

**CARMINDO RIBEIRO BOREL**

**DESENVOLVIMENTO DE REAÇÕES MULTICOMPONENTES PARA A  
SÍNTESE DE 2-(2-PIRIDIL)QUINOLINAS**

Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de Viçosa,  
como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em  
Agroquímica, para obtenção do título  
de *Magister Scientiae*.

**VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL  
2013**

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e  
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

B731d  
2013

Borel, Carmindo Ribeiro, 1985-

Desenvolvimento de reações multicomponentes para a síntese de 2-(2-piridil) quinolinas / Carmindo Ribeiro Borel. – Viçosa, MG, 2013.

xiv, 88 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Inclui apêndice.

Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 57-62.

1. Síntese orgânica. 2. Compostos orgânicos. 3. Anilina.  
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química.  
Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 547

**CARMINDO RIBEIRO BOREL**

**DESENVOLVIMENTO DE REAÇÕES MULTICOMPONENTES PARA A  
SÍNTESE DE 2-(2-PIRIDIL)QUINOLINAS**

Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de Viçosa,  
como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em  
Agroquímica, para obtenção do título  
de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 25 de março de 2013.

---

Prof. Sergio Antonio Fernandes  
(coorientador)

---

Prof<sup>a</sup>. Célia Regina Álvares Maltha  
(coorientador)

---

Prof<sup>a</sup>. Roqueline Rodrigues Silva

---

Prof. Róbson Ricardo Teixeira

---

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa  
(orientador)

## **AGRADECIMENTOS**

Inicio meus agradecimentos ao soberano DEUS, já que ele colocou pessoas tão especiais a meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta.

Aos meus pais, Maria e Borel, meu infinito agradecimento. Sempre acreditaram em minha capacidade e me acharam sempre O MELHOR de todos, mesmo não sendo. Isso só me fortaleceu e me fez tentar, não ser O MELHOR, mas a fazer o melhor de mim. Obrigado pelo amor platônico.

A minha querida namorada, Simone, por estar sempre presente, principalmente nas dificuldades, tornando o trabalho aos finais de semana e respectivos feriados mais simples e com mais alegria. Por compartilhar comigo sua experiência que foi de suma importância para meu desenvolvimento pessoal e principalmente profissional e por seu amor incondicional.

A meus tios, tias, primos e primas, que vibraram comigo, desde a aprovação na prova, e sempre fizeram “propaganda” positiva a meu respeito. Obrigado pela força.

Os meus amigos de sempre, Nilton Jr, Rodrigo Soares, Ronaldo Jr, Diogenes Moreira, Alex Aguiar, Edmilson Tinoco, Auto Rosa, Sebastião Junior, Rubens Felipe, Eduardo Coelho, Raphael Cusati, José Luiz Pereira, Cristoffer Henrique por me valorizarem tanto como pessoa. Obrigado pela amizade.

Ao meu orientador, Luiz Claudio de Almeida Barbosa, por me acolher com muito carinho, mesmo vindo eu de outra instituição e sem me conhecer, por acreditar em meu potencial de uma forma a que eu não acreditava ser capaz de corresponder. Sempre disponível e disposto a ajudar, querendo que eu aproveitasse cada segundo dentro do mestrado para absorver novos

conhecimentos. É referência profissional e pessoal para meu crescimento. Aos meus coorientadores, Sergio e Célia, em especial ao Sergio pela paciência e compreensão e pelo apoio em momentos cruciais.

Aos meus amigos do mestrado, pelos momentos divididos juntos, especialmente à: Jodieh, Ulisses, Talita, Silvana, Michele, Fabrício, Thais, Almodvar, Juliana, Eva, Claudinei, Fernanda, Milena, Gabi, Simone Silva, que se tornaram verdadeiros amigos e tornaram mais leve meu trabalho. Obrigado por dividir comigo as angústias e alegrias e ouvirem minhas bobagens e principalmente minhas cantorias. Foi bom poder contar com vocês.

A todos os alunos, professores e funcionários do Departamento de Química, especialmente aos professores Antônio Jacinto Demuner, Maria Eliana, Cris, Jorge, Fernandão, Márcio, que, com ensinamentos, orientações e amizade, me ajudaram ativa ou passivamente neste projeto. Vocês também foram referenciais para mim.

Agradeço, também, ao CNPQ pelo apoio financeiro.

Finalmente, gostaria de agradecer à Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química por abrirem as portas para que eu pudesse realizar este sonho que era a minha DISSERTAÇÃO DE MESTRADO. Proporcionaram-me mais que a busca de conhecimento técnico e científico, mas uma LIÇÃO DE VIDA.

## BIOGRAFIA

CARMINDO RIBEIRO BOREL, filho de Ruben Borel e Maria Helena Ribeiro Borel, nasceu em Caratinga, Minas Gerais, em 21 de Maio de 1985.

Em 2007, ingressou no curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e do Mucuri, diplomando-se licenciado em Julho de 2011.

Durante esse período desenvolveu pesquisas na área de química analítica no projeto “Desenvolvimento de metodologias analíticas aplicáveis no controle físico-químico de qualidade de medicamentos”, participou do programa institucional de bolsas de Incentivo a Docência (PIBID), onde desenvolveu projetos em escolas da rede pública e foi bolsista de Iniciação Científica por um ano do programa de bolsas da Fapemig, onde desenvolveu pesquisas na área de Produtos Naturais no projeto “Estudo químico e farmacológico de galhos de *Byrsonima coccolobifolia* (Malpighiaceae)”. Foi monitor de Química Analítica Qualitativa e Fundamentos de Química Experimental e estagiou no Laboratório de Transformações Químicas do Departamento de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Em Agosto de 2011, ingressou no programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração de Química Orgânica, em nível de mestrado, na Universidade Federal de Viçosa, MG.

Em Março de 2013, submeteu-se à defesa de dissertação para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	vii
LISTA DE ESQUEMAS .....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS .....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. Reações multicomponentes .....	3
1.1.1. Histórico.....	4
1.1.1.1. Reação de Strecker (1850).....	5
1.1.1.2. Reação de Hantzsch (1882) .....	5
1.1.1.3. Reação de Biginelli (1891).....	6
1.1.1.4. Reação de Mannich (1912) .....	6
1.1.1.5. Reação de Passerini (1921) .....	7
1.1.1.6. Reação de Ugi (1959).....	8
1.1.1.7. Reação de Povarov (1962).....	9
1.2. Objetivos.....	12
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
2.1. Técnicas experimentais .....	13
2.2. Técnicas espectroscópicas .....	13
2.3. Purificação da acetonitrila .....	14
2.4. Procedimentos sintéticos .....	14
2.4.1. 2-(3-bromo-4-metóxfenil)-6-8-dimetóxiquinolina. ....	14
2.4.2. Procedimento geral para síntese das 2(2-piridil)quinolinas .....	16
3. RESULTADO E DISCUSSÃO .....	28
3.1 Síntese da 2-(3-bromo-4-metóxfenil)-6-8-dimetóxiquinolina [4].....	28
3.1.2 Otimização da RMC para formação do composto [4]. ....	35
3.2. Obtenção das piridilquinolinas .....	43
4. CONCLUSÃO.....	55
5. PERSPECTIVAS FUTURAS .....	56
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	57

7. ANEXOS .....	63
8. APÊNDICE .....	84
8.1 Apêndice 1: Cálculo do rendimento utilizando a técnica de RMN $^1\text{H}$ .....	85

## LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada à Espectrometria de massas
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
dt	Duplo tripleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>HETCOR</i>	Heteronuclear Correlation
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
<i>m/z</i>	Relação massa/carga dos fragmentos dos espectros de massa
<i>NOEdiff</i>	Nuclear Overhauser Effect Difference Spectroscopy
$R_f$	Fator de retenção
RMC	Reação multicomponente
RMN de $^{13}\text{C}$	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
RMN de $^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Tripleto
$T_f$	Temperatura de fusão
$\delta$	Deslocamento químico

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b>	Acoplamento cruzado de Stille catalisado por paládio.	<b>2</b>
<b>Esquema 2</b>	Síntese da alanina de Strecker.	<b>5</b>
<b>Esquema 3</b>	Síntese de piridinas substituídas de Hanstzsch.	<b>6</b>
<b>Esquema 4</b>	Síntese de diidropirimidinonas de Biginelli.	<b>6</b>
<b>Esquema 5</b>	Reação original de Mannich (1912) e estudo metodológico posterior (1917).	<b>7</b>
<b>Esquema 6</b>	Síntese de $\alpha$ -acilcarboxamidas de Passerini.	<b>7</b>
<b>Esquema 7</b>	Síntese do organocalcogênio com propriedade antitumoral via reação de Passerini.	<b>8</b>
<b>Esquema 8</b>	Síntese de $\alpha$ -acilaminocarboxamidas via reação de Ugi.	<b>8</b>
<b>Esquema 9</b>	Reação de Povarov.	<b>9</b>
<b>Esquema 10</b>	Métodos clássicos para preparação de quinolinas.	<b>10</b>
<b>Esquema 11</b>	Mecanismo do acoplamento de bases de Schiff aromáticos com alquenos ativados.	<b>11</b>
<b>Esquema 12</b>	Intermediários iônicos da reação de Povarov capturados por metanol e água.	<b>12</b>
<b>Esquema 13</b>	Reação multicomponente para a síntese da quinolina [4].	<b>28</b>
<b>Esquema 14</b>	Polimerização catiônica.	<b>39</b>
<b>Esquema 15</b>	Síntese das piridilquinolinas empregando RMC.	<b>44</b>
<b>Esquema 16</b>	Proposta mecanística baseado na proposta descrita para reação de Povarov (FENG, et al., 2010).	<b>50</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Estrutura da estreptonigrina.	<b>1</b>
<b>Figura 2</b>	Estrutura genérica das piridilquinolinas.	<b>3</b>
<b>Figura 3</b>	Representação esquemática de uma RMC.	<b>4</b>
<b>Figura 4</b>	Espectro no infravermelho do composto [4].	<b>31</b>
<b>Figura 5</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [4].	<b>32</b>
<b>Figura 6</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [4].	<b>33</b>
<b>Figura 7</b>	Espectro de massas do composto [4].	<b>34</b>
<b>Figura 8</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do material bruto da RMC contendo 1,2-dicloroetano.	<b>37</b>
<b>Figura 9</b>	Estrutura da 6-etil-2(2-piridil)quinolina.	<b>43</b>
<b>Figura 10</b>	Espectro no infravermelho (ATR) do composto [5].	<b>45</b>
<b>Figura 11</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [5].	<b>46</b>
<b>Figura 12</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz; $\text{CDCl}_3$ ). Experimento de diferença de <i>noe</i> (NOEdiff) do composto [5] com irradiação em $\delta = 7,28$ .	<b>47</b>
<b>Figura 13</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz; $\text{CDCl}_3$ ). Experimento de diferença de <i>noe</i> (NOEdiff) do composto [5] com irradiação em $\delta = 8,44$ .	<b>48</b>
<b>Figura 14</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [5].	<b>51</b>
<b>Figura 15</b>	Mapa de contornos HETCOR do composto [5].	<b>52</b>
<b>Figura 16</b>	Mapa de contornos COLOC do composto [5].	<b>53</b>

<b>Figura 17</b>	Espectro de massas do composto [5].	<b>54</b>
<b>Figura 18</b>	Espectro no infravermelho do composto [6].	<b>68</b>
<b>Figura 19</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [6].	<b>69</b>
<b>Figura 20</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [6].	<b>70</b>
<b>Figura 21</b>	Espectro de massas do composto [6].	<b>71</b>
<b>Figura 22</b>	Espectro no infravermelho do composto [7].	<b>72</b>
<b>Figura 23</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [7].	<b>73</b>
<b>Figura 24</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [7].	<b>74</b>
<b>Figura 25</b>	Espectro de massas do composto [7].	<b>75</b>
<b>Figura 26</b>	Espectro no infravermelho do composto [8].	<b>76</b>
<b>Figura 27</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [8].	<b>77</b>
<b>Figura 28</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [8].	<b>78</b>
<b>Figura 29</b>	Espectro de massas do composto [8].	<b>79</b>
<b>Figura 30</b>	Espectro no infravermelho do composto [9].	<b>80</b>
<b>Figura 31</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [9].	<b>81</b>
<b>Figura 32</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [9].	<b>82</b>
<b>Figura 33</b>	Espectro de massas do composto [9].	<b>83</b>
<b>Figura 34</b>	Espectro no infravermelho do composto [10].	<b>84</b>
<b>Figura 35</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto [10].	<b>85</b>

**Figura 36** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86**  
**[10]**.

**Figura 37** Espectro de massas do composto **[10]**. **87**

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Condições reacionais para o preparo das 2(2-piridil)quinolinas [5]-[10]	<b>18</b>
<b>Tabela 2</b>	Variação da porcentagem do catalisador e do efeito da temperatura sobre a obtenção das quinolinas	<b>38</b>
<b>Tabela 3</b>	Comportamento da reação em um menor tempo reacional e efeito do catalisador na formação das quinolinas	<b>40</b>
<b>Tabela 4</b>	Efeito do solvente e quantidade percentual de catalisador na formação de [4]	<b>41</b>

## RESUMO

BOREL, Carmindo Ribeiro, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2013. **Desenvolvimento de reações multicomponentes para a síntese de 2-(2-piridil)quinolinas**. Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-Orientadores: Sergio Antonio Fernandes e Célia Regina Álvares da Maltha.

Estreptonigrina é um antibiótico antitumoral altamente funcionalizado que tem atraído considerável atenção de químicos orgânicos sintéticos e bioquímicos, ambos interessados em suas propriedades peculiares, em sua potencial atividade anticancerígena. Foi obtida uma classe de compostos análogos da estreptonigrina, conhecidas como piridilquinolinas, por meio de reações multicomponentes, sendo um processo que envolve três ou mais reagentes adicionados de forma *one pot* a um sistema reacional, formando um produto que agrega características estruturais de cada um dos reagentes. Os compostos sintetizados foram: 5,8-dimetóxi-2-(2-piridil)quinolina (72%), 6,7-dimetóxi-2-(2-piridil)quinolina (68%), 5,6,7-trimetóxi-2-(2-piridil)quinolina (66%), 2-(6-bromo-2-piridil)-5,8-dimetóxiquinolina (52%), 2-(6-bromo-2-piridil)-6,7-dimetóxiquinolina (56%), 2-(6-bromo-2-piridil)-5,6,7-trimetóxiquinolina (63%). Por fim, foi desenvolvida uma metodologia simples e eficiente, que permite utilizar compostos de partida de fácil acesso econômico e sintetizar produtos com rendimentos elevados.

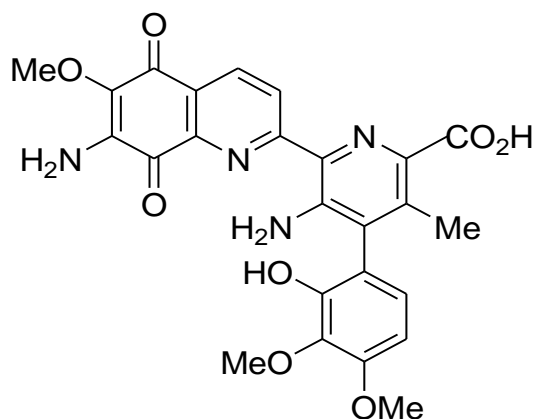
## ABSTRACT

BOREL, Carmindo Ribeiro, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2013. **Development of multicomponent reactions for the synthesis of 2-(2-pyridyl) quinoline.** Adviser: Luiz Cláudio Barbosa de Almeida. Co-Advisers: Sergio Antonio Fernandes and Célia Regina Álvares da Maltha.

Streptonigrin is an antitumor antibiotic highly functionalized that has attracted considerable attention from synthetic organic chemists and biochemists, both interested in their peculiar properties, in their potential anticancer activity. Was obtained a class of compounds streptonigrin analogues known as piridilquinolinas by means of multicomponent reactions, and a process involving three or more reagents added to form a one pot reaction system, forming a product that combines structural features of each. The compounds synthesized reagents were: 5,8-dimethoxy-2-(2'-pyridyl)quinoline (72%), 6,7-dimethoxy-2-(2'-pyridyl)quinoline (68%), 5,6,7-trimethoxy-2-(2'-pyridyl)quinoline (66%), 2-(6'-bromo-2'-pyridyl)-5,8-dimethoxyquinoline (52%), 2-(6'-bromo-2'-pyridyl)-6,7-dimethoxyquinoline (56%), 2-(6'-bromo-2'-pyridyl)-5,6,7-trimethoxyquinoline (63%). Finally, we developed a simple and efficient methodology, which allows you to use starting materials easily accessible and economical synthesize products with high yields.

## 1. INTRODUÇÃO

Estreptonigrina é um antibiótico antitumoral produzido por *Streptomyces flocculus* (Figura 1) (HARTLEY e SPEEDIE, 1984 e BOGER *et al.*, 1987).



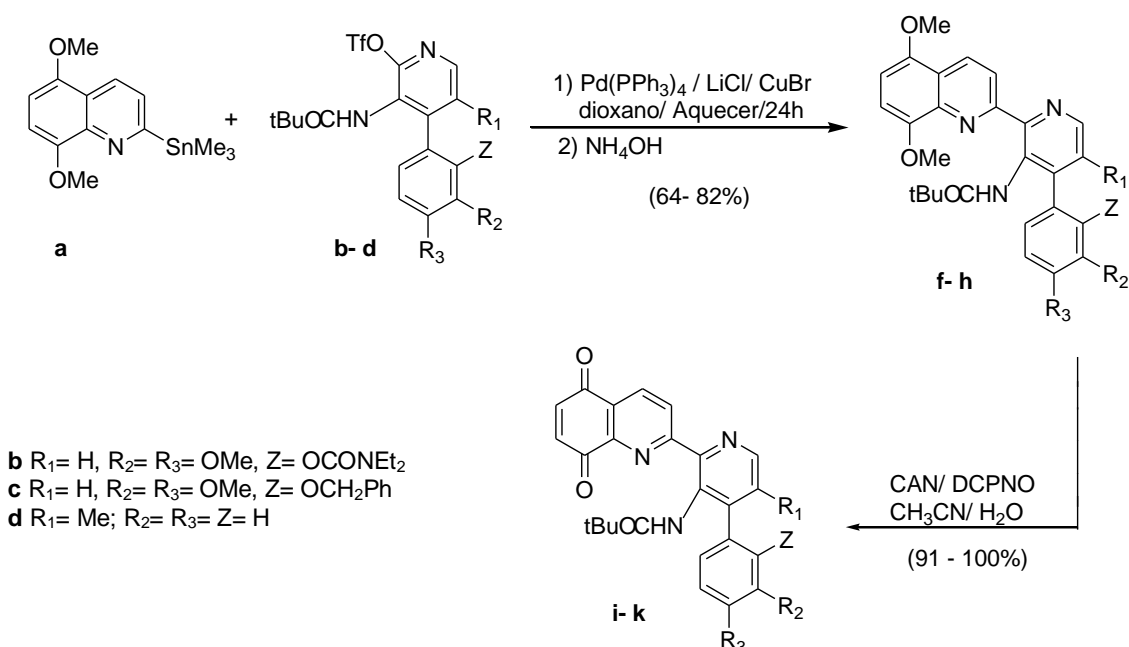
**Figura 1:** Estrutura da estreptonigrina.

Estreptonigrina foi investigada clinicamente como uma droga anticâncer, e, embora bastante promissora, causava graves lesões na medula óssea dos pacientes tratados, o que limitou a sua aplicação em quimioterapia. Assim, consideráveis esforços têm sido feitos para obtenção de análogos da estreptonigrina, com o objetivo final de se obter uma molécula com promissora atividade anticancerígena, mas que demonstre toxicidade atenuada (WEINREB *et al.*, 1982).

Estudos realizados por GODARD *et al.* (1993), demonstram uma variedade de rotas para a síntese da estreptonigrina, sendo a mais eficiente a reação de acoplamento cruzado de Stille catalisada por paládio.

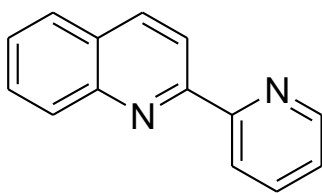
No Esquema 1 é apresentado o acoplamento cruzado de Stille, catalisado por paládio, entre o organoestanho **a** e ariltriflatos **b**, **c**, **d**. Tal acoplamento proporcionou a obtenção dos derivados **f-h** em bons rendimentos (64-82%). O (2-(5,8-dimetoxiquinolil)trimetilestanho **a** foi preparado a partir de

2-bromoquinolina com troca entre bromo-lítio por butil-lítio a baixa temperatura, seguida pela transmetalização com cloreto de trimetilestanho, resultando no produto em (85%) de rendimento. A desmetilação oxidativa direta dos compostos **f-h** foi feita com nitrato de amónio e cério (CAN), na presença de 2,6-piridinodicarboxílico ácido N-óxido (DCPNO) em uma mistura de acetonitrila e água. Assim, a 2-substituída quinolina-5,8-dionas **i-k** (produtos amarelos) foram obtidos com rendimentos elevados (91-100%) (GODARD *et al.*, 1993).



**Esquema 1:** Acoplamento de Stille catalisado por paládio.

A reação de acoplamento de Stille catalisado por Paládio é a metodologia mais usada para a síntese de compostos denominados piridilquinolinas (Figura 2). A síntese apresenta um grande desafio pela complexidade da molécula, requer o uso de várias etapas para se chegar ao composto esperado. Além disso, utilizam-se metais nobres, como paládio, estanho, que são materiais de custo elevado (GODARD *et al.*, 1993).



**Figura 2:** Estrutura genérica das piridilquinolinas.

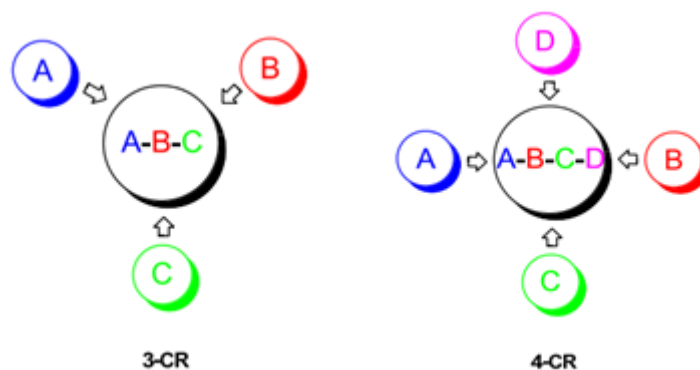
As potenciais atividades biológicas das piridilquinolinas, como atividades antitumorais, antivirais e antibióticas são frequentemente relatadas na literatura (VINCENT *et al.*, 2009).

### 1.1. Reações multicomponentes

Um fator que afeta de forma decisiva o número de etapas é o grau de complexidade estrutural do produto produzido em cada etapa, fator este que está, em parte, associado ao número de ligações formadas. Deste modo reações que promovem a formação de múltiplas ligações caracterizam-se como metodologias ideais para obtenção de produtos através de rotas sintéticas mais econômicas. Entretanto, o emprego de reações com esta característica deve atender a alguns requisitos básicos tais como: utilização de matéria prima amplamente disponível, facilidade operacional, passível de automatização, economia atômica e ser ecologicamente correta. (ZHU e BIENAYMÉ, 2005).

Reações multicomponentes (RMC) são, por definição, reações convergentes onde três ou mais materiais de partida reagem para formação de apenas um produto, onde são formados numa única etapa e uma ampla diversidade de compostos pode ser conseguida simplesmente variando um dos produtos de partida (XIAO-HUA *et al.*, 2006) (Figura 3). Neste tipo de reação o produto é formado a partir de reações químicas elementares sequenciais,

também conhecidas como reações em cascata (tandem, dominó ou zíper) (DÖMLING, 2005).



**Figura 3:** Representação esquemática de uma RMC.

Um dos maiores desafios para os químicos sintéticos tem sido o uso de rotas que sejam econômicas, eficazes e ambientalmente corretas. Sendo assim, busca-se cada vez mais minimizar o número de etapas e reduzir custos das reações (WEBER *et al.*, 1999).

RMCs resultam em um aumento substancial em termos de complexidade molecular e oferecem oportunidades para altos níveis de convergência na síntese, atraindo assim a atenção dos pesquisadores para esse tipo de reação. A utilização das RMCs é, portanto, adotada pela indústria farmacêutica para o desenvolvimento de bibliotecas combinatórias (ROLFE *et al.*, 2011).

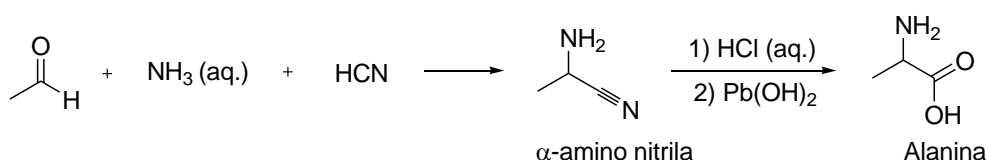
### 1.1.1. Histórico

A utilização de reações multicomponente é amplamente divulgada nos dias atuais, porém seus primeiros relatos datam do século XIX, como é o caso da reação de síntese de aminoácidos de Strecker, descoberta em 1850. A

partir de 1882 outras importantes reações multicomponentes foram reportadas, como por exemplo, a síntese de diidropiridinas de Hantzsch (1882), a reação para obtenção de diidropirimidinas de Biginelli (1891), a reação de Mannich (1912), a reação de Passerini (1921), a reação tetracomponente de Ugi (1959), a reação de Povarov (1962) entre outras.

#### 1.1.1.1. Reação de Strecker (1850)

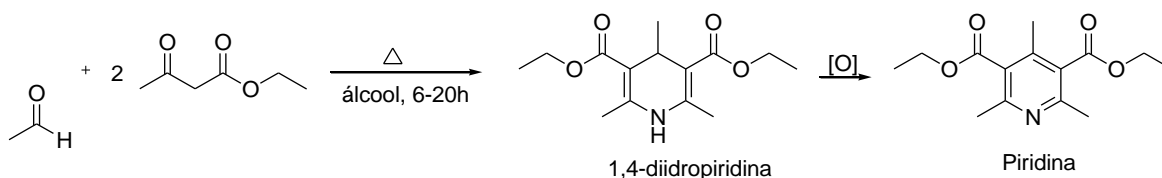
Na metade do século XIX, o químico alemão Adolph Strecker (1822-1871) descobriu, acidentalmente, a reação multicomponente de formação de  $\alpha$ -amino nitrilas. A reação envolvia o tratamento de acetaldeído com amônia, seguido pela adição de ácido cianídrico para obtenção da correspondente  $\alpha$ -amino nitrila que poderiam ser facilmente hidrolisáveis para formação dos correspondentes  $\alpha$ -aminoalcoóis, conforme Esquema 2 (STRECKER, 1850).



**Esquema 2:** Síntese da alanina de Strecker.

#### 1.1.1.2. Reação de Hantzsch (1882)

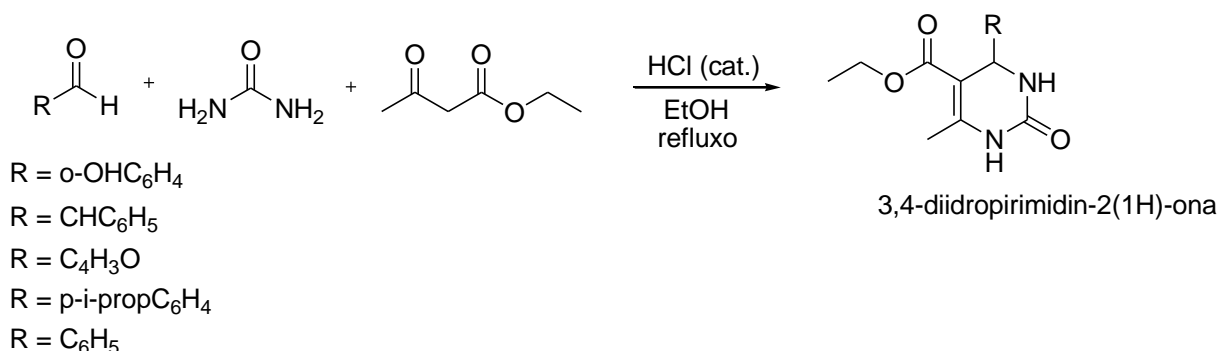
Em 1882, o alemão, Arthur Rudolf Hantzsch (1857-1935) realizou a reação de condensação entre o acetaldeído, amônia e dois equivalentes de acetoacetato de etila, levando a formação de um núcleo diidropiridínico simétrico totalmente substituído (Esquema 3) (HANTZSCH, 1882).



**Esquema 3:** Síntese de piridinas substituídas de Hanstzsch.

### 1.1.1.3. Reação de Biginelli (1891)

O químico italiano Pietro Biginelli (1860-1937) foi responsável pelo descobrimento da reação tri-componente entre um aldeído aromático, uréia e acetoacetato de etila. (BIGINELLI, 1891). A reação foi realizada empregando catálise ácida sob refluxo em solvente polar, fornecendo como produto a 3,4-diidropirimidin-2(1H)-ona, conforme mostrado no Esquema 4.

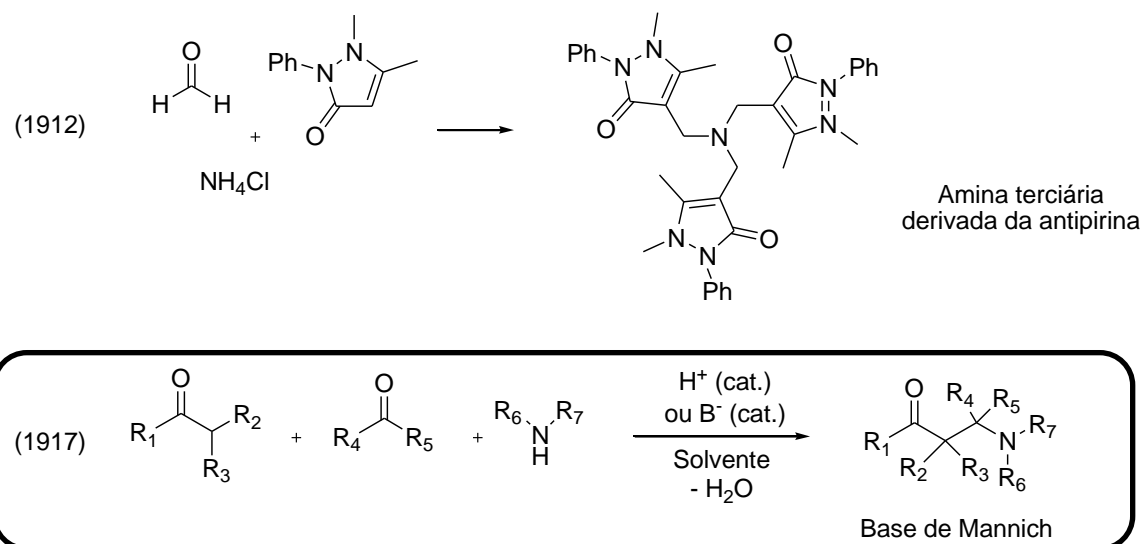


**Esquema 4:** Síntese de diidropirimidinonas de Biginelli.

### 1.1.1.4. Reação de Mannich (1912)

No ano de 1912 o químico alemão Carl Ulrich Franz Mannich (1877-1947), com base em trabalho previamente reportado por Tollens e van Marle (TOLLENS e VAN MARLE, 1903), identificou um produto similar (amina terciária) na reação entre antipirina, formaldeído e cloreto de amônio (MANNICH e KROSCHE, 1912) (Esquema 5, superior). Nos anos seguintes Carl Mannich foi responsável pelo estudo e determinação das generalidades

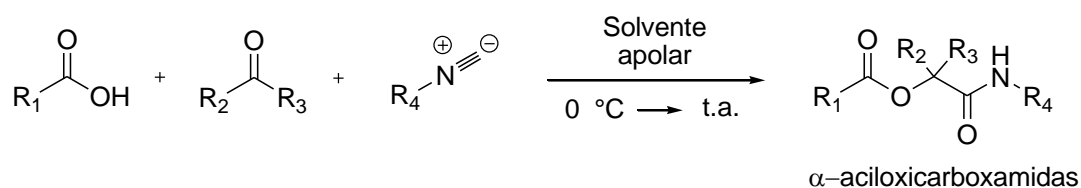
desta reação que leva a formação de aminas alquiladas (bases de Mannich) (MANNICH, 1917), conforme Esquema 5 (inferior).



**Esquema 5:** Reação original de Mannich (1912) e estudo metodológico posterior (1917).

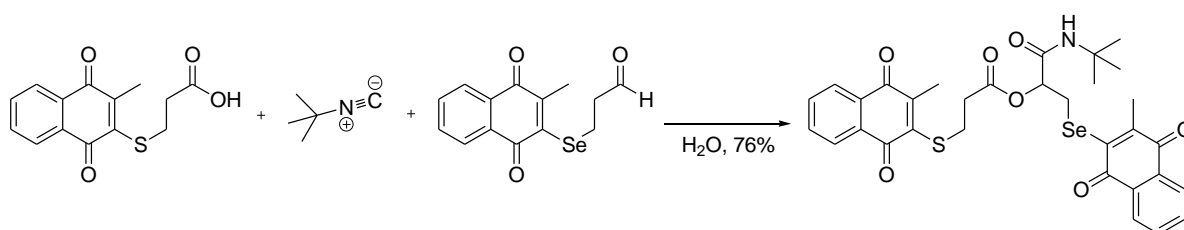
#### 1.1.1.5. Reação de Passerini (1921)

No início da segunda década do século XX, o químico italiano Mario Passerini (1881-1962) mostrou a obtenção de  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas (PASSERINI, 1921) através da reação one-pot entre ácidos carboxílicos, compostos carbonílicos e isocianetos na presença de solvente apolar, conforme mostrado no Esquema 6.



**Esquema 6:** Síntese de  $\alpha$ -acilcarboxamidas de Passerini.

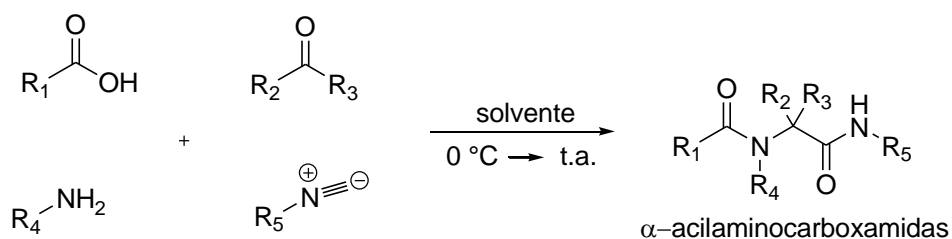
Em 2009, a reação de Passerini foi empregada na síntese de organocalcogênios que apresentaram expressiva atividade biológica contra três tipos de células tumorais, conforme Esquema 7. A estratégia sintética desenvolvida possibilita a formação de compostos com diferentes porções estruturais capazes de sofrer oxidação ou redução, devido à presença dos átomos pertencentes ao grupo dos calcogênios (SHABAAN *et al.*, 2009).



**Esquema 7:** Síntese do organocalcogênio com propriedade antitumoral via reação de Passerini.

#### 1.1.1.6. Reação de Ugi (1959)

Nascido na atual República da Estônia, porém de formação alemã, o químico Ivar Karl Ugi (1930-2005) foi responsável pelo desenvolvimento da reação tetracomponente envolvendo ácidos carboxílicos, compostos carbonílicos, aminas e isocianetos para obtenção de  $\alpha$ -acilaminocarboxamidas (UGI *et al.*, 1959), conforme apresentado no Esquema 8.

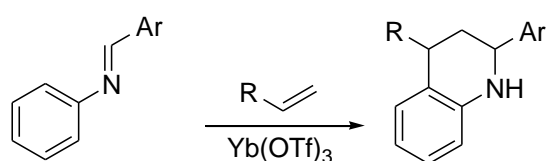


**Esquema 8:** Síntese de  $\alpha$ -acilaminocarboxamidas via reação de Ugi.

### 1.1.1.7. Reação de Povarov (1962)

A reatividade inerente de compostos carbonílicos com aminas é utilizada muitas vezes no desenvolvimento de RMCs. A reação de Povarov é um exemplo de RMC em uma única etapa.

Povarov inicialmente descreveu a participação de aldiminas (obtidas a partir de anilina e aldeídos aromáticos) numa forma de cicloadição [4+2] com alquenos ricos em elétrons na presença de um catalisador (ácido de Lewis). Ele observou que a subsequente tautomerização do produto de adição leva a 1,2,3,4-tetraidroquinolina e derivados (Esquema 9). Posteriormente, esta reação foi desenvolvida em uma operação de uma única etapa, na qual a aldimina foi gerada *in situ* (KOBAYASHI *et al.*, 1999).

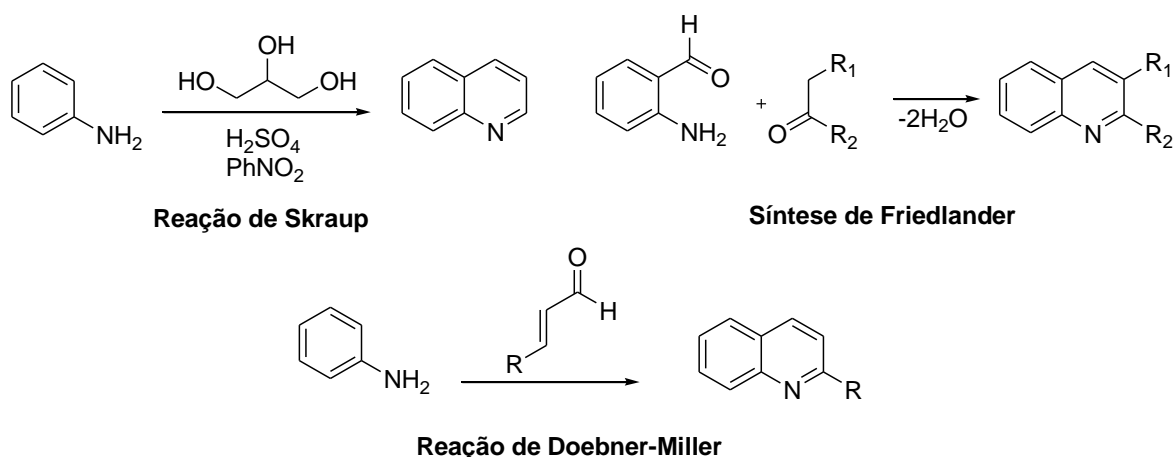


**Esquema 9:** Reação de Povarov.

O núcleo quinolina formado na reação de Povarov é um anel heterocíclico comumente encontrado em uma ampla gama de compostos naturais e não naturais (WARD *et al.*, 1995). Compostos que apresentam o núcleo quinolina foram descritos como sendo biologicamente ativos, incluindo atividades antimaláricas, antimicrobianas, antifúngicas, antineoplásicas e também como inibidores da proteína integrase do HIV (MICHAEL, 2007). Devido à sua importância farmacológica, grande atenção tem sido dada a

síntese de compostos com o núcleo quinolina substituído (KOUZNETSOV *et al.*, 2005).

Os métodos clássicos, tais como a reação de Skraup, a síntese de Friedlander, e reação de Doebner-Miller (Esquema 10), são amplamente reconhecidos para a preparação de quinolinas a partir de anilinas (YAMASHKIN e ORESHKINA, 2006).

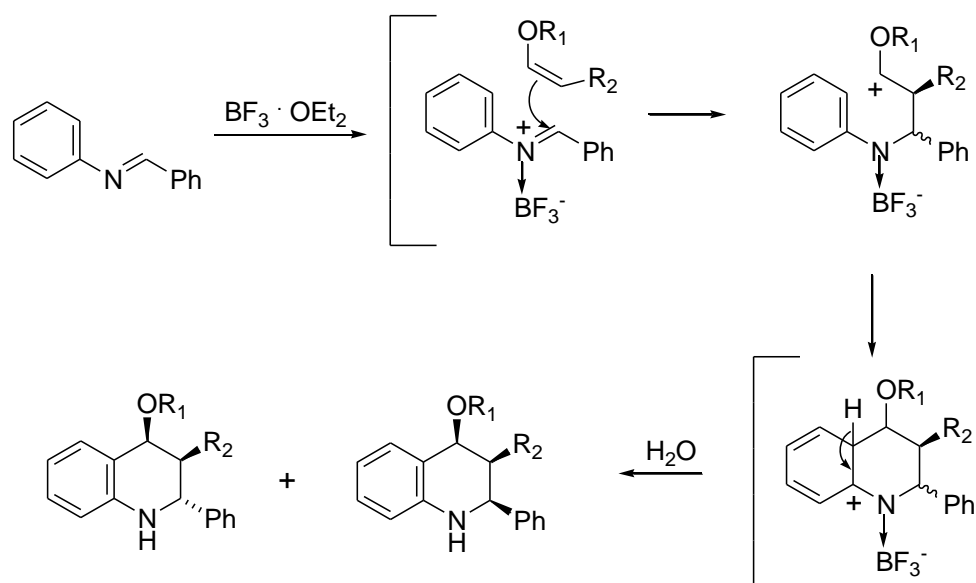


**Esquema 10:** Métodos clássicos para preparação de quinolinas.

Além disso, na reação de cicloadição seguida pelo método de oxidação também tem sido demonstrada para proporcionar um núcleo quinolina. Essa cicloadição pode ser ativada na presença de um catalisador ácido, tal como  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{SnCl}_4$ , lantanídeos triflatos, e ácido *p*-toluenossulfônico. As tetraidroquinolinas obtidas podem ser transformadas em quinolinas por tratamento com agentes oxidantes (SHINDOH *et al.*, 2008).

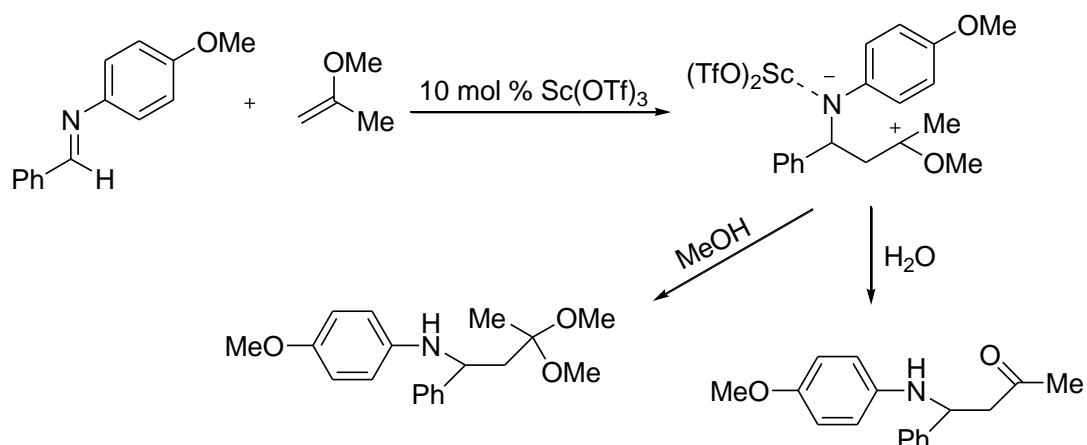
A reação de Povarov foi reinvestigada na década de 1990, e avanços significativos foram conseguidos com o emprego de catalisadores mais eficientes, emprego de irradiação de micro-ondas (DOBBELAAR e MARZABADI, 2011).

Povarov assume que as reações com bases de Schiff aromáticas e alquenos ativados procedem como reações de cicloadição [4+2]. No entanto, um grande número de estudos experimentais recentes deu evidência em favor do mecanismo do acoplamento de bases de Schiff aromáticos com alquenos ativados catalisados por ácidos de Lewis ou de Bronsted, como ilustrado no Esquema 11 (GLUSHKOV e TOLSTIKOV, 2008).



**Esquema 11:** Mecanismo do acoplamento de bases de Schiff aromáticos com alquenos ativados.

Para provar que a reação de Povarov seguiu esta via, os intermediários iônicos foram ‘capturados’ por nucleófilos, como por exemplo, adição de metanol e água no meio de reação (Esquema 12). Os produtos intermediários capturados por nucleófilos foram isolados e identificados.



**Esquema 12:** Intermediários iônicos da reação de Povarov capturados por metanol e água.

## 1.2. Objetivos.

A metodologia descrita na literatura para obtenção de compostos com esqueleto piridilquinolina é por meio do acoplamento de Stille, catalisado por Paládio. Este processo é de elevada complexidade e de alto custo, sendo necessário utilizar várias etapas para chegar-se ao produto desejado. Deste modo, este trabalho tem como objetivo principal desenvolver uma nova metodologia para sintetizar compostos com esqueleto piridilquinolina, por meio de reações multicomponentes.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1. Técnicas experimentais

Para a cromatografia em camada delgada (CCD), foram usadas placas Polygram-UV<sub>254</sub> 0,20 mm Macherey - Nagel (20 X 20 cm). Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de  $\text{KMnO}_4$ , 20 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 5 mL de KOH 5% em 300 mL de água) ou solução de ácido fosfomolibdico (12 g de  $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$  em 250 mL de etanol).

As separações cromatográficas em coluna foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 (70-230 mesh) ou sílica gel 60 (230-400 mesh), como fase estacionária.

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-301 e não foram corrigidas.

### 2.2. Técnicas espectroscópicas

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento Shimadzu CG/MS-QP5050A.

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos empregando-se a técnica reflectância total atenuada (ATR) em equipamento Varian 660-IR com acessório GladiATR.

Os experimentos de RMN foram adquiridos em espectrômetro *Varian Mercury-300* ( $B_0 = 7,05$  T), operando a 300 MHz para  $^1\text{H}$  e a 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ . O espectrômetro é equipado com sondas de 5 mm para detecção direta. Utilizou-se clorofórmio deuterado como solvente, e os espectros foram

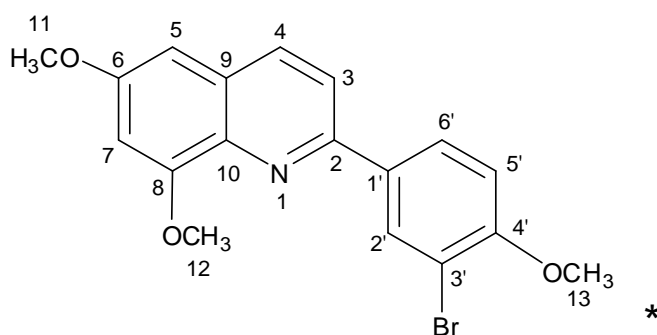
referenciados pelo sinal do  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta = 7,26$ ). As constantes de acoplamento escalar ( $J$ ) foram expressas em Hertz (Hz).

### 2.3. Purificação da acetonitrila

Em um béquer de 500 mL, 300 mL de acetonitrila foram misturados com 10 g de sílica gel. A seguir, a mistura foi filtrada e a acetonitrila recolhida em um balão de 500 mL, onde posteriormente foram adicionados 3 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema em refluxo por três horas. Em seguida, destilou-se a acetonitrila anidra, que foi armazenada sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

### 2.4. Procedimentos sintéticos

#### 2.4.1. 2-(3-bromo-4-metóxiifenil)-6-8-dimetóxiquinolina.



[4]

Em um tubo de vidro com rosca de 10 mL, foram adicionados simultaneamente anilina [1] (153 mg, 1 mmol) e benzaldeído [2] (214 mg, 1 mmol). O sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio, em seguida, adicionou-se 4 ml de acetonitrila anidra. A mistura resultante foi mantida sob

agitação à temperatura ambiente por 10 minutos. Após este período, adicionou-se o éter vinílico **[3]** (145  $\mu$ L, 1,5 mmol) e o  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$  (250  $\mu$ L, 0,3 mmol). O tubo foi selado e colocado em banho de óleo à temperatura de 82  $^\circ\text{C}$  e mantido sob refluxo por um período. O término da reação foi evidenciado por CCD, através do qual pode-se observar o consumo completo dos reagentes.

A mistura reacional foi transferida para um Erlenmeyer contendo uma solução de bicarbonato de sódio saturada (10 mL), que serve para neutralizar o  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$  na reação. A mistura foi filtrada e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). Em seguida, os extratos orgânicos foram tratados com sulfato de magnésio para a remoção da água residual, filtrado e em seguida concentrado em evaporador rotatório, obtendo um óleo escuro como material bruto da reação.

Foi realizada a purificação por coluna cromatográfica (hexano:éter; 1:4 v/v), sendo obtido um sólido branco com 74% de rendimento (272 mg, 0,73 mmol), identificado como a quinolina 2-(3-bromo-4-metóxilfenil)-6-8-dimetóxiquinolina **[4]**.

**Características:** sólido branco

**T<sub>f</sub>:** 97-98  $^\circ\text{C}$

**CCD:** R<sub>f</sub>= 0,32 (hexano: éter etílico, 1:4 v/v).

**IV ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$**  2934; 2834; 2029; 1696; 1615; 1454; 1260; 1159; 1041; 842; 791; 670; 661.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  3,92 (s, 3H, H-13); 3,95 (s, 3H, H-11); 4,06 (s, 3H, H-12); 6,66 (d, 1H,  $J_{5,7} = 2,5$ , H-5); 6,72 (d, 1H,  $J_{7,5} = 2,5$ , H-7); 6,99 (d, 1H,

$J_{5,6'} = 8,6$ , H-5'); 7,78 (d, 1H,  $J_{3,4} = 8,6$ , H-3); 8,04 (d, 1H,  $J_{4,3} = 8,6$ , H-4); 8,07 (dd, 1H,  $J_{6',5'} = 8,6$ ,  $J_{6',2'} = 2,2$ , H-6'); 8,38 (d, 1H,  $J_{2',6'} = 2,2$ , H-2').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  55,76 (C-11); 56,40 (C-13); 56,57 (C-12); 97,03 (C-5); 101,78 (C-7); 111,97 (C-5'); 112,35 (C-3'); 119,43 (C-3); 127,65 (C-6'); 128,98 (C-9); 132,36 (C-2'); 133,95 (C-1'); 135,93 (C-4); 136,89 (C-10); 152,29 (C-2); 156,57 (C-6); 156,67 (C-8); 158,38 (C-4').

**EM,  $m/z$  (%)** 373 ( $[\text{M}^+]$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ , 90); 375 ( $[\text{M}+2]$ , 100); 346 (40); 345 (21); 344 (49); 343 (10); 342 (18); 330 (10); 329 (9); 265 (10); 250 (11); 249 (18); 234 (10); 222 (10); 221 (13); 206 (14); 193 (11); 191 (11); 190 (7); 188 (9); 178 (16); 177 (14); 166 (5); 165 (27); 164 (20); 125 (10); 110 (10); 103 (10); 102 (7); 96 (11); 95 (5); 89 (16); 88 (11); 82 (11); 76 (8); 75 (17).

#### 2.4.2. Procedimento geral para síntese das 2(2-piridil)quinolinas

Para um tubo de 10 mL, foram transferidos anilina, 2-piridinocarbaldeído, manteve-se o sistema sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 4 mL de acetonitrila anidra. O sistema reacional foi colocado sob agitação à temperatura ambiente por 10 minutos. Após este período, adicionou-se o etil vinil éter e o catalisador  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$  (250  $\mu\text{L}$ ; 0,3 mmol). O tubo foi selado e colocado em banho de óleo à temperatura de 82 °C por 24 horas. A Tabela 1 apresenta as quantidades de reagentes e solventes utilizadas nessas reações.

Passadas 24 horas, a mistura reacional foi transferida para um Erlenmeyer contendo uma solução de bicarbonato de sódio saturada (10 mL), que serve para neutralizar o  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$  na reação. A solução foi filtrada e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca

com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotatório, obtendo um óleo escuro como material bruto da reação.

Foi realizada a purificação por coluna cromatográfica, obtendo-se o produto isolado.

**Tabela 1:** Condições reacionais para o preparo das 2(2-piridil)quinolinas [5]-[10]

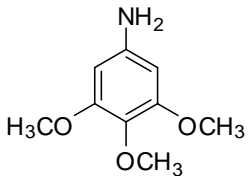
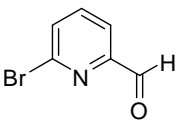
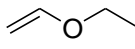
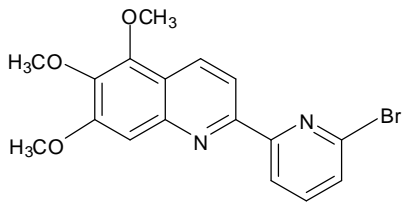
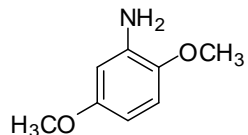
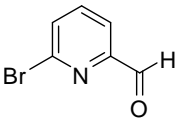
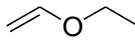
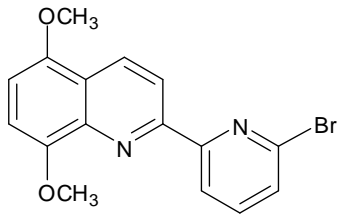
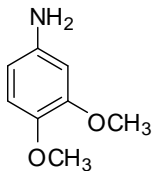
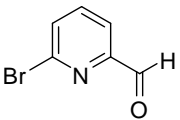
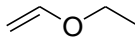
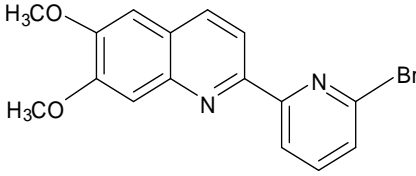
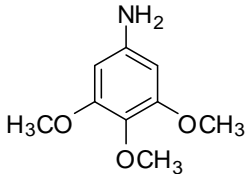
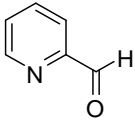
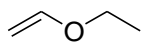
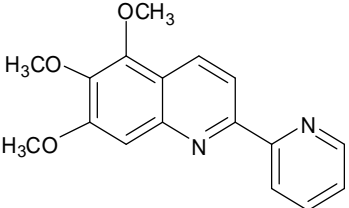
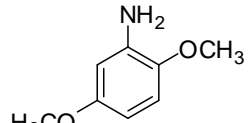
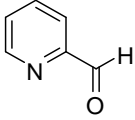
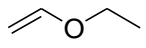
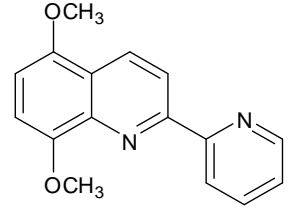
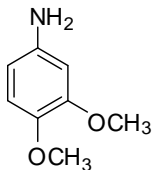
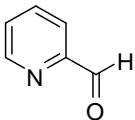
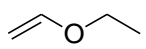
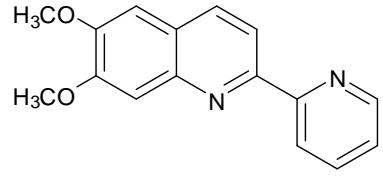
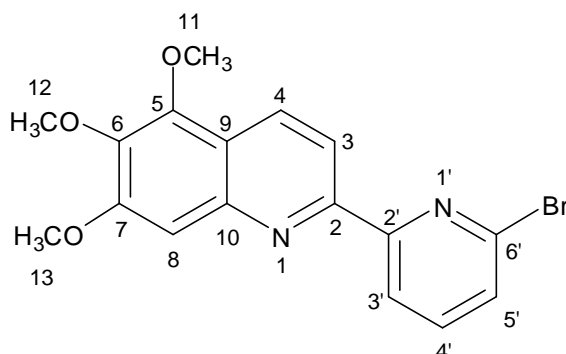
Anilina (mg; mmol)	Aldeído (mg; mmol)	Alqueno ( $\mu$ L; mmol)	Mistura de solventes para purificação por cromatografia em coluna	2(2-piridil)quinolinas [código]	Rendimento (mg; %)
 (183; 1,0)	 (186; 1,0)	 (145; 1,5)	Hexano: Acetato de etila 4:1 v/v 3% de solução de NH <sub>4</sub> OH (28% m/v)	 <b>[5]</b>	236; 63
 (153; 1,0)	 (186; 1,0)	 (145; 1,5)	Hexano: Acetato de etila 3:1 v/v 3% de solução de NH <sub>4</sub> OH (28% m/v)	 <b>[6]</b>	179; 52
 (153; 1,0)	 (186; 1,0)	 (145; 1,5)	Hexano: Acetato de etila 3:1 v/v 3% de solução de NH <sub>4</sub> OH (28% m/v)	 <b>[7]</b>	193; 56

Tabela 1: cont.

Anilina (mg; mmol)	Aldeído ( $\mu$ L; mmol)	Alqueno ( $\mu$ L; mmol)	Mistura de solventes para purificação por cromatografia em coluna	2(2-piridil)quinolinas [código]	Rendimento (mg; %)
 (183; 1,0)	 (95; 1,0)	 (145; 1,5)	Hexano: Acetato de etila 3:1 v/v 3% de solução de NH <sub>4</sub> OH (28% m/v)	 <b>[8]</b>	195; 66
 (153; 1,0)	 (95; 1,0)	 (145; 1,5)	Hexano: Acetato de etila 2:1 v/v 1% de Et <sub>3</sub> N	 <b>[9]</b>	192; 72
 (153; 1,0)	 (95; 1,0)	 (145; 1,5)	Hexano: Acetato de etila 2:1 v/v 3% de solução de NH <sub>4</sub> OH (28% m/v)	 <b>[10]</b>	181; 68

- Dados referentes ao composto 2-(6'-bromo-2-piridil)-5,6,7-trimetóxiquinolina [5]



**Características:** sólido branco

**T<sub>f</sub>:** 134-135 °C

**CCD:** R<sub>f</sub>= 0,35 (hexano: acetato de etila, 4:1 v/v).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 2931; 2850; 1590; 1547; 1478; 1413; 1238; 1125; 1104; 1036; 805; 689.

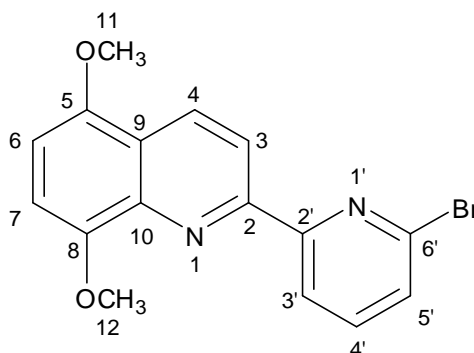
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  4,00 (s, 3H, H-12); 4,02 (s, 3H, H-13); 4,07 (s, 3H, H-11); 7,28 (s, 1H, H-8); 7,49 (dd, 1H,  $J_{5',4'} = 7,8$  e  $J_{5',3'} = 0,9$ , H-5'); 7,67 (t, 1H,  $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,8$ , H-4'); 8,37 (d, 1H,  $J_{3,4} = 8,7$ , H-3); 8,44 (dd, 1H,  $J_{4,3} = 8,7$ , e  $J_{4,8} = 0,6$  H-4); 8,53 (dd, 1H,  $J_{3',4'} = 7,8$  e  $J_{3',5'} = 0,9$ , H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  56,05 (C-13); 61,21 (C-12); 61,55 (C-11); 104,26 (C-8); 116,71 (C-3); 119,51 (C-9); 120,11 (C-3'); 128,01 (C-5'); 131,13 (C-4); 139,06 (C-4'); 141,21 (C-6); 141,46 (C-6'); 145,49 (C-10); 146,79 (C-5); 153,79 (C-2); 156,06 (C-7); 157,51 (C-2').

**EM, m/z (%)** 374 ([M<sup>+</sup>], C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Br, 100); 376 ([M+2], 86); 361 (42); 359 (41); 333 (40); 331 (42); 318 (32); 318 (32); 316 (33); 303 (13); 301 (14); 290 (11); 288 (12); 265 (10); 247 (21); 245 (22); 237 (22); 194 (14); 166 (45); 165

(12); 140 (20); 139 (14); 126 (14); 117 (9); 89 (15); 88 (9); 87 (5); 83 (27); 76 (16); 75 (11); 69 (10); 64 (6); 63 (19); 62 (17); 53 (8); 51 (9); 50 (13).

- **Dados referentes ao composto 2-(6-bromo-2-piridil)-5,8-dimetóxiquinolina [6]**



**Características:** sólido amarelo

**T<sub>f</sub>:** 167-168 °C

**CCD:** R<sub>f</sub>= 0,35 (hexano: acetato de etila, 3:1 v/v).

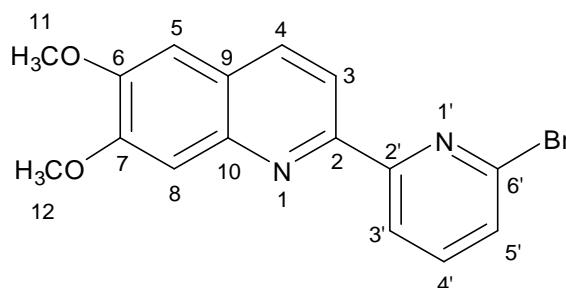
**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 2999; 2937; 2831; 2360; 1582; 1474; 1428; 1385; 1261; 1128; 1100; 986; 789.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  3,98 (s, 3H, H-11); 4,08 (s, 3H, H-12); 6,78 (d, 1H,  $J_{6',7'} = 8,5$ , H-6); 6,97 (d, 1H,  $J_{7',6'} = 8,5$ , H-7); 7,52 (dd, 1H,  $J_{5',4'} = 7,8$  e  $J_{5',3'} = 0,9$ , H-5'); 7,71 (t, 1H,  $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,8$ , H-4'); 8,58 (d, 1H,  $J_{3,4} = 8,8$ , H-3); 8,68 (d, 1H,  $J_{4,3} = 8,8$ , H-4), 8,70 (dd, 1H,  $J_{3',4'} = 7,7$  e  $J_{3',5'} = 0,9$ , H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  56,02 (C-11); 56,61 (C-12); 104,60 (C-6); 107,96 (C-7); 118,97 (C-3); 121,15 (C-3'); 122,06 (C-9); 128,60 (C-5'); 132,43 (C-4); 139,47 (C-4'); 140,08 (C-5); 141,66 (C-6'); 149,04 (C-10); 149,61 (C-8); 153,80 (C-2); 157,41 (C-2').

**EM, m/z (%)** 344 ( $[M^+]$ ,  $C_{16}H_{13}N_2O_2Br$ , 33); 346 ( $[M+2]$ , 31); 332 (13); 331 (94); 330 (21); 329 (100); 328 (7); 317 (19); 316 (9); 315 (21); 314 (7); 303 (6); 302 (9); 301 (8); 300 (10); 273 (8); 235 (36); 221 (5); 220 (9); 208 (9); 207 (27); 193 (8); 192 (17); 179 (13); 153 (11); 152 (8); 126 (8); 125 (26); 104 (5); 103 (8); 102 (14); 96 (9); 82 (10); 77 (8); 76 (15); 75 (14); 63 (12); 51 (11); 50 (14).

- **Dados referentes ao composto 2-(6-bromo-2-piridil)-6,7-dimetóxiquinolina [7]**



**Características:** sólido branco

**T<sub>f</sub>:** 193-194 °C

**CCD:** R<sub>f</sub>= 0,28 (hexano: acetato de etila, 3:1 v/v).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 3038; 2922; 2830; 1622; 1545; 1504; 1491; 1420; 1237; 1163; 1127; 1007; 661; 793; 689.

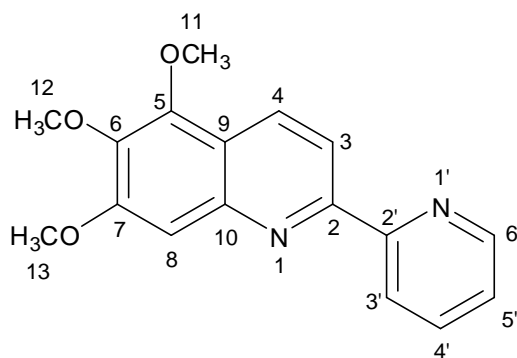
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  4,01 (s, 3H, H-11); 4,05 (s, 3H, H-12); 7,04 (s, 1H, H-5); 7,44 (s, 1H, H-8); 7,47 (d, 1H,  $J_{5,4'} = 7,8$ , H-5'); 7,66 (t, 1H,  $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,8$ , H-4'); 8,07 (d, 1H,  $J_{4,3} = 8,5$ , H-4); 8,37 (d, 1H,  $J_{3,4} = 8,5$ , H-3), 8,53 (d, 1H,  $J_{3',4'} = 7,8$ , H-3').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  55,99 (C-11); 56,08 (C-12); 104,88 (C-5); 108,04 (C-8); 117,36 (C-3); 119,84 (C-3'); 124,17 (C-9); 127,72 (C-5'); 134,95

(C-4); 139,04 (C-4'); 141,42 (C-6); 144,65 (C-6'); 150,19 (C-10); 152,23 (C-2); 152,56 (C-7); 157,65 (C-2').

**EM,  $m/z$  (%)** 344 ( $[M^+]$ ,  $C_{16}H_{13}N_2O_2Br$ , 100); 346 ( $[M+2]$ , 98); 331 (12); 329 (13); 303 (29); 221 (14); 193 (15); 192 (15); 179 (32); 152 (10); 151 (6); 132 (16); 125 (10); 110 (12); 102 (13); 96 (12); 89 (13); 88 (7); 82 (13); 77 (6); 76 (20); 75 (15); 74 (6); 64 (5); 63 (14); 62 (10); 52 (5); 51 (13); 50 (16).

**- Dados referentes ao composto 5,6,7-trimetóxi-2(2-piridil)quinolina [8]**



**Características:** sólido branco

**T<sub>f</sub>:** 147-148 °C

**CCD:** R<sub>f</sub>= 0,30 (hexano: acetato de etila, 3:1 v/v).

**IV (cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}$  max** 3054; 2936; 2830; 2362; 1615; 1590; 1477; 1398; 1235; 1100; 993; 802; 655; 619.

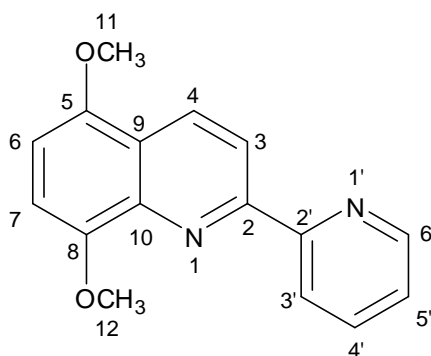
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  4,00 (s, 3H, H-12); 4,04 (s, 3H, H-13); 4,08 (s, 3H, H-11); 7,34 (m, 1H, H-5'); 7,37 (s, 1H, H-8); 7,85 (dt, 1H,  $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,9$  e  $J_{4',6'} = 1,4$ , H-4'); 8,39 (d, 1H,  $J_{3,4} = 8,7$ , H-3); 8,48 (dd, 1H,  $J_{4,3} = 8,7$ , H-4); 8,57 (m, 1H, H-3'); 8,73 (m, 1H, H-6').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  56,43 (C-13); 61,52 (C-12); 61,88 (C-11); 104,37 (C-8); 116,99 (C-5'); 119,62 (C-9); 122,07 (C-3'); 124,21 (C-3); 131,79

(C-4); 137,24 (C-4'); 141,39 (C-6); 145,52 (C-10); 147,14 (C-5); 149,46 (C-6'); 155,54 (C-2); 156,20 (C-7); 156,49 (C-2').

**EM,  $m/z$  (%)** 296 ( $[M^+]$ ,  $C_{17}H_{16}N_2O_3$ , 100); 297 ( $[M+1]$ , 19); 282 (9); 281 (50); 254 (8); 253 (49); 239 (5); 238 (40); 223 (17); 210 (14); 209 (6); 179 (5); 167 (32); 166 (12); 156 (6); 148 (8); 140 (5); 139 (14); 133 (7); 119 (10); 111 (7); 97 (5); 90 (5); 89 (6); 83 (10); 78 (12); 70 (5); 63 (10); 62 (5); 51 (7).

**- Dados referentes ao composto 5,8-dimetóxi-2(2-piridil)quinolina [9]**



**Características:** sólido amarelo

**T<sub>f</sub>:** 133-134 °C

**CCD:** R<sub>f</sub>= 0,29 (hexano: acetato de etila, 2:1 v/v).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}$  max 3057; 2925; 2850; 2189; 1589; 1460; 1399; 1258; 1101; 781; 719; 619.

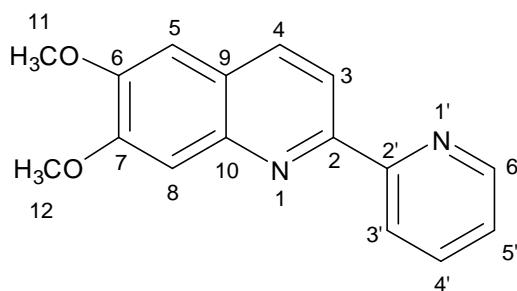
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  3,89 (s, 3H, H-11); 4,08 (s, 3H, H-12); 6,78 (d, 1H,  $J_{6,7} = 8,5$ , H-6); 6,98 (d, 1H,  $J_{7,6} = 8,5$ , H-7); 7,34 (m, 1H, H-5'); 7,86 (dt, 1H,  $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 8,4$  e  $J_{4',6'} = 1,8$ , H-4'); 8,58 (d, 1H,  $J_{3,4} = 8,8$ , H-3); 8,68 (d, 1H,  $J_{4,3} = 8,8$ , H-4); 8,72 (m, 2H, H-3' e H-6').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  56,01 (C-11); 56,61 (C-12); 104,25 (C-6); 107,73 (C-7); 118,82 (C-3); 121,82 (C-9); 122,42 (C-3'); 124,24 (C-5'); 132,07

(C-4); 137,15 (C-4'); 140,37 (C-5); 149,07 (C-10); 149,26 (C-6'); 149,80 (C-8); 155,61 (C-2); 156,49 (C-2').

**EM, m/z (%)** 266 ([M<sup>+</sup>], C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 41); 267 ([M+1], 8); 265 (46); 252 (14); 251 (100); 250 (5); 249 (8); 237 (22); 236 (10); 223 (8); 222 (14); 221 (10); 208 (6); 195 (6); 194 (12); 193 (21); 192 (10); 180 (7); 179 (12); 153 (6); 118 (5); 117 (7); 110 (5); 104 (7); 103 (8); 97 (12); 90 (5); 83 (10); 79 (5); 78 (13); 77 (8); 76 (9); 75 (6); 63 (8); 52 (6); 51 (13).

**- Dados referentes ao composto 6,7-dimetóxi-2(2-piridil)quinolina [10]**



**Características:** sólido amarelo

**T<sub>f</sub>:** 163-164 °C

**CCD:** R<sub>f</sub>= 0,30 (hexano: acetato de etila, 2:1 v/v).

**IV (cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$  3074; 3022; 2923; 2851; 2007; 1620; 1457; 1233; 1157; 1000; 855; 767; 622.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  4,04 (s, 3H, H-11); 4,08 (s, 3H, H-12); 7,09 (s, 1H, H-5); 7,33 (ddd, 1H, H-5'); 7,58 (s, 1H, H-8); 7,86 (dt, 1H,  $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,6$  e  $J_{4',6'} = 1,8$ , H-4'); 8,14 (d, 1H,  $J_{4,3} = 8,5$ , H-4); 8,40 (d, 1H,  $J_{3,4} = 8,5$ , H-3); 8,59 (m, 1H, H-3'); 8,72 (m, 1H, H-6').

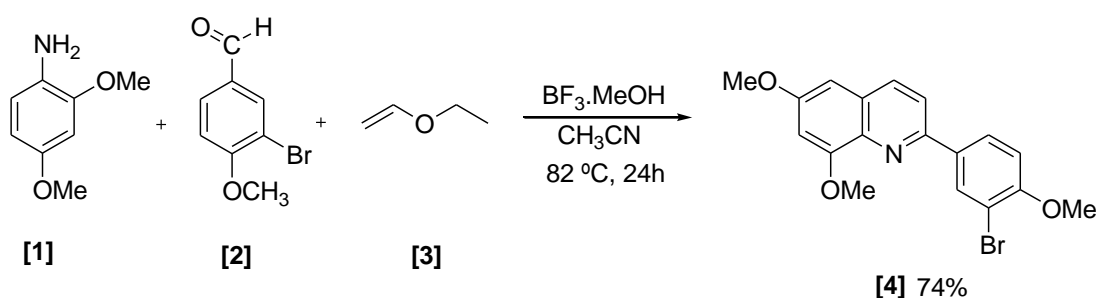
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  56,29 (C-11); 56,39 (C-12); 105,23 (C-5); 108,55 (C-8); 117,56 (C-3); 121,60 (C-3'); 123,81 (C-5'); 124,15 (C-9); 135,22 (C-4); 137,12 (C-4'); 145,11 (C-10); 149,40 (C-6'); 150,26 (C-6); 152,74 (C-7); 154,36 (C-2); 156,87 (C-2').

**EM,  $m/z$  (%)** 266 ( $[\text{M}^+]$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ , 100); 267 ( $[\text{M}+1]$ , 19); 251 (20); 224 (7); 223 (43); 221 (7); 208 (7); 195 (10); 194 (5); 193 (7); 192 (8); 180 (15); 179 (20); 133 (8); 117 (5); 111 (8); 102 (6); 96 (5); 90 (5); 83 (5); 78 (9); 76 (7); 75 (5); 63 (7); 51 (9).

### 3. RESULTADO E DISCUSSÃO

#### 3.1 Síntese da 2-(3-bromo-4-metóxfenil)-6-8-dimetóxiquinolina [4]

A primeira etapa do desenvolvimento deste trabalho consistiu em sintetizar a quinolina 2-(3-bromo-4-metóxfenil)-6-8-dimetóxiquinolina [4] (Esquema 13) por meio de reação multicomponente baseada na metodologia descrita por KHAN *et al.*, (2011).



**Esquema 13:** Reação multicomponente para a síntese da quinolina [4].

O composto [4] foi obtido por meio da reação entre a 2,4-dimetoxianilina [1], 3-bromo-4-metoxibenzaldeído [2] e o etil vinil éter [3] em acetonitrila anidra, empregando o ácido de Lewis ( $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ ) como catalisador. O término da reação foi evidenciado por CCD, quando os reagentes não foram mais detectados. Na elaboração da reação, adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio saturada, que mesmo sendo classificado como um sal ácido, em contato com ácidos Lewis,  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ , apresenta um comportamento básico, capaz de neutralizá-lo na reação.

Após elaboração da reação, obteve-se um óleo escuro que foi submetido a separação cromatográfica em coluna de sílica gel. Após purificação por cromatografia em coluna (hexano:éter; 1:4 v/v). A quinolina [4] foi obtida em 74% de rendimento.

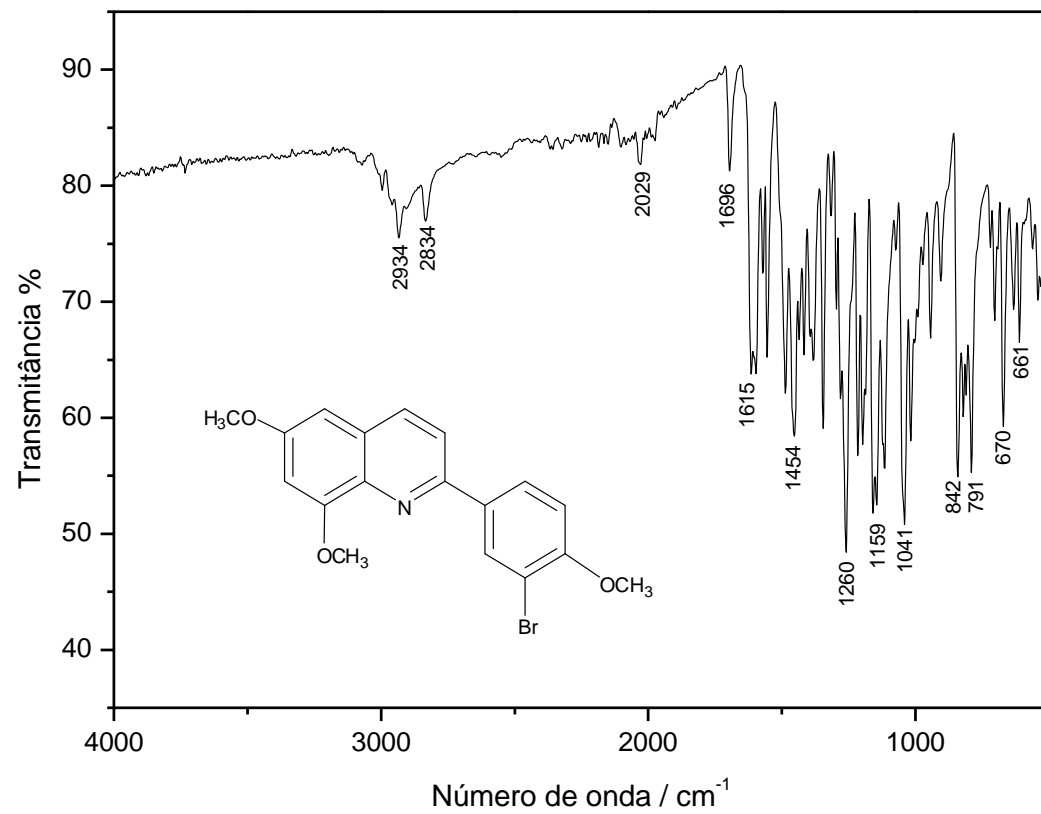
A confirmação da estrutura **[4]** foi realizada por meio da análise dos espectros no IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e EM. O espectro no IV de **[4]** (Figura 4) apresentou bandas entre 3100 a 2830  $\text{cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos da ligação carbono-hidrogênio de carbonos  $\text{sp}^2$  e  $\text{sp}^3$ . As bandas fortes em 1615 e 1454  $\text{cm}^{-1}$  são referentes ao estiramento das ligações C=C de anéis aromáticos. A banda intensa em 1260, 1159, e 1041  $\text{cm}^{-1}$  referem-se ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação =C-O-C do éter (Ar-O-R). Por último, quatro bandas fortes em 842; 791; 670; 661  $\text{cm}^{-1}$ , referentes a deformação das ligações C-H de anéis aromáticos (BARBOSA, 2007).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 5), é possível observar três simpletos em  $\delta_{\text{H}}$  3,92; 3,95; 4,06; referentes aos hidrogênios H-13, H-11 e H-12 das metoxilas da quinolina **[4]**. A identificação inequívoca das metoxilas e dos outros hidrogênios foi confirmada mediante comparação com dados do composto **[5]** (cuja caracterização está detalhadamente descrita nas páginas (44, 47, 48 e 49), que apresenta deslocamentos químicos com valores similares no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Dois dupletos aparecem em  $\delta_{\text{H}}$  6,66 e 6,72 ( $J_{5,7} = J_{7,5} = 2,5$  Hz), referentes aos hidrogênios H-5 e H-7. Um duplete em  $\delta_{\text{H}}$  6,99 ( $J_{5',6'} = 8,6$  Hz), refere-se ao hidrogênio H-5' e outros dois dupletos aparecem com deslocamentos químicos em  $\delta_{\text{H}}$  7,78 e 8,04 ( $J_{3,4} = J_{4,3} = 8,6$  Hz) são referentes aos hidrogênios H-3 e H-4. Um duplo duplete em  $\delta_{\text{H}}$  8,07 ( $J_{6',5'} = 8,6$  Hz e  $J_{6',2'} = 2,2$  Hz), referente ao H-6' e o duplete com maior deslocamento  $\delta_{\text{H}}$  8,38 ( $J_{2',6'} = 2,2$  Hz) é referente ao H-2', sendo o mais desblindado devido à proximidade com o átomo de bromo (PAVIA, *et al.*, 2001).

Da mesma forma, para identificar os carbonos, o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **[4]** (Figura 6) foi comparado com o do composto **[5]** além do auxílio dos

espectros bidimensionais *HETCOR* e *COLOC*. Sendo assim, os átomos de carbono C-6, C-8, C-4' ( $\delta = 156,57; 156,67; 158,38$ ) encontram-se mais desblindados em relação a C-9, C-1', C-10 e C-2 ( $\delta = 128,98, 133,95, 136,89; 152,29$ ) por estarem ligados a grupos metóxi (O-CH<sub>3</sub>). Para os carbonos das metoxilas, atribui-se o sinal em  $\delta = 55,76$  ao C-11, e para as duas metoxilas restantes, os sinais em  $\delta = 56,40$  e  $56,57$ , referentes ao C-13 e C-12 respectivamente. Os carbonos hidrogenados foram identificados na seguinte ordem: 97,03 (C-5), 101,78 (C-7), 111,97 (C-5'); 119,43 (C-3), 127,65 (C-6'), 132,36 (C-2') e 135,93 (C-4). E por último, o carbono ligado ao átomo de bromo, C-3' apresenta deslocamento em  $\delta = 112,35$ .

A fórmula molecular da quinolina **[4]** foi confirmada via espectrometria de massas (Figura 7), o espectro de massas de **[4]** apresenta o pico do íon molecular [M<sup>+</sup>] em  $m/z = 373$ , sendo esse um sinal intenso do espectro de massas. Há também a presença do pico em  $m/z 375$  ([M+2]), com intensidade relativa de 100%, que confirma a presença do átomo de bromo.



**Figura 4:** Espectro no infravermelho (ATR) do composto [4].

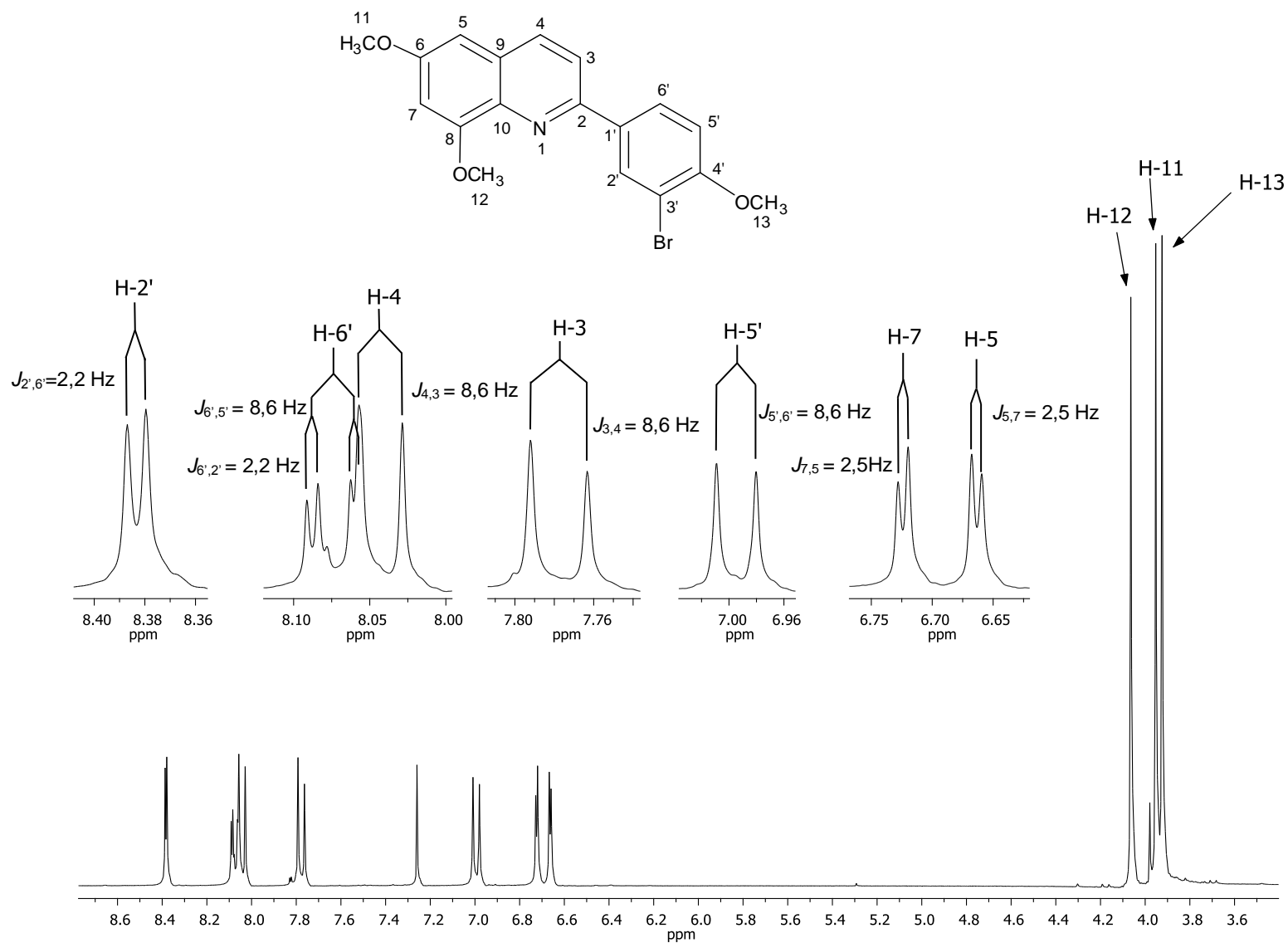


Figura 5: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto [4].

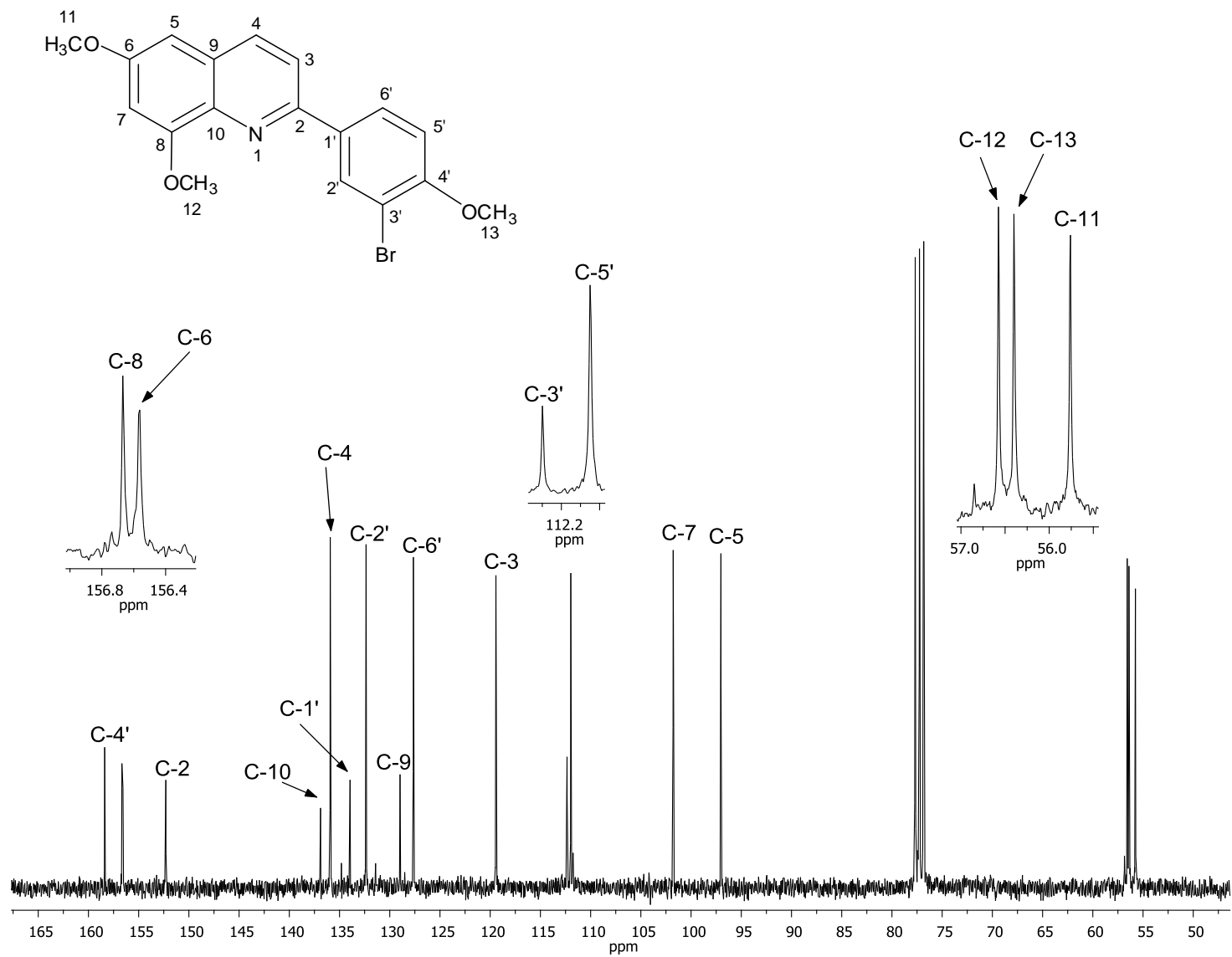
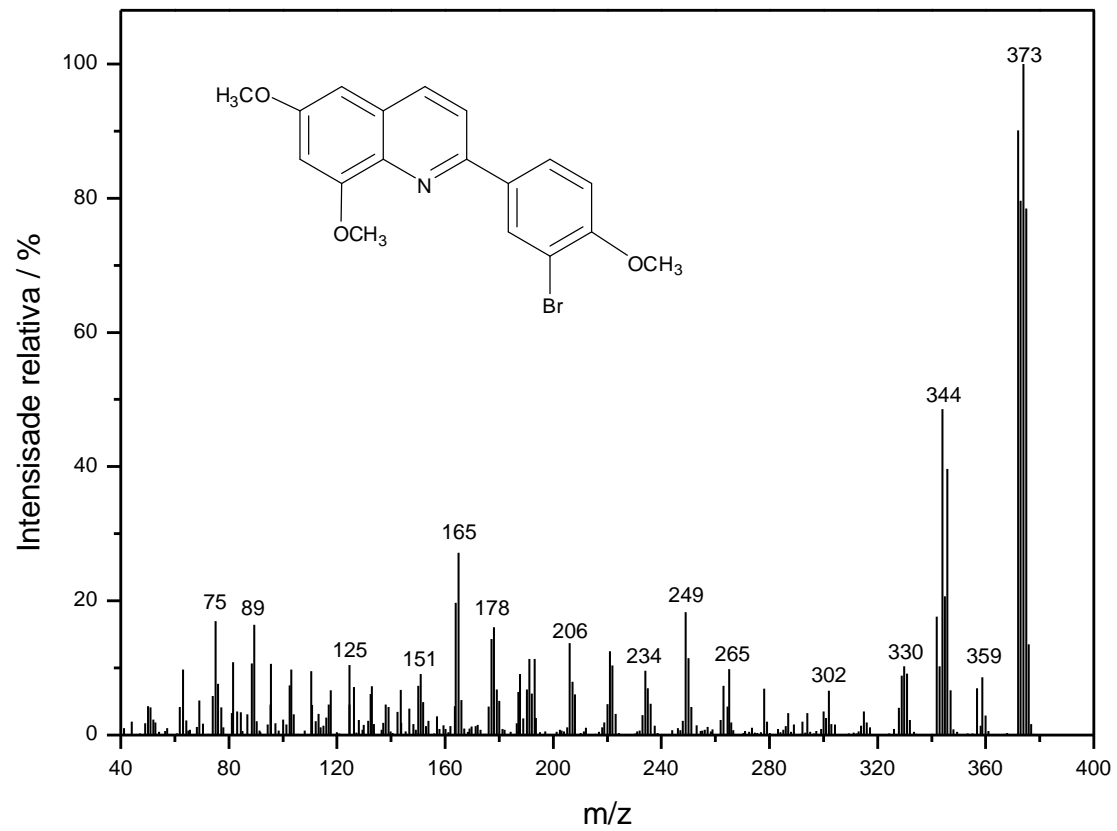


Figura 6: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto [4].



**Figura 7:** Espectro de massas do composto [4].

### 3.1.2 Otimização da RMC para formação do composto [4].

Para a RMC entre a 2,4-dimetoxianilina [1], 3-bromo-4-metoxibenzaldeído [2] e o etil vinil éter [3] buscou-se, otimizar as condições experimentais. Sendo assim, foram realizadas diversas reações, com intuito de se avaliar a influência das variáveis (quantidade de catalisador, solvente, temperatura e tempo de reação). Isso foi possível fazendo diversas análises de espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , que permite obter o rendimento de forma fácil e rápida. Em contrapartida, se o rendimento fosse determinado pela forma convencional, a partir do isolamento do produto puro através de uma coluna cromatográfica, além de ser uma técnica demorada, a fonte de erro seria maior, uma vez que poderia ocorrer perda de parte do produto no manuseio da coluna, obtendo-se assim, um rendimento menor do que o real. Esse procedimento foi utilizado apenas para a otimização do processo. Na síntese de formação das respectivas piridilquinolinas, os compostos obtidos foram isolados e caracterizados.

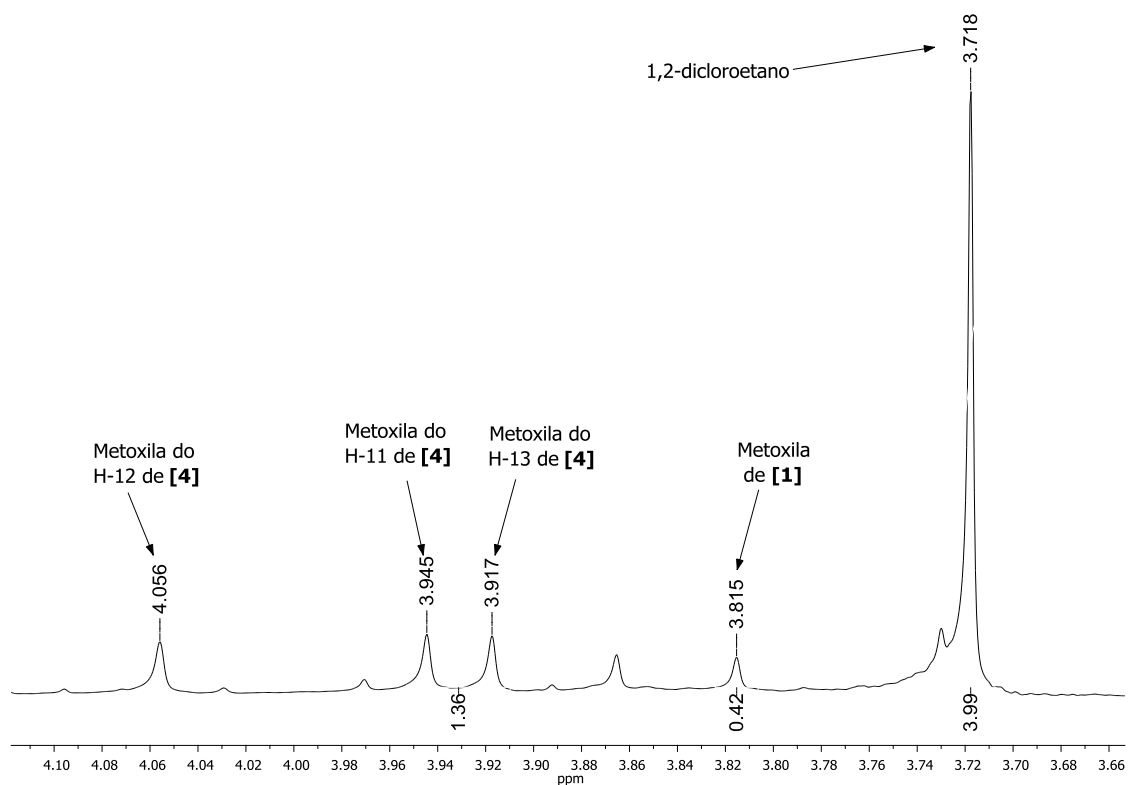
Empregando a técnica de RMN de  $^1\text{H}$ , utilizou-se um padrão interno, 1,2-dicloroetano ( $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$ ), para quantificar a quinolina obtida na reação. Os hidrogênios do padrão interno são equivalentes, apresentando deslocamento químico igual a  $\delta_{\text{H}}$  3,73.

O método consiste em quantificar a quantidade de matéria da quinolina [4] no óleo escuro obtido após elaboração da reação, em função da quantidade de matéria de 1,2-dicloroetano na mesma amostra analisada por RMN de  $^1\text{H}$ . A quantidade de 1,2-dicloroetano adicionada é conhecida, e em função disso, pode-se calcular a quantidade de quinolina presente no material bruto obtido após elaboração da reação. O sinal de hidrogênio do 1,2-dicloroetano aparece

em  $\delta_H$  3,73, sendo integrado para 4 hidrogênios. Os sinais mais intensos no espectro de RMN de  $^1H$  da quinolina são relativos às metoxilas dos carbonos C-11 e C-12 de **[4]**, apresentando deslocamentos em  $\delta_H$  3,92 e 3,95 ppm, respectivamente, (referentes aos 6 átomos de hidrogênio), sendo estes sinais os escolhidos para calcular as quantidades da quinolina **[4]** nos materiais brutos das reações multicomponentes.

Obtido o espectro de RMN de  $^1H$  do óleo escuro (material bruto da reação multicomponente) com 1,2-dicloroetano, o sinal das metoxilas da quinolina é integrado em função da integral dos hidrogênios do 1,2-dicloroetano. Obtém-se assim uma relação entre as quantidades de matéria do 1,2-dicloroetano e da quinolina presentes no material contendo 1,2-dicloroetano adicionado.

O espectro de RMN de  $^1H$  de 1,2-dicloroetano e óleo escuro são mostrados na Figura 8. Nesse espectro podemos notar que além dos sinais referentes aos 4 hidrogênios do 1,2-dicloroetano ( $\delta_H$  3,72) e dos hidrogênios das metoxilas da quinolina ( $\delta_H$  3,92 e 3,95), é mostrado um sinal em  $\delta_H$  3,82 referente aos hidrogênios da metoxila da anilina **[1]**, indicando que não foi consumido todo o material de partida.



**Figura 8:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do material bruto da RMC contendo 1,2-dicloroetano.

O mesmo processo foi empregado para calcular a quantidade de **[1]**, tornando possível calcular a porcentagem de conversão de **[1]** na quinolina. A descrição para o cálculo utilizando a técnica de RMN de  $^1\text{H}$  encontra-se no Apêndice 1.

O produto isolado **[4]**, foi proposto um estudo com intuito de avaliar a melhor condição reacional, sendo avaliados diversos parâmetros como:

- Quantidade percentual de catalisador;
- Temperatura da reação;
- Tempo de reação;
- Solvente da reação;

O catalisador escolhido foi o ácido de Lewis trifluoreto de boro em solução de metanol ( $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ ). A escolha desse catalisador foi devido a sua

eficiência já comprovada em reações multicomponentes descritos na literatura por SADEGHI *et al.*, 2008 e RAMACHANDRAN *et al.*, 2012.

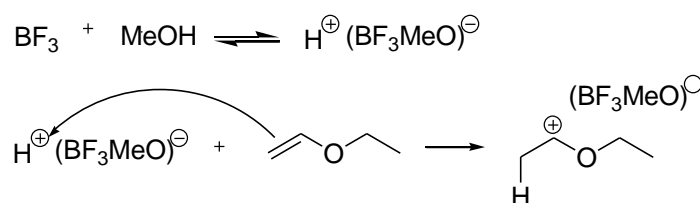
Na Tabela 2 encontram-se diferentes quantidades de catalisador, com o intuito de avaliar o comportamento da reação na presença de concentrações diferentes. Um segundo parâmetro avaliado, foi o comportamento da reação com o aumento da temperatura.

**Tabela 2:** Variação da porcentagem do catalisador e do efeito da temperatura sobre a obtenção das quinolinas

Entrada	Catalisador (mol%)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo de Reação (h)	Conversão (%)
1	BF <sub>3</sub> .MeOH (20)	Acetonitrila	82	72	74
2	BF <sub>3</sub> .MeOH (20)	Acetonitrila	100	72	43
3	BF <sub>3</sub> .MeOH (30)	Acetonitrila	82	72	75
4	BF <sub>3</sub> .MeOH (30)	Acetonitrila	100	72	52
5	BF <sub>3</sub> .MeOH (50)	Acetonitrila	82	72	64
6	BF <sub>3</sub> .MeOH (50)	Acetonitrila	100	72	52
7	BF <sub>3</sub> .MeOH (100)	Acetonitrila	82	72	37
8	BF <sub>3</sub> .MeOH (100)	Acetonitrila	100	72	35

Esperava-se que ao se aumentar a porcentagem de catalisador, a conversão da reação seguiria a mesma tendência. Porém observou-se o decréscimo do rendimento (Tabela 2). Este resultado inesperado pode ser

explicado pela polimerização catiônica. Essa polimerização ocorre o crescimento da cadeia, onde o iniciador catiônico transfere carga para um monômero que se torna reativo. Este monômero reativo passa a reagir de forma semelhante, com outros monômeros para formação de polímeros. Os ácidos de Lewis são os compostos mais comuns utilizados para a iniciação de polimerização catiônica (Esquema 14). Sendo assim, continuou-se a avaliar o comportamento do catalisador em diferentes quantidades.



**Esquema 14:** Polimerização catiônica.

É observado que ao se aumentar a temperatura, o rendimento diminui em todas as reações descritas na Tabela 2, sendo a temperatura de 82 °C considerada ideal. Na literatura também é observado o decréscimo do rendimento com o aumento da temperatura, como descrito no trabalho de RAMOS *et al.*, 2012. E quando avaliado a quantidade ideal de catalisador, a melhor condição obtida foi a entrada **2**, utilizando 30%.

Outro parâmetro avaliado foi o tempo de reação *versus* quantidade de catalisador. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 3.

**Tabela 3:** Comportamento da reação em um menor tempo reacional e efeito do catalisador na formação das quinolinas

Reaction scheme: Nc1ccc(OC)c(OC)c1 + COc1ccc(Br)cc1C=O + C=CCOC >> COc1ccc2c(c1)c3cc(Br)ccc3n2

Entrada	Catalisador (mol%)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo de Reação (h)	Conversão (%)
1	BF <sub>3</sub> .MeOH (20)	Acetonitrila	82	24	81
2	BF <sub>3</sub> .MeOH (20)	Acetonitrila	82	72	74
3	BF <sub>3</sub> .MeOH (30)	Acetonitrila	82	24	88
4	BF <sub>3</sub> .MeOH (30)	Acetonitrila	82	72	75
5	BF <sub>3</sub> .MeOH (50)	Acetonitrila	82	24	76
6	BF <sub>3</sub> .MeOH (50)	Acetonitrila	82	72	64
7	BF <sub>3</sub> .MeOH (100)	Acetonitrila	82	24	68
8	BF <sub>3</sub> .MeOH (100)	Acetonitrila	82	72	37

Ao analisar a Tabela 3, percebe-se que com a diminuição do tempo de reação, de 72h para 24h, a conversão aumentou em todas as reações (Entradas 1, 3, 5 e 7). Quando avaliado um tempo reacional menor que 24 horas, foi observado um decréscimo do rendimento, sendo estabelecido o tempo reacional de 24 horas o ideal.

Após otimizar alguns parâmetros de reação, foi avaliado também uma serie de solventes (Tabela 4). Os solventes avaliados foram: etanol (EtOH); trifluoroetanol (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH); nitrometano (CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>); dimetilsufóxido (DMSO); 1,2-dimetóxietano (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); sem solvente.

**Tabela 4:** Efeito do solvente e quantidade percentual de catalisador na formação de [4]

<b>Entrada</b>	<b>Catalisador (mol%)</b>	<b>Solvente</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Tempo de Reação (h)</b>	<b>Conversão (%)</b>
1	BF <sub>3</sub> .MeOH (20)	Acetonitrila	82	24	81
2	BF <sub>3</sub> .MeOH (20)	EtOH	82	24	54
3	BF <sub>3</sub> .MeOH (20)	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	82	24	63
4	BF <sub>3</sub> .MeOH (20)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	82	24	37
5	BF <sub>3</sub> .MeOH (20)	DMSO	82	24	64
6	BF <sub>3</sub> .MeOH (20)	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	82	24	63
7	BF <sub>3</sub> .MeOH (20)	Sem solvente	82	24	51
8	BF <sub>3</sub> .MeOH (30)	Acetonitrila	82	24	88
9	BF <sub>3</sub> .MeOH (30)	EtOH	82	24	57
10	BF <sub>3</sub> .MeOH (30)	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	82	24	48
11	BF <sub>3</sub> .MeOH (30)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	82	24	38
12	BF <sub>3</sub> .MeOH (30)	DMSO	82	24	65
13	BF <sub>3</sub> .MeOH (30)	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	82	24	58
14	BF <sub>3</sub> .MeOH (30)	Sem solvente	82	24	53
15	BF <sub>3</sub> .MeOH (50)	Acetonitrila	82	24	76
16	BF <sub>3</sub> .MeOH (50)	EtOH	82	24	53
17	BF <sub>3</sub> .MeOH (50)	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	82	24	33
18	BF <sub>3</sub> .MeOH (50)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	82	24	28
19	BF <sub>3</sub> .MeOH (50)	DMSO	82	24	43
20	BF <sub>3</sub> .MeOH (50)	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	82	24	39
21	BF <sub>3</sub> .MeOH (50)	Sem solvente	82	24	56

**Tabela 4:** cont.

Entrada	Catalisador (mol%)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo de Reação (h)	Conversão (%)
22	BF <sub>3</sub> .MeOH (100)	Acetonitrila	82	24	68
23	BF <sub>3</sub> .MeOH (100)	EtOH	82	24	36
24	BF <sub>3</sub> .MeOH (100)	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	82	24	30
25	BF <sub>3</sub> .MeOH (100)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	82	24	27
26	BF <sub>3</sub> .MeOH (100)	DMSO	82	24	44
27	BF <sub>3</sub> .MeOH (100)	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	82	24	33
28	BF <sub>3</sub> .MeOH (100)	Sem solvente	82	24	45

Na Tabela 4 pode-se observar que de modo geral que os rendimentos ficaram um pouco abaixo da média quando o solvente utilizado foi diferente da acetonitrila anidra.

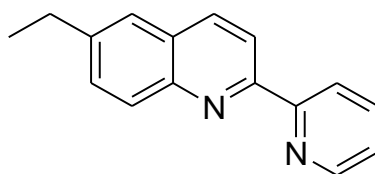
Sabendo-se que o solvente é o maior contribuinte para o impacto ambiental de um processo químico (SALVI *et al.*, 2011), uma proposta foi avaliar a reação sem a presença de solvente, na tentativa de desenvolver um processo ambientalmente amigável em consonância com os preceitos da química verde (Tabela 4, Entradas 7, 14, 21 e 28). Com esses resultados, pode-se observar o quanto promissor é o sistema quando a reação é realizada na ausência de solventes, apesar do decréscimo no rendimento, o processo torna-se ambientalmente mais viável.

Diante dos resultados apresentados na Tabela 2, 3 e 4, a melhor condição reacional apresentada foi: BF<sub>3</sub>.MeOH a 30%, tempo reacional de 24 horas, temperatura de 82 °C e acetonitrila anidra como solvente da reação. Sendo esta a condição empregada na obtenção de piridilquinolinas.

### 3.2. Obtenção das piridilquinolinas

A segunda etapa do desenvolvimento deste trabalho consistiu no desenvolvimento de uma nova metodologia por meio de RMC, sendo capaz de sintetizar piridilquinolinas mais eficientemente que o método comumente descrito na literatura (acoplamento cruzado de Stille catalisado por paládio) (GODARD *et al.*, 1993).

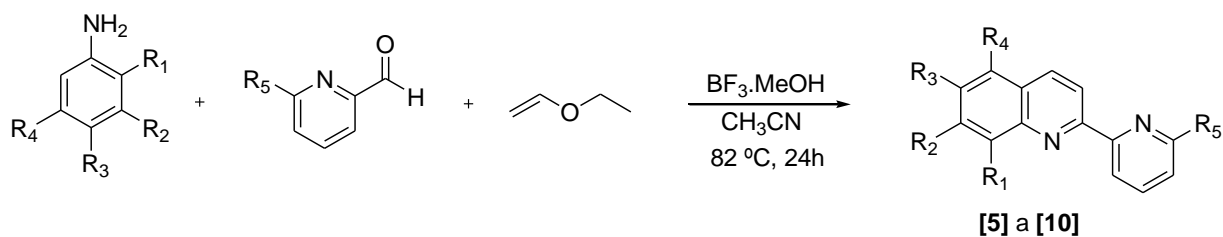
Na literatura existe apenas um relato sobre a formação de piridilquinolinas por meio de RMC, descrito por KOUZNETSOV *et al.*, (2012), e com um único composto obtido em 42 % de rendimento, mostrado na Figura 9.



**Figura 9:** Estrutura da 6-etil-2(2-piridil)quinolina.

Porém as condições reacionais descritas por KOUZNETSOV *et al.*, (2012), são diferentes, sendo utilizado anilina (1,0 mmol), 2-piridinocarbaldeído (1,0 mmol), alqueno (4,0 mmol) em CH<sub>3</sub>CN anidra (15 mL), mantendo o sistema sob atmosfera de nitrogênio e o catalisador utilizado foi BiCl<sub>3</sub> (20 mmol %). A metodologia desenvolvida neste trabalho é vantajosa frente à descrita por KOUZNETSOV *et al.*, (2012), pois além de apresentar melhores rendimentos, utiliza-se uma menor quantidade molar de alqueno e há um decréscimo do solvente empregado na reação (acetonitrila).

Neste trabalho, as piridilquinolinas foram sintetizadas conforme descrito no Esquema 15, sendo obtidos seis análogos, diferindo pelos seus substituintes.



**[5]** R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= OMe, R<sub>1</sub>= H e R<sub>5</sub>= Br (63%)

**[7]** R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= OMe, R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>= H e R<sub>5</sub>= Br (56%)

**[9]** R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>= OMe, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= H e R<sub>5</sub>= H (72%)

**[6]** R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>= OMe, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= H e R<sub>5</sub>= Br (52%)

**[8]** R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>= OMe, R<sub>1</sub>= H e R<sub>5</sub>= H (66%)

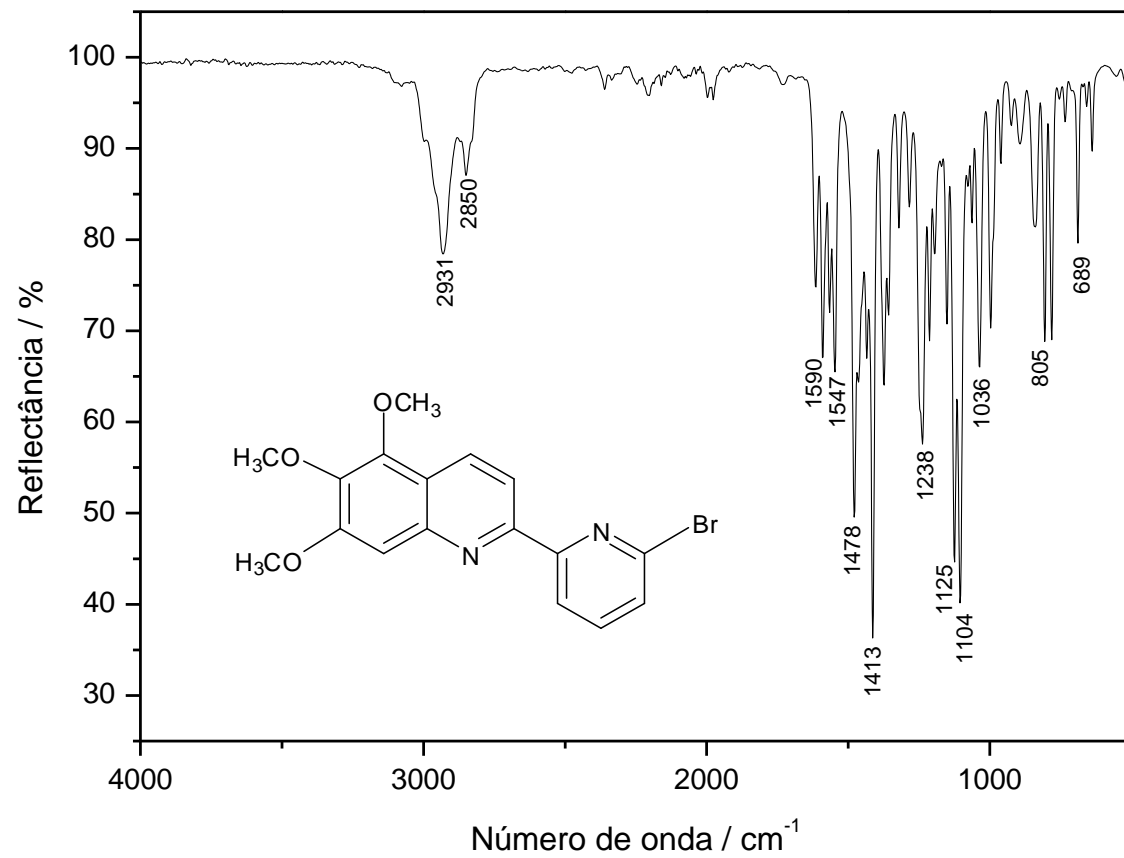
**[10]** R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>= OMe, R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>= H e R<sub>5</sub>= H (68%)

### Esquema 15: Síntese das piridilquinolinas empregando RMC.

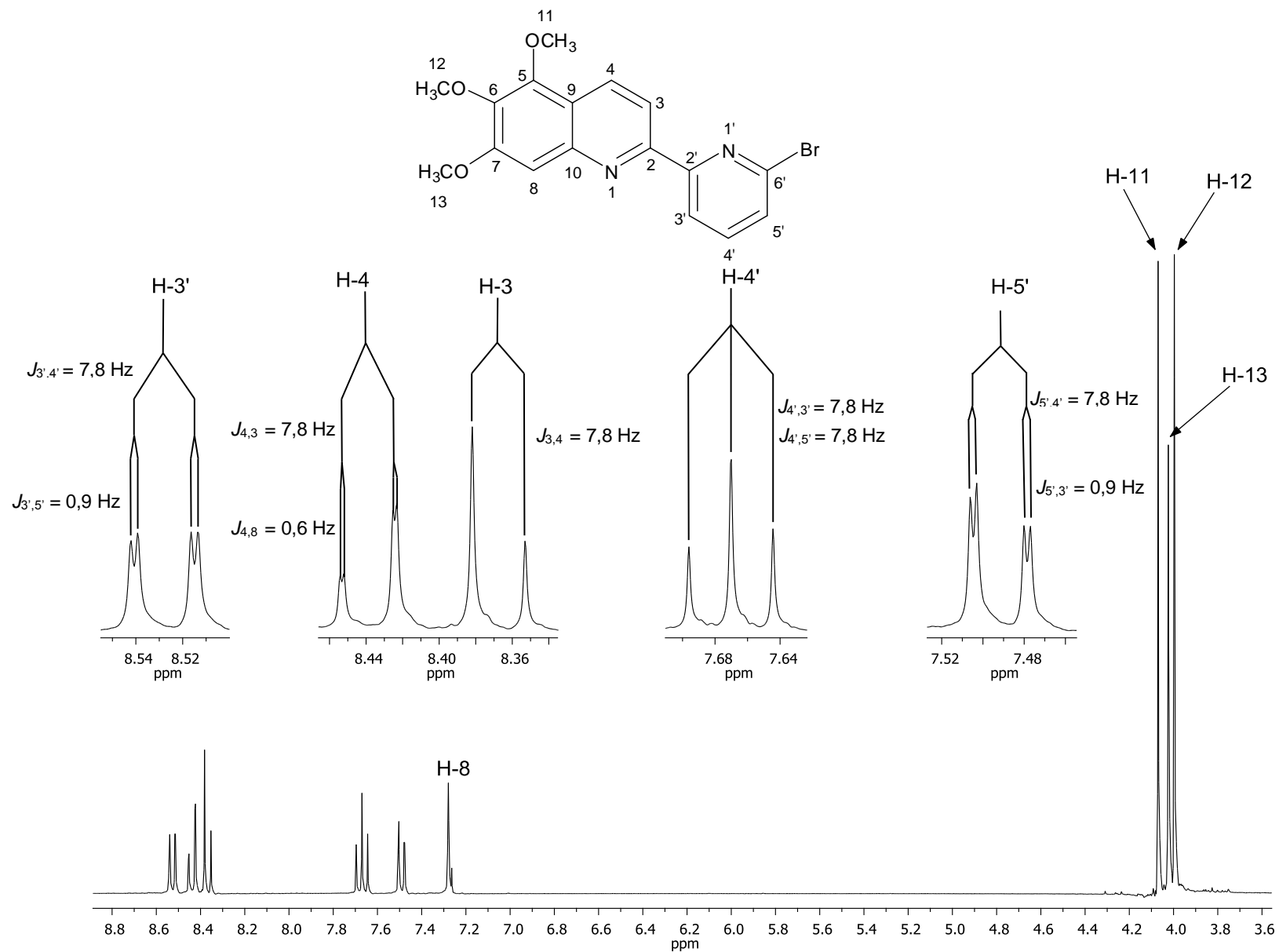
Uma vez que a estrutura das piridilquinolinas é similar, optou-se por apresentar detalhadamente a caracterização do análogo **[5]**, sendo o restante dos demais compostos, caracterizados de forma similar.

A confirmação da estrutura de **[5]** foi feita por meio da análise dos espectros no IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C e EM. O espectro no IV de **[5]** (Figura 10) apresentou bandas entre 3100 a 2830 cm<sup>-1</sup> referentes aos estiramentos das ligações carbono-hidrogênio de carbonos sp<sup>2</sup> e sp<sup>3</sup>. As bandas em 1238, 1125 e 1104 cm<sup>-1</sup> referem-se ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação =C-O-C do éter (Ar-O-R). Por último, duas bandas em 805 e 689 cm<sup>-1</sup>, referentes à deformação das ligações C-H de aromáticos (BARBOSA, 2007).

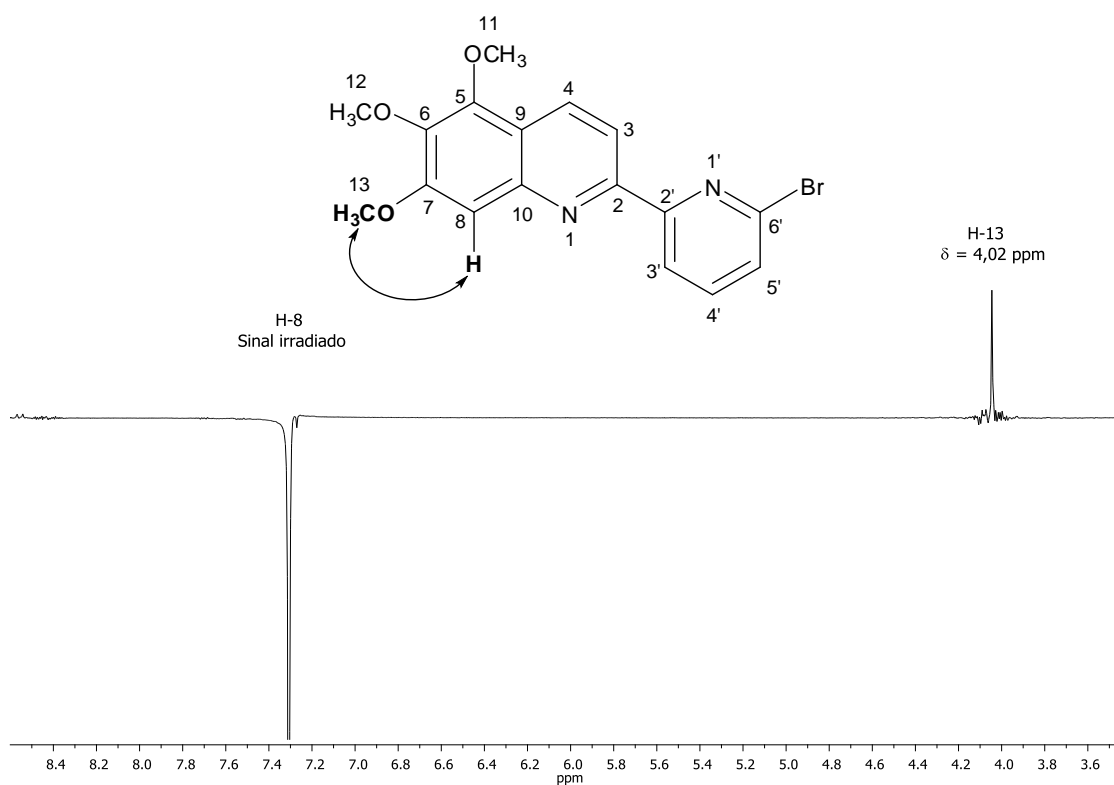
No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 11), foi possível observar três simples em  $\delta = 4,00$ ; 4,02 e 4,07; referentes aos hidrogênios H-12, H-13 e H-11 das metoxilas da piridilquinolina. Os deslocamentos químicos das metoxilas puderam ser diferenciados pelo experimento NOEdiff. Quando irradiado, o simpleto em  $\delta = 7,28$ , referente ao hidrogênio H-8, a metoxila em  $\delta = 4,02$  apresentou incremento de *noe* (aumento na intensidade do sinal), implicando estar próxima ao H-8, confirmando a posição da metoxila atribuída a H-13 ( $\delta = 4,02$ ), como mostrado na Figura 12.



**Figura 10:** Espectro no infravermelho (ATR) do composto [5].

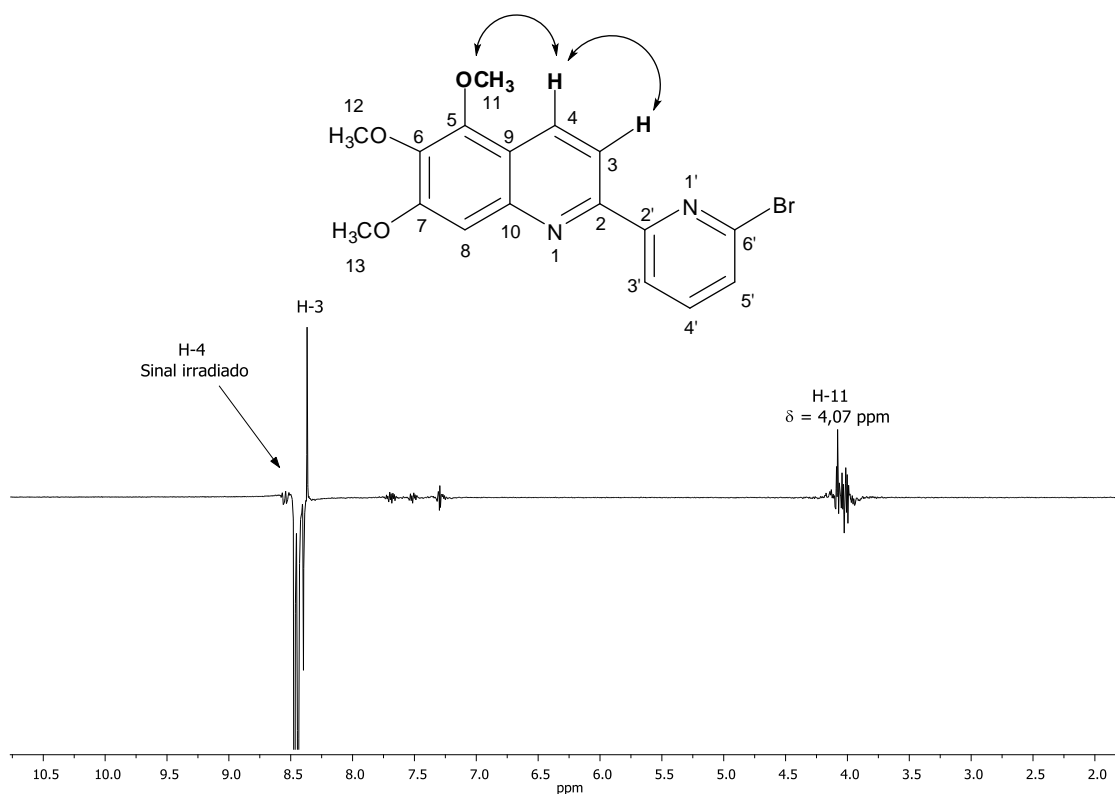


**Figura 11:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto [5].



**Figura 12:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ). Experimento de diferença de *noe* (NOEdiff) do composto **[5]** com irradiação em  $\delta = 7,28$ .

Quando irradiado o duplete em  $\delta = 8,44$ , referente ao hidrogênio H-4, a metoxila em  $\delta = 4,07$  teve um efeito Overhauser nuclear, implicando está próxima ao H-4, sendo a única possibilidade ser a metoxila do carbono C-11, como mostrado na Figura 13.



**Figura 13:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ). Experimento de diferença de *noe* (NOEdiff) do composto **[5]** com irradiação em  $\delta = 8,44$ .

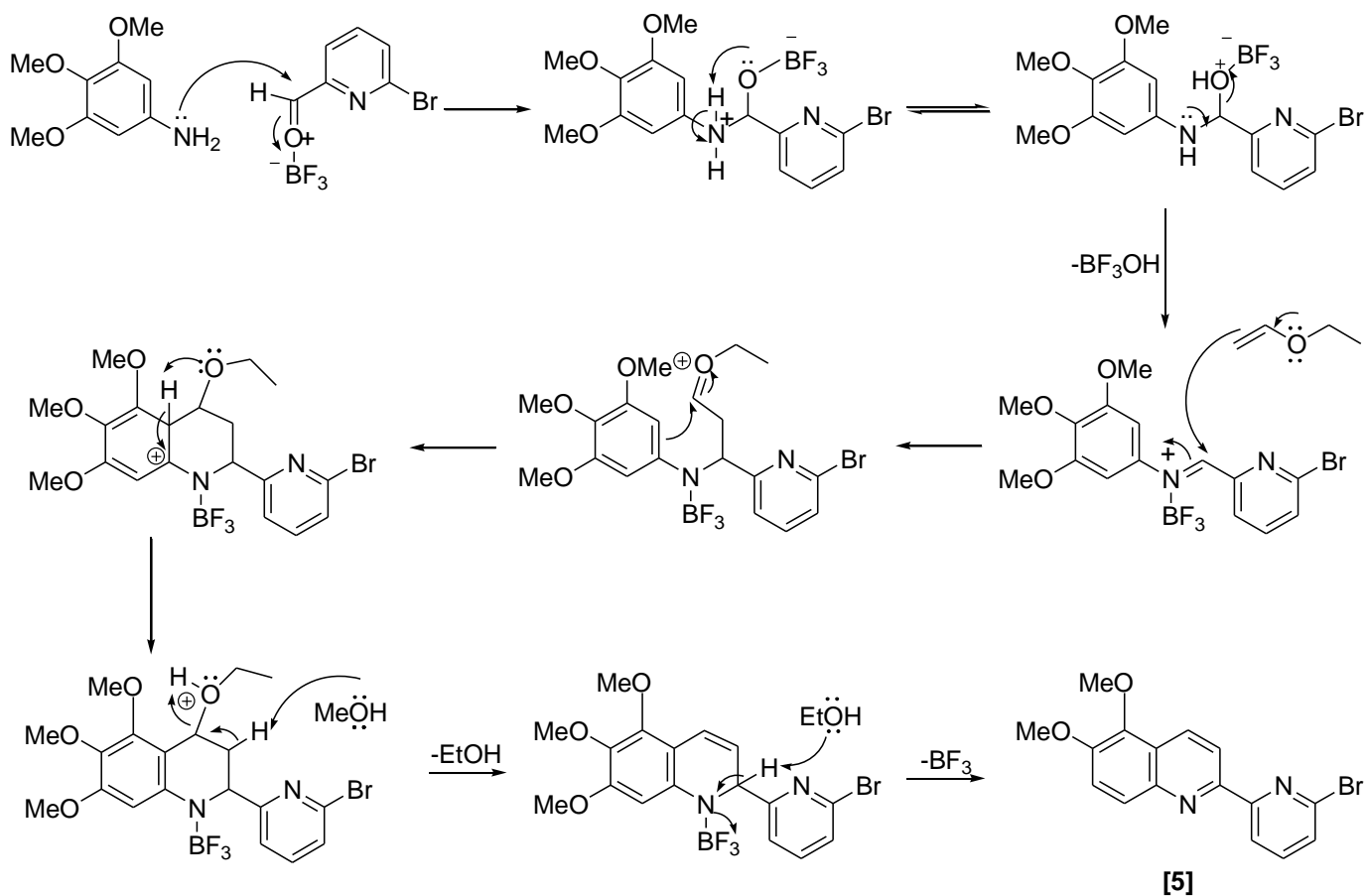
Os duplos dupletos em  $\delta = 7,49$  e  $8,53$  ( $J_{5',4'} = J_{3',4'} = 7,8$  Hz e  $J_{5',3'} = J_{3',5'} = 0,9$  Hz) são referentes aos hidrogênios H-5' e H-3', com acoplamentos *orto* e *meta* respectivamente. O tripleto em  $\delta = 7,67$  refere-se ao hidrogênio H-4', que possui deslocamento *orto* com os hidrogênios H-3' e H-5' igual a  $J = 7,8$  Hz. Por último, o hidrogênio H-3 aparece em  $\delta = 8,37$  como um dupletos, acoplando-se com H-4 com  $J = 8,7$  Hz (acoplamento *orto*).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **[5]** (Figura 14), os carbonos das metoxilas aparecem em  $\delta = 56,05$  (C-13),  $61,21$  (C-12) e  $61,55$  (C-11). Estes sinais puderam ser diferenciados por meio da interpretação do mapa de contornos HETCOR (Figura 15), assim como todos os outros carbonos hidrogenados:  $\delta = 104,26$  (C-8),  $116,71$  (C-3),  $120,11$  (C-3'),  $128,01$  (C-5'),  $131,13$  (C-4) e  $139,06$  (C-4').

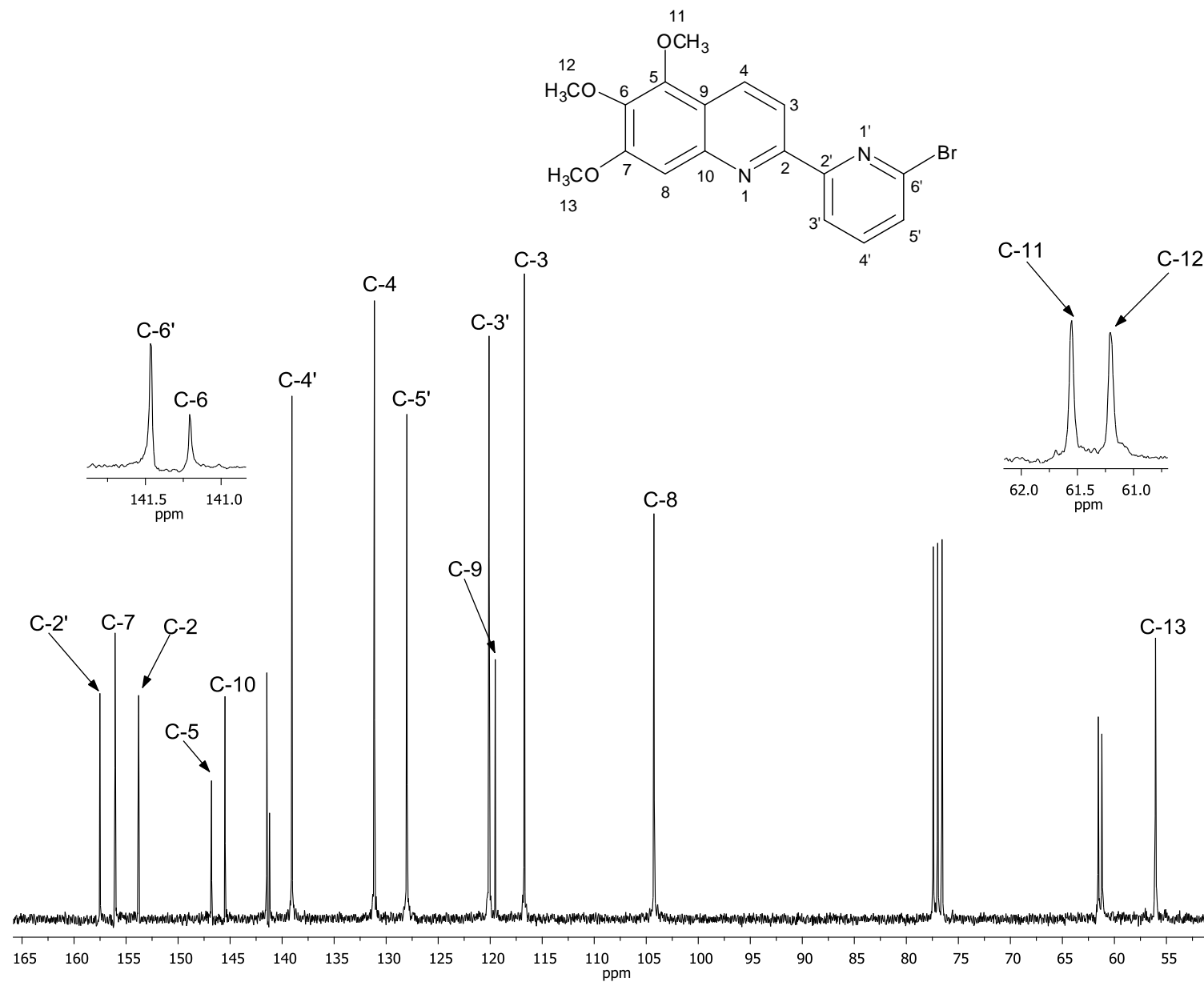
Os carbonos não hidrogenados só puderam ser diferenciados de forma segura com a interpretação do mapa de contornos COLOC, como é mostrado na Figura 16. Os deslocamentos destes hidrogênios foram:  $\delta = 119,51$  (C-9), 141,21 (C-6), 141,46 (C-6'), 145,49 (C-10), 146,79 (C-5), 153,79 (C-2), 156,06 (C-7) e 157,51 (C-2').

A fórmula molecular da piridilquinolina [5] foi confirmada no espectro de massas (Figura 17), que apresenta o pico do íon molecular  $[M^+]$  em  $m/z = 374$ , sendo este o sinal mais intenso do espectro (pico base). Isso ocorre devido à molécula apresentar uma alta conjugação de anéis aromáticos, sendo estável. Há também a presença do pico em  $m/z 376$  ( $[M+2]^+$ ), com intensidade relativa de 86%, que confirma presença do átomo bromo.

No esquema 16 é proposto o mecanismo para formação das piridilquinolinas. Na primeira etapa, ocorre o ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio da anilina na carbonila protonada do 2-piridinocarbaldeído, levando à formação do íon imínio. Em seguida, o íon imínio sofre o ataque nucleofílico da dupla ligação (rica em elétrons) do etil vinil éter, formando um carbocátion. Por fim, ocorre a perda de EtOH e H<sub>2</sub>, e a consequente aromatização do anel contendo o átomo de nitrogênio, formando o composto [5].



**Esquema 16:** Proposta mecânica baseado na proposta descrita para reação de Povarov (FENG, *et al.*, 2010).



**Figura 14:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto [5].

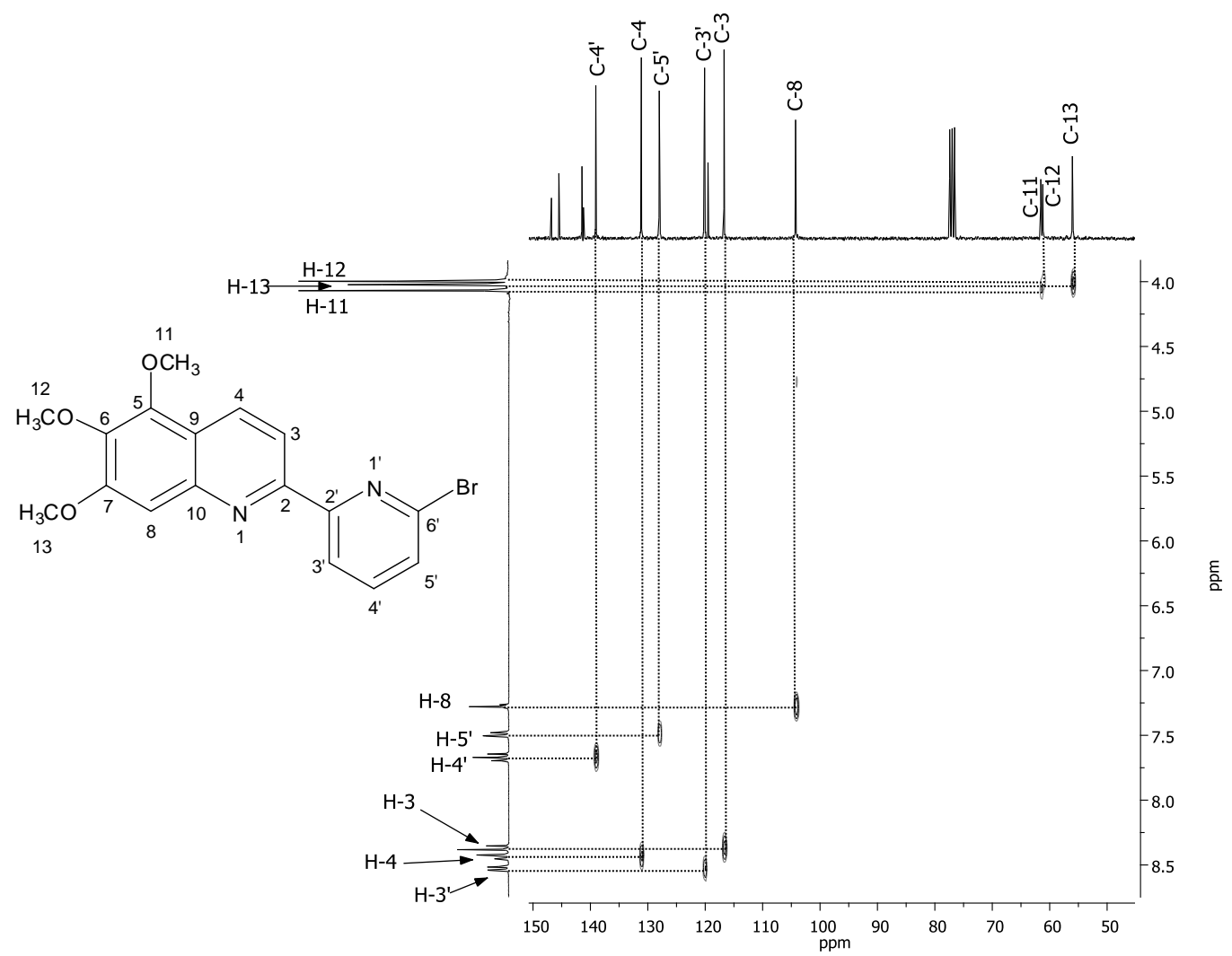
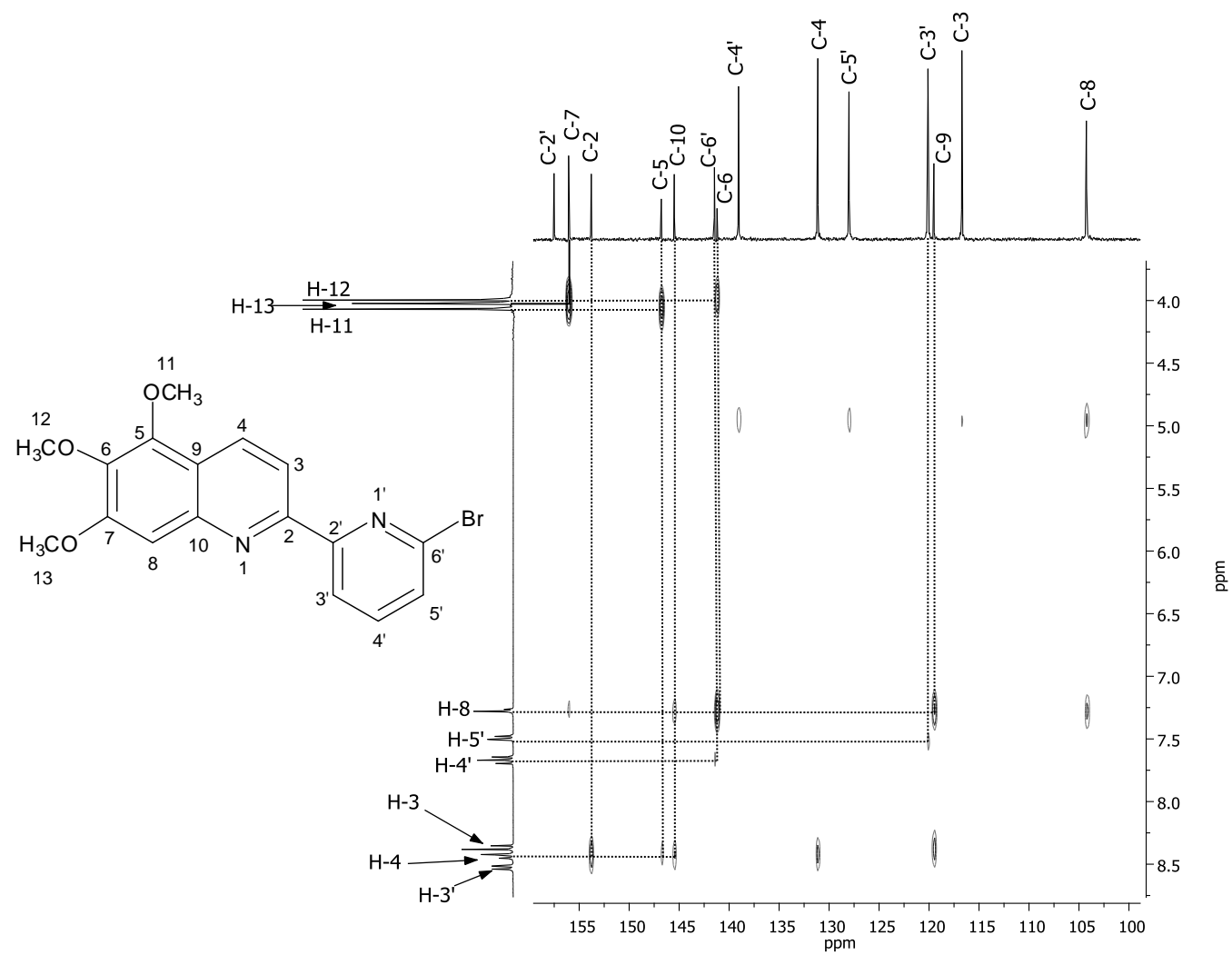


Figura 15: Mapa de contornos HETCOR do composto [5].



**Figura 16:** Mapa de contornos COLOC do composto [5].

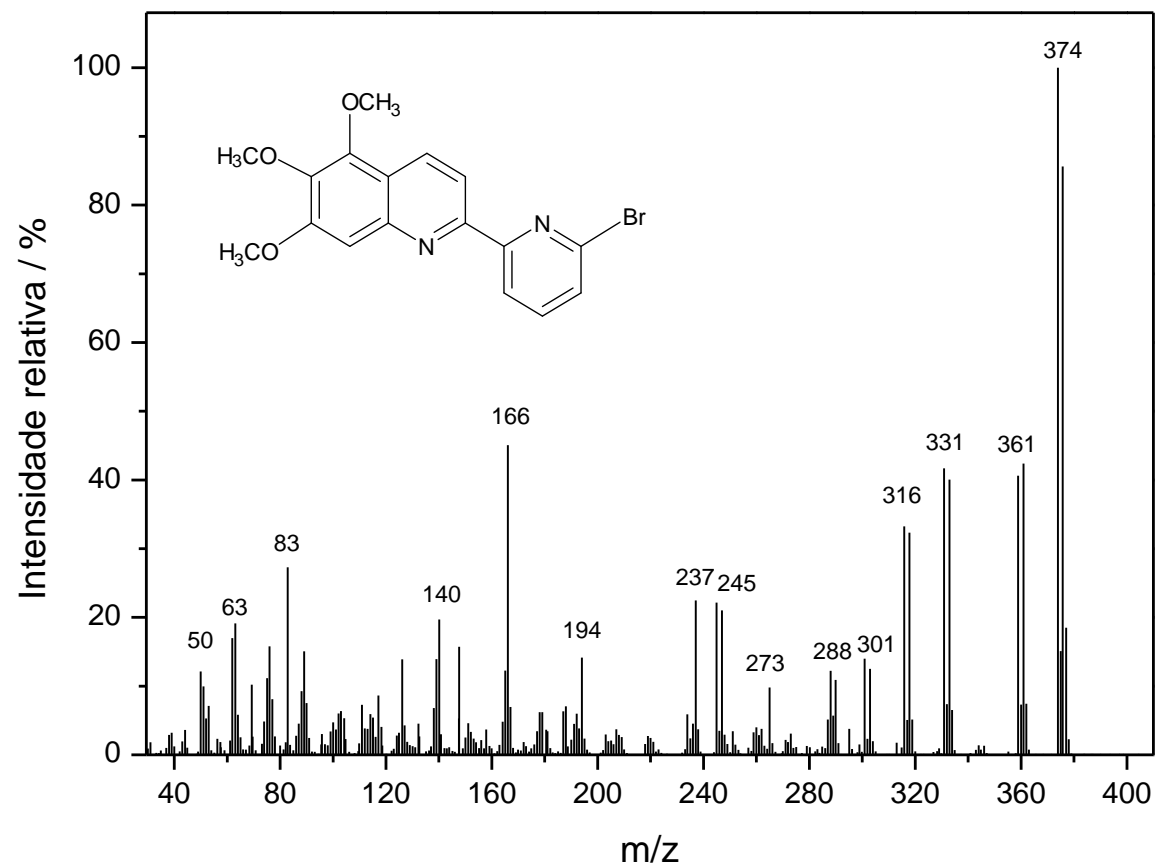


Figura 17: Espectro de massas do composto [5].

#### 4. CONCLUSÃO

Em vista dos argumentos apresentados neste trabalho de dissertação, destacam-se algumas observações e conclusões a respeito da metodologia apresentada, ou seja, desta nova metodologia para a obtenção das piridilquinolinas. Comparando-a com a única metodologia encontrada na literatura descrita por KOUZNETSOV *et al.*, (2012), é possível destacar suas vantagens, pois além de apresentar melhores rendimentos, utiliza-se uma menor quantidade molar de alqueno e há um decréscimo do solvente empregado na reação (acetonitrila), tornando o processo menos dispendioso e economicamente mais favorável.

Esta nova metodologia é bem simples e eficiente, possibilitando o uso de reagentes de fácil acessibilidade comercial, permitindo assim um alto grau de diversificação estrutural e a obtenção de compostos diferenciados com bons rendimentos.

Finalizando, externa-se a esperança que este trabalho possa cumprir sua missão e seus objetivos, vindo a tornar-se um guia de orientação e consulta a ser utilizado pela comunidade científica.

## 5. PERSPECTIVAS FUTURAS

Diante da facilidade de obtenção das piridilquinolinas e dos bons rendimentos alcançados, é interessante que se dê continuidade a esse tipo de investigação, para que novas moléculas possam ser sintetizadas e posteriormente avaliar suas possíveis atividades biológicas, seja na área da agroquímica, como pesticidas orgânicos, farmacológica e medicinal. Assim, como futuros desenvolvimentos sugerem-se:

- Comparar e avaliar a reação em líquido iônico frente a solventes orgânicos tradicionais;
- Comparar e avaliar a influência de substituintes doadores e retiradores de elétrons, por meio das relações estrutura-atividade quantitativas (QSAR).
- Comparar e avaliar a aplicabilidade de diversos ácidos de Lewis na reação.
- Reação com o uso de micro-ondas, que permite que as reações sejam efetuadas muito mais rapidamente em comparação com métodos convencionais de aquecimento e, muitas vezes resultando em aumento de rendimento do produto.
- Realizar reações sem solvente, na tentativa de desenvolver um processo ambientalmente aceitável na busca dos preceitos da química verde.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa: Editora UFV, 2007. 189p.

BIGINELLI, P. "Ethyl acetoacetate aldehydeuramide". **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** 24, p.1317, 1891

BOGER, D. L.; YASUDA, M.; MITSCHER, L. A.; DRAKE, S. D.; KITOS, P. A.; THOMPSON, S. C. Streptonigrin and Lavendamycin partial structures. Probes for the minimum, potent pharmacophore of Streptonigrin, Lavendamycin, and synthetic quinoline-5,8-diones. **J. Med. Chem.**, 30, p. 1918-1928, 1987.

DOBBELAAR, P. H.; MARZABADI, C. H. Povarov reactions of exo-glycals: preparation of C-linked, quinoline analogues. **Tetrahedron**. 67, p. 9273-9282, 2011.

DÖMLING, A. "Multicomponent reactions - Superior chemistry technology for the new millennium". **Org. Chem. Highlights**, 2005.

FENG, X. M.; XIE, M. S.; CHEN, X. H.; ZHU, Y.; GAO, B.; LIN, L. L.; LIU, X. H. Asymmetric Three-Component Inverse Electron-Demand Aza-Diels–Alder Reaction: Efficient Synthesis of Ring-Fused Tetrahydroquinolines. **Angew. Chem. Int. Ed.** 49, p. 3799–3802, 2010.

GODARD, A.; ROCCA, P.; FOURQUEZ, J. M.; ROVERA, J. C.; MARSAIS, F.; QUÉGUINER, G. Convergent synthesis of Streptonigrin and Lavendamycin analogues. **Tetrahedron Lett.** 34 (79), p. 7919-7922, 1993.

GLUSHKOV, V. A.; TOLSTIKOV, A. G. Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction. **Russ. Chem. Rev.** 77 (2), p. 137-159, 2008.

HANTZSCH, A. "Synthesis of pyridine derivatives from ethyl acetoacetate and aldehydammonia". **Liebigs Ann. Chem.** 215, p.1, 1882.

HARTLEY, D. L.; SPEEDIE M. K. A tryptophan C-methyltransferase involved in streptonigrin biosynthesis in *Streptomyces flocculus*. **Biochem. J.** 220, p. 309-313, 1984.

KOBAYASHI, S.; BUSUJIMA, T.; NAGAYAMA, S. Ln(OTf)<sub>3</sub>- or Cu(OTf)<sub>2</sub>-catalyzed Mannich-type Reactions of Aldehydes, Amines, and Silyl Enolates in Micellar Systems. Facile Synthesis of  $\beta$ -Amino Ketones and Esters in Water. **Synlett**, p. 545–546, 1999.

KOUZNETSOV, V. V.; MÉNDEZ, L. Y. V.; GÓMEZ, C. M. M. Review. **Curr. Org. Chem.** (9), p. 141–161, 2005.

KOUZNETSOV, V. V.; GÓMEZ, C. M. M.; DERITA, M. G.; SVETAZ, L.; OLMO, E. del.; ZACCHINO, S. A.; Synthesis and antifungal activity of diverse C-2

pyridinyl and pyridinylvinyl substituted quinolines. **Bioorg. Med. Chem.** 20, p. 6506–6512, 2012.

KHAN, A. B.; DAS, D. K.; KHAN, MD. M. Ferric sulfate  $[\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ : an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of tetrahydroquinoline derivatives using Povarov reaction. **Tetrahedron Lett.** 52, p. 4539–4542, 2011.

MANNICH, C.; KROSCHE, W. “Condensation product of formaldehyde, ammonia, and antipyrine”. **Arch. Pharm.** 250, p.647, 1912.

MANNICH, C. “Synthesis of  $\beta$ -ketonic bases”. **J. Chem. Soc. Abstracts.** 112, p.634, 1917.

MICHAEL, J. P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. **Nat. Prod. Rep.** 24, p. 223–246, 2007.

PASSERINI, M. “Isonitriles II. Compounds with aldehydes or with ketones and monobasic organic acids”. **Gazz. Chim. Ital.** 51, p.181, 1921.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to spectroscopy: a guide for students of organic chemistry.** 3.ed. Harcourt College Publishers: Fort Worth, 2001. 579p.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. Purification of Laboratory Chemicals, 5th ed., **New York: Pergamon Press**, 1980.

RAMACHANDRAN, R.; JAYANTHI, S.; JEONG, Y. T. One-pot synthesis of highly diversified tetrahydropyridines by tandem condensation of aldehydes, amines, and  $\beta$ -ketoesters. **Tetrahedron**, 68, p. 363 - 369, 2012.

RAMOS, L. M.; TOBIO, A. Y. P. L.; SANTOS, M. R.; OLIVEIRA, H. C. B.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; OLIVEIRA, A. L.; NETO, B. A. D. Mechanistic Studies on Lewis Acid Catalyzed Biginelli Reactions in Ionic Liquids: Evidence for the Reactive Intermediates and the Role of the Reagents. **J. Org. Chem.** 77, p. 10184–10193, 2012.

ROLFE, A.; PAINTER, T. O.; ASAD, N.; HUR, M. Y.; JEON, K. O.; BRZOZOWSKI, M.; KLIMBERG, S. V.; PORUBSKY, P.; NEUENSWANDER, B.; GERALD H. LUSHINGTON, G. H.; SANTINI, C.; HANSON, P. R.; Triazole-Containing Isothiazolidine 1,1-Dioxide Library Synthesis: One-Pot, Multi-Component Protocols for Small Molecular Probe Discovery. **ACS Comb. Sci.** 13, p. 511–517, 2011.

SADEGHI, B.; MIRJALILI, B. B. F.; HASHEMI, M. M.  $\text{BF}_3 \cdot \text{SiO}_2$ : an efficient reagent system for the one-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles. **Tetrahedron Lett.** 49, p. 2575–2577, 2008.

SALVI, P.P.; MANDHARE, A.M.; SARTAPE, A.S.; PAWAR, D.K.; HAN, S.H.; KOLEKAR, S.S. Brønsted acidic ionic liquids promoted cyclocondensation reaction: Synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthene. **C. R. Chimie**, 14, p. 883–886, 2011.

SHABAAN, S.; BA, L. A.; ABBAS, M.; BURKHOLZ, T.; DENKERT, A.; GOHR, A.; WESSJOHANN, L. A.; SASSE, F.; WEBER, W.; JACOB, C. "Multicomponent reactions for the synthesis of multifunctional agents with activity against cancer cells". **Chem. Commun.** p. 4702, 2009.

SHINDOH, N.; TOKUYAMA, H.; TAKEMOTO, Y., TAKASU, K. Auto-Tandem Catalysis in the Synthesis of Substituted Quinolines from Aldimines and Electron-Rich Olefins: Cascade Povarov-Hydrogen-Transfer Reaction. **J. Org. Chem.** 73, p. 7451-7456, 2008.

STRECKER, A. "The artificial synthesis of lactic acid and a new homologue of glycine". **Liebigs Ann. Chem.** 75, p.27,1850.

TOLLENS, B.; VAN MARLE, C. M. "On formaldehyde derivatives of acetophenone". **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** 36, p.1351, 1903.

UGI, I.; MEYR, R.; FETZER, U.; STEINBRÜCKNER, C. "Studies on isonitriles". **Angew. Chem.** 71, p.386, 1959.

VINCENT, F.; NGUYEN, M. T.; EMERLING, D. E.; KELLY, M. G.; DUNCTON, M. A. J.; Mining biologically-active molecules for inhibitors of fatty acid amide hydrolase (FAAH): Identification of phenmedipham and amperozide as FAAH inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 19, p. 6793–6796, 2009.

WARD, S. A.; BRAY, P. G.; MUNGTIN, M.; HAWLEY, S. R. Current views on the mechanisms of resistance to quinoline-containing drugs in *Plasmodium falciparum*. **Ann. Trop. Med. Parasitol.** 89, p. 121-124, 1995.

WEBER, L.; ILLGEN, K.; ALMSTETTER M. Discovery of new multicomponent reactions with combinatorial methods. **Synlett.** p. 366-374, 1999.

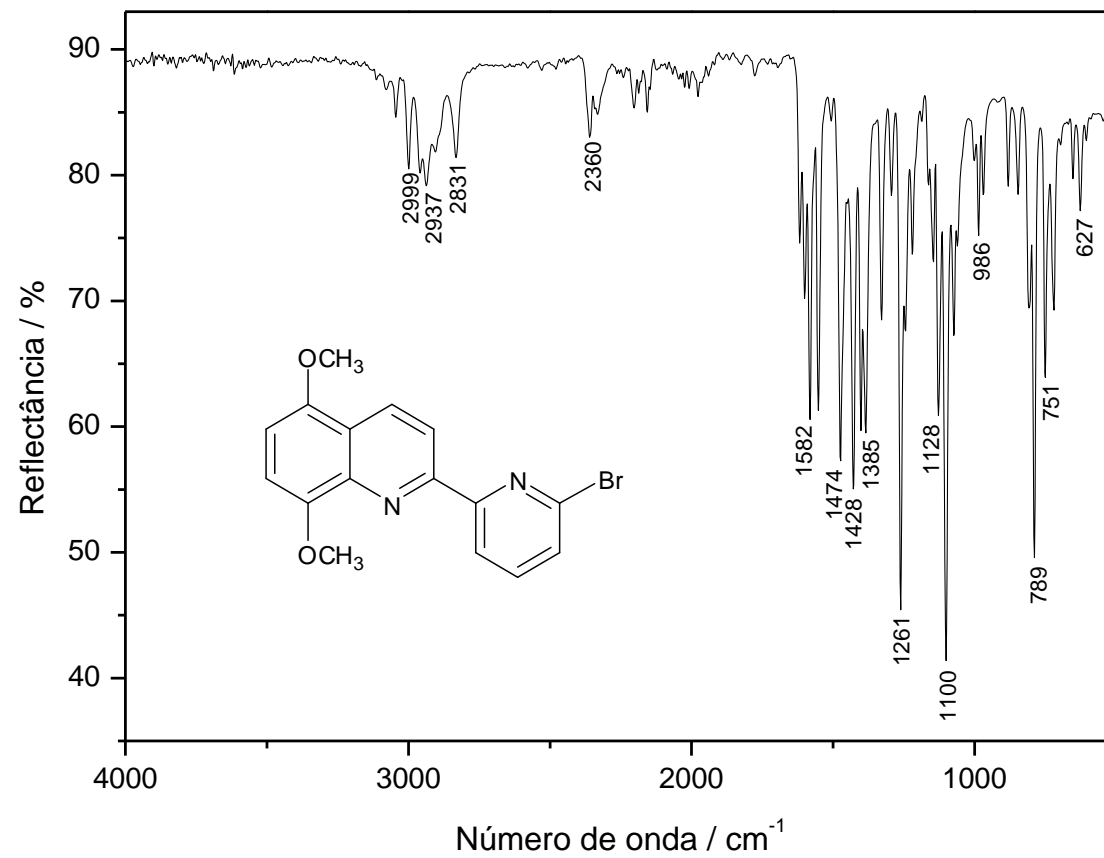
WEINREB, S. M.; BASHA, F. Z.; HIBINO, S.; KHATRI, N. A.; KIM, D.; PYE, W.E.; WU, T. T. Total synthesis of the antitumor antibiotic Streptonigrin. **J. Am. Chem. Soc.** 104. p. 536-544, 1982.

XIAO-HUA, C.; XIAO-YING, X.; HUA, L.; LIN-FENG, C., LIU-ZHU, G. Highly Enantioselective Organocatalytic Biginelli Reaction. **J. Am. Chem. Soc.** 128, p. 14802-14803, 2006.

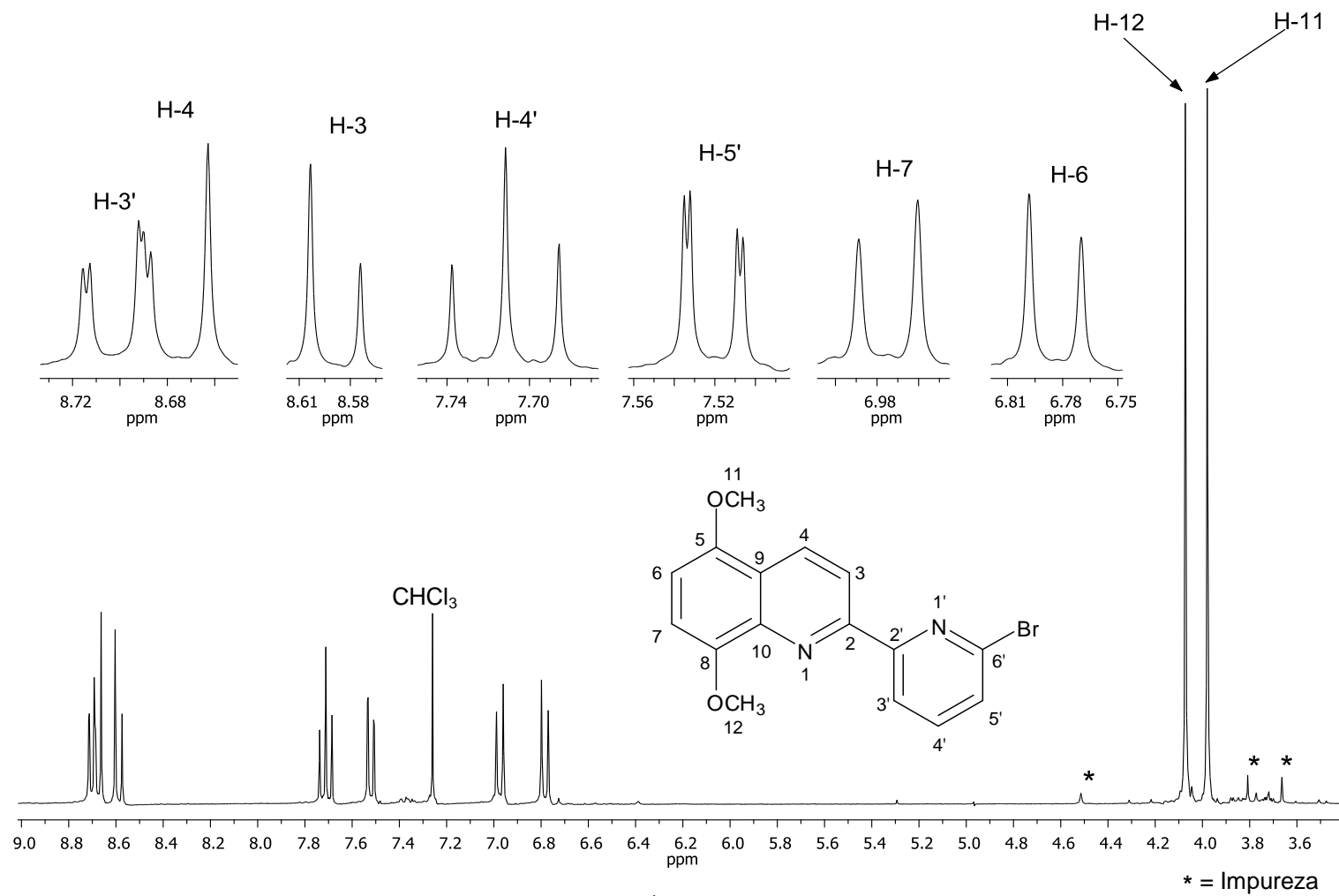
YAMASHKIN, S. A.; ORESHKINA, E. A. Traditional and modern approaches to the synthesis of quinoline systems by the Skraup and Doebner–Miller methods. **Chem. Heterocycl. Compd.** 42, p. 701–718, 2006.

ZHU, J.; BIENAYMÉ, H. "Multicomponent Reactions". 1a ed. **Weinheim**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2005.

## **7. ANEXOS**



**Figura 18:** Espectro no infravermelho do composto [6].



**Figura 19:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto [6].

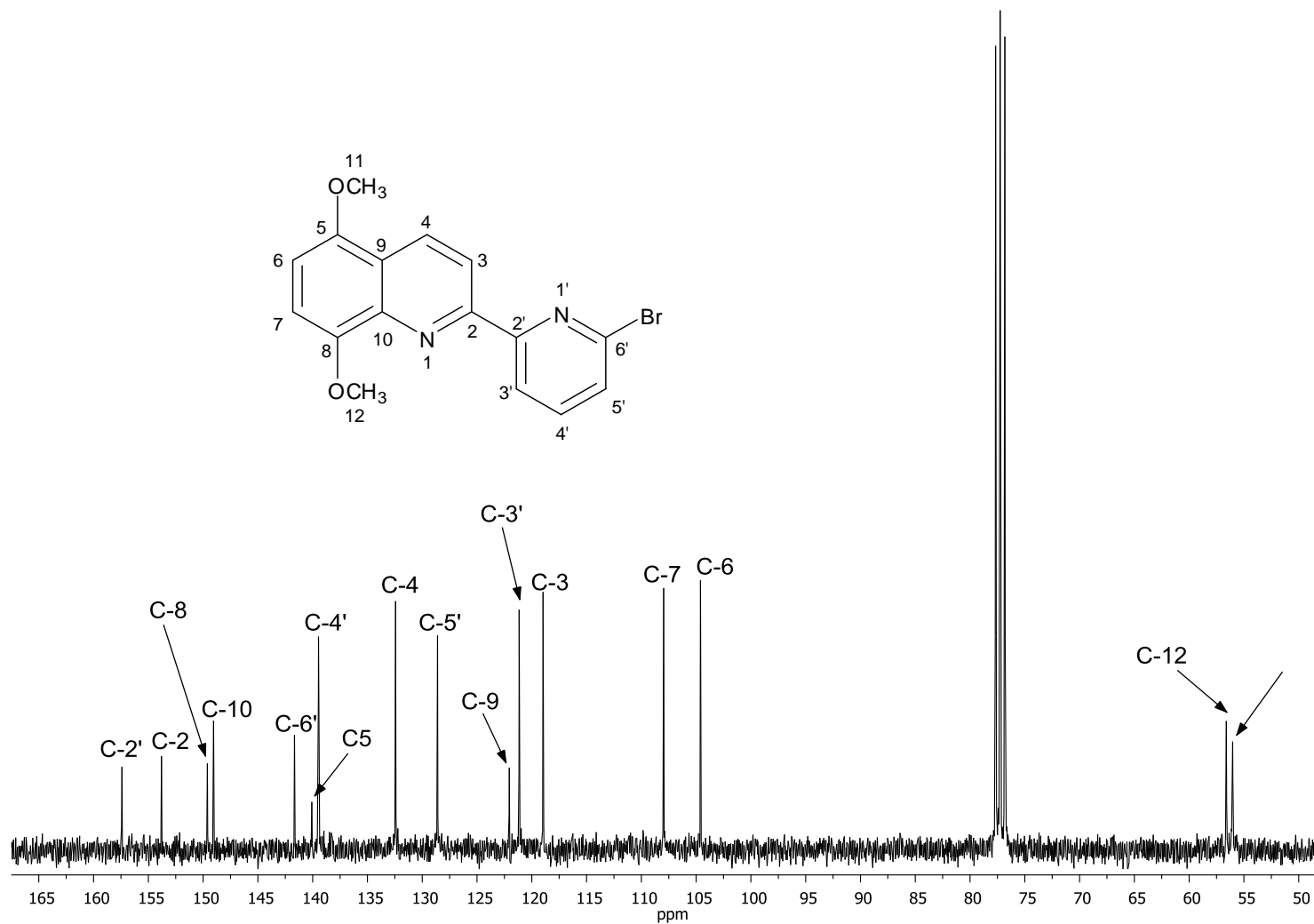


Figura 20: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto [6].

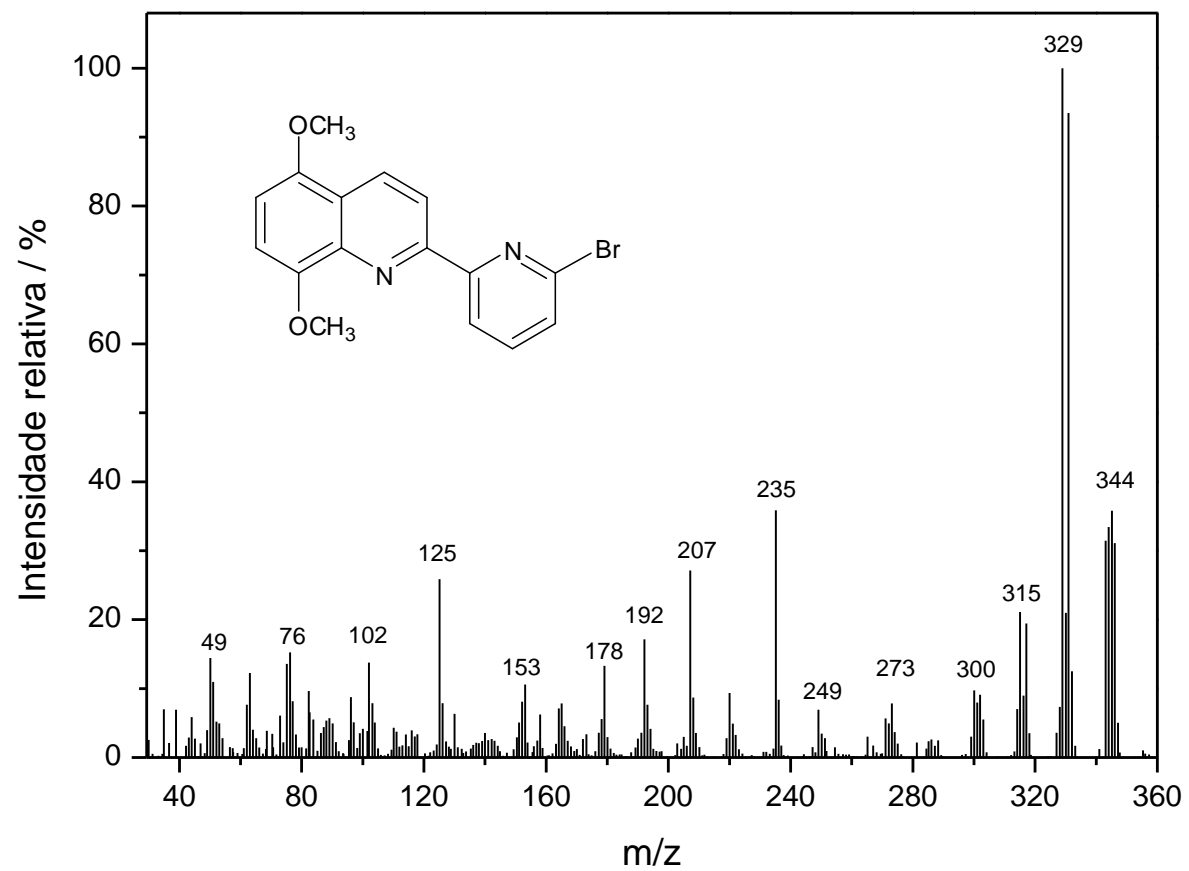
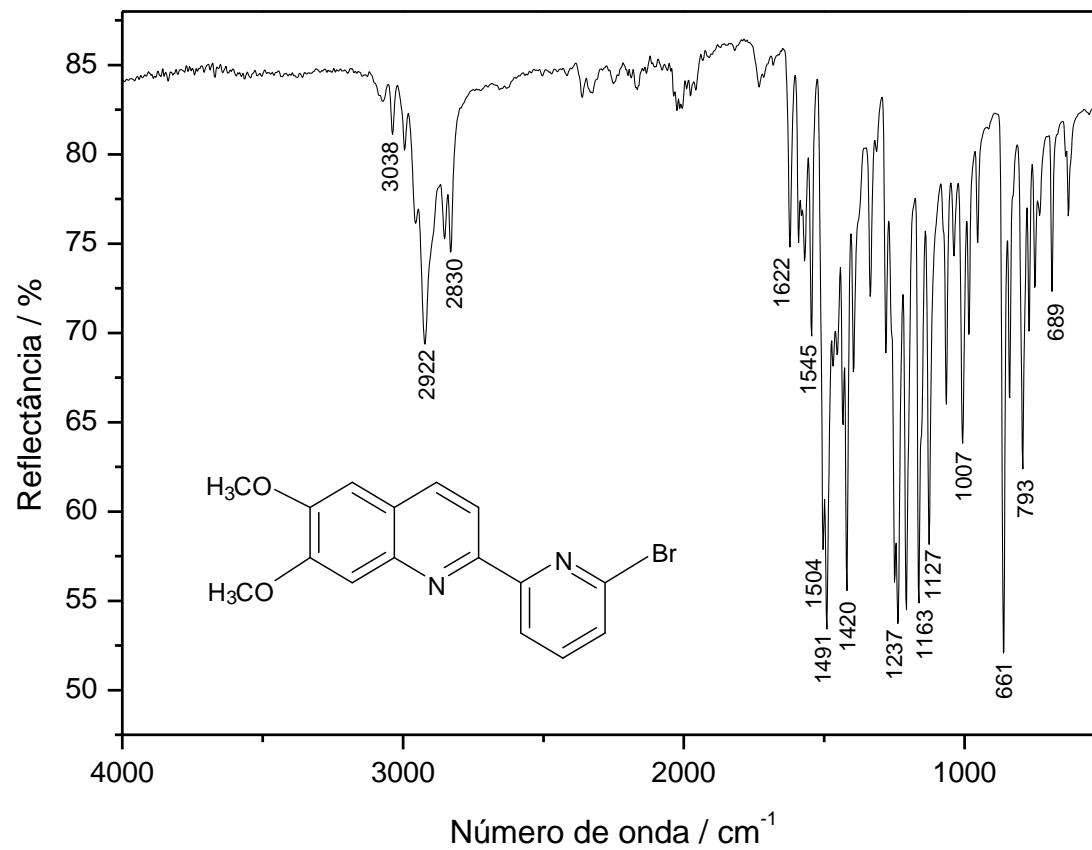


Figura 21: Espectro de massas do composto [6].



**Figura 22:** Espectro no infravermelho do composto [7].

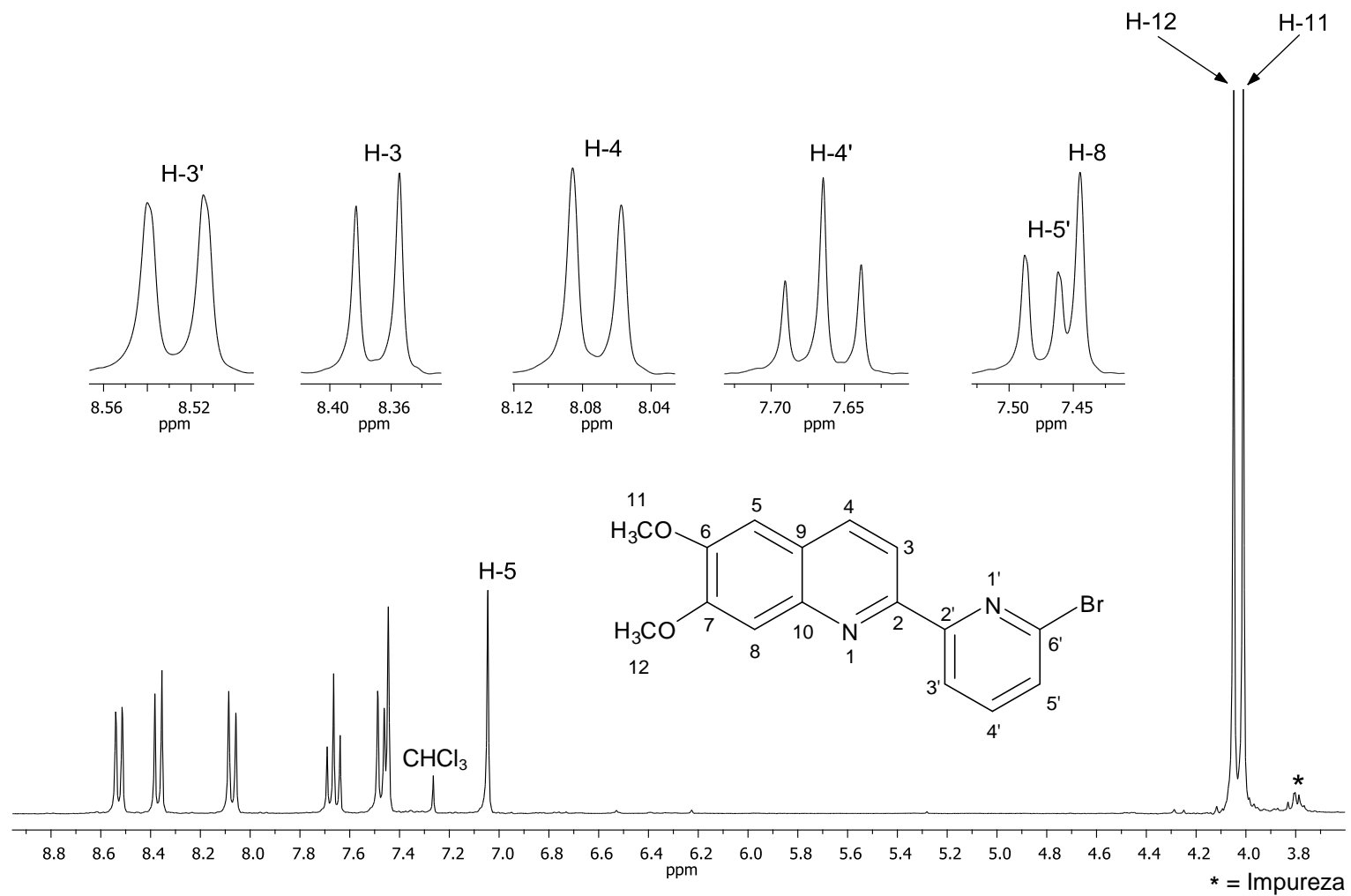


Figura 23: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto [7].

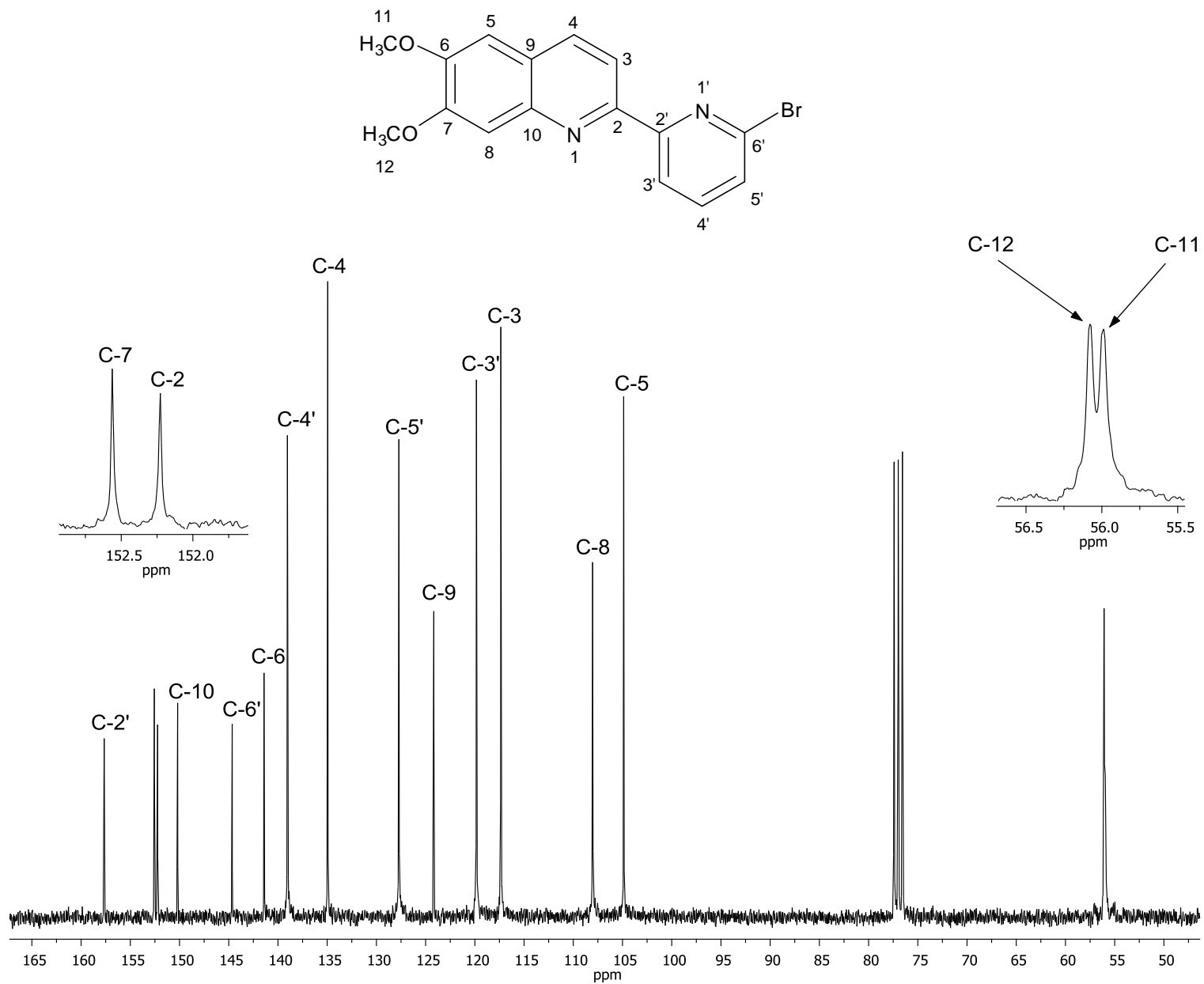
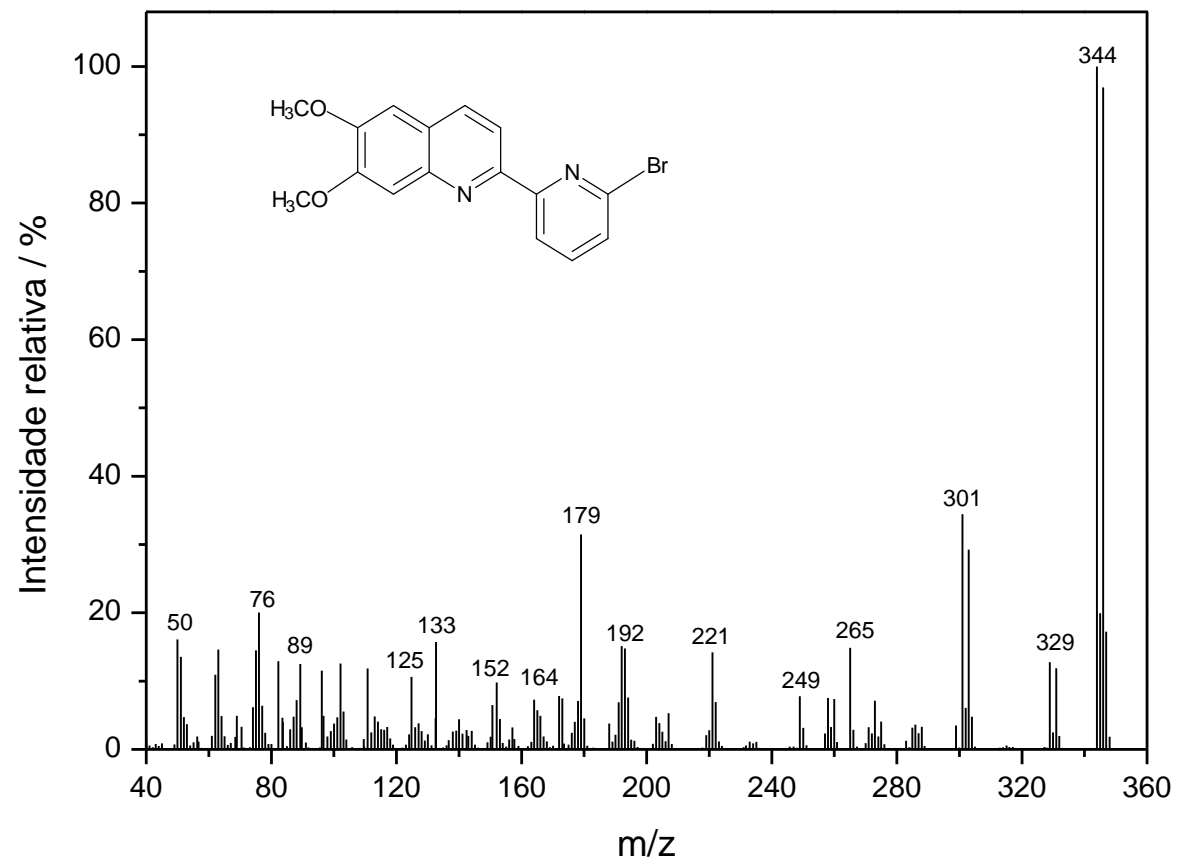
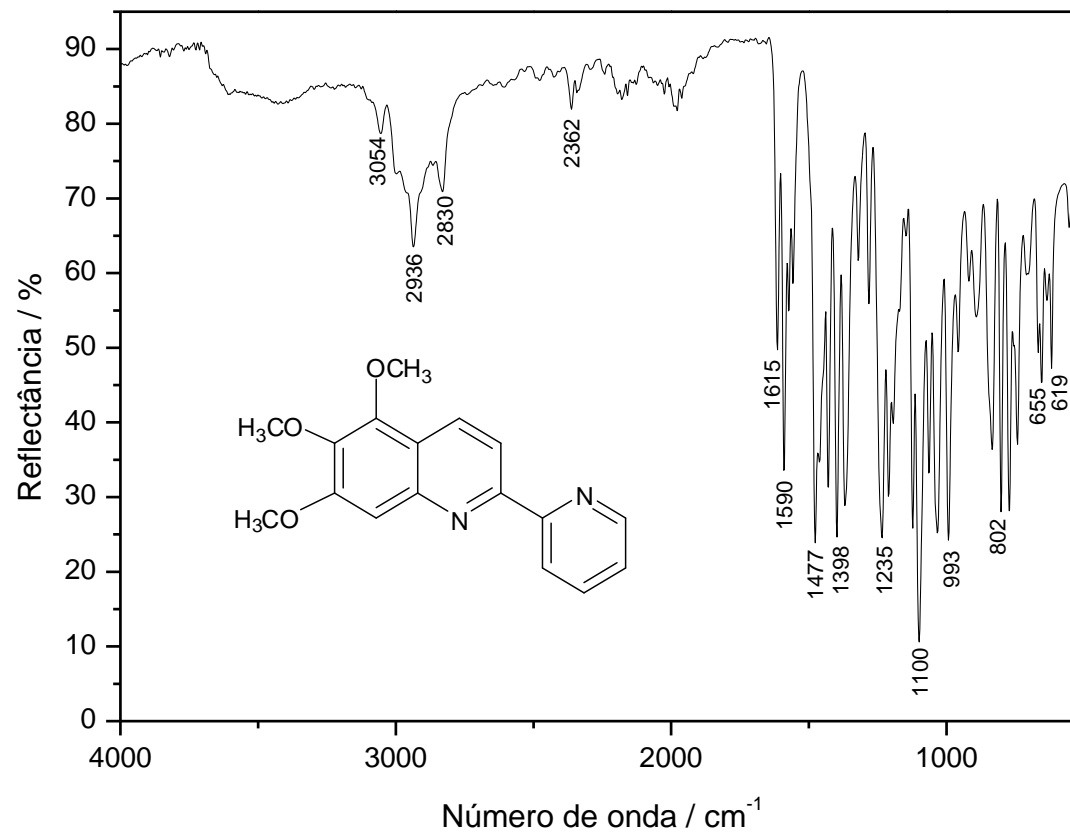


Figura 24: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto [7].



**Figura 25:** Espectro de massas do composto [7].



**Figura 26:** Espectro no infravermelho do composto [8].

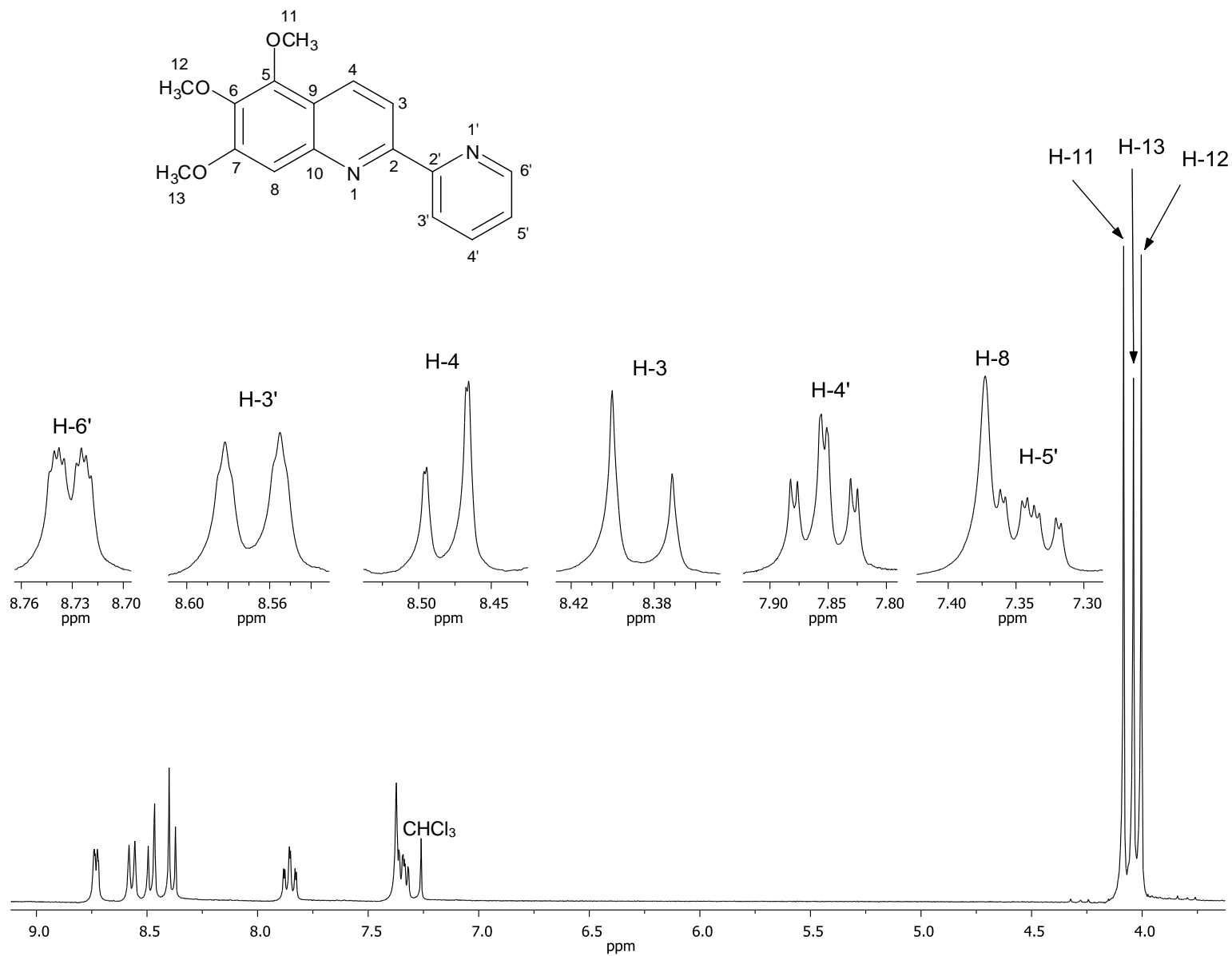
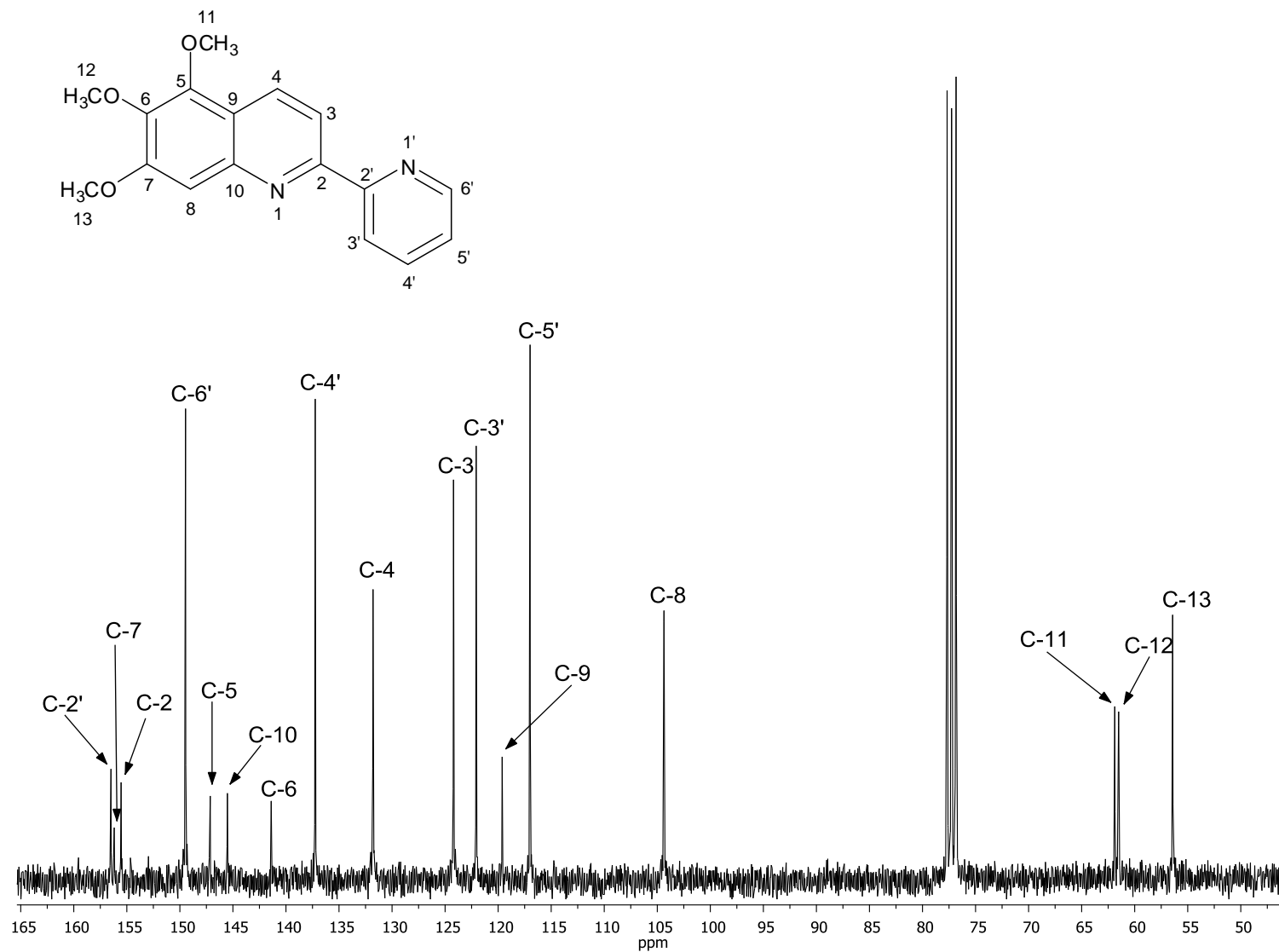
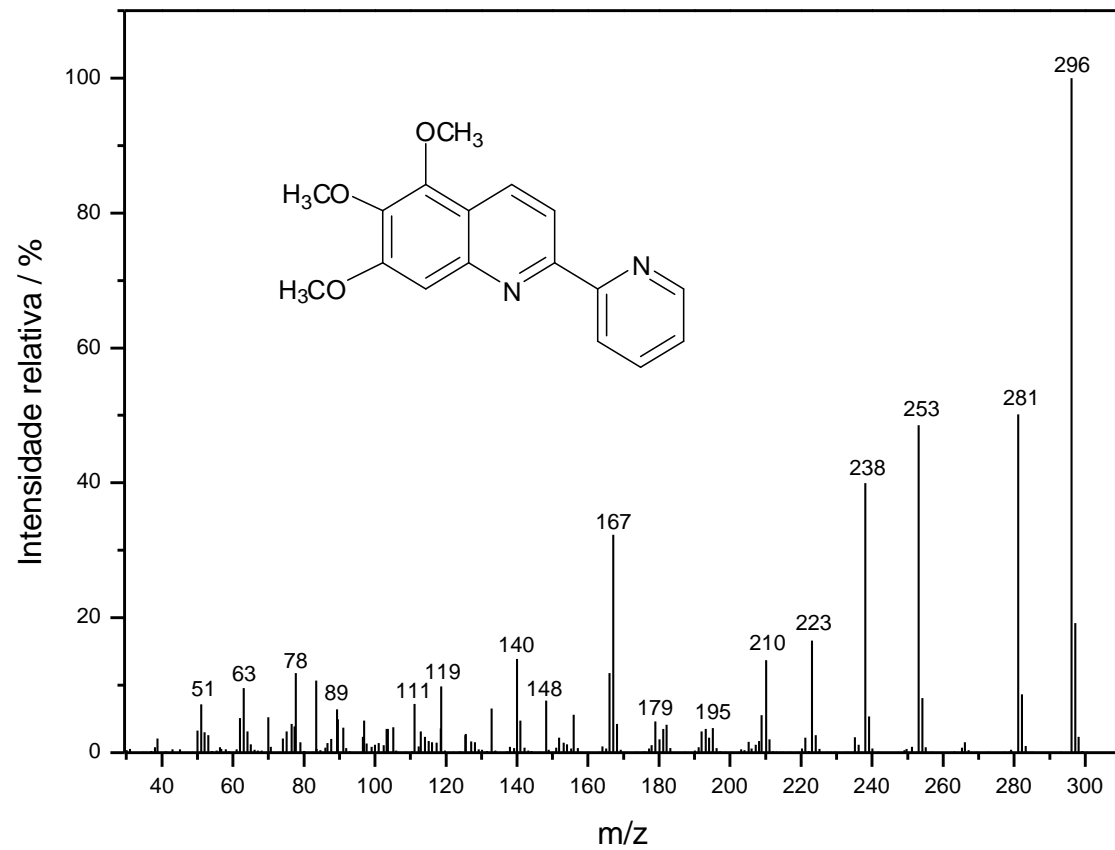


Figura 27: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto [8].



**Figura 28:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto [8].



**Figura 29:** Espectro de massas do composto [8].

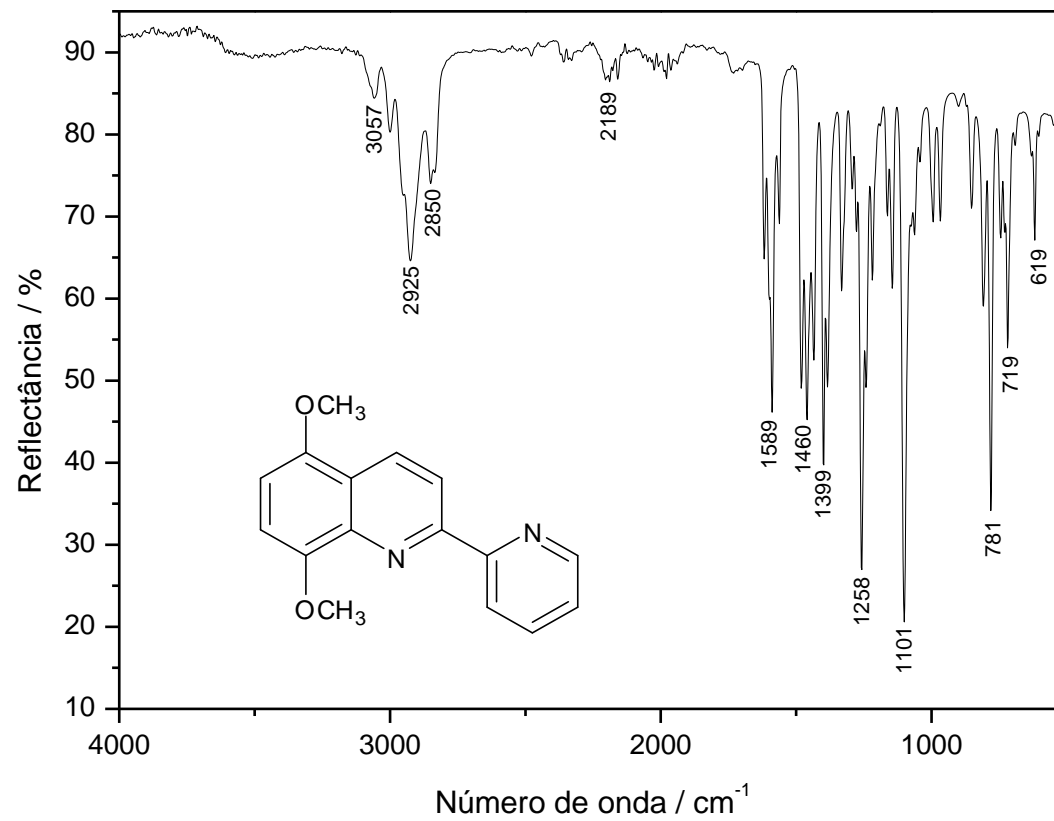


Figura 30: Espectro no infravermelho do composto [9].

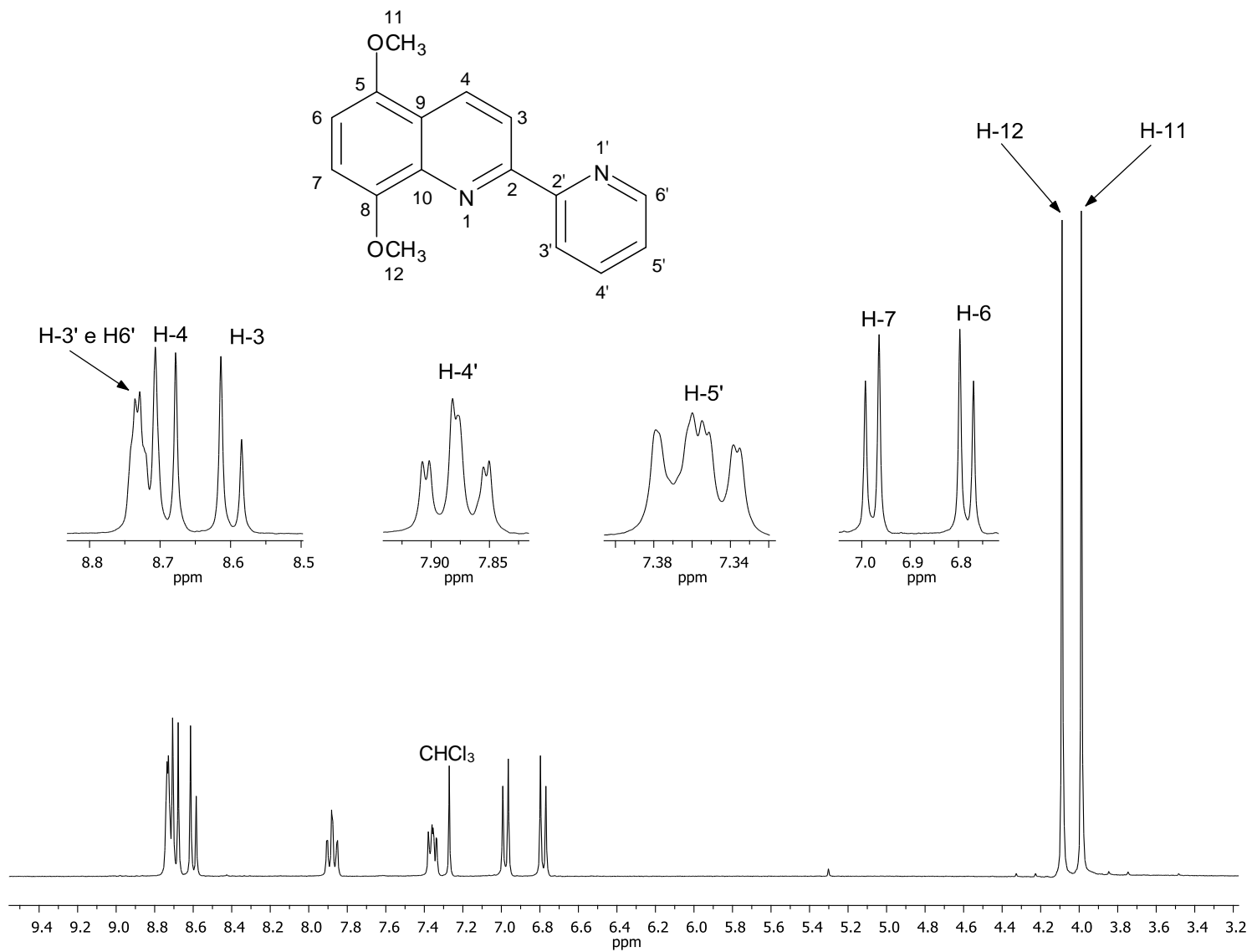


Figura 31: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto [9].

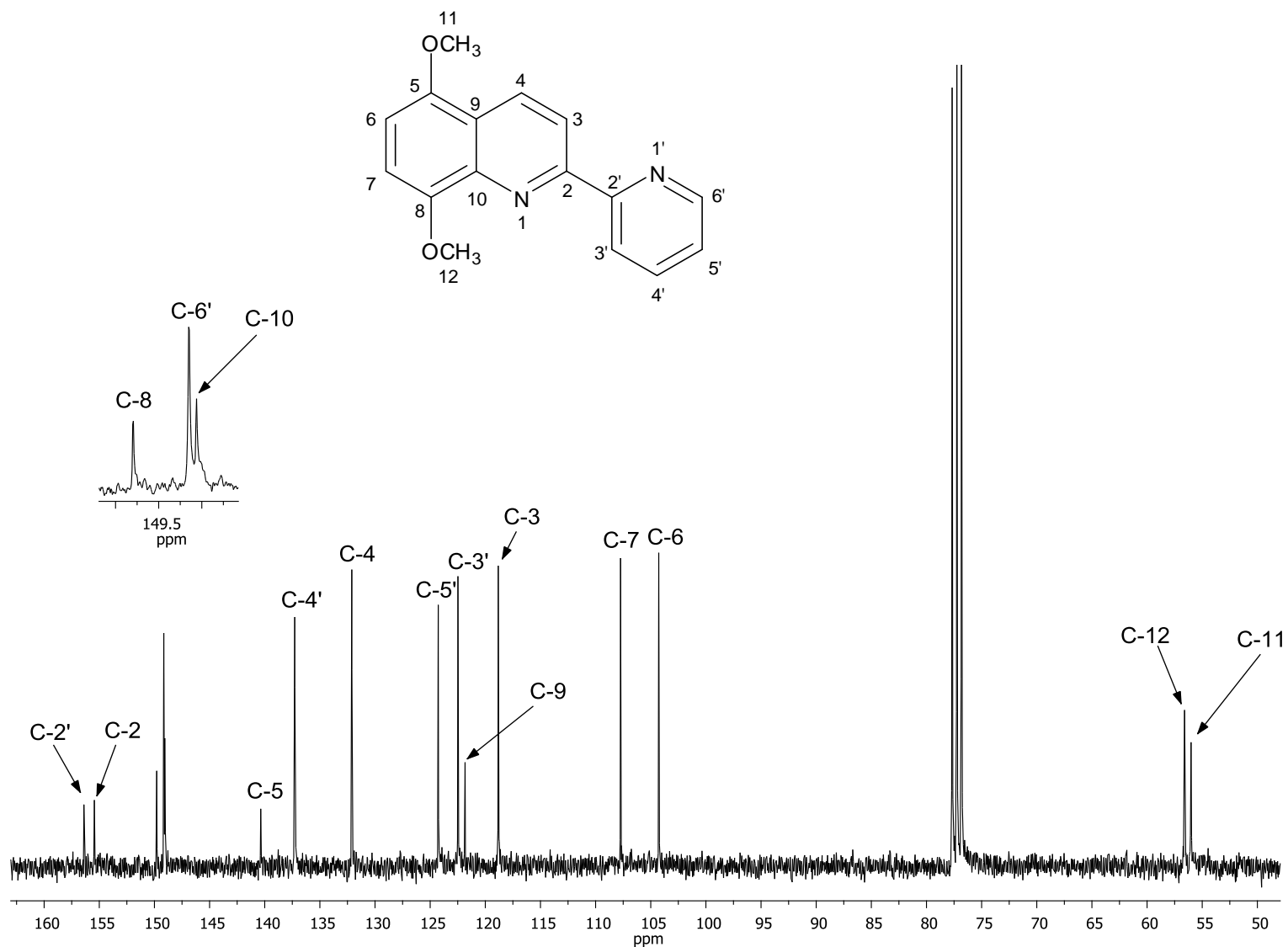
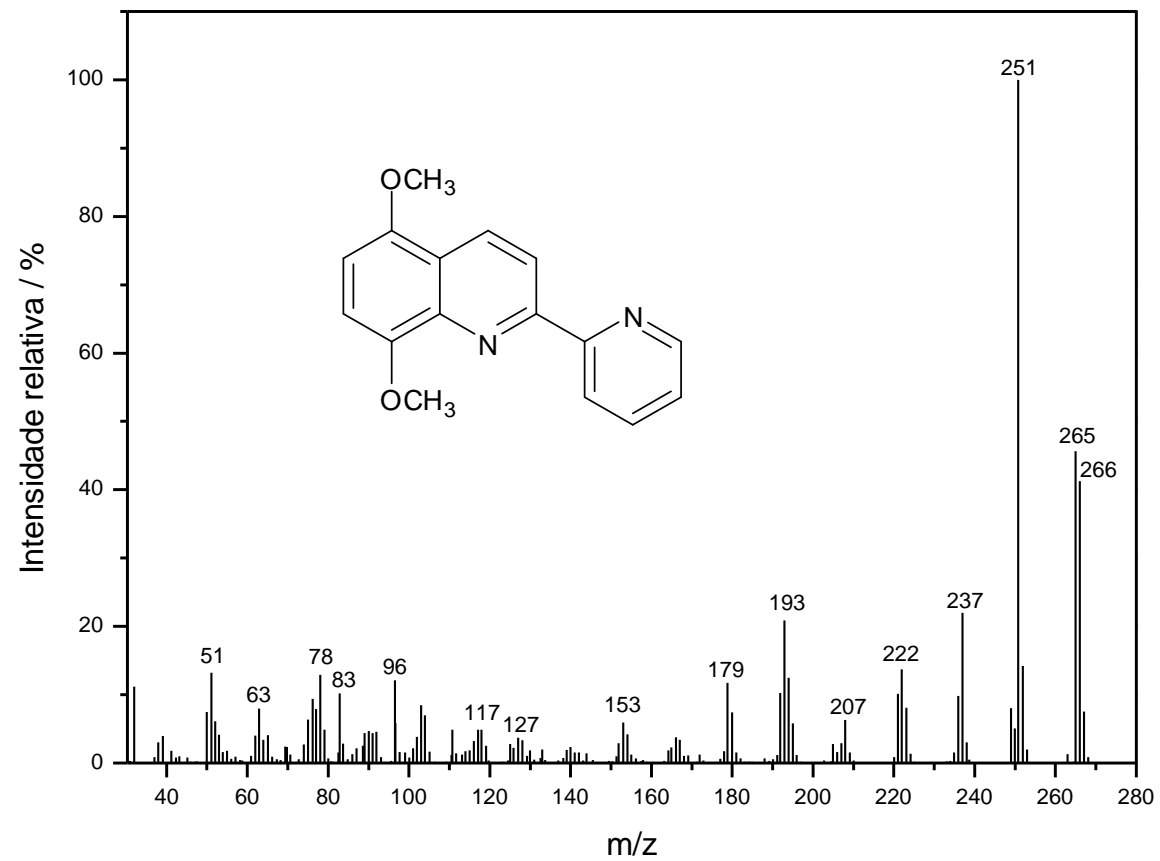
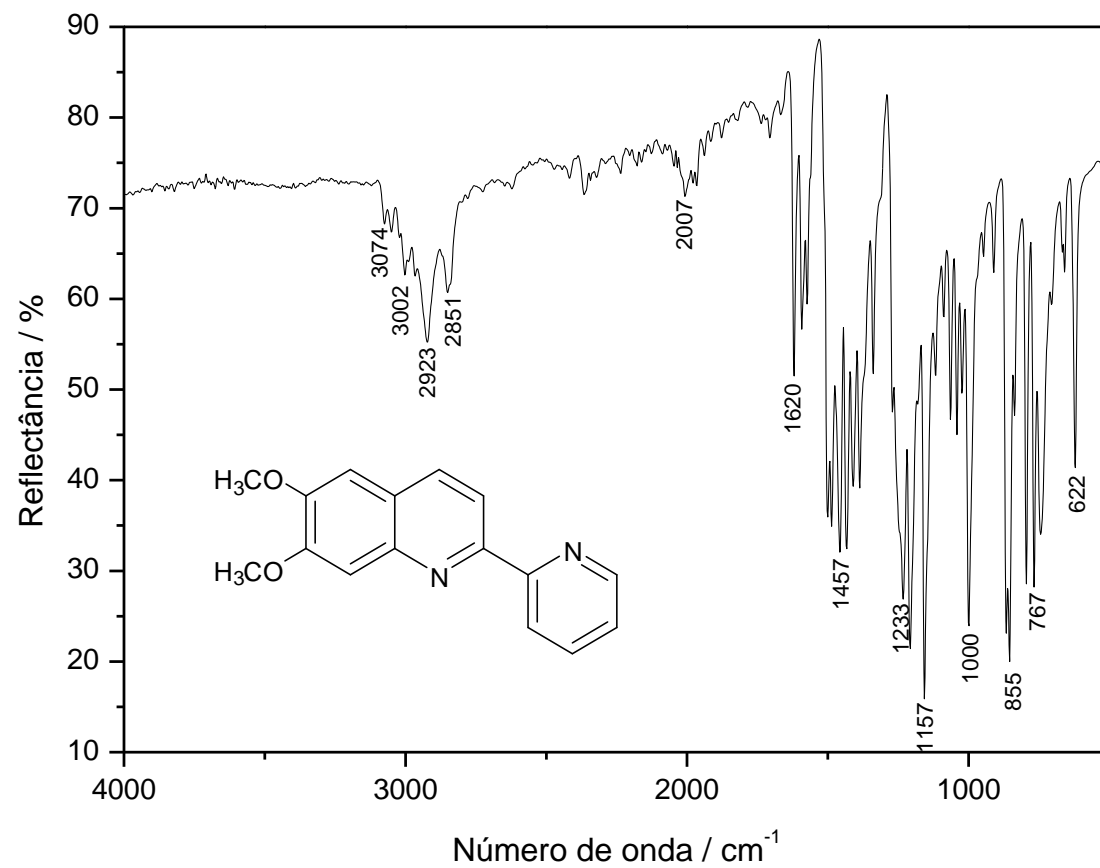


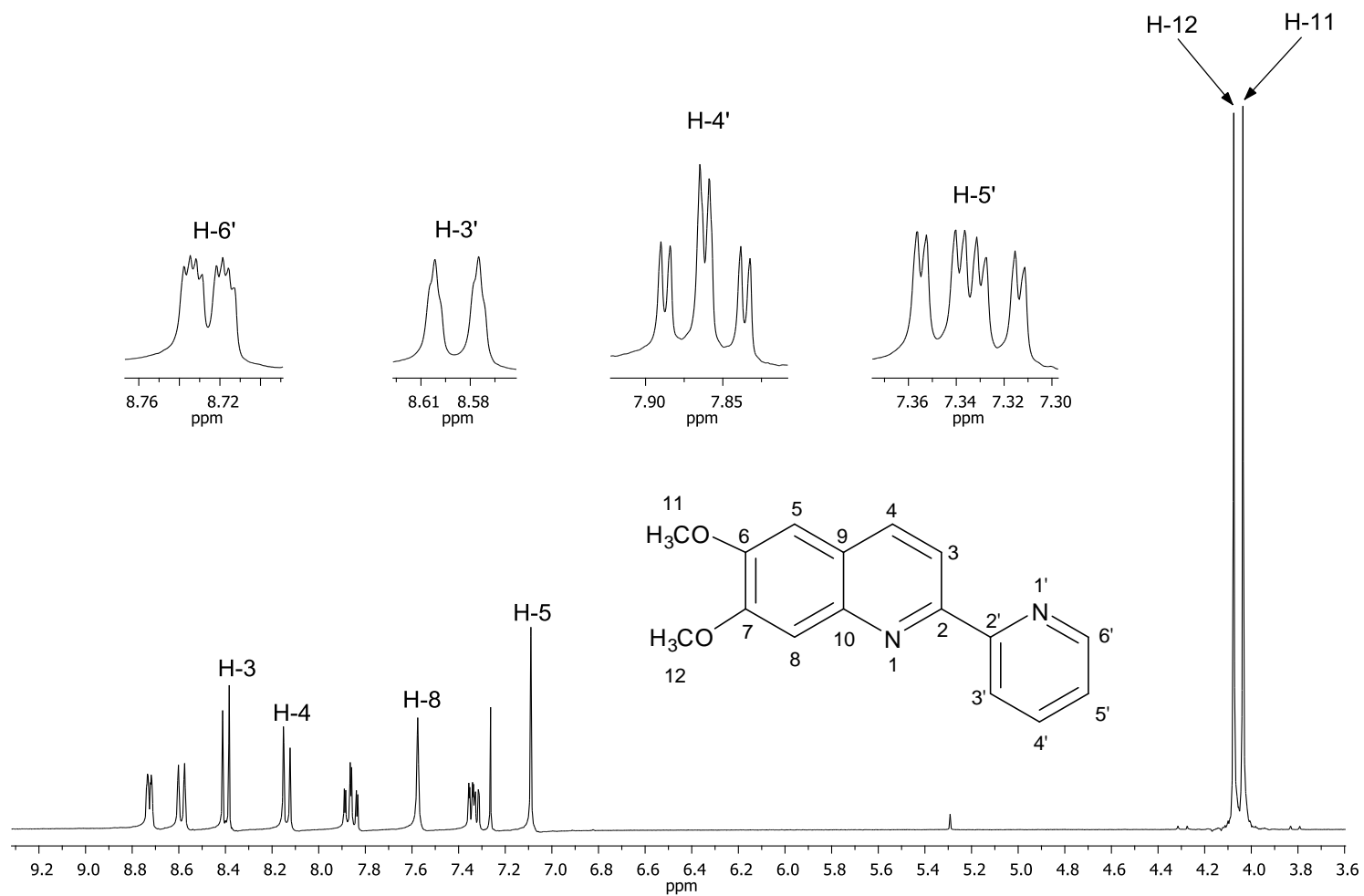
Figura 32: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto [9].



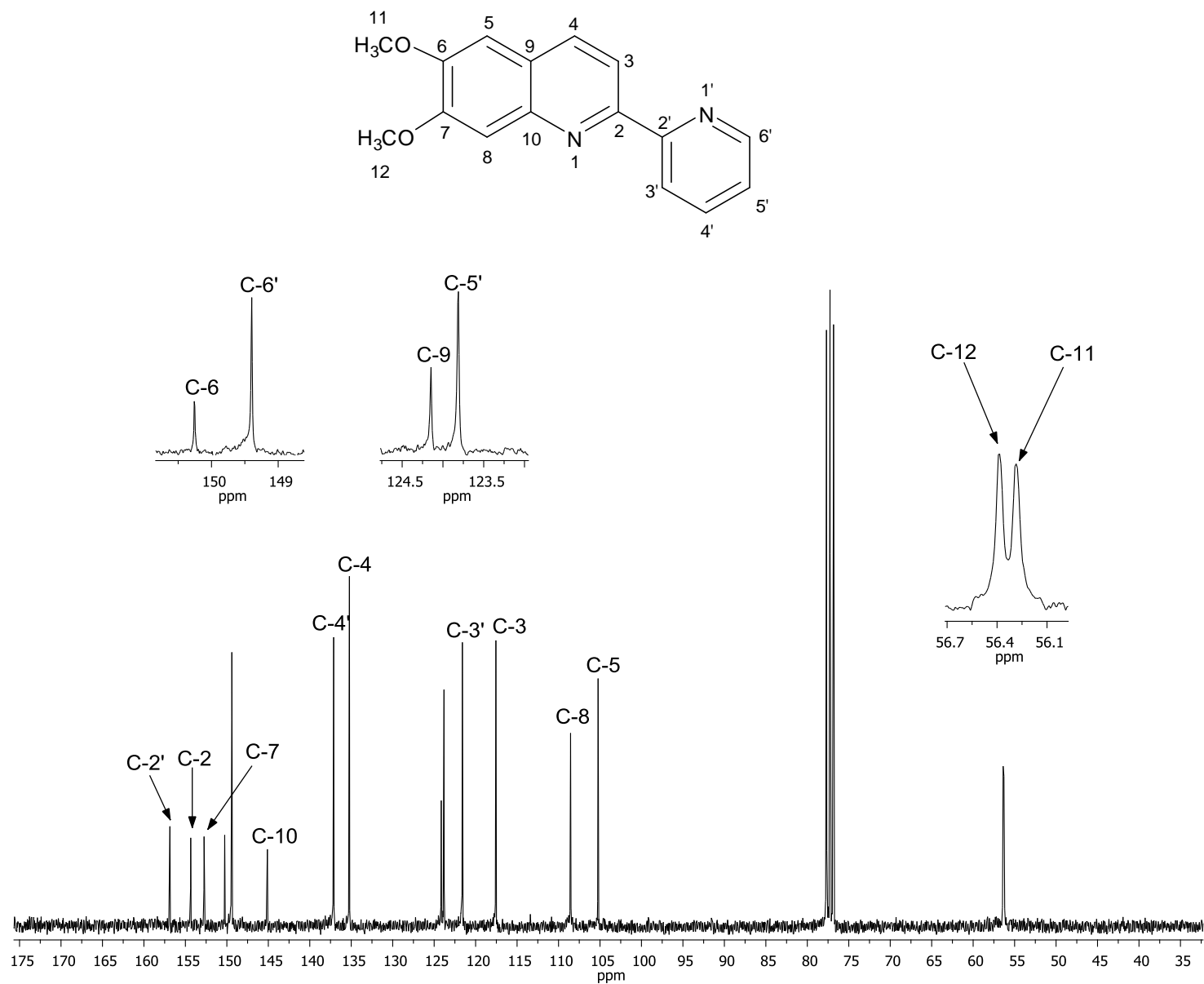
**Figura 33:** Espectro de massas do composto [9].



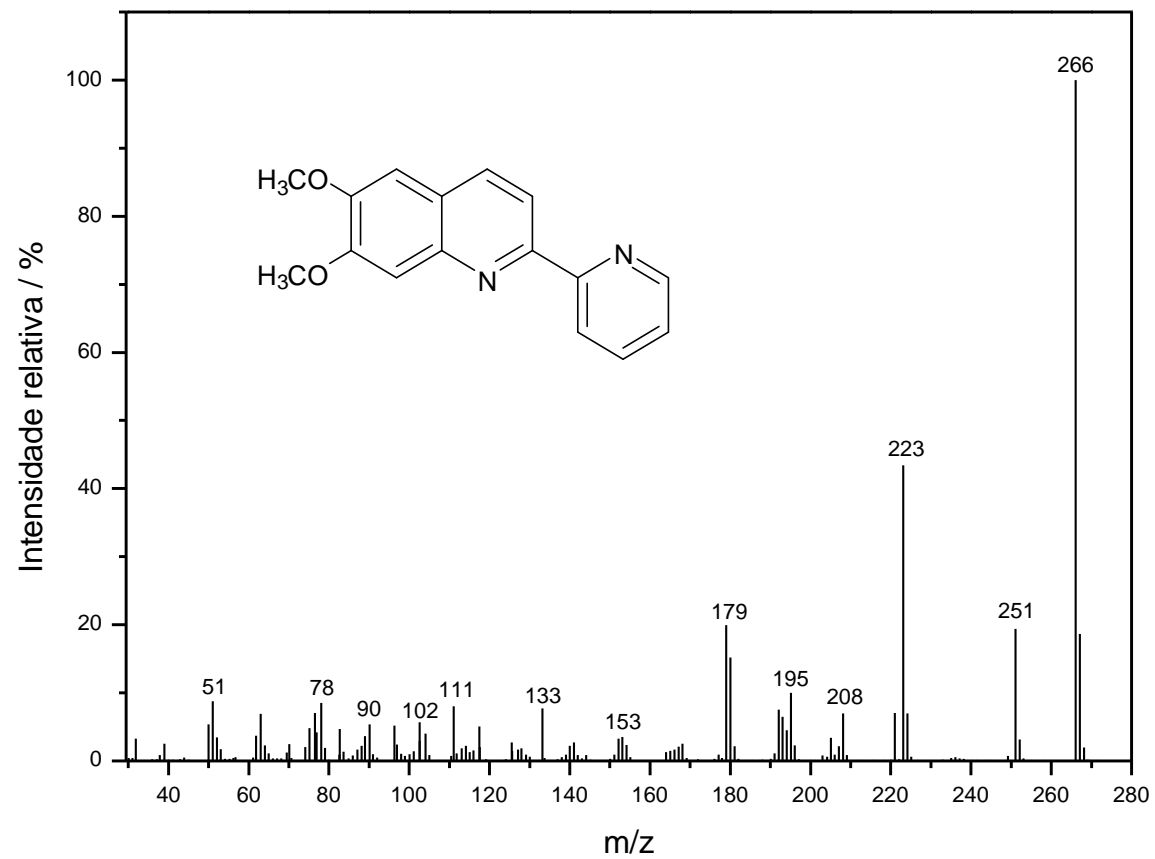
**Figura 34:** Espectro no infravermelho do composto [10].



**Figura 35:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto [10].



**Figura 36:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto [10].

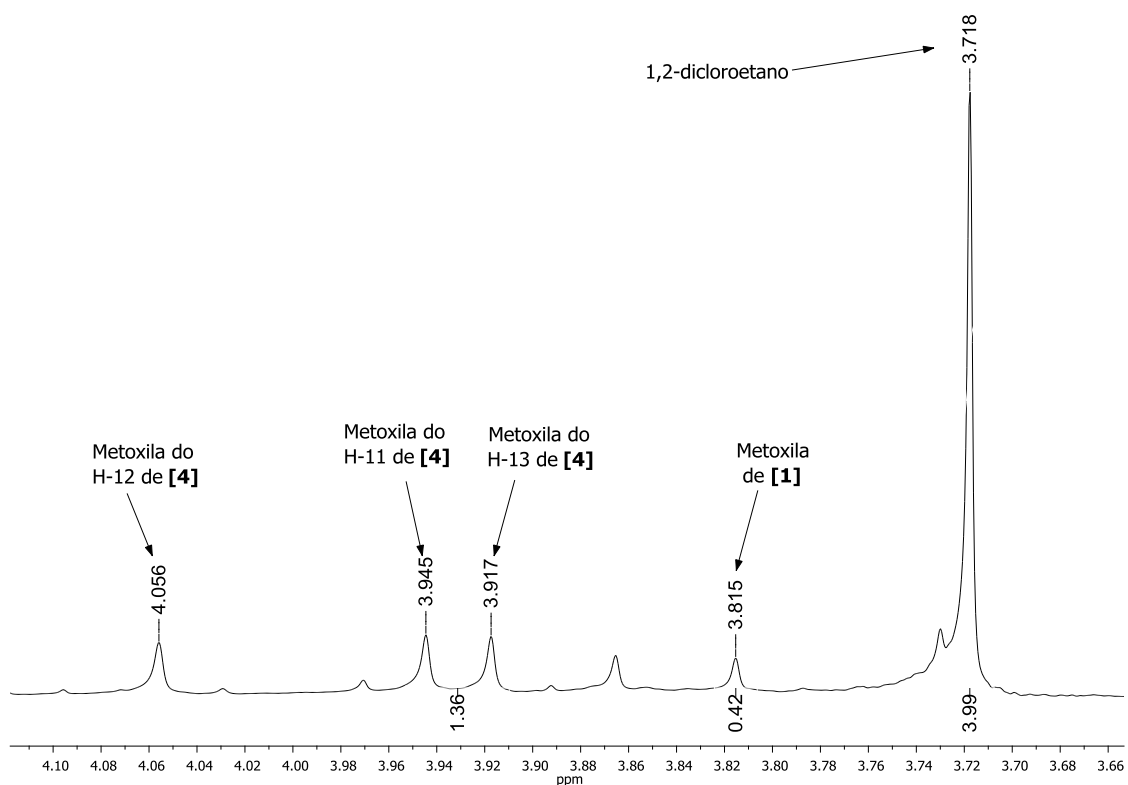


**Figura 37:** Espectro de massas do composto [10].

## **8. APÊNDICE**

## 8.1 Apêndice 1: Cálculo do rendimento utilizando a técnica de RMN $^1\text{H}$

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos dois componentes juntos (1,2-dicloroetano e óleo escuro) para primeira condição encontrada na Tabela 3, Entrada 1, é mostrado abaixo:



Para iniciar o cálculo, é necessário saber a proporção entre as integrais. Se as quantidades molares dos componentes fossem iguais, as integrais teriam as seguintes proporções: 4,00:6,00:3,00 (4 hidrogênios do 1,2-dicloroetano, para 6 hidrogênios das metóxilas da quinolina, para 3 hidrogênios da metoxila da anilina). Porém a proporção encontrada entre as integrais é 3,99:1,36:0,42, indicando que a quantidade do 1,2-dicloroetano é superior a quantidade molar da quinolina e da anilina contidos no óleo escuro. Dividindo-se as proporções das integrais encontradas no espectro mostrado na Figura 11, pela proporção das integrais se as quantidades molares dos componentes fossem iguais,

encontramos uma razão de 1,00:0,23:0,14, que é a proporção das quantidades molares dos compostos.

A massa total de óleo escuro obtida após elaboração da entrada 1 Tabela 3 foi de 392 mg, a massa desse mesmo óleo pesada para obtenção do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi de 22,2 mg e a massa do padrão 1,2-dicloroetano foi de 13,1 mg. Sabendo-se que as massas molares do 1,2-dicloroetano, da quinolina e da anilina são respectivamente 98,96; 373,24; 153,18  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , podemos encontrar a quantidade molar de 1,2-dicloroetano presente na amostra analisada pelo RMN.

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mol de 1,2-dicloroetano} \text{ ——— } 98,97 \text{ g} \\ x \text{ mol de 1,2-dicloroetano} \text{ ——— } 13,1 \times 10^{-3} \text{ g} \\ \boxed{x = 1,32 \times 10^{-4} \text{ mol de 1,2-dicloroetano}} \end{array}$$

A partir da razão encontrada pelas integrais do padrão interno e da quinolina, 1,00:0,23, podemos encontrar as respectivas quantidades molares da quinolina presentes em 22,2 mg de óleo escuro.

$$\begin{array}{l} 1,32 \times 10^{-4} \text{ mol de 1,2-dicloroetano} \text{ ——— } 1,00 \\ x_1 \text{ mol da quinolina} \text{ ————— } 0,23 \\ \boxed{x_1 = 3,04 \times 10^{-5} \text{ mol da quinolina [4]}} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} 374,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} \text{ de composto} \text{ ————— } 1,00 \text{ mol da quinolina} \\ x_2 \text{ mg de quinolina} \text{ ——— } 3,04 \times 10^{-5} \text{ mol da quinolina} \\ \boxed{x_2 = 11,3 \text{ mg da quinolina [4]}} \end{array}$$

Sabendo-se que as 11,3 mg da quinolina, estão presentes na amostra analisada por RMN (22,2mg de óleo escuro), então nos 392 mg de massa total do produto bruto obtido após elaboração encontramos 205,43 mg da quinolina.

A partir da razão encontrada pelas integrais do padrão interno e da anilina, 1,00:0,14, podemos então encontrar a quantidade molar da anilina presentes em 22,2 mg de óleo escuro e efetuar o rendimento conversão.

$$1,32 \times 10^{-4} \text{ mol de 1,2-dicloroetano} \text{ — } 1,00$$

$$y \text{ mol da quinolina} \text{ — } 0,14$$

$$y = 1,85 \times 10^{-5} \text{ mol da anilina [1]}$$

$$153,18 \text{ g.mol}^{-1} \text{ de anilina} \text{ — } 1 \text{ mol}$$

$$z \text{ gramas de anilina} \text{ — } 1,85 \times 10^{-5} \text{ mol}$$

$$z = 2,94 \text{ mg de anilina [1]}$$

Sabendo-se que as 2,94 mg da anilina, estão presentes na amostra analisada por RMN (22,2mg de óleo escuro), então nos 392 mg de massa total do produto bruto obtido após elaboração encontramos 51,8 mg da anilina.

A quantidade inicial de anilina [1] era 153 mg, como 51,8 mg está presente no óleo laranja, significa que apenas 101,2 mg reagiu. Assim, considerando uma conversão de 100% dessas 153 mg de [1] na quinolina obtivemos o seguinte rendimento/conversão:

$$101,2 \text{ mg. da anilina} \text{ — } 153,18 \text{ g.mol}^{-1} \text{ da anilina}$$

$$k \text{ gramas de quinolina} \text{ — } 374,24 \text{ g.mol}^{-1} \text{ do composto}$$

$$k = 259,5 \text{ mg de quinolina [4]}$$

$$259,5 \text{ mg de quinolina} \text{ — } 100\%$$

$$199 \text{ mg de quinolina} \text{ — } w$$

$$w = 74\%$$

Encontrando-se assim um rendimento/conversão de 74% para a condição da **Entrada 1** (Tabela 3). Para as demais reações que foram elaboradas, empregou-se o mesmo procedimento.