



STEFANY AMORIM DE SOUZA

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE PIPERIDINAS
DENSAMENTE FUNCIONALIZADAS E ESTUDOS SOBRE
ATIVIDADE FUNGICIDA**

**LAVRAS-MG
2026**

STEFANY AMORIM DE SOUZA

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE PIPERIDINAS
DENSAMENTE FUNCIONALIZADAS E ESTUDOS SOBRE ATIVIDADE
FUNGICIDA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
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).**

Souza, Stefany Amorim de.

Síntese multicomponente de piperidinas densamente
funcionalizadas e estudo sobre atividade fungicida / Stefany
Amorim de Souza. - 2026.

68 p.

Orientador: Sérgio Scherrer Thomasi

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

1. Síntese orgânica. 2. Piperidinas densamente
funcionalizadas. 3. Atividade fungicida. I. Thomasi, Sérgio
Scherrer. II. Universidade Federal de Lavras. III. Título.

STEFANY AMORIM DE SOUZA

**SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE PIPERIDINAS
DENSAMENTE FUNCIONALIZADAS E ESTUDOS SOBRE ATIVIDADE
FUNGICIDA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 30 de janeiro de 2026
Dr. Otilia Ricardo de Farias UFLA
Dr. Lyege Magalhães Oliveira IFAM
Dr. Sérgio Scherrer Thomasi UFLA

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

**LAVRAS-MG
2026**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Universidade Federal De Lavras e ao Programa de Pós-graduação em Agroquímica pela oportunidade incrível de trabalhar num ambiente tão bonito e acolhedor, onde eu pude desenvolver meu trabalho em um laboratório equipado e com uma equipe maravilhosa.

Agradeço aos meus amigos: Kika, Tony, Frida, Adriene, André, Kevin e Kennedy, que durante todo esse trajeto estiveram comigo, me apoiaram, me viram vulnerável e mesmo assim ficaram ao meu lado pro que desse e viesse. Sem vocês, esse trabalho não seria possível!

Agradeço imensamente ao grupo de pesquisa de síntese orgânica pelo excelente acolhimento e ensinamentos ao longo dos anos.

Agradeço ao meu orientador professor Sérgio Scherrer, que durante todo o mestrado me ensinou e me guiou nesse projeto, sou imensamente grata a todo o conhecimento adquirido.

Agradeço a FAPEMIG pelo suporte financeiro que foi imprescindível para a execução de todo o mestrado.

RESUMO

A síntese multicomponente (MCR) constitui uma abordagem metodológica versátil e eficiente para a construção de moléculas complexas, destacando-se na obtenção de piperidinas densamente funcionalizadas, as quais apresentam elevada relevância na área farmacológica devido ao seu potencial como compostos bioativos. Além disso, essa estratégia encontra-se alinhada aos princípios da química verde, uma vez que promove a redução da geração de resíduos, bem como a diminuição do consumo de tempo e recursos durante o processo sintético. No presente estudo, foi desenvolvida uma rota sintética visando à obtenção do composto etil-(2S,6R)-1,2,5,6-tetraidro-1,2,6-trifenil-4-fenilamina-3-piridina carboxilada e de seus derivados halogenados. A molécula-alvo apresenta relevância farmacológica por incorporar características estruturais associadas a potenciais atividades biológicas, tais como ação anti-inflamatória, antitumoral e antimicrobiana. A metodologia empregada envolveu a utilização de benzaldeídos substituídos por átomos de cloro e flúor em diferentes posições, permitindo a avaliação dos efeitos eletrônicos e estéricos dessas substituições sobre a atividade biológica dos compostos, uma vez que grupos halogenados podem influenciar positivamente a interação com alvos biológicos. Ao todo, foram sintetizadas cinco compostos, denominados AB, B1, B2, B5 e B6, com rendimentos de 78%, 82%, 83%, 81% e 79%, respectivamente. Todas as estruturas obtidas foram devidamente caracterizadas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), confirmando a formação dos produtos desejados. A atividade antifúngica dos compostos foi avaliada frente ao fitopatógeno *Rhizoctonia solani*, responsável por perdas significativas em culturas agrícolas de grande importância para o Brasil. Os compostos B1, B2, B5 e B6 apresentaram excelente atividade antifúngica, promovendo a completa inibição do crescimento fúngico, sem a observação de crescimento visível. Em contraste, o composto AB não apresentou atividade antifúngica significativa. De modo geral, os resultados indicam que a inserção de grupos cloro e flúor nas estruturas sintetizadas contribuiu positivamente para a atividade antifúngica, evidenciando o potencial desses compostos como candidatas promissoras para o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos.

Palavras-chave: Piperidinas funcionalizadas; atividade antifúngica; síntese multicomponente

ABSTRACT

Multicomponent synthesis (MCR) constitutes a versatile and efficient methodological approach for the construction of complex molecules, standing out in the preparation of densely functionalized piperidines, which present high relevance in the pharmaceutical field due to their potential as bioactive compounds. In addition, this strategy is aligned with the principles of green chemistry, as it promotes the reduction of waste generation, as well as the decrease in time and resource consumption during the synthetic process. In the present study, a synthetic route was developed aiming at the preparation of the molecule ethyl-(2S,6R)-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,6-triphenyl-4-phenylamine-3-pyridine carboxylate and its halogenated derivatives. The target molecule presents pharmacological relevance by incorporating structural features associated with potential biological activities, such as anti-inflammatory, antitumor, and antimicrobial actions. The methodology employed involved the use of benzaldehydes substituted with chlorine and fluorine atoms in different positions, allowing the evaluation of the electronic and steric effects of these substitutions on the biological activity of the compounds, since halogenated groups can positively influence interactions with biological targets. In total, five molecules were synthesized, named AB, B1, B2, B5, and B6, with yields of 78%, 82%, 83%, 81%, and 79%, respectively. All obtained structures were properly characterized by nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), and differential scanning calorimetry (DSC), confirming the formation of the desired products. The antifungal activity of the compounds was evaluated against the phytopathogen *Rhizoctonia solani*, responsible for significant losses in agricultural crops of great importance to Brazil. Molecules B1, B2, B5, and B6 showed excellent antifungal activity, promoting complete inhibition of fungal growth, with no visible growth observed. In contrast, molecule AB did not show significant antifungal activity. Overall, the results indicate that the insertion of chlorine and fluorine groups into the synthesized structures contributed positively to antifungal activity, highlighting the potential of these molecules as promising candidates for the development of new antifungal agents.

Keywords: Functionalized piperidines; antifungal activity; multicomponent synthesis

INDICADORES DE IMPACTO

O presente trabalho, desenvolvido no âmbito de uma dissertação de mestrado na área de Química, com ênfase em Síntese Orgânica, teve como objetivo a síntese de piperidinas densamente funcionalizadas e a avaliação de sua atividade fungicida, contribuindo para avanços científicos, tecnológicos e socioambientais. Os resultados obtidos apresentam impactos potenciais relevantes nos contextos social, tecnológico, econômico e ambiental. Do ponto de vista tecnológico, o estudo resultou no desenvolvimento e consolidação de metodologias de síntese orgânica aplicadas à obtenção de compostos heterocíclicos funcionalizados, bem como na identificação de moléculas com atividade fungicida frente a patógenos de interesse agrícola. A constatação de que determinados compostos sintetizados apresentam efeito fungicida configura um avanço científico com potencial aplicação futura no desenvolvimento de novos agentes de controle fitopatológico, contribuindo para a inovação na área de química aplicada à agricultura. No âmbito econômico e ambiental, o trabalho foi pautado em princípios da Química Verde, priorizando rotas sintéticas mais eficientes, com redução do consumo energético, diminuição de resíduos e uso racional de reagentes. Essas estratégias favorecem a redução de custos operacionais e reforçam o caráter sustentável da pesquisa, alinhando-se a demandas atuais por processos ambientalmente seguros e economicamente viáveis, especialmente relevantes para o setor agrícola. Os impactos sociais do trabalho refletem-se principalmente na formação de recursos humanos e no potencial benefício indireto a agricultores, pesquisadores e estudantes. A geração de conhecimento científico voltado ao controle de fungos fitopatogênicos pode, futuramente, contribuir para a mitigação de perdas agrícolas, promovendo maior segurança produtiva. O território impactado concentra-se no município de Lavras (MG), onde a pesquisa foi integralmente desenvolvida, alcançando grupos como estudantes de graduação e pós-graduação, pesquisadores e, de forma potencial, o setor agrícola regional. Embora o trabalho não tenha envolvido ações extensionistas diretas ou transferência formal de tecnologia, apresenta interface com a extensão universitária ao produzir conhecimento aplicável e de interesse social. O desenvolvimento da pesquisa contou com a participação de aproximadamente quatro docentes, quinze estudantes e seis técnicos, números estimados que evidenciam o caráter coletivo e formativo da atividade científica. Quanto às áreas temáticas da Política Nacional de Extensão, o trabalho se insere principalmente nas áreas de Saúde e Meio Ambiente, considerando a busca por compostos com atividade antifúngica e a adoção de práticas sustentáveis de síntese. Ademais, os impactos da pesquisa estão alinhados aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Organização das Nações Unidas,

especialmente ao ODS 3 – Saúde e Bem-Estar, ao contribuir para o controle de agentes patogênicos, e ao ODS 9 – Indústria, Inovação e Infraestrutura, ao promover inovação científica e tecnológica por meio da pesquisa química.

IMPACT INDICATORS

The present work, developed within the scope of a master's dissertation in the field of Chemistry, with emphasis on Organic Synthesis, had as its objective the synthesis of densely functionalized piperidines and the evaluation of their fungicidal activity, contributing to scientific, technological, and socio-environmental advances. The results obtained present relevant potential impacts in the social, technological, economic, and environmental contexts. From a technological point of view, the study resulted in the development and consolidation of organic synthesis methodologies applied to the obtaining of functionalized heterocyclic compounds, as well as in the identification of molecules with fungicidal activity against pathogens of agricultural interest. The finding that certain synthesized compounds present fungicidal effect constitutes a scientific advance with potential future application in the development of new phytopathological control agents, contributing to innovation in the field of chemistry applied to agriculture. In the economic and environmental scope, the work was guided by principles of Green Chemistry, prioritizing more efficient synthetic routes, with reduction of energy consumption, decrease of waste, and rational use of reagents. These strategies favor the reduction of operational costs and reinforce the sustainable character of the research, aligning with current demands for environmentally safe and economically viable processes, especially relevant to the agricultural sector. The social impacts of the work are reflected mainly in the training of human resources and in the potential indirect benefit to farmers, researchers, and students. The generation of scientific knowledge aimed at the control of phytopathogenic fungi may, in the future, contribute to the mitigation of agricultural losses, promoting greater productive security. The impacted territory is concentrated in the municipality of Lavras (MG), where the research was entirely developed, reaching groups such as undergraduate and graduate students, researchers, and, potentially, the regional agricultural sector. Although the work did not involve direct extension actions or formal technology transfer, it presents an interface with university extension by producing applicable knowledge of social interest. The development of the research involved the participation of approximately four faculty members, fifteen students, and six technicians, estimated numbers that evidence the collective and formative character of the scientific activity. Regarding the thematic areas of the National Extension Policy, the work is mainly inserted in the areas of Health and Environment, considering the search for compounds with antifungal activity and the adoption of sustainable synthesis practices. Furthermore, the impacts of the research are aligned with the Sustainable Development Goals of the United Nations, especially SDG 3 – Health and Well-

Being, by contributing to the control of pathogenic agents, and SDG 9 – Industry, Innovation and Infrastructure, by promoting scientific and technological innovation through chemical research.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1	Síntese multicomponente	13
3.2	Piperidinas funcionalizadas	17
3.3	Aplicações biológicas das piperidinas funcionalizadas	18
3.4	Conformação da piperidina densamente funcionalizada	21
3.5	Metodologias de síntese de piperidinas densamente funcionalizadas ..	24
3.6	Atividade antifúngica	27
3.7	Princípios da química verde	29
4	METODOLOGIA	30
4.1	Metodologia de síntese avaliada	30
4.2	Metodologia de síntese final	32
4.3	Análise por RMN	34
4.4	Análise por FTIR	34
4.5	Atividade antifúngica	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5.1	Mecanismo proposto	36
5.2	Compostos sintetizados	41
5.3	Ressonância magnética nuclear (RMN)	42
5.4	Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)	52
5.5	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	53
5.6	Atividade antifúngica	59
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
	REFERÊNCIAS	63

1. INTRODUÇÃO

As sínteses ou reações multicomponentes (MCRs) surgiram como uma abordagem sinteticamente eficiente e amplamente reportada na literatura para a construção de moléculas complexas, atendendo a princípios fundamentais da química verde, como por exemplo: a economia atômica, a redução de resíduos e a eficiência energética. Essa metodologia permite a formação de produtos advindos da combinação de três ou mais reagentes em uma única etapa, maximizando o aproveitamento dos materiais iniciais e minimizando subprodutos, além de reduzir o consumo de energia e solventes, contribuindo para processos mais sustentáveis e ambientalmente seguros.

Entre os produtos que podem ser sintetizados nas MCRs, temos as piperinas densamente funcionalizadas. As piperidinas são moléculas que desempenham um papel fundamental no campo medicinal e farmacêutico, por apresentarem atividades anti-inflamatórias, antitumorais, antibacterianas e antivirais. Essas moléculas são amplamente exploradas na química medicinal como blocos estruturais, que podem interagir com alvos moleculares específicos, permitindo o desenvolvimento de novos fármacos.

A classe das piperidinas densamente funcionalizadas são definidas como moléculas que contêm uma amina heterocíclica composta por um anel de seis membros e um átomo de nitrogênio. A introdução de diferentes grupos funcionais no anel da piperidina é uma estratégia comum para otimizar propriedades biológicas e ampliar seu potencial farmacológico. A funcionalização no anel da piperidina com diferentes grupos é uma estratégia utilizada para modular essas atividades biológicas, permitindo a otimização da afinidade e seletividade em relação a alvos terapêuticos específicos.

O núcleo de piperidina está presente em diversos medicamentos e princípios ativos, como a paroxetina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) utilizado no tratamento de depressão e ansiedade onde o núcleo piperidínico interage com os transportadores de serotonina, por conta da alta seletividade e afinidade, o que impede que a enzima catalise a quebra da serotonina, deixando-a por mais tempo no organismo, e o analgésico fentanil, um opioide amplamente empregado no manejo de dores crônicas e em pacientes com câncer, neste caso, o núcleo faz ligações com os receptores de opioides, o que potencializa a atividade analgésica.

Com essa potencialidade de serem usados em medicamentos, as piperidinas funcionalizadas são muito reportadas na química medicinal para o desenvolvimento de novos fármacos. Desta forma, por meio de metodologias como as sínteses multicomponentes pode-se estudar e testar moléculas para a descoberta de compostos bioativos.

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo sintetizar cinco piperidinas densamente funcionalizadas por meio de reações de síntese multicomponente, elucidar e confirmar estruturalmente os compostos obtidos por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), bem como avaliar a atividade antifúngica in vitro desses compostos frente ao fitopatógeno *Rhizoctonia solani*, por meio de ensaios biológicos preliminares, visando estabelecer relações entre as modificações estruturais introduzidas e o desempenho antifúngico observado.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

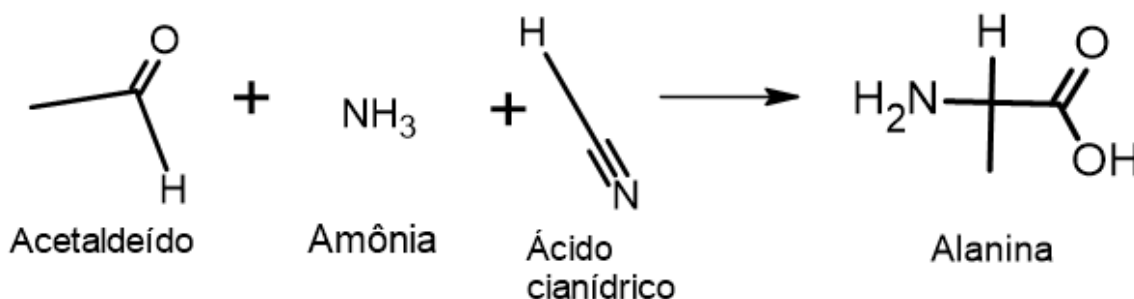
3.1 Síntese multicomponente

As sínteses multicomponentes ou reações multicomponentes são um tipo de síntese realizadas em um único frasco, utilizando mais de dois reagentes, em geral com um solvente e um catalisador. Este tipo de síntese é bem vantajosa, uma vez que a maioria dos átomos presentes nos reagentes se convertem no produto principal. Há outras vantagens, como custo menor, tempo de reação menor, simplicidade e altos rendimentos (Lima, 2024).

É importante ressaltar que as reações multicomponentes se destacam perante as reações lineares por conta do menor número de etapas durante a reação, um tempo de reação menor, baixo custo, alta economia de átomos, pouco uso de energia, atendendo todos ou a maior parte dos princípios da química verde. Também não é necessário isolar os intermediários, gera menos resíduos, pode-se formar diversos tipos de moléculas e reduz os processos de purificação do produto final (Aboonajmi et al, 2013).

O primeiro registro que se tem conhecimento das reações multicomponentes data em 1850, quando o alemão Adolph Strecker desenvolveu a combinação de acetaldeído, amônia e ácido cianídrico em um único meio de interação e formou-se a aminonitrila, e num outro processo de hidrólise resultou no aminoácido alanina (Fig.3.1) (Ming et al, 2020).

Figura 3.1 – Reação de Strecker

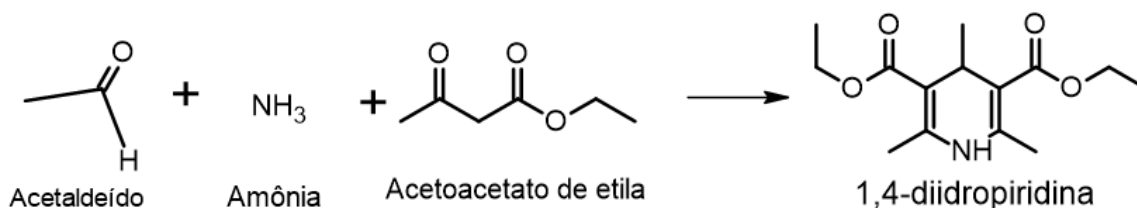


Fonte: Da autora

Embora apresente simplicidade operacional e relevância histórica, sua aplicação é limitada quando se busca maior complexidade estrutural ou heterociclos densamente funcionalizados, além de frequentemente envolver o uso de cianetos, o que impõe restrições do ponto de vista ambiental e de segurança (Cores, 2022)

Após 32 anos, em 1882, o cientista alemão Arthur Hantzsch elaborou uma síntese que envolvia a condensação de acetoacetato de etila, acetaldeído e amônia, formando assim o produto 1,4-diidropiridina. Essas moléculas são espontaneamente oxidadas ao entrarem em contato com o oxigênio da atmosfera, se convertendo nas piridinas (Fig. 3.2) (Dhanansaya, 2021).

Figura 3.2 – Reação de Hantzsch

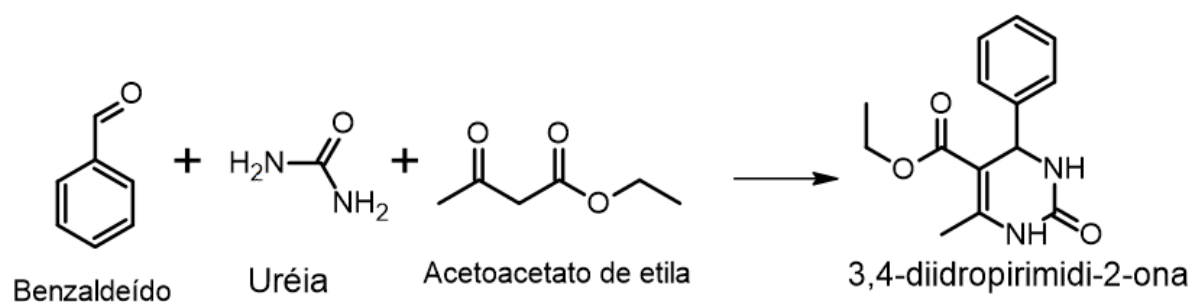


Fonte: Da autora

No entanto, essa abordagem apresenta limitações quanto à diversidade estrutural, uma vez que tende a gerar esqueletos relativamente conservados, além de ser menos adequada quando se deseja incorporar substituintes aromáticos volumosos ou explorar arquiteturas moleculares mais congestionadas (Mohlala, 2024).

Em 1891, o italiano Pietro Biginelli desenvolveu uma reação com três componentes: acetoacetato de etila, benzaldeído e ureia, que com o aparato de um sistema de refluxo com o álcool etanol e o auxílio de uma catálise de ácido clorídrico resultou no produto 3,4-diidropirimidi-2-ona (Fig. 3.3) (Chandravarkar, 2024).

Figura 3.3 – Reação de Biginelli



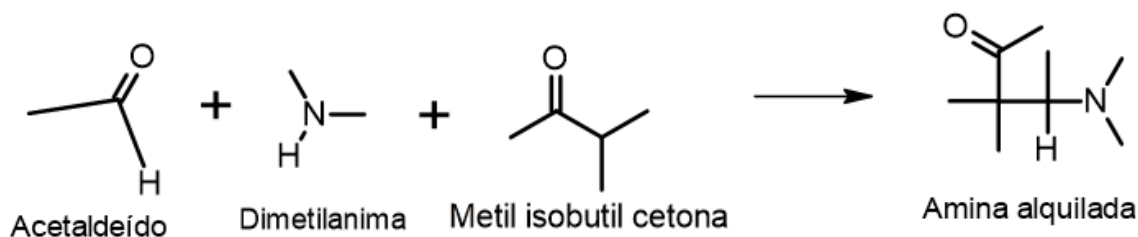
Fonte: Da autora

Apesar de sua aplicação clássica resultar em dihidropirimidinas, estudos mais recentes demonstram que variações nos nucleófilos nitrogenados e nas condições reacionais podem conduzir a esqueletos alternativos, ampliando significativamente o escopo dessa metodologia. Essa flexibilidade torna a reação de Biginelli particularmente atrativa para a construção de sistemas heterocíclicos não convencionais e densamente funcionalizados (Jiang, 2025).

Nesse contexto, a metodologia empregada na presente dissertação inspira-se conceitualmente na reação de Biginelli, utilizando benzaldeídos substituídos, acetoacetato de etila e anilinas como componentes reacionais. Diferentemente da abordagem clássica, entretanto, essa combinação não resulta na formação de dihidropirimidinas, mas conduz à obtenção de piperidinas densamente funcionalizadas, evidenciando uma modulação do caminho reacional e ampliando o potencial estrutural dessa MCR. Essa adaptação permite maior diversidade aromática e eletrônica, especialmente relevante para a incorporação de substituintes halogenados e avaliação de suas influências biológicas.

Carl Mannich, em 1912, na Universidade de Berlim, elaborou uma síntese envolvendo uma amina primária, formaldeído, e um metil isobutil cetona, gerando uma amina alquilada (Fig 3.4). Vale ressaltar que essas sínteses podem utilizar outros tipos de moléculas, mantendo uma amina primária ou secundária, um aldeído ou cetona e um aldeído não enolizável (Yamashita et al, 2024)

Figura 3.4 – Reação de Mannich

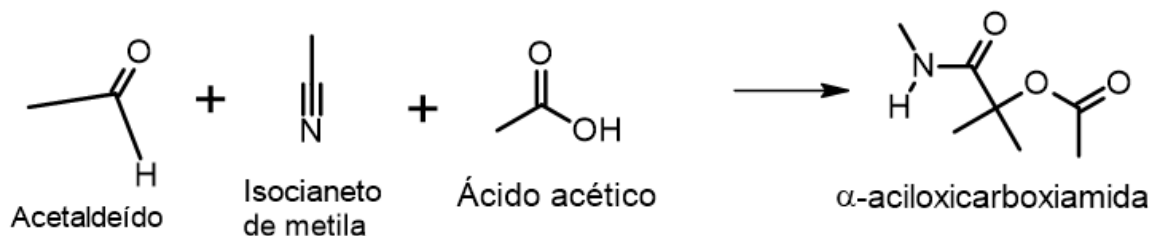


Fonte: Da autora

No entanto, sua natureza geralmente conduz a produtos menos complexos do ponto de vista estrutural, além de apresentar limitações na tolerância a certos grupos eletronegativos, o que restringe sua aplicação quando se busca elevada densidade funcional em uma única etapa (Cores, 2022).

O italiano Mario Passerini, no ano de 1921, descreveu uma síntese tricomponente, reagindo um ácido carboxílico, uma isonitrila e um aldeído, formando-se uma α -aciloxicarboxiamida (Fig 3.5). Esta reação também pode ser realizada com outros ácidos carboxílicos, cetonas e diferentes aldeídos (Jivani, 2021).

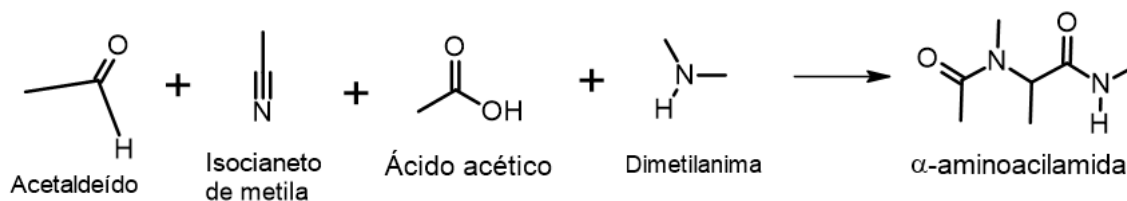
Figura 3.5 – Reação de Passerini



Fonte: Da autora

Em 1959, o estoniano Ivar Ugi relatou uma síntese bem parecida com a síntese de Passerini utilizando quatro reagentes: uma amina, um ácido carboxílico, uma isonitrila e um aldeído. Ao final dessa reação, obteve derivados da α -aminoacilamida (Fig 3.6) (Veena et al, 2022).

Figura 3.6 – Reação de Ugi



Fonte: Da autora

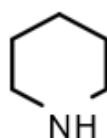
As reações de Passerini e Ugi representam MCRs altamente versáteis, capazes de gerar grande diversidade estrutural a partir de isocianetos. Embora sejam eficientes na geração de moléculas químicas, seu uso é frequentemente limitado pela disponibilidade e pelo odor característico dos isocianetos, além de desafios relacionados à purificação e à aceitação desses reagentes em contextos de química verde (Alvim, 2014 e Bhattacharjee 2026).

Estes tipos de reações são de grande interesse econômico para a indústria, principalmente a farmacêutica, onde a obtenção de princípios ativos e moléculas alvo para fins biológicos são facilmente sintetizadas, evitando o aparecimento de subprodutos (Carvalho, 2023).

3.2 Piperidinas funcionalizadas

As piperidinas são uma classe de moléculas compostas por heterocíclicos que contém nitrogênio (Fig 3.7). São consideradas moléculas bioativas, o que indicam uma variedade de propriedades biológicas, como por exemplo: anticonvulsivantes, analgésicos, hiperglicêmicos, nicotínicos, antimaláricos e anti-influenza. São de suma importância para a área de síntese química, devido a sua alta versatilidade como blocos de construção que servem de base para diversas reações (Demidov et al, 2021)

Figura 3.7 – Molécula de piperidina



Fonte: Da autora

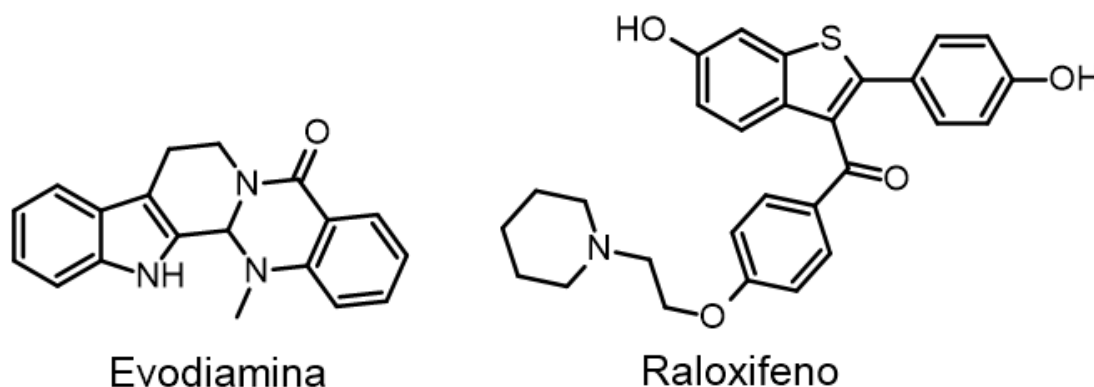
As piperidinas que são consideradas altamente funcionalizadas são aquelas que apresentam um anel de piperidina como estrutura principal e sofrem modificações com adição de grupos funcionais que fornecem propriedades específicas para a molécula, como por exemplo atividades biológicas e farmacológicas (Gashaw; Debeli, 2022).

Piperidinas densamente funcionalizadas são conhecidas por suas atividades biológicas e farmacológicas, como propriedades antibacterianas; anticonvulsivantes; antimaláricas; anti-inflamatórias e anti-hipertensivas. Também atuam como agentes terapêuticos em tratamentos contra a infecção de influenza, diabetes e metástase de câncer (Ardakani, 2020).

3.3 Aplicações biológicas das piperidinas funcionalizadas

A classe das piperidinas são fundamentais para a produção de fármacos. O anel heterocíclico de nitrogênio, assim como seus subprodutos, detém características funcionais para muitos medicamentos, agindo como antitumorais, anti-inflamatórios, analgésicos, antipsicóticos e antimicrobianos (Abdelshaheed, 2021). A figura 3.8 mostra dois exemplos de antitumorais vendidos comercialmente.

Figura 3.8 – Exemplos de antitumorais com piperidinas

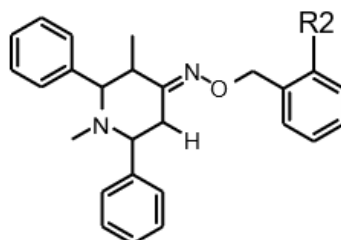


Fonte: Abdelshaheed 2021

A evodiamina é um alcaloide que detém propriedades antitumorais que induzem a apoptose (morte celular) em células cancerígenas por via mitocondrial. Esta molécula atua no receptor TRPV1 que regula a sensação de dor e calor, o que resulta em atividades anti-inflamatórias e antioxidantes. Seu uso no organismo gera um efeito termogênico que aumenta a temperatura corporal e prove a lipólise, resultando um gasto energético. Já o medicamento raloxifeno é um modulador seletivo dos receptores do hormônio estrogênio, que atua como antitumoral, reduzindo os riscos de cânceres no endométrio e tecidos mamários. Este medicamento inibe a reabsorção óssea, aumentando a densidade óssea e sendo também indicado para o tratamento de osteoporose.

Nos estudos de Ramalingan (2006), foi comprovada a ação antimicrobiana e antifúngica de derivados da molécula oxima de piperidin-4-ona (Fig. 3.9), onde substituindo o grupo R2 por cloro, flúor e bromo, apresentaram resultados positivos contra bactérias gram negativas e positivas e fungos dos gêneros *Aspergillus* e *Candida*.

Figura 3.9 – Molécula oxima de piperidina-4-ona



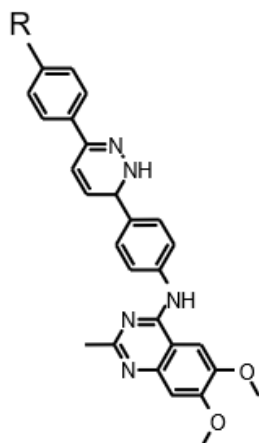
Fonte: Ramalingan 2006

A adição dos átomos de flúor e cloro em R2, promove uma melhor atividade antimicrobiana. No caso da atividade antibacteriana, ela é possivelmente explicada devido a lipofilicidade da molécula, que facilita a penetração na membrana celular das bactérias, o que ocasiona a morte celular por quebra. Moléculas que possuem a adição destes átomos também podem interagir com alvos moleculares de enzimas bacterianas essenciais, o que inibe a replicação do DNA bacteriano (Ramalingan, 2006).

Já para as atividades antifúngicas, os halogênios inibem os mecanismos de defesa do fungo, que impede a degradação do medicamento pelo microrganismo. Também afetam a síntese da via de ergosterol, que é um composto que fica na membrana plasmática do fungo, o que causa uma disfunção na membrana celular, causando a morte da célula fúngica (Ramalingan, 2006).

Outro exemplo de molécula que age em microrganismos foi no trabalho de 2025, onde Rehman faz uma revisão bibliográfica de algumas moléculas de pirazol e piperidinas, onde derivados da quinazolina (Fig 3.10) apresentaram atividade antimicrobiana nas seguintes bactérias: *E. coli*; *S. aureus* e *K. pneumoniae*. O estudo mostrou que em R, quando há presença de cloro ou flúor a atividade antimicrobiana aumentou.

Figura 3.10 – Molécula de quinazolina

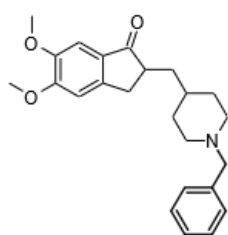


Fonte: Rehman 2025

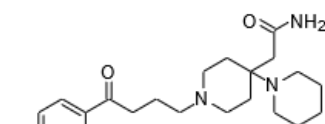
A adição do flúor nessa molécula inibe a replicação do DNA das bactérias, agindo diretamente nos receptores enzimáticos responsáveis por este processo. Já a adição de cloro atua na inibição da síntese de proteínas nas bactérias, levando à morte celular (Rehman, 2025).

Outro exemplo é o medicamento Donepezil que atua na inibição da enzima acetilcolinesterase, recomendado para pessoas que sofrem da doença de Alzheimer, a molécula se liga ao receptor enzimático e impede de catalisar a molécula de acetilcolina, deixando-a mais tempo no sistema nervoso, o que melhora a transmissão colinérgica; Pipamperone, indicado para tratar a esquizofrenia, onde atua se ligando nos receptores de serotonina e dopamina, impedindo a degradação destes hormônios e o Vinblastine, um agente anticâncer para diversos tipos de câncer, como o de mama, leucemia e linfomas, funcionando no bloqueio da divisão celular (Fig. 3.11) (Suvankar et al, 2018).

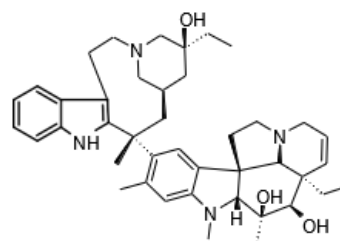
Figura 3.11 – Exemplos de medicamentos com piperidinas



Donepezil



Pipamperone

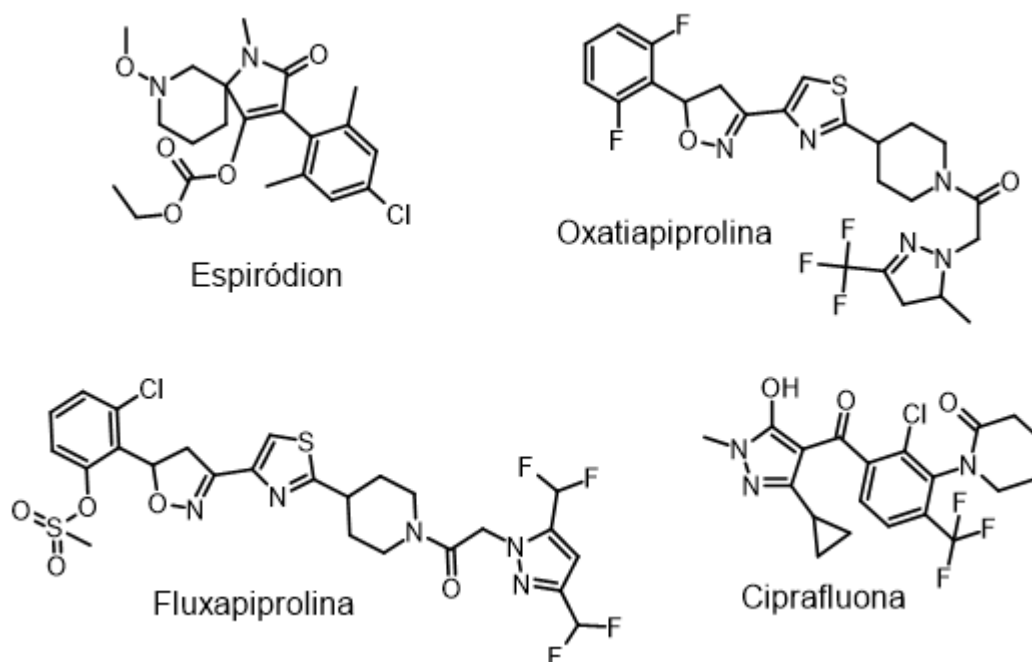


Vinblastine

Fonte: Suvankar et al 2018

De acordo com Sun et al, 2025, essa classe de moléculas também pode ser utilizada como produtos agrícolas (Fig 3.12), como por exemplo: a oxatiapiprolina e a fluoxapiprolina são fungicidas de baixa toxicidade, não apresentam irritação, efeitos mutagênicos, carcinogênicos ou reprodutivos seja por inalação, ingestão ou dermatologicamente; a ciprafluona é um herbicida de toxicidade baixa, que causa danos temporários aos insetos e microrganismos e o espirópidion é um inseticida que não prejudica insetos polinizadores e não apresenta risco à saúde humana.

Figura 3.12 – Exemplos de fungicidas e herbicidas

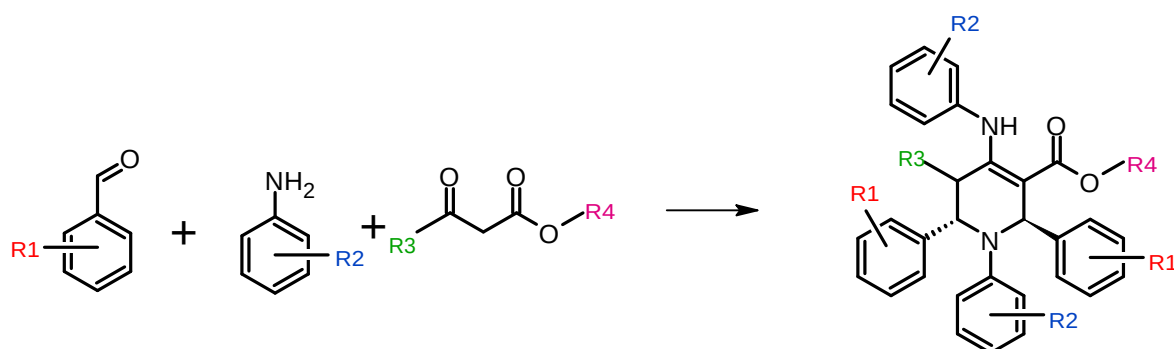


Fonte: Sun et al 2025

3.4 Conformação da piperidina densamente funcionalizada

Um exemplo de piperidina densamente funcionalizada bastante conhecida é a Etil(2S,6R) -1,2,5,6-tetrahidro-1,2,6- trifenil-4-piridina carboxilada (Fig 3.13) que serve de base para criação de várias outras moléculas com substituições nos anéis aromáticos e no grupo acetato. É possível sintetizá-la de diversas formas, utilizando uma gama de solventes e catalisadores distintos (Balijapalli, 2014).

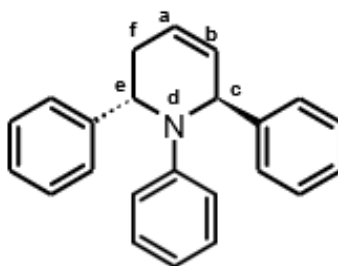
Figura 3.13 – Molécula de piperidina funcionalizada e reagentes para a síntese



Fonte: Da autora

Este tipo de molécula é diastereoespecífica, ou seja, é possível que haja traços de outras conformações, mas o tipo 2S e 6R será majoritário, devido à sua disposição em meia-cadeira mais estável. Para entender melhor como essa molécula adquire esta conformação específica, é necessário analisar a parte central, ou seja, o anel piperidínico (Fig. 3.14):

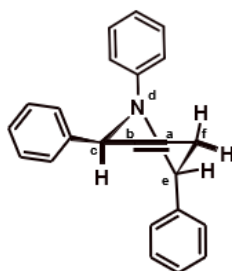
Figura 3.14 – Anel central piperidínico



Fonte: Da autora

É necessário lembrar que nas posições a temos uma anilina e na posição b temos um grupo éster, a figura apenas simplifica essas posições para melhor visualização. A conformação mais estável de um anel de seis membros em geral é a conformação cadeira, e respeitando a configuração atribuída em E e C, conforme pode ser visualizada abaixo, formando uma meia-cadeira (Fig 3.15):

Figura 3.15 – Conformação meia-cadeira



Fonte: Da autora

Dessa forma, os anéis aromáticos ocupam posições pseudoaxiais e pseudoequatoriais (denominadas "pseudo" devido à inclinação sutil), o que contribui para a estabilização da molécula. Isso ocorre porque os grupos volumosos permanecem o mais afastados possível, minimizando o impedimento estérico. Como resultado, o nível de energia da molécula é reduzido, tornando-a estável nessa conformação.

Na configuração 2S, 6R, os anéis aromáticos estão dispostos de maneira que os substituintes volumosos permaneçam o mais afastados possível, minimizando o impedimento estérico e favorecendo a estabilidade. Por outro lado, a configuração 2R, 6S é inviável, pois os anéis ocupariam posições desfavoráveis na conformação em meia-cadeira. No caso da posição 2R, o anel aromático seria forçado a assumir uma posição pseudoaxial, resultando em interações 1,3-diaxiais desfavoráveis. Já na posição 6S, o anel ficaria em uma posição pseudoequatorial, gerando impedimento estérico com os grupos vizinhos adjacentes ao carbono.

Essa estereoquímica específica reflete um controle diastereosseletivo induzido pela organização espacial dos reagentes durante a etapa de ciclização. A adoção preferencial de uma conformação do tipo meia-cadeira permite a orientação equatorial dos substituintes aromáticos volumosos, minimizando interações estéricas desfavoráveis durante a formação do anel piperidínico. Essa organização conformacional não apenas favorece a estabilidade do produto final, mas influencia diretamente a reatividade do intermediário cíclico e a seletividade do processo sintético, contribuindo para a obtenção majoritária de um único diastereoisômero (Jiang, 2025).

Essas interações estéricas e os ângulos desfavoráveis aumentariam significativamente a energia da molécula, tornando a configuração extremamente instável e, portanto, impossível de ser formada. (Li, 2005).

Além disso, a rigidez conformacional imposta pela estereoquímica 2S,6R pode reduzir a entropia conformacional do ligante durante a interação com o alvo biológico, um fator

frequentemente associado ao aumento de afinidade e seletividade em compostos bioativos (Lovering, 2009).

3.5 Metodologias de síntese de piperidinas densamente funcionalizadas

Diversas metodologias sintéticas têm sido empregadas para a obtenção de piperidinas funcionalizadas, cada uma apresentando vantagens e limitações específicas. Nesta dissertação, a comparação das metodologias será guiada por critérios científicos bem definidos: rendimento de reação, controle estereoquímico do produto (2S,6R), tempo de reação, compatibilidade funcional com substituintes halogenados e impacto ambiental do processo, incluindo o número de etapas e o uso de solventes verdes.

Com a possibilidade de criar inúmeras moléculas com a estrutura base, faz-se necessário utilizar solventes e catalisadores adequados para cada caso. O quadro 3.1 mostra uma lista de solventes e catalisadores mais utilizados neste tipo de síntese (Balijapalli, 2014):

Quadro 3.1 – Relação de catalisadores e solventes mais usados na síntese de piperidinas densamente funcionalizadas

Solventes	Catalisadores
Metanol	Tricloreto de índio (InCl_3)
Etanol	Brometo de bromodimetilsulfônio (BDMS)
Butanol	Prolina
Acetato de etila	Ácido trifluoroacético (TFA)
Acetona	Tribrometo de tetrabutylamônio (TBAB)
Tolueno	Iodo (I_2)
Água	Nitrato de amônio cérico (CAN)
Álcool isopropílico	Oxicloreto de zircônio IV octahidratado ($\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$)
Acetonitrila	Ácido pípico
Diclorometano (DCM)	Trifluoreto de boro em sílica ($\text{BF}_3\text{-SiO}_2$)
Tetrahidrofurano (THF)	Cloridrato de vanádio III (VCl_3)
Ácido metanóico	Nitrato de Bismuto III pentahidratado $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Fonte: Da autora

A tabela acima mostra os reagentes utilizados como solventes e os catalisadores que estão presentes na revisão bibliográfica realizada pelo autor referenciado. No caso dos solventes polares próticos (no caso do metanol, água, etanol, álcool isopropílico e butanol) eles têm a capacidade de auxiliar em reações com compostos polares, ajudando a estabilizar intermediários que contêm cátions. O fato de serem moléculas pequenas beneficia as interações com a molécula alvo, principalmente por conta do baixo impedimento estérico.

Já os solventes polares apróticos, (acetonitrila, THF e acetona) são mais indicados em

reações que contenham íons metálicos, por conta da capacidade de coordenação e reações que demandam reduções e ciclizações.

Por fim, os solventes apolares (tolueno e DCM) são melhores para reações que envolvem altas temperaturas e são relativamente simples de serem separados por diferença de fases na solução.

A organocatálise assimétrica, reconhecida pelo Prêmio Nobel de 2021, fundamenta-se nos modos de ativação genérica descritos por MacMillan e List. Na síntese de piperidinas, a ativação por imínio reduz a energia do orbital luno, facilitando o ataque nucleofílico, enquanto a ativação por enamina eleva a energia do homo, permitindo a funcionalização nas posições alpha ao nitrogênio (Erkkilä et al., 2007; Mukherjee et al., 2007). Esses mecanismos são cruciais para a introdução estereocontrolada de substituintes no anel piperidínico, permitindo a obtenção de altos excessos enantioméricos sem o uso de metais de transição.

Os ácidos de Lewis desempenham papel central na ativação de substratos carbonílicos e iminas em reações multicomponentes (MCRs). O tricloreto de índio (InCl_3) destaca-se pela sua notável tolerância à água, permitindo a síntese multicomponente de heterociclos nitrogenados em meio aquoso ou solventes orgânicos úmidos, catalisando eficientemente com alta quimiosseletividade (Mahato et al., 2020). De forma análoga, o oxicloreto de zircônio octaidratado ($\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) tem sido extensivamente empregado como um catalisador reutilizável e robusto para a síntese de piperidinas, promovendo a condensação de aldeídos, aminas e compostos dicarbonílicos com excelentes rendimentos (Sajadikhah e Hazeri, 2013).

Além dos ácidos de Lewis clássicos, outras classes catalíticas oferecem vantagens específicas. O nitrato de cério amoniacal (CAN) é empregado em etapas oxidativas que requerem a funcionalização direta de ligações C-H ou a inserção de grupos azida no esqueleto piperidínico, demonstrando versatilidade em sínteses totais complexas (Chavan et al., 2018). Para sistemas heterogêneos, o brometo de tetrabutilamônio (TBAB) atua como catalisador de transferência de fase (PTC), facilitando a interação entre reagentes em meios imiscíveis e promovendo a formação de ligações C-N em condições brandas e livres de metais pesados (Johnson et al., 2018; Banik et al., 2020).

Sobre a utilização de alguns solventes, no trabalho de Agrawal, 2015, foi feita a síntese de uma piperidina funcionalizada usando a prolina como catalisador e comparando com três tipos de solventes: o etanol, metanol e acetonitrila, num total de oito horas de síntese em cada um desses testes. O rendimento foi de 69%; 90% e 79% respectivamente.

Comparando os rendimentos, pode-se dizer que o catalisador escolhido, a prolina, foi melhor utilizada adjunta ao solvente de metanol, isto se deve por conta da alta polaridade do

solvente e maior capacidade de solvatação. Já o menor rendimento com o etanol, é explicado devido ao maior impedimento estérico e menor polaridade. Como a prolina atua como um organocatalisador neste caso promoveu reações com enaminas, a estabilização destes intermediários é muito importante para o prosseguimento da síntese. Desta forma, em conjunto com o metanol, teve uma melhor estabilização destes intermediários, resultando em 90% de rendimento do produto.

Sobre o uso de outro catalisador mencionado anteriormente, em 2012, Hazeri estudou os efeitos do catalisador de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ em diferentes concentrações, usando o etanol como solvente. Quando se encontrou a quantidade ideal de 20 mol%, fez-se o comparativo com água e metanol. O quadro 3.2 ilustra a relação entre catalisador, solvente, tempo de reação e rendimentos respectivos:

Quadro 3.2 – Relação de catalisadores, solventes, tempo de reação e rendimentos referente ao trabalho de Hazeri 2012

Catalisador	Solvente	Tempo (h)	Rendimento %
$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 10%mol	Etanol	12	72
$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 5%mol	Etanol	18	55
$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 15%mol	Etanol	6	84
$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 20%mol	Etanol	5	91
$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 25%mol	Etanol	5	90
$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 20%mol	Metanol	5	87
$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 20%mol	Água	24	30
$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 20%mol	-	16	37
-	Etanol	48	-

Fonte: Hazeri, 2012 adaptado

O maior rendimento obtido foi de 91% em 5 horas de sínteses, utilizando o etanol e o catalisador analisado na concentração de 20%mol. Este resultado é explicado devido a ótima interação entre solvente e catalisador devido a sinergia, onde os íons de Fe^{3+} reagem com os reagentes, enquanto o etanol promove a estabilização dos intermediários.

A alta seletividade do catalisador empregado é capaz de promover efeitos de ativação em grupos carbonílicos, oxidações e reduz a energia de ativação da reação. O solvente escolhido tem propriedades de solvatação que melhoram a interação do catalisador e dos reagentes, e devido a sua alta polaridade, acelera as reações que envolvem o íon de Fe^{3+} .

Shaterian em 2013, fez estudos comparando alguns catalisadores e solventes conhecidos com três novos catalisadores: Sulfato de hidrogênio de metilimidazólio (Hmim); Perclorato de tetrametilguanidínio (TMG ClO_4); Trifluoroacetato de tetrametilguanidínio (TMG TFA), todos à temperatura de 100°C. Abaixo o quadro mostra os catalisadores utilizados com seus respectivos

solventes, tempo de reação e rendimento:

Quadro 3.3 – Relação entre catalisadores, solventes, tempo de reação e rendimentos referentes ao trabalho de Shaterian 2013

Catalisador	Solvente	Tempo (h)	Rendimento %
ZrOCl ₂ 8H ₂ O	Etanol	4	82
Ácido pípico	Metanol	48	81
TBAB	Etanol	9	70
Iodo	Etanol	8	81
Bi (NO ₃) ₃ 5H ₂ O	Etanol	18	76
HMIM	-	0,75	91
TMG ClO ₄	-	0,91	91
TMG TFA	-	1	89

Fonte: Shaterian, 2013 adaptado

Álcoois como metanol (MeOH) e etanol (EtOH) são consistentemente identificados como os meios mais eficazes para etapas de aminação redutiva e condensação multicomponente. Estudos cinéticos demonstram que o metanol acelera significativamente a formação da base de Schiff (imina intermediária) em comparação a solventes apróticos, devido à estabilização do estado de transição polar via ligações de hidrogênio e à facilitação da saída da molécula de água (Song et al., 2018). Além disso, o uso de etanol alinha-se aos princípios da química verde, sendo o solvente de escolha nos protocolos desenvolvidos por Hazeri et al. (2015).

O fato dos maiores rendimentos e menores tempos de reação estarem atrelados a estes catalisadores que não requerem o uso de solventes se explicam dado a natureza iônica dos catalisadores, que permitem a dissolução dos reagentes no meio reacional. A alta eficiência catalítica e polarizada implicam na diminuição do tempo de reação. Embora os resultados tenham sido significativos, é importante ressaltar que estes catalisadores possuem custo elevado, são fáceis de serem degradados a altas temperaturas, são difíceis de serem reciclados e também podem promover o desenvolvimento de subprodutos indesejados.

A rota escolhida, baseada na reação multicomponente tipo Biginelli envolvendo benzaldeídos, acetoacetato de etila e anilinas, foi selecionada considerando que apresenta alto rendimento, controle estereoquímico consistente e flexibilidade para incorporação de diferentes grupos nos anéis aromáticos, além de reduzir o consumo de tempo e reagentes, alinhando-se aos princípios de química verde.

3.6 Atividade antifúngica

É amplamente reconhecido que os fungos constituem um grupo de microrganismos

capazes de desempenhar tanto funções benéficas quanto prejudiciais no ambiente. Entre aqueles de relevância patológica, destacam-se espécies capazes de infectar seres humanos, animais e, sobretudo, plantas.

Os fungos fitopatogênicos representam um dos principais fatores de perda em lavouras e plantios de importância econômica. Em 2022, a Embrapa publicou uma estimativa de doenças relacionadas a fitopatógenos em culturas de soja de 2,8 bilhões de dólares de prejuízo por safra no Brasil.

O fungo *Thanatephorus cucumeris*, conhecido em sua fase anamórfica como *Rhizoctonia solani*, é um patógeno de grande importância agrônômica, responsável por danos severos e, em muitos casos, pela perda total da produção em diversas culturas, como soja, arroz, tabaco, pinhão-mansão e feijão (Abbas et al, 2019).

Esse fitopatógeno compromete o sistema vascular das plantas, especialmente na região radicular, ocasionando murcha, necrose e morte dos tecidos. Adicionalmente, pode provocar sintomas como manchas foliares aureoladas, podridão de raízes, redução do crescimento e intensificação do desfolhamento prematuro de folhas e frutos. A instalação e disseminação desse fungo em lavouras resultam em prejuízos econômicos significativos, uma vez que sua elevada capacidade de contaminação pode comprometer áreas inteiras de cultivo (Melo et al, 2017).

Entre as culturas afetadas por fungos fitopatogênicos, a soja se destaca por ser o principal grão produzido e exportado pelo Brasil, com uma estimativa de 147,34 milhões de toneladas na safra 2023/2024. Nesse contexto, o fitopatógeno *Rhizoctonia solani* constitui uma ameaça relevante, sendo responsável pela chamada ‘mela da soja’, doença capaz de reduzir a produtividade entre 30% e 60%. A micélia do fungo coloniza folhas e hastes, disseminando-se rapidamente para tecidos saudáveis e favorecendo a contaminação de plantas adjacentes (Amorim et al., 2019).

Outra cultura amplamente prejudicada por esse patógeno é o feijão, cuja produção brasileira em 2024 foi estimada em aproximadamente 462,8 mil toneladas (Conab, 2024). Segundo Sousa et al. (2017), *R. solani* causa a denominada ‘queima da teia micélica’, que compromete inicialmente as folhas e evolui para necrose dos tecidos, impactando significativamente o desenvolvimento da planta.

A cultura da batata também apresenta elevada suscetibilidade ao fungo, sendo de grande importância econômica no Brasil, com produção estimada em 4.188.704 toneladas em 2024, destacando-se Minas Gerais como o principal estado produtor (IBGE, 2024). *Rhizoctonia solani* é considerado o principal fitopatógeno associado a esse tubérculo em escala mundial, causando

o aparecimento de cancos nas hastes, danos aos brotos e, em casos severos, a morte das plantas (Amorim et al., 2019).

O ciclo de infecção de *R. solani* envolve a formação de sítios de penetração no hospedeiro, acompanhada da secreção de enzimas que degradam a parede celular vegetal. À medida que o micélio envelhece, o fungo produz escleródios, estruturas de resistência compostas por hifas densificadas e envoltas por melanina, que lhe conferem elevada capacidade de sobrevivência no solo. Após a morte das plantas infectadas, os escleródios permanecem no ambiente, tornando a cultura subsequente suscetível à contaminação e permitindo a perpetuação do patógeno de uma safra para outra (AHDB, 2025).

Diante desse cenário, torna-se primordial o emprego de fungicidas que apresentem eficácia e segurança no controle do patógeno sem acarretar impactos nocivos ao solo, às plantas ou aos trabalhadores responsáveis pela sua aplicação.

3.7 Princípios da química verde

Em 1998, no livro intitulado *Green Chemistry: Theory and Practice*, Paul T. Anastas e John C. Warner elaboraram doze princípios para guiarem o desenvolvimento de processos e produtos químicos com mais segurança, sustentáveis e ambientalmente amigáveis, que receberam o nome de química verde. A ideia era minimizar o uso e a geração de substâncias perigosas e reduzir o impacto ambiental da indústria química no ambiente e na sociedade.

Os doze princípios são:

- Prevenção: Evitar a formação de resíduos considerados tóxicos. É melhor prevenir sua aparição do que fazer o tratamento dos mesmos.
- Eficiência atômica: É recomendado que a síntese seja feita de tal modo que o maior número de átomos possíveis advindos dos reagentes esteja no produto final.
- Síntese segura: A síntese deve gerar pouca ou zero toxicidade ao meio ambiente e à saúde humana
- Desenvolvimento de produtos seguros: Os produtos desenvolvidos não devem causar danos ao meio ambiente e à sociedade
- Uso de solventes e auxiliares seguros: agentes de purificação, solventes, secantes e outros devem ser minimamente usados, caso haja a necessidade de sua utilização, que esses reagentes possam ser reutilizados.
- Eficiência energética: É preferível que os processos ocorram à pressão e temperatura ambientes, afim de economizar energia utilizada nos equipamentos.

- Fonte de matéria-prima renováveis: É priorizado o uso de biomassas.
- Formação de derivados: É importante evitar processos que envolvam etapas desnecessárias que criem intermediários ou derivados que precisem ser tratados ou modificados com reações adicionais.
- Catálise: É melhor utilizar catalisadores do que quantidade maiores de reagentes a serem consumidos na reação, evitando o desperdício e aumentando a eficiência da síntese.
- Produtos degradáveis: Os produtos devem ser pensados para a biocompatibilidade, ou seja, uma vez na natureza é necessário que se degradem em produtos inócuos.
- Análise em tempo real: A formação de substâncias tóxicas deve ser detectada antes de sua formação, evitando contaminações e aumentando a segurança da reação.
- Química segura para a prevenção de acidentes: É indicado que as substâncias, reagentes e equipamentos sejam escolhidos afim de minimizar o risco de acidentes como explosões, vazamentos, incêndios e intoxicações.

Em função desses princípios, a Química Verde difundiu-se no meio acadêmico como uma abordagem destinada a mitigar os impactos ambientais negativos associados às práticas laboratoriais. A adoção de tais diretrizes torna os experimentos mais seguros, eficientes e ambientalmente sustentáveis.

4 METODOLOGIA

4.1. Metodologia de síntese avaliada

A metodologia escolhida é econômica, obedece aos princípios da química verde, como: experimentalmente seguro, detém baixo consumo de solventes verdes, tempo reacional curto e rendimentos superiores a 75%. O método apresentado consiste em uma síntese multicomponente a temperatura ambiente e de, em média, 45 minutos de duração (Baliapalli, 2014).

Pretendeu-se realizar a síntese, ao todo, de seis compostos, variando o benzaldeído e a anilina utilizada. O quadro 4.1 ilustra a relação dos reagentes e o nome dos compostos esperados, em parênteses a sigla atribuída a cada um deles:

Quadro 4.1 – Relação de benzaldeídos e anilinas e nome dos compostos

Benzaldeído	Anilina	Nome do composto
Benzaldeído	Anilina	Etil (2S, 6R) - 1,2, 5, 6- tetraidro- 1,2,6 – trifenil-4- fenilamina- 3- piridina carboxilada (AB)
2-Clorobenzaldeído	Anilina	Etil (2S, 6R) - 1,2, 5, 6- tetraidro- 1 -fenil- 2,6- (2-clorofenil) -4-fenilamina-3- piridina carboxilada (B1)
2-Fluorbenzalaldeído	Anilina	Etil (2S, 6R) - 1,2, 5, 6- tetraidro- 1 -fenil- 2,6- (2-fluorfenil) -4-fenilamina-3-piridina carboxilada (B2)
4-Hidroxibenzaldeído	Anilina	Etil (2S, 6R) - 1,2, 5, 6- tetraidro- 1 -fenil- 2,6- (4-hidroxifenil) -4-fenilamina-3- piridina carboxilada (B3)
Benzaldeído	4-Cloroanilina	Etil (2S, 6R) - 1,2, 5, 6- tetraidro- 1- (4-clorofenil)2,6–difetil-4-(4-clorofenilamina) - 3- piridina carboxilada (A1)
Benzaldeído	Paranisidina	Etil (2S, 6R) - 1,2, 5, 6-tetraidro- 1-(4-metóxfenil)2,6–difetil-4-(4 metóxfenilamina) -3-piridina carboxilada (A2)

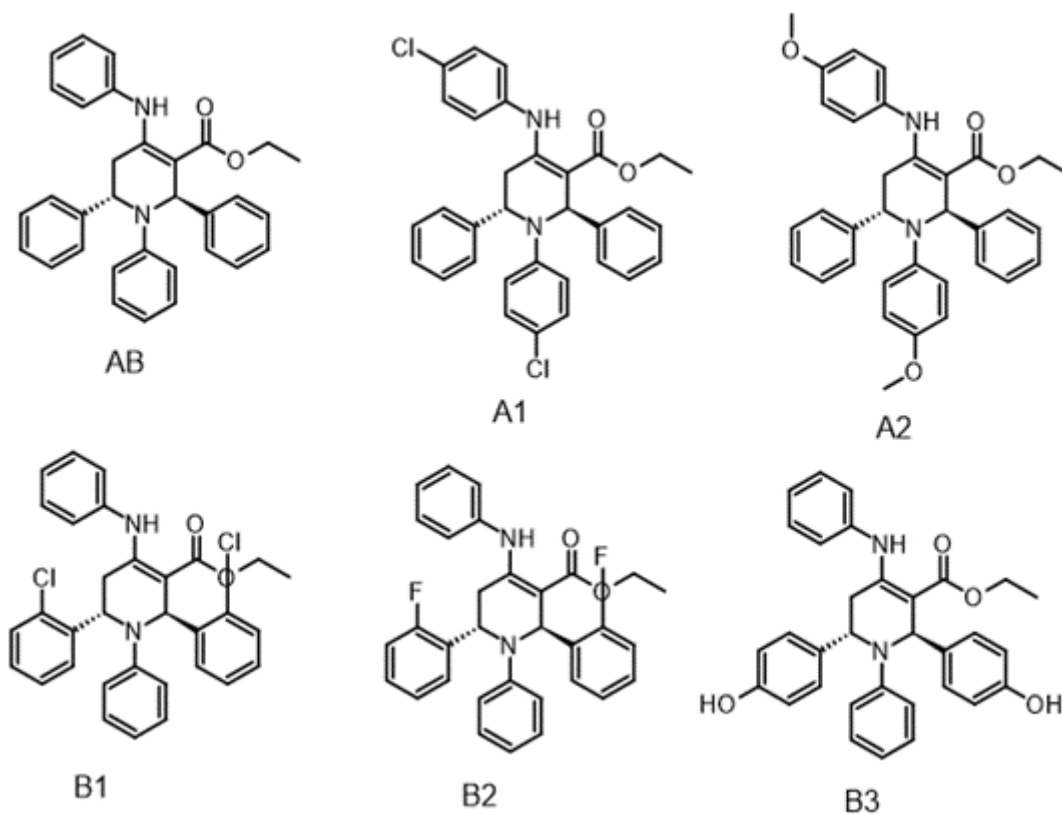
Fonte: Da autora

A síntese de cada uma desses compostos apresentados anteriormente ocorreria da mesma forma, começando em um balão de fundo chato de 10mL, devidamente higienizado e seco, adicionando 1mmol de acetoacetato de etila (99,9% de pureza), 2 mmol de anilina (99,9% de pureza) e 3 mL de ácido acético (99,9% de pureza e 98% concentrado). Foi mantido por agitação a temperatura ambiente por 5 minutos e, após isto, adicionado 2 mmol de benzaldeído e mantido na agitação por mais 30 minutos.

No final da reação foi esperado obter todos os produtos apresentados na tabela que foram devidamente filtrados e lavados com etanol e água. Os produtos passariam por uma recristalização a fim de purificá-los e melhorar os rendimentos obtidos.

A figura 4.1 ilustra todas os compostos esperados, identificados pela sigla mostrada na tabela anterior.

Figura 4.1 – Compostos esperados nas sínteses propostas



Fonte: Da autora

Por fim os produtos seriam caracterizados por métodos espectroscópicos: ressonância magnética nuclear (RMN) e espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).

4.2 Metodologia final

A metodologia inicialmente avaliada mostrou-se ineficaz para a obtenção dos produtos propostos. Assim, foram realizadas modificações significativas no procedimento experimental. O tempo total da reação foi ajustado: a primeira etapa de agitação foi ampliada de 5 para 20 minutos, enquanto a segunda passou de 30 para 90 minutos. Além disso, o processo de recristalização tornou-se desnecessário, uma vez que a lavagem e filtração do sólido com etanol frio foram suficientes para remover o solvente residual e fornecer o produto em grau adequado de pureza.

Outra alteração importante envolveu a variação dos produtos apresentados. Dessa forma, foram sintetizados os seguintes derivados, modificando-se apenas o benzaldeído utilizado:

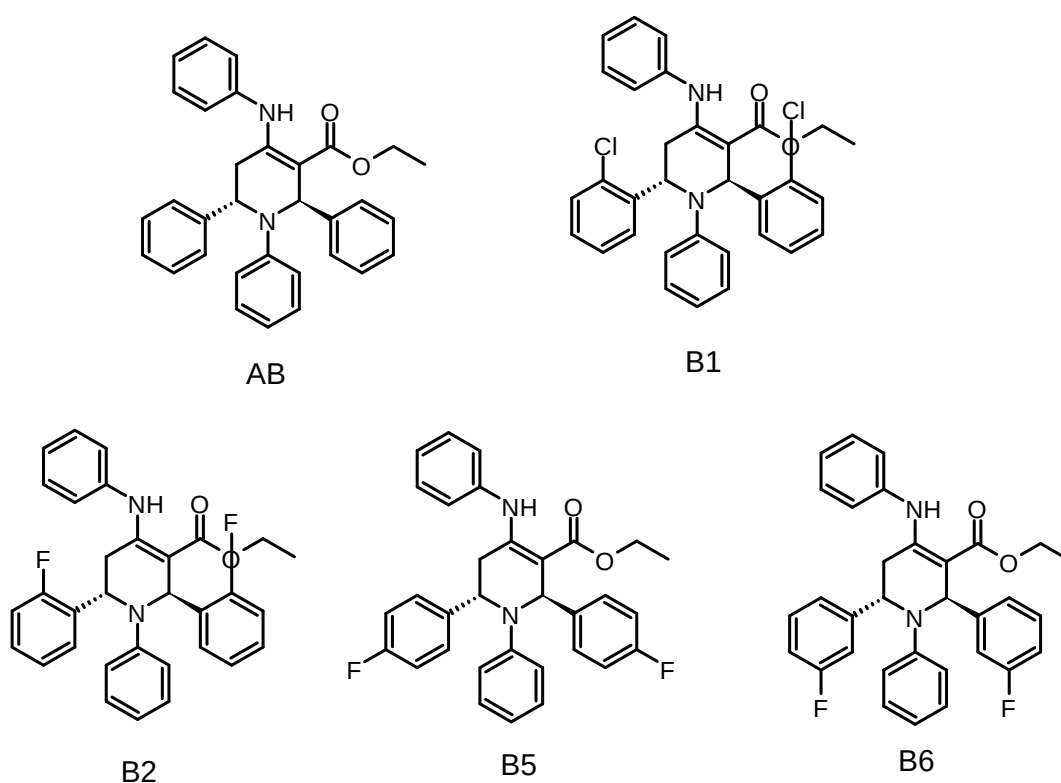
Quadro 4.2 – Relação de sigla, benzaldeídos utilizados e nome dos compostos

Sigla	Benzaldeído	Nome do composto
AB	Benzaldeído	Etil (2S, 6R) - 1,2, 5, 6- tetraidro- 1,2,6 – trifenil-4- fenilamina- 3- piridina carboxilada
B1	2-Clorobenzaldeído	Etil (2S, 6R) - 1,2, 5, 6- tetraidro- 1 -fenil-2,6- (2-clorofenil) -4-fenilamina-3-piridina carboxilada
B2	2-Flúorbenzaldeído	Etil (2S, 6R) - 1,2, 5, 6- tetraidro- 1 -fenil-2,6- (2-flúorfenil) -4-fenilamina-3-piridina carboxilada
B5	4-Flúorbenzaldeído	Etil (2S, 6R) - 1,2, 5, 6- tetraidro- 1 -fenil-2,6- (4-flúorfenil) -4-fenilamina-3-piridina carboxilada
B6	3-Flúorbenzaldeído	Etil (2S, 6R) - 1,2, 5, 6- tetraidro- 1 -fenil-2,6- (3-flúorfenil) -4-fenilamina-3-piridina carboxilada

Fonte: Da autora

A figura 4.1 ilustra os compostos sintetizados, identificadas pela sigla mostrada na tabela acima.

Figura 4.1 – Compostos sintetizados



Fonte: Da autora

4.3 Análise por RMN

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em parceria com a Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) com um equipamento Bruker Avance III-14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência de ^1H) com magneto blindado (Ultrashield Plus®).

O espectrômetro utilizado é equipado com uma sonda criogênica TCI (Triple Resonance Cryoprobe Inverse) de 5 mm, contendo bobinas para ^1H e ^{13}C , além de pré-amplificadores refrigerados a aproximadamente 77 K. A sonda também possui bobina de gradiente de campo no eixo z (53 G/cm) e sistema de ajuste automático de sintonia ATMA® (Automatic Tuning and Matching).

O processamento dos espectros de RMN de ^1H foi realizado por meio de transformada de Fourier com 65.536 pontos (SI), empregando correções automáticas de fase (apk) e de linha de base (abs).

Os espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ foram obtidos empregando-se a sequência de pulsos *zgpg30*, com a amostra estática e temperatura controlada a 25 °C. Os parâmetros de aquisição padrão incluem: número de pontos no domínio do tempo (TD) de 32.768; janela espectral (SW) de 240,0 ppm; tempo de aquisição (AQ) de 0,68 s; número de varreduras (ns) igual a 1024; duração do pulso de 30° para ^{13}C de 4,95 μs ; frequência central (O1P) ajustada para 100,0 ppm; tempo de relaxação (d1) de 0,2 s; sequência de desacoplamento (CPDPRG) *waltz16*; e duração do pulso de 90° para desacoplamento de 90 μs .

Após a aquisição, os dados foram processados utilizando a rotina *c13cryo*, fornecida pelo fabricante. Essa rotina realiza a transformada de Fourier com 32.768 pontos (SI), além das correções automáticas de fase (apk) e linha de base (abs). Adicionalmente, o processamento inclui a remoção de ruídos eletrônicos característicos de criossondas, uma vez que a bobina transmissora e receptora apresenta alta sensibilidade a pulsos de maior potência, como aqueles empregados em experimentos de ^{13}C .

4.4 Análise por FTIR

O espectro de infravermelho foi obtido utilizando a técnica de espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier e reflectância total atenuada (FTIR-ATR) foram realizados num equipamento Varian acoplado a um acessório de ATR diamante. Possui resolução de 4 a 2000 cm^{-1} e faixa espectral de 400 a 4000 cm^{-1} .

4.5 Atividade antifúngica

Inicialmente, considerou-se a utilização de três fungos: *Rhizoctonia*, *Fusarium* e *Pythium*. No entanto, durante a etapa de inoculação, apenas *Rhizoctonia* apresentou crescimento adequado. Assim, somente esse fungo foi selecionado para a realização dos experimentos subsequentes.

Para a inoculação fúngica, empregou-se o meio de extrato de malte (MEA). Em um frasco de 1 L foram adicionados 20 g de extrato de malte, 2 g de extrato de levedura, 5 g de sacarose, 20 g de ágar e 1 L de água destilada. A mistura foi então autoclavada para esterilização e completa solubilização dos componentes.

Após a esterilização, o meio foi vertido em placas de Petri previamente autoclavadas, utilizando-se aproximadamente 10 mL de meio por placa. Após a solidificação, em condições assépticas (sob luz UV e com a capela de fluxo laminar acionada) realizou-se a inoculação do fungo, por repicagem a partir de uma cultura previamente estabelecida. As placas foram incubadas em BOD a 37 °C por 3 a 4 dias, tempo necessário para o crescimento significativo do microrganismo.

Para a realização dos experimentos, foram empregados dois procedimentos distintos:

No primeiro método, uma placa contendo meio MEA previamente solidificado foi inoculada com o fungo, e em seguida foram adicionados 500 µL de uma solução composta por 50 mg do composto dissolvidos em 1 mL de DMSO. A placa foi devidamente vedada e incubada em BOD por 3 a 4 dias, com o objetivo de verificar a ocorrência ou não de crescimento fúngico na presença do composto.

No segundo método, a solução do composto foi adicionada ao meio MEA ainda quente, imediatamente após sua vertida nas placas de Petri, de modo a favorecer a solubilização do material no meio de cultura. Após a solidificação, procedeu-se à inoculação do fungo, seguida da vedação das placas e incubação em BOD sob as mesmas condições do método anterior.

Foram também preparados os controles experimentais. O controle negativo consistiu na inoculação do fungo em meio MEA sem a adição de qualquer composto ou solvente, a fim de confirmar a ausência de contaminação e assegurar o crescimento normal do microrganismo. Já o controle positivo foi constituído pelo fungo inoculado no meio contendo apenas o solvente DMSO, com o propósito de verificar se o solvente, nas condições empregadas, não exerceria efeito inibitório sobre o crescimento fúngico.

Como a solubilidade dos compostos é extremamente baixa, foi feito apenas em duas concentrações: 50mg em 1 mL de DMSO e 25mg em 1mL de DMSO.

Todos os testes foram realizados em triplicata e posteriormente repetidos três vezes, com o objetivo de assegurar a reprodutibilidade e a confiabilidade dos resultados obtidos

5 Resultados e discussão

5.1 Mecanismo proposto

A formulação de um mecanismo esquematizado possibilita uma compreensão mais detalhada e aprofundada das interações entre os reagentes e a formação dos produtos resultantes da reação. Esse mecanismo não apenas esclarece as etapas do processo reacional, como também auxilia na previsão e otimização dos resultados, contribuindo para um planejamento mais sólido e embasado da síntese escolhida.

O mecanismo a seguir foi elaborado pela autora e se baseia no trabalho de Misra, 2016, apresenta uma rota sintética em meio ácido, envolvendo a formação de três intermediários:

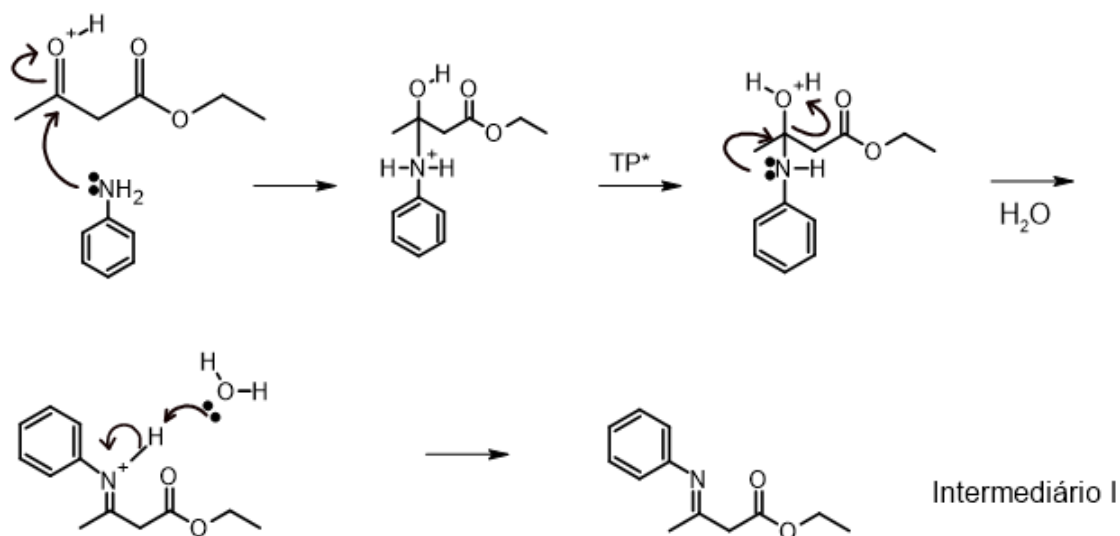
Na formação do intermediário I (Fig 5.1), ocorre, em um primeiro momento, a protonação do acetoacetato de etila, uma vez que o meio está ácido. Esta protonação ocorre no oxigênio da carbonila de cetona, já que se fosse na carbonila de éster a ressonância seria prejudicada. Por conta dessa protonação, o carbono fica mais eletropositivo, pois a polarização da ligação dupla com o oxigênio fica mais forte, uma vez que ele está com carga formal positiva.

O par de elétrons livres do nitrogênio da anilina, com energia alta (homo) ataca o orbital π antiligante da ligação dupla carbono – oxigênio, que tem uma energia baixa (lumo), se acoplando no carbono e rompendo a ligação dupla do oxigênio, levando o par de elétrons para o mesmo e deixando-o neutro.

Como o nitrogênio está fazendo quatro ligações, ele adquire uma carga positiva, e a partir de uma transferência de prótons, onde um hidrogênio conectado ao nitrogênio é realocado e conectado ao oxigênio, o nitrogênio volta a ficar neutro.

Com a formação da molécula de água, o par de elétrons livres do nitrogênio acessa o orbital π antiligante da ligação dupla carbono – oxigênio, formando uma dupla ligação entre nitrogênio e carbono e ao mesmo tempo, ocorre a saída da molécula de água, que captura o hidrogênio do nitrogênio, deixando a molécula neutra e recuperando a acidez do sistema.

Figura 5.1 – Formação do intermediário I



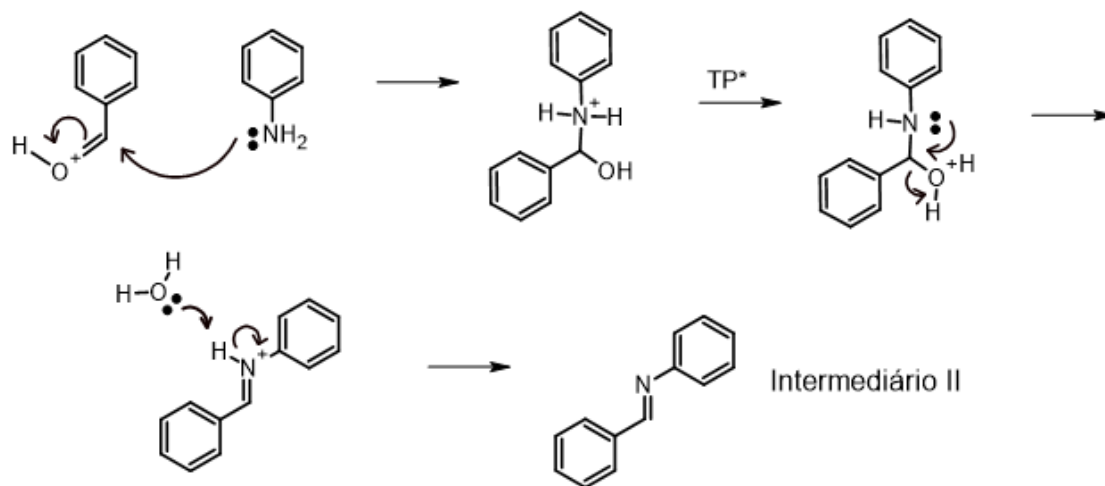
Fonte: Da autora

Na formação do segundo intermediário (Fig 5.2), como o meio está ácido, ocorre a protonação do oxigênio do benzaldeído, fazendo com que a ligação dupla oxigênio – carbono fique mais polarizada em direção do oxigênio. Sendo assim, o par de elétrons livre do nitrogênio acessa o orbital π antiligante da ligação dupla carbono- oxigênio, rompendo a ligação dupla e deixando o oxigênio neutro.

Como o nitrogênio está fazendo quatro ligações, ocorre uma transferência de prótons, onde um dos hidrogênios do nitrogênio é realocado para o oxigênio, formando uma molécula de água.

Para dar-se a saída de água da molécula, o par de elétrons livres do nitrogênio acessa o orbital sigma antiligante da ligação carbono- oxigênio, formando uma dupla ligação, ao passo que a molécula de água desacople. Num último instante, a molécula de água retira o próton do nitrogênio, formando o intermediário II e restaurando a acidez do sistema.

Figura 5.2 – Formação do intermediário II

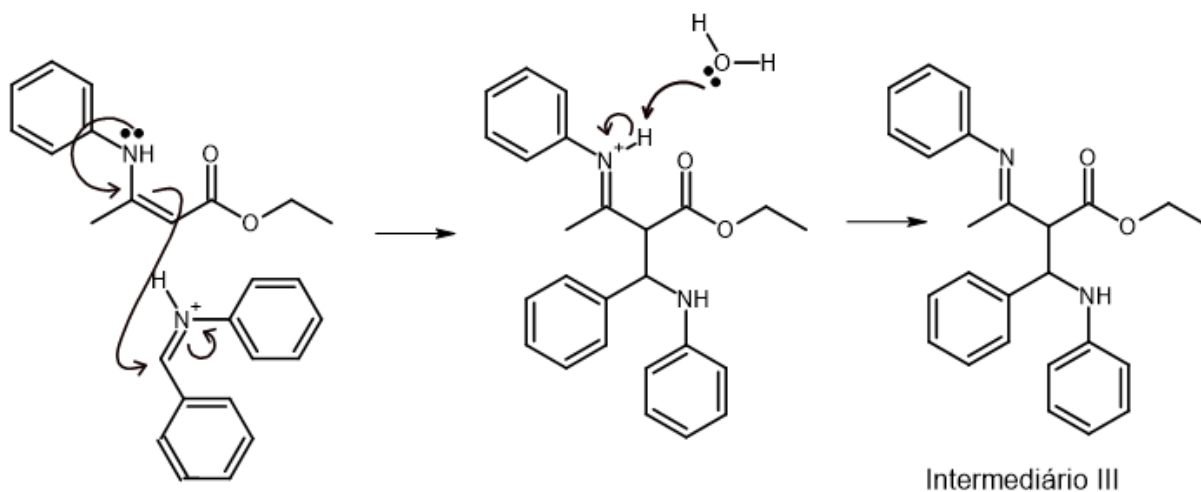


Fonte: Da autora

Uma vez formados os dois primeiros intermediários, eles reagem entre si para formar o intermediário III (Fig 5.3).

O intermediário II é protonado pelo meio ácido, tornando o carbono da ligação dupla carbono- nitrogênio mais eletropositivo e mais suscetível a ataques. O intermediário I, na sua forma enamina, promove um ataque ao orbital π antiligante do intermediário II a partir do par de elétrons da dupla ligação carbono- carbono. Com isto, ocorre o acoplamento dos dois intermediários, rompendo a ligação dupla nitrogênio- carbono. Por fim, ocorre a saída do próton do nitrogênio positivo, sendo removida pela molécula de água do sistema, deixando o intermediário III neutro.

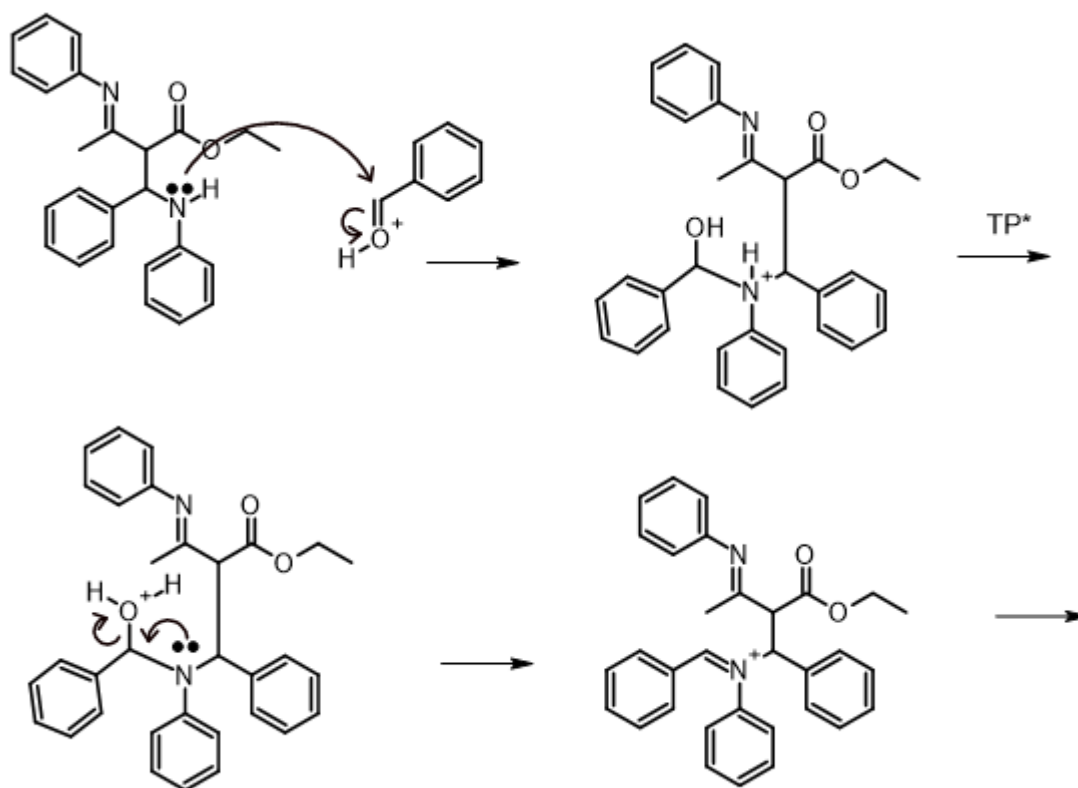
Figura 5.3 – Formação do intermediário III



Fonte: Da autora

Para a formação do produto final (Fig 5.4), o par de elétrons livres do nitrogênio da amina acessa o orbital π antiligante da ligação carbono- oxigênio do benzaldeído que está protonado pelo meio ácido, tornando o carbono mais eletropositivo. Com o acoplamento da molécula no benzaldeído, ocorre a quebra da ligação dupla oxigênio- carbono, e após uma transferência de prótons do hidrogênio do nitrogênio para o oxigênio, a formação de uma molécula de água. A saída desta molécula de água ocorre por via do ataque do par de elétrons livres do nitrogênio adjacente, formando uma dupla ligação com o carbono e liberando a molécula de água pro sistema.

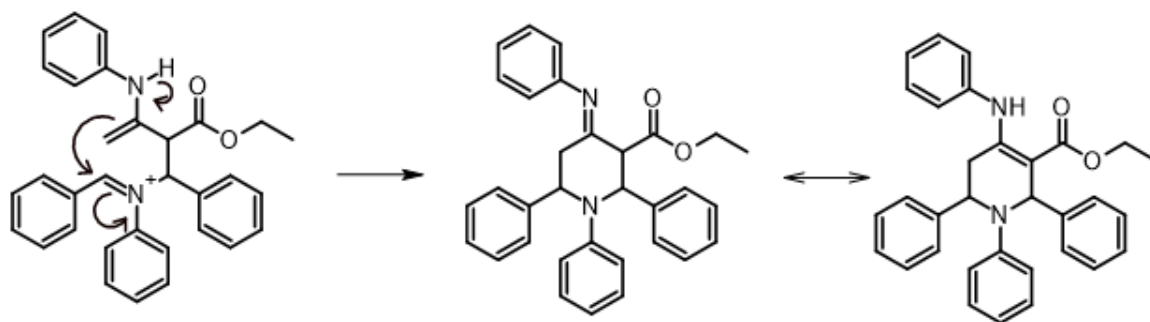
Figura 5.4 – Formação do produto final



Fonte: Da autora

Quando a molécula chega nesta etapa, o tautomerismo (Fig 5.5) fica na forma de enamina novamente, pois há um orbital π antiligante de baixa energia de frente para uma ligação π carbono- carbono, que tem uma boa interação homo-lumo, promovendo o ataque no carbono eletropositivo, quebrando a dupla ligação nitrogênio- carbono e fechando o ciclo, ao passo que a dupla ligação da imina é restaurada, formando o produto final, que pode ficar na forma de imina ou na forma de enamina.

A etapa de fechamento do ciclo é de suma importância para a estereosseletividade citada, devido ao favorecimento termodinâmico afim de evitar impedimento estérico dos anéis aromáticos. Antes do ciclo se fechar, a molécula assume um intermediário, onde os grupos volumosos adotam a conformação de menor energia, ficando espacialmente o mais distante um do outro (Misra, 2016).



Fonte: Da autora

Este mecanismo é referente os demais compostos a serem formadas, uma vez que há mudanças apenas nos substituintes, não alternando a reação dos produtos.

5.2 Compostos sintetizados

Foram sintetizados cinco derivados de piperidinas densamente funcionalizados, nomeadas como AB (Fig 5.6), B1, B2 , B5 e B6, todos pós brancos e amorfos com rendimentos isolados de 78%, 82%, 83%, 81% e 79%, respectivamente.

Os rendimentos obtidos para os produtos sintetizados foram satisfatórios, estando em consonância com os valores reportados na literatura (Agrawal, 2015). As diferentes substituições no anel aromático dos benzaldeídos empregados não exerceram influência significativa sobre os rendimentos ou sobre a eficiência global da reação, indicando boa tolerância do método às adições eletrônicas dos substituintes aromáticos.

Sobre os produtos intitulados de B3 e B4, estes não foram sintetizados, uma vez que não foi possível observar a formação destes produtos no fundo do balão volumétrico.

Adicionalmente, a etapa de recristalização mostrou-se desnecessária, uma vez que a simples lavagem dos produtos brutos com etanol a frio, seguida de secagem, foi suficiente para a obtenção dos compostos em elevado grau de pureza, conforme evidenciado pelos espectros de RMN e pelos termogramas de DSC.

Figura 5.6 – Composto AB sintetizado



Fonte: Da autora

5.3 Ressonância magnética nuclear (RMN)

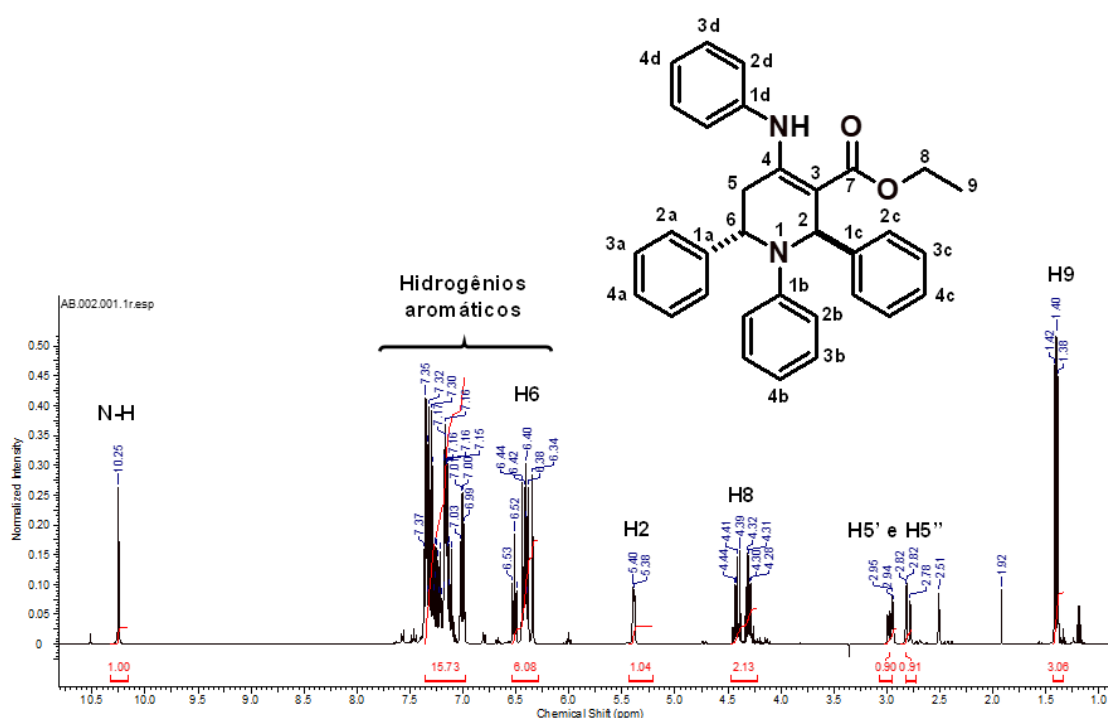
Neste trabalho, foram obtidos os espectros de RMN de hidrogênio e de carbono para todas os cinco compostos sintetizados.

Neste primeiro espectro de hidrogênio (Fig 5.8) é referente o composto de AB. Podemos inferir alguns sinais importantes: Em δ_H 10.25 (s, 1H, NH), podemos ver um singlete, referente ao hidrogênio da anilina, que sofre influência do anel aromático e da tautomeria imina/enamina, ficando portanto mais desblindado, o que desloca o sinal para a esquerda. Os sinais entre δ_H 7.37–6.99 (m, 15 H, Ar-H inferiores) são referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos inferiores, conectados diretamente ao anel central, estão localizados nesta região mais desblindada por conta do efeito de anisotropia magnética dos anéis, que cria um campo eletromagnético diferente devido a ressonância dos elétrons no anel. Em δ_H 6.53–6.34 (m, 6H, Ar-H superior) é possível ver uma integração de 6 hidrogênios, onde 5 deles são referentes aos hidrogênios do anel aromático superior, da anilina (Frolov, 2023). O outro hidrogênio encontrado nesse meio 6.41 (dd, $J_{H1H6} = 12.0, 4.0$ Hz), é referente ao hidrogênio do carbono 6, este hidrogênio está mais desblindado. Em δ_H 5.40 (s, 1H, H-2), é possível ver um singlete, referente ao hidrogênio do carbono 2. Já em δ_H 4.44–4.28 (dt, $J_{H8} = 6.5, 2.0$ Hz, 2H), temos um sinal multipletto, que são os dois hidrogênios não equivalentes do carbono 8, que se acopla com os três hidrogênios equivalentes do carbono 9, adjacente a ele. Os sinais dos hidrogênios não equivalentes do carbono 5 estão entre δ_H 2.94–2.51 (dd, $J_{H5} = 12.0, 4.0$ Hz, 2H), que dão origem a um par de dupletos, onde cada um vê o hidrogênio do carbono 6. Por fim, vê-se um triplete em δ_H 1.42–1.38 (t, $J_{H9} = 6.5$ Hz, 3H) bem intenso, que se refere aos três hidrogênios equivalentes do carbono 9, que cada um acopla-se com os dois hidrogênio equivalentes do

carbono 8, dando origem ao sinal observado (Flores-Reyes, 2023).

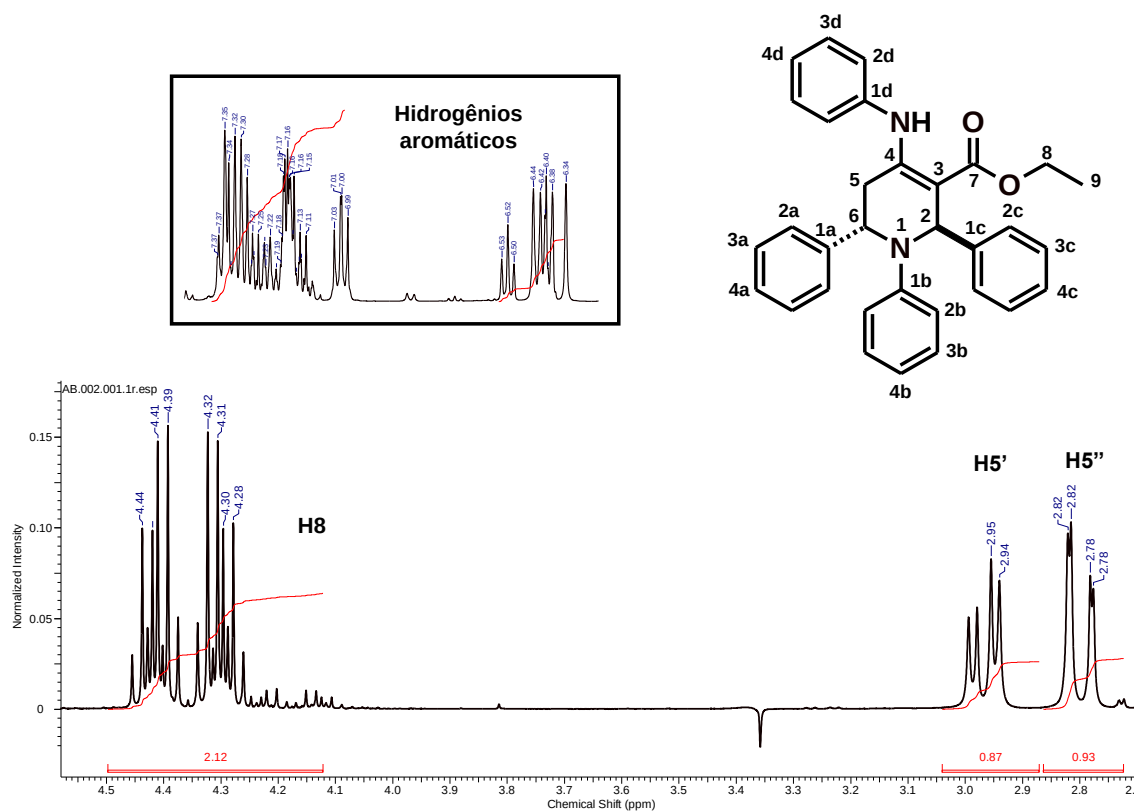
Ampliando os sinais em δ_H 2.94-2.51 (dd, $J_{H5} = 12.0, 4.0$ Hz, 2H) (Fig 5.9), podemos inferir que o hidrogênio H5' é o sinal mais à esquerda do espectro, ligeiramente mais desblindado, observa-se que esse hidrogênio encontra-se rigidamente fixado no anel, adotando uma orientação trans em relação ao H-6. Essa disposição espacial resulta em um acoplamento mais intenso e, conseqüentemente, em um sinal mais condensado. Por outro lado, o hidrogênio H-5'' apresenta uma relação cis com o H-6, o que proporciona um alinhamento distinto, levando a um sinal relativamente mais blindado e mais bem separado (Fig 5.10). Esse comportamento espectral confirma a presença do hidrogênio na posição 6 do composto, ainda que o respectivo sinal não esteja claramente definido no espectro (Mohammadikia, 2024).

Figura 5.8 – Espectro de RMN de 1H do composto AB (DMSO- d_6)



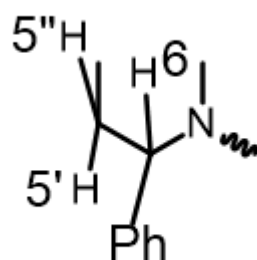
Fonte: Da autora

Figura 5.9 – Sinais de H5'' e H5' de RMN de ^1H no espectro de AB



Fonte: Da autora

Figura 5.10 – Conformação dos H5' e H5'' no composto

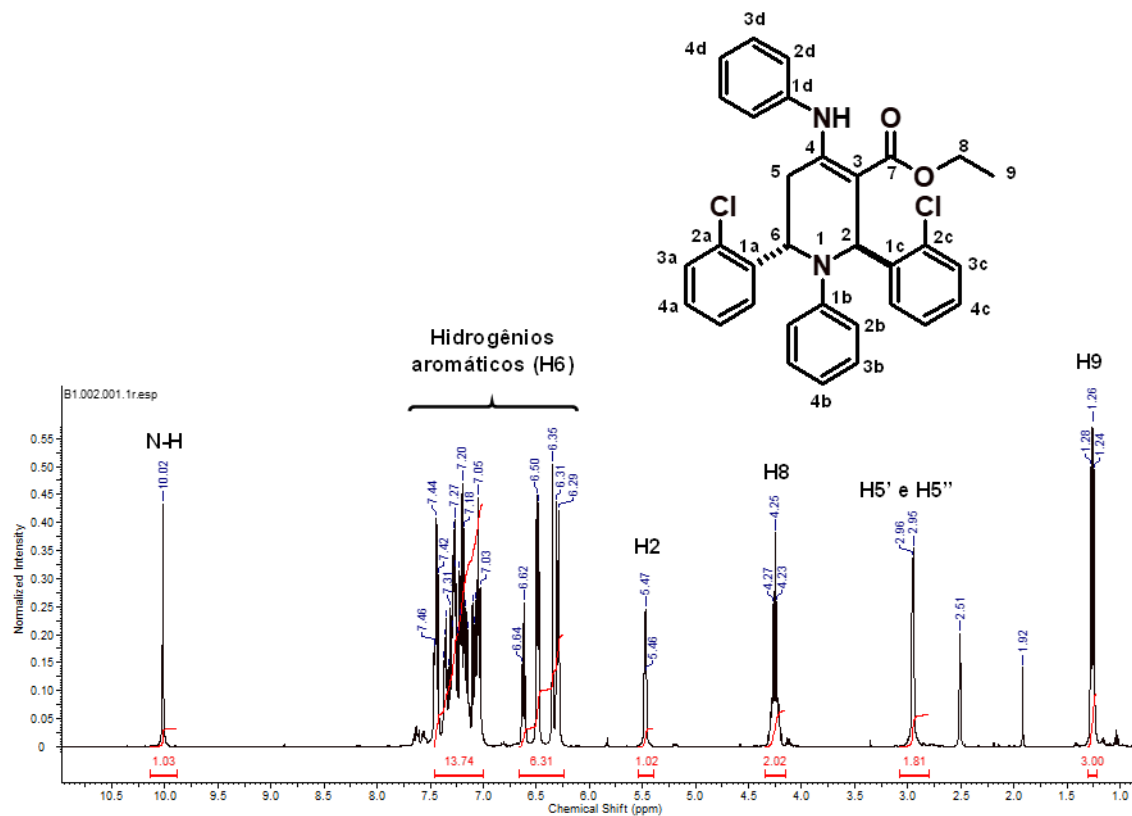


Fonte: Da autora

Os demais espectros de RMN referentes aos compostos B1 (Fig. 5.11), B2 (Fig. 5.12), B5 (Fig. 5.13) e B6 (Fig. 5.14) apresentam os mesmos sinais observados nos espectros de RMN de hidrogênio do composto de AB, diferenciando apenas a integral na região dos hidrogênios

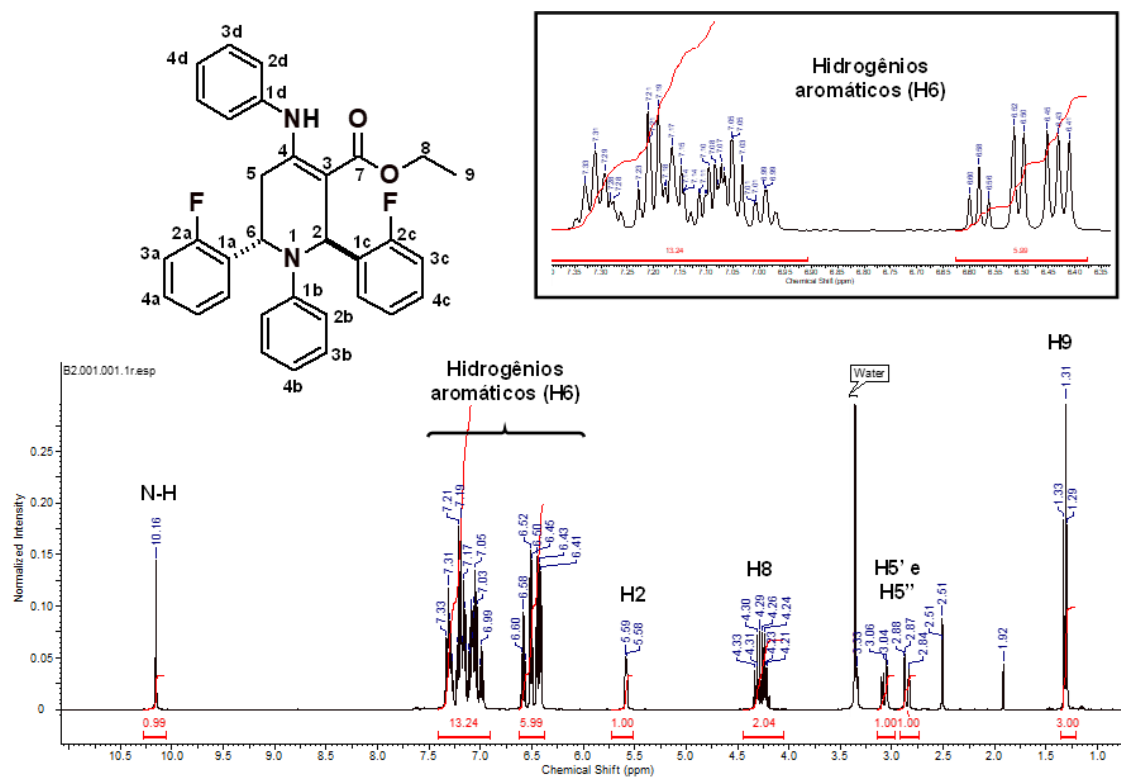
aromáticos, onde ao invés de ter 15 hidrogênios, tem 13 hidrogênios, dada a substituição de dois anéis aromáticos, corroborando a confirmação de suas respectivas estruturas.

Figura 5.11 – Espectro de RMN de ^1H do composto B1 (DMSO- d_6)



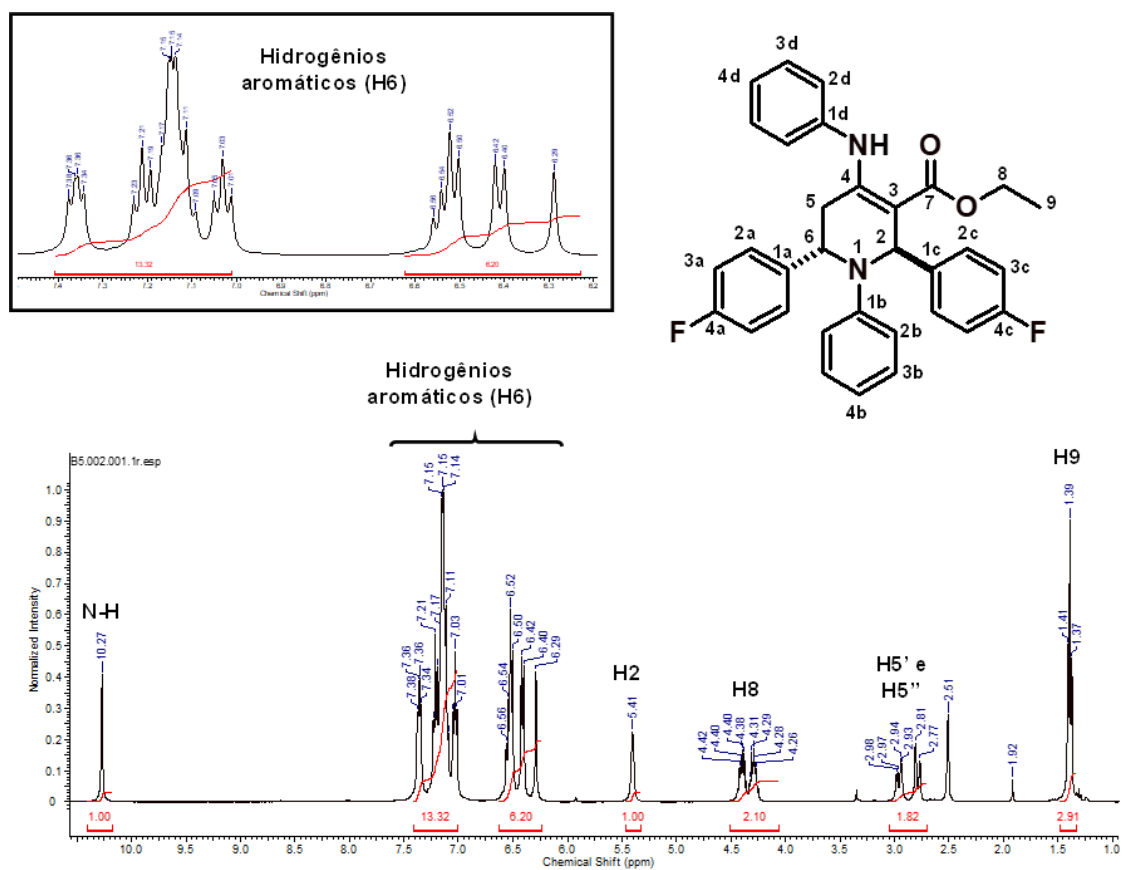
Fonte: Da autora

Figura 5.12 – Espectro de RMN de ^1H do composto B2 (DMSO- d_6)



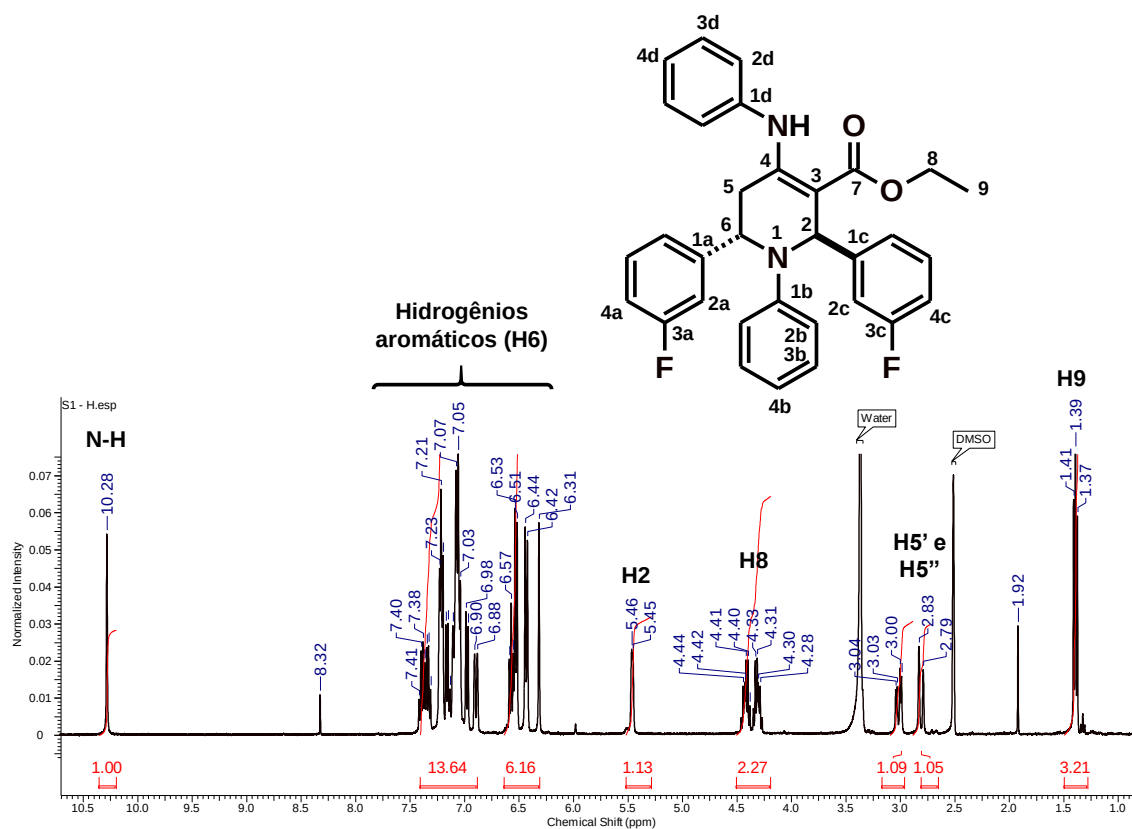
Fonte: Da autora

Figura 5.13 – Espectro de RMN de ^1H do composto B5 ($\text{DMSO}-d_6$)



Fonte: Da autora

Figura 5.14 – Espectro de RMN de ^1H do composto B6 (DMSO- d_6)



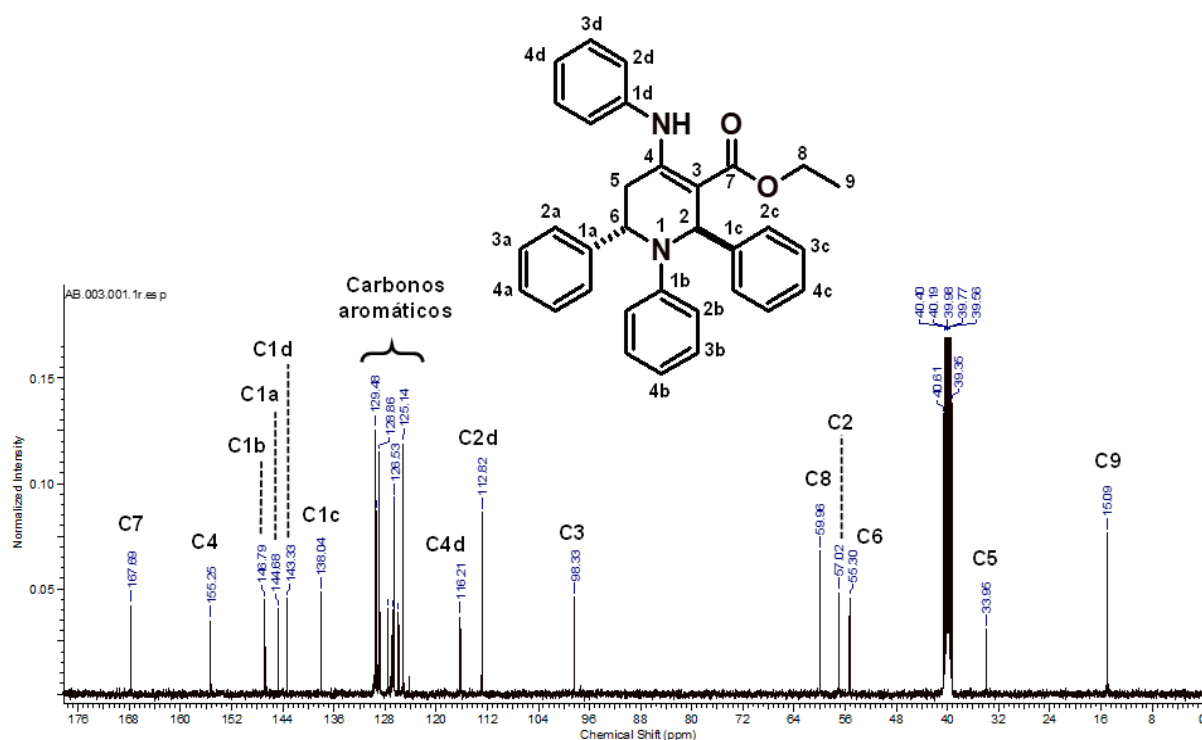
Fonte: Da autora

Também foi realizado o experimento de RMN de ^{13}C para todos os cinco compostos sintetizados. No caso do composto AB, o espectro de RMN de carbono (Fig. 5.15) evidencia pontos relevantes para a confirmação estrutural. O sinal em δ 168 ppm corresponde à carbonila do éster (C7), este sinal está mais desblindado em decorrência da hibridização sp^2 do carbono ligado a um oxigênio ($\text{C}=\text{O}$), somada a outro oxigênio diretamente ligado ao grupo da carbonila, deslocando ainda mais o sinal. Em δ 155 ppm, observa-se o sinal típico de um carbono insaturado ligado a nitrogênio (C4), cuja maior desblindagem é coerente com esse ambiente eletrônico, uma vez que o nitrogênio é o terceiro elemento mais eletronegativo da tabela periódica, então a eletronegatividade no nitrogênio somada a hibridização em sp^2 do carbono, faz com que o sinal fique mais desblindado. O pico em δ 98 ppm é atribuído ao carbono (C3), característico de uma dupla ligação $\text{C}=\text{C}$, também desblindado em decorrência da hibridização em sp^2 , onde os elétrons da dupla ligação criam um campo eletromagnético pequeno que interfere no sinal.

Na faixa de δ 144–112 ppm, localiza-se a região aromática do espectro, região altamente

desblindada em decorrência da anisotropia diamagnética, onde os elétrons das duplas alternadas dos anéis aromáticos criam um campo eletromagnético ao se moverem ao redor do redor, desblindando o sinal observado. O sinal em δ 59 ppm refere-se ao (C8), um carbono ligado a oxigênio, levemente desblindado por conta da eletronegatividade do oxigênio. Já os sinais em δ 57 e 55 ppm correspondem aos carbonos (C2) e (C6), ambos ligados ao nitrogênio; apresentam maior blindagem relativa em comparação ao (C8) devido à menor eletronegatividade do nitrogênio frente ao oxigênio. Em δ 33 ppm, identifica-se o (C5), fortemente blindado, e por fim o sinal em δ 15 ppm, correspondente ao (C9), típico de um grupo metila bastante blindado por não haver grupos eletronegativamente intensos em sua vizinhança (Naikodi, 2024).

Figura 5.15 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto AB (DMSO- d_6)

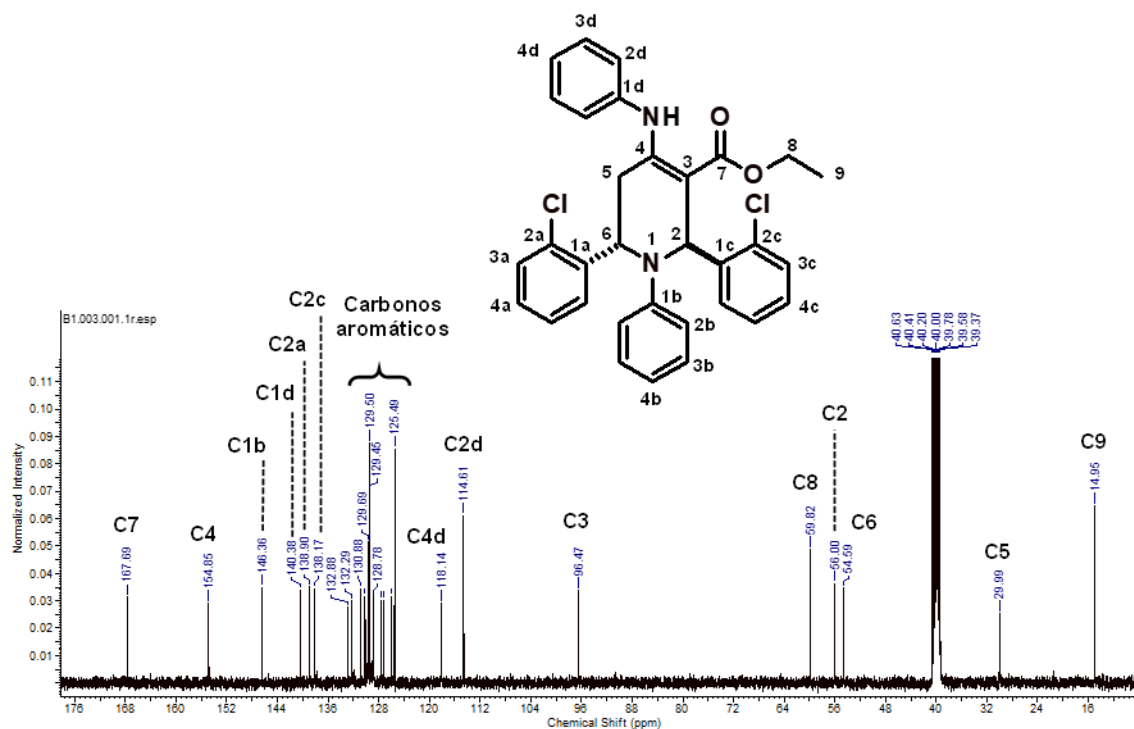


Fonte: Da autora

No espectro de RMN de ^{13}C do composto B1, observa-se precisamente o mesmo padrão de sinais verificado para o composto anterior. A principal diferença reside nos sinais correspondentes aos carbonos (C2a) e (C2c), que estão envolvidos em ligação simples com o átomo de cloro na posição orto do anel aromático. Essa substituição promove um deslocamento químico mais desblindado desses carbonos, fenômeno esperado devido à maior

eletronegatividade do cloro. Tais alterações são evidenciadas no espectro apresentado na Fig. 5.16.

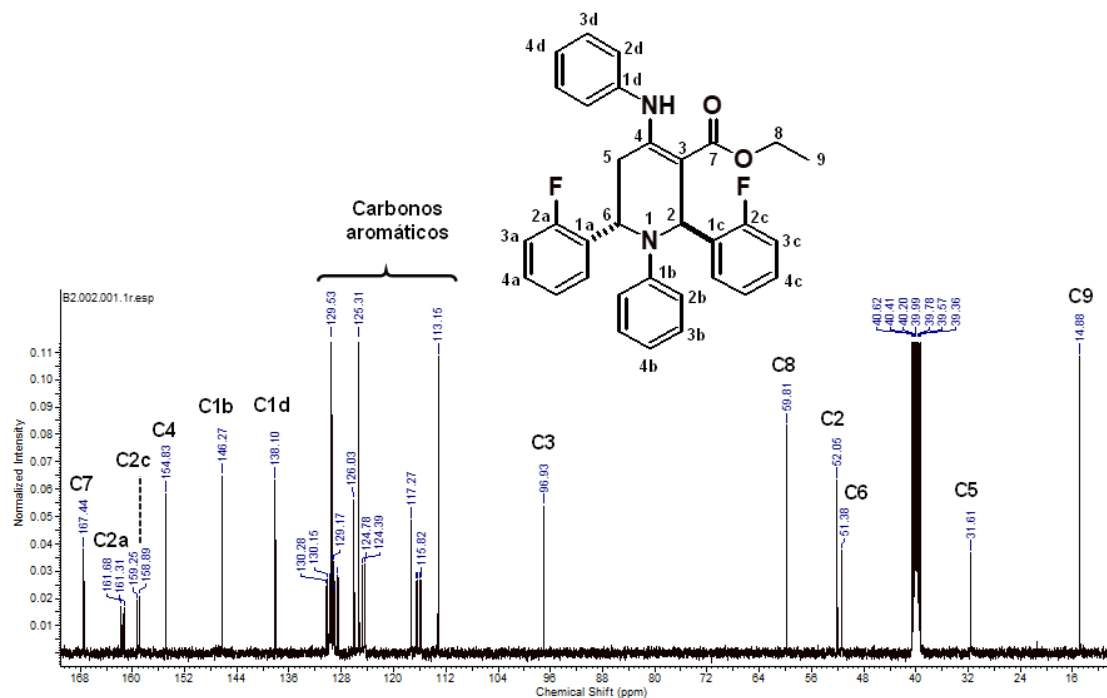
Figura 5.16 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto B1 (DMSO- d_6)



Fonte: Da autora

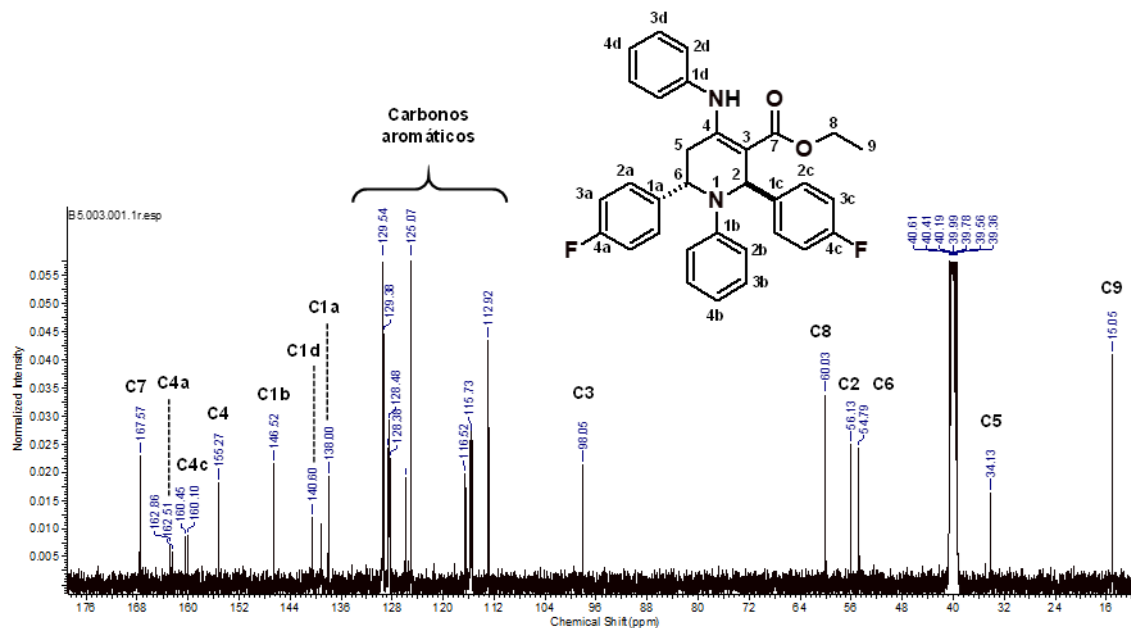
No composto B2, observa-se novamente o mesmo conjunto geral de sinais no espectro de RMN de ^{13}C . As diferenças mais relevantes concentram-se, assim como no caso de B1, nos carbonos (C2a) e (C2c), que aparecem ainda mais desblindados. Esse efeito é atribuído à presença de um átomo de flúor na posição *orto* do anel aromático, o elemento de maior eletronegatividade na tabela periódica, o que intensifica o deslocamento químico desses carbonos. Essas modificações podem ser visualizadas na Fig. 5.17.

Figura 5.17 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto B2 (DMSO- d_6)



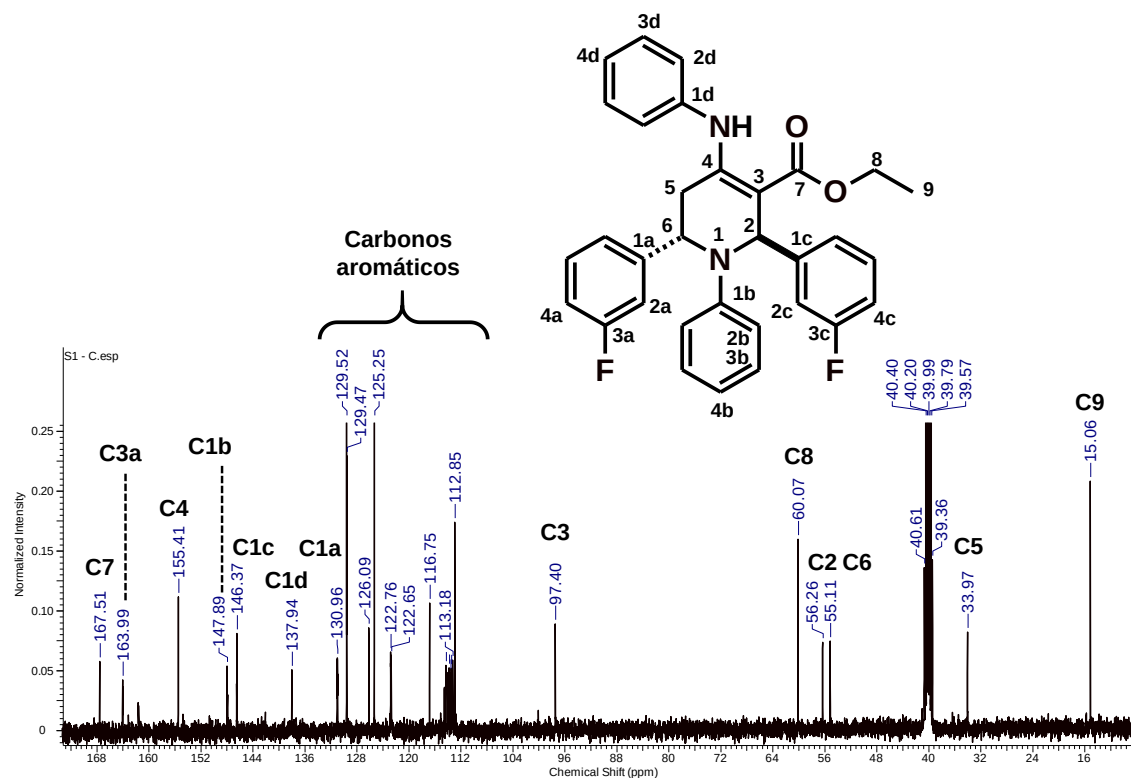
Fonte: Da autora

No composto B5 (Fig. 5.18), observa-se novamente o mesmo padrão geral de sinais no espectro de RMN de ^{13}C . Contudo, a substituição por flúor na posição para do anel aromático provoca o deslocamento químico mais desblindado dos carbonos (C4a) e (C4c), coerente com o efeito indutivo exercido pelo átomo eletronegativo.

Figura 5.18 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto B5 (DMSO- d_6)

Fonte: Da autora

De modo análogo, o composto B6 (Fig. 5.19) apresenta o mesmo conjunto de sinais característicos, porém com o flúor localizado na posição meta. Nessa configuração, os carbonos (C3a) e (C3c) são os que sofrem maior desblindagem, refletindo a influência eletrônica da substituição nesse ponto do anel.

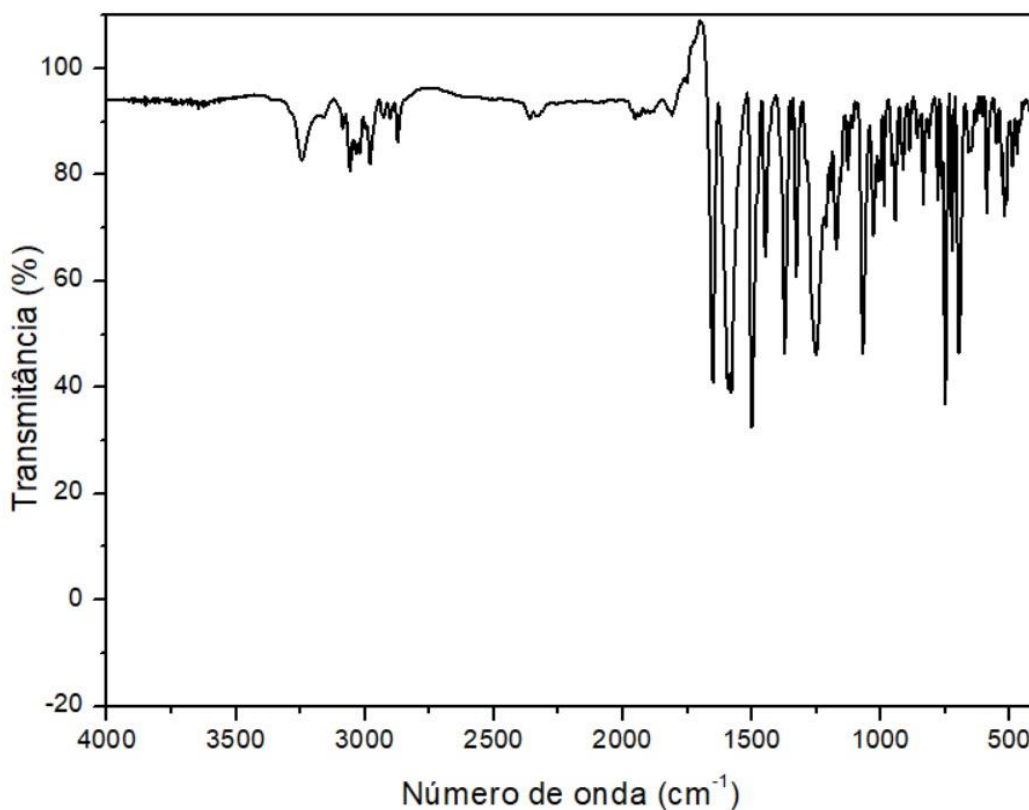
Figura 5.19 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto B6 (DMSO- d_6)

Fonte: Da autora

5.4 Espectroscopia no infravermelho

Na Fig. 5.20, apresenta-se o espectro FTIR do composto AB, no qual se destacam algumas bandas características.

Figura 5.20 – Espectro de FTIR do composto AB



Fonte: Da autora

Na região de $3600\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$, observa-se uma banda em aproximadamente 3400 cm^{-1} , atribuída à vibração de estiramento da ligação N–H. Entre $3000\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$, identifica-se uma banda em torno de 3000 cm^{-1} , correspondente às vibrações de estiramento C–H do anel central, uma vez que na hibridização sp^3 , quanto maior o caráter s do orbital do carbono, mais curta e forte é a ligação C–H. Isso aumenta a frequência de absorção.

Na faixa de $1750\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$, destaca-se uma banda em aproximadamente 1700 cm^{-1} , característica da vibração de estiramento da carbonila (C=O) do grupo éster, este valor é atribuído ao efeito de ressonância que ocorre na carbonila do éster e do oxigênio ligado diretamente a ela, uma vez que a ressonância aumenta o comprimento da ligação dupla carbono-

oxigênio, aumentando a frequência do sinal. Como este sinal encontra-se em uma frequência menor do que aos ésteres relatados na literatura de Liu 2021, pode-se sugerir que a carbonila está próxima a uma ligação dupla, que diminui a ordem da ligação na carbonila, reduzindo a força de vibração e consequentemente o número de ondas.

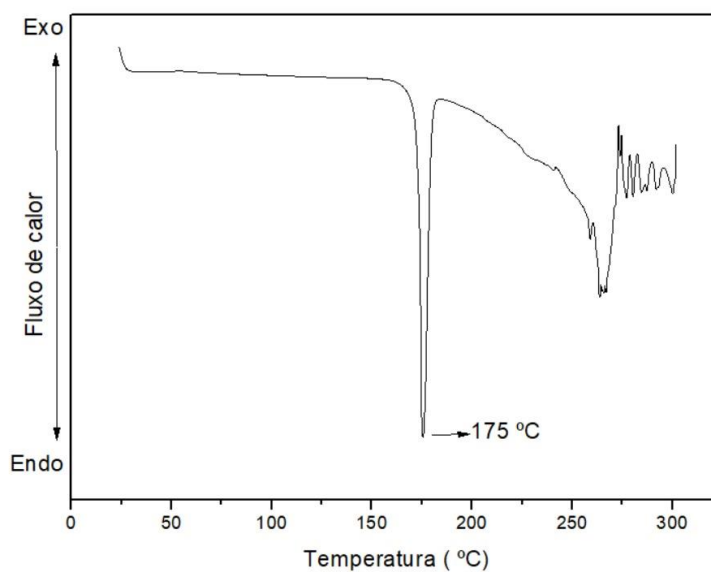
Na região de 1600–1450 cm^{-1} , são observadas múltiplas bandas associadas às vibrações C=C dos quatro anéis aromáticos presentes na estrutura, os carbonos estão hibridizados em sp^2 , os elétrons estão mais próximos do núcleo, precisando de mais energia para vibrar, resultando em um número de onda maior (Shing, 2021). Entre 1300–900 cm^{-1} , aparecem bandas que são atribuídas às vibrações de estiramento da ligação C–O do éster. Já na região de 900–650 cm^{-1} , observam-se bandas relacionadas às vibrações fora do plano típicas das substituições no anel aromático.

Adicionalmente, um pico em aproximadamente 1500 cm^{-1} pode ser associado ao anel N-heterocíclico central, de acordo com Kumar 2023, anéis N-heterocíclicos mostram modos vibracionais de esqueleto que manifestam-se na região de 1600-1400 cm^{-1} . O pico observado em 1500 cm^{-1} é um reflexo da polarização da eletronegatividade do nitrogênio, que altera o momento dipolo durante a vibração, o que torna a absorção mais intensa., enquanto a banda em torno de 1350 cm^{-1} é atribuída à vibração da ligação C–N, relacionada ao nitrogênio da anilina.

5.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica analítica empregada para determinar eventos térmicos, como a temperatura de fusão, do composto de interesse. Na Fig. 5.21, apresenta-se a curva de DSC do composto AB, na qual se observa um pico endotérmico em aproximadamente 175 °C, correspondente ao seu ponto de fusão. Esse valor está em concordância com o reportado na literatura (Wang 2011), corroborando, mais uma vez, a correta identificação do composto sintetizado.

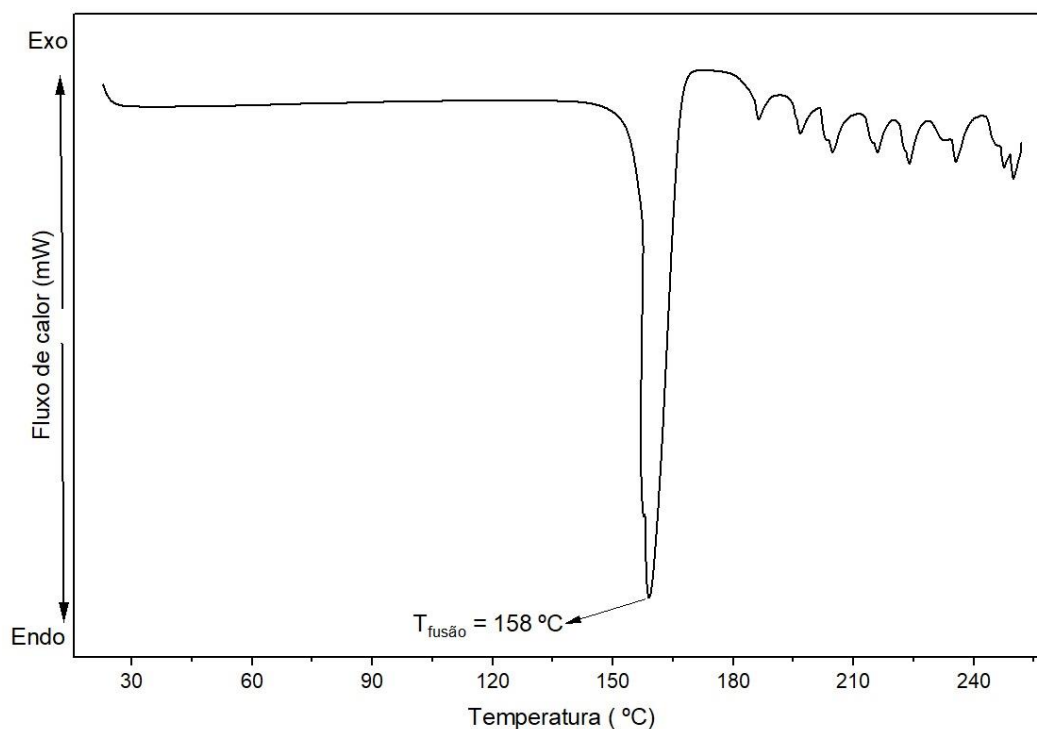
Figura 5.21 – DSC do composto AB



Fonte: Da autora

Para o composto B1, o evento térmico observado por DSC ocorreu a 158 °C. Esse valor pode ser atribuído à presença do átomo de cloro na posição *orto* dos anéis aromáticos laterais, o que promove impedimento estérico e dificulta o empacotamento cristalino do composto. Como consequência, há uma redução na estabilidade da rede cristalina, refletindo-se em uma menor temperatura de fusão quando comparada a análogos menos substituídos ou com substituintes em posições menos estéricas (Fig 5.22).

Figura 5.22 – DSC do composto B1

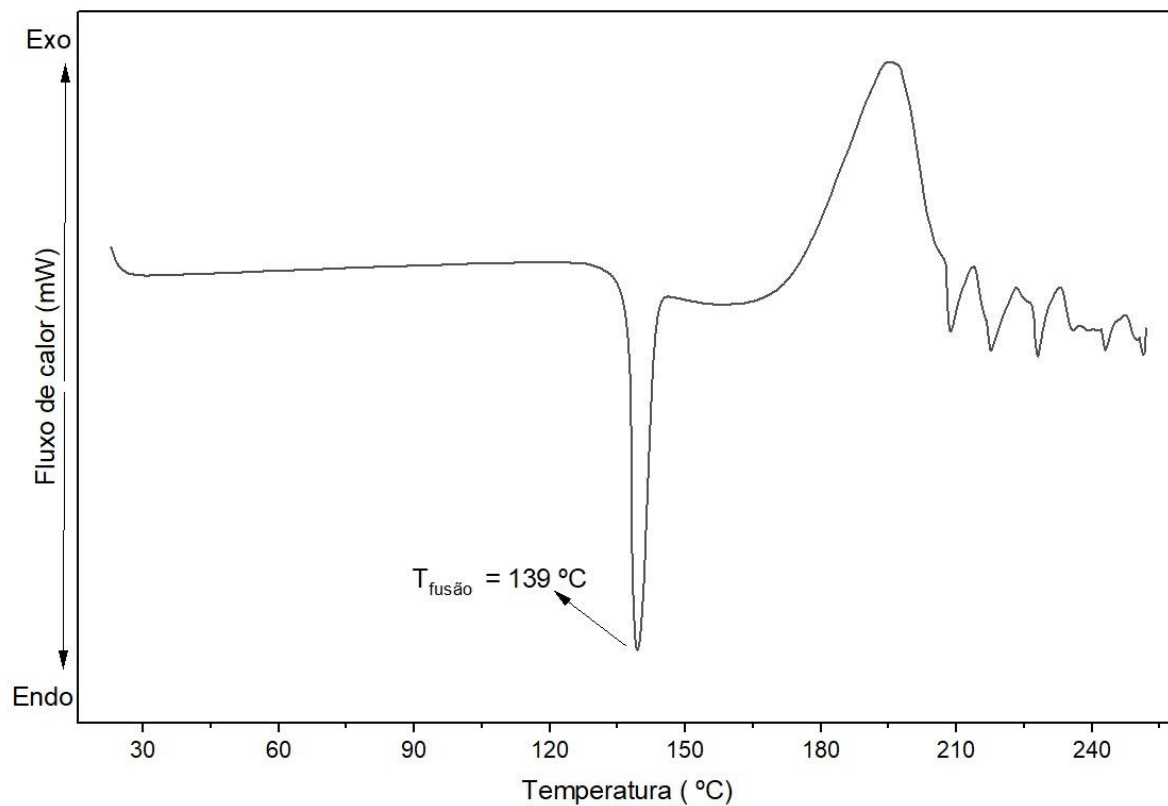


Fonte: Da autora

Estudos recentes demonstram que a natureza e a posição de grupos substituintes em anéis aromáticos afetam o empacotamento cristalino e as interações intermoleculares, o que por sua vez modula a temperatura de fusão de compostos aromáticos substituídos. Em halo-derivados fenólicos, observou-se que substituintes em posições estéricas menos favorecidas (como *orto*) alteram o empacotamento cristalino comparado com substituições em posições *meta* ou *para*, resultando em diferenças significativas nos valores de fusão devido a interações intermoleculares distintas e eficiência de empacotamento no sólido (Dilovic, 2025).

Para o composto de B2, temos um átomo de flúor acoplado na posição *orto* dos anéis aromáticos laterais. A substituição do átomo de cloro (B1) por flúor resulta em uma redução adicional da temperatura de fusão, atribuída principalmente à menor massa molecular e à baixa polarizabilidade do flúor, o que enfraquece as forças de dispersão intermoleculares no estado sólido (Fig 5.23). Ademais, embora o flúor apresente menor volume estérico, sua limitada capacidade de estabelecer interações intermoleculares estabilizadoras contribui para um empacotamento cristalino menos eficiente, reduzindo a estabilidade da rede cristalina (Otero-de-la-Roza, 2019).

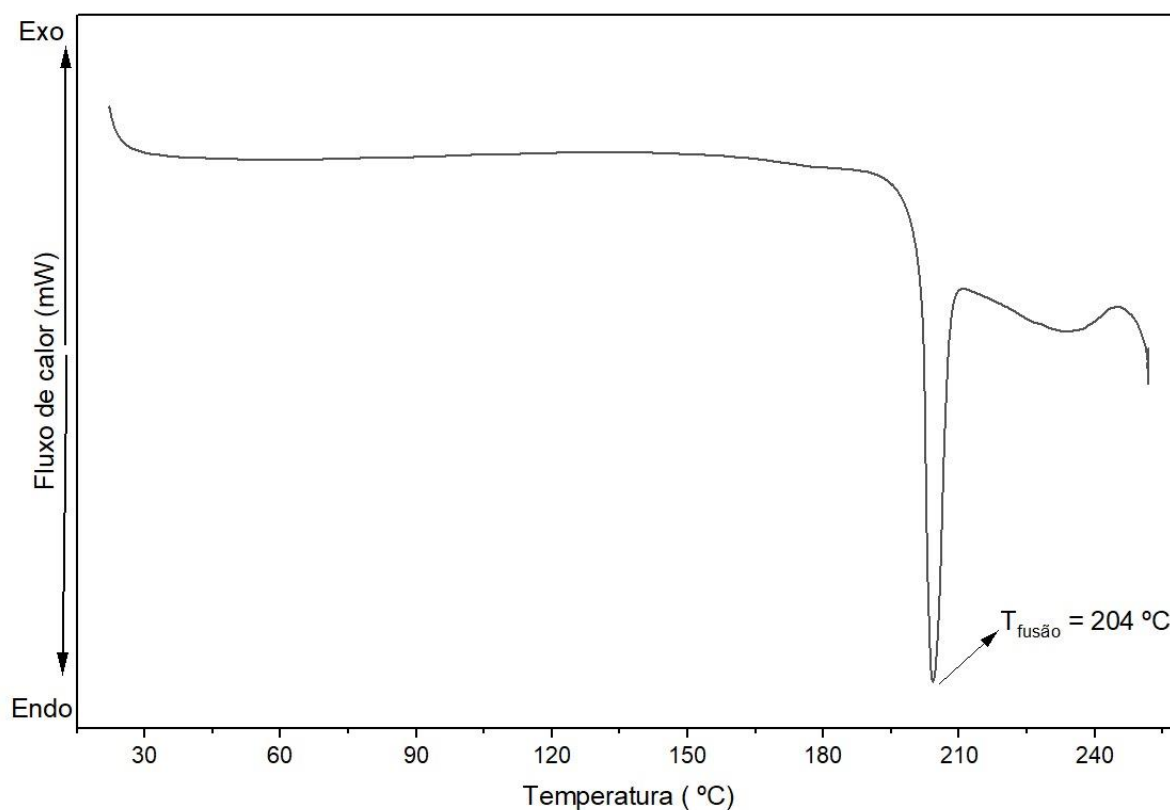
Figura 5.23 – DSC do composto B2



Fonte: Da autora

Para o composto de B5, temos um aumento da temperatura para 204°C (fig 5.24) quando o átomo de flúor está acoplado na posição *para* do anel aromático. Esse comportamento pode ser atribuído ao aumento da simetria molecular e à ausência de impedimento estérico, o que favorece um empacotamento cristalino mais eficiente e uma maior coplanaridade dos sistemas aromáticos. Como consequência, a rede cristalina torna-se mais estável, exigindo maior aporte energético para a transição sólido-líquido (Campos, 2025).

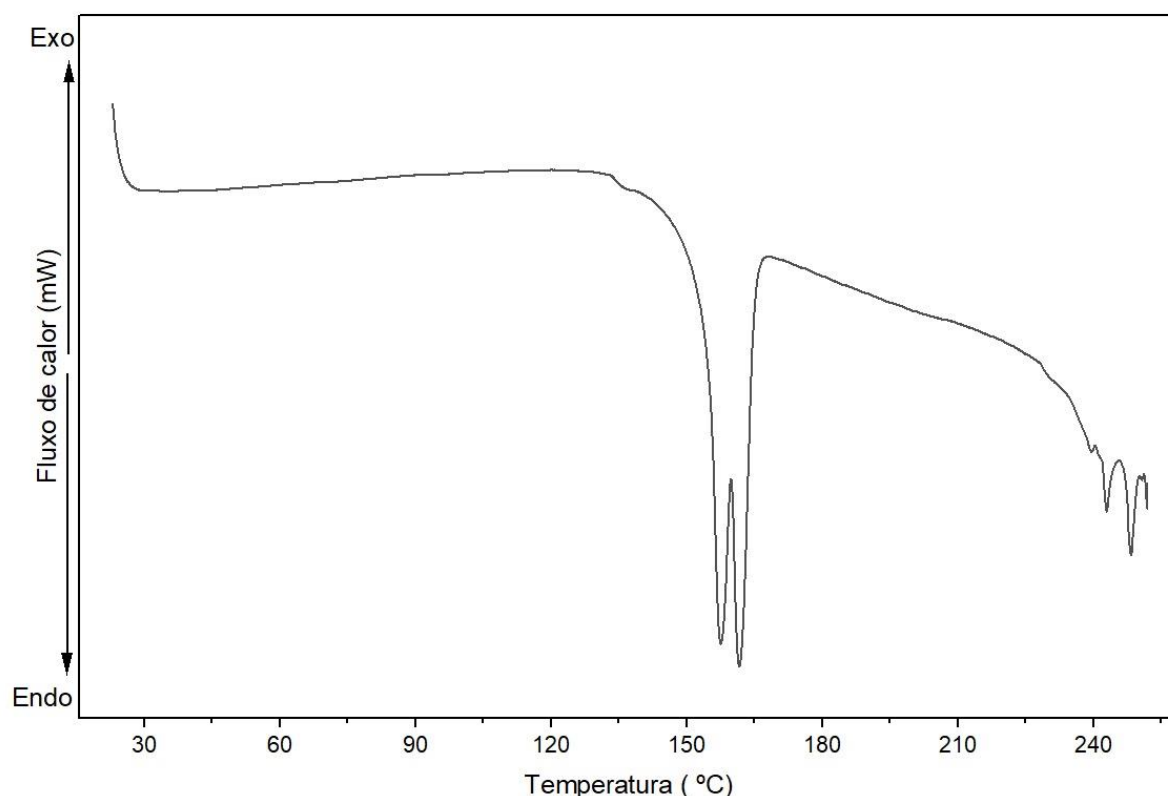
Figura 5.24 – DSC do composto B5



Fonte: Da autora

No caso do composto B6, onde tem-se o flúor na posição *meta*, observou-se a ocorrência de polimorfismo, evidenciada pelos dados de DSC. Essa técnica é altamente sensível a diferenças no arranjo cristalino e, nesse sentido, a presença de dois eventos térmicos próximos, em aproximadamente 165 °C e 170 °C, indica a coexistência de duas formas cristalinas distintas do mesmo composto (Fig 5.25).

Figura 5.25 – DSC do composto B6



Fonte: Da autora

A ocorrência de polimorfismo pode ser racionalizada a partir das características estruturais da molécula, que apresenta elevada rigidez conformacional e múltiplos sítios potenciais de interação intermolecular, favorecendo diferentes modos de empacotamento no estado sólido. Além disso, a presença de diastereoisômeros em proporções majoritária e minoritária pode contribuir para a formação dessas diferentes fases cristalinas. Embora o diastereoisômero minoritário esteja possivelmente abaixo do limite de detecção por RMN, sua influência torna-se perceptível na análise por DSC, devido à maior sensibilidade dessa técnica a variações na organização cristalina (Hartwieg, 2014).

A posição do átomo de flúor no anel aromático exerce influência decisiva sobre a organização supramolecular e a estabilidade da rede cristalina, refletindo-se diretamente nos valores de temperatura de fusão observados por DSC.

Na substituição *orto*, a proximidade espacial do flúor em relação aos demais fragmentos da molécula introduz impedimento estérico, resultando em desvios da coplanaridade entre os anéis aromáticos e dificultando o empacotamento cristalino eficiente. Esse efeito estrutural compromete a organização do sólido e reduz a estabilidade da rede cristalina, culminando em menores temperaturas de fusão.

Por sua vez, a substituição *meta* apresenta um comportamento intermediário. Nessa posição, o flúor não impõe impedimento estérico significativo, mas também não promove aumento substancial da simetria molecular. Como consequência, o empacotamento cristalino ocorre de forma menos eficiente quando comparado à substituição *para*, resultando em uma temperatura de fusão intermediária, consistente com uma rede cristalina moderadamente estável (Campos, 2025).

Em contraste, a substituição *para* favorece uma maior simetria molecular e minimiza efeitos estéricos, permitindo maior coplanaridade dos sistemas aromáticos e melhor alinhamento intermolecular. Essas características estruturais possibilitam um empacotamento cristalino mais compacto e energeticamente favorável, além de interações π - π mais eficientes, o que se reflete em um aumento expressivo da temperatura de fusão, como observado experimentalmente.

5.6 Atividade antifúngica

No que se refere aos ensaios de atividade antifúngica, observou-se que, na concentração de 50 mg/mL em DMSO, utilizando a técnica de contato direto, o composto AB não apresentou efeito inibitório frente ao fungo *Rhizoctonia solani*, conforme evidenciado na Fig. 5.26.

Em contraste, os compostos B1, B2, B5 e B6, avaliadas nas mesmas condições experimentais, promoveram a inibição total do crescimento fúngico, uma vez que não foi observado crescimento aparente nas imagens analisadas (Fig. 5.27). Esses resultados indicam uma tendência de atividade antifúngica para esses compostos nas condições avaliadas, com base em uma análise visual qualitativa. Ressalta-se, entretanto, que não foi realizada análise estatística inferencial, de modo que os efeitos observados devem ser interpretados como indicativos de atividade antifúngica, e não como diferenças estatisticamente significativas. Os ensaios foram realizados em triplicata, apresentando comportamento reprodutível entre as repetições, o que reforça a consistência da resposta biológica observada.

Figura 5.26 – Composto AB sobre o fungo *R. Solani*



Fonte: Da autora

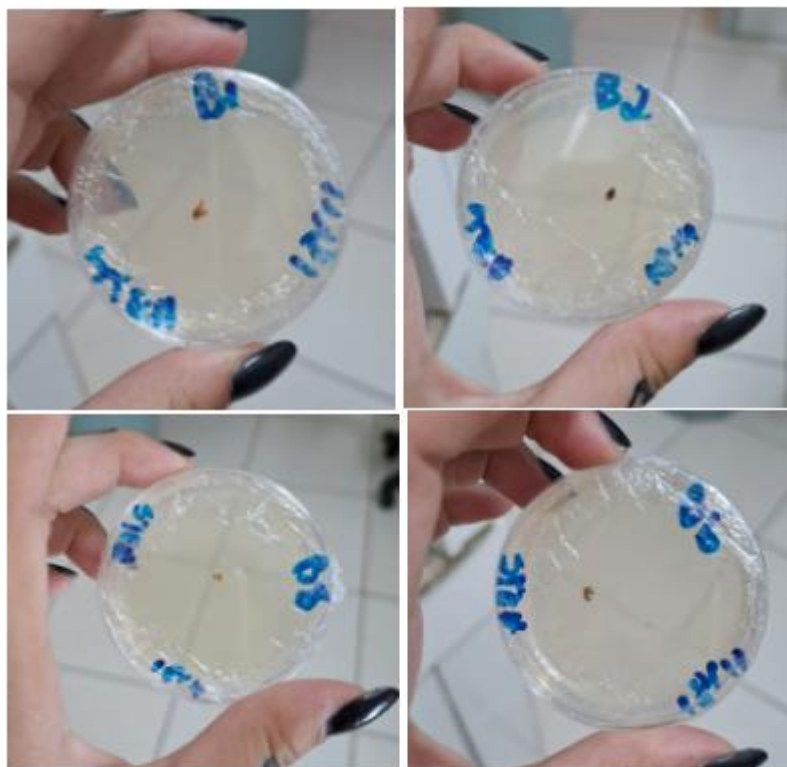
Figura 5.27 – Compostos B1, B2, B5 e B6 sobre o fungo *R. Solani*



Fonte: Da autora

Na concentração reduzida de 25 mg em/mL de DMSO (Fig. 5.28), esse mesmo padrão de comportamento foi novamente observado: o composto AB permaneceu inativo, enquanto os derivados B1, B2, B5 e B6 mantiveram atividade antifúngica pronunciada.

Figura 5.28 – Compostos B1, B2, B5 e B6 sobre o fungo *R. Solani*



Fonte: Da autora

Também foi realizado um teste de controle negativo, onde foi inoculado o fungo na presença do solvente de DMSO, na Fig 5.29 é possível afirmar que a ação do inibitória do solvente sobre o fungo é nula, e ele cresce livremente.

Figura 5.29 – Solvente de DMSO sobre o fungo *R. Solani*



Fonte: Da autora

Dessa forma, pode-se afirmar que a introdução de halogênios no anel aromático, especificamente cloro na posição *orto* (B1) e flúor nas posições *orto* (B2), *para* (B5) e *meta* (B6), está associada a uma atividade antifúngica altamente satisfatória.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, foi possível desenvolver com sucesso a síntese multicomponente de piperidinas funcionalizadas, utilizando um procedimento simples, eficiente e reprodutível. A metodologia empregada evidenciou a praticidade e economia do método proposto, condizente com os princípios da química verde.

As reações apresentaram bons rendimentos, sendo obtidos 78% para o composto AB, 82% para B1, 83% para B2, 81% para B5 e 79% para B6, demonstrando a eficiência da estratégia sintética adotada e sua aplicabilidade para a obtenção de diferentes derivados estruturais.

A caracterização estrutural dos compostos sintetizados, realizada por técnicas espectroscópicas (RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e FTIR) e análise térmica por DSC, confirmou a formação dos compostos desejados, estando os resultados em concordância com os dados reportados na literatura.

No que se refere à avaliação biológica, os ensaios de atividade antifúngica revelaram que os compostos B1, B2, B5 e B6 apresentaram atividade significativa frente ao fungo *Rhizoctonia solani*, ao contrário do composto AB, que não demonstrou efeito inibitório. Esses resultados indicam que a introdução de halogênios no anel aromático desempenha um papel importante no aumento da atividade antifúngica, tornando esses derivados promissores para estudos futuros.

Dessa forma, os resultados obtidos neste estudo demonstram que a estratégia sintética empregada é eficiente e que as piperidinas funcionalizadas halogenadas apresentam potencial aplicação como agentes antifúngicos, incentivando a continuidade das investigações quanto ao mecanismo de ação e à ampliação dos testes biológicos.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. et al. **Antagonist effects of strains of *Bacillus* spp. against *Rhizoctonia solani* for their protection against several plant diseases: Alternatives to chemical pesticides.** Comptes rendus biologies, v. 342, n. 5–6, p. 124–135, 2019.
- ABDELSHAHEED, Mennatallah Mahmoud; FAWZY, Iten Mamdouh; EL-SUBBAGH, Hussein Ibrahim; YOUSSEF, Khairia Mohamed. **Piperidine nucleus in the field of drug discovery.** Future Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 7, p. 188, 2021.
Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00335-y>. Acesso em: 8 dez. 2024.
- Aboonajmi, J., Mousavi, M. R., Maghsoodlou, M. T., Hazeri, N., & Masoumnia, A. (2013). **ZrCl₄ as an efficient catalyst for one-pot synthesis of highly functionalized piperidines via multi-component organic reactions.** Research on Chemical Intermediates, 41(4), 1925–1934. doi:10.1007/s11164-013-1320-z
- AGRAWAL, Nikita R.; BAHEKAR, Sandeep P.; SARODE, Prashant B.; ZADE, Sanjio S.; CHANDAK, Hemant S. **L-Proline nitrate: a recyclable and green catalyst for the synthesis of highly functionalized piperidines.** RSC Advances, v. 5, p. 47053, 2015. DOI: 10.1039/c5ra08022c.
- AHDB. ***Rhizoctonia solani*: symptoms and risk in oilseed rape.** [S. l.], [s. d.].
Disponível em: <https://ahdb.org.uk/knowledge-library/rhizoctonia-solani-symptoms-and-risk-in-oilseed-rape>. Acesso em: 13 dez. 2025.
- Aires-de-Sousa, M. Hemmer, J. Gasteiger, “**Prediction of ¹H NMR Chemical Shifts Using Neural Networks**”, Analytical Chemistry, 2002, 74(1), 80-90.
- ALVIM, Haline G. O.; SILVA JÚNIOR, Eufrânio N. da; NETO, Brenno A. D. **What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs.** RSC Advances, Cambridge, v. 4, p. 54282–54299, 2014.
- AMORIM, L. et al. **Manual de fitopatologia: Doenças das plantas cultivadas.** São Paulo: Agronômica Ceres, 2019.
- ANASTAS, Paul T.; WARNER, John C. **Green Chemistry: Theory and Practice.** Oxford: Oxford University Press, 1998. 135 p.
- Andrés M. Castillo, Luc Patiny and Julien Wist. **Fast and Accurate Algorithm for the Simulation of NMR spectra of Large Spin Systems.** Journal of Magnetic Resonance 2011.
- Ardakani, L. S., Arabmarkadeh, A., & Kazemi, M. (2020). **Multicomponent synthesis of highly functionalized piperidines.** *Synthetic Communications*, 51(6), 856–879.
<https://doi-org.ez26.periodicos.capes.gov.br/10.1080/00397911.2020.1861301>.
- BALIJAPALLI, Umamahesh; MUNUSAMY, Sathishkumar; SUNDARAMOORTHY, Karthikeyan Natesan; IYER, Sathiyarayanan Kulathu. **Metal-free, one-pot, rapid synthesis of tetrahydropyridines using acetic acid as solvent and catalyst at room**

temperature. *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, v. 44, n. 7, p. 943-953, 2014. DOI: 10.1080/00397911.2013.838266.

Banfi, D.; Patiny, L. www.nmrdb.org: **Resurrecting and processing NMR spectra.** *On-line Chimia*, 2008, 62(4), 280-281.

Banik, B. K. et al. **Tetrabutylammonium Bromide (TBAB) Catalyzed Synthesis of Biologically Promising Heterocycles.** *Molecules*, v. 25, n. 24, p. 5918, 2020.

Bhattacharjee, S; Gajurel, S. **Revisit the progress in the Ugi reaction: notable advances in synthesis and applications,** *Tetrahedron Letters*. Volume 174, 2026, 155893, ISSN 0040-4039, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2025.155893>.

Carvalho, M. H. R., Amarante, G. W., & Castro, P. P. de .. (2023). **Recent Synthetic Developments of Asymmetric Multicomponent Transformations: Strecker, Mannich.**

CHANDRAVARKAR, A.; ANEEJA, T.; ANILKUMAR, G. **Advances in Biginelli reaction: A comprehensive review.** *JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY*, 61, n. 1, p. 5-28, JAN 2024.

Chavan, S. P. et al. **Synthesis of 3-Azidopiperidine Skeleton Employing Ceric Ammonium Nitrate (CAN).** *Organic Letters*, v. 20, n. 22, p. 7007-7010, 2018. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02900.

Campos, Patrick T; Ferreira, Isabella B; Couto, Pedro H. C; Back, Davi F. **Influence of Halogen and Its Position on Crystal Packing: Proposals for Molecular-Level Crystallization Mechanisms of Isomeric Halogenated Benzoximes.** *Acs Omega*. Vol 10/Issue 51, 2025.

Cores Á, Clerigué J, Orocio-Rodríguez E, Menéndez JC. **Multicomponent Reactions for the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. Pharmaceuticals (Basel).** 2022 Aug 17;15(8):1009. doi: 10.3390/ph15081009. PMID: 36015157; PMCID: PMC9416173.

DHANANJAYA, G.; RAGHUNADH, A.; KUMAR, P. M.; REDDY, S. P. *et al.* **Urea as an Ammonia Surrogate in the Hantzsch's Synthesis of Polyhydroquinolines / 1,4-dihydropyridines under Green Reaction Conditions.** *LETTERS IN ORGANIC CHEMISTRY*, 18, n. 3, p. 226-232, 2021.

DEMIDOV, M. R.; OSYANIN, V. A.; OSIPOV, D. V.; KLIMOCHKIN, Y. N. **Three-Component Condensation of Pyridinium Ylides, β -Ketonitriles, and Aldehydes with Divergent Regioselectivity: Synthesis of 4,5-Dihydrofuran-3- And 2 H-Pyran-5- carbonitriles.** *Journal of Organic Chemistry*, 86, n. 11, p. 7460-7476, 2021. Article.

Đilović, I.; Judaš, N.; Komar, M.; Molnar, M.; Počkaj, M.; Balić, T. **Impact of Molecular and Crystal Structure on the Melting Points in Halo-Substituted Phenyl-Quinazolinones.** *Crystals* 2025, 15, 39. <https://doi.org/10.3390/cryst15010039>

Embrapa. **Primeiros focos de ferrugem de soja em lavoura comercial.** Disponível em; <https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/76735421/primeiros-focos-de-ferrugem-da-soja-em-lavoura-comercial-sao-identificados-no-parana>. Acesso em 21/12/2025.

Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. **Iminium Catalysis.** Chemical Reviews, v. 107, n. 12, p. 5416–5470, 2007. DOI: 10.1021/cr068388p.

FLORES-REYES, Julio C.; COTLAME-SALINAS, Vanesa del C.; IBARRA, Ilich A.; GONZÁLEZ-ZAMORA, Eduardo; ISLAS-JÁCOME, Alejandro. Pseudo-multicomponent reactions. RSC Advances, v. 13, p. 16091–16125, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1039/D3RA02746E>

Frolov, N.A.; Vereshchagin, A.N. Piperidine Derivatives: Recent Advances in Synthesis and Pharmacological Applications. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 2937. <https://doi.org/10.3390/ijms24032937>

GASHAW, A.; DEBELI, D. K. **Recent progress on asymmetric multicomponent reactions via chiral phosphoric acid catalysis.** JOURNAL OF THE IRANIAN CHEMICAL SOCIETY, 19, n. 5, p. 1593-1611, MAY 2022.

HARTWIEG, Constanze; PRIESS, Jan; SCHUETZ, Heiner; RUFLE, Dominik; VALENTE, Claudio; BURY, Christophe; LA VECCHIA, Luigi; FRANCOTTE, Eric. **3,5-Disubstituted Piperidine Derivatives – A Scalable Route to all Four Stereoisomers.** Organic Process Research and Development, v. 18, n. 9, p. 1120–1127, 2014.

HAZERI, Nourallah; MAGHSOODLOU, Malek Taher; HABIBI-KHORASSANI, Sayyed Mostafa; ABOONAJMI, Jasem; SAJADIKHAH, Seyed Sajad. **Fe(NO₃)₃·9H₂O as efficient catalyst for one-pot synthesis of highly functionalized piperidines.** Journal of the Chinese Chemical Society, v. 60, p. 355-358, 2013. DOI: 10.1002/jccs.201200421.

Hazeri, N. et al. **Trichloroacetic Acid as an Efficient Catalyst for One-pot Synthesis of Piperidines.** Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering, v. 34, 2015.

Johnson, C. R. et al. **Tetrabutylammonium Bromide-Promoted Metal-Free Efficient Synthesis of N-Aryl Amines.** ACS Omega, v. 3, n. 9, p. 12363-12368, 2018.

JIANG, Peng-Ying; WU, San; WANG, Jun (Joelle); XIANG, Shao-Hua; TAN, Bin. **Recent advances in organocatalytic asymmetric multicomponent reactions.** Organic Chemistry Frontiers, Cambridge, v. 12, p. 4126-4150, 2025. DOI: 10.1039/D5QO00347D.

JIVANI, A. J.; KAPADIYA, K. M.; KHUNT, R. C. **Miscellaneous Passerini Reaction for α -Acyloxy Carboxamide: Synthesis and Process Optimization Study.** LETTERS IN ORGANIC CHEMISTRY, 19, n. 4, p. 326-332, 2022.

KUMAR, A.; SHARMA, S.; KUMAR, R. Green synthesis and spectroscopic characterization of substituted piperidine derivatives. Journal of Molecular Structure, v.

1300, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136978>

LI, Jie-Jack. **Name Reactions in Heterocyclic Chemistry**. Edição científica de E. J. Corey. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2005. p. 474-476.

LIMA, H. B. de; NEVES, G. M. das; GONÇALVES, I. L.; MERLO, A. A.; EIFLER-LIMA, V. L. Multicomponent reactions in the last 30 years: how are we today? *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 35, n. 10, 2024. DOI: <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20240075>

LIU, Y.; ZHANG, Z.; WANG, J. Multicomponent synthesis and structural characterization of polysubstituted piperidines. *Molecules*, v. 26, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26154689>

LOVERING, Frank; BIKKER, Jaap; HUMBLET, Charles. **Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success**. *Journal of Medicinal Chemistry*, Washington, v. 52, n. 21, p. 6752–6756, 2009. DOI: 10.1021/jm901241e.

MELO, M. P. et al. **Rhizoctonia solani AG 1-IB and AG 4 HG-I causing leaf blight and root rot in plants from the Lamiaceae family in Brazil**. *Tropical plant pathology*, v. 43, n. 2, p. 152–159, 2017.

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**. *ORGANIC LETTERS*, 22, n. 2, p. 365-370, JAN 17 2020.

MISRA, A. K. et al. **‘On-Water’ multicomponent reaction for the diastereoselective synthesis of functionalized tetrahydropyridines and mechanistic insight**. *Tetrahedron Letters*, [s. l.], v. 57, n. 3, p. 320-323, 2016.

MOHAMMADIKIA, Parvin; RAMEZANPOUR, Sorour; SHIRI, Pezhman; DEHAEN, Wim; ACHTEN, Linde. A highly efficient strategy for one-pot and pseudo-six-component synthesis of hexahydroquinolines. *ACS Omega*, v. 9, n. 4, p. 4466–4473, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c06264>

Mohlala RL, Rashamuse TJ, Coyanis EM. **Highlighting multicomponent reactions as an efficient and facile alternative route in the chemical synthesis of organic-based molecules: a tremendous growth in the past 5 years**. *Front Chem*. 2024 Sep 18; 12:1469677. doi: 10.3389/fchem.2024.1469677. PMID: 39359421; PMCID: PMC11445040.

Mukherjee, S. et al. **Asymmetric Enamine Catalysis**. *Chemical Reviews*, v. 107, n. 12, p. 5471–5569, 2007. DOI: 10.1021/cr0684016.

NAIKODI, Mallappa; CHAHAR, Mamta; CHOUDHARY, Nisha; JANGIR, Mukesh Kumari; et al. Recent advances in the synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds via multicomponent reaction and their emerging biological applications: a review. *Journal of the Iranian Chemical Society*, v. 22, n. 2, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13738-024-03142-3>

Otero-de-la-Roza A, LeBlanc LM, Johnson ER. **Dispersion XDM with Hybrid Functionals:**

Delocalization Error and Halogen Bonding in Molecular Crystals. J Chem Theory Comput. 2019 Sep 10;15(9):4933-4944. doi: 10.1021/acs.jctc.9b00550. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31369256.

Passerini and Ugi Reactions. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 34(8), 1041–1070. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20230082>

REHMAN, Muneeb Ur; HE, Fang; SHU, Xi; GUO, Ju; LIU, Ziwei; CAO, Shuang. **Antibacterial and antifungal pyrazoles based on different construction strategies.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 282, 15 jan. 2025, p. 117081. ISSN 0223-5234. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.117081>. Acesso em: 8 dez. 2024.

SHATERIAN, Hamid Reza; AZIZI, Kobra. **Acidic ionic liquids catalyzed one-pot, pseudo five-component, and diastereoselective synthesis of highly functionalized piperidine derivatives.** *Journal of Molecular Liquids*, 2013. DOI: 10.1016/j.molliq.2013.01.020.

SHING, K.; VERMA, A.; SHARMA, P. Synthesis and spectroscopic investigation of novel tetrahydropyridine derivatives. *Journal of Molecular Structure*, v. 1228, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129787>

Suvankar Das, Cristiane J. da Silva, Marina de M. Silva, Maria Dayanne de A. Dantas, Ângelo de Fátima, Ana Lúcia T. Góis Ruiz, Cleiton M. da Silva, João Ernesto de Carvalho, Josué C.C. Santos, Isis M. Figueiredo, Edeildo F. da Silva-Júnior, Thiago M. de Aquino, João X. de Araújo-Júnior, Goutam Brahmachari, Luzia Valentina Modolo. **Highly functionalized piperidines: Free radical scavenging, anticancer activity, DNA interaction and correlation with biological activity.** *Journal of Advanced Research*, Volume 9, 2018, Pages 51-61, ISSN 2090-1232, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.10.010>.

The Nobel Committee for Chemistry. **Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2021: Asymmetric Organocatalysis.** Stockholm: Royal Swedish Academy of Sciences, 2021.

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, JAN 1 2022.

WANG, M. J.; ET AL. **Facile synthesis of highly functionalized tetrahydropyridines via multicomponent reactions.** *Tetrahedron*, [s. l.], v. 67, n. 32, p. 5700-5710, 2011.

Wei Sun, Anjing Liao, Li Lei, Xu Tang, Ya Wang, Jian Wu. **Research progress on piperidine-containing compounds as agrochemicals.** *Chinese Chemical Letters*, Volume 36, Issue 1, 2025, 109855, ISSN 1001-8417, <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2024.109855>.

YAMASHITA, Y.; FUSHIMI, S.; BANIK, T.; KIMURA, T. *et al.* **Development of Catalytic Enantioselective Mannich Reactions Using Esters.** *ORGANIC LETTERS*, 26, n. 8, p. 1579-1583, FEB 19, 2024.