

Samia Sayegh Al Kas

**APLICAÇÃO DE FLUXO CONTÍNUO NA SÍNTESE DE 3,5-DICARBOXILATO DE
DIETIL-2,6-DIMETILPIRIDINA POR MEIO DA REAÇÃO MULTICOMPONENTE
DE HANTZSCH**

Samia Sayegh Al Kas

**APLICAÇÃO DE FLUXO CONTÍNUO NA SÍNTESE DE 3,5-DICARBOXILATO DE
DIETIL-2,6-DIMETILPIRIDINA POR MEIO DA REAÇÃO MULTICOMPONENTE
DE HANTZSCH**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Instituto de Química como parte dos
requisitos necessários à obtenção do título de
Bacharel em Química tecnológica pela
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de
Andrade

Coorientador: Dr. Carlos Eduardo de Melo
Salvador

Brasília
2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente minha mãe, que me cedeu tudo e mais um pouco para que eu pudesse terminar a graduação. Ao meu pai, que se manteve entusiasmado comigo até o fim do curso, e a minhas irmãs, as quais me espelho desde que me entendo como pessoa.

Ao Gabriel Calil, por ser o melhor companheiro nesses últimos cinco anos.

Aos meus amigos do curso de química Hugo Rocha, Ana Sampaio, Lucas Carvalho, Daniel e Marcondes Lima, por transformarem minha experiência na UnB.

Aos meus amigos Elis Martins, Guilherme da Mata, Letícia Rodrigues, Maria Isabelle, Matheus Morvim, Paulo Arthur e Yara Oliveira, por me permitirem ser quem eu sou, à parte de estudante.

Ao meu orientador, Carlos Kleber, e coorientador Carlos Eduardo, por toda paciência em me instruir com seus ensinamentos. Aos meus amigos do laboratório LaQMOS, em especial a Thaissa Pasquali, por ter me instruído e me acompanhado na pesquisa e escrita deste trabalho.

Agradeço, por fim, a Universidade de Brasília e ao seu corpo docente, por me proporcionar um espaço seguro para que eu pudesse ter autonomia e realizar meus sonhos, além de me proporcionar bolsa para que eu pudesse concluir minhas pesquisas.

RESUMO

1,4-Dihidropiridinas são produtos da reação multicomponente de Hantzsch. Esses produtos possuem diversas propriedades medicinais e grande potencial farmacológico. Um desses compostos, mais especificamente a Diludina, foi utilizada neste trabalho para sintetizar o 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina, utilizando cobre (II) como agente oxidante. Deste modo, primeiramente foram feitos estudos de temperatura e solubilidade da Diludina, até serem transpostos para o método de fluxo contínuo, que possui diversas vantagens comparado ao método de batelada. Em seguida, foram realizados os estudos de síntese da piridina em uma plataforma com microssistemas de fluxo contínuo. Nesses estudos, foram obtidos resultados ótimos e inovadores, que demonstraram uma total conversão do material de partida no produto de interesse, com apenas quarenta minutos de reação.

Palavras-chave: Fluxo contínuo. 1,4-Dihidropiridina. Reação de Hantzsch. Piridina.

ABSTRACT

1,4-Dihydropyridines are products from the Hantzsch multicomponent reaction. These products have diverse medicinal properties and great pharmacological potential. One of these compounds, more specifically Diludine, was used in this research to synthesize diethyl-2,6-dimethylpyridine-3,5-dicarboxylate, using copper (II) as an oxidizing agent. In this way, studies of reaction temperature and Diludine solubility were performed initially, until it was transposed to the continuous flow method, which has many advantages compared to the batch method. Then, studies of pyridine synthesis in a microsystem continuous flow setup were performed. In these studies, excellent and innovative results were obtained, which showed a total conversion of the starting material to diethyl-2,6-dimethylpyridine-3,5-dicarboxylate, in only forty minutes.

Key words: Continuous Flow. 1,4-Dihydropyridine. Hantzsch reaction. Pyridine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Comparação entre reações clássicas e reações multicomponentes.....	2
Figura 2- (a) estrutura do NADH. (b) Estruturas de 1,4-DHPs disponíveis comercialmente.....	3
Figura 3- Plataforma de fluxo contínuo.....	6
Figura 4- Estrutura do Ácido Nicotínico, Diludina e 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina.....	7
Figura 5- Estrutura do Pantoprazol.....	8
Figura 6- Derivados do ácido nicotínico.....	8
Figura 7- Representação da Plataforma de Fluxo contínuo.....	14
Figura 8- Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) referente ao produto Diludina.....	16
Figura 9- Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) referente ao 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina.....	20
Figura 10- Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) referente ao produto Diludina.....	30
Figura 11- Espectro de RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) referente ao 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina.....	31
Figura 12- Espectro de RMN ¹³ C (600 MHz, CDCl ₃) referente ao 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina.....	32
Figura 13- Espectro de Infravermelho referente ao produto Diludina.....	33
Figura 14- Espectro de Infravermelho referente ao 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina.....	34
Figura 15- Foto real da plataforma de fluxo utilizada.....	35

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Exemplo geral da reação de Hantzsch.....	2
Esquema 2- Proposta de formação dos intermediários da RMC de Hantzsch.....	4
Esquema 3- Proposta mecanística simplificada da RMC de Hantzsch.....	5
Esquema 4- Escopo geral para a síntese de 1,4-dihidropiridinas em fluxo contínuo.....	5
Esquema 5- Esquema de reação de oxidação da Diludina.....	9
Esquema 6- Esquema de reação de oxidação de 1,4 Dihidropiridinas.....	9
Esquema 7- Proposta mecanística da oxidação da Diludina.....	10
Esquema 8- Esquema de síntese da Diludina.....	13

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Otimização das condições experimentais sob aquecimento por micro-ondas.....	17
Tabela 2- Otimização das condições experimentais sob fluxo contínuo.....	21
Tabela 3- Condições experimentais da síntese direta sob fluxo contínuo.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ADP** – Adenosina trifosfato
- BPR** – *Backpressure*
- CCD** – Cromatografia de Camada Delgada
- CG** – Cromatografia Gasosa
- DHP** – Dihidropiridina
- DMSO** – Dimetilssulfóxido
- ADN** – Ácido Desoxirribonucleico
- FDA** – *Federal Drug Administration*
- HMTA** – Hexametenotetramina
- HPLC** – *High Performance Liquid Chromatography*
- MO** – Micro-ondas
- NADH** – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
- NADP** – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
- FEP** – Propileno Etileno fluorado
- RMC** – Reação Multicomponente
- RMN** – Ressonância Magnética Nuclear

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 REAÇÕES MULTICOMPONENTES.....	1
1.2 DERIVADOS DE PIRIDINA	7
2 OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	20
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
3 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	12
4 METODOLOGIAS	13
4.1 REFLUXO	13
4.1.1 Síntese da Diludina por RMC de Hantzsch em refluxo	13
4.1.2 Síntese da dietil-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato em refluxo	13
4.2 SÍNTESE DA DILUDINA EM AQUECIMENTO POR MICRO-ONDAS.....	14
4.3 FLUXO CONTÍNUO	14
4.3.1 Oxidação da Diludina	14
4.3.2 Síntese da Diludina e sua oxidação	15
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	16
5.1 SÍNTESE DA DILUDINA	16
5.2 SÍNTESE DA DIETIL 2,6 DIMETILPIRIDINA 3,5 DICARBOXILATO	19
5.2.1 Oxidação da Diludina em refluxo	19
5.2.1 Oxidação da Diludina em fluxo contínuo.....	20
5.2.1 Síntese direta da dietil-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato	23
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	25
7. REFERENCIAS	26
8. APENDICE	30

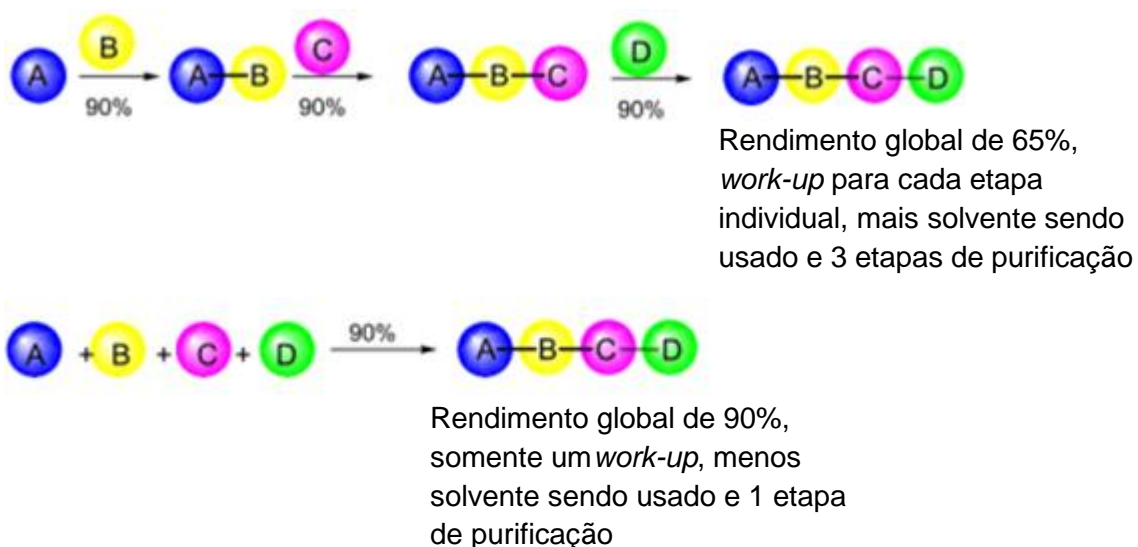
1 INTRODUÇÃO

1.1 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

São chamadas de Reações Multicomponentes (RMCs) reações *one-pot*, as quais necessitam de pelo menos três reagentes para uma síntese (WEBER, 2002). Essas reações possuem grande importância medicinal, visto que possuem sínteses facilitadas, com menor necessidade de manipulação, quando comparadas a sínteses clássicas (Figura 1) (WEBER, 2002). Mas, apesar de ser de grande importância, RMCs podem ter diversas complicações no método clássico de aquecimento, complicações como: volatilização de reagentes a temperaturas muito altas, baixa escala, tempo alto de reação e gasto exagerado de solventes (MONTEIRO et al., 2016). Essas desvantagens podem ser diminuídas ou até anuladas com a utilização do método de fluxo contínuo.

A facilidade em sintetizar diversos produtos, através de RMCs, ocorre porque grande parte dos átomos dos reagentes são conservados no produto. Isso possibilita a mudança de grupos funcionais para a síntese de análogos, criando acervos de moléculas (UGI; DÖMLING; HÖRL, 1994). As RMCs também facilitam a automatização para o método de fluxo contínuo, que tem crescido cada vez mais devido à possibilidade do aumento da escala de produção, comparado a métodos *one-pot* (ROSSETTI; COMPAGNONI, 2016).

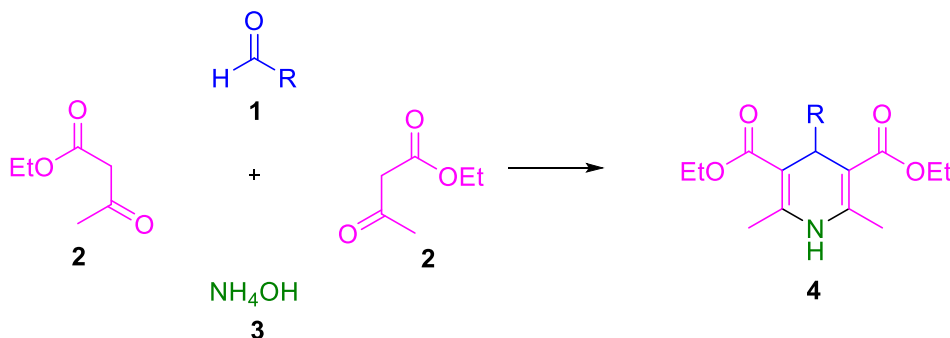
Figura 1- Comparação entre reações clássicas e reações multicomponentes.



Fonte: BARRETO e ANDRADE, 2019.

Um importante exemplo de RMC é a reação pseudo quatro componentes de Hantzsch, que foi retratada pela primeira vez há mais de um século, por Arthur Hantzsch (HANTZSCH, 1882). Essa reação envolve quatro componentes, pois utiliza um equivalente de diferentes derivados de aldeído, dois equivalentes de diferentes derivados de β -cetoésteres e um equivalente da amônia ou sais de amônio para sintetizar 1,4-dihidropiridinas (Esquema 1). Na prática, é considerada uma reação de pseudo-4C uma vez que dois desses componentes são iguais.

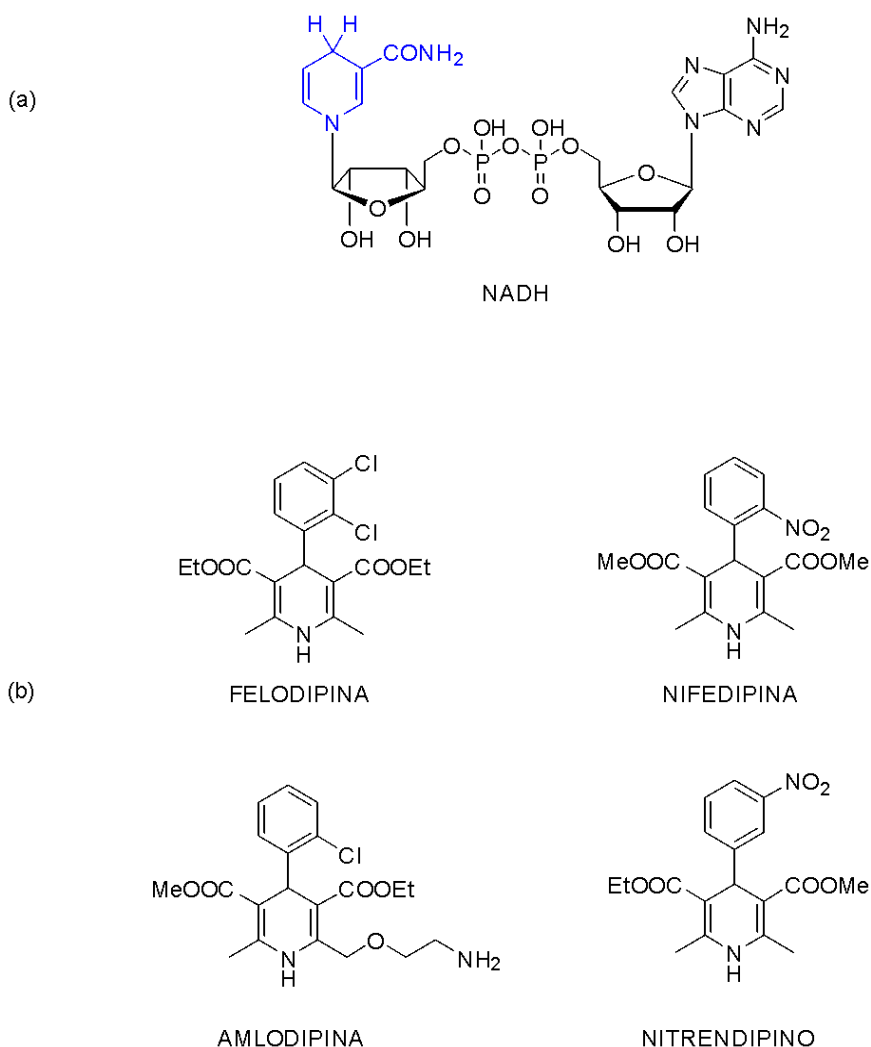
Esquema 1-Exemplo geral da reação de Hantzsch.



Fonte: Elaborado pelo autor

Essa RMC é utilizada na síntese de 1,4 dihidropiridinas, ou piridinas de Hantzsch, que só começaram a ser exploradas apropriadamente quando foi notada a semelhança entre elas e a forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) (Destacado em azul na Figura 2(a)) (SAINI; KUMAR; SANDHU, 2008). Agora, as piridinas de Hantzsch têm sido de vital importância para a química medicinal contra anginas e hipertensão (VANDE EYNDE; MAYENCE, 2003). Elas já foram reportadas como tendo ação antitumoral (BOER e GEKELAR, 1995), anti-inflamatória (BRIUKHANOV et al, 1994), anti-hipertensiva (BOSSERT et al, 1981) etc. A Figura 2(b) mostra alguns derivados de 1,4-DHPs que já estão disponíveis comercialmente.

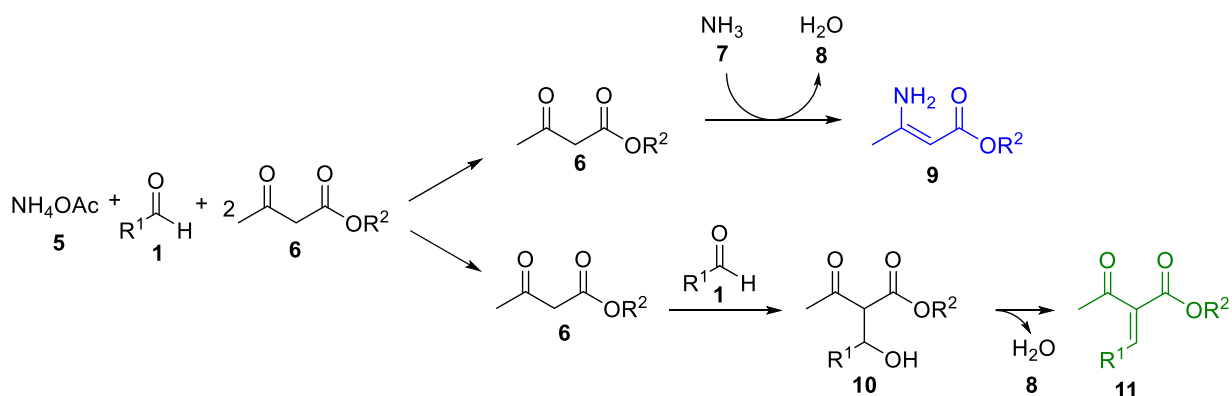
Figura 2-(a) estrutura do NADH. (b) Estruturas de 1,4-DHPs disponíveis comercialmente.



Fonte: (a) Adaptado de SAINI, KUMAR e SANDHU, 2007, p. 95-111, (b) Elaborado pelo autor.

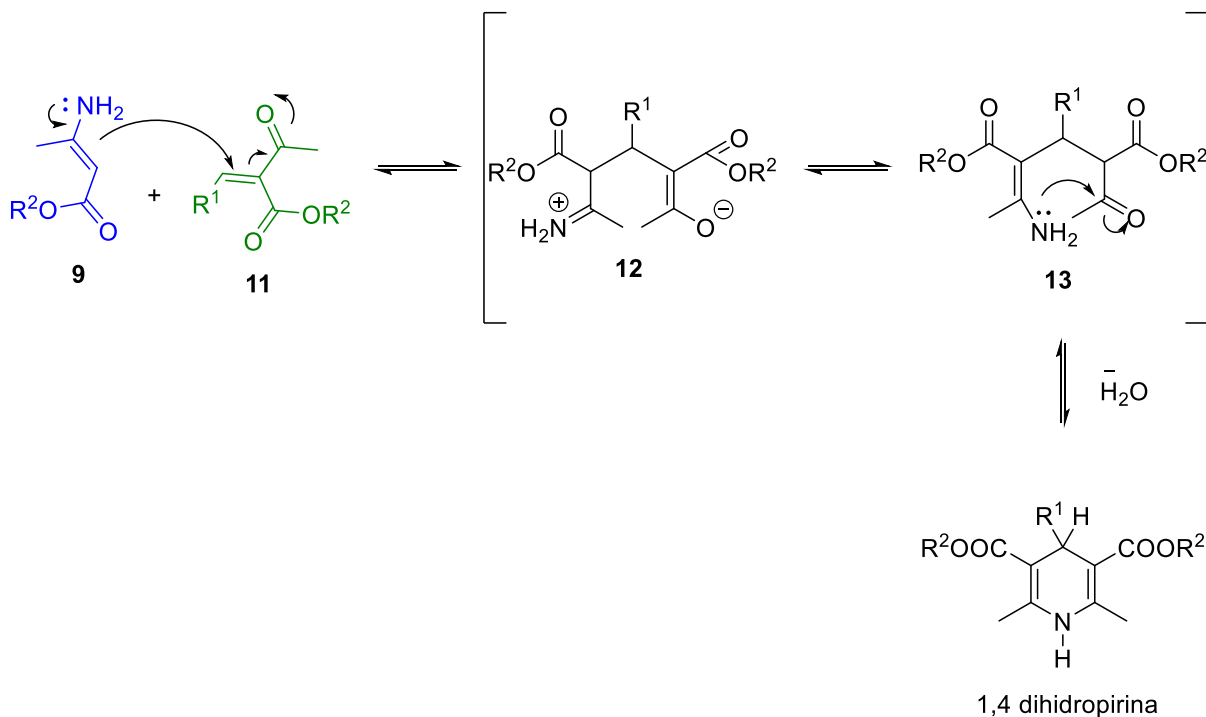
Dada a importância dos produtos da RMC de Hantzsch, foi realizado um trabalho de investigação mecanística baseado em análises de espectroscopia de RMN para carbono e hidrogênio. Neste trabalho, Katrisky e colaboradores demonstraram que em todos os caminhos reacionais houve a formação de dois intermediários chave: a formação da enamina (destacado em azul no Esquema 2) e da derivada da enona (destacada em verde no Esquema 2), como etapa limitante.

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



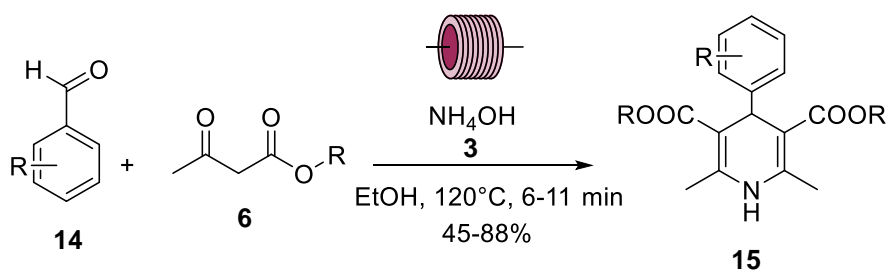
Fonte: Adaptado de ALVIM et al., 2014.

Esses intermediários foram utilizados em estudos mecanísticos reacionais feitos por Alvim et al., que analisaram cinco caminhos possíveis em uma reação de Hantzsch. O caminho que mais teve concordância com as análises de RMN foi o caminho em que ocorre uma adição de Michael entre a enamina e o derivado da enona como proposto no Esquema 3.

Esquema 3- Proposta mecanística simplificada da RMC de Hantzsch.

Fonte: Adaptado de SHEN et al, 2009.

Em uma tentativa de superar as desvantagens de RMCs realizadas em método de batelada, tais como a formação de subprodutos, baixa transferência de massa e calor, pouco controle sobre a reação, entre outros (BARALDI et al., 2014), Baraldi e colaboradores sintetizaram 1,4-dihidropiridinas pela reação multicomponente de Hantzsch (Esquema 4), utilizando o método de fluxo contínuo em microssistemas. Os tempos de reação utilizados na pesquisa foram de 6 a 11 minutos, com a temperatura controlada em 120 °C e pressão a 100 PSI. Os resultados foram satisfatórios, visto que alguns produtos tiveram ótimos rendimentos (88%) com apenas 6 minutos de reação no fluxo.

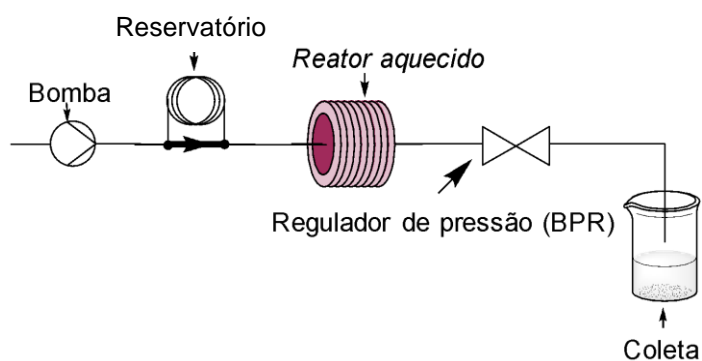
Esquema 4- Escopo geral para a síntese de 1,4-dihidropiridinas em fluxo contínuo.

Fonte: Adaptado de BARALDI et al., 2014, p. 2090-2092.

As reações realizadas sob regime de fluxo contínuo são, de forma básica, reações que ocorrem dentro de canais de tubos restritos, carregadas por um fluxo bem controlado, possuindo diversos benefícios frente aos métodos clássicos. Benefícios como: controle de temperatura e pressão, baixo custo, maiores rendimentos, uso controlado de solventes, diminuição da formação de subprodutos etc. (BAUMANN et al., 2020).

Esse método tem um papel chave na implementação de microssistemas, utilizando componentes simples como micro reatores acoplados a bombas de pistão, que também são facilmente acoplados a tubos PFE e conectores (BAUMANN et al., 2020). A Figura 3 abaixo mostra uma plataforma de fluxo contínuo básica, com uma bomba, reservatório (*sample loader*), reator (onde ocorre a reação), e um regulador de pressão, que controla o ponto de vaporização da solução em fluxo. As vantagens na utilização desse sistema são a de obter um fluxo laminar único bem definido, um caminho pequeno para transferência de massa e calor e uma maior relação entre o volume e a área de contato com o tubo (HESSEL et al., 2013).

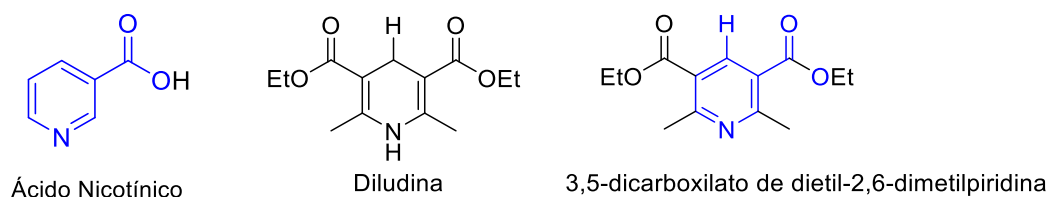
Figura 3- Plataforma de fluxo contínuo.



Fonte: Elaborado pelo autor

Uma importante aplicação sintética da RMC de Hantzsch é a obtenção da Diludina (Figura 4- Estrutura do Ácido Nicotínico, Diludina). Ela é muito utilizada como suplemento alimentar em animais de fazenda, por sua ação de estabilização de carotenoides, ação antioxidante e ação positiva no crescimento desses animais (SHINTA PANDUPUSPITASARI et al., 2016, APUD SPRUZS, 1971). Esse composto também é altamente efetivo na estabilização da vitamina A em soluções de óleo (KOZLOV et al., 1978).

Figura 4- Estrutura do Ácido Nicotínico, Diludina e 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina



Fonte: Elaborado pelo autor

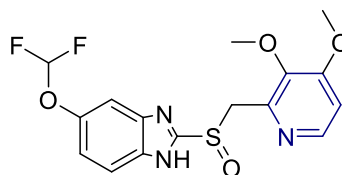
Como exemplo de sua ação antioxidante, o estudo realizado por Tirzitis e colaboradores, utilizando metais como catalisadores em testes da ação antioxidante da Diludina em uma peroxidação lipídica, apresentou resultados que demonstraram uma porcentagem próxima a 100% de ação oxidante, obtendo efeitos mais significativos que os dos medicamentos comercializados ProbucoI™ e Trolox™, para os dois tipos de metais catalisadores.

Além de ser um produto antioxidante com muitas aplicações promissoras, a Diludina também é utilizada como material de partida para a obtenção de 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina (Figura 4). Ela é um dos derivados do ácido nicotínico (destacado em azul na Figura 4), os quais possuem muitas propriedades contra doenças coronárias (MOHAMED; MOHSEN; SALIH, 2021)

1.2 DERIVADOS DE PIRIDINA

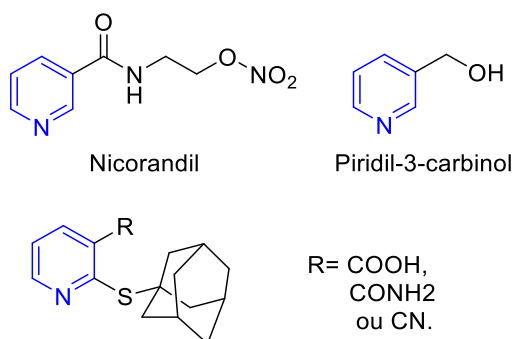
As piridinas são heterociclos aromáticos planares de seis membros, contendo cinco carbonos e um nitrogênio em sua forma básica. Produtos com o núcleo da piridina já foram descritos tendo ação antiviral, antioxidante, anti-inflamatório, anticoagulante, antibacteriana, antifúngica, antidiabética, entre outras (PATIL et al., 2013).

Um dos medicamentos que possuem um núcleo de piridina em sua molécula, mais globalizado comercialmente, é o Pantoprazol (Figura 5). Este fármaco é um inibidor de bomba de prótons, realizando a supressão ácida no estômago, funcionando contra doenças dispépticas (LIMA; NETO FILHO, 2013).

Figura 5- Estrutura do Pantoprazol.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Outros derivados de piridina muito importantes são os derivados de ácido nicotínico, como o Nicorandil e o Piridil-3-carbinol (Figura 6), que possuem propriedades vasodilatadoras (SINTHUPOOM et al., 2015), e o ácido 1-adamantano tionicotínico e seus derivados amida e nitrila (Figura 6), que demonstraram ações antioxidantes e relaxadoras de vasos sanguíneos (PRACHAYASITTIKUL et al., 2010)

Figura 6- Derivados do ácido nicotínico

Ácido 1-adamantano tionicotínico e derivados

Fonte: Elaborado pelo autor.

O ácido nicotínico, também conhecido como Niacina, é uma das duas vitaminas B3 sintetizadas pelo corpo humano a partir da molécula do triptofano. E apesar de ser naturalmente sintetizada, a Niacina obtida a partir do triptofano não é eficiente para suprir as necessidades do corpo humano (BAYNES & DOMINIZACK, 2015). Portanto, ela tem sido utilizada, há mais de 50 anos, como o primeiro redutor lipídico em forma de suplemento, sendo também aprovada pela FDA para o tratamento de dislipidemia (BRUCKERT; LABREUCHE; AMARENCO, 2010).

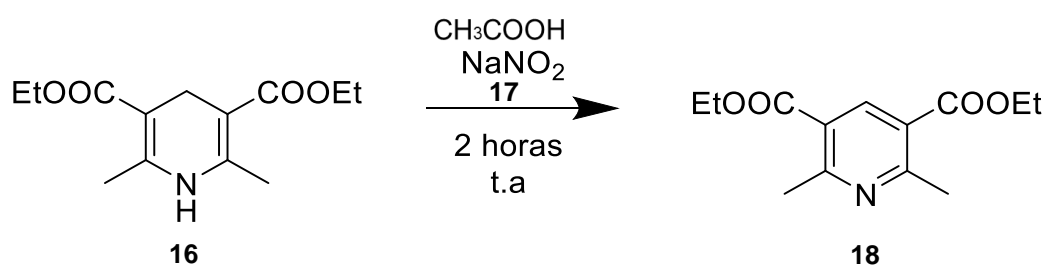
A propriedade mais importante da Niacina é a de ser um precursor para a síntese de NAD^+ e NADP^+ . As duas moléculas possuem a mesma piridina cromófora, que as fazem ter capacidade de realizar diversas reações redox como transportadora de elétrons, coenzimas e antioxidantes. A NAD^+ , por outro lado,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

propriedades não-redox, influenciando na síntese da ADP-ribose, reparadora do ADN (HASSA & HOTTINGER, 2008). Logo, a deficiência de Niacina no corpo humano gera diversos problemas de saúde, sendo a mais grave a pelagra, uma doença que quando não tratada se torna fatal. Alguns de seus sintomas são lesões na pele, semelhantes a queimaduras solares, diarreia e demência (BAYNES & DOMINICZAK, 2015).

Desse modo, é visível que a classe das piridinas e os derivados do ácido nicotínico possuem grande importância medicinal. Assim, a oxidação de 1,4-dihidropiridinas pode trazer diversos benefícios para a indústria farmacêutica.

A obtenção de 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina a partir da Diludina pode ser feita a partir de diferentes condições experimentais. Nurkenov et al. descreveram a sua síntese com base em uma suspensão da Diludina em ácido acético à temperatura ambiente, sendo adicionadas, lentamente, porções de nitrito de sódio como agente oxidante. O produto foi obtido com bom rendimento (89%).

Esquema 5- Esquema de reação de oxidação da Diludina.

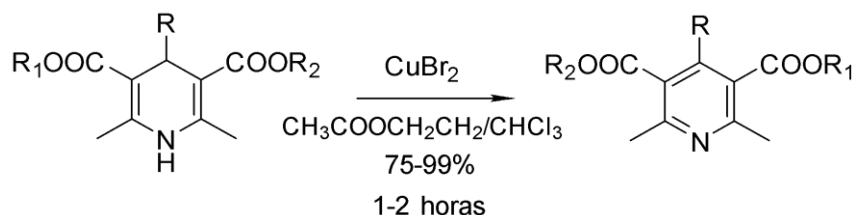


Fonte: Adaptado de NURKENOV et al, 2020, p. 22-28.

De acordo com Saikh e colaboradores, apesar de existirem diversos métodos para a oxidação de 1,4 dihidropiridinas, sendo eles heterogêneos ou homogêneos, ainda há muitas desvantagens, tais como a baixa sensibilidade dos agentes oxidantes com o grupo funcional e a dificuldade de purificação. O mesmo também afirma que métodos heterogêneos são muito mais efetivos, por conta da purificação facilitada.

Em seu trabalho, o 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina foi sintetizado a partir da Diludina, utilizando brometo de cobre como agente oxidante, sob refluxo. Com esse método em batelada, foi possível obter um rendimento de 99%, mas apesar do ótimo rendimento, o método utilizado possui todas as desvantagens já explicitadas anteriormente.

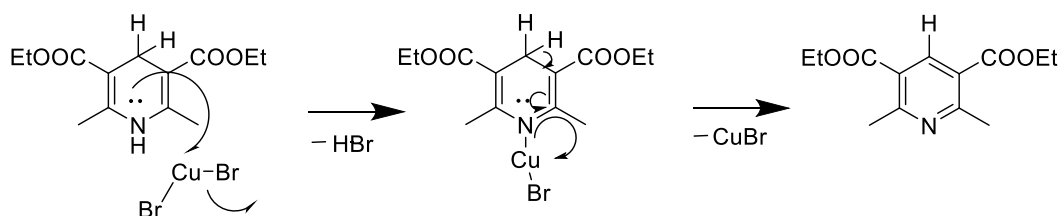
Esquema 6- Esquema de reação de oxidação de 1,4 Dihidropiridinas.



Fonte: Adaptado de SAIKH, DE e GHOSH, 2014.

Saikh e colaboradores, neste trabalho, descreveram uma proposta mecanística, onde a reação pode ocorrer a partir da coordenação do par de elétrons livres do átomo de nitrogênio com o cobre, levando à eliminação de HBr (Esquema 7). Pela proposta, ocorre a eliminação simultânea do hidrogênio ligado ao carbono na posição quatro, gerando, assim, o núcleo piridina.

Esquema 7- Proposta mecanística da oxidação da Diludina.



Fonte: Adaptado de SAIKH, DE e GHOSH, 2014.

A utilização de cobre (II) como agente oxidante permite que a reação seja realizada em fluxo contínuo usando reator de cobre. Os reatores de cobre em fluxo contínuo têm se tornado uma ótima alternativa para reações heterogêneas com cobre em método de batelada, e para o seu uso como catalisador (BAO; TRANMER, 2015). Algumas reações com reatores de cobre incluem: cicloadições 1,3-dipolar (ZHANG; RUSSELL; JAMISON, 2014), macrociclições (WHITE; YUDIN, 2011), acoplamento de Sonogashira (TAN et al., 2013), reações de Ullmann (KUNZ; SCHOLZ; GANZER, 2003) e descarboxilações (DZIK; LANGE; GOOSSEN, 2012). Em nosso grupo de pesquisa, reatores de cobre foram utilizados para promover uma reação de Huisgen (SALVADOR, 2015)

Dessa forma, o presente trabalho se utiliza das vantagens apresentadas até então para sintetizar o 3,5-dicarboxilato de dimetil-2,6-dimetilpiridina, nas melhores condições de concentração, temperatura e pressão, sob regime de fluxo contínuo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho teve como objetivo geral utilizar um método, melhorado e facilitado, para a síntese da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina a partir da 1,4-dihidropiridina (Diludina) e a partir dos materiais de partida da síntese da Diludina.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Tem-se como primeiro objetivo específico realizar a síntese da Diludina e da 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina pelo método clássico em bancada, para definir quais as condições exatas a serem inicialmente transpostas para o método de fluxo contínuo, e então aperfeiçoar e caracterizar sua síntese no novo método.

3 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

O acetoacetato de etila foi purificado por destilação no laboratório. O acetato de etila utilizado na reação sob refluxo foi seco por destilação. Já os outros reagentes foram adquiridos comercialmente sem tratamento prévio ao uso.

Quando foi necessário purificar o produto em coluna cromatográfica, foi utilizada uma fase estacionária de sílica gel (70-230 mesh). Já os produtos eluídos da coluna e produtos de síntese foram também analisados pela técnica de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando folhas de alumínio revestidas com sílica gel, e relevadas por luz ultravioleta.

As análises de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) foram feitas no instrumento Bruker Avance 600 MHz e as informações de seus espectros foram reportadas de acordo com a convenção, na ordem do δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios) e as multiplicidades das bandas abreviadas como: s (simpleto), t (triplete) e q (quadripleto). Os deslocamentos químicos foram reportados em partes por milhão (ppm) e a referência interna utilizada foi o TMS (0,00 ppm para o espectro de ^1H).

Já as análises de HPLC foram realizadas no instrumento Agilent 1100 Series, com a coluna KINETEX 5 μ EVO C18 100A (Allcrom) de dimensão 250 X 4,6 mm.

Reações sob influência de micro-ondas foram conduzidas em um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) com sensor de infravermelho e compressor SCHULZ CSA 6,5 Silent.

Reações sob regime do método de fluxo contínuo utilizaram uma bomba de HPLC, regulador de pressão de 250 psi, que controla o ponto de evaporação da solução em fluxo, tubos feitos de FEP com 0,6 mm de diâmetro interno e 0,8 mm de diâmetro externo, forno de CG, reator de cobre da empresa LEAS industrial e injetor *Asia Flow Chemistry Modules, Syrris*.

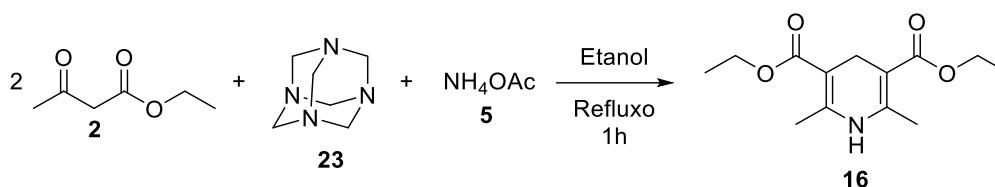
4 METODOLOGIAS

4.1 REFLUXO

4.1.1 Síntese da Diludina por RMC de Hantzsch em refluxo

Em referência à metodologia de Nurkenov e colaboradores, a reação de síntese da Diludina em refluxo foi feita da seguinte maneira: foram colocados 6,00 mmol (0,46 g) de acetato de amônio, 12,00 mmol (1,53 mL) de acetoacetato de etila e 1,00 mmol (0,14 g) de HMTA em um balão de 25 mL com 6 mL de etanol P.A (Esquema 8). A solução foi mantida em refluxo com agitação e aquecimento por uma hora. Após esse tempo, o sistema foi desligado e deixado para resfriar naturalmente. A solução, já resfriada, foi filtrada a vácuo com etanol P.A gelado. O produto foi isolado como um sólido amarelado, sem necessidade de mais purificação, e então levado para a análise de RMN.

Esquema 8- Esquema de síntese da Diludina em refluxo.



Fonte: Elaborado pelo autor

4.1.2 Síntese da dietil-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato em refluxo

Em referência à metodologia descrita por Saikh e colaboradores para a reação de oxidação da Diludina, foram adicionados 3,00 mmol (0,76 g) de Diludina e 3,00 mmol de brometo de cobre (II) a um balão com 5 mL de clorofórmio anidro e 5 mL de acetato de etila seco. O refluxo ocorreu por 1 hora com agitação e aquecimento. Após esse tempo, foi então desligado o sistema e esperado esfriar naturalmente.

Já resfriado, o produto (líquido marrom) foi filtrado em papel filtro por gravidade e lavado com clorofórmio anidro até que fosse retirado todo o brometo de cobre (II) restante, seguido por secagem com sulfato de sódio e novamente filtrado em papel filtro. O produto filtrado foi então roto-evaporado, levado à geladeira e depois purificado por uma coluna cromatográfica utilizando diclorometano como fase móvel

inicial e depois mudando para diclorometano com 2% de metanol.

4.2 SÍNTESE DA DILUDINA EM AQUECIMENTO POR MICRO-ONDAS

Em um vial de 5 mL, foram adicionados o acetato de amônio (1 equiv.), acetoacetato de etila (2 equiv.) e HMTA (0,17 equiv.). Ao mesmo vial foram adicionados 2 mL de solvente (vide Tabela 1). A solução resultante foi então agitada sob agitação magnética e aquecida por micro-ondas com temperaturas que variaram de 60 – 120 °C (vide Tabela 1) por 10 minutos. O produto final foi filtrado a vácuo em papel filtro, seco e então pesado para cálculo de rendimento.

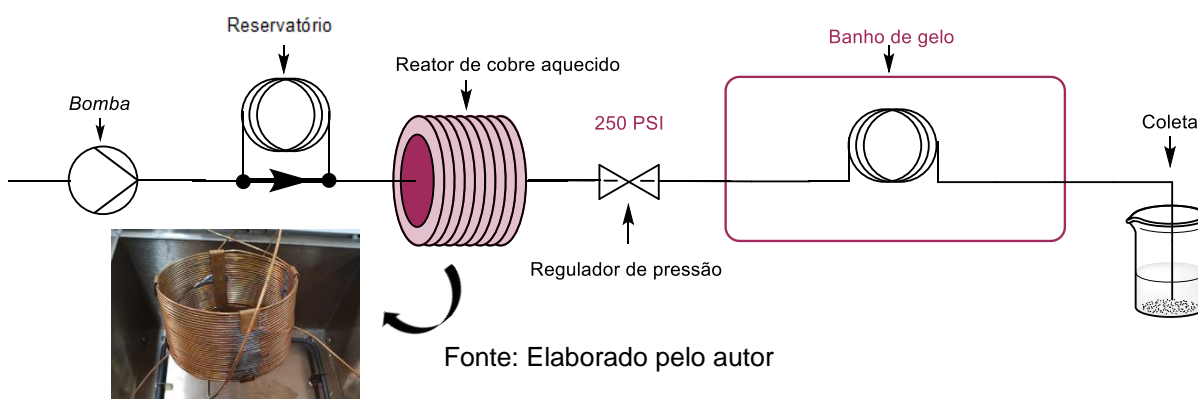
4.3 FLUXO CONTÍNUO

4.3.1 Oxidação da Diludina

Em uma plataforma de fluxo contínuo (Figura 7 e Figura 15), a solução 0,1 M de Diludina em clorofórmio P.A, ou etanol/clorofórmio, foi bombeada em direção a um reator de cobre, que estava dentro de um forno de CG. Para melhor controle dessa operação, a solução foi acondicionada em um reservatório tubular de PFE de capacidade de 2 mL conectado a um injetor de seis válvulas (*sample loader*). Após o término da residência, que variou entre 20 a 50 minutos (vide Tabela 2), no reator de cobre aquecido e a passagem pelo regulador de pressão (BPR), a solução passou por um *loop* de PFE imerso em um banho de gelo até a coleta.

Após a coleta, a solução final foi passada em um funil de placa porosa preenchido por Florisil e lavado com diclorometano e acetato de etila. O solvente da solução filtrada foi então roto-evaporado e o produto levado para análise.

Figura 7- Representação da Plataforma de Fluxo contínuo.



4.3.2 Síntese da Diludina e sua oxidação

Na mesma plataforma de fluxo contínuo (Figura 7 e Figura 15) citada acima, 2 mL da solução de 5 mL contendo 0,084 mmol de HMTA (0,012 g), 1,0 mmol de acetoacetato de etila (0,13 mL) e 0,5 mmol de acetato de amônio (0,039 g) em etanol/clorofórmio foi bombeada em direção ao reator de cobre. A solução permaneceu em residência no reator de cobre, constantemente aquecido, por 40 minutos.

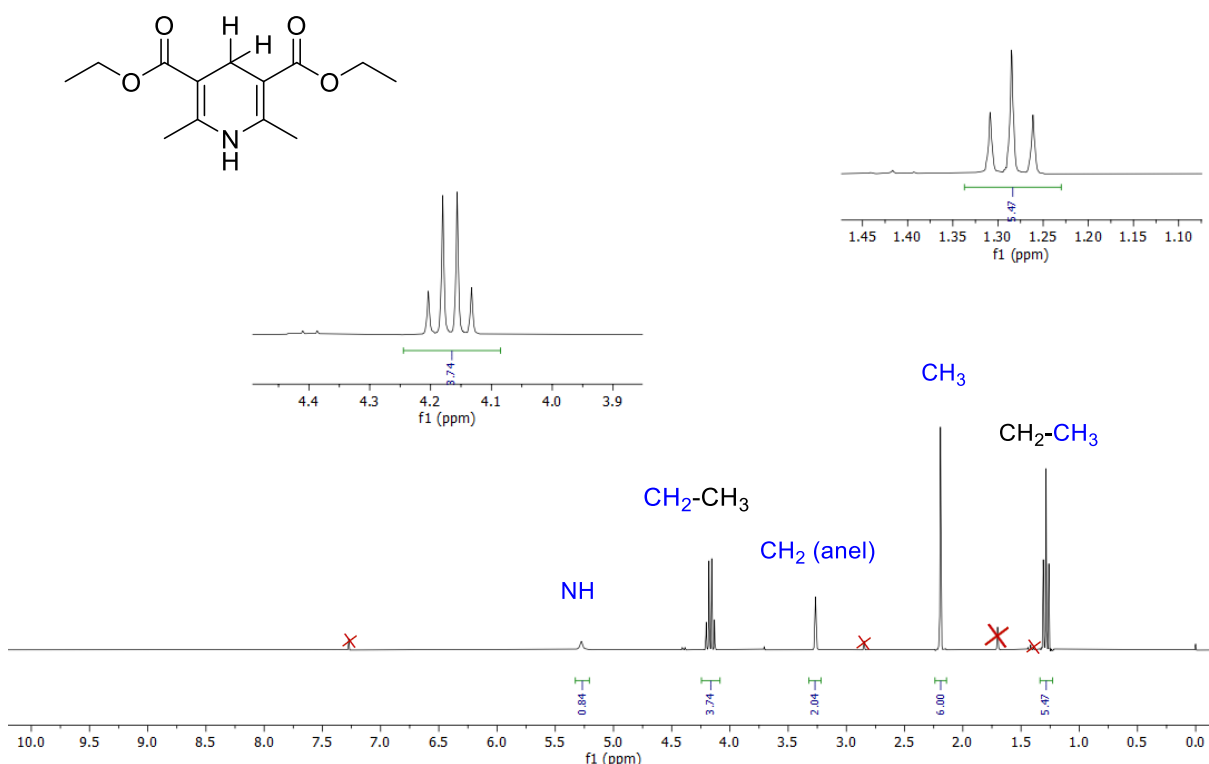
Após passar pelo reator de cobre, a solução passou pelo loop de PFE imerso no banho de gelo, até sua coleta. Para análise do produto no HPLC, foi filtrada uma alíquota da solução com um filtro para seringa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 SÍNTESE DA DILUDINA

Inicialmente, foi realizada a síntese da Diludina por reação de Hantzsch, seguindo a metodologia já descrita na literatura (O.A. NURKENOV et al., 2020), utilizando acetoacetato de etila, HMTA, como fonte de formaldeído, e acetato de amônio. A reação foi feita em refluxo e teve como produto um sólido amarelo, obtido em rendimento de 77%. Em seguida, foi feita a análise por RMN ^1H (Figura 8), constatando que era realmente a Diludina. Essa reação foi usada como referência para implementar o estudo em aquecimento por micro-ondas.

Figura 8- Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) referente ao produto Diludina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O triplete em 1,28 ppm no espectro de RMN ^1H (Figura 8) é referente aos hidrogênios dos dois CH_3 dos dois grupos etila. O simpleto em 2,19 ppm é referente aos hidrogênios dos dois CH_3 ligados diretamente ao anel. Já o simpleto em 3,27 ppm é referente aos hidrogênios do CH_2 do anel. O quarteto em 4,16 ppm é referente aos

hidrogênios dos dois CH₂ presentes nas duas etilas e o simpleto largo em 5,27 ppm é referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio.

Então, foi feito um estudo metodológico com o objetivo de encontrar a concentração, temperatura e solvente que pudessem ser transpostos para um sistema de fluxo contínuo. Utilizando como referência a reação em refluxo, foi feito um estudo em aquecimento por micro-ondas (Tabela 1), variando os fatores descritos acima.

Tabela 1- Otimização das condições experimentais sob aquecimento por micro-ondas

Entrada	HMTA (mmol)	acetoacetato de etila (mmol)	NH ₄ OAc (mmol)	Temp. (°C)	Solvente	Rend. (%)	Conv. (%)*
1	0,17	2	1	60	Etanol	17	–
2	0,17	2	1	80	Etanol	37	32
3	0,17	2	1	100	Etanol	65	65
4	0,17	2	1	120	Etanol	66	69
5	0,17	2	1	120	Etanol/DMSO 9/1	–	–
6	0,17	2	1	120	Etanol/DMSO 1/1	–	–
7	0,17	2	1	120	Etanol/H ₂ O 1/1	–	–
8	0,17	2	1	120	Etanol/CHCl ₃ 1/1	--	75
9	0,033	0,4	0,2	120	Etanol/CHCl ₃ 1/1	--	72

Fonte: Elaborado pelo autor. * Determinada por HPLC-UV.

Inicialmente, foi mantido o solvente utilizado na reação de Hantzsch em refluxo (etanol) e variaram-se apenas as temperaturas (Tabela 1, entradas de 1 a 4). A primeira reação foi feita a 60 °C por 10 minutos, e ao tirar o vial do instrumento de micro-ondas, um sólido amarelo começou a precipitar simultaneamente com seu resfriamento. O produto foi deixado na geladeira por um dia até ser filtrado e enfim calculado um rendimento de 17%. Após o cálculo de rendimento, foi feita uma análise por CCD comparando com o padrão sintetizado anteriormente para constatar que o sólido era realmente a Diludina.

Com o objetivo de melhorar o rendimento, na seguinte síntese (Tabela 1, entrada 2) aumentou-se a temperatura para 80 °C. O vial foi retirado do instrumento e então a Diludina sintetizada (constatada por CCD) começou a precipitar. Houve a necessidade de solubilizar a solução novamente a fim de coletar uma alíquota para realizar a análise em HPLC. O vial com a solução foi refrigerado por um dia e então filtrado, obtendo um rendimento de 37%.

As duas reações seguintes foram feitas a fim de melhorar o rendimento da síntese, observando também, pela primeira vez, a constância dos resultados (Tabela 1, entradas 3 e 4). Os vials dessas reações foram retirados do instrumento de micro-ondas com seus produtos precipitados em maior quantidade comparado às sínteses anteriores. A análise por HPLC, que constatou a síntese da Diludina, foi realizada após as soluções terem sido novamente solubilizadas por aquecimento, com temperaturas acima de 80 °C. Os vials com as soluções foram mantidos em refrigeração por um dia e então filtrados a vácuo para o cálculo de rendimento.

Como demonstrado na Tabela 1, essas reações das entradas 3 e 4 obtiveram rendimentos praticamente iguais. No entanto, a temperatura de 120 °C foi escolhida para seguir com as reações por conta da análise de HPLC, que demonstrou um maior consumo de material de partida comparado à temperatura de 100 °C.

As seguintes reações foram feitas com o objetivo de testar a solubilidade do produto e da solução inicial em diferentes misturas de solvente. Portanto, as que precipitaram ao final da reação não necessitaram de mais análises. Inicialmente, (Tabela 1, entrada 5) foi feita a mudança de solvente para etanol com 10% de DMSO, que apesar de solubilizar bem a solução inicial, não solubilizou o produto da Diludina. Seguindo para a mudança de solvente com DMSO e etanol 1/1 (Tabela 1, entrada 6), obteve-se o mesmo resultado anterior. Já a seguinte reação foi feita com etanol e

água 1/1, obtendo-se também o produto totalmente precipitado.

Após algumas tentativas com solventes polares, foram feitos testes de solubilidade da Diludina com solventes mais apolares, em comparação com os usados anteriormente, como o clorofórmio e o diclorometano, os quais solubilizaram muito bem o produto, mas não solubilizaram a solução inicial para a síntese da Diludina.

A seguinte mistura de solventes (Tabela 1, entrada 8) foi utilizada pensando na solubilidade inicial e final da reação de síntese da Diludina. A princípio, os reagentes foram solubilizados com 1 mL de etanol, e então foi adicionado 1 mL de clorofórmio. A solução foi levada ao instrumento de micro-ondas, onde a reação ocorreu por 10 minutos. Ao ser retirada do instrumento, a solução final estava solúvel, e permaneceu solúvel por dois minutos até começar a precipitar. Foi possível então realizar a análise de HPLC, que demonstrou uma conversão de 75% de Diludina na solução.

Um teste de solubilidade, à temperatura ambiente, foi feito diretamente na Diludina com a mistura de solvente utilizada na Tabela 1, entrada 8, até que tudo fosse solubilizado. A concentração de solubilização para essa mistura de solvente foi de 0,1 M. Essa concentração foi utilizada em mais uma reação de micro-ondas (Tabela 1, entrada 9), que teve como resultado uma solução líquida, que ao ser analisada por HPLC foi comprovada então a formação da Diludina com 72% de conversão.

A melhor condição experimental encontrada foi com temperatura de 120 °C, mistura 1:1 de etanol/clorofórmio como solvente e concentração de 0,1 M. Essa condição foi então utilizada na transposição da síntese do 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina para o método de fluxo contínuo.

5.2 SÍNTESE DO 3,5-DICARBOXILATO DE DIETIL 2,6 DIMETILPIRIDINA

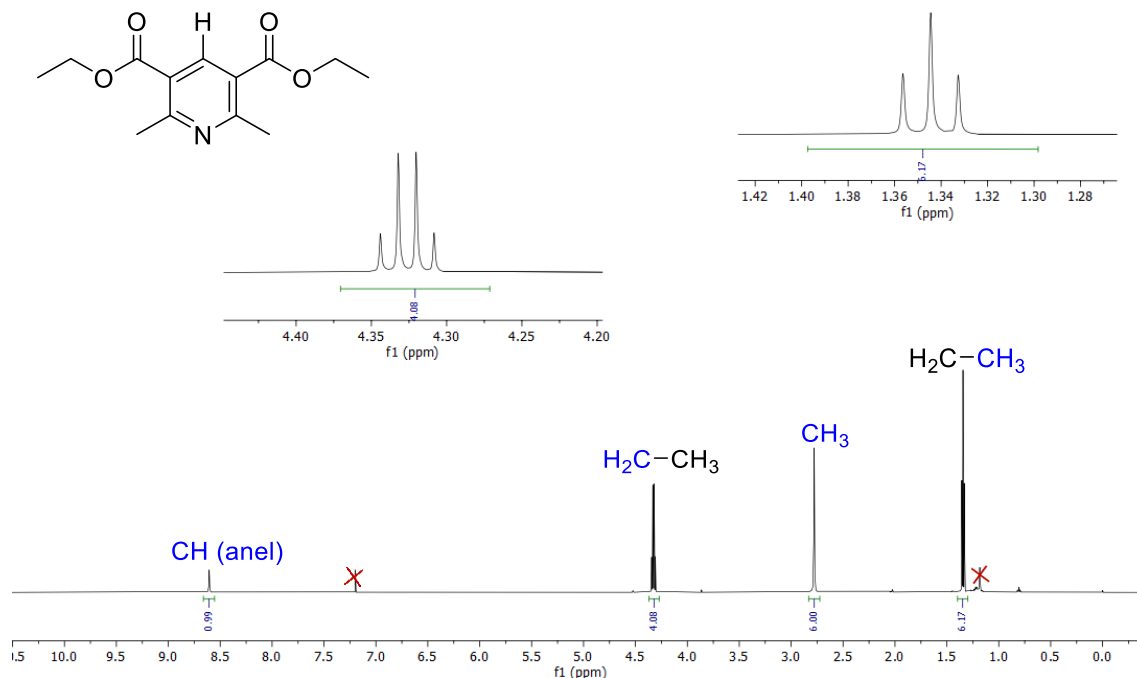
5.2.1 Oxidação da Diludina em refluxo

Em referência ao trabalho de SAIKH e colaboradores, foi realizada a síntese sob refluxo do 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina. Nessa síntese, foram utilizados dois solventes: acetato de etila seco e clorofórmio anidro e a reação foi feita utilizando somente dois reagentes: Diludina e brometo de cobre (II).

A análise por CCD demonstrou a formação de duas novas substâncias, então, assim como no trabalho de referência, foi necessária uma purificação por coluna cromatográfica. Devido a problemas na purificação, o produto foi isolado com rendimento de 29% e analisado por RMN ¹H, que demonstrou a formação do produto

(Figura 9).

Figura 9- Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) referente ao 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina.



Fonte: Elaborado pelo autor

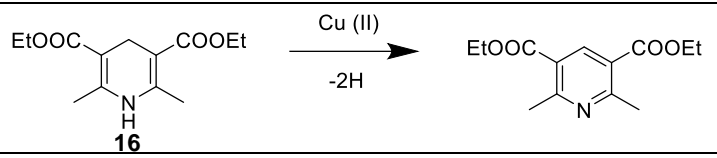
Como esperado, no espectro de RMN ^1H (Figura 9) é observado o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios do CH_2 do anel e do NH . A evidência que comprova a aromatização da Diludina é a presença do simpleto em 8,61 ppm, referente ao hidrogênio do CH do anel aromático.

5.2.1 Oxidação da Diludina em fluxo contínuo.

A transposição da síntese do 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina sob refluxo para a síntese em fluxo contínuo foi iniciada partindo dos estudos de solubilidade e temperatura da Diludina (Tabela 2).

Foram feitas, a princípio, soluções 0,1 M de Diludina em clorofórmio, por receio da precipitação da Diludina nos tubos e conexões, e em seguida foram testadas as soluções etanol/clorofórmio 1/1. Elas foram armazenadas, para cada síntese, em um *sample loader* de 2 mL para serem injetadas na rota de fluxo, levando-as para o reator de cobre já aquecido com suas determinadas temperaturas.

Tabela 2- Otimização das condições experimentais sob fluxo contínuo



Entrada	Temperatura (°C)	Tempo no reator de cobre (min)	Solvente	Rendimento (%)	Conversão (%)*
1	120	20	CHCl ₃	--	55
2	120	30	CHCl ₃	--	86
3	120	40	CHCl ₃	82	>99
4	120	50	CHCl ₃	88	>99
5	100	40	CHCl ₃	--	56
6	120	40	CHCl ₃ /EtOH	--	--
7	120	40	CHCl ₃ /EtOH	--	--

Fonte: Elaborado pelo autor. * Determinada por HPLC-UV.

Inicialmente, a solução 0,1 M da Diludina foi injetada na rota do fluxo, permanecendo exatamente vinte minutos no reator de cobre (Tabela 2, entrada 1). Após esse tempo, a solução final (120 °C) passou pelo regulador de pressão (250 psi) e pelo resfriamento, que é necessário por conta da diminuição da pressão na solução de clorofórmio, podendo formar bolhas nos tubos de conexão, impedindo o fluxo de se manter constante. O produto coletado teve uma aparência esverdeada e foi realizada a análise por HPLC, que demonstrou uma conversão de 55% do produto.

Na reação seguinte (entrada 4) foi extrapolado o tempo de residência para cinquenta minutos, utilizando o fluxo mínimo da bomba de 0,1 mL/min. A solução passou pelo mesmo caminho da primeira reação, mas seu produto coletado aparentava estar mais verde, portanto, foi necessário filtrar a solução final em um funil de placa porosa preenchido por Florisil e lavá-lo com diclorometano e acetato de etila. A mistura reacional foi analisada por HPLC, tendo uma conversão total do produto.

O produto foi isolado, onde foi obtido um sólido branco e cristalino, com rendimento de 88%. O mesmo foi analisado por RMN ¹H, obtendo um espectro com os mesmos picos mostrados da Figura 9.

Visto que foi obtida total conversão na reação anterior, foi reduzido o tempo de residência para quarenta minutos (entrada 3) e utilizando a mesma solução 0,1 M foi possível coletar uma solução final como a da reação anterior. Ela foi filtrada em um funil de placa porosa preenchido por Florisil, que foi lavado com diclorometano e acetato de etila para carregar qualquer resto do produto desejado no filtro. Novamente, o produto foi isolado como um sólido branco e cristalino com rendimento de 82%, e foi feito sua análise por HPLC, que demonstrou total conversão, e sua análise por RMN ^1H (Figura 9).

Então, foi feita uma reação com o tempo de residência de trinta minutos da solução 0,1 M no reator de cobre (entrada 2). Seu produto foi filtrado por um filtro de seringa e analisado por HPLC, observando-se uma conversão de 86%.

Em virtude dos dados coletados e mencionados, foi observado que o melhor tempo de residência foi o de quarenta minutos, mas ainda não havia sido variada sua temperatura. Portanto, foi feita uma reação a 100 °C com um tempo de residência de 40 minutos, que após análise por HPLC foi encontrada uma conversão de 56% (entrada 5).

Como houve uma piora na conversão devido à mudança na temperatura, decidiu-se manter a temperatura em 120 °C para as reações seguintes, além da introdução da mistura de solventes etanol/clorofórmio para o método de fluxo contínuo.

As reações subsequentes (entrada 6 e 7) foram realizadas utilizando uma solução 0,1 M da Diludina em etanol e clorofórmio 1/1. Essas reações não obtiveram resultados válidos, por conta da precipitação e deposição de um sólido nos tubos e conexões. Sendo assim, as melhores condições da síntese do 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina partindo da Diludina foram os da entrada 3 da Tabela 2.

5.2.1 Síntese direta do 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina

Em virtude dos resultados positivos obtidos no estudo das tabelas 1 e 2, foi possível então começar os estudos de uma síntese direta da molécula de interesse, partindo do HMTA, acetoacetato de etila e acetato de amônio. Para isso, foi necessário, em cada reação, solubilizar primeiro 0,084 mmol de HMTA (0,012 g), 1,00 mmol de acetoacetato de etila (0,13 mL) e 0,50 mmol de acetato de amônio (0,039 g) em 2,5 mL de etanol, e então adicionar 2,5 mL de Clorofórmio.

Tabela 3- Condições experimentais da síntese direta sob fluxo contínuo.

Entrada	Temperatura (°C)	Conversão (%)
1	100	67
2	120	70
3	140	80

Fonte: Elaborado pelo autor.

Inicialmente (Tabela 3, entrada 1) a solução foi armazenada em um *sample loader* de 2,0 mL e injetada no fluxo em direção ao reator de cobre aquecido a 100 °C, e após os quarenta minutos de residência no reator, a solução foi então resfriada e coletada. Ao ser coletada, a solução continha partículas sólidas verdes, que acreditamos ser acetato de cobre (II). Então, foi necessário filtrar a alíquota em filtro de seringa para ser feita a análise por HPLC e CCD. A análise de HPLC mostrou uma conversão de 67% do produto desejado, mas mostrou também a presença de Diludina, também constatada por análise de CCD.

A reação seguinte (entrada 2), foi feita a 120 °C com uma solução igual à da primeira reação, com um tempo de residência de quarenta minutos. A mistura reacional foi coletada com partículas sólidas verdes na solução, necessitando filtrá-la na hora de coletar a alíquota para análise de HPLC, que demonstrou uma conversão de 70%, mas sem presença de Diludina. Ou seja, nessa reação, toda Diludina formada

foi convertida no produto desejado.

Com o objetivo de aumentar a conversão do produto, aumentou-se a temperatura para 140 °C, com o mesmo tempo de residência de quarenta minutos. O produto coletado continha os mesmos sólidos esverdeados, também necessitando ser filtrado para análise de HPLC, que mostrou uma conversão de 80%.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O trabalho desenvolvido teve como objetivo principal sintetizar o 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina de uma maneira facilitada. Os estudos iniciais que utilizaram a reação multicomponente de Hantzsch para sintetizar a Diludina alcançaram resultados bem satisfatórios, que foram utilizados na implementação da reação de oxidação da Diludina para o método de fluxo contínuo.

Os estudos iniciais feitos no fluxo contínuo obtiveram resultados inéditos, com ótimos rendimentos e simples purificação, assim como os estudos de síntese da dietil-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato por via direta, com respostas ótimas de conversão, mas ainda necessitam de finalização com mais estudos de variação e a purificação do produto.

Dessa maneira, é tido como perspectiva otimizar a reação de oxidação da Diludina em etanol/clorofórmio 1/1, aprimorar a síntese e purificação do 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina por via direta, e realizar ainda a variação dos β -cétoesteres que fazem parte da reação multicomponente de Hantzsch para sintetizar análogos pelo método de fluxo contínuo.

7. REFERENCIAS

ALVIM, H. G. O.; DA SILVA JÚNIOR, E. N.; NETO, B. A. D. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the biginelli, hantzsch, mannich, passerini and ugi MCRs. **RSC Advances**, v. 4, n. 97, p. 54282–54299, 2014

BAO, J.; TRANMER, G. K. The utilization of copper flow reactors in organic synthesis. **Chemical Communications**, v. 51, n. 15, p. 3037–3044, 2015.

BARALDI, P. T. et al. The accelerated preparation of 1,4-dihydropyridines using microflow reactors. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 13, p. 2090–2092, 2014.

BARRETO, A. D. F. S.; ANDRADE, C. K. Z. Synthesis of (macro)heterocycles by consecutive/repetitive isocyanide-based multicomponent reactions. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 15, p. 906–930, 2019.

BAUMANN, M. et al. A Perspective on Continuous Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry. **Organic Process Research and Development**, v. 24, n. 10, p. 1802–1813, 2020.

BOER, R. e GEKELER, V. Chemosensitizers in tumor therapy: new compounds promise better efficacy. **Drugs of the Future.**, v. 20, p. 499-509, 1995.

BOSSART, F; MEYER, H; WEHINGER, E. 4-Aryldihydropyridines, a new class of highly active calcium antagonists. **Angewandte Chemie**. v. 20, n 9, p 762-769, 1981.

BRIUKHANOV, V.M & ZVEREV-LAF ELKIN, V.I. The effect of calcium antagonists on the development of inflammatory edema in rats. **Eksp Klin Farmakol**, 57, p. 47-49, 1994.

BRUCKERT, E.; LABREUCHE, J.; AMARENCO, P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 210, n. 2, p. 353–361, 2010.

DZIK, W. I.; LANGE, P. P.; GOOSSEN, L. J. Carboxylates as sources of carbon nucleophiles and electrophiles: Comparison of decarboxylative and decarbonylative pathways. **Chemical Science**, v. 3, n. 9, p. 2671–2678, 2012.

HANTZSCH, A. Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak. **Justus Liebig's Annalen der Chemie**, v. 215, n. 1, p. 1–82, 1882.

HASSA, PAUL, O. HOTTIGER, MICHAEL, O. The diverse biological roles of mammalian PARPS, a small but powerful family of poly-ADP-ribose polymerases. **Frontiers in Bioscience**, v. 13, n. 13, p. 3046, 2008.

HESSEL, V. et al. Novel process windows for enabling, accelerating, and uplifting flow chemistry. **ChemSusChem**, v. 6, n. 5, p. 746–789, 2013.

JOHN W. BAYNES, M. H. D. **Bioquímica Médica**. 4^a Ed ed. [s.l.] Gen Guanabara Koogan, 2015.

KOZLOV, É. I. et al. Dihydropyridine derivatives. New effective stabilizers for oil solutions of vitamin A. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 12, n. 1, p. 101–105, jan. 1978.

KUNZ, K.; SCHOLZ, U.; GANZER, D. Renaissance of Ullmann and Goldberg Reactions - Progress in Copper Catalyzed C-N-, C-O- and C-S-Coupling. **Synlett**, n. 15, p. 2428–2439, 2003.

LIMA, A. P. V. DE; NETO FILHO, M. D. A. Efeitos Em Longo Prazo De Inibidores Da Bomba De Prótons Pulmonary Sequestration-Literature Review. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR**, v. 5, n. 3, p. 45–49, 2013.

MOHAMED, E.; MOHSEN, J.; SALIH, N. A. Nicotinic acid derivatives: Application and uses, review Synthesis organic View project. n. November, 2021.

MONTEIRO, J. L. et al. Continuous Synthesis of Hydantoins: Intensifying the Bucherer-Bergs Reaction. **Synlett**, v. 27, n. 1, p. 83–87, 2016.

O.A. NURKENOV et al. Synthesis and structure of diethyl-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarboxylate. **Series Chemistry and Technology**, v. 1, n. 439, p. 22–28, 15 fev. 2020.

PRACHAYASITTIKUL, S. et al. Elucidating the Structure-Activity relationships of the vasorelaxation and antioxidation properties of thionicotinic acid derivatives. **Molecules**, v. 15, n. 1, p. 198–214, 2010.

PRATHIMA PATIL, S.P. SETHY, T. SAMEENA, K. S. Pyrimidine and Its Biological Activity: A Review. **Asian Journal of Research In Chemistry**, v. 6, n. 10, p. 888–899, 2013.

ROSSETTI, I.; COMPAGNONI, M. Chemical reaction engineering, process design and scale-up issues at the frontier of synthesis: Flow chemistry. **Chemical Engineering Journal**, v. 296, p. 56–70, 2016.

SAIKH, F.; DE, R.; GHOSH, S. Oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by cupric bromide under mild heterogeneous condition. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 45, p. 6171–6174, 2014.

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

SALVADOR, C. E. DE M. **Síntese de peptóides lineares e cíclicos via reação multicomponente de Ugi e cicloadição Azido/Alcino catalisada por cobre, realizada sob regime de fluxo contínuo**. Brasília: Universidade de Brasília, 7 ago. 2015.

SHEN, L. et al. A revisit to the Hantzsch reaction: Unexpected products beyond 1,4-dihydropyridines. **Green Chemistry**, v. 11, n. 9, p. 1414–1420, 2009.

SHINTA PANDUPUSPITASARI, N. et al. Effects of diludine on the production, oxidative status, and biochemical parameters in transition cows. **Journal of Environmental and Agricultural Sciences**, v. 6, n. November 2015, p. 3–9, 2016.

SINTHUPOOM, N. et al. Nicotinic acid and derivatives as multifunctional pharmacophores for medical applications. **European Food Research and Technology**, v. 240, n. 1, p. 1–17, 2015.

TAN, L. M. et al. Continuous flow Sonogashira C-C coupling using a heterogeneous palladium-copper dual reactor. **Organic Letters**, v. 15, n. 1, p. 65–67, 2013.

UGI, I.; DÖMLING, A.; HÖRL, W. Multicomponent reactions in organic chemistry. **Endeavour**, v. 18, n. 3, p. 115–122, jan. 1994.

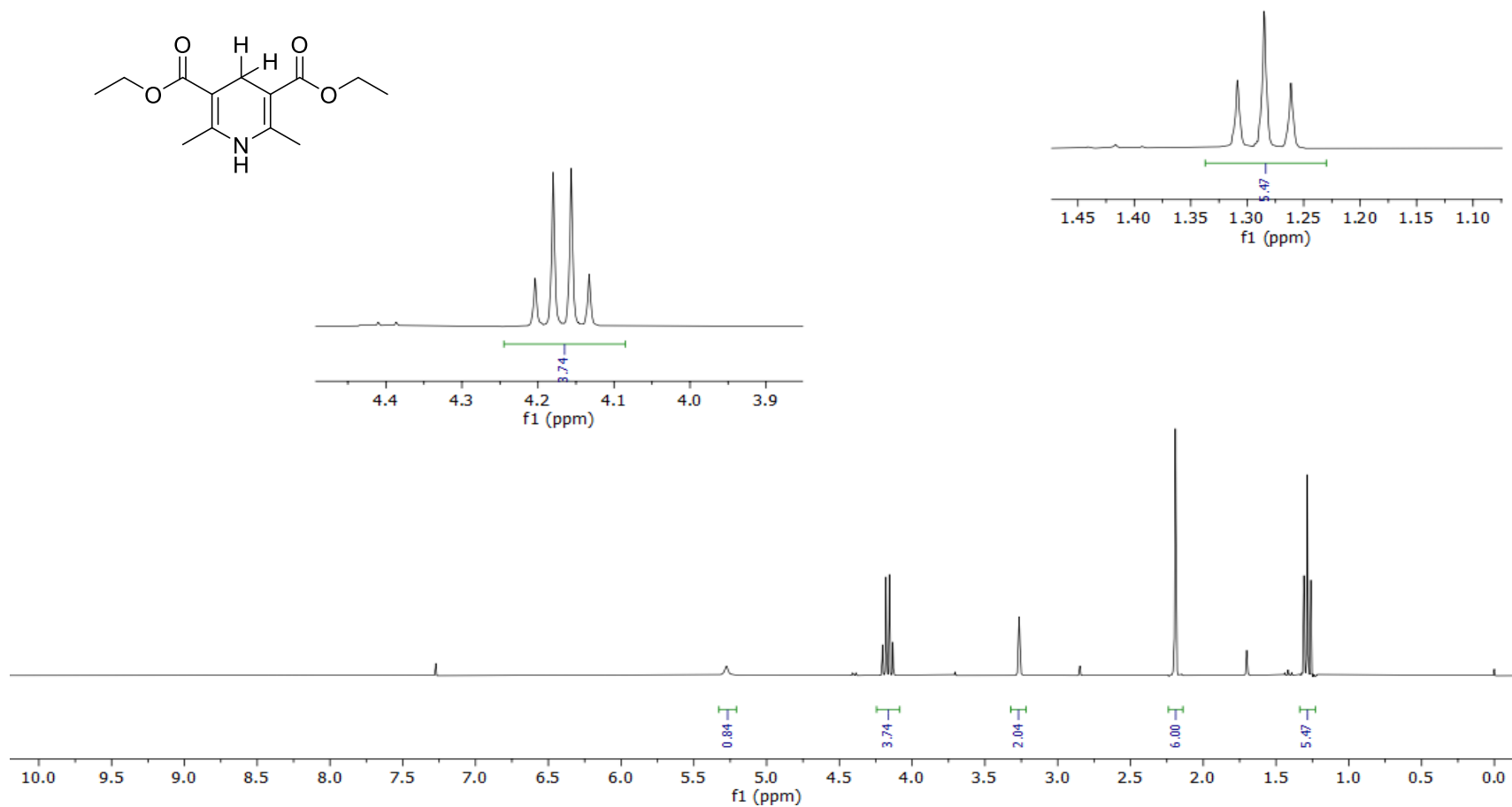
VANDEN EYNDE, J. J.; MAYENCE, A. Synthesis and aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation. An overview. **Molecules**, v. 8, n. 4, p. 381–391, 2003.

WEBER, L. The Application of Multi-Component Reactions in Drug Discovery. **Current Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 23, p. 2085–2093, 1 dez. 2002.

WHITE, C. J.; YUDIN, A. K. Contemporary strategies for peptide macrocyclization. **Nature Chemistry**, v. 3, n. 7, p. 509–524, 2011.

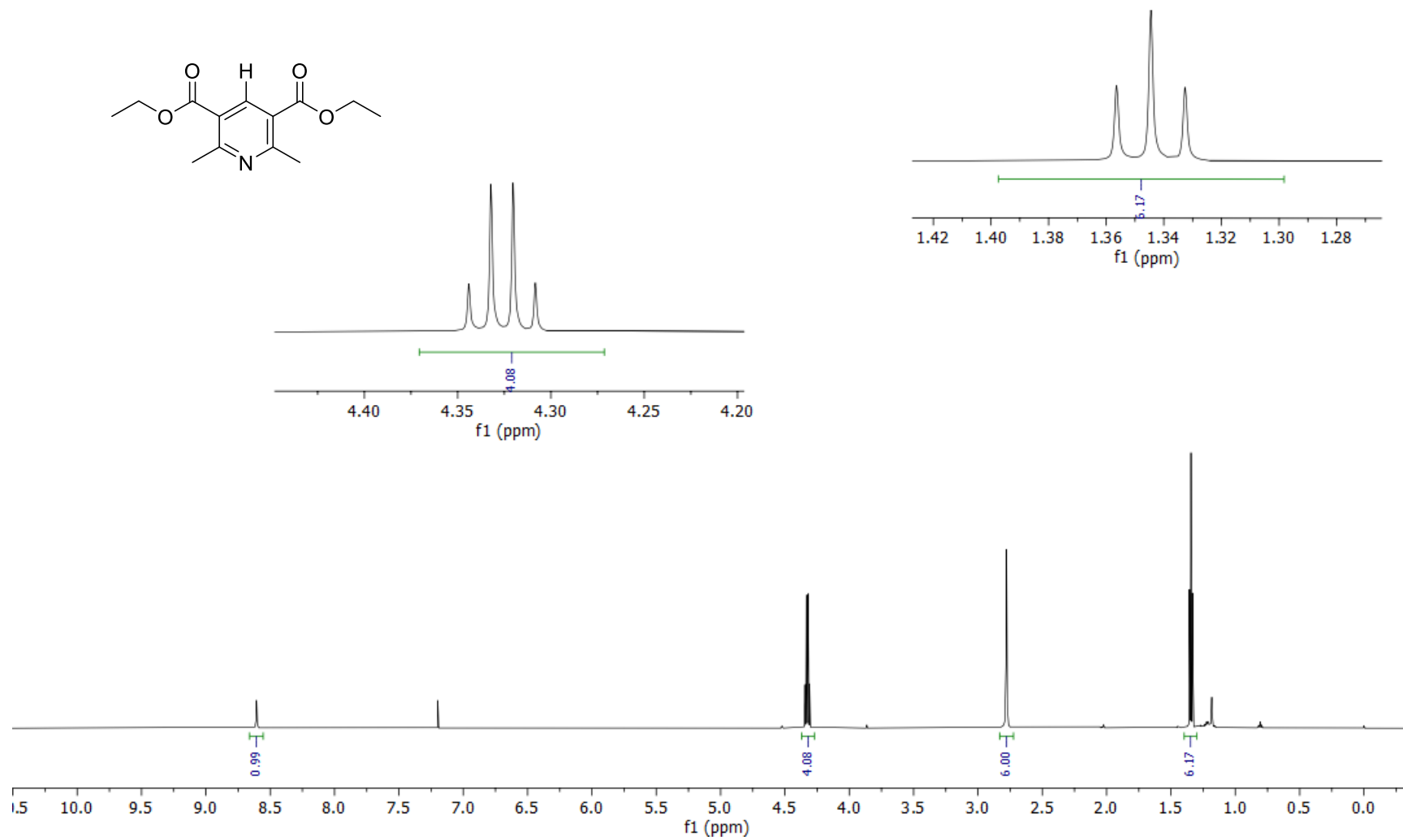
ZHANG, P.; RUSSELL, M. G.; JAMISON, T. F. Continuous flow total synthesis of rufinamide. **Organic Process Research and Development**, v. 18, n. 11, p. 1567–1570, 2014.

8. APÊNDICE

Figura 10- Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) referente ao produto Diludina.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 11- Espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) referente ao 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 12- Espectro de RMN ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) referente ao 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina.

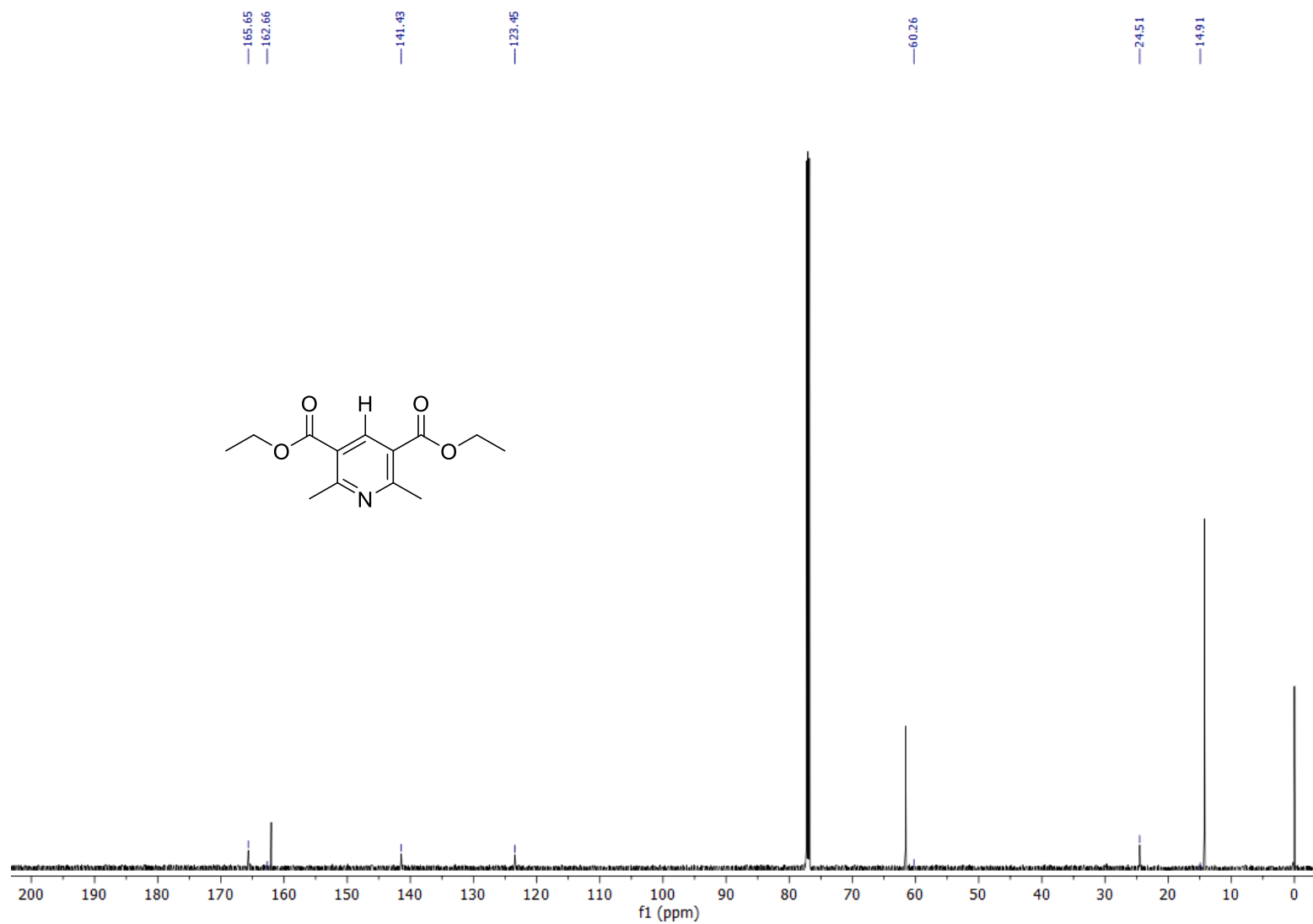
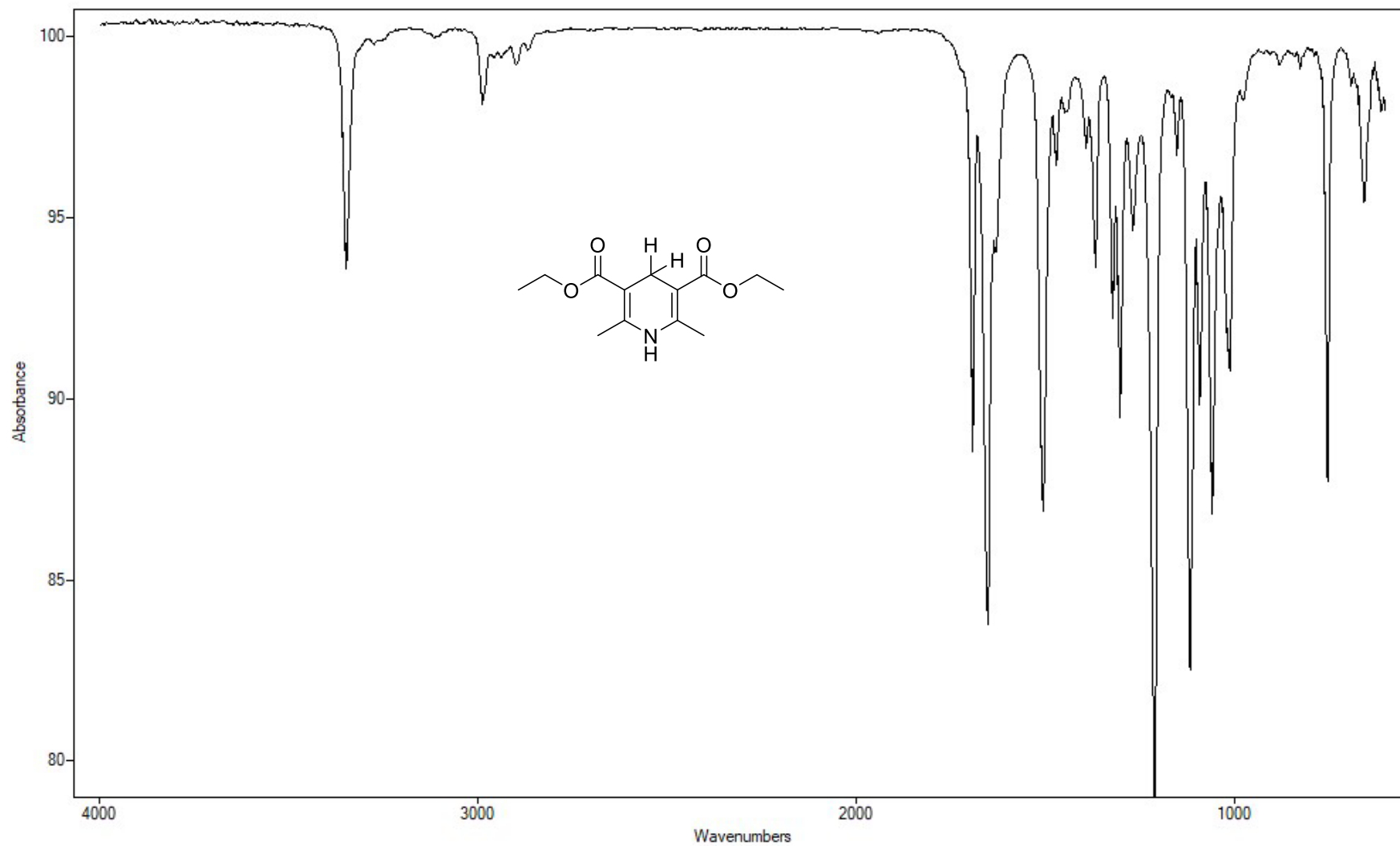
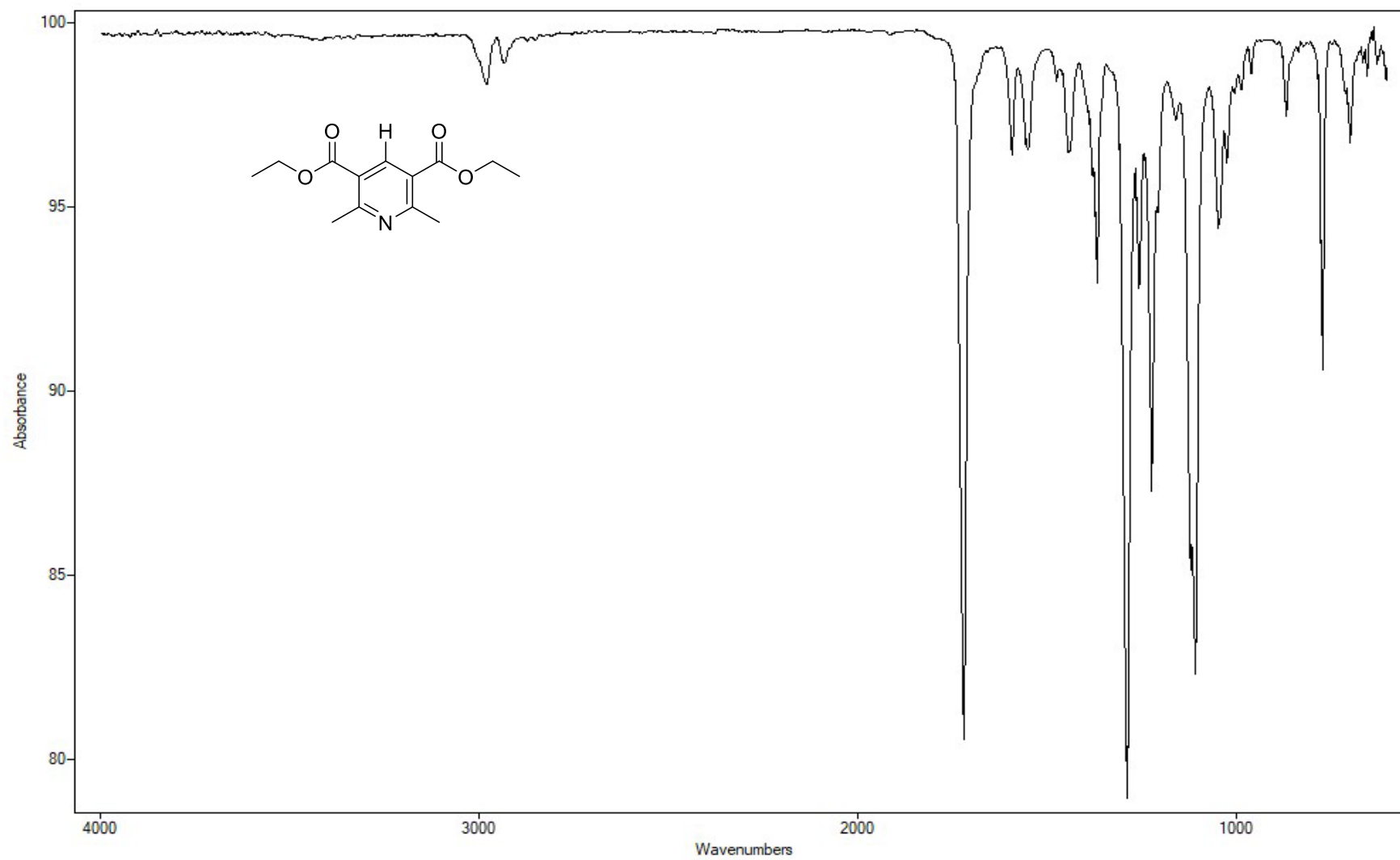


Figura 13- Espectro de Infravermelho referente ao produto Diludina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 14- Espectro de Infravermelho referente ao 3,5-dicarboxilato de dietil-2,6-dimetilpiridina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 15- Foto real da plataforma de fluxo utilizada.



Fonte: Elaborado pelo autor.