Esquema 18: Síntese de derivados de 1,4-DHPs utilizando o ácido fenilborônico como catalisador	35
Esquema 19: Síntese de derivados de 1,4-DHPs utilizando o I ₂ como ácido de Lewis	36

Esquema 20: Síntese de derivados de 1,4-DHPs utilizando o PPh ₃ como catalisador	36
Esquema 21: Síntese de derivados de 1,4-DHPs utilizando o HSO ₄ .SiO ₂ como catalisador	36
Esquema 22: Proposta de estudo	38
Esquema 23: RMC entre benzaldeído (6a), acetoacetato de metila (7) na presença de NbCl ₅	40
Esquema 24: Síntese dos derivados de 4 <i>H</i> -piranos utilizando Fe ₃ O ₄ ou Fe ₂ O ₃	41
Esquema 25: Síntese dos derivados de 4 <i>H</i> -piranos utilizando ZnCl ₂	41
Esquema 26: Síntese dos derivados de 4 <i>H</i> -piranos utilizando SnCl ₂	41
Esquema 27: RMC entre benzaldeído e acetoacetato de metila, promovida pelo NbCl ₅	42
Esquema 28: RMC entre derivados de benzaldeído e acetoacetato de metila, promovida pelo NbCl ₅	44
Esquema 29: Etapas reacionais da reação multicomponente para a síntese de derivados de 4 <i>H</i> -piranos na presença de NbCl ₅	46
Esquema 30: Etapas reacionais da reação multicomponente para a síntese de derivados de 4 <i>H</i> -piranos na presença de NbCl ₅	47
Esquema 31: RMC entre aldeídos heteroaromáticos e compostos di-carbonílico promovidos pelo NbCl ₅	48
Esquema 32: Redução de duplas C=C mediadas pelo éster de Hantzsch	55
Esquema 33: Redução de duplas C=O mediadas pelo éster de Hantzsch	56
Esquema 34: Reação RMC entre formaldeído, acetoacetato de etila e acetato de amônia catalisado pelo NbCl ₅	56
Esquema 35: Etapas reacionais da reação multicomponente para a síntese de derivados de 1,4-di-hidropiridinas na presença de NbCl ₅	59

Esquema 36: Etapas reacionais da reação multicomponente para a síntese de derivados de 1,4-di-hidropiridinas na presença de NbCl₅.....60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reserva e produção mundial do nióbio em 2014.....	17
Tabela 2: Classificação dos ácidos de Lewis.....	24
Tabela 3: Resultados obtidos variando a concentração do catalisador e o tempo reacional.....	42
Tabela 4: Resultados obtidos variando o tipo de solvente.....	43
Tabela 5: Resultados obtidos variando o aldeído aromático	45
Tabela 6: Resultados obtidos por RMC entre os derivados de compostos 1,3-dicarbonílicos (7b-d) e derivados de benzaldeído (6a, h-j).....	48
Tabela 7: Dados espectroscópicos de RMN ¹ H do composto 3a.....	51
Tabela 8: Dados espectroscópicos de RMN ¹³ C do composto 3a	52
Tabela 9: Resultado obtidos variando a concentração do catalisador e o tempo reacional.....	57
Tabela 10: Resultados obtidos variando o tipo de solvente.....	58
Tabela 11: Dados espectroscópicos de RMN ¹ H do composto 10 (CDCl ₃)	62
Tabela 12: Dados espectroscópicos de RMN ¹³ C do composto 10 (CDCl ₃).....	64

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1. NIÓBIO.....	15
2.1.1. Pentacloroeto de Nióbio	19
2.1.2. Aplicação do NbCl ₅ em síntese orgânica.....	19
2.1.3. Ácido de Lewis	22
2.2. REAÇÕES MULTICOMPONENTES	24
2.3. PIRANOS	29
2.4. 1,4 – DI-HIDROPIRIDINAS (1,4- DHPS).....	32
3. OBJETIVOS.....	38
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
4.1. SÍNTESE DE DERIVADOS DE 4H-PIRANOS PROMOVIDA PELO PENTACLORETO DE NIÓBIO.....	40
4.1.1. Caracterização Estrutural dos derivados de 4H-piranos	49
4.2. SÍNTESE DE DERIVADOS DE 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS PROMOVIDA PELO PENTACLORETO DE NIÓBIO.....	54
5. EXPERIMENTAL.....	67
5.1. ANÁLISES REALIZADAS.....	67
5.3. PROCEDIMENTO GERAL DAS REAÇÕES ONE-POT PARA A OBTENÇÃO DOS DERIVADOS DE 4H-PIRANOS.....	68
DADOS ESPECTROSCÓPICOS	68
DADOS ESPECTROSCÓPICOS.....	71
6. CONCLUSÃO	73
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
ANEXOS	92

1. INTRODUÇÃO

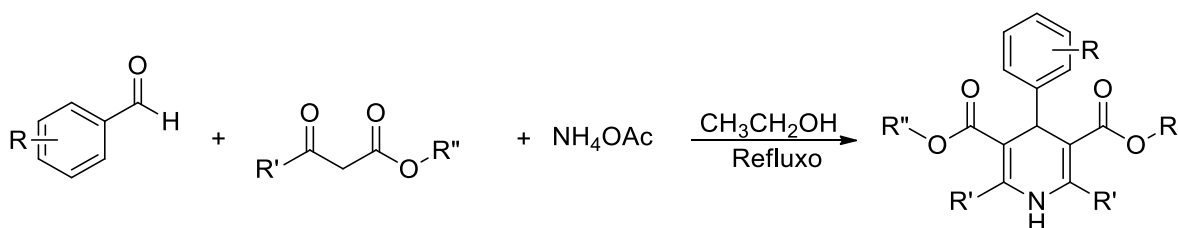
Compostos heterocíclicos constituem a maior e mais variada família de compostos orgânicos. Esses compostos são de grande ocorrência na natureza e estão presentes em nosso cotidiano em diversas formas apresentando múltiplas aplicações. Vários compostos como alcaloides, antibióticos, aminoácidos essenciais, vitaminas, hemoglobina, clorofila, hormônios e corantes contém em suas estruturas anéis heterocíclicos (BANSAL, 1999).

De forma geral compostos heterocíclicos são compostos que contêm em sua estrutura um anel estável que possui outro átomo além do carbono. Os átomos mais comuns são o nitrogênio, enxofre e oxigênio (CAREY, 2008).

Dentre os compostos heterocíclicos nitrogenados, um dos mais conhecidos são as 1,4-di-hidropiridinas (1,4-DHPs). Essas moléculas têm atraído atenção nos últimos anos principalmente por seu uso na área medicinal, na síntese de fármacos sendo utilizados para o tratamento de diversas doenças, e na utilização destes como valiosos intermediários em síntese orgânica (GARCIA; CRUZ; MIRÓN, 2005).

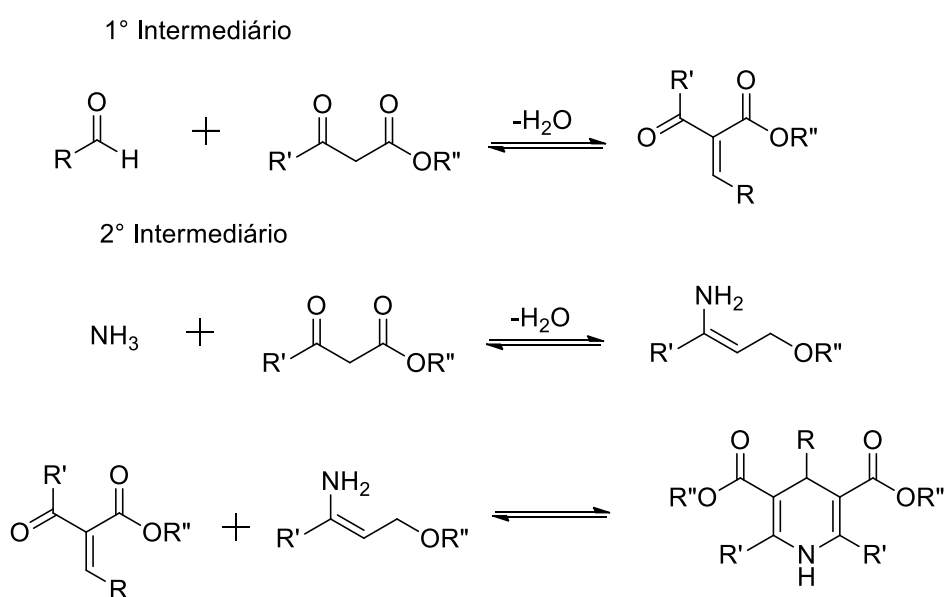
Estes compostos são obtidos principalmente através de uma reação multicomponente conhecida como reação de Hantzsch, que envolve geralmente a reação multicomponente entre β -cetoésteres, aldeídos aromáticos e acetato de amônia, levando a formação dos derivados de 1,4-DHPs em uma única etapa (Esquema 1) (DONDONI, 2007; REDDY, 2008). As reações multicomponentes ganharam um grande espaço na pesquisa moderna por suas características, gerando produtos com uma estrutura complexa em uma única etapa experimental, economia atômica e um procedimento simples (BIENAYMÉ, 2000; ZHU, 2005).

Esquema 1: Exemplo da reação multicomponente de Hantzsch.



O mecanismo da reação de Hantzsch tradicional se inicia pela formação de dois intermediários, o primeiro entre um equivalente do β -ceto-éster e o derivado do aldeído aromático levando a formação de um composto α,β -insaturado através de uma condensação de Knoevenagel e o segundo entre o outro equivalente do β -ceto-éster e a amônia formando uma enamina. Através de uma adição de Michael entre esses dois intermediários ocorre a formação das respectivas di-hidropiridinas (Esquema 2).

Esquema 2: Etapas reacionais da reação de Hantzsch.



O principal problema encontrado na obtenção dessas moléculas são as condições severas, como: altas temperaturas e o baixo rendimento dessa reação quando utilizado o método tradicional de Hantzsch. Por esse motivo, diversos grupos de pesquisas buscam desenvolver novas metodologias sintéticas para otimizar a síntese dos derivados de 1,4-di-hidropiridinas (1,4-DHPs), utilizando diferentes tipos de catalisadores. A obtenção de melhores rendimentos, um menor tempo reacional, um menor custo de produção e o desenvolvimento de sínteses ambientalmente corretas vêm sendo estudas por diversos grupos de pesquisas (MAHESWARA et al., 2006; SAINI; KUMAR; SANDHU, 2008; DEBACHE et al.,2008; AKBARI et al., 2008; SWARNALATHA et al., 2011).

Em 2007 Benniston e colaboradores, relataram a síntese e a aplicação de derivados de 1,4-di-hidropiridinas na área de ciências de materiais, através da sua utilização como corantes em sensibilizadores de dispositivos orgânicos (Figura 1).

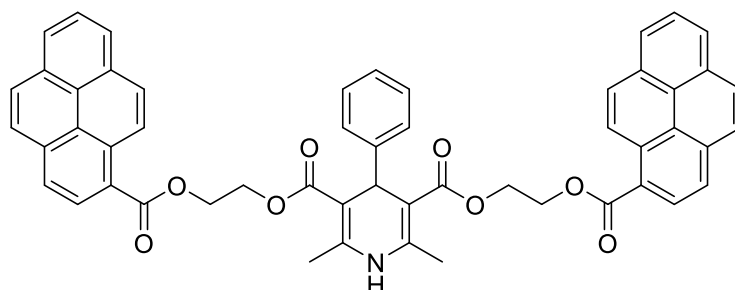


Figura 1: Aduto de Hantzsch utilizado como corante em sensibilizador de dispositivos orgânicos.

Outros compostos heterocíclicos muito conhecidos são os derivados de 4*H*-piranos. Essas moléculas têm despertado o interesse devido a sua vasta gama de atividades biológicas e farmacológicas. O anel heterocíclico do 4*H*-pirano está presente em diversos compostos bioativos, sendo utilizado na síntese de fármacos para o tratamento de diversas doenças (RÁMON, CANO, YUS, 2011).

Estes compostos são úteis também como materiais fotoativos, sendo utilizado como sensibilizadores em células solares. Além disso, eles têm aplicações em outras áreas como em cosméticos, pigmentos e agroquímicos biodegradáveis. (BANERJEE et al., 2011; FRANCO et al., 2012; KARIMI-JABERI; POOLADIAN, 2012)

Diante da previsão da diminuição da disponibilidade dos dispositivos eletrônicos inorgânicos daqui a algumas décadas por falta de matéria prima, houve um grande aumento na importância na pesquisa da eletrônica molecular orgânica, pois está se transformando em uma alternativa viável em um futuro próximo. Devido a isto, a procura por novas moléculas orgânicas com potencial atuação em novos dispositivos eletrônicos orgânicos, que estão ficando cada vez mais presentes em nosso cotidiano, tem aumentado gradativamente (CREMONA, 2006).

Os dispositivos eletrônicos orgânicos têm sido amplamente utilizados em diversas áreas da tecnologia, como por exemplo: transistores de filmes finos orgânicos (OTFT), dispositivos orgânicos emissores de luz (OLED) e células solares. Desse modo a eletrônica orgânica desperta um grande interesse pela possibilidade da

chamada eletrônica impressa, proporcionando um avanço rápido na busca por dispositivos optoeletrônicos flexíveis que possuem um baixo custo, unindo a um baixo impacto ambiental.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. NIÓBIO

O químico inglês Charles Hatchett descobriu o elemento químico nióbio em 1801 (ROSE, 1844), mas o mesmo foi isolado somente em 1866 por Bloomstrand (SCHLEWTIZ, 1996). Inicialmente foi chamado de Columbium (Cb), por ter sido encontrado enquanto amostras de columbita eram examinadas. Algumas décadas depois Heinrich Rose encontrou o mesmo elemento enquanto trabalhava com amostras de tantalita e o renomeou de Niobium em homenagem a Niobe, filha do rei Tântalo, da mitologia grega (ROSE, 1844). Em 1949, o nome Niobium foi oficialmente adotado pela IUPAC (GREENWOOD, 2003).

O nióbio (Nb) é um metal de transição, pertencente da família 5 ou 5B na tabela periódica, é prateado, brilhante e dúctil, têm uma estrutura cúbica de corpo centrado e possui altos pontos de fusão e de ebulição que são, respectivamente, 2468°C e 4744° C (ENGHAG, 2007). Seu número atômico é 41, com massa específica de 8,57 g/cm³, seu grau de dureza na escala Mohs é 6 e sua massa relativa de 92,906 μ . Outros elementos que pertencem à mesma família que o nióbio são o vanádio, tântalo e dúbnio (HIRAO, 1997; PEREIRA JÚNIOR, 2013).

O nióbio pode facilmente acomodar um grande número de ligantes apresentando diferentes números de coordenação (GREENWOOD, 2003; HIRAO, 1997). Seus números de oxidação variam de +5 até o -3, sendo que o estado mais comum de oxidação é o +5 devido a sua maior estabilidade (SCHLEWTIZ, 1996). Por esse motivo sua química de organometálicos é muito rica e vários complexos de nióbio tem sido publicados (WIGLEY, 1996).

Na crosta terrestre a abundância do nióbio é 24 partes por milhão. Na natureza o nióbio nunca ocorre como metal, isto é, no estado livre. Ele é encontrado e associado

na maioria dos minerais e das rochas com o tântalo devido a sua afinidade geoquímica com este elemento. Na natureza há mais de 90 espécies minerais de nióbio e tântalo conhecidas, das quais podemos destacar com suas respectivas composições químicas:

- Columbita-tantalita [(Fe, Mn) (Nb, Ta)₂ O₆], com teor máximo de 76% de Nb₂O₅;
- Pirocloro [(Na₃, Ca)₂ (Nb, Ti) (O, F)₇], com teor máximo de 71% de Nb₂O₅;
- Bariopirocloro [(Ba, Sr)₂ (Nb, Ti)₂ (O, OH)₇], com teor máximo de 67% de Nb₂O₅;
- Loparita [(Ce, Na, Ca)₂ (Ti, Nb)₂O₆], com teor máximo de 20% de Nb₂O₅
- Pandaíta [(Ba, Sr)₂ (Nb, Ti, Ta)₂ (O, OH, F)₇] (PEREIRA JÚNIOR, 2013).

As formas mais comuns de se encontrar o nióbio na natureza são na forma de hidróxidos, silicatos ou boratos; e na maioria das vezes é encontrado combinado com oxigênio e outro metal. A columbita-tantalita (Fe, Mn)(Nb, Ta)₂O₆ e o pirocloro (Ca, Na)₂(Nb, Ti, Ta)₂O₆(OH, F, O) são as principais fontes de nióbio no Brasil e no mundo (PEREIRA JÚNIOR, 2013).

O Brasil tem as maiores reservas mundiais de nióbio (98,2%), seguido por Canadá (províncias de Québec e Ontário), Austrália (província da Austrália Oriental), Egito, República Democrática do Congo, Groenlândia (território pertencente a Dinamarca), Rússia (Sibéria, República da Yakútia), Finlândia, Gabão, Tanzânia, dentre outros. O Brasil também é o maior produtor mundial do mineral, representando mais de 90% das reservas mundiais em torno de 10.827.843 toneladas (DNPM, 2015).

TABELA 1: RESERVA E PRODUÇÃO DO NIÓBIO EM 2014

Países	Reservas (t)	Produção	%
Brasil	10.827.843	88.771	93,67
Canadá	200.000	5.000	5,28
Outros países	Nd	1.000	1,05
Total	11.027.843	94.771	100

Fontes: DNPM/DIPLAM, *USGS Mineral Commodity Summaries - 2015* – nd: não disponível

As reservas lavráveis de nióbio se encontram nos estados de Minas Gerais, Amazônia, Rondônia, Paraíba e em Goiás (PEREIRA JÚNIOR, 2013). Os principais estados com empresas produtoras de nióbio são Minas Gerais e Goiás. Em Minas Gerais as principais reservas estão localizadas na cidade de Araxá com a reserva lavrável de 411,15 Mt/ano de pirocloro e em Goiás as reservas estão localizadas especialmente na cidade de Catalão, com a reserva lavrável de 106,8 Mt/ano de minério de pirocloro (DNPM, 2015). A companhia responsável pelo maior fornecimento de nióbio é CBMM (Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração), com sua matriz localizada em Araxá (KOUPTSIDIS, 2008).

O Brasil opera uma produção suficiente de oferta da liga ferro-nióbio suficiente para o atendimento da demanda de importação e exportação. A demanda da liga ferro-nióbio varia entre 90.000 e 100.000 toneladas, tendo como principais consumidores os EUA (30%), China (23%), Japão (11%), países do Bloco do NAFTA (26%) e outros países (10%) (MME, 2010).

Os três importantes fatores que tem aumentado à aceitação da utilização do nióbio são a versatilidade, vantagens econômicas e disponibilidade de suprimento ao longo prazo (MME, 2010).

Devido a sua alta resistência a corrosão e a alta condutividade elétrica, o nióbio é ideal para aplicações químicas e metalúrgicas (SCHLEWTIZ, 1996). Cerca de 90% da produção mundial de nióbio é aplicada na produção de aço de alta qualidade, seguida pela sua utilização em superligas (PAPP, 2006). A utilização de ligas de nióbio

para supercondutores e em componentes elétricos representam apenas uma pequena parcela da produção (PAPP, 2006).

A aplicação do nióbio no aço aumenta a sua dureza, resistência e maleabilidade. Estas ligas contendo nióbio são fortes e frequentemente utilizadas na construção de oleodutos e tubos para o transporte de água (PATEL; KHUL'KA, 2001; MME, 2010).

As superligas que contém nióbio são utilizadas em componentes de motores a jato, turbinas a gás de foguetes, sistema de turbo, resistência ao calor e equipamentos de combustão, bastante utilizados em foguetes (DONACHIE, 2002). O nióbio e algumas ligas de nióbio são fisiologicamente inertes. Por esse motivo o nióbio é encontrado em vários equipamentos médicos, como o marca-passos, e em implantes cirúrgicos associados ao titânio (MALELLA et.al, 2004; PEREIRA JÚNIOR, 2013).

Os compostos Nb_3Ge , Nb_3Sn , assim como as ligas de nióbio e titânio são utilizados em ímãs supercondutores (LINDENHOVIUS et.al, 2000; NAVE, 2008). Estes ímãs supercondutores são usados em equipamentos de ressonância magnética nuclear, assim como, em aceleradores de partículas (GLOWACKI et.al, 2002).

Juntamente com o alumínio, titânio e tântalo, o nióbio pode ser aquecido eletricamente e anodizado, resultando em uma variação grande de colorações, esse processo de anodização de metais é utilizado na fabricação de joias (BIASON GOMES et.al, 1991; CHIOU, 1971).

O nióbio é utilizado também na fabricação de moedas comemorativas junto com a prata ou ouro. Na Áustria em 2003 foi produzida uma série de moedas de 25 euros de prata e nióbio, as colorações centrais das moedas são feitas por uma camada de óxido produzida por anodização. Em 2012 foi exibida uma grande variedade de cores no centro da moeda: azul, marrom, roxo, verde, violeta ou amarelo (GRILL; GNADENBERGE, 2006).

Outras possíveis utilizações do nióbio são em lâmpadas de alta intensidade, na indústria eletrônica, lâminas de barbear e em supercondutores, caracterizados pelo desaparecimento da resistência elétrica frente a temperaturas próximas ao zero absoluto (PEREIRA JÚNIOR, 2013).

2.1.1. Pentacloroeto de Nióbio

O pentacloroeto de Nióbio (NbCl_5) é obtido principalmente pela cloração do nióbio metálico a 300-350° C, sendo disponível comercialmente (SCHLEWTIZ, 1996). É um sólido amarelo-limão que hidrolisa facilmente em HCl, NbOCl_3 ou $\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (ácido nióbico). É solúvel em solventes não aquosos, como acetronitrila e álcoois, e forma complexos estáveis, na proporção 1:1, com vários ligantes doadores de elétrons, como aminas terciárias, tioéteres, nitrilas, etéres, etc (LACERDA JR. et.al, 2012).

No estado sólido o NbCl_5 existe como unidades diméricas, em um arranjo octaédrico distorcido, onde cada metal é rodeado por seis átomos de cloro e dois átomos de cloro formam uma ponte entre os dois átomos de nióbio (Figura 2). Por ser um composto altamente eletrofílico, pode agir como um ácido de Lewis, sendo catalisador de várias reações orgânicas (LACERDA JR. et.al, 2012).

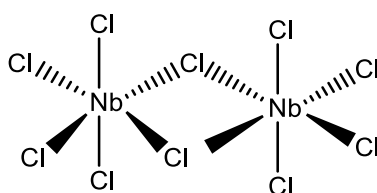


Figura 2: Estrutura dimérica $\text{Nb}_2\text{Cl}_{10}$

2.1.2. Aplicação do NbCl_5 em síntese orgânica

O primeiro trabalho relatado na utilização do NbCl_5 em reações orgânicas foi em 1937, a reação estudada era a alquilação de Friedel-Crafts entre o benzeno e o etileno, obtendo-se produtos poli-alquilados (GROSSE, IPATIEFF, 1937).

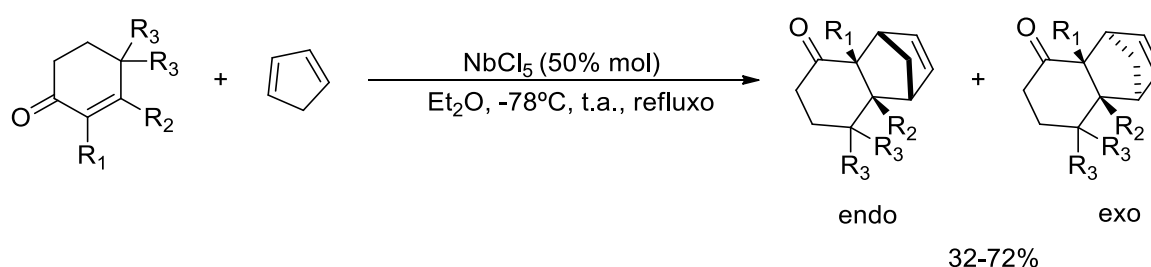
Em 1942 Delmer e Billmeir desenvolveram o uso do NbCl_5 na acilação de Friedel-Crafts do tolueno com cloreto de acetila. Quando comparada com essa mesma reação catalisada pelo AlCl_3 , outro ácido de Lewis, ela apresentou um rendimento semelhante a 70%, mas com um tempo reacional maior (DERMER, BILLMEIR, 1942 apud ANDRADE, 2004).

Nas duas últimas décadas foi observado um grande aumento no interesse por parte dos pesquisadores na utilização do pentacloroeto de nióbio, como promotor ou catalisador, em diversas reações na síntese orgânica, devido ao seu alto poder catalítico (LACERDA JR. et.al, 2012; ARPINI et.al, 2015).

Alguns tipos de reações estudadas sobre a aplicação dos compostos de nióbio em síntese orgânica são: preparação de mercaptanas (ORTIZ apud ANDRADE, 2006), síntese de β -ceto ésteres (YADAV et.al, 2005 apud ANDRADE, 2006), condensação de knoevenagel (LEELAVATHI, KUMAR, 2005 apud ANDRADE, 2006), acetilação de álcoois e fenóis (YADAV, 2005 apud ANDRADE, 2006), reações de cicloadição e ciclização (ARPINI et.al, 2015) e reações multicomponentes entre outras (SILVA - FILHO, 2012).

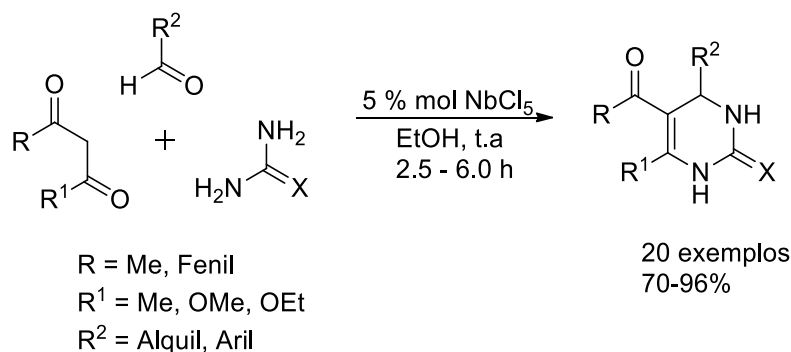
Outra aplicação do pentacloreto de nióbio na síntese orgânica é em reações de Diels-Alder, uma das reações mais estudadas em química orgânica devido à facilidade com que os anéis de seis membros e as ligações carbono-carbono são formadas. Essa reação foi descrita pela primeira vez na literatura em 1928 por Otto Diels e Kurt Alder, e por esse trabalho eles receberam o Nobel de Química em 1950. Utilizando-se o NbCl_5 como catalisador da reação de Diels-Alder entre cicloenonas e o ciclopentadieno, em baixa temperatura, foram observados bons rendimentos, menores tempos reacionais e uma alta diastereoseletividade dos produtos formados, se comparados a outros catalisadores utilizados na mesma reação (Esquema 3) (SILVA-FILHO et.al., 2005; ANDRADE, C., 2006).

Esquema 3: Reação de Diels-Alder



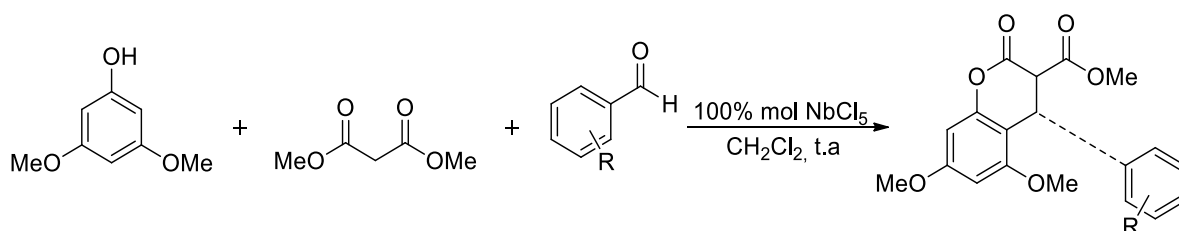
Yadav e colaboradores reportaram a utilização do pentacloreto de nióbio (5 mol%) como um eficiente catalisador na reação de Biginelli em condições extremamente suaves. As reações foram realizadas em etanol, a temperatura ambiente. Os derivados de 3,4-di-hidropirimidinonas foram formados em excelentes rendimentos com alta pureza (Esquema 4) (YADAV et. al., 2004 apud ANDRADE, 2006).

Esquema 4: Reação de Biginelli

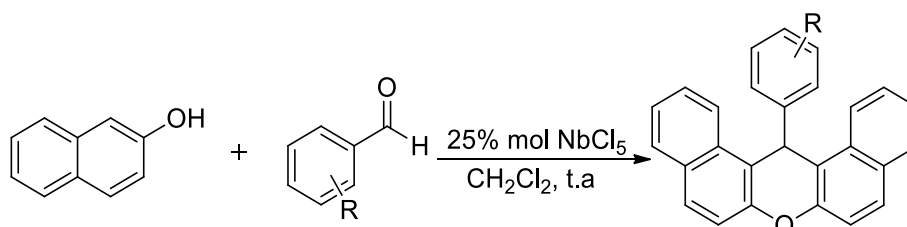


Em nosso grupo de pesquisa, o pentacloreto de nióbio tem sido amplamente empregado como promotor em diversas reações multicomponentes, podendo citar os seguintes trabalhos recentes que foram publicados na literatura:

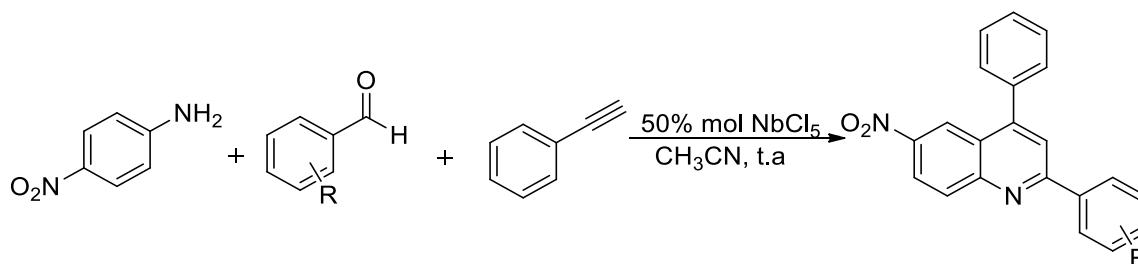
Esquema 5: Síntese de 4-aryl-3,4-di-hidrocumarinas (DOS SANTOS; SILVA-FILHO, 2012, SANTOS; SIQUEIRA; SILVA-FILHO, 2013).



Esquema 6: Síntese de xantenos (BARTOLOMEU, 2014).



Esquema 7: Síntese de derivados quinolinicos (ANDRADE, et al., 2014).



2.1.3. Ácido de Lewis

Ao longo dos anos surgiram várias teorias para explicar as características e conceitos de ácidos e bases.

Em 1938, Gilbert Newton Lewis, propôs uma definição mais ampla para ácidos e bases, para desse modo incluir compostos que não se encaixam em outras teorias como por exemplo, Bronsted-Lowry ou Arrhenius (CONSTANTINO, 2004).

Um ácido de Lewis é uma substância que aceita um par de elétrons e uma base de Lewis é uma substância que doa um par de elétrons. O par de elétrons doado é compartilhado entre o ácido e a base por uma ligação covalente. (Figura 3) (CONSTANTINO, 2004).

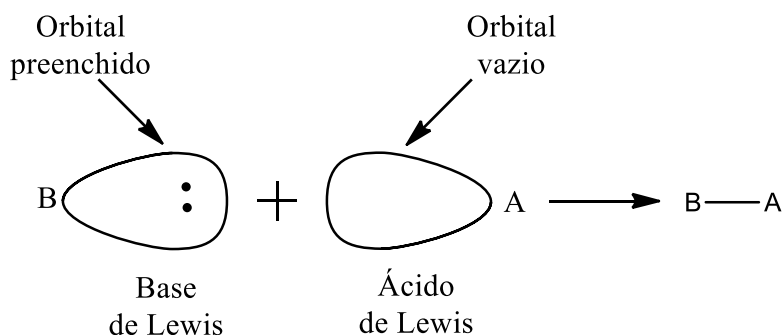


Figura 3: Ácido e base de Lewis. (CONSTANTINO, 2004)

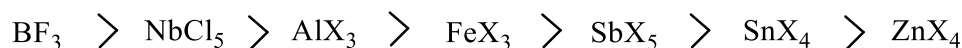
O fato de um ácido de Lewis ser capaz de aceitar um par de elétrons significa que ele deve possuir um orbital vazio. Desse modo, a definição de Lewis inclui muitas espécies além do íon H^+ . Por exemplo, vários cátions metálicos, como Mg^{2+} são ácidos de Lewis porque eles aceitam um par de elétrons quando formam uma ligação com uma base. Do mesmo modo, compostos contendo elementos do grupo 3A, como BF_3 e $AlCl_3$, são ácidos de Lewis porque possuem orbitais de valência não preenchidos e podem aceitar pares de elétrons de bases de Lewis. Similarmente, muitos compostos

de metais de transição, como TiCl_4 , FeCl_3 , ZnCl_2 , SnCl_4 e NbCl_5 são ácidos de Lewis (MCMURRY, 2010).

É muito difícil medir quantitativamente a força dos ácidos de Lewis, isso ocorre porque a força dos ácidos de Lewis depende da natureza da base. Por isso não é possível fazer tabelas simples de força de ácidos como as tabelas de pK_a (CONSTANTINO, 2004).

É feita uma comparação qualitativa para classificar a força do ácido de Lewis, a sequência de ácidos de Lewis de estrutura MX_n está representada a seguir: (CONSTANTINO, 2004).

Força do ácido de Lewis:



X= halogênio ou outro grupo inorgânico

Em 1963, Ralph Pearson complementou a teoria de ácidos e bases de Lewis, introduzindo o conceito dos ácidos e bases moles e duros para esclarecer as tendências de reações dos compostos. Segundo o conceito de Pearson pode-se classificar os ácidos e bases em duas categorias, moles e duros. Onde os ácidos duros preferem ligar-se a bases duras e ácidos moles preferem ligar-se a bases moles. A definição de dureza e moleza dos ácidos é baseada nas características do átomo que vai receber o par de elétrons, os ácidos duros apresentam átomos pequenos, com alto caráter positivo, e não são facilmente polarizáveis, enquanto que os átomos moles são grandes, e apresentam um baixo caráter positivo e tem alguns elétrons de valência que podem ser facilmente removidos (CONSTANTINO, 2004).

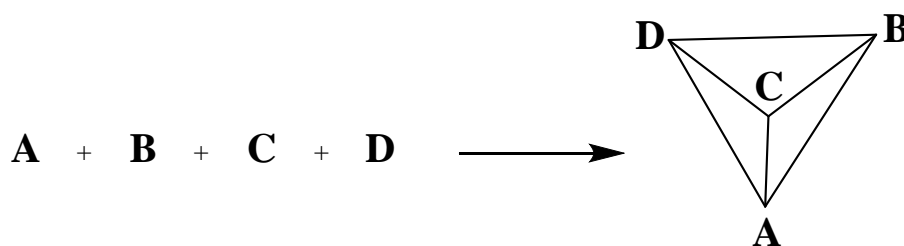
A Tabela 2 a seguir mostra a classificação dos ácidos de Lewis.

Tabela 2: Classificação dos ácidos de Lewis (CONSTANTINO,2004).

	Duros	Intermediários	Moles
Ácidos	H^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ Mg^{2+} , Ca^{2+} Al^{3+} , Cr^{3+} , Cr^{2+} , Fe^{3+} BF_3 , $B(OR)_3$ $AlMe_3$, $AlCl_3$, AlH_3 SO_3 RCO^+ , CO_2	Fe^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} Ni^{2+} , Zn^{2+} , Sn^{2+} , Ru^{2+} Sb^{2+} , Bi^{2+} SO_2 BMe_3 NO^+ R_3C^+ , $C_6H_5^+$	M^0 , Cu^+ , Ag^+ , Hg^+ Pd^{2+} , Pt^{2+} , Hg^{2+} BH_3 I_2 , Br_2 carbenos

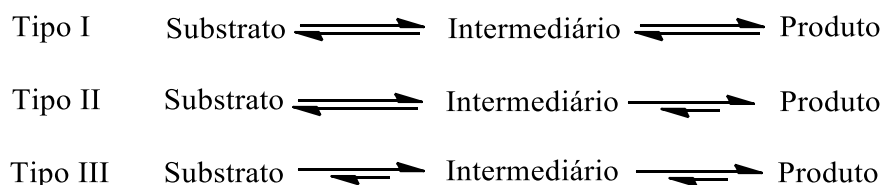
2.2. REAÇÕES MULTICOMPONENTES

As reações multicomponentes (RMCs) são geralmente definidas como um processo em que três ou mais reagentes combinam-se em um mesmo “pot” reacional, para formar um produto que tenha características estruturais de cada reagente utilizado, com uma boa complexidade estrutural em apenas uma etapa experimental (ZHU, 2005; BIENAYMÉ, 2000) (Figura 4). As RMCs oferecem a vantagem de simplicidade e eficiência quando comparada com as reações químicas tradicionais. Além de apresentarem vantagens adicionais como ser seletivas e ter economia de átomos, (ZHU, 2005; BIENAYMÉ, 2000) apresentando um papel muito importante na metodologia sintética moderna (ISAMBERT, 2008; D’SOUZA, 2007).

**Figura 4:** Modelo esquemático das reações multicomponentes.

As reações multicomponentes podem ser classificadas pela reversibilidade de etapas que conduzem ao produto (Esquema 8).

Esquema 8: Tipos de reações multicomponentes (UGI et al., 1998).



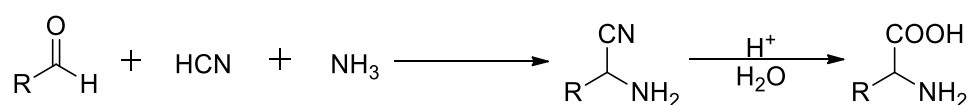
Tipo I: Nas RMCs do tipo I, todos os materiais de partida, intermediários e produtos finais estão em equilíbrio.

Tipo II: Nas RMCs do tipo II, todos ou pelo menos parte dos materiais de partida e intermediários estão em equilíbrio, porém o produto final é formado em uma etapa praticamente irreversível.

Tipo III: Nas RMCs do tipo III, os produtos são formados por sequências de reações químicas praticamente irreversíveis.

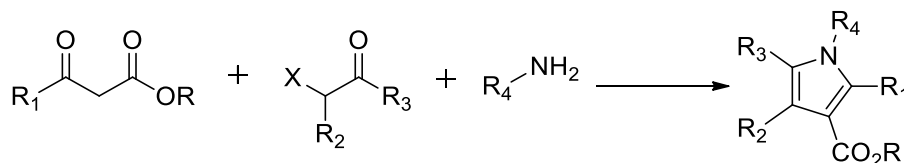
Um estudo histórico mostra que a primeira síntese multicomponente foi introduzida em 1850 por Adolph Strecker com a síntese de α -aminonitrilas a partir de uma reação tri-componente entre aldeídos, HCN e NH_3 . Com a hidrólise dessas α -aminonitrilas resulta em uma mistura de α -aminoácidos (LI, J.J., 2004; WANG, Z., 2009) Esquema 9 (MÜLLER, 2014).

Esquema 9: Síntese de α -aminoácidos. (MÜLLER, 2014)

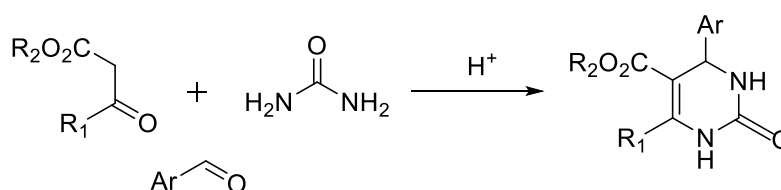


Depois do desenvolvimento da reação de Strecker, houve um grande aumento no número de reações multicomponentes interessantes que foram reportadas e as mais significantes são demonstradas a seguir.

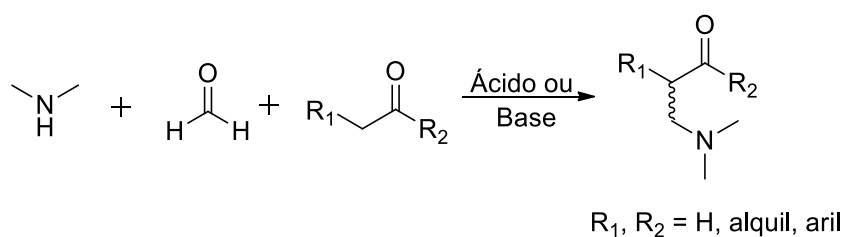
Outra contribuição feita por Hantzsch além da síntese de 1,4-di-hidropiridinas em 1881, foi à síntese de pirróis em 1890 através da reação de condensação α -halo-acetonas com β -ceto-ésteres na presença de amônia ou aminas (Esquema 10) (LI, J.J., 2004; WANG, Z., 2009).

Esquema 10: Síntese de pirróis.

Pietro Biginelli reportou pela primeira vez a síntese multicomponente de di-hidropirimidinonas, em 1891, por meio da ciclocondensação de β -ceto-ésteres, derivados de aldeídos e ureia catalisada por ácido (Esquema 11) (LI, J.J., 2004; WANG, Z., 2009).

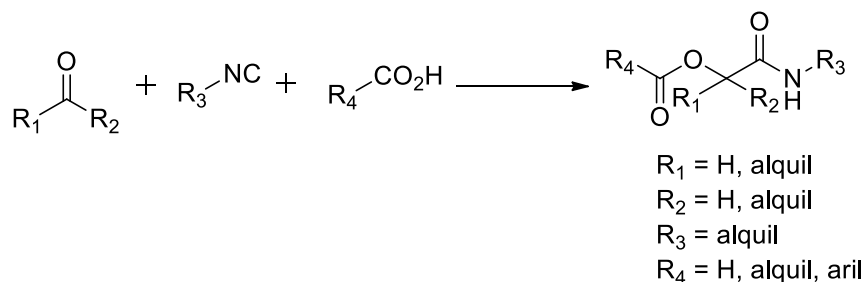
Esquema 11: Síntese de di-hidropirimidinonas.

Em 1912, Mannich e Krosche reportaram a síntese de compostos β -aminocarbonilados (cetonas ou ésteres), esses compostos também são conhecidos como bases de Mannich. Essa reação multicomponente ocorre em um meio ácido ou básico através de uma condensação entre uma amina (primária, secundária ou amônia), um composto carbonílico enolizável (doador) e um composto carbonílico não enolizável (aceptor) (Esquema 12) (LI, J.J., 2004; WANG, Z., 2009).

Esquema 12: Síntese de β -aminocarbonilados.

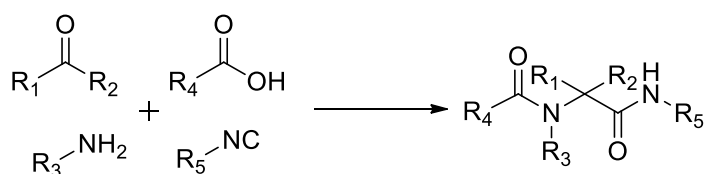
Passerini, em 1921, reportou uma condensação de três componentes entre isocianetos, ácidos carboxílicos e aldeídos ou cetonas para formar aciloxicarboxaminas, essa reação é conhecida como condensação multicomponente Passerini (Esquema 13) (LI, J.J., 2004; WANG, Z., 2009).

Esquema 13: Síntese de aciloxicarboxaminas.



O conceito de reações multicomponentes não foi reconhecido antes de Ivar Ugi em 1959, quando ele realizou uma reação de condensação tetra-componente entre compostos carbonílicos, aminas primárias, ácidos carboxílicos e isocianetos para a obtenção de acilaminoamidas (Esquema 14) (LI, J.J., 2004; WANG, Z., 2009).

Esquema 14: Síntese de acilaminoamidas.



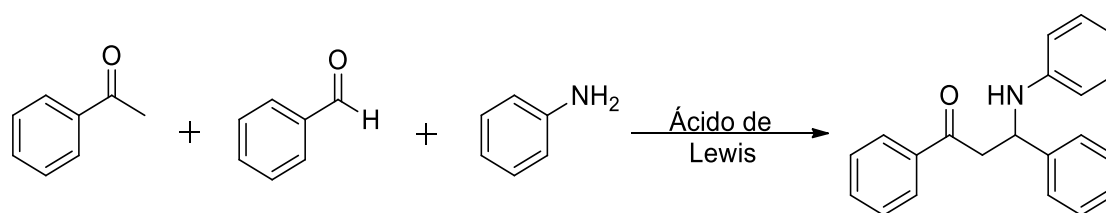
Dentre as reações multicomponentes citadas acima as reações de Biginelli, (KAPPE, 2004; KAPPE, 1993) Hantzsch, (DONDONI, 2007; REDDY, 2008) Mannich, (VERKADE, 2008) Passerini, (DEMISONI, 2008) Strecker (KANAI, 2005; CONNON, 2008) e Ugi (DOMLING, 2000), são procedimentos sintéticos largamente utilizados na indústria farmacêutica (CORDIER, 2008) para o desenvolvimento de novos fármacos através da utilização da química combinatória (BIENAYMÉ, 2000; ZHU, 2005).

Essas reações demonstraram o grande potencial das RMCs por sua química combinatória, exploração estrutural, diversidade orientada e espaço funcional. Foi evidenciado com essas características que as reações multicomponentes se tornaram

uma ferramenta valiosa para a síntese de diferentes tipos de moléculas funcionais (MÜLLER, 2014).

A utilização de catalisadores (metálicos, ácidos ou enzimáticos) no desenvolvimento das RMCs também tem sido alvo de pesquisas em diversos grupos de pesquisas (CORDIER, 2008; KALINSKI, 2008; DONDONI, 2006; HULME, 2003; JAIN, 2008; FU, 2002; LU, 2000; Ranu, 2000; WANG, S., 2007; WANG, R., 2007). Os catalisadores podem atuar favorecendo a ocorrência de reações que não se processam sem a presença deles, diminuindo os tempos reacionais, melhorando o rendimento de reações, variando a proporção dos produtos formados, como demonstrando no esquema abaixo.

Esquema 15: Reação multicomponente de Mannich na presença de diferentes ácidos de Lewis (WANG, R., 2007).



	Tempo (h)	Rendimento (%)
Sem catalisador	48	0
AlCl₃	24	0
FeCl₃	24	0
InCl₃	24	0
NbCl₅	12	95

Analisando o esquema 15, é verificado que apenas o pentacloreto de nióbio (NbCl₅) é capaz de favorecer a reação de Mannich, demonstrando desse modo seu alto poder catalítico, pois a mesma reação não ocorre quando utilizado o AlCl₃, um forte ácido de Lewis, utilizado em diversas reações químicas e, além disso, a reação teve um ótimo rendimento e um bom tempo reacional.

2.3. PIRANOS

Os piranos são definidos pela presença de um anel heterocíclico de seis membros contendo cinco átomos de carbono e um oxigênio, contendo duas duplas ligações em sua estrutura. (Figura 5). Existe dois isômeros desse composto, o *2H*-pirano onde o carbono saturado está localizado no carbono 2 e o *4H*-pirano o carbono saturado está no carbono 4 (DRYGINA; GARNOVSKII, 1983).

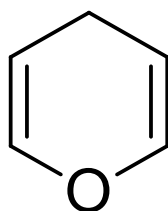


Figura 5: Estrutura geral do 4H-pirano

4H-piranos foram primeiramente sintetizados e caracterizados em 1962 via a pirólise do 2-acetoxi-3,4-di-hidro-*2H*-pirano. O composto sintetizado era demasiado instável principalmente na presença do ar (MASAMUNE; CASTELLUCCI, 1962; ABDELRAZEK et al., 2006).

O anel de *4H*-pirano é um componente estrutural de muitos produtos naturais. Um exemplo encontrado na natureza é a (\pm) clavizepina, que possui uma atividade biológica como agonista da dopamina (Figura 6) (OLIVARES, 2000).

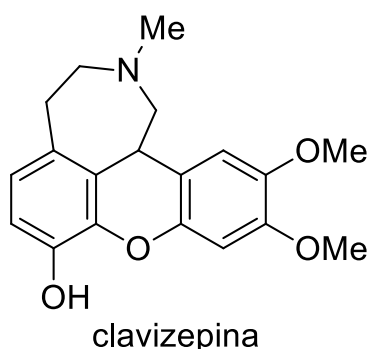


Figura 6: Estrutura do (\pm) clavizepina

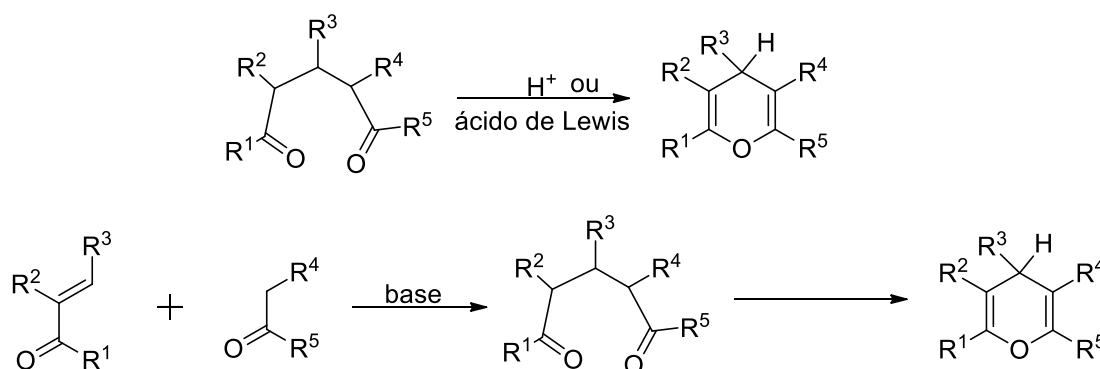
4H-piranos e seus derivados também são conhecidos como uma classe importante de compostos heterocíclicos tanto na farmacêutica como na química

sintética. As diversas atividades tanto farmacológicas como ecológicas demonstradas por esses sistemas estimularam o desenvolvimento de estudos sintéticos desses compostos (RAMÓN; CANO; YUS, 2011).

Diversos compostos que contêm a estrutura básica do 4*H*-piranos tem sido sintetizados devido a sua vasta gama de atividades biológicas e farmacológicas (GOLDMANN, G., STOLTEFUS, J., 1991; SAFAEI-GHOMI et al., 2013). Estes compostos possuem propriedades como agentes anticâncer, anticoagulantes, diuréticas, antitumor, antibacteriana, antiviral, espasmolíticos e anti-anafiláticos (ANDREANI, L.L., LAPI, E., 1960; BONSIGNORE, L.; LOY, G.; SECCI, D.; CALIGNANO, 1993). Também são úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer, a esclerose lateral amiotrófica, a doença de Huntington e a doença de Parkinson. Além disso, derivados de 4-fenil-4*H*-piranos foram identificados como potentes e específicos bloqueadores dos canais de cálcio (URBAHNS et al., 2003; BANERJEE et al., 2011; ZHANG et al., 2012; ROMDHANE; JANNET, 2013).

A principal abordagem para a preparação do anel 4*H*-pirano é a condensação intramolecular dos compostos 1,5-dicarbonílicos. A ciclização ocorre na presença de um próton ou um ácido de Lewis. Em diversos casos, o composto dicarbonílico é preparado *in situ* pela adição de Michael de um composto metileno ativo ou um enolato com um composto carbonílicos α,β -insaturado (Esquema 16) (SANTAMARÍA; VALDÉS, 2011).

Esquema 16: Síntese de 4*H*-pirano



Outra utilização dos compostos de 4*H*-piranos são como intermediários úteis para a síntese de vários compostos, tais como derivados de piranopiridina, piranopirimidinas e piridin-2-onas. Um dos derivados mais conhecidos de 4*H*-piranos é o 2-amino-4*H*-pirano que tem aplicação como materiais fotoativos, pigmentos, potenciais agroquímicos biodegradáveis, além de suas atividades farmacológicas. (Figura 7). Deste modo a síntese de derivados de 4*H*-pirano é de grande importância para os químicos orgânicos (KARIMI-JABERI; POOLADIAN, 2012).

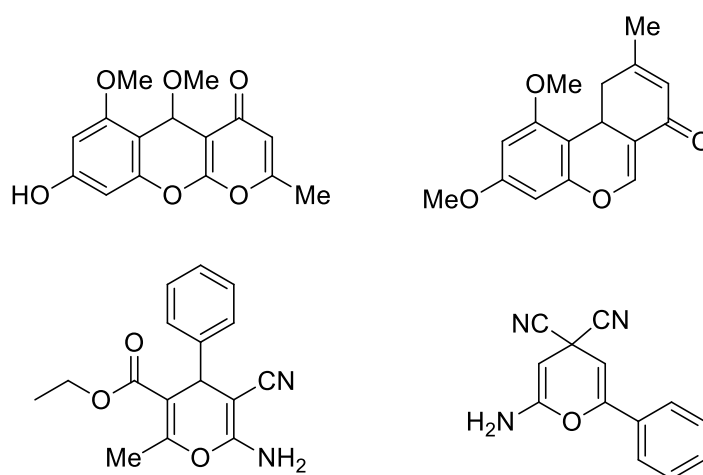


Figura 7: Exemplos de derivados de 4*H*-piranos.

Vários métodos para a preparação de derivados de 4*H*-pirano foram relatados, sendo utilizados diferentes tipos de catalisadores como bases orgânicas, líquidos iônicos, MgO₂, brometo de cetrimônio, óxidos de metais misturados e Pd /C. Apesar de eficazes, a maior parte destes métodos sofre de inconvenientes tais como problemas na recuperação do catalisador, temperatura de reação elevada, rendimentos moderados, tempos reacionais demorados, utilização solventes orgânicos tóxicos e purificação por cromatográfica (BIHANI; BORA; BEZ, 2013).

Franco e colaboradores descrevem a síntese de novos sensibilizadores orgânicos conjugados, demonstrando também a resposta fotovoltaica desses corantes, obtendo-se uma eficiência de conversão entre 3,5-5,4% (Figura 8) (FRANCO et al., 2012).

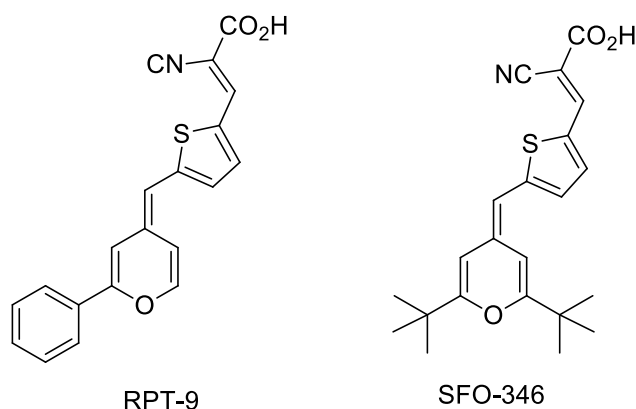


Figura 8: Estrutura molecular de sensibilizadores orgânicos conjugados.

2.4. 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS (1,4-DHPS)

As 1,4-di-hidropiridinas (1,4-DHPs) são uma classe importante de compostos heterocíclicos na área farmacêutica por sua ampla atividade biológica, como inseticidas, herbicidas, acaricidas e na forma de diferentes fármacos para o tratamento de diversas doenças (SIVAMURUGAN et al., 2005; YAMAMOTO et al., 2006; KUMAR; MAURYA, 2008; KUMAR et al., 2009; SAFARI; BANITABA; KHALILI, 2011; ULLOORA et al., 2012; SURASANI et al., 2012; MOSADDEGH; A HASSANKHANI, 2012; KAR; MISHRA, 2013). Devido a essas características essas moléculas têm atraído um contínuo interesse de diversos grupos de pesquisa desde da sua descoberta. Os derivados de 1,4-DHPs são compostos que apresentam em sua estrutura básica um anel piridínico com insaturações entre as ligações carbono-carbono na posição 2 e 5 (Figura 9).

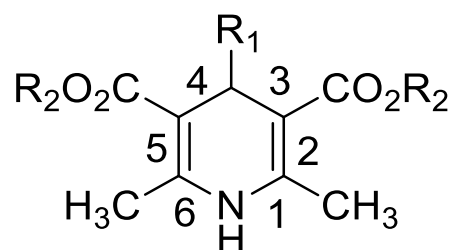


Figura 9: Estrutura geral de 1,4-di-hidropiridinas-3,5-dicarboxilatos (HARROL, 2008).

O anel heterocíclico presente na molécula DHP é um fator comum em diversos compostos bioativos como agentes anti-hipertensivos (ROMAN et al., 2012), vasodilatador (DEBACHE et al., 2009), antimutagênico (DATTA; PASHA, 2011), anti-

inflamatórios (CHARI; SYAMASUNDAR, 2005; TALE et al., 2012), antimicrobial (TALE et al., 2012), antioxidantes (MOGHADDAM et al., 2009), bronquiodilatadores (ASWIN et al., 2012), antidiabéticos (SABITHA et al., 2003), anti-úlceras (SWARNALATHA et al., 2011), hepatoprotetores (DEBACHE et al., 2009), antiaterogênicos (ROMAN et al., 2012), geroprotetores (AKBARI et al., 2008), antitumorais (DEBACHE et al., 2008) e anti-aterosclerótica (KO et al., 2005). As 1,4-DHPs também são conhecidas como bloqueadores de canal de cálcio, como a nifedipina, nicradipina, anlodipina, nimodipina e felodipina (Figura 10), são utilizados principalmente no tratamento de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão (PARASKAR; SUDALAI, 2007).

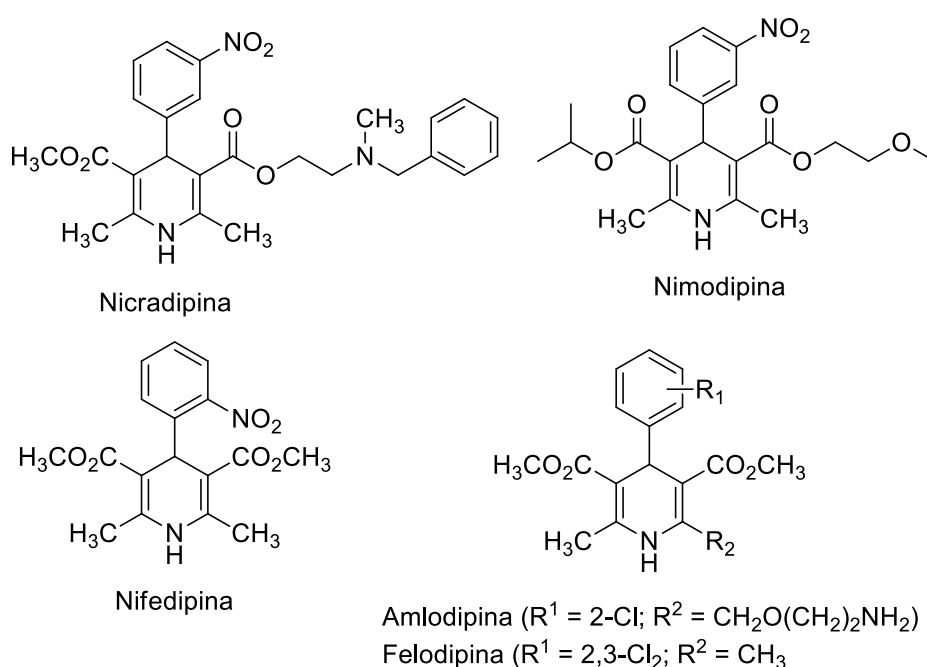


Figura 10: Algumas 1,4-di-hidropiridinas (1,4-DHPs) farmacologicamente ativas.

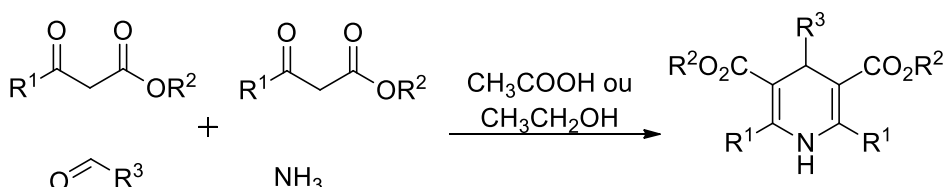
Essas moléculas apresentam diferentes aplicações na medicina que incluem neuroprotetores, atividade anti-agregação de plaquetas (KO et al., 2005), atua com uma agente anti-isquêmico cerebral no tratamento da doença de Alzheimer (DEBACHE et al., 2009), quimio sensibilizador na terapia de tumores (SABITHA et al., 2003), tratamento de incontinência de urgência urinária (DEBACHE et al., 2009), tratamento de insuficiência congestiva e angina de peito (DATTA; PASHA, 2011).

Além das aplicações na área farmacológica, as 1,4-DHPs são utilizadas na síntese orgânica como agentes redutores, intermediários reacionais e em reações estereosseletivas de transferência de hidrogênio (YANG; LIST, 2006; LIU et al., 2013).

Em 1882, o químico alemão Arthur Rudolf Hantzsch, reportou pela primeira vez uma metodologia útil para a síntese de piridinas no jornal *Justus Liebigs Annalen der Chemie* através da produção de intermediários isoláveis conhecidos como 1,4-dihidropiridinas, também chamados de ésteres de Hantzsch, e que estes então seriam oxidados para a obtenção das respectivas piridinas. Essa reação é geralmente conhecida como Reação de Hantzsch (HARROL, 2008; WANG, 2009).

A reação de Hantzsch tradicional envolve uma reação multicomponente de ciclocondensação entre dois equivalentes de β -ceto-ésteres, um equivalente de um aldeído aromático e amônia em excesso, em etanol sob refluxo ou ácido acético por longos tempos reacionais, como demonstrado no Esquema 17 (CHARI; SYAMASUNDAR, 2005). Este método apresenta desvantagens como excesso de solvente orgânico, baixos rendimentos, condições adversas, a ocorrência de vários produtos secundários e longos tempos reacionais (MAHESWARA et al., 2006).

Esquema 17: Representação do método tradicional de Hantzsch.

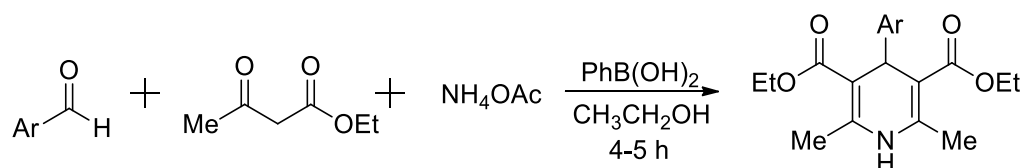


Por essas desvantagens e pela importância biológica demonstrada por essas moléculas várias novas metodologias sintéticas eficientes têm sido desenvolvidas ao longo dos anos para aperfeiçoar a síntese clássica da preparação da reação de Hantzsch.

Há diversos artigos que demonstram o aprimoramento da síntese de derivados de 1,4-dihidropiridinas. Eles utilizam ácidos e bases de Lewis, ácidos de Bronsted, ácidos sólidos, biocatalisador, organocatalisador e líquidos iônicos como catalisadores nas reações. Alguns desses métodos são descritos a seguir (YANG et al., 2003).

DEBACHE e colaboradores descrevem a utilização do PhB(OH)_2 em etanol, sob refluxo para catalisar a reação de Hantzsch, na qual foram utilizados derivados de benzaldeído, acetoacetato de etila e acetato de amônia como materiais de partida (Esquema 18).

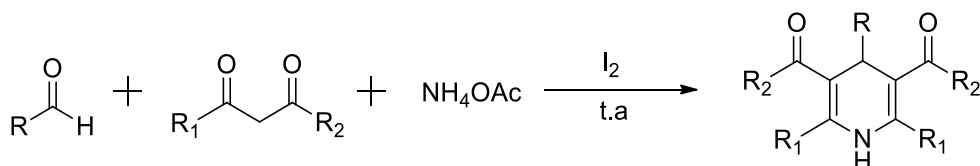
Esquema 18: Síntese de derivados de 1,4-di-hidropiridinas utilizando o ácido fenilborônico como catalisador.



Os produtos obtidos tiveram rendimentos que variaram entre 80 e 95%.

AKBARI e colaboradores promoveram a reação de Hantzsch utilizando o iodo molecular como catalisador em etanol, sob temperatura ambiente, na qual foram utilizados compostos 1,3-dicarbonílicos, aldeídos aromáticos e acetato de amônia. Promovendo a síntese de 1,4-di-hidropiridinas simétricas, não simétricas e N-substituídas (Esquema 19).

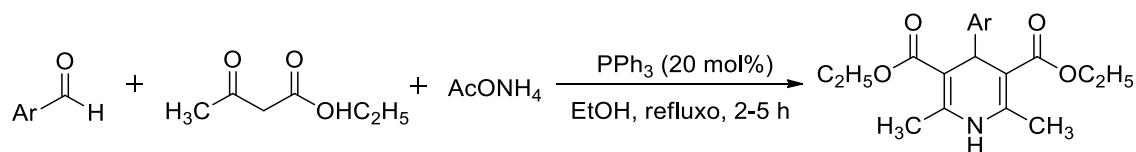
Esquema 19: Síntese de derivados de 1,4-di-hidropiridinas utilizando o I_2 como ácido de Lewis.



Os rendimentos reacionais dos produtos isolados variam entre 81-95%.

DEBACHE e colaboradores utilizaram o PPh_3 , uma base de Lewis, em etanol sob refluxo para catalisar a síntese dos derivados de 1,4-di-hidropiridinas, utilizando aldeídos aromáticos, acetato de amônia e acetoacetato de etila (Esquema 20).

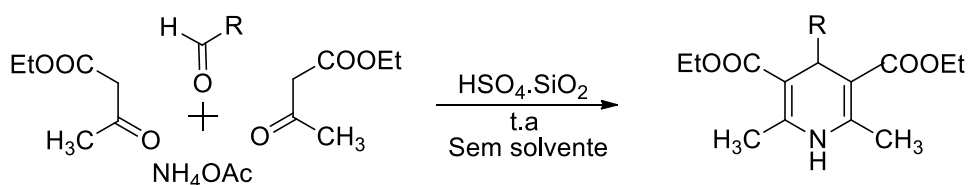
Esquema 20: Síntese de derivados de 1,4-di-hidropiridinas utilizando o PPh_3 como catalisador.



Os produtos foram obtidos com rendimentos reacionais entre 72 e 94%.

No trabalho de DATTA & PASHA utilizou-se a $\text{HSO}_4\cdot\text{SiO}_2$, um catalisador não tóxico, ambientalmente amigável e reutilizável para a reação de Hantzsch, sem a presença de solvente (Esquema 21).

Esquema 21: Síntese de derivados de 1,4-di-hidropiridinas utilizando a $\text{HSO}_4\cdot\text{SiO}_2$ como catalisador.



Após a otimização da reação foi verificado que os melhores rendimentos (90-97%) foram obtidos quando foi utilizado 100 mg do catalisador, com baixos tempos reacionais (15-45 min).

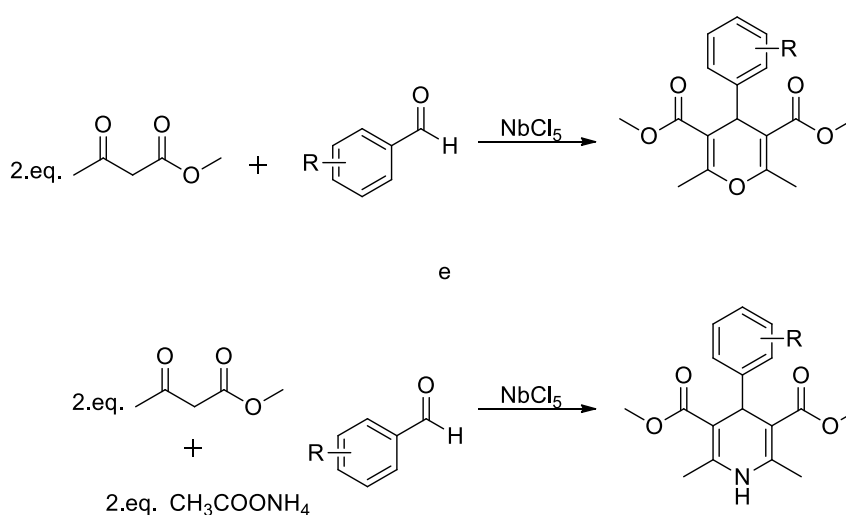
Todas essas aplicações demonstram o extraordinário potencial dos derivados de DHPs como uma fonte constante e valiosa de novos aspirantes a fármacos e de intermediários versáteis na química orgânica e em aplicação no desenvolvimento de dispositivos eletrônicos orgânicos. Atraindo desse modo vários pesquisadores na síntese do seu núcleo heterocíclico e transformando-se em uma área de pesquisa com interesse constante.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi averiguar o comportamento do pentacloreto de nióbio (NbCl_5), como ácido de Lewis em síntese orgânica, especificamente em reações multicomponentes para a obtenção de derivados de 4H-piranos e 1,4-di-hidropiridinas. Verificando o efeito dos diversos substituintes nos aldeídos aromáticos nos tempos reacionais e rendimentos das reações.

Esquema 22: Proposta de estudo



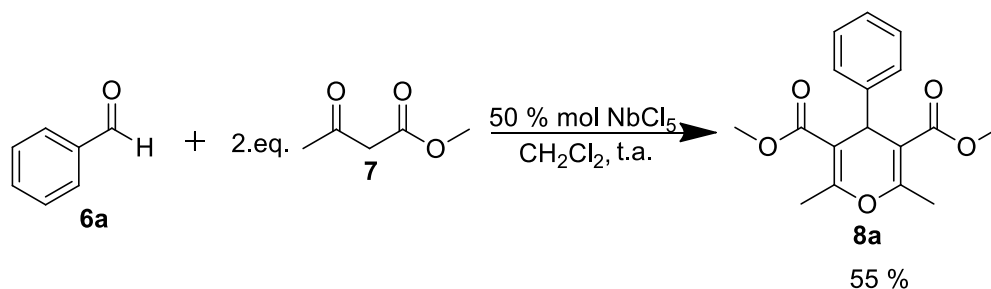
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. SÍNTESE DE DERIVADOS DE 4H-PIRANOS PROMOVIDA PELO PENTACLORETO DE NIÓBIO.

Dando início ao desenvolvimento de nossos estudos visando à síntese de derivados heterocíclicos utilizando o pentacloreto de nióbio, como ácido de Lewis, optamos inicialmente por realizamos um teste reacional da reação multicomponente entre 1,0 mmol do benzaldeído (**6a**) e 2,0 mmols do acetoacetato de metila (**7**) na presença de 50% mol de NbCl₅, utilizando diclorometano anidro como solvente a temperatura ambiente. Após 72 horas de reação foi verificada a formação do derivado de 4H-pirano **8a** (2,6-Dimetil-4-aryl-4H-pirano-3,5-dicarboxilato de metila), como produto da reação (Esquema 23).

Esquema 23: RMC entre benzaldeído (**6a**), acetoacetato de metila (**7**) na presença de NbCl₅.

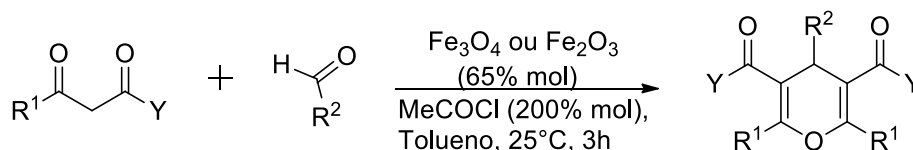


Este resultado se mostrou extremamente interessante, pois, como mencionado na introdução os derivados de 4H-piranos apresentam uma vasta gama de atividades biológicas, farmacológicas e tecnológicas.

Outro motivo que nos levou a realizar este teste reacional é do ponto de vista metodológico, pois, na literatura são encontrados apenas 3 artigos científicos que descrevem a síntese de dos mesmos derivados de 4H-piranos (**8a**) através de RMCs (NI et al., 2010; RAMÓN; CANO; YUS, 2011; SAFAEI-GHOMI et al., 2013).

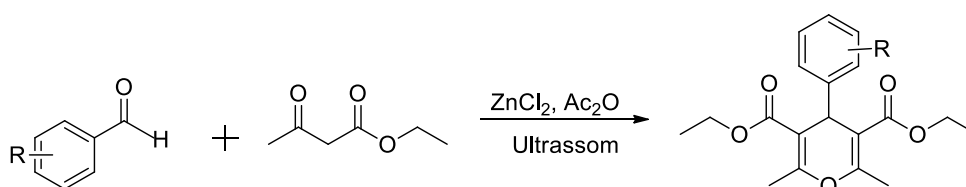
Cano e colaboradores descrevem a síntese do composto **8a** utilizando Fe₃O₄ ou Fe₂O₃ em tolueno, obtendo 85% de rendimento em 3 horas de reação (Esquema 24) (Adaptado de RAMÓN; CANO; YUS, 2011).

Esquema 24: Síntese dos derivados de 4*H*-piranos utilizando Fe₃O₄ ou Fe₂O₃.



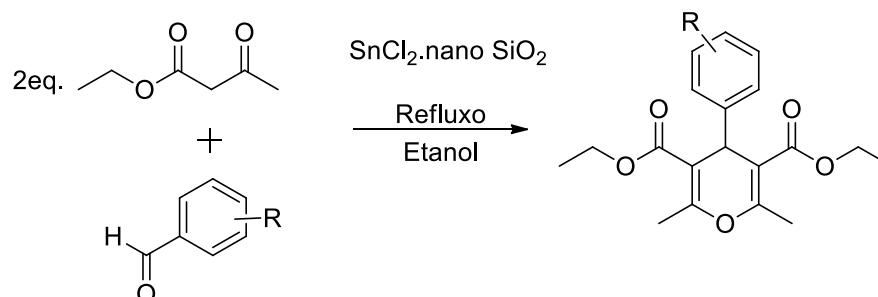
Ni e colaboradores descrevem a síntese do análogo de **8a**, contendo grupos etila, utilizando ZnCl₂ e Ultrassom, com rendimentos de 89% e 35 minutos de reação (Esquema 25) (Adaptado de NI et al., 2010).

Esquema 25: Síntese dos derivados de 4*H*-piranos utilizando ZnCl₂.



Safaei-Ghomi e colaboradores utilizam SnCl₂ suportado em nano-SiO₂ para obtenção do mesmo derivado com 90% de rendimento, sob refluxo (Esquema 26) (Adaptado de SAFAEI-GHOMI et al., 2013).

Esquema 26: Síntese dos derivados de 4*H*-piranos utilizando SnCl₂.



Portanto, devido aos nossos resultados iniciais e as considerações mostradas acima, resolvemos dar continuidade aos nossos estudos para à síntese de derivados de 4*H*-piranos através da RMC entre derivados de benzaldeído e β-cetoesteres na presença do NbCl₅ para isso inicialmente foram realizados testes reacionais para determinar as melhores condições reacionais a serem utilizadas nas RMCs. A reação entre acetoacetato de metila (**7a**) (2,0 mmols) e benzaldeído (**6a**) (1,0 mmol) foi utilizada como reação modelo (Esquema 27). O primeiro teste realizado foi na presença de diferentes concentrações de pentacloreto de nióbio (0,0; 10; 50 e 100% mol), sob atmosfera inerte (N₂), utilizando diclorometano anidro como solvente, à

temperatura ambiente em diferentes tempos reacionais (48, 72 ou 96 horas). Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 3.

Esquema 27: RMC entre benzaldeído (1) e acetoacetato de metila (2), promovida pelo NbCl_5 .

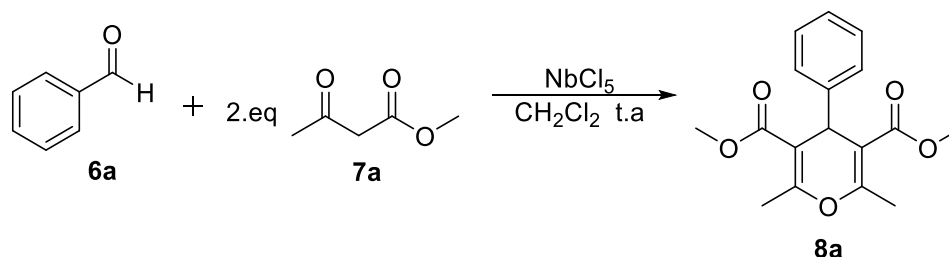


Tabela 3: Resultados obtidos variando a concentração de catalisador e o tempo reacional.

Reação	NbCl_5 (%)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	0,0	120	0
2	10	72	15
3	20	72	23
4	50	72	55
5	100	48	30
6	100	72	80
7	100	96	73

Condições reacionais: benzaldeído (6a) (1,0 mmol) e acetoacetato de metila (7) (2,0 mmol) e NbCl_5 (0-100% mol) em 5 mL de CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente, sob atmosfera de N_2 .

A Tabela 3 mostra que os rendimentos obtidos nas reações utilizando de 0 a 50% mol de NbCl_5 são muito baixos ou que a reação não ocorre. Utilizando o 100% mol de NbCl_5 foi verificado que com 48 horas de reação é possível observar através da cromatografia em camada delgada (CDD) uma pequena quantidade do produto e uma grande quantidade do intermediário. Já com 96 horas é observado um decaimento no rendimento do produto formado e o aparecimento de subprodutos, que pode estar associado à degradação do produto, contudo os mesmos não foram identificados.

A análise da Tabela 3 demonstra que a reação é influenciada pela quantidade presente de NbCl_5 utilizada, sendo que o melhor resultado foi obtido utilizando 100% mol de NbCl_5 em 72 horas (Tabela 3, reação 6).

Em segundo momento, realizamos testes variando o solvente reacional utilizado na RMC estudada, sendo as reações foram realizadas na presença de 100% mol de NbCl_5 para cada mol de derivado do aldeído aromático, em 72 horas, sob atmosfera inerte (N_2), à temperatura ambiente. Os resultados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados obtidos variando o tipo do solvente.

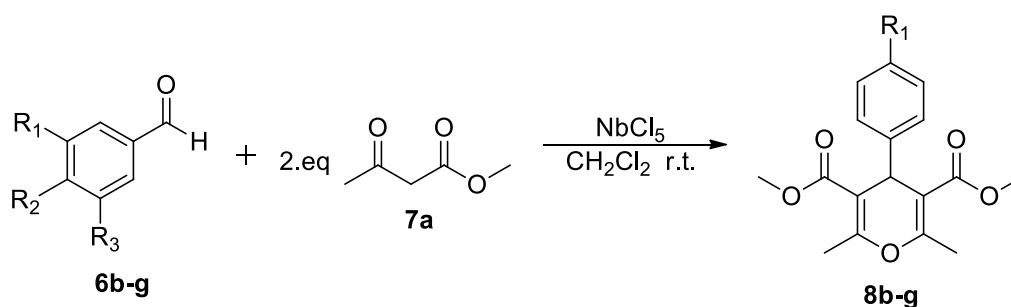
Reação	Solvente	Rendimento (%)
1	CH_2Cl_2	80
2	CH_3CN	65
3	THF	30
4	DCE	39
5	EtOH	0
6	MeOH	0

Condições reacionais: benzaldeído (**6a**) (1,0 mmol) e acetoacetato de metila (**7**) (2,0 mmol) e NbCl_5 (100% mol), à temperatura ambiente, sob atmosfera de N_2 .

Com base na tabela 4 foi observado que os solventes apróticos são os que apresentam as melhores condições para a realização RMC de interesse, sendo o diclorometano o qual apresentou o melhor rendimento reacional. Os solventes próticos (EtOH e MeOH) não levaram a formação dos produtos de interesse, pois é conhecido na literatura, que estes complexam com o pentacloreto de nióbio, levando a formação de alcóóxidos de nióbio, um ácido de Lewis mais fraco. (Lacerda, et. al, 2012)

Após a otimização das condições reacionais, foram realizadas diferentes RMCs variando-se apenas o tipo do aldeído aromático utilizado, sem alterar o composto β -cetoéster (**7a**). (Esquema 28).

Esquema 28: RMC entre derivados de aldeídos aromáticos (**6b-g**) e acetoacetato de metila (**7a**), promovida pelo NbCl_5 .



Os derivados de benzaldeído utilizados em nossos estudos estão demonstrados a seguir (Figura 11):

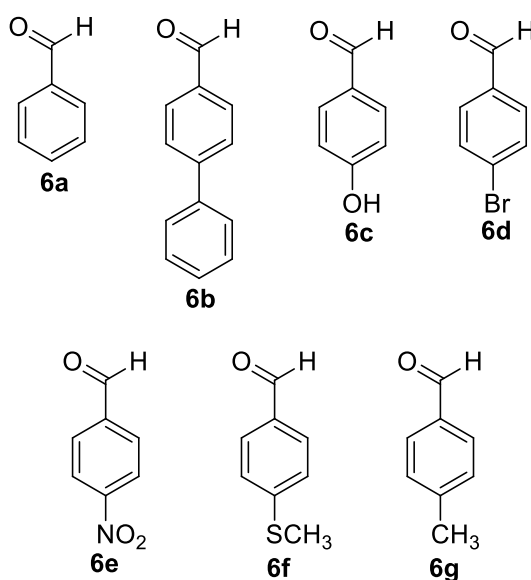


Figura 11: Derivados de benzaldeído (**6a-g**) utilizados nas RMCs para a síntese de derivados de 4H-piranos na presença de NbCl_5 .

As reações foram realizadas na presença de 100% mol de NbCl_5 , sob atmosfera de nitrogênio, à temperatura ambiente, com tempo reacional de 72 horas e utilizando o CH_2Cl_2 anidro como solvente. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando uma mistura de hexano: acetato de etila 6:4 ou 7:3 (v/v), como eluente, dependendo do produto obtido e caracterizados por métodos espectroscópicos (RMN ^1H , RMN ^{13}C e IV).

Os resultados obtidos nos testes reacionais para essas reações estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados obtidos variando o aldeído aromático.

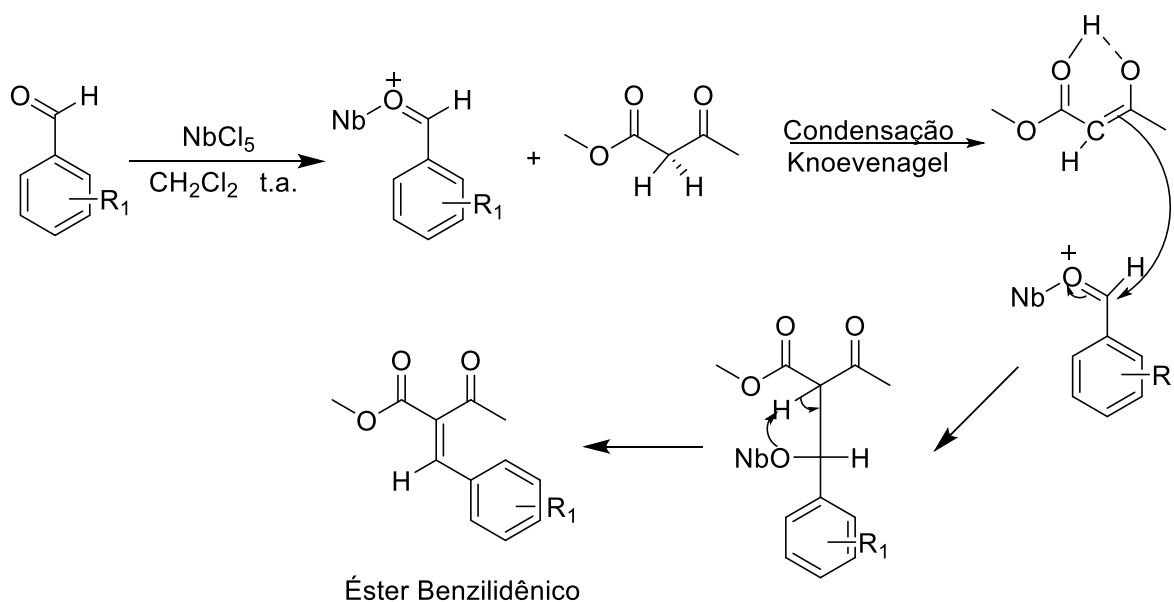
Aldeído	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimento (%)
6a	H	H	H	80
6b	H	C ₆ H ₅	H	91
6c	H	OH	H	78
6d	H	Br	H	76
6e	H	NO ₂	H	77
6f	H	SCH ₃	H	83
6g	H	CH ₃	H	79

Condições reacionais: aldeídos aromáticos (1,0 mmol), acetoacetato de metila (2,0 mmol) e NbCl₅ (100% mol), com tempo reacional de 72 horas, à temperatura ambiente, sob atmosfera de N₂.

Com os resultados apresentados na Tabela 5 foi demonstrado que o NbCl₅ promove a ocorrência da reação multicomponente para a formação dos derivados de 4*H*-piranos, com rendimentos moderados (75-91%) em bons tempos reacionais a temperatura ambiente. Também foi verificado que não houve grandes variações dos resultados (% rendimento e tempo reacional), apresentando resultados semelhantes independentes do derivado de benzaldeído utilizado, sendo o grupo substituinte doador ou retirador de elétrons.

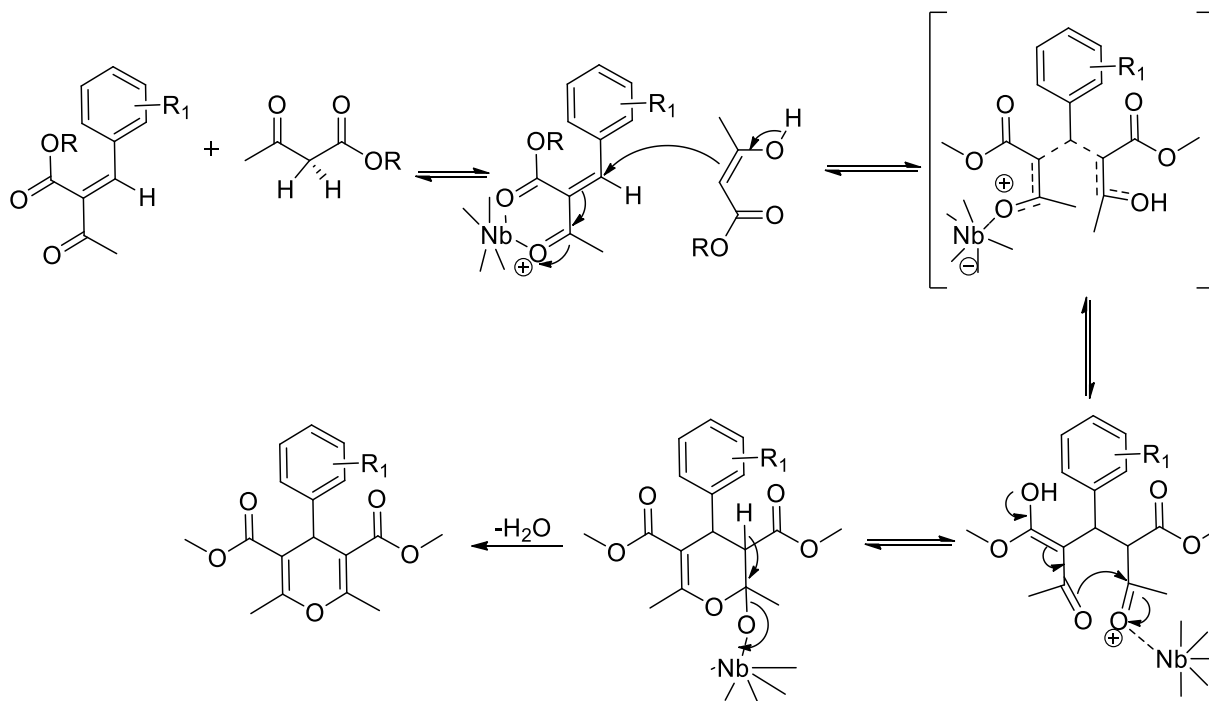
Uma proposta de mecanismo para essa reação multicomponente é apresentada no Esquema 29. A síntese inicia-se pela ativação da carbonila do aldeído aromático pela sua complexação com o pentacloreto de nióbio. Em seguida, ocorre a reação de condensação de Knoevenagel, em que a forma enólica do acetoacetato de metila adiciona-se a carbonila do aldeído, que apresenta um caráter mais eletrofílico devido a sua complexação com o nióbio, levando a formação do éster benzelidênico.

Esquema 29: Etapas reacionais da reação multicomponente para a síntese de derivados de 4*H*-piranos na presença de NbCl₅.



Em seguida o éster benzilidênico, reage com a outra molécula de acetoacetato de metila em sua forma enólica. A dupla ligação da forma enólica do acetoacetato de metila, ataca o carbono β-di-carbonílico do éster benzilidênico através de uma reação de adição de Michael, isto ocorre, pois o carbono β, apresenta um maior caráter eletrofílico devido a deslocalização de elétrons ocasionada pela formação do complexo entre o NbCl₅ e as carbonilas do éster benzilidênico,. Por fim ocorre uma reação de ciclização intramolecular, eliminando uma molécula de água, levando a formação do derivado 4*H*-pirano. (Esquema 30)

Esquema 30: Etapas reacionais da reação multicomponente para a síntese de derivados de 4*H*-piranos na presença de NbCl₅.



Também foram realizados testes reacionais variando-se o tipo de derivado de aldeído (**6h-j**) e o composto β -di-carbonílico utilizado (**7b-d**). Os derivados utilizados estão mostrados na figura 12, esquema 30 e os resultados obtidos estão mostrados na tabela 6:

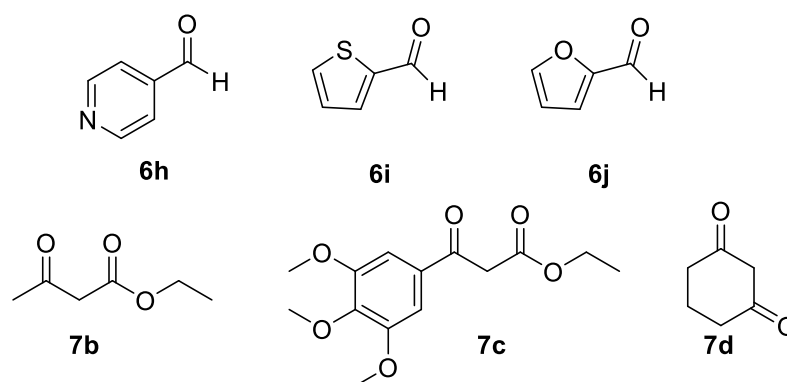


Figura 12: Derivados de aldeídos heteroaromáticos e composto β -di-carbonílico utilizados.

Esquema 31: RMC entre aldeídos heteroaromáticos e compostos β -di-carbonílico promovidos pelo NbCl_5 .

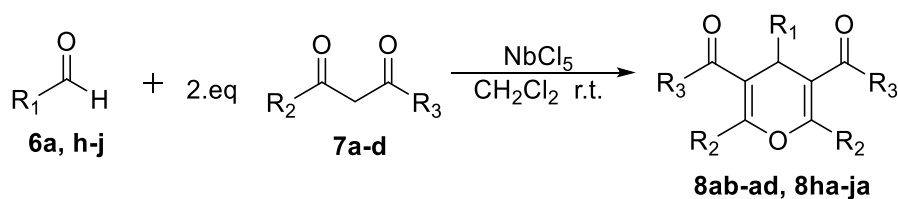


Tabela 6: Resultados obtidos por RMC entre os derivados de compostos 1,3-dicarbonílicos (**7b-d**) e derivados de benzaldeído (**6a,h-j**).

Aldeído	Composto 1,3-dicarbonílico	Rendimento (%)
6a	7b	78 (8ab)
6a	7c	0 (8ac)
6a	7d	87 (8ad)
6h	7a	0 (8ha)
6i	7a	0 (8ia)
6j	7a	0 (8ja)

Analisando a Tabela 6 foi observado que os compostos **8ab** e **8ad** são produzidos com altos rendimentos, enquanto não foi verificado a formação do composto **8ac**, devido provavelmente ao efeito estérico ocasionado pelo grupo trimetóxilfenil.

Em adição, quando analisamos as reações com os aldeídos heteroaromáticos **6h,6i** e **6j** foi observada uma alta formação de produtos de polimerização, fazendo deste modo impossível a purificação dos produtos reacionais (SIQUEIRA; SILVA-FILHO, 2016).

4.1.1. Caracterização Estrutural dos derivados de 4*H*-piranos

Os derivados de 4*H*-piranos sintetizados em nossos estudos exibem uma grande similaridade estrutural entre eles, variando apenas os substituintes no derivado de benzaldeído utilizado. Por esse motivo descrevemos neste texto somente a caracterização do derivado **8a**, os restantes dos espectros estão apresentados no apêndice.

Na Figura 13, é mostrada a estrutura do composto **8a** numerada, para facilitar a identificação dos átomos de hidrogênio e de carbono nos espectros de RMN que serão apresentados a seguir.

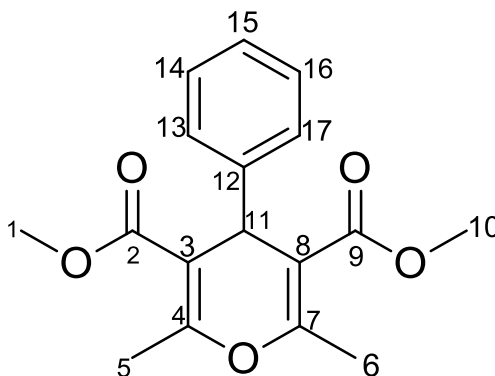


Figura 13: Numeração dos átomos do composto 8a.

O espectro de RMN ^1H do composto **8a** é mostrado na Figura 14 a seguir.

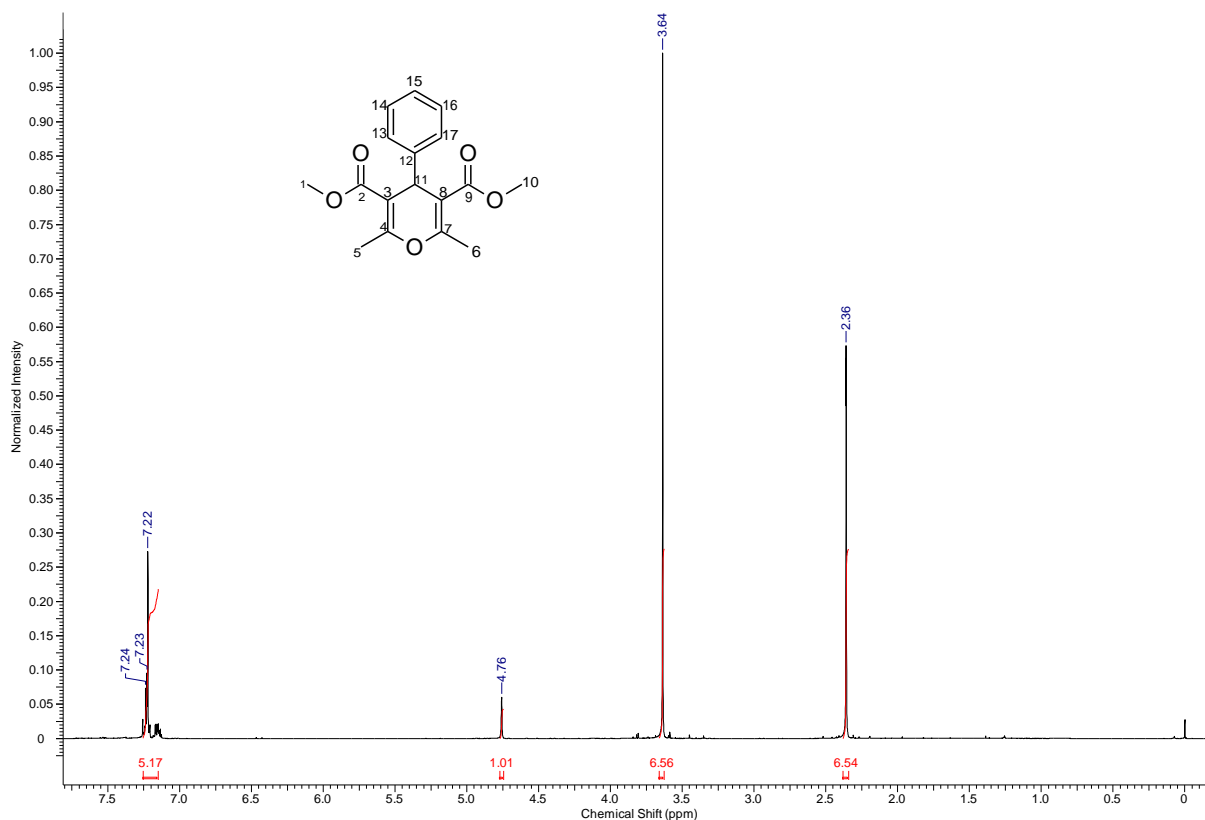


Figura 14: Espectro de RMN ^1H para o composto **8a**.

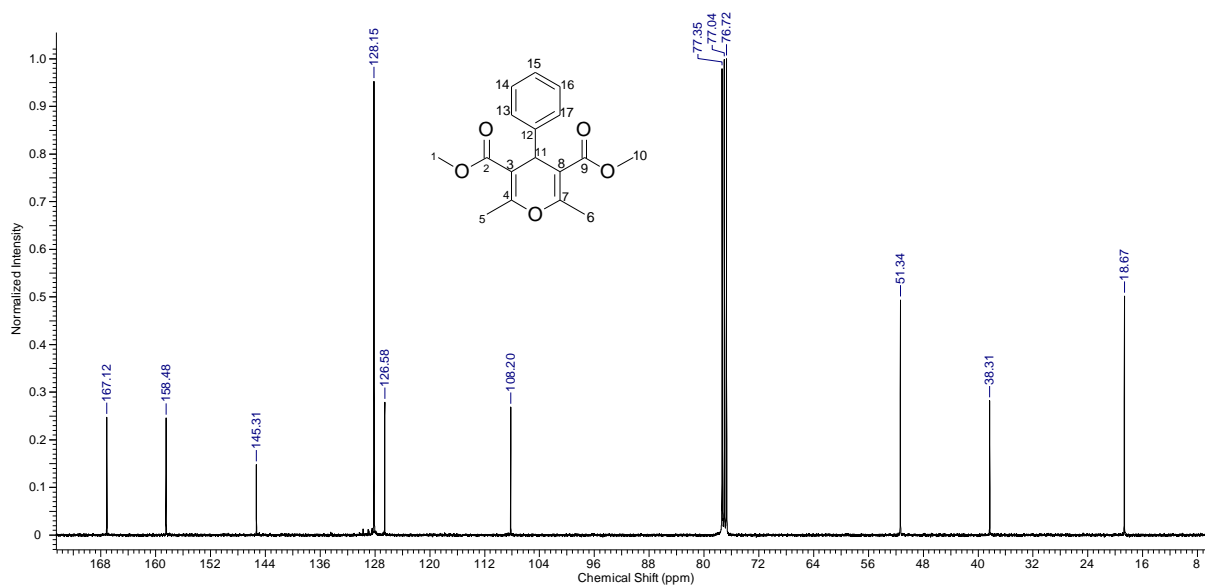
A análise do espectro de RMN- ^1H do composto **8a** (Figura 14) mostrou a presença de um singleto em 2,36 ppm integrando para seis hidrogênios correspondentes aos hidrogênios H-5 e H-6. Em 3,64 ppm, observamos um singleto integrando para seis hidrogênios que corresponde ao H-1 e H-10. Em 4,76 ppm, observamos outro singleto que integra para um hidrogênio referente ao H-11. Percebe-se um multiplete no intervalo de 7,25-7,15 ppm, integrando para cinco hidrogênio, que são referentes aos hidrogênios H-13 a H-17 do anel aromático.

Na Tabela 7, abaixo, são apresentados os dados espectroscópicos de RMN- ^1H para o composto **8a**.

Tabela 7 – Dados espectroscópicos de RMN¹H do composto 8a (CDCl₃)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal
7,25-7,15	H-13 a H-17	m
4,76	H-11	s
3,64	H-1 e H-10	s
2,36	H-5 e H-6	s

O espectro de RMN-¹³C do composto **8a** é mostrado na Figura 15.

**Figura 15:** Espectro de RMN ¹³C para o composto **8a**.

Podemos verificar no espectro de carbono acima, o sinal de carbono em 167,1 ppm referente a carbonilas de éster C2 e C9. Os sinais em 158,5 ppm (C4 e C7) e 108,2 ppm (C3 e C8) são referentes aos carbonos quaternários do anel pirano. Os sinais em 145,3 (C12), 128,1 (C13, C14, C16 e C17) e 126,6 ppm (C15) representam os carbonos do anel aromático. Em 51,3 ppm aparecem os carbonos primários ligados

ao oxigênio do éster C1 e C10. O sinal em 38,3 ppm é referente ao C11, um carbono terciário e por fim o sinal em 18,7 ppm corresponde aos carbonos metílicos C5 e C6.

Os dados espectroscópicos de RMN-¹³C do composto **8a** estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 8 – Dados espectroscópicos de RMN¹³C do composto **8a** (CDCl₃)

δ (ppm)	Atribuição
167,1	C2 e C9 (C=O)
158,4	C4 e C7 (C)
145,3	C12 (C)
128,1	C13, C14, C16 e C17 (CH)
126,5	C15 (CH)
108,2	C3 e C8 (C)
51,3	C1 e C10 (CH ₃)
38,3	C11 (CH)
18,6	C5 e C6 (CH ₃)

Na figura 16, é apresentado o espectro de IV em KBr do composto **8a**.

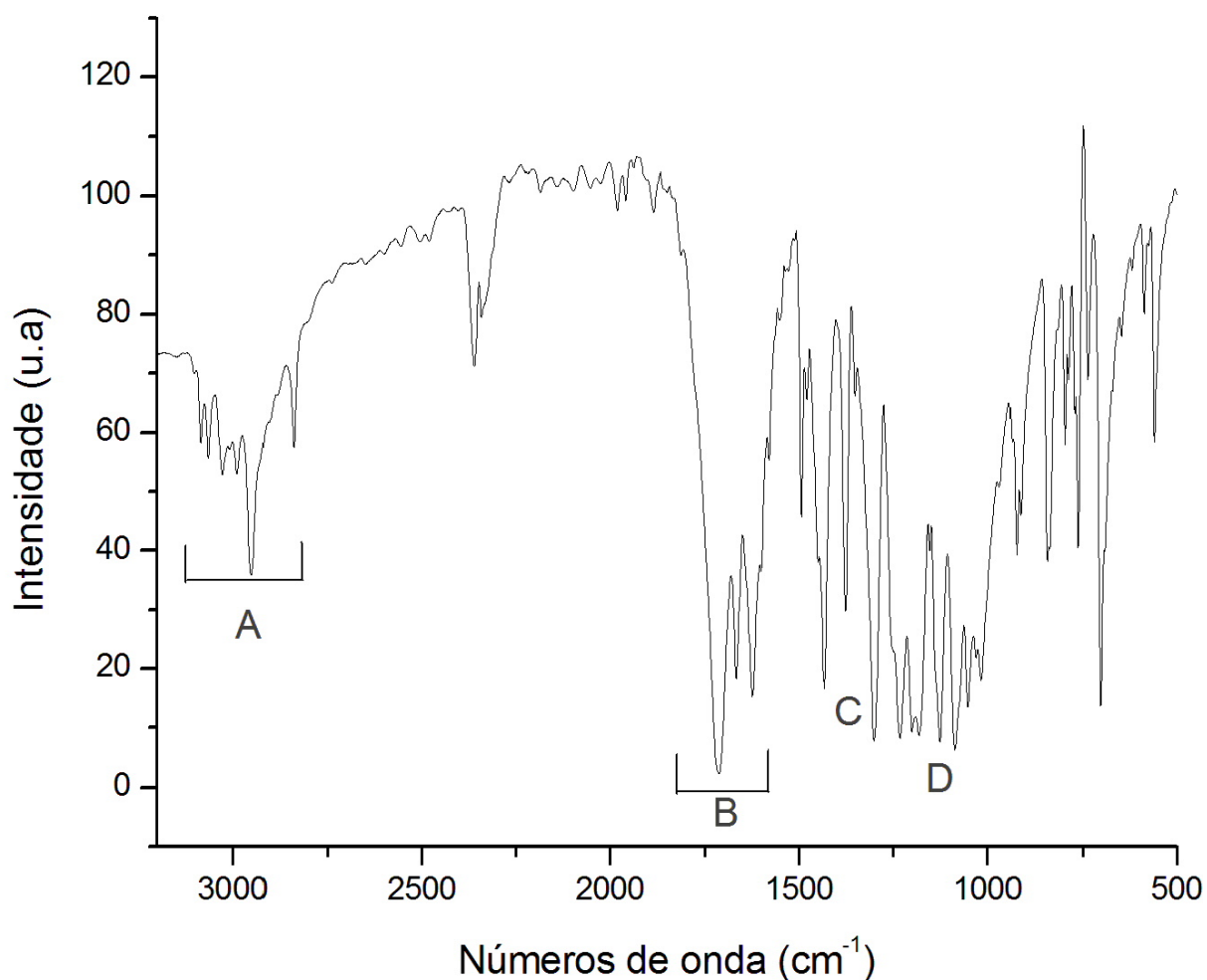


Figura 16: Espectro de IV em KBr do composto **8a**.

O composto apresenta bandas correspondentes ao estiramento C-H dos grupos metilas (CH_3) entre $3085\text{-}2838\text{ cm}^{-1}$ (**A**). A banda entre $1717\text{-}1620\text{ cm}^{-1}$ (**B**) são provenientes do estiramento da ligação C=O da carbonila do éster, que estão associados com as bandas entre $1300\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ referente a deformação da ligação C-O (**D**). Foram observados também as bandas entre $1600\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$ (**C**) referentes ao estiramento das ligações C=C dos anéis aromáticos.

4.2. SÍNTESE DE DERIVADOS DE 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS PROMOVIDA PELO PENTACLORETO DE NIÓBIO.

Conforme mencionado na seção 2.3, os derivados de 1,4-di-hidropiridinas (1,4-DHPs) podem ser facilmente preparados pela reação de Hantzsch, uma reação multicomponente entre derivados de benzaldeído, um derivado de β -ceto-ésteres e acetato de amônia, mas essa reação tradicional apresenta duas grandes desvantagens: o baixo rendimento e o longo tempo reacional. Por esse motivo houve o desenvolvimento de diversas novas metodologias utilizando diferentes tipos de catalisadores e técnicas para aprimoramento dessa reação (WANG, 2009).

Dando continuidade ao nosso estudo sobre a obtenção de compostos heterocíclicos catalisados pelo pentacloreto de nióbio, um novo tipo destes derivados nos chamou atenção na literatura, o éster de Hantzsch (**9**) (Figura 17).

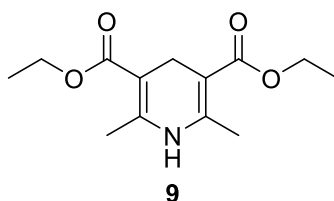


Figura 17: Éster de Hantzsch

Estudos descritos na literatura descrevem que o composto **9**, possui excelentes propriedades anti-oxidantes, e é utilizado como composto mimético ao NAD(P)H (ZHU, LIU, CHENG, 1999; WANG et al., 2004). Isto é devido ao fato de que o éster de Hantzsch (**9**), apresenta estrutura semelhante ao sitio de oxidação/redução do NAD(P)H (Figura 18).

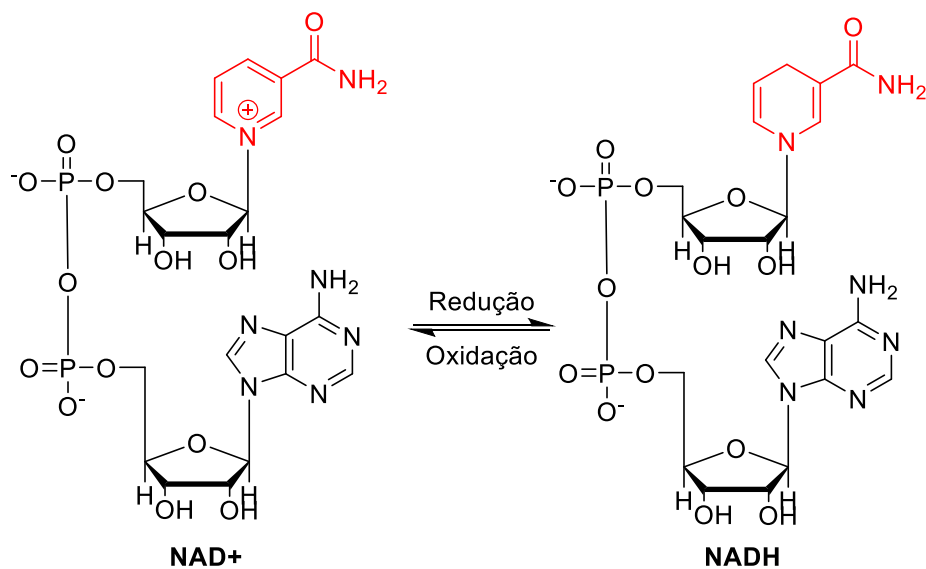
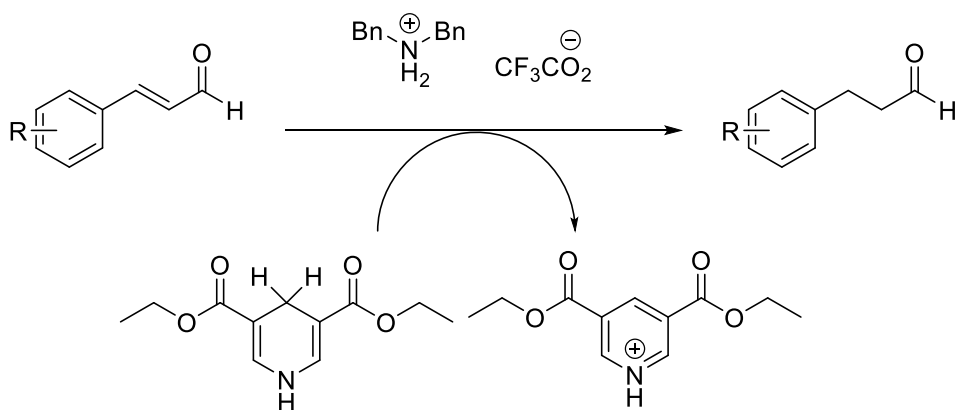


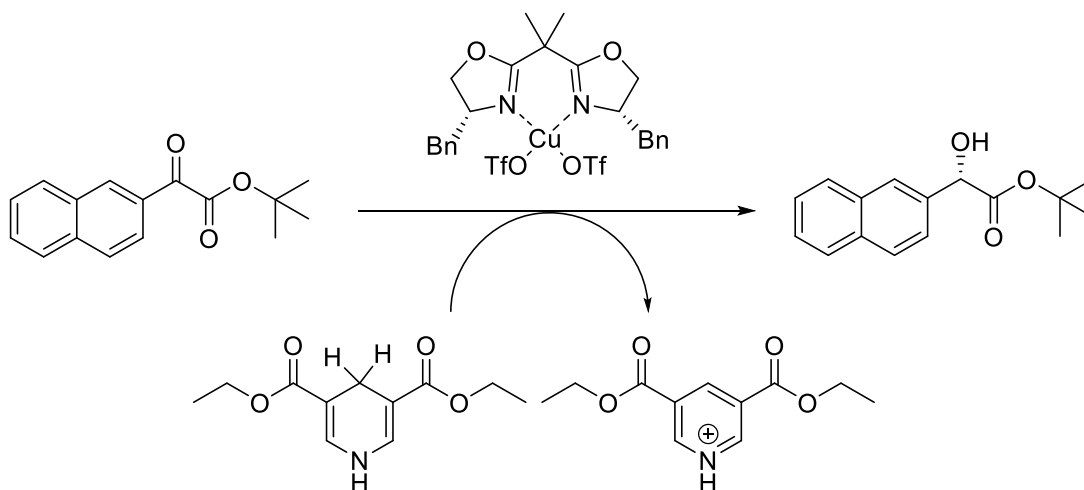
Figura 18: Estruturas do NAD⁺ e NADH.

Outra interessante aplicação do éster de Hantzsch (**9**) é como fonte de átomos de hidrogênio para reações de redução catalítica de ligações C=C, C=O e C=N (Esquema 32 e 33) (YANG; FONSECA; LIST, 2004; YANG; LIST, 2006).

Esquema 32: Redução de duplas C=C mediadas pelo éster de Hantzsch (**9**).



Esquema 33: Redução de duplas C=O mediadas pelo éster de Hantzsch (**9**).



Devido as inúmeras possibilidades de utilização do éster de Hantzsch (**9**), resolvemos investir esforços para tentar obtê-lo via a RMC entre acetoacetato de etila (2,0 mmol) (**7b**), formaldeído (1,0 mmol) (**10**) e acetato de amônia (2,0 mmol) (**11**) (Esquema 32) na presença de diferentes concentrações do NbCl_5 (0,0; 10; 50 e 100% mol). As RMCs foram realizadas sob atmosfera inerte (N_2), utilizando acetonitrila anidra como solvente, em refluxo e em diferentes tempos reacionais (1,2,3 e 24 horas). Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 9.

Esquema 34: RMC entre formaldeído (**10**), acetoacetato de etila (**7b**) e acetato de amônia (**11**) catalisado pelo NbCl_5 .

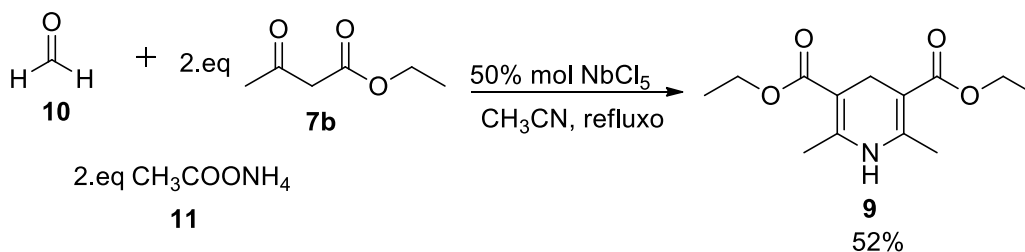


Tabela 9: Resultados obtidos variando a concentração de catalisador e o tempo reacional.

Reação	NbCl ₅ (%)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	0,0	3	3
2	10	1	48
3	10	2	56
4	10	3	63
5	10	24	65
6	20	3	60
7	50	3	52
8	100	3	25

Condições reacionais: formaldeído (**10**) (1,0 mmol) e acetoacetato de etila (**7b**) (2,0 mmol), acetato de amônia (2,0mmol) (**11**) e NbCl₅ (0-100% mol) em 5 mL de CH₃CN, com um tempo reacional de 72 horas, em refluxo, sob atmosfera de N₂.

Analisando a Tabela 9 foi observado que a reação multicomponente ocorre mesmo na ausência do catalisador, mas sua cinética é lenta. Também é possível verificar na tabela 9, que a reação é influenciada pela quantidade de NbCl₅ utilizada, sendo que os melhores resultados foram obtidos utilizando 10% mol de NbCl₅ em 3 horas (entrada 4), e em quantidades maiores de NbCl₅ ou tempos reacionais maiores, não são verificadas grandes variações na proporção dos produtos formados. Com 100% mol de NbCl₅, é verificado uma grande formação de subprodutos reacionais (não identificados). Assim, resolvemos utilizar nas próximas reações a proporção de 10% mol de pentacloro de nióbio, por ser uma concentração apropriada para o processo de catálise da RMC estudada.

Na sequência realizamos testes reacionais variando o tipo de solvente utilizado, afim de se verificar qual é a influência destes no tempo reacional e no rendimento de formação do Éster de Hantzsch (**9**). Os testes reacionais variando o solvente reacional foram realizados utilizando a proporção de 100% mol de NbCl₅, para cada mol de formaldeído, em 3 horas, sob atmosfera inerte (N₂), em refluxo. Os resultados estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Resultados obtidos variando o tipo do solvente.

Reação	Solvente	Rendimento (%)
1	CH ₂ Cl ₂	45
2	CH ₃ CN	63
3	THF	30
4	DCE	44
5	CH ₃ CH ₂ OH	53
6	CH ₃ OH	50

Condições reacionais: formaldeído (**10**) (1,0 mmol), acetoacetato de etila (**7b**) (2,0 mmol), acetato de amônia (2,0 mmol) (**11**) e NbCl₅ (10% mol), com um tempo reacional de 3 horas, em refluxo, em atmosfera de N₂.

Os resultados obtidos mostraram que o NbCl₅ catalisa a RMC entre o formaldeído (**10**), acetoacetato de etila (**7b**) e o acetato de amônia (**11**), em condições reacionais suaves, em ótimos tempos reacionais e com bons rendimentos.

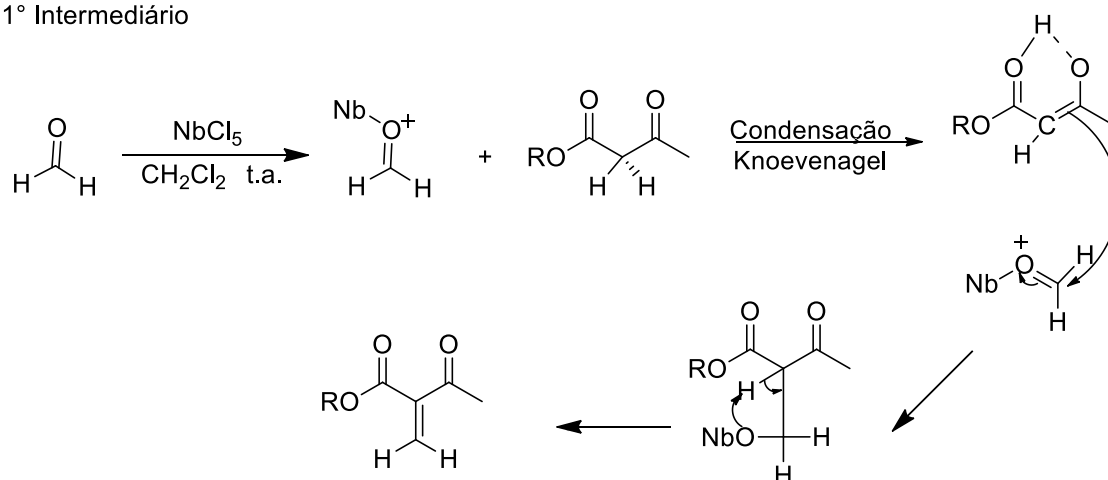
Uma proposta de mecanismo para essa reação multicomponente é apresentada no Esquema 35. A primeira etapa da síntese é a formação de dois intermediários: o éster e a enamina.

A síntese do éster α,β -insaturado inicia-se pela ativação da carbonila do aldeído através da sua complexação com o pentacloroeto de nióbio. Em seguida, ocorre à reação de condensação de Knoevenagel, em que o acetoacetato de metila adiciona-se a carbonila do aldeído, que apresenta um caráter mais eletrofílico levando a formação do primeiro intermediário um β -ceto-éster α, β insaturado.

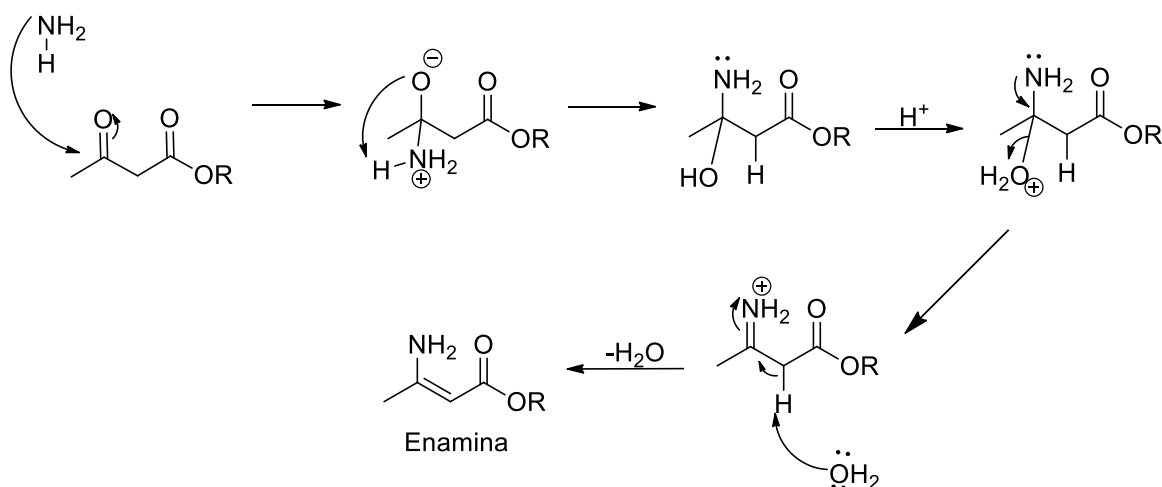
A síntese da enamina começa pela adição nucleofílica da amina no aldeído, seguida pela transferência de próton do nitrogênio para o oxigênio. Em seguida ocorre a protonação de uma hidroxila pelo catalisador ácido, convertendo-o assim em um melhor grupo de saída. Com a eliminação da água pelos elétrons do par isolado sobre o nitrogênio, é gerado um íon imínio. A seguir com a perda de um próton do átomo de carbono em alfa, ocorre a formação da enamina.

Esquema 35: Etapas reacionais da reação multicomponente para a síntese de derivados de 1,4-di-hidropiridinas na presença de NbCl_5 .

1° Intermediário

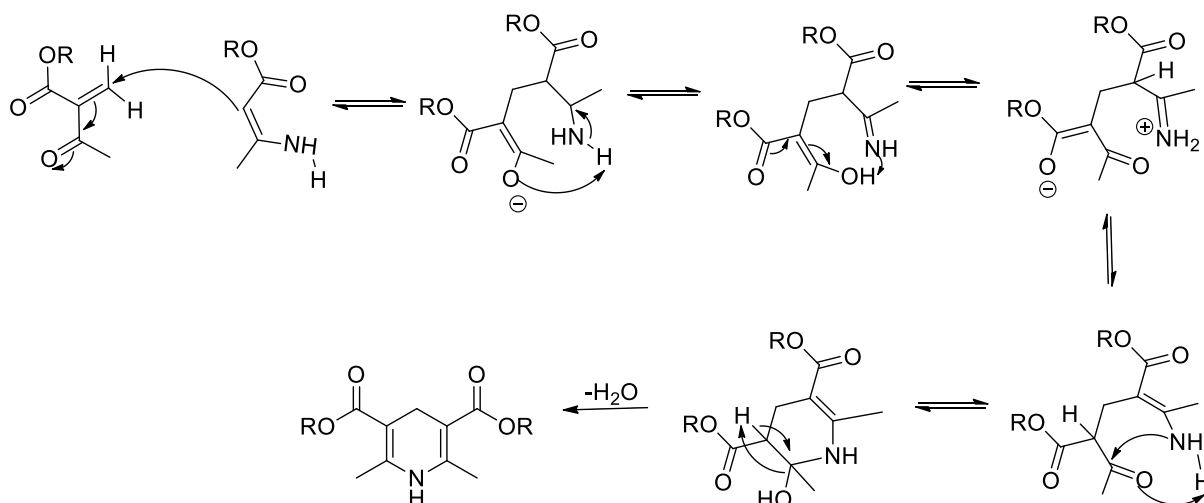


2° Intermediário



Em seguida, através de uma reação de adição de Michael, a dupla ligação da enamina ataca o carbono β -di-carbonílico do β -ceto-éster α,β insaturado. A etapa final da síntese ocorre uma reação de ciclização intramolecular, eliminando uma molécula de água, formando deste modo um derivado 1,4-di-hidropiridina. (Esquema 36)

Esquema 36: Etapas reacionais da reação multicomponente para a síntese de derivados de 1,4-di-hidropiridinas na presença de NbCl_5 .



Contudo, devido ao fim dos nossos prazos para realizar a defesa da dissertação de mestrado, não foi possível realizar até o momento, outros testes reacionais variando-se o composto β -di-carbônico utilizado, bem como, os derivados de aldeído aromáticos propostos em nossos objetivos, sendo que estes testes devem ficar para estudos futuros.

4.1.1. Caracterização Estrutural do Éster de Hantzsch (9)

Assim como realizado na caracterização dos 4*H*-piranos, na Figura 19, é mostrada a estrutura do composto **9** numerada, para facilitar desse modo a identificação dos átomos de hidrogênio e de carbono nos espectros de RMN que serão apresentados a seguir.

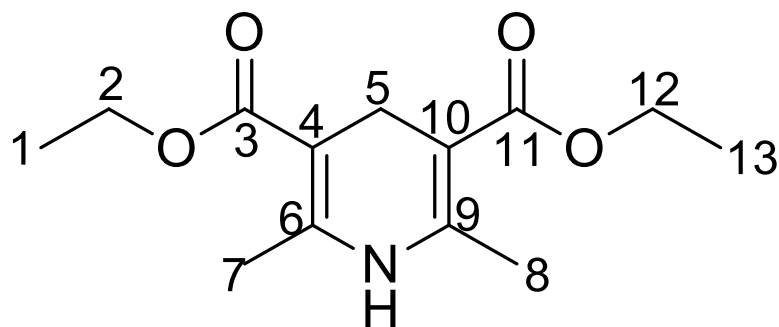


Figura 19: Numeração dos átomos do composto 9.

O espectro de RMN ^1H do composto **9** é mostrado na Figura 20 a seguir.

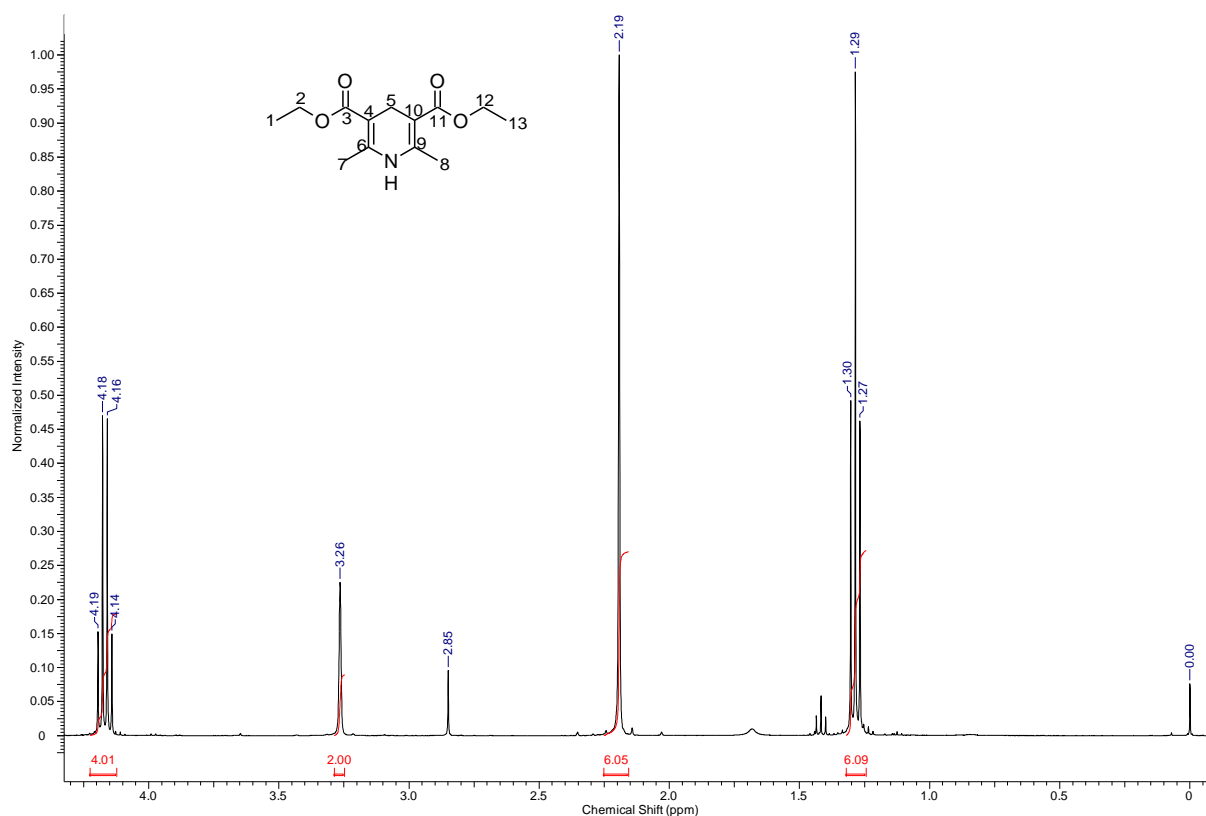


Figura 20: Espectro de RMN ^1H para o composto **9**.

A análise do espectro de RMN ^1H do composto **9** (Figura 20) mostrou a presença de um tripleto ($J= 7,1$ Hz) em 1,29 ppm integrando para seis hidrogênios correspondentes aos hidrogênios H-1 e H-13. Em 2,19 ppm, observamos um singlete integrando para seis hidrogênios que corresponde ao H-7 e H-8. Temos um singlete em 2,85 ppm referente ao etanol utilizado na recristalização. Em 3,26 ppm,

observamos outro singleto que integra para dois hidrogênios referente ao H-5. Percebe-se um quadruplo (J= 7,2 Hz) no intervalo de 4,17 ppm, integrando para quatro hidrogênios, que são referentes aos hidrogênios H-2 e H-12.

Na Tabela 11, abaixo, são apresentados os dados espectroscópicos de RMN-¹H para o composto **9**.

Tabela 11 – Dados espectroscópicos de RMN¹H do composto **9** (CDCl₃)

δ (ppm)	Atribuição	Sinal
4,17	H-2 e H-12	q
3,26	H-5	s
2,19	H-7 e H-8	s
1,29	H-1 e H-13	t

O espectro de RMN ¹³C do composto **9** é mostrado na Figura 21.

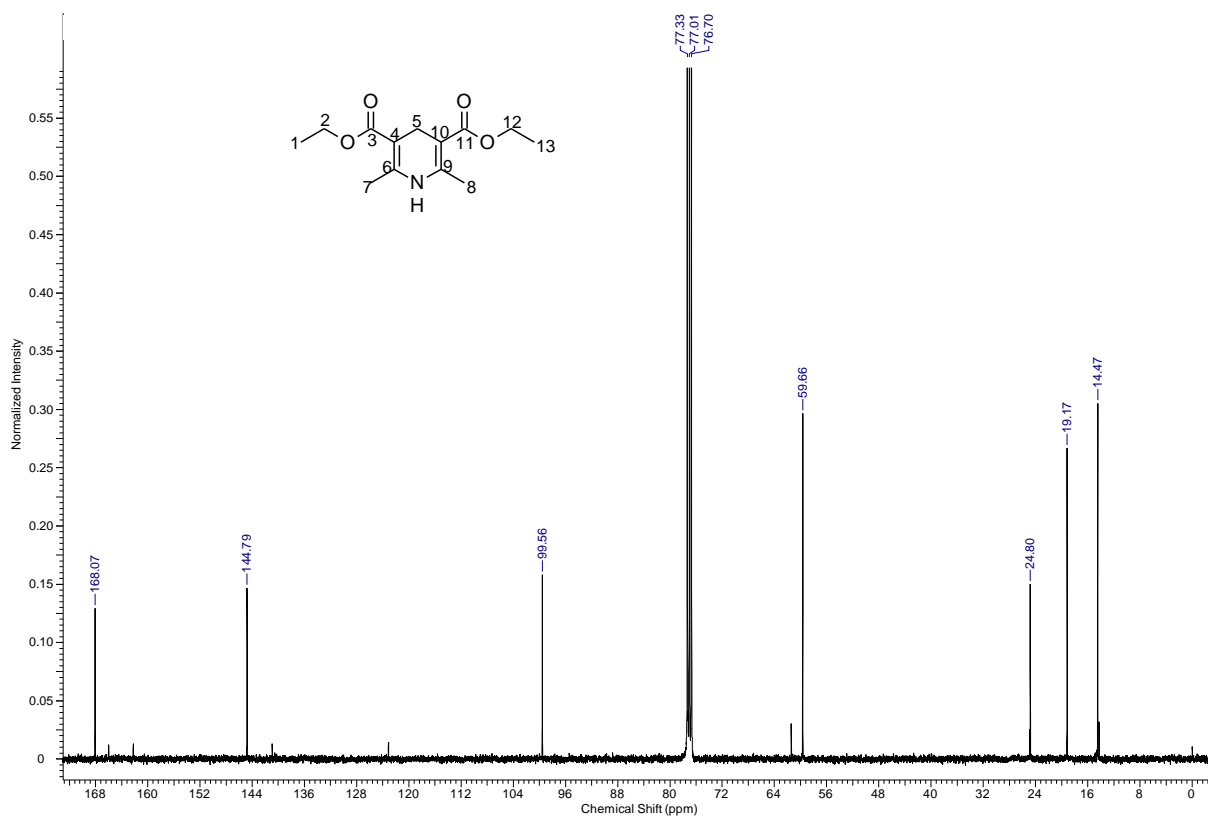


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C para o composto **9**.

Podemos verificar no espectro de carbono acima, o sinal de carbono em 168,0 ppm referente a carbonilas de éster C3 e C11. Os sinais em 144,8 ppm (C6 e C9) e 99,6 ppm (C4 e C10) são referentes aos carbonos quaternários do anel piridinico. Em 59,7 ppm aparecem os carbonos secundários ligados ao oxigênio do éster C2 e C12. O sinal em 24,8 ppm é referente ao C5, um carbono secundário e por fim o sinal em 14,5 ppm corresponde aos carbonos metílicos C7 e C8.

Os dados espectroscópicos de RMN ^{13}C do composto **9** estão resumidos na Tabelas 12.

Tabela 12 – Dados espectroscópicos de RMN¹³C do composto **9** (CDCl₃)

δ (ppm)	Atribuição
168,0	C3 e C11 (C=O)
144,8	C6 e C9 (C)
99,6	C4 e C10 (C)
59,7	C2 e C12 (CH ₂)
24,8	C5 (CH ₂)
14,5	C7 e C8 (CH ₃)

Na figura 22, a seguir, é apresentado o espectro de IV em KBr do composto **9**.

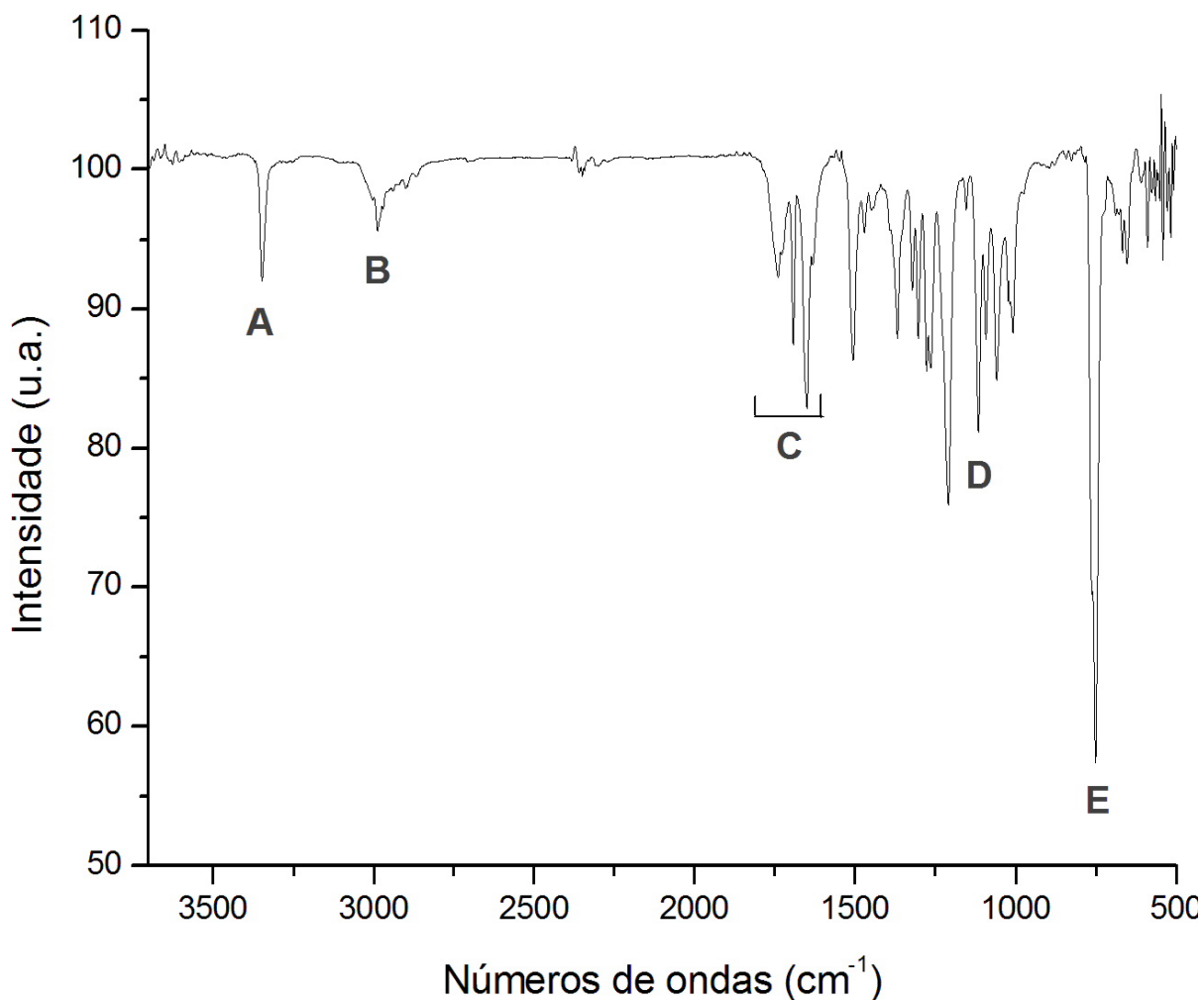


Figura 22: Espectro de IV em KBr do composto **9**.

O composto apresenta a banda corresponde ao estiramento da ligação N-H em 3353 cm^{-1} (**A**). Na região de 2987 cm^{-1} são observadas do estiramento da banda C-H dos grupos metilas (CH_3) (**B**). A banda entre $1742\text{-}1649 \text{ cm}^{-1}$ (**C**) são provenientes do estiramento da ligação C=O da carbonila do éster, que estão associados com as bandas entre $1300\text{-}1100 \text{ cm}^{-1}$ referente a deformação da ligação C-O (**D**). Foi observado também a banda em 756 cm^{-1} (**E**) referente a deformação angular dos grupos etilas.

5.PARTE EXPERIMENTAL

5. EXPERIMENTAL

5.1. ANÁLISES REALIZADAS

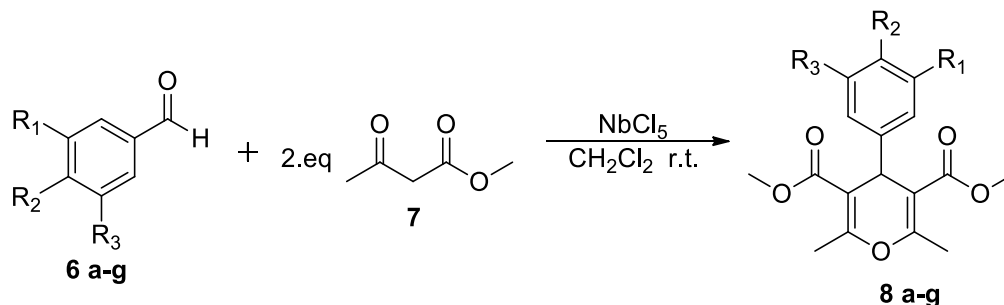
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H , 400 MHz) e ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C , 100 MHz) foram obtidos a partir de um espectrômetro Bruker DRX-400 e os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H , 300 MHz) em um espectrômetro Bruker DPX-300, no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto(USP). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, sl = singlete largo, d = dubleto, dd = duplo dupleto, m = multipleteo, etc.), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênio deduzido da integral relativa.

Os espectros de IV foram registrados em um espectrômetro Jasco modelo FT/IR-4600, no intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} , no laboratório de Bioquímica da Faculdade de Ciências de Bauru (UNESP)

As análises por cromatografia em camada delgada foram feitas em placas de sílica gel 60 da Aldrich®, que foram visualizadas utilizando como revelador uma solução aquosa de ácido fosfomolibdico/sulfato de cério (IV) e amônio/ácido sulfúrico ou vapor de I_2 sólido. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas com sílica gel 60 (70-230 mesh) da Aldrich®.

Todos os reagentes foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) e utilizados sem purificação adicional, porém, os solventes foram convenientemente purificados conforme métodos usuais (ARMAREGO; CHAI, 2009).

5.2. PROCEDIMENTO GERAL DAS REAÇÕES ONE-POT PARA A OBTENÇÃO DOS DERIVADOS DE 4H-PIRANOS.



Procedimento: Em um balão de duas bocas de 25,0 mL, sob atmosfera de N₂, adicionou-se 0,270 g de NbCl₅ (1,0 mmol) e 1,0 mL de CH₂Cl₂ anidro. Em seguida, foi adicionada uma solução contendo os correspondentes aldeídos aromáticos (**6a-j**) (1,0 mmol) e acetoacetato de metila (**7a**) (2,0 mmol) em 4,0 mL de CH₂Cl₂ anidro. Após a adição, a mistura reacional foi mantida sob agitação por 36 horas (Tabela 10), à temperatura ambiente e acompanhada por camada delgada. As reações foram cessadas pela adição de 5,0 mL de água destilada e extraídas com diclorometano (CH₂Cl₂) (3 x 10 mL), as fases foram separadas, a fase orgânica lavada com soluções saturadas de NaHCO₃ (3 x 10,0 mL) e NaCl (2 x 10,0 mL), seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado. Os produtos formados (**8a-g**) foram purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando uma mistura de hexano: acetato de etila como eluente e caracterizados por métodos espectroscópicos (RMN ¹H, RMN ¹³C e IV).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS

2,6-Dimetil-4-aryl-4H-pirano-3,5-dicarboxilato de metila (**8a**)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,36 (s, 6H, -CH₃); 3,64 (s, 6H, -CH₃); 4,76 (s, 1H, -CH); 7,22 (m, 5H, Ar-H); **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃); δ = 18,67; 38,31; 51,34; 108,20; 126,58; 128,15; 145,31; 158,48; 167,12. **IV**: 2945; 1713; 1626; 1428; 1303; 1088 cm⁻¹.

2,6-Dimetil-4-(4-Bifenil)-4H-pirano-3,5-dicarboxilato de metila (8b)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,38 (s, 6H, -CH₃); 3,65 (s, 6H, -CH₃); 4,81 (s, 1H, -CH); 7,29 (d, *J*=8,1 Hz, 2H, Ar-H); 7,39 (m, 1H, Ar-H); 7,46 (m, 4H, Ar-H); 7,54 (d, *J*=8,3 Hz, 2H, Ar-H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ = 18, 7; 38,3; 51,3; 108,2; 126,6; 128,2; 145,3; 158,5; 167,1. **IV**: 1705; 1601; 1303; 1175 cm⁻¹.

2,6-Dimetil-4-(4-hidroxifenil)-4H-pirano-3,5-dicarboxilato de metila (8c)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,35 (s, 6H, -CH₃); 3,65 (s, 6H, -CH₃); 4,69 (s, 1H, -CH); 4,85 (s, 1H, OH); 6,70 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, Ar-H); 7,08 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, Ar-H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ = 18,7; 37,5; 51,4; 108,4; 115,0; 115,9; 129,4; 130,00; 137,8; 154,2; 158,3; 167,3. **IV**: 3440; 2940; 1719; 1682; 1449; 1347; 1019 cm⁻¹.

2,6-Dimetil-4-(4-bromofenil)-4H-pirano-3,5-dicarboxilato de metila (8d)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,36 (s, 6H, -CH₃); 3,64 (s, 6H, -CH₃), 4,72 (s, 1H, -CH); 7,10 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7,35 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, Ar-H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ = 18,7; 37,9; 51,4; 107,8; 120,5; 129,9; 131,2; 132,5; 135,1; 144,4; 158,72; 166,9; 191,0. **IV**: 2951; 1713; 1629; 1433; 1293; 1012; 497 cm⁻¹.

2,6-Dimetil-4-(4-nitrofenil)-4H-pirano-3,5-dicarboxilato de metila (8e)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,39 (s, 6H, -CH₃); 3,65 (s, 6H, -CH₃); 4,87 (s, 1H, -CH); 7,40 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, Ar-H); 8,41 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, Ar-H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ = 18,8; 38,6; 51,6; 107,2; 123,5; 124,3; 129,1; 130,5; 140,1; 146,7; 151,18; 152,8; 159,4; 166,6; 190,2. **IV**: 2963; 1723; 1602; 1523; 1453; 1345; 1019 cm⁻¹.

2,6-Dimetil-4-(4-Metiotiofenil)-4H-pirano-3,5-dicarboxilato de metila (8f)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,31 (s, 6H, -CH₃); 2,64 (s, 2H, -CH₃); 3,58 (s, 6H, -CH₃); 4,75 (s, 1H, -CH), 7.32 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, Ar-H); 7,46 (d, *J*=8.3 Hz, 2H, Ar-H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ = 13,1; 17,8; 21,7; 23,7; 28,7; 30,9; 35,6; 37,3; 42,64; 50,5; 106,6; 122,6; 128,3; 147,8; 158,0; 165,8.

2,6-Dimetil-4-(p-tolualdeido)-4H-pirano-3,5-dicarboxilato de metila (8g)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,28 (s, 6H, -CH₃); 2,35 (s, 6H, -CH₃), 3,64 (s, 6H, -CH₃), 4,72 (s, 1H, -CH); 7,04 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,11 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ = 18,7; 21,0; 37,8; 51,4; 108,3; 12,0; 128,9; 136,1; 142,4; 158,4; 187,2. **IV**: 2945; 1713; 1629; 1438; 1379; 1035 cm⁻¹.

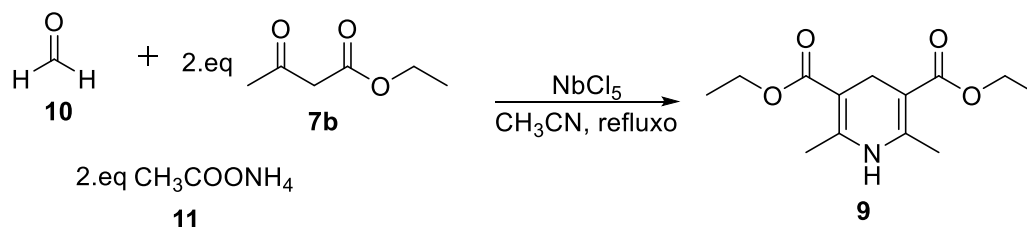
2,6-Dimetil-4-aril-4H-pirano-3,5-dicarboxilato de etila (8ab)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,19 (t, 6H, $J= 7.1$ Hz, -CH₃); 2,36 (s, 6H, -CH₃); 4,08 (m, 4H, -CH₂-); 4,75 (s, 1H, -CH); 7,22 (m, 5H, Ar-H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃), δ = 14,1; 18,7; 38,5; 60,3; 108,2; 126,5; 127,9; 128,5; 145,5; 158,1; 166,7.

9-fenil-3,4,5,6,7,9-hexa-hidro-1H-xanteno-1,8 (2H) -diona (8ad)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,08-1,96 (m, 4H, -CH₂-); 2,41-2,30 (m, 4H, -CH₂-); 2,70-2,52 (m, 4H, -CH₂-); 4,83 (s, 1H, -CH-); 7,13 (m, 1H, Ar-H); 7,23 (dd, 2H, $J= 6.9$ Hz, Ar-H); 7,33-7,29 (m, 2H, Ar-H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 20,3; 27,1; 31,6; 36,9; 116,9; 126,4; 128,1; 128,4; 144,3; 163,9; 196,5.

5.4. PROCEDIMENTO GERAL DAS REAÇÕES MULTICOMPONENTES PARA A OBTENÇÃO DOS DERIVADOS DO ÉSTER DE HANTZSCH (9).



Procedimento: Em um balão de duas bocas de 25,0 mL, sob atmosfera de N_2 , adicionou-se 0,027 g de NbCl_5 (0,1 mmol) e 1,0 mL de CH_3CN anidro. Em seguida, foi adicionada uma solução contendo o formaldeído (**10**) (1,0 mmol), acetoacetato de etila (**7b**) (2,0 mmol) e acetato de amônia (**11**) em 4,0 mL de CH_3CN anidro. Após a adição, a mistura reacional foi mantida sob agitação por 3 horas, em refluxo. As reações foram cessadas pela adição de 5,0 mL de água destilada e extraídas com acetato de etila ($\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) (3 x 10 mL), as fases foram separadas, a fase orgânica lavada com soluções saturadas de NaHCO_3 (3 x 10,0 mL) e NaCl (2 x 10,0 mL), seca com MgSO_4 anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado. O produto formado (**9**) foi purificado por recristalização em etanol e caracterizados por métodos espectroscópicos (RMN- ^1H e RMN- ^{13}C).

DADOS ESPECTROSCÓPICOS

2,6-Dimetil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de etila (**9**)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 6H, $-\text{CH}_3$); 2,19 (s, 6H, $-\text{CH}_3$); 3,26 (s, 1H, $-\text{CH}_2$); 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 4H, $-\text{CH}_2$); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3), δ = 14,5; 19,2; 24,8; 59,7; 99,6; 144,8; 168,0. **IV:** 3353; 2985; 1739; 1695; 1363; 1302; 1014; 753 cm^{-1} .

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

O estudo realizado nos permitiu verificar que o NbCl_5 é um bom promotor para a reação multicomponente entre 2 equivalente de acetoacetato de metila e aldeídos aromáticos. A metodologia utiliza materiais de fácil e simples obtenção. As reações foram realizadas com 100% mol de NbCl_5 , a temperatura ambiente, com um tempo reacional de 72 horas, fornecendo derivados de 4*H*-piranos com rendimentos satisfatórios (77%-91%). (SIQUEIRA; SILVA-FILHO, 2016)

Outra conclusão obtida durante o estudo sobre a síntese de derivados de 4*H*-piranos é que os substituintes presentes nos derivados de benzaldeídos, sendo doador ou retirador de elétrons, não apresentam grandes variações dos resultados (tempo reacional e rendimento).

Foi realizado também um estudo sobre a otimização das reações multicomponentes (RMC) para a obtenção de derivados do éster de Hantzsch (**9**), observando que a melhor quantidade do NbCl_5 a ser utilizado nessas reações é 10% mol de NbCl_5 , obtendo-se rendimentos satisfatórios em um bom tempo reacional.

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELRAZEK, F. M. et al. Synthesis and Molluscicidal Activity of New Cinnoline and Pyrano [2,3-c]pyrazole Derivatives. **Archiv Der Pharmazie**, [s.l.], v. 339, n. 8, p.456-460, ago. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.200600057>.

AKBARI, J.D. et al. Molecular iodine-catalyzes one-pot synthesis of some new Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient te. **Arkivoc**. Rajkot, p. 126-135.,2008.

ALLARD, S. et al. Organic Semiconductors for Solution-Processable Field-Effect Transistors (OFETs). **Angewandte Chemie International Edition**, [s.l.], v. 47, n. 22, p.4070-4098, 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200701920>.

ANDRADE, A.; SANTOS, G. C.; SILVA-FILHO, L. C.; Synthesis of Quinoline Derivatives by Multicomponent Reaction Using Niobium Pentachloride as Lewis Acid. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 2014 (Online). Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhet.1980/full>> Acesso em: 16 fev. 2016.

ANDRADE, C. K. Z. Niobium pentachloride in organic synthesis: applications and perspectives. **Current Organic Synthesis**, v. 1, n. 4, p. 333-353, 2004. <http://dx.doi.org/10.2174/1570179043366639>.

ANDRADE, C. K. Z. et al. Recent Applications of Niobium Catalysts in Organic Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, Bussum, v. 3, p. 271, 2006. <http://dx.doi.org/10.2174/157019306778742823>.

ANDREANI, L. L; LAPI, E. Aspects and orientations of modern pharmacognosy, **Bollentino Chimico Farmaceutico**, v. 99, p. 583–586, 1960.

ARJUNAN, T. V.; SENTHIL, T S. Review: Dye sensitised solar cells. **Materials Technology**, v. 28, n. 1-2, p. 9-14, 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1179/1753555712y.0000000040>.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of laboratory chemicals**. 6th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009.

ARPINI, B. et al. Recent Advances in Using Niobium Compounds as Catalysts in Organic Chemistry. **Current Organic Synthesis**, v. 12, n. 5, p.570-583, 2015. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/157017941205150821125817>.

ARUNACHALAM, V. S.; FLEISCHER, E. L. The global energy landscape and materials innovation. **MRS Bulletin**, v. 33, p. 264-276, 2008.

ASWIN, K. et al. An efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives through Hantzsch reaction catalysed by melamine trisulfonic acid. **Journal of Taibah University For Science**, Melvisharam, v. 6, n. 1, p.1-9, 2012.

BANERJEE, S. et al. A green one-pot multicomponent synthesis of 4H-pyrans and polysubstituted aniline derivatives of biological, pharmacological, and optical applications using silica nanoparticles as reusable catalyst. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 52, n. 16, p.1878-1881, 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.02.031>.

BANSAL, R. K. **Heterocyclic chemistry**. 3. ed. New Delhi: New Age, 562 p, 1999.

BAROLO, C.; Organometallic Dyes in Dye-sensitized Solar Cells: from Molecular engineering to photovoltaic properties. **Curso sobre Células Solares Híbridas e Sensibilizadas**, Bauru, 84 slides, 2014.

BARTOLOMEU, A. A.; MENEZES, M.; SILVA FILHO, L. Efficient one-pot synthesis of 14-aryl-14H-dibenzo[a,j]xanthene derivatives promoted by niobium pentachloride. **Chemical Papers**, [s.l.], v. 68, n. 11, p.1593-1600, 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2478/s11696-014-0597-8>.

BAYONA, G. A. L. **Desenvolvimento de filmes de ITO para dispositivos orgânicos eletroluminescentes invertidos (IOLEDs) e transparentes (TOLEDs)**. 2012. 106 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - Puc-rj, Rio de Janeiro, 2012.

BENNISTON, A. C.; HARRIMAN, A.; LLARENA, I.; SAMS, C. A. **Chemistry of Materials**, v. 19, p. 1931-1938, 2007.

BIASON GOMES, M. A.; ONOFRE, S.; JUANTO, S.; BULHÕES, L. O. S. Anodization of niobium in sulphuric acid media. **Journal of Applied Electrochemistry**. v. 21, p. 1023-1030, 1991.

BIENAYMÉ, H.; HULME, C.; ODDON, G.; SCHMITT, P. Maximizing synthetic efficiency: multi-component transformation lead the way. **Chemistry: A European Journal**, v. 6, n. 18, p. 3321-3329, 2000.

BIHANI, M.; BORA, P. P.; BEZ, G. Synthesis of Polyfunctionalized 4 H -Pyrans. **Journal of Chemistry**, [s.l.], v. 2013, p.1-7, 2013. Hindawi Publishing Corporation. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/785930>.

BONSIGNORE, L.; LOY, G.; SECCI, D.; CALIGNANO, A. Synthesis and pharmacological activity of 2-oxo-(2H) 1-benzopyran-3-carboxamide derivatives, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 28, p.517–520, 1993.

BRANCO, P.M. Nióbio Brasileiro. **Serviço Geológico do Brasil**. Disponível em: <<http://www.cprm.gov.br/publique/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?inoid=2616&sid=129>>. Acesso em: 02 fev. 2015.

BRINKERHOFF, R. C. et al. Synthesis of β -ketoesters from renewable resources and Meldrum's acid. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 4, n. 91, p.49556-49559, 23 set. 2014. <http://dx.doi.org/10.1039/c4ra08986c>.

CAREY, F. A. **Química Orgânica**. 7. ed. New York: Amgh, 2008.

CHAPIN, D. M.; FULLER, C. S.; PEARSON, G. L.. A New Silicon p-n Junction Photocell for Converting Solar Radiation into Electrical Power. **Journal of applied Physics**, [s.l.], v. 25, n. 5, p. 676-677, 1954. AIP Publishing. <http://dx.doi.org/10.1063/1.1721711>.

CHARI, M. A.; SYAMASUNDAR, K. Silica gel/NaHSO₄ catalyzed one-pot synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature. **Catalysis Communications**, v. 6, n. 9, p. 624-626, 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.catcom.2005.03.010>.

CHIOU, Y. L. A note on the thickness of vanodized Niobium Oxide films. **Thin Solid Films**, v.8, R37-R39, 1971.

CONNON, S. J. The catalytic asymmetric Strecker reaction: ketimines continue to join the fold. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v.47, p. 1176-1178, 2008. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200703879>.

CONSTANTINO, M. G. **Química Orgânica: curso básico universitário**. vol. 1. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 487 p, 2005.

CORDIER, C.; MORTON, D.; MURRISON, S.; NELSON, A.; O'LEARY-STEELE, C. Natural products as an inspiration in the diversity-oriented synthesis of bioactive compound libraries. **Natural Product Reports**, Cambridge v. 25, p. 719-737, 2008.

D'SOUZA, D. M.; MÜLLER, T. J. J. Multi-component synthesis of heterocycles by transition-metal catalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 7, p. 1095-1108, 2007.

DA SILVA FILHO, D.; COX, G.P.; VERES, J. Cadeia de valor de semicondutores orgânicos, relatório consolidado. **CGEE- Centro de gestão e estudos estratégicos**, Brasília, DF, 2009.

DATTA, B.; PASHA, M. A. Silica Sulfuric Acid: An efficient heterogeneous catalyst for the one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridines under mild and solvent-free conditions. **Chinese Journal of Catalysis**, Bengaluru, v. 32, n. 1, p.1180-1184, 2011.

DEBACHE, A. et al. An efficient one-step synthesis of 1,4-dihydropyridines via a triphenylphosphine-catalyzed three-component Hantzsch reaction under mild conditions. **Tetrahedron Letters**, Constantine, v. 50, n. 1, p. 5248-5250, 2009.

DEBACHE, A. et al. One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyridines via a Phenylboronic Acid Catalyzed Hantzsch Three-Component Reaction. **Synlett**, n. 4, p.509-512, 2008. Thieme Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1032093>

DEMISONI, G. et al. News from the 80-Year-Old Passerini Variant of the Friedel– Crafts Alkylation of Indole. **European Journal of Organic Chemistry**. v.36, p. 6232-6238, 2008. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200800841>.

DERMER, O. C.; BILLMEIER, R. A. Comparison of metallic chlorides as catalysts for the Friedel-Crafts ketone synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 64, n. 2, p. 464-465, 1942.

DIAS, C.A.C.; MATTOSO, I.G.; MOUTINHO, H.R.; CRUZ, L.R. Processamento de filmes finos fotovoltaicos de CdTe para aplicação em células solares: Microestrutura e propriedades de absorção. **Revista Brasileira de Aplicações de Vácuo**. V. 23, p. 82-87, 2004.

DIMITRAKOPOULOS, C.D.; MALENFANT, P.R.L. Organic Thin Film Transistors for Large Area Electronics. **Advanced Materials**, v. 14, n. 2, p. 99-117, 16 2002. Wiley-Blackwell. [http://dx.doi.org/10.1002/1521-4095\(20020116\)14:23.0.co;2-9](http://dx.doi.org/10.1002/1521-4095(20020116)14:23.0.co;2-9).

DNPM (Departamento Nacional de Produção Mineral), **Sumário Mineral 2015**. Disponível em: <<http://www.dnpm.gov.br/dnpm/sumarios/sumario-mineral-2015>>. Acesso em: 2 fev. 2016.

DOMLING, A.; UGI, I.; Multicomponent reactions with isocyanides. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v. 39, p. 3168-3210, 2000. [http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773\(20000915\)39:183.0.co;2-u](http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773(20000915)39:183.0.co;2-u).

DONACHIE, M.J. Superalloys: A Technical Guide. **ASM International**. p. 29–30. 2002.

DONDONI, A.; MASSI, A. Design and Synthesis of New Classes of Heterocyclic CGlycoconjugates and Carbon-Linked Sugar and Heterocyclic Amino Acids by Asymmetric Multicomponent Reactions (AMCRs). **Accounts of Chemical Research.**, v.39, p.451, 2006.

DONDONI, A.; MASSI, A.; ALDHOUN, M. Hantzsch type three component approach to a new family of carbon linked glycosyl aminoacids, synthesis of c-glycosylmethyl pyridylalamines. **Journal Organic Chemistry**, v. 72. p.7677-7687, 2007.

DOS SANTOS, W. H.; SILVA-FILHO, L. C.; NbCl₅-Promoted Synthesis of 4-Aryl-3,4-dihydrocoumarins by Multicomponent Reaction. **Synthesis**, v.44, p. 3361-3365, 2012. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1317340>.

DRYGINA, O. V.; GARNOVSKII, A. D.. 4H-pyrans (review). **Chemistry Of Heterocyclic Compounds**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.807-821, ago. 1983. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00516438>.

FACCHETTI, A.; MCCOLLOCH, I.; HEENEY, M. In Handbook of Thiophene-based materials. Applications in Organic Electronics and Photonics. Vol 2; Properties and Applications. Perepichka. I.F, Perepichak D.F. **John Wiley and Sons**, West Sussex UK, p.595-671, 2010.

FRANCO, S. et al. New D- π -A-Conjugated Organic Sensitizers Based on 4H-Pyran-4-ylidene Donors for Highly Efficient Dye-Sensitized Solar Cells. **Organic**

Letters, [s.l.], v. 14, n. 3, p. 752-755, 2012. American Chemical Society (ACS).
<http://dx.doi.org/10.1021/ol203298r>.

FU, N. Y. et al. Indium(III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction. **Tetrahedron**, v.58, p.4801-4807, 2002. [http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4020\(02\)00455-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4020(02)00455-6).

GARCIA, P. C.; CRUZ, S. V.; MIRÓN, C. E. **Fundamentos de Síntesis de Fármacos: Textos Docentes**. Barcelona: Gráficas Rey. S. L., p. 294, 2005.

GLOWACKI, B. A. et. al. Niobium based intermetallics as a source of high-current /high magnetic field superconductors; novel low cost Nb-based superconducting conductors for use in MRI/NMR and cryogen free magnets. **Physica C: Superconductivity**. v. 1315, p. 372-376, 2002.

GOLDMANN, S.; STOLTEFUS, J. 1,4-Dihydropyridines: effects of chirality and conformation on the calcium antagonist and calcium agonist activities, **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 30, p. 1559–1578, 1991.

GRÄTZEL, M. Dye-sensitized solar cells. **Journal Of Photochemistry And Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 4, n. 2, p.145-153, 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1389-5567\(03\)00026-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1389-5567(03)00026-1).

GRÄTZEL, M.; Photoelectrochemical cells. **Nature**, v. 414, n.6861, p.338-344, 2001. <http://dx.doi.org/10.1038/35104607>.

GREENWOOD, N. N.; EARNSHOW, A.; Chemistry of the Elements. **Pergamon Press: Oxford**, p. 1138, 1992.

GRILL, R.; GNADENBERGER, A. Niobium as mint metal: Production–properties–processing. **International Journal of Refractory Metals and Hard Materials**, v. 24, n. 4, p. 275-282, 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrmhm.2005.10.008>.

GROSSE, A. V.; IPATIEFF, V. N.; New Metal Halide Catalysts for Hydrocarbon Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 1, p. 559-566, 1937.

HARROL, M. W. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Antagonists and Calcium Blockers. In: WILLIAMS, David A.; LEMKE, Thomas L. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, cap. 23, p. 533, 2002.

HIRAO, T. Vanadium in Modern Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 97, n. 8, p.2707-2724, 1997. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/cr960014g>.

HULME, C.; GORE, V. Multi-component Reactions: Emerging Chemistry in Drug Discovery From Xylocain to Crixivan. **Current Medicinal Chemistry**, v.10, p. 51-80, 2003.

ISAMBERT, N.; LAVILLA, R. Heterocycles as key substrates in multicomponent reactions: the fast lane towards molecular complexity. **Chemistry: A European Journal**, v. 14, n. 28, p. 8444-8454, 2008.

JAIN, S. L.; PRASAD, V. V. D. N.; SAIN, B. Alumina supported MoO₃: An efficient and reusable heterogeneous catalyst for synthesis of 3,4-dihydropyridine-2(1H)-ones under solvent free conditions. **Catalysis Communications**. v.9, p. 499-503, 2008. <http://dx.doi.org/10.1016/j.catcom.2007.04.021>

JANUZZI, G. M.; VARELLA, K. O. M.; GOMES, R. D. M.; Sistemas Fotovoltaicos Conectados à Rede Elétrica no Brasil: Panorama da Atual Legislação. **International Energy Initiative para a América Latina (IEI-LA)**. 2009.

JEON, W. S. et. al. Electrical characterization of N-andP-doped hole and electron only organic devices. v.10, p.240-246, 2009.

PEREIRA JÚNIOR, R. F. Nióbio. **Departamento Nacional De Produção Mineral, DNPM/MG**, 2013. Disponível em: <https://sistemas.dnpm.gov.br/publicacao/mostra_imagem.asp?IDBancoArquivoArquivo=3976>. Acesso em: 18 jan. 2016.

KALINSKI, C. et. al. Umkehrer, M. Multicomponent Reactions as a Powerful Tool for Generic Drug Synthesis. **Synthesis**, v.24, p.4007, 2008

KANAI, M.; KATO, N.; ICHIKAWA, E.; SHIBASAKI, M.; Recent progress in Lewis acid-Lewis base bifunctional asymmetric catalysis. **Pure Applied Chemistry**, v. 77, p.2047, 2005.

KANG, B.; LEE, W. H.; CHO, K. Recent Advances in Organic Transistor Printing Processes. **Acs Applied Materials & Interfaces**, v. 5, n. 7, p. 2302-2315, 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/am302796z>.

KAPPE, C. O.; 100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. **Tetrahedron**, v.49, p.6073-6963, 1993.

KAPPE, C. O.; STADLER, A.; The Biginelli dihydropyrimidine synthesis. **Organic Reactions**, Hoboken, v.63, p.1-116, 2004.

KAR, P.; MISHRA, B.G. Silicotungstic acid nanoparticles dispersed in the micropores of Cr-pillared clay as efficient heterogeneous catalyst for the solvent free synthesis of 1,4-dihydropyridines. **Chemical Engineering Journal**, v. 223, p. 647-656, 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2013.03.050>.

KARIMI-JABERI, Z.; POOLADIAN, B. A Facile Synthesis of New 2-Amino-4H-pyran-3-carbonitriles by a One-Pot Reaction of -Bis(arylidene) Cycloalkanones and Malononitrile in the Presence of. **The Scientific World Journal**, [s.l.], v. 2012, p. 1-5, 2012. Hindawi Publishing Corporation. <http://dx.doi.org/10.1100/2012/208796>.

KO, S. et al. Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 34, p. 5771-5774, 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.05.148>.

KOUPTSIDIS, J.; PETERS, F.; PROCH, D.; SINGER, W. "Niobfür TESLA" (in German). **Deutsches Elektronen-Synchrotron DESY**. Retrieved 2008-09-02.

KUMAR, A.; MAURYA, R. Efficient Synthesis of Hantzsch Esters and Polyhydroquinoline Derivatives in Aqueous Micelles. **Synlett**, v. 2008, n. 6, p. 883-885, 2008. Thieme Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1042908>.

KUMAR, B. R. P. et al. Facile, microwave-assisted parallel syntheses of N -substituted 1,4-dihydropyridines of biological interest. **Journal Of Heterocyclic Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 336-339, 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.67>.

KUTHAN, J.. Pyrans, Thiopyrans, and Selenopyrans. **Advances In Heterocyclic Chemistry Volume 34**, [s.l.], p. 145-303, 1983. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0065-2725\(08\)60822-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0065-2725(08)60822-3).

- KYMISSIS, I. Basic OFET fabrication. **Integrated Circuits And Systems**, p.1-27, 2008. Springer Science + Business Media. http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-92134-1_4.
- LACERDA Jr., V. et. al. The growing impact of niobium in organic synthesis and catalysis. **Aldrichimica Acta**, v. 45, n. 1, p. 19-27, 2012.
- LI, J. J. **Name Reaction in Heterocyclic Chemistry**. Nova Iorque: Wiley, 3 ed, p. 584, 2004.
- LINDENHOVIUS, J. L. H. et. al. Powder-in-tube (PIT) Nb/sub 3/Sn conductors for high-field magnets. **Ieee Trans. Appl. Supercond.** v. 10, n. 1, p.975-978, 2000. Institute of Electrical & Electronics Engineers (IEEE). <http://dx.doi.org/10.1109/77.828394>.
- LIU, Y.P. et al. Multicomponent reactions leading to symmetric and asymmetric multi-substituted 1,4-dihydropyridines on montmorillonite. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 69, n. 25, p.5242-5247, 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.04.006>.
- LU, J.; BAI, Y.; WANG, Z.; YANG, B.; MA, H. One-pot synthesis of 3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones using lanthanum chloride as a catalyst. **Tetrahedron Letters**, v.41, p. 9075-9078, 2000.
- MACIEL, A. C. **Fabricação e estudos das propriedades de transporte de transistores de filmes finos orgânicos**. 2012. 152 f. Tese (Doutorado) - Curso de Física Aplicada, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
- MAHESWARA, M. et al. A simple and efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridines using heterogeneous catalyst under solvent-free conditions. **Journal Of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 260, n. 1-2, p.179-180, 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcata.2006.07.024>.
- MALELLA, V. S.; LLANKUMARAN, V.; SRINIVASA; R. N. Trends in cardiac pacemaker batteries. **Indian Pacing and Electrophysiology Journal**. v.4, p. 201-212, 2004.
- MASAMUNE, S.; CASTELLUCCI, N.T. γ -Pyran. **Journal Of The American Chemical Society**, [s.l.], v. 84, n. 12, p.2452-2453, 1962. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja00871a037>.
- MCMURRY, J. **Química Orgânica: combo**. 6ª ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 925 p.

MEERHEIM, R.; LUSSEM, B.; LEO, K. Efficiency and Stability of p-i-n type organic light emitting diodes for display and lighting applications proceedings of the IEEE. **Proc IEEE**, v. 97, p.1606-1626, 2009.

Ministério de Minas e Energia.
<http://www.mme.gov.br/documents/1138775/1256650/P11_RT20_Perfil_da_Minerao_do_Nixbio.pdf/48860760-63f2-489e-b4b9-e16236fd1413> Acesso em: 16 dez. 2016.

MOGHADDAM, F. M. et al. Rapid and efficient One-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine and Polyhydroquinoline derivatives through the Hantzsch four component condensation by zinc oxide. **Journal Of The Iran Chemical Society**, Tehran, v. 6, n. 2, p.317-324, 2009.

MOSADDEGH, E.; A HASSANKHANI,. One-pot synthesis of polyhydropyridine derivatives via Hantzsch four component condensation in water medium: Use of a recyclable Lewis acid [Ce(SO₄)₂.4H₂O] catalyst. **Bulletin of The Chemical Society of Ethiopia**, v. 26, n. 3, p.461-465, 2012. African Journals Online (AJOL). <http://dx.doi.org/10.4314/bcse.v26i3.16>.

MÜLLER, T. J. J. **Science of Synthesis: Multicomponent Reactions 1: General Discussion and Reactions Involving a carbonyl compound as electrophilic component**. Stuttgart: **Thieme**, 2014. 1278 p.

NAVE, C. R. Superconducting Magnets. Georgia State University, Department of Physics and Astronomy. Retrieved 2008-11-25.

NAZEERUDDIN, M. K. et al. Conversion of light to electricity by cis-X₂bis(2,2'-bipyridyl-4,4'-dicarboxylate)ruthenium(II) charge-transfer sensitizers (X = Cl-, Br-, I-, CN-, and SCN-) on nanocrystalline titanium dioxide electrodes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 14, p.6382-6390, 1993. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja00067a063>.

NI, C.L. et. al. Improved synthesis of diethyl 2,6-dimethyl-4-aryl-4H-pyran-3,5-dicarboxylate under ultrasound irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**, vol. 17, no. 2, p. 367–369, 2010.

OLIVARES, A. I. L. **Síntesis, Reactividad y Farmacología de 2-amino-4H-piranos y 2-aminofuranos**. 2000. 299 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2000.

O'REGAN, B; GRÄTZEL, M. A low-cost, high-efficiency solar cell based on dye-sensitized colloidal TiO₂ films. **Nature**. v. 353, n. 6346, p.737-740, 1991. Nature Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1038/353737a0>.

PAPP, J.F. Niobium (Columbium) and Tantalum. **USGS 2006 Minerals Yearbook**. Retrieved 2008-09-03.

PARASKAR, A. S; SUDALAI, A. Cu(OTf)₂ Catalized high yield synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines. **Indian Journal Of Chemistry**, Pune, v. 46, n. 1, p.331-335, 2007.

PATEL, Z.H; KHUL'KA K. Niobium steelmaking. **Metallurgist**. v.45, p.477-480, 2001.

POPE, M. SWENBERG, C.E. Electronic Process in Organic Crystals. **Clarendon Press**, Oxford University Press. 1982.

RAMÓN, D.; CANO, R.; YUS, M. Unmodified Nano-Powder Magnetite or Iron(III) Oxide Catalyze the Easy and Fast Synthesis of 4-Substituted-4H-Pyrans. **Synlett**, [s.l.], v. 2011, n. 14, p.2017-2020, 2011. Thieme Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1261162>.

RANU, B. C.; HAJRA, A.; JANA, U. Indium(III) Chloride-Catalyzed One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones by a Three-Component Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds, Aldehydes, and Urea: An Improved Procedure for the Biginelli Reaction. **Journal of Organic Chemistry**. v.65 (19), p. 6270-6272, 2000.

REDDY, C. S.; RAGHU, M. Cerium(IV) ammonium nitrate catalysed facile and efficient synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch multicomponent condensation. **Chinese Chemistry Letters**, v. 19, p. 775-779, 2008.

ROMAN, I. et al. Síntese de Dihidropiridinas via reação multicomponente de Hantzsch, aplicando os conceitos de química verde. **Perspectiva**, Erechim, v. 135, n. 36, p.93-99, 2012

ROMAN, L.S. Aplicações comerciais existentes utilizando semicondutores orgânicos. **CGEE- Centro de gestão e estudos estratégicos**, Brasília, DF, 2006.

ROMDHANE, A.; JANNET, H. B. Synthesis of new pyran and pyranoquinoline derivatives. **Arabian Journal of Chemistry**, [s.l.], p.1-7, 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.12.002>.

ROSE, H. Niobium. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 52, n. 2, p. 260-261, 1844.

SABITHA, G. et.al. A novel TMSI-mediated synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature. **Tetrahedron Letters**, v.44, n.21, p.4129-4131, 2003.

SAFAEI-GHOMI, J. et al. SnCl₂/nano SiO₂: A green and reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of polyfunctionalized 4H-pyrans. **Chinese Chemical Letters**, v. 24, n. 10, p. 921-925, 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccllet.2013.06.021>.

SAFARI, J.; BANITABA, S. H.; KHALILI, S. D. Cellulose sulfuric acid catalyzed multicomponent reaction for efficient synthesis of 1,4-dihydropyridines via unsymmetrical Hantzsch reaction in aqueous media. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 335, n. 1-2, p.46-50, 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcata.2010.11.012>.

SAINI, A.; KUMAR, S.; SANDHU, J. S. Hantzsch reaction: Recent advances in Hantzsch 1,4-dihydropyridines. **Journal of Scientific and Industrial Research**, v. 2, n. 67, p. 95-111, 2008.

SANTAMARÍA, J.; VALDÉS, C. Six-Membered Rings with One Oxygen: Pyrylium Ion, Related Systems and Benzo-Derivatives. **Modern Heterocyclic Chemistry**, [s.l.], p. 1631-1682, 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/9783527637737.ch18>.

SANTOS, W. H.; SIQUEIRA, M. S.; SILVA-FILHO, L. C. Síntese de derivados 4-aril-3,4-di-hidrocumarínicos catalisada por NbCl₅. **Química Nova**, v. 36, n. 9, p.1303-1307, 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422013000900005>.

SCHLEWTIZ, J. H. In Niobium and Niobium Compounds. **Encyclopedia of Chemical Technology**, v. 17, p. 43, 1996.

SCHWAB, T. et al. Organic light-emitting diodes (OLEDs). **Handbook Of Organic Materials For Optical And (opto) electronic Devices**, [s.l.], p.508-534, 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1533/9780857098764.3.508>.

SILVA, B. H. S. T.; MARTINS, L. M.; SILVA-FILHO, L. C.; Niobium Pentachloride Catalyzed Multicomponent Povarov Reaction. **Synlett**, v.23, p. 1973, **2012**.

SILVA, S. F. C.da. **Aplicação de novos materiais em transistores de efeito de campo ferroelétricos**. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Física, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2012.

SIQUEIRA, M. S.; SILVA-FILHO, L. C. NbCl₅-promoted the synthesis of 4H-pyrans through multicomponent reaction. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 57, n. 46, p.5050-5052, 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.10.008>.

SIRRINGHAUS, H.. Device Physics of Solution-Processed Organic Field-Effect Transistors. **Advanced Materials**, v. 17, n. 20, p.2411-2425, 17 out. 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/adma.200501152>

SIVAMURUGAN, V. et al. Synthesis of hantzsch 1,4-dihydropyridines under solvent-free condition using zn[(L)proline] 2 as lewis acid catalyst. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 42, n. 5, p. 969-974, 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570420534>.

SUN, W. C.; GEE, K. R.; KLAUBERT, D. H.; HAUGLAND, R. P., Synthesis of Fluorinated Fluoresceins. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 62, p. 6469-6475, 1997.

SURASANI, R. et al. FeF₃ as a novel catalyst for the synthesis of polyhydroquinoline derivatives via unsymmetrical Hantzsch reaction. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 135, p. 91-96, 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.09.005>.

SWARNALATHA, G. et al. 1, 4 Dihydropyridine: a multifunctional molecule – a review. **International Journal of ChemTech**, v.3, n. 1, p. 75-89, 2011.

SZE, S.M. **Semiconductor Device Physics and Technology**. John Wiley and Sons, Inc, New York, 2002.

TALE, R. H. et al. The synthesis, anti-inflammatory, and anti-microbial activity evaluation of new series of 4-(3-aryleido)phenyl-1,4-dihydropyridine urea derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 3, p. 1450-1455, 2012. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-012-0109-8>

TORSI, L. et al. Organic field-effect transistor sensors: a tutorial review. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 22, p. 8612-8628, 2013. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c3cs60127g>.

TREPTOW, T. G. M. et al. Novel hybrid DHPM-fatty acids: Synthesis and activity against glioma cell growth in vitro. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 95, p. 552-562, 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.062>.

TSAO, H.N.; CHO, D.; ANDREASEN, J.W.; ROUHANIPOUR, A.; BREIBY, D.W.; PISULA, W.; MÜLLEN, The Influence of Morphology on High-Performance Polymer Field-Effect Transistors.K. **Advanced Materials**, v.21, p. 209-212, 2009.

UGI, I. et al. Three types of MCRs and the libraries – their chemistry of natural events and preparative chemistry. **Croatica Chemica Acta**, v. 71, n. 3, p. 527-547, 1998.

ULLOORA, S. et al. New dihydropyridine derivatives: anti-inflammatory, analgesic and docking studies. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 4, p.1549-1562, jun. 2012. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-012-0156-1>.

URBAHNS, K. et al. 4-Phenyl-4H-pyrans as IKCa channel blockers. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, n. 16, p. 2637-2639, 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0960-894x\(03\)00560-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0960-894x(03)00560-2).

VERKADE, J. M. M.; HEMERT, L. J. C.; QUAEDFLIEG, P. J. L. M.; RUTJES, F. P. J. T.; Organocatalysed asymmetric Mannich reactions. **Chemical Society Reviews**, v.37, p. 29-41, 2008.

WANG, L. et al. DFT Calculations Indicate that 1,4-Dihydropyridine Is a Promising Lead Antioxidant. **Helvetica Chimica Acta**, v. 87, n. 6, p. 1515-1521, 2004. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hlca.200490138>.

WANG, L. et al. Rare earth perfluorooctanoate [RE(PFO)₃] catalyzed one-pot synthesis of benzopyran derivatives. **Journal of Fluorine Chemistry**, [s.l.], v. 127, n. 1, p. 97-100, 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2005.10.004>.

WANG, R. et al. NbCl₅-Catalyzed one-pot Mannichtype reaction: three component synthesis of β -amino carbonyl compounds. **Tetrahedron Lett.** v.48, p. 2071-2073, 2007.

WANG, S. X.; WANG, M. X.; WANG, D. X.; ZHU, J. Catalytic Enantioselective Passerini Three-Component Reaction. **Angewandte Chemie.** v.47 (2), p. 388-391, 2007.

WANG, Z. **Comprehensive organic name reactions and reagents.** Wiley, 2009.

WIGLEY, D. E.; Niobium and Tantalum: Organometallic Chemistry, **Encyclopedia of Inorganic Chemistry**, v. 3, p. 2462-2491, 1996.

YAMAMOTO, T. et al. Structure–activity relationship study of 1,4-dihydropyridine derivatives blocking N-type calcium channels. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 4, p. 798-802, 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.11.021>.

YANG, J. W.; FONSECA, M. T. H.; LIST, B. A Metal-Free Transfer Hydrogenation: Organocatalytic Conjugate Reduction of α , β -unsaturated Aldehydes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 48, p.6660-6662, 2004. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200461816>.

YANG, J. W.; LIST, B. Catalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of α -Ketoesters with Hantzsch Esters. **Organic Letter**, v. 8, n. 24, p. 5653-5655, 2006. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ol0624373>.

YANG, J. et al. A clean procedure for the synthesis of 1,4-dihydropyridines via Hantzsch reaction in water. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 6, n. 3, p. 262-267, 2013. Informa UK Limited. DOI: 10.1080/17518253.2013.781686.

YELLA, A. et al. Porphyrin-Sensitized Solar Cells with Cobalt (II/III)-Based Redox Electrolyte Exceed 12 Percent Efficiency. **Science**, v. 334, n. 6056, p. 629-634, 2011. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1209688>.

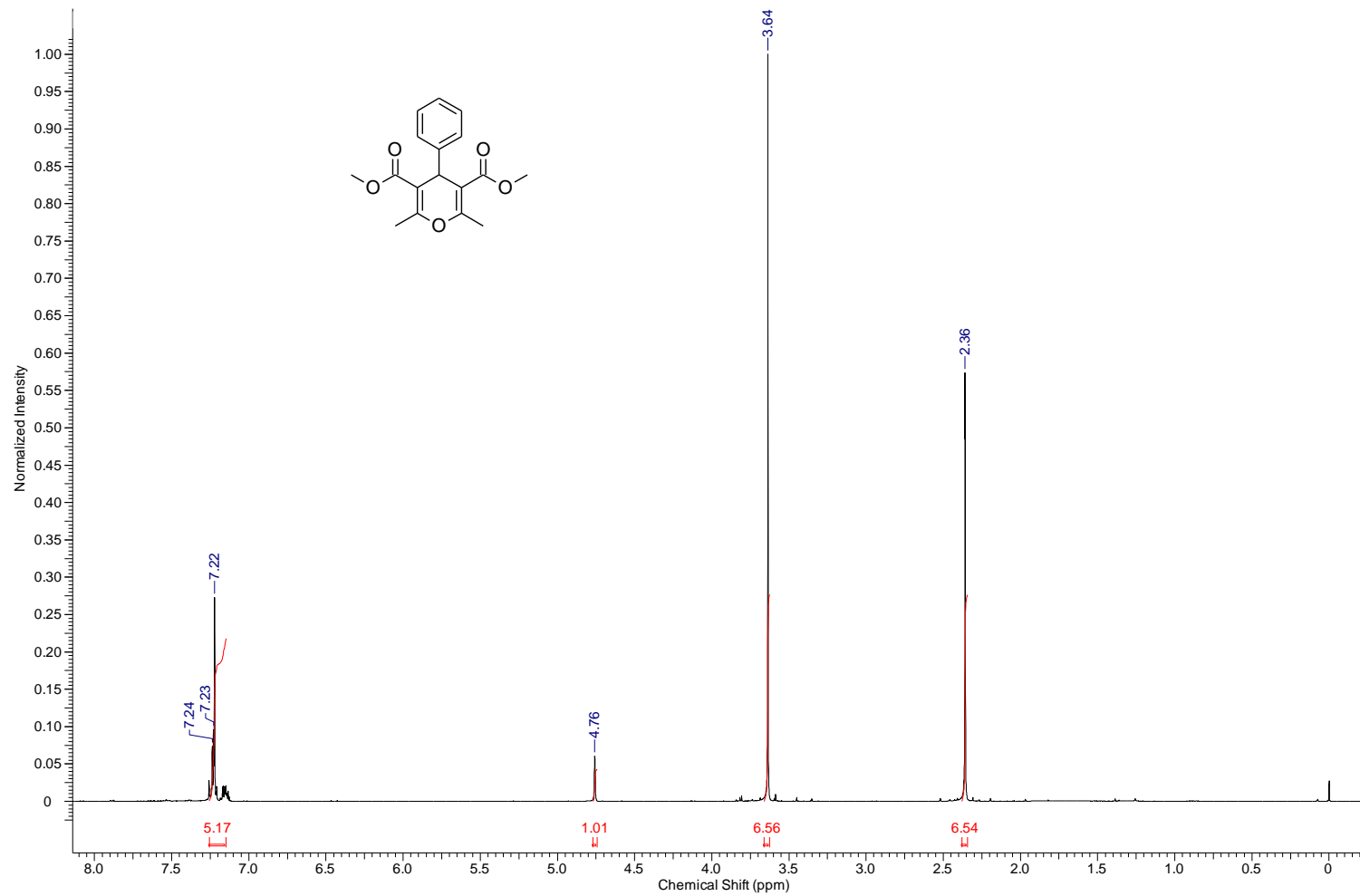
ZHANG, S. et al. Novel MgO–SnO₂ Solid Superbase as a High-Efficiency Catalyst for One-Pot Solvent-Free Synthesis of Polyfunctionalized 4H-pyran Derivatives. **Catalysis Letters**, [s.l.], v. 142, n. 5, p. 608-614, 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10562-012-0805-5>.

ZHU, J.; BIENAYMÉ, H. Multicomponent reactions. **Weinheim: Wiley-VCH**, 2005. 468 p.

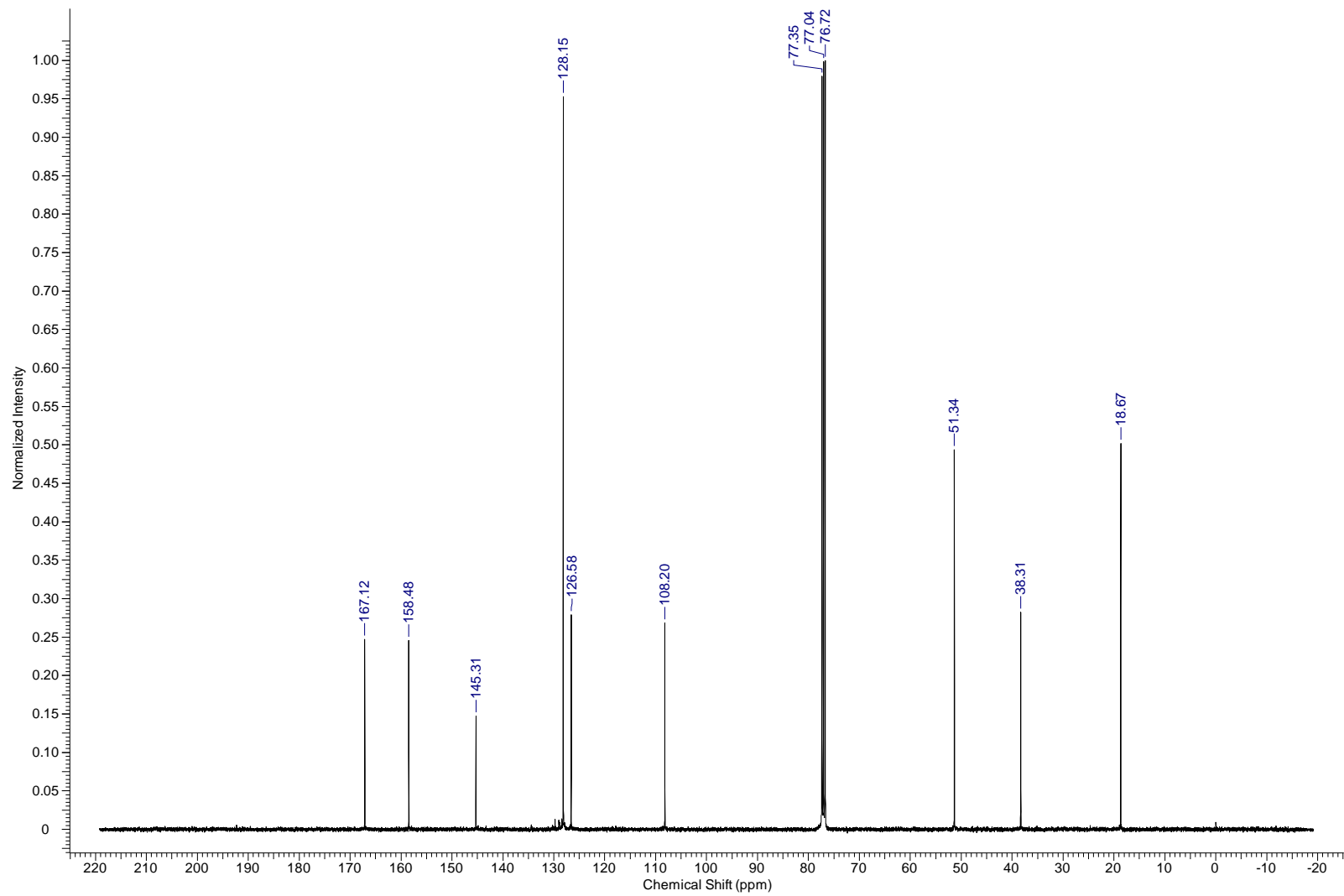
ZHU, X-Q; LIU, Y-C; CHENG, J-P. Which Hydrogen Atom Is First Transferred in the NAD(P)H Model Hantzsch Ester Mediated Reactions via One-Step and Multistep Hydride Transfer? **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 25, p. 8980-8981, 1999. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo9905571>.

ANEXOS

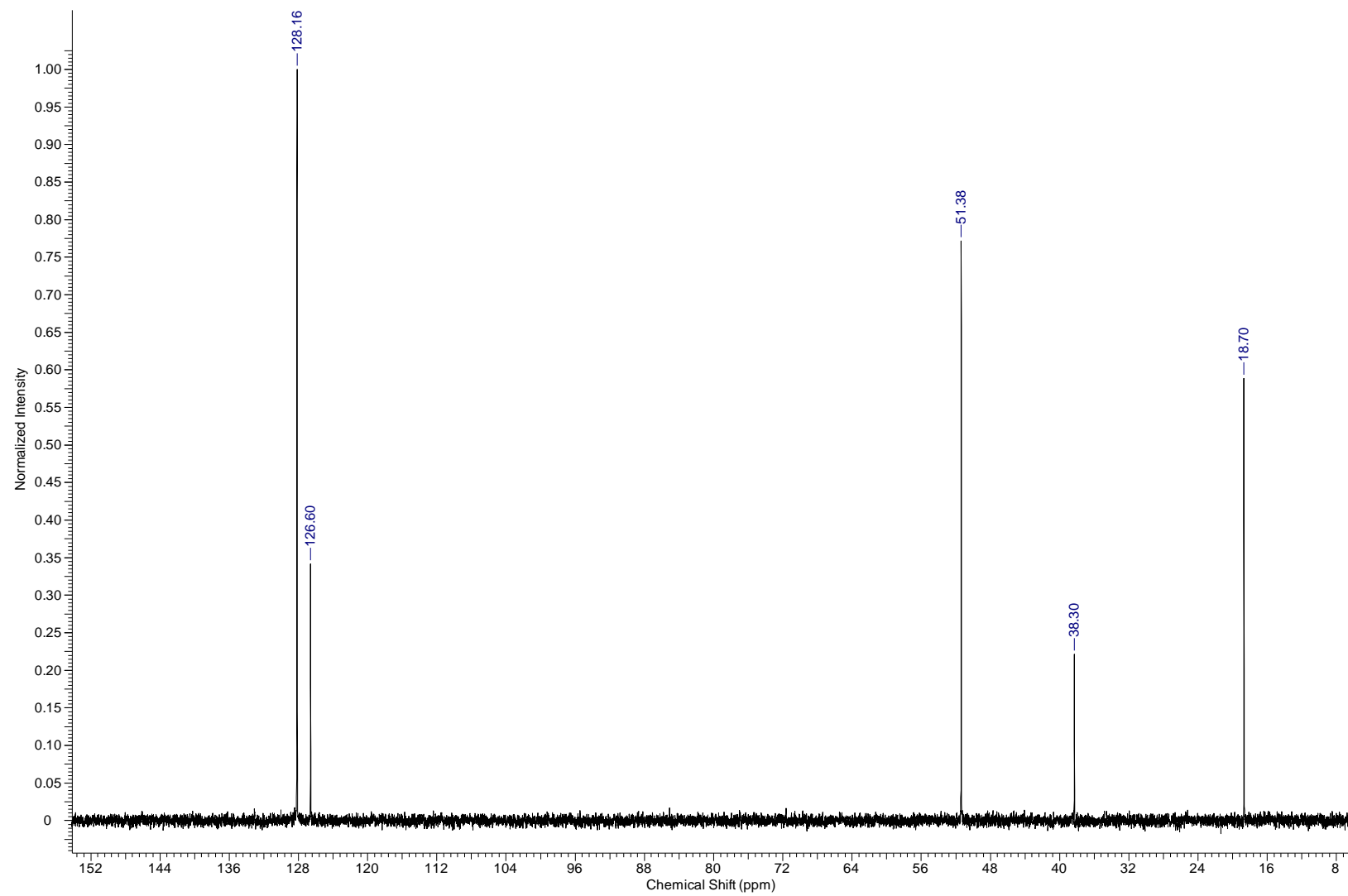
ANEXOS



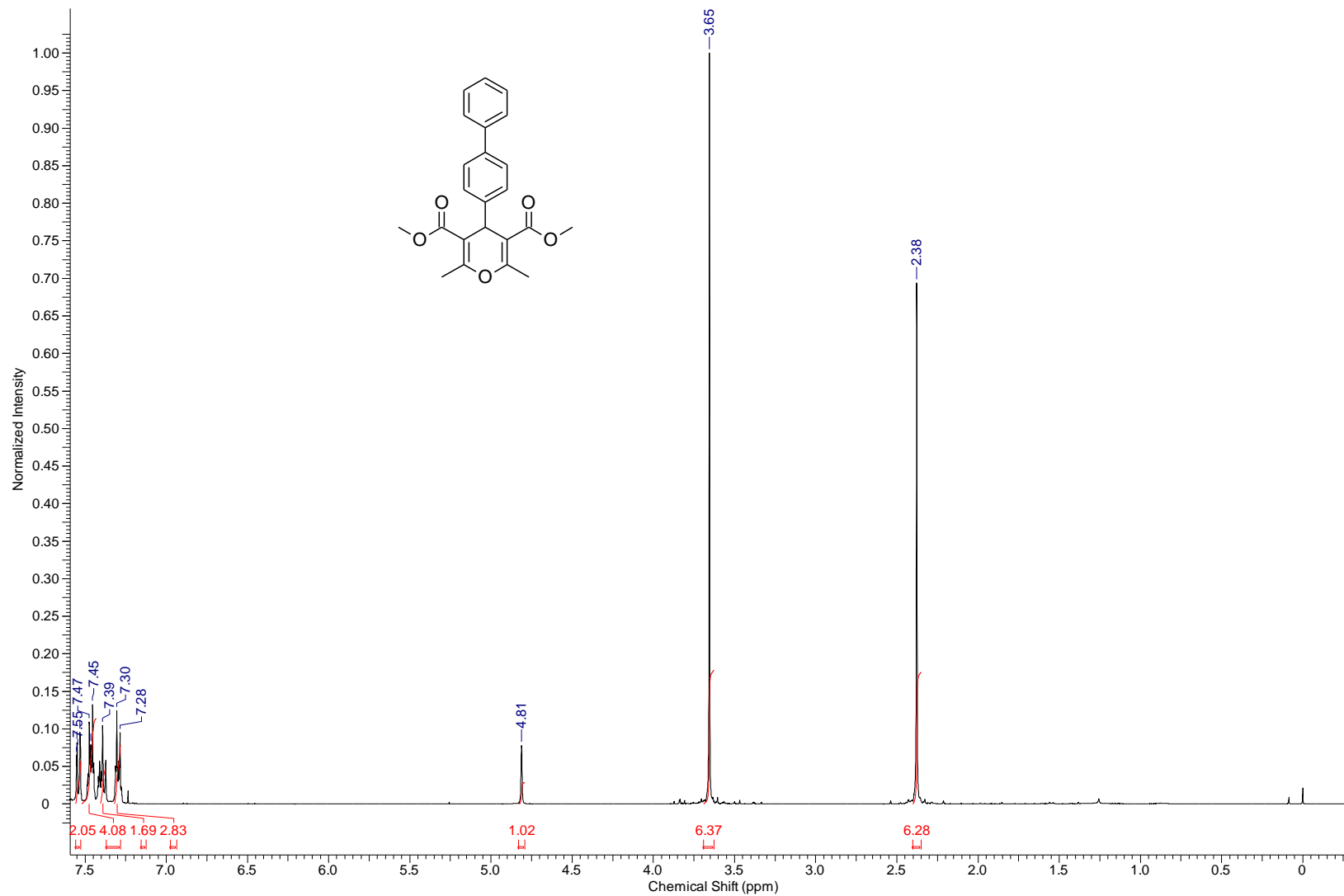
Espectro de RMN ^1H do composto **8a**.



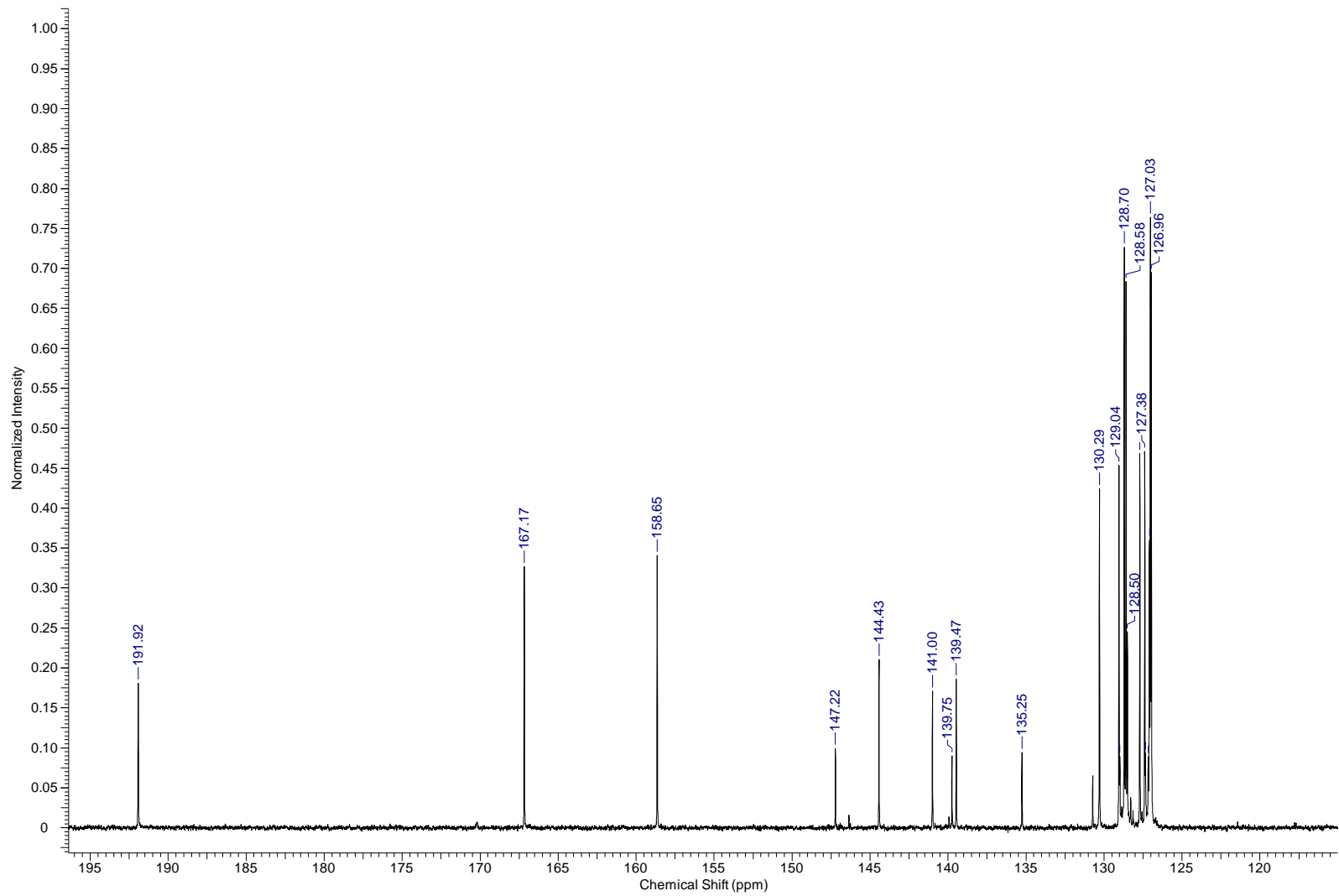
Espectro de RMN ¹³C do composto 8a.



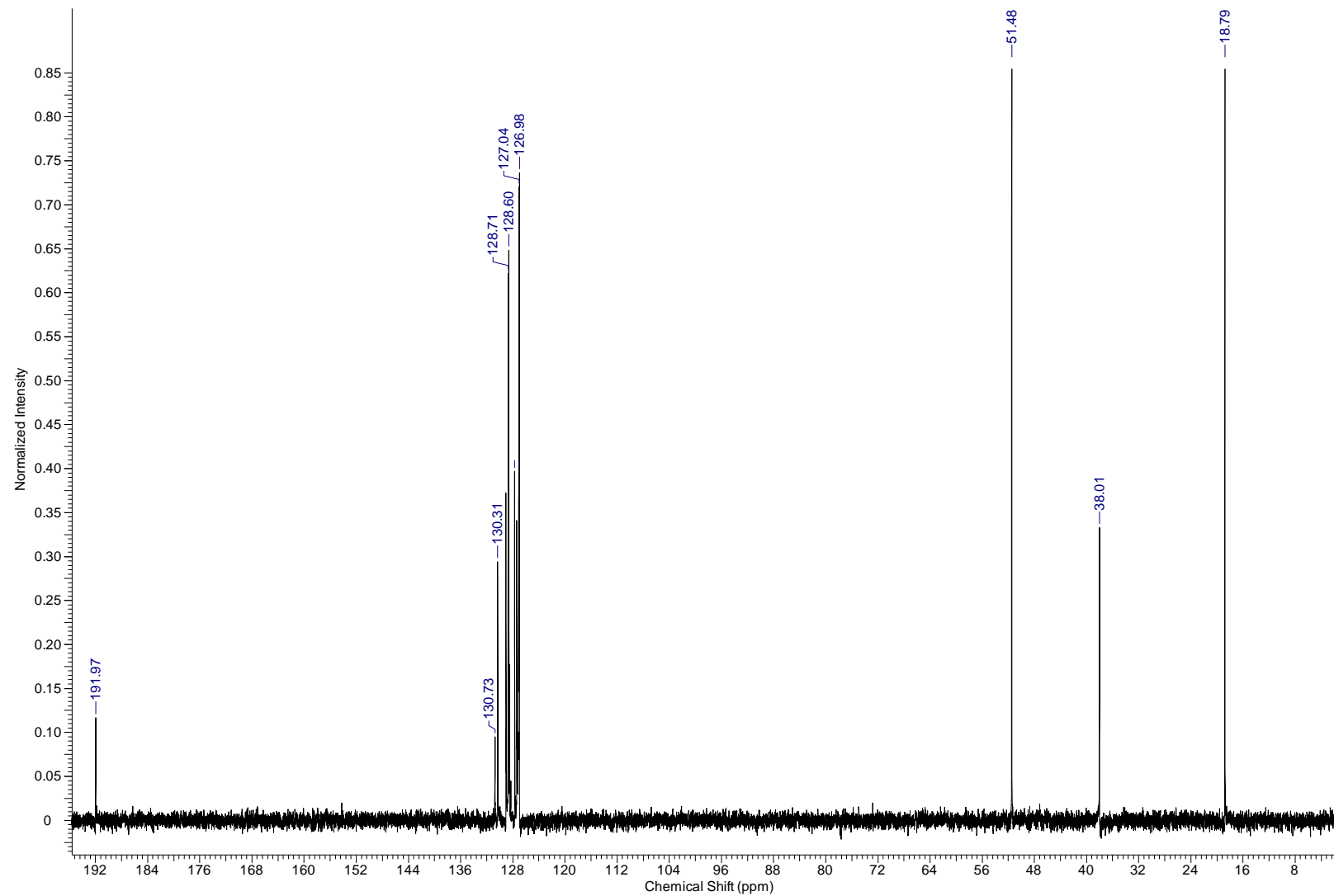
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8a**.



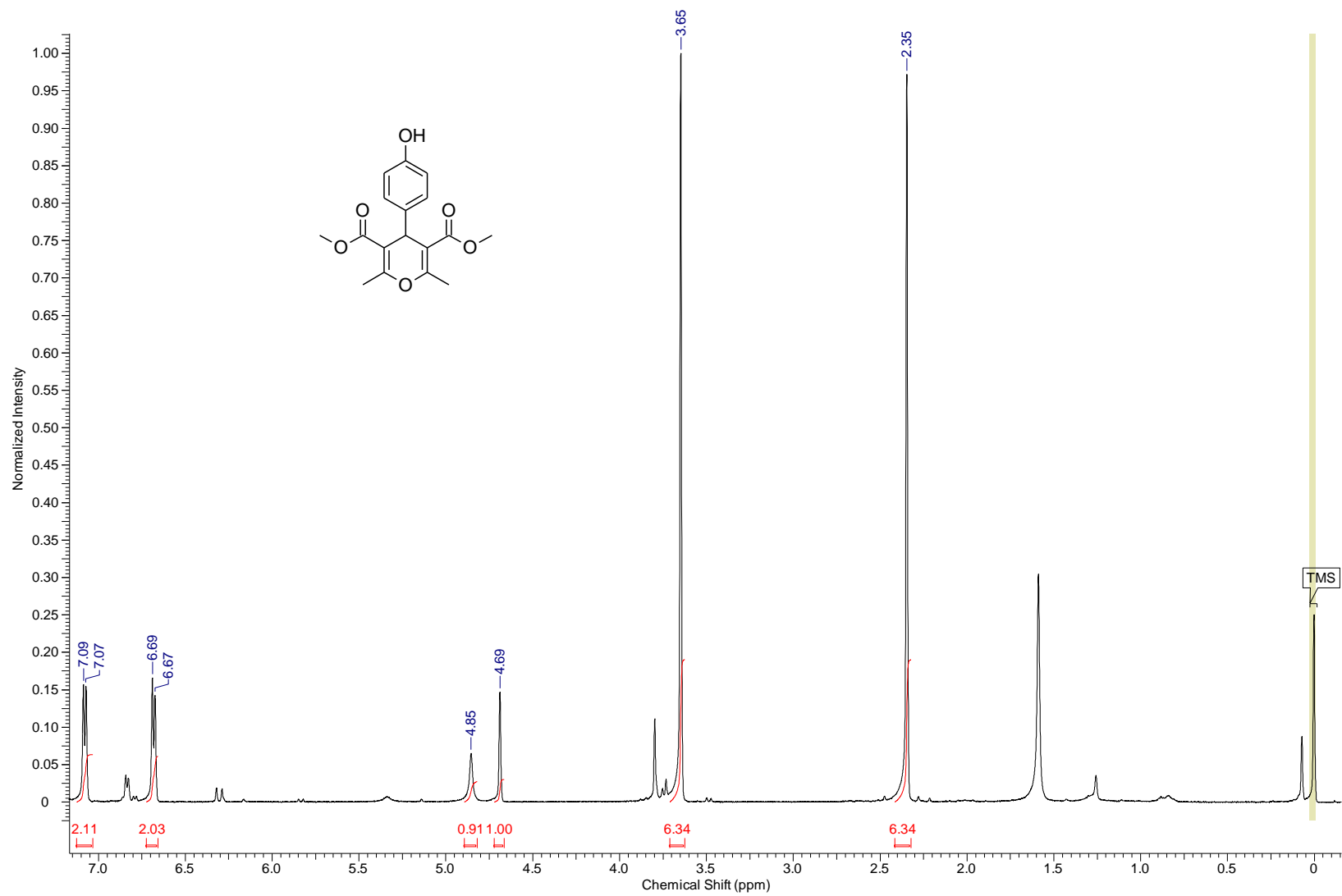
Espectro de RMN ^1H do composto **8b**.



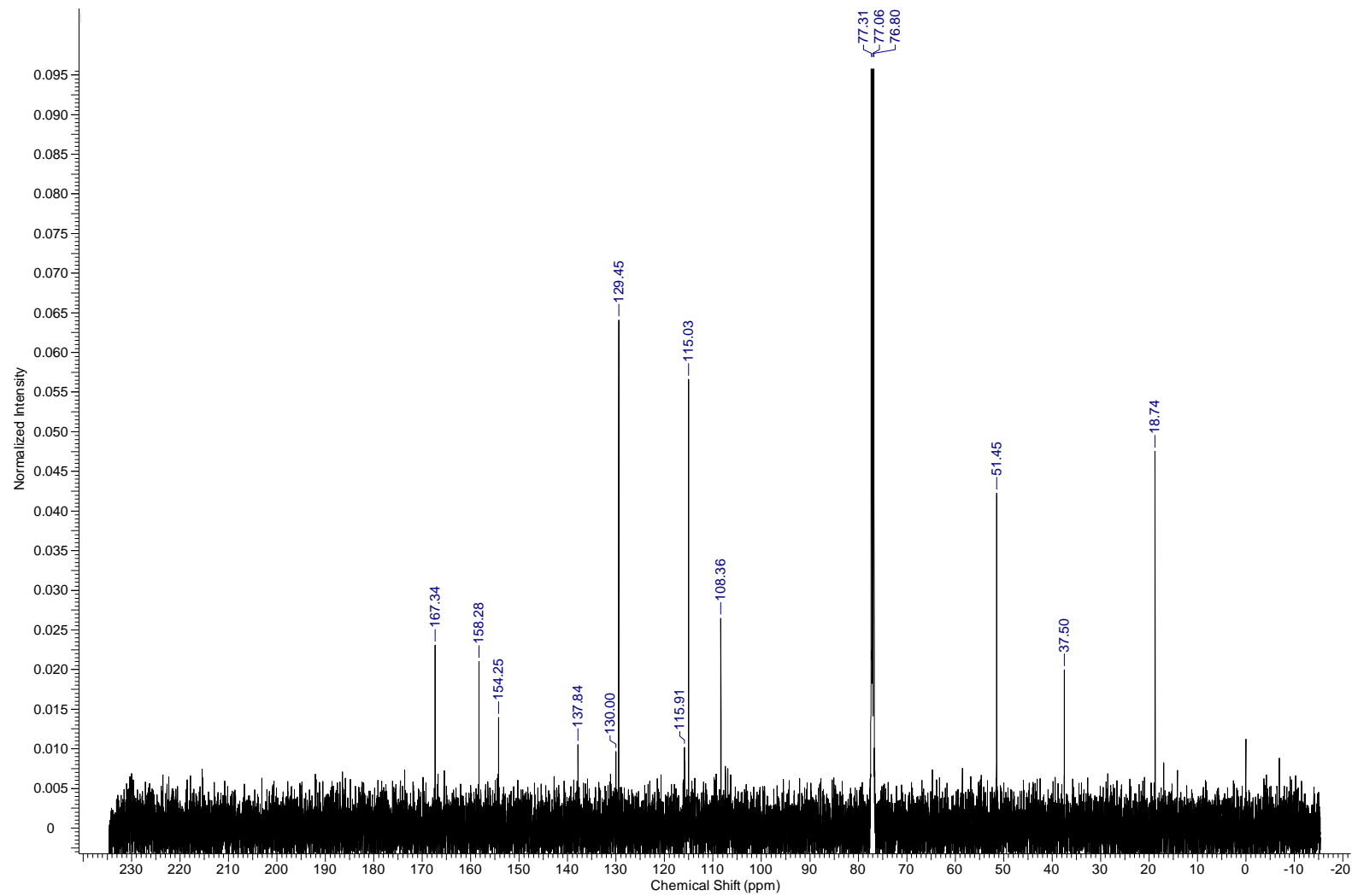
Espectro de RMN ¹³C do composto **8b**.



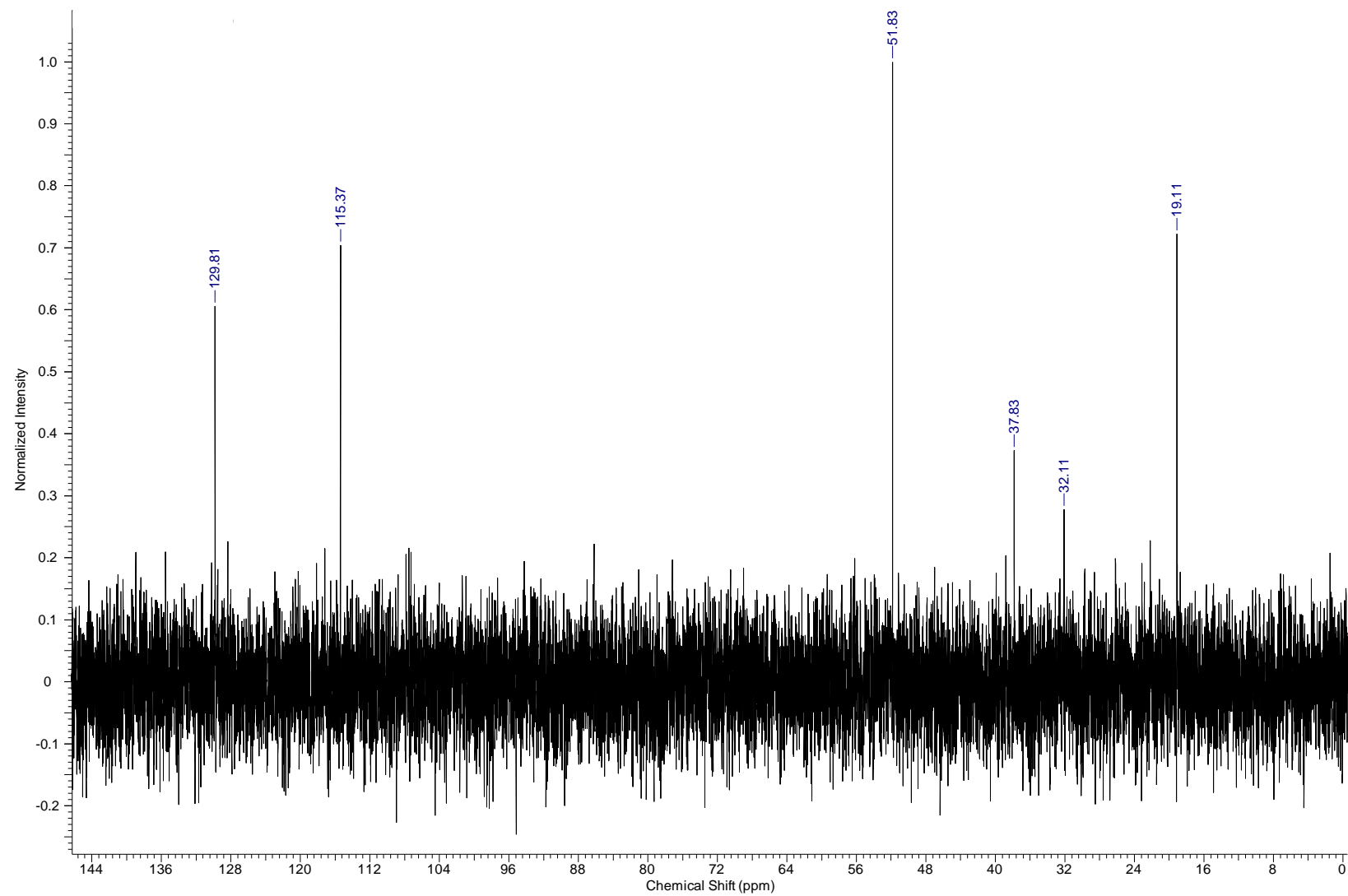
Espectro RMN DEPT-135 do composto **8b**.



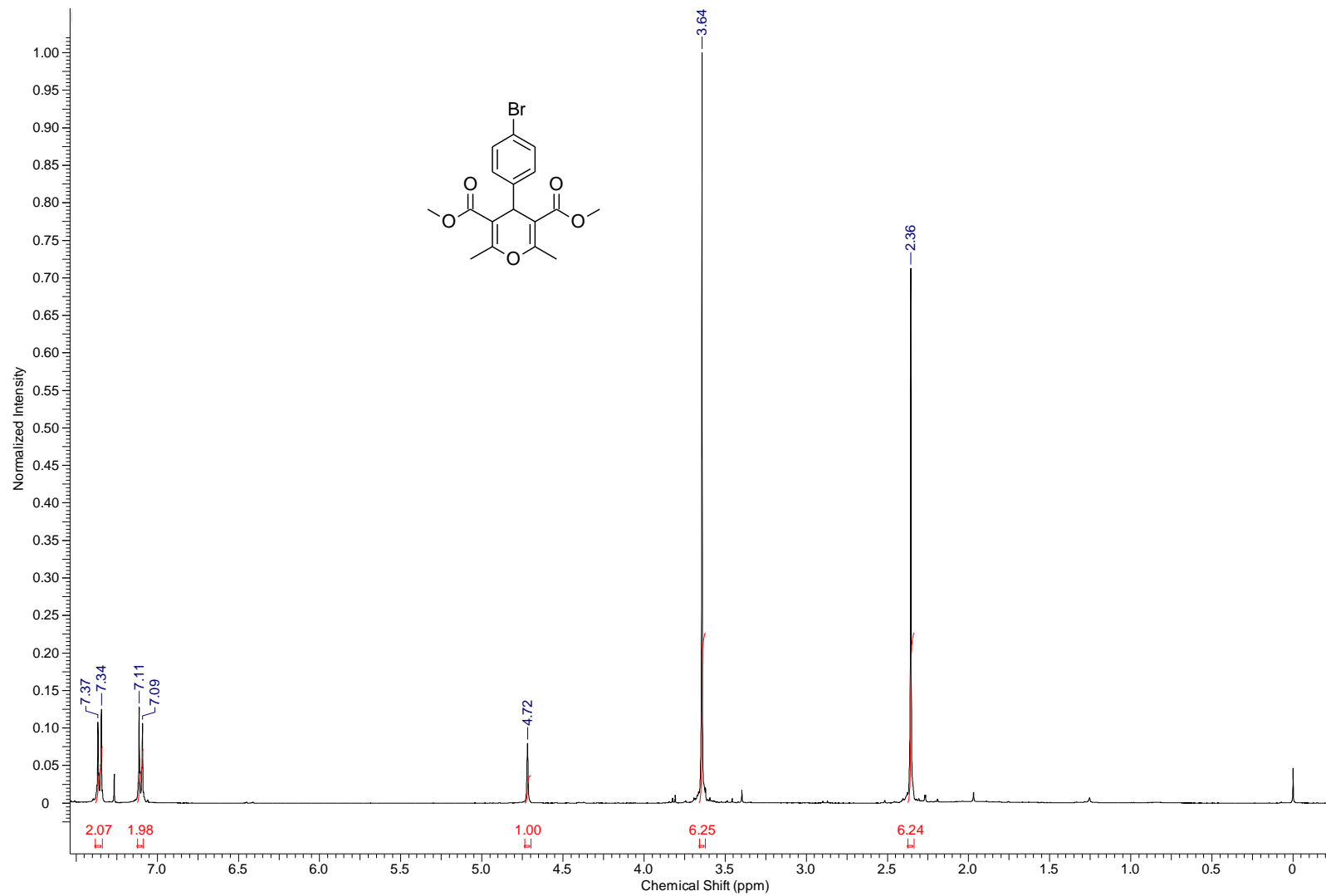
Espectro de RMN ^1H do composto **8c**.



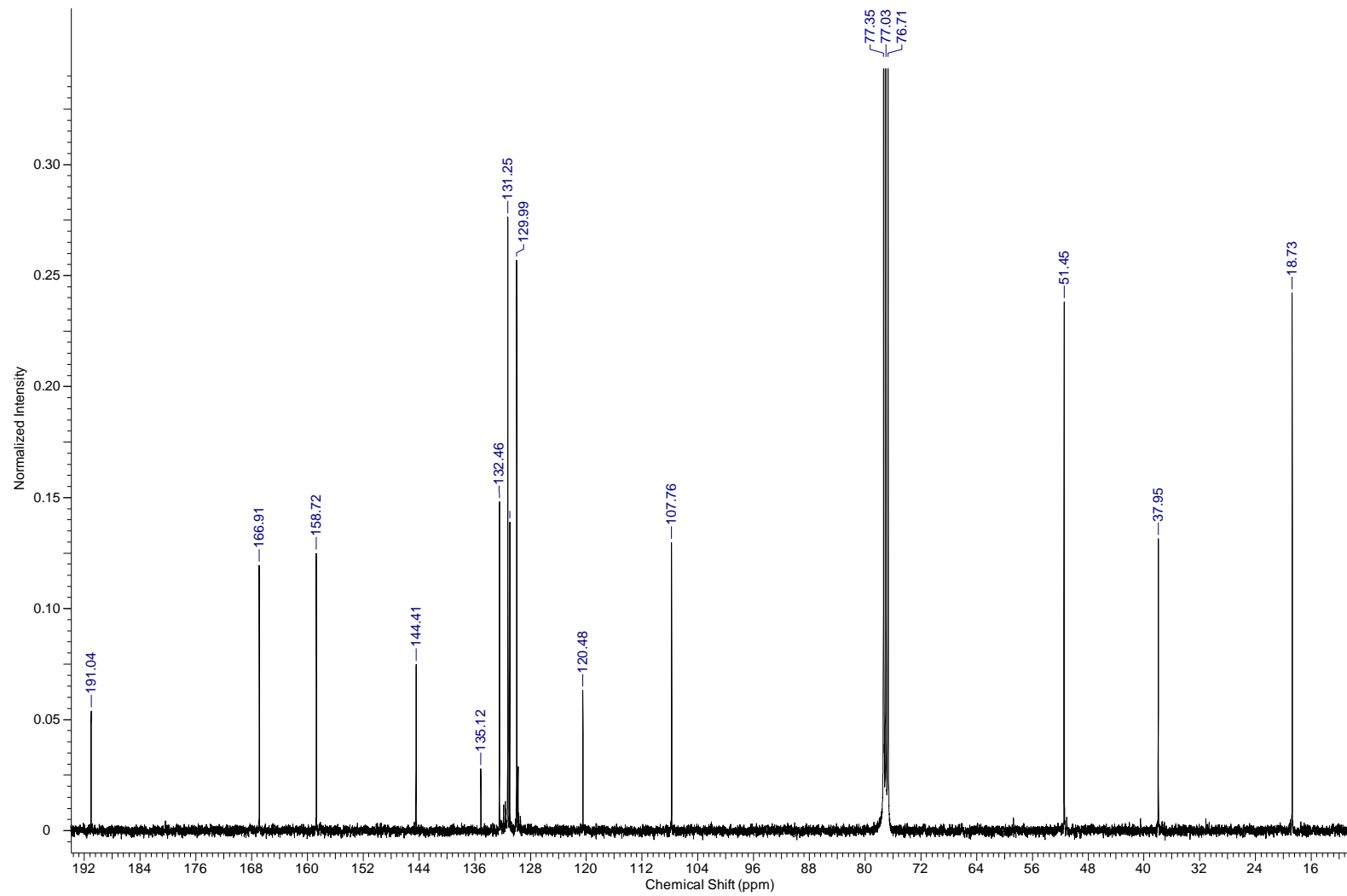
Espectro de RMN ¹³C do composto **8c**.



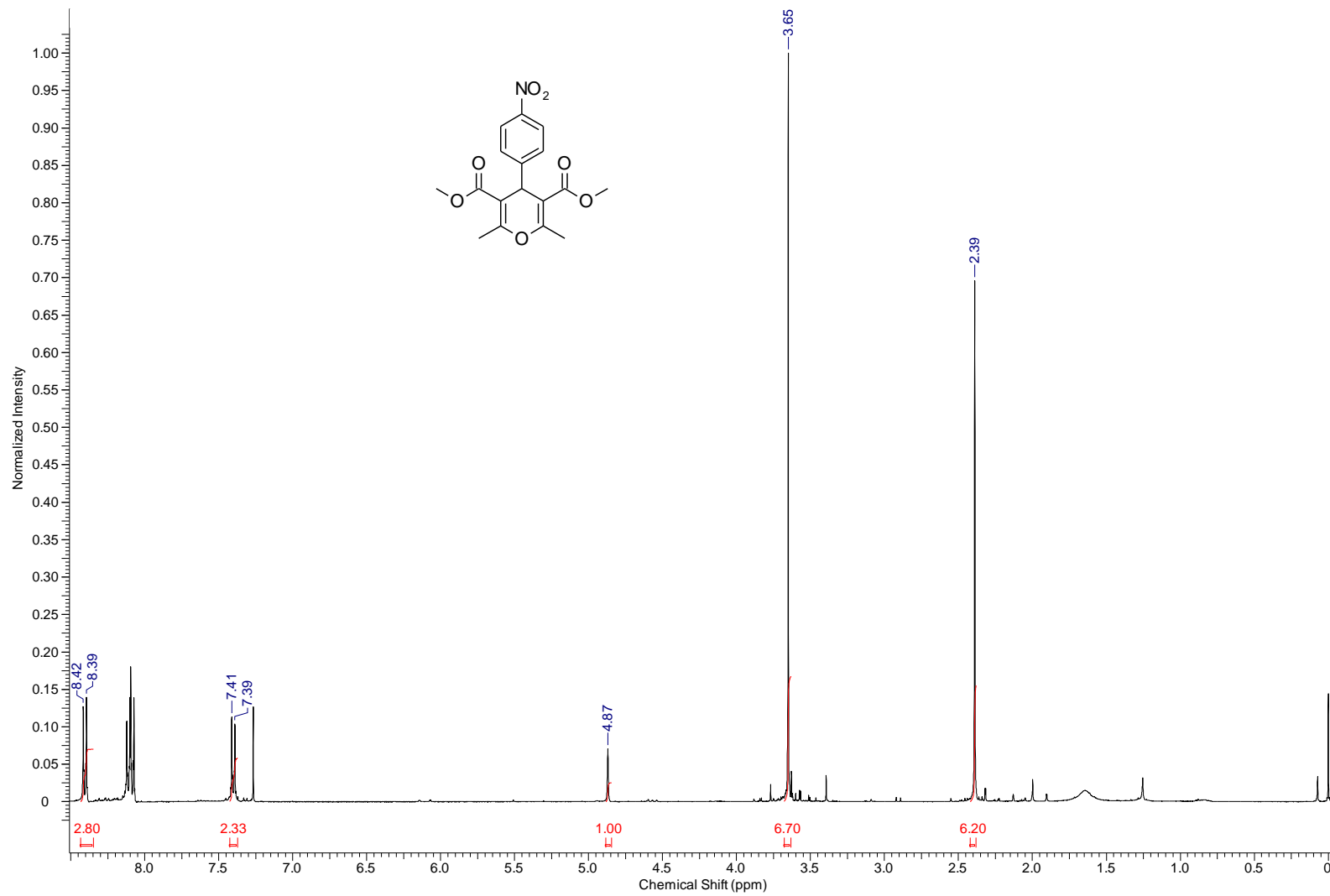
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8c**.



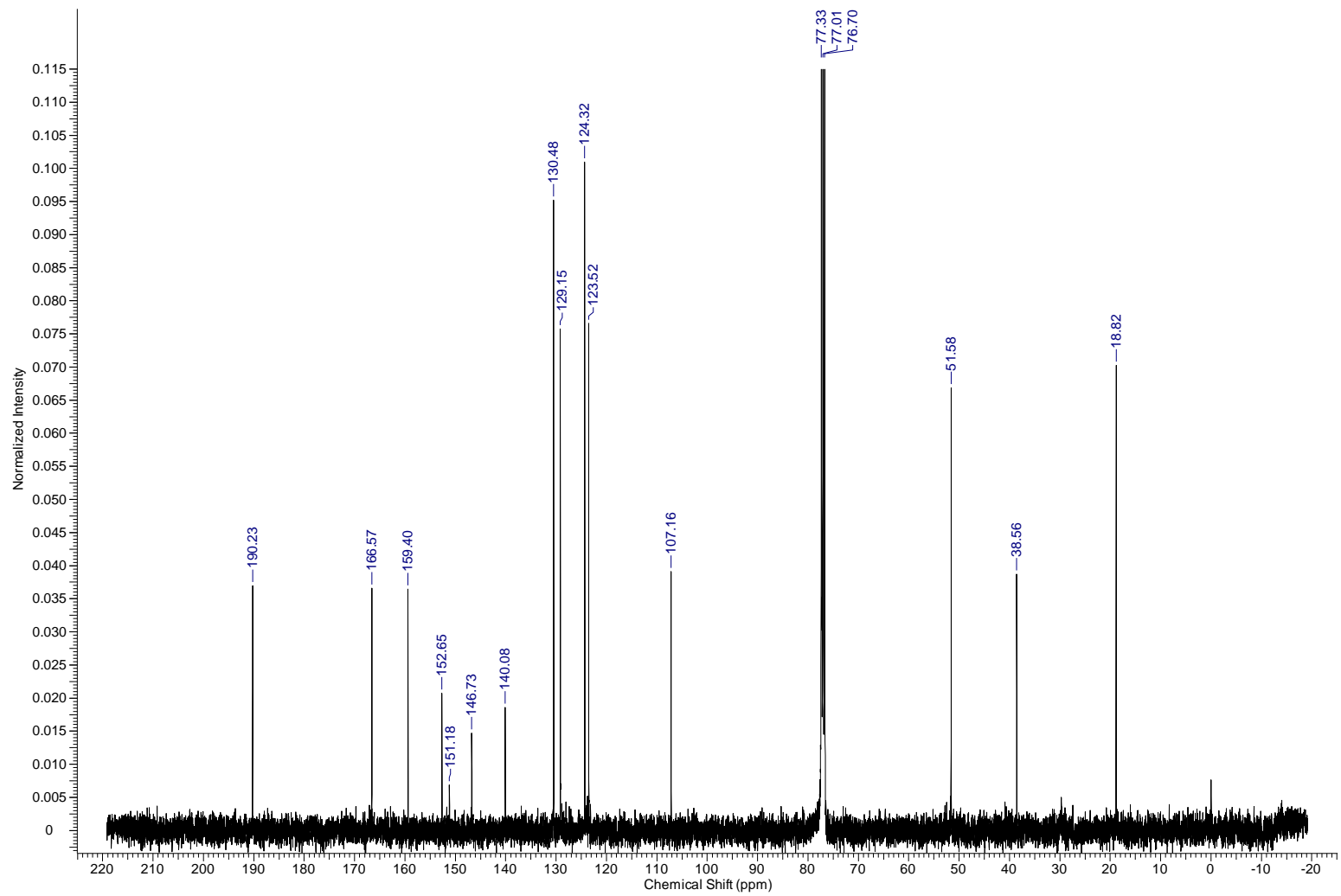
Espectro de RMN ¹H do composto 8d.



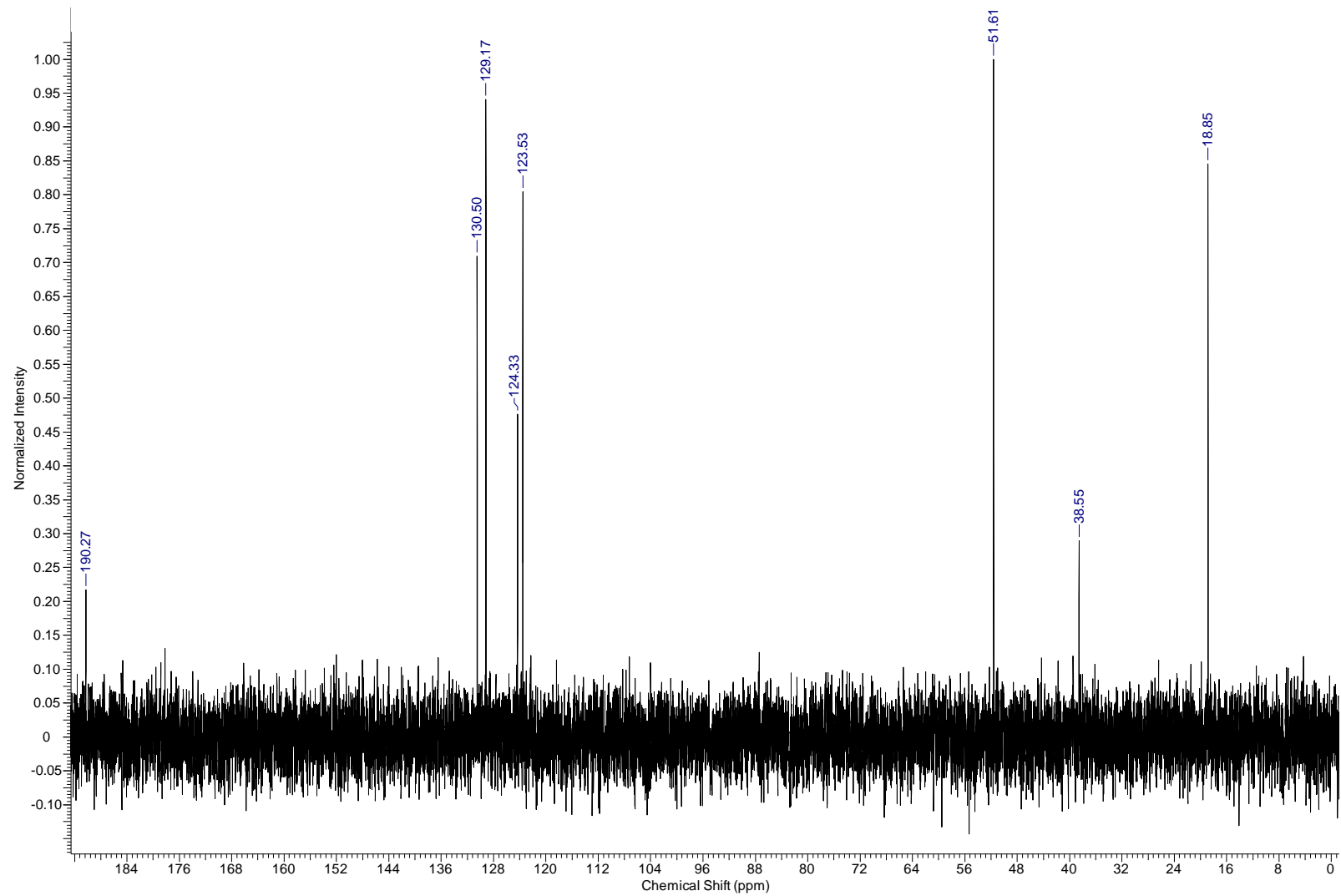
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8d**.



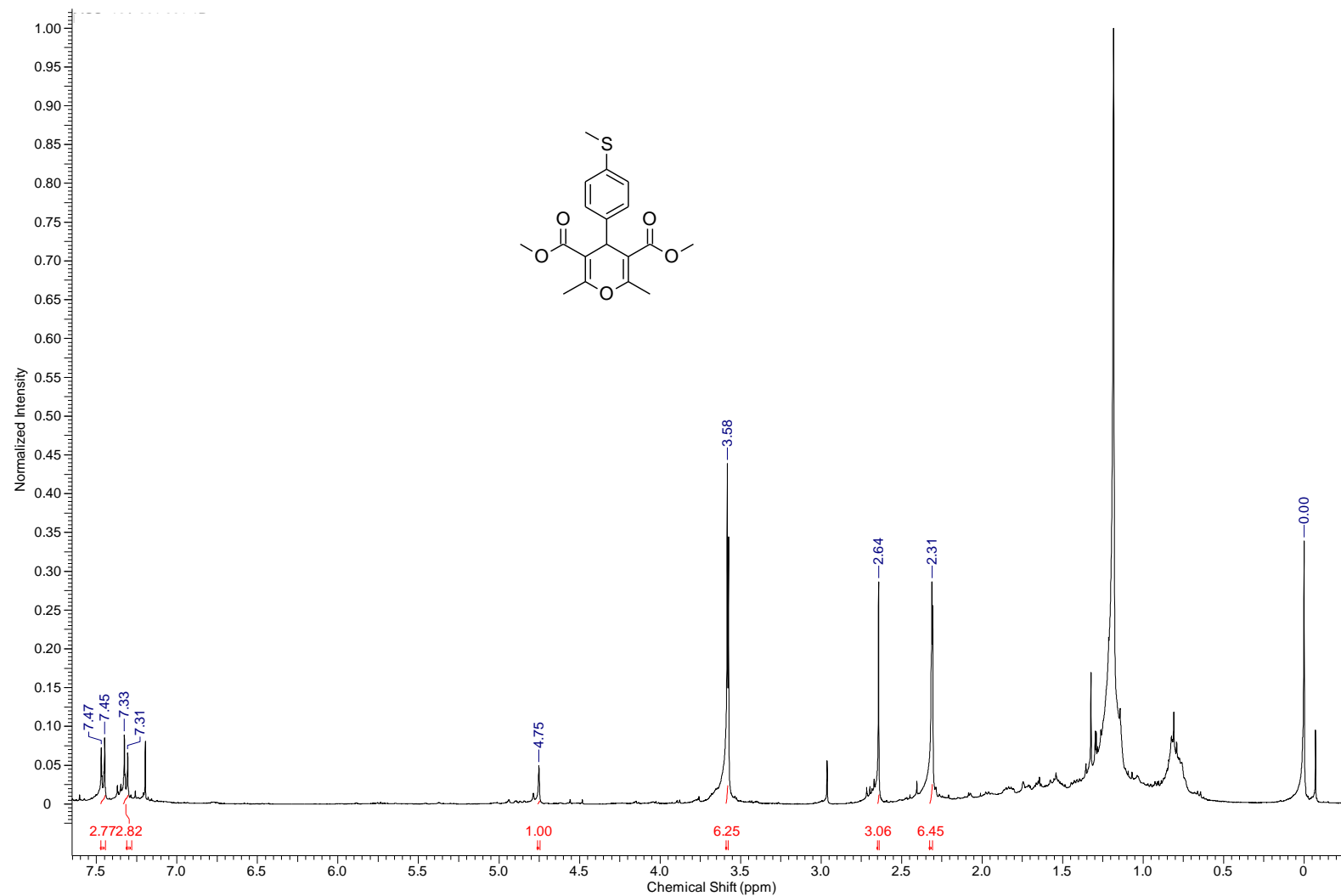
Espectro de RMN ^1H do composto **8e**.



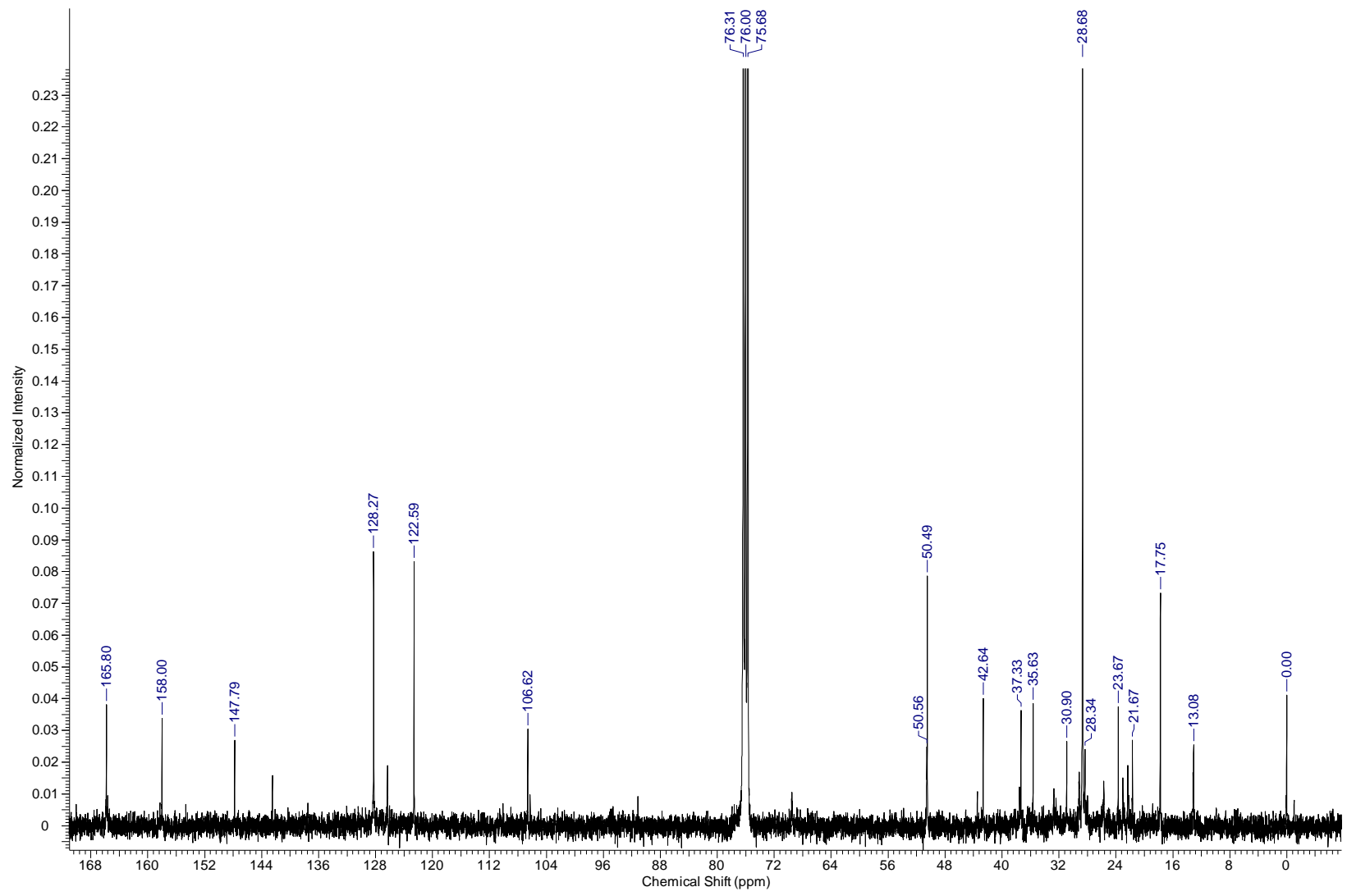
Espectro de RMN ¹³C do composto 8e.



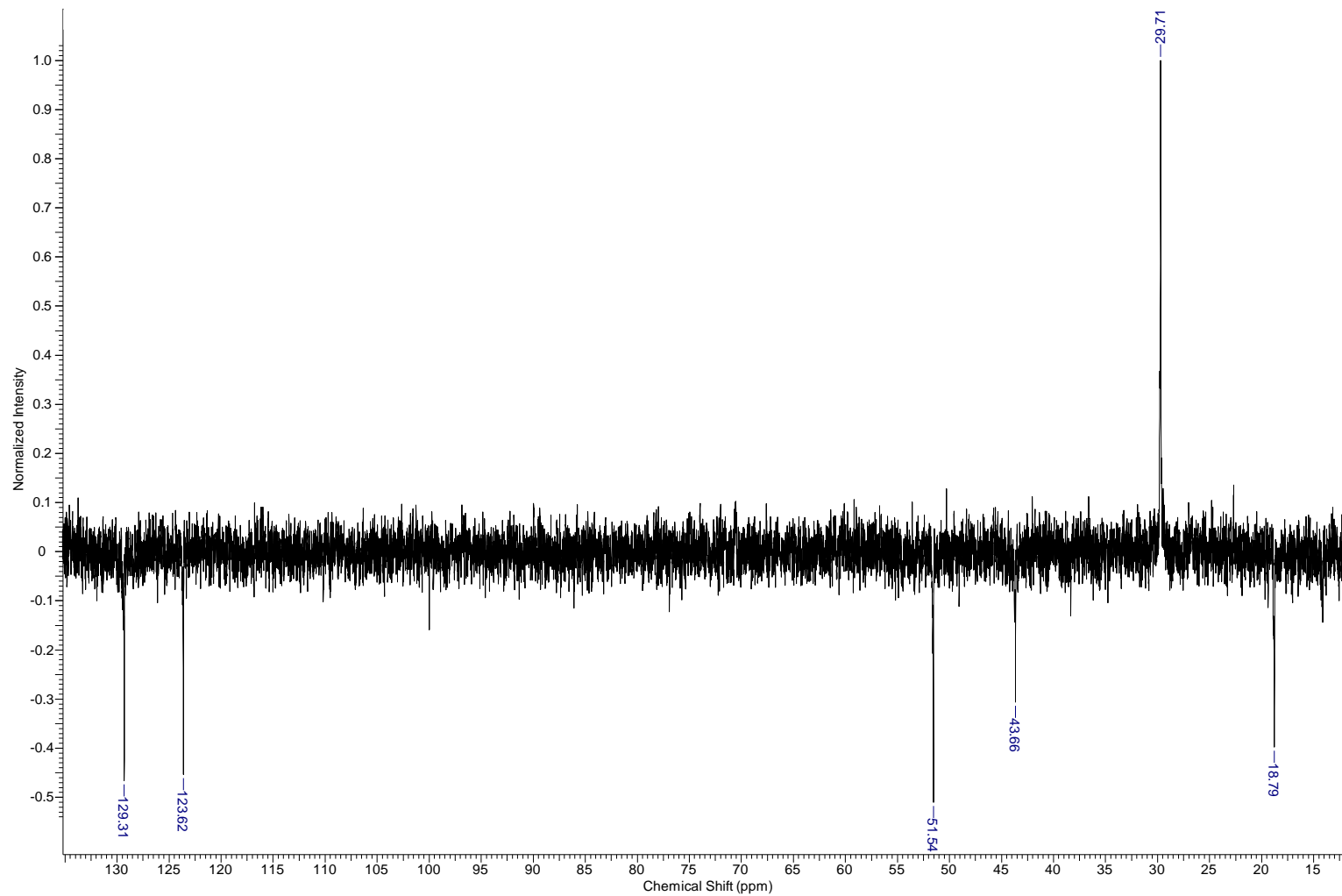
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8e**.



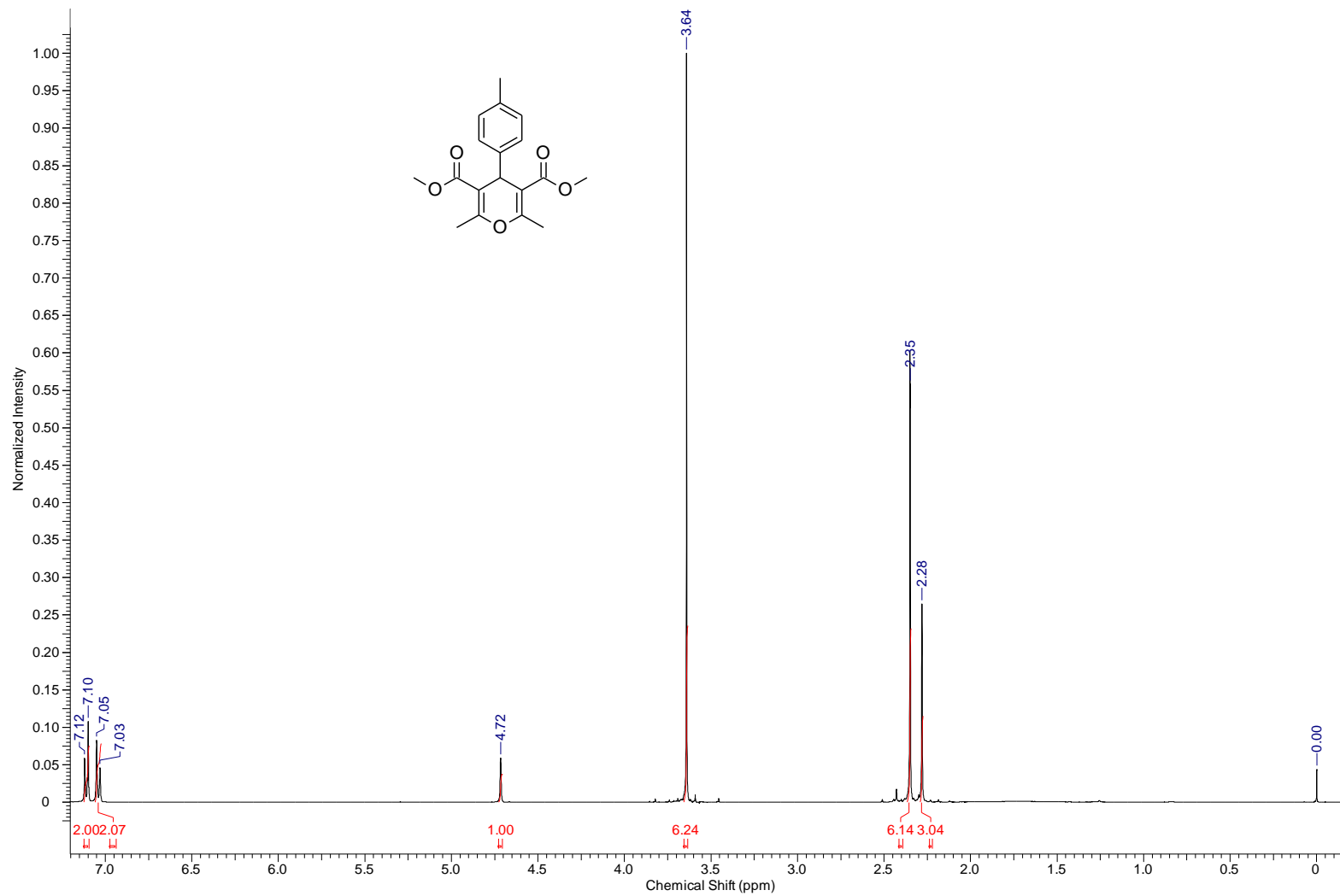
Espectro de RMN ^1H do composto **8f**.



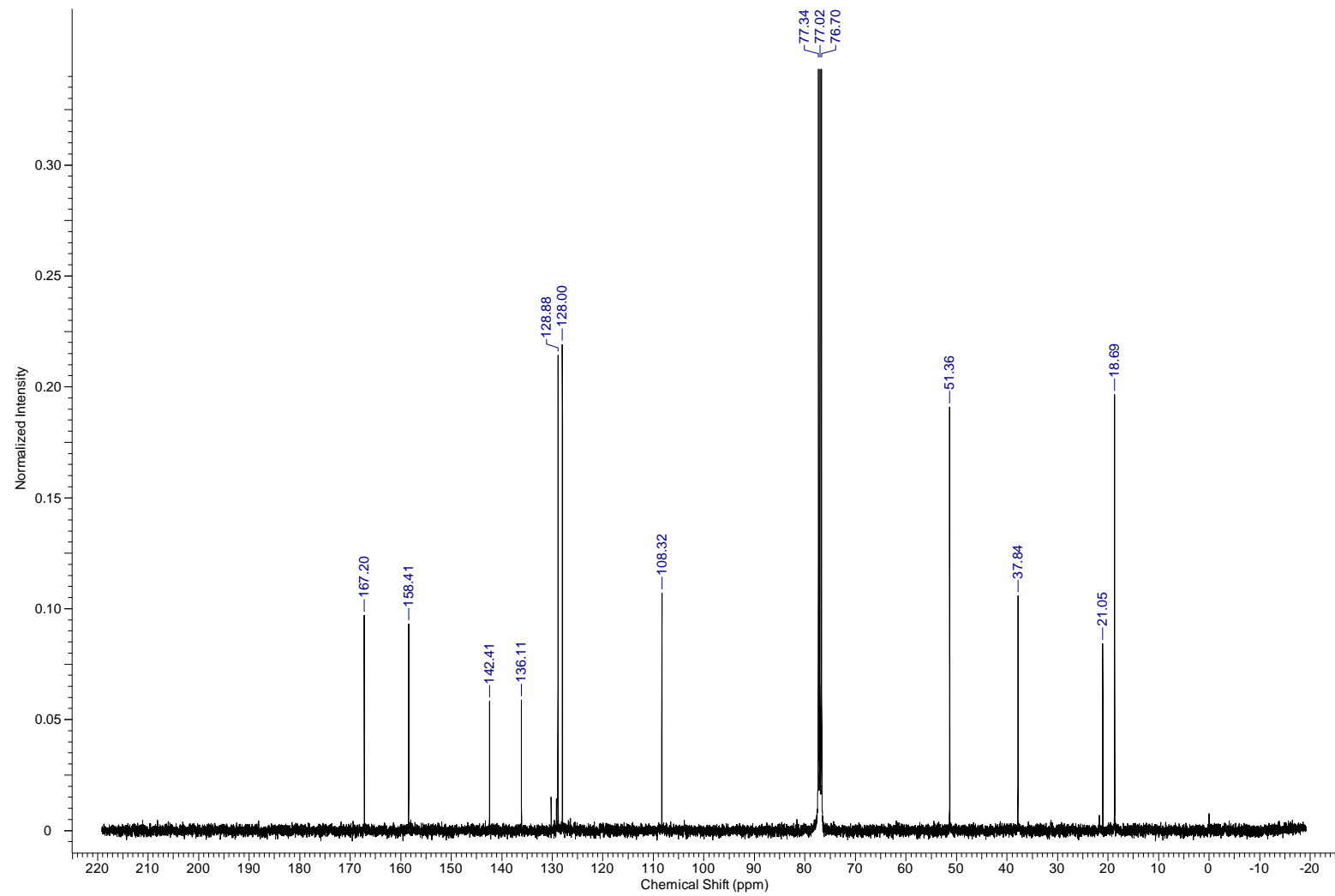
Espectro de RMN ¹³C do composto **8f**.



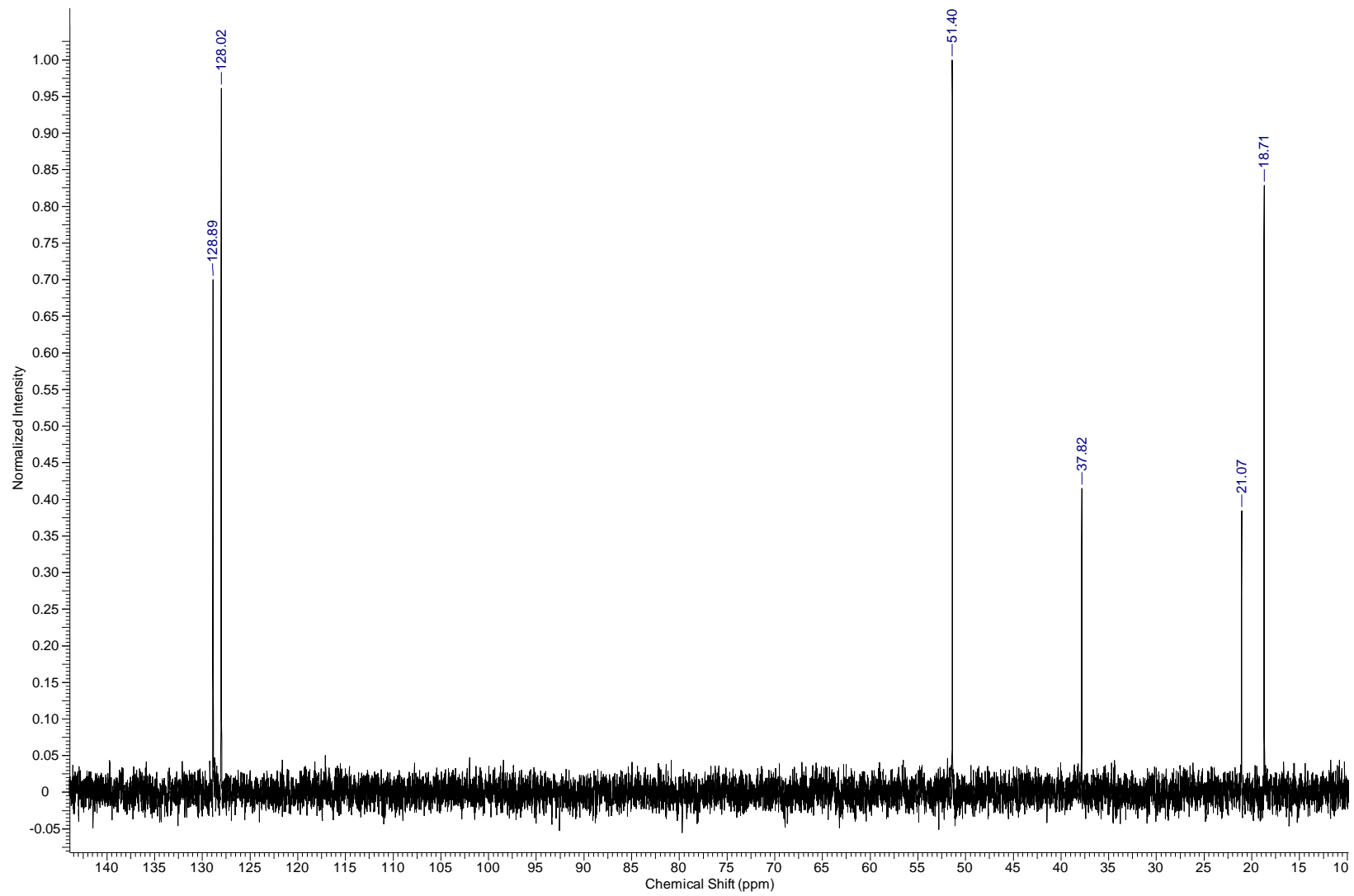
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8f**.



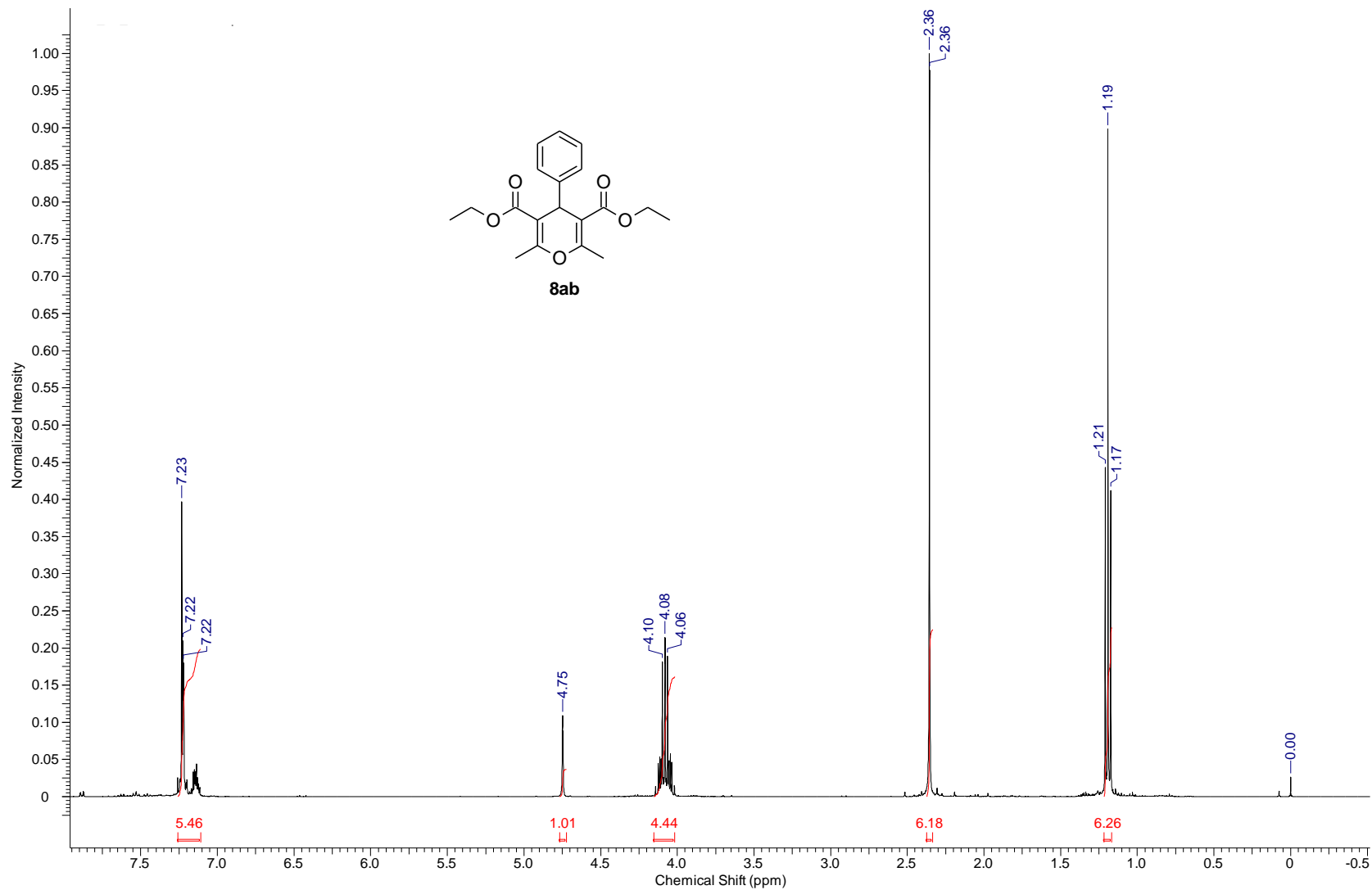
Espectro de RMN ¹H do composto **8g**.



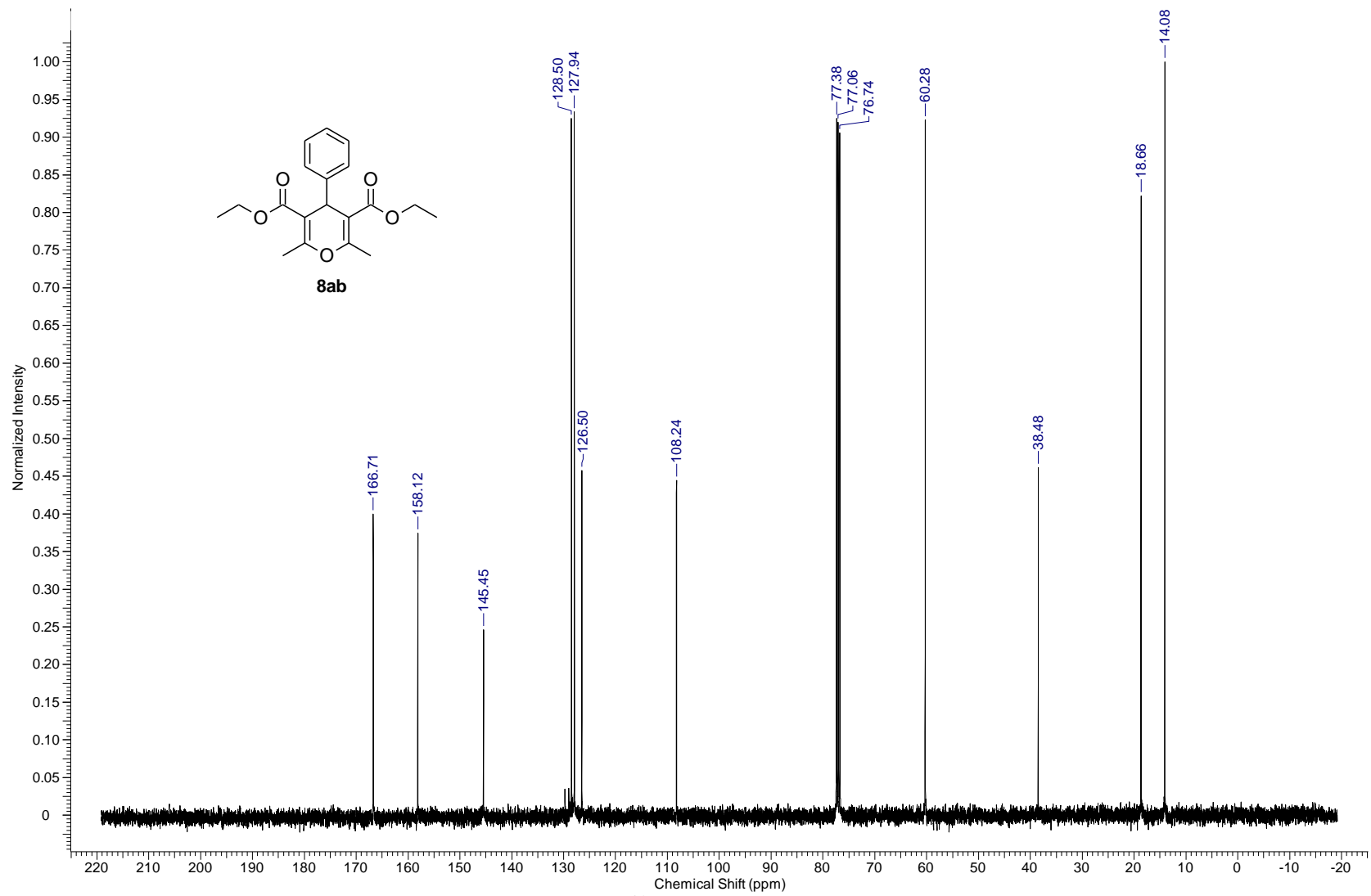
Espectro de RMN ¹³C do composto **8g**.



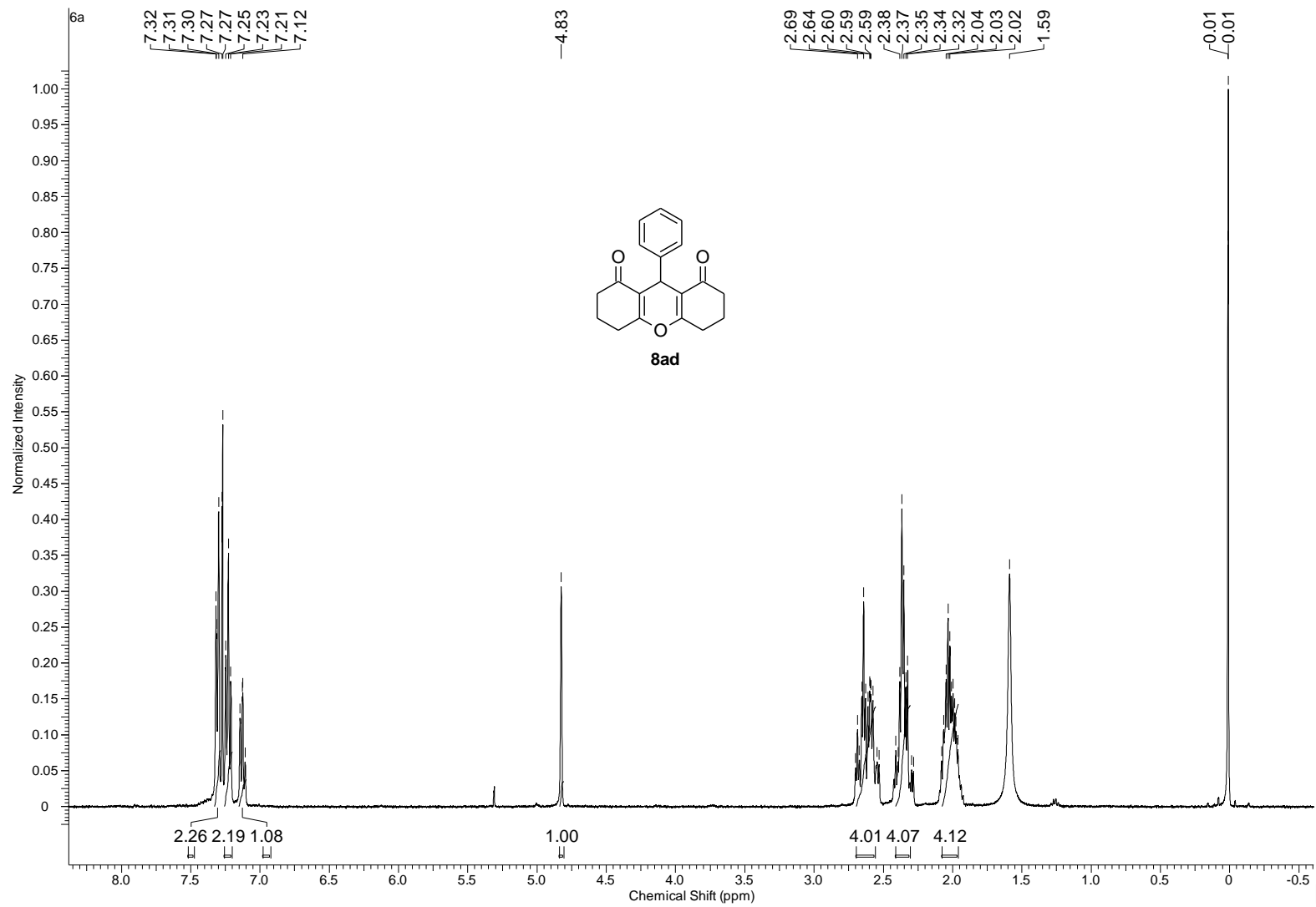
Espectro de RMN DEPT-135 do composto **8g**.



Espectro de RMN ^1H do composto **8ab**.

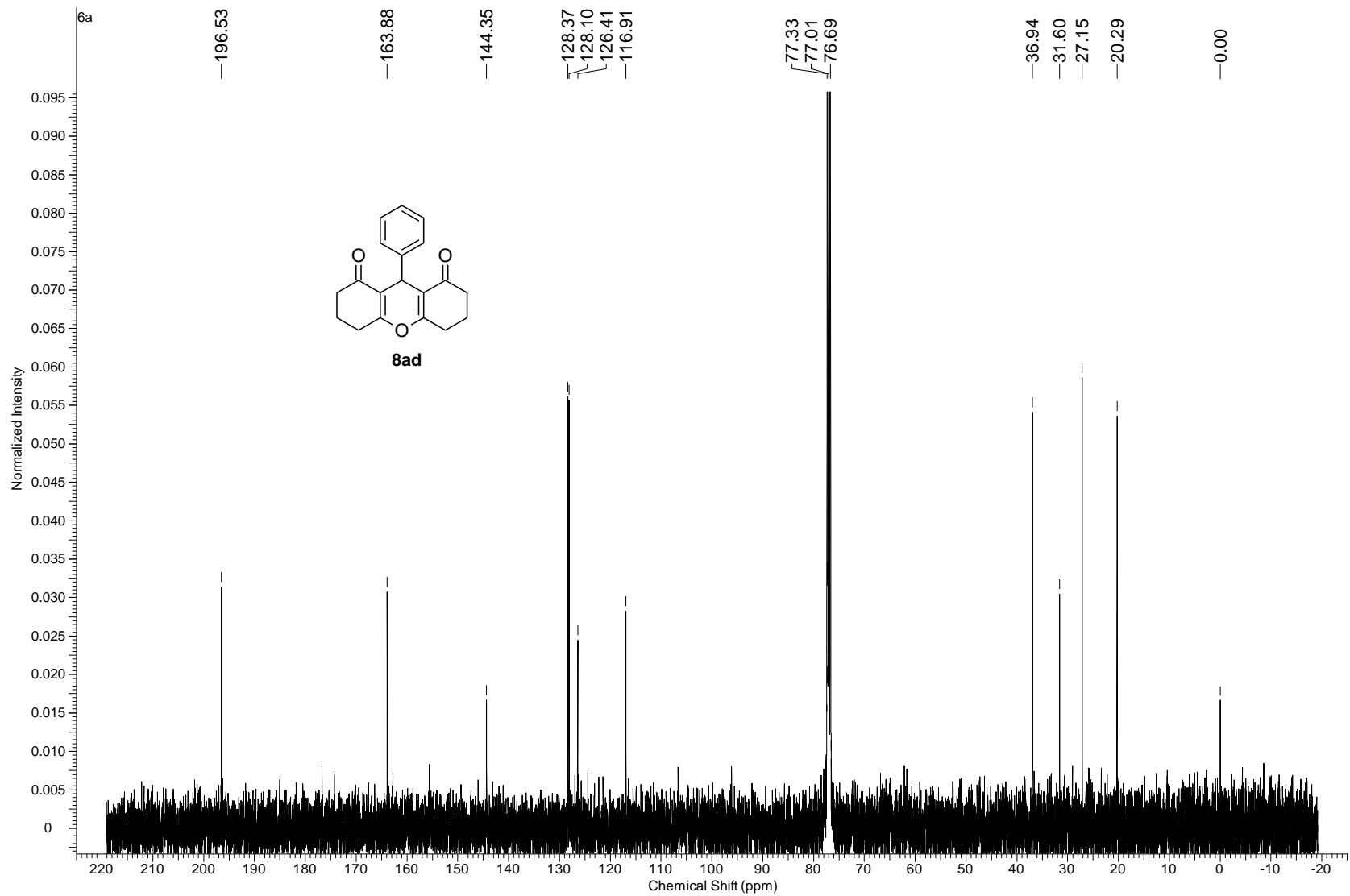


Espectro de RMN ^{13}C do composto **8ab**.



RMN ¹H do composto **8ad**.

Espectro de



Espectro de RMN ^{13}C do composto **8ad**.