

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
LEINA SOARES BEHENCK

SÍNTESE DE 4-FENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINAS POR REAÇÃO DE HANTZSCH
UTILIZANDO SOLVENTE VERDE

RIO DE JANEIRO - RJ

2016

Leina Soares Behenck

SÍNTESE DE 4-FENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINAS POR REAÇÃO DE HANTZSCH
UTILIZANDO SOLVENTE VERDE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da
Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à
obtenção do grau de Química com Atribuições Tecnológicas.

Orientadores: Flavia Martins da Silva
Joel Jones Junior

AGRADECIMENTOS

É difícil agradecer a todas as pessoas que de algum modo, nos momentos serenos e ou apreensivos, fizeram ou fazem parte da minha vida, por isso, primeiramente, agradeço a todos de coração.

Agradeço aos meus pais, Marivete e Izaias, pelo amor, incentivo e apoio.

Agradeço aos meus irmãos, Leiann e Ivann, pelo companheirismo de sempre.

Agradeço aos meus amigos do laboratório SOA, July, Sebastián, Priscila, entre outros, que fizeram parte da minha formação e vão continuar presentes em minha vida com certeza.

Aos amigos que ganhei ao longo do curso, Nádila, Taissa, Thaís, Fábio e outros. Obrigada pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas ao longo desses mais de seis anos.

Ao meu namorado, Marcelo. Obrigada pelo carinho, compreensão e por me apoiar em todas as minhas decisões.

Aos meus orientadores, Flavia Martins da Silva e Joel Jones Junior, pelo suporte, pelas suas correções e incentivos.

E, finalmente, agradeço a Deus que iluminou o meu caminho durante esta caminhada e por proporcionar estes agradecimentos a todos que tornaram minha vida mais afetuosa, além de ter me dado uma família maravilhosa e amigos sinceros.

RESUMO

Atualmente, há uma crescente busca por metodologias mais eficientes e que se encaixem com os princípios da química verde, promovendo uma adequação dos processos químicos tradicionais a condições ambientalmente mais favoráveis. A substituição de solventes orgânicos tradicionais por solventes verdes é uma grande contribuição da química verde e faz com que a reação seja mais favorável ambientalmente. Pensando nisso, escolheu-se trabalhar com o carbonato de propileno e lactato de etila, ambos possuem características verdes, e assim, foi possível desenvolver um novo método sintético para as di-hidropiridinas, importante classe de compostos devido à grande variedade de atividade biológica e farmacológica.

Sumário

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVO	7
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	7
3.1 ESPECTROS DE RMN	10
3.2 ESPECTRO DE INFRAVERMELHO	15
3.3 EXPERIMENTAL	17
3.3.1 SÍNTESE	17
3.3.2 MÉTODOS FÍSICOS DE ANÁLISE UTILIZADOS	17
3.3.3 DADOS ESPECTRAIS DOS COMPOSTOS	17
4 CONCLUSÃO	18
5 PERSPECTIVAS FUTURAS DO TRABALHO	18
6 REFERÊNCIAS	19
7 MATERIAL SUPLEMENTAR	22
7.1 2,6-DIMETIL-4-FENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE ETILA	22
7.1.1 ESPECTRO DE	22
RMN ¹ H	22
RMN ¹³ C	23
DEPT 135	24
7.1.2 ESPECTRO DE INFRAVERMELHO	24
7.2 4-(4-METOXIFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE ETILA	25
7.2.1 ESPECTRO DE	25
RMN ¹ H	25
RMN ¹³ C	26
DEPT135	27
7.2.2 ESPECTRO DE INFRAVERMELHO	28

1 INTRODUÇÃO

As di-hidropiridinas (DHPs) são uma importante classe de compostos heterocíclicos, pois possuem uma grande variedade de ações biológicas e farmacológicas¹⁻⁷, tais como bloqueadores dos canais de cálcio, antitumorais, anti-inflamatórias, analgésicos e no tratamento da doença de Alzheimer.²⁻⁸ O esqueleto das DHPs estão presentes em diversos vasodilatadores, broncodilatadores, antiaterogênicos e antidiabéticos, além de funcionarem como neuroprotetores, hepatoprotetores, geroprotetores, anticonvulsivo e antituberculose.²⁻⁸

Foi atribuída a Arthur Hantzsch a primeira síntese de DHPs por um trabalho realizado em 1882.⁷⁻⁹ O método, que ficou conhecido por reação de Hantzsch, envolve a ciclocondensação de um aldeído, acetoacetato de etila e amônia com ácido acético ou etanol em refluxo.^{1,2,4,6,7,9} Esta síntese apresenta algumas desvantagens como longos tempos de reação, baixos rendimentos, excesso de solvente orgânico e condições de refluxo.

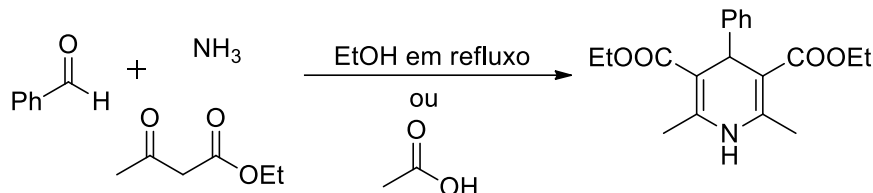


Figura 1: Reação de Hantzsch

Atualmente, temos na literatura um grande número de novas metodologias para esta síntese, buscando sua maior eficiência. Algumas dessas incluem o uso de micro-ondas¹⁰, líquidos iônicos^{11,12}, iodo molecular², reações sem solvente^{7,8}, bases de Lewis⁵, bases de Brønsted¹³, ácidos de Lewis^{2,14}, ácidos de Brønsted¹⁵⁻¹⁷, além da substituição da amônia por sais de amônio.^{2,4-8}

Em contrapartida, temos a busca por novas metodologias que usem condições ambientalmente mais favoráveis, sendo este um dos principais fundamentos da química verde.^{18,19} Essa necessidade, por um desenvolvimento mais sustentável, fez crescer o uso de solventes verdes, que é uma grande contribuição para a síntese orgânica.

O carbonato de propileno (CP) é considerado como um solvente verde devido suas propriedades de baixa toxicidade, alto ponto de ebulição, baixa pressão de vapor, inodoro e biodegradável.²⁰ Além disso, pode ser produzido pela reação do correspondente epóxido com dióxido de carbono, gerando um rendimento de 100%, o que é mais um aspecto ecologicamente favorável deste solvente.²¹

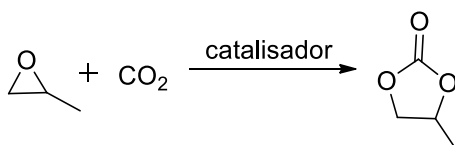


Figura 2: Preparação do CP

O lactato de etila (LE) também é uma boa alternativa para substituir solventes orgânicos tradicionais. Ele é biodegradável, não apresenta potenciais riscos à saúde, é facilmente reciclável e não corrosivo.^{22,23} O solvente é obtido através de reação de esterificação entre o ácido láctico e o etanol, e esta produz uma mistura de LE e água.²³

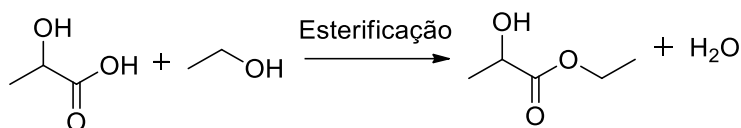


Figura 3: Preparação do Lactato de Etila

2 OBJETIVO

Desenvolver uma nova metodologia para a síntese de 4-fenil-1,4-dihidropiridinas por reação de Hantzsch, utilizando diferentes fontes de nitrogênio e solventes verdes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este trabalho buscou apresentar uma nova metodologia para a síntese das DHPs, estudou-se dois diferentes solventes com duas fontes diferentes de nitrogênio.

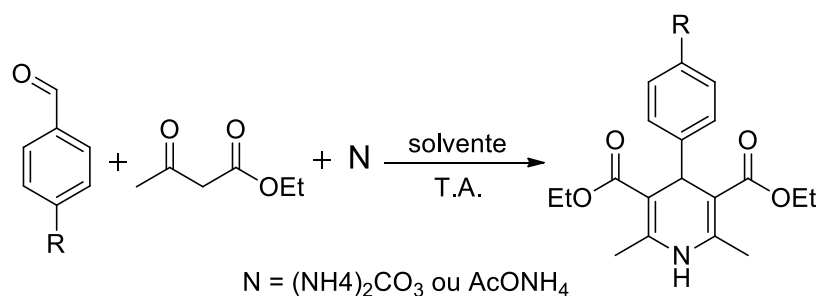


Figura 4: Síntese de di-hidropiridinas

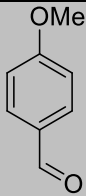
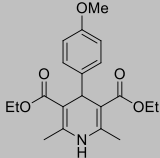
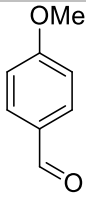
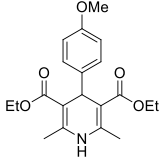
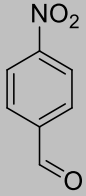
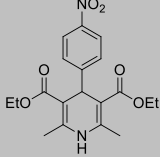
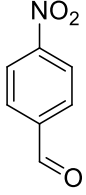
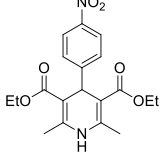
A tabela 1 resume os resultados obtidos neste trabalho.

Tabela 1: Tabela de Resultados

Entrada	Aldeído	N	Solvente	Produto	Rend (%)	P.F. (°C) (lit.) ²⁴
1		$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	LE		50	160-162 (156-158)
2		$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	CP		44	160-162 (156-158)
3		AcONH_4	LE		-	-
4		AcONH_4	CP		-	-

Para expandir a pesquisa, além do benzaldeído, utilizou-se um aldeído aromático com grupo ativador e um com grupo desativador, ambos na posição 4. Infelizmente, para o grupo desativador não obteve-se resultados. Em CP não reagiu e com LE obteve-se uma mistura complexa, não sendo possível isolar o produto. (Tabela 2)

Tabela 2: Tabela de Resultados

Entrada	Aldeído	N	Solvente	Produto	Rend (%)	P.F. (°C) (lit.) ²⁴
5		(NH ₄) ₂ CO ₃	LE		41	162-164 (158-160)
6		(NH ₄) ₂ CO ₃	CP		38	162-164 (158-160)
7		(NH ₄) ₂ CO ₃	LE		-	-
8		(NH ₄) ₂ CO ₃	CP		-	-

Avaliando as condições testadas, em relação à fonte de nitrogênio, pode-se dizer que o carbonato de amônio é a melhor escolha, visto que as reações com acetato de amônio não funcionaram. O acetato, além da relativa baixa economia atômica, é mais caro que sais de amônio inorgânicos, enquanto o carbonato promove um procedimento seguro, de alta eficiência e baixo custo.¹

Avaliando os solventes, não se obteve diferenças significativas nos resultados, a única vantagem do LE em relação ao CP se dá na extração, o LE pode ser extraído com água a temperatura ambiente, enquanto o CP só se solubiliza em água quente.

Para as análises dos espectros, utilizou-se o 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de etila como padrão. Todos os compostos foram analisados e caracterizados por Cromatografia em Camada Fina, Espectroscopia no Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear (¹H e ¹³C).

3.1 ESPECTROS DE RMN

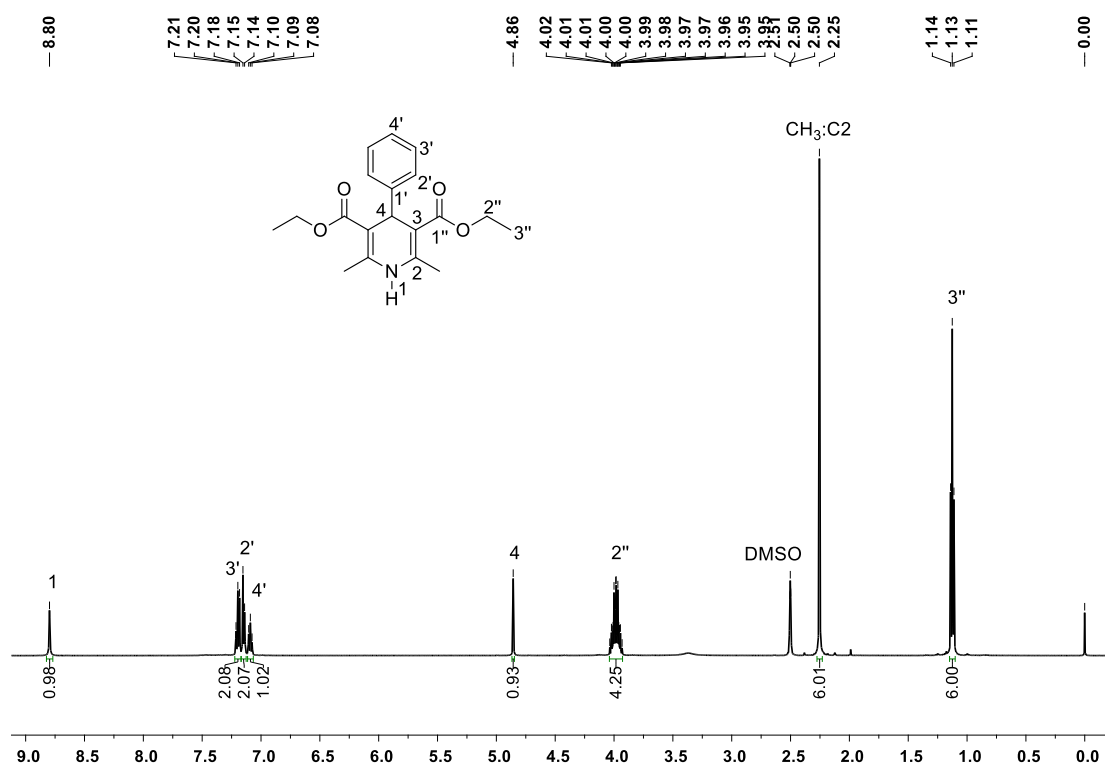


Figura 5: RMN de ¹H

Com o espectro de RMN de ¹H pode-se determinar a quantidade de hidrogênio da molécula analisada, quais são eles e a constante de acoplamento dos hidrogênios. O sinal em δ 1,13 é um tripleto de integração 6, que indica que o sinal corresponde a um CH₃ vizinho de CH₂, ou seja, são os hidrogênios ligados ao carbono 3'' e, o valor da constante de acoplamento ($J = 7,1$ Hz), está dentro do esperado para ésteres etílicos, como visto na Figura 6.

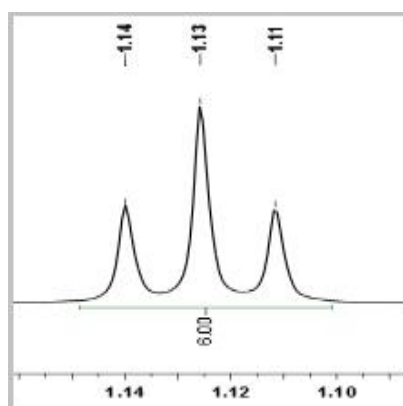


Figura 6: Ampliação entre δ 1,10 - 1,50 em RMN de ¹H referente ao sinal de H3''

O sinal em δ 2,25, é um simpleto de integração 6, indicando que o sinal corresponde a um CH_3 vizinho a carbonos quaternários. Sendo assim o sinal foi atribuído aos hidrogênios da metila ligada a carbono 2.

O multipletto centrado em δ 3,99, com integração 4 é referente aos dois CH_2 (H_2''), contudo, era esperado para este sinal um quarteto. Uma possível explicação para o fato seria a formação de um complexo orgânico, mesmo em solução. Hoje, há trabalhos na literatura relacionada à formação de complexos orgânicos que servem de base para esta hipótese.²⁵

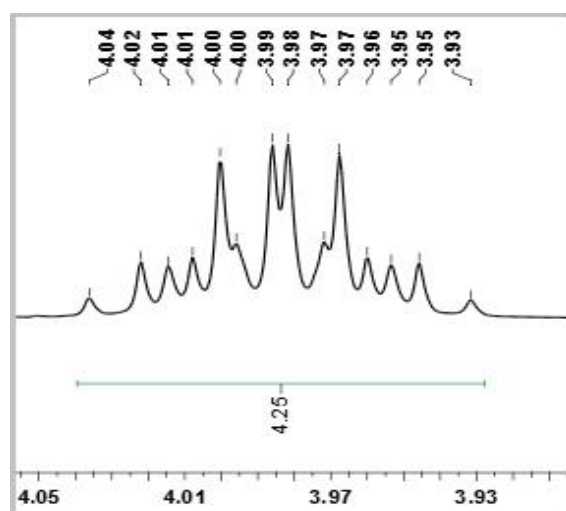


Figura 7: Ampliação entre o δ 3,92 - 4,05 em RMN de ^1H referente ao sinal de H_2''

O sinal δ 4,86 é um simpleto de integração 1, indicando que temos um CH vizinho a carbonos quaternários. Assim, este sinal foi atribuído ao hidrogênio do carbono 4.

Os sinais δ 7,09, tripleto integrando 1, δ 7,15, dupletto integrando 2 e δ 7,20, tripleto integrando 2 correspondem, respectivamente, aos hidrogênios do anel aromático 4', 2' e 3', como vemos na Figura 8.

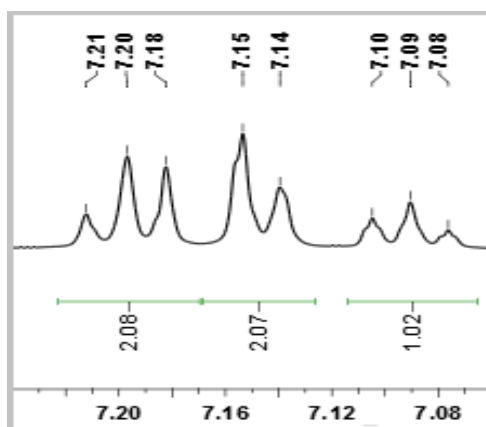


Figura 8: Ampliação entre δ 7,06 - 7,24 em RMN de ^1H referente ao sinal de H2', H3' e H4'

Por fim, tem o sinal δ 8,80, um simpleto que integra 1, este sinal foi atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio.

Tabela 3: Dados do Espectro de RMN de ^1H

δ	Multiplicidade	Hidrogênio	Acoplamento
1,13	Triplete	H3'' (CH ₃)	$J_{\text{H3}''\text{-H2}''} = 7,1 \text{ Hz}$
2,25	Simpleto	CH ₃ :C2	-
3,93 – 4,04	Multiplete	H2''(CH ₂)	-
4,86	Simpleto	H4 (CH)	-
7,09	Triplete	H4' (fenila)	$J_{\text{H4}'\text{-H3}'} = 7,2 \text{ Hz}$
7,15	Duplete	H2' (fenila)	$J_{\text{H2}'\text{-H3}'} = 7,2 \text{ Hz}$
7,20	Triplete	H3' (fenila)	$J_{\text{H3}'\text{-H2}'} = J_{\text{H3}'\text{-H4}'} = 7,2 \text{ Hz}$
8,80	Simpleto	H1 (NH)	-

Agora é feita a análise do espectro de RMN de ^{13}C

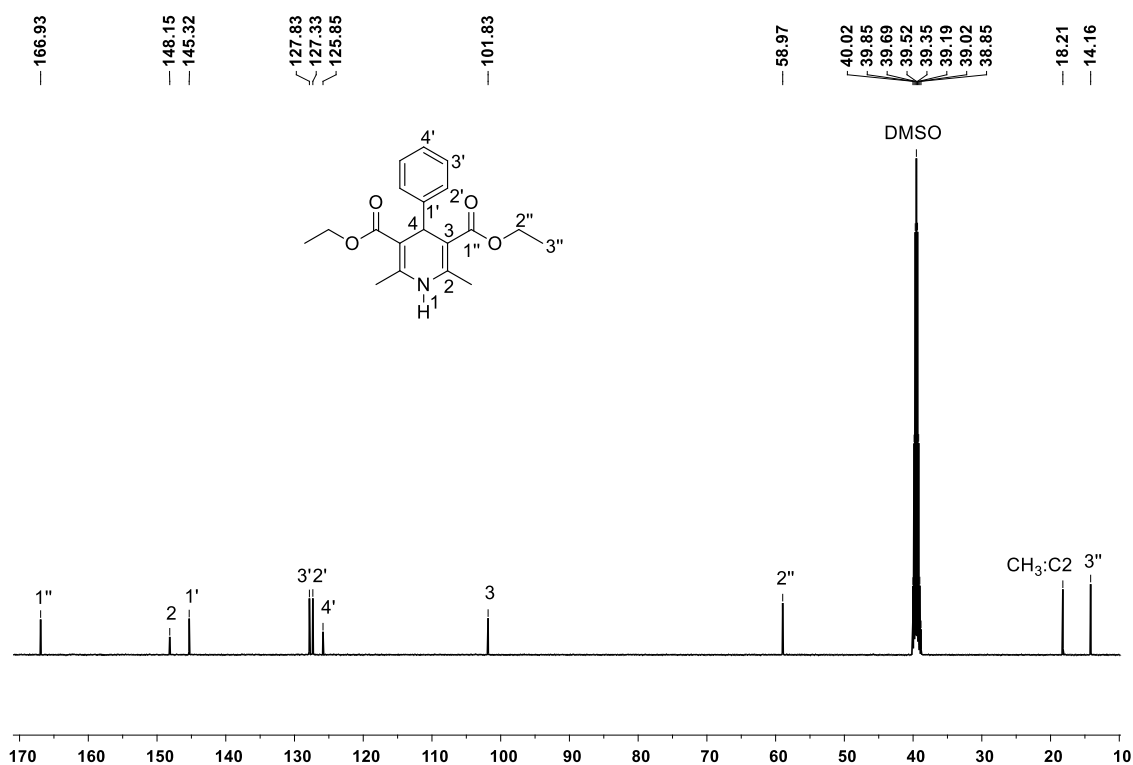


Figura 9: RMN de ^{13}C

Com esse espectro é possível determinar a quantidade de carbonos na molécula analisada e quais são eles. Tem-se o primeiro sinal em 14,16 ppm, atribuído ao carbono primário 3'' (CH₃). Em 18,21 ppm, também, tem-se um carbono primário, que foi atribuído ao carbono da metila ligada ao carbono 2 e o sinal em 58,97 ppm, é referente ao carbono 2'' (CH₂).

O sinal 101,83 ppm foi atribuído ao carbono 3. Os carbonos da fenila, 2', 3' e 4' correspondem aos sinais 127,33, 127,83 e 125,85 ppm, respectivamente.

O sinal 145,32 ppm foi atribuído ao carbono 1', em 148,15 ppm temos o carbono 2 e o carbono 1'' foi assinalado em 166,93 ppm.

Para assinalar o carbono 4 (38,85 ppm), carbono terciário, foi preciso ampliar a região onde aparece o sinal do solvente, como é visto na figura 10. Para confirmar estas conclusões foi preciso analisar o espectro de Dept135 do 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de etila, que se encontra no material suplementar.

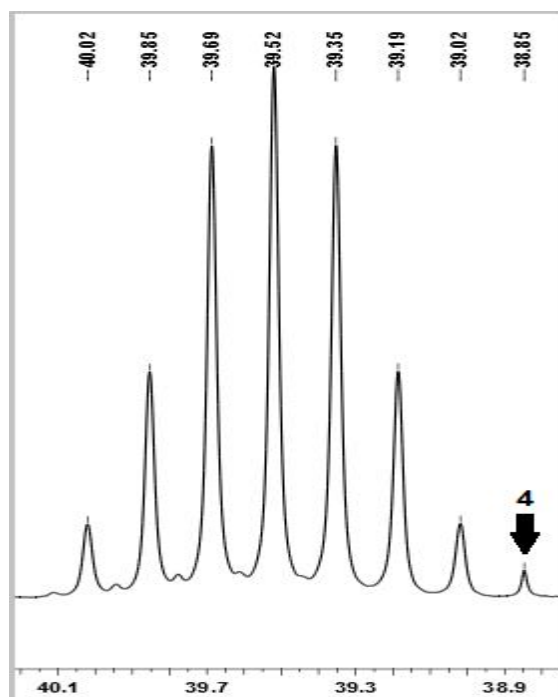


Figura 10: Ampliação do sinal do solvente em ^{13}C RMN

Tabela 4: Dados do espectro de RMN de ^{13}C

δ	Carbono
14,16	C3''
18,21	CH ₃ :C2
38,85	C4
58,97	C2''
101,83	C3
125,85	C4'
127,33	C2'
127,83	C3'
145,32	C1'
148,15	C2
166,93	C1''

3.2 ESPECTRO DE INFRAVERMELHO

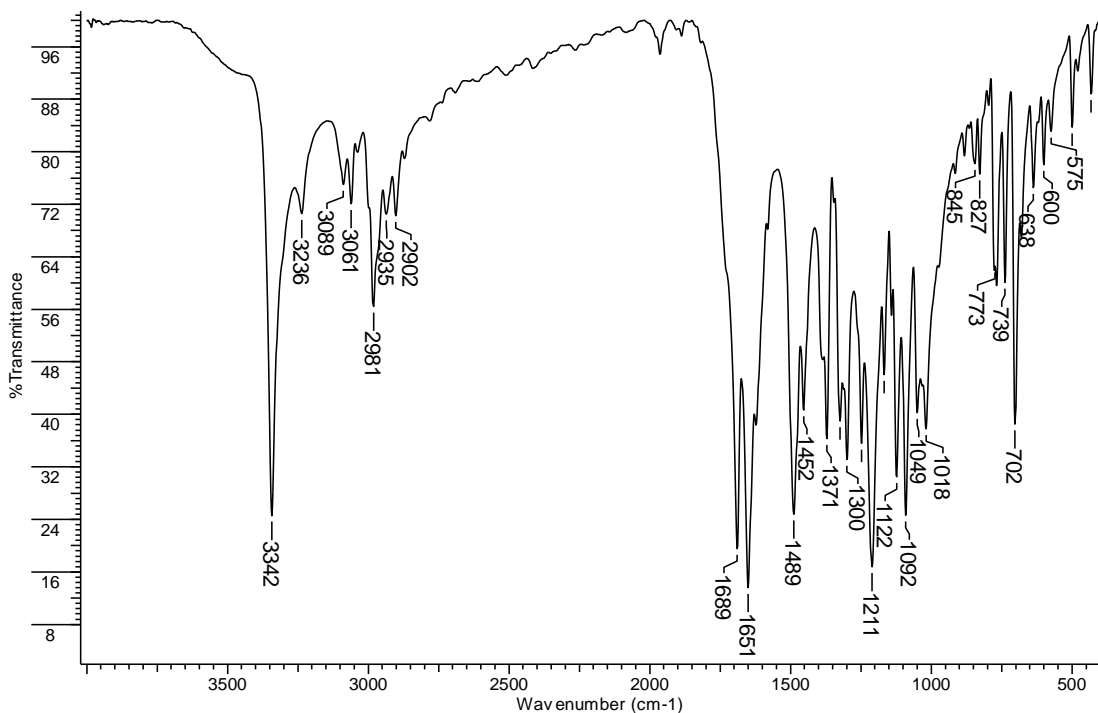


Figura 11: Espectro de Infravermelho

As principais bandas do espectro de infravermelho são apresentadas na tabela 4.

Tabela 5: Principais bandas do Espectro de Infravermelho

Frequência (cm ⁻¹)	Vibração da Ligação	Modos Vibracionais
3342	N-H	E.S.
2981	CH ₃	E.A
2935	CH ₂	E.A.
1689	C=O	E.S
1651	C=C	E.S.
1371	CH ₃	D.A.
1211	-OCOEt	E.A.
1092	EtO-	E.A.
739 e 702	C-H aromático	D.A.

E.S. = Estiramento Simétrico

E.A. = Estiramento Assimétrico

D.A. = Dobramento Angular

Com a caracterização do composto padrão elucidada, os dados espectrais do outro composto podem ser vistos na parte experimental e no material suplementar.

Na figura a seguir, uma proposta para o mecanismo da reação de Hantzsch.

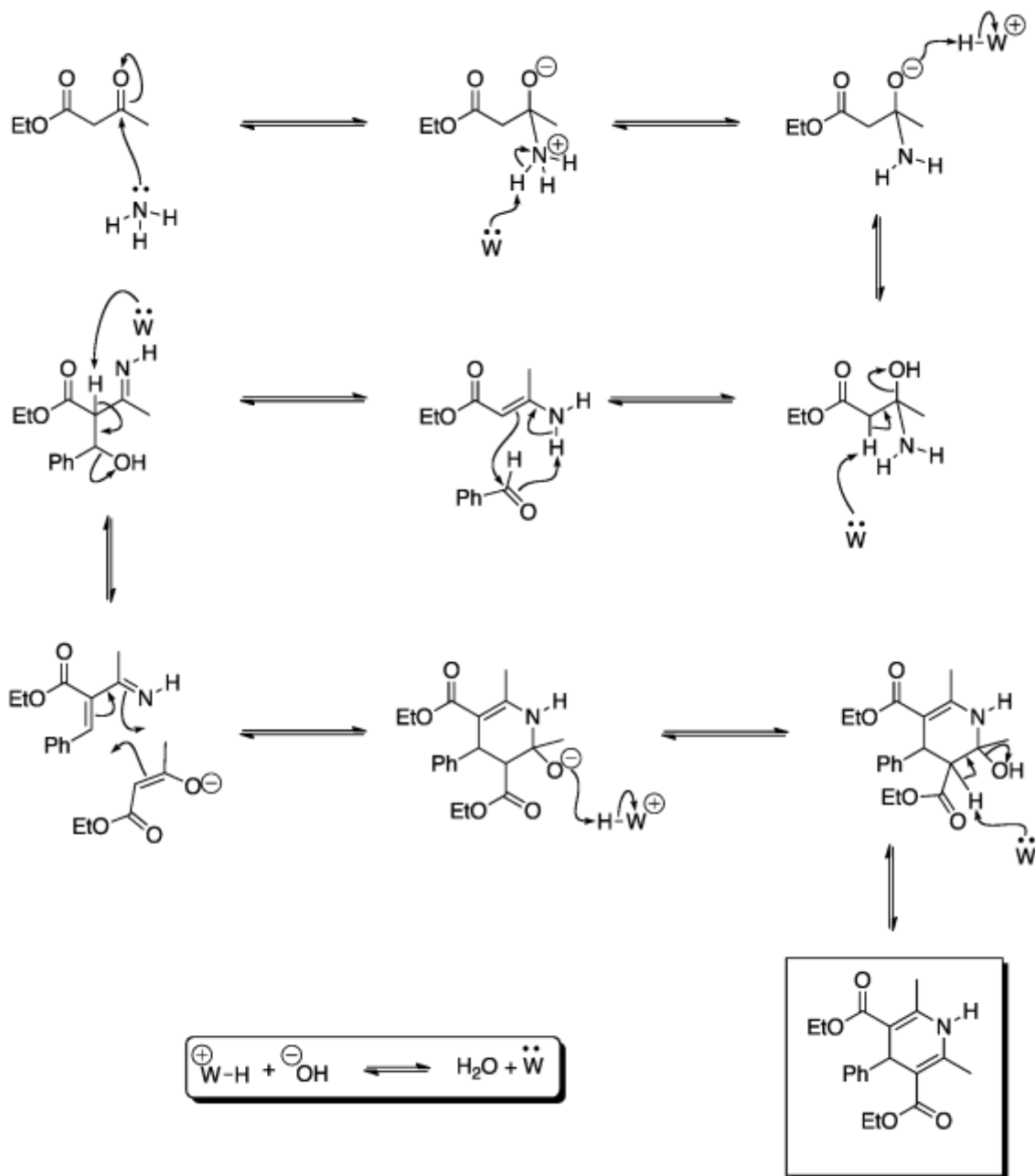


Figura 12: Mecanismo da Reação

3.3 EXPERIMENTAL

3.3.1 SÍNTESE

Uma mistura de aldeído aromático (2 mmoles), acetoacetato de etila (4 mmoles), carbonato ou acetato de amônio (2 mmoles) e lactato de etila ou carbonato de propileno (0,8 mL), agitada *overnight* em temperatura ambiente. O meio reacional foi lavado com água e os compostos recristalizados de uma mistura heptano/acetato de etila.

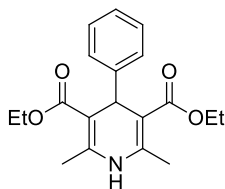
Obs: No caso do solvente CP foi usado água quente na lavagem.

3.3.2 MÉTODOS FÍSICOS DE ANÁLISE UTILIZADOS

Pontos de fusão foram determinados utilizando o aparelho Thomas modelo 40 em uma placa de aquecimento tipo Kofler. O espectro de infravermelho foi obtido em um espectrofotômetro Nicolet Magna FTIR utilizando pastilhas de KBr. Os espectros de ^1H e ^{13}C RMN foram obtidos em um espectrômetro Bruker AC1200 em 500MHz. Todos os reagentes são da marca Aldrich Coe usados sem purificação.

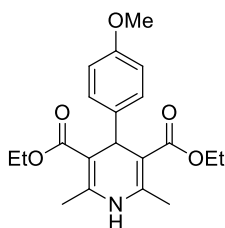
3.3.3 DADOS ESPECTRAIS DOS COMPOSTOS

3.3.3.1 – 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-di-hidropiridina-3,5-dicarboxilato de etila



IV Sólido (KBr): 3342, 1689, 1651,1211,1092, 739,702 cm^{-1} ; RMN ^1H (500MHz DMSO – d_6) δ 8,80 (s, H1); 7,20 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, H3'); 7,15 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, H2'); 7,09 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, H4'); 4,86 (s, H4); 4,04 – 3,93 (m, H2''); 2,25 (s, $\text{CH}_3:\text{C}2$); 1,13 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, H3''); RMN ^{13}C (50MHz DMSO – d_6) ppm: 14,16; 18,21; 38,85; 58,97; 101,83; 125,85; 127,33; 127,83; 145,32; 148,15; 166,93.

3.3.3.2 – 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-di-hidropitidina-3,5-dicarboxilato de etila



IV Sólido (KBr): 3342, 1689, 1649, 1371, 1211, 1090, 1030 cm^{-1} ; RMN ^1H (500MHz DMSO – d_6) δ 8,74 (s, H1); 7,04 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, H3'); 6,76 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, H2'); 4,79 (s, H4); 4,04 – 3,93 (m, H2''); 3,67 (s, CH₃:O); 2,24 (s, CH₃:C2); 1,13 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, H3''); RMN ^{13}C (50MHz DMSO – d_6) ppm: 14,21; 18,22; 37,93; 54,88; 58,94; 102,12; 113,20; 128,30; 140,51; 144,99; 157,44; 162,02.

4 CONCLUSÃO

Desenvolveu-se, um método sintético utilizando CP e LE como solvente na preparação de DHPs, utilizando sais de amônio. Os resultados obtidos tiveram tempos de reação longos e baixos rendimentos, porém, este procedimento teve aspectos positivos do ponto de vista da química verde. Nesta metodologia não se realiza reações com aquecimento e tem-se um método simples de purificação, os solventes são extraídos com água e a purificação é feita apenas com recristalização.

5 PERSPECTIVAS FUTURAS DO TRABALHO

Para próximos passos na pesquisa, deve-se avaliar a utilização de catalisador e buscar outras formas simples de purificação para aumentar o rendimento e eficiência do processo. Pretende-se, também, estudar outros aldeídos a fim de avaliar o escopo da reação.

Além disso, pretende-se estudar a possibilidade de formação de complexos orgânicos entre moléculas de DHPs por RMN ^1H e outras técnicas. Deve-se estudar a multiplicidade dos sinais de CH₂ da etila do éster através RMN ^1H variando solventes, temperatura e concentração.

Também pretende-se estudar um processo de recristalização eficiente para a produção de monocristal para estudo de Raio X.

6 REFERÊNCIAS

1. Yang, J.; Jiang, C.; Yang, J.; Qian, C.; Fang, D. *A clean procedure for the synthesis of 1,4-dihydropyridines via Hantzsch reaction in water*. Green Chemistry Letters and Reviews, 2013, vol. 6, nº 3, 262-267.
2. Ko, S.; Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C-F. *Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction*. Tetrahedron Letters, 2005, 46, 5771-5774.
3. Ghosh, S.; Saikh, F.; Das, J.; Pramanik, A. K. *Hantzsch 1,4-dihydropyridine synthesis in aqueous ethanol by visible light*. Tetrahedron Letters, 2013, 54, 58-62.
4. Safari, J.; Banitaba, S. H.; Khalili, S. D. *Cellulose sulfuric acid catalyzed multicomponent reaction for efficient synthesis of 1,4-dihydropyridines via unsymmetrical Hantzsch reaction in aqueous media*. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2011, 335, 46-50.
5. Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *An efficient one-step synthesis of 1,4-dihydropyridines via triphenylphosphine-catalyzed three-component Hantzsch reaction under mild conditions*. Tetrahedron Letters, 2009, 50, 5248-5250.
6. Mansoor, S. S.; Aswin, K.; Logaiya, K.; Sudhan, P. N.; Malik, S. *Silica-supported perchloric acid (HClO₄-SiO₂): a mild, reusable and highly efficient heterogeneous catalyst for multicomponent synthesis of 1,4-dihydropyridines via unsymmetrical Hantzsch reaction*. Res. Chem. Intermed, 2014, 40, 357-369.
7. Datta, B.; Pasha, M. A. *Silica Sulfuric Acid: An Efficient Heterogeneous Catalyst for the one-pot Synthesis of 1,4-Dihydropyridines under Mild and Solvent-Free conditions*. Chinese Journal of Catalysis, 2011, 32, 1180-1184.
8. Murthy, Y. L. N.; Rajack, A.; Ramji, M. T.; Babu, J. J.; Praveen. Ch.; Lakshmi, K. A. *Design, solvent free synthesis, and antimicrobial evaluation of 1,4 dihydropyridines*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, 6016-6023.
9. da Silva, F. M.; Gonçalves, M.; Ferre, F. T.; Sena, J. D.; Coelho, R. B.; Jones, J. *4-Phenyl-1,4-Dihydropyridines by aqueous Hantzsch Reaction*. Heterocyclic Communications, 2009, vol. 15, nº. 1.
10. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, P. T. SynthCommun, 2001, 31, 425.

11. Pajuste, K.; Plotniece, A.; Kore, K.; Intenberga, L.; Cekavicus, B.; Kaldre, D. *Use of pyridinium ionic liquids as catalysts for the synthesis of 3,5-bis(dodecyloxycarbonyl)-1,4-dihydropyridine derivative*. Cent. Eur. J. Chem. 2011, 9, 143-148.
12. Reddy, B. P.; Rajesh, K.; Vijayakumar, V. *Ionic liquid [tbmim] Cl₂/AlCl₃ under ultrasonic irradiation towards synthesis of 1,4-DHP's*. Arab. J. Chem. 2011.
13. (a) Correa, W. H.; Scott, J. L. Green Chem. 2001, 3, 296; (b) Sapkal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 1754; (c) Bridgwood, K. L.; Veitch, G. E.; Ley, S. V. Org. Lett. 2008, 10, 3627; (d) Kumar, A.; Maurya, R. A. Synlett 2008, 883.
14. Reddy, C.S.; Raghu, M. *Facile ZrCl₄ promoted four component coupling one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives through unsymmetric Hantzsch reaction*. Indian J.Chem. B. 2008, 47B, 1578-1582.
15. Zolfigol, M. A.; Safaiee, M. *Synthesis of 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions*. Synlett. 2004, 5, 827-829.
16. Nandi, G. C.; Samai, S.; Singh, M. S. *Biginelli and Hantzsch-type reactions leading to highly functionalized dihydropyrimidinone, thiocoumarin, and pyridopyrimidinone frameworks via ring annulations with b-oxodithioesters*. J. Org. Chem. 2010, 75 (22), 7785-7795.
17. Liang, J-C.; Yeh, J-L.; Wang, C-S.; Liou, S-F.; Tsai, C-H.; Chen I-J. *The new generation dihydropyridine type calcium blockers, bearing 4-phenyl oxypropanolamine, display a/b-Adrenoceptor antagonist and long-Acting antihypertensive activities*. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10(3), 719-730.
18. de Azevedo, P. N.; Behenck, L. S.; Forero, J. S. B.; Muñoz, J. A. H.; de Carvalho, E. M.; Jones, J.; da Silva, F. M. *A Sustainable Approach to Bis-Indole Synthesis Using Propylene Carbonate as an Eco-Friendly Solvent*. Current Organic Synthesis, 2014, 11, 605-611.
19. (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, London, 1998; (b) da Silva, F. M.; Jones, J.; de Lacerda, P. S. B. *Desenvolvimento sustentável e química verde*. Quim. Nova, 2005, 28, 103-110.
20. (a) Schäffner, B.; Holz, J.; Verevkin, S.P.; Börner, A. *Rhodium-Catalyzed asymmetric hydrogenation with self-assembling catalysts in propylene*

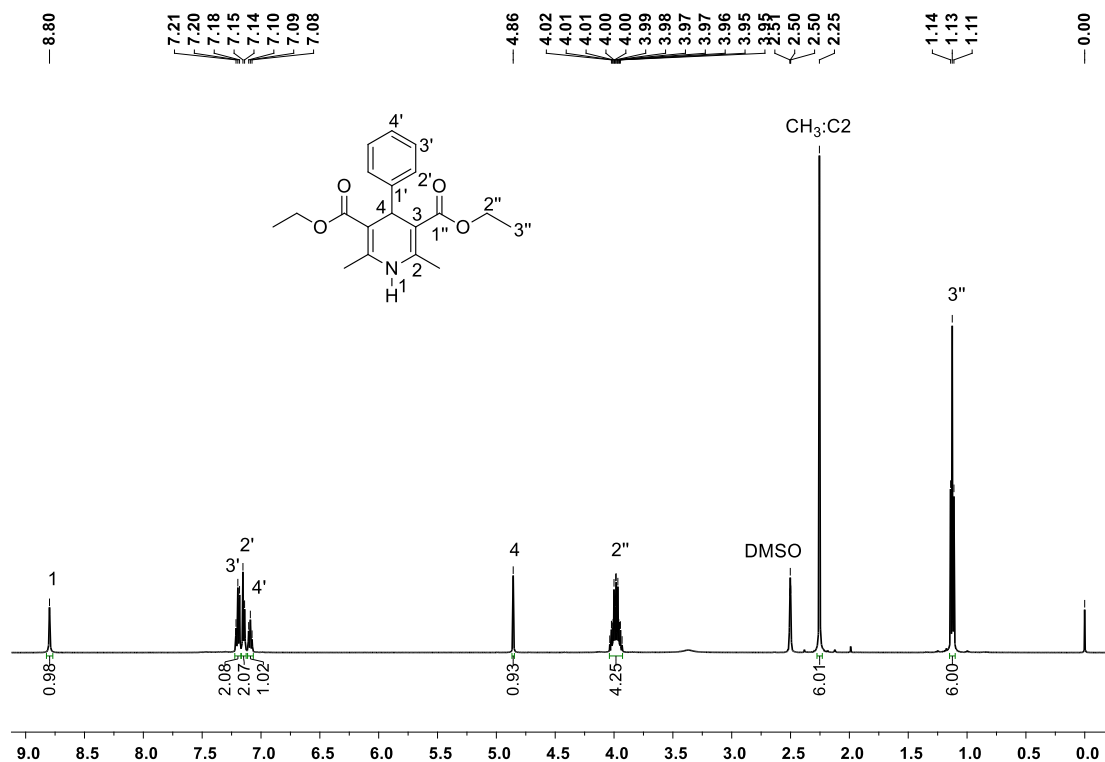
- carbonate. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 768-771; (b) Bayardon J.; Holz, J. Schöffner, B.; Andrushoko, V.; Preetz, A.; Verevkin, S.P.; Börner, A. *Propylene Carbonate as a solvent for asymmetric hydrogenations*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 5971-5974; (c) Clements, J.H. *Reactive applications of cyclic alkylene carbonates*. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2003, 42, 663-674.
21. (a) Du, Y.; Cai, F.; Kong, D.L.; He, L.N. *Organic solvent-free process for the synthesis of propylene carbonate from supercritical carbon dioxide and propylene oxide catalyzed by insoluble ion Exchange resins*. *Green Chem.*, 2005, 7, 518-523; (b) Roshan, K.R.; Mathai, G.; Kim, J.; Tharun, J.; GyungAh Park, G.A.; Park, D.W. *A biopolymer mediated efficient synthesis of cyclic carbonates from epoxides and carbon dioxide*. *Green Chem.*, 2012, 14, 2933-2940.
22. Nikles, S. M.; Piao, M.; Lane, A. M.; Nikles, D.E. *Ethyl lactate: a Green solvent for magnetic tape coating*. *Green Chemistry*, 2001, 3, 109-113.
23. Aparicio, S.; Alcalde, R. *Insights into the Ethyl Lactate + Water Mixed Solvent*. *J.Phys. Chem. B* 2009, 113, 14257-14269.
24. Kotharkar, A. S.; Shinde, B. D. *UKr. Bioorg. Acta*. 2006, 1, 3.
25. Carvalho, E. M.; Velloso, M. H. R.; Tinoco, L.W.; Figueroa-Villar, J. D. *Formation of p-cresol:piperazine complex in solution monitored by spin-lattice relaxation times and pulsed Field gradient NMR diffusion measurements*. *Journal of Magnetic Resonance*, 2003, 164, 197-204.

7 MATERIAL SUPLEMENTAR

7.1 2,6-DIMETIL-4-FENIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE ETILA

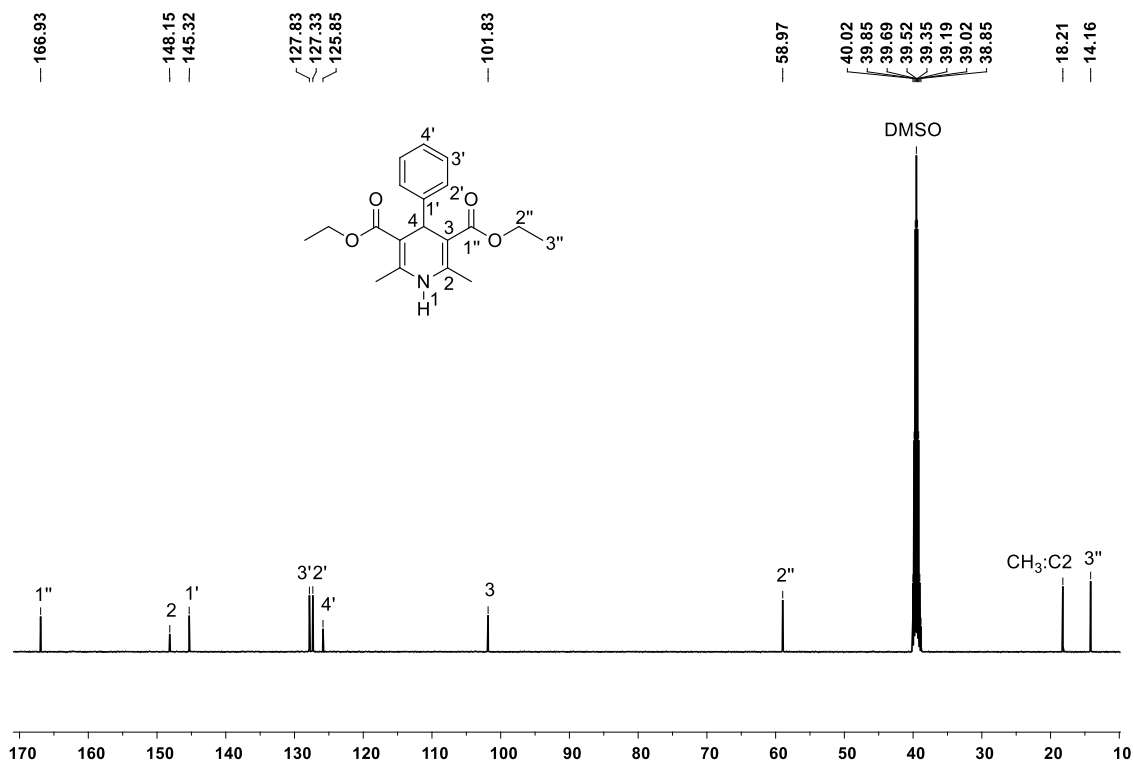
7.1.1 ESPECTRO DE

RMN ¹H



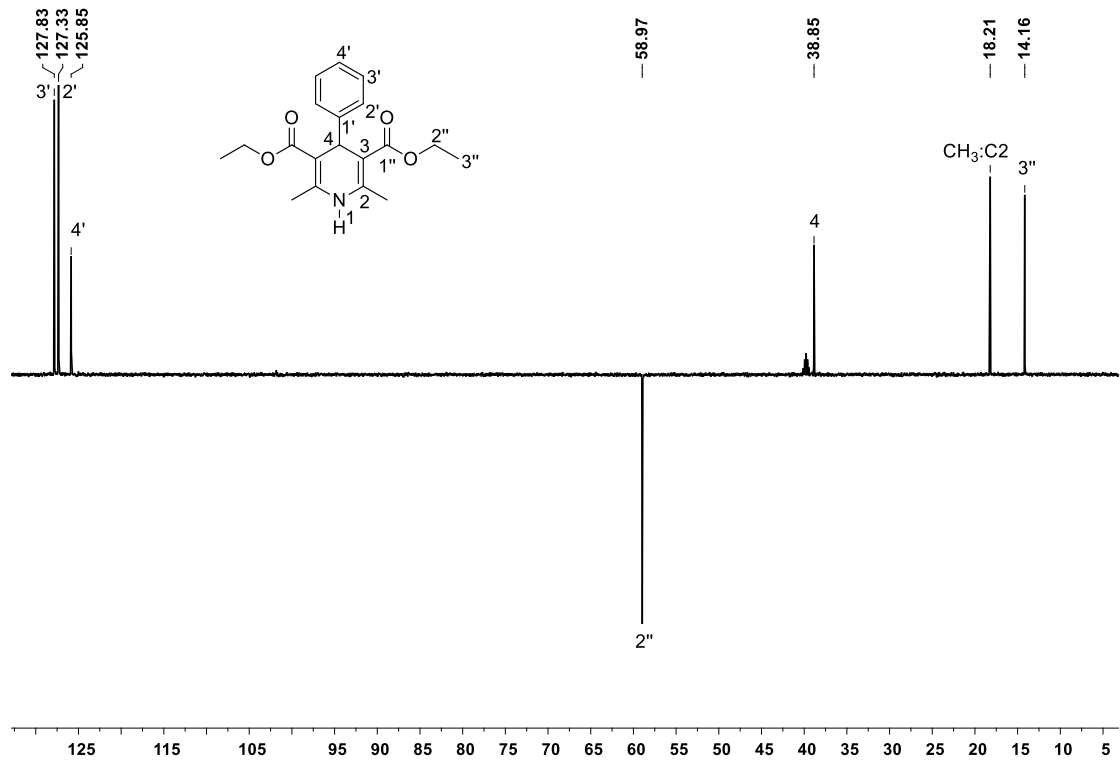
δ	Multiplicidade	Hidrogênio	Acoplamento
1,13	Tripleto	H3'' (CH ₃)	$J_{H3''-H2''} = 7,1$ Hz
2,25	Simpleto	CH ₃ :C2	-
3,93 – 4,04	Multipleteo	H2''(CH ₂)	-
4,86	Simpleto	H4 (CH)	-
7,09	Tripleto	H4' (fenila)	$J_{H4'-H3'} = 7,2$ Hz
7,15	Dupleto	H2' (fenila)	$J_{H2'-H3'} = 7,2$ Hz
7,20	Tripleto	H3' (fenila)	$J_{H3'-H2'} = J_{H3'-H4'} = 7,2$ Hz
8,80	Simpleto	H1 (NH)	-

RMN ¹³C

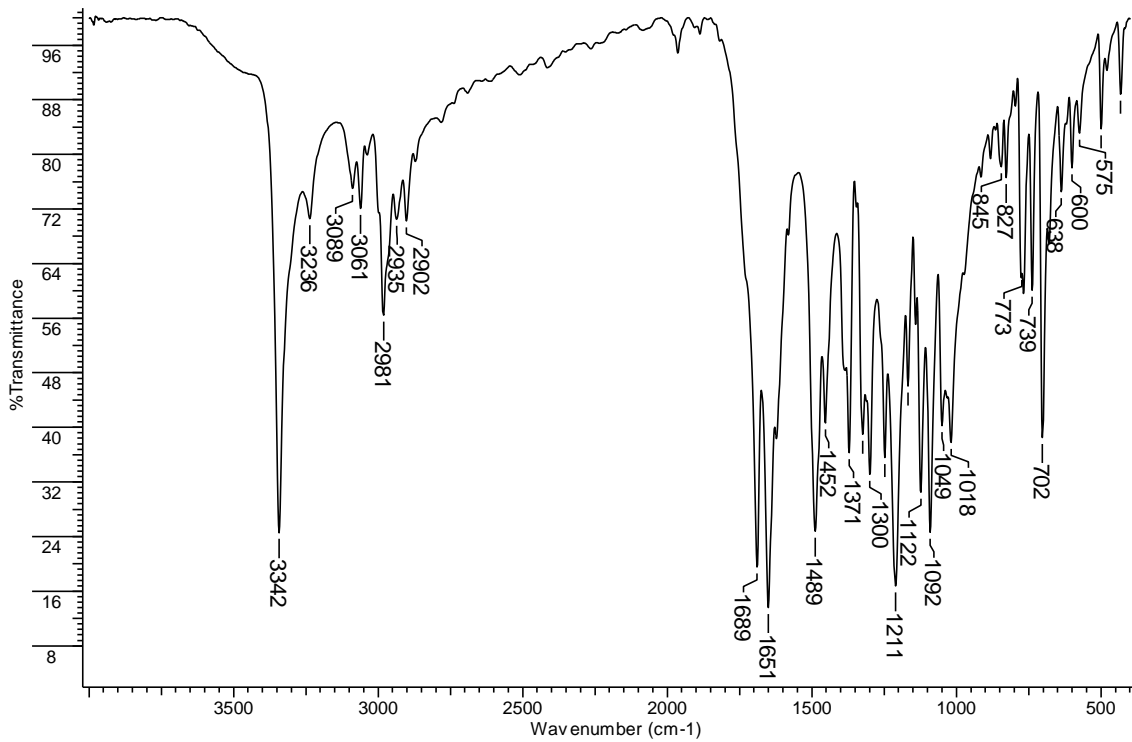


δ	Carbono
14,16	C3''
18,21	CH ₃ :C2
38,85	C4
58,97	C2''
101,83	C3
125,85	C4'
127,33	C2'
127,83	C3'
145,32	C1'
148,15	C2
166,93	C1''

DEPT 135



7.1.2 ESPECTRO DE INFRAVERMELHO



Frequência (cm ⁻¹)	Vibração da Ligação	Modos Vibracionais
3342	N-H	E.S.
2981	CH ₃	E.A.
2935	CH ₂	E.A.
1689	C=O	E.S.
1651	C=C	E.S.
1371	CH ₃	D.A.
1211	-OCOEt	E.A.
1092	EtO-	E.A.
739 e 702	C-H aromático	D.A.

E.S. = Estiramento Simétrico

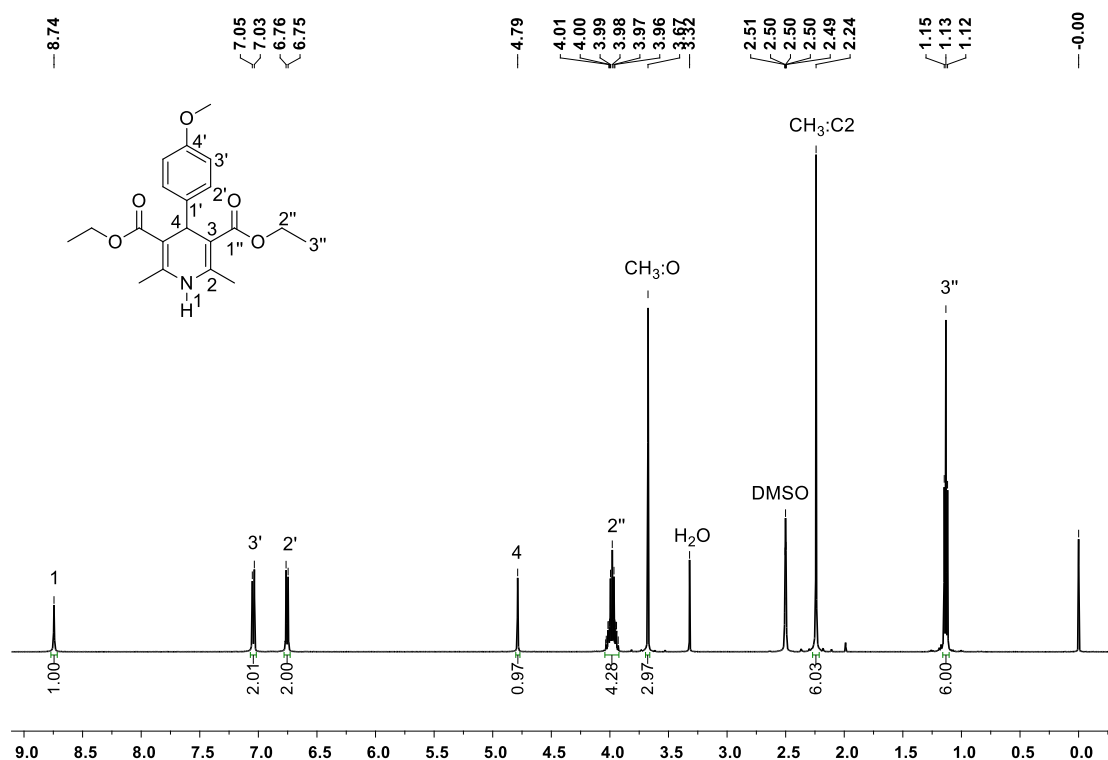
E.A. = Estiramento Assimétrico

D.A. = Dobramento Angular

7.2 4-(4-METOXIFENIL)-2,6-DIMETIL-1,4-DI-HIDROPIRIDINA-3,5-DICARBOXILATO DE ETILA

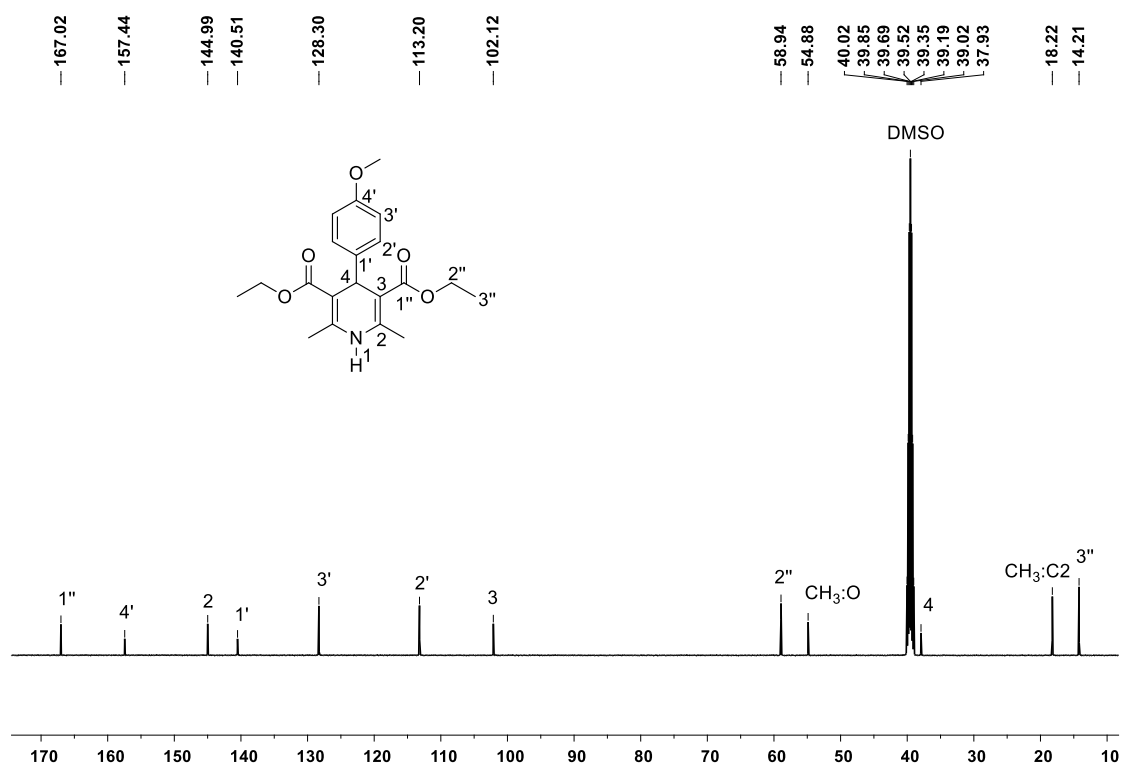
7.2.1 ESPECTRO DE

RMN 1H



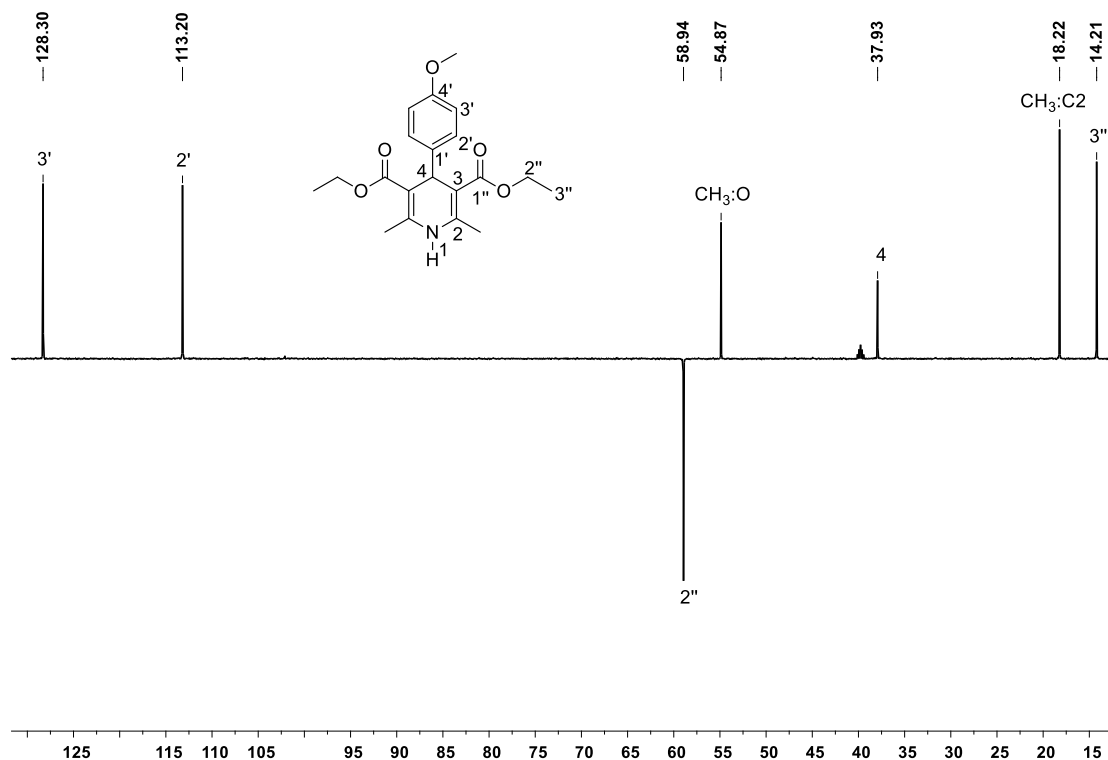
δ	Multiplicidade	Hidrogênio	Acoplamento
1,13	Tripleto	H3'' (CH ₃)	$J_{H3''-H2''} = 7,1$ Hz
2,24	Simpleto	CH ₃ :C2	-
3,67	Simpleto	CH ₃ :O	-
3,93 – 4,04	Multipleteo	H2'' (CH ₂)	-
4,79	Simpleto	H4 (CH)	-
6,76	Dubleto	H2' (fenila)	$J_{H3''-H2'} = 8,4$ Hz
7,04	Dubleto	H3' (fenila)	$J_{H3'-H2'} = 8,4$ Hz
8,74	Simpleto	H1 (NH)	-

RMN 13 C

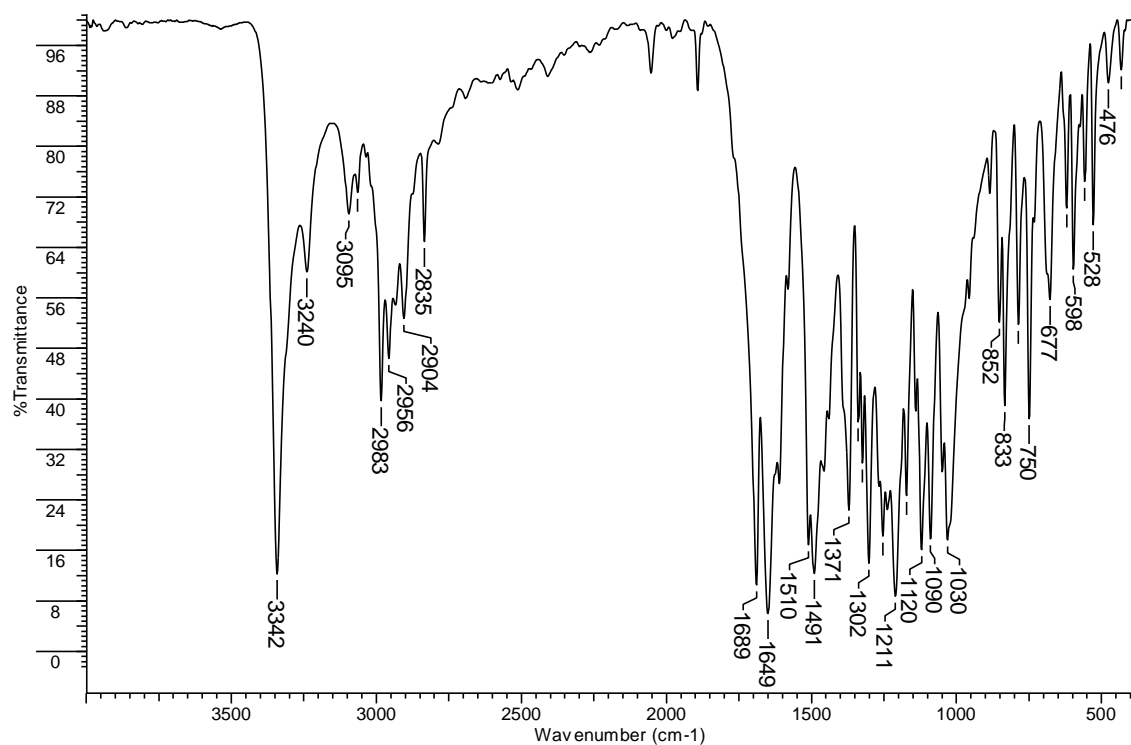


δ	Carbony
14,21	C3''
18,22	CH ₃ :C2
37,93	C4
54,88	CH ₃ :O
58,94	C2''
102,12	C3
113,20	C2'
128,30	C3'
140,51	C1'
144,99	C2
157,44	C4'
167,02	C1''

DEPT135



7.2.2 ESPECTRO DE INFRAVERMELHO



Frequência (cm ⁻¹)	Vibração da Ligação	Modos Vibracionais
3342	N-H	E.S.
2983	CH ₃	E.A.
1689	C=O	E.S.
1649	C=C	E.S.
1371	CH ₃	D.A.
1254 e 1030	-OMe	E.S.
1211	-OCOEt	E.A.
1090	EtO-	E.A.
833	C-H aromático	D.A.

E.S. = Estiramento Simétrico

E.A. = Estiramento Assimétrico

D.A. = Dobramento Angular