

SANDRA MILENA BONILLA CASTAÑEDA

**SÍNTESE DE JULOLIDINAS EMPREGANDO A REAÇÃO
MULTICOMPONENTE DE POVAROV E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES
ANTIFÚNGICA E ANTIUREASE**

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

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2019

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

B715s
2019

Bonilla Castañeda, Sandra Milena, 1983-
Síntese de julolidinas empregando a reação
multicomponente de Povarov e avaliação das atividades
antifúngica e antiurease / Sandra Milena Bonilla Castañeda. –
Viçosa, MG, 2019.
xxvi, 242 f.: il. (algumas color.).

Inclui anexos.

Orientador: Sergio Antonio Fernandes.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Química, 2019.

Referências bibliográficas: f. 125.131.

1. Julolidina. 2. Povarov, Reação de. I. Fernandes, Sergio
Antonio. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de
Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica.
III. Título.

CDD 22. ed. 547.6

Bibliotecário(a) responsável: Bruna Silva CRB6/2552

SANDRA MILENA BONILLA CASTAÑEDA

**SÍNTESE DE JULOLIDINAS EMPREGANDO A REAÇÃO
MULTICOMPONENTE DE POVAROV E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES
ANTIFÚNGICA E ANTIUREASE**

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

APROVADA: 19 de julho de 2019.

Elson Santiago de Alvarenga

Patrícia Fontes Pinheiro

Juliana Baptista Simões

Eduardo Vinícius Vieira Varejão
(Coorientador)

Sergio Antonio Fernandes
(Orientador)

*Nada te perturbe, Nada te espante,
Tudo passa, Deus não muda,
A paciência tudo alcança;
Quem a Deus tem, Nada lhe falta:
Só Deus basta.*

*Eleva o pensamento, Ao céu sobe,
Por nada te angusties, Nada te perturbe.
A Jesus Cristo segue, Com grande entrega,
E, venha o que vier, Nada te espante.
Vês a glória do mundo? É glória vã;
Nada tem de estável, Tudo passa.*

*Deseje às coisas celestes, Que sempre duram;
Fiel e rico em promessas, Deus não muda.
Ama-o como merece, Bondade Imensa;
Quem a Deus tem, Mesmo que passe por momentos difíceis;
Sendó Deus o seu tesouro, Nada lhe falta.
SÓ DEUS BASTA!*

Santa Tereza D'Avila

*A meus amados padres Esther e Tiberio e ao meu irmão Maurício
por seu amor incondicional e por ser minha razão de viver.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado a fortaleza para cumprir meus sonhos e por ter me acompanhado em cada passo da minha caminhada.

A meu orientador o professor Dr. Sergio Antonio Fernandes por ter me permitido fazer parte do seu grupo de pesquisa, por todos seus ensinamentos e por seu acompanhamento durante o desenvolvimento deste trabalho de tese. Por ser muito mais do que um profissional qualificado, mas também um grande ser humano, não tenho palavras suficientes para agradecer, e tenho certeza que não poderia ter tido melhor orientação. Meu mais profundo agradecimento por todo estímulo para meu crescimento profissional e pessoal.

A meu Coorientador o professor Dr. Eduardo Vinicius Vieira Varejão por sempre se mostrar acessível e disposto para me ajudar.

Aos membros da banca: pelas contribuições que enriqueceram o trabalho.

Aos técnicos José Luís, Marcio e Cristiane pela obtenção dos espectros.

A meus amados pais Esther e Tiberio e meu irmão Mauricio por todo o amor e atenção que tiveram comigo, porque sempre estiveram me apoiando, e acreditaram em mim, mesmo quando eu não acreditava. Meu muito obrigada por ter-me ensinado a ter coragem para correr atrás dos meus sonhos e porque mesmo na distância estiveram presentes para me dar o apoio que precisava.

Aos colegas do Grupo de Química Supramolecular e Biomimética (**GQSB**), por ter me acolhido e por estar sempre disponíveis para me ajudar. Um agradecimento especial para Gabriel, Anna, Walysson, Sarah, Anyela, e Ingredy por ser além de colegas de laboratório, meus amigos e pessoas que vou levar no meu coração sempre.

Aos meus amigos Alvaro e Juliana por ter sido mais que meus amigos, meus irmãos, especialmente a Juliana por ter me acompanhado sempre, tanto nos bons momentos quanto nos momentos difíceis, muito obrigada pelo carinho e apoio.

Aos meus amigos colombianos Nelson, Naty, Natalia, Liss, Luisa, Milton, Sandra, Valentina, ao Padre Cesar, Juan Carlos e Meryelen, que torceram por mim e estiveram me acompanhando em todos os momentos.

Ao professor Eduardo Pilau (Universidade Estadual de Maringá), pelas análises de ESI-MS (Massas de alta resolução).

Ao professor Felipe Terra Martins (Universidade Federal de Goiás), pela obtenção das estruturas de Raios-X.

À professora Susana Zacchino (Universidad Nacional de Rosario, Argentina) pela realização dos ensaios para a avaliação da atividade antifúngica.

À professora Luzia Valentina Modolo (Universidade Federal de Minas Gerais), pela realização da atividade antiurease.

À Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Química e ao Laboratório de Química Supramolecular e Biomimética, pela oportunidade de realização deste trabalho.

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE ESQUEMAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	xxi
LISTA DE ABREVIACÕES	xxii
RESUMO	xxiv
ABSTRACT	xxvi
1-INTRODUÇÃO GERAL.....	1
1.1 Reações Multicomponentes.....	1
1.2 Reações multicomponentes de Povarov	2
1.3 Julolidinas.....	4
2. OBJETIVOS	10
3. CAPÍTULO 1- Síntese de furanojulolidinas	11
3.1 Resultados e Discussão.....	12
3.1.1 Otimização das condições de reação para obtenção de Julolidinas	12
3.1.2 Caracterização das julolidinas sintetizadas.....	17
3.1.2.1 Caracterização das julolidinas 1(±)-T e 1C.....	17
3.1.3 Reuso do catalisador BF ₃ ·OEt ₂	26
3.2 Conclusões.....	27
4. CAPÍTULO 2- Síntese de julolidinas empregando o óleo de anis estrelado como substrato.	29
4.1 Resultados e Discussões	30
4.1.1. Otimização das condições de reação para obtenção das Julolidinas 1[(±)-J1+J2].....	30
4.1.2 Proposta Mecanística	35
4.1.3. Caracterização das julolidinas 1J.....	37
4.1.4. Reuso do catalisador BF ₃ ·OEt ₂	46
4.2 Conclusões.....	47
5. CAPÍTULO 3- Avaliação das atividades antifúngica e antiurease das furanojulolidinas	49
5.1 Introdução.....	50
5.1.2 Atividade antifúngica.....	50
5.1.3 Atividade antiurease	53
5.2 Resultados e Discussões	54
5.2.1. Atividade antifúngica.....	54
5.2.2. Atividade antiurease	57

5.2.2.1 Doking molecular.....	58
5.3 Conclusões.....	61
6. PERSPECTIVAS	61
7. PARTE EXPERIMENTAL	62
7.1 Procedimentos Gerais.....	62
7.2 Extração do óleo essencial de anis estrelado.....	64
7.3 Procedimento geral para síntese de julolidinas através da reação de Povarov multicomponentes.	65
7.3.1 Síntese de furanojulolidinas.....	65
7.3.1.2 Descrição das furanojulolidinas	65
7.4 Atividades biológicas.	98
7.4.1 Atividade antifúngica.....	98
7.4.1.1 Microorganismo utilizados.	98
7.4.1.2 Contagem dos microorganismos.	98
7.4.1.3 Preparo do meio de cultura Ágar Sabouraud Glicose (ASG).	99
7.4.1.4 Microdiluição em caldo.	99
7.4.2 Atividade antiurease	101
7.4.2.1 Docking moléculas.....	102
7.3.2 Síntese de julolidinas empregando óleo de anis estrelado como alqueno. ...	102
7.3.2.1 Descrição das julolidinas sintetizadas utilizando óleo de anis estrelado como substrato	102
8. REFERÊNCIAS	125
ANEXOS	132
ANEXO A: Furanojulolidinas.....	133
ANEXO B: Julolidinas utilizando <i>trans</i> -anetol como substrato	197
ANEXO C: Dados de % de inibição dos fungos <i>Candida albicans</i> e <i>Cryptococcus neoformans</i>	241

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação de a) uma síntese linear <i>versus</i> b) uma síntese multicomponentes.	1
Esquema 2. Reação multicomponente de Strecker.	2
Esquema 3. Diferentes classes de moléculas acessadas através da reação de Povarov multicomponentes.	3
Esquema 4. Proposta mecanística para a reação de Povarov para síntese de quinolinas. ^[10]	3
Esquema 5. Rota sintética proposta por Pinkus para obtenção da julolidina.....	5
Esquema 6. Rota sintética proposta por Glass e Weissberguer.	5
Esquema 7. Algumas metodologias reportadas para sínteses de julolidinas a partir de tetraidroquinolina.	6
Esquema 8. Obtenção de julolidinas utilizada por Katayama e col. ^[37]	6
Esquema 9. Obtenção de julolidinas através da metodologia de Katritzky e col. ^[38]	7
Esquema 10. Julolidinas obtidas por Legros e col. ^[39]	7
Esquema 11. Metodologia enantiosseletiva para obtenção de julolidinas.	8
Esquema 12. Algumas metodologias para obtenção de julolidinas por meio de reação de Povarov.	9
Esquema 13. Reação de Povarov para formação de tetraidroquinolina.....	30
Esquema 14. Proposta de fragmentação para a julolidina 1(±)-J1.....	38
Esquema 15. Reação para a formação do indofenol.	101

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da 2,3,6,7-tetraidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>ij</i>]-quinolizina.....	4
Figura 2. Julolidinas e suas respectivas aplicações.	5
Figura 3. Síntese de julolidinas empregando diferentes anilinas.....	15
Figura 4. Proposta de ciclo catalítico para explicar a formação da mistura de diastereoisômeros.....	16
Figura 5. Espectro no IV (transmitância) da julolidina 1(±)-T	17
Figura 6. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 1(±)-T	18
Figura 7. Proposta de fragmentação para a formação do pico $m/z = 292/294$	18
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 1(±)-T	19
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 1(±)-T	20
Figura 10. Espectro no infravermelho (transmitância) da julolidina 1C	21
Figura 11. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 1C	22
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 1C	23
Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 1C	24
Figura 14. Estruturas cristalinas das julolidinas 1(±)-T , 1C , 2C , 5(±)-T , 6(±)-T , 8C e 16C	25
Figura 15. Resultado do reuso do $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ na síntese das julolidinas 1[(±)-T+C] . Rendimento foi determinado por CG-EM.....	27
Figura 16. Síntese das julolidinas variando os substituintes na anilina, empregando $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ como catalisador.....	34
Figura 17. Intermediários éteres (Et1 e Et2) formados na reação de síntese das julolidinas 1[(±)J1+J2]	35
Figura 18. Ciclo catalítico para síntese de julolidinas.	36
Figura 19. Espectro no infravermelho (transmitância) da julolidina 1(±)-J1	37
Figura 20. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 1(±)-J1	38
Figura 21. Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 1(±)-J1	39
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 1(±)J1	40

Figura 23. Espectro no infravermelho (transmitância) da julolidina 1J2 .	41
Figura 24. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 1J2 .	42
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 1J2 .	43
Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 1J2 .	44
Figura 27. Estruturas cristalinas das julolidinas 1(±)J1 , 1J2 , 2(±)J1 , 2J2 , 4(±)J1 , 5J2 , e 10J2 .	45
Figura 28. Resultados do reuso do catalisador $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ na síntese das julolidinas 1[(±)-J1+J2] .	47
Figura 29. Alguns alcaloides isolados de <i>Sophora flavescens</i> e <i>Sophora alopecuroides</i> contendo o núcleo julolidínico.	50
Figura 30. A) colônias de <i>Candida albicans</i> em ágar Sabouraud dextrose. ^[61] B) Micrografia eletrônica de varredura de <i>Candida albicans</i> . ^[62]	51
Figura 31. A) colônias de <i>Cryptococcus neoformans</i> em ágar sangue ^[66] B) Micrografia eletrônica de varredura de <i>Cryptococcus neoformans</i> . ^[65]	52
Figura 32. Estrutura cristalina geral da urease. ^[73]	53
Figura 33. Inibidores de urease.	54
Figura 34. Curva de concentração versus inibição para cálculo do IC_{50} da julolidinas A) 11C ($\text{IC}_{50} = 308,5 \mu\text{M}$) e B) 12(±)T ($\text{IC}_{50} = 197,5 \mu\text{M}$).	58
Figura 35. Interação molecular predita entre furanojulolidinas sintéticas e urease. A) Modelo tridimensional do monômero da uréase (PDB ID: 3la4) em ciano e o sítio ativo em laranja. O domínio da enzima que contém o sítio ativo que foi utilizado no docking está destacado pela caixa rosa (grid). Todas as moléculas em estudo se ligaram preferencialmente no sítio ativo da enzima, com energia de ligação variando de -7,8 a -6,5 kcal/mol. B) Tabela com os principais ligantes e suas respectivas energias de ligação. C) Região do sítio catalítico (em laranja) com o ligante mais promissor (12T) na entrada da cavidade e seu diastereoisômero (12C) dentro do sítio catalítico, interagindo com resíduos importantes para a atividade enzimática (ligação de hidrogênio, em amarelo, com a His593).	59
Figura 36. Mapa farmacofórico das julolidinas 12T (A), 12C (B), 11C (C), 11T (D). As interações entre os grupos químicos do ligante (farmacóforos) e os resíduos da proteína estão explicitadas na legenda (E).	60
Figura 37. a) Cromatograma obtido por CG-EM do óleo essencial de anis estrelado e b) espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) do <i>trans</i> -anetol.	64

Figura 38. Representação esquemática da placa de 96 poços utilizada para o ensaio da atividade antifúngica das Julolidinas 1-4[(±)T+C] e 6-16[(±)T+C] e do controle anfotericina B.	100
Figura 39. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 1(±)T	133
Figura 40. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 1(±)T	133
Figura 41. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 1(±)-T	134
Figura 42. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 1(±)-T	134
Figura 43. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 1C	135
Figura 44. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 1C	135
Figura 45. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 1C	136
Figura 46. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 1C	136
Figura 47. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 2(±)T	137
Figura 48. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 2(±)T	137
Figura 49. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 2(±)-T	138
Figura 50. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 2(±)-T	138
Figura 51. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 2C	139
Figura 52. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 2C	139
Figura 53. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 2C	140
Figura 54. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 2C	140
Figura 55. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 3(±)T	141
Figura 56. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 3(±)T	141
Figura 57. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 3(±)-T	142
Figura 58. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 3(±)-T	142
Figura 59. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 3C	143
Figura 60. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 3C	143

Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 3C	144
Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 3C	144
Figura 63. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 4(±)T	145
Figura 64. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 4(±)T	145
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 4(±)-T	146
Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 4(±)T	146
Figura 67. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 4C	147
Figura 68. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 4C	147
Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 4C	148
Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 4C	148
Figura 71. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 5(±)T	149
Figura 72. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 5(±)T	149
Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 5(±)-T	150
Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 5(±)T	150
Figura 75. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 5C	151
Figura 76. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 5C	151
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 5C	152
Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 5C	152
Figura 79. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 6(±)T	153
Figura 80. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 6(±)T	153
Figura 81. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 6(±)-T	154
Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 6(±)-T	154
Figura 83. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 6C	155

Figura 84. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 6C	155
Figura 85. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 6C	156
Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 6C	156
Figura 87. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 7(±)T	157
Figura 88. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 7(±)T	157
Figura 89. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 7(±)-T	158
Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 7(±)-T	158
Figura 91. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 7C	159
Figura 92. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 7C	159
Figura 93. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 7C	160
Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 7C	160
Figura 95. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 8(±)T	161
Figura 96. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 8(±)T	161
Figura 97. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 8(±)-T	162
Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 8(±)-T	162
Figura 99. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 8C	163
Figura 100. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 8C	163
Figura 101. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 8C	164
Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 8C	164
Figura 103. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 9(±)T	165
Figura 104. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 9(±)T	165
Figura 105. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 9(±)-T	166
Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 9(±)-T	166

Figura 107. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 9C	167
Figura 108. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 9C	167
Figura 109. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 9C	168
Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 9C	168
Figura 111. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 10(±)T	169
Figura 112. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 10(±)T	169
Figura 113. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 10(±)-T	170
Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 10(±)-T	170
Figura 115. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 10C	171
Figura 116. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 10C	171
Figura 117. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 10C	172
Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 10C	172
Figura 119. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 11(±)T	173
Figura 120. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 11(±)T	173
Figura 121. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 11(±)-T	174
Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 11(±)T	174
Figura 123. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 11C	175
Figura 124. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 11C	175
Figura 125. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 11C	176
Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 11C	176
Figura 127. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 12(±)T	177
Figura 128. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 12(±)T	177
Figura 129. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 12(±)-T	178

Figura 130. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 12(±)T	178
Figura 131. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 12C	179
Figura 132. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 12C	179
Figura 133. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 12C	180
Figura 134. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 12C	180
Figura 135. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 13(±)T	181
Figura 136. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 13(±)T	181
Figura 137. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 13(±)-T	182
Figura 138. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 13(±)T	182
Figura 139. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 13C	183
Figura 140. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 13C	183
Figura 141. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 13C	184
Figura 142. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 13C	184
Figura 143. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 14(±)T	185
Figura 144. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 14(±)T	185
Figura 145. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 14(±)-T	186
Figura 146. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 14(±)T	186
Figura 147. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 14C	187
Figura 148. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 14C	187
Figura 149. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 14C	188
Figura 150. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 14C	188
Figura 151. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 15(±)T	189
Figura 152. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 15(±)T	189

Figura 153. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 15(±)-T	190
Figura 154. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 15(±)T	190
Figura 155. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 15C	191
Figura 156. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 15C	191
Figura 157. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 15C	192
Figura 158. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 15C	192
Figura 159. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 16(±)T	193
Figura 160. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 16(±)T	193
Figura 161. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 16(±)-T	194
Figura 162. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 16(±)T	194
Figura 163. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 16C	195
Figura 164. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 16C	195
Figura 165. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 16C	196
Figura 166. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 16C	196
Figura 167. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 1(±)J1	197
Figura 168. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 1(±)J1	197
Figura 169. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 1(±)J1	198
Figura 170. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 1(±)J1	198
Figura 171. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 1J2	199
Figura 172. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 1J2	199
Figura 173. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 1J2	200
Figura 174. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 1J2	200
Figura 175. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 2(±)J1	201

Figura 176. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 2(±)J1 .	201
Figura 177. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 2(±)J1 .	202
Figura 178. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 2(±)J1 .	202
Figura 179. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 2J2 .	203
Figura 180. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 2J2 .	203
Figura 181. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 2J2 .	204
Figura 182. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 2J2 .	204
Figura 183. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 3(±)J1 .	205
Figura 184. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 3(±)J1 .	205
Figura 185. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 3(±)J1 .	206
Figura 186. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 3(±)J1 .	206
Figura 187. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 3J2 .	207
Figura 188. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 3J2 .	207
Figura 189. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 3J2 .	208
Figura 190. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 3J2 .	208
Figura 191. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 4(±)J1 .	209
Figura 192. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 4(±)J1 .	209
Figura 193. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 4(±)J1 .	210
Figura 194. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 4(±)J1 .	210
Figura 195. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 4J2 .	211
Figura 196. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 4J2 .	211
Figura 197. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 4J2 .	212
Figura 198. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 4J2 .	212

Figura 199. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 5(±)J1	213
Figura 200. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 5(±)J1	213
Figura 201. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 5(±)J1	214
Figura 202. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 5(±)J1	214
Figura 203. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 5J2	215
Figura 204. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 5J2	215
Figura 205. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 5J2	216
Figura 206. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 5J2	216
Figura 207. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 6(±)J1	217
Figura 208. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 6(±)J1	217
Figura 209. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 6(±)J1	218
Figura 210. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 6(±)J1	218
Figura 211. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 6J2	219
Figura 212. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 6J2	219
Figura 213. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 6J2	220
Figura 214. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 6J2	220
Figura 215. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 7(±)J1	221
Figura 216. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 7(±)J1	221
Figura 217. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 7(±)J1	222
Figura 218. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 7(±)J1	222
Figura 219. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 7J2	223
Figura 220. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 7J2	223
Figura 221. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 7J2	224

Figura 222. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 7J2	224
Figura 223. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 8(±)J1	225
Figura 224. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 8(±)J1	225
Figura 225. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 8(±)J1	226
Figura 226. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 8J1	226
Figura 227. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 8J2	227
Figura 228. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 8J2	227
Figura 229. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 8J2	228
Figura 230. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 8J2	228
Figura 231. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 9(±)J1	229
Figura 232. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 9(±)J1	229
Figura 233. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 9(±)J1	230
Figura 234. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 9(±)J1	230
Figura 235. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 9J2	231
Figura 236. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 9J2	231
Figura 237. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 9J2	232
Figura 238. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 9J2	232
Figura 239. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 10[(±)J1+J2]	233
Figura 240. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 10[(±)J1+J2]	233
Figura 241. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 10[(±)J1+J2]	234
Figura 242. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 10[(±)J1+J2]	234
Figura 243. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 11(±)J1	235
Figura 244. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 11(±)J1	235

Figura 245. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 11(±)J1	236
Figura 246. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 11(±)J1	236
Figura 247. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 11J2	237
Figura 248. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 11J2	237
Figura 249. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 11J2	238
Figura 250. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 11J2	238
Figura 251. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina 12[(±)J1+J2] . 239	
Figura 252. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina 12[(±)J1+J2]	239
Figura 253. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 12[(±)J1+J2]	240
Figura 254. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 12[(±)J1+J2]	240

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização das proporções dos reagentes para síntese das Julolidinas ^a	12
Tabela 2 - Otimização das condições de reação para a das Julolidinas 1[(±)-T+C] ^a	13
Tabela 3 - Efeito de diferentes ácidos de Lewis na reação Povarov para síntese de julolidinas 1[(±)-T+C] ^a	14
Tabela 4 - Otimização das condições experimentais para a obtenção de 1[(±)J1+J2] ^a ..	31
Tabela 5 - Avaliação de diferentes quantidades de catalisador para a síntese de 1[(±)J1+J2] ^a	32
Tabela 6 - Efeito de diferentes ácidos de Lewis na reação Povarov para síntese de Julolidinas 1[(±)-J1+J2] ^a	33
Tabela 7 - Concentração inibitória mínima (CIM₈₀ e CIM₅₀) das furanojulolidinas avaliadas e do controle anfotericina B contra <i>Candida albicans</i> e <i>Cryptococcus neoformans</i>	55
Tabela 8 -Porcentagem de inibição das furanojulolidinas avaliadas sobre a atividade da enzima urease e do controle positivo Hidroxiureia (HU)......	57

LISTA DE ABREVIACÕES

CCD - Cromatografia em Camada Delgada
CG - EM - Cromatografia Gasosa acoplada a espectrometria de massas
CIM - Concentração inibitória mínima
d - Duplete
 δ - Deslocamento químico
dd - Duplo duplete
dt- Duplo tripleto
EDG - Grupo doador de elétrons
eV - Elétron volt
h - Horas
HU - Hidroxiureia
Hz - Hertz
IE - Ionização por impacto de elétrons (do inglês Electron ionization)
IV - Infravermelho
J - Constante de acoplamento
m - Multiplete
m/z - Razão massa/carga
Me - Metila
MHz - Mega Hertz
min. - Minuto
mL - Mililitros
mmol - Milimol
mult. - Multiplicidade
pH - Potencial de hidrogeniônico
ppm - Partes por milhão
q - Quarteto
R - Grupo alquila
RMCP- Reações multicomponente de Povarov.
RMCs - Reações multicomponente
RMN - Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1

s - Simpleto

SEA - Substituição eletrofílica aromática

T - Transmitância

t - Tripleto

t.a. - Temperatura ambiente

RESUMO

BONILLA CASTAÑEDA, Sandra Milena, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2019. **Síntese de julolidinas empregando a reação multicomponente de Povarov e avaliação das atividades antifúngica e antiurease.** Orientador: Sergio Antonio Fernandes. Coorientador: Eduardo Vinícius Vieira Varejão.

A reação de Povarov é um processo que envolve a reação de uma imina gerada *in situ* por uma anilina e um composto carbonílico (aldeído ou cetona), seguida da reação de substituição eletrofílica aromática com um alqueno rica em densidade eletrônica. Geralmente a reação de Povarov é catalisada por ácidos de Lewis ou de Brønsted e dependendo das condições de reação, é possível acessar três diferentes classes de *N*-heterociclos: tetraidroquinolinas, quinolinas ou julolidinas. Neste trabalho foi avaliada a reação de Povarov multicomponente para a síntese de julolidinas, catalisada pelo ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Para tanto, foram avaliados diferentes anilinas, formaldeído e como alquenos o 2,3-diidrofurano e o *trans*-anetol como substratos. Empregando como substrato o 2,3-diidrofurano, formaldeído e diferentes anilinas foram sintetizadas 32 furanojulolidinas com rendimentos de 43 e 93%, das quais 16 possuem a estereoquímica *trans* **1-16** [(±)-**T**] e as outras 16 a estereoquímica *cis* **1-16** (**C**). As condições otimizadas para a síntese das furanojulolidinas **1-16**(±)-**T** e **1-16** (**C**) foram: água como solvente, temperatura de 70 °C, 2 h de reação e 20 mol% de catalisador ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Na segunda parte do presente trabalho foram sintetizadas outras 24 julolidinas empregando como substratos diferentes anilinas, formaldeído e óleo de anis estrelado (*trans*-anetol). As condições otimizadas para a reação com o *trans*-anetol foram: água como solvente, temperatura ambiente, 4 h de reação e 25 mol% de catalisador ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Os rendimentos variaram entre 51 e 95%. As julolidinas foram obtidas como uma mistura de diastereoisômeros com excessos diastereoisoméricos que variaram de 1 a 36%. A estereoquímica das julolidinas foi estabelecida com auxílio de RMN de ^1H e por cristalografia de Raios-X. Para ambas as reações de Povarov, empregando 2,3-diidrofurano e *trans*-anetol foi possível estabelecer o reuso do catalisador, tendo rendimentos variando de 94 a 99% e de 89 a 99%, respectivamente. As furanojulolidinas foram avaliadas como agentes antifúngicos frente aos fungos *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* e também a atividade antiurease frente a enzima urease purificada de *Canavalia ensiformis* tipo III. As furanojulolidinas **11** [(±)**T** e **C**] e **12** [(±)**T** e **C**], apresentaram uma melhor atividade sobre o fungo *Cryptococcus neoformans*, sendo

os valores de CIM₅₀ 15,3, 31,3, 3,4 e 3,4 µg.mL⁻¹ respectivamente. Para a atividade antiurease as furanojulolidinas **11C** e **12(±)T** foram as que apresentaram as maiores porcentagens de inibição 79,3% e 71,6%, respectivamente, sendo o resultado similar ao obtido para o controle positivo hidroxiureia.

ABSTRACT

BONILLA CASTAÑEDA, Sandra Milena, D.Sc, Universidade Federal de Viçosa, July, 2019. **Synthesis of julolidins using the multicomponent reaction of Povarov and evaluation of their antifungal and antiurease activities.** Advisor: Sergio Antonio Fernandes. Co-advisor: Eduardo ViníciusVieira Varejão.

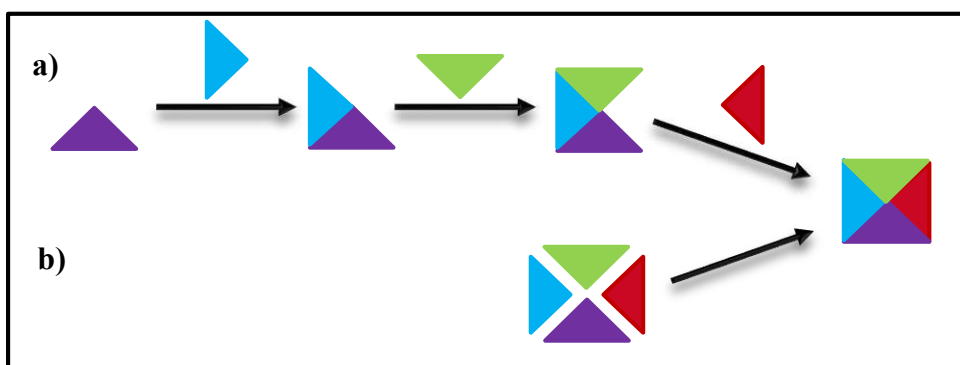
The reaction of Povarov is a process involving the reaction of an imine generated in situ by aniline and a carbonylate compound (aldehyde or ketone), followed by the aromatic electrophilic reaction with an electron-rich alkene. Generally, Lewis or Brønsted acids catalyze the Povarov reaction and depending on the reaction conditions are acquired, three types of *N*-heterocycles: tetrahydroquinolines, quinolines or julolidines. In this work, a multicomponent Povarov reaction for an enzyme synthesis catalyzed by Lewis lactic acid $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ was evaluate. For this, the different anilines, formaldehyde, and 2,3-dihydrofuran or *trans*-anethole were evaluated as substrates. Using as substrate 2,3-dihydrofuran, formaldehyde and anilines, 32 furanojulolidines were synthesized with yields between 43 and 93%, of which 16 had *trans* **1-16** [(±) -**T**] stereochemistry and the other 16 the *cis* stereochemistry **1-16** (**C**). The optimized conditions for the synthesis of furanojulolidines **1-16** [(±) -**T**] and **1-16** (**C**) were: temperature 70 °C, 2 h reaction and 20% catalyst ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$). In the second part of the present work, 24 other julidines were synthesized using different anilines, formaldehyde and star anise oil (*trans*-anethole) as substrates. The optimized conditions for the *trans*-anethole reaction were: water as solvent, room temperature, 4 h reaction and 25 mol% catalyst ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$). The values range between 51 and 95%. The obtained julolidines consist of a mixture of diastereoisomers with excess diastereoisomeric ranging from 1 to 36%. The stereochemistry of the julolidines was determined with the aid of ^1H NMR and X-Ray crystallography. For both Povarov reactions, using 2,3-dihydrofuran and *trans*-anethole it was possible to establish the catalyst reuse, varying from 94 to 99% and from 89 to 99%, respectively. Furanojulolidines were evaluated as antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* fungi and also an antiurease activity against a purified Canavalia ensiformis type III enzyme. Furanojulolidines **11** [(±) **T+C**] and **12** [(±) **T+C**] are the best activities on the fungus *Cryptococcus neoformans*, with MIC_{50} values 15,3,31,3,4,4 and 3,4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ respectively. For antiurease activity, the furanojulolidines **11C** and **12** [(±) have been presented the highest inhibition percentages 79.3% and 71.6%, while the result was similar to that obtained for the positive control of hydroxyurea.

1-INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Reações Multicomponentes

A Química Orgânica é uma das principais forças motrizes no desenvolvimento da química moderna e contribui de forma significativa para enfrentar os vários desafios científicos e tecnológicos atualmente enfrentados pela sociedade. A capacidade de sintetizar e gerar novas entidades químicas (moléculas) de forma programada e eficiente é fundamental em muitos campos como, por exemplo, na química medicinal, bioquímica, ciências de materiais, agroquímica, entre outros. Apesar das questões clássicas da síntese orgânica tais como: seletividade, complexidade molecular e eficiência, esforços tem sido demandados na investigação de novas características (sustentabilidade, síntese com diversidade orientada, entre outras), a fim de satisfazer as necessidades atuais^[1].

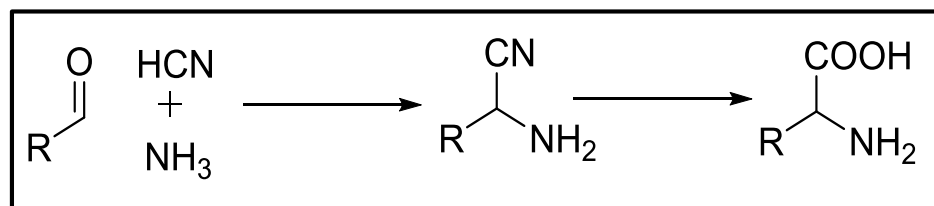
Nas últimas décadas, os químicos orgânicos sintéticos têm buscado abordar questões importantes como economia de átomos, menor geração de rejeitos, processos sintéticos mais simples e eficientes e que estejam alinhados com os princípios da *Química Verde* e sustentabilidade química. Dentro deste contexto, as reações as multicomponentes (RMCs) vem merecendo destaque por serem processos químicos convergentes em que três ou mais reagentes são combinados em um frasco reacional, “*one pot*”, para formar um único produto contendo a maioria dos átomos dos reagentes (**Esquema 1**).^[2] Nas RMCs, a economia de átomos, eficiência, bons rendimentos, alta convergência, juntamente com um menor número de etapas, geração de menos resíduos, economia de tempo e energia, compatibilidade com diversos solventes são algumas características que estão de acordo com alguns dos princípios da *Química Verde*.



Esquema 1. Representação de **a)** uma síntese linear *versus* **b)** uma síntese multicomponentes.

As RMCs têm emergido como uma poderosa ferramenta em síntese orgânica e química medicinal, tornando possível a construção de bibliotecas de moléculas contendo estruturas complexas a partir de materiais de partida simples em um único passo reacional^[3].

A primeira RMC foi descrita por Adolf Strecker em 1850, como um método simples e econômico para a obtenção de α -aminoácidos, sendo realizado através do acoplamento entre aldeídos, amônia e cianeto de hidrogênio, seguido de hidrólise simples (**Esquema 1**)^[4].



Esquema 2. Reação multicomponente de Strecker.

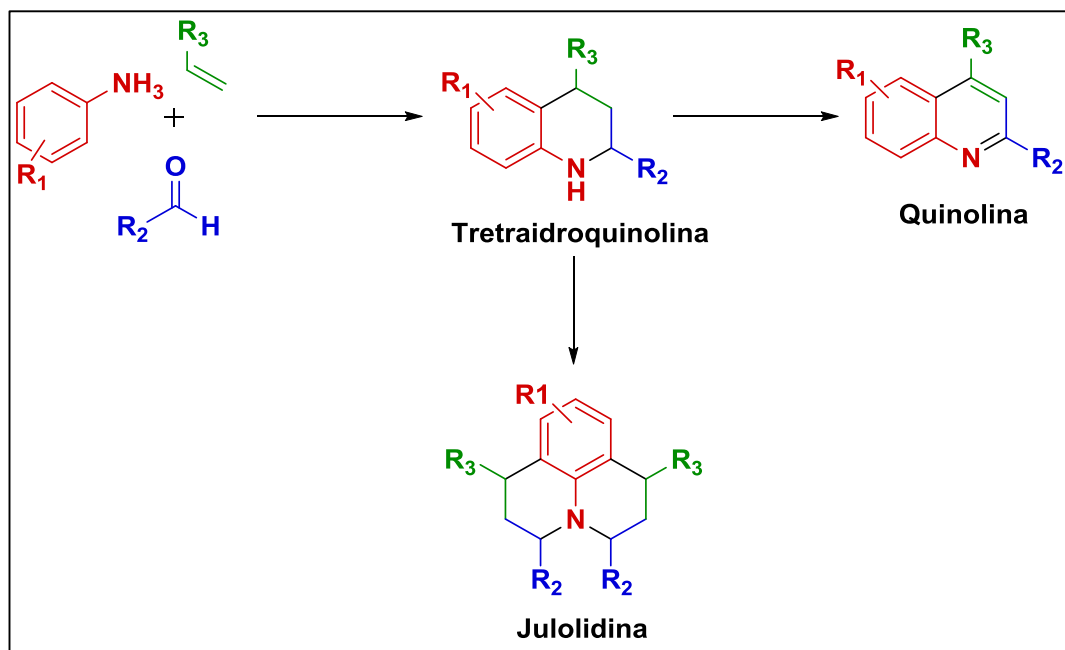
Atualmente existem vários exemplos de RMCs como por exemplo: a reação de Biginelli, Ugi, Passerini, Hantzsch, Povarov, dentre outras.^[5] Dentre as RMCs descritas a reação de Povarov vem sendo objeto de investigação por nosso grupo de pesquisa e é abordado neste trabalho.

1.2 Reações multicomponentes de Povarov

Entre as reações categorizadas como multicomponentes, a reação para obtenção de tetraidroquinolinas^[6], quinolinas^[7] e julolidinas^[8], conhecida como reação de Povarov vem merecendo destaque nas últimas décadas.

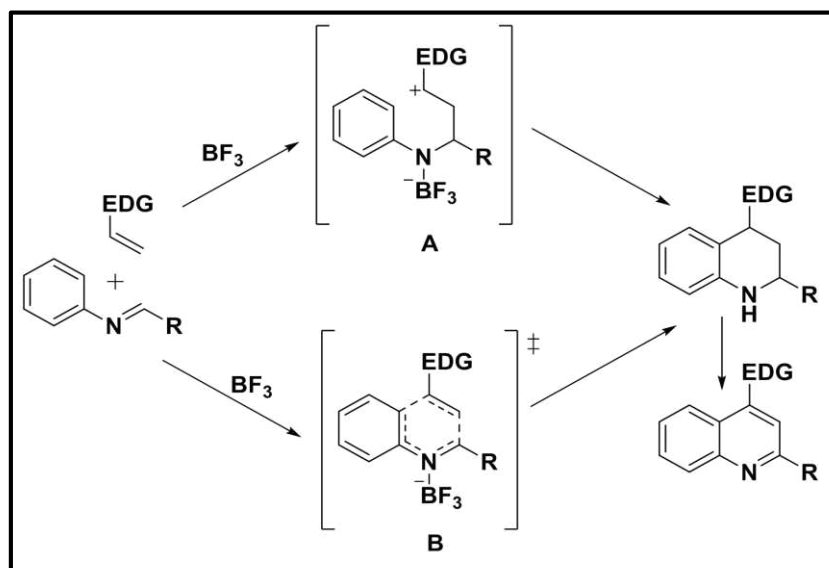
A reação de Povarov foi inicialmente descrita como um processo em duas etapas, onde inicialmente foi obtido a imina através da reação de Mannich e posteriormente a imina reage com um alquino ou alqueno rico em densidade eletrônica, que dependendo das condições de reação pode dar acesso a três classe de *N*-heterociclos (tetraidroquinolina, quinolina e julolidina) (**Esquema 3**).

Em 1993, Naraska e Shibata foram os primeiros a reportar a versão multicomponentes para a reação de Povarov, em que a imina foi gerada “*in situ*” a partir de uma anilina e um aldeído.^[9]



Esquema 3. Diferentes classes de moléculas acessadas através da reação de Povarov multicomponentes.

Já o mecanismo da reação multicomponentes de Povarov (RMCP) ainda é questão de debate na literatura (**Esquema 4**). Alguns grupos defendem que o mecanismo a partir da imina passa por uma reação de cicloadição [4+2] e outros grupos defendem o mecanismo iônico através de uma substituição eletrofílica aromática, sendo este último o mais aceito.



Esquema 4. Proposta mecanística para a reação de Povarov para síntese de quinolinas.^[10]

Diversos ácidos de Lewis e Brønsted têm sido avaliados com sucesso na reação de Povarov para a síntese de tetraidroquinolinas, quinolinas e julolidinas, tais como:

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,^[6, 11] triflatos de lantanídeo (III),^[12] iodo molecular,^[13] SnCl_2 ,^[14] TMSCl ,^[15] TEMPO sal ($\text{T}+\text{BF}_4$),^[16] álcoois fluorados,^[17] resina AG®50W-X2,^[18] celulose de ácido sulfúrico^[19] e cátion trifenilmetílio,^[20] dentre outros. Também tem sido utilizados calix[*n*]arenos^[21-23] como organocatalisadores neste tipo de reações.

1.3 Julolidinas

No nosso grupo de pesquisa tem se realizado trabalhos de síntese de *N*-heterociclos utilizando reações multicomponentes para obtenção de tetraidroquinolinas^[21], quinolinas^[7] e mais recentemente julolidinas^[23], estas últimas são o foco do nosso trabalho devido a que apresentam diversas atividades biológicas, o que faz importante o desenvolvimento de novas metodologias que permitam a variabilidades dos grupos funcionais nestas estruturas.

Julolidina (2,3,6,7-tetraidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]-quinolizina) (**Figura 1**) é uma estrutura química intrigante, um derivado de anilina com dois substituintes *N*-alquil, formando anéis em volta do anel aromático. Os anéis fundidos bloqueiam o par de elétrons desemparelhados do nitrogênio em conjugação com o anel aromático conduzindo a uma reatividade incomum.^[24]

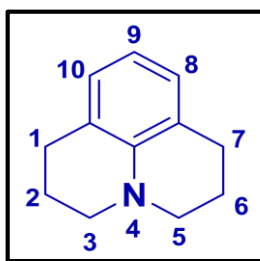


Figura 1. Estrutura da 2,3,6,7-tetraidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]-quinolizina.

O grande interesse pelas julolidinas se dá em função das várias aplicações, sendo reportadas como apresentando atividade eletro-óptica^[25], quimiossensores^[26], sondas fluorescentes^[27], e corantes na produção de células solares^[28, 29], dentre outras.^[30]

Recentemente foram publicados, dois trabalhos onde os autores isolaram alcaloides de plantas *Sophora flavescens*^[31] e *Sophora alopecuroides*^[32], pertencentes a família Fabaceae. Estes alcaloides possuem o núcleo julolidina e apresentaram atividade biológica contra o vírus da Hepatite B (**Figura 2**).

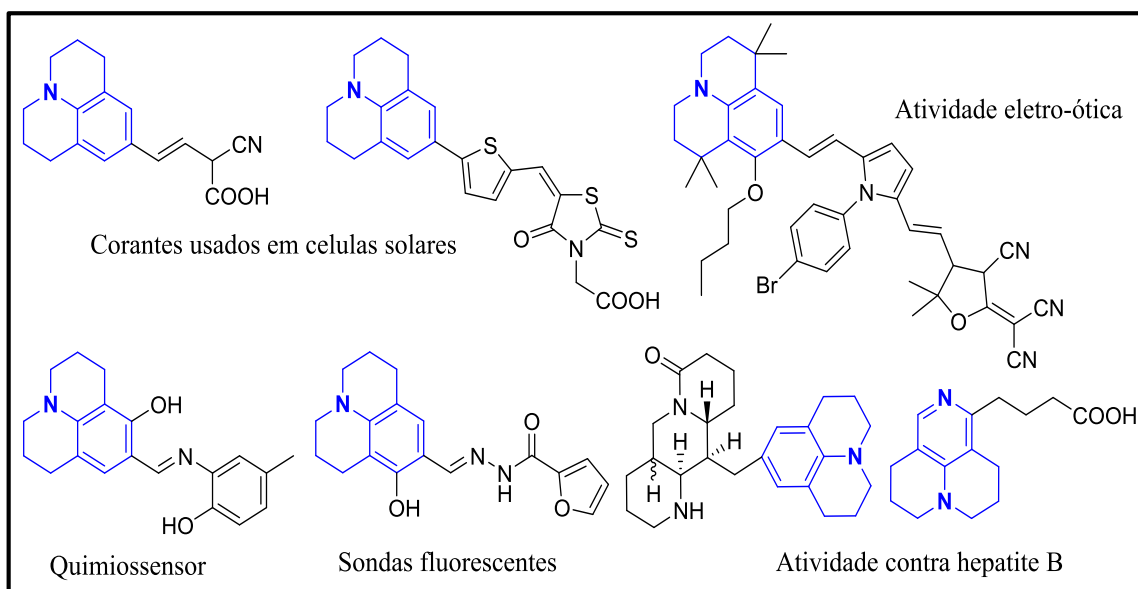
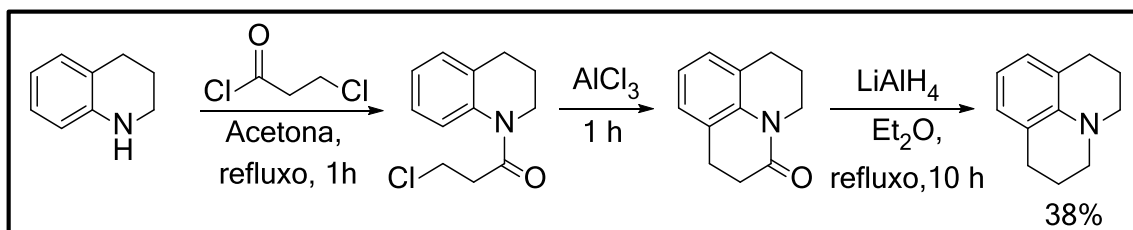


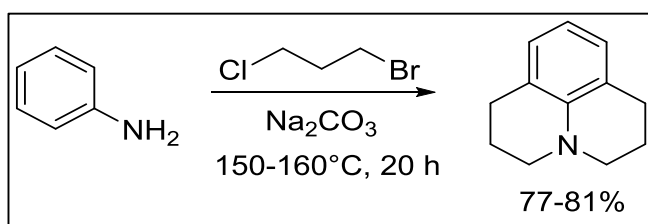
Figura 2. Julolidinas e suas respectivas aplicações.

Pinkus, em 1892, realizou-se pela primeira vez a síntese de uma julolidina utilizando uma rota sintética que envolve três etapas. Inicialmente a 1,2,3,4-tetraidroquinolina foi alquilada usando cloreto de 3-cloropropanoíla, seguida de uma alquilação de Friedel-Crafts e por último a redução da amida correspondente, obtendo a julolidina com rendimento global de 38% (**Esquema 5**)^[33].



Esquema 5. Rota sintética proposta por Pinkus para obtenção da julolidina.

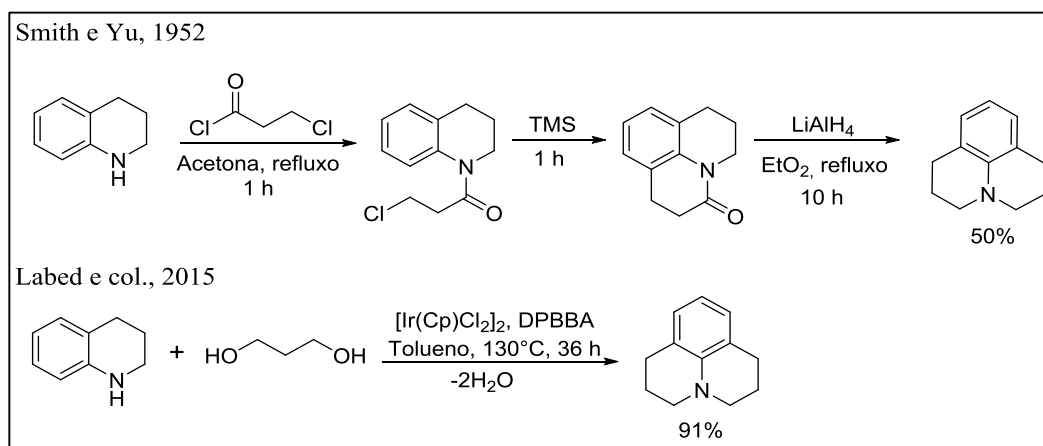
Após o primeiro relato da síntese de julolidinas descrito por Pinkus, outras rotas sintéticas vem sendo desenvolvidas. Em 1946, Glass e Weissberguer utilizando excesso de 1-bromo 3-cloropropano sintetizaram a julolidina com rendimentos de 77-81 % ^[34] (**Esquema 6**).



Esquema 6. Rota sintética proposta por Glass e Weissberguer.

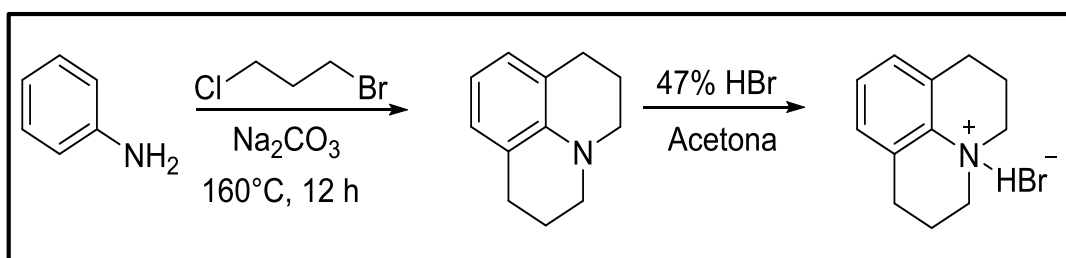
Smith e Yu em 1952 reportaram a rota sintética de pinkus (1982), porem aumentando o rendimento de 38 para 50%.^[35] (**Esquema 7**).

Mais recentemente, em 2015, Labeled e colaboradores realizaram a síntese de julolidinas utilizando tetraidroquinolina e o propan-1,3-diol obtendo rendimentos de 91 %^[36] (**Esquema 7**).



Esquema 7. Algumas metodologias reportadas para sínteses de julolidinas a partir de tetraidroquinolina.

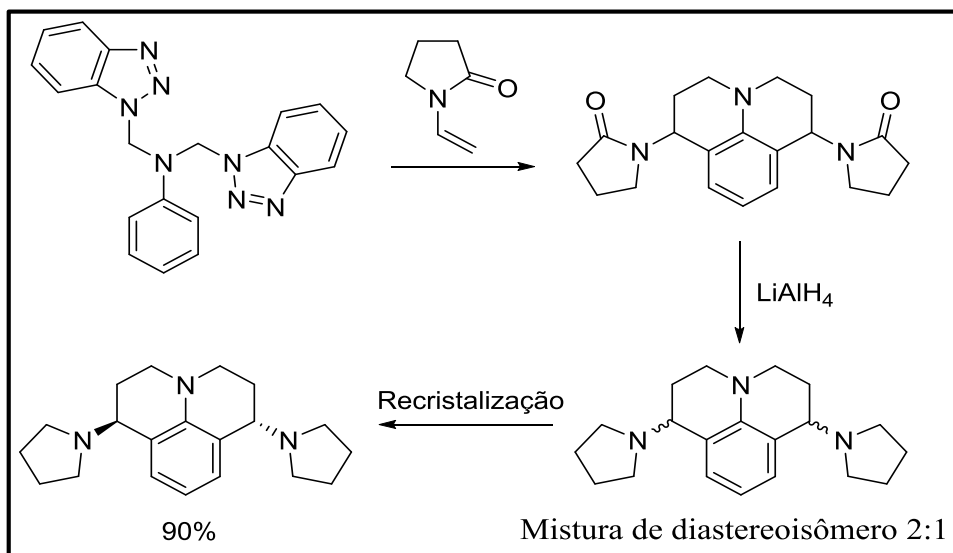
Em 1982 Katayama e colaboradores conseguiram obter julolidinas com rendimentos de 48-52%, utilizando anilinas com um excesso de 1-bromo-3-cloropropano, sob refluxo na presença de carbonato de sódio. Foi empregada uma solução aquosa de ácido bromídrico 47% em acetona, no tratamento das julolidinas obtidas para serem isoladas como os correspondentes sais quaternários (**Esquema 8**)^[37].



Esquema 8. Obtenção de julolidinas utilizada por Katayama e col.^[37]

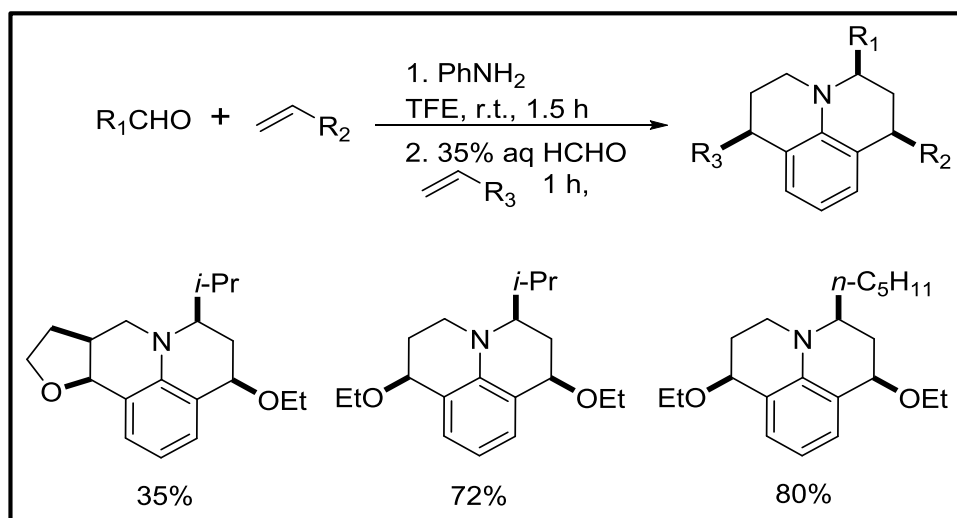
Apesar de terem sido desenvolvidas diferentes metodologias para síntese de julolidinas, são poucas as que permitem inserir substituintes no carbono C9 e nos anéis da estrutura.

Katritzky e colaboradores em 1996 desenvolveram uma metodologia para obtenção de julolidinas 1,7-disubstituídas que emprega anilinas substituídas com grupos benzotriazóis e ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador, após redução com hidreto de lítio e alumínio, foram obtidas as julolidinas como uma mistura de diastereoisômeros em proporção 2:1 sendo predominantemente formado o isômero *trans*, que foi isolado por recristalização (**Esquema 9**)^[38].



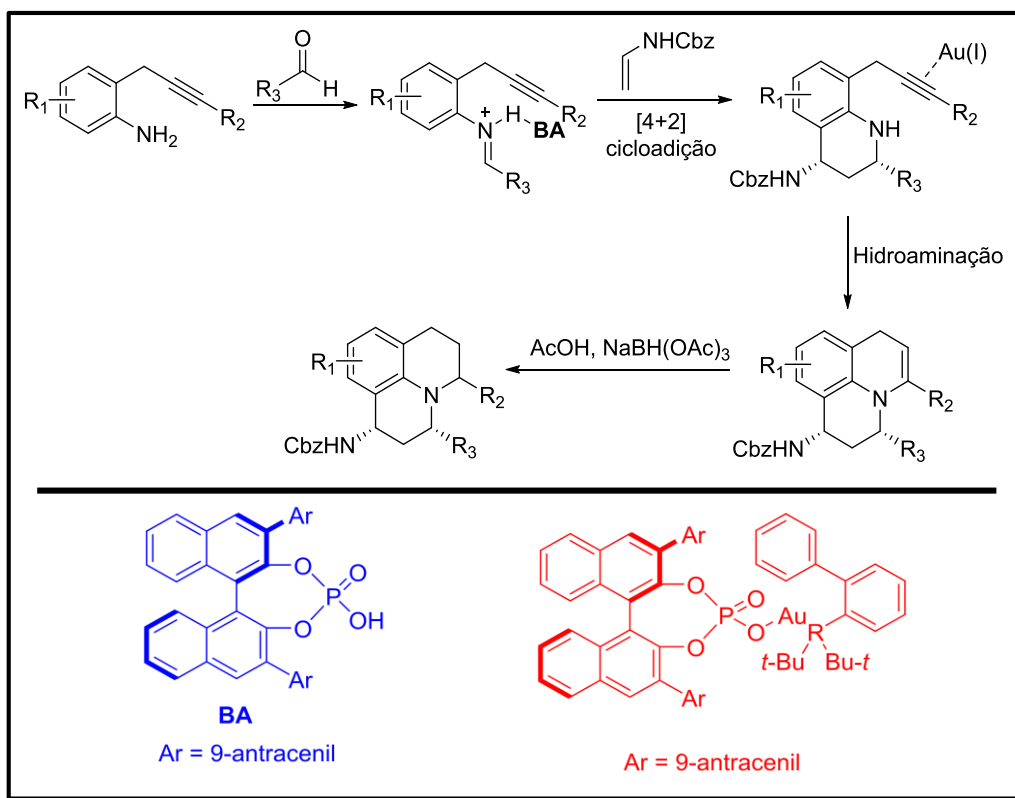
Esquema 9. Obtenção de julolidinas através da metodologia de Katritzky e col.^[38]

Em 2006, Legros e colaboradores sintetizaram julolidinas substituídas na posição 3 a partir de anilina, utilizando excesso de formaldeído e do alqueno, sem catalisador e usando o trifluoroetanol como solvente. Os pesquisadores relataram a obtenção de três produtos com rendimentos entre 35-80 % (**Esquema 10**).^[39]



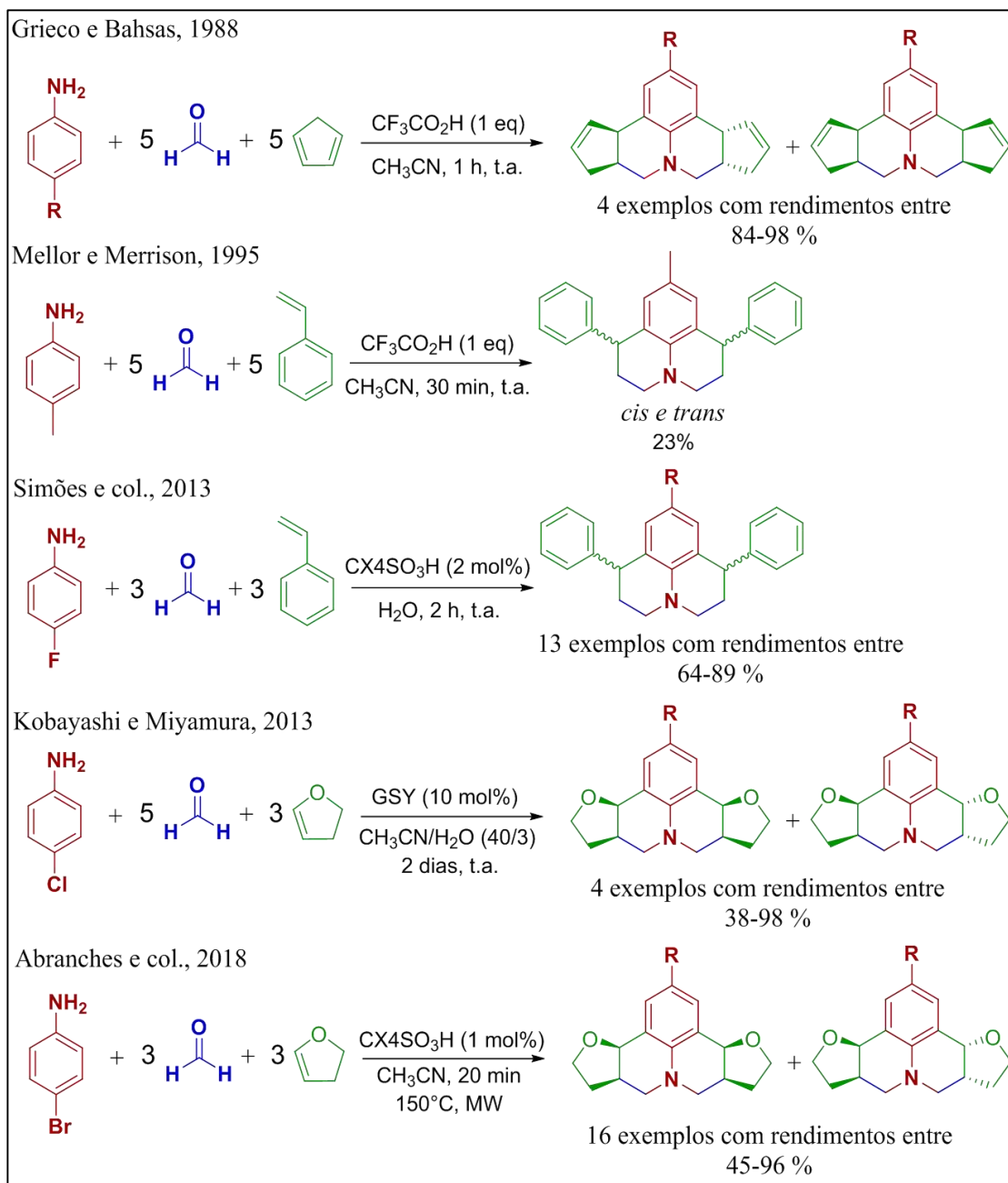
Esquema 10. Julolidinas obtidas por Legros e col.^[39]

Em 2010, Wang e colaboradores relataram uma metodologia para síntese assimétrica de julolidinas, empregando reação de Povarov seguida de hidroaminação intramolecular usando como catalisador um complexo formado por um derivado quiral do ácido fosfórico ((*R*)-3,3'-bis(9-antracênil)-1,1'-binaftil-2,2'-diidrogenofosfato) e um composto organometálico contendo ouro (**Esquema 11**). Os produtos foram obtidos com rendimentos variando entre 26 a 63%, também foram obtidos dois diastereoisômeros em proporções variáveis de 10:1 a 2:1 (*cis:trans*), e enantioseletividade de 98 %.^[40]



Esquema 11. Metodologia enantiosseletiva para obtenção de julolidinas.

Em 1988, Grieco e Bahsas^[41] foram os primeiros a reportar a síntese de julolidinas substituídas em C9 utilizando reações multicomponentes de Povarov. Assim várias outras metodologias desse tipo de reação tem sido implementadas para a síntese de julolidinas, entre elas as desenvolvidas por Mellor e Merrison em 1995^[42], Simões e colaboradores 2013^[8], Kobayashi e Miyamura 2013^[43], e Abranches e colaboradores 2018^[22] (**Esquema 12**).



Esquema 12. Algumas metodologias para obtenção de julolidinas por meio de reação de Povarov.

O ácido de Lewis BF_3OEt_2 , tem sido utilizado como catalisador em reações de Povarov multicomponentes para síntese de tetraidroquinolinas e quinolinas, mas até o momento não foi relatado como sendo usado na síntese de julolidinas, por este motivo o foco deste trabalho é a síntese de julolidinas empregando reação multicomponente de Povarov e BF_3OEt_2 como catalisador, além do reuso do catalisador e a avaliação das atividades antifúngicas e antiurease das furanojulolidinas sintetizadas.

2. OBJETIVOS

De acordo com o exposto sobre a importância das julolidinas e das reações multicomponentes, o presente trabalho visa empregar a reação de Povarov multicomponentes para sintetizar julolidinas e posteriormente avaliação de suas atividades biológicas.

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- ✓ Desenvolver uma metodologia para obtenção de julolidinas, empregando a reação de Povarov;
- ✓ Sintetizar diferentes julolidinas empregando diferentes anilinas, formaldeído e o 2,3-diidrofurano ou óleo de anis estrelado como alquenos;
- ✓ Avaliar as atividades antifúngica e antiurease das furanojulolidinas.

3. CAPÍTULO 1- Síntese de furanojulolidinas

3.1 Resultados e Discussão

3.1.1 Otimização das condições de reação para obtenção de Julolidinas

Inspirados no trabalho de Simões e colaboradores 2013, decidiu-se avaliar a obtenção de julolidinas empregando a reação de Povarov multicomponentes e o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalisador^[8]. Para otimização dos parâmetros de reação foram selecionados como substratos modelo a 4-bromoanilina, formaldeído e o 2,3-diidrofurano, sendo a 4-bromoanilina o reagente limitante.

Inicialmente, foram avaliadas as proporções dos substratos, mantendo constante a concentração de catalisador (25 mol%), quatro horas de reação, temperatura ambiente e água como solvente (**Tabela 1**). De acordo com os resultados obtidos (**Tabela 1**, **experimentos 1 e 2**) as julolidinas **1[(±)-T+C]** foram obtidas com rendimentos de 37 e 48%, respectivamente. Para os dois experimentos o produto majoritário não foi a julolidina esperada e sim a tetraidroquinolina **1b** que é um dos intermediários da reação (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Otimização das proporções dos reagentes para síntese das Julolidinas^a.

Experimento	Equivalentes	Rendimento (%) ^b		
		1[(±)-T+C]	1a	1b
1	1:2:2	37	10	54
2	1:3:3	48	-	52

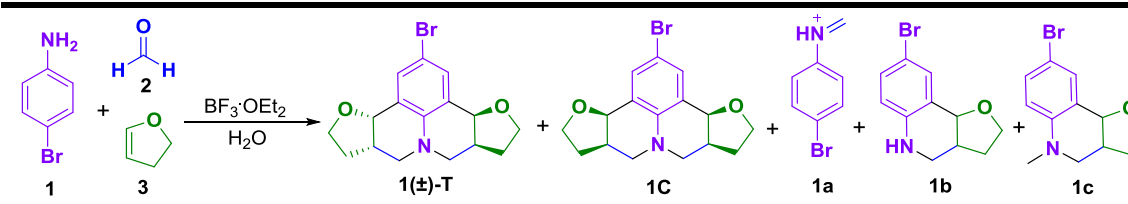
^aReagentes e condições: 4-bromoanilina **1**, formaldeído **2**, e 2,3-diidrofurano **3**. ^bRendimentos determinados por CG-EM.

Após ter estabelecido que a proporção de 1:3:3 dos reagentes foi a melhor condição de reação, decidiu-se avaliar a influência da temperatura no rendimento da julolidina. Analisando os resultados da **tabela 2** podemos verificar que com o aumento da temperatura há um aumento no rendimento das julolidinas até a temperatura de 70 °C (**Tabela 2**, **experimentos 1-5**). Para a temperatura de 80 °C, houve uma queda no rendimento para 80%, sendo observada a formação da tetraidroquinolina metilada (**1C**) com 20 % de rendimento (**Tabela 2**, **experimento 5**).

Após estabelecermos que a proporção de 1:3:3 dos substratos e a temperatura de 70 °C levaram aos melhores rendimentos das julolidinas **1[(±)-T+C]**, avaliamos se seria possível diminuir o tempo de reação. De acordo com os resultados (**Tabela 2**,

experimentos 6-8), não houve variação no rendimento das julolidinas **1[(±)-T+C]** com os tempos de reação de 2, 3 e 4 horas. Para o período de reação de 1 h houve um decréscimo significativo no rendimento (**Tabela 2, experimento 6**). Por fim, foi avaliado a quantidade de catalisador (5, 15, 20, 25 e 30 mol%), além da reação na ausência de catalisador (**Tabela 2, experimentos 9-13**). De acordo com a **Tabela 2**, a reação na ausência de catalisador, com 5 e 15 mol%, levam a rendimentos de 37, 41 e 51 %, respectivamente. Já para 20, 25 e 30 mol% de catalisador não houve variação significativa no rendimento sendo estabelecido 20 mol% como a condição ótima para a síntese das julolidinas **1[(±)-T+C]** (**Tabela 2, experimento 12**).

Tabela 2 - Otimização das condições de reação para a das Julolidinas **1[(±)-T+C]**^a



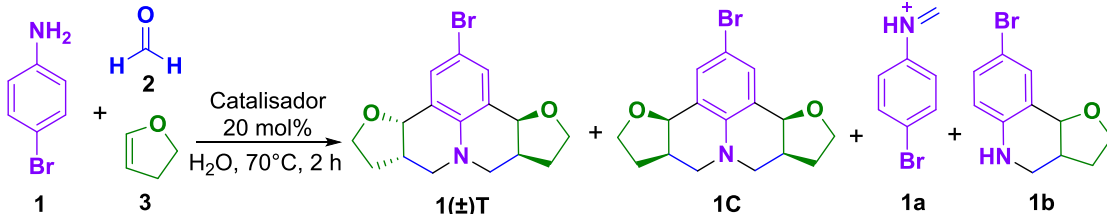
Experimento	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Concentração de catalisador (mol%)	Rendimento (%) ^b			
				1[(±)T+C]	1a	1b	1c
1	t.a.	4	25	48	-	52	-
2	50	4	25	63	11	24	2
3	60	4	25	71	5	24	2
4	70	4	25	98	-	-	2
5	80	4	25	80	-	-	20
6	70	1	25	75	23	-	2
7	70	2	25	98	1	-	1
8	70	3	25	97	1	-	2
9	70	2	0	37	22	39	2
10	70	2	5	41	20	39	-
11	70	2	15	51	10	38	1
12	70	2	20	99	-	1	-
13	70	2	30	96	2	-	2

^aReagentes e condições: 4-bromoanilina **1** (0,5 mmol), formaldeído **2** (1,5 mmol), 2,3-diidrofurano **3** (1,5 mmol). ^bRendimentos determinados por CG-EM.

Após estabelecermos as melhores condições de reação para a síntese das julolidinas **1[(±)-T+C]**, (1:3:3 (anilina, formaldeído e 2,3-diidrofurano), BF₃·OEt₂ (20 mol%), 70°C, 2h de reação e água como solvente), optamos por avaliar três outros ácidos de Lewis como catalisadores para a síntese das julolidinas de **1[(±)-T+C]**. Os ácidos de Lewis avaliados foram FeCl₃, ZnCl₂, e SnCl₂, já que estes catalisadores já haviam sido reportados na literatura para síntese de *N*-heterociclos^[44]. Empregando os ácidos de Lewis FeCl₃ e SnCl₂ para a síntese das julolidinas **1[(±)-T+C]** foram obtidos 52 e 44% de

rendimento, respectivamente (**Tabela 3, experimentos 2 e 3**). Já a reação com o ácido de Lewis ZnCl_2 o rendimento foi de apenas 19 % (**Tabela 3, experimento 4**), sendo esse rendimento inferior ao observado para a reação na ausência de catalisador (**Tabela 3, experimento 1**).

Tabela 3 - Efeito de diferentes ácidos de Lewis na reação Povarov para síntese de julolidinas **1[(±)-T+C]**^a



Experimento	Catalisador	Rendimento (%)		
		1[(±)T+C]	1a	1b
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	99	-	1
2	FeCl_3	52	22	26
3	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	44	-	56
4	ZnCl_2	19	32	49

^aReagentes e condições: 4-bromoanilina **1** (5 mmol), formaldeído **2** (1,5 mmol), 2,3-diidrofurano **3** (1,5 mmol). ^bRendimentos determinados por CG-EM.

Após verificarmos que o melhor catalisador avaliado neste trabalho para a reação de Povarov para a síntese de julolidinas foi o ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, decidimos avaliar as generalidades da reação de Povarov. Foram avaliadas uma série de anilinas com substituintes doadores e retiradores de densidade eletrônica na posição *para* (15 exemplos) e uma anilina com substituinte na posição *meta* do anel aromático (**Figura 5**). As misturas de diastereoisômeros obtidas foram separadas utilizando coluna cromatográfica. Os melhores rendimentos foram obtidos para as julolidinas **1-10 [(±)-T+C]** (**Figura 5**). Não foi possível correlacionar os substituintes das anilinas com os rendimentos e não foram observados excessos diastereoisoméricos significativos, conforme já reportado na literatura para a reação RMCP^[8, 22]. As julolidinas **5 [(±)-T+C]** foram relatadas pela primeira vez na literatura.

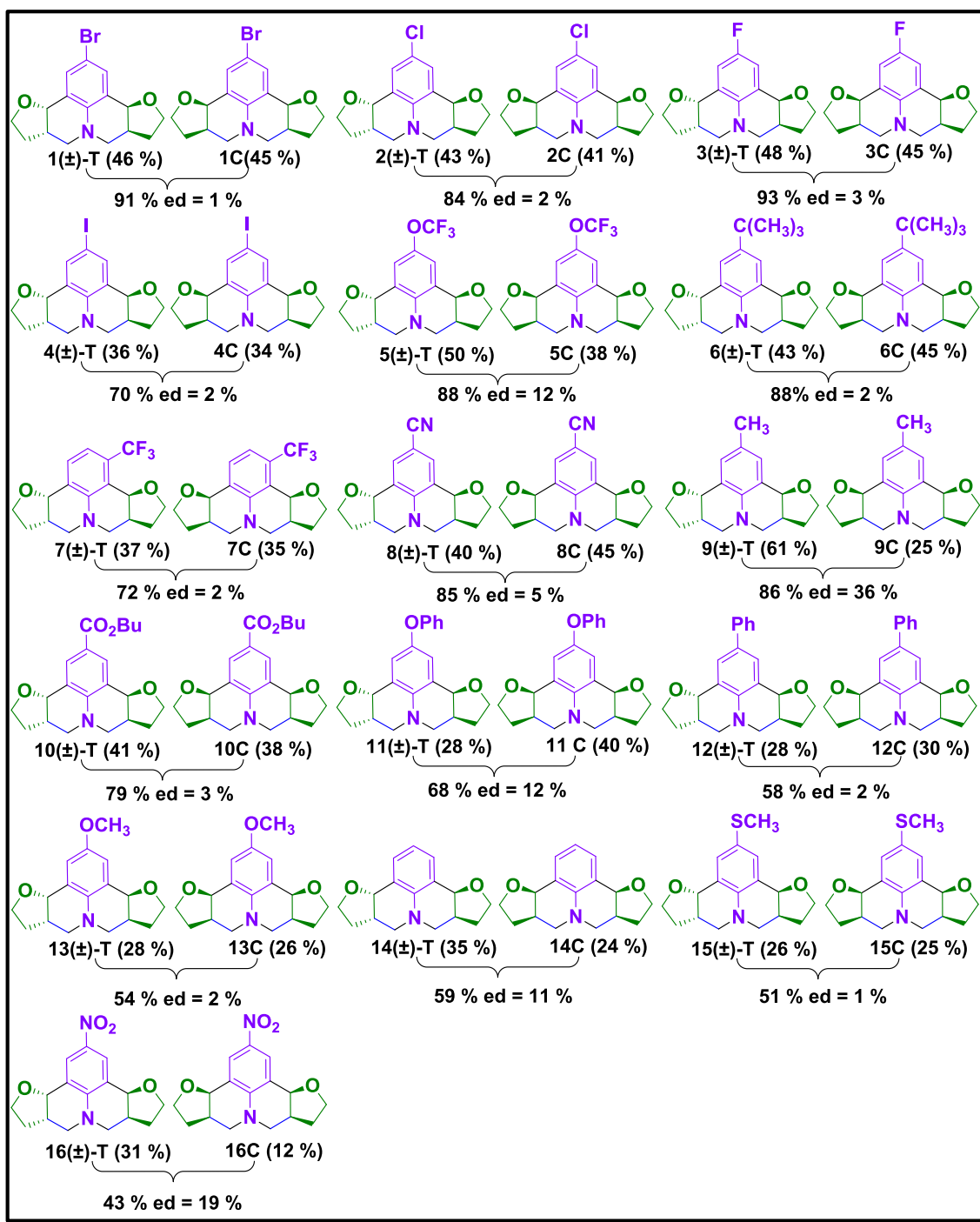


Figura 3. Síntese de julolidinas empregando diferentes anilinas.

Para explicar a formação da mistura de diastereoisômeros **1-16** [(±)-T+C], foi proposto o ciclo catalítico inspirado no trabalho recentemente publicado por Abranches e col. 2018.

Inicialmente o catalisador $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ativa a carbonila do formaldeído, sendo posteriormente atacado pela 4-bromoanilina através da reação de Mannich, levando a formação do íon imínio. Em seguida o íon imínio sofre o ataque nucleofílico da dupla ligação rica em densidade eletrônica do 2,3-diidrofurano para formar o correspondente íon oxônio. Subsequentemente ocorre a formação de um segundo íon imínio, que leva à

formação do íon dioxônio. Posteriormente ocorre a primeira reação de substituição eletrofílica aromática intramolecular (aquilação de Friedl-Crafts) dando origem ao íon tetraidroquinolina-oxônio que sofre uma segunda reação de substituição eletrofílica aromática para dar origem a julolidina regenerando o catalisador.^[22]

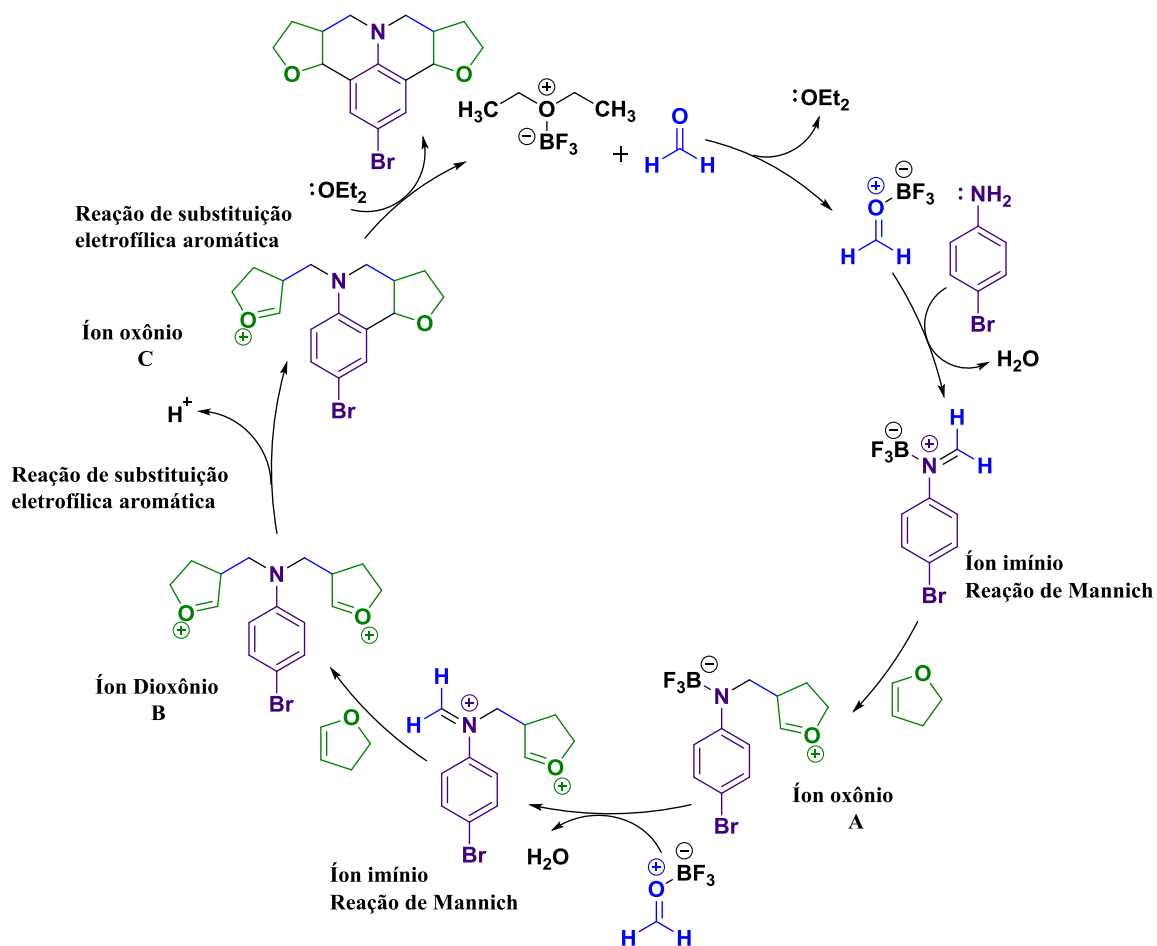


Figura 4. Proposta de ciclo catalítico para explicar a formação da mistura de diastereoisômeros.

3.1.2 Caracterização das julolidinas sintetizadas

Devido à similaridade estrutural entre as julolidinas sintetizadas (**Figura 3**), optou-se por discutir somente a caracterização dos compostos **1(±)-T** e **1C**. Para realizar a caracterização estrutural dos compostos obtidos, utilizou-se espectroscopia no IV, RMN de ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas e cristalografia de Raios-X.

3.1.2.1 Caracterização das julolidinas **1(±)-T** e **1C**.

No espectro no infravermelho da julolidina **1(±)-T** (**Figura 5**), foram observadas bandas em 3042 cm^{-1} e $2936\text{--}2860\text{ cm}^{-1}$ que foram atribuídas aos estiramentos das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ e $\text{Csp}^3\text{-H}$. As bandas em 1582 cm^{-1} e 1035 cm^{-1} foram atribuídas ao estiramento das ligações C=C e ao estiramento simétrico C-O , respectivamente. Também foi possível notar uma banda correspondente ao estiramento da ligação C-N em 1286 cm^{-1} . Em 867 e 760 cm^{-1} nota-se duas bandas de deformação angular das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ e C=C , além da banda característica do estiramento da ligação C-Br em 616 cm^{-1} .^[45]

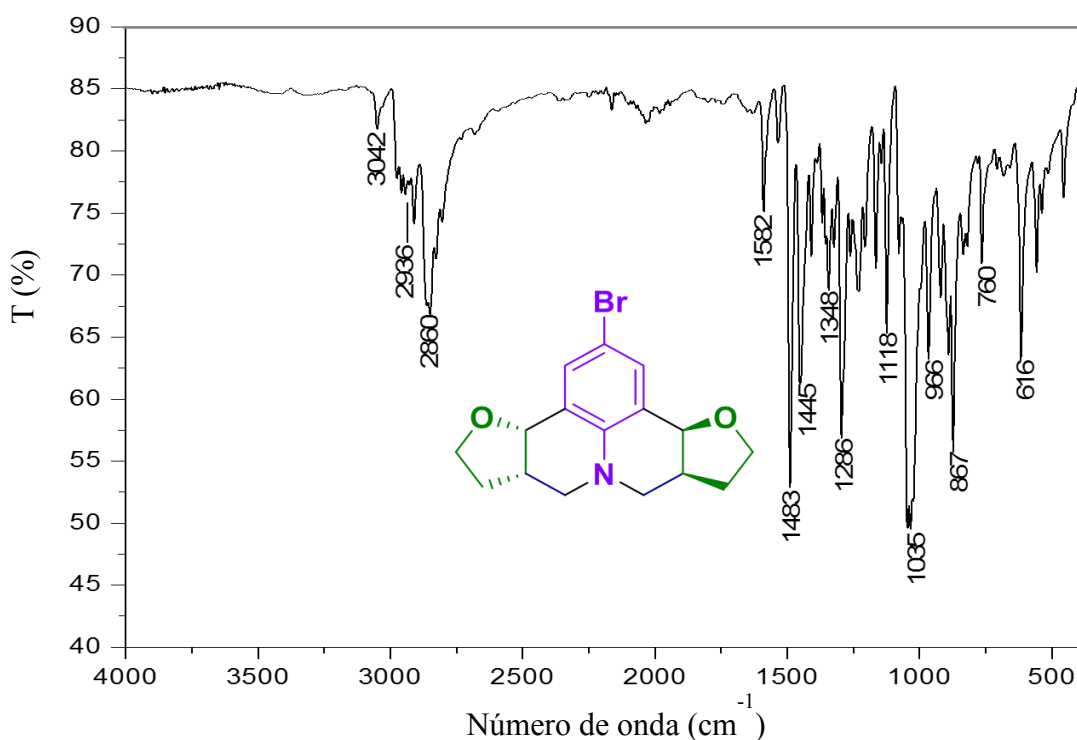


Figura 5. Espectro no IV (transmitância) da julolidina **1(±)-T**.

No espectro de massas da julolidina **1(±)-T** foi observado o pico do íon molecular em $m/z = 335/337$, no qual a massa ímpar é característica da presença de um número ímpar de nitrogênio e os picos M e $M+2$ com intensidades similares são característicos

da presença de um átomo de bromo, o que está de acordo com a estrutura da julolidina (Figura 6).

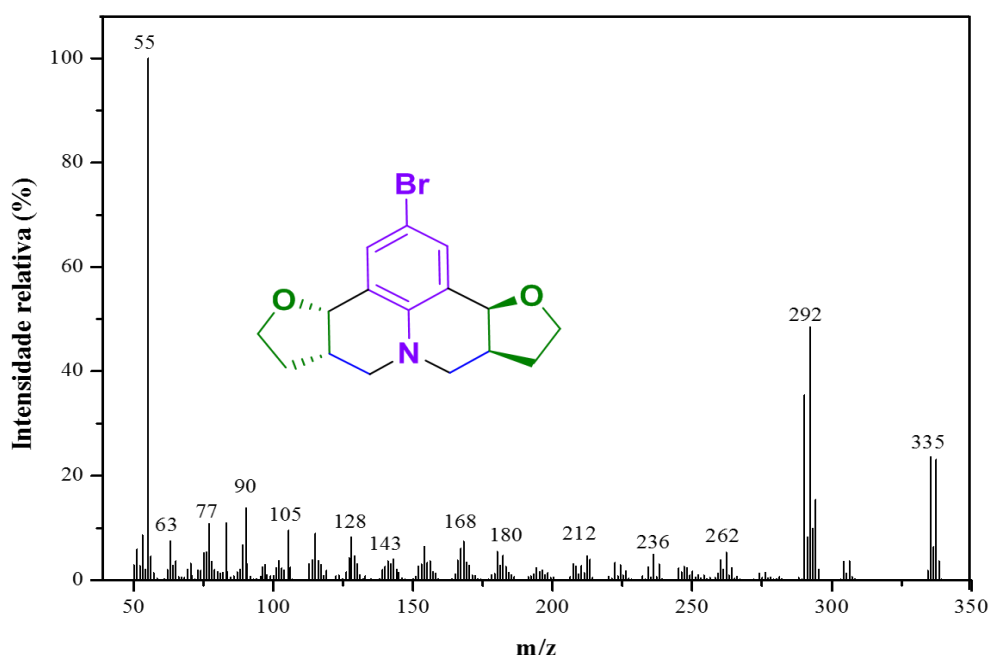


Figura 6. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **1(±)-T**.

O pico com $m/z = 292/294$, pode ser explicado pela perda de uma molécula de oxirano (Figura 7).

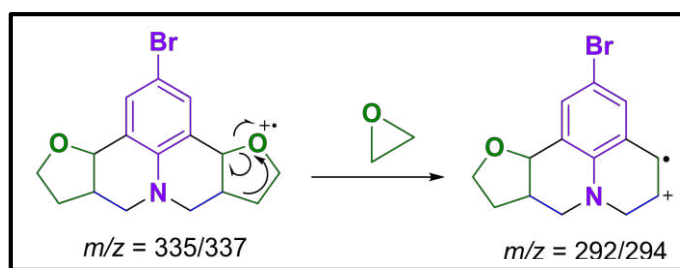


Figura 7. Proposta de fragmentação para a formação do pico $m/z = 292/294$.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H da julolidina **1(±)-T** (Figura 8), pode-se observar três multipletos integrados para dois hidrogênios cada, que foram atribuídos aos hidrogênios em δ 1,92-1,97 (H-12 α), 2,17-2,23 (H-12 β) e 2,64-2,59 (H-2 e H-6). Os dois duplos dupletos em δ 2,87 e 3,04 foram atribuídos a H-3 α ,5 β ($J = 11,5$ e $7,7$ Hz) e H-5 α ,3 β ($J = 11,5$ e $4,4$ Hz), respectivamente. Os dois triplos dupletos em δ 3,82 e 3,91, integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos a H-11 α ($J = 8,4$ e $7,0$ Hz) e H-11 β ($J = 8,4$ e $5,1$ Hz), respectivamente. O dupletos em δ 4,73 integrado para dois

hidrogênios foi atribuído a H-1 e H-7 com $J = 6,5$ Hz. Por fim o simpleto em δ 7,41 integrado para dos hidrogênios, foi atribuído a H-8 e H-10.

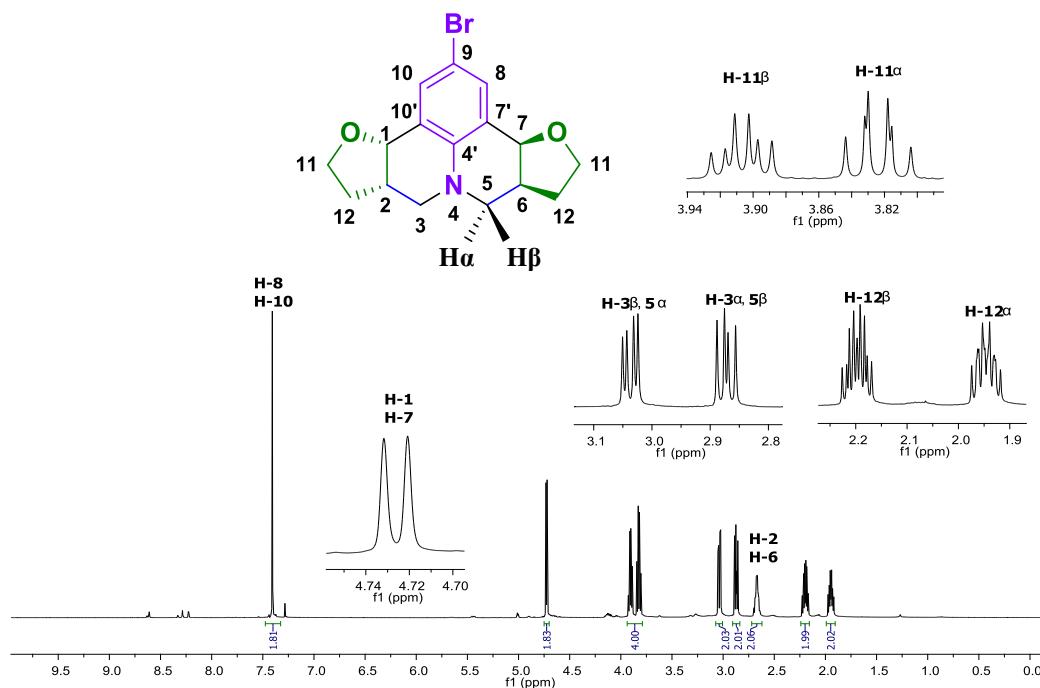


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina **1(±)-T**.

No espectro de RMN de ^{13}C da julolidina **1(±)-T** (**Figura 9**), foram observados nove sinais no total. Os sinais em δ 29,3, 36,1 e 51,1 foram atribuídos aos carbonos alifáticos C-12,12', C-2,6, e C-3,5, respectivamente. Os deslocamentos em δ 65,8 e 75,0 foram atribuídos aos carbonos C-11,11' e C-1,7 correspondentes aos carbonos da função éter de **(±)-1T**. Na região de carbonos aromáticos os deslocamentos químicos em δ 110,2, 124,4, 133,0 e 142,7 correspondem, respectivamente, ao C-7',10', C-9, C-8,10 e C-4'.

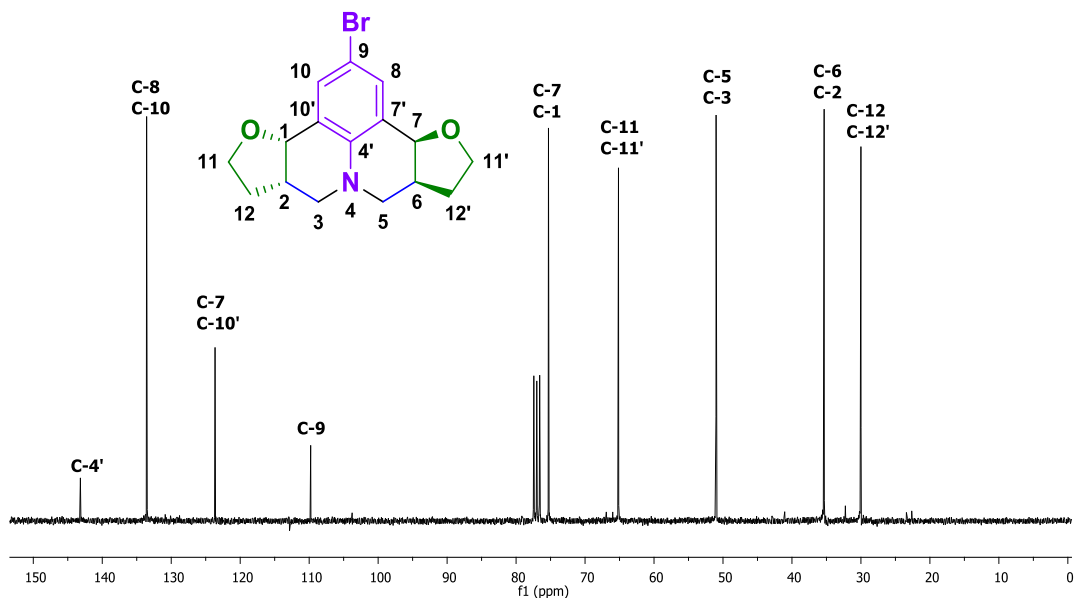


Figura 9. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 1(±)-T.

Já no espectro no infravermelho da julolidina **1C** (**Figura 10**) foi possível observar bandas características de estiramento Csp^3-H em 2936-2868 cm^{-1} . A banda em 1590 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação $C=C$. A banda referente ao estiramento simétrico da ligação $C-O$ foi observada em 1049 cm^{-1} . A banda referente ao estiramento da ligação $C-N$, foi observada em 1287 cm^{-1} . A banda observada em 614 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento da ligação $C-Br$, e finalmente a banda observada em 866 cm^{-1} corresponde à deformação angular das ligações Csp^2-H .^[45]

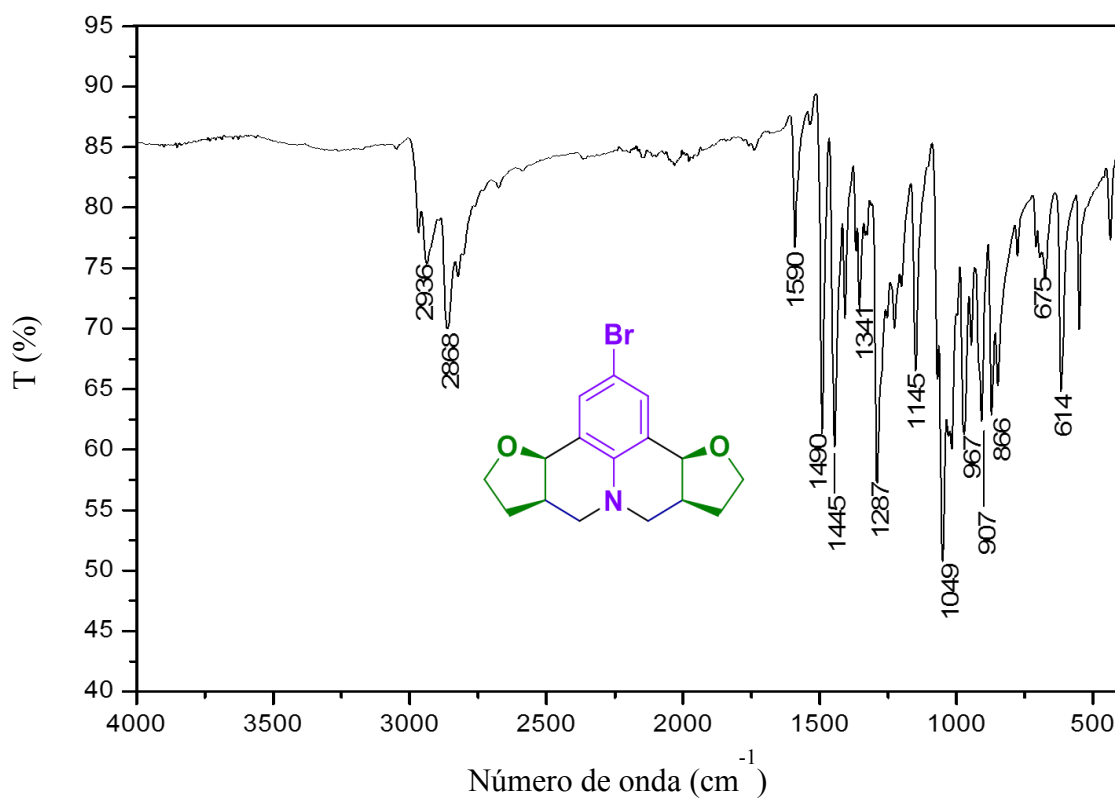


Figura 10. Espectro no infravermelho (transmitância) da julolidina **1C**.

Analisando o espectro de massas da julolidina **1C** (**Figura 11**) foi possível observar o pico do íon molecular em $m/z = 335/337$ e também o pico com $m/z = 292/294$, similar ao espectro de massas da julolidina **1(±)-T** (**Figura 7, pag. 18**).

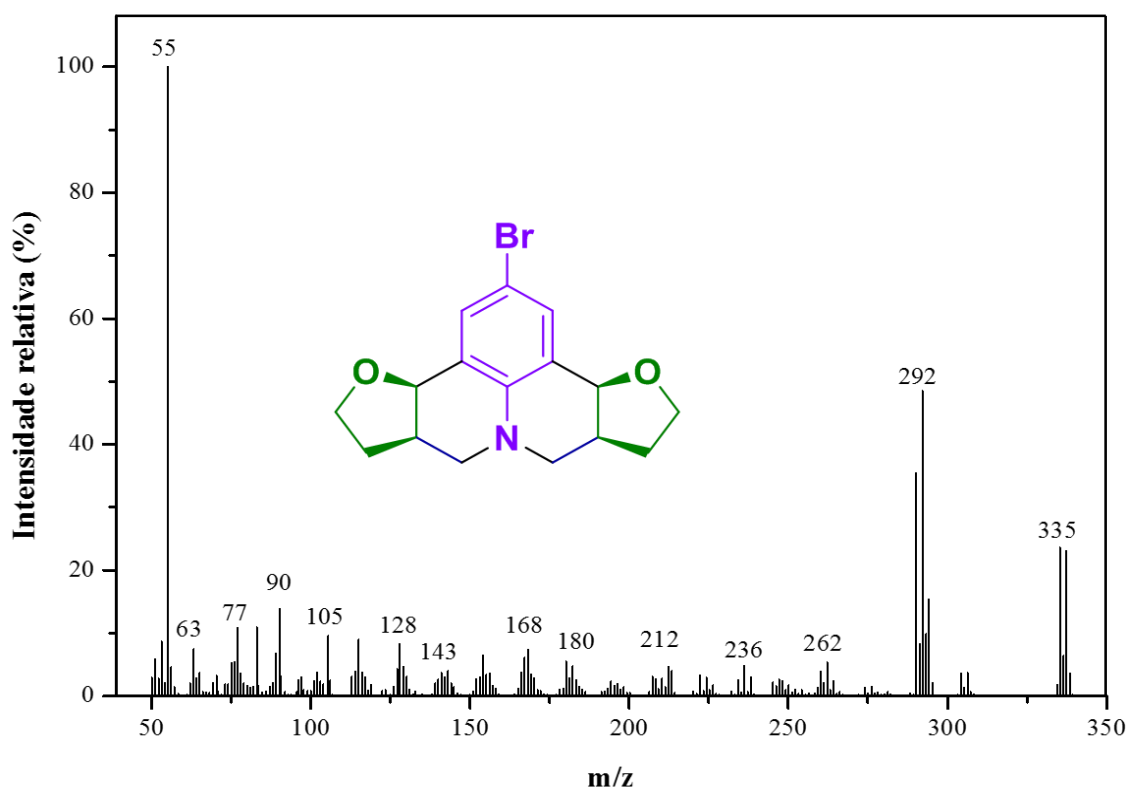


Figura 11. Espectro de massas (CG-EM, IE,70 eV) da julolidina **1C**.

No espectro de RMN de ^1H da julolidina **1C** (**Figura 12**) foram observados três multipletos em δ 1,72-1,76, 2,26-2,32, e 2,51-2,60 integrados para dois hidrogênios cada, sendo estes sinais atribuídos aos H-12 α , H-12 β e H-2,6 respectivamente. Os duplos dupletos em δ 2,58 e 2,97, integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos aos H-3 α ,5 α ($J = 12,0$ e $10,2$ Hz) e H-3 β ,5 β ($J = 10,2$ e $4,3$ Hz), respectivamente. Os dois sinais observados como triplos dupletos em δ 3,82 e 3,96 integrados para dos hidrogênios cada, foram atribuídos a H-11 α ($J = 9,0$ e $6,1$ Hz) e H-11 β ($J = 8,4$ e $6,1$ Hz), respectivamente. O duplete observado em δ 4,49 ($J = 4,8$ Hz) e integrado para dois hidrogênios foi atribuído a H-1,7. Finalmente, o simpleto em δ 7,43 foi atribuído aos hidrogênios H-8,10.

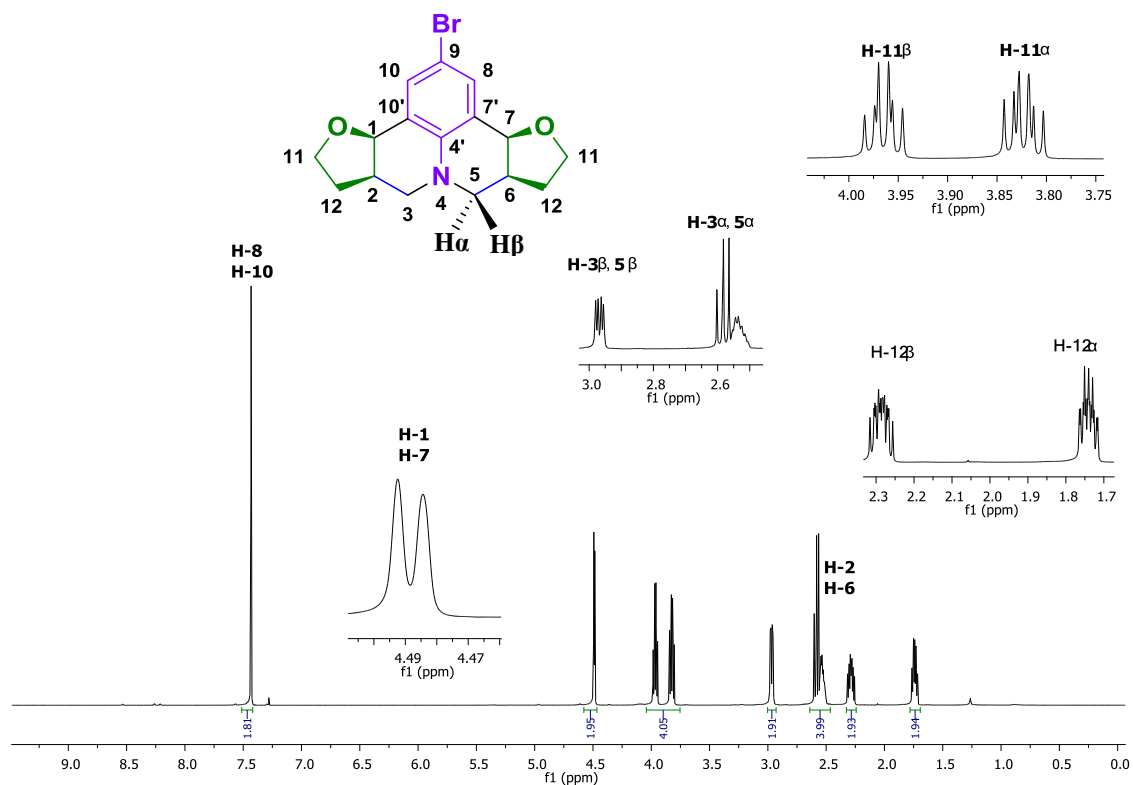


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina **1C**.

No espectro de RMN de ^{13}C da julolidina **1C** (**Figura 13**), foram observados nove sinais no total, os três sinais em δ 30,0, 35,3 e 51,0 foram atribuídos aos carbonos alifáticos C-12, C-2,6, e C-3,5, respectivamente. Os carbonos C-11 e C-1,7 são referentes à função éter da julolidina **1C** e foram atribuídos aos δ 65,2 e 75,3, respectivamente. Os carbonos aromáticos em δ 109,8, 123,7, 133,6 e 143,2 foram atribuídos ao C-7',10', C-9, C-8,10 e C-4', respectivamente.

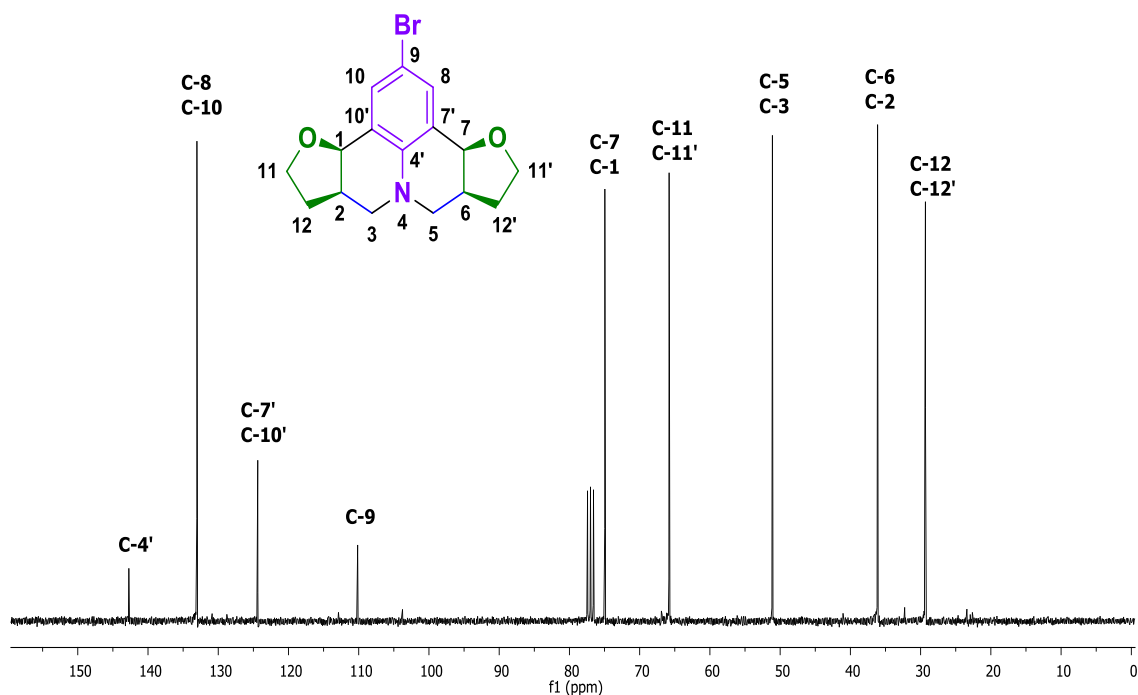


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina **1C**.

Para as moléculas **1(±)-T**, **1C**, **2C**, **5(±)-T**, **6(±)-T**, **8C** e **16C** foi possível obter os monocristais, permitindo assim a determinação e confirmação de sua estrutura cristalina por difração de Raios-X de monocristal (**Figura 14**). As estruturas cristalinas de **1(±)-T**, **5(±)-T** e **8C** são inéditas, as outras quatro estruturas cristalinas foram recentemente reportadas por Abranches e colaboradores e novamente obtidas neste trabalho^[22]. Estes resultados foram obtidos em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Felipe Terra Martins da Universidade Federal de Goiás.

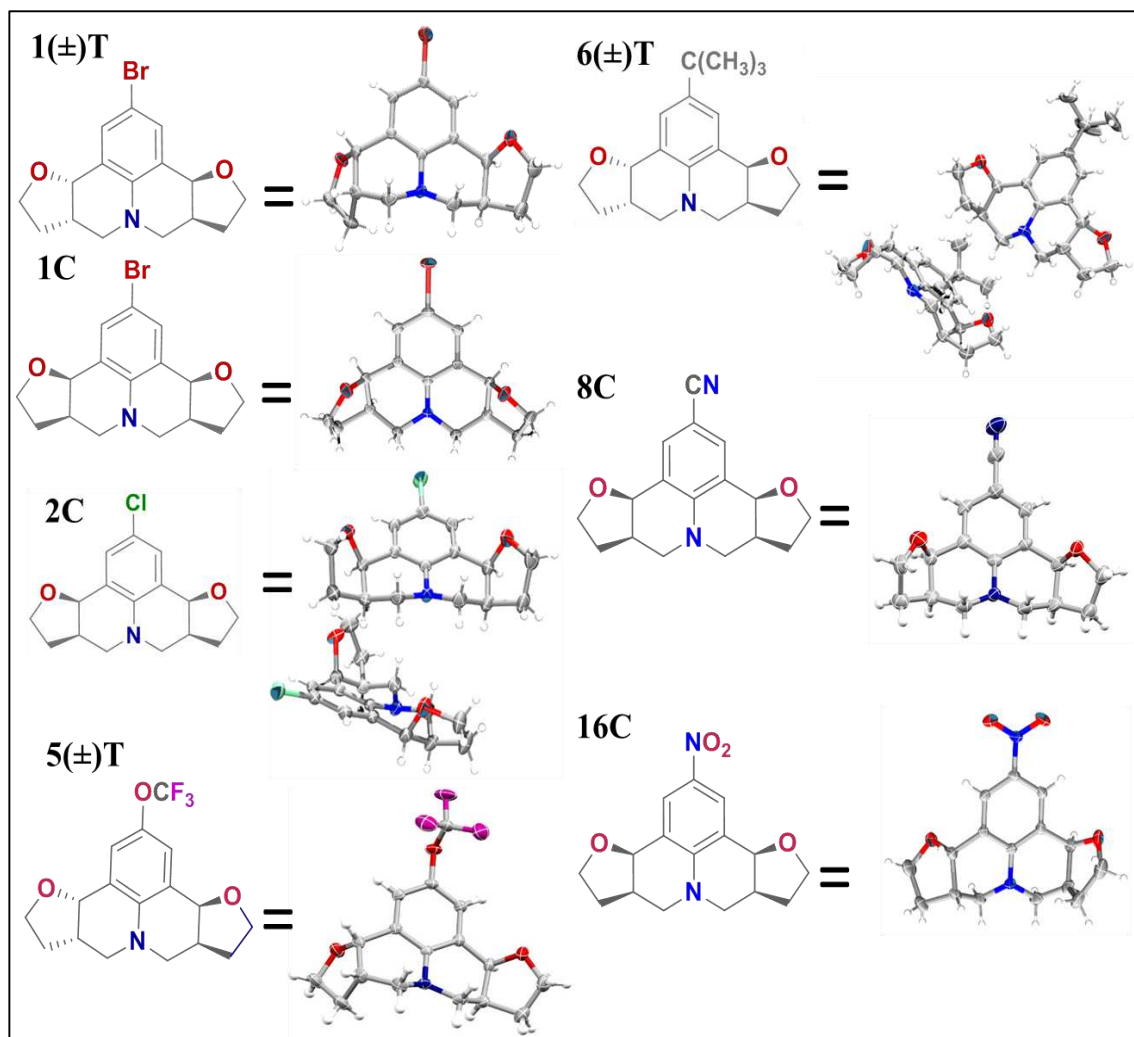


Figura 14. Estruturas cristalinas das julolidinas 1(±)-T, 1C, 2C, 5(±)-T, 6(±)-T, 8C e 16C.

3.1.3 Reuso do catalisador $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$

A catálise é uma tecnologia chave que desempenha um papel crítico nos campos de conversão de energia, síntese de materiais, proteção ambiental e cuidados com a saúde humana.^[46] As aplicações de catalisadores em síntese química podem desempenhar um papel importante no projeto de tecnologias ambientalmente mais seguras e na produção de produtos químicos mais seguros.^[47] Além do uso de catalisadores, outro fator importante é o reuso do mesmo com dois objetivos principais: sustentabilidade e menor custo do produto final.^[48-50] Processos catalíticos homogêneos dispõem de algumas dificuldades operacionais como difícil separação do catalisador e também a contaminação do produto pelo catalisador residual, isto faz com que este tipo de catalisadores não sejam muito empregados em processos industriais^[50].

Neste trabalho foi proposto o reuso do catalisador $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ sem a necessidade de recuperação do mesmo. Para tanto, selecionamos os substratos 4-bromoanilina, formaldeído e 2,3-diidrofurano e as condições de reação otimizadas conforme descrito na página 13. Após executar a reação para a síntese das julolidinas **1**[(±)-**T+C**], os produtos foram extraídos utilizando extração líquido-líquido com diclorometano, e o catalisador permaneceu na fase aquosa. Para verificarmos a possibilidade de reuso do catalisador uma nova carga dos substratos 4-bromoanilina, formaldeído e 2,3-diidrofurano foram transferidos para a solução aquosa remanescente da primeira reação que continha o catalisador ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$). Os procedimentos de adição de substratos, condições de reação para síntese de julolidinas, extração líquido-líquido foram repetidos por seis ciclos (**Figura 15**). Todos os experimentos foram realizados em triplicata. De acordo com a **Figura 16**, podemos verificar que não houve alteração significativa na atividade catalítica do $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ até o sétimo ciclo, e que para todos os casos o rendimento é superior ou igual a 94%.

Na tentativa de provarmos que não houve sobra de substratos na fase aquosa (4-bromoanilina, formaldeído e 2,3-diidrofurano) após a extração líquido-líquido com diclorometano, o que poderia estar ocasionando um “falso rendimento” durante o processo de reuso do catalisador, planejamos um experimento na ausência de catalisador. Para tanto, os substratos foram colocados nas condições de reação (página 13) na ausência de catalisador. Após o período de 2 horas o aquecimento foi removido, e quando a mistura reacional atingiu a temperatura ambiente foi realizada a extração líquido-líquido. Na fase aquosa remanescente foi adicionado uma nova carga de substratos e novamente empregado as condições de reação otimizadas. Para o primeiro e segundo experimento

foram observados os mesmos rendimentos (37 % das julolidinas **1[(±)-T+C]**) o que sugere que não há efeito cumulativo dos substratos na fase aquosa.

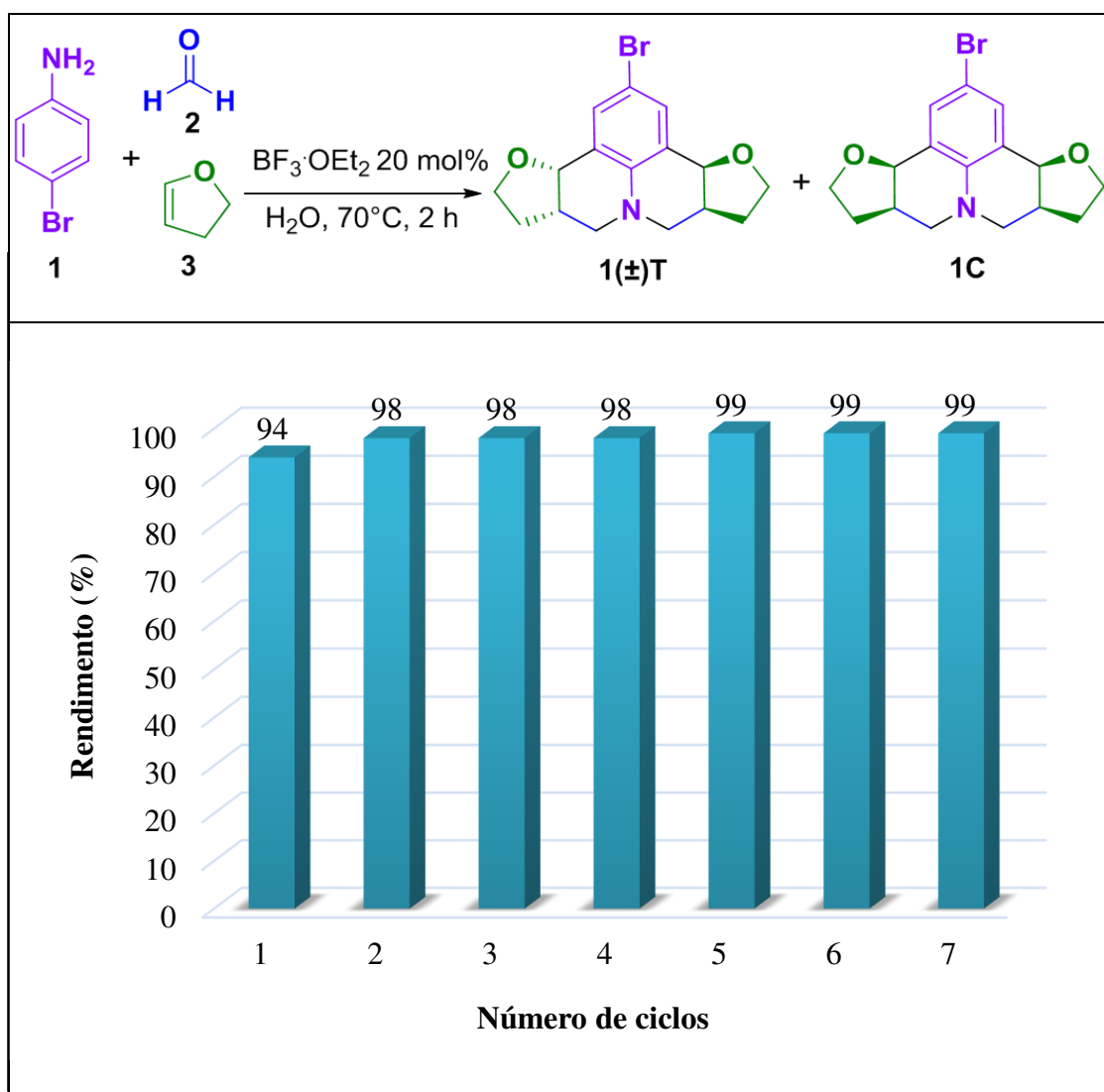


Figura 15. Resultado do reuso do $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ na síntese das julolidinas **1[(±)-T+C]**. Rendimento foi determinado por CG-EM

3.2 Conclusões

Nesta parte do trabalho foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de julolidinas empregando a reação de Povarov multicomponente empregando pela primeira vez o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalisador. Na reação de Povarov para a síntese de julolidinas são formadas seis novas ligações químicas em uma única etapa sintética (quatro ligações carbono-carbono e duas ligações carbono-nitrogênio). Outra contribuição significativa foi dada com relação ao reuso do catalisador $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, sendo a primeira vez reportado na literatura o reuso deste catalisador sem a necessidade de recuperação do mesmo, sendo avaliado em seis ciclos de reuso sem perda de sua atividade catalítica. Empregando

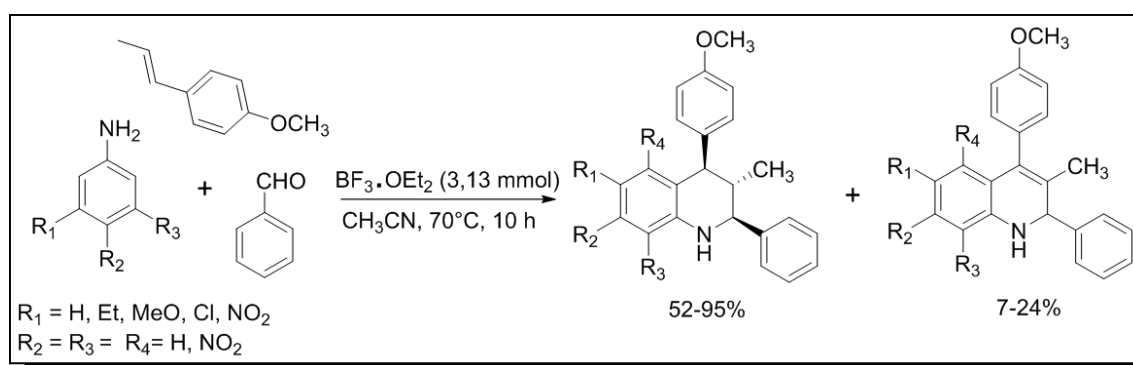
diferentes anilinas, formaldeído e 2,3-diidrofurano foi possível sintetizar 32 furanojulolidinas obtidas como uma mistura de diastereoisômeros **1-17[(±)-T+C]**, com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (43-93%). Das 32 julolidinas sintetizadas, duas são inéditas (**5[(±)-T+C]**). Além disso, foi possível obter a estrutura cristalina de 7 julolidinas (**1(±)-T, 1C, 2C, 5(±)-T, 6(±)-T, 8C e 16C**).

4. CAPÍTULO 2- Síntese de julolidinas empregando o óleo de anis estrelado como substrato.

4.1 Resultados e Discussões

Os óleos essenciais são uma fonte renovável de carbono ainda pouco explorada, tendo enorme potencial como substratos para transformações para a obtenção de produtos químicos com alto valor agregado para a indústria de agroquímicos, fármacos, fragrâncias entre outros.^[51]

Esta parte do trabalho foi inspirado na síntese de tetraidroquinolinas e quinolinas relatada por Kouznetsov e colaboradores em 2007, utilizando como substrato diferentes anilinas, benzaldeído e *trans*-anetol em presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalisador (**Esquema 13**)^[6].



Esquema 13. Reação de Povarov para formação de tetraidroquinolina.

O óleo de anis estrelado pode ser facilmente extraído do fruto de *Illicium Verum Hook fillius* por processo de hidrodestilação sendo o composto majoritário do óleo de anis o *trans*-anetol com 93% da composição do óleo.^[52]

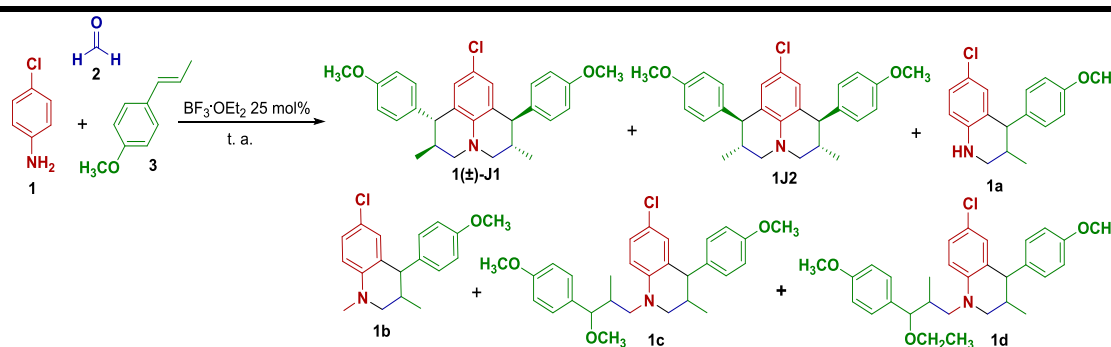
Nesta parte do trabalho, o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ foi empregado pela primeira vez como catalisador da reação de Povarov para a síntese de julolidinas tendo como substratos o óleo de anis estrelado, diferentes anilinas e formaldeído. Vários parâmetros de reação tais como solventes, temperatura, tempo de reação, carga de catalisador e reuso foram investigados.

4.1.1. Otimização das condições de reação para obtenção das Julolidinas 1[(±)-J1+J2].

Nesta parte do trabalho selecionamos como substratos modelo a 4-cloroanilina, formaldeído e o *trans*-anetol comercial (Sigma Aldrich), sendo inicialmente avaliados diferentes solventes (**Tabela 4**). Foram avaliados solventes próticos (**Tabela 4, experimentos 1-3**) e solventes apróticos (**Tabela 4, experimentos 4-6**), além da reação sem solvente (**Tabela 4, experimento 7**). Para todos os casos os rendimentos foram iguais ou superiores a 91%. Neste ponto optamos por continuar a otimização dos parâmetros de

reação empregando água como solvente, já que no capítulo anterior tínhamos estabelecido a metodologia para o reuso do catalisador tendo água como o solvente da reação (**página 26**). Visando otimizar as condições de reação para a síntese das julolidinas **1[(±)-J1+J2]**, outra variável avaliada foi o tempo de reação (**Tabela 4, experimentos 1 e 8-11**). Conforme **tabela 4**, para períodos de tempo inferiores a 4 h o rendimento diminui significativamente (**Tabela 4, experimentos 8-11**). De acordo com a **tabela 4** não há necessidade de avaliarmos períodos de reação superiores a 4 h já que a anilina é o reagente limitante da reação e se somarmos o rendimento dos três produtos em 4 h já atingimos 100% (**Tabela 4, experimento 1**).

Tabela 4- Otimização das condições experimentais para a obtenção de **1[(±)J1+J2]**^a



Experimento	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b				
			1a	1b	1c	1d	1[(±)-J1+J2]
1	H ₂ O	4	3	2	-	-	95
2	EtOH	4	-	2	-	3	95
3	MeOH	4	-	1	8	-	91
4	CH ₃ CN	4	-	4	-	-	96
5	CH ₂ Cl ₂	4	-	3	-	-	97
6	THF	4	3	4	-	-	93
7	Sem solvente	4	-	5	-	-	95
8	H ₂ O	0,5	19	3	-	-	78
9	H ₂ O	1	18	3	-	-	79
10	H ₂ O	2	13	2	-	-	85
11	H ₂ O	3	9	1	-	-	90

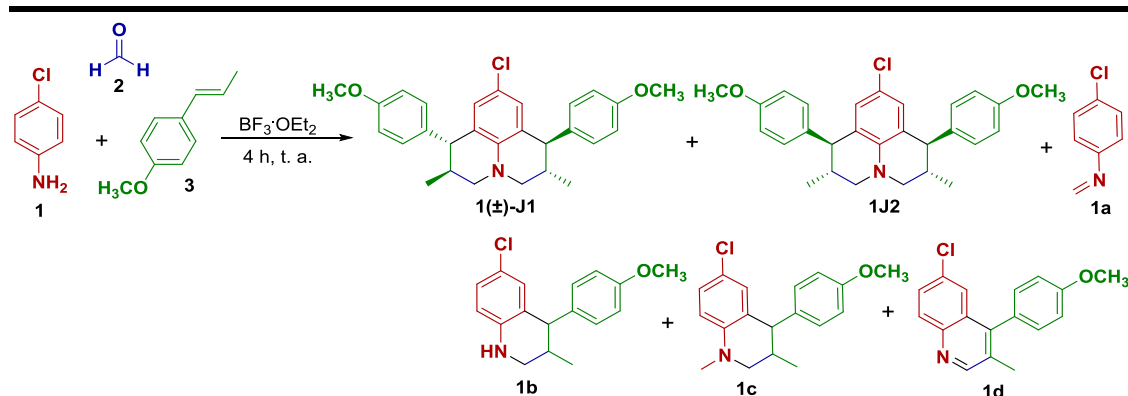
^aReagentes e condições: 4-cloroanilina **1** (0,5 mmol), formaldeído **2** (1,0 mmol), *trans*-anetol **3** (1,0 mmol), 4 mL de solvente. ^bRendimentos determinados por CG-EM

Outro parâmetro importante é a concentração de catalisador empregada em um reação química. Neste ponto avaliamos diferentes quantidades de BF₃·Et₂O para a síntese das julolidinas **1[(±)-J1+J2]** (**Tabela 5**).

De acordo com a **tabela 5** foi evidenciado que, ao aumentarmos a quantidade de catalisador de 5 até 25 mol%, o rendimento da reação aumenta até atingir 95 % (**Tabela 5, experimentos 1-4**). Já para quantidades de catalisador superiores a 25 mol% não foram

observadas variações significativas no rendimento, sendo em alguns casos observado um decréscimo no mesmo (**Tabela 5, experimentos 5-7**). Também foi avaliada a reação na ausência de catalisador não sendo observado a formação do produto desejado (**1[(±)-J1+J2]**) e sim a formação da tetraidroquinolina e da tetraidroquinolina metilada (**Tabela 5, experimento 8**).

Tabela 5- Avaliação de diferentes quantidades de catalisador para a síntese de **1[(±)J1+J2]**^a



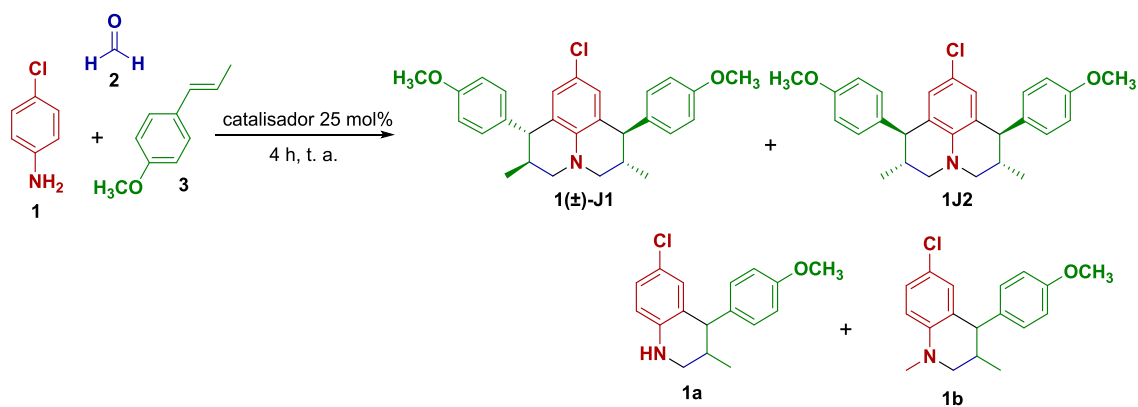
Experimento	Solvente	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (mol%)	Rendimento (%) ^b				
			1a	1b	1c	1d	1[(±)-J1+J2]
1	H ₂ O	5	26	15	2	-	57
2	H ₂ O	10	-	10	2	-	88
3	H ₂ O	20	-	8	2	-	90
4	H ₂ O	25	-	2	3	-	95
5	H ₂ O	30	-	3	1	-	96
6	H ₂ O	35	-	8	1	-	91
7	H ₂ O	40	-	8	2	-	90
8	H ₂ O	0	-	60	40	-	-

^aReagentes e condições: 4-cloroanilina **1** (0,5 mmol), formaldeído **2** (1,0 mmol), *trans*-anetol **3** (1,0 mmol), 4mL de solvente. ^bRendimentos determinados por CG-EM

As melhores condições de reação para a síntese das julolidinas **1[(±)-J1+J2]**, foram: 1:2:2 (anilina, formaldeído e *trans*-anetol), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (25 mol%), t.a., 4h de reação e água como solvente.

Para verificarmos a eficiência do catalisador proposto neste trabalho, foram avaliados outros três ácidos de Lewis como catalisador (**Tabela 6**). Como pode ser observado (**Tabela 6, experimento 4**) o cloreto de estanho (II) forneceu o composto de interesse com 69% de rendimento. Já ao empregarmos os catalisadores FeCl_3 e ZnCl_2 não foi observado a formação das julolidinas **1[(±)-J1+J2]** e sim o composto **1a**, com 88 e 92% de rendimento, respectivamente (**Tabela 6, experimento 3 e 4**). Após otimizarmos as condições de reação para a síntese de julolidinas através da reação de Povarov, decidimos avaliar a generalidade da reação empregando diferentes anilinas com grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica e com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalisador.

Tabela 6- Efeito de diferentes ácidos de Lewis na reação Povarov para síntese de Julolidinas **1[(±)-J1+J2]**^a.



Experimento	Catalisador	Rendimento (%) ^b		
		1a	1b	1[J1+J2]
1	BF ₃ ·OEt ₂	2	3	95
2	SnCl ₂ ·2H ₂ O	29	2	69
3	FeCl ₃	88	12	-
4	ZnCl ₂	92	8	-

^aReagentes e condições: 4-cloroanilina **1** (0,5 mmol), formaldeído **2** (1,0 mmol), *trans*-anetol **3** (1,0 mmol), 4 mL de água como solvente. ^bRendimentos determinados por CG-EM

Foram avaliadas 12 diferentes anilinas com substituintes doadores e retiradores de densidade eletrônica, 10 na posição *para* (**1-9[(±)J1+J2]** e **11[(±)J1+J2]**), uma na posição *meta* (**12[(±)J1+J2]**) e uma *meta* e *para* (**10[(±)J1+J2]**) substituída (**Figura 17**). Para a maioria das julolidinas o isômero majoritário foi o *trans* (**1, 3-5, 8 e 9[(±)J1]**), com exceção das julolidinas (**2, 6, e 7**) para as quais o isômero *cis* foi majoritário. Apesar de termos obtido um dos isômeros como majoritário, os excessos diastereoisoméricos não foram significativos, não sendo possível correlacionar os rendimentos e excessos diastereoisoméricos com os substituintes das anilinas (**Figura 16**). Para as julolidinas **10** e **12[(±)J1+J2]** não foi possível separar a mistura de diastereoisômeros (**Figura 16**).

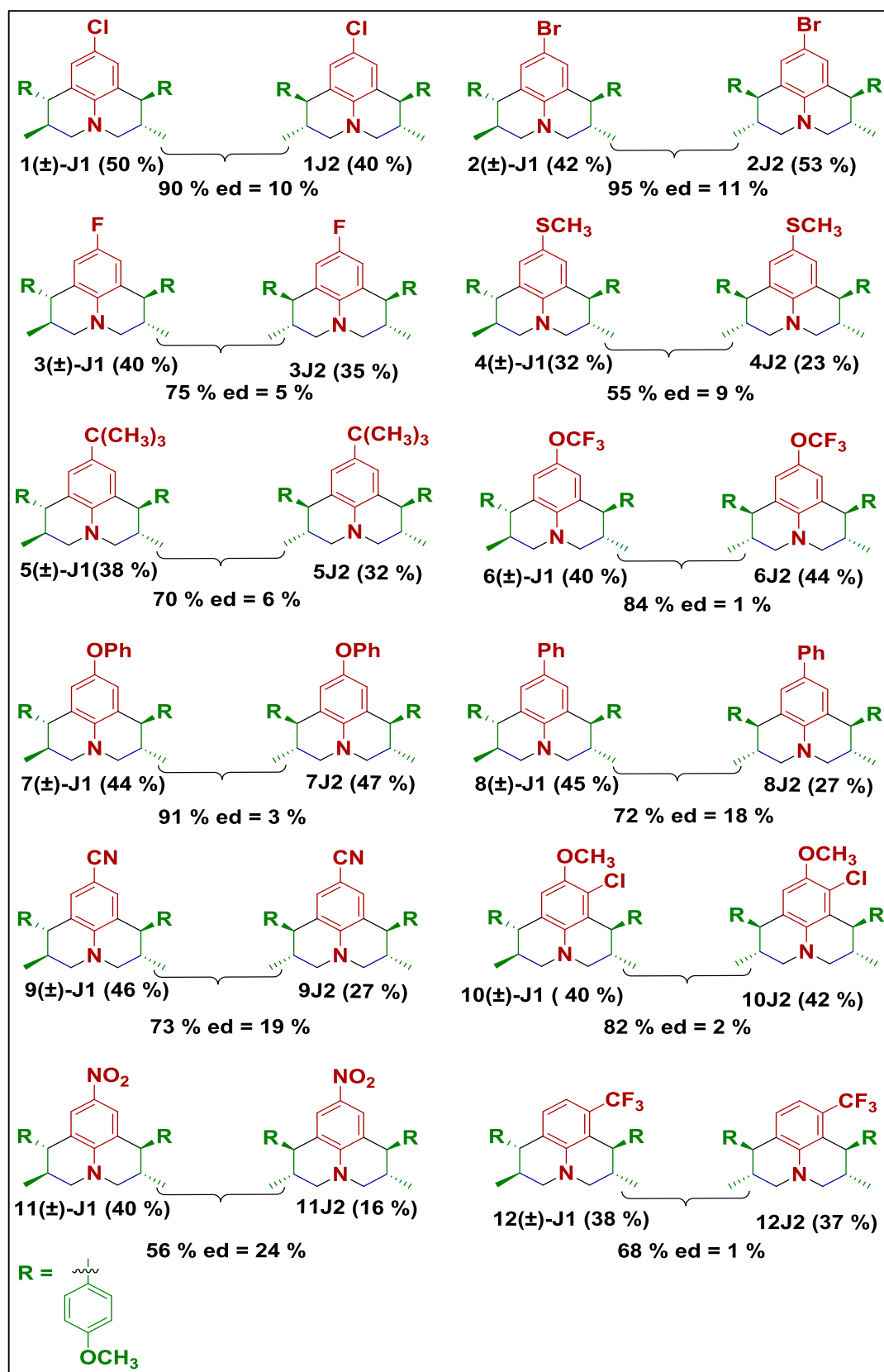


Figura 16. Síntese das julolidinas variando os substituintes na anilina, empregando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalisador.

4.1.2 Proposta Mecanística

Inspirados no trabalho de Abranches e colaboradores 2018^[22] e Rezende e colaboradores 2019^[21], que reportaram o mecanismo iônico para a reação multicomponente de Povarov, decidimos investigar se empregando o *trans*-anetol como alqueno em vez do 2,3-diidrofurano, se seria possível interceptar o íon benzílico.

Para verificar esta hipótese, foi planejado um experimento com a 4-cloroanilina, formaldeído e o *trans*-anetol na presença de 25 mol% de BF₃·OEt₂. Para este experimento empregamos o etanol como solvente nucleofílico e monitoramos o progresso da reação retirando alíquotas em intervalos de tempo pré-definidos e analisamos por CG/EM, desta forma pudemos verificar que nos primeiros minutos de reação (1 min) os produtos majoritários não são as julolidinas **1**[(±)-**J1**+**J2**], mas sim o éter **Et1**, seguido do éter **Et2** (**Figura 17**). Conforme observado por Abranches e colaboradores^[22] para os acetais, neste caso os éteres inicialmente formados neste estudo são convertidos nas respectivas julolidinas **1**[(±)-**J1**+**J2**] com o decorrer do tempo de reação.

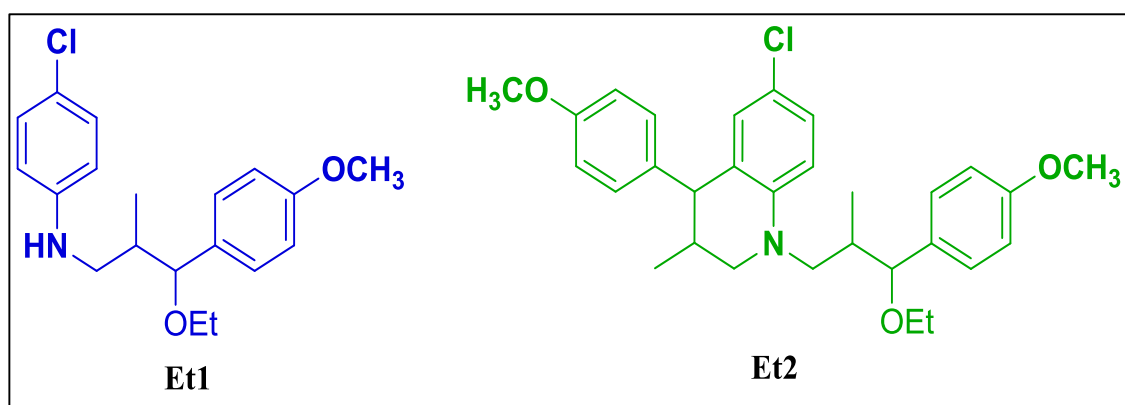


Figura 17. Intermediários éteres (**Et1** e **Et2**) formados na reação de síntese das julolidinas **1**[(±)**J1**+**J2**].

Após a confirmação do mecanismo iônico por interceptação do carbocátion com etanol foi proposto o ciclo catalítico abaixo (**Figura 18**). Inicialmente o catalisador BF₃·OEt₂ ativa a molécula do formaldeído que reage com a 4-cloroanilina fornecendo o íon imínio através da reação de Mannich (**Figura 18**). A reação entre o íon imínio e o *trans*-anetol leva à formação do correspondente cátion benzílico (**Figura 18**). Posteriormente o cátion benzílico, reage com outra molécula de formaldeído ativado, gerando em seguida o segundo íon imínio (**Figura 18**). Em seguida, o segundo íon imínio reage com outra molécula de *trans*-anetol dando origem ao cátion dibenzílico (**Figura**

18). O cátion dibenzílico sofre uma reação de substituição eletrofílica aromática (SEA) levando ao cátion benzílico que através de uma segunda reação de SEA dá origem as julolidinas **1**[(±)-**J1+J2**] e a regeneração do catalisador (**Figura 18**).

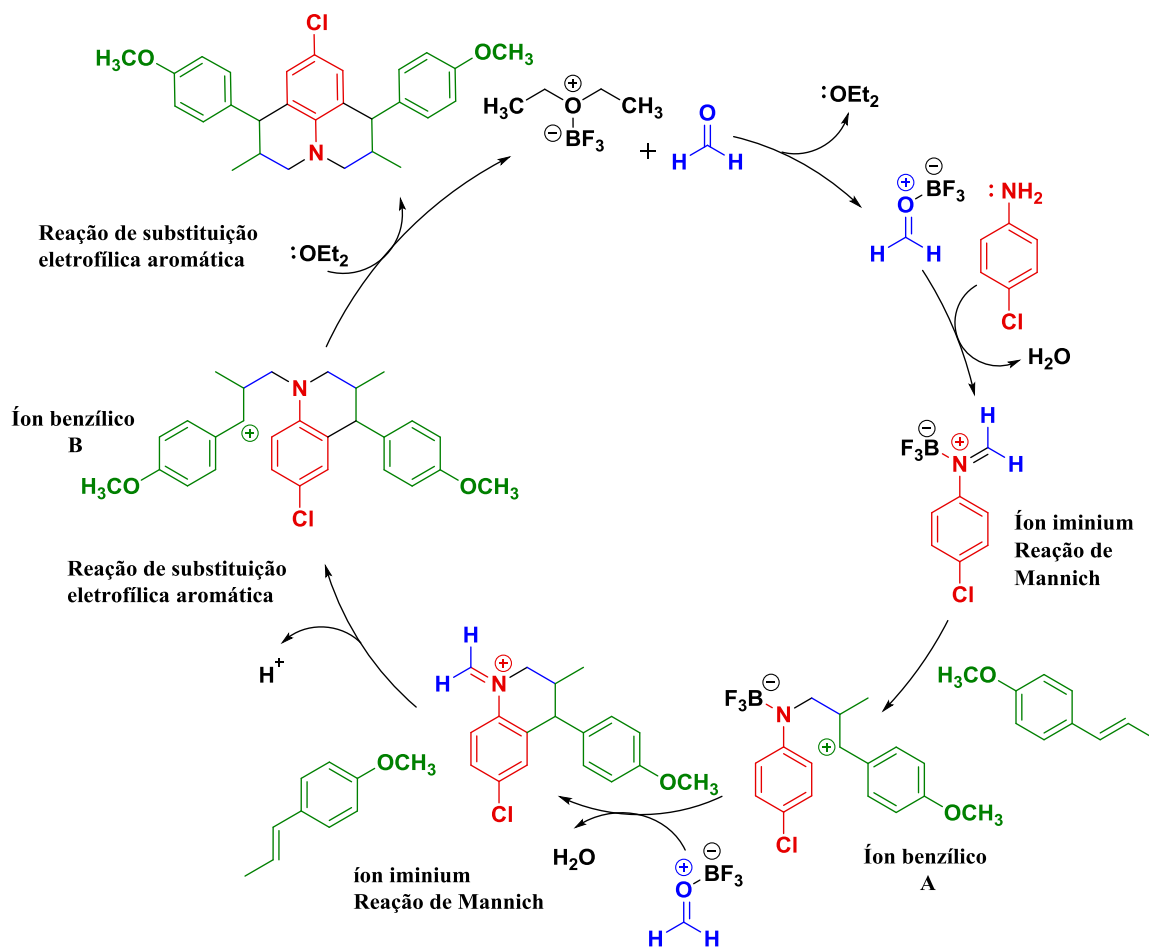


Figura 18. Ciclo catalítico para síntese de julolidinas.

Devido à similaridade estrutural das julolidinas sintetizadas, será discutida somente a caracterização dos compostos **1(±)-J1** e **1J2**.

4.1.3. Caracterização das julolidinas 1J.

No espectro no infravermelho da julolidina **1(±)-J1** (Figura 19), foram observadas bandas em 2951, 2904 e 2829 cm^{-1} características de estiramento das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ e $\text{Csp}^3\text{-H}$, respectivamente. A banda característica de estiramento da ligação C-N foi observada em 1247 cm^{-1} . Em 1027 cm^{-1} foi observada a banda correspondente de estiramento da ligação C-O. A banda de estiramento da ligação C-Cl foi observada em 633 cm^{-1} e as bandas características de deformação angular fora do plano das ligações C-H de compostos aromáticos foram observadas entre 600 e 900 cm^{-1} [45].

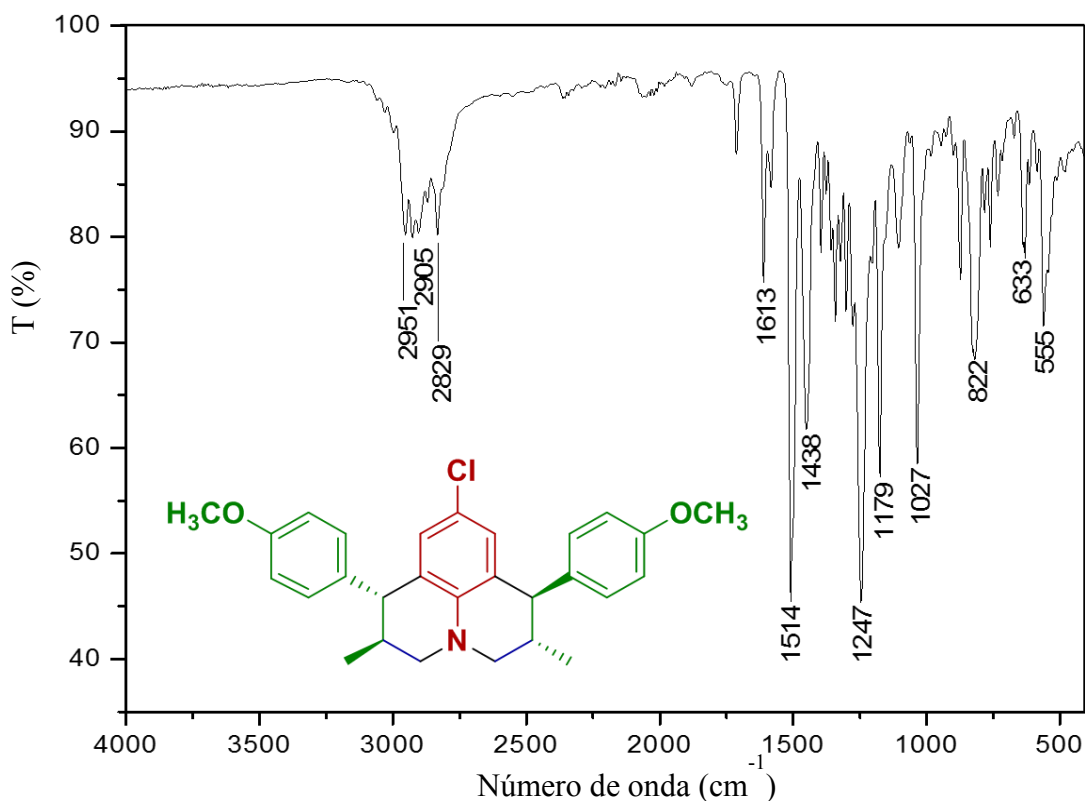


Figura 19. Espectro no infravermelho (transmitância) da julolidina **1(±)-J1**.

No espectro de massas da julolidina **1(±)-J1** pode ser observado o pico do íon molecular em $m/z = 447/449$, confirmando a massa molecular de **1(±)-J1** e a presença do íon $[M+2]$, na proporção de aproximadamente 1/3, confirma a presença de um átomo de cloro na estrutura. A massa ímpar está de acordo com a presença de um átomo de nitrogênio na estrutura de **1(±)-J1** (Figura 20).

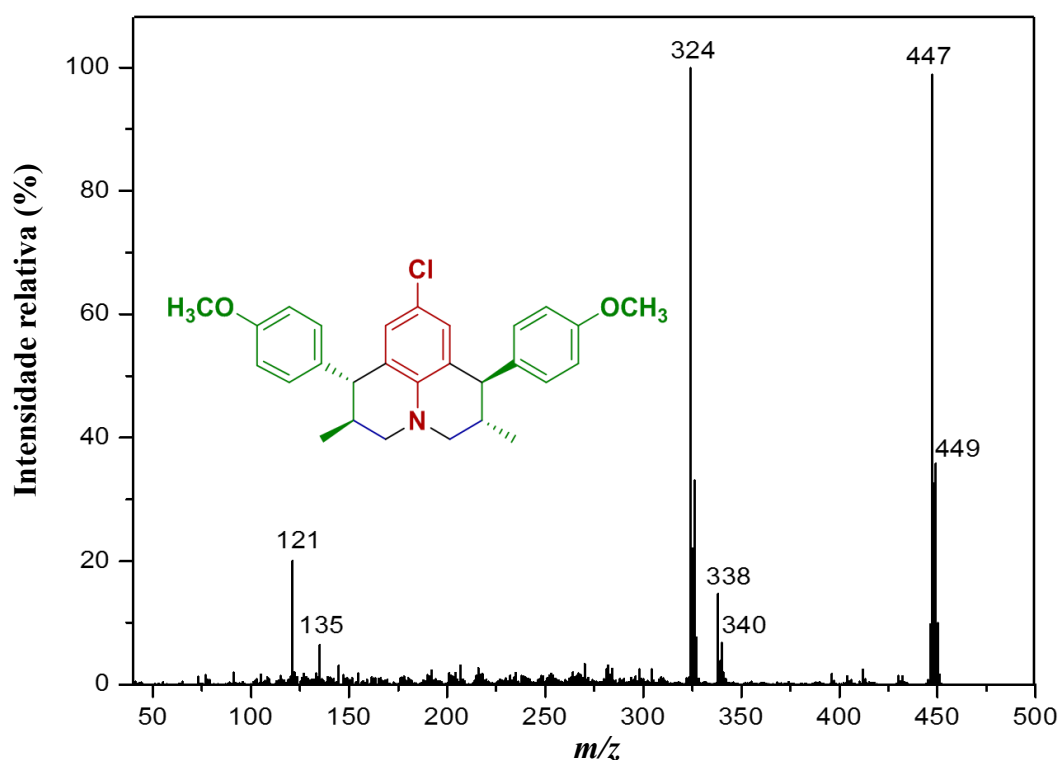
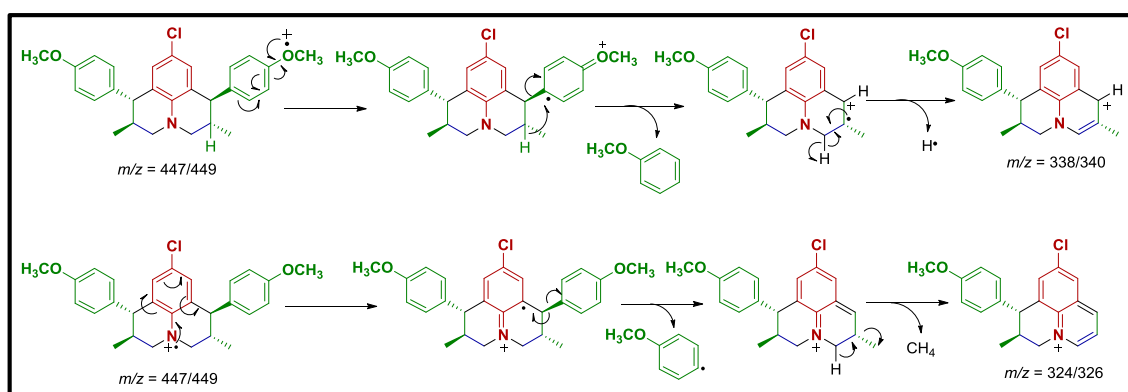


Figura 20. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **1(±)-J1**.

De acordo com o fragmentograma obtido por CG-EM (**Figura 20**), o fragmento de $m/z = 338$ pode ser explicado pela perda do 4-metóxi-benzeno, seguido da perda do radical hidrogênio. O pico base pode ser explicado pela perda de metano a partir do fragmento $m/z = 324/326$, dando origem ao cátion imínio (**Esquema 14**).



Esquema 14. Proposta de fragmentação para a julolidina **1(±)-J1**.

No espectro de RMN de ^1H da julolidina **1(±)-J1**, em δ 0,99 foi observado um duplete, integrado para seis hidrogênios, com $J = 6,7$ Hz, atribuído as metilas (**Figura 21**). Em δ 2,08-2,20 foi observado um multiplete, integrado para dois hidrogênios, que foram atribuídos a H-2,6. Os sinais em δ 2,90 e 3,14 observados como dois duplos dupletos, integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos H-3 α ,5 β ($J = 11,4$ e $7,0$ Hz) e H-3 β ,5 α ($J = 11,4$ e $3,8$ Hz),

respectivamente. Em δ 3,62 foi observado um duplete integrado para dois hidrogênios, que foi atribuído a H-1,7 ($J = 7,0$ Hz). O simpleto em δ 3,81 integrado para seis hidrogênios, foi atribuído as duas metoxilas. O simpleto em δ 6,50 foi atribuído aos hidrogênios aromáticos H-8,10 e os dois dupletos em δ 6,85 e 7,00 integrados para quatro hidrogênios cada, foram atribuídos a H-3',5' ($J = 8,7$ Hz) e a H-2',6' ($J = 8,7$ Hz), respectivamente.

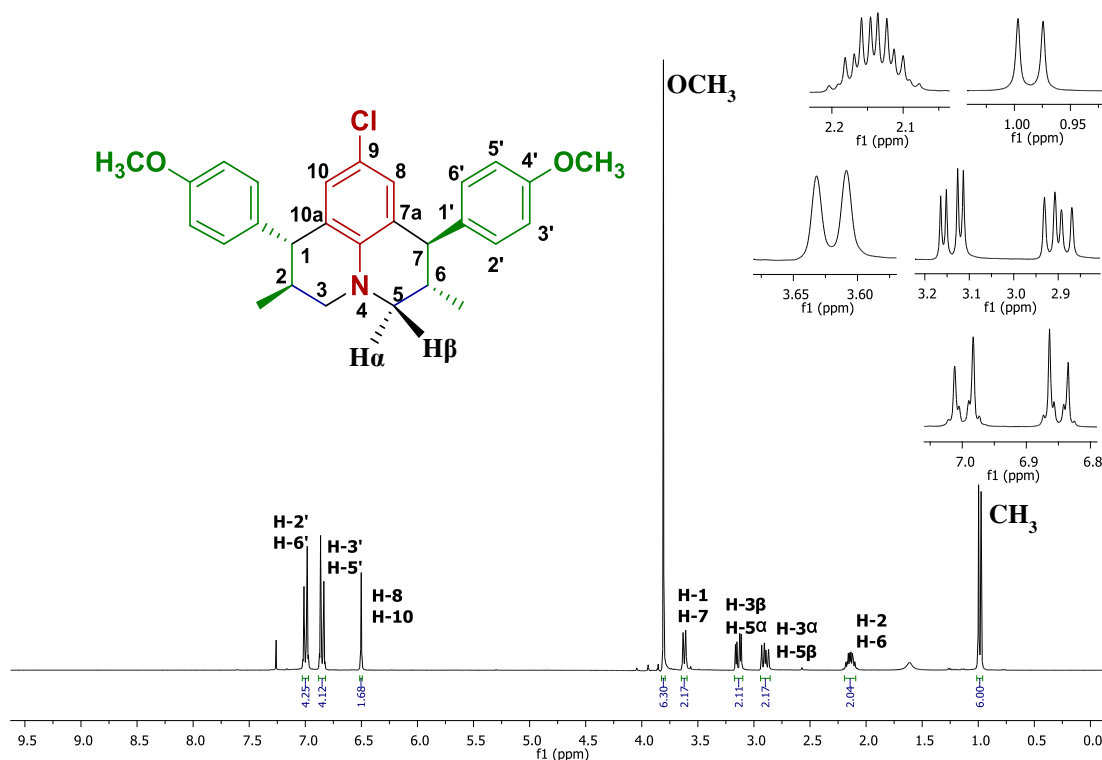


Figura 21. Espectro de RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 1(±)-J1.

No espectro de RMN de ¹³C da julolidina 1(±)-J1 foram observados treze sinais no total, sendo o sinal em δ 18,6 atribuído aos carbonos das metilas. O sinal em δ 34,0 foi atribuído aos carbonos C-2,6 e os sinais em δ 50,3, 53,7 e 55,2 foram atribuídos aos carbonos C-1,7, C-3,5 e ao carbono das metoxilas, respectivamente. O sinal em δ 141,0 foi atribuído aos dois carbonos ligados ao átomo de nitrogênio. Os sinais em δ 114,1, 120,1, 124,4, 128,5, 129,7, 137,9 e 158,2 foram atribuídos aos carbonos aromáticos C-3', 5', C-9, C-7a,10a, C-2',6', C-8,10, C-1',4', respectivamente (**Figura 22**).

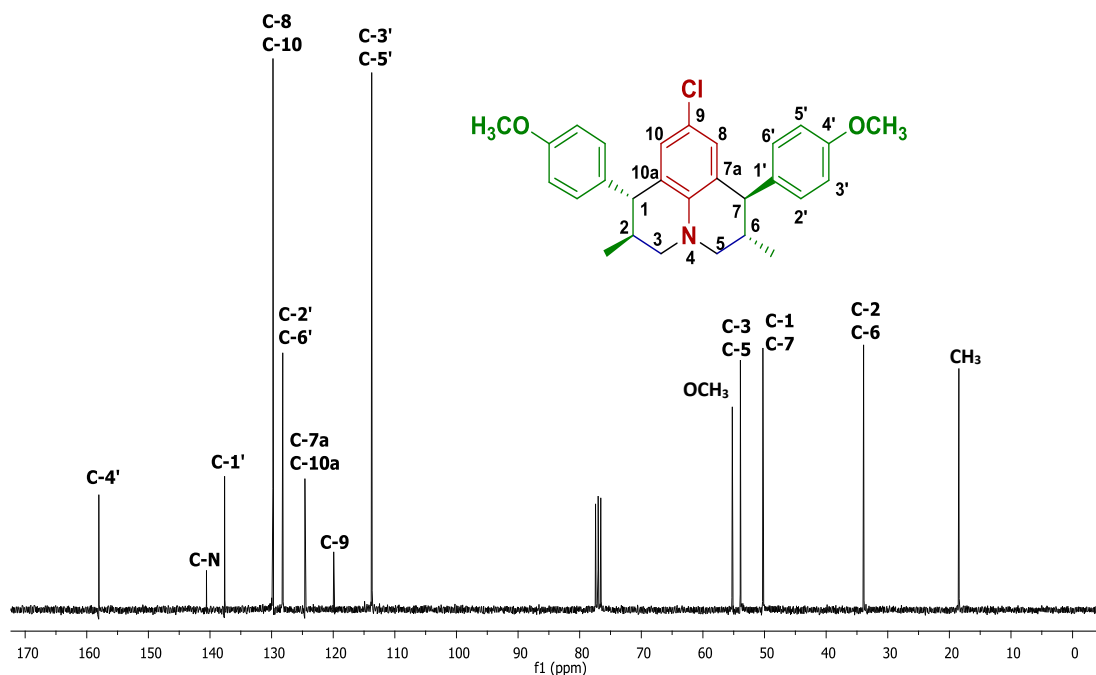


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina **1(±)J1**.

No espectro no infravermelho da julolidina **1J2**, foram observadas bandas características de estiramento das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ e $\text{Csp}^3\text{-H}$ em 2951, 2921 e 2829 cm^{-1} , respectivamente. A banda observada em 1240 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C-N. Foi observada a banda característica do estiramento da ligação C-O em 1027 cm^{-1} . As bandas observadas entre 650 e 900 cm^{-1} , são características de deformação angular fora do plano das ligações C-H de compostos aromáticos. Finalmente a banda observada em 631 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C-Cl (**Figura 23**).^[45]

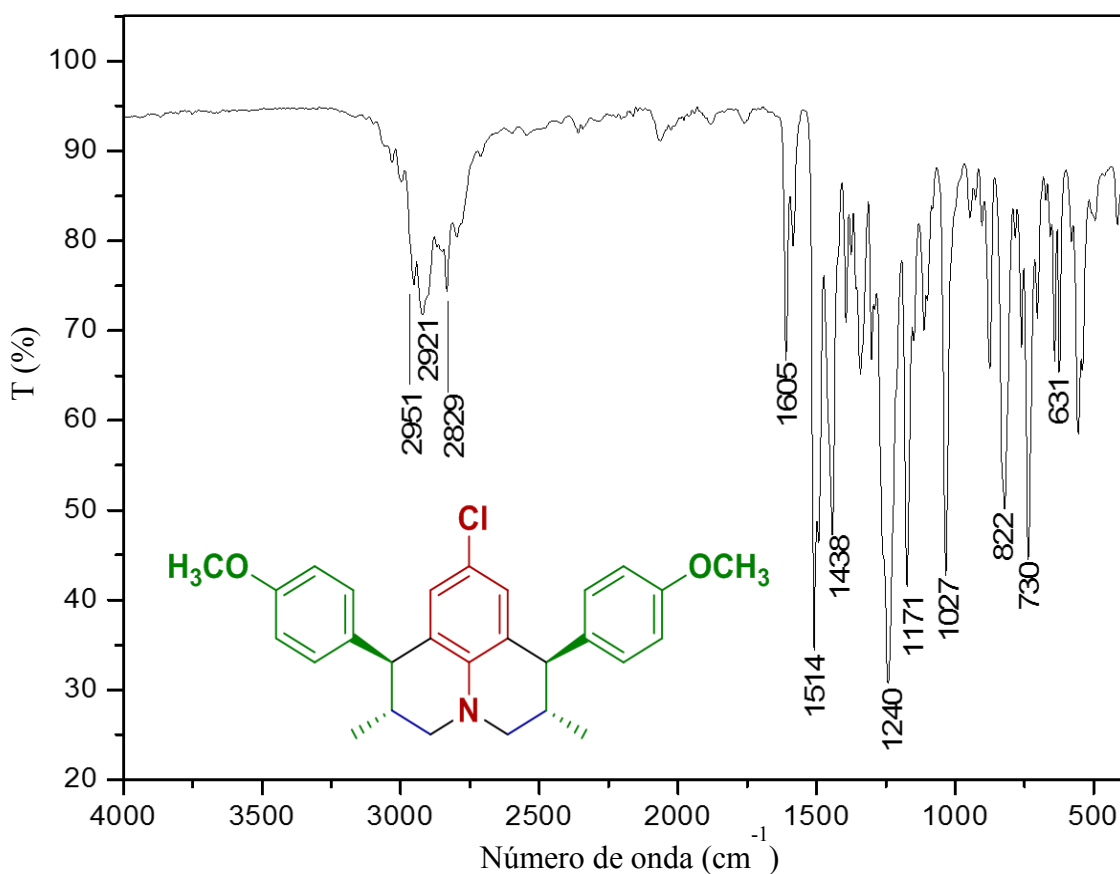


Figura 23. Espectro no infravermelho (transmitância) da julolidina **1J2**.

No espectro de massas da julolidina **1J2** foi observado o pico do íon molecular em $m/z = 447$, confirmando a massa molecular de **1J2**. A presença do íon $[M+2]$ com $m/z = 449$ na proporção aproximadamente de 1:3 está de acordo com a presença de um átomo de cloro na estrutura e a massa ímpar evidencia a presença de um átomo de nitrogênio (**Figura 24**). Os fragmentos e a proposta de fragmentação é análoga ao do produto **1(±)-J1** (**Esquema 14, pag. 38**).

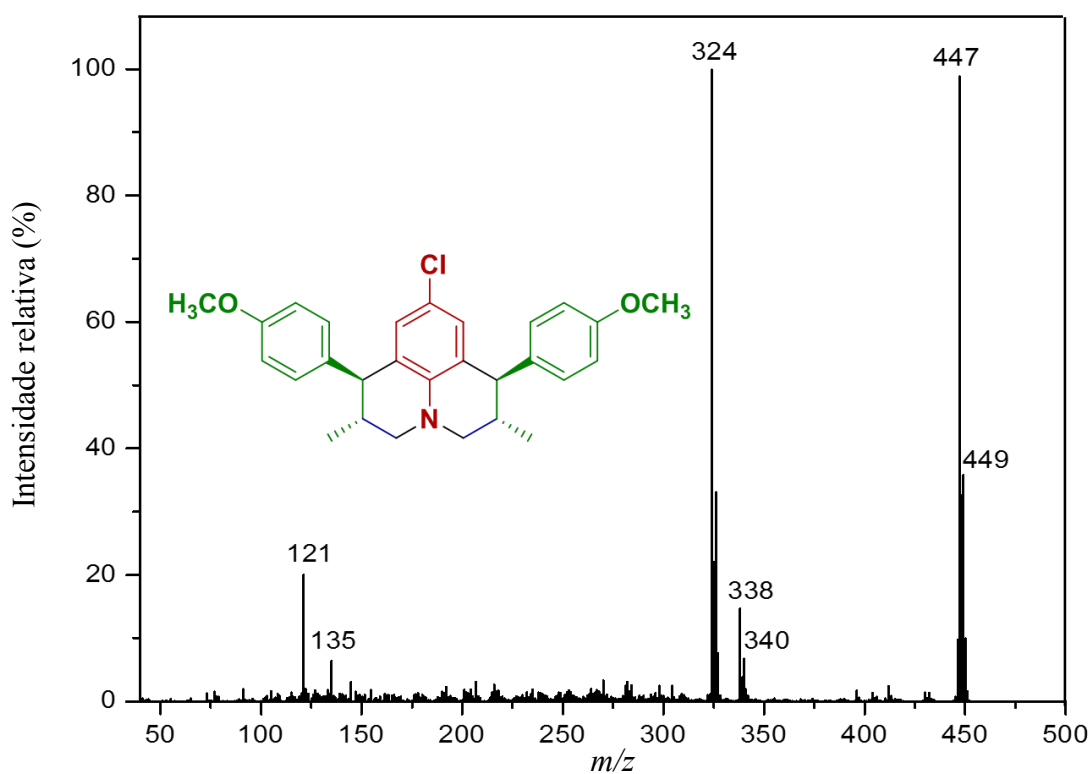


Figura 24. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **1J2**.

No espectro de RMN de ^1H da julolidina **1J2**, o sinal em δ 0,99 foi observado como um duplete integrado para seis hidrogênios, com $J = 6,6$ Hz, e atribuído aos hidrogênios das duas metilas. Em δ 2,15-2,29, foi observado um multiplete, integrado para dois hidrogênios, que foi atribuído ao H-2,6. Os sinais em δ 2,87 e 3,15 observados como dois duplos dupletos e integrados para dois hidrogênios cada, foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos H-3 α ,5 α ($J = 11,3$ e 9,3 Hz) e H-3 β ,5 β ($J = 11,3$ e 3,7 Hz), respectivamente. Em δ 3,55 foi observado um duplete integrado para dois hidrogênios, atribuído aos H-1,7 ($J = 9,3$ Hz). O simpleto em δ 3,82 integrado para seis hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios do grupo metoxila e o sinal em δ 6,42, observado como um simpleto integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios aromáticos H-8,10. Os dupletos em δ 6,87 e 7,06 integrados para quatro hidrogênios cada, foram atribuídos a H-3',5' ($J = 8,7$ Hz) e H-2',6' ($J = 8,7$ Hz), respectivamente (**Figura 25**).

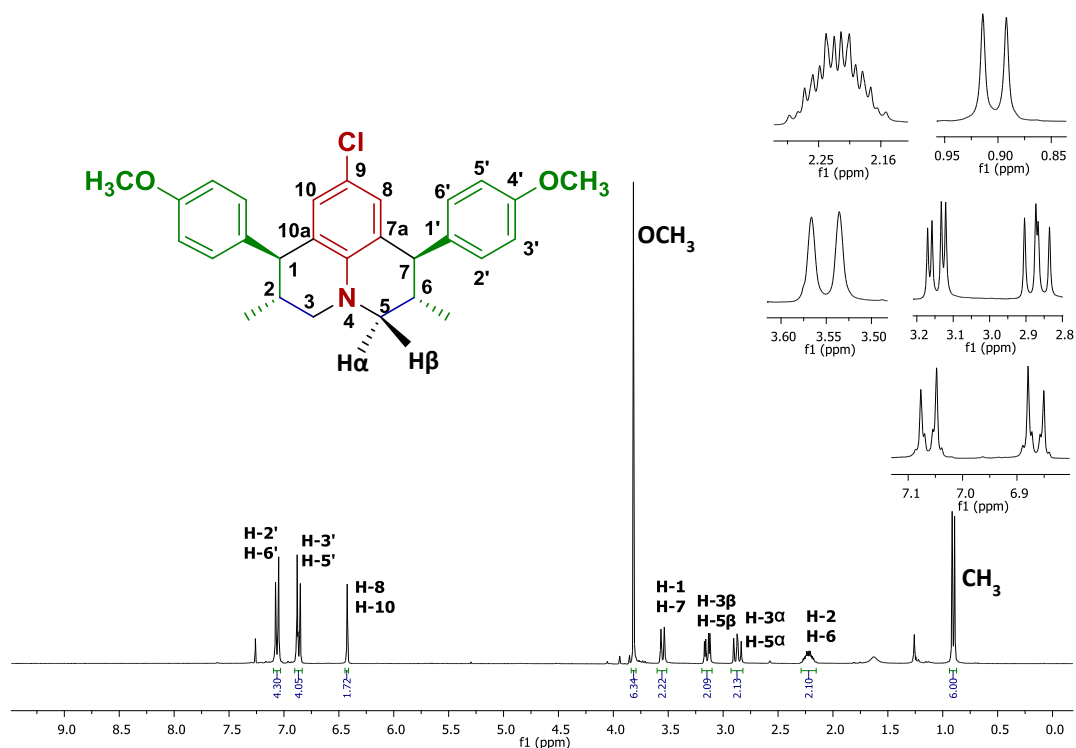


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina **1J2**.

No espectro de RMN de ^{13}C da julolidina **1J2** foram observados treze sinais no total. O sinal em δ 18,0 foi atribuída aos carbonos das metilas. Os sinais em δ 34,7, 51,2, 55,2 e 56,0 foram atribuídos aos carbonos C-2,6, C-1,7, C-3,-5 e as metoxilas, respectivamente. O sinal dos carbonos ligados ao átomo de nitrogênio foi observado em δ 141,0. Os sinais em δ 113,8, 120,8, 126,5, 128,0, 129,9, 137,1 e 158,2 foram atribuídos aos carbonos aromáticos C-3',5', C-9, C-7a,10a, C-2',6', C-8,10, C-1',4', respectivamente (**Figura 26**).

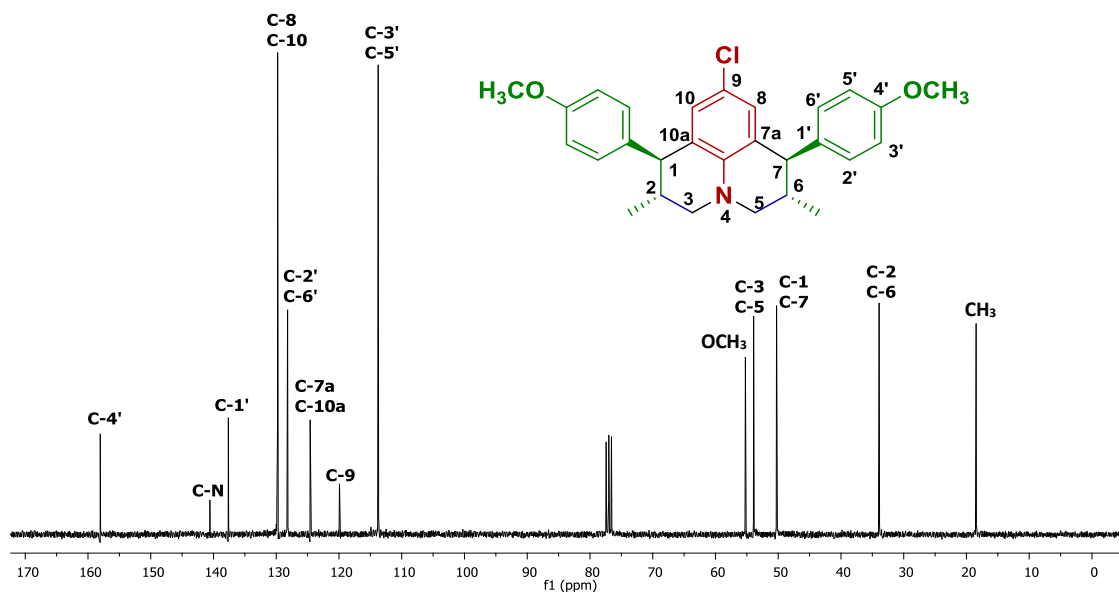


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina **1J2**.

Além da caracterização das julolidinas por IV, massas, RMN de ^1H e ^{13}C , foi possível obter os monocristais das moléculas **1(±)J1**, **1J2**, **2(±)J1**, **2J2**, **4(±)J1**, **5J2** e **10J2**, permitindo assim a confirmação da esterequímica das julolidinas por difração de Raios-X de monocristal (**Figura 27**). Das sete estruturas cristalinas obtidas, cinco são inéditas (**1J1**, **2J1**, **4J1**, **5J2** e **10J2**), e as outras duas estruturas cristalinas (**1J2** e **2J2**) foram recentemente reportadas por Braga e colaboradores.^[53] Estes resultados foram obtidos em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Felipe Terra Martins da Universidade Federal de Goiás.

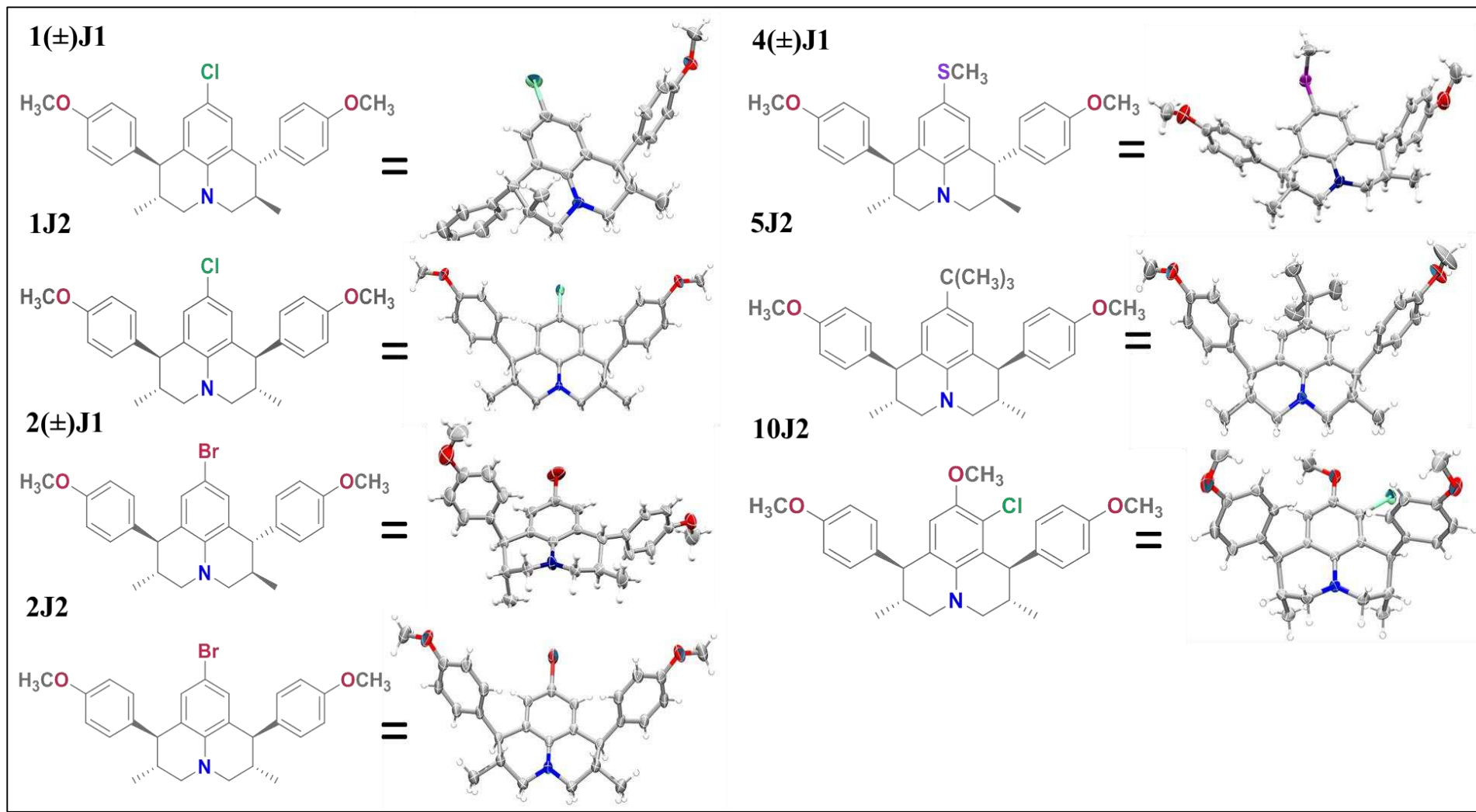


Figura 27. Estruturas cristalinas das julolidinas 1(±)J1, 1J2, 2(±)J1, 2J2, 4(±)J1, 5J2, e 10J2.

4.1.4. Reuso do catalisador $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

A recuperação e reuso de catalisadores é um ponto chave na busca de uma química sustentável e um desafio para a academia e a indústria. O ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ tem sido empregado como catalisador homogêneo em diversas transformações químicas.^[54, 55] Alguns pesquisadores, na tentativa de reutilizar o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, têm proposto a destilação do mesmo sob pressão reduzida^[48], transformando o BF_3 em um catalisador heterogêneo suportado em sílica^[49] ou lançando mão da obtenção de complexos magnéticos heterogêneos^[50]. Neste trabalho propomos o reuso do $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ após uma simples extração líquido-líquido, sendo em seguida uma nova carga de substratos adicionada a fase aquosa contendo o catalisador. Para verificarmos se a proposta de reuso do catalisador era pertinente selecionamos como substratos modelo a 4-cloroanilina, formaldeído e o *trans*-anetol para a síntese das julolidinas **1[(±)-J1+J2]**. Após o término da reação foi realizada a extração líquido-líquido com diclorometano para retirar o produto desejado e a fase aquosa que contém o catalisador foi empregada numa nova reação.

O reuso do catalisador foi avaliado em seis ciclos e todos os experimentos foram realizados em triplicata (**Figura 28**). De acordo com a **Figura 28**, o catalisador foi empregado em sete reações consecutivas e no último ciclo o produto desejado foi obtido em 89% de rendimento o que demonstra que a atividade catalítica do catalisador começa a diminuir lentamente a partir da quinta reação.

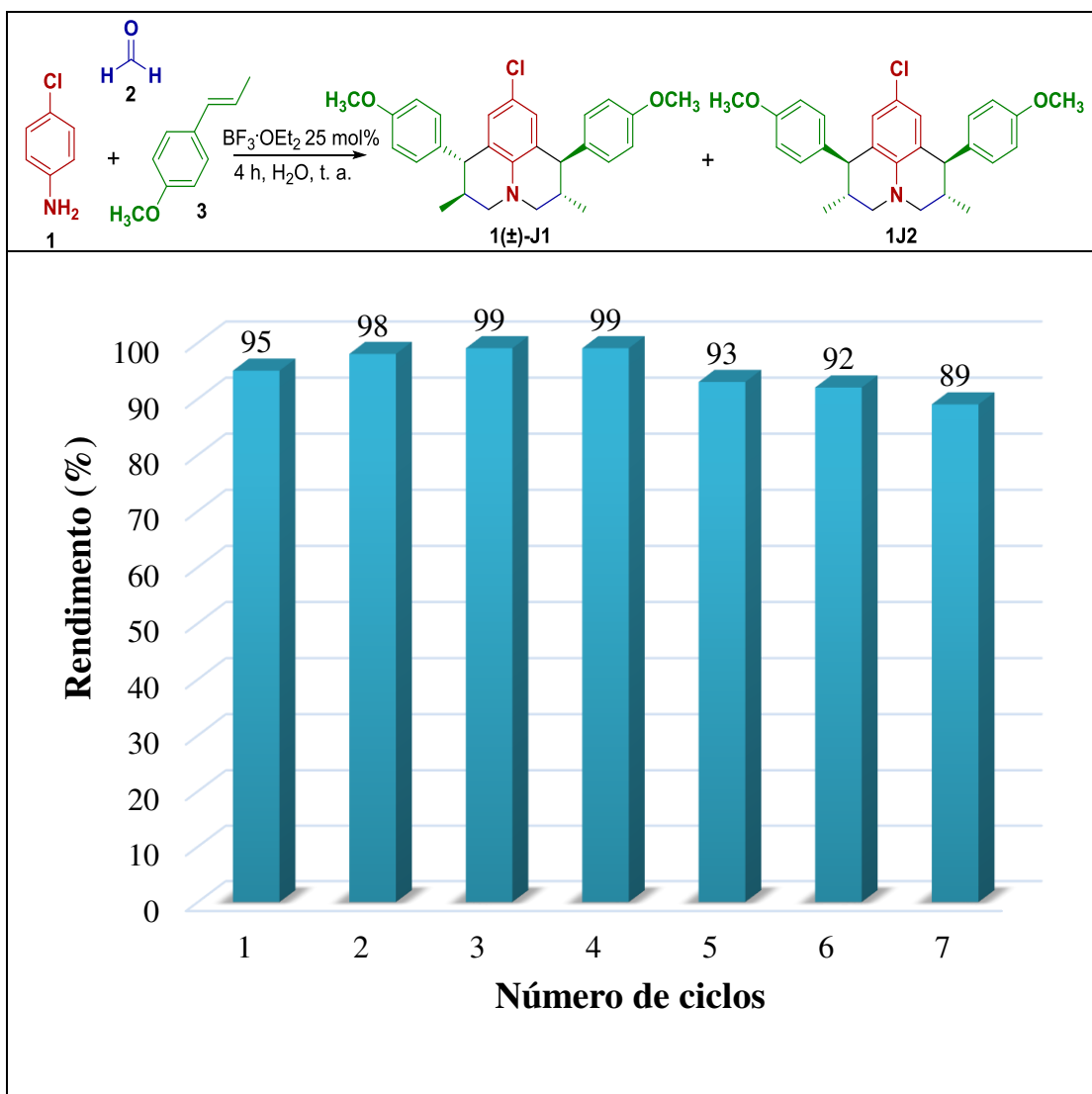


Figura 28. Resultados do reuso do catalisador $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ na síntese das julolidinas 1[(±)-J1+J2].

4.2 Conclusões

Nesta parte do trabalho foi desenvolvida uma metodologia para a síntese sustentável de julolidinas empregando a reação multicomponente de Povarov. Foi avaliado como alqueno o óleo de anis estrelado que contém 93% de *trans*-anetol, como substrato renovável. As condições otimizadas para a síntese das julolidinas possuem diferentes vantagens, como temperatura ambiente, o emprego do óleo essencial de anis estrelado como substrato, a utilização de água como solvente, e o uso do $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalisador reutilizável. Na reação de Povarov para a síntese de julolidinas são formadas seis novas ligações químicas em uma única etapa sintética (quatro ligações carbono-carbono e duas ligações carbono-nitrogênio).

Foram sintetizadas 24 julolidinas como rendimentos de 55-95%, empregando diferentes anilinas com substituintes doadores e retiradores de densidade eletrônica. As julolidinas **1-12** [(±)-**J1+J2**] foram obtidas como uma mistura de diastereoisômeros e não foi observado diastereoseletividades relevantes para todos os casos (**Figura 16**). A configuração relativa das julolidinas foi estabelecida empregando RMN de ^1H e ^{13}C , e cristalografia de Raios-X.

5. CAPÍTULO 3- Avaliação das atividades antifúngica e antiurease das furanojulolidinas

5.1 Introdução

Nos últimos anos as julolidinas têm emergido no cenário de compostos *N*-heterociclos com diversas aplicações tais como: detecção seletiva de íons e compostos voláteis em amostras ambientais e biológicas, células solares sensibilizadas por corantes, materiais fotocondutores e como sensores fluorescentes para bioimagem.^[56] Recentemente, foram relatados os primeiros exemplos de alcaloides naturais contendo o esqueleto julolidínico isolados das plantas *Sophora flavescens*^[31] e *Sophora alopecuroides*^[32], os quais apresentam atividade biológica contra o vírus da hepatite B (Figura 29).

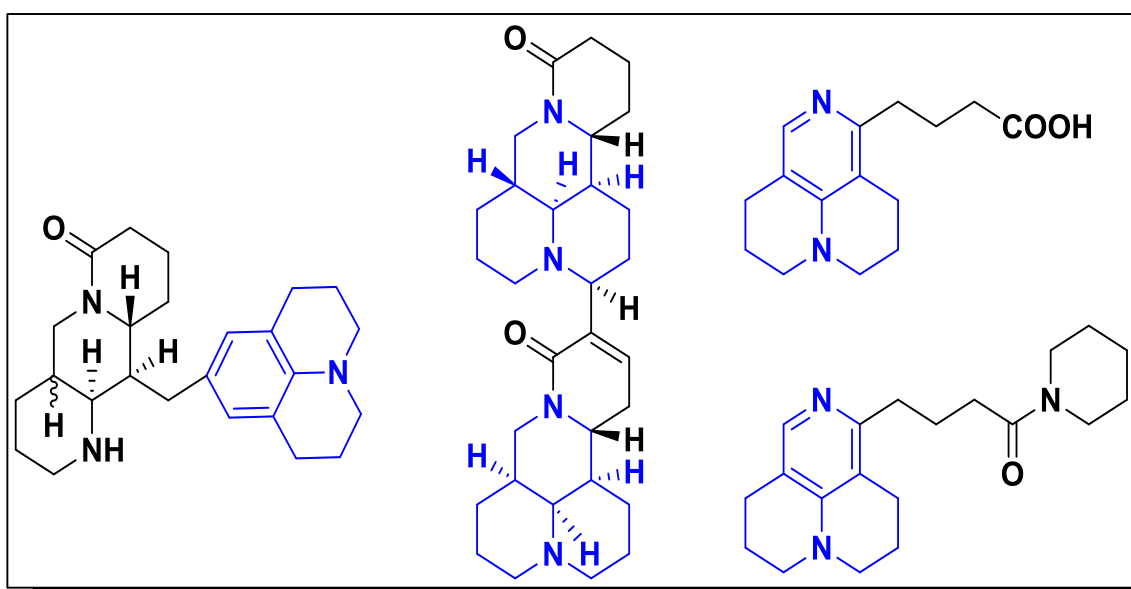


Figura 29. Alguns alcaloides isolados de *Sophora flavescens* e *Sophora alopecuroides* contendo o núcleo julolidínico.

5.1.2 Atividade antifúngica

Os fungos são organismos considerados oportunistas e estão presentes em matéria orgânica em decomposição, no solo e no ar. Além destes ambientes, também, são encontrados em móveis e em hospitais, como em equipamentos de refrigeração de ar.^[57]

As doenças fúngicas passaram a ser reconhecidas como de importância clínica na segunda metade do século passado,^[58] sendo que, as infecções nosocomiais constituem um sério problema no ambiente hospitalar, principalmente nas unidades de terapia intensiva (UTI), onde diversos fatores favorecem o desenvolvimento de patógenos oportunistas

causadores destas infecções.^[59] Um dos patógenos fúngicos oportunistas mais comuns é *Candida albicans*.

As espécies de *Candida* são leveduras comensais humanas que residem nas mucosas da cavidade oral, trato gastrointestinal, genitália feminina e pele. Normalmente, elas fazem parte da microflora de um indivíduo saudável, no entanto, se o equilíbrio da flora normal for interrompido ou as defesas imunitárias do hospedeiro estiverem comprometidas, ou perturbadas, a espécie *Candida* torna-se patogênica, causando infecção superficial e/ou candidíase sistêmica.^[58]

Candida albicans (**Figura 30**) é um dos fungos patógenos mais comum em humanos e tornou-se a quarta principal causa de infecções nosocomiais. No nível mais sério, as taxas de mortalidade por candidíase sistêmica estão entre 35-60 %. No entanto, a maioria dos pacientes, especialmente indivíduos com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), sofrem de alguma forma de candidíase de mucosa superficial, mais comumente aftas, e muitos sofrem de infecções recorrentes.^[60]

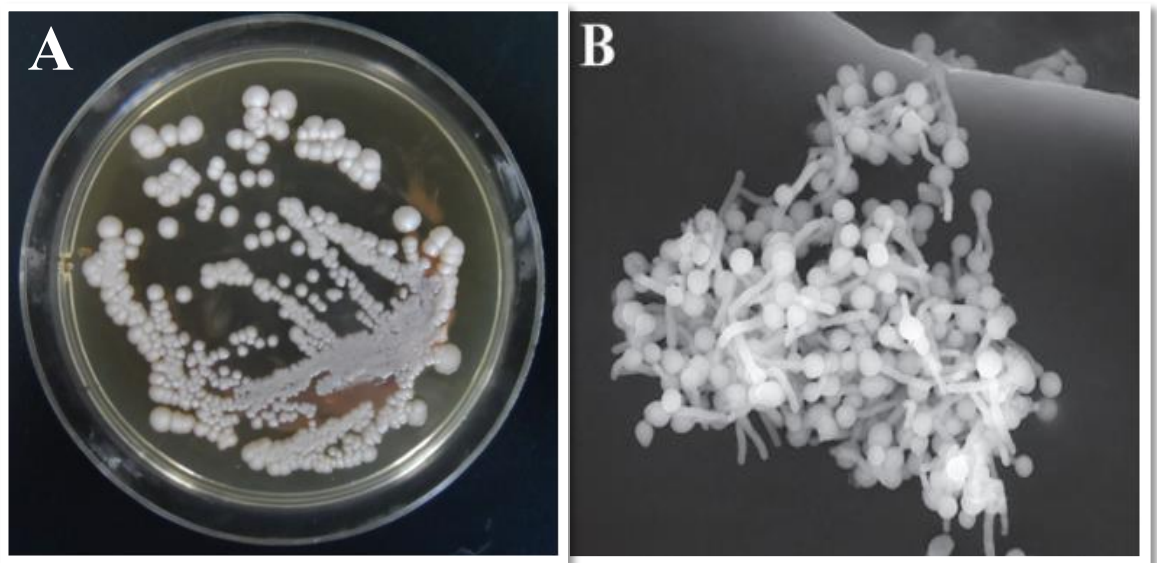


Figura 30. A) colônias de *Candida albicans* em ágar Sabouraud dextrose.^[61] B) Micrografia eletrônica de varredura de *Candida albicans*.^[62]

Outro patógeno oportunista de importância mundial é o *Cryptococcus neoformans*, este é uma levedura presente no ambiente, encontrada em associação com excreções de certas aves, e que causa a infecção sistêmica conhecida como criptococose. Os seres humanos são infectados pela inalação de esporos infecciosos do ambiente, que colonizam principalmente o pulmão e subsequentemente invadem o sistema nervoso

central, a criptococose está entre as micoses que mais ameaçam a vida humana e tem distribuição mundial, com maior frequência na África e na América.^[63]

Embora a criptococose ocorra em muitos pacientes que não estão aparentemente comprometidos, a maioria dos pacientes tem uma condição ou doença preexistente. As condições subjacentes mais frequentes, são a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tratamento extensivo com corticosteroides, transplantes de órgãos, leucemias e linfomas crônicos e sarcoidose.^[64]

Meningoencefalite criptocócica, é causada por *Cryptococcus neoformans* (**Figura 31**) e permanece incurável na população com AIDS, esta doença fúngica se tornou uma das doenças mais invasivas do último século, sendo responsável pela maioria das mortes em todo o mundo por infecção fúngica relacionada ao HIV. Há 625.000 mortes por meningite criptocócica globalmente por ano e a maioria relacionadas ao HIV ocorre na África Subsaariana.^[65]

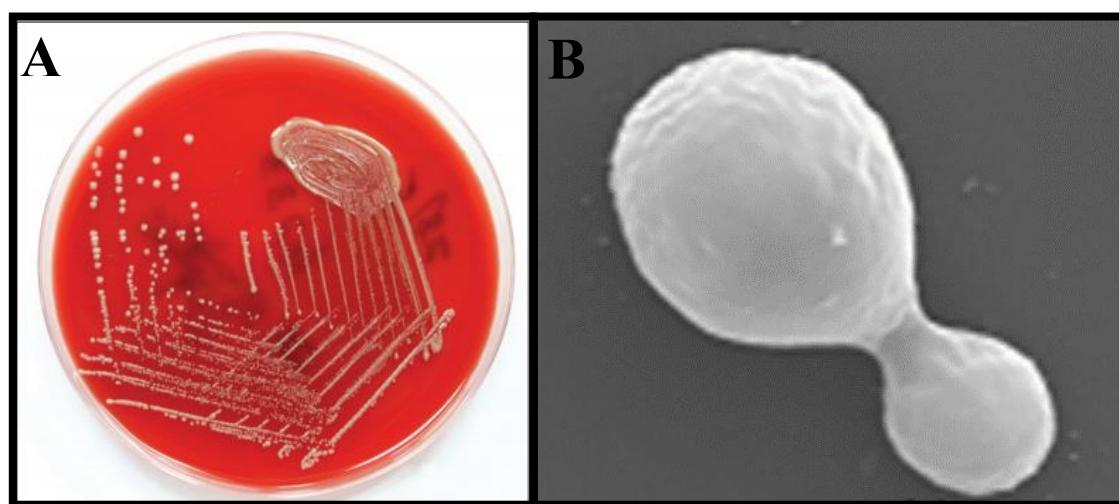


Figura 31. A) colônias de *Cryptococcus neoformans* em ágar sangue^[66] B) Micrografia eletrônica de varredura de *Cryptococcus neoformans*.^[65]

Cryptococcus neoformans e *Candida albicans* são dois patógenos fúngicos oportunistas comuns. Os agentes antifúngicos atuais em uso clínico incluem anfotericina B, fluconazol e flucitosina, que têm efeitos colaterais tóxicos, além de alto custo e sua administração e monitoramento são difíceis de serem realizados, e apresentam limitações na atividade fungicida ou falta de atividade contra cepas mutantes resistentes. Assim, a descoberta de novos agentes antifúngicos é um desafio iminente.^[67]

5.1.3 Atividade antiurease

As amido-hidrolases de ureia (ureases) são conhecidas como uma classe de grandes enzimas heteropoliméricas com o sítio ativo contendo dois átomos de níquel (II)^[68] que catalisam a obtenção de amônia e dióxido de carbono resultantes da hidrólise da ureia, no entanto os subprodutos obtidos da reação aumentam o pH do meio sendo este responsável pelos efeitos negativos na saúde humana.^[69]

Medicamente, as ureases bacterianas têm sido relatadas como importantes fatores de virulência implicados na patogênese de muitas condições como pielonefrite, coma hepático, formação de cálculos urinários, e encefalopatia hepática^[68].

Ureases (**Figura 32**) é também uma das principais causas de patologias induzidas por *Helicobacter pylori*, uma vez que permite que as bactérias sobrevivam ao baixo pH do estômago e, portanto, desempenha papel importante na produção de úlceras pépticas, gástricas e câncer de estômago.^[70]

As ureases são amplamente distribuídas na natureza e são encontradas em uma variedade de animais, plantas, algas, fungos e bactérias.^[71] Na agricultura, durante a fertilização no solo com ureia, a alta atividade da urease resulta em perdas ambientais e econômicas significativas pela descarga de quantidades anormalmente grandes de amônia e CO₂ na atmosfera. Isso também leva a danos às plantas, privando-as de nutrientes essenciais, toxicidade secundária da amônia e aumento do pH do solo, sendo importante a utilização de inibidores de urease.^[72]

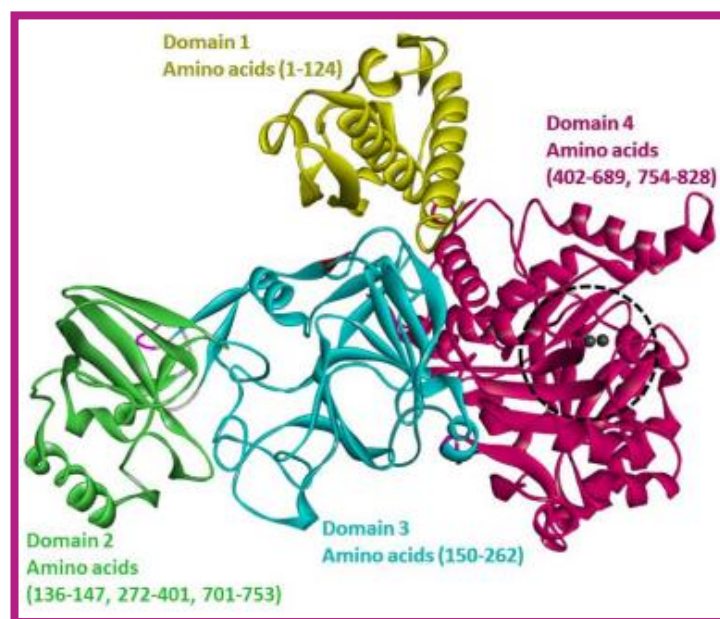


Figura 32. Estrutura cristalina geral da urease.^[73]

Os inibidores de urease têm recebido um interesse especial nos últimos anos, estes estão classificados em dois grandes grupos: compostos orgânicos como Thiourea, Omeprazol (imidazoles), cumarinas, quininas e triazois e complexos organometálicos como os derivados de bishidrazonas e seus complexos de cobre (II) (**Figura 33**).^[74]

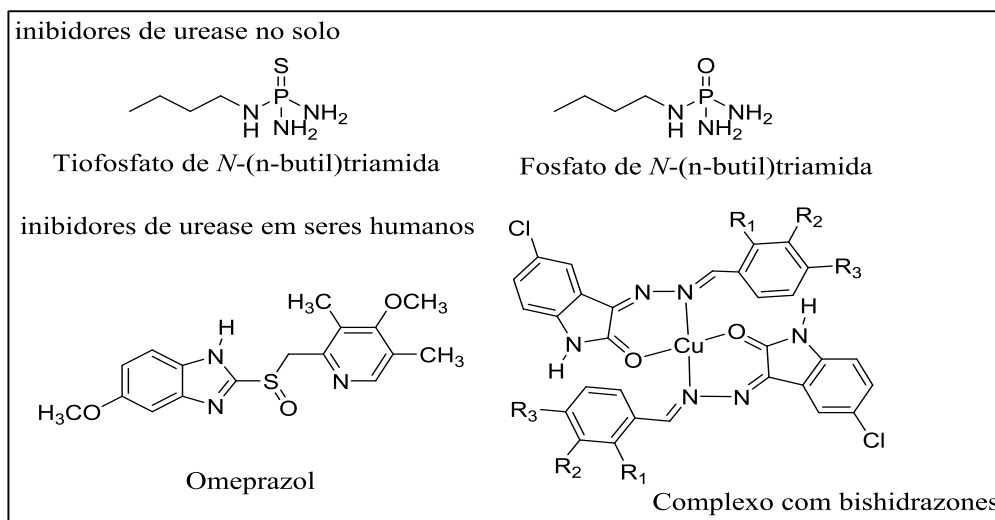


Figura 33. Inibidores de urease.

Tendo em vista a importância nutricional do nitrogênio para as plantas, geralmente disponibilizado na forma de ureia, os inibidores de urease agem como importantes fertilizantes, pois mantêm o nível de ureia disponível no solo, diminuindo a perda de nitrogênio por volatilização de NH_3 .^[75]

De acordo com o exposto anteriormente sobre as doenças causadas por fungos e os danos ocasionados tanto na saúde quanto na agricultura por parte das enzimas ureases, foram avaliadas as furanojulolidinas sintetizadas no primeiro capítulo deste trabalho, visando obter novos inibidores de urease e antifúngicos.

5.2 Resultados e Discussões

5.2.1. Atividade antifúngica

Para avaliação da atividade antifúngica foram determinadas as CIM_{80} e CIM_{50} das furanojulolidinas **1-16**[(±)T+C] com exceção das **5**[(±)T+C] sobre os fungos *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*. Para isto foram realizadas curvas de doses-resposta utilizando o programa OriginPro 8 com ajuste sigmoidal. Foi possível obter os valores de CIM_{80} e CIM_{50} para os compostos avaliados.

Tabela 7- Concentração inibitória mínima (**CIM₈₀** e **CIM₅₀**) das furanojulolidinas avaliadas e do controle anfotericina B contra *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*.

Composto	R	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231		<i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 32264	
		CIM ₈₀	CIM ₅₀	CIM ₈₀	CIM ₅₀
1(±)T	Br	>250	>250	>250	125
1C	Br	>250	>250	>250	125
2(±)T	Cl	>250	>250	>250	125
2C	Cl	>250	>250	250	125
3(±)T	F	>250	>250	>250	250
3C	F	>250	>250	>250	250
4(±)T	I	>250	>250	>250	62,5
4C	I	>250	>250	250	62,5
6(±)T	C(CH ₃) ₃	>250	>250	>250	250
6C	C(CH ₃) ₃	>250	>250	>250	250
7(±)T	CF ₃	>250	>250	250	62,5
7C	CF ₃	>250	>250	250	31,3
8(±)T	CN	>250	>250	>250	125
8C	CN	>250	>250	>250	250
9(±)T	CH ₃	>250	>250	>250	125
9C	CH ₃	>250	>250	250	250
10(±)T	CO ₂ Bu	>250	>250	>250	>250
10C	CO ₂ Bu	>250	>250	>250	250
11(±)T	OPh	>250	250	62,5	15,6
11C	OPh	>250	250	62,5	31,3
12(±)T	Ph	125	125	7,8	<3,4
12C	Ph	125	125	15,6	<3,4
13(±)T	OCH ₃	>250	>250	>250	125
13C	OCH ₃	>250	>250	>250	125
14(±)T	H	>250	>250	>250	250
14C	H	>250	>250	>250	>250
15(±)T	SCH ₃	>250	>250	>250	62,5
15C	SCH ₃	>250	>250	250	125
16(±)T	NO ₂	>250	>250	>250	62,5
16C	NO ₂	>250	>250	250	125
Anfotericina B		0,12	0,06	0,25	0,2

A partir da **Tabela 7**, pode-se observar que do total de 30 furanojulolidinas, 18 compostos exibiram certo grau de atividade contra os fungos testados. No entanto, *C. neoformans* mostrou-se mais sensível aos compostos testados em comparação com *C. albicans*. Das 30 furanojulolidinas avaliadas, 20 apresentaram valores de CIM₅₀ entre 3,4 e 125 µg.mL⁻¹ contra *C. neoformans*, enquanto só 4 furanojulolidinas **11** [(±) T+C] e **12** [(±) T+C] mostraram valores de CIM₅₀ entre 125 e 250 µg.mL⁻¹ contra *C. albicans*.

Os compostos que apresentaram melhor atividade biológica contra *C. neoformans* e *C. albicans* são os que possuem os substituintes OPh e Ph na posição 9 do anel aromático da furanojulolidina.

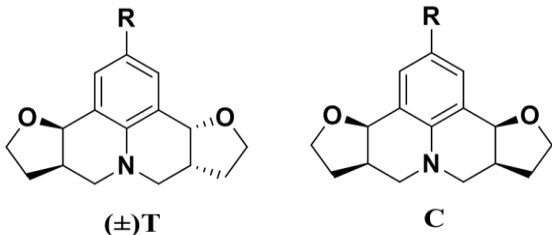
5.2.2. Atividade antiurease

Inicialmente foi realizado teste de solubilidade em etanol para as 30 furanojulolidinas avaliadas, das quais somente 16 foram solúveis neste solvente. As outras 14 furanojulolidinas foram solúveis em DMSO, neste caso os testes não foram realizados por causa do efeito de degradação do solvente sobre a enzima.

O teste comprovou que o solvente DMSO desestabiliza a enzima urease, inibindo o seu efeito, observou-se que a 0,5% de concentração, o DMSO apresentou inibição de 86% da atividade da enzima urease.

Para as 16 furanojulolidinas solúveis em etanol os testes foram realizados utilizando os compostos na concentração de 0,5 mM como concentração final e 10 mM da ureia (**Tabela 8**).

Tabela 8-Porcentagem de inibição das furanojulolidinas avaliadas sobre a atividade da enzima urease e do controle positivo Hidroxiureia (**HU**).

		Inibição atividade urease (%)	
Composto	R	Media Inibição a 500 uM	
1(±)T	Br	1,9	
2(±)T	Cl	2,2	
2C	Cl	-7,1	
3(±)T	F	4,0	
3C	F	5,0	
6(±)T	C(CH ₃) ₃	-1,5	
7(±)T	CF ₃	0,02	
7C	CF ₃	-1,4	
8(±)T	CN	3,8	
8C	CN	2,2	
9(±)T	CH ₃	-12,1	
9C	CH ₃	-0,7	
11C	OPh	79,3	
12(±)T	Ph	71,6	
13(±)T	OCH ₃	-2,6	
15C	SCH ₃	1,9	
HU		63,5	

De acordo com a triagem das 16 furanojulolidinas os compostos **11C** e **12(±)T** são os mais promissores para inibição da enzima uréase, inibindo em 79,3 e 71,6 % respectivamente resultante este próximo ao do controle positivo, que foi a hidroxiureia (63,5 %).

Para as duas furanojulolidinas mais promissoras **11C** e **12(±)T** foi determinada a concentração necessária para inibir 50 % da enzima urease in vitro (**IC₅₀**) (**Figura 34**).

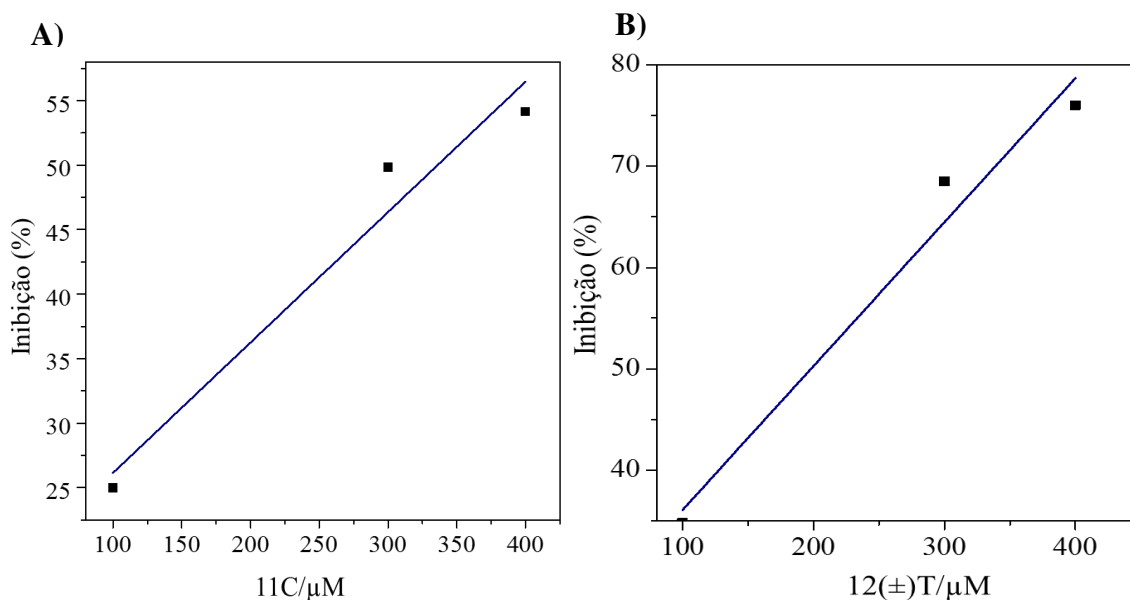


Figura 34. Curva de concentração *versus* inibição para cálculo do IC₅₀ da julolidinas **A) 11C (IC₅₀ = 308,5 μM)** e **B) 12(±)T (IC₅₀ = 197,5 μM)**.

5.2.2.1 Doking molecular

Para o experimento de docking foram avaliadas todas as 30 furanojulolidinas. Todas as furanojulolidinas se ligaram ao interior do sítio ativo da enzima, com exceção do composto **12(±)T** (**Figura 35A**). Este foi o ligante mais promissor em termos de energia de ligação (**Figura 35B**) e interagiu com os resíduos da entrada da cavidade catalítica da enzima urease (**Figura 35C**). Os anéis aromáticos presentes nesse ligante interagiram com o resíduo de fenilalanina 605 por interações do tipo π - π stacking (**Figura 36A**).

Já o isômero *cis* **12C**, se ligou ao interior do sítio catalítico da enzima urease, formando ligações de hidrogênio entre o oxigênio do grupo furano da julolidina e o resíduo de histidina 593, além de interações não covalentes entre os anéis aromáticos da julolidina e a His 593 (**Figura 36B**).

Para os compostos **11[(±)T+C]**, também foi observado modos de interação diferentes com a enzima urease, o que comprova que o arranjo espacial da julolidina é um fator importante. Para o isômero *cis* **1C** foi observado a formação de ligação de hidrogênio com o resíduo His 593 no sítio ativo da enzima uréase (**Figura 36C**). Para a julolidina *trans* **11(±)T**, prevalece interações fracas como π -alquil e van der Waalls (**Figura 36D**).

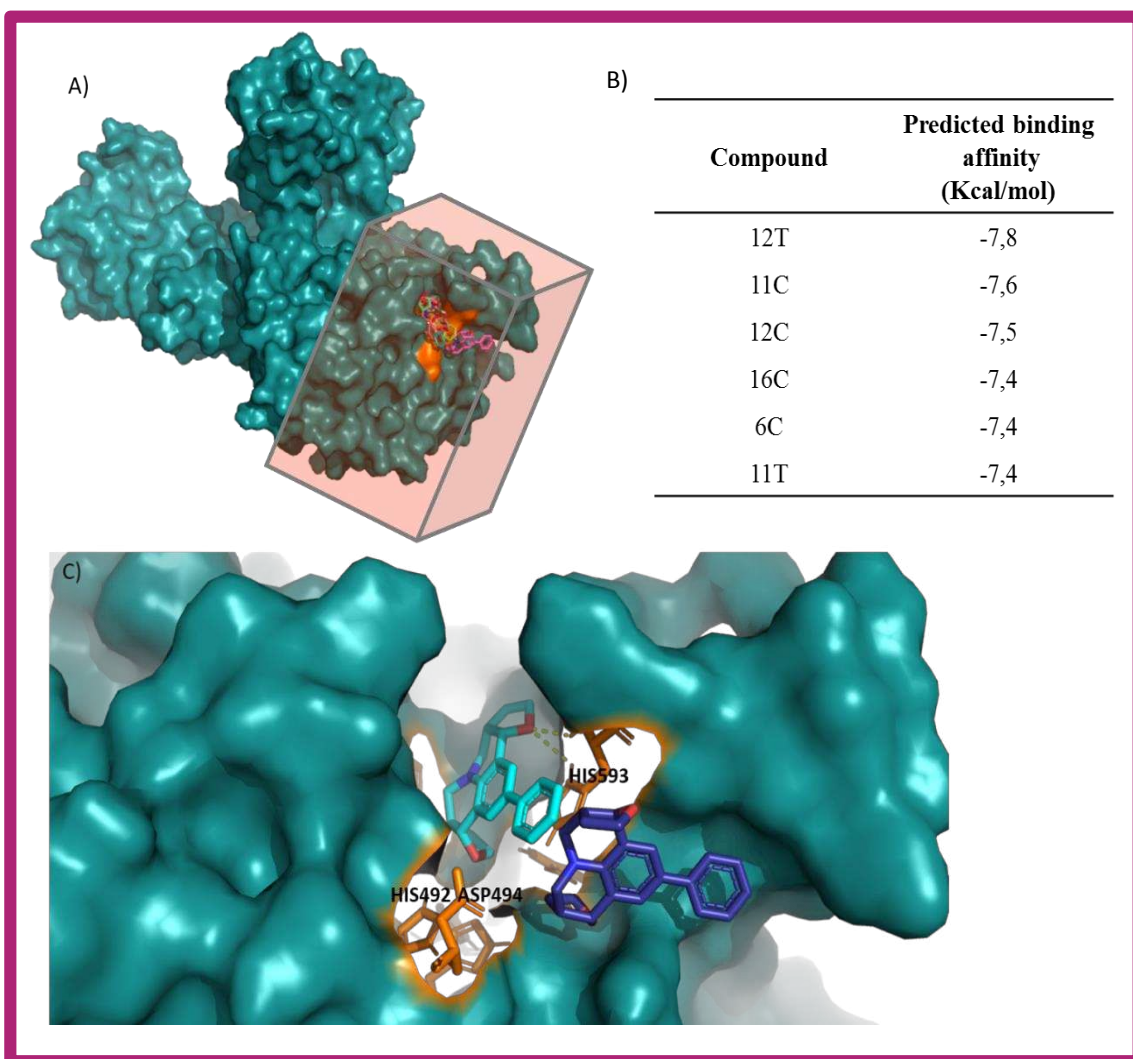


Figura 35. Interação molecular predita entre furanojulolidinas sintéticas e urease. **A)** Modelo tridimensional do monômero da uréase (PDB ID: 3la4) em ciano e o sítio ativo em laranja. O domínio da enzima que contém o sítio ativo que foi utilizado no docking está destacado pela caixa rosa (grid). Todas as moléculas em estudo se ligaram preferencialmente no sítio ativo da enzima, com energia de ligação variando de -7,8 a -6,5 kcal/mol. **B)** Tabela com os principais ligantes e suas respectivas energias de ligação. **C)** Região do sítio catalítico (em laranja) com o ligante mais promissor (**12T**) na entrada da cavidade e seu diastereoisômero (**12C**) dentro do sítio catalítico, interagindo com resíduos importantes para a atividade enzimática (ligação de hidrogênio, em amarelo, com a His593).

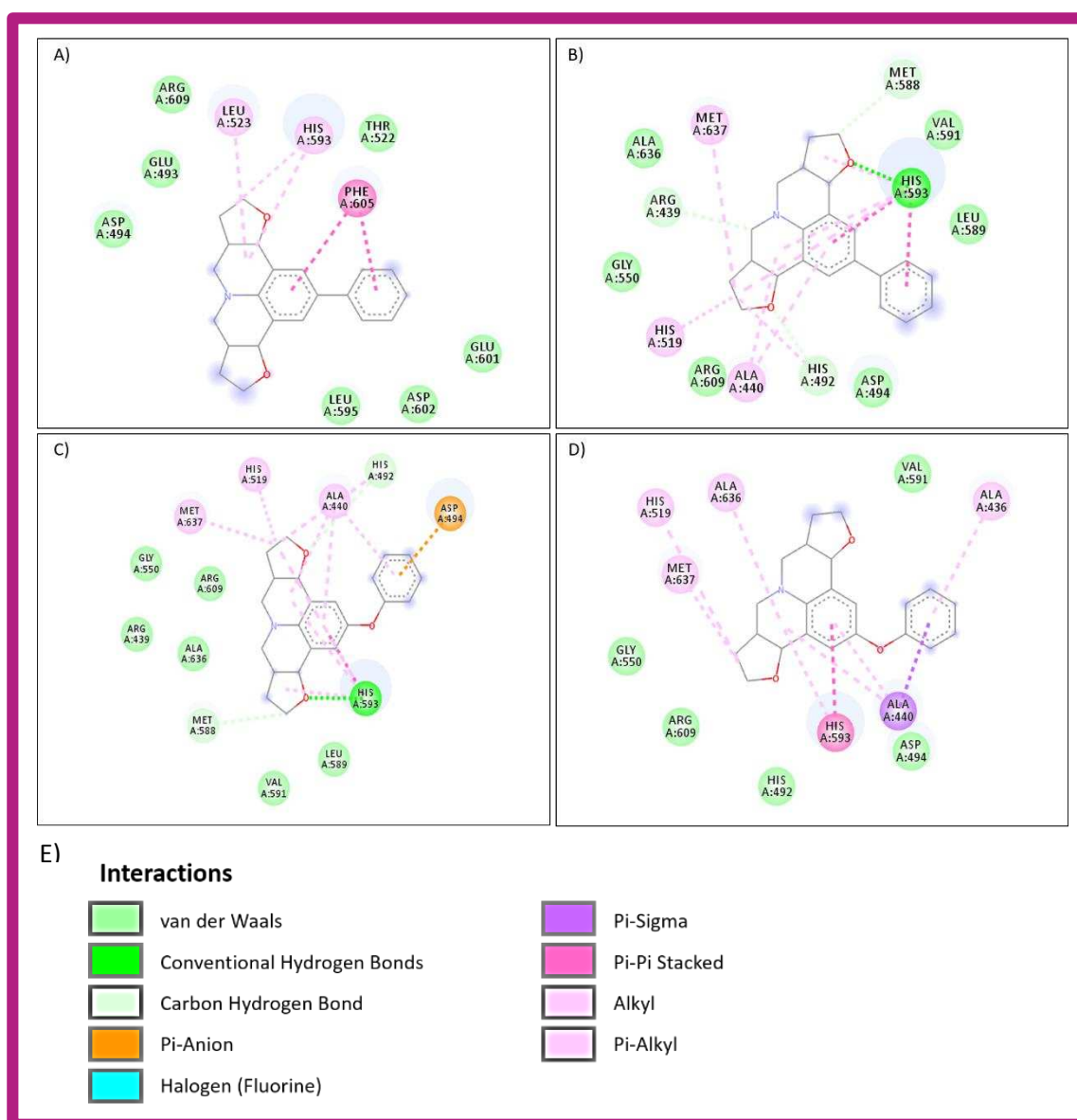


Figura 36. Mapa farmacofórico das julolidinas **12T (A)**, **12C (B)**, **11C (C)**, **11T (D)**. As interações entre os grupos químicos do ligante (farmacóforos) e os resíduos da proteína estão explicitadas na legenda (**E**).

A estrutura básica das furanojulolidinas avaliadas neste estudo apresentam grande potencial de ligação ao sítio ativo da urease, característica observada em inibidores competitivos. A conformação da molécula é um parâmetro muito relevante para o ancoramento do ligante ao receptor. Neste estudo os isômeros *cis* em geral apresentaram interações mais fortes com os resíduos do sítio catalítico da enzima urease. Outro fator analisado neste estudo foi o efeito do substituinte, sendo mais promissoras as furanojulolidinas com anéis aromáticos (C_6H_5 e OC_6H_5) na posição 9.

5.3 Conclusões

Foram avaliadas as atividades antifúngica e antiurease das furanojulolidinas. As furanojulolidinas **11[(±)-T+C]** e **12[(±)-T+C]** foram as que apresentaram os melhores resultados contra o fungo *Cryptococcus neoformans* com valores de CIM₅₀ entre 3,4 e 31,3 µg mL⁻¹. Já para a inibição da atividade da enzima urease os melhores resultados foram observados para as furanojulolidinas **11C** e **12(±)T**, (79,3 % e 71,6 %) respectivamente. Estes resultados foram superiores aos observados para o controle positivo (hidroureia, 63,5 %), e estão de acordo com os resultados obtidos por docking molecular.

6. PERSPECTIVAS

Como perspectivas deste trabalho se tem a avaliação das atividades biológicas das julolidinas **1-12 [(±)-J1+J2]** obtidas pela reação de Povarov multicomponente, de diferentes anilinas, formaldeído e óleo essencial de anis estrelado.

Assim como a síntese e avaliação das atividades antifúngica e antiurease de novas furanojulolidinas com substituintes aromáticos na posição C9.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Procedimentos Gerais.

Todos os solventes e reagentes utilizados foram produtos analiticamente puros e/ou indicados pelos fabricantes, para uso em síntese orgânica. Os catalisadores empregados foram produtos da Sigma-Aldrich ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), Vetec (FeCl_3), e Pro-química (ZnCl_2). Durante a realização deste trabalho todas as reações e colunas cromatográficas para purificação e isolamento dos produtos foram acompanhados por cromatografia em camada delgada (CCD), sendo utilizadas cromatoplaças de alumínio MERCK com sílica gel 60 GF₂₅₄ como fase estacionária. As separações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel (60 -200 mesh), como fase estacionária.

As temperaturas de fusão não corrigidas foram determinadas em um aparelho GEHAKA PF1500 (Departamento de Química-UFV) e os valores obtidos para os compostos conhecidos comparados com a literatura.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos utilizando um espectrômetro FTIR Varian 660 equipado com GladiATR alocado no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa. Os valores foram expressos em (cm^{-1}) e registrados no intervalo de 4000-450 cm^{-1} .

As análises por CG-EM, foram realizadas em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas SHIMADZU modelo GCMS-QP2010 Ultra. Utilizando-se uma coluna de sílica fundida Restek RTx®-5 MS (30 m x 0,25 mm DI x 0,25 μm df), 5% de difenil e 95% de dimetil polisiloxano. O volume de amostra injetado foi de 1 μL e as condições do método empregado foram: Temperatura inicial de 40 °C (2 minutos), temperatura final de 300 °C (15 minutos) e taxa de aquecimento igual a 20 °C min^{-1} ; temperatura do injetor igual a 290 °C; temperatura do detector igual a 300 °C, e o modo de ionização por impacto de elétrons a 70 eV. O hélio de alta pureza foi utilizado como gás de arraste com fluxo de 1,6 mL min^{-1} . O espectrômetro de massas foi empregado com faixa de $m/z = 35-700$.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em três equipamentos. Espectrômetro Varian Mercury 300 MHz ($B_0 = 7 T$), operando a 300,069 MHz para ^1H e 75,459 MHz para ^{13}C (Departamento de Química - UFV). Espectrômetro Bruker Avance DRX 200, operado a 600,09 MHz para ^1H e 151 MHz para ^{13}C (Departamento de Química - UFAL) e Espectrômetro Bruker Avance III HD 500 MHz, operando a 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C (Departamento de Química, ICE – UFJF). Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, tomando-se como padrão de referência interna o

sinal do clorofórmio (7,26 ppm para hidrogênio e 77,00 ppm para carbono). Os sinais foram caracterizados como simpleto (s), duplete (d), duplo duplete (dd), triplo duplete (td) e multiplete (m).

As análises de massas de alta resolução foram realizadas em um sistema Waters 1525 μ (bomba de HPLC binária, EUA) acoplado a um espectrômetro de massas Quattro micro API Waters (Beverly, EUA), constituída por um espectrômetro de massa triplo quadrupolo equipado com fonte de ionização por eletrospray. A separação cromatográfica foi realizada numa coluna Waters Symmetry® C18 (3,6 μ m, 4,6 \times 75 mm) à temperatura ambiente. A determinação EM foi realizada por eletrospray em modo positivo. As condições empregadas foram: temperatura da coluna de 150 ° C; temperatura de dessolvatação de 400 ° C, voltagem capilar de 2.0 kV, voltagem do cone de 25 V. O gás argônio a 0,32 Pa foi usado para a dissociação induzida por colisão, com energia de 10-35 eV. Estas análises foram gentilmente realizadas pelo Prof. Eduardo Pilau da Universidade Estadual de Maringá (UEM-PR).

Os dados de difração de Raios-X dos cristais, obtidos por recristalização a partir de etanol foram adquiridos usando um difractômetro Bruker-AXS Kappa Duo com um detector CCD APEX II. A radiação MoK α de uma microfusão I μ S com óptica multicamada foi empregada. As imagens de difração foram gravadas por varreduras φ e ω definidas usando o software APEX2. Este software também foi empregado para tratar o conjunto de dados bruto para indexação, integração, redução e dimensionamento das reflexões. A correção de absorção de varredura múltipla foi aplicada ao conjunto de dados bruto. Em seguida, os softwares cristalográficos foram utilizados da seguinte forma: SHELXS-9739 e SHELXL-201440 para resolução e refinamento estrutural, respectivamente, e ORTEP-341 para análise de estrutura e representação gráfica.

O modelo inicial foi refinado por método de mínimos quadrados de matriz completa foi utilizado para todos os ciclos de refinamento da estrutura e as diferenças entre os fatores de estrutura observados e calculados em F2 foram minimizados. Parâmetros anisotrópicos de deslocamento térmico foram refinados para átomos não hidrogenóides, e parâmetros isotópicos de deslocamento térmicos foram adotados para átomos hidrogenóides, porém, tais parâmetros não foram refinados. No caso dos hidrogênios, seu *U*_{iso} foi ajustado para 1,2 *U*_{eq} do carbono ligado. As coordenadas de hidrogênio foram estereoquimicamente definidas e restritas nos refinamentos, oscilando como a do carbono ligado para produzir ângulos e comprimentos de ligação idealizados. As estruturas cristalinas obtidas foram depositadas no Centro de Dados Cristalográficos

Cambridge sob o código de depósito 1552657. As análises de Raios-X foram gentilmente realizadas pelo Prof. Felipe Terra Martins da Universidade Federal de Goiás (UFG).

7.2 Extração do óleo essencial de anis estrelado.

O óleo de anis estrelado foi extraído por hidrodestilação, sendo 100 g do fruto seco da planta *Illicium verum* foram triturados em liquidificador com 500 mL de água destilada.^[6] Posteriormente, a mistura foi transferida para um balão de 1000 mL e foram adicionados mais 100 mL de água destilada. O balão foi colocado sobre a manta aquecedora e conectado a um equipamento clevenger, o aquecimento foi iniciado até atingir 100 °C, sendo mantido por 4 h. Após este período, a mistura água e óleo foram transferidos para um funil de separação, no qual foram realizadas três extrações com 10 mL de pentano cada. As frações orgânica foram reunidas e sulfato de sódio anidro foi adicionado para a remoção da água residual e em seguida a fase orgânica foi filtrada a vácuo em funil de vidro sinterizado. A fase orgânica foi transferida para um frasco de vidro e colocado em repouso para a remoção do pentano a temperatura ambiente.

O óleo foi obtido com 7 % de rendimento em relação a massa da semente moída. A porcentagem de *trans*-anetol contido no óleo essencial de anis estrelado foi verificado por CG-EM é de 93% (**Figura 37**).

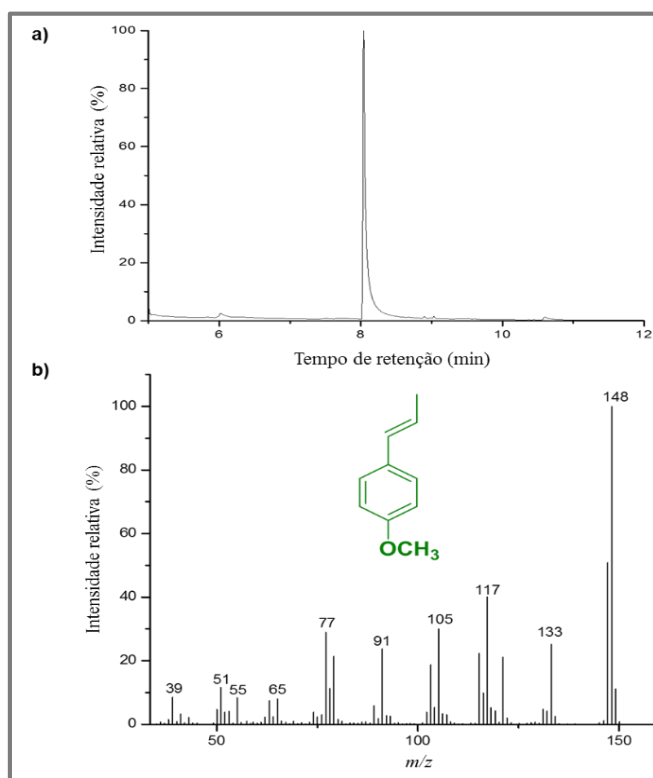


Figura 37. a) Cromatograma obtido por CG-EM do óleo essencial de anis estrelado e b) espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) do *trans*-anetol.

7.3 Procedimento geral para síntese de julolidinas através da reação de Povarov multicomponentes.

7.3.1 Síntese de furanojulolidinas

Em um balão de 25 mL de uma via foram adicionados 4 mL de água destilada, 0,5 mmol da anilina, 20 mol% do catalisador ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), 1,5 mmol de formaldeído (19% v/v) e 1,5 mmol de 2,3-diidrofurano. A mistura foi mantida sob agitação durante 2 h a 70 °C. Após este período, foi realizada a extração líquido-líquido com diclorometano (3 x 10 mL). As frações orgânicas foram reunidas e sulfato de sódio anidro foi adicionado para a remoção da água residual, sendo em seguida filtrada para a remoção do sólido e o solvente removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado através de coluna cromatográfica usando sílica-gel como fase estacionária e como fase móvel uma mistura de hexano, diclorometano e acetato de etila na proporção de 3:2:0,5.

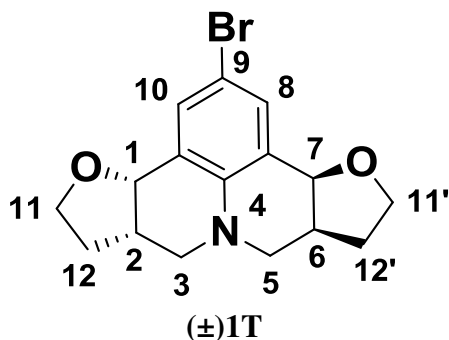
Para obter os monocristais utilizados na análise de Raios-X das furanojulolidinas **6(±)T** e **2C**, os compostos foram colocados em um frasco de vidro de 5 mL posteriormente foi adicionado 1 mL de diclorometano para solubilizar o composto e subsequentemente foram adicionados 2 mL de etanol quente, o frasco de vidro foi tampado com papel alumínio e deixado a temperatura ambiente para evaporação da mistura de solventes

7.3.1.2 Descrição das furanojulolidinas

Foram sintetizadas 32 furanojulolidinas, sendo 16 julolidinas de configuração *trans* **1-16 (±)T** e 16 furanojulolidinas de configuração *cis* **1-16C**.

A nomenclatura das moléculas foi mantida em inglês, de acordo com as normas da IUPAC.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-bromo-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (\pm)-**1T**.



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila 3:2:0,5 v/v), fornecendo 154 mg de (\pm)-**1T** como um sólido amarelo com 46% de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F.= 111,1-112,3 °C. (111,1-111,3 °C)

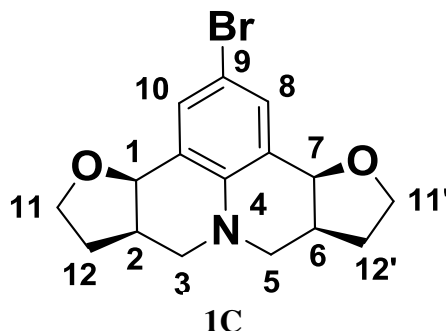
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3042, 2936, 2860, 1582, 1035, 1286, 867, 616 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 335 (32, M⁺), 337 (31, [M+2]), 292 (76), 290 (51), 55 (100).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,92-1,97 (m, 2H, H-12 α e H-12' α); 2,17-2,23 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,59-2,64 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,87 (dd, 2H, *J* = 7,7 e 11,5 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,04 (dd, 2H, *J* = 4,4 e 11,5 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,82 (td, 2H, *J* = 7,0 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α); 3,91 (td, 2H, *J* = 5,1 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,73 (d, 2H, *J* = 6,5 Hz, H-1 e H-7), 7,41 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,3 (C-12 e C-12'), 36,1 (C-2 e C-6), 51,1 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 75,0 (C-1 e C-7), 110,2 (C-7' e C-10'), 124,4 (C-9), 133,0 (C-8 e C-10), 142,7 (C-4).

(3*b*R,6*a*R,9*a*S,12*a*S)-2-bromo-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**1C**).



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila 3:2:0,5 v/v), fornecendo 151 mg de **1C** como um sólido amarelo com 46% de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F.= 89,2-89,7 °C. (89,4-89,9 °C)

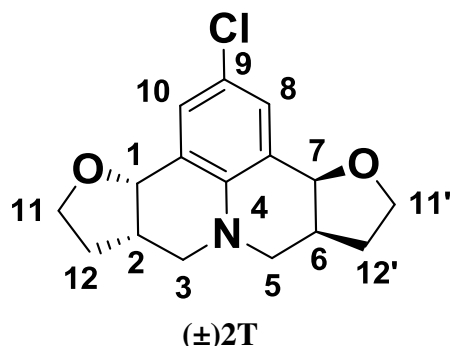
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2936, 2868, 1590, 1049, 866, 614 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 335 (32, M⁺), 337 (31, [M+2]), 292 (76), 290 (51), 55 (100).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,72-1,76 (m, 2H, H-12 α e H-12' α); 2,26-2,32 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,51-2,60 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,58 (dd, 2H, *J* = 12,0 e 10,2 Hz, H-3 α e H-5 β), 2,97 (dd, 2H, *J* = 10,2 e 4,3 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,82 (td, 2H, *J* = 9,0 e 6,1 Hz, H-11 α e H-11' α); 3,96 (td, 2H, *J* = 8,4 e 6,1 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,49 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz, H-1 e H-7), 7,43 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,3 (C-12 e C-12'), 36,1 (C-2 e C-6), 51,1 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 75,0 (C-1 e C-7), 110,2 (C-7' e C-10'), 124,4 (C-9), 133,0 (C-8 e C-10), 142,7 (C-4').

Rac-(3*bR*,6*aR*,9*aR*,12*aR*)-2-chloro-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline ((±)-**2T**).



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila 3:2:0,5 v/v), fornecendo 125 mg de (±)-**2T** como um sólido marrom com rendimento de 43%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F.= 104,5-104,9 °C (104,3-104,8 °C)

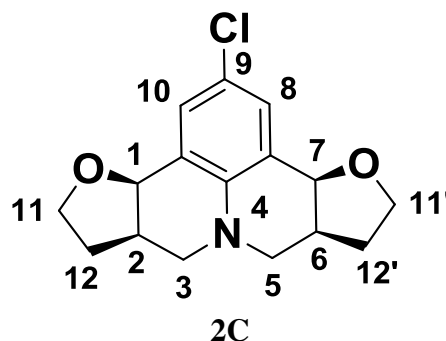
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2921, 2853, 1592, 1488, 1445, 1046, 900, 631 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 291 (11, M⁺), 293 (11, [M+2]), 246 (32), 249 (19), 55 (100).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,84-1,95 (m, 2H, H-12 α e H-12' α); 2,10-2,22 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,53-2,64 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,81 (dd, 2H, *J* = 11,4 e 7,7 Hz, H-3 α e H-5 β), 2,98 (dd, 2H, *J* = 11,4 e 4,4 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,78 (td, 2H, *J* = 7,5 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α); 3,87 (td, 2H, *J* = 8,4 e 5,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,68 (d, 2H, *J* = 6,5 Hz, H-1 e H-7), 7,27 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,4 (C-12 e C-12'), 36,2 (C-2 e C-6), 51,2 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C11'), 75,0 (C-1 e C-7), 122,9 (C-7' e C-10'), 124,0 (C-9), 130,2 (C-8 e C-10), 142,3 (C-4').

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-chloro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**2C**).



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila 3:2:0,5 v/v), fornecendo 119 mg de **2C** como um sólido marrom com rendimento de 41%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F.= 82,6-83,5 °C (83,6-84,5 °C)

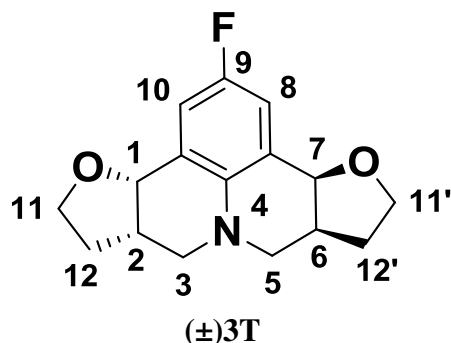
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2939, 2867, 2840, 1496, 1454, 1058, 860, 686 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 291 (11, M⁺), 293 (11, [M+2]), 246 (32), 249 (19), 55 (100).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,68-1,79 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,20-2,32 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,44-2,60 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,57-2,61 (m, 2H, H-3 α e H-5 α), 2,93 (dd, 2H, *J* = 4,1 e 9,9 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,80 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,9 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,95 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,47 (d, 2H, *J* = 4,7 Hz, H-1 e H-7), 7,27 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,0 (C-12 e C-12'), 35,4 (C-2 e C-6), 51,1 (C-3 e C-5), 65,2 (C-11 e C-11'), 75,3 (C-1 e C-7), 122,6 (C-7' e C-10'), 123,3 (C-9), 130,7 (C-8 e C-10), 142,8 (C-4').

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-fluoro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**3T**).



Após a reação obteve-se um sólido amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila 3:2:0,5 v/v), fornecendo 132 mg de ((±)-**3T**) como um sólido marrom com rendimento de 48%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 116,2-117,4 °C. (115,8-116,4 °C)

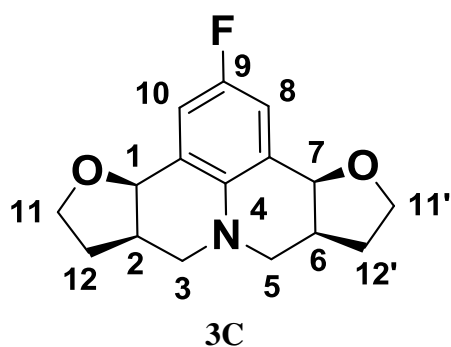
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2924, 2854, 2819, 1495, 1291, 1054, 921, 636 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 275 (34, M⁺), 230 (81), 200 (17), 185 (20), 55 (100).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,93-1,98 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,16-2,22 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,62-2,69 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,83 (dd, 2H, *J* = 7,7 e 11,4 Hz, H-3 α e H-5 β), 2,99 (dd, 2H, *J* = 4,4 e 11,4 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,82 (td, 2H, *J* = 7,2 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,90 (td, 2H, *J* = 5,2 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,74 (d, 2H, *J* = 6,8 Hz, H-1 e H-7), 7,02 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,4 (C-12 e C12'), 36,4 (C-2 e C-6), 51,6 (C-3 e C-5), 65,9 (C-11 e C-11'), 75,2 (d, *J*_{C-F} = 1,5 Hz, C-1 e C-7), 116,8 (d, *J*_{C-F} = 21,8 Hz, C-7' e C-10'), 124,0 (d, *J*_{C-F} = 6,4 Hz, C-4'), 140,5 (d, *J*_{C-F} = 1,5 Hz, C-8 e C10), 155,7 (d, *J*_{C-F} = 236,3, C-9).

(3*b*R,6*a*R,9*a*S,12*a*S)-2-fluoro-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**3C**).



Após a reação obteve-se um sólido amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila 3:2:0,5 v/v), fornecendo 123 mg de **3C** como um sólido marrom com rendimento de 45%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 93,6-94,2 °C. (94,6-95,2 °C)

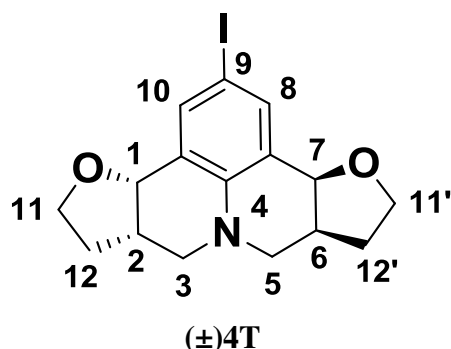
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2929, 2877, 1673, 1491, 1284, 1058, 869, 691 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 275 (32, M⁺), 230 (80), 200 (17), 185 (20), 55 (100).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,72-1,77 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,26-2,32 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,97-2,99 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,54 (dd, 2H, *J* = 10,4 e 12,2 Hz, H-3 α e H-5 β), 2,98 (dd, 2H, *J* = 4,5 e 10,4 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,83 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,8 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,97 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,51 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz, H-1 e H-7), 7,07 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,1 (C-12 e C-12'), 35,6 (C-2 e C-6), 51,6 (C-3 e C-5), 65,3 (C-11 e C-11'), 75,55 (d, *J*_{C-F} = 1,3 Hz, C-1 e C-7), 117,3 (d, *J*_{C-F}=21,8 Hz, C-7' e C-10'), 123,3 (d, *J*_{C-F}= 6,6 Hz, C-4'), 140,7 (d, *J*_{C-F}= 1,7 Hz, C-8 e C-10) 155,4 (d, *J*_{C-F} = 236,5, C-9).

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-iodo-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline ((±)-**4T**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,5 v/v), fornecendo 138 mg de (±)-**4T** como um sólido marrom com rendimento de 36%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 109,3-110,4 °C. (109,7-110,4 °C)

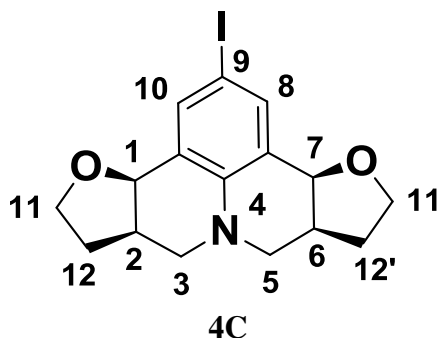
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3354, 2921, 2860, 1490, 1293, 1042, 867, 608, 555 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 383 (100, M⁺), 338 (84), 212 (12), 106 (7), 55 (28).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,80-1,93 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,10-2,21 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,51-2,62 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,79 (dd, 2H, *J* = 7,7 e 11,5 Hz, H-3 α e H-5 β), 2,97 (dd, 2H, *J* = 4,5 e 11,5 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,77 (td, 2H, *J* = 6,9 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,86 (td, 2H, *J* = 5,3 e 8,5 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,65 (d, 2H, *J* = 6,4 Hz, H-1 e H-7), 7,51 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,3 (C-12 e C-12'), 36,0 (C-2 e C-6), 51,0 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 74,8 (C-1 e C-7), 79,6 (C-9), 124,8 (C-7' e C-10'), 138,9 (C-8 e C-10), 143,3 (C-4').

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-iodo-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**4C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,5 v/v), fornecendo 130 mg de **4C** como um sólido marrom com rendimento de 34%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 87,2-88,1 °C. (87,1-87,8 °C)

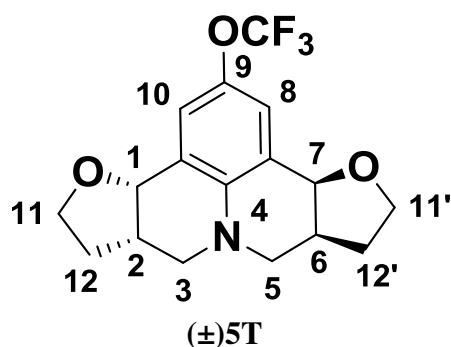
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3377, 2936, 2853, 1590, 1498, 1301, 1057, 608 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 383 (100, M⁺), 338 (84), 212 (12), 106 (7), 55 (28).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,67-1,76 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,20-2,32 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,40-2,53 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,56 (dd, 2H, *J* = 10,2 Hz, *J* = 12,0 Hz, H-3 α e H-5 α), 2,93 (dd, 2H, *J* = 4,2 Hz, *J* = 10,2 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,79 (td, 2H, *J* = 6,0 Hz, *J* = 8,2 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,97 (td, 2H, *J* = 6,0 Hz, *J* = 8,8 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,45 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz, H-1 e H-7), 7,60 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,0 (C-12 e C-12'), 35,3 (C-2 e C-6), 50,9 (C-3 e C-5), 65,1 (C-11 e C-11'), 75,2 (C-1 e C-7), 79,1 (C-9), 124,1 (C-7' e C-10'), 139,4 (C-8 e C-10), 143,8 (C-4').

Rac-(3bS,6aS,9aS,12aS)-2-(trifluoromethoxy)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-5T)



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,5 v/v), fornecendo 170 mg de (±)-5T como um sólido amarelo com rendimento de 50%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 105,5-105,5 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2944, 2875, 1498, 1460, 1255, 1148, 1050, 875, 586 cm⁻¹.

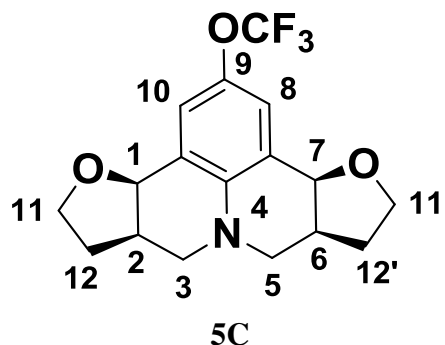
CG-EM *m/z* (abundância em %): 341 (10, M⁺), 295 (34), 241 (36), 167 (40), 69 (100).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₁₇H₁₈F₃NO₃ 342,1239, encontrado 342,1313.

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,91-1,97 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,17-2,23 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,63-2,68 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,88 (dd, 2H, *J* = 11,5 e 7,7 Hz, H-3α e H-5β), 3,05 (dd, 2H, *J* = 4,4 e 11,5 Hz, H-3β e H-5α), 3,83 (td, 2H, *J* = 6,8 e 8,4 Hz, H-11α e H-11'α), 3,91 (td, 2H, *J* = 5,1 e 8,4 Hz, H-11β e H-11'β), 4,74 (d, 2H, *J* = 6,4 Hz, H-1 e H-7), 7,17 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl₃} = 77,00 ppm): δ(atribuição); 29,3 (C-12 e C-12'), 36,2 (C-2 e C-6), 51,2 (C-3 e C-5), 66,0 (C-11 e C-11'), 75,1 (C-1 e C-7), 119,5 (C-7' e C-10'), 123,3 (C-8 e C-10), 123,4 (OCF₃), 140,8 (C-4') 142,5 (C-9).

(3*b*R,6*a*R,9*a*S,12*a*S)-2-(trifluoromethoxy)-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**5C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,5 v/v), fornecendo 129 mg de **5C** como um sólido amarelo com rendimento de 38%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 99,7-100,3 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2936, 2845, 1498, 1453, 1247, 1057, 859, 593 cm⁻¹.

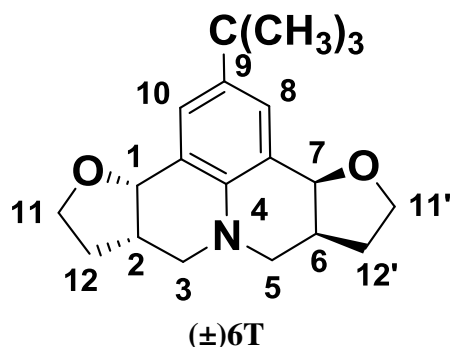
CG-EM *m/z* (abundância em %): 341 (10, M⁺), 295 (34), 241 (36), 167 (40), 69 (100).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₁₇H₁₈F₃NO₃ 342,1239, encontrado 342,1306.

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,73-1,78 (m, 2H, H-12α e H-12'α), 2,28-2,34 (m, 2H, H-12β e H-12'β), 2,55-2,60 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,62 (dd, 2H, *J* = 12,4 e 10,0 Hz, H-3α e H-5β), 3,01 (dd, 2H, *J* = 10,0 e 4,3 Hz, H-3β e H-5α), 3,84 (td, 2H, *J* = 9,1 e 6,0 Hz, H-11α e H-11'α), 3,99 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,4 Hz, H-11β e H-11'β), 4,52 (d, 2H, *J* = 4,7 Hz, H-1 e H-7), 7,23 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl₃} = 77,00 ppm): δ(atribuição); 30,0 (C-12 e C-12'), 35,4 (C-2 e C-6), 51,1 (C-3 e C-5), 65,2 (C-11 e C-11'), 75,4 (C-1 e C-7), 119,7 (C-7' e C-10'), 122,7 (C-8 e C-10), 123,9 (OCF₃), 140,5 (C-4') 143,0 (C-9).

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-(tert-butyl)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-6T).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,5 v/v), fornecendo 134 mg de (±)-6T como um sólido branco com rendimento de 43%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 120,5-121,6 °C. (120,7-121,4 °C)

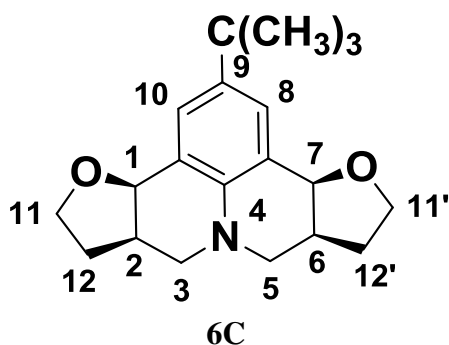
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2929, 2877, 1673, 1491, 1448, 1284, 1058, 869, 717, 691 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 313 (43, M⁺), 298 (100), 268 (32).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,29 (s, 9H, 3CH₃), 1,88-1,99 (m, 2H, H-12 α e H-12' α); 2,11-2,22 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,57-2,69 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,81 (dd, 2H, *J* = 7,5 e 11,2 Hz, H-3 α e H-5 β), 2,97 (dd, 2H, *J* = 4,2 e 11,2 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,80 (td, 2H, *J* = 7,2 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,91 (td, 2H, *J* = 5,1 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,76 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-1 e H-7), 7,31 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,6 (3CH₃), 31,4 (C-12 e C-12'), 33,9 (C(CH₃)₃), 36,43(C-2 e C-6), 51,8 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 75,8 (C-1 e C-7), 122,0 (C-7' e C-10'), 127,7 (C-8 e C-10), 141,6 (C-9), 145,18 (C-4').

(3*b*R,6*a*R,9*a*S,12*a*S)-2-(*tert*-butyl)-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**6C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 2:1:0,3 v/v), fornecendo 140 mg de **6C** como um sólido branco com rendimento de 45%

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 93,5-94,8 °C. (93,6-94,2 °C)

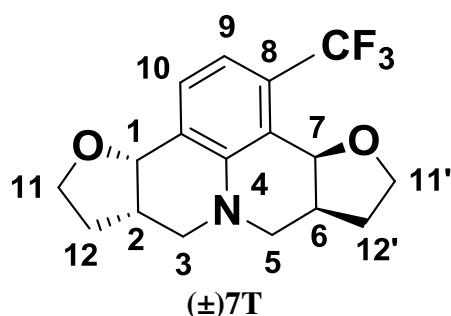
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2955, 2863, 2830, 1616, 1495, 1292, 1049, 874, 649 cm⁻¹.

CG-EM m/z (abundância em %): 313 (43, M⁺), 298 (100), 268 (32).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,29 (s, 9H, 3CH₃), 1,67-1,76 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,22-2,34 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,47-2,62 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,47-2,62 (m, 2H, H-3 α e H-5 α), 2,89-2,99 (m, 2H, H-3 β e H-5 β), 3,83 (td, 2H, J = 6,3 e 9,0 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,99 (td, 2H, J = 6,3 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,54 (d, 2H, J = 3,9 Hz, H-1 e H-7), 7,36 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,2 (3 CH₃), 31,4 (C-12 e C-12'), 33,8 (C(CH₃)₃), 35,5 (C-2 e C-6), 51,4 (C-3 e C-5), 65,2 (C-11 e C-11'), 76,1 (C-1 e C-7), 121,5 (C-7' e C-10'), 128,2 (C-8 e C-10), 141,6 (C-9), 145,18 (C-4').

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-1-(trifluoromethyl)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-7T).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano/ diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,1 v/v) fornecendo 100 mg de (±)-7T como um sólido marrom com rendimento de 37%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 102,5-102,9 °C. (102,3-102,8 °C)

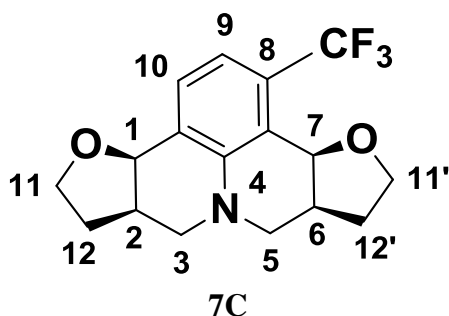
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2936, 2868, 1430, 1301, 1111, 1042, 814, 662 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 325 (33, M⁺), 280 (100), 55 (32).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,87-1,98 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,16-2,27 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,54-2,68 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,89-2,97 (m, 2H, H-3 α e H-5 β), 3,14 (dd, 2H, *J* = 4,4 Hz, 11,7 Hz, H-3 α e H-5 α), 3,80-3,85 (m, 4H, H-11 α , H-11' α , H-11 β e H-11' β), 4,82 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz, H-1), 4,95 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, H-7), 7,11 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H-10), 7,38 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H-9).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,4 (C-12), 29,8 (C-12'), 35,2 (C-6), 36,1 (C-2), 51,0 (C-5), 51,8 (C-3), 65,2 (C-11), 66,1 (C-11'), 71,7 (q, *J*_{C-F} = 1,5 Hz, C-7), 75,4 (C-1), 115,8 (q, *J*_{C-F} = 6,0 Hz, C-9), 118,8 (q, *J*_{C-F} = 1,2 Hz, C-7'), 122,6 (C-10'), 126,4 (q, *J*_{C-F} = 2,4 Hz, C-10), 130,6 (q, *J*_{C-F} = 29,7 Hz, CF₃), 130,7 (C-8), 145,3 (C-4).

(3*R*,6*aR*,9*aS*,12*aS*)-1-(trifluoromethyl)-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**7C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano/ diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,1 v/v) fornecendo 95 mg de (\pm)-**7C** como um sólido marrom com rendimento de 35%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 81,8-82,9 °C. (81,4-82,3 °C)

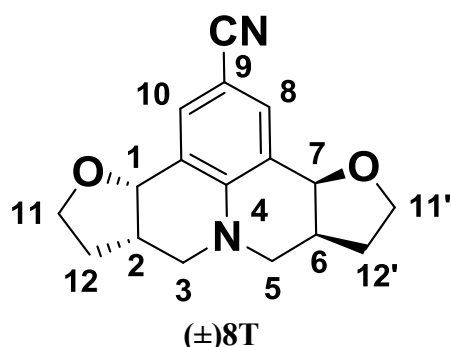
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2936, 2875, 1430, 1293, 1111, 1050, 814, 662 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 325 (33, M⁺), 280 (100), 55 (32).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,74-1,79 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,26-2,34 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,47-2,51 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,71 (t, 1H, J = 11,6 Hz, H-3 α e H-5 β), 2,81 (t, 1H, J = 11,6 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,83-3,89 (m, 4H, H-11 α , H-11' α , H-11 β e H-11' β), 3,95-4,01 (m, 2H), 4,55 (d, 1H, J = 5,1 Hz, H-1), 4,80 (d, 1H, J = 6,2 Hz, H-7), 7,09 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-9), 7,40 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,5 (C-12), 30,0 (C-12'), 34,3 (C-6), 35,0 (C-2), 50,0 (C-5), 51,4 (C-3), 64,4 (C-11), 65,1 (C-11'), 71,8 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 1,5 Hz, C-7), 75,7 (C-1), 115,4 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 6,0 Hz, C-9), 118,0 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 1,2 Hz, C-7'), 122,7 (C-10'), 125,4 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 2,4 Hz, C-10), 131,0 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 29,7 Hz, CF₃), 131,4 (C-8), 145,1 (C-4).

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carbonitrile ((±)-**8T**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,5 v/v), fornecendo 112 mg de (±)-**8T** como um óleo amarelo com rendimento de 40%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

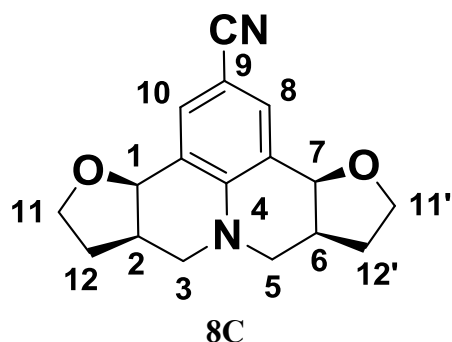
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3363, 2929, 1674, 1475, 1263, 1019, 799, 608 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 282 (42, M⁺), 237 (100), 55 (34).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,85-1,90 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,19-2,25 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,55-2,60 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,99 (dd, 2H, *J* = 8,3 e 11,9 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,15 (dd, 2H, *J* = 4,7 e 11,9 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,85 (td, 2H, *J* = 6,9 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,91 (td, 2H, *J* = 5,2 e 8,6 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,68 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-1 e H-7), 7,52 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,2 (C-12 e C-12'), 35,2 (C-2 e C-6), 50,3 (C-3 e C-5), 65,6 (C-11 e C-11'), 74,5 (C-1 e C-7), 99,3 (C-9), 119,9 (CN), 121,9 (C-7' e C-10'), 134,5 (C-8 e C-10), 146,2 (C-4').

(3bR,6aR,9aS,12aS)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-2-carbonitrile (**8C**)



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,5 v/v), fornecendo 126 mg de **8C** como um óleo amarelo com rendimento de 45%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

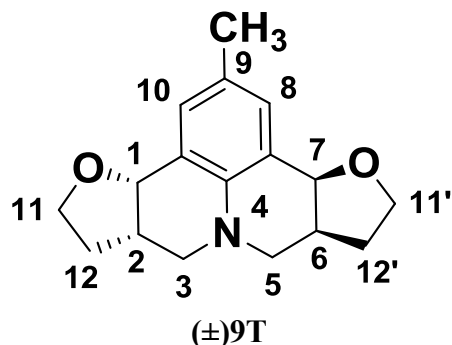
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3354, 2929, 2875, 1598, 1514, 1171, 1019, 738, 547 cm⁻¹.

CG-EM m/z (abundância em %): 282 (42, M⁺), 237 (100), 55 (34).

RMN de ¹H (600 MHz; $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,26$ ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,74-1,79 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,28-2,34 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,49-2,55 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,76 (dd, 2H, $J = 12,0$ e 11,4 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,06 (dd, 2H, $J = 5,7$ e 11,4 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,86 (td, 2H, $J = 8,7$ e 5,7 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,98 (td, 2H, $J = 6,3$ e 8,7 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,49 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-1 e H-7), 7,52 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, $\delta_{\text{CHCl}_3} = 77,00$ ppm): δ (atribuição); 29,7 (C-12 e C-12'), 34,6 (C-2 e C-6), 50,2 (C-3 e C-5), 65,0 (C-11 e C-11'), 74,9 (C-1 e C-7), 99,2 (C-9), 119,8 (CN), 121,4 (C-7' e C-10'), 135,0 (C-8 e C-10), 147,1 (C-4').

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-methyl-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**9T**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,5 v/v), fornecendo 165 mg de ((±)-**9T** como um sólido amarelo com rendimento de 61%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 112,9-113,6 °C. (113,1-113,8 °C)

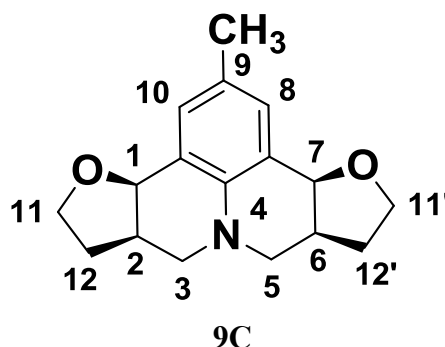
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2929, 2860, 1490,1453, 1286, 1050, 867, 563 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 271 (75, M⁺), 240 (16), 228 (56), 226 (100), 55 (15).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,87-1,98 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,10-2,19 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,23 (s, 3H, CH₃), 2,56-2,66 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,77 (dd, 2H, *J* = 7,8 e 11,1 Hz, H-3 α e H-5 β), 2,94 (dd, 2H, *J* = 4,2 e 11,1 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,79 (td, 2H, *J* = 7,5 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,89 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,74 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-1 e H-7), 7,09 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,5 (CH₃), 36,6 (C-12 e C-12'), 52,0 (C-2 e C-6), 55,7 (C-3 e C-5), 66,0 (C-11 e C-11'), 75,6 (C-1 e C-7), 116,1 (C-7' e C-10'), 123,8 (C-9), 138,3 (C-8 e C-10), 152,3 (C-4').

(3*b*R,6*a*R,9*a*S,12*a*S)-2-methyl-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**9C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:1 v/v), fornecendo 67,8 mg de **9C** como um sólido amarelo com rendimento de 25 %.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 91,6-92,1°C. (91,6-92,1 °C)

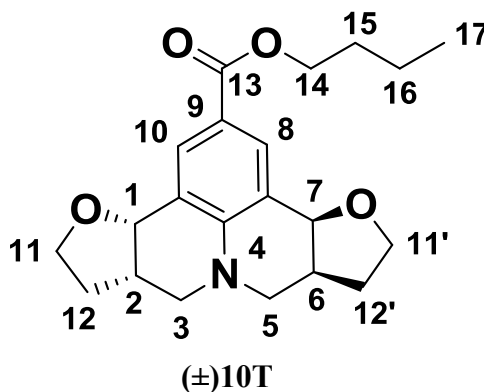
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2921, 2853, 1726, 1498, 1445, 1263, 1065, 852, 563 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 271 (75, M⁺), 240 (16), 228 (56), 226 (100), 55 (15).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,67-1,76 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,17-2,33 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,24 (s, 3H, CH₃), 2,46-2,58 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,53 (dd, 2H, *J* = 7,8 e 11,1 Hz, H-3 α e H-5 β), 2,91 (dd, 2H, *J* = 4,2 e 11,1 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,81 (td, 2H, *J* = 7,5 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,96 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,51 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-1 e H-7), 7,15 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,5 (CH₃), 36,6 (C-12 e C-12'), 52,0 (C-2 e C-6), 55,7 (C-3 e C-5), 66,0 (C-11 e C-11'), 75,6 (C-1 e C-7), 116,1 (C-7' e C-10'), 123,8 (C-9), 138,3 (C-8 e C-10), 152,3 (C-4').

Rac-Butyl(3bR,6aR,9aR,12aR)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylate ((±)-**10T**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,1 v/v), fornecendo 192 mg de (±)-**10T** como um óleo marrom com rendimento de 41 %.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

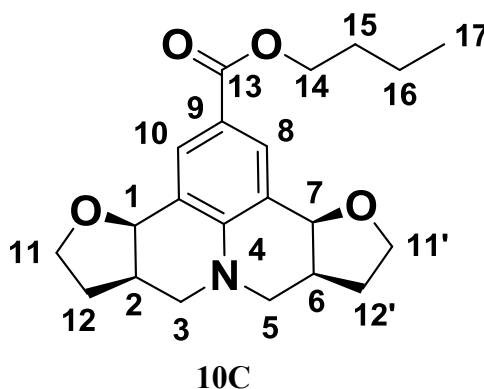
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3377, 2929, 2868, 1696, 1605, 1301, 1195, 1050, 768, 631 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 357 (63, M⁺), 312 (100), 284 (34), 256 (55), 55 (31).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,93 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, H-17), 1,39-1,44 (m, 2H, H-16), 1,66-1,71 (m, 2H, H-15), 1,83-1,89 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,15-2,21 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,53-2,58 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,94 (dd, 2H, *J* = 8,2 e 11,8 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,08 (dd, 2H, *J* = 4,8 e 11,8 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,82 (td, 2H, *J* = 6,8 e 8,6 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,89 (td, 2H, *J* = 5,3 e 8,6 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,23 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz, H-14), 4,72 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-1 e H-7), 7,94 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 13,7 (C-17), 19,2 (C-16), 29,4 (C-15), 30,8 (C-12 e C-12'), 35,5 (C-2 e C-6), 50,7 (C-3 e C-5), 64,1 (C-14), 65,5 (C-11 e C-11'), 75,2 (C-1 e C-7), 119,2 (C-9), 120,8 (C-7' e C-10'), 132,6 (C-8 e C-10), 146,9 (C-4'), 166,6 (C-13).

Butyl (3bR,6aR,9aS,12aS)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-2-carboxylate (**10C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,5 v/v), fornecendo 178 mg de **10C** como um óleo marrom com rendimento de 38%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

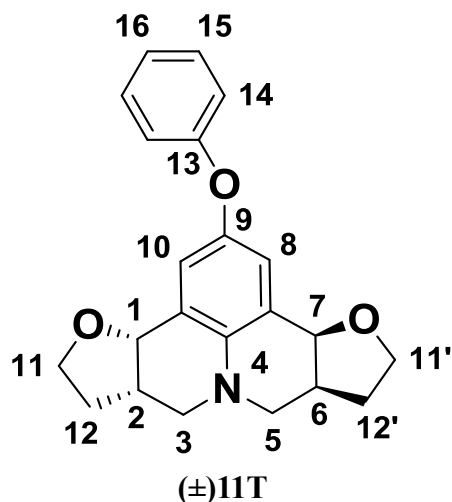
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3332, 2951, 2875, 1704, 1605, 1453, 1202, 1057, 913, 768, 623 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 357 (63, M⁺), 312 (100), 284 (34), 256 (55), 55 (31).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição) 0,96 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, H-17), 1,45 (sext, 2H, *J* = 7,4 Hz, H-16), 1,69-1,78 (m, 4H, H-15, H-2 e H-6), 2,28-2,34 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,53-2,58 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,75 (t, 2H, *J* = 11,7 Hz, H-3 α e H-5 α), 3,04 (dd, 2H, *J* = 5,3 e 11,2 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,86 (td, 2H, *J* = 6,3 e 9,1 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,96 (td, 2H, *J* = 6,3 e 8,5 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,26 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz, H-14), 4,56 (d, 2H, *J* = 4,7 Hz, H-1 e H-7), 8,01 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 13,8 (C-17), 19,2 (C-16), 29,9 (C-15), 30,9 (C-12 e C-12'), 34,8 (C-2 e C-6), 50,4 (C-3 e C-5), 64,2 (C-14), 65,9 (C-11 e C-11'), 75,6 (C-1 e C-7), 118,9 (C-9), 120,2 (C-7' e C-10'), 133,1 (C-8 e C-10), 147,5 (C-4'), 166,5 (C-13).

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-phenoxy-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**11T**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 4:2:1 v/v), fornecendo 97,7 mg de (±)-**11T** como um óleo marrom com rendimento de 28 %.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

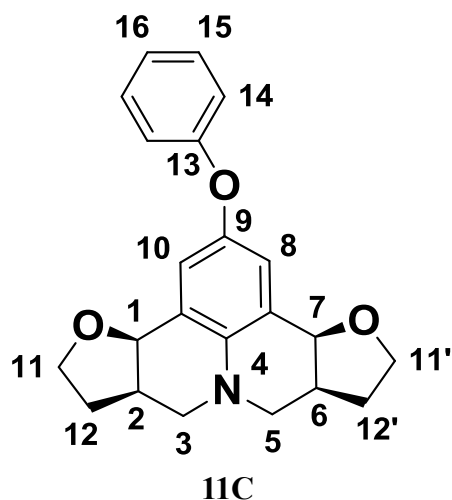
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3354, 2929, 2868, 1590, 1490, 1210, 1050, 913, 753, 684 cm⁻¹.

CG-EM m/z (abundância em %): 340 (100, M⁺), 318 (11), 304 (79), 55 (20).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,96-2,02 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,17-2,23 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,69-2,73 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,88 (dd, 2H, J = 7,7 e 11,4 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,03 (dd, 2H, J = 4,5 e 11,4 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,80 (td, 2H, J = 7,2 e 8,5 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,92 (td, 2H, J = 5,1 e 8,5 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,73 (d, 2H, J = 6,6 Hz, H-1 e H-7), 7,03 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,97-7,00 (m, 1H, H-16), 7,27-7,32 (m, 4H, H-14, H-15).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30.2 (C-12 e C-12' β), 35.6 (C-2 e C-6), 51.6 (C-3 e C-5), 65.3 (C-11 e C-11'), 75.8 (C-1 e C-7), 117.8 (C- C-7' e C-10'), 122.2 (C-16), 122.7 (C-15), 123.1 (C-14), 129.5(C-8 e C-10), 140.8 (C-13), 148.2 (C9), 158.5 (C-4).

(3*b*R,6*a*R,9*a*S,12*a*S)-2-phenoxy-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**11C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 4:2:1 v/v), fornecendo 139 mg de **11C** como um óleo marrom com rendimento de 40 %.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

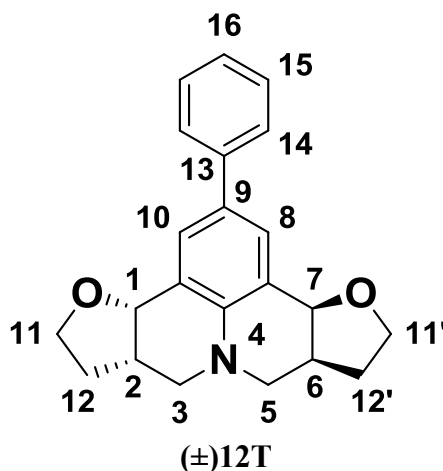
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3360, 2930, 2875, 1582, 1483, 1214, 1050, 918, 756, 692 cm⁻¹.

G-EM *m/z* (abundância em %): 349 (100, M⁺), 318 (10), 304 (74), 55 (19).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,72-1,77 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,27-2,33 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,60-2,64 (m, 4H, H-2 e H-6, H-3 α e H-5 α), 2,99 (dd, 2H, *J* = 3,0 e 9,0 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,81 (td, 2H, *J* = 6,1 e 9,0 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,99 (td, 2H, *J* = 6,1 e 8,5 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,51 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz, H-1 e H-7), 7,09 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,96-7,05 (m, 1H, H-16), 7,27-7,30 (m, 4H, H-14, H-15).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,7 (C-12 e C-12' β), 30,2 (C-2 e C-6), 51,6 (C-3 e C-5), 65,3 (C-11 e C-11'), 75,8 (C-1 e C-7), 117,8 (C- C-7' e C-10'), 122,2 (C-16), 122,7 (C-15), 123,1 (C-14), 129,5(C-8 e C-10), 140,8 (C-13), 148,2(C-9), 158,5 (C-4).

Rac- (3bR,6aR,9aR,12aR)-2-phenyl-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**12T**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 3:0,1 v/v) fornecendo 93,2 mg de (±)-**12T** como um sólido amarelo com rendimento de 28 %.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 113,5-113,9 °C. (113,2-113,8 °C)

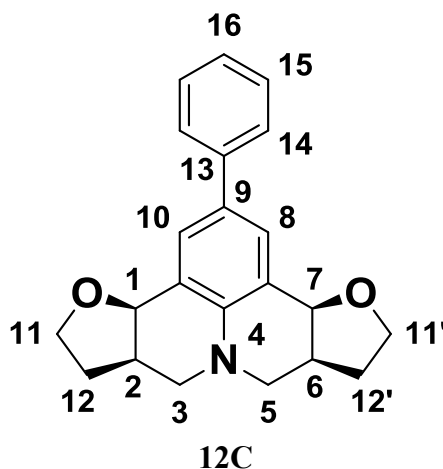
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3347, 2921, 2860, 1613, 1483, 1286, 1057, 769, 699, 578 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 333 (100, M⁺), 302 (13), 298 (94), 55 (17).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,94-2,00 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,19-2,25 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,64-2,69 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,90 (dd, 2H, *J* = 7,7 e 11,3 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,06 (dd, 2H, *J* = 4,4 e 11,3 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,86 (td, 2H, *J* = 7,5 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α); 3,96 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,85 (d, 2H, *J* = 6,4 Hz, H-1 e H-7), 7,27 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz, H-16), 7,39 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz, H-15), 7,59 (s, 2H, H-8 e H-10), 7,61 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz, H-14).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,5 (C-12 e C-12'), 36,2 (C-2 e C-6), 51,3 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 75,6 (C-1 e C-7), 122,5 (C-7' e C-10'), 126,1 (C-16), 126,4 (C-14), 128,5 (C-8 e C-10), 129,2 (C-15), 130,9 (C-9), 140,7 (C-13), 143,1 (C-4').

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-phenyl-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**12C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 3:0,1 v/v) fornecendo 99,9 mg de **12C** como um sólido amarelo com rendimento de 30 %.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 95,4-95,9 °C. (94,7-95,6 °C)

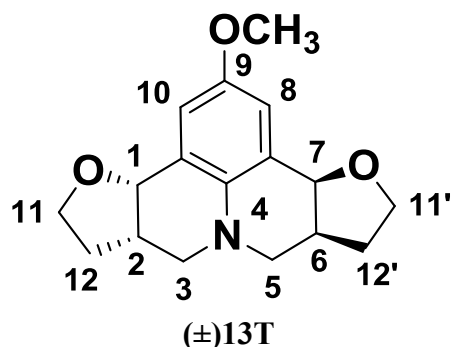
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3339, 2936, 2845, 1605, 1475, 1293, 1065, 775, 692, 571 cm⁻¹.

CG-EM m/z (abundancia em %): 333 (100, M⁺), 302 (13), 298 (90), 55 (19).

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,75-1,79 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,30-2,36 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,59-2,64 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,68 (dd, 2H, J = 10,4 e 12,4 Hz, H-3 α e H-5 α), 3,02 (dd, 2H, J = 4,9 e 10,4 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,87 (td, 2H, J = 6,1 e 8,9 Hz, H-11 α e H-11' α), 4,02 (td, 2H, J = 6,1 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,63 (d, 2H, J = 4,7 Hz, H-1 e H-7), 7,27 (t, 1H, J = 7,4 Hz, H-16), 7,39 (t, 2H, J = 7,7 Hz, H-15), 7,61 (d, 1H, J = 6,9 Hz, H-14), 7,63 (s, 2H, H-8 e H-10),

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,1 (C-12 e C-12'), 35,4 (C-2 e C-6), 51,1 (C-3 e C-5), 65,1 (C-11 e C-11'), 75,9 (C-1 e C-7), 121,8 (C-7' e C-10'), 126,1 (C-16), 126,3 (C-14), 128,5 (C-8 e C-10), 129,7 (C-15), 130,7 (C-9), 140,6 (C-13), 143,5 (C-4).

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-methoxy-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**13T**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 2:2:1 v/v) fornecendo 80,3 mg de ((±)-**13T** como um óleo marrom com rendimento de 28%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

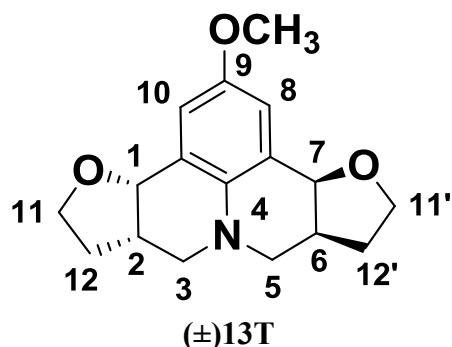
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3400, 2929, 2875, 1490, 1286, 1042, 859, 699 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 287 (100, M⁺), 272 (55), 244 (48), 242 (83), 55 (23).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,89-1,99 (m, 2H, H-12 α e H12' α), 2,10-2,21 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,58-2,69 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,76 (dd, 2H, J = 7,7 e 11,1 Hz, H-3 α e H-5 β), 2,92 (dd, 2H, J = 4,1 e 11,1 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (td, 2H, J = 7,5 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,88 (td, 2H, J = 5,2 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,73 (d, 2H, J = 6,6 Hz, H-1 e H-7), 6,87 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,5 (C-12 e C-12'), 36,6 (C-2 e C-6), 52,0 (C-3 e C-5), 55,7 (OCH₃), 66,0 (C-11 e C-11'), 75,6 (C-1 e C-7), 116,1 (C-7' e C-10'), 123,8 (C-8 e C-10), 138,3 (C-4'), 152,3 (C-9).

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-methoxy-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**13C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila =2:2:1 v/v) fornecendo 74,6 mg de **13C** como um óleo marrom com rendimento de 26%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

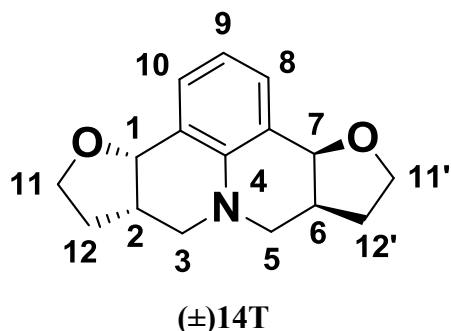
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3415, 2936, 2853, 1490, 1278, 1050, 859, 692 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 287 (100, M⁺), 272 (55), 244 (48), 242 (83), 55 (23).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,67-1,76 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,22-2,33 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,54-2,70 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,53 (dd, 2H, *J* = 2,1 e 10,2 Hz, H-3 α e H-5 α), 2,96 (dd, 2H, *J* = 4,3 e 10,1 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,7 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,96 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,0 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,53 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz, H-1 e H-7), 6,94 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,2 (C-12 e C-12'), 35,8 (C-2 e C-6), 51,9 (C-3 e C-5), 55,8 (OCH₃), 65,3 (C-11 e C-11'), 76,0 (C-1 e C-7), 116,8 (C-7' e C-10'), 123,1 (C-8 e C-10), 138,5 (C-4'), 152,1 (C-9).

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline ((±)-**14T**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:0,1 v/v) fornecendo 89,9 mg de ((±)-**14T**) como um sólido amarelo com rendimento de 35%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 138,3-139,6 °C. (139,3-139,9 °C)

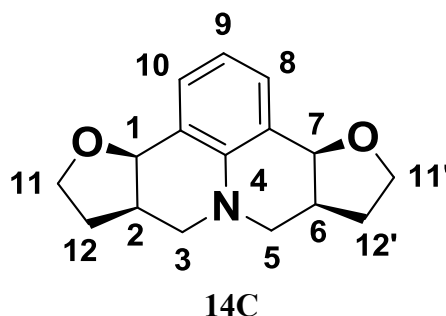
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3377, 2936, 2868, 1438, 1271, 1011, 745, 517 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 257 (50, M⁺), 226 (15), 212 (100), 55 (24).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,89-1,96 (m, 2H), 2,14-2,21 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,75-2,91 (m, 2H), 2,94-3,09 (m, 2H), 3,65-4,06 (m, 4H), 4,77 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 6,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,5 (CH₂), 36,2 (CH₂), 51,4 (CH₂), 65,7 (CH₂), 75,5 (CH), 118,2 (C-9), 122,2 (CH), 130,6 (CH), 143,8 (C-N).

(3bR,6aR,9aS,12aS)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinolone (**14C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano / acetato de etila = 3:2:1 v/v) fornecendo 61,6 mg de **14C** como um sólido amarelo com rendimento de 24%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 116,8-117,9 °C. (116,5-117,4 °C)

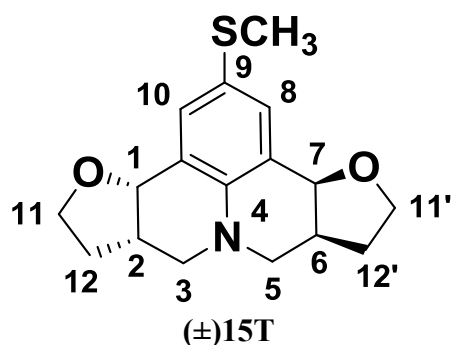
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3339, 2936, 2837, 1490, 1286, 1027, 760, 555 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 257 (50, M⁺), 226 (15), 212 (100), 55 (24).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,62-1,85 (m, 2H), 2,15-2,40 (m, 2H), 2,42-2,74 (m, 2H), 2,88-3,03 (2H), 3,72-4,08 (m, 4H), 4,55 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 6,82 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 30,1 (CH₂), 35,3 (CH₂), 51,2 (CH₂), 65,0 (CH₂), 75,8 (CH), 118,0 (C-9), 121,5 (CH), 131,2 (CH), 144,0 (C-N).

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-(methylthio)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**15T**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 3:0,05 v/v) fornecendo 78,8 mg de (±)-**15T** como um óleo amarelo com rendimento de 26%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

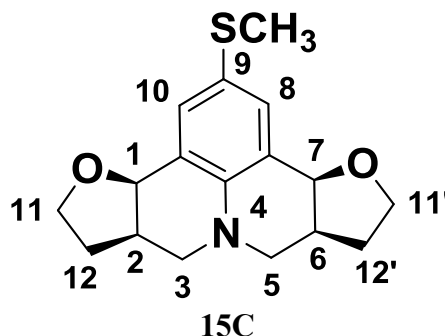
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3392, 2918, 2875, 1453, 1293, 1042, 578 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 303 (100, M⁺), 288 (25), 260 (28), 258 (68), 55 (20).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,85-1,96 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,11-2,22 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,41 (s, 3H, SCH₃), 2,55-2,66 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,82 (dd, 2H, *J* = 7,7 e 11,4 Hz, H-3 α e H-5 β), 2,98 (dd, 2H, *J* = 4,4 e 11,4 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,79 (td, 2H, *J* = 7,2 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,88 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,71 (d, 2H, *J* = 6,5 Hz, H-1 e H-7), 7,28 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,1 (SCH₃), 29,4 (C-12 e C-12'), 36,1 (C-2 e C-6), 51,4 (C-3 e C-5), 65,8 (C-11 e C-11'), 75,2 (C-1 e C-7), 123,3 (C-7' e C-10'), 126,1 (C-8 e C-10), 131,6 (C-9), 142,0 (C-4).

(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-(methylthio)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**15C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 3:0,05 v/v) fornecendo 76 mg de **15C** como um óleo amarelo com rendimento de 25%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

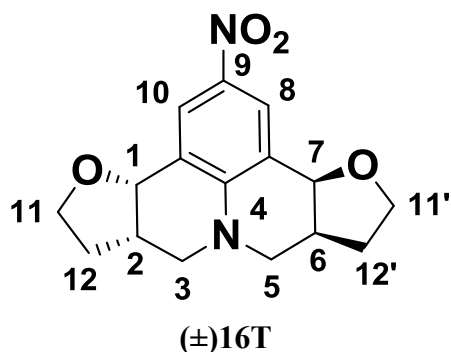
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 3384, 2913, 2865, 1578, 1445, 1301, 1042, 578 cm⁻¹.

CG-EM m/z (abundância em %): 303 (100, M⁺), 288 (25), 260 (28), 258 (68), 55 (20).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,68-1,77 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,22-2,34 (m, 2H, H-12 β e H-12 β), 2,42 (s, 3H, SCH₃), 2,52-2,68 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,59 (dd, 2H, J = 2,7 e 9,0 Hz, H-3 α e H-5 α), 2,97 (dd, 2H, J = 3,3 e 9,0 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,82 (td, 2H, J = 6,0 e 9,0 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,97 (td, 2H, J = 6,0 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,51 (d, 2H, J = 3,9 Hz, H-1 e H-7), 7,34 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,2 (SCH₃), 30,1 (C-12 e C-12'), 35,3 (C-2 e C-6), 51,3 (C-3 e C-5), 65,3 (C-11 e C-11'), 75,5 (C-1 e C-7), 122,9 (C-7' e C-10'), 126,5 (C-8 e C-10), 128,1 (C-9), 132,3 (C-4').

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-nitro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline ((±)-**16T**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,5 v/v) fornecendo 93,6 mg de (±)-**16T** como um sólido amarelo com rendimento de 31%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 156,9-157,3 °C. (156,7-157,8 °C)

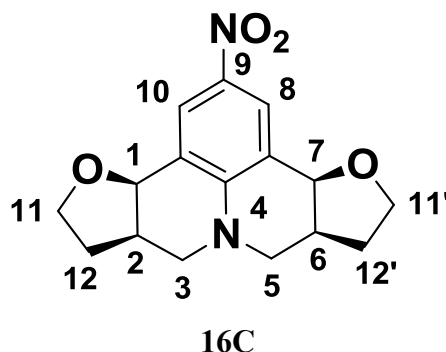
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2959, 2883, 1605, 1529, 1438, 1263, 1057, 738 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 302 (34, M⁺), 257 (100), 211 (28), 55 (23).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,78-1,89 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,17-2,28 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,50-2,61 (m, 2H, H-2 e H-6), 3,05 (dd, 2H, *J* = 8,4 e 12,2 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,20 (dd, 2H, *J* = 4,0 e 12,2 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,85 (td, 2H, *J* = 7,5 e 8,4 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,89 (td, 2H, *J* = 5,4 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,69 (d, 2H, *J* = 5,7 Hz, H-1 e H-7), 8,16 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,1 (C-12 e C-12'), 35,0 (C-2 e C-6), 50,3 (C-3 e C-5), 65,5 (C-11 e C-11'), 74,7 (C-1 e C-7), 120,7 (C-7' e C-10'), 127,2 (C-8 e C-10), 137,7 (C-9), 147,8 (C-4').

(3*b*R,6*a*R,9*a*S,12*a*S)-2-nitro-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**16C**).



Após a reação obteve-se um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (diclorometano / acetato de etila = 2:0,5 v/v) fornecendo 36,2 mg de **16C** como um sólido amarelo com rendimento de 12%.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F = 131,8-132,5 °C. (131,2-132,3 °C)

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2919, 2853, 1598, 1445, 1278, 1050, 540 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 302 (34, M⁺), 257 (100), 211 (28), 55 (23).

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição 1,72-1,80 (m, 2H, H-12 α e H-12' α), 2,24-2,36 (m, 2H, H-12 β e H-12' β), 2,44-2,53 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,82 (dd, 2H, *J* = 11,5 e 12,0 Hz, H-3 α e H-5 α), 3,08 (dd, 2H, *J* = 5,5 e 11,5 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,86 (td, 2H, *J* = 6,0 e 9,0 Hz, H-11 α e H-11' α), 3,97 (td, 2H, *J* = 6,0 e 8,4 Hz, H-11 β e H-11' β), 4,51 (d, 2H, *J* = 3,3 Hz, H-1 e H-7), 8,18 (s, 2H, H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 29,6 (C-12 e C-12'), 34,5 (C-2 e C-6), 50,2 (C-3 e C-5), 65,0 (C-11 e C-11'), 75,1 (C-1 e C-7), 120,2 (C-7' e C-10'), 127,6 (C-8 e C-10), 137,4 (C-9), 148,8 (C-4').

7.4 Atividades biológicas.

7.4.1 Atividade antifúngica

Os testes de atividade antifúngica foram realizados no Laboratório de Farmacognosia da Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas da Universidad Nacional de Rosario - Argentina, pelo grupo de pesquisa da Profa. Dra. Susana Zacchino.

Para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) das furanojulolidinas contra os fungos *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*, foi utilizada a metodologia de microdiluição em caldo de acordo com os procedimentos padrões da CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M27-A3 para fungos leveduriformes.

A utilização de procedimentos padrões (CLSI) é um método que foi desenvolvido através de processos consensuais entre laboratórios distintos, visando a obtenção de resultados mais precisos como no caso da avaliação da sensibilidade de fungos e leveduras (CLSI 2008).

7.4.1.1 Microorganismo utilizados.

As cepas fúngicas utilizadas foram ATCC (American Type Culture Collection, Estados Unidos da América) o que assegurou a autenticidade da identificação das espécies dos fungos. Os testes foram realizados com as cepas dos fungos *Candida albicans* ATCC 10231 (**Ca**) e *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264 (**Cn**).

As cepas foram mantidas em Ágar Sabouraud-Glicose (ASG) e incubadas a 30 °C por um período de 48 h. Após este período os fungos foram armazenados em geladeira e as cepas foram repicadas a cada 15 dias para prevenir a ocorrência de pleomorfismo.

7.4.1.2 Contagem dos microorganismos.

Com o auxílio de uma alça estéril foram retiradas duas colônias do fungo de interesse e estas foram transferidas para um tubo de ensaio contendo meio de cultura ágar sabouraud glicose (ASG). Em seguida, a suspensão foi incubada em estufa a uma temperatura de 28°C por 48 horas.

Posteriormente, foi retirada uma alíquota da suspensão e transferida para um tubo de ensaio contendo água destilada. O procedimento foi realizado até se obter uma turbidez equivalente a 0,5 na escala *Mc Farland*, que corresponde a aproximadamente $1,5 \times 10^6$

leveduras por mililitro. Após este procedimento, uma alíquota de 10 μL da suspensão foi adicionada a uma câmara de Neubauer para contagem das leveduras.

Depois de ser determinado o número de leveduras por mililitro, realizou-se a diluição da suspensão em meio de cultura semi-sólido para obter uma concentração de 5×10^4 leveduras por mL.

7.4.1.3 Preparo do meio de cultura Ágar Sabouraud Glicose (ASG).

A um béquer de 1,5 L foram adicionados 10 g de peptona de carne, 40 g de glicose e 15 g de ágar, em seguida foram adicionados 900 mL de água destilada e agitou-se a mistura por 5 min. Posteriormente o pH da mistura foi ajustado em 5,6 utilizando solução de HCl 0,1 mol L^{-1} . Adicionou-se água destilada a mistura até completar o volume de 1 L. Após o preparo do meio, o mesmo foi aquecido até a completa dissolução das substâncias, distribuído em frascos de 50 mL, esterilizado e armazenado em geladeira.

7.4.1.4 Microdiluição em caldo.

A determinação da Concentração Inibitória Mínima do crescimento fúngico (CIM_{80} , CIM_{50}) foi realizada através do método de microdiluição em caldo (CLSI, 2008).

Foi escolhido o método de microdiluição em caldo (M27-A3 da CLSI) por ser simples, ter boa reprodutibilidade, ser mais sensível do que outros métodos descritos na literatura, por precisar de uma pequena quantidade de amostra e utilizar placas de 96 poços onde é possível realizar vários ensaios em intervalo de tempo curto.^[76]

Para a execução deste ensaio, foram preparadas soluções estoque em DMSO com 12,5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ para as julolidinas **1-16**[(\pm)**T+C**] com exceção das julolidinas **5**[(\pm)**T+C**]. Em seguida foram preparadas as soluções de trabalho com duas vezes a concentração máxima final. Em um eppendorf foram adicionados 960 μL de meio de cultura Ágar Sabouraud glicose (ASG) e 40,0 μL da solução estoque, alcançando a concentração final de 500 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$.

Utilizou-se uma placa de 96 poços dispostos em 12 colunas (1 a 12) e 8 linhas (A a H) com tampa e fundo planos (Greiner Bio One, Wemmel, Bélgica). Aos poços denominados “A” foram adicionados 200 μL da solução contendo as julolidinas na concentração de 500 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (**Figura 38**). Em seguida, nos poços B até H, foram adicionados 100 μL do meio ASG.

A partir dos poços “A” foram retirados 100 μL da solução contendo a julolidina e transferidos para os poços “B”. Foram homogeneizados e em seguida retirou-se 100 μL do poço B que foi transferido para o poço C e assim sucessivamente, realizando uma diluição seriada, até os poços “G”. Finalmente, foram adicionados 100 μL da dispersão de leveduras **Ca** para os poços A1 e A2 até H1 e H2 e da levedura **Cn** para os poços A3 e A4 até H3 e H4 para avaliar a atividade da julolidina **1T** (os ensaios foram realizados em duplicata). Os poços “H” foram utilizados como controle de crescimento contendo apenas o meio de cultura ASG. Este procedimento foi repetido até que todas as julolidinas e o controle anfotericina B pudessem ser avaliados. Por este processo de diluição seriada, ao final, foi obtida uma faixa de concentração de 250 a 3,4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ para os compostos avaliados.

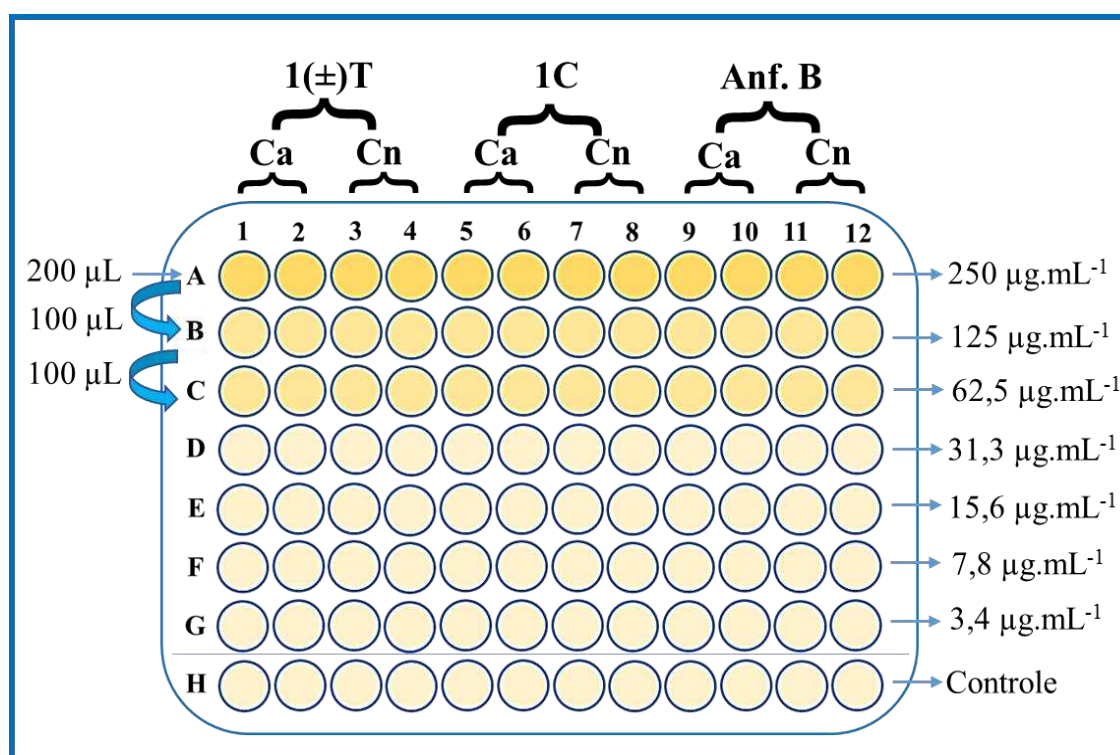


Figura 38. Representação esquemática da placa de 96 poços utilizada para o ensaio da atividade antifúngica das Julolidinas **1-4[(±)T+C]** e **6-16[(±)T+C]** e do controle anfotericina B.

Para a construção das curvas de dose-resposta que representam a porcentagem de crescimento *versus* a concentração de cada composto, para isto foram utilizadas as medias dos valores obtidos (os dados completos são apresentados no **Anexo C**, p.241-242).

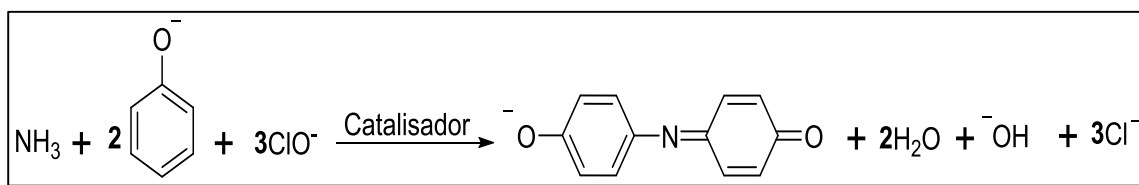
Os resultados foram avaliados através das leituras das placas em um leitor de placas VERSA Max (Molecular Devices; Sunnyvale, CA, USA) a 405 nm, depois de 48 horas. Foram obtidos os percentuais de crescimento fúngico do qual foi possível calcular

o valor de CIM₈₀ e CIM₅₀ utilizando a curva logística de dose resposta obtida pelo programa OriginPro 8 (graphing and data analysis software, Northampton, Massachusetts, USA).

7.4.2 Atividade antiurease

Os testes antiurease foram realizados na Universidade federal de Minas Gerais pela professora Luzia Manuela Modolo.

O teste de inibição da enzima urease foi realizado pelo método do indofenol.^[77] Para isto foi utilizada urease purificada de *Canavalia ensiformis* tipo III. A determinação do íon amônio (NH₄⁺) é baseada na formação do indofenol, um composto de coloração azul intenso, resultante da reação do NH₃ com o fenol na presença de um agente oxidante (neste caso, o hipoclorito de sódio) e um catalisador (nitroprussiato de sódio) em meio básico (**Esquema 15**). A quantidade de indofenol formado é proporcional à concentração de amônio no meio e inversamente proporcional à inibição enzimática.



Esquema 15. Reação para a formação do indofenol.

Cada julolidina foi testada tendo uma concentração final de 0,5 mM foi incubada num meio contendo tampão fosfato 20 mM (pH 7,0), EDTA 1 mM, ureia 10 mM e 12,5 mU (uma unidade U de uma enzima e a quantidade que catalisará a transformação de 1 μmol de substrato por minuto nas condições padrão para ela recomendadas) de urease. As reações foram incubadas a 25 °C por 10 min, seguidos da adição de 0,5 μL de uma solução contendo fenol a 1% e nitroprussiato de sódio (SNP) a 5ppm, seguida da adição de 0,7 μL uma solução de NaOH a 0,5% preparada em NaOCl 0,1% para interromper a atividade da enzima. Após a incubação dos sistemas a 50°C durante 5 min realizou-se da medição da absorbância em 630 nm para determinar a quantidade de amônio (NH₄⁺) formada.

A hidroxirúria (HU) foi utilizada como referência de inibidores da urease. A inibição da urease foi determinada em termos de porcentagem de NH₄⁺ formada em reações contendo composto-teste em relação à atividade total da urease em reações sem inibidor.

7.4.2.1 Docking moléculas

O *docking* foi realizado com um monômero da urease (PDB ID: 3la4)^[78] como receptor e as julolidinas **1-16[(±)T+C]** com exceção das julolidinas **5[(±)T+C]** como ligantes. Utilizou-se a ferramenta PyRx^[79] para o preparo das moléculas e realização do *docking*. Nesta ferramenta utilizou-se o programa AutoDock Vina^[80] para a ancoragem molecular, gerando a relação entre a posição do ligante no receptor e sua respectiva afinidade de ligação. Para a visualização do resultado e elaboração dos mapas farmacofóricos foram utilizados os *softwares* PyMol e Discovery Studio, respectivamente.

7.3.2 Síntese de julolidinas empregando óleo de anis estrelado como alqueno.

Em um balão de 25 mL de uma via foram adicionados 4 mL de água destilada, 0,5 mmol da correspondente anilina, 25 mol% do catalisador (BF₃.OEt₂), 1,0 mmol de formaldeído (19% v/v) e 1,0 mmol de óleo de anis estrelado (*trans*-anetol 93%). A mistura foi mantida sob agitação durante 4 h a temperatura ambiente. Após este período foi realizada a extração líquido-líquido com diclorometano (3x 10 mL). As frações orgânicas foram reunidas e sulfato de sódio anidro foi adicionado para a remoção da água residual. A mistura foi filtrada, e o solvente removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado através de coluna cromatográfica usando sílica-gel como fase estacionária e como fase móvel uma mistura de hexano e diclorometano na proporção 3:1.

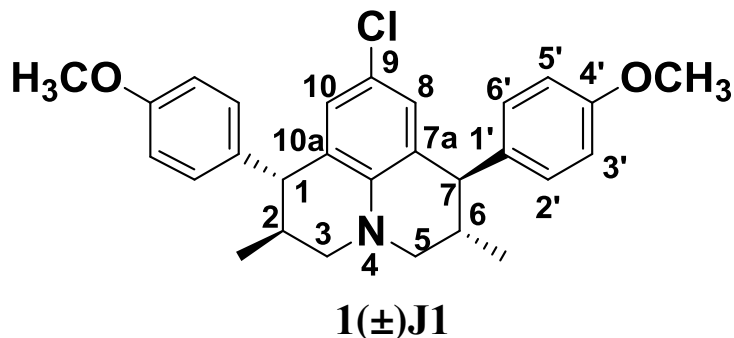
Para obter os monocristais utilizados na análise de Raios-X das julolidinas **6[(±)T]** e **2C**, os compostos foram colocados em um frasco de vidro de 5 mL, posteriormente foi adicionado 1 mL de diclorometano para solubilizar o composto e subsequentemente foram adicionados 2 mL de etanol quente, o frasco de vidro foi tampado com papel alumínio e deixado a temperatura ambiente para evaporação da mistura de solventes.

7.3.2.1 Descrição das julolidinas sintetizadas utilizando óleo de anis estrelado como substrato

Foram sintetizadas 24 julolidinas, sendo 12 julolidinas de configuração *trans* **1-12[(±)J1]** e 12 julolidinas *cis* **1-12J2**.

A nomenclatura das moléculas foi mantida em inglês, de acordo com as normas da IUPAC.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-9-chloro-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**1(±)J1**)



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 103 mg de **1(±)J1** como um sólido amarelo com 46% de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F.= 122,4-123,2 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2951, 2904, 2829, 1247, 1027, 633 cm⁻¹.

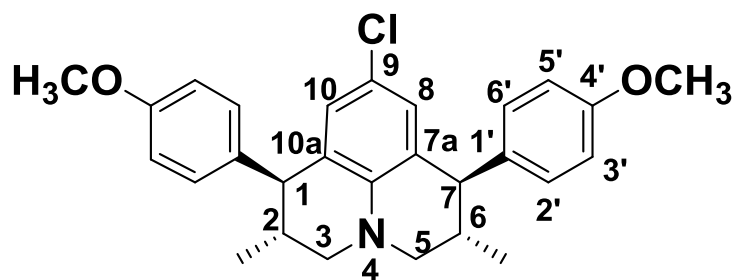
CG-EM *m/z* (abundância em %): 447 (81, M⁺), 449 (30 [M+2]), 324 (100), 121 (20).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₈H₃₀NO₂Cl 448,2038, encontrado 448,1995.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,99 (d, 6H, *J* = 7,6 Hz, CH₃), 2,10-2,18 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,90 (dd, 2H, *J* = 7,0 e 11,4 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,14 (dd, 2H, *J* = 3,8 e 11,4 Hz, H-3 β e H-5 α), 3,62 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, H-1 e H-7), 3,81 (s, 6H, OCH₃); 6,50 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,85 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 7,00 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,6 (CH₃) 34,0 (C-2 e C-6) 50,3 (C-1 e C-7), 53,7 (C-3 e C-5), 55,2 (OCH₃), 141,0 (C-N), 114,1 (C-3' e C-5') 120,1 (C-9), 124,4 (C-7a e C-10a), 128,5 (C-2' e C-6'), 129,7 (C-8 e C-10), 137,9 (C-1'), 158,2 (C-4').

(1R,2S,6R,7S)-9-chloro-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**1J2**).



1J2

Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 103 mg de **1J1** como um sólido amarelo com 46% de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F.= 162,3-163,3 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2952, 2921, 2829, 1240, 1027, 631 cm⁻¹.

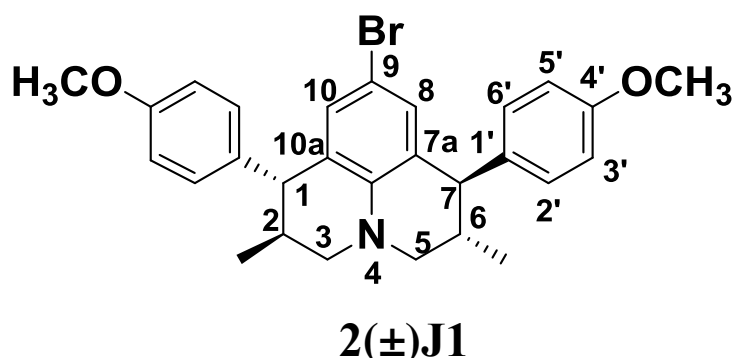
CG-EM *m/z* (abundância em %): 447 (81, M⁺), 449 (30 [M+2]), 324 (100), 121 (20).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₈H₃₀NO₂Cl 448,2038, encontrado 448,1987.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,99 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz, CH₃), 2,15-2,29 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,87 (dd, 2H, *J* = 9,3 e 11,3 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,15 (dd, 2H, *J* = 3,7 e 11,3 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,55 (d, 2H, *J* = 9,3 Hz, H-1 e H-7), 3,82 (s, 6H, OCH₃); 6,42 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,87 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 7,06 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,0 (CH₃) 34,7 (C-2 e C-6) 51,2 (C-1 e C-7), 55,2 (C-3 e C-5), 56,0 (OCH₃), 141,0 (C-N), 113,8 (C-3' e C-5') 120,8 (C-9), 126,5 (C-7a e C-10a), 128,0 (C-2' e C-6'), 129,9 (C-8 e C-10), 137,1 (C-1'), 158,2 (C-4').

(1R,2S,6S,7R)-9-bromo-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**2(±)**)



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 103,3 mg de **2(±)J1** como um sólido amarelo com 42 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F.= 134,4-134,6 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2951, 2822, 1613, 1506, 1027, 822, 555 cm⁻¹.

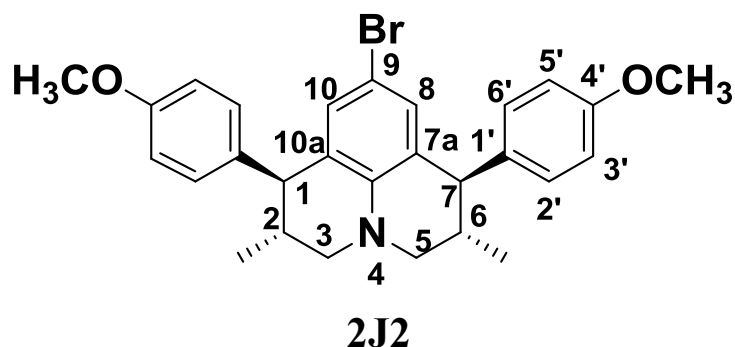
CG-EM *m/z* (abundância em %): 491 (100, M⁺), 493 (98 [M+2]), 368 (81), 121 (44).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₈H₃₀BrNO₂ 492,1387, encontrado 492,1158.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,98 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz, CH₃), 2,02-2,22 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,89 (dd, 2H, *J* = 6,9 e 11,5 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,13 (dd, 2H, *J* = 3,9 e 11,5 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,62 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz, H-1 e H-7), 3,80 (s, 6H, OCH₃); 6,63 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,84 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 6,99 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,5 (CH₃) 33,8 (C-2 e C-6) 50,2 (C-1 e C-7), 53,8 (C-3 e C-5), 55,2 (OCH₃), 107,1 (C-3' e C-5'), 113,7 (C-9), 125,0 (C-7a e C-10a), 129,7 (C-2' e C-6'), 131,0 (C-8 e C-10), 137,6 (C-1'), 141,0 (C-N), 158,0 (C-4').

(1R,2S,6R,7S)-9-bromo-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline **2J2**).



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 130 mg de **2J2** como um sólido amarelo com 53 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F.= 155,4-156,0 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2913, 2853, 1598, 1232, 1042, 807, 601 cm⁻¹.

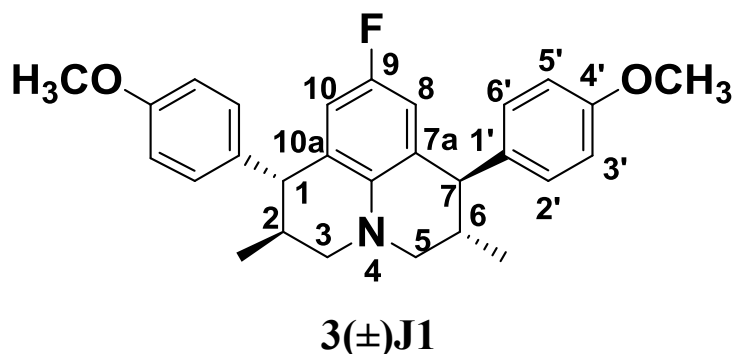
CG-EM *m/z* (abundância em %): 491 (100, M⁺), 493 (98 [M+2]), 368 (81), 121 (44).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₈H₃₀BrNO₂ 492,1387, encontrado 492,1532.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,90 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz, CH₃), 2,10-2,30 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,86 (dd, 2H, *J* = 9,1 e 11,4 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,14 (dd, 2H, *J* = 3,7 e 11,4 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,55 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H-1 e H-7), 3,81 (s, 6H, OCH₃); 6,56 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,86 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 7,05 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,0 (CH₃) 34,6 (C-2 e C-6) 51,0 (C-1 e C-7), 55,2 (C-3 e C-5), 55,8 (OCH₃), 108,1 (C-3' e C-5'), 113,8 (C-9), 126,8 (C-7a e C-10a), 130,9 (C-2' e C-6'), 139,9 (C-8 e C-10), 137,1 (C-1'), 141,9 (C-N), 158,1 (C-4').

Rac-(1R,2S,6S,7R)-9-fluoro-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline **3(±)J1**.



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 86,2 mg de **3(±)J1** como um óleo amarelo com 40 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2936, 2837, 1605, 1506, 1255, 10435, 822, 684 cm⁻¹.

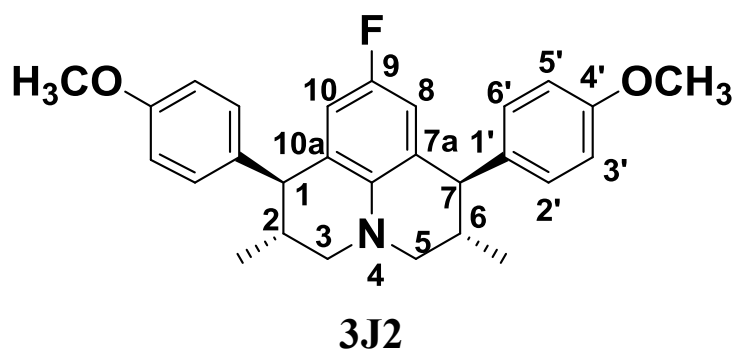
CG-EM m/z (abundância em %): 431 (81, M⁺), 308 (41), 121 (43), 108 (100).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₈H₃₀NO₂F 432,2333, encontrado 432.2445.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,00 (d, 6H, J = 6,7 Hz, CH₃), 2,07-2,25 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,88 (dd, 2H, J = 7,3 e 11,2 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,11 (dd, 2H, J = 3,8 e 11,2 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,63 (d, 2H, J = 7,2 Hz, H-1 e H-7), 3,80 (s, 6H, OCH₃); 6,25 (d, 2H, J = 9,4 Hz, H-8 e H-10), 6,84 (d, 4H, J = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 7,01 (d, 4H, J = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,5 (CH₃) 34,3 (C-2 e C-6) 50,6 (C-1 e C-7), 54,3 (C-3 e C-5), 55,2 (OCH₃), 107,1 (C-3' e C-5'), 113,7 (C-9), 114,6 (d, J = 22,3 Hz, C-8 e C-10) 127,0 (d, J = 6,3 Hz, C-7a e C-10a), 130,0 (C-2' e C-6'), 138,0 (C-1'), 139,6 (d, J = 1,6 Hz, C-N), 155,0 (d, J = 233,0 Hz, C-9), 137,6 (C-1'), 141,0 (C-N), 158,0 (C-4').

(1R,2S,6R,7S)-9-fluoro-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline **3J2**).



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 75,4 mg de **3J2** como um óleo amarelo com 35 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2921, 2829, 1605, 1514, 1240, 1027, 822, 684 cm⁻¹.

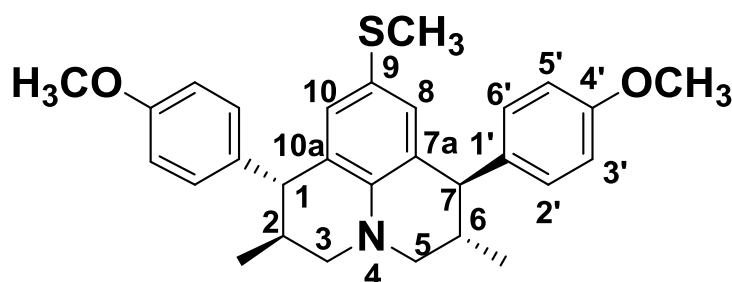
CG-EM m/z (abundância em %): 431 (81, M⁺), 308 (41), 121 (43), 108 (100).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₈H₃₀NO₂F 432,2333, encontrado 432.2207.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,90 (d, 6H, J = 6,7 Hz, CH₃), 2,14-2,37 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,84 (dd, 2H, J = 10,2 e 11,1 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,12 (dd, 2H, J = 3,6 e 11,1 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,55 (d, 2H, J = 9,2 Hz, H-1 e H-7), 3,80 (s, 6H, OCH₃); 6,16 (d, 2H, J = 9,5 Hz, H-8 e H-10), 6,86 (d, 4H, J = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 7,08 (d, 4H, J = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 17,9 (CH₃) 35,2 (C-2 e C-6) 51,8 (C-1 e C-7), 55,2 (C-3 e C-5), 56,9 (OCH₃), 113,8 (C-3' e C-5'), 114,6 (d, J = 22,3 Hz, C-8 e C-10) 127,0 (d, J = 6,2 Hz, C-7a e C-10a), 137,3 (C-1'), 139,7 (C-2' e C-6'), 137,3 (C-1'), 155,0 (d, J = 231,9 Hz, C-9), 137,6 (C-1'), 156,7 (C-4').

Rac-(1R,2S,6S,7R)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-(methylthio)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**4(±)J1**).



Após a reação foi obtido um óleo marrom, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 73,4 mg de **4(±)J1** como um sólido amarelo com 32 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F.= 119,2-119,3 °C

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2913, 2829, 1605, 1498, 1453, 1035, 837, 556 cm⁻¹.

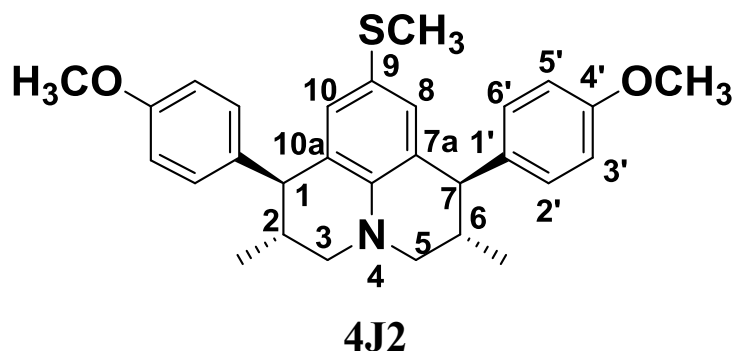
CG-EM *m/z* (abundância em %): 459 (100, M⁺), 444 (21), 336 (36), 121 (20).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₉H₃₃NO₂S 460,2232, encontrado 460,2293.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,98 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz, CH₃), 2,16 (s, 3H, SCH₃), 2,08-2,21 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,90 (dd, 2H, *J* = 7,1 e 11,4 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,14 (dd, 2H, *J* = 3,8 e 11,4 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,63 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, H-1 e H-7), 3,80 (s, 6H, OCH₃); 6,59 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,84 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 7,00 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,5 (CH₃) 19,0 (SCH₃), 34,0 (C-2 e C-6) 50,3 (C-1 e C-7), 54,0 (C-3 e C-5), 55,2 (OCH₃), 113,7 (C-3' e C-5'), 121,5 (C-9), 123,7 (C-7a e C-10a), 129,8 (C-2' e C-6'), 130,7 (C-8 e C-10), 138,0 (C-1'), 141,0 (C-N), 157,9 (C-4').

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-(methylthio)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**4J2**).



Após a reação foi obtido um óleo marrom, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 57,8 mg de **4J2** como um óleo amarelo com 23 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2913, 2829, 1605, 1498, 1453, 1035, 837, 556 cm⁻¹.

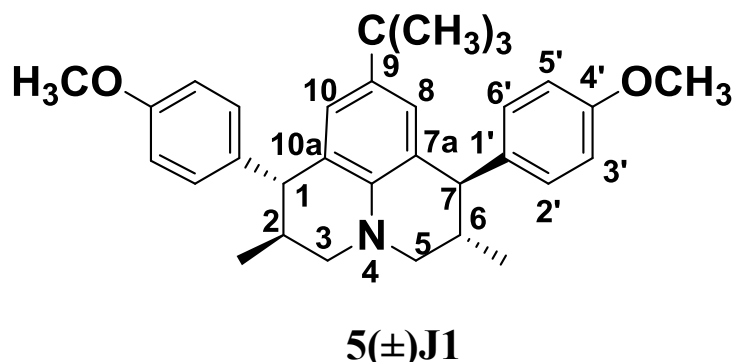
CG-EM m/z (abundância em %): 459 (100, M⁺), 444 (21), 336 (36), 121 (20).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₉H₃₃NO₂S 460,2232, encontrado 460,2297.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,90 (d, 6H, J = 6,6 Hz, CH₃), 2,12 (s, 3H, SCH₃), 2,14-2,30 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,87 (dd, 2H, J = 9,3 e 11,3 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,14 (dd, 2H, J = 3,6 e 11,3 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,57 (d, 2H, J = 9,1 Hz, H-1 e H-7), 3,80 (s, 6H, OCH₃); 6,51 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,85 (d, 4H, J = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 7,06 (d, 4H, J = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,0 (CH₃) 18,7 (SCH₃), 34,8 (C-2 e C-6) 51,2 (C-1 e C-7), 55,2 (C-3 e C-5), 56,0 (OCH₃), 113,7 (C-3' e C-5'), 122,6 (C-9), 125,5 (C-7a e C-10a), 130,0 (C-2' e C-6'), 130,2 (C-8 e C-10), 137,4 (C-1'), 141,7 (C-N), 158,0 (C-4').

Rac-(1R,2S,6S,7R)-9-(tert-butyl)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**5(±)J1**).



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 178 mg de **5(±)J1** como um óleo amarelo com 38 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2944, 2837, 1605, 1514, 1453, 1035, 822, 540 cm⁻¹.

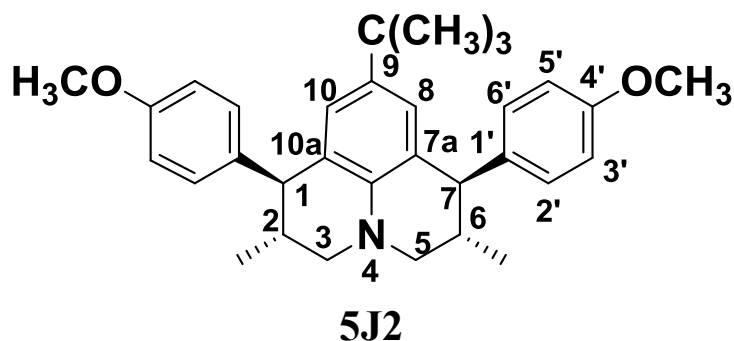
CG-EM *m/z* (abundância em %): 469 (50, M⁺), 454 (100), 121 (12).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₃₂H₃₉NO₂ 470,3054, encontrado 470,2987.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,90 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz, CH₃), 0,94 (s, 9H, C(CH₃)₃) 2,16-2,34 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,87 (dd, 2H, *J* = 9,7 e 11,1 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,11 (dd, 2H, *J* = 3,6 e 11,1 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,60 (d, 2H, *J* = 9,7 Hz, H-1 e H-7), 3,81 (s, 6H, OCH₃); 6,46 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,85 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 7,09 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,1 (CH₃) 31,3 (C(CH₃)₃), 33,6 (C(CH₃)₃), 35,3 (C-2 e C-6), 51,8 (C-1 e C-7), 55,2 (C-3 e C-5), 56,6 (OCH₃), 113,5 (C-3' e C-5'), 124,5 (C-9), 125,3 (C-7a e C-10a), 130,2 (C-2' e C-6'), 138,1 (C-8 e C-10), 138,8 (C-1'), 140,8 (C-N), 157,8 (C-4').

(1R,2S,6R,7S)-9-(tert-butyl)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**5J2**).



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 75 mg de **5J2** como um sólido amarelo com 32 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F.= 120,7-121,4 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2959, 2837, 1605, 1506, 1232, 1179, 1035, 829, 547 cm⁻¹.

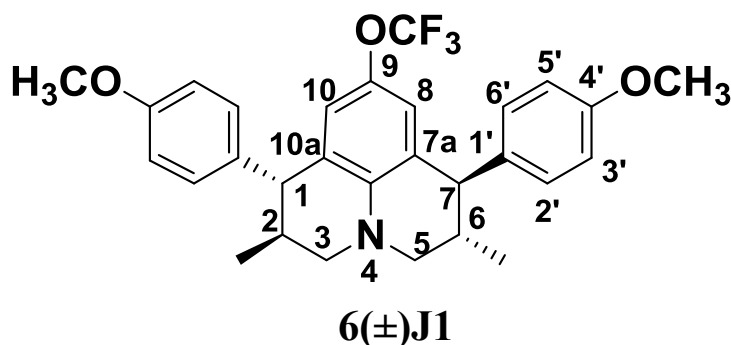
CG-EM *m/z* (abundância em %): 469 (50, M⁺), 454 (100), 121 (12).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₃₂H₃₉NO₂ 470,3054, encontrado 470,2976.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,91 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz, CH₃), 0,94 (s, 9H, C(CH₃)₃) 2,17-2,37 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,87 (dd, 2H, *J* = 9,6 e 11,1 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,11 (dd, 2H, *J* = 3,6 e 11,1 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,61 (d, 2H, *J* = 9,6 Hz, H-1 e H-7), 3,82 (s, 6H, OCH₃); 6,47 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,85 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 7,09 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,1 (CH₃) 31,2 (C(CH₃)₃), 33,6 (C(CH₃)₃), 35,3 (C-2 e C-6), 51,8 (C-1 e C-7), 55,2 (C-3 e C-5), 56,6 (OCH₃), 113,5 (C-3' e C-5'), 124,5 (C-9), 125,3 (C-7a e C-10a), 130,2 (C-2' e C-6'), 138,1 (C-8 e C-10), 138,8 (C-1'), 140,8 (C-N), 157,8 (C-4').

Rac-(1R,2S,6S,7R)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-(trifluoromethoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**6(±)J1**).



Após a reação foi obtido um óleo marrom, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 99,4 mg de **6(±)J1** como um sólido amarelo com 40 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

T.F.= 86,7-87,5 °C.

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2951, 2837, 1605, 1498, 1202, 1156, 1035, 829, 540 cm⁻¹.

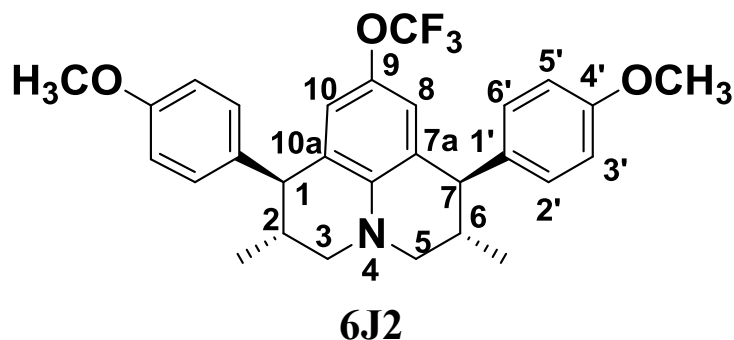
CG-EM *m/z* (abundância em %): 497 (73, M⁺), 388 (13), 374 (100), 121 (17).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₉H₃₀F₃NO₃ 498,2178, encontrado 498,2238.

RMN de ¹H (500 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,98 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz, CH₃), 2,12-2,21 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,93 (dd, 2H, *J* = 7,5 e 11,5 Hz, H-3α e H-5β), 3,15 (dd, 2H, *J* = 3,9 e 11,5 Hz, H-3β e H-5β), 3,63 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz, H-1 e H-7), 3,80 (s, 6H, OCH₃); 6,39 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,85 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 7,00 (d, 4H, *J* = 8,6 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl₃} = 77,00 ppm): δ(atribuição); 18,5 (CH₃), 34,0 (C-2 e C-6) 50,5 (C-1 e C-7), 54,3 (C-3 e C-5), 55,1 (OCH₃), 113,8 (C-3' e C-5'), 121,5 (C-9), 124,0 (C-7a e C-10a), 129,8 (C-2' e C-6'), 129,9 (OCF₃), 137,3 (C-8 e C-10), 138,8 (C-1'), 141,0 (C-N), 158,2 (C-4').

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-(trifluoromethoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**6J2**).



Após a reação foi obtido um óleo marrom, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 109,3 mg de **6J2** como um óleo amarelo com 44 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2951, 2837, 1605, 1498, 1202, 1156, 1035, 829, 684, 540 cm⁻¹.

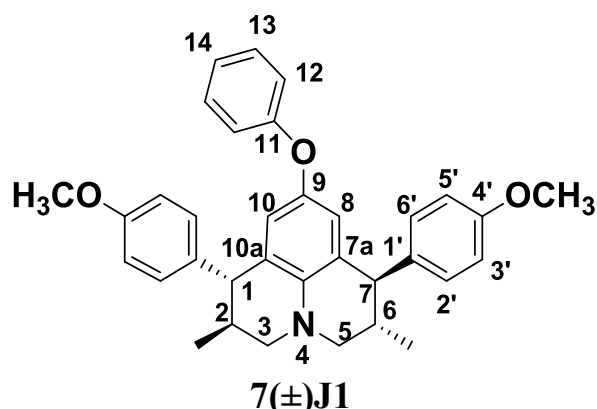
CG-EM *m/z* (abundância em %): 497 (73, M⁺), 388 (13), 374 (100), 121 (17).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₉H₃₀F₃NO₃ 498,2178, encontrado 498,2231.

RMN de ¹H (500 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,91 (d, 9H, *J* = 6,6 Hz, CH₃), 2,19-2,29 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,91 (dd, 2H, *J* = 9,7 e 11,1 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,02 (dd, 2H, *J* = 8,8 e 11,1 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,15 (dd, 2H, *J* = 11,3 e 3,7 Hz, H-1e H-7), 3,57 (dd, 2H, *J* = 9,0 e 4,5 Hz, H-1e H-7) 3,81 (d, 9H, *J* = 3,9 Hz OCH₃); 6,30 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,47 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H-8 e H-10), 6,87 (d, 6H, *J* = 8,6 e Hz, H-3' e H-5') 7,07 (d, 6H, *J* = 8,6 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,0 (CH₃), 34,8 (C-2 e C-6) 50,3 (C-1 e C-7), 51,4 (C-3 e C-5), 55,2 (OCH₃), 113,8 (C-3' e C-5'), 121,3 (C-9), 123,6 (C-7a e C-10a), 129,9 (C-2' e C-6'), 130,0 (OCF₃), 136,8 (C-8 e C-10), 143,5 (C-1'), 141,7 (C-N), 158,4 (C-4').

Rac-(1R,2S,6S,7R)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-phenoxy-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**7(±)J1**).



Após a reação foi obtido um óleo marrom, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 111mg de **7(±)J1** como um óleo amarelo com 44 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2929, 2845, 1598, 1483, 1445, 1217, 1027, 822, 692, 547 cm⁻¹.

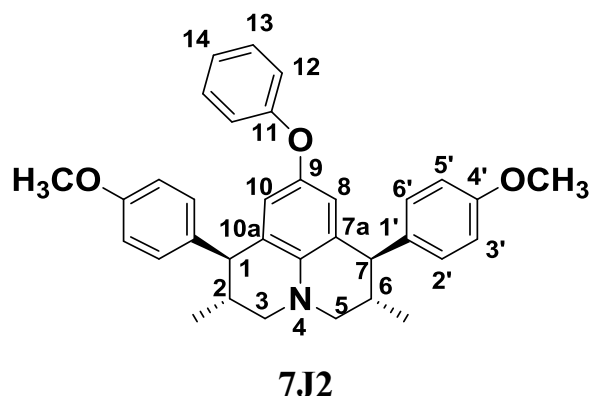
CG-EM *m/z* (abundância em %): 505 (100, M⁺), 396 (12), 382 (56), 121 (11).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₃₄H₃₅NO₃ 506,2617, encontrado 506,2686.

RMN de ¹H (500 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 1,02 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz, CH₃), 2,13-2,20 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,91 (dd, 2H, *J* = 7,3 e 11,4 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,13 (dd, 2H, *J* = 3,8 e 11,4 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,65 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, H-1 e H-7), 3,78 (s, 6H, OCH₃); 6,31 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,73 (d, 4H, *J* = 7,6 Hz, H-3' e H-5'), 6,82 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-12 e H-16), 6,87 (t, 4H, *J* = 7,4 Hz, H-14), 7,01 (d, 4H, *J* = 8,5 Hz, H-2' e H-6'), 7,14 (dd, 2H, *J* = 7,4 e 8,6 Hz, H-13 e H-15).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,5 (CH₃), 34,5 (C-2 e C-6) 50,5 (C-1 e C-7), 54,2 (C-3 e C-5), 55,2 (OCH₃), 113,6 (C-9), 116,3 (C-12 e C-16), 121,0 (C-3' e C-5'), 124,6 (C-7a e C-10a), 129,2 (C-2' e C-6'), 129,8 (C-8 e C-10), 138,2 (C-1'), 139,2 (C-N), 145,3 (C-9), 157,9 (C-11), 159,2 (C-4').

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-phenoxy-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**7J2**).



Após a reação foi obtido um óleo marrom, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 118,6 mg de **7J2** como um óleo amarelo com 47 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2913, 2829, 1605, 1498, 1453, 1035, 837, 556 cm⁻¹.

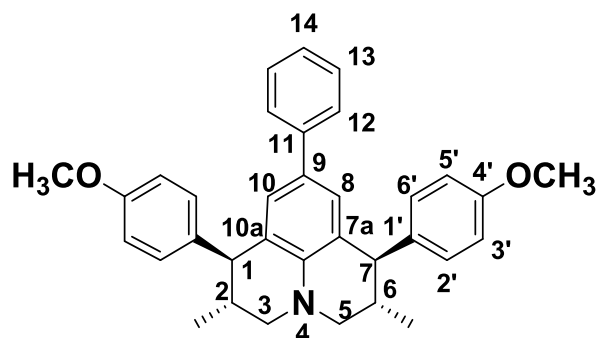
CG-EM m/z (abundância em %): 505 (100, M⁺), 396 (12), 382 (56), 121 (11).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₃₄H₃₅NO₃ 506,2617, encontrado 506,2675.

RMN de ¹H (500 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,92 (d, 6H, J = 6,6 Hz, CH₃), 2,22-2,34 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,90 (dd, 2H, J = 9,9 e 11,0 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,15 (dd, 2H, J = 3,5 e 11,0 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,59 (d, 2H, J = 9,8 Hz, H-1 e H-7), 3,79 (s, 6H, OCH₃); 6,23 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,70 (d, 4H, J = 7,8 Hz, H-3' e H-5'), 6,83 (d, 4H, J = 8,6 Hz, H-12 e H-16), 7,08 (d, 4H, J = 8,6 Hz, H-2' e H-6'), 7,13 (d, 2H, J = 8,5 Hz, H-13 e H-15).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,5 (CH₃), 34,5 (C-2 e C-6) 50,5 (C-1 e C-7), 54,2 (C-3 e C-5), 55,2 (OCH₃), 113,6 (C-9), 116,3 (C-12 e C-16), 121,0 (C-3' e C-5'), 124,6 (C-7a e C-10a), 129,2 (C-2' e C-6'), 129,8 (C-8 e C-10), 138,2 (C-1'), 139,2 (C-N), 145,3 (C-9), 157,9 (C-11), 159,2 (C-4').

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-phenyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**8J2**).



8J2

Após a reação foi obtido um óleo marrom, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 66 mg de **8J2** como um óleo amarelo com 27 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2929, 2837, 1674, 1605, 1514, 1445, 1247, 1035, 768, 555 cm⁻¹.

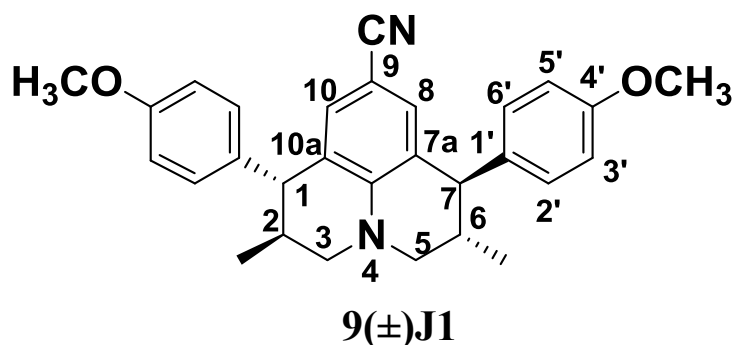
CG-EM *m/z* (abundância em %): 489 (100, M⁺), 380 (12), 366 (55), 121 (14).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₃₄H₃₅NO₂ 490,2668, encontrado 490,2739.

RMN de ¹H (500 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,95 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz, CH₃), 2,24-2,31 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,95 (dd, 2H, *J* = 9,1 e 11,3 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,19 (dd, 2H, *J* = 3,5 e 11,3 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,67 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H-1 e H-7), 3,81 (s, 6H, OCH₃); 6,76 (s, 2H, H-8 e H-10), 6,86 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 7,01 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H-14), 7,12 (d, 4H, *J* = 8,8 Hz, H-2' e H-6'), 7,17-7,20 (m, 4H, H-12, H-13, H-15 e H-16).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,1 (CH₃), 35,0 (C-2 e C-6) 51,4 (C-1 e C-7), 55,3 (C-3 e C-5), 56,0 (OCH₃), 113,7 (C-9), 124,9 (C-12 e C-16), 126,0 (C-3' e C-5'), 127,2 (C-7a e C-10a), 128,3 (C-2' e C-6'), 130,1 (C-8 e C-10), 132,2 (C-1'), 138,0 (C-N), 141,3 (C-9), 142,5 (C-11), 157,9 (C-4'). * As atribuições dos carbonos podem estar trocadas.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile (**9(±)J1**).



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 100,7 mg de **9(±)J1** como um óleo amarelo com 46 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2957, 2835, 2209, 1604, 1510, 1455, 1244, 1032, 824, 544 cm⁻¹.

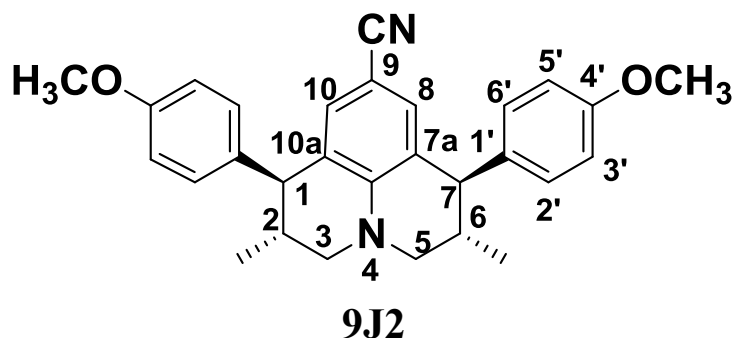
CG-EM m/z (abundância em %): 438 (15, M⁺), 329 (13), 315 (100), 121 (15).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₉H₃₀N₂O₂ 439,2307, encontrado 439,2379.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,94 (d, 6H, J = 6,6 Hz, CH₃), 2,04-2,30 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,95-3,09 (m, 2H, H-3 α e H-5 β), 3,17-3,29 (m, 2H, H-3 β e H-5 α) 3,54 (d, 2H, J = 9,3 Hz, H-1 e H-7), 3,81 (s, 6H, OCH₃); 6,72 (s, 2H, H-8), 6,75 (s, 2H, H-10), 6,83-7,08 (m, 8H, H-3', H-5', H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,0 (CH₃) 32,8 (C-2 e C-6) 49,9 (C-1 e C-7), 54,7 (C-3 e C-5), 56,8 (OCH₃), 96,2 (CN), 110,3 (C-3' e C-5'), 113,8 (C-9), 128,1 (C-7a e C-10a), 129,9 (C-2' e C-6'), 132,4 (C-8 e C-10), 136,0 (C-1'), 145,1 (C-N), 158,4 (C-4').

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2-*ij*]quinoline-9-carbonitrile (**9J2**).



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 59,1 mg de **9J2** como um óleo amarelo com 27 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2957, 2837, 2208, 1604, 1510, 1455, 1244, 1032, 824, 544 cm⁻¹.

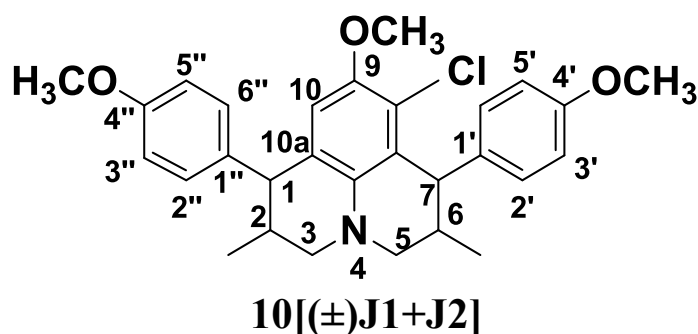
CG-EM m/z (abundância em %): 438 (15, M⁺), 329 (13), 315 (100), 121 (15).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₉H₃₀N₂O₂ 439,2307, encontrado 439,2391.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,89 (d, 6H, J = 6,6 Hz, CH₃), 2,00-2,24 (m, 2H, H-2 e H-6), 3,07 (dd, 2H, J = 8,4 e 11,7 Hz, H-3 α e H-5 β), 3,34 (dd, 2H, J = 3,6 e 11,7 Hz, H-3 β e H-5 β), 3,52 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-1 e H-7), 3,81 (s, 6H, OCH₃), 6,45 (s, 2H, H-8), 6,48 (s, 2H, H-10), 6,86 (d, 4H, J = 8,7 Hz, H-3' e H-5'), 6,98 (d, 4H, J = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 17,7 (CH₃) 33,2 (C-2 e C-6) 46,4 (C-1 e C-7), 50,0 (C-3 e C-5), 55,2 (OCH₃), 98,0 (CN), 113,2 (C-3' e C-5'), 114,0 (C-9), 123,9 (C-7a e C-10a), 129,7 (C-2' e C-6'), 131,2 (C-8 e C-10), 134,7 (C-1'), 147,9 (C-N), 158,4 (C-4').

Rac-(1R,2S,6S,7R)-8-chloro-9-methoxy-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline **10**[(±)**J1+J2**].



Após a reação foi obtido um sólido branco. Não foi possível separar os isômeros formados na reação.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2958, 2832, 1609, 1504, 1240, 1075, 816, 566 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 477 (100, M⁺), 462 (93), 354 (37), 121 (16).

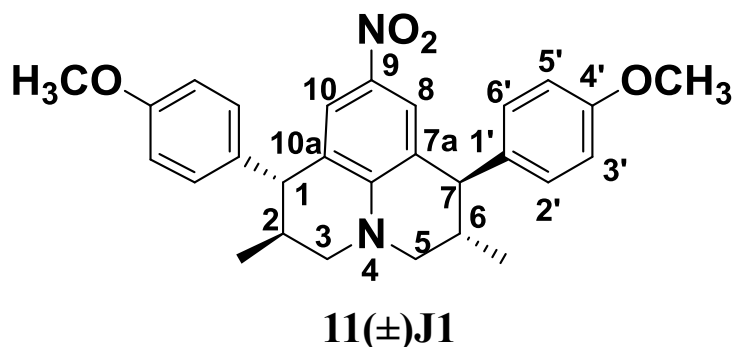
HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₉H₃₂ClNO₃ 478,2071, encontrado 478,2134.

RMN de ¹H (500 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,95 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz, CH₃), 1,06 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, CH₃) 1,11 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃) 1,17 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃) 2,07-2,16 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,57-2,67 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,72 (dd, 2H, *J* = 5,3 e 11,3 Hz, H-3α e H-5β), 2,96 (dd, 2H, *J* = 8,4 e 11,4 Hz, H-3α e H-5β), 3,10 (dd, 2H, *J* = 3,5 e 11,3 Hz, H-3β e H-5β), 3,19 (dd, 2H, *J* = 3,3 e 11,3 Hz, H-3β e H-5β), 3,68 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-1 e H-7), 3,72 (d, 2H, *J* = 4,9 Hz, H-1 e H-7), 3,58 (s, 3H, OCH₃), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 6H, OCH₃), 6,29 (s, 1H, H-10), 6,40 (s, 1H, H-10), 6,80 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H-5'), 6,84 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-6'), 6,87 (d, 2H, *J* = 1,9 Hz, H-3'), 6,88 (d, 2H, *J* = 2,0 Hz, H-3'' e H-5''), 6,91 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-2'), 6,99 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-3'' e H-5''), 7,02 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H-2'' e H-6''), 7,06 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H-2'' e H-6'').

RMN de ¹³C (125 MHz, δ_{CHCl₃} = 77,00 ppm): δ(atribuição); 18,3, 18,7, 19,2, 19,4, 33,9, 34,4, 34,7, 47,0, 47,3 50,0, 50,7, 51,4, 52,5, 55,2, 55,2, 55,3, 55,5, 56,7, 56,8, 113,5,

113,6, 113,7, 113,7, 114,3, 119,5, 120,0, 120,4, 122,6, 122,7, 129,0, 129,1, 129,7, 129,9, 137,3, 137,6, 138,7, 138,8, 139,0, 145,0, 145,1, 157,6, 157,7, 158,0, 158,1.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-nitro-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline **11(±)J1**.



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 91,6 mg de **11(±)J1** como um óleo amarelo com 40 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2925, 2833, 1594, 1508, 1453, 1237, 1030, 824, 558 cm⁻¹.

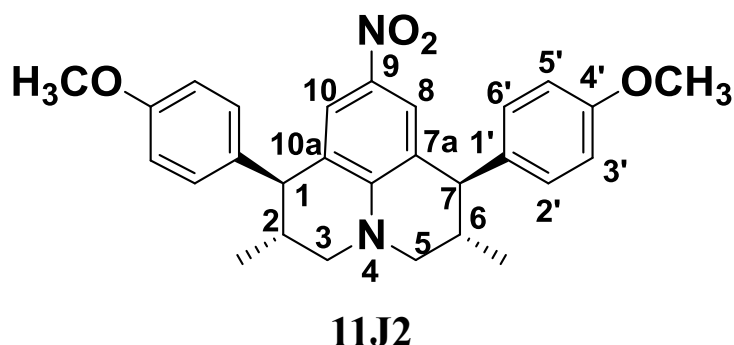
CG-EM m/z (abundância em %): 458 (50, M⁺), 335 (100), 207 (37), 121 (15).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₉H₃₀N₂O₄ 459,2206, encontrado 459,2279.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,90-1,05 (m, 6H, CH₃), 2,15-2,31 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,99-3,10 (m, 2H, H-3 α e H-5 β), 3,32-3,37 (m, 2H, H-3 β e H-5 β), 3,56-3,72 (m, 2H, H-1 e H-7), 3,82 (s, 6H, OCH₃); 6,81-7,08 (m, 10H, H-8, H-10, H-3', H-5', H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 18,1 (CH₃) 33,0 (C-2 e C-6) 49,9 (C-1 e C-7), 54,3 (C-3 e C-5), 55,4 (OCH₃), 114,2 (C-3' e C-5'), 122,1 (C-7a e C-10a), 125,5 (C-2' e C-6'), 126,6 (C-8 e C-10), 129,7 (C-1'), 135,9 (C-N), 158,5 (C-4').

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-nitro-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline **11J2**).



Após a reação foi obtido um óleo amarelo, que foi submetido a coluna cromatográfica de sílica gel com eluente (hexano / diclorometano 3:1 v/v), fornecendo 36,6 mg de **11J2** como um óleo amarelo com 16 % de rendimento.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2925, 2833, 1594, 1508, 1453, 1237, 1030, 824, 558 cm⁻¹.

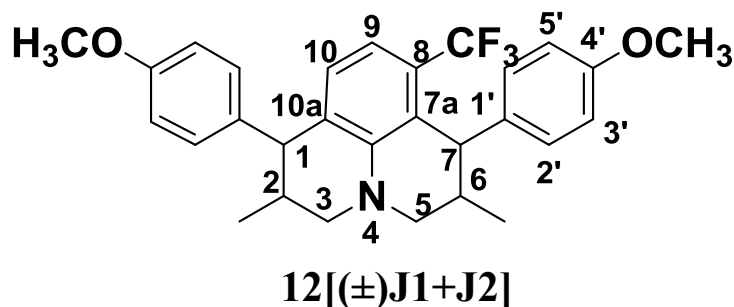
CG-EM m/z (abundância em %): 458 (50, M⁺), 335 (100), 207 (37), 121 (15).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₉H₃₀N₂O₂ 459,2206, encontrado 459,2258.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,92 (d, 6H, J = 6,6 Hz, CH₃), 2,03-2,18 (m, 2H, H-2 e H-6), 3,03-3,15 (m, 2H, H-3 α e H-5 α), 3,31-3,42 (m, 2H, H-3 β e H-5 β), 3,60 (d, 2H, J = 7,8 Hz, H-1 e H-7), 3,81 (s, 6H, OCH₃), 6,44 (s, 1H, H-8) 6,47 (s, 1H, H-10), 6,86 (d, 4H, J = 8,7 Hz, H-3', H-5'), 6,98 (d, 4H, J = 8,7 Hz, H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} = 77,00 ppm): δ (atribuição); 17,8 (CH₃) 33,1 (C-2 e C-6) 46,0 (C-1 e C-7), 49,5 (C-3 e C-5), 55,2 (OCH₃), 114,1 (C-3' e C-5'), 122,5 (C-7a e C-10a), 124,3 (C-8 e C-10), 127,4 (C-2' e C-6'), 129,6 (C-1'), 135,5 (C-N), 150,1 (C-9), 158,4 (C-4').

Rac-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-8-(trifluoromethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline **12**[(±)**J1+J2**].



Após a reação foi obtido um óleo amarelo. Não foi possível separar os isômeros formados na reação.

DADOS ESPECTROSCÓPICOS:

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}$ max 2959, 2837, 1605, 1514, 1438, 1308, 1240, 1103, 1027, 807, 547 cm⁻¹.

CG-EM *m/z* (abundância em %): 481 (36, M⁺), 358 (100), 121 (12).

HRMS [ESI(+), IT-TOF] Calculado para [M+H]⁺ = C₂₉H₃₀F₃NO₂ 482,2301, encontrado 482,2002.

RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} = 7,26 ppm): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição); 0,92-1,09 (m, 6H, CH₃), 2,08-2,24 (m, 2H, H-2 e H-6), 2,64-2,67 (m, 2H, H-3_α e H-5_α), 2,90-2,92 (m, 2H, H-3_β e H-5_β), 2,94-3,06 (m, 2H, H-1 e H-7), 3,82 (s, 6H, OCH₃); 6,71-7,04 (m, 10H, H-9, H-10, H-3', H-5', H-2' e H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl₃} = 77,00 ppm): δ(atribuição); 18,2, 32,7, 50,3, 55,4, 55,4, 113,7, 128,4, 129,6, 132,6, 136,8, 141,0, 157,8.

8. REFERÊNCIAS

- [1] N. Isambert, R. Lavilla, Heterocycles as Key Substrates in Multicomponent Reactions: The Fast Lane towards Molecular Complexity, *Chemistry – A European Journal* 14(28) (2008) 8444-8454.
- [2] A. Dolzhenko, 5-Aminotetrazole as A Building Block For Multicomponent Reactions (Review), 94 (2017) 1819-1846.
- [3] C. de Graaff, E. Ruijter, R.V.A. Orru, Recent developments in asymmetric multicomponent reactions, *Chemical Society Reviews* 41(10) (2012) 3969-4009.
- [4] R.V.A. Orru, M. de Greef, Recent Advances in Solution-Phase Multicomponent Methodology for the Synthesis of Heterocyclic Compounds, *Synthesis* 2003(10) (2003) 1471-1499.
- [5] P. Ricardo Girling, A. S. Batsanov, H. Shen, A. Whiting, ChemInform Abstract: A Multicomponent Formal [1+2+1+2]-Cycloaddition for the Synthesis of Dihydropyridines, *Chemical Communications* 43(40) (2012) 4893-4895.
- [6] V. Kouznetsov, A. Romero Bohórquez, E. Stashenko, Three-component imino Diels–Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generation of new tetrahydroquinolines, *Tetrahedron letter* 48 (2007) 8855-8860.
- [7] N.A. Liberto, J.B. Simões, S. de Paiva Silva, C.J. da Silva, L.V. Modolo, Â. de Fátima, L.M. Silva, M. Derita, S. Zacchino, O.M.P. Zuñiga, G.P. Romanelli, S.A. Fernandes, Quinolines: Microwave-assisted synthesis and their antifungal, anticancer and radical scavenger properties, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 25(3) (2017) 1153-1162.
- [8] J.B. Simões, Â. de Fátima, A.A. Sabino, F.J.T. de Aquino, D.L. da Silva, L.C.A. Barbosa, S.A. Fernandes, Organocatalysis in the three-component Povarov reaction and investigation by mass spectrometry, *Organic & Biomolecular Chemistry* 11(31) (2013) 5069-5073.
- [9] K. Narasaka, T. Shibata, BF₃OEt₂ Catalyzed [4+2] Cycloaddition Reactions of N-Aryl Schiff's Bases with 1-Alkenyl, 1,2-Propadienyl, and 1-Alkynyl Sulfides, *Heterocycles* 35(2) (1993) 1039-1053.
- [10] V. Kouznetsov, Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of *N*-polyheterocycles and related alkaloids, *Tetrahedron* 65 (2009) 2721-2750.
- [11] L.S. Povarov, $\alpha\beta$ -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis *Russian Chemical Reviews* 36(9) (1967) 656-670.

- [12] R. A. Batey, P. D. Simoncic, D. Lin, R. P. Smyj, A. J. Lough, A three-component coupling protocol for the synthesis of substituted hexahydropyrrolo[3,2-c]quinolines, *Chemical Communications* (7) (1999) 651-652.
- [13] M. Xia, Y.-d. Lu, Molecular Iodine-Catalyzed Imino-Diels-Alder Reactions: Efficient One-Pot Synthesis of Pyrano[3,2-c]quinolines, *Synlett* 2005(15) (2005) 2357-2361.
- [14] R. Suresh, S. Muthusubramanian, R. Senthilkumaran, G. Manickam, SnCl₂-Catalyzed Selective Atom Economic Imino Diels–Alder Reaction: Synthesis of 2-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)quinolines, *The Journal of Organic Chemistry* 77(3) (2012) 1468-1476.
- [15] S.V. More, M.N.V. Sastry, C.F. Yao, Three-Component Synthesis of Pyrano- and Furanoquinolines, *Synfacts* 2006(08) (2006) 0771-0771.
- [16] H. Richter, O. García Mancheño, TEMPO Oxoammonium Salt-Mediated Dehydrogenative Povarov/Oxidation Tandem Reaction of N-Alkyl Anilines, *Organic Letters* 13(22) (2011) 6066-6069.
- [17] K. De, J. Legros, B. Crousse, S. Chandrasekaran, D. Bonnet-Delpon, Synthesis of substituted 8-aminoquinolines and phenanthrolines through a Povarov approach, *Organic & Biomolecular Chemistry* 9(2) (2011) 347-350.
- [18] L. Chen, C.-J. Li, Domino reaction of anilines with 3,4-dihydro-2H-pyran catalyzed by cation-exchange resin in water: an efficient synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives, *Green Chemistry* 5(5) (2003) 627-629.
- [19] A. Kumar, S. Srivastava, G. Gupta, V. Chaturvedi, S. Sinha, R. Srivastava, Natural Product Inspired Diversity Oriented Synthesis of Tetrahydroquinoline Scaffolds as Antitubercular Agent, *ACS Combinatorial Science* 13(1) (2011) 65-71.
- [20] Y. Huang, C. Qiu, Z. Li, W. Feng, H. Gan, J. Liu, K. Guo, Tritylium Cation as Low Loading Lewis Acidic Organocatalyst in Povarov Reactions, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* 4(1) (2016) 47-52.
- [21] T.R.M. Rezende, J.O.S. Varejão, A.L.L.d.A. Sousa, S.M.B. Castañeda, S.A. Fernandes, Tetrahydroquinolines by the multicomponent Povarov reaction in water: calix[n]arene-catalysed cascade process and mechanistic insights, *Organic & Biomolecular Chemistry* 17(11) (2019) 2913-2922.
- [22] P.A.d.S. Abranches, W.F. de Paiva, Â. de Fátima, F.T. Martins, S.A. Fernandes, Calix[n]arene-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction: Microwave-Assisted Synthesis of Julolidines and Mechanistic Insights, *The Journal of Organic Chemistry* 83(4) (2018) 1761-1771.

- [23] W. Paiva, I. Bastos Braga, J. Vitor de Assis, S. Milena Bonilla Castañeda, Á. Gabriel Sathicq, V. Palermo, G. Pablo Romanelli, R. Natalino, M. da Silva, F. Terra Martins, G. Senra Gonçalves de Carvalho, G. Wilson Amarante, S. Fernandes, Microwave-assisted multicomponent synthesis of julolidines using silica-supported calix[4]arene as heterogeneous catalyst, *Tetrahedron* 75 (2019) 3740-3750.
- [24] J.J. Holt, B.D. Calitree, J. Vincek, M.K. Gannon, M.R. Detty, A microwave-assisted synthesis of julolidine-9-carboxamide derivatives and their conversion to chalcogenoxanthenes via directed metalation, *The Journal of organic chemistry* 72(7) (2007) 2690-2693.
- [25] F. Liu, H. Xu, H. Zhang, L. Chen, J. Liu, S. Bo, Z. Zhen, X. Liu, L. Qiu, Synthesis of julolidine-containing nonlinear optical chromophores: Achieving excellent electro-optic activity by optimizing the bridges and acceptors, 134 (2016) 358-367.
- [26] H.H. Ryu, Y.J. Lee, S.E. Kim, T.G. Jo, C. Kim, A colorimetric F⁻ chemosensor with high selectivity: experimental and theoretical studies, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 86 (2016) 111–119.
- [27] H.Y. Jeong, S.Y. Lee, C. Kim, Furan and Julolidine-Based "Turn-on" Fluorescence Chemosensor for Detection of F⁻ in a Near-Perfect Aqueous Solution, *J Fluoresce* 27(4) (2017) 1457-1466.
- [28] L.Q. Bao, N.T. Hai, C.H. Lee, S. Thogiti, J.H. Kim, Julolidine—Based Organic Dyes with Neutral and Anion Anchoring Groups for Dye-Sensitized Solar Cells, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 15 (2015) 8813–8819.
- [29] H. Choi, J.K. Lee, K.H. Song, K. Song, S.O. Kang, J. Ko, Synthesis of new julolidine dyes having bithiophene derivatives for solar cell, *Tetrahedron* 63(7) (2007) 1553-1559.
- [30] J.O.S. Varejão, E.V.V. Varejão, S.A. Fernandes, Synthesis and Derivatization of Julolidine: A Powerful Heterocyclic Structure, *European Journal of Organic Chemistry* (2019).
- [31] Y.-B. Zhang, D. Luo, L. Yang, W. Cheng, L.-J. He, G.-K. Kuang, M.-M. Li, Y.-L. Li, G.-C. Wang, Matrine-Type Alkaloids from the Roots of *Sophora flavescens* and Their Antiviral Activities against the Hepatitis B Virus, *Journal of Natural Products* 81(10) (2018) 2259-2265.
- [32] Y.-B. Zhang, L. Yang, D. Luo, N.-H. Chen, Z.-N. Wu, W.-C. Ye, Y.-L. Li, G.-C. Wang, Sophalines E–I, Five Quinolizidine-Based Alkaloids with Antiviral Activities against the Hepatitis B Virus from the Seeds of *Sophora alopecuroides*, *Organic Letters* 20(18) (2018) 5942-5946.

- [33] G. Pinkus, Ueber die Einwirkung von Trimethylenchlorbromid auf einige aromatische Amine und Amide, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 25(2) (1892) 2798-2806.
- [34] D.B. Glass, A. Weissberger, Julolidine, *Organic Syntheses* 26 (1946) 40.
- [35] P.A.S. Smith, T.-Y. Yu, Preparation and Properties of some Substituted Julolidines, *The Journal of Organic Chemistry* 17(9) (1952) 1281-1290.
- [36] A. Labed, F. Jiang, I. Labed, A. Lator, M. Peters, M. Achard, A. Kabouche, Z. Kabouche, G.V.M. Sharma, C. Bruneau, Iridium-Catalyzed Sustainable Access to Functionalized Julolidines through Hydrogen Autotransfer, *ChemCatChem* 7(7) (2015) 1090-1096.
- [37] H. Katayama, E. Abe, K. Kaneko, Synthesis of julolidines from anilines, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 19(4) (1982) 925-926.
- [38] A.R. Katritzky, B. Rachwal, S. Rachwal, Convenient Synthesis of Julolidines Using Benzotriazole Methodology, *J. Org. Chem* 61 (1996) 3117-3126.
- [39] J. Legros, B. Crousse, M. Ourévitch, D. Bonnet-Delpon, Facile Synthesis of Tetrahydroquinolines and Julolidines through γ -Multicomponent Reaction, *Synlett* 2006(12) (2006) 1899-1902.
- [40] C. Wang, Z.Y. Han, H.W. Luo, L.Z. Gong, Selective Domino Synthesis of Heterocycles through Cooperative Catalysis, *Synfacts* 2010(08) (2010) 0911-0911.
- [41] P.A. Grieco, A. Bahsas, Role reversal in the cyclocondensation of cyclopentadiene with heterodienophiles derived from aryl amines and aldehydes: synthesis of novel tetrahydroquinolines, *Tetrahedron Letters* 29(46) (1988) 5855-5858.
- [42] J.M. Mellor, G.D. Merriman, Reaction of electron rich alkenes with anilines and formaldehyde: Syntheses of tetrahydroquinolines, *Tetrahedron* 51(21) (1995) 6115-6132.
- [43] S. Kobayashi, H. Miyamura, Polymer-Incarcerated Metals: Highly Reactive, Recoverable, and Multifunctional Nanocluster Catalysts for Organic Synthesis., *Aldrichimica Acta* 46 (2013) 3-19.
- [44] T. Zhao, H. Zhang, L. Cui, J. Qu, B. Wang, Zinc chloride catalyzed stereoselective construction of spiropyrazolone tetrahydroquinolines via tandem [1,5]-hydride shift/cyclization sequence, *RSC Advances* 5(105) (2015) 86056-86060.
- [45] L.C.d.A. Barbosa, *Espectroscopia no Infravermelho*, 1 ed. 2007.
- [46] X. Bao, Preface: catalysis—key to a sustainable future, *National Science Review* 2(2) (2015) 137-137.

- [47] O. T.U, A. Ogbuagu, M. Ekeoma, The role of catalysts in green synthesis of chemicals for sustainable future, Volume 2 (2011) 86-92.
- [48] M.T. Nurminen, Nissfolk, Fredrik, Linnaila, Raimo Auratie, Happonen, Vesa-Matti Kurjentie., A method for recovering a gaseous boron trifluoride and the use of the product formed in the method, U.S. Patent No. 5,254,784 19 Oct. 1993.
- [49] A. Akbari, One-pot synthesis of dihydropyrano[c]chromene derivatives by using $\text{BF}_3 \cdot \text{SiO}_2$ as catalyst, Heterocyclic Communications 19(6) (2013) 425.
- [50] M. Abdollahi-Alibeik, A. Moaddeli, K. Masoomi, BF_3 bonded nano Fe_3O_4 (BF_3/MNPs): an efficient magnetically recyclable catalyst for the synthesis of 1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole derivatives, RSC Advances 5(91) (2015) 74932-74939.
- [51] J. Olivero-Verbel, T. González-Cervera, J. Güette-Fernandez, B. Jaramillo-Colorado, E. Stashenko, Chemical composition and antioxidant activity of essential oils isolated from Colombian plants, Revista Brasileira de Farmacognosia 20 (2010) 568-574.
- [52] M.B. Gholivand, M. Rahimi-Nasrabadi, H. Chalabi, Determination of Essential Oil Components of Star Anise (*Illicium verum*) Using Simultaneous Hydrodistillation–Static Headspace Liquid-Phase Microextraction–Gas Chromatography Mass Spectrometry, Analytical Letters 42(10) (2009) 1382-1397.
- [53] I.B. Braga, Óleo essencial de anis estrelado como substrato para síntese sustentável de julolidinas Agroquímica, Universidade Federal de Viçosa, 2018.
- [54] M.A. Iglesias-Arteaga, A.A. Alvarado-Nuño, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -induced Beckmann rearrangement of 23-hydroxyiminosapogenins. A shortcut to bisnorcholanic lactones, Tetrahedron Letters 47(30) (2006) 5351-5353.
- [55] M.A. Ramos-Enríquez, M.A. Iglesias-Arteaga, Synthesis of novel hybrid steroid dimers by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -catalyzed aldol condensation of 2-formyl-estradiol diacetate and steroid sapogenins, Steroids 128 (2017) 46-49.
- [56] H.A.K. Abd El-Aal, A.A. Khalaf, A.M.A. El-Khawaga, Modern Friedel–Crafts Chemistry. Part 37. Efficient Syntheses of Some New Julolidines via Cyclialkylations of Heteroaryl Carbinols, Journal of Heterocyclic Chemistry 51(1) (2014) 262-268.
- [57] H.M. Nakamura, S.M. Caldeira, M.A.G.d. Avila, Incidência de infecções fúngicas em pacientes cirúrgicos: Uma abordagem retrospectiva, Rev. SOBECC 18(3) (2013) 49-58.
- [58] J.R. Naglik, S.J. Challacombe, B. Hube, *Candida albicans* Secreted Aspartyl Proteinases in Virulence and Pathogenesis, Microbiology and Molecular Biology Reviews 67(3) (2003) 400-428.
- [59] E.A. Menezes, K.M. Sá, F.A. Cunha, M.R.F. Ângelo, I.R.N. Oliveira, M.N.C. Salviano, Freqüência e percentual de suscetibilidade de bactérias isoladas em pacientes

atendidos na unidade de terapia intensiva do Hospital Geral de Fortaleza, *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 43 (2007) 149-155.

[60] J.R. Naglik, S.J. Challacombe, B. Hube, *Candida albicans* Secreted Aspartyl Proteinases in Virulence and Pathogenesis, *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 67(3) (2003) 400-428.

[61] W. Feng, J. Yang, Y. Pan, Z. Xi, Z. Qiao, Y. Ma, The correlation of virulence, pathogenicity, and itraconazole resistance with SAP activity in *Candida albicans* strains, *Canadian Journal of Microbiology* 62(2) (2015) 173-178.

[62] M. Staniszewska, M. Bondaryk, K. Siennicka, A. Kurek, J. Orłowski, M. Schaller, W. Kurzatkowski, In vitro Study of Secreted Aspartyl Proteinases Sap1 to Sap3, and Sap4 to Sap6 Expression in *Candida albicans* Pleomorphic Forms, 61 (2012) 247-56.

[63] M. Wieland, C. Alexandra, J. Stuart, H. Matthew, C. Elizabeth, Molecular Typing of IberoAmerican *Cryptococcus neoformans* Isolates, *Emerging Infectious Disease journal* 9(2) (2003) 189.

[64] T.G. Mitchell, J.R. Perfect, Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*, *Clinical microbiology reviews* 8(4) (1995) 515-548.

[65] C. Pereira, N. Sá, B. Martins Borelli, C. Augusto Rosa, P. Jorge Sanches Barbeira, B. Cota, S. Johann, Antifungal activity of eicosanoic acids isolated from the endophytic fungus *Mycosphaerella* sp. against *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*, *Microbial Pathogenesis* 100 (2016) 205-212.

[66] C. Kumar Bal, V. Bhatia, V. Khillan, N. Rathor, D. Saini, R. Daman, S. Kumar Sarin, Spontaneous cryptococcal peritonitis with fungemia in patients with decompensated cirrhosis: Report of two cases, *Indian Journal of Critical Care Medicine* 18 (2014) 536-9.

[67] M.C. Cruz, A.L. Goldstein, J. Blankenship, M. Del Poeta, J.R. Perfect, J.H. McCusker, Y.L. Bennani, M.E. Cardenas, J. Heitman, Rapamycin and Less Immunosuppressive Analogs Are Toxic to *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* via FKBP12-Dependent Inhibition of TOR, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45(11) (2001) 3162-3170.

[68] H. Bektaş, Ş. Ceylan, N. Demirbaş, Ş. Alpay-Karaoğlu, B.B. Sökmen, Antimicrobial and antiurease activities of newly synthesized morpholine derivatives containing an azole nucleus, *Medicinal Chemistry Research* 22(8) (2013) 3629-3639.

[69] A. Mermer, N. Demirbas, H. Uslu, A. Demirbaş, S. Ceylan, Y. Şirin, Synthesis of novel Schiff bases using green chemistry techniques; antimicrobial, antioxidant,

antiurease activity screening and molecular docking studies, *Journal of Molecular Structure* 1181 (2019) 412-422.

[70] B.B. Sokmen, S. Ugras, H.Y. Sarikaya, H.I. Ugras, R. Yanardag, Antibacterial, Antiurease, and Antioxidant Activities of Some Arylidene Barbiturates, *Applied Biochemistry and Biotechnology* 171(8) (2013) 2030-2039.

[71] P. Hribova, E. Khazneh, M. Zemlicka, E. Svajdlenka, M. Ghoneim, K. Elokely, S. Ross, Antiurease activity of plants growing in the Czech Republic, *Natural Products Research* 28 (2014) 869-873.

[72] M. Taha, N.H. Ismail, S. Imran, A. Wadood, F. Rahim, K.M. Khan, M. Riaz, Hybrid benzothiazole analogs as antiurease agent: Synthesis and molecular docking studies, *Bioorganic Chemistry* 66 (2016) 80-87.

[73] A. Saeed, P. Mahesar, P. Channar, F. Ali Larik, Q. Abbas, M. Hassan, H. Raza, S.-Y. Seo, Hybrid Pharmacophoric Approach in the Design and Synthesis of Coumarin Linked Pyrazolinyl as Urease Inhibitors, Kinetic Mechanism and Molecular Docking, *Chemistry and Biodiversity* 14 (2017) e1700035.

[74] S. Naureen, F. Ijaz, M.A. Munawar, N. Asif, F. CHaudhry, M. Ashraf, M.A. Khan, Synthesis of tetrasubstituted imidazoles containing indole and their antiurease and antioxidant activities, *Journal of the Chilean Chemical Society* 62 (2017) 3583-3587.

[75] L.V. Modolo, A.X. de Souza, L.P. Horta, D.P. Araujo, Â. de Fátima, An overview on the potential of natural products as ureases inhibitors: A review, *Journal of Advanced Research* 6(1) (2015) 35-44.

[76] J. Eloff, A Sensitive and Quick Microplate Method to Determine the Minimal Inhibitory Concentration of Plant Extracts for Bacteria, *Planta Medica* 64 (1999) 711-713.

[77] M.W. Weatherburn, Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia, *Analytical Chemistry* 39(8) (1967) 971-974.

[78] A. Balasubramanian, K. Ponnuraj, Crystal Structure of the First Plant Urease from Jack Bean: 83 Years of Journey from Its First Crystal to Molecular Structure, *Journal of Molecular Biology* 400(3) (2010) 274-283.

[79] S. Dallakyan, A. J Olson, Small-Molecule Library Screening by Docking with PyRx, *Chemical Biology*. Humana Press, New York, NY 1263 (2015) 243-250.

[80] O. Trott, A.J. Olson, AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *Journal of Computational Chemistry* 31(2) (2010) 455-461.

ANEXOS

ANEXO A: Furanojulolidinas.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-bromo-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (\pm)-**1T**.

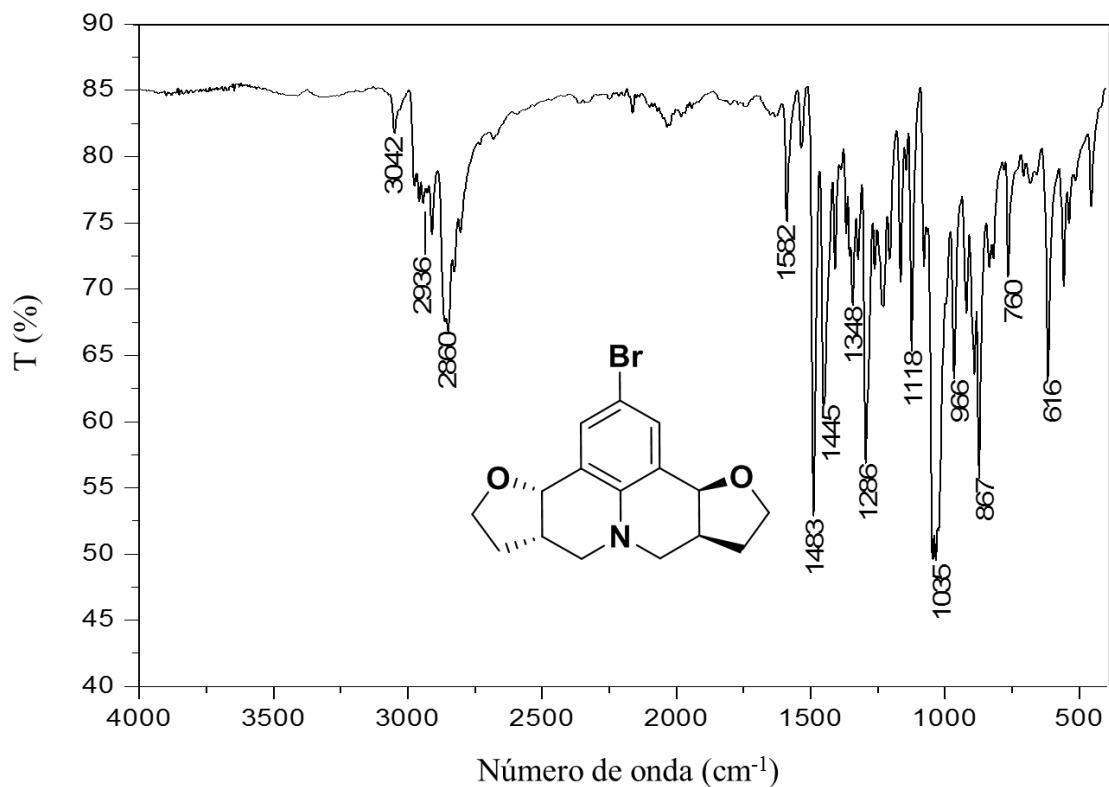


Figura 39. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **1(±)T**.

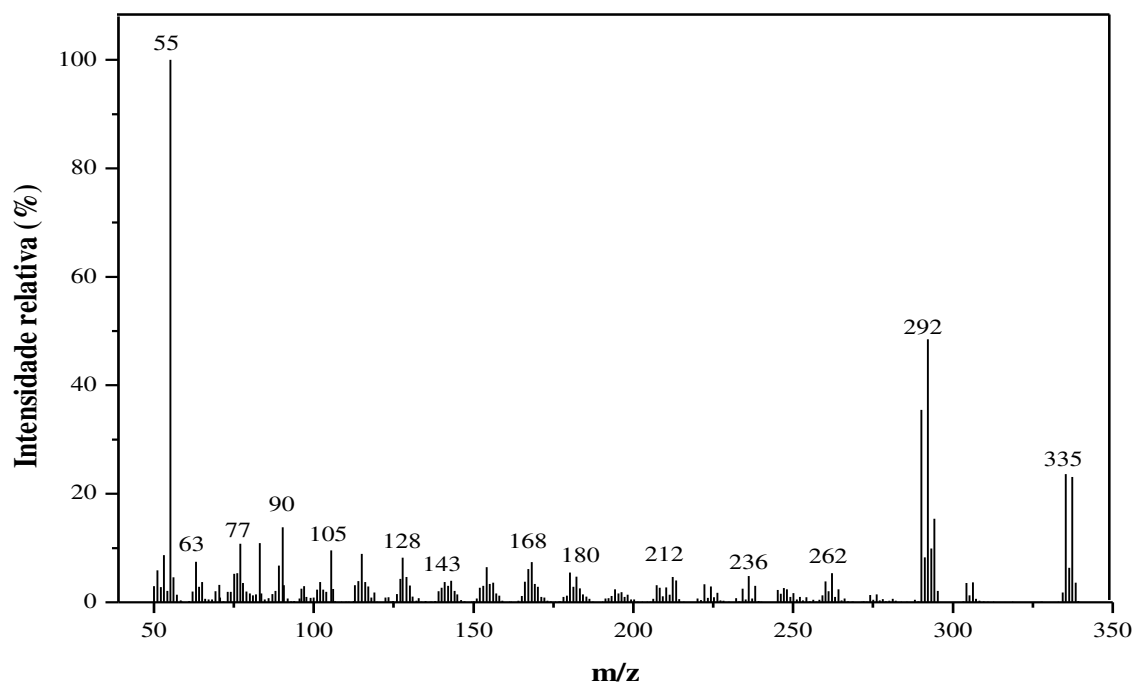


Figura 40. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **1(±)T**.

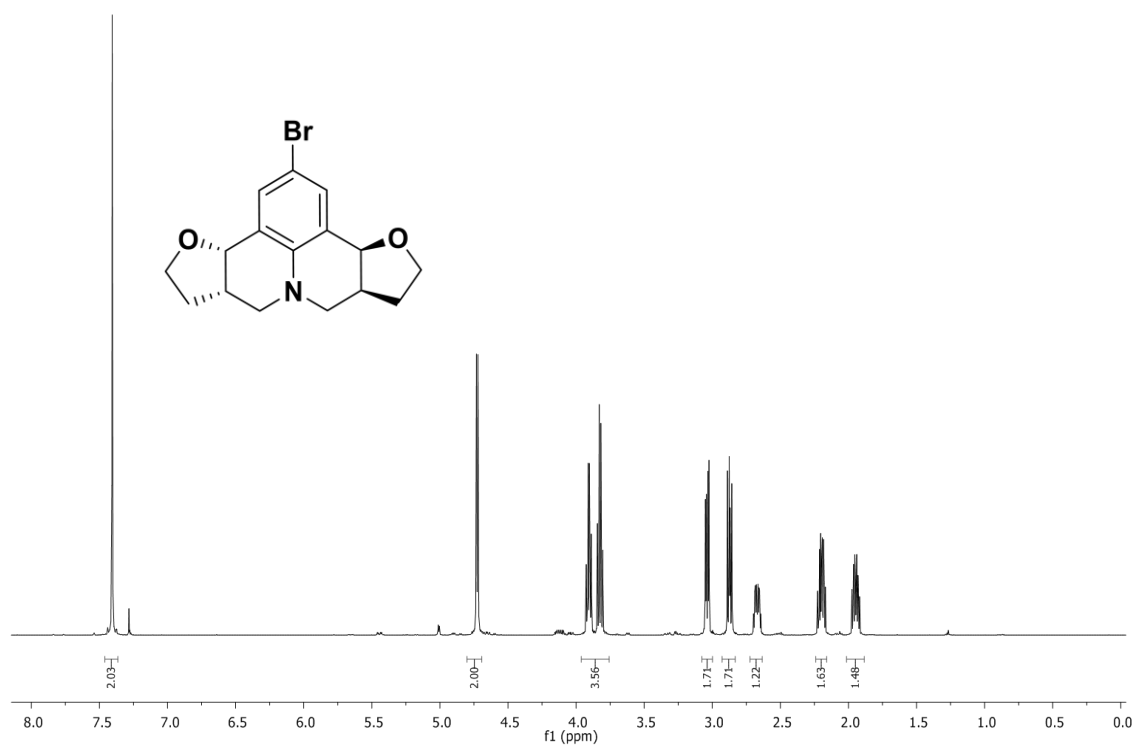


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 1(±)-T.

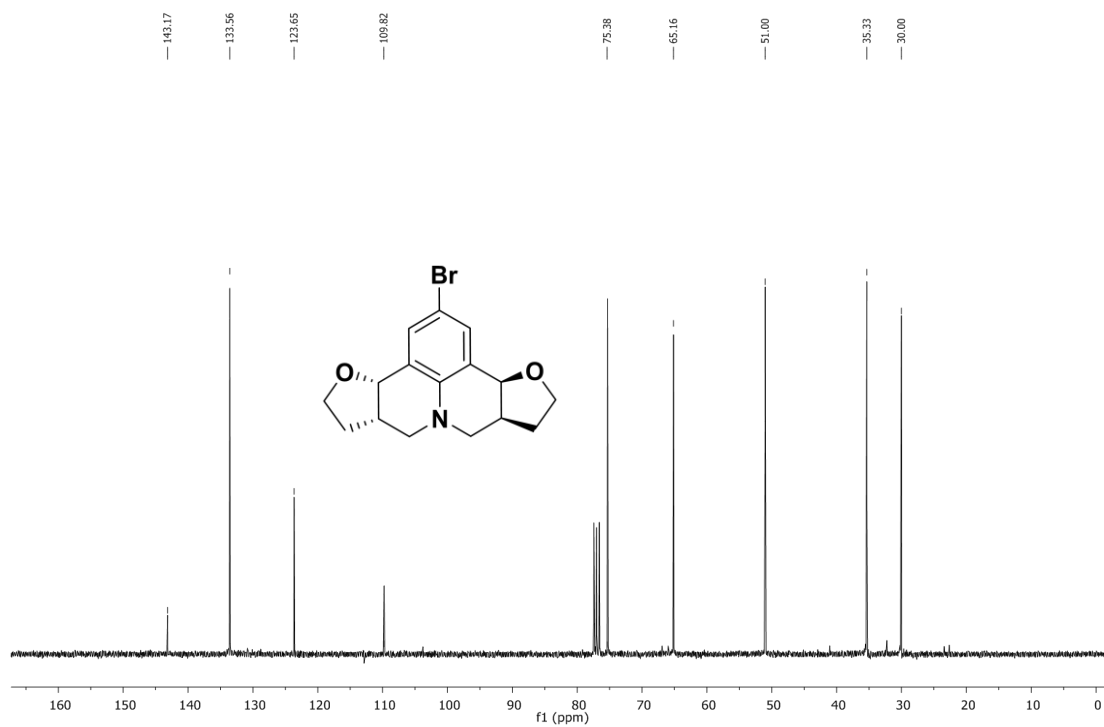


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 1(±)-T.

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-bromo-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**1C**).

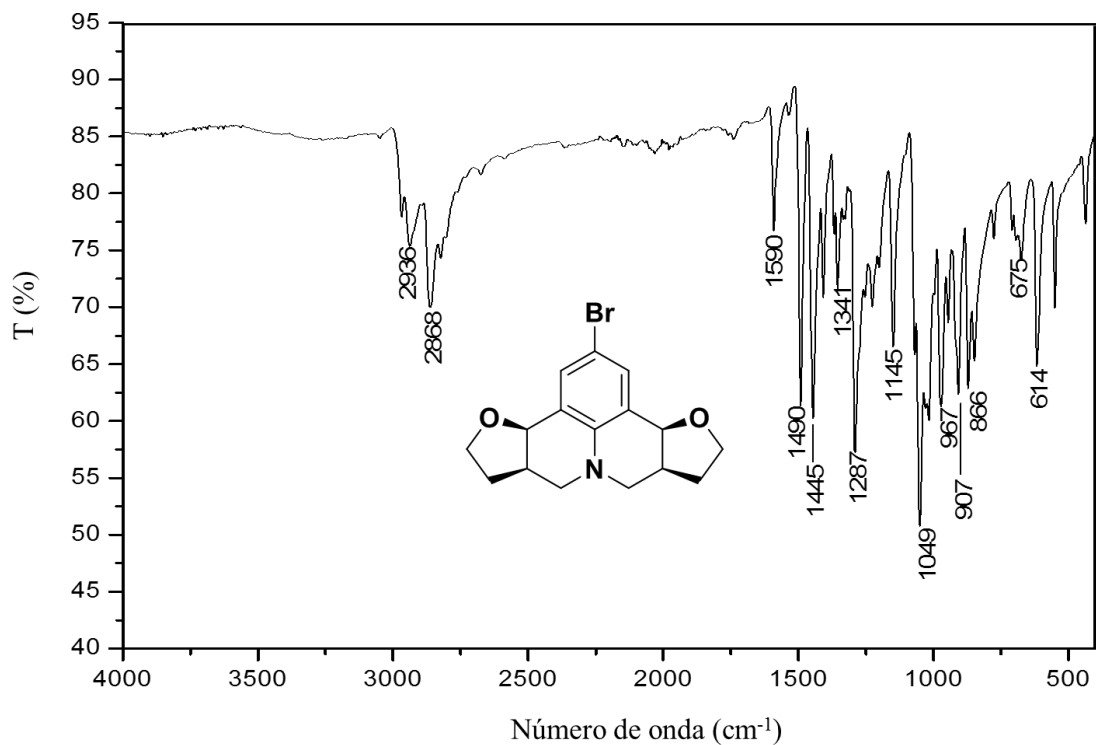


Figura 43. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **1C**.

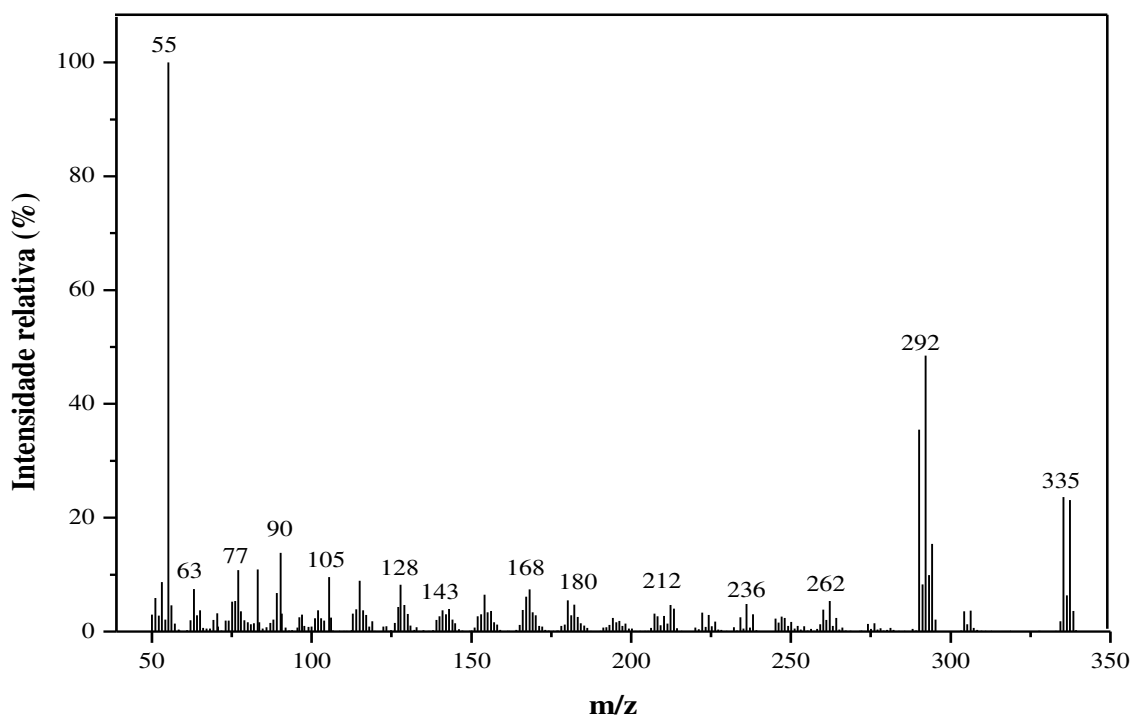


Figura 44. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **1C**.

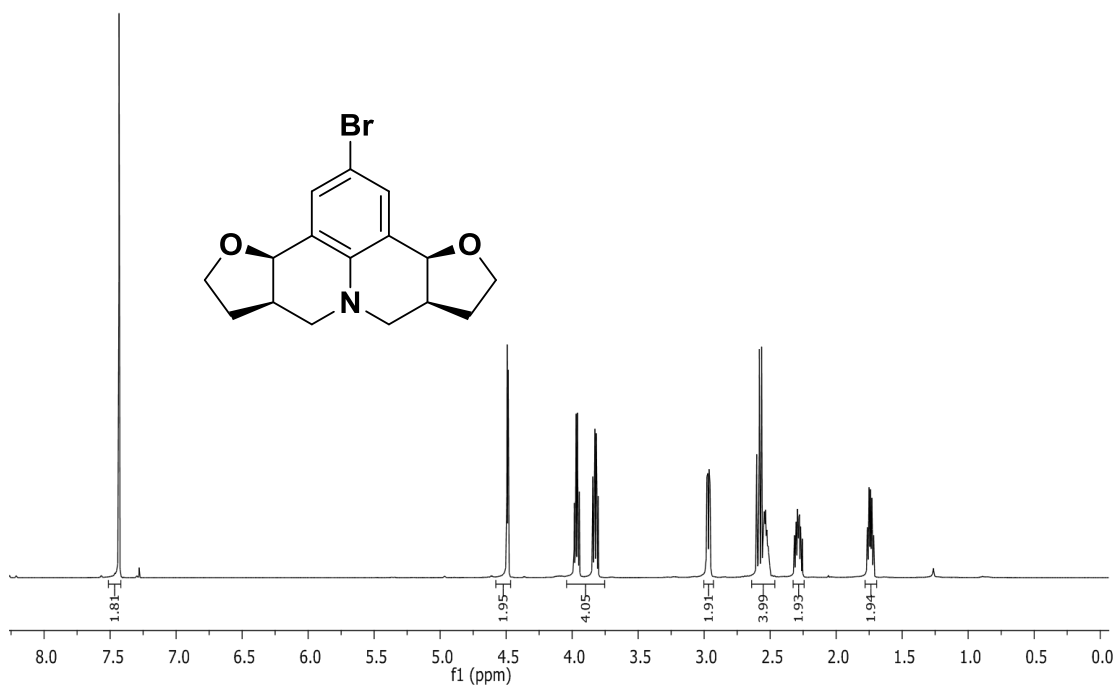


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina **1C**.

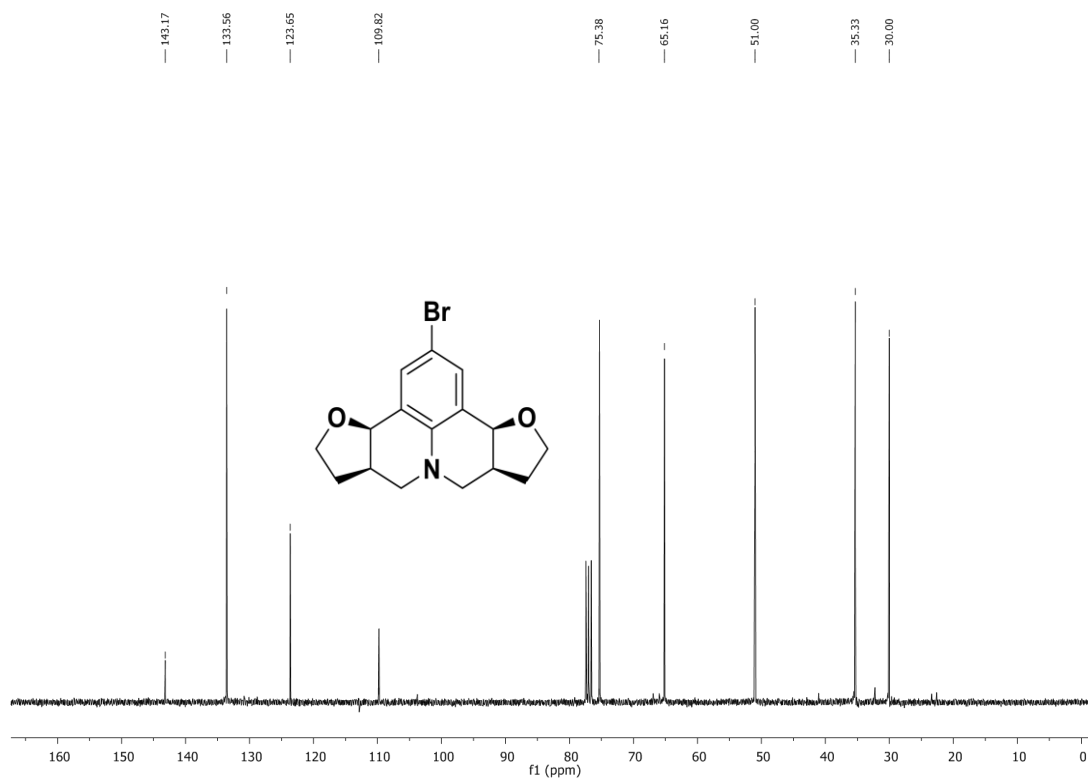


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina **1C**.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-chloro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**2T**).

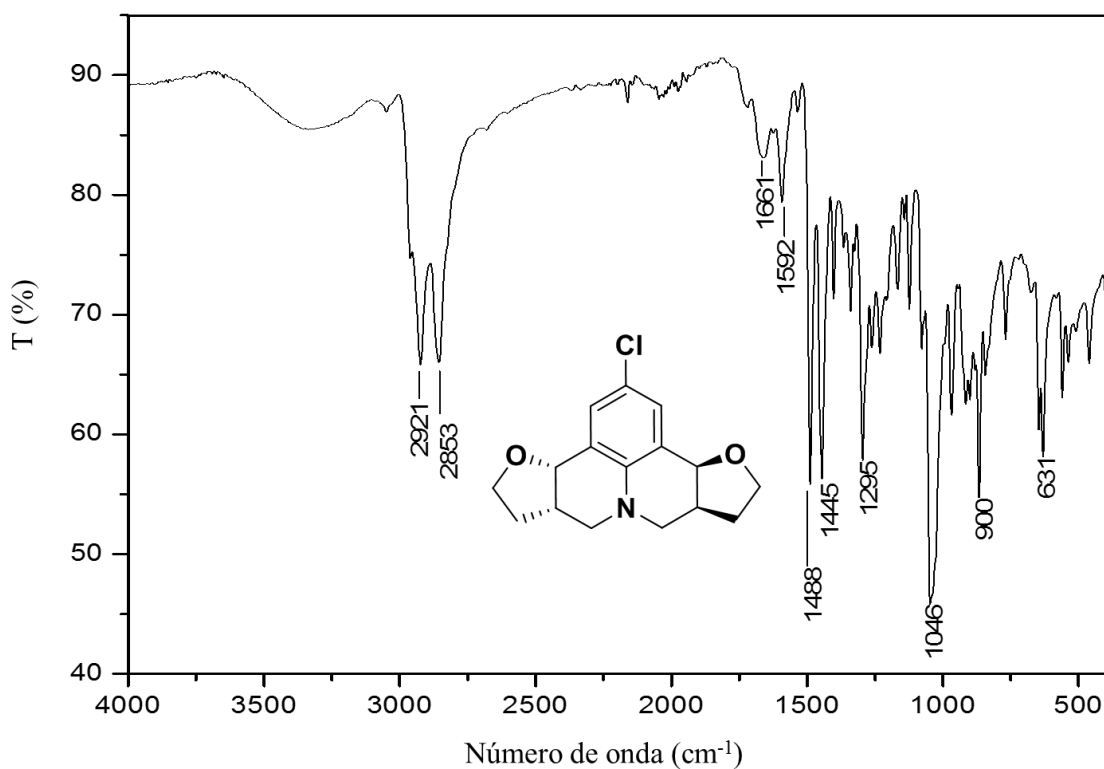


Figura 47. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **2(±)T**.

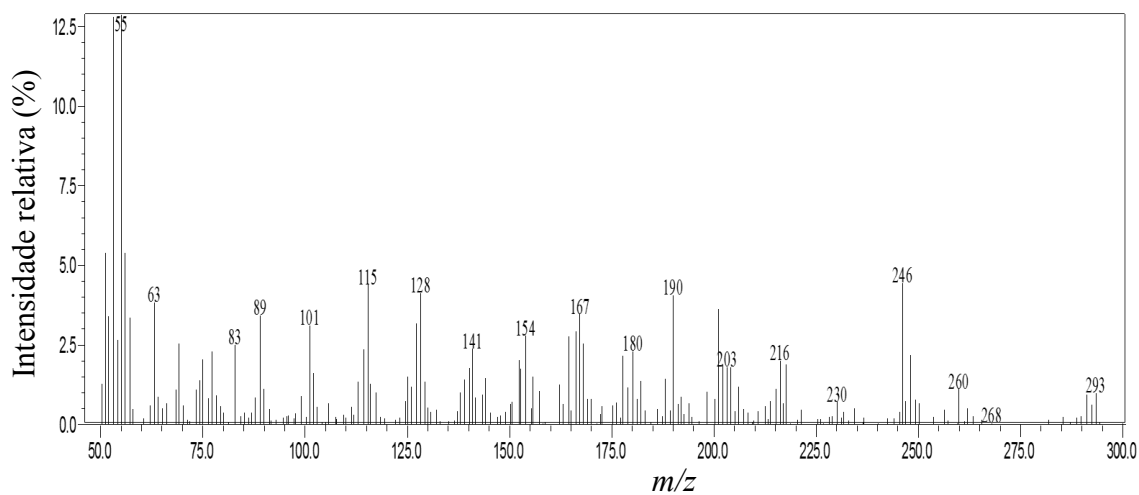


Figura 48. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **2(±)T**.

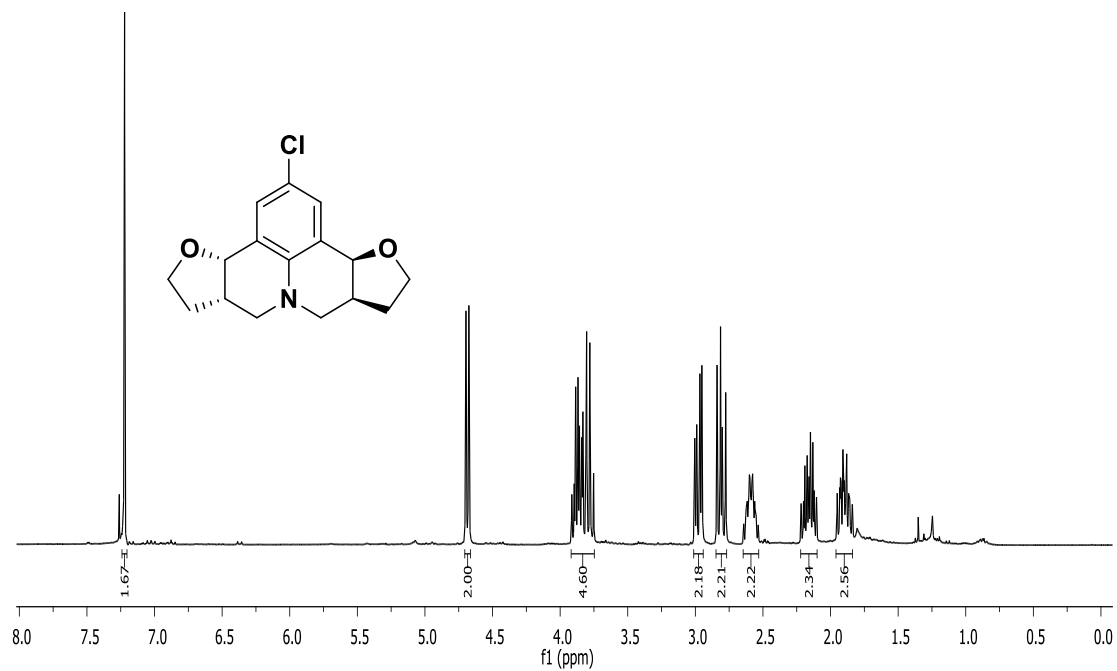


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 2(±)-T.

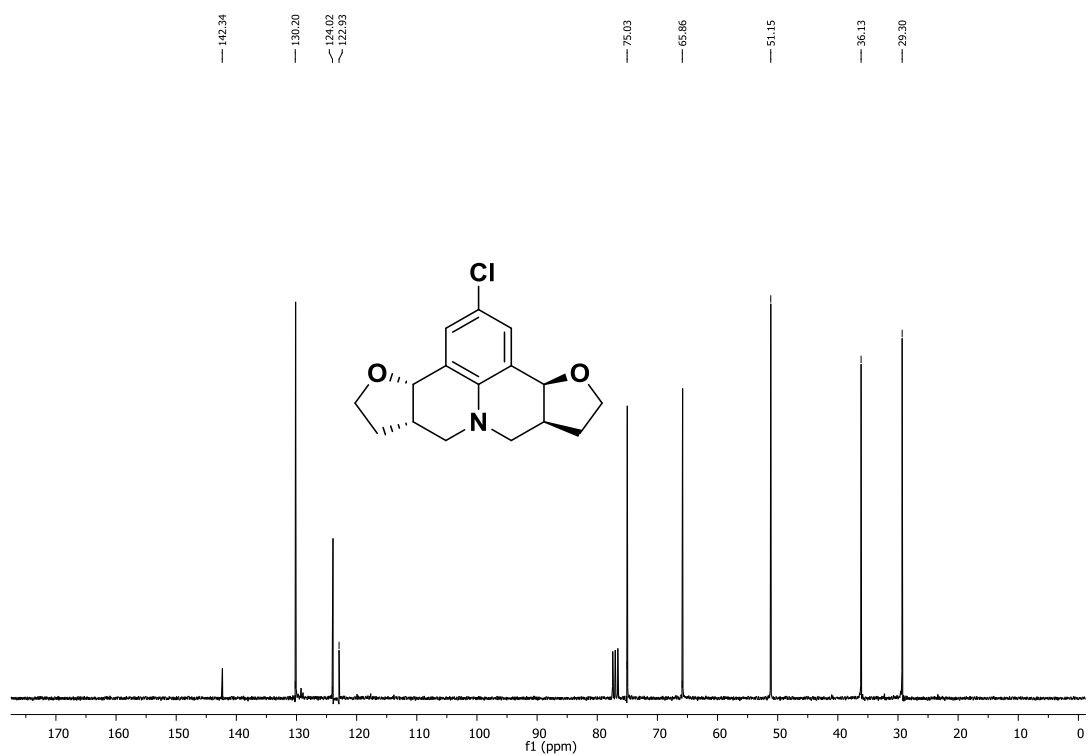


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 2(±)-T.

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-chloro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**2C**).

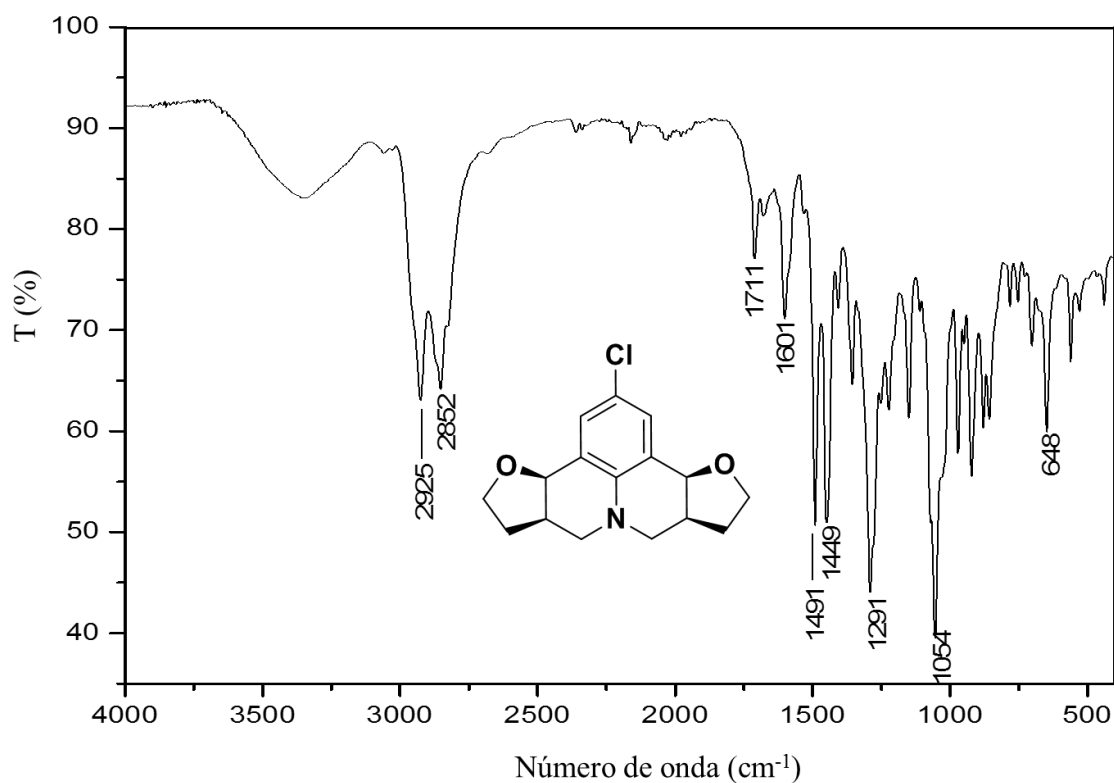


Figura 51. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **2C**.

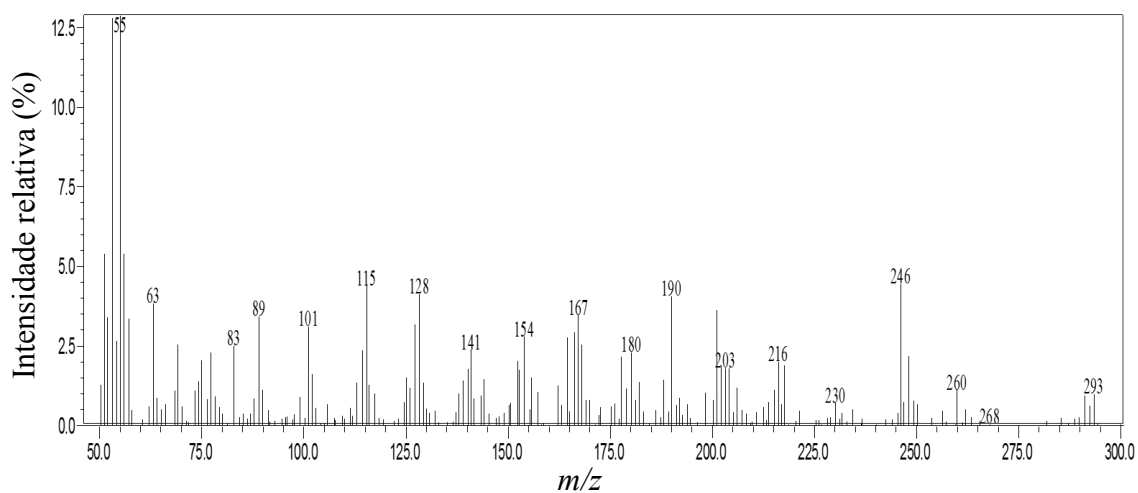


Figura 52. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **2C**.

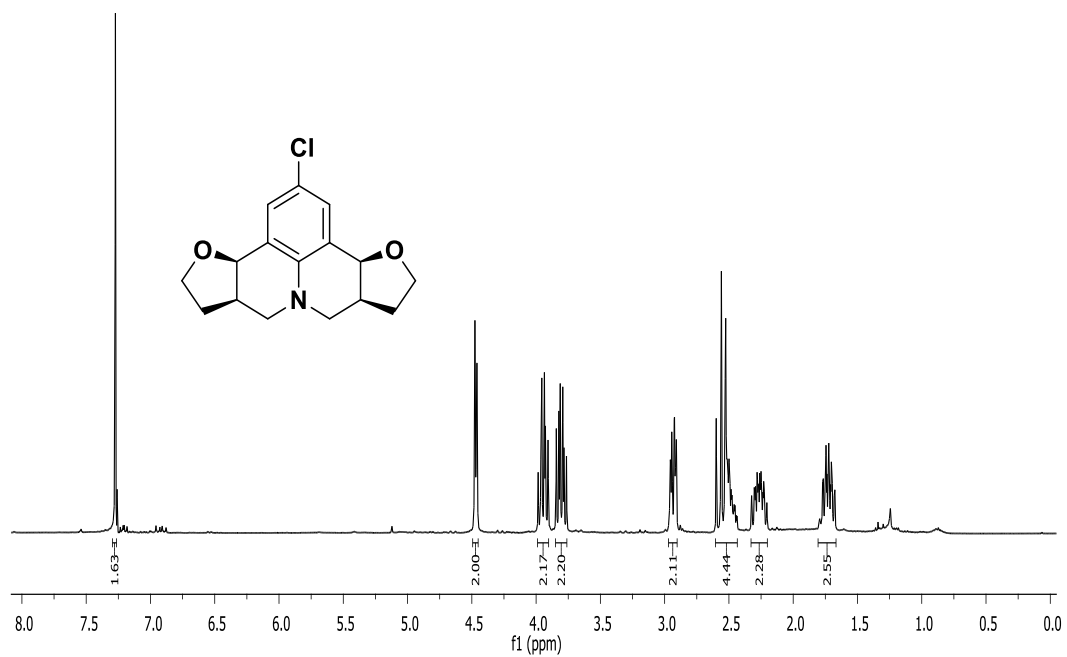


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 2C.

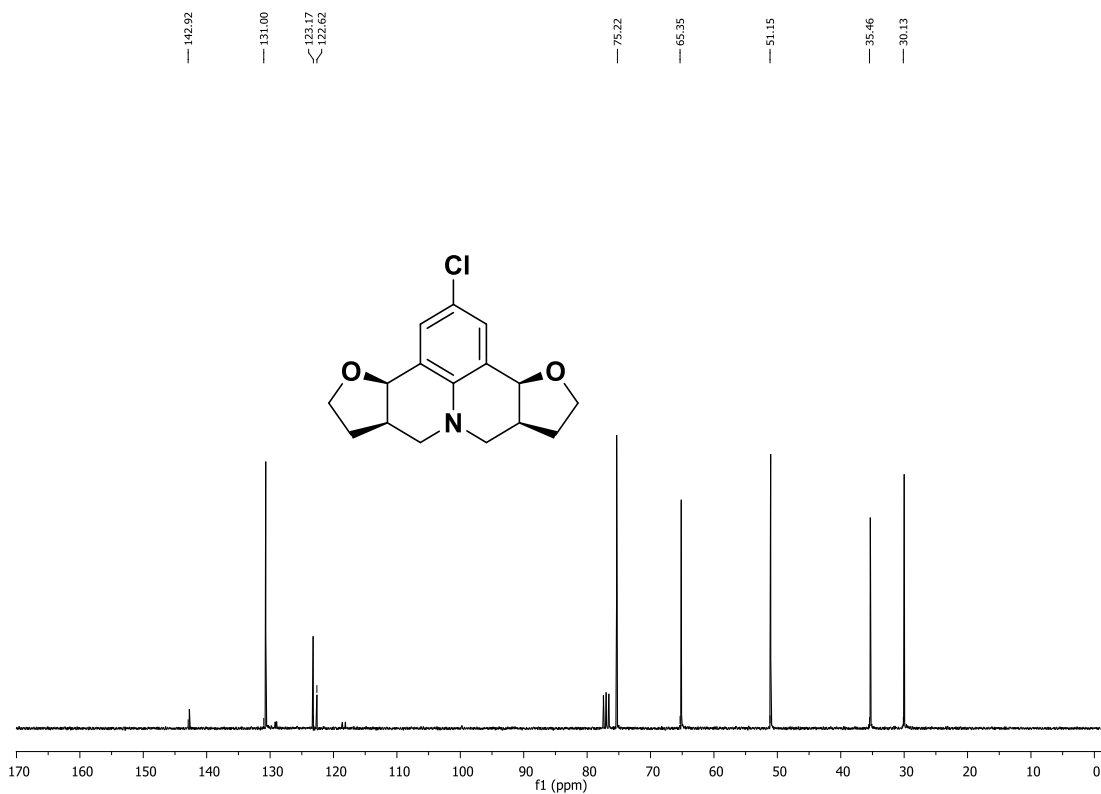


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 2C.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-fluoro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**3T**).

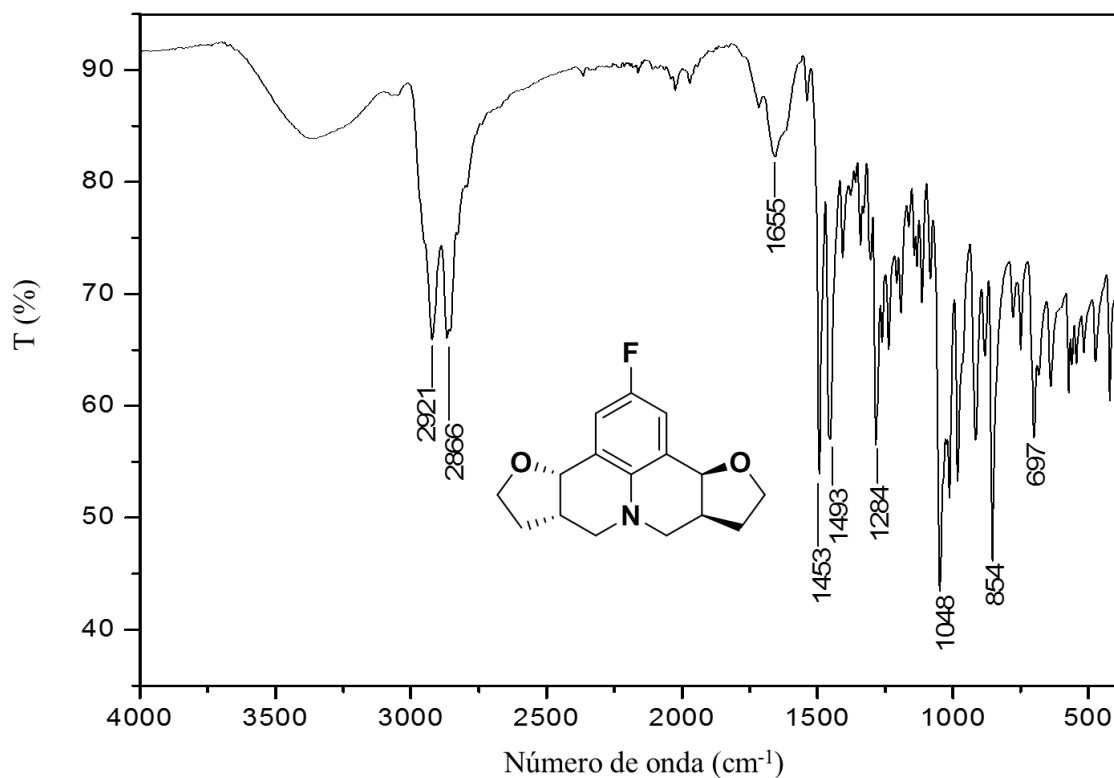


Figura 55. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **3(±)T**.

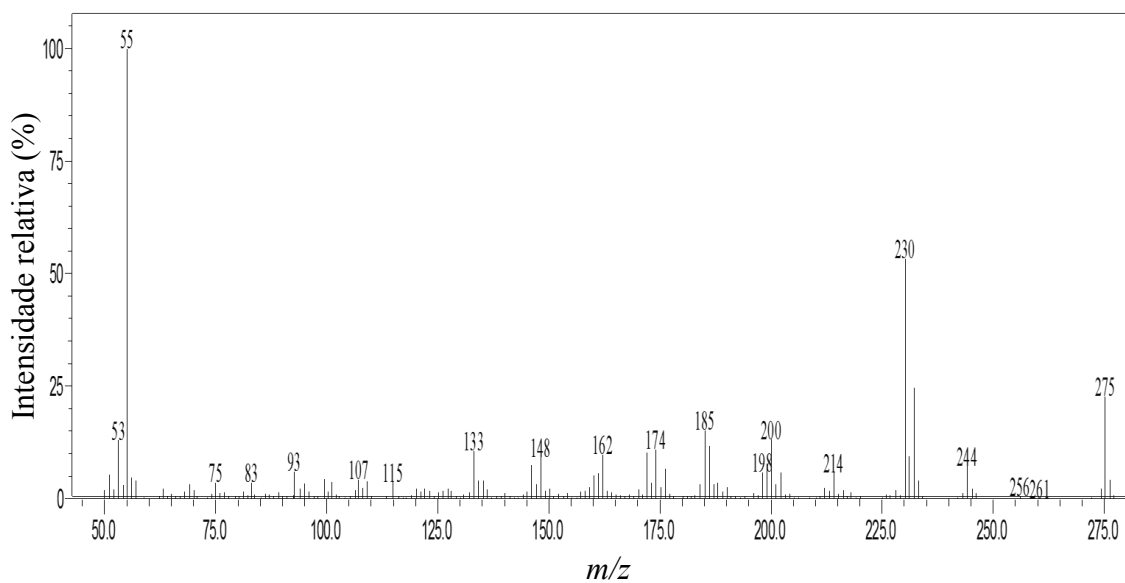


Figura 56. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **3(±)T**.

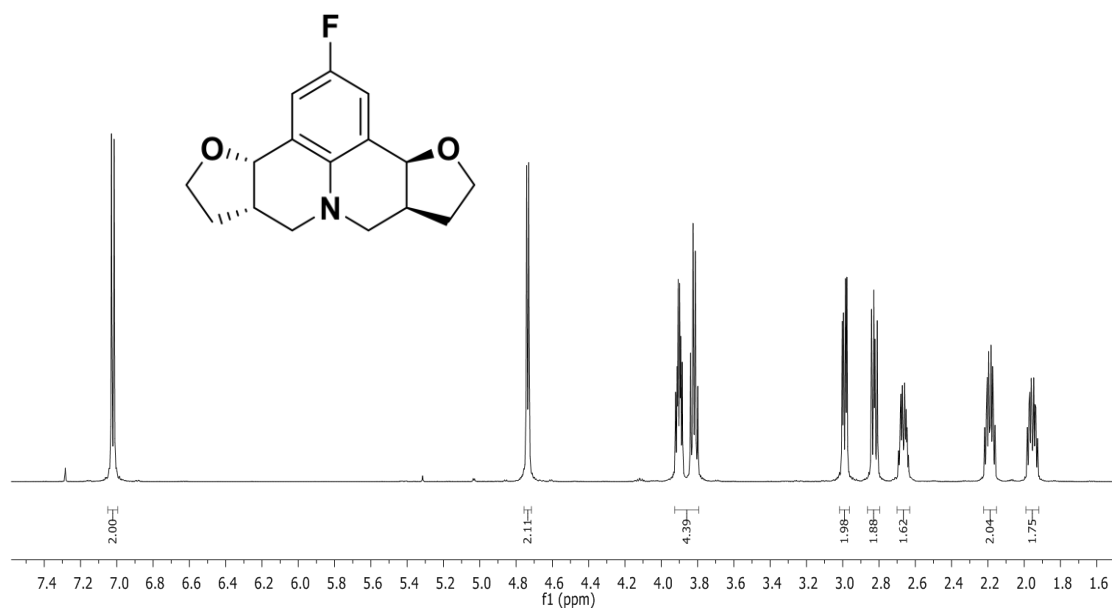


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 3(±)-T.

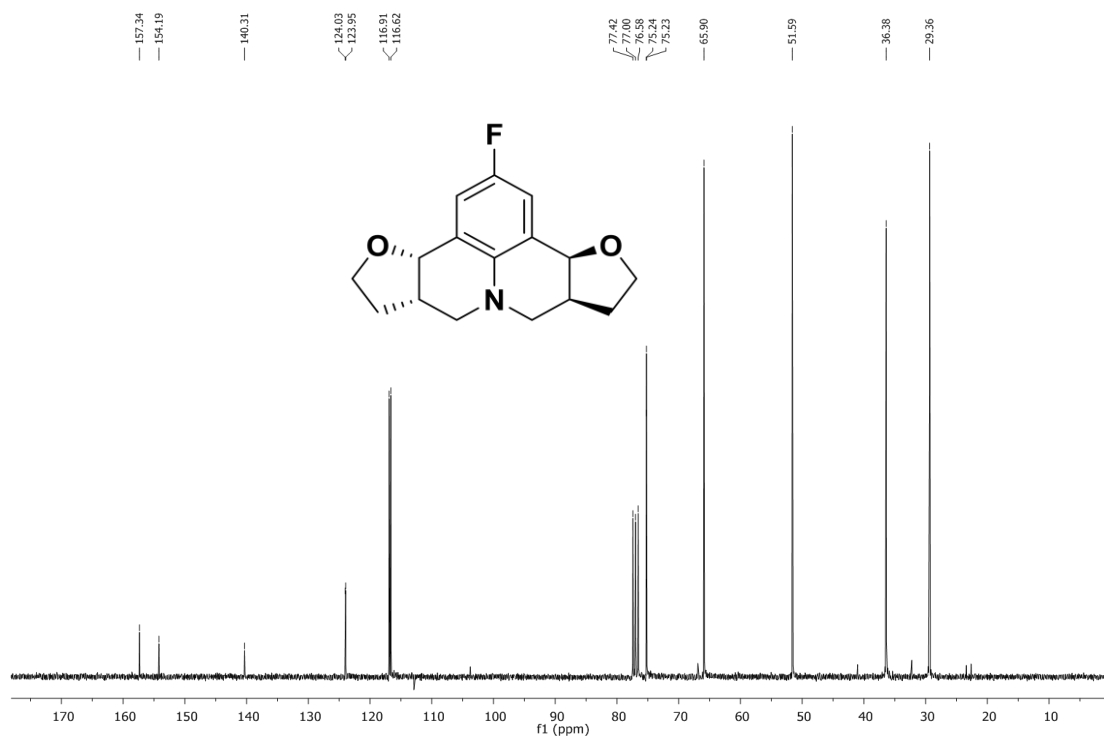


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 3(±)-T.

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-fluoro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**3C**).

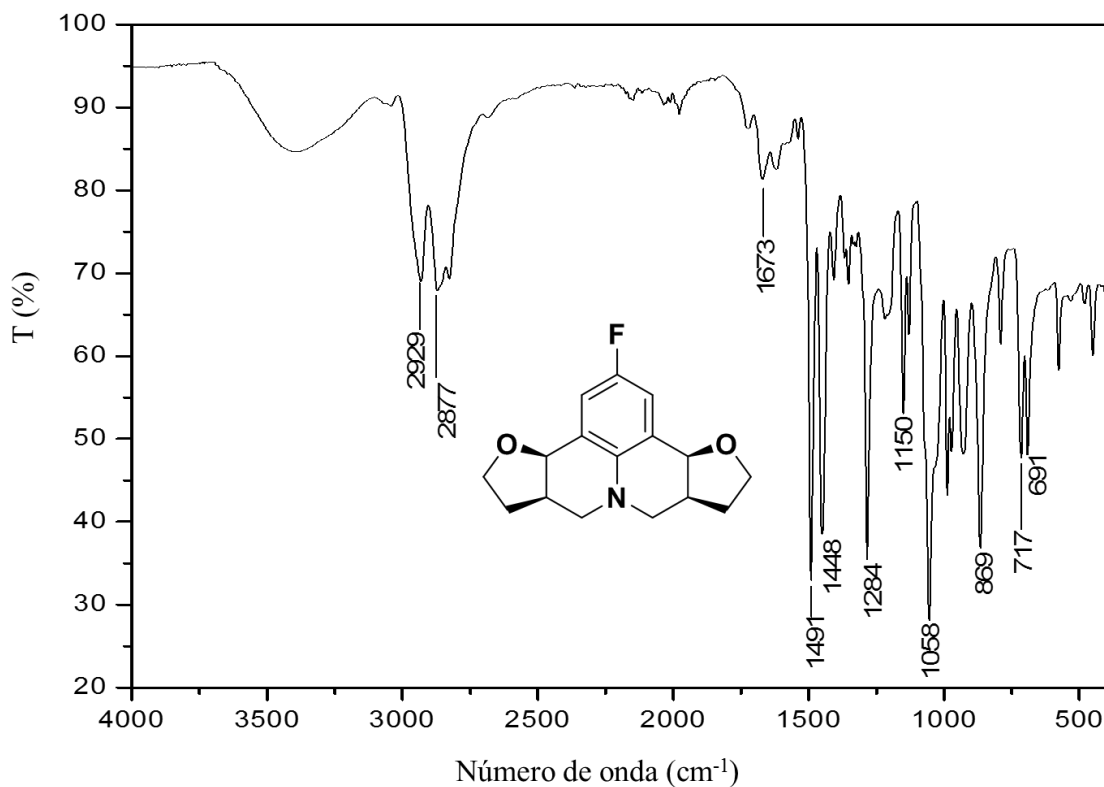


Figura 59. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **3C**.

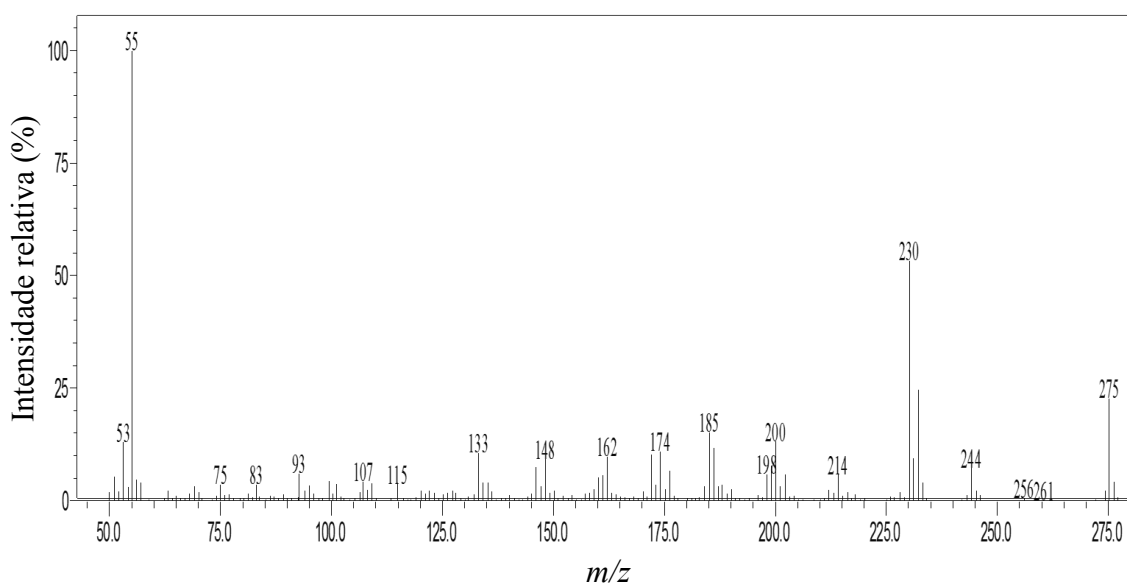


Figura 60. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **3C**.

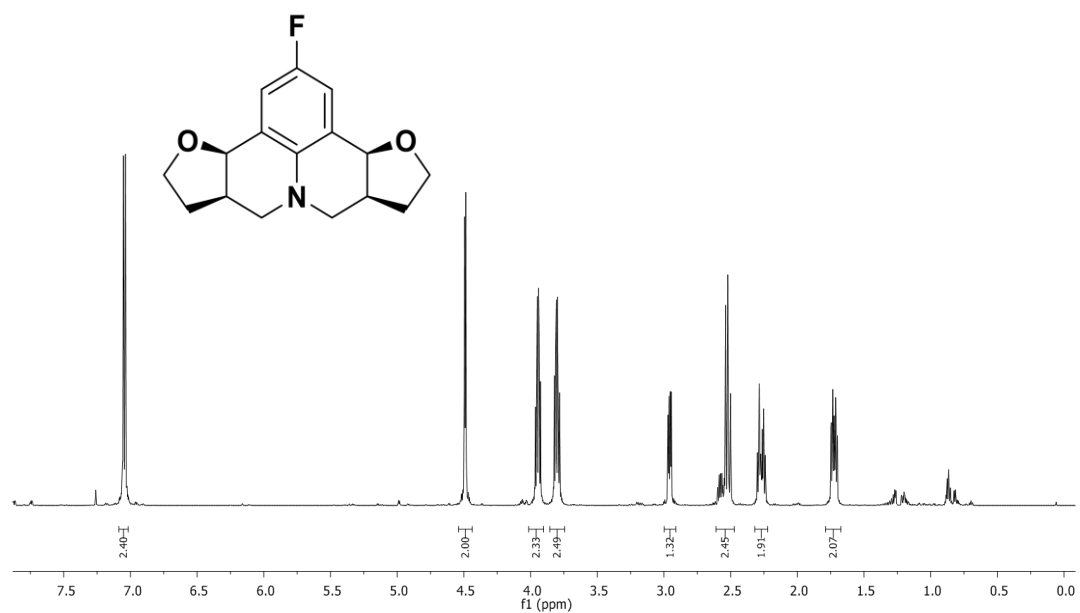


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 3C.

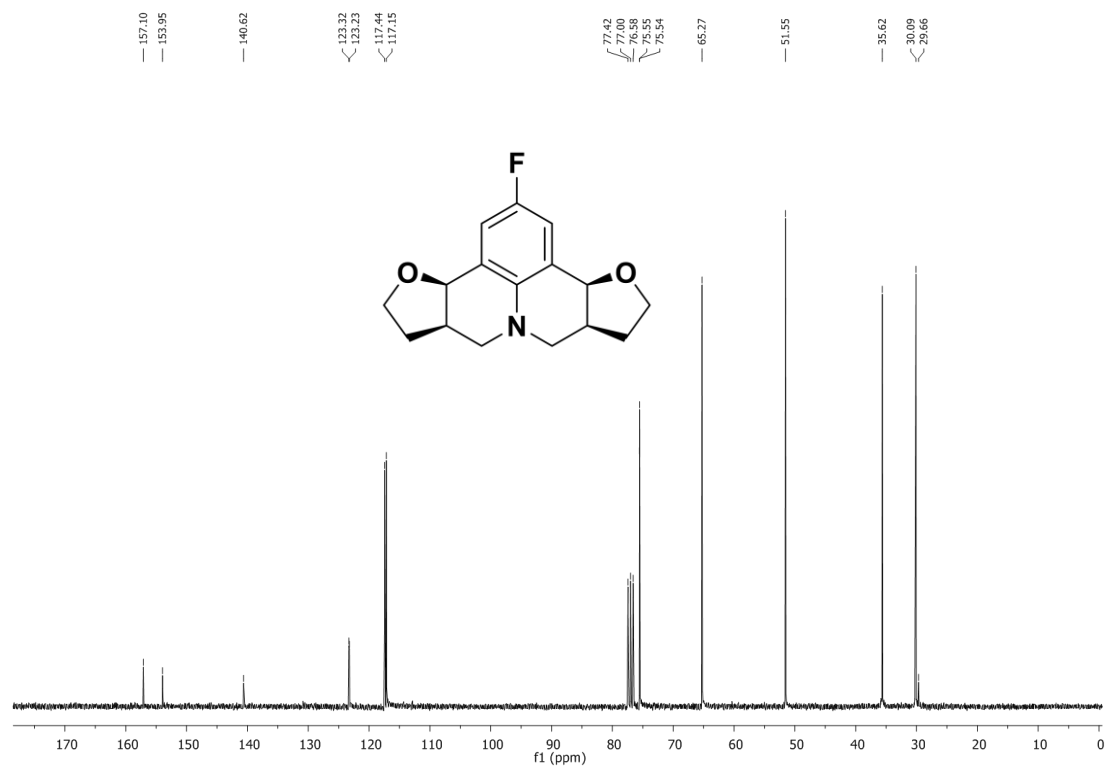


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 3C.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-iodo-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**4T**).

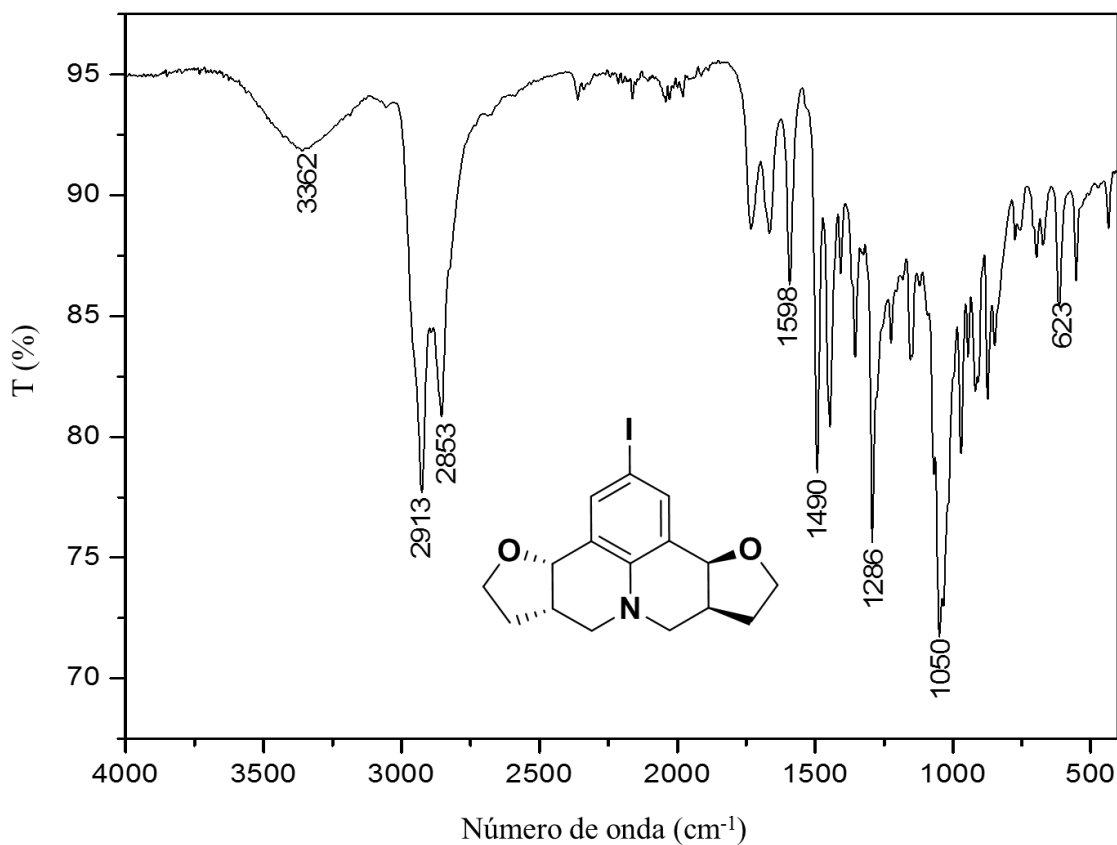


Figura 63. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **4(±)T**.

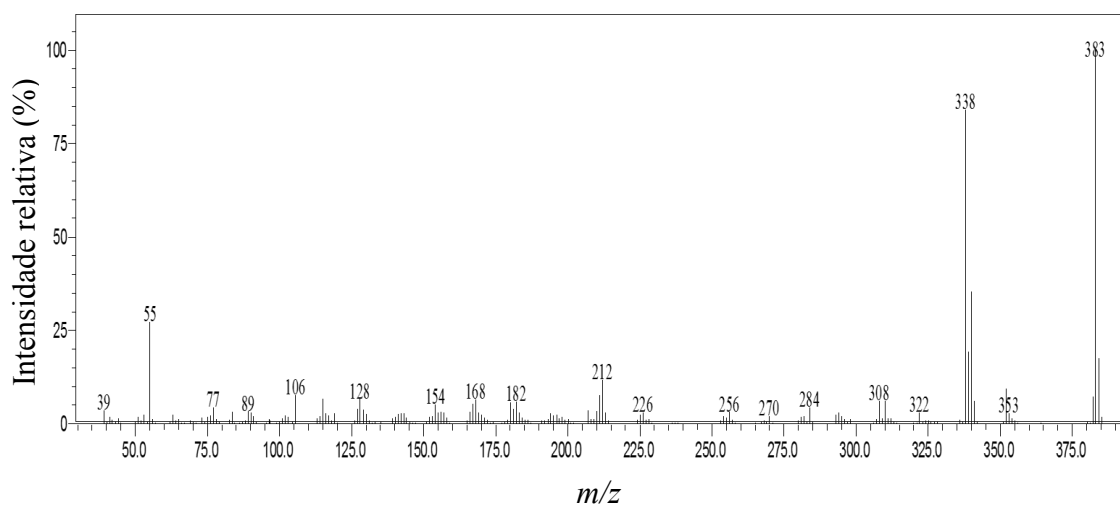


Figura 64. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **4(±)T**.

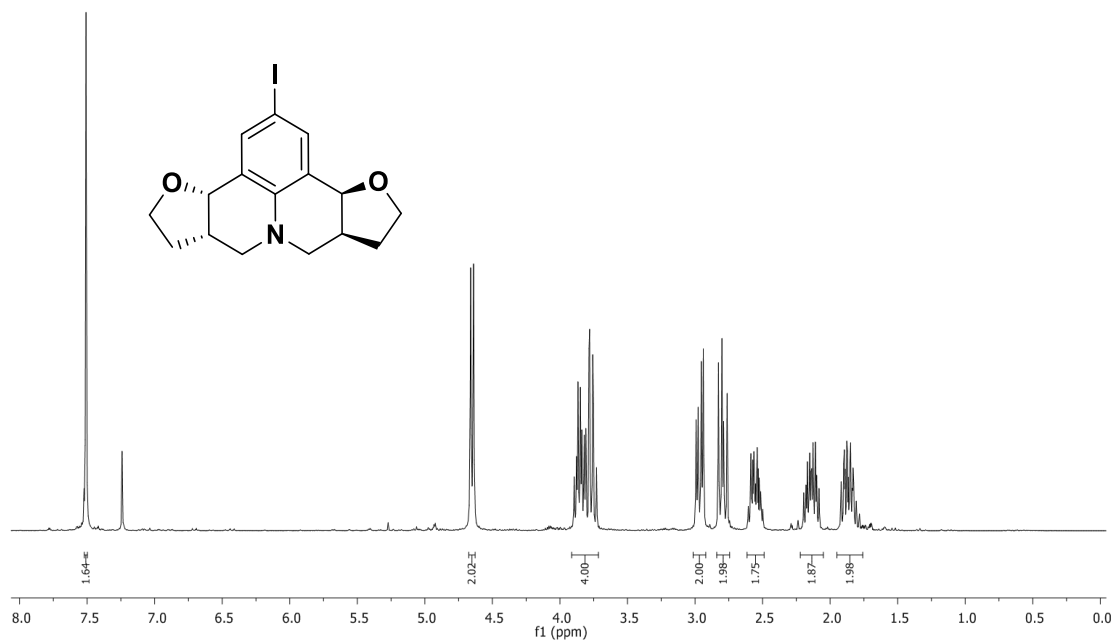


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 4(±)-T.

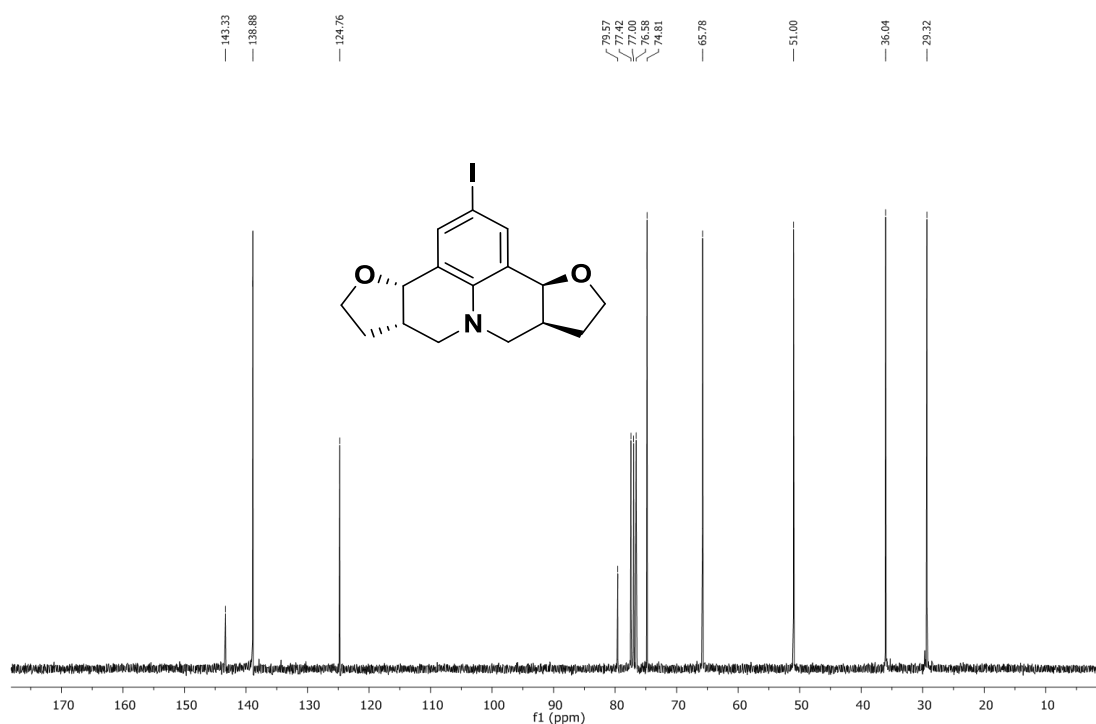


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 4(±)T.

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-iodo-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**4C**).

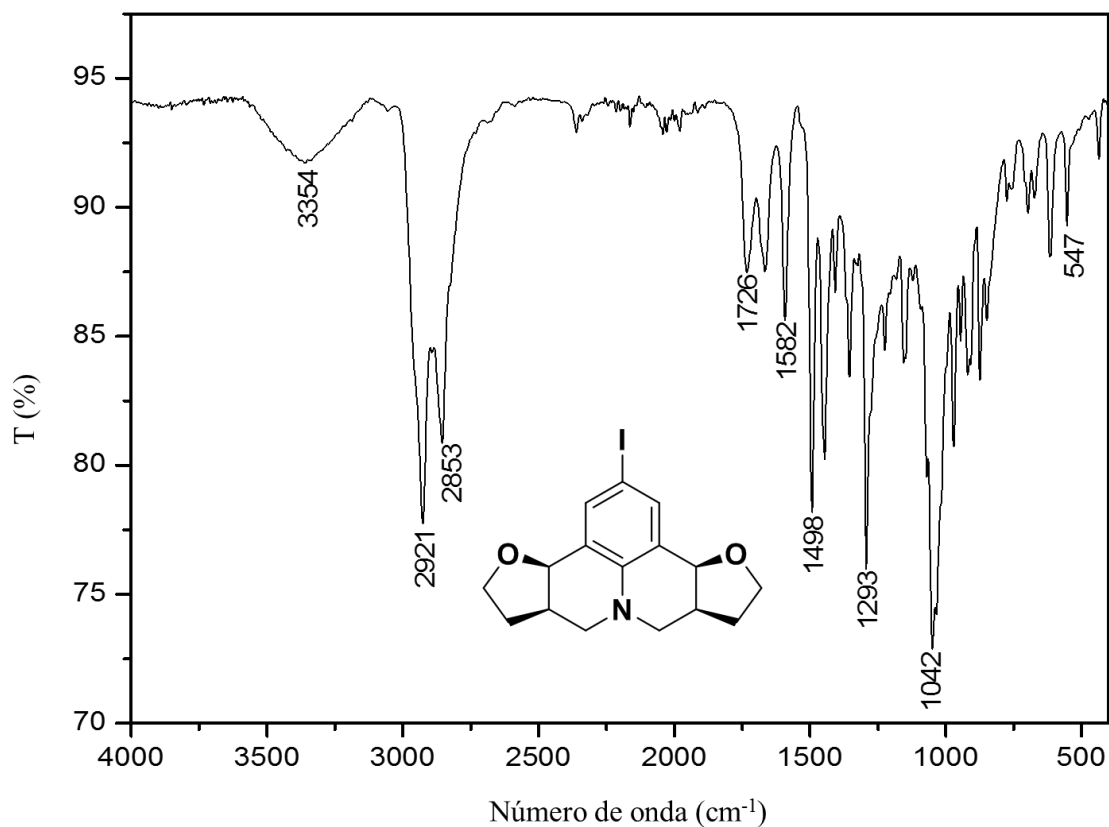


Figura 67. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **4C**.

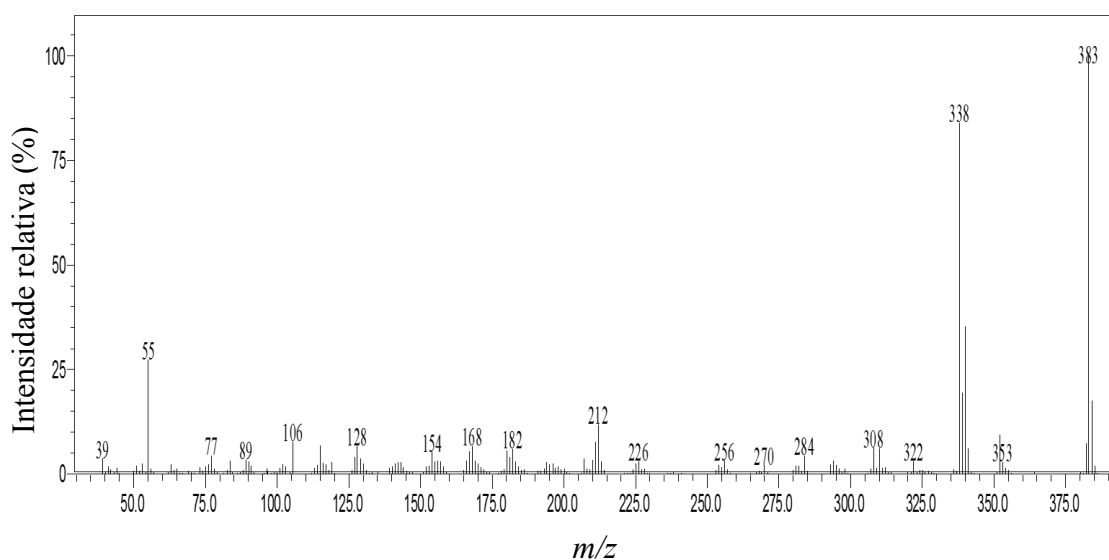


Figura 68. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **4C**.

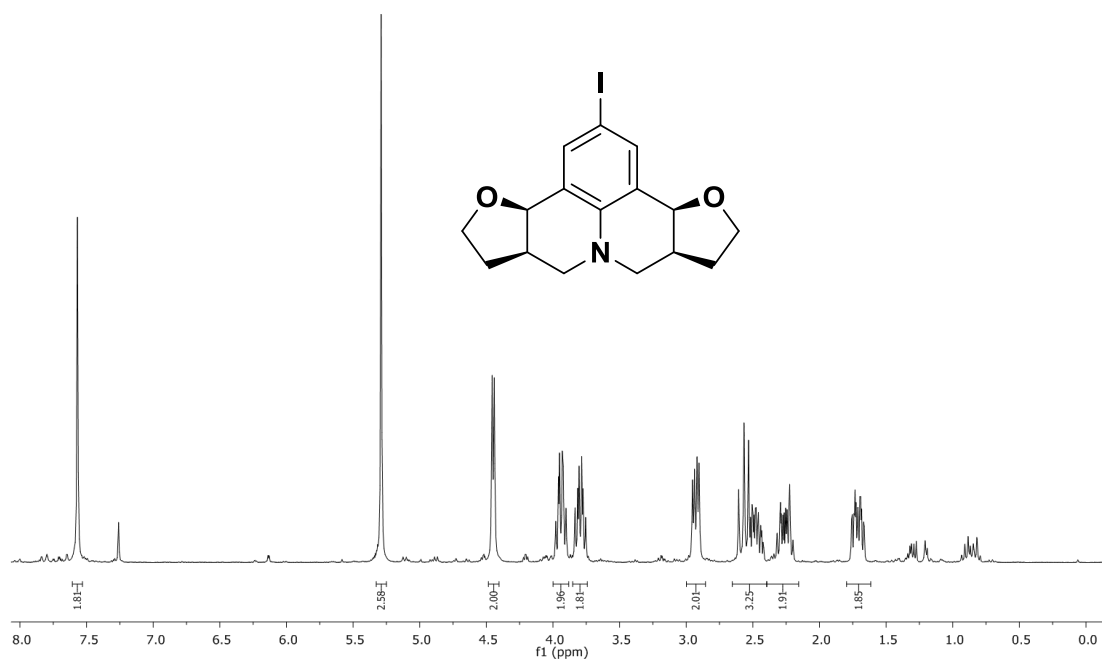


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 4C.

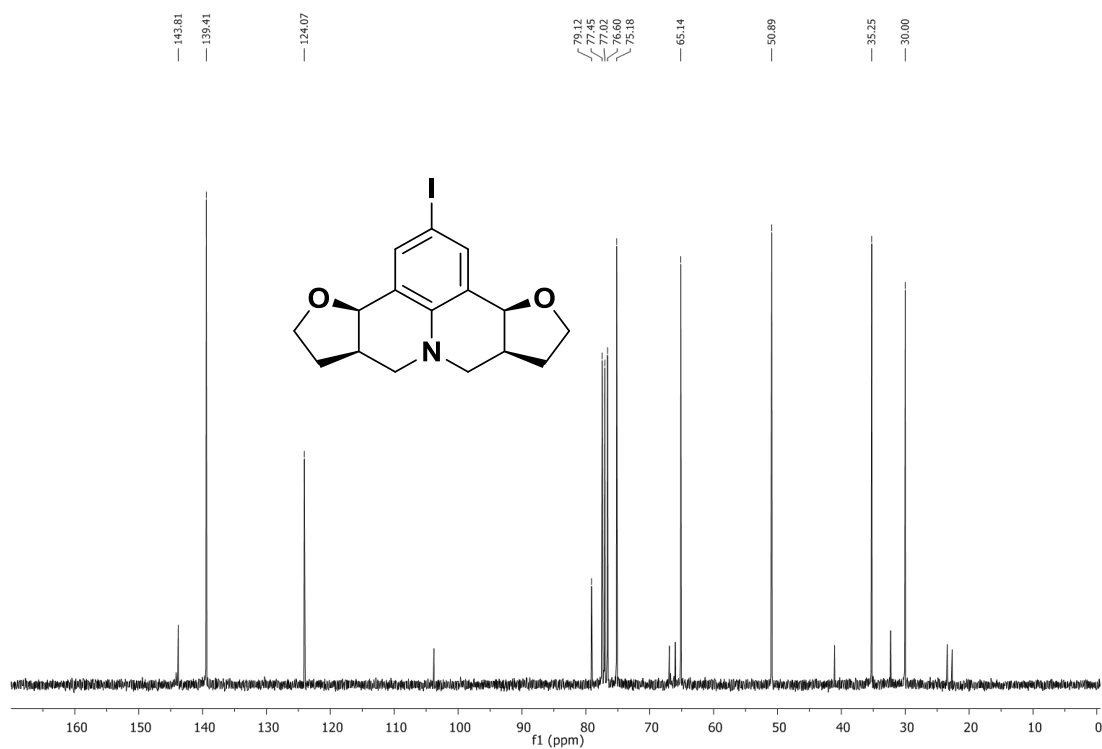


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 4C.

Rac-(3bS,6aS,9aS,12aS)-2-(trifluoromethoxy)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**5T**)

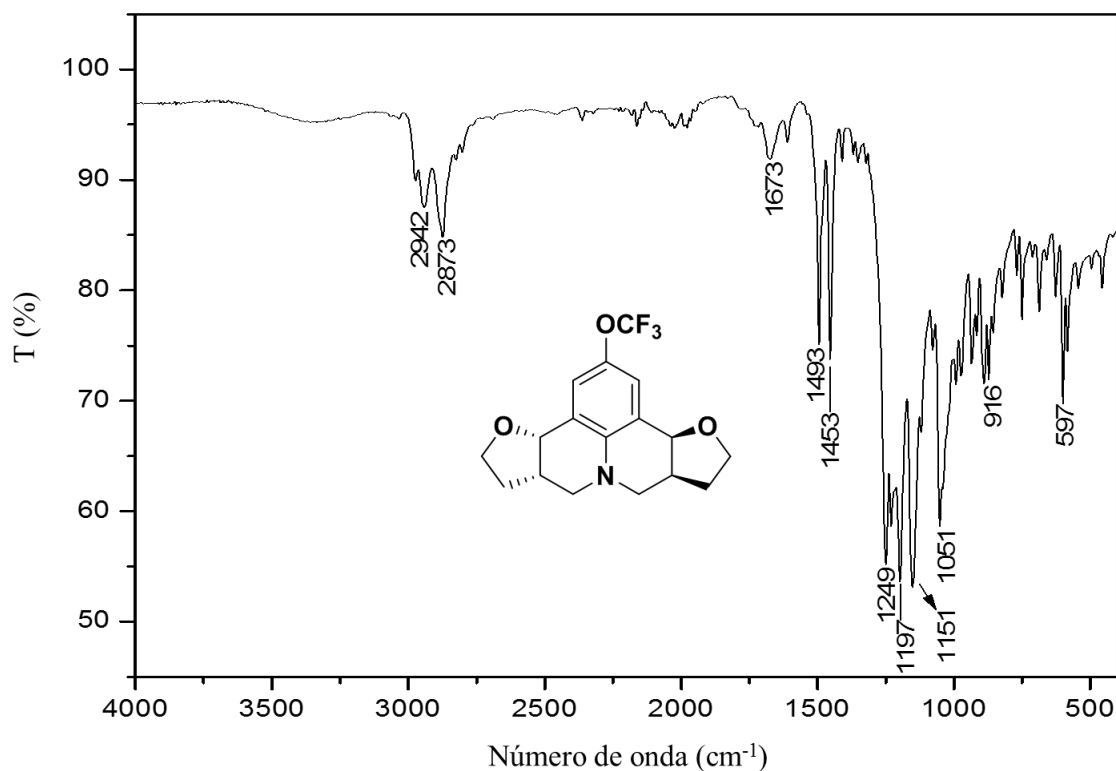


Figura 71. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **5(±)T**.

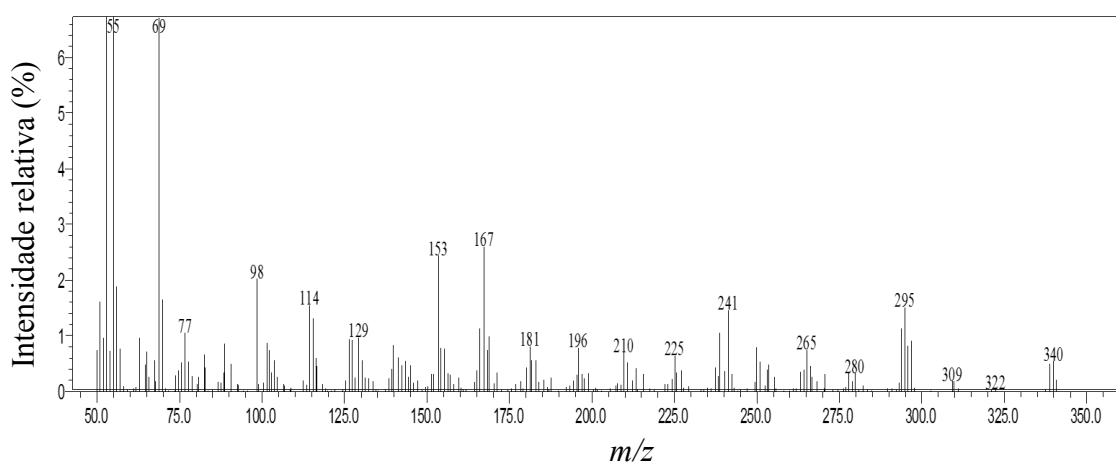


Figura 72. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **5(±)T**.

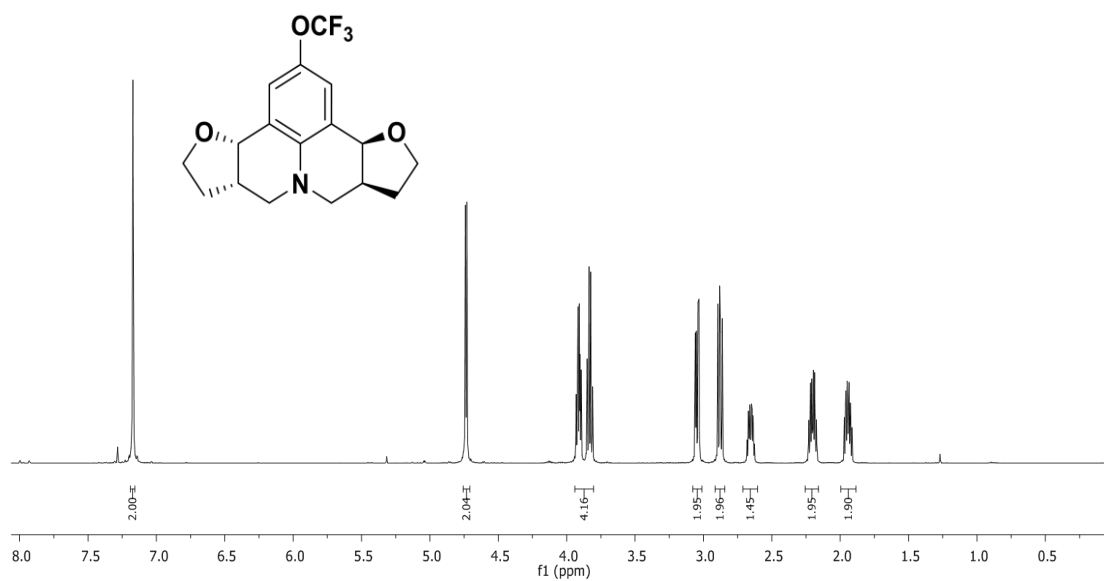


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 5(±)-T.

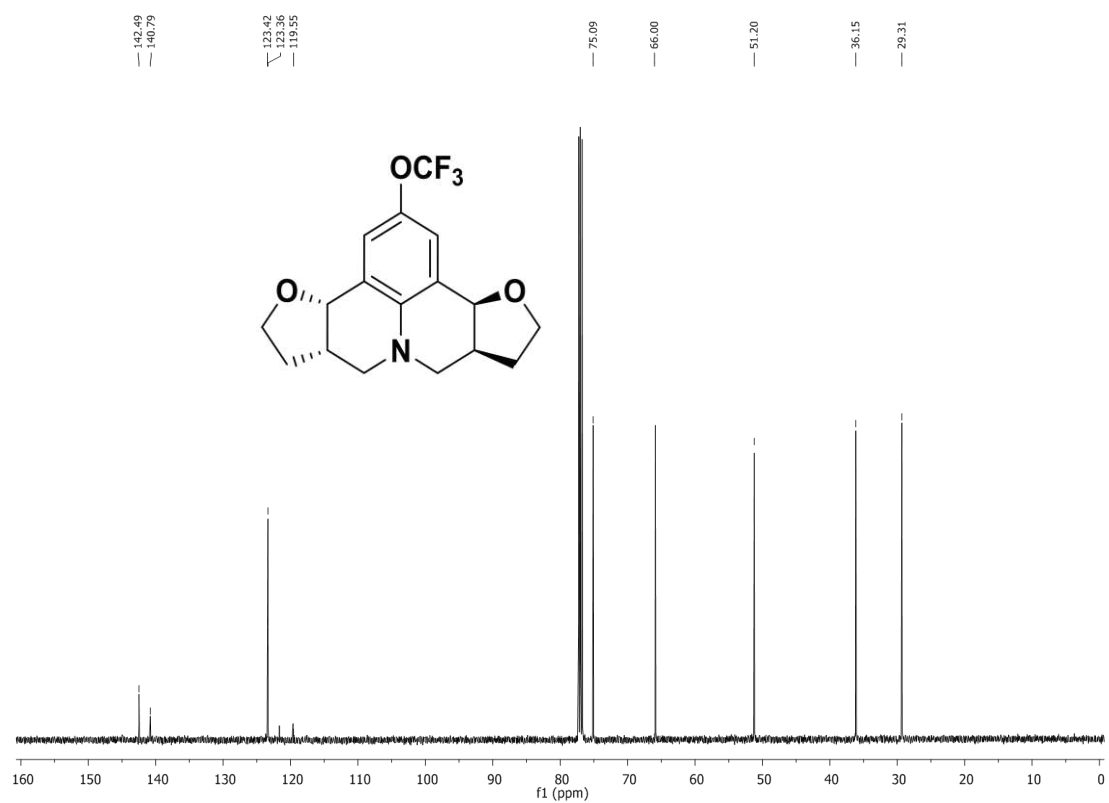


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 5(±)T.

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-(trifluoromethoxy)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**5C**).

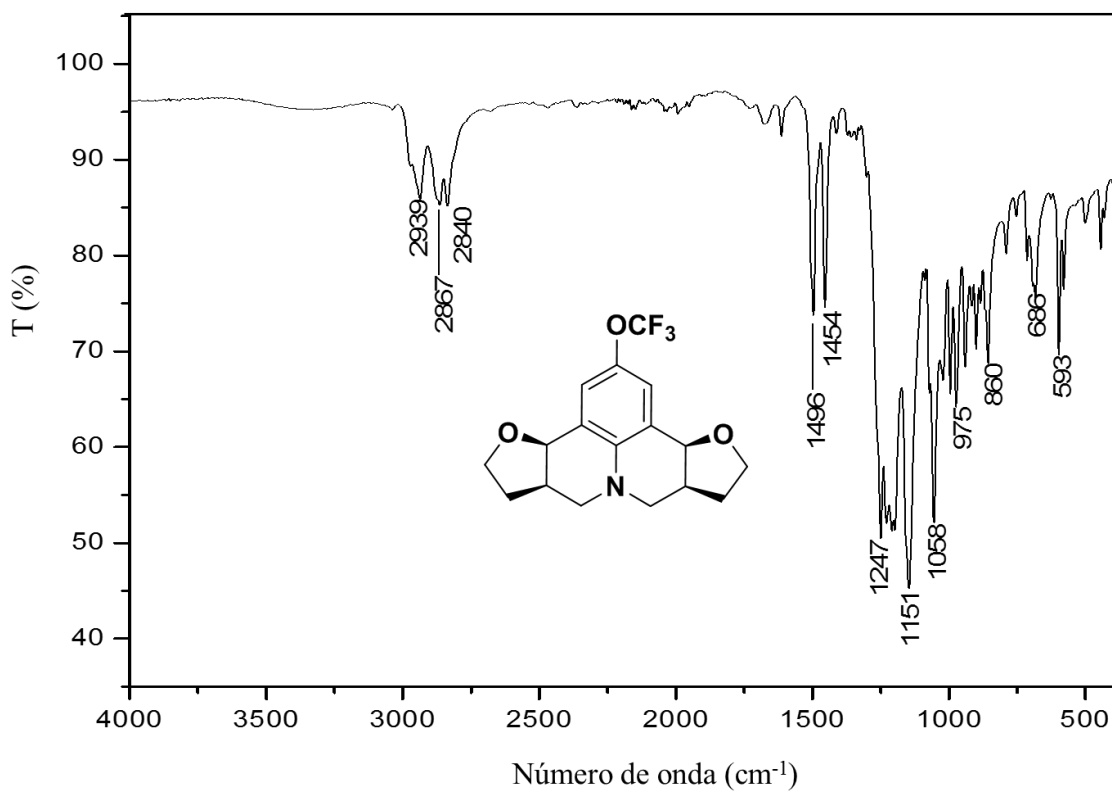


Figura 75. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **5C**.

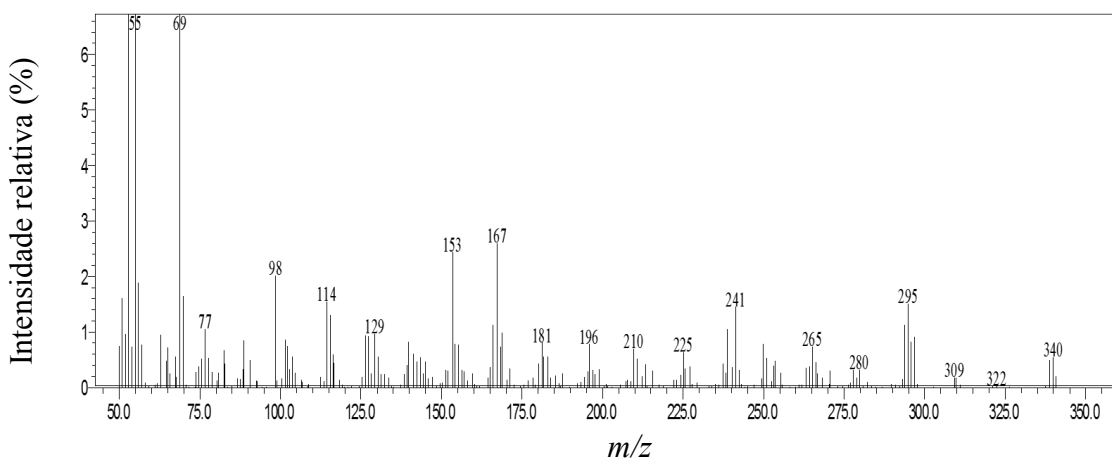


Figura 76. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **5C**.

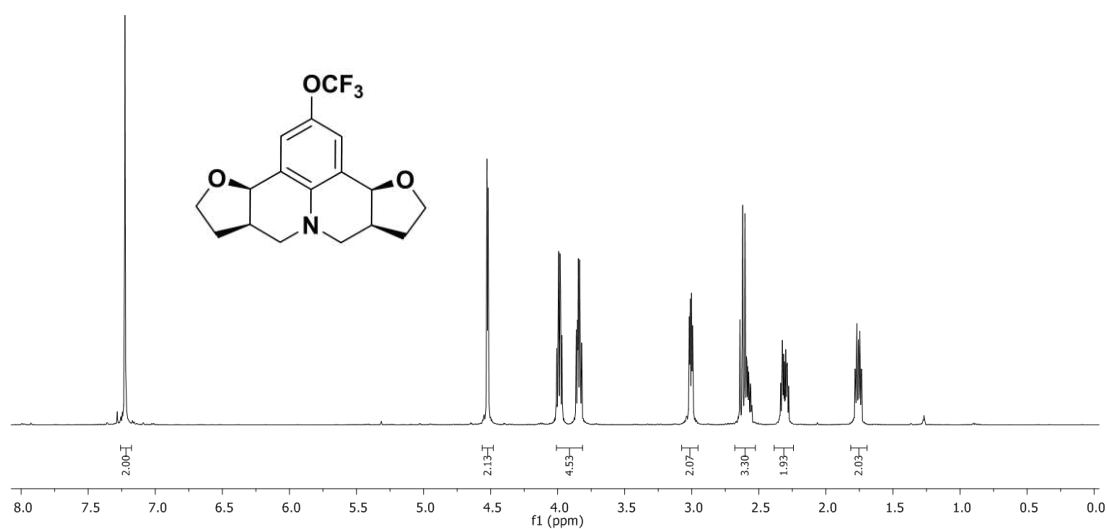


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 5C.

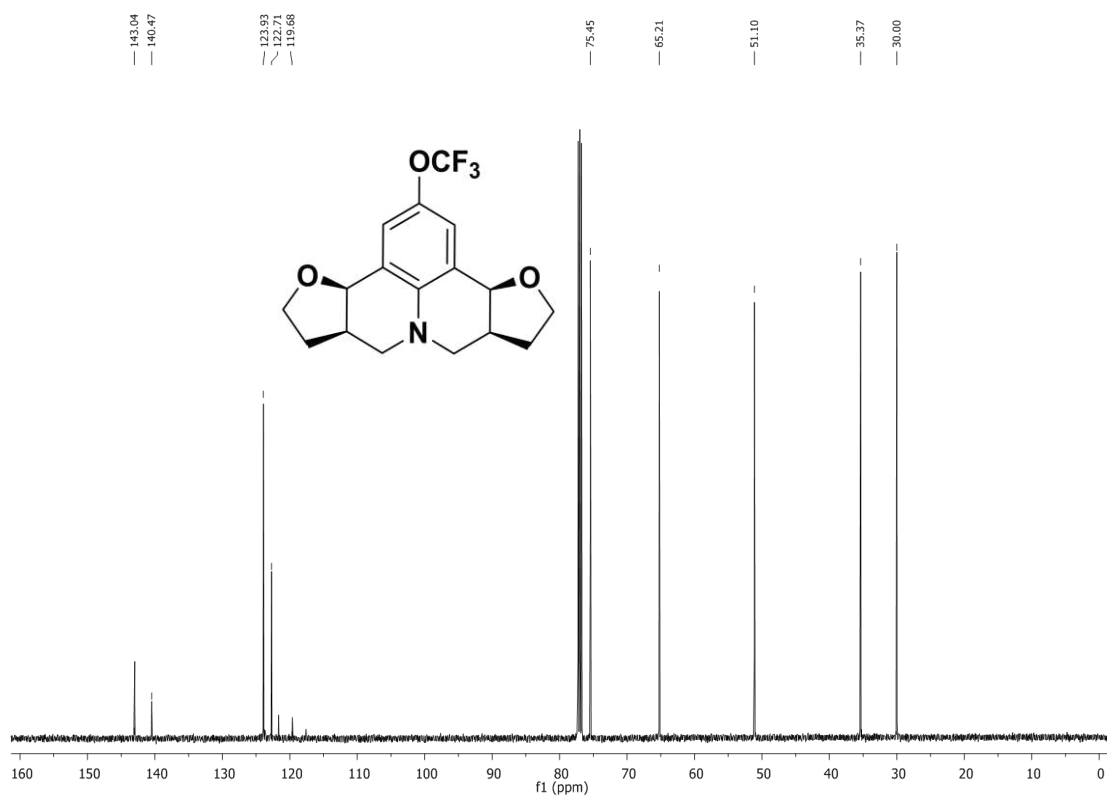


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 5C.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-(tert-butyl)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**6T**).

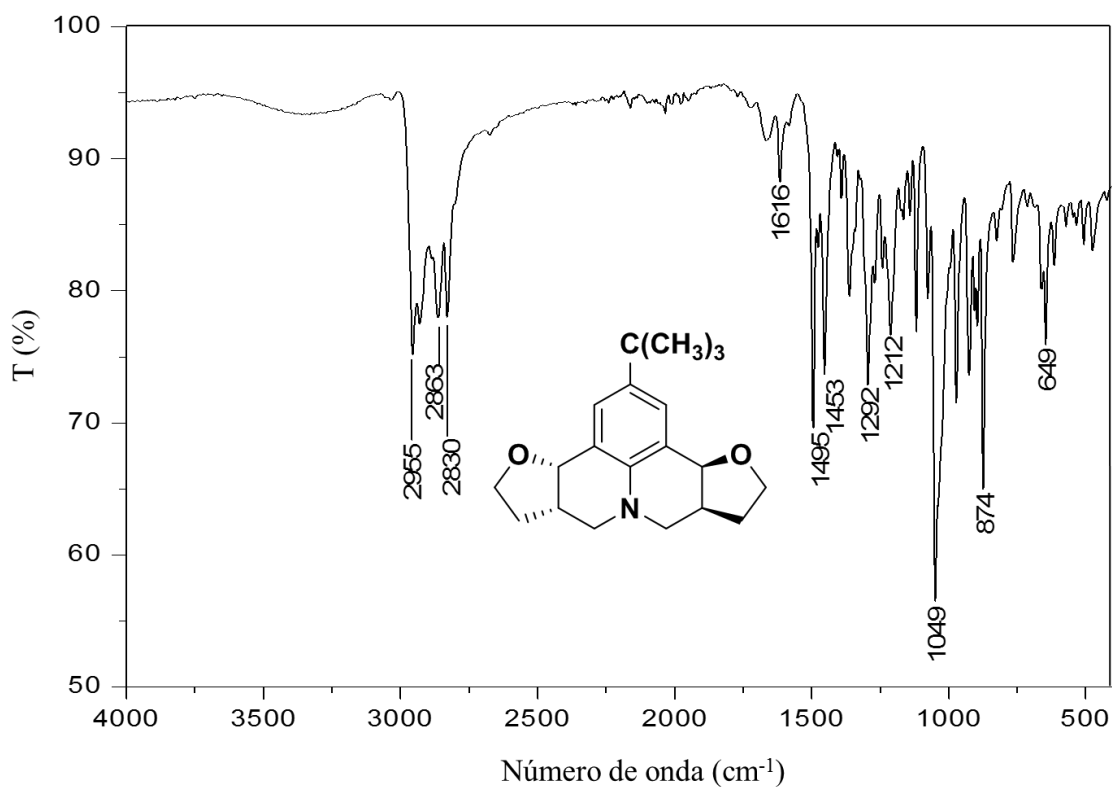


Figura 79. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **6(±)T**.

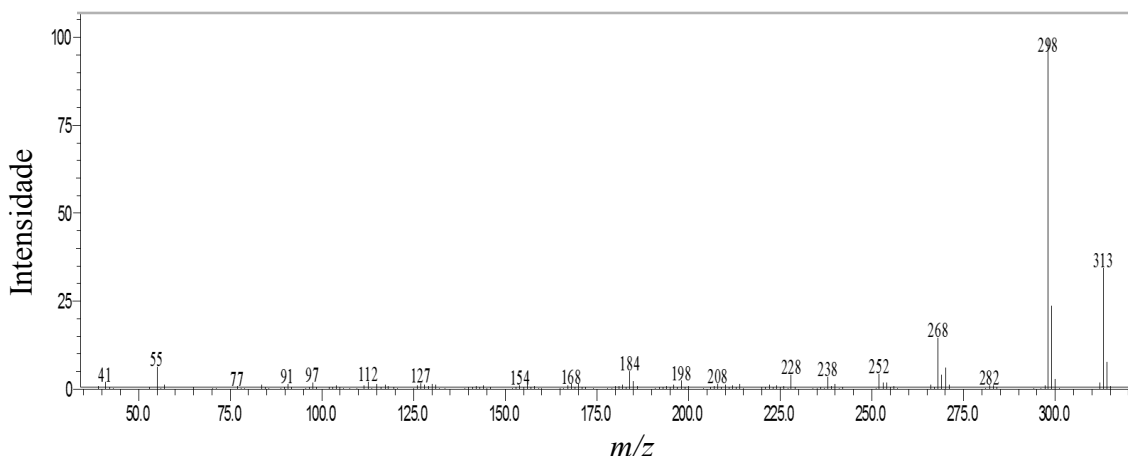


Figura 80. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **6(±)T**.

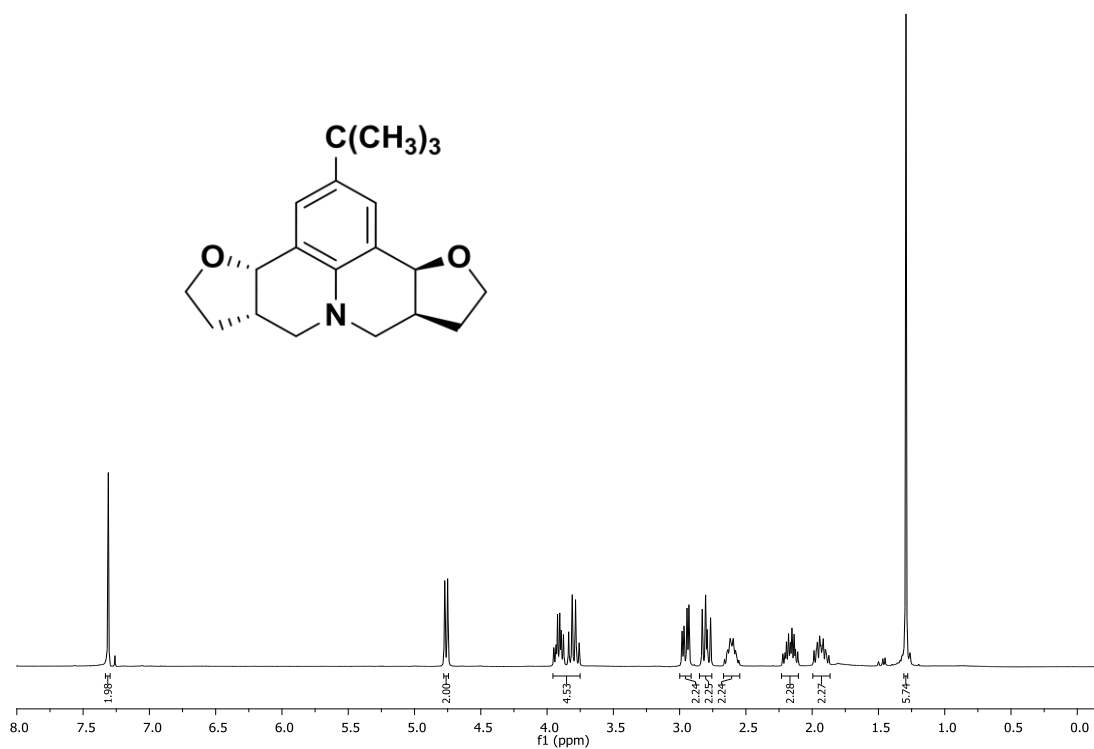


Figura 81. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina **6(±)-T**.

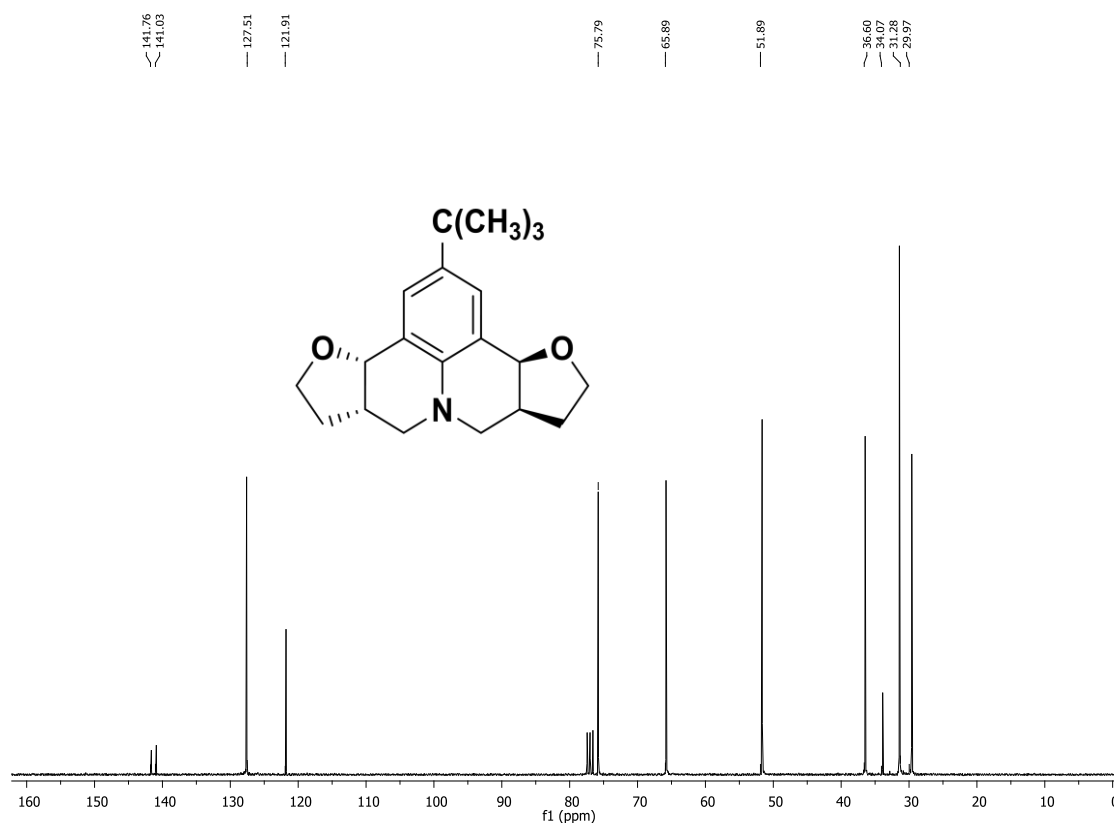


Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina **6(±)-T**.

(3*b*R,6*a*R,9*a*S,12*a*S)-2-(*tert*-butyl)-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**6C**)

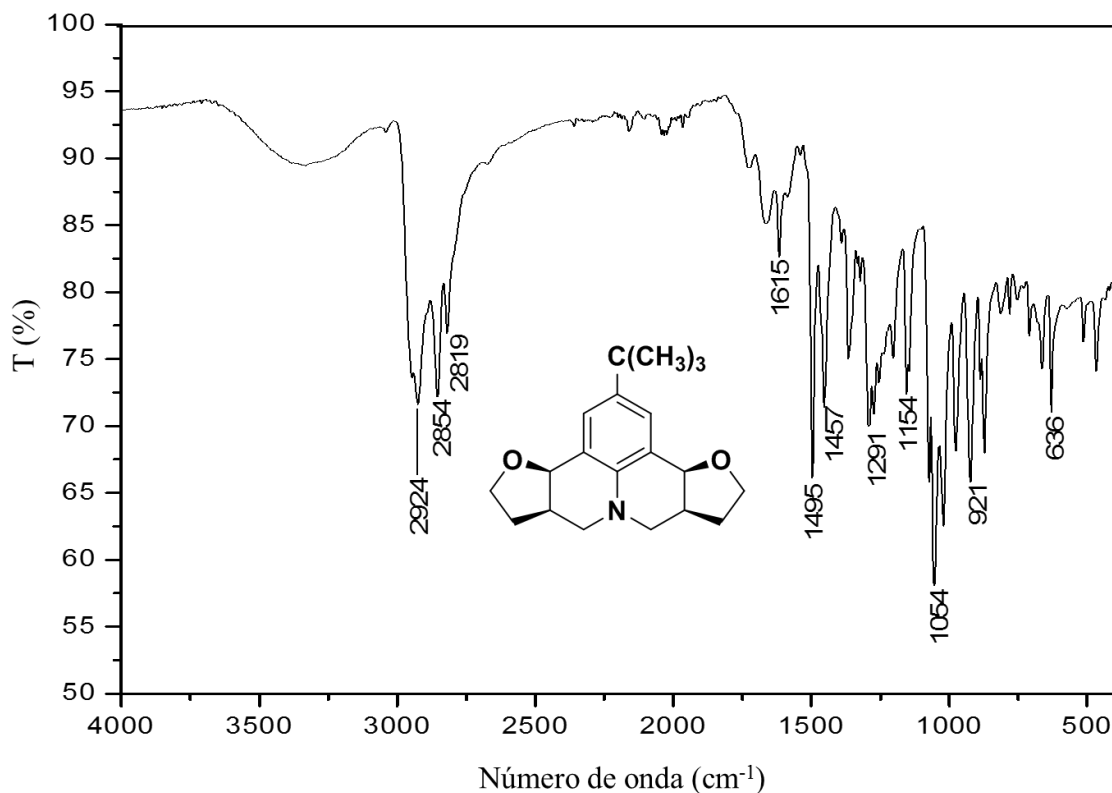


Figura 83. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **6C**.

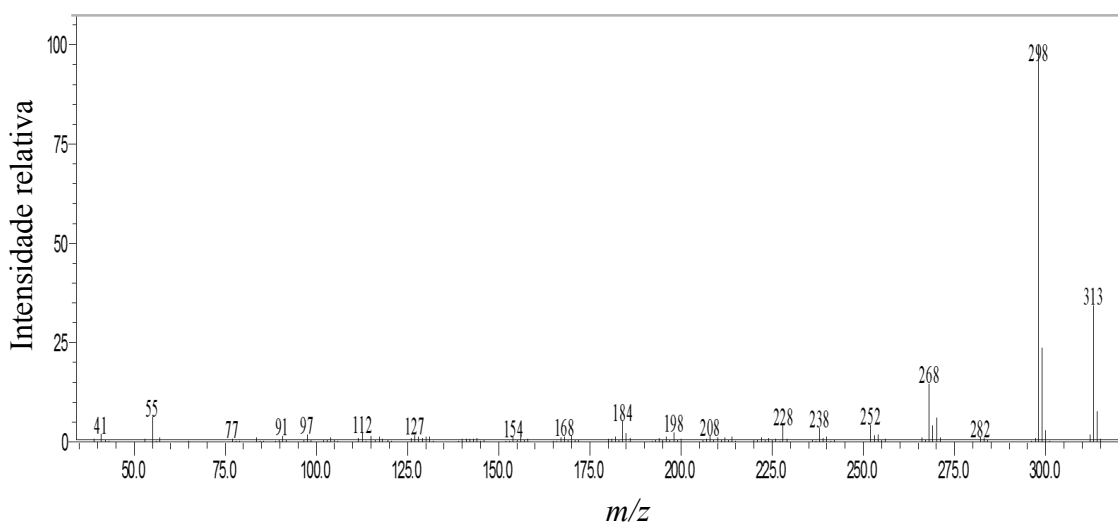


Figura 84. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **6C**.

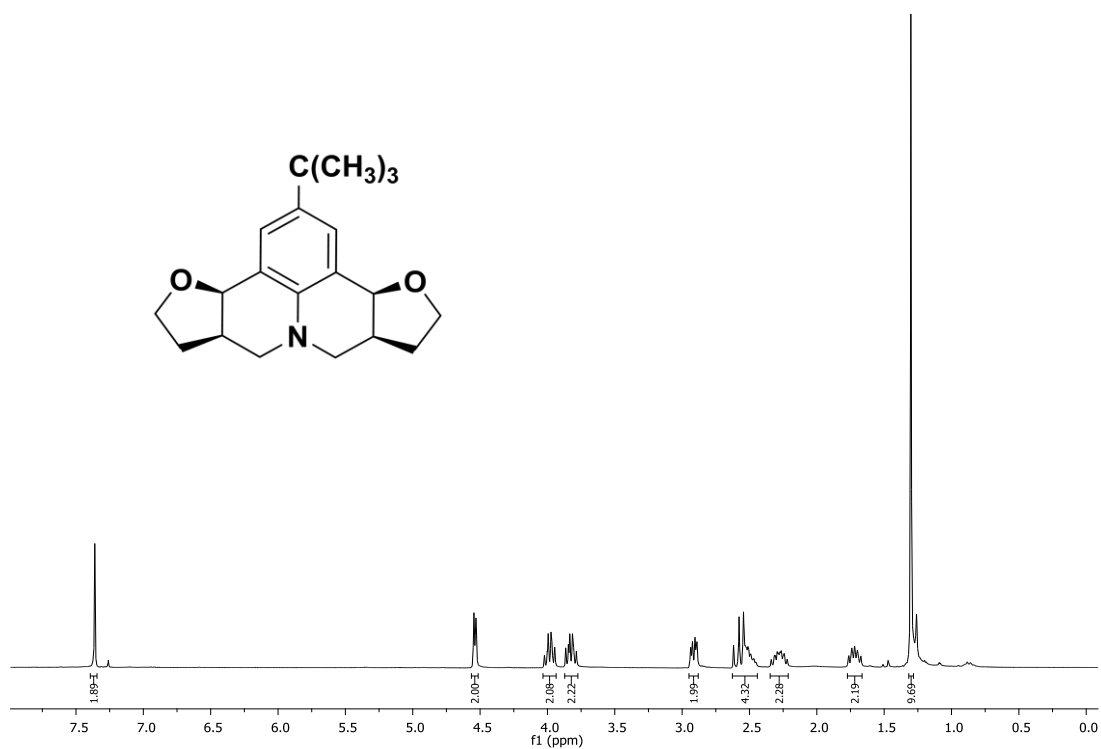


Figura 85. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 6C.

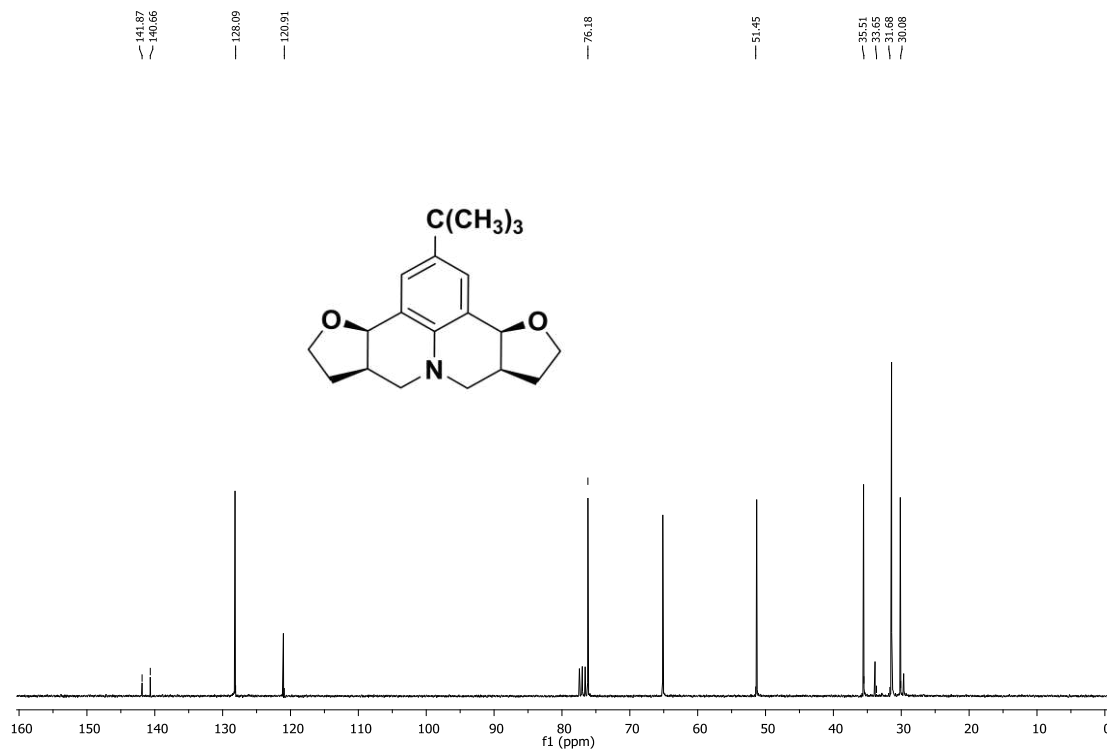


Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 6C.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-1-(trifluoromethyl)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**7T**).

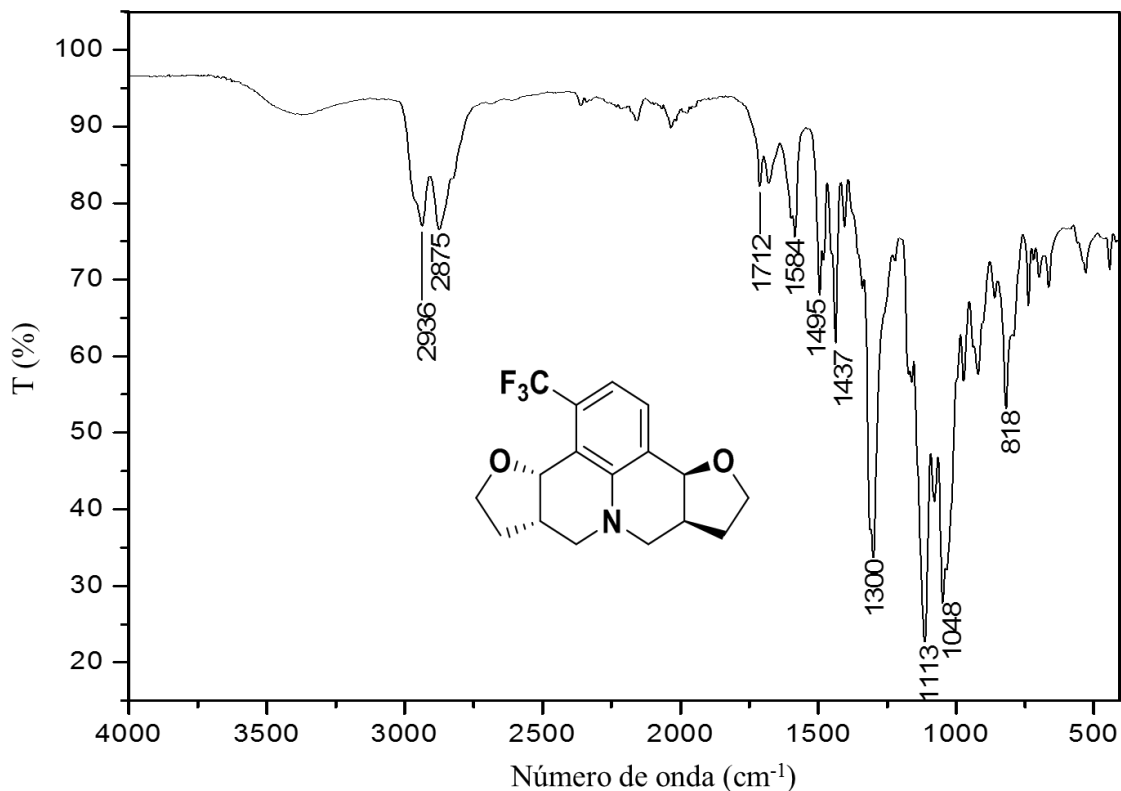


Figura 87. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **7(±)T**.

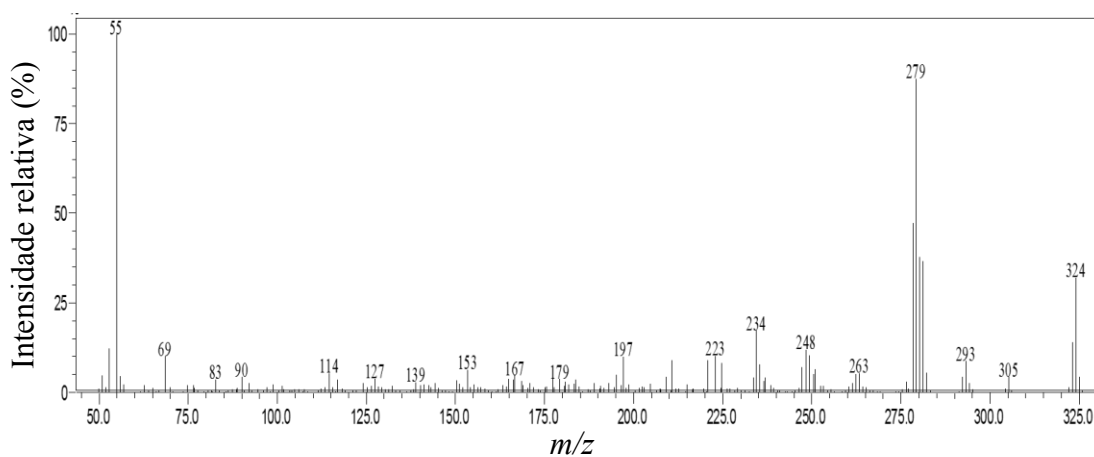


Figura 88. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **7(±)T**.

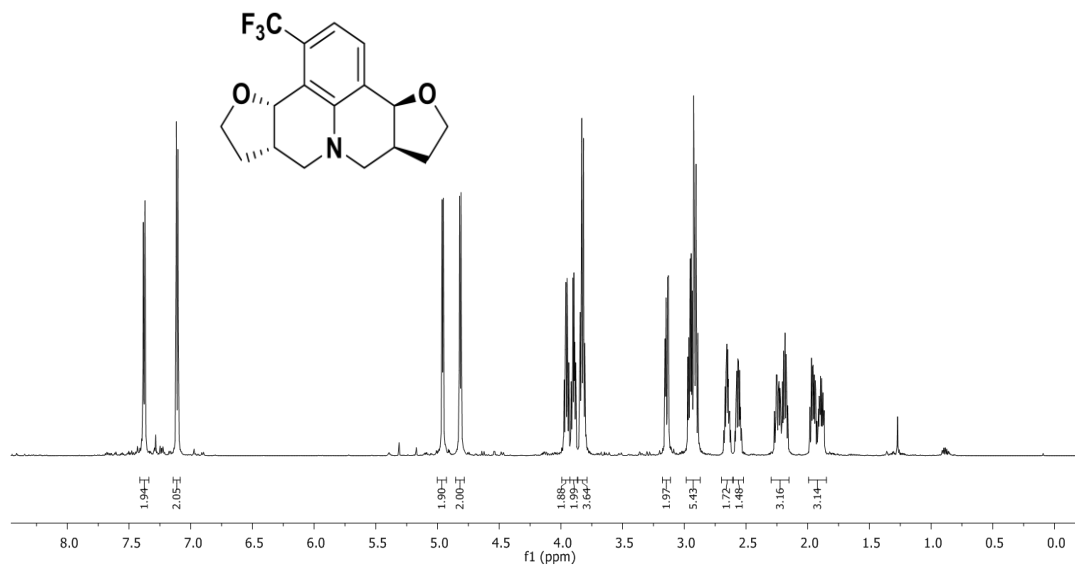


Figura 89. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 7(±)-T.

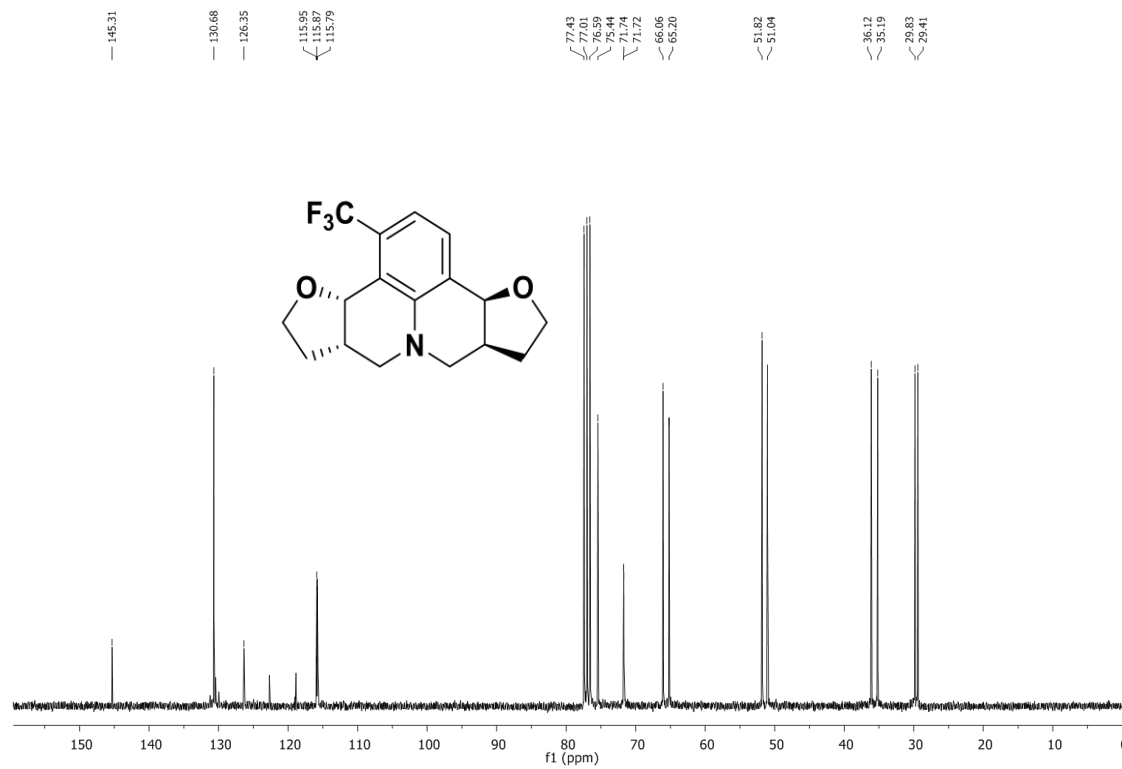


Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 7(±)-T.

(3bR,6aR,9aS,12aS)-1-(trifluoromethyl)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**7C**).

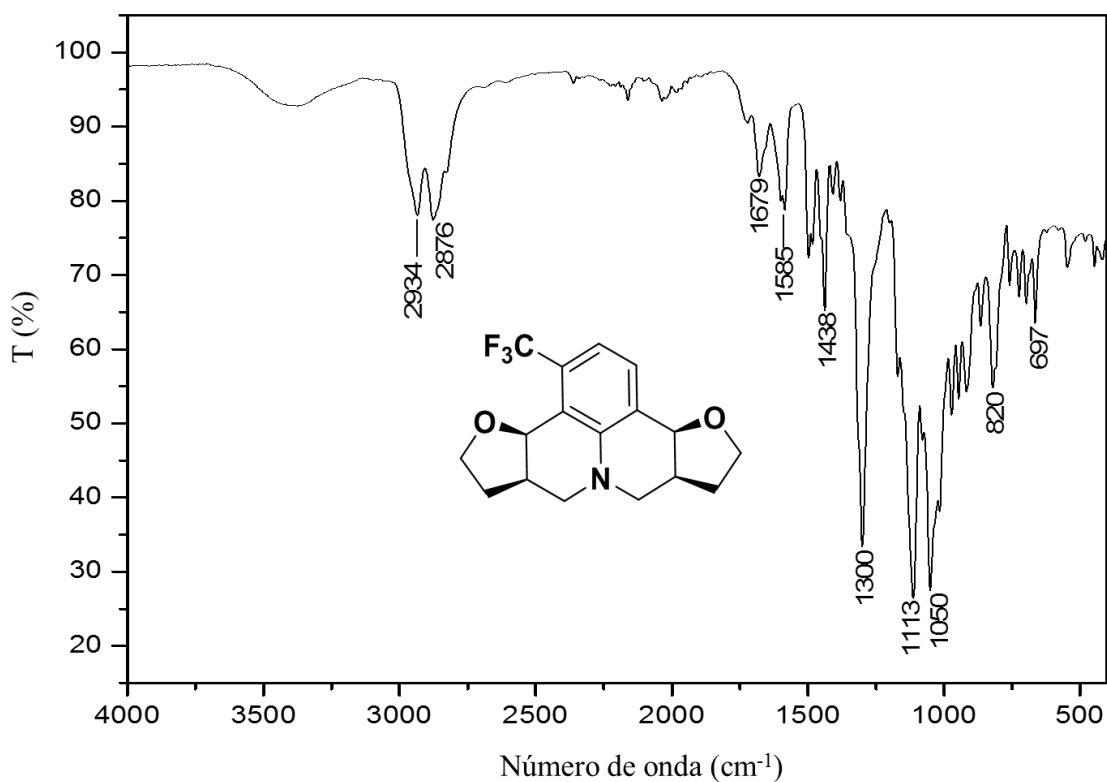


Figura 91. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **7C**.

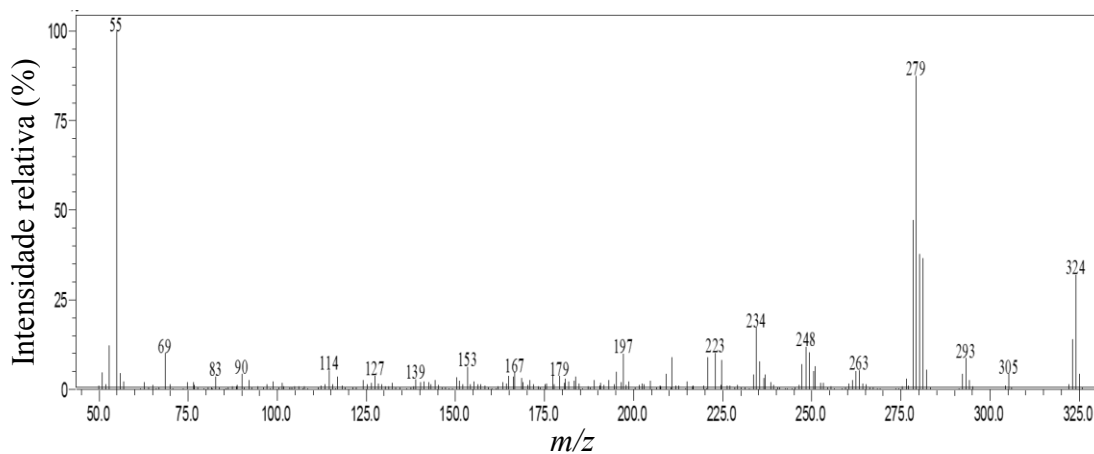


Figura 92. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **7C**.

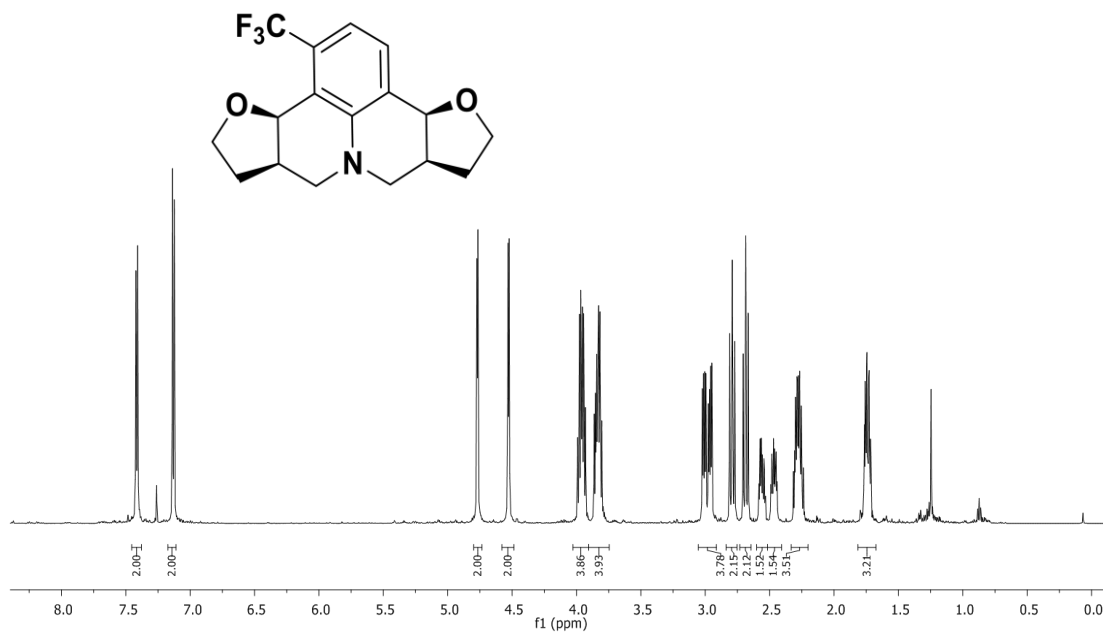


Figura 93. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 7C.

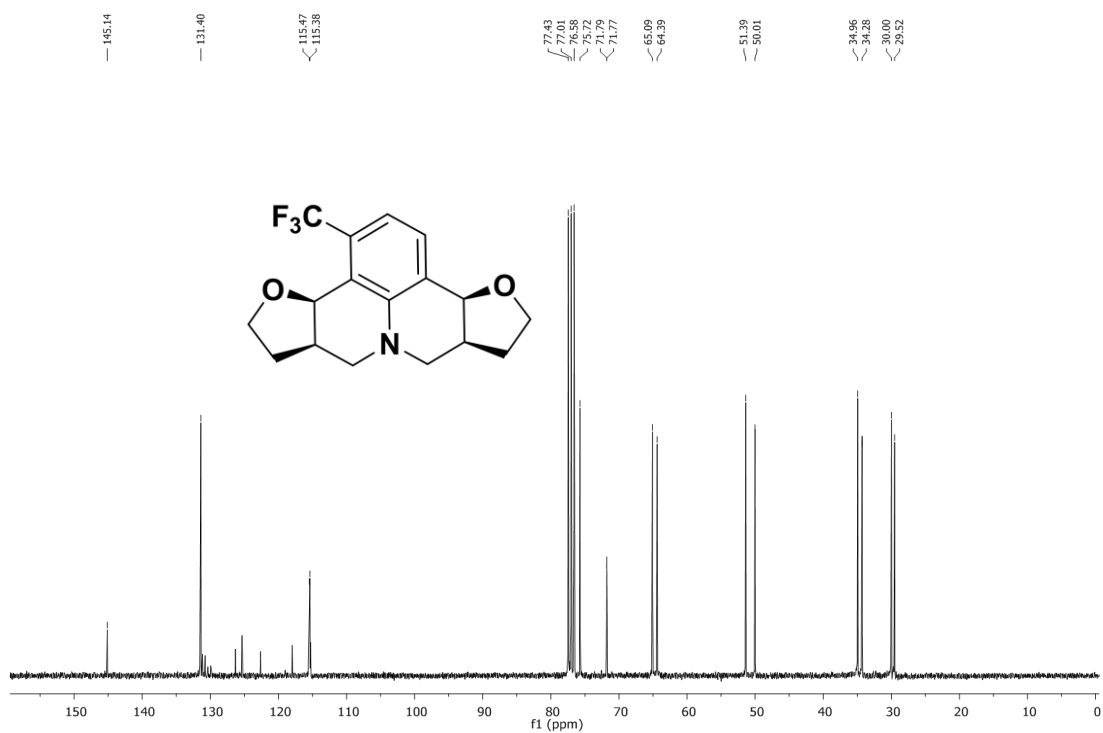


Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 7C.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9Hfuro[3,2]furo
[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carbonitrile ((±)-**8T**).

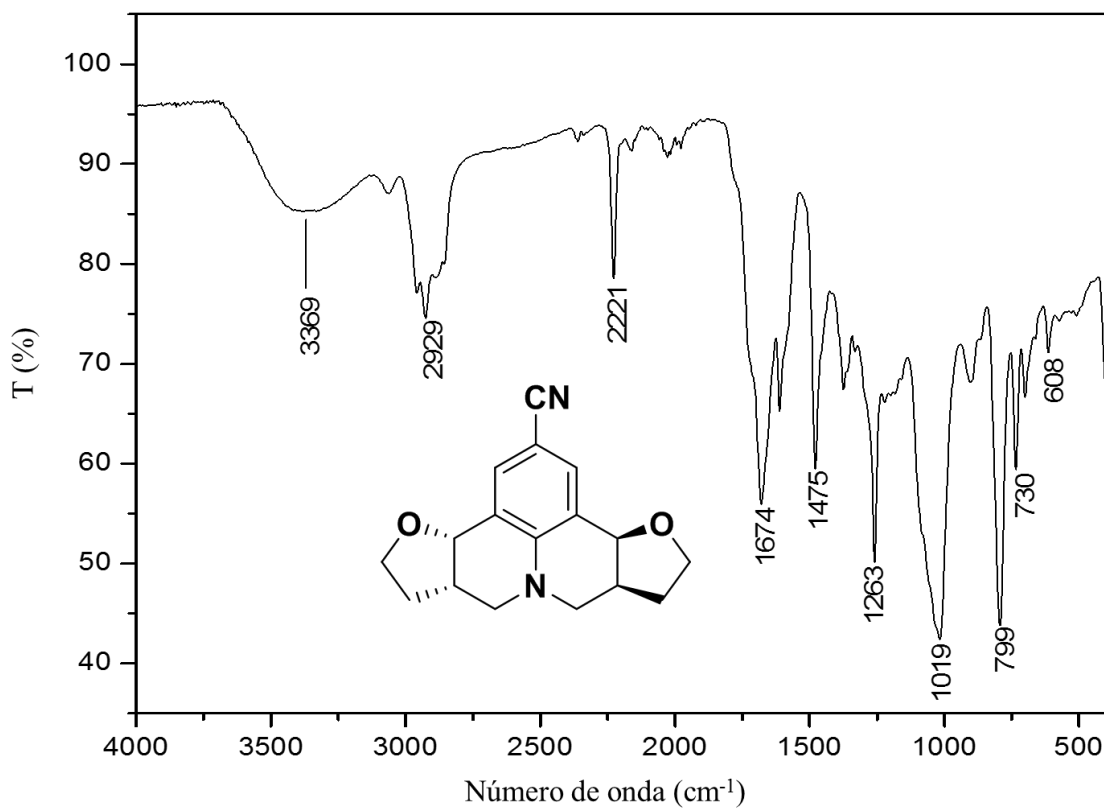


Figura 95. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **8(±)T**.

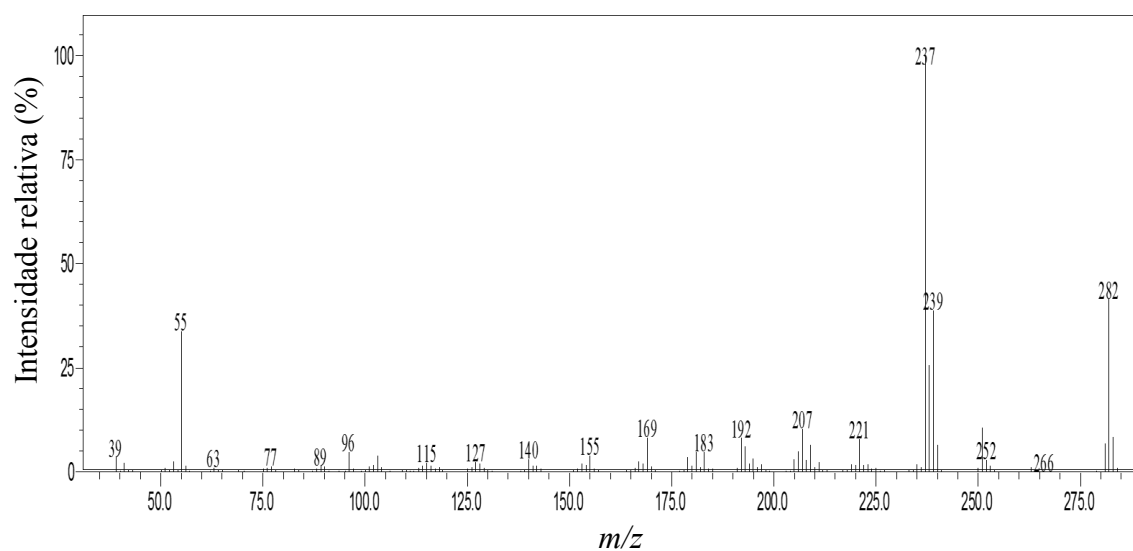


Figura 96. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **8(±)T**

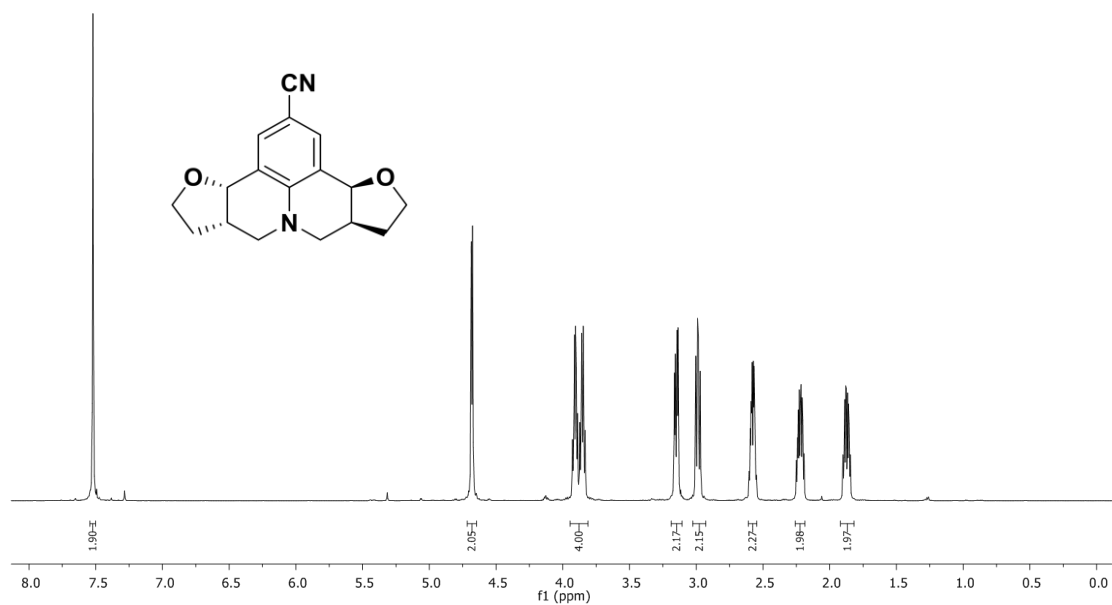


Figura 97. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 8(±)-T.

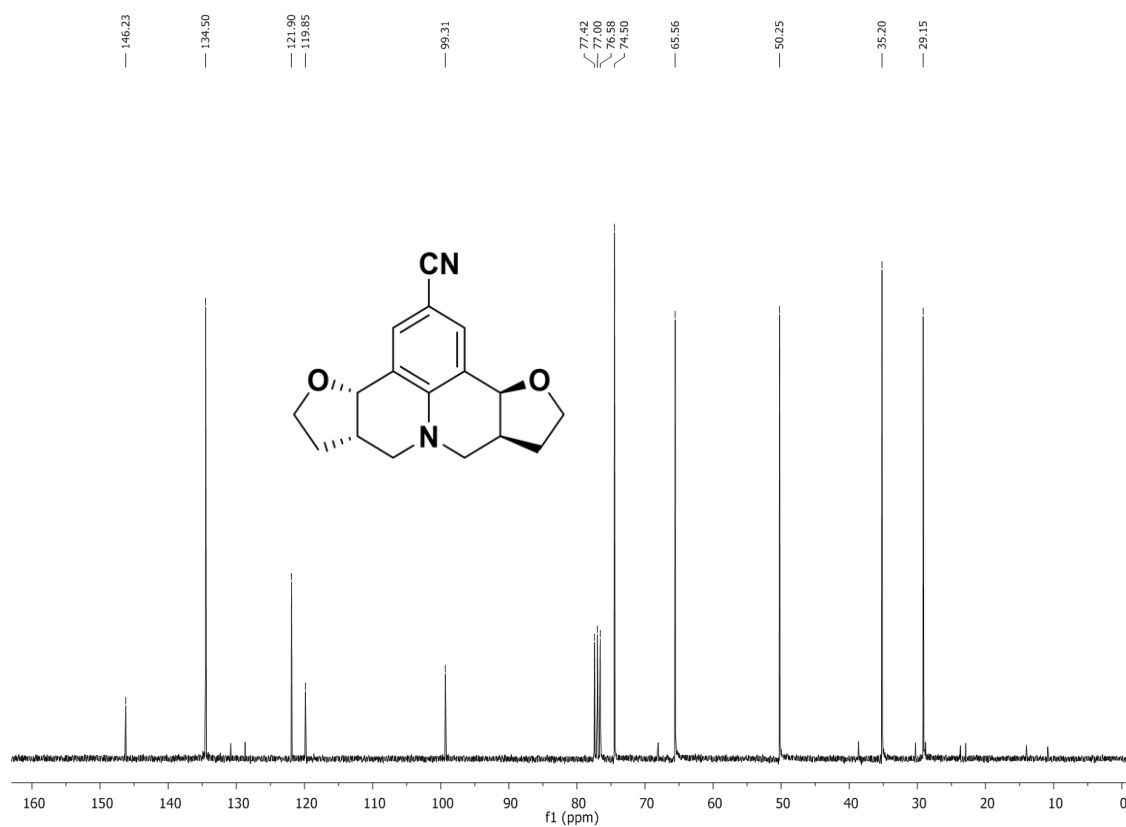


Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 8(±)-T.

(3bR,6aR,9aS,12aS)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carbonitrile (**8C**)

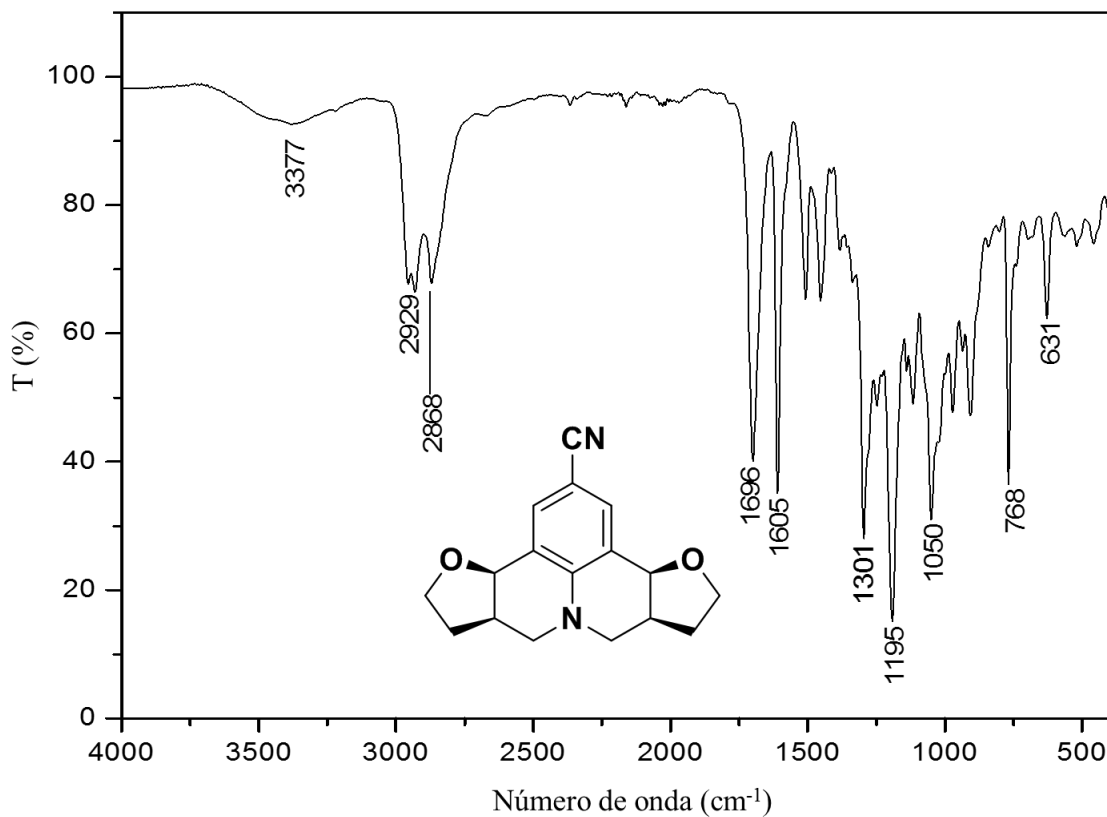


Figura 99. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **8C**.

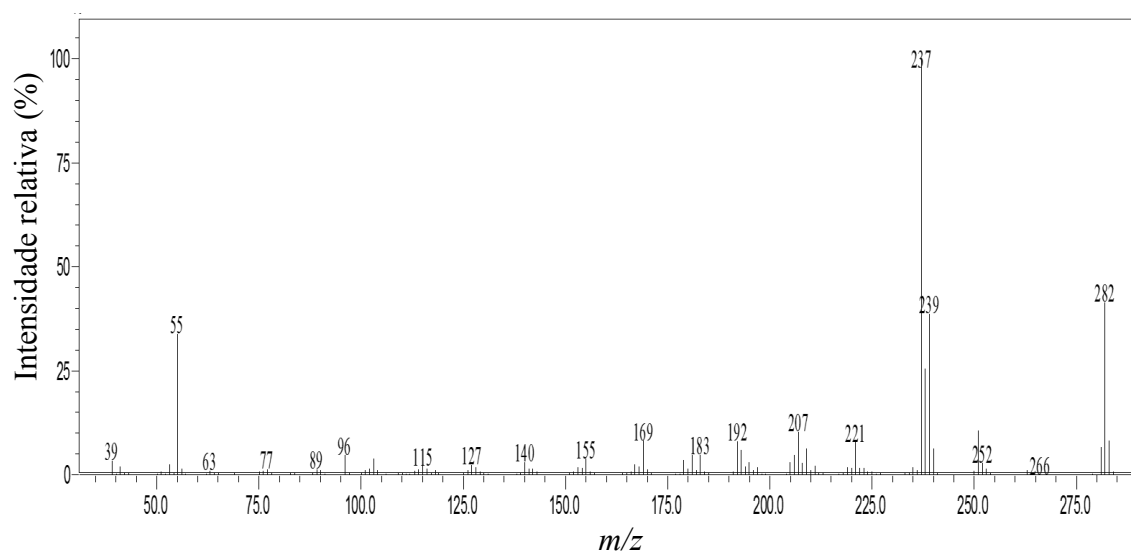


Figura 100. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **8C**.

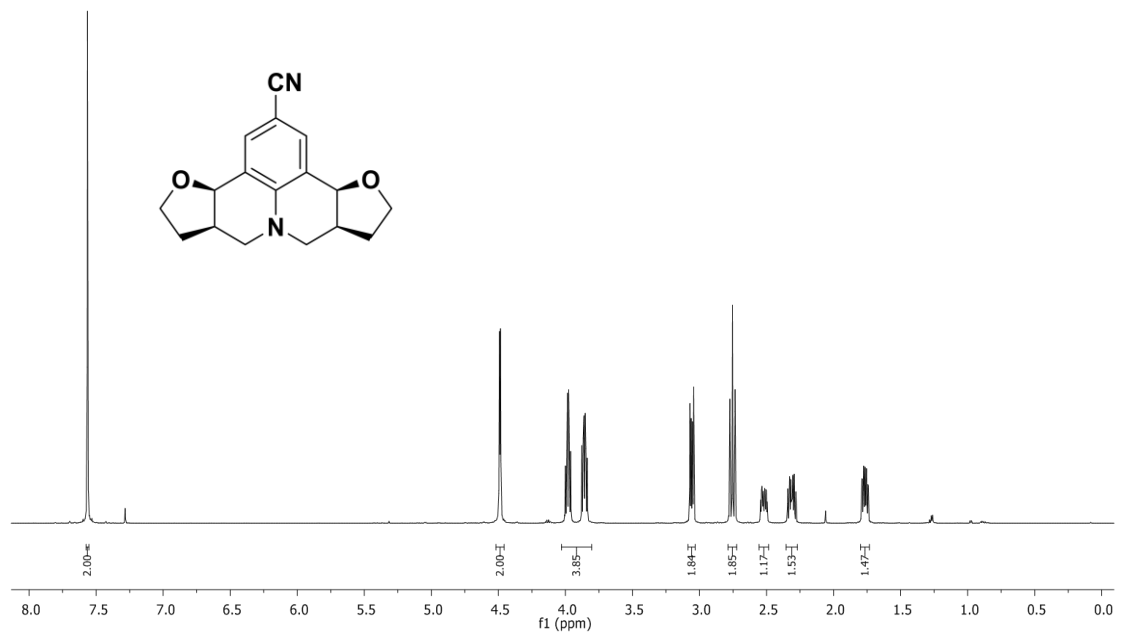


Figura 101. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 8C.

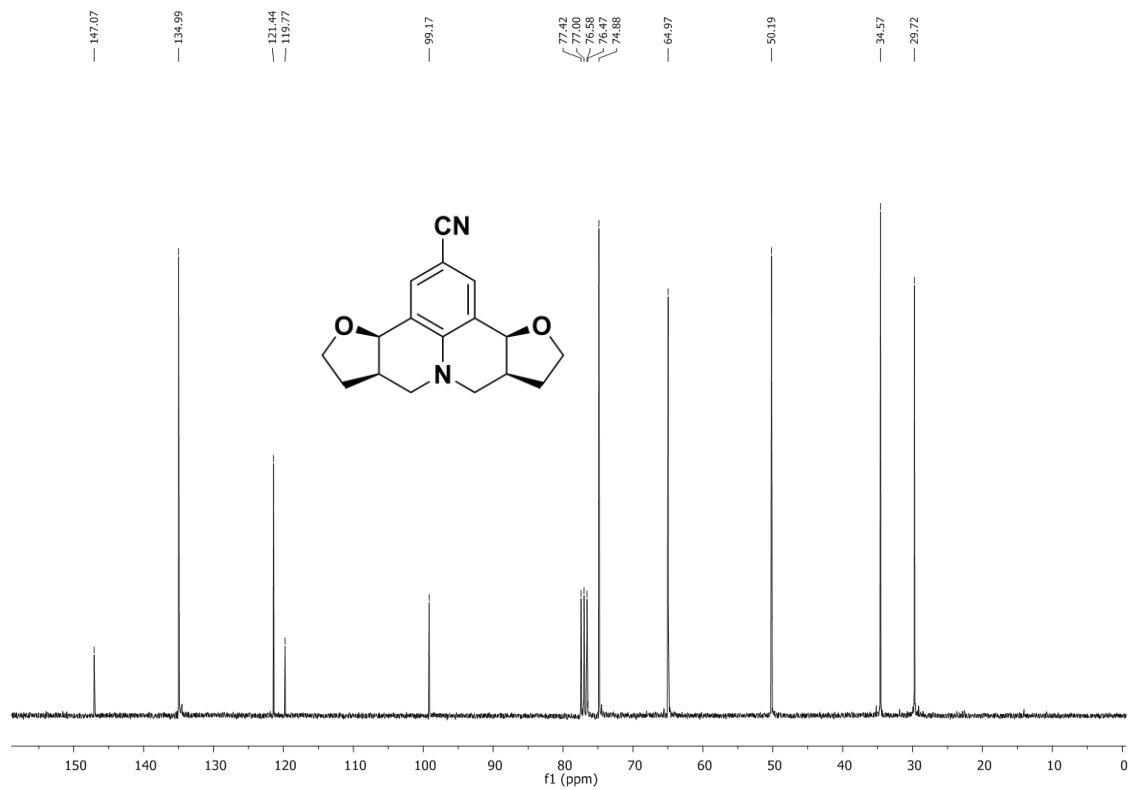


Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 8C.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-methyl-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**9T**).

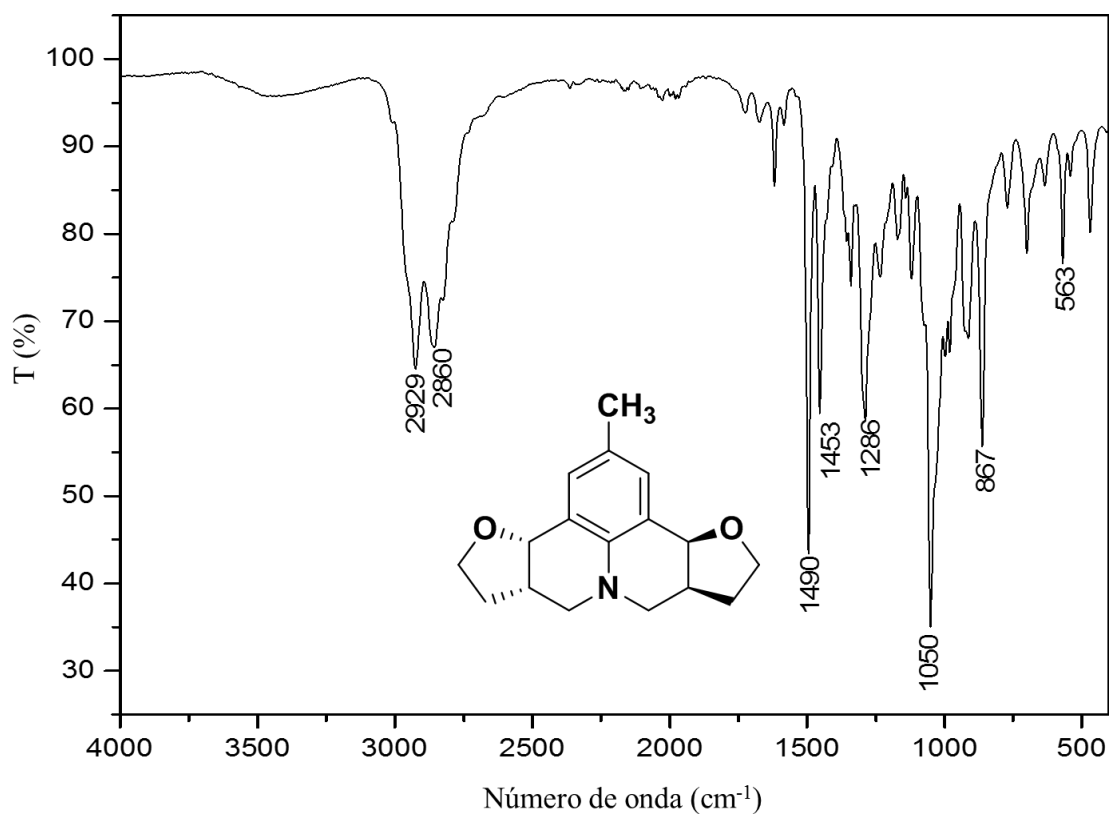


Figura 103. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **9(±)T**.

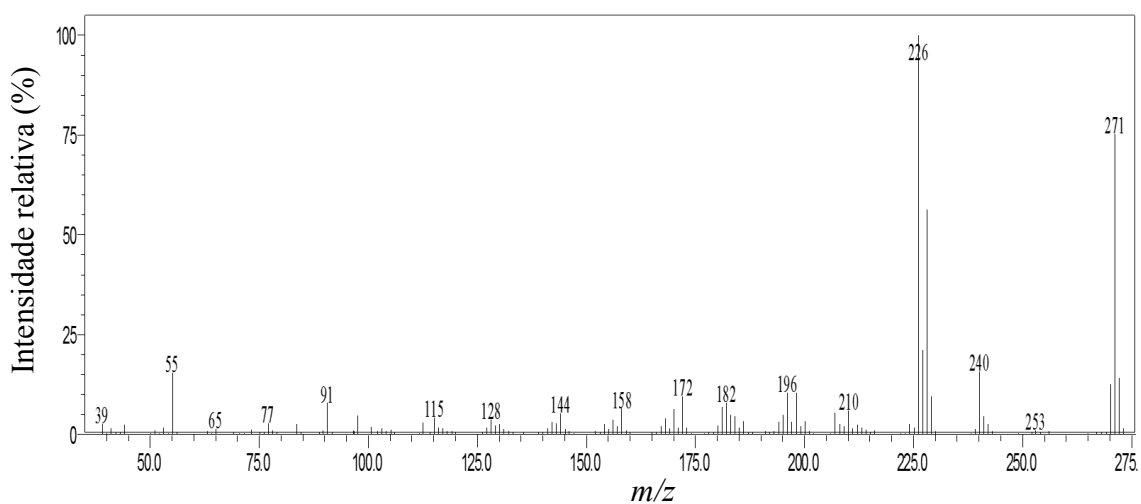


Figura 104. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **9(±)T**

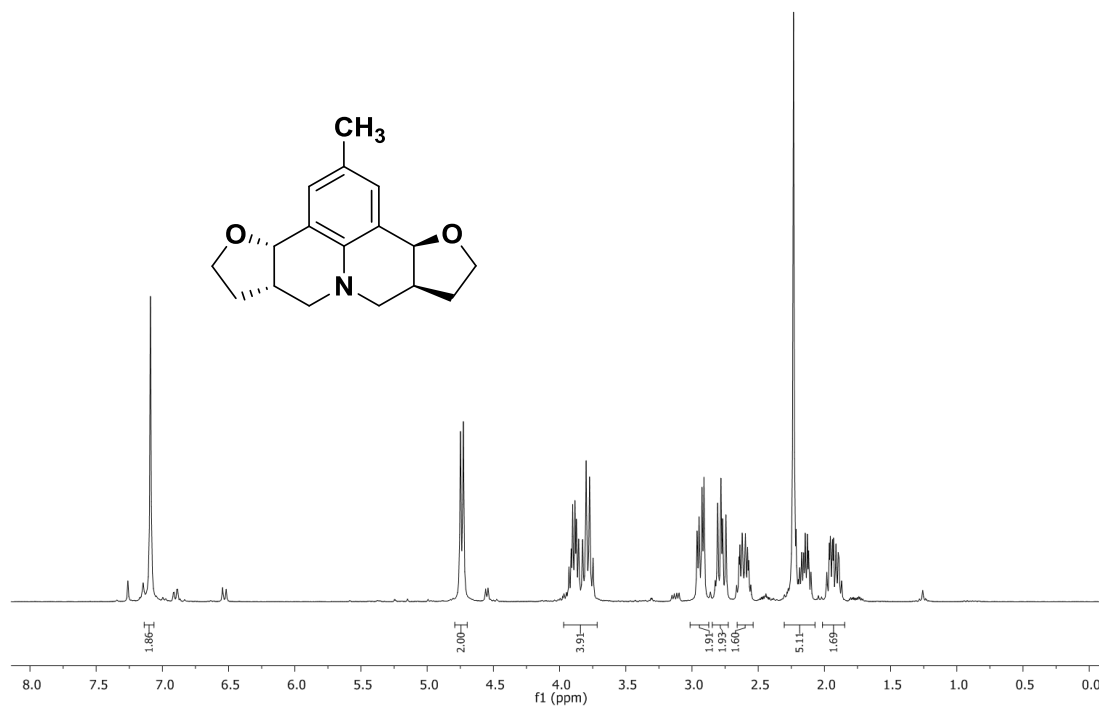


Figura 105. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 9(±)-T.

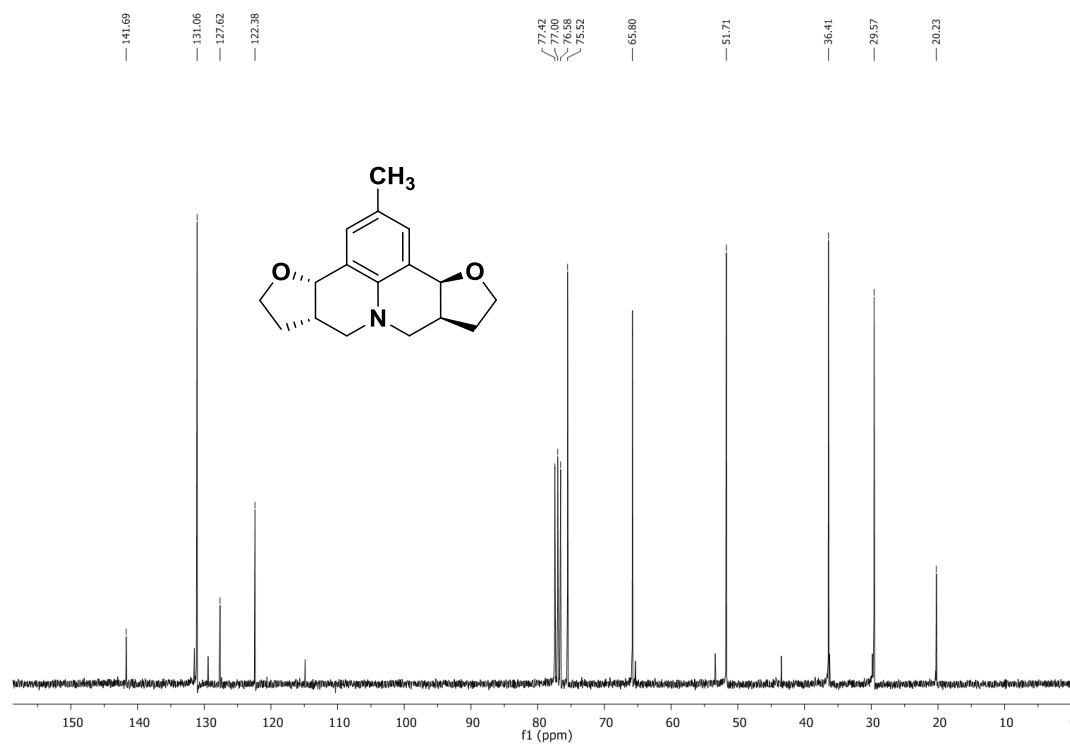


Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 9(±)-T.

(3*b*R,6*a*R,9*a*S,12*a*S)-2-methyl-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**9C**).

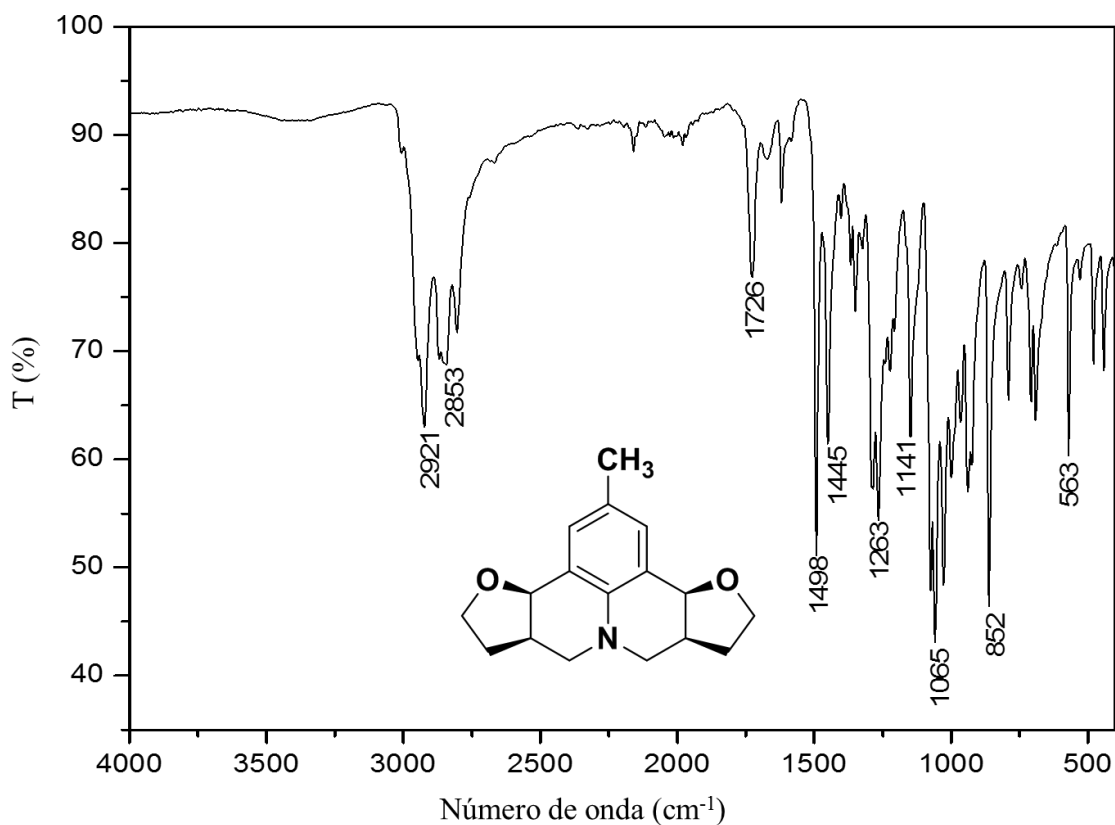


Figura 107. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **9C**.

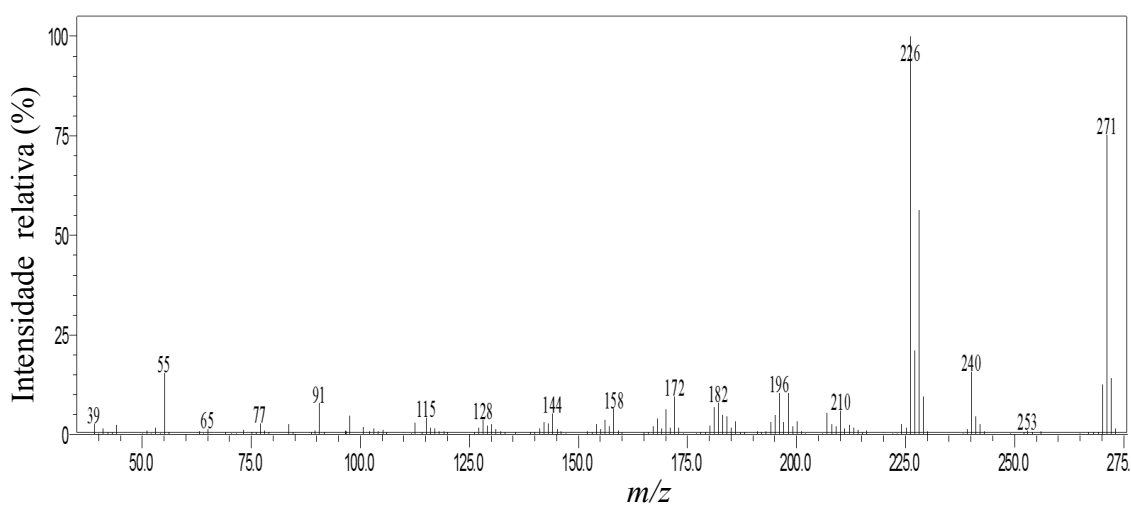


Figura 108. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **9C**.

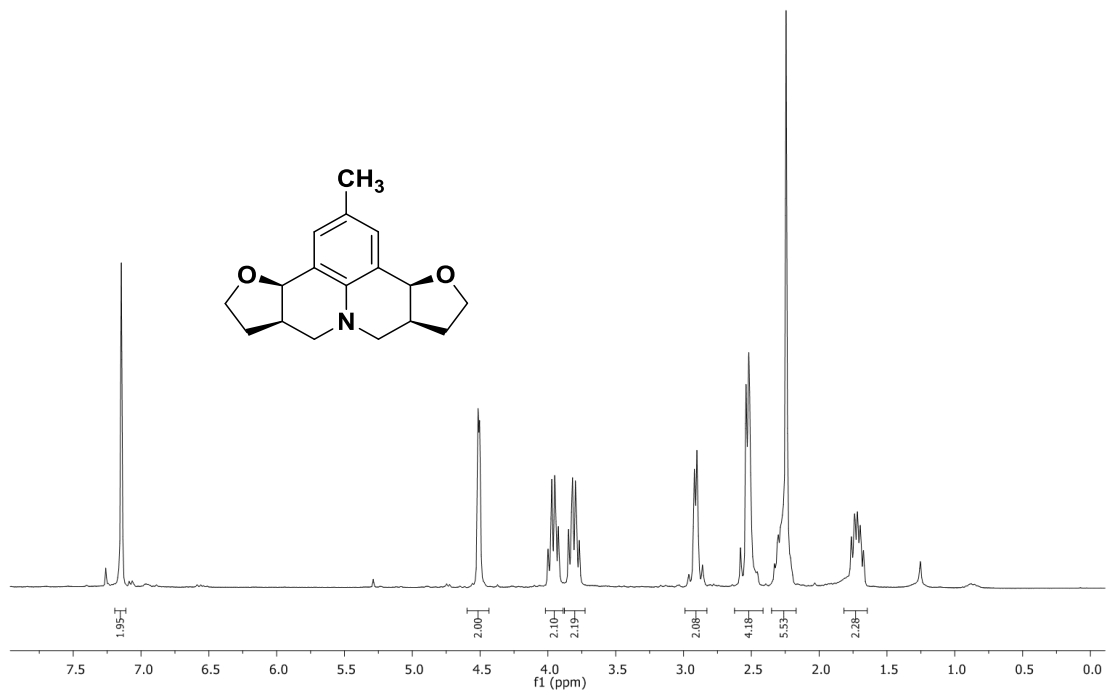


Figura 109. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 9C.

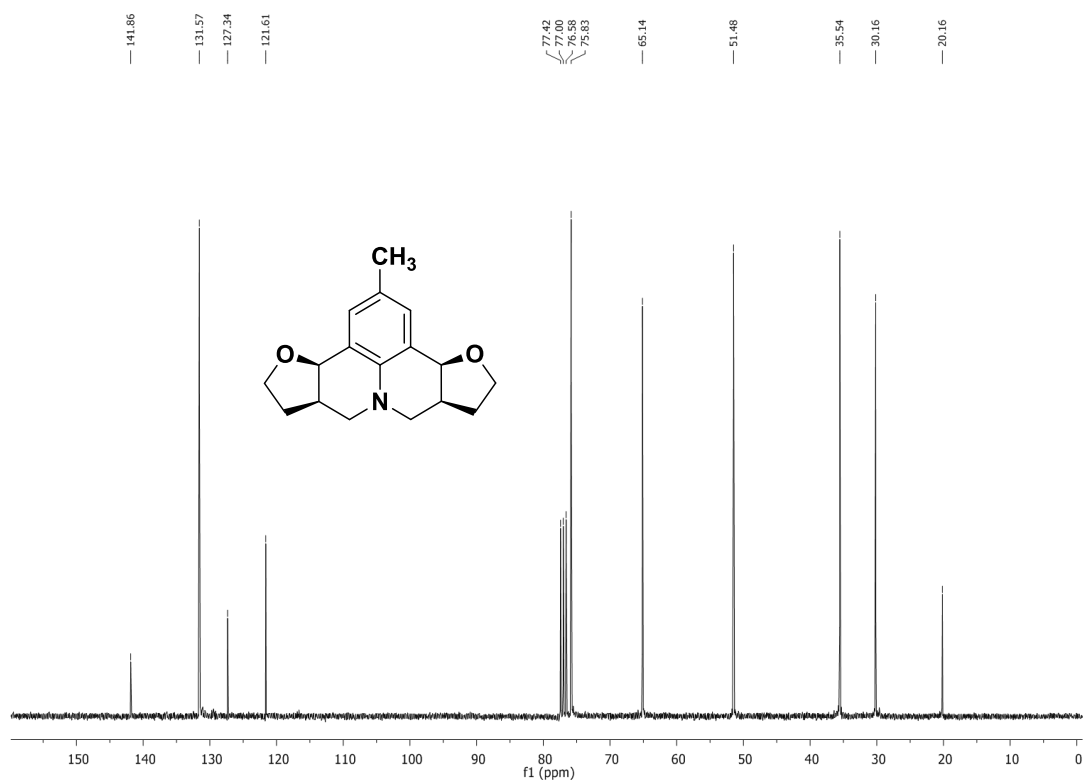


Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 9C.

Rac-Butyl(3bR,6aR,9aR,12aR)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylate ((±)-**10T**).

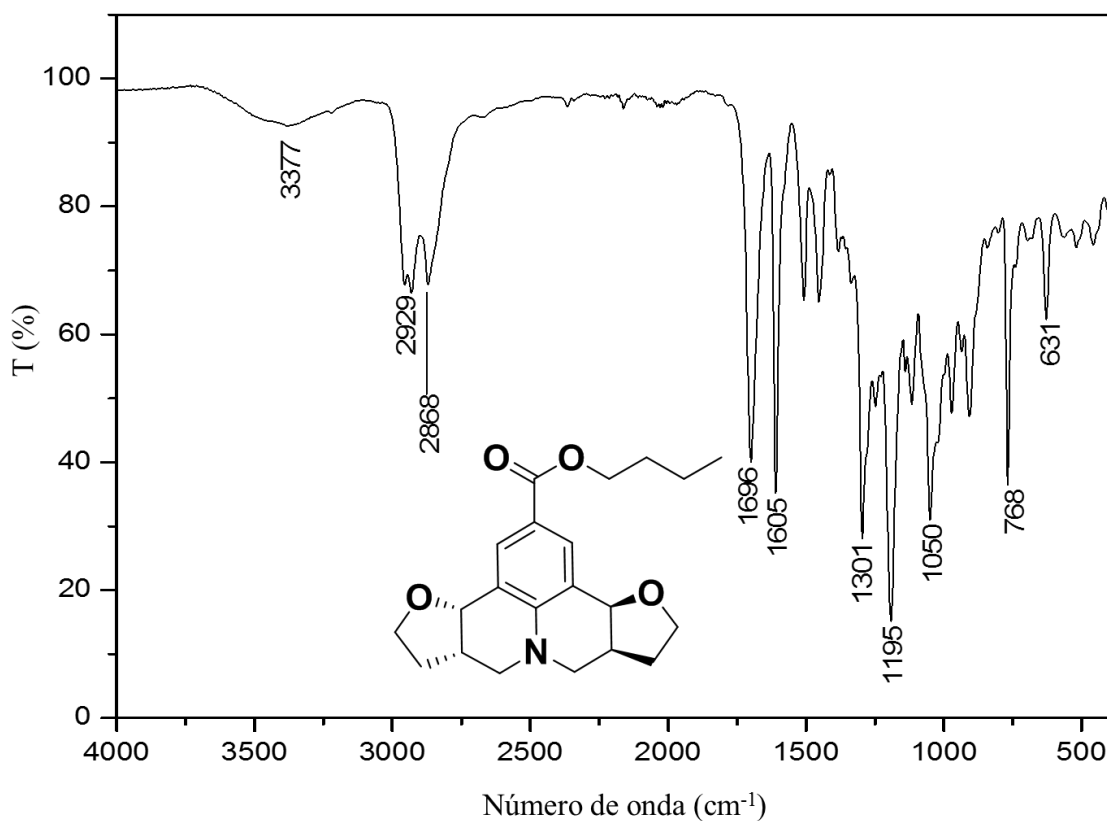


Figura 111. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **10(±)T**.

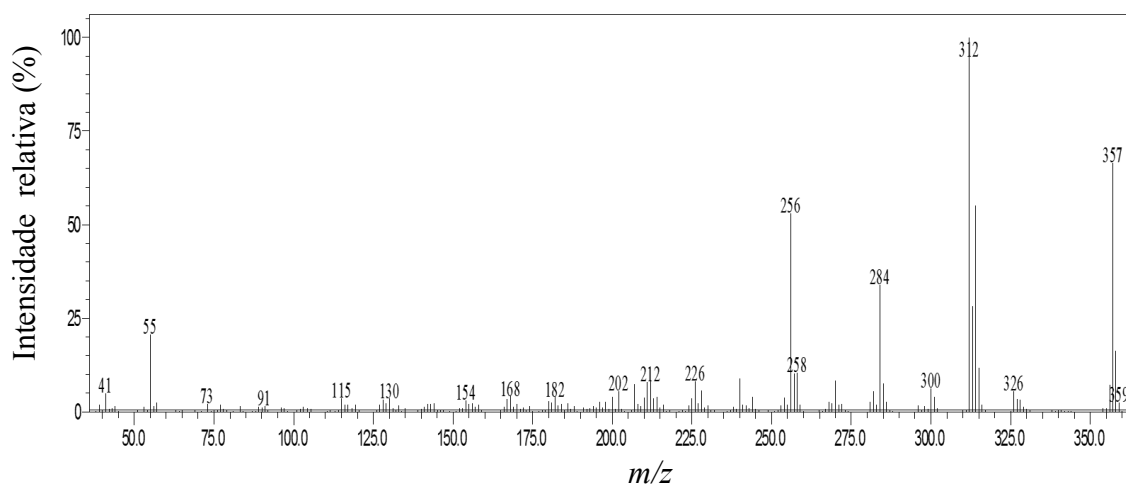


Figura 112. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **10(±)T**.

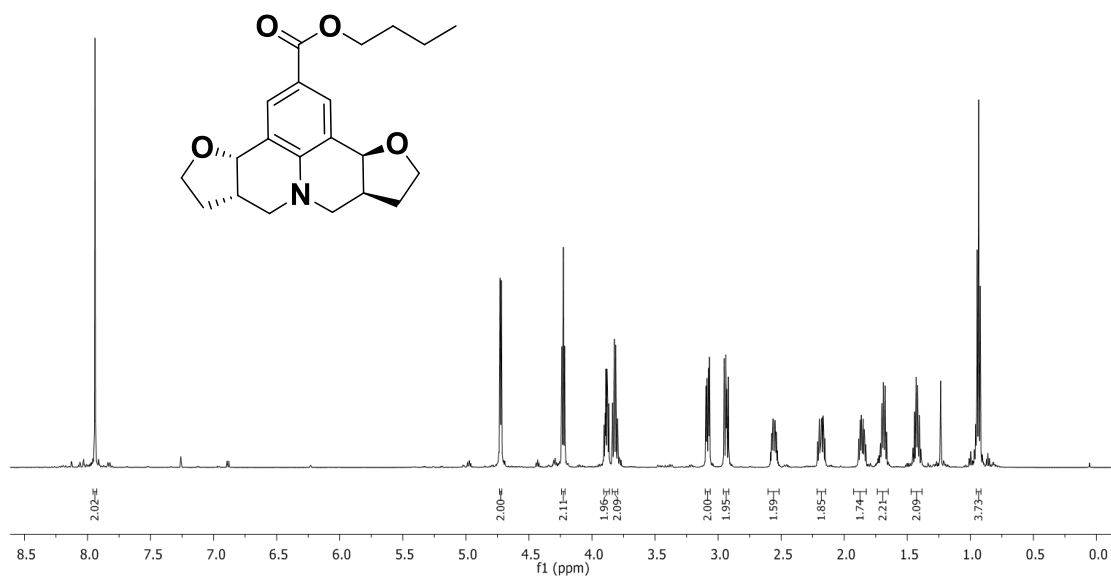


Figura 113. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 10(±)-T.

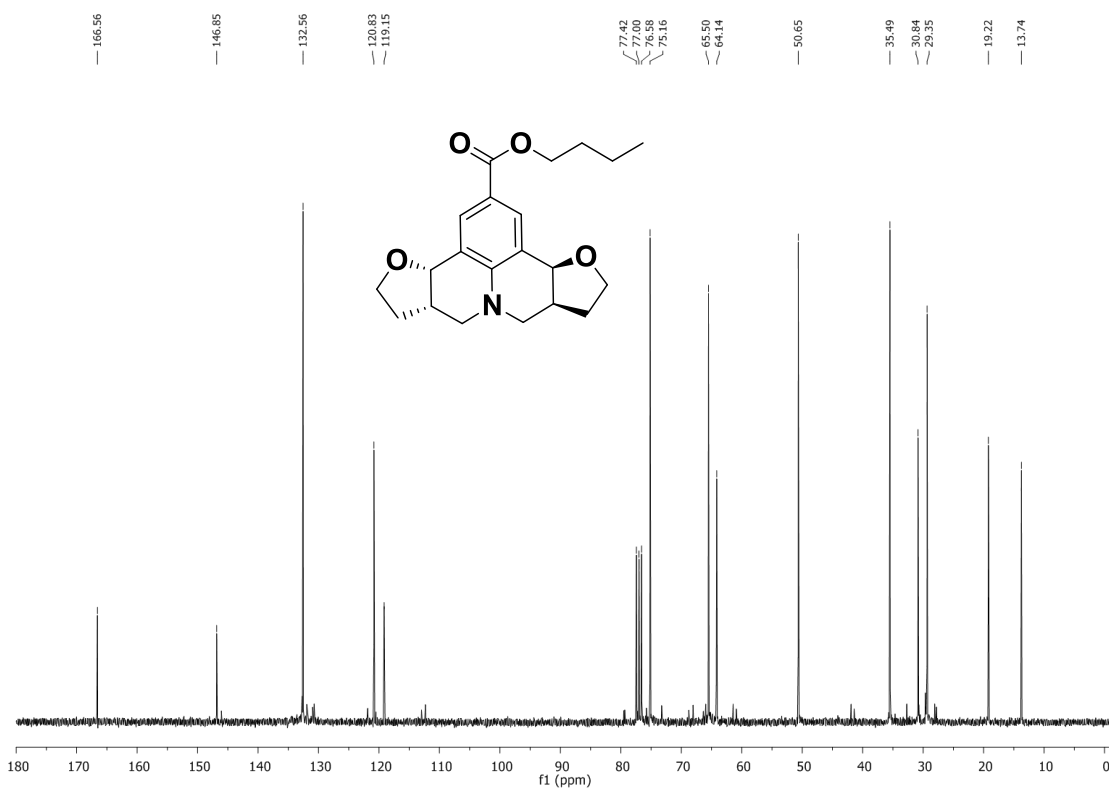


Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 10(±)-T.

Rac-Butyl (3bR,6aR,9aS,12aS)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylate (**10C**).

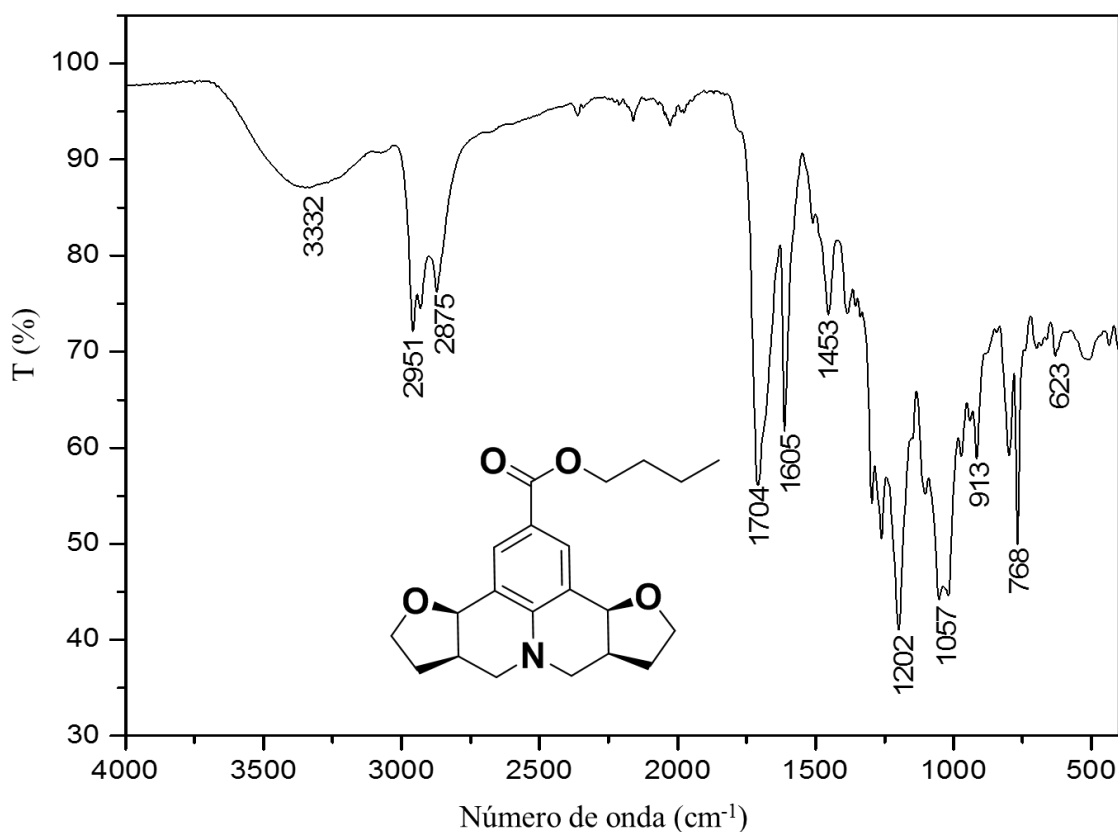


Figura 115. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **10C**.

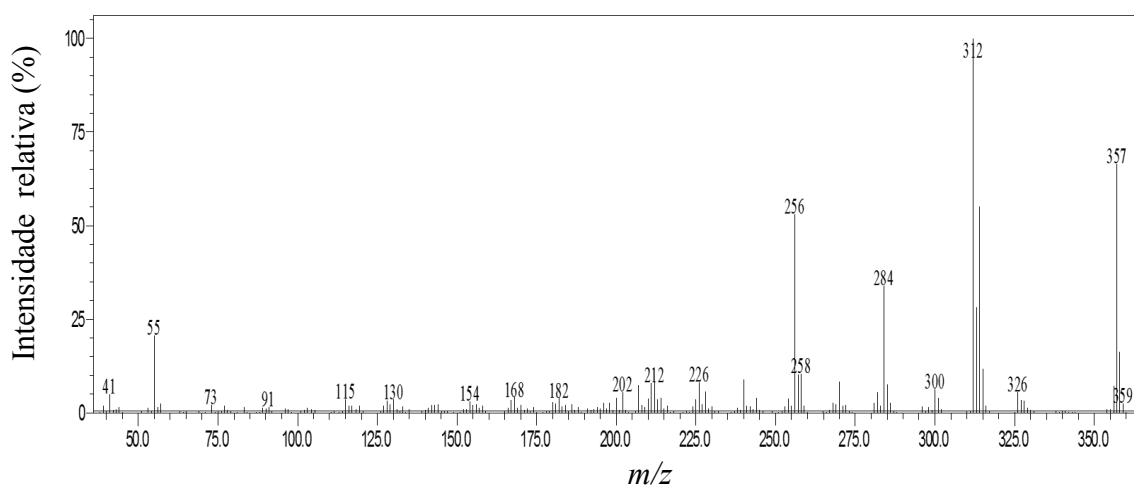


Figura 116. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **10C**.

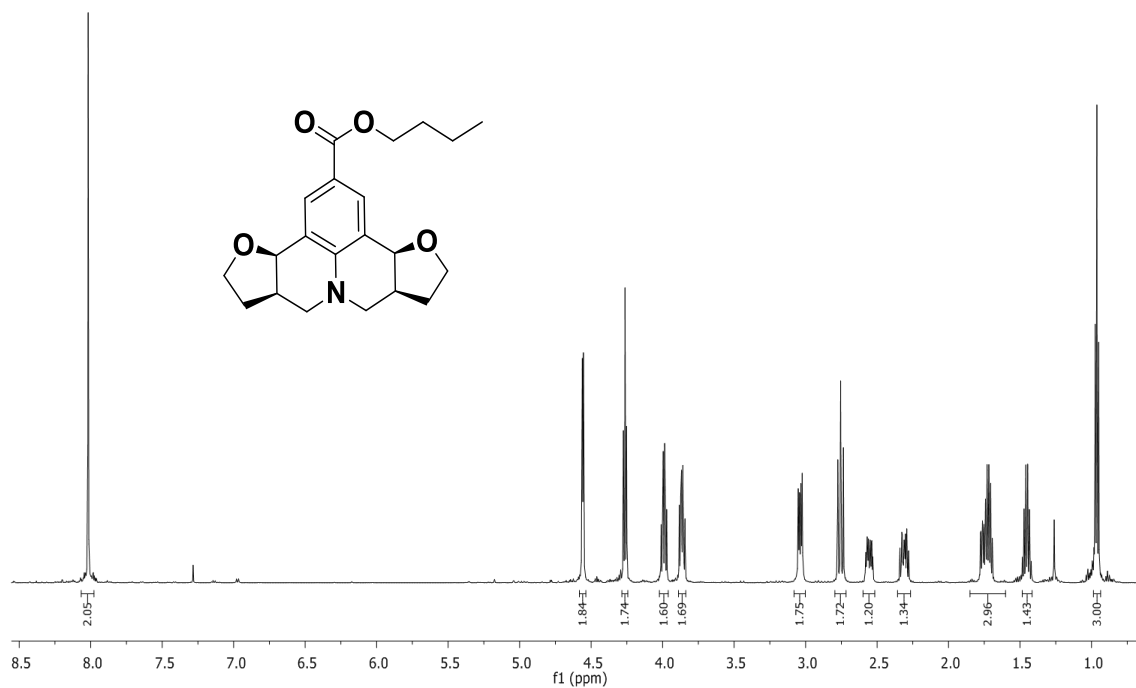


Figura 117. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 10C.

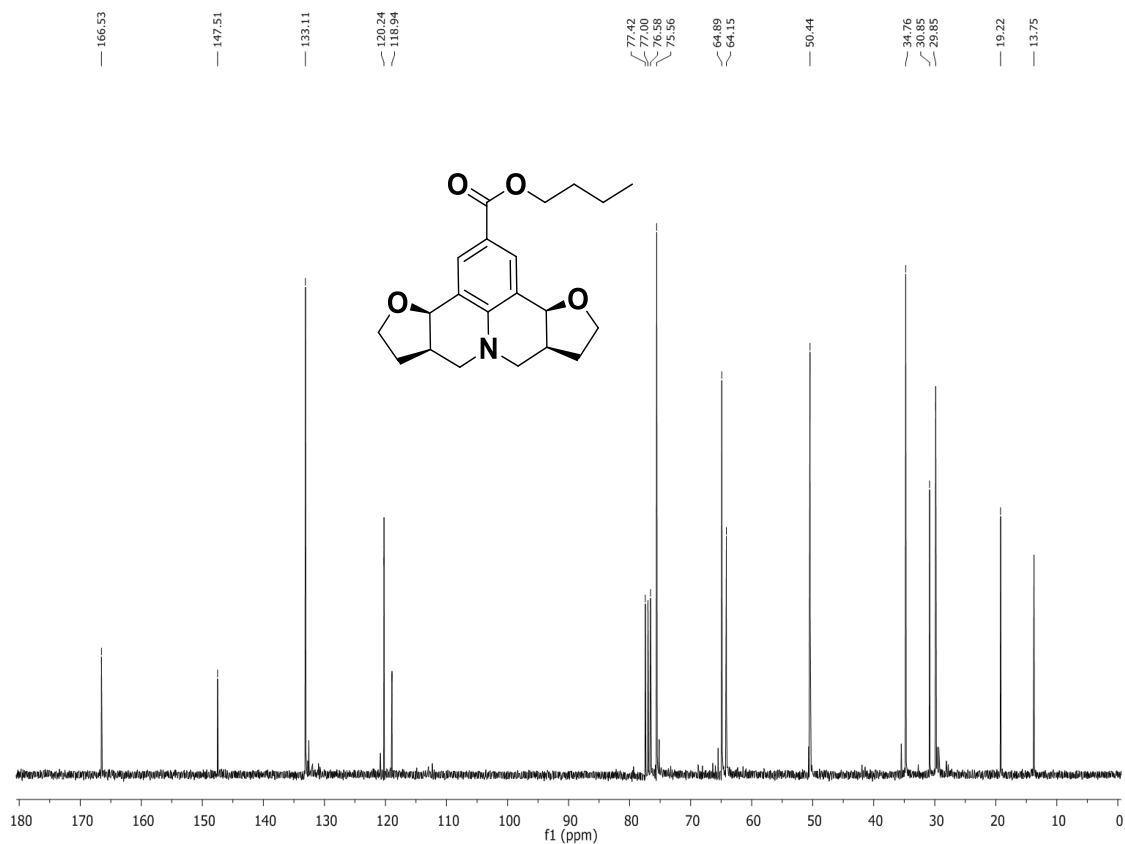


Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 10C.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-phenoxy-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**11T**).

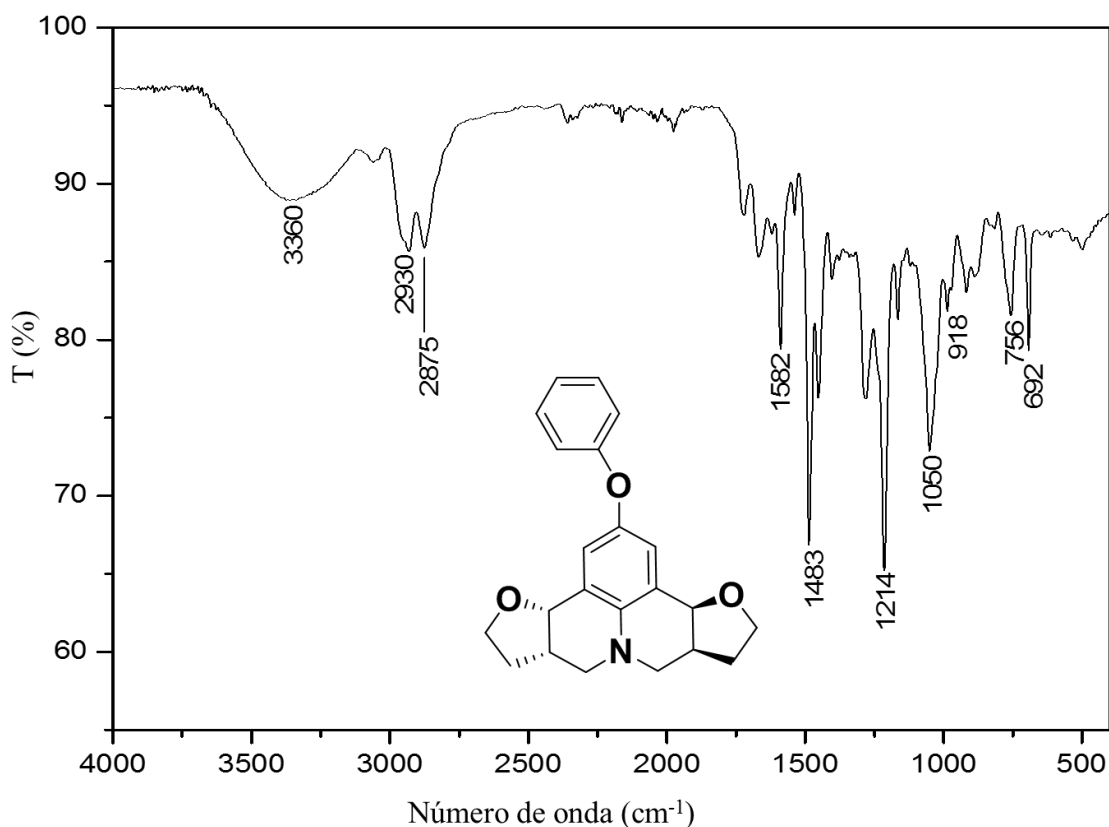


Figura 119. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **11(±)T**.

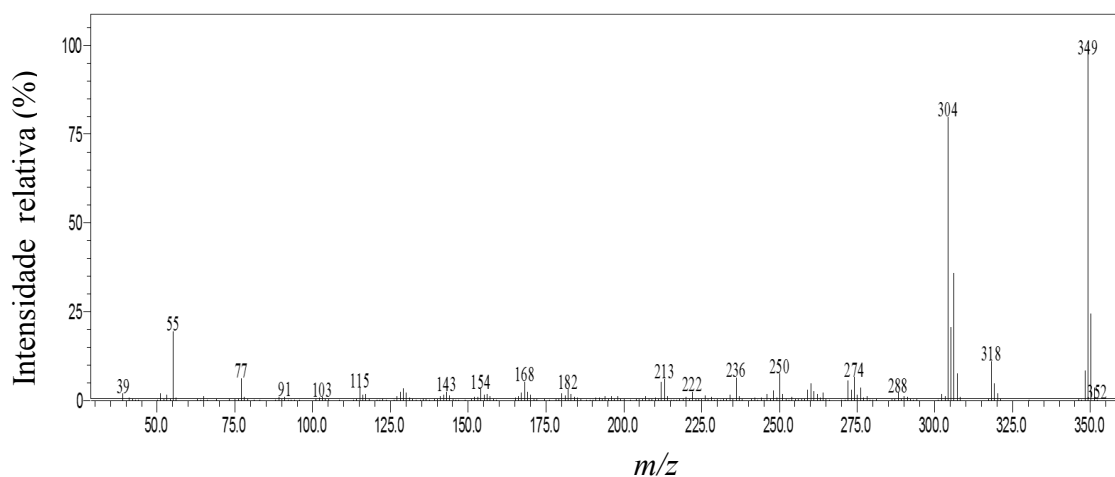


Figura 120. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **11(±)T**.

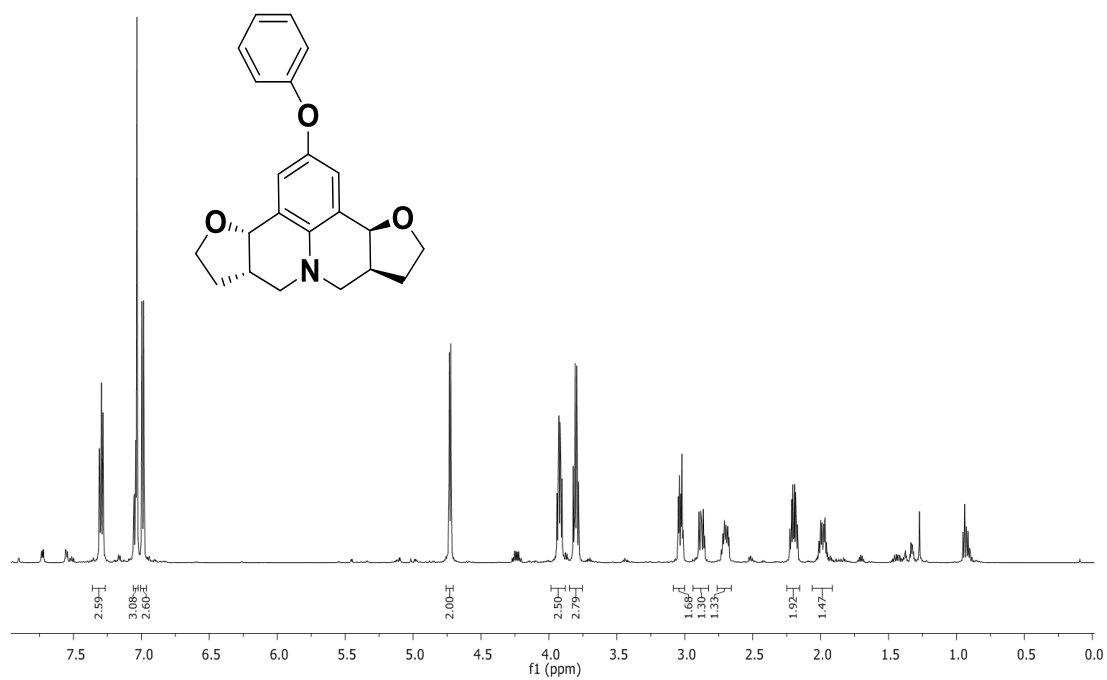


Figura 121. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 11(±)-T.

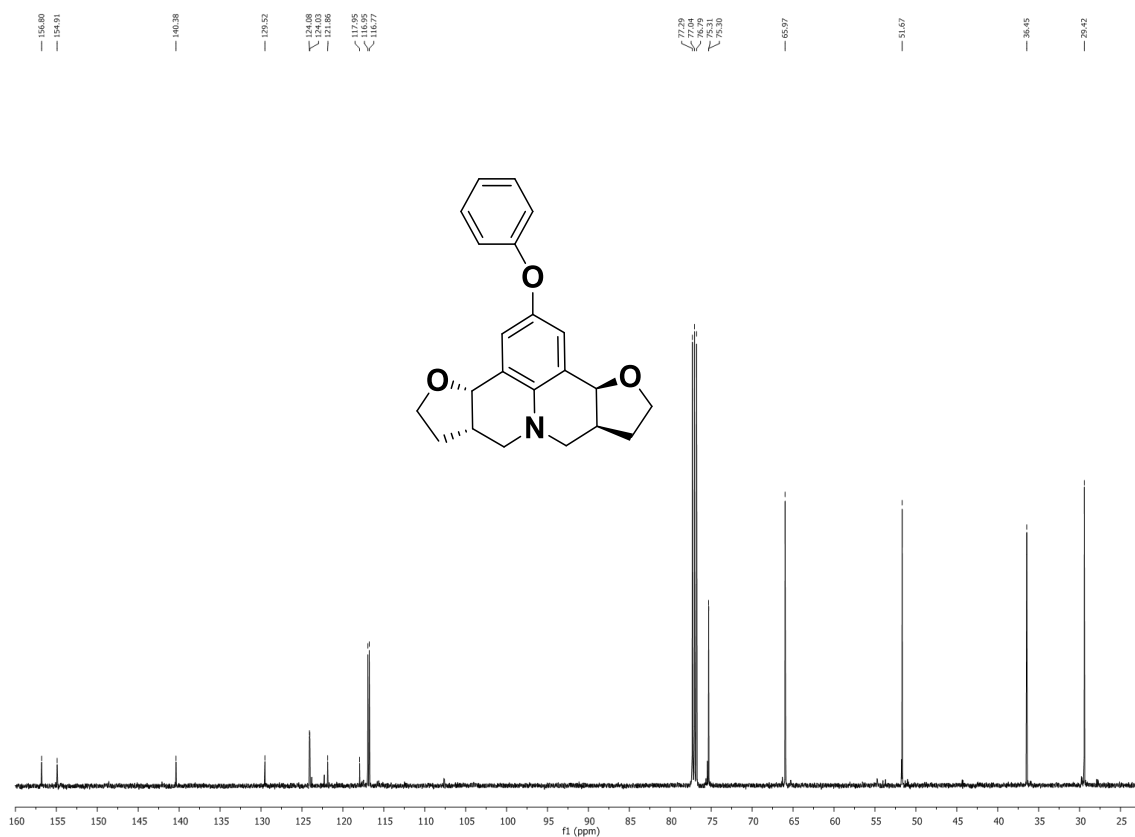


Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 11(±)-T.

(3*b*R,6*a*R,9*a*S,12*a*S)-2-phenoxy-3*b*,5,6,6*a*,9*a*,10,11,12*a*-octahydro-7*H*,9*H*-furo[3,2-*c*]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2-*ij*]quinoline (**11C**).

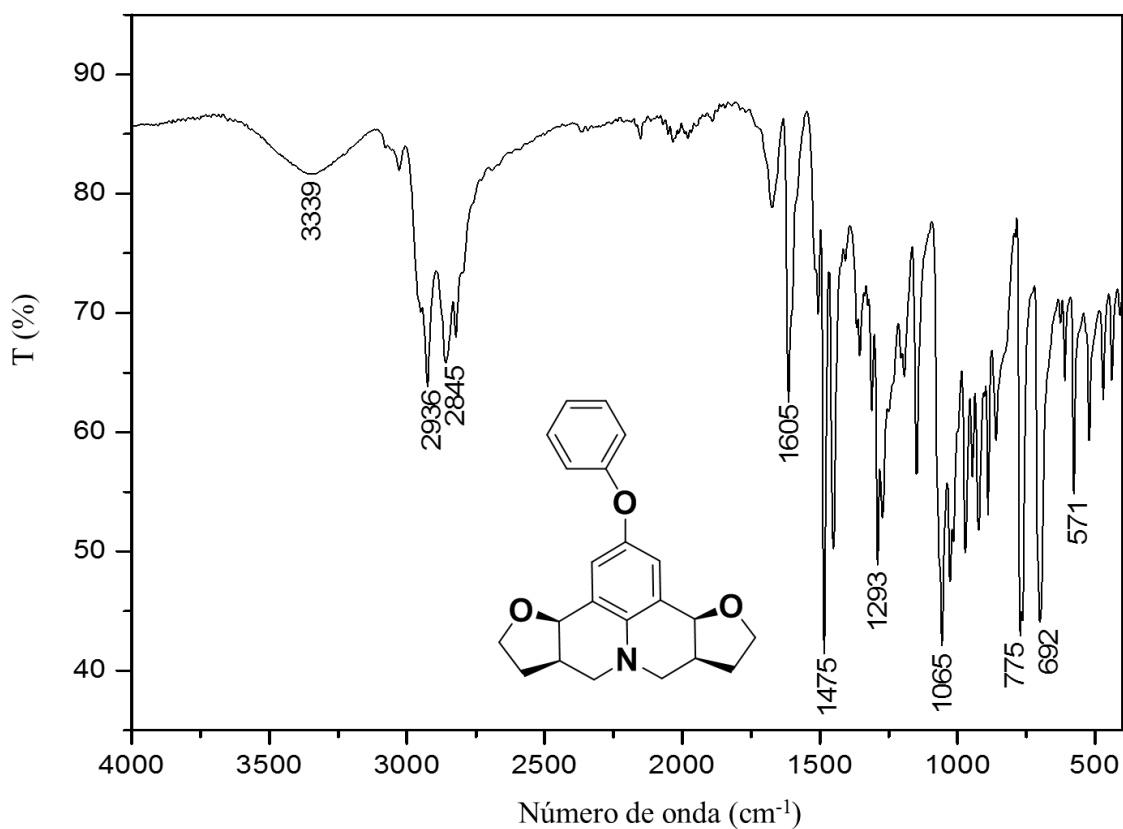


Figura 123. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **11C**.

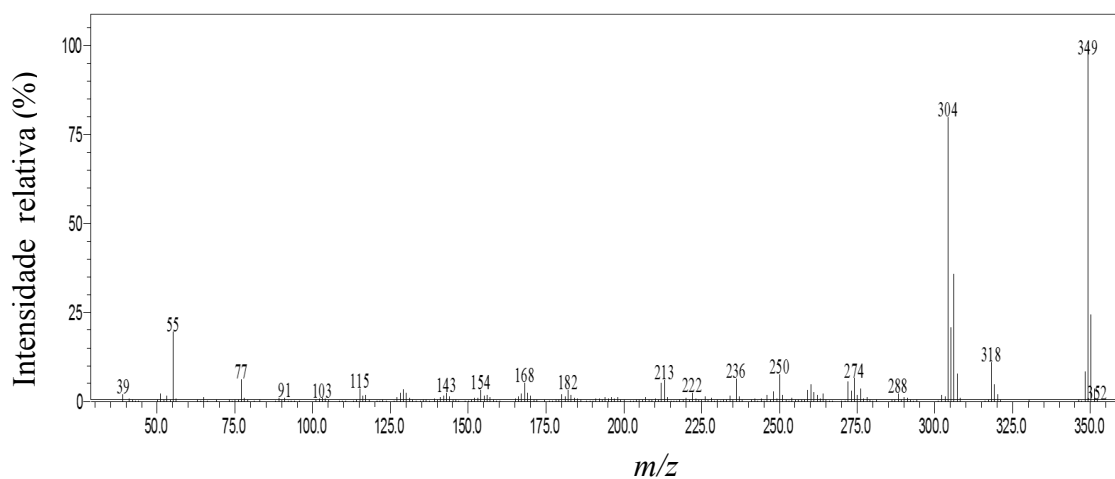


Figura 124. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **11C**.

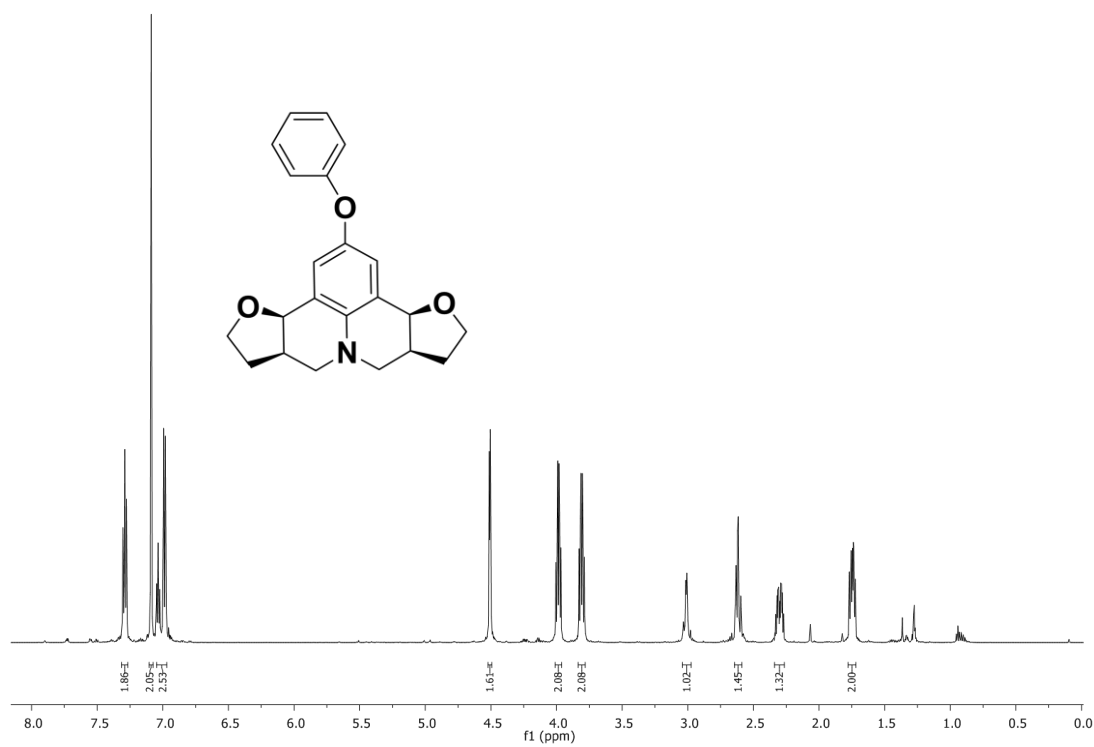


Figura 125. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 11C.

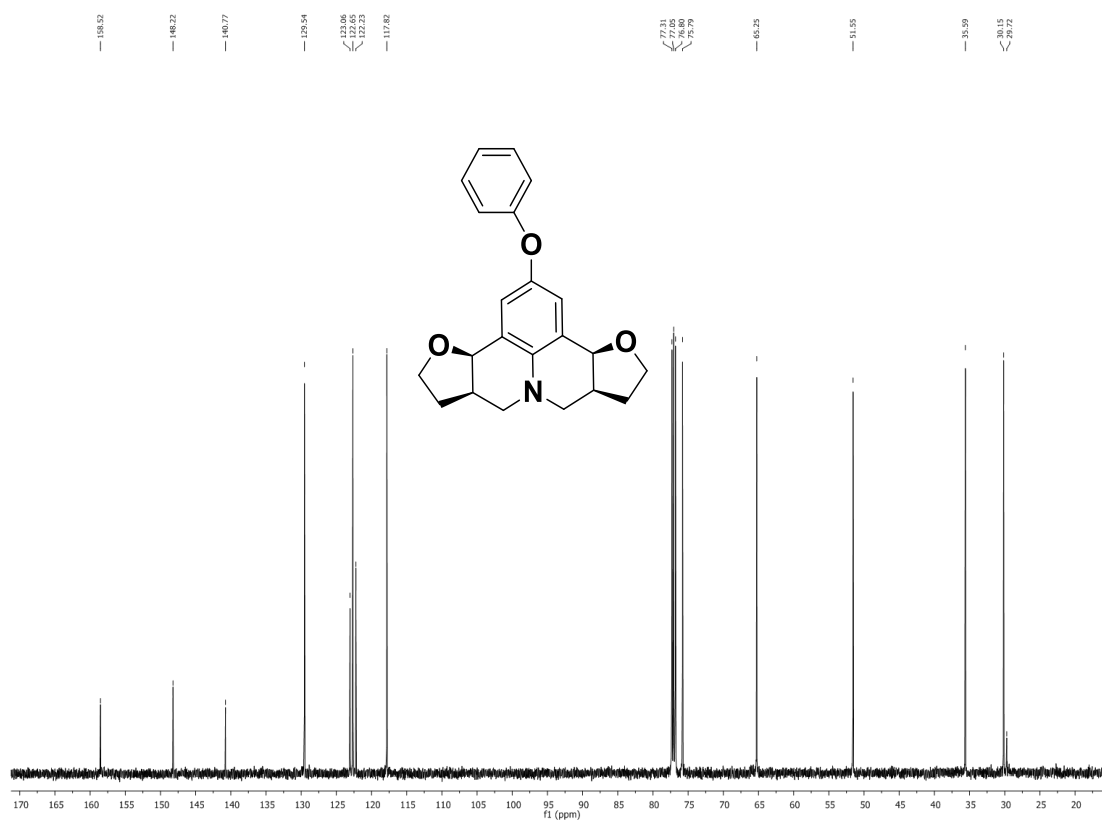


Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 11C.

(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-phenyl-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**12T**).

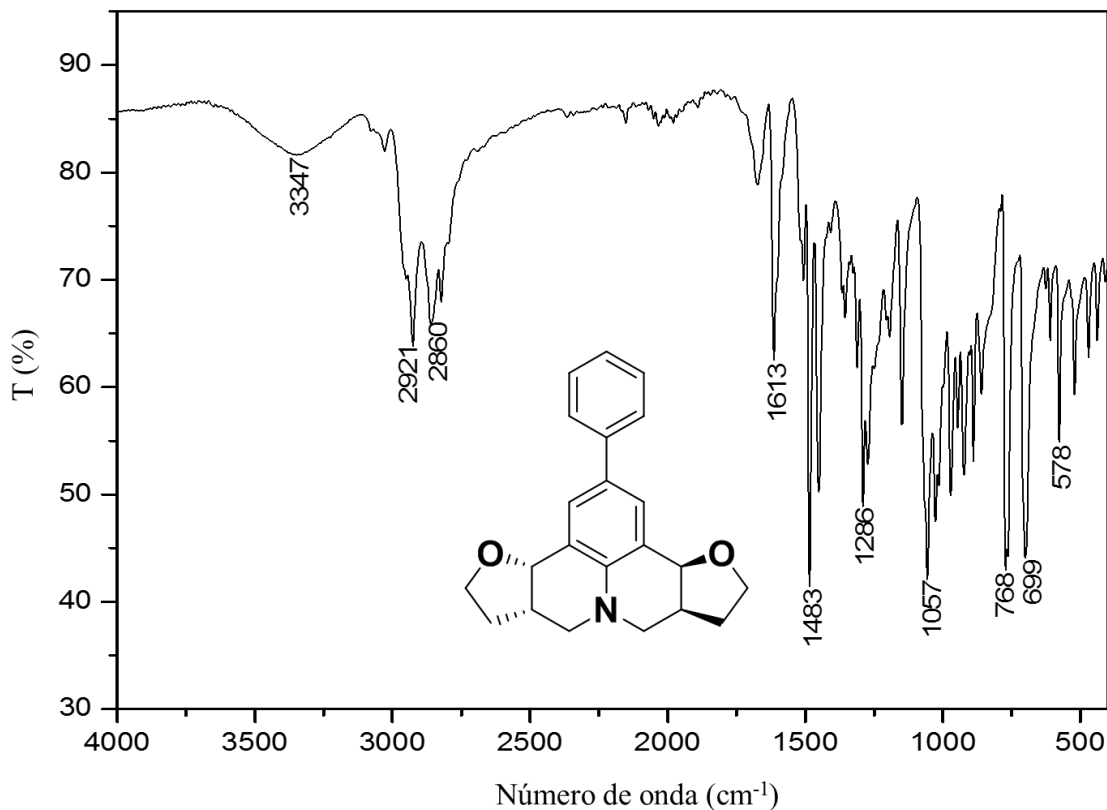


Figura 127. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **12(±)T**.

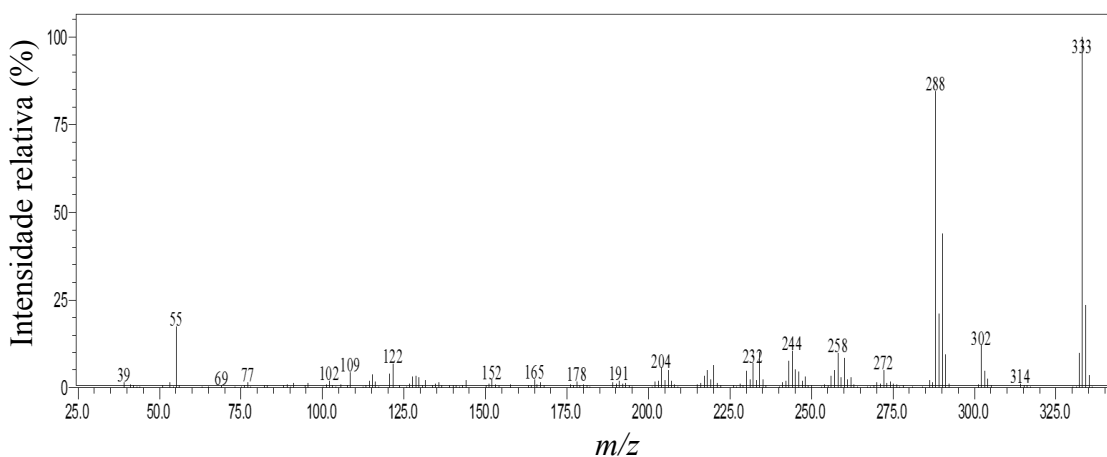


Figura 128. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **12(±)T**.

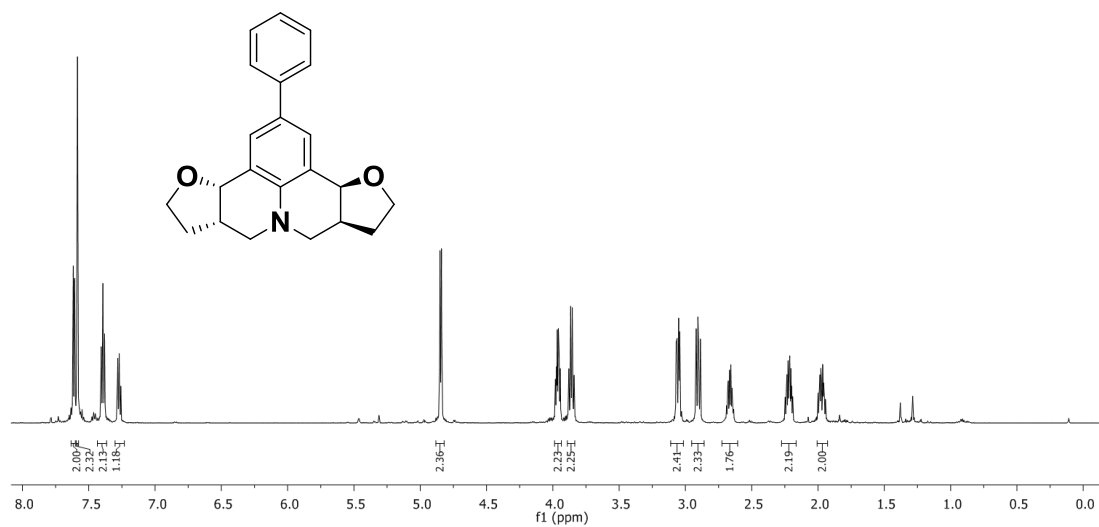


Figura 129. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 12(±)-T.

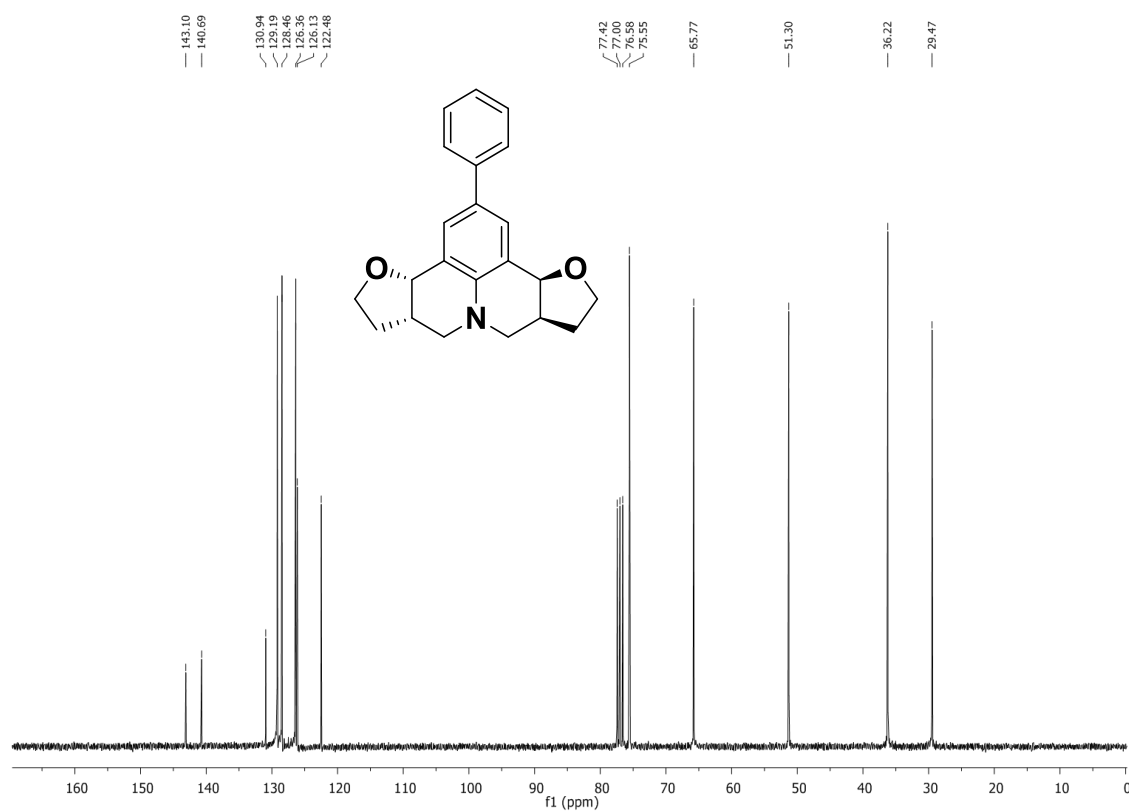


Figura 130. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 12(±)-T.

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-phenyl-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**12C**).

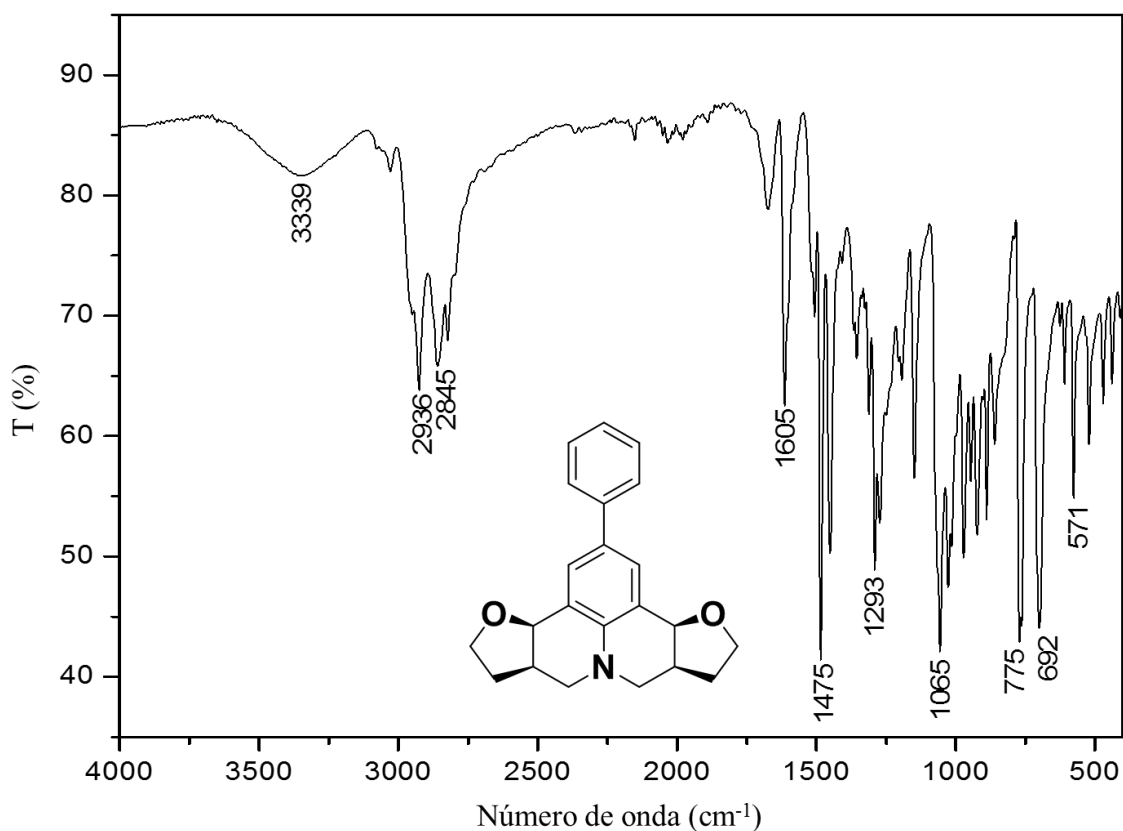


Figura 131. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **12C**.

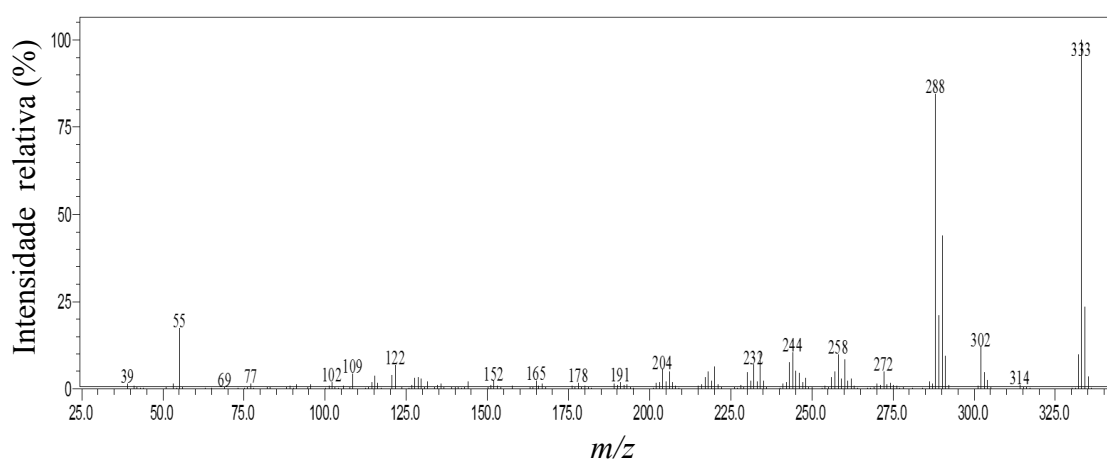


Figura 132. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **12C**.

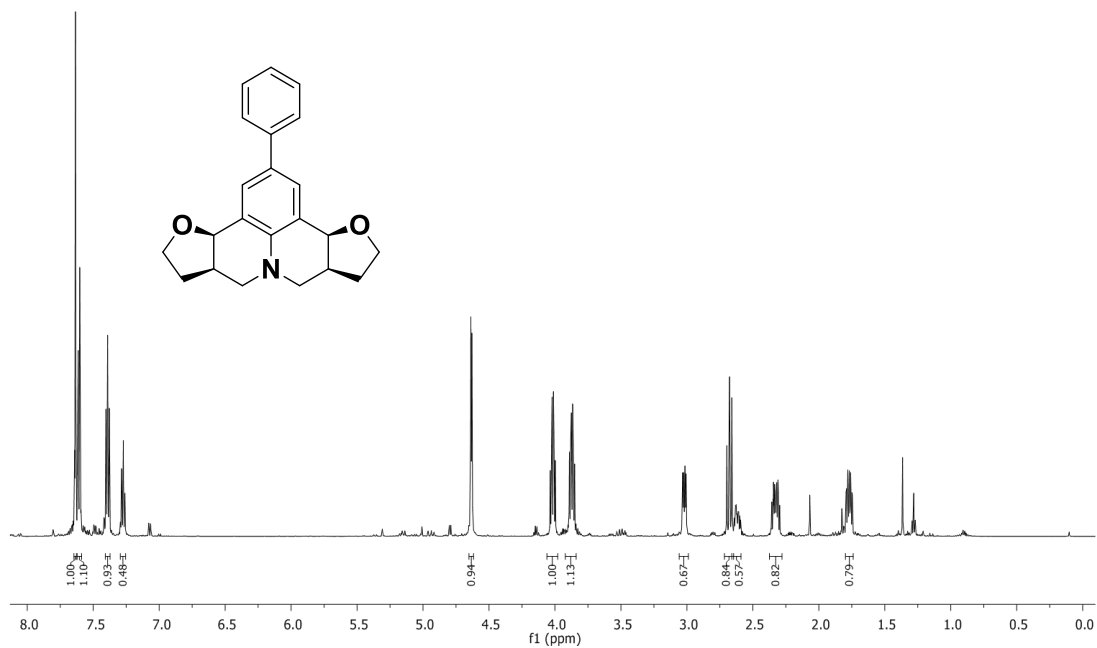


Figura 133. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 12C.

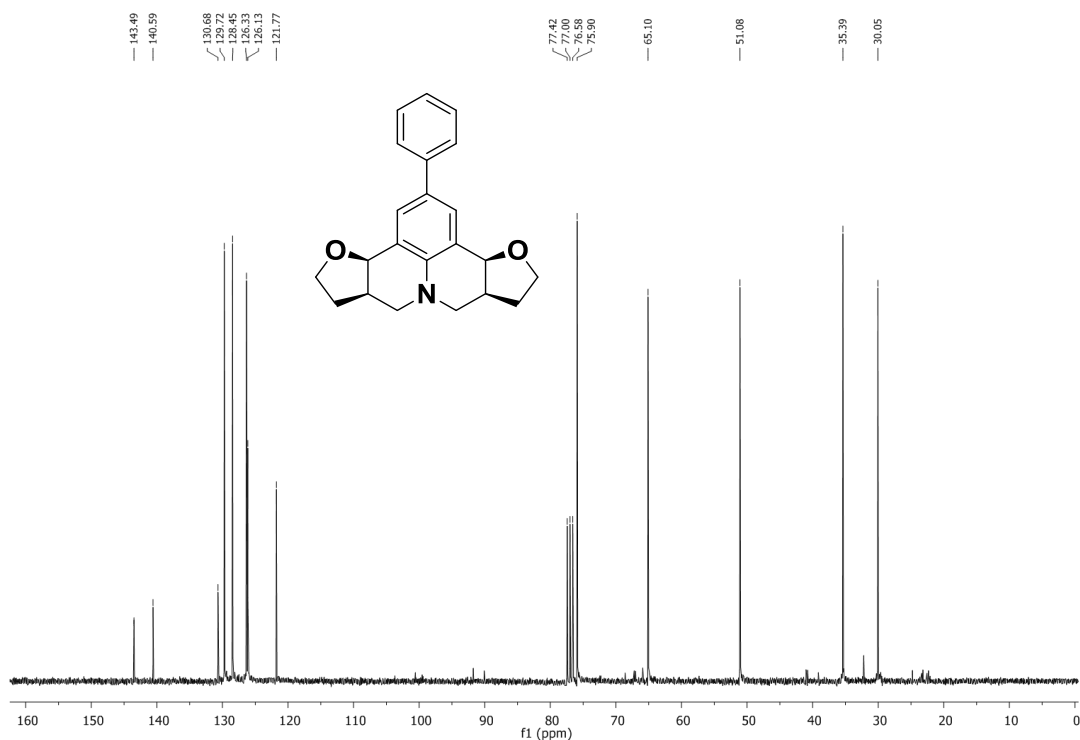


Figura 134. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 12C.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-methoxy-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**13T**).

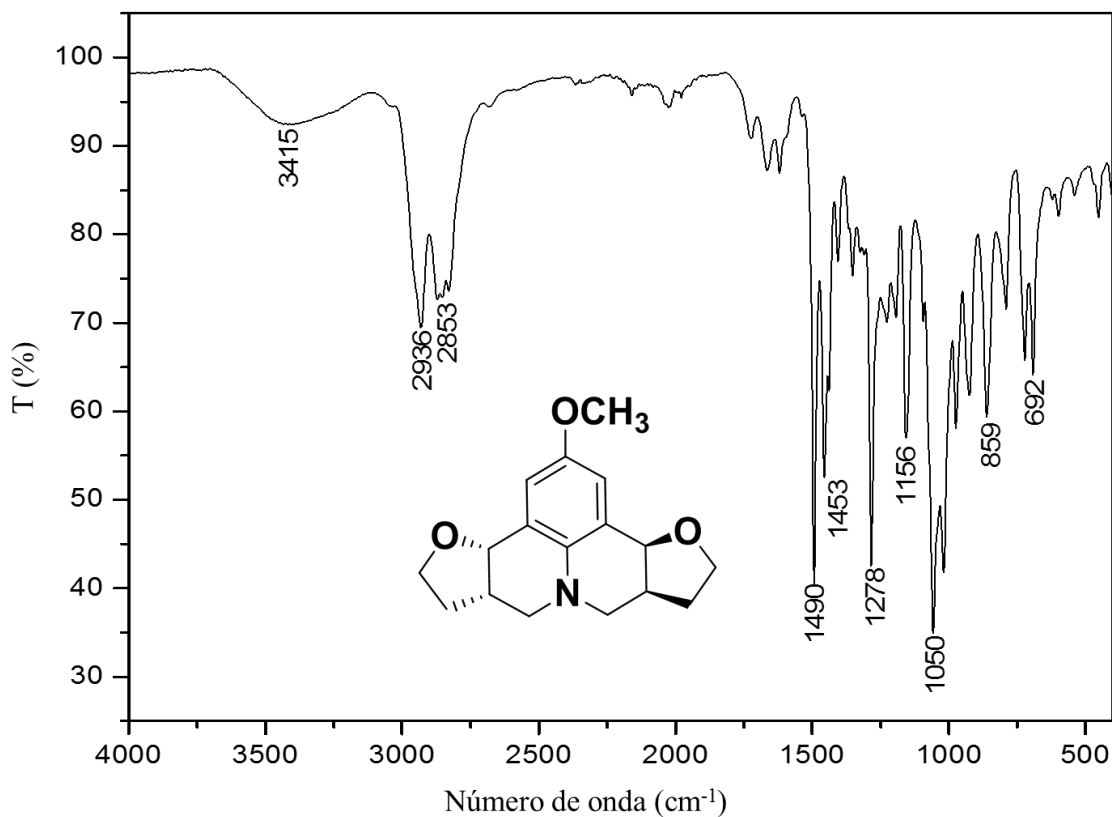


Figura 135. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **13(±)T**.

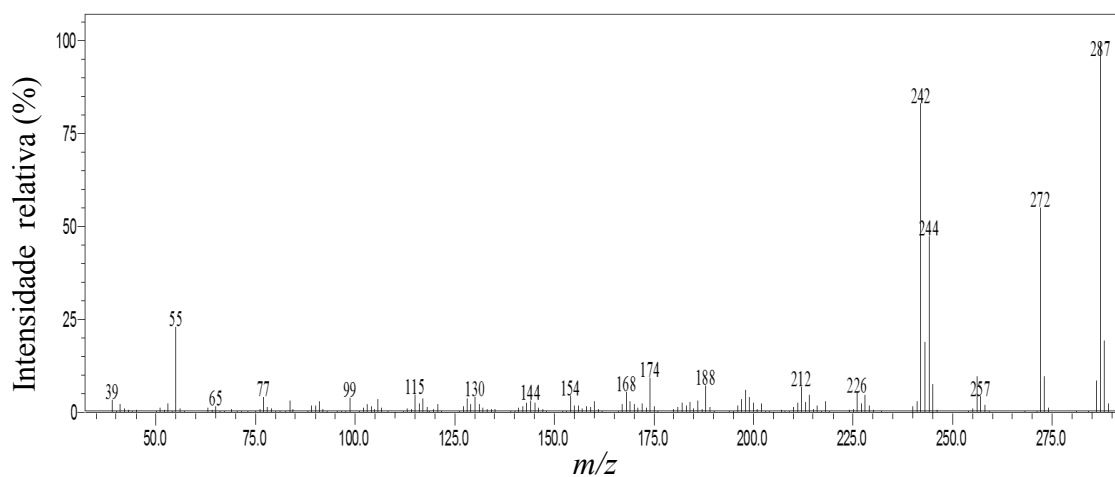


Figura 136. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **13(±)T**.

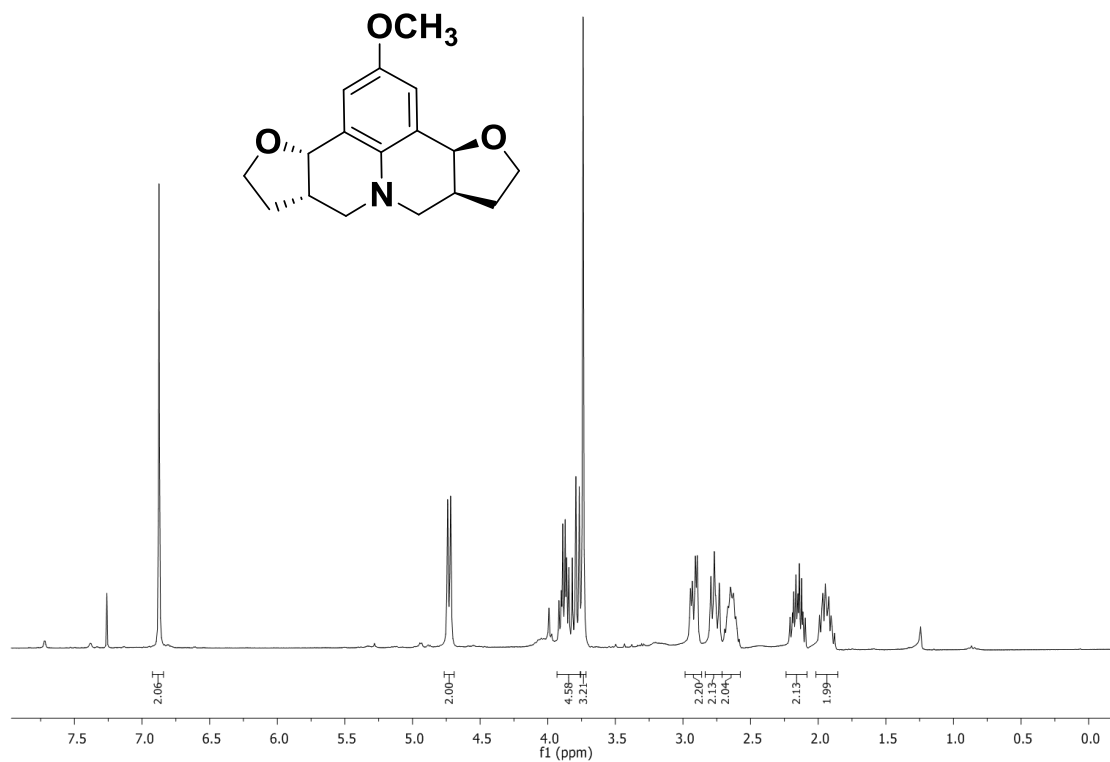


Figura 137. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 13(±)-T.

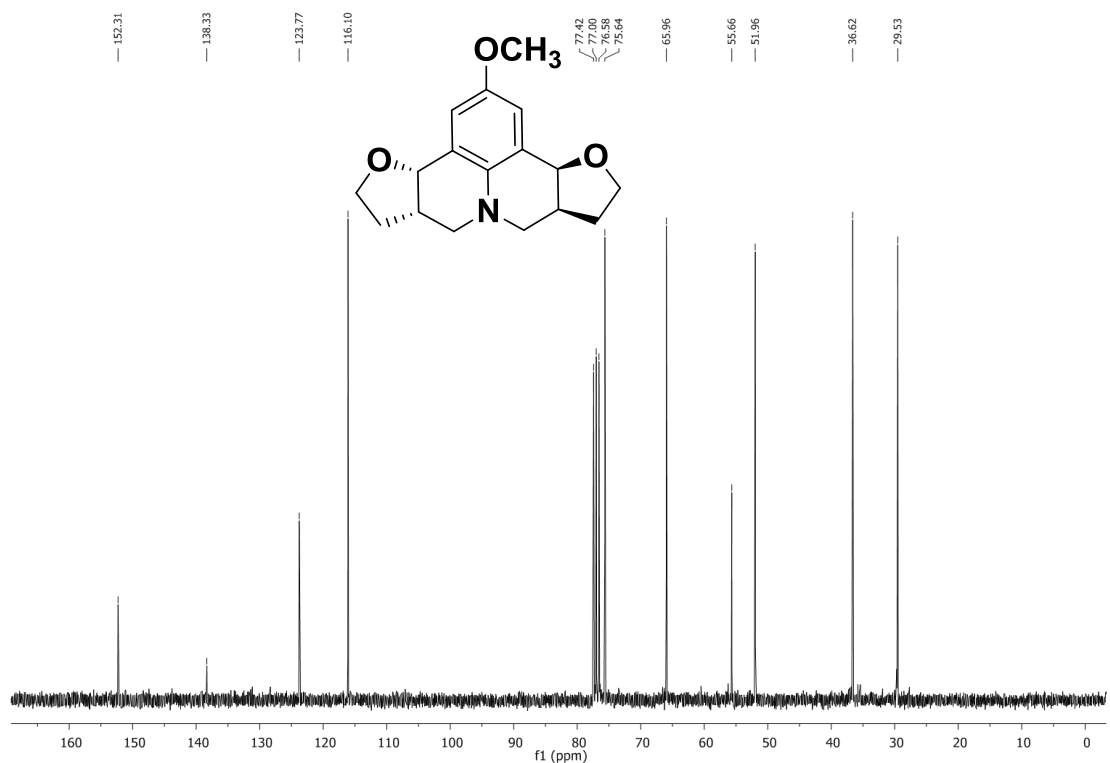


Figura 138. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 13(±)-T.

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-methoxy-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**13C**).

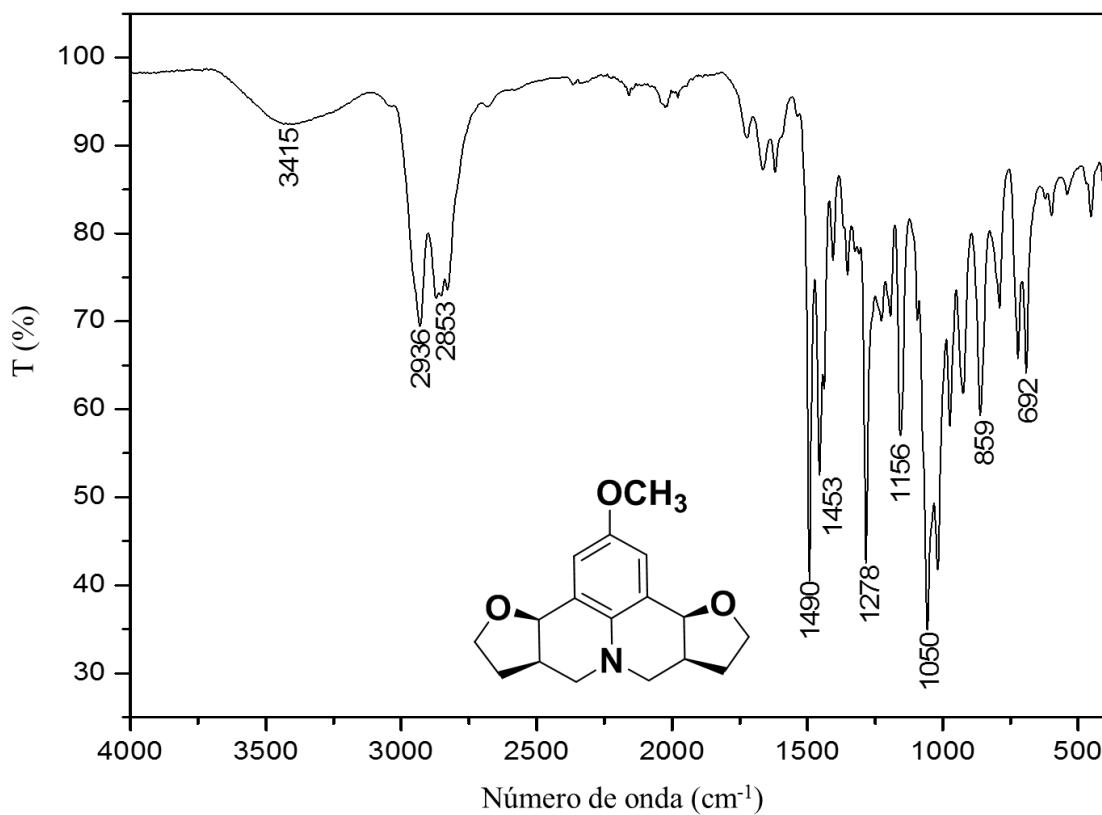


Figura 139. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **13C**.

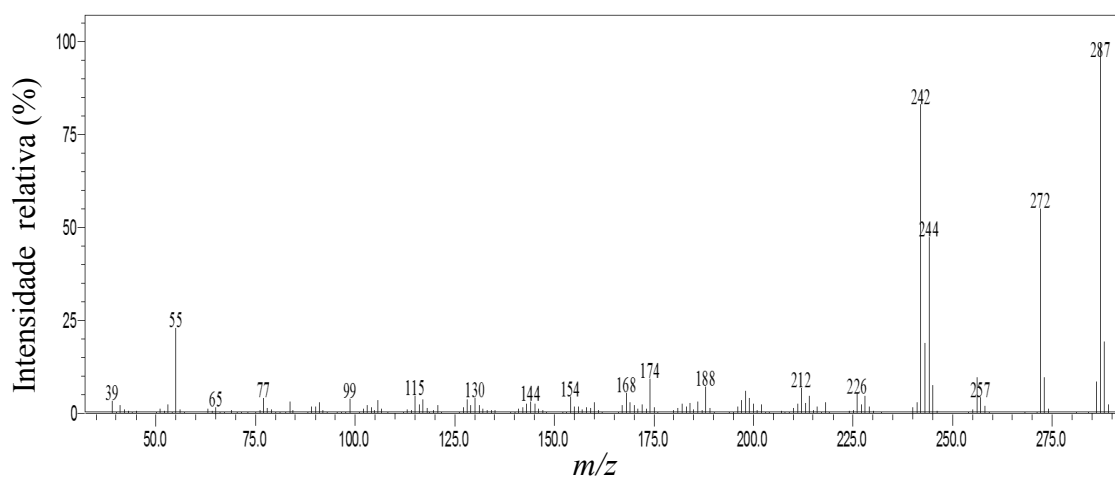


Figura 140. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **13C**.

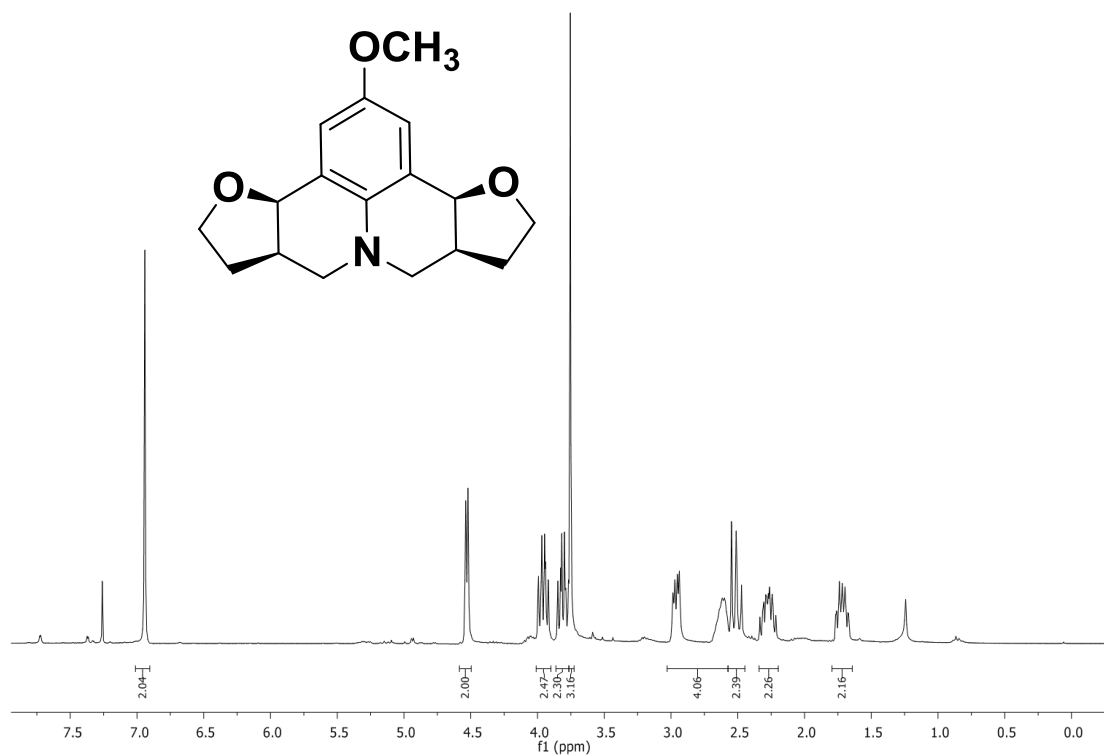


Figura 141. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 13C.

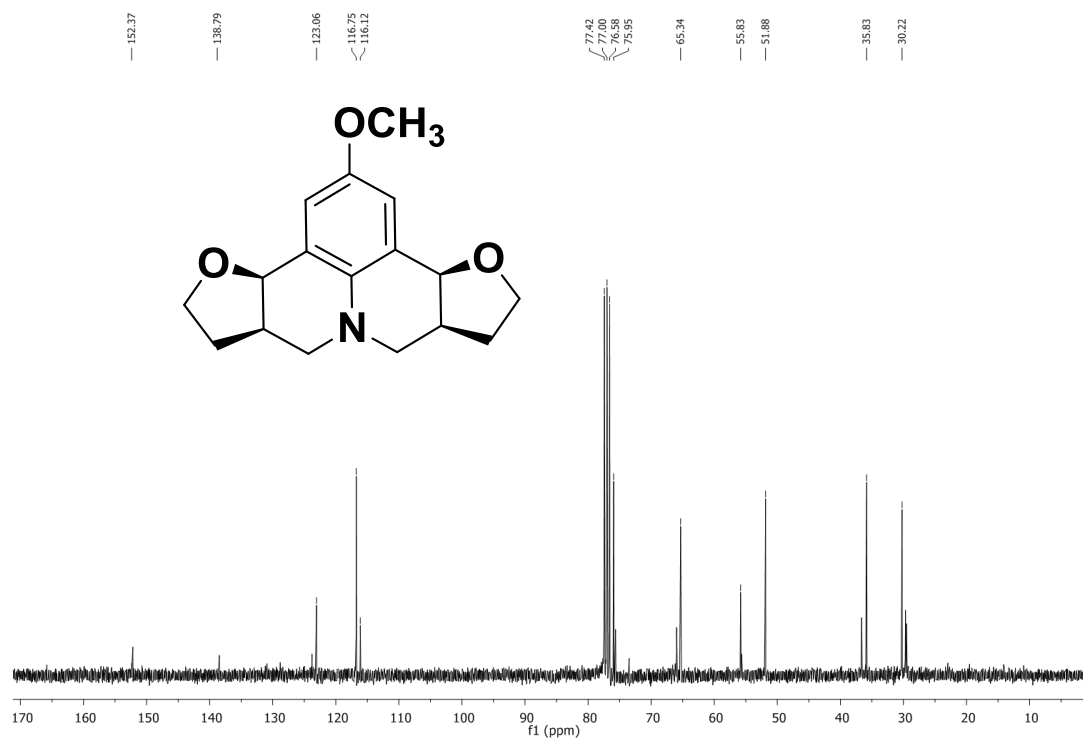


Figura 142. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 13C.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**14T**).

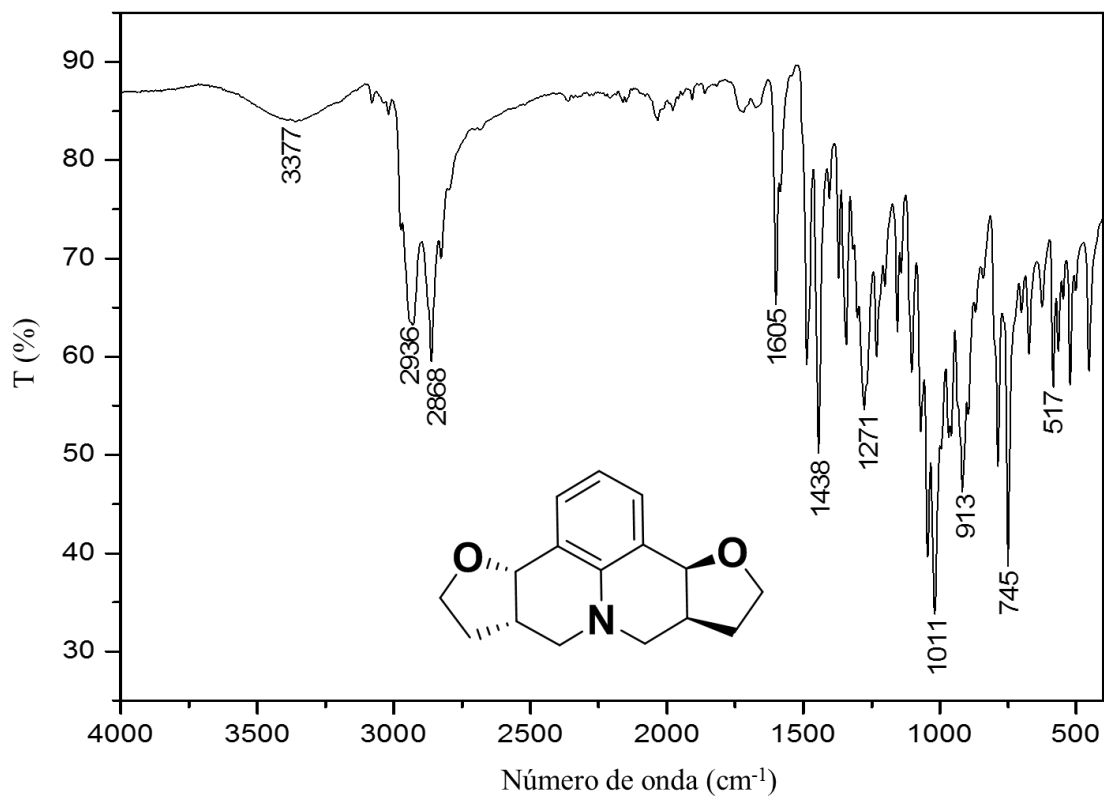


Figura 143. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **14(±)T**.

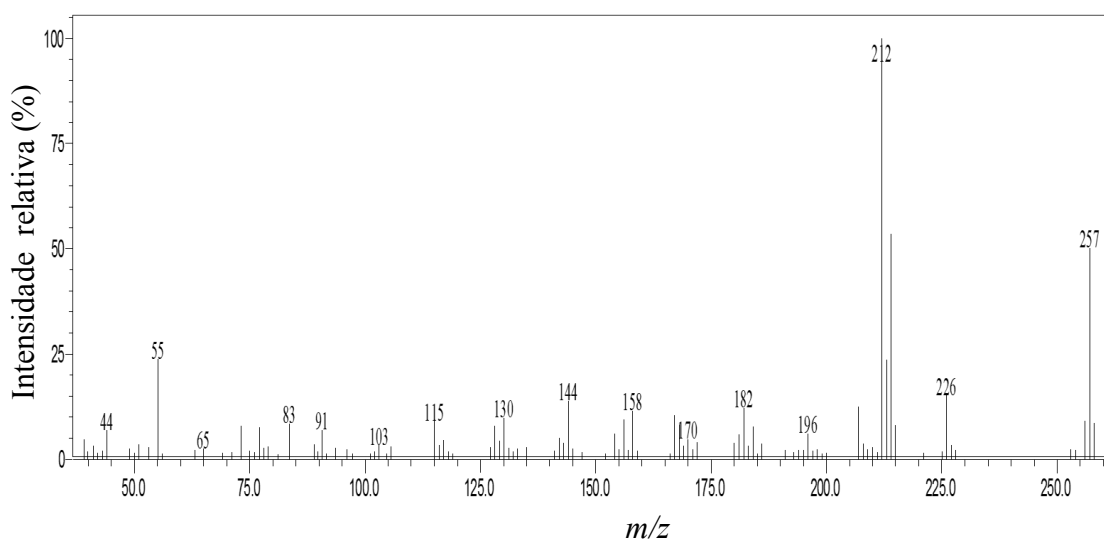


Figura 144. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **14(±)T**.

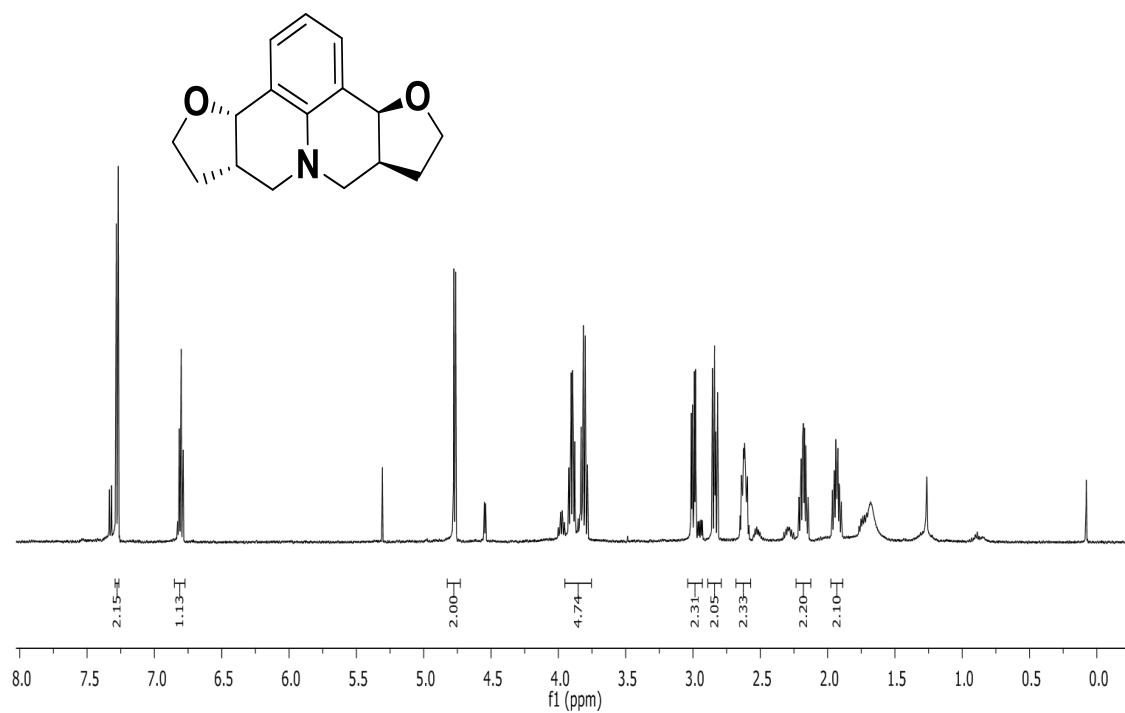


Figura 145. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 14(±)-T.



Figura 146. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 14(±)-T.

(3bR,6aR,9aS,12aS)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinolone (**14C**).

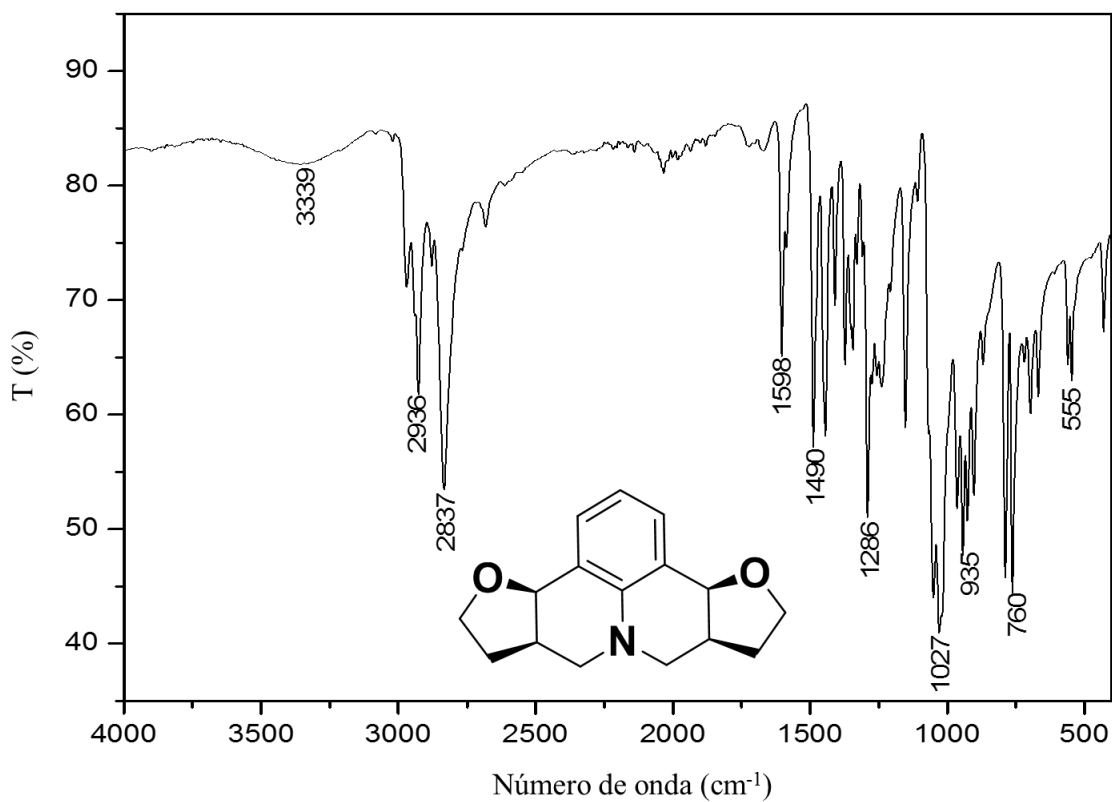


Figura 147. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **14C**.

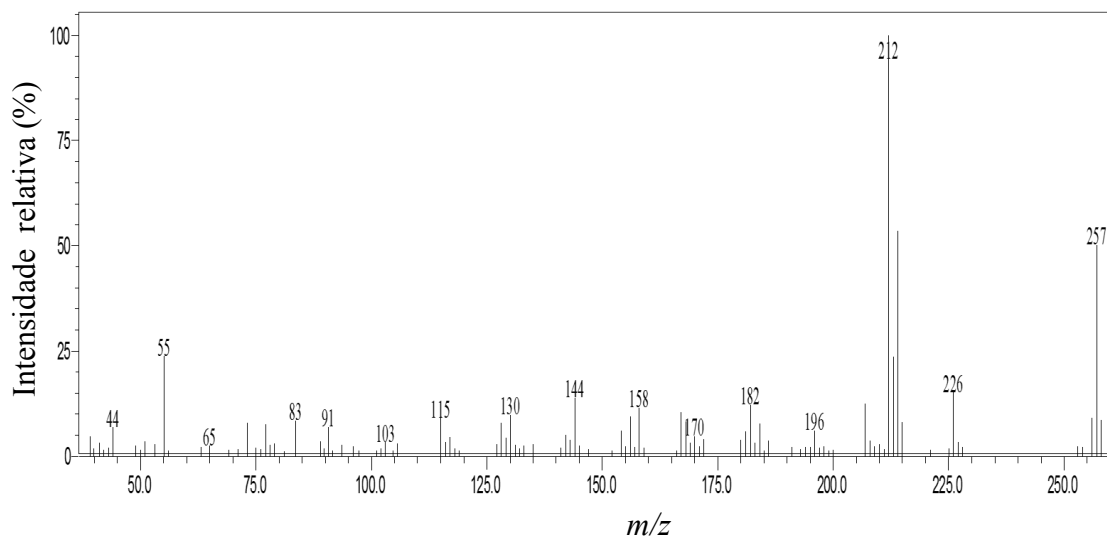


Figura 148. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **14C**.

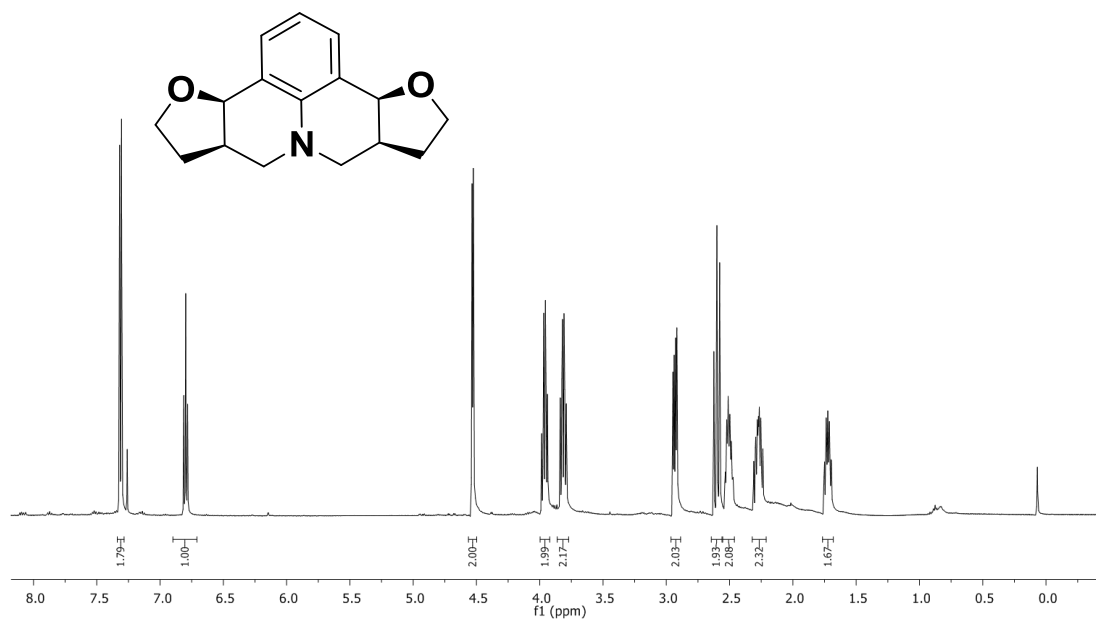


Figura 149. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 14C.

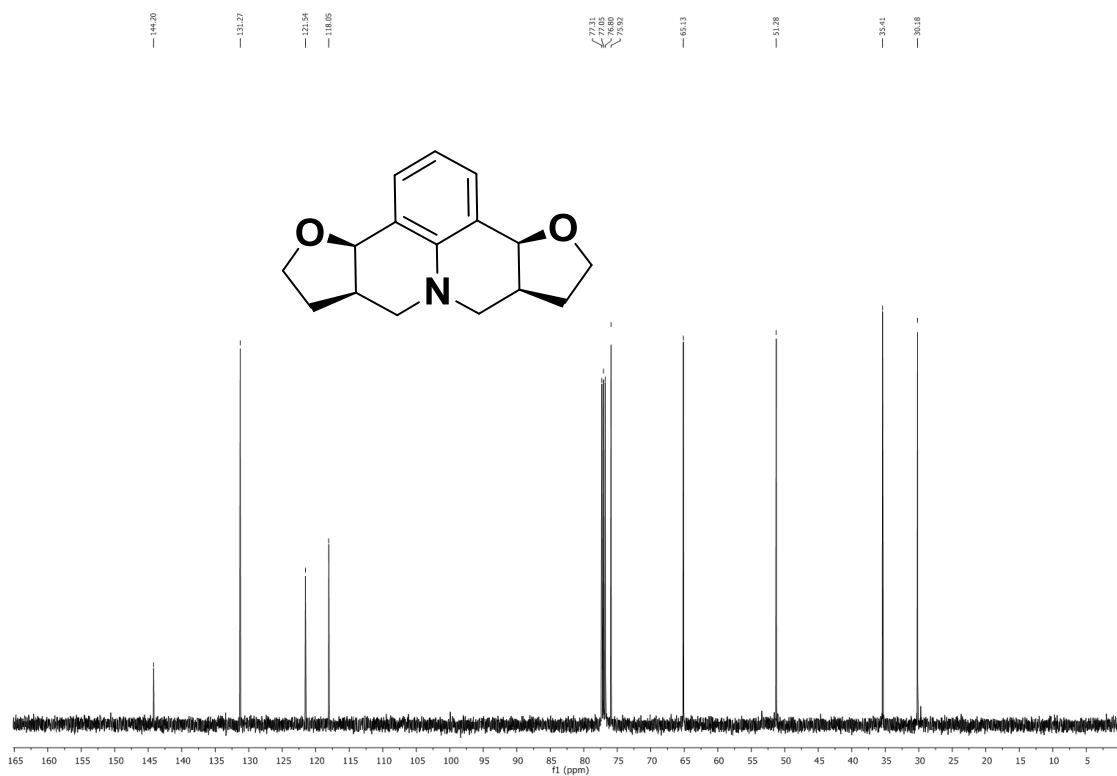


Figura 150. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 14C.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-(methylthio)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**15T**).

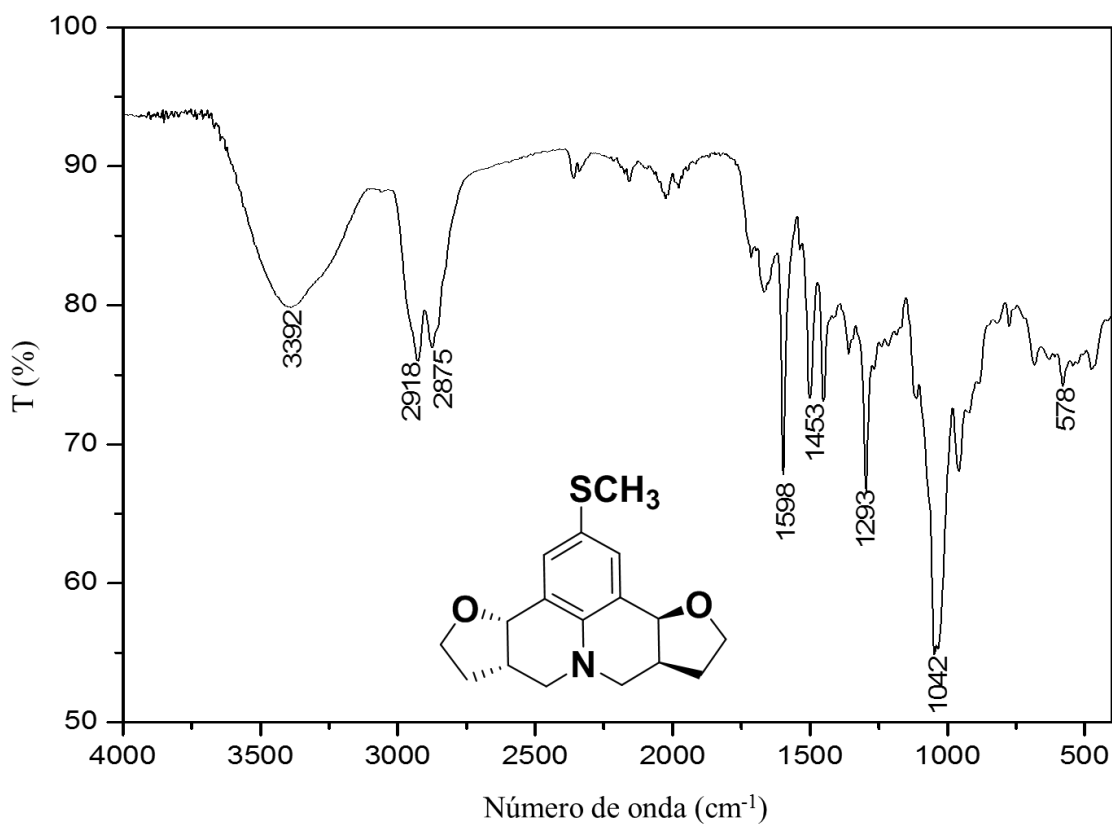


Figura 151. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **15(±)T**.

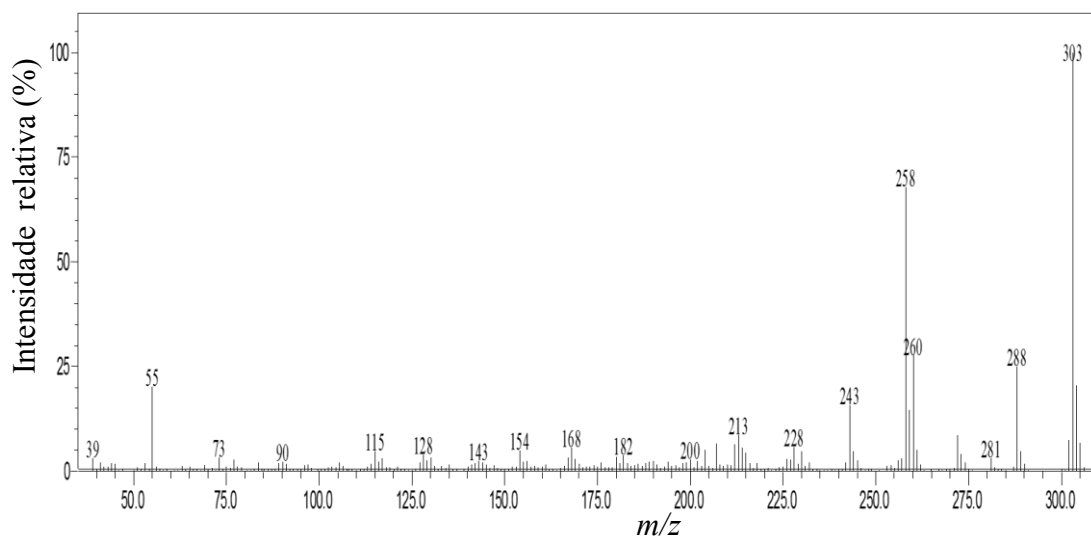


Figura 152. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **15(±)T**.

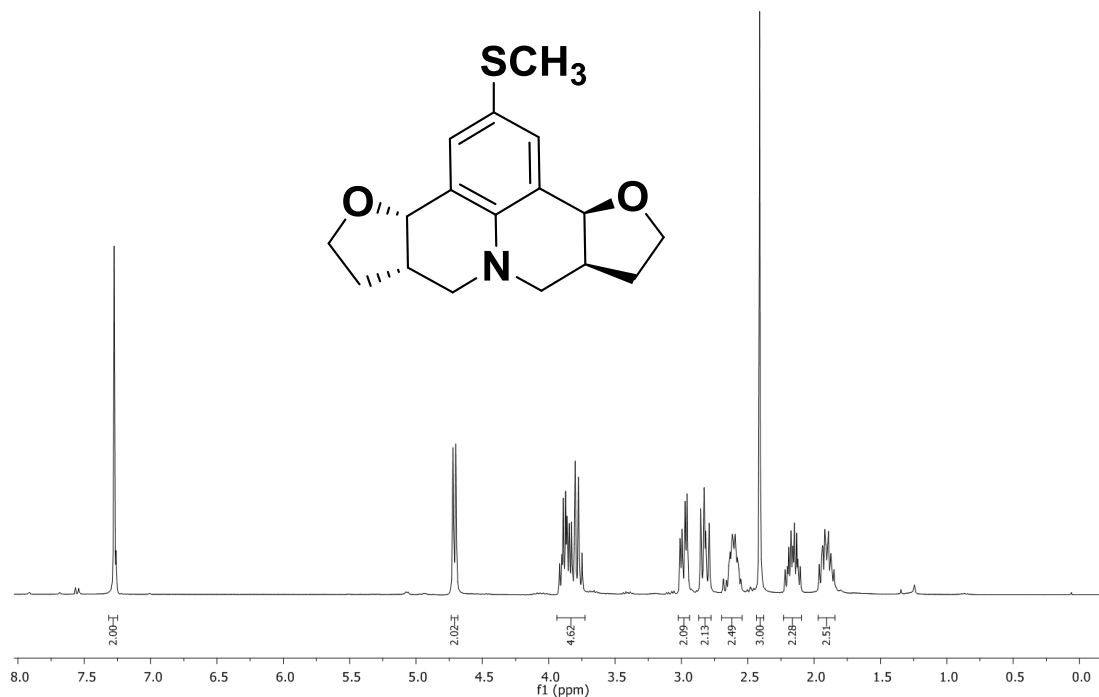


Figura 153. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 15(±)-T.

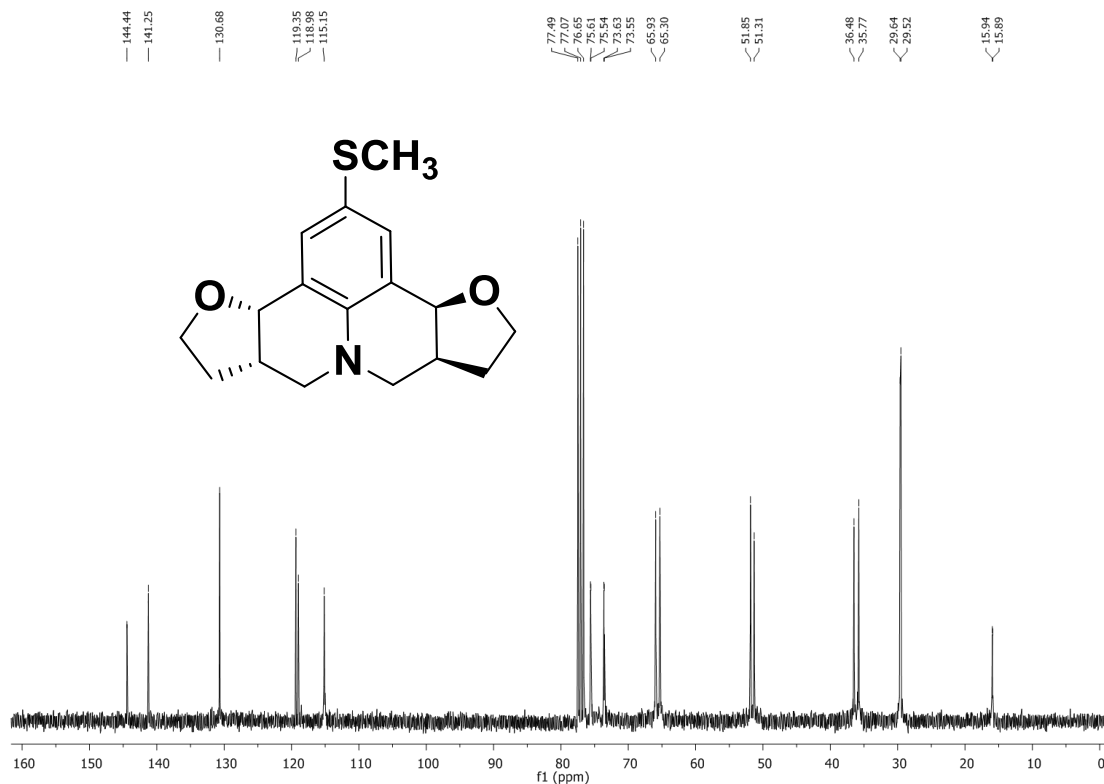


Figura 154. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 15(±)T.

(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-(methylthio)-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**15C**).

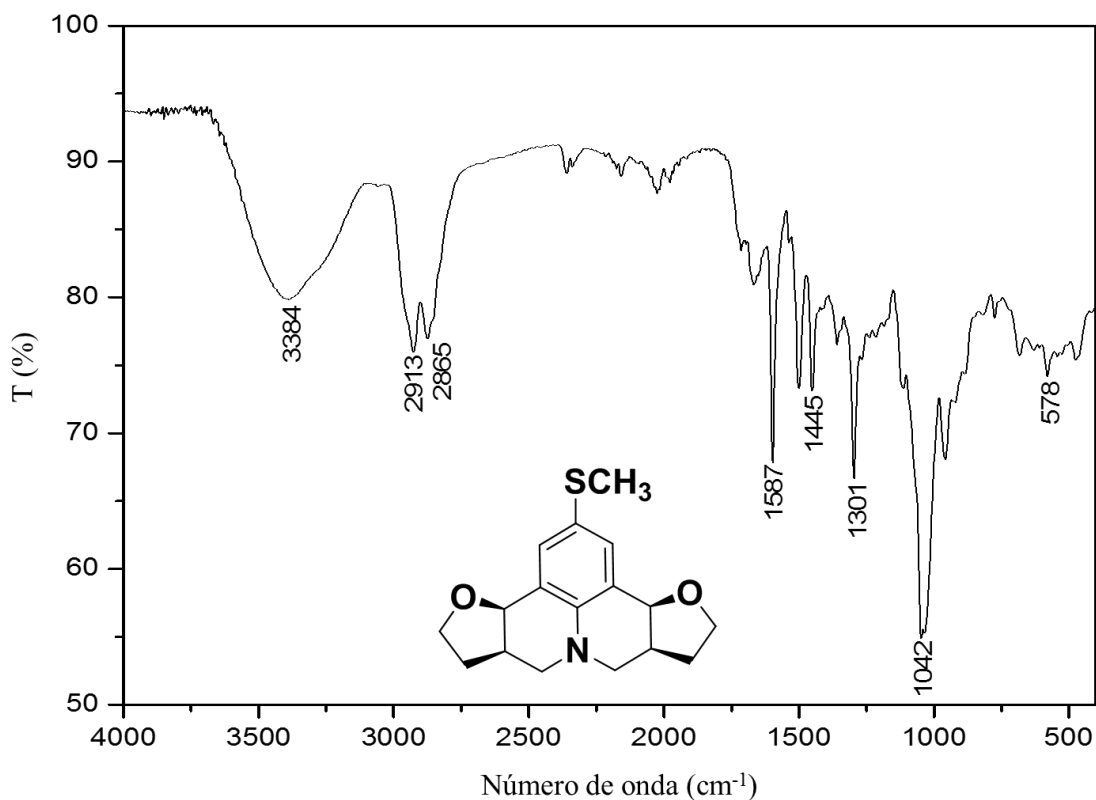


Figura 155. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **15C**.

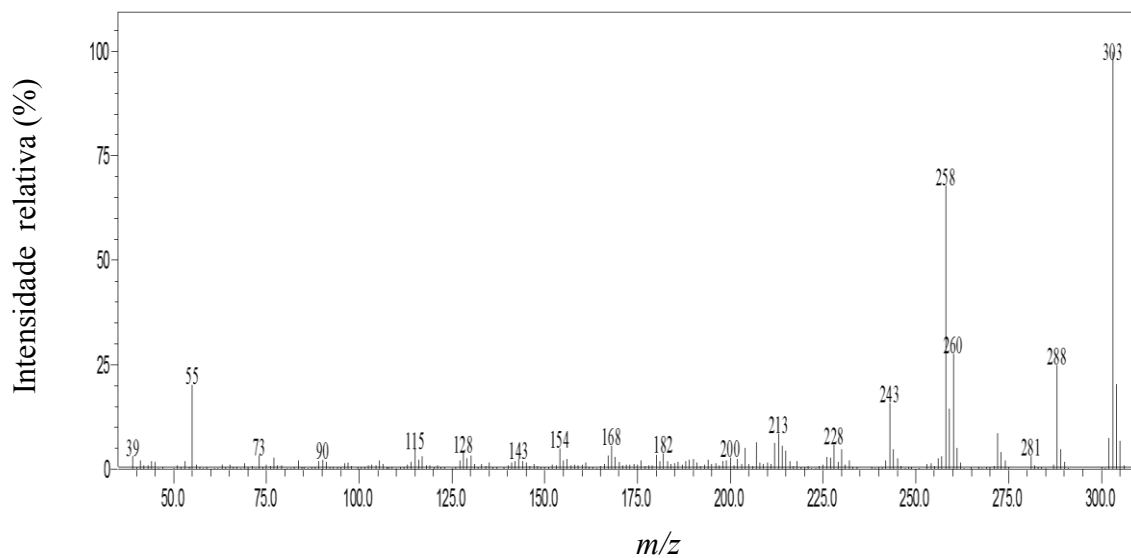


Figura 156. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **15C**.

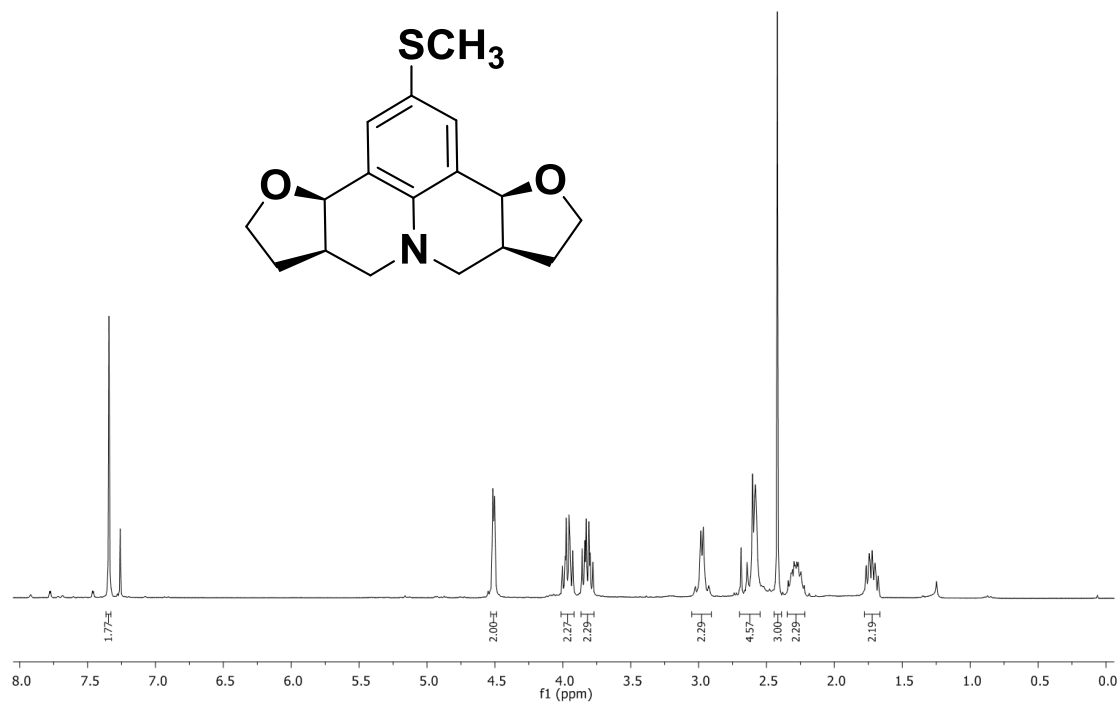


Figura 157. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 15C.

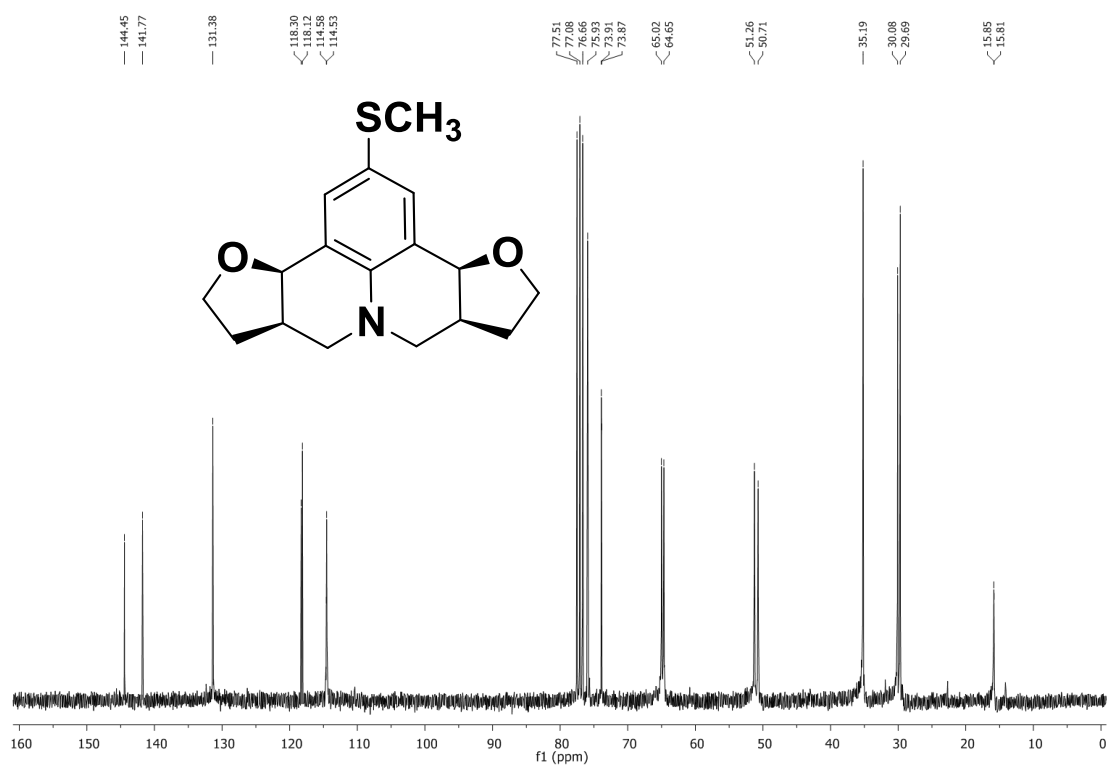


Figura 158. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 15C.

Rac-(3bR,6aR,9aR,12aR)-2-nitro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline ((±)-**16T**).

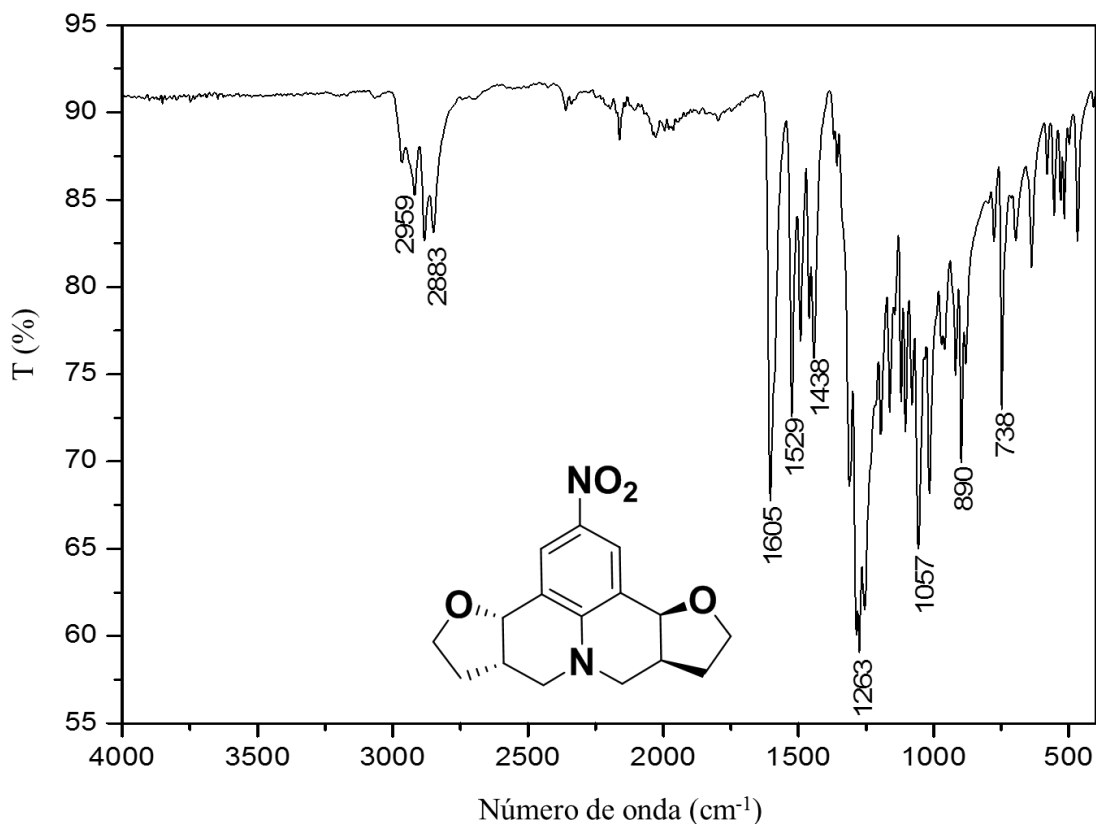


Figura 159. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **16(±)T**.

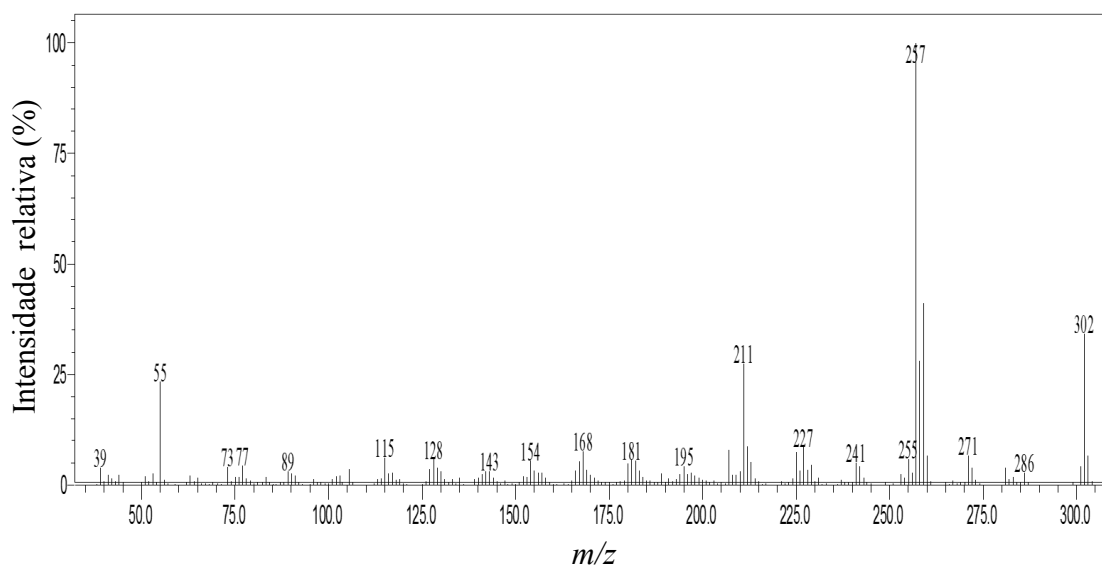


Figura 160. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **16(±)T**.

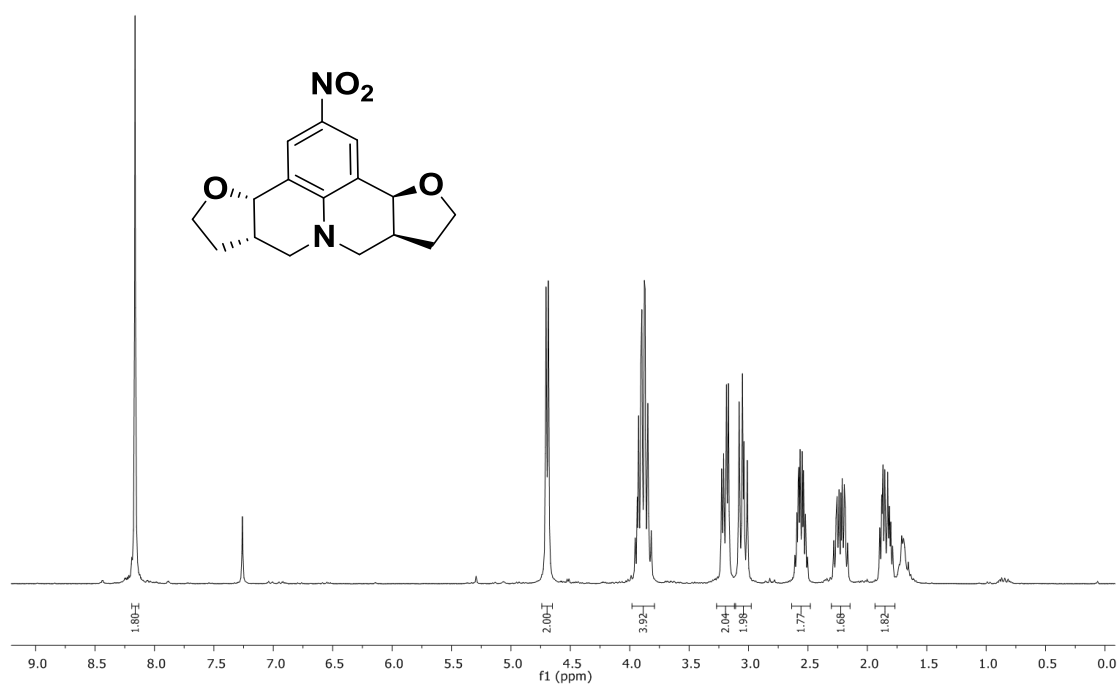


Figura 161. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 16(±)-T.

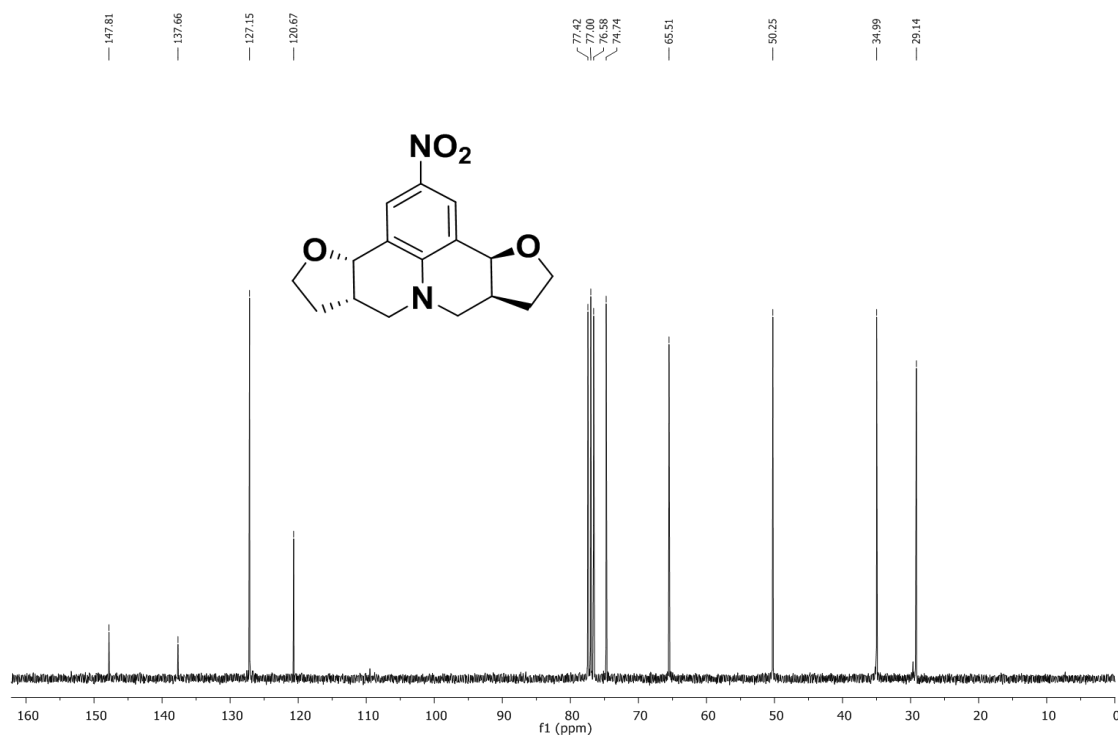


Figura 162. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 16(±)-T.

(3bR,6aR,9aS,12aS)-2-nitro-3b,5,6,6a,9a,10,11,12a-octahydro-7H,9H-furo[3,2-c]furo[2',3':4,5]pyrido[3,2,1-ij]quinoline (**16C**).

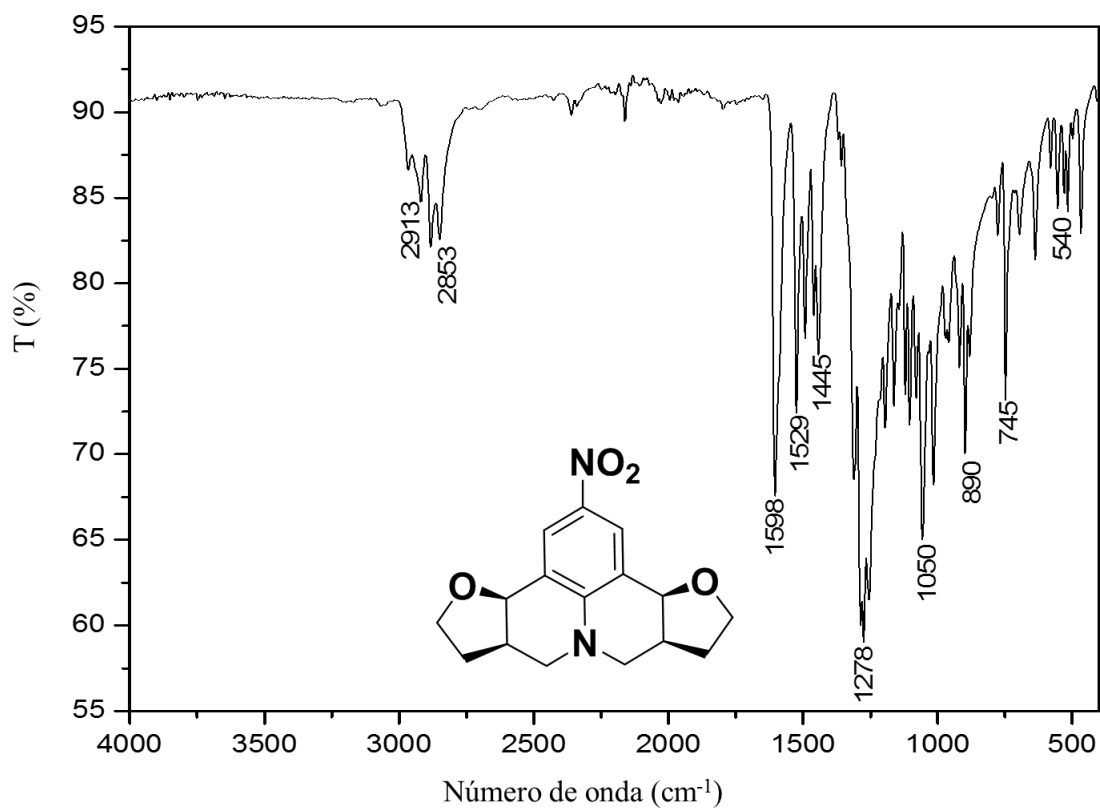


Figura 163. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **16C**.

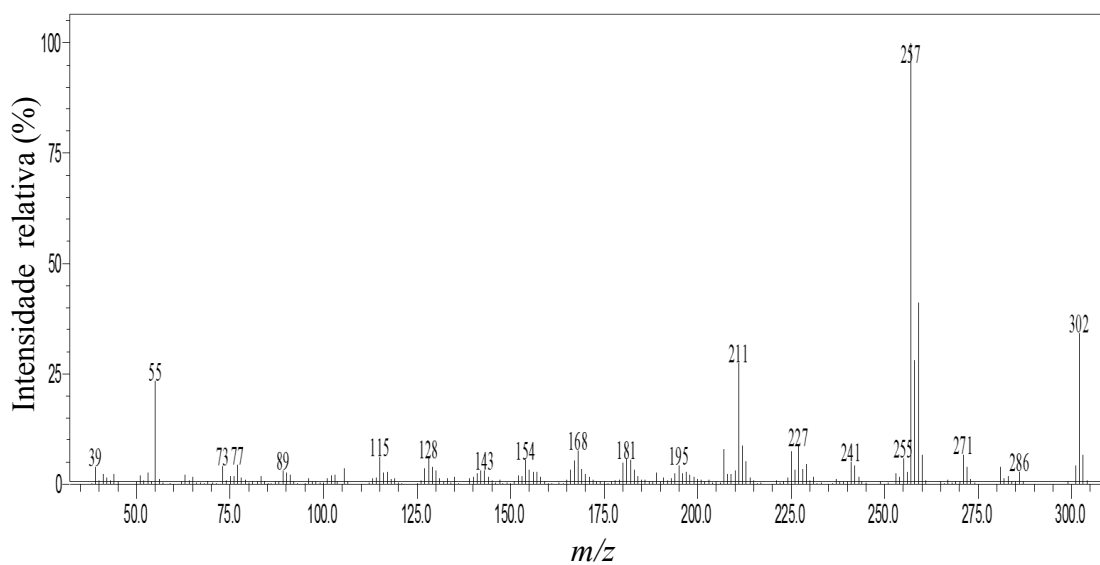


Figura 164. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **16C**.

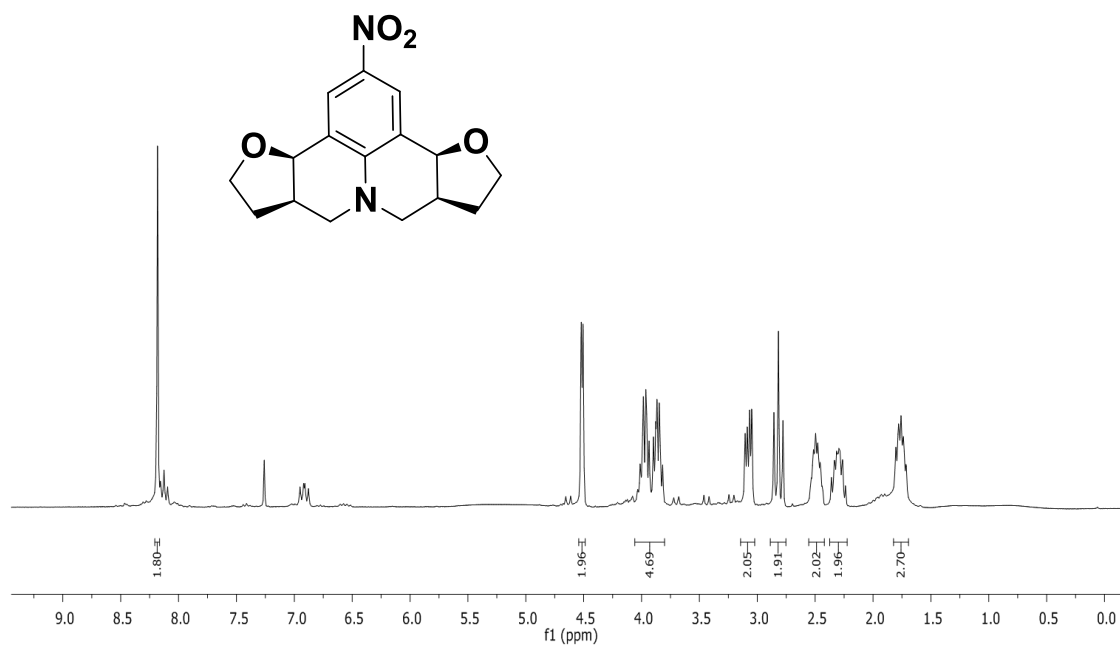


Figura 165. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 16C.

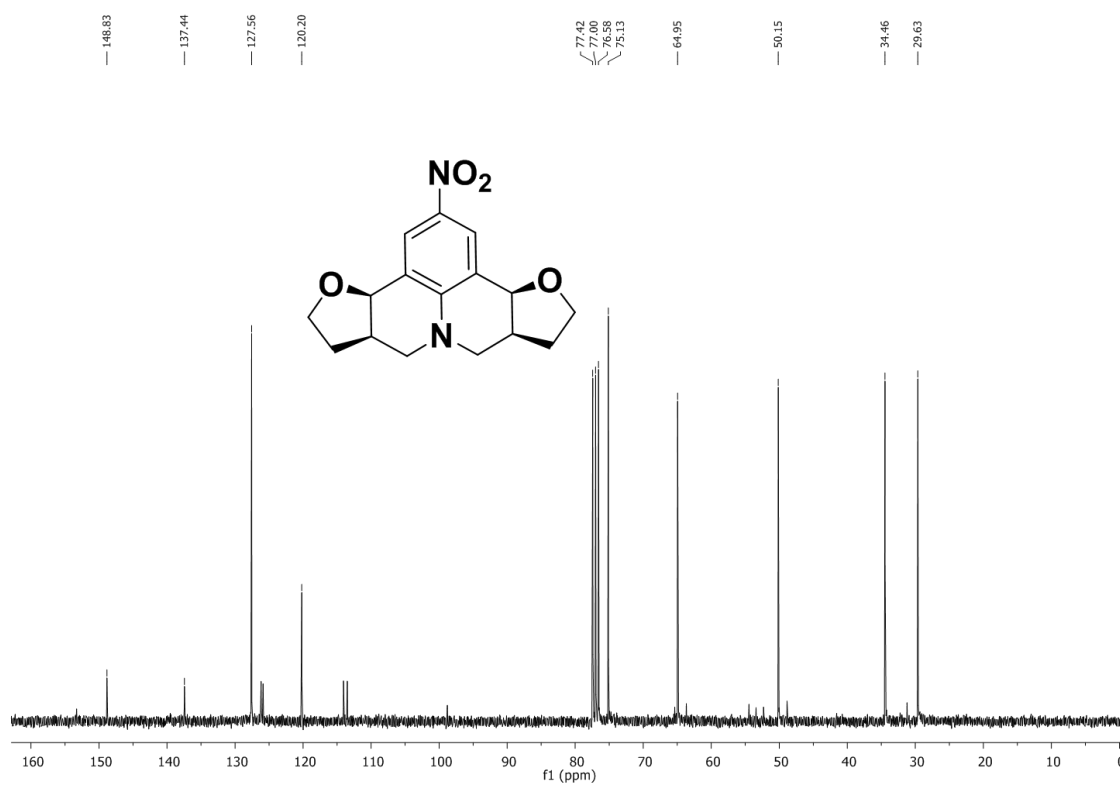


Figura 166. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 16C.

ANEXO B: Julolidinas utilizando *trans*-anetol como substrato

Rac-(1R,2S,6S,7R)-9-chloro-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**1(±)J1**).

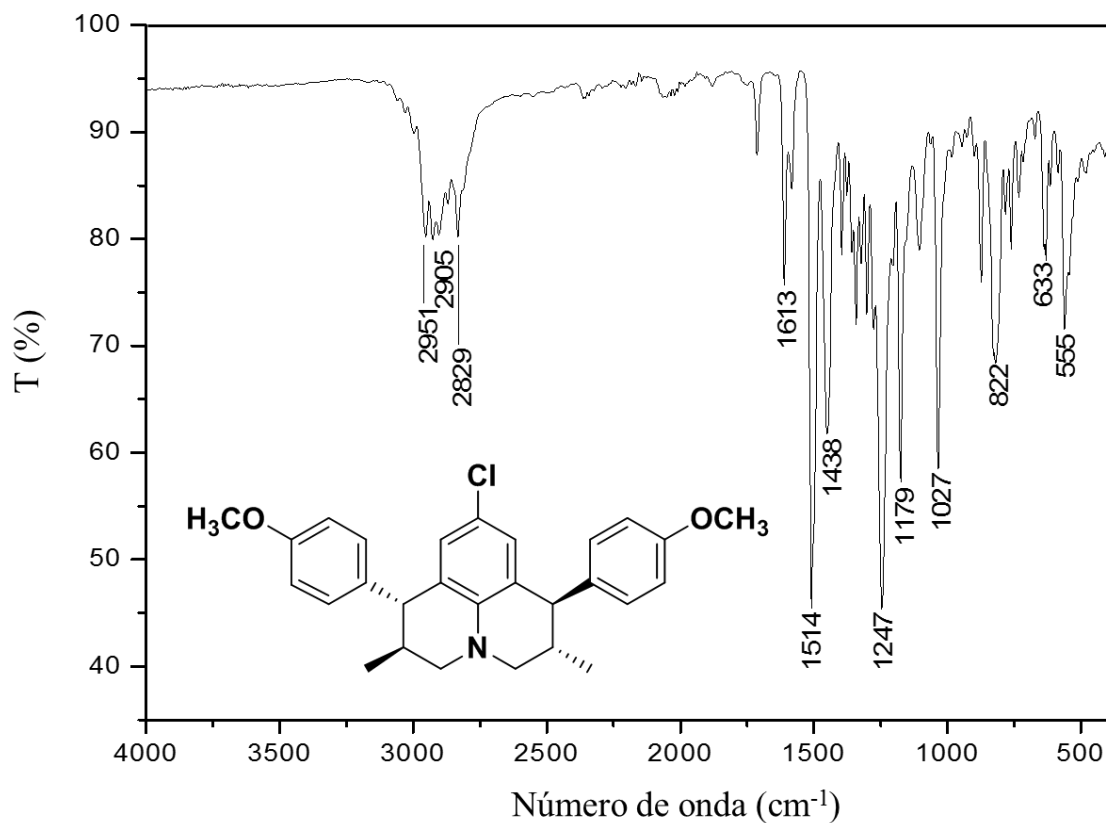


Figura 167. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **1(±)J1**.

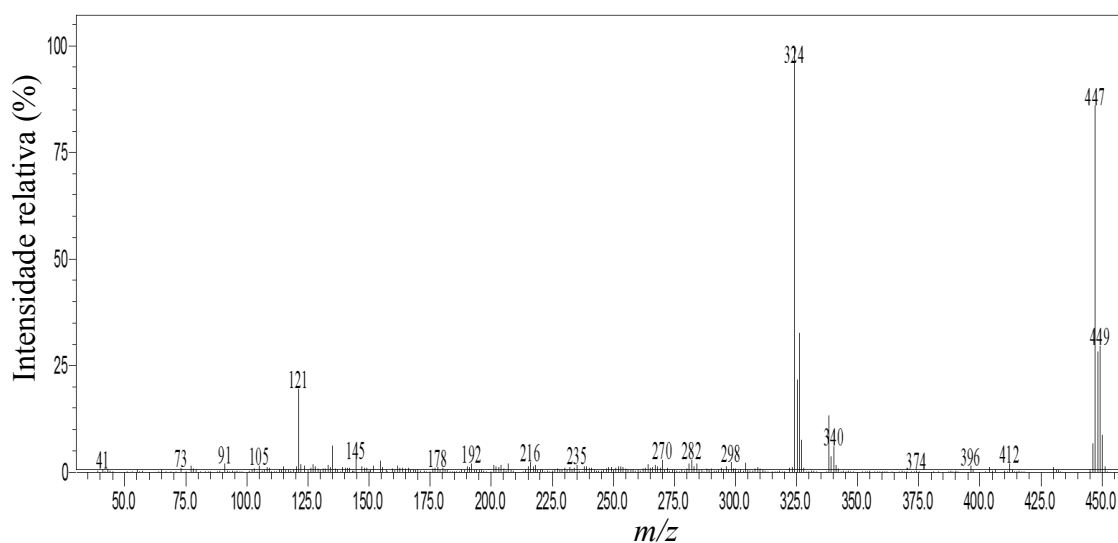


Figura 168. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **1(±)J1**.

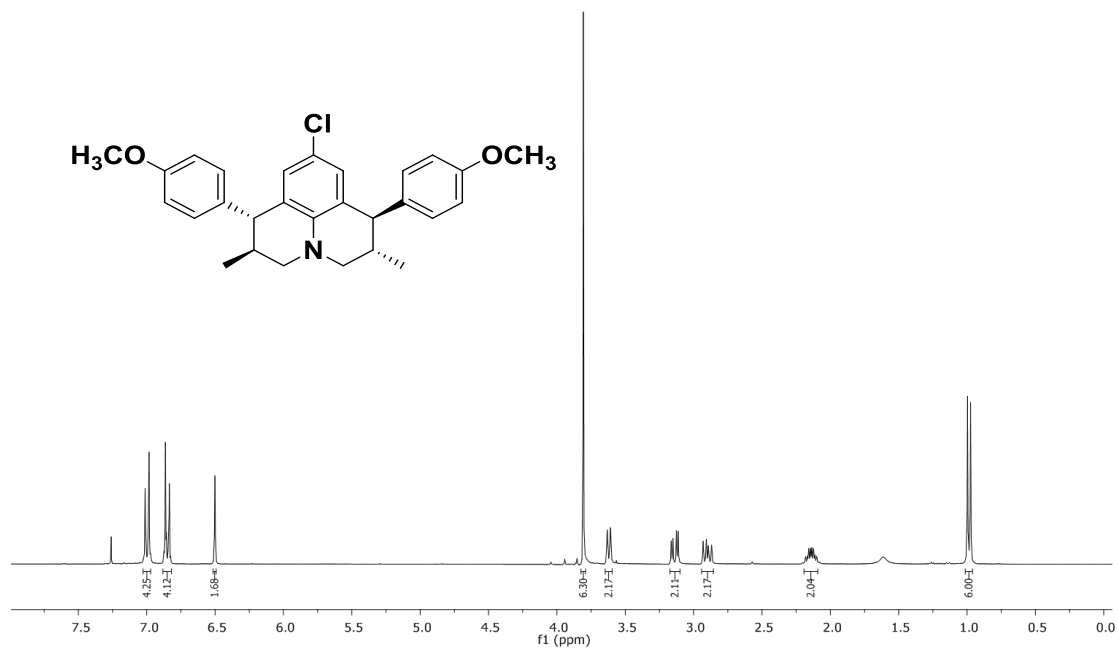


Figura 169. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 1(±)J1.

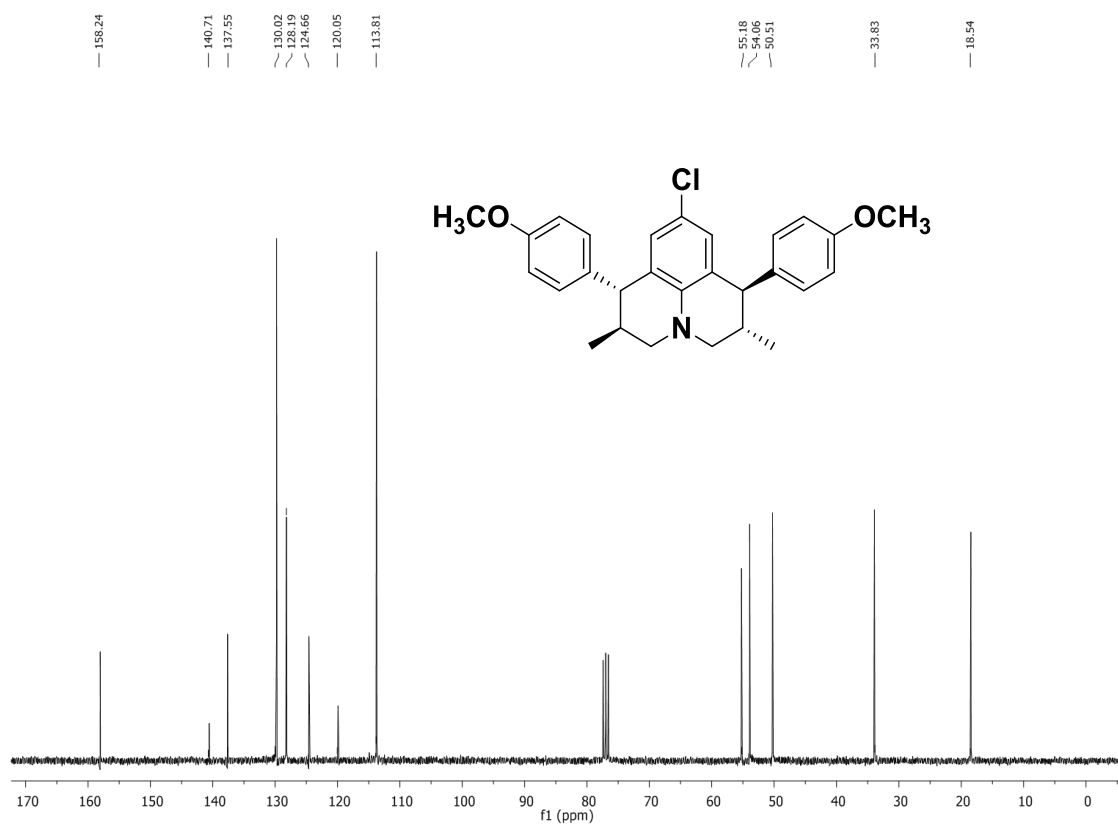


Figura 170. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 1(±)J1.

(1R,2S,6R,7S)-9-chloro-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**1J2**).

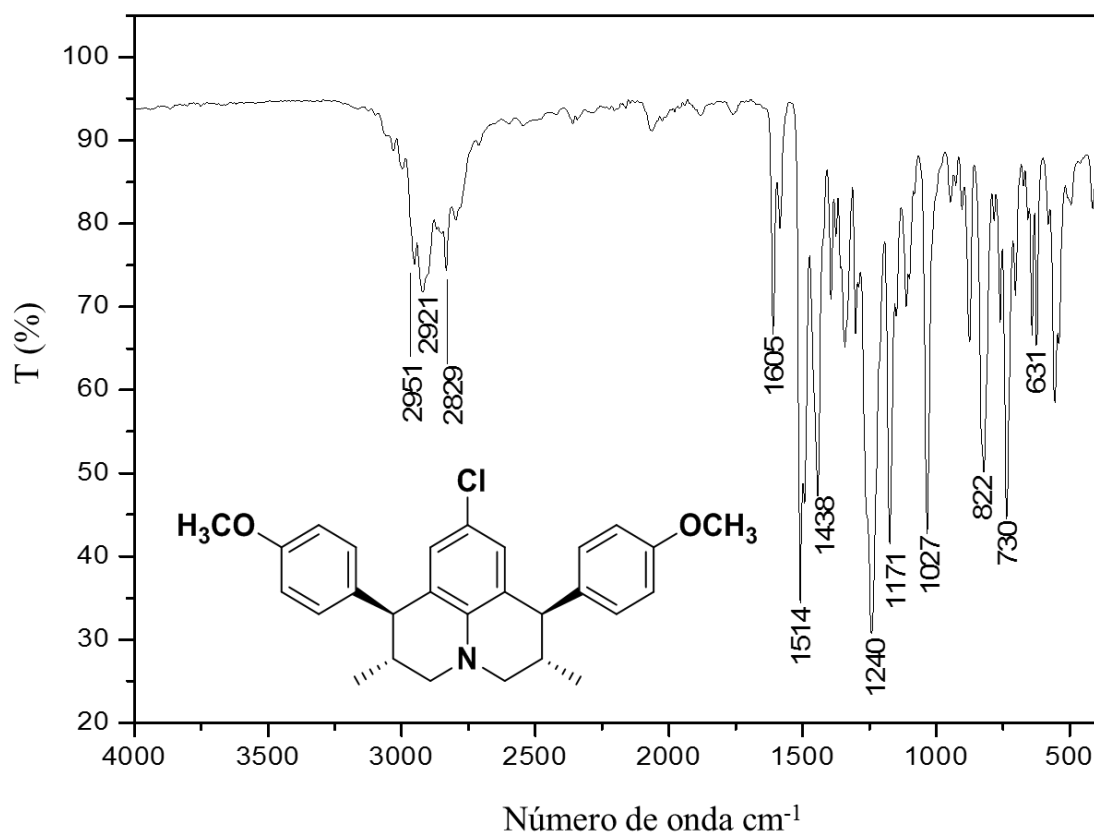


Figura 171. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **1J2**.

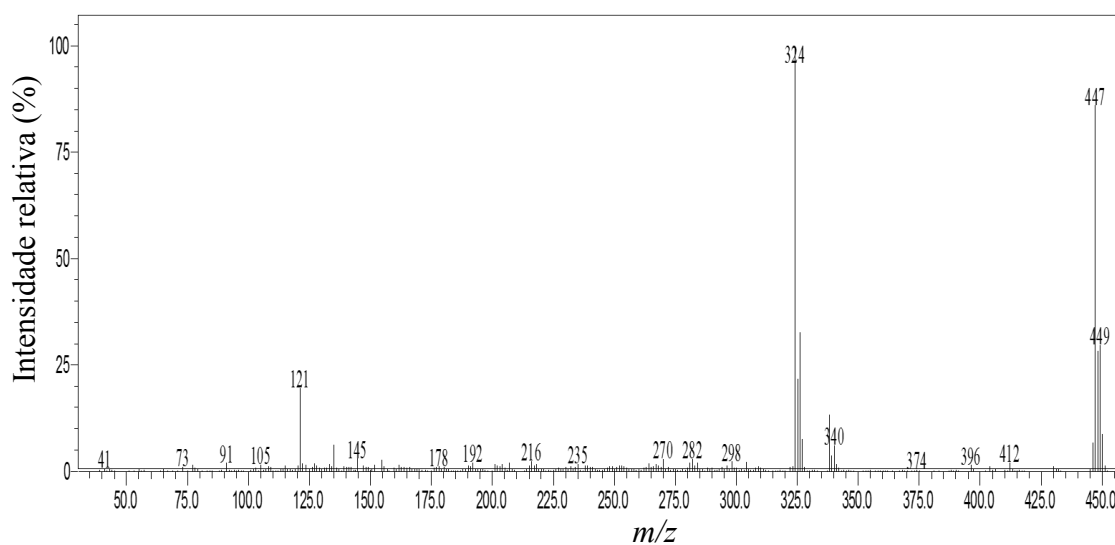


Figura 172. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **1J2**.

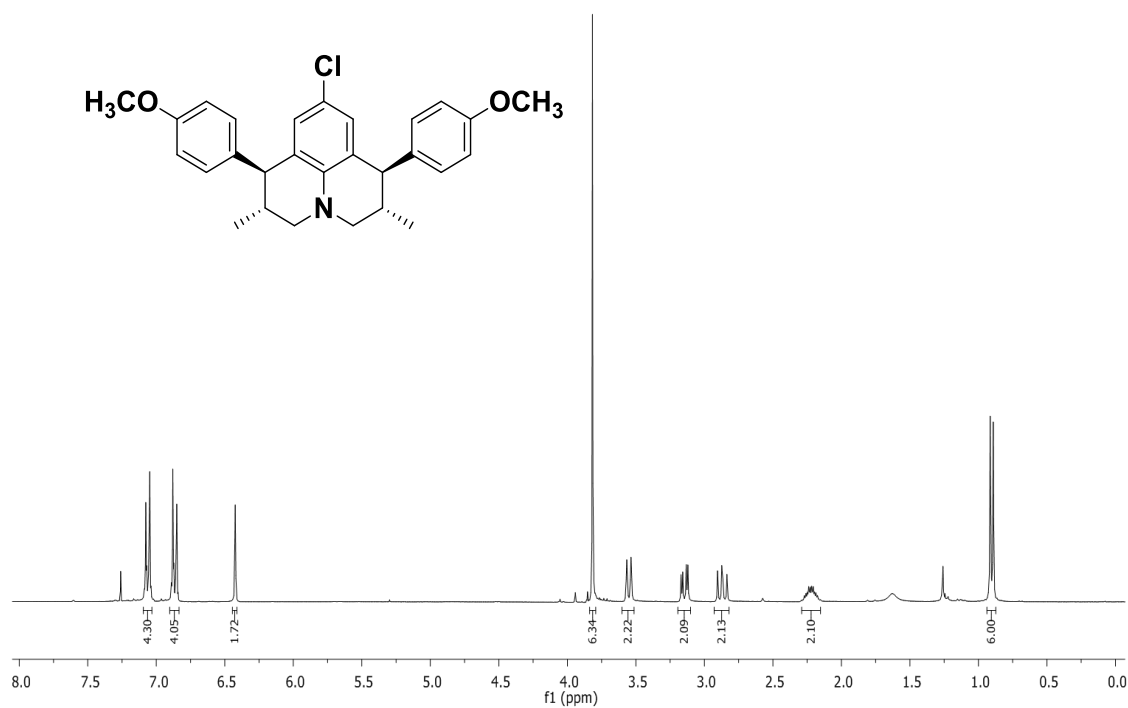


Figura 173. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 1J2.

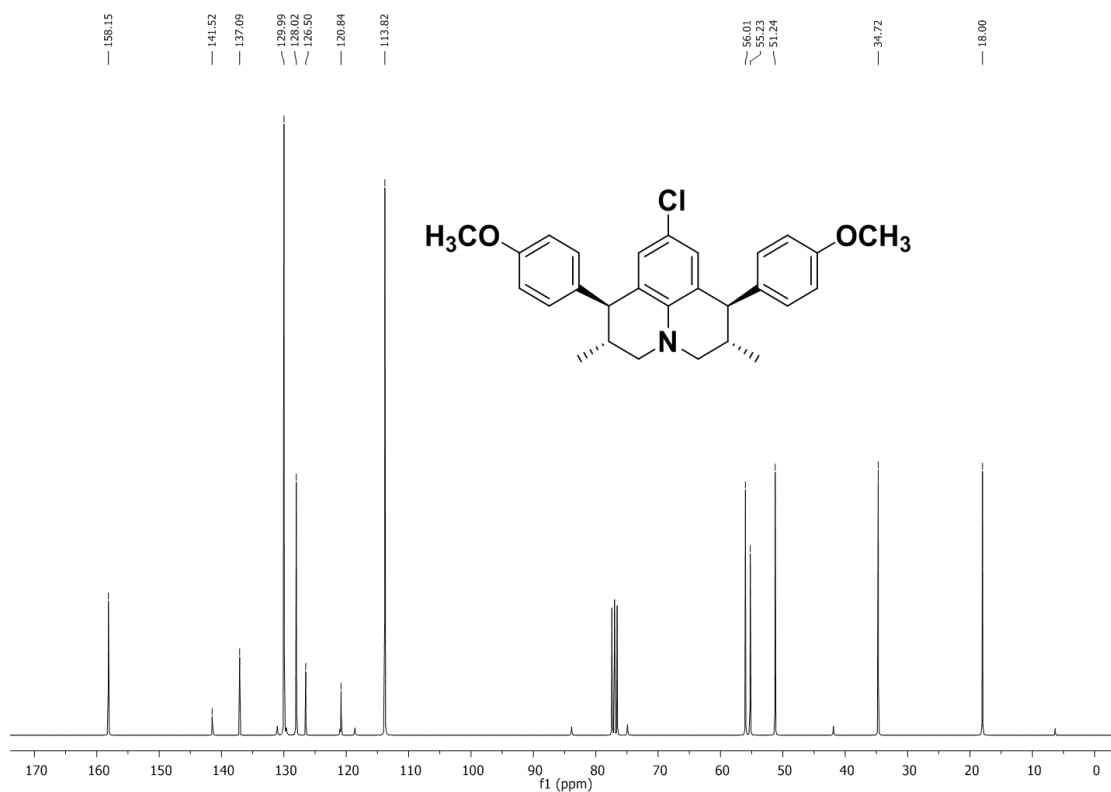


Figura 174. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 1J2.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-9-bromo-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**2(±)J1**).

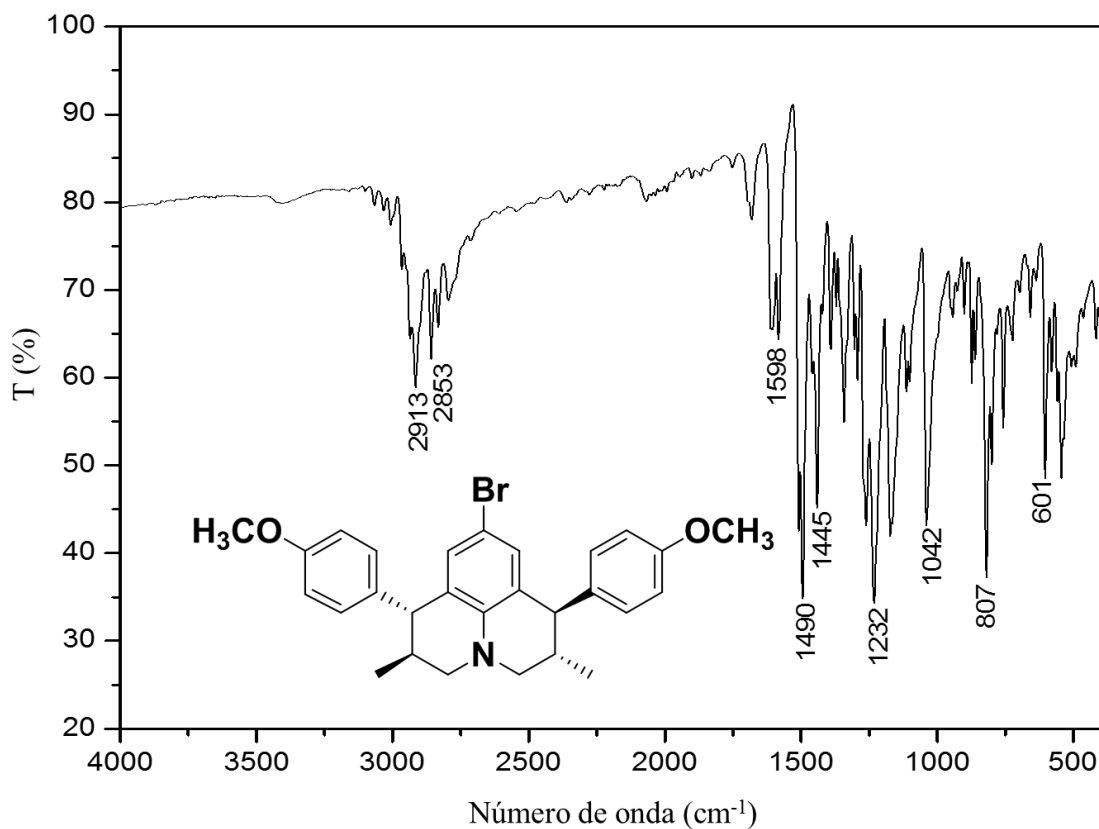


Figura 175. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **2(±)J1**.

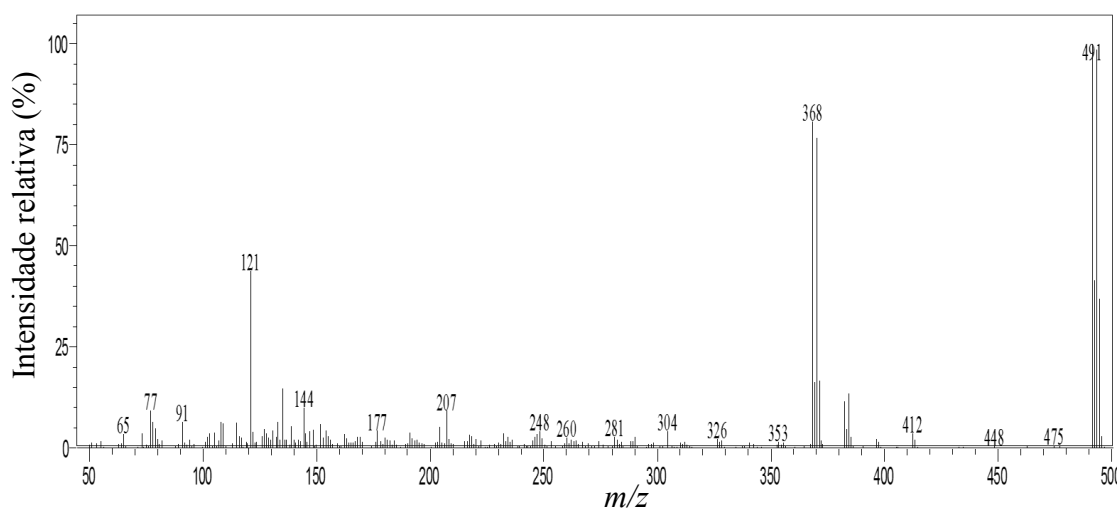


Figura 176. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **2(±)J1**.

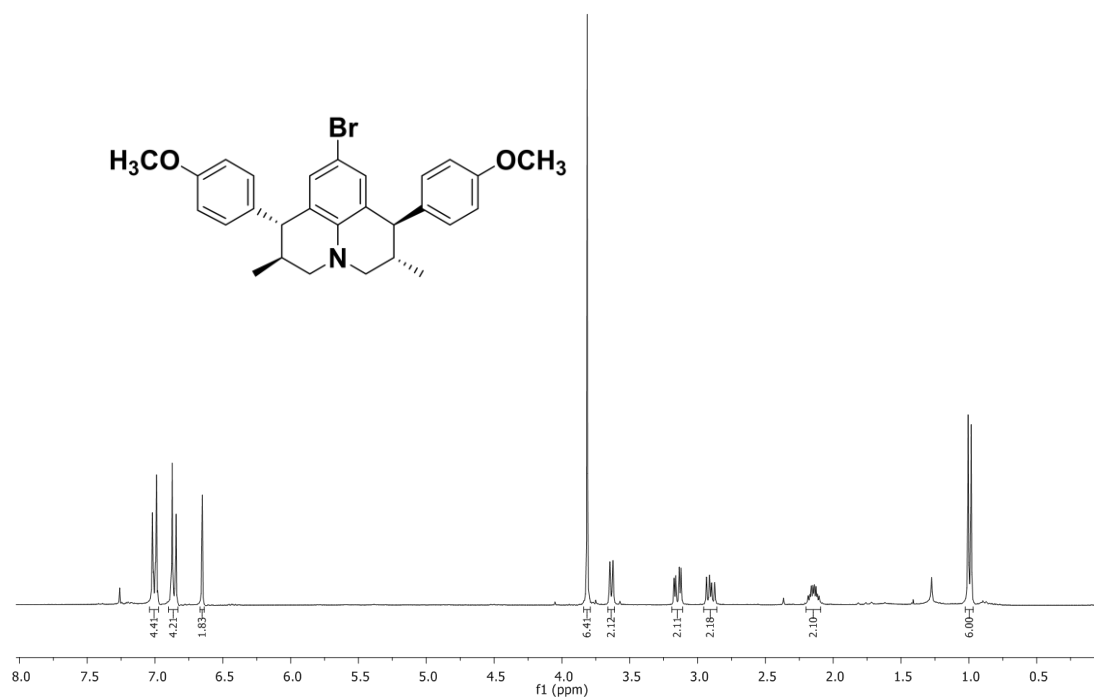


Figura 177. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 2(±)J1.

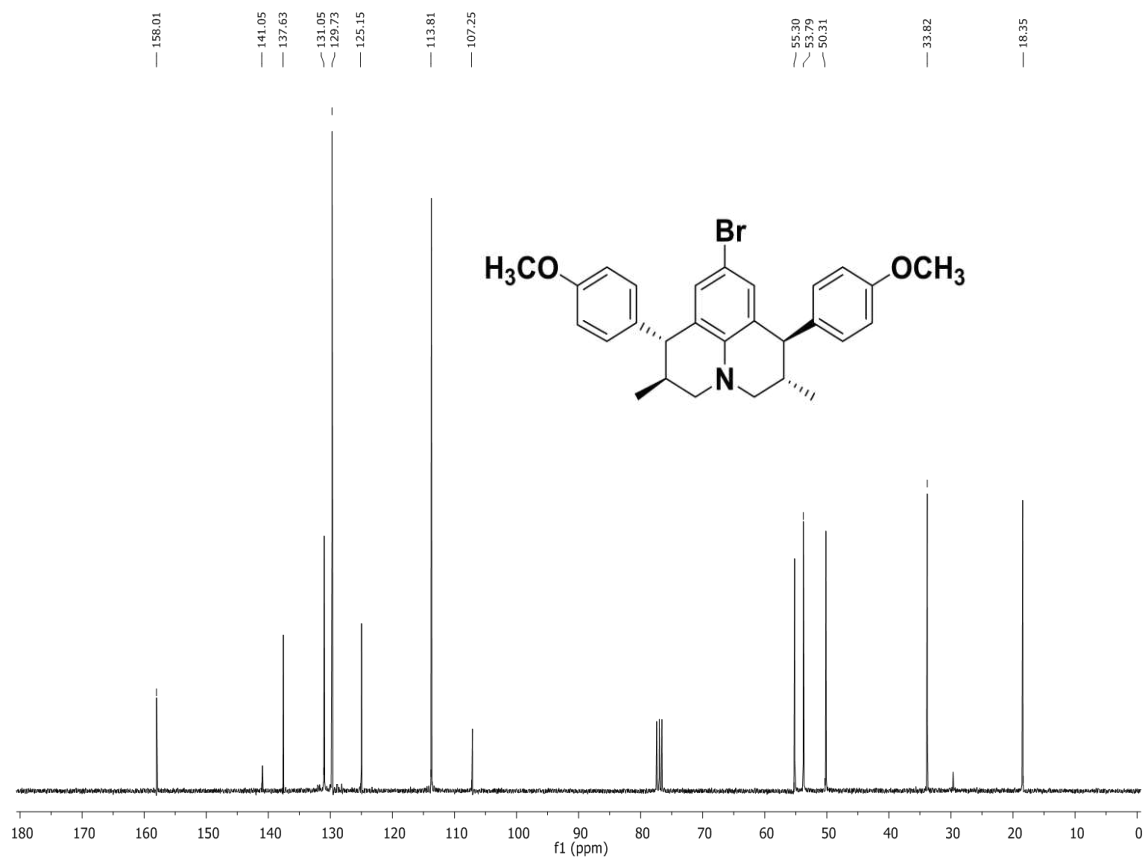


Figura 178. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 2(±)J1.

(1R,2S,6R,7S)-9-bromo-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2-*ij*]quinoline (**2J2**).

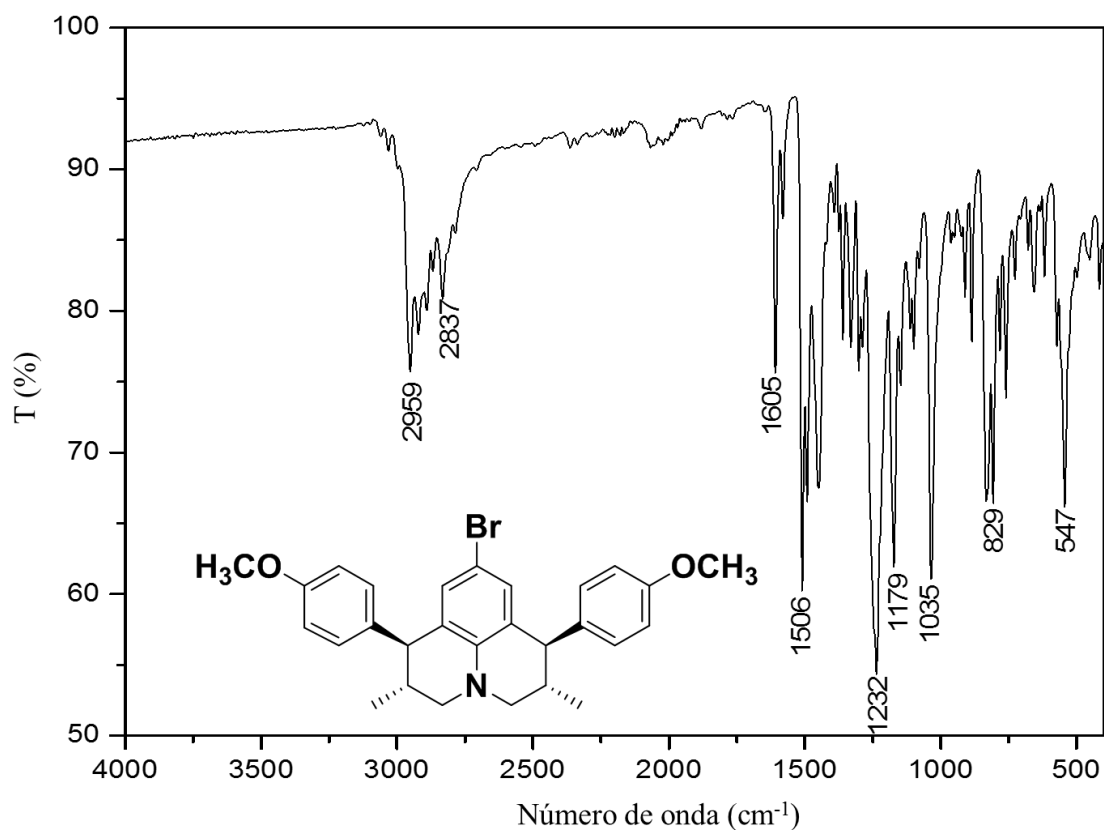


Figura 179. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **2J2**.

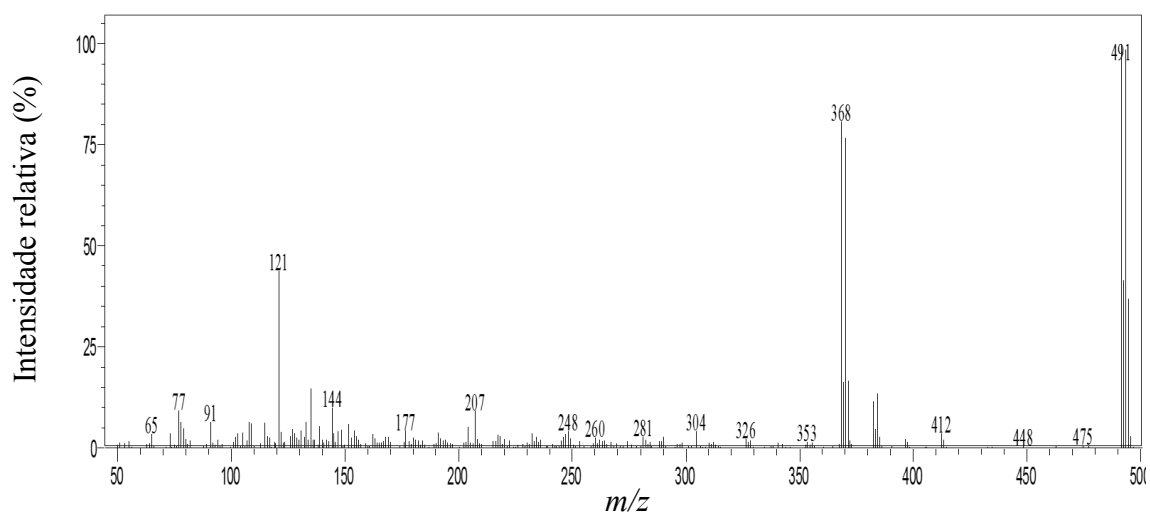


Figura 180. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **2J2**.

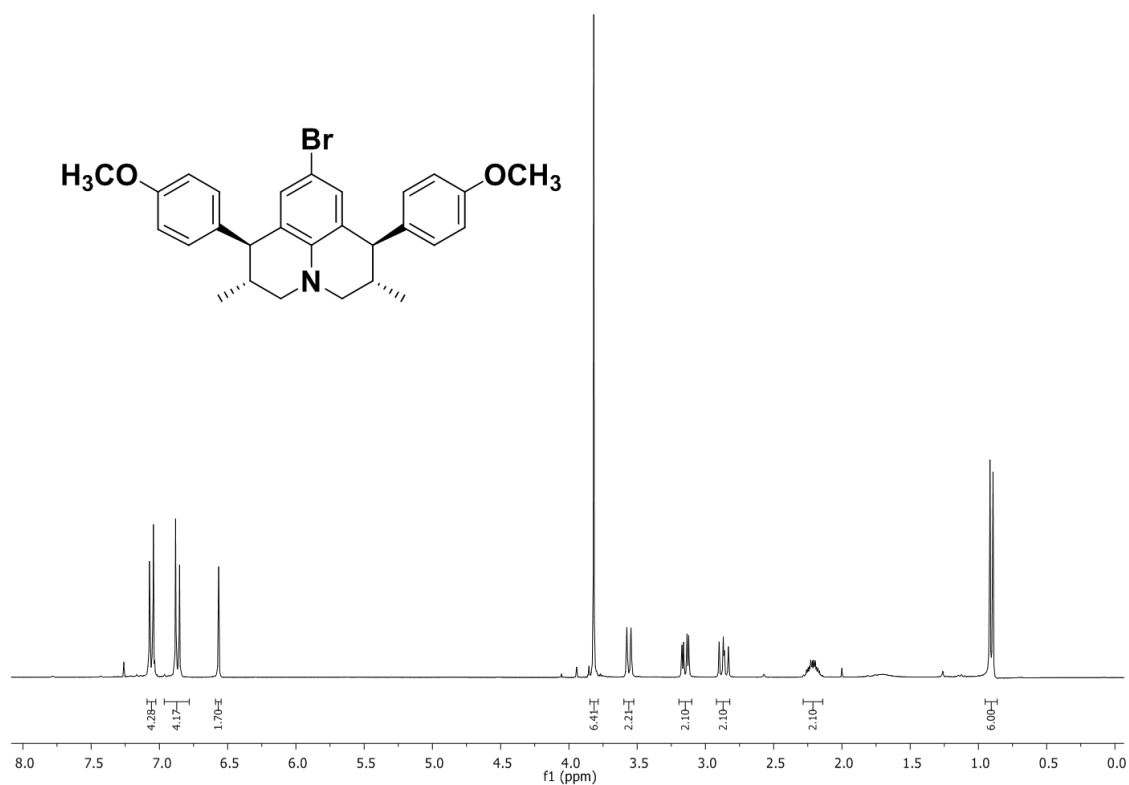


Figura 181. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 2J2.

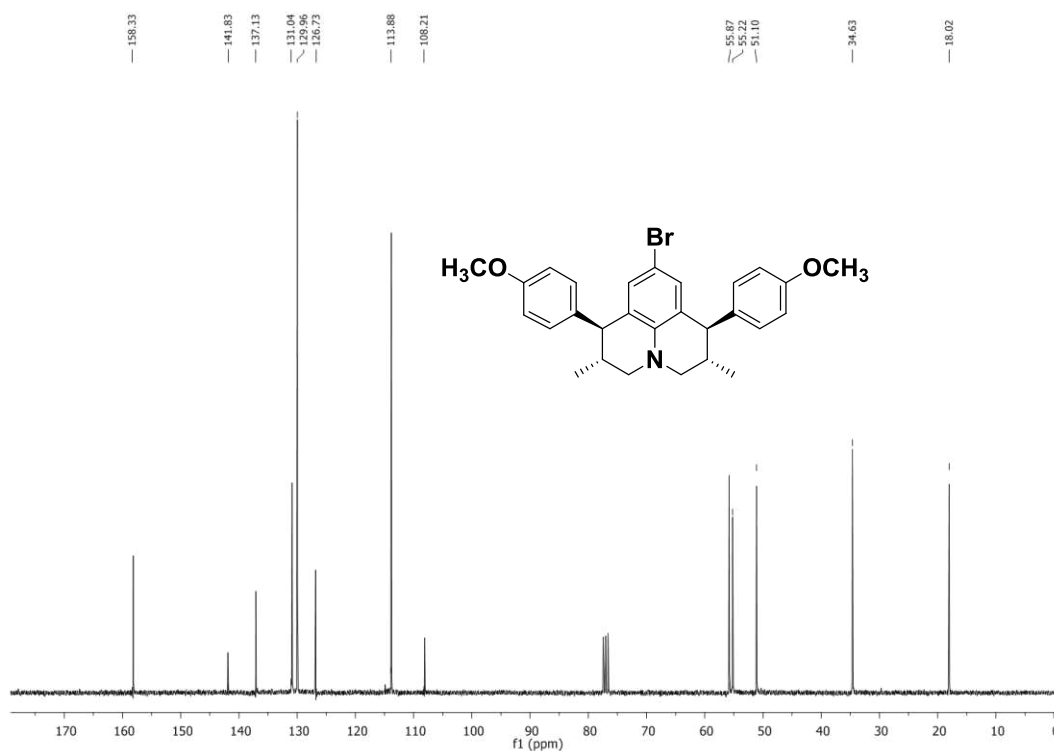


Figura 182. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 2J2.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-9-fluoro-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**3(±)J1**).

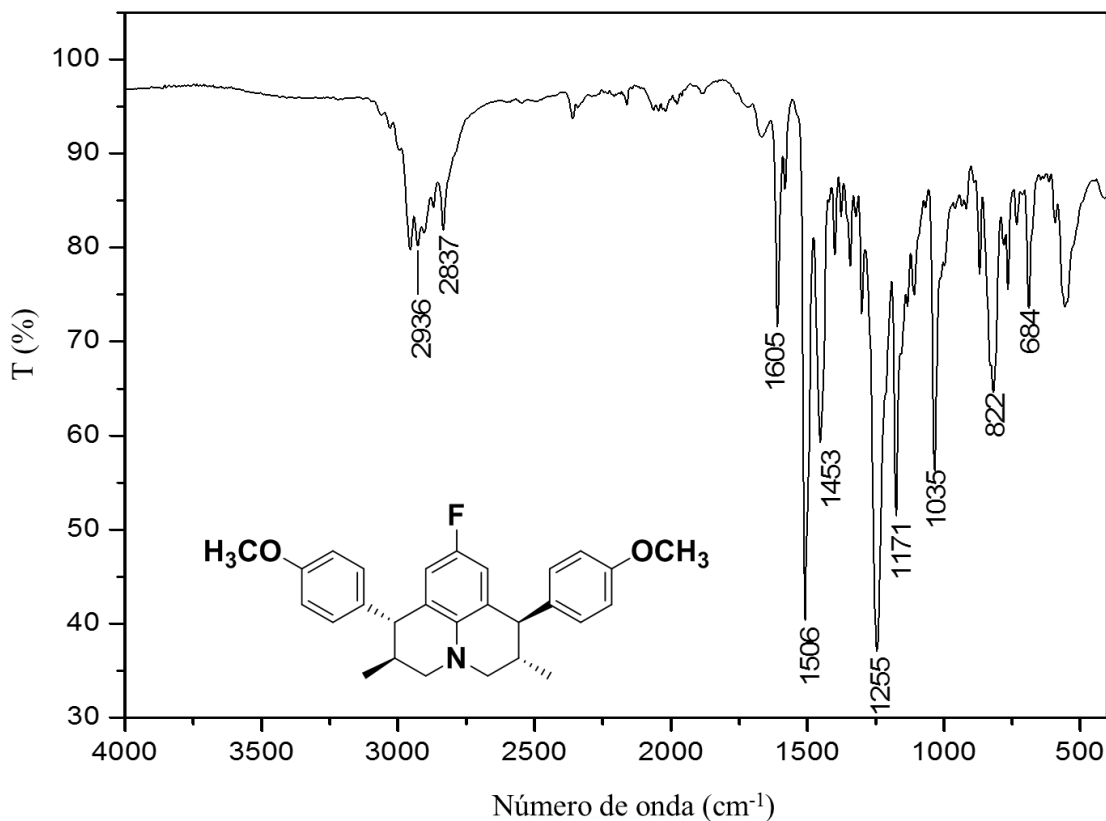


Figura 183. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **3(±)J1**.

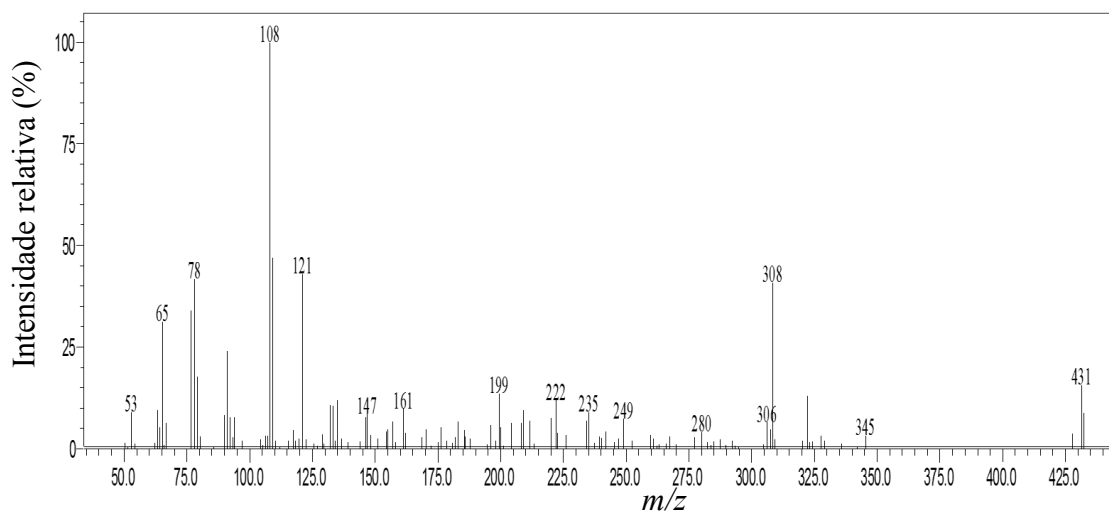


Figura 184. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **3(±)J1**.

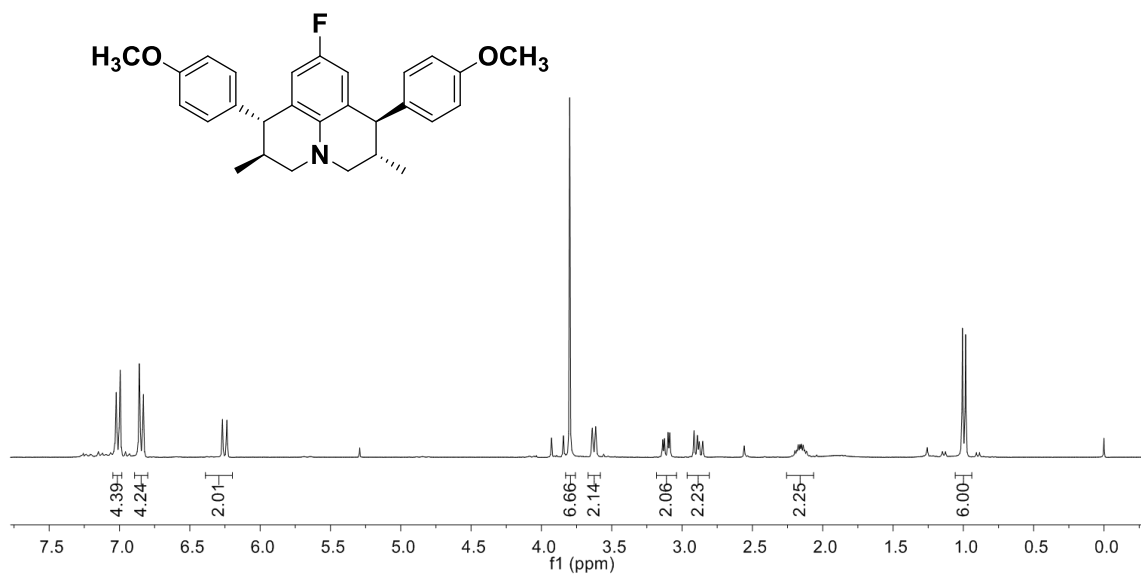


Figura 185. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 3(±)J1..

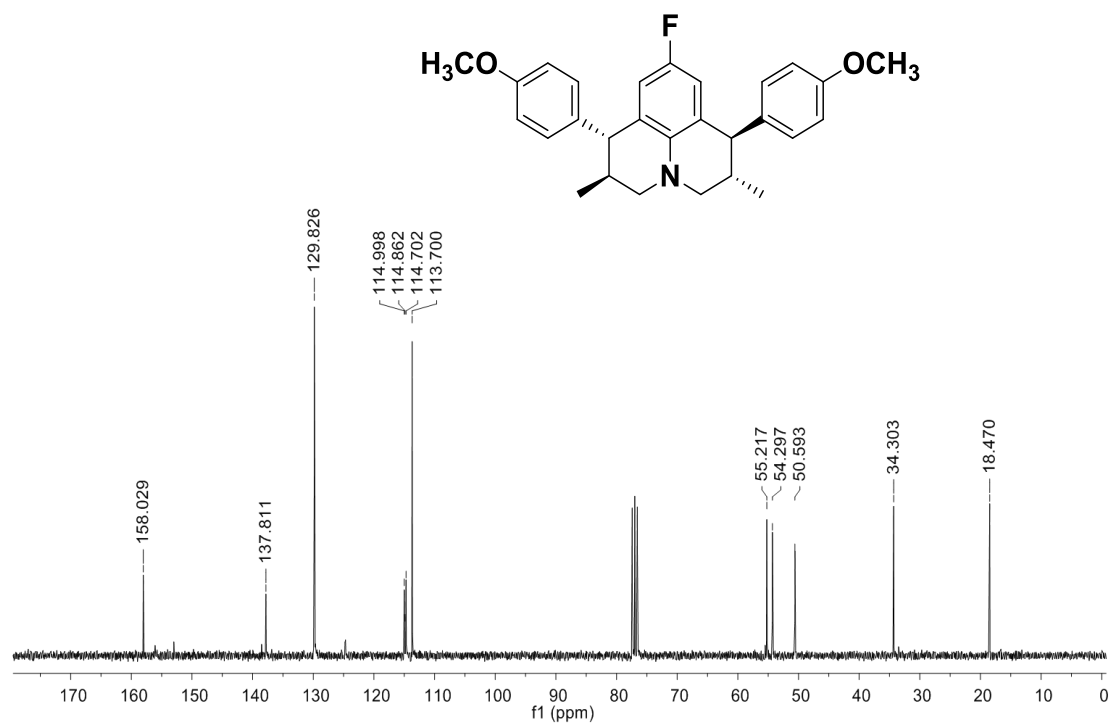


Figura 186. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 3(±)J1.

(1R,2S,6R,7S)-9-fluoro-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2-*ij*]quinoline (**3J2**).

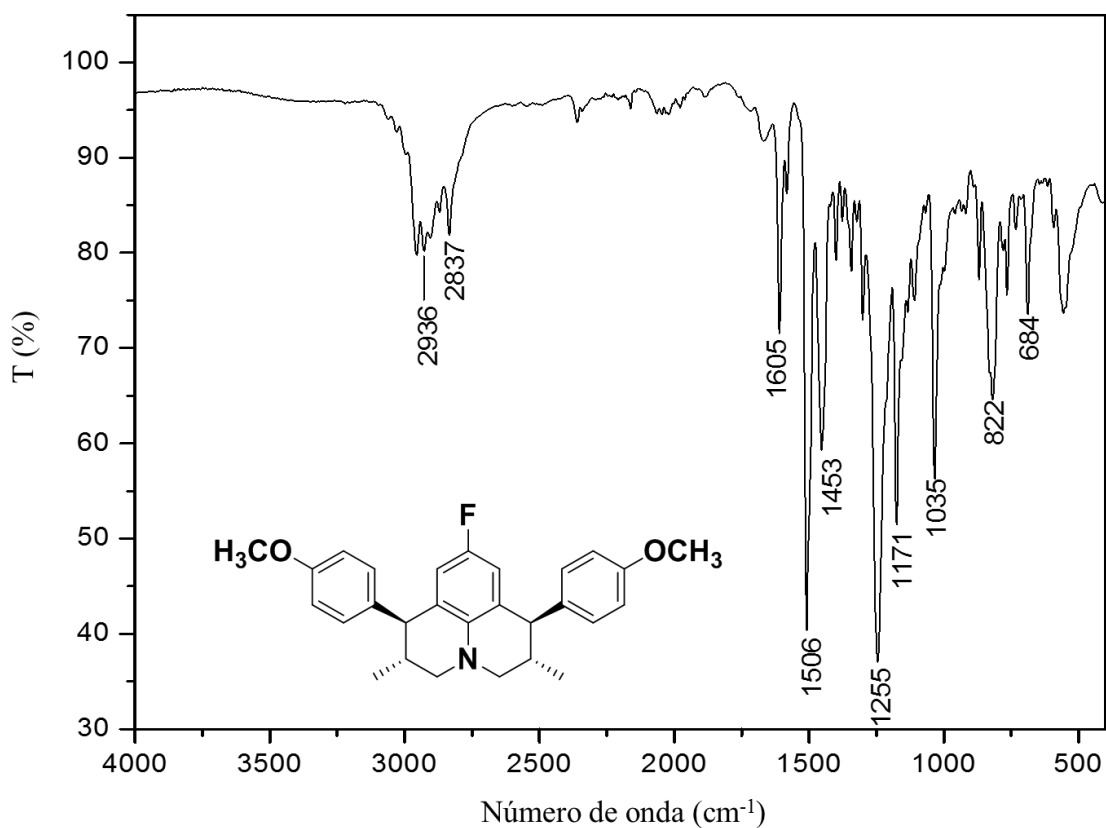


Figura 187. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **3J2**.

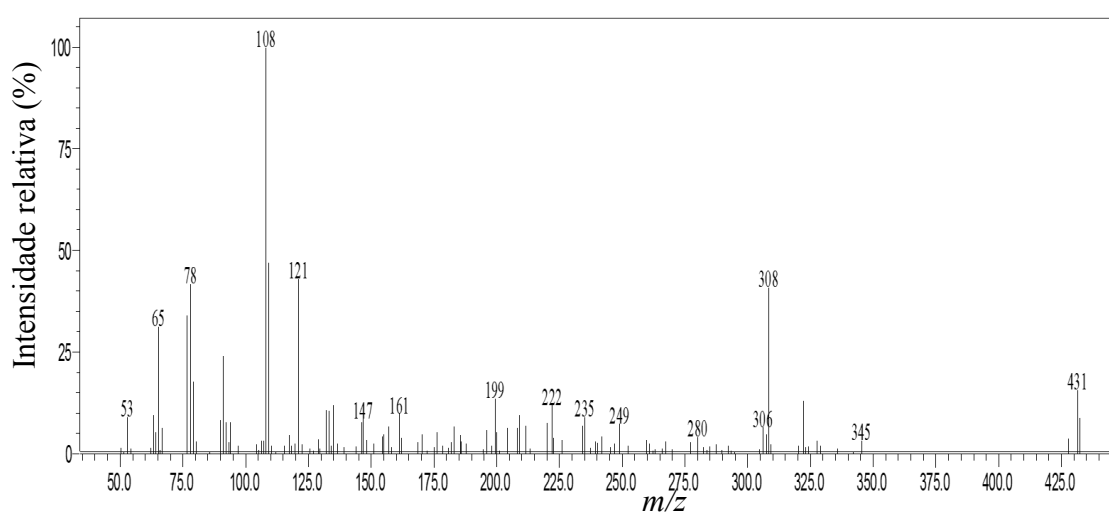


Figura 188. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **3J2**.

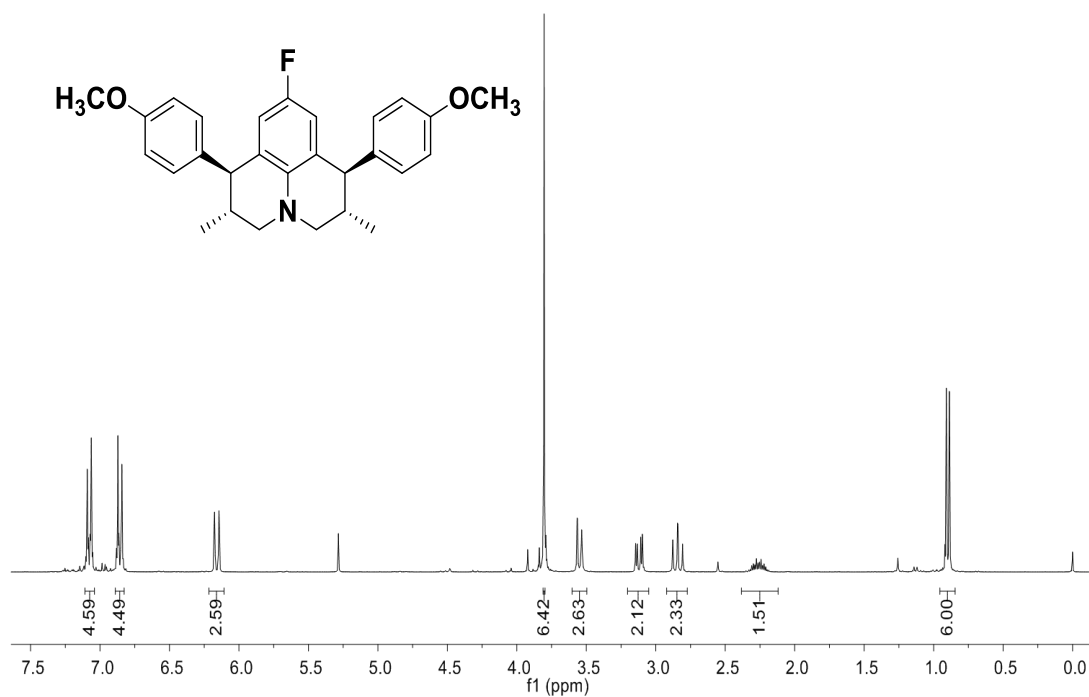


Figura 189. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 3J2.

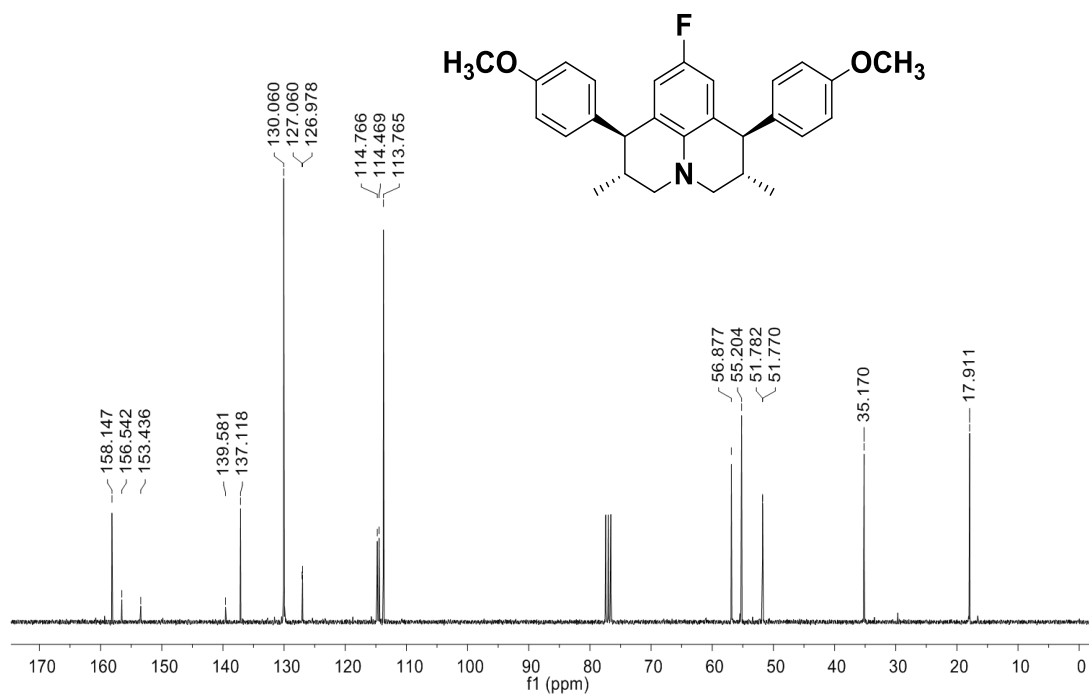


Figura 190. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 3J2.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-(methylthio)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**4(±)J1**).

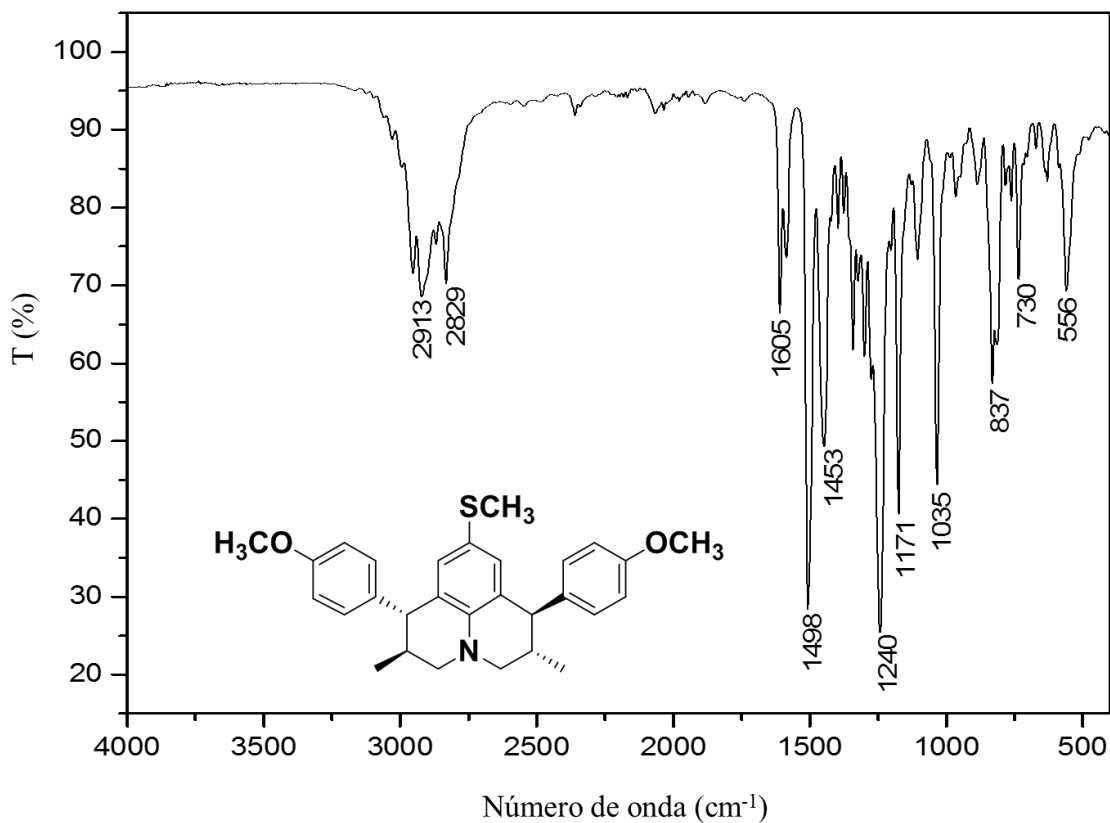


Figura 191. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **4(±)J1**.

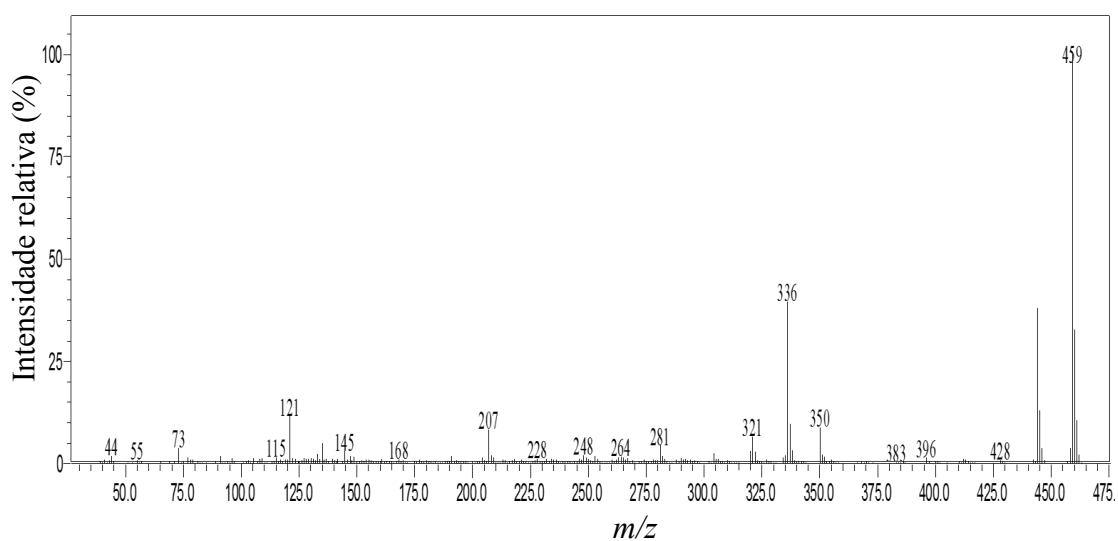


Figura 192. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **4(±)J1**.

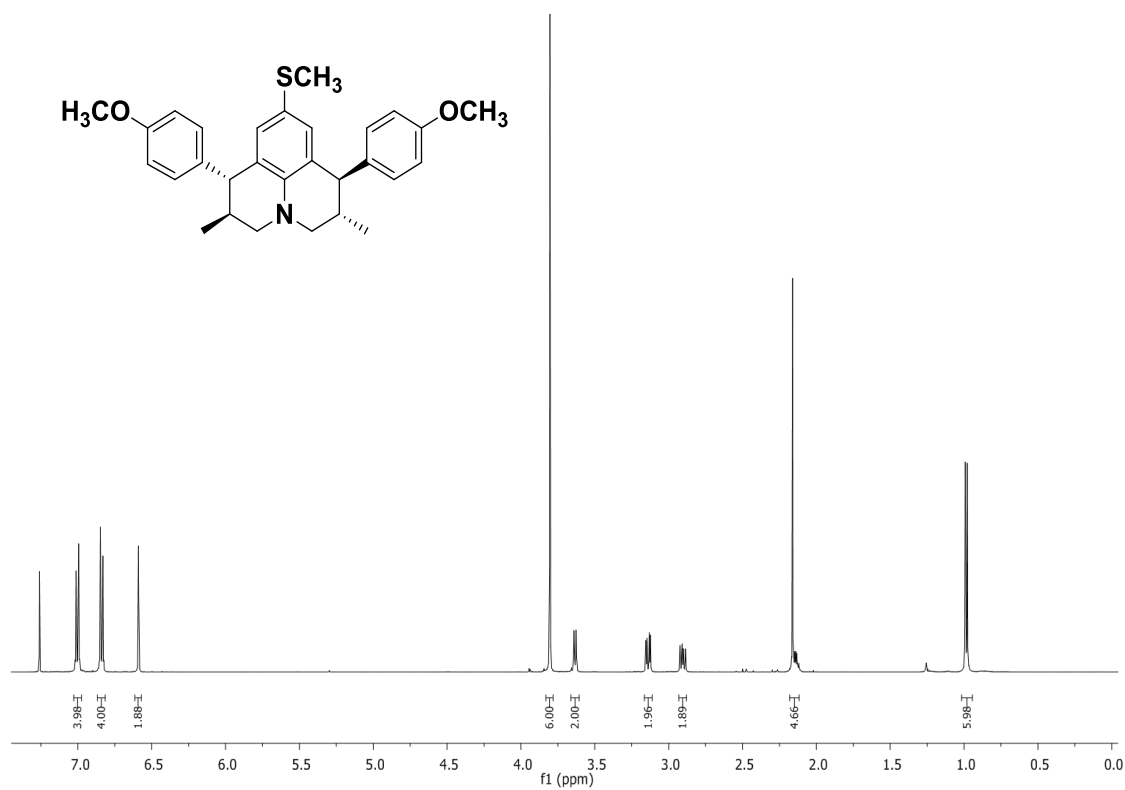


Figura 193. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 4(±)J1.

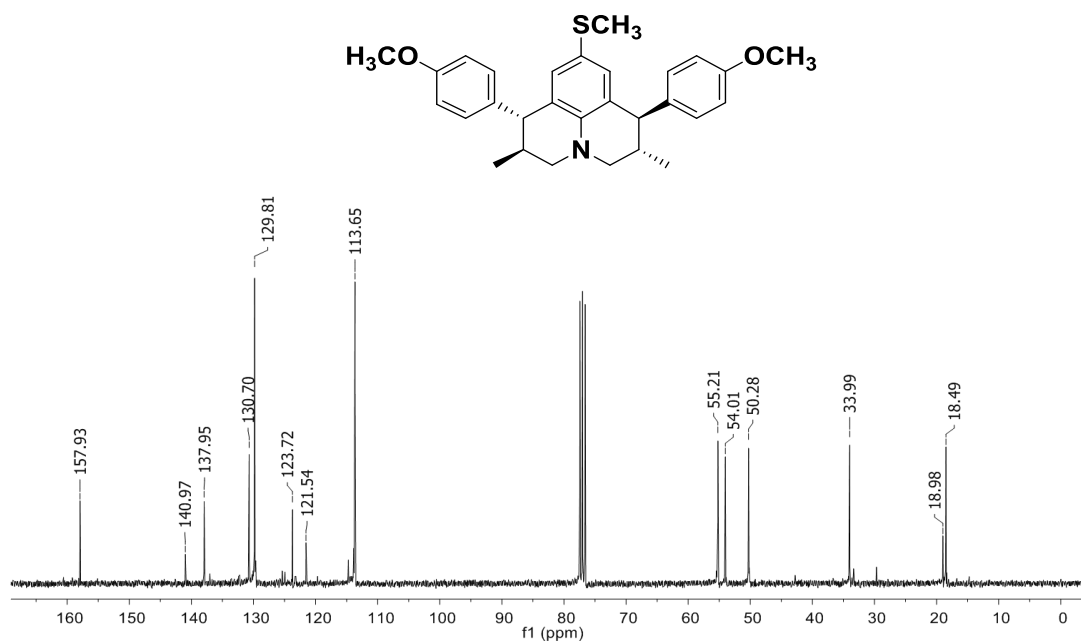


Figura 194. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 4(±)J1.

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-(methylthio)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline **4J2**).

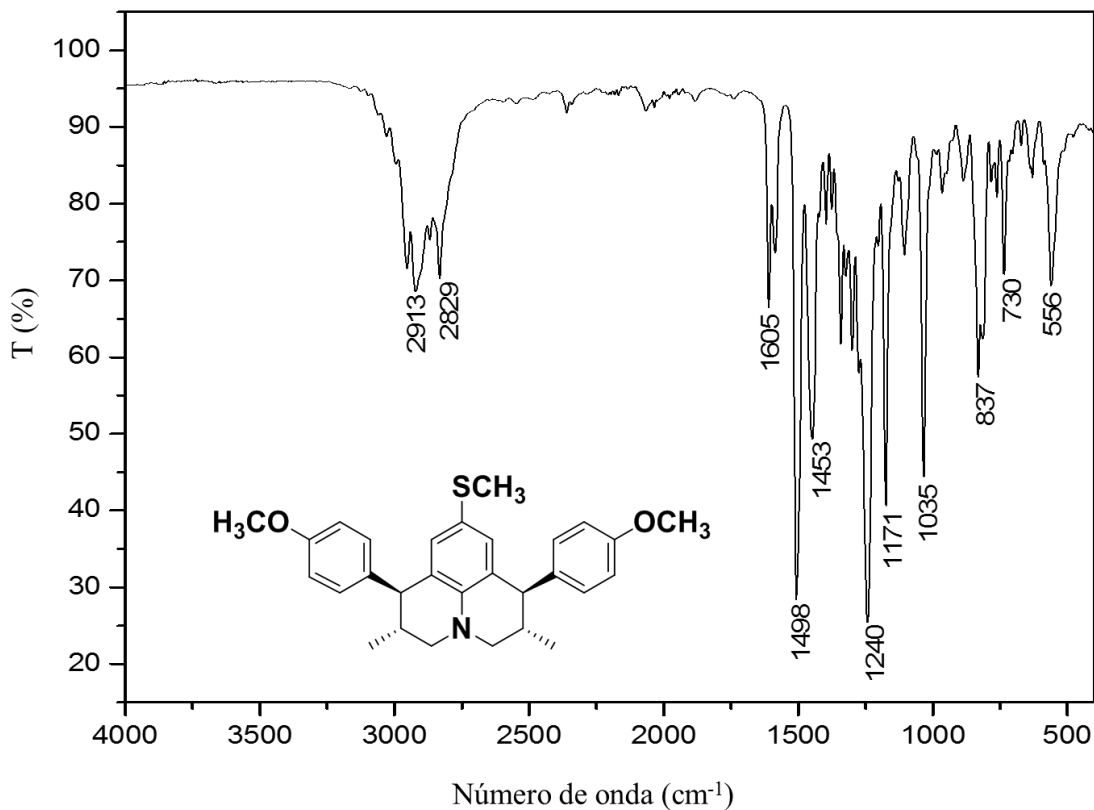


Figura 195. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **4J2**.

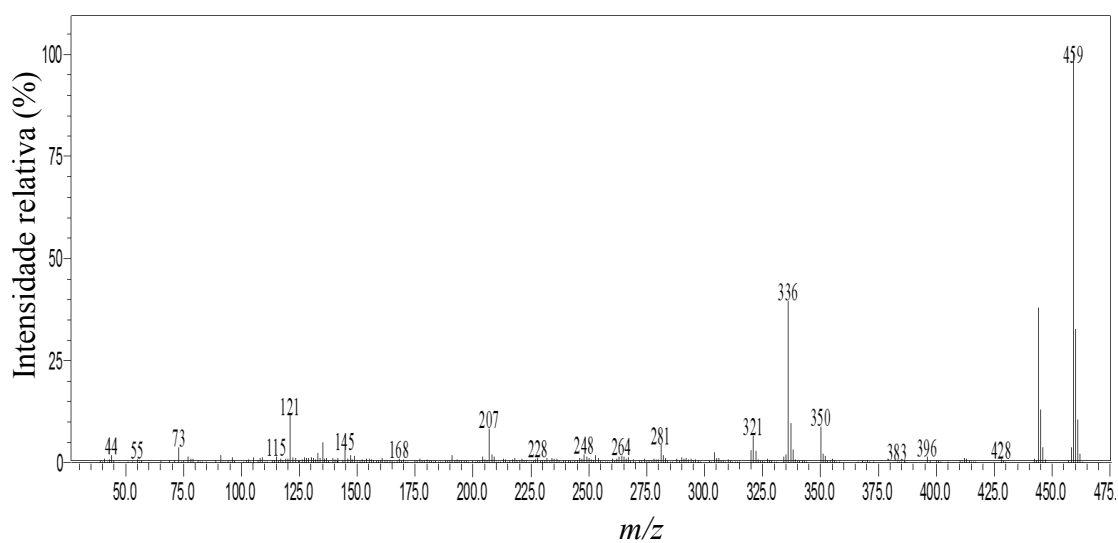


Figura 196. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **4J2**.

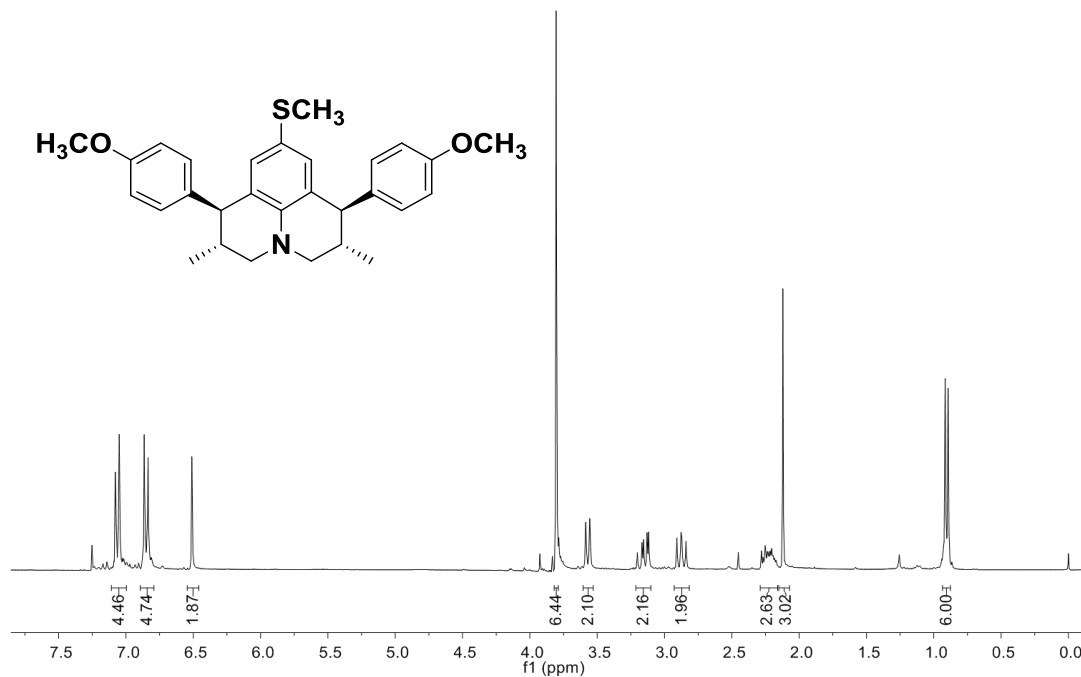


Figura 197. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 4J2.

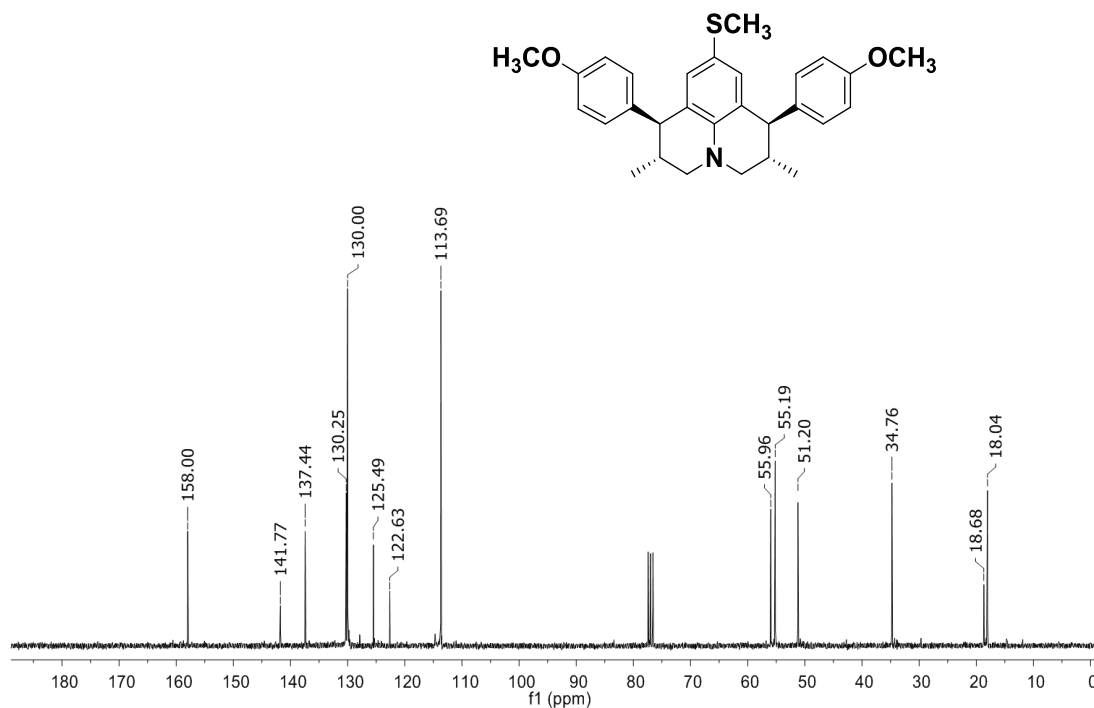


Figura 198. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 4J2.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-9-(tert-butyl)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**5(±)J1**).

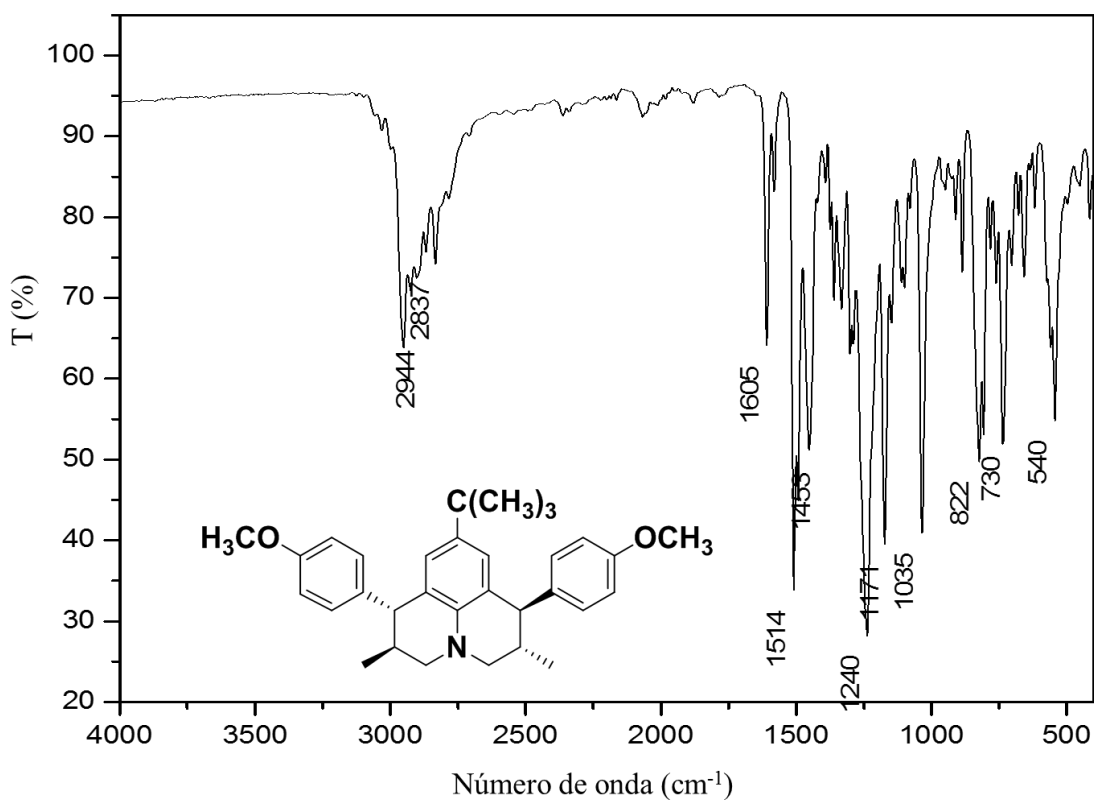


Figura 199. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **5(±)J1**.

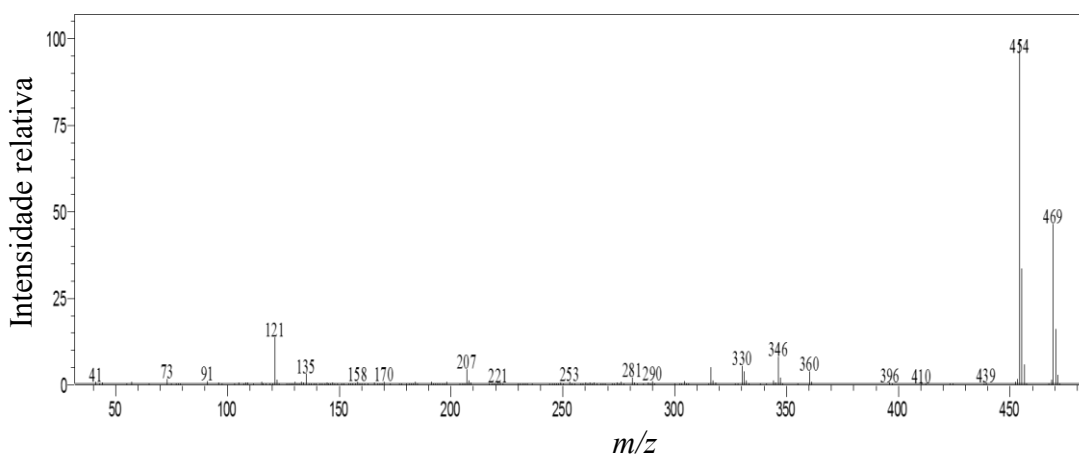


Figura 200. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **5(±)J1**.

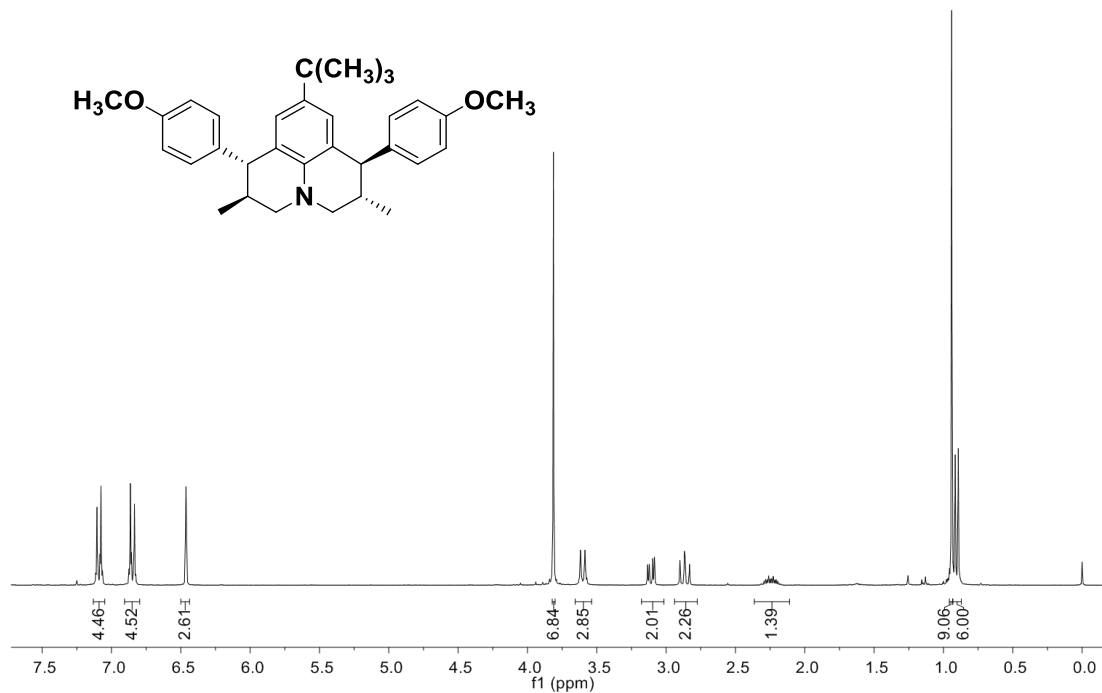


Figura 201. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 5(±)J1.

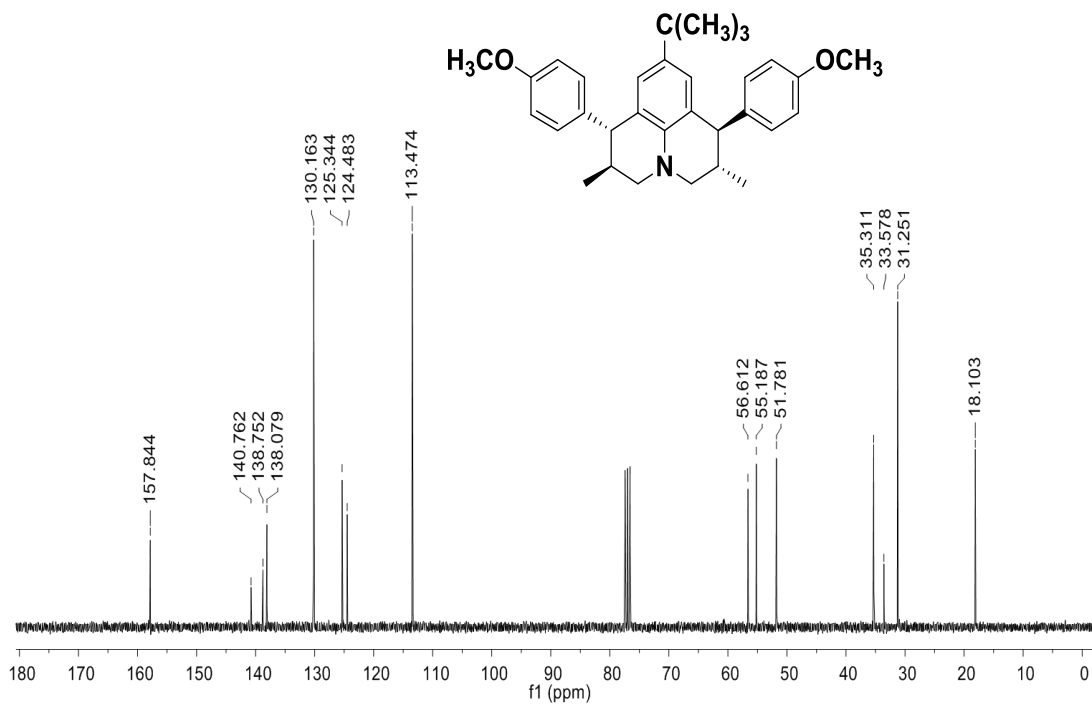


Figura 202. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 5(±)J1.

(1R,2S,6R,7S)-9-(tert-butyl)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline **5J2**).

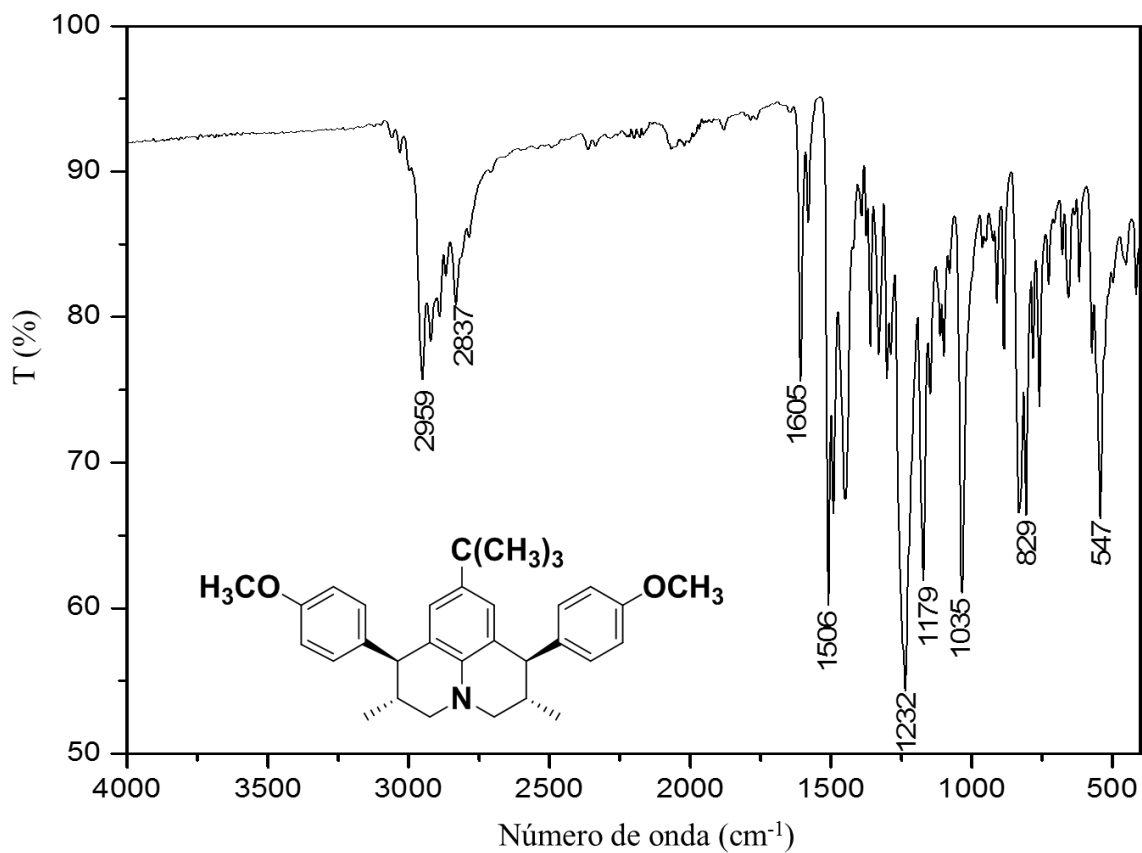


Figura 203. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **5J2**.

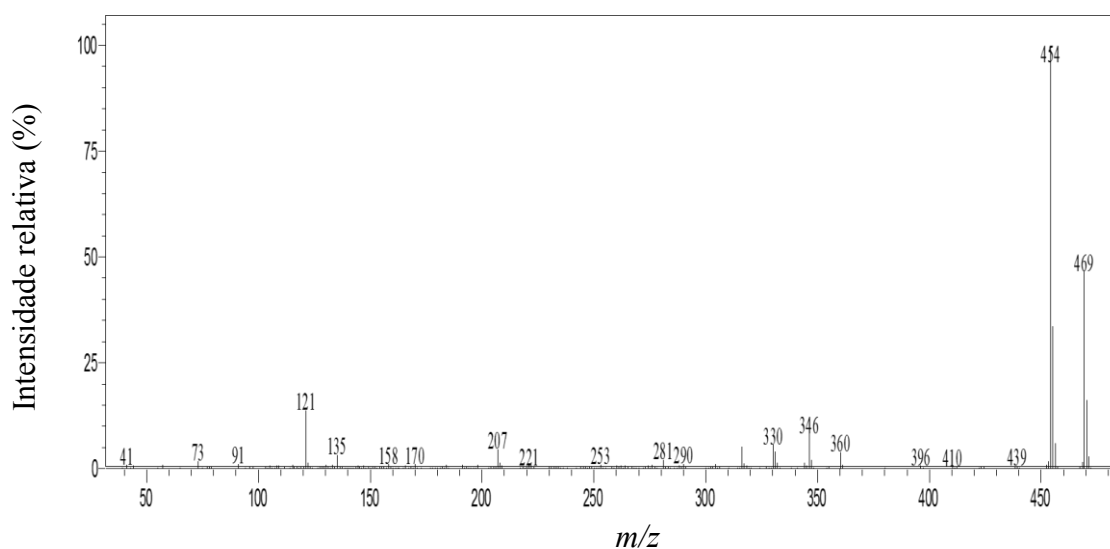


Figura 204. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **5J2**.

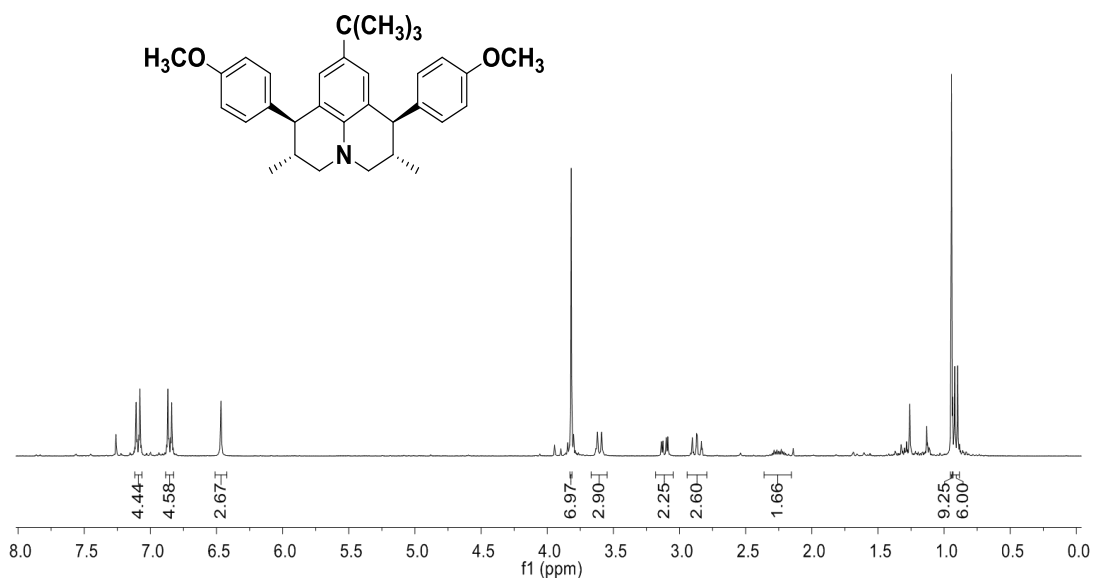


Figura 205. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 5J2.

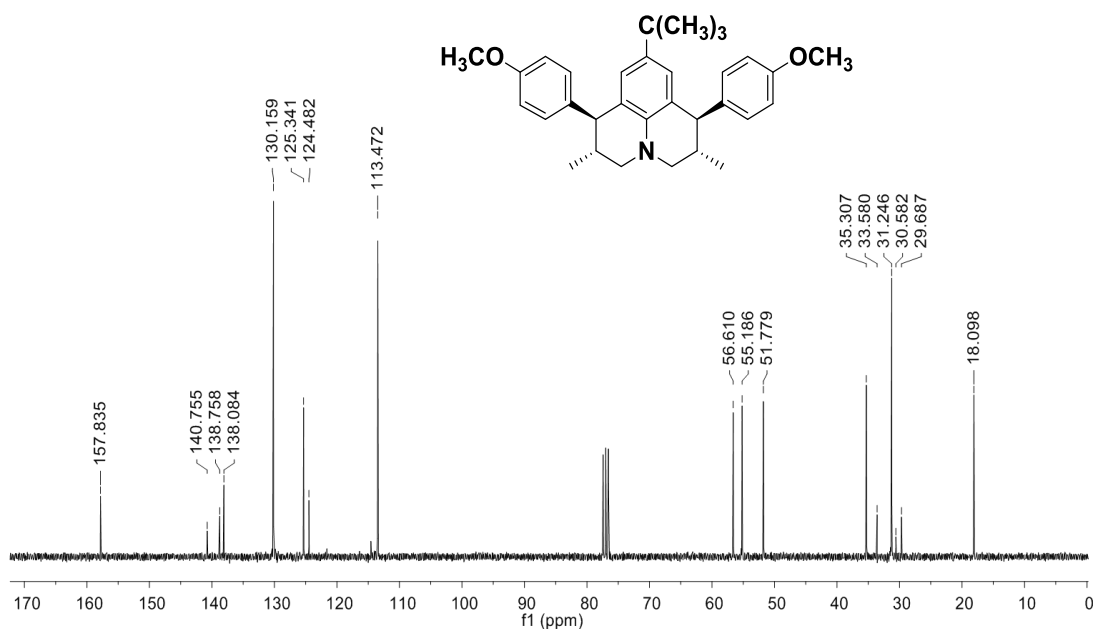


Figura 206. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 5J2.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-(trifluoromethoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline **6(±)J1**.

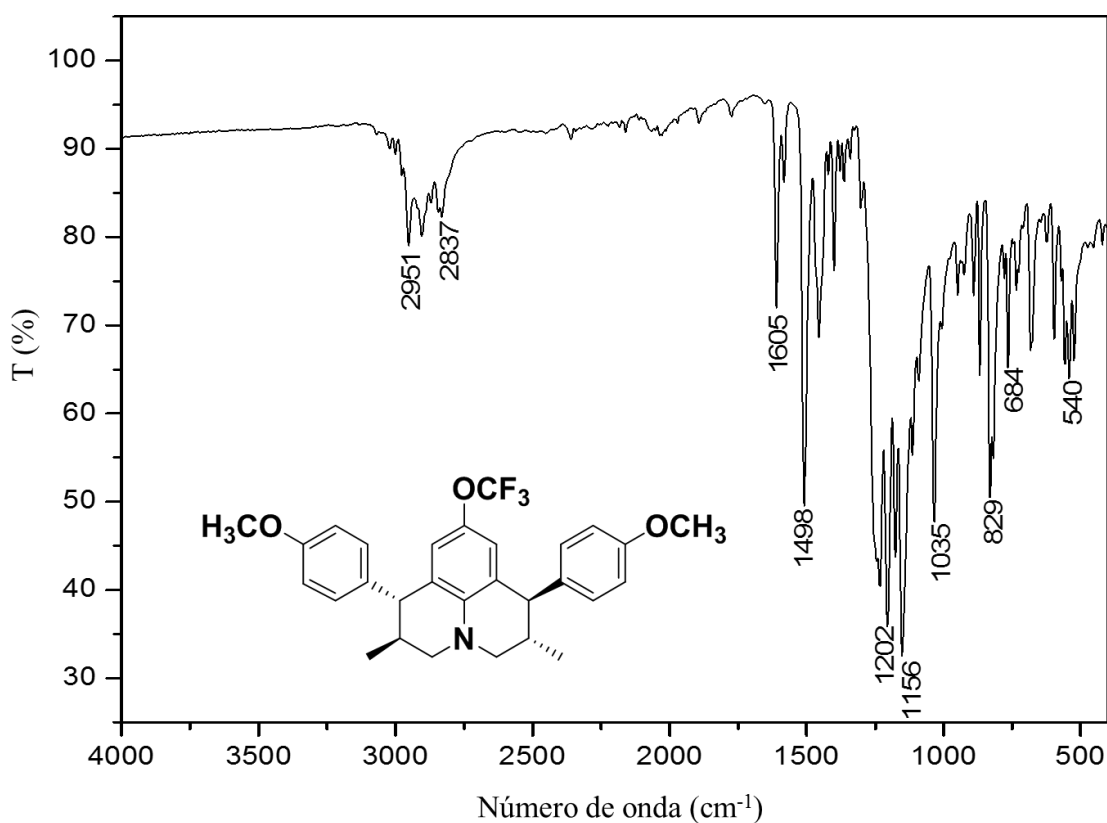


Figura 207. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **6(±)J1**.

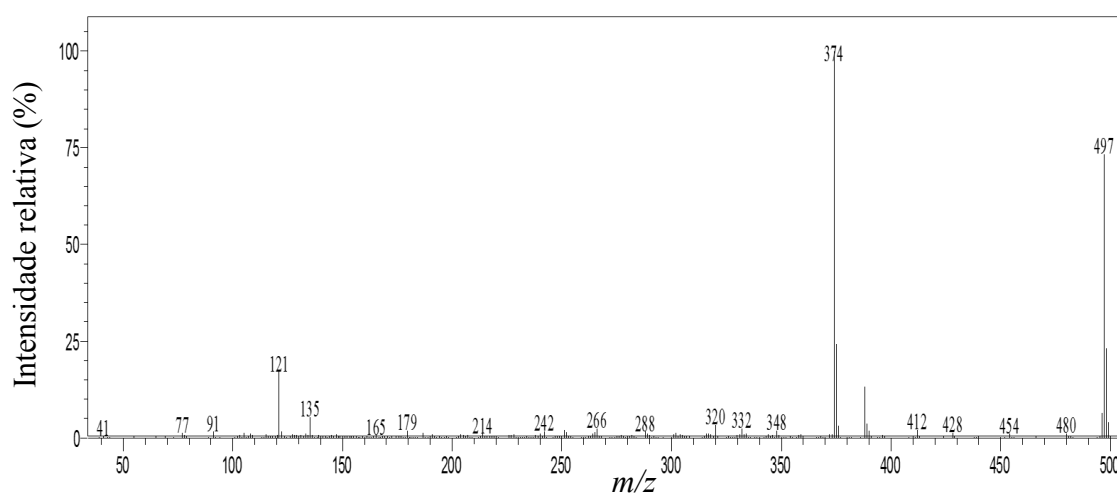


Figura 208. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **6(±)J1**.

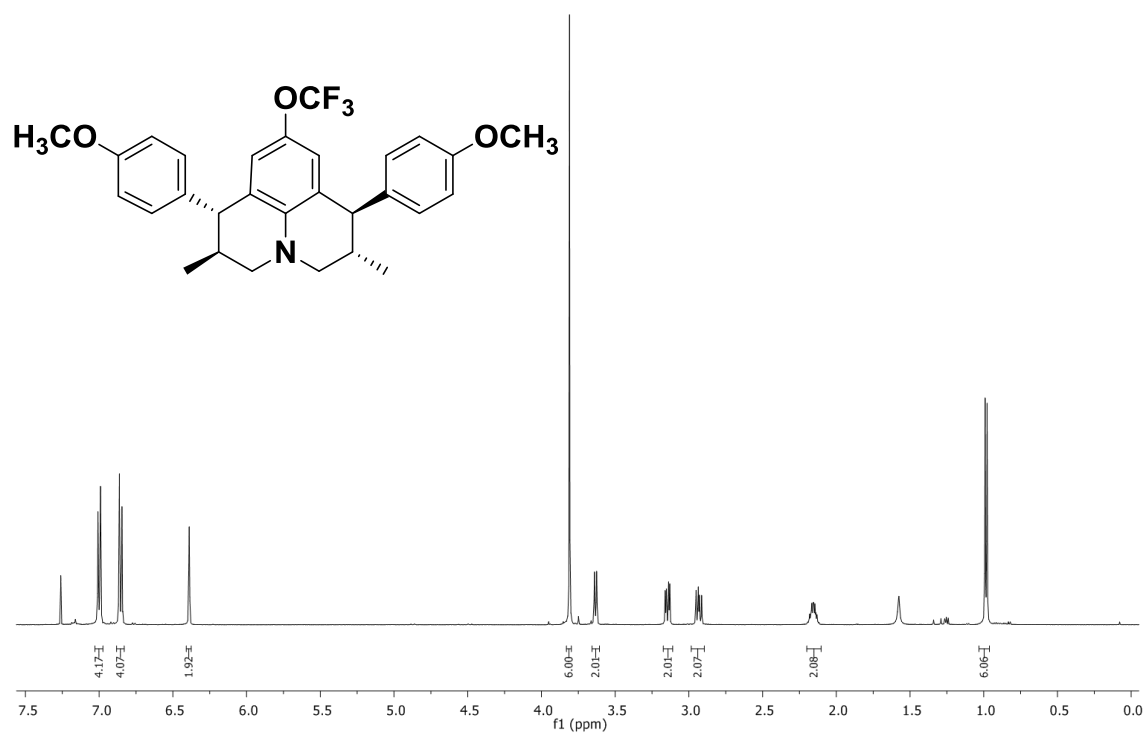


Figura 209. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 6(±)J1.

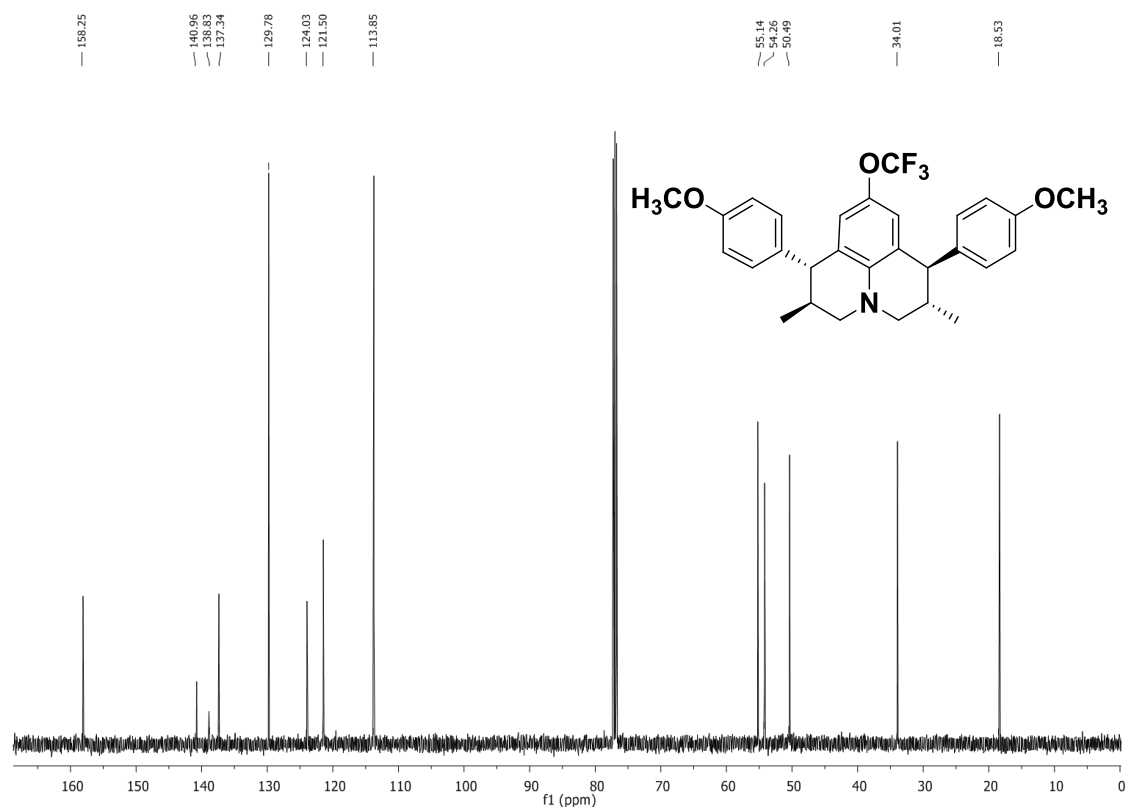


Figura 210. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 6(±)J1.

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-(trifluoromethoxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline **6J2**).

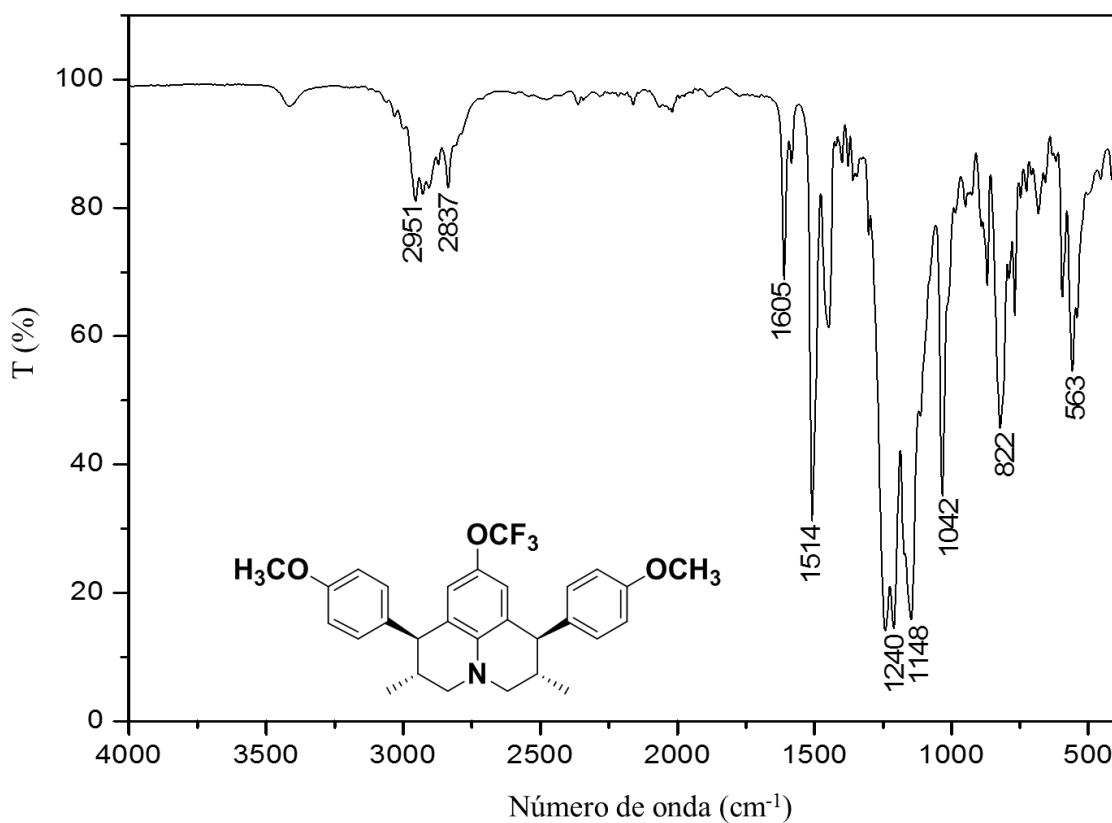


Figura 211. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **6J2**.

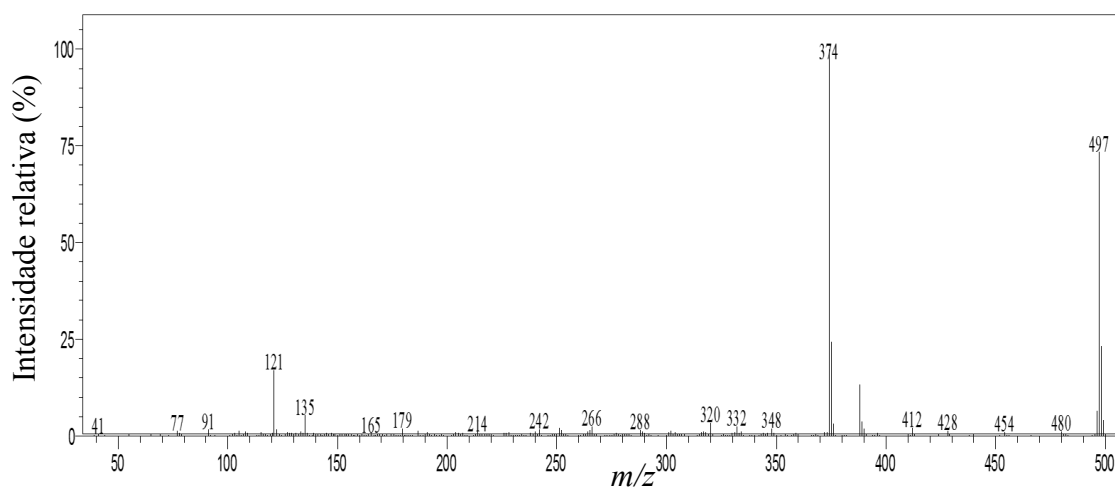


Figura 212. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **6J2**.

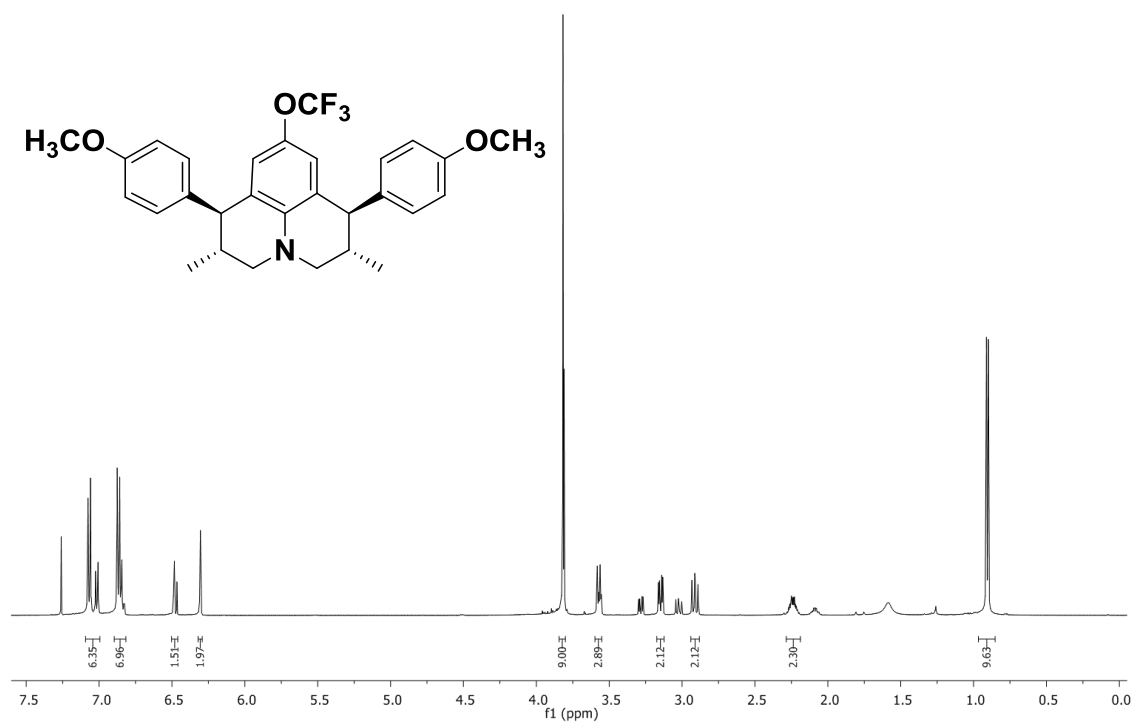


Figura 213. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 6J2.

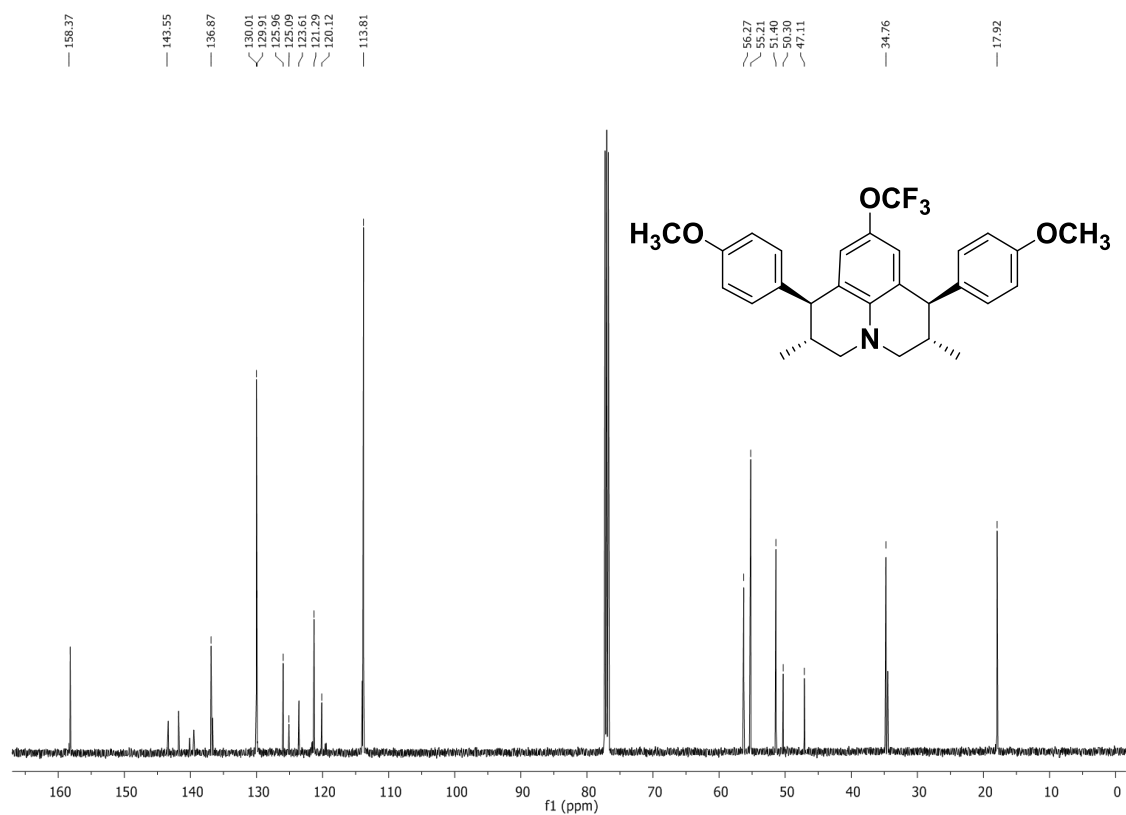


Figura 214. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 6J2.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-phenoxy-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline **7(±)J1**.

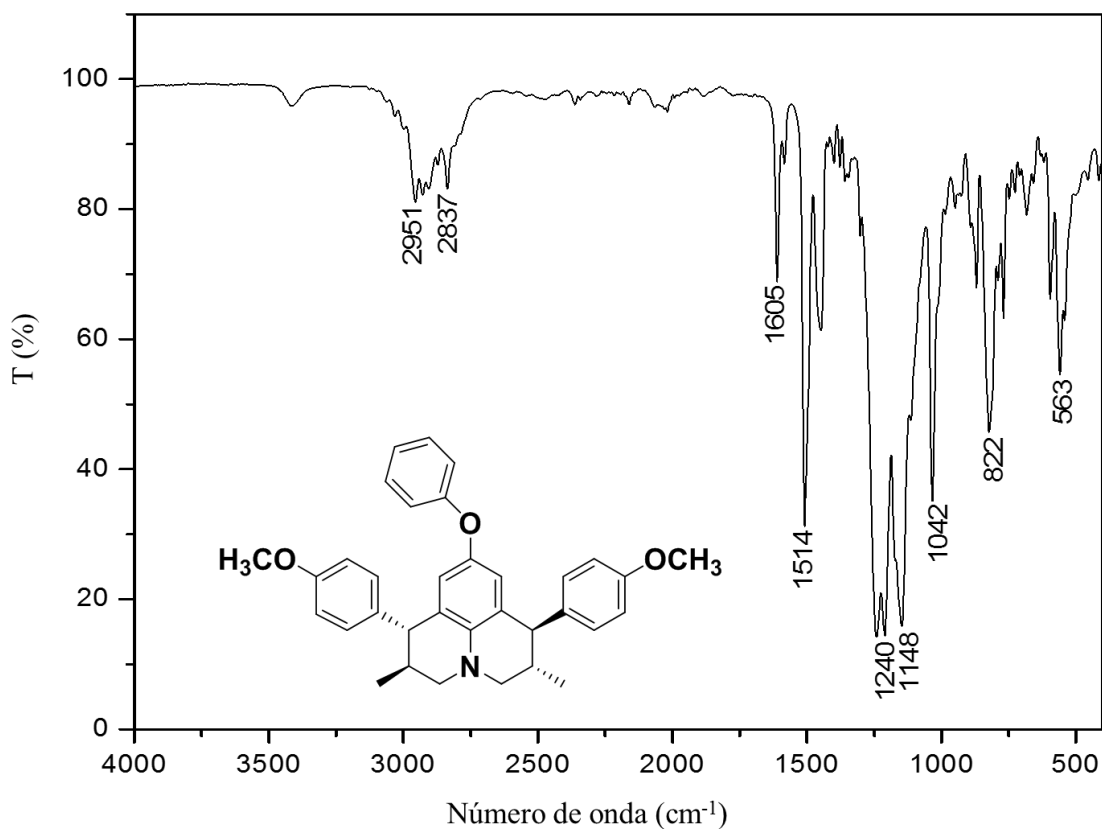


Figura 215. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **7(±)J1**.

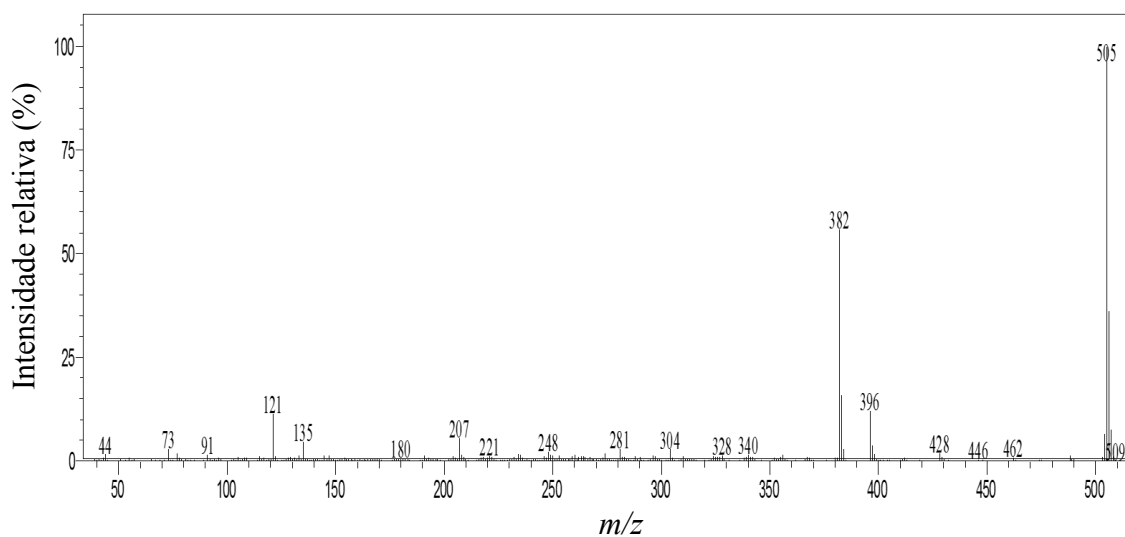


Figura 216. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **7(±)J1**.

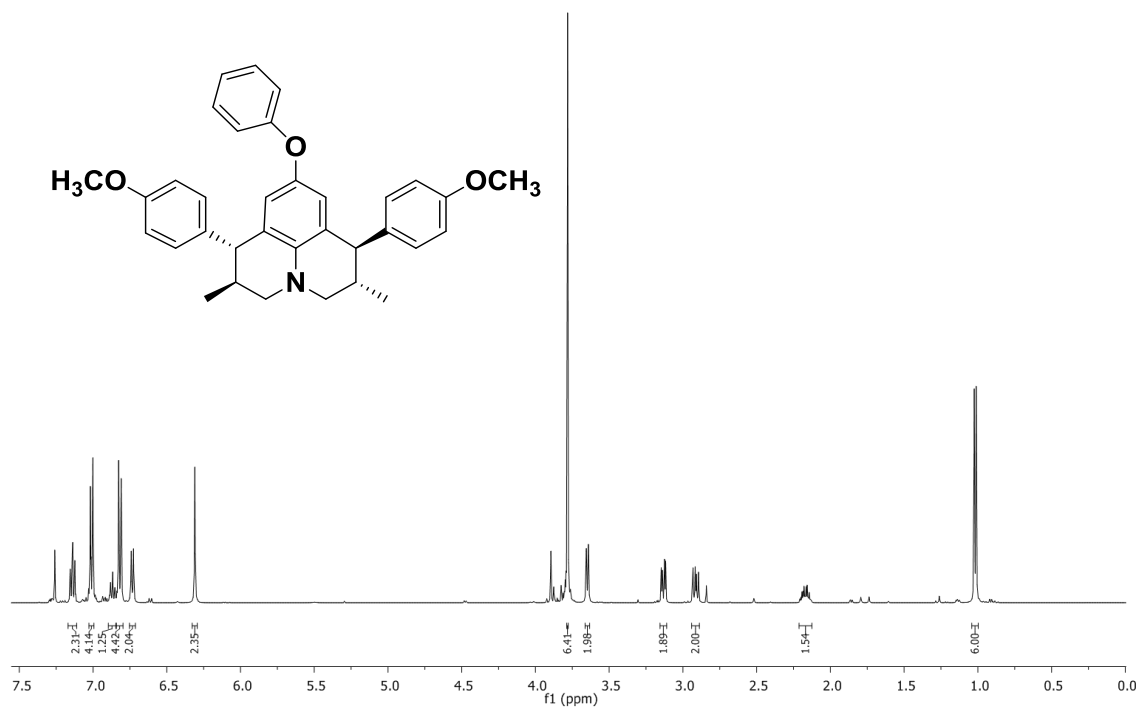


Figura 217. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 7(±)J1.

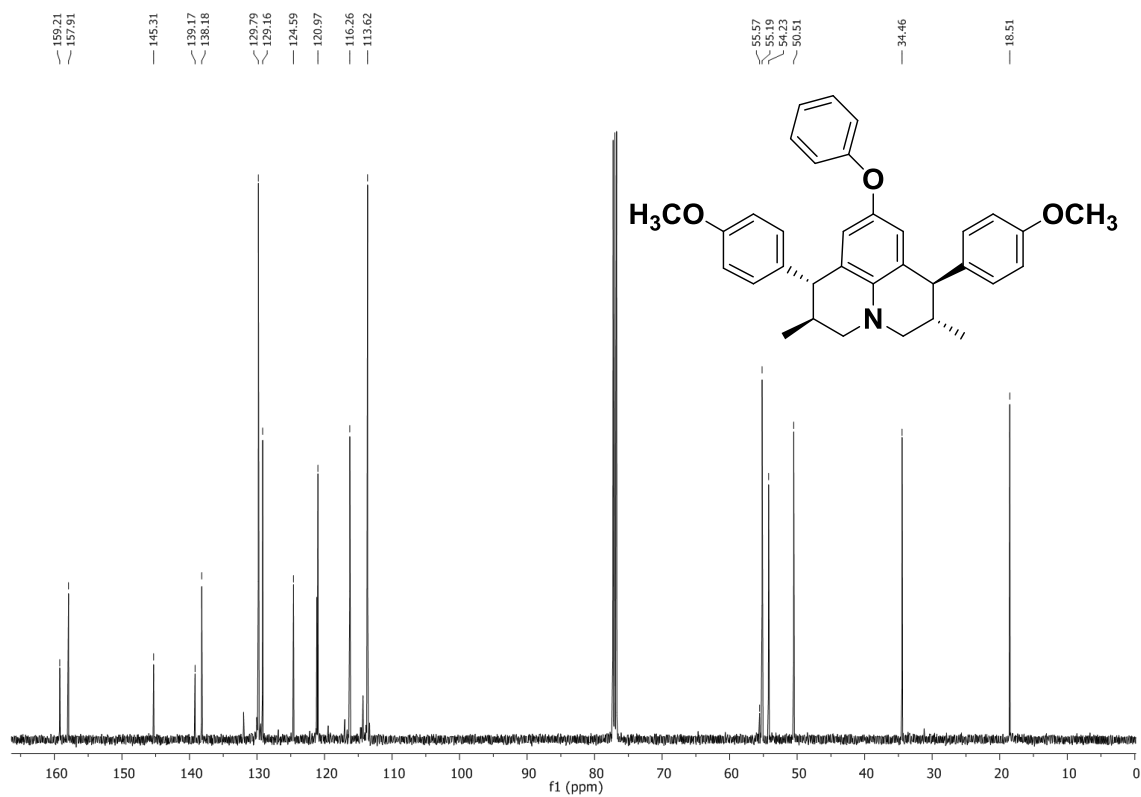


Figura 218. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 7(±)J1.

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-phenoxy-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2-*ij*]quinoline **7J2**).

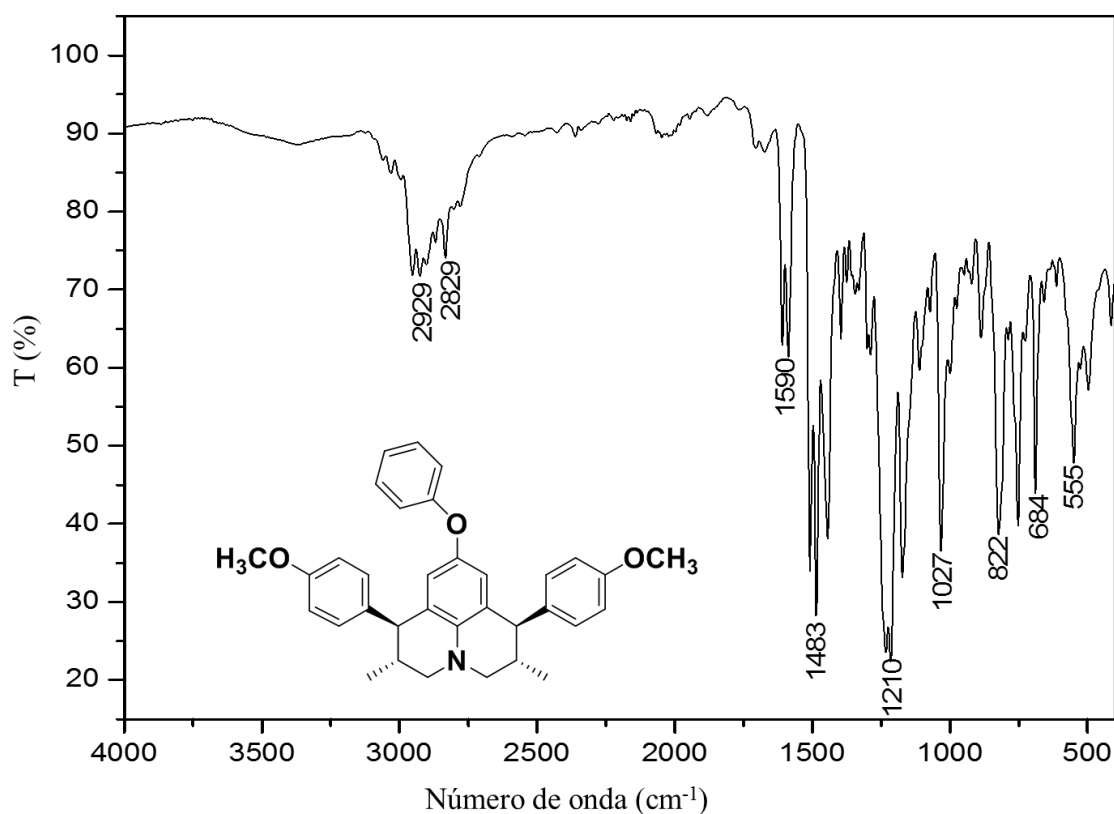


Figura 219. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **7J2**.

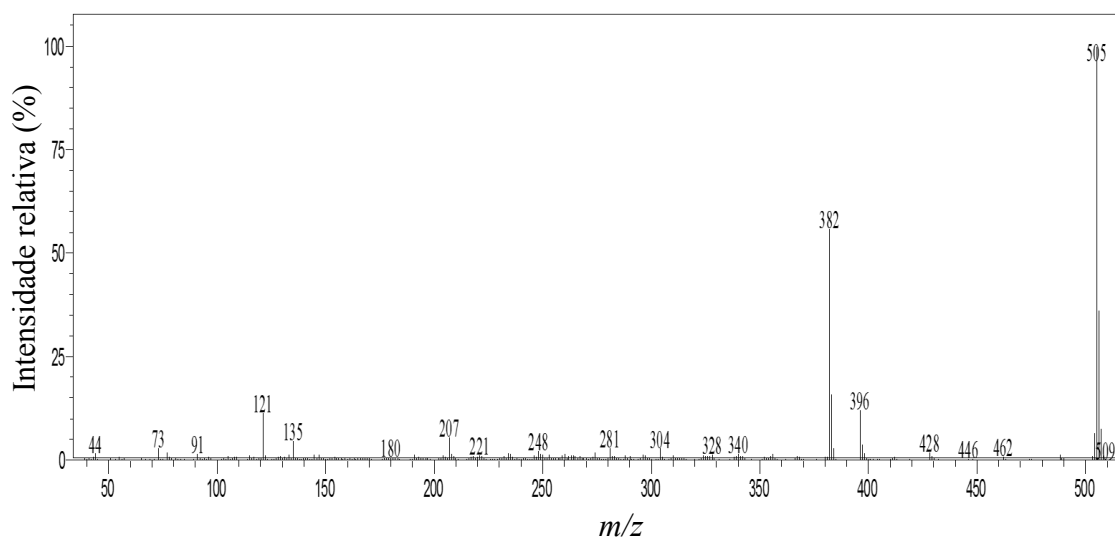


Figura 220. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **7J2**.

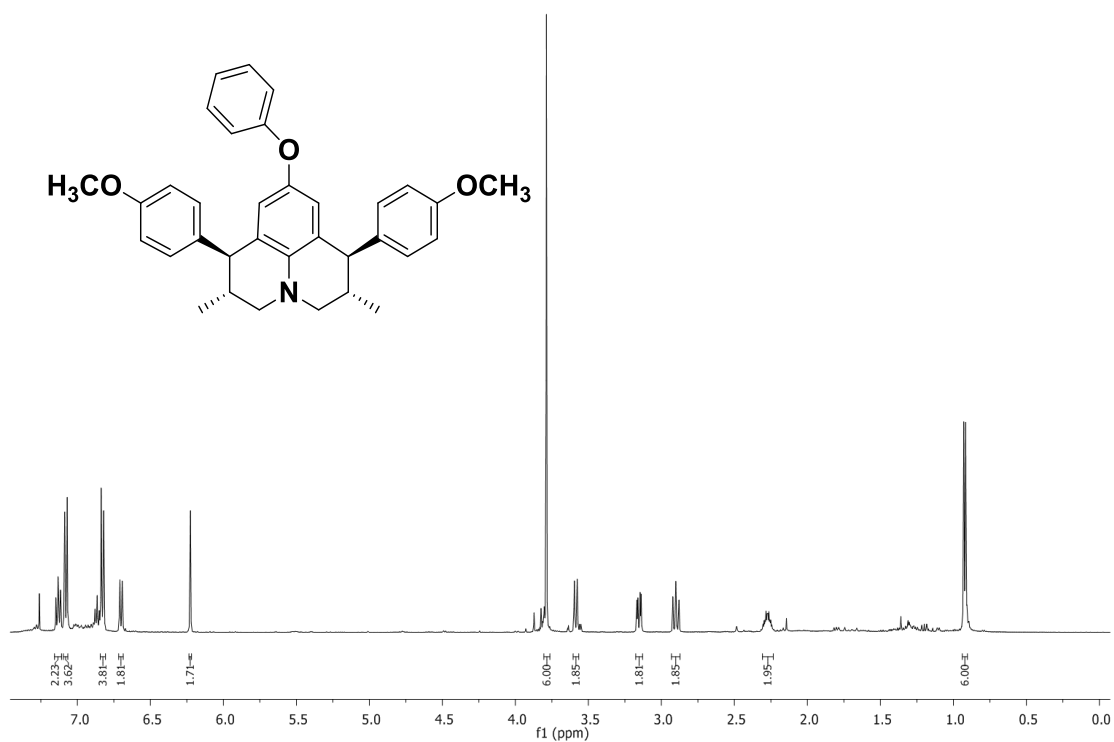


Figura 221. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 7J2.

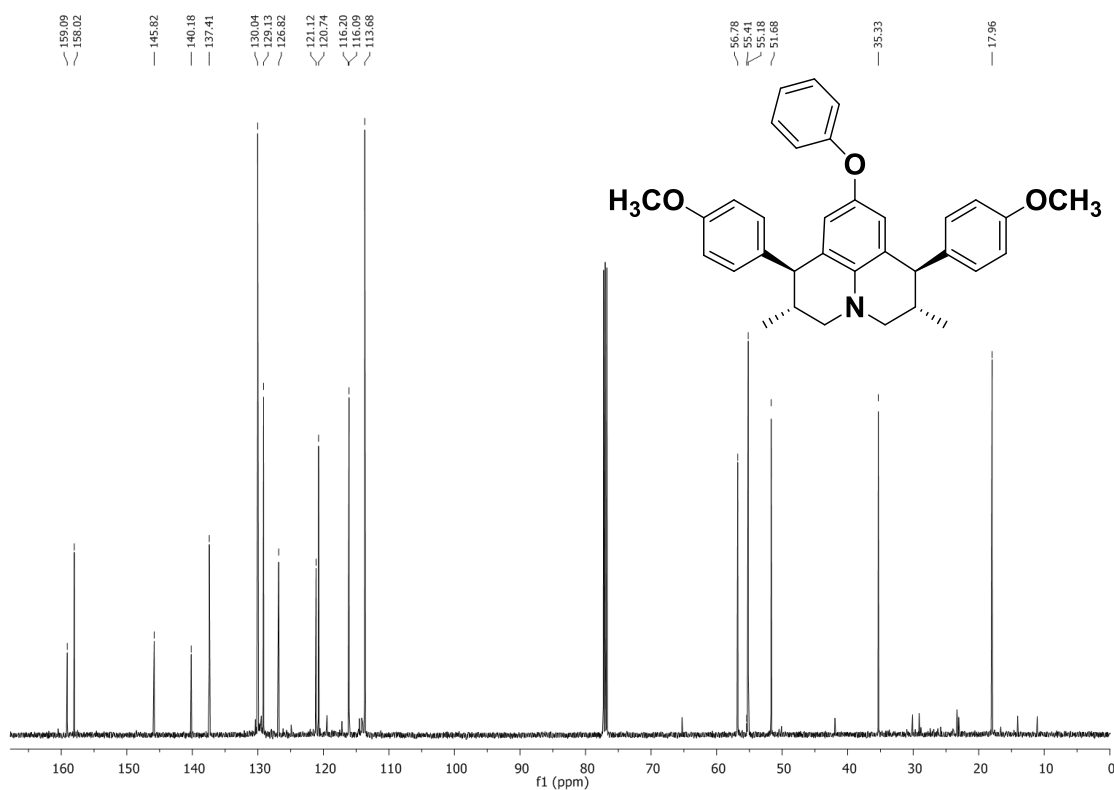


Figura 222. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 7J2.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-phenyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline (**8(±)J1**).

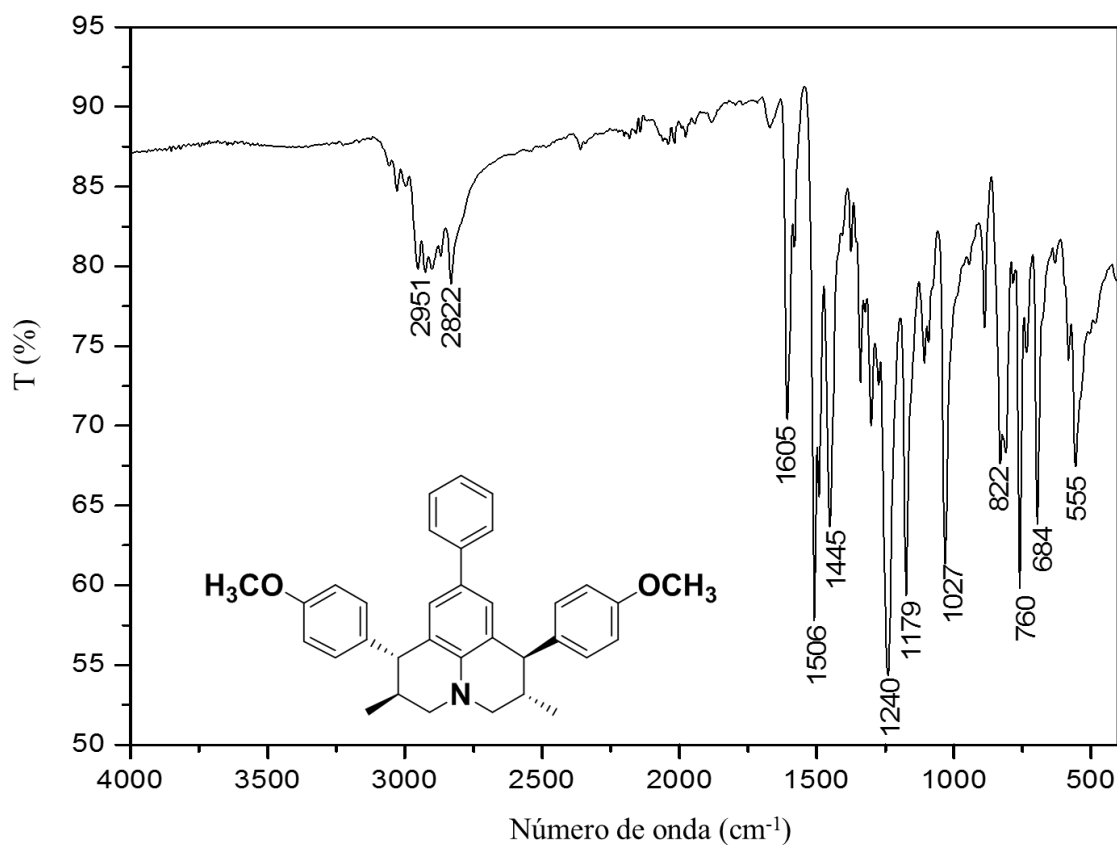


Figura 223. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **8(±)J1**.

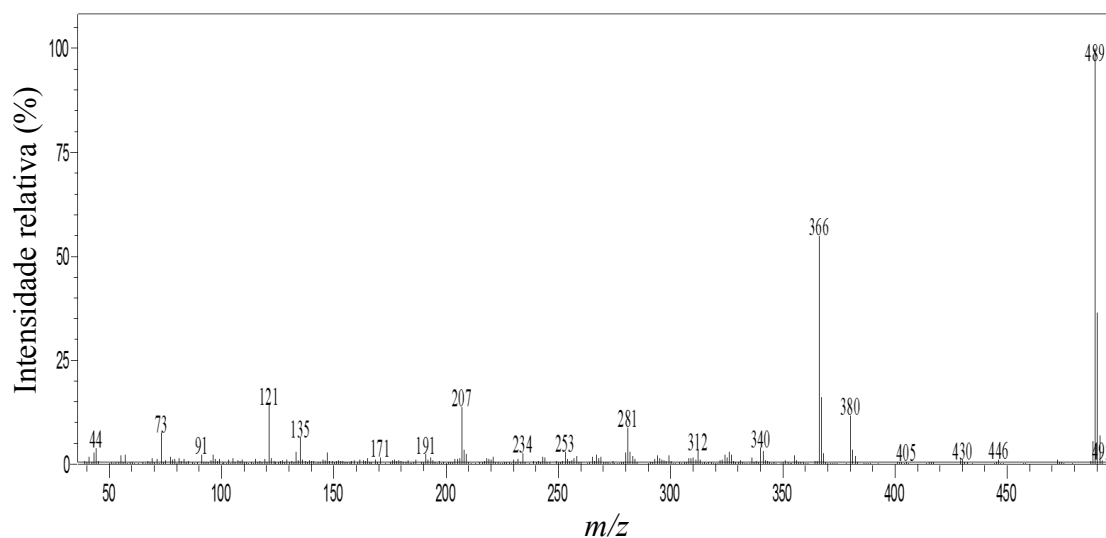


Figura 224. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **8(±)J1**.

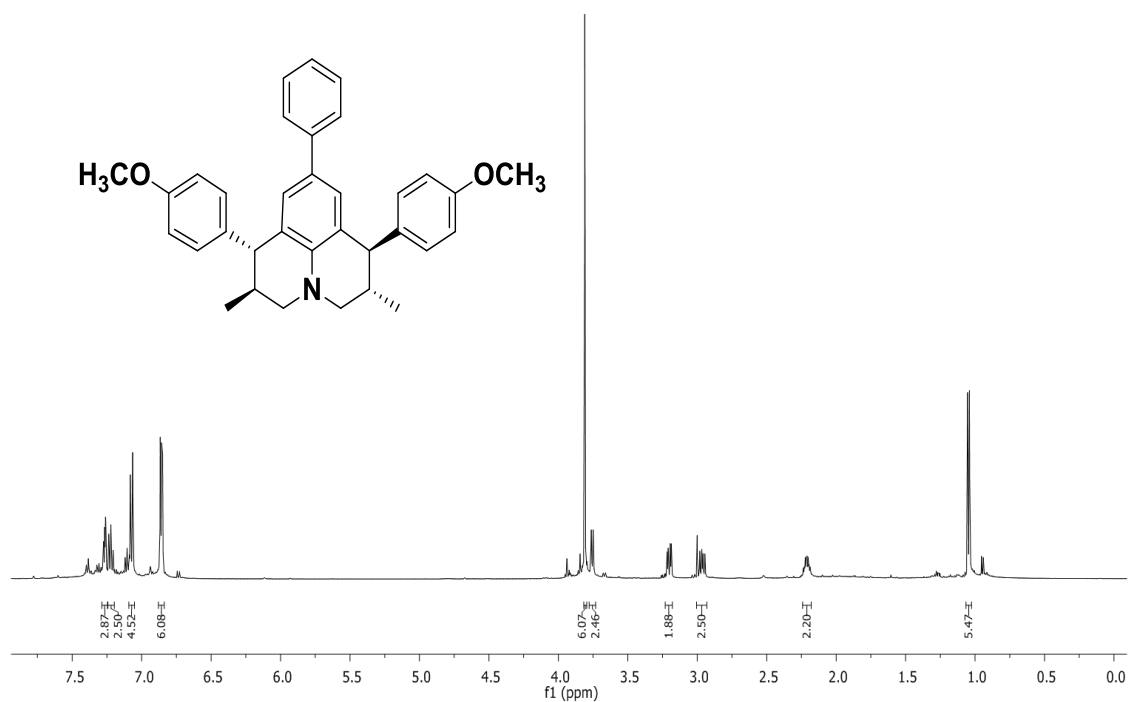


Figura 225. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,26 ppm) da julolidina 8(±)J1.

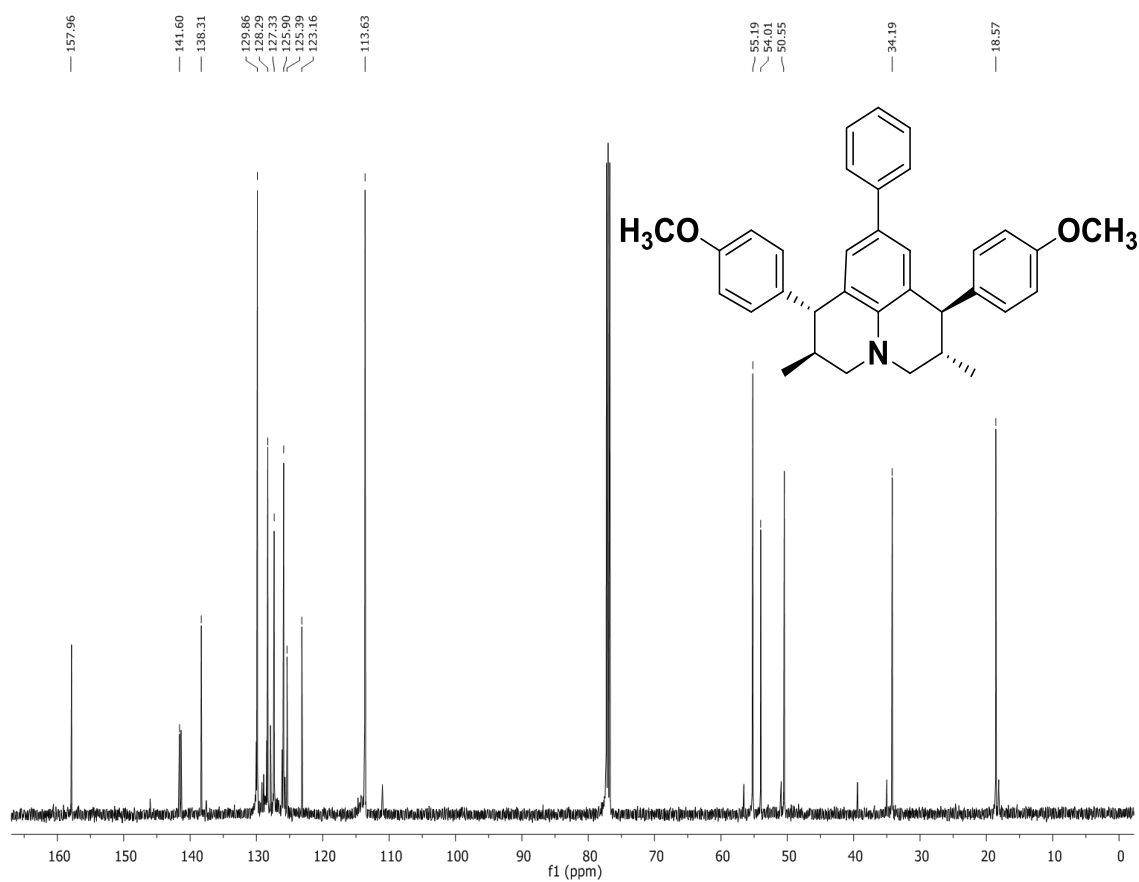


Figura 226. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz; CDCl₃, δ_{CHCl₃} 77,00 ppm) da julolidina 8J1.

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-phenyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2-*ij*]quinoline (**8J2**).

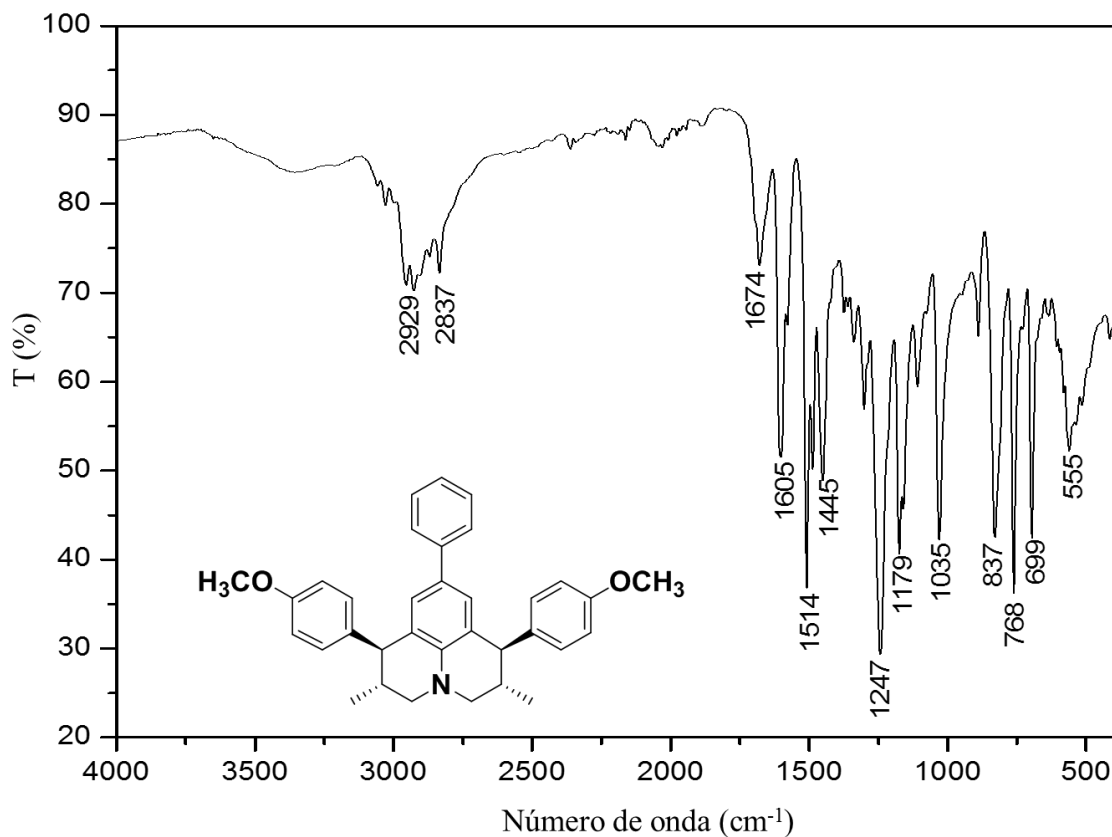


Figura 227. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **8J2**.

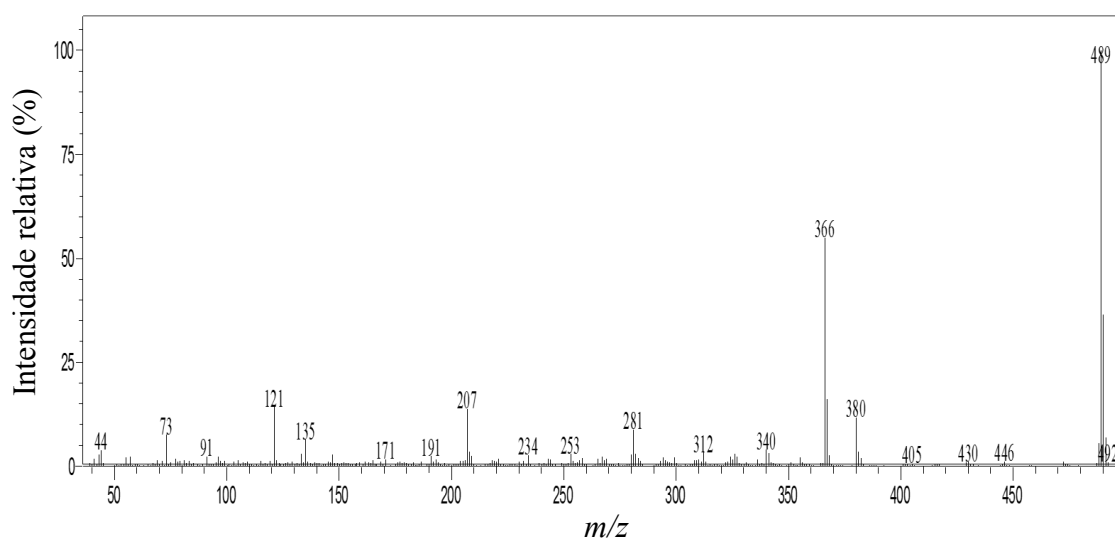


Figura 228. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **8J2**.

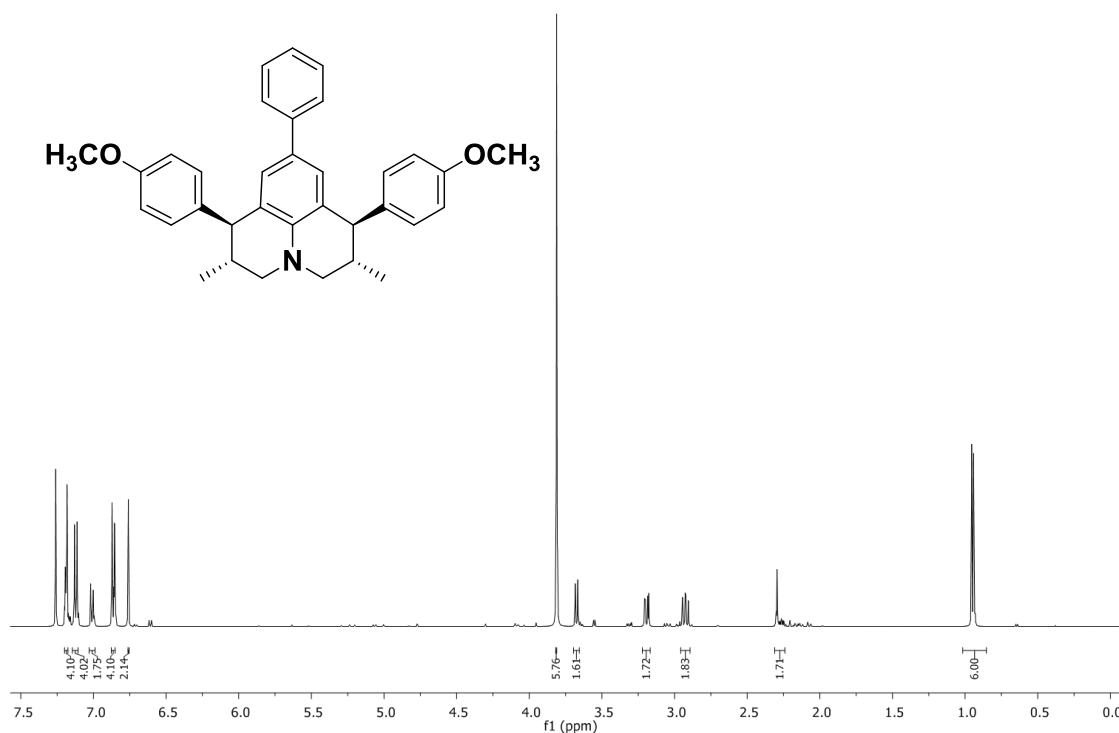


Figura 229. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 8J2.

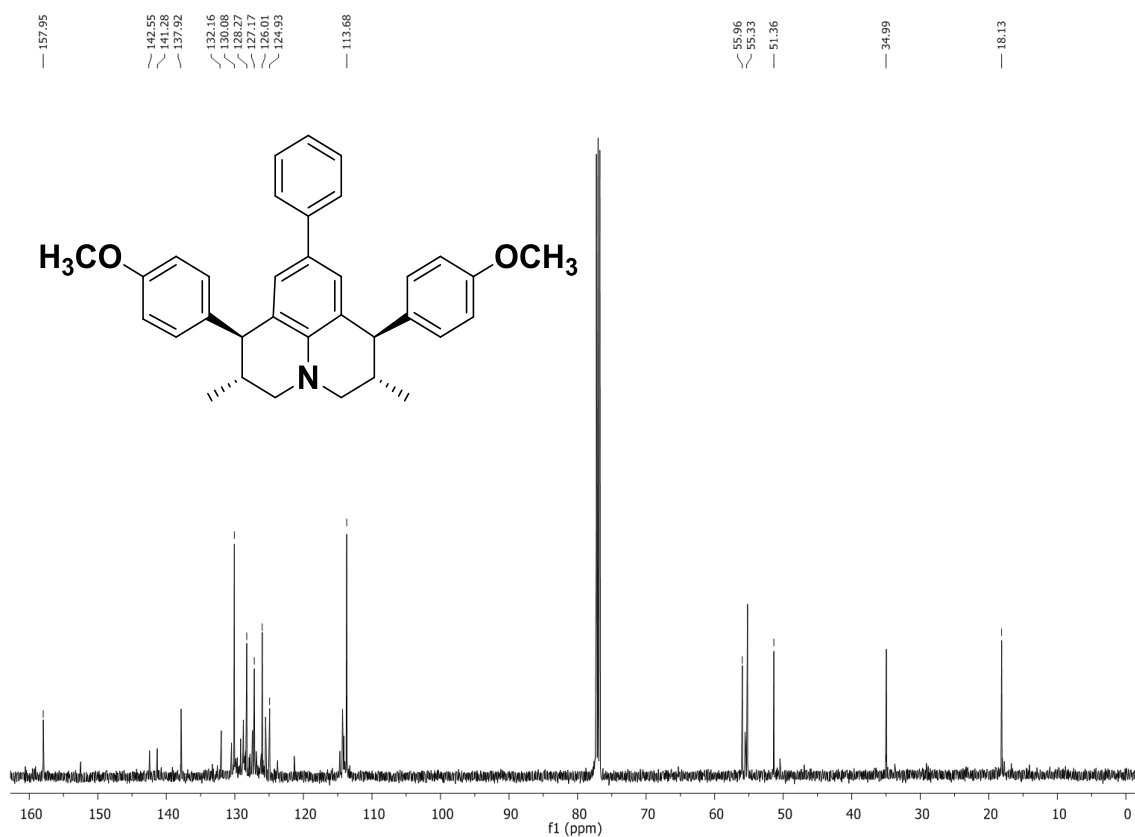


Figura 230. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 8J2.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-9-carbonitrile (**9(±)J1**).

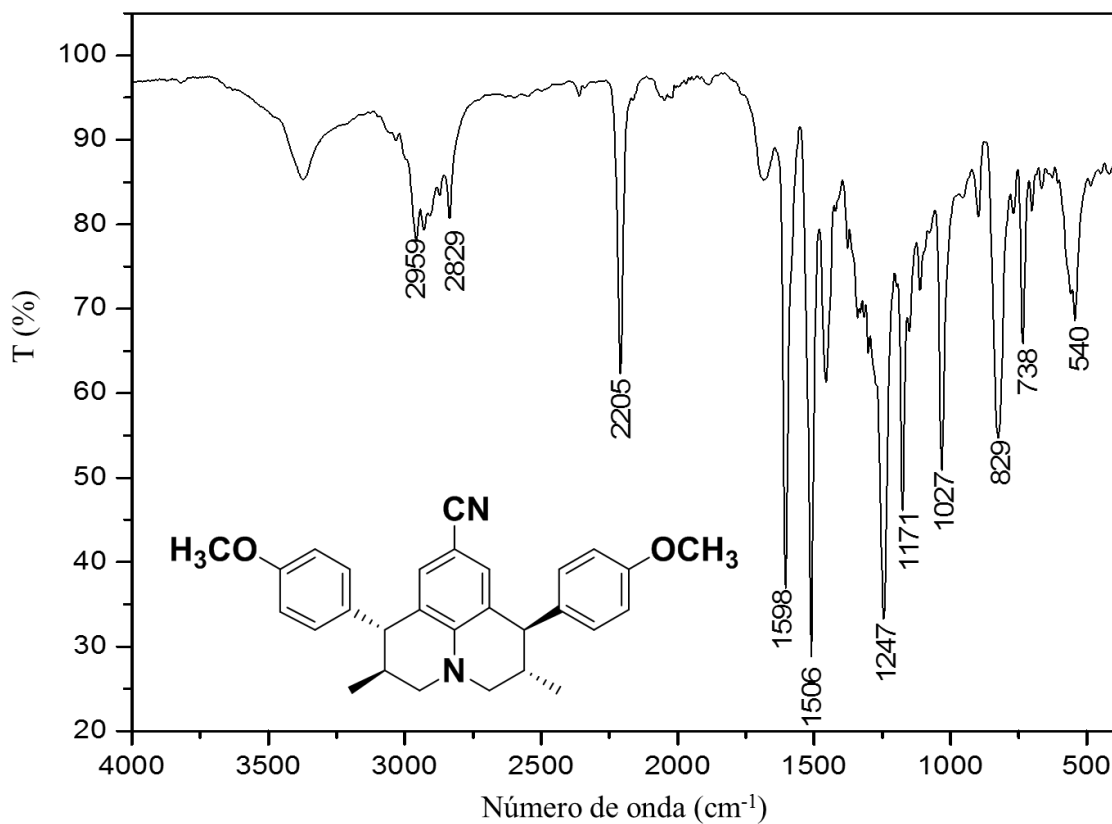


Figura 231. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **9(±)J1**.

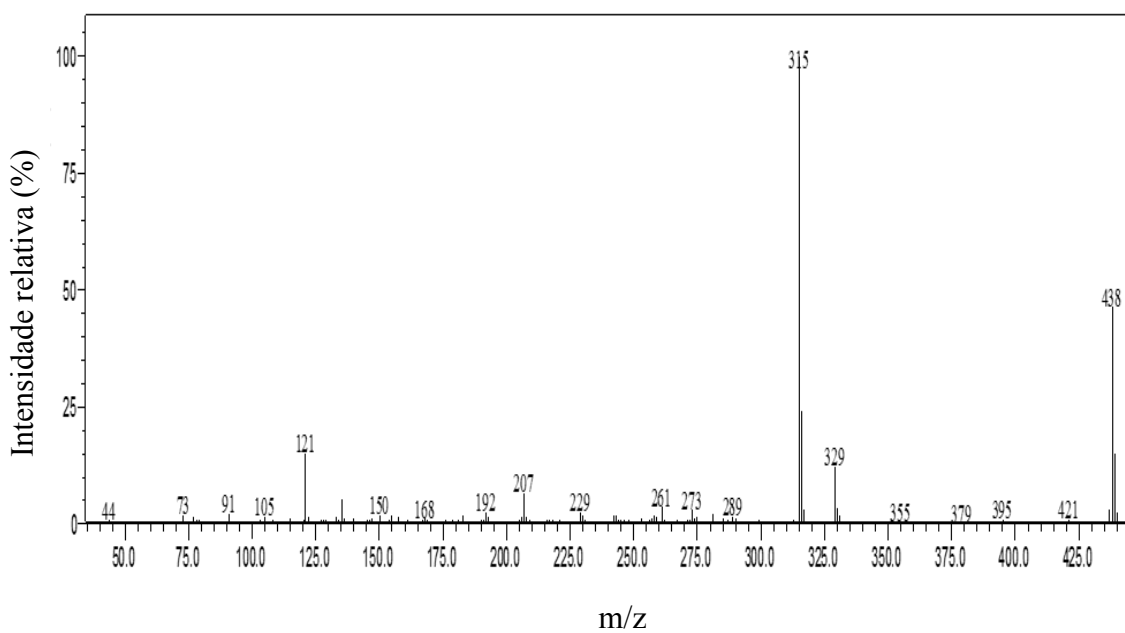


Figura 232. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **9(±)J1**.

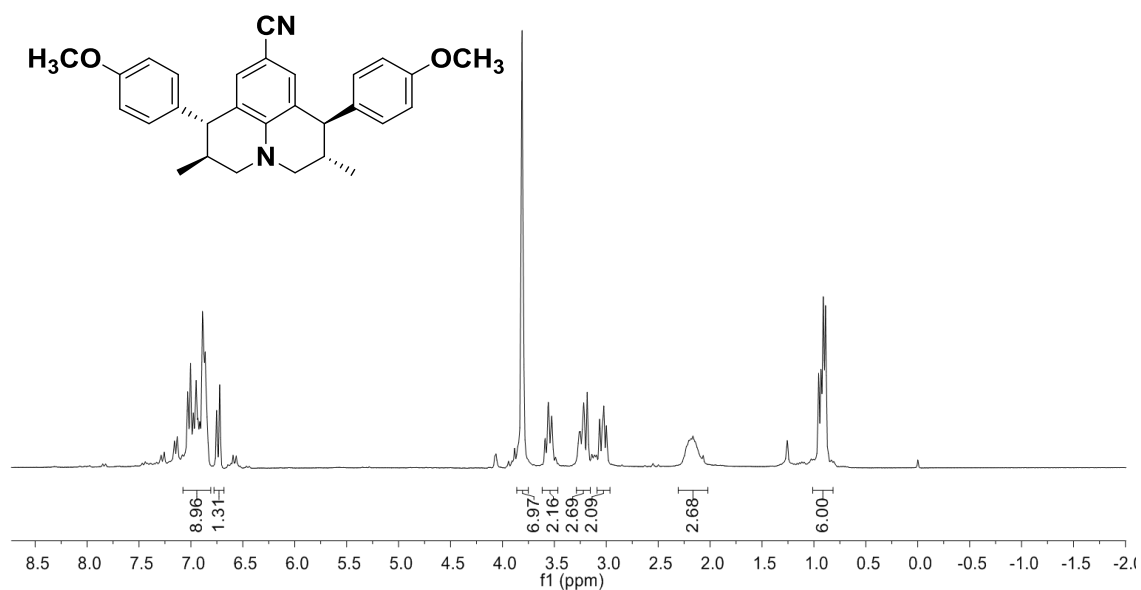


Figura 233. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 9(±)J1.

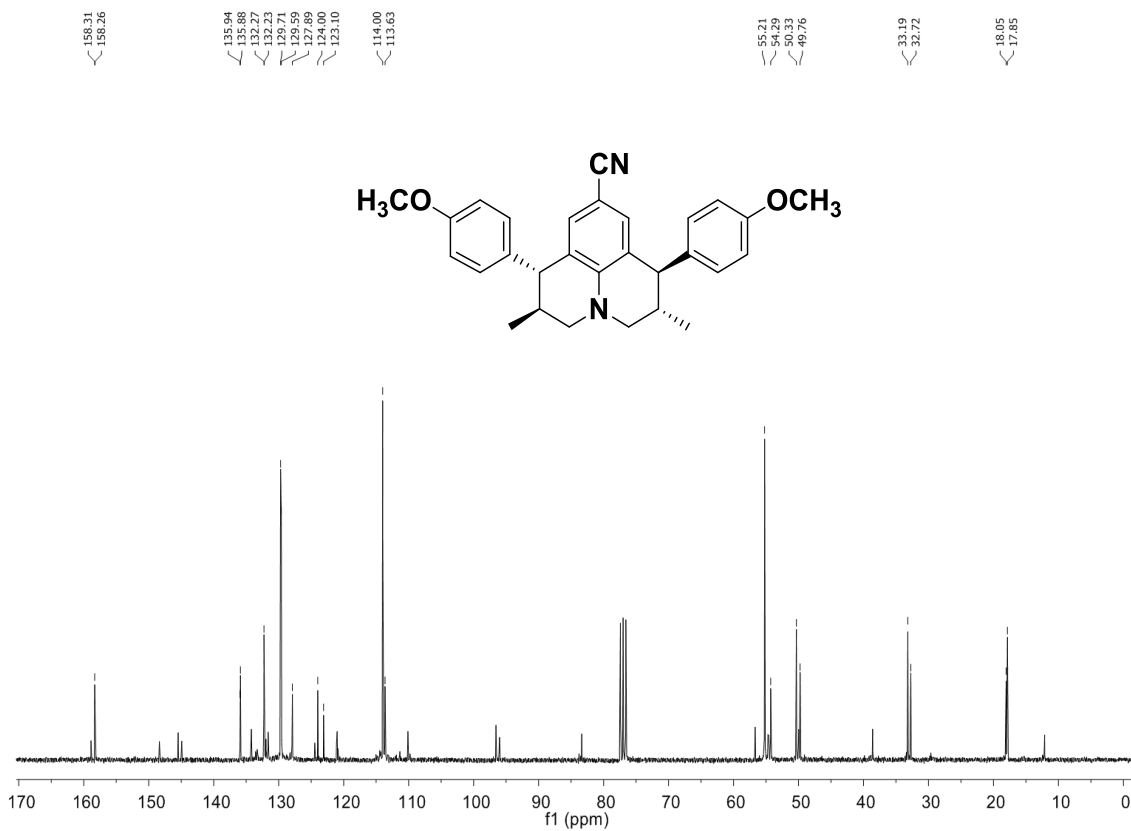


Figura 234. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 9(±)J1.

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-phenyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2-*ij*]quinoline (**9J2**).

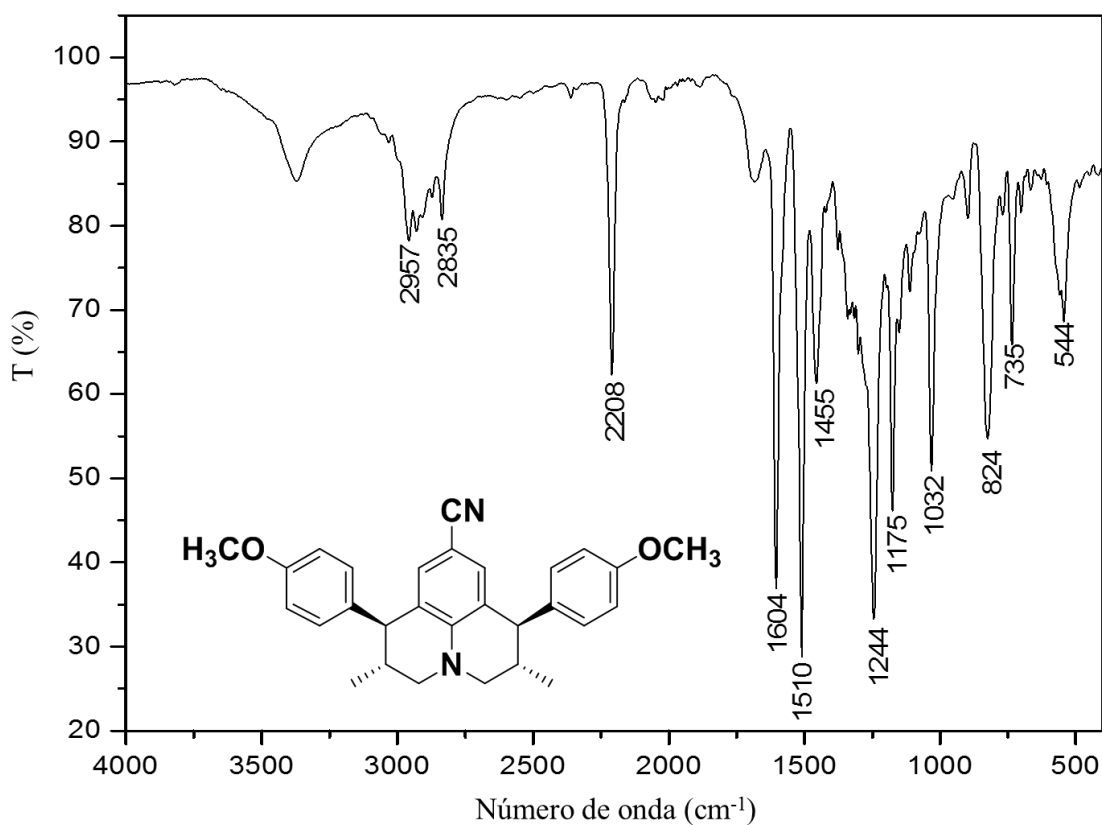


Figura 235. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **9J2**.

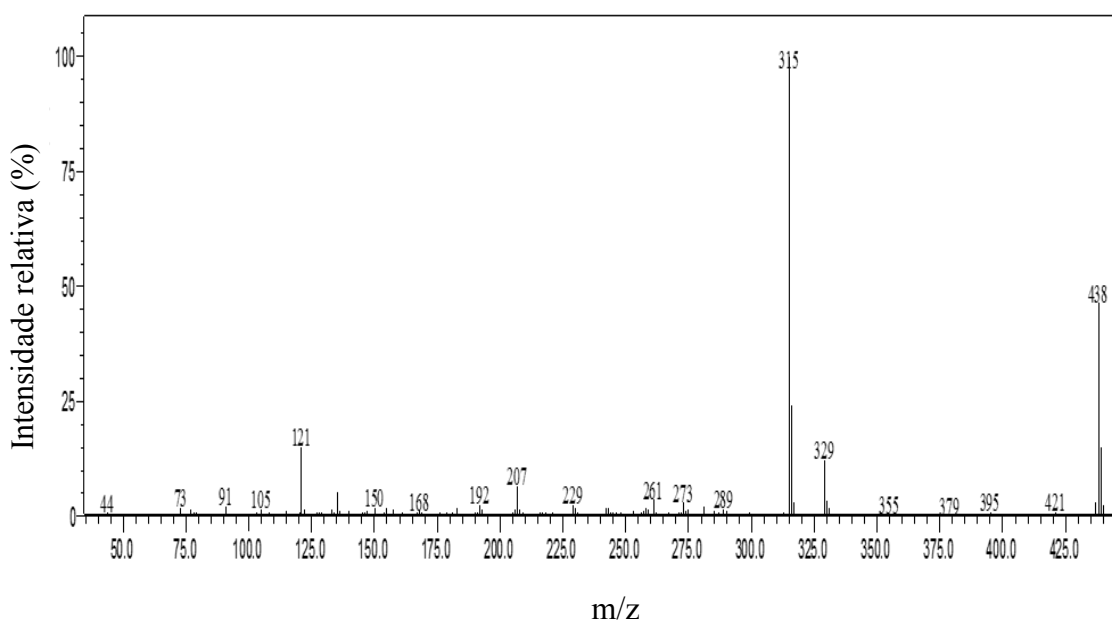


Figura 236. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **9J2**.

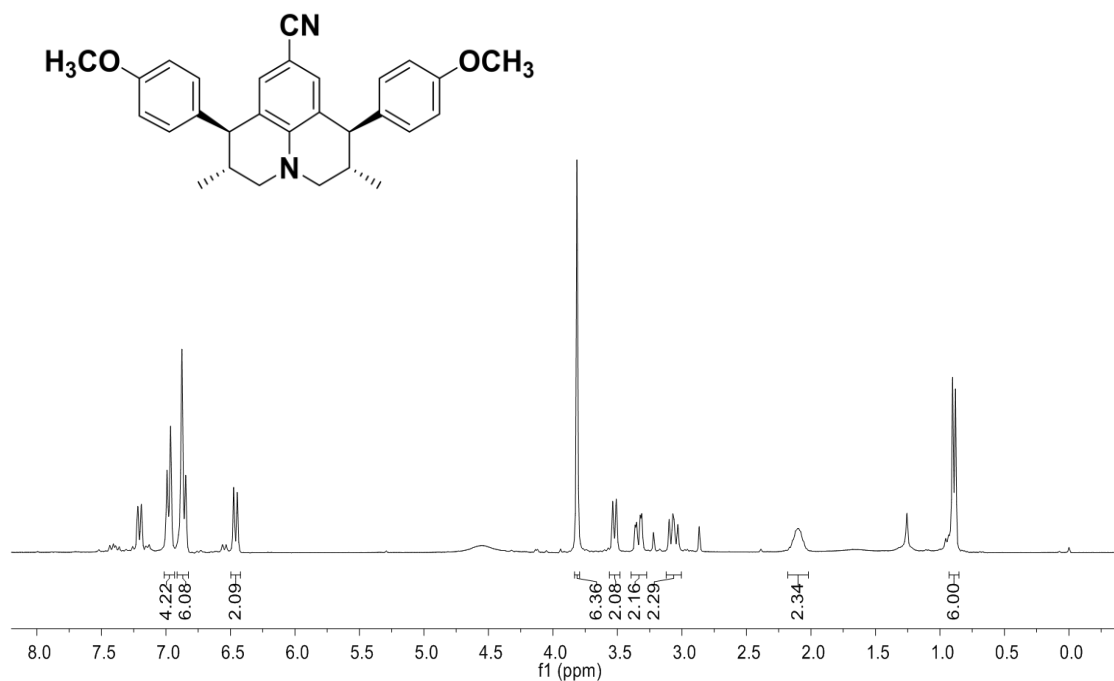


Figura 237. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 9J2.

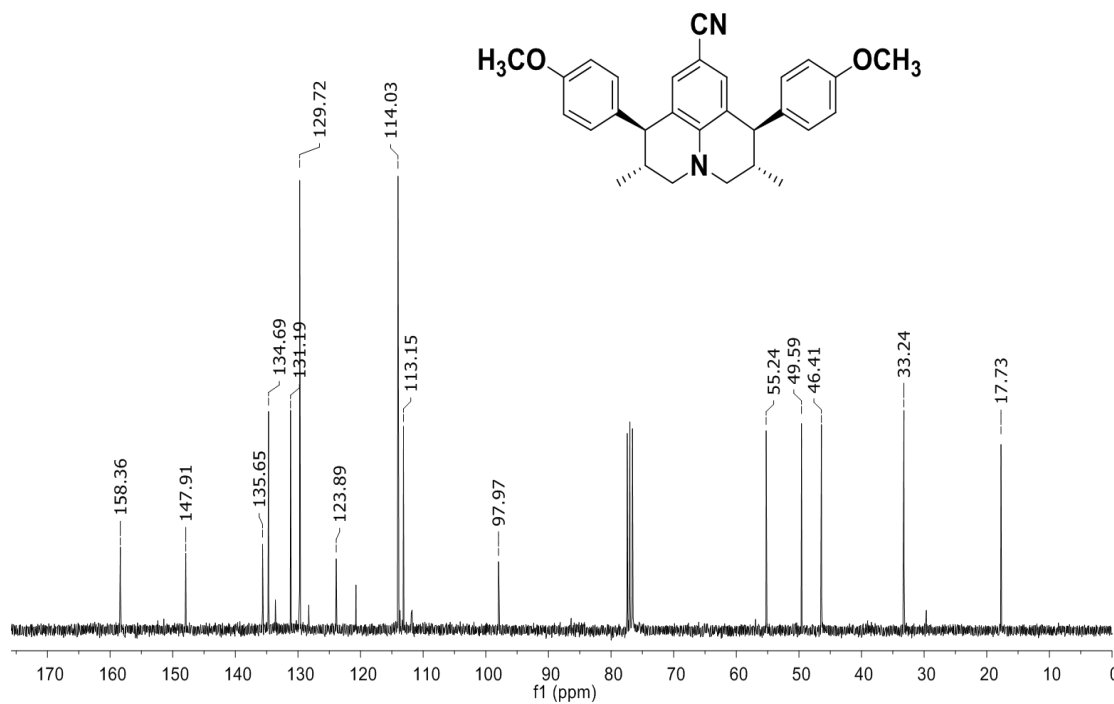


Figura 238. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 9J2.

Rac-(1R,2S,6S,7R)-8-chloro-9-methoxy-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline **10**[(±)**J1**+**J2**]).

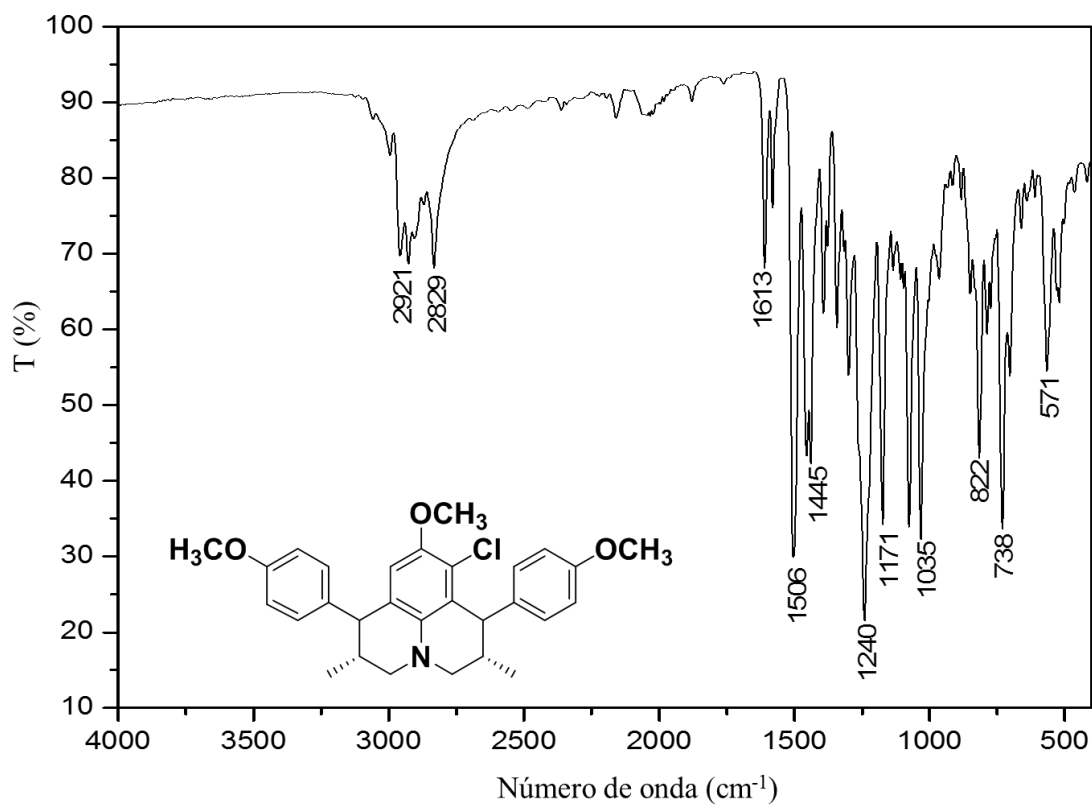


Figura 239. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **10**[(±)**J1**+**J2**].

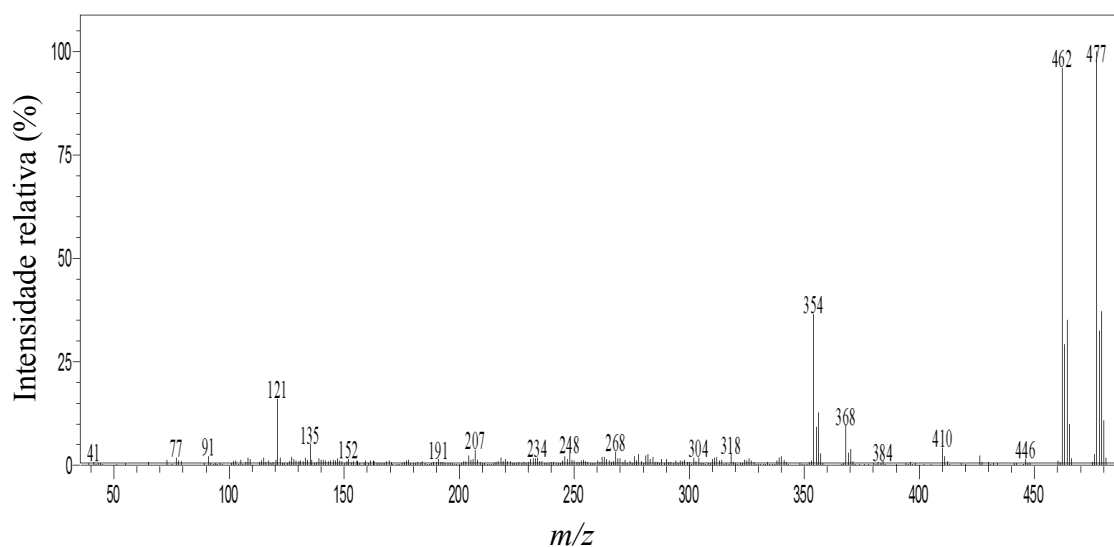


Figura 240. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **10**[(±)**J1**+**J2**].

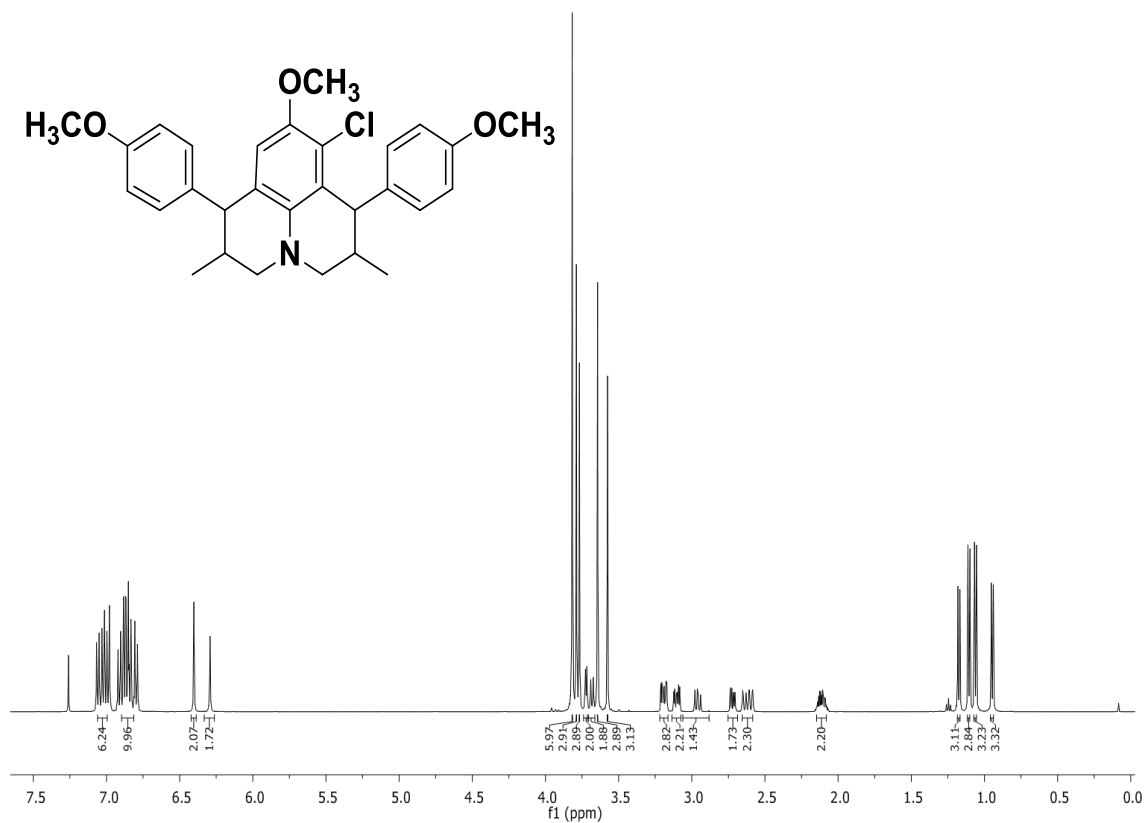


Figura 241. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 10[(±)J1+J2].

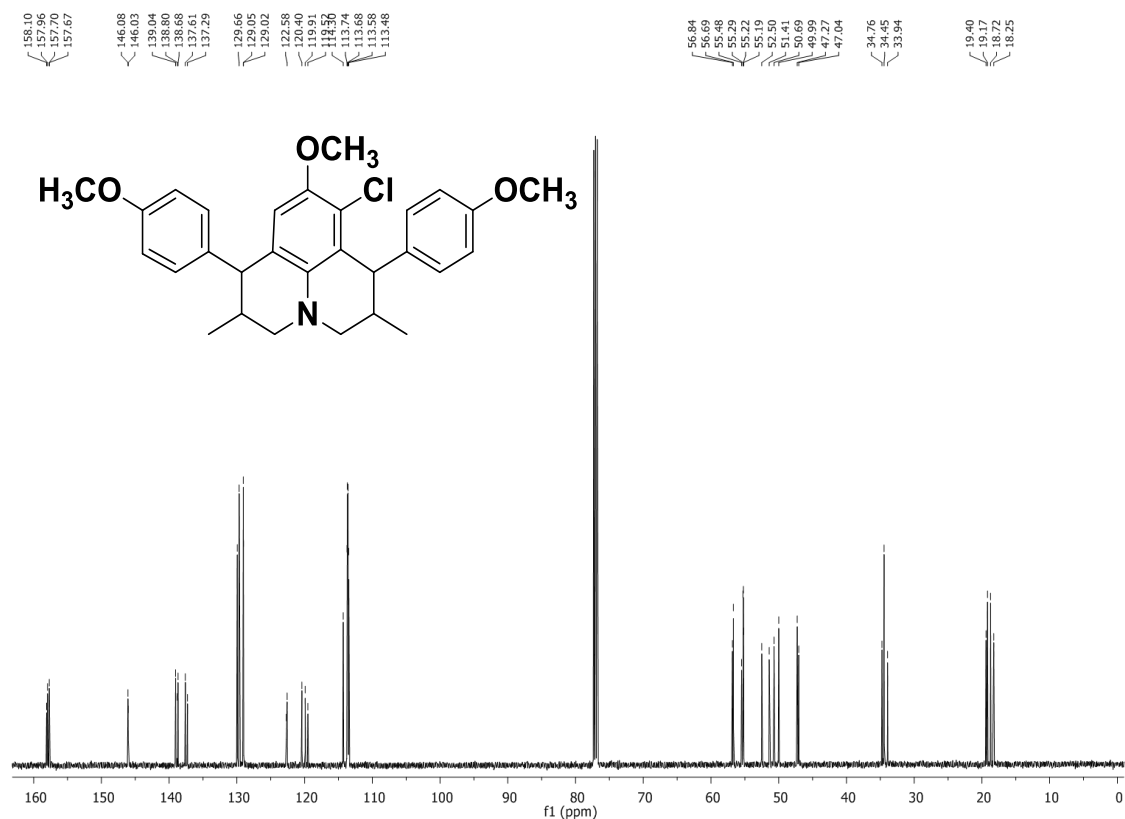


Figura 242. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 10[(±)J1+J2].

Rac-(1R,2S,6S,7R)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-nitro-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline **11(±)J1**.

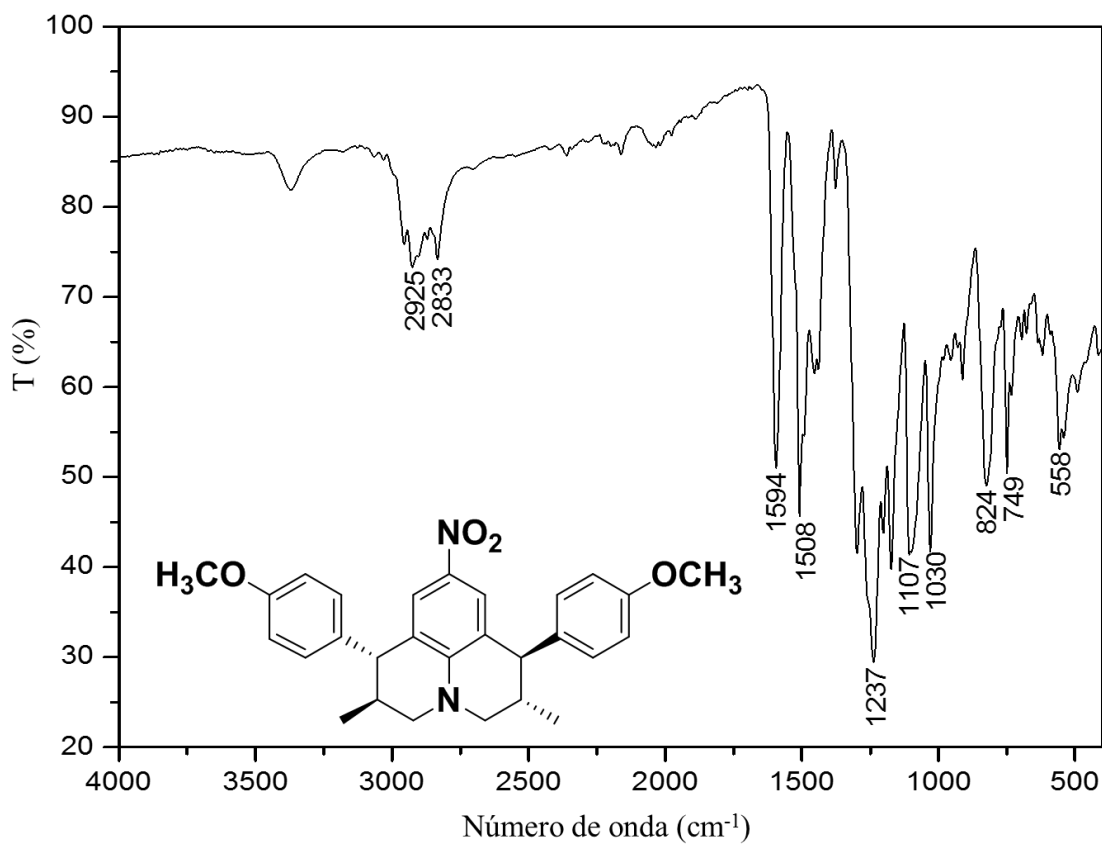


Figura 243. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **11(±)J1**.

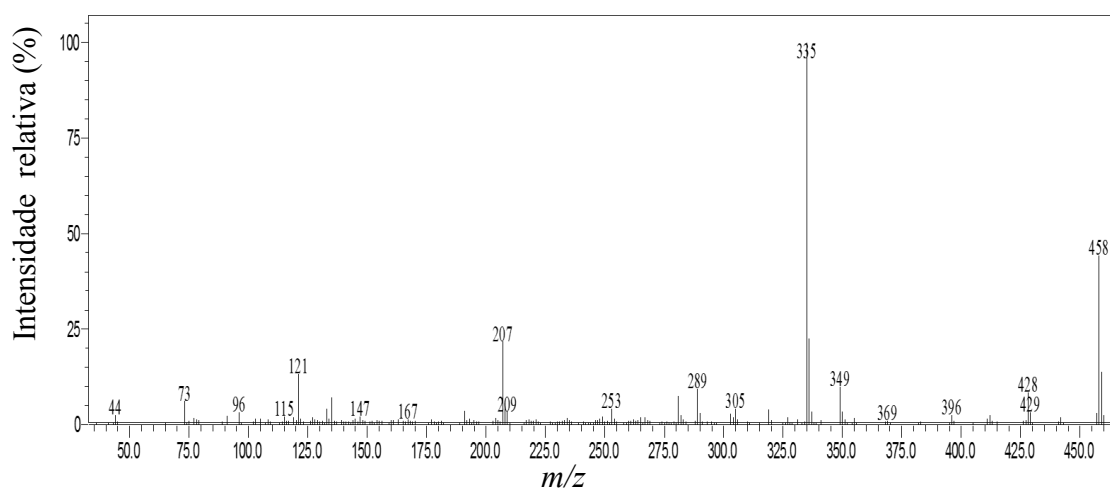


Figura 244. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **11(±)J1**.

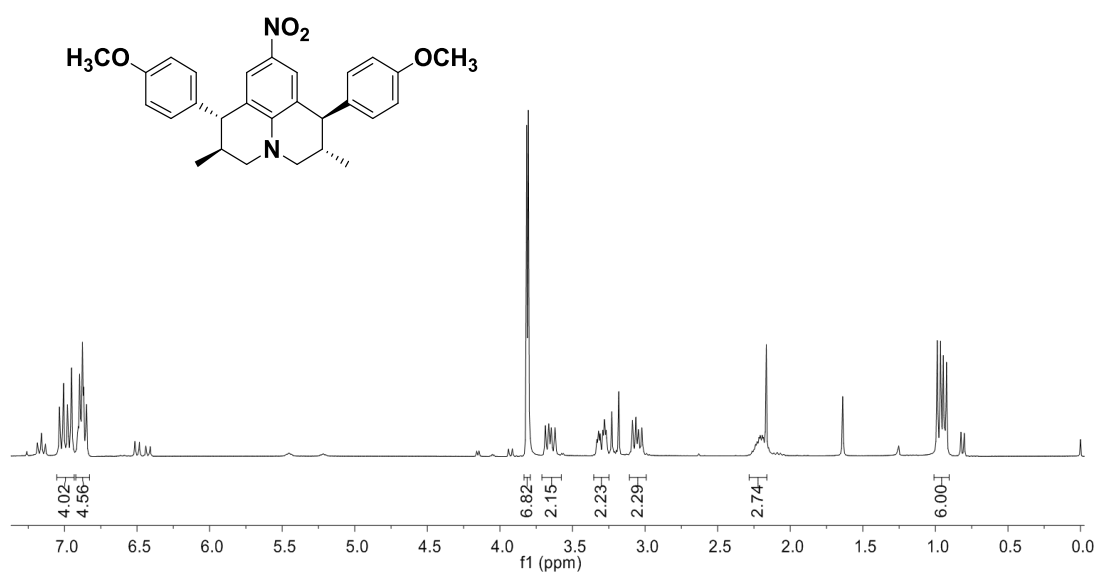


Figura 245. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 11(±)J1.

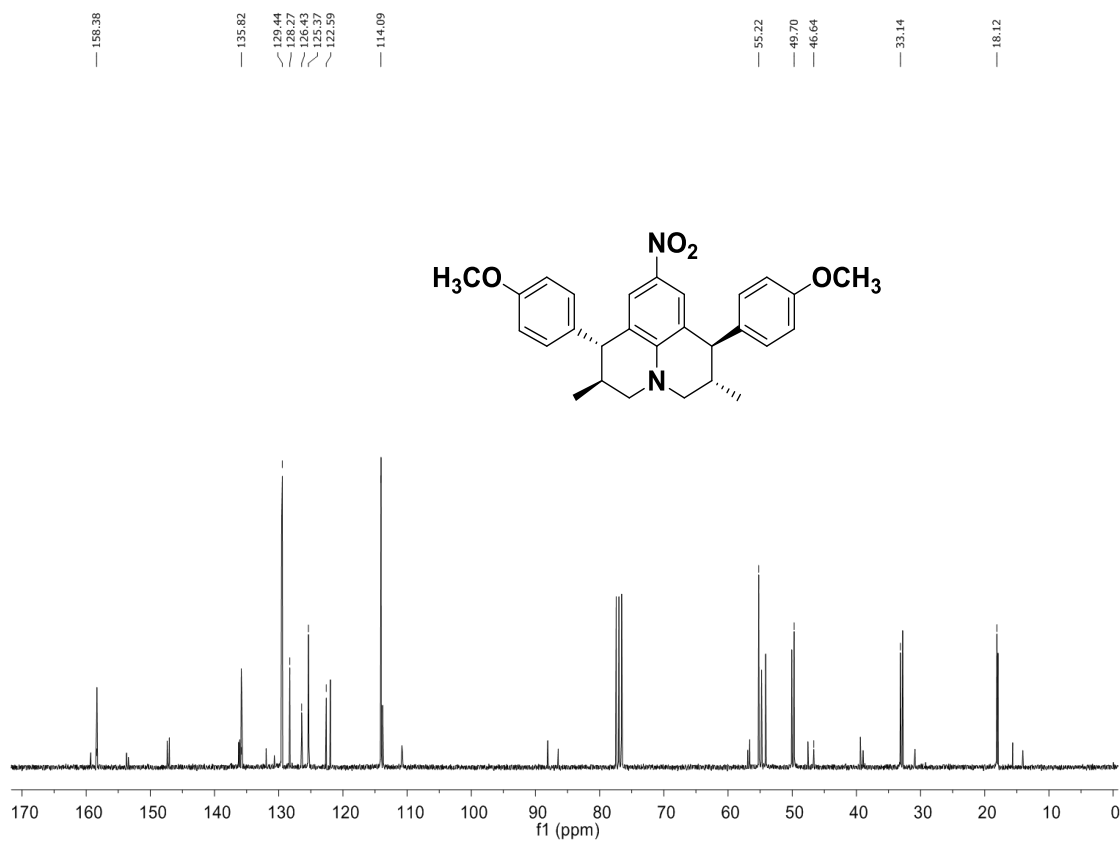


Figura 246. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 11(±)J1.

(1R,2S,6R,7S)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-9-nitro-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2-*ij*]quinoline **11J2**).

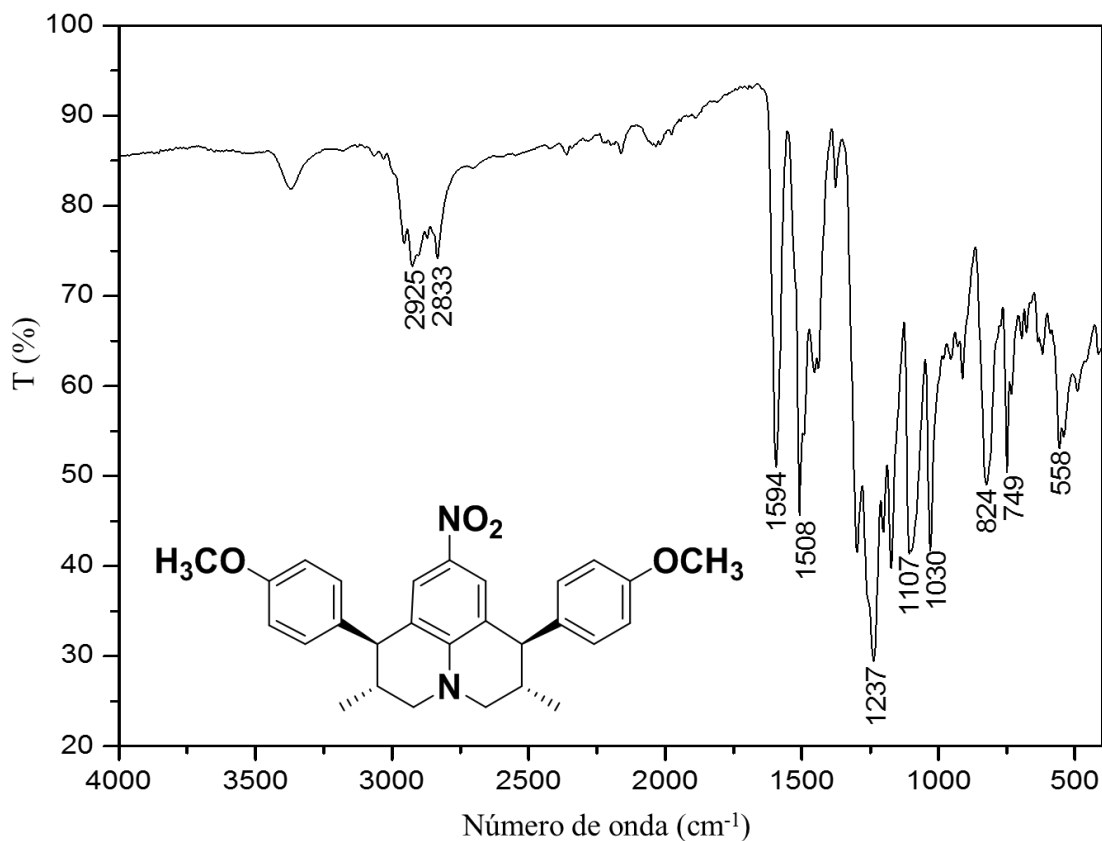


Figura 247. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **11J2**.

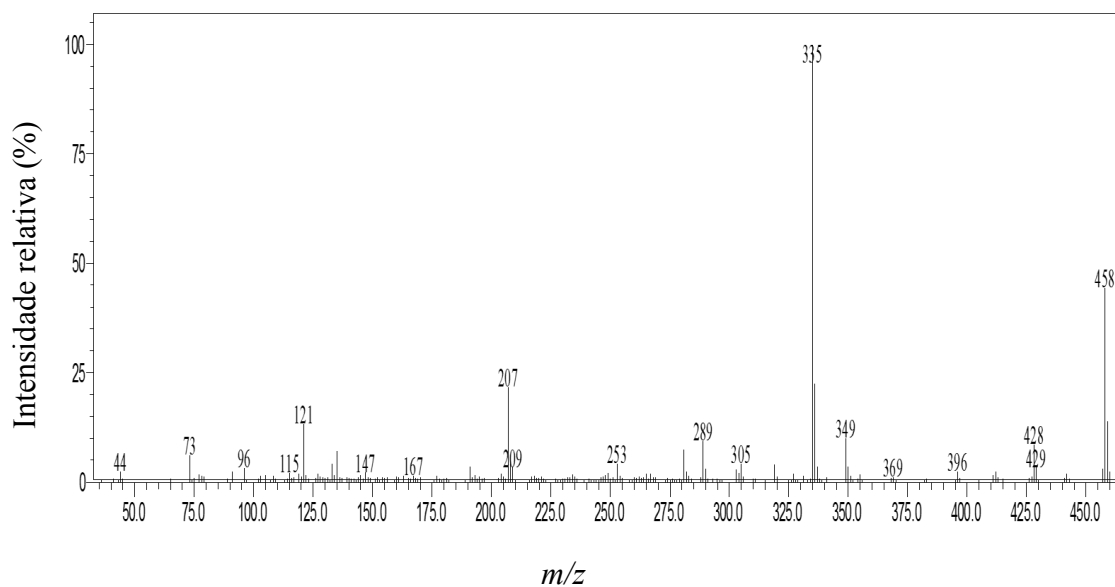


Figura 248. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **11J2**.

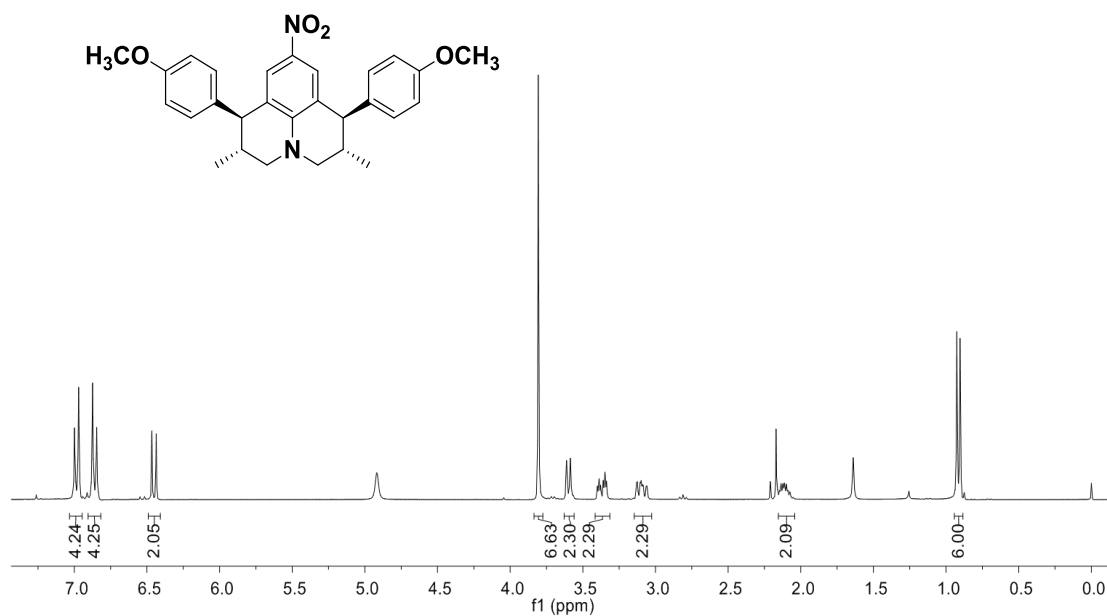


Figura 249. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 11J2.

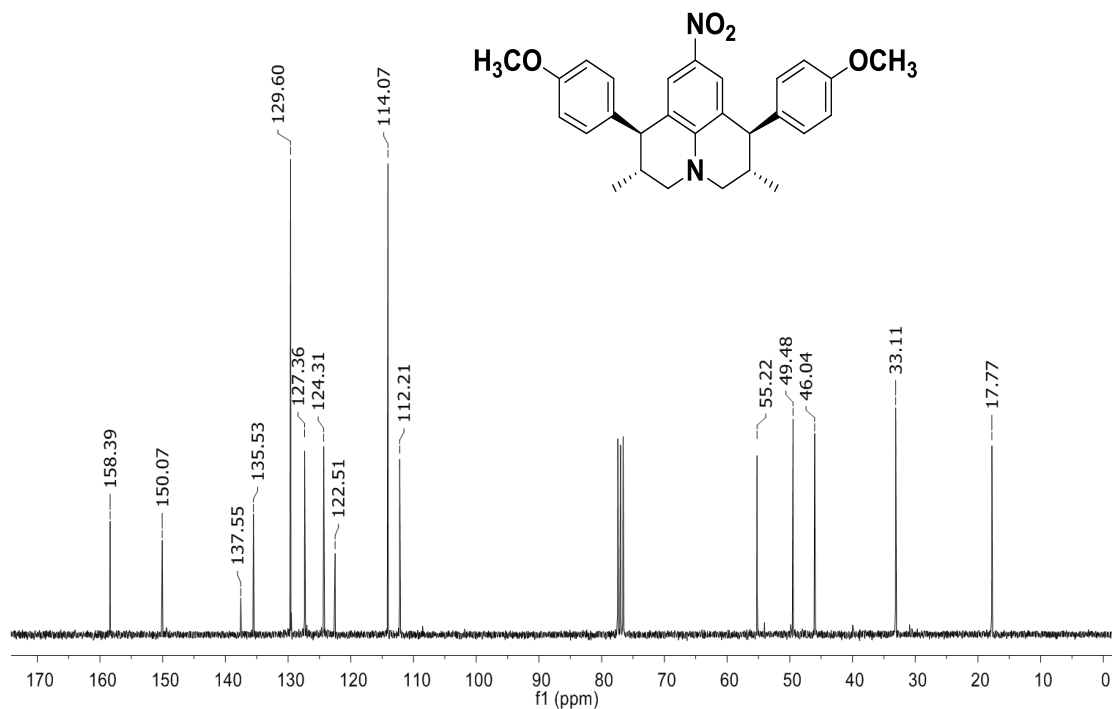


Figura 250. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 11J2.

Rac-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-8-(trifluoromethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline **12**[(±)**J1+J2**].

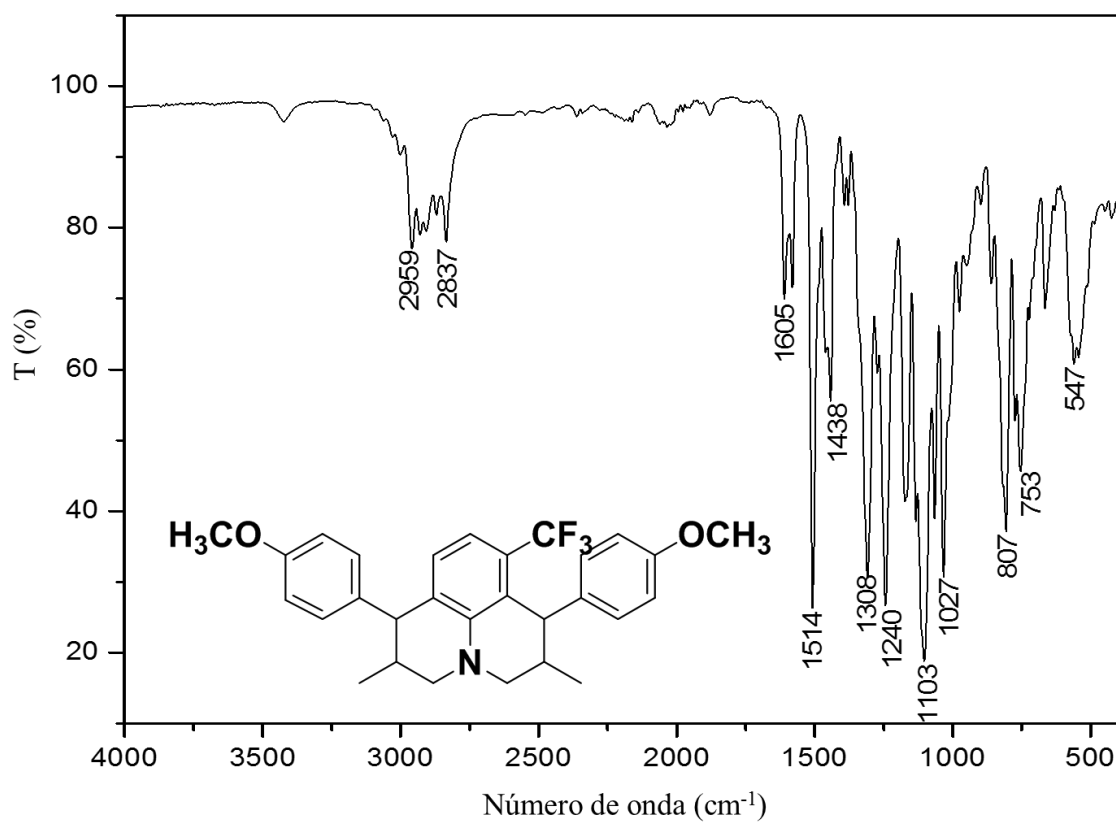


Figura 251. Espectro no infravermelho (Transmitância) da julolidina **12**[(±)**J1+J2**].

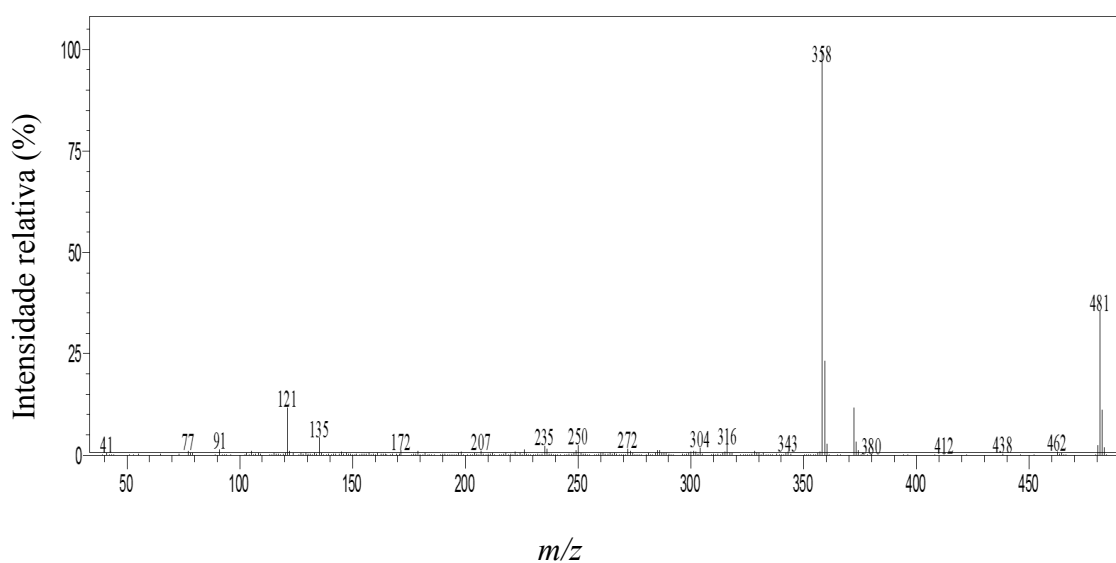


Figura 252. Espectro de massas (CG-EM, IE, 70 eV) da julolidina **12**[(±)**J1+J2**].

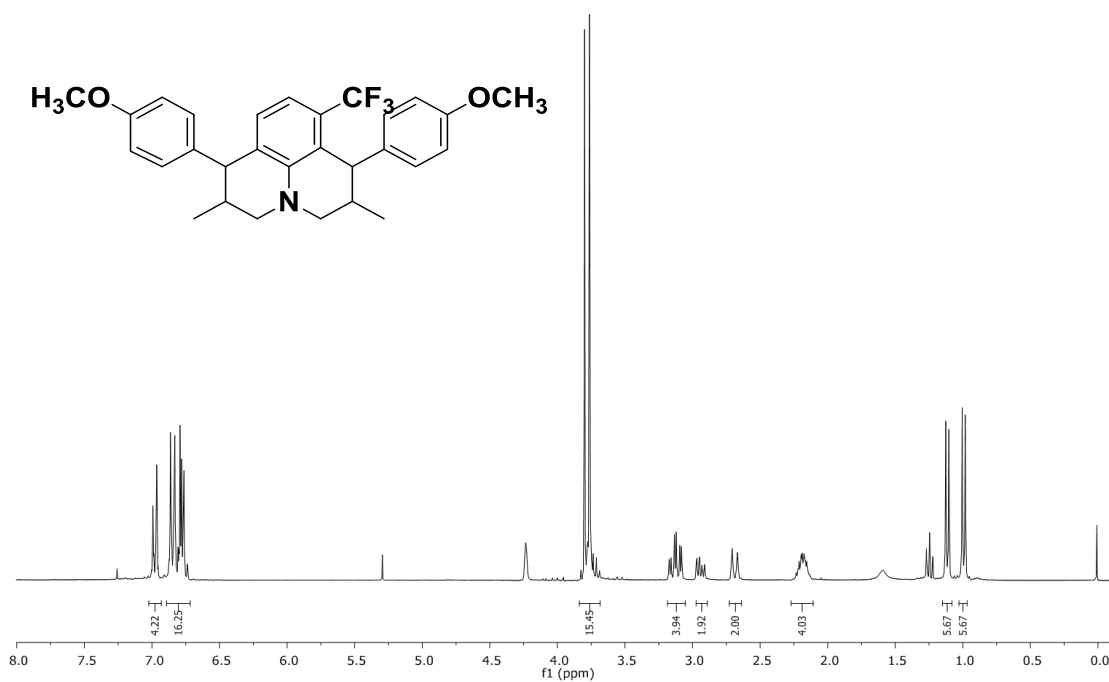


Figura 253. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,26 ppm) da julolidina 12[(\pm)J1+J2].

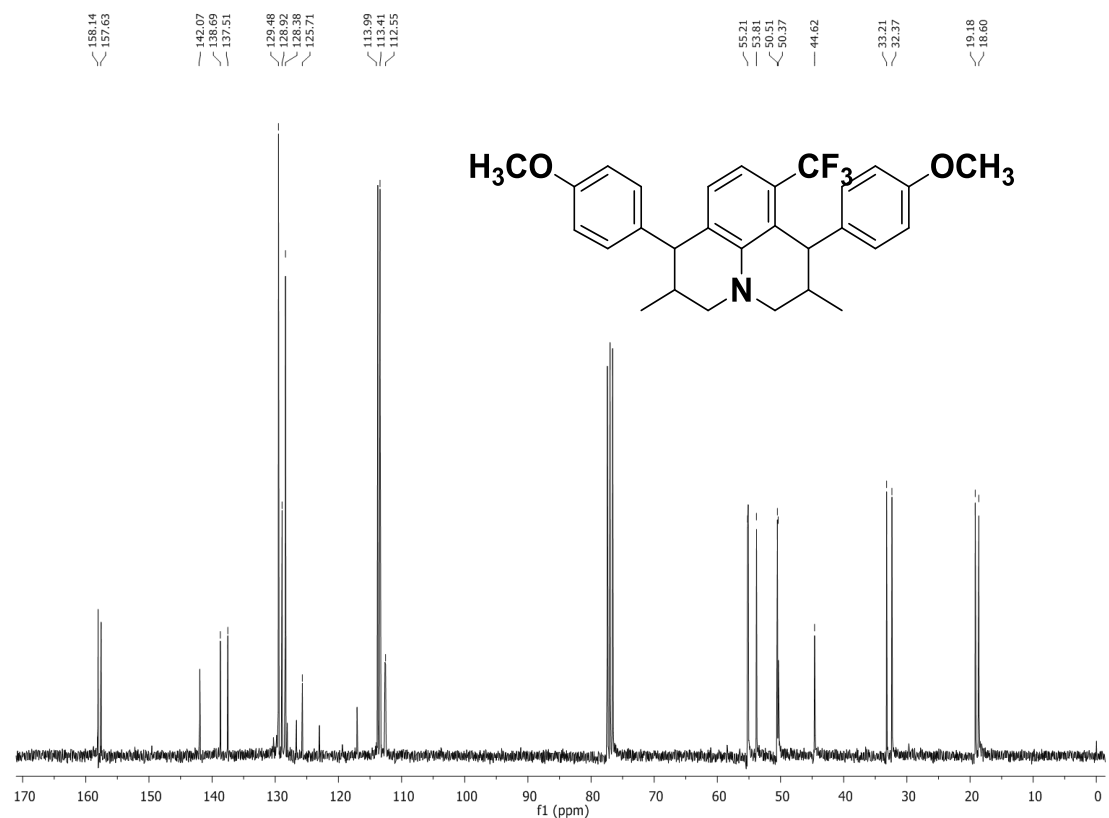
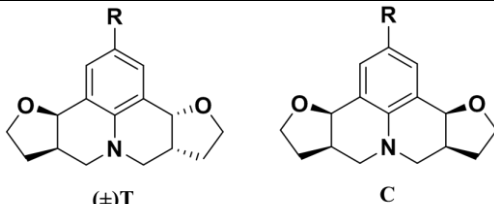
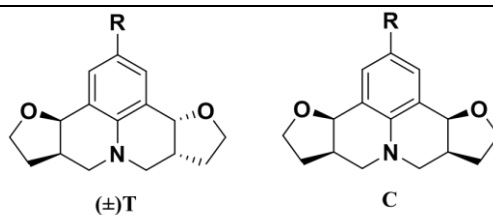


Figura 254. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,00 ppm) da julolidina 12[(\pm)J1+J2].

ANEXO C: Dados de % de inibição dos fungos *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*.

								
<i>Candida albicans</i> ATCC10231		Concentração em µg.mL ⁻¹						
Composto	R	250	125	62,5	31,3	15,6	7,8	3,4
1(±)T	Br	10,04±1,00	6,37±0,12	3,07±0,24	1,41±0,14	0	0	0
1C	Br	25,99±1,98	18,37±0,89	11,44±0,25	2,20±0,20	0	0	0
2(±)T	Cl	18,26±1,68	11,93±0,75	9,91±0,63	3,66±0,06	1,13±0,14	1,10±0,39	0
2C	Cl	35,27±0,63	20,34±0,72	11,40±0,63	3,10±0,17	8,46±0,64	2,35±0,33	0
3(±)T	F	10,45±1,05	7,38±0,38	5,88±0,14	4,97±0,23	1,18±0,06	0	0
3C	F	9,56±0,47	4,58±0,54	4,44±0,34	1,35±0,51	0	0	0
4(±)T	I	21,07±0,64	10,37±0,22	5,8±0,32	1,99±0,07	1,67±0,05	0,69±0,12	0,61±0,16
4C	I	23,24±0,07	15,48±0,15	12,71±0,23	6,83±0,39	5,76±0,81	3,24±0,67	2,94±0,10
6(±)T	C(CH ₃) ₃	34,67±0,06	17,2±0,60	9,26±0,43	2,57±0,73	2,31±0,28	2,05±0,90	0
6C	C(CH ₃) ₃	12,76±0,10	8,14±0,36	6,96±0,39	5,80±0,70	2,06±0,93	0	0
7(±)T	CF ₃	24,94±1,02	7,92±0,64	7,21±0,36	3,75±0,17	1,21±0,71	3,04±0,02	0,73±0,61
7C	CF ₃	24,94±1,02	7,92±0,64	7,21±0,36	3,75±0,17	1,21±0,71	3,04±0,02	0,73±0,61
8(±)T	CN	7,09±0,15	6,22±0,98	5,64±0,35	3,24±0,62	0,85±0,13	0	0
8C	CN	7,78±0,71	5,58±0,54	2,61±0,07	0	0	0	0
9(±)T	CH ₃	15,71±1,09	8,34±0,73	3,63±0,83	2,67±0,32	1,92±0,30	1,24±0,04	0,75±0,12
9C	CH ₃	15,71±1,09	8,34±0,73	3,63±0,83	2,67±0,32	1,92±0,30	1,24±0,04	0,75±0,12
10(±)T	CO ₂ Bu	7,09±0,01	6,53±1,19	5,82±0,12	3,58±0,40	2,97±0,14	1,72±0,14	1,03±0,04
10C	CO ₂ Bu	10,38±0,07	6,57±0,12	5,11±0,28	3,25±0,80	2,26±0,30	4,19±0,19	2,22±0,06
11(±)T	OPh	39,77±0,17	27,52±0,04	18,19±0,65	12,98±0,14	12,56±0,55	10,90±0,80	4,85±0,08
11C	OPh	57,68±1,99	30,23±0,16	15,52±0,12	4,82±0,34	3,91±0,31	1,31±0,37	2,43±0,86
12(±)T	Ph	100	97,71±0,01	19,00±1,45	5,39±0,60	4,26±0,14	1,89±0,62	1,00±0,04
12C	Ph	100	100	27,24±0,54	11,67±0,82	9,39±0,18	5,48±0,67	2,78±0,39
13(±)T	OCH ₃	15,18±1,15	10,69±0,28	8,96±0,79	5,69±0,56	5,55±0,21	3,73±0,57	1,72±0,48
13C	OCH ₃	23,41±1,74	17,03±1,72	11,63±0,22	10,92±0,24	5,06±0,27	4,77±0,16	3,35±0,36
14(±)T	H	34,61±1,37	26,02±0,19	16,97±0,00	12,05±0,70	10,85±0,69	9,59±0,94	5,22±0,84
14C	H	23,10±0,81	10,50±0,53	7,21±0,62	2,41±0,06	3,86±0,66	2,73±0,68	0,42±0,39
15(±)T	SCH ₃	7,57±0,81	5,78±0,43	3,13±0,34	0	0	0	0
15C	SCH ₃	37,68±0,67	17,46±0,25	9,57±0,09	3,11±0,67	3,00±0,91	0	0
16(±)T	NO ₂	9,89±0,21	8,28±0,18	6,62±0,69	2,75±0,10	2,35±0,33	2,17±0,37	1,02±0,95
16C	NO ₂	27,41±1,30	16,61±1,86	13,46±0,31	0,15±0,93	4,39±1,44	0	0
Anfotericina B	A		100	100	100	100	100	100



<i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 32264		Concentração em $\mu\text{g.mL}^{-1}$						
Composto	R	250	125	62,5	31,3	15,6	7,8	3,4
1(±)T	Br	63,02±1,11	52,32±0,65	39,88±0,62	25,29±0,82	13,05±1,01	0	0
1C	Br	67,35±0,57	50,91±0,04	39,46±0,07	22,23±0,91	21,10±0,97	20,32±0,23	16,84±0,66
2(±)T	Cl	76,37±1,08	74,59±1,24	23,64±0,44	8,46±0,23	2,03±0,19	0	0
2C	Cl	80,54±0,99	76,62±1,70	37,03±1,63	26,12±0,22	7,65±0,66	6,29±0,28	4,67±0,20
3(±)T	F	68,96±0,37	47,30±1,01	32,05±0,12	23,93±0,64	22,44±0,97	20,64±1,80	9,51±0,84
3C	F	62,53±0,29	47,68±0,86	25,13±0,17	15,99±0,92	14,99±0,24	9,90±0,42	7,59±0,65
4(±)T	I	55,72±0,20	50,31±1,44	49,32±0,98	33,70±0,86	0	0	0
4C	I	86,99±0,56	66,81±1,69	65,31±0,56	47,02±0,53	33,86±0,39	20,34±0,98	5,58±0,98
6(±)T	C(CH ₃) ₃	62,01±0,15	47,02±1,49	22,54±1,37	14,08±0,35	7,69±0,61	6,78±0,19	0
6C	C(CH ₃) ₃	62,60±0,63	37,17±0,87	26,61±0,64	16,39±1,09	10,41±0,72	8,55±0,62	0
7(±)T	CF ₃	76,59±1,46	75,55±1,27	55,43±1,67	40,26±1,44	42,00±1,30	23,80±0,33	0
7C	CF ₃	84,91±2,14	74,69±2,36	67,01±1,07	41,34±0,67	0	0	0
8(±)T	CN	65,55±1,28	54,23±0,76	39,04±0,07	20,78±0,09	13,83±1,34	12,08±0,74	1,58±0,99
8C	CN	68,26±0,84	40,65±0,25	30,81±0,66	0	0	0	0
9(±)T	CH ₃	76,15±1,63	51,61±0,81	29,55±0,97	19,63±0,26	0	0	0
9C	CH ₃	81,27±1,50	38,25±0,10	13,35±0,48	0	0	0	0
10(±)T	CO ₂ Bu	47,58±0,35	28,41±0,38	26,36±1,02	24,89±0,40	20,71±0,42	5,17±0,96	2,94±0,64
10C	CO ₂ Bu	49,60±0,27	5,01±0,48	0	0	0	0	0
11(±)T	OPh	90,92±0,26	86,05±1,21	81,23±0,40	67,69±1,18	61,12±0,99	54,47±1,58	35,45±0,18
11C	OPh	81,40±0,68	79,15±0,28	73,19±0,68	47,30±0,12	40,17±1,00	34,27±0,83	17,27±0,15
12(±)T	Ph	100	100	100	100	100	86,68±0,20	58,46±1,15
12C	Ph	100	100	100	100	100	71,51±0,10	39,01±0,50
13(±)T	OCH ₃	62,53±0,25	57,27±0,96	44,78±0,76	3,84±0,17	0	0	0
13C	OCH ₃	50,32±0,17	49,25±1,58	43,79±1,74	40,61±0,04	35,73±0,36	28,51±0,17	21,63±0,38
14(±)T	H	57,30±1,83	35,71±1,03	18,36±1,32	16,62±1,16	11,69±0,60	0	0
14C	H	51,95±1,21	43,75±2,33	38,51±0,46	33,45±0,44	23,76±1,36	0	0
15(±)T	SCH ₃	70,08±0,39	65,83±1,29	58,29±0,59	34,31±0,22	7,80±1,50	5,15±1,37	3,62±0,05
15C	SCH ₃	78,30±0,38	59,32±1,05	40,19±0,05	0	0	0	0
16(±)T	NO ₂	53,66±0,04	52,06±0,54	47,65±2,78	21,56±1,68	0	0	0
16C	NO ₂	81,27±1,61	45,89±0,24	34,55±0,52	15,23±0,77	10,20±0,97	3,44±0,24	0,71±0,99
Anfotericina B		A	100	100	100	100	100	100