



ANDRÉ BRAGA ALVINO

**SÍNTESE E ENSAIOS DE ESTABILIDADE DE
DERIVADOS DIIDROPIRIDÍNICOS**

**LAVRAS – MG
2026**

ANDRÉ BRAGA ALVINO

SÍNTESE E ENSAIOS DE ESTABILIDADE DE DERIVADOS DIIDROPIRIDÍNICOS

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do programa de pós graduação em Agroquímica, área de atuação Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

Prof. Dr. Guilherme Max Dias Ferreira
Co-orientador

**LAVRAS – MG
2026**

**Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração
de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com
dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Alvino, André Braga.

Síntese e ensaios de estabilidade de derivados diidropiridínicos / André Braga
Alvino. - 2026.

87 p. : il.

Orientador: Sérgio Scherrer Thomasi

Coorientador: Guilherme Max Dias Ferreira

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2026.

Bibliografia.

1. Química. 2. Síntese orgânica. 3. Degradação. I. Thomasi, Sérgio Scherrer. II.
Ferreira, Guilherme Max Dias. III. Universidade Federal de Lavras. IV. Título.

ANDRÉ BRAGA ALVINO

SÍNTESE E ENSAIOS DE ESTABILIDADE DE DERIVADOS DIIDROPIRIDÍNICOS

SYNTHESIS AND STABILITY TESTS OF DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do programa de pós graduação em Agroquímica, área de atuação Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 30 de janeiro de 2026
Dr. Sérgio Scherrer Thomasi, UFLA
Dra. Aline de Fátima Silva Lago, UFLA
Dr. Vagner Romito de Mendonça, IFSP

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

Prof. Dr. Guilherme Max Dias Ferreira
Co-orientador



Documento assinado digitalmente

SERGIO SCHERRER THOMASI

Data: 29/04/2026 19:30:05-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

LAVRAS – MG
2026

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família por todo o apoio durante meus anos de vida e estudo e que sempre acreditaram em mim, mesmo quando eu não acreditava.

Aos meus amigos por estarem comigo nos momentos difíceis e felizes.

Agradeço ao meu orientador Sérgio Scherrer Thomasi, meu coorientador Guilherme Max Dias Ferreira e ao grupo de pesquisa em síntese orgânica por contribuírem imensamente para a construção do meu conhecimento.

A Universidade Federal de Lavras e ao Departamento de Química pela oportunidade.

Agradeço a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), ao CNPq e à FAPEMIG pelo apoio financeiro que possibilitou minha pesquisa.

MUITO OBRIGADO.

RESUMO

Diidropiridinas são compostos orgânicos heterocíclicos, caracterizadas por um anel de 6 membros contendo um átomo de nitrogênio em sua composição e duas insaturações, sendo uma forma reduzida do anel piridínico. Essas moléculas apresentam uma variedade de possíveis aplicações farmacológicas, apresentando atividade antimicrobiana, antioxidante, antitumoral, antitubercular, entre outras. No entanto, para a utilização segura dessa classe como princípio ativo na indústria farmacêutica, é necessário que se conheça a resistência desses compostos quanto a degradação química. Portanto, esse trabalho teve como objetivo sintetizar, uma diidropiridina, uma hexaidroquinolina e seis diferentes decaidroacridina e caracterizá-las por meio de FTIR, DSC e RMN, bem como averiguar sua resistência a degradação. Os produtos sintéticos obtidos foram então expostos a testes de degradação forçada de modo a determinar a resistência química dessas moléculas e verificar se os anéis laterais presentes nos derivados estudados interferem positivamente ou negativamente para a degradação das mesmas. Foram então obtidos espectros de ultravioleta de duas das moléculas sintetizadas, que foram comparados com espectros obtidos a partir dos produtos que passaram pelos testes de degradação termolítica e fotodegradação, comparando as bandas de absorção, o que indicaria que os produtos analisados passaram por um processo de degradação. Os testes termolíticos demonstram que ambas as moléculas apresentam elevada resistência a temperatura em períodos curtos de tempo, enquanto que nos testes de fotodegradação, foi determinado que a hexaidroquinolina apresenta uma resistência maior que a decaidroacridina, sendo a disponibilidade das carbonilas presentes na molécula para estabilizar os intermediários radicalares o principal contribuinte para o comportamento observado.

Palavras chaves: degradação forçada, síntese multicomponente, reação de Hantzsch, síntese orgânica, oxidação de compostos orgânicos

ABSTRACT

Dihydropyridines are heterocyclic organic compounds characterized by a six-membered ring containing a nitrogen atom in its structure and two insaturations, representing a reduced form of the pyridine ring. These molecules exhibit a wide range of potential pharmacological applications, including antimicrobial, antioxidant, antitumor, antitubercular activities, among others. However, for the safe use of this class of compounds as active pharmaceutical ingredients in the pharmaceutical industry, it is essential to understand their resistance to chemical degradation. Therefore, the aim of this work was to synthesize one dihydropyridine, one hexahydroquinoline, and six different decahydroacridines, and to characterize them by FTIR, DSC, and NMR, as well as to evaluate their resistance to degradation. The synthesized products were then subjected to forced degradation tests in order to determine their chemical stability and to verify whether the lateral rings present in the studied derivatives positively or negatively influence their degradation behavior. Ultraviolet spectra of two of the synthesized molecules were obtained and compared with the spectra of the products after thermolytic and photodegradation tests, by analyzing changes in absorption bands, which would indicate that the analyzed compounds underwent degradation processes. The thermolytic tests demonstrated that both molecules exhibit high resistance to temperature over short periods of time, whereas in the photodegradation tests it was determined that the hexahydroquinoline shows greater resistance than the decahydroacridine. This behavior is mainly attributed to the availability of carbonyl groups in the molecule to stabilize radical intermediates.

Keywords: forced degradation, multicomponent synthesis, Hantzsch reaction, organic synthesis, oxidation of organic compounds

INDICADORES DE IMPACTO

Esse trabalho tem como principal objetivo o melhor entendimento acerca do comportamento de substâncias com uma variedade de aplicações farmacológicas, expandindo o conhecimento existente sobre elas de forma a proporcionar maneiras mais seguras e eficazes de aplicar tais propriedades. Os resultados apresentados nessa pesquisa contribuem para o desenvolvimento da área da saúde e do bem-estar humano, visto que as substâncias estudadas apresentam diversos empregos possíveis na área médica, especialmente no contexto do tratamento e da prevenção de diferentes doenças. Além disso, a compreensão aprofundada das propriedades físico-químicas e do comportamento dessas substâncias fornece subsídios relevantes para o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, auxiliando na otimização de processos produtivos, no controle de qualidade e na melhoria da estabilidade e eficácia dos produtos finais. Esses avanços podem refletir diretamente na redução de custos, no aumento da segurança terapêutica e na ampliação do acesso a medicamentos mais eficientes. O conhecimento construído por meio dessa pesquisa contribui para a consolidação das bases científicas sobre as quais estudos futuros poderão se apoiar, estimulando novas investigações acadêmicas e aplicações tecnológicas. Dessa forma, o impacto da pesquisa se estende para além do meio científico, alcançando setores industriais e, principalmente, promovendo benefícios diretos e indiretos à sociedade, com reflexos positivos na saúde pública e na qualidade de vida da população.

IMPACT INDICATORS

This work has as its main objective a better understanding of the behavior of substances with a wide range of pharmacological applications, expanding existing knowledge in order to provide safer and more effective ways to apply their properties. The results presented in this research contribute to the development of the health and human well-being fields, as the studied substances exhibit several potential applications in the medical area, particularly in the context of treatment and prevention of different diseases. Furthermore, the in-depth understanding of the physicochemical properties and behavior of these substances provides relevant support for the development of new pharmaceutical formulations, assisting in the optimization of production processes, quality control, and improvement of the stability and efficacy of final products. These advances may directly result in cost reduction, increased therapeutic safety, and broader access to more effective medications. The knowledge generated through this research contributes to the consolidation of scientific foundations upon which future studies can be built, fostering new academic investigations and technological applications. In this way, the impact of the research extends beyond the scientific community, reaching industrial sectors and, most importantly, promoting direct and indirect benefits to society, with positive effects on public health and overall quality of life.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diidropiridina e seus derivados	15
Figura 2 - Reação de Strecker	16
Figura 3 - Reação de Biginelli	17
Figura 4 - Reação de Mannich	17
Figura 5 - Reação de Passerini	17
Figura 6 - Reação de Ugi	18
Figura 7 - Síntese de Hantzsch e produtos obtíveis	19
Figura 8 - Estrutura de uma diidropiridina	20
Figura 9 - Diidropiridinas com atividades biológicas	20
Figura 10 - Núcleo de uma hexaidroquinolina	21
Figura 11 - Hexaidroquinolinas com atividade antitumoral	22
Figura 12 - Núcleo de uma decaidroacridina	22
Figura 13 - Decaidroacridinas com atividades biológicas	23
Figura 14 - Condensação aldólica entre o acetoacetato de etila e o benzaldeído	24
Figura 15 - Segundo ataque do acetoacetato de etila	24
Figura 16 - Formação da enamina	24
Figura 17 - Fechamento do heterociclo	25
Figura 18 - Remoção da hidroxila	25
Figura 19 - Obtenção da diidropirina final	26
Figura 20 - Remoção do hidrogênio do carbono 4	26
Figura 21 - Formação do hidroperóxido orgânico	27
Figura 22 - Quebra homolítica no hidroperóxido	27
Figura 23 - Formação da hidroxila na molécula inicial	28
Figura 24 - Formação do sistema aromático	28
Figura 25 - Formação da piridina final	29
Figura 26 - Reação de formação da diidropiridina estudada	33
Figura 27 - Reação de formação da hexaidroquinolina estudada	33
Figura 28 - Reação de formação de uma das decaidroacridinas estudadas	33
Figura 29 - Sistema de refluxo	35
Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H do composto HHQ. DMSO- d_6	38
Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto HHQ. DMSO- d_6	39
Figura 32 - Termograma de DSC do composto HHQ	41

Figura 33 - Espectro de FTIR do composto HHQ	42
Figura 34 - Termograma anômalo de DSC para o composto DHA1	43
Figura 35 - Formação de um amino-álcool a partir de duas moléculas do produto sintético ...	44
Figura 36 - Remoção da hidroxila e extensão do sistema conjugado	44
Figura 37 - Remoção do hidrogênio e formação da enamina	45
Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H do composto DHA1. DMSO- <i>d</i> 6	46
Figura 39 - Termograma de DSC do composto DHA1	47
Figura 40 - Espectro de FTIR do composto DHA1	48
Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H do composto DHA2. DMSO- <i>d</i> 6	49
Figura 42 - Termograma de DSC do composto DHA2	50
Figura 43 - Espectro de FTIR do composto DHA2	51
Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H do composto DHA3. DMSO- <i>d</i> 6	52
Figura 45 - Termograma de DSC do composto DHA3	53
Figura 46 - Espectro de FTIR do composto DHA3	54
Figura 47 - Espectro de RMN de ^1H do composto DHA4. DMSO- <i>d</i> 6	55
Figura 48 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto DHA4. DMSO- <i>d</i> 6	56
Figura 49 - Termograma de DSC do composto DHA4	57
Figura 50 - Espectro de FTIR do composto DHA4	58
Figura 51 - Formação do produto secundário	59
Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H do composto DHA5. DMSO- <i>d</i> 6	60
Figura 53 - Espectro de RMN de ^{19}F do composto DHA5. DMSO- <i>d</i> 6	61
Figura 54 - Termograma de DSC do composto DHA5	62
Figura 55 - Espectro de FTIR do composto DHA5	63
Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H do composto DHA6. DMSO- <i>d</i> 6	64
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{19}F do composto DHA6. DMSO- <i>d</i> 6	65
Figura 58 - Termograma de DSC para o composto DHA6	66
Figura 59 - Espectro de FTIR do composto DHA6	67
Figura 60 - Espectro UV para o composto HHQ em diferentes concentrações	68
Figura 61 - Regiões referentes as bandas de UV para a hexaidroquinolina	68
Figura 62 - Espectro UV para o composto DHA1 em diferentes concentrações	69
Figura 63 - Regiões referentes as bandas de UV para a decaidroacridina	70
Figura 64 - Curva analítica para a HHQ	71
Figura 65 - Curva analítica para a DHA1	72
Figura 66 - Hexaidroquinolina pós exposição térmica	73

Figura 67 - Decaidroacridina pós exposição térmica	74
Figura 68 - Hexaidroquinolina exposta a radiação ultravioleta em meio ácido	76
Figura 69 - Hexaidroquinolina exposta a radiação ultravioleta em meio básico	77
Figura 70 - Hexaidroquinolina exposta a radiação ultravioleta em meio básico	77
Figura 71 - Decaidroacridina exposta a radiação ultravioleta em meio ácido	79
Figura 72 - Sistema conjugado da decaidroacridina oxidada (octaidroacridina)	79
Figura 73 - Decaidroacridina exposta a radiação ultravioleta em meio neutro	80
Figura 74 - Decaidroacridina exposta a radiação ultravioleta em meio básico	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Derivados decaidroacridínicos estudados	34
Tabela 2 - Rendimentos das sínteses de decaidroacridinas	42

SUMÁRIO

1	Introdução	14
2	Referencial teórico	15
2.1	Reações multicomponentes	15
2.1.1	Exemplos de reações multicomponentes	16
2.1.2	Reação de Hantzsch	18
2.2	Produtos da síntese de Hantzsch	19
2.2.1	Diidropiridinas	20
2.2.2	Hexaidroquinolinas	21
2.2.3	Decaidroacridinas	22
2.3	Mecanismo da reação de Hantzsch	23
2.4	Mecanismo de oxidação de anéis diidropiridínicos	26
2.5	Degradação forçada e estudos de estabilidade	29
2.5.1	Degradação hidrolítica	30
2.5.2	Degradação termolítica	30
2.5.3	Fotodegradação.....	31
3.	Metodologia	31
3.1	Obtenção dos produtos sintéticos	31
3.2	Caracterização	35
3.3	Espectros de UV base	36
3.4	Exposição termolítica	36
3.5	Exposição à radiação ultravioleta	37
4	Resultados e discussão	37
4.1	Sínteses	37
4.1.1	Diidropiridina	37
4.1.2	Hexaidroquinolina	37
4.1.2.1	Espectro de RMN do composto HHQ	38
4.1.2.2	Termograma de DSC do composto HHQ.....	40
4.1.2.3	Espectro de FTIR do composto HHQ.....	41
4.1.3	Decaidroacridinas	42
4.1.3.1	DHA1	43
4.1.3.1.1	Espectro de RMN do composto DHA1.....	45
4.1.3.1.2	Termograma de DSC do composto DHA1	47
4.1.3.1.3	Espectro de FTIR do composto DHA1	48
4.1.3.2	DHA2	48

4.1.3.2.1	Espectro de RMN do composto DHA2	48
4.1.3.2.2	Termograma de DSC do composto DHA2	50
4.1.3.2.3	Espectro de FTIR do composto DHA2	51
4.1.3.3	DHA3	51
4.1.3.3.1	Espectro de RMN do composto DHA3	51
4.1.3.3.2	Termograma de DSC do composto DHA3	52
4.1.3.3.3	Espectro de FTIR do composto DHA3	53
4.1.3.4	DHA4	54
4.1.3.4.1	Espectro de RMN do composto DHA4	54
4.1.3.4.2	Termograma de DSC do composto DHA4	57
4.1.3.4.3	Espectro de FTIR do composto DHA4	57
4.1.3.4.4	Mecanismo de formação do produto secundário	58
4.1.3.5	DHA5	59
4.1.3.5.1	Espectro de RMN do composto DHA5	59
4.1.3.5.2	Termograma de DSC do composto DHA5	61
4.1.3.5.3	Espectro de FTIR do composto DHA5	62
4.1.3.6	DHA6	63
4.1.3.6.1	Espectro de RMN do composto DHA6	63
4.1.3.6.2	Termograma de DSC do composto DHA6	65
4.1.3.6.3	Espectro de FTIR do composto DHA6	66
4.2	Testes de estabilidade	67
4.2.1	Espectros base	67
4.2.1.1	Espectro UV para a hexaidroquinolina	67
4.2.1.2	Espectro UV para a decaidroacridina	69
4.2.2	Curva analítica	71
4.2.2.1	Curva analítica para a hexaidroquinolina	71
4.2.2.2	Curva analítica para a decaidroacridina	72
4.2.3	Degradação termolítica	73
4.2.3.1	Degradação termolítica da hexaidroquinolina	73
4.2.3.2	Degradação termolítica da decaidroacridina	74
4.2.4	Exposição à radiação ultravioleta	75
4.2.4.1	Hexaidroquinolina exposta à radiação ultravioleta	75
4.2.4.2	Decaidroacridina exposta a radiação ultravioleta	78
5	Conclusão	82
	Referências	83

1 Introdução

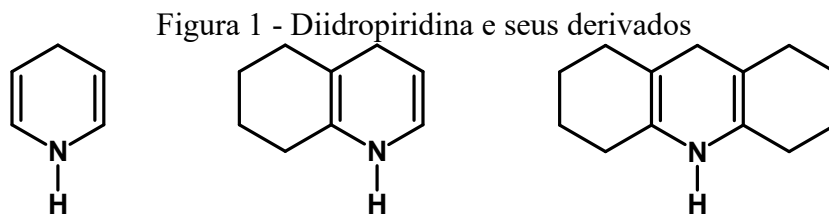
A síntese e obtenção de moléculas heterocíclicas tem recebido um grande foco científico, perceptível pelo fato de que quase um terço das publicações na área de química orgânica são voltadas para discutir moléculas que apresentam em sua estrutura uma cadeia carbônica cíclica contendo um heteroátomo, normalmente um nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Esse grande interesse está fortemente conectado aos diversos estudos que apontam para uma grande variedade de aplicações biológicas de moléculas dessa classe, levantando a possibilidade de se utilizar derivados dessa classe de moléculas para uma vasta gama de produtos farmacêuticos (MOTAMED, *et al.*, 2024; KAUR, *et al.*, 2017).

Dentre os sistemas heterocíclicos, destacam-se as diidropiridinas. Essa classe de moléculas pode ser obtida naturalmente ou artificialmente e é constituída por um anel de seis membros contendo um átomo de nitrogênio e duas insaturações (PACHIPULUSU, *et al.*, 2024). Uma grande variedade de moléculas dessa classe já foi reportada na literatura como potenciais princípios ativos de medicamentos devido a gama de atividades biológicas apresentada por seus derivados, como atividade antimicrobiana, antioxidante, antitumoral, entre outras (WEI, *et al.*, 2021).

A forma mais comum de obtenção desses compostos é através de uma reação de Hantzsch, uma síntese multicomponente na qual, em um único frasco reacional, são inseridos três ou mais reagentes, levando a formação do produto final em uma única etapa. Reações desse tipo são econômicas, eficientes e apresentam uma alta eficiência atômica, ou seja, boa parte dos átomos provenientes dos reagentes estão incorporados no produto final. Além disso, reações multicomponente apresentam um rendimento elevado com relação a processos de síntese linear ou convergente, tendo em vista a redução de processos totais necessários para a obtenção dos produtos finais. Para o caso da síntese de Hantzsch, trata-se de uma ciclocondensação entre dois equivalentes estequiométricos de compostos β -dicarbonílicos, podendo-se utilizar dois equivalentes do mesmo reagente para obter produtos simétricos, ou dois reagentes diferentes para moléculas assimétricas, um aldeído e uma fonte de nitrogênio (amônia ou amina primária) em ácido acético ou etanol em refluxo como solvente (KHAZAEI, *et al.*, 2018; RANJBAR, *et al.*, 2018).

De acordo com os reagentes utilizados para essa síntese, é possível obter outras classes de moléculas derivadas da diidropiridina, como as hexaidroquinolinas e as decaidroacridinas, expandindo ainda mais potenciais usos, tendo em vista que essas classes também apresentam

estudos relatando atividades biológicas (MILOVANOVIC, *et al.*, 2021). A figura 1 mostra as três classes.



Legenda: da esquerda para a direita, diidropiridina, hexaidroquinolina, decaidroacridina

Fonte: do autor (2026)

No entanto, é fundamental ressaltar a importância de se conhecer a estabilidade de moléculas que serão utilizadas como princípio ativo de medicamentos, tendo em vista que a degradação dessas moléculas pode levar a perda de eficiência da droga ou mesmo provocar efeitos colaterais indesejáveis. Assim, é importante entender os mecanismos pelos quais os produtos sintéticos são degradados, a fim de estabelecer medidas a serem tomadas durante a fabricação dos fármacos, tendo como objetivo prevenir e/ou minimizar a degradação do princípio ativo. Para isso, é necessário submeter os produtos sintéticos a condições de estresse em um ambiente controlado, a fim de avaliar como a molécula se comporta quando exposta a possíveis situações adversas (DE ALVARENGA, CARNEIRO, 2019).

O objetivo principal deste trabalho é então sintetizar e avaliar a estabilidade de derivados diidropirínicos quando expostas a condições extremas de temperatura, irradiação ultravioleta e pH, bem como avaliar o comportamento do anel central quando as cadeias laterais conectadas a ele são abertas ou fechadas, a fim de determinar a segurança com que elas podem ser utilizadas na produção de itens com valor agregado como medicamentos.

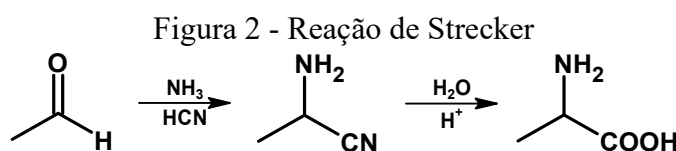
2 Referencial teórico

2.1 Reações multicomponentes

Uma reação multicomponente consiste em uma reação na qual são utilizados três ou mais materiais de partida e a grande maioria dos átomos presentes nos reagentes serão encontrados no produto obtido (BOTTA, *et al.* 2022). O principal objetivo desse processo é reduzir o número de processos, enquanto são evitadas etapas de purificação e isolamento de intermediários de síntese (PATEL, *et al.*, 2021). Tais sínteses são muito estudadas no contexto

de obtenção de heterociclos substituídos devido a variedade de aplicações farmacológicas relacionadas desses compostos (EZZATZADEH, HOSSAINI, 2019).

O exemplo de reação multicomponente mais antigo relatado na literatura é a reação de Strecker, que se trata de um método simples de sintetizar aminoácidos em escala laboratorial e industrial. A síntese se inicia com a produção de uma imina por meio da condensação de uma cetona ou aldeído com a amônia, posteriormente, a imina reage com o íon CN^- para gerar as α -aminonitrilas que são hidrolisadas para que seja obtido um α -aminoácido, como mostrada na figura 2 (MING, *et al.*, 2020). Destaca-se ainda que essa foi a primeira instância de um aminoácido sendo obtido de maneira sintética (CORES, *et al.* 2022).



Fonte: do autor (2026)

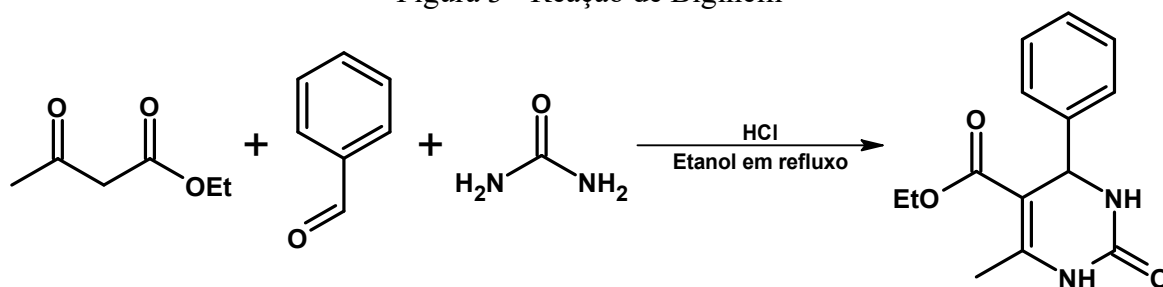
Por conta das vantagens metodológicas e do rendimento superior quando comparado com sínteses lineares ou convergentes que visam obter os mesmos produtos, além de apresentarem uma melhor economia atômica e menores tempos de reação, as sínteses multicomponentes passaram a ter mais espaço nas pesquisas de compostos potencialmente bioativos (CARVALHO, *et al.*, 2023; BHASKARUNI, *et al.*, 2019). Além disso, com as pesquisas que indicam possíveis aplicações dos produtos obtidos por esses métodos, o interesse comercial aumenta, propiciando a expansão dos estudos na área (ABDELLA, *et al.*, 2020).

2.1.1 Exemplos de reações multicomponentes

Além da reação de Strecker previamente mencionada, diversas reações multicomponentes foram descobertas com o passar dos anos, como as reações de Biginelli, Mannich, Passerini, Ugi e Hantzsch.

A reação de Biginelli, apresentada na figura 3, consiste em uma reação tricomponente com participação do acetoacetato de etila, o benzaldeído e a uréia, utilizando o etanol como solvente em refluxo e o HCl como catalisador, obtendo uma 3,4-diidropirimidin-2-ona como produto (DO NASCIMENTO, *et al.*, 2020).

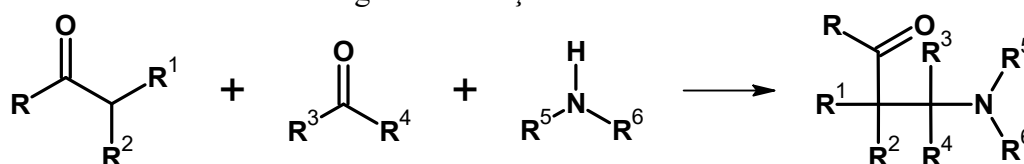
Figura 3 - Reação de Biginelli



Fonte: do autor (2026)

Para a reação de Mannich, como mostrado na figura 4, são utilizados uma cetona ou aldeído, uma amina primária, secundária ou amônia e um aldeído não enolizável, obtendo uma amina alquilada como produto (LAMBERTH, 2020).

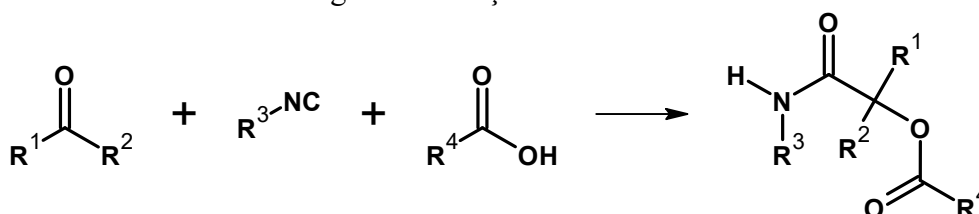
Figura 4 - Reação de Mannich



Fonte: do autor (2026)

No caso da reação de Passerini, são utilizados um ácido carboxílico, um aldeído ou cetona e uma isonitrila, levando a formação de uma α -aciloxicarboxiamida como produto, como esquematizado na figura 5 (CARVALHO, *et al.*, 2023).

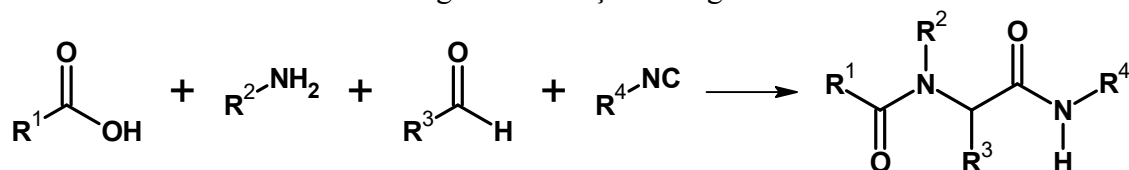
Figura 5 - Reação de Passerini



Fonte: do autor (2026)

A reação de Ugi trata-se de uma condensação entre um ácido carboxílico, uma amina, um aldeído e uma isonitrila, sendo esse um eficiente método para a produção de derivados da α -aminoacilamida, como pode ser visto na figura 6 (AYVAZ, *et al.*, 2023). Essa reação propicia a obtenção de moléculas com um alto índice de complexidade molecular com grande relevância para a pesquisa na área de química medicinal (VEENA, *et al.*, 2022).

Figura 6 - Reação de Ugi



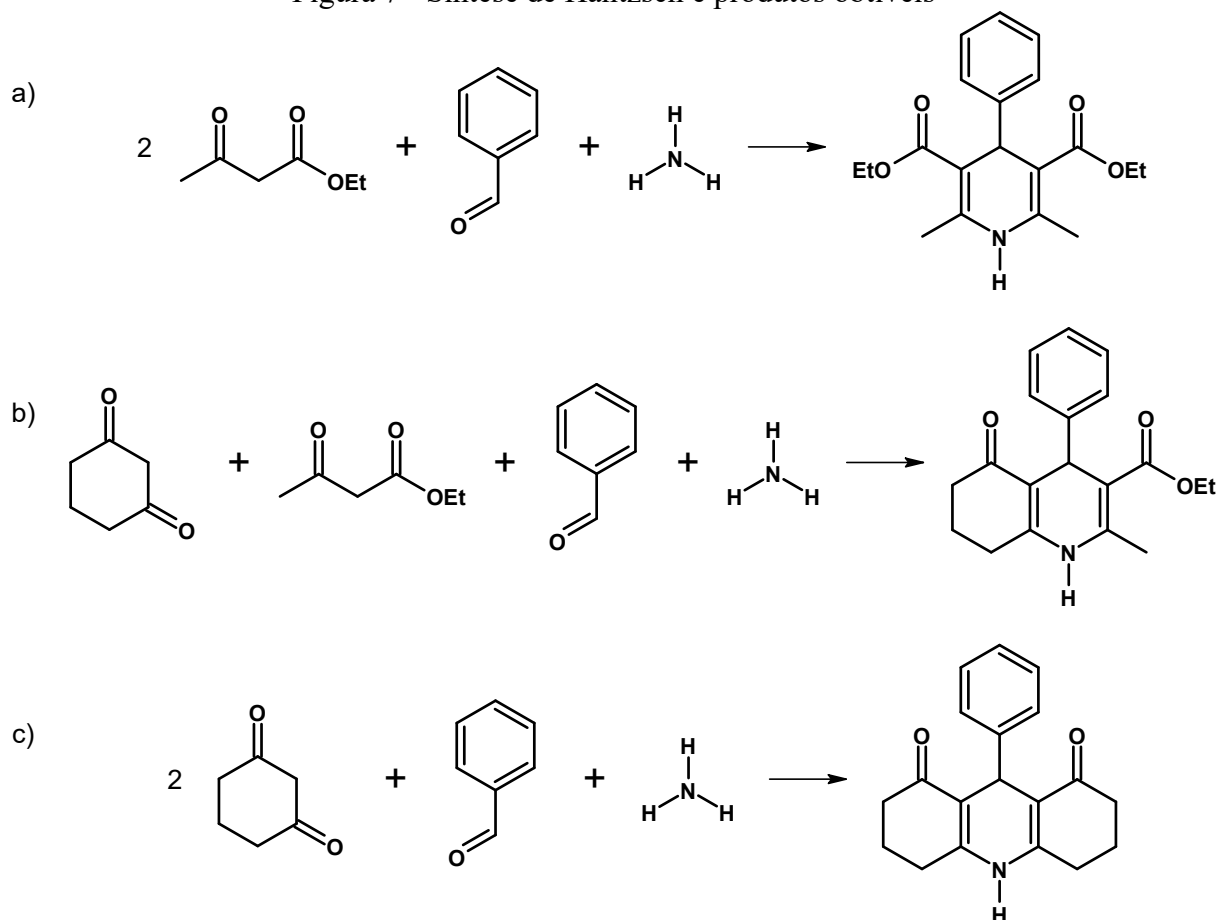
Fonte: do autor (2026)

2.1.2 Reação de Hantzsch

A reação de Hantzsch foi descoberta por Arthur Rudolph Hantzsch em 1882 e consiste em uma reação com participação de quatro reagentes, dois equivalentes estequiométricos de compostos β -dicarbonílicos, um aldeído e uma fonte de nitrogênio. Quanto aos compostos β -dicarbonílicos, comumente são utilizados β -cetoésteres ou derivados cicloexan-1,3-diona, podendo utilizar-se dois equivalentes de um único reagente para obter moléculas simétricas, enquanto que moléculas assimétricas podem ser obtidas através da utilização de um equivalente de dois reagentes diferentes. Como fonte de nitrogênio, amônia ou aminas primárias podem ser utilizadas (aminas secundárias ou terciárias impedem a reação). Já para o aldeído, tanto alifáticos quanto aromáticos podem ser utilizados (SAINI, *et al.*, 2023; TELEB, *et al.*, 2024).

A figura 7 mostra um esquema com os possíveis produtos obtíveis por meio dessa síntese, de acordo com variações dos compostos β -dicarbonílicos.

Figura 7 - Síntese de Hantzsch e produtos obtíveis



Fonte: do autor (2026)

Em a, dois equivalentes do acetoacetato de etila são usados para levar a formação de uma diidropiridina, em b, um equivalente do acetoacetato de etila e um da cicloexan-1,3-diona são usados para obter uma hexaidroquinolina, enquanto que em c, dois equivalentes da cicloexan-1,3-diona participam da reação levando a síntese de uma decaidroacridina.

2.2 Produtos da síntese de Hantzsch

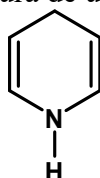
As moléculas obtíveis por meio da síntese de Hantzsch são classificadas como sistemas heterocíclicos. Tais sistemas são caracterizados por conterem um heteroátomo em sua cadeia carbônica cíclica, normalmente um nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e possuem uma enorme importância na área da química orgânica, visto que quase um terço das publicações da área envolvem moléculas desse tipo. Além disso, esses compostos possuem uma posição importante na química medicinal devido a variedade de atividades biológicas desses compostos, resultando

em uma vasta gama de aplicações farmacológicas. (MOTAMED, *et al.*, 2024; KAUR, *et al.*, 2017).

2.2.1 Diidropiridinas

As diidropiridinas são compostos heterocíclicos que ocorrem de forma natural e consistem em anéis de seis membros contendo um átomo de nitrogênio e duas insaturações, como mostrando na figura 8 (PACHIPULUSU, *et al.*, 2024).

Figura 8 - Estrutura de uma diidropiridina

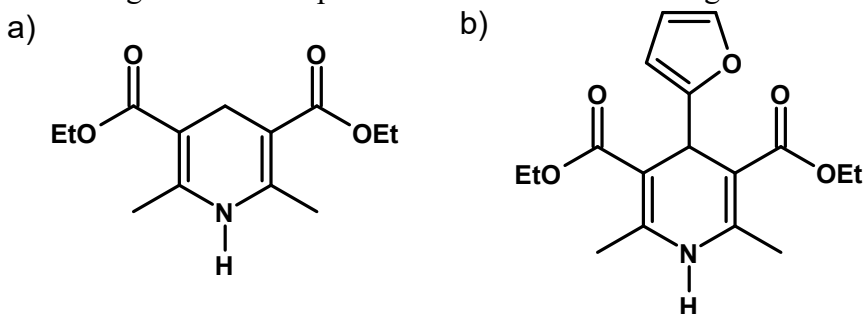


Fonte: do autor (2026)

Uma grande variedade de moléculas dessa classe já foi reportada na literatura apresentando uma vasta gama de aplicações farmacológicas, destacando sua aplicação no tratamento de doenças cardiovasculares, mas também apresentando atividade antimicrobiana, antioxidante, antitumoral, antitubercular, entre outras (WEI, *et al.*, 2021; KUMARI, *et al.*, 2019).

Como exemplos, é possível citar o trabalho desenvolvido por Ahn e colaboradores que detalham a atividade anticancerígena da molécula apresentada na imagem 9.a, enquanto que no trabalho de Bajaj e colaboradores, é relatada atividade antibacteriana para a molécula presente na figura 9.b (AHN, *et al.*, 2018; BAJAJ, *et al.*, 2017)

Figura 9 - Diidropiridinas com atividades biológicas

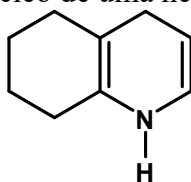


Fonte: do autor (2026)

2.2.2 Hexaidroquinolinas

As hexaidroquinolinas apresentam dois anéis de seis membros fundidos, contendo um átomo de nitrogênio em um deles e duas insaturações. Embora essas insaturações possam estar em qualquer posição do anel e ainda ser classificada como uma hexaidroquinolina, as obtidas por meio da síntese de Hantzsch sempre tem a estrutura mostrada na figura 10 (RANJBAR, *et al.*, 2018).

Figura 10 - Núcleo de uma hexaidroquinolina

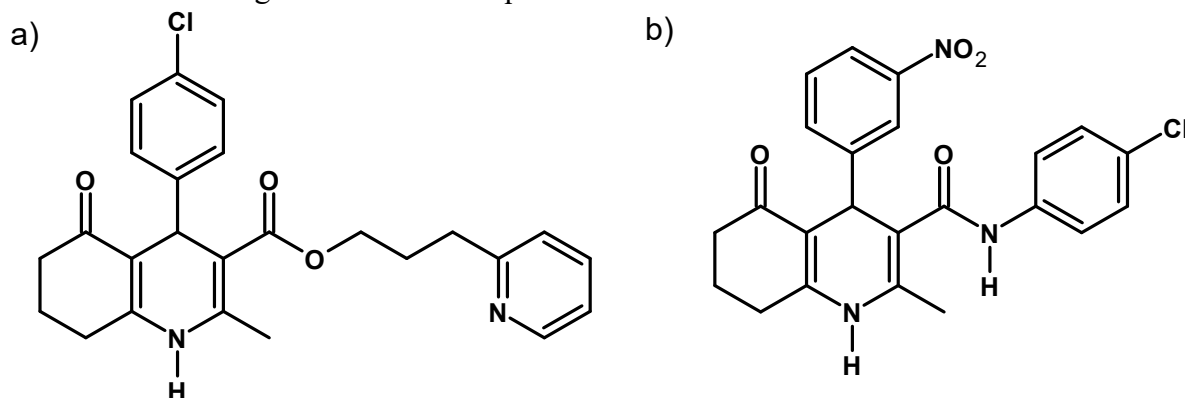


Fonte: do autor (2026)

Quanto a aplicação dessa classe na indústria farmacêutica, estudos demonstram que derivados dessa molécula apresentam uma grande variedade de atividades biológicas que variam de acordo com os substituintes conectados ao núcleo central, como por atividade modeladora dos canais de cálcio do tipo L, que são responsáveis pela regulação das contrações de células musculares, podendo ser utilizadas para o tratamento de doenças cardiovasculares, atividade anticancerígena, antifúngica, antibacteriana, antioxidante, antiinflamatória, anti-diabética, entre outras (RANJBAR, *et al.*, 2018).

Exemplos de trabalho que estudam moléculas dessa classe são os trabalhos desenvolvidos por Ranjbar e colaboradores (figura 11.a) e Shahraki e colaboradores (figura 11.b). Ambos os trabalhos apresentam moléculas que apresentam atividades antitumorais (RANJBAR, *et al.*, 2019; SHAHRAKI, *et al.*, 2017).

Figura 11 - Hexaidroquinolinas com atividade antitumoral

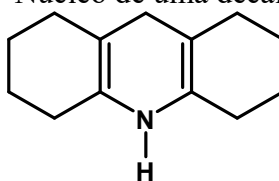


Fonte: do autor (2026)

2.2.3 Decaidroacridinas

As decaidroacridinas são compostas de três anéis de seis membros fundidos linearmente, contendo um átomo de nitrogênio do anel central como mostrado na figura 12.

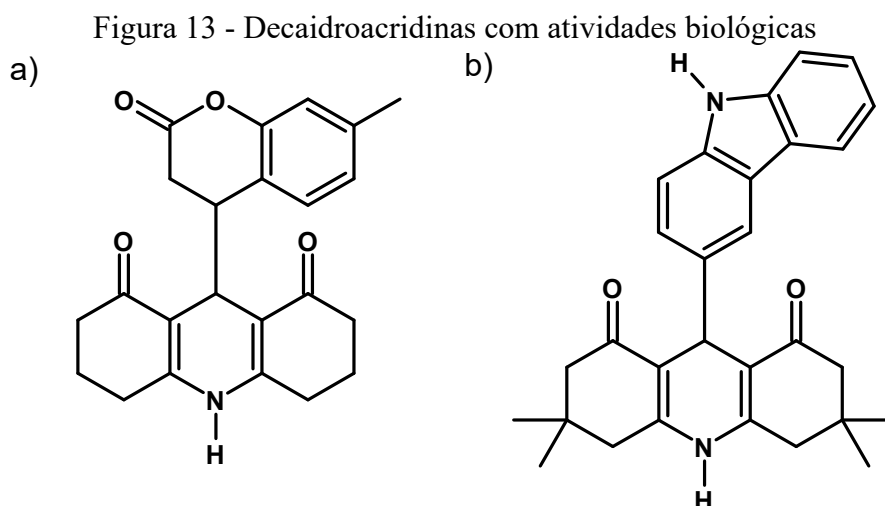
Figura 12 - Núcleo de uma decaidroacridina



Fonte: do autor (2026)

Com relação a aplicações dessa classe de moléculas, trabalhos demonstram que, com variações dos substituintes conectados ao anel central, moléculas podem apresentar atividades anti-inflamatórias, antibacterianas, antimicrobiana, antitumoral, calmante, entre outras (LAGO, *et al.*, 2023).

Como exemplos de trabalhos que descrevem as atividades biológicas de moléculas dessa classe, o trabalho escrito por Madar e colaboradores relata atividade anti-inflamatória enquanto que o trabalho de Venkatapathy e colaboradores descreve atividade antimicrobiana. A figura 13 apresenta ambas as moléculas, sendo a) a estudada por Madar e b) a estudada por Venkatapathy (MADAR, *et al.*, 2020; VENKATAPATHY, *et al.*, 2020).



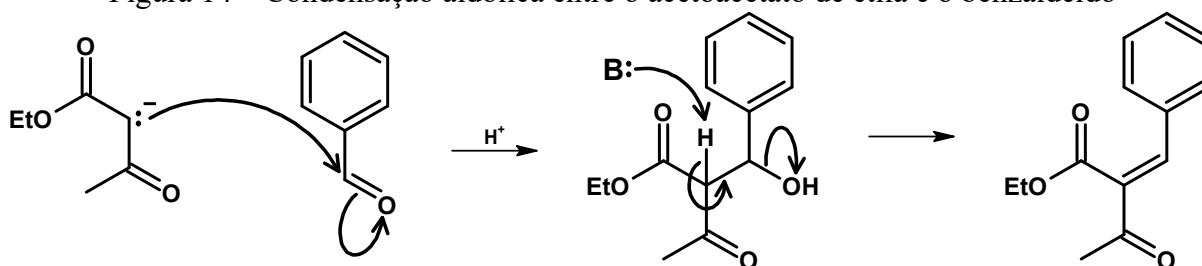
Fonte: do autor (2026)

2.3 Mecanismo da reação de Hantzsch

O estudo do mecanismo pelo qual a reação de Hantzsch se processa é uma tarefa complexa, devido ao fato de diversos caminhos reacionais serem possíveis. No entanto, o mecanismo com maior aceitação na literatura passa pela formação de um acceptor de Michael e de uma enamina (DE LIMA, *et al.*, 2024). Abaixo está descrito o mecanismo de formação de uma diidropiridina, usando como reagentes o acetoacetato de etila, o benzaldeído e a amônia, mas vale ressaltar que alterações nos compostos β -dicarbonílicos levarão a formação dos outros produtos possíveis.

Inicialmente, um dos hidrogênios do carbono α do acetoacetato de etila é removido, levando a formação de um ânion enolato, capaz de se estabilizar por meio de ressonância com as carbonilas, justificando a alta acidez do hidrogênio removido. Os elétrons livres resultantes dessa remoção podem então acessar o orbital π antiligante da carbonila do benzaldeído, rompendo a ligação π , deslocando os elétrons na direção do oxigênio, por onde um hidrogênio do meio é capturado, levando a formação de um aldól. Esse aldól ainda apresenta um hidrogênio em um carbono vizinho a uma carbonila que pode ser removido por meio de uma base, levando a formação de uma nova ligação dupla entre os carbonos, expulsando a hidroxila da molécula. Embora o grupo OH^- não seja um bom grupo abandonador, o sistema conjugado presente no intermediário formado justifica sua saída (KATRITZKY; OSTERCAMP; YOUSAF, 1986).

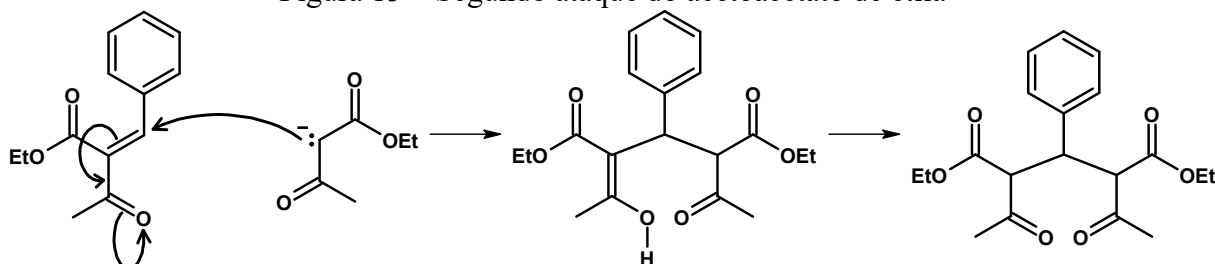
Figura 14 – Condensação aldólica entre o acetoacetato de etila e o benzaldeído



Fonte: do autor (2026)

Posteriormente, uma segunda molécula de acetoacetato de etila passa pela formação de um ânion enolato, possibilitando então uma adição conjugada ao acceptor de Michael formado previamente, levando a formação de um álcool secundário. Por meio de um equilíbrio ceto-enólico, a carbonila é reestabelecida (KATRITZKY; OSTERCAMP; YOUSAF, 1986).

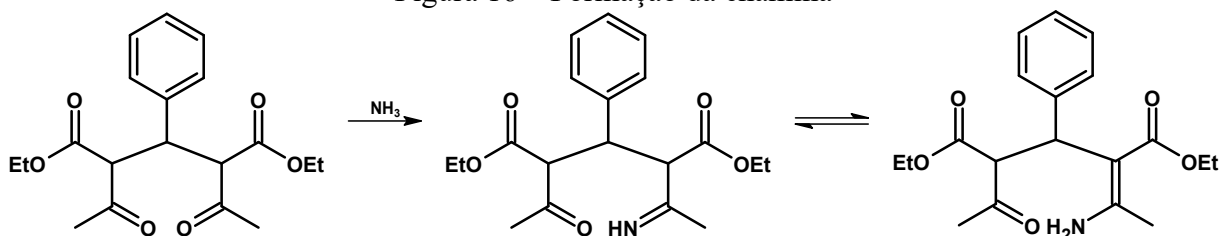
Figura 15 – Segundo ataque do acetoacetato de etila



Fonte: do autor (2026)

Em seguida, uma das carbonilas cetônicas será convertida em uma imina por meio de uma reação com a amônia. A imina formada é então convertida em um intermediário enamina por meio de uma tautomerização (KATRITZKY; OSTERCAMP; YOUSAF, 1986).

Figura 16 – Formação da enamina

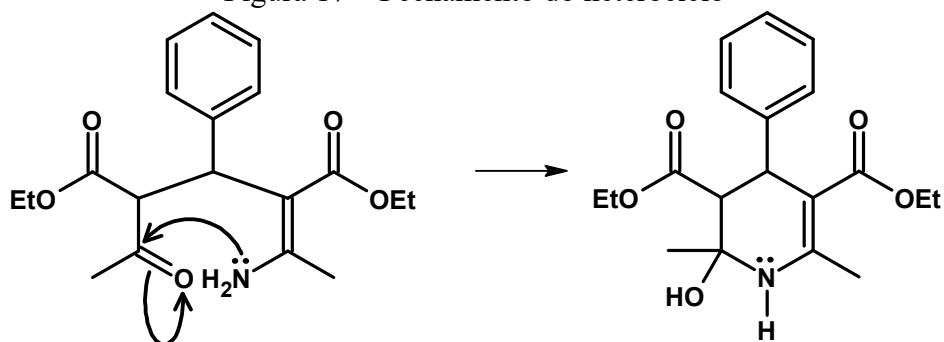


Fonte: do autor (2026)

Através do intermediário enamina, o sistema é então ciclizado. Os elétrons livres do nitrogênio interagem com o orbital π antiligante da carbonila presente do outro lado da molécula, quebrando a ligação dupla $C=O$, alocando uma carga negativa no oxigênio, para onde um próton

ligado ao nitrogênio e transferido levando a formação de uma hidroxila (MARSI; TORRE, 1964; MEYERS; SIRCAR; SINGH, 1967).

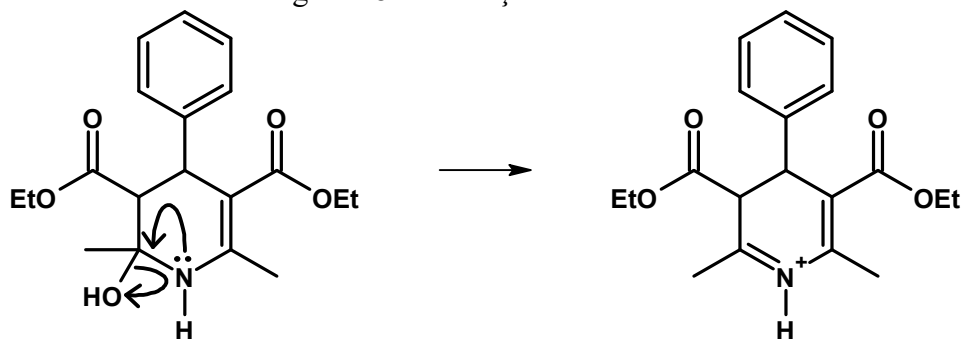
Figura 17 – Fechamento do heterociclo



Fonte: do autor (2026)

Subsequentemente, o par de elétrons sobre o nitrogênio realiza um ataque ao orbital δ antiligante da ligação C–O, resultando na saída da hidroxila que é justificada pela formação de um sistema conjugado (LI, 2005).

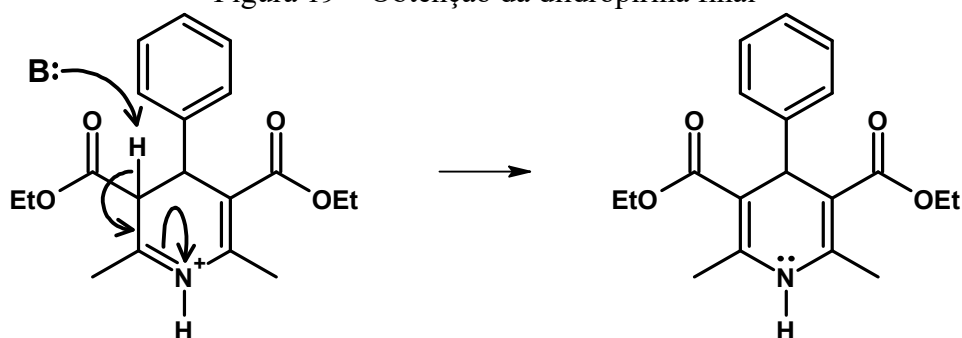
Figura 18 – Remoção da hidroxila



Fonte: do autor (2026)

Por fim, o hidrogênio ácido vizinho a carbonila é removido por uma base e os elétrons livres da ligação quebrada interagem com o orbital π antiligante C=N, quebrando a ligação dupla e alocando o par de elétrons sobre o nitrogênio, levando a neutralização da molécula e a formação do produto final (LI, 2005).

Figura 19 – Obtenção da diidropirina final



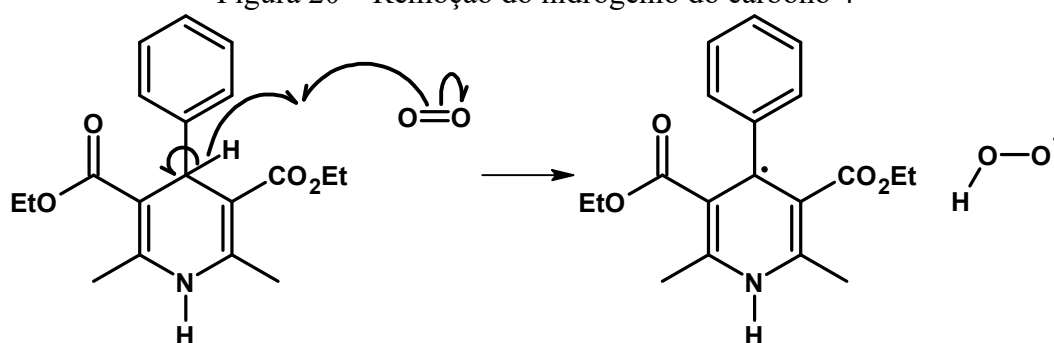
Fonte: do autor (2026)

2.4 Mecanismo de oxidação de anéis diidropiridínicos

O mecanismo de oxidação varia levemente de acordo com o agente oxidante que entra em contato com a molécula, abaixo será descrito o processo envolvendo o oxigênio, tendo em vista que é o mecanismo mais comum pelo qual a oxidação irá se processar.

Inicialmente, uma quebra homolítica da ligação π da molécula de oxigênio levando a formação de radicais em ambos os lados da molécula. Um desses radicais promove então uma ruptura homolítica da ligação entre um hidrogênio e o carbono 4 do anel diidropiridínico, capturando o hidrogênio, levando a formação de um hidroperóxido radical, e levando a formação de um radical orgânico muito estável no anel devido ao fato do carbono radical ser terciário e haver a possibilidade de ressonância com as ligações duplas vizinhas, deslocalizando o radical (MEMARIAN, *et al.*, 2009).

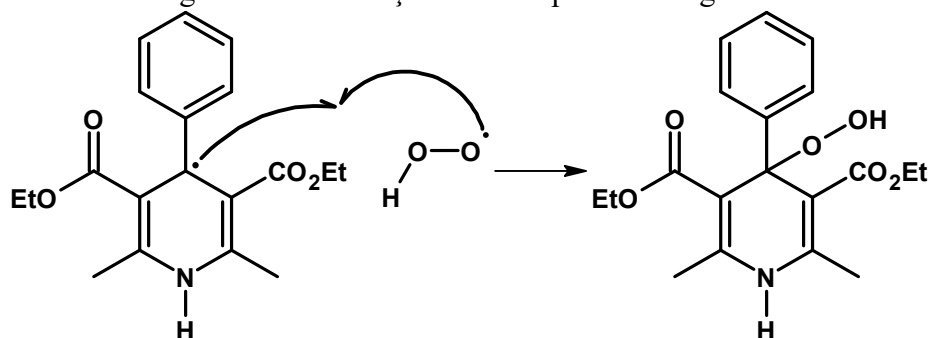
Figura 20 – Remoção do hidrogênio do carbono 4



Fonte: do autor (2026)

Posteriormente, o hidroperóxido radical formado pode se conectar ao anel estabelecendo uma nova ligação carbono-oxigênio, formando assim um hidroperóxido orgânico (MEMARIAN, *et al.*, 2009).

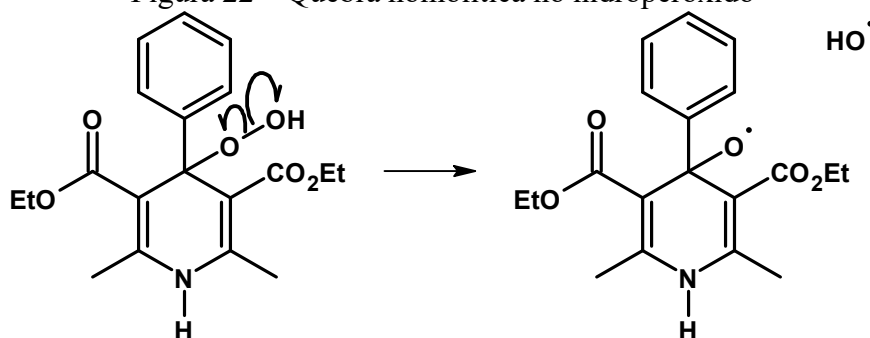
Figura 21 – Formação do hidroperóxido orgânico



Fonte: do autor (2026)

No entanto, o hidroperóxido orgânico ainda apresenta uma ligação entre dois átomos altamente eletronegativos, o que possibilita novamente o rompimento da mesma de forma homolítica, formando uma molécula orgânica com um oxigênio radical e um radical hidroxila (JANANI, *et al.*, 2021).

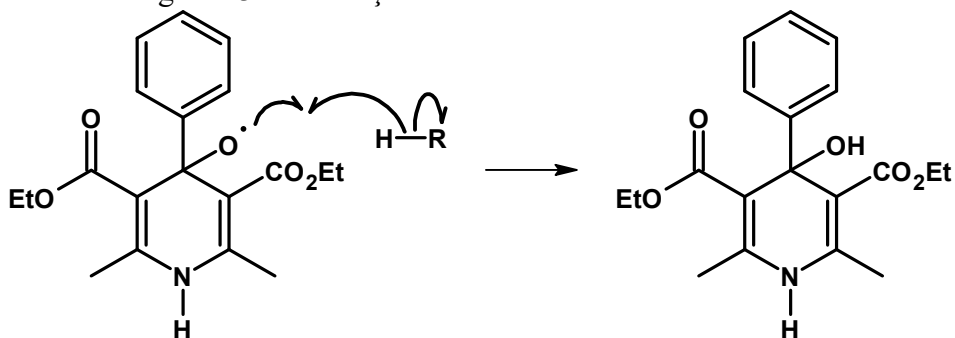
Figura 22 – Quebra homolítica no hidroperóxido



Fonte: do autor (2026)

Esses radicais formados irão então capturar hidrogênios de outras moléculas que possam estabilizar o radical por ressonância, como por exemplo, uma segunda molécula de diidropiridina, para formar um grupo hidroxila. Na figura abaixo, o grupo R representa toda a molécula de diidropiridina, deixando representado apenas o hidrogênio que será removido, que está na mesma posição onde esse tipo de ataque ocorreu anteriormente (XING, *et al.*, 2010).

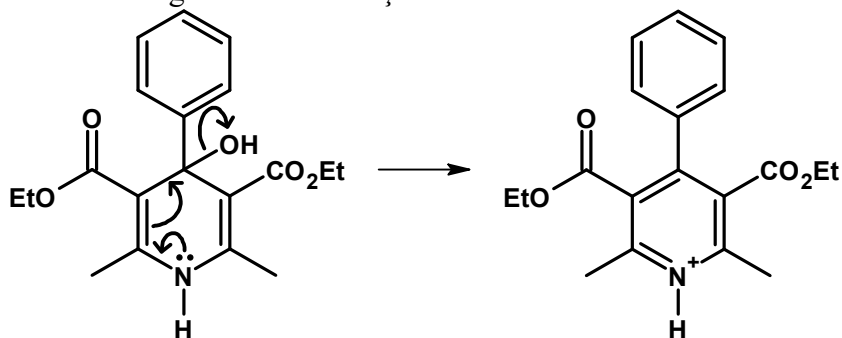
Figura 23 – Formação da hidroxila na molécula inicial



Fonte: do autor (2026)

Em seguida, o par de elétrons sobre o nitrogênio pode entrar em ressonância com o anel, levando a expulsão do grupo hidroxila. Embora um OH^- seja um grupo abandonador ruim, o sistema aromático formado justifica sua saída (MEMARIAN, *et al.*, 2009).

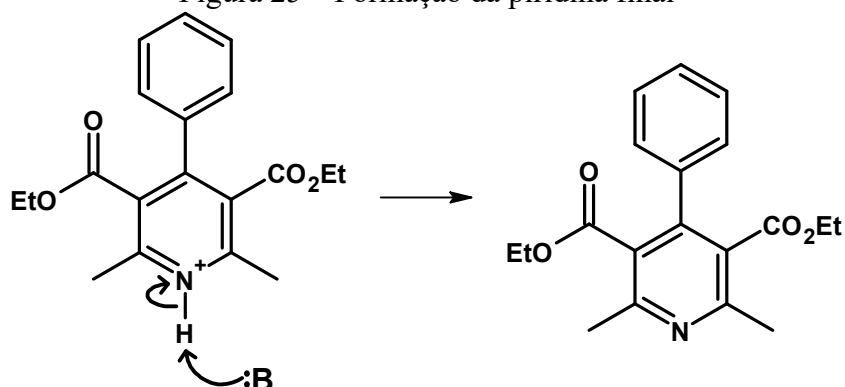
Figura 24 – Formação do sistema aromático



Fonte: do autor (2026)

Por fim, uma base é responsável por remover o hidrogênio ligado ao nitrogênio, deslocando o par de elétrons da ligação na direção do nitrogênio que se encontrava com carga positiva, levando a neutralização da molécula (XING, *et al.*, 2010).

Figura 25 – Formação da piridina final



Fonte: do autor (2026)

2.5 Degradação forçada e estudos de estabilidade

A estabilidade de moléculas comercializadas como fármacos é um tema de grande importância tendo em vista a segurança e a eficácia do medicamento para o consumidor final. Tendo em vista a regulamentação de produtos farmacológicos, diversas agências em todo o mundo estipulam normas extremamente rígidas de segurança para essa classe de produtos, como por exemplo a FDA (Food and Drug Administration) e a ICH (International Conference on Harmonisation) exigem dados de testes de estabilidade para averiguar como a qualidade de substâncias farmacológicas é afetada pelo tempo sob condições ambientais diversas (BLESSY, *et al.*, 2013). Com relação ao território nacional, essa regulamentação é feita pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) por meio do guia nº79/2025. A obtenção desses dados é feita por meio de exposição da molécula estudada a condições mais severas e exageradas do que aquelas utilizadas em testes de longo prazo (JOCIC, *et al.*, 2009)

De acordo com a ICH, testes de degradação forçada de substâncias são fundamentais para identificar possíveis produtos de degradação e para estabelecer os possíveis caminhos pelos quais tais degradações acontecem (PHECHKRAJANG, *et al.*, 2017). Além disso, essas diretrizes contribuem para o desenvolvimento de metodologias analíticas, por meio das quais é facilitado o entendimento das propriedades do princípio ativo de formulações, bem como determinar a estabilidade química intrínseca do medicamento que está sendo desenvolvido (BLESSY, *et al.*, 2013).

Para que seja determinada a estabilidade de um composto, o mesmo deve ser submetido a diferentes soluções com variações de pH, na presença de luz e oxigênio, bem como altas temperaturas e níveis de umidade. É recomendável que tais testes sejam realizados ainda no começo do processo de fabricação do fármaco, visando a rápida identificação de possíveis

problemas na formulação para que eles possam ser corrigidos antes de prosseguir para subseqüentes fases de desenvolvimento (IRAM, *et al.*, 2016).

2.5.1 Degradação hidrolítica

A degradação hidrolítica é um dos métodos mais comuns para se determinar a estabilidade química de um composto. A análise da resistência de um composto a hidrólise varia drasticamente entre diferentes estudos, sendo empregadas desde de soluções diluídas de pH ácido ou básico em temperatura ambiente, até soluções concentradas em temperatura de refluxo (ZELESKY, *et al.*, 2023).

A degradação pode ser executada em meio ácido, neutro ou básico e envolve a ionização de grupos funcionais presentes na molécula, sendo que, de maneira geral, HCl ou H₂SO₄ (0,1 a 1M) são utilizados para a realização da hidrólise ácida, enquanto que a utilização de NaOH ou KOH (0,1 a 1M) é sugerida para a hidrólise básica. Os testes de degradação hidrolítica são comumente realizados em meio 100% aquoso, exceto em casos específicos onde a molécula analisada é pouco solúvel em água, onde faz-se necessário o uso de cossolventes para possibilitar o estudo. Os testes são realizados inicialmente a temperatura ambiente e, no caso de não haver degradação, a temperatura é elevada a uma faixa de 50 – 70°C. (RAVISANKAR, *et al.*, 2017).

2.5.2 Degradação termolítica

A exposição a altas temperaturas é um teste muito comum para se determinar a estabilidade de uma molécula. Por meio da equação de Arrhenius descrita abaixo (Eq. 1), é possível determinar que o aumento da temperatura (T) leva a um aumento da constante de velocidade de uma reação (k).

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (\text{Eq. 1})$$

Assim, o aumento da temperatura leva ao aumento do aparecimento de produtos de degradação durante o processo de armazenagem e fabricação de produtos farmacêuticos. Exemplos de reações que sofrem alterações na velocidade com que acontecem de acordo com o aumento de temperatura da amostra são reações de pirólise, descarboxilação, hidrólise ou rearranjos. Metodologicamente, as temperaturas sugeridas para se submeter o objeto de estudo

variam de 40 a 120°C, com um período de exposição de alguns dias (RAVISANKAR, *et al.*, 2017).

2.5.3 Fotodegradação

A exposição à radiação ultravioleta promove processos degradativos em moléculas orgânicas, como a oxidação ou clivagem dos compostos. Esse processo é relevante quando se trata de princípios ativos de medicamentos uma vez que modificações em sua estrutura pode acarretar na diminuição ou perda da efetividade enquanto medicamento. Nesse contexto, a fotoinstabilidade é considerada um parâmetro crítico quando se trata da produção de medicamentos, visando garantir a qualidade e segurança do produto final (SEETHALEKSHMI, *et al.*, 2021).

Para a condução dos testes para determinação da sensibilidade fotodegradativa de um composto, o produto deve ser exposto a condições controladas de irradiação luminosa mais intensa do que aquelas encontradas no armazenamento normal, de forma a induzir a degradação de forma acelerada. Tipicamente, uma amostra é irradiada por radiação UV e/ou visível dentro de uma câmara fechada, com condições controladas de intensidade luminosa, tempo de exposição e temperatura. Frequentemente, esses testes são realizados em paralelo com outras condições de estresse (hidrólise ácida/básica, oxidação e temperatura) para uma melhor compreensão do perfil degradativo do composto estudado (ZELENSKY, *et al.*, 2023).

3 Metodologia

3.1 Obtenção dos produtos sintéticos

Todas as sínteses foram realizadas no laboratório de bioquímica do departamento de química (DQI) da Universidade Federal de Lavras (UFLA). Abaixo, estão listados os reagentes e solventes que foram utilizados nas sínteses:

- Benzaldeído 99% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto – B1334-1L
- 2-cloro-benzaldeído 99% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto – 124974-100G
- 4-flúor-benzaldeído 98% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto – 128376-10G

- 1,3-Cicloexanodiona 97% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto – C101605-100G
- 5,5-Dimetil-1,3-cicloexanodiona 99% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto – 38490-50G
- Acetoacetato de etila 99% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto – 688983-1KG
- Acetato de amônio 98% (SIGMA-ALDRICH) – Referência do produto – A1542-250G
- Etanol 99,8%

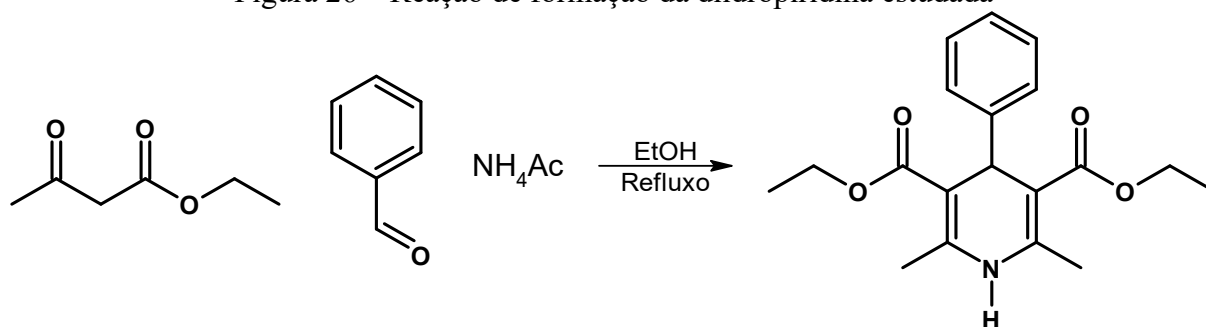
A instrumentação utilizada na execução das sínteses está listada abaixo:

- Agitador magnético
- Balança analítica
- Balão de fundo redondo de 50mL
- Béquer de 50mL
- Bomba de vácuo
- Chapa aquecedora com agitação magnética
- Condensador de bolas
- Dessecador
- Erlenmeyer de 125mL
- Funil de Buchner
- Kitassato
- Micropipeta
- Papel de filtro
- Proveta de 10mL

Nessa etapa, o objetivo era sintetizar material suficiente para a realização dos testes posteriores (cerca de 500mg a 600mg).

Para sintetizar a diidropiridina (DHP), foram misturados em um balão de fundo redondo benzaldeído, acetoacetato de etila e acetato de amônio, em proporção 2:4:3, em 5mL de etanol conforme mostra a figura 26.

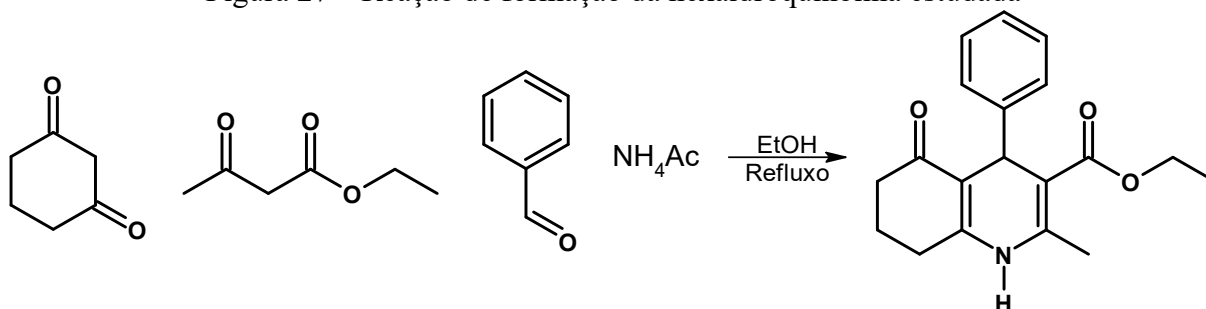
Figura 26 – Reação de formação da diidropiridina estudada



Fonte: do autor (2026)

Para sintetizar a hexaidroquinolina (HHQ), foram misturados em um balão de fundo redondo benzaldeído, acetoacetato de etila, cicloexan-1,3-diona e acetato de amônio, em proporção 2:2:2:3, em 5mL de etanol conforme mostra a figura 27.

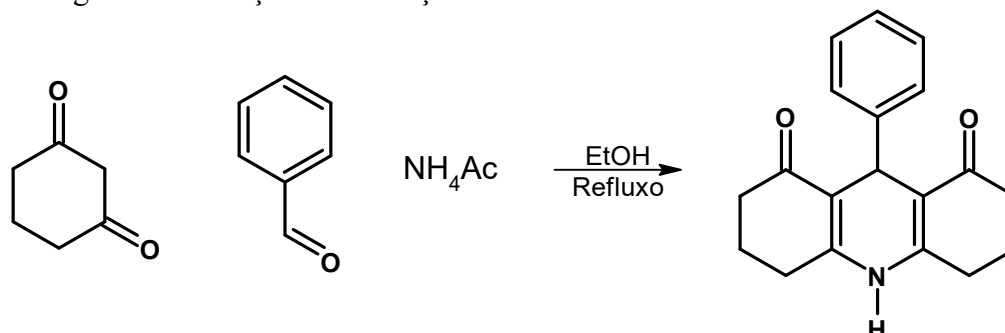
Figura 27 – Reação de formação da hexaidroquinolina estudada



Fonte: do autor (2026)

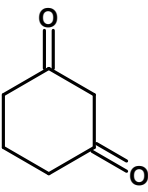
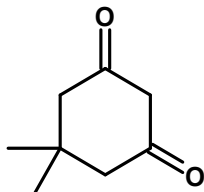
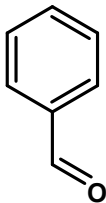
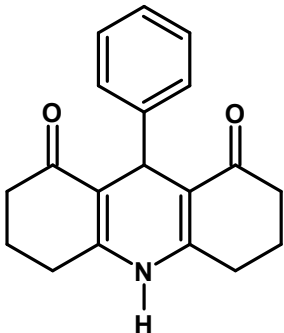
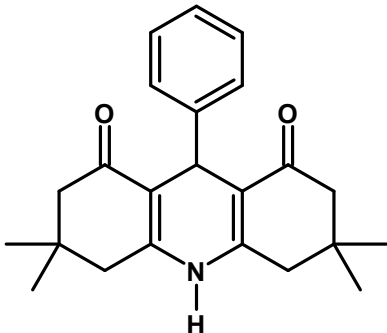
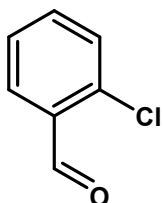
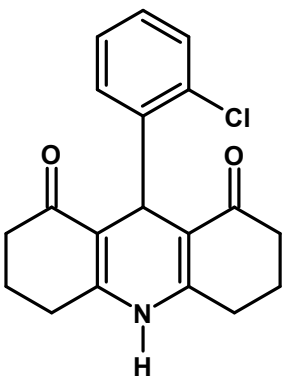
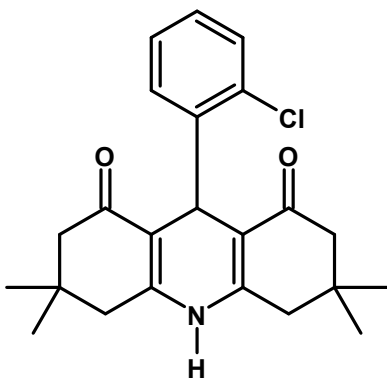
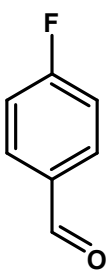
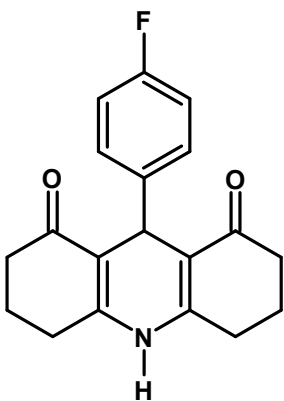
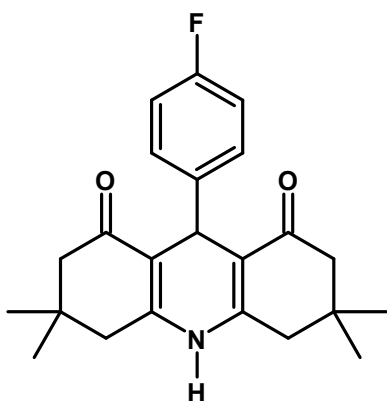
Quanto a decaidroacridina (DHA), foram sintetizados 6 diferentes derivados, combinando 3 diferentes aldeídos e dois sistemas β -dicarbonílicos. Para cada um dos derivados, foram misturados em um balão de fundo redondo o aldeído, o reagente β -dicarbonílico e acetato de amônio, em proporção 2:4:3, em 5mL de etanol. A figura 28 mostra a reação básica.

Figura 28 – Reação de formação de uma das decaidroacridinas estudadas

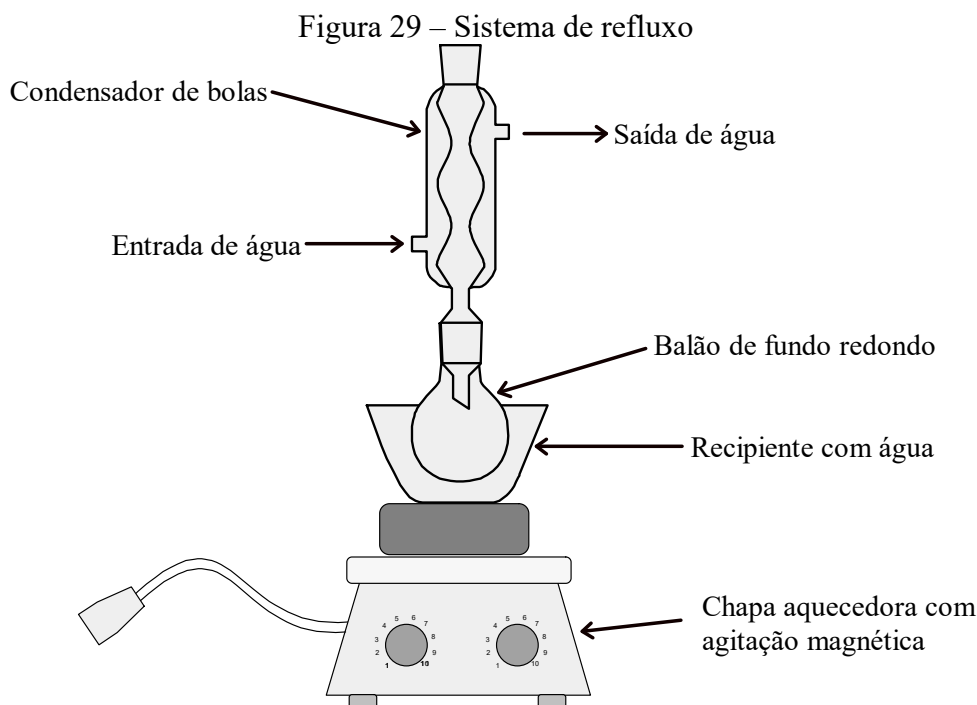


Fonte: do autor (2026)

A tabela 1 mostra os 6 produtos que foram obtidos a partir da variação dos reagentes. A primeira coluna mostra qual dos aldeídos foram utilizados enquanto que as demais mostram os produtos obtidos quando são utilizados os reagentes β -dicarbonílicos da primeira linha.

Tabela 1 – Derivados decaidroacridínicos estudados		
Aldeído		
	DHA1	DHA2
		
	DHA3	DHA4
		
	DHA5	DHA6
		

Os balões foram então inseridos em um sistema de refluxo como mostrado na figura 29 que foi colocado sob aquecimento e agitação por 90 minutos para que a reação se processasse.



Fonte: do autor (2026)

Terminada a síntese, os produtos foram levados a geladeira e deixados sob refrigeração por 24 horas, sendo posteriormente filtrados a vácuo e lavados com água destilada para obter os cristais que foram então deixados em um dessecador por mais 24 horas para remover a umidade.

Após a secagem, o produto foi recrystalizado com etanol em ebulição e deixado em repouso por 24 horas para precipitar o produto novamente, dessa vez, livre de possíveis impurezas.

Os cristais puros foram novamente filtrados a vácuo, lavados com água destilada e deixados no dessecador por 24 horas e então coletados e armazenados em frascos de vidro âmbar fechados até serem utilizados nos testes posteriores.

3.2 Caracterização

Para a caracterização, as amostras foram enviadas ao Centro de Análise e Prospecção Química (CAPQ) do Departamento de Química da Universidade Federal de Lavras para a obtenção dos espectros de FTIR e DSC do composto obtido.

O equipamento utilizado para o DSC é constituído por um forno, o suporte de amostra e um sensor de temperatura e programador de temperatura do forno (DSC 60^a – n^o série – C30754500030), sistema registrador (TA-60WS – n^o série – C30704500986LP) e controlador de fluxo e atmosfera do forno (FC-60^a – n^o série – C30544500952). Foram utilizadas 5mg de amostra.

Para a espectroscopia no infravermelho, foi empregado um espectrômetro FT-IR Varian 600-IR com transformada de Fourier (FTIR), com acessório GladiATR da Pike Technologies acoplado para medidas por reflectância total atenuada (ATR) a 45° com cristal de seleneto de zinco. A faixa espectral analisada foi de 400 a 4000 cm⁻¹, a resolução de 4 cm⁻¹ e 32 varreduras.

A caracterização por espectroscopia de RMN foi realizada em um equipamento Bruker Avance III – 14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência do hidrogênio) commagneto blindado (Ultrashield Plus®) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Foram obtidos os espectros de RMN de ¹H, ¹³C e ¹⁹F utilizando DMSO deuterado como solvente.

3.3 Espectros de UV base

Para obter os espectros base das moléculas antes dos testes de estabilidade foram diluídos 10mg das amostras em 100mL de etanol, a partir do qual foram preparadas soluções com diferentes concentrações (0, 5, 10, 20, 30 e 40ppm) através de diluição. Essas soluções foram então analisadas por meio de espectroscopia no ultravioleta na faixa de 200 a 500nm.

A partir dos espectros obtidos, foi ainda obtida a curva analítica (concentração x absorbância) para as moléculas analisadas.

3.4 Exposição termolítica

Para realizar a exposição a altas temperaturas, amostras de 100mg das moléculas foram colocadas em béqueres separados que foram levados para uma estufa com controle de temperatura e expostos a 150°C por 72h.

Foram coletados 10mg a cada 24h que foram solubilizadas em 100mL de etanol.

Para analisar as amostras no UV, as alíquotas foram diluídas de uma concentração de 100ppm para 40ppm e analisadas por meio de espectroscopia no ultravioleta na faixa de 200 a 500nm a fim de determinar mudanças nas bandas do espectro.

3.5 Exposição à radiação ultravioleta

Para a exposição das moléculas a radiação ultravioleta, foram preparadas soluções de 50mL de etanol com concentração de 100ppm que foram deixadas sob agitação dentro de uma caixa contendo duas lâmpadas de radiação ultravioleta de 30W, totalizando 60W.

Foram coletadas alíquotas dessas soluções nos intervalos de 1, 2, 3, 6, 9 e 12h, alíquotas essas que foram diluídas até a concentração de 10ppm e lidas por meio do espectrofotômetro na faixa de 200 a 500nm para analisar o comportamento das bandas nesse período.

Esse teste foi realizado meio neutro, ácido e básico. Para acidificar o meio, foi utilizado ácido clorídrico até uma concentração de $1,0 \cdot 10^{-2}$ mol/L de H^+ enquanto que para a solução básica foi utilizado hidróxido de sódio até a obter-se a concentração de $1,0 \cdot 10^{-2}$ de OH^- .

4 Resultados e discussão

4.1 Sínteses

4.1.1 Diidropiridina

Seguindo a metodologia estabelecida para o trabalho, a reação de formação da diidropiridina apresentou rendimento insuficiente para a realização dos testes posteriores. Tentou-se aumentar a quantidade de reagentes, diminuir o volume de solvente, o uso de diferentes catalisadores, mas ainda assim o rendimento obtido foi extremamente baixo (~5% ou inferior).

Foi pensada a possibilidade de haver problemas com os reagentes ou solvente, mas os mesmos foram utilizados nas sínteses dos demais compostos sem complicações.

Seria necessária a realização de uma etapa de otimização dessa síntese para obter material suficiente para dar prosseguimento nos testes, no entanto, tendo em vista o tempo disponível para a realização deste trabalho, a síntese da diidropiridina foi abandonada em favor da síntese dos demais compostos.

4.1.2 Hexaidroquinolina

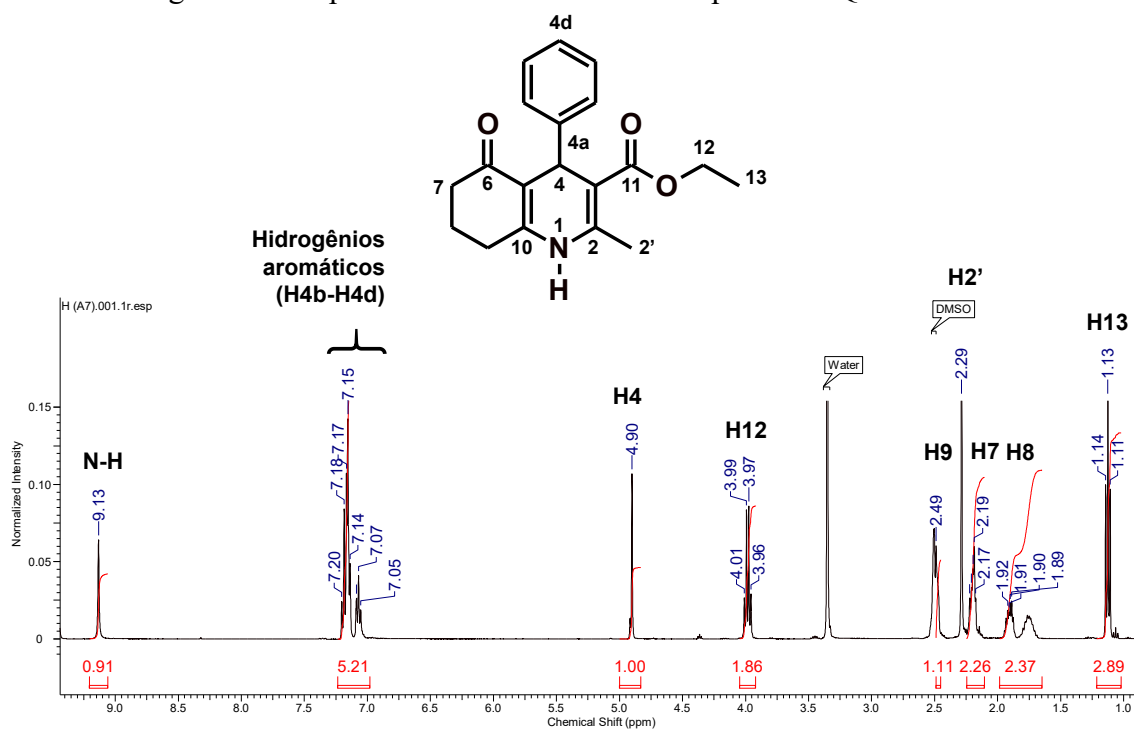
A hexaidroquinolina foi obtida com sucesso, tendo sido obtidos cristais que foram caracterizados por meio de FTIR, DSC e RMN de ^1H e ^{13}C .

Foi obtido um rendimento de 63,21% para essa síntese. Nos trabalhos de Li e colaboradores e Montes-Avila e colaboradores, são reportados rendimentos mais altos, 93 e 90% respectivamente, diferença essa que pode ser explicada pelos catalisadores utilizados em cada um dos trabalhos, DPTA (triflato de difenilamônio) e HCl respectivamente (LI, *et al.*, 2012; MONTES-AVILA, *et al.*, 2012)

4.1.2.1 Espectro de RMN do composto HHQ

A análise do espectro de RMN de ^1H mostrado na figura 30 evidencia a presença de um tripleto em δ_{H} 1,13ppm (H13, 3H, $^3J_{\text{H13-H12}} = 7,0\text{Hz}$, t) acoplado a um quarteto em δ_{H} 3,98 ppm (H12, 2H, $^3J_{\text{H12-H13}} = 7,0\text{Hz}$), indicando a presença do grupo etila relativo à cadeia lateral do éster presente na estrutura da molécula. É possível constatar ainda a presença de um singlete em δ_{H} 4,90 ppm (H4, 1H, s) integrando para um único hidrogênio. A presença de tal singlete é bastante característico para moléculas dessa classe e fundamental para confirmar a não oxidação do sistema 1,4-diidropiridínico central. Um segundo singlete pode ser visto em δ_{H} 2,29ppm (H2', 3H, s), referente ao grupo metil conectado ao anel central da molécula.

Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H do composto HHQ. DMSO-*d*6



Fonte: do autor (2026)

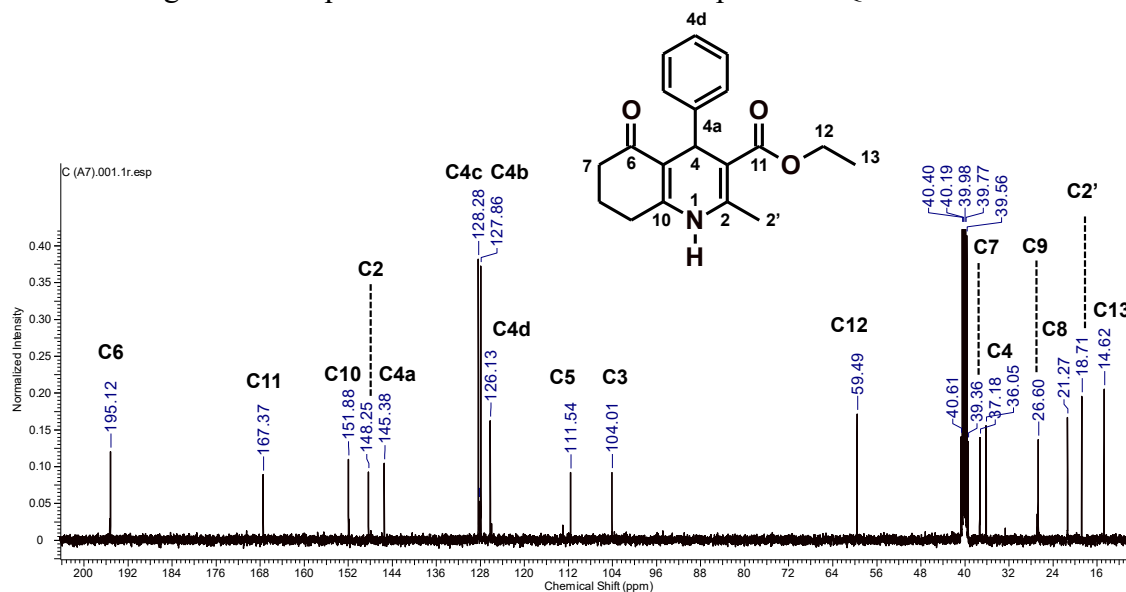
É possível verificar a presença de multipletos entre δ_H 1,6 e 2,6 ppm integrando para um total de 6 hidrogênios, compatível com os grupos metileno $-CH_2-$ dos carbonos do sistema cíclico conectado ao anel central (H7, H8 e H9).

Na região de aromáticos e oleofínicos, encontra-se um multipeto integrando para 5 hidrogênios, indicativo da presença de um anel aromático monossustituído na estrutura. Não é possível determinar a multiplicidade de tal sinal devido ao fato de se tratar de um sinal de segunda ordem, mas com o valor da integral para 5 hidrogênios bem como o valor de deslocamento químico compatível com o valor esperado para hidrogênios que sofrem anisotropia diamagnética de anéis aromáticos contribuem para determinar a presença do anel aromático monossustituído.

Por fim, um singeto em δ_H 9,13ppm (N-H, 1H, s) refere-se ao hidrogênio conectado diretamente ao átomo de nitrogênio do sistema 1,4-diidropiridínico.

Partindo para a análise do espectro de RMN de ^{13}C observado na figura 31, é possível determinar a presença de 19 carbonos na estrutura, sendo 12 átomos com hibridização sp^2 e 7 com hibridização sp^3 . Os sinais mais à esquerda do espectro representam as duas carbonilas presentes na molécula, sendo o sinal em δ_C 195,12ppm referente a carbonila de cetona enquanto que a carbonila de éster apresenta um sinal em δ_C 167,37ppm. A diferença na blindagem desses carbonos se dá pelo fato de a carbonila de éster estar envolvida na ressonância com o átomo de oxigênio vizinho a ligação dupla, o que não acontece na carbonila cetônica, que acaba por sofrer apenas o efeito indutivo retirador de elétrons do oxigênio carbonílico.

Figura 31 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto HHQ. DMSO- d_6



Fonte: do autor (2026)

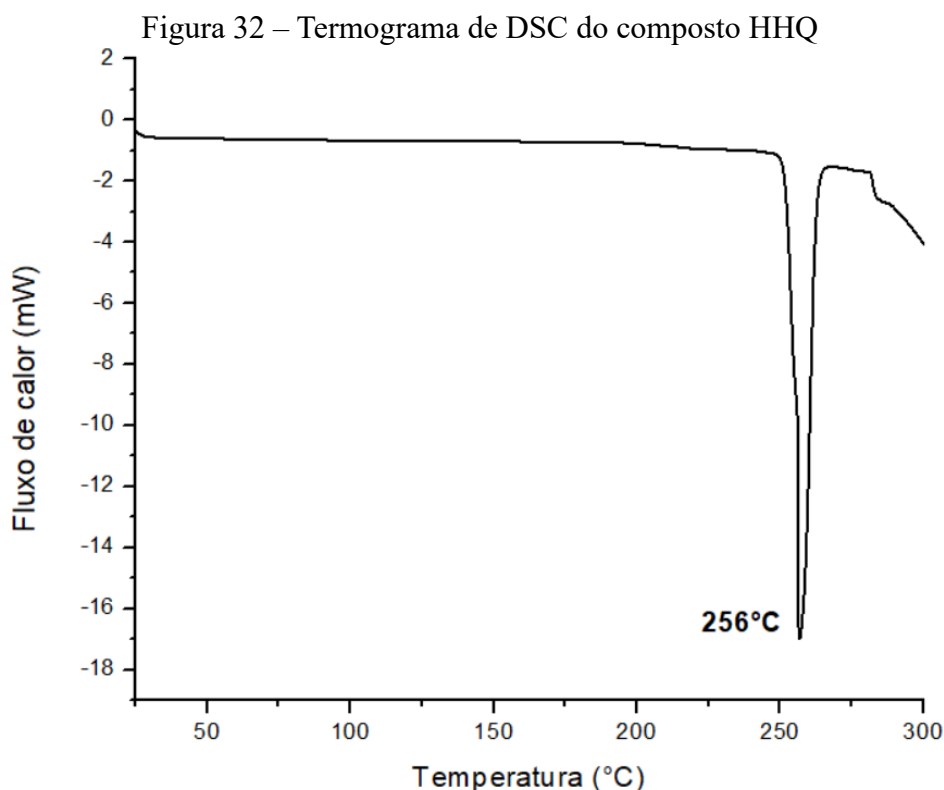
Os sinais em δ_C 151,88 (C10), δ_C 148,25 (C2), δ_C 111,54 (C5) e δ_C 104,01 (C3) são referentes as duplas ligações do sistema 1,4 diidropiridínico, enquanto que os sinais em δ_C 145,38 (C4a), δ_C 128,28 (C4c), δ_C 127,86 (C4b) e δ_C 126,13 (C4d) são referentes aos carbonos do anel aromático conectado ao carbono 4.

Na região mais blindada do espectro onde são encontrados os carbonos hibridizados em sp^3 , são perceptíveis os sinais referentes ao grupo etil conectado ao éster em δ_C 59,49 (C12) e δ_C 14,62 (C13). São encontrados ainda os sinais referentes a cadeia cíclica conectada ao anel central em δ_C 37,18 (C7), δ_C 26,60 (C9) e δ_C 21,27 (C8) bem como um sinal em δ_C 18,71 (C2') referente a metila conectada ao anel central. Por fim, em δ_C 36,05 encontra-se o sinal referente a C4.

No trabalho de Li e colaboradores, os sinais reportados para o RMN de ^1H foram δ 9.11(s,1H), 7.18-7.11 (m, 4H), 7.07-7.03 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.97 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) e para o RMN de ^{13}C foram obtidos sinais em δ 194.2, 166.5, 151.1, 147.5, 144.6, 127.5, 127.1, 125.4, 110.9, 103.4, 58.9, 36.7, 35.6, 26.1, 20.8, 18.2, 14.2 (LI, *et al.*, 2012). Comparando com os valores obtidos nesse trabalho, percebe-se que os sinais apresentam variações bem pequenas, o que contribui para a confirmação da síntese do produto desejado.

4.1.2.2 Termograma de DSC do composto HHQ

No termograma de DSC obtido para a HHQ, que pode ser visto na figura 32, é possível verificar um único evento térmico em 256°C que indica o ponto de fusão do composto. Além disso, o pico estreito indica que a amostra apresenta níveis extremamente baixos de contaminantes.

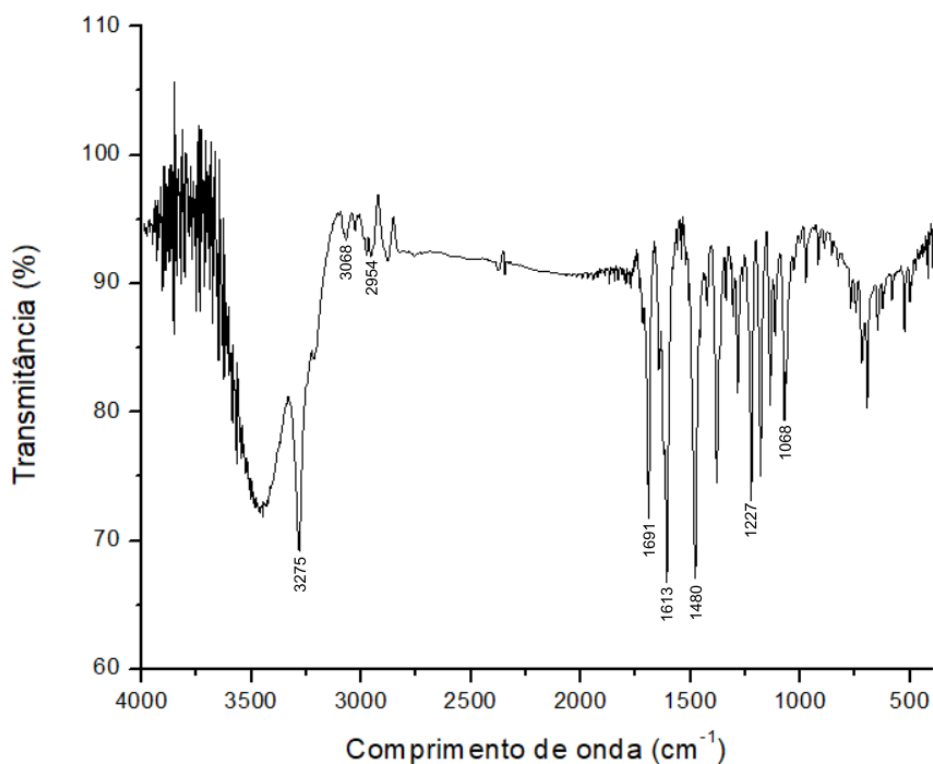


Fonte: do autor (2026)

4.1.2.3 Espectros de FTIR do composto HHQ

O espectro de infravermelho (IV) pode ser visualizado na figura 33. Nele podem ser observadas bandas características de ligações que se espera que estejam presentes nesse composto. Dentre elas, podem ser visualizadas as bandas de estiramento N-H em 3275 cm^{-1} referente a amina secundária da estrutura, a de estiramento $C_{sp2}\text{-H}$ em 3068 cm^{-1} , referente aos hidrogênios conectados ao anel aromático e a de estiramento de $C_{sp3}\text{-H}$ em 2954 , uma vez que existem grupos alquila saturados na estrutura. Além disso, em 1613 cm^{-1} , possível observar a banda de estiramento de C=O de éster e o estiramento C=O de cetona em 1691 cm^{-1} , sendo a ligação do éster mais fraca devido a ressonância com o par de elétrons do oxigênio vizinho. Percebem-se ainda bandas estiramento da ligação C=C aromática em 1480 cm^{-1} e bandas de estiramento assimétrico das ligações C-O-C (éster) em 1227 e 1068 cm^{-1} . Por fim, existe uma banda característica de hidroxila na região de 3500 cm^{-1} que pode ser atribuída a umidade ou resquícios de etanol na amostra.

Figura 33 – Espectro de FTIR do composto HHQ



Fonte: do autor (2026)

4.1.3 Decaidroacridinas

A tabela 2 apresenta os rendimentos de cada uma das decaidroacridinas sintetizadas, em um tempo de 30min, alteração da metodologia explicada no tópico 4.1.3.1.

Tabela 2 – Rendimentos das sínteses de decaidroacridinas

Produto	Rendimento	Rendimento (literatura)	Referência
DHA1	60,52%	98%	HEYDARI, <i>et al.</i> , 2009
DHA2	58,51%	98%	MONTES-AVILA, <i>et al.</i> , 2012
DHA3	64,57%	70%	WANG, <i>et al.</i> , 2015
DHA4	67,41%	87%	ZHU, <i>et al.</i> , 2017
DHA5	59,11%	-	-
DHA6	68,14%	85%	ZHU, <i>et al.</i> , 2017

Fonte: do autor (2026)

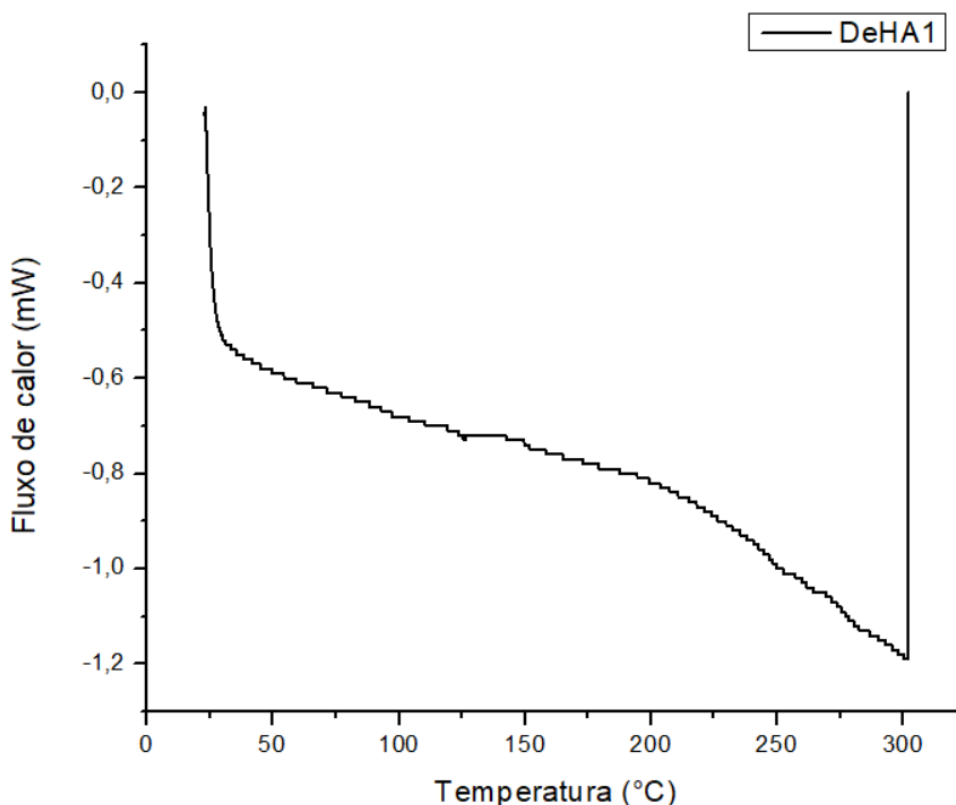
Percebe-se que rendimentos encontrados na literatura ultrapassam os obtidos experimentalmente nesse trabalho, mas isso se deve as otimizações feitas pelos autores e o emprego de diferentes catalisadores. Uma vez que o objetivo desse trabalho não é otimizar o

processo de síntese, mas apenas obter os produtos sintéticos para futuros experimentos, não foram realizadas otimizações para obter rendimentos superiores.

4.1.3.1 DHA1

Após uma primeira síntese do composto DHA1, percebeu-se que o produto obtido apresentava solubilidade extremamente baixa tanto em meios apolares quanto polares, algo atípico para moléculas orgânicas pequenas como o produto sintético esperado. Com isso em mente, foi feito o DSC da amostra e foi obtido o termograma mostrado na figura 34, no qual nota-se que não acontece um único evento térmico como se espera de moléculas como essa e sim um perfil que se assemelha em muito a espectros de polímeros descritos na literatura, como pode ser visto nos trabalhos de Sorolla-Rosario e colaboradores e Ferchichi e colaboradores (SOROLLA-ROSARIO, *et.al*, 2021; FERCHICHI, *et al.*, 2025).

Figura 34 – Termograma anômalo de DSC para o composto DHA1

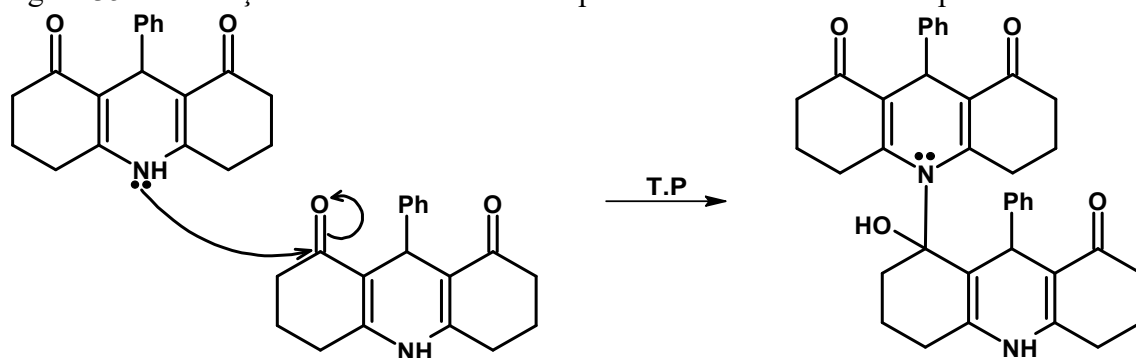


Fonte: do autor (2026)

Considerando a presença de uma amina secundária e uma carbonila na estrutura da molécula, é possível que as condições do meio reacional tenham favorecido a polimerização do

produto sintético. Inicialmente, o par de elétrons do nitrogênio promove um ataque a carbonila de uma segunda molécula e, considerando uma transferência de prótons, é formado um amino-álcool, como mostrado na figura 35.

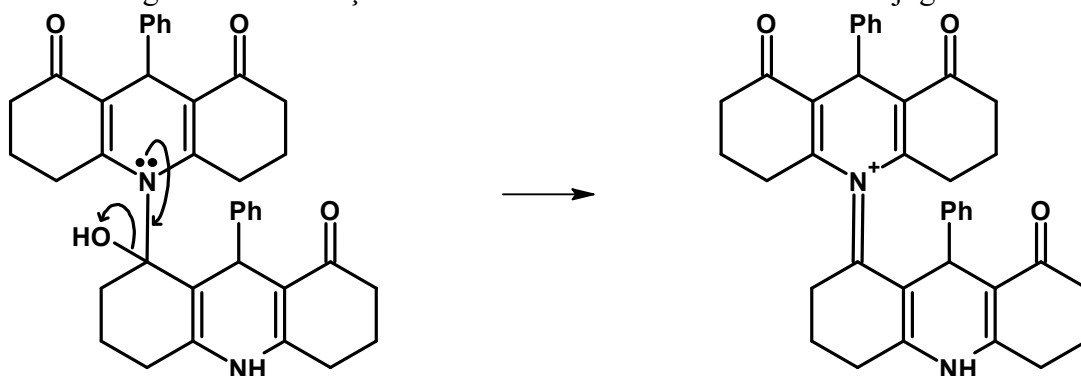
Figura 35 – Formação de um amino-álcool a partir de duas moléculas do produto sintético



Fonte: do autor (2026)

Em seguida, o par de elétrons do nitrogênio expulsa o grupo hidroxila que, embora não seja um bom grupo abandonador, a expansão do sistema conjugado justifica a sua saída, como pode ser visto na figura 36.

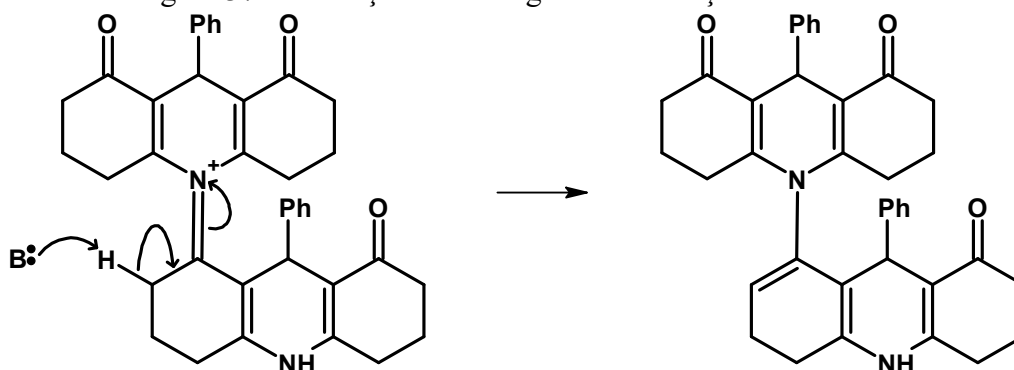
Figura 36 – Remoção da hidroxila e extensão do sistema conjugado



Fonte: do autor (2026)

Por fim, uma base presente no meio reacional pode capturar o hidrogênio alfa a dupla. O par de elétrons livres resultante dessa captura pode então acessar o orbital π^* da ligação $C=N$, formando uma enamina, como mostra a figura 37.

Figura 37 – Remoção do hidrogênio e formação da enamina



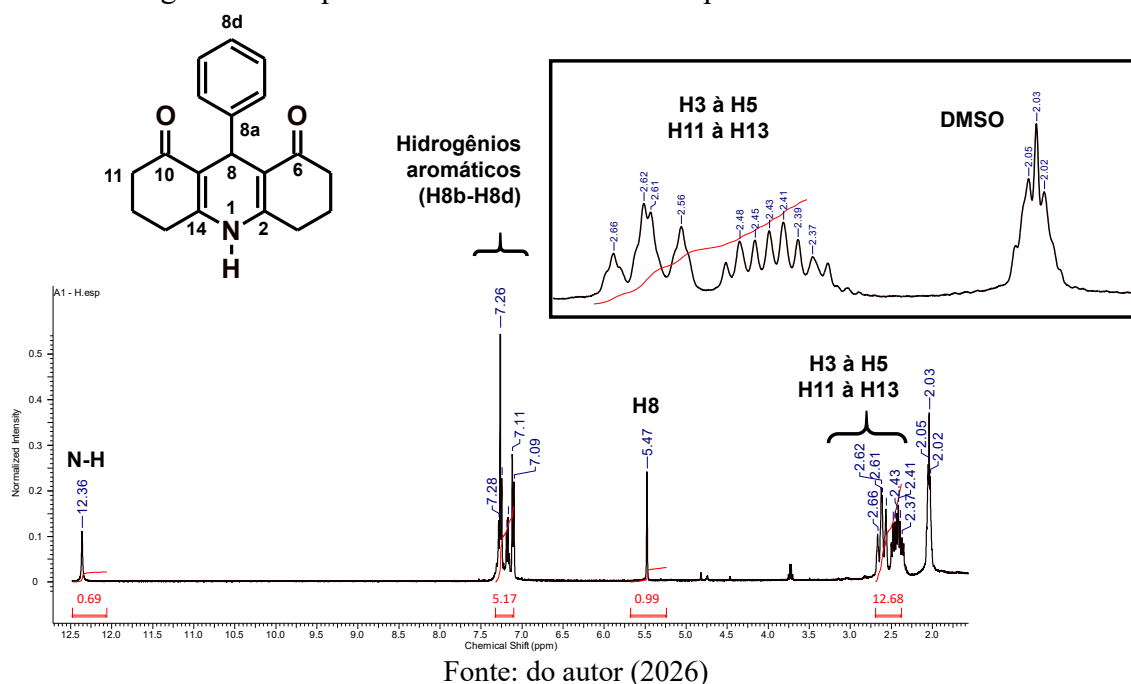
Fonte: do autor (2026)

Esse processo pode acontecer repetidas vezes, formando uma cadeia polimérica na qual os monômeros são a molécula que se desejava obter.

A fim de evitar que esse processo acontecesse, o tempo de síntese foi reduzido para 30 minutos. Os resultados apresentados nos tópicos 4.3.1.1 ao 4.3.1.3 são referentes a amostra obtida após a mudança na metodologia descrita.

4.1.3.1.1 Espectro de RMN do composto DHA1

A partir da análise do espectro de RMN de ^1H (figura 38), é possível observar a presença de um multipeto entre 2,3 ppm e 2,7 ppm, integrando para um total de 12 hidrogênios, compatível com os grupos metilenos $-\text{CH}_2-$ dos carbonos 3, 4, 5, 11, 12 e 13 dos sistemas cíclicos laterais da molécula. Devido ao desdobramento em um sinal de segunda ordem, não é possível determinar a multiplicidade desse sinal, sendo apenas possível inferir o número de hidrogênios a partir da integral e do deslocamento químico esperável para hidrogênios metilênicos não ligados diretamente a átomos eletronegativos.

Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H do composto DHA1. $\text{DMSO-}d_6$ 

Em 5,47ppm (H4, 1H, s) é encontrado um singlete integrando para um único hidrogênio ligado ao carbono 8. Esse sinal é característico de moléculas dessa classe e é fundamental para comprovar que o sistema 1,4-diidropiridínico não foi oxidado até a sua forma aromática.

Já na região de aromáticos e oleofínicos, é encontrado um segundo sinal de segunda ordem integrando para 5 hidrogênios indo de 7,0 ppm até 7,3 ppm. Esse sinal indica a presença de um anel aromático monossustituído na molécula, visto que o deslocamento químico é compatível com os valores esperados para hidrogênios que sofrem anisotropia diamagnética de anéis aromáticos.

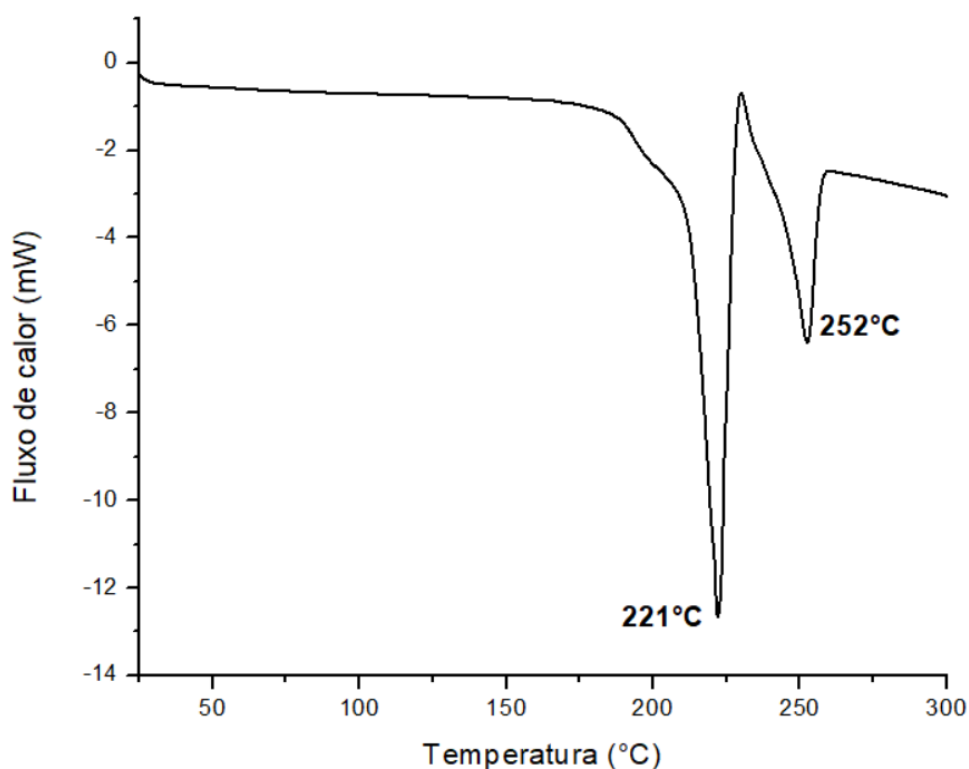
Por fim, verifica-se a presença de um singlete em δ_{H} 12,36 ppm (H1, 1H, s) integrado para um único átomo de hidrogênio, referente ao hidrogênio conectado diretamente ao átomo de nitrogênio, o que o deixa extremamente desblindado, gerando um sinal com deslocamento químico alto.

Os valores reportados por Heydari e colaboradores em seu trabalho foram – $\delta = 1.75\text{--}2.48$ (m, 12H), 4.23 (s, 1H), 7.09-7.31 (m, 2H), 7.41-7.63 (m, 3H), 9.41 (s, 1H, NH) (HEYDARI, *et al.*, 2009). Percebe-se que existem algumas diferenças de deslocamento químico quando comparado aos sinais obtidos nesse trabalho, mas de maneira geral, eles estão presentes nas mesmas regiões e integram para a mesma quantidade de hidrogênios, fortalecendo a conclusão de que a síntese desse produto foi realizada com sucesso.

4.1.3.1.2 Termograma de DSC do composto DHA1

O termograma de DSC obtido para a amostra (figura 39) mostra dois eventos térmicos, um em 221°C e outro em 252°C. Comparando com valores encontrados para esse composto na literatura, no trabalho de Mazloumi e Shirini foi reportado um ponto de fusão superior a 300°C (MAZLOUMI; SHIRINI, 2020), logo, percebe-se que os valores detectados estão abaixo do esperado. Essa diferença pode ser atribuída ao fato de que, durante o processo de recristalização, a amostra foi deixada em repouso sob refrigeração, o que, por conta da taxa de resfriamento maior, pode ter levado a formação de cristais menos estáveis devido a precipitação rápida. A precipitação do produto recristalizado em temperatura ambiente pode levar a formação de cristais mais bem empacotados, aumentando consideravelmente o ponto de fusão da substância (HE, *et al.*, 2011).

Figura 39 – Termograma de DSC do composto DHA1

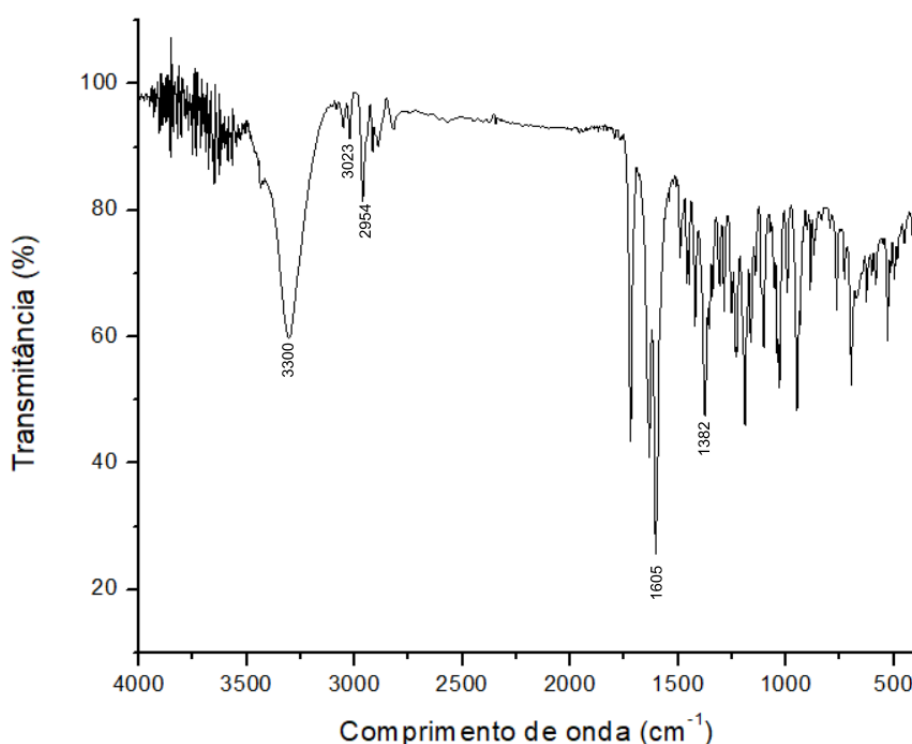


Fonte: do autor (2026)

4.1.3.1.3 Espectro de FTIR do composto DHA1

O espectro de FTIR da molécula DHA1 visto na figura 40 mostra uma banda em 3300cm^{-1} referente ao estiramento N-H da amina secundária, 3023cm^{-1} referente ao estiramento $C_{sp^2}\text{-H}$ do anel aromático e em 2954cm^{-1} referente aos hidrogênios de grupos alquila saturados. Em 1605cm^{-1} é encontrado o pico referente ao estiramento C=O das carbonilas cetônicas e em 1382 pode ser visto o sinal que indica as ligações duplas carbono-carbono do anel aromático.

Figura 40 – Espectro de FTIR do composto DHA1

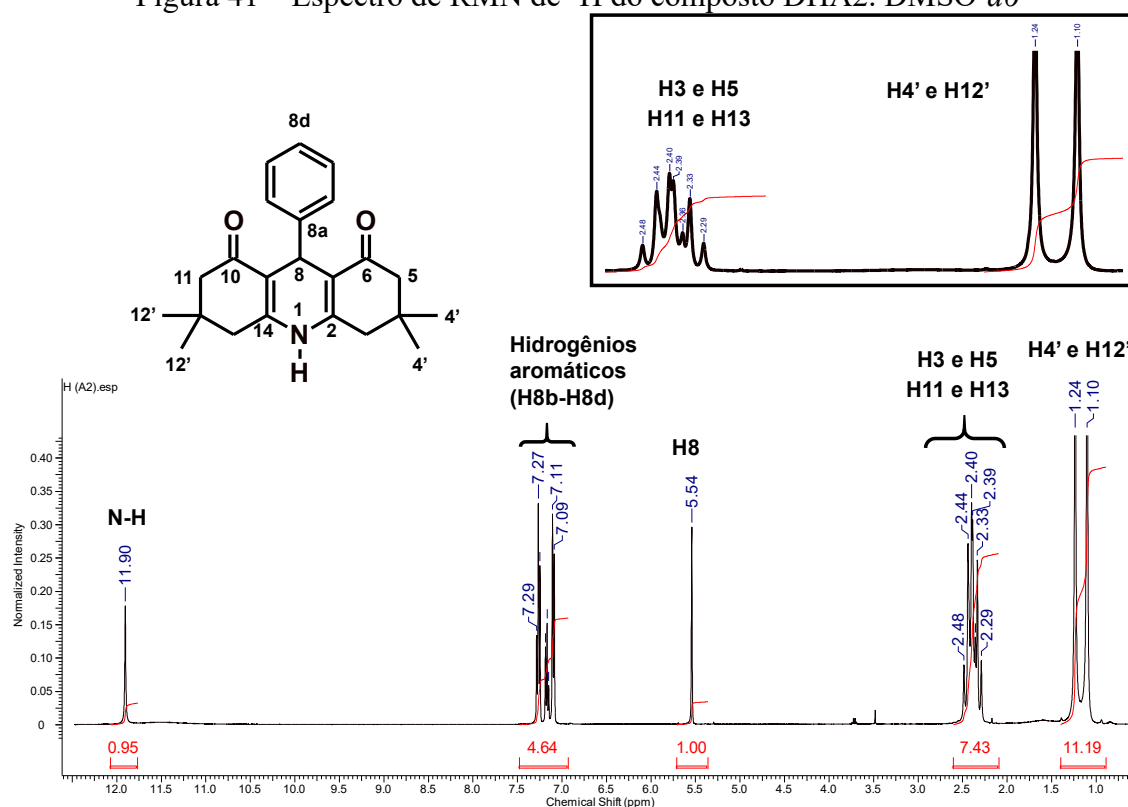


Fonte: do autor (2026)

4.1.3.2 DHA2

4.1.3.2.1 Espectro de RMN do composto DHA2

O espectro de RMN de ^1H obtido para a molécula DHA2 (figura 41), existem dois picos em 1,10ppm e 1,24ppm que juntos integram para um total de 12 hidrogênios. Esses sinais são referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos 4, 4', 12 e 12'. Embora todos esses hidrogênios sejam parte de grupos metila, pelo fato de elas estarem travadas pelo sistema cíclico, elas terão deslocamentos químicos levemente diferentes, o que resulta dos dois sinais visíveis no espectro.

Figura 41 – Espectro de RMN de ^1H do composto DHA2. $\text{DMSO-}d_6$ 

Fonte: do autor (2026)

Entre 2,2 e 2,5 ppm é encontrado um multipeto que integra para um total de 8 hidrogênios. Esse sinal é referente aos hidrogênios conectados aos carbonos 3, 5, 11 e 13. A multiplicidade do sinal não pode ser determinada com precisão devido ao fato dos sinais de cada um dos hidrogênios se sobreporem nessa região, levando a formação de um sinal de segunda ordem.

Em 5,54 ppm (H8, 1H, s) é encontrado um singlete que integra para um único hidrogênio, sinal esse referente ao hidrogênio conectado ao carbono 8, indicando a não aromatização do sistema 1,4-diidropiridínico central da molécula.

Na região de aromáticos e oleofínicos, um multipeto que integra para 5 hidrogênios é observado entre 7,0 ppm e 7,3 ppm, indicando a presença de um anel aromático monossustituído na estrutura. O sinal é apresentado um deslocamento químico alto devido ao efeito da anisotropia diamagnética gerada pelo anel benzênico.

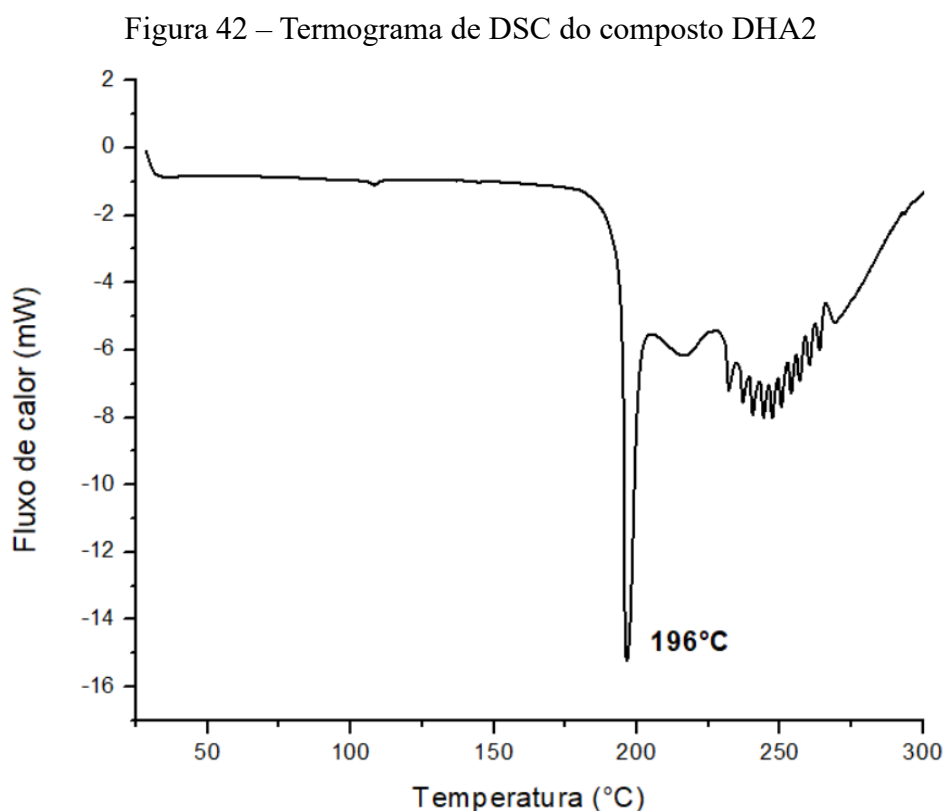
Por fim, um sinal em 11,90 ppm (H1, 1H, s) é referente ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio do anel central.

No trabalho de Montes-Avila e colaboradores estão presentes os sinais de RMN de ^1H detectados por eles em δ 11.9 (s, 1H), 7.30–7.07 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 2.43–2.34 (m, 8H), 1.23

(s, 6H), 1.09 (s, 6H) (MONTES-AVILA, *et al.*, 2012). Os dados obtidos nesse trabalho são praticamente iguais aos dados relatados na literatura, reforçando o sucesso da síntese do produto.

4.1.3.2.2 Termograma de DSC do composto DHA2

Por meio da análise do termograma de DSC da molécula DHA2, visto na figura 42, é possível determinar um ponto de fusão de 196°C, bem como detectar que em temperaturas maiores, começa a se formar produtos de degradação, demonstrando uma sensibilidade a temperaturas muito elevadas. No trabalho de Mazloumi e Shirini foi reportado um ponto de fusão superior entre 267-270°C (MAZLOUMI; SHIRINI, 2020), percebe-se então que, de maneira similar ao composto anterior, o ponto de fusão encontrado foi abaixo do esperado, muito provavelmente por conta do resfriamento rápido no processo de recristalização.

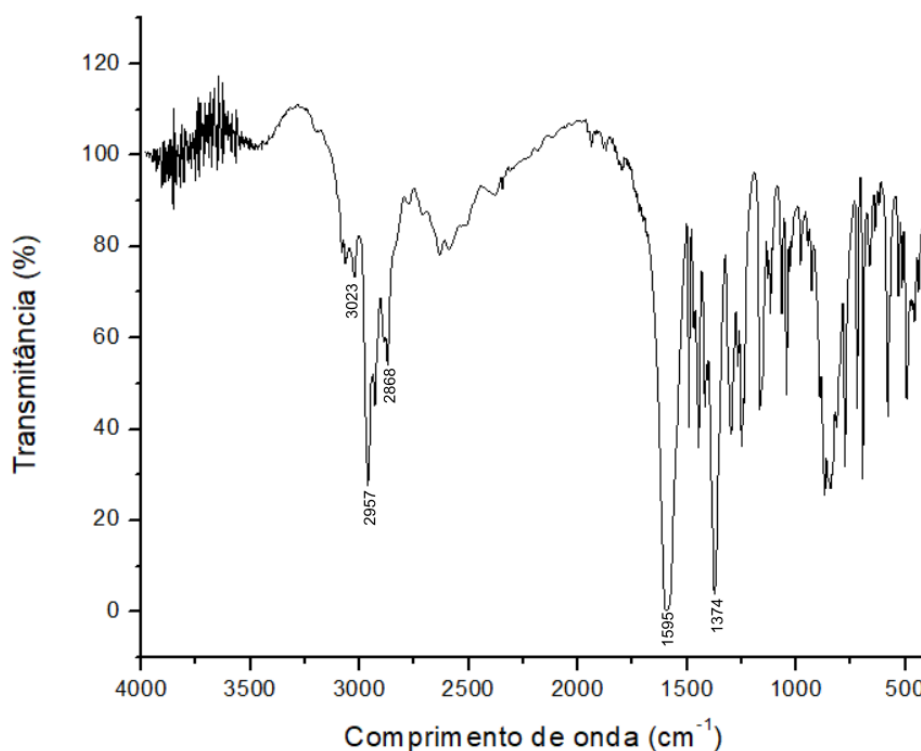


Fonte: do autor (2026)

4.1.3.2.3 Espectro de FTIR do composto DHA2

No espectro de FTIR da molécula DHA2 visto na figura 43, podem ser detectados picos referentes ao estiramento de C_{sp^2} -H em 3023cm^{-1} e referentes aos carbonos alquílicos em 2957 e 2868cm^{-1} , no entanto, estranhamente, não é visível um sinal claro referente a ligação N-H por volta de 3300cm^{-1} embora o RMN mostre que essa ligação está presente na molécula. Em 1595cm^{-1} está localizado o pico referente as carbonilas cetônicas e em 1374 está o sinal referente as ligações C=C do anel aromático.

Figura 43 – Espectro de FTIR do composto DHA2



Fonte: do autor (2026)

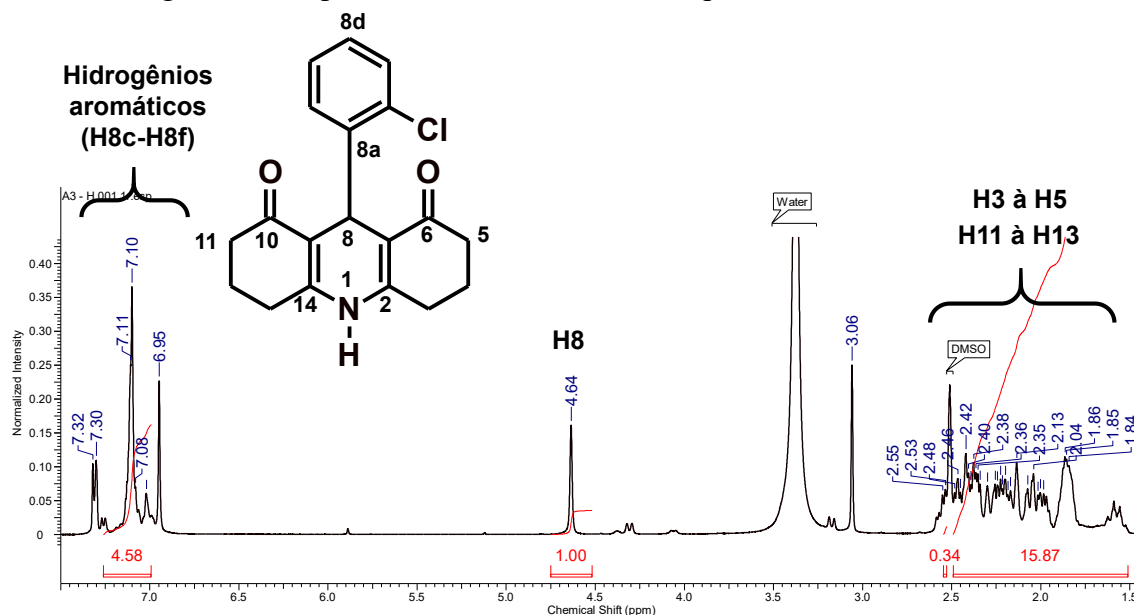
4.1.3.3 DHA3

4.1.3.3.1 Espectro de RMN do composto DHA3

De acordo com o espectro de RMN de ^1H (figura 44) obtido para a molécula DHA3, um multipeto aparece na região entre 1,5 e 2,6 ppm, correspondente a 12 hidrogênios da molécula. O restante da integral desse sinal é referente ao solvente utilizado, sendo ele o $\text{DMSO-}d_6$. Assim,

esse sinal é referente aos hidrogênios conectados aos carbonos 3, 4, 5, 11, 12 e 13 dos sistemas cíclicos laterais a molécula.

Figura 44 – Espectro de RMN de ^1H do composto DHA3. DMSO- d_6



Fonte: do autor (2026)

O singlete em δ_{H} 4,64 ppm (H8, 1H, s) é referente ao hidrogênio conectado ao carbono 8, indicativo que o sistema central não está oxidado para a forma piridínica.

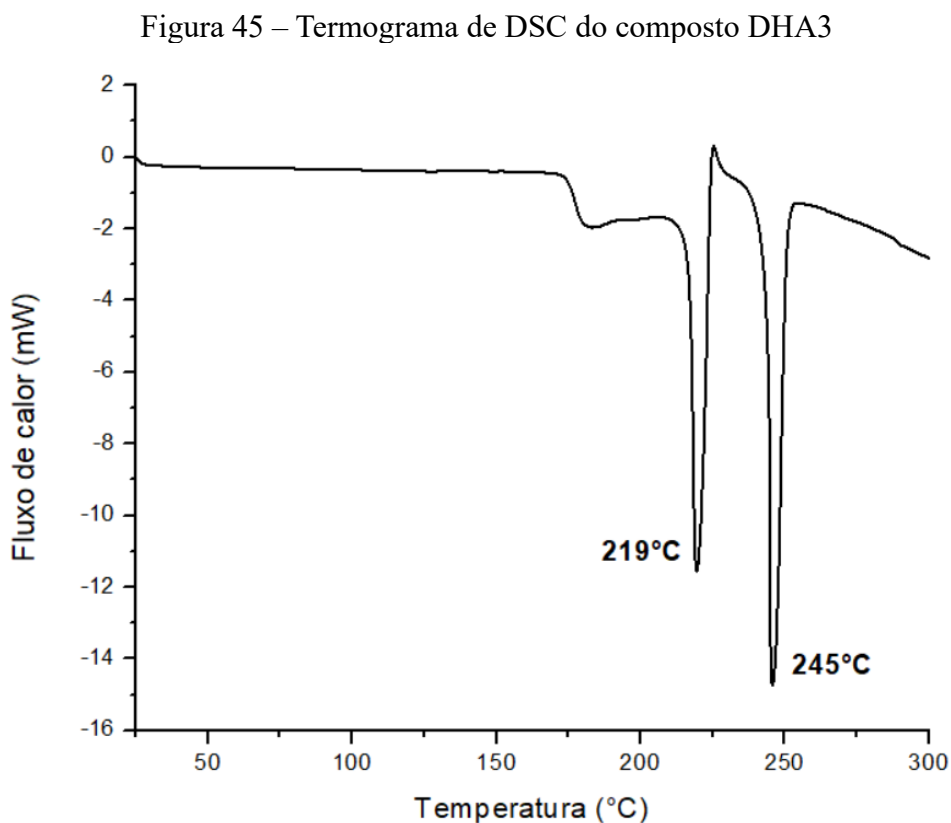
Por fim, o multipletto entre 6,90 ppm e 7,35 ppm, trata-se de um sinal de segunda ordem que integra para os 4 hidrogênios do anel aromático que sofrem anisotropia diamagnética do anel benzênico, justificando o aparecimento do sinal na região mais desblindada do espectro.

O trabalho de Wang e colaboradores aponta os seguintes sinais – δ 1,69-1,78 (m, 3H), 1,84-1,99 (m, 3H), 2,07-2,33 (m, 6H), 5,11 (s, 1H), 7,02–7,29 (m, 4H), 9,48 (br, 1H). Os sinais aparecem em deslocamentos químicos semelhantes aos obtidos nesse trabalho com exceção da ausência de um sinal para o hidrogênio conectado ao nitrogênio, mas, pelo fato de se tratar de hidrogênio trocável, o desaparecimento desse sinal não é algo de se estranhar. Na região de alifáticos, ele relata 3 diferentes multipletos que integram para os mesmos 12 hidrogênios reportados nesse trabalho (WANG, *et al.*, 2015)

4.1.3.3.2 Termograma de DSC do composto DHA3

A partir da análise de DSC feita para a molécula DHA3, como visto na figura 45, é possível observar dois picos estreitos em 219 e 245°C. O trabalho de Patil e colaboradores

reporta um ponto de fusão levemente acima do segundo pico, em 263-264°C (PATIL, *et al.*, 2014). O aparecimento de um segundo pico pode ser devido a diferenças no ponto de fusão de diferentes enantiômeros, o que resulta em diferenças no empacotamento dos cristais, levando a formação de estruturas cristalinas mais ou menos estáveis que irão fundir em temperaturas levemente diferentes. (KOTELNIKOVA, *et al.*, 2017).

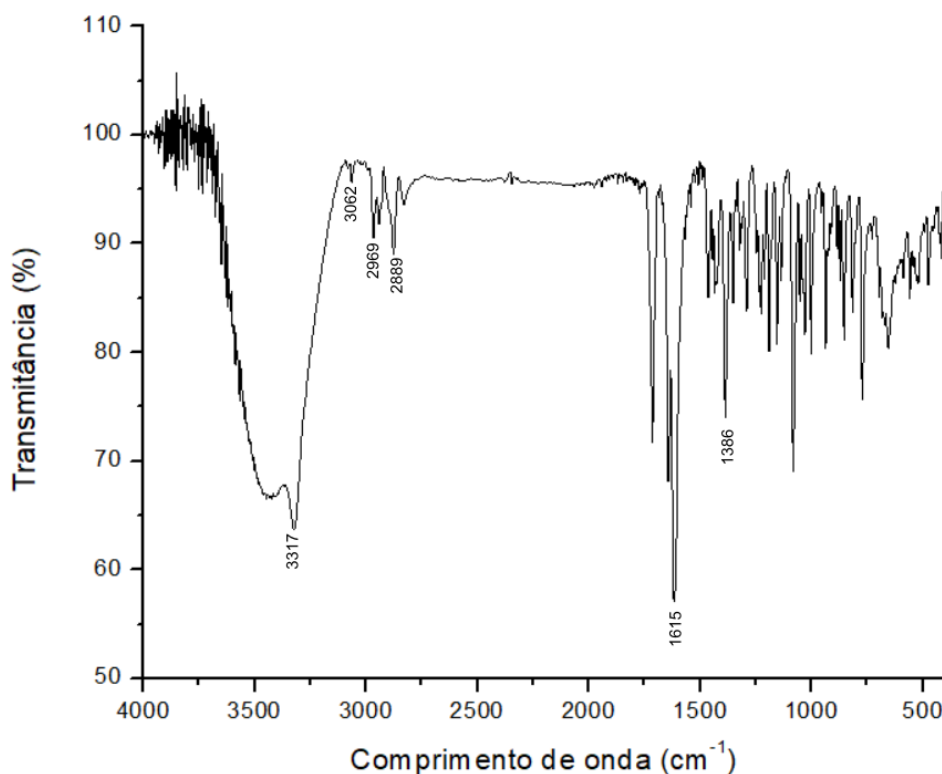


Fonte: do autor (2026)

4.1.3.3.3 Espectro de FTIR do composto DHA3

No espectro mostrado na figura 46, é perceptível um sinal intenso em 3317cm^{-1} sobreposto a uma banda característica de hidroxila (provavelmente proveniente de resquícios de solvente) que indica a presença de ligações N-H na estrutura. Em 3062cm^{-1} é vista a banda referente ao estiramento $C_{sp2}\text{-H}$ das ligações do anel aromático enquanto que as ligações $C_{sp3}\text{-H}$ aparecem em 2889cm^{-1} e 2969cm^{-1} . Já as ligações C=O das carbonilas podem ser vistas na banda em 1615cm^{-1} enquanto que em 1386cm^{-1} aparece um sinal que indica a presença de ligações C=C referentes ao anel aromático.

Figura 46 – Espectro de FTIR do composto DHA3

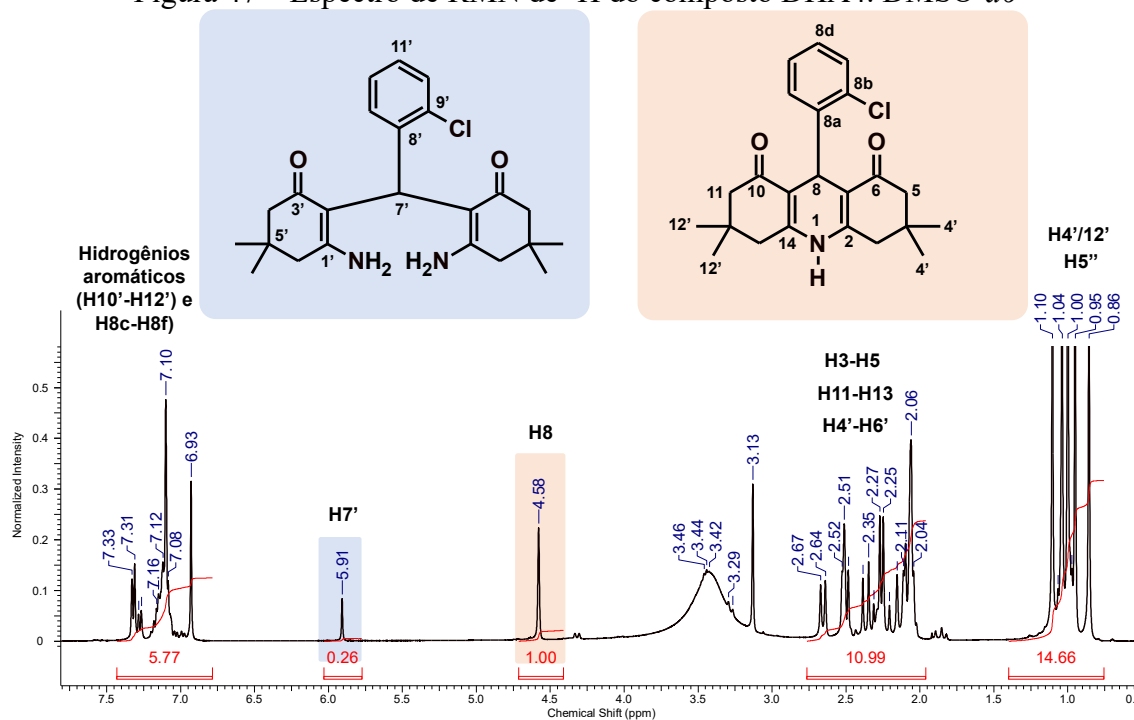


Fonte: do autor (2026)

4.1.3.4. DHA4

4.1.3.4.1. Espectro de RMN do composto DHA4

A partir da análise do espectro obtido para a molécula DHA4 (figura 47), é possível deduzir que, durante o processo de síntese, um produto paralelo foi formado em menor proporção que o produto principal. A proporção na qual os produtos foram formados pode ser determinada pela diferença da intensidade dos sinais característicos ao hidrogênio central das moléculas. No produto principal, o hidrogênio conectado ao carbono 8 é responsável pelo sinal que aparece em 4,58 ppm (H8, 1H, s) que integra para 1 hidrogênio, enquanto que o singlete em 85,91 ppm com integral de 0,25 pode ser atribuído ao hidrogênio conectado ao carbono 7' do produto secundário. Por meio dessa diferença entre os valores das integrais, pode-se determinar que a proporção dos produtos é de 4 -1 ou 80% de produto principal e 20% de produto secundário.

Figura 47 – Espectro de RMN de ^1H do composto DHA4. $\text{DMSO-}d_6$ 

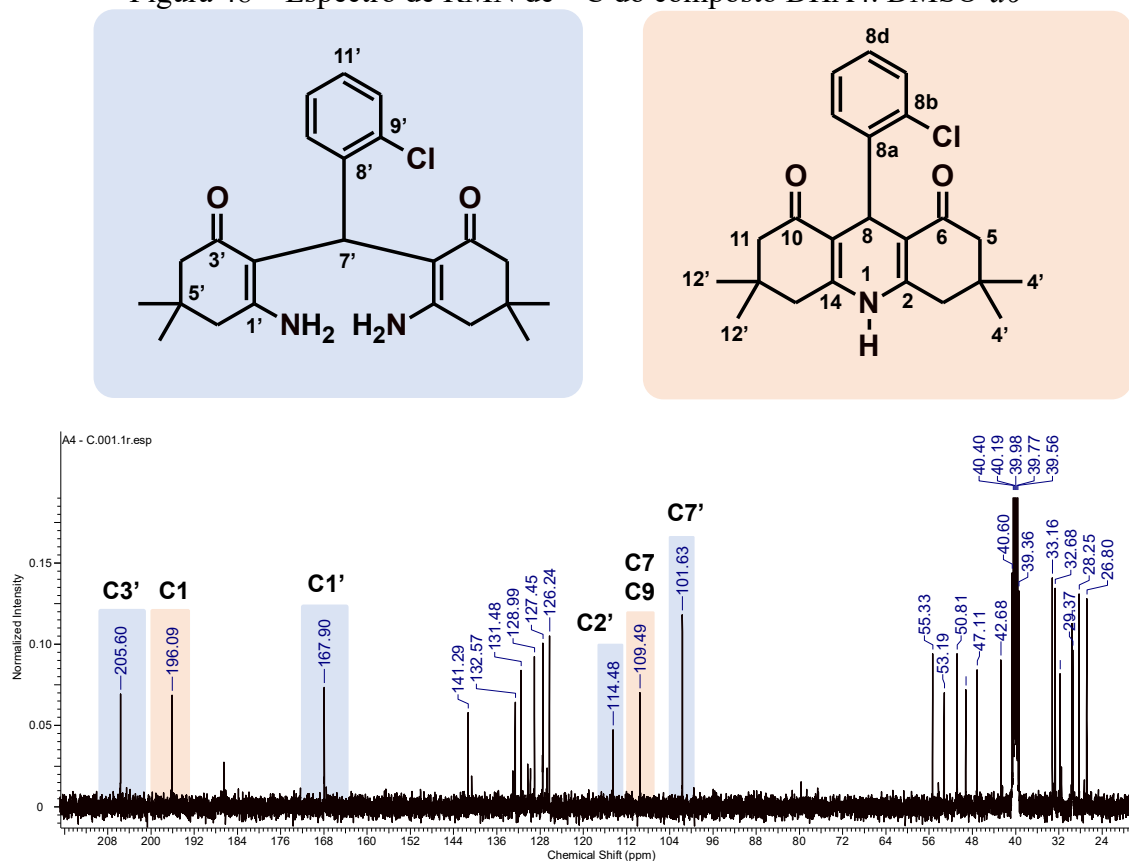
Fonte: do autor (2026)

Quanto aos demais sinais presentes no espectro, todas as integrais serão uma soma dos sinais de ambas as moléculas em uma proporção de 4-1. Entre 0,80 ppm e 1,20 ppm aparecem dos sinais referentes aos grupos metil presentes em ambas as moléculas, com integral próxima de 15, sendo 12 referente aos hidrogênios presentes no produto principal e 3 (25% de 12) referente ao contaminante. Já os sinais entre 2,0 ppm e 2,7 ppm são referentes aos grupos $-\text{CH}_2-$ presentes nas cadeias cíclicas laterais, com integral próxima de 10, sendo 8 o esperado para a molécula principal enquanto que o restante sendo referente ao sinal o produto secundário.

Entre 6,9 ppm e 7,4 ppm aparecem os sinais referentes aos hidrogênios conectados aos anéis aromáticos. Considerando que o produto principal apresenta 4 hidrogênios aromáticos, é esperável que a integral do sinal do produto secundário seja por volta de 1, totalizando um valor próximo de 5, valor esse que bate com o encontrado no espectro.

O espectro de RMN de ^{13}C (figura 48) ajuda a reforçar a estrutura que o produto secundário apresenta. É possível ver sinais em δ_{C} 167,30 ppm e δ_{C} 114,48 ppm que são sinais característico de carbonos de enamina.

Figura 48 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto DHA4. $\text{DMSO-}d_6$



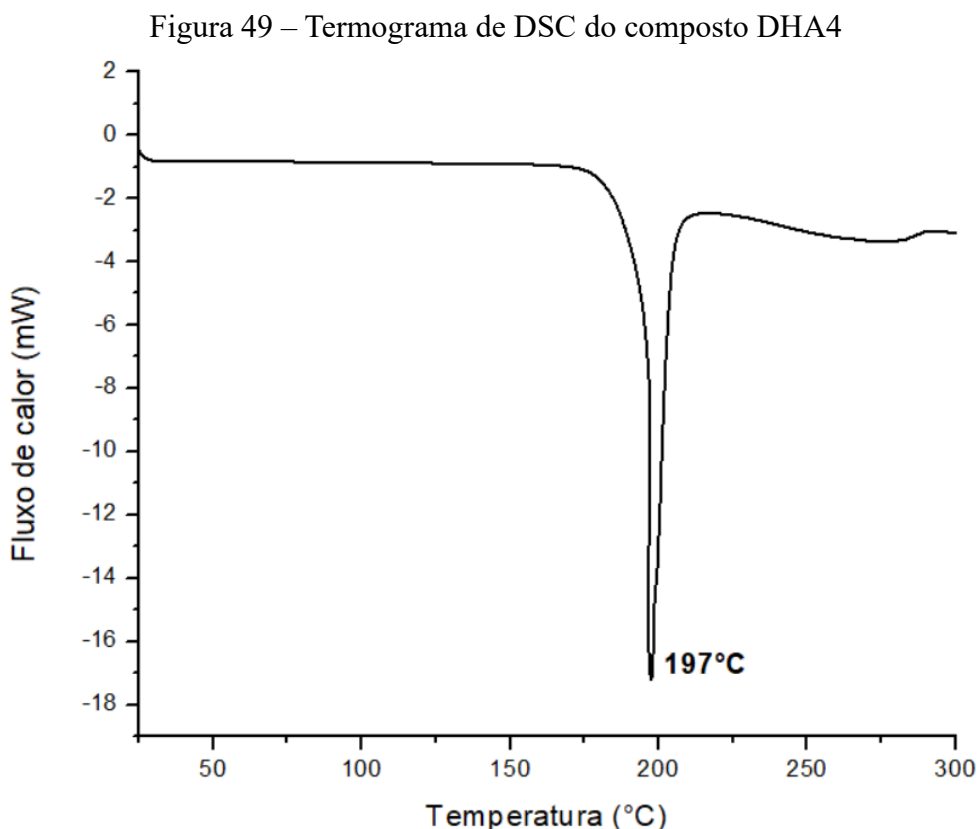
Fonte: do autor (2026)

Com ambos os espectros de RMN e DSC em mãos, é possível inferir que, embora tenham sido formadas mais de uma substância, o cristal formado no processo de recristalização precipitou como uma combinação de ambas as moléculas, visto que um único evento térmico foi observado.

No trabalho de Zhu e colaboradores são reportados espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de hidrogênio são vistos os sinais em δ 9,34 (s, 1H), 7,33-7,00 (m, 4H), 5,07 (s, 1H), 2,47-1,90 (m, 8H), 1,00 (s, 6H), 0,86 (s, 6H). Sinais próximos são encontrados no espectro obtido nesse trabalho, além dos sinais do produto secundário, o que indica que, embora impuro, o produto desejado foi formado. O espectro de ^{13}C mostra sinais em δ 194,12, 149,65, 144,06, 132,26, 129,03, 126,96, 126,12, 110,71, 50,20, 32,92, 31,90, 29,10, 26,30. Novamente, o espectro obtido nesse trabalho apresenta sinais próximos a todos esses valores, embora também existam os sinais do contaminante em deslocamentos químicos diferentes dos reportados por Zhu e colaboradores (ZHU, *et al.*, 2017).

4.1.3.4.2 Termograma de DSC do composto DHA4

Através da análise de DSC observada na figura 49, constata-se a ocorrência de um único evento térmico em 197°C.



Fonte: do autor (2026)

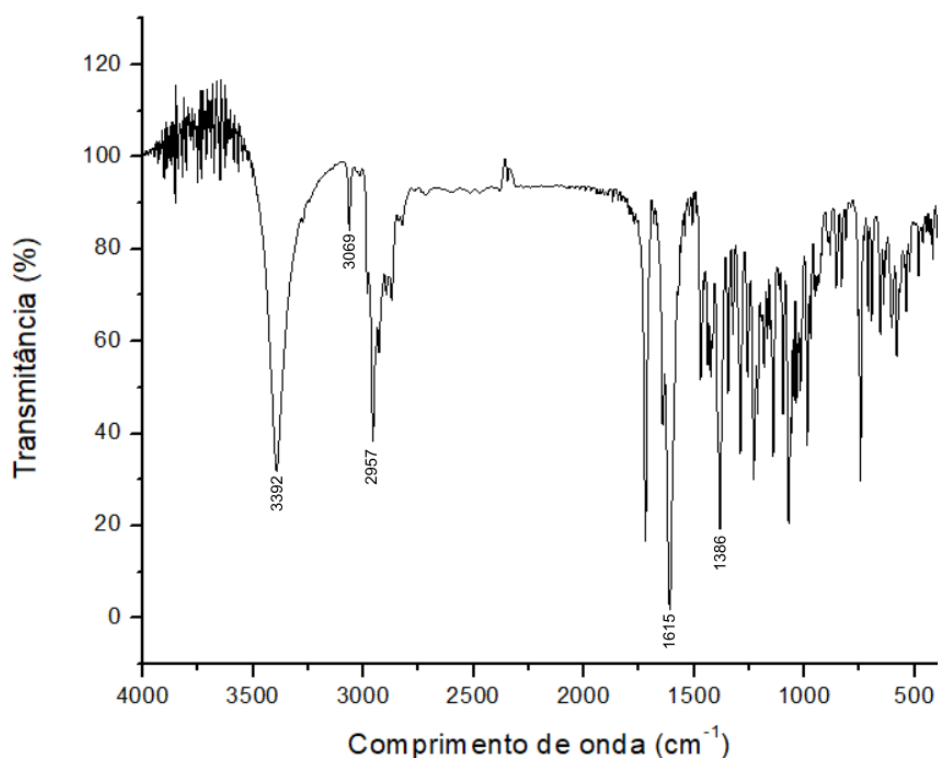
Conforme pode ser visto do espectro de RMN discutido anteriormente, a amostra de DHA4 apresentou um subproduto, mas pelo DSC, pode-se deduzir que os cristais formados englobaram ambos, resultando em um único evento térmico. Isso pode ter interferido também na estabilidade do cristal, resultando em um baixo ponto de fusão comparado com as outras amostras.

4.1.3.4.3 Espectro de FTIR do composto DHA4

O espectro de FTIR obtido para DHA4 (figura 50) mostra um pico em 3392cm^{-1} referente a amina secundária do produto principal. Um sinal referente a amina primária do subproduto muito provavelmente se encontra sobreposto a esse visto que eles aparecem na

mesma região. Em 3069cm^{-1} pode ser observado o sinal referente ao estiramento das ligações $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$ e em 2957cm^{-1} , o das ligações $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$. O sinal detectado em 1615cm^{-1} pode ser atribuído a ligação C=O das carbonilas presentes na estrutura enquanto que a banda em 1386cm^{-1} indica a presença de ligações C=C .

Figura 50 – Espectro de FTIR do composto DHA4

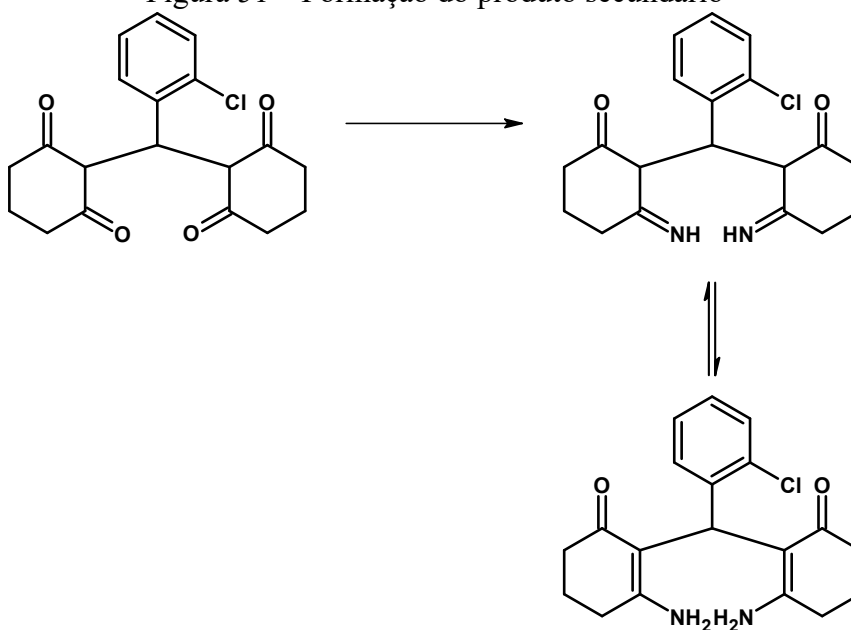


Fonte: do autor (2026)

4.1.3.4.4 Mecanismo de formação do produto secundário

A metodologia adotada para a síntese de moléculas desse grupo diz que deve haver um excesso do acetato de amônio no meio reacional, isso leva a um excesso de amônia no meio, que pode atacar a carbonila de ambos os lados da molécula com pode ser visto na figura 51, formando enaminas em ambos os lados da molécula, o que impossibilita que o anel central seja fechado.

Figura 51 – Formação do produto secundário



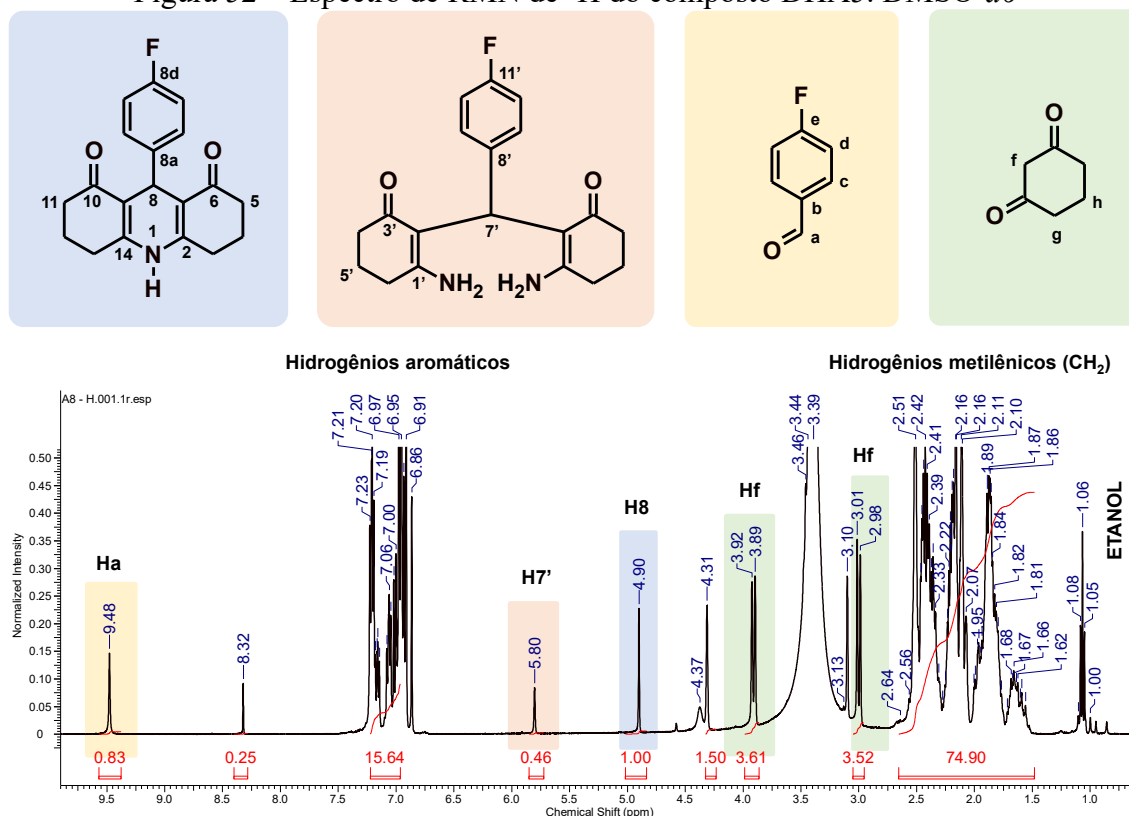
Fonte: do autor (2026)

Embora ainda existam carbonilas dos dois lados da molécula, os pares de elétrons dos nitrogênios não promovem o fechamento do anel central devido ao baixo caráter eletrofílico do carbono carbonílico gerado por conta da ressonância do sistema conjugado, o que faz com que o par de elétrons do nitrogênio não tenha energia suficiente para acessar o orbital π^* da ligação C=O.

4.1.3.5 DHA5

4.1.3.5.1 Espectro de RMN do composto DHA5

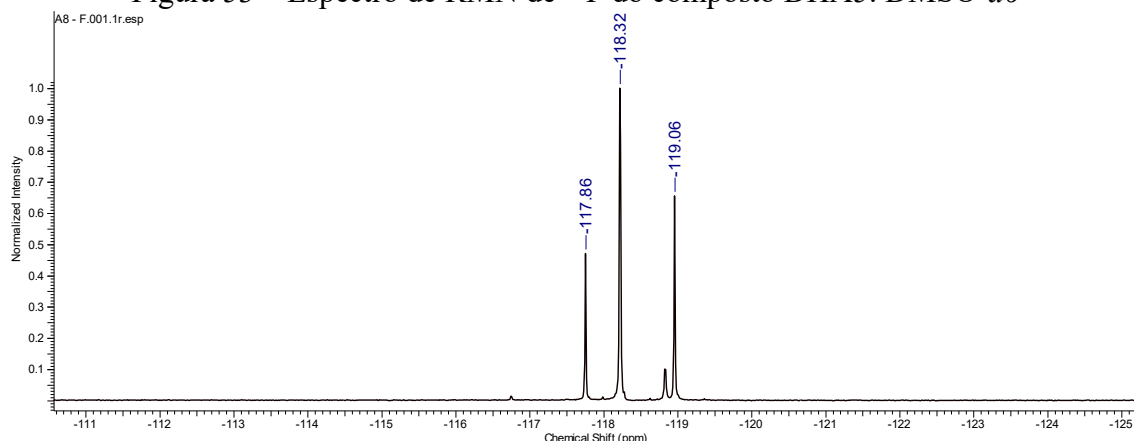
A análise do RMN de ^1H da amostra DHA5, que pode ser visualizado na figura 52, mostra uma quantidade de sinais não compatível com a molécula esperada.

Figura 52 – Espectro de RMN de ^1H do composto DHA5. DMSO- d_6 

Fonte: do autor (2026)

Em conjunto com o RMN de ^{19}F mostrado na figura 53, é possível determinar que existem 3 compostos fluorados na mistura. Dentre os três compostos que se espera que estejam na amostra, o sinal mais desblindado em δ_{F} -117,86 ppm é referente ao flúor do 4-flúor-benzaldeído, visto que ele se encontra na posição *para* relativa a um grupo retirador de densidade eletrônica (carbonila), enquanto que as demais moléculas apresentam grupos doadores de densidade eletrônica (cadeias carbônicas). Embora tanto o produto principal quanto o secundário apresentem cadeias carbônicas na posição *para* com relação ao flúor, a blindagem fornecida no produto secundário é levemente maior, gerando o sinal em δ_{F} -119,06 ppm enquanto que o produto principal gera o sinal em δ_{F} -118,32 ppm. Isso se deve ao fato de, no produto secundário, ambas enaminas podem deslocar elétrons na direção das carbonilas por ressonância simultaneamente, enquanto que no produto principal, isso ocorre apenas de um lado da molécula por vez, visto que existe um único par de elétrons disponível para entrar em ressonância e, embora esse movimento de elétrons não esteja em ressonância direta com o anel aromático, existe uma diferença na carga eletrônica se deslocando próximo a ele, o que resulta em uma maior blindagem do flúor no produto secundário.

Figura 53 – Espectro de RMN de ^{19}F do composto DHA5. $\text{DMSO-}d_6$



Fonte: do autor (2026)

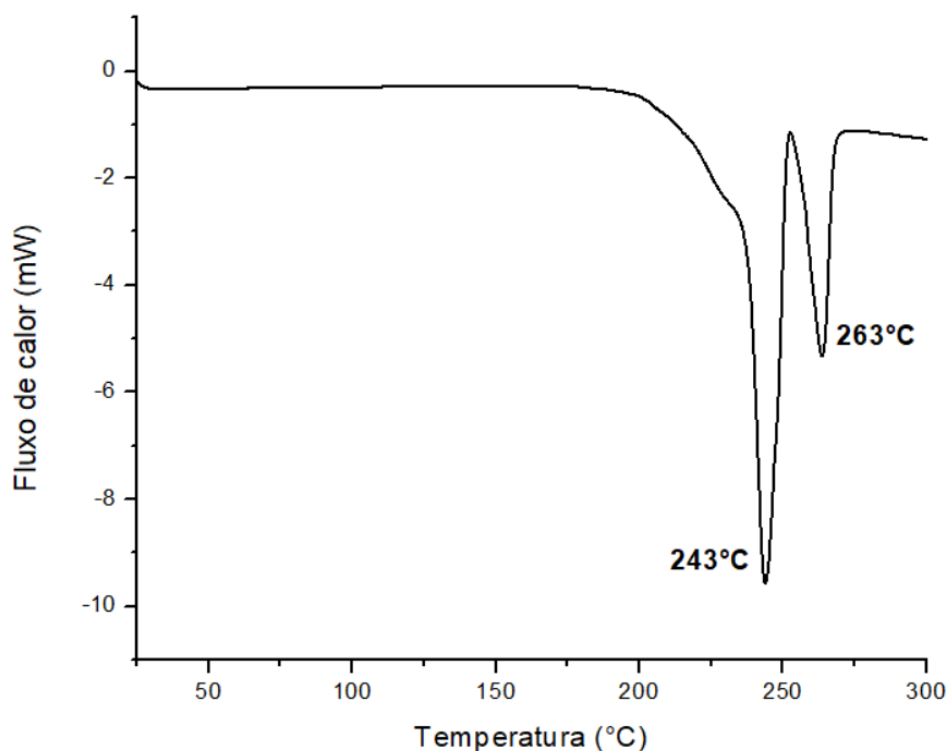
Sendo assim, analisando o espectro de ^1H , pode-se visualizar o sinal esperado para o hidrogênio conectado ao carbono 8 da molécula que se esperava sintetizar (marcada em azul na figura 52) em δ_{H} 4,90 ppm. Percebe-se também um sinal semelhante ao encontrado no RMN do composto DHA4 em δ_{H} 5,80 ppm, indicando que o mecanismo descrito no tópico 4.1.3.4.4 também ocorreu nessa síntese. Por fim, pode-se atribuir o sinal em δ_{H} 9,48 ppm ao hidrogênio conectado a carbonila do 4-flúor-benzaldeído, tendo em vista que se espera que esse sinal esteja bastante desblindado devido à proximidade a um átomo eletronegativo (oxigênio carbonílico).

Nota-se ainda sinais presentes entre δ_{H} 2,90 ppm e δ_{H} 4,00 ppm referentes aos hidrogênios da molécula de cicloexan-1,3-diona. Assim é possível dizer que, além do processo de síntese tem gerado o subproduto onde duas carbonilas se convertem a enaminas, o processo de recristalização não foi capaz de separar os produtos dos reagentes empregados na reação, levando a formação de cristais impuros.

4.1.3.5.2 Termograma de DSC do composto DHA5

O termograma obtido para a amostra de DHA5 pode ser visto na figura 54. Nele aparecem dois eventos térmicos, em 243 e 263°C. Embora esses valores estejam dentro do que se espera para moléculas dessa classe, conforme foi visto no tópico anterior, essa amostra apresenta uma variedade de compostos presentes no material cristalino, formando assim cristais com diferentes níveis de estabilidade, resultando em diferentes temperaturas de fusão.

Figura 54 – Termograma de DSC do composto DHA5

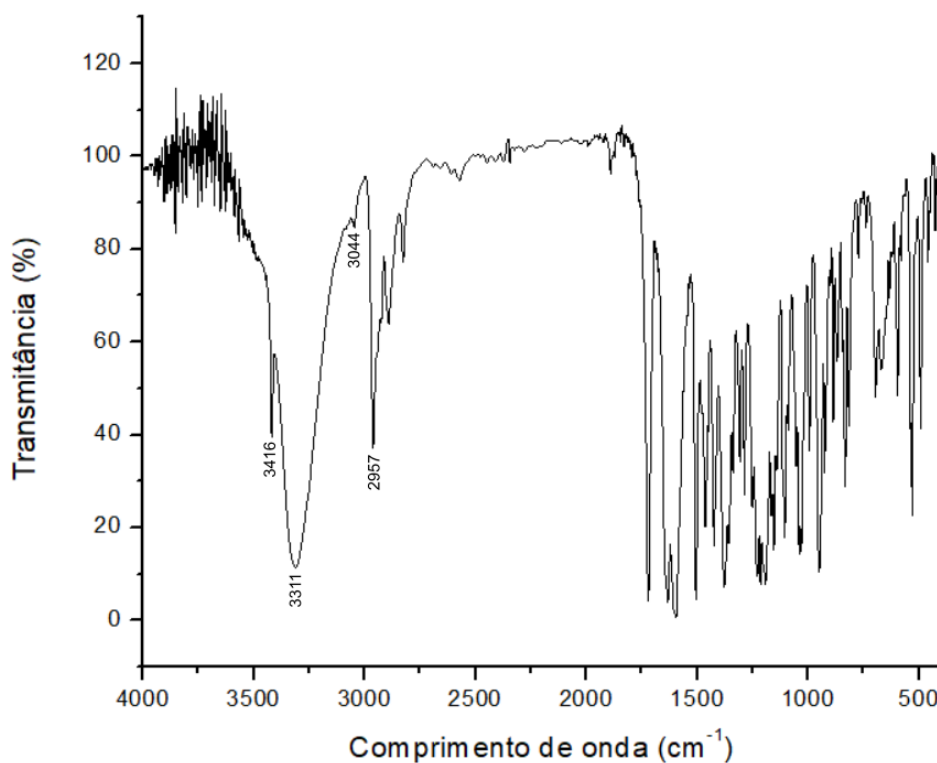


Fonte: do autor (2026)

4.1.3.5.3 Espectro de FTIR do composto DHA5

A quantidade de impurezas presentes na amostra de DHA5 torna a análise do espectro de FTIR (figura 55) desafiadora. Em comprimentos de onda maiores, é possível detectar a presença de uma amina secundária devido a banda em 3311cm^{-1} , mas percebe-se também um sinal sobreposto a esse, em 3416cm^{-1} , possivelmente relacionado ao produto secundário que contém uma enamina na estrutura. Em 3044cm^{-1} , é perceptível um sinal que indica o estiramento das ligações $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$ do anel aromático e banda referente aos hidrogênios de grupos alquila saturados pode ser vista em 2957cm^{-1} . Na região de menor comprimento de onda, são vistos uma variedade de sinais sobrepostos devido aos diversos contaminantes presentes, dificultando a análise precisa dos sinais e a atribuição deles para cada um dos compostos que podem ser encontrados na amostra.

Figura 55 – Espectro de FTIR do composto DHA5



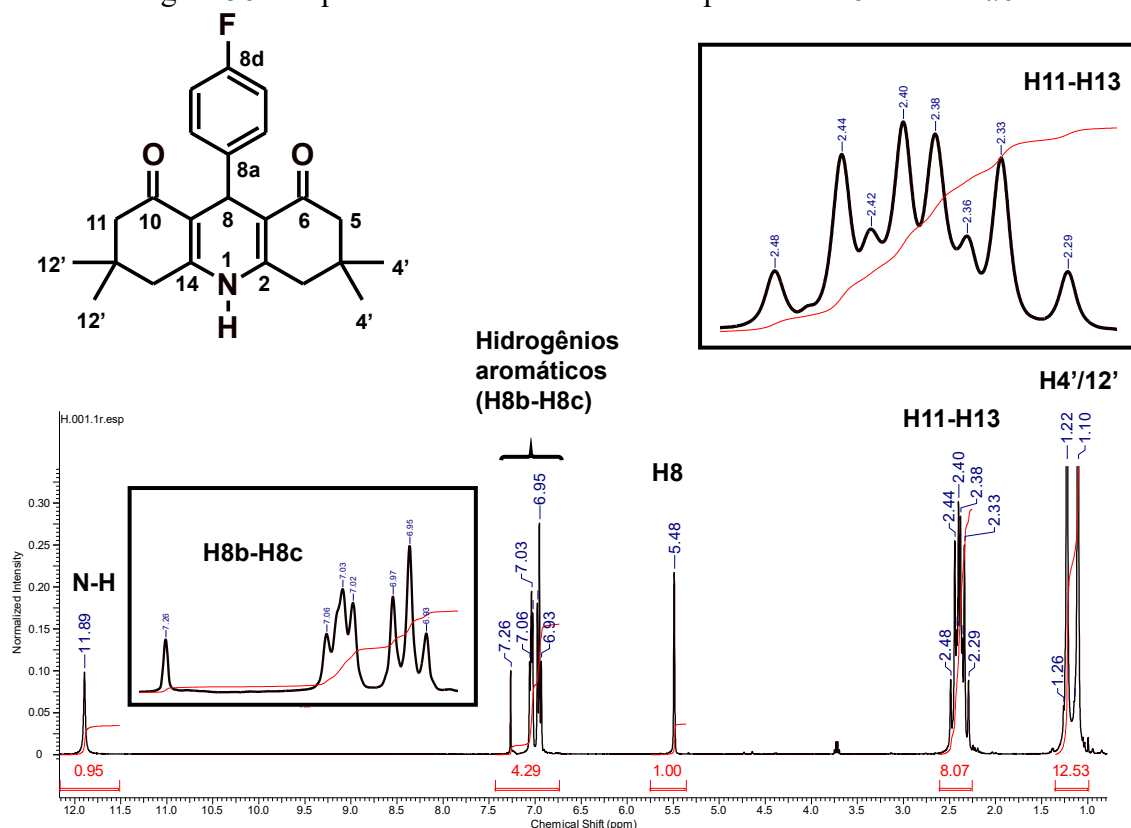
Fonte: do autor (2026)

4.1.3.6 DHA6

4.1.3.6.1 Espectro de RMN do composto DHA6

No espectro de RMN de ^1H obtido para a molécula DHA6 (figura 56) dois singletos aparecem em 1,10 ppm e 1,24 ppm que juntos integram para um total de 12 hidrogênios. Esses sinais são referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos 4, 4', 12 e 12'. Embora todos esses hidrogênios sejam parte de grupos metila, pelo fato de elas estarem travadas pelo sistema cíclico, elas terão deslocamentos químicos levemente diferentes, o que resulta dos dois sinais visíveis no espectro.

Figura 56 – Espectro de RMN de ^1H do composto DHA6. $\text{DMSO-}d_6$



Fonte: do autor (2026)

Entre 2,20 ppm e 2,50 ppm, existe um multipeto que integra para um total de 8 hidrogênios, referente aos hidrogênios dos grupos metileno $-\text{CH}_2-$ laterais a molécula. O sinal gerado é um sinal de segunda ordem e, por tanto, determinar a multiplicidade do mesmo não é possível.

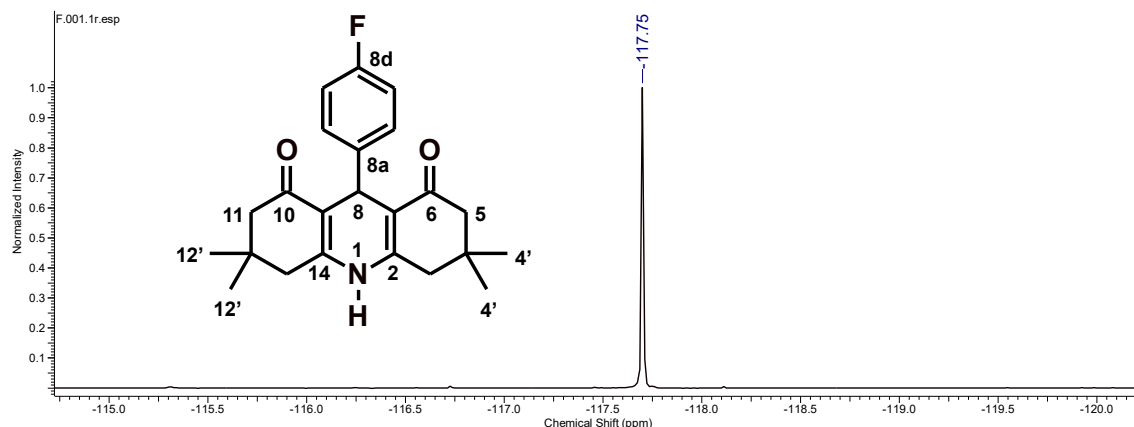
O singlete que aparece em 5,48 ppm (H8, 1H, s) integra para um único hidrogênio e é referente ao hidrogênio localizado no centro da molécula (carbono 8) e confirma a não oxidação do anel central até a forma aromática.

Os hidrogênios ligados ao anel aromático levam ao aparecimento de um sinal de segunda ordem que vai de 6,90 ppm até 7,30 ppm, que integra para um total de 4 hidrogênios, indicando a presença de um anel dissustituído na molécula.

Por fim, existe o sinal em 11,89 ppm (H1, 1H, s) referente ao hidrogênio diretamente conectado ao nitrogênio.

Foi obtido ainda o espectro de RMN de ^{19}F (figura 57), no qual foi observado um singlete em -117,75 ppm, indicando a presença de um átomo de flúor conectado a um anel aromático, conforme pode ser visto na figura 59.

Figura 57 – Espectro de RMN de ^{19}F do composto DHA6. DMSO- d_6
 ^{19}F – C8d



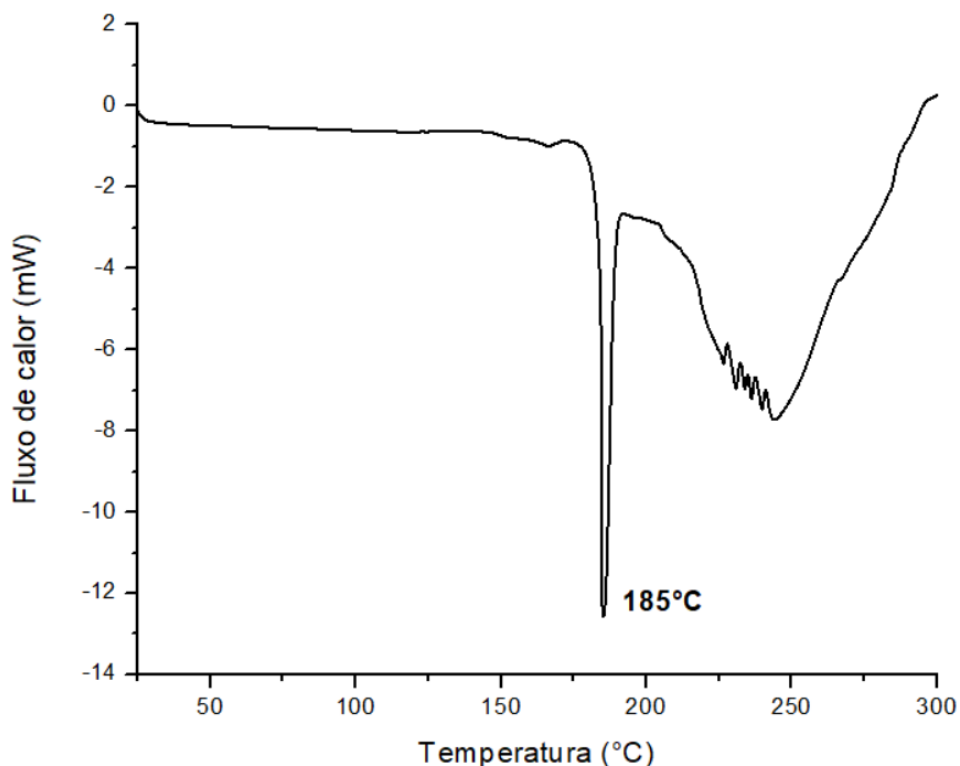
Fonte: do autor (2026)

O trabalho de Zhu e colaboradores reporta um RMN de ^1H para essa molécula com sinais em δ 7,31 (dd, 2H), 6,88 (t, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 2,42-2,16 (m, 8H), 1,10 (s, 6H), 0,98 (s, 6H) (ZHU, *et al.*, 2017). Na região de alifáticos, os valores de deslocamento químico estão levemente diferentes, mas os sinais apresentam aspectos e integrais semelhantes. Já na região de aromáticos, Zhu e colaboradores foram capazes de determinar a multiplicidade dos sinais dos hidrogênios do anel aromático, enquanto que nesse trabalho foi obtido um sinal de segunda ordem, no entanto, a integral de ambos os trabalhos batem. A única diferença notável está na ausência de um sinal para o hidrogênio conectado ao nitrogênio, mas por se tratar de um hidrogênio trocável, a ausência desse sinal não é algo estranho.

4.1.3.6.2 Termograma de DSC do composto DHA6

O termograma de DSC obtido para a molécula DHA6, visto na figura 58, apresenta um evento térmico principal em 185°C, bem como um sinal que indica a formação de produtos de degradação em temperaturas superiores, após a fusão dos cristais da substância. No trabalho de Patil e colaboradores, o ponto de fusão reportado foi acima de 300°C (PATIL, *et al.*, 2014). Embora seja uma diferença grande, com o suporte do RMN é possível concluir que a molécula obtida foi a esperada, logo, essa diferença deve se dar pelo resfriamento rápido da solução durante a recristalização o que gerou cristais muito sensíveis.

Figura 58 – Termograma de DSC para o composto DHA6

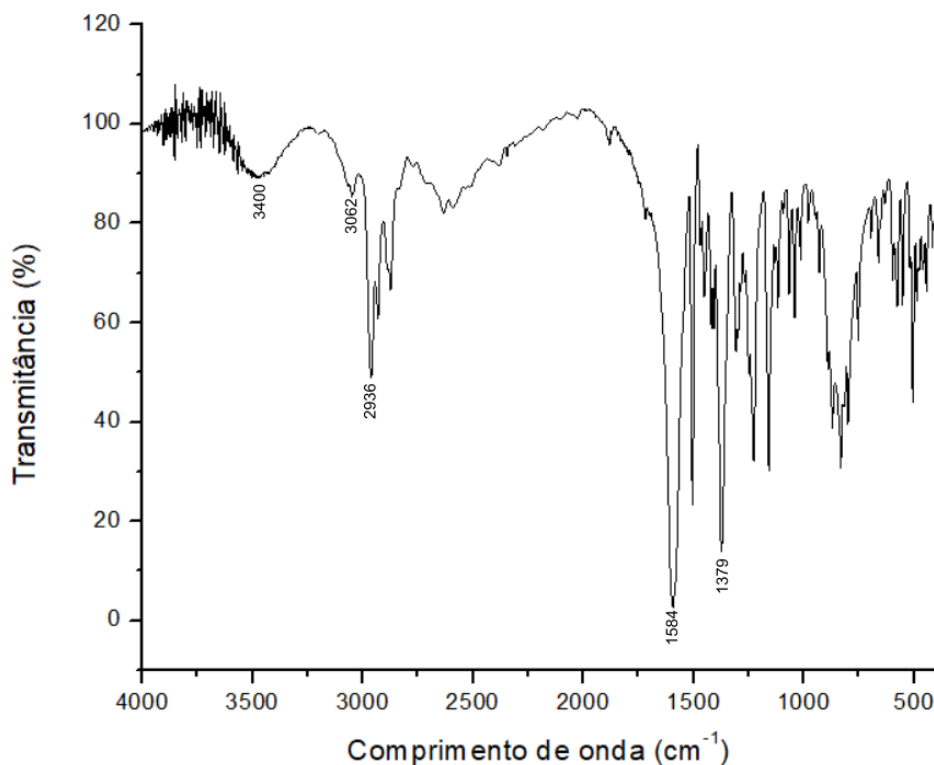


Fonte: do autor (2026)

4.1.3.6.3 Espectro de FTIR do composto DHA6

Para o espectro obtido para DHA6 visto na figura 59, pode-se atribuir o sinal em 3062cm^{-1} para as ligações $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$ do anel aromático e a banda em 2936cm^{-1} aos hidrogênios de carbonos alifáticos saturados presentes nos ciclos laterais da molécula. O pico em 1584cm^{-1} denota a presença das carbonilas e em 1379cm^{-1} pode ser visto o sinal referente as ligações duplas carbono-carbono. De maneira similar ao espectro da amostra DHA2, a banda característica da ligação N-H não aparece de maneira intensa, embora o RMN demonstre que essa ligação está presente na molécula. Existe uma banda em 3400cm^{-1} , mas o aspecto alargado e a baixa intensidade dificultam associa-la com a ligação N-H quando comparada com as bandas presentes nos outros espectros obtidos nesse trabalho.

Figura 59 – Espectro de FTIR do composto DHA6



Fonte: do autor (2026)

4.2 Testes de estabilidade

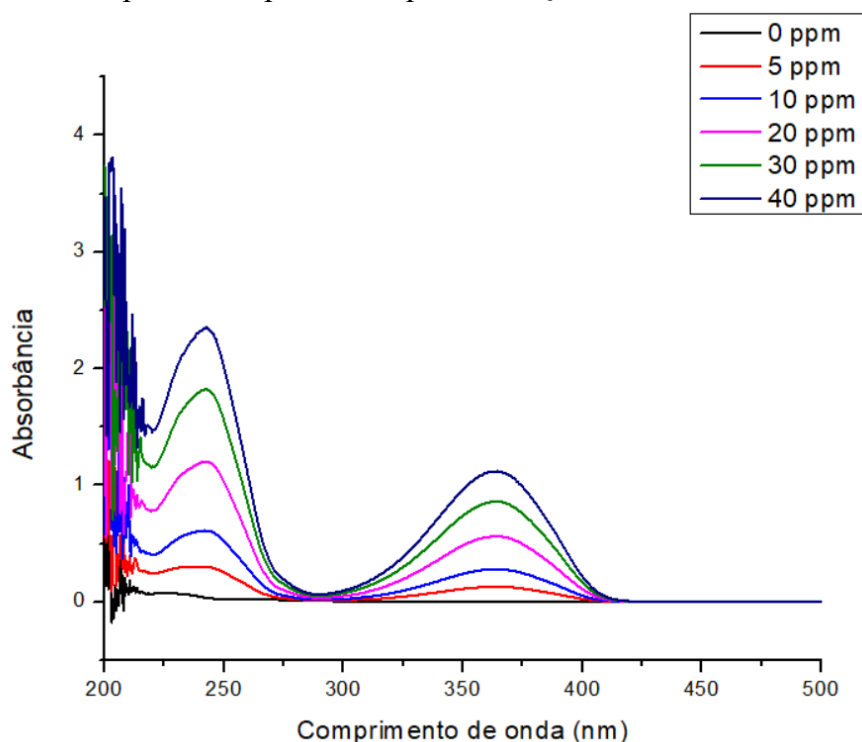
Para os testes de estabilidade, foram utilizadas as moléculas HHQ e DHA1. Como o objetivo é avaliar como a presença de sistemas cíclicos conectados ao anel central afeta os processos degradativos, a escolha de DHA1 foi feita tendo em vista o fato de que a mesma apresenta a maior semelhança estrutural com HHQ, sendo obtida a partir do mesmo aldeído e composto β -dicarbonílico cíclico.

4.2.1 Espectros base

4.2.1.1 Espectro UV para a hexaidroquinolina

No espectro obtido para a hexaidroquinolina (figura 60), são perceptíveis duas bandas em 242,5nm e 364,5nm que variam de acordo com a variação da concentração de analito na amostra.

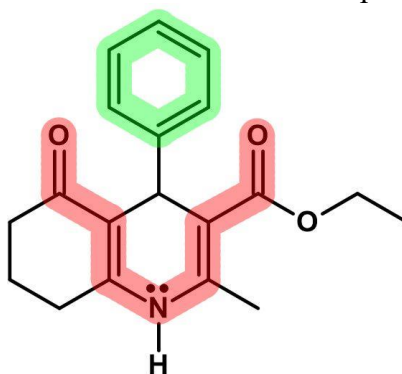
Figura 60 – Espectro UV para o composto HHQ em diferentes concentrações



Fonte: do autor (2026)

A banda presente em 242,5nm é referente a transições $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel benzênico conectado ao núcleo, sinal clássico para moléculas que apresentam um anel aromático presente em sua estrutura, marcado em verde na figura 61, enquanto que a banda presente em 364,5nm está associada as transições eletrônicas associadas ao sistema conjugado que engloba o anel central e as carbonilas e a transferência de carga intramolecular entre o nitrogênio e oxigênio, marcado em vermelho (HOSSEINISASAB, MEMARIAN, 2021).

Figura 61 – Regiões referentes as bandas de UV para a hexaidroquinolina

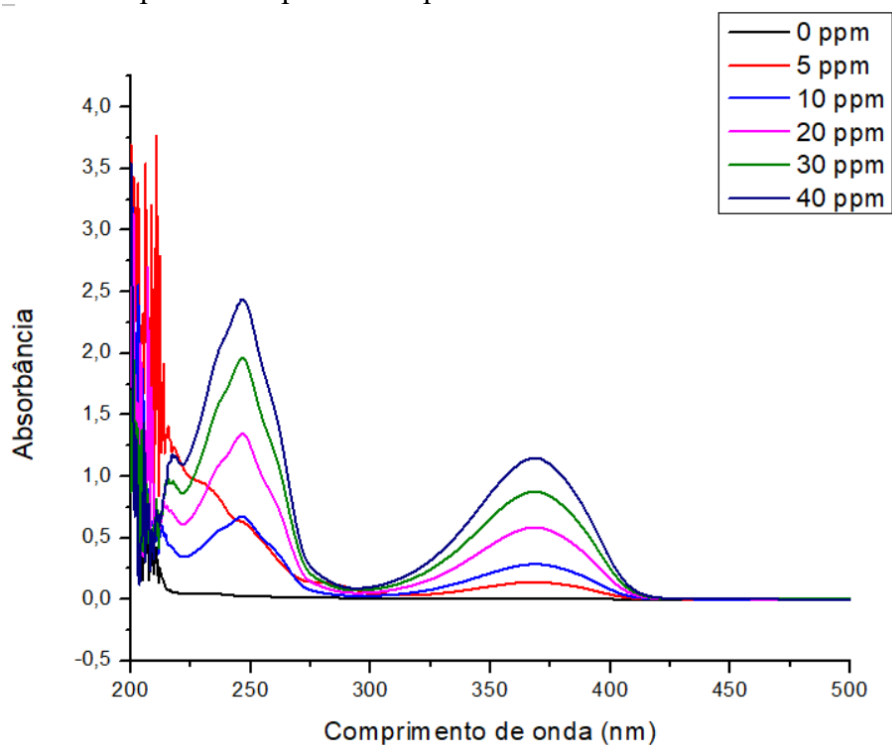


Fonte: do autor (2026)

4.2.1.2 Espectro UV para a decaidroacridina

O espectro obtido para as soluções de decaidroacridina mostrado na figura 62 também indica duas bandas, sendo elas em 246nm e 368nm.

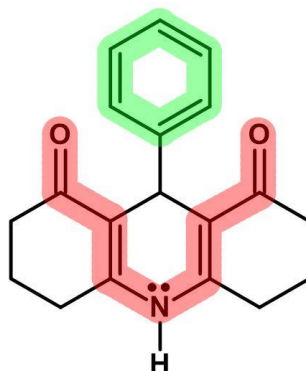
Figura 62 – Espectro UV para o composto DHA1 em diferentes concentrações



Fonte: do autor (2026)

A banda com menor comprimento de onda pode ser novamente atribuída ao anel aromático conectado ao núcleo da molécula enquanto a banda de maior comprimento de onda está associada ao sistema conjugado da molécula e a transferência de carga intramolecular entre o nitrogênio e as carbonilas, marcado em verde e vermelho respectivamente na figura 63 (HOSSEINISASAB, MEMARIAN, 2021).

Figura 63 – Regiões referentes as bandas de UV para a decaidroacridina



Fonte: do autor (2026)

Percebe-se que a banda mais à direita está levemente deslocada para maior comprimento de onda quando comparada com a presente no espectro da hexaidroquinolina, isso se deve ao fato de que quanto maior o sistema conjugado, maior o λ_{max} . No caso da hexaidroquinolina existem momentos nos quais a formação de contribuintes de ressonância envolvendo a carbonila de éster presente em sua estrutura é dificultada, o que diminui a extensão efetiva do sistema conjugado.

O deslocamento de elétrons por ressonância depende da capacidade dos elétrons de acessarem o orbital π^* das ligações vizinhas e, para isso, é necessário que ocorra um alinhamento orbitalar efetivo. Em sistemas conjugados, esse alinhamento ocorre de maneira mais efetiva quando se trata de um sistema planarizado, onde os orbitais estão perfeitamente alinhados. A estrutura da decaidroacridina favorece essa condição, uma vez que nenhuma das ligações que participam do sistema tem a capacidade de rotacionar em torno do seu próprio eixo, visto que todas elas estão travadas como parte de sistemas cíclicos, fazendo com que o sistema conjugado se mantenha plano a todo momento. Já no caso da hexaidroquinolina, a ligação entre o núcleo e a carbonila de éster presente na estrutura é livre para girar em torno do seu próprio eixo, o que desalinha o orbital π^* da carbonila do resto do sistema conjugado, tornando o movimento de elétrons impossível, mesmo que momentaneamente.

Além disso, por uma das carbonilas da hexaidroquinolina se tratar de um éster, existe ainda a ressonância dos pares de elétrons do oxigênio com a carbonila, dificultando o acesso ao π^* da mesma uma vez que ele já está interagindo com pares de elétrons. É justamente esse fenômeno que explica a razão pela qual carbonilas cetônica são mais reativas que carbonilas de éster e, embora a ressonância não seja uma reação, o conceito de pares de elétrons acessando orbitais π^* é o mesmo.

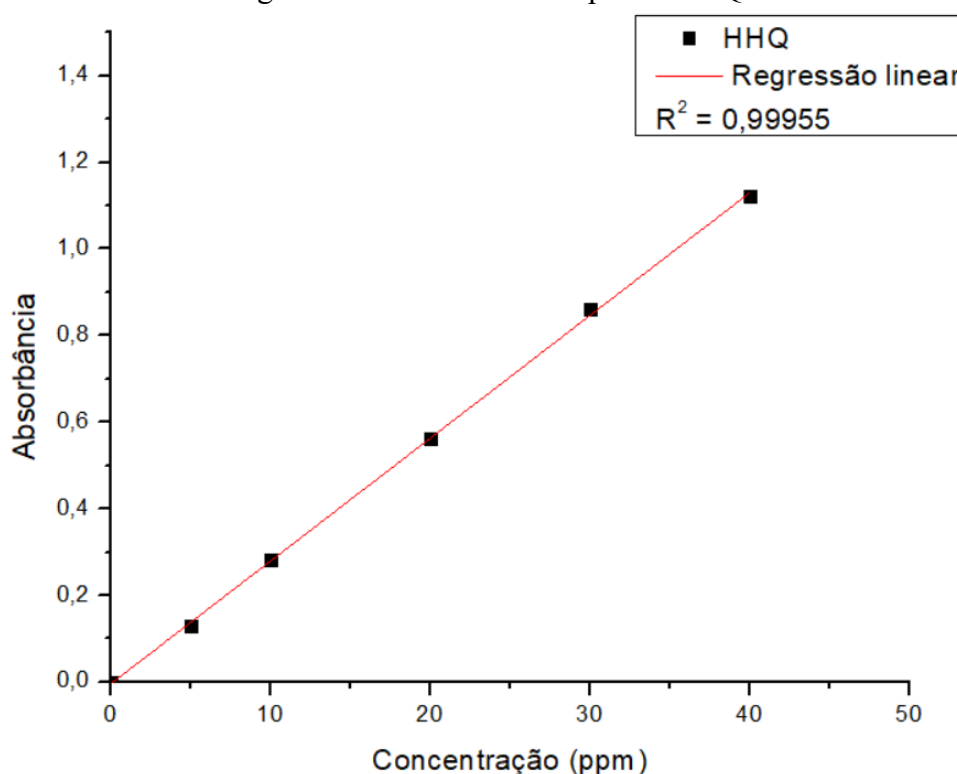
Assim, embora o sistema conjugado de ambas as moléculas tenha visualmente o mesmo número de ligações, existem diferenças na extensão efetiva dos mesmos, uma vez que uma das carbonilas não está tão disponível para entrar em ressonância com o resto do sistema quanto as outras.

4.2.2 Curva analítica

4.2.2.1 Curva analítica para hexaidroquinolina

Utilizando o pico de absorvância em 364,5nm, foi construída a curva analítica que relaciona a concentração de hexaidroquinolina pela absorvância detectada pelo espectrofotômetro, que pode ser vista na figura 64.

Figura 64 – Curva analítica para a HHQ



Fonte: do autor (2026)

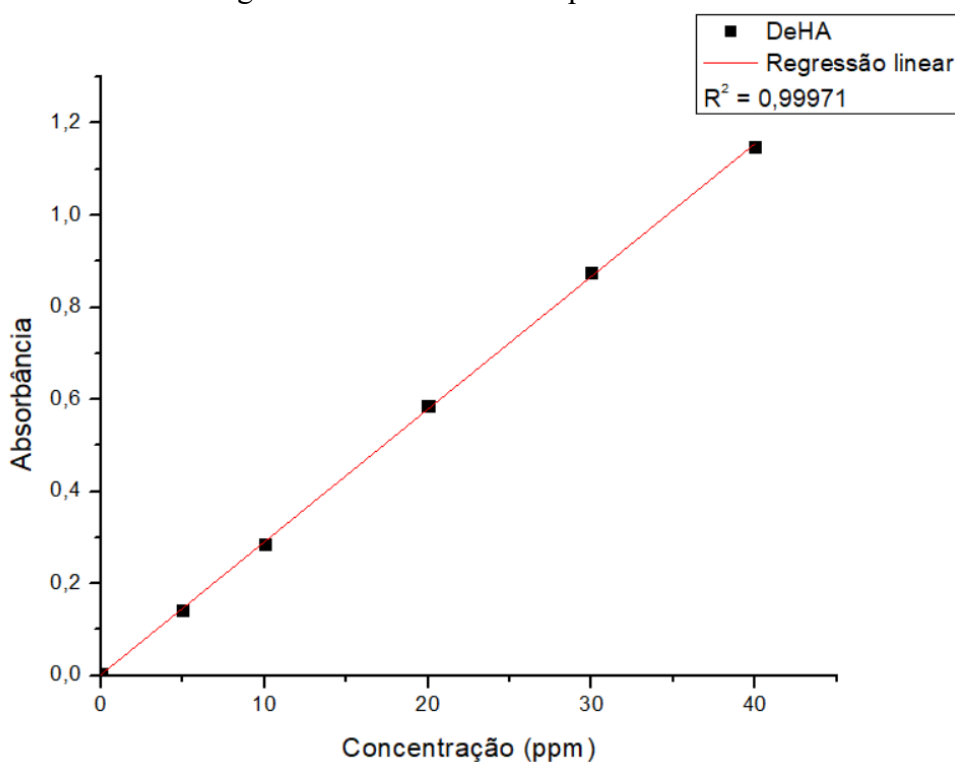
Percebe-se que a linearização dos dados apresentou um $R^2 = 0,99955$, valor esse que indica que os dados obtidos são consideravelmente precisos, dando confiança a equação da curva (Eq.2) obtida a partir do gráfico para a medição da absorvância esperada para diferentes concentrações de hexaidroquinolina em ppm, sendo ela a seguinte:

$$Abs = -0,00336 + 0,02833 \cdot [HHQ] \quad (\text{Eq. 2})$$

4.2.2.2 Curva analítica para a decaidroacridina

De maneira semelhante ao tópico anterior, utilizando o pico encontrado no espectro de UV da decaidroacridina em 368nm, foi determinada a curva analítica que relaciona a concentração de decaidroacridina com a absorbância detectada, com pode ser visto na figura 65.

Figura 65 – Curva analítica para a DHA1



Fonte: do autor (2026)

Assim como no tópico anterior, o valor de R^2 é próximo de 1 ($R^2 = 0,99971$), conferindo confiança aos dados obtidos através da equação da reta (Eq.3) que foi determinada com os dados dos experimentos, sendo essa:

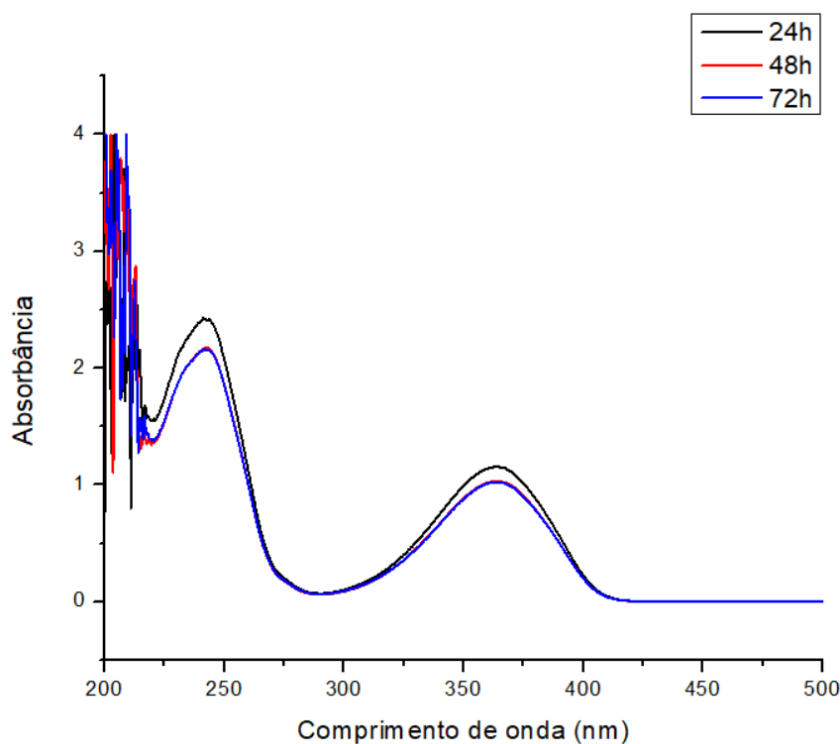
$$Abs = 0,00213 + 0,02884 \cdot [DHA1] \quad (\text{Eq. 3})$$

4.2.3 Degradação termolítica

4.2.3.1 Degradação termolítica da hexaidroquinolina

Com o espectro de UV obtido para cada uma das alíquotas coletadas a cada 24h, visto na figura 66, é possível observar que a absorbância em 364,5nm apresentada para a amostra obtida após 24h foi 1,15 enquanto que para as demais amostras foi de 1,02. Utilizando a equação da reta obtida no tópico 4.2.2.1, é possível obter as concentrações de hexaidroquinolina em cada amostra, sendo ela 39,65ppm para a primeira e 36,12ppm para as demais. Percebe-se então que a concentração está levemente abaixo do 40ppm que se esperava, mas, tendo em vista o não aparecimento de novas bandas, não é possível determinar com precisão se houveram processos degradativos, pois, se houve a formação de produtos de degradação, eles não são substâncias cromofóricas que seriam captadas pelo método utilizado.

Figura 66 – Hexaidroquinolina pós exposição térmica



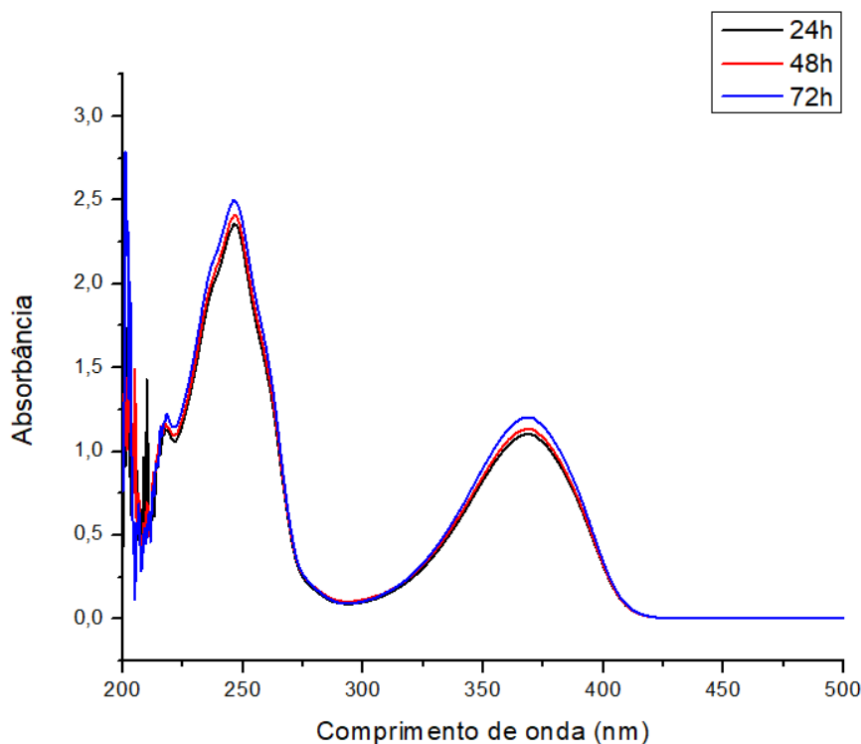
Fonte: do autor (2026)

4.2.3.2 Degradação termolítica da decaidroacridina

Quanto a decaidroacridina, o espectro de UV mostrado na figura 67 mostra que a absorbância em 368nm após 24, 48 e 72h respectivamente foi de 1,10, 1,12 e 1,20. A partir da equação da reta obtida em 4.2.2.2, as concentrações de cada uma das amostras é de 38,06, 38,76 e 41,53ppm. Tendo em vista que as concentrações detectadas não obedecem a uma ordem lógica, não é possível inferir que as diferenças são causadas por processos degradativos.

Assim como no tópico anterior, não existe aparecimento de novas bandas, indicando que, se produtos de degradação foram formados, eles não podem ser detectados por espectrofotometria na região do UV.

Figura 67 – Decaidroacridina pós exposição térmica



Fonte: do autor (2026)

Em ambos os casos, o esperado era a aromatização do anel central por um mecanismo de oxidação radicalar, devido ao condições que a amostra se encontrava, sendo a presença de oxigênio molecular e altas temperaturas. Consultando a literatura, Marciniak e Ogrodowczyk demonstram que variações significativas na concentração de diidropiridinas por conta de degradação oxidativa começam a aparecer após um período de 40 dias a 80°C. Nesse trabalho é evidente ainda a formação de uma nova banda intermediária às duas presentes nos espectros,

que aumenta de forma proporcional ao abaixamento de ambas. Embora a temperatura usada nesse teste tenha sido de 150°C, o tempo de execução estabelecido para o experimento foi menor e, ao menos nesse período, não foram observadas mudanças significativas nos espectros de UV que indiquem que tais processos degradativos aconteceram.

Assim, é possível concluir que ambas as moléculas apresentam uma resistência significativa ao menos a oxidação mesmo em altas temperaturas, desde que a exposição não seja feita por períodos longos de tempo. Considerando que essas moléculas tem potencial aplicação farmacológica, elas dificilmente serão expostas a altas temperaturas por longos períodos, seja na sua produção, ou no armazenamento e aplicação. Outros testes devem ser utilizados para confirmar se as diferenças de concentração são resultantes da formação de produtos não detectáveis por espectrofotometria.

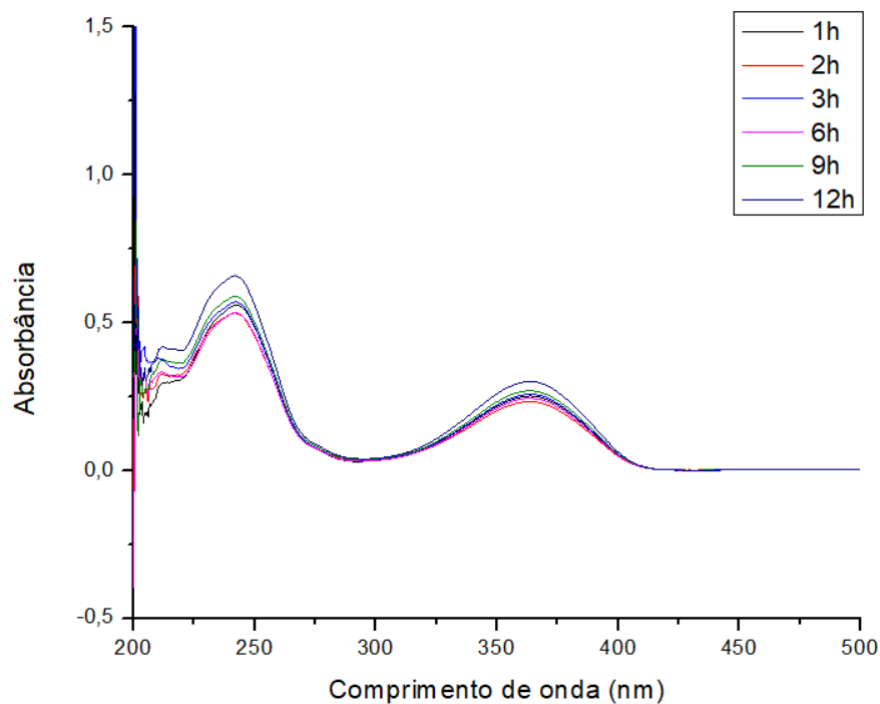
4.2.4 Exposição à radiação ultravioleta

As moléculas foram expostas a radiação ultravioleta dentro de uma caixa fechada com duas lâmpadas ultravioleta com potência de 30W cada. Os resultados estão discutidos abaixo.

4.2.4.1 Hexaidroquinolina exposta à radiação ultravioleta

Quando exposta a radiação ultravioleta em meio ácido, a absorbância obtida para as amostras de hexaidroquinolina foi a apresentada na figura 68. Embora exista uma diferença na absorbância na banda em 364,5nm, percebe-se que essa variação não segue um padrão com relação ao tempo do experimento, logo ela pode ser atribuída a diferenças na concentração das soluções preparadas para a análise no espectrofotômetro. Embora seja possível que tenham sido formados produtos de degradação que não possam ser detectados por UV, o que justificaria o não aparecimento de novas bandas, o fato da concentração do analito não diminuir de maneira progressiva torna essa conclusão pouco provável.

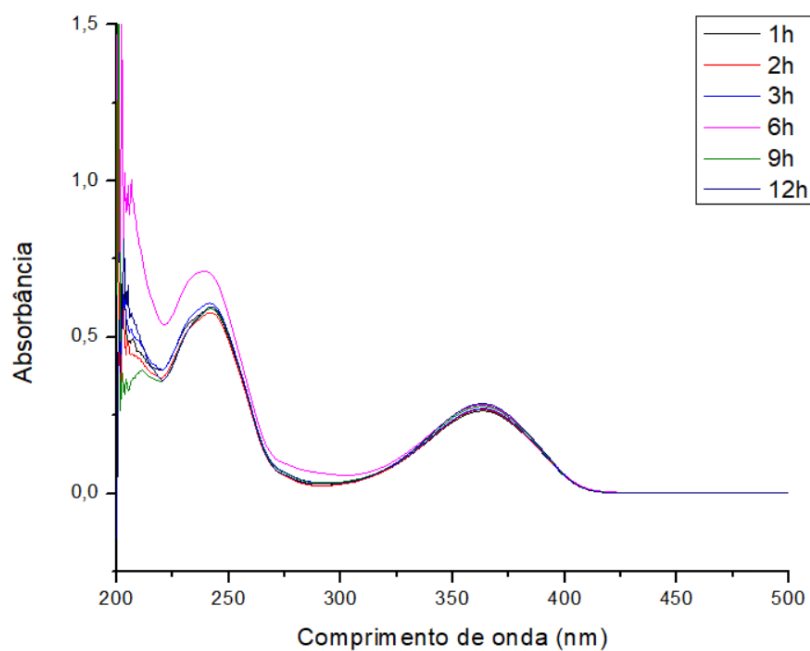
Figura 68 – Hexaidroquinolina exposta a radiação ultravioleta em meio ácido



Fonte: do autor (2026)

O mesmo pode ser dito para o espectro obtido a partir das alíquotas coletadas em meio neutro (figura 69) onde, com uma única exceção (6h), as linhas de absorvância praticamente se sobrepõem perfeitamente. No caso da curva para a alíquota de 6h, como sua mudança não foi verificada nas curvas posteriores, é possível deduzir que a variação tenha ocorrido por conta de alguma contaminação presente na vidraria durante a preparação da solução ou no processo de transferência para a cubeta de análise.

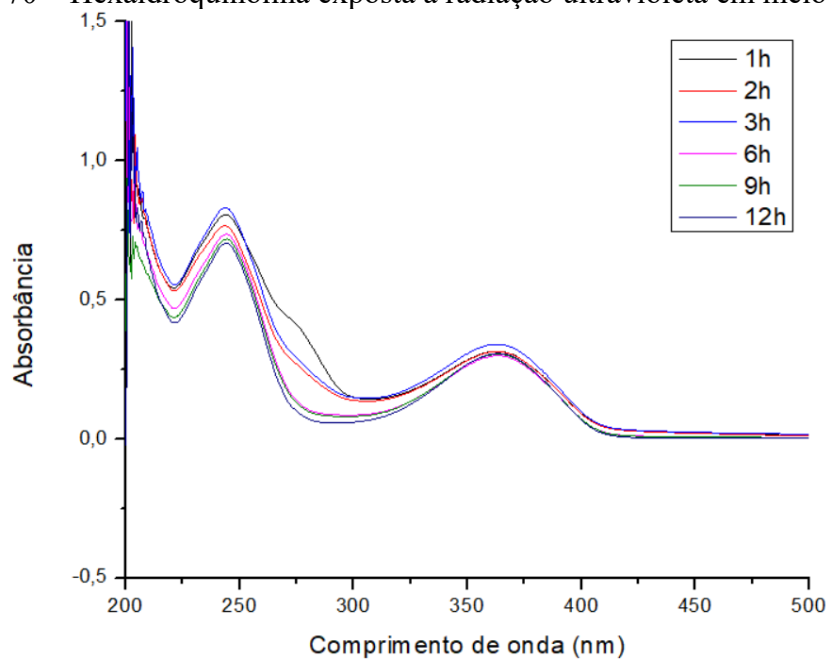
Figura 69 – Hexaidroquinolina exposta a radiação ultravioleta em meio básico



Fonte: do autor (2026)

Por fim, o experimento em meio básico apresentou um espectro com variações nas linhas, como pode ser visto na figura 70.

Figura 70 – Hexaidroquinolina exposta a radiação ultravioleta em meio básico



Fonte: do autor (2026)

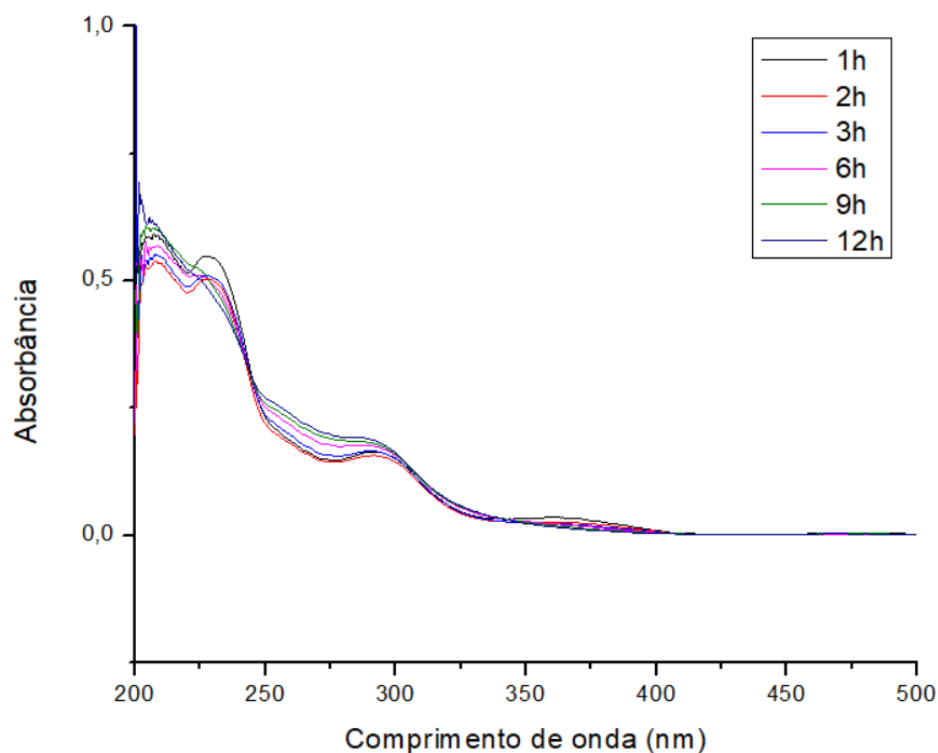
Isso poderia indicar algum processo degradativo das moléculas em solução, mas é importante ressaltar que durante a realização do experimento, assim que entrou em contato com

o hidróxido de sódio, a solução etanol+hexaidroquinolina adquiriu uma coloração amarelada e, conforme o experimento se processava, foi observada a formação de material sólido em suspensão na solução. Quando material particulado em suspensão está presente na amostra analisada por meio de espectrofotometria no ultravioleta, essas partículas causam uma dispersão da radiação ultravioleta o que leva a um deslocamento das bandas, bem como um aumento na sua intensidade. Assim, é difícil avaliar com precisão se as mudanças no espectro são resultado de um processo degradativo ou um erro na leitura gerado pela presença de material particulado em solução. Por tanto, seria necessário encontrar medidas para evitar a formação de material particulado durante o experimento, a fim de obter resultados mais precisos sobre o comportamento da molécula nessas condições.

4.2.4.2 Decaidroacridina exposta à radiação ultravioleta

Após expor a amostra de decaidroacridina à radiação ultravioleta em meio ácido, é perceptível no espectro apresentado na figura 71 que, com exceção da linha obtida para a amostra de 2h que apresentou uma intensidade menor provavelmente relacionada a um erro no momento da coleta ou preparo da solução, é perceptível que as bandas apresentam um padrão comportamental. A intensidade da banda em 288nm aumenta conforme as bandas em 246 e 368nm diminuem, comportamento similar ao apresentado no trabalho de Ioele e colaboradores, o que indica que o anel central passou por um processo de oxidação à sua forma piridínica (IOELE, *et al.*, 2015).

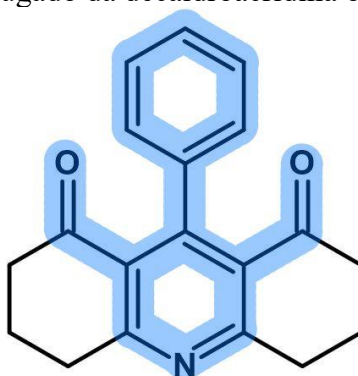
Figura 71 - Decaidroacridina exposta a radiação ultravioleta em meio ácido



Fonte: do autor (2026)

Essa diminuição das bandas laterais pré-existent se deve ao fato de que, com a aromatização do anel central, é formado um único sistema conjugado que engloba toda a molécula, assim é esperável, com toda a molécula oxidada, exista apenas um sinal referente as transições eletrônicas desse sistema. A figura 72 mostra o sistema conjugado da molécula oxidada.

Figura 72 - Sistema conjugado da decaidroacridina oxidada (octaidroacridina)

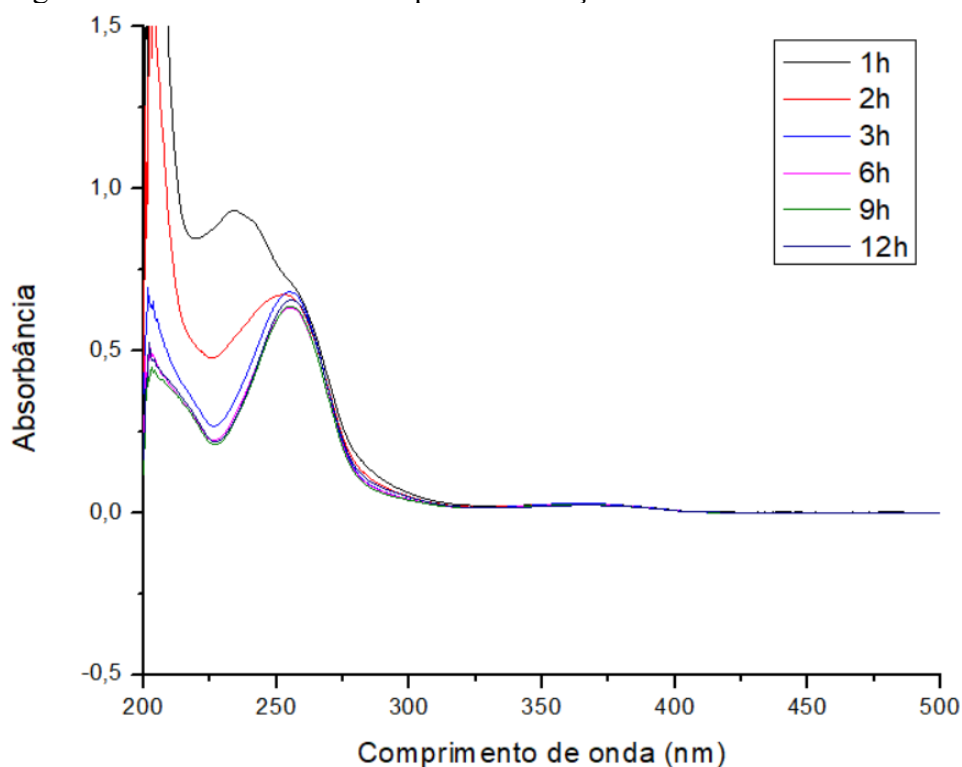


Fonte: do autor (2026)

Quanto ao meio neutro, não é possível visualizar um comportamento que esteja diretamente relacionado ao tempo conforme pode ser visto na figura 73, apenas diferenças

devido a variações na concentração ou sinais que podem ser atribuídos a possíveis contaminantes na faixa de 200 a 230nm.

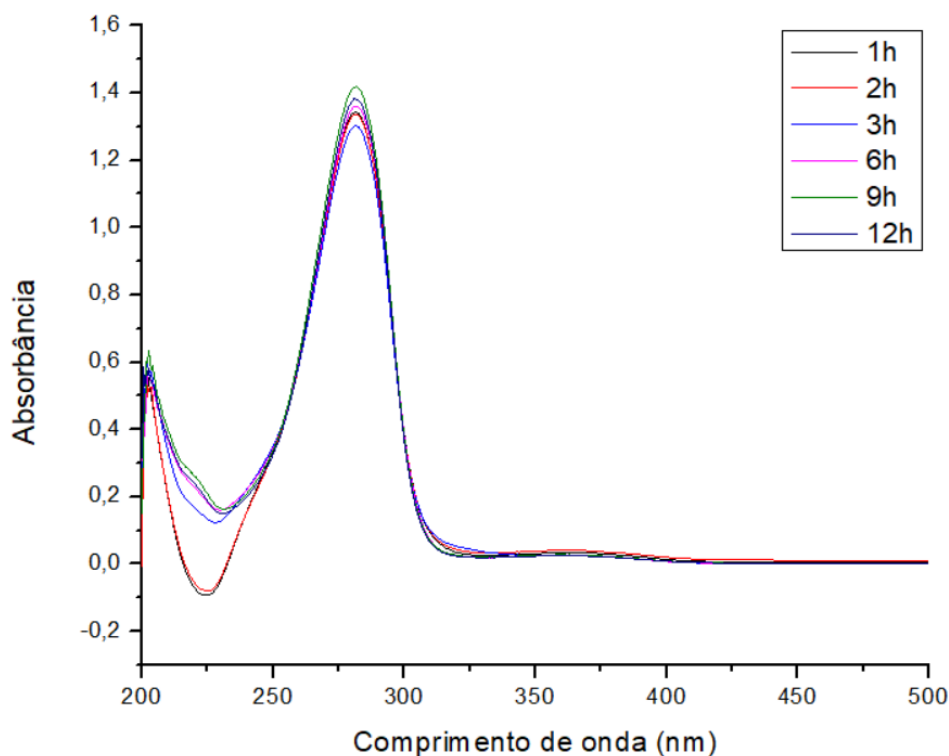
Figura 73 - Decaidroacridina exposta a radiação ultravioleta em meio neutro



Fonte: do autor (2026)

Já no caso do meio básico, é perceptível na figura 74 que as bandas características mostradas anteriormente na figura 62 não estão presentes, mas uma banda intermediária, com comprimento de onda de 281,5nm, similar a banda que aparece nos resultados em meio ácido. No entanto, no meio básico, a reação se processou rapidamente, atingindo o pico de absorbância em menos de 1h. De maneira similar ao que aconteceu com a hexaidroquinolina em meio básico, a solução etanol+decaidroacridina adquiriu uma coloração esverdeada assim que entrou em contato com o hidróxido de sódio, embora não tenha sido observado material particulado durante o período do experimento. Tendo em vista esse comportamento, é necessário avaliar se a oxidação se deu realmente por conta da radiação ultravioleta em combinação com o meio básico ou se simplesmente o contato com o hidróxido de sódio foi suficiente para oxidar a molécula por completo.

Figura 74 - Decaidroacridina exposta a radiação ultravioleta em meio básico



Fonte: do autor (2026)

Comparada a hexaidroquinolina, a decaidroacridina demonstrou uma menor resistência a fotodegradação, especialmente em meios ácidos e básicos. O fator que poderia explicar essa diferença é a própria estrutura das moléculas.

Embora ambas tenham sistemas conjugados, conforme discutido no tópico 4.2.1.2., o sistema conjugado da hexaidroquinolina apresenta uma menor extensão efetiva visto que a rotação da ligação entre a carbonila de éster e o núcleo pode rotacionar em torno de si mesma, levando a um desalinhamento dos orbitais π/π^* , impedindo a sua sobreposição efetiva. Para a formação de um intermediário radicalar, etapa fundamental para o processo de oxidação do anel central de ambos os núcleos, a capacidade de deslocalizar esse elétron radical contribui para a estabilização do mesmo e, quanto mais deslocalizado o radical, maior será a estabilidade do intermediário. No caso da hexaidroquinolina, alguns dos contribuintes de ressonância estão disponíveis por apenas uma fração do tempo, enquanto que a natureza rígida das ligações da decaidroacridina fazem com a ressonância possa acontecer a qualquer momento. Além disso, a interação dos pares de elétrons do oxigênio do grupo éster torna a carbonila menos reativa, aumentando o nível de energia necessário para acessar o orbital π^* , dificultando a ressonância como resto do sistema conjugado. Tudo isso leva a uma menor extensão efetiva do sistema conjugado

e, conseqüentemente, uma menor estabilização do intermediário radical por meio de deslocalização da carga.

Extrapolando esse conceito, é esperável que a resistência a oxidação da 1,4-diidropiridina que se desejava sintetizar seja ainda maior, visto que as carbonilas de ambos os lados da molécula, além de serem carbonilas de éster, podem ter seus orbitais π^* desalinhados do sistema central por conta da ligação simples que as conecta ao anel central.

5 Conclusão

Os espectros de RMN e FTIR obtidos mostram que os compostos HHQ, DHA1, DHA2, DH3 e DH6 foram sintetizados com sucesso. No caso dos compostos DHA4 e DHA5 foi formado um produto secundário em menor concentração onde em ambos os lados da molécula foram formadas enaminas, o que impossibilitou a ciclização do sistema heterocíclico central. Além disso, na amostra DHA5 foram detectados ainda resquícios dos reagentes utilizados no processo de síntese, mostrando que o processo de recristalização para essa amostra não foi eficiente para a purificação desse composto.

Os termogramas de DSC mostram que os pontos de fusão dos compostos sintetizados obtidos estão relativamente baixos comparado com os reportados na literatura, efeito que pode ser atribuído ao resfriamento durante a precipitação pós-recristalização o que levou a formação de cristais mais frágeis do que os que seriam formados caso a precipitação fosse feita sob temperatura ambiente.

Verificou-se que em curtos períodos de tempo, as moléculas analisadas não apresentam sensibilidade térmica elevada, mas testes de estresse por períodos de tempo maiores devem ser realizados para verificar o comportamento das mesmas. Quanto à exposição à radiação ultravioleta, as variações observadas nos espectros indicam que as classes de moléculas analisadas apresentam comportamentos diferentes, sendo que a hexaidroquinolina apresentou uma menor variação espectral quando comparada a decaidroacridina nas condições testadas. Tais resultados sugerem diferenças na resposta à radiação ultravioleta entre os núcleos analisados, no entanto, investigações adicionais são necessárias para elucidar com precisão os mecanismos envolvidos nesses processos.

REFERÊNCIAS

- ABDELLA, A. M.; ABDELMONIEM, A. M.; ABDELHAMID, I. A.; ELWAHY, A. H. M. Synthesis of heterocyclic compounds via Michael and Hantzsch reactions. **Journal of heterocyclic chemistry**, 57, n. 4, p. 1476-1523, APR 2020.
- AHN, S.; LEE, Y.; PARK, J.; LEE, J.; SHIN, S.Y.; LEE, Y.H.; KOH, D.; LIM, Y. Synthetic Diethyl 2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates Induce Apoptosis. **Medicinal Chemistry**, 2018.
- AYVAZ, A.; DEMIRBAS, S. G.; DEMIRBAS, A.; DEMIRBAS, N. One-pot Multicomponent Reactions in Deep Eutectic Solvents. **Current organic chemistry**, 27, n. 7, p. 585-620, 2023.
- BAJAJ, S. D.; MAHODAYA, O. A.; TEKADE, P. V.; PATIL, V. B.; KUKADE, S. D. Synthesis of diethyl 4-(phenyl-substituted)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates catalyzed by $\text{CoCl}_2/\text{K-10}$ montmorillonite in water and their antimicrobial activity. **Russian Journal of General Chemistry**, 2017.
- BHASKARUNI, S.; MADDILA, S.; VAN ZYL, W. E.; JONNALAGADDA, S. B. A green protocol for the synthesis of new 1,4-dihydropyridine derivatives using $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{ZrO}_2$ as a reusable catalyst. **Research on chemical intermediates**, 45, n. 9, p. 4555-4572, 2019.
- BLESSY, M.; PATEL, R. D.; PRAJAPATI, P. N.; AGRAWAL, Y. K. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs – A review. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 2013.
- BOTTA, L.; CESARINI, S.; ZIPPILLI, C.; BIZZARRI, B. M. et al. Multicomponent Reactions in the Synthesis of Antiviral Compounds. **Current medicinal chemistry**, 29, n. 12, p. 2013-2050, 2022.
- CARVALHO, M. H. R.; AMARANTE, G. W.; DE CASTRO, P. P. Recent Synthetic Developments of Asymmetric Multicomponent Transformations: Strecker, Mannich, Passerini and Ugi Reactions. **Journal of the brazilian chemical society**, 34, n. 8, p. 1041-1070, 2023.
- CARVALHO, M. H. R.; AMARANTE, G. W.; DE CASTRO, P. P. Recent Synthetic Developments of Asymmetric Multicomponent Transformations: Strecker, Mannich, Passerini and Ugi Reactions. **Journal of the brazilian chemical society**, 34, n. 8, p. 1041-1070, AUG 2023.
- CORES, A.; CLERIGUÉ, J.; OROCIO-RODRÍGUEZ, E.; MENÉNDEZ, J. C. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. **Pharmaceuticals**, 15, n. 8, 2022.
- DE ALVARENGA, B. R.; CARNEIRO, R. L. Chemometrics approaches in forced degradation studies of pharmaceutical drugs. **Molecules**, 2019.
- DO NASCIMENTO, L. G.; DIAS, I. M.; DE SOUZA, G. B. M.; DANCINI-PONTES, I. et al. Niobium Oxides as Heterogeneous Catalysts for Biginelli Multicomponent Reaction. **Journal of organic chemistry**, 85, n. 17, p. 11170-11180, 2020.

EZZATZADEH, E.; HOSSAINI, Z. Green synthesis and antioxidant activity of novel series of benzofurans from euparin extracted of *Petasites hybridus*. **Natural product research**, 33, n. 11, p. 1617-1623, 2019.

FERCHICHI, S.; COLLAS, F.; BOYRON, O.; REY-BAYLE, M.; MONTEIL, V.; SHEIBAT-OTHMAN, N. Differential scanning calorimetry for characterizing solvent-induced decrystallization and recrystallization of polyolefins: Combination with in-situ Raman spectroscopy. **Macromolecular Chemistry and Physics**, 2025

FREED, A. et al. pH control of nucleophilic/electrophilic oxidation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 357, n. 1–2, p. 180-188, 2008.

HE, G.; WONG, A. B. H.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Effects of the rate of supersaturation generation on polymorphic crystallization of m-hydroxybenzoic acid and o-aminobenzoic acid. **Journal of crystal growth**. Vol. 314, no. 1, pg. 220-226, 2011.

HEYDARI, A.; KHAKSAR, S.; TAJBAKHSI, M.; BIJANZADEH, H. R. One-step, synthesis of Hantzsch esters and polyhydroquinoline derivatives in fluoro alcohols. **Journal of fluorine chemistry**. Vol. 130, no. 7, pg. 609-614, 2009.

HOSSEININASAB, F. S.; MEMARIAN, H. R. Efficient synthesis of decahydroacridine-1,8-diones and polyhydroquinolines using the step-wise method. **Research on chemical intermediates**. Vol. 48, no. 4, pg. 1515-1540, 2022.

IOELE, G.; GÜNDÜZ, M.G.; DE LUCA, M.; SIMSEK, R.; SAFAK, C.; MAZZALUPO, R.; RAGNO, G. Photodegradation studies of 1,4-Dihydropyridine compounds by MCR analysis on UV spectral data. **Future medicinal chemistry**. Vol. 8, no. 2, pg. 107-115, 2016.

IRAM, F.; IRAM, H.; IQBAL, A.; HUSAIN, A.; Forced degradation studies. **Journal of analytical & pharmaceutical research**, v. 3, n. 6, 2016.

JANANI, M.; SENEJANI, M. A.; ISFAHANI, T. M. Superparamagnetic core-shell metal-organic framework Fe₃O₄@Ni-MOF as efficient catalyst for oxidation of 1,4-dihydropyridines using hydrogen peroxide. **Applied organometallic chemistry**, v. 35, n. 10, 2021.

JOCIC, B.; ZECEVIC, M.; ZIVANOVIC, L.; PROTIC, A.; JADRANIN, M.; VAJS, V.; Study of forced degradation behavior of eletriptan hydrobromide by LC and LC-MS and development of stability-indicating method. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, 2009.

KATRITZKY, A. R.; OSTERCAMP, D. L.; YOUSAF, T. I. The Mechanism of the Hantzsch pyridine synthesis: a study by ¹⁵N and ¹³C NMR spectroscopy. **Tetrahedron**, v. 42, n. 20, p. 5729-5738, 1986.

KAUR, R.; CHAUDHARY, S.; KUMAR, K.; GUPTA, M. K.; RAWAL, R. K. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 132, 2017.

KHAZAEI, A.; GILAN, M. M.; SARMASTI, N. Magnetic-based picolinaldehyde–melamine copper complex for the one-pot synthesis of hexahydroquinolines via Hantzsch four-component reactions. **Applied Organometallic Chemistry**, Vol. 32, No. 3, 2018.

KHAZAEI, A.; SARMASTI, N.; SEYF, J. Y. Anchoring high density sulfonic acid based ionic liquid on the magnetic nano-magnetite (Fe_3O_4), application to the synthesis of hexahydroquinoline derivatives. **Journal of Molecular Liquids**, Vol. 262, p. 484-494, 2018.

KOTELNIKOVA, E. N.; ISAKOV, A. I.; LORENZ, H. Non-equimolar discrete compounds in binary chiral systems of organic substances. **CrystEngComm**. Vol. 19, p. 1851-1869, 2017.

KRISHNA KUMARI, A.; REDDY, V. H.; REDDY, G. M.; REDDY, Y. V. R. et al. Synthesis of Dihydropyridine Derivatives under Eco-friendly Approach and Investigation of Cytotoxic Activity. **Journal of heterocyclic chemistry**, 56, n. 5, p. 1661- 1666, 2019.

KUMARI, A. K.; REDDY, V. H.; REDDY, G. M.; REDDY, Y. V. R. et al. Synthesis of Dihydropyridine Derivatives under Eco-friendly Approach and Investigation of Cytotoxic Activity. **Journal of heterocyclic chemistry**, 56, n. 5, p. 1661- 1666, 2019.

LAMBERTH, C. Multicomponent reactions in crop protection chemistry. **Bioorganic & medicinal chemistry**, 28, n. 10, 2020.

LI, J. J. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry. Wiley Online Books. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2005. p. 375–494.

LI, J.; HE, P.; YU, C. DPTA-catalyzed one-pot regioselective synthesis of polysubstituted pyridines and 1,4-dihydropyridines. **Tetrahedron**. Vol. 68, no. 22, pg. 4138-4144, 2012.

MADAR, J. M.; SAMUNDEESWARI, S.; HOLIYACHI, M.; NAIK, N. S.; PAWAR, V.; GUDIMANI, P.; SHASTRI, L. A.; KUMBAR, V. M.; SUNAGAR, V. A. Solvent-free synthesis, characterization, and in vitro biological activity study of xanthenediones and acridinediones. **Russian Journal of Bioorganic Chemistry**, 2021.

MARCINIEC, B.; OGRODOWCZYK, M. Thermal stability of 1,4-dihydropyridine derivatives in solid state. **Acta poloniae pharmaceutica – drug research**. Vol. 63, no. 6, pg. 477-484, 2006.

MARSI, K. L.; TORRE, K. A Stable Intermediate in the Hantzsch—Beyer Reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 10, p. 3102–3103, 1 out. 1964.

MAZLOUMI, M.; SHIRINI, F. Introduction of a new catalyst containing an ionic liquid bridge on nanoporous Na β - montmorillonite for the synthesis of hexahydroquinolines and 1,8-dioxo-decahydroacridines via Hantzsch condensation. **Journal of molecular structure**. Vol. 1217, 2020.

MEMARIAN, H. R.; SABZYAN, H.; FARHADI, A. Microwave-assisted Oxidation of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones, **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 64, no. 5, pp. 532-540, 2009.

MEYERS, A. I.; SIRCAR, J. C.; SINGH, S. A facile cyclization of an enamine nitrile to dihydropyridinium salts. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 4, n. 3, p. 461–462, set. 1967.

MILOVANOVIC, J.; GUNDUZ, M. G.; ZERVA, A.; PETKOVIC, M. et al. Synthesis and Laccase-Mediated Oxidation of New Condensed 1,4-Dihydropyridine Derivatives. **Catalysts**, 11, n. 6, JUN 2021.

MING, W. B.; LIU, X. C.; FRIEDRICH, A.; KREBS, J. et al. The Borono-Strecker Reaction: Synthesis of α -Aminoboronates via a Multicomponent Reaction of Carbonyl Compounds, Amines, and B_2pin_2 . **Organic letters**, 22, n. 2, p. 365-370, 2020.

MONTES-AVILA, J.; DELGADO-VARGAS, F.; DIAZ-CAMACHO, S. P.; RIVERO, I. A. Microwave-assisted synthesis of hydropyridines and study of the DPPH scavenging activity. **RSC Advances**. Vol. 2, no. 5, pg. 1827-1834, 2012.

MOTAMED, N. K.; LARIJANI, K.; POURNAMDARI, E.; SAEIDIAN, H. et al. One pot multicomponent reaction of curcumin: Green synthesis of novel 1,4-dihydropyridine-2,3-dicarboxylates. **Journal of heterocyclic chemistry**, 2024.

PACHIPULUSU, S.; MERUGU, K. S.; BHONSLE, R. R.; KURNOOL, A. A facile microwave-mediated method of 1,4-dihydropyridine carboxylates synthesis by multicomponent reaction. **Journal of heterocyclic chemistry**, 61, n. 6, p. 1009-1014, 2024.

PATEL, D. B.; PARMAR, J. A.; PATEL, S. S.; NAIK, U. J. et al. Recent advance in Ester Synthesis by Multi-Component Reactions (MCRs): A Review. **Current organic chemistry**, 25, n. 5, p. 539-553, 2021.

PATIL, D.; CHANDAM, D.; MULIK, A.; PATIL, P.; JAGADALE, S.; KANT, R.; GUPTA, V.; DESHMUKH, M. Novel Brønsted Acidic Ionic Liquid ([CMIM][CF₃COO]) Prompted Multicomponent Hantzsch Reaction for the Eco-Friendly Synthesis of Acridinediones: An Efficient and Recyclable Catalyst. **Catalysis letters**. Vol. 144, no. 5, pg. 949-958, 2014.

PHECHKARAJANG, C. M.; QUYAN, P. T. N.; SUNTORNUSUK L. Forced degradation studies of candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide using a validated stability-indicating HPLC-UV method. **Pharmaceutical chemistry journal**, v. 51, n. 5, 2017.

RANJBAR, S.; KHONKARN, R.; MORENO, A.; BAUBICHON-CORTAY, H.; MIRI, R.; KHOSHNEVISZADEH, M.; SASO, L.; EDRAKI, N.; FALSON, P.; FIRUZI, O. 5-Oxo-hexahydroquinoline derivatives as modulators of P-gp, MRP1 and BCRP transporters to overcome multidrug resistance in cancer cells. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 2019.

RANJBAR, S.; NAJMEH, E.; FIRUZI, O.; KHOSHNEVISZADEH, M.; MIRI, R. 5-Oxo-hexahydroquinoline: an attractive scaffold with diverse biological activities, 2018.

RAVISANKAR, P.; SWATHI, V.; BABU, P. S.; SULTHANA, S.; GOUSEPEER, S. Current trends in performance of forced degradation studies and stability indicating studies of drugs. **Journal of pharmacy and biological sciences**, v. 12, n. 6, 2017.

SAINI, K. K.; RANI, R.; MUSKAN; KHANNA, N. et al. An Overview of Recent Advances in Hantzsch's Multicomponent Synthesis of 1,4-Dihydropyridines: A Class of Prominent Calcium Channel Blockers. **Current organic chemistry**, 27, n. 2, p. 119-129, 2023.

SEETHALEKSMI, S.; THAKUR, T. S.; VARUGHESE, S. Photoinstability in active pharmaceutical ingredients: Crystal engineering as a mitigating measure. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, vol. 49, 2021.

SHAHRAKI, O.; EDRAKI, N.; KHOSHNEVISZADEH, M.; ZARGARI, F.; RANJBAR, S.; SASO, L.; FIRUZI, O.; MIRI, R. Novel 5-oxo-hexahydroquinoline derivatives: design, synthesis, in vitro P-glycoprotein-mediated multidrug resistance reversal profile and molecular dynamics simulation study. **Drug Design, Development and Therapy**, 2017.

SILVA, K. E. R.; ALVES, L. D. S.; SOARES, M. F. R.; PASSOS, R. C. S.; FARIA, A. R.; ROLIM NETO, P. J. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**, 2009.

TELEB, M. A. M.; HASSANEEN, H. M.; ABDELHAMID, I. A.; SALEH, F. M. Hantzsch-like synthesis of isoquinolino[2,1-*a*]quinoline-12-carbonitrile incorporating aryl or heteroaryl moieties at C-13. **Journal of heterocyclic chemistry**, 61, n. 2, p. 336-340, FEB 2024.

VEENA, K. S.; TANIYA, M. S.; RAVINDRAN, J.; THANGARASU, A. K. et al. Semi-synthetic diversification of coronarin D, a labdane diterpene, under Ugi reaction conditions. **Natural product research**, 36, n. 1, p. 334-340, 2022.

VENKATAPATHY, K.; MAGESH, C. J.; LAVANYA, G.; PERUMAL, P. T.; PREMA, S. Design, synthesis, molecular docking, and spectral studies of new class of carbazolyl polyhydroquinoline derivatives as promising antibacterial agents with noncytotoxicity towards human mononuclear cells from peripheral blood. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 2020.

XING, R.; LI, Y.; LIU, Q.; MENG, Q.; LI, J.; SHEN, X.; LIU, Z.; ZHOU, B.; YAO, X.; LIU, Z. Facile and Efficient Synthesis of benzoxazoles and benzimidazoles: the application of Hantzsch ester 1,4-dihydropyridines in reductive cyclization reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2010, n. 34, p. 6627-6632, 2010.

WANG, F.; BAO, D.; HU, B.; ZHOU, Z.; HUANG, D.; CHEN, L.; LIU, Y. L-Proline-catalysed the synthesis of aromatic aldehydes and ketones and their acridione derivatives at room temperature. **Journal of chemical research**. No. 8, pg. 445-450, 2015.

WEI, L. L.; WANG, M. M.; ZHAO, Y. F.; FANG, Y. C. et al. Synthesis of 1,4- Dihydropyridines and Related Heterocycles by Iodine-Mediated Annulation Reactions of *N*-Cyclopropyl Enamines. **Organic letters**, 23, n. 24, p. 9625-9630, 2021.

WEI, L. L.; WANG, M. M.; ZHAO, Y. F.; FANG, Y. C. et al. Synthesis of 1,4- Dihydropyridines and Related Heterocycles by Iodine-Mediated Annulation Reactions of *N*-Cyclopropyl Enamines. **Organic letters**, 23, n. 24, p. 9625-9630, 2021.

ZELESKY, T.; BAERTSCHI, S. W.; FOTI, C. F.; ALLAIN, L.R.; HOSTYN, S.; *et al.* Pharmaceutical forced degradation (stress testing) endpoints: a scientific rationale and industry perspective. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 112, n. 12, p. 2948-2964, 2023.

ZHU, A.; LIU, R.; DU, C.; LI, L. Betainium-based ionic liquids catalyzed multicomponent Hantzsch reactions for the efficient synthesis of acridinediones. **RSC Advances**. Vol. 7, no. 11, pg 6679-6684, 2017.