



**FURG**

**Tese de Doutorado**

**SÍNTESE DE NOVAS 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS GRAXAS  
E DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE  
ANTIOXIDANTE**

---

**Diego da Costa Cabrera**

**PPGQTA**

**Rio Grande, RS – Brasil**

**2018**

# **SÍNTESE DE NOVAS 1,4-DIHDROPIRIDINAS GRAXAS E DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE**

**Por**

**DIEGO DA COSTA CABRERA**

Tese de doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental da Universidade Federal do Rio Grande (RS), como requisito parcial para obtenção do título de DOUTOR EM QUÍMICA.

PPGQTA

Rio Grande, RS – Brasil

2018

**Universidade Federal do Rio Grande – FURG**  
**Escola de Química e Alimentos**  
**Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental**

A comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Defesa de Tese

**SÍNTESE DE NOVAS 1,4-DIHDROPIRIDINAS GRAXAS E DETERMINAÇÃO  
DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE**

Elaborado por

**Diego da Costa Cabrera**

Como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química – Área de  
Concentração Química Orgânica

Comissão Examinadora

---

**Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca - (FURG)**  
**(Presidente-Orientador)**

---

**Prof. Dr. Ricardo Ferreira Affeldt - (UFSC)**

---

**Prof. Dr. Luiz Eduardo Maia Nery - (FURG)**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosilene Maria Clementin - (FURG)**

Rio grande, 17 de abril de 2018

## AGRADECIMENTOS

---

---

A **PPGQTA** pela oportunidade de aprimorar meus conhecimentos e a **FURG**, em especial o **EQA**, pelo incentivo e apoio.

Aos órgãos **CAPES** e **FAPERGS** agradeço pelo apoio financeiro.

A meu amigo e orientador **Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca**, agradeço pela confiança, oportunidade, pela orientação e por ajudar a ampliar meus conhecimentos na área de química.

Ao **Prof. Dr. Dennis Russowsky**, **Prof. Dr. Alex Flores** e ao **Prof. Dr. Marcelo de Godoi** que contribuíram com meu trabalho na etapa de qualificação.

A **Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Gonçalves** e ao **Prof. Dr. Luiz Eduardo**, pelos trabalhos em parceria desenvolvidos juntamente com sua Doutoranda **Eduarda**, e pelas contribuições na etapa de defesa do **Prof. Dr. Luiz Eduardo**.

A **Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosilene**, além dos conhecimentos ministrados nas disciplinas na pós, pode contribuir na etapa final do trabalho.

Ao **Prof. Dr. Ricardo**, pela disponibilidade de se deslocar até Rio Grande onde colaborou na etapa de defesa do meu trabalho com valiosas contribuições.

Aos colegas de **FURG** que de alguma maneira me ajudaram a concluir esta etapa, em especial o pessoal das secretárias (**Iraci, Murilo e Rosane**), as “gurias” da limpeza (**Dona Ana e Marli**), os professores doutores que sempre trocaram algumas palavras valiosas (**Vânia, Neusa, Paulão, Marcos, Moacir Juliano e Ednei**) e também os colegas técnicos do CIA-FURG (**Carol, Jean e Ana**) e do EQA (**Rafael, Sandra, Sergiane, Maristela e Elisane**).

Aos ICs e monitores **Marinalva, Bruna, Laís, Christian e Heloisa**, onde tive a oportunidade de trocar muitos conhecimentos.

Aos colegas e amigos do laboratório Kolbe, onde podemos discutir muita química entre algumas risadas e reações em especial a **Tamara, Mari, Rafa,**

**Patrick, Hernan, Sabrina, Renata M., Renata O., Carol H. e Carol** e a todos que de alguma maneira contribuíram para conclusão deste trabalho.

A meus pais, **Ira e Homero** que sempre me apoiaram para realização dos meus sonhos, compreendendo muitas vezes minha ausência.

A minha irmã, **Lizi**, que sempre foi um exemplo de dedicação e estudo. Seguindo os passos dela estou aqui hoje.

A minha família de Livramento, **Neuza, Renato e Priscila** que me acolheram como filho me dando todo apoio para concluir esta etapa.

Aos meus filhos **Caetano e Isabela** e a minha sobrinha **Paulinha**, vocês foram uma motivação para concluir este trabalho e saibam que estudo nunca é o bastante.

A **Renata** que foi sempre um incentivo, não deixando eu me entregar e colaborando para conclusão do meu trabalho. Tanto na bancada como em casa, desde o mestrado e sempre me incentivando para continuar estudando. Com muito amor, carinho, companheirismo e dedicação.

E a **Deus**, que me deu saúde, força, oportunidade para executar este projeto na minha vida.

# SUMÁRIO

---

LISTA DE FIGURAS .....	viii
LISTA DE ESQUEMAS .....	xvi
LISTA DE TABELAS .....	xviii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS .....	xix
RESUMO .....	xxi
ABSTRACT .....	xxii
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS .....	5
2.1 Objetivo geral .....	5
2.2. Objetivos específicos .....	5
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	7
3.1 Reação multicomponente de Hantzsch .....	7
3.2. Atividade antioxidante.....	21
3.3 Compostos híbridos .....	26
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	32
4.1 Síntese de 1,4-dihidropiridinas graxas simétricas.....	32
4.2 Síntese 1,4-dihidropiridinas graxas não simétricas.....	52
4.3 Teste de fotodegradação da Nifedipina .....	60
4.4 Determinação do grau de lipofilicidade pelo Log <i>P</i> .....	62
4.5 Atividade antioxidante pelo sequestro do radical livre ABTS - 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) .....	63
4.6 Atividade antioxidante pelo sequestro do radical livre DPPH -2,2-difenil-1-picrilhidrazila .....	64
4.7 Atividade antioxidante pelo de redução do íon ferro FRAP- <i>Ferric ion reducing antioxidant power</i> .....	65
4.8 Análise de componentes principais das DHPs e seu potencial antioxidante .....	71
5. CONCLUSÕES .....	75
6. MATERIAIS E MÉTODOS .....	77
6.1 Equipamentos .....	77
6.2 Materiais e vidrarias .....	77
6.3 Reagentes e solventes .....	77
6.4 Procedimento experimental .....	78
6.4.1 Procedimento para síntese dos acetoacetatos graxos 9a, 9b e 9c.....	78
6.4.2 Procedimento para síntese de DHPs graxas simétricas 23-33a-c.....	78
6.4.3 Dados de caracterização- DHPs graxas simétricas .....	78
6.4.4 Procedimento para síntese de DHPs graxas não simétricas 34, 36-44bd e 35ac .....	87
6.4.5 Dados de caracterização- DHPs graxas não simétricas .....	88
6.4.6 Atividade antioxidante pelo método do radical livre 2,2'-azinobis- (3-ethylbenzotiazolina-6-ácido sulfônico)-ABTS .....	91

6.4.7 Atividade antioxidante pelo método do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazila - DPPH.....	91
6.4.8 Atividade antioxidante pelo monitoramento de redução dos íons $Fe^{+3}$ FRAP (Ferric ion Reducing Antioxidant Power) .....	91
6.4.9 Análise de dados.....	92
7. APÊNDICE .....	93
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	160

## LISTA DE FIGURAS

---



---

Figura 1.	Número de publicações com o tema “dihydropyridine” no período de 1954-2017. Plataforma Scopus .....	2
Figura 2.	Dihidropiridinas comercializadas como fármacos .....	3
Figura 3.	Equilíbrio Zwitteriônico do Ácido Sulfâmico.....	14
Figura 4.	Isômeros das dihidropiridinas.....	17
Figura 5.	Estrutura dos radicais livre DPPH e ABTS.....	21
Figura 6.	Complexo de ferro com TPTZ.....	22
Figura 7.	Ésteres graxos derivados do ácido clorogênico.....	25
Figura 8.	Derivados graxos do ácido hidroxicinâmico.....	26
Figura 9.	Ésteres graxos de tirosol e hidroxitirosol.....	26
Figura 10.	Efeito de diferentes concentrações na viabilidade celular de Glioma (C6) após 72h. C(DMSO), 5µM, 10µM, 25µM e 50µM de amostra de Monastrol ou 11b.....	30
Figura 11.	A Atividade antioxidante pelo método ABTS em % de inibição em relação ao controle. B Atividade antioxidante pelo método FRAP (expresso em Absorbância).....	31
Figura 12.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 25a.....	43
Figura 13.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 25a.....	44
Figura 14.	Espectro de RMN HSQC-Ed (CDCl <sub>3</sub> , 400/100 MHz) do composto 25a.....	45
Figura 15.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 25a.....	46
Figura 16.	Espectro de NOESY 1D do composto 24a com os sinais irradiados em 2,32 ppm, 4,02 ppm e 7,54 ppm (CDCl <sub>3</sub> / 400MHz).....	47
Figura 17.	Comparação entre os sinais dos hidrogênios $\alpha$ -oxigênio de DHPs simétricas graxas derivadas de nitrobenzaldeídos (CDCl <sub>3</sub> / 400MHz).....	48
Figura 18.	Proposta de estrutura tridimensional do composto 24a.....	48
Figura 19.	Espectro de NOESY 2D do composto 25b (CDCl <sub>3</sub> / 400MHz).....	49
Figura 20.	Proposta de estrutura tridimensional do composto 25b.....	50
Figura 21.	Espectro de NOESY 1D do composto 26b com os sinais irradiados em 2,36 ppm, 4,03 ppm e 5,10 ppm (CDCl <sub>3</sub> / 400MHz).....	51
Figura 22.	Proposta de estrutura tridimensional do composto 26b.....	51
Figura 23.	Proposta retrossintética para síntese de 1,4-dihidropiridinas.....	52
Figura 24.	CCD do bruto reacional do composto 38bd (Hexano: Acetato de etila 6:4). A revelação em câmara Ultravioleta (254nm). B revelação em câmara Ultravioleta (365nm). C revelação em câmara de iodo.....	56



Figura 25.	Comparação entre o composto 37bd e o bruto reacional derivado não simétrico do 2-Nitrobenzaldeído 35bd (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) .....	57
Figura 26.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 37bd .....	59
Figura 27.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 37bd .....	60
Figura 28.	Teste de degradação da Nifedipina, RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	61
Figura 29.	Possíveis produtos formados do teste de degradação da Nifedipina .....	62
Figura 30.	Bloqueadores de canal de cálcio.....	70
Figura 31.	Compostos com maior destaque no potencial antioxidante.....	72
Figura 32.	Análise componentes principais (PCA) da atividade antioxidante de DHPs Híbridas graxas. ....	73
Figura 33.	Comparação dos espectros de RMN <sup>1</sup> H das DHPs de cadeia esteárica entre a região de 4,85-5,95 ppm (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	74
Figura 34.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (23a).....	93
Figura 35.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (23a).....	94
Figura 36.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (23a).....	94
Figura 37.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (23b).....	95
Figura 38.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (23b).....	95
Figura 39.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (23b).....	96
Figura 40.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (23c).....	96
Figura 41.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (23c).....	97
Figura 42.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (23c).....	97
Figura 43.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (24a) .....	98
Figura 44.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (24a) .....	98
Figura 45.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (24a).....	99
Figura 46.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (24b) .....	99
Figura 47.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (24b) .....	100

Figura 48.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (24b).....	100
Figura 49.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila(24c).....	101
Figura 50.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila(24c).....	101
Figura 51.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila(24c).....	102
Figura 52.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (25a) .....	102
Figura 53.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (25a) .....	103
Figura 54.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (25a).....	103
Figura 55.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (25b) .....	104
Figura 56.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (25b) .....	104
Figura 57.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (25b).....	105
Figura 58.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila(25c).....	105
Figura 59.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila(25c).....	106
Figura 60.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila(25c).....	106
Figura 61.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (26a) .....	107
Figura 62.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (26a) .....	107
Figura 63.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (26a).....	108
Figura 64.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (18b) .....	108
Figura 65.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (26b) .....	109
Figura 66.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (26b).....	109
Figura 67.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila.(26c).....	110

Figura 68.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila.(26c).....	110
Figura 69.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila.(26c).....	111
Figura 70.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (27a).....	111
Figura 71.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (27a).....	112
Figura 72.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (27a).....	112
Figura 73.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (27b).....	113
Figura 74.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (27b).....	113
Figura 75.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (27b).....	114
Figura 76.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (27c).....	114
Figura 77.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (27c).....	115
Figura 78.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (27c).....	115
Figura 79.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (28a).....	116
Figura 80.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (28a).....	116
Figura 81.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (28a) .....	117
Figura 82.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (28b).....	117
Figura 83.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (28b).....	118
Figura 84.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (28b) .....	118
Figura 85.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato di-(z)-octadec-9-enila (28c).....	119
Figura 86.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato di-(z)-octadec-9-enila (28c).....	119
Figura 87.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato di-(z)-octadec-9-enila (28c).....	120

Figura 88.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (29a).....	120
Figura 89.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (29a).....	121
Figura 90.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (29a) .....	121
Figura 91.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (29b).....	122
Figura 92.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (29b).....	122
Figura 93.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (29b) .....	123
Figura 94.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (29c).....	123
Figura 95.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (29c).....	124
Figura 96.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (29c).....	124
Figura 97.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (30a).....	125
Figura 98.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (30a).....	125
Figura 99.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (30a).....	126
Figura 100.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (30b).....	126
Figura 101.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (30b).....	127
Figura 102.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (30b).....	127
Figura 103.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (30c).....	128
Figura 104.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (30c).....	128
Figura 105.	Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (30c).....	129
Figura 106.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (31a).....	129
Figura 107.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (31a).....	130

Figura 108. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (31a).....	130
Figura 109. Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (31b).....	131
Figura 110. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (31b).....	131
Figura 111. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (31b).....	132
Figura 112. Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (31c).....	132
Figura 113. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (31c).....	133
Figura 114. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (31c).....	133
Figura 115. Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (32a).....	134
Figura 116. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (32a).....	134
Figura 117. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (32a) .....	135
Figura 118. Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (32b).....	135
Figura 119. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (32b).....	136
Figura 120. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (32b) .....	136
Figura 121. Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (32c).....	137
Figura 122. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (32c).....	137
Figura 123. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (32c).....	138
Figura 124. Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (33a).....	138
Figura 125. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (33a).....	139
Figura 126. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (33a) .....	139
Figura 127. Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (33b).....	140

Figura 128. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (33b).....	140
Figura 129. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (33b) .....	141
Figura 130. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (33c).....	141
Figura 131. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (33c).....	142
Figura 132. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (33c).....	142
Figura 133. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (34bd) .....	143
Figura 134. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (34bd) .....	143
Figura 135. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (34bd) .....	144
Figura 136. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-hexadecila 5-(z)-octadec-9-enila (35ac).....	144
Figura 137. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-hexadecila 5-(z)-octadec-9-enila (35ac).....	145
Figura 138. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-hexadecila 5-(z)-octadec-9-enila (35ac) .....	145
Figura 139. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (36bd) .....	146
Figura 140. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (36bd) .....	146
Figura 141. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (36bd) .....	147
Figura 142. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (37bd) .....	147
Figura 143. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (37bd) .....	148
Figura 144. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (37bd) .....	148
Figura 145. Espectro de RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(fur-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (38bd) .....	149
Figura 146. Espectro de RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(fur-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (38bd) .....	149
Figura 147. Espectro de IV-TF (filme, $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> ) do composto 2,6-dimetil-4-(fur-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (38bd) .....	150

- Figura 148. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (39bd) ..... 150
- Figura 149. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (39bd) ..... 151
- Figura 150. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (39bd) ..... 151
- Figura 151. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (40bd) ..... 152
- Figura 152. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (40bd) ..... 152
- Figura 153. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (40bd) ..... 153
- Figura 154. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (41bd) ..... 153
- Figura 155. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (41bd) ..... 154
- Figura 156. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (41bd) ..... 154
- Figura 157. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila(42bd) ..... 155
- Figura 158. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila(42bd) ..... 155
- Figura 159. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila(42bd) ..... 156
- Figura 160. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (43bd) ..... 156
- Figura 161. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (43bd) ..... 157
- Figura 162. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (43bd) ..... 157
- Figura 163. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila(44bd) ..... 158
- Figura 164. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila(44bd) ..... 158
- Figura 165. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila(44bd) ..... 159

## LISTA DE ESQUEMAS

---

Esquema 1.	Esquema geral de uma reação de Hantzsch .....	1
Esquema 2.	Síntese de triaril- 1,4Dihidropiridinas.....	3
Esquema 3.	1,4-dihidropiridinas agentes redutores de alcenos.....	4
Esquema 4.	Esquema de síntese das DHPs graxas simétricas 23-33a-c .....	5
Esquema 5.	Esquema de síntese das DHPs graxas não simétricas 34-44bd .....	6
Esquema 6.	Síntese de 1,4-dihidropiridinas derivadas do pirazol.....	9
Esquema 7.	Esquema de síntese de 1,4-dihidropiridinas-3,5-carbamoil .....	9
Esquema 8.	Esquema de síntese de <i>N</i> -aril-1,4-dihidropiridinas .....	10
Esquema 9.	Síntese de polihidroquinolinas utilizando BiBr <sub>3</sub> como catalisador.....	12
Esquema 10.	Síntese de DHPs e PHQs utilizando nanopartículas de ferro como catalisador	12
Esquema 11.	Síntese de DHPs e PHQs utilizando luz na faixa do visível como catalisador	13
Esquema 12.	Síntese de PHQs graxas utilizando ácido sulfâmico como catalisador .....	14
Esquema 13.	Mecanismo da síntese multicomponente de dihidropiridinas de Hantzsch.....	15
Esquema 14.	Síntese de DHPs em 3 etapas .....	16
Esquema 15.	Esquema da síntese assimétrica de compostos de Hantzsch .....	17
Esquema 16.	Esquema de síntese do Tamiflu .....	18
Esquema 17.	Avaliação de dihidropiridinas e derivados em reações multicomponente.....	19
Esquema 18.	Produtos de degradação da Azelnidipina.....	20
Esquema 19.	Subprodutos detectados em amostras de Nitrendipina .....	20
Esquema 20.	Análogos de fotodegradação da Nifedipina.....	21
Esquema 21.	Dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH/NAD <sup>+</sup> ) .....	23
Esquema 22.	Mecanismo de oxidação de DHPs por íons Fe <sup>+3</sup> .....	23
Esquema 23.	Esquema de aromatização de DHPs .....	24
Esquema 24.	Esquema de aromatização de DHP .....	24
Esquema 25.	Esquema de redução de quinolinas .....	25
Esquema 26.	Esquema de síntese para novos derivados híbridos da Atorvastatina .....	27
Esquema 27.	Bases de Mannich graxas .....	28
Esquema 28.	Síntese se compostos de Biginelli Graxos .....	28
Esquema 29.	Esquema de síntese de novas dihidropirimidinonas híbridas graxas .....	29
Esquema 30.	Síntese de polihidroquinolinas graxas, C-3 substituídas.....	29
Esquema 31.	Síntese de análogo graxo da Nifedipina.....	30
Esquema 32.	Síntese dos acetoacetatos graxos .....	32



Esquema 33.	Síntese da DHP graxa simétrica 25b, modelo para a otimização .....	34
Esquema 34.	Esquema de síntese das novas DHP graxas Simétricas .....	35
Esquema 35.	Síntese da enamina esteárica (96).....	53
Esquema 36.	Síntese do benzilideno graxo 97 .....	53
Esquema 37.	Síntese de DHPs graxas não simétricas 34-44bd.....	54
Esquema 38.	Esquema de síntese das DHP graxa não-simétrica 35ac.....	58
Esquema 39.	Proposta de reação de oxidação das DHPs pelo radical livre ABTS .....	63
Esquema 40.	Proposta de reação de oxidação das DHPs pelo radical livre DPPH. ....	64
Esquema 41.	Proposta de reação de oxidação das DHPs pelo radical livre FRAP .....	65
Esquema 42.	Proposta de transição dos híbridos de ressonância para derivados de 2-nitrobenzaldeído .....	74

## LISTA DE TABELAS

---

---

Tabela 1.	Linha do tempo das principais reações multicomponente .....	8
Tabela 2.	Metodologias utilizados para síntese de compostos de Hantzsch.....	11
Tabela 3.	Rendimento dos acetoacetatos graxos sintetizados .....	32
Tabela 4.	Otimização da síntese de DHPs graxas simétrica 25b .....	34
Tabela 5.	Estimativa de custos de reagentes para síntese de DHPs .....	35
Tabela 6.	Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas do benzaldeído 23a-c ....	37
Tabela 7. 25a-c	Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas de nitrobenzaldeídos 24- .....	37
Tabela 8.	Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas do furfuraldeído 27a-c.....	39
Tabela 9. 29a-c	Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas de hidroxibenzaldeídos 28- .....	39
Tabela 10. 31a-c	Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas de clorobenzaldeídos 30- .....	40
Tabela 11. 33a-c	Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas de metoxibenzaldeídos 32- .....	41
Tabela 12.	Rendimento das DHPs graxas não simétricas 34-44bd.....	54
Tabela 13.	Atividade antioxidante e Log <i>P</i> calculado dos compostos 23-33a-c, 34, 36-44bd e 35ac e padrões de referencia.....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS

---

---

- ABTS, 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico)
- AS, ácido sulfâmico
- ANOVA, análise de variância
- BHT, hidroxitolueno butilado
- CCD, cromatografia em camada delgada
- CDCl<sub>3</sub>, clorofórmio deuterado
- DHP, dihidropiridinas
- DPPH, 2,2-difenil-1-picrilhidrazila
- EC50, concentração mínima para reduzir 50% dos radicais livres do meio
- ESI-MS, espectrometria de massas com ionização por eletrospray do inglês *Electrospray ionization-mass spectrometry*
- FRAP, ensaio antioxidante pelo poder redução do íon ferro, do inglês *Ferric Reducing Antioxidant Power*
- HPLC, cromatografia líquida de alta eficiência, do inglês *High performance liquid chromatography*
- HSQC-ed, Coerência Heteronuclear de Simples Quantum editado, do inglês *Heteronuclear Single Quantum Coherence-Editing*
- Hz, hertz
- IV-TF, infravermelho com transformada de Fourier
- MW, radiação de micro-ondas, do inglês, *microwave*
- NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
- NOESY, Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
- PCA, análise de componentes principais, do inglês *Principal Component Analysis*
- PHQ, polihidroquinolinas
- ppm, partes por milhão
- ROS, espécies reativas de oxigênio, do inglês *Reactive Oxygen species*
- RMC, reações multicomponentes

RMN, Ressonância Magnética Nuclear

RMN de  $^{13}\text{C}$ , Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

RMN de  $^1\text{H}$ , Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

UV, ultravioleta

## RESUMO

---

---

**Título: Síntese de novas 1,4-dihidropiridinas graxas e determinação da atividade antioxidante**

Autor: Diego da Costa Cabrera

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

As dihidropiridinas revolucionaram o tratamento de doenças cardíacas nos anos 70, atualmente há diversos fármacos desta classe sendo comercializados e novos estudos tem sido desenvolvidos com intuito de melhorar o potencial desses fármacos e ampliar o espectro de aplicação biológica e tecnológica das moléculas desta classe.

A semelhança com o NADPH e o processo de aromatização do anel piridinico das DHPs demonstram o potencial antioxidante desses compostos, sendo utilizados em sistemas biológicos (na redução de espécies reativas de oxigênio) ou em aplicações tecnológicas (redução de alcenos).

Neste contexto, no presente trabalho foram sintetizadas 44 1,4-dihidropiridinas graxas via reação multicomponente de Hantzsch, com rendimento na faixa de 35-92%. Adotando princípios da “química verde” o método empregou como catalisador o ácido sulfâmico (30 mol%), evitando o uso de catalisadores metálicos e compostos 1,3-dicarbonílicos derivados de fontes renováveis com cadeias palmítica, esteárica e oléica. Também foram sintetizados compostos não simétricos mistos os quais apresentam diferentes substituintes contendo cadeias esteárica e metílica, ou cadeia oléica e palmítica.

Após foi avaliado o potencial antioxidante destes compostos por três métodos diferentes (ABTS, DPPH e FRAP), usando como referência os antioxidantes comerciais vitamina E, BHT e o fármaco Nifedipina. A maioria das novas moléculas sintetizadas apresentaram EC50 inferior a Nifedipina, demonstrando que a inserção de cadeias graxas contribuiu com o potencial antioxidante. Os compostos derivados do 2-nitrobenzaldeído de cadeia palmítica e oléica apresentaram melhor potencial antioxidante. Em relação aos antioxidantes comerciais, muitas das novas moléculas apresentaram EC50 sem diferença significativa, comparadas pelo teste de Tukey.

Palavras-chave: Dihidropiridinas, atividade antioxidante, reações multicomponente e ácidos graxos.

## ABSTRACT

---

---

Title: **Synthesis of new fatty 1,4-dihydropyridines and antioxidant potencial**

Author: Diego da Costa Cabrera, M.Sc.

Advisor: Marcelo Gonçalves Montes D'Oca, Ph.D.

Dihydropyridines (DHPs) was revolutionized treatment of heart disease in 1970s. According to literature, several drugs this class of compounds are marketed and new studies are developed to increase the biological and technological application of this molecules.

The similarity with NADPH and the aromatization process of pyridinium ring in DHPs demonstrate the antioxidant potential of these compounds. Thus, DHPs are used in biological systems (reduction of reactive oxygen species) or in technological application (reduction of alkenes).

In this study, were synthesized 44 1,4-dihydropyridine fatty acids derivatives (33 symmetrical and 11 non-symmetrical) by Hantzsch multicomponent reaction (yield 35-92%). According to "green chemistry" principles, the synthetic approach use sulphamic acid (30 mol%) a nontoxic and free-metal catalyst and 1,3-dicarbonyl compounds derived from palmitic, stearic and oleic acid. In addition, non-symmetric compounds have also been synthesized which have stearic and methyl chains, or oleic and palmitic chains.

Afterward, the antioxidant potential of these compounds was evaluated by different methods (ABTS, DPPH and FRAP) in comparison to commercial antioxidants vitamin E, BHT and Nifedipine. The results showed that the new molecules synthesized presented EC50 inferior to Nifedipine and the compounds derived from the 2-nitrobenzaldehyde of palmitic and oleyl chain presented better antioxidant potential. In addition, the new molecules presented EC50 without significant difference to commercial antioxidants, compared by Tukey test.

Key words: Dihydropyridines, antioxidant activity, multicomponent reactions and fatty acids.

# 1.INTRODUÇÃO

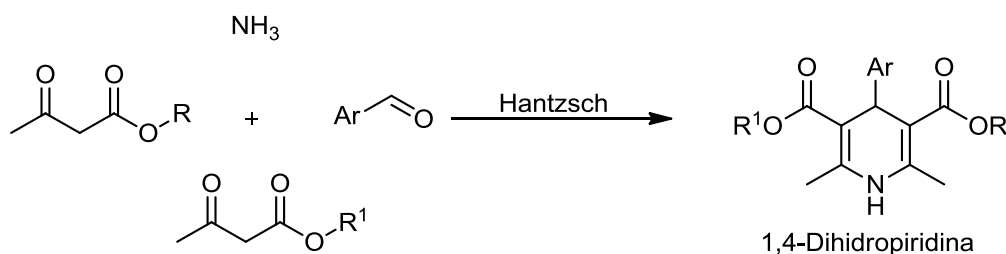
---

A hipertensão é o principal fator de risco de doenças cardíacas, a inatividade física, uso de tabaco e dietas ricas em sal, bebidas alcoólicas e alimentos gordurosos são as razões para o aumento do número de casos, principalmente em países emergentes.<sup>1</sup> No Brasil há um aumento 14,2% de diagnósticos de hipertensão nos últimos 10 anos, sendo o aumento da obesidade um dos principais fatores associados.<sup>2</sup> Estima-se que até 2025 o número de adultos no mundo com pressão alta seja de aproximadamente 1,56 bilhões.<sup>1</sup> É uma doença incurável, contudo o tratamento (dieta adequada, atividades física e medicações) mantém o nível de pressão sanguínea normal.<sup>3</sup>

O consumo excessivo de sódio pode promover, além da hipertensão, o estresse oxidativo e danos renais, estando relacionados a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS).<sup>4</sup> Um fármaco cardiovascular com potencial antioxidante pode aumentar suas propriedades terapêuticas estabelecidas, assumindo superioridade em relação a drogas que não possuem este potencial.<sup>5</sup>

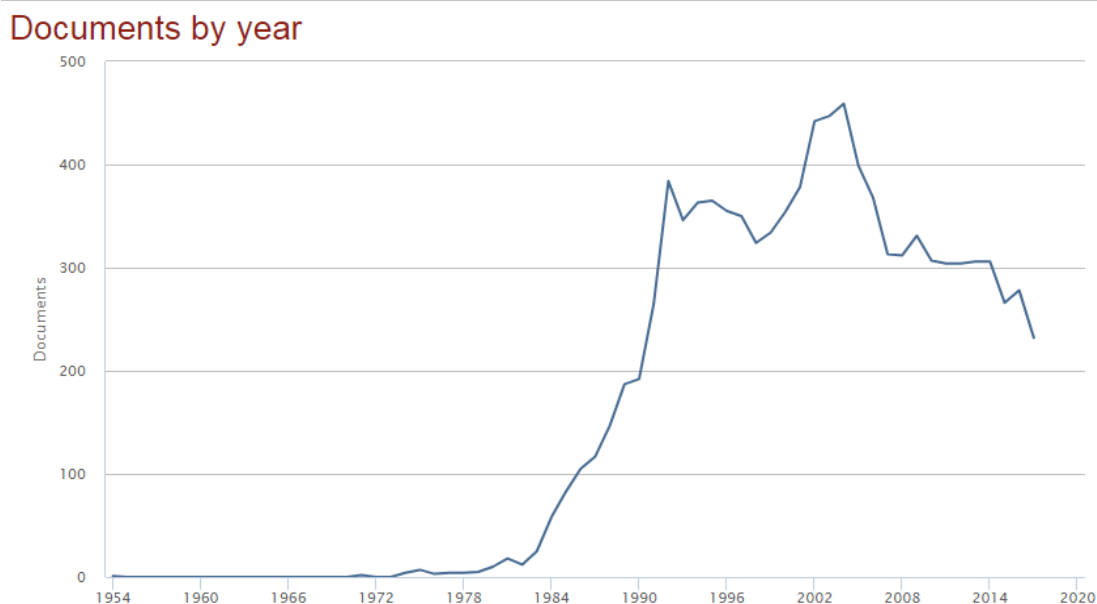
Neste sentido, a síntese de fármacos com propriedades anti-hipertensivas e antioxidantes são de extrema importância, como exemplo os compostos de Hantzsch (dihidropiridinas).

As dihidropiridinas (DHPs) são uma das mais relevantes reações multicomponente (RMC) para indústria farmacêutica, foi reportada em 1882 por Arthur Rudolf Hantzsch (**Esquema 1**).<sup>6,7</sup>



**Esquema 1.** Esquema geral de uma reação de Hantzsch<sup>8</sup>

Segundo dados da plataforma Scopus, há 10176 publicação com o tema “dihydropyridine” no período de 1954-2017 (**Figura 1**), sendo que o crescimento do número de pesquisas sobre este assunto aumentou exponencialmente quase 100 anos após relatada sua síntese, nos anos 70, com o depósito da patente da Nifedipina (**1**) pela Bayer,<sup>9</sup> com a aplicação biológica desses compostos sendo evidenciada.<sup>7</sup>

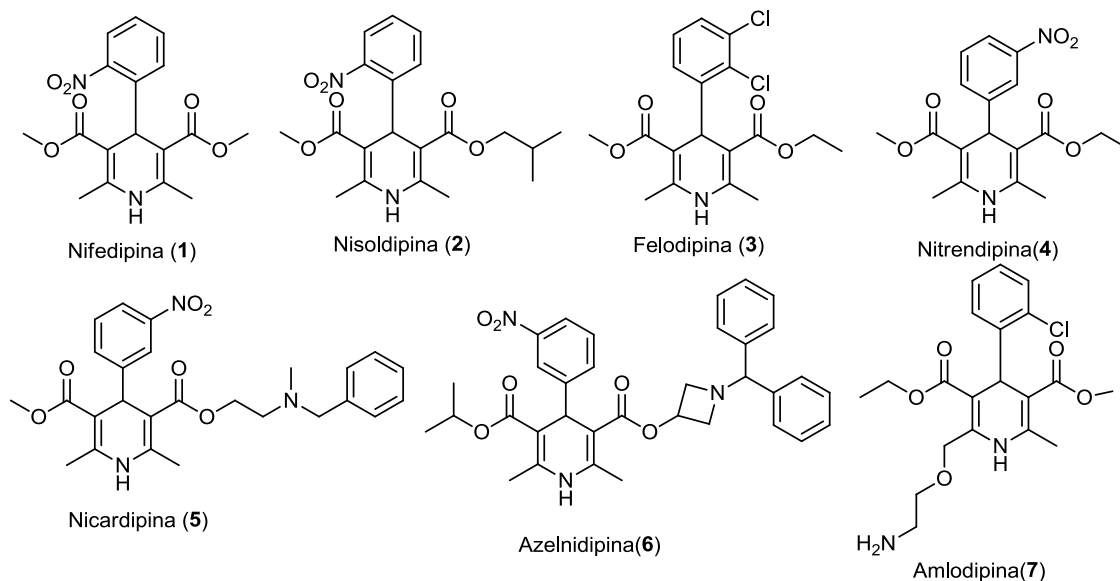


**Figura 1.** Número de publicações com o tema “dihydropyridine” no período de 1954-2017. Plataforma Scopus<sup>10</sup>

Essas moléculas são consideradas uma das mais importantes classes de compostos introduzidos na medicina,<sup>7</sup> com propriedades biológicas sem precedentes na literatura.<sup>11</sup> O fármaco Nifedipina (**1**) foi o protótipo de dihidropiridinas antagonistas de cálcio,<sup>12</sup> revolucionando o modelo de tratamento de doenças cardíacas e contribuindo na descoberta da estrutura primária do canal de cálcio.<sup>7</sup>

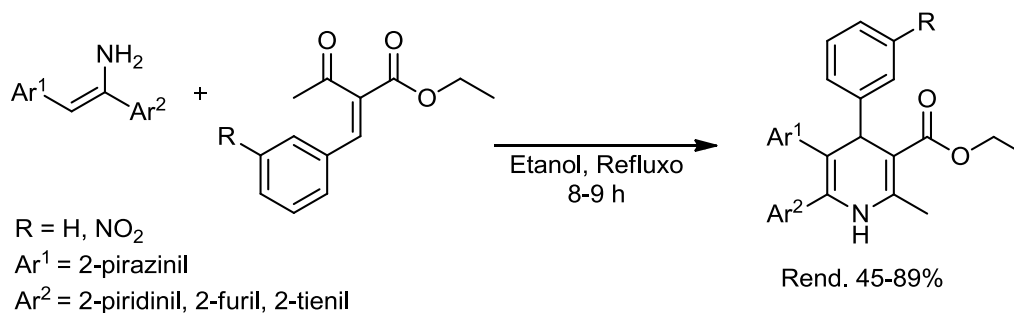
Atualmente há moléculas de segunda geração sendo comercializadas, como a Nisoldipina (**2**), Felopidina (**3**), Nitrendipina (**4**) e Nicardipina (**5**), e também de terceira geração como a Azelnidipina (**6**) e Amlodipina (**7**) conforme apresenta a **Figura 2**.<sup>11</sup>





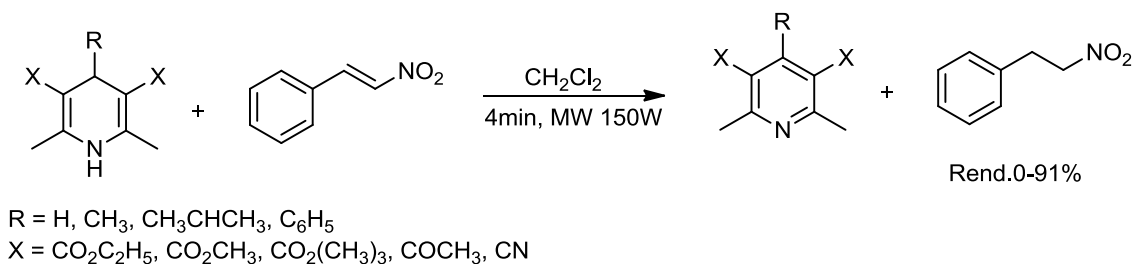
**Figura 2.** Dihidropiridinas comercializadas como fármacos<sup>11</sup>

Muitos pesquisadores estudam reações de aromatização de dihidropiridinas. Este processo que possibilita a atuação destes compostos em reações de oxi-redução.<sup>13</sup> No estudo do potencial antioxidante derivados de triaril-1,4-dihidropiridinas, estes novos compostos apresentaram melhor atividade antioxidante ( $EC_{50}$  3,0-97,1 $\mu$ M) que o fármaco de referência, a Nicardipina (5,  $EC_{50}$  510 $\mu$ M), conforme **Esquema 2**.<sup>14</sup>



**Esquema 2.** Síntese de triaril- 1,4Dihidropiridinas<sup>14</sup>

As DHPs podem desempenhar um papel de agente redutor, fornecendo hidrogênio ao meio reacional, assim podem ser usadas na síntese de nanopartículas de ouro<sup>15</sup> e também na redução de alcenos (**Esquema 3**).<sup>16</sup>



**Esquema 3.** 1,4-dihidropiridinas agentes redutores de alcenos

A modificação de estruturas com atividade biológica interessante, como os compostos de Hantzsch, são muito descritas na literatura. O aumento da lipofilicidade, como exemplo, pode mudar a permeabilidade de fármaco e também adicionar novas propriedades, muitas vezes atuando como compostos híbridos. Recentemente o trabalho de Venepally *et al.*<sup>17</sup> relatou a importância de compostos heterocíclicos híbridos derivados de ácidos graxos, apresentando diferentes atividades biológicas relacionadas a essas estruturas. O Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica tem como objetivo a síntese de moléculas derivadas de fontes renováveis com interesse tecnológico e/ou farmacológico, como as polihidroquinolinas<sup>18</sup> e dihidropirimidinonas.<sup>19</sup>

Dentro deste contexto o presente trabalho tem como objetivo a síntese de novas 1,4-dihidropiridinas híbridas simétricas e não-simétricas derivadas de fontes renováveis, ácidos graxos, e a avaliação da atividade antioxidante destes compostos em relação aos diferentes grupos de substituintes e a presença das diferentes cadeias graxas na estrutura. A atividade antioxidante será avaliada através dos métodos DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila), ABTS - 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) e FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*), frente a antioxidantes clássicos como a BHT e vitamina E e o fármaco Nifedipina.

## 2. OBJETIVOS

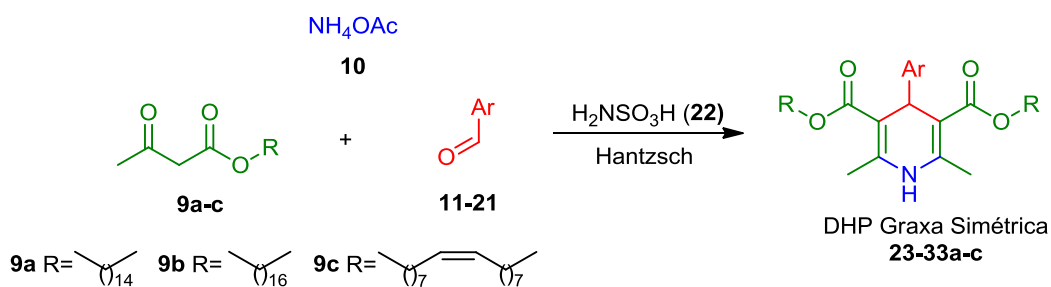
---

### 2.1 Objetivo geral

Sintetizar novas 1,4-Dihidropiridinas (DHPs) graxas, simétricas e não simétricas, derivadas de fontes renováveis via reação multicomponente (RMC) de Hantzsch, e determinar seu potencial antioxidante.

### 2.2. Objetivos específicos

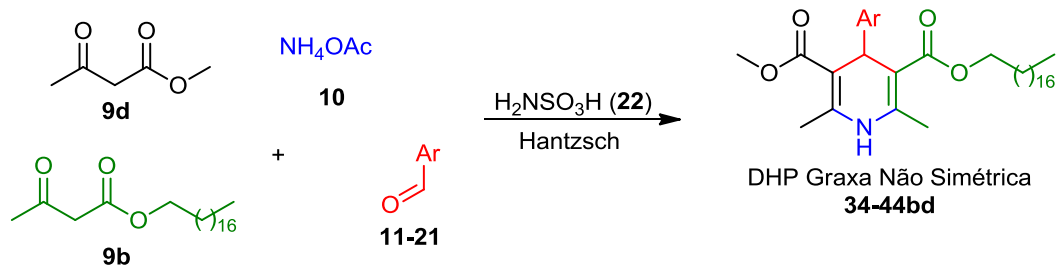
- Sintetizar  $\beta$ -cetoésteres derivados dos ácidos graxos palmítico, esteárico e oleico como precursores na reação multicomponente de Hantzsch;
- Realizar a síntese multicomponente de novas 1,4-Dihidropiridinas graxas simétricas conforme **Esquema 4**;



**11** Ar = fenil, **12** Ar = 2-nitrofenil, **13** Ar = 3-nitrofenil, **14** Ar = 4-nitrofenil, **15** Ar = 2-Furil, **16** Ar = 3-hidróxifenil, **17** Ar = 4-hidróxifenil, **18** Ar = 2-Clorofenil, **19** Ar = 4-Clorofenil, **20** Ar = 3-metóxifenil, **21** Ar = 4-metóxifenil

**Esquema 4.** Esquema de síntese das DHPs graxas simétricas **23-33a-c**

- Realizar a síntese multicomponente de novas 1,4-Dihidropiridinas graxas não simétricas, conforme **Esquema 5**;



11 Ar = fenil, 12 Ar = 2-nitrofenil, 13 Ar = 3-nitrofenil, 14 Ar = 4-nitrofenil, 15 Ar = 2-Furil, 16 Ar = 3-hidróxifenil, 17 Ar = 4-hidróxifenil, 18 Ar = 2-Clorofenil, 19 Ar = 4-Clorofenil, 20 Ar = 3-metóxifenil, 21 Ar = 4-metóxifenil

**Esquema 5.** Esquema de síntese das DHPs graxas não simétricas **34-44bd**

- Avaliar o potencial antioxidante dos compostos sintetizados pelos métodos de sequestro de radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH) e 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) ABTS;
- Avaliar o potencial antioxidante dos compostos sintetizados pelo método de redução ao ferro FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*);
- Determinar quais estruturas apresentaram maior efeito antioxidante, em relação aos antioxidantes comerciais BHT e vitamina E, por análise de componentes principais (PCA), para futuros ensaios *in vivo*.

## 3. REVISÃO DA LITERATURA

---

### 3.1 Reação multicomponente de Hantzsch

Os primeiros relatos sobre reações multicomponente (RMC) foram em 1850 por Strecker,<sup>20</sup> logo após surgiram diversos modelos para uma grande gama de compostos, possibilitando o acesso a uma vasta biblioteca molecular (**Tabela 1**). Essas reações são caracterizadas pela síntese *one-pot* (ocorrem em um único frasco reacional), com a adição de três ou mais reagentes diferentes, de modo que a maioria dos átomos envolvidos nos reagentes estejam presentes no produto final.<sup>21</sup>

As RMCs desempenham um papel importante no desenvolvimento de metodologias ambientalmente amigáveis. Anastas e Warner estabeleceram os 12 princípios da química verde: prevenção de resíduos, economia de átomos, síntese de produtos menos perigosos, desenho de produtos seguros, solventes e auxiliares mais seguros, busca pela eficiência energética, uso de fontes renováveis, evitar a formação de derivados, catálise, desenho para a degradação, análise em tempo real para a prevenção da poluição e química intrinsecamente segura para prevenção de acidentes.<sup>22,23</sup>

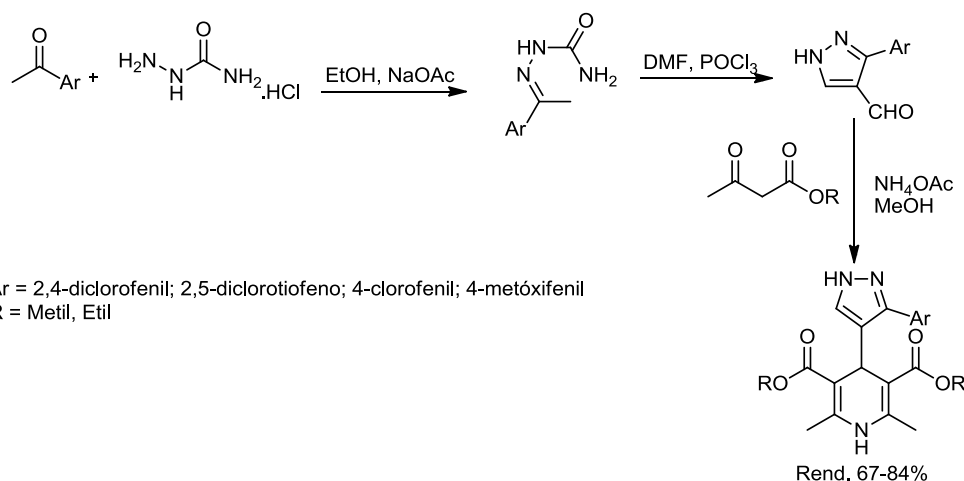
A maioria das RMC atente estes critérios estabelecidos, devido à alta economia de átomos, a diminuição de resíduos, uso de solventes e catalisadores benignos, alcançando, desta forma, um procedimento mais seguro. Portanto, as RMC podem ser um modelo sintético ideal para a produção de novos fármacos de maneira mais sustentável.<sup>24</sup>

A maioria das RMCs ocorrem através da adição ao grupo carbonila de maneira irreversível para formação dos produtos. Esse modelo de protocolo *in situ* torna-se viável porque a escolha adequada dos reagentes evita transformações alternativas, ou seja, a diminuição de produtos intermediários.<sup>25</sup>

Tabela 1. Linha do tempo das principais reações multicomponente<sup>26,27</sup>

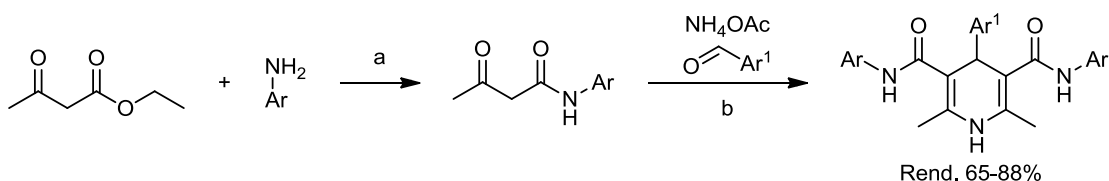
Nome	Ano	Reação
<b>Strecker</b>	1850	$\text{NH}_3 + \text{HCN} + \text{R-CHO} \longrightarrow \text{R-CH(NH}_2\text{)CN}$ <p style="text-align: center;"><math>\alpha</math>-ciano amina</p>
<b>Hantzsch</b>	1882	$\text{NH}_3 + \text{R-CO-CH}_2\text{-CO-R'} + \text{Ar-CHO} \longrightarrow \text{Dihidropiridina}$ <p style="text-align: center;">Dihidropiridina</p>
<b>Biginelli</b>	1891	$\text{H}_2\text{N-CO-NH}_2 + \text{R-CO-CH}_2\text{-CO-R'} + \text{Ar-CHO} \longrightarrow \text{Dihidropirimidinona}$ <p style="text-align: center;">Dihidropirimidinona</p>
<b>Mannich</b>	1912	$\text{R}_2\text{NH} + \text{HCHO} + \text{R''-CO-R'''} \longrightarrow \text{\beta-amino cetona}$ <p style="text-align: center;"><math>\beta</math>-amino cetona</p>
<b>Passerini</b>	1921	$\text{CN-R} + \text{R''-COOH} + \text{R'''-CO-R''''} \longrightarrow \text{\alpha-aciloxicarboxamida}$ <p style="text-align: center;"><math>\alpha</math>-aciloxicarboxamida</p>
<b>Ugi</b>	1959	$\text{-NH}_2 + \text{CN-R} + \text{R''-COOH} + \text{R'''-CO-R''''} \longrightarrow \text{\alpha-aminoacilamida}$ <p style="text-align: center;"><math>\alpha</math>-aminoacilamida</p>

No ano 1882, Arthur Rudolf Hantzsch<sup>6</sup> realizou a condensação multicomponente para obtenção de Dihidropiridinas (DHPs), utilizando aldeído, amônia e  $\beta$ -cetoésteres. Esses compostos heterocíclicos nitrogenados apresentaram grande importância na química medicinal. Vijesh *et al.*<sup>28</sup> relataram a síntese de DHPs com aldeídos derivados do pirazol (obtidos via reação de Vilsmeier-Haack) (**Esquema 6**) que apresentaram atividade antibacteriológica (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*), atividade antioxidante (DPPH) mas não exibiram resultados significantes ao teste antifúngico (*Aspergillus Flavus*, *Chrysosporium Keratinophilum*, *Candida Albicans*).



**Esquema 6.** Síntese de 1,4-dihidropiridinas derivadas do pirazol<sup>28</sup>

O fármaco Azelnidipina (**6**) apresentou atividade anti-inflamatória, contribuindo no tratamento de doenças cardíacas,<sup>29</sup> uma série 1,4-dihidropiridinas-3,5-carbamoil demonstrou ter atividade antituberculose e antibacteriológica (**Esquema 7**).<sup>30</sup>



(a) Terc-butóxido de potássio, etanol, refluxo 0,5-1h; 3-5min MW

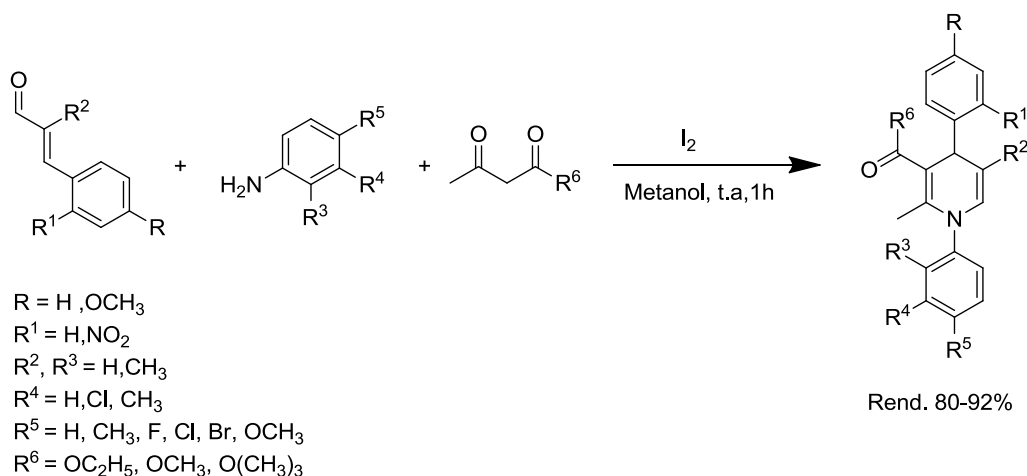
(b) etanol, refluxo, 20-30h; 5mol% nitrato de bário, Δ, 30-45min; MW, EtOH, 4-6min; Silica gel, MWI 4-6min

Ar = fenil, 4-metilfenil, 2-metilfenil

Ar<sup>1</sup> = 2-furil, 2-piridil, 2-tienil, 2-imidazolil, 2-pirrolil, 4-clorofenil, 4-fluorofenil, 4-etilfenil

**Esquema 7.** Esquema de síntese de 1,4-dihidropiridinas-3,5-carbamoil<sup>30</sup>

Kumar *et al.*<sup>31</sup> realizaram a síntese de *N*-aril-1,4-dihidropiridinas e demonstrou seu potencial antioxidante (via geração de radicais livres) e atividade antidislipídica (**Esquema 8**). Mas a principal atuação desses fármacos são como bloqueadores orgânicos do canal de cálcio, sendo as DHPs os principais agentes terapêuticos no tratamento de doenças cardiovasculares.<sup>7</sup>



**Esquema 8.** Esquema de síntese de *N*-aril-1,4-dihidropiridinas<sup>31</sup>

Objetivando melhores condições na síntese de compostos Hantzsch, como DHPs e polihidroquinolinas (PHQ), muitas metodologias foram utilizadas variando a natureza do solvente como o etanol,<sup>32</sup> metanol,<sup>18,33</sup> isopropanol<sup>34</sup> (solventes orgânicos próticos), acetonitrila (solvente orgânico aprótico),<sup>35</sup> água<sup>36</sup> ou até reações sem solvente.<sup>37-39</sup> Utilizando catalisadores metálicos como ferro,<sup>38-40</sup> ácidos de Lewis,<sup>32,34,35,41</sup> e não metálicos como ácidos de Brønsted<sup>18,33,41,42</sup> e bases de Lewis,<sup>35,41</sup> radiação de micro-ondas<sup>43</sup> ou luz na região do visível<sup>44</sup> para promover a catálise. E também o uso do ácido sulfâmico, o qual ganha destaque na síntese de compostos de Hantzsch com cadeias graxas,<sup>18,33,35,41</sup> alguns exemplos estão apresentados na **Tabela 2**.

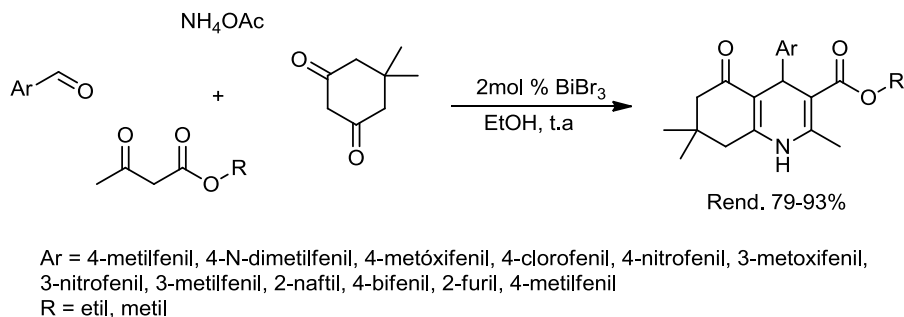


**Tabela 2.** Metodologias utilizados para síntese de compostos de Hantzsch

Metodologias	Solvente	Compostos	Rend. (%)	Ano
[Fe(CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ] e [Fe(CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	Isento	DHP e DMPH	85-99 <sup>40</sup>	2007
Hidrotalcita	CH <sub>3</sub> CN	DHP	18-75 <sup>45</sup>	2008
H <sub>2</sub> NSO <sub>3</sub> H	Isento	PHQ	89-94 <sup>42</sup>	2009
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	DHP e DHPM	82-99 <sup>36</sup>	2010
MW 150°C	Isento	DHP e PHQ	75-96 <sup>43</sup>	2012
InCl <sub>3</sub> /SiO <sub>2</sub>	<i>i</i> PrOH e isento	DHP e PHQ	50-90 <sup>34</sup>	2012
Luz W 150W	L-lactato de etila	DHP e PHQ	80-92 <sup>44</sup>	2013
MSI <sub>3</sub> PW	Isento	DHP	84-99 <sup>37</sup>	2014
Nano Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Isento	DHP e PHQ	82-96 <sup>38</sup>	2014
FePO <sub>4</sub>	Isento	DHP	75-80 <sup>39</sup>	2014
PPh <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> NSO <sub>3</sub> H, InCl <sub>3</sub> , Et <sub>3</sub> N	CH <sub>3</sub> CN	DHP <sup>a</sup>	22-48 <sup>35</sup>	2014
BiBr <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	PHQ	83-93 <sup>32</sup>	2015
H <sub>2</sub> NSO <sub>3</sub> H	CH <sub>3</sub> OH	PHQ <sup>a</sup>	70-86 <sup>18</sup>	2015
PPh <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> NSO <sub>3</sub> H e InCl <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	DHP <sup>a</sup> e PHQ <sup>a</sup>	62-81 <sup>41</sup>	2016
H <sub>2</sub> NSO <sub>3</sub> H	CH <sub>3</sub> OH	DHP <sup>a</sup>	75 <sup>33</sup>	2017

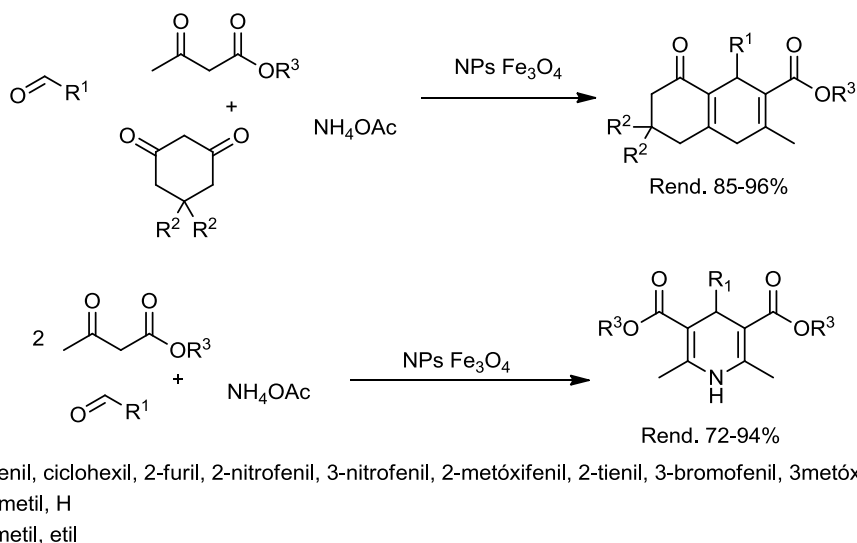
<sup>a</sup> Compostos de Hantzsch graxos

Dentre os trabalhos apresentados na **Tabela 2**, cabe destacar o estudo de Mohan *et al.*<sup>32</sup> o qual utilizaram brometo de bismuto (BiBr<sub>3</sub>) para síntese multicomponente não simétrica de polihidroquinolinas (**Esquema 9**), os autores destacam o catalisador pelo elevado rendimento apresentado na produção dos produtos, baixa toxicidade, fácil manuseio e pouco tempo de reação.



**Esquema 9.** Síntese de polihidroquinolinas utilizando  $\text{BiBr}_3$  como catalisador<sup>32</sup>

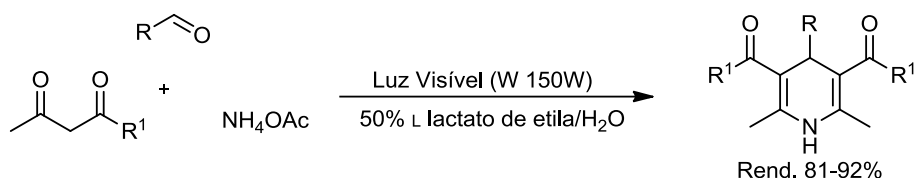
O potencial catalítico do ferro foi apresentado como nanopartículas (NPs) de óxido de ferro ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) sendo utilizadas na síntese multicomponente de DHPs e PHQs, em condições sem solvente, pouco tempo de reação, sendo um catalisador de baixo custo com fácil recuperação, podendo ser reciclado por 5 vezes sem perder o potencial catalítico (**Esquema 10**).<sup>38</sup>



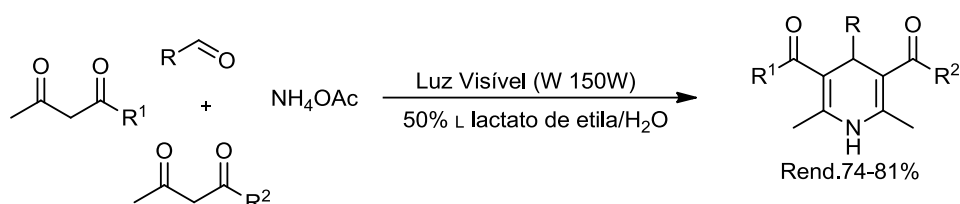
**Esquema 10.** Síntese de DHPs e PHQs utilizando nanopartículas de ferro como catalisador<sup>38</sup>

No trabalho Ghosh *et al.*<sup>44</sup> foi utilizado luz na faixa do visível (através de lâmpada de tungstênio a 150W) para síntese, ambientalmente amigável, de 1,4-dihidropiridinas e polihidroquinolinas, o **Esquema 11** apresenta as DHPs e PHQs sintetizadas neste trabalho. Foram avaliados os solventes tolueno, acetonitrila, dimetilsulfóxido, etanol, água e L-lactato de etila 100% ou em

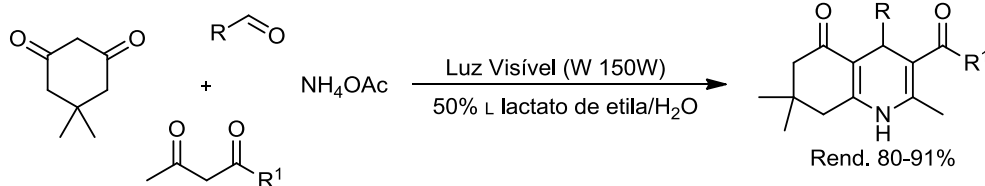
solução aquosa (5-85%), sendo que a polaridade do solvente favoreceu a formação do produto. Os melhores rendimentos do produto isolado foram para o L-lactato de etila 50% em água como co-solvente.



R = fenil, 4-nitrofenil, 4-metoxifenil, 4-hidróxifenil, 4-clorofenil, 4-fluorofenil, 3-nitrofenil, 2-furil, *n*-propil, 2-piridil, 4-N-dimetilfenil  
 R<sup>1</sup> = etóxil, metóxil, metil



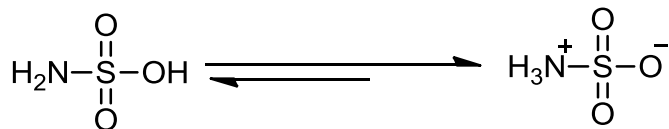
R = 4-nitrofenil, 4-metoxifenil, 4-fluorofenil  
 R<sup>1</sup> = etóxil R<sup>2</sup> = metil



R = 4-nitrofenil, 4-metoxifenil  
 R<sup>1</sup> = etóxil, metil

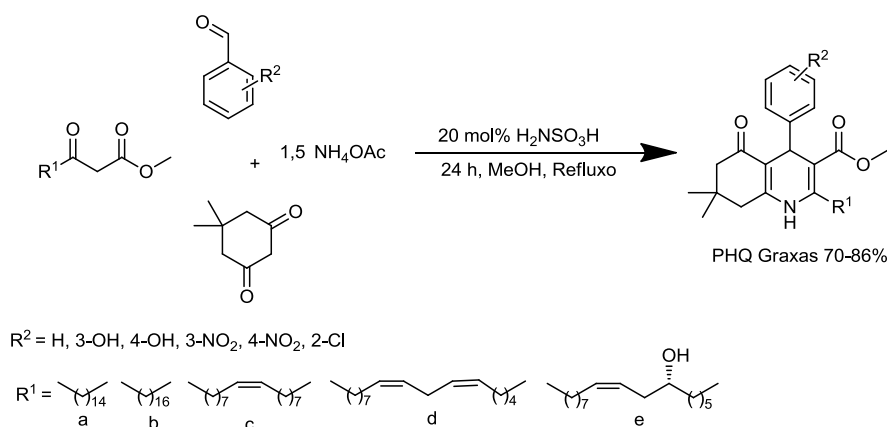
**Esquema 11.** Síntese de DHPs e PHQs utilizando luz na faixa do visível como catalisador<sup>44</sup>

Na **Tabela 2** podemos destacar o potencial catalítico do ácido sulfâmico (**22**) o qual é um catalisador de baixo custo, quimicamente estável, não corrosivo, não higroscópico e não tóxico.<sup>46</sup> Dissolve moderadamente em água e é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos.<sup>47</sup> Além do mais apresenta resultados satisfatórios em síntese de compostos de Hantzsch.<sup>18,33,35,41,42</sup> Este ácido de Brønsted apresenta tem caráter Zwitteriônico, onde a estabilidade da forma Zwitterion prevalece sob a forma neutra, conforme apresenta **Figura 3**.<sup>48</sup>



**Figura 3.** Equilíbrio Zwitteriônico do Ácido Sulfâmico

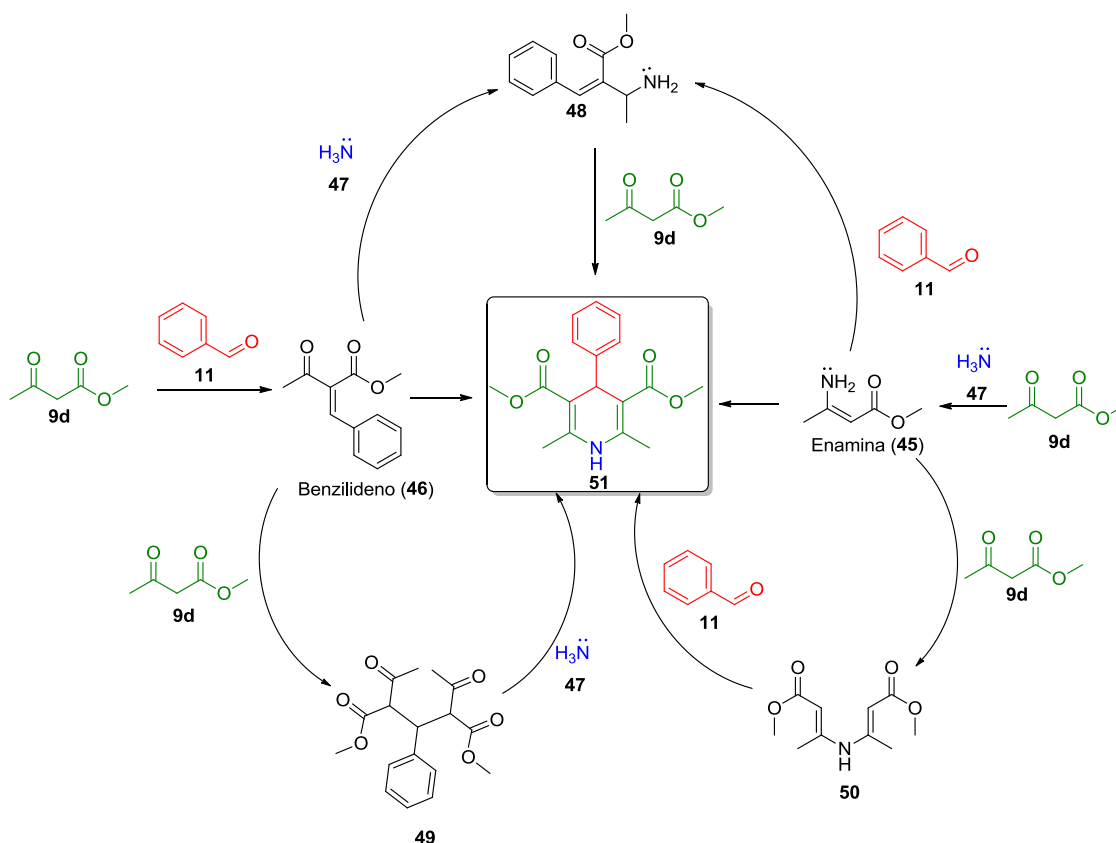
Foroughifar *et al.*<sup>42</sup> utilizaram ácido sulfâmico (AS) como catalisador para a síntese de uma série de PHQs. Em nosso grupo de pesquisa alguns trabalhos já foram publicados utilizando este catalisador, na síntese de novas PHQs híbridas derivadas de ácidos graxos, Fontecha-Tarazona *et al.*<sup>18</sup> utilizaram o ácido sulfâmico com excelentes rendimentos. Na síntese de outra série de PHQs híbridas graxas C3-substituídas, a efetividade do ácido sulfâmico foi avaliada juntamente com a trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) e o cloreto de índio (InCl<sub>3</sub>), sendo os melhores resultados observados para o AS (**Esquema 12**).<sup>41</sup>



**Esquema 12.** Síntese de PHQs graxas utilizando ácido sulfâmico como catalisador<sup>18</sup>

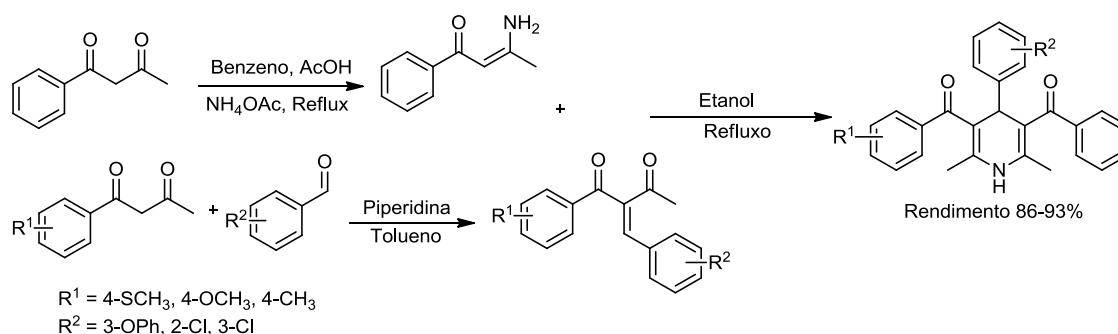
Na elucidação das possíveis rotas de intermediários formados na reação multicomponente de Hantzsch, Katritzky *et al.*<sup>49</sup> realizaram experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), onde observaram que para todas possíveis rotas, os intermediários enamina (**45**) e benzilideno (**46**) são observados, e a principal rota para formação de DHPs envolve adição de Michael destes intermediários. Eberlin *et al.*<sup>50</sup> monitoraram esta reação multicomponente através de reagentes marcadores de carga, por espectrometria de massa com ionização por eletrospray (ESI-MS), neste

trabalho foi possível identificar a presença fundamental no mecanismo dos intermediários citados anteriormente. Assim o **Esquema 13** apresenta as rotas mecanísticas comumente encontrados na literatura para reação de 1,4-dihidropiridinas.



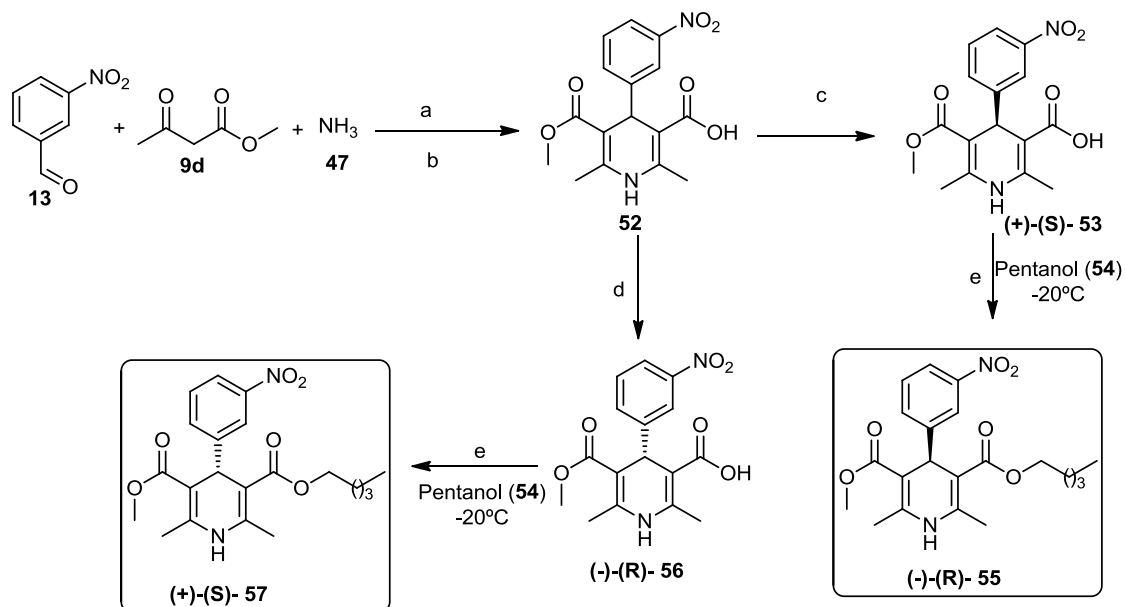
**Esquema 13.** Mecanismo da síntese multicomponente de dihidropiridinas de Hantzsch<sup>21</sup>

Embora as reações multicomponentes apresentem diversas vantagens, muitos autores realizam suas pesquisas na reação de dihidropiridinas em etapas. Radadiya *et al.*<sup>51</sup> realizou a síntese de 1,4-dihidropiridinas não simétrica em três etapas (**Esquema 14**). Inicialmente a enamina foi obtida utilizando ácido acético como catalisador, após realizou a condensação de Knoevenagel do aldeído com o composto dicarbonílico utilizando piperidina como catalisador, e finalmente a síntese da DHP pela reação dos dois intermediários. O autor justificou o uso deste procedimento em 3 etapas devido ao baixo rendimento das DHPs obtidas através das reações multicomponentes.



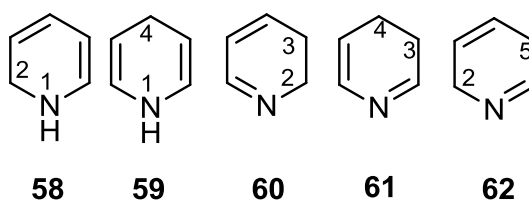
**Esquema 14.** Síntese de DHPs em 3 etapas<sup>51</sup>

Ao utilizar compostos 1,3-dicarbonílicos distintos na síntese de dihidropiridinas (não simétricas), ocorre a formação de uma mistura racêmica, devido ao carbono benzílico assimétrico formado. Com o uso de reagentes quirais essa mistura pode ser separada. Zhang *et al.*<sup>52</sup> também sintetizou DHPs não simétricas e opticamente ativas. Inicialmente a síntese multicomponente clássica foi realizada, após ocorreu a hidrólise de uma das carbonilas do éster por meio de uma precipitação com base orgânica quiral, o produto (+)-(S)-**53** e (-)-(S)-**56** foi separado. Este monoácido reage com cloreto de tionila para formação de um cloreto de acila, o qual pode reagir facilmente com pentanol (**54**) para obtenção do enantiomeros (+)-(S)-**55** e (-)-(S)-**57**, como apresenta **Esquema 15**. Procedimento semelhante foi por Shibanuma *et al.*<sup>53</sup> na síntese não simétrica do fármaco Nicardipina (**5**), sendo que foi utilizado pentacloreto de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) para formação do intermediário haleto de acila.



**Esquema 15.** Esquema da síntese assimétrica de compostos de Hantzsch<sup>52</sup>

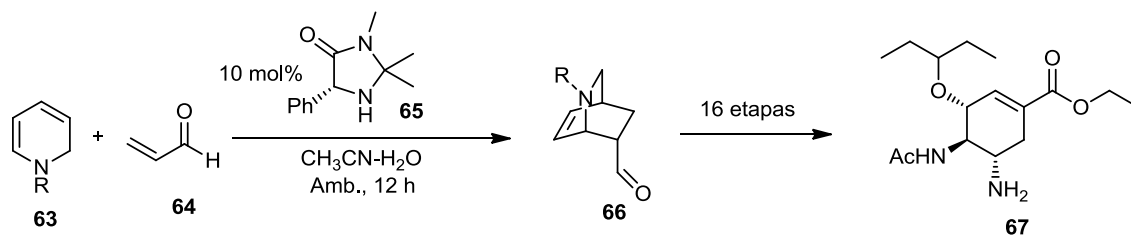
Há 5 isómeros teóricos de dihidropiridinas descritos na literatura, sendo a 1,4-dihidropiridina **59** a mais estável termodinamicamente, seguido do isômero 1,2 **58**, conforme apresentado na **Figura 2**. As estruturas **60-62** podem isomerizar espontaneamente por transferência de prótons para os isômeros estáveis **58** e **59**.<sup>54</sup>



**Figura 4.** Isómeros das dihidropiridinas<sup>54</sup>

As 1,4-dihidropiridinas tem seu potencial reconhecido por muitos estudos descritos na literatura, no entanto há pouco trabalhos publicados sobre os isômeros 1,2-dihidropiridinas sendo sua principal aplicação com intermediário na síntese de derivados de isoquinuclidinas.<sup>55</sup>

Derivadas 1,2-dihidropirinas ganharam destaque por estar presente na síntese de um importante fármaco para influenza tipo A, B e H5N1 (gripe aviária), o Tamiflu (Oseltamivir) (**67**), o intermediário isoquinclidina (**66**) é formado pela reação de Diels-Alder entre a 1,2-dihidropirinas **63** e acroleína (**64**) (dienófilo) utilizando catalisador de MacMillan (**65**) conforme **Esquema 16**.<sup>56,57</sup>

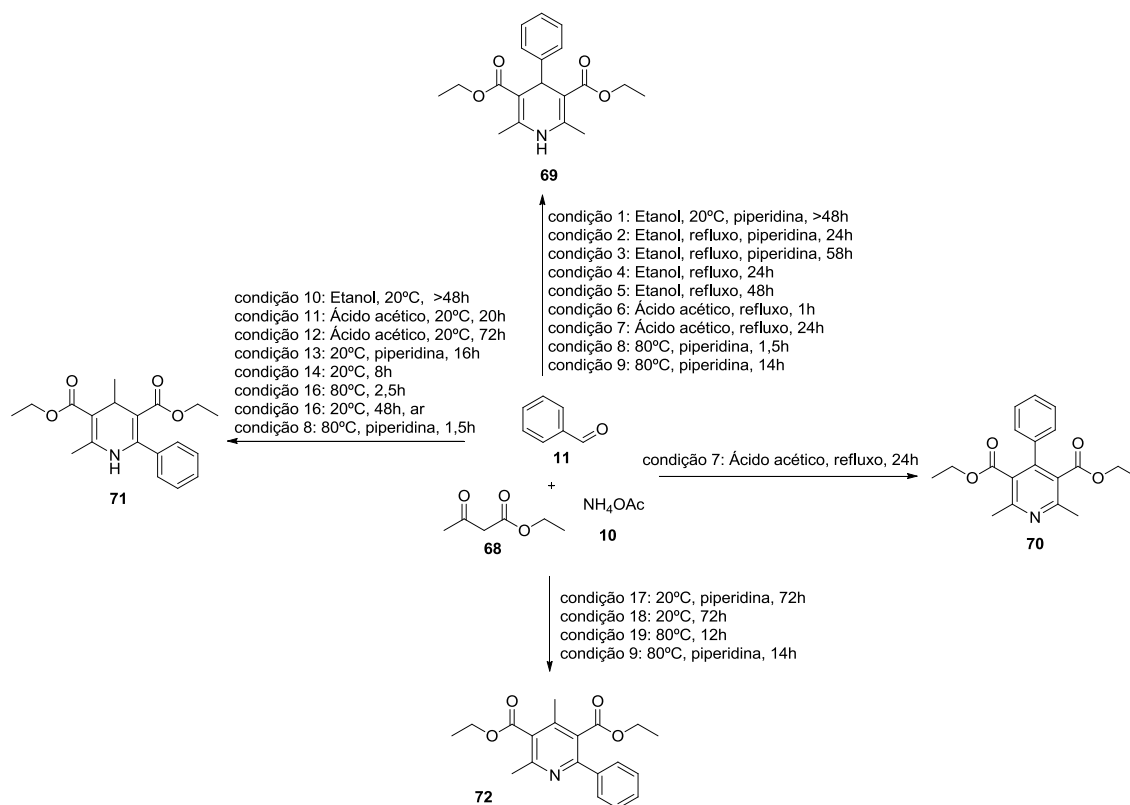


R = Benziloxilcarbonila

**Esquema 16.** Esquema de síntese do Tamiflu<sup>56,57</sup>

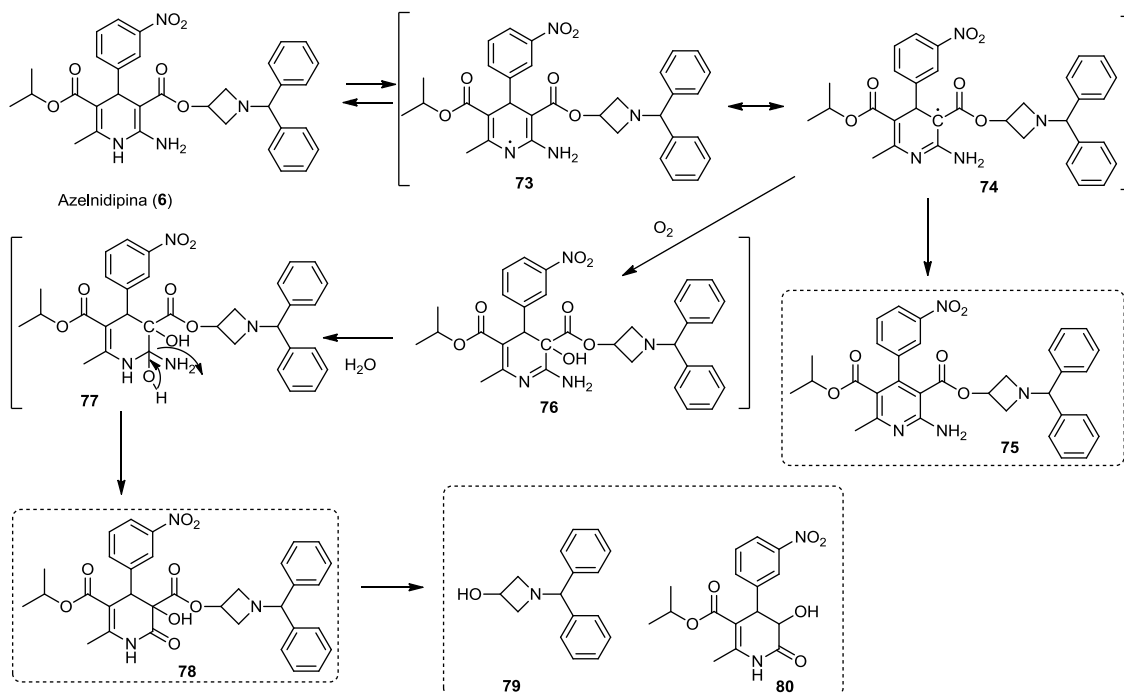
O monitoramento da competição entre os produtos 1,2-dihidropiridina, 1,4-dihidropiridina, 2-arilpiridina e 4-arilpiridina, foi realizado por Shen *et al.*,<sup>58</sup> diferentes condições foram realizadas no intuito de verificar qual produto era favorecido. De maneira geral, elevada temperatura favoreceu a formação da 1,4-dihidropiridina **69**, temperatura baixa e reações sem solvente favoreceram o produto 1,2-dihidropiridina **71** e em elevados períodos de reação o produto 2-arilpiridina **72** foi favorecido conforme apresenta **Esquema 17**. O composto 4-arilpiridina **70**, não foi majoritário em nenhuma condição testada, e apenas foi observado na **condição 7** com o rendimento de 11%,





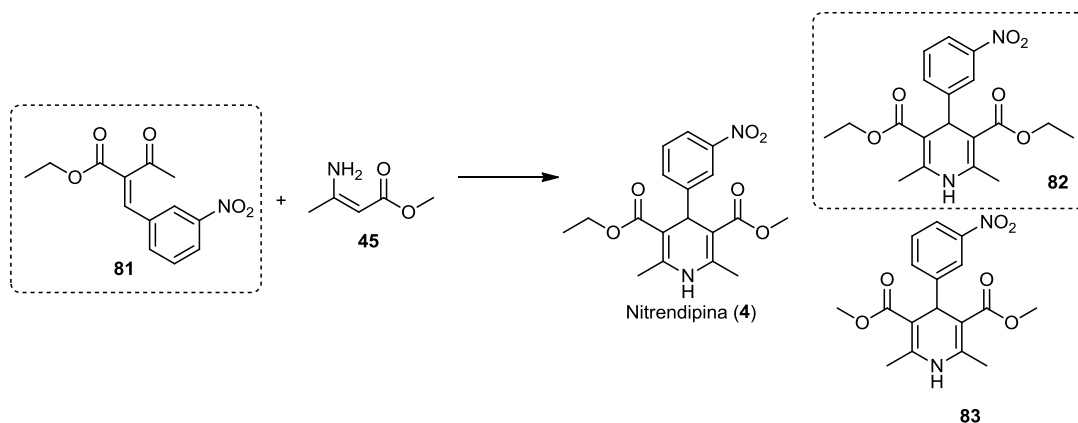
**Esquema 17.** Avaliação de dihidropiridinas e derivados em reações multicomponente.<sup>58</sup>

Na literatura há muitos trabalhos que estudam os compostos de degradação gerados por dihidropiridinas, assim Ueyama *et al.*<sup>59</sup> observaram quatro produtos de decomposição da Azelnidipina (**6**). O produto 4-arilpiridina **75**, e derivados de reações de oxidação seguida de hidrólise (**78-80**), conforme apresenta **Esquema 18**, a formação do produto de degradação **78** foi governada pela presença de água no meio.



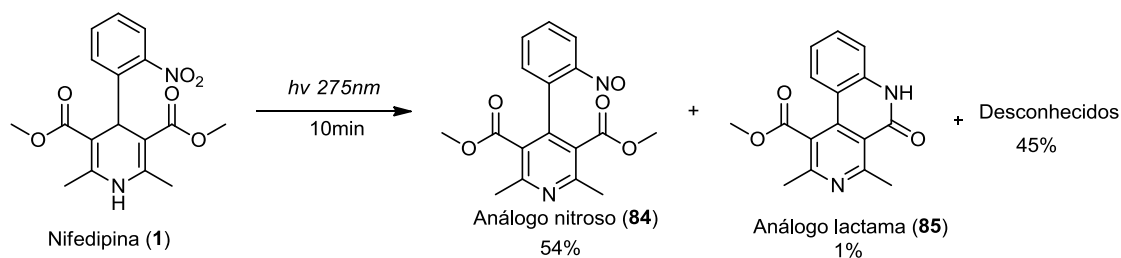
**Esquema 18.** Produtos de degradação da Azelnidipina<sup>59</sup>

No estudo de contaminantes da Nitrendipina, foram detectados dois subprodutos em amostras do fármaco por HPLC (*High-performance liquid chromatographic*) com detector na faixa do ultravioleta a 238nm. No planejamento inicial, o autor relata a possibilidade de detectar quatro contaminantes, baseado no processo de síntese do fármaco, mas apenas o derivado simétrico **82** e o intermediário benzilideno **81** foram detectados, conforme apresenta a **Esquema 19**.<sup>60</sup>



**Esquema 19.** Subprodutos detectados em amostras de Nitrendipina<sup>60</sup>

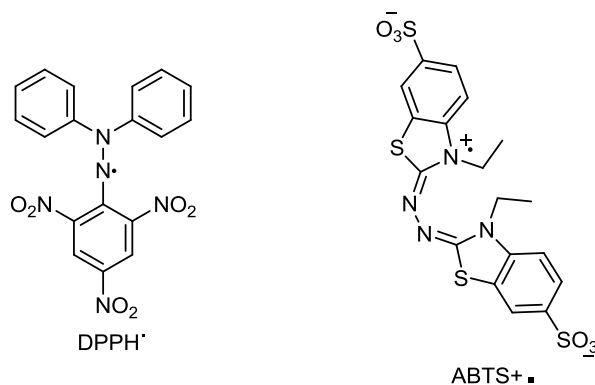
Sabendo da fotossensibilidade de DHPs derivadas de nitrobenzaldeídos, produtos de fotodegradação *in vivo* da Nifedipina (**1**) foram relatados por Vries *et al.*,<sup>61</sup> com uma exposição de 10 min a radiação ultravioleta (275nm), o fármaco se decompõe em um análogo nitroso **84** e uma lactama **85**, apresentados no **Esquema 20**.



**Esquema 20.** Análogos de fotodegradação da Nifedipina<sup>61</sup>

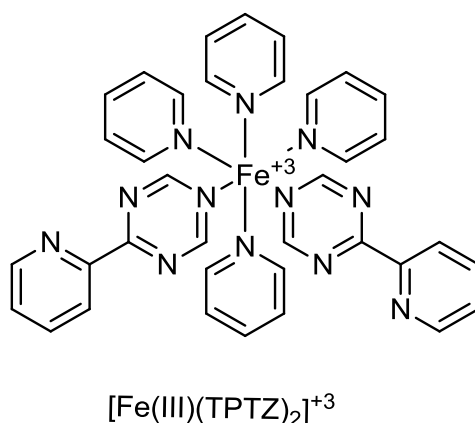
### 3.2. Atividade antioxidante

As metodologias mais utilizadas para determinação do potencial antioxidante via radical livre são o método do 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolina-6-ácido-sulfônico) ABTS e DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila) (**Figura 5**). A primeira técnica monitora o consumo do radical livre ABTS por compostos doadores de hidrogênio sendo convertido em uma forma não colorida de ABTS.<sup>62</sup> O método DPPH se baseia na reação de redução do radical livre DPPH com a amostra sendo monitorada pela variação de coloração (roxa ao amarelo) por métodos espectroscópicos na região do visível.<sup>63</sup>



**Figura 5.** Estrutura dos radicais livre DPPH e ABTS

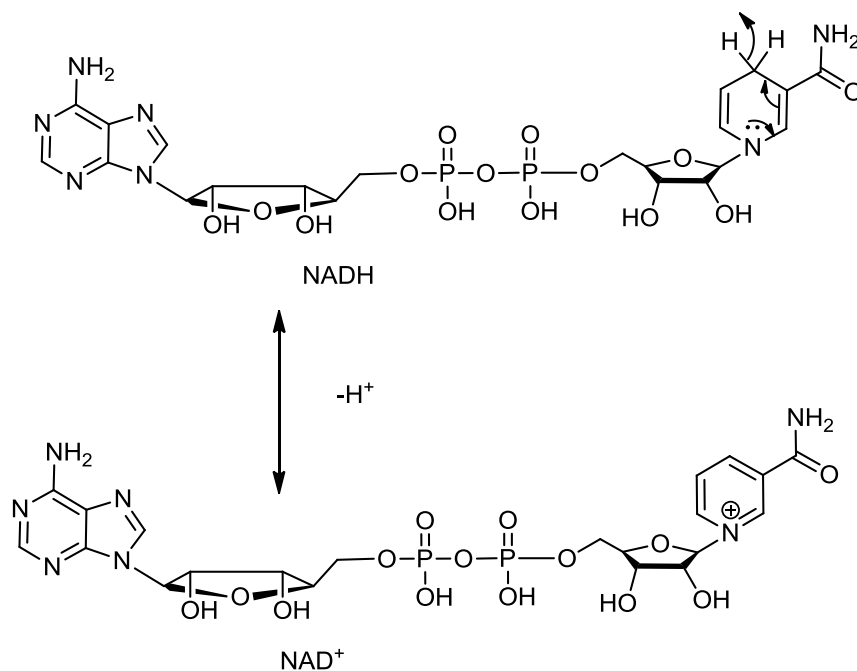
Outro método muito utilizado para avaliação da atividade antioxidante é o FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*), neste método, diferente dos outros anteriores, não acompanha o sequestro de radicais livres, mas sim monitora a redução do complexo de ferro com 2,4,6-tripiridis-triazina (TPTZ), **Figura 6**. No início da reação o complexo tem coloração azul-claro, e vai aumentando a intensidade da cor conforme a formação do complexo de  $\text{Fe}^{+2}$  sendo monitorado por métodos espectroscópicos.<sup>64</sup>



**Figura 6.** Complexo de ferro com TPTZ

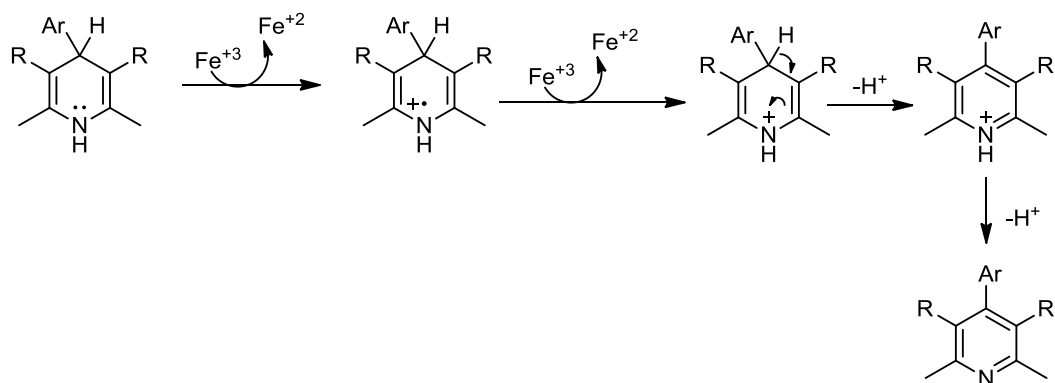
As moléculas com propriedades antioxidantes são definidas como compostos que podem proteger contra o ataque de radicais livres, assim prevenindo e diminuindo a oxidação de macromoléculas.<sup>5</sup>

As dihidropiridinas são análogas ao Dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH), esta coenzima é responsável por bioeduções em sistemas biológicos.<sup>65</sup> Essas desidrogenases podem atuar como agentes redutores fornecendo hidrogênio ao meio, podendo ser comparada a redução química promovida por hidretos metálicos, conforme apresenta o **Esquema 21**.<sup>66</sup> Neste sentido, o estudo da atividade antioxidante de DHPs é fundamental.



**Esquema 21.** Dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH/NAD<sup>+</sup>)<sup>66</sup>

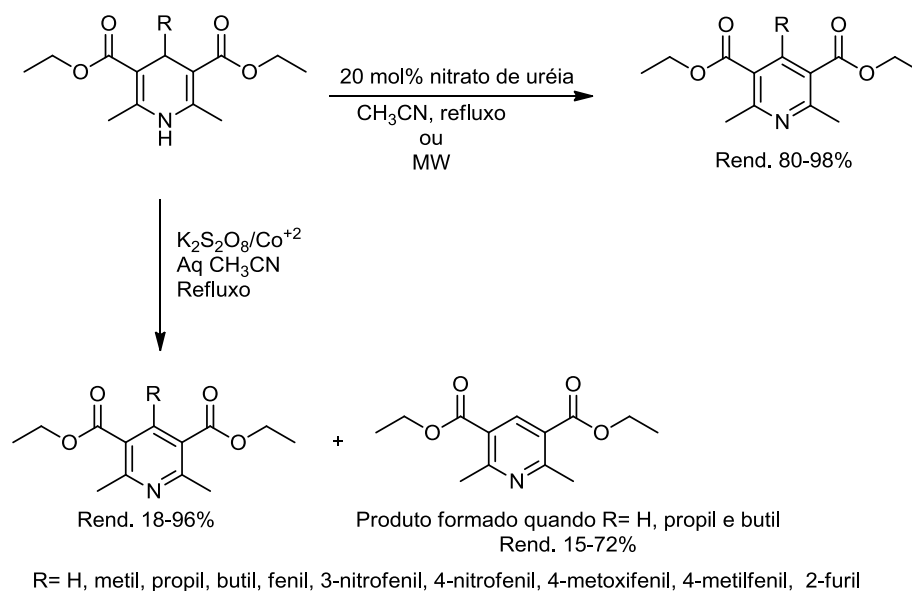
O processo de aromatização de anel heterocíclico das 1,4-dihidropiridinas é a base para atuação destes compostos com antioxidantes. Heravi et al<sup>67</sup> apresenta o mecanismo de oxidação de DHPs intermediada por íons  $Fe^{+3}$  no **Esquema 22**.



**Esquema 22.** Mecanismo de oxidação de DHPs por íons  $Fe^{+3}$ <sup>67</sup>

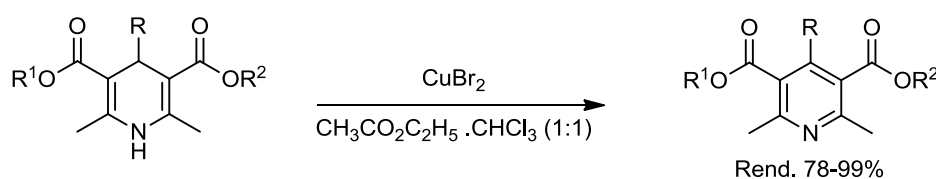
A oxidação de 1,4-dihidropiridinas fornece fácil acesso a compostos derivados da piridina, os quais são amplamente utilizados como intermediários em síntese orgânica.<sup>13</sup>

Buscando a aromatização oxidativa do anel 1,4-dihidropiridina, Anniyappan *et al.*<sup>65</sup> utilizou dois sistemas com oxidantes estáveis, o primeiro contendo nitrato de ureia e o segundo peroxodissulfato de sódio com cobalto (II), o qual apresentou dois produtos de aromatização de DHPs, conforme **Esquema 23**.



**Esquema 23.** Esquema de aromatização de DHPs<sup>65</sup>

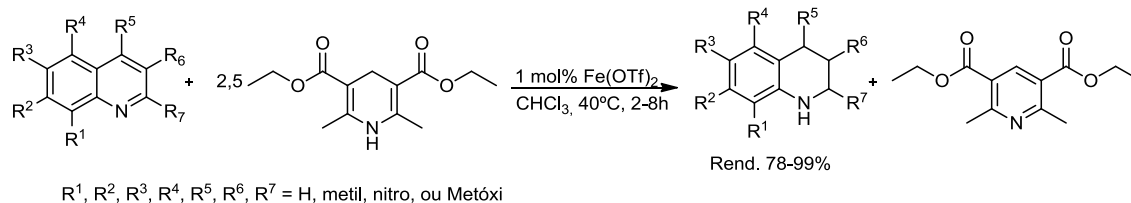
Ghosh *et al.*<sup>68</sup> utilizou brometo de cobre como oxidante heterogêneo na aromatização de DHPs, conforme apresenta o **Esquema 24**.



R= H, metil, fenil, 3-nitrofenil, 4-nitrofenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 4-clorofenil, 4-bromofenil, 2-fluorofenil  
R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> = metil e etil

**Esquema 24.** Esquema de aromatização de DHPs<sup>68</sup>

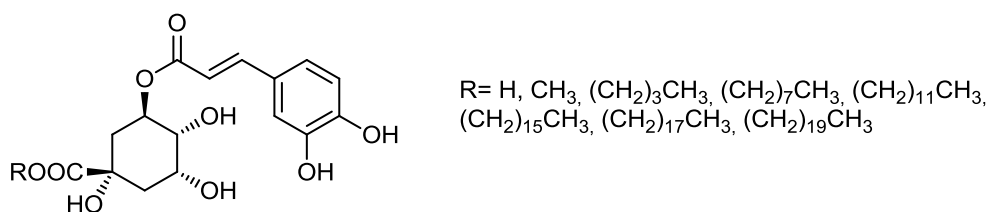
Muitos autores utilizam dihidropiridinas no processo de redução de quinolinas e derivados, o processo envolve a presença de catalisadores onde as DHPs fornecem hidrogênio ao meio reacional<sup>68-71</sup> conforme apresenta **Esquema 25**.



**Esquema 25.**Esquema de redução de quinolinas<sup>69</sup>

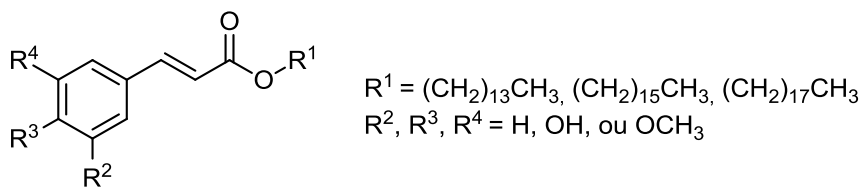
Diversos compostos com cadeia graxa apresentam interessante atividade antioxidante, como os ácidos graxos, principalmente os que possuem cadeia poliinsaturada.<sup>72</sup> Esses compostos também despertam interesse devido a teoria do paradoxo polar, esta teoria afirma que compostos apolares tendem a ser antioxidantes mais eficazes em meios polares, a situação inversa ocorre com antioxidantes polares.<sup>73</sup> Embora esta teoria motive muitos autores a realizar inserção de cadeias graxas em antioxidantes conhecidos, há limitações na relação entre o tamanho da cadeia e atividade antioxidante, chamado efeito de corte.<sup>74</sup>

Na atividade antioxidante de ésteres graxos derivados do ácido clorogênico (**Figura 7**) foi possível observar o efeito de corte, houve um aumento da atividade antioxidante até compostos com 12 carbonos, após ocorreu queda neste potencial.<sup>75</sup>



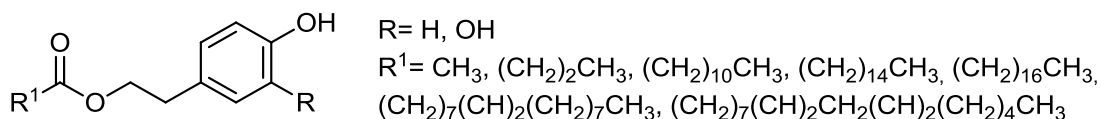
**Figura 7.**Ésteres graxos derivados do ácido clorogênico<sup>75</sup>

No trabalho de Borges *et al.*<sup>76</sup> a inserção de cadeias graxas (mirística, palmítica e esteárica) em derivados do ácido hidroxicinâmico não alterou significativamente a atividade antioxidante em relação aos compostos análogos não graxos (**Figura 8**).



**Figura 8.** Derivados graxos do ácido hidroxicinâmico<sup>76</sup>

Espartero *et al.*<sup>77</sup> realizou a síntese de ésteres graxos de tirosol e hidroxitirosol e atividade antioxidante em meios lipofílicos (método Rancimat) e em meios hidrofílicos (DPPH e ABTS), os resultados apresentados mostraram que não houve grandes variações de potencial antioxidante no aumento da cadeia alquílica, mas foi observado que em meio lipofílico os novos compostos graxos propostos apresentaram menor atividade antioxidante, **Figura 9**.



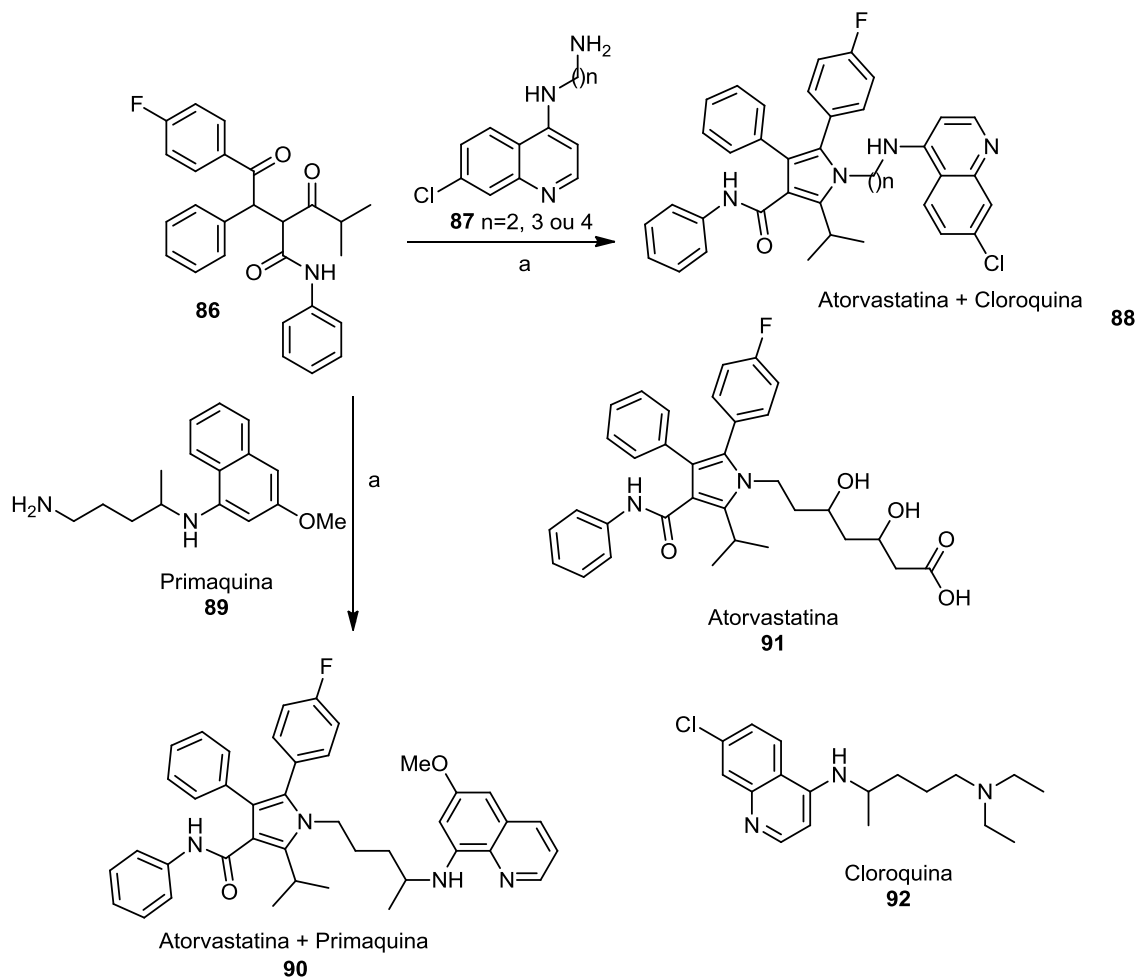
**Figura 9.** Ésteres graxos de tirosol e hidroxitirosol<sup>77</sup>

### 3.3 Compostos híbridos

Os compostos híbridos podem ser definidos como moléculas com mais de uma função química, tendo ação biológica diferente e atuando com propriedades distintas, não necessariamente no mesmo alvo. Para uma produção farmacológica mais sustentável, essas moléculas de ação dupla tem grande potencial.<sup>78</sup>

Na busca de um híbrido antiplasmódico, Boechat *et al.*<sup>79</sup> fez a síntese de derivados da Atorvastatina (**91**) com a Primaquina (**89**) ou Cloroquina (**92**) via síntese de Paal-Knorr. Os novos híbridos (**90** e **88**) apresentaram melhor desempenhos que os compostos de origem, o **Esquema 26** apresenta o Esquema de reação para síntese destes compostos.



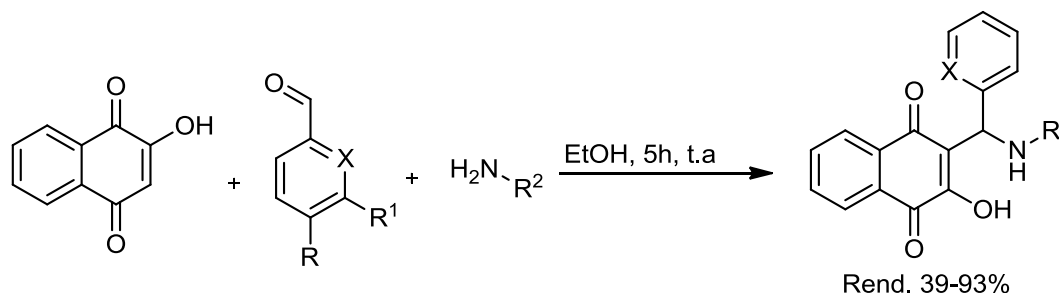


(a): Ácido píválico, THF/ $C_6H_{12}$ , 80-100°C

**Esquema 26.** Esquema de síntese para novos derivados híbridos da Atorvastatina<sup>79</sup>

Uma estratégia interessante para modular compostos híbridos é a combinação de moléculas biologicamente ativas em um único composto, neste sentido os compostos heterocíclicos híbridos derivados de fontes renováveis (como os ácidos graxos) tem destaque na literatura.<sup>17</sup>

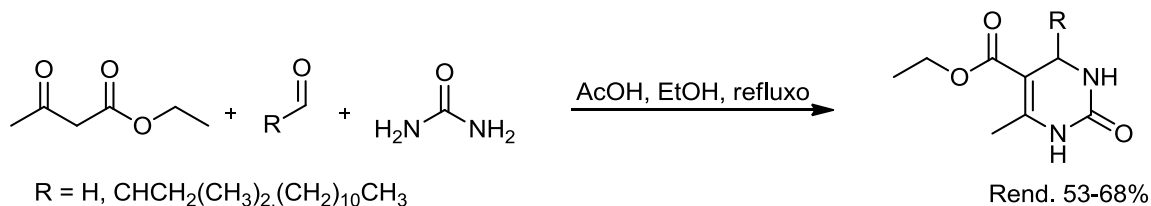
Mahal *et. al.*<sup>80</sup> realizou a síntese multicomponente de Mannich, utilizando aminas graxas e 2-Hidroxi-1,4-naftoquinona, produto natural presente na planta Hena. As novas bases Mannich apresentaram significativo potencial antitumoral, **Esquema 26**.



R, R<sup>1</sup> = H, OCH<sub>3</sub>, F, OH  
 R = (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub>  
 X = CH, N

**Esquema 27.** Bases de Mannich graxas<sup>80</sup>

Na síntese de Biginelli, utilizando aldeídos graxos (C12:0), Kumarasamy *et al.*<sup>81</sup> apresentaram dihidropimidinonas com baixa citotoxicidade e seletiva atividade antiviral.

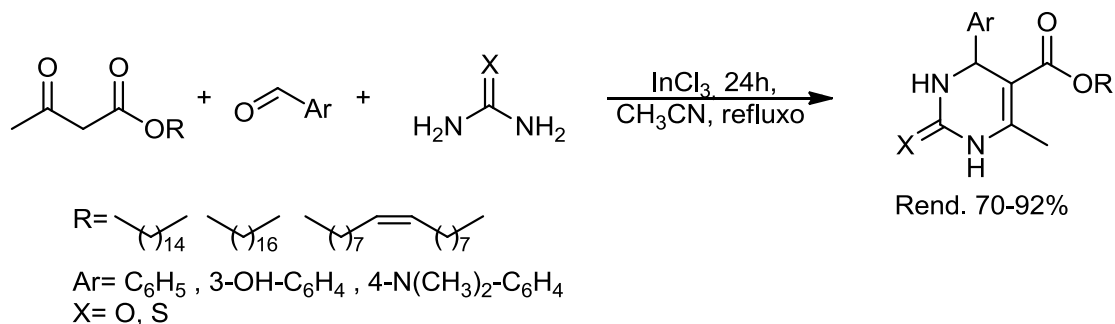


R = H, CHCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>

**Esquema 28.** Síntese se compostos de Biginelli Graxos<sup>81</sup>

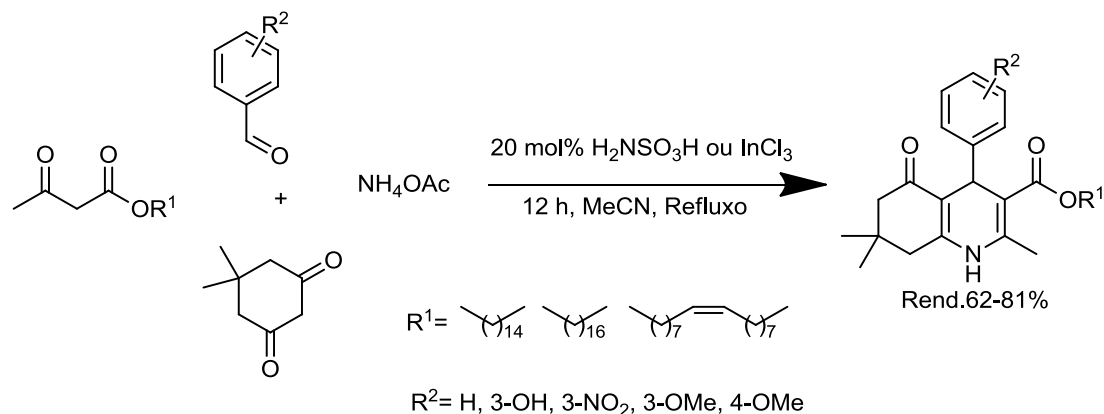
Visando o uso de precursores sustentáveis, e fundamentado nos princípios de síntese ambientalmente amigáveis,<sup>22</sup> o nosso laboratório desenvolveu diversos compostos híbridos derivados de ácidos graxos com potencial tecnológico e/ou farmacológico. Lopes *et al.*<sup>82</sup> realizaram a aminólise de diferentes ésteres graxos, Montes D'Oca *et al.*<sup>83</sup> obtiveram amidas graxas por metodologia direta de ácidos graxos (palmítico, esteárico, oleico, linoleico e ricinoleico) e com destaque para os derivados do ácido ricinoleico em atividade antituberculose. Uma série de novos compostos com propriedades gelificantes, N-acil-aminoácidos graxos foram sintetizados por Duarte *et al.*<sup>84</sup> observando a formação de géis em vários solventes. Rodrigues *et al.*<sup>85</sup> realizaram a síntese de derivados graxos de isoniazida com melhora significativa das propriedades antibacteriana, principalmente em derivados do ácido palmítico.

Foram sintetizadas novas dihidropirimidinonas derivadas de ácidos graxos, através da reação multicomponente de Biginelli, conclui-se neste trabalho que moléculas análogas do fármaco Monastrol com cadeia derivada do ácido palmítico (**Esquema 28**) apresentaram melhores resultados na atividade antitumoral<sup>19</sup>.

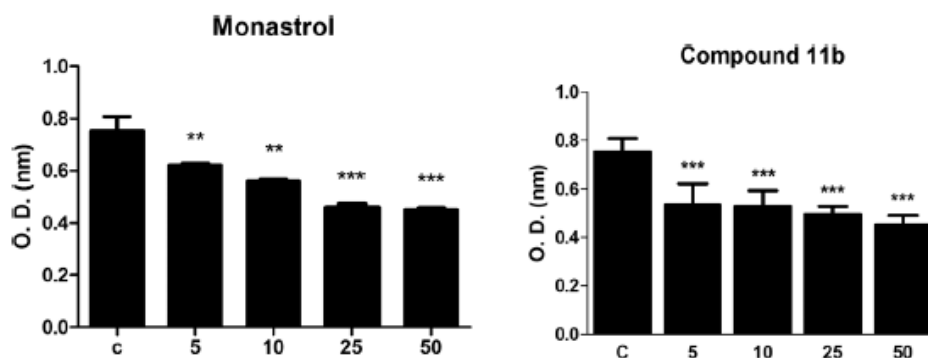


**Esquema 29.** Esquema de síntese de novas dihidropirimidinonas híbridas graxas<sup>19</sup>

Utilizando a reação multicomponente de Hantzsch Fontecha-Tarazona *et al.*<sup>18</sup> realizaram uma nova série de Polihidroquinolinas graxas C-2-substituídas com elevados rendimentos. Cabrera *et. al.*<sup>41</sup> realizaram a síntese de PHQs C-3 substituídas (**Esquema 30**), avaliando também seu potencial antitumoral (Glioma C6-rato), onde o derivado do ácido esteárico e do 3-hidroxibenzaldeído (identificado com **11b**) apresentou melhor redução da viabilidade celular em comparação ao fármaco de referência, Monastrol, conforme apresenta **Figura 10**.

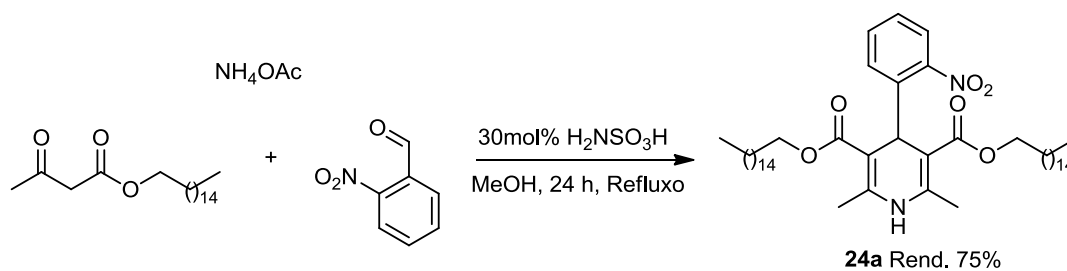


**Esquema 30.** Síntese de polihidroquinolinas graxas, C-3 substituídas<sup>41</sup>



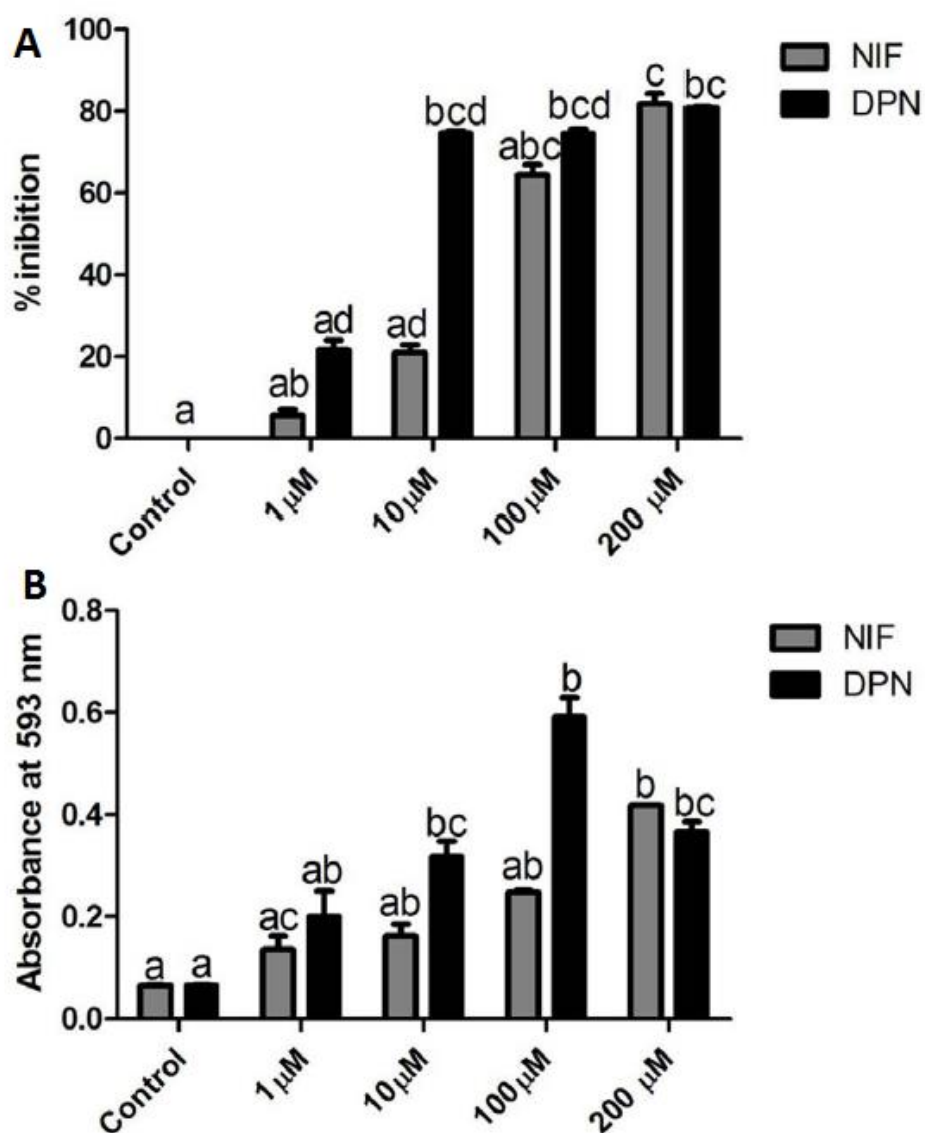
**Figura 10.** Efeito de diferentes concentrações na viabilidade celular de Glioma (C6) após 72h. C(DMSO), 5μM, 10μM, 25μM e 50μM de amostra de Monastrol ou **11b**

No trabalho de Santa-Helena et. al.<sup>33</sup> foi possível mensurar o potencial cardioprotetor de uma nova DHP derivada do ácido palmítico **24a**, conforme **Esquema 31**.



**Esquema 31.** Síntese de análogo graxo da Nifedipina<sup>33</sup>

Este composto híbrido apresentou melhor potencial antioxidante que a Nifedipina pelos métodos ABTS e FRAP (**Figura 11**).



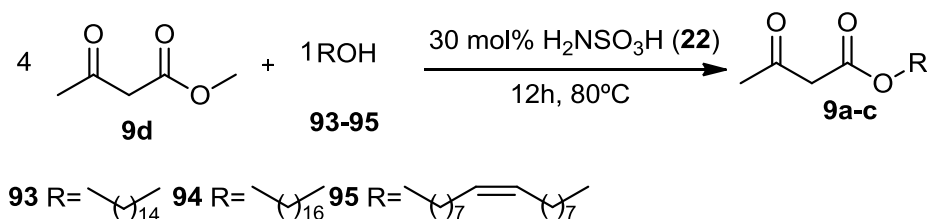
**Figura 11. A** Atividade antioxidante pelo método ABTS em % de inibição em relação ao controle. **B** Atividade antioxidante pelo método FRAP (expresso em Absorbância) <sup>33</sup>

A nova molécula **24a** também apresentou melhora na viabilidade celular e maior redução de espécies reativas de oxigênio de cardioblastos (células H9c2), após isquemia e reperfusão, possibilitando um superior efeito cardioprotetor que o fármaco de referência, Nifedipina (**1**).

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Síntese de 1,4-dihidropiridinas graxas simétricas

Inicialmente foram sintetizados os acetoacetatos graxos **9a**, **9b** e **9c** derivados dos ácidos graxos palmítico (C16:0), esteárico (C18:0) e oleico (C18:1), respectivamente, conforme protocolo estabelecido em trabalho anterior.<sup>19,86</sup> Os compostos foram obtidos através da transesterificação dos respectivos álcoois graxos **93-95** com acetoacetato de metila (**9d**), utilizando ácido sulfâmico (**22**) como catalisador (**Esquema 32**). O rendimento variou de 78-93% conforme apresenta **Tabela 3**.



**Esquema 32.** Síntese dos acetoacetatos graxos

**Tabela 3.** Rendimento dos acetoacetatos graxos sintetizados

Identificação	Estrutura	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>9a</b>		93
<b>9b</b>		90
<b>9c</b>		78

Condições reacionais: 4 mmol acetoacetato de metila (**9d**), 1 mmol álcool graxo **93**, **94** ou **95b**, 30 mol% de ácido sulfâmico (**22**), 12 h, 80°C

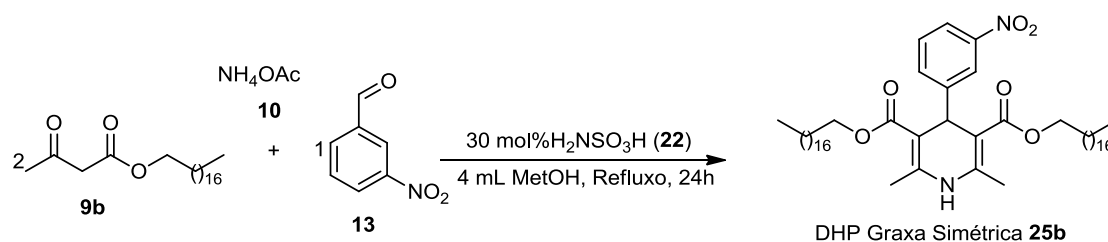
<sup>b</sup> rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna

Baseado na síntese de compostos de Hantzsch graxos, desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa, foram estabelecidas algumas variações para otimização das condições reacionais. Fontecha-Tarazona *et al.*<sup>18</sup> realizaram a síntese de PHQs C-2 substituídas utilizando ácido sulfâmico (**22**) como catalisador e metanol como solvente, neste trabalho foi avaliado o tempo de reação (4-36h) e a quantidade de catalisador 5-30 mol%. As melhores condições apresentadas foram para um período de 24h de reação, e quantidade de catalisador de 20 ou 30 mol%, com rendimento de 83 e 81% respectivamente.

No trabalho de Rosa<sup>35</sup> foi realizada a síntese de DHPs graxas e os compostos foram obtidos em rendimentos de 22-48%. Neste trabalho também foram investigados o uso de  $\text{InCl}_3$ , trietilamina, trifenilfosfina e ácido sulfâmico como catalisadores nas concentrações de 20 e 30 mol%. Entretanto, os catalisadores que apresentaram maiores desempenhos foram o ácido sulfâmico (**22**) e o  $\text{InCl}_3$  ambos na quantidade de 30 mol%. Também foram sintetizadas PHQs graxas C-3 substituídas em rendimentos de 62-81% utilizando cloreto de índio e ácido sulfâmico (**22**) como catalisador (20 mol%) e acetonitrila como solvente.<sup>35,41</sup>

Nosso grupo de pesquisa vem apresentando diversos resultados que demonstram o potencial catalítico do ácido sulfâmico (**22**) como na esterificação de ácidos graxos,<sup>46</sup> transesterificação de acetoacetatos,<sup>86</sup> e na síntese de compostos Hantzsch,<sup>18,33,35,41</sup> assim o ácido sulfâmico foi escolhido como catalisador para ser utilizado no nosso trabalho. Para a otimização das condições reacionais foram fixadas as proporções estequiométricas de 1:2 dos reagentes, 3-nitrobenzaldeído (**13**) e composto 1,3-dicarbonílico acetoacetato esteárico (**9b**), respectivamente, e foram variadas as quantidades de ácido sulfâmico (**22**) e acetato de amônio (**10**), a natureza do solvente (metanol e acetonitrila) e o tempo de reação (**Esquema 33**).<sup>18,35,41</sup> A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando câmara de iodo e câmara ultravioleta (365nm) e todo rendimento apresentado na **Tabela 4** refere-se ao produto isolado por cromatografia em coluna. Com o tempo de 12h de reação (**entrada 1**) e 30% em mol de ácido sulfâmico, foi

observada a formação do produto com rendimento de 70%. Utilizando as mesmas quantidades de ácido sulfâmico, mas com o aumento do tempo, 24h (**entrada 2**) houve um acréscimo significativo no rendimento da reação (80%). O aumento do tempo para 48h não expressou significativas alterações no rendimento (79%). Com o tempo fixado em 24h, foram variadas as quantidades estequiométricas de acetato de amônio (**10**) e ácido sulfâmico (**22**). Após alguns experimentos apresentados na **Tabela 4**, a **entrada 2** foi escolhida como melhor condição. Embora não tenha apresentado uma grande variação na faixa do rendimento nas **entradas 2-8** (78-80%), a **entrada 2** exibe o menor tempo de reação e menor quantidade de catalisador, em relação ao acetato de amônio, o pequeno acréscimo no rendimento justifica a quantidade utilizada. Esta condição também foi testada na presença de acetonitrila como solvente (**entrada 9**), porém não apresentou resultados satisfatórios. Vários trabalhos reportam que a eficiência do catalisador ácido sulfâmico geralmente é melhor quando utilizado solventes próticos como o metanol.<sup>42,87</sup>



**Esquema 33.** Síntese da DHP graxa simétrica **25b**, modelo para a otimização

**Tabela 4.** Otimização da síntese de DHPs graxas simétrica **25b**

Entrada	Tempo (h)	H <sub>2</sub> NSO <sub>3</sub> H (mmol)	NH <sub>4</sub> OAc (mmol)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	12	0,3	3,0	70
<b>2</b>	24	0,3	3,0	80
<b>3</b>	48	0,3	3,0	79
<b>4</b>	24	0,6	3,0	80
<b>5</b>	24	1,0	3,0	79
<b>6</b>	24	0,3	1,5	78
<b>7</b>	24	0,3	4,5	80
<b>8</b>	24	0,3	6,0	80
<b>9</b>	24 <sup>b</sup>	0,3	3,0	75

<sup>a</sup> rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna

<sup>b</sup> acetonitrila como solvente

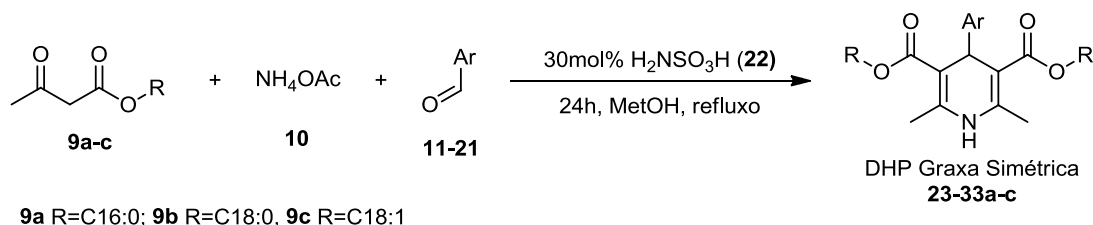


A **Tabela 5** apresenta a estimativa de custos para síntese de DHPs em função da natureza do solvente, a fonte de nitrogênio e catalisador, assim justificando o uso do ácido sulfâmico, metanol e acetato de amônio.

**Tabela 5.** Estimativa de custos de reagentes para síntese de DHPs<sup>88</sup>

	Reagente	Custos
Fonte de Nitrogênio	Acetato de Amônio	R\$ 0,98/g
	Carbonato de Amônio	R\$ 2,36/g
Solvente	Metanol	R\$ 113/L
	Etanol	R\$ 132/L
	Acetonitrila	R\$ 667/L
Catalisador	Ácido Sulfâmico	R\$ 3,47/g
	Cloreto de Índio (III)	R\$ 76,90/g

As DHPs graxas simétricas **23-33a-c** (**Esquema 34**) foram sintetizadas utilizando os acetoacetato graxos **9a**, **9b** ou **9c**, acetato de amônia (**10**) e aldeídos aromáticos **11-21** com 30% em mol de ácido sulfâmico (**22**) como catalisador<sup>33</sup> conforme apresentado na **Tabela 4** (**entrada 2**) .



**11** Ar = fenil, **12** Ar = 2-nitrofenil, **13** Ar = 3-nitrofenil, **14** Ar = 4-nitrofenil, **15** Ar = 2-Furil, **16** Ar = 3-hidróxifenil, **17** Ar = 4-hidróxifenil, **18** Ar = 2-Clorofenil, **19** Ar = 4-Clorofenil, **20** Ar = 3-metóxifenil, **21** Ar = 4-metóxifenil

**Esquema 34.** Esquema de síntese das novas DHP graxas Simétricas

Após a síntese e o isolamento foi observada uma variação de rendimento de 47-92% (**Tabelas 6-11**). Rendimentos elevados foram obtidos para compostos contendo a cadeia esteárica e palmítica, com grupos desativadores do anel aromático, como os derivados de nitrobenzaldeídos (**Tabela 7**) e clorobenzaldeídos (**Tabela 10**), principalmente na posição 4 do anel, como exemplo os compostos **26b** (90%) e **31b** (92%). Compostos derivados do

furfural **27a-c** também apresentaram os rendimentos elevados (83-92%) (**Tabela 8**)

Mesmo com rendimento moderado, os compostos derivados do 3-hidroxibenzaldeído **28a-c** (**Tabela 9**, 55-66%) apresentaram valores superiores em relação ao trabalho desenvolvido anteriormente utilizando cloreto de índio como catalisador (22-35%).<sup>35</sup>

O grupo de compostos que apresentou rendimentos inferiores foram os derivados do benzaldeído **23a-c**, (**Tabela 6**, 47-59%). Em trabalho anterior os compostos **23a-c** apresentaram um variação de rendimento de 25-48%.<sup>35</sup>

Na síntese de DHPs utilizando In-SiO<sub>2</sub> como catalisador Affeldt *et al.*<sup>34</sup> reportam rendimentos acima de 80% para aldeídos aromáticos tanto com grupos doadores e quanto retiradores de elétrons, não observando diferença na natureza do substituinte do anel aromático.

Uma série de DHPs foram sintetizadas por Sohal *et al.*<sup>89</sup> utilizando diferentes aldeídos aromáticos (ativadores e desativadores do anel aromático), apresentaram uma faixa de rendimento de 85-95%, sendo reportados rendimentos superiores para substituintes na posição *para* do anel aromático.

Montes-Avila *et al.*<sup>43</sup> sintetizaram DHPs via radiação de micro-ondas, foram observados rendimentos inferiores para aldeídos alquílicos (metil 82%, isopropil 75% e pentil 75%), e superiores para derivado do Benzaldeído (92%) e 4-metoxibenzaldeído (93%).

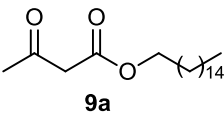
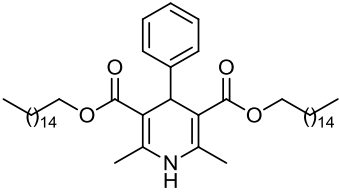
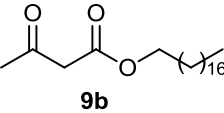
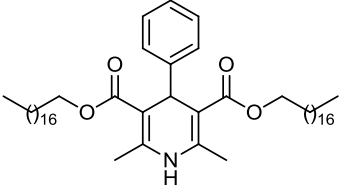
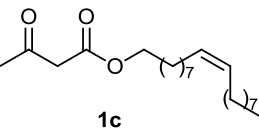
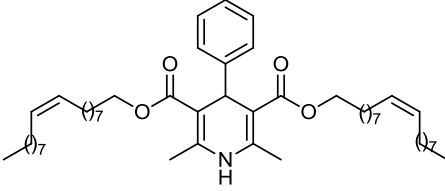
Na síntese de DHPs utilizando aldeídos com grupos doadores e retiradores de elétrons Ghosh *et al.*<sup>44</sup> relatam rendimentos superiores com aldeídos de grupos retiradores *para*-substituídos (80-92% de rendimento), o impedimento estérico do grupo substituinte na posição 2 do anel aromático foi utilizado como justificativa para este resultado.

Tamaddon *et al.*<sup>36</sup> também observaram o mesmo efeito na síntese de DHPs, a molécula derivada do 2-nitrobenzaldeído de cadeia etílica foi obtida com 4 horas de reação com rendimento de 90%, enquanto o análogo derivado do 4-nitrobenzaldeído foi obtido em 2 horas com rendimento de 98%.

Não há um consenso na literatura em relação a colaboração do substituinte do anel aromático na síntese de compostos de Hantzsch, mas

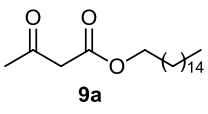
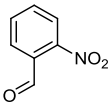
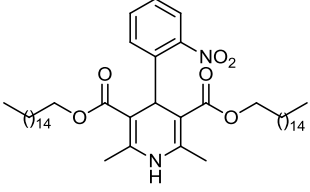
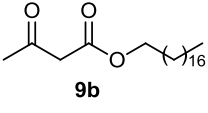
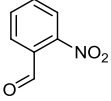
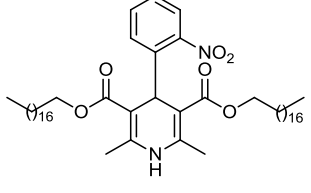
observa-se que ambos grupos (doadores e retiradores de elétrons), quando encontrados na posição 4 do anel aromático, favorecem a formação do produto. Grupos *orto*-substituídos geralmente não favorecem a formação do produto devido ao impedimento estérico.

**Tabela 6.** Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas do benzaldeído 23a-c

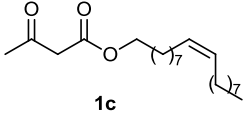
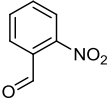
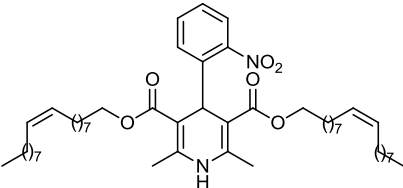
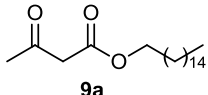
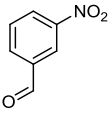
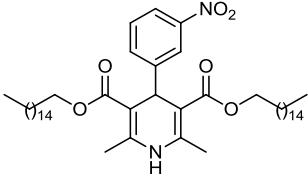
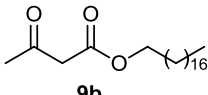
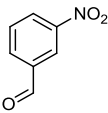
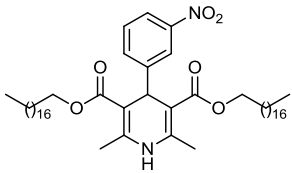
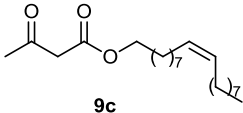
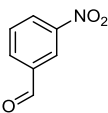
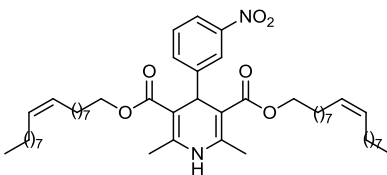
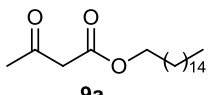
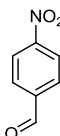
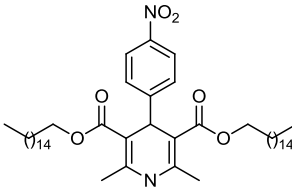
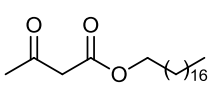
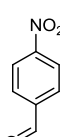
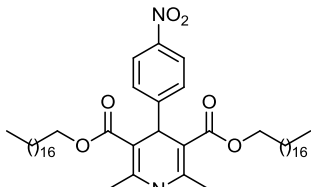
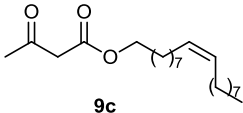
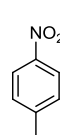
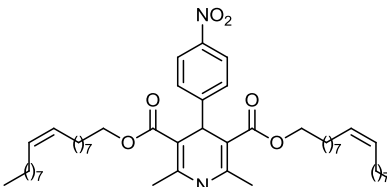
Composto	R	DPH graxa simétrica	Rend. (%) <sup>a</sup>
23a			59
23b			56
23c			47

Condições reacionais: 1 mmol Benzaldeído (**11**), 2 mmol acetoacetato graxo **9a**, **9b** ou **9c**, 3 mmol acetato de amônio (**10**), 30 mol % de ácido sulfâmico (**22**), 4 mL metanol, 24 h sob refluxo.  
<sup>a</sup> rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna

**Tabela 7.** Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas de nitrobenzaldeídos 24-25a-c

Composto	R	Aldeído	DPH graxa simétrica	Rend. (%) <sup>a</sup>
24a				75
24b				60

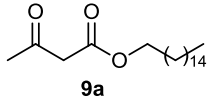
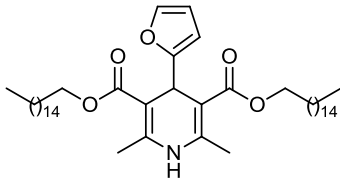
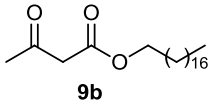
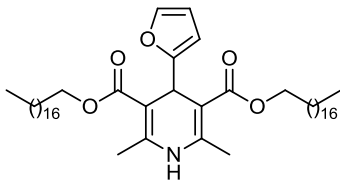
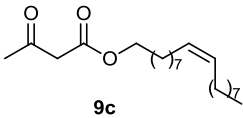
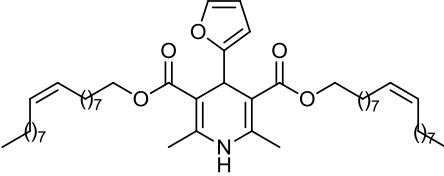
Continuação tabela 7

Composto	R	Aldeído	DPH graxa simétrica	Rend. (%) <sup>a</sup>
24c				55
25a				75
25b				80
25c				63
26a				89
26b				90
26c				62

Condições reacionais: 1 mmol Aldeído aromático **12**, **13**, ou **14**, 2 mmol acetoacetato graxo **9a**, **9b** ou **9c**, 3 mmol acetato de amônio (**10**), 30 mol% de ácido sulfâmico (**22**), 4 mL metanol, 24 h sob refluxo.

<sup>a</sup>rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna

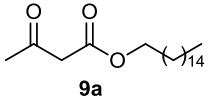
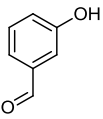
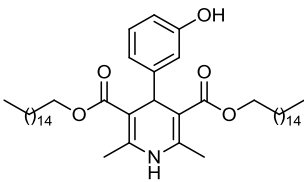
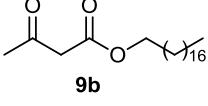
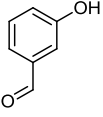
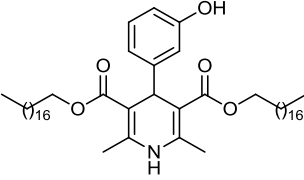
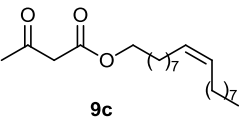
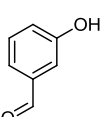
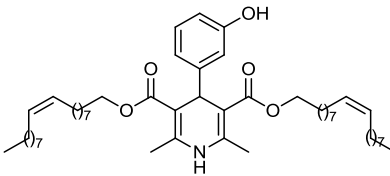
Tabela 8. Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas do furfuraldeído **27a-c**

Composto	R	DPH graxa simétrica	Rend. (%) <sup>a</sup>
<b>27a</b>			90
<b>27b</b>			92
<b>27c</b>			83

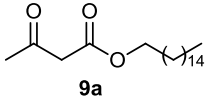
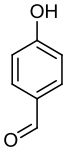
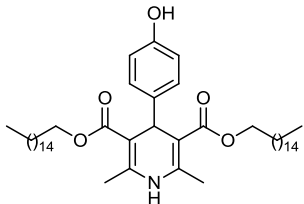
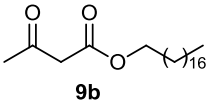
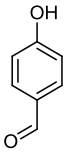
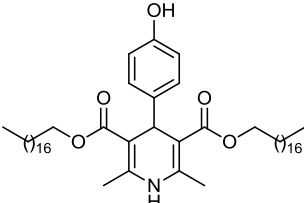
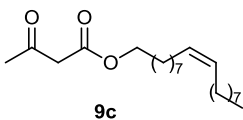
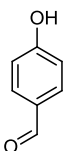
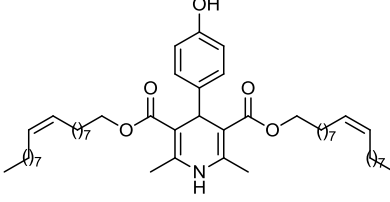
Condições reacionais: 1 mmol furfuraldeído (**15**), 2 mmol acetoacetato graxo **9a**, **9b** ou **9c**, 3 mmol acetato de amônio (**10**), 30 mol% de ácido sulfâmico (**22**), 4 mL metanol, 24 h sob refluxo.

<sup>a</sup> rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna

Tabela 9. Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas de hidroxibenaldeídos **28-29a-c**

Composto	R	Aldeído	DPH graxa simétrica	Rend. (%) <sup>a</sup>
<b>28a</b>				66
<b>28b</b>				64
<b>28c</b>				55

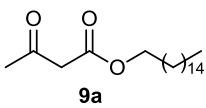
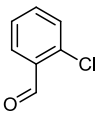
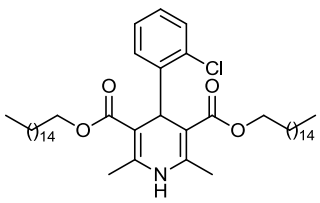
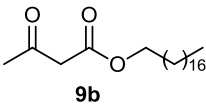
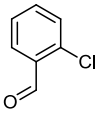
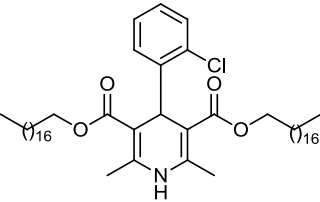
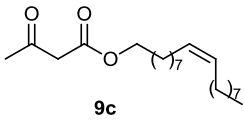
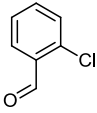
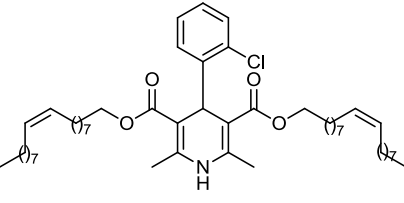
Continuação Tabela 9

Composto	R	Aldeído	DPH graxa simétrica	Rend. (%) <sup>a</sup>
29a				77
29b				72
29c				70

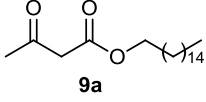
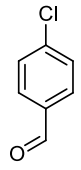
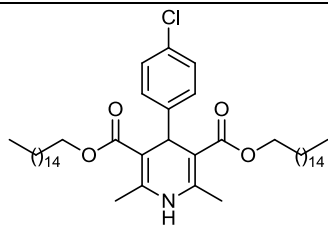
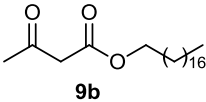
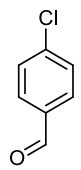
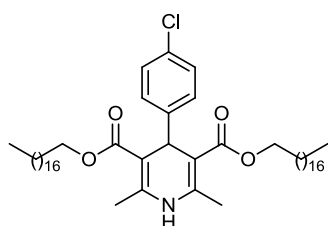
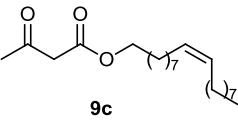
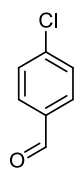
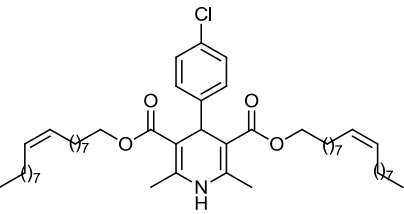
Condições reacionais: 1 mmol Aldeído aromático **16** ou **17**, 2 mmol acetoacetato graxo **9a**, **9b** ou **9c**, 3 mmol acetato de amônio (**10**), 30 mol% de ácido sulfâmico (**22**), 4mL metanol, 24h sob refluxo.

<sup>a</sup> rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna

Tabela 10. Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas de clorobenzaldeídos **30-31a-c**

Composto	R	Aldeído	DPH graxa simétrica	Rend. (%) <sup>a</sup>
30a				79
30b				81
30c				71

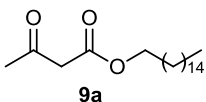
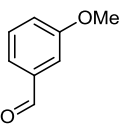
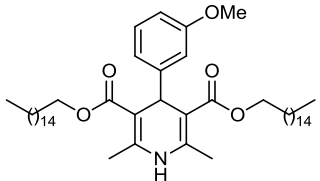
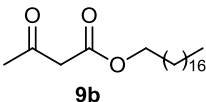
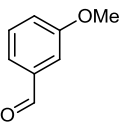
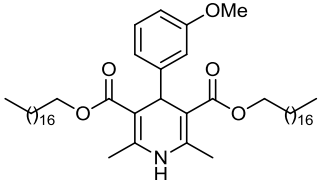
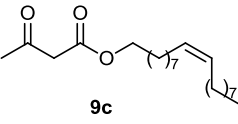
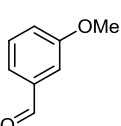
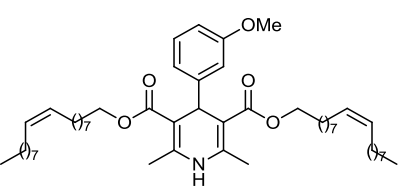
Continuação Tabela 10

Composto	R	Aldeído	DPH graxa simétrica	Rend. (%) <sup>a</sup>
31a				89
31b				92
31c				80

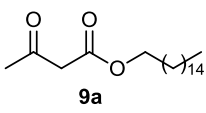
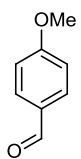
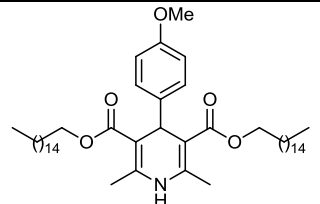
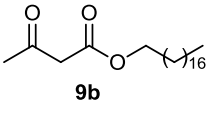
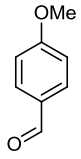
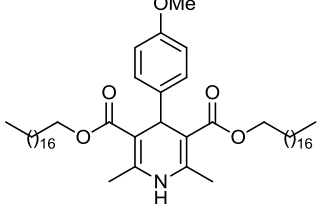
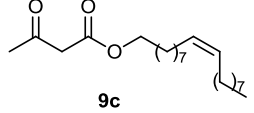
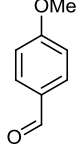
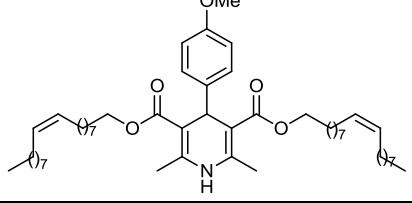
Condições reacionais: 1 mmol Aldeído aromático **18** ou **19**, 2 mmol acetoacetato graxo **9a**, **9b** ou **9c**, 3 mmol acetato de amônio (**10**), 30 mol% de ácido sulfâmico (**22**), 4 mL metanol, 24 h sob refluxo.

<sup>a</sup> rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna

Tabela 11. Rendimento das DHPs graxas simétricas derivadas de metoxibenaldeídos **32-33a-c**

Composto	R	Aldeído	DPH graxa simétrica	Rend. (%) <sup>a</sup>
32a				76
32b				73
32c				62

Continuação Tabela 11

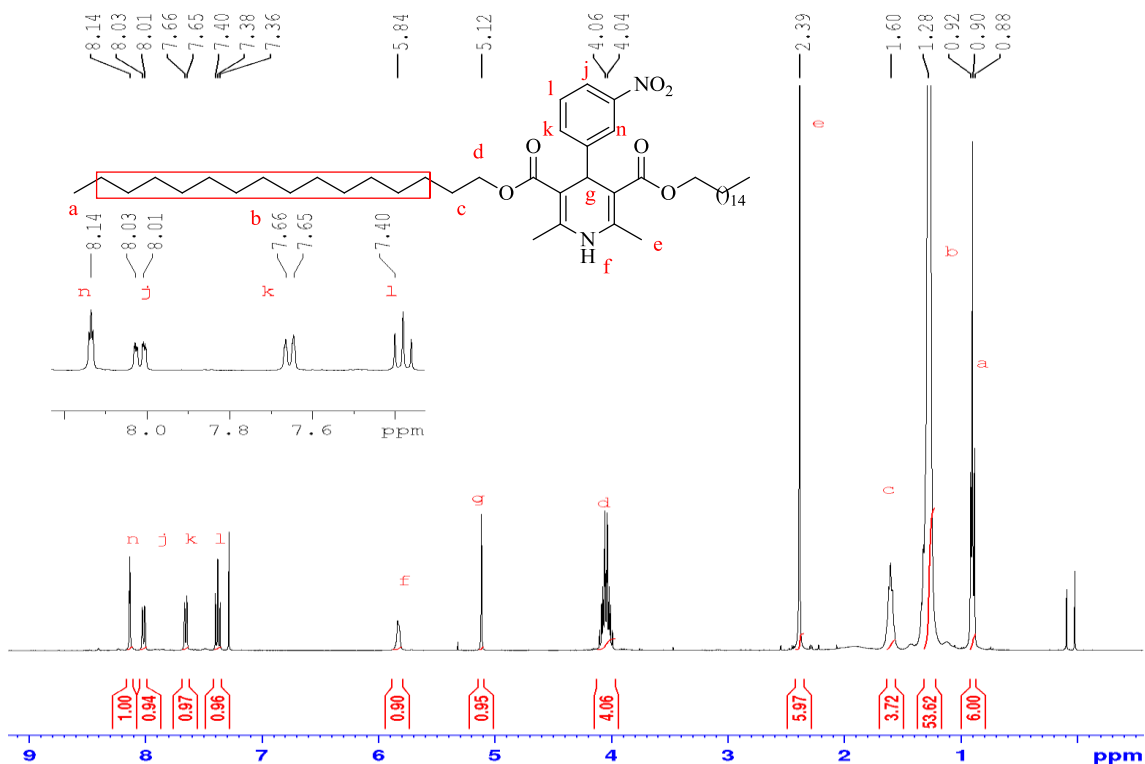
Composto	R	Aldeído	DPH graxa simétrica	Rend. (%) <sup>a</sup>
33a				78
33b				79
33c				70

Condições reacionais: 1 mmol Aldeído aromático **20** ou **21**, 2 mmol acetoacetato graxo **9a**, **9b** ou **9c**, 3 mmol acetato de amônio (**10**), 30 mol% de ácido sulfâmico (**22**), 4 mL metanol, 24 h sob refluxo.

<sup>a</sup> rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna

Após a purificação dos compostos, todos foram caracterizados por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O composto **25a** foi usado como exemplo para mostrar a caracterização das DHPs e as **Figura 12** e **13** apresentam os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta na região de 0,90 ppm um tripleto ( $J= 6,5\text{Hz}$ ) referente aos 6 hidrogênios da metila, em 1,28 ppm apresenta os hidrogênios metilenos da cadeia graxa. No deslocamento químico de 1,6 ppm apresenta os hidrogênios metilenos  $\beta$ -oxigênio, em 2,39 ppm há um simpleto referente a 6 hidrogênios de duas metilas. Em 4,05 ppm há um multipletto de 4 hidrogênios metilenos  $\alpha$ -oxigênio, em 5,12 ppm há um simpleto de integral 1 representando o hidrogênio benzílico, em 5,58 ppm apresenta o sinal de um simpleto referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do anel piridínico. Na região de 7,36-8,14 ppm estão representados os 4 hidrogênios do anel aromático.





**Figura 12.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto **25a**

A **Figura 13** apresenta o espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **25a**, onde em 14,1 ppm representa a região das metilas da cadeia graxa, em 19,6 ppm há duas metilas ligadas ao anel piridínico, 22,7-31,9 ppm exibe a região dos carbonos metilenos da cadeia graxa, em 39,9 ppm há carbono benzílico, em 64,2 ppm representa o carbono α-oxigênio. Na região de 103,4 e 144,7 ppm estão os carbonos vinílicos, em 121,3-134,4 ppm os carbonos metínicos do anel aromático, e os últimos sinais dos espectros representam carbonos quaternários, 148,2 e 149,8 ppm do anel aromático e em 167,1 ppm 2 carbonos quaternários das carbonilas do éster.

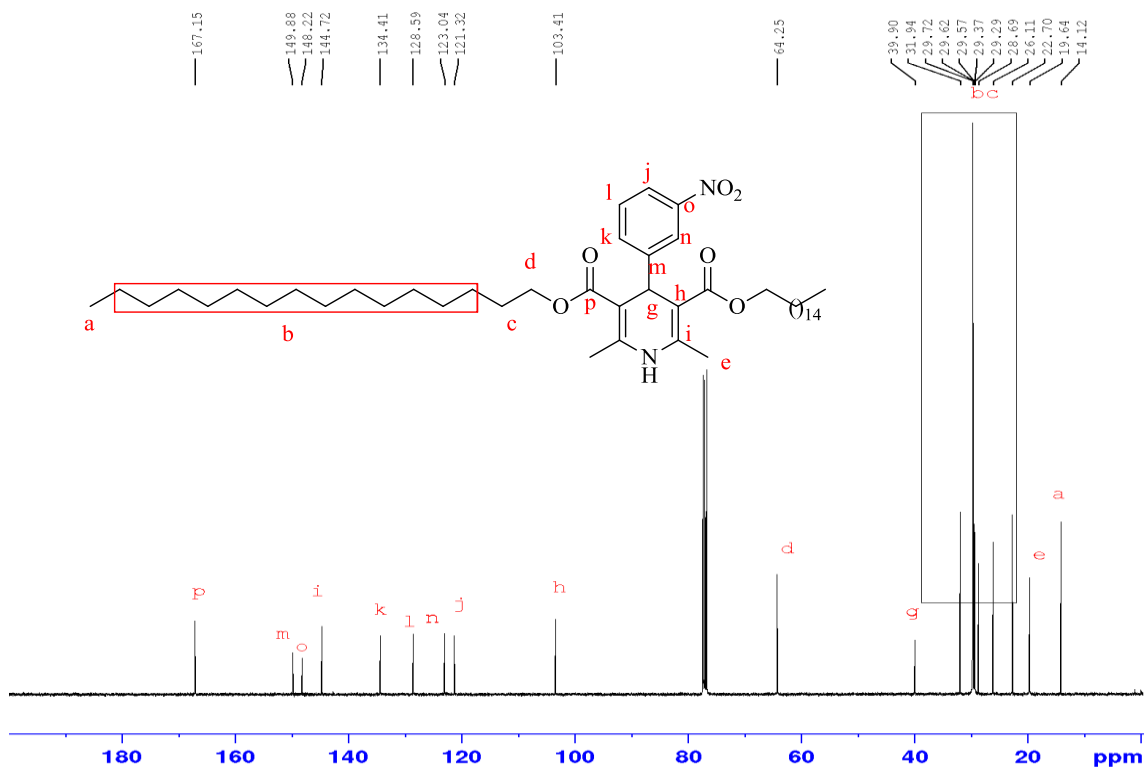
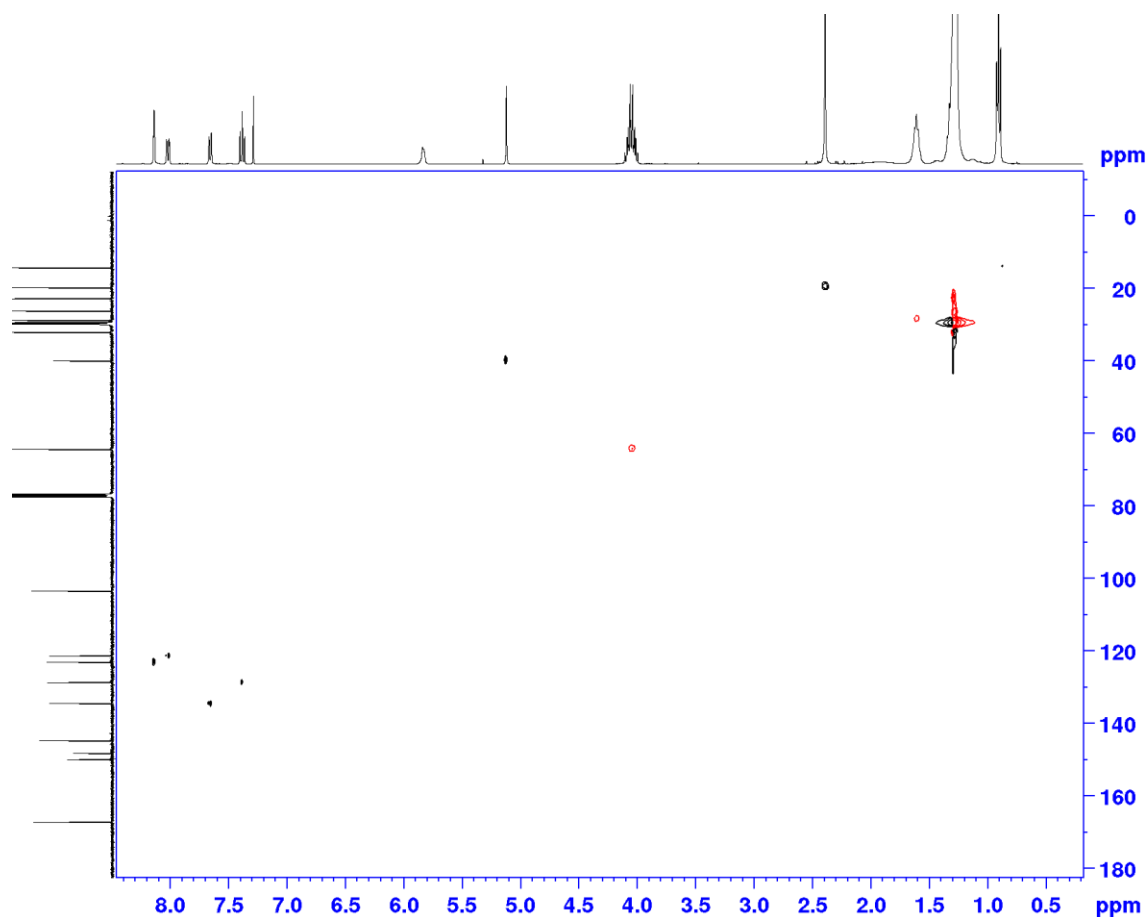


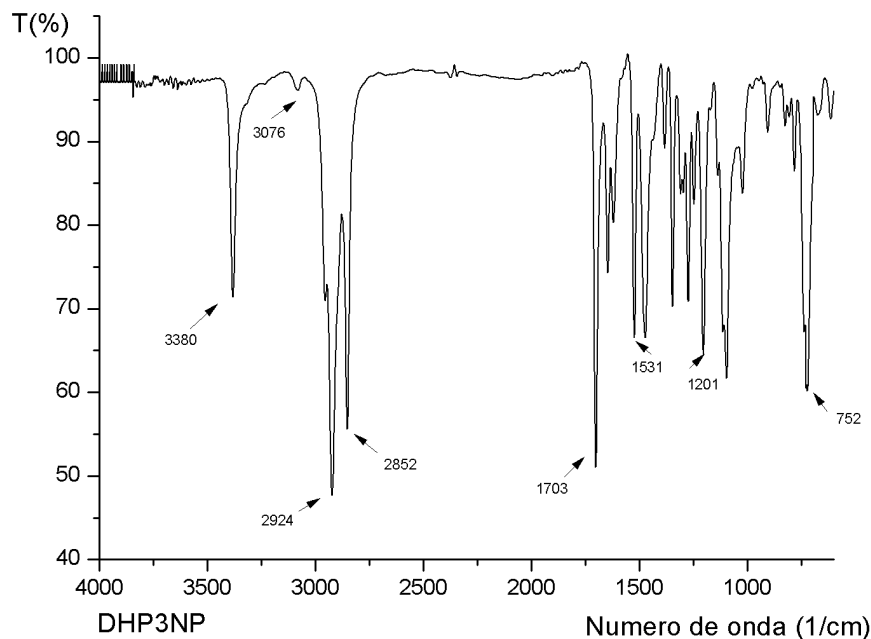
Figura 13. Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto **25a**

As atribuições dos espectros foram confirmadas pelo ensaio em duas dimensões de HSQC-Ed (*Heteronuclear Single Quantum Coherence-Editing*), onde podemos observar as relações em preto indicam grupos metínicos e metila, em vermelho grupos metilênicos e os carbonos quaternários não apresentam relação.<sup>90</sup> Este experimento foi importante na elucidação dos sinais de RMN<sup>1</sup>H do hidrogênio benzílico (5,12 ppm) e hidrogênio ligado ao nitrogênio (5,84 ppm), que apresentam em regiões próximas. O experimento também auxiliou na atribuição correta dos hidrogênios aromáticos (7,36-8,14ppm) com os respectivos carbonos (121,3-134,4ppm) e também colaborou na identificação dos carbonos quaternários (103,4; 144,7; 148,2; 149,8 e 167,1ppm), conforme apresenta a **Figura 14**.



**Figura 14.** Espectro de RMN HSQC-Ed ( $\text{CDCl}_3$ , 400/100 MHz) do composto **25a**

Também foi realizada a caracterização por espectroscopia de infravermelho, com transformada de Fourier (IV-TF) (**Figura 15**), utilizando célula de NaCl. As principais bandas que caracterizam o produto foram de deformação angular assimétrica na região de  $752\text{cm}^{-1}$  dos grupos metílicos, na região  $1201\text{cm}^{-1}$  há deformação axial assimétrica referente a ligação carbono-oxigênio de ésteres, em  $1531\text{cm}^{-1}$  há deformação angular indicando ligação de nitrogênio-hidrogênio. Também apresenta deformação axial referente a carbonila do éster em  $1703\text{cm}^{-1}$ , em  $2852\text{cm}^{-1}$  e  $2924\text{cm}^{-1}$  região de deformação axial da ligação carbono-hidrogênio alifático, em  $3076\text{cm}^{-1}$  região de deformação axial da ligação carbono-hidrogênio aromático e em  $3380\text{cm}^{-1}$  estiramentos de ligação nitrogênio-hidrogênio.



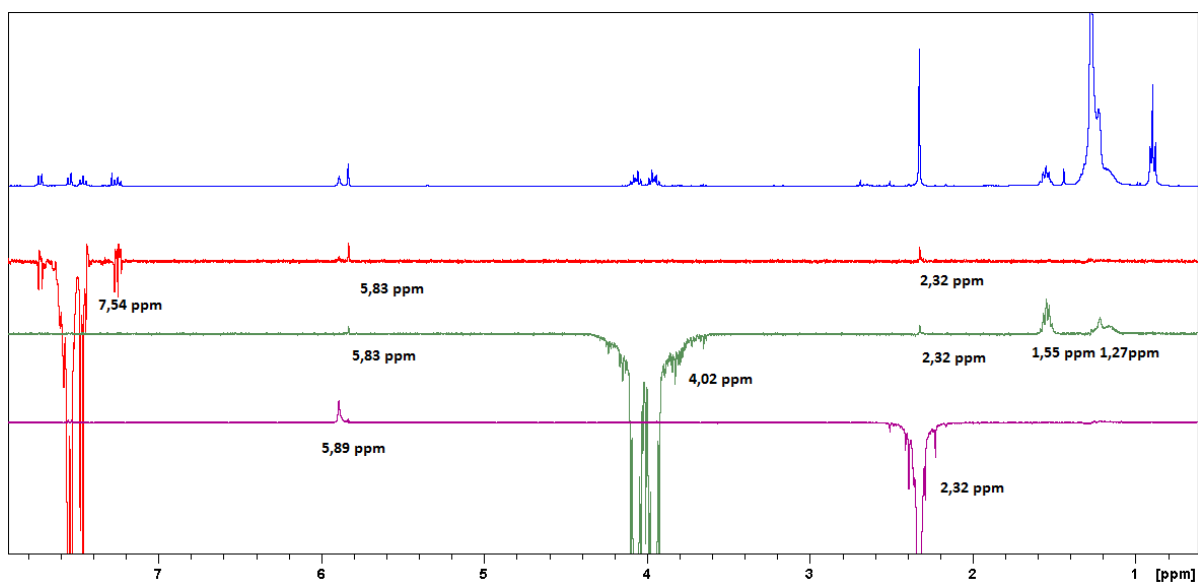
**Figura 15.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto **25a**.

Os espectros dos demais compostos sintetizados estão contidas no **Apêndice**.

Como forma de mensurar as interações em três dimensões das dihidropiridinas graxas, foi realizado o experimento de NOESY (*Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*) 1D e 2D, onde relaciona prótons que estão próximos no espaço, sendo estas ferramentas muito utilizadas não só para atribuição correta dos sinais, mas também para a determinação estrutural.<sup>90,91</sup>

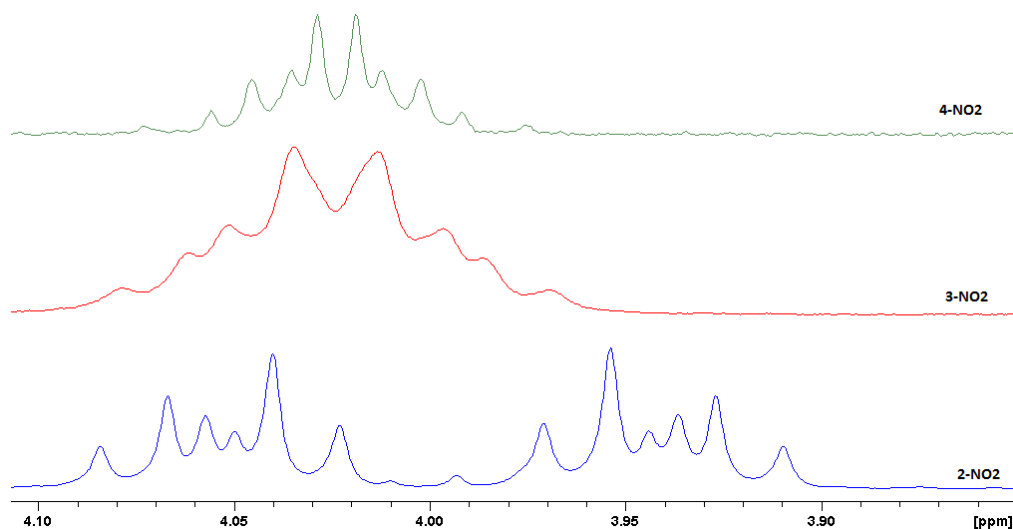
O espectro de NOESY 1D de compostos com substituição na posição 2 do anel aromático, como exemplo a molécula **24a** (**Figura 16**) quando irradiado o sinal em 2,32 ppm (metilas ligadas ao anel piridínico), o sinal em 5,89 ppm (ligação N-H) aumentou a intensidade, demonstrando uma interação já esperado devido à proximidade. O sinal irradiado dos hidrogênios  $\alpha$ -oxigênio (4,02 ppm) foi observado aumento na intensidade do sinal referente ao hidrogênio benzílico (5,83 ppm) das metilas em 2,32 ppm e aos sinais da cadeia graxa em 1,55 ppm e 1,27 ppm. Está interação 4,02 ppm e 2,32 ppm foi

observada por Lim *et al.*<sup>92</sup> no estudo estrutural da 1,4-dihidropiridina Felodipina. A irradiação do hidrogênio aromático em 7,54 ppm causou um aumento na intensidade em 5,83 ppm (hidrogênio benzílico) e em 2,32 ppm (metilas ligadas em anel piridínico).



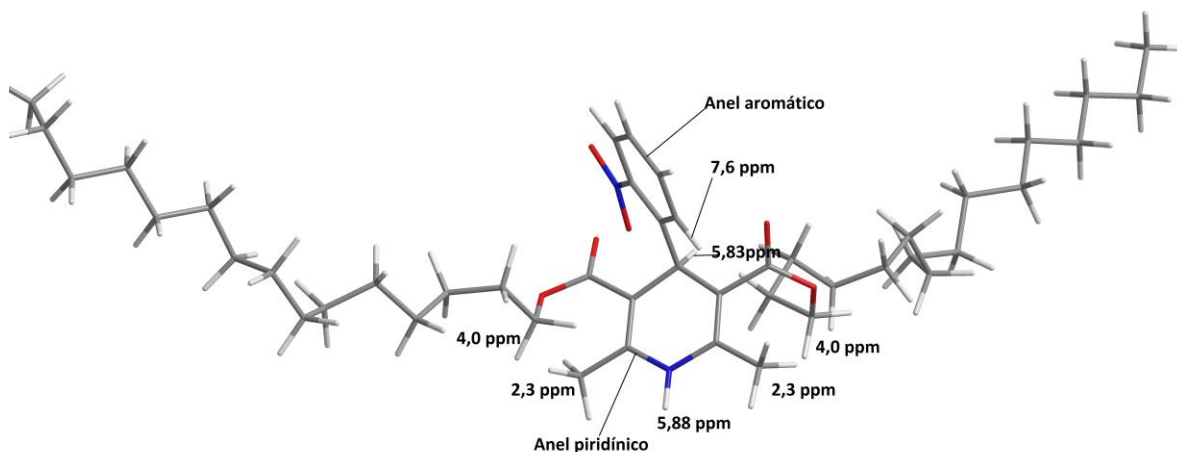
**Figura 16.** Espectro de NOESY 1D do composto **24a** com os sinais irradiados em 2,32 ppm, 4,02 ppm e 7,54 ppm (CDCl<sub>3</sub>/ 400MHz).

O trabalho de Handa *et al.*<sup>93</sup> sugere para Nifedipina (**1**) a posição do anel aromático ortogonal ao anel piridínico, de forma a evitar o impedimento estérico. Observamos na comparação entre os sinais dos hidrogênios  $\alpha$ -oxigênio de derivados do grupo nitro na posição *orto*, *meta* e *para* (**figura 17**) que o grupo nitro em *orto* poderia dificultar o giro ligação do carbono benzílico ( $sp^3$ ), demonstrado pelo desdobramento do sinal na região de 3,90-4,10 ppm.



**Figura 17.** Comparação entre os sinais dos hidrogênios  $\alpha$ -oxigênio de DHPs simétricas graxas derivadas de nitrobenaldeídos ( $\text{CDCl}_3$ / 400MHz).

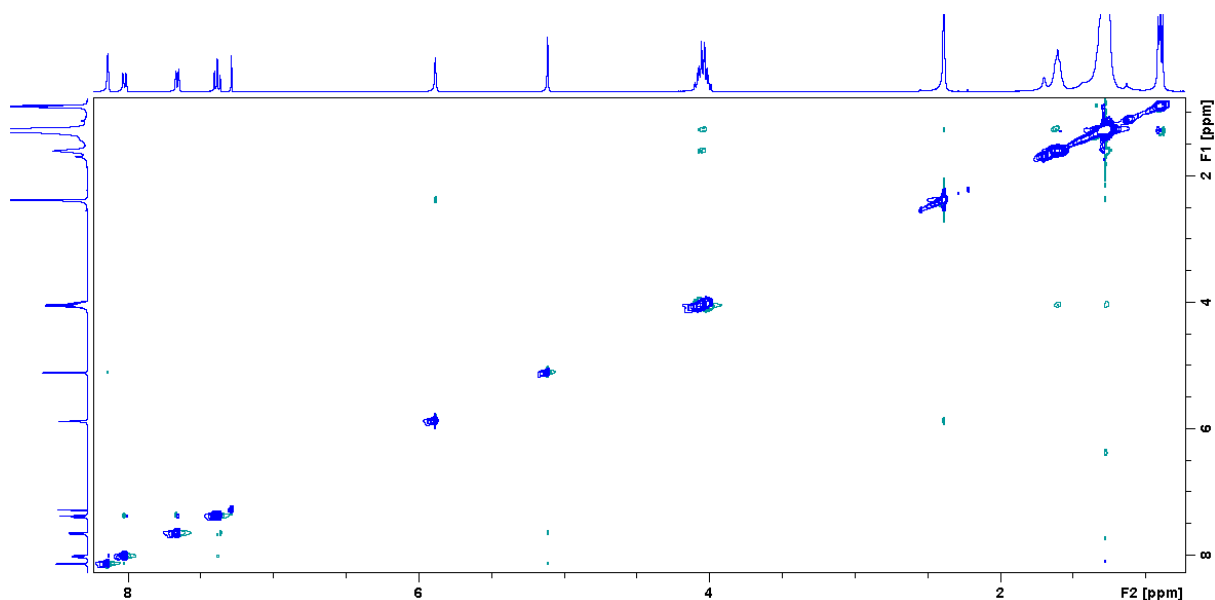
Com base nos experimentos apresentados nas **Figuras 16 e 17**, a estrutura tridimensional mais provável para derivados de 2-nitrobenaldeído está apresentado na **Figura 18**, onde a cor cinza representa os átomos de carbono, branco os átomos de hidrogênio, azul os átomos de nitrogênio e vermelho os átomos de oxigênio.



**Figura 18.** Proposta de estrutura tridimensional do composto **24a**

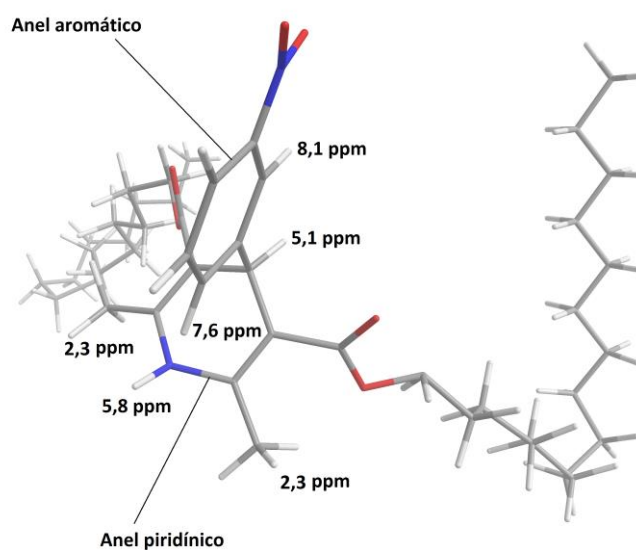
A **Figura 19** apresenta o espectro de NOESY 2D do composto **25b** derivado do 3-nitrobenaldeído, onde exibe nas coordenadas e abcissas os espectros de prótons 1D. Na diagonal, em azul, representa os contornos dos

sinais do espectro 1D, os sinais fora da diagonal em comum (verde) relacionam os prótons que estão próximos no espaço (distância  $<4\text{\AA}$ ).<sup>91</sup> É observada a interação entre os hidrogênios das metilas 2,37 ppm e da ligação N-H em 5,79 ppm. Também é observado a interação no espaço do hidrogênio benzílico (5,10 ppm) com os prótons do anel aromático em 8,12 ppm e 7,64 ppm. Não foi observada a interação das metilas do anel piridínico (2,37 ppm) com os hidrogênio metilênicos  $\alpha$ -oxigênio em 4,04 ppm, sendo que estes só apresentaram interação com os hidrogênios da cadeia graxa em 1,26 ppm e 1,58 ppm.



**Figura 19.** Espectro de NOESY 2D do composto **25b** ( $\text{CDCl}_3$ / 400MHz).

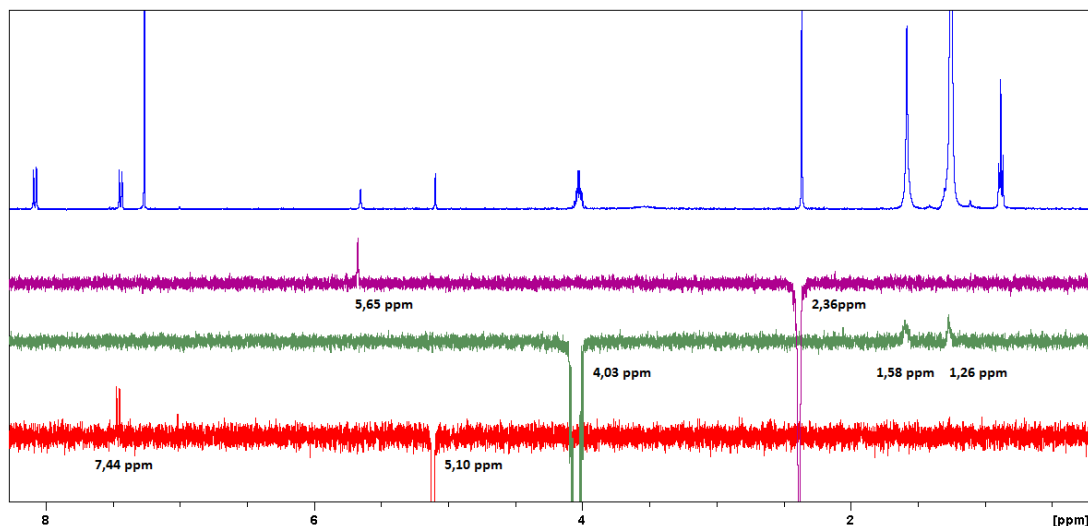
Com base neste experimento a estrutura proposta para o composto **25b** está apresentada na **Figura 20**, onde novamente a cor cinza representa os átomos de carbono, branco os átomos de hidrogênio, azul os átomos de nitrogênio e vermelho os átomos de oxigênio.



**Figura 20.** Proposta de estrutura tridimensional do composto **25b**

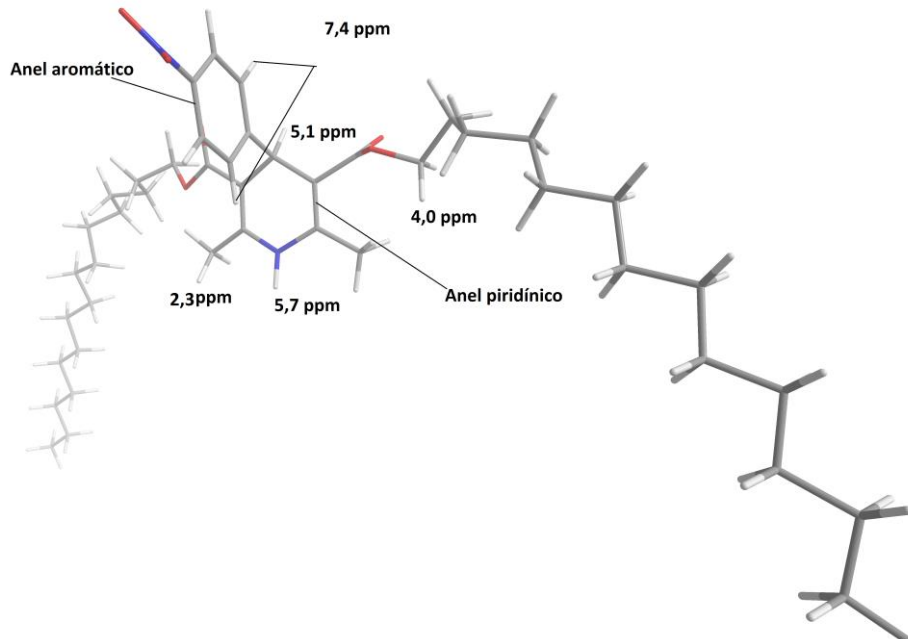
Conforme esperado, os derivados do 4-nitrobenzaldeído apresentariam menor influência do efeito estérico do substituinte do anel. A **Figura 21** apresenta o espectro de NOESY 1D para o composto **26b**, derivado do 4-nitrobenzaldeído e de cadeia esteárica. Semelhante aos derivados de 3-nitrobenzaldeído quando irradiado o próton ligado ao nitrogênio em 5,65 ppm os prótons das metilas alílicas (2,36 ppm) aumentaram a intensidade e também foi observada a interação entre os hidrogênios  $\alpha$ -oxigênio (4,03 ppm) apenas com a cadeia graxa (1,26 ppm e 1,58 ppm). Esta molécula apresenta interação no espaço entre os prótons aromáticos 7,44 ppm e o hidrogênio benzílico em 5,10 ppm.





**Figura 21.** Espectro de NOESY 1D do composto **26b** com os sinais irradiados em 2,36 ppm, 4,03 ppm e 5,10 ppm ( $\text{CDCl}_3$ / 400MHz).

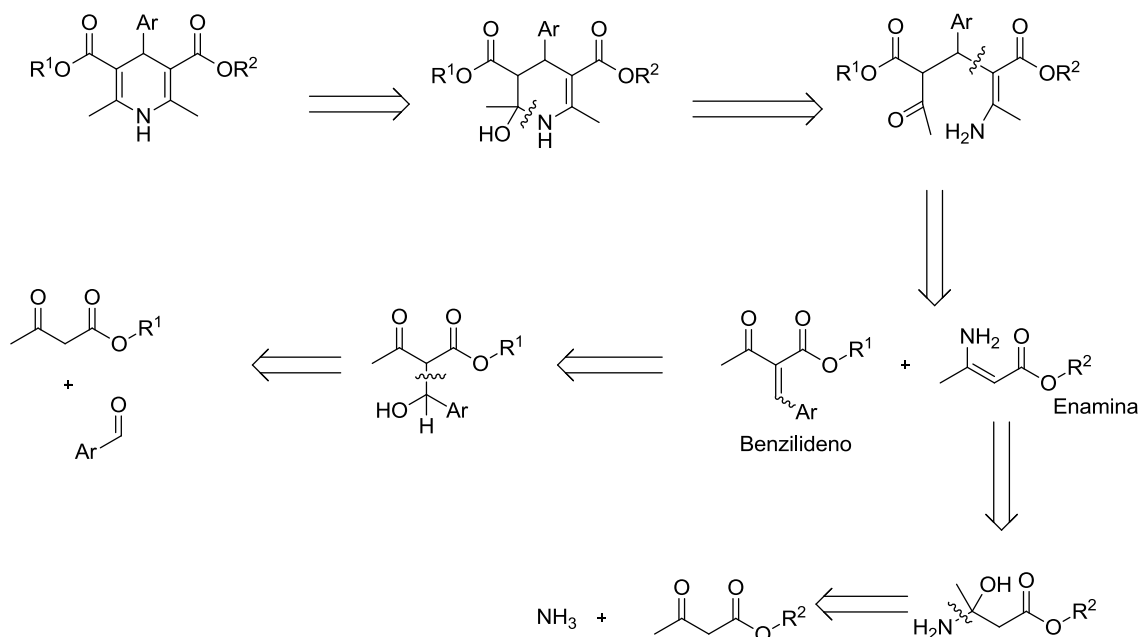
A **Figura 22** apresenta a proposta de estrutura espacial do composto **26b** tendo como base o experimento de NOESY 1D apresentado na **Figura 21**. Para facilitar a identificação, mais uma vez os átomos de carbono estão cor cinza, os átomos de hidrogênio na cor branca, em azul os átomos de nitrogênio e vermelho os átomos de oxigênio.



**Figura 22.** Proposta de estrutura tridimensional do composto **26b**

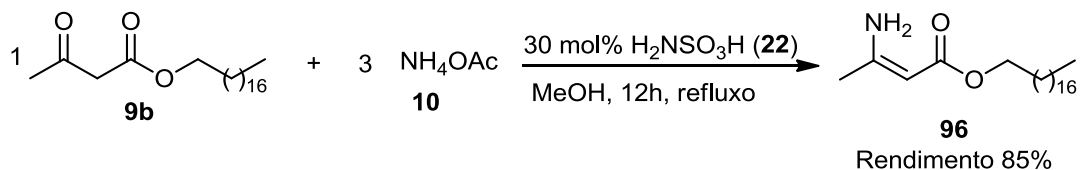
## 4.2 Síntese 1,4-dihidropiridinas graxas não simétricas

Visando aumentar o escopo da síntese de 1,4-dihidropiridinas graxas resolvemos investigar reação para obtenção de DHPs não simétricas substituídas nas posições 3 e 5 com diferentes cadeias. Assim os compostos foram obtidos utilizando como material de partida o acetoacetato graxo **9b** e o acetoacetato de metila (**9d**). Buscando evitar a formação de produtos simétricos na reação resolvemos inicialmente investigar a síntese por etapas tendo como base a proposta retrossintética para síntese de compostos de Hantzsch (**Figura 23**). Assim investigamos a síntese em 3 etapas para a formação do produto não simétrico, sintetizando os intermediários enamina e benzilideno.



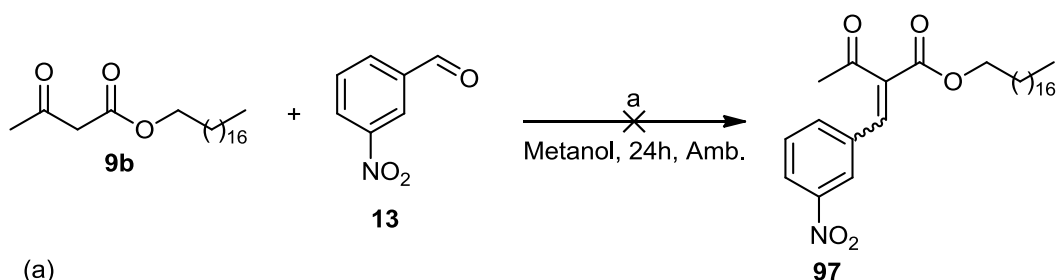
**Figura 23.** Proposta retrossintética para síntese de 1,4-dihidropiridinas.

A enamina esteárica (**96**) foi facilmente obtida com 85% de rendimento, utilizando ácido sulfâmico (**22**), acetoacetato esteárico (**9b**) e acetato de amônio (**10**), reagindo durante 24h (**Esquema 35**), sendo a formação do produto acompanhada por cromatografia em camada delgada e o produto final obtido por recristalização (Metanol).



**Esquema 35.** Síntese da enamina esteárica (**96**)

Após a síntese da enamina **96** foi investigada também a síntese do benzilideno graxo **97** a partir da reação de Knoevenagel. (**Esquema 36**). No estudo o objetivo foi obter o benzilideno graxo (derivado do acetoacetato **9b**), a partir do 3-nitrobenzaldeído (**13**). Foram realizadas diversas metodologias utilizando ácido sulfâmico (**22**), morfolina,<sup>50</sup> hidrotalcita,<sup>94</sup> e líquidos iônicos<sup>95</sup> como catalisadores. Todos métodos utilizam temperatura ambiente ou inferior, fator que dificulta a solubilidade do acetoacetato graxo, assim não foi possível obter o aduto de Knoevenagel graxo esperado.



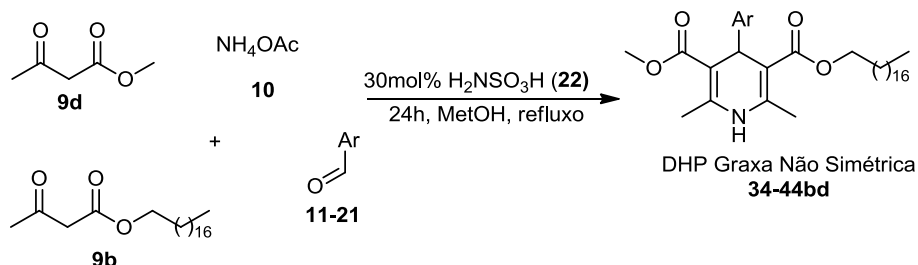
- (a)  
 Condição 1: 30 mol% ácido sulfâmico  
 Condição 2: 60 mol% morfolina  
 Condição 3: 5 mg hidrotalcita  
 Condição 4: 20 mol% LI (ácido acético:pirrolidina)

**Esquema 36.** Síntese do benzilideno graxo **97**

Apesar de ter sido reportado na literatura rendimentos moderados para a síntese de benzilidenos derivados de nitrobenzaldeídos<sup>96</sup> em nosso estudo não foi possível obter o benzilideno graxo **97** a partir da reação de Knoevenagel. Portanto, não foi possível sintetizar as DHPs graxas não simétricas usando o processo em etapas conforme mostrado na proposta retróssintética, **Figura 23**.

Assim partimos para a síntese das DHPs não simétricas derivadas do acetoacetato de metila (**9d**) através da síntese multicomponente. As de DHPs não simétricas **34-44bd** (**Esquema 37**) foram sintetizadas utilizando o mesmo protocolo multicomponente estabelecido anteriormente na presença de um

equivalente de acetoacetato esteárico (**9b**) e um equivalente de acetoacetato de metila (**9d**). O **Esquema 38** apresenta a síntese não simétrica de DHPs graxas **34-44bd** e a **Tabela 12** apresenta os rendimentos obtidos na síntese.



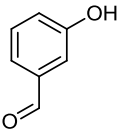
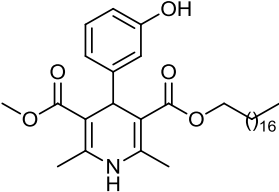
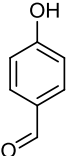
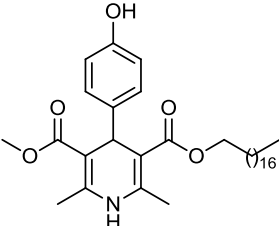
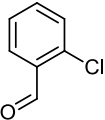
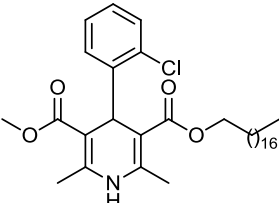
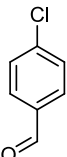
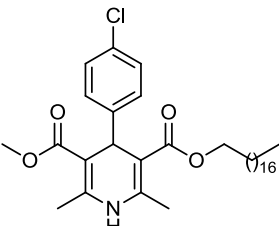
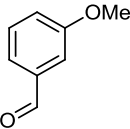
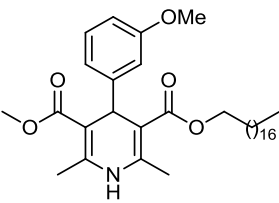
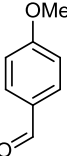
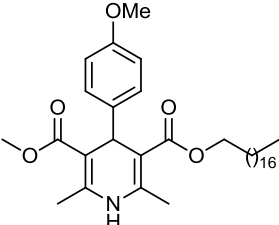
**11** Ar = fenil, **12** Ar = 2-nitrofenil, **13** Ar = 3-nitrofenil, **14** Ar = 4-nitrofenil, **15** Ar = 2-Furil, **16** Ar = 3-hidróxifenil, **17** Ar = 4-hidróxifenil, **18** Ar = 2-Clorofenil, **19** Ar = 4-Clorofenil, **20** Ar = 3-metóxfenil, **21** Ar = 4-metóxfenil

**Esquema 37. Síntese de DHPs graxas não simétricas 34-44bd**

**Tabela 12. Rendimento das DHPs graxas não simétricas 34-44bd**

Composto	Aldeído	DPH graxa não simétrica	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>34bd</b>			35
<b>36bd</b>			51
<b>37bd</b>			55
<b>38bd</b>			65

Continuação Tabela 12

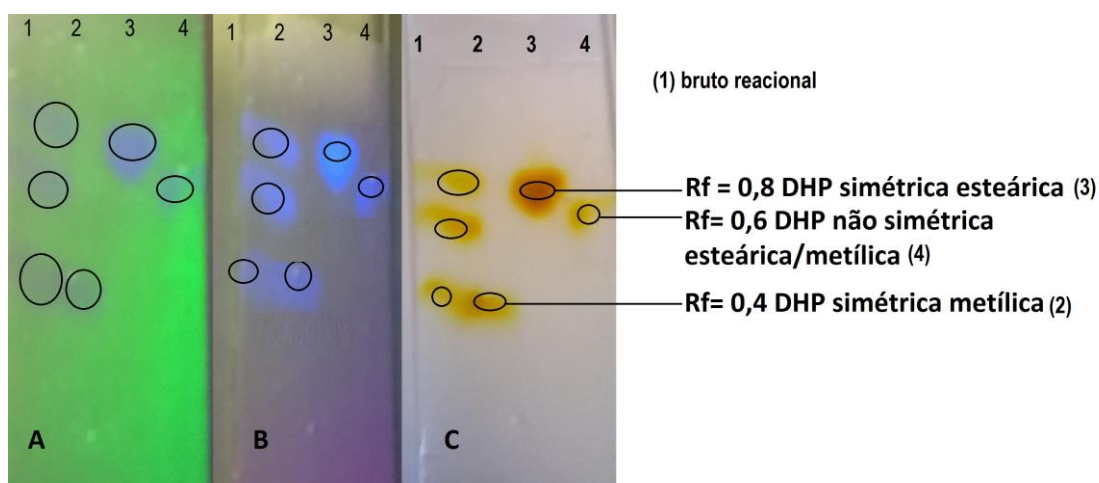
Composto	Aldeído	DPH graxa não simétrica	Rendimento (%) <sup>a</sup>
39bd			43
40bd			52
41bd			66
42bd			78
43bd			48
44bd			57

Condições reacionais: 1 mmol Aldeído aromático (**11**, **13-21**), 1 mmol acetoacetato graxo **9b**, 1 mmol acetoacetato de metila (**9d**), 3 mmol acetato de amônio (**10**), 30 mol% de ácido sulfâmico (**22**), 4 mL metanol, 24 h sob refluxo.

<sup>a</sup> rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna

A variação de rendimento observada na síntese não simétrica foi menor que nos compostos simétricos, numa faixa de 35-78%, conforme apresentado

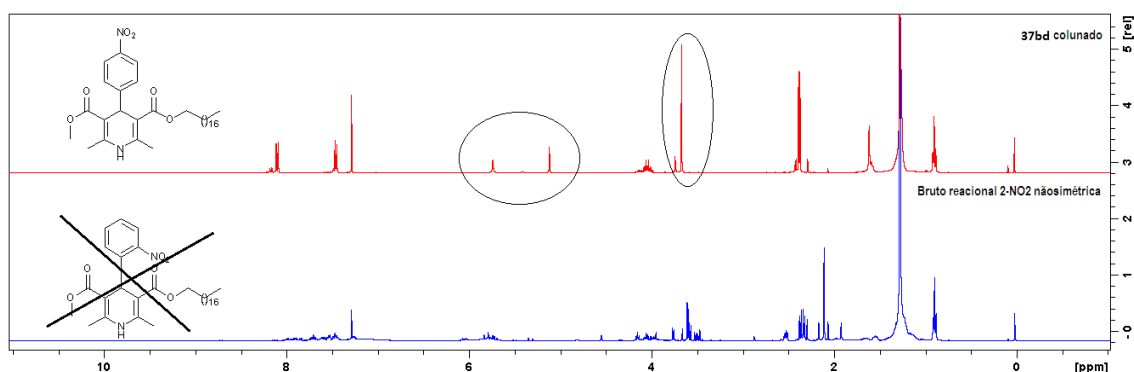
na **Tabela 12**. Novamente foi observado rendimentos inferiores para o derivado do Benzaldeído **34bd** (35%) e rendimentos superiores para grupos desativadores do anel aromático, principalmente na posição *para*, como derivado do 4-clorobenzaldeído **42bd** (78%). Os derivados do furfural **38bd** (65%) também apresentaram bons rendimentos. Esta faixa menor de rendimento observada está relacionada à formação dos subprodutos minoritários formados durante o processo de síntese, uma parte dos precursores acaba sendo consumida para formar os produtos simétricos (graxos ou metílicos). A **Figura 24** apresenta a imagem da CCD do bruto reacional do produto **38bd** onde é possível identificar, através de fator de retenção, os diferentes produtos formados. Marinkovic *et al.*<sup>60</sup> também detectaram a presença de subprodutos simétricos na síntese do não simétrica do fármaco Nitrendipina (**4**).



**Figura 24.** CCD do bruto reacional do composto **38bd** (Hexano: Acetato de etila 6:4). **A** revelação em câmara Ultravioleta (254nm). **B** revelação em câmara Ultravioleta (365nm). **C** revelação em câmara de iodo

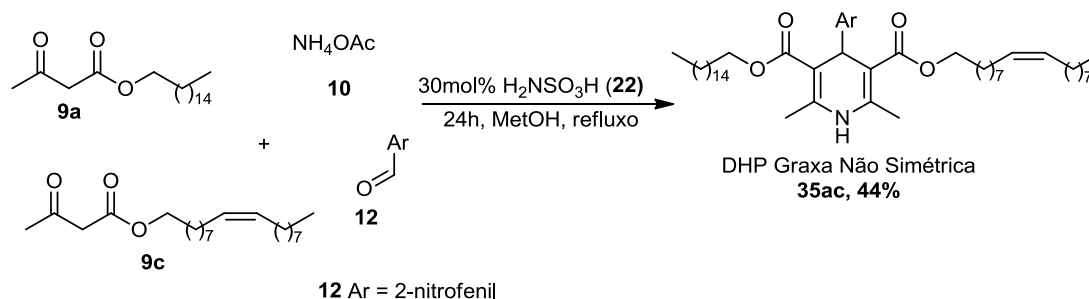
Apesar dos bons rendimentos observados na **tabela 12** tivemos problemas para síntese da DHP não simétrica derivada do 2-nitrobenzaldeído (**12**). Vários experimentos utilizando o 2-nitrobenzaldeído (**12**), o acetoacetato esteárico (**9b**), acetoacetato de metila (**9d**) e acetato de amônio (**10**) foram realizados, porém o produto **35bd** não foi obtido. Alguns ensaios foram realizados utilizando os acetoacetatos graxos **9a** e **9c**, porém não se obteve o

resultado esperado. A **Figura 25** apresenta a comparação do espectro do composto **37bd**, análogo derivado do 4-nitrobenzaldeído (**14**), com o bruto reacional do produto esperado pelo derivado do 2-nitrobenzaldeído **35bd** não simétrico. Podemos observar na **Figura 25** que os sinais característicos como um simpleto da metoxila na região de 3,67 ppm, um simpleto do hidrogênio benzílico em 5,12 ppm, e um simpleto do hidrogênio ligado ao nitrogênio em 5,74 ppm do análogo **37bd**, que caracterizam as DHP não simétricas, não foram observados no espectro bruto da reação utilizando 2-nitrobenzaldeído. Conforme apresentado anteriormente, há diversos produtos de degradação de 1,4-dihidropiridinas, como lactamas,<sup>61</sup> arilpiridinas,<sup>58,59</sup> 1,2-dihidropiridinas<sup>58</sup> entre outros, mas não foi possível correlacionar diretamente os produtos de degradação apresentados na literatura com espectro apresentado do bruto reacional.



**Figura 25.** Comparação entre o composto **37bd** e o bruto reacional derivado não simétrico do 2-Nitrobenzaldeído **35bd** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

Entretanto, resolvemos investigar a síntese multicomponente de uma DHP não simétrica derivada do acetoacetato palmítico (**9a**), acetoacetato oleico (**9c**), 2-nitrobenzaldeído (**12**) e acetato de amônio (**10**). Neste caso o produto **35ac** foi obtido com 44% de rendimento, conforme apresentado no **Esquema 38**.

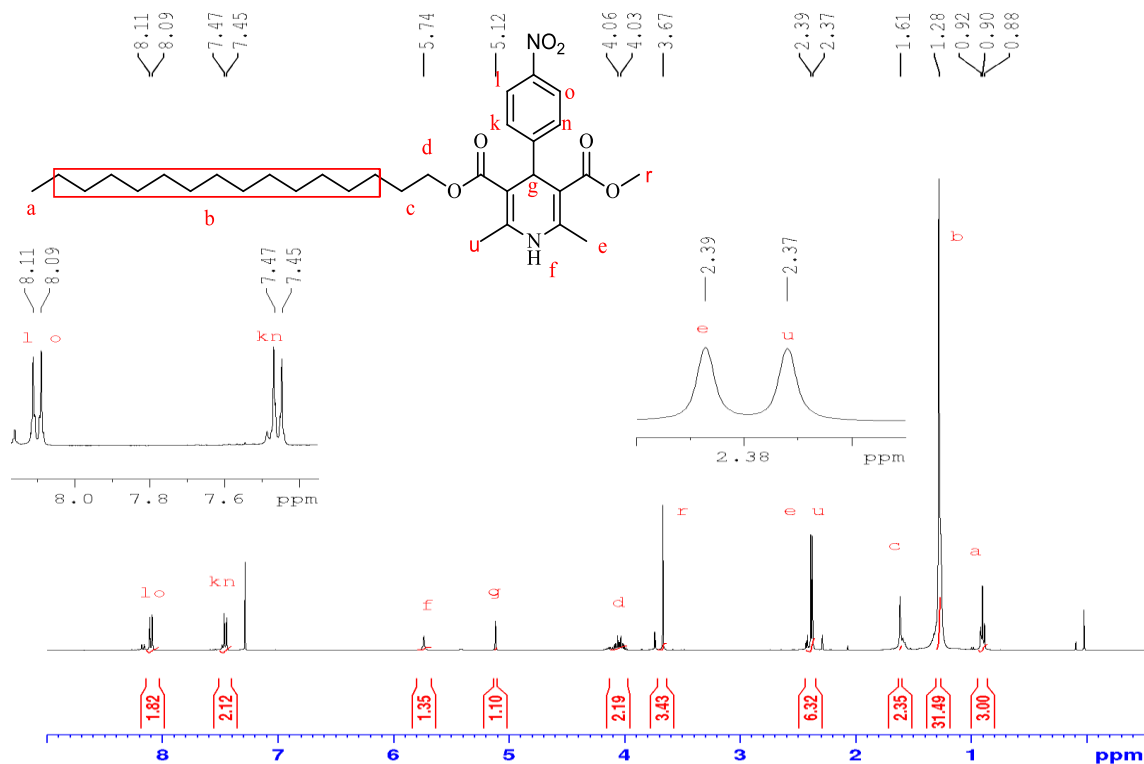


**Esquema 38.** Esquema de síntese das DHP graxa não-simétrica **35ac**

Apesar do moderado rendimento obtido na reação multicomponente da DHP graxa não simétrica foi verificado que estes compostos podem ser obtidos pelo processo multicomponente de Hantzsch, para os derivados do 2-nitrobenzaldeído (**12**) e também para outros aldeídos já utilizados para a síntese das DHP graxas simétrica, aumentando ainda mais o escopo para a síntese destes compostos para serem utilizados em investigações futuras.

Como forma de exemplificar a caracterização dos compostos não simétricos sintetizados, a **Figura 26** apresenta o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **37bd**. É possível identificar em 0,90 ppm um tripleto ( $J= 6,0\text{Hz}$ ) referente a 3 hidrogênios da metila, o sinal em 1,28 ppm referente aos hidrogênios metilenos da cadeia graxa, em 1,6 ppm um multiplete referente a 2 hidrogênios metilenos  $\beta$ -oxigênio, em 2,37 e 2,39 ppm dois simpletos cada um referente a metila alílicas, nas moléculas não simétricas a diferença de ambiente químico ocorre a separação deste sinal. O sinal em 3,67 ppm é a metoxila do produto não simétrico, em 4,05 ppm o sinal representa 2 hidrogênios metilenos  $\alpha$ -oxigênio, em 5,12 ppm o sinal referente ao hidrogênio benzílico, o sinal em 5,74 ppm é referente ao hidrogênio da ligação N-H, e na região de 7,45-8,11 ppm estão os sinais dos 4 hidrogênios do anel aromático, sinal característico de posição *para* do anel.





**Figura 26.**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto **37bd**

A **Figura 27** apresenta o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **37bd**, onde em 14,1 ppm está o carbono da metila da cadeia graxa. Devido a molécula não ser simétrica é observada uma pequena diferença nos seguintes carbonos em função do ambiente químico: 19,6-19,7 ppm carbonos das metilas alílicas; 103,0-103,3 ppm e 144,6-144,7 ppm carbonos vinílicos; e 167,0-167,4 ppm carbonos referentes as carbonilas dos ésteres. Outros sinais presentes no espectro são na região de 22,7-31,9 ppm referentes a cadeia graxa, em 51,1 ppm a metoxila, em 64,3 ppm sinal do carbono  $\alpha$ -oxigênio, em 123,3 e 128,7 ppm dois sinais correspondendo a 2 carbonos metilenos do anel aromático, e em 146,4 e 154,8 ppm outros 2 carbonos do anel aromático.

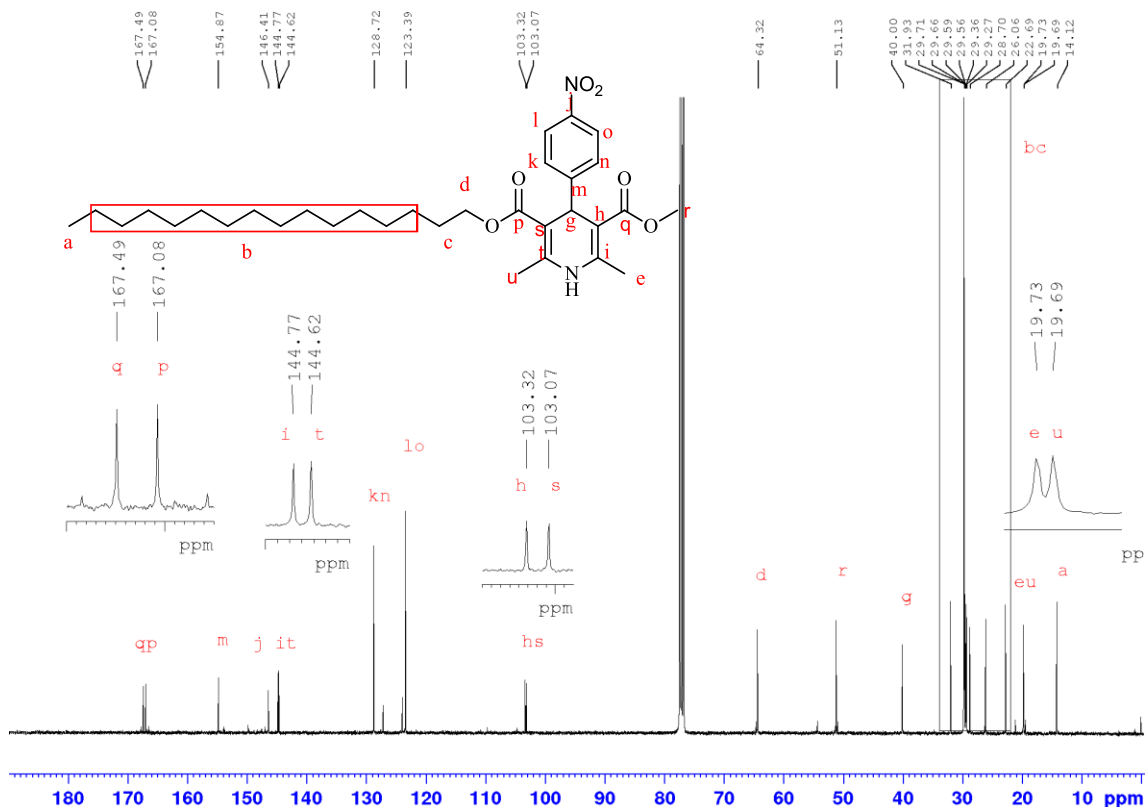
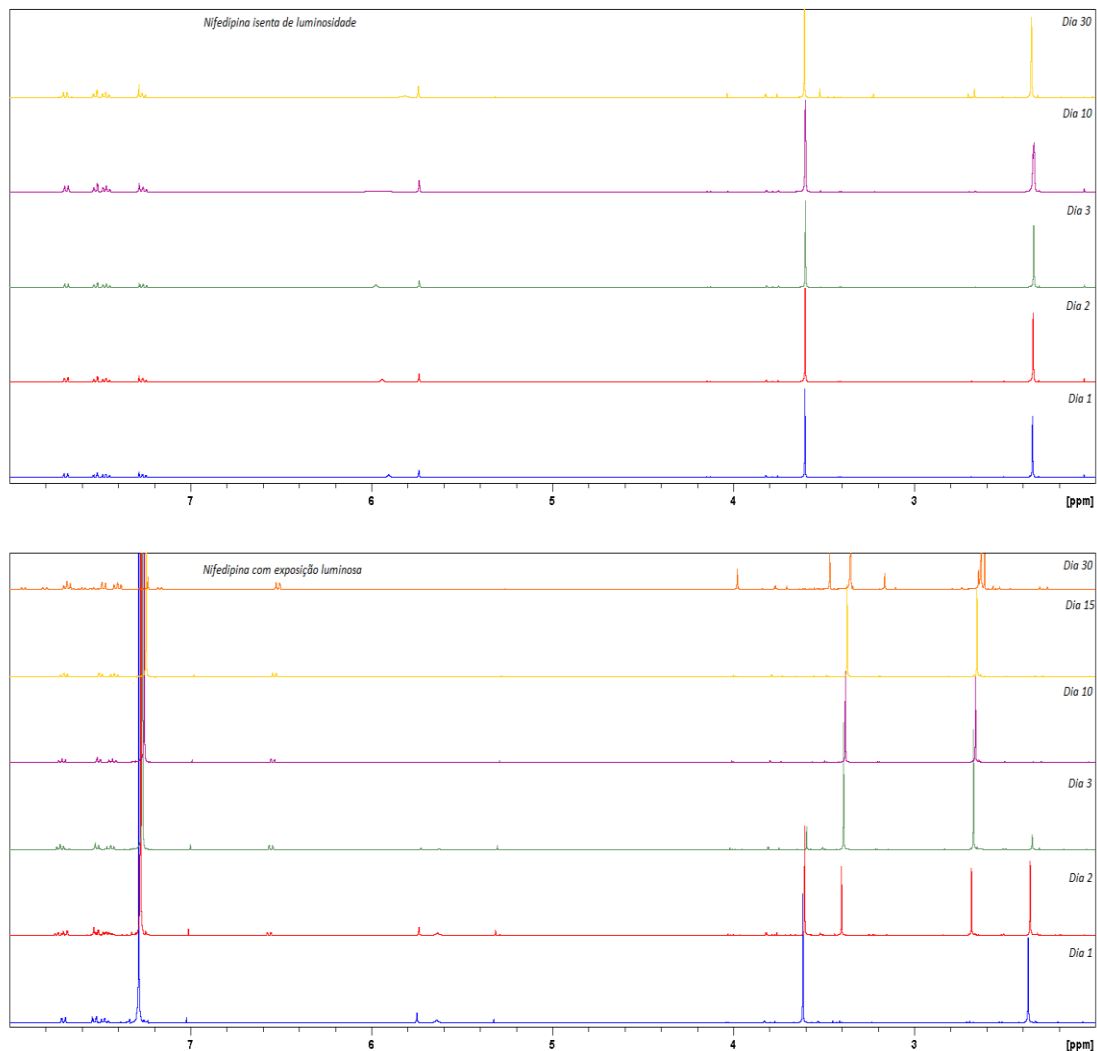


Figura 27. Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto **37bd**

### 4.3 Teste de fotodegradação da Nifedipina

O fármaco Nifedipina foi sintetizado como DHP de referência nos testes de atividade antioxidante, a metodologia utilizada foi a mesma descrita para síntese das DHPs simétricas graxas, o rendimento obtido foi de 75% do produto purificado por cromatografia em coluna. Tendo conhecimento dos dados de degradação demonstrados na literatura e como forma de garantir a integridade dos produtos sintetizados para realização dos ensaios antioxidantes, foi realizado o monitoramento da Nifedipina, sintetizada para este trabalho, por RMN durante 30 dias. O experimento procedeu da seguinte maneira: duas amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado e adicionadas em tubo de para análise de RMN. As duas amostras foram mantidas a temperatura ambiente, uma foi exposta a luminosidade, e outra em mantida em ambiente escuro. Após o segundo dia de monitoramento foi

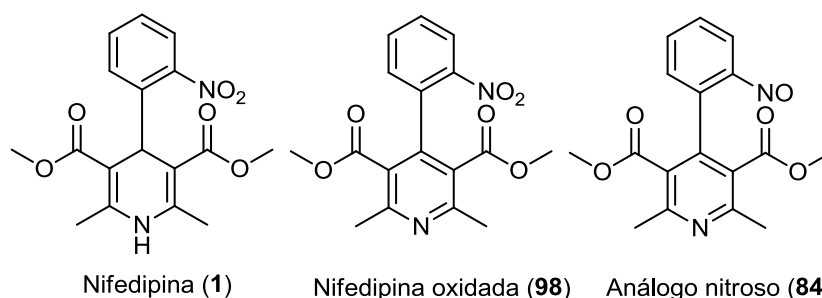
possível observar que a amostra exposta a luminosidade não apresentava sua integridade inicial (**Figura 28**).



**Figura 28.** Teste de degradação da Nifedipina, RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

Os sinais que caracterizam a Nifedipina (**1**) são um simpleto em 2,35 ppm referente as metilas, as metoxilas apresentam um simpleto em 3,60 ppm, em 5,74 ppm o sinal referente ao hidrogênio benzílico, um simpleto largo da ligação N-H que pode variar na faixa de 5,30-6,00ppm. Os hidrogênios aromáticos exibem multipletos com deslocamento químico na faixa de 7,25-7,70 ppm. No trabalho de Sadana e Ghogare<sup>97</sup> os autores avaliaram a fotodegradação da Nifedipina em diferentes fontes luminosas, inicialmente

ocorre a formação do análogo nitroso (**84**) e após a oxidação para obtenção da Nifedipina oxidada (**98**). Pela descrição dos sinais das metoxilas (3,37 ppm)<sup>97</sup> e metilas (2,66 ppm)<sup>97</sup> do análogo nitroso (**84**), podemos identificar que na **Figura 28** este produto é formado no 2º dia de monitoramento pois apresenta o surgimento de simpletos em 2,68 ppm e 3,40 ppm. No 10º dia de teste a Nifedipina (**1**) já foi totalmente decomposta. Em 30 dias de acompanhamento observa-se sinais que caracterizam o início da formação do produto oxidado **98** referente as metilas 2,66 ppm (2,63 ppm)<sup>97</sup> e metoxila em 3,51 ppm (3,68 ppm).<sup>97</sup> Não foi realizada a separação dos produtos formados no monitoramento, mas o procedimento demonstrou a importância do manuseio e armazenado adequado destes compostos para que mantenham sua integridade. Conforme os dados demonstrados na literatura, as possíveis estruturas dos produtos de fotodegradação estão apresentadas na **Figura 29**.



**Figura 29.** Possíveis produtos formados do teste de degradação da Nifedipina

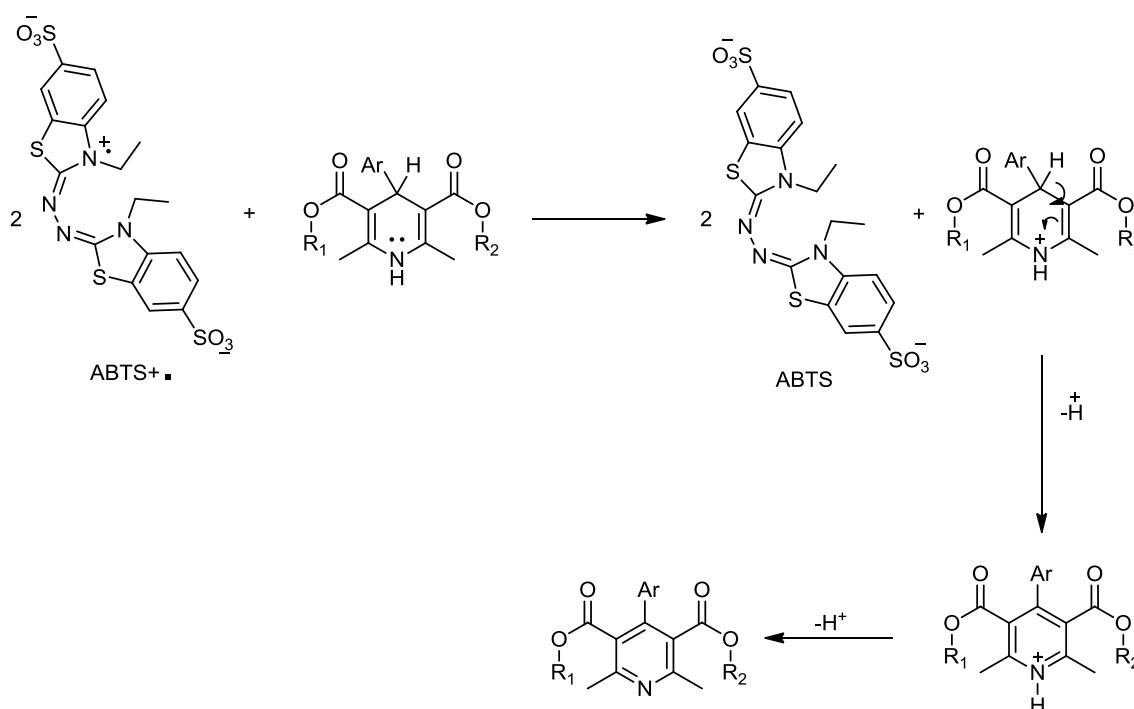
#### 4.4 Determinação do grau de lipofilicidade pelo Log *P*

O conhecimento do valor de Log *P* como uma quantificação da lipofilicidade é muito importante em diversas áreas do setor industrial (farmacêutico, cosméticos, alimentício e ambiental) para estudo de aplicação e a para avaliação de risco ambientais e toxicológicos, sendo um parâmetro de extrema importância para a caracterização de novos compostos.<sup>98</sup> O Log *P* foi calculado utilizando o software ACD/Labs 2017.1.2 como forma de mensurar a lipofilicidade dos compostos, foi observando uma variação de 18,34 (**27a**) a 21,9 (**30b e 31b**) para as DHP graxas simétricas. As DHP graxas não simétricas apresentaram menores valores de Log *P*, devido a inserção de apenas uma cadeia graxa, o valor observado de Log *P* variou de 11,43 para o

composto **38db**, até 12,86 para os compostos **41-42bd**. A DHP não simétrica com duas cadeias graxas **35ac** apresentou Log *P* de 20,51. Nas duas séries de moléculas sintetizadas foram observados menores valores de Log *P* para derivados do furfural **27a-c** e **38bd** e valores elevados para compostos derivados de clorobenzaldeídos **30-31a-c** e **41-42bd**. Os resultados estão apresentados na **Tabela 13**.

#### 4.5 Atividade antioxidante pelo sequestro do radical livre ABTS - 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolina-6- ácido sulfônico)

Após a síntese dos compostos **23-33a-c**, **34**, **36-44bd** e **35ac**, foram avaliadas as atividades antioxidante para todas as amostras frente ao radical livre ABTS<sup>62</sup> (**Tabela 13**). O Hidroxitolueno butilato (BHT) e a Vitamina E foram utilizados como padrões de antioxidantes, e o fármaco Nifedipina foi utilizado como DHP de referência. O **Esquema 39** demonstra a proposta de reação entre radical livre ABTS e as DHPs.

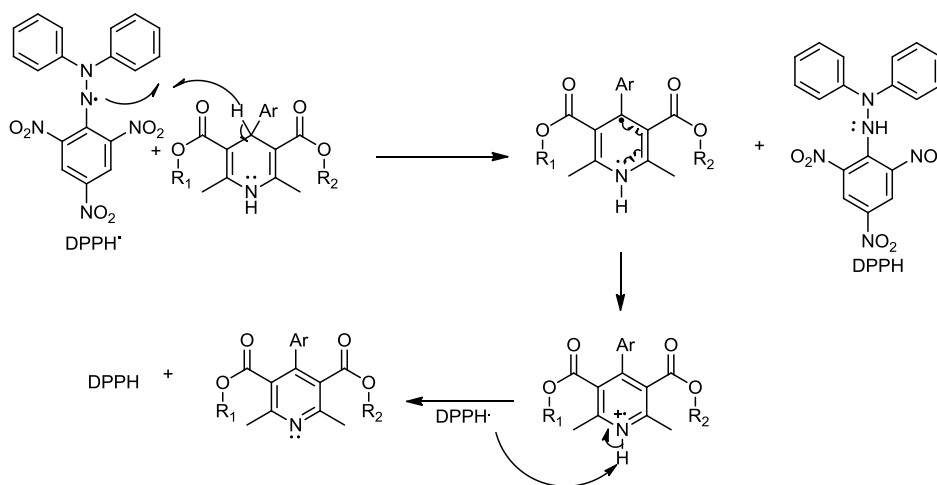


**Esquema 39.** Proposta de reação de oxidação das DHPs pelo radical livre ABTS

Os resultados foram reportados pelo EC50 ( $\mu\text{M}/\text{ml}$ ), concentração mínima para reduzir 50% dos radicais livres no meio através de regressão não linear,<sup>99</sup> sendo assim quanto menor o valor reportado maior o potencial antioxidante. Através da ANOVA seguida teste Tukey de comparação de médias, os compostos **24c** ( $1,00\pm 0,01 \mu\text{M}/\text{ml}$ ) e **24a** ( $1,11\pm 0,05 \mu\text{M}/\text{ml}$ ) apresentam valor equivalente de EC50 dos antioxidantes padrões BHT ( $0,97\pm 0,01 \mu\text{M}/\text{ml}$ ) e Vitamina E ( $0,98\pm 0,01 \mu\text{M}/\text{ml}$ ). O fármaco Nifedipina não apresentou bons resultados,  $94,70\pm 1,98 \mu\text{M}/\text{ml}$  de EC50, em comparação as amostras de DHPs graxas. Os derivados de hidroxibenzaldeídos (**28-29a-c**, **39-40bd**) e metoxibenzaldeídos (**32-33a-c**, **43-44bd**) também não apresentam resultados satisfatórios ( $\text{EC}_{50} > 19$ ). As amostras **24a** e **24c** possuem um grupo desativador forte no anel aromático, o grupo nitro na posição orto, esses dois compostos são derivados dos ácidos graxos palmítico e oleico respectivamente.

#### 4.6 Atividade antioxidante pelo sequestro do radical livre DPPH -2,2-difenil-1-picrilhidrazila

Foi testado pelo radical livre DPPH<sup>63</sup> o potencial antioxidante para todas as amostras **23-33a-c**, **34**, **36-44bd** e **35ac**, baseada na proposta de reação (**Esquema 40**) sendo os resultados expressos em concentração mínima para redução de 50% do radical inicial,  $\text{EC}_{50}(\mu\text{M}/\text{mL})$  (**Tabela 13**).

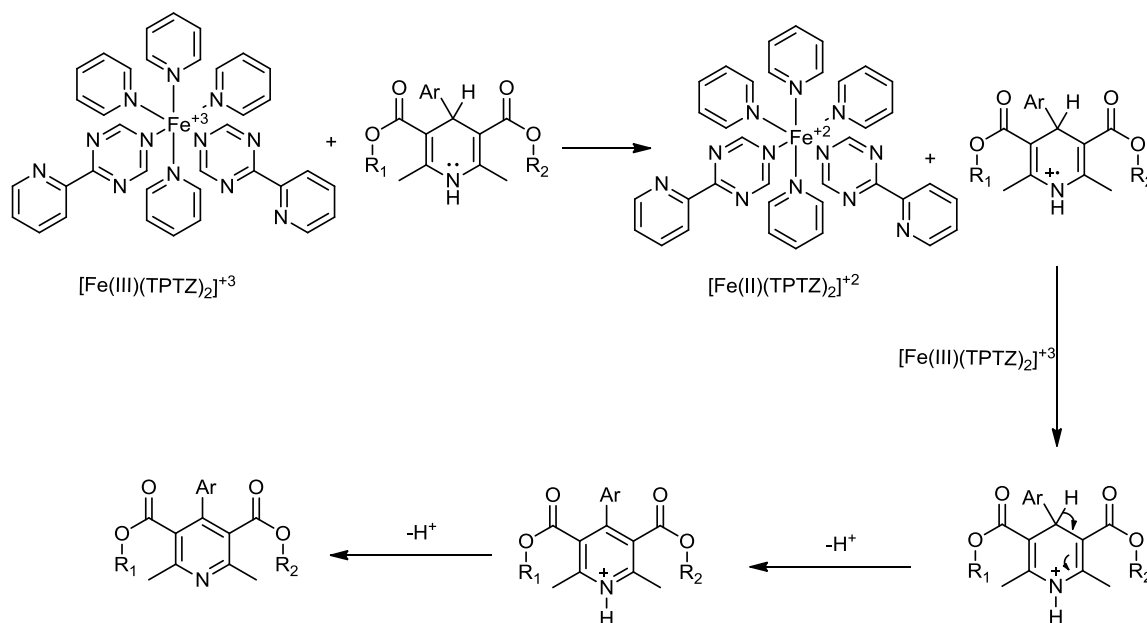


**Esquema 40.** Proposta de reação de oxidação das DHPs pelo radical livre DPPH.

O BHT e a Vitamina E foram os padrões de antioxidante e a Nifedipina padrão de referência. O melhor resultado apresentado foi para molécula **24a** ( $1,01 \pm 0,01 \mu\text{M/ml}$ ), resultado equivalente estatisticamente ao antioxidante BHT, Vitamina E, e as moléculas **24b**, **24c**, **25c**, **28a**, e **33c**. As moléculas DHPs graxas simétricas derivadas do 2-nitrobenzaldeído **24a-c** apresentaram bons potencial antioxidante ( $\text{EC } 50 < 2$ ). Em geral, os valores de  $\text{EC}_{50}$  apresentados pelo método DPPH foram inferiores que por outros métodos. O baixo desempenho no teste foi observado para a Nifedipina ( $33,64 \pm 1,53 \mu\text{M/ml}$ ) e para as DHPs derivadas de clorobenzaldeídos **30-31a-c**, **41-42bd**,  $\text{EC}_{50} > 15$ . Os resultados de atividade antioxidante pelos dois métodos via radical livre apresentam semelhanças entre si.

#### 4.7 Atividade antioxidante pelo de redução do íon ferro FRAP- *Ferric ion reducing antioxidant power*

O método FRAP, diferente dos outros métodos testados, não acompanha o sequestro de radicais livres, mas sim monitora a redução do complexo de ferro com 2,4,6-tripiridis-triazina (TPTZ). A proposta de reação do reagente FRAP com as DHPs esta apresentada no **Esquema 41**.



**Esquema 41.** Proposta de reação de oxidação das DHPs pelo radical livre FRAP.

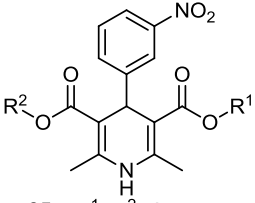
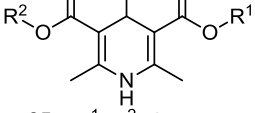
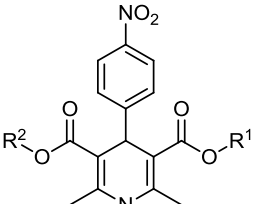
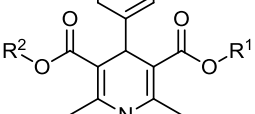
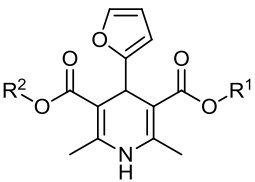
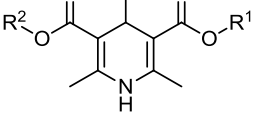
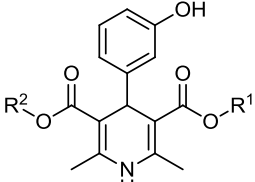
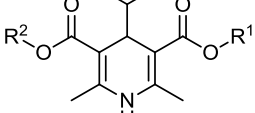
Novamente foram testadas as amostras **23-33a-c**, **34**, **36-44bd** e **35ac**, os padrões BHT, Vitamina E e Nifedipina. Os resultados foram reportados em EC50 ( $\mu\text{M}/\text{mL}$ ) apresentados na **Tabela 13**. O composto **36bd** apresentou o melhor resultado, EC50  $2,29\pm 0,36 \mu\text{M}/\text{ml}$ , resultado melhor que os antioxidantes de referência, BHT ( $4,55\pm 0,66 \mu\text{M}/\text{ml}$ ) e Vitamina E ( $7,16\pm 0,85 \mu\text{M}/\text{ml}$ ). Este resultado é equivalente estatisticamente a outros compostos do grupo nitro como **24a**, **25c** e **37bd**. Vários compostos apresentaram EC50 sem diferença significativa aos dos padrões antioxidantes BHT (**24a**, **24c**, **35ac**, **25a**, **25b**, **26a**, **38bd**, **28c**, **39bd**, **29c**, **40bd**, **41bd**, **33a**, **33c** e **44bd**) e Vitamina E (**28a-b**, **29a-b**, **30b-c**, **41bd**, **31a**, **32a-c**, **43bd** e **33b**) Os compostos derivados de hidroxibenzaldeídos **28-29a-c** e **39-40bd**, embora sejam análogos a diversos compostos fenólicos e antioxidantes, não apresentaram resultados satisfatórios nos métodos anteriores, mas apresentaram resultado similar aos padrões de atividade antioxidante pelo método FRAP (EC 50  $3,99-6,62 \mu\text{M}/\text{ml}$ ). Os compostos derivados de metoxibenzaldeídos **32-33a-c** e **43-44bd** também apresentaram EC50 sem diferença significativa aos antioxidantes comerciais (EC 50  $3,83-661 \mu\text{M}/\text{ml}$ ).



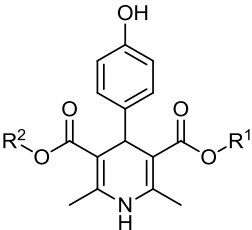
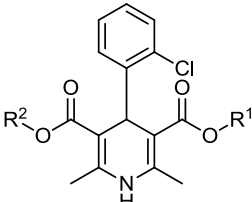
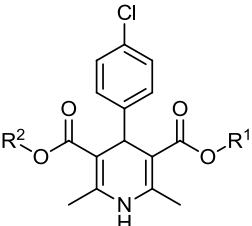
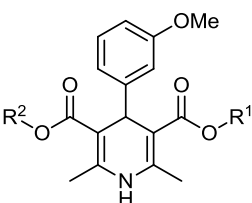
**Tabela 13.**Atividade antioxidante e Log *P* calculado dos compostos **23-33a-c**, **34**, **36-44bd** e **35ac** e padrões de referencia

<b>Estrutura / Identificação</b>	<b>ClogP</b>	<b>ABTS EC 50(μM/ml)*</b>	<b>DPPH EC 50(μM/ml)*</b>	<b>FRAP EC50(μM/ml)*</b>	
<p><b>Vitamina E</b></p>	11,90	0,98±0,01a	1,93±0,28a	7,16±0,85e	
<p><b>BHT</b></p>	5,32	0,97±0,01a	1,01±0,32a	4,55±0,66a	
<p><b>Nifedipina</b></p>	2,97	94,70±1,98	33,64±1,53h	29,10±1,46	
<b>23a</b>	19,18	3,87±0,59 b	12,56±1,10e	8,96±0,95b	
<p><b>23b</b></p>	21,30	32,16±1,51e	16,49±1,22g	16,60±1,22	
<p><b>23a</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C16:0  <b>23b</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:0  <b>23c</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:1  <b>34bd</b>, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C18:0</p>	<b>23c</b>	20,27	5,30±0,72b	14,41±1,16b	11,21±1,05g
<b>34bd</b>	12,57	6,51±0,81b	14,94±1,17b	8,76±0,94b	
<b>24a</b>	18,91	<b>1,11±0,05a</b>	<b>1,01±0,01a</b>	<b>3,61±0,56ac</b>	
<p><b>24b</b></p>	21,03	8,68±0,94c	<b>1,34±0,13a</b>	13,21±1,12f	
<p><b>24a</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C16:0  <b>24b</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:0  <b>24c</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:1  <b>35ac</b>, R<sup>1</sup>=C16:0 R<sup>2</sup>=C18:1</p>	<b>24c</b>	20,00	<b>1,00±0,01a</b>	<b>1,91±0,28a</b>	<b>5,25±0,72a</b>
<b>35ac</b>	20,51	10,19±1,01c	5,57±0,75c	<b>5,15±0,71a</b>	

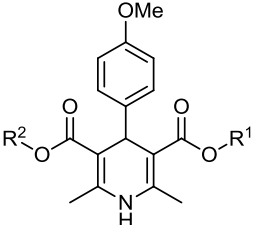
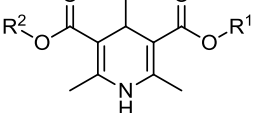
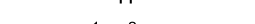
Continuação Tabela 12

Estrutura / Identificação	ClogP	ABTS EC 50(µM/ml) *	DPPH EC 50(µM/ml)*	FRAP EC50(µM/ml)*	
	<b>25a</b>	18,91	13,39±1,13d	<b>3,08±0,49a</b>	<b>5,52±0,74a</b>
	<b>25b</b>	21,03	8,54±0,87bc	6,21±0,79c	<b>4,03±0,61a</b>
<b>25a</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C16:0	<b>25c</b>	20,00	7,67±0,88bc	<b>1,34±0,13a</b>	<b>2,94±0,47c</b>
<b>25b</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C18:0					
<b>25c</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C18:1					
<b>36bd</b> , R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =C18:0	<b>36bd</b>	12,00	9,85±0,99 c	8,72±0,94 d	<b>2,29±0,36c</b>
	<b>26a</b>	18,91	8,36±0,92bc	9,50±0,98d	<b>4,97±0,70a</b>
	<b>26b</b>	21,03	12,31±1,09cd	13,07±1,12e	8,42±0,93b
<b>26a</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C16:0	<b>26c</b>	20,00	31,74±1,50e	12,92±1,11e	8,31±0,92b
<b>26b</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C18:0					
<b>26c</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C18:1	<b>37bd</b>	12,00	9,23±0,97 c	9,91±1,00 d	<b>2,46±0,39c</b>
<b>37bd</b> , R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =C18:0					
	<b>27a</b>	18,34	23,45±1,37f	18,15±1,26g	40,23±1,61
	<b>27b</b>	20,46	11,00±1,04cd	6,86±0,84c	17,74±1,25d
<b>27a</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C16:0	<b>27c</b>	19,43	13,28±1,12d	22,90±1,36f	18,01±1,26d
<b>27b</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C18:0					
<b>27c</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C18:1	<b>38bd</b>	11,43	3,86±0,59 b	21,91±1,34 f	<b>5,19±0,72a</b>
<b>38bd</b> , R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =C18:0					
	<b>28a</b>	18,44	24,24±1,39f	<b>2,51±0,40a</b>	<b>6,61±0,82e</b>
	<b>28b</b>	20,57	99,02±3,00	17,01±2,23g	<b>6,61±0,82e</b>
<b>28a</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C16:0	<b>28c</b>	19,53	25,16±1,40f	4,37±0,64c	<b>3,99±0,60a</b>
<b>28b</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C18:0					
<b>28c</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C18:1	<b>39bd</b>	11,53	28,71±1,06 g	6,93±0,84 c	<b>4,63±0,67a</b>
<b>39bd</b> , R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =C18:0					

Continuação Tabela 12

Estrutura / Identificação	ClogP	ABTS		DPPH		FRAP	
		EC 50(μM/ml)*	EC 50(μM/ml)*	EC 50(μM/ml)*	EC50(μM/ml)*		
 <p> <b>29a</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C16:0  <b>29b</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:0  <b>29c</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:1  <b>40bd</b>, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C18:0         </p>	18,44	20,64±1,10h	6,33±0,80c	<b>6,62±0,82e</b>			
	20,57	28,48±1,46g	6,82±0,83c	<b>6,61±0,82e</b>			
	19,53	28,12±1,45g	6,64±0,82c	<b>4,37±0,64a</b>			
	11,53	28,29±1,15g	6,73±0,83 c	<b>4,51±0,65a</b>			
 <p> <b>30a</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C16:0  <b>30b</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:0  <b>30c</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:1  <b>41bd</b>, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C18:0         </p>	19,77	9,13±0,96c	32,69±1,51h	12,50±1,10f			
	21,90	9,58±0,98c	39,36±1,60	<b>6,67±0,82e</b>			
	20,86	4,59±0,66b	30,99±1,49	<b>8,21±0,91eb</b>			
	12,86	6,24±0,98b	33,05±1,52 h	<b>6,50±0,81ea</b>			
 <p> <b>31a</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C16:0  <b>31b</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:0  <b>31c</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:1  <b>42bd</b>, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C18:0         </p>	19,77	9,09±0,96c	15,37±1,19bg	<b>7,06±0,85e</b>			
	21,90	4,59±0,66b	16,54±1,22g	10,09±1,00g			
	20,86	3,46±0,54b	18,76±1,27g	9,59±0,98bg			
	12,86	3,95±0,60b	21,84±1,34 f	10,22±1,01g			
 <p> <b>32a</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C16:0  <b>32b</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:0  <b>32c</b>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C18:1  <b>43bd</b>, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C18:0         </p>	19,09	28,30±1,45g	4,39±0,64c	<b>6,61±0,82e</b>			
	21,22	26,09±1,22f	4,39±0,64c	<b>6,61±0,82e</b>			
	20,18	27,86±1,45g	6,30±0,80c	<b>6,61±0,82e</b>			
	12,18	19,91±1,30h	11,21±1,05e	<b>6,61±0,82e</b>			

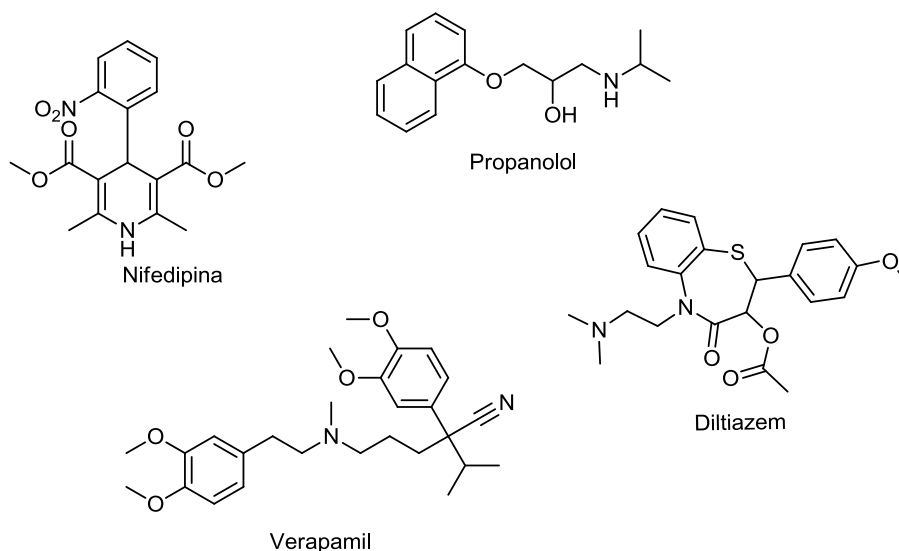
Continuação Tabela 12

Estrutura / Identificação	ClogP	ABTS		DPPH	FRAP
		EC 50(μM/ml)*	EC 50(μM/ml)*	EC 50(μM/ml)*	EC50(μM/ml)*
	<b>33a</b>	19,09	27,58±1,44g	6,39±0,81c	<b>4,53±0,66a</b>
	<b>33b</b>	21,22	31,38±1,50e	12,00±1,08e	<b>6,60±0,82e</b>
	<b>33c</b>	20,18	12,51±1,10d	<b>1,08±0,03a</b>	<b>4,99±0,70a</b>
<b>33a</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C16:0 <b>33b</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C18:0 <b>33c</b> , R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =C18:1	<b>44bd</b>	12,18	26,62±1,03fg	5,37±0,73c	<b>3,83±0,58a</b>
<b>44bd</b> , R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =C18:0					

\*Baseado na média das concentrações, letras iguais entre linhas não apresentam diferença significativa pelo teste de Tukey de comparação das médias (nível de significância de 5%)

C16:0 = Palmitoil; C18:0 = Estearil; C18:1 = Oleil

Mak e Weglicki,<sup>100</sup> realizaram o ensaio de peroxidação lipídica, na Nifedipina em comparação com outros bloqueadores de cálcio, apresentando a seguinte escala de potencial antioxidante: Nifedipina > Propanolol > Verapamil > Diltiazem (**Figura 30**).



**Figura 30.** Bloqueadores de canal de cálcio

No entanto quando comparada com ácido ascórbico e DHPs derivadas de aminoácidos, Subudhi e Sahoo<sup>101</sup> apresentam a Nifedipina com baixo potencial antioxidante (EC50 5 vezes maior que o padrão) no ensaio de DPPH. Conforme apresentou a **Tabela 13**, para todos ensaios a Nifedipina exibiu também potencial antioxidante inferior a maioria das novas moléculas.

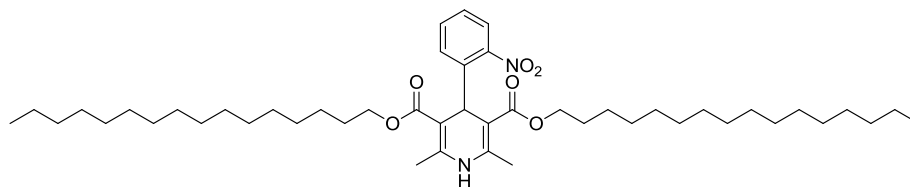
O trabalho apresentado por Heravi *et al.*,<sup>67</sup> na oxidação das 1,4-dihidropiridinas o autor apresenta DHPs derivadas do furfural com baixa atividade antioxidante, resultado similar ao composto **27a**, Zhang *et al.*<sup>13</sup> também descreve resultados semelhantes oxidação de DHP para derivados do furfural.

Embora o Log *P* da maioria das moléculas não simétricas é bem próximo do padrão de atividade antioxidante Vitamina E, esse fator não influenciou no potencial antioxidante, visto que esta série de moléculas não apresentaram resultados expressivos. A teoria do paradoxo polar<sup>73</sup> pode explicar os resultados obtidos neste trabalho, pois o meio utilizado foi muito polar. Mas como apresentado no trabalho de Laguerre *et al.*<sup>75</sup> esta relação nem sempre é linear. Neste trabalho os melhores resultados são observados para derivados graxos das cadeias palmítica e oleica, em muitos casos não havendo uma relação linear também.

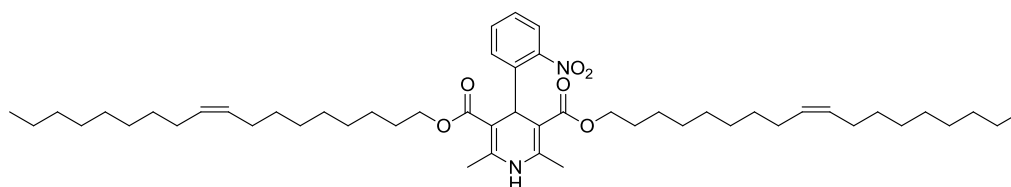
#### **4.8 Análise de componentes principais das DHPs e seu potencial antioxidante**

A inserção de cadeias graxas em dihidropiridinas contribuiu significativamente com o potencial antioxidante. Visando propor a melhor estrutura com atividade antioxidante por ambos os métodos, foi realizado uma análise multivariada de componentes principais (PCA) (**Figura 32**). Com uma variância explicada de 93,8%, os compostos **24a** e **24c** (**Figura 31**), derivados do 2-nitrobenzaldeído (**12**) e dos ácidos graxos palmítico e oleico respectivamente, apresentam uma maior similaridade com os antioxidantes padrões. Outros derivados de nitrobenzaldeídos também apresentam uma proximidade, um pouco menor, com os antioxidantes comerciais. Cabe destacar que a molécula **24a** apresentou em trabalhos anteriores resultados

significativos no combate de espécies reativas de oxigênio (ROS) e na viabilidade celular de cardiomioblastos, demonstrando efeito cardioprotetor mais eficiente que o fármaco Nifedipina.<sup>33</sup>

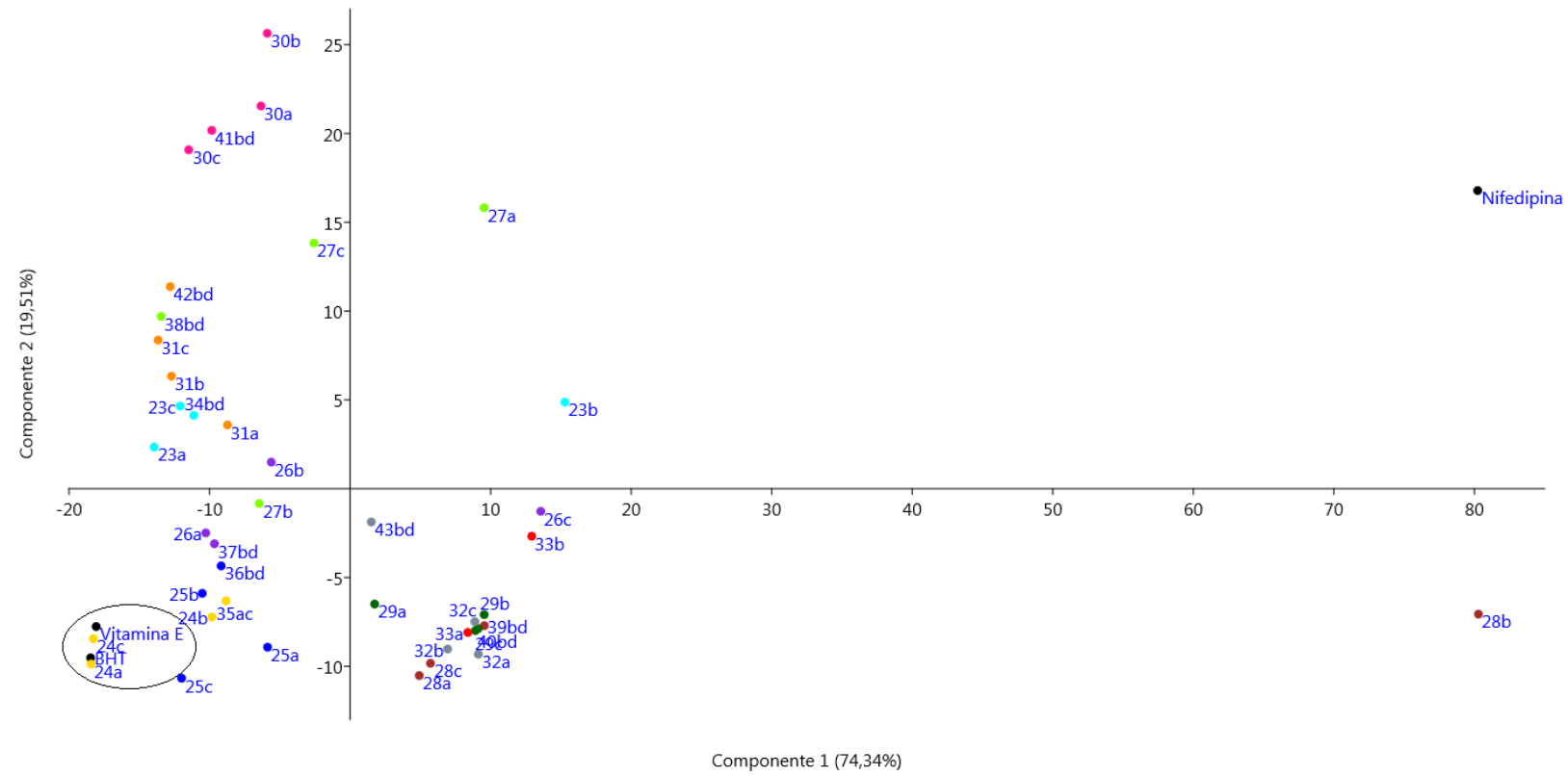


2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**24a**)



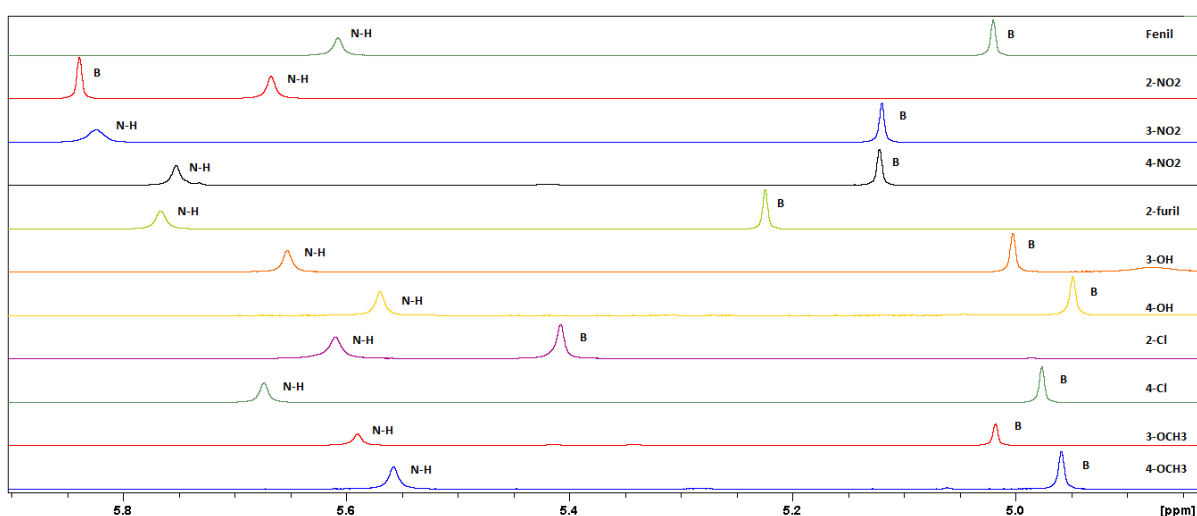
2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**24c**)

**Figura 31.** Compostos com maior destaque no potencial antioxidante.



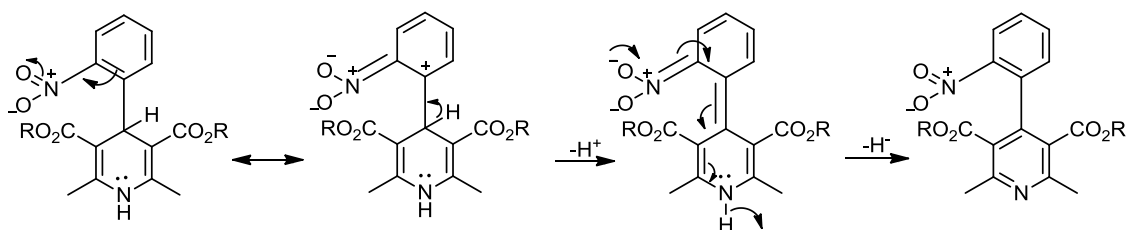
**Figura 32.** Análise componentes principais (PCA) da atividade antioxidante de DHPs Híbridas graxas.

Podemos observar nos espectros de RMN<sup>1</sup>H de DHPs graxas derivadas do ácido esteárico (**Figura 33**) o simpleto referente ao H-benzílico para compostos derivados de 2-nitrobenzaléidos apresentam um deslocamento químico de 5,84 ppm estando mais desblindado do que outras DHPs graxas (H-benzílico na faixa de 4,95- 5,22 ppm). Convergindo com os resultados de atividade antioxidantes destes compostos, fator que promoveria com maior facilidade a aromatização do anel piridínico.



**Figura 33.** Comparação dos espectros de RMN<sup>1</sup>H das DHPs de cadeia esteárica entre a região de 4,85-5,95 ppm (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

O **Esquema 42** apresenta a proposta de transição dos híbridos de ressonância para derivados de 2-nitrobenzaléidos, nota-se que a proximidade do forte grupo retirador de elétrons ao hidrogênio benzílico facilita a eliminação do mesmo,



**Esquema 42.** Proposta de transição dos híbridos de ressonância para derivados de 2-nitrobenzaléido



## 5. CONCLUSÕES

---

Este trabalho alcançou o objetivo esperado, foram sintetizadas 33 1,4-dihidropiridinas simétricas (destas 27 são inéditas), híbridas e derivadas dos acetoacetatos graxos palmítico, esteárico e oleico, obtidos dos respectivos ácidos graxos provenientes de fontes renováveis, via reação multicomponente de Hantzsch, o rendimento variou entre 47-92%. Também foram sintetizados, via reação multicomponente de Hantzsch, 10 moléculas inéditas de 1,4-dihidropiridinas não simétricas híbridas derivadas de acetoacetato de metila e acetoacetatos graxos, para esta série de compostos o rendimento alcançado foi na faixa de 35-78%. Também foi realizado a síntese não simétrica de um composto derivado dos ácidos graxos palmítico e oleico com 2-nitrobenzaldeído, composto **35ac** com 44% de rendimento. O método de síntese multicomponente destaca-se por ser simples e reduzir muitas etapas de purificação, sem o uso de catalisadores metálicos, assim priorizando os princípios da “química verde”. Foi avaliado o potencial antioxidante das novas moléculas testadas por 3 métodos de ensaio (ABTS, DPPH e FRAP). A maioria dos compostos sintetizados apresentou atividade antioxidante igual ou superior aos antioxidantes comerciais (BHT e Vitamina E). Em comparação ao fármaco Nifedipina, a maior parte das novas moléculas propostas apresentou melhor potencial antioxidante. Do ponto de vista farmacológico esta capacidade de atuar como antioxidante agrega a esta classe de compostos um enorme potencial, podendo atuar também como antihipertensivos, assim como o seu análogo fármaco Nifedipina.

Do ponto de vista tecnológico esses compostos podem atuar como antioxidantes sustentáveis em diversos ramos da indústria como em biocombustíveis e alimentos.

Os compostos que apresentaram grande destaque deste trabalho foram os 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**24a**) e 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**24c**). Ambos derivados do 2-nitrobenzaldeído (**12**) e os ácidos graxos palmítico e oleico respectivamente.

Além de apresentar excelentes resultados de atividade antioxidante, o composto **24a** já recebeu destaque como cardioprotetor em trabalhos anteriores.

## 6. MATERIAIS E MÉTODOS

---

### 6.1 Equipamentos

Para a realização deste trabalho foram utilizados os seguintes equipamentos: placa de aquecimento e agitação magnética da marca Fisatom MOD 752; balança analítica marca Shimadzu modelo AY220; balança semi-analítica Shimadzu modelo BL 3200H; bomba de vácuo marca Quimis, vazão 60 L min<sup>-1</sup>, potência 1/SHP; rota evaporador marca Fisatom modelo 801; Ponto de fusão digital marca Fisatom modelo 431D; lanterna com 02 lâmpadas de emissão de radiação UV marca Boitton modelo BOIT-LUB01, espectrômetro marca Bruker modelo Ascend 400 MHz e espectrômetro marca Shimadzu modelo IR PRESTIGIE-21.

### 6.2 Materiais e vidrarias

Para a síntese dos compostos foram utilizados balões de fundo redondo com capacidade de 10, 25 e 50 mL; funil de vidro, pinças, pipetas de Pasteur; funil de separação com capacidade de 125 mL; condensador, e banho de silicone.

### 6.3 Reagentes e solventes

Os álcoois graxos, ácido sulfâmico, acetoacetato de metila, acetato de amônio, e todos os aldeídos aromáticos foram adquiridos da Sigma-Aldrich Chemical Co. Os solventes utilizados na síntese possuem grau analítico. Sílica gel para cromatografia em coluna 60 Å (ACROS Organics, 0.035–0.070 mesh), sílica gel para cromatografia em camada delgada (CCD) Merck 60GF245.

## 6.4 Procedimento experimental

### 6.4.1 Procedimento para síntese dos acetoacetatos graxos **9a**, **9b** e **9c**

Os precursores graxos derivados de fontes renováveis acetoacetatos **9a**, **9b**, e **9c** foram sintetizados por metodologia desenvolvida anteriormente em nosso laboratório.<sup>86</sup> Em um balão de fundo redondo foram adicionados o álcool graxo **93-95** (palmítico, esteárico ou oleico) e acetoacetato de metila (**9d**), na proporção de 1:4, com 30% de ácido sulfâmico como catalisador. A reação foi agitada e mantida por 12 h a 80 °C, após foi purificada por cromatografia em coluna utilizando gradientes de hexano:acetato de etila.

### 6.4.2 Procedimento para síntese de DHPs graxas simétricas **23-33a-c**

A síntese da DHPs graxas simétricas **23-33a-c** seguiu o protocolo multicomponente de Hantzsch, onde foram adicionados a um balão de fundo redondo 2 mmol do acetoacetato graxo (**9a**, **9b** ou **9c**), 1mmol do aldeído aromático **11-21**, 3 mmol acetato de amônio (**10**), com ácido sulfâmico 30% como catalisador e metanol como solvente. A reação foi agitada e mantida por 24h a refluxo, após foi purificada por cromatografia em coluna utilizando gradientes de hexano:acetato de etila.

### 6.4.3 Dados de caracterização- DHPs graxas simétricas

*2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (23a)*.  
Rendimento: 59%. C<sub>47</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>4</sub>. P.M. 721,6 g mol<sup>-1</sup>; sólido; P.F 65-68 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 0,91 (t, 6H, J= 6,5Hz); 1,29 (m, 52H); 1,61 (m, 4H); 2,36 (s, 6H); 4,05 (m, 4H); 5,02 (s, 1H); 5,63 (s, 1H); 7,11-7,30 (m, 5H); RMN<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1(2C); 28,7-29,7 (22C); 31,9 (2C); 39,5; 63,9 (2C); 104,3 (2C); 126,1; 127,8 (2C); 127,9 (2C); 143,8; 147,7 (2C); 167,7 (2C); IV-TF (filme, ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>): 752, 1221, 1472, 1683, 2851, 2931, 3010, 3333.<sup>35</sup>

*2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (23b)*.  
Rendimento: 56%. C<sub>51</sub>H<sub>87</sub>NO<sub>4</sub> P.M. 777,7 g mol<sup>-1</sup>; sólido; P.F 74-76°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 0,91 (t, 6H, J= 6,8Hz); 1,28 (m, 60H); 1,61 (m, 4H); 2,36 (s, 6H); 4,04 (m, 4H); 5,02 (s, 1H); 5,61 (s, 1H); 7,11-7,30 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (100

MHz, CDCl<sub>3</sub>):14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1(2C); 28,7-29,7 (26C); 31,9 (2C); 39,5; 63,9 (2C); 104,3(2C); 126,1; 127,8 (2C); 127,9 (2C); 143,8; 147,7 (2C); 167,7 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 765, 1108, 1472, 1676, 2851, 2924, 3010, 3333. <sup>35</sup>

*2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (23c)*. Rendimento: 47%. C<sub>51</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>4</sub>. P.M. 773,6 g mol<sup>-1</sup>; óleo; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,6\text{Hz}$ ); 1,29 (m, 44H); 1,61 (m, 4H); 2,04 (m, 8H); 2,36 (s, 6H); 4,04 (m, 4H); 5,02 (s, 1H); 5,37 (m, 4H); 5,62 (s, 1H); 7,11-7,30 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1(2C); 27,2(2C); 28,7-29,7 (20c); 31,9 (2C); 39,5; 63,9 (2C); 104,3(2) ; 126,1; 127,8 (2C); 127,9 (2C); 129,8 (2C); 129,9 (2C); 143,8; 147,7 (2C); 167,7 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ):712, 1201, 1485, 1703, 2858, 2918, 3016, 3340. <sup>35</sup>

*2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (24a)*. Rendimento: 75%. C<sub>47</sub>H<sub>78</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. P.M. 767,6 g mol<sup>-1</sup>; pasta; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,89 (t, 6H,  $J= 6,6\text{Hz}$ ); 1,27 (m, 52H); 1,55 (m, 4H); 2,33 (s, 6H); 4,03 (m, 4H); 5,78 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 7,23-7,73 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 25,9 (2C); 28,5-29,7 (22C); 31,9 (2C); 34,8; 63,9 (2C); 103,9 (2C); 124,0; 126,9; 131,3; 132,6; 142,5; 144,4 (2C); 147,9; 167,3 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ):756, 1217, 1528, 1698, 2851, 2923, 3332.

*2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (24b)*. Rendimento: 60%. C<sub>51</sub>H<sub>86</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. P.M. 822,6 g mol<sup>-1</sup>; pasta; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,6\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 60H); 1,55 (m, 4H); 2,34 (s, 6H); 4,02 (m, 4H); 5,67 (s, 1H); 5,84 (s, 1H); 7,23-7,74 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,7 (2C); 22,7 (2C); 25,9 (2C); 28,5-29,7 (26C); 31,9 (2C); 34,8; 64,3 (2C); 104,0 (2C); 124,0; 126,9; 131,3; 132,6; 142,5; 144,4 (2C); 147,9; 167,3 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ):752, 1208, 1472, 1683, 2845, 2918, 3346.

*2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (24c)*. Rendimento: 55%. C<sub>51</sub>H<sub>82</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. P.M. 818,6 g mol<sup>-1</sup>; óleo; RMN <sup>1</sup>H

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,89 (t, 6H,  $J$ = 6,6Hz); 1,28 (m, 44H); 1,55 (m, 4H); 2,03 (m, 8H); 2,34 (s, 6H); 4,01 (m, 4H); 5,36 (m, 4H); 5,72 (s, 1H); 5,84 (s, 1H); 7,11-7,30 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,7 (2C); 22,7 (2C); 25,9 (2C); 27,2(2C); 28,5-29,8 (20C); 31,9 (2C); 34,8; 64,3 (2C); 104,0 (2C) ; 124,0; 126,9; 129,8 (2C); 129,9 (2C); 131,3; 132,6; 142,5 ; 144,4 (2C); 147,9; 167,3 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 772, 1214, 1524, 1696, 2845, 2924, 3010, 3360.

*2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (25a)*. Rendimento: 75%. C<sub>47</sub>H<sub>78</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. P.M. 767,6 gmol<sup>-1</sup>; P.F. 90-92°C; sólido; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J$ = 6,5Hz); 1,28 (m, 52H); 1,60 (m, 4H); 2,38 (s, 6H); 4,05 (m, 4H); 5,11 (s, 1H); 5,84 (s, 1H); 7,36-8,13 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,7 (22C); 31,9 (2C); 39,9; 64,3 (2C); 103,4 (2C); 121,3; 123,0; 128,6; 134,4; 144,7(2C); 148,2; 149,9; 167,3 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 752, 1201, 1531, 1703, 2852, 2924, 3076, 3380.

*2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (25b)*. Rendimento: 80%. C<sub>51</sub>H<sub>86</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. P.M. 822,6 gmol<sup>-1</sup>; P.F. 94-95°C; sólido; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J$ = 7,1Hz); 1,28 (m, 60H); 1,60 (m, 4H); 2,38 (s, 6H); 4,05 (m, 4H); 5,12 (s, 1H); 5,82 (s, 1H); 7,36-8,13 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,7 (26C); 31,9 (2C); 39,9; 64,3 (2C); 103,4 (2C); 121,3; 123,0; 128,6; 134,4; 144,7(2C); 148,2; 149,9; 167,2 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 719, 1198, 1524, 1704, 2842, 2915, 2955, 3321.

*2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (25c)*. Rendimento: 63%. C<sub>51</sub>H<sub>82</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. P.M. 818,6 gmol<sup>-1</sup>; óleo; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,89 (t, 6H,  $J$ = 6,4Hz); 1,28 (m, 44H); 1,60 (m, 4H); 2,04 (m, 8H); 2,34 (s, 6H); 4,05 (m, 4H); 5,12 (s, 1H); 5,37 (m, 4H); 5,83 (s, 1H); 7,36-8,14 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,7 (2C); 22,7 (2C); 26,0 (2C); 27,2(2C); 28,7-29,8 (20C); 31,9 (2C); 39,9; 64,2 (2C); 103,4 (2C) ; 121,3; 123,0; 128,5; 129,8 (2C); 129,9 (2C); 134,4; 144,4 (2C); 148,2; 149,9;

167,1 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 765, 1208, 1531, 1683, 2851, 2924, 3016, 3334.

*2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (26a)*. Rendimento: 89%.  $\text{C}_{47}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_6$ . P.M. 767,6  $\text{gmol}^{-1}$ ; P.F. 77-79°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,6\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 52H); 1,60 (m, 4H); 2,38 (s, 6H); 4,05 (m, 4H); 5,12 (s, 1H); 5,76 (s, 1H); 7,44-8,10 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,7 (22C); 31,9 (2C); 40,1; 64,3 (2C); 103,3 (2C); 123,3(2C); 128,8(2C); 144,7(2C); 146,4; 155,0; 167,3 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 752, 1208, 1531, 1683, 2845, 2924, 3016, 3346.

*2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (26b)*. Rendimento: 90%.  $\text{C}_{51}\text{H}_{86}\text{N}_2\text{O}_6$ . P.M. 822,6  $\text{gmol}^{-1}$ ; P.F. 80-81°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,7\text{Hz}$ ); 1,28 (m,60H); 1,60 (m, 4H); 2,38 (s, 6H); 4,05 (m, 4H); 5,12 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 7,45-8,11 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,7 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,6 (26C); 31,9 (2C); 40,1; 64,3 (2C); 103,3 (2C); 123,3(2C); 128,8(2C); 144,6 (2C); 146,4; 155,0; 167,1 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ):725, 1201, 1518, 1696, 2845, 2924, 3340.

*2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (26c)*. Rendimento: 62%.  $\text{C}_{51}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_6$ . P.M. 818,6  $\text{gmol}^{-1}$ ; óleo; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,7\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 44H); 1,60 (m, 4H); 2,04 (m, 8H); 2,34 (s, 6H); 4,05 (m, 4H); 5,12 (s, 1H); 5,37 (m, 4H); 5,73 (s, 1H); 7,45-8,11 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,7 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 27,2(2C); 28,7-29,8 (20C); 31,9 (2C); 40,1; 64,2 (2C); 103,3 (2C) ; 123,3(2C); 128,8(2C); 129,8 (2C); 130,0 (2C); 144,7(2C); 146,4; 155,0; 167,1 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ):752, 1214, 1518, 1696, 2858, 2924, 3003, 3353.

*4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (27a)*. Rendimento: 90%.  $\text{C}_{47}\text{H}_{77}\text{NO}_5$ .P.M. 711,6  $\text{gmol}^{-1}$ ; P.F. 70-72°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 7,1\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 52H); 1,65 (m, 4H); 2,36 (s, 6H); 4,11 (m, 4H); 5,22 (s, 1H); 5,79 (s, 1H); 5,95-7,22 (m, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100

MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,5 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,7 (22C); 31,9 (2C); 33,4; 64,0 (2C); 100,8 (2C); 104,4; 110,0; 140,8; 145,0 (2C); 158,7; 167,5 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 759, 1208, 1472, 1689, 2851, 2924, 3023, 3334.

*4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (27b)*.

Rendimento: 92%. C<sub>49</sub>H<sub>85</sub>NO<sub>5</sub>. P.M. 767,6 g mol<sup>-1</sup>; P.F. 74-76°C; sólido; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J = 6,7\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 60H); 1,64 (m, 4H); 2,36 (s, 6H); 4,11 (m, 4H); 5,22 (s, 1H); 5,76 (s, 1H); 5,95-7,22 (m, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,5 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,7 (26C); 31,9 (2C); 33,4; 64,0 (2C); 100,8 (2C); 104,4; 110,0; 140,8; 145,0 (2C); 158,7; 167,5 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 752, 1214, 1472, 1690, 2845, 2918, 3029, 3327.

*4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (27c)*.

Rendimento: 83%. C<sub>49</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>5</sub>. P.M. 763,6 g mol<sup>-1</sup>; óleo; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J = 6,4\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 44H); 1,64 (m, 4H); 2,04 (m, 8H); 2,36 (s, 6H); 4,11 (m, 4H); 5,22 (s, 1H); 5,37 (m, 4H); 5,76 (s, 1H); 5,95-7,22 (m, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,5 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,7 (20C); 31,9 (2C); 32,6 (2C); 33,4; 64,0 (2C); 100,8 (2C); 104,4; 110,0; 129,8 (2C); 130,0 (2C); 140,8; 145,0 (2C); 158,7; 167,5 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 725, 1194, 1472, 1689, 2851, 2931, 3023, 3353.

*4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (28a)*

Rendimento: 66%. C<sub>47</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>5</sub>. P.M. 737,6 g mol<sup>-1</sup>; P.F. 95-98°C; sólido; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J = 6,7\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 52H); 1,64 (m, 4H); 2,33 (s, 6H); 4,06 (m, 4H); 5,00 (s, 1H); 5,02 (s, 1H); 5,69 (s, 1H); 6,60-6,88 (m, 3H); 7,07 (t, 1H,  $J = 7,8\text{Hz}$ ); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,7 (22C); 31,9 (2C); 39,4; 64,1 (2C); 104,0 (2C); 113,2; 114,8; 120,4; 128,9; 144,0(2C); 149,4; 155,4; 167,7(2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 778, 1201, 1485, 1689, 2851, 2924, 3029, 3333. <sup>35</sup>

*4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (28b)*.

Rendimento: 64%. C<sub>51</sub>H<sub>87</sub>NO<sub>5</sub>. P.M. 793,7 g mol<sup>-1</sup>; P.F. 98-100°C; sólido; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J = 6,6\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 60H); 1,62 (m, 4H); 2,34 (s, 6H); 4,06 (m, 4H); 4,88 (s, 1H); 5,00 (s, 1H); 5,65 (s, 1H); 6,60-6,88



(m, 3H), 7,07 (t, 1H,  $J = 7,8\text{Hz}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,7 (26C); 31,9 (2C); 39,4; 64,1 (2C); 104,0 (2C); 113,1; 114,8; 120,4; 128,9; 144,0(2C); 149,4; 155,4; 167,7(2C); IV-TF(filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ): 732, 1201, 1492, 1703, 2838, 2924, 2996, 3340. <sup>35</sup>

*4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato di-(z)-octadec-9-enila (28c)*. Rendimento: 55%.  $\text{C}_{51}\text{H}_{83}\text{NO}_5$ . P.M. 789,6  $\text{g mol}^{-1}$ ; óleo; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J = 6,7\text{Hz}$ ); 1,29 (m, 44H); 1,62 (m, 4H); 2,04 (m, 8H); 2,34 (s, 6H); 4,06 (m, 4H); 4,86(s, 1H); 5,00 (s, 1H); 5,37 (m, 4H) 5,65 (s, 1H); 6,60-6,88 (m, 3H), 7,07 (t, 1H,  $J = 7,8\text{Hz}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 27,23 (2C); 28,7-29,8 (18C); 31,9 (2C); 32,6 (2C); 39,4; 64,0 (2C); 104,0 (2C); 113,1; 114,8; 120,4; 128,9; 129,8 (2C); 130,0 (2C); 143,9(2C); 149,4; 155,4; 167,7(2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ): 758, 1221, 1465, 1683, 2845, 2924, 3016, 3333. <sup>35</sup>

*4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (29a)*. Rendimento: 77%.  $\text{C}_{47}\text{H}_{79}\text{NO}_5$ . P.M. 737,6  $\text{g mol}^{-1}$ ; P.F. 90-92°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J = 6,7\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 52H); 1,61 (m, 4H); 2,34 (s, 6H); 4,05 (m, 4H); 4,95 (s, 1H); 5,55 (s, 1H); 6,65-7,16 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,7 (22C); 31,9 (2C); 38,7; 64,0 (2C); 104,5 (2C); 114,7 (2C); 129,1 (2C); 140,3; 143,5(2C); 153,9; 167,8(2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ): 752, 1208, 1498, 1696, 2845, 2911, 2996, 3340.

*4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (29b)*. Rendimento: 72%.  $\text{C}_{51}\text{H}_{87}\text{NO}_5$ . P.M. 793,7  $\text{g mol}^{-1}$ ; P.F. 95-97°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J = 6,5\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 60H); 1,61 (m, 4H); 2,34 (s, 6H); 4,05 (m, 4H); 4,95 (s, 1H); 5,59 (s, 1H); 6,66-7,15 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,7 (26C); 31,9 (2C); 38,7; 64,0 (2C); 104,5 (2C); 114,7 (2C); 129,1 (2C); 140,2; 143,5(2C); 153,9; 167,8(2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ): 758, 1214, 1459, 1689, 2858, 2918, 3016, 3366.

4-(4-hidroxifenil) -2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**29c**). Rendimento: 70%.  $C_{51}H_{83}NO_5$ . P.M. 789,6  $g\text{mol}^{-1}$ ; óleo; RMN  $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,6\text{Hz}$ ); 1,29 (m, 44H); 1,61 (m, 4H); 2,04 (m, 8H); 2,34 (s, 6H); 4,05 (m, 4H); 4,95 (s, 1H); 5,11 (s, 1H); 5,37 (m, 4H); 5,62 (s, 1H); 6,64-7,14 (m, 4H); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 27,2 (2C); 28,7-29,7 (18C); 31,9 (2C); 32,6 (2C); 38,7; 64,0 (2C); 104,5 (2C); 114,7 (2C); 129,0 (2C); 129,8 (2C); 129,9 (2C); 140,1; 143,6 (2C); 154,0; 167,9 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ): 745, 121, 1472, 1689, 2851, 2924, 3023, 3346.

4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**30a**). Rendimento: 79%.  $C_{47}H_{78}ClNO_4$ . P.M. 755,6  $g\text{mol}^{-1}$ ; P.F 45-46°C; sólido; RMN  $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,7\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 52H); 1,61 (m, 4H); 2,33 (s, 6H); 4,03 (t, 4H,  $J=6,8\text{Hz}$ ); 5,40 (s, 1H); 5,62 (s, 1H); 7,02-7,41 (m, 4H); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,0 (2C); 28,7-29,6 (22C); 31,9 (2C); 37,6; 64,1 (2C); 103,9 (2C); 126,6; 127,2; 129,4; 131,5; 132,6; 143,7 (2C); 145,5; 167,7 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ): 765, 1214, 1479, 1696, 2852, 2931, 3030, 3333.

4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (**30b**). Rendimento: 81%.  $C_{51}H_{86}ClNO_4$ . P.M. 811,6  $g\text{mol}^{-1}$ ; P.F 51-53°C; sólido; RMN  $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,4\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 60H); 1,60 (m, 4H); 2,33 (s, 6H); 4,04 (t, 4H,  $J=6,7\text{Hz}$ ); 5,41 (s, 1H); 5,61 (s, H); 7,02-7,41 (m, 4H); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 14,1 (2C); 19,7 (2C); 22,7 (2C); 26,0 (2C); 28,7-29,6 (26C); 31,9 (2C); 37,6; 64,1 (2C); 103,9 (2C); 126,6; 127,2; 129,4; 131,5; 132,6; 143,7 (2C); 145,5; 167,7 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ): 745, 1201, 1459, 1683, 2852, 2931, 3017, 3340.

4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**30c**). Rendimento: 71%.  $C_{51}H_{82}ClNO_4$ . P.M. 807,6  $g\text{mol}^{-1}$ ; óleo; RMN  $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,5\text{Hz}$ ); 1,29 (m, 44H); 1,60 (m, 4H); 2,05 (m, 8H); 2,33 (s, 6H); 4,04 (t, 4H,  $J=6,5\text{Hz}$ ); 5,37 (m, 4H); 5,40 (s, 1H); 5,66 (s, 1H); 7,03-7,41 (m, 4H); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 14,1 (2C); 19,6

(2C); 22,7 (2C); 26,0 (2C); 27,2-29,8 (20C); 31,9 (2C); 32,6 (2C); 37,6; 64,1 (2C); 103,9 (2C) ; 126,6; 127,2; 129,4; 129,8 (2C); 129,9 (2C); 131,5; 132,6 ; 143,8 (2C); 145,5; 167,7 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 796, 1115, 1465, 1676, 2845, 2918, 3003, 3333.

*4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (31a)*. Rendimento: 89%.  $\text{C}_{47}\text{H}_{78}\text{ClNO}_4$ . P.M.  $755,6 \text{ gmol}^{-1}$ ; P.F.  $57-58^\circ\text{C}$ ; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,7\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 52H); 1,60 (m, 4H); 2,35 (s, 6H); 4,04 (m, 4H); 4,97 (s, 1H); 5,67 (s, 1H); 7,17-7,24 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,0 (2C); 28,7-29,7 (22C); 31,9 (2C); 39,2; 64,1 (2C); 103,9 (2C); 127,9 (2C); 129,4 (2C); 131,7; 144,0 (2C); 146,2; 167,5 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 745, 1267, 1465, 1696, 2851, 2918, 3069, 3340.

*4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (31b)*. Rendimento: 81%.  $\text{C}_{51}\text{H}_{86}\text{ClNO}_4$ . P.M.  $811,6 \text{ gmol}^{-1}$ . P.F.  $78-80^\circ\text{C}$ ; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,5\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 60H); 1,60 (m, 4H); 2,35 (s, 6H); 4,04 (m, 4H); 4,97 (s, 1H); 5,67 (s, 1H); 7,17-7,24 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,7-29,7 (26C); 31,9 (2C); 39,2; 64,1 (2C); 103,9 (2C); 128,0 (2C); 129,3 (2C); 131,7; 144,0 (2C); 146,3; 167,5 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 752, 1260, 1465, 1683, 2845, 2924, 3043, 3333.

*4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (31c)*. Rendimento: 80%.  $\text{C}_{51}\text{H}_{82}\text{ClNO}_4$ . P.M.  $807,6 \text{ gmol}^{-1}$ ; óleo; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,6\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 44H); 1,60 (m, 4H); 2,04 (m, 8H); 2,35 (s, 6H); 4,04 (m, 4H); 4,97 (s, 1H); 5,37 (m, 4H); 5,66 (s, 1H); 7,17-7,24 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 27,2 (2C); 28,7-29,8 (18C); 31,9 (2C); 32,6 (2C); 39,2; 64,1 (2C); 104,0 (2C); 128,0 (2C); 129,3 (2C); 129,8 (2C); 130,0 (2C); 131,7; 144,0 (2C); 146,3; 167,5 (2C); IV-TF(filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 732, 1260, 1459, 1703, 2845, 2931, 3063, 3340.

*4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (32a)*. Rendimento: 76%.  $C_{48}H_{81}NO_5$ . P.M. 751,6  $gmol^{-1}$ ; P.F.46-47°C; sólido branco; RMN  $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,5Hz$ ); 1,28 (m, 52H); 1,62 (m, 4H); 2,35 (s, 6H); 3,78 (s, 3H); 4,06 (m, 4H); 5,01 (s, 1H); 5,69 (s, 1H); 6,68-6,91 (m, 3H); 7,14 (t, 1H,  $J= 7,9Hz$ ); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,8-29,7 (22C); 31,9 (2C); 39,4; 55,0; 64,0 (2C); 104,1 (2C) ; 110,8; 114,2; 120,5; 128,7; 143,9 (2C); 149,3; 159,3; 167,7 (2C); IV-TF(filme,  $\nu_{max}cm^{-1}$ ): 759, 1208, 1452, 1683, 2851, 2938, 3023, 3333.

*4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (32b)*. Rendimento: 73%.  $C_{52}H_{89}NO_5$ . P.M. 807,7  $gmol^{-1}$ ; P.F.47-48°C; sólido branco; RMN  $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,7Hz$ ); 1,28 (m, 60H); 1,62 (m, 4H); 2,35 (s, 6H); 3,78 (s, 3H); 4,06 (m, 4H); 5,02 (s, 1H); 5,59 (s, H); 6,68-6,91 (m, 3H); 7,14 (t, 1H,  $J= 7,8Hz$ ); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,8-29,7 (26C); 31,9 (2C); 39,4; 55,0; 64,0 (2C); 104,1 (2C) ; 110,9; 114,2; 120,5; 128,7; 143,9 (2C); 149,3; 159,3; 167,6 (2C); IV-TF(filme,  $\nu_{max}cm^{-1}$ ): 752, 1214, 1459, 1683, 2805, 2865, 2977, 3287.

*4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (32c)*. Rendimento: 62%.  $C_{52}H_{85}NO_5$ . P.M. 803,6  $gmol^{-1}$ ; óleo; RMN $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,5Hz$ ); 1,28 (m, 44H); 1,62 (m, 4H); 2,04 (m, 8H); 2,35 (s, 6H); 3,78 (s, 3H); 4,06 (m, 4H); 5,02 (s, 1H); 5,37 (m, 4H); 5,61 (s, 1H); 6,68-6,91 (m, 3H); 7,14 (t, 1H,  $J= 7,9Hz$ ); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 27,2 (2C), 28,8-29,8 (18C); 31,9 (2C); 32,6 (2C); 39,5; 55,0; 64,0 (2C); 104,1 (2C) ; 110,8; 114,2; 120,5; 128,7; 129,8 (2C); 129,9 (2C); 143,9 (2C); 149,3; 159,3; 167,6 (2C); IV-FT(filme,  $\nu_{max}cm^{-1}$ ): 759, 1208, 1459, 1696, 2851, 2931, 3029, 3353.

*4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (33a)*. Rendimento: 78%.  $C_{48}H_{81}NO_5$ . P.M. 751,6  $gmol^{-1}$ ; P.F.56-57°C; sólido; RMN  $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,6Hz$ ); 1,28 (m, 52H); 1,61 (m, 4H); 2,35 (s, 6H); 3,77 (s, 3H); 4,04 (m, 4H); 4,96 (s, 1H); 5,58 (s, 1H); 6,74-7,21 (m, 4H); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1

(2C); 28,8-29,7 (22C); 31,9 (2C); 38,6; 55,1; 63,9 (2C); 104,1 (2C); 113,2 (2C); 128,8 (2C); 140,2; 143,5 (2C); 157,9; 167,7 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 778, 1214, 1465, 1683, 2851, 2931, 3023, 3293.

*4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (33b)*. Rendimento: 79%.  $\text{C}_{52}\text{H}_{89}\text{NO}_5$ . P.M. 807,7  $\text{g mol}^{-1}$ ; P.F.61-62°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,6\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 60H); 1,61 (m, 4H); 2,35 (s, 6H); 3,77 (s, 3H); 4,04 (m, 4H); 4,96 (s, 1H); 5,56 (s, 1H); 6,75-7,22 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 28,8-29,7 (26C); 31,9 (2C); 38,7; 55,1; 63,9 (2C); 104,5 (2C); 113,2 (2C); 128,9 (2C); 140,2; 143,5 (2C); 157,9; 167,7 (2C); IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 791, 1233, 1478, 1683, 2851, 2918, 3340.

*4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (33c)*. Rendimento: 70%.  $\text{C}_{52}\text{H}_{85}\text{NO}_5$ . P.M. 803,6  $\text{g mol}^{-1}$ ; óleo; RMN $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 6H,  $J= 6,6\text{Hz}$ ); 1,29 (m, 44H); 1,61 (m, 4H); 2,04 (m, 8H); 2,35 (s, 6H); 3,77 (s, 3H); 4,04 (m, 4H); 4,96 (s, 1H); 5,37 (m, 4H); 5,60 (s, 1H); 6,75-7,22 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1 (2C); 19,6 (2C); 22,7 (2C); 26,1 (2C); 27,2 (2C); 28,8-29,8 (18C); 31,9 (2C); 32,6 (2C); 38,7; 55,1; 63,9 (2C); 104,5 (2C); 113,2 (2C); 128,9 (2C); 129,8 (2C); 129,9 (2C); 140,2; 143,5 (2C); 157,9; 167,7 (2C); IV-TF(filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 765, 1221, 1452, 1689, 2865, 2918, 3016, 3320.

#### **6.4.4 Procedimento para síntese de DHPs graxas não simétricas 34, 36-44bd e 35ac**

A síntese da DHPs graxas não simétricas **34**, **36-44bd** seguiu o protocolo multicomponente de Hantzsch, onde foram adicionados a um balão de fundo redondo acetoacetato graxo **9b**, acetoacetato de metila (**9d**), aldeído aromático (**11**, **13-21**), acetato de amônio (**2**) na proporção de 1:1:1:3, com ácido sulfâmico 30% como catalisador e metanol como solvente. A reação foi agitada e mantida por 24h a refluxo, após foi purificada por cromatografia em coluna utilizando gradientes de hexano:acetato de etila. O composto **35ac** foi

sintetizado pelo mesmo procedimento, mas foi utilizado como composto dicarbonílico os acetoacetato graxos **9a** e **9c**, o aldeído aromático (2-nitrobenzaldeído, **12**) e demais reagentes na mesma proporção e mesmo protocolo de purificação.

#### 6.4.5 Dados de caracterização- DHPs graxas não simétricas

*2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (34bd)*. Rendimento: 35%. C<sub>34</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>4</sub>. P.M. 539,40 g mol<sup>-1</sup>; P.F. 86-88°C; sólido; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90 (t, 3H, J= 6,6Hz); 1,28 (m, 30H); 1,60 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 5,00 (s, 1H); 5,65 (s, 1H); 7,12-7,30 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1; 19,6; 19,7; 22,7; 26,1; 28,7-29,7 (13C); 31,9; 39,4; 50,9; 64,0; 103,9; 104,2; 126,2; 127,8(2C); 127,9(2C); 143,9; 144,0; 147,6; 167,7; 168,1; IV-TF (filme, ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>): 759, 1116, 1499, 1703, 2852, 2924, 3003, 3340.

*2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-hexadecila 5-(z)-octadec-9-enila (35ac)*. Rendimento: 44%. C<sub>49</sub>H<sub>80</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. P.M. 792,6 g mol<sup>-1</sup>; óleo; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90 (t, 6H, J= 6,3Hz); 1,28 (m, 48H); 1,55 (m, 4H); 2,04 (m, 4H); 2,34 (s, 6H); 4,02 (m, 4H); 5,36 (m, 2H); 5,65 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 7,23-7,74 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1 (2C); 19,7 (2C); 22,7 (2C); 25,9 (2C); 27,2 (2C); 28,5-29,7 (20C); 31,9(2C); 34,8; 64,3 (2C); 104,0 (2C); 124,0; 126,9; 129,8; 129,9; 131,2; 132,6; 142,5; 144,3 (2C); 147,9; 167,3(2C); IV-TF(filme, ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>): 765, 1201, 1537, 1696, 2845, 2931, 3340.

*2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (36bd)*. Rendimento: 51%. C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. P.M. 584,4 g mol<sup>-1</sup>; P.F. 86-88°C; sólido; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90 (t, 3H, J= 6,6Hz); 1,28 (m, 30H); 1,60 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 5,12 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 7,37-8,13 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1; 19,6; 19,7; 22,7; 26,0; 28,7-29,7 (13C); 31,9; 40,0; 51,1; 64,3; 103,1; 103,4; 121,3; 122,9;

128,6; 134,3; 144,7; 144,9; 148,3; 149,7; 167,1; 167,6; IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 719, 1233, 1524, 1703, 2851, 2924, 3340.

*2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (37bd)*. Rendimento: 55%.  $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6$ . P.M. 584,4  $\text{g mol}^{-1}$ ; P.F. 90-91°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J=6,0\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 30H); 1,61 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 5,12 (s, 1H); 5,74 (s, 1H); 7,45-8,11 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1; 19,6; 19,7; 22,7; 26,1; 28,7-29,7 (13C); 31,9; 40,0; 51,1; 64,3; 103,0; 103,3; 123,4 (2C); 128,7(2C); 144,6; 144,8; 146,4; 154,9; 167,1; 167,5; IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 705, 1208, 1537, 1689, 2845, 2924, 2990, 3333.

*2,6-dimetil-4-(fur-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (38bd)*. Rendimento: 65%.  $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{NO}_5$ . P.M. 529,4  $\text{g mol}^{-1}$ ; P.F. 103-105°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J=6,6\text{Hz}$ ); 1,27 (m, 30H); 1,65 (m, 2H); 2,36 (s, 6H); 3,73 (s, 3H); 4,12 (m, 2H); 5,21 (s, 1H); 5,81 (s, 1H); 5,96 (m, 1H); 6,23 (m, 1H); 7,23 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1; 19,6 (2C); 22,7; 26,1; 28,8-29,7 (13C); 31,9; 33,3; 51,4; 64,1; 100,5; 100,9; 104,3; 110,0; 140,9; 145,0; 145,4; 158,5; 167,5; 167,9; IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 759, 1201, 1465, 1697, 2859, 2925, 3023, 3320.

*4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (39bd)*. Rendimento: 43%.  $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{NO}_5$ . P.M. 555,4  $\text{g mol}^{-1}$ ; P.F. 98-100°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J=6,6\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 30H); 1,60 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 4,74 (s, 1H); 5,00 (s, 1H); 5,61 (s, 1H); 7,61-7,11 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1; 19,7 (2C); 22,7; 26,0; 28,7-29,7 (13C); 31,9; 39,3; 51,0; 64,1; 103,7; 104,0; 113,1; 114,7; 120,3; 129,0; 143,9; 144,1; 149,3; 155,3; 167,7; 168,0; IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ): 745, 1221, 1485, 1683, 2838, 2924, 2996, 3327.

*4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (40bd)*. Rendimento: 52%.  $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{NO}_5$ . P.M. 555,4  $\text{g mol}^{-1}$ ; P.F. 90-91°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J=6,9\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 30H); 1,60 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 4,94 (s, 1H);

5,68 (s, 1H); 5,61 (s, 1H); 6,64-7,14 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1; 19,6 (2C); 22,7; 26,1; 28,7-29,7 (13C); 31,9; 38,6; 51,0; 64,1; 104,2; 104,5; 114,8 (2C); 128,9 (2C); 139,9; 143,7; 143,8; 154,1; 167,9; 168,4; IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ): 745, 1221, 1452, 1676, 2851, 2938, 3353.

*4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (41bd)*. Rendimento: 66%.  $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{ClNO}_4$ . P.M. 573,4  $\text{gmol}^{-1}$ ; P.F. 81-82°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J=6,6\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 30H); 1,59 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 4,03 (m, 2H); 5,41 (s, 1H); 5,65 (s, 1H); 7,03-7,40 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1; 19,5; 19,6; 22,7; 26,0; 28,7-29,7 (13C); 31,9; 37,4; 50,8; 64,1; 103,8; 104,1; 126,8; 127,3; 129,3; 131,3; 132,5; 143,8; 143,9; 145,7; 167,6; 168,0; IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ): 739, 1265, 1472, 1689, 2845, 2918, 3056, 3340.

*4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (42bd)*. Rendimento: 78%.  $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{ClNO}_4$ . P.M. 573,4  $\text{gmol}^{-1}$ ; P.F. 84-86°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J=6,6\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 30H); 1,59 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 4,04 (m, 2H); 4,97 (s, 1H); 5,65 (s, 1H); 7,17-7,24 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1; 19,6; 19,7; 22,7; 26,1; 28,7-29,7 (13C); 31,9; 39,1; 51,0; 64,1; 103,7; 104,0; 128,0 (2C); 129,2(2C); 131,8; 144,0; 144,1; 146,1; 167,5; 167,9; IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ): 745, 1247, 1419, 1683, 2818, 2904, 3049, 3380.

*4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (43bd)*. Rendimento: 48%.  $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{NO}_5$ . P.M. 569,4  $\text{gmol}^{-1}$ ; P.F. 106-108°C; sólido; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J=6,8\text{Hz}$ ); 1,28 (m, 30H); 1,63 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,06 (m, 2H); 5,01 (s, 1H); 5,63 (s, 1H); 6,69-6,91 (m, 3H); 7,15 (t, 1H,  $J=7,8\text{Hz}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14,1; 19,7 (2C); 22,7; 26,0; 28,7-29,7 (13C); 31,9; 39,4; 51,0; 55,0; 64,1; 103,8; 104,1; 110,9; 114,0; 120,3; 128,8; 143,9; 144,1; 149,1; 159,3; 167,6; 168,0; IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ): 759, 1221, 1465, 1683, 2859, 2918, 3029, 3346.



*4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (44bd)*. Rendimento: 57%. C<sub>35</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>5</sub>. P.M. 569,4 g mol<sup>-1</sup>; P.F. 67-68°C; sólido; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90 (t, 3H, J= 6,7Hz); 1,28 (m, 30H); 1,61 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,05 (m, 2H); 4,96 (s, 1H); 5,65 (s, 1H); 6,76-7,21 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14,1; 19,6; 19,7; 22,7; 26,1; 28,8-29,7 (13C); 31,9; 35,6; 51,0; 55,1; 64,0; 104,2; 104,5; 113,3 (2C); 128,8 (2C); 140,1; 143,6; 143,8; 157,9; 167,7; 168,1; IV-TF (filme, ν<sub>max</sub>cm<sup>-1</sup>): 745, 1208, 1472, 1689, 2845, 2918, 3023, 3346.

#### **6.4.6 Atividade antioxidante pelo método do radical livre 2,2'-azinobis-(3-ethylbenzotiazolina-6-ácido sulfônico)-ABTS**

A determinação da atividade antioxidante pelo método ABTS foi realizada pelo método de Re *et al.*<sup>102</sup> com algumas modificações. Inicialmente o radical ABTS é adicionado ao meio contendo 10µL da amostra de DHP (1µM, 10 µM ou 100 µM). O meio é inoculado por 30 minutos a 25 °C. A diminuição da absorbância é monitorada a 734 nm, representando a eliminação do radical livre ABTS. O resultado é expresso em EC50, concentração mínima para reduzir 50% dos radicais livre no meio, através de regressão não linear.<sup>99</sup>

#### **6.4.7 Atividade antioxidante pelo método do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazila - DPPH**

O efeito do radical DPPH sobre a amostra de DHP graxa foi avaliado pelo método de Sharma e Bhat.<sup>63</sup> Foi adicionado 10µl de amostra de DHP (1µM, 10µM ou 100 µM) e o radical livre 990 µL do radical DPPH e inoculado por 30 minutos a 30 °C em ausência de iluminação. A absorbância foi medida a 517nm. Os resultados também foram expressos em EC50.<sup>99</sup>

#### **6.4.8 Atividade antioxidante pelo monitoramento de redução dos íons Fe<sup>+3</sup> FRAP (Ferric ion Reducing Antioxidant Power)**

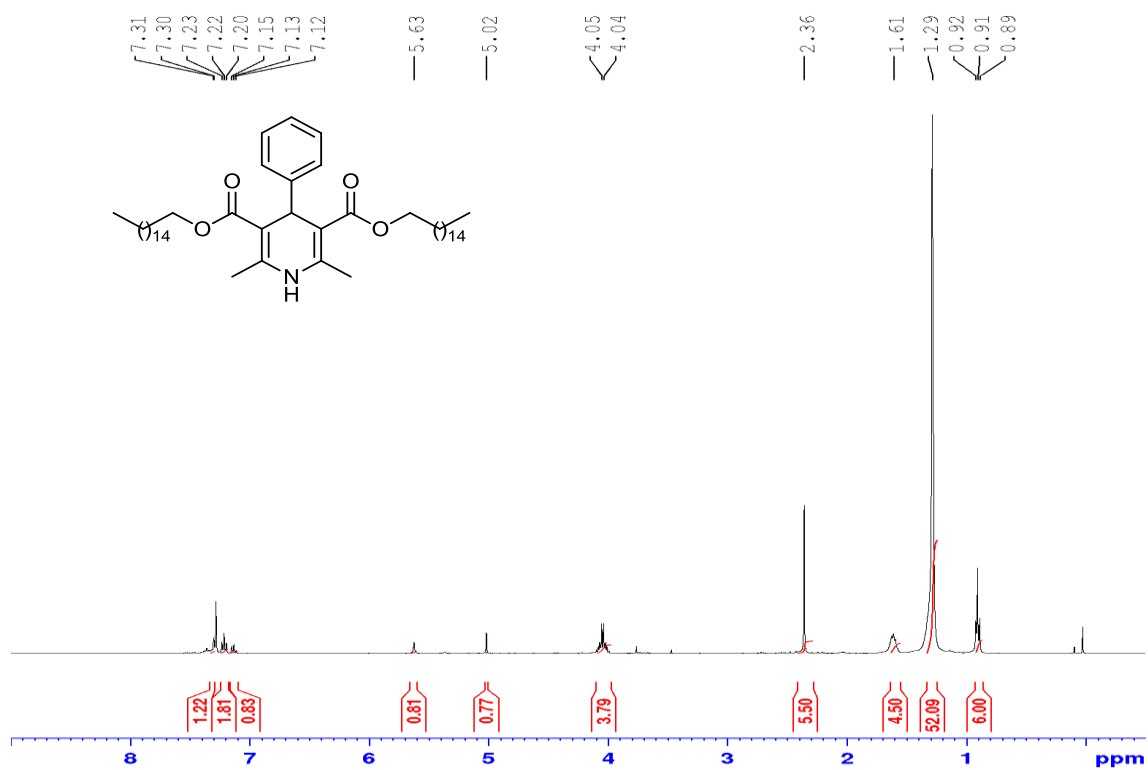
O método utilizado foi descrito por Benzie *et al.*<sup>64</sup> com algumas modificações. O reagente FRAP foi preparado no momento da análise, através da mistura de 25 ml de tampão acetato de sódio (38 mM, pH 3,6), 2,5ml de solução TPTZ (2,4,6-Tris(2-piridil)-s-triazina) (10mM TPTZ em 40 mM HCl) e 2,5ml de FeCl<sub>3</sub> (20 mM) em solução aquosa. Uma alíquota de 10 µl de amostra

de DHP (1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$  ou 100  $\mu\text{M}$ ) foi adicionado a 1ml do reagente FRAP e incubado a 37 °C em banho-maria por 40 minutos. A absorbância foi monitorada a 593nm e o resultado foi utilizado para calcular o EC50.<sup>99</sup>

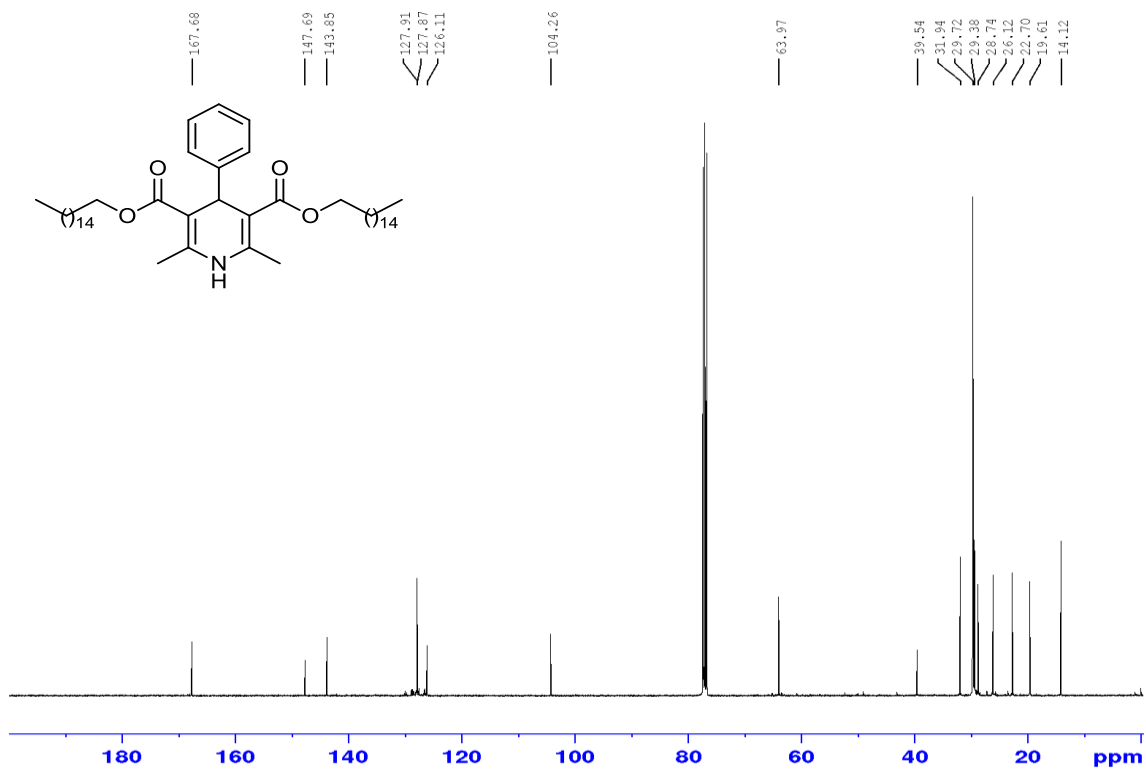
#### **6.4.9 Análise de dados**

Foi utilizado o software Origin 8 para a análise estatística dos dados experimentais. A análise de variância (ANOVA) foi empregada para determinar semelhança entre médias pelo teste de Tukey HSD, num nível de significância de 5%. A análise multivariada de componentes principais (PCA) foi realizada através do software PAST3.17.<sup>103</sup> Para determinação do grau de lipofilicidade através de cálculo do Log P, foi utilizado o software ACD/Labs 2017.1.2.

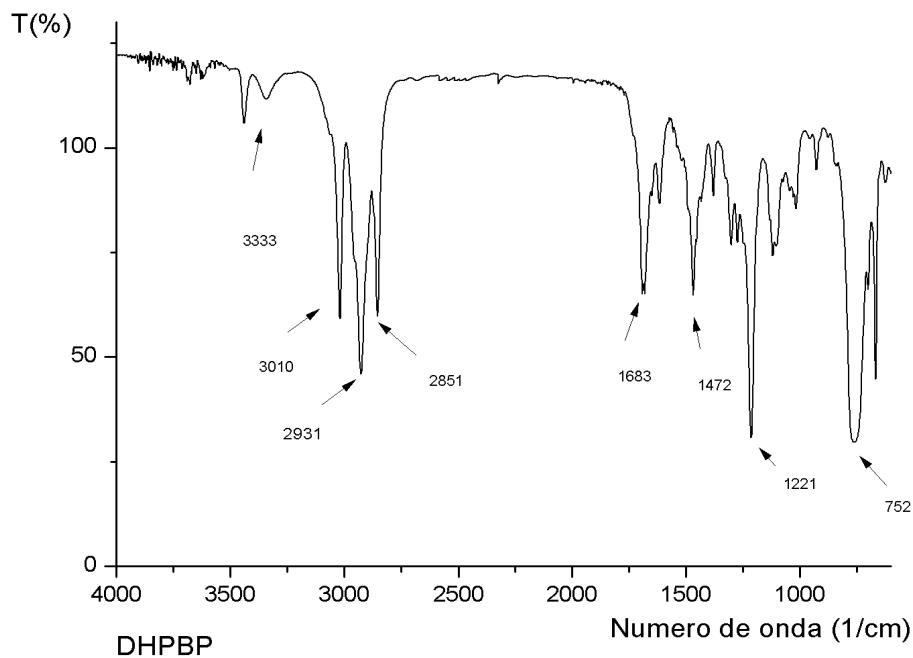
## 7. APÊNDICE



**Figura 34.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**23a**)



**Figura 35.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**23a**)



**Figura 36.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**23a**)

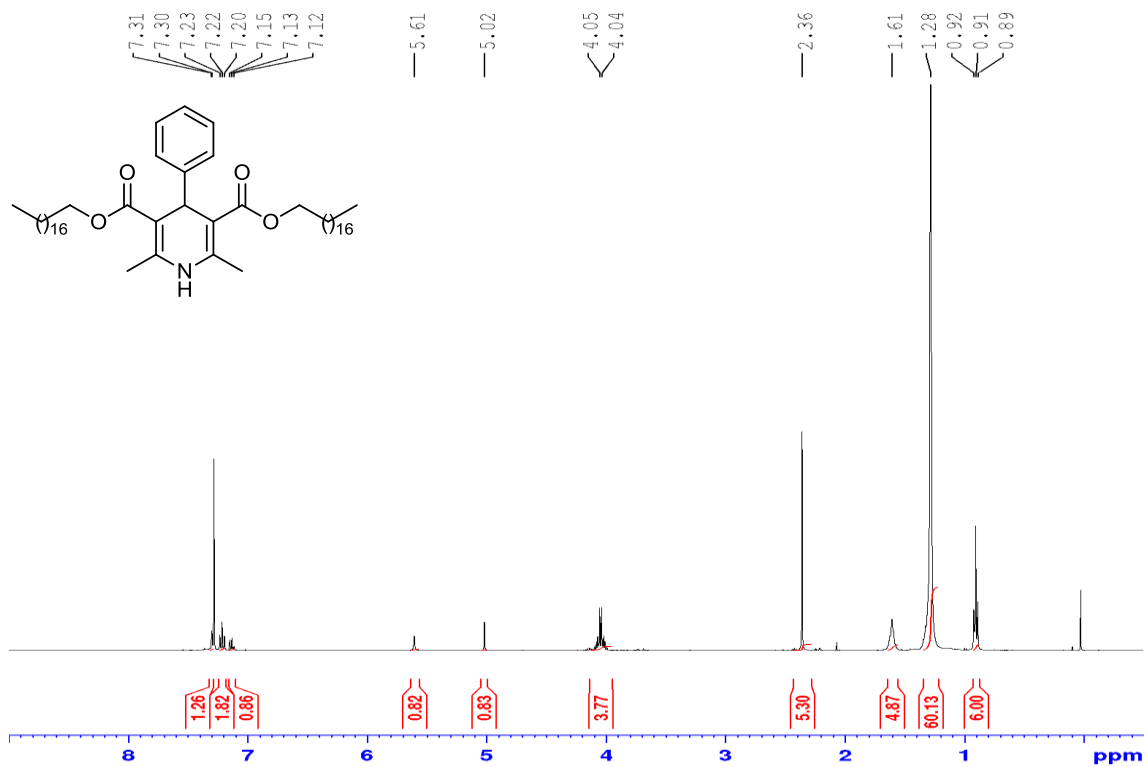


Figura 37. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (23b)

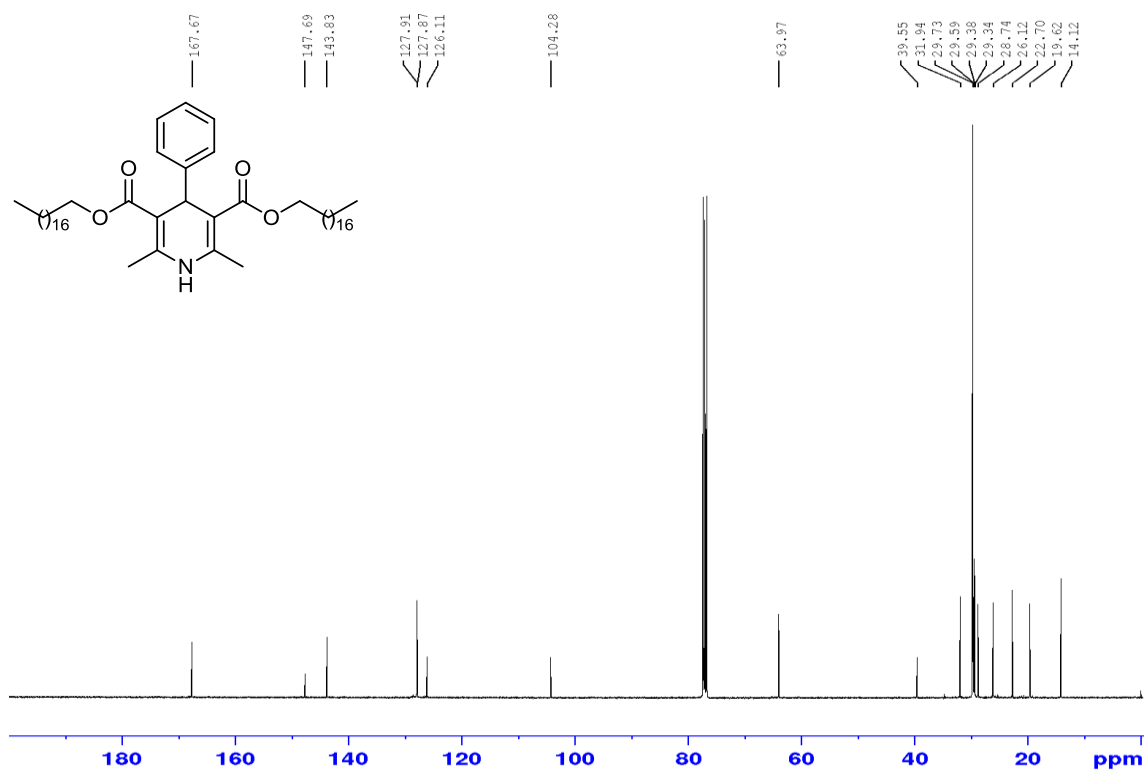
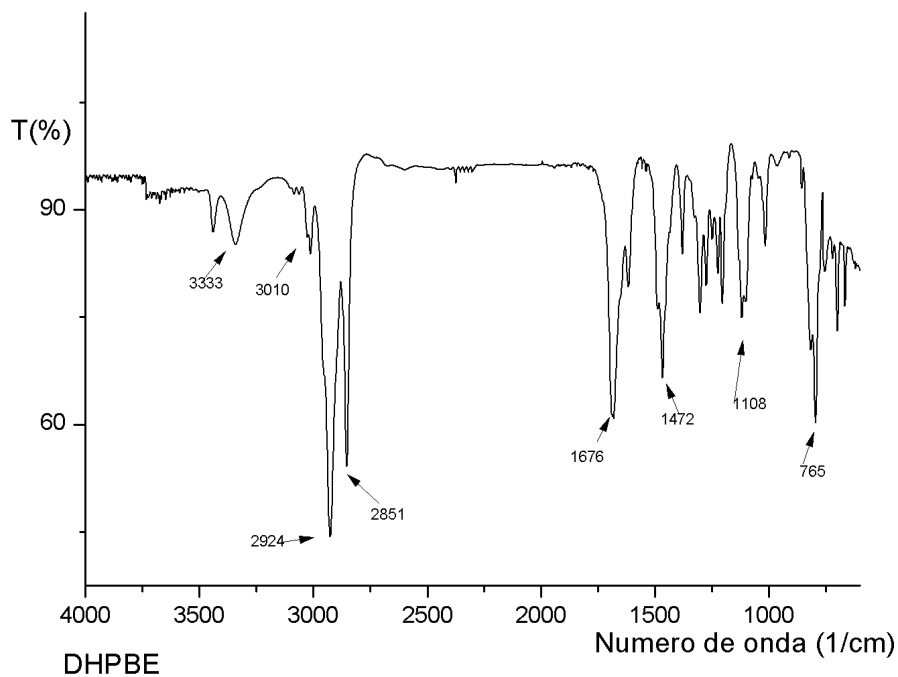
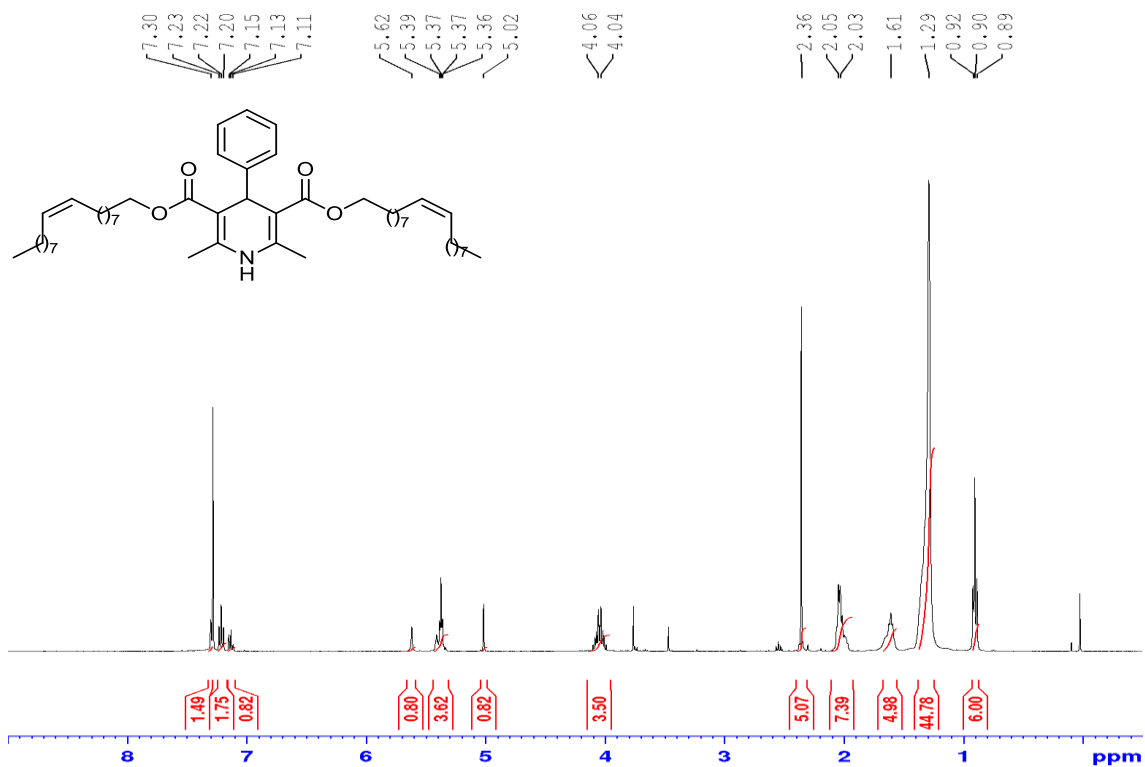


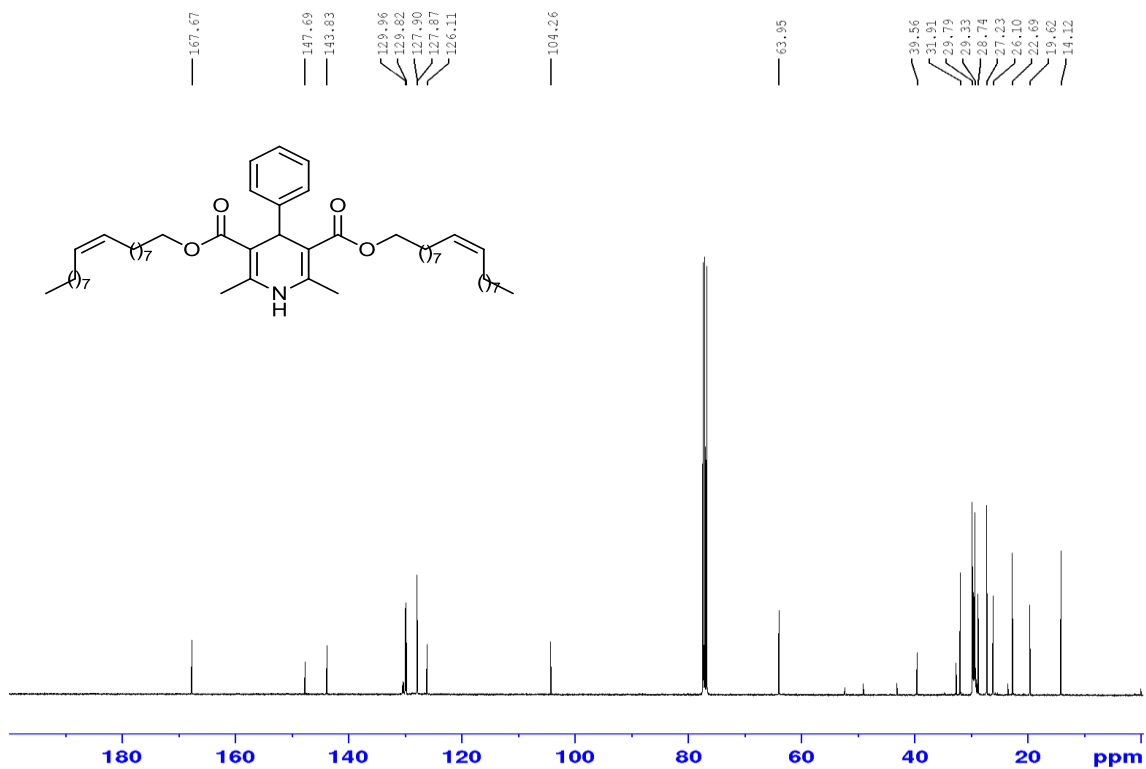
Figura 38. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (23b)



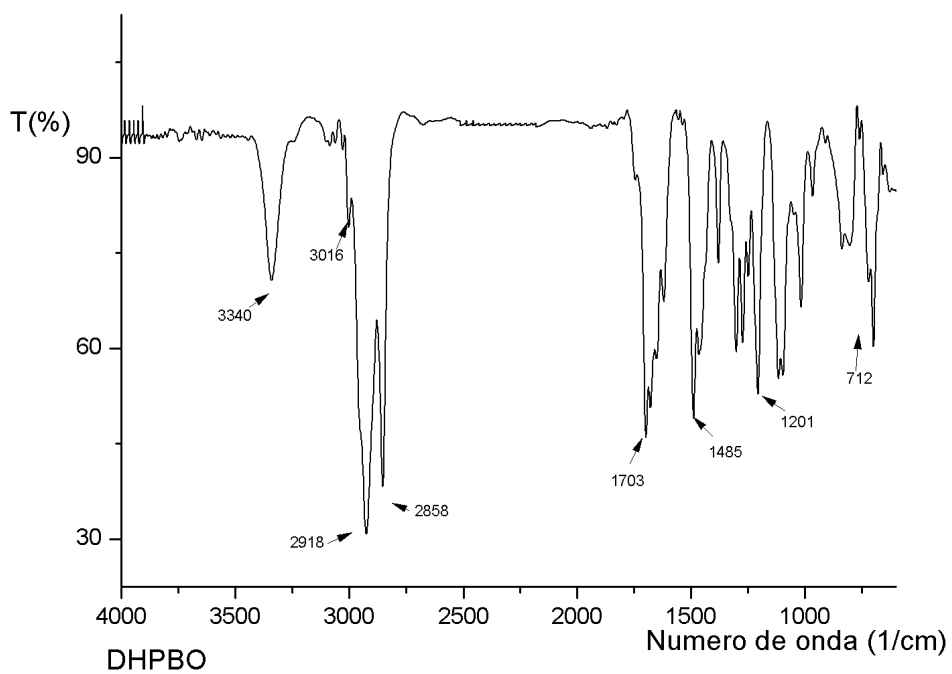
**Figura 39.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**23b**)



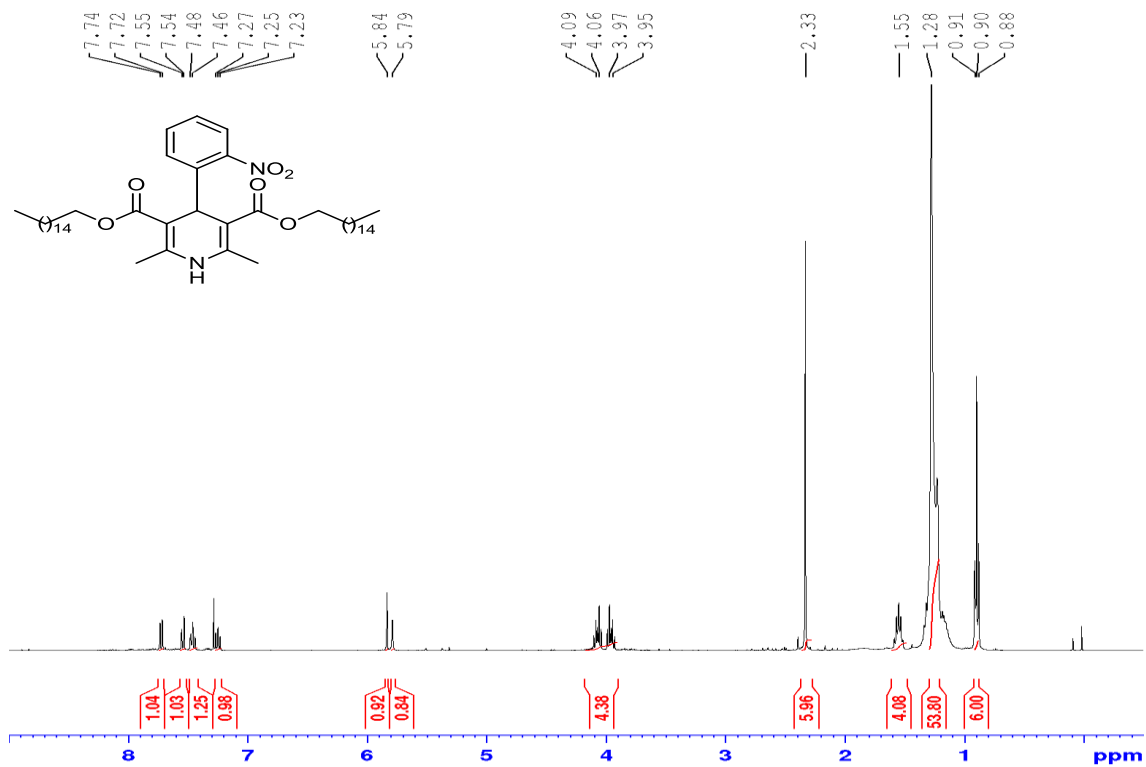
**Figura 40.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**23c**)



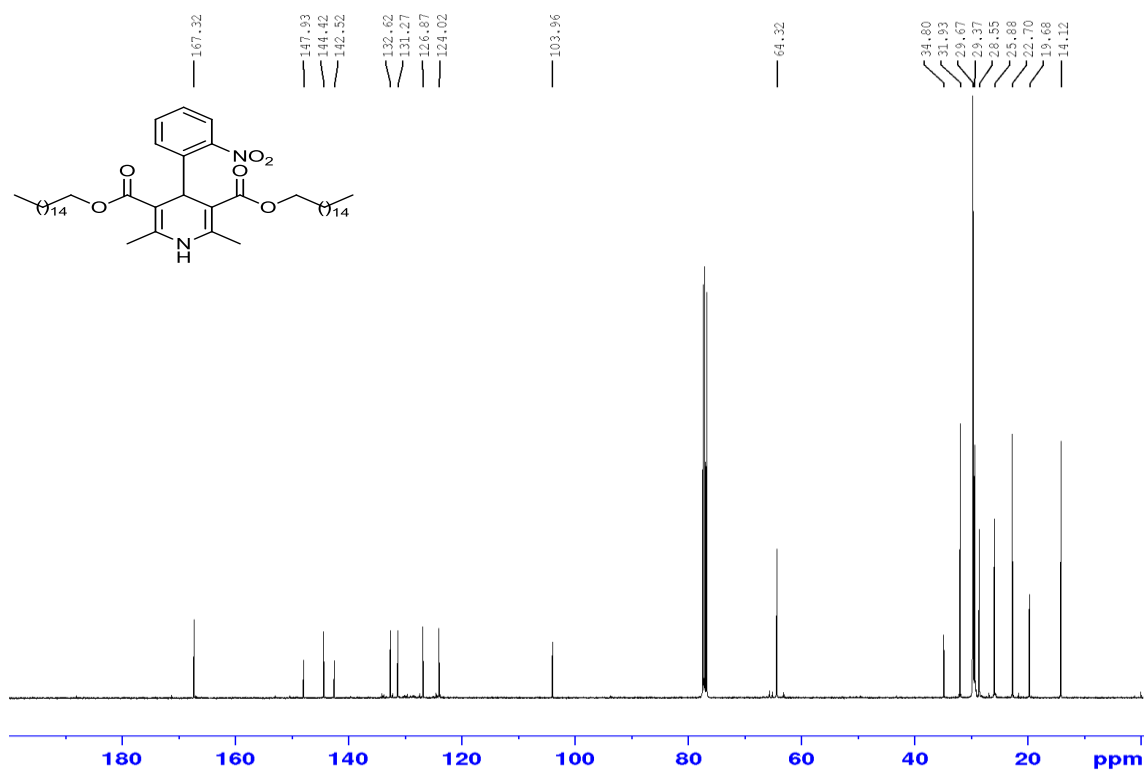
**Figura 41.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**23c**)



**Figura 42.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**23c**)

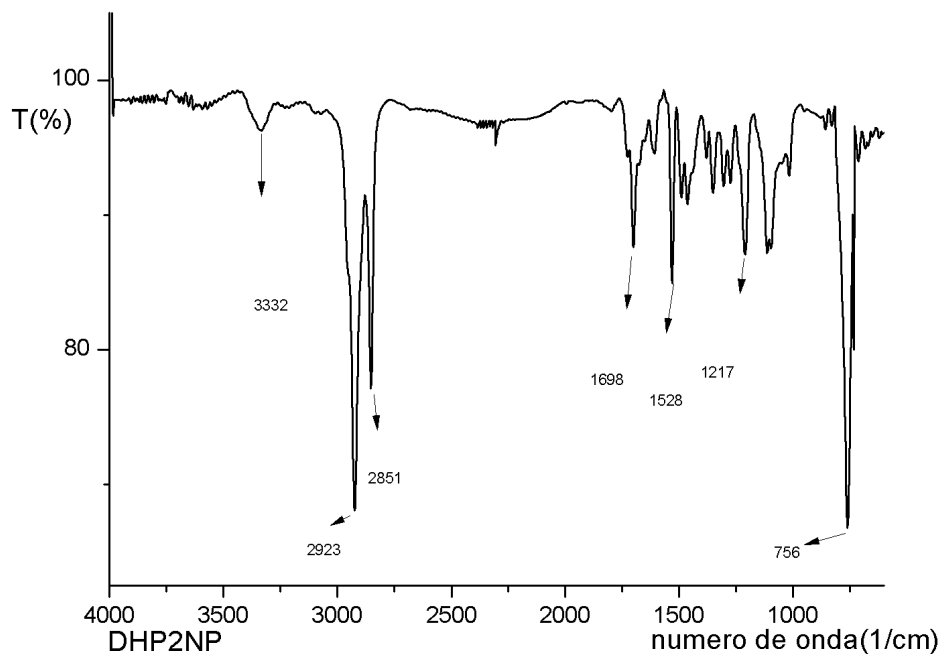


**Figura 43.**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**24a**)

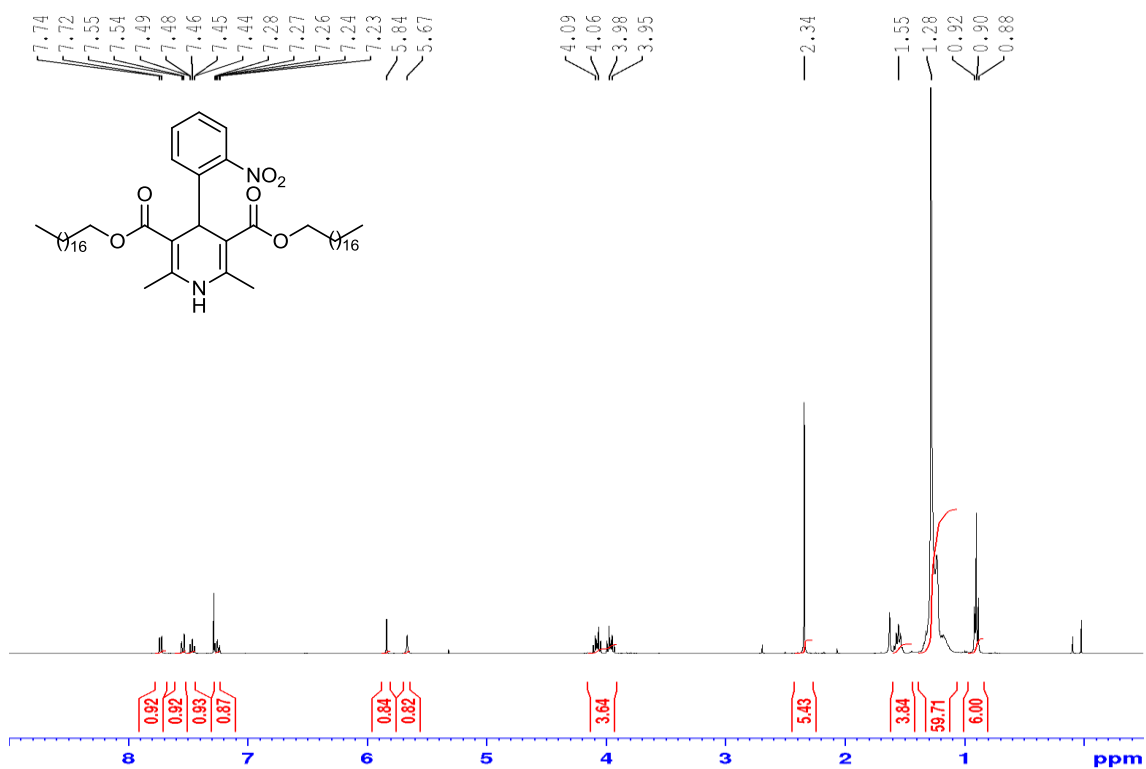


**Figura 44.**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**24a**)

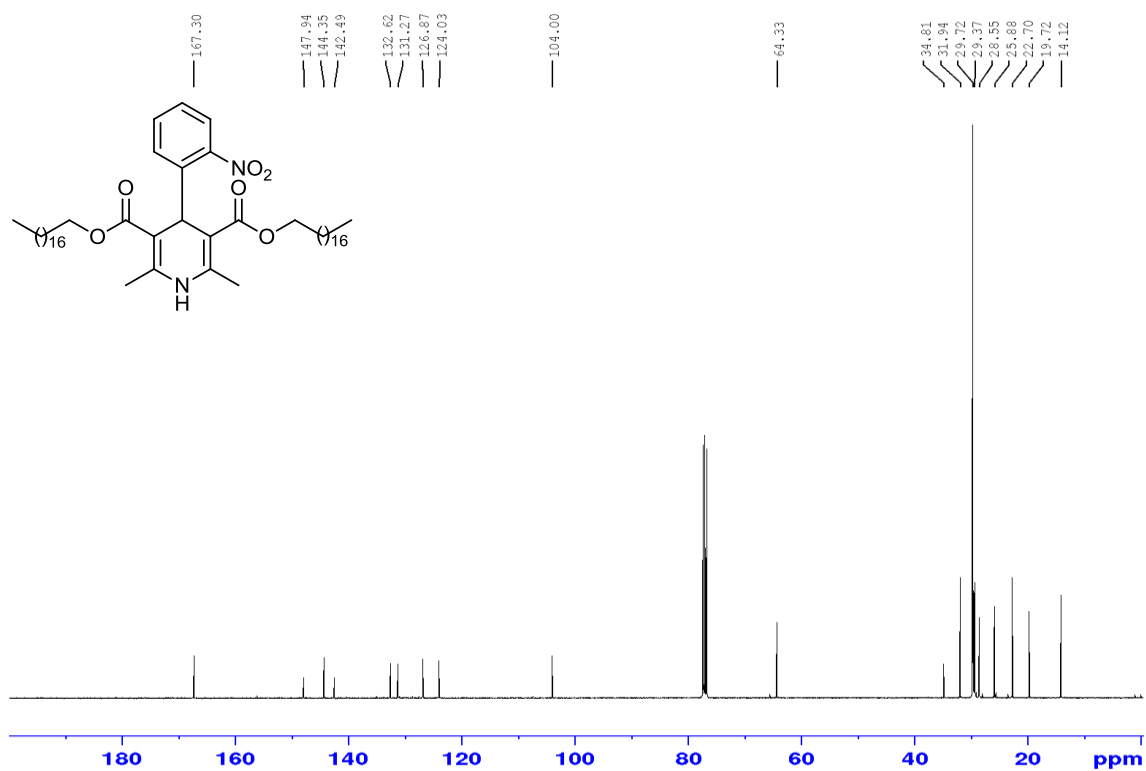




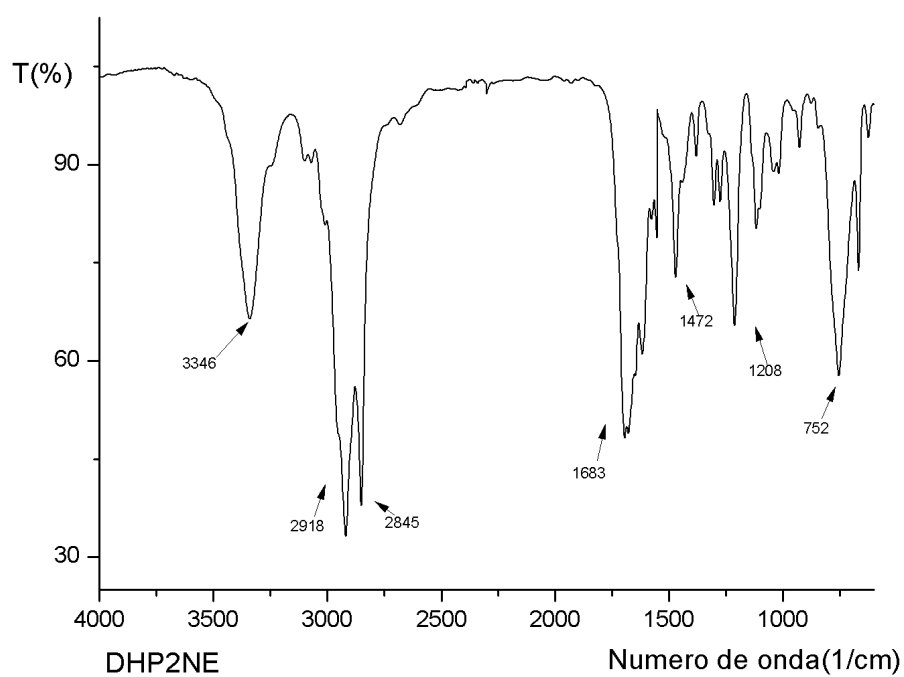
**Figura 45.**Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**24a**)



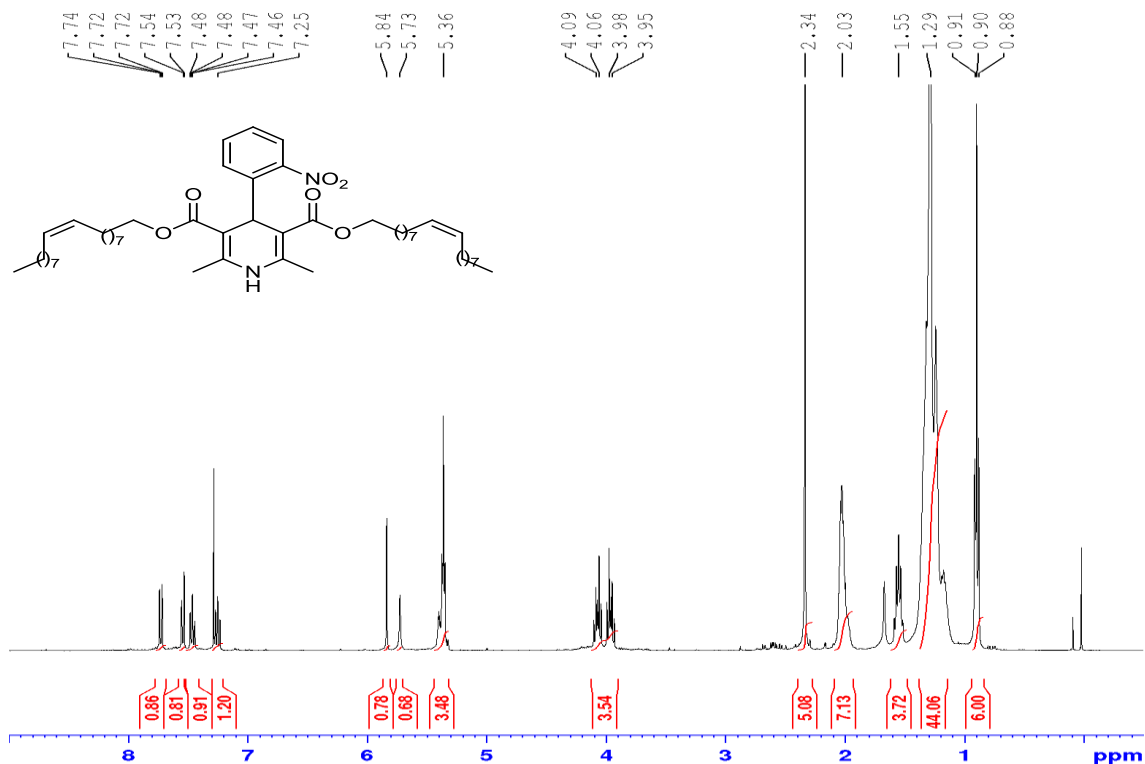
**Figura 46.**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**24b**)



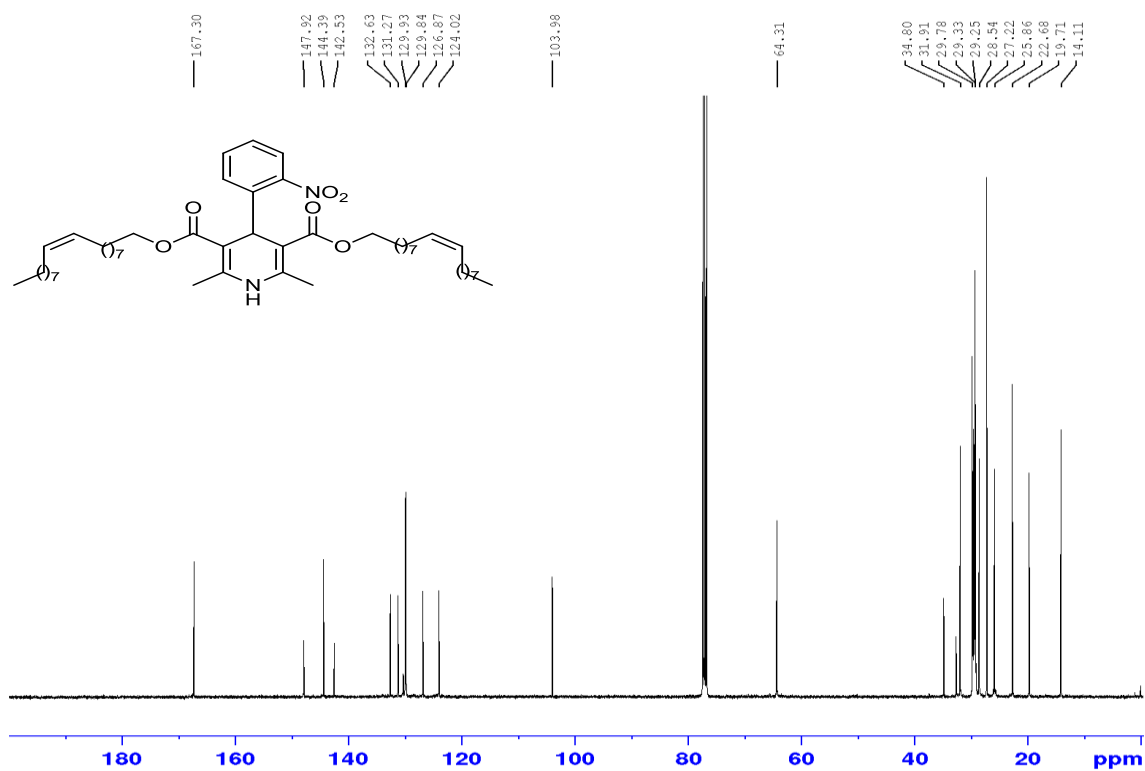
**Figura 47.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**24b**)



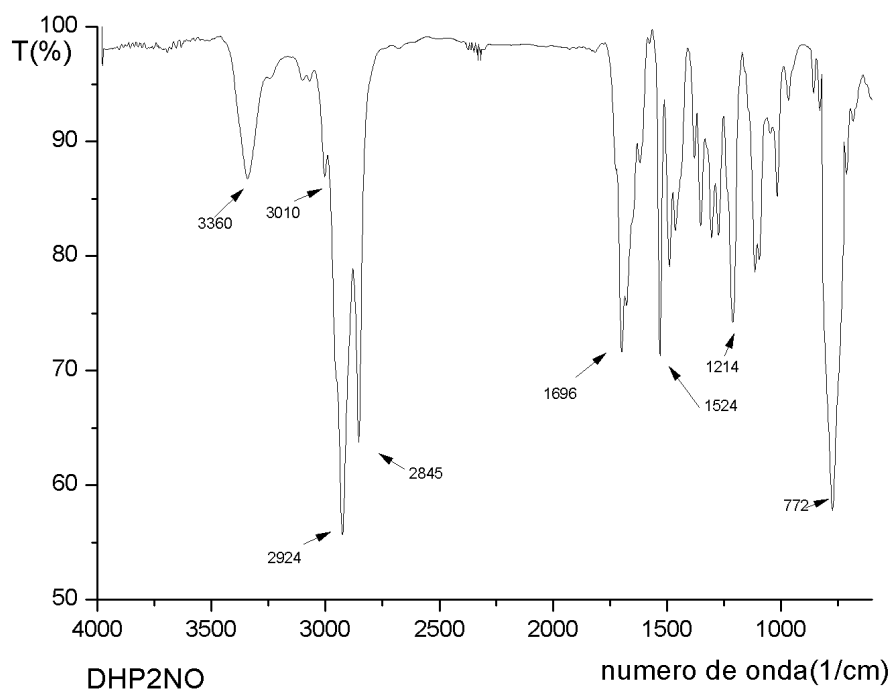
**Figura 48.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**24b**)



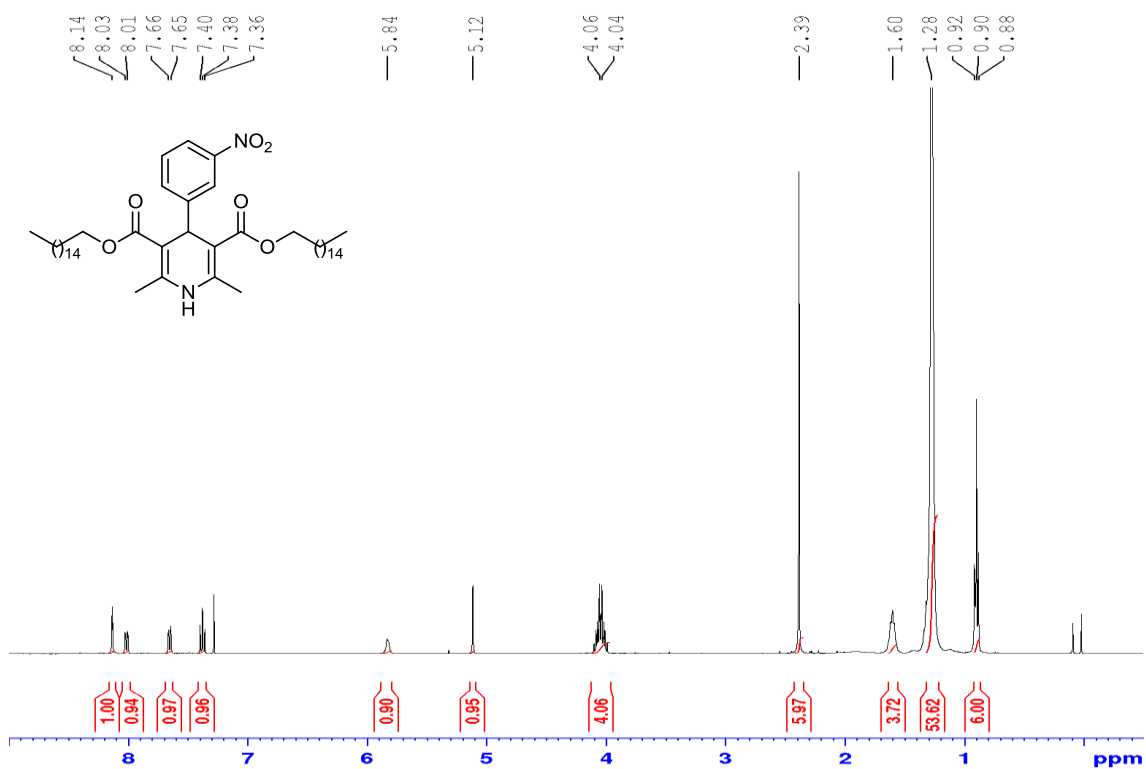
**Figura 49.**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila(24c)



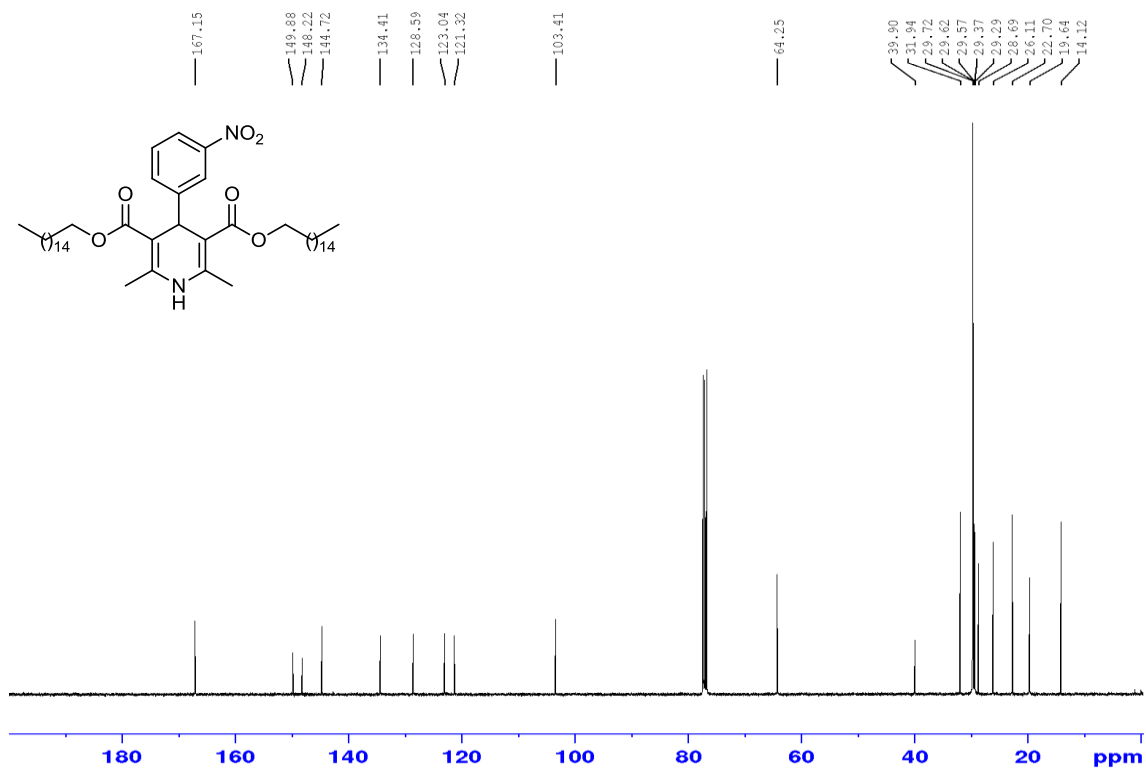
**Figura 50.**Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila(24c)



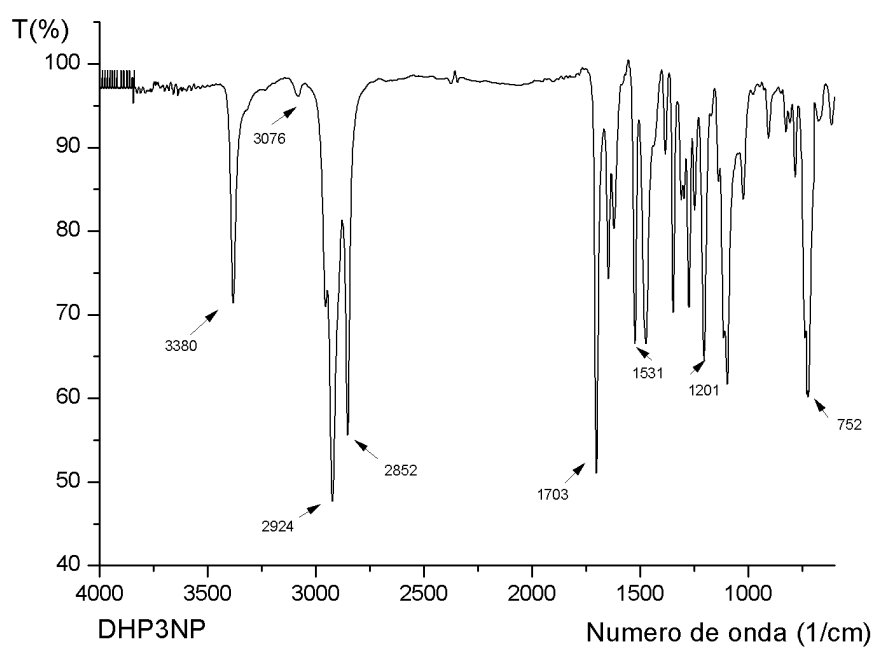
**Figura 51.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**24c**)



**Figura 52.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**25a**)



**Figura 53.** Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**25a**)



**Figura 54.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**25a**)

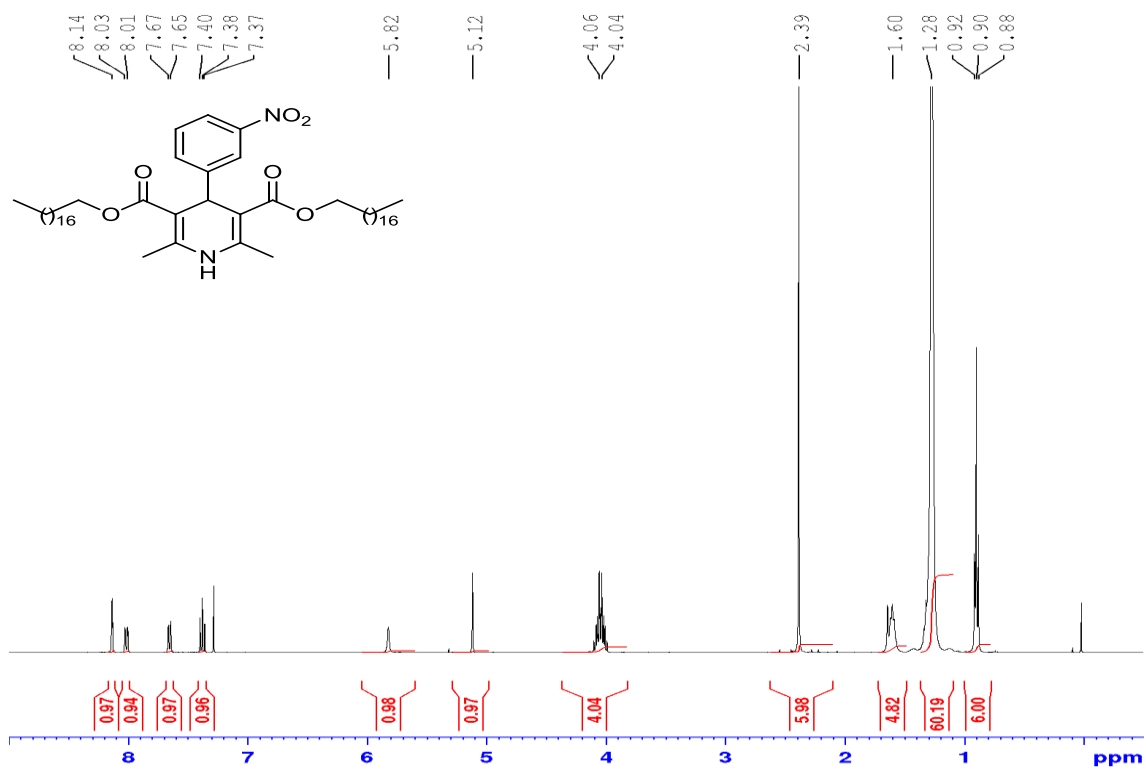


Figura 55. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (25b)

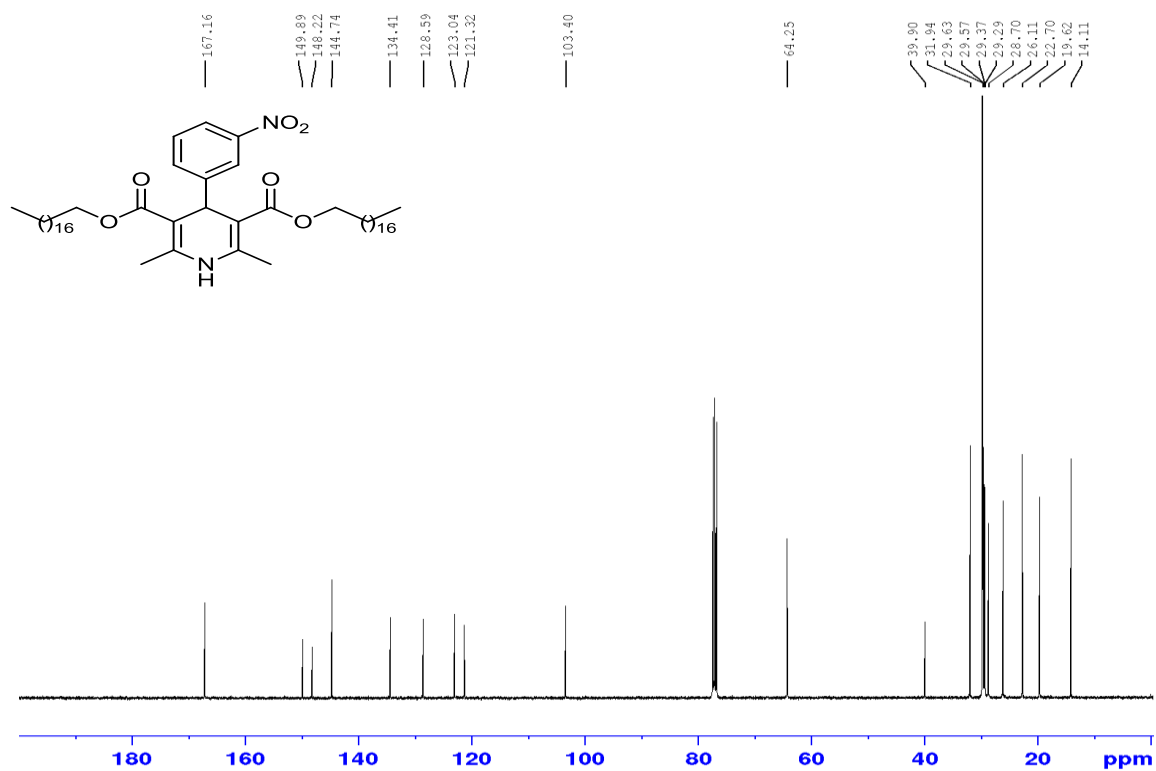
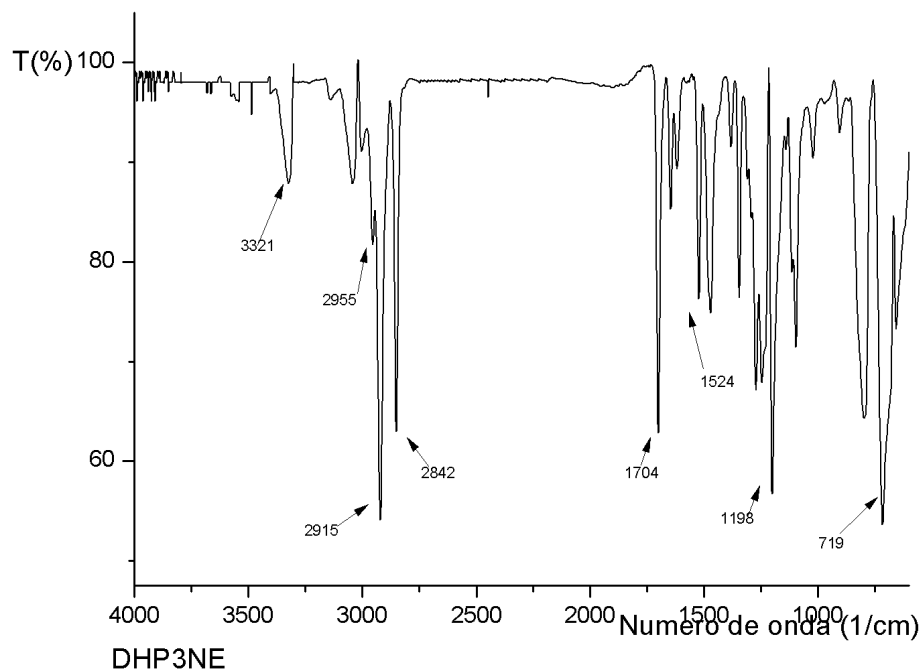
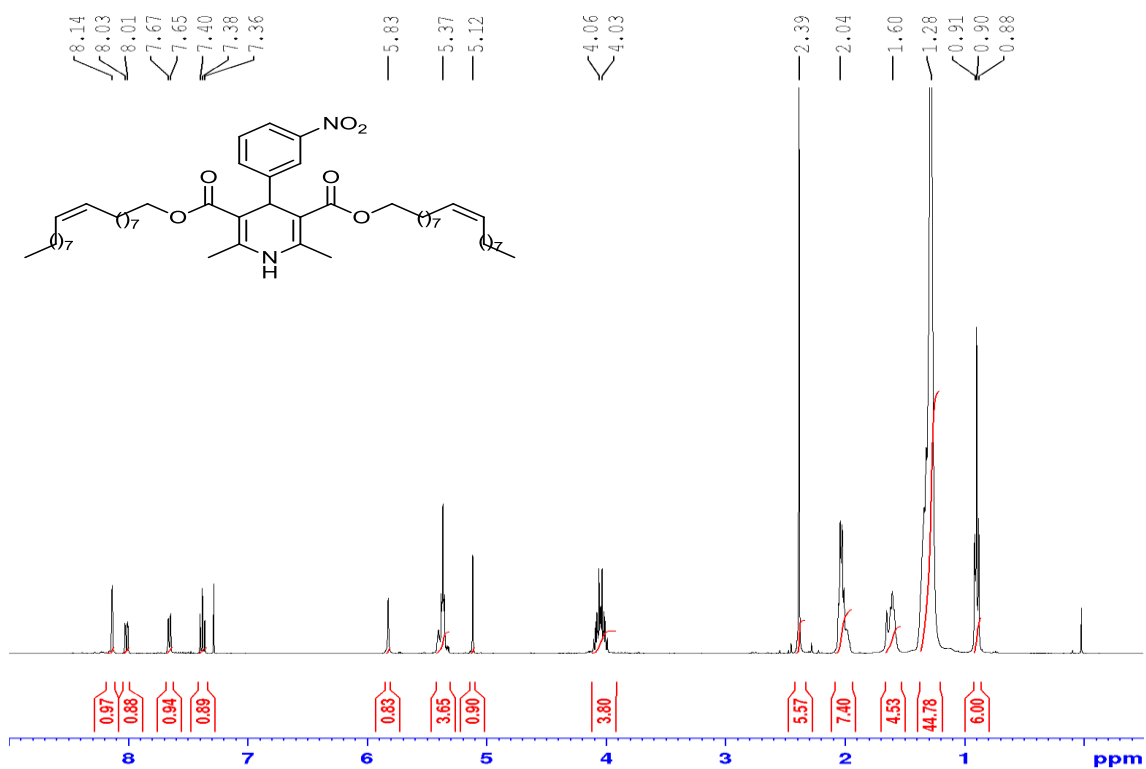


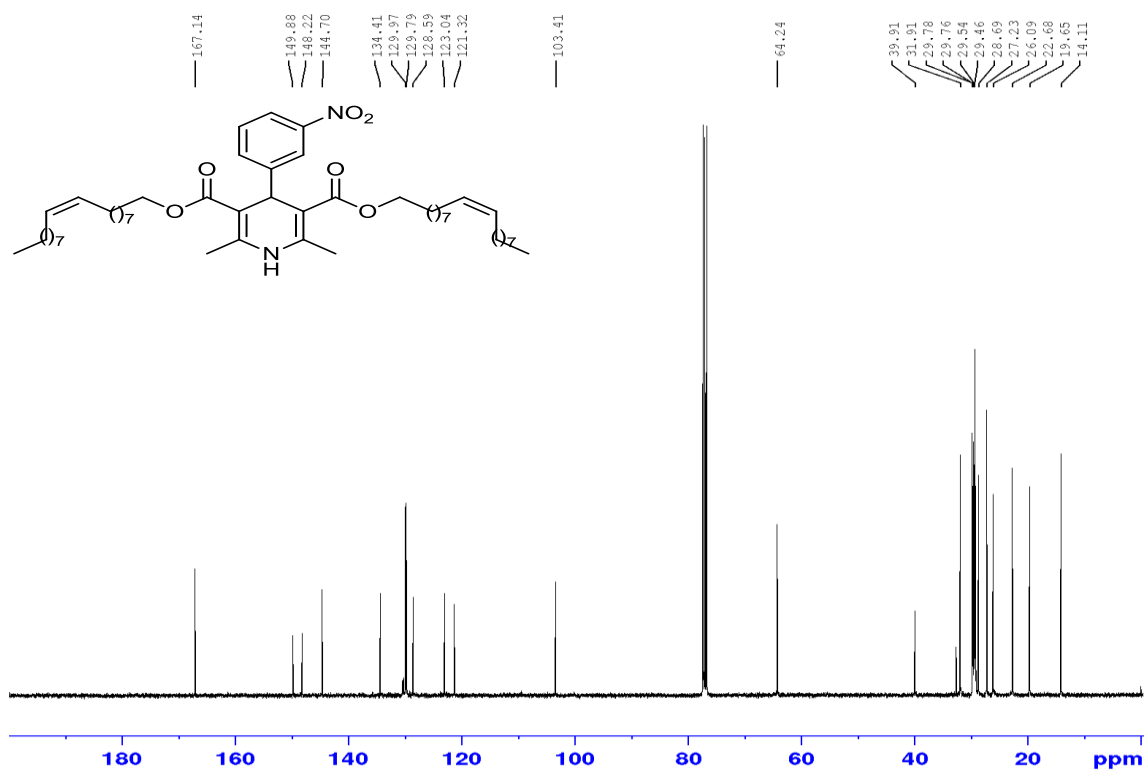
Figura 56. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (25b)



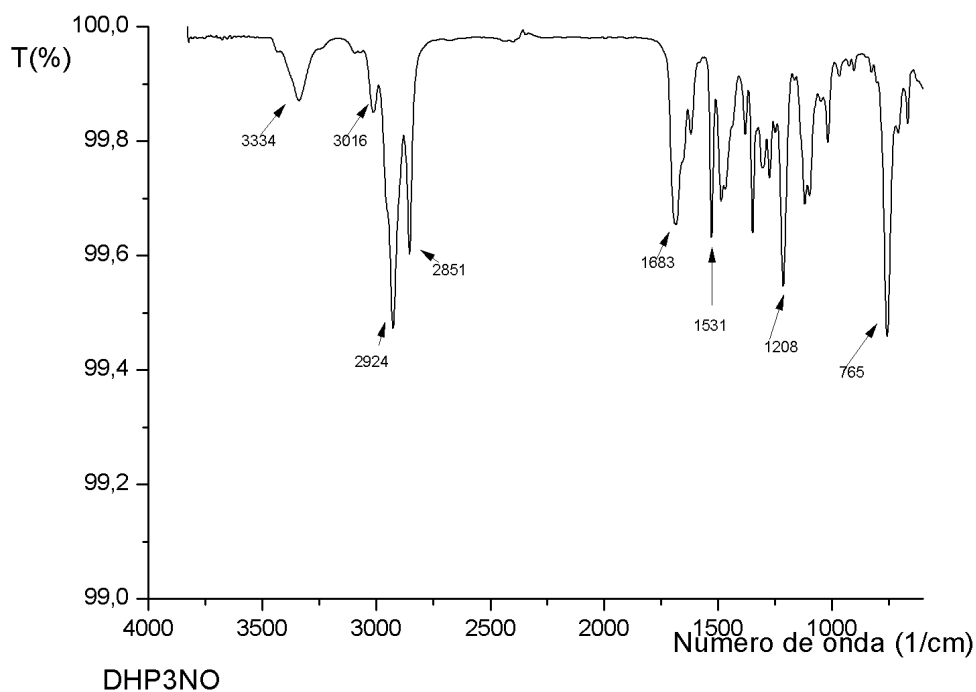
**Figura 57.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**25b**)



**Figura 58.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**25c**)

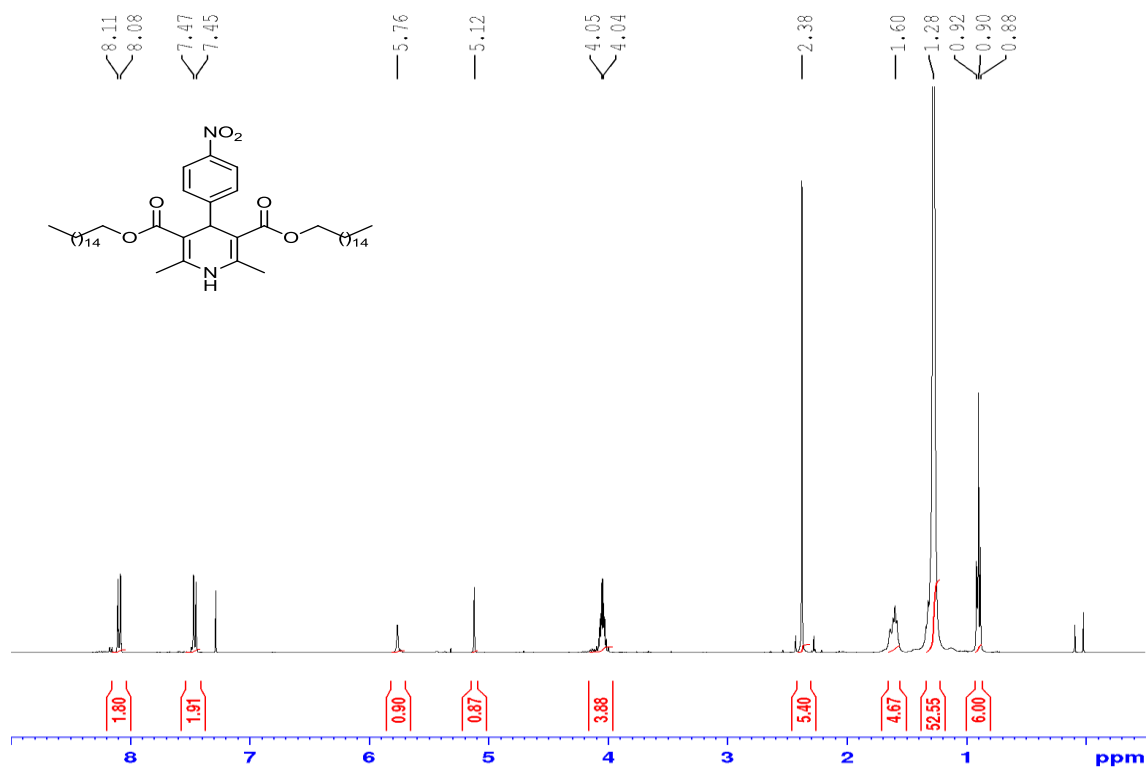


**Figura 59.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**25c**)

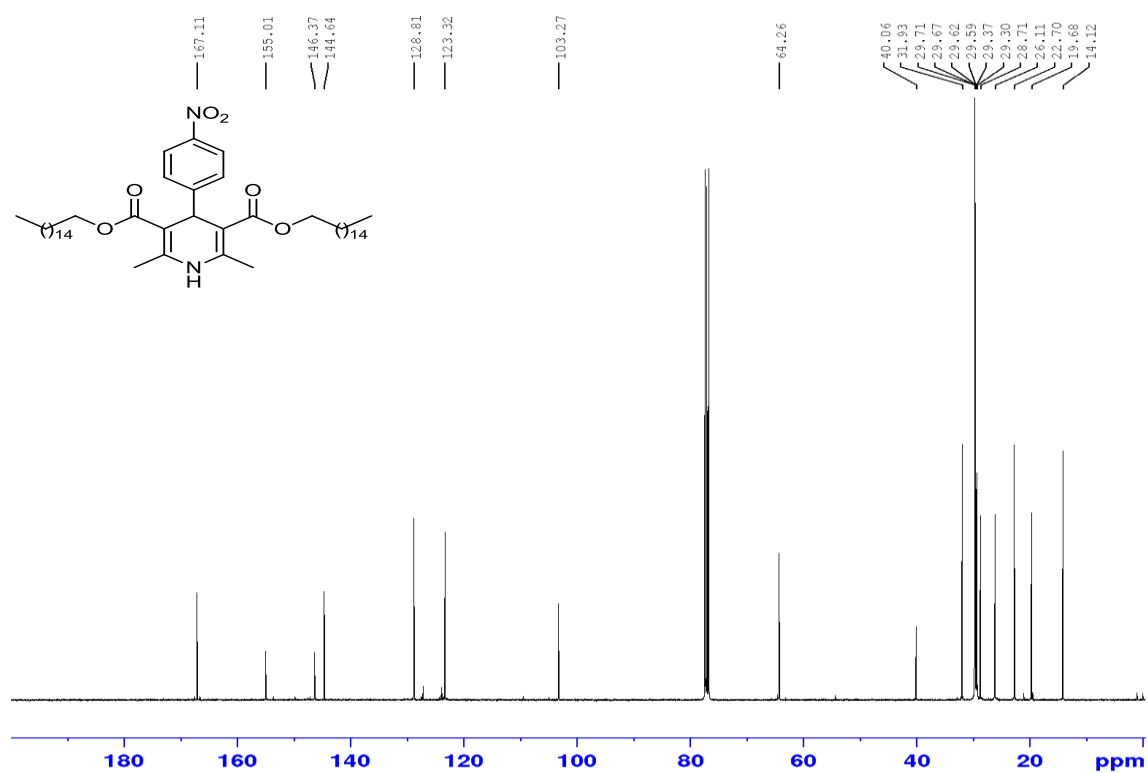


**Figura 60.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**25c**)

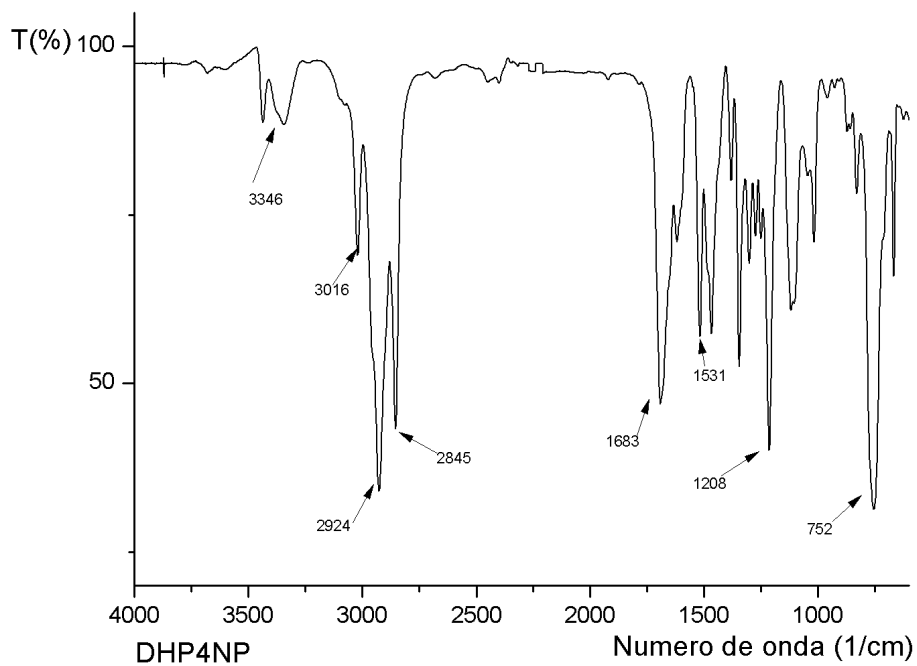




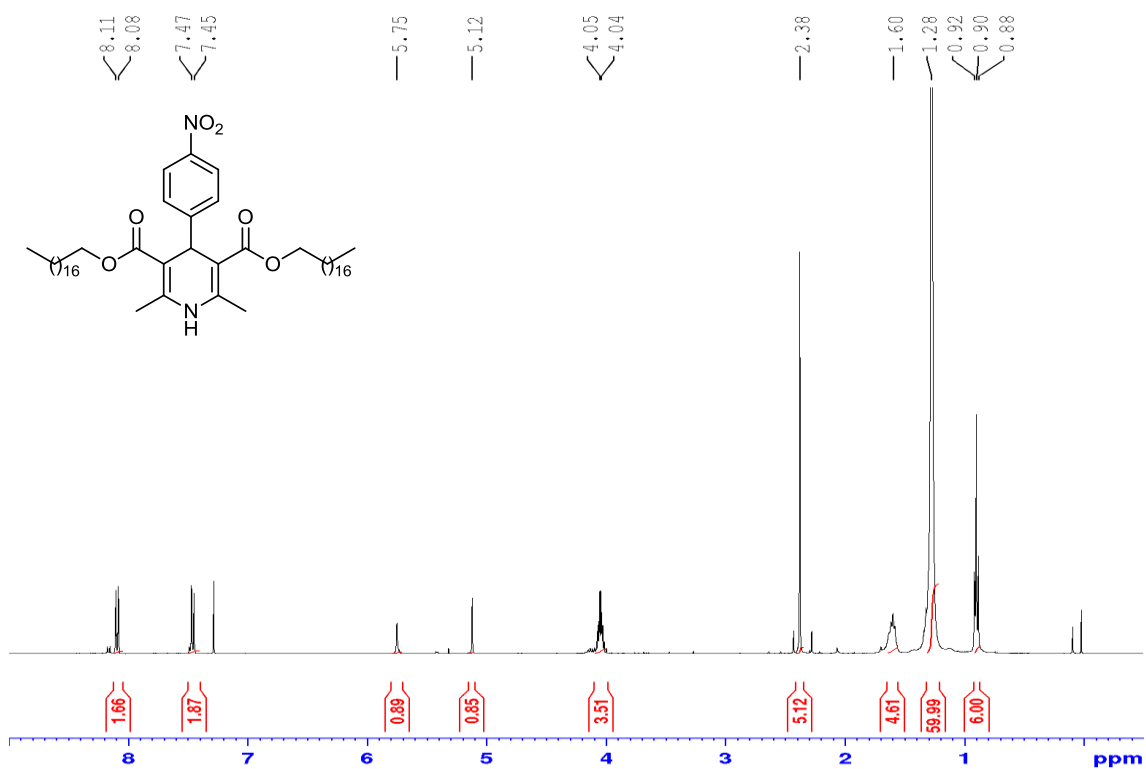
**Figura 61.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**26a**)



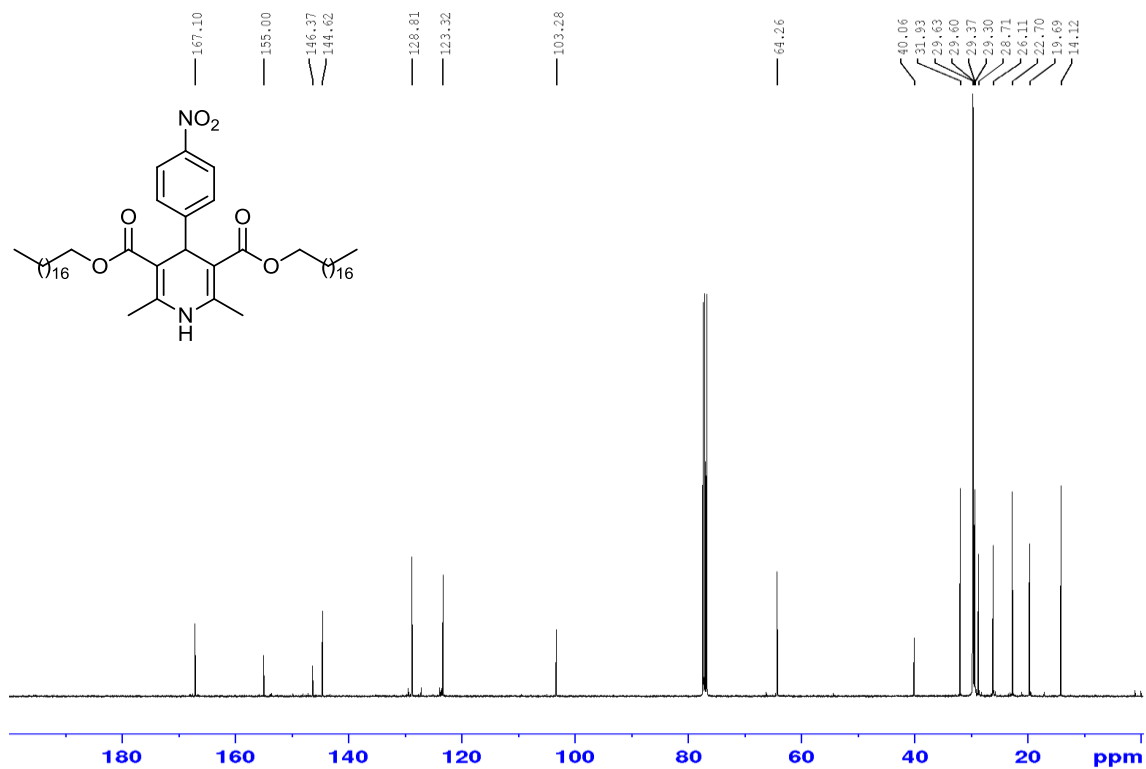
**Figura 62.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**26a**)



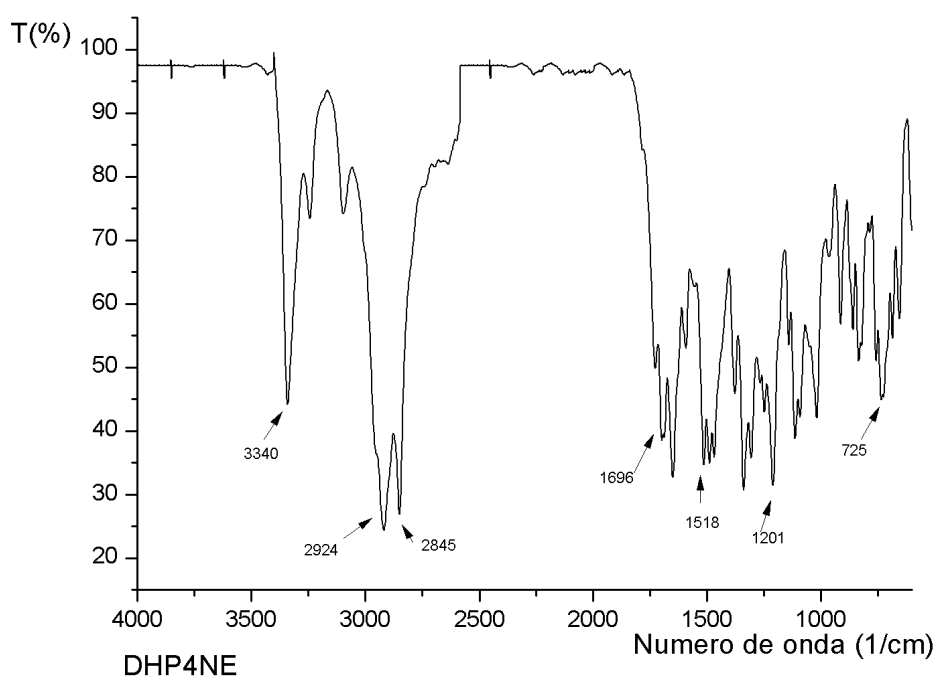
**Figura 63.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**26a**)



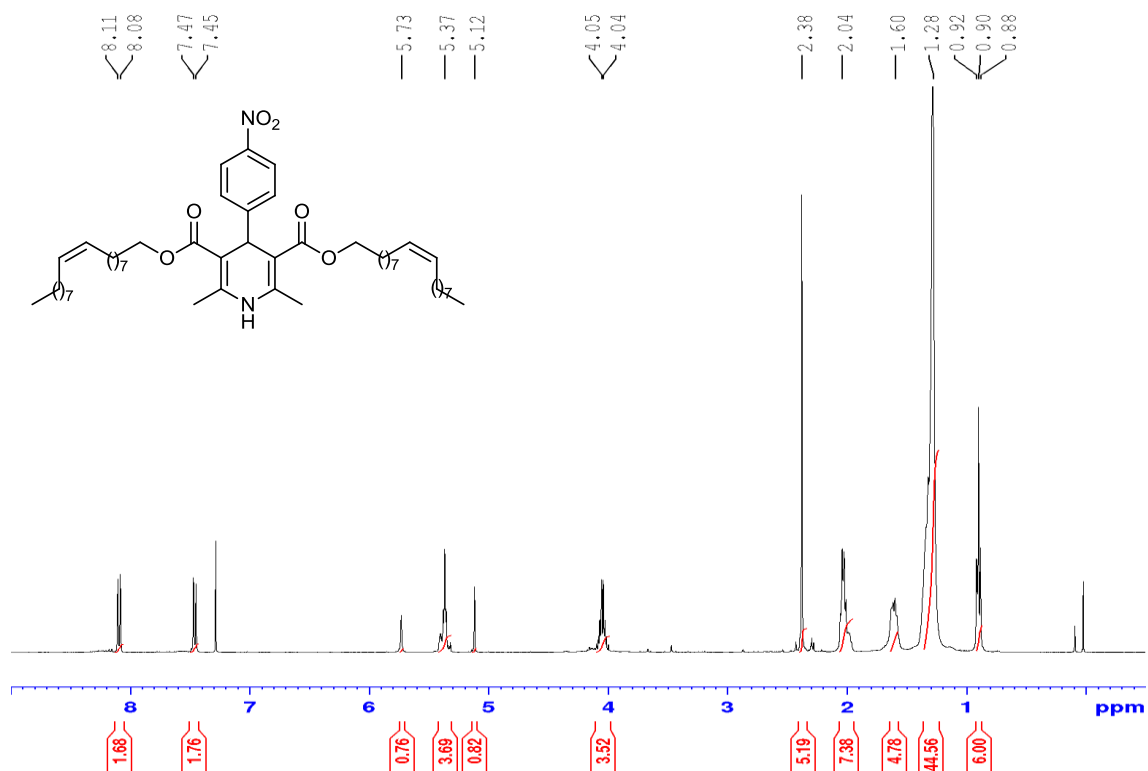
**Figura 64.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**18b**)



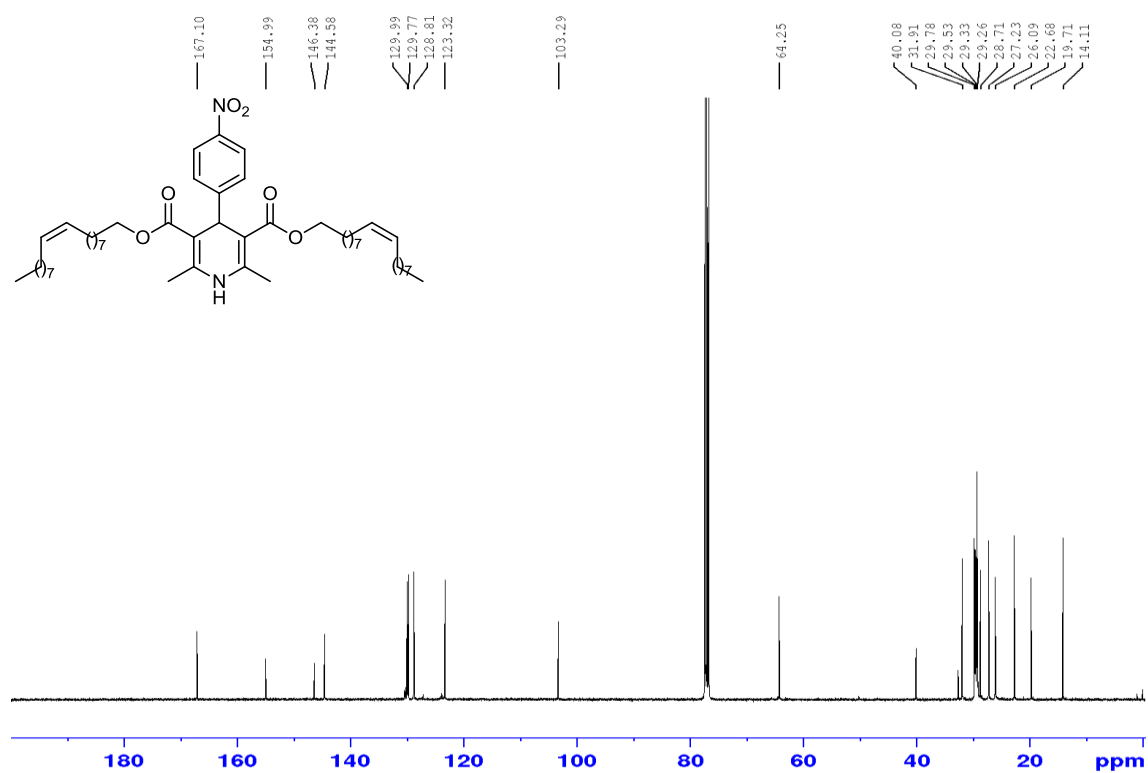
**Figura 65.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**26b**)



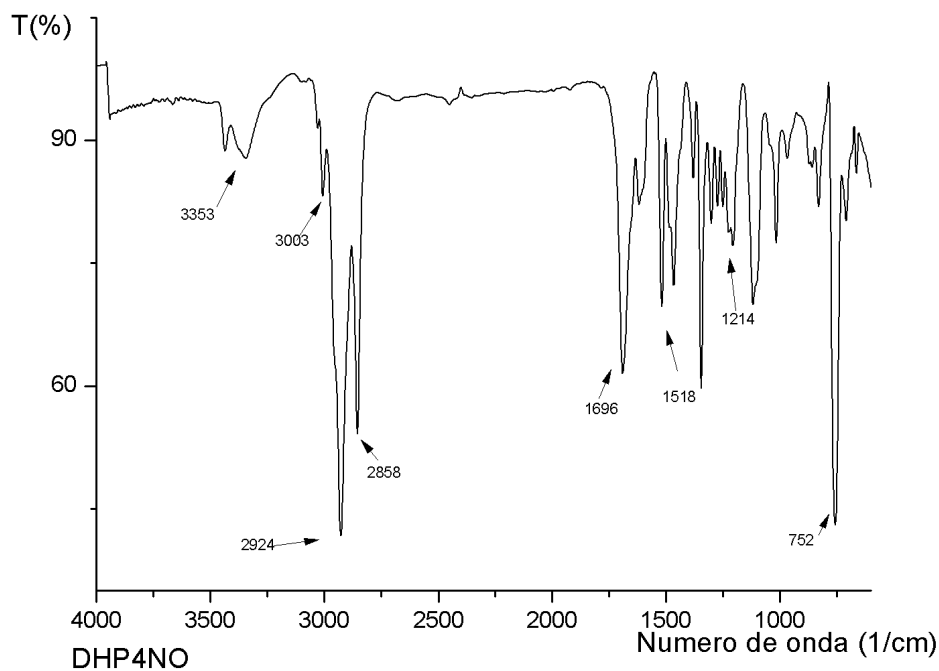
**Figura 66.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**26b**)



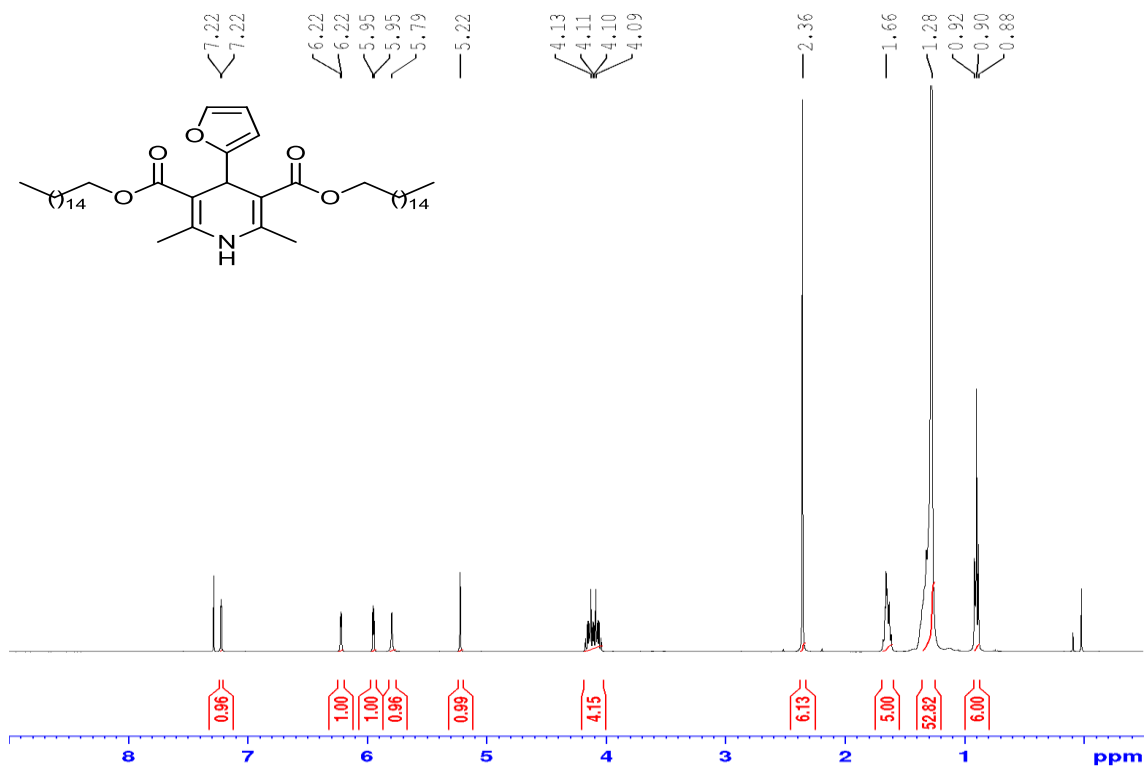
**Figura 67.**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila.(**26c**)



**Figura 68.**Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila.(**26c**)



**Figura 69.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**26c**)



**Figura 70.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**27a**)

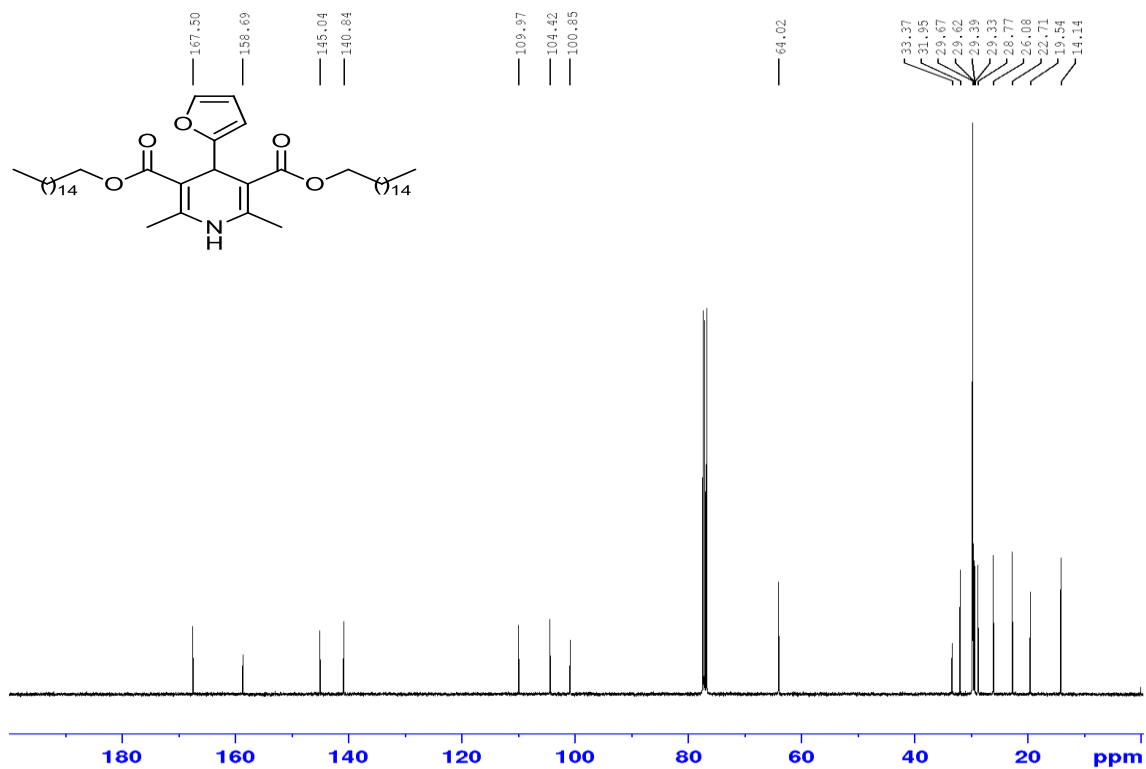


Figura 71. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (27a)

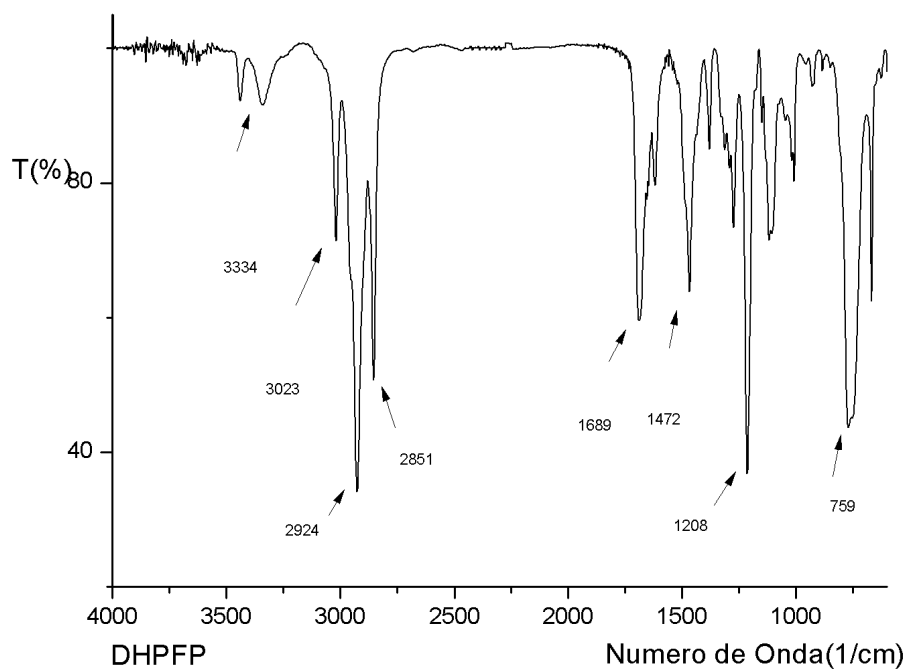
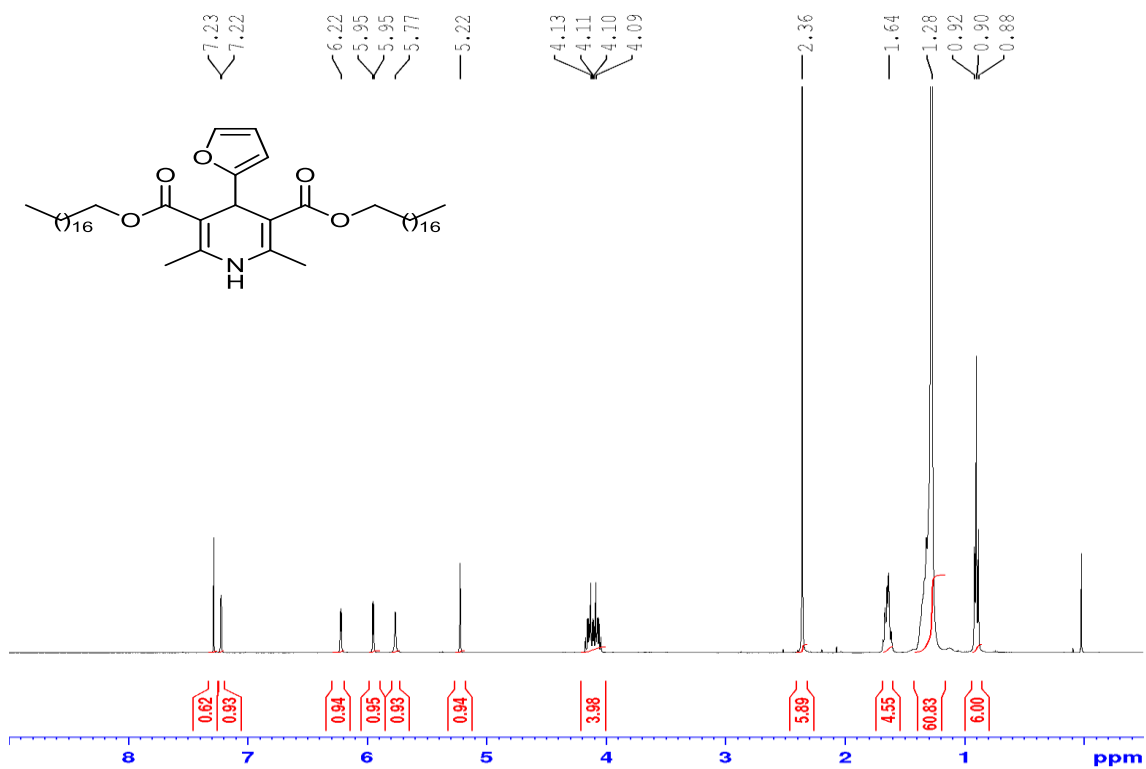
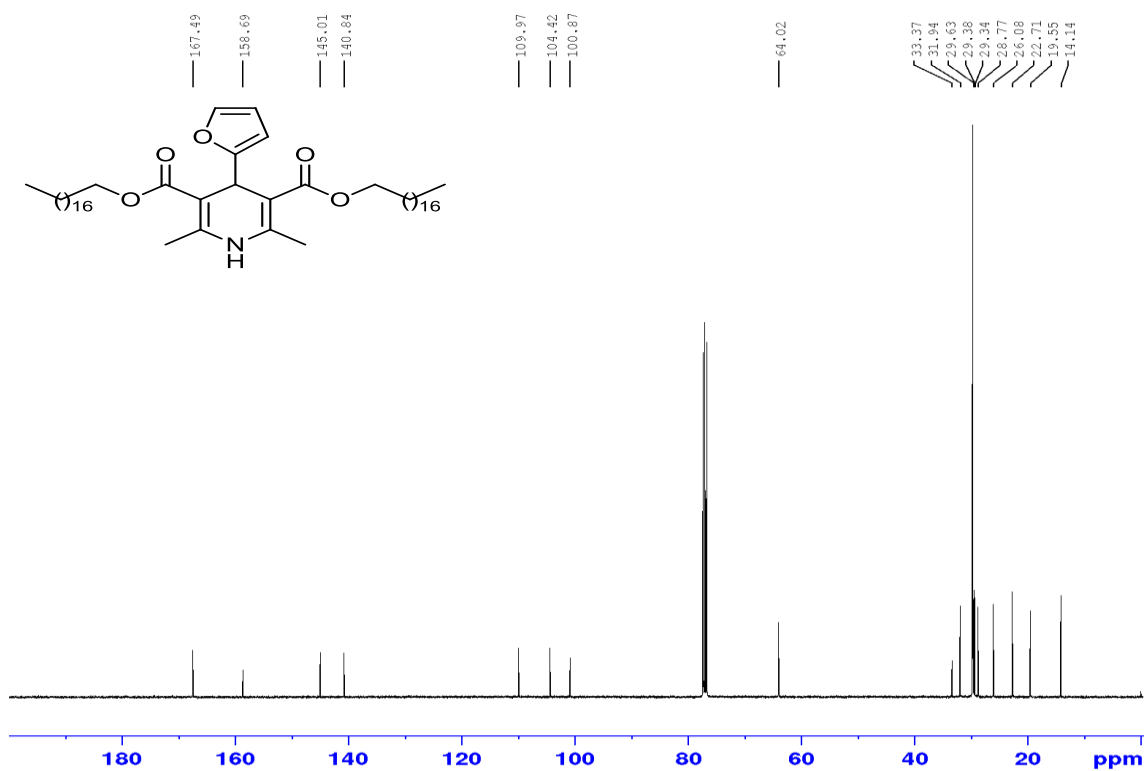


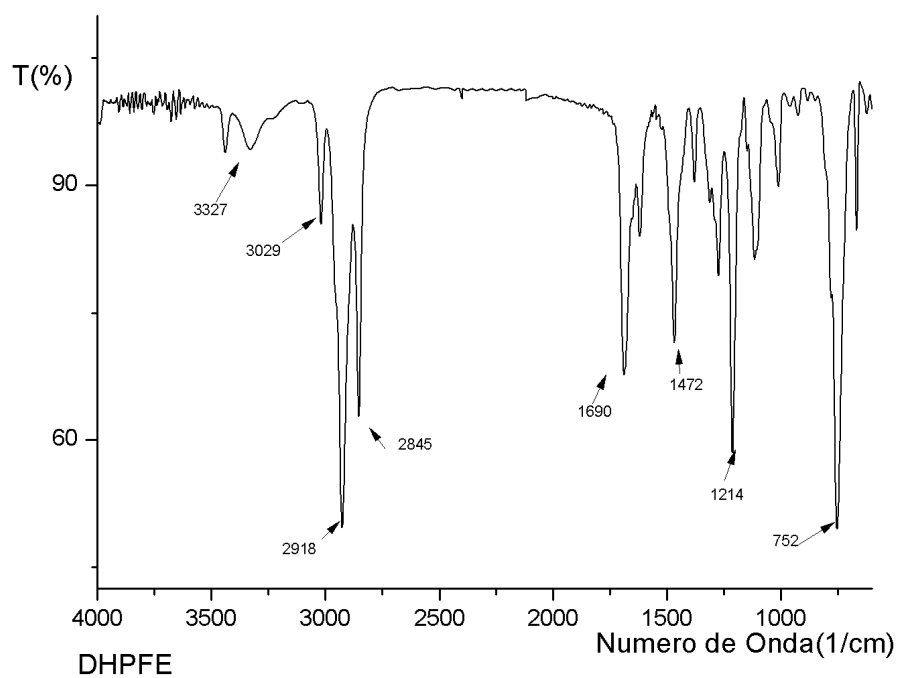
Figura 72. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (27a)



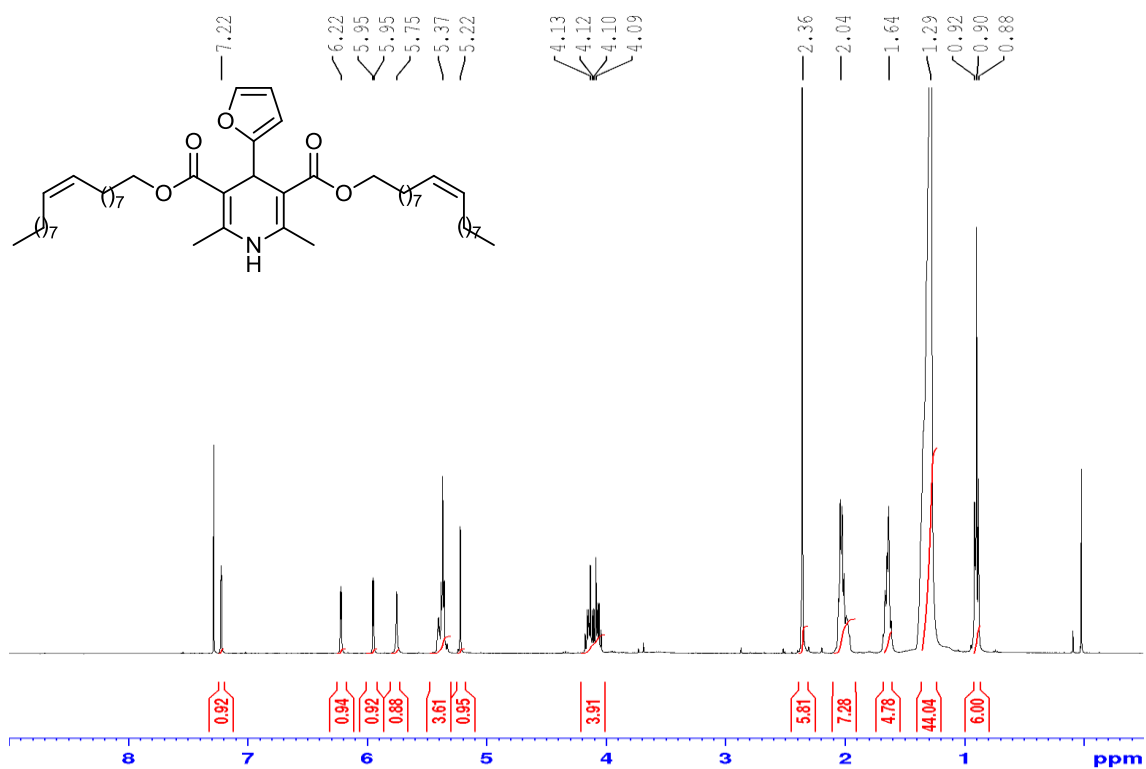
**Figura 73.**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**27b**)



**Figura 74.**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**27b**)

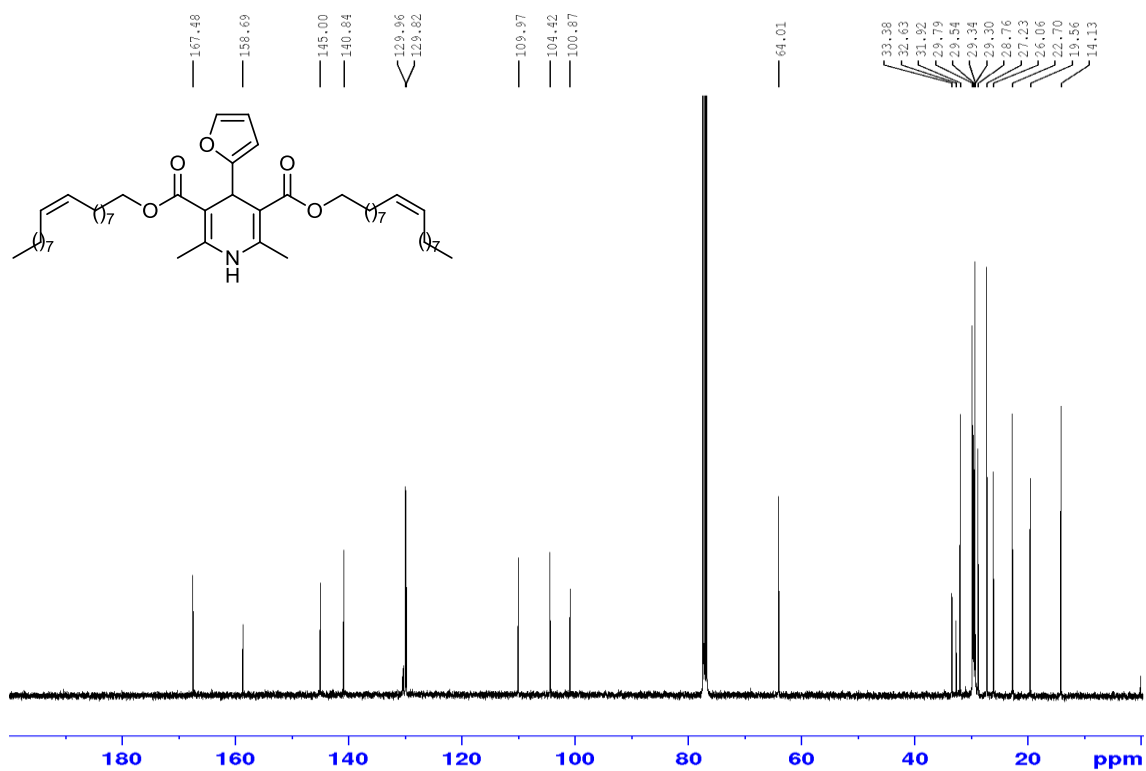


**Figura 75.**Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ , $\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**27b**)

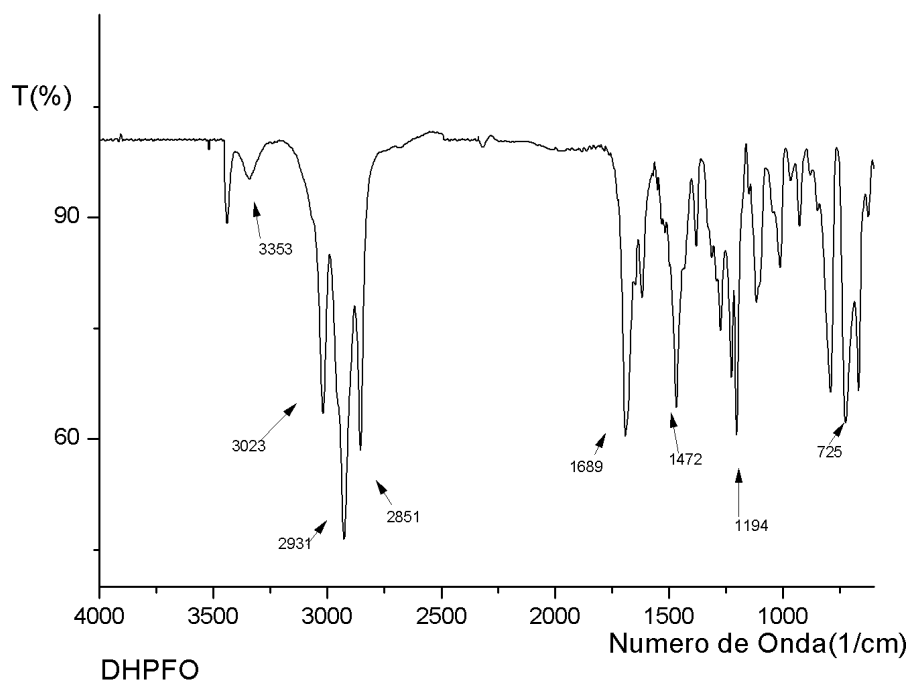


**Figura 76.**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**27c**)

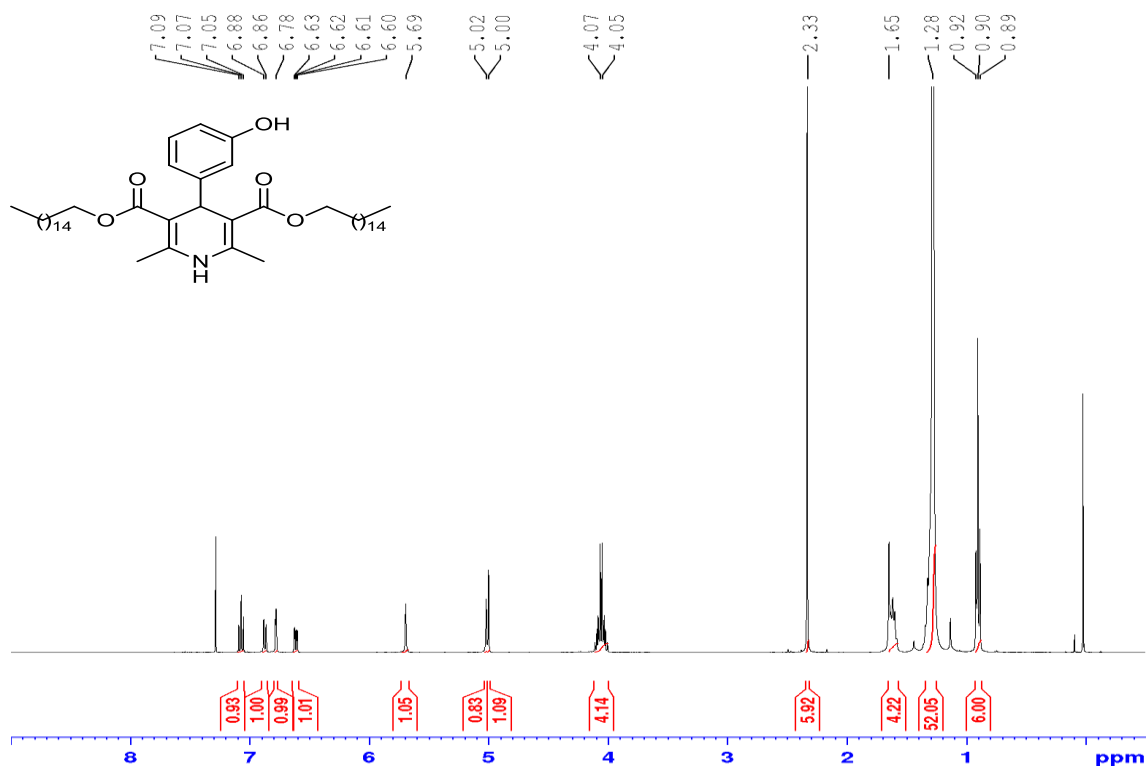




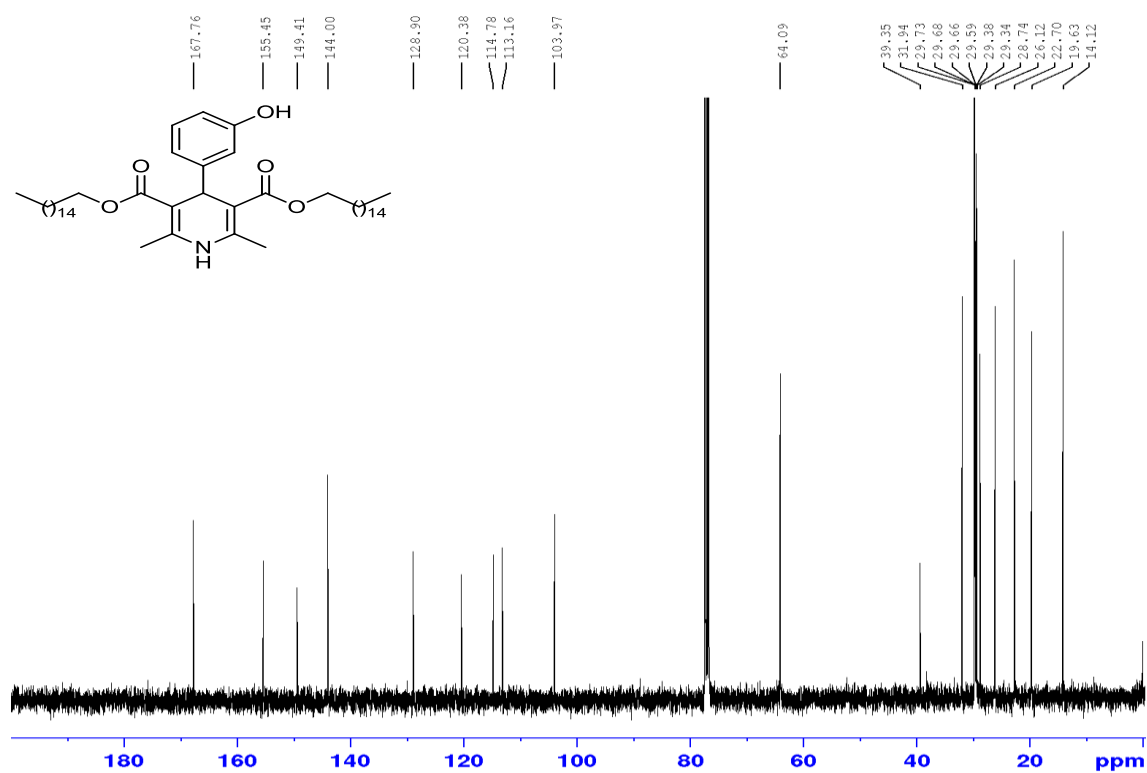
**Figura 77.**Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**27c**)



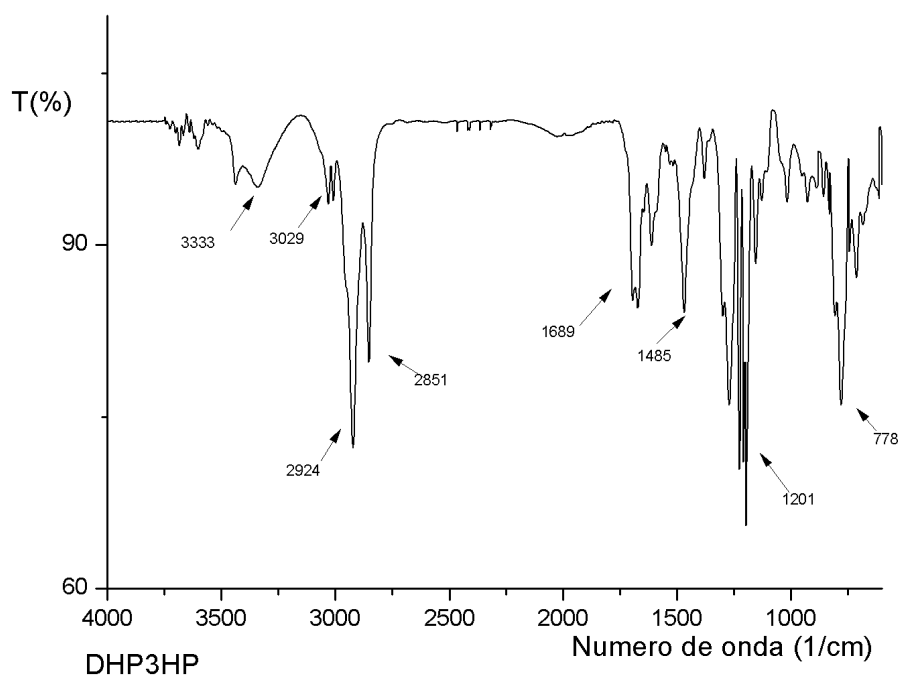
**Figura 78.**Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(fur-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**27c**)



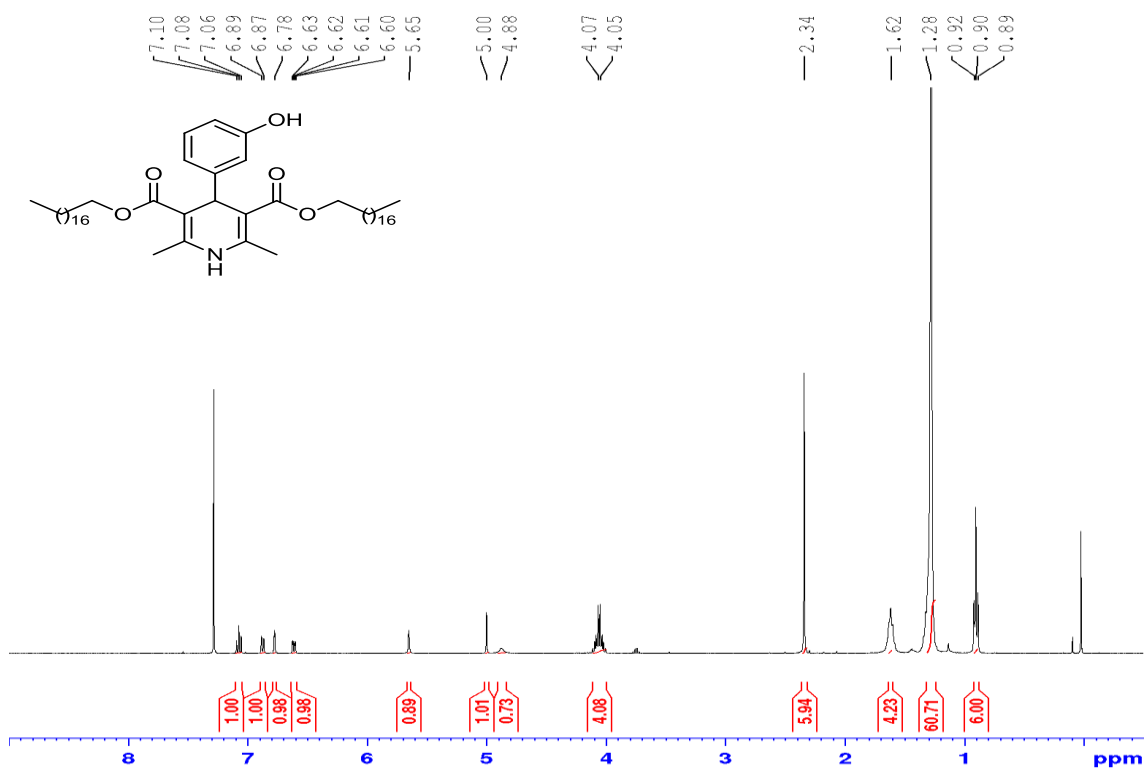
**Figura 79.**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(3-hidroxi-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**28a**)



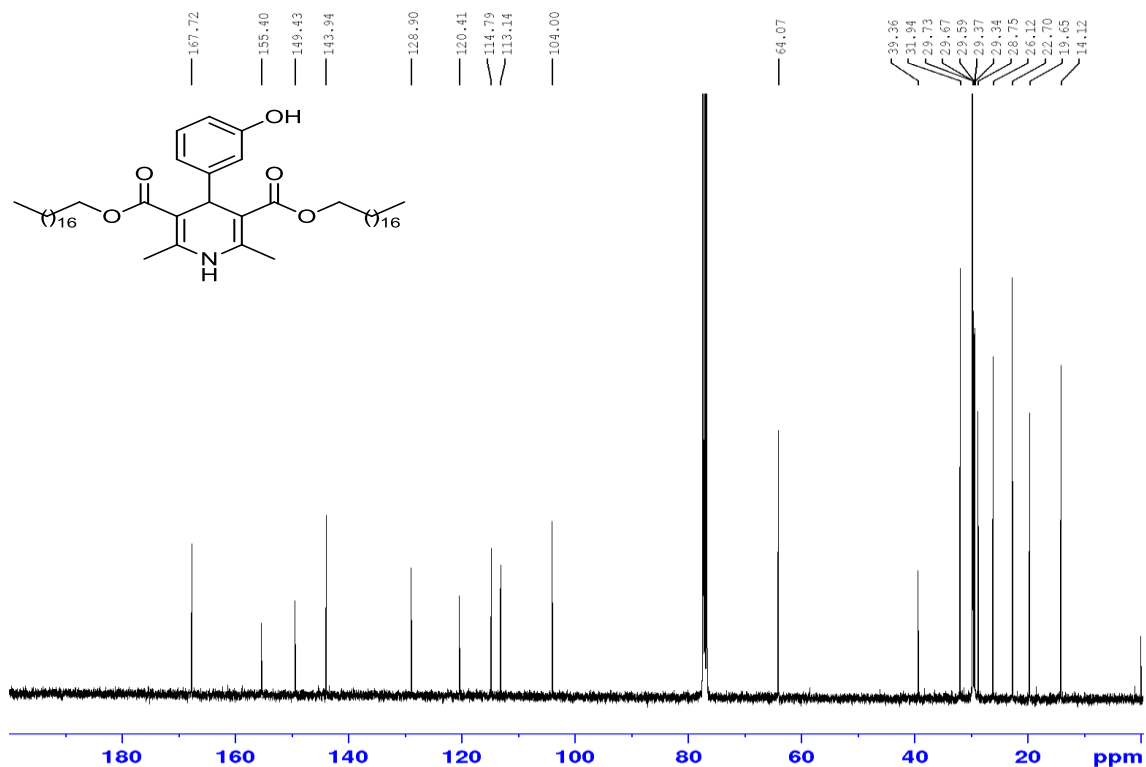
**Figura 80.**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(3-hidroxi-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**28a**)



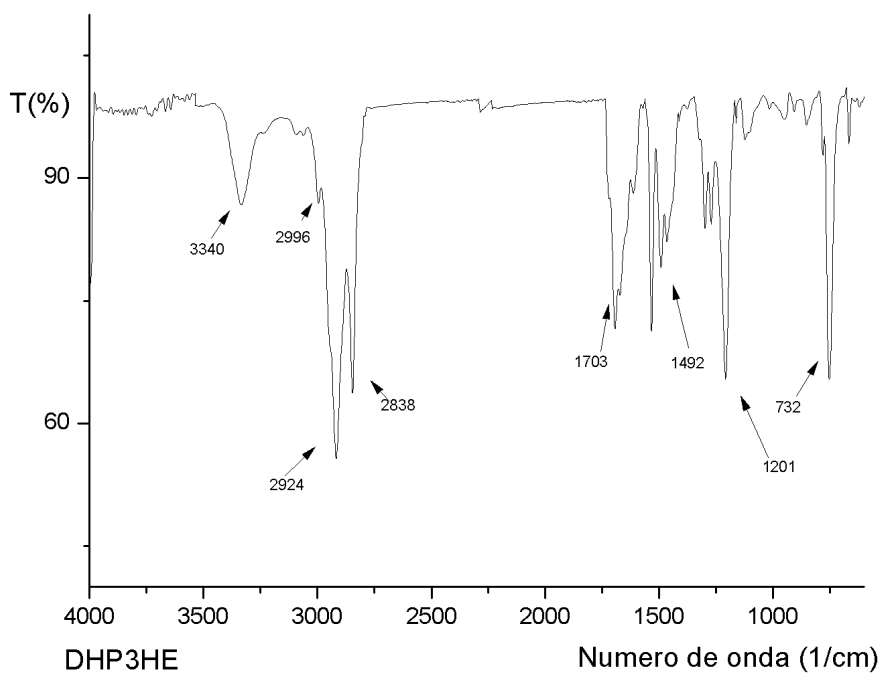
**Figura 81.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**28a**)



**Figura 82.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**28b**)



**Figura 83.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**28b**)



**Figura 84.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**28b**)

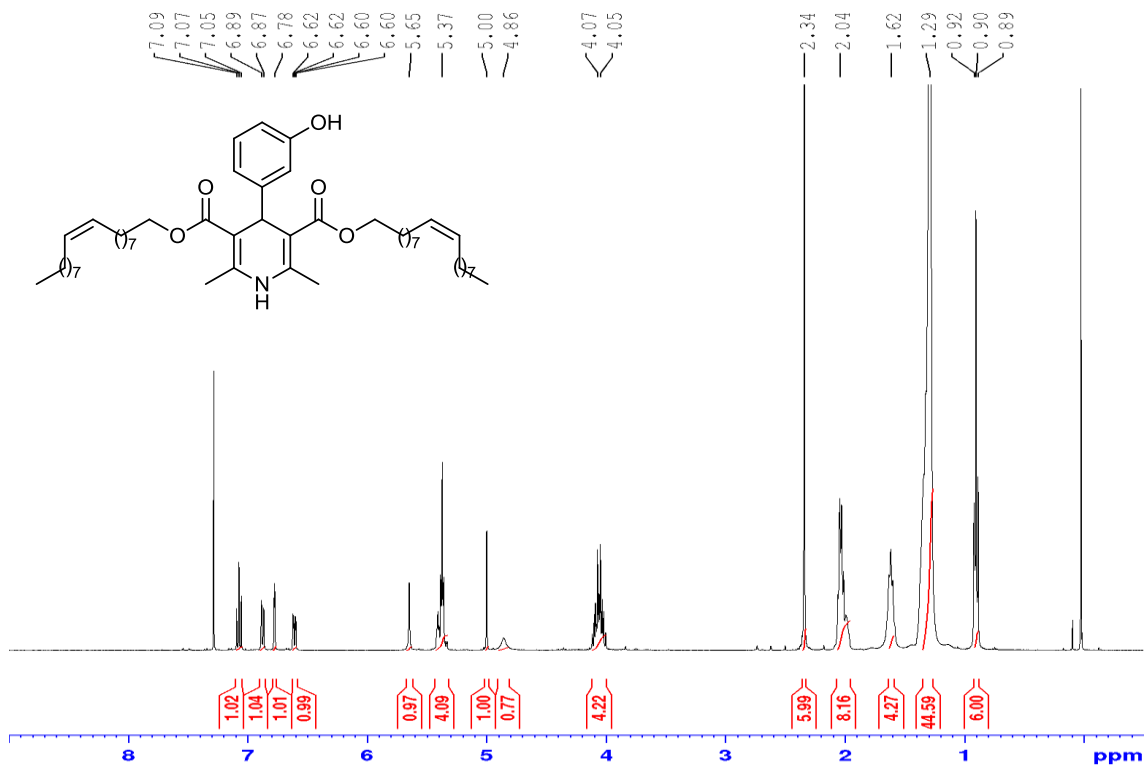


Figura 85. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato di-(z)-octadec-9-enila (28c)

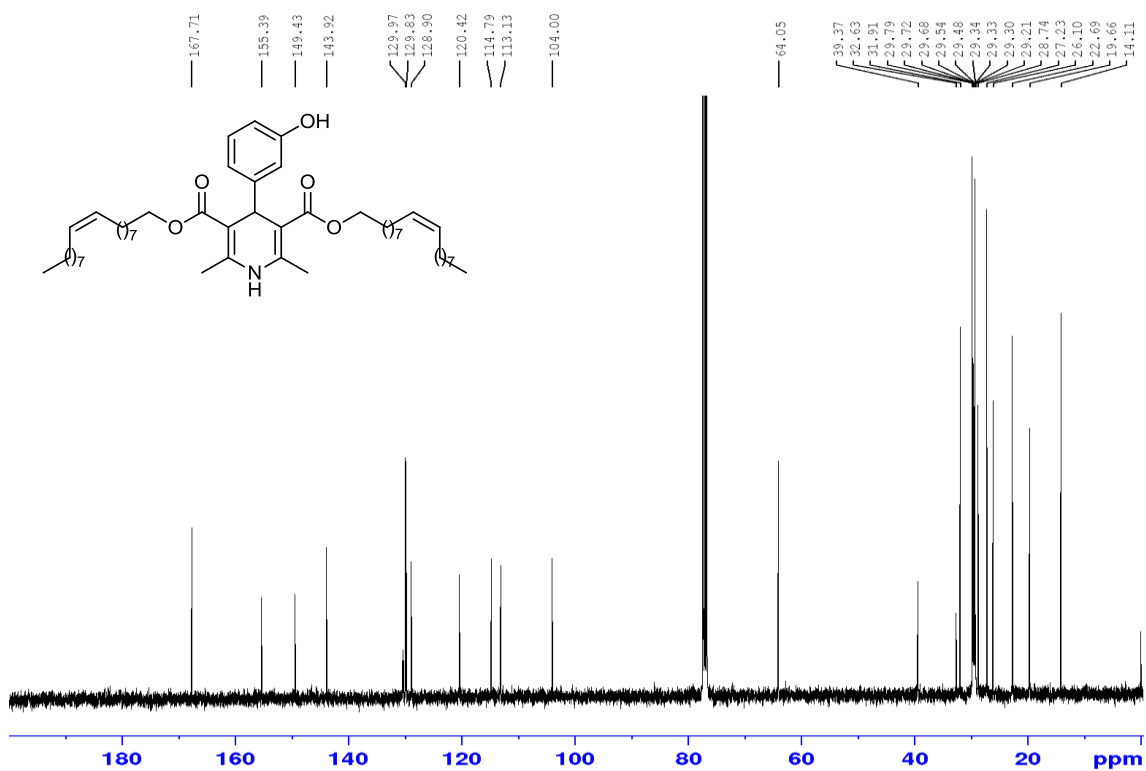
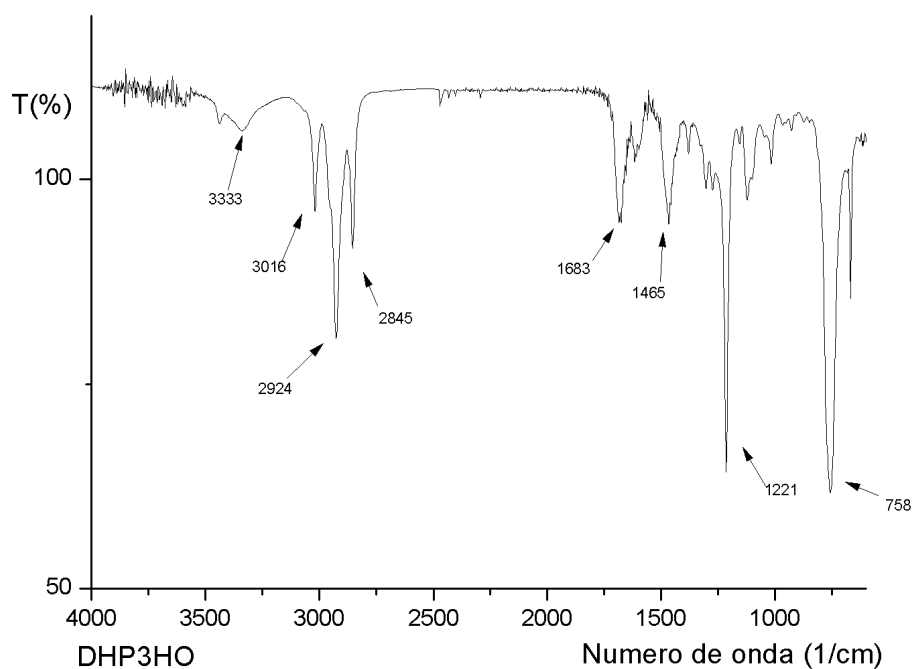
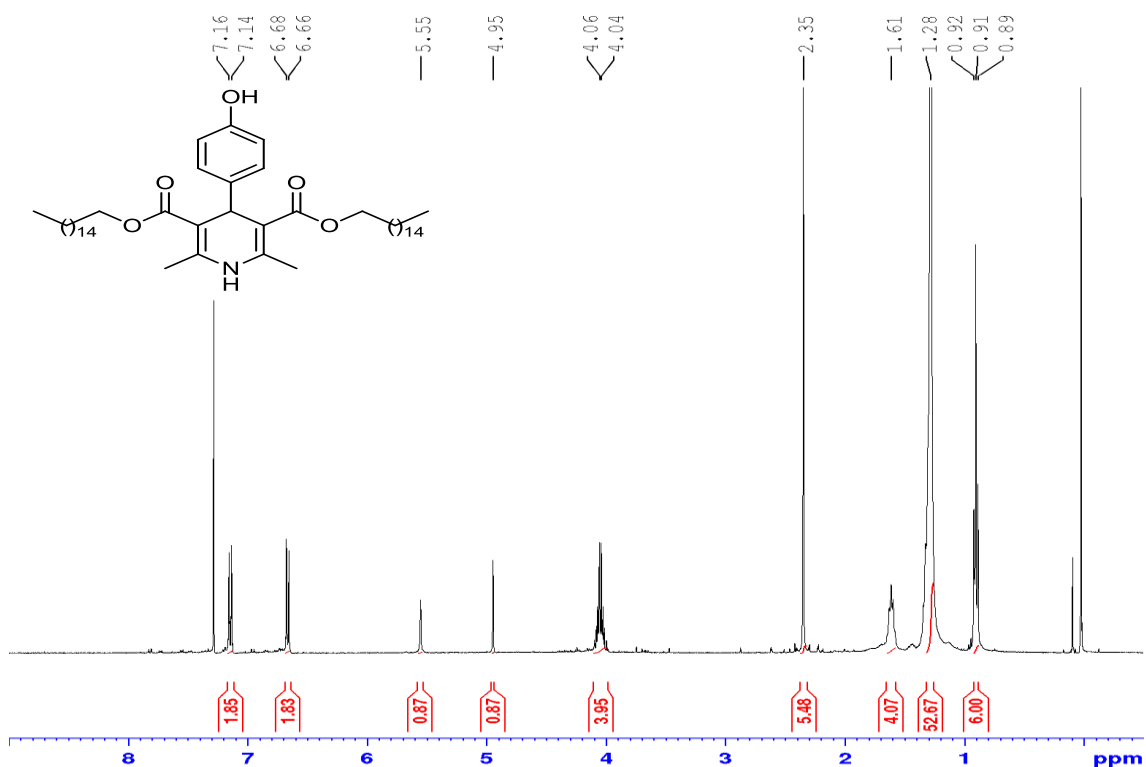


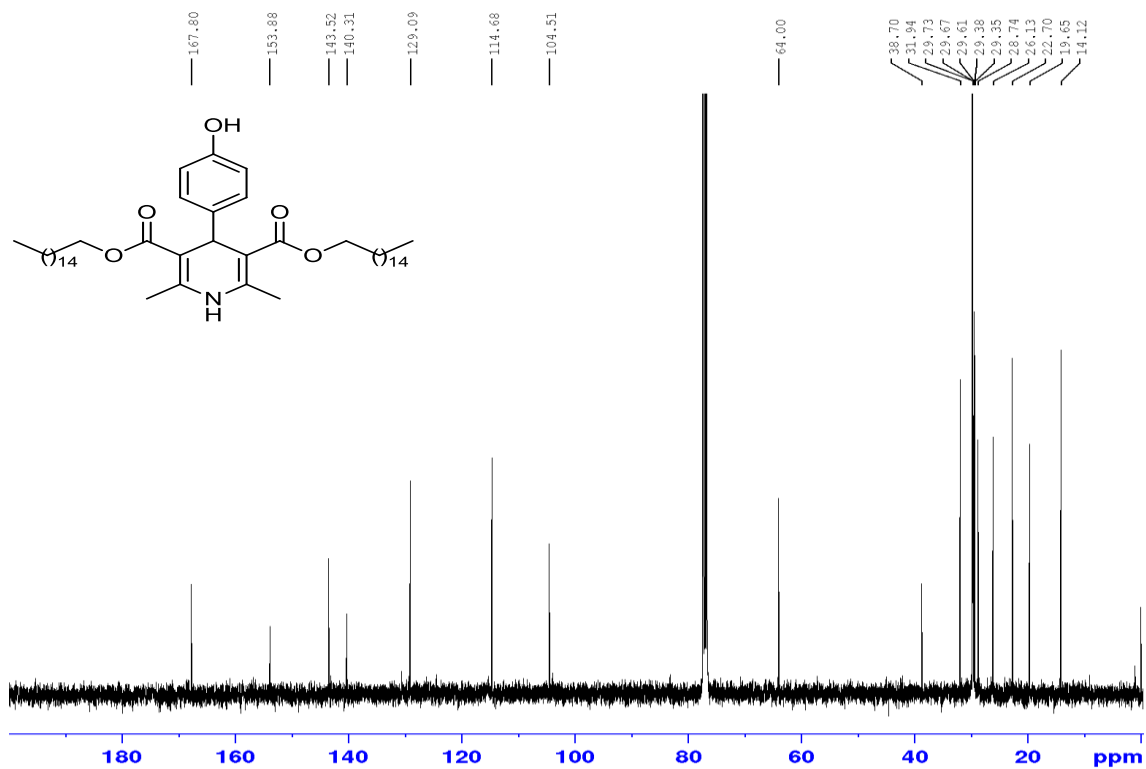
Figura 86. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato di-(z)-octadec-9-enila (28c)



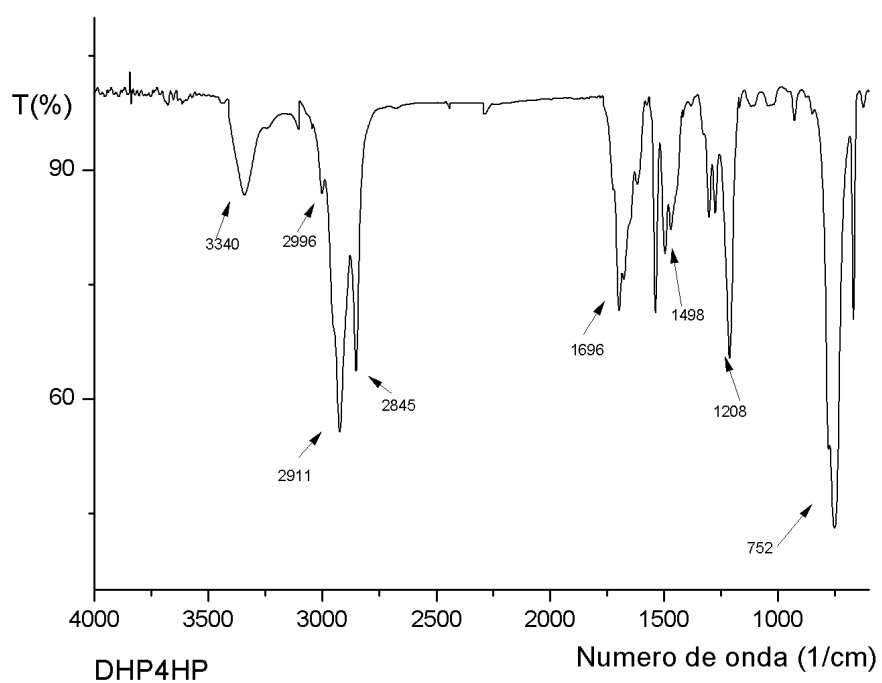
**Figura 87.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato di-(z)-octadec-9-enila (**28c**)



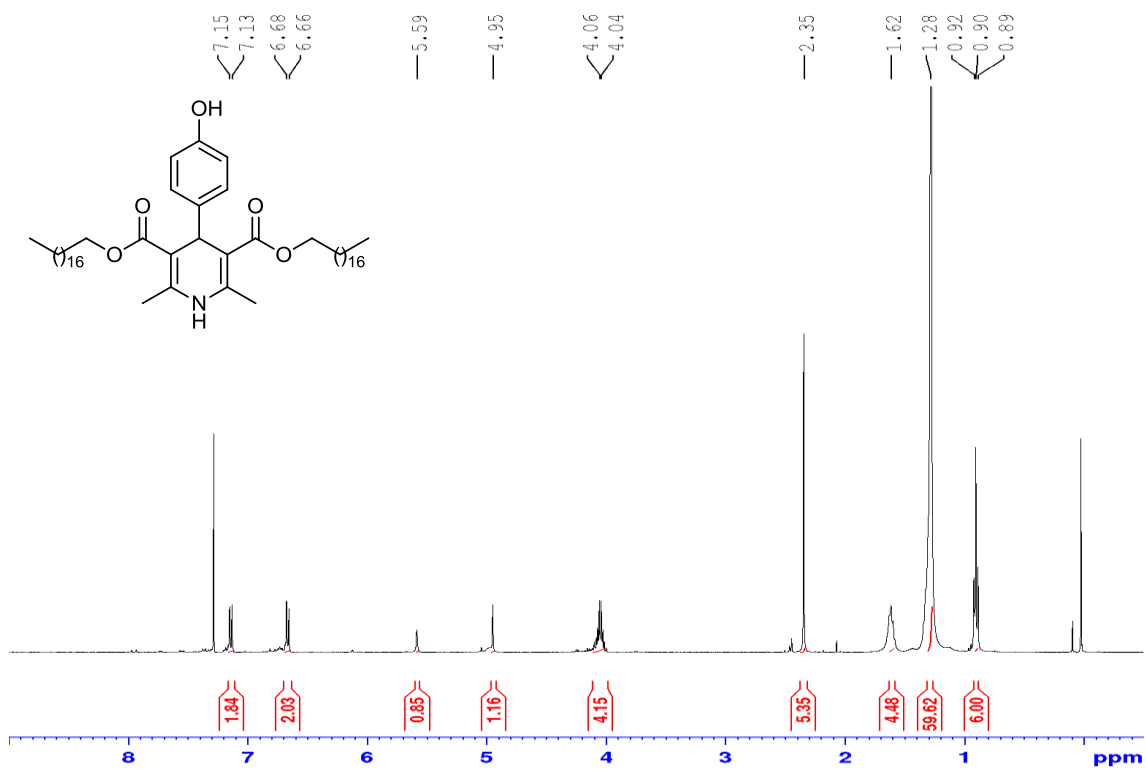
**Figura 88.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**29a**)



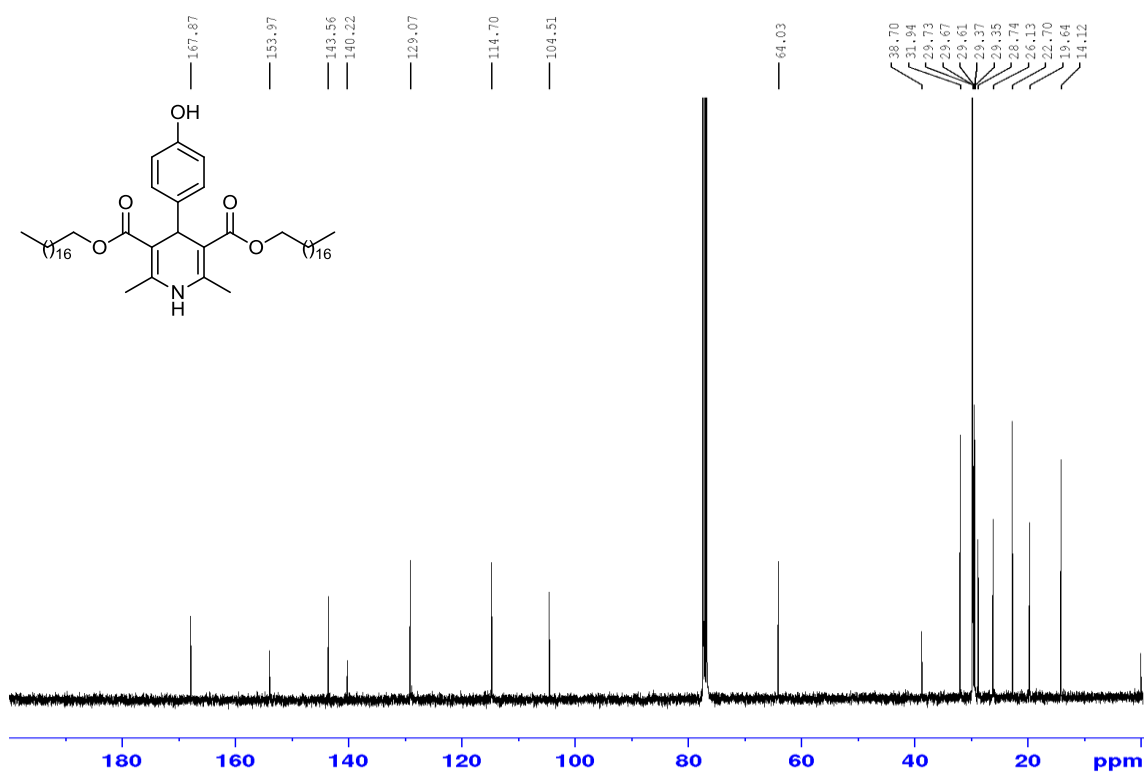
**Figura 89.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**29a**)



**Figura 90.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**29a**)

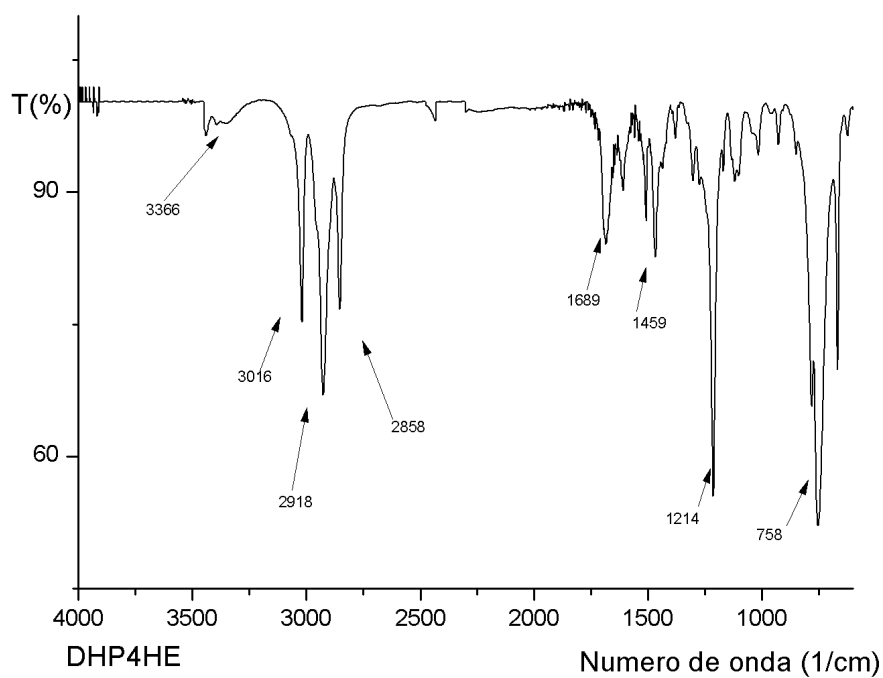


**Figura 91.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**29b**)

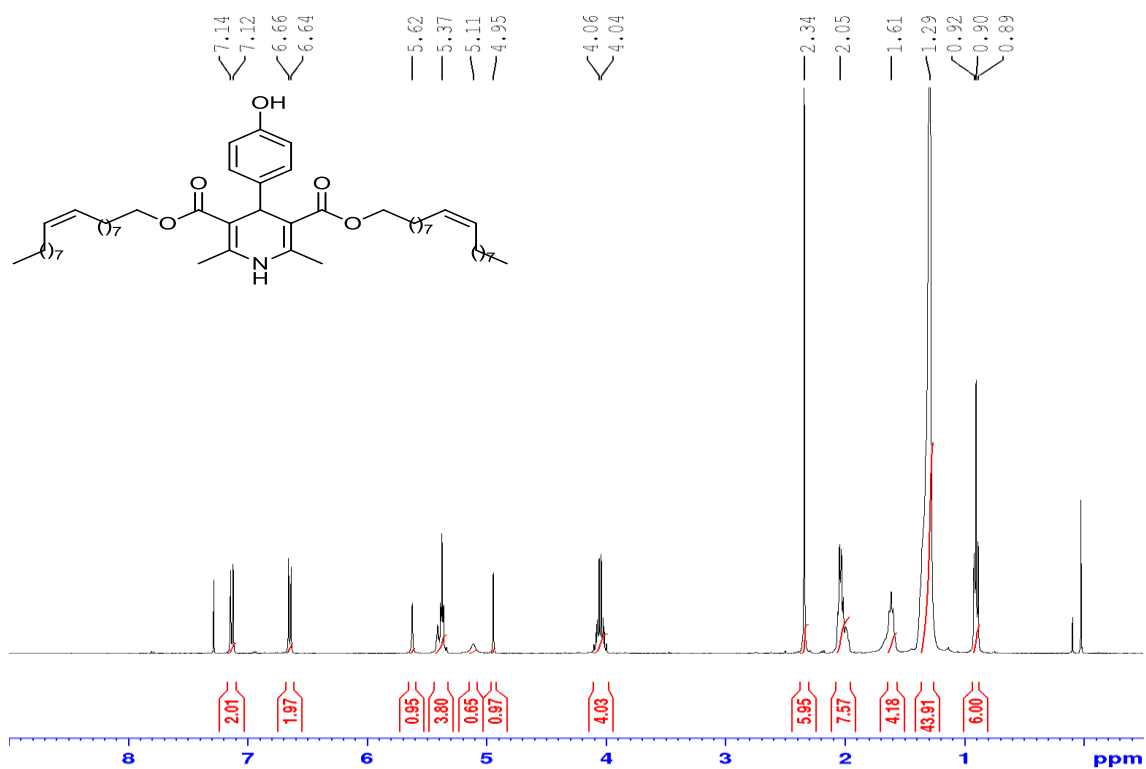


**Figura 92.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**29b**)

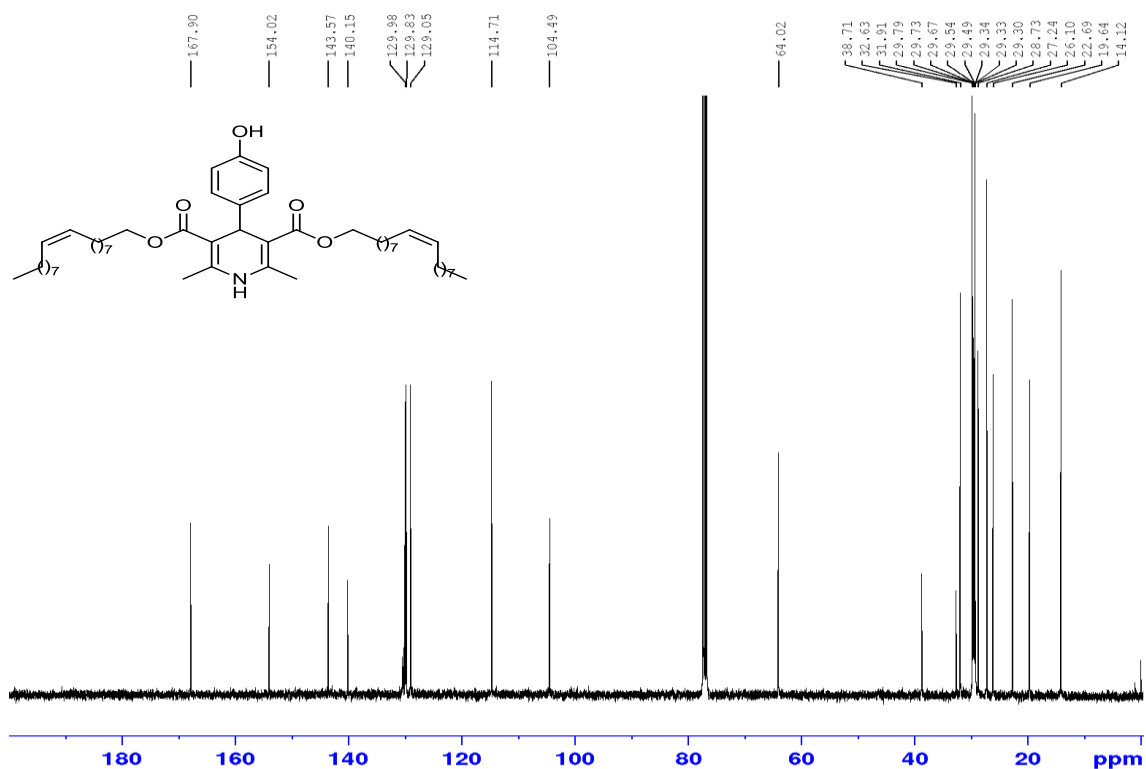




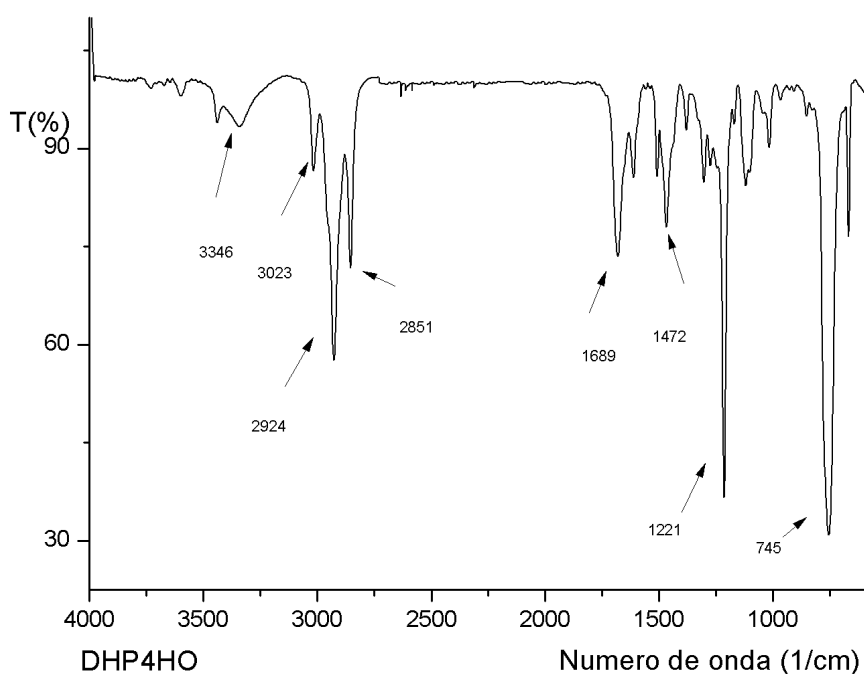
**Figura 93.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**29b**)



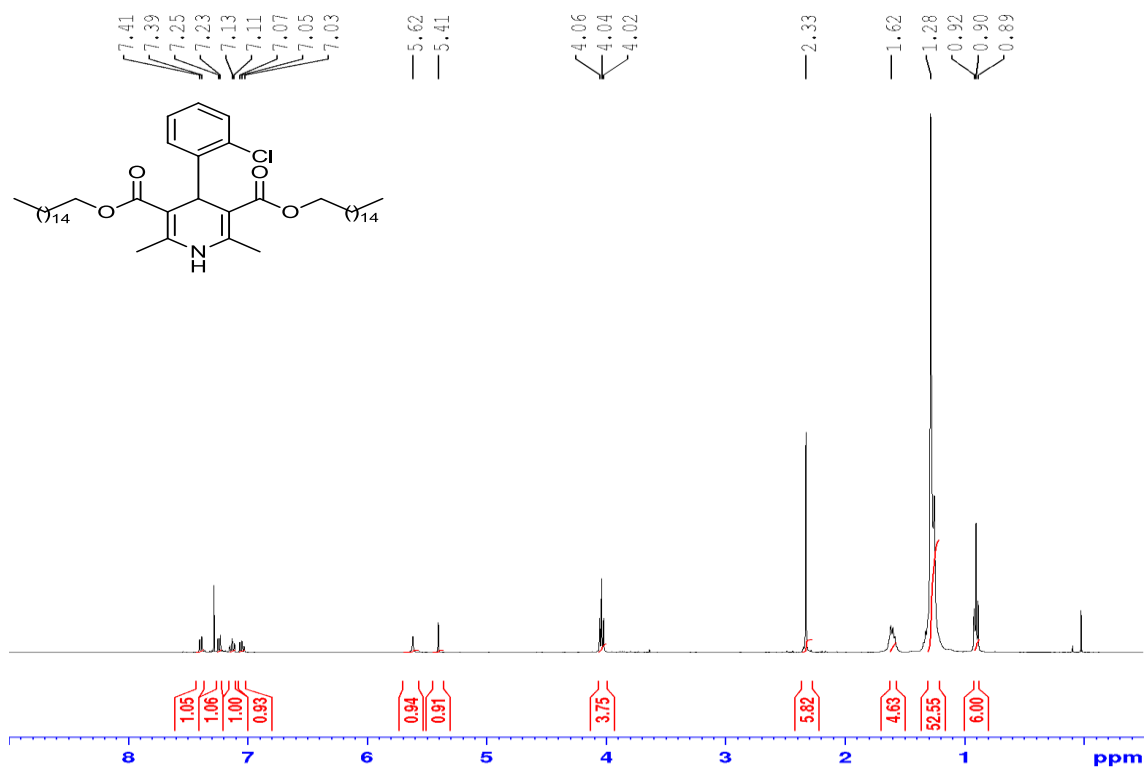
**Figura 94.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**29c**)



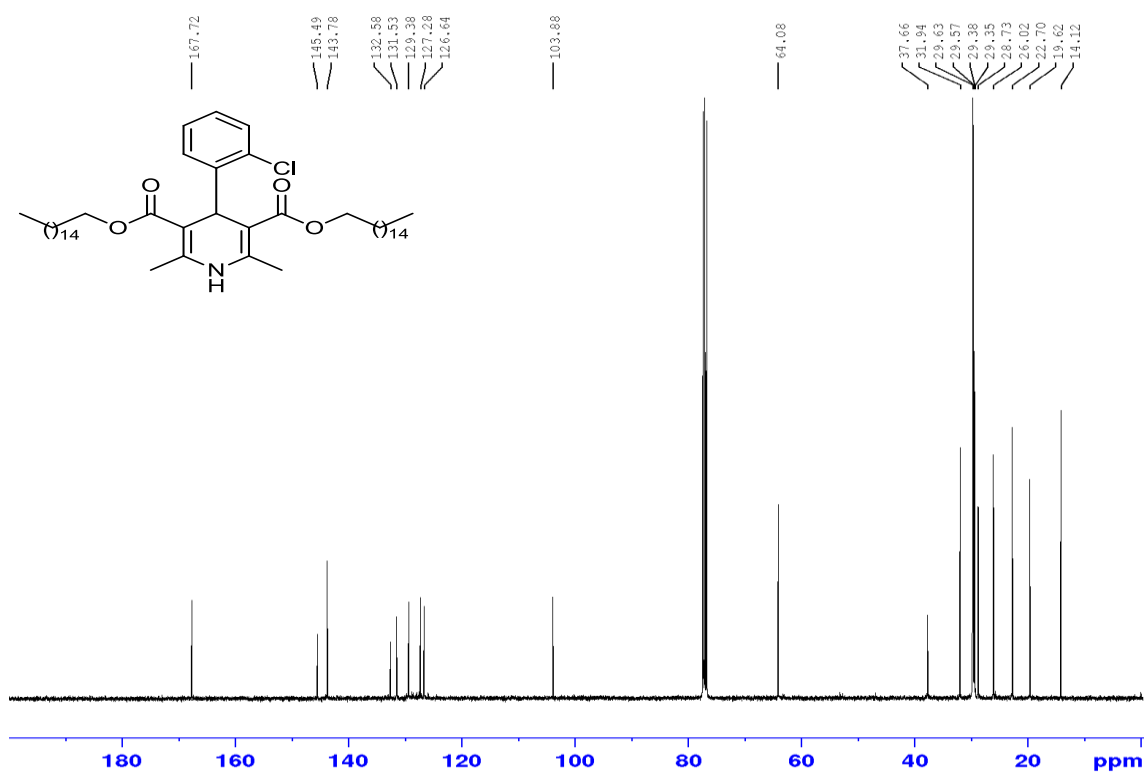
**Figura 95.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**29c**)



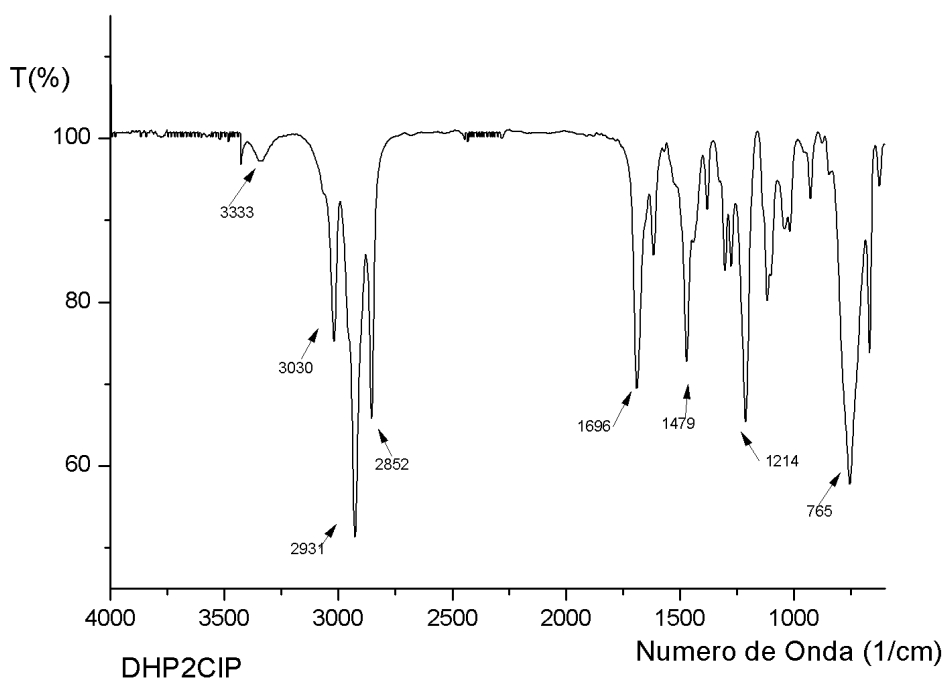
**Figura 96.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**29c**)



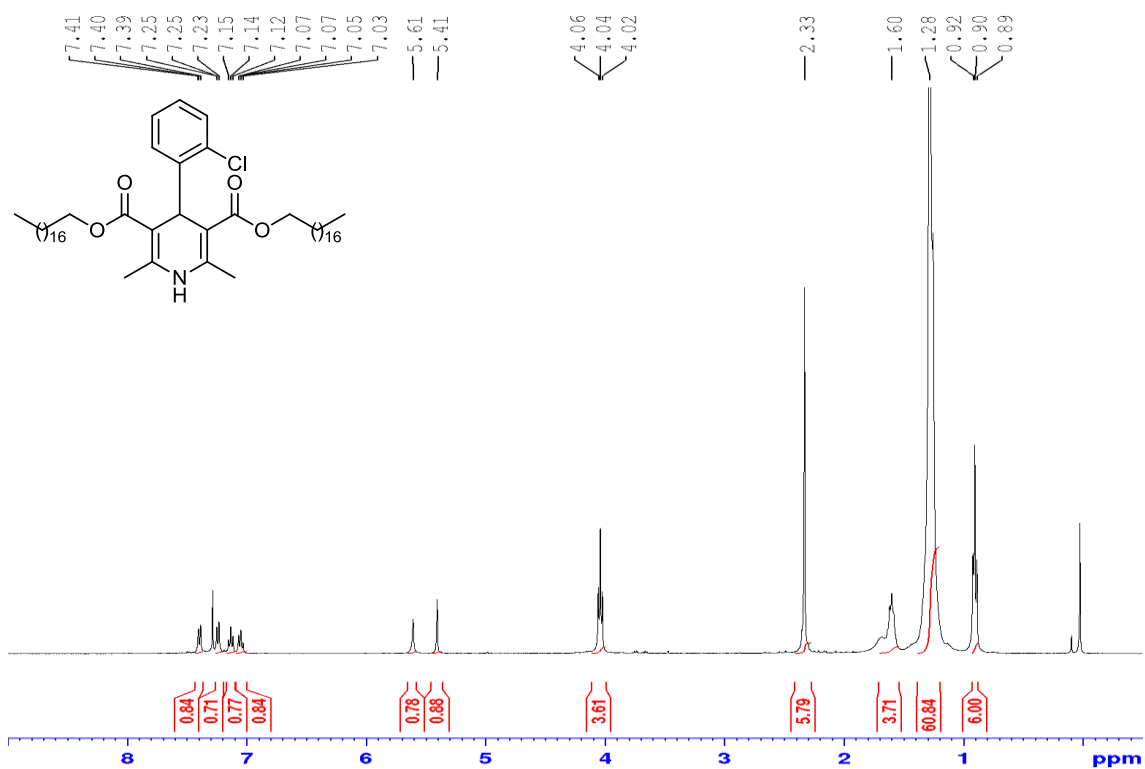
**Figura 97.**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**30a**)



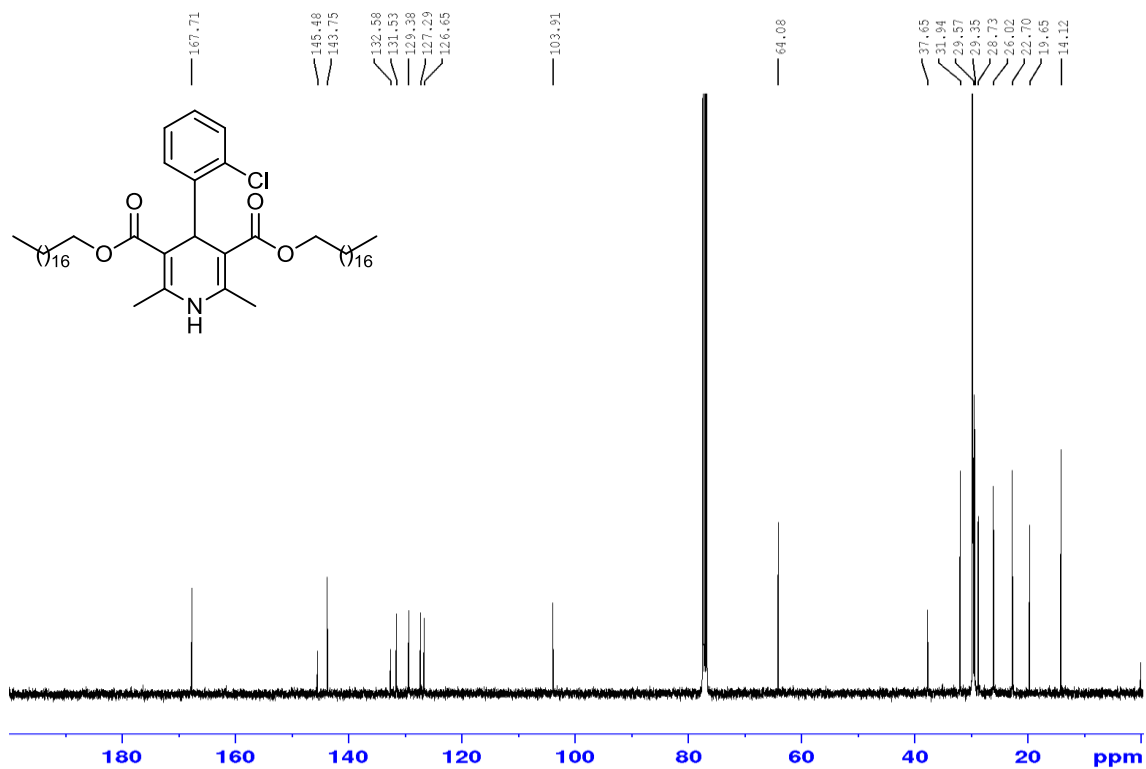
**Figura 98.**Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**30a**)



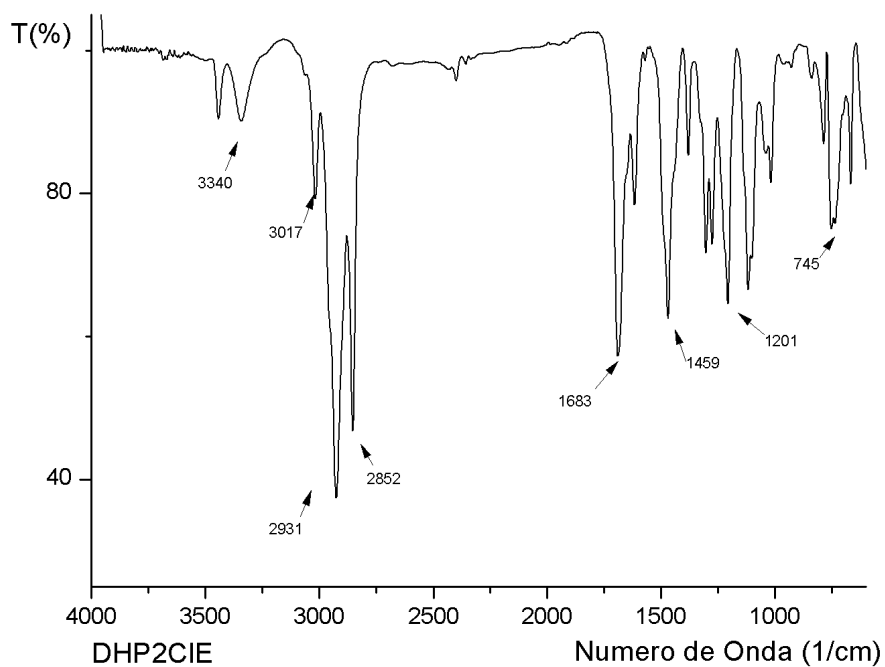
**Figura 99.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**30a**)



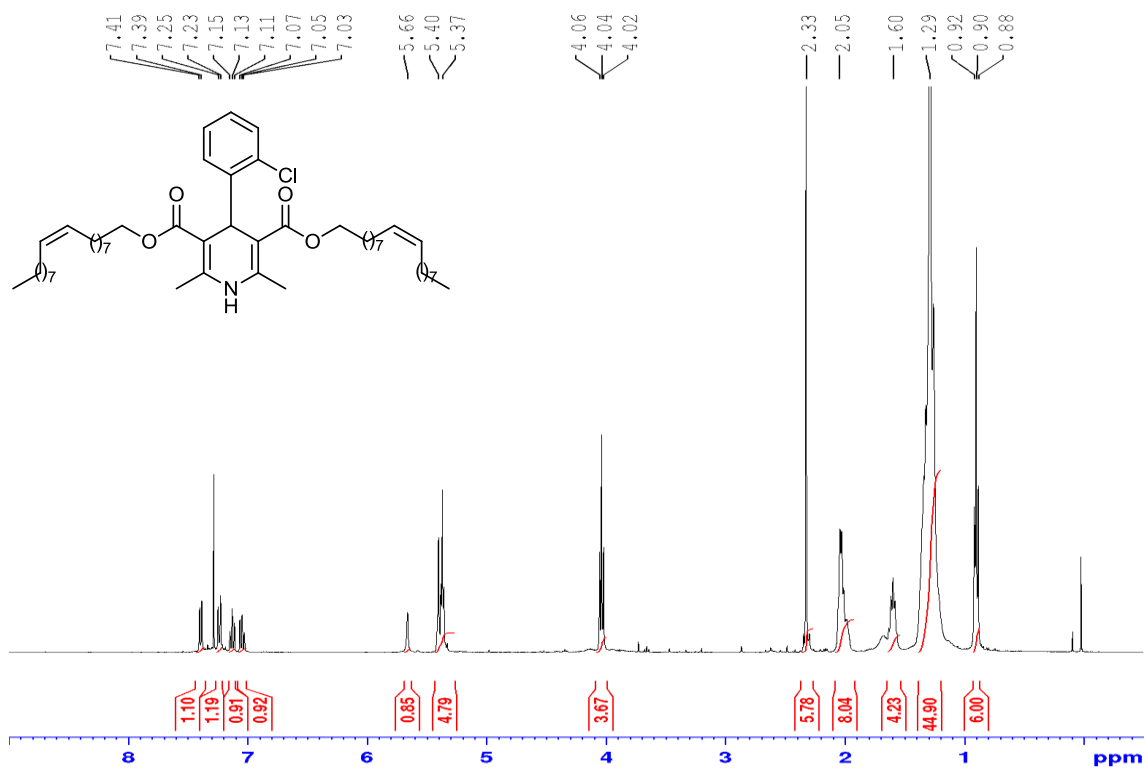
**Figura 100.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (**30b**)



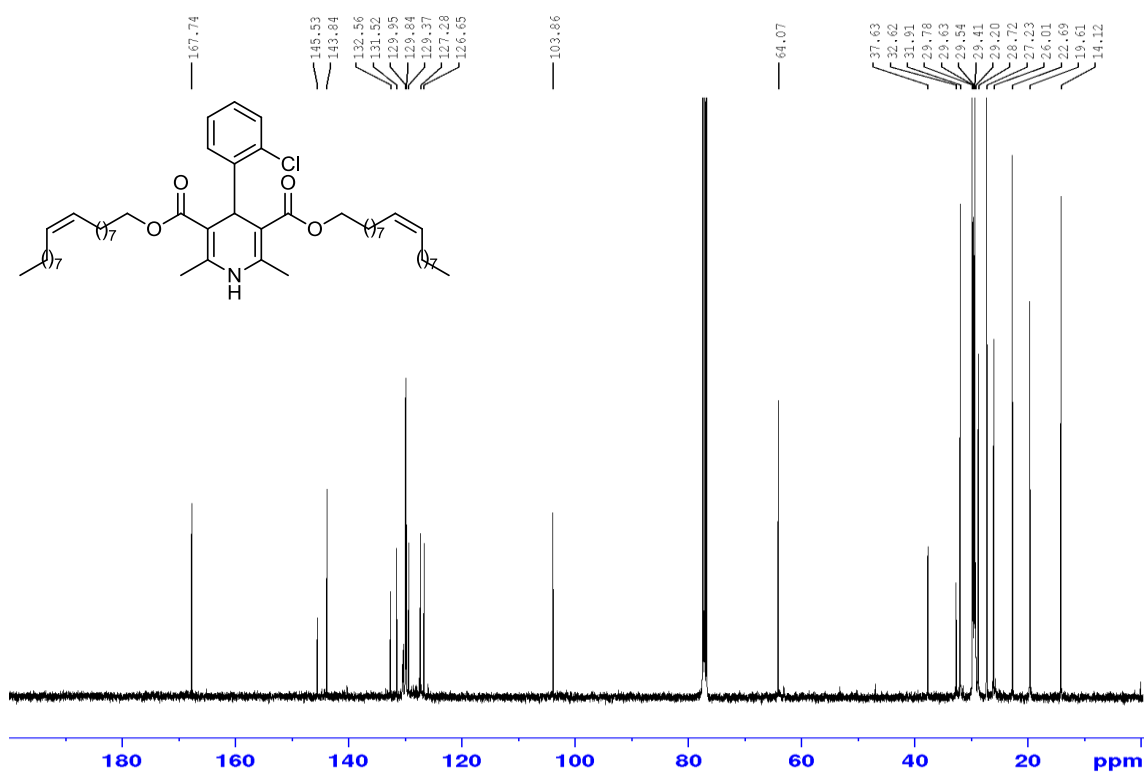
**Figura 101.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (**30b**)



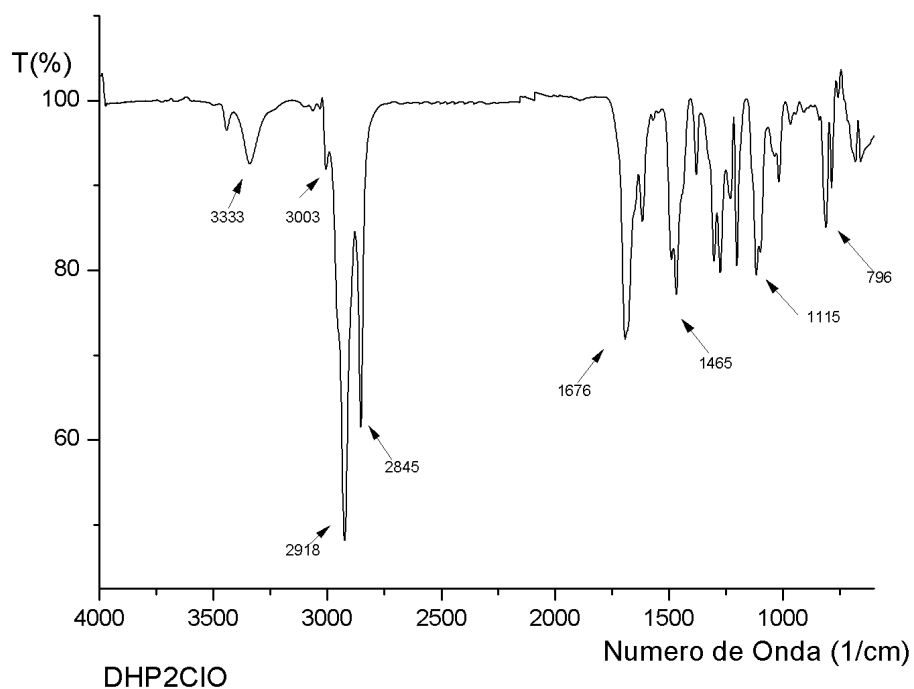
**Figura 102.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (**30b**)



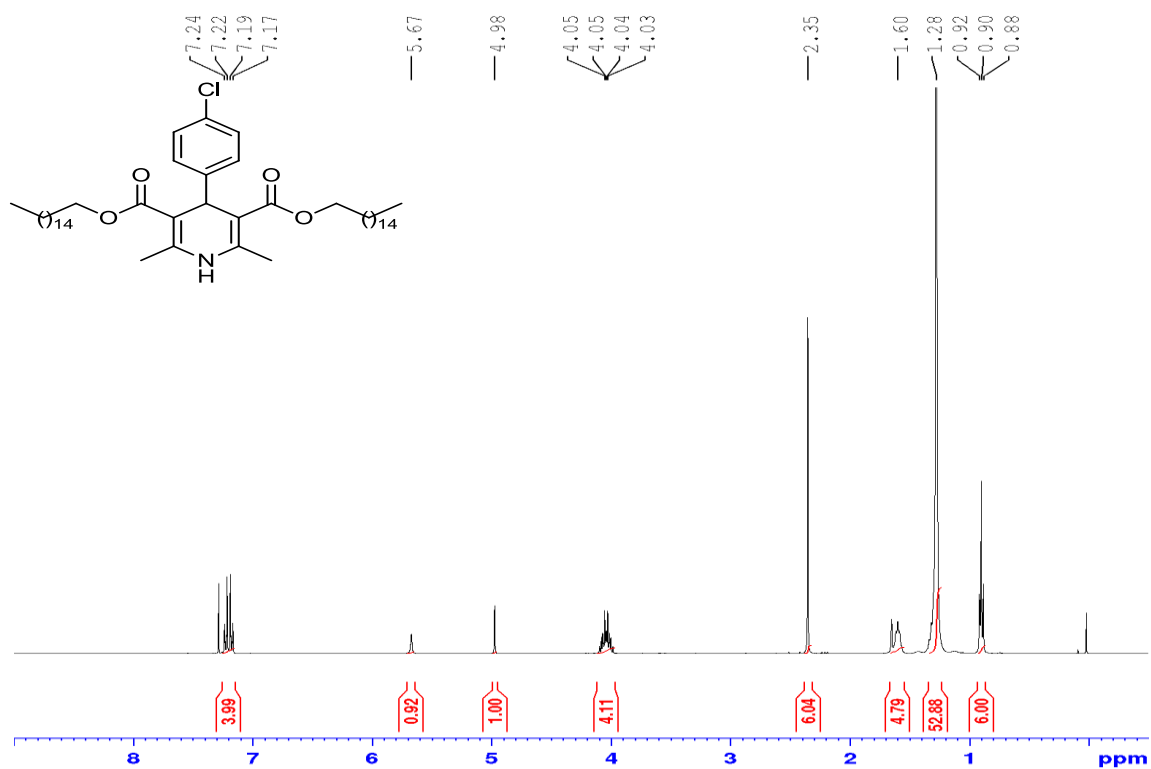
**Figura 103.**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**30c**)



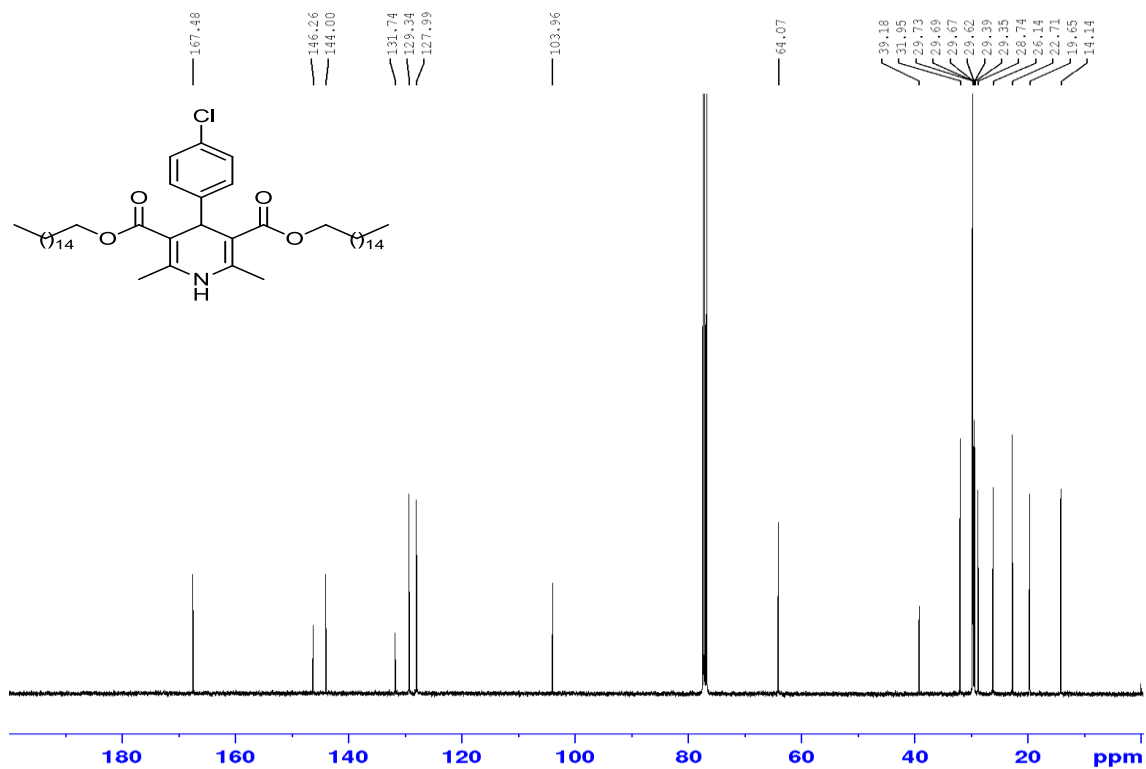
**Figura 104.**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**30c**)



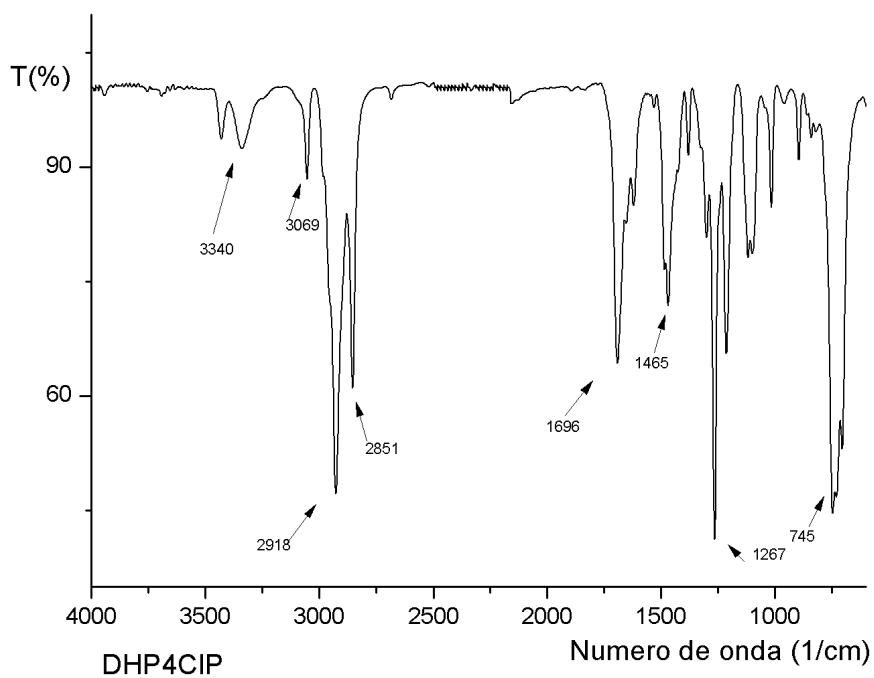
**Figura 105.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**30c**)



**Figura 106.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**31a**)

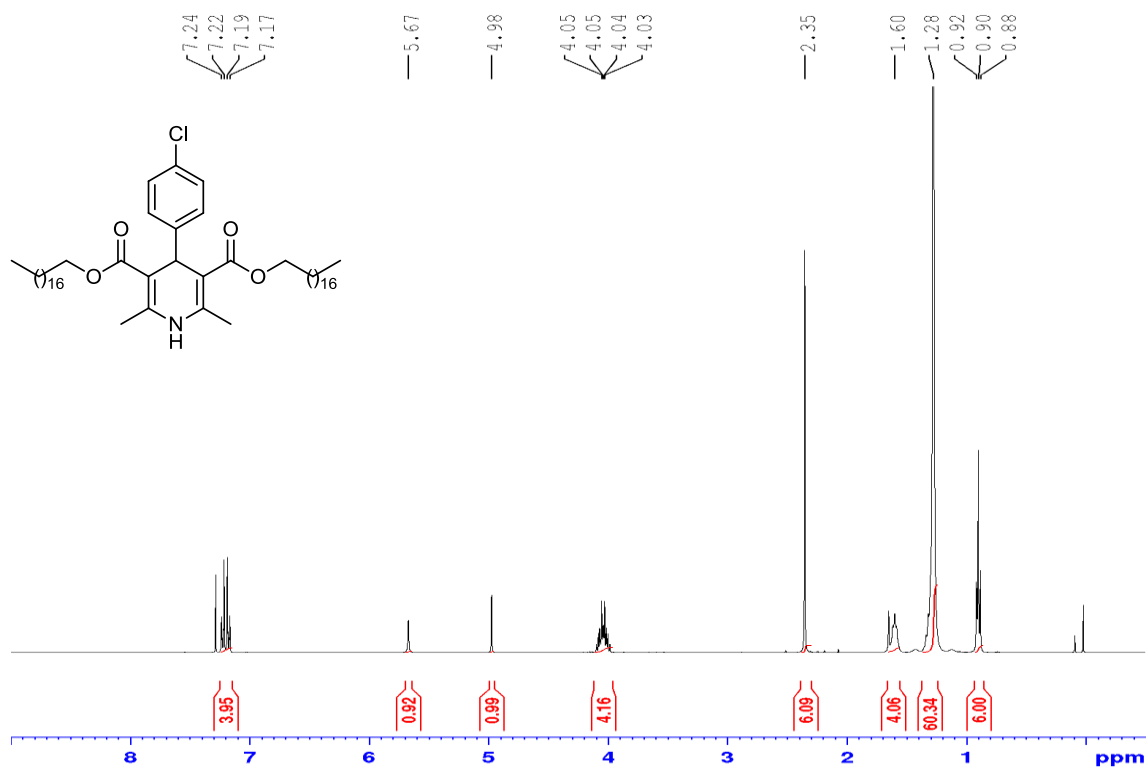


**Figura 107.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**31a**)

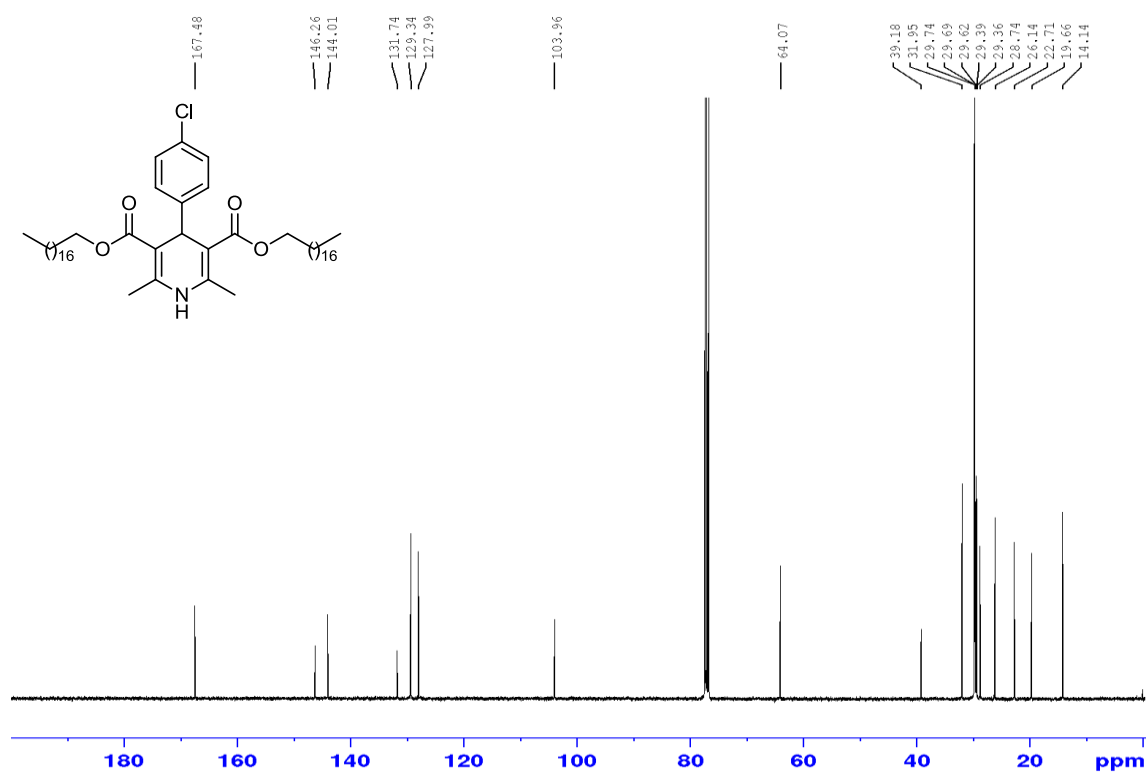


**Figura 108.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**31a**)

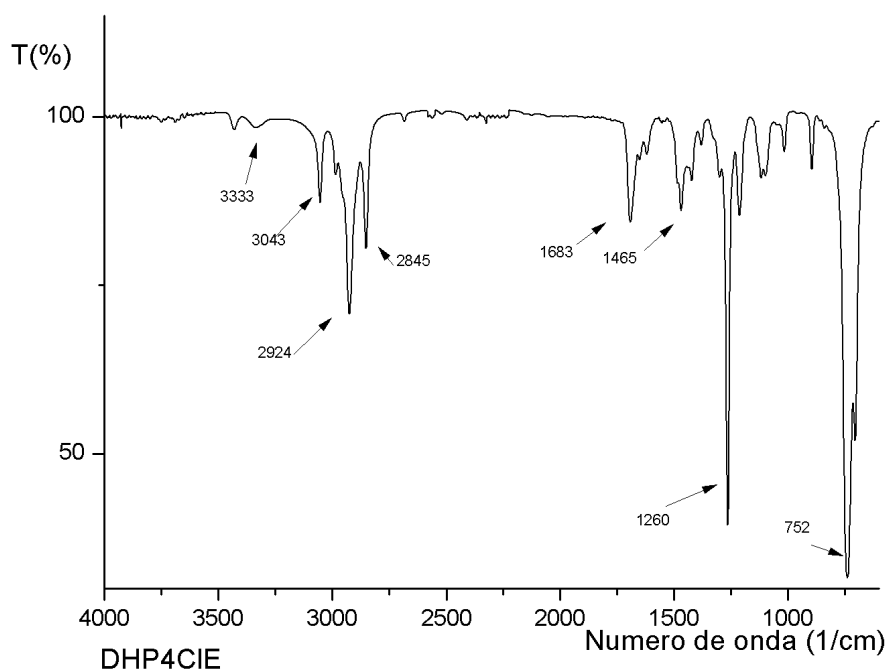




**Figura 109.**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (**31b**)



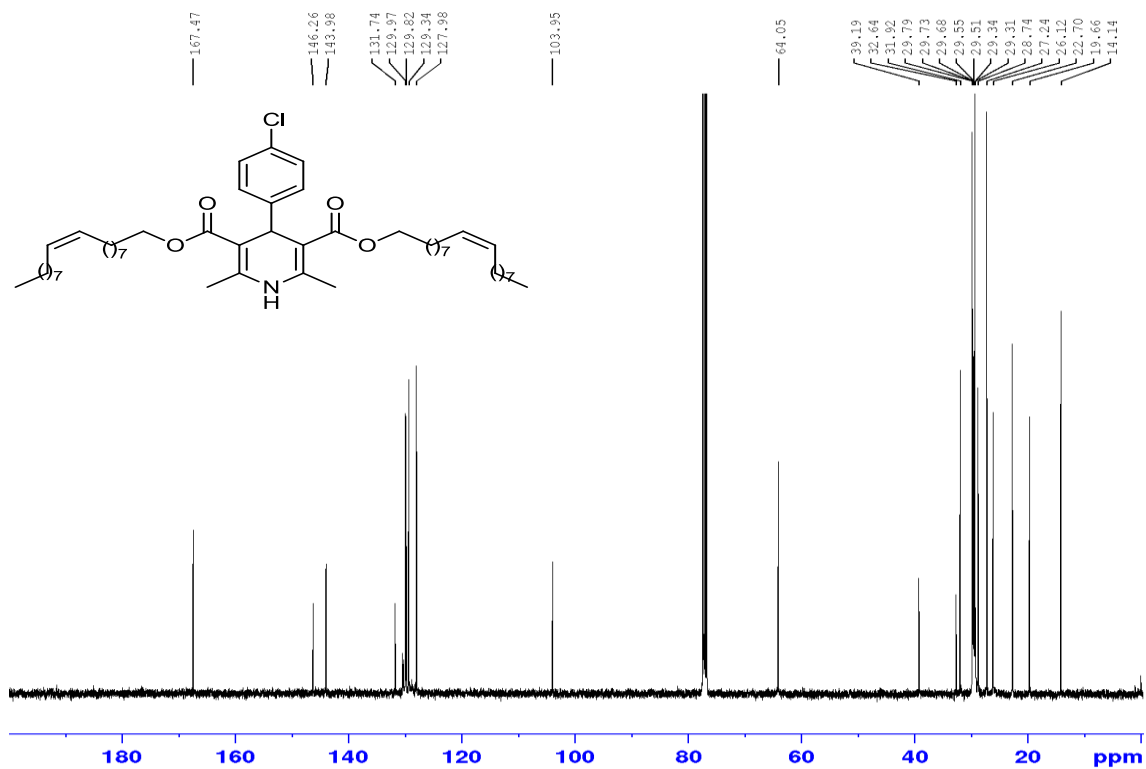
**Figura 110.**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (**31b**)



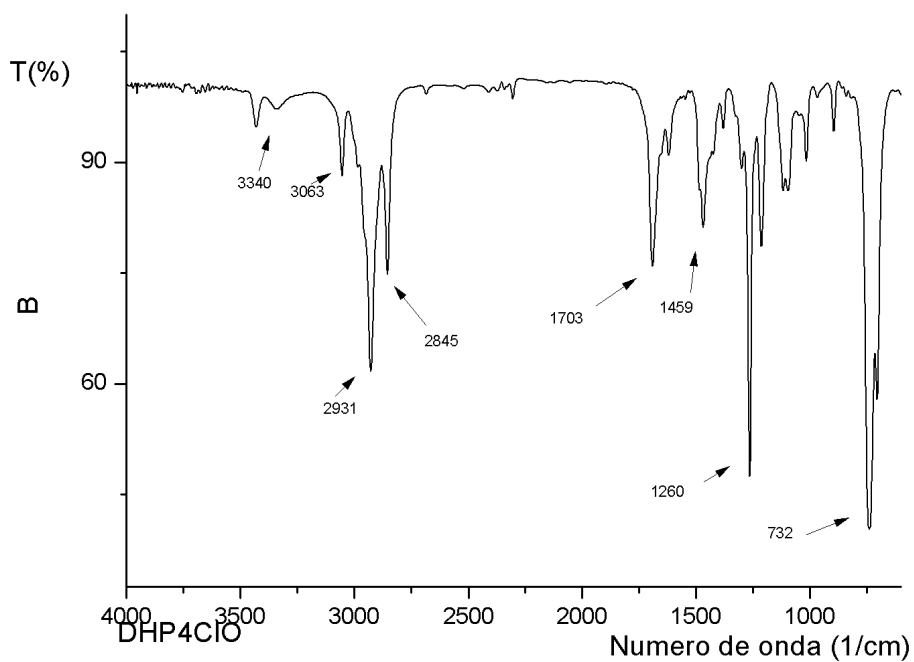
**Figura 111.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (**31b**)



**Figura 112.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**31c**)



**Figura 113.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**31c**)



**Figura 114.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**31c**)

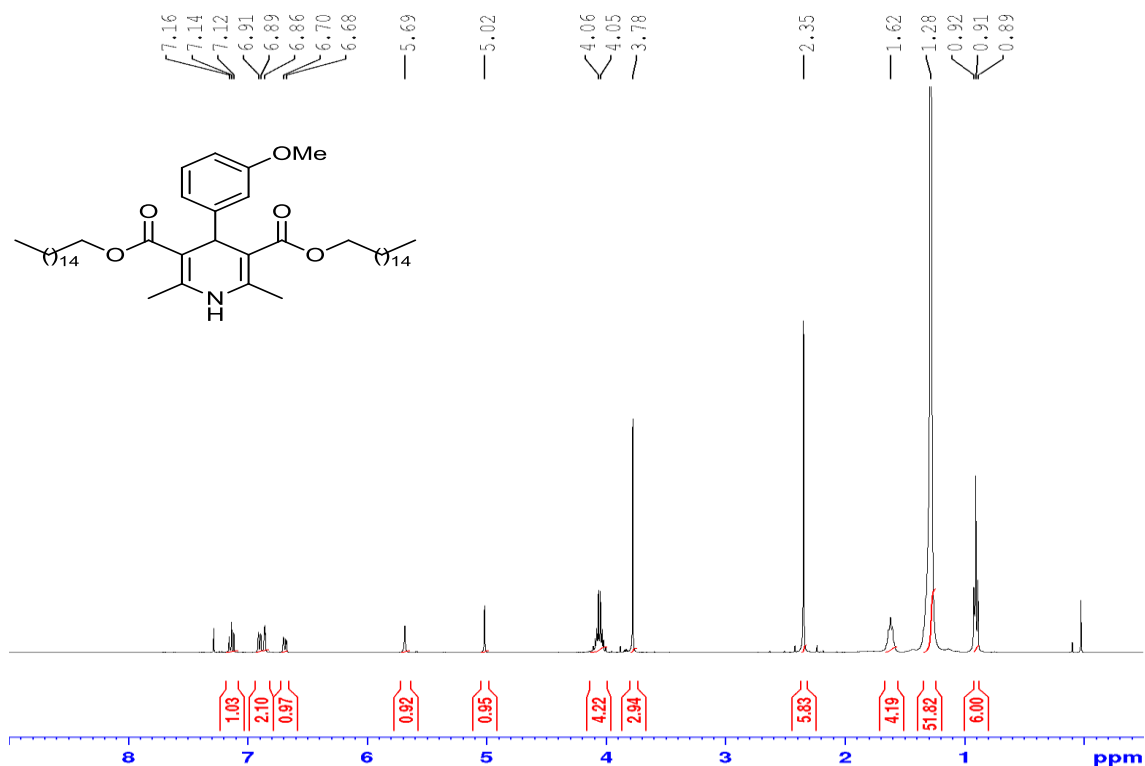


Figura 115. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (32a)

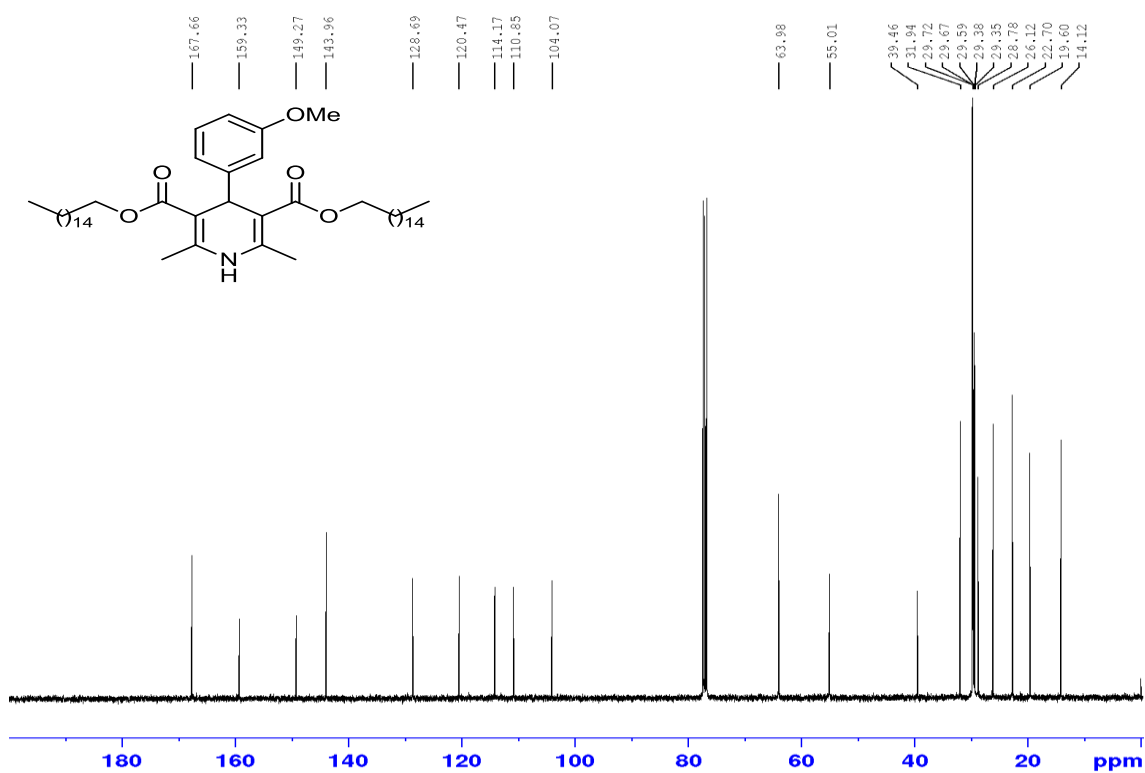
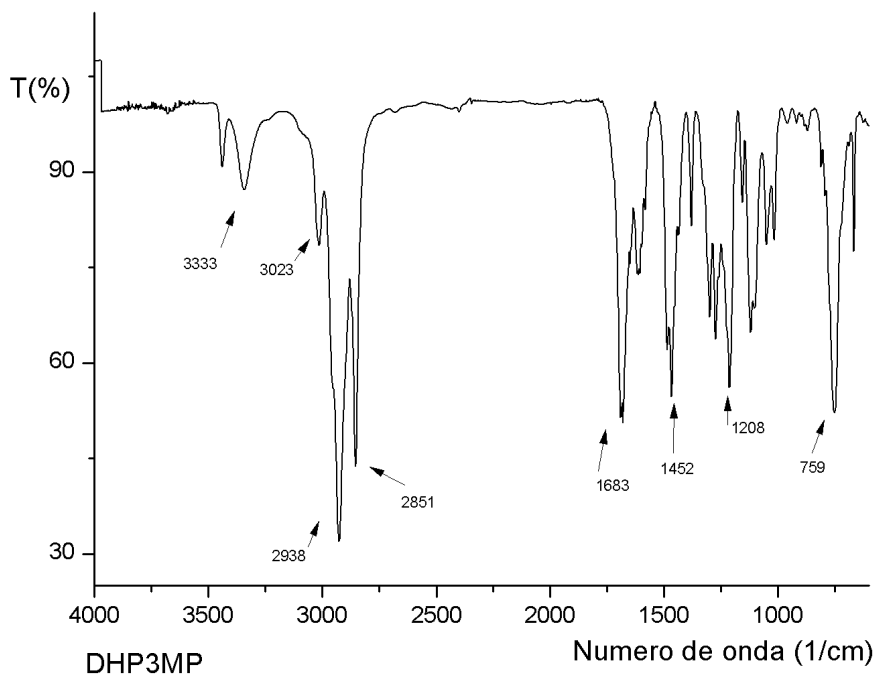
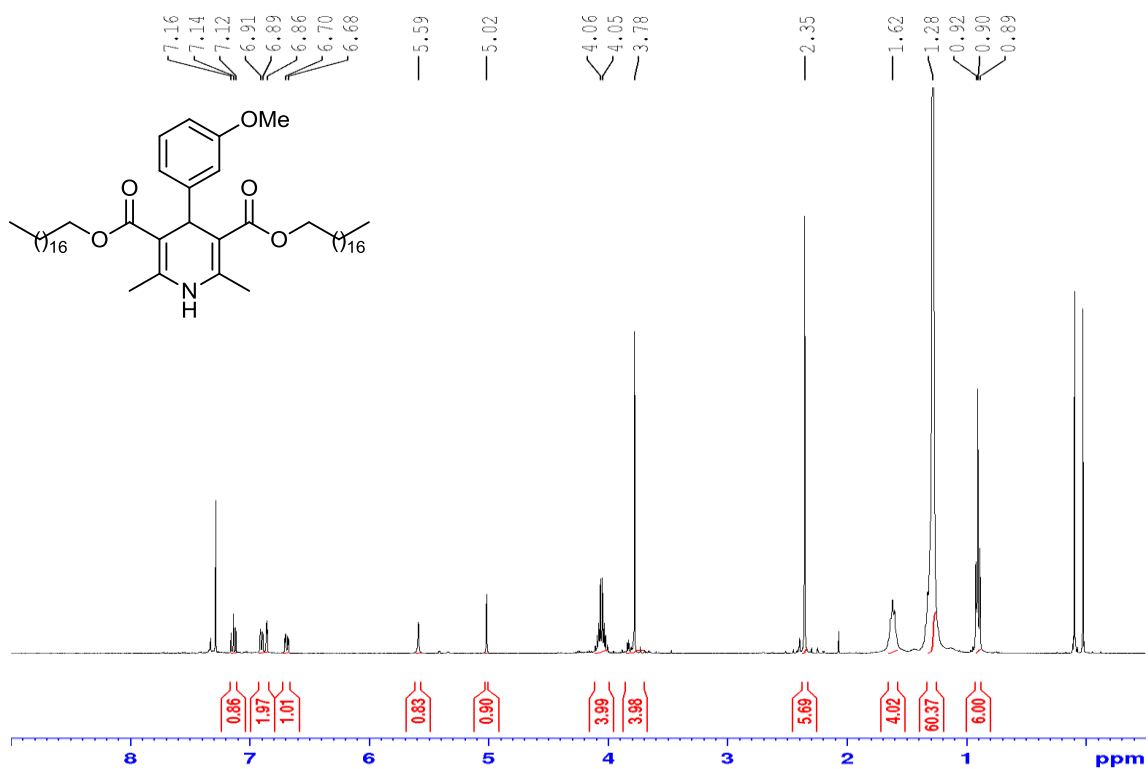


Figura 116. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (32a)



**Figura 117.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**32a**)



**Figura 118.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (**32b**)

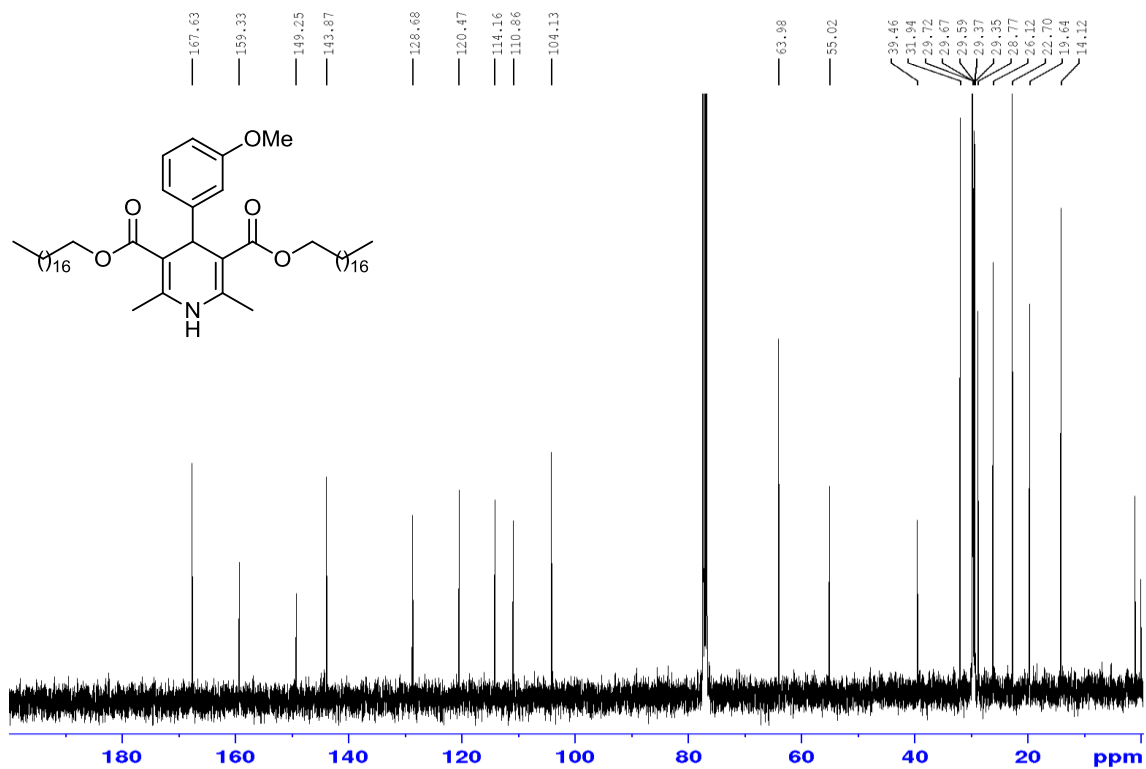


Figura 119. Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (**32b**)

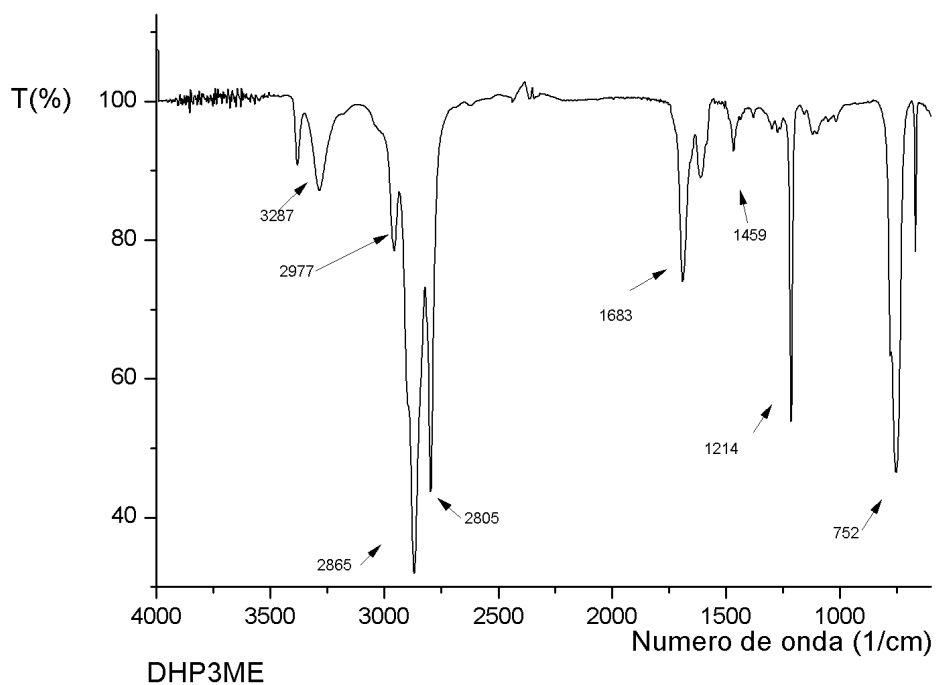


Figura 120. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de octadecila (**32b**)

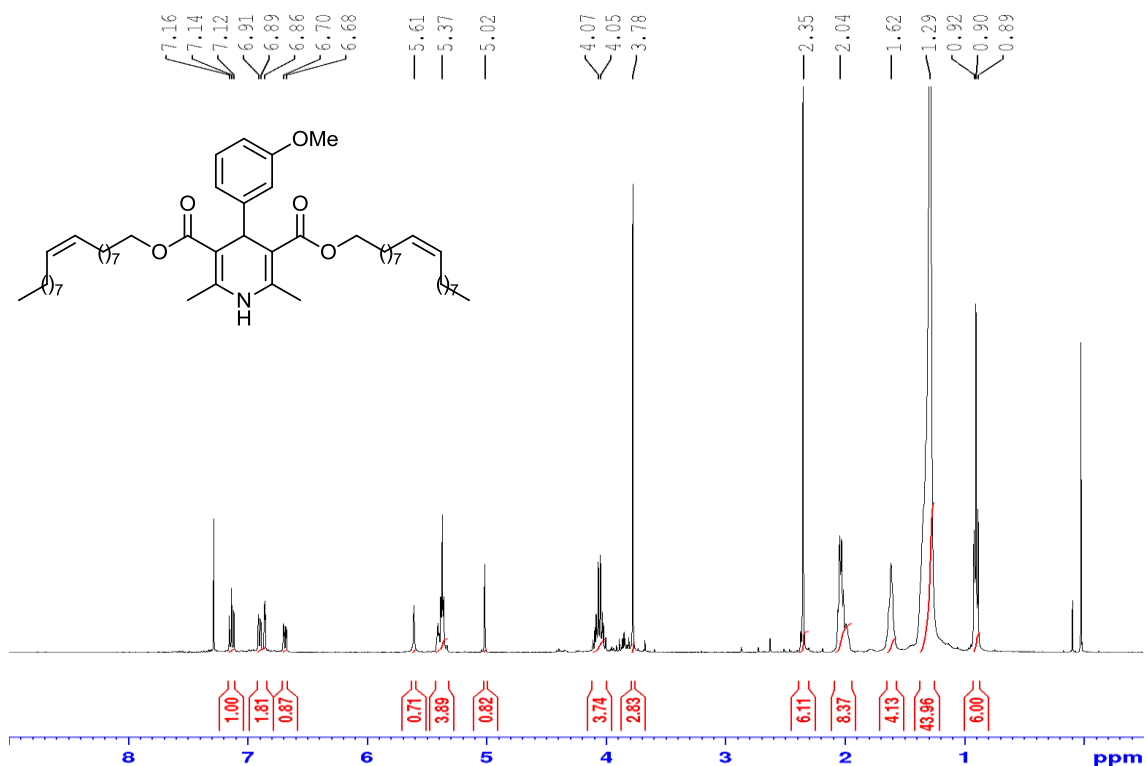


Figura 121. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (32c)

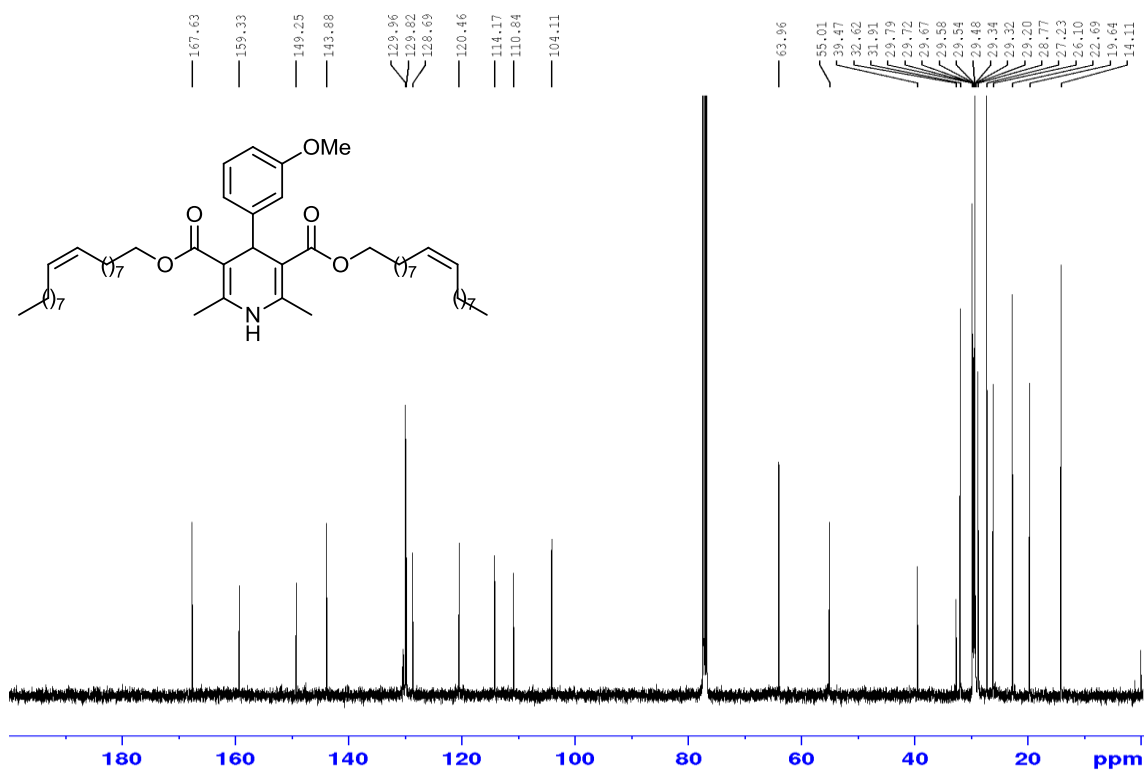
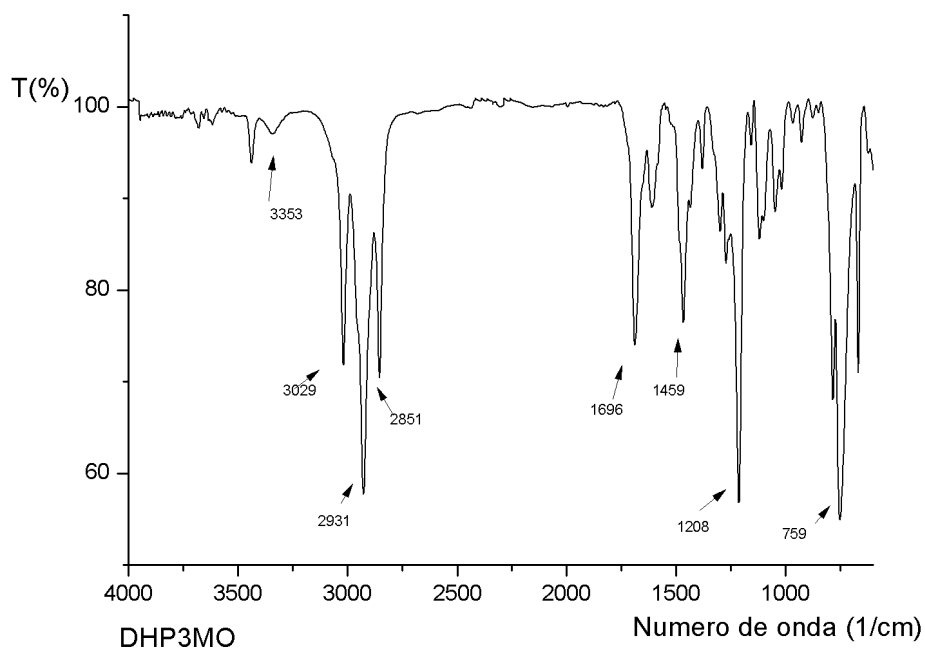
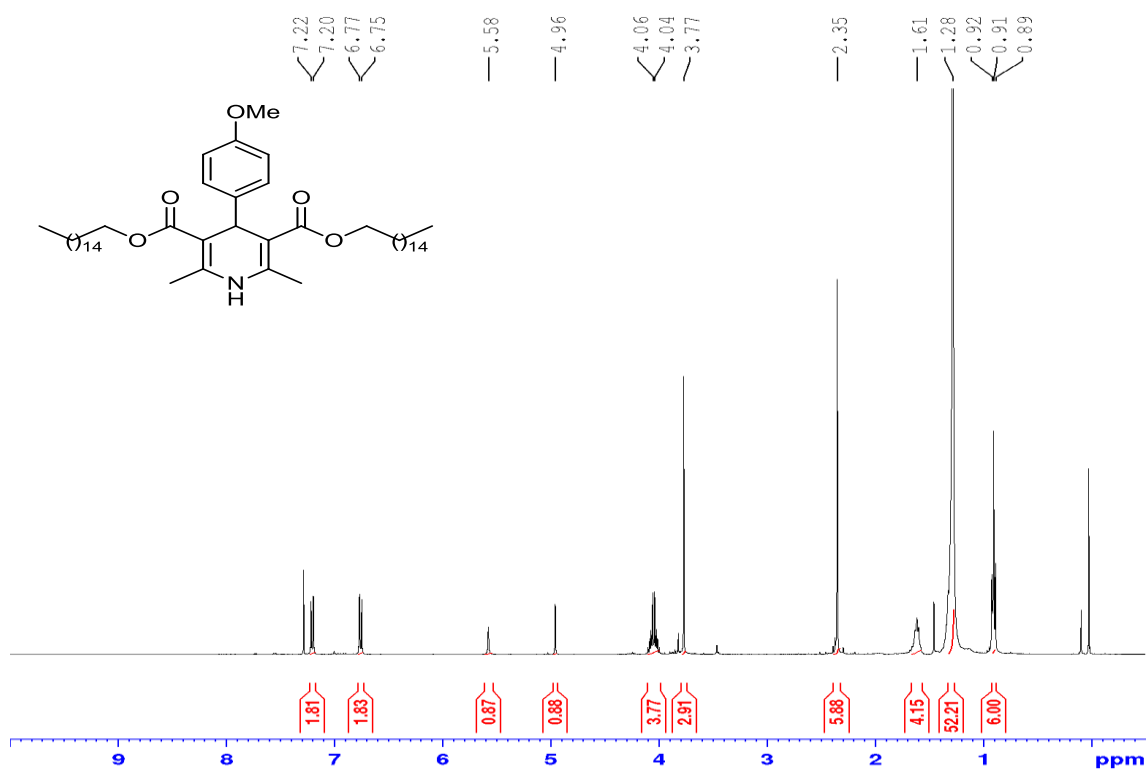


Figura 122. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (32c)



**Figura 123.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**32c**)



**Figura 124.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**33a**)



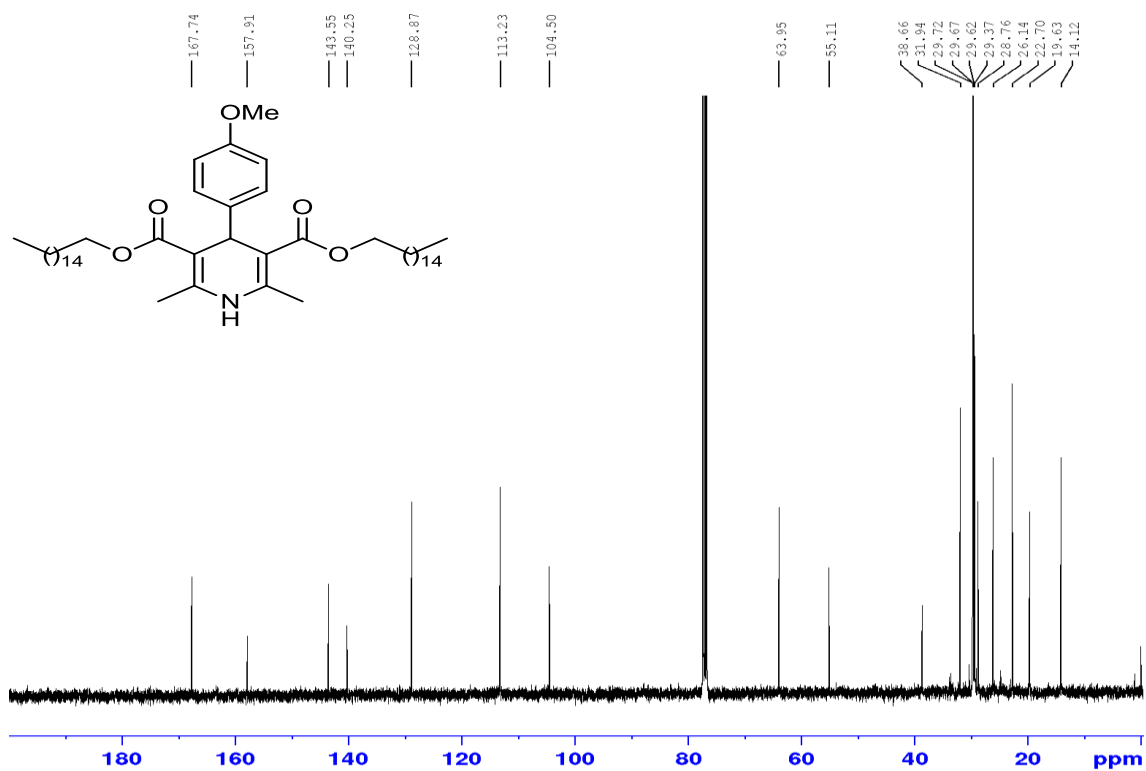


Figura 125. Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**33a**)

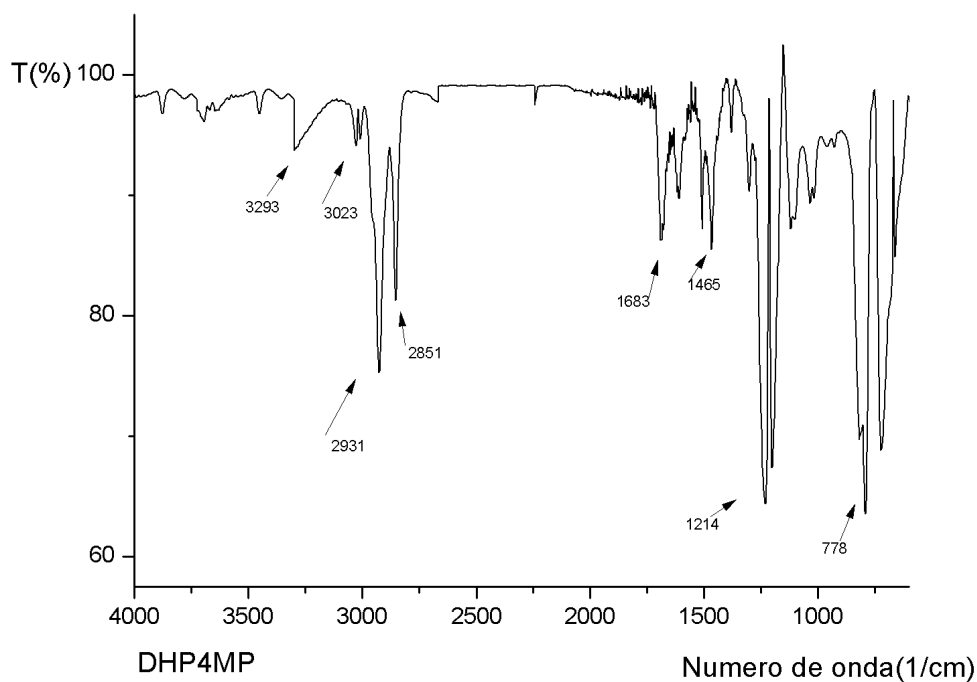
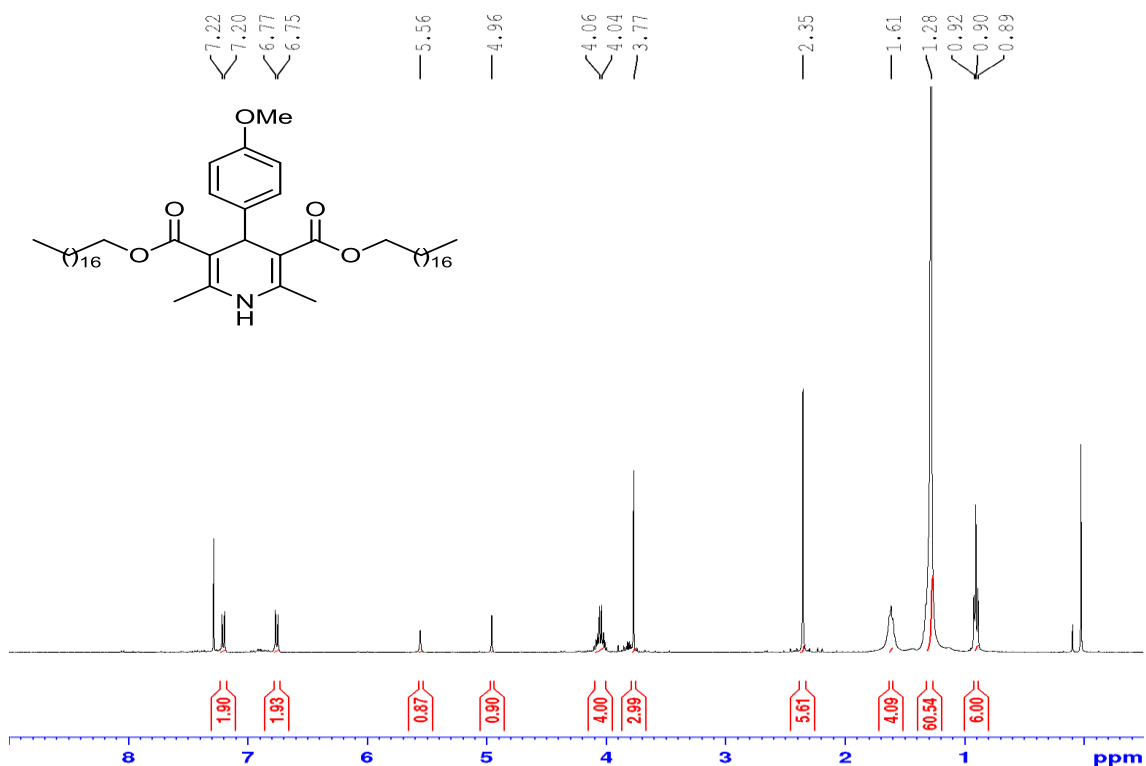
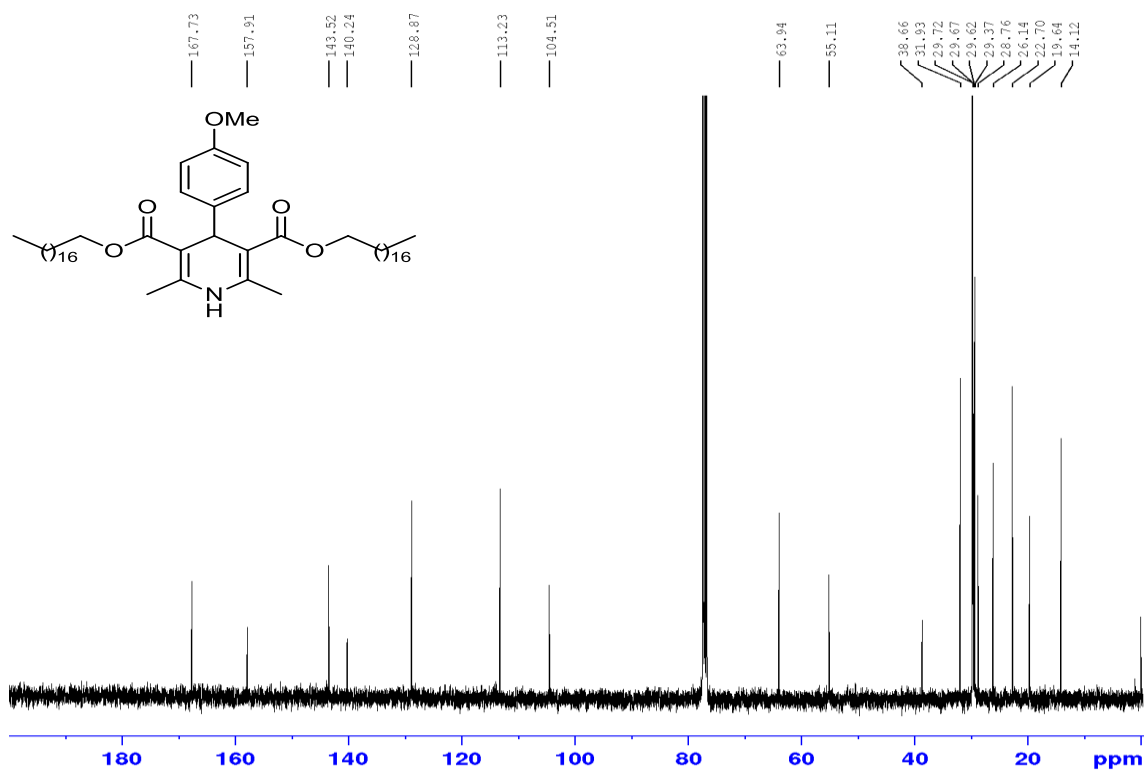


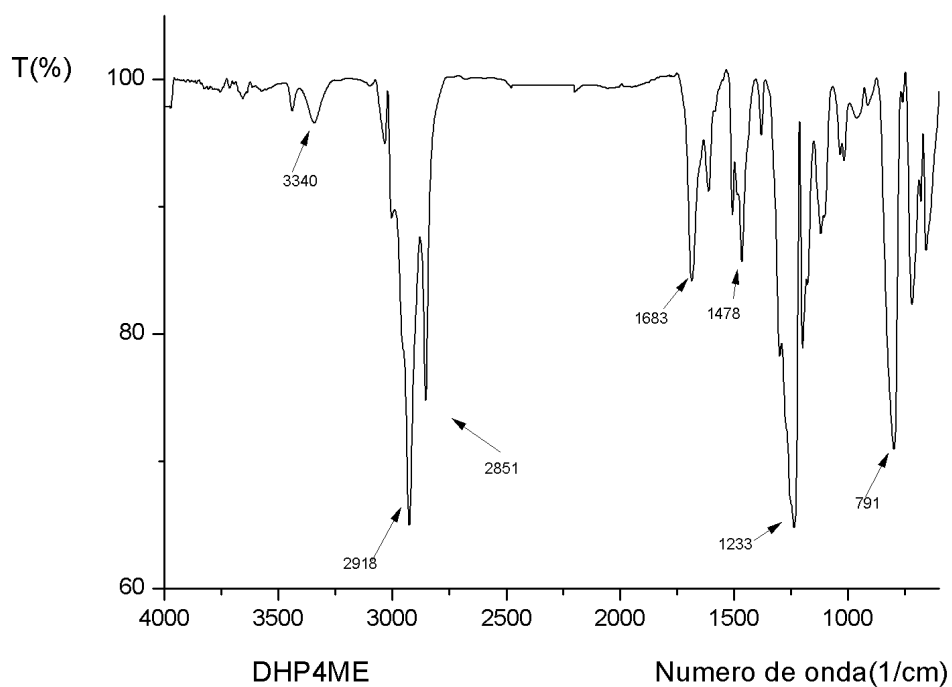
Figura 126. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dihexadecila (**33a**)



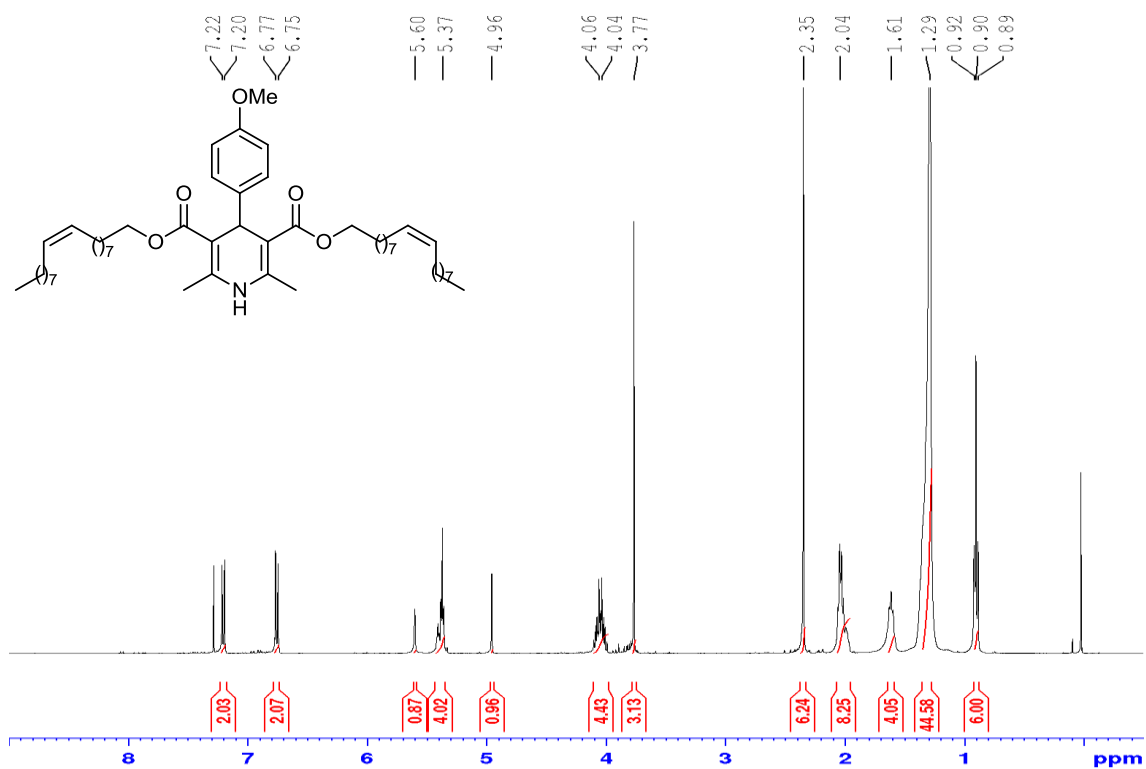
**Figura 127.**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**33b**)



**Figura 128.**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**33b**)



**Figura 129.**Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ , $\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dioctadecila (**33b**)



**Figura 130.**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**33c**)

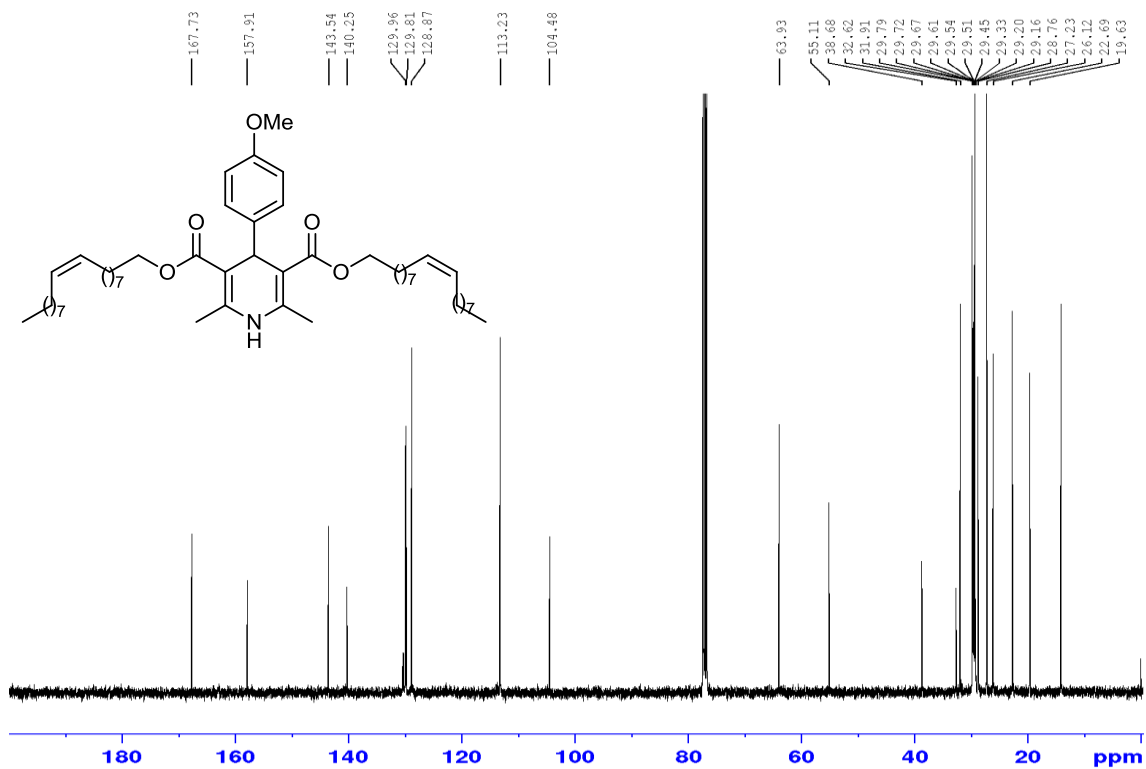


Figura 131. Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**33c**)

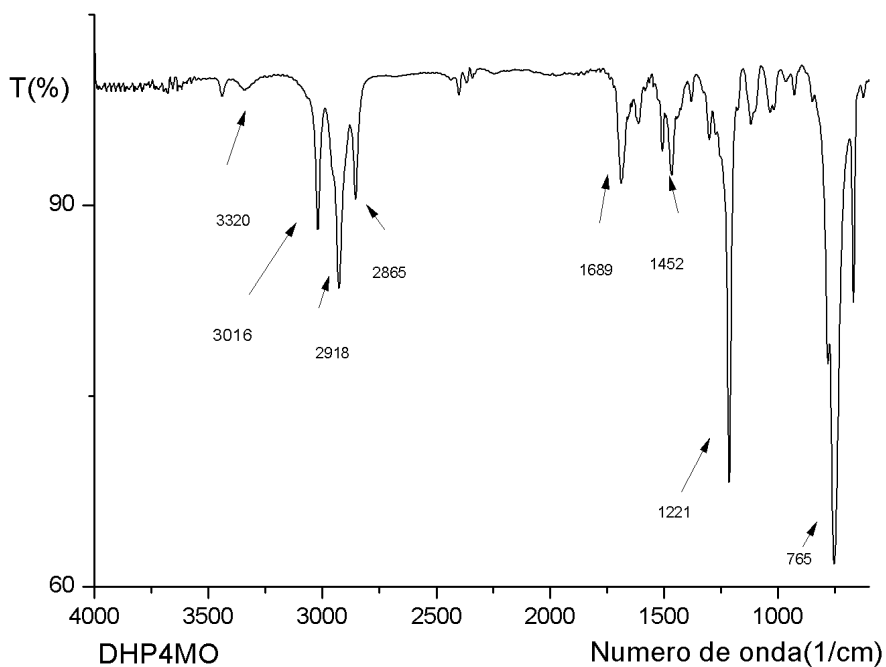
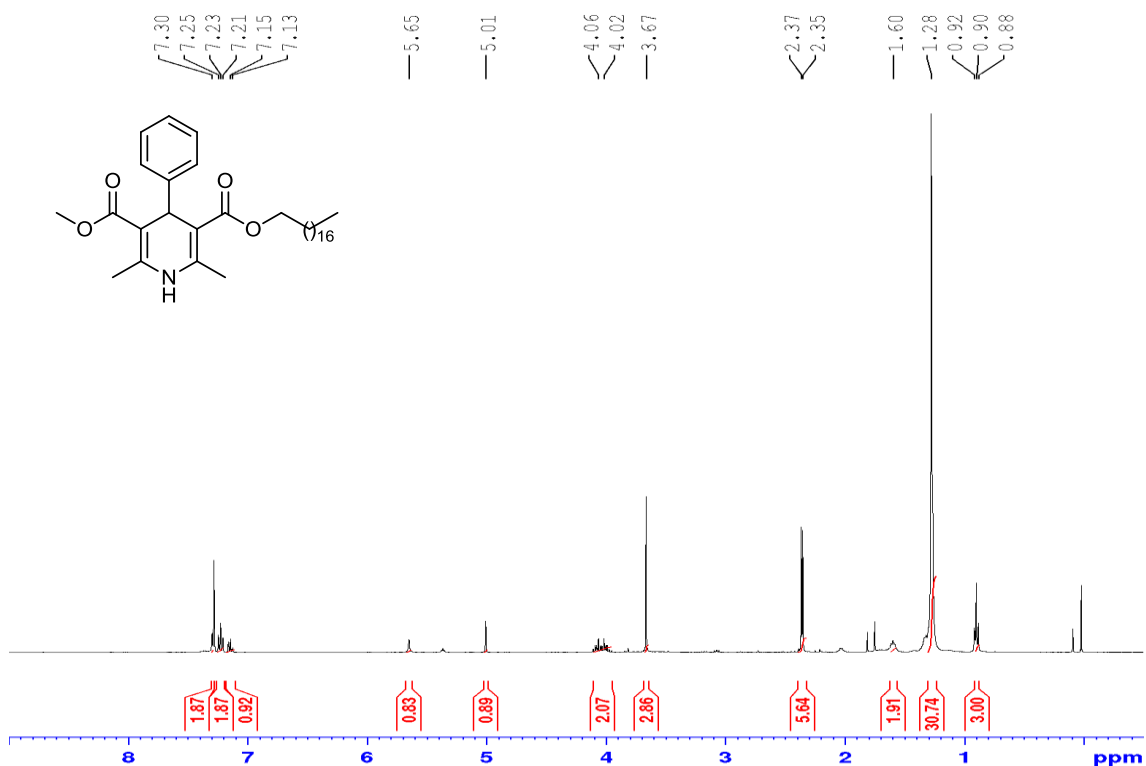
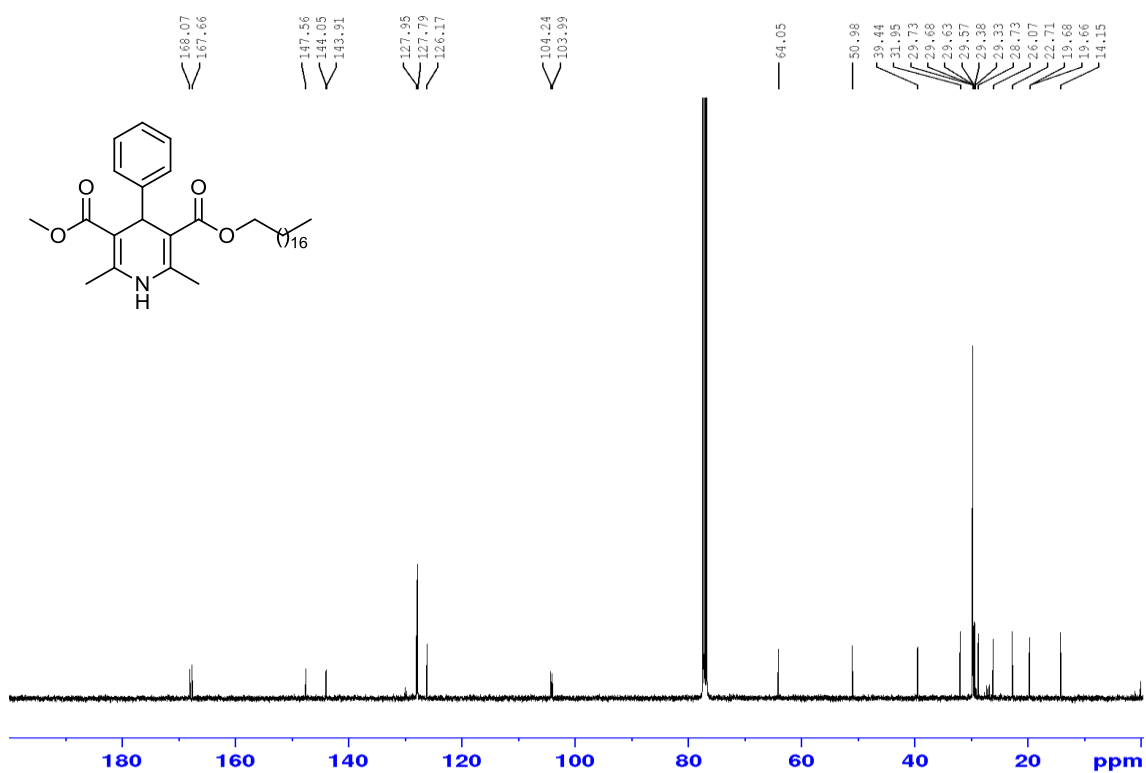


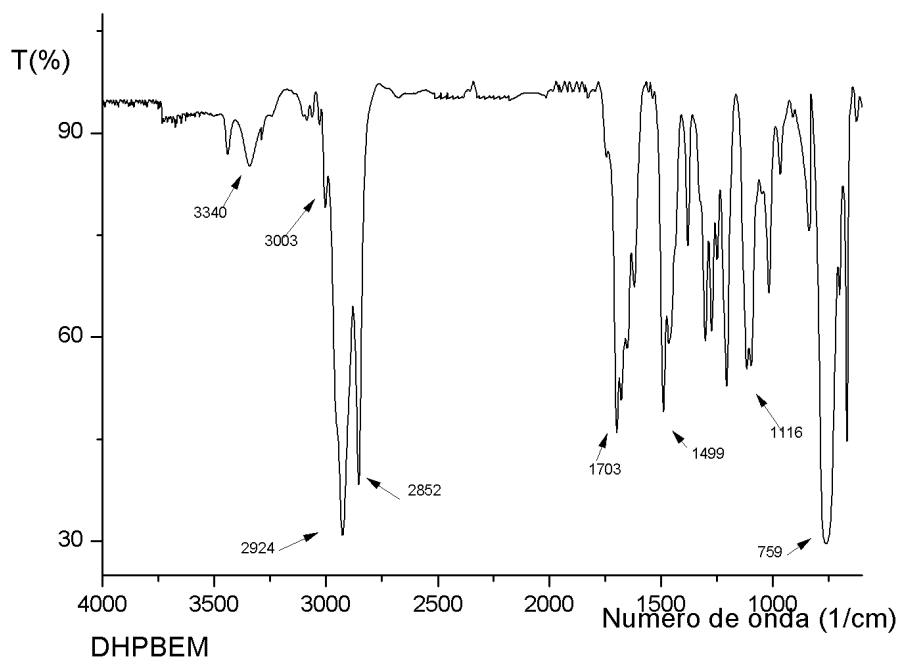
Figura 132. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-(z)-octadec-9-enila (**33c**)



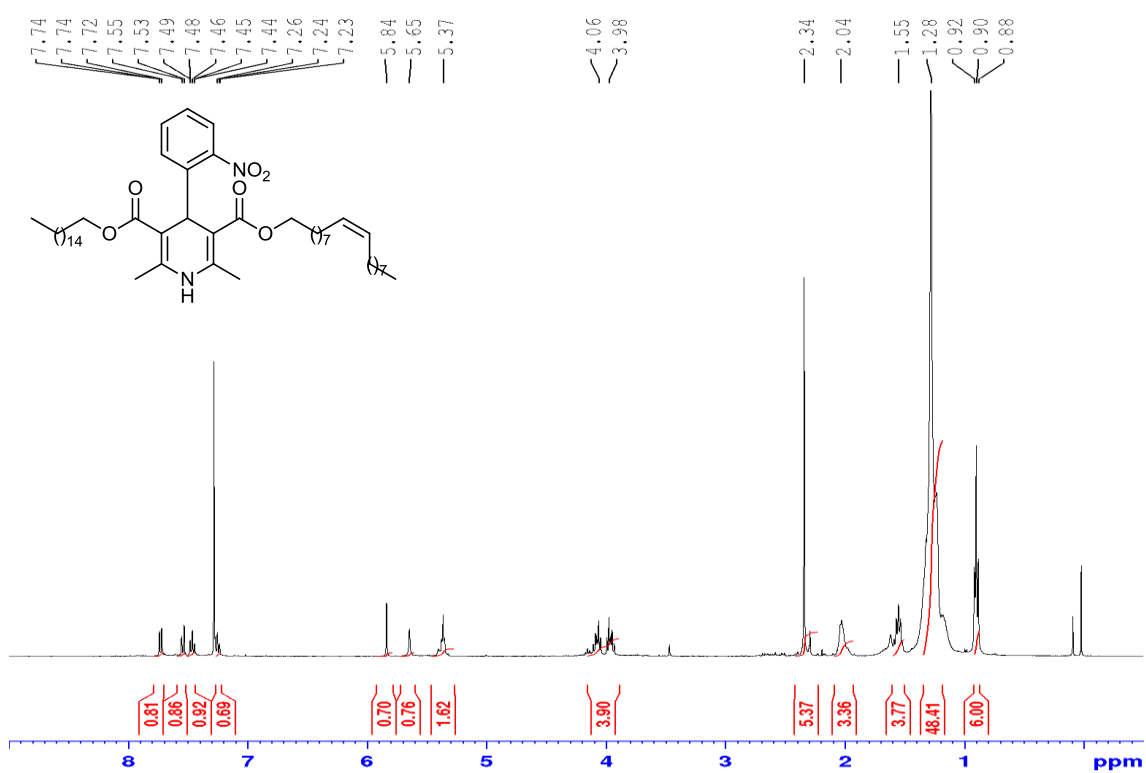
**Figura 133.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**34bd**)



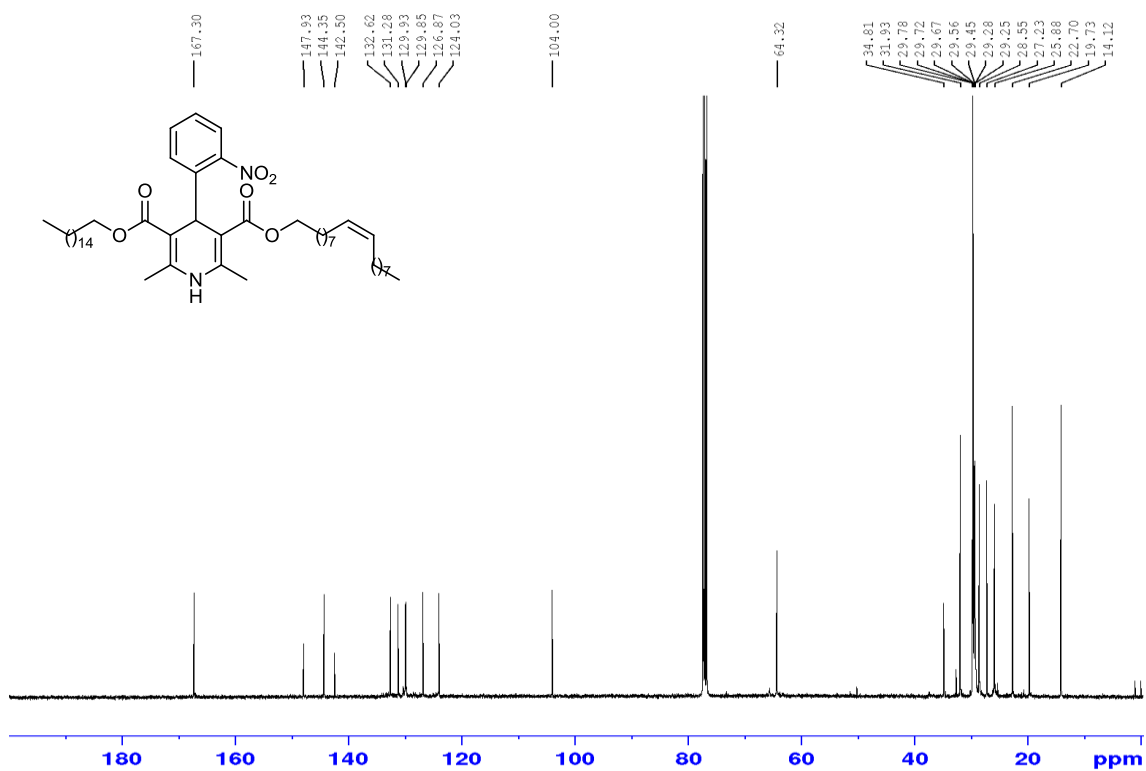
**Figura 134.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**34bd**)



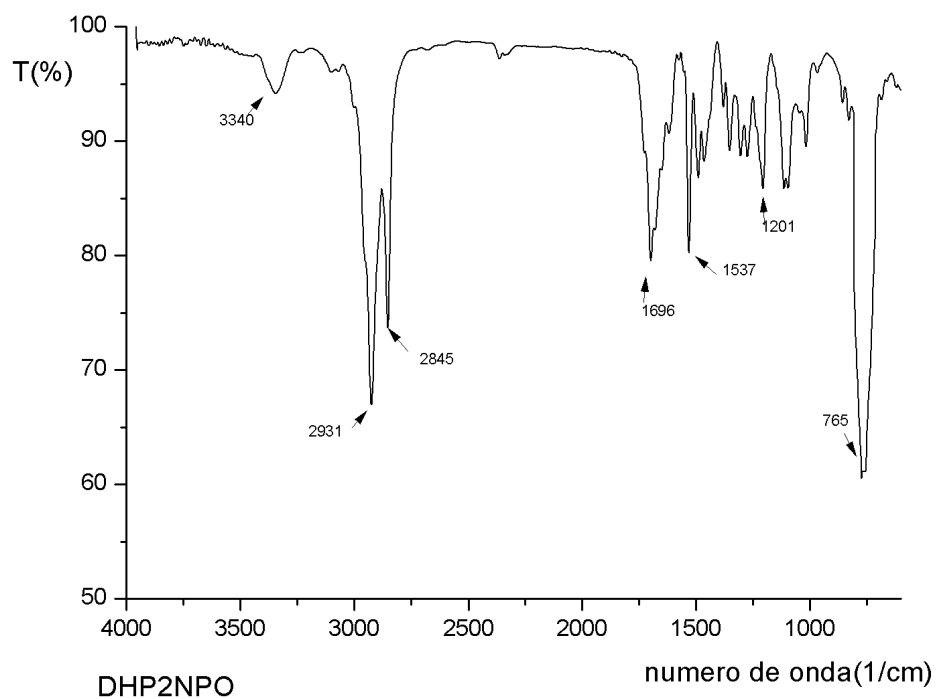
**Figura 135.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**34bd**)



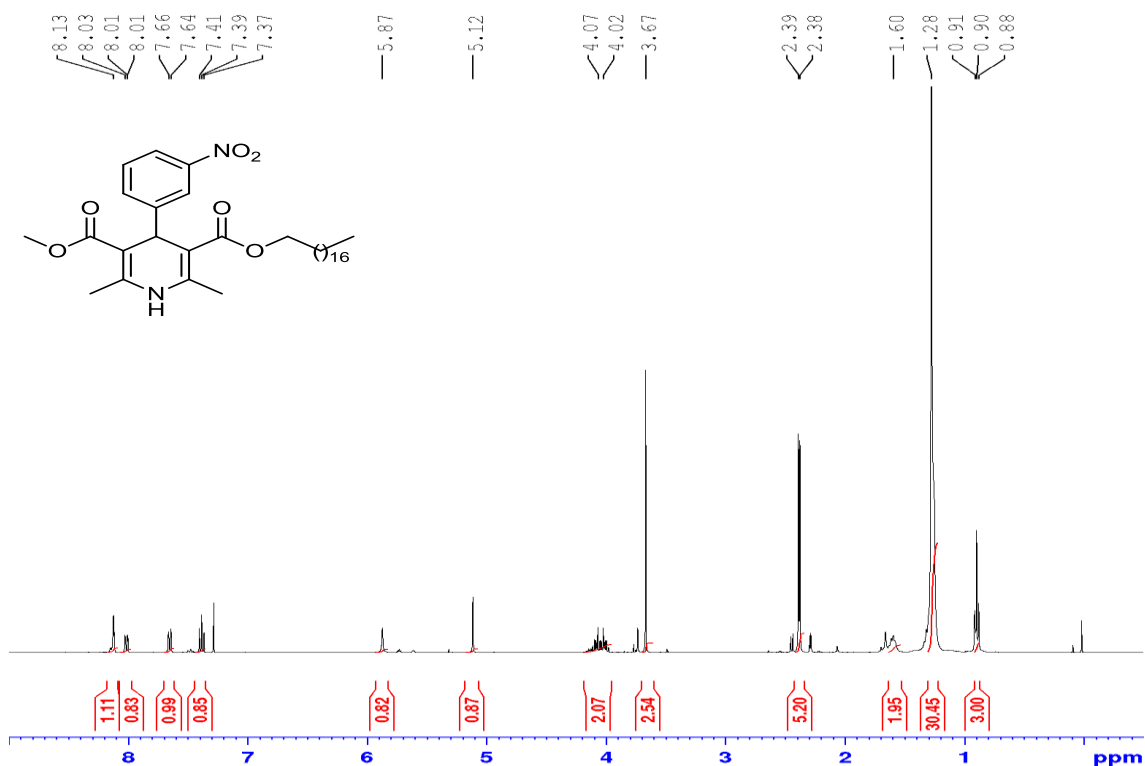
**Figura 136.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-hexadecila 5-(z)-octadec-9-enila (**35ac**)



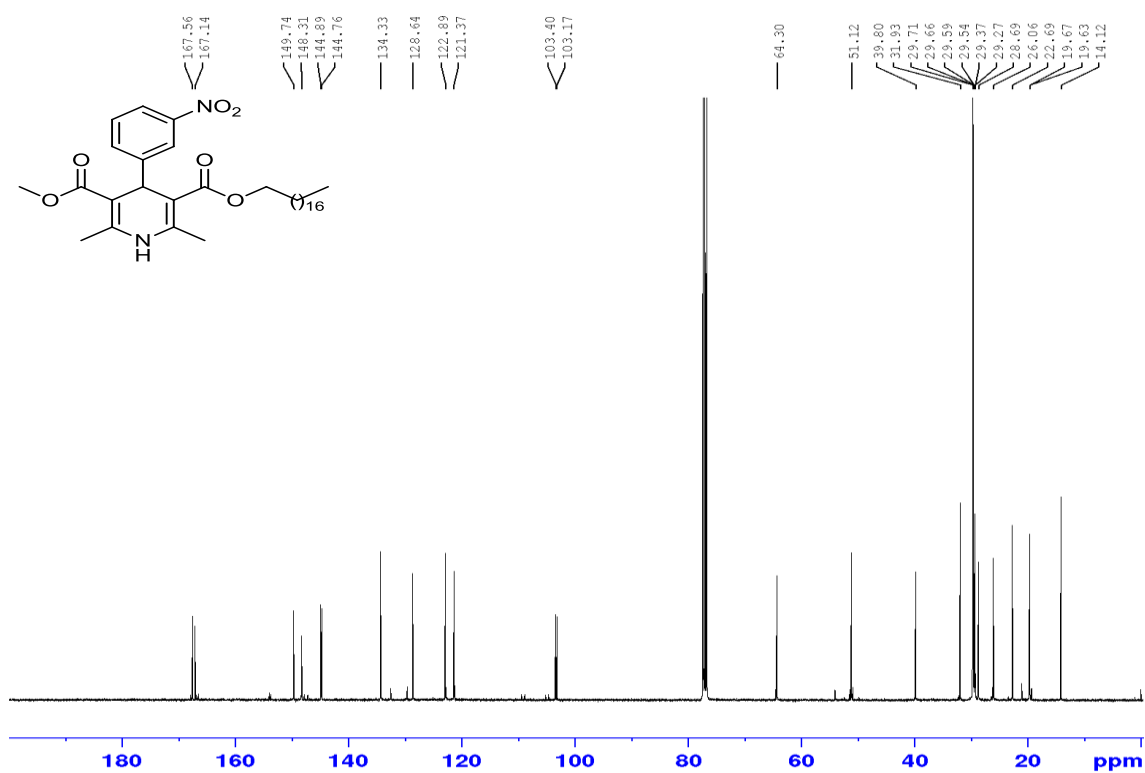
**Figura 137.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-hexadecila 5-(z)-octadec-9-enila (**35ac**)



**Figura 138.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-hexadecila 5-(z)-octadec-9-enila (**35ac**)

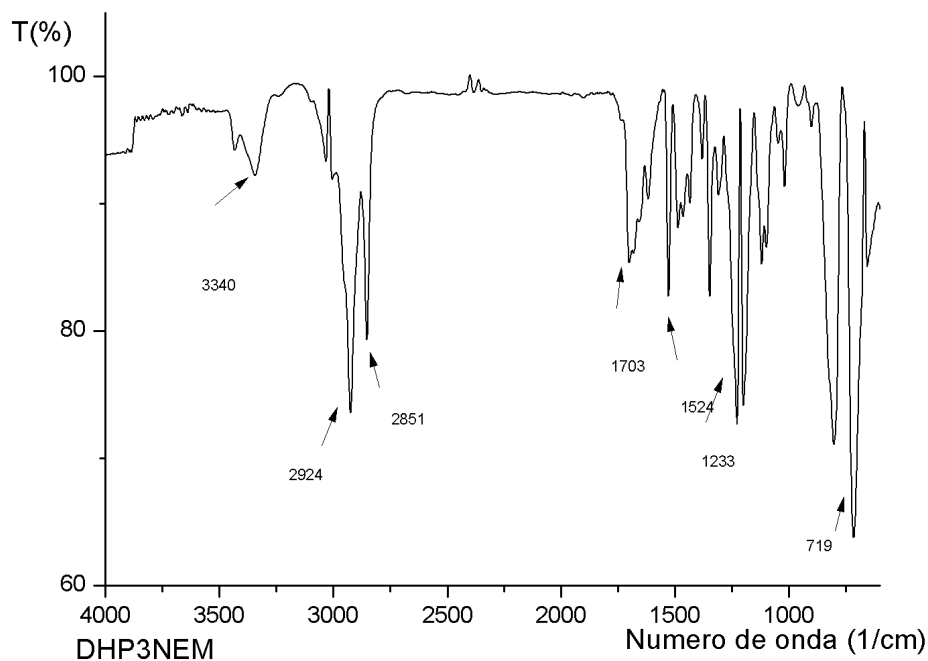


**Figura 139.**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**36bd**)

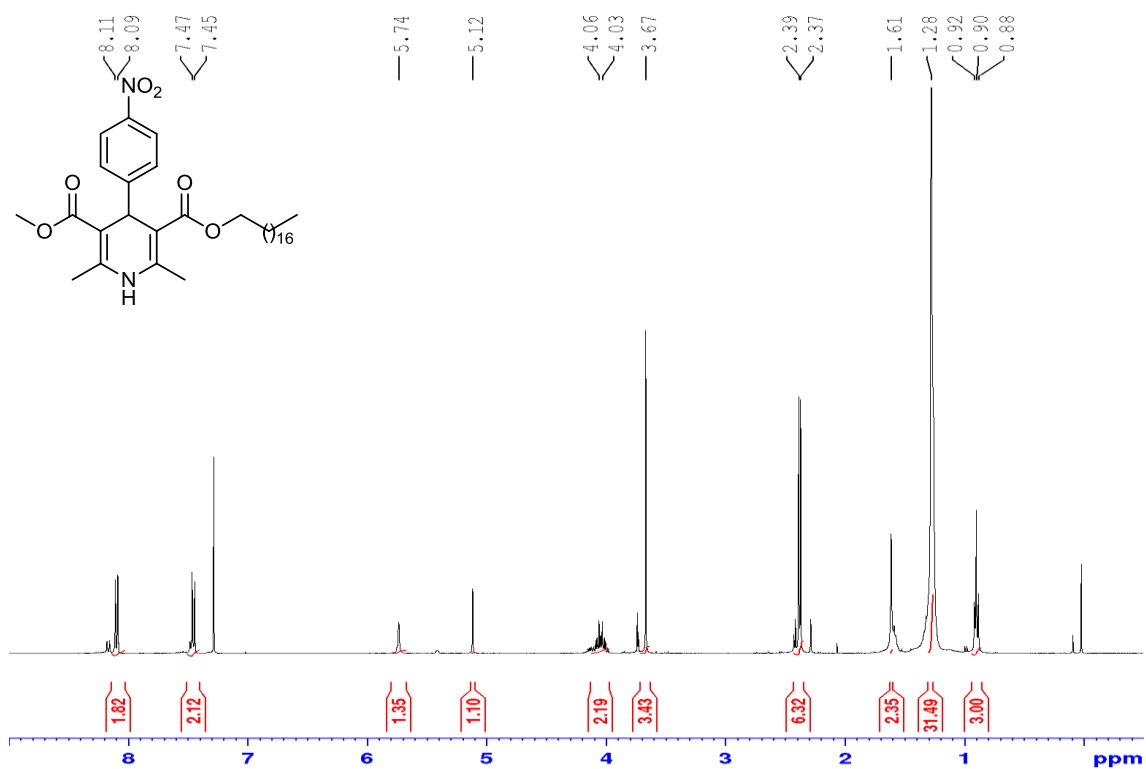


**Figura 140.**Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**36bd**)

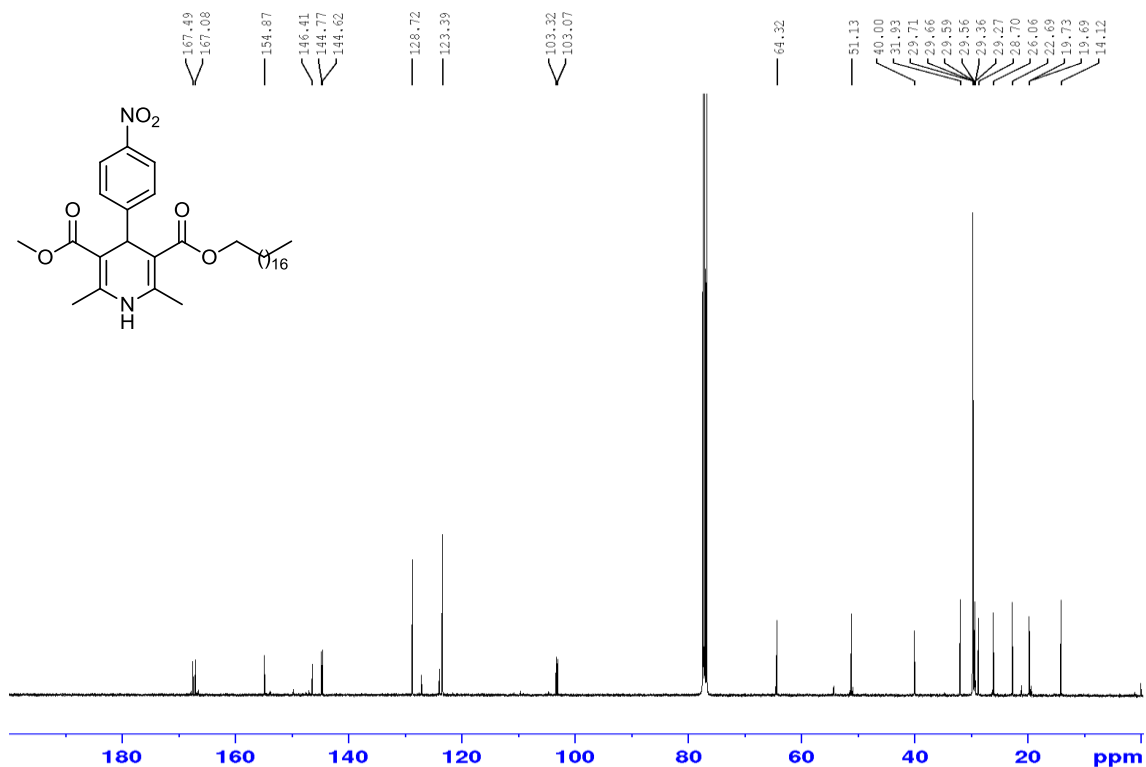




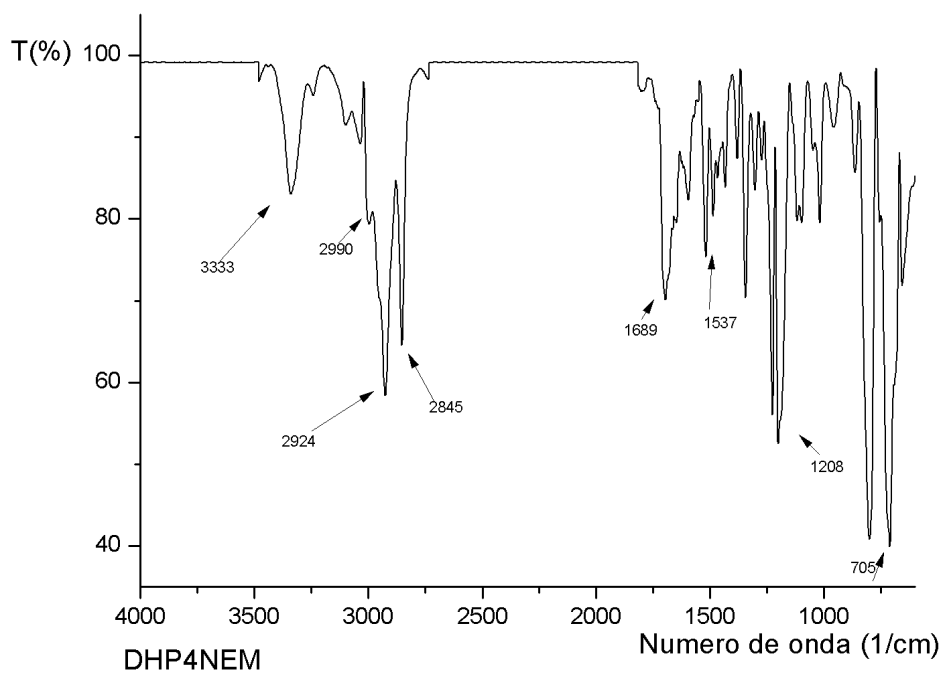
**Figura 141.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**36bd**)



**Figura 142.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**37bd**)



**Figura 143.**Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**37bd**)



**Figura 144.**Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**37bd**)

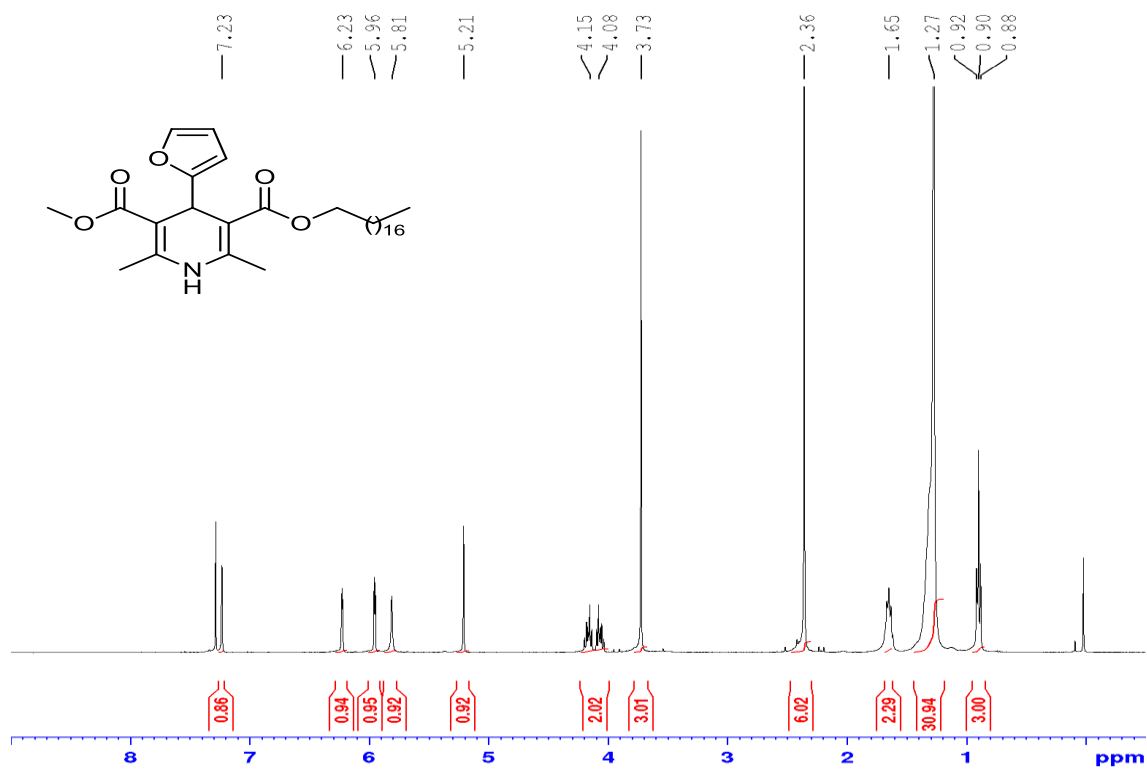


Figura 145. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(fur-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**38bd**)

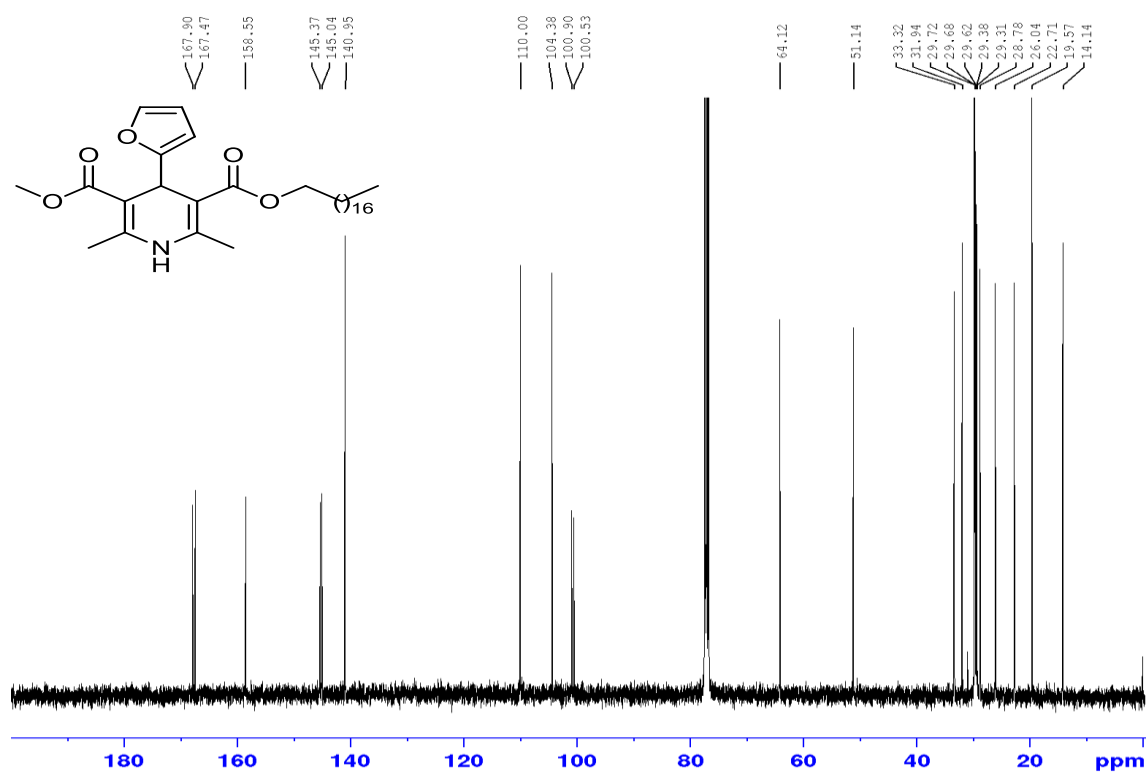
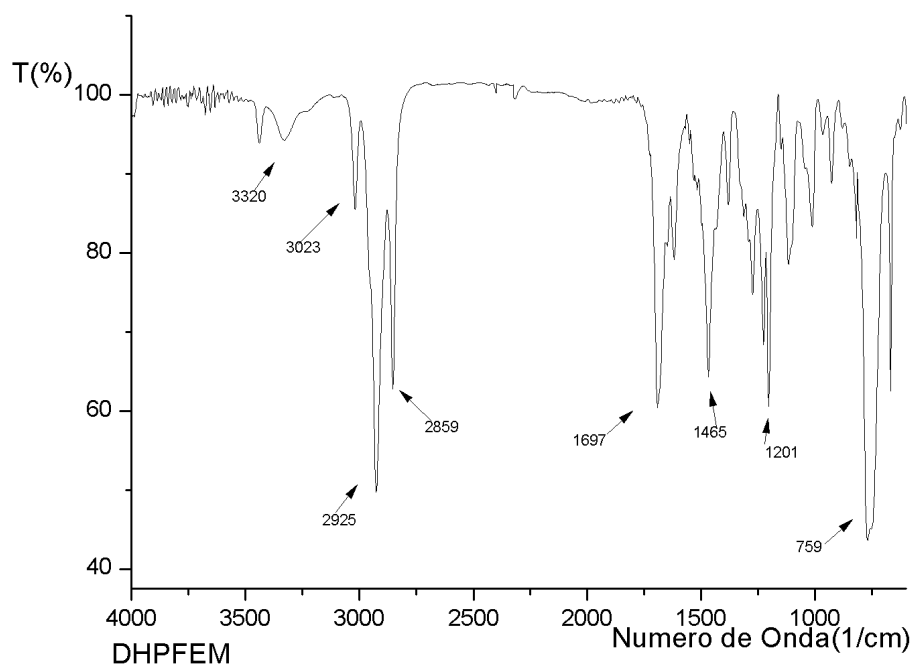
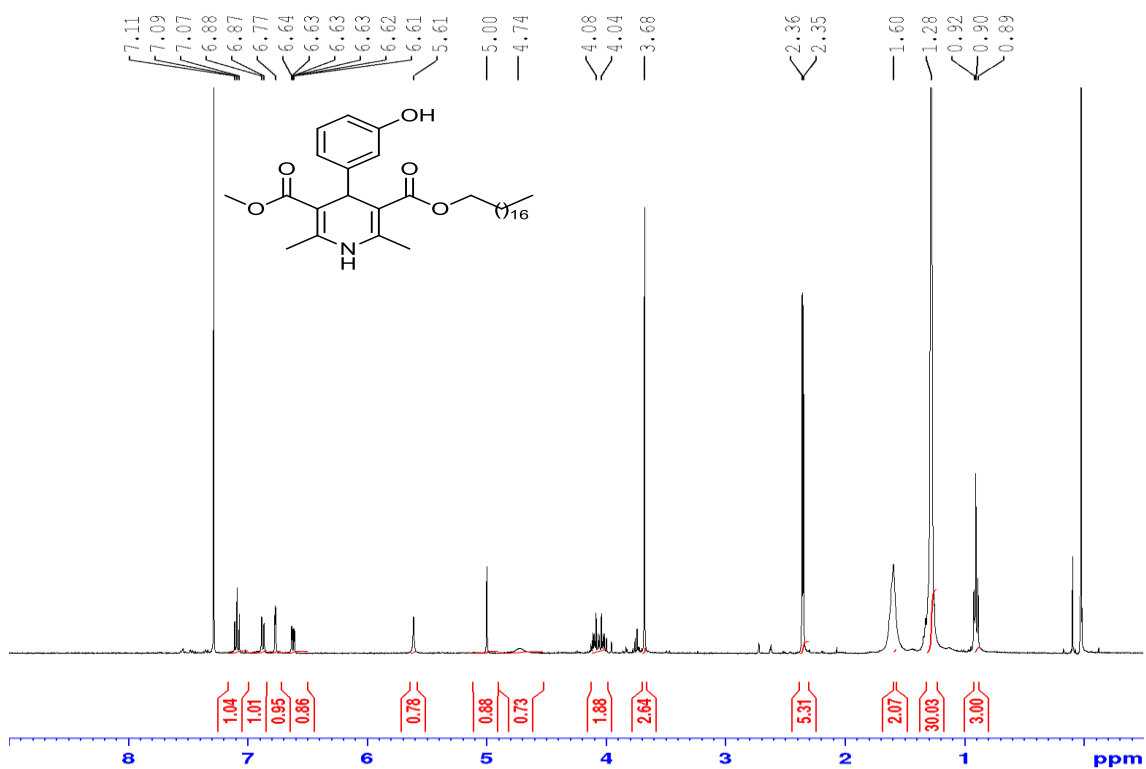


Figura 146. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 2,6-dimetil-4-(fur-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**38bd**)



**Figura 147.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 2,6-dimetil-4-(fur-2-il)-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**38bd**)



**Figura 148.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**39bd**)

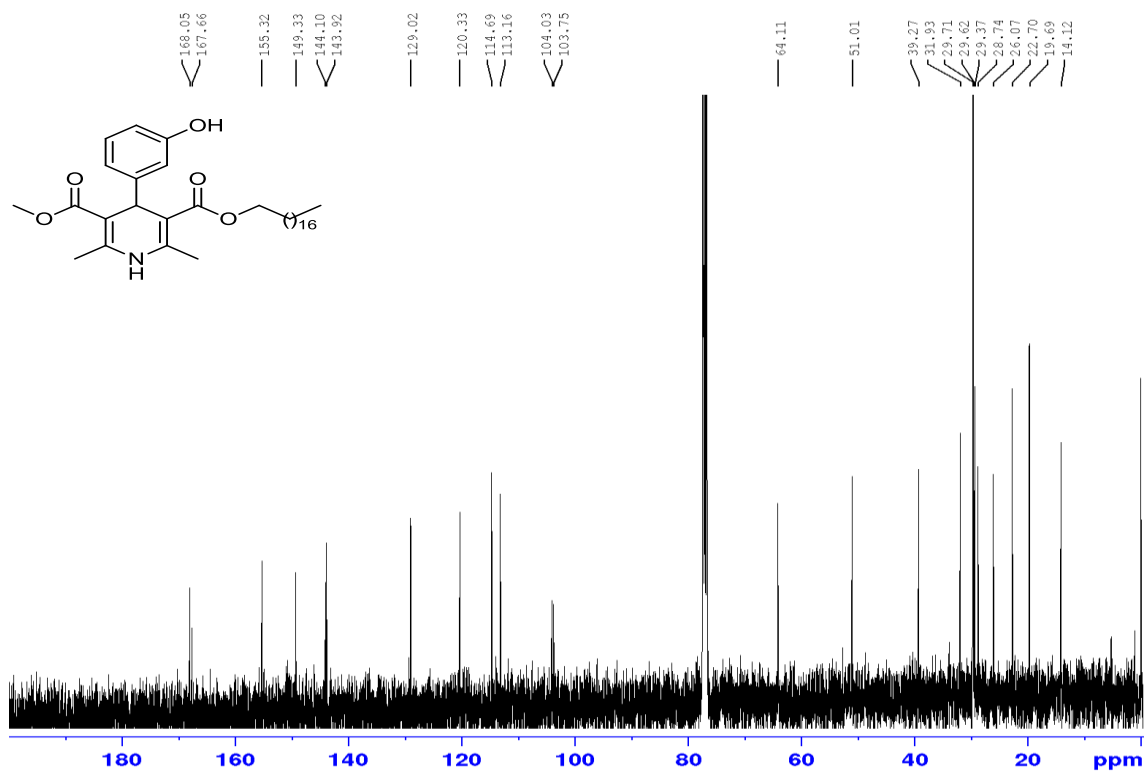


Figura 149. Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (39bd)

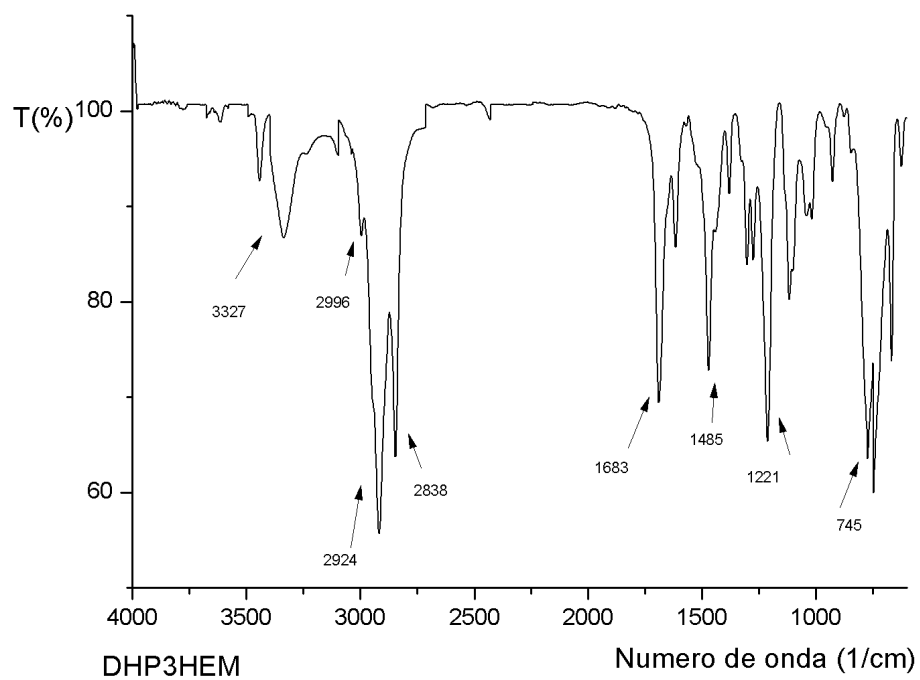


Figura 150. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(3-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (39bd)

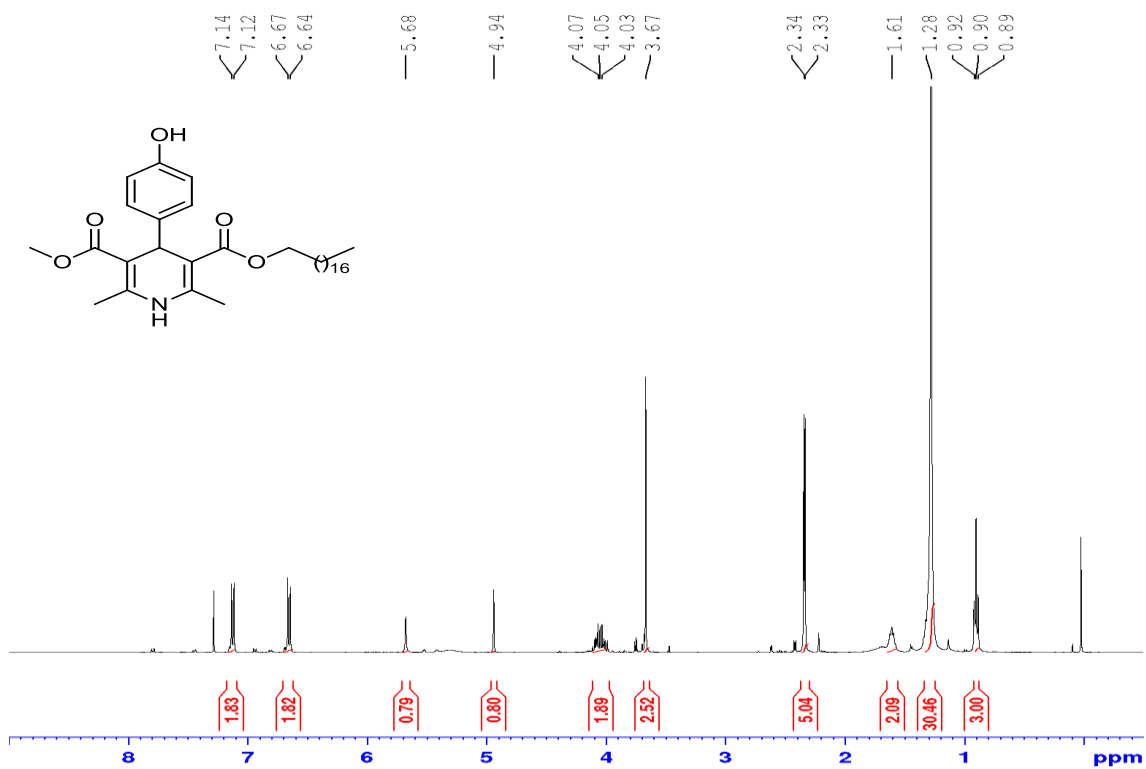


Figura 151. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**40bd**)

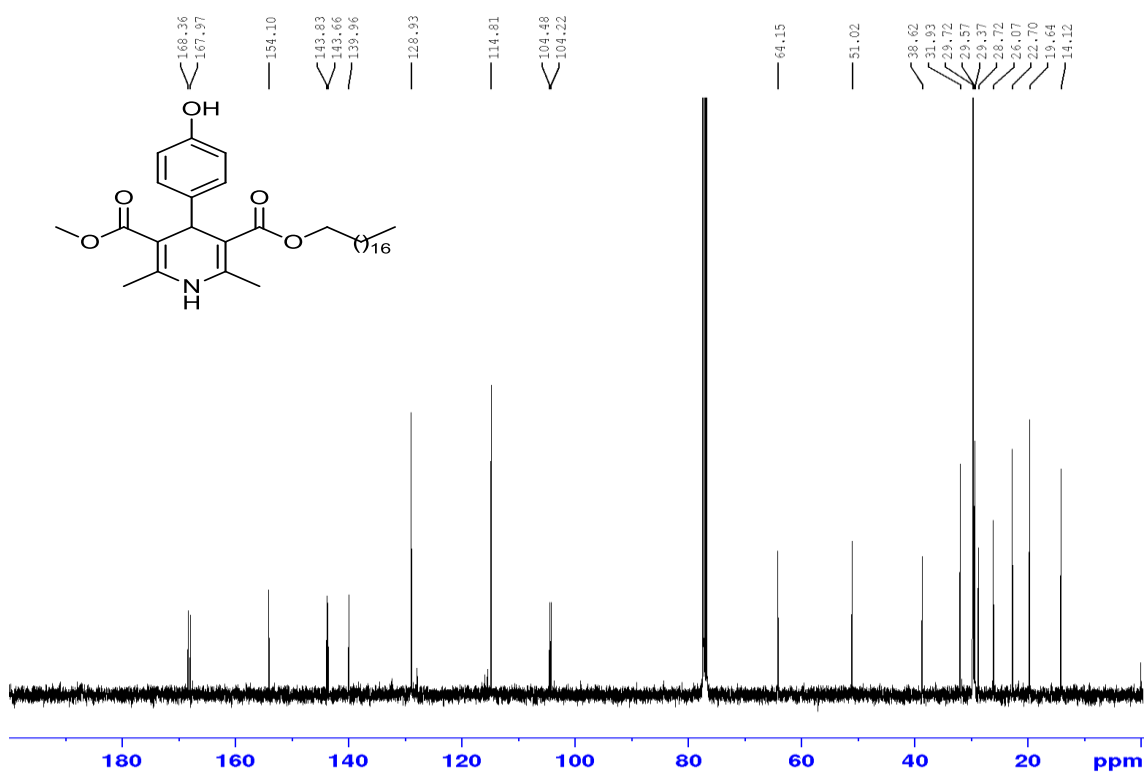
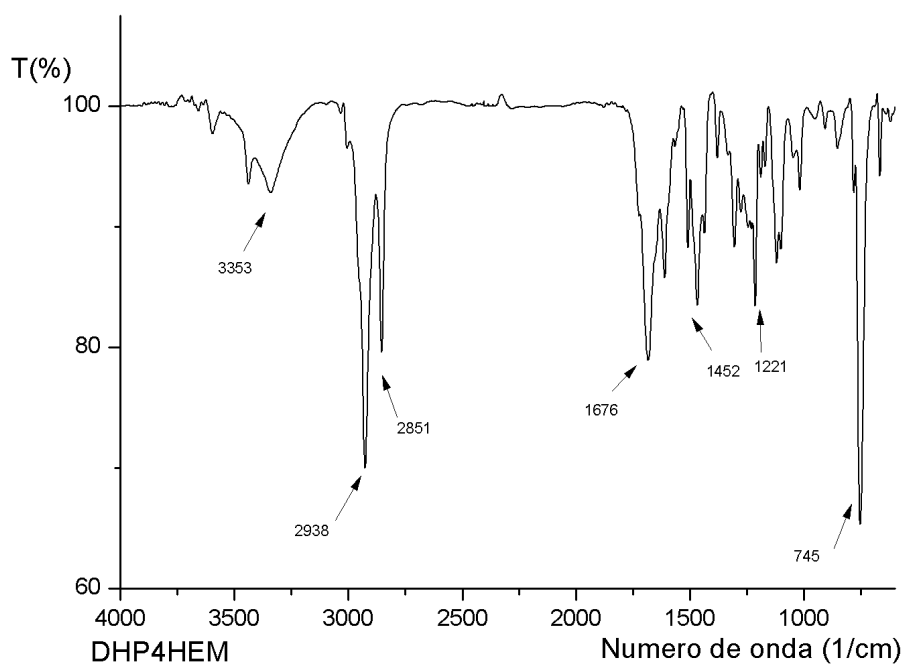
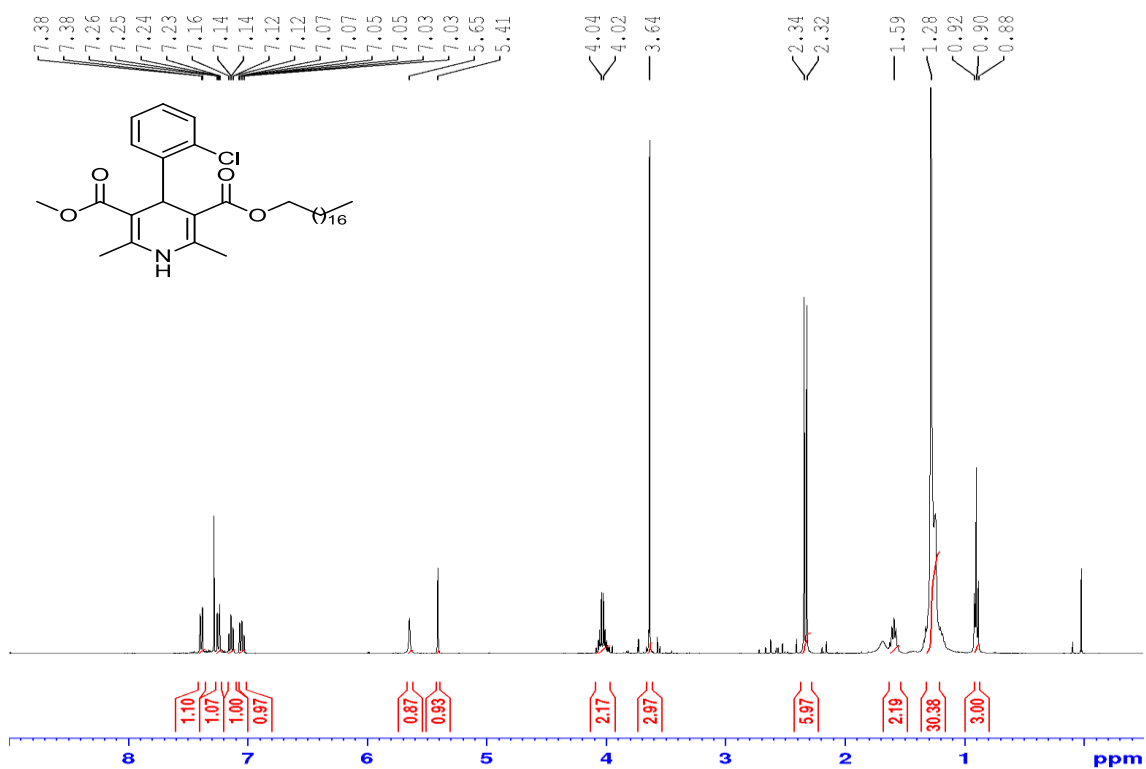


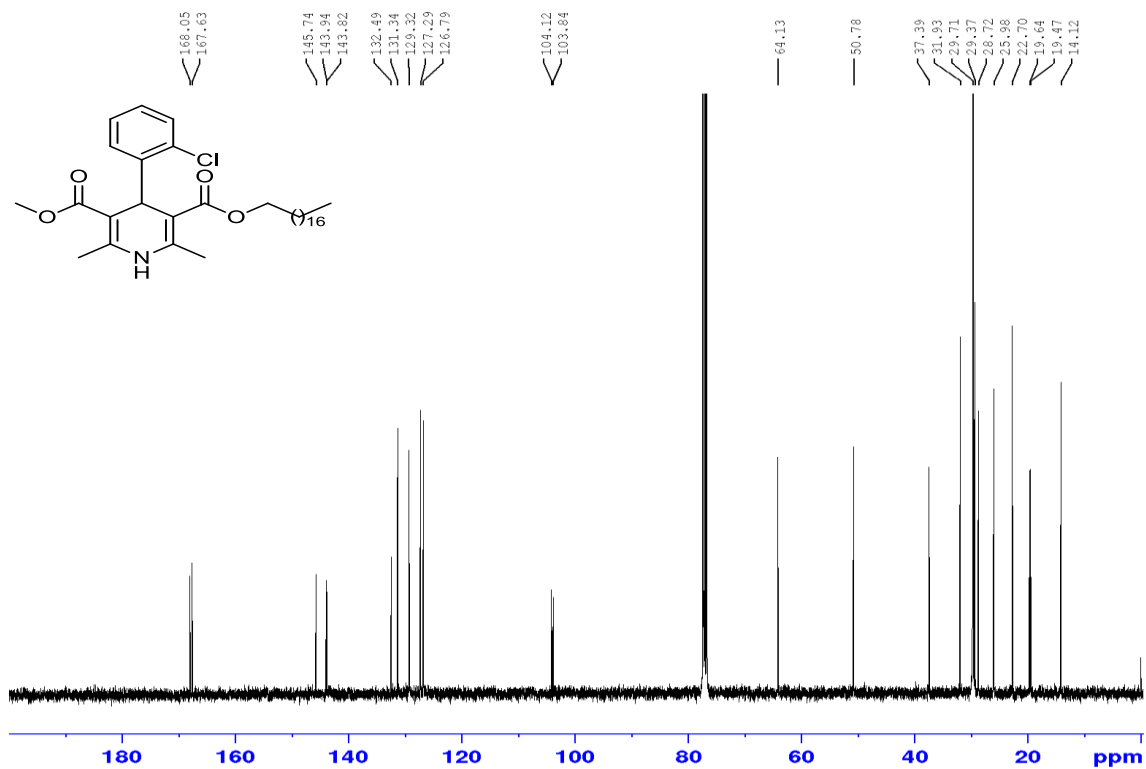
Figura 152. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**40bd**)



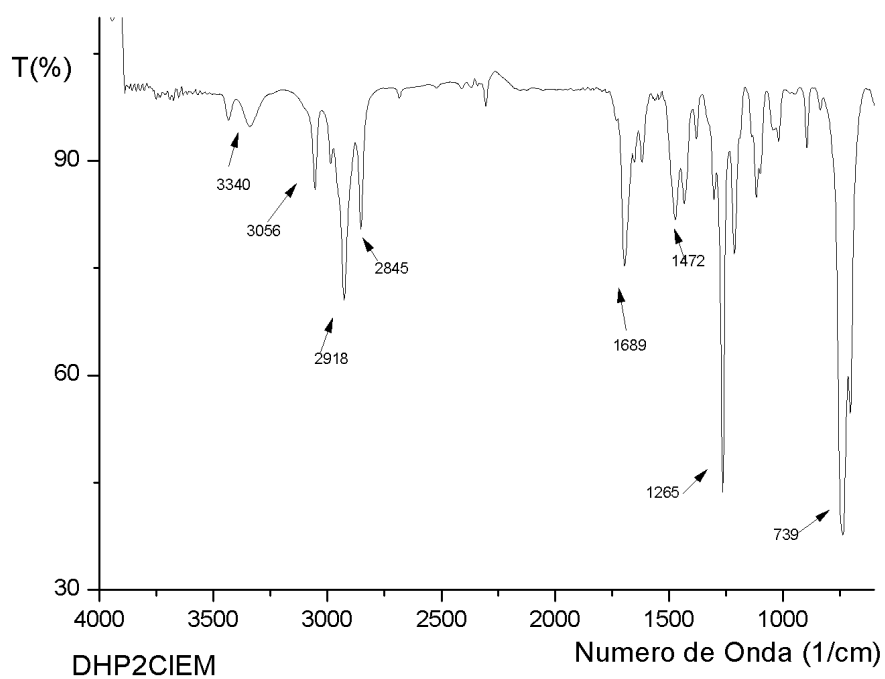
**Figura 153.**Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**40bd**)



**Figura 154.**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**41bd**)

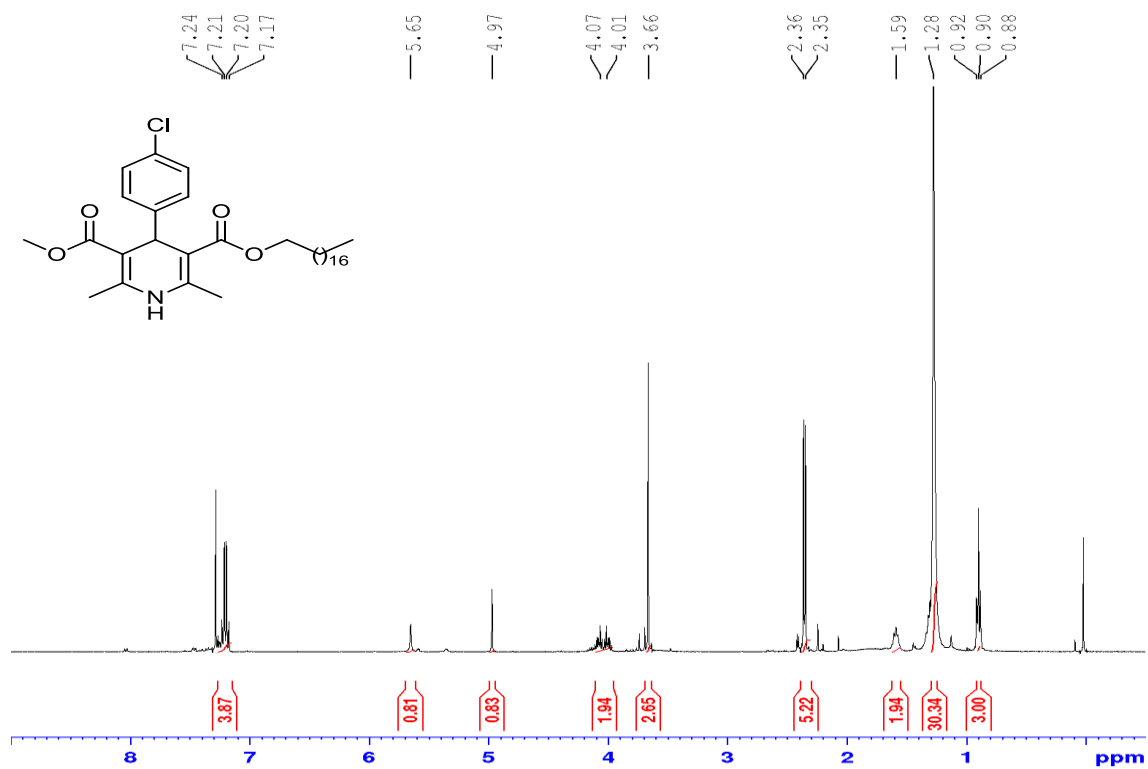


**Figura 155.** Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**41bd**)

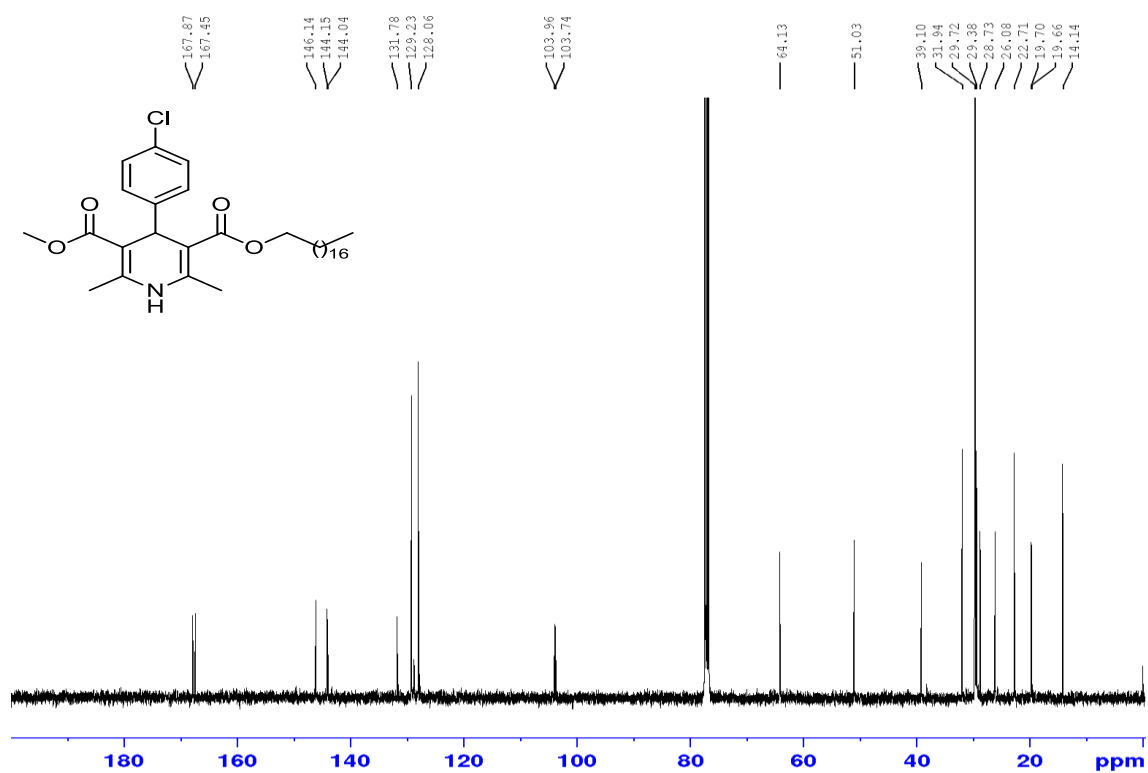


**Figura 156.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**41bd**)

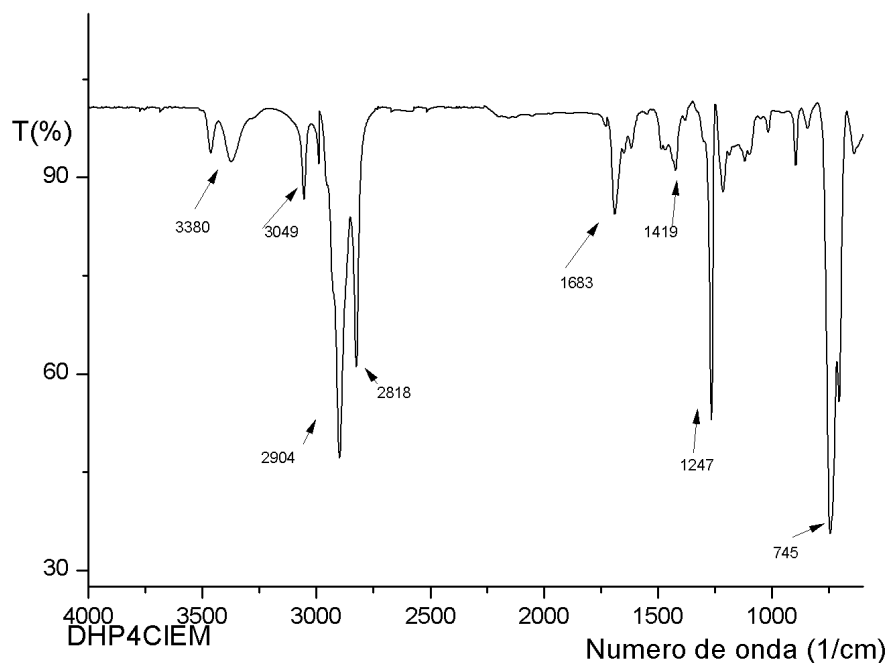




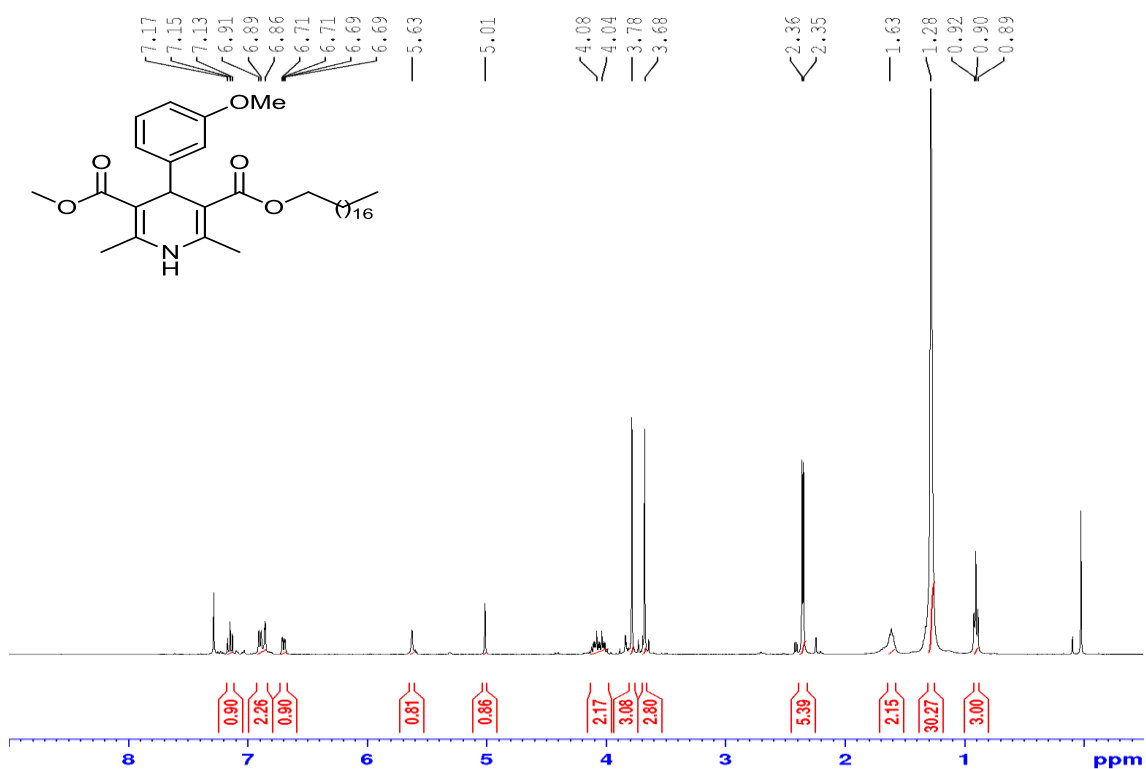
**Figura 157.**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila(42bd)



**Figura 158.**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila(42bd)



**Figura 159.** Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**42bd**)



**Figura 160.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**43bd**)

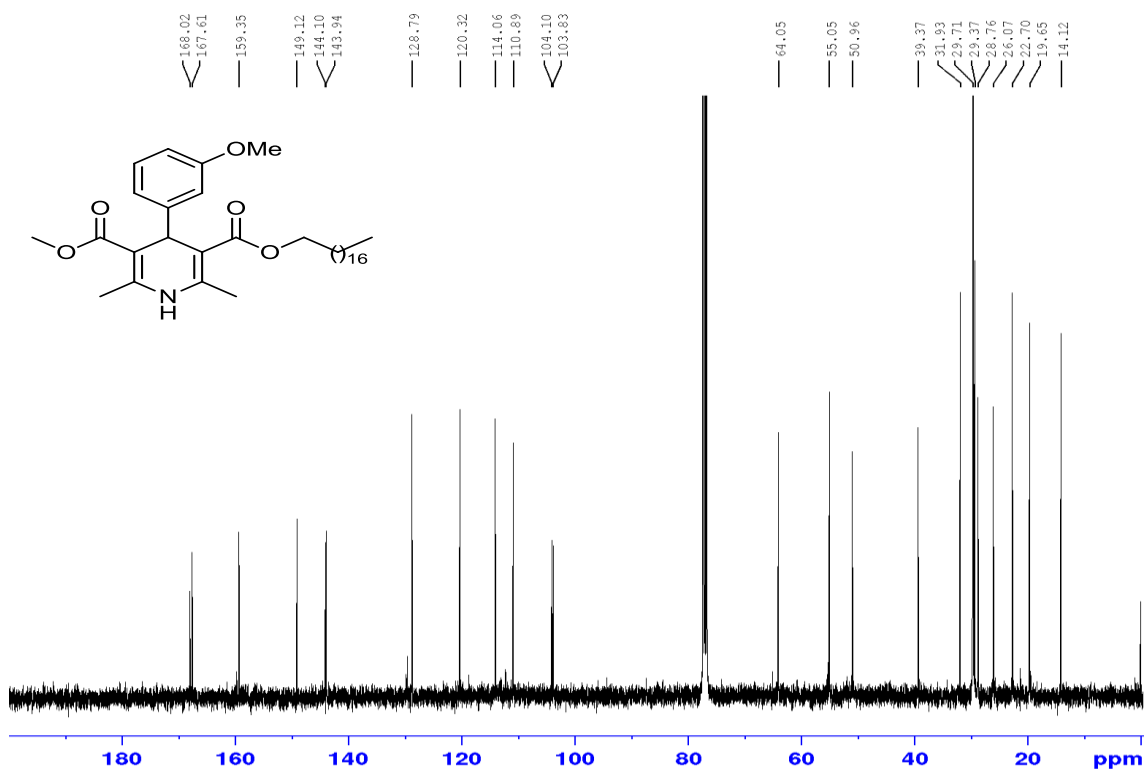


Figura 161. Espectro de RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**43bd**)

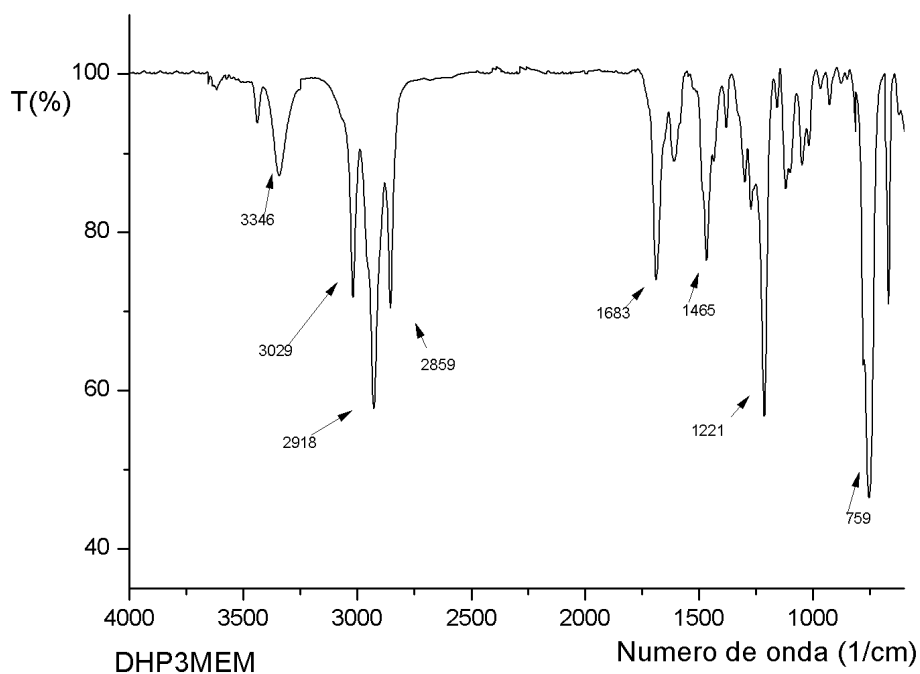
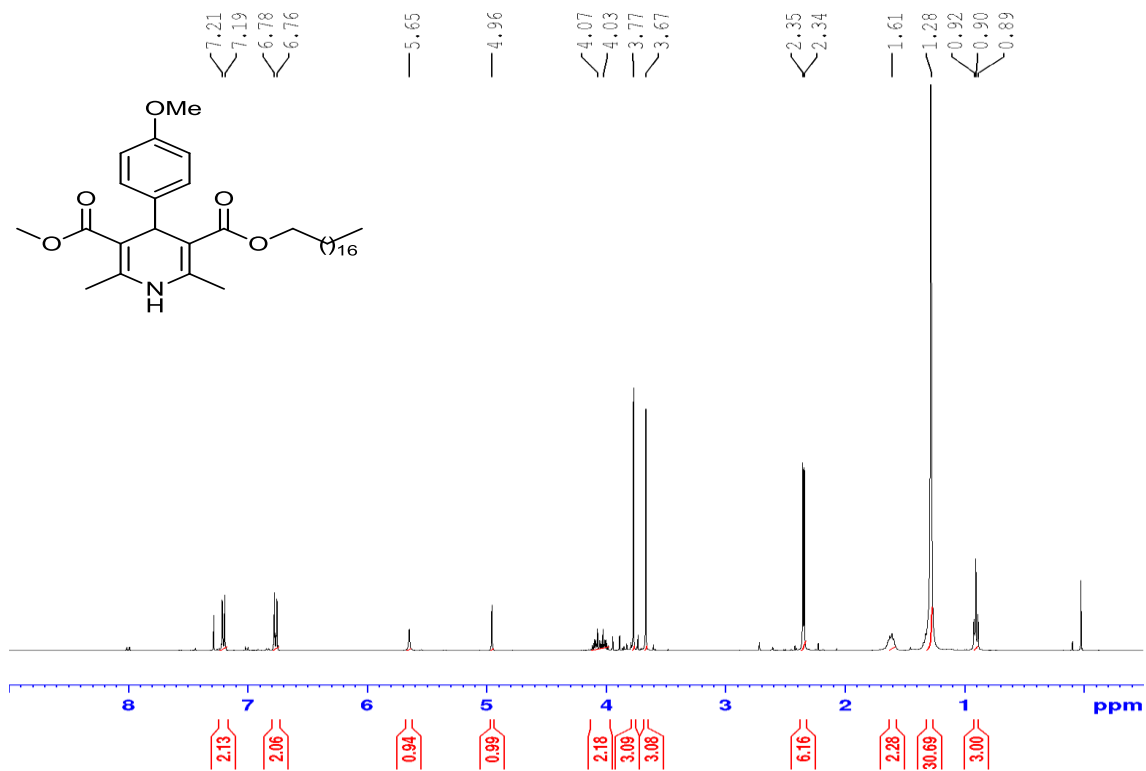
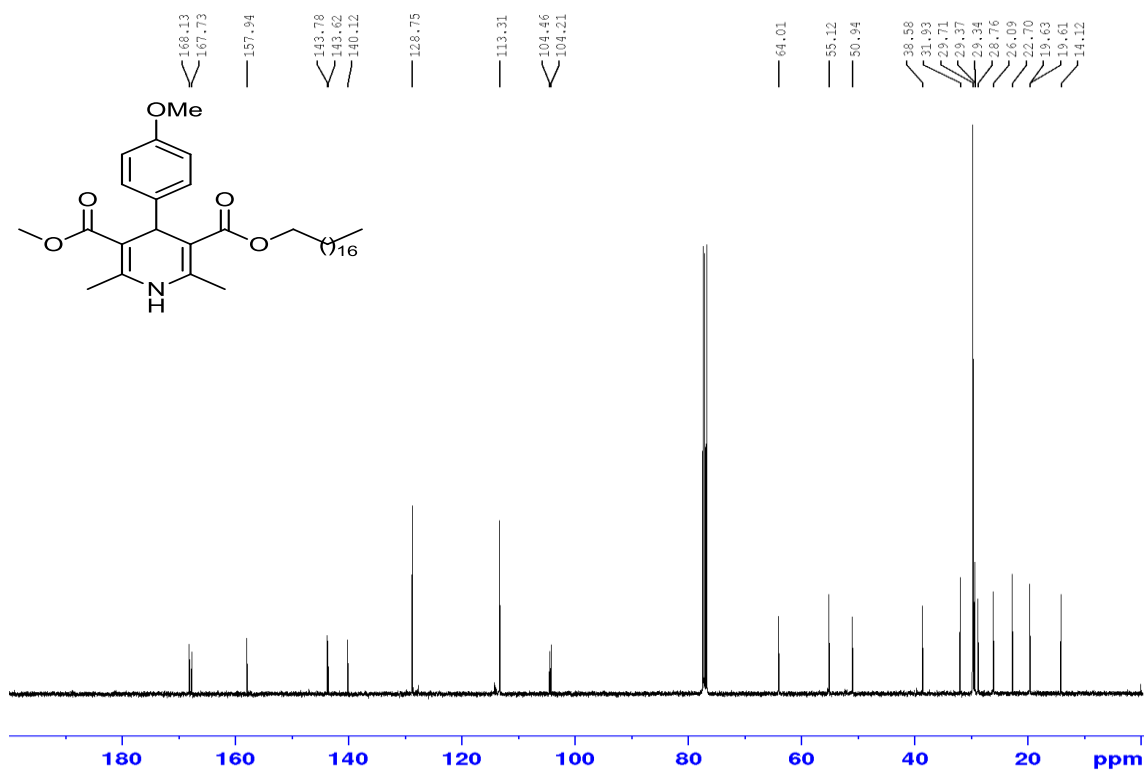


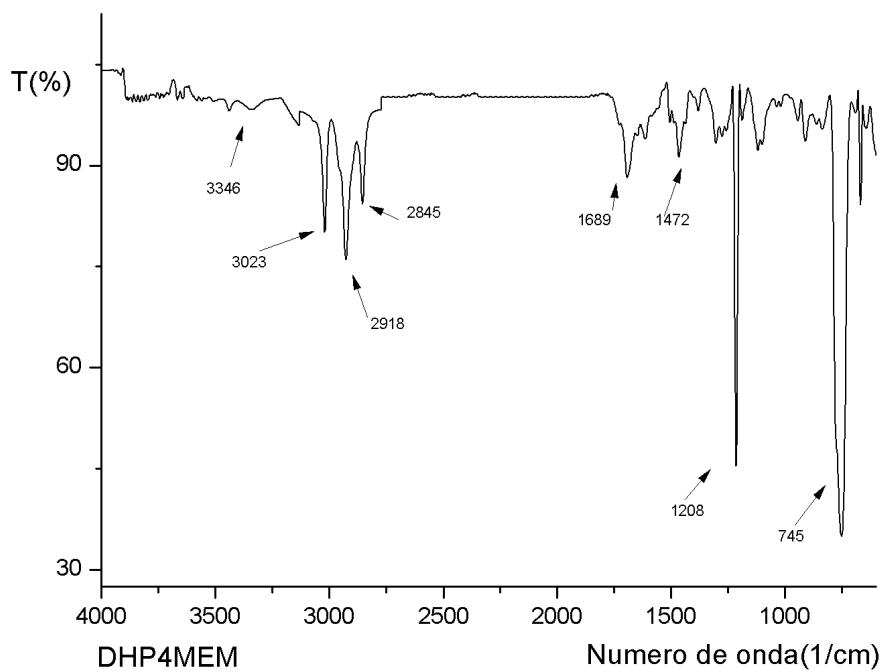
Figura 162. Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}$ cm<sup>-1</sup>) do composto 4-(3-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**43bd**)



**Figura 163.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**44bd**)



**Figura 164.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila (**44bd**)



**Figura 165.**Espectro de IV-TF (filme,  $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$ ) do composto 4-(4-metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de 3-metil-5-octadecila(**44bd**)

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

---

1. Disponível em: <http://ish-world.com/public/background-info.htm>. acessado em: 24/03/2018.
2. Disponível em: <http://www.exponewsbrasil.com.br/2017/04/25/pesquisa-mostra-aumento-indice-de-hipertensao-no-brasil/>. acessado em: 24/03/2018.
3. Disponível em: [http://www.sbh.org.br/geral/como\\_tratar.asp](http://www.sbh.org.br/geral/como_tratar.asp). acessado em: 24/03/2018.
4. Manning RD, Tian N, Meng S. Oxidative stress and antioxidant treatment in hypertension and the associated renal damage. *Am J Nephrol*. 2005;25(4):311-317. doi:10.1159/000086411.
5. Benzie IFF, Tomlinson B. Antioxidant power of angiotensin-converting enzyme inhibitors in vitro. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(2):168-169. doi:10.1046/j.1365-2125.1998.00664.x.
6. Hantzsch AR. Ueber die synthese pyridinartiger verbindungen aus acetessigather und aldehydammoniak. *Justus Liebigs Ann Chem*. 1882;215(1):1-82. doi:10.1002/jlac.18822150102.
7. Bossert F, Vater W. 1,4-Dihydropyridines - a basis for developing new drugs. *Med Res Rev*. 1989;9(3):291-324. doi:10.1002/med.2610090304.
8. Li JJ. *Name Reaction.*; 2006. doi:10.1007/978-3-642-010553-8.
9. Bossert F wuppertal-EWV. 4-aryl-1,4-dihydropyridines. 1969.
10. Disponível em: <https://www.scopus.com>. acessado em: 10/03/2018.
11. Sharma VK, Singh SK. Synthesis, utility and medicinal importance of 1,2- & 1,4-dihydropyridines. *RSC Adv*. 2017;7(5):2682-2732. doi:10.1039/C6RA24823C.
12. Bossert F, Vater W. Dihydropyridine, eine neue Gruppe stark wirksamer Coronatherapeutika. *Naturwissenschaften*. 1971;58(11):578. doi:10.1007/BF00598745.
13. Chen ZY, Zhang W. Oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by aqueous hydrogen peroxide-acetic acid. *Chinese Chem Lett*. 2007;18(12):1443-1446. doi:10.1016/j.ccl.2007.10.010.
14. Lehuède, J; Fauconneau, B.; Piriou, A.; Vierfond J. Synthesis, binding affinity and antioxidant activity of new 1,4-dihydropyridines. *Eur J Med Chem*. 1996;31:71-75. doi:10.1016/S0223-5234(96)80009-2.
15. Zapata-Urzúa C, Pérez-Ortiz M, Acosta GA, et al. Hantzsch dihydropyridines: Privileged structures for the formation of well-defined gold nanostars. *J Colloid Interface Sci*. 2015;453:260-269. doi:10.1016/j.jcis.2015.04.050.
16. Torchy S, Cordonnier G, Barbry D, Vanden Eynde JJ. Hydrogen transfer from hantzsch 1,4-dihydropyridines to carbon-carbon double bonds under microwave irradiation. *Molecules*. 2002;7(7):528-533. doi:10.3390/70700528.
17. Venepally V, Reddy Jala RC. An insight into the biological activities of heterocyclic-fatty acid hybrid molecules. *Eur J Med Chem*. 2017;141:113-137. doi:10.1016/j.ejmech.2017.09.069.
18. Fontecha-Tarazona HD, Brinkerhoff RC, de Oliveira PM, et al. Multicomponent synthesis of novel hybrid PHQ-fatty acids. *RSC Adv*. 2015;5(73):59638-59647. doi:10.1039/C5RA09433J.
19. Treptow TGM, Figueiró F, Jandrey EHF, et al. Novel hybrid DHPM-fatty acids: Synthesis and activity against glioma cell growth in vitro. *Eur J Med Chem*. 2015;95:552-562. doi:10.1016/j.ejmech.2015.03.062.
20. Strecker A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll

- homologen Körper; *Justus Liebigs Ann Chem.* 1850;75(1):27-45. doi:10.1002/jlac.18500750103.
21. Alvim HGO, da Silva Júnior EN, Neto BAD. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. *RSC Adv.* 2014;4(97):54282-54299. doi:10.1039/C4RA10651B.
  22. Anastas PT, C. J. "Principles of Green chemistry." *Green Chemistry: Theory and Practice.*; 1998.
  23. Lenardão EJ, Freitag RA, Dabdoub MJ, Ferreira Batista AC, Da Cruz Silveira C. "Green chemistry" - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim Nova.* 2003;26(1):123-129. doi:10.1590/S0100-40422003000100020.
  24. Ruijter E, Orru RVA. Multicomponent reactions-opportunities for the pharmaceutical industry. *Drug Discov Today Technol.* 2013;10(1):e15-e20. doi:10.1016/j.ddtec.2012.10.012.
  25. zhu, jieping. bienaym H. *Multicomponent Reactions.* (Zhu J, Bienaymé H, eds.). Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2005. doi:10.1002/3527605118.
  26. Cioc RC, Ruijter E, Orru RVA. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. *Green Chem.* 2014;16(6):2958-2975. doi:10.1039/C4GC00013G.
  27. Dömling A, Ugi I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew Chemie.* 2000;39(18):3168-3210. doi:10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::AID-ANIE3168>3.0.CO;2-U.
  28. Vijesh AM, Isloor AM, Peethambar SK, Shivananda KN, Arulmoli T, Isloor NA. Hantzsch reaction: Synthesis and characterization of some new 1,4-dihydropyridine derivatives as potent antimicrobial and antioxidant agents. *Eur J Med Chem.* 2011;46(11):5591-5597. doi:10.1016/j.ejmech.2011.09.026.
  29. Komoda H, Inoue T, Node K. Anti-inflammatory properties of azelnidipine, a dihydropyridine-based calcium channel blocker. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(2):121-128. doi:10.3109/10641960903254414.
  30. Sirisha K, Bikshapathi D, Achaiah G, Reddy VM. Synthesis, antibacterial and antimycobacterial activities of some new 4-aryl/heteroaryl-2,6-dimethyl-3,5-bis-N-(aryl)-carbamoyl-1,4-dihydropyridines. *Eur J Med Chem.* 2011;46(5):1564-1571. doi:10.1016/j.ejmech.2011.02.003.
  31. Kumar A, Maurya RA, Sharma S, Kumar M, Bhatia G. Synthesis and biological evaluation of N-aryl-1,4-dihydropyridines as novel antidiabetic and antioxidant agents. *Eur J Med Chem.* 2010;45(2):501-509. doi:10.1016/j.ejmech.2009.10.036.
  32. Yoo JS, Laughlin TJ, Krob JJ, Mohan RS. Bismuth(III) bromide catalyzed synthesis of polyhydroquinoline derivatives via the Hantzsch reaction. *Tetrahedron Lett.* 2015;56(27):4060-4062. doi:10.1016/j.tetlet.2015.04.121.
  33. Santa-Helena E, Teixeira S, Castro MR de, et al. Protective role of the novel hybrid 3,5-dipalmitoyl-nifedipine in a cardiomyoblast culture subjected to simulated ischemia/reperfusion. *Biomed Pharmacother.* 2017;92:356-364. doi:10.1016/j.biopha.2017.05.091.
  34. Affeldt RF, Benvenuti E V., Russowsky D. A new In-SiO<sub>2</sub> composite catalyst in the solvent-free multicomponent synthesis of Ca<sup>2+</sup> channel blockers nifedipine and nemadipine B. *New J Chem.* 2012;36(7):1502. doi:10.1039/c2nj40060j.
  35. Rosa SB. Síntese de novas dihidropiridinas e polihidroquinolinas graxas. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande. 2014.
  36. Tamaddon F, Razmi Z, Jafari AA. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and 1,4-

- dihydropyridines using ammonium carbonate in water. *Tetrahedron Lett.* 2010;51(8):1187-1189. doi:10.1016/j.tetlet.2009.12.098.
37. Alvim HGO, Bataglion GA, Ramos LM, et al. Task-specific ionic liquid incorporating anionic heteropolyacid-catalyzed Hantzsch and Mannich multicomponent reactions. Ionic liquid effect probed by ESI-MS(/MS). *Tetrahedron.* 2014;70(20):3306-3313. doi:10.1016/j.tet.2013.10.033.
  38. Nasr-Esfahani M, Hoseini SJ, Montazerzohori M, Mehrabi R, Nasrabadi H. Magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles: Efficient and recoverable nanocatalyst for the synthesis of polyhydroquinolines and Hantzsch 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions. *J Mol Catal A Chem.* 2014;382:99-105. doi:10.1016/j.molcata.2013.11.010.
  39. Behbahani FK, Yazdanparast B. Iron(III) phosphate catalyzed synthesis of 1,4-dihydropyridines. *Arab J Chem.* November 2014:1-5. doi:10.1016/j.arabjc.2014.11.027.
  40. Adibi H, Samimi HA, Beygzadeh M. Iron(III) trifluoroacetate and trifluoromethanesulfonate: Recyclable Lewis acid catalysts for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones or their sulfur analogues and 1,4-dihydropyridines via solvent-free Biginelli and Hantzsch condensation protocols. *Catal Commun.* 2007;8(12):2119-2124. doi:10.1016/j.catcom.2007.04.022.
  41. da Costa Cabrera D, Rosa SB, de Oliveira FS, et al. Synthesis and antiproliferative activity of novel hybrid 3-substituted polyhydroquinoline-fatty acids. *Med Chem Commun.* 2016;7(11):2167-2176. doi:10.1039/C6MD00425C.
  42. Foroughifar N, Mobinikhaledi A, Bodaghi Fard MA, Moghanian H, Ebrahimi S. Sulfamic acid catalyzed one-pot synthesis of polyhydroquinolines via the hantzsch four component condensation reaction. *Synth React Inorganic, Met Nano-Metal Chem.* 2009;39(3):161-164. doi:10.1080/15533170902785075.
  43. Montes-Avila J, Delgado-Vargas F, Díaz-Camacho SP, Rivero IA. Microwave-assisted synthesis of hydropyridines and study of the DPPH-scavenging activity. *RSC Adv.* 2012;2(5):1827. doi:10.1039/c1ra01135a.
  44. Ghosh PP, Paul S, Das AR. Light induced synthesis of symmetrical and unsymmetrical dihydropyridines in ethyl lactate-water under tunable conditions. *Tetrahedron Lett.* 2013;54(2):138-142. doi:10.1016/j.tetlet.2012.10.106.
  45. Antonyraj CA, Kannan S. Hantzsch pyridine synthesis using hydrotalcites or hydrotalcite-like materials as solid base catalysts. *Appl Catal A Gen.* 2008;338(1-2):121-129. doi:10.1016/j.apcata.2007.12.028.
  46. Montes D'Oca MG, Soares RM, De Moura RR, De Freitas Granjão V. Sulfamic acid: An efficient acid catalyst for esterification of FFA. *Fuel.* 2012;97:884-886. doi:10.1016/j.fuel.2012.02.038.
  47. Wang B. Sulfamic acid: A very useful catalyst. *Synlett.* 2005;(8):1342-1343. doi:10.1055/s-2005-868479.
  48. P. kaliannan, S. Vishveswara VSRR. sulphamic acid in zwitterion form - an an. initio scf mo study. *Curr Sci.* 1985;54:1174-1176.
  49. Katritzky AR, Ostercamp DL, Yousaf TI. The mechanism of the hantzsch pyridine synthesis: A study by <sup>15</sup>N and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy. *Tetrahedron.* 1986;42(20):5729-5738. doi:10.1016/S0040-4020(01)88178-3.
  50. Santos VG, Godoi MN, Regiani T, et al. The multicomponent Hantzsch reaction: Comprehensive mass spectrometry monitoring using charge-tagged reagents. *Chem - A Eur J.* 2014;20(40):12808-12816. doi:10.1002/chem.201303065.
  51. Radadiya A, Khedkar V, Bavishi A, et al. Synthesis and 3D-QSAR study of 1,4-dihydropyridine



- derivatives as MDR cancer reverters. *Eur J Med Chem.* 2014;74:375-387. doi:10.1016/j.ejmech.2014.01.011.
52. Zhang B le, He W, Shi X, Huan M lei, Huang Q ju, Zhou S yuan. Synthesis and biological activity of the calcium modulator (R) and (S)-3-methyl 5-pentyl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2010;20(3):805-808. doi:10.1016/j.bmcl.2009.12.104.
53. SHIBANUMA T, IWANANI M, OKUDA K, TAKENAKA T, MURAKAMI M. Synthesis of optically active 2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl methyl 2,6-dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (nicardipine). *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1980;28(9):2809-2812. doi:10.1248/cpb.28.2809.
54. Kuthan J, Kurfürst A. Development in Dihydropyridine Chemistry. *Ind Eng Chem Prod Res Dev.* 1982;21(2):191-261. doi:10.1021/i300006a012.
55. Silva EMP, Varandas PAMM, Silva AMS. *Developments in the Synthesis of 1,2-Dihydropyridines.* Vol 45.; 2013. doi:10.1055/s-0033-1338537.
56. Satoh N, Akiba T, Yokoshima S, Fukuyama T. A practical synthesis of (-)-oseltamivir. *Tetrahedron.* 2009;65(16):3239-3245. doi:10.1016/j.tet.2008.09.103.
57. Satoh N, Akiba T, Yokoshima S, Fukuyama T. A Practical Synthesis of (-)-Oseltamivir. *Angew Chemie Int Ed.* 2007;46(30):5734-5736. doi:10.1002/anie.200701754.
58. Shen L, Cao S, Wu J, et al. A revisit to the Hantzsch reaction: Unexpected products beyond 1,4-dihydropyridines. *Green Chem.* 2009;11(9):1414. doi:10.1039/b906358g.
59. Ueyama E, Takahashi F, Ohashi J, Konse T, Kishi N, Kano K. Mechanistic study on degradation of azelnidipine solution under radical initiator-based oxidative conditions. *J Pharm Biomed Anal.* 2012;61:277-283. doi:10.1016/j.jpba.2011.12.001.
60. Marinkovic V, Agbaba D, Vladimirov S, Stankovic S. Simultaneous HPLC determination of nitrendipine and impurities of the process of synthesis. *J Pharm Biomed Anal.* 2001;24(5-6):993-998. doi:10.1016/S0731-7085(00)00531-8.
61. De Vries H, Beijersbergen Van Henegouwen GMJ. Photoreactivity of nifedipine in vitro and in vivo. *J Photochem Photobiol B Biol.* 1998;43(3):217-221. doi:10.1016/S1011-1344(98)00111-0.
62. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-285. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015.
63. Sharma OP, Bhat TK. DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chem.* 2009;113(4):1202-1205. doi:10.1016/j.foodchem.2008.08.008.
64. Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay. *Anal Biochem.* 1996;239(1):70-76. doi:10.1006/abio.1996.0292.
65. Anniyappan M, Muralidharan D, Perumal PT. A novel application of the oxidizing properties of urea nitrate and peroxydisulfate-cobalt(II): Aromatization of NAD(P)H model Hantzsch 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron.* 2002;58(25):5069-5073. doi:10.1016/S0040-4020(02)00461-1.
66. Dewick PM. *Medicinal Natural Prdoducts. A Biosynthetic Approach.*; 2009. doi:10.1016/j.jbiosc.2010.01.005.
67. Heravi MM, Behbahani FK, Oskooie HA, Shoar RH. Catalytic aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by ferric perchlorate in acetic acid. *Tetrahedron Lett.* 2005;46(16):2775-2777. doi:10.1016/j.tetlet.2005.02.147.

68. Saikh F, De R, Ghosh S. Oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by cupric bromide under mild heterogeneous condition. *Tetrahedron Lett.* 2014;55(45):6171-6174. doi:10.1016/j.tetlet.2014.09.025.
69. He R, Cui P, Pi D, Sun Y, Zhou H. High efficient iron-catalyzed transfer hydrogenation of quinolines with Hantzsch ester as hydrogen source under mild conditions. *Tetrahedron Lett.* 2017;58(36):3571-3573. doi:10.1016/j.tetlet.2017.07.101.
70. Wang DW, Zeng W, Zhou YG. Iridium-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of quinolines with Hantzsch esters. *Tetrahedron Asymmetry.* 2007;18(9):1103-1107. doi:10.1016/j.tetasy.2007.04.028.
71. Rueping M, Stoeckel M, Sugiono E, Theissmann T. Asymmetric metal-free synthesis of fluoroquinolones by organocatalytic hydrogenation. *Tetrahedron.* 2010;66(33):6565-6568. doi:10.1016/j.tet.2010.04.091.
72. Richard D, Kefi K, Barbe U, Bausero P, Visioli F. Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. *Pharmacol Res.* 2008;57(6):451-455. doi:10.1016/j.phrs.2008.05.002.
73. Porter WL, Black ED, Drolet AM. Use of Polyamide Oxidative Fluorescence Test on Lipid Emulsions: Contrast in Relative Effectiveness of Antioxidants in Bulk Versus Dispersed Systems. *J Agric Food Chem.* 1989;37(3):615-624. doi:10.1021/jf00087a009.
74. Shahidi F, Zhong Y. Revisiting the polar paradox theory: A critical overview. *J Agric Food Chem.* 2011;59(8):3499-3504. doi:10.1021/jf104750m.
75. Laguerre M, López Giraldo LJ, Lecomte J, et al. Chain length affects antioxidant properties of chlorogenate esters in emulsion: the cutoff theory behind the polar paradox. *J Agric Food Chem.* 2009;57(23):11335-11342. doi:10.1021/jf9026266.
76. Menezes JCJMDS, Kamat SP, Cavaleiro JAS, Gaspar A, Garrido J, Borges F. Synthesis and antioxidant activity of long chain alkyl hydroxycinnamates. *Eur J Med Chem.* 2011;46(2):773-777. doi:10.1016/j.ejmech.2010.12.016.
77. Mateos R, Trujillo M, Pereira-Caro G, Madrona A, Cert A, Espartero JL. New lipophilic tyrosyl esters. Comparative antioxidant evaluation with hydroxytyrosyl esters. *J Agric Food Chem.* 2008;56(22):10960-10966. doi:10.1021/jf8020267.
78. Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: Dream or reality? *Acc Chem Res.* 2008;41(1):69-77. doi:Doi 10.1021/Ar7000843.
79. Carvalho RCC, Martins WA, Silva TP, et al. New pentasubstituted pyrrole hybrid atorvastatin-quinoline derivatives with antiplasmodial activity. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2016;26(8):1881-1884. doi:10.1016/j.bmcl.2016.03.027.
80. Mahal K, Ahmad A, Schmitt F, et al. Improved anticancer and antiparasitic activity of new lawsone Mannich bases. *Eur J Med Chem.* 2017;126:421-431. doi:10.1016/j.ejmech.2016.11.043.
81. Kumarasamy D, Roy BG, Rocha-Pereira J, et al. Synthesis and in vitro antiviral evaluation of 4-substituted 3,4-dihydropyrimidinones. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2017;27(2):139-142. doi:10.1016/j.bmcl.2016.12.010.
82. Lopes CR, Da Ros montes D'oca C, Da C. Duarte R, et al. Síntese de novas amidas graxas a partir da aminólise de ésteres metílicos. *Quim Nova.* 2010;33(6):1335-1341. doi:10.1590/S0100-40422010000600022.
83. D'Oca CDRM, Coelho T, Marinho TG, et al. Synthesis and antituberculosis activity of new fatty acid amides. *Bioorganic Med Chem Lett.* 2010;20(17):5255-5257. doi:10.1016/j.bmcl.2010.06.149.

84. Duarte RDC, Ongaratto R, Piovesan LA, et al. New N-acylamino acids and derivatives from renewable fatty acids: Gelation of hydrocarbons and thermal properties. *Tetrahedron Lett.* 2012;53(19):2454-2460. doi:10.1016/j.tetlet.2012.03.015.
85. Rodrigues MO, Cantos JB, D'Oca CRM, et al. Synthesis and antimycobacterial activity of isoniazid derivatives from renewable fatty acids. *Bioorganic Med Chem.* 2013;21(22):6910-6914. doi:10.1016/j.bmc.2013.09.034.
86. Weber ACH, Batista TC, Gonçalves B, et al. Synthesis of Fatty Acetoacetates Under Microwave Irradiation Catalysed by Sulfamic Acid in a Solvent-Free System. *JAOCS, J Am Oil Chem Soc.* 2016;93(10):1399-1406. doi:10.1007/s11746-016-2879-5.
87. Siddiqui ZN. Sulfamic acid catalysed synthesis of pyranocoumarins in aqueous media. *Tetrahedron Lett.* 2014;55(1):163-168. doi:10.1016/j.tetlet.2013.10.142.
88. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com>. acessado em: 24/04/2018.
89. Sohal HS, Goyal A, Sharma R, Khare R. One-pot, multicomponent synthesis of symmetrical Hantzsch 1,4-dihydropyridine derivatives using glycerol as clean and green solvent. *Eur J Chem.* 2014;5(1):171-175. doi:10.5155/eurjchem.5.1.171-175.943.
90. Kaiser CR. 2D NMR: Inverse detection and field gradient in structure determination of organic compounds. *Quim Nova.* 2000;23(2):231-236. doi:10.1590/S0100-4042200000200014.
91. Ivani Blanco, Iraci de L. Pacholski, Nillo Zanatta MAPM. Aplicação de NOESY 2D na atribuição dos prótons dos isômeros de N-metil-4-trialometil-2-pirimidinonas. *Quim Nova.* 1993;16:15-17.
92. Jung J, Kim L, Lee CS, Cho YH, Ahn SH, Lim Y. Spectral assignments and reference data total assignment of the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR data for felodipine and its derivatives. *Magn Reson Chem.* 2001;39(7):406-410. doi:10.1002/mrc.854.
93. Handa T, Singh S, Singh IP. Characterization of a new degradation product of nifedipine formed on catalysis by atenolol: A typical case of alteration of degradation pathway of one drug by another. *J Pharm Biomed Anal.* 2014;89:6-17. doi:10.1016/j.jpba.2013.10.024.
94. D'Oca CRM, Naciuk FF, Silva JC, et al. New multicomponent reaction for the direct synthesis of β-aryl-γ-nitroesters promoted by hydrotalcite-derived mixed oxides as heterogeneous catalyst. *J Braz Chem Soc.* 2017;28(2):285-298. doi:10.5935/0103-5053.20160175.
95. Sobrinho RCMA, Oliveira PM de, D'Oca CRM, Russowsky D, D'Oca MGM. Solvent-free Knoevenagel reaction catalysed by reusable pyrrolidinium base protic ionic liquids (PyrrILs): synthesis of long-chain alkylidenes. *RSC Adv.* 2017;7(6):3214-3221. doi:10.1039/C6RA25595G.
96. Angeletti E, Canepa C, Martinetti G, Venturello P. Amino groups immobilized on silica gel: an efficient and reusable heterogeneous catalyst for the Knoevenagel condensation. *J Chem Soc Perkin Trans 1.* 1989;(1):105. doi:10.1039/p19890000105.
97. Sadana GS, Ghogare AB. Mechanistic studies on photolytic degradation of nifedipine by use of <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy. *Int J Pharm.* 1991;70(1-2):195-199. doi:10.1016/0378-5173(91)90181-M.
98. Martel S, Begnaud F, Schuler W, et al. Limits of rapid log P determination methods for highly lipophilic and flexible compounds. *Anal Chim Acta.* 2016;915:90-101. doi:10.1016/j.aca.2016.02.005.
99. Chen Z, Bertin R, Frolidi G. EC<sub>50</sub> estimation of antioxidant activity in DPPH\* assay using several statistical programs. *Food Chem.* 2013;138(1):414-420. doi:10.1016/j.foodchem.2012.11.001.

100. Mak IT, Weglicki WB. Comparative antioxidant activities of propranolol, nifedipine, verapamil, and diltiazem against sarcolemmal membrane lipid peroxidation. *Circ Res.* 1990;66(5):1449-1452. doi:10.1161/01.RES.66.5.1449.
101. Subudhi B, Sahoo S. Synthesis and evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and antiulcer activity of conjugates of amino acids with nifedipine. *Chem Pharm Bull.* 2011;59(scheme 1):3-8. doi:10.1248/cpb.59.1153.
102. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.* 1999;26(9-10):1231-1237. doi:10.1016/S0891-5849(98)00315-3.
103. Hammer Ø, Harper DAT a. T, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontol Electron.* 2001;4(1)(1):1-9. doi:10.1016/j.bcp.2008.05.025.