

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Programa de pós-graduação em ciência e tecnologia de materiais - POSMAT

LUCAS MICHELÃO MARTINS

ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DE PIPERIDINAS FUNCIONALIZADAS ATRAVÉS DE
REAÇÕES PENTACOMPONENTES, UTILIZANDO COMPOSTOS DE NIÓBIO COMO
CATALISADORES

Bauru

2014

LUCAS MICHELÃO MARTINS

ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DE PIPERIDINAS FUNCIONALIZADAS ATRAVÉS DE
REAÇÕES PENTACOMPONENTES, UTILIZANDO COMPOSTOS DE NIÓBIO COMO
CATALISADORES

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. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho.

Bauru

2014

Martins, Lucas Michelão

Estudos sobre a síntese de piperidinas funcionalizadas através de reações pentacomponentes, utilizando compostos de nióbio como catalisadores / Lucas Michelão Martins -- Bauru: [s.n.], 2014. 104 f.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2014.

1. Pentacloroeto de nióbio. 2. Pentaetóxido de nióbio. 3. Reações Multicomponentes. 4. Tetra-hidropiridinas. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LUCAS MICHELÃO MARTINS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DO(A) FACULDADE DE CIÊNCIAS DE BAURU.

Aos 20 dias do mês de fevereiro do ano de 2014, às 10:00 horas, no(a) Anfiteatro da Pós-graduação/FC, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências de Bauru, Prof. Dr. GIL VALDO JOSÉ DA SILVA do(a) Departamento de Química / Universidade de São Paulo, Prof. Dr. MANOEL LIMA DE MENEZES do(a) Departamento de Química / Faculdade de Ciências de Bauru, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LUCAS MICHELÃO MARTINS, intitulado "ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DE PIPERIDINAS FUNCIONALIZADAS ATRAVÉS DE REAÇÕES PENTACOMPONENTES, UTILIZANDO COMPOSTOS DE NÍOBIO COMO CATALISADORES". Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO. 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

Prof. Dr. GIL VALDO JOSÉ DA SILVA

Prof. Dr. MANOEL LIMA DE MENEZES

Agradecimentos

Primeiramente agradeço ao meu orientador, o Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho, pela oportunidade de realizar este trabalho e por todo o auxílio durante o período do mestrado.

Agradeço também aos colegas de laboratório, Aloísio, Ana, Bruna, Bruno, Giovanni, Karla, Mayara, Naiara, Paula Oshiro, Paula Lima, Renan e Willian, pela ajuda durante os trabalhos e durante os churrascos.

Aos meus pais, minha irmã, e aos amigos Dante, Enzo, Ferrinho, Gama, Guipado, Gustavo, PL, LO, Pedro, Yukio e Yuz pelo apoio dado durante a realização do trabalho.

Agradeço também a FAPESP pela bolsa concedida.

Agradeço a FAPESP, CNPQ e CAPES pelo apoio financeiro e a CBMM pelo NbCl₅.

“All your questions can be answered, if that is what you want. But once you learn your answers, you can never unlearn them.”

Neil Gaiman, *American Gods*

RESUMO

Reações multicomponentes são definidas como reações que ocorrem entre três ou mais reagentes em uma única etapa reacional, no mesmo frasco reacional, formando um produto que possui a maioria dos átomos e características estruturais dos reagentes. Dessa forma essas reações economizam tempo e energia. Uma das formas de melhorar o rendimento e o tempo reacional de uma reação multicomponente é a utilização de diferentes catalisadores, um grupo de catalisadores que demonstra um grande potencial e vem sendo estudado nos últimos anos são os compostos de nióbio, em especial o pentacloreto de nióbio, que é conhecido por ser um ácido de Lewis com alto poder catalítico. As piperidinas funcionalizadas, também conhecidas como tetra-hidropiridinas, são alcaloides que apresentam um grande potencial farmacológico, isso se deve ao anel piperidínico presente em muitas estruturas de produtos naturais, apresentando atividade muscarínica, nicotínica, analgésica, antipsicótica, antiproliferativa, entre outras. Neste trabalho descrevemos os estudos realizados sobre a aplicação de compostos de nióbio [NbCl_5 e $\text{Nb}(\text{OEt})_5$] na reação multicomponente entre derivados de anilina, derivados de benzaldeído e os β -cetoésteres (acetoacetato de metila ou acetoacetato de etila) para a síntese de piperidinas funcionalizadas. A análise dos dados obtidos, bem como uma comparação entre esses resultados e os resultados obtidos mediante o uso de outros catalisadores, encontrados na literatura, nos permitiu demonstrar a eficácia do pentacloreto de nióbio na síntese de piperidinas funcionalizadas, obtendo bons resultados com rendimentos de 49 a 89% e tempo reacional de 24 a 48 horas. Analisamos também a eficácia do pentaetóxido de nióbio como catalisador para o mesmo tipo de reação, obtendo bons resultados com rendimentos de 40 a 91% e um longo tempo reacional de 120 horas.

Palavras-Chave: Pentacloreto de nióbio; Pentaetóxido de nióbio; Reações multicomponentes; Tetra-hidropiridinas.

ABSTRACT

Multicomponent Reactions are defined as reactions that occur between three or more reactants in one reaction step only, in the same pot, giving a product with most of the atoms and structural characteristics of the reactants. Therefore these reactions save time and energy. One way to improve the yield and the reaction time of a multicomponent reaction is using different catalysts, and one group of catalysts which demonstrates a great potential and has been studied in the last years is that of the niobium compounds, specially the niobium pentachloride, which is known as a Lewis acid with high catalytic power. The functionalized piperidines, also known as tetrahydropiridines are alkaloids known by their great pharmacological potential. This is due the piperidinic ring, present in a great number of natural products, presenting muscarinic, nicotinic, analgesic, antipsychotic and antiproliferative activity, among others. In this work, we describe our studies about the application of niobium compounds [NbCl₅ and Nb(OEt)₅] in the multicomponent reaction between aniline derivatives, benzaldehyde derivatives and the β-ketoesters (methyl acetoacetate and ethyl acetoacetate) to synthesize functionalized piperidines. The obtained data analysis, as well as the comparison with results obtained using other catalysts, found in the literature, allowed us to demonstrate the effectiveness of niobium pentachloride as a catalyst in the functionalized piperidine synthesis, obtaining good results with yields from 49 to 89% and reaction times of 24 and 48 hours. We analyzed the efficiency of the niobium pentaethoxide as a catalyst of the same reaction, obtaining good results with yields from 40 to 91% and a long reaction time of 120 hours.

Keywords: Niobium pentachloride; Niobium pentaethoxide; Multicomponent Reactions; Tetrahydropiridines.

LISTA DE ABREVIACOES

ATR	Attenuated total reflectance
FTIV	Espectroscopia na regio do infravermelho com transformada de Fourier
HRMS	Espectrometria de massas de alta resoluo
RMC	Reao multicomponente
RMN	Ressonncia magntica nuclear
SPINOL	1,1'-spiro-bi-indano-7,7'-diol
T. A.	Temperatura ambiente

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura dimérica do Nb ₂ Cl ₁₀	17
Figura 2 – Formas (a) dimérica e (b) monomérica do pentaetóxido de nióbio.....	21
Figura 3 – Modelo esquemático de reação multicomponente.....	25
Figura 4 – Modelo de substituição de um reagente em uma RMC.....	26
Figura 5 – Modelo de sequência de reações modulares.....	26
Figura 6 – Modelo da divergência baseada em condições.....	26
Figura 7 – Combinação de RMCs.....	27
Figura 8 – Da esquerda para a direita: piridina, piperidina, e as tetrahidropiridinas.....	29
Figura 9 – Algumas tetra-hidropiridinas de ocorrência natural.....	30
Figura 10 – Produto que obteve melhor atividade anti-malarial.....	32
Figura 11 – Compostos que apresentaram a melhor atividade antiproliferativa.....	34
Figura 12 – Compostos de nióbio estudados.....	37
Figura 13 – Espectro de RMN- ¹ H da enamina B , quando utilizada a p-anisidina (29c) como substrato.....	45
Figura 14 – Espectro de RMN de H para o derivado de tetra-hidropiridina 32aaa	48
Figura 15 – Espectro de RMN de carbono 13 do derivado de tetra-hidropiridina 32aaa	50
Figura 16 – Espectro de FTIV do derivado de tetra-hidropiridina 32aaa	51
Figura 17 – Espectro de HRMS do derivado de tetra-hidropiridina 32aaa	52
Figura 18 - Mecanismo de Retro-Diels-Alder, para explicar os fragmentos obtidos no experimento de HRMS.....	53

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Redução de monofluoroarenos com NbCl ₅	18
Esquema 2 – Acetilação de alcoóis e fenóis catalisada por NbCl ₅	18
Esquema 3 – Acetilação de aminas e tióis na presença de NbCl ₅	18
Esquema 4 – Desalquilação regioselectiva de alquil aril éteres usando NbCl ₅	19
Esquema 5 – Síntese de piranoquinolinas catalisada por NbCl ₅	19
Esquema 6 – Condensação de Knoevenagel sem solvente na presença de NbCl ₅	20
Esquema 7 – Reação do tipo Mannich, catalisada pelo Nb(OEt) ₅ complexado com um derivado de BINOL.....	22
Esquema 8 – Abertura de epóxidos catalisada pelo complexo Nb-BINOL.....	23
Esquema 9 – Reação aza-Diels-Alder na presença do complexo Nb-BINOL.....	23
Esquema 10 – Epoxidação assimétrica de alcoóis alílicos na presença do complexo Nb(salan).....	24
Esquema 11 – Comparação de catalisadores na reação de Povarov.....	27
Esquema 12 – Comparação de catalisadores na reação multicomponente de Mannich.....	28
Esquema 13 – Comparação de catalisadores na síntese da 2,4-difenilquinolina.....	28
Esquema 14 – Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas na presença de InCl ₃	31
Esquema 15 – Síntese de tetra-hidropiridinas catalisada por L-prolina e ácido trifluoroacético.....	32
Esquema 16 – Síntese de tetra-hidropiridinas com ZrCl ₄ seguida da hidrólise em piperidinonas.....	33
Esquema 17 – Síntese quiral de tetra-hidropiridinas catalisada pelo complexo ácido fosfórico-SPINOL.....	35
Esquema 18 – Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas na presença de NbCl ₅	39
Esquema 19 – Formação do intermediário A.....	44
Esquema 20 – Formação da base de Schiff entre anilina e benzaldeído.....	46
Esquema 21 – Reação aza-Diels-Alder entre os intermediários A e C para a síntese de derivados de tetra-hidropiridinas, na presença do NbCl ₅	46
Esquema 22 – Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas na presença de Nb(OEt) ₅	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados obtidos nas RMCs catalisadas pelo NbCl_5 , para síntese de derivados de tetra-hidropiridinas.....	40
Tabela 2 – Comparação dos resultados obtidos em nossos estudos com os encontrados na literatura para a síntese de derivados de tetra-hidropiridinas.....	42
Tabela 3 – Resultados obtidos nas RMCs catalisadas pelo $\text{Nb}(\text{OEt})_5$, para síntese de derivados de tetra-hidropiridinas.....	55

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. O nióbio.....	14
1.1.1 Pentacloroeto de nióbio.....	17
1.1.2 Pentaetóxido de nióbio.....	21
1.2 Reações multicomponentes.....	25
1.3 Piperidinas funcionalizadas ou tetra-hidropiridinas.....	29
2. OBJETIVOS.....	36
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
3.1 Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas catalizada pelo pentacloroeto de nióbio.....	39
3.2 Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas catalizada pelo pentaetóxido de nióbio.....	54
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	57
4.1 Introdução.....	58
4.2 Procedimento geral para as reações multicomponentes, na presença de NbCl ₅ , para preparação de derivados de tetra-hidropiridinas.....	59
4.3 Procedimento geral para as reações multicomponentes, na presença de Nb(OEt) ₅ , para preparação de derivados de tetra-hidropiridinas.....	61
4.4 Dados espectroscópicos dos compostos obtidos.....	62
5. CONCLUSÃO.....	71
REFERÊNCIAS.....	73
APÊNDICES.....	84
ANEXOS.....	105

1. INTRODUÇÃO

1.1 O nióbio

O nióbio é um elemento químico, de símbolo Nb, número atômico 41 e massa atômica 92,90638 u.m.a.. É um metal de transição do grupo 5, mesmo grupo do tântalo, vanádio e dúbnio, pertence ao quinto período da tabela periódica, possuindo o subnível 4d semi-preenchido na penúltima camada.

O ponto de fusão do nióbio é de 2750K (2477°C) e seu ponto de ebulição é de 5017K (4744°C), assim, nas condições ambientes o nióbio é sólido. Apresenta densidade de 8,57 g/cm³, possui uma dureza de seis na escala de Mohs (onde um é a dureza do talco e dez é a do diamante) e é um dos metais de menor concentração na crosta terrestre, com cerca de vinte e quatro partes por milhão (JÚNIOR, 2009).

Possui cor prateada, assim como a maioria dos metais de transição, e em sua forma pura é moderadamente mole e dúctil. É resistente a corrosão, devido a formação de óxido em sua superfície. Apresenta estados de oxidação de (-I) à (+V), porém apresenta baixa tendência de formar compostos iônicos nos estados de oxidação maiores (LEE, 1999).

O nióbio reage facilmente com todos os haletos sob aquecimento formando NbX₅, com o oxigênio em altas temperaturas formando o Nb₂O₅, com nitrogênio e com carbono formando nitretos e carbetos intersticiais. Forma também hidretos não estequiométricos mediante aquecimento em presença de H₂ (LEE, 1999).

O nióbio foi descoberto em 1801 pelo britânico Charles Hatchett, no mineral columbita, devido a isso recebeu inicialmente o nome de Colúmbio. Em 1949 a IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada) oficializou o nome Nióbio, esse nome vem da deusa grega Niobe, filha de Tântalo, que é também nome de outro elemento do mesmo grupo do nióbio (JÚNIOR, 2009).

Essa afinidade do nióbio com o tântalo ocorre não só na mitologia, mas também na química, ambos são encontrados juntos na natureza em praticamente todas as mais de noventa rochas e minerais em que cada um é encontrado. Alguns exemplos desses minerais são as columbitas $(\text{Fe/Mn})(\text{Nb/Ta})_2\text{O}_6$ e o pirocloro $\text{NaCaNb}_2\text{O}_6\text{F}$ (JÚNIOR, 2009). A afinidade entre os dois elementos se deve à contração lantanídica, que faz com que os raios covalentes e iônicos do tântalo sejam iguais aos do nióbio (LEE, 1999).

O Brasil é o país detentor das maiores reservas de nióbio do mundo, seguido do Canadá e da Austrália. Possuímos cerca de 98% das reservas mundiais, com $4,1 \times 10^6$ t em reservas lavráveis. Elas se concentram em Minas Gerais (75,08%), nas cidades de Araxá e Tapira; no Amazonas (21,34%), em São Gabriel da Cachoeira e Presidente Figueiredo e em Goiás (3,58%) nas cidades de Catalão e Ouvidor. Ao mesmo tempo, o nosso país é também responsável por cerca de 93% da produção de nióbio do mundo, seguido pelo Canadá, que responde por cerca de 6% e os outros 1% são produzidos por países como Austrália, Egito, República Democrática do Congo, Groenlândia, Rússia e Finlândia, entre outros (JÚNIOR, 2009).

O nióbio é bastante utilizado em vários setores econômicos, assim como em aplicações científicas. Boa parte dele é usada na produção de aço, pois o nióbio permite a fabricação de aço com maior resistência mecânica, e também a produção de aço inoxidável (JÚNIOR, 2009).

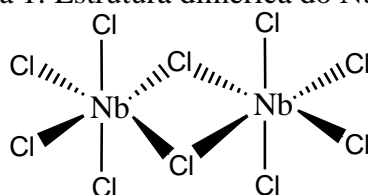
A segunda maior utilização, logo em seguida da indústria do aço, é na formação de superligas (ligas metálicas que suportam altas temperaturas), em especial a INCONEL 718, composta de 53% níquel, 18,6% cromo, 18,5% ferro e 5,3% nióbio, e utilizada em motores a jato e militares. Devido a sua alta resistência a corrosão, o nióbio metálico é utilizado em ligas com tungstênio em lâmpadas de alta intensidade para iluminação pública (JÚNIOR, 2009).

O nióbio também é usado em materiais supercondutores, um exemplo é o LHC (Grande Colisor de Hádrons) o super acelerador de partículas localizado na fronteira da Suíça e França, que possui magnetos de liga nióbio-titânio. Em ligas com o titânio, o nióbio pode também estar presente em implantes cirúrgicos e em componentes resistentes a ignição, usado em minerações. O óxido de nióbio é utilizado para produção de vários tipos de cerâmicas quase sempre em alta pureza (JÚNIOR, 2009).

1.1.1 Pentacloroeto de nióbio

O pentacloroeto de nióbio apresenta cor amarelo-limão, é um sólido que em contato com o ar hidrolisa facilmente em HCl e NbOCl_3 , e pode ser preparado pelo aquecimento do metal sob a presença de gás cloro. O NbCl_5 é solúvel em solventes orgânicos polares, como alcoóis e acetonitrila (FAIRBROTHER, 1967) e encontra-se em forma de dímero no estado sólido, em condições normais (figura 1).

Figura 1: Estrutura dimérica do $\text{Nb}_2\text{Cl}_{10}$.



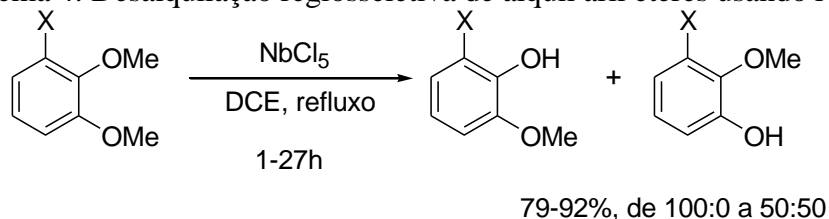
O pentacloroeto de nióbio é amplamente utilizado na área de catálise orgânica, como por exemplo em reações aldólicas, reações de Diels-Alder, reações de Friedel-Crafts, abertura de epóxidos, reações multicomponentes, reações de proteção e desproteção, reações de demetilação, etc (LACERDA JUNIOR et al., 2012).

Dentre as várias utilizações do pentacloroeto de nióbio na área da síntese orgânica, algumas se destacam por mostrarem grande potencial como ferramentas para diversas sínteses e serão exemplificadas abaixo.

Fuchibe e Akiyama relataram a aplicação do pentacloroeto de nióbio junto com o hidreto de lítio e alumínio para promover a quebra das ligações carbono-flúor (esquema 1), que são umas das mais fortes ligações em compostos aromáticos. As reações apresentaram ótimos rendimentos e baixos tempos reacionais (FUCHIBE; AKIYAMA, 2004).

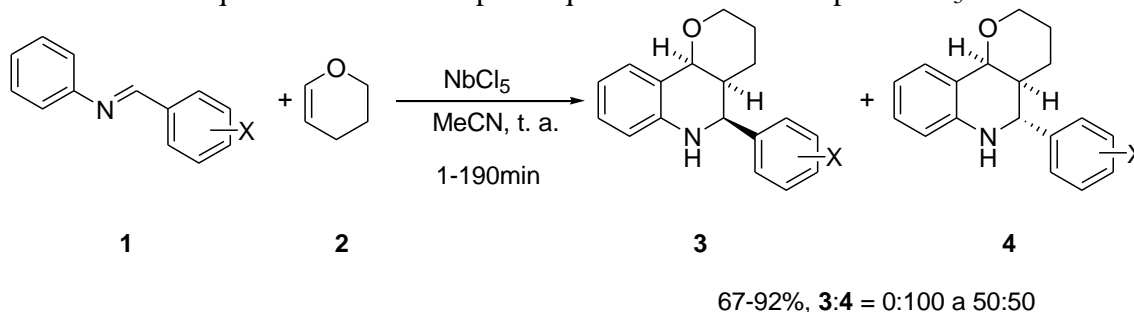
diversos diéteres arílicos e metílicos, e mostra bons resultados, com bons rendimentos e que demonstram o poder do NbCl_5 em comparação com diversos outros ácidos de Lewis, como o AlCl_3 , TiCl_4 , MoCl_5 , WCl_6 e TaCl_5 , que não conseguem catalisar a reação (SUDO; ARAI; NISHIDA, 2006).

Esquema 4: Desalquilação regioselectiva de alquil aril éteres usando NbCl_5 .



Em 2008 Silva-Filho e colaboradores publicaram um trabalho onde utilizavam o pentacloroeto de nióbio como catalisador na síntese de pirano[3,2-c]quinolinas (**3**) e (**4**) (esquema 5) entre diferentes bases de Schiff (**1**) e éteres enólicos cíclicos (**2**), apresentando excelentes rendimentos, bons tempos reacionais e uma boa diastereoseletividade entre os produtos formados (SILVA-FILHO et al., 2008).

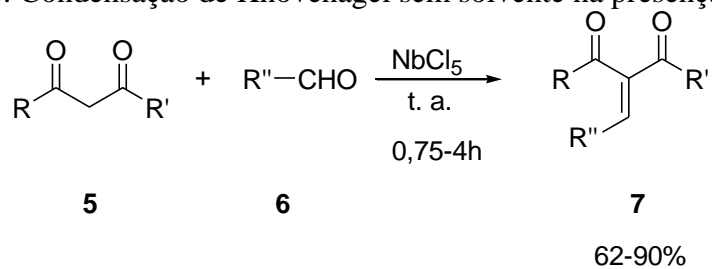
Esquema 5: Síntese de piranoquinolinas catalisada por NbCl_5 .



Yadav e colaboradores reportaram em 2009 a utilização do pentacloroeto de nióbio como catalisador da reação entre compostos 1,3-dicabornilícos (**5**) e diferentes aldeídos (**6**),

para a formação de alcenos trissubstituídos (**7**) (esquema 6) através da reação de condensação de Knoevenagel, em uma reação sem solvente catalisada pelo NbCl_5 (YADAV et al., 2009).

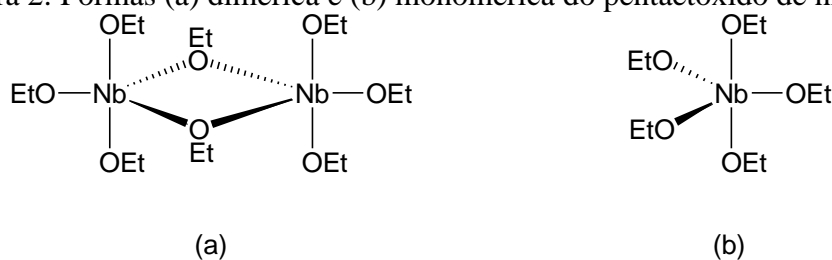
Esquema 6: Condensação de Knoevenagel sem solvente na presença de NbCl_5 .



1.1.2 Pentaetóxido de nióbio

O pentaetóxido de nióbio é um líquido viscoso, que em contato com o ar hidrolisa facilmente em EtOH e $\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. É preparado através da reação com o pentacloreto de nióbio ou de outro haleto de nióbio com o etanol. O pentaetóxido de nióbio encontra-se em forma de dímero quando puro, porém quando em solução encontra-se em forma de monômero (figura 2) (MARANA, 2013).

Figura 2: Formas (a) dimérica e (b) monomérica do pentaetóxido de nióbio.

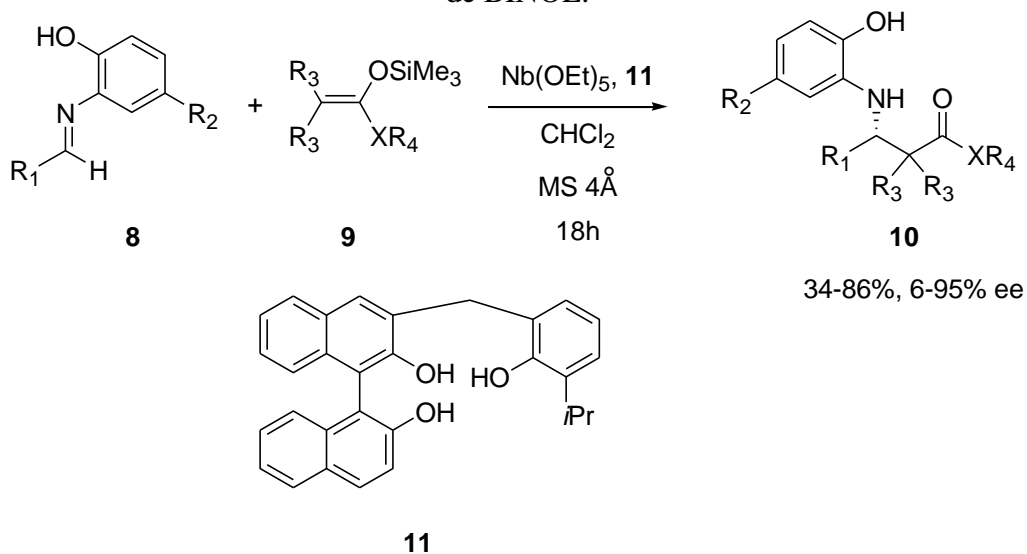


A principal aplicação do pentaetóxido de nióbio é para a produção de cerâmicas, como por exemplo pelo processo sol-gel (FRANCIS; OH; PAYNE, 1990; TRAVERSA; VONA; LICOCIA, 2000; LAI; LI, 2007), ou pelo processo CVD (deposição química em fase vapor) (CAI et al., 2011). O pentaetóxido de nióbio é menos estudado que o NbCl_5 com relação as suas aplicações em síntese orgânica, porém é possível encontrar estudos sobre ele e sobre outros alcóxidos de nióbio, como o pentametóxido de nióbio e o penta-iso-propóxido de nióbio, sendo utilizados principalmente como precursores de catalisadores quirais em reações orgânicas.

Em 2005 Kobayashi e colaboradores publicaram um trabalho onde combinaram alcóxidos de nióbio como o pentaetóxido, pentametóxido, penta-n-propóxido e o penta-iso-

butóxido de nióbio com ligantes tridentados derivados de BINOL (**11**) e utilizaram-nos como catalisadores em reações do tipo Mannich (esquema 7) (KOBAYASHI et al., 2005).

Esquema 7: Reação do tipo Mannich, catalisada pelo $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ complexado com um derivado de BINOL.

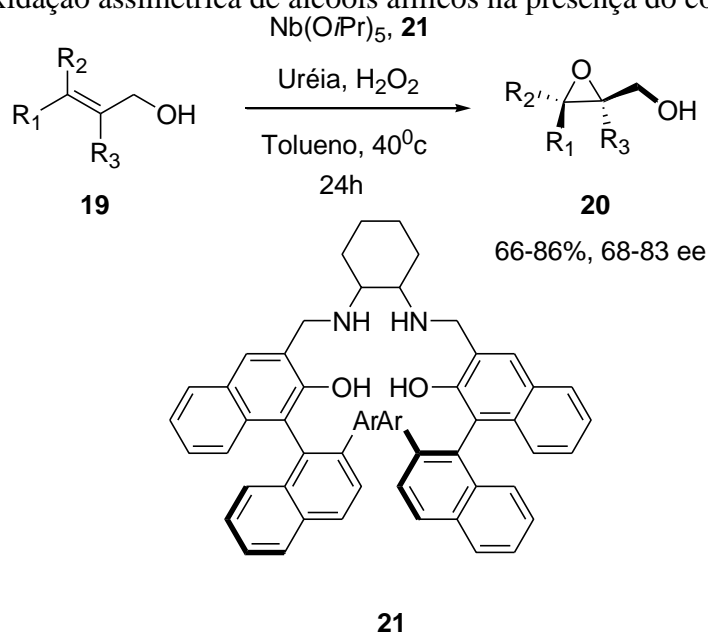


Os autores relatam que o uso de peneiras moleculares, promove um aumento de rendimento reacional, bem como também um melhor excesso enantiomérico do produto formado.

O grupo de Kobayashi também demonstrou a utilização de complexos Nb-BINOL como catalisadores em reações de abertura de epóxidos (**12**) (esquema 8) utilizando ligantes tetradentados (ARAI et al., 2007).

Egami e Katsuki descreveram a utilização de complexos Nb(salan) e Ta(salan) como catalisadores para a epoxidação assimétrica de alcoóis alílicos (**19**) por peróxido de hidrogênio (esquema 10) apresentando altos rendimentos, com bons excessos enantioméricos e um tempo reacional razoável (EGAMI; KATSUKI, 2008).

Esquema 10: Epoxidação assimétrica de alcoóis alílicos na presença do complexo Nb(salan).

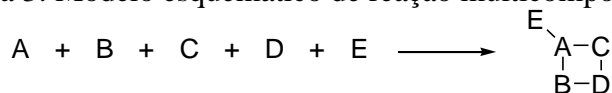


Todos esses trabalhos demonstram o potencial dos alcóxidos de nióbio como catalisadores assimétricos, permitindo a obtenção de produtos quirais com altos rendimentos, bons excessos enantioméricos e em tempos reacionais razoáveis.

1.2 Reações multicomponentes

Reações multicomponentes (RMCs) são definidas como reações que ocorrem entre três ou mais reagentes em uma única etapa, no mesmo frasco reacional, formando um produto que possua a maioria dos átomos e características estruturais dos reagentes. Dessa forma as RMCs economizam tempo e energia (HEIJDEN; RUIJTER; ORRU, 2013).

Figura 3: Modelo esquemático de reação multicomponente.



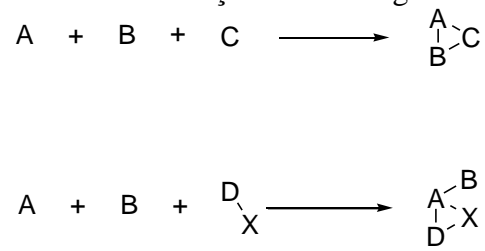
Devido a essas características, as reações multicomponentes costumam apresentar bons rendimentos com baixa complexidade procedimental, o que torna seu uso atrativo para a produção e descoberta de novos fármacos. Nessa linha, vários tipos de reações multicomponentes são conhecidas, como as de Biginelli (KAPPE; STADLER, 2004), Hantzsch (REDDY; RAGHU, 2008), Mannich (VERKADE et al., 2008), Passerini (DESIMONI et al., 2008), Strecker (CONNON, 2008) e Ugi (DOMLING; UGI, 2000).

Alguns dos modos para diversificar o tipo de reações multicomponentes foram apresentados por Heijden; Ruijter e Orru, (2013), que podem ser traduzidos como:

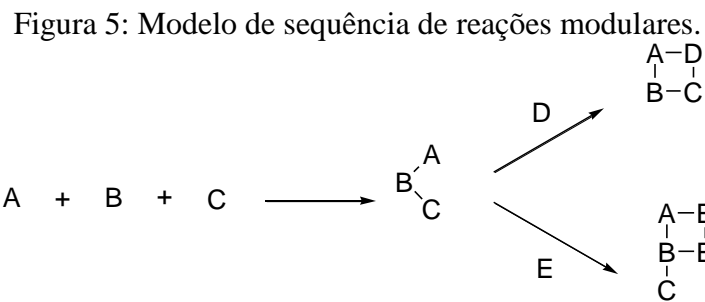
- 1- Substituição de um reagente;
- 2- Sequência de reações modulares;
- 3- Divergência baseada em condições e
- 4- Combinação de RMCs.

A substituição de reagente consiste simplesmente em substituir um dos reagentes de uma RMC bem sucedida por outro que possa reagir nas mesmas condições (figura 4).

Figura 4: Modelo de substituição de um reagente em uma RMC.

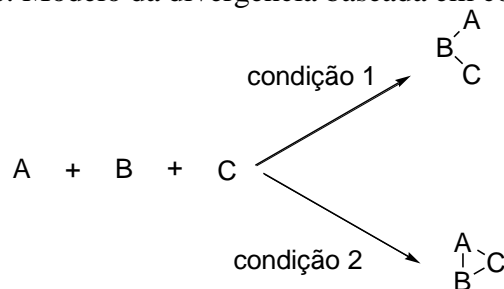


A sequência de reações modulares envolve reagir três ou mais componentes, levando a formação de um intermediário reacional que pode resultar em diversos produtos, dependendo da adição de um novo componente (figura 5).

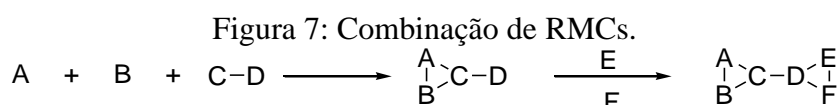


A divergência baseada em condições resulta da alteração das condições reacionais utilizadas; como solvente, catalisador, temperatura, entre outros; para alterar o produto formado pelos reagentes (figura 6).

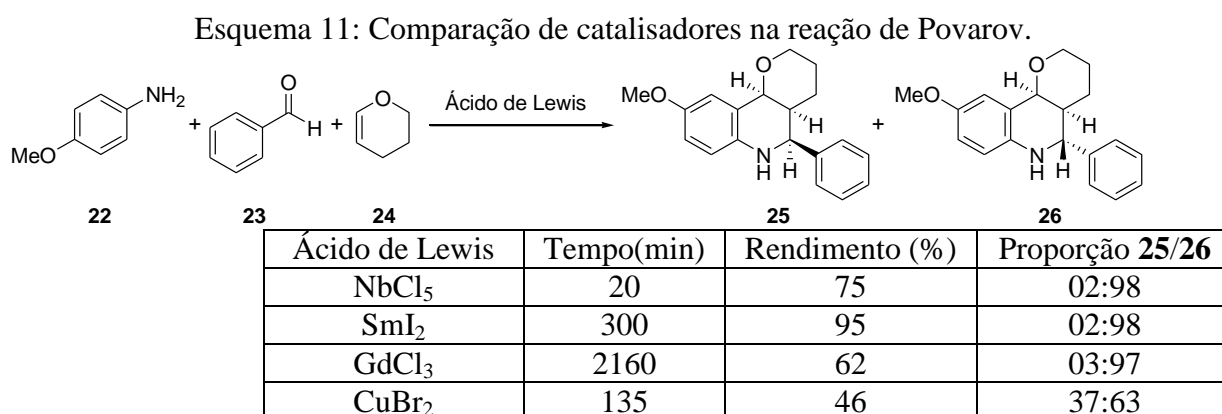
Figura 6: Modelo da divergência baseada em condições.



A combinação de RMCs nada mais é que a realização de mais de uma RMC em sequência, muitas vezes sem nem mesmo purificar o produto obtido inicialmente. Isso se torna possível desde que exista algum grupo funcional apto a reagir novamente no produto da primeira reação multicomponente (figura 7).

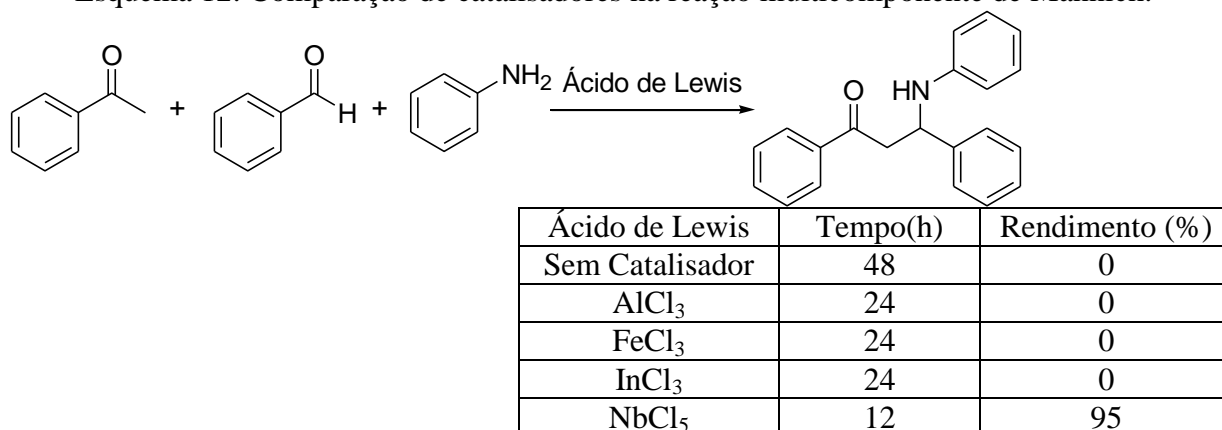


Uma das formas de melhorar o rendimento e o tempo reacional de uma reação multicomponente é a utilização de diferentes catalisadores. Exemplos são apresentados nos esquemas 11, 12 e 13, com resultados variando o ácido de Lewis usado como catalisador para as reações (SILVA; MARTINS; SILVA-FILHO, 2012, WANG; et al., 2007, ANDRADE; SANTOS; SILVA-FILHO, 2013).



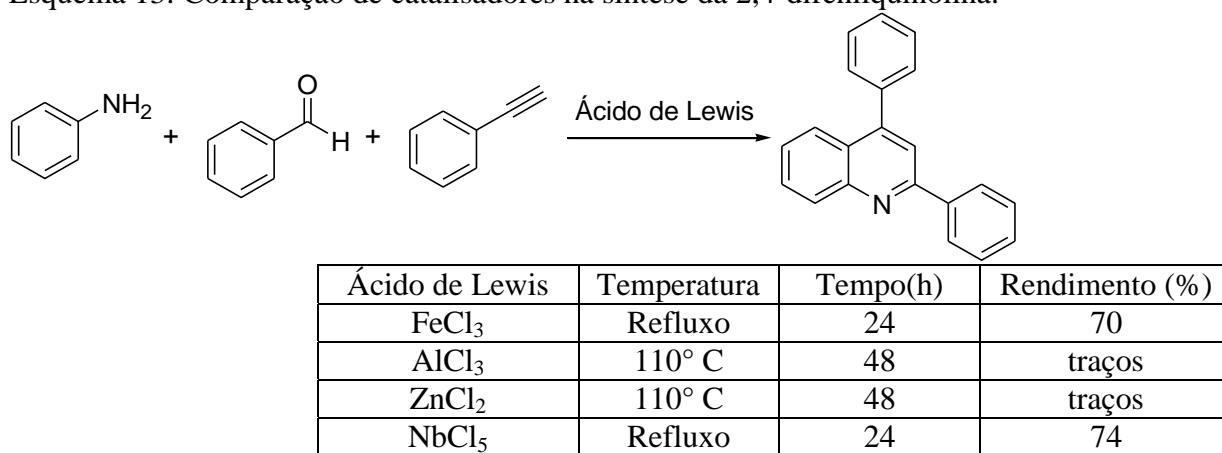
No esquema 11 podemos notar que o pentacloreto de nióbio é um ótimo catalisador, já que apresentou um ótimo rendimento com um baixo tempo reacional e com uma boa diastereosseletividade.

Esquema 12: Comparação de catalisadores na reação multicomponente de Mannich.



No esquema 12 podemos ver novamente o alto poder catalítico do pentacloreto de nióbio perante outros ácidos de Lewis, como por exemplo o cloreto de alumínio, conhecido por ser um forte ácido de Lewis.

Esquema 13: Comparação de catalisadores na síntese da 2,4-difenilquinolina.

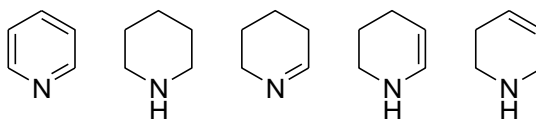


No esquema 13 podemos ver mais uma vez o poder catalítico do pentacloreto de nióbio, comparado não só ao cloreto de alumínio como também ao cloreto férrico.

1.3 Piperidinas Funcionalizadas ou Tetra-hidropiridinas

As piperidinas funcionalizadas, também conhecidas como tetra-hidropiridinas, são derivados das piridinas, ou das piperidinas (figura 8), ambas classificadas como alcalóides. Os alcalóides são produtos naturais caracterizados por possuírem nitrogênio em sua estrutura e apresentarem geralmente caráter básico (ANISZEWSKI, 2007).

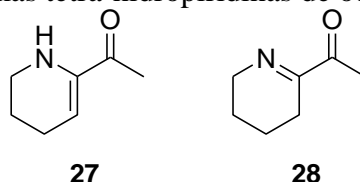
Figura 8: Da esquerda para a direita: piridina, piperidina, e as tetra-hidropiridinas.



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

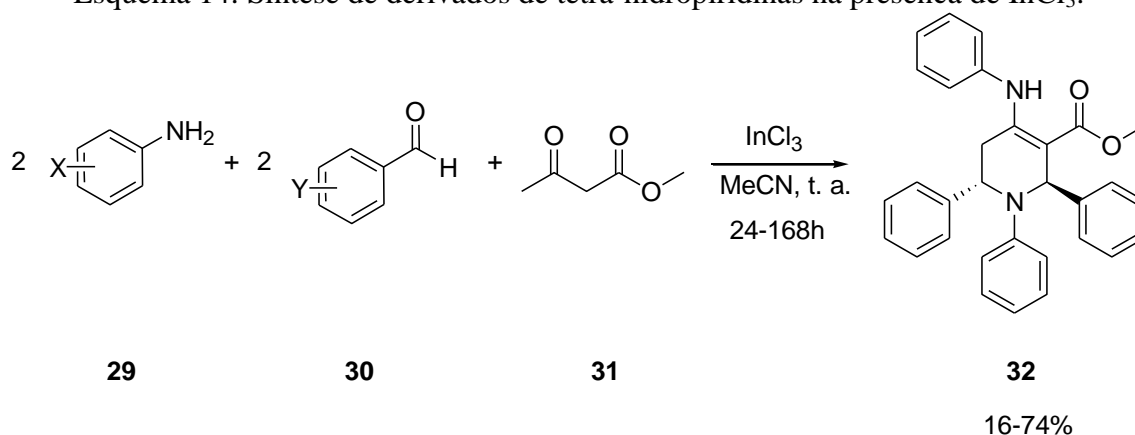
A subunidade piperidínica é conhecida por ser um bom farmacóforo, estando presente em vários produtos naturais e sintéticos (WATSON; JIANG; SCOTT, 2000; KOBAYASHI et al., 1999). A figura 9 apresenta alguns exemplos de tetra-hidropiridinas encontradas naturalmente. A 2-acetil-1,4,5,6-tetra-hidropiridina (**27**) e a 2-acetil-3,4,5,6-tetra-hidropiridina (**28**), são responsáveis por estragar o vinho, deixando um sabor ruim, e são produzidas pelos bacilos *Brettanomyces* e *Lactobacillus*.

Figura 9: Algumas tetra-hidropiridinas de ocorrência natural.



Existem diversas formas de preparar as tetra-hidropiridinas, como a ciclocondensação de aminas e compostos carbonílicos (FRAENKEL et al., 1978), ciclocondensação de δ -haloiminas (AELTERMAN; KIMPE, 1998), hidrogenação de sais de piridina (ENKERTT et al., 1968), ciclização de Hantzsch (FRIGERIO et al., 1988), reações de Diels-Alder (WAKABAYASHI; KURAHASHI; MATSUBARA, 2012) e Mukayama Michaels (KUETHE; COMINS, 1999), entre outros. Muitos desses métodos envolvem rotas sintéticas longas, com baixo rendimento e mistura de produtos.

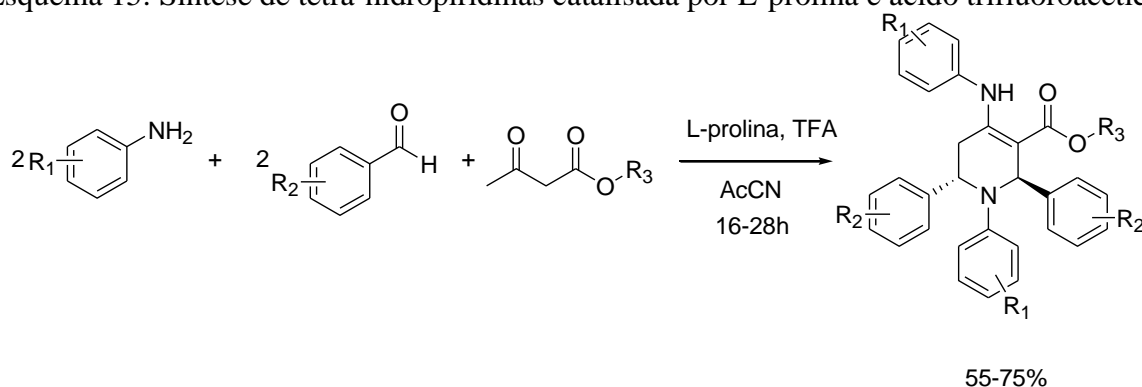
Em contraste com essas rotas, um método diferente, envolvendo uma reação multicomponente, onde cinco componentes reagem no mesmo *pot* reacional sobre presença de InCl_3 , foi descrito na literatura (esquema 14). Esse método utiliza 2,0 mmols de derivados de anilina (**29**), 2,0 mmols de derivados de benzaldeído (**30**) e 1,0 mmol de acetoacetato de metila (**31a**), apresentando um baixo rendimento e um alto tempo reacional (CLARKE; ZAYTZEV; WHITWOOD, 2007).

Esquema 14: Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas na presença de InCl_3 .

Diversos ácidos de Lewis podem ser utilizados para promover essa RMC, como cloreto de índio (CLARKE; ZAYTSEV; WHITWOOD, 2007; CLARKE; ZAYTSEV; WHITWOOD, 2008), brometo de bromo-dimetil-sulfônio (KHAN; PARVIN; CHOUDHURY, 2008), L-prolina com ácido trifluoracético (MISRA et al., 2009), iodo (KHAN; KHAN; BANNURU, 2010), nitrato de cério e amônio (WANG; MO; ZHANG, 2011), L-prolina com cloreto férrico (SAMBYAL et al., 2011), dióxido de tiouréia (VERMA et al., 2011), ácido pícrico (MUKHOPADHYAY et al., 2011), tribrometo de potássio complexado com polietilenoglicol (VERMA; JAIN; SAIN, 2011), trifluoreto de boro suportado em sílica (RAMACHANDRAN; JAYANTHI; JEONG, 2012), cloreto de vanádio (PAL; CHOUDHURY; PARVIN, 2012), ácido p-toluenossulfônico mono-hidratado (SAJADIKHAH et al., 2012), nitrato de bismuto (BRAHMACHARI; DAS, 2012), ácido oxálico di-hidratado (SAJADIKHAH et al., 2012), cloreto de lantânio hepta-hidratado (UMAMAHESH et al., 2012), hidrogenossulfato de zinco (GHASHANG, 2012), hidrogenossulfato de magnésio (SHAFIEE; NAJAFABADI; GHASHANG, 2012), complexo ácido fosfórico-SPINOL (LI et al., 2013), cloreto de trifenilmetila (SAJADIKHAH et al., 2013) e líquidos iônicos ácidos, como o hidrogenossulfato de 1-metil-imidazol e o perclorato de tetrametil-guanidina (SHATERIAN; AZIZI, 2013).

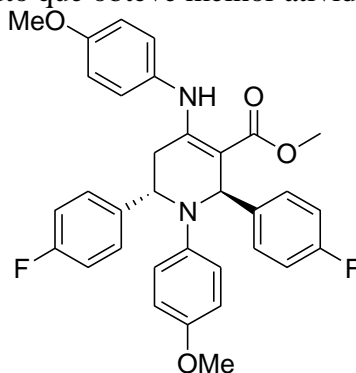
Um trabalho que apresenta grande importância foi o realizado por Misra e colaboradores, em 2008, em que além de sintetizar as tetra-hidropiridinas, eles fizeram testes de inibição de esquizontes do *Plasmodium falciparum*, protozoário causador da malária (esquema 15) (MISRA et al., 2009).

Esquema 15: Síntese de tetra-hidropiridinas catalisada por L-prolina e ácido trifluoroacético.



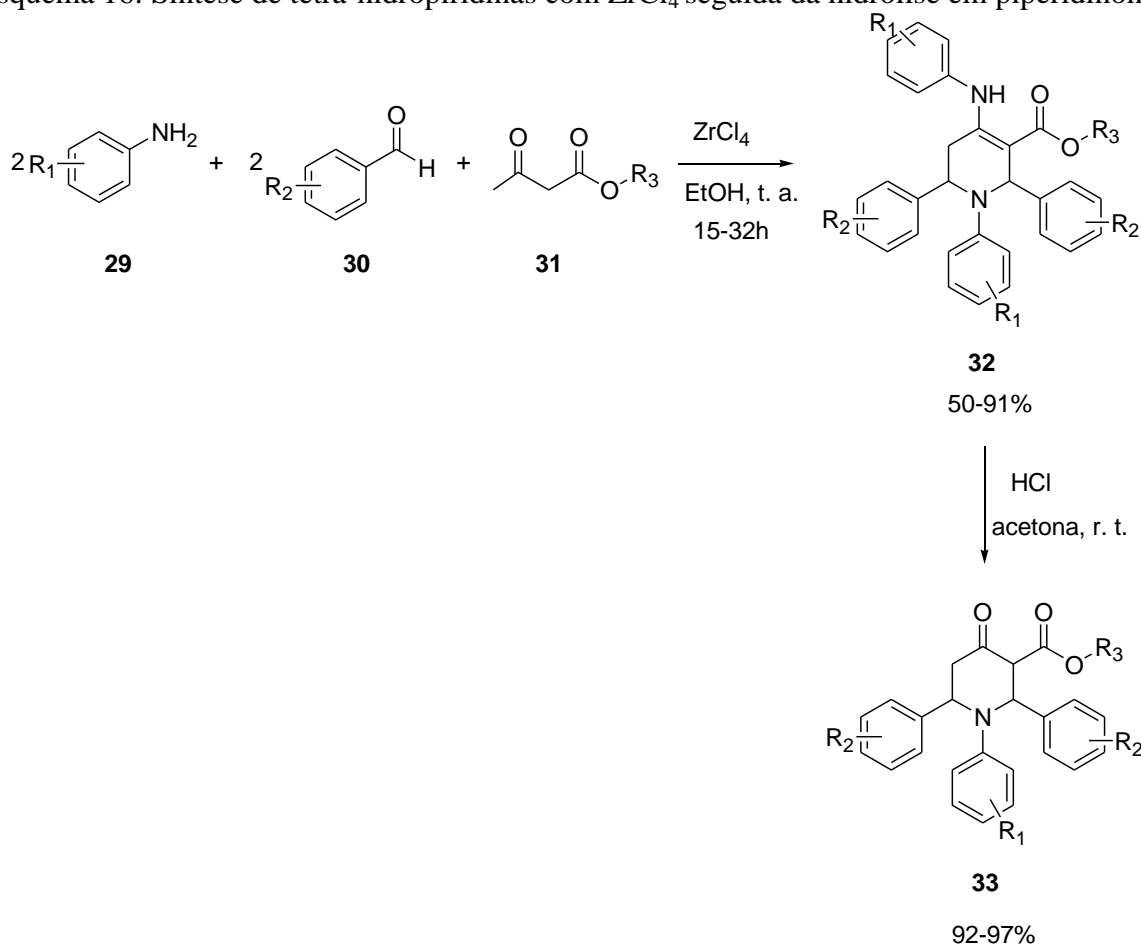
Alguns dos produtos apresentaram ótimos resultados, em especial o composto que possuía átomos de flúor e grupos metoxi ligados a sua estrutura básica (figura 10), atingindo 100% de inibição dos esquizontes em concentração de 0,09 µg/ml.

Figura 10: Produto que obteve melhor atividade anti-malarial.



Em 2012 Aeluri e colaboradores publicaram um trabalho onde realizaram a síntese dos derivados de tetra-hidropiridinas (**32**) com cloreto de zircônio, e sua posterior hidrólise para a preparação dos derivados de piperidin-4-onas (**33**) (esquema 16), visando testar ambos os compostos como agentes antiproliferativos contra alguns tipos de câncer humano (A549, DU145, HeLa, e SK-N-SH) (AELURI et al., 2012).

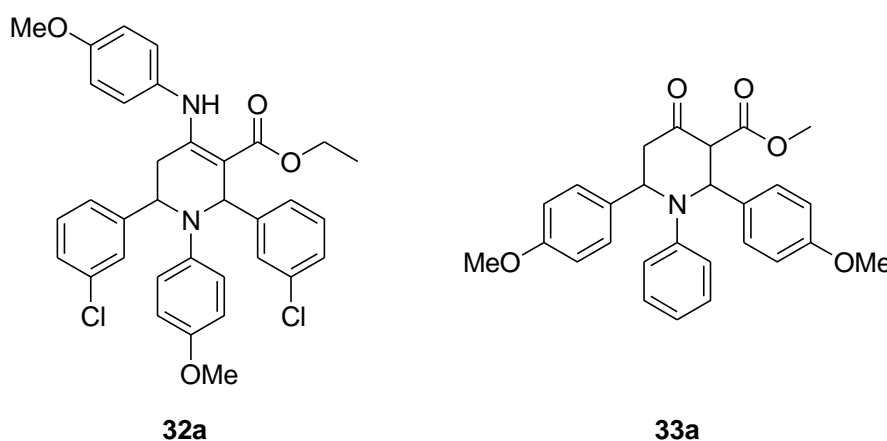
Esquema 16: Síntese de tetra-hidropiridinas com $ZrCl_4$ seguida da hidrólise em piperidinonas.



O estudo realizado pelo grupo concluiu que os derivados de piperidin-4-onas apresentaram maior atividade antiproliferativa contra os quatro tipos de células cancerígenas estudados. Dentre as tetra-hidropiridinas testadas, a que apresentou maior versatilidade foi a

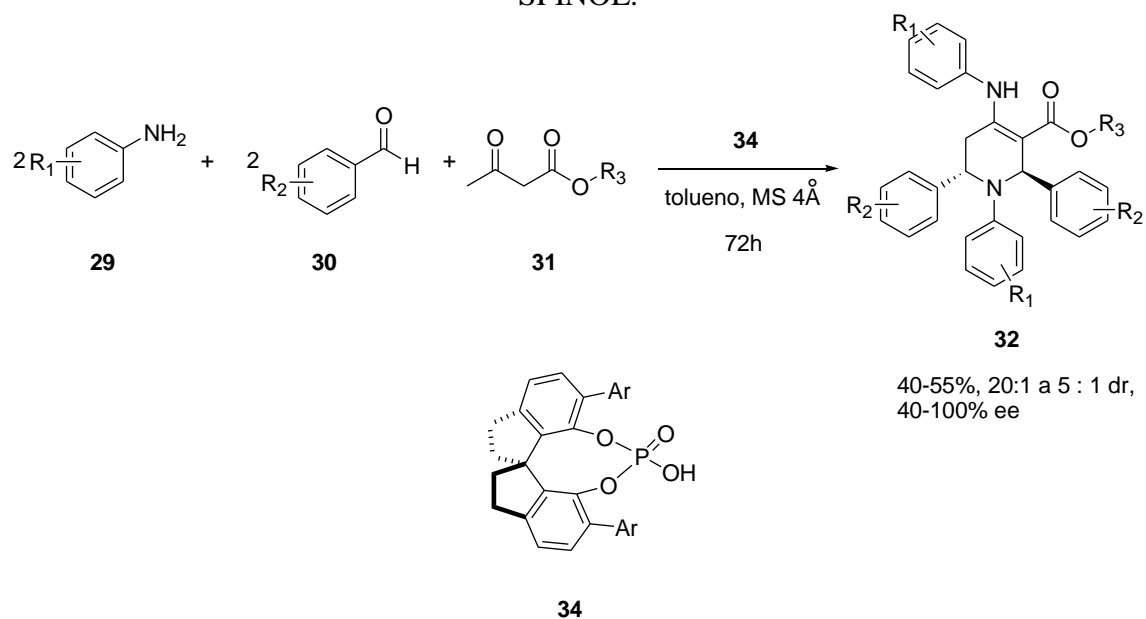
32a (figura 11), que apresentou inibição dos quatro tipos de câncer em concentrações próximas de 100 μ M. Entre as piperidin-4-onas testadas, a **33a** (figura 11) apresentou a maior atividade contra dois dos tipos, e ótima atividade contra os outros dois, todas abaixo de 64 μ M.

Figura 11: Compostos que apresentaram a melhor atividade antiproliferativa.



Li e colaboradores, em 2013, reportaram a primeira catálise assimétrica para a reação multicomponente de tetra-hidropiridinas, utilizando o ácido fosfórico complexado com derivados do SPINOL (**34**) (esquema 17). Nestes estudos foram obtidos produtos com bons rendimentos, bons excessos enantioméricos, com tempos reacionais moderados (LI et al., 2013).

Esquema 17: Síntese quiral de tetra-hidropiridinas catalisada pelo complexo ácido fosfórico-SPINOL.



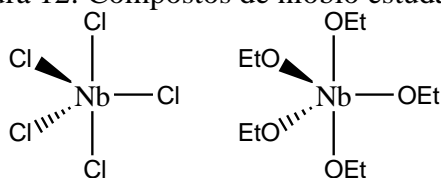
2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram:

- estudar a eficiência dos compostos de nióbio (pentacloreto de nióbio e pentaetóxido de nióbio) (figura 12) como catalisadores da reação multicomponente entre derivados de anilina, benzaldeído e β -cetoésteres (acetoacetato de metila e etila), na proporção de 2:2:1, para a síntese de diferentes derivados de tetra-hidropiridinas,
- comparar o rendimento e os tempos reacionais com outros catalisadores encontrados na literatura.

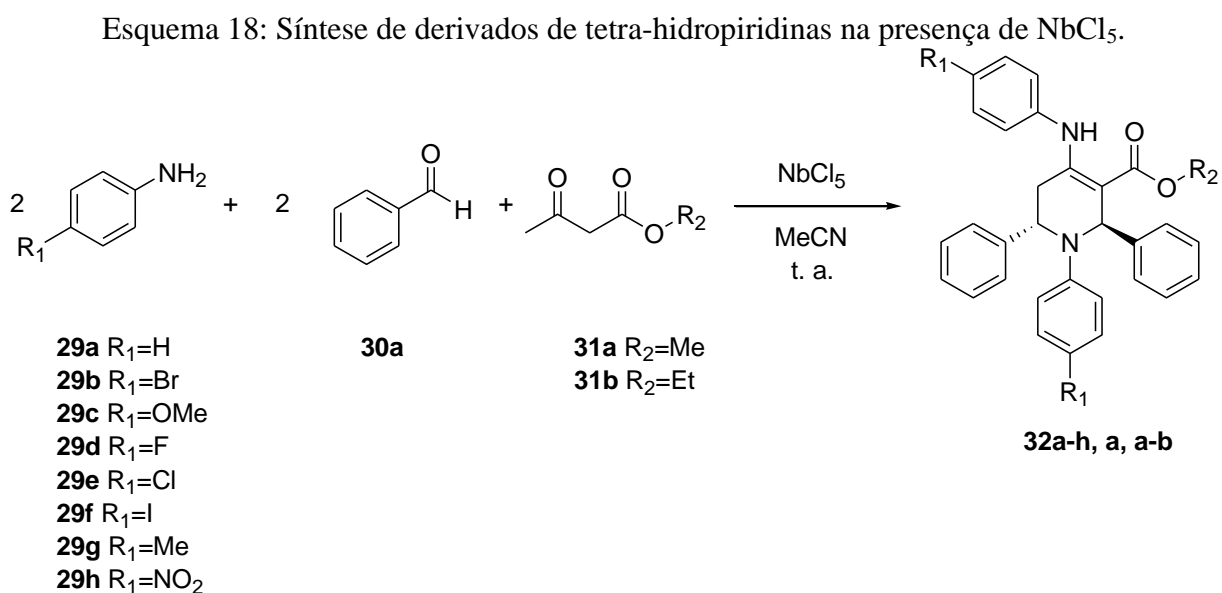
Figura 12: Compostos de nióbio estudados.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas catalizada pelo pentacloroeto de nióbio.

Inicialmente em nossos estudos foram realizados os testes reacionais sobre a aplicação do pentacloroeto de nióbio como catalisador na síntese pentacomponente de derivados de tetra-hidropiridinas (**32 a-h, a, a-b**) sendo utilizada a proporção de 2,0 mmols do derivado de anilina (**29 a-h**), 2,0 mmols de benzaldeído (**30 a**) e 1,0 mmol de derivado de β -cetoéster (acetooacetato de metila (**31 a**) ou etila (**31 b**)). A proporção de NbCl_5 utilizada em cada teste foi de 50% em mol para cada derivado de anilina utilizado. As reações foram realizadas a temperatura ambiente, em atmosfera inerte de nitrogênio, sob agitação constante e utilizando acetonitrila (CH_3CN) anidra como solvente (Esquema 18).



Os resultados obtidos nesse estudo encontram-se na tabela 1.

Tabela 1: Resultados obtidos nas RMCs catalisadas pelo NbCl₅, para síntese de derivados de tetra-hidropiridinas.

Anilina	β -cetoéster	Tempo (h)	Rendimento (%)
29a	31a	24	49 (32aaa)
	31b	24	60 (32aab)
29b	31a	24	69 (32baa)
	31b	24	66 (32bab)
29c	31a	24	61 (32caa)
	31b	24	70 (32cab)
29d	31a	24	72 (32daa)
	31b	24	71 (32dab)
29e	31a	24	66 (32eaa)
	31b	24	65 (32eab)
29f	31a	24	68 (32faa)
	31b	24	63 (32fab)
29g	31a	24	55 (32gaa)
	31b	24	67 (32gab)
29h	31a	48	64 (32haa)
	31b	48	65 (32hab)

Os resultados apresentados na tabela 1 mostram que as reações apresentaram bons rendimentos (49 – 72 %) e foram realizadas em bons tempos reacionais (24 - 48 horas). Podemos verificar que não ocorrem grandes variações dos resultados (% rendimento e tempo reacional) apresentando-se resultados semelhantes independentemente do substrato utilizado, seja variando o derivado de anilina (**29 a-h**) utilizado, seja variando o β -cetoéster utilizado [acetoacetato de metila (**31a**) ou de etila (**31b**)].

Acreditamos que os substituintes tenham pouco efeito nos resultados devido a sua posição no anel aromático (posição para), que por ser a mais afastada do grupo que participa da reação não interfere no processo de forma significativa.

Dentre os testes realizados o único que apresentou certa discrepância para os demais testes, foi quando utilizamos a *p*-nitroanilina (**29h**) que apresentou um tempo reacional de 48 horas, contudo, isto pode ser explicado pelo pKa da nitroanilina ser muito menor que das outras.

Para compararmos nossos resultados com os dados já descritos na literatura, mostramos na tabela 2 alguns dos resultados encontrados na literatura utilizando-se outros catalisadores para a síntese de derivados de tetra-hidropiridinas estudados (CLARKE; ZAYTSEV; WHITWOOD, 2007; RAMACHANDRAN; JAYANTHI; JEONG, 2012; KHAN; KHAN; BANNURU, 2010; KHAN; PARVIN; CHOUDHURY, 2008; BRAHMACHARI; DAS, 2012; SAJADIKHAH et al., 2012; VERMA; JAIN; SAIN, 2011; VERMA et al., 2011; WANG; MO; ZHANG, 2011; UMAMAHESH et al., 2012; PAL; CHOUDHURY; PARVIN, 2012; MISRA et al., 2009; CLARKE; ZAYTSEV; WHITWOOD, 2008).

Tabela 2: Comparação dos resultados obtidos em nossos estudos com os encontrados na literatura para a síntese de derivados de tetra-hidropiridinas.

Derivado de anilina	β -cetoéster	Ácido de Lewis	Proporção do catalisador (%)	Tempo (h)	Rendimento (%)
29a	31a	NbCl₅	50	24	49
29a	31a	InCl ₃	33	48	60
29a	31a	BF ₃ -SiO ₂	15	9	78
29a	31a	I ₂	10	8	81
29a	31a	L-prolina/TFA*	20	17	70
29a	31a	BDMS**	10	3	75
29a	31a	Bi(NO ₃) ₃ . 5H ₂ O	10	12	81
29a	31a	[K ⁺ PEG]Br ₃ ⁻	10	8	82
29a	31a	CAN***	15	20	82
29a	31a	LaCl ₃ .7H ₂ O	10	3.5	80
29a	31a	VCl ₃	10	8	71
29a	31b	NbCl₅	50	24	60
29a	31b	BDMS**	10	3	76
29a	31b	Bi(NO ₃) ₃ . 5H ₂ O	10	16	79
29a	31b	[K ⁺ PEG]Br ₃ ⁻	10	8	80
29a	31b	CAN***	15	23	80
29a	31b	LaCl ₃ .7H ₂ O	10	3	83
29a	31b	VCl ₃	10	7.5	73
29b	31a	NbCl₅	50	24	69
29b	31a	BF ₃ -SiO ₂	15	7	81
29b	31b	NbCl₅	50	24	66
29c	31a	NbCl₅	50	24	61
29c	31a	InCl ₃	33	24	74
29c	31a	CAN***	15	20	82
29c	31b	NbCl₅	50	24	70
29c	31b	L-prolina/TFA*	20	18	60
29c	31b	Bi(NO ₃) ₃ . 5H ₂ O	10	18	71
29c	31b	CAN***	15	20	82
29d	31a	NbCl₅	50	24	51
29d	31a	Bi(NO ₃) ₃ . 5H ₂ O	10	19	73
29e	31a	NbCl₅	50	24	66
29e	31a	BF ₃ -SiO ₂	15	8,5	73
29e	31a	LaCl ₃ .7H ₂ O	10	3.5	84
29e	31b	NbCl₅	50	24	65
29e	31b	L-prolina/TFA*	20	22	75
29e	31b	Bi(NO ₃) ₃ . 5H ₂ O	10	14	76
29e	31b	CAN***	15	35	68
29e	31b	LaCl ₃ .7H ₂ O	10	4	80
29g	31a	NbCl₅	50	24	49
29g	31b	NbCl₅	50	24	77
29g	31b	Bi(NO ₃) ₃ . 5H ₂ O	10	18	75
29g	31b	LaCl ₃ .7H ₂ O	10	4.5	80

*TFA – ácido trifluoroacético

**BDMS – Brometo de bromo-di-metilsulfona

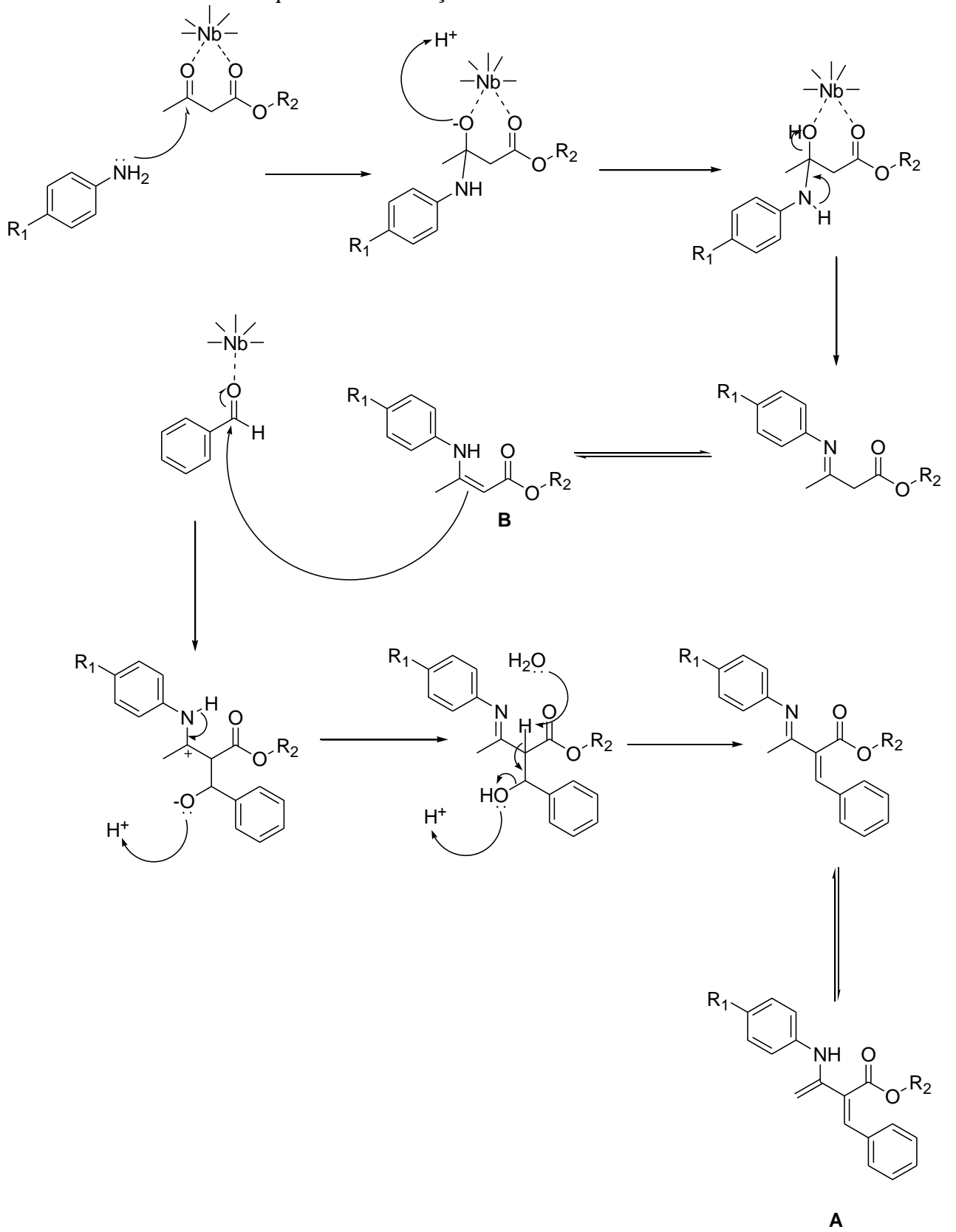
*** CAN – nitrato de cério e amônio

A tabela 2 mostra que os resultados encontrados com o pentacloreto de Níóbio não se mostraram mais eficientes que os já relatados na presença de outros catalisadores, apresentando rendimentos abaixo dos já relatados, bem como tempos reacionais similares, contudo, podemos considerar que este é um novo método de síntese dos derivados de tetra-hidropiridinas.

Mecanicamente, de acordo com nossos resultados e conforme relatado na literatura (KHAN; PARVIN; CHOUDHURY, 2008), a reação multicomponente para a formação das tetra-hidropiridinas ocorre em três etapas, duas etapas são necessárias para a formação dos intermediários “in situ” e uma terceira que consiste na reação de cicloadição entre os intermediários formados para a obtenção dos derivados de tetra-hidropiridinas.

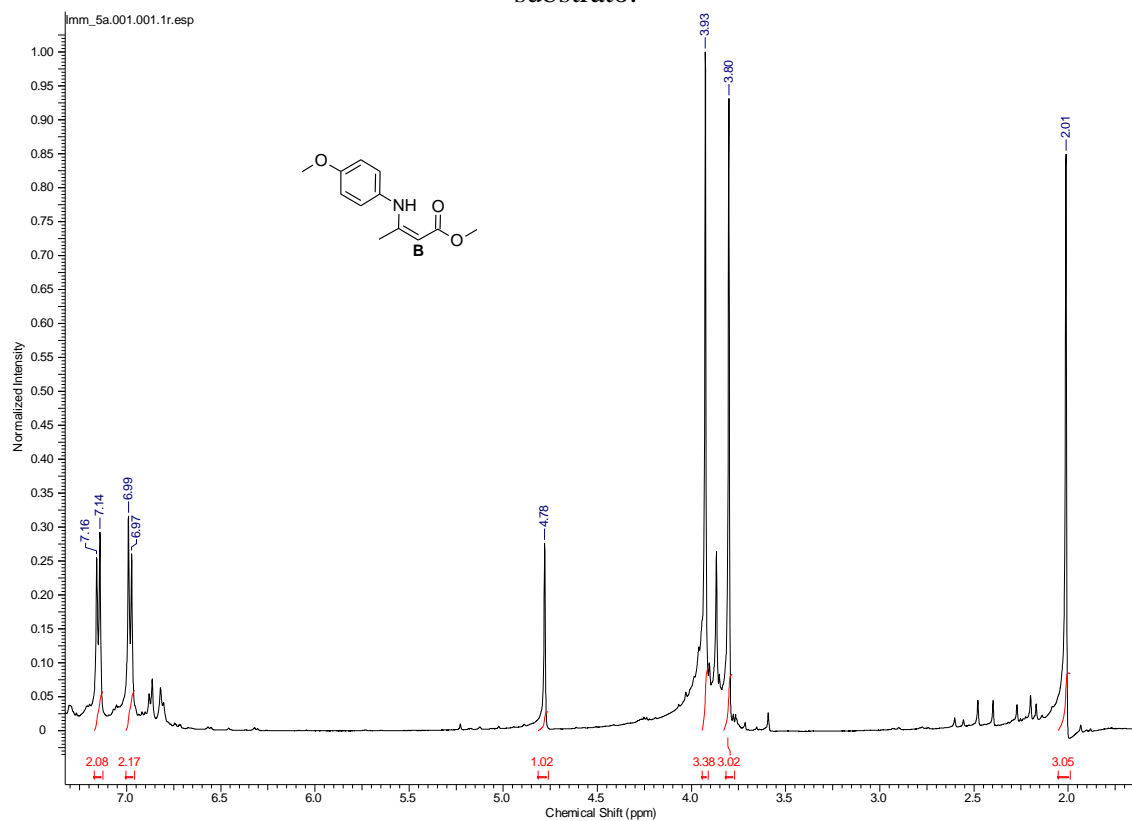
O primeiro intermediário (**A**) é formado pela reação inicial entre o derivado de anilina utilizado e o β -cetoéster, formando a enamina (**B**). A enamina (**B**) reage com 1 equivalente de benzaldeído através de uma reação de condensação de Knoevenagel, seguida de eliminação de água e isomerização da dupla ligação para obtenção de **A**. (esquema 19).

Esquema 19: Formação do intermediário A.



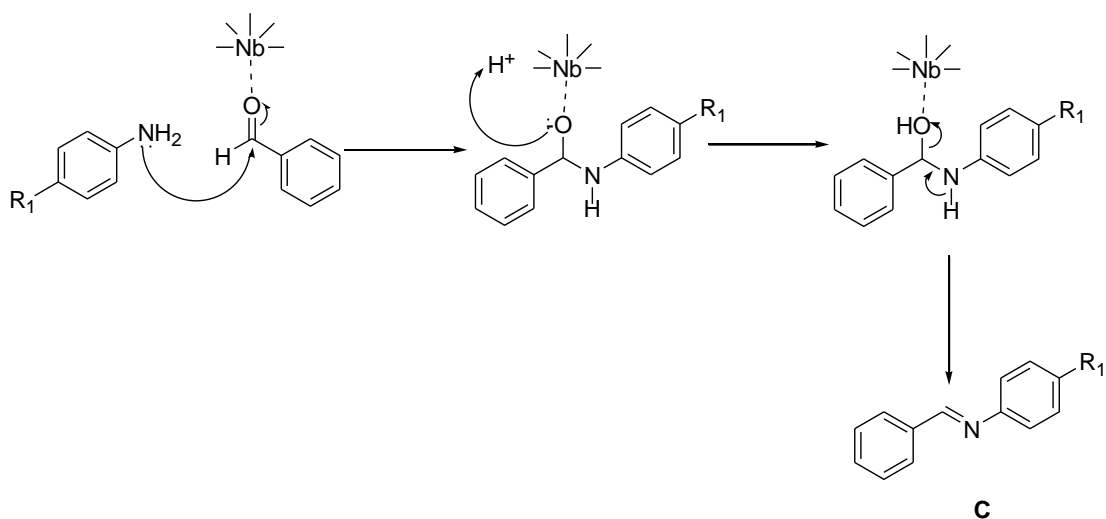
A Enamina **B** foi isolada quando utilizamos a *p*-anisidina (**29c**) em nossos testes (figura 13).

Figura 13: Espectro de RMN-¹H da enamina **B**, quando utilizada a *p*-anisidina (**29c**) como substrato.

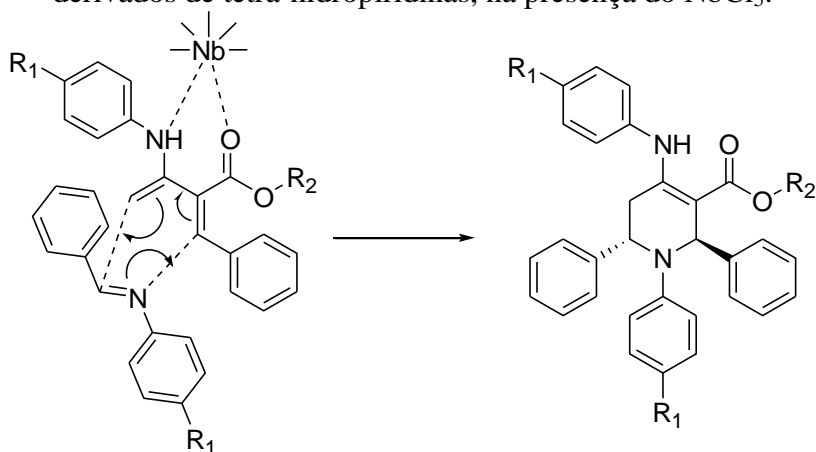


O outro intermediário (**C**) que se forma, é a base de Schiff resultante da reação de condensação entre a anilina e o benzaldeído utilizados (esquema 20), sua formação e consumo é verificada através do acompanhamento por cromatografia em camada delgada.

Esquema 20: Formação da base de Schiff entre anilina e benzaldeído.



Os intermediários **A** e **C** reagem entre si através de uma reação de aza-Diels-Alder, levando a formação o derivado de tetra-hidropiridina (Esquema 21).

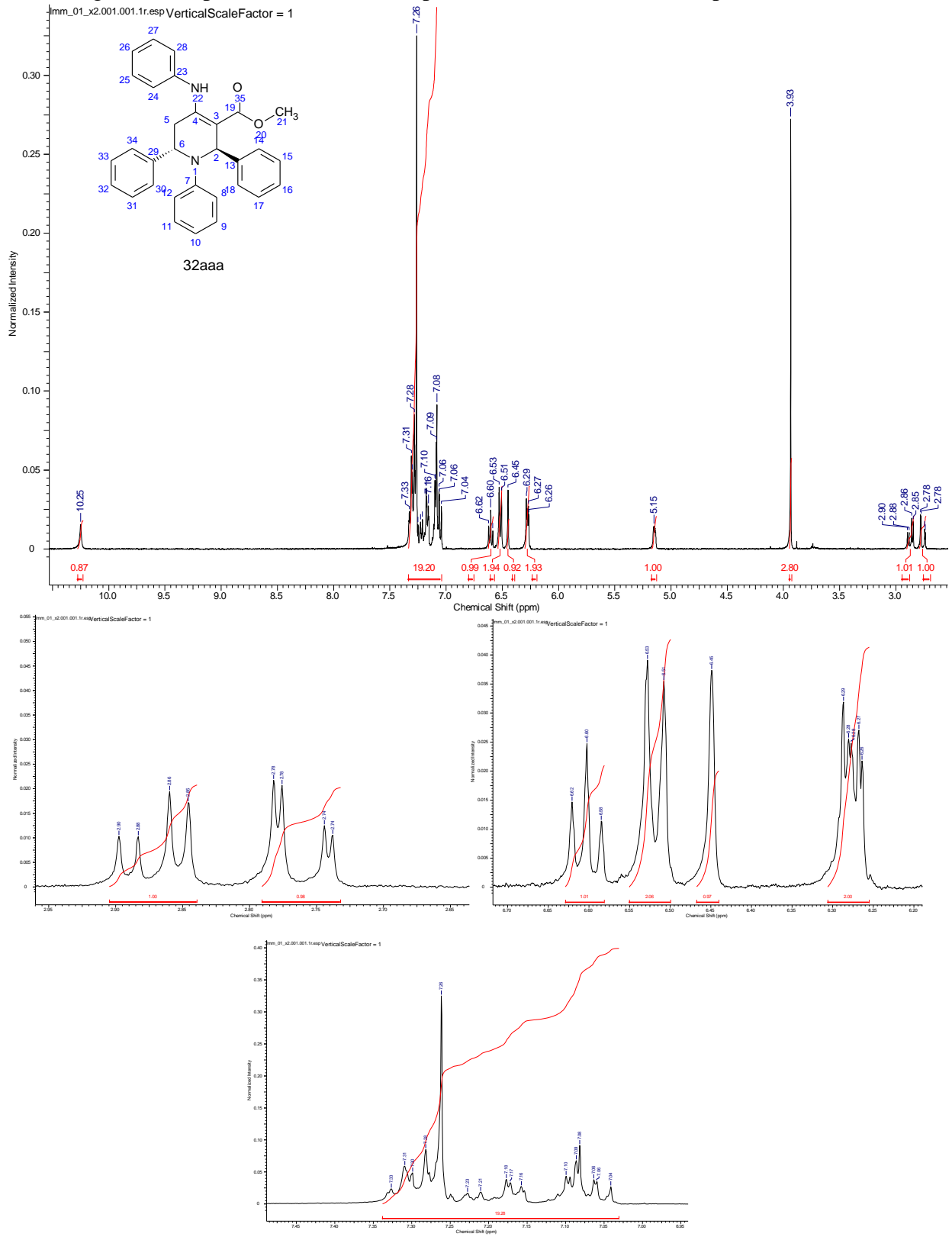
Esquema 21: Reação aza-Diels-Alder entre os intermediários **A** e **C** para a síntese de derivados de tetra-hidropiridinas, na presença do NbCl₅.

Os derivados de tetra-hidropiridinas (**32aaa-32hab**) sintetizados foram caracterizados por métodos espectroscópicos e espectrométricos (RMN ¹H e ¹³C, IV e HRMS), e devido a

grande similaridade nos espectros obtidos para todos os compostos, descreveremos neste texto apenas a caracterização da tetra-hidropiridina **32aaa**, pois os demais derivados são similares.

A figura 14 mostra o espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o produto **32aaa**.

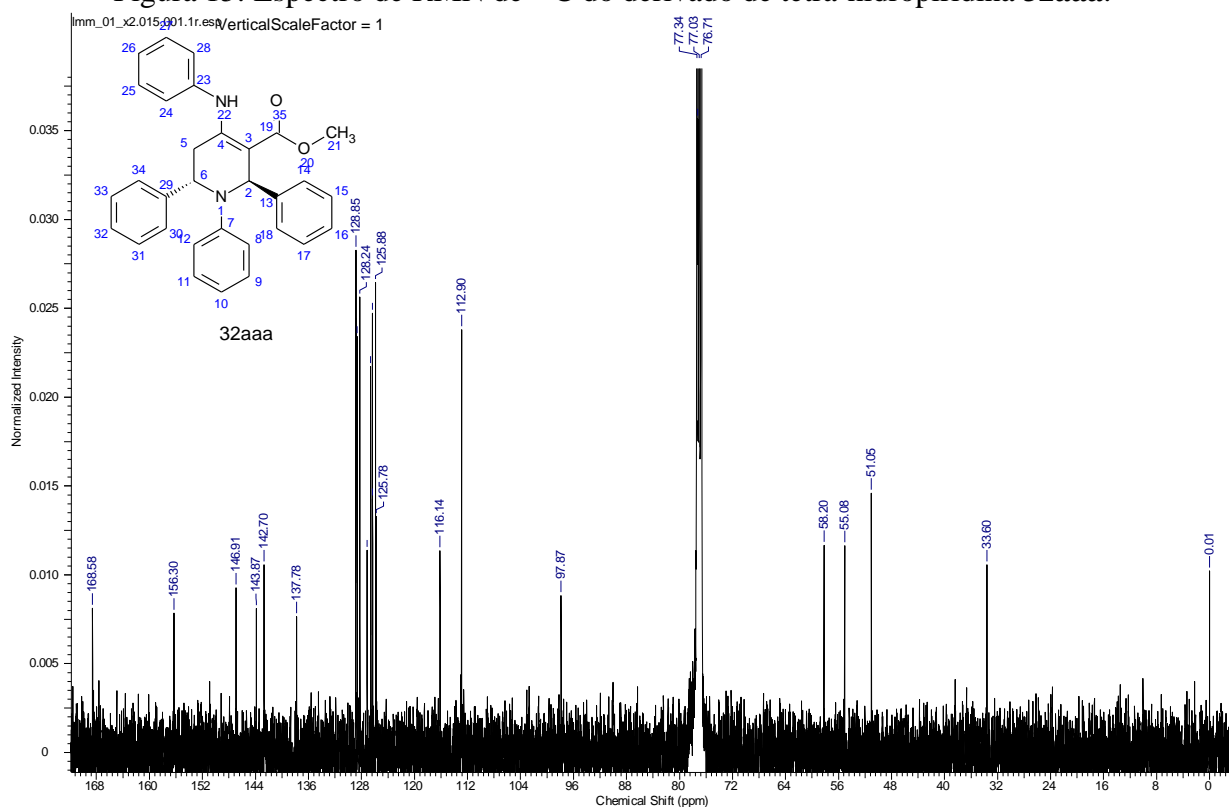
Figura 14: Espectro de RMN de ^1H para o derivado de tetra-hidropiridina **32aaa**.



No espectro acima pode-se perceber o sinal singlete em 10,25 ppm; que integra para um hidrogênio, que corresponder ao hidrogênio 22. No intervalo 7,33-7,04 ppm temos um multiplete que corresponde à região aromática da molécula. Em 6,60 ppm temos um triplete que integra para um hidrogênio e em 6,52 ppm um dubleto, integrando para dois hidrogênios, ambos sinais de hidrogênios dos anéis aromáticos. Em 6,45 ppm temos um singlete que integra para um hidrogênio, que corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono 2. Entre 6,29-6,26 ppm temos um multiplete integrando para dois hidrogênios, aromáticos. Em 5,15 ppm temos um singlete largo, integrando para um hidrogênio, e que corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono 6. Em 3,93 ppm temos um singlete que integra para três hidrogênios, que correspondem ao sinal dos hidrogênios metílicos 21. Por fim temos os duplos dubletos em 2,87 e 2,76 ppm, que integram para um hidrogênio cada, referentes aos hidrogênios do carbono 5.

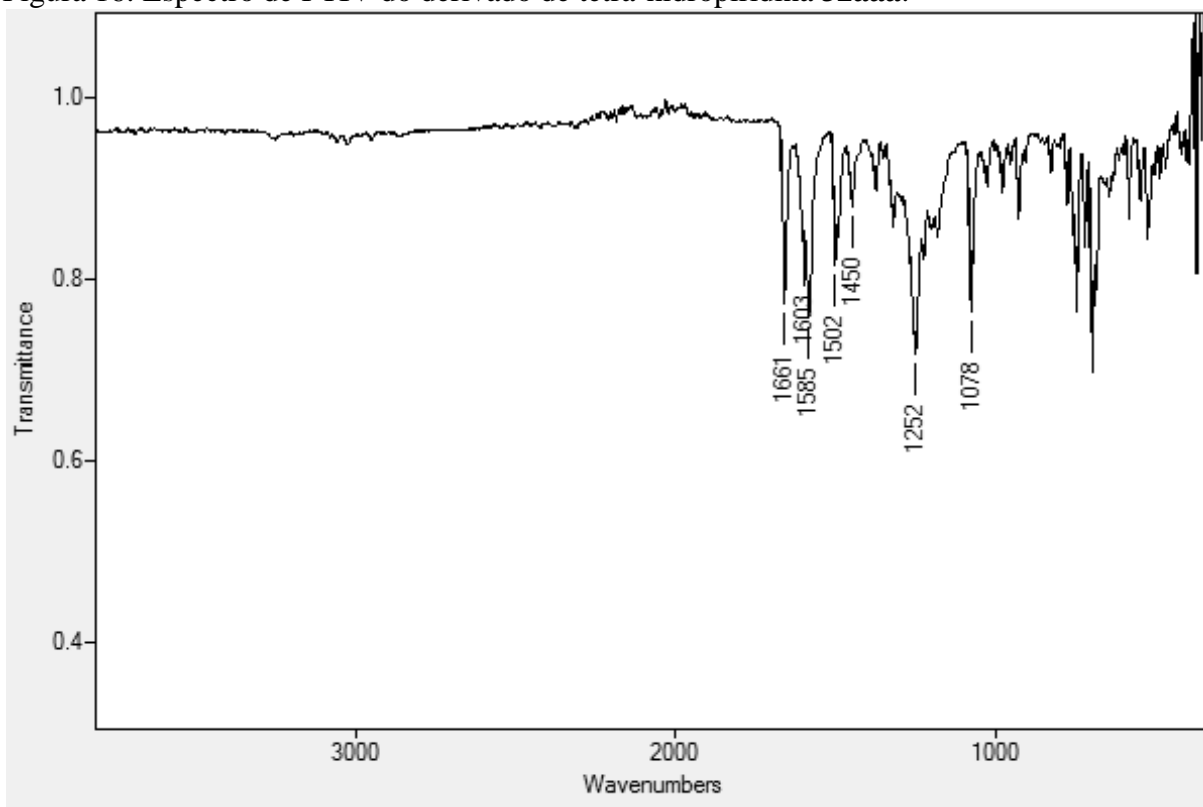
A figura 15 mostra o espectro de ressonância magnética nuclear de carbono 13 do composto **32aaa**.

Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C do derivado de tetra-hidropiridina **32aaa**.



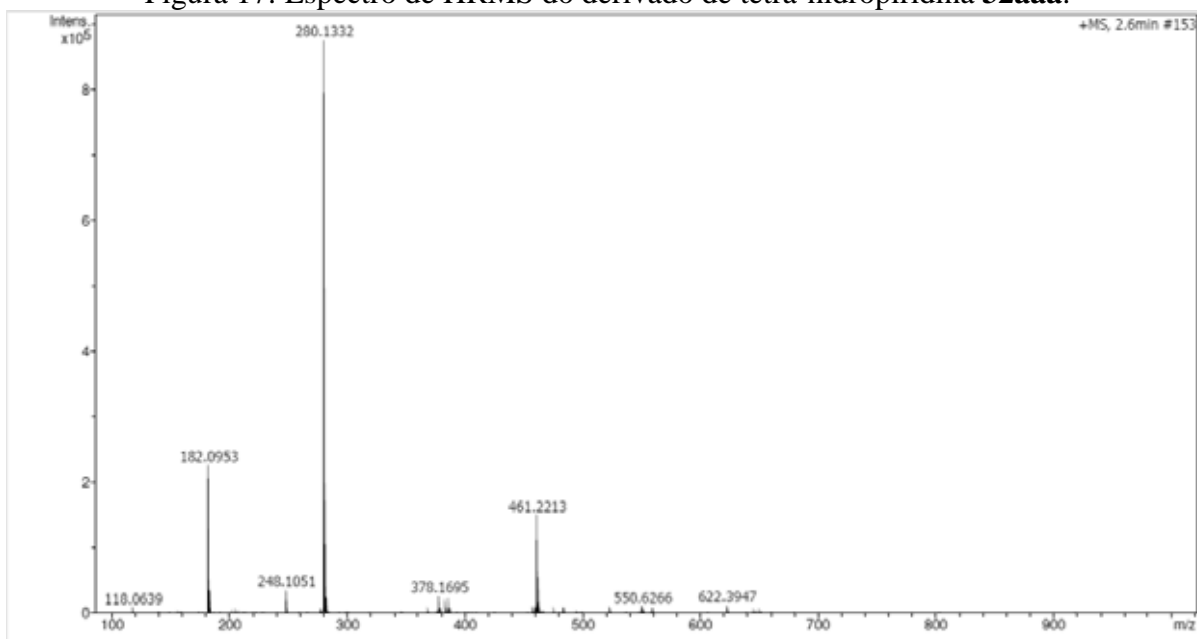
Podemos verificar, no espectro de carbono acima, o sinal de carbono carbonílico em 168,6 ppm que se refere à carbonila C19. O sinal de carbono quaternário 156,3 corresponde a C4, o sinal 97,9 ao carbono quaternário C3, os sinais 146,9; 143,9; 142,7 e 137,8 ppm, correspondentes aos carbonos quaternários dos anéis aromáticos; C7, C13, C 23 e C29. Os sinais em 128,9; 128,8; 128,6; 128,2; 127,1; 126,2; 126,4; 126,3; 125,9; 125,8; 116,1 e 112,9 ppm são referentes aos outros carbonos aromáticos, com os sinais mais intensos referindo-se a mais de um carbono. Os sinais em 58,2 e 55,1 ppm são referentes aos carbonos C6 e C2 respectivamente. O sinal em 51,0 corresponde ao C21 e o sinal em 33,6 refere-se ao carbono C5. Os sinais foram atribuídos através de comparação com o espectro DEPT para o mesmo composto.

O espectro de infravermelho com transformada de Fourier do composto **32aaa** é mostrado na figura 16.

Figura 16: Espectro de FTIV do derivado de tetra-hidropiridina **32aaa**.

No espectro de infravermelho acima podemos ver alguns sinais de absorção do composto. Alguns sinais não aparecem devido a forma que a análise foi feita, com o produto em forma sólida (ATR). Em 1660 cm^{-1} , temos um sinal de ligação dupla carbono-carbono tetrasubstituída. Os sinais em 1603 , 1585 , 1502 e 1450 cm^{-1} são sinais característicos de anéis aromáticos.

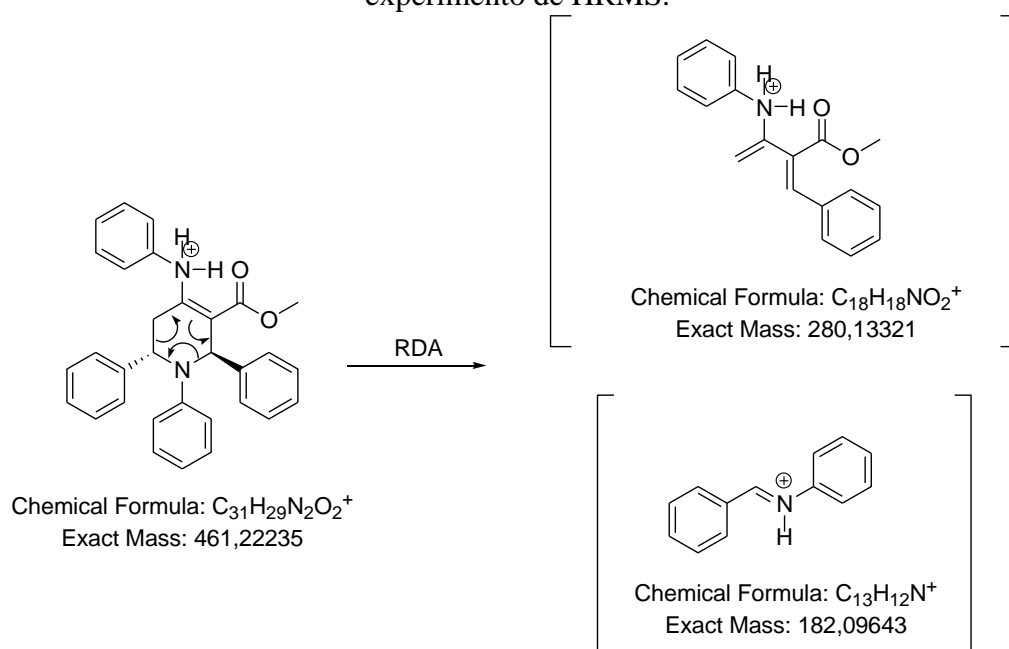
A figura 17 apresenta um espectro de espectrometria de massas de alta resolução do composto **32aaa**.

Figura 17: Espectro de HRMS do derivado de tetra-hidropiridina **32aaa**.

O espectro acima mostra o íon molecular $[M+H]^+$ do composto **32aaa** num valor de m/z de 461,2213. O valor teórico de m/z para o íon molecular é de 461,22235.

Os sinais de m/z 280,1332 e 182,0953 indicam que ocorre uma Retro-Diels-Alder durante o experimento de espectrometria de massas de alta resolução. Os valores teóricos de m/z para os fragmentos são m/z 280,13321 e 182,09643, conforme mostrados na figura 18.

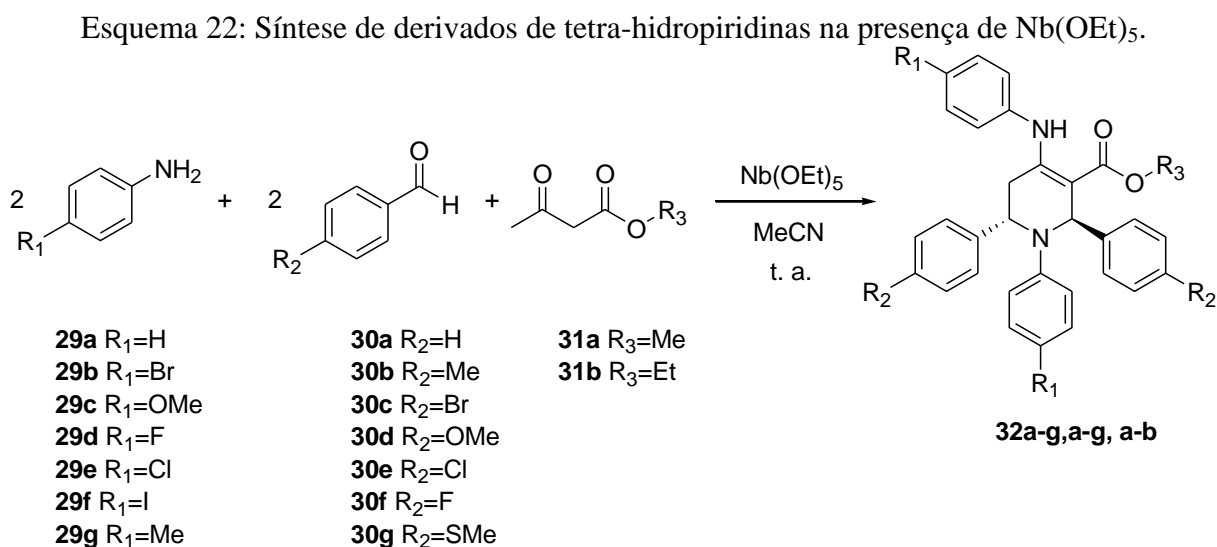
Figura 18: Mecanismo de Retro-Diels-Alder, para explicar os fragmentos obtidos no experimento de HRMS.



3.2 Síntese de derivados de tetra-hidropiridinas catalizada pelo pentaetóxido de nióbio.

Dando sequência ao desenvolvimento de nosso trabalho, realizamos o estudo sobre a aplicação do pentaetóxido de nióbio $[\text{Nb}(\text{OEt})_5]$ em reações pentacomponentes para a síntese de tetra-hidropiridinas. A reação foi realizada nas mesmas condições utilizadas nos estudos com o NbCl_5 , porém agora também foram utilizados alguns derivados de benzaldeído.

As reações foram realizadas a temperatura ambiente, em atmosfera inerte de nitrogênio, sob agitação constante e utilizando acetonitrila (CH_3CN) anidra como solvente, utilizando 2,0 mmols dos derivados de anilina (**29 a-g**), 2,0 mmols dos derivados de benzaldeído (**30 a-g**) e 1,0 mmol de acetoacetato de metila (**31 a**) ou 1,0 mmol do acetoacetato de etila (**31 b**). A proporção de $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ utilizada em cada teste foi de 50% em mol para cada derivado de anilina utilizado (esquema 22).



Os resultados obtidos encontram-se na tabela 3.

Tabela 3: Resultados obtidos nas RMCs catalisadas pelo Nb(OEt)₅, para síntese de derivados de tetra-hidropiridinas.

Anilina	Aldeído	B-cetoéster	Tempo (h)	Rendimento (%)
29a	30a	31a	120	47 (32aaa)
29a	30a	31b	120	40 (32aab)
29b	30a	31a	120	53 (32baa)
29b	30a	31b	120	48 (32bab)
29c	30a	31a	120	33 (32caa)
29c	30a	31b	120	49 (32cab)
29d	30a	31a	120	74 (32daa)
29d	30a	31b	120	46 (32dab)
29e	30a	31a	120	44 (32eaa)
29e	30a	31b	120	44 (32eab)
29f	30a	31a	120	40 (32faa)
29f	30a	31b	120	53 (32fab)
29g	30a	31a	120	41(32gaa)
29g	30a	31b	120	43(32gab)
29a	30b	31a	120	80 (32aba)
29a	30c	31a	120	77 (32aca)
29a	30d	31a	120	81 (32ada)
29a	30e	31a	120	67 (32aea)
29a	30f	31a	120	71 (32afa)
29a	30g	31a	120	91 (32aga)

Os resultados apresentados na tabela 3 mostram que as reações apresentaram rendimentos um pouco abaixo que os obtidos nos testes realizados com o pentacloreto de nióbio (40 – 74 %), e apresentaram tempos reacionais mais elevados (120 horas). Pode-se verificar que não ocorrem grandes variações dos resultados (% rendimento) apresentando-se resultados semelhantes independentemente do substrato utilizado, seja variando o derivado de anilina (**29 a-g**) utilizado, seja variando o β-cetoéster utilizado [acetoacetato de metila (**31a**) ou de etila (**31b**)]. Apesar disso houve um aumento de rendimento quando se variou o derivado de benzaldeído (**30a-g**) utilizado. Acredita-se que isso se deva ao fato de que todos os grupos substituintes do anel do aldeído tenham sido grupos doadores de elétrons.

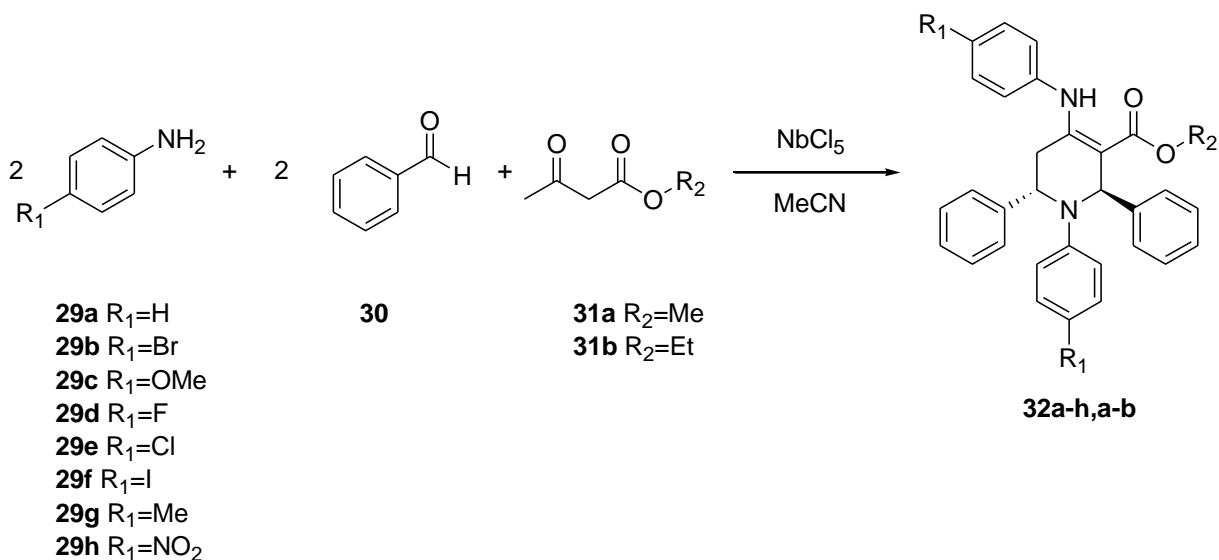
De certa forma já era esperado que o $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ se apresentasse como um ácido de Lewis mais fraco que o NbCl_5 , devido a presença dos grupos etoxila como ligantes ao invés dos átomos de cloro, pois, os grupos etoxila apresentam um forte efeito doador de elétrons, aumentando a densidade eletrônica no átomo de Nióbio e assim diminuindo sua característica de aceitar elétrons, justificando assim os maiores tempos reacionais obtidos.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Introdução

- Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores rotatórios do tipo Büchi e Marconi, operando sob pressão reduzida.
- As análises por cromatografia em camada delgada (ccd) foram feitas com placas de sílica gel da Aldrich®. Purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel da Aldrich®.
- O Pentacloreto de Nióbio (NbCl_5) utilizado em nossas reações, foi obtido por doação da Companhia Brasileira de Mineração e Metalurgia (CBMM).
- O Pentaetóxido de Nióbio (NbOEt_5) e os demais reagentes utilizados em nossos testes foram adquiridos comercialmente da Aldrich® e utilizados sem purificação prévia.
- Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos por um espectrômetro Bruker modelo Verter 70 resolução 4 cm^{-1} .
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (**RMN ^1H** , 400 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX- 400.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (**RMN ^{13}C** , 100 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-400.

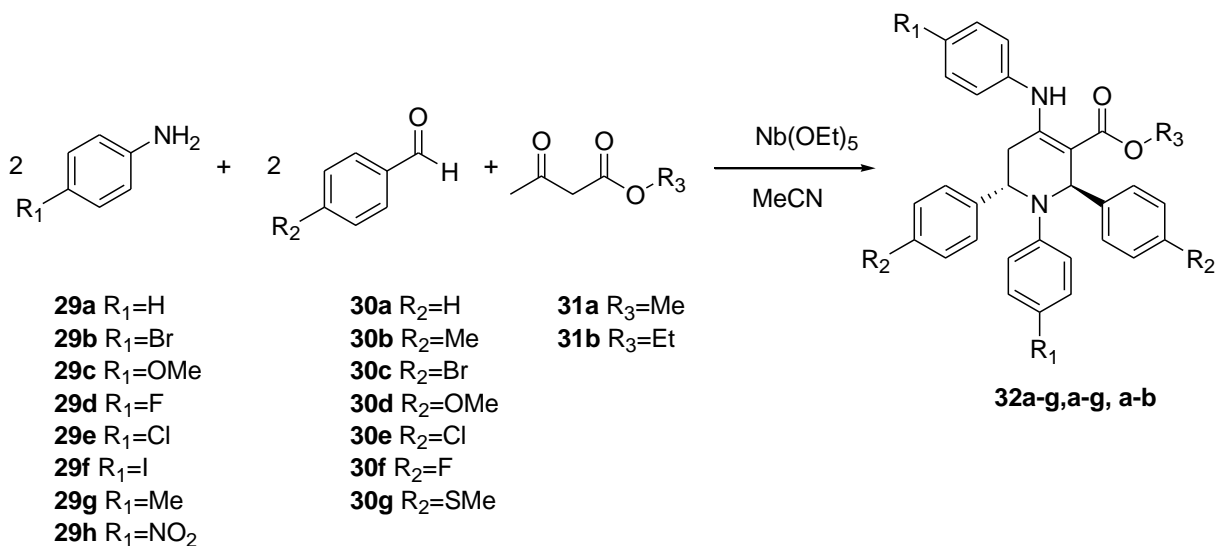
4.2 Procedimento geral para as reações multicomponentes, na presença de NbCl₅, para preparação de derivados de tetra-hidropiridinas.



Procedimento: Para uma solução de NbCl₅ (0,500 eq., 0,270 g) dissolvido em 1,0 mL de acetonitrila anidra (CH₃CN) foi adicionada uma solução contendo 2,0 mmols dos correspondentes derivados de anilina utilizados (**29a-h**) e 1,0 mmol do respectivo β-cetoéster [acetoacetato de metila (**31a**) ou acetoacetato de etila (**31b**)] dissolvidos em 3 mL de acetonitrila anidra (CH₃CN), e deixou-se reagir inicialmente por 20 minutos, após este tempo foram adicionados 2,0 mmols do benzaldeído (**30a**) dissolvidos em 1,0 mL de CH₃CN. A reação foi realizada em atmosfera inerte de N₂, a temperatura ambiente e em constante agitação. Os tempos reacionais variaram de 24 a 48 horas, dependendo do derivado de anilina utilizado (**29a-h**). O termino da reação foi verificado monitorando o consumo dos intermediários formados. A reação foi cessada pela adição de água destilada, e extraída com acetato de etila (EtOAc) (3 x 20 mL), as fases foram separadas, e a fase orgânica lavada com soluções saturadas de NaHCO₃ (1 x 10 mL) e NaCl (1 x 10 mL). A fase orgânica foi evaporada, e mistura obtida foi dissolvida em uma pequena quantidade de EtOAc (1,0 mL),

tendo em seguida a adição de EtOH na qual se obteve um sólido amarelo, O sólido formado foi recristalizado em EtOH levando à formação de um sólido branco em todos os casos estudados.

4.3 Procedimento geral para as reações multicomponentes, na presença de Nb(OEt)₅, para preparação de derivados de tetra-hidropiridinas.



Procedimento: Para uma solução de NbOEt₅ (0,500 eq., 0,3182 g) dissolvido em 1,0 mL de acetonitrila anidra (CH₃CN) foi adicionada uma solução contendo 2,0 mmols dos correspondentes derivados de anilina utilizados (**29a-g**) e 1,0 mmol do respectivo β-cetoéster [acetoacetato de metila (**31a**) ou acetoacetato de etila (**31b**)] dissolvidos em 3 mL de acetonitrila anidra (CH₃CN), e deixou-se reagir inicialmente por 20 minutos, após este tempo foram adicionados 2,0 mmols do benzaldeído (**30a-g**) dissolvidos em 1,0 mL de CH₃CN. A reação foi realizada em atmosfera inerte de N₂, a temperatura ambiente e em constante agitação. O término da reação foi verificado monitorando o consumo dos intermediários formados. A reação foi cessada pela adição de água destilada, e extraída com acetato de etila (EtOAc) (3 x 20 mL), as fases foram separadas, e a fase orgânica lavada com soluções saturadas de NaHCO₃ (1 x 10 mL) e NaCl (1 x 10 mL). A fase orgânica foi evaporada, e mistura obtida foi dissolvida em uma pequena quantidade de EtOAc (2,0 mL), tendo em seguida a adição de EtOH na qual se obteve um sólido amarelo, O sólido formado foi recristalizado em EtOH levando à formação de um sólido branco em todos os casos estudados.

4.4 Dados espectroscópicos dos compostos obtidos.

1,2,6-Triphenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (32aaa): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10,25 (sl, 1H); 7,33-7,04 (m, 15H); 6,60 (t, $J=7,2$ Hz, 1H); 6,52 (d, 2H); 6,45 (s, 1H); 6,27 (m, 2H); 5,15 (sl, 1H); 3,93 (s, 3H); 2,87 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,76 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 168,6 (C=O); 156,3 (C); 146,9 (C); 143,9 (C); 142,7 (C); 137,8 (C); 128,9 (2 CH); 128,8 (2 CH); 128,6 (2 CH); 128,2 (2 CH); 127,1 (CH); 126,6 (2 CH); 126,4 (2 CH); 126,3 (CH); 125,9 (2 CH); 125,8 (CH); 116,1 (CH); 112,9 (2CH); 97,9 (C); 58,2 (CH); 55,1 (CH); 51,0 (CH₃); 33,6 (CH₂). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1661, 1585, 1502, 1252, 1078, 748, 700. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₁H₂₉N₂O₂ [M + H]⁺: 461,22235; found 461,2213.

1-(4-Bromo-phenyl)-4-(4-bromo-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (32baa): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10,18 (sl, 1H); 7,30-7,11 (m, 16H); 6,38 (d, 3H); 6,10 (d, 2H); 5,11 (sl, 1H); 3,94 (s, 3H); 2,87 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,70 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,3$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 168,5 (C=O); 155,5 (C); 145,9 (C); 143,0 (C); 142,1 (C); 136,8 (C); 132,0 (2CH); 131,6 (2CH); 128,9 (2CH); 128,4 (2CH); 127,5 (CH); 127,4 (2CH); 126,6 (CH); 126,5 (2CH); 126,3 (2CH); 119,3 (C); 114,5 (2CH); 108,4 (C); 98,5 (C); 58,3 (CH); 55,2 (CH); 51,2 (CH₃); 33,4 (CH₂). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3259, 1651, 1599, 1500, 1489, 1317, 1254, 1078, 798, 721, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₁H₂₇Br₂N₂O₂ [M + H]⁺: 617,04338; found 617,0244.

1-(4-Methoxy-phenyl)-4-(4-methoxy-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (32caa): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10,09 (sl, 1H); 7,31-7,16 (m, 13H); 6,63 (dd, 4H); 6,43 (d, 2H); 6,33 (s, 1H); 6,19 (d, 2H); 5,05 (sl, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 2,79 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,63 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 168,7 (C=O); 157,8 (C); 157,0 (C); 150,8 (C); 144,2 (C); 143,2 (C); 141,5 (C); 130,6 (C); 128,6 (2CH); 128,2 (2CH); 127,9 (2CH); 127,1 (CH); 126,8 (2CH); 126,5 (2CH); 126,2 (CH); 114,5 (2CH); 113,9 (4CH); 97,0 (C); 58,3 (CH); 55,7 (CH₃); 55,6 (CH); 55,4 (CH₃); 50,9 (CH₃); 33,6 (CH₂). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3257, 1650, 1510, 1236, 1074, 1033, 810, 700. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₃H₃₃N₂O₄ [M + H]⁺: 521,24348; found 521,2416.

1-(4-Fluoro-phenyl)-4-(4-fluoro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (32daa): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10,14 (sl, 1H); 7,33-7,15 (m, 12H); 6,80-6,73 (m, 4H); 6,43-6,39 (m, 2H); 6,35 (s, 1H); 6,21-6,18 (m, 2H); 5,08 (sl, 1H); 3,93 (s, 3H); 2,84 9dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,62 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 168,6 (C=O); 160,8 ($J_{\text{CF}}=245,9$ Hz); 156,3 (C); 155,0 ($J_{\text{CF}}=234,9$ Hz); 143,5 (C); 143,4 (C); 142,7 (C); 133,7 (C); 128,8 (2CH); 128,3 (2CH); 128,2 (2CH); 128,1 (CH); 127,4 (CH); 126,6 (2CH); 126,5 (CH); 126,4 (2CH); 115,8 (CH); 115,6 (CH); 115,4 (CH); 115,2 (CH); 113,5 (CH); 97,8 (C); 58,4 (CH); 55,5 (CH); 51,1 (CH₃); 33,6 (CH₂). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1659, 1595, 1506, 1254, 1229, 1182, 1067, 810, 770, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₁H₂₇F₂N₂O₂ [M + H]⁺: 497,20351; found 497,2026.

1-(4-Chloro-phenyl)-4-(4-chloro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (32eaa): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10,19 (sl, 1H);

7,33-7,20 (m, 10H); 7,15 (dd, 2H); 7,05 (d, 2H); 7,02 (d, 2H); 6,42 (d, 2H); 6,38 (s, 1H); 6,14 (d, 2H); 5,10 (sl, 1H); 3,94 (s, 3H); 2,85 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,69 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 168,5 (C=O); 155,6 (C); 145,5 (C); 143,1 (C); 142,2 (C); 136,3 (C); 131,5 (C); 129,0 (2CH); 128,8 (2CH); 128,7 (2CH); 128,4 (2CH); 127,5 (CH); 127,1 (2CH); 126,6 (CH); 126,5 (2CH); 126,3 (2CH); 121,2 (C); 113,9 (2CH); 98,4 (C); 58,3 (CH); 55,2 (CH); 51,2 (CH_3); 33,5 (CH_2). IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3259, 1651, 1601, 1491, 1317, 1254, 1078, 800, 729, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 529,14441; found 529,1419.

1-(4-Iodo-phenyl)-4-(4-iodo-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (32faa): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 10,19 (sl, 1H); 7,39 (d, 2H); 7,32-7,13 (m, 12H); 6,36 (s, 1H); 6,30 (d, 2H); 5,98 (d, 2H); 5,10 (sl, 1H); 3,94 (s, 3H); 2,85 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,72 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,3$ Hz, 1H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 168,4 (C=O); 155,3 (C); 146,4 (C); 143,0 (C); 142,0 (C); 138,0 (2CH); 137,5 (C); 137,4 (2CH); 128,9 (2CH); 128,4 (2CH); 127,5 (2CH); 126,6 (CH); 126,5 (2CH); 126,3 (2CH); 117,8 (CH); 115,3 (2CH); 98,6 (C); 90,2 (C); 77,6 (C); 58,2 (CH); 55,1 (CH); 51,3 (CH_3); 33,4 (CH_2). IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3259, 1655, 1591, 1516, 1317, 1254, 1076, 795, 768, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 713,01565; found 713,0160.

2,6-Diphenyl-1-p-tolyl-4-p-tolylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (32gaa): RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 10,16 (sl, 1H); 7,32-7,17 (m, 10H); 6,88 (t, 4H); 6,43-6,39 (m, 3H); 6,14 (d, 2H); 5,10 (sl, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,83 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,72 (dd, $J_1=14,9$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,15 (s, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 168,6 (C=O); 156,7 (C); 144,8 (C); 144,2 (C); 143,0 (C); 135,7 (C); 135,1 (C); 129,4 (4CH); 128,6 (2CH); 128,2 (2CH); 127,1 (CH); 126,7 (2CH);

126,4 (2CH); 126,2 (CH); 126,0 (2CH); 125,0 (C); 112,8 (2CH); 97,4 (C); 58,2 (CH); 55,2 (CH); 50,9 (CH₃); 33,5 (CH₂); 20,9 (CH₃); 20,1 (CH₃). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3259, 1655, 1591, 1516, 1317, 1254, 1076, 795, 768, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₃H₃₃N₂O₂ [M + H]⁺: 489,25365; found 489,2544.

1-(4-Nitro-phenyl)-4-(4-nitro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (32haa): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,55 (sl, 1H); 7,98 (m, 4H); 7,36-7,25 (m, 10H); 7,16-7,14 (m, 2H); 6,56-6,53 (m, 3H); 6,41 (d, 2H); 5,32 (sl, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,07 (dd, $J_1=15,4$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,95 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=1,8$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168,1 (C=O); 153,2 (C); 151,6 (C); 144,2 (C); 143,8 (C); 141,1 (C); 140,4 (C); 137,9 (C); 129,3 (2CH); 128,9 (2CH); 128,2 (CH); 127,4 (CH); 126,1 (2CH); 126,0 (2CH); 125,8 (2CH); 125,0 (2CH); 123,2 (2CH); 112,2 (2CH); 101,6 (C); 58,7 (CH); 55,8 (CH); 51,9 (CH₃); 33,6 (CH₂). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1657, 1581, 1516, 1487, 1335, 1257, 1121, 1068, 752, 704. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₁H₂₇N₄O₆ [M + H]⁺: 551,19251; found 551,1914.

1-(4-Bromo-phenyl)-4-(4-bromo-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (32bab): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,23 (sl, 1H); 7,30-7,11 (m, 16H); 6,39 (d, 3H); 6,10 (d, 2H); 5,10 (sl, 1H); 4,52-4,43 (m, 1H); 4,36-4,29 (m, 1H); 2,86 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,70 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,0$ Hz, 1H); 1,47 (t, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168,1 (C=O); 155,3 (C); 145,9 (C); 143,1 (C); 142,1 (C); 136,9 (C); 131,9 (2CH); 131,6 (2CH); 128,9 (2CH); 128,4 (2CH); 127,5 (CH); 127,3 (2CH); 126,6 (CH); 126,5 (2CH); 126,3 (2CH); 119,1 (C); 114,6 (2CH); 108,4 (C); 98,8 (C); 59,9 (CH₂); 58,3 (CH); 55,2 (CH); 33,4 (CH₂); 14,8 (CH₃). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3232,

1643, 1601, 1489, 1315, 1248, 1068, 798, 719, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for $C_{32}H_{29}Br_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 631,05903; found 631,0296.

1-(4-Methoxy-phenyl)-4-(4-methoxy-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (32cab): RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10,13 (sl, 1H); 7,33-7,16 (m, 10H); 6,66 (d, 2H); 6,60 (d, 2H); 6,45 (d, 2H); 6,34 (s, 1H); 6,19 (d, 2H); 5,05 (sl, 1H); 4,47-4,40 (m, 1H); 4,35-4,26 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 2,79 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,64 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,8$ Hz, 1H); 1,44 (t, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168,3 (C=O); 157,7 (C); 156,9 (C); 150,8 (C); 144,4 (C); 143,3 (C); 141,2 (C); 130,7 (C); 128,6 (2CH); 128,1 (2CH); 127,9 (2CH); 127,1 (CH); 126,8 (2CH); 126,5 (2CH); 126,2 (CH); 114,5 (2CH); 114,0 (2CH); 113,9 (2CH); 97,2 (C); 59,5 (CH₂); 58,3 (CH); 55,6 (2CH₃); 55,4 (CH); 33,6 (CH₂); 14,8 (CH₃). IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3242, 1647, 1593, 1508, 1236, 1072, 1038, 806, 700. ESI-HRMS: m/z calcd for $C_{34}H_{35}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 535,25913; found 535,2570.

1-(4-Fluoro-phenyl)-4-(4-fluoro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (32dab): RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10,18 (sl, 1H); 7,33-7,15 (m, 10H); 6,79-6,74 (m, 4H); 6,44-6,39 (m, 2H); 6,36 (s, 1H); 6,22-6,18 (m, 2H); 5,08 (sl, 1H); 4,50-4,43 (m, 1H); 4,36-4,28 (m, 1H); 2,83 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,62 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H); 1,47 (t, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168,2 (C=O); 160,8 (JCF=245,9 Hz); 156,1 (C); 155,0 (JCF=234,9 Hz); 143,6 (C); 143,4 (C); 142,8 (C); 133,8 (C); 128,8 (2CH); 128,3 (2CH); 128,1 (CH); 128,0 (CH); 127,4 (CH); 126,6 (2CH); 126,4 (CH); 126,4 (2CH); 115,8 (CH); 115,5 (CH); 115,4 (CH); 115,2 (CH); 113,7 (CH); 113,6 (CH); 59,8 (CH₂); 58,4 (CH); 55,5 (CH); 33,6 (CH₂); 14,8 (CH₃). IR (ν_{max}/cm^{-1}):

3240, 1645, 1593, 1508, 1317, 1249, 1225, 1209, 1070, 812, 768, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for $C_{32}H_{29}F_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 511,21916; found 511,2193.

1-(4-Chloro-phenyl)-4-(4-chloro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (32eab): RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10,24 (sl, 1H); 7,33-7,22 (m, 8H); 7,16-7,14 (m, 2H); 7,05 (d, 2H); 7,00 (d, 2H); 6,43 (d, 2H); 6,41 (s, 1H); 6,17 (d, 2H); 5,10 (sl, 1H); 4,51-4,43 (m, 1H); 4,37-4,29 (m, 1H); 2,85 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,70 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,3$ Hz, 1H); 1,47 (t, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168,2 (C=O); 155,4 (C); 145,5 (C); 143,3 (C); 142,3 (C); 136,4 (C); 131,4 (C); 129,0 (2CH); 128,8 (2CH); 128,7 (2CH); 128,4 (2CH); 127,5 (CH); 127,0 (2CH); 126,6 (CH); 126,5 (2CH); 126,3 (2CH); 121,2 (C); 114,0 (2CH); 98,7 (C); 59,9 (CH $_2$); 58,3 (CH); 55,2 (CH); 33,5 (CH $_2$); 14,8 (CH $_3$). IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1645, 1603, 1495, 1319, 1250, 1070, 802, 727, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for $C_{32}H_{29}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 543,16006; found 543,1578.

1-(4-Iodo-phenyl)-4-(4-iodo-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (32fab): RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10,24 (sl, 1H); 7,38 (d, 2H); 7,31-7,21 (m, 10H); 7,15-7,13 (m, 2H); 6,38 (s, 1H); 6,30 (d, 2H); 5,98 (d, 2H); 5,10 (sl, 1H); 4,50-4,42 (m, 1H); 4,37-4,29 (m, 1H); 2,85 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,72 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,3$ Hz, 1H); 1,47 (t, 3H). RMN- ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168,1 (C=O); 155,1 (C); 146,5 (C); 143,1 (C); 142,1 (C); 138,0 (2CH); 137,6 (C); 137,5 (2CH); 128,9 (2CH); 128,4 (2CH); 127,5 (CH); 127,4 (2CH); 126,6 (CH); 126,5 (2CH); 126,3 (2CH); 115,3 (2CH); 98,9 (C); 90,1 (C); 77,6 (C); 60,0 (CH $_2$); 58,2 (CH); 55,1 (CH); 33,4 (CH $_2$); 14,8 (CH $_3$). IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1647, 1601, 1497, 1317, 1250, 1072, 1007, 797, 716, 698. ESI-HRMS: m/z calcd for $C_{32}H_{29}I_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 727,03130; found 727,0293.

2,6-Diphenyl-1-p-tolyl-4-p-tolylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (32gab): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10,20 (s, 1H); 7,34-7,16 (m, 10H); 6,88-6,86 (m, 4H); 6,42 (d, 3H); 6,14 (d, 2H); 5,10 (sl, 1H); 4,48-4,40 (m, 1H); 4,36-4,28 (m, 1H); 2,83 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,8$ Hz, 1H); 2,73 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 1,45 (t, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 168,3 (C=O); 156,5 (C); 144,8 (C); 144,4 (C); 143,0 (C); 135,5 (C); 135,2 (C); 129,5 (2CH); 129,4 (2CH); 128,6 (2CH); 128,2 (2CH); 127,0 (CH); 126,7 (2CH); 126,4 (2CH); 126,2 (CH); 125,9 (2CH); 125,0 (C); 112,9 (2CH); 97,7 (C); 59,6 (CH₂); 58,2 (CH); 55,2 (CH); 33,6 (CH₂); 20,9 (CH₃); 20,1 (CH₃); 14,8 (CH₃). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3240, 1647, 1593, 1516, 1315, 1248, 1074, 795, 700. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₄H₃₅N₂O₂ [M + H]⁺: 503,26930; found 503,2679.

1-(4-Nitro-phenyl)-4-(4-nitro-phenylamino)-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester (32hab): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10,61 s, 1H); 8,01-7,97 (m, 4H); 7,38-7,24 (m, 10H); 7,17-7,13 (m, 2H); 6,57-6,52 (m, 3H); 6,41 (d, 2H); 5,31 (sl, 1H); 4,58-4,50 (m, 1H); 4,44-4,35 (m, 1H); 3,09-3,03 (m, 1H); 2,98-2,92 (m, 1H); 1,52 (t, 3H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 168,4 (C=O); 153,1 (C); 151,6 (C); 144,1 (C); 143,9 (C); 141,1 (C); 140,4 (C); 137,9 (C); 129,2 (2CH); 128,8 (2CH); 128,2 (CH); 127,3 (CH); 126,1 (2CH); 126,0 (2CH); 125,8 (2CH); 125,0 (2CH); 123,2 (CH); 123,0 (CH); 112,2 (2CH); 101,9 (C); 60,8 (CH₂); 58,7 (CH); 55,8 (CH); 33,6 (CH₂); 14,7 (CH₃); IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1657, 1581, 1516, 1487, 1335, 1257, 1121, 1068, 752, 704. ESI-HRMS: m/z calcd for C₃₂H₂₉N₄O₆ [M + H]⁺: 565,20816; found 565,2068.

1-Phenyl-4-phenylamino-2,6-di-p-tolyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (32aba): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10,24 (s, 1H); 7,19 (d, 2H); 7,10-7,02 (m, 11H); 6,59 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 6,52 (d, 2H); 6,39 (s, 1H); 6,30-6,28 (m, 2H);

5,11 (sl, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,86 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,76 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H); 2,33 (d, 6H). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1657, 1582, 1503, 1245, 1074, 787, 741.

2,6-Bis-(4-bromo-phenyl)-1-phenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-

carboxylic acid methyl ester (32aca): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,24 (s, 1H); 7,40-7,36 (m, 5H); 7,18-6,98 (m, 8H); 6,65 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 6,42 (dd, 4H); 6,33 (s, 1H); 5,07 (sl, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,82 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,73 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168,3 (C=O); 156,0 (C); 146,4 (C); 142,9 (C); 141,4 (C); 137,6 (C); 131,7 (2CH); 131,4 (2CH); 129,0 (2CH); 128,4 (2CH); 128,1 (2CH); 126,1 (2CH); 125,8 (2CH); 120,9 (C); 120,3 (C); 116,8 (2CH); 112,9 (2CH); 97,4 (C); 57,4 (CH); 54,8 (CH); 51,2 (CH₃) 33,6 (CH₂); IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1654, 1588, 1500, 1482, 1254, 1069, 1008, 735, 696.

2,6-Bis-(4-methoxy-phenyl)-1-phenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-

carboxylic acid methyl ester (32ada): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,27 (s, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,15-7,05 (m, 6H); 6,81 (d, 5H); 6,62-6,51 (m, 3H); 6,36-6,35 (m, 3H); 5,09 (sl, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,78 (d, 6H); 2,85 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,75 (dd, $J_1=15,4$ e $J_2=2,3$ Hz, 1H). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1651, 1591, 1509, 1246, 1073, 1030, 754, 698.

2,6-Bis-(4-chloro-phenyl)-1-phenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-

carboxylic acid methyl ester (32aea): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,25 (s, 1H); 7,26-7,04 (m, 14H); 6,64 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 6,46-6,39 (m, 4H); 6,35 (s, 1H); 5,10 (sl, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,83 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,74 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 168,3 (C=O); 156,0 (C); 146,4 (C); 142,3 (C); 140,9 (C); 137,6 (C); 132,9 (C); 132,1 (C); 129,0 (2CH); 128,8 (2CH); 128,4 (2CH); 128,3 (CH); 128,0

(2CH); 127,9 (CH); 127,8 (2CH); 126,1 (CH); 125,8 (2CH); 116,8 (CH); 112,9 (2CH); 97,5 (C); 57,4 (CH); 54,7 (CH); 51,2 (CH₃); 33,7 (CH₂). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1655, 1586, 1491, 1246, 749, 693.

2,6-Bis-(4-fluoro-phenyl)-1-phenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-3-

carboxylic acid methyl ester (32afa): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,27 (s, 1H); 7,18-7,06 (m, 9H); 6,96 (t, 4H); 6,64 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 6,47 (d, 2H); 6,40-6,37 (m, 3H); 5,11 (sl, 1H); 3,93 (s, 3H); 2,83 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,74 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,8$ Hz, 1H). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1660, 1608, 1582, 1496, 1246, 1224, 1077, 745, 685, 521.

2,6-Bis-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1-phenyl-4-phenylamino-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine-

3-carboxylic acid methyl ester (32aga): RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10,25 (s, 1H); 7,23-7,05 (m, 13H); 6,62 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 6,49 (d, 2H); 6,37-6,35 (m, 3H); 5,09 (sl, 1H); 3,92 (s, 3H); 2,85 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=5,6$ Hz, 1H); 2,74 (dd, $J_1=15,2$ e $J_2=2,5$ Hz, 1H); 2,47 (d, 6H). IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1660, 1591, 1491, 1246, 1073, 745, 698, 534.

5. CONCLUSÃO

5.1. Conclusão

O estudo realizado permitiu demonstrar a eficácia do pentacloroeto de nióbio como catalisador nas reações multicomponentes entre derivados de anilina, benzaldeído e acetoacetato de metila ou etila, para formação de derivados de tetra-hidropiridinas, obtendo bons resultados com rendimentos de 49 a 89% e tempo reacional de 24 a 48 horas. Pode-se concluir que os substituintes em posição *para* nos derivados de anilina não interferem muito na reação, provavelmente devido a sua posição afastada do grupo funcional que participa da reação.

Foi possível avaliar a eficácia do pentaetóxido de nióbio como catalisador para o mesmo tipo de reação, obtendo bons resultados com rendimentos de 40 a 91% e um tempo reacional de 120 horas. Concluiu-se que os substituintes dos derivados de benzaldeído também não interferem na reação, porém notou-se que as reações com esses derivados apresentaram melhores rendimentos, comparados com os derivados de anilina.

Esses resultados comprovaram que o $\text{Nb}(\text{OEt})_5$ é um ácido de Lewis mais fraco que o NbCl_5 , já que os grupos etoxila apresentam um efeito doador de elétrons, diminuindo a característica de receber elétrons do átomo de nióbio.

REFERENCIAS

REFERÊNCIAS

AELTERMAN, W.; KIMPE, N. D. Synthesis of 3-Vinylpiperidines, 3-Ethylidenepiperidines and 5-Functionalized-1,2,3,4-tetrahydropyridines. **Tetrahedron**, Amsterdam, n. 54, p.2563-2574, 1998.

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

ANDRADE, A.; SANTOS, G. C.; SILVA-FILHO, L. C. Synthesis of Quinoline Derivatives by Multicomponent Reaction Using Niobium Pentachloride as Lewis Acid. **Aceito para publicação**.

ANISZEWSKI, T. **Alkaloids: secrets of life**. Amsterdam: Elsevier, 2007.

ARAI, K. et al. Enantioselective Desymmetrization of meso Epoxides with Anilines Catalyzed by a Niobium Complex of a Chiral Multidentate Binol Derivative. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, n. 46, p.955-957, 2007.

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

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

CAI, Y. et al. Electrochemical synthesis, characterization and thermal properties of niobium ethoxide. **Journal of Central South University**, Heidelberg, n. 18, p.73-77, 2011.

CLARKE, P. A.; ZAYTSEV, A. V.; WHITWOOD, A. C. Pot, atom and step economic (PASE) synthesis of highly functionalized piperidines: a five-component condensation. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, n. 48, p.5209-5212, 2007.

CLARKE, P. A.; ZAYTSEV, A. V.; WHITWOOD, A. C. Pot, Atom, and Step Economic (PASE) Synthesis of Highly Substituted Piperidines: A Five-Component Condensation. **Synthesis**, Stuttgart, n. 21, p.3530'-3532, 2008.

CONNON, S. J.. The Catalytic Asymmetric Strecker Reaction: Ketimines Continue to Join the Fold. **Angewandte Chemie, International Edition**, Weinheim, v. 47, n. 7, p.1176-1178, 2008.

DESIMONI, G. et al. News from the 80-Year-Old Passerini Variant of the Friedel–Crafts Alkylation of Indole. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, n. 36, p.6232-6238, 2008.

DOMLING, A.; UGI, I. Multicomponent reactions with isocyanides. **Angewandte Chemie, International Edition**, Weinheim, v. 39, n. 18, p.3168-3210, 2000.

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

EGAMI, H.; KATSUKI, T. Nb(salan)-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols with Hydrogen Peroxide. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, n. 47, p.5171-5174, 2008.

ENKERTT, E. et al. Tetrahydropyridines. **The Journal of Organic Chemistry**, Columbus, v. 33, n. 2, p.747-753, 1968.

FAIRBROTHER, F. **The Chemistry of Niobium and Tantalum**. Nova Iorque: Elsevier Publishing Company, 1967.

FRAENKEL, G. et al. 2-amino-1,2,3,4-tetrahydropyridines. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, n. 4, p.327-330, 1978.

FRANCIS, L. F.; OH, Y-j.; PAYNE, D. A.. Sol-gel processing and properties of lead magnesium niobate powders and thin layers. **Journal of Materials Science**, Nova Iorque, n. 25, p.5007-5013, 1990.

FRIGERIO, M. et al. Ca⁺⁺-Modulators. Unusual highly stereospecific Hantzsch-like cyclization: first authenticated example of 2-chloromethylene-1,2,3,4-tetrahydropyridine. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v. 29, n. 48, p.6335-6338, 1988.

FUCHIBE, K.; AKIYAMA, T. Niobium-Catalyzed Reduction of Monofluoroarenes with LiAlH₄. **Synlett**, Stuttgart, n. 7, p.1282-1284, 2004.

GHASHANG, M. Zinc Hydrogen Sulfate Promoted Multi-component Preparation of Highly Functionalized Piperidines. **Letters in Organic Chemistry**, Londres, n. 9, p.497-502, 2012.

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

HEIJDEN, G. Van Der; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A.. Efficiency, Diversity, and Complexity with Multicomponent Reactions. **Synlett**, Stuttgart, n. 24, p.0666-0685, 2013.

JUNIOR, R. F. P. Nióbio. In: BRASIL. Departamento Nacional De Produção Mineral. **Economia mineral do brasil**. Brasília: DNPM, 2009. P. 129-147. Disponível em: <<http://www.dnpm.gov.br/conteudo.asp?IDSecao=68&IDPagina=1461>>. Acesso em: 02 set. 2013.

JURCÍK, V. et al. Niobium-Catalyzed Highly Enantioselective Aza-Diels–Alder Reactions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, Weinheim, n. 350, p.647-651, 2008.

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

KHAN, A. T.; PARVIN, T.; CHOUDHURY, L. H. Effects of Substituents in the: A Facile Access to Functionalized Piperidines. **Journal of Organic Chemistry**, Columbus, n. 73, p.8398-8402, 2008.

KHAN, A. T.; KHAN, M. M.; BANNURU, K. K. R.. Iodine catalyzed one-pot five-component reactions for direct synthesis of densely functionalized piperidines. **Tetrahedron**, Amsterdam, n. 66, p.7762-7772, 2010.

KOBAYASHI, S. et al. A Novel Dinuclear Chiral Niobium Complex for Lewis Acid Catalyzed Enantioselective Reactions: Design of a Tridentate Ligand and Elucidation of the

Catalyst Structure. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, n. 44, p.761-764, 2005.

KOBAYASHI, S. et al. Catalytic Asymmetric Synthesis of Antimalarial Alkaloids Febrifugine and Isofebrifugine and Their Biological Activity. **Journal of Organic Chemistry**, Columbus, n. 64, p.6833-6841, 1999.

KUETHE, J. T.; COMINS, D. L. The Mukaiyama-Michael Reaction of N-Acyl-2,3-dihydro-4-pyridones: Regio and Stereoselective Synthesis of cis-2,6-Disubstituted 1,2,5,6-Tetrahydropyridines. **Organic Letters**, Columbus, v. 1, n. 7, p.1031-1033, 1999.

LACERDA JUNIOR, V. et al. The Growing Impact of Niobium in Organic Synthesis and Catalysis. **Aldrichimica Acta**, Milwaukee, v. 45, n. 1, p.19-27, 2012.

LAI, F.; LI, J. Sol-gel processing of lead-free (Na,K)NbO₃ ferroelectric films. **Journal of Sol-gel Science and Technology**, Nova Iorque, n. 42, p.287-292, 2007.

LEE, J. D. **Química inorgânica não tão concisa**. Tradução de Henrique E. Toma, Koiti Araki, Reginaldo C. Rocha. São Paulo: Blucher, 1999.

LI, X. et al. Organocatalytic asymmetric multicomponent reactions of aromatic aldehydes and anilines with β -ketoesters: facile and atom-economical access to chiral tetrahydropyridines. **Chemical Communications**, Londres, n. 49, p.1401-1403, 2013.

MARANA, N. L. **Preparação e Caracterização Estrutural de Complexos Quirais de Nióbio, utilizando Álcoois Terpênicos Quirais como Ligantes**. 2013. 101 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência e Tecnologia de Materiais, Unesp, Bauru, 2013.

MISRA, M. et al. Organocatalyzed highly atom economic one pot synthesis of tetrahydropyridines as antimalarials. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Amsterdam, n. 17, p.625-633, 2009.

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

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

MUKHOPADHYAY, C. et al. First report of syn isomers in the diastereoselective synthesis of highly functionalized piperidines catalysed by wet picric acid:: factors influencing the syn-anti ratios. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, n. 52, p.5835-5840, 2011.

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

PAL, S.; CHOUDHURY, L. H.; PARVIN, T. VCl₃ catalyzed imine-based multicomponent reactions for the facile access of functionalized tetrahydropyridines and β -amino carbonyls. **Molecular Diversity**, Heidelberg, n. 16, p.129-143, 2012.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R.. **Purification of Laboratory Chemicals**. 2. ed. Oxford: Pergamon Press Ltd, 1980.

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

RAMACHANDRAN, R.; JAYANTHI, S.; JEONG, Y. T. One-pot synthesis of highly diversified tetrahydropyridines by tandem condensation of aldehydes, amines, and β -ketoesters. **Tetrahedron**, Amsterdam, n. 68, p.363-369, 2012.

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

SAJADIKHAH, S. S. et al. One-pot multicomponent synthesis of highly substituted piperidines using *p*-toluenesulfonic acid monohydrate as catalyst. **Monatshefte für Chemie**, Heidelberg, n. 143, p.939-945, 2012.

SAJADIKHAH, S. S. et al. One-pot five-component synthesis of highly functionalized piperidines using oxalic acid dihydrate as a homogenous catalyst. **Chinese Chemical Letters**, Amsterdam, n. 23, p.569-572, 2012.

SAJADIKHAH, S. S. et al. Trityl chloride as an efficient organic catalyst for one-pot, five-component and diastereoselective synthesis of highly substituted piperidines. **Research on Chemical Intermediates**, Heidelberg, 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s11164-012-0997-8>>. Acesso em: 03 set. 2013.

SAMBYAL, A. et al. Synthesis and Crystal Structure of (2*S*,6*R*) Ethyl 1,2,6-triphenyl-4-(phenylamino)-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate. **Journal of Chemical Crystallography**, Nova Iorque, n. 41, p.868-873, 2011.

SHAFIEE, M. R. M.; NAJAFABADI, B. H.; GHASHANG, M.. Multicomponent preparation of highly functionalized piperidines using magnesium hydrogen sulfate as an efficient catalyst. **Research on Chemical Intermediates**, Heidelberg, 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11164-012-0878-1>>. Acesso em: 03 set. 2013.

SHATERIAN, H. R.; AZIZI, K. Acidic ionic liquids catalyzed one-pot, pseudo five-component, and diastereoselective synthesis of highly functionalized piperidine derivatives. **Journal Of Molecular Liquids**, Amsterdam, n. 180, p.187-191, 2013.

SILVA-FILHO, L. C. et al. Fast and Efficient Synthesis of Pyrano[3,2-c]quinolines Catalyzed by Niobium(V) Chloride. **Synthesis**, Stuttgart, n. 16, p.2527-2536, 2008.

SILVA, B. H. S. T. da; MARTINS, L. M.; SILVA-FILHO, L. C. da. Niobium Pentachloride Catalyzed Multicomponent Povarov Reaction. **Synlett**, Stuttgart, n. 23, p.1973-1977, 2012.

SUDO, Y.; ARAI, S.; NISHIDA, A. Facile and Regioselective Dealkylation of Alkyl Aryl Ethers Using Niobium(V) Pentachloride. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, p.752-758, 2006.

TAYLOR, M. D. et al. 2-(2-Aryl-2-oxoethylidene)-1,2,3,4-tetrahydropyridines. Novel Isomers of 1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Blockers. **Journal of Medicinal Chemistry**, Columbus, n. 31, p.1659-1664, 1988.

TRAVERSA, E.; VONA, M. L. D.; LICOCCHIA, S. Sol-Gel Nanosized Semiconducting Titania-Based Powders for Thick-Film Gas Sensors. **Journal of Sol-gel Science And Technology**, Nova Iorque, n. 19, p.193-196, 2000.

UMAMAHESH, B. et al. $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ as an Efficient Catalyst for One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Piperidines via Multi-component Organic Reactions. **Catalysis Letters**, Nova Iorque, n. 142, p.895-900, 2012.

VERKADE, J. M. M. et al. Organocatalysed asymmetric Mannich reactions. **Chemical Society Reviews**, Londres, v. 37, n. 1, p.29-41, 2008.

VERMA, S. et al. Thiourea dioxide promoted efficient organocatalytic one-pot synthesis of a library of novel heterocyclic compounds. **Organic & Biomolecular Chemistry**, Londres, n. 9, p.6943-6948, 2011.

VERMA, S.; JAIN, S. L.; SAIN, B.. PEG-embedded KBr_3 : A recyclable catalyst for multicomponent coupling reaction for the efficient synthesis of functionalized piperidines. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, Frankfurt am Main, n. 7, p.1334-1341, 2011.

WAKABAYASHI, R.; KURAHASHI, T.; MATSUBARA, S. Cobalt(III) Porphyrin Catalyzed Aza-Diels. **Organic Letters**, Columbus, v. 14, n. 18, p.4794-4797, 2012.

WANG, H.; MO, L.; ZHANG, Z. Cerium Ammonium Nitrate-Catalyzed Multicomponent Reaction for Efficient Synthesis of Functionalized Tetrahydropyridines. **Acs Combinatorial Science**, Columbus, n. 13, p.181-185, 2011.

WANG, R.; LI, B.; HUANG, T.; SHI, L.; LU, X. NbCl_5 -catalyzed one-pot Mannich-type reaction: three component synthesis of β -amino carbonyl compounds. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, n. 48, p. 2071-2073, 2007.

WATSON, P. S.; JIANG, B.; SCOTT, B. A Diastereoselective Synthesis of 2,4-Disubstituted Piperidines: Scaffolds for Drug Discovery. **Organic Letters**, Columbus, n. 70, p.3679-3681, 2000.

YADAV, J. S. et al. Niobium(V) chloride: an efficient catalyst for selective acetylation of alcohols and phenols. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, Amsterdam, n. 230, p.107-111, 2005.

YADAV, J. S. et al. Niobium pentachloride: An efficient catalyst for the selective acetylation of amines and thiols under mild conditions. **Journal Of Molecular Catalysis A: Chemical**, Amsterdam, n. 255, p.78-80, 2006.

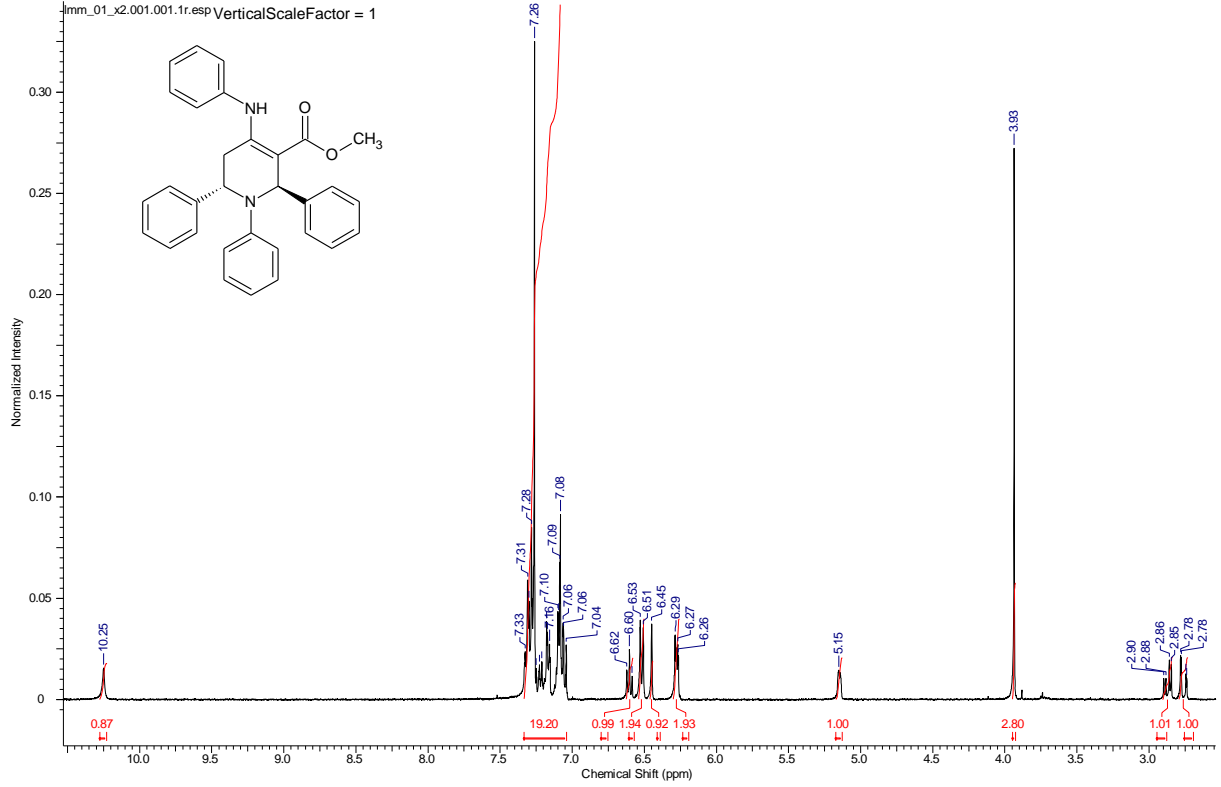
YADAV, J. S. et al. Solvent-free NbCl₅ catalyzed condensation of 1,3-dicarbonyl compounds and aldehydes: a facile synthesis of trisubstituted alkenes. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, n. 50, p.2470-2473, 2009.

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

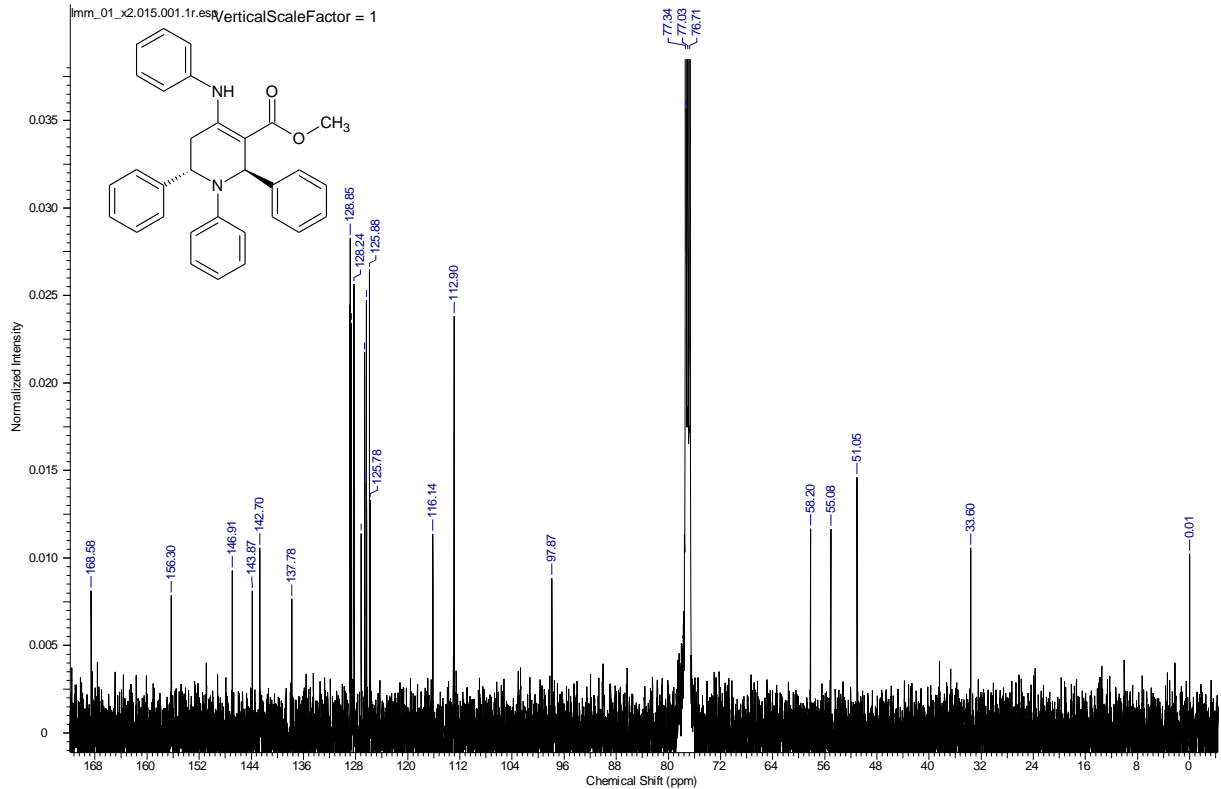
APÊNDICES

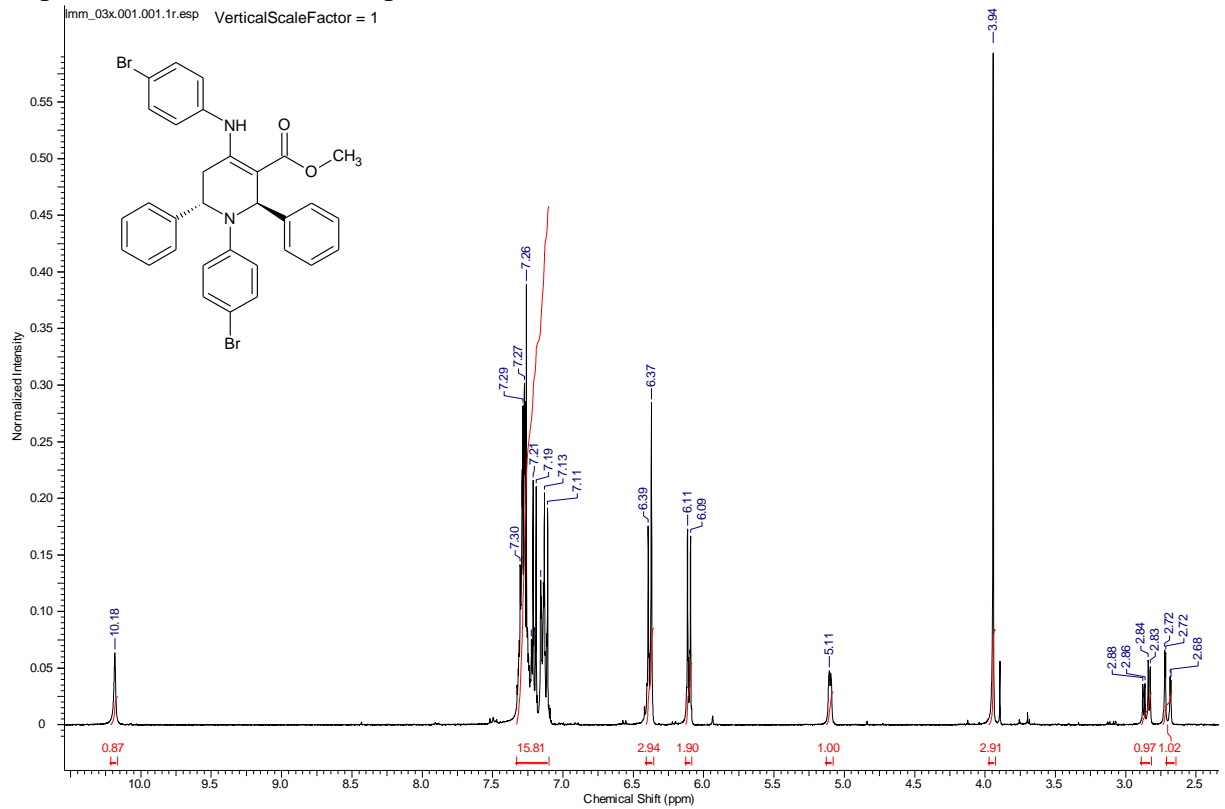
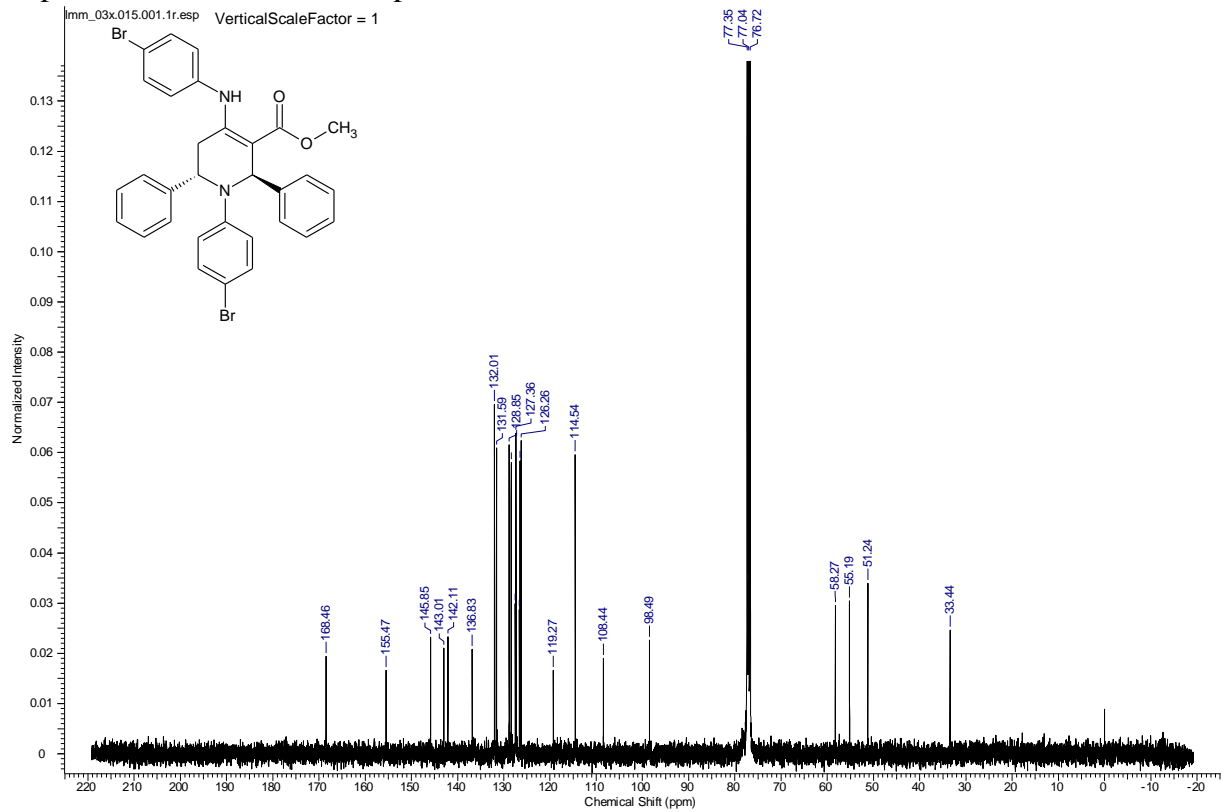
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 32 (a-h)(a-g)(a-b).

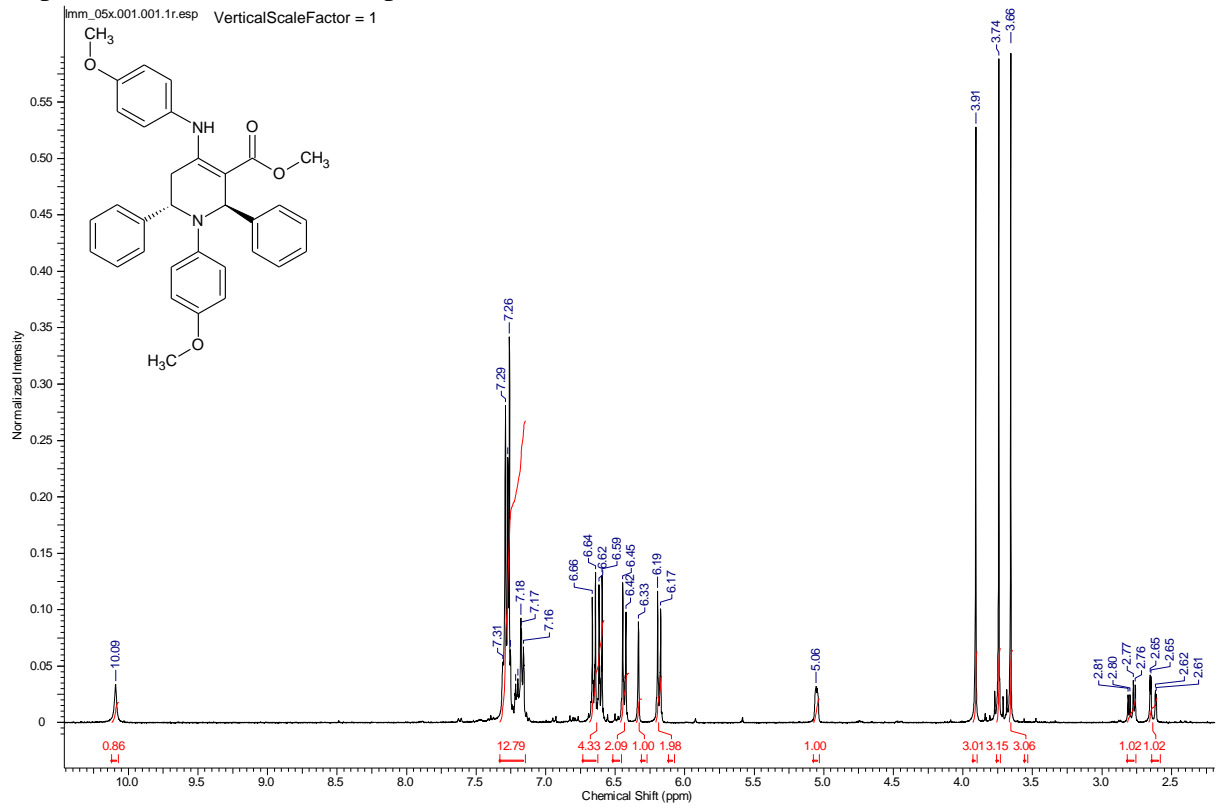
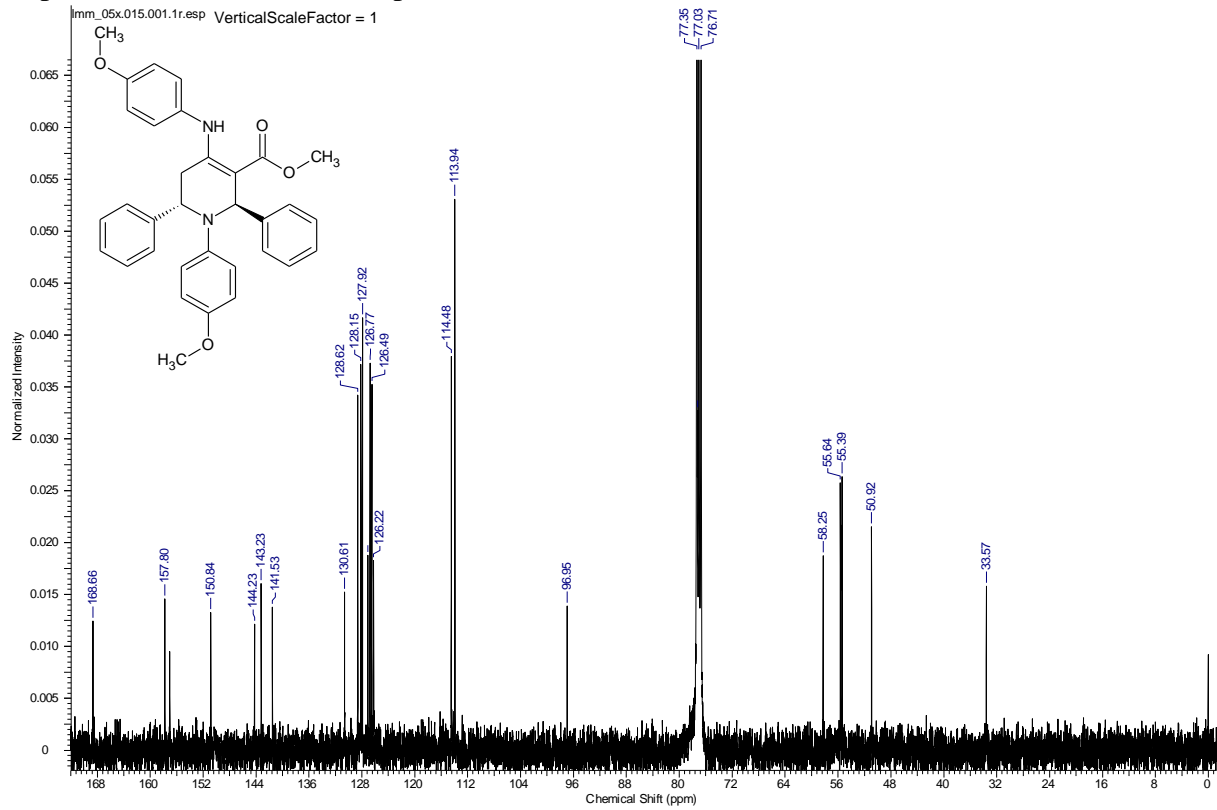
Espectro de RMN ^1H do composto 32aaa.

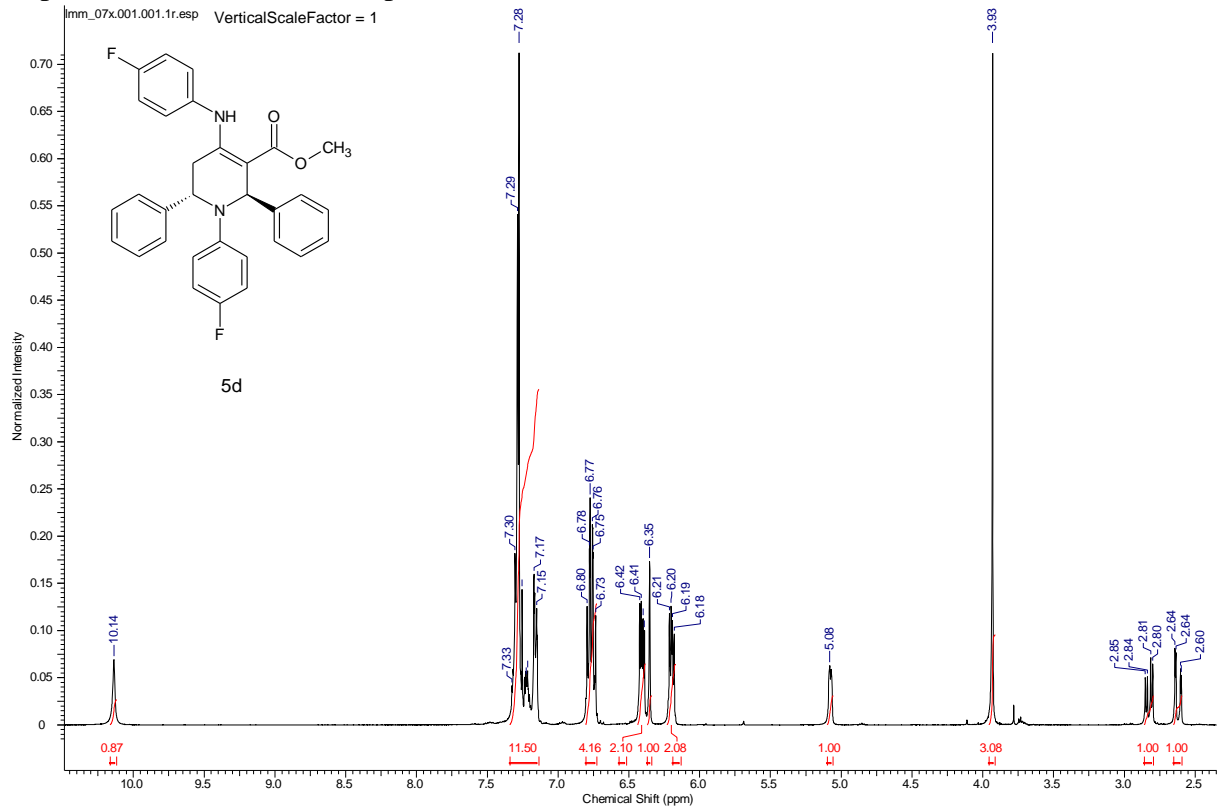
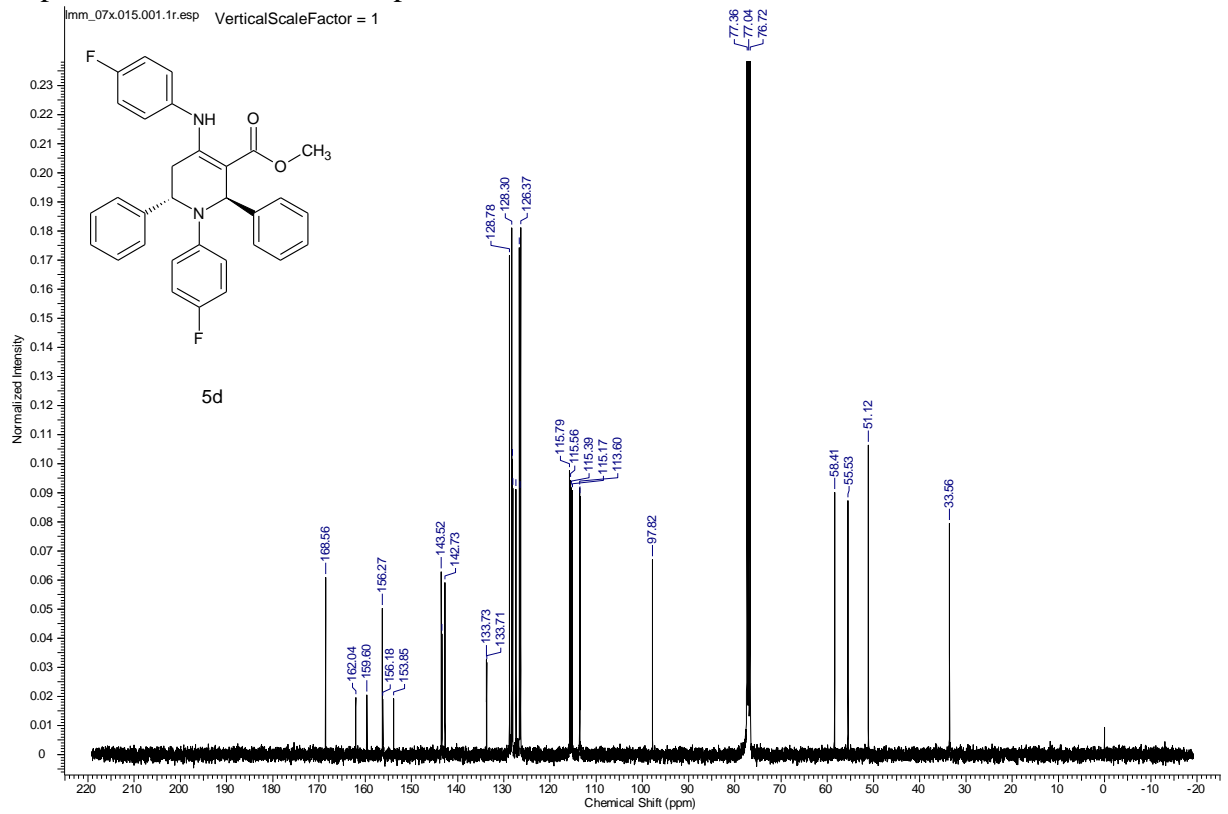


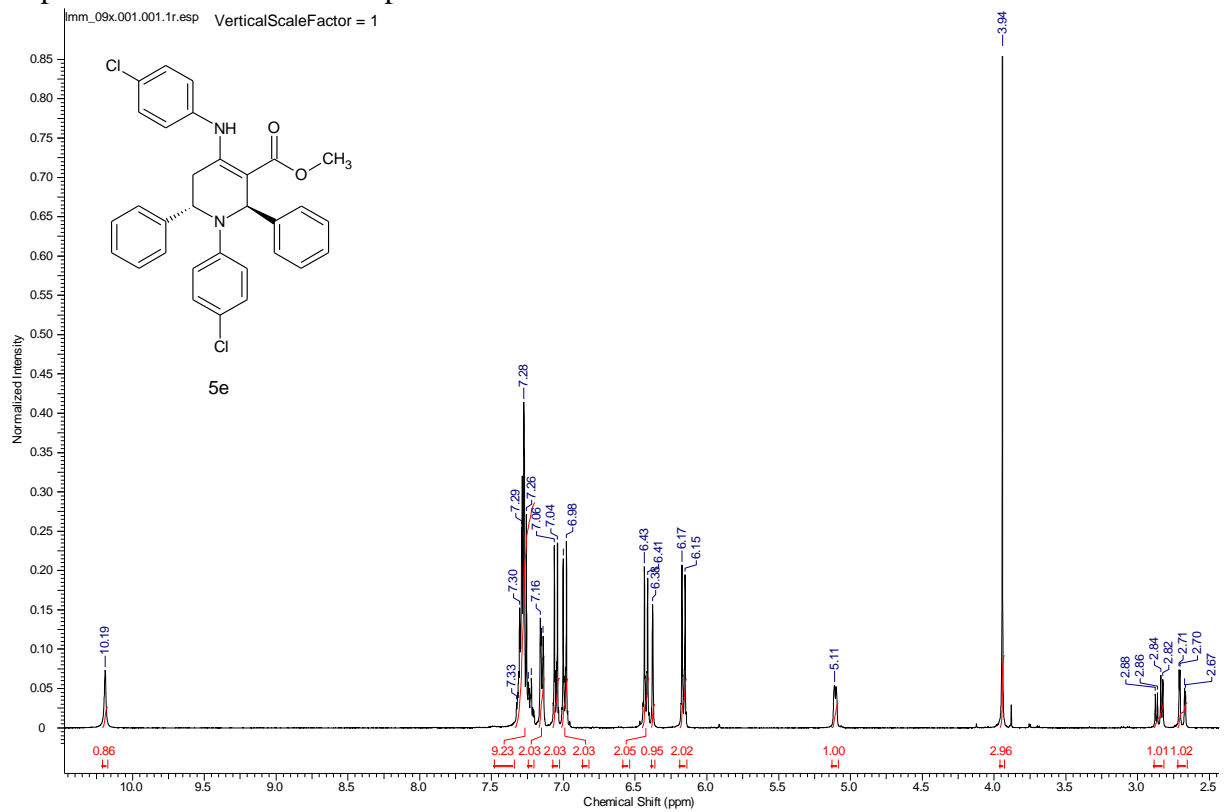
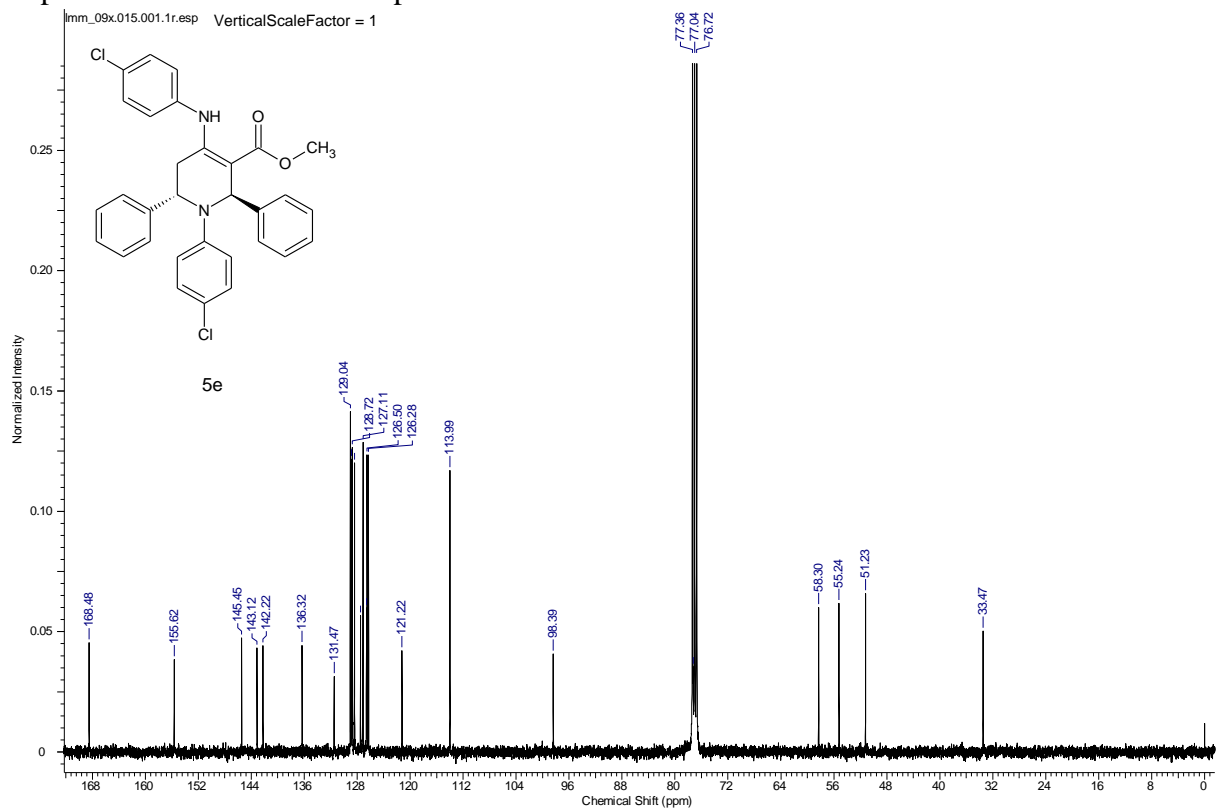
Espectro de RMN ^{13}C do composto 32aaa.

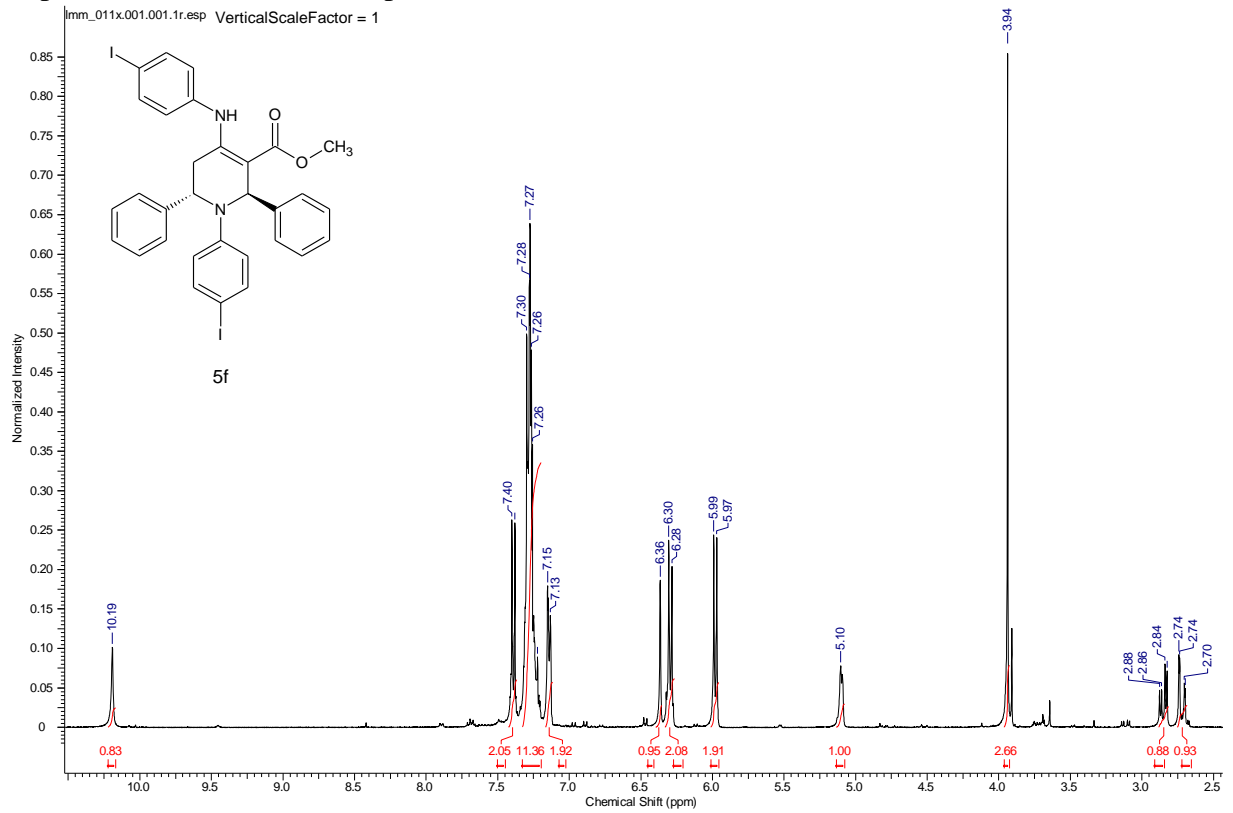
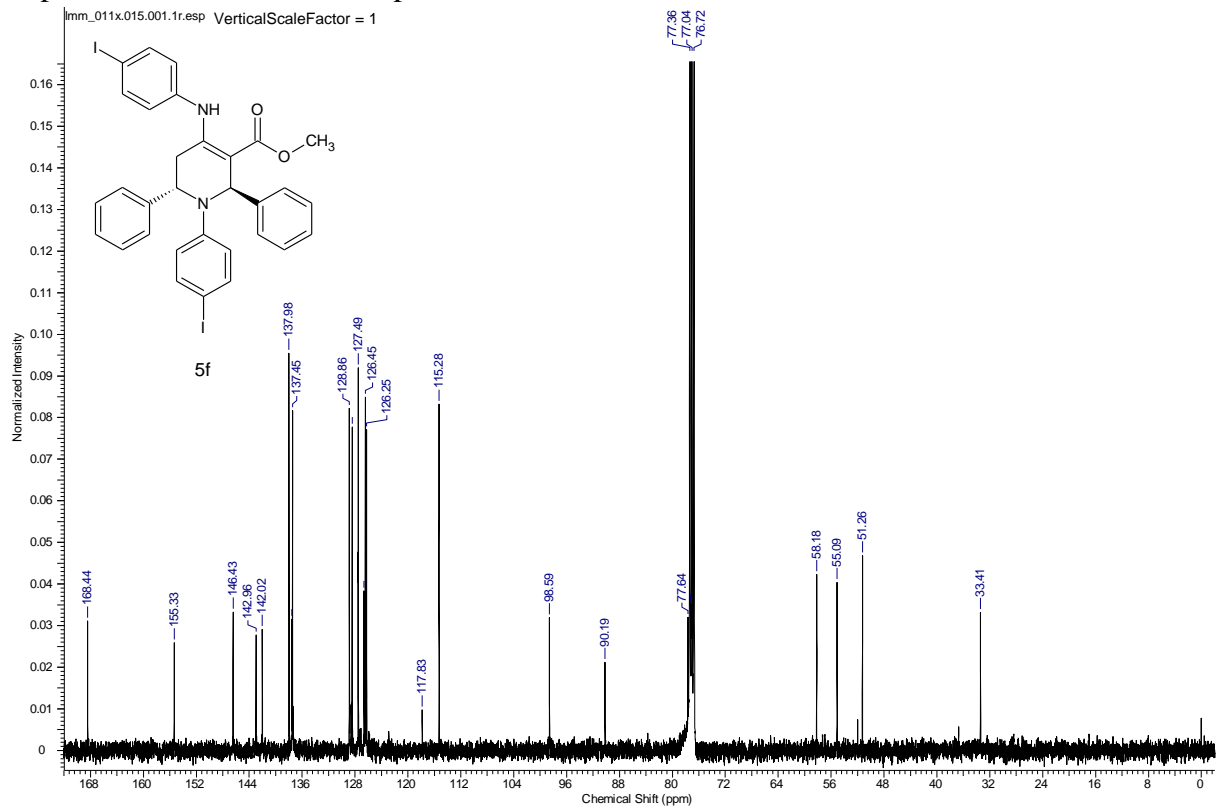


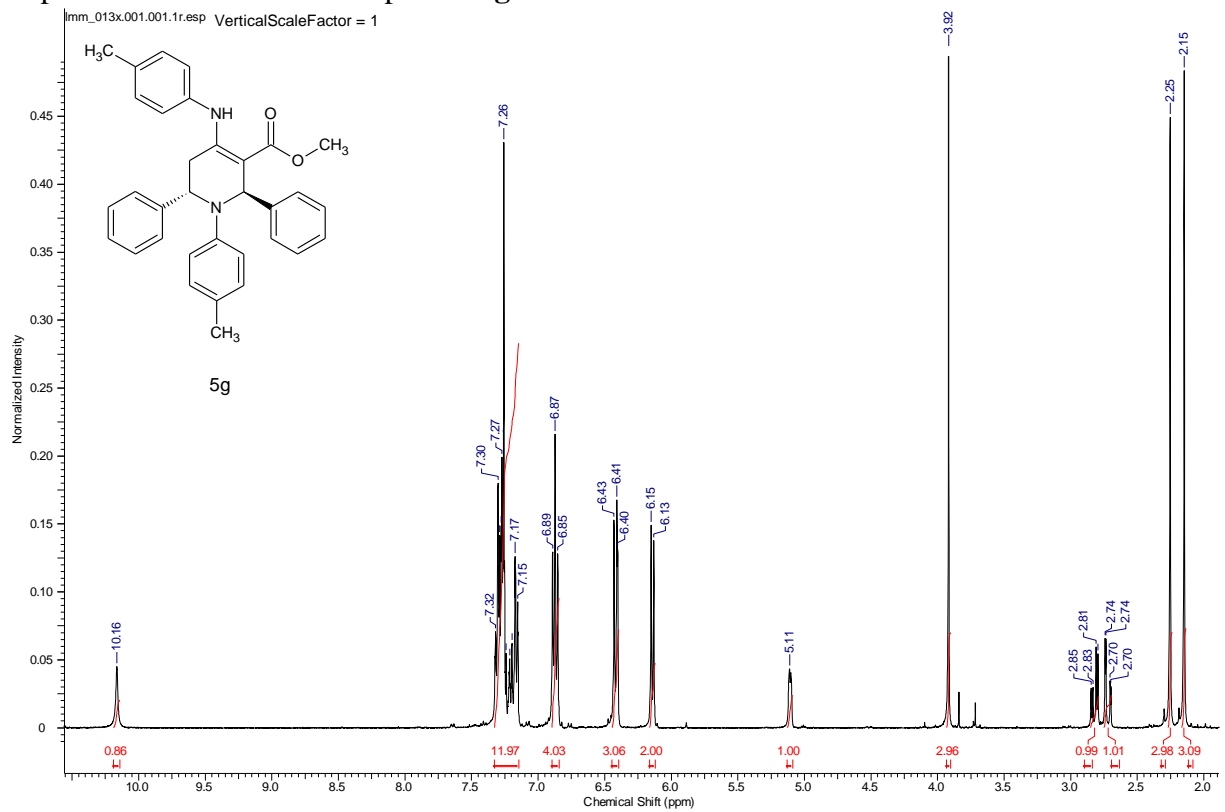
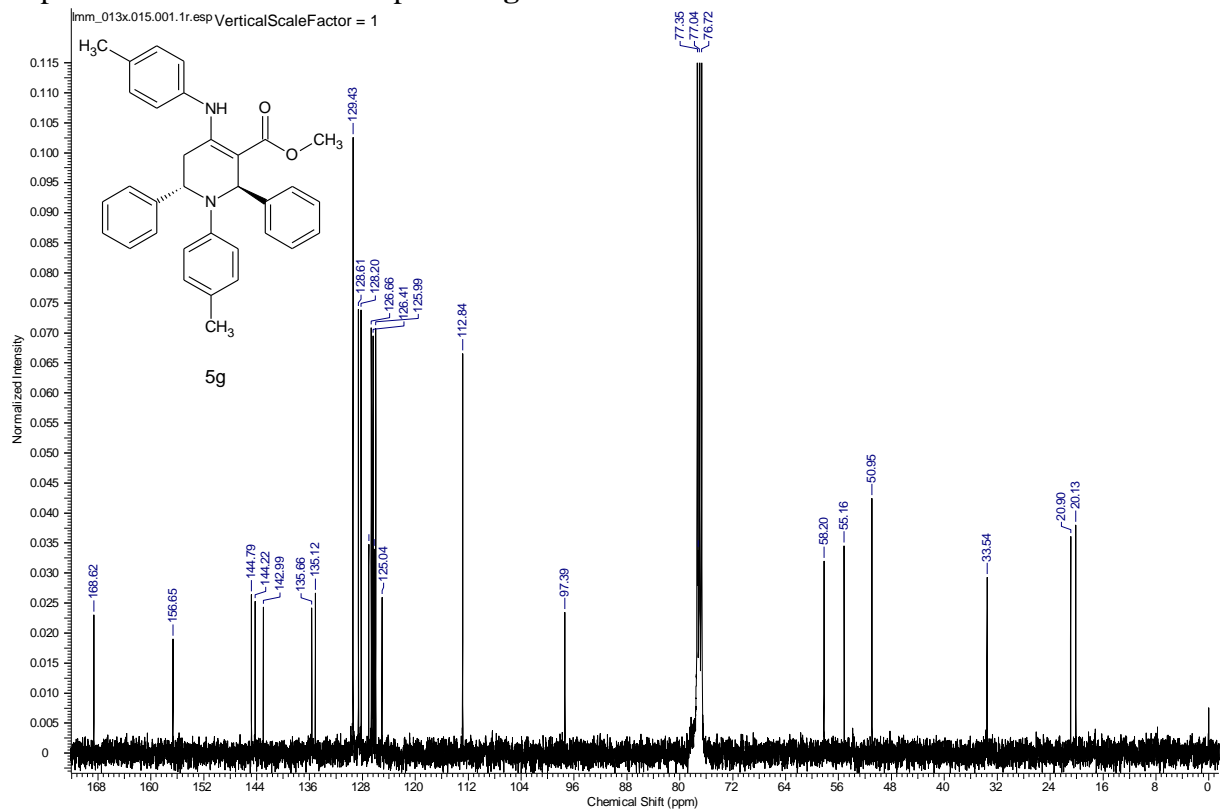
Espectro de RMN ^1H do composto **32baa**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32baa**.

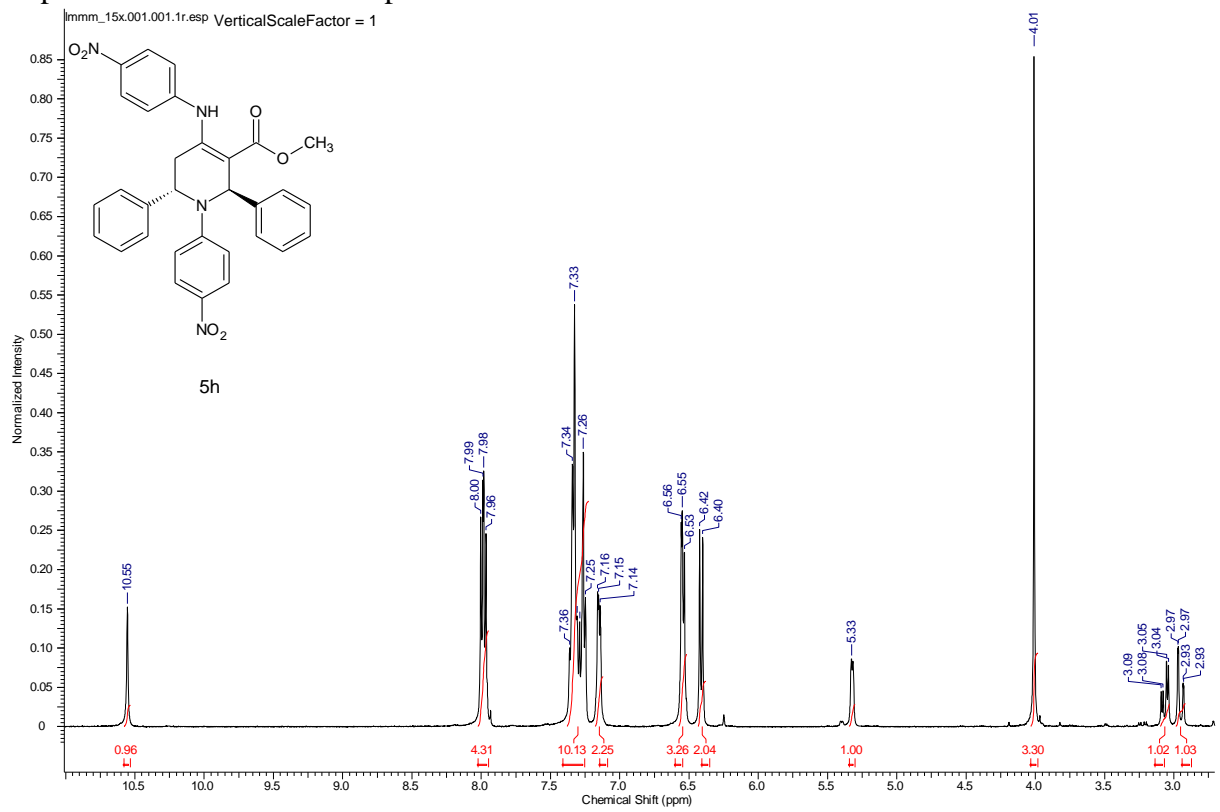
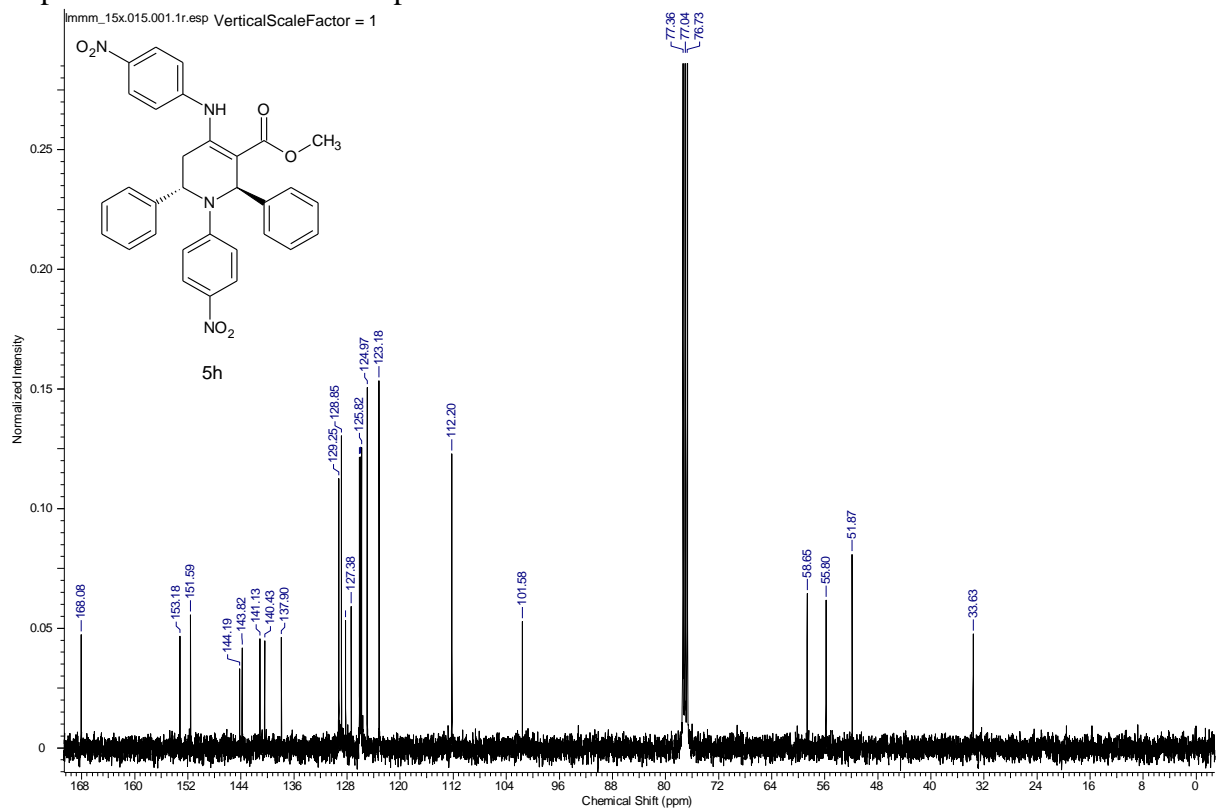
Espectro de RMN ^1H do composto **32caa**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32caa**.

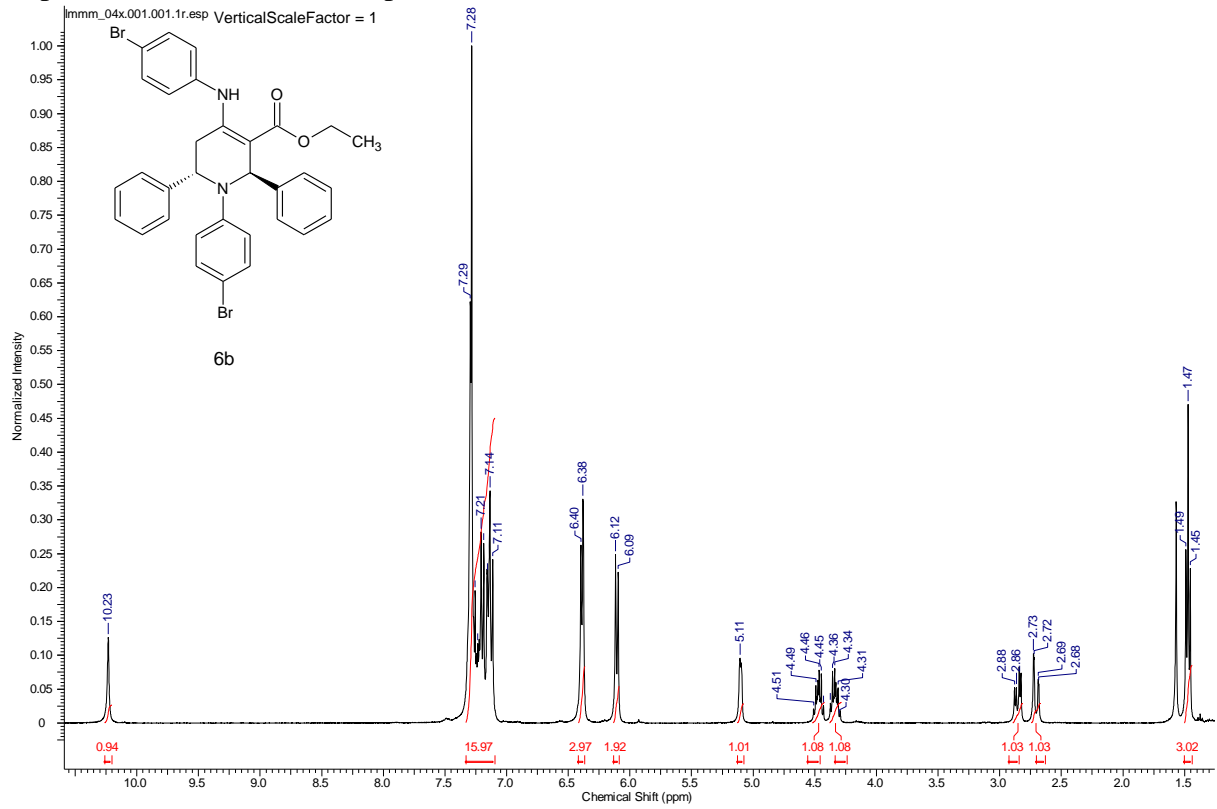
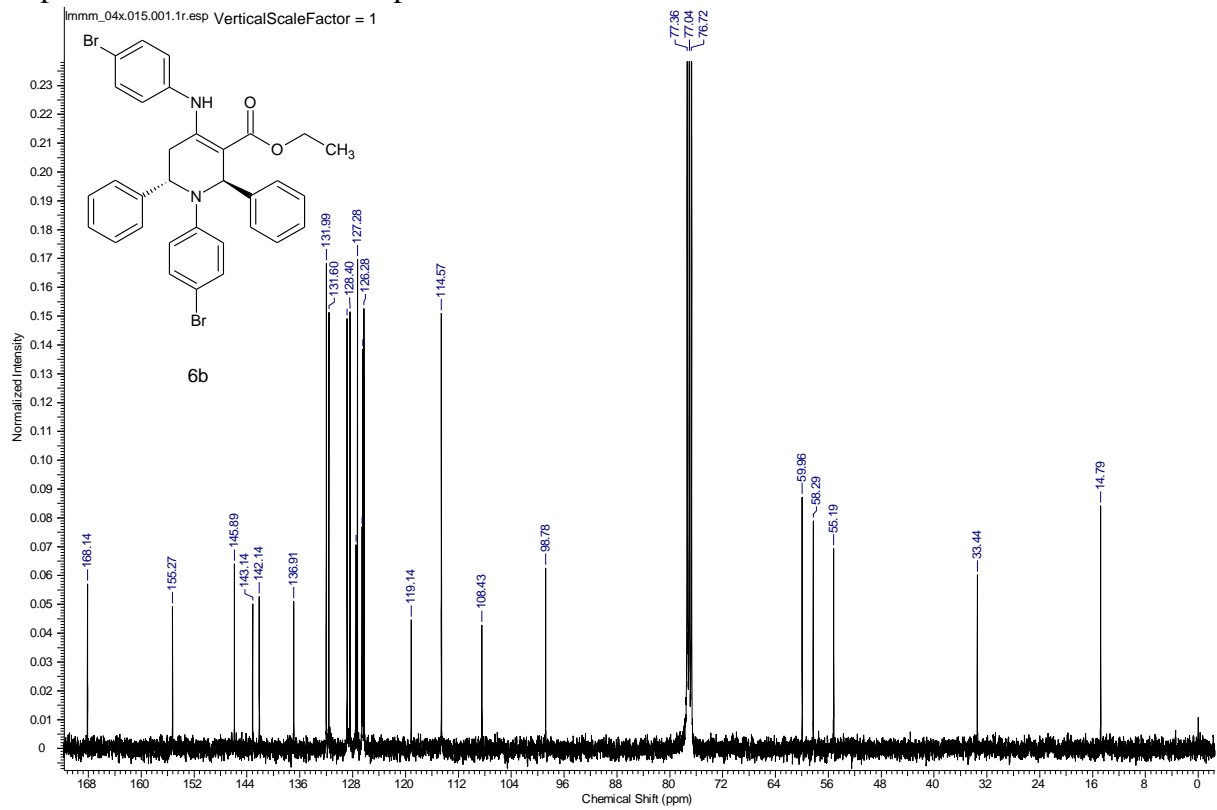
Espectro de RMN ^1H do composto **32daa**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32daa**.

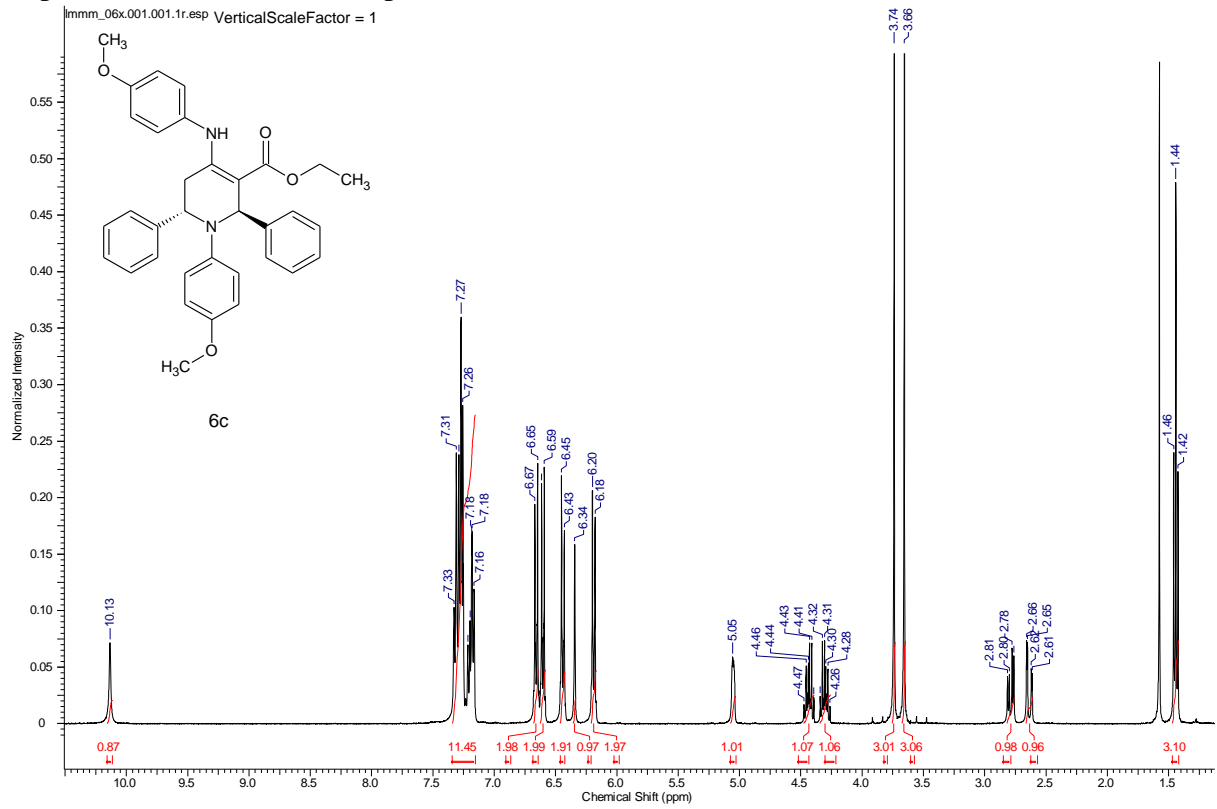
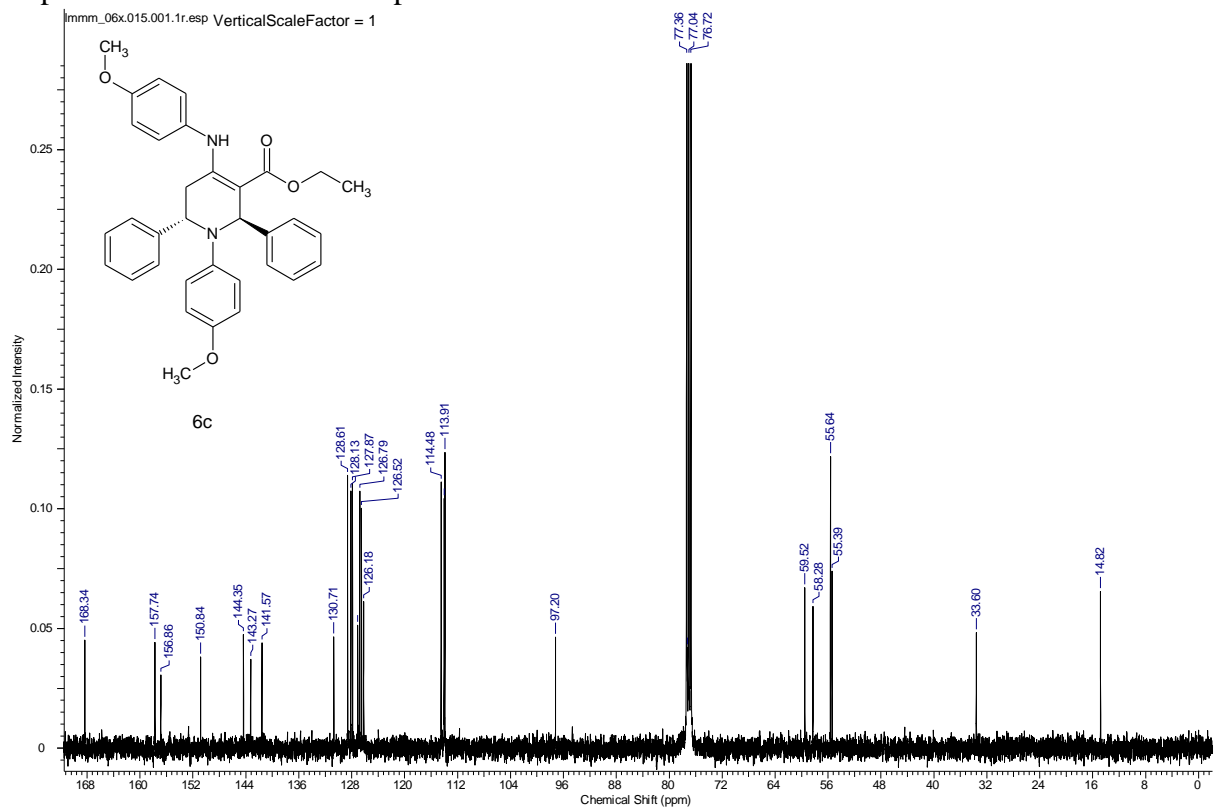
Espectro de RMN ^1H do composto **32eaa**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32eaa**.

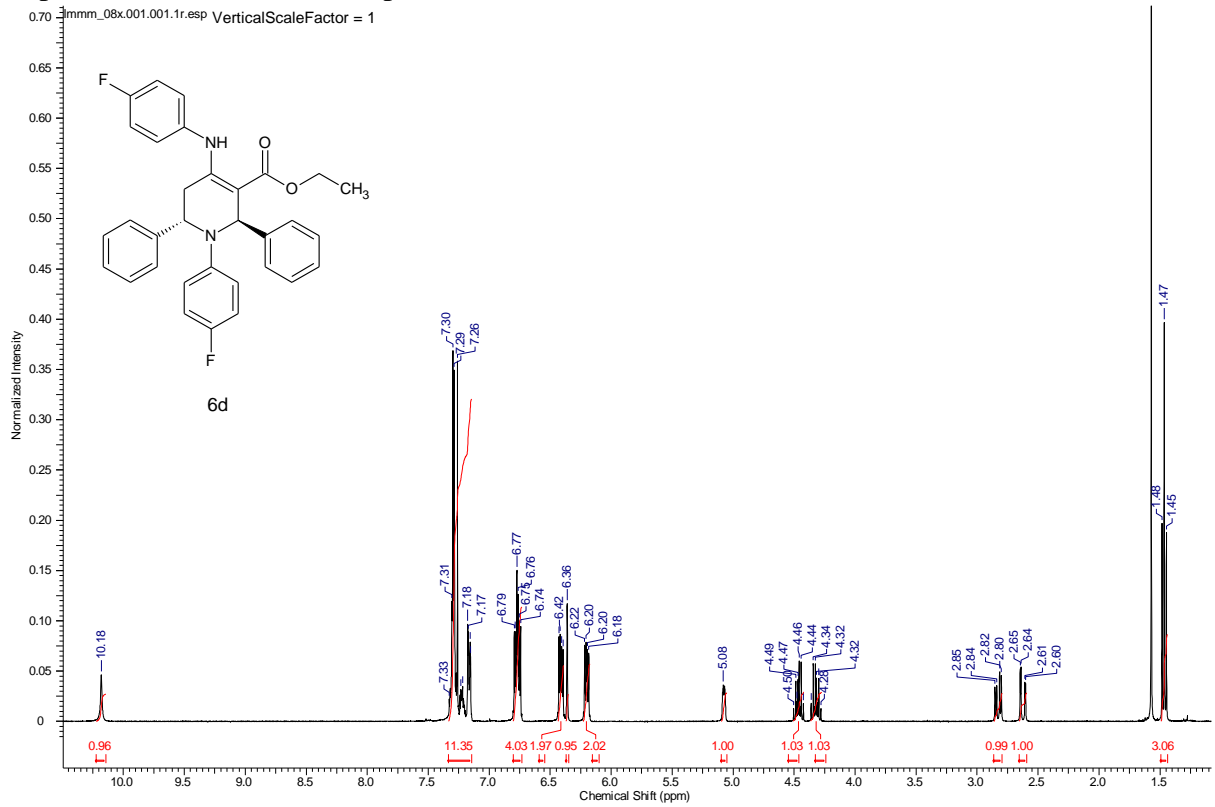
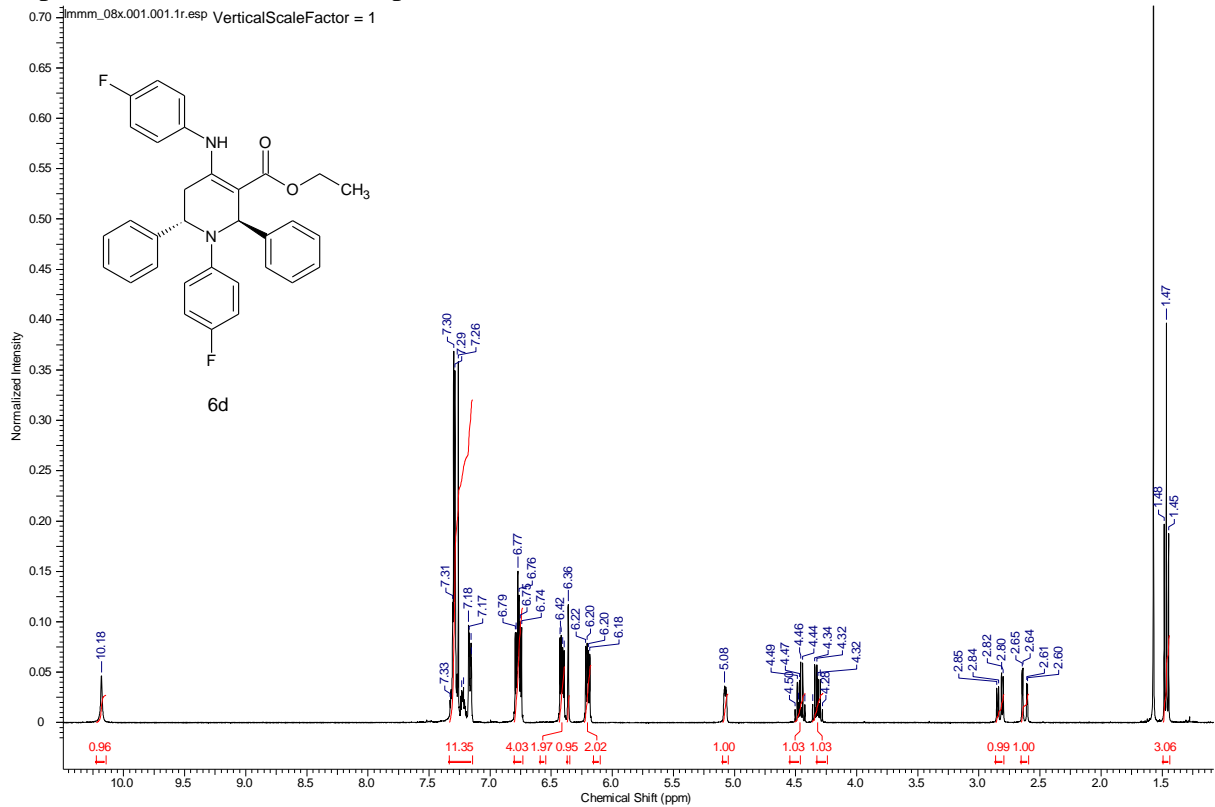
Espectro de RMN ^1H do composto **32faa**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32faa**.

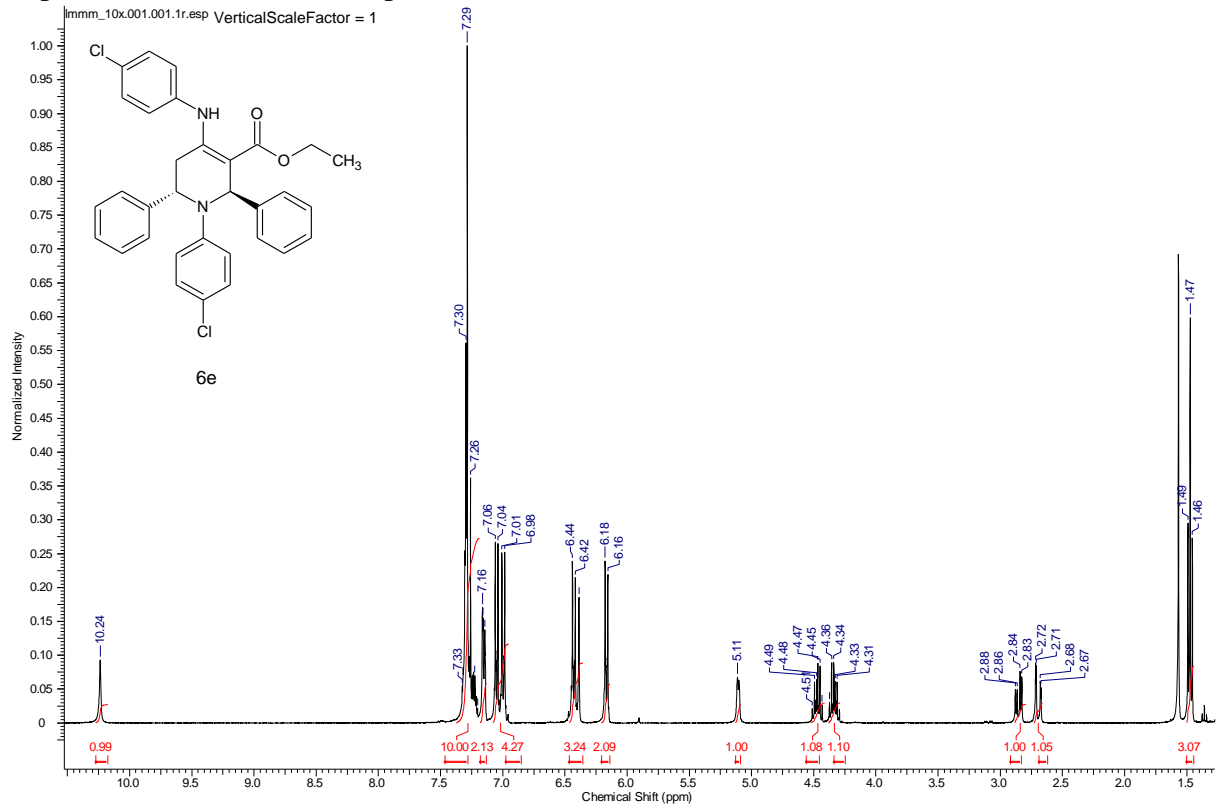
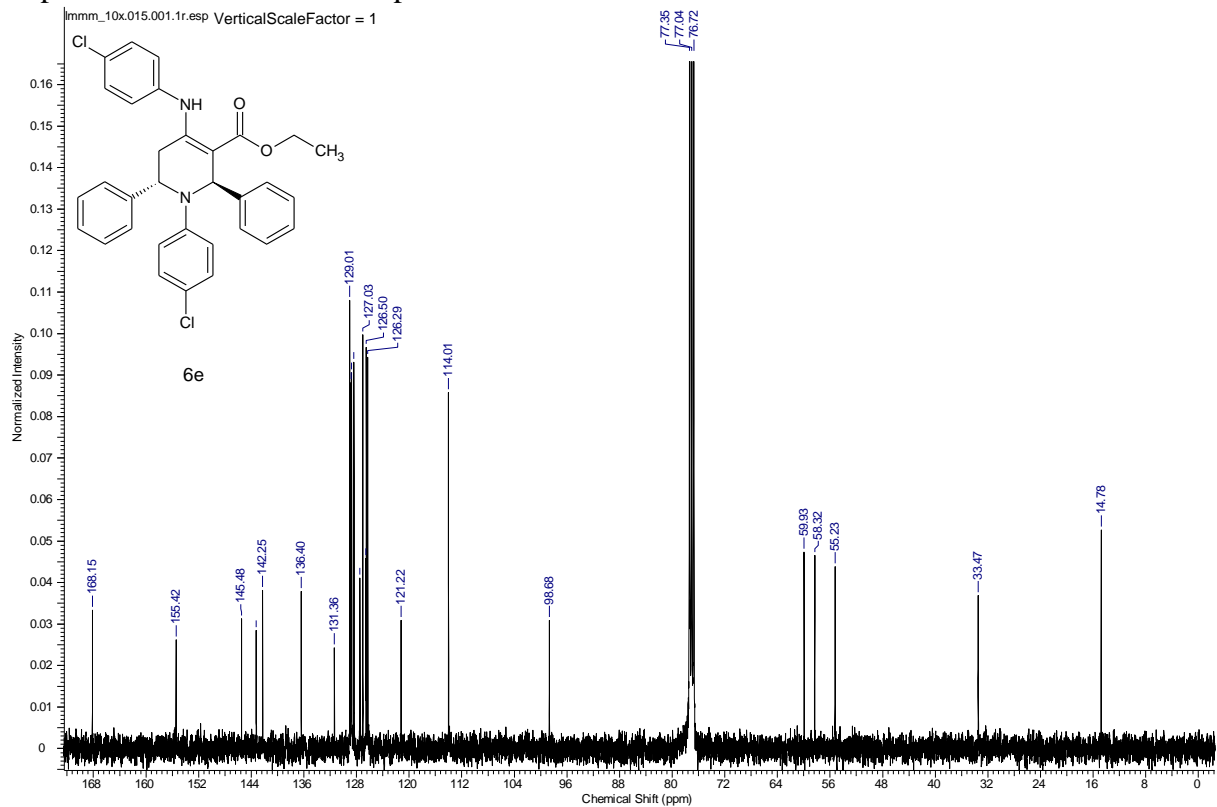
Espectro de RMN ^1H do composto **32gaa**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32gaa**.

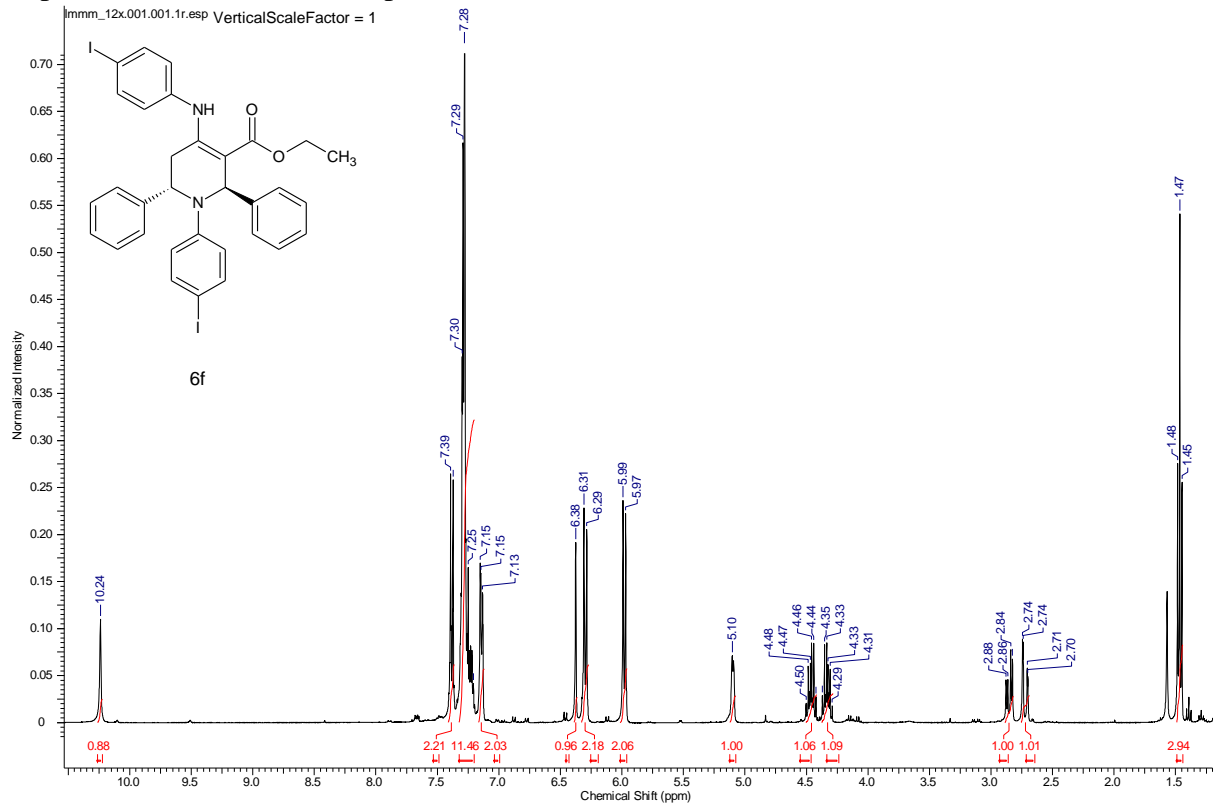
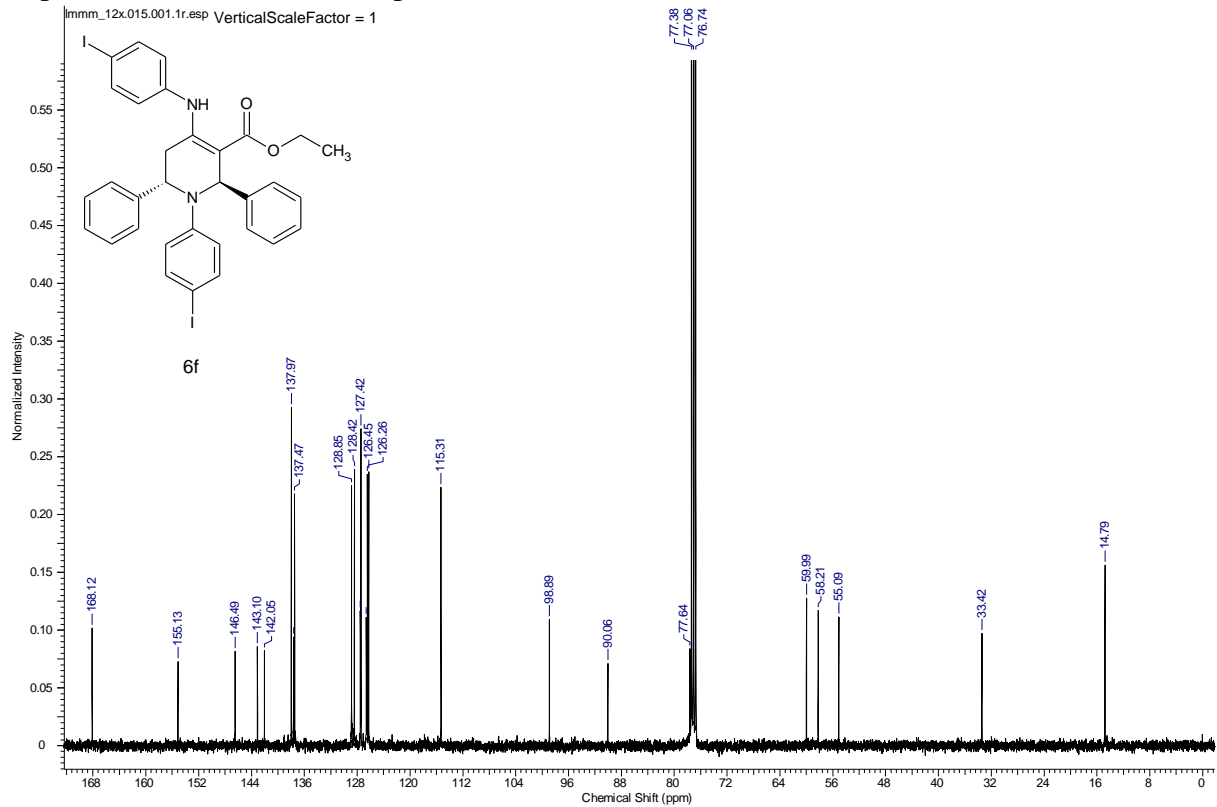
Espectro de RMN ^1H do composto **32haa**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32haa**.

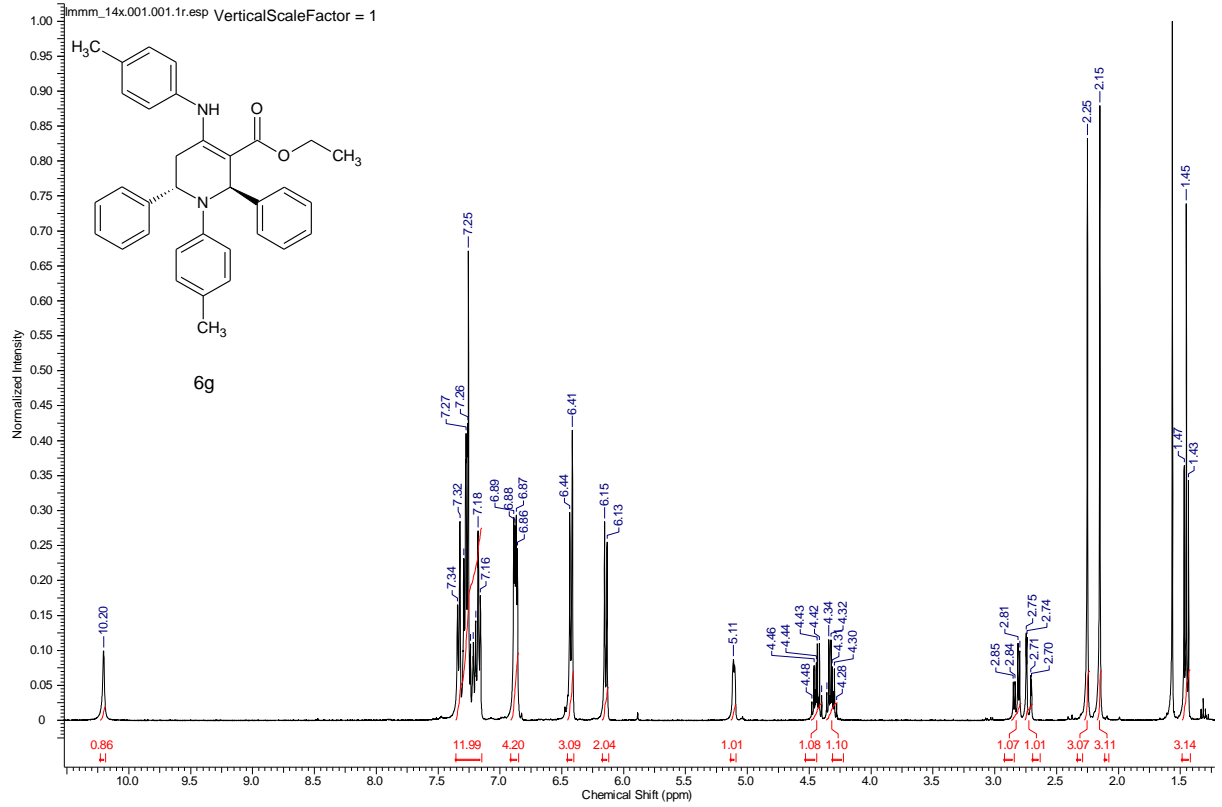
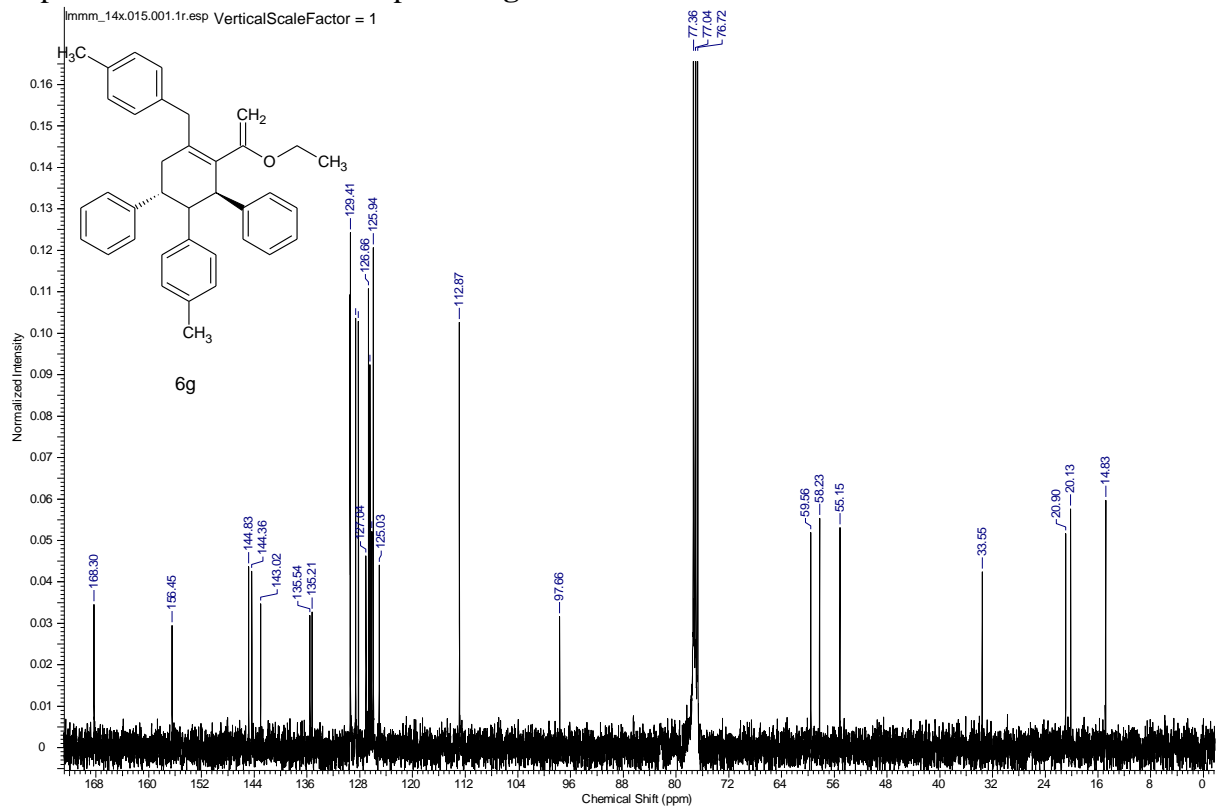
Espectro de RMN ^1H do composto **32bab**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32bab**.

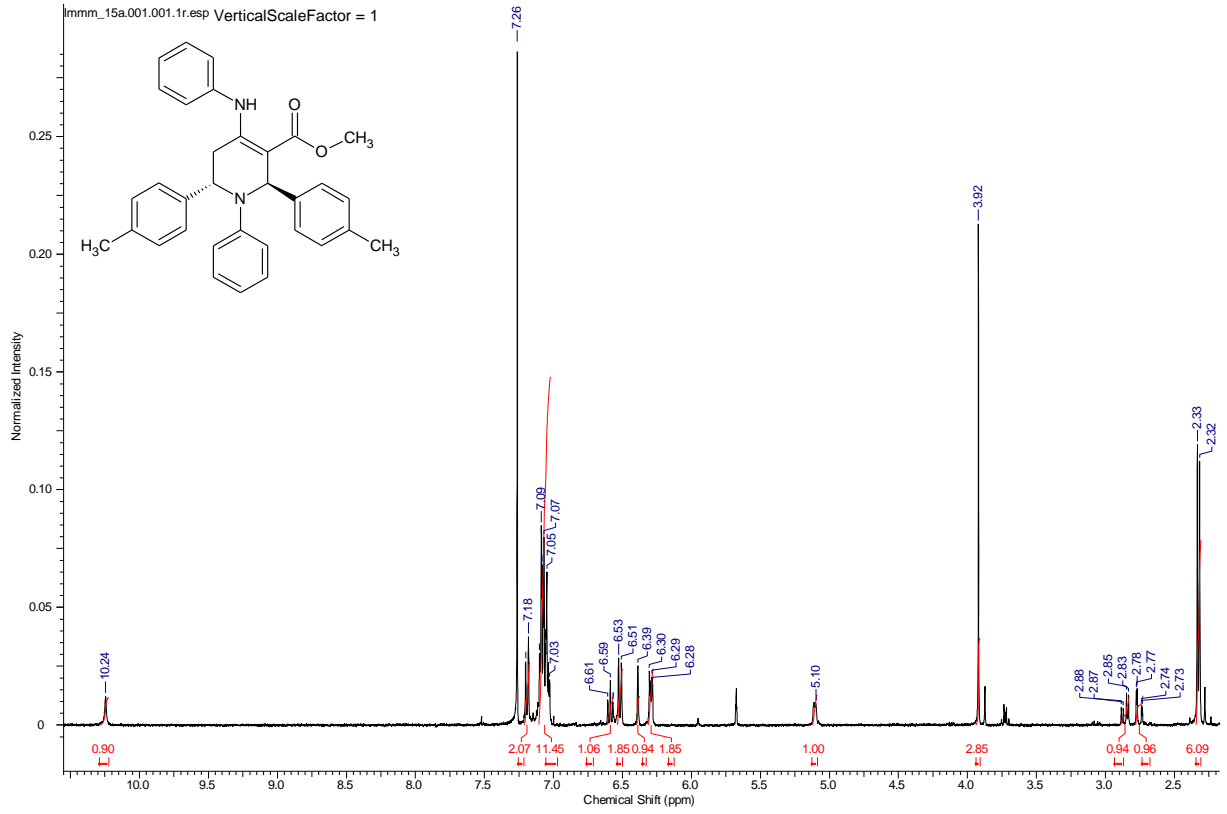
Espectro de RMN ^1H do composto **32cab**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32cab**.

Espectro de RMN ¹H do composto **32dab**.Espectro de RMN ¹³C do composto **32dab**.

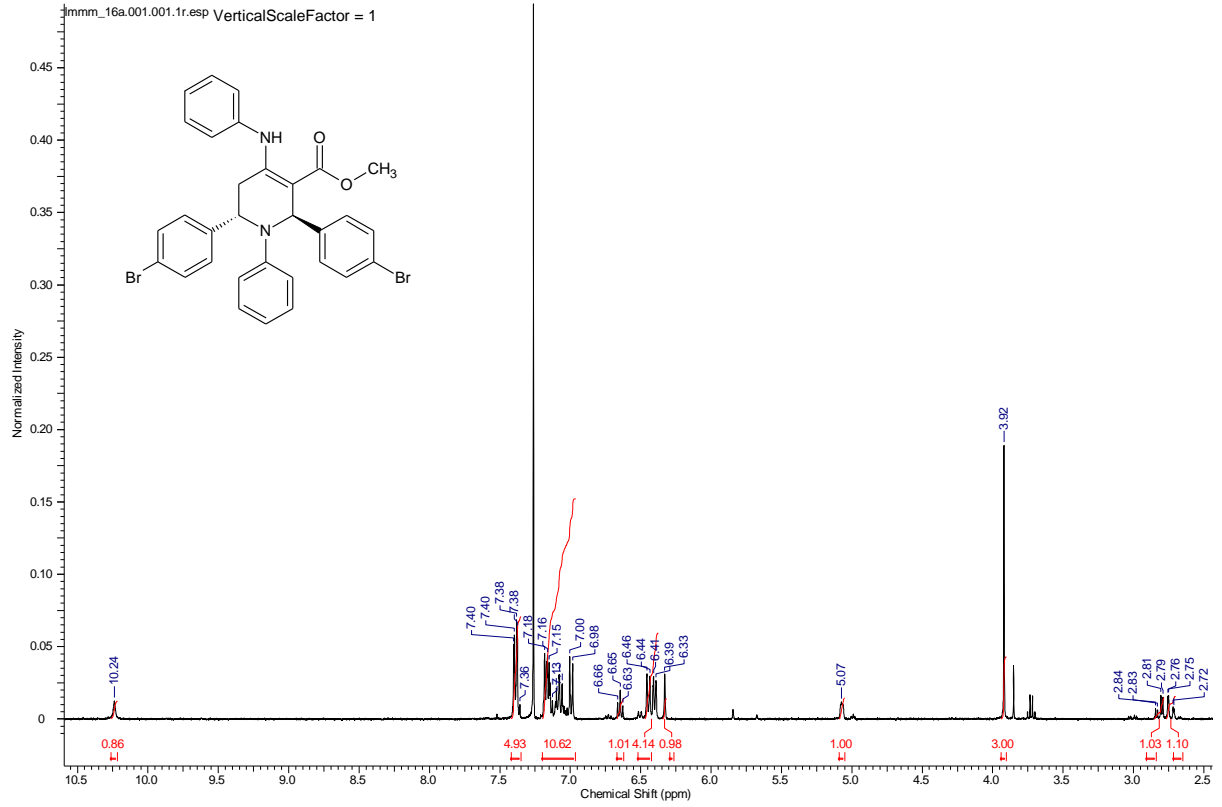
Espectro de RMN ^1H do composto **32eab**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32eab**.

Espectro de RMN ^1H do composto **32fab**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32fab**.

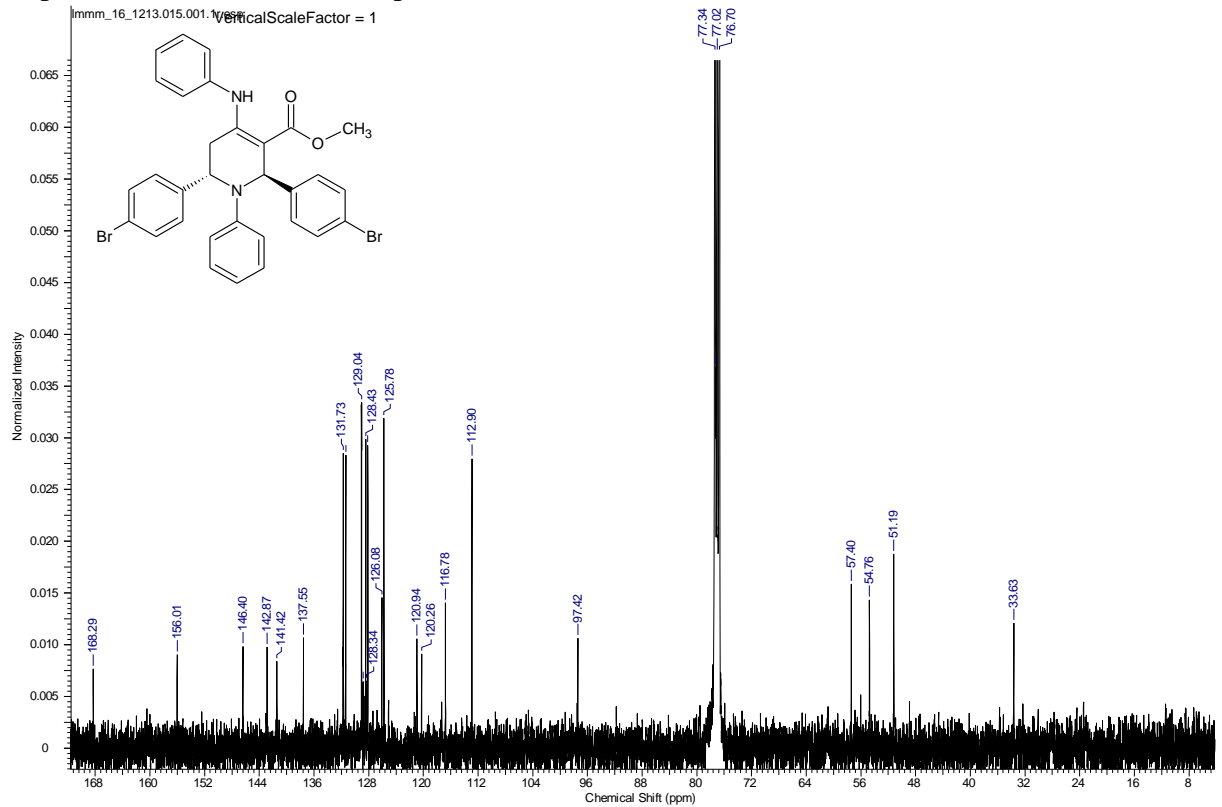
Espectro de RMN ^1H do composto **32gab**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32gab**.

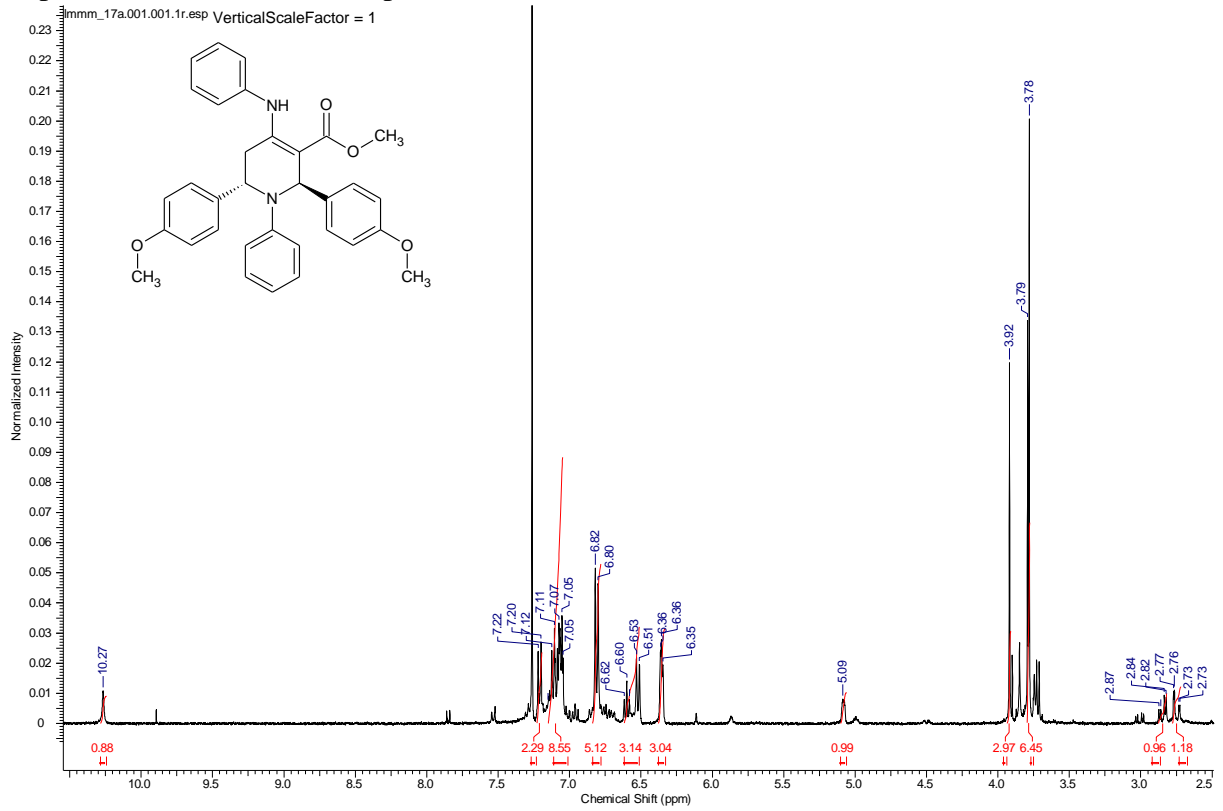
Espectro de RMN ^1H do composto **32aba**.

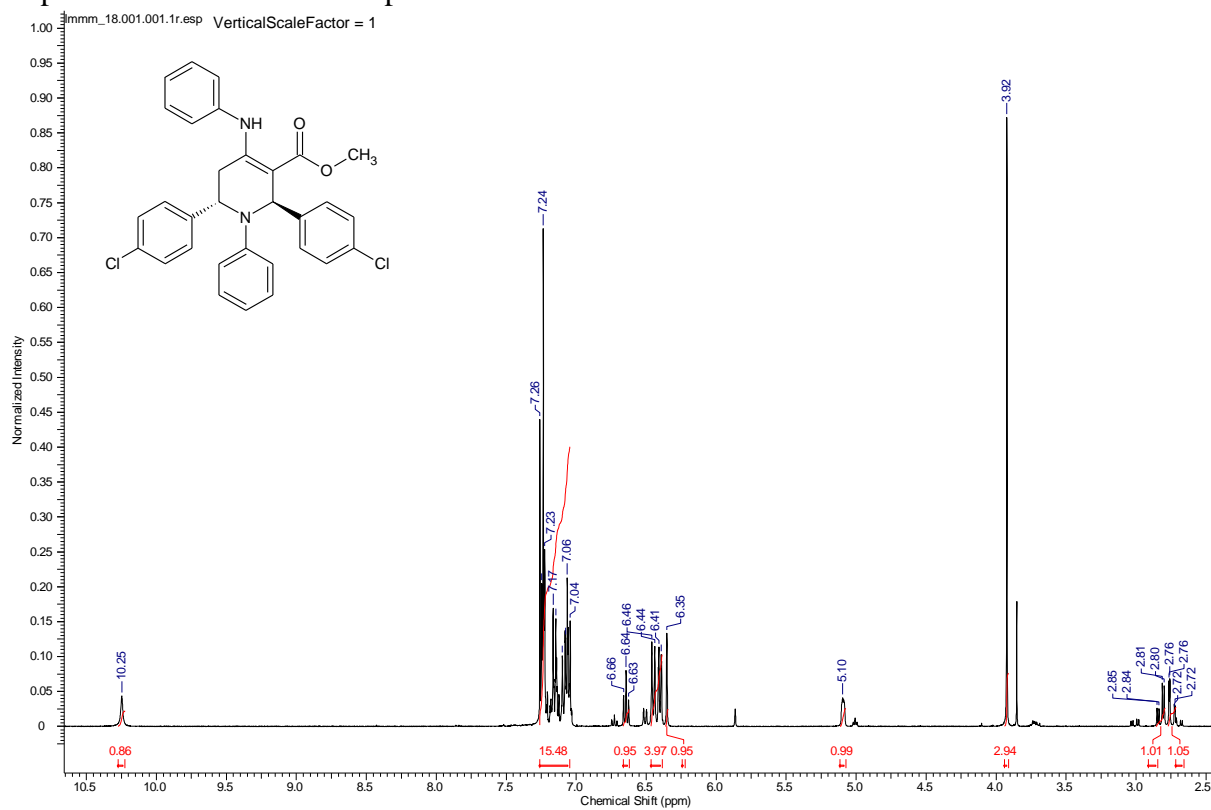
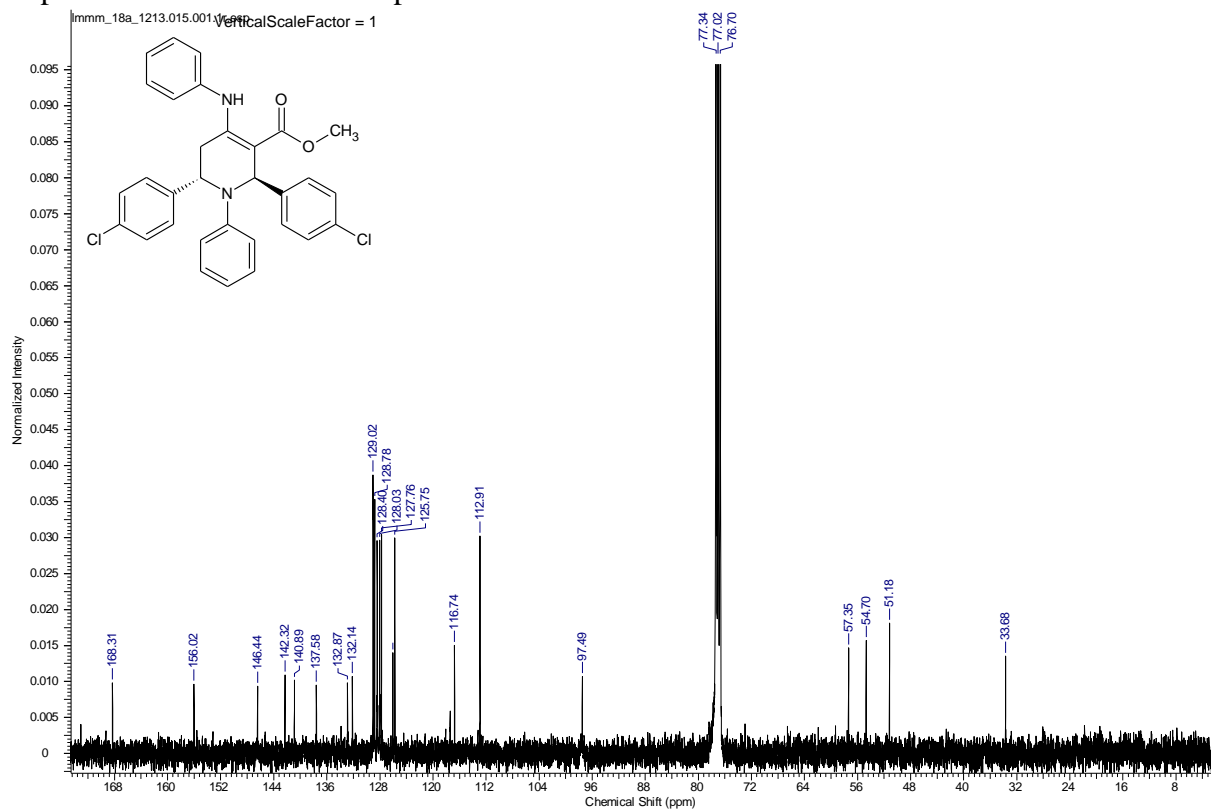
Espectro de RMN ¹H do composto **32aca**.

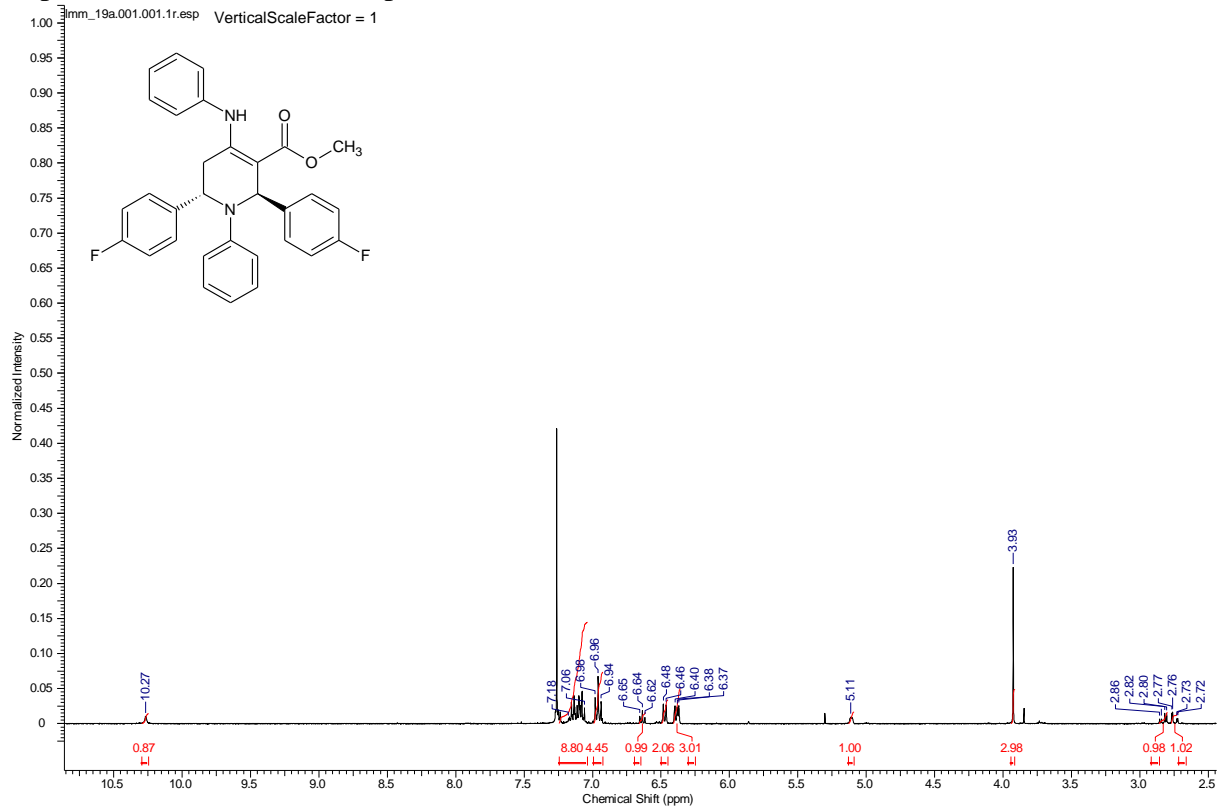


Espectro de RMN ¹³C do composto **32aca**.



Espectro de RMN ^1H do composto **32ada**.

Espectro de RMN ^1H do composto **32aea**.Espectro de RMN ^{13}C do composto **32aea**.

Espectro de RMN ^1H do composto **32afa**.

Espectro de RMN ^1H do composto **32aga**.